

วารสาร อาหารและยา

THAI FOOD AND DRUG JOURNAL



สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
Food and Drug Administration



บทความวิชาการ

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

บทความวิจัย

การศึกษาเพื่อพัฒนาแนวทาง
การกำกับดูแลผลิตภัณฑ์
การแพทย์จีนสูง: การจำแนก
ประเภทผลิตภัณฑ์

การศึกษาปัจจัยและความพร้อมใน
การพัฒนาของผลิตภัณฑ์ยาแผนโบราณ:
กรณีศึกษาผลิตภัณฑ์ยาแผนโบราณพื้นบ้านที่
เครือข่ายบริการสุขภาพที่ 11

สถานการณ์การจัดการ
ความปลอดภัยด้านยา
ในจังหวัดสุโขทัย

การทดสอบความถูกต้องของ
วิธี Cell Proliferation สำหรับ
การตรวจสอบความแข็งแรงของ
ผลิตภัณฑ์ฟิล์มกรองแสง

การประเมินคุณภาพ
ชุดตรวจวินิจฉัยโรค
ซิฟิลิสแบบรวดเร็ว
ของประเทศไทย

การทดสอบความแข็งแรงวัคซีน
ป้องกันโรคคอตีบ โดยการประเมิน
ประสิทธิภาพของการสร้างภูมิ
คุ้มกันในหนูกับจิ้งจอกด้วยเทคนิค
ELISA

การตรวจสอบความถูกต้องวิธีวิเคราะห์
Indirect ELISA สำหรับการหาปริมาณ
แอนติบอดี Pertussis Toxin (PT) ใน
วัคซีนไอกรนชนิดโอสเซลล์ ด้วยวิธี Mouse
Immunogenicity Test

ความรู้ ทักษะ การรับรู้ข้อมูล
และความคิดเห็นของผู้บริโภค
เครื่องสำอางออนไลน์ต่อการ
ดำเนินงานคุ้มครองผู้บริโภค
ในประเทศไทย

ความรู้ผู้ควบคุมดูแล
การผลิตน้ำบริโภคใน
ภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท
และปัจจัยที่เกี่ยวข้อง
กับคุณภาพน้ำบริโภค
เทศบาลตำบล 3





วารสารอาหารและยา

นโยบายของวารสารอาหารและยา

วารสารอาหารและยา เป็นวารสารด้านวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี โดยมีบทความวิจัย และบทความวิชาการ ฉบับละ 6-10 เรื่อง กำหนดตีพิมพ์วารสารปีละ 3 ฉบับ ได้แก่

ฉบับ เดือนมกราคม – เมษายน

ฉบับ เดือนพฤษภาคม – สิงหาคม

ฉบับ เดือนกันยายน – ธันวาคม

วัตถุประสงค์

เพื่อเป็นสื่อกลางในการเผยแพร่ผลงานวิจัย และบทความวิชาการ ด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ได้แก่ อาหาร ยา เครื่องสำอาง เครื่องมือแพทย์ วัตถุอันตราย และวัตถุเสพติด

ขอบเขตการรับตีพิมพ์

รับตีพิมพ์บทความคุณภาพในด้านการคุ้มครองผู้บริโภคด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ โดยมีกลุ่มเป้าหมายคือ นักวิชาการ นักวิจัย และนักศึกษา

การส่งประเมินบทความ (peer review)

บทความต้นฉบับกองบรรณาธิการจะพิจารณาทบทวนเบื้องต้นเกี่ยวกับประเด็น เนื้อหา และความถูกต้องของรูปแบบทั่วไป ถ้าไม่ผ่านการพิจารณาจะส่งให้ผู้นิพนธ์กลับไปแก้ไข ถ้าผ่านจะเข้าสู่การพิจารณาของผู้ทรงคุณวุฒิผู้พิจารณาทบทวน ในสาขาที่เกี่ยวข้องจำนวน 2-3 ท่าน และการส่งจะทำการปิดบังชื่อ (double-blinded) และหน่วยงานของเจ้าของบทความไว้ ซึ่งไม่มีส่วนได้ส่วนเสียกับผู้นิพนธ์

ลิขสิทธิ์และกรรมสิทธิ์ของบทความ

ลิขสิทธิ์ของบทความเป็นของเจ้าของบทความ ทั้งนี้บทความที่ได้รับการตีพิมพ์ถือเป็นทัศนะของผู้เขียนโดยที่กองบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นด้วย และไม่รับผิดชอบต่อบทความนั้น

การส่งบทความลงตีพิมพ์

1. ผู้นิพนธ์สามารถส่งต้นฉบับ โดยผ่านระบบ online-submission ของระบบ ThaiJo ได้ที่ <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/fdajournal/index>

2. ผู้นิพนธ์ลงทะเบียนในระบบ (โดยศึกษาขั้นตอนจากคู่มือการใช้งานระบบวารสารอิเล็กทรอนิกส์) พร้อมส่งแบบฟอร์มส่งตีพิมพ์มายัง Email: academic7259@hotmail.com

พิมพ์/ออกแบบโดย

บริษัท บอร์น ภูเก็ต จำกัด

ที่ปรึกษา

- นพ.ไพศาล ดั่นคุ้ม
- นพ.สุรโชค ต่างวิวัฒน์
- นพ.พูลลาภ ฉันทวิจิตรวงศ์
- ภญ.สุภัทรา บุญเสริม

ที่ปรึกษาด้านวิชาการ

- ภก.มรกต จรุงวรรณะ
- นายวันชัย ศรีทองคำ
- นายวิเชษฐ์ เชื้อพันธุ์
- ดร.ภญ.ธารกมล จันทร์ประภาพร
- ภญ.นุชนาฏ กิตติวรรณท์
- น.ส.อรุณรุ่ง ธีระวัฒน์
- ภญ.พนิตนาฏ คำน้อย
- ดร.ภญ.ณิธิป วิมุตติโกศล
- ภญ.อัมพร พุดอังกุล
- ภญ.กรพินธุ์ ณ ระนอง
- ภญ.สุนันทา พันธุ์วรรณ
- ดร.ภญ.พรทิพย์ เจียมสุขน
- ภญ.สุชัยญา พลเพชร

บรรณาธิการบริหาร

- ภญ.วาริรัตน์ เลิศนที

บรรณาธิการ

- นายธนศักดิ์ ประเสริฐสาร

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

- ดร.ภญ.รัชพรณ พฤกษ์รัตนานนท์

กองบรรณาธิการ

- ผศ.ดร.ภญ.สุนทรี วัชรดำรงกุล
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- ผศ.ดร.ภญ.สมหญิง พุ่มทอง
มหาวิทยาลัยมหิดล
- ดร.ภญ.นิภาพรณ มะลิซ้อน
มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
- ดร.ภญ.เบญจพร ศิลารักษ์
โรงพยาบาลขอนแก่น
- ดร.ภญ.อัญชลี จูฑะพุทธิ
กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก
- ดร.ภญ.วรัญญา อรุโณทยานันท์
วิทยาลัยเทคโนโลยีทางการแพทย์และสาธารณสุข
กาญจนาภิเษก
- ดร.จุฬาร กระเทศ
สำนักวิชาการสาธารณสุข
- ดร.ภญ.อาจารี รายนาค
คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- ร.ต.ดร.เรวัต รักเกื้อ
สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดกระบี่
- ดร.ภญ.อรนิภา วงศ์สีลโชติ
มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ
- ดร.นภชา สิงห์วีระธรรม
สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข
- ภก.ปรีชา หนูพิมพ์
กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก

ผู้ทรงคุณวุฒิประจำฉบับ

- ดร.ภก.กิตติพงศ์ สิทธิสินธุ์
มหาวิทยาลัยเวสเทิร์น
- ดร.ภญ.ดวงเพ็ญ ปัทมดิลก
สถาบันวิจัยสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
- ดร.ศิริพร ทองประกายแสง
สำนักเครื่องสำอางและวัตถุอันตราย
กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
- ภญ.พรพรรณ สุนทรธรรม
วิทยาลัยการคุ้มครองผู้บริโภคด้านยาและสุขภาพแห่งประเทศไทย
สมาคมสัชกรรม
- รศ.ดร.ภก.ทรงศักดิ์ ศรีอนุชาต
ที่ปรึกษาอาวุโส สถาบันวิจัยโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล
- ดร.ภญ.ธารกมล จันทร์ประภาพร
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
- ดร.ภญ.รัชดา โดอนันต์
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
- ดร.ภญ.จินตนา ศุภศรีวิสุเศรษฐ์
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
- ดร.ภญ.อรรศ คงพานิช
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
- ภญ.วิไล บัณฑิตานุกุล
นักวิชาการอิสระ ปากเกร็ด นนทบุรี
- น.ส.จิตรา เศรษฐอุดม
นักวิชาการอิสระ บางพลัด กทม.

เลขานุการ

- ดร.ภก.อดุลย์ โมฮารรา

ผู้ช่วยเลขานุการ

- ภญ.เจตสุภา ลลิตอนันต์พงศ์

ผู้จัดการวารสาร

- น.ส.ณัฐนันท์ ปันสุวรรณ
กลุ่มวิจัยและวิทยบริการ กองยุทธศาสตร์และแผนงาน
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
โทร. 02-590-7256 Email: academic7259@hotmail.com,
academic@fda.moph.go.th

บทบรรณาธิการ	3
บทความวิชาการ	4
ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ศิริประภา ทับทิม	
บทความวิจัย	15
การศึกษาเพื่อพัฒนาแนวทางการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง: การจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ วิหวัธ วิริยะบัญชา สถาพร ลำไพบูลย์สุข ปราโมทย์ อัครภานนท์ สุชาติ จองประเสริฐ	
การศึกษาปัจจัยและความพร้อมในการพัฒนาของผู้ผลิตยาแผนโบราณ : กรณีศึกษาผู้ผลิตยาแผนโบราณพื้นที่เครือข่ายบริการสุขภาพที่ 11 กมลรัตน์ นุตยกุล	26
สถานการณ์การจัดการความปลอดภัยด้านยาในจังหวัดสุโขทัย พงศ์พัฒน์ เรืองวิทย์ สมจิตร ทองสุชาติ อีรยา วรปาณี	34
การประเมินคุณภาพชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็วของประเทศไทย ภูริต ทรงธนินิตย์ ฐิตาภรณ์ ภูติภินโญวัฒน์ สุภาพร ภูมิอมร รสพร กิตติเยาวมาลย์ สมคิด ศรีโสภา เกรียงศักดิ์ ไชยวงศ์	42
การทดสอบความถูกต้องของวิธี Cell Proliferation สำหรับการตรวจสอบความแรงของ ผลิตภัณฑ์ฟิลแกรสติม สมบัติ ทรัพย์สุทธิภาสน์ จิรเดช ปังฉิม สายวรุฬ จตุรกิตตินันท์ สุภาพร ภูมิอมร	51
การทดสอบความแรงของวัคซีนป้องกันโรคคอตีบ โดยการประเมินประสิทธิภาพ ของการสร้างภูมิคุ้มกันในหนูถีบจักรด้วยเทคนิค ELISA สกลิน ไตรศิริวานิชย์ สุรินทร์พร หลานวงศ์ ฐิติพร สมพอง ภูริต ทรงธนินิตย์	59
การตรวจสอบความถูกต้องวิธีวิเคราะห์ Indirect ELISA สำหรับการหาปริมาณแอนติบอดี Pertussis Toxin (PT) ในวัคซีนไอกรนชนิดไร้เซลล์ ด้วยวิธี Mouse Immunogenicity Test อภิชัย ศุภสารสาทร รัชชานนท์ รักชีพ อัจจรรย์ อาเมน วิริยามาตย์ เจริญคุณธรรม สุภาพร ภูมิอมร	67
ความรู้ ทักษะ การรับรู้ข้อมูลและความคิดเห็นของผู้บริโภคเครื่องสำอางออนไลน์ต่อการดำเนินงาน คุ้มครองผู้บริโภคในประเทศไทย กนกกร สูงสถิตานนท์ จันทรรัตน์ ลิทธิวรรณนท์	78
ความรู้ผู้ควบคุมดูแลการผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ คุณภาพน้ำบริโภค เขตสุขภาพที่ 3 สัณชัย ใบไพศาล	90
คำแนะนำสำหรับผู้ปฏิบัติงาน	101

New normal หรือความปกติแบบใหม่กับการปรับตัวของผู้คนบนโลกใบเดิมที่ไม่เหมือนเดิมในช่วงสถานการณ์โควิด-19 ระบาด เช่น เราอยู่บ้านอย่างพร้อมหน้ากันมากขึ้น work from home ที่บ้าน สั่งอาหารหรือซื้อสินค้าออนไลน์ เดินทางเท่าที่จำเป็น รักษาระยะห่างทางสังคม สวมหน้ากากอนามัยเวลาอยู่ที่ชุมชน ล้างมือบ่อย ๆ เพื่อป้องกันการติดเชื้อ และมีการบริจาคอาหารและหน้ากากอนามัยให้กับผู้ขาดแคลนในชุมชนต่าง ๆ อาจพบว่าในอีกหลาย ๆ ประเทศก็ทำในลักษณะเดียวกัน เป็นต้น อย่างไรก็ตาม สิ่งที่น่าคิดคือ โลกต่อจากนี้จะเป็นไปอย่างไรเมื่อเศรษฐกิจ สังคม วัฒนธรรม และวิถีชีวิตเปลี่ยนไป เราอาจจะต้องช่วยกันเลือกซื้อเลือกใช้นิสัยภายในท้องถิ่นมากขึ้น เพื่อสร้างความมั่นคงยั่งยืนให้กับเศรษฐกิจของชุมชนและประเทศ ผู้สูงวัยอาจต้องเริ่มสร้างความคุ้นเคยกับโลกดิจิทัล เช่นเดียวกับผู้ที่กำลังแสวงหาโอกาสทางการตลาดเช่นผู้ประกอบการยุคใหม่ จำเป็นต้องปรับตัวเข้าสู่ยุคธุรกิจออนไลน์มากขึ้น ซึ่งการปรับตัวเข้าสู่ความสมดุสนั้น ขอยกตัวอย่างข้อความจากหนังสือโลกเปลี่ยน คนปรับ ของสุวิทย์ เมษินทรีย์ ที่กล่าวว่า “...โควิด-19 นั้นจะเป็นโอกาสสร้างปัญญามนุษย์ให้แหลมคมขึ้น กลุ่มลึกปรับฐานความคิด และเปลี่ยนโลกทัศน์มุมมองใหม่ที่ใหญ่กว่าเดิมท่ามกลางหนึ่งโลกหนึ่งชะตากรรมร่วม ซึ่งการสร้างอนาคตของคนไทยหลังจากนี้คือ การสร้างคนให้รักที่จะเรียนรู้ เรียนรู้เพื่อจะอยู่รอด เรียนรู้ที่จะรัก และน้อมนำปรัชญาของเศรษฐกิจพอเพียงมาใช้เพื่อบูรณาการพัฒนายั่งยืน และภาครัฐเองอาจต้องออกแบบพิมพ์เขียวยุทธศาสตร์ประเทศไทยใหม่...”

มาถึงวารสารอาหารและยาฉบับนี้ มีเนื้อหาข้อมูลเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์สุขภาพที่น่าค้นหาความรู้ใหม่ ๆ เช่น บทความวิชาการเกี่ยวกับยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติที่ศิริประภา ทับทิม ได้เขียนไว้อย่างน่าสนใจ และบทความวิจัยอาทิ การพัฒนาแนวทางกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่จะคล้ายข้อสงสัยว่าการแพทย์ขั้นสูงคืออะไรและจะกำกับดูแลให้ปลอดภัยต่อการใช้รักษาในผู้ป่วยอย่างไร รวมถึงการศึกษาความร่วมมือในการพัฒนาของผู้ผลิตยาแผนโบราณในพื้นที่เครือข่ายบริการสุขภาพที่ 11 ที่จะเห็นภาพของปัญหาอุปสรรคที่ผู้ประกอบการในพื้นที่เผชิญอยู่ที่อาจสะท้อนในภาพของประเทศ และบทความเกี่ยวกับความรู้ทัศนคติ การรับรู้ข้อมูลและความคิดเห็นของผู้บริโภคเครื่องสำอางออนไลน์ต่อการดำเนินงานคุ้มครองผู้บริโภค เป็นต้น

ขอขอบคุณผู้สนับสนุน ผู้ทรงคุณวุฒิ และผู้อ่านทุกท่าน หวังเป็นอย่างยิ่งว่าข้อมูลในวารสารฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ในการคุ้มครองผู้บริโภคด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ทำนุ้ขอให้ท่านใช้ชีวิตอย่างสมดุลและมีความสุขสอดคล้องกับวิถีชีวิตใหม่แบบ New normal นะครับ

ธนศักดิ์ ประเสริฐสาร
บรรณาธิการวารสารอาหารและยา



ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ Efficacy and Safety of Drugs Used for Dyslipidemia

ศิริประภา ทับทิม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

E-mail: siraprapa.tubtim@yahoo.com

Siraprapa Tubtim

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Huachiew Chalermprakiet University

รับต้นฉบับ 12 กรกฎาคม 2563 ปรับปรุง 29 กรกฎาคม 2563 รับตีพิมพ์ 7 สิงหาคม 2563

ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่าภาวะไขมันในเลือดผิดปกติโดยเฉพาะอย่างยิ่งการมีระดับ LDL ในเลือดสูงผิดปกติและ/หรือการมีระดับ HDL ต่ำกว่าปกติซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยเกี่ยวกับสิ่งแวดล้อมเช่น อาหารและการขาดการออกกำลังกาย มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดหลายชนิด ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมองและโรคของหลอดเลือดส่วนปลาย ในขณะที่การมีระดับ triglycerides สูงมากผิดปกติอาจเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบได้ การรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติทั้งด้วยการใช้ยาและการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตจึงมีความจำเป็นอย่างมาก ปัจจุบันได้มีการพัฒนายารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติหลายชนิดทั้งในรูปแบบยารับประทานและยาฉีด ซึ่งอาจมีประสิทธิผลและความปลอดภัยแตกต่างกันไป ยาบางชนิดอาจใช้เป็นยาหลักในขณะที่ยาบางชนิดได้รับการอนุมัติให้ใช้เป็นยาเสริมการรักษาด้วยยาหลักในกรณีที่ใช้ยาหลักแล้วยังไม่สามารถควบคุมระดับไขมันให้เป็นไปตามเป้าหมาย หรือยาบางชนิดอาจได้รับการอนุมัติให้ใช้เฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยมีระดับไขมันในเลือดผิดปกติจากพันธุกรรม ดังนั้นในบทความนี้จะได้ทบทวนถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติแต่ละกลุ่มที่ใช้ในปัจจุบันรวมถึง

ยาใหม่ที่จะได้รับการอนุมัติการใช้และยาที่อยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเพื่อให้ผู้อ่านได้มีความรู้ความเข้าใจเพิ่มขึ้นเกี่ยวกับยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ซึ่งจะช่วยให้การใช้ยาเกิดประโยชน์และความปลอดภัยสูงสุดในขณะเดียวกัน

I. ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติในรูปแบบยารับประทาน

1.1 ยากลุ่ม Hydroxymethylglutaryl (HMG) CoA Reductase Inhibitors (Statins)

การใช้ยาเพื่อรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการมี LDL สูงผิดปกตินั้นพบว่ายากลุ่ม Statins เช่น simvastatin, pravastatin, atorvastatin, rosuvastatin ฯลฯ จัดเป็นยาที่แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศแนะนำให้ใช้เป็นลำดับแรกเมื่อพิจารณาเกี่ยวกับความร่วมมือในการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์และประสิทธิผลของยาทั้งในกรณีของการป้องกันทุติยภูมิคือการป้องกันการตีบซ้ำของหลอดเลือดในผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยแล้วว่าโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: ASCVD) เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจตีบหรือโรคหลอดเลือดสมองตีบและในกรณีของการป้องกันปฐมภูมิคือการป้องกันการเกิดโรคดังกล่าวในผู้ที่มีภาวะ LDL สูงผิดปกติ

ซึ่งยังไม่เกิดโรคแต่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดหรือมีปัจจัยเสี่ยงหลาย ๆ ปัจจัย ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำหรับ rate limiting step ของกระบวนการสังเคราะห์ cholesterol ที่ตับ การมีระดับ cholesterol ลดลงจะส่งผลให้ตับมีการปรับตัวเพิ่มจำนวนของ LDL receptors ส่งผลให้ LDL ในเลือดถูกกำจัดเพิ่มขึ้นจึงทำให้ LDL ในเลือดลดลง ยาอาจมีผลลด triglycerides และเพิ่ม HDL ได้บ้าง นอกจากนี้ยายังมีฤทธิ์อื่น ๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับไขมัน แต่มีประโยชน์ต่อหลอดเลือดได้แก่ การลด oxidative stress ลดการอักเสบของหลอดเลือดและการเพิ่มความคงทนของ atherosclerotic plaque ไม่ให้เกิดการปริแตกได้ง่ายซึ่งการปริแตกของ atherosclerotic plaque จะเป็นสาเหตุของการสร้างก้อนเลือดทับซ้อนไปบน plaque บริเวณดังกล่าวซึ่งจะทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจได้อย่างฉับพลันซึ่งอาจรุนแรงถึงขั้นเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายได้^(1,2)

อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยากลุ่ม Statins ได้แก่ การทำให้ระดับเอนไซม์ aminotransferase (เช่น AST, ALT) ในซีรัมสูงขึ้นซึ่งส่วนใหญ่มักเกิดขึ้นไม่นานและไม่ปรากฏอาการพิษต่อตับร่วมด้วย อย่างไรก็ตามหากระดับเอนไซม์สูงขึ้นเกิน 3 เท่าของค่าปกติโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีโรคตับอยู่ก่อนหรือมีประวัติดื่มแอลกอฮอล์ไม่ว่าจะปรากฏอาการ เช่น อ่อนเพลีย เบื่ออาหารหรือไม่ก็ตาม ควรให้ผู้ป่วยหยุดยาโดยทันที โดยทั่วไประดับเอนไซม์ของตับสามารถกลับสู่ปกติได้เมื่อหยุดใช้ยา การใช้ยากลุ่ม Statins ยังอาจทำให้เกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อโดยผู้ป่วยอาจปรากฏอาการปวดกล้ามเนื้อหรือกล้ามเนื้ออ่อนแรง อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยมีอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อ ร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ creatine kinase มากกว่า 10 เท่าของค่าปกติควรหยุดยาเนื่องจากอาจเกิดภาวะ “rhabdomyolysis” ซึ่งมีการแตกตัวของมัดใยกล้ามเนื้อลายและมี myoglobin ออกมาในปัสสาวะซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะไตวายได้ ผู้ป่วยอาจมีปัสสาวะสีน้ำตาลร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของค่า creatinine ในซีรัม แม้ว่าอุบัติการณ์ของการเกิดความ

ผิดปกติของกล้ามเนื้อที่รุนแรงดังกล่าวนี้จะค่อนข้างต่ำ แต่พึงระวังการใช้กรณีผู้สูงอายุ ภาวะไตล้มเหลว ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อยกว่าปกติ ตลอดจนการใช้ยาอื่นร่วมด้วยซึ่งอาจมีอันตรกิริยากับยากลุ่ม Statins เช่น ยาต้านเชื้อรากลุ่ม azoles ยา gemfibrozil, cyclosporine และยาด้านเชื้อ HIV กลุ่ม protease inhibitors (อย่างไรก็ตามยา Statins แต่ละชนิดจะมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาชนิดอื่นได้มากน้อยต่างกันไปเนื่องจากอาจมีกระบวนการเมตาบอลิซึมที่แตกต่างกัน)^(1,2)

ในประเด็นของการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานจากการใช้ยากลุ่ม Statins นั้น ในปี ค.ศ. 2010 Sattar N และคณะ⁽³⁾ ได้มีการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta analysis) งานวิจัยประเภท randomized controlled trial จำนวน 13 งานวิจัยซึ่งมีผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 91,140 คนซึ่งมีระยะเวลาของการใช้ยากลุ่ม Statins นานมากกว่า 1 ปีทั้งในกรณีของการป้องกันปฐมภูมิและทุติยภูมิพบว่า แม้ว่าการใช้ยากลุ่ม Statins จะทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นเล็กน้อยแต่ประโยชน์ที่จะได้รับในแง่ของการลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคของหลอดเลือดหัวใจ เช่น ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายหรือการเสียชีวิตจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดจะสูงกว่ามาก โดยพบว่า odds ratio สำหรับการเกิดโรคเบาหวานภายหลังการใช้ยากลุ่ม Statins=1.09 และการรักษาผู้ป่วยจำนวน 255 คนด้วยยากลุ่ม Statins เป็นระยะเวลา 4 ปีทำให้เกิดโรคเบาหวาน 1 คนในขณะที่สามารถป้องกันการเกิดปัญหาเกี่ยวกับโรคของหลอดเลือดหัวใจดังกล่าวข้างต้นได้ 5.4 คน อย่างไรก็ตามในปี ค.ศ. 2019 ได้มีรายงานการวิจัยในลักษณะ observational cohort study ของ Ko MJ และคณะ⁽⁴⁾ ซึ่งได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ใช้ยากลุ่ม Statins และขนาดยาที่ใช้กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วยที่มีภาวะ cholesterol ในเลือดสูงซึ่งยังไม่ได้เกิดโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งจำนวน 2,162,119 คน โดยมีระยะเวลาการใช้ยาเฉลี่ย 3.9 ปี พบว่าการใช้ยากลุ่ม Statins ในขนาดสูงหรือเป็นระยะเวลานานจะเพิ่ม

ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานได้ ดังนั้นในผู้ที่ใช้ยา กลุ่ม statins อยู่จึงควรได้รับการประเมินหรือตรวจติดตามว่าโรคเบาหวานเกิดขึ้นหรือไม่และสมควรได้รับคำแนะนำให้เคร่งครัดต่อการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตเพื่อลดความเสี่ยงทั้งต่อการเกิดโรคเบาหวานและโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด สำหรับประเด็นของความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยา กลุ่ม Statins กับการเกิดความผิดปกติใน cognitive function นั้น ในปี ค.ศ. 2013 ได้มีรายงานการวิจัยของ Richardson K และคณะ⁽⁵⁾ ซึ่งได้วิเคราะห์ถ้อยคำใน รายงานการวิจัยจำนวน 27 รายงานพบว่าการใช้ยา กลุ่ม Statins ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด ความผิดปกติใน cognitive function เช่น การเกิดภาวะสมองเสื่อม เป็นต้น

1.2 ยาที่ยับยั้งการดูดซึมของสารประเภท sterol ที่ลำไส้เล็ก

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ezetimibe เป็นยา ที่ปัจจุบันแนะนำให้ใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม Statins ในผู้ป่วย ที่ไม่สามารถลดระดับ LDL ให้เป็นไปตามเป้าหมาย ทั้งๆ ที่ใช้ยาในกลุ่ม Statins ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถ ทนต่อยาได้แล้วก็ตาม ยาออกฤทธิ์ภายในเซลล์ของ ลำไส้เล็กโดยยับยั้งการดูดซึมของสาร phytosterol และ cholesterol ที่ลำไส้เล็ก ผลจากการยับยั้งการดูดซึม ของ cholesterol ที่ลำไส้เล็กทำให้มี cholesterol ที่จะถูกลำเลียงไปที่ตับน้อยลง ตับจึงมีการปรับตัวเพิ่ม จำนวน LDL receptors เพื่อดึง LDL และ VLDL ในเลือดมาสลายที่ตับเพิ่มขึ้นส่งผลให้ระดับ LDL ในเลือด ลดลง อย่างไรก็ตาม ผลจากการที่มี cholesterol ถูกลำเลียงไปที่ตบน้อยลงอาจทำให้ร่างกายมีการปรับตัว เพิ่มการสังเคราะห์ cholesterol ที่ตับด้วย^(1,2) ดังนั้น การใช้ยานี้ร่วมกับยาที่ยับยั้งการสังเคราะห์ cholesterol ที่ตับ เช่น ยาในกลุ่ม Statins จึงเสริมฤทธิ์กันดังที่ปรากฏ ในรายงานการวิจัยของ Cannon CP และคณะ⁽⁶⁾ ในปี ค.ศ. 2015 ที่ได้ศึกษาในผู้ป่วยหลังเกิดภาวะหลอดเลือด หัวใจอุดตันเฉียบพลันจำนวน 18,144 คน อายุมากกว่า หรือเท่ากับ 50 ปี เพื่อเปรียบเทียบผลการลดระดับ

LDL และการเกิดเหตุการณ์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับโรค ระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น การเกิดภาวะกล้ามเนื้อ หัวใจตาย การเกิดโรคของหลอดเลือดสมอง หรือ การตายจากโรกระบบหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 40 mg ร่วมกับยา ezetimibe 10 mg กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 40 mg เดี่ยวๆ โดยมีระยะเวลาติดตาม ผลเฉลี่ย 6 ปี พบว่าการใช้ยา simvastatin ร่วมกับยา ezetimibe สามารถลดระดับ LDL ได้เพิ่มขึ้นและ สามารถลดการเกิดเหตุการณ์หรือโรคของระบบหัวใจ และหลอดเลือดต่างๆ ตามที่กล่าวมาได้มากกว่าการใช้ simvastatin เดี่ยวๆ อย่างมีนัยสำคัญในขณะที่อาการ ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น เช่น อาการผิดปกติเกี่ยวกับ ตับและกล้ามเนื้อ ฯลฯ ไม่แตกต่างกันโดยประโยชน์ ที่ได้รับจากการใช้ยา simvastatin ร่วมกับ ezetimibe ดังกล่าวนี้อาจสามารถพบได้ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุ มากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปีซึ่งเคยมีรายงานว่าอาจเป็น ผู้ที่ได้รับประสิทธิผลจากยาในกลุ่ม Statins น้อยกว่า หรือเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จากการใช้ยามากกว่าผู้ที่มีอายุน้อย แต่จากการศึกษา เพิ่มเติมของ Bach RG และคณะ⁽⁷⁾ ในปี ค.ศ. 2019 ซึ่งได้นำผลการวิจัยเกี่ยวกับการใช้ simvastatin ร่วมกับยา ezetimibe ข้างต้นมาวิเคราะห์เพิ่มเติม พบว่าผลลัพธ์จากการใช้ยา simvastatin ร่วมกับยา ezetimibe ในแง่ของการลดความเสี่ยงต่อการเกิด เหตุการณ์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับโรกระบบหัวใจและ หลอดเลือด เช่น การเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย การเกิดโรคของหลอดเลือดสมอง หรือการตายจาก โรกระบบหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น กลับสูงที่สุดในผู้ป่วยกลุ่มที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปีโดยมี ความเสี่ยงลดลงกว่าการใช้ยา simvastatin เดี่ยวๆ ถึง 8.7% เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่มีอายุ 65-74 ปี และผู้ป่วยกลุ่มที่มีอายุ 50-64 ปีซึ่งมีความเสี่ยงลดลง เพียง 0.8% และ 0.9% ตามลำดับโดยไม่ได้ทำให้อาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้น

1.3 ยาประเภท resin ที่จับกับกรดน้ำดีในลำไส้เล็ก

โดยปกติแล้วการสลาย cholesterol ที่ตับจะเกิดขึ้นโดยกระบวนการ 7 α -hydroxylation ได้เมตาบอไลต์ที่สำคัญคือกรดน้ำดีซึ่งจะถูกขับออกมากับน้ำดีเข้าสู่ลำไส้เล็กและสามารถไหลเวียนกลับเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดได้ใหม่ซึ่งกระบวนการสลาย cholesterol ดังกล่าวนี้นี้จะถูกควบคุมด้วยกลไกย้อนกลับแบบยับยั้ง (negative feedback mechanism) ของกรดน้ำดีกล่าวคือถ้ามีกรดน้ำดีในปริมาณมากจะมีผลยับยั้งกระบวนการสลาย cholesterol ในทางตรงกันข้ามหากมีกรดน้ำดีในปริมาณน้อยจะทำให้มีการสลาย cholesterol เพิ่มขึ้น ยาในกลุ่มนี้ เช่น cholestyramine, colestipol และ colesevelam มีลักษณะเป็น resin ซึ่งไม่ละลายน้ำและไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ออกฤทธิ์โดยการจับกับกรดน้ำดีที่ถูกขับออกมากับน้ำดีที่ลำไส้เล็กแล้วขับถ่ายออกไปจึงขัดขวางการดูดซึมกลับของกรดน้ำดี ดังนั้นจึงทำให้กรดน้ำดีลดลงส่งผลให้ตับเร่งการสลาย cholesterol ตามที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นและตามมาด้วยการปรับตัวของตับในการเพิ่มจำนวนของ LDL receptors ทำให้สามารถจับ LDL ออกจากกระแสเลือดได้เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม ผลของยาที่ทำให้มีการสลาย cholesterol เพิ่มขึ้นนี้อาจถูกหักล้างฤทธิ์ด้วยการที่ร่างกายมีการปรับตัวเพิ่มการสังเคราะห์ cholesterol มาชดเชยกัน ดังนั้นจึงพบว่าการใช้ยาในกลุ่ม Statins ซึ่งลดกระบวนการสังเคราะห์ cholesterol รวมด้วยจะเพิ่มประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้ขึ้นอย่างมาก ยาในกลุ่ม resin ที่ออกฤทธิ์โดยการจับกับกรดน้ำดีนี้เป็นยาที่มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่มีระดับ LDL สูงเพียงอย่างเดียว หากใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ triglycerides สูงร่วมด้วย เช่น มีระดับ triglycerides เริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 300 mg/dL อาจทำให้เกิดภาวะ triglycerides สูงขึ้นอย่างรุนแรงได้ทั้งนี้เนื่องจากการกระตุ้นการสลาย cholesterol อันเป็นผลจากยามักเกิดขึ้นร่วมกับการสังเคราะห์ triglycerides เพิ่มขึ้นที่ตับด้วย ยาในกลุ่ม resin นี้มีทั้งในรูปแบบยาเม็ดและรูปแบบแกรนูลที่ต้องผสมน้ำก่อนรับประทาน จัดเป็นยาลดไขมันในเลือดที่ค่อนข้างปลอดภัยที่สุดเนื่องจาก

ไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย อย่างไรก็ตามต้องระวังการใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นเนื่องจากอาจรบกวนการดูดซึมยานั้นๆ ในทางปฏิบัติแนะนำให้รับประทานยาชนิดอื่นๆ ก่อนการรับประทานยาในกลุ่ม resin นี้เป็นเวลา 1 ชั่วโมงหรือรับประทานยาชนิดอื่นหลังการรับประทานยาในกลุ่ม resin เป็นเวลาอย่างน้อย 4 ชั่วโมง สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ อาการท้องผูกและอาการท้องอืด อาหารไม่ย่อยซึ่งอาการดังกล่าวจะลดลงได้โดยการเพิ่มการรับประทานอาหารที่มีกากใยสูงหรือผสม psyllium กับ resin นอกจากนี้พบว่าการผสมยาที่อยู่ในรูปแบบแกรนูลกับของเหลวทิ้งไว้เป็นเวลาหลายๆ ชั่วโมงก่อนถึงเวลารับประทานยาอาจช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้ ในผู้ป่วยบางรายอาจพบอาการปวดแสบยอดอกและท้องเสียได้^(1,2) สำหรับยา colesevelam ปัจจุบันได้รับการอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration, US FDA) สำหรับใช้เป็นยาช่วยเสริมการลดระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

1.4 ยา Nicotinic acid หรือ Niacin

Niacin เป็นยาลดไขมันในเลือดที่นอกจากจะออกฤทธิ์ลด LDL ได้ประมาณ 20-30% แล้วยังออกฤทธิ์ต่อ lipoprotein ชนิดอื่นๆ ได้เกือบทุกชนิด โดยสามารถลดระดับ VLDL และ Lp (a) และสามารถเพิ่ม HDL ได้โดยสามารถลดระดับ triglycerides ได้ 35-45% เมื่อใช้ยาในขนาดวันละ 2-6 กรัม และเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการเพิ่มระดับ HDL โดยเพิ่มได้ถึง 30-40% ยาออกฤทธิ์โดยการลดปริมาณกรดไขมันอิสระที่สะสมอยู่ในเนื้อเยื่อไขมันที่จะถูกนำไปใช้ในการสังเคราะห์ triglycerides ที่เป็นองค์ประกอบหลักของ VLDL ที่ตับรวมทั้งสามารถยับยั้งการหลั่ง VLDL จากตับด้วย นั่นคือลด lipoprotein ตัวเริ่มต้นสำหรับการสร้าง LDL ส่งผลให้ LDL ลดลงตามมา ในขณะที่เดียวกันยายังมีผลเพิ่มการจับ VLDL ทำให้สามารถลดระดับ triglycerides ลงได้อย่างมีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยาทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญซึ่งมักเป็นผลทำให้ผู้ป่วยไม่ค่อยให้ความร่วมมือในการใช้ยาได้แก่ การเกิดอาการหน้าแดง ตัวแดงและ

รู้สึกอ่อนบริเวณผิวหนังอันเนื่องจากการที่หลอดเลือดบริเวณผิวหนังขยายตัวซึ่งไม่เป็นอันตรายใดๆ และอาการอาหารไม่ย่อย ซึ่งอาการหน้าแดง ตัวแดง และอาการคันนั้นเป็นผลที่เกี่ยวข้องกับ prostaglandin มากเป็นมากเมื่อเริ่มใช้ยาหรือเมื่อมีการเพิ่มขนาดยา อาการดังกล่าวจะดีขึ้นภายหลังการใช้ยาไปนาน 1-2 สัปดาห์ อาการจะเป็นมากขึ้นถ้ารับประทานยากับเครื่องต้มร้อนหรือเครื่องต้มที่มีแอลกอฮอล์ผสม การเริ่มรับประทานยาในขนาดต่ำและค่อยๆ เพิ่มขนาดยาหรือการรับประทานยา aspirin ขนาด 300 mg ก่อนการรับประทานยา niacin เป็นเวลา 30 นาทีจะช่วยบรรเทาอาการหน้าแดงและตัวแดงได้ ในผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการผื่นแพ้ซึ่งบรรเทาได้โดยการทาสารที่ให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง ในบางรายอาจเกิดภาวะ acanthosis nigricans (ผิวหนังบริเวณที่เป็นรอยพับเกิดรอยดำเมื่อใช้ยาขนาดสูง) ซึ่งบรรเทาได้ด้วยการใช้ครีมหรือโลชั่นที่มี salicylic acid เป็นส่วนประกอบ niacin อาจมีผลเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ insulin resistance ได้ ในผู้ป่วยเบาหวานและสามารถเพิ่มระดับกรดยูริกในซีรัมซึ่งอาจทำให้อาการของโรคเกาต์กำเริบขึ้นมาได้ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคเกาต์^(1,2)

ในอดีตเคยมีการแนะนำการใช้ niacin ร่วมกับยาในกลุ่ม Statins เพื่อช่วยลดระดับ LDL ให้ถึงเป้าหมายเพื่อลดการเกิดโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด แต่จากการศึกษาของ Boden WE และคณะ (AIM-HIGH Investigators)⁽⁸⁾ ในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดตีบ เช่น หลอดเลือดหัวใจตีบ หลอดเลือดสมองตีบ หรือหลอดเลือดส่วนปลายตีบ จำนวน 3,414 คน มีระยะเวลาติดตามผลเฉลี่ย 3 ปี พบว่าการเพิ่มยา niacin ในการรักษาผู้ป่วยที่ลดระดับ LDL ได้ถึงเป้าหมายด้วยยา simvastatin แล้วแต่ยังมีระดับ HDL ต่ำและระดับ triglycerides สูงอยู่ไม่ได้เพิ่มประโยชน์ในการลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ การเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายและโรคหลอดเลือดสมองตีบเป็นต้น แม้ว่าจะสามารถเพิ่ม HDL และลด triglycerides ได้อย่างมีนัยสำคัญก็ตาม นอกจากนี้จากรายงานการวิจัยของ Landray MJ และคณะ⁽⁹⁾ ซึ่งได้ศึกษาในผู้ป่วย

โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ หลอดเลือดสมองตีบ หรือหลอดเลือดส่วนปลายตีบจำนวน 25,673 คน มีระยะเวลาดูตามผลเฉลี่ย 3.9 ปี พบว่าการให้ยา simvastatin ร่วมกับ niacin (โดยมียา laropirant ซึ่งเป็นยาที่ช่วยลดอาการหน้าแดง ตัวแดงจากยา niacin ร่วมด้วย) ไม่ได้เพิ่มประโยชน์ทางคลินิกแต่กลับเพิ่มการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น อาการของระบบทางเดินอาหาร ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ อาการผิดปกติทางผิวหนัง รวมถึงการทำให้เกิดภาวะเบาหวานหรือทำให้ผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานอยู่เดิมมีการควบคุมระดับน้ำตาลได้แย่ลง ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบันทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศจึงไม่ได้แนะนำให้มีการใช้ยาในกลุ่ม Statins ร่วมกับ niacin เพื่อหวังผลการเสริมฤทธิ์ลด LDL หรือเสริมประโยชน์เกี่ยวกับการลดความเสี่ยงเกี่ยวกับการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดตามที่กล่าวมา แต่จะแนะนำให้ใช้เพื่อลด triglycerides ในผู้ป่วยที่มีระดับ triglycerides สูงมากเพื่อป้องกันการเกิดตับอ่อนอักเสบเท่านั้น

1.5 อนุพันธ์ของ fibric acid (Fibric acid derivatives, Fibrates)

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ gemfibrozil และ fenofibrate เป็นยาที่ออกฤทธิ์ลดระดับ VLDL เป็นหลักและอาจมีผลลด LDL ได้ในผู้ป่วยบางราย ยาในกลุ่มนี้มีข้อบ่งใช้หลักในการรักษาภาวะที่มี triglycerides สูง โดยยาจะทำหน้าที่เป็น ligand สำหรับ peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR- α) ซึ่งเป็น receptor ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ transcription ในนิวเคลียส ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นกระบวนการ oxidation ของกรดไขมันและเพิ่มการสังเคราะห์เอ็นไซม์ lipoprotein lipase จึงมีผลช่วยขจัด lipoprotein ที่มี triglycerides อยู่มากได้แก่ VLDL นั้นเอง อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยบางรายโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มีความผิดปกติของไขมันในเลือดหลายชนิดพบว่าเมื่อ triglycerides ลดลงจะทำให้ LDL เพิ่มขึ้นได้ ในกรณีดังกล่าวนี้อาจต้องให้ยาในกลุ่ม Statins ร่วมด้วย โดยทั่วไปอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม Fibrates มักเกิดขึ้นน้อย อาการที่อาจพบได้แก่ ผื่นคัน อาการของระบบทางเดินอาหาร

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ หัวใจเต้นผิดปกติ โปตัสเซียมในเลือดต่ำ และการมีระดับเอนไซม์ aminotransferase หรือเอนไซม์ alkaline phosphatase สูงขึ้นในซีรัม ในผู้ป่วยบางรายอาจมีระดับเม็ดเลือดขาวและค่า hematocrit ลดลง

การใช้ยา Fibrates โดยเฉพาะอย่างยิ่ง gemfibrozil ร่วมกับยาในกลุ่ม Statins จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะผิดปกติของกล้ามเนื้อได้ซึ่งอาจเกิดจากการที่ gemfibrozil ไปรบกวนกระบวนการเมตาบอลิซึมของยาในกลุ่ม Statins จึงทำให้ระดับยาในกลุ่ม Statins ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น 2-4 เท่าโดยจะมีผลกับยาในกลุ่ม Statins เกือบทุกตัวยกเว้น fluvastatin ปัญหาของอันตรกิริยากับยาในกลุ่ม Statins จะไม่พบกรณีที่ใช้ fenofibrate ดังนั้นในการรักษาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติชนิด mixed lipid disorders ที่มีความผิดปกติทั้ง cholesterol และ triglycerides จึงสามารถใช้ยาในกลุ่ม Statins ร่วมกับ fenofibrate ได้ อย่างไรก็ตามควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม fibrates ในผู้ป่วยโรคตับและไต การใช้ยาในกลุ่มนี้ยังอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วที่ประกอบด้วย cholesterol จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีโรคเกี่ยวกับทางเดินน้ำดี^(1,2)

1.6 ยาในกลุ่ม Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitors

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ lomitapide mesylate ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง microsomal triglyceride transfer protein (MTP) ที่ทำหน้าที่เคลื่อนย้าย triglyceride มาให้ apolipoprotein B100 เพื่อประกอบกันเป็น VLDL และหลังจากออกจากตับหลังจากนั้น VLDL จะถูกเปลี่ยนเป็น LDL ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่ม microsomal triglyceride transfer protein inhibitors นี้จึงช่วยลดระดับ LDL ได้ ปัจจุบันองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาได้อนุมัติการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ cholesterol ในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) ซึ่งมีการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง LDL receptor ส่งผลให้ LDL ไม่ถูกขจัดออกจากระบบไหลเวียนเลือด การใช้ยาในกลุ่ม Statins เพียง

ชนิดเดียวส่วนใหญ่จะไม่สามารถลดระดับ LDL ได้เพียงพอในผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากผู้ป่วยมี LDL receptor จำนวนน้อย ยา lomitapide สามารถลด LDL ได้มากถึง 50% และควรใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม Statins ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ โดยแนะนำให้รับประทานหลังอาหารเย็นอย่างน้อย 2 ชั่วโมง หลีกเลี่ยงการรับประทานพร้อมอาหารเนื่องจากจะเพิ่มอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร เช่น อาการท้องเสีย อาเจียนและปวดท้องสำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงได้แก่ การเกิดพิษต่อตับและการเกิดไขมันสะสมในตับ (hepatic steatosis)^(1,2) ดังที่ปรากฏในรายงานการวิจัยของ Cuchel M และคณะ⁽¹⁰⁾ ในปี ค.ศ. 2013 ซึ่งได้ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ lomitapide ในผู้ป่วย HoFH อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี จำนวน 29 คน พบว่า การใช้ยา lomitapide ในขนาดยาเฉลี่ยวันละ 40 mg ร่วมกับการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ทั้งการใช้ยา atorvastatin หรือ rosuvastatin โดยมีหรือไม่มี ezetimibe ร่วมด้วยการควบคุมอาหารและการเปลี่ยนถ่ายเลือดสามารถลด LDL ลงได้ประมาณ 50% ในสัปดาห์ที่ 26 ในขณะที่พบอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารเป็นส่วนใหญ่ซึ่งไม่รุนแรง อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ของตับเพิ่มขึ้นมากกว่า 5 เท่าของค่าบนของค่าปกติซึ่งสามารถลดลงได้เมื่อลดขนาดยาหรือหยุดยา นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันสะสมในตับโดยพบตั้งแต่สัปดาห์ที่ 26 และยังพบในสัปดาห์ที่ 78 ของการรักษา ดังนั้น Blom DJ และคณะ⁽¹¹⁾ จึงได้สนใจศึกษาต่อจากงานวิจัยแรกโดยการขยายระยะเวลาติดตามผลในเรื่องความปลอดภัยของยา lomitapide ในระยะยาวในผู้ป่วยจำนวน 19 คน ที่อยู่ในการทดลองแรกครบระยะเวลา 78 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยจะได้รับยา lomitapide ในขนาดยาสูงสุดที่สามารถทนได้ต่อเนื่องไปโดยมีระยะเวลาติดตามผลเฉลี่ย 4.8 ปี พบว่ายา lomitapide ยังคงมีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL ในขณะที่อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจะเหมือนงานวิจัยแรกโดยยังคงพบว่าผู้ป่วย 26% ที่มีระดับเอนไซม์ของตับเพิ่มขึ้นมากกว่า 5 เท่าของค่าบนของค่าปกติรวมทั้งพบว่าผู้ป่วยมีระดับไขมัน

ในต้นเพิ่มขึ้น 10% จากระดับเริ่มต้นหลังการรักษาไปแล้ว 3 ปีและยังคงปรากฏอยู่ตลอดระยะเวลาการศึกษา ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Harada-Shiba M และคณะ⁽¹²⁾ และ Nohara A⁽¹³⁾ ที่ศึกษาในผู้ป่วย HoFH ที่ประเทศญี่ปุ่นซึ่งมีระยะเวลาการศึกษา 56 สัปดาห์ และ 442 วันตามลำดับ

1.7 ยากลุ่ม Adenosine Triphosphate-Citrate Lyase (ACL) Inhibitors

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ bempedoic acid ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2020 เพื่อเสริมการรักษาด้วยยากลุ่ม Statins ในผู้ป่วยที่มีภาวะ cholesterol ในเลือดสูงจากพันธุกรรม ชนิด heterozygous familial hypercholesterolemia หรือในผู้ป่วยที่เกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งแล้วซึ่งยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL ให้เป็นไปตามเป้าหมายได้แม้ว่าจะใช้ยากลุ่ม Statins ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้แล้วก็ตาม ยาออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์ cholesterol ที่ดับในขั้นตอนการทำงานของเอนไซม์ adenosine triphosphate-citrate lyase ซึ่งเป็นขั้นตอนที่อยู่ก่อนขั้นตอนการทำงานของเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งเป็นขั้นตอนที่ถูกยับยั้งด้วยยากลุ่ม Statins อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญได้แก่ การมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้นและการบาดเจ็บของเส้นเอ็น อาจพบภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง ปวดหลัง ปวดบริเวณแขนขา ปวดท้อง การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบน ภาวะโลหิตจางและการมีระดับเอนไซม์ตับสูงขึ้นได้ ในปี ค.ศ. 2019 Ray KK และคณะ⁽¹⁴⁾ ได้รายงานผลการวิจัยที่ศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของการเสริมยา bempedoic acid ในการลดระดับ LDL ในผู้ป่วยที่เป็นโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งหรือผู้ป่วย heterozygous familial hypercholesterolemia หรือทั้งสองกรณีจำนวน 2,230 คนซึ่งได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม Statins โดยอาจมีหรือไม่มียาลดระดับ LDL ชนิดอื่นร่วมด้วย โดยติดตามผลเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา bempedoic acid ร่วมกับยากลุ่ม

Statins สามารถลดระดับ LDL ได้เพิ่มขึ้น 18.1% ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 12 นอกจากนี้ยังสามารถลด nonHDL, total cholesterol, ApoB, และ marker ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบคือ high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) ได้อย่างมีนัยสำคัญโดยอาการไม่พึงประสงค์ในภาพรวมไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม Statins เดี่ยวๆ หรือยากลุ่ม Statins ร่วมกับยาลด LDL ชนิดอื่นๆ เช่น ezetimibe หรือ fibrate อย่างไรก็ตาม พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid มีอัตราการหยุดใช้ยา การเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อ ภาวะกรดยูริกสูง ในกระแสเลือดและโรคเกาต์มากกว่าซึ่งคาดว่าเกิดจากการที่ยา bempedoic acid แย่งการขับออกทางไตกับกรดยูริกซึ่งผลการวิจัยที่ได้จะสอดคล้องกับงานวิจัยของ Goldberg AC และคณะ⁽¹⁵⁾ ซึ่งได้รายงานในปี ค.ศ. 2019 เช่นเดียวกัน ปัจจุบันแม้ว่ายา bempedoic acid จะได้รับการอนุมัติให้ใช้เสริมกับยากลุ่ม Statins ในผู้ป่วยที่ยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL ได้จากการใช้ยากลุ่ม Statins ก็ตาม แต่เนื่องจากยา bempedoic acid อาจมีอันตรกิริยากับยากลุ่ม Statins บางตัว เช่น simvastatin และ pravastatin โดยจะทำให้ยาดังกล่าวมีระดับยาในเลือดสูงขึ้นและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อได้ ดังนั้นองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาจึงได้มีข้อแนะนำว่าไม่ควรใช้ขนาดยา simvastatin เกิน 20 mg หรือ pravastatin เกิน 40 mg. ร่วมกับยา bempedoic acid

นอกจากการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติที่กล่าวมาข้างต้น ปัจจุบันยังมีการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารบางชนิด เช่น fish oil สำหรับการรักษาภาวะ triglycerides สูงผิดปกติเนื่องจากใน fish oil มี omega-3 fatty acid ethyl esters เช่น eicosapentaenoic acid (EPA) ethyl ester และ docosahexaenoic acid (DHA) ethyl ester ซึ่งสามารถลดระดับ triglycerides ได้ 25-30% ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดและลดอุบัติการณ์เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ (arrhythmia) และการตายกะทันหัน (sudden death) ได้ ในปี ค.ศ. 2019 Hu Y และคณะ⁽¹⁶⁾ ได้รายงานผลการวิเคราะห์ อภิमानงานวิจัยประเภท randomized controlled trial

จำนวน 13 งานวิจัยซึ่งมีผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 127,477 คน โดยมีระยะเวลาของการใช้ omega-3 fatty acid ที่ได้จาก fish oil เป็นเวลาเฉลี่ยประมาณ 5 ปี พบว่าสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดปัญหาของโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น การเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย การตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจตีบและการตายจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดในภาพรวมได้แต่ไม่ได้ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองสำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ ความผิดปกติหลังรับประทาน ซึ่งปัญหาดังกล่าวอาจลดลงได้โดยการนำแคปซูลของ fish oil ไว้ในตู้เย็นก่อนการรับประทาน ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาหารไม่ย่อยหรือถ่ายเหลวได้^(1,2)

II. ยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในรูปแบบยาฉีด

2.1 ยากลุ่ม Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors

Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) เป็นเอนไซม์ที่จับที่จะสลาย LDL receptor ทำให้ความสามารถในการกำจัด LDL ออกจากกระแสเลือดลดลง การใช้ยา PCSK9 inhibitors ซึ่งเป็น monoclonal antibodies เช่น alirocumab หรือ evolocumab จึงช่วยยับยั้งการสลาย LDL receptor ทำให้สามารถกำจัด LDL ได้เพิ่มขึ้น การใช้ยากลุ่มนี้ร่วมกับยากลุ่ม Statins ในผู้ป่วยที่ผลการรักษาจากยากลุ่ม Statins ต่ำกว่าเป้าหมายที่ควรจะเป็นจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการลดระดับ LDL ได้ การบริหารยาทำได้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดย alirocumab จะเริ่มให้ในขนาด 75 mg ทุก 2 สัปดาห์ อาจเพิ่มเป็น 150 mg ทุก 2 สัปดาห์ ในขณะที่ evolocumab จะฉีดเข้าใต้ผิวหนังเช่นเดียวกันในขนาด 140 mg ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 420 mg เดือนละครั้ง และจากการที่ยาในกลุ่มนี้เป็น monoclonal antibodies ซึ่งสามารถเกิดปฏิกิริยากับ antigen ในระบบภูมิคุ้มกันหรือระบบเลือดส่งผลให้

มีการลดลงของ B-lymphocytes และ T-lymphocytes จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ เช่น การเกิดโพรงจมูกและคอหอยอักเสบและการติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะ มีรายงานว่ายากลุ่มนี้อาจเพิ่มความเสี่ยงเล็กน้อย (น้อยกว่า 1%) ต่อการเกิดความผิดปกติในด้านความจำสำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่การเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา^(1,2) ปัจจุบันสมาคมโรคหัวใจของประเทศสหรัฐอเมริกาได้แนะนำให้ใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ cholesterol ในเลือดสูงจากความผิดปกติทางพันธุกรรมหรือในผู้ป่วยที่เกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่มีความเสี่ยงสูงมากและไม่สามารถลดระดับ LDL ให้เป็นไปตามเป้าหมายแม้ว่าจะใช้ยากลุ่ม Statins ร่วมกับยา ezetimibe แล้วก็ตามเนื่องจากมีงานวิจัยที่แสดงถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาในกลุ่มนี้หลายงานวิจัย เช่น จากรายงานวิจัยของ Sabatine MS และคณะ⁽¹⁷⁾ ในปี ค.ศ. 2017 ซึ่งได้ศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา evolocumab ในผู้ป่วยจำนวน 27,564 คนซึ่งเป็นโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดแดงแข็งซึ่งมีระดับ LDL 70 mg/dL ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม Statins อยู่ก่อนทั้งในกรณีที่ใช้ยากลุ่ม Statins เพียงตัวเดียวหรือยากลุ่ม Statins ร่วมกับยา ezetimibe หลังจากติดตามผลนาน 48 สัปดาห์ พบว่าการใช้ยา evolocumab ร่วมกับยากลุ่ม Statins สามารถลดระดับ LDL ลงได้ต่ำกว่าเป้าหมายที่กำหนดและสัมพันธ์กับประโยชน์ทางคลินิกที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในการลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ การเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายและโรคหลอดเลือดสมองตีบ เป็นต้น โดยไม่ได้ทำให้มีอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ เพิ่มขึ้นรวมถึงไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานและความผิดปกติของระบบประสาทในเรื่องของความจำ อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มนี้ยังมีข้อจำกัดการใช้เนื่องจากมีราคาแพงและไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่ปรากฏอาการหรือผู้ป่วยโรคไตที่ต้องทำการฟอกเลือด

2.2 ยากลุ่ม Apolipoprotein B-100 Synthesis Inhibitors

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ mipomersen ซึ่งผลิตโดยใช้เทคโนโลยีใหม่ในการสร้าง single-stranded synthetic DNA molecules เพื่อมุ่งเป้าเข้าไปจับและทำลาย specific mRNA sequence ที่เกี่ยวข้องกับการถอดรหัสให้ได้โปรตีน apoB-100 จึงทำให้ลดปริมาณของ apoB-100 ที่เป็นส่วนประกอบสำคัญของ lipoprotein ชนิด VLDL และ LDL ยานี้ใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ยามี half-life ยาวประมาณ 1-2 เดือน สามารถลดระดับ LDL ได้ 30%-50% โดยการลดระดับ LDL สูงสุดจะเกิดขึ้นภายหลังใช้ยาไปนาน 6 เดือน^(1,2) ยา mipomersen เคยได้รับอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2013 ให้ใช้เสริมกับยาลดไขมันในเลือดกลุ่มอื่นและการปรับเรื่องอาหารสำหรับผู้ป่วยที่มี cholesterol สูงผิดปกติจากพันธุกรรมชนิด homozygous familial hypercholesterolemia ภายใต้มาตรการประเมินและบรรเทาความเสี่ยง (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) โดยแพทย์และเภสัชกรจะต้องได้รับใบรับรองจึงจะสามารถสั่งยาและจ่ายยานี้ได้และต้องมีการตรวจติดตามการทำงานของตับอย่างสม่ำเสมอเนื่องจากยาอาจก่อให้เกิดพิษต่อตับ ในปี ค.ศ. 2019 Fogacci F และคณะ⁽¹⁸⁾ ได้รายงานผลการวิเคราะห์ห่อภิณยานายงานการวิจัยจำนวน 13 รายงานที่ศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา mipomersen ในผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 1,053 คน พบว่ายาสามารถลดระดับ LDL, total cholesterol, nonHDL, Lp(a), triglycerides, VLDL, apoA-I และ apoB ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่มีผลต่อการเพิ่ม HDL ในขณะที่อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ การเกิดปฏิกิริยาบริเวณผิวหนังที่ฉีดยา เช่น แดง คัน และเกิดก้อนเลือด นอกจากนี้ยังพบอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ อ่อนเพลีย และปวดศีรษะ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญได้แก่ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับและการเกิดไขมันสะสมในตับ อาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ที่กล่าวมานี้เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้

ผู้ป่วยบางคนหยุดการใช้ยา ยานี้ไม่ได้รับอนุมัติให้ออกสู่ตลาดในสหภาพยุโรป และในปี ค.ศ. 2019 เจ้าของผลิตภัณฑ์ได้ขอยกเลิกทะเบียนและการจำหน่ายในสหรัฐอเมริกา

2.3 ยากลุ่ม Inhibitors of PCSK9 synthesis (อยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติม)

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ inclisiran เป็น small interfering RNA molecules ออกฤทธิ์ภายในเซลล์ตับโดยไปขัดขวางการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง PCSK9 โดยยาจะไปทำลาย mRNA ที่ได้จาก การถอดรหัสจาก DNA จึงขัดขวางการแปลรหัสจาก mRNA เพื่อสร้างเอนไซม์ PCSK9 ซึ่งจะเกิดขึ้นในลำดับต่อมา ยานี้ใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 6 เดือน ในปี ค.ศ. 2020 Ray KK และคณะ⁽¹⁹⁾ ได้รายงานผลการวิจัย phase 3 ซึ่งรวมการศึกษาจำนวน 2 ชุด (จำนวนผู้ป่วย 1,561 คน และ 1,617 คน) โดยศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งหรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเทียบเท่ากับผู้ที่เป็โรคดังกล่าวแล้ว (เช่น ผู้ป่วยเบาหวาน หรือผู้ที่มีระดับ cholesterol ผิดปกติจากพันธุกรรม) ซึ่งยังคงมีระดับ LDL สูงอยู่ทั้งๆ ที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม Statins ในขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้หรือยากลุ่ม Statins ร่วมกับยา ezetimibe โดยมีการเสริมการให้ยา inclisiran ในขนาด 284 mg หรือยาหลอกโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในวันที่ 1, 90 และหลังจากนั้นฉีดทุก 6 เดือนเป็นระยะเวลารวม 540 วัน ผลการศึกษาพบว่า ณ วันที่ 510 ของการศึกษา กลุ่มที่ได้รับยา inclisiran ร่วมกับยากลุ่ม Statins (ซึ่งอาจมีหรือไม่มี ezetimibe ร่วมด้วย) สามารถลดระดับ LDL ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา inclisiran 52.3% ในการศึกษาที่ 1 และ 49.9% ในการศึกษาที่ 2 และการลดลงของระดับ LDL ตั้งแต่วันที่ 90 ของการศึกษานจนถึงวันที่ 540 ของการศึกษาเท่ากับ 53.8% และ 49.2% สำหรับการศึกษาที่ 1 และ 2 ตามลำดับ ในขณะที่อาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา inclisiran และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แม้จะพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา inclisiran มีการ

เกิดปฏิกิริยาบริเวณผิวหนังที่ฉีกขาดมากกว่าแต่โดยทั่วไปอาการไม่รุนแรงและไม่ได้คงอยู่ตลอดการรักษา อย่างไรก็ตาม ขณะนี้ยา inclisiran ยังไม่ได้รับอนุมัติจาก US FDA และอยู่ในระหว่างการรอผลการวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพของยาในแง่ของการลดอุบัติการณ์ของโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดซึ่งคาดว่าจะผู้วิจัยจะสามารถรวบรวมข้อมูลดังกล่าวได้ภายในปี ค.ศ. 2024

สรุป

ปัจจุบันได้มีการพัฒนาการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติหลายชนิดในรูปแบบยารับประทานและยาฉีดทั้งที่ได้รับอนุมัติการใช้โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแล้วและอยู่ในระหว่างการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกซึ่งมีประสิทธิผลและความปลอดภัยแตกต่างกันไป การคิดค้นหรือพัฒนายาใหม่สำหรับรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติยังมีความจำเป็นเนื่องจากมีผู้ป่วยบางกลุ่มโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติจากพันธุกรรมซึ่งอาจไม่สามารถลดระดับ LDL ให้ได้ตามเป้าหมายด้วยยาหลักชนิดเดิมที่ใช้อยู่ทั้งในลักษณะการใช้ยาเดี่ยว ๆ และการใช้ยาหลายชนิดร่วมกันหรือยาบางชนิดอาจมีปัญหาด้านความปลอดภัย สำหรับแนวทางเวชปฏิบัติของประเทศไทยและต่างประเทศ ในการใช้ยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเพื่อป้องกันการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดทั้งในกรณีการป้องกันปฐมภูมิและทุติยภูมินั้นส่วนใหญ่จะแนะนำการใช้ยากลุ่ม Statins เป็นยาหลักและอาจมีการใช้ยากลุ่มอื่น ๆ ร่วมด้วยในกรณีที่ยังไม่สามารถลดระดับไขมันให้ได้ตามเป้าหมาย อย่างไรก็ตาม ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติให้เกิดประสิทธิผลสูงสุดจำเป็นต้องอาศัยการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตร่วมด้วย ซึ่งได้แก่ การควบคุมอาหารโดยการลดปริมาณไขมันทั้งหมดที่ได้รับต่อวัน ลดไขมันอิ่มตัวและไขมันทรานส์ ลดจำนวนแคลอรีที่ร่างกายได้รับต่อวัน เพิ่มการรับประทานผัก ผลไม้ เพิ่มการออกกำลังกายและงดสูบบุหรี่ เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Talbert RL. Dyslipidemia. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Michael Posey L, editors. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 10th ed. USA: McGraw-Hill;2017.p.271-98.
2. Wiggins BS, Morris PB. Dyslipidemia, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease. In: Zeind CS, Carvalho MG, editors. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 11th ed. China: Wolters Kluwer;2018. p.100-31.
3. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statin and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. Lancet 2010;375:735-42.
4. Ko MJ, Jo AJ, Kim YJ, et al. Time-and dose-dependent association of statin use with risk of clinically relevant new-onset diabetes mellitus in primary prevention: A nationwide observational cohort study. J Am Heart Assoc 2019;8:e011320.
5. Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: A systematic review. Ann Intern Med 2013;159:688-97.
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372:2387-97.
7. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndromes among patients 75 years or older: A secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Cardiol 2019; 4(9):846-54.

8. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365: 2255-67.
9. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effect of extended-release niacin with laropiprant in high risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371:203-12.
10. Cuchel M, Meagher EA, Du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in homozygous familial hypercholesterolemia: A single-arm, open-label phase 3 study. *Lancet* 2013;381(9860): 40-6.
11. Blom DJ, Aversa M, Meagher E, et al. Long-term efficacy and safety of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2017; 136:332-5.
12. Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, et al. Efficacy and safety of lomitapide in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24:402-11.
13. Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, et al. Safety and efficacy of lomitapide in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): Result from the AEGR-733-301 Long-term extension trial. *J Atheroscler Thromb* 2019;26:368-77.
14. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019; 380: 1022-32.
15. Goldberg AC, Leiter LA, Stores EG, et al. Effect of bempedoic acid VS placebo added to maximally tolerated Statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: The Clear Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322(18):1780-8.
16. Hu Y, Hu FB, Manson JE, et al. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease. An updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127,477 participants. *J Am Heart Assoc* 2019; 8:e013543.
17. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
18. Fogacci F, Ferri N, Toth PP, et al. Efficacy and safety of mipomersen: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs* 2019;79:751-66.
19. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382(16):1507-19.



สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
Food and Drug Administration

วารสารอาหารและยา THAI FOOD AND DRUG JOURNAL
ปีที่ 27 ฉบับที่ 3 กันยายน - ธันวาคม 2563 Vol.27 No.3 September - December 2020
Journal homepage: <https://www.tci-thaijo.org/index.php/fdajournal>



การศึกษาเพื่อพัฒนาแนวทางการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง: การจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์

A Study on Regulatory System Development for Advanced Therapy Medicinal Products: Product Classification

วิทวัส วิริยะบัญชา

สถาพร ลำไพลย์สุข

ปราโมทย์ อัครภานนท์

สุชาติ จอประเสริฐ

กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

E-mail: wittawat.v@fda.moph.go.th

รับต้นฉบับ 13 กันยายน 2561 ปรับปรุง 30 พฤษภาคม 2562 รับผิดชอบ 30 กรกฎาคม 2563

Wittawat Viriyabancha

Sataporn Lumpaiboonsuk

Pramote Akarapanon

Suchart Chongprasert

Medicines Regulation Division, Food and Drug Administration

บทคัดย่อ

การวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง อาทิ ผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิด ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด ฯลฯ ในปัจจุบันมีแนวโน้มที่สูงขึ้นจากความสนใจของหน่วยวิจัยจากทั้งภาครัฐและเอกชน ด้วยคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ที่มีความเฉพาะเจาะจงต่อผู้ป่วยและโรคที่รักษา แต่ด้วยความซับซ้อนของกระบวนการผลิตและกลไกการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์จึงสามารถจัดผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงสูง หลายประเทศจึงต้องกำหนดหลักเกณฑ์หรือแนวทางที่เหมาะสมกับการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์เหล่านี้ เนื่องการจัดประเภทผลิตภัณฑ์ถือเป็นองค์ประกอบหนึ่งที่สำคัญสำหรับพัฒนาหลักเกณฑ์การกำกับดูแลผลิตภัณฑ์อย่างถูกต้องและเหมาะสม การศึกษานี้ได้ดำเนินการศึกษาแนวทางการจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศต้นแบบ ได้แก่ ประเทศสหรัฐอเมริกา กลุ่มสหภาพยุโรป และประเทศญี่ปุ่น จากวรรณกรรม หลักเกณฑ์ หรือข้อกำหนดที่เกี่ยวข้องของประเศนั้น ๆ และวิเคราะห์แนวทางการจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงสำหรับประเทศไทย ซึ่งจากการศึกษาพบว่าประเทศดังกล่าวมีการจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงโดยพิจารณาจากความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ที่ได้มาด้วยกรรมวิธีหรือกระบวนการที่นำมาใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ รวมไปถึงความเสี่ยงจากการใช้ผลิตภัณฑ์นั้น โดยหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ของประเทศที่ศึกษาจะทำหน้าที่กำกับดูแลผลิตภัณฑ์ที่จัดเป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่มีความเสี่ยงสูงเป็นหลัก ด้วยเหตุนี้ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จึงควรพิจารณาจัดทำหลักเกณฑ์ที่สามารถระบุได้ว่ากรรมวิธี กระบวนการ หรือการใช้ผลิตภัณฑ์อย่างไรที่หน่วยวิจัยภาครัฐและภาคเอกชน ตลอดจนแพทย์สามารถดำเนินการได้ทันทีหรือดำเนินการได้ก็ต่อเมื่อได้รับอนุญาตจากสำนักงานฯ เท่านั้น เพื่อให้การคุ้มครองผู้บริโภคเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ในการจำแนกผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ยังควรพิจารณาถึงการจำแนกประเภทของผลิตภัณฑ์ที่อยู่ภายใต้ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงด้วย โดยการศึกษาเสนอให้จำแนกผลิตภัณฑ์ออกเป็นประเภทต่าง ๆ ได้แก่ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ และผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงผสม เพื่อเป็นการเตรียมความพร้อมสำหรับการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงในแต่ละประเภทต่อไป

คำสำคัญ : การจัดประเภทผลิตภัณฑ์ ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด การกำกับดูแลผลิตภัณฑ์

Abstract

Nowadays, the trend on research and development for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) such as stem cell products, cell therapy medicinal products, gene therapy medicinal products, etc., has become risen up due to attention paid by research units from private and government sectors according to their precision and specific characteristics to patients and illnesses or diseases. However, due to the complexity of manufacturing or manipulating process for products and also their mechanism of action which can be classified as high risk products, many countries have necessarily considered setting up an appropriate regulatory system for these kinds of products. In order to develop a regulatory system appropriate to ATMP, product classification could be considered as one of the most important components for the regulatory system. Therefore, this study has analyzed ATMP classification system from leading countries such as United States of America, European Union and Japan. Regarding the regulatory analysis from selected countries, the suggested product classification system for Thailand has been developed based on risks of the products both from their manufacturing process and their uses, and the national regulatory agency should regulate mainly on high risk products. With regard to this reason, Thai Food and Drug Administration should issue a guideline describing manufacturing processes or product uses that need to be approved by the agency, in order to effectively leverage consumer protection. Moreover, based on our analysis, it is worth noting that classifying ATMP into subtype products would be beneficial for the regulatory system by categorizing the type of products as follows; cell therapy medicinal product, gene therapy medicinal product, tissue engineered product and combined advanced therapy medicinal product, as it could later help support specific regulation in each type of products.

Keywords: product classification, advanced therapy medicinal product, cell therapy medicinal product, gene therapy product, regulatory science

บทนำ

ปัจจุบันการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง เช่น ผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิด ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด ฯลฯ ได้รับความนิยมนับเป็นอย่างมาก ด้วยคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ที่มีความเฉพาะต่อผู้ป่วยและกลไกการรักษาที่จำเพาะต่อพยาธิสภาพของโรคนั้น ๆ จึงเป็นจุดสนใจที่ทำให้มีการพัฒนา

ผลิตภัณฑ์ประเภทนี้เข้าสู่ตลาดยาอย่างต่อเนื่องทั้งจากบริษัทขนาดใหญ่และขนาดเล็ก⁽¹⁾ ตลอดจนภาคการศึกษาหลายแห่งที่เริ่มให้ความสนใจและมีความพร้อมในการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ประเภทนี้ ดังนั้น จึงอาจพบการนำผลิตภัณฑ์ดังกล่าวมาศึกษาเชิงลึกหรือนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยในระบบสาธารณสุขของประเทศไทยในระยะเวลาอันใกล้

เนื่องจากผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีคุณสมบัติ กระบวนการผลิต และการควบคุมคุณภาพที่แตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาประเภทอื่นๆ อย่างมาก⁽²⁾ และด้วยรูปแบบของผลิตภัณฑ์ที่มีความหลากหลายประกอบกับการวิจัยและพัฒนา รวมทั้งการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ดังกล่าวนี้ยังอยู่ระหว่างการพัฒนาอย่างต่อเนื่องในนานาประเทศ^(3,4) การศึกษาแนวทางการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ประเภทนี้จากประเทศที่มีการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพที่มีความรัดกุมและเป็นประเทศต้นทางของเทคโนโลยีดังกล่าว เช่น ประเทศสหรัฐอเมริกา กลุ่มสหภาพยุโรป และประเทศญี่ปุ่น ซึ่งเป็นสมาชิกหลักของ The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) จึงจำเป็นอย่างยิ่งเพื่อนำองค์ความรู้ดังกล่าวมาปรับประยุกต์ใช้และพัฒนากำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศไทย ให้มีขีดความสามารถทัดเทียมกับประเทศอื่นๆ ต่อไป

ผู้เขียนได้วิเคราะห์ระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงในแต่ละประเทศที่กล่าวไว้ข้างต้น โดยพิจารณาจากประเด็นต่าง ๆ ดังนี้ การจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ การขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ การประกาศและพัฒนาแนวทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ เพื่อนำมาใช้ในการวิเคราะห์ร่วมกันกับสถานการณ์ของประเทศไทย เพื่อพัฒนาข้อเสนอแนะในการพัฒนาระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่เหมาะสมกับประเทศไทยต่อไป ทั้งนี้ในบทความนี้ ผู้เขียนได้จำกัดเนื้อหาของบทความให้ครอบคลุมเฉพาะการวิเคราะห์แนวทางการจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง รวมทั้งวิธีการขึ้นต้นในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศที่ทำการศึกษา เนื่องจากการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ถือเป็นองค์ประกอบหลักอย่างหนึ่งที่มีความจำเป็นอย่างมากสำหรับการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพในแต่ละประเทศ ดังนั้นองค์ประกอบดังกล่าวนี้จึงเปรียบเสมือนช่องทางที่จะใช้ในการคัดกรองผลิตภัณฑ์เพื่อเข้าสู่ระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสมต่อไป⁽⁵⁾

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาแนวทางการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ซึ่งเป็นองค์ประกอบหนึ่งในการพัฒนาระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง

วิธีการวิจัย

เป็นการวิจัยเชิงปฏิบัติการ โดยศึกษาเชิงคุณภาพ ขั้นตอนการศึกษามีดังนี้

ระยะเวลาดำเนินงาน

ระหว่างเดือนสิงหาคม – ตุลาคม 2560

1. ศึกษากระบวนการจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศและกลุ่มประเทศที่มีระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ที่เข้มงวดและเป็นสมาชิก ICH ได้แก่ ประเทศสหรัฐอเมริกา กลุ่มสหภาพยุโรป และประเทศญี่ปุ่น โดยทบทวนวรรณกรรม หลักเกณฑ์ข้อกฎหมาย และเอกสารที่เกี่ยวข้อง
2. วิเคราะห์ระบบการจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศและกลุ่มประเทศที่ทำการศึกษาข้างต้น
3. นำผลที่วิเคราะห์ได้มาเป็นแนวทางในการพัฒนาการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงสำหรับประเทศไทย เพื่อใช้เป็นส่วนหนึ่งในการพัฒนาระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง

ผลการศึกษา

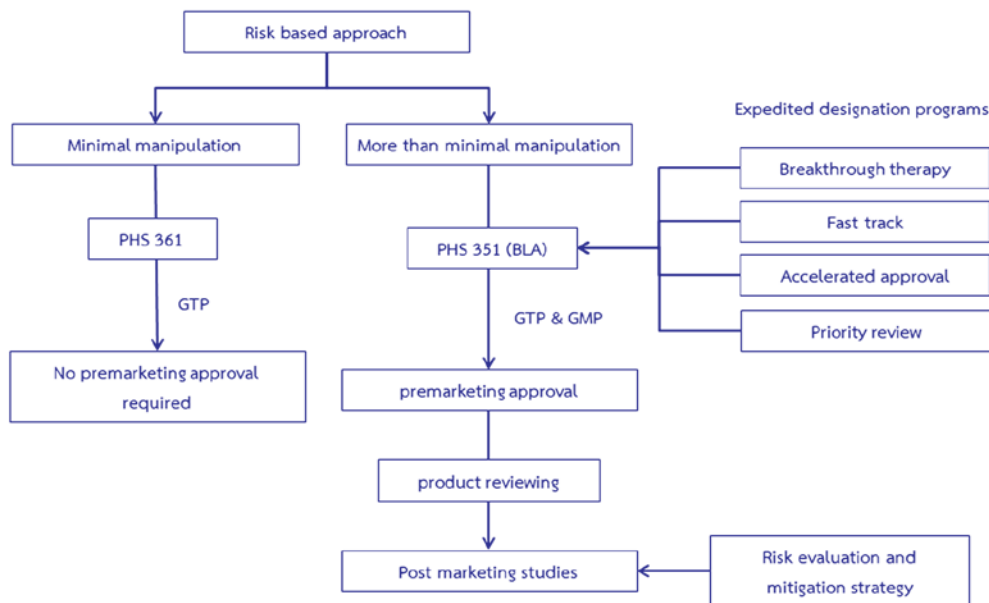
การจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration, United States of America)

ประเทศสหรัฐอเมริกา เรียกผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงภายใต้นิยาม “Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps)” โดยจัดประเภทของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเซลล์หรือเนื้อเยื่อของสิ่งที่มีชีวิตตามกฎหมาย Public Health Service Act⁽⁶⁻⁸⁾ ซึ่งจัดประเภทตามความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์

(Risk-based approach) จากวิธีที่ใช้ในการดำเนินการดัดแปลงผลิตภัณฑ์ (manipulation) ไว้เป็น 2 ประเภทคือ

1. ผลิตภัณฑ์ตามมาตรา 361 ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีการดำเนินการดัดแปลงเพียงเล็กน้อย (minimal manipulation) และไม่จำเป็นต้องได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับก่อนมีการนำมาใช้

2. ผลิตภัณฑ์ตามมาตรา 351 คือผลิตภัณฑ์ที่มีการดัดแปลงมากกว่าการดัดแปลงเพียงเล็กน้อย (more than minimal manipulation) และจำเป็นต้องได้รับอนุมัติทะเบียนก่อนมีการนำมาใช้หรือจำหน่าย โดยช่องทางของผลิตภัณฑ์ตามมาตรา 351 เป็นช่องทางเดียวกับข้อกำหนดที่ใช้ในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอื่น ๆ



รูปที่ 1 การจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศสหรัฐอเมริกา

อย่างไรก็ตาม กฎหมายดังกล่าวไม่ได้กำหนดคำจำกัดความของการดัดแปลงเพียงเล็กน้อยอย่างชัดเจนในช่วงเวลาแรก⁽⁹⁾ ทำให้การจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ตามมาตรา 361 หรือ 351 ไม่ชัดเจน⁽⁹⁾ ดังนั้นในภายหลังองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาจึงชี้แจงและกำหนดเกณฑ์สำหรับประเด็นดังกล่าว เพื่อให้เกิดความชัดเจนในแง่ของการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์และอำนวยความสะดวกต่อผู้วิจัยตลอดจนผู้ประกอบการในการวินิจฉัยว่าผลิตภัณฑ์ของตนจำเป็นต้องได้รับการขึ้นทะเบียนก่อนหรือไม่ พร้อมทั้งประกาศแนวทางวิชาการและวิธีปฏิบัติสำหรับผลิตภัณฑ์เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่อยู่ภายใต้มาตรา 361⁽¹⁰⁾ ด้วย

การจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของกลุ่มสหภาพยุโรป (European Medicine Agency, European Union)

ในขณะที่ประเทศสหรัฐอเมริกาจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงตามความเสี่ยงที่เกิดจากกระบวนการที่เกิดกับผลิตภัณฑ์ การจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของกลุ่มสหภาพยุโรปมีความคล้ายคลึงกันคือการจัดประเภทผลิตภัณฑ์ด้วยการพิจารณาความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์และกระบวนการหรือกรรมวิธีที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ อย่างไรก็ตาม กลุ่มสหภาพยุโรปแบ่งประเภทของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงตามที่ปรากฏใน Regulation EC (No) 1394/2007⁽¹¹⁾ โดยเมื่อผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงนี้ได้รับ

การจำแนกแล้วว่ามีกระบวนการที่มากกว่าการดัดแปลงเพียงเล็กน้อย จะสามารถจำแนกเป็นผลิตภัณฑ์ย่อยตามนิยามที่กำหนด ได้แก่ ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ และผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงผสม ซึ่งในกฎหมายดังกล่าวได้ให้คำจำกัดความของผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดไว้ดังนี้

1. “ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด (Gene therapy products)” หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยกรดนิวคลีอิกสายผสม (recombinant nucleic acid) อันได้มาจากเทคโนโลยีการตัดต่อพันธุกรรม โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้ในมนุษย์ให้ออกฤทธิ์ในรูปแบบต่างๆ เช่น การควบคุม (regulating) การซ่อมแซม (repairing) การทดแทน (replacing) การเพิ่มหรือตัดส่วนของสายพันธุกรรม (adding or deleting a genetic sequence) โดยผลของการรักษา ป้องกัน หรือการวินิจฉัยของผลิตภัณฑ์เกี่ยวข้องกับกรดนิวคลีอิกสายผสมหรือผลลัพธ์จากการแสดงออกของยีนที่ได้จากเทคนิคการตัดต่อทางพันธุกรรมที่ประกอบอยู่ในผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดนี้ไม่รวมถึงวัคซีนสำหรับโรคติดเชื้อ

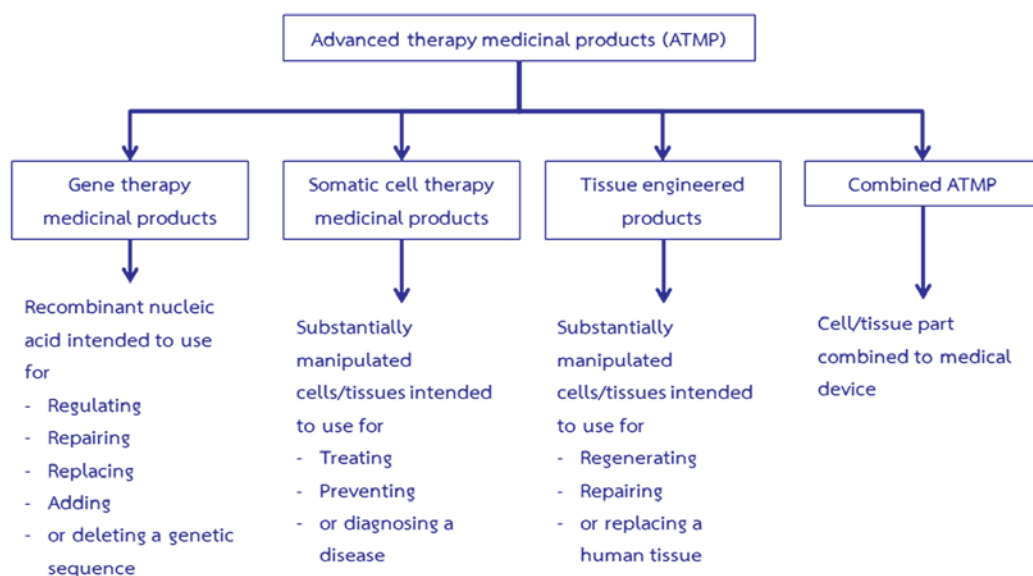
2. “ผลิตภัณฑ์เซลล์ (Cell-based products)” แบ่งเป็น 2 ประเภท ได้แก่

2.1 “ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด (Somatic cell therapy)” หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วย

2.1.1 เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ผ่านกระบวนการดัดแปลงที่มากกว่าการดำเนินการเพียงเล็กน้อย (more than minimal manipulation) ซึ่งมีผลทำให้คุณลักษณะทางชีววิทยา (biological characteristics) หน้าที่ทางสรีรวิทยา (physiological function) หรือคุณสมบัติทางโครงสร้าง (structural properties) ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ทางคลินิกมีการเปลี่ยนแปลงไปหรือ

2.1.2 เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่มีวัตถุประสงค์ในการใช้ในตัวรับ (recipient) ที่แตกต่างไปจากหน้าที่เดิมของเซลล์จากผู้ให้ (donor) โดยผลิตภัณฑ์ดังกล่าวมีผลในการรักษา (treating) ป้องกัน (preventing) หรือวินิจฉัยโรค (diagnosis) อันเนื่องมาจากหน้าที่ทางเภสัชวิทยา (pharmacological action), ภูมิคุ้มกัน (immunological action) หรือกระบวนการสันดาป (metabolic action) ของเซลล์หรือเนื้อเยื่อนั้น ๆ

2.2 “ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ (Tissue engineered products)” หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยเซลล์หรือเนื้อเยื่อตามนิยามของเซลล์บำบัดข้างต้น โดยมีวัตถุประสงค์และคุณสมบัติอันเหมาะสม



รูปที่ 2 การจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของกลุ่มสหภาพยุโรป

สำหรับการใช้ในการฟื้นฟู (regenerating) การซ่อมแซม (repairing) หรือการทดแทน (replacing) เนื้อเยื่อ โดยผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อนี้อาจมีการใช้ร่วมกับผลิตภัณฑ์อื่นๆ เช่น ผลิตภัณฑ์จากเซลล์ (cellular products) สารชีวโมเลกุล (bio-molecules) ชีววัสดุ (biomaterials), สารเคมี หรือ โครงเลี้ยงเซลล์ (scaffolds/ matrices)

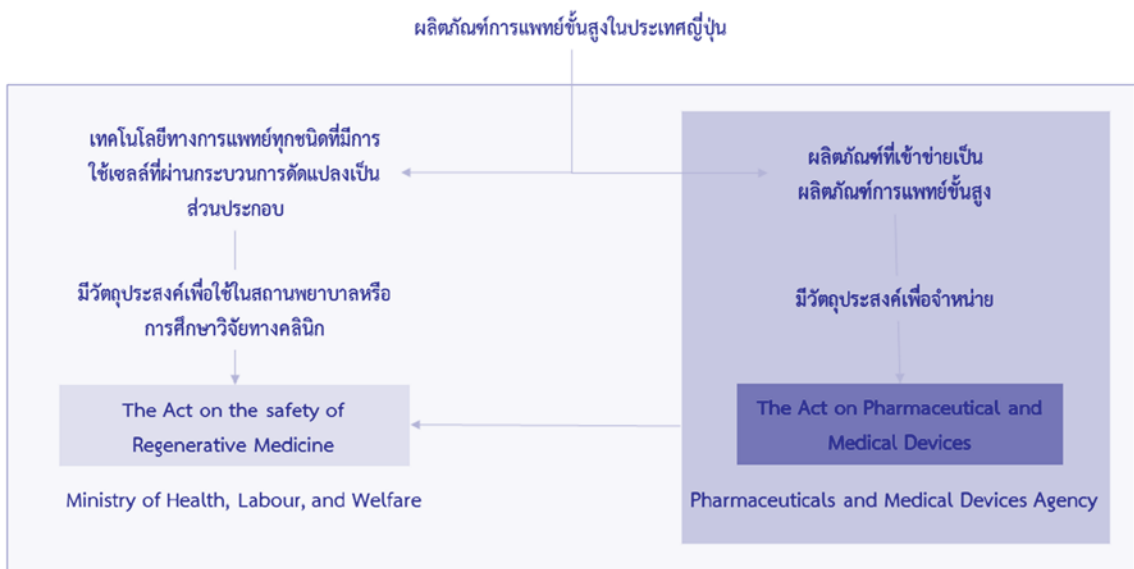
3. “ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงผสม (Combined advanced therapy medicinal product)” หมายถึง ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงตามคำจำกัดความข้างต้น ที่มีการผนวกกับผลิตภัณฑ์ที่จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ ตามคำจำกัดความของเครื่องมือแพทย์

อย่างไรก็ตาม สำหรับประเด็นเรื่องการดัดแปลง หรือกรรมวิธีที่ถือเป็นวิธีการดัดแปลงเพียงเล็กน้อยของกลุ่มสหภาพยุโรปยังมีความแตกต่างในรายละเอียด บางส่วนเมื่อเปรียบเทียบกับของประเทศสหรัฐอเมริกา⁽¹²⁾ ซึ่งประเด็นดังกล่าวถือเป็นอีกประเด็นหนึ่งที่ควรนำมา

ใช้ในการพิจารณาเมื่อมีการพัฒนาระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง

การจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศญี่ปุ่น (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency and Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan)

สำหรับการจัดประเภทของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศญี่ปุ่นนั้น เนื่องจากการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศญี่ปุ่นประกอบด้วยกฎหมาย 2 ฉบับ กล่าวคือ The Act on Pharmaceuticals and Medical Devices (PMD Act) และ The Act on the Safety of Regenerative Medicine (Safety Act) ซึ่งมีขอบเขตของกฎหมายที่เชื่อมโยงกัน อันเนื่องมาจากระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ของประเทศญี่ปุ่นที่ดำเนินการภายใต้ 2 หน่วยงาน ได้แก่ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency และ Ministry of Health, Labour and Welfare ดังรายละเอียดรูปที่ 3⁽¹³⁻¹⁵⁾



รูปที่ 3 ลักษณะและกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศญี่ปุ่น

โดย PMD Act ได้ให้คำจำกัดความของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงภายใต้นิยาม “Regenerative medical products” กล่าวคือ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการดัดแปลงเซลล์มนุษย์หรือสัตว์ที่มีชีวิตที่มากกว่าการดัดแปลงเพียงเล็กน้อย และมีจุดมุ่งหมายเพื่อใช้ในการฟื้นฟู ซ่อมแซม หรือก่อให้เกิดโครงสร้างหรือหน้าที่ของร่างกายมนุษย์ หรือมีจุดมุ่งหมายเพื่อใช้ในการรักษาหรือป้องกันโรคในมนุษย์ หรือผลิตภัณฑ์ที่เป็นผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด ซึ่งผลิตภัณฑ์ที่อยู่ภายใต้ นิยามดังกล่าวนี้ หากผู้ผลิตหรือผู้นำเข้าผลิตภัณฑ์ยา มีวัตถุประสงค์ที่จะผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่ายในประเทศจะต้องได้รับการพิจารณาและอนุมัติทะเบียนก่อนจาก Pharmaceuticals and Medical Devices Agency และ Ministry of Health, Labour and Welfare ตามลำดับ จากกฎหมายดังกล่าวจะเห็นได้ว่าผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศญี่ปุ่นจะแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด และผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด

อย่างไรก็ตามสำหรับผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศญี่ปุ่นยังมีการกล่าวถึงใน Safety Act โดยกฎหมายฉบับนี้ครอบคลุมผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการทำศัลยกรรมของแพทย์และการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่สามารถสรุปสาระสำคัญได้ดังนี้

เทคโนโลยีทางการแพทย์อื่นนอกเหนือจากเทคโนโลยีทางการแพทย์ดังที่จะกล่าวถึงต่อไปนี้เป็นผลิตภัณฑ์เซลล์ที่มีวัตถุประสงค์เพื่อนำไปใช้ในการใดการหนึ่ง

1. เซลล์ที่ผ่านกระบวนการดัดแปลงเพื่อใช้ในการฟอกเลือด (blood transfusion) ยกเว้น ผลิตภัณฑ์เซลล์เลือดที่ได้จากกระบวนการปลูกถ่ายยีน (gene-transferred blood cell constituents) หรือผลิตภัณฑ์เซลล์เลือดที่ได้จากกระบวนการเหนี่ยวนำเซลล์ต้นกำเนิด (induced pluripotent stem cells)

2. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation) ยกเว้น เซลล์ต้นกำเนิดเลือดที่ได้จากกระบวนการปลูกถ่ายยีน (gene-transferred hematopoietic stem cells) หรือผลิตภัณฑ์เซลล์เลือดที่ได้จากกระบวนการเหนี่ยวนำเซลล์ต้นกำเนิด

3. เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (assisted reproductive technologies) หมายถึงเทคโนโลยีทางการแพทย์ที่ใช้เซลล์จากไข่ที่ยังไม่ได้รับการผสมพันธุ์หรือสเปิร์มและผ่านกรรมวิธีหรือกระบวนการทางการแพทย์ โดยไม่รวมถึงการใช้ เซลล์ต้นกำเนิดจากตัวอ่อนมนุษย์ (embryonic stem cells)

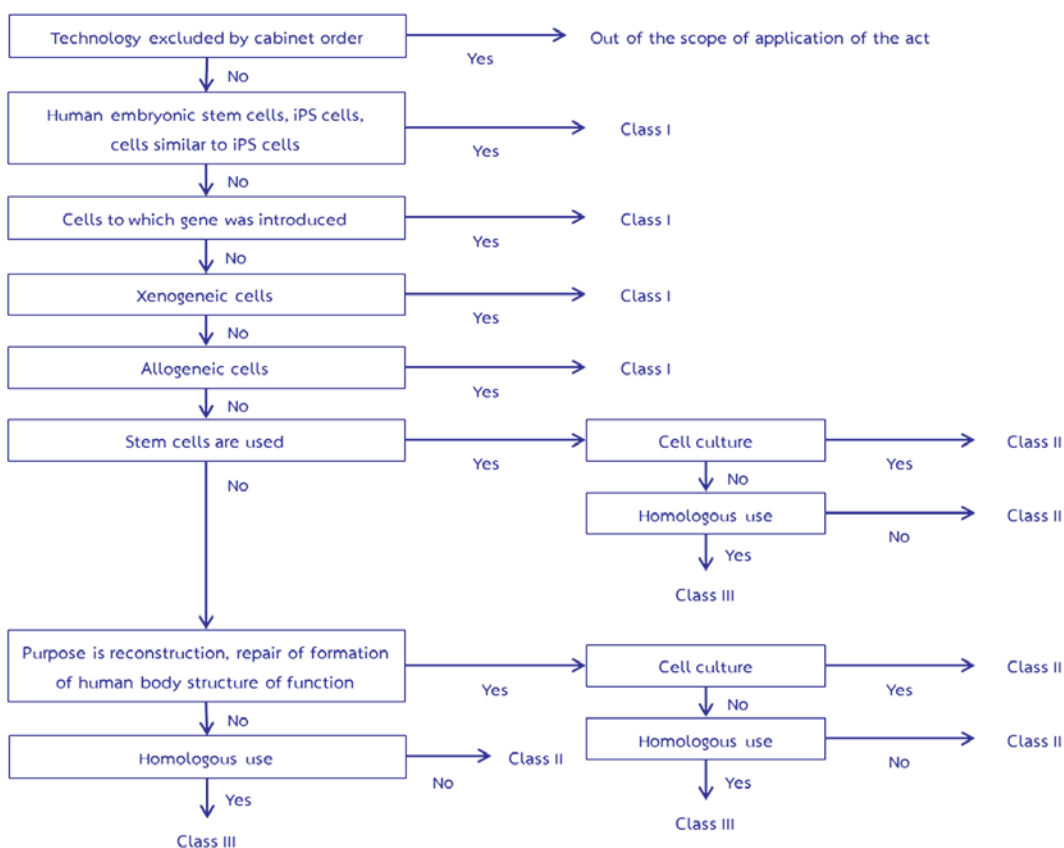
ซึ่งผลิตภัณฑ์ข้างต้นสามารถแบ่งได้เป็นความเสี่ยง 3 ระดับ^(14,16) ดังนี้

1. Class I: High risk (ความเสี่ยงสูง) คือ ผลิตภัณฑ์ที่มีกระบวนการผลิตที่ซับซ้อนหรือยังไม่ปรากฏว่าเป็นวิธีการที่เป็นที่ยอมรับอย่างชัดเจน หรือมีแนวโน้มที่อาจก่อให้เกิดผลกระทบหรืออันตรายกับผู้ป่วยจากการใช้ผลิตภัณฑ์หรือเทคโนโลยีดังกล่าว ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ที่อยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ ผลิตภัณฑ์เซลล์ที่ได้จากกระบวนการเหนี่ยวนำเซลล์ต้นกำเนิด และผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดจากตัวอ่อนมนุษย์

2. Class II: Intermediate risk (ความเสี่ยงปานกลาง) คือ ผลิตภัณฑ์หรือเทคโนโลยีที่ใช้แล้วมีแนวโน้มก่อให้เกิดผลกระทบต่อผู้ป่วยในระหว่างที่รักษา ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ในกลุ่มนี้ ได้แก่ ผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดจากเซลล์ร่างกาย (Somatic (adult) stem cells) เป็นต้น

3. Class III: Low risk (ความเสี่ยงต่ำ) คือ ผลิตภัณฑ์อื่นๆ ที่ไม่ได้อยู่รวมอยู่ในผลิตภัณฑ์ 2 ประเภทแรก ตัวอย่างเช่น ผลิตภัณฑ์เซลล์ร่างกาย (Processed somatic (adult) cells) เป็นต้น

ซึ่งหลักเกณฑ์ในการพิจารณาผลิตภัณฑ์ในแต่ละระดับนั้นเป็นไปตามรูปที่ 4



รูปที่ 4 หลักเกณฑ์การจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศญี่ปุ่น

ดังนั้นในกรณีที่มีการใช้ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงไม่ว่าจะเป็นการทำหัตถการของแพทย์หรือเพื่อการศึกษาวิจัยทางคลินิก ผู้วิจัยหรือแพทย์จะต้องดำเนินการยื่นเอกสารหน่วยงานที่มีบทบาทในการกำกับดูแลกิจกรรมดังกล่าวตามความเหมาะสม

อภิปรายและสรุปผล

จากข้อมูลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศและกลุ่มประเทศต้นแบบทั้ง 3 กลุ่มดังกล่าวมาข้างต้นนั้น จะเห็นได้ว่าทุกประเทศมีหลักการในการจัดประเภทของผลิตภัณฑ์ที่คล้ายคลึงกัน กล่าวคือ มีการพิจารณาถึงความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์เป็นหลัก โดยประเทศสหรัฐอเมริกามีกฎหมายที่ชัดเจนอ้างอิงตามความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ

ตามที่กล่าวไว้ในข้อกำหนดฯ คือ ผลิตภัณฑ์ที่มีการดำเนินการดัดแปลงเพียงเล็กน้อย และผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการดัดแปลงมากกว่าการดัดแปลงเพียงเล็กน้อย ในขณะที่สหภาพยุโรปมีการแยกประเภทของผลิตภัณฑ์ตามความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ ตลอดจนคำจำกัดความของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงแต่ละประเภทไว้อย่างชัดเจน ได้แก่ ผลิตภัณฑ์ยับยั้งบ่งชี้ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ และผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงผสม (ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่มีการใช้ควบคู่กับผลิตภัณฑ์ที่จัดอยู่ในนิยามของเครื่องมือแพทย์) อย่างไรก็ตาม ประเด็นที่ควรพิจารณาต่อไป คือ การกำหนดว่ากรรมวิธีหรือกระบวนการใดจะถูกพิจารณาเป็นการดัดแปลงเพียงเล็กน้อยตามที่ได้กล่าวไปแล้ว เนื่องจากการกำหนดนิยามที่แตกต่างกัน อาจมีผลต่อการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ในเวลาต่อมา

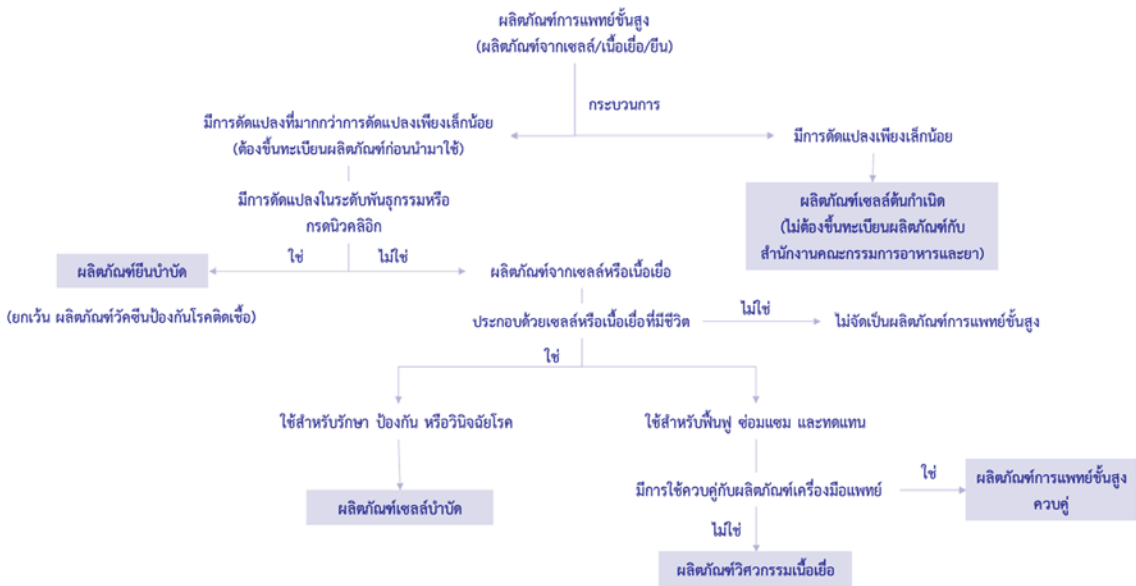
สำหรับประเทศญี่ปุ่น อาจถือได้ว่าการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่แตกต่างจากประเทศสหรัฐอเมริกาและกลุ่มสหภาพยุโรป เนื่องจากระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ที่มีการดำเนินการร่วมกันระหว่าง Pharmaceuticals and Medical Devices Agency และ Ministry of Health, Labour and Welfare โดยแบ่งผลิตภัณฑ์เป็นความเสี่ยง 3 ระดับ ตามที่ได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น หากแต่สำหรับผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่มีการดัดแปลงมากกว่าการดัดแปลงเพียงเล็กน้อยที่ผู้ผลิตหรือผู้นำเข้ามีวัตถุประสงค์ที่จะผลิตหรือนำเข้ามาเพื่อจำหน่ายไม่ว่ากรณีใดก็ตามจำเป็นจะต้องได้รับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ตามขั้นตอนที่กำหนดไว้

เมื่อวิเคราะห์แล้วจะเห็นได้ว่าการพัฒนาแนวทางการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงนี้จำเป็นที่จะต้องพิจารณาจากความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์เป็นอย่างแรก โดยเริ่มพิจารณาจากกระบวนการหรือกรรมวิธีที่ใช้ในการดัดแปลงหรือปรับปรุงเซลล์ เนื้อเยื่อ หรือยีนของสิ่งมีชีวิต ดังนั้นการกำหนดว่ากระบวนการใดที่จัดเป็นการดัดแปลงเพียงเล็กน้อยจึงมีความสำคัญอย่างมาก เพื่อไม่ให้เกิดการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์นั้นมีกระทบต่อการทำหัตถการของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับเทคโนโลยีการพัฒนาผลิตภัณฑ์เซลล์ในปัจจุบันที่ได้รับการยอมรับจากวงการแพทย์ในระดับสากล

นอกจากการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ตามความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์แล้ว การจำแนกดังกล่าวที่อยู่ภายใต้ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงอาจมีข้อดีในแง่ของการกำหนดกิจกรรมเฉพาะของผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดในภายหลัง ดังจะเห็นได้จากตัวอย่างหนึ่งในเรื่องของความแตกต่างของข้อควรคำนึงระหว่างผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดและผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดที่แตกต่างกัน อันเนื่องมาจากคุณสมบัติและความเสี่ยงในการปนเปื้อนสู่สิ่งแวดล้อมภายนอก ดังนั้นการกำหนดประเภทผลิตภัณฑ์ภายใต้นิยามผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงจึงมีความจำเป็นเพื่อให้การพัฒนาระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงมีความรัดกุมมากขึ้น

สำหรับประเทศไทย แม้ว่าสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะมีการประกาศให้ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงเป็นยาตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติมแล้ว⁽¹⁷⁾ แต่ยังไม่พบการแบ่งประเภทผลิตภัณฑ์ที่ชัดเจนหรือประกาศออกมาอย่างเป็นทางการ ดังนั้นการพัฒนาการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ที่จัดว่าเป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงจึงเป็นขั้นตอนถัดไปสำหรับการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์เหล่านี้ โดยการกำหนดการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์นี้ สำนักงานฯ ควรพิจารณาจัดทำแนวทางการพิจารณากรรมวิธีหรือกระบวนการที่จัดเป็นการดัดแปลงเพียงเล็กน้อยสำหรับผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง เพื่อให้การกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ของสำนักงานฯ นั้นจำกัดอยู่ที่ผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงสูง และสามารถเอื้อให้แพทย์หรือหน่วยวิจัยสามารถดำเนินการวิจัยและพัฒนาหรือรักษาผู้ป่วยด้วยเทคโนโลยีที่มีความเสี่ยงต่ำได้อย่างสะดวก ผ่านการดำเนินการของหน่วยงานอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องนอกเหนือจากสำนักงานฯ ได้อย่างราบรื่น ซึ่งการดำเนินการดังกล่าวนอกจากจะเป็นการคุ้มครองผู้บริโภคให้ปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงสูงแล้ว ยังเป็นการลดภาระของสำนักงานฯ ได้อีกด้วย

นอกจากนี้หากพิจารณาเพิ่มเติมแล้วจะเห็นได้ว่า การจำแนกเป็นผลิตภัณฑ์ย่อยภายใต้ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงยังเป็นการเตรียมช่องทางสำหรับกิจกรรมที่อาจเกิดขึ้นเฉพาะในแต่ละประเภทของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง และจากแนวทางการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ของกลุ่มสหภาพยุโรปจะเห็นได้ว่าผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงสามารถจำแนกเป็นผลิตภัณฑ์ย่อยได้ทั้งสิ้น 4 กลุ่ม ได้แก่ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ และผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงผสม ที่มีคำจำกัดความที่ชัดเจน ดังนั้นจากการจำแนกผลิตภัณฑ์ดังกล่าวข้างต้น สำนักงานฯ อาจพิจารณานำเอาแนวคิดเหล่านั้นมาปรับใช้กับระบบการจำแนกผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศไทยต่อไปได้



รูปที่ 5 ข้อเสนอการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงสำหรับประเทศไทย

ในเบื้องต้นบทความนี้ได้รวบรวมและจัดทำข้อเสนอการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงรายละเอียดตามที่ปรากฏในรูปที่ 5 ซึ่งได้นำแนวคิดที่ได้จากการวิเคราะห์ระบบการจำแนกผลิตภัณฑ์ของทั้ง 3 ประเทศและกลุ่มประเทศ มาพัฒนาเป็นระบบการจำแนกผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสมกับประเทศไทย เพื่อส่งเสริมและพัฒนากำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงในประเทศไทย ซึ่งจากรูปภาพข้างต้นจะเห็นได้ว่าการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงนั้น สำนักงานฯ จำเป็นที่จะต้องพิจารณาหรือประกาศหลักเกณฑ์ว่าด้วยกรรมวิธีหรือกระบวนการใดที่จัดเป็นการดัดแปลงเพียงเล็กน้อยที่เกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์ เพื่อให้การจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงของประเทศไทยเป็นไปตามข้อกำหนดและมีความเหมาะสม

จากทั้งหมดที่กล่าวมา จะเห็นได้ว่า การกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาทั่วไปอาจไม่เพียงพอสำหรับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ซึ่งถือว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงสูงเมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์อื่น ๆ ประกอบกับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงหลาย ๆ ชนิดอาจมีความเป็นปัจเจก

ของผลิตภัณฑ์ต่อผู้ป่วยเฉพาะรายมากกว่าผลิตภัณฑ์ยาโดยทั่วไป ดังนั้นการพัฒนาระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องได้รับการพัฒนา ซึ่งในบทความนี้ได้นำเสนอแนวทางการพัฒนาการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ซึ่งเป็นเพียงหนึ่งในองค์ประกอบของระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์เท่านั้น สำนักงานฯ ยังจำเป็นต้องพิจารณาและวิเคราะห์ในองค์ประกอบอื่นๆ เพื่อเชื่อมโยงให้เกิดภาพรวมของการพัฒนาระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง

เอกสารอ้างอิง

1. Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. Journal of Market Access & Health Policy 2016; 4(1): 31036.
2. Hourd P, Chandra A, Medcalf N, et al. Regulatory challenges for the manufacture and scale-out of autologous cell therapies.

- 2014 Mar 31. In: Girard L, editors. StemBook [Internet]. Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute; 2008.
3. Hurley P, Jurmeister S, Parsley K. Advanced therapy medicinal products - an evolving regulatory landscape. *Regulatory focus* 2017; 1-7.
 4. Halioua-Haubold CL, Peyer JG, Smith JA, et al. Regulatory considerations for gene therapy products in the US, EU, and Japan. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 2017, 90(4): 683–693.
 5. O'Brien D. The importance of product classification [PowerPoint slides]. Irish Medicines Board; 2012.
 6. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: Regulation of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps), small entity compliance guide, 2007.
 7. Gadriock P. HCT/P regulation – 351 vs 361 products [PowerPoint slides]. Arent Fox; 2017.
 8. Oh SS. FDA's perspectives on cellular and gene therapy regulation [PowerPoint slides]. International Regulatory Forum of Human Cell Therapy and Gene Therapy Products; 2016.
 9. Berseney A. (2014). FDA clarifies minimal manipulation of cell/tissue products. *Stem Cell Assays* [Internet]. 2014.
 10. US Food and Drug Administration. Guidance for industry and food and drug administration staff: Regulatory Considerations for human cells, tissues, and cellular and tissue-based products: Minimal manipulation and homologous use, 2017.
 11. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (L. 324/121-137).
 12. Bravery CA. EU vs US Regulation impact on global development [PowerPoint slides].
 13. Ministry of Health, Labour and Welfare. Institutional framework for promoting the future implementation of regenerative medicine [PowerPoint slides].
 14. Maruyama Y. Regulation of regenerative medicine in Japan [PowerPoint slides]. Health Products Regulatory Conference; 2017.
 15. Tobita M, Konomi K, Torashima Y, et al. Japan's challenges of translational regenerative medicine: Act on the safety of regenerative medicine. *Regenerative Therapy* 2016;4:78-81.
 16. CJ Partners. Regenerative medicine in Japan [PowerPoint slides]. CJ Partners; 2016.
 17. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การควบคุม กำกับ ดูแลยาที่เป็นผลิตภัณฑ์ การแพทย์ขั้นสูง (ลงวันที่ 7 มีนาคม 2561).



สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
Food and Drug Administration

วารสารอาหารและยา THAI FOOD AND DRUG JOURNAL
ปีที่ 27 ฉบับที่ 3 กันยายน - ธันวาคม 2563 Vol.27 No.3 September - December 2020
Journal homepage: <https://www.tci-thaijo.org/index.php/fdajournal>



การศึกษาปัจจัยและความพร้อมในการพัฒนาของผู้ผลิตยาแผนโบราณ : กรณีศึกษาผู้ผลิตยาแผนโบราณพื้นที่เครือข่ายบริการสุขภาพที่ 11 Study on Factor and Readiness of Traditional Medicine Manufacturers Development: a Case study of Traditional Medicine Manufacturers in Health Service Network Area 11th

กมลรัตน์ นุตยกุล Kamornrat Nuttayakul

กองส่งเสริมงานคุ้มครองผู้บริโภคด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพในส่วนภูมิภาคและท้องถิ่น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
Rural and Local Consumer Health Product Promotion Protection Division, Food and Drug Administration
E-mail: maew05rx@fda.moph.go.th

รับต้นฉบับ 3 มกราคม 2561 ปรับปรุง 3 พฤษภาคม 2562 รับผิดชอบ 24 กรกฎาคม 2563

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัย ความพร้อมและอุปสรรคของผู้ประกอบการผลิตยาแผนโบราณในพื้นที่เครือข่ายบริการสุขภาพที่ 11 ต่อการเข้าสู่มาตรฐานตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2559 ลงวันที่ 8 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559 ทำการศึกษาโดยวิธีการลงพื้นที่สัมภาษณ์เชิงลึก ณ สถานที่ผลิตยาแผนโบราณที่ได้รับอนุญาตทั้งหมดในพื้นที่จำนวน 25 ราย เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา คือ แบบสอบถาม ระยะเวลาดำเนินการระหว่างเดือนมกราคม - มิถุนายน 2560 ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยหลักที่กลุ่มตัวอย่างคิดว่าจะต้องมีการพัฒนาสถานที่ผลิตยาแผนโบราณของตนเองเพื่อเข้าสู่มาตรฐาน คือ การมีมาตรการของภาครัฐมาบังคับใช้ จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 64) รองลงมาคือ ความต้องการพัฒนาของผู้ประกอบการเอง 3 ราย (ร้อยละ 12) ความพร้อมในแต่ละด้านของผู้ประกอบการต่อการเข้าสู่มาตรฐาน พบว่าผู้ประกอบการมีความพร้อมด้านการขยายพื้นที่เพื่อการพัฒนาเข้าสู่มาตรฐาน จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 36) สิ่ง que ผู้ประกอบการต้องการให้ภาครัฐช่วยส่งเสริมความพร้อมเป็นลำดับแรก ได้แก่ การตลาด 9 ราย แหล่งเงินทุน 7 ราย และวิชาการและเทคโนโลยี 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 36 28 และ 8 ตามลำดับ สรุปได้ว่าผู้ประกอบการทุกรายทราบว่าต้องมีการพัฒนาสถานที่ผลิตเพื่อเข้าสู่มาตรฐาน แต่สาเหตุหลักที่จะเป็นอุปสรรคต่อการพัฒนา คือ การขาดเงินลงทุนเพื่อปรับปรุงสถานที่ผลิต ความไม่มั่นใจเรื่องของการตลาดที่จะรองรับทำให้ไม่กล้าลงทุนเพื่อการพัฒนา รวมถึงการขาดที่ปรึกษาด้านวิชาการเรื่องของเกณฑ์มาตรฐานและงานเอกสารที่เกี่ยวกับการผลิต

คำสำคัญ: ผู้ประกอบการผลิตยาแผนโบราณ มาตรฐานการพัฒนาการผลิตยาแผนโบราณ

Abstract

The objectives of this study were to investigate factors, readiness and barriers in conforming of traditional medicine manufacturers in health service network area 11th to the regulations about Thai traditional medicine manufacturing practice principle in February 8, 2016. In-depth interview and questionnaire were used in this study in 25 Thai traditional medicine manufactures that its collected data between January and June, 2017. The study found that the main factors to develop an own traditional medicine establishment to standard were law enforcement (64%) and the entrepreneurs' self-desire (12%). The results of the study on the readiness of each entrepreneur to reach to the Thai traditional medicine manufacture standard showed that 9 entrepreneurs (36%) were ready to expand the area of factories. Most entrepreneur owners need assistance from government include marketing (36%), sources of capital fund (28%), and consultation system about standard criteria and documentation production (8%). In conclusion, all Thai traditional medicine entrepreneurs knew as they have to improve factory to meet the standard. However, the main development obstacles that they lack of investment to improve facilities, uncertainty of the product marketing as concern about invest, and lack of consultation system about standard criteria and documentation productions.

Key words: traditional medicine entrepreneurs, traditional medicine manufacture standard

บทนำ

ผลิตภัณฑ์ยาเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับผู้บริโภค และเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเฉพาะที่แตกต่างจากสินค้าอื่นทั่วโลกจัดให้ผลิตภัณฑ์ยาเป็นผลิตภัณฑ์ที่อยู่ภายใต้การควบคุมพิเศษเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยต่อผู้บริโภค ปัจจุบันกระแสความนิยมผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติมากขึ้นทำให้ผู้ป่วยจำนวนมากไม่น้อยหันมาใช้ยาจากธรรมชาติหรือสมุนไพรที่ผลิตในรูปแบบยาแผนโบราณทดแทนยาแผนตะวันตกที่ได้มาจากการสังเคราะห์ทางเคมีซึ่งมีราคาแพงและมักมีฤทธิ์ข้างเคียงสูง⁽¹⁾ ประเทศไทยเป็นประเทศที่มีทรัพยากรสมุนไพรที่มีคุณภาพดีอยู่เป็นจำนวนมาก และได้มีการนำมาใช้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยมานาน ในลักษณะของการใช้ในรูปภูมิปัญญาท้องถิ่น ต่อมาได้มีการวิจัยพัฒนาให้สมุนไพรเป็นผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพทัดเทียมกับต่างประเทศเพื่อสามารถแข่งขันได้ในตลาดโลกแทนการส่งออกในรูปวัตถุดิบที่มีมูลค่าทางการตลาดต่ำมาสู่ผลิตภัณฑ์ยาแผนโบราณที่ผลิตจากสมุนไพรเพื่อให้มีมูลค่าทางการตลาดสูงขึ้น⁽²⁾

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2559 ลงวันที่ 8 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559 มีผลบังคับใช้กับผู้ประกอบการผลิตยาแผนโบราณทั้งหมดในวันที่ 2 ตุลาคม 2560 จะมีความแตกต่างจากประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการผลิตยาแผนโบราณตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2557 ลงวันที่ 26 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2557 (ปัจจุบันยกเลิกแล้ว) ซึ่งกฎหมายทั้ง 2 ฉบับมีความแตกต่างกันคือมีการแบ่งประเภทของสถานที่ผลิตยาแผนโบราณให้มีความชัดเจนยิ่งขึ้นโดยใช้ความซับซ้อนของรูปแบบยาหรือกรรมวิธีการผลิตยาและข้อมูลการผลิตยาแผนโบราณต่อปีเป็นเกณฑ์รวมถึงกำหนดให้ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนโบราณและผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ผลิตยาแผนโบราณจะต้องดำเนินการและปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการผลิตยาแผนโบราณในส่วนที่เกี่ยวข้องตามข้อกำหนดที่ระบุไว้ในภาคผนวก ข

ท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข^(3,4) ซึ่งได้กำหนดรายละเอียดแบ่งเป็น 5 หมวดคือ หมวด 1 การบริหารคุณภาพ หมวด 2 บุคลากร หมวด 3 อาคารสถานที่และเครื่องมือ หมวด 4 การดำเนินการด้านเอกสาร และหมวด 5 ตัวอย่างจัดเก็บ การเปลี่ยนแปลงมาตรฐานนี้เพื่อให้เป็นไปตามข้อตกลงการค้าเสรีอาเซียนซึ่งข้อกำหนดที่เพิ่มขึ้นมากกว่าฉบับเดิมมากนั้นย่อมส่งผลกระทบต่อผู้ที่มิเจตนาและตั้งใจที่จะอนุรักษ์ภูมิปัญญาการแพทย์แผนไทยในการผลิตยาแผนโบราณ

ผลจากกระแสความนิยมเรื่องยาสมุนไพรและการที่ภาครัฐจะมีการบังคับใช้กฎหมายทำให้ผู้ศึกษาเห็นว่าภาครัฐซึ่งเป็นแกนหลักในการขับเคลื่อนการบังคับใช้กฎหมายควรที่จะต้องรับรู้หรือมีข้อมูลที่เป็นปัจจุบันในเรื่องของสถานภาพปัจจุบันของผู้ประกอบการผลิตยาแผนโบราณของไทยเพื่อจะนำไปสู่การประเมินศักยภาพและความพร้อมในการพัฒนาของผู้ประกอบการในขั้นตอนต่อไปอันจะส่งผลให้ภาครัฐมีข้อมูลเพื่อนำไปใช้ในการวางแผนจัดทำกระบวนการสนับสนุนองค์ความรู้หรือทรัพยากรได้ตรงกับความต้องการที่แท้จริงของผู้ประกอบการและส่งผลกระทบต่อการรักษาภูมิปัญญาด้านสมุนไพรไทยให้ยั่งยืนคู่กับประเทศไทยต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาปัจจัย ความพร้อม และอุปสรรคของผู้ประกอบการผลิตยาแผนโบราณพื้นที่เครือข่ายบริการสุขภาพที่ 11 ต่อการเข้าสู่มาตรฐานตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2559 ลงวันที่ 8 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559

ระเบียบวิธีการวิจัย

วิธีการศึกษา

การศึกษาวิจัยเชิงพรรณนา (descriptive study) เพื่อให้ทราบถึงสถานภาพที่แท้จริงของผู้ประกอบการผลิตยาแผนโบราณพื้นที่เครือข่ายบริการสุขภาพที่ 11 ใช้วิธีสัมภาษณ์เชิงลึกกับผู้ประกอบการโดยใช้แบบสอบถาม

และนำข้อมูลที่ได้มาแจกแจงความถี่และวิเคราะห์สรุปผลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาคือ ความถี่ และร้อยละ

ขอบเขตการดำเนินงาน

ขอบเขตด้านประชากร : ผู้ประกอบการผลิตยาแผนโบราณทั้งหมดในพื้นที่เครือข่ายบริการสุขภาพที่ 11 ที่ได้รับอนุญาตผลิตยาแผนโบราณ จำนวน 25 ราย ได้แก่ ผู้ประกอบการในจังหวัดชุมพร 2 ราย จังหวัดสุราษฎร์ธานี 4 ราย จังหวัดนครศรีธรรมราช 15 ราย จังหวัดกระบี่ 1 ราย และจังหวัดพังงา 3 ราย

ขอบเขตด้านเนื้อหา : การศึกษาปัจจัยความพร้อม และอุปสรรคของผู้ประกอบการที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการพัฒนาสถานที่ผลิตเพื่อเข้าสู่มาตรฐานตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2559 ลงวันที่ 8 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559

ระยะเวลาดำเนินการ

ระหว่างเดือนมกราคม – มิถุนายน 2560

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

การศึกษานี้ใช้แบบสอบถาม (questionnaire) เป็นเครื่องมือในการเก็บข้อมูลโดยเนื้อหาของแบบสอบถามแบ่งออกเป็น 2 ส่วนคือ ส่วนที่ 1 เป็นข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับสถานภาพสถานประกอบการผลิตยาแผนโบราณ ประกอบด้วยข้อมูลขนาดพื้นที่และจำนวนของอาคารผลิต ระยะเวลาการดำเนินงานของโรงงาน ประเภทของสถานที่ผลิต มาตรฐานการผลิตที่เคยได้รับ การจำหน่ายผลิตภัณฑ์และแผนการขยายธุรกิจ ส่วนที่ 2 เป็นข้อมูลเกี่ยวกับการรับรู้และความต้องการได้รับการสนับสนุนในการพัฒนาการผลิตยาแผนโบราณให้เป็นไปตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2559 ลงวันที่ 8 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559 ประกอบด้วยข้อมูล เรื่องช่องทางการรับทราบข่าวเรื่องประกาศฯ มูลเหตุจูงใจที่ทำให้ผู้ประกอบการต้องการพัฒนาสถานที่ผลิต การได้รับการรับรองมาตรฐานที่ผ่านมา การได้รับการตรวจมาตรฐานการผลิตยาแผนโบราณตามประกาศฯ สาเหตุที่จะทำให้สถานที่ผลิตยาแผนโบราณไม่ผ่านเกณฑ์ ความคิดเห็นในกรณี

กำหนดมาตรฐานตามประกาศฯ ความต้องการได้รับการสนับสนุนจากภาครัฐในแต่ละด้านและแนวโน้มการดำเนินธุรกิจต่อไป

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับสถานภาพของสถานประกอบการผลิตยาแผนโบราณ

สถานที่ผลิตทั้งหมด 25 แห่ง พบ 11 แห่ง มีพื้นที่มากกว่า 200 ตรม. ระยะเวลาดำเนินงานมีตั้งแต่ 1 ปีจนถึงเกินกว่า 50 ปี ทุกแห่งเป็นสถานที่ผลิตยาแผนโบราณภาคผนวก ข และมีการจำหน่ายผลผลิตเฉพาะตลาดในประเทศ มีผู้ประกอบการเพียง 6 ราย ที่มีแผนเพิ่มการผลิตผลของการสำรวจสถานภาพของสถานประกอบการผลิตยาแผนโบราณ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลสถานภาพของสถานประกอบการผลิตยาแผนโบราณของกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลสถานประกอบการยาแผนโบราณ	จำนวน	ร้อยละ
1. พื้นที่และอาคารของโรงงานผลิตยาแผนโบราณ		
1.1 พื้นที่ทั้งหมดของสถานประกอบการผลิต		
10-100 ตรม.	10	40.0
101-200 ตรม.	4	16.0
201-300 ตรม.	2	8.0
301-400 ตรม.	3	12.0
เกินกว่า 400 ตรม.	6	24.0
1.2 พื้นที่ในส่วนที่เป็นอาคารของสถานประกอบการผลิต		
10-50 ตรม.	18	72.0
51-100 ตรม.	3	12.0
101-150 ตรม.	1	4.0
151- 200 ตรม.	1	4.0
เกินกว่า 200 ตรม.	2	8.0
1.3 จำนวนของอาคารสถานประกอบการผลิต		
จำนวน 1 หลัง	22	88.0
จำนวน 2 หลัง	3	12.0
2. ระยะเวลาและการเริ่มต้นดำเนินงานสถานประกอบการผลิต		
2.1 ระยะเวลาการดำเนินงานสถานประกอบการผลิต		
1-10 ปี	4	16.0
11-20 ปี	6	24.0
21-30 ปี	3	12.0
31-40 ปี	5	20.0
41-50 ปี	3	12.0
เกินกว่า 50 ปี	4	16.0
2.2 การเริ่มต้นดำเนินงานสถานประกอบการผลิต		
ก่อตั้งกิจการเอง	18	72.0
ดำเนินงานสืบทอดในลักษณะครอบครัว	7	28.0
3. ประเภทของสถานประกอบการผลิต		
ผลิตยาแผนโบราณภาคผนวก ข ที่มีการผลิตยารับประทานรูปแบบทั่วไป และมีมูลค่าการผลิตน้อยกว่า 20 ล้านบาท/ปี	25	100.0
4. มาตรฐานของสถานประกอบการผลิตที่ได้รับในปัจจุบัน		
ได้รับมาตรฐาน Good Sanitation	23	92.0
ไม่ได้รับมาตรฐาน	2	8.0

ตารางที่ 1 (ต่อ)

ข้อมูลสถานประกอบการยาแผนโบราณ	จำนวน	ร้อยละ
5. สถานที่จำหน่ายผลิตภัณฑ์ยาแผนโบราณในช่วงระยะเวลา 5 ปีที่ผ่านมา		
5.1 ตลาดในประเทศ		
จำหน่ายที่ร้านขายยา	20	80.0
ขายส่งให้พ่อค้าคนกลาง	5	20.0
5.2 ตลาดต่างประเทศ		
ยังไม่มีการส่งออกไปยังตลาดต่างประเทศ	25	100.0
6. ด้านแผนงานการผลิตและการจัดการสร้างแผนธุรกิจการผลิต		
6.1 การขยายการตลาด		
6.1.1 การขยายการตลาดในประเทศ		
มีแผนการขยายการตลาดในประเทศ	10	40.0
ไม่มีแผนการขยายการตลาดในประเทศ	15	60.0
6.1.2 การขยายการตลาดในต่างประเทศ		
มีแผนการขยายการตลาดในต่างประเทศ	2	8.0
ไม่มีแผนการขยายการตลาดในต่างประเทศ	23	92.0
6.2 การเพิ่มหรือลดการผลิต		
การเพิ่มการผลิต	6	24.0
การลดการผลิต	12	48.0
การผลิตเท่าเดิม	7	28.0
6.3 วิธีการเพิ่มประสิทธิภาพการผลิต		
โดยการพัฒนาเครื่องจักรที่ใช้ในการผลิต	14	56.0
โดยการพัฒนานุคลากรที่เกี่ยวข้องในการผลิต	7	28.0
ไม่มีการพัฒนาใด ๆ	4	16.0

2. ข้อมูลการรับรู้และความต้องการได้รับการสนับสนุนในการพัฒนาการผลิตยาแผนโบราณ ให้เป็นไปตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการ ในการผลิตยาแผนโบราณตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2559 ลงวันที่ 8 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559 พบว่า

ผู้ประกอบการ 13 รายเห็นด้วยกับการที่ภาครัฐกำหนด ให้มีมาตรฐานการผลิต ผู้ประกอบการ 9 รายมีความ ต้องการให้ภาครัฐช่วยเหลือในด้านการตลาดเป็น ลำดับแรกและมีผู้ประกอบการ 11 รายที่มีแนวโน้ม ในการเปลี่ยนกิจการหรือยกเลิกกิจการ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ข้อมูลการรับรู้และความต้องการการสนับสนุนการพัฒนาการผลิตยาแผนโบราณให้เป็นไปตามประกาศ กระทรวงสาธารณสุขฯ

การรับรู้ข้อมูลและความต้องการรับการสนับสนุน	จำนวน	ร้อยละ
1. การรับทราบข้อมูลจากประกาศกระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2559		
จากเจ้าหน้าที่ของรัฐและหนังสือราชการ	17	68.0
จากหนังสือราชการ	8	32.0
2. มุมเหตุจุดใจที่ต้องการพัฒนาการผลิตให้ตรงตามประกาศกระทรวงฯ		
การบังคับใช้กฎหมาย	16	64.0
ต้องการพัฒนาการผลิตให้มีมาตรฐานดีขึ้น (มีความคิดต้องการพัฒนาอยู่แล้ว)	3	12.0
การรณรงค์ของภาครัฐ	3	12.0
ไม่ต้องการพัฒนา	3	12.0
3. สถานที่ผลิตได้มีการตรวจรับรองมาตรฐานให้ได้ตรงตามประกาศกระทรวงฯ		
เคยได้รับการตรวจรับรองมาตรฐาน	0	0.0
ไม่เคยได้รับการตรวจรับรองมาตรฐาน	25	100.0

ตารางที่ 2 (ต่อ)

การรับรู้ข้อมูลและความต้องการรับการสนับสนุน	จำนวน	ร้อยละ
4. สาเหตุหลักที่คิดว่าสถานที่ผลิตจะไม่ผ่านเกณฑ์มาตรฐาน		
ไม่สามารถปรับปรุงอาคารและสถานที่ให้ได้ตามมาตรฐานที่กำหนด	16	64.0
ไม่สามารถจัดหาวัตถุดิบในการผลิตให้ได้ตามที่มาตรฐานกำหนด	1	4.0
ขาดบุคลากร	1	4.0
ขาดที่ปรึกษาในเรื่องเกณฑ์มาตรฐานและงานด้านเอกสาร	7	28.0
5. ความคิดเห็นกรณีกำหนดให้มีมาตรฐานการผลิตยาแผนโบราณ		
เห็นด้วย (ต้องการยกระดับยาแผนโบราณ, เพิ่มความเชื่อมั่นให้ผู้บริโภค)	13	52.0
ไม่เห็นด้วย (ผู้ประกอบการรายเล็กทำไม่ได้, ภูมิปัญญาจะสูญหาย)	12	48.0
6. ความต้องการให้ภาครัฐช่วยในการพัฒนาการผลิต		
6.1 ลำดับความต้องการที่ให้ภาครัฐช่วยเหลือในด้านแหล่งเงินทุน		
ลำดับแรก	7	28.0
ลำดับที่สอง	3	12.0
ลำดับที่สาม	5	20.0
ลำดับที่สี่	1	4.0
ลำดับที่ห้า	1	4.0
ลำดับที่หก	8	32.0
6.2 ลำดับความต้องการที่ให้ภาครัฐช่วยเหลือในด้านการตลาด		
ลำดับแรก	9	36.0
ลำดับที่สอง	5	20.0
ลำดับที่สาม	2	8.0
ลำดับที่สี่	2	8.0
ลำดับที่ห้า	1	4.0
ลำดับที่หก	6	24.0
6.3 ลำดับความต้องการที่ให้ภาครัฐช่วยเหลือในด้านการประชาสัมพันธ์		
ลำดับแรก	0	0.0
ลำดับที่สอง	3	12.0
ลำดับที่สาม	4	16.0
ลำดับที่สี่	3	12.0
ลำดับที่ห้า	8	32.0
ลำดับที่หก	7	28.0
6.4 ลำดับความต้องการที่ให้ภาครัฐช่วยเหลือในด้านการพัฒนาบุคลากร		
ลำดับแรก	0	0.0
ลำดับที่สอง	1	4.0
ลำดับที่สาม	8	32.0
ลำดับที่สี่	8	32.0
ลำดับที่ห้า	8	32.0
ลำดับที่หก	8	32.0
6.5 ลำดับความต้องการที่ให้ภาครัฐช่วยเหลือในด้านงานวิชาการและเทคโนโลยี		
ลำดับแรก	2	8.0
ลำดับที่สอง	5	20.0
ลำดับที่สาม	5	20.0
ลำดับที่สี่	2	8.0
ลำดับที่ห้า	3	12.0
ลำดับที่หก	8	32.0
7. แนวโน้มในการดำเนินการธุรกิจการผลิต		
ไม่เปลี่ยนกิจการ (เป็นอาชีพเดิมที่ทำมานานแล้ว)	14	56.0
เปลี่ยนกิจการหรือยกเลิกกิจการ(เนื่องจากภาครัฐบังคับ, ไม่มีผู้สืบทอดกิจการ)	11	44.0

สรุปและอภิปรายผล

กลุ่มตัวอย่างที่เป็นผู้ผลิตยาแผนโบราณทั้งหมดจำนวน 25 รายมีการดำเนินงานมาแล้วตั้งแต่ 5 ปีจนถึงเกินกว่า 50 ปี เป็นลักษณะการดำเนินงานแบบเริ่มก่อตั้งเองและมีการดำเนินงานที่สืบต่อในลักษณะครอบครัว สถานที่ผลิตทั้งหมดเป็นการผลิตยาแผนโบราณภาคผนวก ข ซึ่งเป็นยารับประทานทั่วไปและมีการผลิตที่มีมูลค่าต่ำกว่า 20 ล้านบาทต่อปี การผลิตจะใช้องค์ความรู้หรือภูมิปัญญาท้องถิ่นและความรู้ที่ได้รับการสืบทอดกันจากครอบครัวมาพัฒนาในการผลิตยาแผนโบราณโดยมีช่องทางการจัดจำหน่ายผ่านทางร้านขายยาที่มีในพื้นที่เป็นหลัก การดำเนินกิจการเป็นลักษณะธุรกิจครอบครัวการที่จะทำให้กลุ่มผู้ผลิตยาแผนโบราณมีการพัฒนาให้ได้มาตรฐานตามที่ภาครัฐกำหนดนั้น กลุ่มตัวอย่างต้องการให้ภาครัฐสนับสนุนด้านการตลาดเป็นลำดับแรก การเป็นสถานที่ผลิตยาแผนโบราณภาคผนวก ข แสดงว่ายังมีการผลิตผลผลิต กลุ่มตัวอย่างจึงมุ่งให้ความสำคัญเรื่องการตลาดก่อนเพื่อให้มั่นใจว่าเมื่อลงทุนพัฒนาโรงงานผลิตแล้วจะมียอดขายเพิ่มขึ้น เมื่อนำข้อมูลในส่วนที่เป็นอาคารโรงงานผลิตไปเปรียบเทียบกับแบบแปลนสถานที่ผลิตยาแผนโบราณสำหรับหมวดยาผงจากหนังสือแนวทางการพัฒนาแบบแปลนสถานที่ผลิตยาแผนโบราณตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2559 ที่กำหนดพื้นที่ของสถานที่ผลิตยาแผนโบราณประเภทผงให้มีพื้นที่ใช้สอยรวม 200 ตารางเมตร พบว่ามีกลุ่มตัวอย่างเพียง 2 รายที่มีศักยภาพเพียงพอที่จะปรับปรุงในด้านอาคารสถานที่ผลิตได้ และมีกลุ่มตัวอย่าง 16 รายที่คิดว่าไม่สามารถปรับปรุงอาคารและสถานที่ให้ได้ตามมาตรฐานที่กำหนด ดังนั้นกลุ่มตัวอย่างจึงให้ความสำคัญด้านการตลาดก่อนเป็นลำดับแรกเพื่อให้เกิดความเชื่อมั่นว่าเมื่อมีการลงทุนปรับปรุงสถานประกอบการผลิตยาแผนโบราณไปแล้วผลิตภัณฑ์ที่ออกมาจะมีตลาดรองรับ อีกปัญหาที่สำคัญคือเรื่องเอกสาร เนื่องจาก

ข้อกำหนดของการผลิตยาแผนโบราณจะมีเอกสารจำนวนมากและมีรายละเอียดมากโดยจากเดิมกลุ่มตัวอย่างจะเป็นผู้ผลิตและจำหน่ายเองไม่มีระบบการเก็บข้อมูลในด้านเอกสาร ดังนั้นเมื่อก่อนกลุ่มตัวอย่างคิดว่าการขยายพื้นที่ในการผลิตและงานด้านเอกสารจะเป็นสิ่งสำคัญและเป็นตัวควบคุมทุกด้านในกระบวนการผลิตเพื่อให้ได้มาตรฐานตามที่ภาครัฐกำหนดแต่บางรายไม่สามารถทำได้เนื่องจากเห็นว่าเกินกำลังและความรู้จึงเป็นสาเหตุข้อหนึ่งที่ต้องทำให้อาจทำให้ต้องเลิกกิจการไปในที่สุด โดยสรุป การที่กลุ่มตัวอย่างคาดว่าจะไม่สามารถดำเนินการปรับปรุงกระบวนการผลิตยาแผนโบราณให้ได้ตามมาตรฐานที่ภาครัฐกำหนดจะมาจากปัญหาเรื่องการไม่สามารถปรับปรุงอาคารสถานที่ให้ได้ตามมาตรฐานส่งผลถึงการลงทุนที่จะมีการปรับปรุงและพัฒนาโรงงานเดิมที่มีอยู่ การขาดที่ปรึกษาในเรื่องเกณฑ์มาตรฐานและการจัดทำเอกสารการผลิต ในขณะที่ความต้องการความช่วยเหลือจากภาครัฐในลำดับแรก คือ ความช่วยเหลือด้านการตลาดและแหล่งเงินทุน และความช่วยเหลือในด้านงานวิชาการและเทคโนโลยี เพราะกลุ่มตัวอย่างต้องการความมั่นใจว่าเมื่อผลิตแล้วจะมีตลาดรองรับสามารถทำให้เกิดรายได้เพียงพอและคุ้มค่ากับการลงทุนปรับปรุงการผลิตและจะสามารถดำเนินการในเรื่องการจัดทำเอกสารการผลิตให้เป็นไปตามมาตรฐานได้

ข้อเสนอแนะ

โรงงานผลิตยาแผนโบราณของกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นโรงงานขนาดเล็กในครัวเรือนใช้วิธีการผลิตอย่างดั้งเดิม มีเครื่องจักรจำนวนน้อยและล้าสมัยขาดความรู้ในเรื่องการวิจัยพัฒนาและขาดงบประมาณในการลงทุนเพื่อการพัฒนา จากปัญหาที่เกิดขึ้นผู้วิจัยมีข้อเสนอแนะดังนี้

1. การสร้างโรงงานต้นแบบในพื้นที่เพื่อให้มีการพัฒนาโรงงานผลิตยาแผนโบราณ ภาครัฐควรมีการวิเคราะห์สถานภาพและศักยภาพผู้ผลิตเป็นรายๆ ไม่ควรวิเคราะห์เป็นภาพรวม เมื่อพบว่า ผู้ผลิตรายใด

มีศักยภาพเพียงพอที่จะสามารถพัฒนาจนถึงได้รับมาตรฐานตามที่กำหนดได้ภาครัฐควรเข้าไปมีบทบาทในการส่งเสริมให้ความรู้แก่ผู้ประกอบการเพื่อให้ผู้ประกอบการสามารถสร้างเป็นโรงงานต้นแบบได้ในพื้นที่ และสามารถรับผลิตยาแผนโบราณตามสูตรของผู้ประกอบการรายที่ไม่สามารถจะพัฒนาโรงงานผลิตได้ อันจะเป็นการทำให้ความรู้หรือภูมิปัญญาในเรื่องยาแผนโบราณไทยไม่สูญหายไปจากประเทศ

2. การสร้างแรงจูงใจให้แก่ผู้ผลิตยาแผนโบราณ เพื่อให้ผู้ผลิตยาแผนโบราณมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ภาครัฐควรเป็นแกนหลักในการสร้างแรงจูงใจโดยมีการส่งเสริมด้านการตลาด ดังนี้

2.1 ภาครัฐต้องมีมาตรการในการรณรงค์ประชาสัมพันธ์ในด้านประโยชน์ของยาแผนโบราณให้กับผู้บริโภคอย่างต่อเนื่องซึ่งจะเป็นผลต่อเนื่องในการเลือกชื้อยาแผนโบราณให้เพิ่มขึ้นของผู้บริโภค

2.2 ภาครัฐต้องมีมาตรการในการรณรงค์ประชาสัมพันธ์ให้ผู้บริโภคเลือกชื้อยาแผนโบราณที่ผลิตจากโรงงานที่ผ่านการรับรองมาตรฐานเท่านั้นจึงจะมีความปลอดภัยในการใช้และมีคุณภาพตรงตามสรรพคุณที่แจ้งไว้

2.3 ภาครัฐจะต้องเป็นผู้ให้ข้อมูลข่าวสารที่ทันสมัยเกี่ยวกับอุตสาหกรรมยาแผนโบราณในระดับสากล เพื่อเป็นการกระตุ้นให้ผู้ผลิตพัฒนากระบวนการผลิตยาแผนโบราณให้มีมาตรฐานทัดเทียมในระดับสากล เพื่อสามารถเป็นที่ยอมรับในต่างประเทศได้

2.4 ด้านการตลาดต่างประเทศ ภาครัฐควรมีการประชาสัมพันธ์เรื่องยาแผนโบราณไทยในตลาดต่างประเทศให้กว้างขวางยิ่งขึ้นโดยมีการระดมความคิดเห็นจากหลายหน่วยงานในภาครัฐที่เกี่ยวข้องกับการค้าระหว่างประเทศ

3. การกำหนดกรอบระยะเวลาและเกณฑ์มาตรฐานในการพัฒนาเป็นระดับขั้น ภาครัฐควรมีการกำหนดกรอบระยะเวลาและเกณฑ์ในการพัฒนาเป็นระดับขั้นโดยเริ่มจากระดับที่ผู้ประกอบการขนาดเล็ก

ส่วนใหญ่สามารถพัฒนาได้เพื่อให้ผู้ประกอบการเกิดแรงจูงใจในการพัฒนาเข้าสู่มาตรฐาน

สำหรับข้อเสนอแนะประเด็นวิจัยที่ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมคือ การวิจัยเชิงปฏิบัติการด้านการช่วยเหลือจากภาครัฐในการส่งเสริมและผลักดันผู้ผลิตยาแผนโบราณให้มีการพัฒนาจนผ่านเกณฑ์มาตรฐานตามที่กำหนด

เอกสารอ้างอิง

1. กองส่งเสริมงานคุ้มครองผู้บริโภคด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพในส่วนภูมิภาคและท้องถิ่น. แนวทางการพัฒนาแบบแปลนสถานที่ผลิตยาแผนโบราณ ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2559 [อินเทอร์เน็ต]. 2560 [เข้าถึงเมื่อ 12 ธันวาคม 2560]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Post/Shared%20Documents/คู่มือแนวทางการพัฒนาแบบแปลนยาแผนโบราณ2560.pdf>
2. กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข. แผนแม่บทแห่งชาติว่าด้วยการพัฒนาสมุนไพรไทย ฉบับที่ 1 พ.ศ. 2560-2564. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: บจก.ทีเอส อินเทอร์เน็ต; 2559
3. กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องการกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2559. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 133, ตอนพิเศษ 206 ง (วันที่ 14 กันยายน 2559).
4. กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องการกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2557. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 131, ตอนพิเศษ 53 ง (วันที่ 25 มีนาคม 2557).



สถานการณ์การจัดการความปลอดภัยด้านยาในจังหวัดสุโขทัย The Situation of Drug Safety Management in Sukhothai Province

พงศ์พัฒน์ เรืองวิทย์ Pongpat Ruengwit

สมจิตร ทองสุคดี Somchitr Thongsukdee

ธีรยา วรปานิ Teeraya Vorapani

กลุ่มงานคุ้มครองผู้บริโภคและเภสัชสาธารณสุข สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดสุโขทัย

Health Consumer Protection and Pharmacy Department, Sukhothai Provincial Public Health Office

E-mail: freshy_jaa@yahoo.com

รับต้นฉบับ 18 ธันวาคม 2562 ปรับปรุง 3 กุมภาพันธ์ 2563 รับผิดชอบ 31 กรกฎาคม 2563

บทคัดย่อ

การวิจัยเชิงสำรวจเพื่อศึกษาสถานการณ์การจัดการความปลอดภัยด้านยาในจังหวัดสุโขทัย มุ่งเน้นแหล่งจำหน่ายยาและผลิตภัณฑ์ยา โดยสุ่มตัวอย่างพื้นที่ด้วยการจับฉลากและสุ่มตัวอย่างร้านค้า/ร้านชำ และครัวเรือนแบบบังเอิญ เก็บข้อมูลตั้งแต่ปี 2557-2561 เมื่อประเมินร้านขายยาทุกแห่งในจังหวัดอย่างต่อเนื่อง พบว่า ร้านขายยาบรรจุก่อสร้างสำหรับสัตว์ และร้านขายยาแผนโบราณ ดำเนินการเกี่ยวกับสถานที่ที่เป็นไปตามมาตรฐาน ผู้ประกอบการและผู้ประกอบวิชาชีพปฏิบัติตามกฎหมาย ไม่พบผลิตภัณฑ์ยาหมดอายุหรือเสื่อมคุณภาพ ส่วนร้านขายยาแผนปัจจุบันและร้านขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจุก่อสร้างที่มีขายอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ ผู้ประกอบการทำบัญชีถูกต้องเป็นปัจจุบันมากขึ้น มีผู้ประกอบการควบคุมกำกับตลอดเวลา และไม่พบผลิตภัณฑ์ยาหมดอายุหรือเสื่อมคุณภาพ ส่วนร้านค้า/ร้านชำมีการจำหน่ายยาปฏิชีวนะ ยาชุด และยาลูกกลอนลดลง จากร้อยละ 46.07 ในปี 2558 เป็นร้อยละ 23.61 และ 16.67 ในปี 2559-2560 ตามลำดับ การสำรวจเชิงรุกในครัวเรือนพบยาเสพติดลดลง จากร้อยละ 21.00 ในปี 2559 เป็นร้อยละ 2.78 และ 0.00 ในปี 2560-2561 ตามลำดับ ส่วนยาปฏิชีวนะในครัวเรือนลดลง จากร้อยละ 35.90 เป็นร้อยละ 16.67 และ 5.72 ตามลำดับ การตรวจเชิงรับด้วยชุดทดสอบเบื้องต้นพบผลิตภัณฑ์ยามีสารสเตียรอยด์ปนเปื้อนลดลง จากร้อยละ 50.00 ในปี 2560 เป็นร้อยละ 44.44 ในปี 2561 ดังนั้น สำนักงานสาธารณสุขควรร่วมมือกับภาคีเครือข่ายในการควบคุมกำกับแหล่งกระจายยาทั้งในร้านขายยา ร้านค้า รถเร่ ตลาดนัด และอื่นๆ ตลอดจนสุ่มตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาเพื่อตรวจสอบและให้คำแนะนำแก่ประชาชนในการดำเนินการขึ้นทะเบียนยาและมีฉลากยาถูกต้องตามกฎหมาย ไม่มีการจำหน่ายยาชุดและยาที่ปนเปื้อนสารสเตียรอยด์ที่จะเป็นอันตรายต่อผู้บริโภค ตลอดจนการติดตามการใช้ยาที่บ้านของผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง จะช่วยให้การจัดการความปลอดภัยด้านยามีความยั่งยืน ประชาชนได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยาตลอดไป

คำสำคัญ: สถานการณ์ ความปลอดภัยด้านยา ร้านขายยา ร้านชำ สเตียรอยด์

Abstract

This survey research aimed to investigate the situation of drug safety management in Sukhothai province with a focus on pharmaceutical distribution sources and medicine. The accidental sampling was applied to select the areas and shops/grocery stores and households.

The data was collected between 2014 and 2018. The results of continually evaluation found that the veterinary drugstores and traditional drugstores met the standard, also all entrepreneurs and professionals followed the regulation. The medicine which expired or deteriorated were not found. For modern drugstores and drugstore class two or ready-packed drugs which be harmless or special controlled drug, the entrepreneurs made an account correctly and up to dated increasingly. There were professionals worked in drugstores all time and it has not found expired medicine or deteriorated medicine in the pharmacies. In addition, the study revealed that shops/grocery stores sole antibiotic, Yachud (multiple drugs within the same container and intended to be used together at the same time), and bolus that decreased from 46.07% in 2015 to 23.61 and 16.67% in 2016-2017, respectively. The proactive survey in households found that using steroid decreased from 21.00% in 2016 to 2.78 and 0.00% in 2017-2018, respectively while antibiotics declined from 35.90% to 16.67 and 5.72%, respectively. The reactive inspection by using test kit showed that the contamination of steroid in medicine decreased from 50.00% in 2017 to 44.44% in 2018. Therefore, the Public Health Office should cooperate with network partners to control the distribution of medicine; drugstores, vendors, flea markets, and others. Furthermore, the Public Health Office should randomize medicine for inspection and advice on drug registration, having legal drug labeling, and no selling of Yachud and drugs contaminated with steroid that are dangerous to consumers. Finally, it should be a continual follow-up using drug in patients' house to manage sustainable drug safety and protect people to get safety for medicine consume.

Key words: situation, drug safety, drugstore, grocery, steroid

บทนำ

ยาเป็นเป็นวัตถุที่รองรับไว้ในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ เป็นวัตถุที่มุ่งหมายสำหรับใช้ในวินิจฉัย บำบัด บรรเทา รักษา หรือป้องกันโรค หรือความเจ็บป่วยของ มนุษย์หรือสัตว์ เป็นเภสัชเคมีภัณฑ์หรือเภสัชเคมีภัณฑ์ กึ่งสำเร็จรูป เป็นวัตถุที่มุ่งหมายให้เกิดผลแก่สุขภาพ โครงสร้างหรือการกระทำหน้าที่ใด ๆ ของร่างกายของ มนุษย์หรือสัตว์ ยาจำแนกออกเป็นหลายกลุ่มขึ้นกับ โครงสร้างทางเคมี กลไกการออกฤทธิ์ทางชีววิทยา การออกฤทธิ์ทางกายวิภาค การรักษาโรค และอื่น ๆ ภายใต้พระราชบัญญัติยาได้ระบุประเภทของยาเป็น ยาอันตราย ยาควบคุมพิเศษ ยาสามัญประจำบ้าน ยาแผนโบราณ ยาใช้ภายนอก เป็นต้น ในปัจจุบัน พบว่า ประชาชนนิยมซื้อยารับประทานเองสูงถึงร้อยละ 18^(1,2) ทำให้มีการใช้ยาไม่สมเหตุผลโดยเฉพาะยาปฏิชีวนะ ซึ่งเป็นยาอันตรายจนเกิดเชื้อดื้อยาเพิ่มมากขึ้น รวมถึง

ประชาชนยังคงนิยมใช้ยาชุดและยาลูกกลอนซึ่งมักมีการปนเปื้อนสารสเตียรอยด์ทำให้เกิดอันตรายได้ โดยมีร้านขายยาและร้านค้า/ร้านชำ ซึ่งเป็นแหล่งกระจายยาหลักที่ประชาชนเข้าถึงได้ง่าย ร้านค้า/ร้านชำสามารถจำหน่ายได้เฉพาะยาสามัญประจำบ้านเท่านั้น ไม่สามารถจำหน่ายยาอันตรายและยาควบคุมพิเศษได้⁽³⁾ ส่วนร้านขายยาตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 แบ่งเป็นร้านขายยาแผนปัจจุบันและร้านขายยาแผนโบราณ โดยร้านขายยาแผนปัจจุบันแบ่งออกเป็น 3 ประเภท 1) ร้านขายยาแผนปัจจุบัน (ข.ย.1) สามารถจำหน่ายยาแผนปัจจุบันและยาแผนโบราณทุกชนิด รวมถึงยาอันตรายและยาควบคุมพิเศษได้ภายใต้การควบคุมกำกับของเภสัชกร 2) ร้านขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจสุเสร็จที่มีใช้ยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ (ข.ย.2) และ 3) ร้านขายยาเฉพาะยาบรรจสุเสร็จสำหรับสัตว์

(ข.ย.3) จำหน่ายได้เฉพาะยาบรรจสุเสร็จและยาสามัญประจำบ้านเท่านั้น ไม่สามารถจำหน่ายยาอันตรายและยาควบคุมพิเศษ ส่วนร้านขายยาแผนโบราณจำหน่ายได้เฉพาะยาแผนโบราณที่มุ่งหมายสำหรับใช้ในการประกอบโรคศิลปะแผนโบราณหรือบำบัดโรคสัตว์ที่อยู่ในตำรายาแผนโบราณที่รัฐมนตรีประกาศหรือยาที่รัฐมนตรีประกาศเป็นยาแผนโบราณหรือยาที่ได้รับอนุญาตให้ขึ้นทะเบียนตำรับเป็นยาแผนโบราณ⁽⁴⁻⁵⁾ นอกจากนี้ร้านขายยาแผนปัจจุบันทุกประเภทต้องมีสถานที่ขายยาตามวิธีปฏิบัติทางเภสัชกรรมชุมชน (Good pharmacy practice)⁽⁶⁾ ผลผลิตยาขึ้นทะเบียนถูกต้อง มีฉลากถูกต้องตามกฎหมาย และไม่เสื่อมคุณภาพ การควบคุมกำกับแหล่งกระจายและการติดตามการใช้ยาที่บ้านผู้ป่วยมีความสำคัญต่อความปลอดภัยของประชาชน ประกอบกับผลิตภัณฑ์ยาจะต้องขึ้นทะเบียนถูกต้องตามกฎหมาย รวมถึงไม่มีการจำหน่ายยาชุดและยาที่ปนเปื้อนสารสเตียรอยด์ที่เป็นอันตรายต่อผู้บริโภค ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงสนใจศึกษาสถานการณ์

การจัดการความปลอดภัยด้านยาในจังหวัดสุโขทัย เพื่อวางแผนกำหนดนโยบายในการเฝ้าระวังและแก้ไขปัญหาการจำหน่ายยาไม่ปลอดภัยในจังหวัดสุโขทัยต่อไป

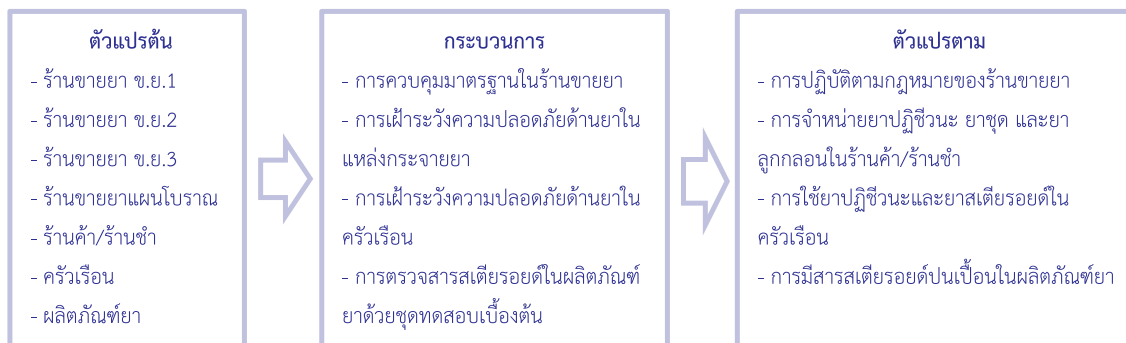
วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาสถานการณ์การจัดการความปลอดภัยด้านยาในร้านขายยาและร้านค้า/ร้านชำในจังหวัดสุโขทัย
2. เพื่อสำรวจการใช้ยาปฏิชีวนะและยาสเตียรอยด์ในครัวเรือนในจังหวัดสุโขทัย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปใช้เฝ้าระวังและแก้ไขปัญหาการจำหน่ายยาไม่ปลอดภัยในจังหวัดสุโขทัย
2. เพื่อนำข้อมูลไปใช้กำหนดนโยบายในการจัดการความปลอดภัยด้านยาในจังหวัดสุโขทัย ระดับเขตและระดับประเทศ

กรอบแนวคิดของการวิจัย



ระเบียบวิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยเชิงสำรวจสถานการณ์การจัดการความปลอดภัยด้านยาในจังหวัดสุโขทัย โดยใช้แบบประเมินร้านขายยา แบบสำรวจร้านค้า/ร้านชำ แบบสำรวจครัวเรือน แบบฟอร์มการตรวจผลิตภัณฑ์ยาด้วยชุดทดสอบเบื้องต้น

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ ค่าความถี่ ร้อยละ ขอบเขตของการวิจัย

เป็นการวิจัยเชิงสำรวจแหล่งจำหน่ายยาในจังหวัดสุโขทัย ประกอบด้วย ร้านขายยาแผนปัจจุบัน ร้านขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจสุเสร็จที่มีขายยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ ร้านขายยาแผนปัจจุบัน

เฉพาะยาบรรจุเสร็จสำหรับสัตว์ ร้านขายยาแผนโบราณ ร้านค้า/ร้านชำ และสำรวจการใช้ยาปฏิชีวนะและยา สเตียรอยด์ในครัวเรือน รวมถึงมีการตรวจหาสเตียรอยด์ ในผลิตภัณฑ์ยาด้วยชุดทดสอบเบื้องต้น โดยการคัดเลือก พื้นที่สำรวจในแต่ละปีคัดเลือกด้วยการจับฉลากเลือก อำเภอและตำบลที่จะสำรวจ และสุ่มตัวอย่างแบบบังเอิญ เลือกร้านค้า/ร้านชำและครัวเรือน เก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 เดือนมกราคม พ.ศ. 2557 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2561

นิยามศัพท์เฉพาะ

1. ฉลากยาถูกต้องตามกฎหมาย หมายถึง ฉลากที่ฉีกไว้ที่ภาชนะและหีบห่อบรรจุยาที่ผลิตขึ้น ประกอบด้วย ชื่อยา เลขที่หรือรหัสใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา ปริมาณของยาที่บรรจุ ชื่อและปริมาณ หรือความแรงของสารออกฤทธิ์อันเป็นส่วนประกอบ ที่สำคัญของยา ซึ่งจะต้องตรงตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา เลขที่หรืออักษรแสดงครั้งที่ผลิตหรือวิเคราะห์ยา ชื่อ ผู้ผลิตยาและจังหวัดที่ตั้งสถานที่ผลิตยา วันเดือนปีที่ผลิตยา วันเดือนปี ยาสิ้นอายุ และแสดง วันเดือนปีที่ยาสิ้นอายุ รวมถึงระบุคำว่า “ยาอันตราย” หรือ “ยาควบคุมพิเศษ” หรือ “ยาใช้ภายนอก” หรือ “ยาใช้เฉพาะที่” หรือ “ยาสามัญประจำบ้าน” หรือ “ยาสำหรับสัตว์”⁽⁴⁾

2. วิธีปฏิบัติทางเภสัชกรรมชุมชน หมายถึง เป็นวิธีปฏิบัติที่ใช้ในการประเมินร้านขายยาแผนปัจจุบันทุกประเภท ได้แก่ ร้านขายยาแผนปัจจุบัน (ข.ย.1) ร้านขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจุเสร็จที่ไม่ใช่ยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ (ข.ย.2) ร้านขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจุเสร็จสำหรับสัตว์ (ข.ย.3) และร้านขายส่งยาแผนปัจจุบัน (ข.ย.4) การประเมินแบ่งออกเป็น 3 หมวด ประกอบด้วย 1) สถานที่ 2) อุปกรณ์ 3) วิธีปฏิบัติทางเภสัชกรรมชุมชน⁽⁶⁾

ขั้นตอนวิธีดำเนินการ

1. จัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยเป็นแบบประเมินร้านขายยา แบบสำรวจร้านค้า/ร้านชำ แบบสำรวจครัวเรือน แบบฟอร์มการตรวจผลิตภัณฑ์ยาด้วยชุดทดสอบเบื้องต้น

2. สุ่มตัวอย่างพื้นที่สำรวจในแต่ละปีด้วยการจับฉลากเลือกอำเภอ จำนวน 1 อำเภอ และตำบลที่จะสำรวจ จำนวน 3 ตำบล สุ่มตัวอย่างแบบบังเอิญเลือกร้านค้า/ร้านชำ และครัวเรือน

3. ดำเนินการสำรวจในแหล่งกระจายยา ประกอบด้วย ร้านขายยาทุกแห่งในจังหวัดสุโขทัยในปี 2559-2561 จำนวน 106, 101 และ 101 แห่ง ตามลำดับ โดยการประเมินมาตรฐานสถานที่ขายยา การปฏิบัติตามกฎหมายของร้านขายยาแผนปัจจุบัน ร้านขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจุเสร็จที่มีขายอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ ร้านขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจุเสร็จสำหรับสัตว์ และร้านขายยาแผนโบราณ การสำรวจจำหน่ายยาปฏิชีวนะ ยาชุด และยาลูกกลอน ในร้านค้า/ร้านชำทุกแห่ง การสำรวจยาปฏิชีวนะและยาสเตียรอยด์ในครัวเรือน ตำบลละ 100 ครัวเรือน

4. ตรวจหาสารสเตียรอยด์จากผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมดที่ได้จากประชาชน เจ้าหน้าที่สาธารณสุข เจ้าหน้าที่หน่วยงานอื่น ตลาดนัด รถเร่ และร้านค้า

5. เก็บรวบรวมข้อมูลร้านขายยา ตั้งแต่ปี 2557-2561 และยาในครัวเรือนปี 2559-2561 และวิเคราะห์ข้อมูลเป็นค่าความถี่และร้อยละ

6. สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ

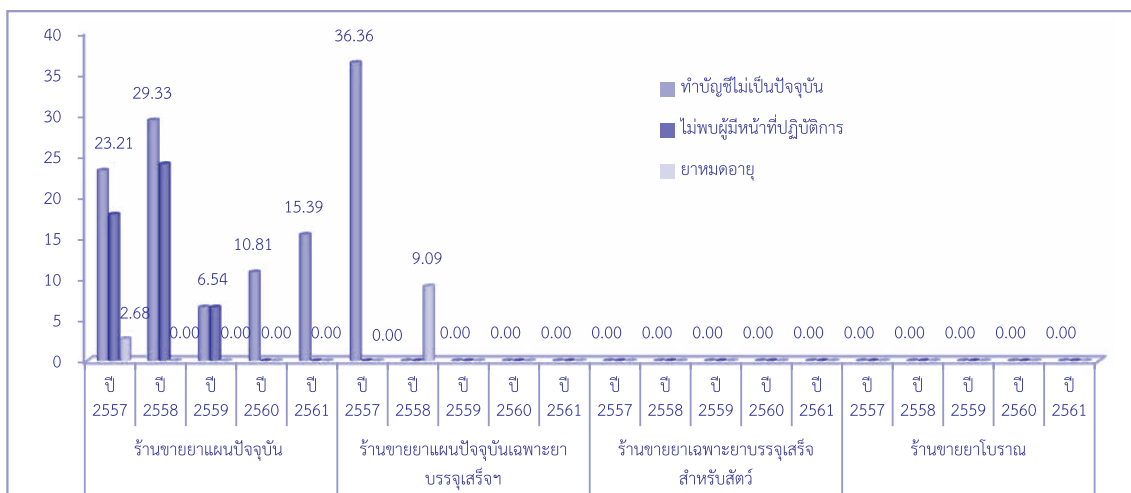
ผลการวิจัย

1. การจัดการความปลอดภัยด้านยาในแหล่งจำหน่ายยาในร้านขายยา และร้านค้า/ร้านชำ

1.1 ร้านขายยา เมื่อออกตรวจประเมินร้านขายยาแผนปัจจุบัน ร้านขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจุเสร็จที่มีขายอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ ร้านขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจุเสร็จสำหรับสัตว์ และร้านขายยาโบราณ โดยประเมินสถานที่ขายยาและการปฏิบัติตามกฎหมายของผู้ประกอบการร้านขายยา ตั้งแต่ปี 2557-2561 พบว่า ร้านขายยาบรรจุเสร็จสำหรับสัตว์และร้านขายยาแผนโบราณดำเนินการเกี่ยวกับสถานที่ที่เป็นไปตามมาตรฐาน ผู้ประกอบการและผู้ประกอบวิชาชีพปฏิบัติตามกฎหมาย รวมถึง

ไม่พบผลิตภัณฑ์ยาที่เสื่อมคุณภาพ ส่วนร้านขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจสุเสร็จที่มีไซยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ ในปี 2557-2558 พบว่า ผู้ประกอบการทำบัญชีไม่เป็นปัจจุบันและมียาเสื่อมคุณภาพภายในร้าน เมื่อประเมินร้านขายยาแผนปัจจุบัน พบว่า ในปี 2557-2559 มีจำนวนร้านที่ทำบัญชีซื้อขายและบัญชีขายยาถูกต้องและเป็นปัจจุบันมากขึ้น (ดังรูปที่ 3) อย่างไรก็ตาม เมื่อมีการกำหนดวิธีปฏิบัติทางเภสัชกรรมชุมชนทำให้ร้านขายยาแผนปัจจุบันมีบัญชีที่ต้องจัดทำเพิ่มมากขึ้น ประกอบด้วย บัญชีซื้อขาย บัญชีขายยาอันตรายเฉพาะรายการยาที่เภสัชกรคณะกรรมการอาหารและยา

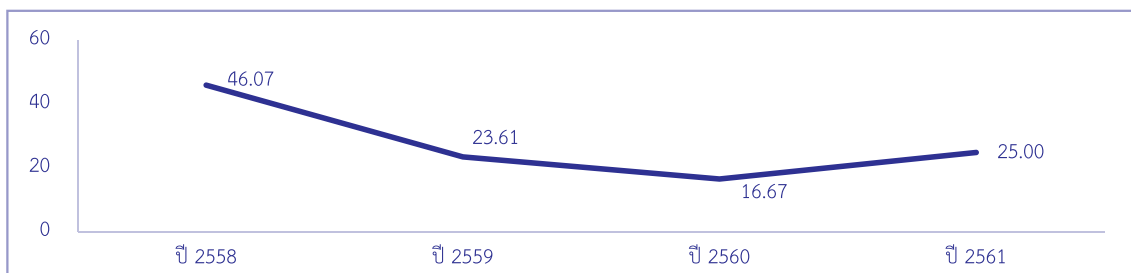
กำหนด (แบบ ข.ย.11) บัญชีขายยาควบคุมพิเศษ (แบบ ข.ย.10) และบัญชีขายยาตามใบสั่งของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม ผู้ประกอบโรคศิลปะหรือผู้ประกอบวิชาชีพการสัตวแพทย์ (แบบ ข.ย.12) ทำให้การจัดทำบัญชีละเอียดมากขึ้น จึงพบว่าในปี 2559-2561 ร้านขายยาจัดทำบัญชีไม่เป็นปัจจุบันมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นเป็น ร้อยละ 6.54, 10.81, 15.39 ตามลำดับ นอกจากนี้พบเภสัชกรควบคุมกำกับอยู่ตลอดเวลาเปิดดำเนินการ ในปี 2560-2561 และปี 2558-2561 ไม่พบผลิตภัณฑ์ยาหมดอายุหรือเสื่อมคุณภาพ ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 ผลการประเมินสถานที่ขายยาและการปฏิบัติตามกฎหมายของร้านขายยาปี 2557-2561

1.2 ร้านค้า/ร้านชำ จากการสำรวจการจำหน่ายยาปฏิชีวนะ ยาชุด และยาลูกกลอนในร้านค้า/ร้านชำ ปี 2558-2561 พบว่า ในปี 2558-2560 มีแนวโน้มการจำหน่ายยาปฏิชีวนะ ยาชุด และยาลูกกลอนลดลงจากร้อยละ 46.07 ในปี 2558

เป็น 23.61 และ 16.67 ในปี 2559-2560 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ในปี 2561 ร้านค้า/ร้านชำมีการจำหน่ายยาปฏิชีวนะ ยาชุด และยาลูกกลอนเพิ่มขึ้นจากปี 2560 เป็นร้อยละ 25.00 ดังรูปที่ 2

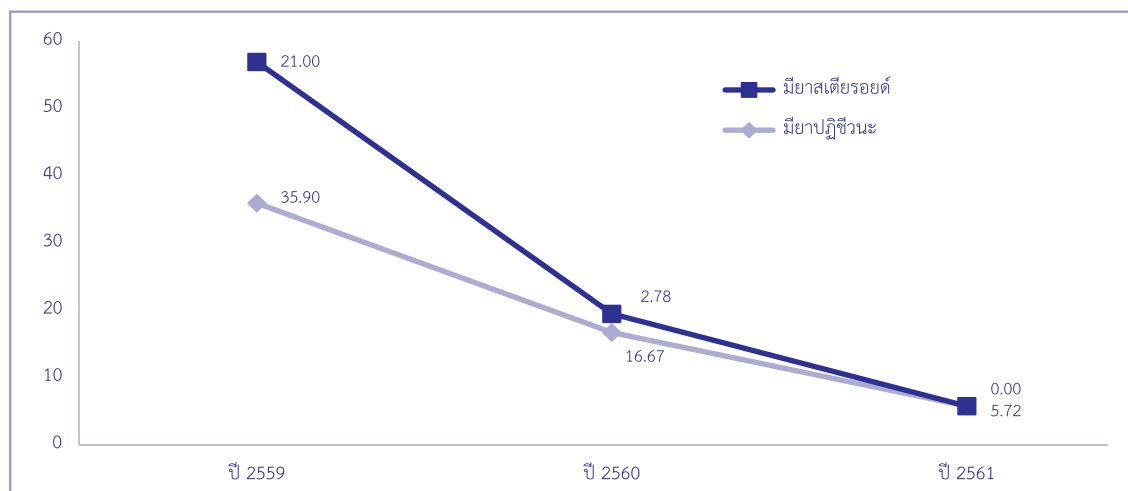


รูปที่ 2 แนวโน้มการจำหน่ายยาปฏิชีวนะ ยาชุด และยาลูกกลอนในร้านค้า/ร้านชำ

2. การใช้ยาปฏิชีวนะและยาสเตียรอยด์ในครัวเรือน

2.1 การดำเนินงานด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาเชิงรุกในครัวเรือน โดยสุ่มตัวอย่างครัวเรือนแบบบังเอิญ เพื่อสำรวจการใช้ยาปฏิชีวนะและยาสเตียรอยด์ในครัวเรือน ปี 2559-2561 พบ

ยาสเตียรอยด์ลดลง จากร้อยละ 21.00 ในปี 2559 เป็น 2.78 และ 0.00 ในปี 2560-2561 ตามลำดับ ส่วนยาปฏิชีวนะในครัวเรือนลดลง จากร้อยละ 35.90 ในปี 2559 เป็น 16.67 และ 5.72 ในปี 2560-2561 ตามลำดับ ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 การใช้ยาปฏิชีวนะและยาสเตียรอยด์ในครัวเรือน ปี 2559-2561

2.2 การตรวจเชิงรับด้วยชุดทดสอบเบื้องต้น เมื่อตรวจผลิตภัณฑ์ยาของเจ้าหน้าที่สาธารณสุขและประชาชนด้วยชุดทดสอบเบื้องต้น ปี 2559-2561

พบว่า ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยามีสารสเตียรอยด์ปนเปื้อนลดลงในปี 2561 เมื่อเปรียบเทียบกับ ปี 2560 เป็นร้อยละ 44.44 ดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 การตรวจพบสารสเตียรอยด์ปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ยาด้วยชุดทดสอบเบื้องต้น ปี 2559-2561

สรุปและอภิปรายผล

การวิจัยเชิงสำรวจแหล่งจำหน่ายยาและการใช้ยาปฏิชีวนะและยาสเตียรอยด์ในครัวเรือนในจังหวัดสุโขทัย รวมถึงการตรวจหาสเตียรอยด์ในผลิตภัณฑ์ยาด้วยชุดทดสอบเบื้องต้น ที่มุ่งเน้นแหล่งกระจายยาและผลิตภัณฑ์ยาเป็นหลัก จากการสำรวจร้านขายยาแผนปัจจุบัน ร้านขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจุเสร็จที่มีขายอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ ร้านขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจุเสร็จสำหรับสัตว์ และร้านขายยาแผนโบราณปี 2557-2561 พบร้านขายยาบรรจุเสร็จสำหรับสัตว์และร้านขายยาโบราณดำเนินการเกี่ยวกับสถานที่เป็นไปตามมาตรฐาน ผู้ประกอบการและผู้ประกอบวิชาชีพปฏิบัติตามกฎหมาย ไม่พบยาเสื่อมคุณภาพ ส่วนร้านขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจุเสร็จที่มีขายอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษพบว่า ทำบัญชีไม่เป็นปัจจุบัน และมียาเสื่อมคุณภาพเมื่อประเมินร้านขายยาแผนปัจจุบัน พบว่า มีการทำบัญชีซื้อขายและบัญชีขายยาถูกต้องและเป็นปัจจุบันมากขึ้น อย่างไรก็ตาม เมื่อมีการกำหนดวิธีปฏิบัติทางเภสัชกรรมชุมชนทำให้ร้านขายยาแผนปัจจุบันมีบัญชียาที่ต้องจัดทำเพิ่มมากขึ้น ประกอบด้วย บัญชีซื้อขายบัญชีขายยาอันตรายเฉพาะรายการยาที่เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยากำหนด (แบบ ข.ย.11) บัญชีขายยาควบคุมพิเศษ (แบบ ข.ย.10) และบัญชีขายยาตามใบสั่งของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม ผู้ประกอบโรคศิลปะหรือผู้ประกอบวิชาชีพการสัตวแพทย์ (แบบ ข.ย.12) ทำให้การจัดทำบัญชีละเอียดมากขึ้น จึงพบว่าในปี 2559-2561 ร้านขายยาจัดทำบัญชีไม่เป็นปัจจุบันมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นเป็น ร้อยละ 6.54 10.81 15.39 ตามลำดับ นอกจากนี้ พบเภสัชกรควบคุมกำกับอยู่ตลอดเวลาเปิดดำเนินการ ในปี 2560-2561 และปี 2558-2561 ไม่พบผลิตภัณฑ์ยาหมดอายุหรือเสื่อมคุณภาพ

ส่วนการจำหน่ายยาปฏิชีวนะ ยาชุด และยาลูกกลอนในร้านค้า/ร้านชำ ปี 2558-2561 พบว่า ในปี 2558-2560 ร้านค้า/ร้านชำมีแนวโน้มการจำหน่ายลดลง เป็นร้อยละ 46.07 23.61 16.67 ตามลำดับ

ในขณะที่ปี 2561 กลับเพิ่มขึ้นจากปี 2560 เป็นร้อยละ 25.00 อย่างไรก็ตาม ในขณะที่ พ.ร.บ.ยา พ.ศ. 2510 กำหนดให้ร้านค้า/ร้านชำจำหน่ายได้เฉพาะยาสามัญประจำบ้านเท่านั้น แต่การสำรวจพบยาปฏิชีวนะ ยาชุด และยาลูกกลอน ซึ่งส่วนใหญ่เป็นยาอันตราย ผลสำรวจนี้สอดคล้องกับงานวิจัยของ ธนพงศ์ ภูผาลี และคณะ (2557)⁽⁷⁾ และงานวิจัยของเบญจมาศ บุตดาวงค์ และคณะ (2559)⁽⁸⁾ และงานวิจัยของศิริพร จิตรประสิทธิ์ศิริ (2562)⁽⁹⁾ นอกจากนี้การสำรวจผลิตภัณฑ์ยาเชิงรุกในครัวเรือน ด้วยการสุ่มตัวอย่างครัวเรือนแบบบังเอิญเพื่อสำรวจการใช้ยาปฏิชีวนะและยาสเตียรอยด์ในครัวเรือน ปี 2559-2561 พบยาสเตียรอยด์ลดลงเป็นร้อยละ 21.00, 2.78, 0.00 ตามลำดับ ส่วนยาปฏิชีวนะในครัวเรือนลดลง เป็นร้อยละ 35.90 16.67 5.72 ตามลำดับ ส่วนการตรวจเชิงรับผลิตภัณฑ์ยาด้วยชุดทดสอบเบื้องต้น ปี 2559-2561 พบว่า มีสารสเตียรอยด์ปนเปื้อนลดลงในปี 2560-2561 เป็นร้อยละ 50.00, 44.44 ตามลำดับ การดำเนินงานจัดการความปลอดภัยอย่างต่อเนื่องทำให้มีการจำหน่ายและการใช้ยาชุด ยาปฏิชีวนะ และยาลูกกลอนลดลง รวมถึงการใช้ผลิตภัณฑ์ยาที่ปนเปื้อนสารสเตียรอยด์ลดลง อย่างไรก็ตาม การที่ผลิตภัณฑ์ยายังมีการปนเปื้อนของสารสเตียรอยด์และประชาชนยังคงใช้ยาดังกล่าว ซึ่งการใช้ระยะยาวทำให้เกิดผลเสียหลายประการ เช่น Cushing's syndrome อาการทางเมตาบอลิก ความผิดปกติของต่อมหมวกไต โอกาสติดเชื้อและเลือดออกในทางเดินอาหาร⁽¹⁰⁾ ดังนั้น สำนักงานสาธารณสุขควรร่วมมือกับภาคีเครือข่ายในการควบคุมกำกับแหล่งกระจายยาทั้งในร้านขายยา ร้านค้า รถเร่ ตลาดนัด และอื่น ๆ ตลอดจนสุ่มตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาเพื่อตรวจสอบและให้คำแนะนำแก่ผู้ผลิตในการดำเนินการขึ้นทะเบียนยาและมีฉลากยาถูกต้องตามกฎหมาย ไม่มีการจำหน่ายยาชุดและยาที่ปนเปื้อนสารสเตียรอยด์ที่จะเป็นอันตรายต่อผู้บริโภค ตลอดจนร่วมมือกับหน่วยงานอื่นๆ ในการติดตามการใช้ยาที่บ้านของผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง จะช่วยให้การจัดการความปลอดภัยด้านยามีความยั่งยืน ประชาชนได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยาตลอดไป

ข้อเสนอแนะ

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดทุกจังหวัดควรร่วมมือกับหน่วยงานที่เกี่ยวข้องและภาคีเครือข่ายทั้งภาครัฐและภาคเอกชนในการควบคุมกำกับแหล่งจำหน่ายยาให้มีมาตรฐานและปฏิบัติตามกฎหมาย รวมถึงการเฝ้าระวังผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนและมีการลักลอบจำหน่ายตามแหล่งต่าง ๆ อีกทั้งการเฝ้าระวังการโฆษณาที่โอ้อวดและไม่เหมาะสม รวมถึงการร่วมมือกันกับหน่วยงานที่เกี่ยวข้องและเครือข่ายภาคเอกชนต่าง ๆ ในการประชาสัมพันธ์ เผยแพร่ความรู้เกี่ยวกับการใช้ยาชุดและยาลูกกลอนที่ปนเปื้อนสารสเตียรอยด์ รวมถึงการใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่สมเหตุผล เพื่อให้ประชาชนใช้ยาอย่างเหมาะสมและปลอดภัยอย่างยั่งยืน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ดร.นายแพทย์ปองพล วรปานิ นายแพทย์สาธารณสุขจังหวัดสุโขทัย ที่กรุณาสละเวลาตรวจสอบเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล รวมถึงให้ข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ทำให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักสถิติสังคม สำนักงานสถิติแห่งชาติ กระทรวงเทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสาร. ผลสำรวจที่สำคัญ. การสำรวจอนามัยและสวัสดิการ พ.ศ. 2558. 2559:16-42.
2. นวเรศ เหลืองใส, ชิตชนก เรือนก้อน. ผลการพัฒนาศักยภาพของอาสาสมัครสาธารณสุขประจำหมู่บ้านในเรื่อง ร้านชำคุณภาพที่ปลอดภัยห้ามจำหน่าย. วารสารเภสัชกรรมไทย.2562;11(1):638-47.
3. อัสพร บุญยัง, รุ่งทิวา หมื่นปา. ความชุกของการจำหน่ายยาไม่เหมาะสมของร้านชำในจังหวัดพิษณุโลกและปัจจัยที่มีผล. วารสารเภสัชกรรมไทย 2562; 11(3):105-18.
4. พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (ลงวันที่ 15 ตุลาคม 2510).
5. กุสาวดี เหลืองนนท์, ศิริพร ทรา กอแสงเรือง, อัฐวัฒน์ ไชยรบ, ธิดิ นพศรี, ยุทธนา จิระศักดิ์พิศาล. การสำรวจยาชุดในจังหวัดปทุมธานี. วารสาร มฉก. วิชาการ 2557;17(34):1-14.
6. ทรงศักดิ์ วิมลกิตติพงศ์, เมษยา ปานทอง. แนวทางการจัดการสู่วิธีปฏิบัติทางเภสัชกรรมชุมชน. [อินเทอร์เน็ต] [เข้าถึงเมื่อ 12 พฤศจิกายน 2562] เข้าถึงได้จาก: [http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/GPPPPageFile/Operator/ManagementGPP\(29Oct2015\).pdf](http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/GPPPPageFile/Operator/ManagementGPP(29Oct2015).pdf)
7. ธนพงศ์ ภูผาลี, สมศักดิ์ อาภาศรีทองสกุล, วิษณุ ยิ่งยอด, ตฤณ แสงสุวรรณ, ลัดดา อำมาตย์. รูปแบบการพัฒนาร้านชำแบบชุมชนมีส่วนร่วม ต.โพนสูง จ.สกลนคร. วารสารอาหารและยา 2562;21(3): 57-63.
8. เบญจมาศ บุตดาวงศ์, นิยดา เกียรติยิ่งอังสุลี, ชนิษฐา วัลลิพงษ์, ลัทธิพร บุญมานัส, อรวรรณ กาศสมบุรณ์, จันทรจรรย์ ดอกบัว, และคณะ.แหล่งต้นทางและการกระจายยาไม่เหมาะสมในชุมชนจาก 8 จังหวัดสู่ข้อเสนอเชิงนโยบายในการแก้ไขปัญหาการกระจายยาไม่เหมาะสมเชิง วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2559;11 (ฉบับพิเศษ):260-68.
9. ศิริพร จิตรประสิทธิ์ศิริ. ความชุกของการจำหน่ายยาอย่างผิดกฎหมายในร้านชำอำเภอสนามชัยเขต จังหวัดฉะเชิงเทรา. วารสารเภสัชกรรมไทย 2562; 11(2):387-396.
10. รุจิรา ปัญญา. ผลของการจัดการปัญหาการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพปลอมปนสเตียรอยด์ในชุมชนในเขตโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลขุนลาน อำเภอดอกคำใต้ จังหวัดพะเยา. วารสารเภสัชกรรมไทย 2562;11(3):553-63.



การประเมินคุณภาพชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็วของประเทศไทย The Quality Evaluation of Syphilis Rapid Diagnostic Test Kits in Thailand

ภุริต ทรงธนินิตย์ Bhurit Songthananit
ฐิตาภรณ์ ภูติภินโญวัฒน์ Titaporn Pootipinyowat
สุภาพร ภูมิอมร Supaporn Phumiamorn
สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ Institute of Biological Products, Department of Medical Sciences
รศพร กิตติเยวามารณ์ Rossaphorn Kittiyaowamarn
กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค Division of AIDS and STIs, Department of Disease Control
สมคิด ศรีโสภะ Somkid Srisopha
สถาบันบำราศนราดูร กรมควบคุมโรค Bamrasnaradura Infectious Diseases institute, Department of Disease Control
เกรียงศักดิ์ ไชยวงศ์ Kringsak Chaiwong
ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย National blood Centre, Thai Red Cross Society
Email: purit.s@dmisc.mail.go.th
รับต้นฉบับ 1 กรกฎาคม 2563 ปรับปรุง 23 กรกฎาคม 2563 รับผิดชอบ 3 สิงหาคม 2563

บทคัดย่อ

ซิฟิลิส (Syphilis) เป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์และทางเลือดจากเชื้อ *Treponema pallidum* (*T. pallidum*) ปัจจุบันมีการใช้ชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็วโดยอาศัยหลักการ Lateral flow immunochromatographic assay มาใช้ตรวจคัดกรองโรคอย่างแพร่หลาย จัดอยู่ในกลุ่มเครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงสูง ในประเทศไทยยังไม่มีมีการประเมินและกำหนดเกณฑ์มาตรฐานที่ยอมรับจากหน่วยงานควบคุมกำกับภาครัฐ การศึกษานี้เป็นการประเมินคุณภาพชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็วที่จำหน่ายในประเทศปี พ.ศ. 2562 ทั้งแบบตลับและแถบ ในการวิเคราะห์ค่าความไว ความจำเพาะ ความแม่นยำ ค่าทำนายผลบวกและผลลบ โดยใช้ตัวอย่างทดสอบจำนวน 400 ตัวอย่าง ประกอบด้วย ตัวอย่างผลบวกและผลลบ ซึ่งผ่านการตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่องอัตโนมัติและยืนยันผลบวกผลลบอ้างอิงที่จำเพาะต่อ *T. pallidum* โดยวิธี *Treponemal pallidum* particle agglutination (TPPA) สำหรับการวิเคราะห์ความไม่จำเพาะใช้ตัวอย่างทดสอบผลลบ 50 ตัวอย่างที่มีสถานะแฝงอื่น ผลการศึกษาผลิตภัณฑ์ที่ถูกประเมินจำนวน 10 ยี่ห้อ พบว่ามีค่าความไวอยู่ในช่วงร้อยละ 78.0-100 (95% CI: ร้อยละ 75.8-100) ค่าความจำเพาะร้อยละ 94.8-100 (95% CI: ร้อยละ 92.6-100) ค่าความแม่นยำร้อยละ 89.0-99.5 (95% CI: ร้อยละ 86.8-100) และค่าความไม่จำเพาะน้อยกว่าร้อยละ 10 จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่า ค่าความไวและความจำเพาะของชุดตรวจทั้งหมดมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับวิธี VDRL/RPR อย่างไรก็ตามชุดตรวจทั้งหมดยังไม่ผ่านเกณฑ์สำหรับการใช้ตรวจคัดกรองการรับบริจาคและการให้เลือดขององค์การอนามัยโลก จึงสรุปได้ว่าผลิตภัณฑ์ที่ถูกประเมินจำนวน 10 ยี่ห้อ สามารถใช้ตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสเบื้องต้นทางห้องปฏิบัติการได้ แต่ต้องมีการยืนยันผลการทดสอบด้วยวิธีมาตรฐานอื่นเพิ่มเติม

คำสำคัญ: ซิฟิลิส ความไว ความจำเพาะ ความแม่นยำ ชุดตรวจแบบรวดเร็ว

Abstract

Syphilis is a sexually transmitted and blood born disease caused by *Treponema pallidum* (*T. pallidum*). Recently, the syphilis rapid diagnostic kit of which the concept is based on the principle of lateral flow immunochromatographic assay has been widely used in Thailand and is considered as high-risk group of medical devices. However, in Thailand, it has not been yet evaluated and established standard criteria for the afore-mentioned test kits by national regulatory authority. Therefore, this study aimed to evaluate the quality of these test kits sold in Thailand in 2019, both cartridge and tab kits, in order to assess and evaluate their sensitivity, specificity, accuracy, predictive positive value and predictive negative value. The 400 samples, including positive and negative for syphilis, were diagnostically confirmed by automatic machine and characterized by the Treponemal pallidum particle agglutination (TPPA). To determine the non-specificity, another set of 50 samples which were syphilis negative with other conditions were used. The results showed that all 10 evaluated brands of test kits had a sensitivity range between 78.0-100% (95% CI: 75.8-100%), a specificity range between 94.8-100% (95% CI: 92.6-100%), an accuracy range between 89.0-99.5% (95% CI: 86.8-100%) and a non-specificity range less than 10%. From this study, it was indicated that the sensitivity and specificity of all kits were greater than or equal to the VDRL/RPR method. However, all test kits were not passed for blood bank screening and donation as per the standard criteria of World Health Organization guidelines. Thus, it can be concluded that 10 brands of these evaluated rapid kits in Thailand can be used for preliminary screening in the laboratory while their results need further confirmation by additional standard methods.

Key words: syphilis, sensitivity, specificity, accuracy, rapid test

บทนำ

ซิฟิลิส (Syphilis) เป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่เกิดจากเชื้อ *Treponema pallidum* (*T. pallidum*) นับเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญในหลายประเทศ จากรายงานประมาณการผู้ป่วยซิฟิลิสรายใหม่ทั่วโลกมีถึง 12 ล้านคนต่อปี⁽¹⁾ จากข้อมูลกองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ปี 2553-2563 พบอัตราความชุกผู้ป่วยที่เพิ่มสูงขึ้นกว่า 5 เท่า จาก 2.16 เป็น 11.51 ต่อประชากรแสนคน พบมากที่สุดในช่วงอายุ 15-24 ปี คิดเป็นร้อยละ 26.10-41.20 และปี 2557-2562 มีผู้ป่วยติดเชื้อซิฟิลิสแต่กำเนิดอายุแรกเกิดถึง 2 ปี เพิ่มสูงขึ้น 3.3 เท่า จาก 84 ราย เป็น 276 ราย⁽²⁾ ปัจจุบันการวินิจฉัยและติดตามการรักษาโรคซิฟิลิสใช้วิธีการตรวจทางซีโรโลยีโดยการตรวจหาแอนติบอดี 2 วิธี คือ แบบไม่จำเพาะ (nonspecific antibody) เป็นวิธีที่ไม่ได้ตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อ *T. pallidum* โดยตรง แต่ตรวจหา

แอนติบอดีที่ร่างกายสร้างขึ้นมาต่อเนื้อเยื่อที่เรียกว่า Reagin ได้แก่ วิธี Rapid Plasma Reagin (RPR) และ The Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) เพื่อใช้สำหรับการตรวจคัดกรองผู้ติดเชื้อเบื้องต้น ส่วนการตรวจอีกวิธีหนึ่งเป็นการตรวจหาแอนติบอดีแบบจำเพาะ (specific antibody) ต่อเชื้อ *T. pallidum* โดยตรงซึ่งเป็นแอนติบอดีที่ร่างกายสร้างขึ้นหลังการติดเชื้อ โดยใช้หลักการต่างๆ กัน เช่น วิธี Chemiluminescence Microparticle Immunoassay (CMIA), Enzyme Immunoassay (EIA), Treponemal Pallidum Hemagglutination (TPHA) Treponemal Pallidum Particle Agglutination (TPPA)⁽³⁾ ในขณะเดียวกันชุดตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อ *T. pallidum* ได้มีการพัฒนาให้มีความไวและความจำเพาะสูงขึ้น โดยใช้แอนติเจนแบบจำเพาะหรือ recombinant antigen จากเชื้อสายพันธุ์ *T. pallidum* Nichols strain (TpN) ซึ่ง

นิยมใช้ TpN15 TpN17 TpN45 และ TpN47 ตรึงบนแผ่นไนโตรเซลลูโลสของชุดตรวจ ส่วนวิธีการตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็ว (Rapid test) ที่พัฒนาขึ้นโดยใช้หลักการ Lateral flow Immuno chromatography แอนติบอดีที่จำเพาะต่อเชื้อ *T. pallidum* ในซีรัมหรือสิ่งส่งตรวจจะทำปฏิกิริยาหรือจับกับแอนติเจนบนแถบทดสอบ (Strip) ที่ Conjugate อยู่กับสารให้สี Colloidal ผลของปฏิกิริยาจะเห็นเป็นสารสีบนแถบทดสอบ (T) ใช้เวลาในการทดสอบน้อยทำให้ทราบผลการตรวจได้เร็วขึ้น⁽⁴⁾ ปัจจุบันมีการใช้ชุดตรวจซิฟิลิสแบบรวดเร็วในการตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสอย่างแพร่หลายโดยเฉพาะโรงพยาบาลที่ไม่มีเครื่องตรวจอัตโนมัติเนื่องจากใช้งานง่าย เก็บรักษาที่อุณหภูมิห้องและอ่านผลตรวจได้ด้วยตาเปล่า ชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็วเป็นเครื่องมือแพทย์กลุ่มที่มีความเสี่ยงระดับสูงต่อบุคคลตามประกาศการจัดประเภทเครื่องมือแพทย์สำหรับการวินิจฉัยภายนอกร่างกายตามความเสี่ยง สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พ.ศ. 2558 แต่ไม่มีกฎหมายกำหนดให้มีการทดสอบคุณภาพเพื่อประกอบการขึ้นทะเบียนก่อนจำหน่าย จึงไม่มีการกำหนดหลักเกณฑ์การยอมรับตามมาตรฐานสากลจากหน่วยงานควบคุมกำกับภาครัฐ หากใช้ชุดตรวจไม่มีประสิทธิภาพอาจส่งผลให้การวินิจฉัยโรคผิดพลาดจะทำให้ผู้ป่วยอยู่ในสถานการณ์ที่อาจเป็นภัยคุกคามต่อชีวิต เช่น เกิดความพิการในผู้ป่วยโรคซิฟิลิสแต่กำเนิดซึ่งได้รับเชื้อจากแม่สู่ลูกผ่านทางรก ความเครียดวิตกกังวลจากผลกระทบทางสังคม จากกระบวนการรักษาจึงควรมีการทดสอบและควบคุมคุณภาพชุดตรวจวินิจฉัยก่อนใช้งาน ดังนั้นกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์โดยสถาบันชีววัตถุซึ่งมีหน้าที่ในการควบคุมคุณภาพน้ำยาตรวจวินิจฉัยโรคติดต่อทางเลือดที่ใช้โดยตรงต่อร่างกายมนุษย์ จึงได้ทำการประเมินคุณภาพของชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็วที่จำหน่ายในประเทศร่วมกับเครือข่ายห้องปฏิบัติการจนเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ โดยมีจุดประสงค์เพื่อการประเมินคุณภาพชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็วของประเทศไทย ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการเลือกใช้ชุดตรวจในกลวิธีวินิจฉัยโรค

ซิฟิลิสแบบรวดเร็วที่มีถูกต้องแม่นยำมากยิ่งขึ้นจะส่งผลให้ประชาชนได้รับการรักษาที่ถูกต้องและลดอัตราการเจ็บป่วยลง

ระเบียบวิธีวิจัย

ชุดตรวจ

เป็นชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็ว ทั้งรูปแบบตลับและแบบแถบที่มีจำหน่ายในประเทศจำนวน 10 ยี่ห้อ แบบตลับ 6 ยี่ห้อ แบบแถบ 4 ยี่ห้อ ยี่ห้อละ 500 ชุดตรวจ โดยชุดตรวจได้รับความอนุเคราะห์จากบริษัทตัวแทนจำหน่ายในประเทศไทย 8 บริษัท 10 ยี่ห้อ ชุดตรวจทั้งหมดใช้หลักการของวิธี Lateral flow Immunochromatographic assay สามารถอ่านผลด้วยตาเปล่าได้ภายใน 30 นาที ใช้งานง่าย ใช้อุปกรณ์น้อย ตัวอย่างชุดตรวจจะถูกกำหนดรหัสเป็นชุดอักษรและหมายเลข TPXX โดย TP เป็นชุดตรวจวินิจฉัยต่อเชื้อ *T. pallidum* และ XX เป็นลำดับหมายเลขชุดตรวจ เช่น TP01, TP02,...จนถึง TP10

เครื่องมือและอุปกรณ์

ตู้ชีวนิรภัย เครื่องปั่นเหวี่ยงความเร็วสูง เครื่องหมุนเหวี่ยงอ่านผลแวนรนาบ เครื่องอ่านอีไลซ่าแบบไมโครเพลท เครื่องชั่งสาร ตู้เย็นควบคุมอุณหภูมิ 2-8 °C ตู้แช่แข็งควบคุมอุณหภูมิ -20 °C เครื่องล้างไมโครเพลท เครื่องนึ่งฆ่าเชื้อความดันไอน้ำ เครื่องอบเพาะเชื้อควบคุมอุณหภูมิ 37 °C อ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิ ปิเปตอัตโนมัติ

ตัวอย่างศึกษา

เป็นการประเมินคุณภาพชุดตรวจแบบปกปิด โดยตัวอย่างพลาสมา/ซีรัมทดสอบที่ติดเชื้อจำนวน 200 ตัวอย่างและไม่ติดเชื้อซิฟิลิสจำนวน 200 ตัวอย่าง รวม 400 ตัวอย่าง ที่ผ่านการตรวจยืนยันคุณสมบัติแล้วจาก ฝ่ายคัดกรองโลหิต ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย นำมากำหนดหมายเลขตัวอย่างทดสอบผลบวกและผลลบตั้งแต่ TP001 ถึง TP400 ทำการสุ่มโดยใช้โปรแกรม Bioassay (NIID, Japan) จากนั้นนำพลาสมาที่ได้มาแยกไฟบรินด้วยสารละลาย Thrombin ความเข้มข้น 100 Unit/ml ใน 1M calcium chloride

10 นาทีที่อุณหภูมิ 37°C และเติม kaolin 0.1 g ต่อพลาสมา 1 ml เขย่าที่ 2-8°C ข้ามคืน นำไปปั่นตกตะกอนที่ความเร็ว 1935 x g นาน 45 นาที ที่อุณหภูมิ 2-8°C⁽⁵⁾ แบ่งบรรจุใส่หลอดพลาสมิก 0.5 ml ภายใต้อุณหภูมิเย็น จากนั้นแช่แข็งที่อุณหภูมิ -20°C ก่อนนำมาใช้งาน ตรวจยืนยันคุณสมบัติอีกครั้งโดยวิธี Enzyme immunoassay: EIA (Bio-Rad, USA) Rapid plasma regain: RPR (BD Macro-Vue™ RPR, USA) และวิธีที่เป็นมาตรฐานคือ *Treponema pallidum* particle agglutination: TPPA (Serodia-TPPA, Fujirebio, Japan)

สำหรับตัวอย่างทดสอบความไม่จำเพาะ (Non-specificity) จำนวน 50 ตัวอย่าง เป็นซีรัมที่มีภาวะปฏิกิริยาข้ามและมีสารรบกวนปฏิกิริยา ได้แก่ หญิงตั้งครรภ์ ผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวี ไวรัสตับอักเสบบี และซี⁽⁶⁾ จัดเตรียมและทดสอบโดยห้องปฏิบัติการสถาบันบำราศนราดูร กรมควบคุมโรค มีการตรวจวินิจฉัยยืนยันโรคซิฟิลิสให้ผลลบโดยวิธี CMIA (Architect i1000SR, Abbott, Illinois, USA) และวิธี RPR (BIOTEC, LAB21 Healthcare Limited, UK)

สารมาตรฐาน

1st WHO international standard for human syphilitic plasma IgG, NIBSC code: 05/122 (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, UK) สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ใช้เป็นสารมาตรฐานควบคุมคุณภาพการทดสอบคุณสมบัติของตัวอย่างทดสอบทางห้องปฏิบัติการ

ห้องปฏิบัติการ

มี 4 ห้องปฏิบัติการเครือข่ายที่เข้าร่วมประเมินคุณภาพชุดตรวจ ได้แก่ กลุ่มผลิตภัณฑ์พลาสมาและน้ำยาวินิจฉัยโรคติดต่อทางเลือด สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กลุ่มปฏิบัติการเทคนิคการแพทย์ และอ้างอิงด้านโรคติดต่อ สถาบันบำราศนราดูร กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข และฝ่ายคัดกรองโลหิต ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย

การรับรองจริยธรรมการวิจัย

การศึกษาครั้งนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ รหัสโครงการวิจัย 24/2562

วิธีดำเนินการ

ดำเนินการประเมินคุณภาพชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็วระหว่างเดือนเมษายน 2562 ถึงเดือนมิถุนายน 2563 โดยนักวิเคราะห์จาก 4 ห้องปฏิบัติการเครือข่าย ห้องปฏิบัติการละ 3 คน

นำชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสวางไว้ที่อุณหภูมิห้องก่อนการทดสอบอย่างน้อย 30 นาที นำตัวอย่างทดสอบมาละลายที่อุณหภูมิห้อง หากพบมีตะกอนให้ปั่นที่ 2500 รอบต่อนาทีนาน 10 นาที นำส่วนใสมาทดสอบและแปลผลตามเอกสารกำกับของชุดตรวจแต่ละยี่ห้อ โดยทำการทดสอบครั้งละ 25 ชุดตรวจเป็นการทดสอบด้วยตัวอย่างผลบวกและผลลบแบบปกปิด อ่านผลการทดสอบชุดตรวจด้วยตาเปล่าโดยนักวิเคราะห์ 2 คนที่เป็นอิสระต่อกัน หากผลขัดแย้งกันให้อ่านผลโดยนักวิเคราะห์คนที่ 3 เกณฑ์ตัดสินผลสุดท้ายใช้หลักเกณฑ์ 2 ใน 3 ของผลที่เหมือนกัน ทั้งนี้ชุดตรวจแต่ละยี่ห้อต้องทดสอบในวันเดียวกัน แล้วนำค่าผลการทดลองมาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของชุดตรวจ

การวิเคราะห์ผล

คำนวณค่าความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำตารางที่ 1 เทียบกับผลการทดสอบอ้างอิงที่ระดับความเชื่อมั่น ร้อยละ 95 ค่าทำนายผลบวกและค่าทำนายผลลบโดยใช้ 2-way contingency table analysis⁽⁷⁾ การทดสอบความเป็นเนื้อเดียวกัน (Homogeneity) ของการทดสอบระหว่าง 4 ห้องปฏิบัติการโดยสถิติ Breslow-Day ($p > 0.05$)^(8,9) ทดสอบระดับความสอดคล้องของความสัมพันธ์ระหว่างความไวและความจำเพาะเทียบกับผลการทดสอบอ้างอิงโดยสถิติ kappa (k) ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% เกณฑ์ที่ยอมรับค่า $k > 0.75$ ⁽⁸⁾ และวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของความไวความจำเพาะระหว่างยี่ห้อชุดตรวจโดยสถิติ McNemar's chi-square

ตารางที่ 1 การคำนวณค่าความไว ความจำเพาะ และค่าความถูกต้อง

		ผลการทดสอบอ้างอิง		รวม
		บวก	ลบ	
ผลการทดสอบ ชุดตรวจ	บวก	บวกจริง (TP) a	บวกปลอม (FP) b	a+b
	ลบ	ลบปลอม (FN) c	ลบจริง (TN) d	c+d
	รวม	a+c	b+d	N

โดยคำนวณตามสูตร ดังนี้

ความไว (Sensitivity) (%) = $a/(a+c) \times 100$

ความจำเพาะ (Specificity) (%) = $d/(b+d) \times 100$

ความแม่นยำ (Accuracy) (%) = $a+d/N \times 100$

ค่าทำนายผลบวก (Positive predictive value)

$$PPV = (\text{prevalence})(\text{sensitivity}) / (\text{prevalence})(\text{sensitivity}) + (1 - \text{prevalence})(1 - \text{specificity})$$

ค่าทำนายผลลบ (Negative predictive value)

$$NPV = (1 - \text{prevalence})(\text{specificity}) / (1 - \text{prevalence})(\text{specificity}) + (\text{prevalence})(1 - \text{sensitivity})$$

ผลการศึกษา

จากการประเมินคุณภาพชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็วครั้งนี้จำนวน 10 ยี่ห้อ ประกอบด้วยแบบตลับ 6 ยี่ห้อ และแบบแถบ 4 ยี่ห้อ โดย 4 ห้องปฏิบัติการผลการประเมินที่ช่วงค่าต่ำสุดและสูงสุดที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% CI) พบว่าชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็วมีค่าความไวอยู่ในช่วงร้อยละ 78.0-100 (95% CI: ร้อยละ 75.8-100) ยี่ห้อ TP05 มีค่าต่ำสุด ผลการประเมินค่าความจำเพาะอยู่ในช่วงร้อยละ 94.8-100 (95% CI: ร้อยละ 92.6-100) ยี่ห้อ TP04 มีค่าต่ำสุด ดังตารางที่ 2 สำหรับการประเมินค่าความไม่จำเพาะพบ 5 ยี่ห้อจากทั้งหมด 10 ยี่ห้อ มีความไม่จำเพาะอยู่ในช่วงร้อยละ 2-4 ค่าความแม่นยำอยู่ในช่วงร้อยละ 89.0-99.5 (95% CI: ร้อยละ 86.8-100) ค่าทำนายผลบวกที่ความซุกร้อยละ 0.1 มีค่าอยู่ในช่วง 0.017-1.000 ความซุกร้อยละ 1 มีค่าอยู่ในช่วง 0.334-1.000 และความซุกร้อยละ 5 มีค่าอยู่ในช่วง 0.481-1.000 ค่าทำนายผลลบที่ความซุกร้อยละ 0.1

มีค่าเป็น 1.000 ความซุกร้อยละ 1 มีค่าอยู่ในช่วง 0.998-1.000 และความซุกร้อยละ 5 มีค่าอยู่ในช่วง 0.989-1.000 ชุดตรวจทุกยี่ห้อที่มีค่าทำนายผลลบสูงกว่าค่าทำนายผลบวก ทั้งนี้ค่าทำนายผลบวกมีค่าสูงขึ้นตามระดับความซุกของโรค ส่วนค่าทำนายผลลบลดลงไม่เกินร้อยละ 1 และพบชุดตรวจ 8 ยี่ห้อจาก 10 ยี่ห้อ มีการอ่านผลการทดสอบขัดแย้งกัน มีค่าอยู่ในช่วง 2-14 ชุดตรวจจากทั้งหมด 400 ชุดตรวจต่อยี่ห้อ ยี่ห้อ TP10 มีผลขัดแย้งกันมากที่สุด 14 ชุดตรวจ การประเมินความเป็นเนื้อเดียวกันของผลการทดสอบระหว่างห้องปฏิบัติการมีค่าอยู่ในช่วง 0.0005-0.7653 พบชุดตรวจ 2 ยี่ห้อที่มีค่าต่ำกว่าเกณฑ์ ($p > 0.05$) คือ TP04 ($p = 0.0005$) และ TP10 ($p = 0.0413$) ประเมินค่าระดับความสอดคล้องของประสิทธิภาพโดยรวมของชุดตรวจมีค่าอยู่ในช่วง 0.780-0.985 ยี่ห้อ TP05 มีค่าต่ำสุด ส่วนยี่ห้อ TP01 และ TP09 มีค่าสูงสุดเท่ากัน ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลการประเมินคุณภาพชุดตรวจวินิจฉัยโรคพยาธิไส้แบบรวดเร็ว

รหัสชุดตรวจ	TP01		TP02		TP03		TP04		TP05		TP06		TP07		TP08		TP09		TP10	
ห้องปฏิบัติการ	SE	SPC	SE	SPC	SE	SPC	SE	SPC	SE	SPC	SE	SPC	SE	SPC	SE	SPC	SE	SPC	SE	SPC
1	100	98	92.2	100	98	100	88.2	91.8	72.5	100	92.2	100	84.3	100	100	100	100	100	84.3	100
2	100	98.1	95.8	100	97.9	100	100	100	89.6	100	100	100	89.6	100	100	98.1	100	100	93.8	100
3	100	98.2	97.7	100	97.7	100	100	96.5	67.4	100	97.7	100	90.7	100	97.7	98.2	100	100	86	100
4	100	100	98.3	95.2	96.6	100	100	90.5	81	100	98.3	100	89.7	100	100	95.2	98.2	95.2	87.9	93
รวมทั้งหมด	100	98.5	96.0	99.0	97.5	100	97.0	94.5	78.0	100	97.0	100	88.5	100	99.5	98.0	99.5	99.5	88.0	98.5
ระดับความเชื่อมั่น 95%	98.3-	96.8-	93.8-	96.8-	95.7-	98.2-	94.3-	91.8-	75.8-	97.8-	95.0-	98.0-	86.4-	98.3-	97.6-	96.1-	97.8-	97.8-	85.3-	95.8-
	100	98.5	96.8	99.8	97.5	100	98.6	96.1	78.0	100	97.5	100	88.5	100	100	98.5	100	100	89.1	99.6
ผลบวกปลอม (ผลบวกปลอม)	0(1.5)		4(1)		2.5(0)		3(5.2)		22(0)		3(0.4)		11.5(0)		0.5(2)		0.5(0.5)		12(1.5)	
ความแม่นยำ (%)	99.3		97.5		98.8		95.8		89.0		98.5		94.3		98.8		99.5		93.3	
ระดับความเชื่อมั่น 95%	97.6-99.3		95.3-98.3		97.0-98.8		93.0-97.4		86.8-89.0		96.7-98.5		92.2-94.3		96.8-99.2		97.8-100		90.6-94.4	
ค่าทำนายผลบวก	0.063		0.088		1		0.017		1		1		1		0.047		0.166		0.055	
1.0%	0.402		0.492		1		0.151		1		1		1		0.334		0.668		0.372	
5.0%	0.778		0.835		1		0.481		1		1		1		0.724		0.913		0.775	
ค่าทำนายผลลบ	1		1		1		1		1		1		1		1		1		1	
1.0%	1		1		1		1		0.998		1		0.999		1		1		0.999	
5.0%	1		0.998		0.999		0.998		0.989		0.998		0.994		1		1		0.994	
ผลอ่านชุดแย่ง	2/400		5/400		4/400		0/400		7/400		5/400		6/400		1/400		0/400		14/400	
ความไม่จำเพาะ (%)	4		0		2		4		0		2		0		4		0		0	
ความเป็นเนื้อเดียวกัน*	0.618		0.5473		0.7653		0.0005		0.466		0.3363		0.7299		0.4781		0.4228		0.0413	
ความสอดคล้อง (k)**	0.985		0.950		0.975		0.920		0.780		0.970		0.885		0.975		0.985		0.865	

SE : ความไว (Sensitivity) (%), SPC: ความจำเพาะ (Specificity)(%) *ความเป็นเนื้อเดียวกัน (Homogeneity) สถิติ Breslow-Day of odd ratios เทนซันมีนัม $p > 0.05$ **ระดับความสอดคล้อง (Level of agreement) โดยสถิติ kappa(k)

การเปรียบเทียบความแตกต่างของความไ่วระหว่างยี่ห้อชุดตรวจ 10 ยี่ห้อ คำนวณโดยสถิติ McNemar's chi-square ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) พบว่าชุดตรวจ 3 ยี่ห้อ ได้แก่ TP05 TP07

และ TP10 มีความไ่วแตกต่างจากชุดตรวจยี่ห้ออื่น ดังตารางที่ 3 มีความไ่วอยู่ในช่วงร้อยละ 78.0-88.5 ซึ่งแตกต่างจากชุดตรวจอื่นที่มีความไ่วอยู่ในช่วงร้อยละ 96.0-100 ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบความแตกต่างของความไ่วระหว่างยี่ห้อชุดตรวจ

ผลิตภัณฑ์	TP01	TP02	TP03	TP04	TP05	TP06	TP07	TP08	TP09	TP10
TP01										
TP02	0.4237									
TP03	0.6171	0.7642								
TP04	0.5485	0.8415	0.9203							
TP05*	0.00001*	0.0003*	0.00015*	0.00015*						
TP06	0.5485	0.8415	0.9203	1	0.00015*					
TP07*	0.0214*	0.1336	0.0719	0.0891	0.0357*	0.0891				
TP08	0.9203	0.4839	0.6892	0.6171	0.00002*	0.6171	0.0278*			
TP09	0.9203	0.4839	0.6892	0.6171	0.00002*	0.6171	0.0278*	1		
TP10*	0.0164*	0.1096	0.0574	0.0719	0.0455*	0.0719	0.9203	0.0214*	0.0214*	

*แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

การเปรียบเทียบความแตกต่างของความจำเพาะระหว่างยี่ห้อชุดตรวจ คำนวณโดยสถิติ McNemar's chi-square ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

พบว่าชุดตรวจทุกยี่ห้อมีความจำเพาะไม่แตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 การเปรียบเทียบความแตกต่างของความจำเพาะระหว่างยี่ห้อชุดตรวจ

ผลิตภัณฑ์	TP01	TP02	TP03	TP04	TP05	TP06	TP07	TP08	TP09	TP10
TP01		0.9203	0.7642	0.4237	0.7642	0.7642	0.7642	0.9203	0.8415	1
TP02			0.8415	0.3681	0.8415	0.8415	0.8415	0.8415	0.9203	0.9203
TP03				0.2713	1	1	1	0.6892	0.9203	0.7642
TP04					0.2713	0.2713	0.2713	0.4839	0.3173	0.4237
TP05						1	1	0.6892	0.9203	0.7642
TP06							1	0.6892	0.9203	0.7642
TP07								0.6892	0.9203	0.7642
TP08									0.7642	0.9203
TP09										0.8415
TP10										

สรุปและอภิปรายผล

จากผลการประเมินชุดตรวจโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็วที่จำหน่ายในประเทศไทยพบว่าผลิตภัณฑ์ชุดตรวจจำนวน 10 ยี่ห้อ พบว่ามีค่าความไวร้อยละ 78.0-100 และความจำเพาะร้อยละ 94.8-100 สอดคล้องกับผลการประเมินของ Herring AJ และคณะ โดยการสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลกและ Research and Training in Tropical Diseases⁽¹⁰⁾ และ สอดคล้องกับผลการประเมินของ Bazzo ML และคณะ

ในประเทศบราซิล⁽¹¹⁾ การศึกษาครั้งนี้พบค่าความจำเพาะ มีค่าสูงกว่าความไวในชุดตรวจทุกยี่ห้อแสดงว่าชุดตรวจมีโอกาสมิให้ผลบวกปลอมต่ำกว่าผลลบปลอม จากข้อมูลจำนวนผลบวกปลอมและผลลบปลอมจากตัวอย่างชุดตรวจ 9 ใน 10 ยี่ห้อ มีผลลบปลอมอยู่ในช่วงร้อยละ 0.5-22.0 แสดงว่าชุดตรวจส่วนใหญ่มีความไวยังไม่ดีพอสำหรับความสามารถในการตรวจจับปริมาณแอนติบอดีระดับต่ำได้ มีผลบวกปลอมอยู่ในช่วงร้อยละ 0.4-5.2

จากผลความไวของชุดตรวจให้ผลลบปลอมสูงกว่าผลบวกปลอมข้างต้นจะทำให้มีโอกาสที่ตรวจไม่พบในผู้ป่วยติดเชื้อโรคซิฟิลิสจริงทำให้ปล่อยผ่านผู้ป่วยโดยไม่ได้รับการรักษาซึ่งอาจสูงถึงร้อยละ 12-22 หากใช้ชุดตรวจที่มีความไวต่ำ เช่น TP05 TP07 และ TP10 ดังนั้นห้องปฏิบัติการไม่ควรรายงานผลโดยใช้ชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็วเพียงวิธีเดียวและประชาชนไม่ควรซื้อชุดตรวจมาตรวจเอง ผลตรวจที่อ่านได้เป็นผลบวกหรือลบยังไม่สามารถรายงานและแปลผลได้ ต้องตรวจยืนยันตามกลวิธีที่ถูกต้องครบถ้วนจึงจะรายงานผลและควรแปลผลโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ เนื่องจากโรคซิฟิลิสมีระยะแฝงและระยะของโรคหลายระยะซึ่งยากต่อการตรวจพบและวินิจฉัยรักษา หากผู้ป่วยกำลังติดเชื้อซิฟิลิสในระยะพักตัวหรือระยะแฝงที่ไม่มีอาการทางคลินิกอาจทำให้มีการแพร่ระบาดของโรคซิฟิลิสได้ โดยเฉพาะในหญิงตั้งครรภ์อาจทำให้เกิดความพิการในทารกแรกเกิดได้ สำหรับงานที่เกี่ยวข้องกับเลือดส่วนประกอบของเลือดเมื่ออ้างอิงเกณฑ์ตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลกที่ใช้ใช้น้ำยาตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสทุกวิธีการทดสอบต้องมีความไวและความจำเพาะไม่ต่ำกว่าร้อยละ 99.5⁽¹²⁾ การศึกษาพบว่าชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็วจำนวน 10 ยี่ห้อจะมีค่าความไวผ่านเกณฑ์ดังกล่าว 3 ยี่ห้อ ความจำเพาะ 5 ยี่ห้อ พิจารณารวมทั้งความไวและความจำเพาะมี 1 ยี่ห้อ คือชุดตรวจยี่ห้อ TP09 จึงไม่เหมาะสมที่จะนำชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็วมาใช้ตรวจคัดกรองการรับบริจาคและการให้เลือดโดยไม่ผ่านการประเมินคุณภาพที่เหมาะสม แต่ทั้งนี้สามารถใช้ชุดตรวจแบบรวดเร็วดังกล่าวสำหรับการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทั่วไปที่ไม่มีเครื่องตรวจอัตโนมัติ ในกรณีต้องการผลด่วนเพื่อพิจารณาผลเบื้องต้นทันทีเนื่องจากค่าความไวและความจำเพาะของชุดตรวจจากการศึกษาครั้งนี้มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับวิธี VDRL/RPR ที่มีความไวอยู่ในช่วงร้อยละ 78-86 และความจำเพาะอยู่ในช่วงร้อยละ 93-99⁽¹³⁾ อย่างไรก็ตามเพื่อให้ผลการตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสมีคุณภาพ ถูกต้องแม่นยำ และเชื่อถือได้ ต้องมีการตรวจยืนยันให้ครบถ้วนตามกลวิธีมาตรฐานก่อนรายงานผลตามระบบคุณภาพ

นอกจากนี้ยังต้องคำนึงถึงปัจจัยอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ราคา การบรรจุหีบห่อ การเก็บรักษา การขนส่ง รูปแบบการใช้งาน ความสะดวกรวดเร็ว ปริมาณงาน บริการหลังการขายและการรับประกันผลิตภัณฑ์ เพื่อประกอบการตัดสินใจในการเลือกใช้ชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็ว

เนื่องจากงบประมาณที่ได้รับมีจำกัดจึงไม่สามารถประเมินชุดตรวจที่มีในท้องตลาดได้ทุกยี่ห้อ จึงนำการศึกษาของ Herring AJ โดยการสนับสนุนขององค์การอนามัยโลกและการศึกษาของ Bazzo ML ในประเทศบราซิลที่ใช้ตัวอย่างชุดตรวจจำนวน 9 และ 7 ยี่ห้อตามลำดับ^(10,11) มาพิจารณากำหนดขนาดตัวอย่างชุดตรวจในการศึกษาครั้งนี้ โดยได้รับการสนับสนุนชุดตรวจจากบริษัทที่ผลิตและนำเข้าในปี พ.ศ. 2562 จากการประสานของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่งจุดประสงค์ในการศึกษาครั้งนี้เป็นการประเมินคุณภาพเบื้องต้นและเตรียมความพร้อมในการควบคุมคุณภาพชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็ว เพื่อเป็นแนวทางในการกำหนดหลักเกณฑ์ต่อไป

ข้อเสนอแนะ

โรคซิฟิลิสเป็นโรคที่สามารถรักษาให้หายขาดได้ หากได้รับการตรวจวินิจฉัยอย่างรวดเร็วและถูกต้อง ผลการตรวจวินิจฉัยจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง ปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีกฎหมายกำหนดให้มีการทดสอบคุณภาพชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็วเพื่อประกอบการขอขึ้นทะเบียนก่อนจำหน่าย จึงไม่มีข้อกำหนดและข้อมูลการทดสอบคุณภาพของชุดตรวจทำให้ขาดความเชื่อมั่นในการนำไปใช้ในกลวิธีการตรวจวินิจฉัยเพื่อควบคุม ป้องกันและคัดกรองการแพร่ระบาดของโรค จากผลการศึกษาดังกล่าวควรนำข้อมูลไปใช้ในการพัฒนาประสิทธิภาพของชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็วให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน ดังนั้น หน่วยงานควบคุมกำกับภาครัฐควรกำหนดหลักเกณฑ์มาตรฐานในการควบคุมคุณภาพชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแบบรวดเร็วของประเทศ ตลอดจนการเฝ้าระวังคุณภาพหลังการจำหน่าย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณฝ่ายตรวจคัดกรองโลหิต ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย สถาบันบำราศนราดูร กรมควบคุมโรค กลุ่มบางรักและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กองควบคุมเครื่องมือ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ที่ให้ความอนุเคราะห์ ข้อมูลทางวิชาการ ทรัพยากร บุคลากรและสถานที่ สำหรับการประเมินชุดตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิส บริษัทตัวแทนจำหน่ายในประเทศที่สนับสนุนชุดตรวจและ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ส่งเสริมสนับสนุนให้ งบประมาณเพื่อการดำเนินโครงการจนสำเร็จลุล่วง ไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Kasper DL. Sexually transmitted and reproductive tract infections. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's manual of medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2013:562-69.
2. ฐิติพงษ์ ยิ่งยง. ซิฟิลิสโรคร้ายที่กลับมาระบาด. วารสารออนไลน์จับตาโรคและภัยสุขภาพ ปีที่ 6 ฉบับที่ 6 มิถุนายน 2562. กองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค[อินเทอร์เน็ต]. 2562 [เข้าถึงเมื่อ 14 สิงหาคม 2562]. เข้าถึงได้จาก: <https://ddc.moph.go.th/uploads/files/99940f1539ab5048b6afcf48e2e0a36c.pdf>
3. เกรียงศักดิ์ ไชยวงศ์ และคณะ การประเมินชุดตรวจหาการติดเชื้อ Treponema pallidum โลหิตบริจาคด้วยหลักการ Immuno Chromatographic Strip วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2557;24(3):261-8.
4. Diaz T, Almeida MG, Georg I, Maia SC, De Souza RV, Markowitz LE. Evaluation of the Determine Rapid Syphilis TP assay using sera. Clin Diagn Lab Immunol. 2004 Jan;11(1): 98-101. doi: 10.1128/cdli.11.1.98-101.2004. PMID: 14715552; PMCID: PMC321336.
5. Castro AR, Kikkert SE, Fears MB, Pope V. Defibrination of blood plasma for use in serological tests for syphilis. Clin Diagn Lab Immunol. 2002; 9(6): 1376-1378. doi:10.1128/cdli.9.6.1376-1378.2002
6. World Health Organization (WHO). Technical specifications for submission to WHO Pre qualification–Diagnostic Assessment: Syphilis rapid diagnostic tests, TSS–6. [Online]. 20 December 2018. Available from URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277285/9789241515160-eng.pdf>.
7. 2-way Contingency Table Analysis [The Interactive Statistical Calculation Pages]. [cited 2020 July 7]. Available from URL: <https://statpages.info/ctab2x2.html>.
8. WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) STD Diagnostics Initiative (SDI). Laboratory-based evaluation of rapid syphilis diagnostics. Diagnostics Evaluation Series 200311–31.
9. Breslow, N. E., N. E. Day. The Analysis of Case-Control Studies Statistical Methods in Cancer Research 1980.
10. Herring AJ, Ballard RC, Pope V, et al. A multi-centre evaluation of nine rapid, point-of-care syphilis tests using archived sera. Sex Transm Infect. 2006; 82 (Suppl V): v7–v12.
11. Bazzo ML, da Motta LR, Rudolf-Oliveira RCM, et al. Evaluation of seven rapid tests for syphilis available in Brazil using defibrinated plasma panels. Sex Transm Infect 2017; 93: S46–S50.
12. World Health Organization (WHO). Screening donated blood for transfusion-transmissible infections: recommendations; Geneva, World Health Organization 2010; 20–21.
13. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005 Jan;16(1):45-51.



การทดสอบความถูกต้องของวิธี Cell Proliferation สำหรับการตรวจสอบ ความแรงของผลิตภัณฑ์ฟิลแกรสติม Method Validation of Cell Proliferation Assay for Filgrastim Potency Testing

สมปอง ทรัพย์สุทธิภาสน์

จิระเดช ปัจฉิม

สายวรุฬ จตุรจิตตินันท์

สุภาพร ภูมิอมร

สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

Email: sompong.s@dmcs.mail.go.th

รับต้นฉบับ 11 มิถุนายน 2562 ปรับปรุง 1 ตุลาคม 2562 รับผิดชอบ 24 มีนาคม 2563

Sompong Sapsutthipas

Jiradej Patchim

Saywarul Jadoonkittinan

Supaporn Phumiamorn

Institute of Biological Products, Department of Medical Sciences

บทคัดย่อ

ปัจจุบันได้เริ่มมีการผลิตยาชีววัตถุฟิลแกรสติมขึ้นเองในประเทศ การควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ฟิลแกรสติมจึงมีความจำเป็น การตรวจสอบความแรงด้วยวิธีเพิ่มจำนวนเซลล์ (cell proliferation) เป็นที่นิยมใช้ในหลายประเทศ ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของวิธีในพารามิเตอร์ต่าง ๆ ได้แก่ ความจำเพาะ ความแม่นยำ ความเที่ยงทั้งการทดสอบซ้ำในวันเดียวกันและต่างวัน ความเป็นเส้นตรงและความคงทนของวิธี ผลการศึกษาความจำเพาะพบว่า มีเฉพาะสารมาตรฐานและยาฟิลแกรสติมเท่านั้นที่กระตุ้นให้เซลล์ adapted M-NSF-60 เกิดการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเมื่อเทียบกับ formulation buffer และเมื่อทดสอบความแม่นยำโดยวัดค่าความแรงของยาฟิลแกรสติมของสารมาตรฐานที่ %relative potency ที่ 50% 100% และ 200% พบว่าค่า %recovery อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดระหว่าง 80-125% ความเที่ยงของวิธีให้ค่า %GCV น้อยกว่า 25% ส่วนความเป็นเส้นตรงและช่วงการวิเคราะห์ ให้ค่า $r^2 = 0.9979$ โดยมีช่วงการวิเคราะห์ที่เหมาะสมอยู่ระหว่าง 50-200% relative potency ส่วนความคงทนของวิธีทำโดยเปลี่ยน passage number ของเซลล์และ incubation time ในการทดสอบ พบว่าสามารถใช้ cell passage ในช่วงตั้งแต่ passage ที่ 4-20 และ incubation time ที่ 27 และ 29 ชั่วโมง โดยค่า %GCV น้อยกว่า 25% นอกจากนี้ค่าที่ได้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ($p = 0.11$) จากข้อมูลทั้งหมดแสดงว่าวิธี cell proliferation มีความจำเพาะ ความแม่นยำ ความเที่ยง และมีความคงทนของวิธีวิเคราะห์ จึงมีความเหมาะสมในการนำมาใช้เป็นวิธีมาตรฐานในการวิเคราะห์ความแรงของ ฟิลแกรสติม

คำสำคัญ: Cell proliferation ฟิลแกรสติม ความแรง

Abstract

Nowadays, biosimilar filgrastim is being to produce in domestic, quality control of filgrastim products is therefore necessary. The strength examination by using a cell proliferation method is common used in many countries. The study aimed to measure the accuracy of the methods in various parameters which include: specificity, accuracy, precision, linearity, and robustness. The results showed that this method revealed specificity to only filgrastim standard and samples. They were able to trigger the proliferation of adapted M-NSF-60 cells when compared with the formulation buffer. For the accuracy, the relative potency of filgrastim standard at 50, 100, and 150% was analyzed and showed that the %recovery were within the acceptance criteria from 80 to 125%. The precision of the method was less than 25% of GCV. Linearity and range exhibited the $r^2 = 0.9979$ in the suitable range at 50-200% of relative potency. The robustness of the method was tested by modifying the passage numbers of cells and the incubation time. The robustness indicated that the 4 to 20 passage numbers of cells was able to use and incubation time by 27 and 29 hours, whereas %GCV was less than 25% at 95% confidence level ($p = 0.11$). All of the results confirmed that the cell proliferation method had the specificity, accuracy, precision, and robustness. It is clear that this method is suitable to use as a standard method for the potency test of filgrastim products.

Key words: cell proliferation, filgrastim, potency

บทนำ

ฟิลแกรสติม (filgrastim) เป็นยาชีววัตถุที่ผลิตจากสิ่งที่มีชีวิตโดยใช้เทคโนโลยีชีวภาพในการผลิต จึงมีความแปรปรวนของการผลิตสูง filgrastim หรือ Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) เป็น glycoprotein ที่มีบทบาทสำคัญในการเพิ่มจำนวนและแบ่งตัวของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด จึงใช้เพื่อลดระยะเวลาการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิลต่ำ ปัจจุบันมีการผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilars) ของยาฟิลแกรสติมในหลายประเทศเนื่องจากยาชีววัตถุต้นแบบ (originator หรือ innovator drug) ครบระยะเวลาของสิทธิบัตรแล้ว ซึ่งยา biosimilars จะมีความคล้ายคลึงในแง่คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพกับยาชีววัตถุต้นแบบ ในปัจจุบันยา biosimilars นำมาใช้เรียกเฉพาะกับผลิตภัณฑ์ชีววัตถุประเภทโปรตีนที่ได้มาจากกระบวนการเทคโนโลยีชีวภาพเท่านั้น เพราะเป็นผลิตภัณฑ์ที่สามารถทำให้

บริสุทธิ์ได้สูงและสามารถตรวจสอบคุณลักษณะได้เป็นอย่างดี ตามหลักการแล้วประโยชน์ที่ได้จากการผลิตยา กลุ่มนี้จะทำให้ลดต้นทุนการผลิตได้มาก ราคาจะถูกลงเมื่อเทียบกับยาต้นแบบ ทำให้มีการเข้าถึงยาได้มากขึ้น⁽¹⁾ ปัจจุบันยาชีววัตถุฟิลแกรสติมมีการผลิตในประเทศ หน่วยงานควบคุมกำกับคุณภาพในห้องปฏิบัติการของประเทศจำเป็นต้องทดสอบเพื่อยืนยันในคุณภาพของยาชีววัตถุเหล่านี้ ที่สำคัญคือการตรวจสอบความแรงของผลิตภัณฑ์เพื่อบ่งบอกว่ายา biosimilars นี้มีความสามารถในการรักษาได้หรือไม่ ซึ่งวิธีทดสอบความแรงของยา biosimilars โดยส่วนใหญ่จะวัดโดยชีววิธีในหลอดทดลอง (*in vitro* bioassay) ใน 2 วิธี คือ receptor-binding assays และ cell-based functional assays หรือ cell proliferation assay⁽²⁾ สำหรับวิธีทดสอบความแรงของยา Filgrastim จะวัดการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (cell proliferation)

ที่ตอบสนองต่อ G-CSF ซึ่งเซลล์ที่ใช้มีหลายชนิดแตกต่างกันรวมทั้งวิธีการทดสอบ ระดับความเข้มข้นของยาและวิธีการอ่านผลการทดสอบซึ่งสามารถวัดค่า luminescence หรือ colorimetric หรือ fluorescence ขึ้นอยู่กับสารตั้งต้น (substrate) ที่ใช้เป็นชนิดใด^(3,4) ดังนั้นผู้วิจัยจึงพัฒนาหาสภาวะที่เหมาะสมของวิธี cell proliferation และทดสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบความแรงของยาฟิลแกรสติมเพื่อใช้เป็นวิธีมาตรฐานของประเทศต่อไป

ระเบียบวิธีการวิจัย

สารมาตรฐานและตัวอย่างยาฟิลแกรสติม

สารมาตรฐานที่ใช้เป็น Filgrastim USP reference standard ความเข้มข้น 0.98 mg/ml (lot no. F0L526) จัดซื้อจาก U.S. Pharmacopeia ส่วนตัวอย่างยาฟิลแกรสติมที่นำมาศึกษามาจากหลายบริษัทผู้ผลิตประกอบด้วย ยี่ห้อ A ขนาด 30 Mill International Units (MIU)/ml และ 48 MIU/ml ยี่ห้อ B ขนาด 30 MIU/ml ยี่ห้อ C ขนาด 30 MIU/0.5 ml และยี่ห้อ D ขนาด 30 MIU/0.5 ml จำนวน 6 ตัวอย่างต่อยี่ห้อ

เซลล์เพาะเลี้ยง

เซลล์ Mouse *Mus musculus* myelogenous leukemia, M-NSF-60 (ATCC[®] CRL-1838TM) เป็นเซลล์ที่ตอบสนองต่อ interleukin 3 (IL-3) และ G-CSF โดยได้ปรับสภาพเซลล์ (adapt) ให้มีความไวสำหรับการทดสอบโดยการกระตุ้นเซลล์ด้วย G-CSF ความเข้มข้น 1 ng/ml

เครื่องมือและอุปกรณ์

เครื่องอ่านปฏิกิริยาบนไมโครเพลท (Micro plate luminometer) รุ่น Orion L ของ Titertex Berthold ประเทศเยอรมัน กล้องจุลทรรศน์แบบอินเวอร์ท (Inverted microscope) รุ่น CK2 ของ Olympus ประเทศญี่ปุ่น ตู้ชีวนิรภัย (Biological Safety Cabinet) ตู้บเพาะเชื้อแบบใช้ CO₂ (CO₂ Incubator) อุณหภูมิ 37 ± 1°C รุ่น Galaxy 170R ของ New Brunswick ประเทศเยอรมัน ไมโครเพลท

สีขาวกันแบน 96 หลุม มีกันเพลทไฮส ผลิตภัณฑ์ของ Corning ประเทศสหรัฐอเมริกา

สารเคมีและอาหารเลี้ยงเชื้อ

RPMI medium 1640 (Cat. No. A10491-01, Gibco) ผลิตภัณฑ์ของ Thermo Fisher Scientific ประเทศสหรัฐอเมริกา Heat-inactivated Fetal Bovine Serum (Cat. No. 26140-079, Gibco) ผลิตภัณฑ์ของ Thermo Fisher Scientific ประเทศสหรัฐอเมริกา 2-Mercaptoethanol (Cat. No. 21985-023, Gibco) ผลิตภัณฑ์ของ Thermo Fisher Scientific ประเทศสหรัฐอเมริกา CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Cat. No. G7572) ผลิตภัณฑ์ของ Promega ประเทศสหรัฐอเมริกา

วิธี Cell proliferation

การตรวจสอบความแรงของยาฟิลแกรสติม⁽⁵⁾ จะวัด cell proliferation หลังกระตุ้นเซลล์ adapted M-NSF-60 จำนวน 5×10^3 cells/50 μ l/หลุม ในเพลท 96 หลุม ด้วยตัวอย่างยาและสารมาตรฐาน ที่ความเข้มข้นเริ่มต้น 0.5 ng/ml จากนั้นเจือจางเป็น two folds serial dilution (จำนวน 8 dilutions) แล้วดูดใส่ในเพลทที่มีเซลล์ปริมาตร 50 μ l /หลุม ความเข้มข้นสุดท้ายในเพลทของตัวอย่างมีค่าเท่ากับ 0.001953, 0.0039062, 0.0078125, 0.015625, 0.03125, 0.0625, 0.125 และ 0.25 ng/ml และนำไปบ่มที่ 37 °C ในสภาวะที่มี CO₂ 5% เป็นเวลา 29 ชั่วโมง โดยมีสารมาตรฐาน G-CSF ที่ความเข้มข้น 10 ng/ml เป็น positive control และ assay medium เป็น negative control เมื่อครบเวลาวัด cell proliferation โดยใช้ชุดน้ำยาทดสอบสำเร็จรูป CellTiter-Glo[®] Luminescent Cell Viability Assay (Promega, USA) โดยเติม CellTiter-Glo solution ปริมาตร 100 μ l/หลุม แล้วนำไปวัดค่า luminescence ด้วยเครื่อง Microplate luminometer รุ่น Orion L (Titertex Berthold, Germany) วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม Bioassay Assist โดยใช้ Parallelline model รายงานผลการทดสอบเป็นค่า relative potency คำนวณค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (Geometric Mean: GM), ส่วนเบี่ยงเบน

มาตรฐานเรขาคณิต (Geometric Standard Deviation: GSD) และค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (% Geometric Coefficient of Variation: %GCV)

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธี

ทำการทดสอบความจำเพาะ ความเที่ยงตรง ความถูกต้อง ความเป็นเส้นตรงช่วงการวิเคราะห์และความคงทน

ความจำเพาะ (specificity) โดยการกระตุ้น adapted M-NSF-60 cell lines ด้วยสารมาตรฐาน ยาฟิลแกรสติมยี่ห้อต่าง ๆ และ formulation buffer ของยา Filgrastim แต่ละยี่ห้อทำการทดสอบ 3 ซ้ำ ทำการวิเคราะห์ต่างวัน

ความเที่ยงตรง (precision) ตรวจสอบใน 2 หัวข้อ ได้แก่ การทำซ้ำในวันเดียวกัน (repeatability) ทดสอบความเที่ยงโดยวิเคราะห์ค่าความแรงของยา ฟิลแกรสติม ยี่ห้อ A รุ่นการผลิตเดียวกันจำนวน 6 ตัวอย่าง ทำการวิเคราะห์ในวันและเวลาเดียวกัน โดยผู้วิเคราะห์คนเดียว วิเคราะห์หา % GCV และการทำซ้ำต่างวัน (intermediate precision) โดยวิเคราะห์ค่าความแรงของยาฟิลแกรสติม ยี่ห้อ A รุ่นการผลิตเดียวกันจำนวน 3 ซ้ำ ทำการวิเคราะห์ต่างวันกันโดยผู้วิเคราะห์ 2 คน วิเคราะห์หา %GCV โดยมีเกณฑ์ยอมรับ %GCV น้อยกว่า 25%

ความถูกต้อง (accuracy) ตรวจสอบค่าร้อยละการคืนกลับ (%recovery) ของค่าความแรงของ Filgrastim USP reference standard ที่เตรียมให้มีความเข้มข้นคิดเป็น 50% (0.25 ng/ml), 100% (0.5 ng/ml) และ 200% (1 ng/ml) ทำการทดสอบ 3 ซ้ำ ที่เป็นอิสระต่อกัน คำนวณ %recovery ดังนี้ $\%recovery = (\text{ค่าเฉลี่ยของ \%relative potency ที่วัดได้} / \text{\%relative potency ที่ทราบค่า}) \times 100$ โดยเกณฑ์ยอมรับ %recovery เท่ากับ 80-125%

ความเป็นเส้นตรงและช่วงการวิเคราะห์ (linearity and range) ตรวจวิเคราะห์ค่าความแรง Filgrastim USP reference standard ที่เตรียมให้มีความเข้มข้นคิดเป็น 50% (0.25 ng/ml),

75% (0.375 ng/ml), 100% (0.5 ng/ml), 150% (0.75 ng/ml) และ 200% (1 ng/ml) ทำการทดสอบ 3 ซ้ำเป็นอิสระต่อกัน วิเคราะห์หาค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ (correlation coefficient; r^2) และ %GCV โดยมีเกณฑ์ยอมรับ $r^2 \geq 0.990$ และ %GCV น้อยกว่า 25%

ความคงทน (robustness) โดยการเปลี่ยนแปลงสถานะของการทดสอบที่อาจส่งผลต่อการวิเคราะห์ คือ เปลี่ยน passage number ของเซลล์ที่ใช้ในการวิเคราะห์หาค่าความแรงยา และนำผลการวิเคราะห์มาคำนวณค่า % GCV โดยมีเกณฑ์ยอมรับ %GCV น้อยกว่า 25%

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

วิเคราะห์และแสดงโดยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ GM GSD และ %GCV โดยใช้สูตรคำนวณต่อไปนี้

$$GM = \sqrt[n]{y_1 \times y_2 \times y_3 \dots y_n} = \exp \left[\frac{\ln(y_1) + \dots \ln(y_n)}{n} \right]$$

$$GSD = \exp^{(SD(\ln(y_1), \ln(y_2), \ln(y_3), \dots, \ln(y_n)))}$$

$$GCV = \sqrt{\exp^{(\ln(GeoSD))^2} - 1} \times 100\%$$

ผลการศึกษา

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธี

ความจำเพาะของวิธี โดยการกระตุ้น adapt M-NSF-60 cell lines ด้วย ยา Filgrastim ยี่ห้อต่าง ๆ และ formulation buffer ของยาฟิลแกรสติมแต่ละยี่ห้อ ทำการทดสอบ 3 ครั้งต่างวันกัน พบว่า มีเฉพาะตัวอย่างยาฟิลแกรสติม ยี่ห้อ A, B, C และ D สามารถกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์ตามระดับความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้นได้ โดยมีค่าเฉลี่ยของ %relative potency เท่ากับ 116.5%, 93.1%, 117.0% และ 108.6% ตามลำดับ ในขณะที่ formulation buffer ของยาทุกยี่ห้อ ไม่สามารถกระตุ้นให้เกิด cell proliferation ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความจำเพาะของวิธี Cell proliferation ในการวิเคราะห์ความแรงของยาฟิลแกรสตีมและ formulation buffer โดยทดสอบต่างวัน

ยี่ห้อ	ครั้งที่	Relative potency	% relative potency	Formulation Buffer
A	1	0.63891	127.8	- *
	2	0.56203	112.4	-
	3	0.55022	110	-
	GM	0.5824	116.5	
	GSD =. 1.08 %GCV = 8.10			
B	1	0.48020	96	-
	2	0.48297	96.6	-
	3	0.43463	86.9	-
	GM	0.4654	93.1	
	GSD =. 1.06 %GCV = 5.93			
C	1	0.62628	125.3	-
	2	0.63616	127.2	-
	3	0.50244	100.5	-
	GM	0.5850	117.0	
	GSD =. 1.14 %GCV =13.25			
D	1	0.57848	115.7	-
	2	0.55911	111.8	-
	3	0.49428	98.9	-
	GM	0.5427	108.6	
	GSD =. 1.09 %GCV =8.29			

*เซลล์ไม่เกิดการเพิ่มจำนวน

ความเที่ยงของวิธี ในหัวข้อ repeatability เมื่อทำการวิเคราะห์ค่าความแรงของยาฟิลแกรสตีม ยี่ห้อ A รุ่นการผลิตเดียวกันจำนวน 6 ตัวอย่าง ทำการวิเคราะห์ในวันและเวลาเดียวกัน โดยผู้วิเคราะห์คนเดียว พบว่า %relative potency อยู่ในช่วงค่า 85.3 – 112.2%, GM±GSD เท่ากับ 102.4 ±1.11% และ %GCV เท่ากับ 10.11 ดังตารางที่ 2 สำหรับการศึกษา

intermediate precision ของผู้วิเคราะห์คนที่ 1 พบว่า %relative potency มีค่าอยู่ในช่วง 92.6–113.7% GM±GSD เท่ากับ 102.1 ±1.11% และ %GCV เท่ากับ 10.37 ผู้วิเคราะห์คนที่ 2 พบ % relative potency อยู่ในช่วง 90.97–106.4% GM ± GSD เท่ากับ 100.0 ±1.09% และ %GCV เท่ากับ 8.32 ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ความเที่ยงตรงของวิธี Cell proliferation ในการทดสอบความแรงของยาฟิลแกรสตีมโดยการทดสอบ ในวันและเวลาเดียวกัน

ครั้งที่	Relative potency	% relative potency
1	0.48974	97.9
2	0.56108	112.2
3	0.52746	105.5
4	0.54980	110.0
5	0.42667	85.3
6	0.53067	106.1
GM	0.5121	102.4
GSD = 1.11. %GCV = 10.11		

ตารางที่ 3 ความเที่ยงตรงของวิธี Cell proliferation ในการทดสอบความแรงของยาฟิลเกรสติมโดยการทดสอบต่างวัน

ครั้งที่	ผู้วิเคราะห์คนที่ 1		ผู้วิเคราะห์คนที่ 2	
	Relative potency	% relative potency	Relative potency	% relative potency
1	0.50513	101.0	0.53204	106.4
2	0.46286	92.6	0.45484	90.97
3	0.56874	113.7	0.51582	103.2
GM	0.5104	102.1	0.4998	100.0
GSD= 1.11 %GCV=10.37			GSD= 1.09 %GCV=8.32	

ความถูกต้องของวิธี แสดงด้วยค่า %recovery โดยในตัวอย่างที่เตรียมให้มีค่าความแรงของ Filgrastim USP reference standard ที่ expected relative potency เท่ากับ 50%, 100% และ 200% พบว่าตัวอย่างที่ expected relative potency ที่ 50% สามารถตรวจค่าความแรงได้ค่า GM เท่ากับ 47.6% และ %recovery เท่ากับ 95.2% ขณะที่ตัวอย่างที่

expected relative potency ที่ 100% สามารถตรวจได้ค่า GM เท่ากับ 100.3% และ %recovery เท่ากับ 100.3% และเมื่อตัวอย่างที่ expected relative potency เป็น 200% สามารถตรวจค่าความแรงได้ค่า GM เท่ากับ 223.5 และ %recovery เท่ากับ 111.8% ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ความถูกต้องของวิธี Cell proliferation ในการทดสอบความแรงของ Filgrastim USP reference standard

Expected relative potency (%)	ครั้งที่	Found relative potency (%)	GM	% recovery
50	1	46.9	47.6	95.2
	2	40.8		
	3	56.2		
100	1	101.5	100.3	100.3
	2	89.7		
	3	110.8		
200	1	240.3	223.5	111.8
	2	213.4		
	3	217.8		

ความเป็นเส้นตรงและช่วงการวิเคราะห์ โดยวิเคราะห์ค่าความแรง Filgrastim reference standard ที่เตรียมให้มีความเข้มข้นเท่ากับ 50% (0.25 ng/ml), 75% (0.375 ng/ml), 100% (0.5 ng/ml), 150% (0.75 ng/ml) และ 200% (1 ng/ml) ทำการทดสอบ 3 ซ้ำเป็นอิสระต่อกัน พบว่าผลการทดสอบแปรผันตามระดับความเข้มข้น เมื่อนำค่า expected potency และค่า found GM relative potency มาสร้างกราฟและคำนวณหาค่าสัมประสิทธิ์

ความสัมพันธ์ พบว่า ได้กราฟที่เป็นเส้นตรงตลอดช่วงความเข้มข้น 50 – 200% และมีค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ (correlation coefficient: r^2) เท่ากับ 0.9979 ซึ่งผ่านเกณฑ์ที่กำหนด ($r^2 \geq 0.990$) แสดงให้เห็นว่า range ที่ทำการทดสอบมีความเหมาะสมจากการคำนวณค่า linear regression ได้ค่า r^2 เท่ากับ 0.997924 และได้ค่า F-test ที่คำนวณได้มีค่ามากกว่า F-test จากตาราง (critical value for the F-test) ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ($\alpha = 0.05$) แสดงว่า กราฟ

เป็นเส้นตรงตลอดช่วงที่วิเคราะห์ และพบว่าค่าความแรงแปรผันตรงต่อระดับความเข้มข้น และค่า % GCV ของความแม่นยำของการทำซ้ำ เท่ากับ 16.10, 2.28, 9.10,

4.85 และ 12.63 ตามลำดับ มี % recovery เท่ากับ 101.4%, 100.1%, 97.1%, 95.4% และ 99.4% ตามลำดับ ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ความเป็นเส้นตรงและช่วงการวิเคราะห์ของวิธี Cell proliferation ในการทดสอบความแรงของ Filgrastim USP reference standard

Expected relative potency (%)	ครั้งที่	Found relative potency (%)	GM	%GCV	% recovery
50	1	52.7	50.7	16.10	101.4
	2	42.5			
	3	58.1			
75	1	74.8	75.1	2.28	100.1
	2	73.5			
	3	76.9			
100	1	95.1	97.1	9.10	97.1
	2	89.7			
	3	107.2			
150	1	146.4	143.1	4.85	95.4
	2	135.3			
	3	147.8			
200	1	211.2	198.8	12.63	99.4
	2	172.0			
	3	216.2			

ความความคงทนของวิธี โดยการเปลี่ยนแปลงสถานะของการทดสอบที่อาจส่งผลต่อการวิเคราะห์ คือ เปลี่ยน passage number ของเซลล์ที่ใช้ในการวิเคราะห์ค่าความแรงยา A ได้ค่า %GCV เท่ากับ 4.59 นอกจากนี้ได้ทำการเปลี่ยนแปลง incubation time จากเดิม 29 เป็น 27 ชั่วโมง ผลการทดสอบได้ค่า % GCV เท่ากับ 9.74 และ 7.61 ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบผลการวิเคราะห์ระหว่าง incubation time 27 และ 29 ชั่วโมง โดยใช้สถิติ t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ($p = 0.111112$) โดยค่า t-Stat (-2.04) ที่คำนวณได้ มีค่าน้อยกว่าค่า t Critical one-tail (2.13)

อภิปรายผล

การควบคุมคุณภาพของยาฟิลแกรสติมจะตรวจสอบทั้งด้าน physiochemical และ biological

activity ของยา⁽⁶⁾ ซึ่งการตรวจสอบความแรงของยาฟิลแกรสติมจะใช้วิธี cell proliferation assay โดยจะวัดการเพิ่มจำนวนของเซลล์ของ adapted M-NSF-60 cells หลังกระตุ้นด้วย G-CSF ซึ่งห้องปฏิบัติการแต่ละแห่งจะใช้วิธีการทดสอบ ชนิดของเซลล์ที่ใช้วิธีการอ่านผลการทดสอบแตกต่างกันไป ทำให้ผลการวิเคราะห์ความแรงมีความแตกต่างกัน⁽⁷⁾ จึงได้พัฒนาวิธีการทดสอบความแรงของยาฟิลแกรสติมขึ้นมาเพื่อใช้เป็นวิธีมาตรฐาน โดยศึกษาหาสภาวะที่เหมาะสมในการทดสอบ เช่น ปริมาณเซลล์ที่ใช้ทดสอบ ระดับความเข้มข้นของตัวอย่างยาที่ใช้ในการทดสอบ โดยทำการทดสอบควบคู่ไปกับ reference standard ซึ่งวิธีที่พัฒนาขึ้นใช้ระยะเวลาในการทดสอบประมาณ 27-29 ชั่วโมง การอ่านผล cell proliferation ทำได้ง่าย สะดวก รวดเร็วโดยอ่านค่า luminescence และวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม Bioassay Assist version 3.0 โดยใช้ Parallelline model รายงานผลการทดสอบ

เป็นค่า relative potency นอกจากนี้เพื่อเป็นการยืนยันว่าวิธีที่ใช้ในการวิเคราะห์เป็นวิธีที่เหมาะสมให้ผลการวิเคราะห์ที่ถูกต้อง จึงได้ทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีในพารามิเตอร์ต่าง ๆ ซึ่งผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีพบว่าวิธีที่พัฒนาขึ้นมา มีความจำเพาะ โดยพบว่าเฉพาะตัวอย่างยาฟิลแกรสติมนำมาใช้เป็นตัวแทนในการทดสอบมีผลกระทบต่อนำจำนวนเซลล์เพิ่มขึ้น ขณะที่ formulation buffer ของยาแต่ละชนิดไม่สามารถกระตุ้นได้ แสดงให้เห็นว่าวิธีมีความจำเพาะและ formulation buffer ไม่มีผลต่อการทดสอบ นอกจากนี้การทดสอบความถูกต้องของวิธีในพารามิเตอร์อื่น ๆ ได้แก่ ความเที่ยงของวิธี ทั้งแบบทำซ้ำในวันเดียวกัน ทำซ้ำต่างวันกันและความแม่นยำของวิธีพบว่าผ่านเกณฑ์ในทุกพารามิเตอร์ การทดสอบความเป็นเส้นตรง พบว่ากราฟเป็นเส้นตรงตลอดช่วงค่าร้อยละความเข้มข้น 50-200% และมีค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์เท่ากับ 0.9979 ความคงทนของวิธีสามารถใช้เซลล์ที่ passage 4 ถึง 20 และ incubation time ที่ 27-29 ชั่วโมง โดยผลการทดสอบไม่มีความแตกต่างกันจากผลการทดสอบ สามารถใช้วิธีที่พัฒนาขึ้นเป็นวิธีมาตรฐานในการวิเคราะห์ความแรงของยาฟิลแกรสติมต่อไปได้

สรุปผล

การทดสอบความแรงของยาฟิลแกรสติม โดยวิธี cell proliferation ที่พัฒนาขึ้น เมื่อตรวจสอบความถูกต้องของวิธีพบว่า วิธีทดสอบมีความจำเพาะ ความแม่นยำ ความเที่ยงและความคงทนของวิธี โดยมีค่า %relative potency อยู่ในช่วง 80-125% ซึ่งสามารถนำวิธีนี้ไปใช้เป็นวิธีมาตรฐานในการควบคุมคุณภาพยาฟิลแกรสติมต่อไปได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่สนับสนุนงบประมาณเพื่อนำมาใช้ในการศึกษาครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Knezevic I, Griffiths E. Global issues, national solutions. *Biologicals* 2011; 39: 252-5.
2. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixtieth report. Geneva: World Health Organization; 2013: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 977. Available from : URL: http://www.who.int/biologicals/expert_committee/TRS_977_60th_report.pdf?ua=1. [cited 2018 July 19].
3. Wadhwa M, Bird C, Dilger P, Mire-Sluis AR, Thorpe R. Quantitative biological assays for cytokines, In: Balkwill F.R. (Ed.), *Cytokine Cell Biology-A Practical Approach*, 3rd Edition. Oxford University Press, Oxford, p. 207. *Infect Immun* 1996; 64(1): 1-9.
4. Weinstein Y, Ihle JN, Lavu S, Reddy EP. Truncation of the c-myc gene by a retroviral integration in an interleukin 3-dependent myeloid leukemia cell line. *Proc. Natl Acad Sci. USA* 83(14), 5010.
5. U.S. Pharmacopeia National Formulary USP 41 NF 36, 2018: p. 1740-1741.
6. Sorgel F, Lerch H, Lauber T. Physicochemical and biologic comparability of a biosimilar granulocyte colony-stimulation factor with its reference product. *Biodrugs* 2010; 24(6): 347-57.
7. Wadhwa M, Bird C, Hamill M, Health AB, Matejtschuk P, Thorpe R, et al. The 2nd international standard for human granulocyte colony stimulating factor. *J. Immunol. Methods* 2011; 367: 63-9.



การทดสอบความแรงของวัคซีนป้องกันโรคคอตีบ โดยการประเมินประสิทธิภาพของการสร้างภูมิคุ้มกันในหนูถีบจักรด้วยเทคนิค ELISA

Potency Test of Diphtheria Vaccine by Using ELISA Technique to Evaluate in Mice Immune Response

สกาลิน ไตรศิริวนิชย์

Sakalin Trisirirwanch

สุรินทรา หลานวงศ์

Surintra Lhanwong

ฐิติพร สมพอง

Thitiporn Sompong

ภูริต ทรงธนินต์

Phurit Songthanant

สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ Institute of Biological Products, Department of Medical Sciences

E-mail: sakalin.t@dmsc.mail.go.th

รับต้นฉบับ 17 พฤษภาคม 2561 ปรับปรุง 18 มีนาคม 2563 รับผิดชอบ 14 กรกฎาคม 2563

บทคัดย่อ

การทดสอบความแรงของแอนติเจนหรือสารกระตุ้นภูมิคุ้มกันเป็นกระบวนการที่สำคัญของการประเมินประสิทธิภาพวัคซีน ปัจจุบันประเทศไทยทดสอบความแรงของวัคซีนป้องกันโรคคอตีบโดยวิธี neutralization test (US potency method) ในหนูตะเภา ซึ่งได้ผลการทดสอบเป็นค่าประมาณโดยไม่สามารถระบุเป็นค่าที่แน่นอนได้ การพัฒนาวิธีการตรวจวิเคราะห์ภูมิคุ้มกันในหนูถีบจักรด้วยเทคนิค ELISA ซึ่งให้ผลการทดสอบมีค่าเชิงปริมาณในหน่วย International Unit (IU) สามารถนำผลมาวิเคราะห์แนวโน้มเทียบกับผลการทดสอบของผู้ผลิตได้ จึงเป็นทางเลือกเพื่อทดแทนวิธีดั้งเดิม จากการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีพบว่า ทุกผลการทดสอบที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ของทุกค่า ความแรงที่ได้มีค่าอยู่ระหว่างร้อยละ 50 ถึง 200 ตามข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลก ค่าระดับภูมิคุ้มกันของหนูถีบจักรต่อวัคซีนตัวอย่างจะแปรผันตามระดับความเจือจางของวัคซีนในลักษณะเป็นเส้นตรง ขนานกับค่าระดับภูมิคุ้มกันของหนูถีบจักรต่อวัคซีนมาตรฐาน ผลการทดสอบซ้ำในวันเดียวกัน 3 ครั้ง มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (%CV) เท่ากับร้อยละ 1.15 และ 13.81 ตามลำดับ ผลการทดสอบระหว่างวัน พบว่า ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.89 และค่า %CV เท่ากับ 8.42 ส่วนผลการทดสอบโดยผู้วิเคราะห์ 2 คน มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.07 และค่า %CV เท่ากับ 7.03 และไม่พบว่ามีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) จากการศึกษาดังกล่าวนี้แสดงให้เห็นวิธีที่ให้ผลการทดสอบที่มีประสิทธิภาพ จึงเป็นอีกวิธีมาตรฐานทางเลือกในการทดสอบค่าความแรงของวัคซีนป้องกันโรคคอตีบเพื่อประเมินประสิทธิภาพของวัคซีน ซึ่งจะสามารถลดระยะเวลาการทดสอบ และลดความเสี่ยงจากการสัมผัสพิษ (toxin) ที่จะเกิดขึ้นในขั้นตอน neutralization ได้

คำสำคัญ: วัคซีนป้องกันโรคคอตีบ การประเมินการสร้างภูมิคุ้มกัน เทคนิค ELISA

Abstract

Potency test of antigen or immunizing agent is an important process test of vaccine efficacy. In Thailand, the potency test of diphtheria vaccines is using neutralization test in guinea pigs (US potency method) which the result is the estimation value, but it cannot demonstrate the exact value. Development of immunological test in mice by using ELISA technique will get quantitative results in international unit (IU) that can use to compare with the manufacturers' test results. ELISA technique is an alternative to replace the former neutralization test (US potency method). The method validation results show that every examination result at 95% confidence level met the strength by 50-200% as adhere to the specification of World Health Organization. The immunizing level of mice to vaccines varied with diluted linearity of vaccines and parallel to standard immunizing level. The replicate test results on the same day at third times got the standard deviation (SD) and coefficients of variance (%CV) at 1.15 and 13.81 respectively; the replicate test during day was SD and %CV at 1.89 and 8.42. For the test results by two analysts explored that it got SD and %CV at 1.07 and 7.03 respectively which it was not statistically significant difference ($p > 0.05$). In conclusion, the study demonstrates that the method Products results as efficiency. It can be one in standard alternative on potency test of diphtheria vaccine to assess the effectiveness of the vaccine which it can reduce examination time and decrease the risk of toxin exposure in the process neutralization.

Key words: diphtheria vaccine, immunological test, ELISA

บทนำ

โรคคอตีบ เป็นโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจ เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย *Corynebacterium diphtheriae* ซึ่งมีรูปทรงแท่งและย้อมติดสีแกรมบวก พิษที่เชื้อขับออกมาจะไปทำลายเนื้อหัวใจและปลายประสาท ทำให้เกิดการอักเสบ ซึ่งถ้าเป็นรุนแรงจะมีการตีตันของทางเดินหายใจ จึงได้ชื่อว่าโรคคอตีบ อาจทำให้ถึงเสียชีวิตได้ เชื้อจะพบในคนเท่านั้น โดยอาจพบอยู่ในจมูกหรือลำคอของผู้ป่วยหรือผู้ติดเชื้อ โดยไม่มีอาการเรียกว่าเป็นพาหะ (carrier) ติดต่อกันได้ง่ายด้วยการได้รับเชื้อโดยตรงจากการไอ จาม รดกัน หรือพูดคุยกันในระยะใกล้ชิด เชื้อสามารถเข้าสู่ผู้สัมผัสทางปากหรือทางการหายใจ บางครั้งอาจติดต่อกันได้โดยการใช้ภาชนะร่วมกัน^(1,2)

วัคซีนป้องกันโรคคอตีบถูกกำหนดให้อยู่ในแผนสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศในรูปของวัคซีนรวม คอตีบ บาดทะยัก ไกกรน ซึ่งทุกคนจะได้รับวัคซีนนี้ในวัยเด็กโดยไม่มีค่าใช้จ่ายที่สถานบริการสาธารณสุขของรัฐ สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์มีหน้าที่ในการตรวจวิเคราะห์เพื่อการควบคุม

คุณภาพวัคซีนก่อนออกจำหน่าย ปัจจุบันได้ทดสอบค่าความแรงของวัคซีนป้องกันโรคคอตีบในหนูตะเภาโดยวิธี neutralization (US potency method) ซึ่งเป็นการทดสอบเชิงคุณภาพ ผลการทดสอบที่ได้ไม่สามารถกำหนดค่าที่แน่นอนของวัคซีนออกมาได้ ผลที่ได้เป็นเพียงค่าประมาณเทียบกับค่าของ Antitoxin มาตรฐานทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์แนวโน้ม (trend analysis) ค่าความแรงของวัคซีนได้⁽³⁾ วิธีการทดสอบค่าความแรงของวัคซีนป้องกันโรคคอตีบที่องค์การอนามัยโลกให้การยอมรับเป็นวิธีมาตรฐานคือวิธี lethal challenge test และการตรวจหาระดับภูมิคุ้มกันในหนูตะเภาซึ่งเป็นการทดสอบเชิงปริมาณ ผลการทดสอบที่ได้เมื่อเทียบกับวัคซีนมาตรฐานสากลจะมีหน่วยเป็น International Unit สามารถสื่อถึงประสิทธิภาพของการสร้างภูมิคุ้มกันในเด็กทารกได้ เนื่องจากสาเหตุการขาดแคลนหนูตะเภาที่ต้องใช้เวลานานในการขยายพันธุ์ องค์การอนามัยโลกจึงแนะนำทางเลือกให้ทำการทดสอบภูมิคุ้มกันในหนูถีบจักรได้^(4,5) ด้วยเหตุนี้ผู้วิจัยจึงได้ศึกษาการทดสอบระดับภูมิคุ้มกันของหนู

สืบจักรด้วยเทคนิค ELISA เนื่องจากมีความสะดวก ทำได้ง่าย ราคาถูก และลดระยะเวลาของการทดสอบ ด้วยวิธี lethal challenge test และทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีเพื่อให้มั่นใจว่าวิธีการทดสอบความแรงของวัคซีนโรคคอตีบโดยการวัดระดับภูมิคุ้มกัน ด้วยเทคนิค ELISA นี้ มีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้เป็นวิธีมาตรฐานอีกวิธีหนึ่งในห้องปฏิบัติการ

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาวิธีประเมินคุณภาพวัคซีนป้องกันโรคคอตีบที่ให้ผลเป็นหน่วยที่นับได้ สามารถวิเคราะห์แนวโน้มคุณภาพ (trend analysis) ของวัคซีนได้ และลดระยะเวลาในกระบวนการตรวจวิเคราะห์ สำหรับเป็นทางเลือกในการควบคุมคุณภาพวัคซีนที่ใช้ในประเทศ

ระเบียบวิธีวิจัย

ขอบเขตการดำเนินงาน

ในการศึกษานี้เป็นการหาสถานะของการทดสอบความแรงของวัคซีนป้องกันโรคคอตีบจากการตรวจวัดระดับภูมิคุ้มกันในหนูถีบจักรโดยเทคนิค ELISA จากวัคซีนรวม (DTP vaccine) ซึ่งผลิตโดยบริษัท BioFarma ประเทศอินโดนีเซีย ที่นำส่งตรวจในสถาบันชีววัตถุในปี 2558 และตรวจสอบความถูกต้องของวิธีโดยใช้วัคซีนรวม DTP ชนิดเดียวกัน 1 รุ่นการผลิต

ระยะเวลาดำเนินการ

ตุลาคม 2558 ถึงเมษายน 2560

วิธีการวิจัย

เป็นการพัฒนาวิธีการทดสอบความแรงของวัคซีนป้องกันโรคคอตีบโดยการวิเคราะห์ระดับภูมิคุ้มกันในหนูถีบจักร ด้วยการหาสถานะของการทดสอบที่เหมาะสมกับห้องปฏิบัติการ และทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีเพื่อให้มั่นใจว่าวิธีนี้ให้ผลการทดสอบที่ถูกต้อง แม่นยำ สามารถใช้เป็นวิธีมาตรฐานได้ โดยมีขั้นตอนการดำเนินงานดังนี้

1. วางแผนการทดสอบ จัดหาวัคซีนตัวอย่าง วัคซีนมาตรฐาน สัตว์ทดลอง และวัสดุอุปกรณ์วิทยาศาสตร์
2. ศึกษาเพื่อหาสถานะที่เหมาะสมของการทดสอบ

- กระตุ้นภูมิคุ้มกันในหนูถีบจักร: ทหาระดับความเข้มข้นของวัคซีนและวัคซีนมาตรฐานที่จะกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Antibodies) ให้มีระดับที่แปรผันตามระดับความเข้มข้น (Dose response)

- ตรวจวัดระดับภูมิคุ้มกันโดยวิธี ELISA: ทหาระดับความเข้มข้นที่เหมาะสมของสารต่างๆ ดังนี้

- i. Standard diphtheria toxoid
- ii. Serum หนูถีบจักร
- iii. Standard diphtheria antiserum
- iv. Peroxidase conjugate

- สรุปวิธีทดสอบ

3. ตรวจสอบความถูกต้องของวิธี ประกอบด้วย การตรวจสอบความเที่ยง (precision) ในวันเดียวกัน (within-day variation หรือ intra-assay variation) ต่างวัน (between-day variation) การทดสอบเปรียบเทียบระหว่างผู้วิเคราะห์ 2 คน (intermediate precision) และความเป็นเส้นตรงของการทดสอบ (linearity)^(6,7)

4. วิเคราะห์ และสรุปผล

ผลการวิจัย

ได้สถานะการทดสอบที่เหมาะสมดังนี้

1. การกระตุ้นภูมิคุ้มกันในหนูถีบจักร ฉีดวัคซีนตัวอย่าง (DTP vaccine, BioFarma ประเทศอินโดนีเซีย) และวัคซีนมาตรฐาน (National Institute for Biological Standards and Control, ประเทศ สหราชอาณาจักร; NIBSC code 07/216) ที่เจือจางด้วย Normal saline solution (NSS) ระดับ 1:4 1:8 1:16 และ 1:32 บริเวณใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ขาหลังของหนูถีบจักรสายพันธุ์ ICR ซึ่งเป็นสัตว์เลี้ยงเพื่อเพาะพันธุ์ (outbred mice) เพศผู้ น้ำหนัก 10 ถึง 14 กรัม) โดยฉีดหนูตัวละ 0.5 มิลลิลิตร ความเจือจางละ 10 ตัว สำหรับหนูในกลุ่มควบคุมฉีด NSS ตัวละ 0.5 มิลลิลิตร หลังจากนั้น 4 สัปดาห์ ทำการเจาะเลือดหนูถีบจักรจากหัวใจแต่ละตัว แล้วนำมาปั่นแยกซีรัมเก็บที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส ระหว่างรอการนำไปวิเคราะห์ระดับภูมิคุ้มกัน

2. การตรวจวัดระดับภูมิคุ้มกันด้วยวิธี ELISA

เจือจางวัคซีนมาตรฐาน Diphtheria toxoid (NIBSC 02/176) ด้วยสารละลาย carbonate coating buffer pH 9.6 ในอัตราส่วน 1:2000 ใส่ลงในหลุม 96-well plate (Nunc Maxisorb) ทุกหลุม ปริมาตรหลุมละ 100 ไมโครลิตร นำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส นาน 1 ชั่วโมง จากนั้นล้างเพลทด้วยสารละลาย phosphate buffer saline (PBS) -0.05% tween 20 (PBS-T) ปริมาตรหลุมละ 300 ไมโครลิตร จำนวน 3 ครั้ง จากนั้นเติมสารละลาย PBS-T- 5% bovine serum albumin (BSA) หลุมละ 150 ไมโครลิตรเพื่อให้วัคซีนมาตรฐานที่เคลือบในหลุมติดแน่น แล้วนำเพลทไปบ่มที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส นาน 1 ชั่วโมง ล้างเพลทด้วย PBS-T 3 ครั้ง เติมน้ำล้างแต่ละตัวที่เจือจางด้วย PBS-T + 1% BSA ในอัตราส่วน 1:16 และ Standard Diphtheria antiserum (NIBSC 98/572) ที่เจือจางด้วย PBS-T + 1% BSA ในอัตราส่วน 1:1000 หลุมละ 200 ไมโครลิตร ในแถว A ดังแสดงในภาพที่ 1 และหยอด PBS-T + 1% BSA ในแถว B-H ทุกหลุม ปริมาตร 100 ไมโครลิตร ทำการเจือจางลดลงเป็นลำดับ 2 เท่า (2 fold dilution) จากแถว B-H แล้วนำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส นาน 2 ชั่วโมง ครบกำหนดแล้วล้างเพลทเช่นเดิม เติมน้ำล้างแต่ละตัวที่เจือจางด้วย PBS-T + 1% BSA ในอัตราส่วน 1:40000 ในแถวที่ 2 ถึง 11 ปริมาตรหลุมละ 100 ไมโครลิตร สำหรับทำปฏิกิริยากับซีรัมหนูถีบจักร และ anti guinea pig⁴⁴ peroxidase conjugate IgG (Sigma-Aldrich® Cat no. A7289) เจือจางด้วย PBS-T + 1% BSA ในอัตราส่วน 1:10000 ในแถวที่ 1 และ 12 ปริมาตรหลุมละ 100 ไมโครลิตร

สำหรับทำปฏิกิริยากับ Standard Diphtheria antiserum บ่มเพลทที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส นาน 1 ชั่วโมง ล้างเพลท แล้วเติม Tetramethylbenzidine (TMB Life technologies®00-2019) ปริมาตรหลุมละ 100 ไมโครลิตร บ่มที่อุณหภูมิห้องป้องกันไม่ให้โดนแสง เป็นเวลา 15-20 นาที หยุดปฏิกิริยาด้วยการเติม 0.5M H₂SO₄ ปริมาตรหลุมละ 50 ไมโครลิตร จากนั้นนำเพลทไปอ่านค่าดูดกลืนแสง (optical density : OD) ที่ความยาวคลื่น 450 nm

3. ผลการทดสอบค่าความแรงของวัคซีน

นำค่าระดับภูมิคุ้มกันของหนูถีบจักรต่อวัคซีนตัวอย่างแต่ละความเจือจางมาวิเคราะห์เทียบกับผลระดับภูมิคุ้มกันของหนูถีบจักรต่อวัคซีนมาตรฐานที่ทราบค่าด้วยสมการเส้นตรง ค่าความแรงของตัวอย่างวัคซีนเป็นค่าสัมพัทธ์ (Relative) กับวัคซีนมาตรฐานที่ระดับความเชื่อมั่น 95% (95% confidence limits) ในหน่วยเป็น International Unit (IU)

การทดสอบจำนวน 9 ชุดการทดสอบ มีค่าความแรงของวัคซีนเฉลี่ย 1276.12 IU/ml ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 1.07 และค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน 7.03%

4. การตรวจสอบความถูกต้องของวิธี

4.1 การทดสอบความเที่ยง (Precision):

ค่าความเชื่อมั่นที่ 95% ของทุกผลการทดสอบจะต้องมีค่าอยู่ระหว่าง 50 ถึง 200% ของค่าความแรงของวัคซีนนั้น

การทดสอบ within-day variation

หรือ intra-assay variation แสดงผลการทดสอบดังตารางที่ 1 โดยค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวนของการทดสอบซ้ำ 3 ครั้งในวันเดียวกัน มีค่า 1.15 และ 13.81% ตามลำดับ

ตารางที่ 1 ผลการทดสอบ within-day variation หรือ intra-assay variation

ครั้งที่	ค่าความแรง (IU/ml)	Lower limit	Upper limit
1	1,230.92	798.84	2,391.73
2	1,235.18	868.04	2,074.29
3	1,174.87	823.52	1,982.65
WGO-Mean	1,211.14	925.11	1,585.59
WGO-SD		1.15	
%GCV		13.81	

หมายเหตุ WGO-Mean = weighted geometric mean
WGO-SD = weighted geometric standard deviation
%GCV = percent geometric coefficient of variation

การทดสอบ between-day variation แสดงผลการทดสอบดังตารางที่ 2 โดยค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวนของการทดสอบ 3 ครั้งต่างวันกันมีค่า 1.89 และ 8.42% ตามลำดับ

ตารางที่ 2 ผลการทดสอบ between-day variation

ครั้งที่	ค่าความแรง (IU/ml)	Lower limit	Upper limit
1	1,230.92	798.84	2,391.73
	1,235.18	868.04	2,074.29
	1,174.87	823.52	1,982.65
2	1,394.09	1,027.49	2,034.81
3	1,221.19	913.51	1,764.89
4	1,235.19	868.04	2,074.29
WGO-Mean	1,257.54	1,066.52	1,482.77
WGO-SD		1.89	
%GCV		8.42	

การทดสอบ intermediate precision แสดงผลการทดสอบดังตารางที่ 3 โดยผลการทดสอบของผู้ทดสอบทั้ง 2 คนมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 1.07 และสัมประสิทธิ์ความแปรปรวนเท่ากับ 7.03% และเมื่อนำผลการทดสอบมาวิเคราะห์ความแตกต่างทางสถิติไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p>0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 3 ผลการทดสอบ Intermediate precision

ผู้ทดสอบ	ครั้งที่	ค่าความแรง (IU/ml)	Lower limit	Upper limit
ผู้ทดสอบ 1	1	1,230.92	798.84	2,391.73
		1,235.18	868.04	2,074.29
		1,174.87	823.52	1,982.65
	2	1,394.09	1,027.49	2,034.81
ผู้ทดสอบ 2	3	1,221.19	913.51	1,764.89
	4	1,235.19	868.04	2,074.29
	WGO-Mean	1,294.54	940.87	1,937.21
	WGO-SD	1,372.73	963.29	2,173.48
	%GCV	1,270.33	754.59	2,851.24
		1,276.12	1,112.07	1,464.38
			1.07	
			7.03	

ตารางที่ 4 ข้อมูลเปรียบเทียบผลการทดสอบระหว่างผู้ทดสอบ 2 คนด้วย T-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

	Variable 1	Variable 2
F-Test: Two-Sample for Variances		
Mean	1,248.573333	1,312.53333
Variance	5,605.452747	2,864.26003
Observations	6	3
df	5	2
F	1.957033468	
P(F<=f) one-tail	0.371824117	
F Critical one-tail	19.29640965	

ตารางที่ 4 (ต่อ)

	Variable 1	Variable 2
t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances		
Mean	1,248.573333	1,312.533333
Variance	5,605.452747	2,864.260033
Observations	6	3
Pooled Variance	4,822.254829	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	7	
t Stat	-1.302561911	
P(T<=t) one-tail	0.116969286	
t Critical one-tail	1.894578604	
P(T<=t) two-tail	0.233938572	
t Critical two-tail	2.364624251	

4.2 การทดสอบความเป็นเส้นตรง (linearity)

ทุกการทดสอบค่าดูกลืนแสงจากการทดสอบวิธี ELISA และ relative antibody titre ของซีรัมหนูถีบจักรแปรผันตามระดับความเข้มข้นเป็นเส้นตรง และในแต่ละการทดสอบค่า relative antibody titre ของซีรัมหนูถีบจักรในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนตัวอย่างมีความเป็นเส้นตรงขนานกับกลุ่มที่ได้รับวัคซีนมาตรฐาน

วิจารณ์และอภิปรายผล

ค่าความแรงของวัคซีนป้องกันโรคคอติบที่ได้จากการศึกษานี้ให้ค่าของการทดสอบสูงกว่าที่ผู้ผลิตทำการทดสอบโดยหาปริมาณภูมิคุ้มกันของหนูถีบจักรในเซลล์เพาะเลี้ยง Vero (228 IU/ml) ประมาณ 5 เท่า ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาของ R. Winsnes และคณะ ที่พบว่ามีค่าสูงกว่าประมาณ 10 เท่า⁽⁸⁾ แต่ทั้งนี้อาจมีปัจจัยด้านสถานะอื่นๆ แตกต่างกัน การตรวจสอบความถูกต้องของการหาค่าความแรงของวัคซีนป้องกันโรคคอติบด้วยการวิเคราะห์หาปริมาณแอนติบอดีของหนูถีบจักรต่อวัคซีนโดยวิธี ELISA พบว่าผลการทดสอบทุกค่าที่ระดับความเชื่อมั่น 95% มีค่าอยู่ระหว่าง 50 ถึง 200% ของค่าความแรงตามข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลก^(4,5) เมื่อทำการทดสอบตัวอย่างวัคซีนในวันและเวลาเดียวกันจำนวน 3 การทดสอบ มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.15 และค่า %CV เท่ากับ 13.81 การทดสอบค่าความแรงของวัคซีนตัวอย่างต่างวันและเวลา

(Separate experiment) พบว่าค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.89 และค่า %CV เท่ากับ 8.42 ส่วนผลการทดสอบโดยผู้วิเคราะห์ 2 คน มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.07 และค่า %CV เท่ากับ 7.03 และไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ซึ่งเห็นได้ว่า วิธีการวิเคราะห์หาปริมาณภูมิคุ้มกันของหนูถีบจักรต่อวัคซีน โดยวิธี ELISA แม้มีขั้นตอนการทดสอบในสัตว์ทดลองซึ่งมีความเบี่ยงเบนสูง แต่ค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวนของผลการทดสอบทั้งความเที่ยง และความคงทนของวิธีมีค่าต่ำกว่า 15% ซึ่งถือว่าอยู่ในเกณฑ์ที่ดี⁽⁹⁾

การหาค่าความแรงของวัคซีนป้องกันโรคคอติบโดยวิเคราะห์หาปริมาณภูมิคุ้มกันของหนูถีบจักรต่อวัคซีน โดยวิธี ELISA แม้จะยังไม่สามารถหลีกเลี่ยงการใช้สัตว์ทดลองได้ อีกทั้งยังมีความยุ่งยากในขั้นตอนของการกระตุ้นภูมิคุ้มกันวัคซีนในหนูถีบจักรที่ต้องมีการสุมเพื่อจัดกลุ่มของหนู และต้องมีช่วงเวลาพักให้หนูถีบจักรคุ้นชินกับสถานะแวดล้อมก่อนทำการทดสอบ เช่นเดียวกับวิธีดั้งเดิม คือ neutralization test แต่วิธีนี้จะได้ผลการทดสอบเชิงปริมาณ สามารถวิเคราะห์แนวโน้มเชิงคุณภาพได้ นอกจากนี้ในขั้นตอนการทดสอบด้วยเทคนิค ELISA มีความสะดวก สามารถทดสอบและทราบผลได้ภายใน 1 วัน ซึ่งจะช่วยลดระยะเวลาการทดสอบลงได้น้อย 1 สัปดาห์ อีกทั้งยังช่วยลดความเสี่ยงของผู้วิเคราะห์ที่จะต้องสัมผัสกับพิษของ

เชื้อคอตีบในกระบวนการ neutralization ด้วย และ ข้อดีที่สำคัญของเทคนิค ELISA คือ สามารถประยุกต์ใช้ สำหรับการทดสอบค่าความแรงของวัคซีนป้องกัน โรคบาดทะยักและวัคซีนป้องกันโรคไอกรนชนิดไร้เซลล์ (Acellular) ได้ โดยวัคซีนที่อยู่ในรูปวัคซีนรวมคอตีบ บาดทะยัก และไอกรน สามารถนำซีรัมของหนูถีบจักร ชุดเดียวกันมาทำการทดสอบหาค่าความแรงของทั้ง 3 วัคซีนได้ในคราวเดียว⁽¹⁰⁾ ทั้งนี้แม้ขั้นตอนการหา สภาวะที่เหมาะสมในการทดสอบ ELISA อาจต้องใช้ เวลามาก เช่นระดับการเจือจางของวัคซีนที่เหมาะสม ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน การหาระดับความเจือจางของ ซีรัมหนู และ antitoxin มาตรฐาน ที่ใช้ทดสอบ ELISA แต่เมื่อผ่านกระบวนการนี้แล้ว จะสามารถลดระยะเวลา ของการทดสอบลงได้ การศึกษานี้เลือกใช้ standard Diphtheria antiserum ซึ่งเตรียมขึ้นจากหนูตะเภา ตามที่องค์การอนามัยโลกได้กำหนดมาตรฐานไว้แล้ว เนื่องจากไม่สามารถหา antiserum มาตรฐานที่เตรียม จากหนูถีบจักรได้ ทั้งนี้ผู้วิจัยได้วิเคราะห์แล้วว่า ไม่มีผล กระทบต่อการวิเคราะห์ค่าความแรงสัมพัทธ์ (Relative potency)^(4,5)

unสรุป

การวิเคราะห์ค่าความแรงของวัคซีนป้องกัน โรคคอตีบ โดยการหาระดับภูมิคุ้มกันด้วยเทคนิค ELISA นี้ เป็นวิธีที่ให้ผลการทดสอบที่มีประสิทธิภาพ จึงอาจเป็นอีกหนึ่งวิธีมาตรฐานที่เป็นทางเลือกในการ ทดสอบค่าความแรงของวัคซีนป้องกันโรคคอตีบเพื่อ ประเมินประสิทธิภาพของวัคซีน ซึ่งได้ผลการทดสอบ เจริญปริมาณออกมาในหน่วย International Unit สามารถนำมาวิเคราะห์ค่าแนวโน้มคุณภาพของวัคซีนได้ ลดระยะเวลาการทดสอบ และลดความเสี่ยงจากการ สัมผัสออกซินในกระบวนการ neutralization ได้

ข้อจำกัด

เนื่องจากการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี ไม่ได้ทำการทดสอบเทียบกับวิธี challenge method

ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานเพราะขาดแคลนหนูตะเภา ดังนั้น การนำวิธีนี้มาใช้ในห้องปฏิบัติการจึงต้องทำการทดสอบ เพิ่มเติมในหลายรุ่นการผลิตเพื่อเก็บข้อมูลและกำหนด ค่าเฉลี่ย และช่วงค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานที่ยอมรับได้ ของผลการวิเคราะห์ในแต่ละครั้งที่ผลิตวัคซีน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ดร. สุภาพร ภูมิอมร ผู้อำนวยการ สถาบันชีววัตถุ และนายธีระพล คชาชีวะ ที่ช่วยให้ คำปรึกษา คำแนะนำแก้ไข และให้การสนับสนุน จนทำให้ ผลงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ, เกษวดี ลาภพระ, จุฑารัตน์ เมฆมัลลิกา, ฐิติอร นาบุญนำ, อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์. ตำราวัคซีนและการสร้างเสริม ภูมิคุ้มกันโรค ปี 2556. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนสุนันทา;2556
2. สำนักงานสารนิเทศและประชาสัมพันธ์. กระทรวง สาธารณสุข. สธ ชี้ผู้ใหญ่วัย 20-50 ปี เสี่ยงป่วย “โรคคอตีบ” รมรณรงค์ฉีดวัคซีนป้องกันฟรี เฉลิม พระเกียรติสมเด็จพระเทพฯ [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึง เมื่อ 3 กันยายน 2558]. เข้าถึงได้จาก: <http://ddc.ddc.moph.go.th/uploads/pdf/ข่าวสารนิเทศ%20dT%2015-01-58.pdf>
3. Gupta R.K., Siber G.R. Use of in vitro Vero cell assay and ELISA in the United States potency test of vaccines containing adsorbed diphtheria and tetanus toxoids [Internet]. [cited 2017 Sep 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8785950/>
4. World Health Organization. Manual for Quality Control of Diphtheria, Tetanus and Pertussis Vaccines-Chapter II Testing for Diphtheria Vaccines. WHO/IVB/11.11. p30-51. Geneva: WHO Document Production Services.

5. World Health Organization. Manual of Laboratory Methods for potency testing of Vaccines Used in the WHO Expanded Programme of Immunization. WHO/VSQ/97.04, p116 – 127. Geneva: WHO Document Production Services.
6. ASEAN Guidelines for Validation of Analytical Procedures for Vaccines [Internet]. [cited 2019 Dec 13]. Available from: <https://asean.org/wp-content/uploads/2018/01/25PPWG-ANNEX-7-iii-Final-revision-of-analytical-method-validation-for-vaccinesdocx.pdf>
7. European Medicines Agency. International Council for Harmonization; ICH Topic Q2 (R1), Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. CPMP/ICH/381/95.
8. R. Winsnes, D. Sesardic, A. Daas, and Behr-Gross M-E. Collaborative Study for the Validation of Serological Methods for Potency Testing of Diphtheria Toxoid Vaccines Part 1. *Journal of Pharmeuropa Bio* 2003(2), 35-68.
9. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM) Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry [Internet]. [cited 2018 May 25] Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ucm070107.pdf>
10. Paul S, Peter R, Laura C, Jason H, Rob T, Dorothea S (2011). Animal refinement and reduction: alternative approaches for potency testing of diphtheria and tetanus vaccine. *Journal of Procedia in Vaccinology* 5(2011), 200-12.



การตรวจสอบความถูกต้องวิธีวิเคราะห์ Indirect ELISA สำหรับการหาปริมาณแอนติบอดี Pertussis Toxin (PT) ในวัคซีนไอกรนชนิดไร้เซลล์ ด้วยวิธี Mouse Immunogenicity Test

Determination of Analytical Method Validation for Indirect ELISA Quantification of Antibody Titer against PT Antigen in Acellular Pertussis Vaccine Using Mouse Immunogenicity Test

อภิชัย ศุภสารสาร
รัชชานนท์ รักชีพ
อัศจรรย์ อาเมน
วิริยามาศย์ เจริญคุณธรรม
สุภาพร ภูมิอมร
สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
Email: apichai.s@dmisc.mail.go.th
รับต้นฉบับ 22 พฤษภาคม 2562 ปรับปรุง 30 มีนาคม 2563 รับผิดชอบ 24 มีนาคม 2563

Apichai Supasansatorn
Ratchanon Rakcheep
Assjan Amen
Wereyamarst Jaroenkunathum
Supaporn Phumiamorn
Department of Medical Sciences

บทคัดย่อ

วัคซีนไอกรนชนิดไร้เซลล์ที่ผลิตในประเทศไทยมี pertussis toxin เป็นองค์ประกอบหลัก ผู้วิจัยจึงได้พัฒนาวิธีการตรวจสอบความแรงต่อ pertussis toxin ในวัคซีนโดยวิธี Mouse Immunogenicity Test (MIT) ซึ่งเป็นการตรวจหาปริมาณแอนติบอดีต่อ pertussis toxin (anti-PT) โดยฉีดวัคซีนในหนูถีบจักรและนำเลือดที่ได้มาตรวจหาปริมาณ anti-PT ด้วยเทคนิค ELISA ผลการทดสอบพบว่า วิธีนี้มีความจำเพาะ สามารถบอกความแตกต่างของปริมาณ anti-PT ระหว่างกลุ่มทดสอบกับกลุ่มควบคุมได้ โดยกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ anti-PT ต่อค่าการดูดกลืนแสงที่ 450 นาโนเมตรมีความเป็นเส้นตรงในช่วงความเข้มข้นของ anti-PT ระหว่าง 1.95–4,000.00 mIU/mL ซึ่งค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) และค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (r^2) มากกว่า 0.99 ชัดจำกัดในการวัดมีค่าต่ำสุดเท่ากับ 1.95 mIU/mL และค่าสูงสุดเท่ากับ 4,000.00 mIU/mL ช่วงค่าพิสัยมีค่าระหว่าง 7.81–500.00 mIU/mL การทดสอบความแม่นยำมีค่าความคลาดเคลื่อนสัมพัทธ์อยู่ระหว่าง -2.11–2.37 การทดสอบความเที่ยงมีค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวนอยู่ระหว่าง 5.57–11.51 การทดสอบความทนของวิธีต่อการเปลี่ยนแปลงสภาวะต่างๆ มีค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน อยู่ระหว่าง 6.47–9.08 จากผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี พบว่าข้อมูลข้างต้นอยู่ในเกณฑ์ที่สากลยอมรับ แสดงให้เห็นว่าวิธีที่พัฒนาขึ้นมีความถูกต้องแม่นยำเชื่อถือได้ สามารถใช้เป็นวิธีมาตรฐานในการตรวจวัดความแรงโดยตรวจปริมาณ anti-PT ด้วยวิธี MIT เพื่อใช้ควบคุมคุณภาพด้านความแรงวัคซีนของไอกรนชนิดไร้เซลล์ได้อย่างเหมาะสม

คำสำคัญ: วัคซีนไอกรนชนิดไร้เซลล์ ปริมาณแอนติบอดีต่อ Pertussis toxin indirect ELISA Mouse Immunogenicity test

Abstract

Acellular pertussis vaccines are contained pertussis toxin (PT) as a major active substrate component, which are produced in Thailand. Then, the researchers developed a method for determination of the anti-PT antibody titer used to control the potency of the vaccine using mouse immunogenicity test (MIT). The MIT is a non-lethal animal model designed to evaluate antibody responses in immunized mice to the PT antigen claimed to contribute to vaccine efficacy by ELISA technique. The validation method showed a good specification by separation of anti-PT antibody titer between vaccine test group and negative control group. The linearity was found at the range of anti-PT antibody titer from 1.95 to 4000.00 mIU/mL, with the coefficient of correlation and the coefficient of determination were greater than 0.99. The lower limit of quantitation was 1.95 mIU/mL and the upper limit of quantitation was 4,000.00 mIU/mL. The range ranged from 7.81 to 500.00 mIU/mL. The accuracy had the percentage relative error (%RE) between -2.11 to 2.37%. The precision varied from 5.57 to 11.51 percentage of variance coefficient (%CV). The method was robust to the test system and analyzers, %CV was 6.47 to 9.08. Based on the validation results, the method demonstrates that the method is reliable and suitable. It can be used as a standard method for the detection of anti-PT antibody to effectively control the quality of acellular pertussis vaccine.

Key words: acellular pertussis vaccine, Anti-PT antibody titer, indirect ELISA, mouse immunogenicity test

บทนำ

วัคซีนไอกรนชนิดไร้เซลล์ (acellular) เป็นวัคซีนที่ผลิตจากส่วนสารสกัดเฉพาะบางส่วนของตัวเชื้อไอกรน ที่สามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันโรค โดยส่วนประกอบของเชื้อไอกรนที่มีรายงานนำมาผลิตวัคซีน ได้แก่ Pertussis Toxin (PT), Filamentous Hemagglutinin (FHA), Pertactin (PRN) และ Fimbrial agglutinin (FIM) ซึ่งวัคซีนที่ผลิตจากแต่ละบริษัทอาจมีส่วนประกอบของเชื้อไอกรนแตกต่างกันได้ ตั้งแต่ 2 ถึง 4 ส่วนประกอบข้างต้น แต่ทั้งนี้วัคซีนไอกรนชนิดไร้เซลล์จะมี PT และ FHA เป็นส่วนประกอบหลัก โดยจะใช้ร่วมกับท็อกซอยด์ของเชื้อคอตีบและบาดทะยักเป็นวัคซีนรวมคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรนชนิดไร้เซลล์ (DTaP) ซึ่งข้อดีของวัคซีนไอกรนชนิดไร้เซลล์ ทำให้มีปฏิกิริยาที่ไม่พึงประสงค์น้อยกว่าวัคซีนเดิมที่เป็นวัคซีนรวมคอตีบ-บาดทะยัก-

ไอกรน ชนิดทั้งเซลล์ (whole cell)⁽¹⁾ PT เดิมนั้นเรียกว่า lymphocytosis-promoting factor เป็นส่วนประกอบหลักในกลไกการก่อโรคไอกรน และมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน มีโครงสร้างที่ประกอบด้วย 5 subunits คือ S1 ถึง S5 ที่แตกต่างกัน โดยส่วนของ subunit S1 เป็น A protomer ซึ่งมีขนาดใหญ่กว่า subunits อื่น และเป็นส่วนที่ออกฤทธิ์ (active) ที่เชื่อมเป็น A-B class กับ S5 ของ B oligomer ที่มี S2, S3 และ S5 อย่างละหนึ่งชุด และ S4 สองชุด (S2-S4-S5-S4-S3) เชื่อมกัน โดย B oligomer ทำหน้าที่ช่วยให้ตัว PT จับ (binding) กับ ciliated cell ของทางเดินหายใจ ส่วน FHA มีโมเลกุลขนาดใหญ่ 367-kDa รูป hairpin-shaped เมื่อเชื้อเข้าสู่ระบบทางเดินหายใจส่วนบน จะทำหน้าที่เกาะกับ ciliated respiratory epithelium ทำให้ตัวเชื้อไอกรนอยู่ในระบบทางเดิน

หายใจได้⁽²⁾ เชื้อไอกรนมีการเจริญเติบโตและหลัง PT ซึ่งเป็น exotoxin ที่มี Biological activity กระตุ้น lymphocytosis และ pancreatic islet cell activity รวมทั้งเหนี่ยวนำทำให้ไวต่อฮิสตามีนออกมา ในการผลิตวัคซีนของแต่ละบริษัทจะมีความแตกต่างกัน ได้แก่ ความหลากหลายของสายพันธุ์ตัวเชื้อไอกรน วิธีที่ใช้ในการผลิต วิธีการทำให้ PT หมดพิษ (detoxified) กลายเป็น Pertussis Toxoid (PTxd) และปริมาณ PT และ FHA ที่ใช้ผลิตวัคซีน ทำให้วัคซีนมีข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ต่างกัน (product-specific) ส่งผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนที่ผู้บริโภคจะได้รับการตรวจสอบคุณภาพ ประสิทธิภาพของวัคซีน ไอกรนชนิดไร้เซลล์ก่อนผลิตภัณฑ์ออกสู่ท้องตลาด จึงเป็นขั้นตอนที่มีความสำคัญและจำเป็นที่ต้องตรวจวิเคราะห์ยืนยันโดยห้องปฏิบัติการภาครัฐ ซึ่งวิธีการตรวจความแรงของวัคซีนทำได้โดยการประเมินการสร้างภูมิคุ้มกันหรือแอนติบอดีต่อส่วนประกอบของเชื้อในวัคซีนจากหนูถีบจักรที่ได้รับวัคซีน

วัตถุประสงค์

1. เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของวิธีตรวจวิเคราะห์ความแรงวัคซีนป้องกันโรคไอกรนชนิดไร้เซลล์ ด้วยวิธี Mouse Immunogenicity Test (MIT)
2. เพื่อใช้เป็นวิธีมาตรฐานในการตรวจสอบคุณภาพ ประสิทธิภาพ ประกอบการขึ้นทะเบียนยา และก่อนการจำหน่ายวัคซีนแต่ละรุ่น

ระเบียบวิธีการวิจัย

วิธีการศึกษา

เริ่มจากการตรวจวิเคราะห์ความแรงหาระดับภูมิคุ้มกันต่อส่วน PT ที่มีอยู่ในวัคซีน โดยทีมวิจัยได้ประสานความร่วมมือกับผู้ผลิตวัคซีนในประเทศในการพัฒนาวิธีตรวจวิเคราะห์สำหรับนำมาใช้ในห้องปฏิบัติการการควบคุมคุณภาพภาครัฐ โดยวิธีความแรงวัคซีน ไอกรนชนิดไร้เซลล์ ใช้วิธี MIT⁽³⁾ เป็นการตรวจหาระดับแอนติบอดีต่อท็อกซอยด์ (PTxd) จากซีรัมหนูถีบจักร

ที่ถูกฉีดกระตุ้นด้วยวัคซีนไอกรน ชนิดไร้เซลล์ โดยใช้เทคนิค Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (serology in mice)⁽⁴⁾ และได้ทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีที่พัฒนาขึ้นตามหลักเกณฑ์ของ ICH Guideline⁽⁵⁾ โดยมีรายการศึกษาความเหมาะสมของวิธีได้แก่ ความเป็นเส้นตรงและช่วงของการวิเคราะห์ ความจำเพาะ ขีดจำกัดเชิงปริมาณ ความแม่นยำ ความเที่ยง และความทนของวิธี

สารเคมีและสารมาตรฐาน

In-house PT standard for coating ELISA plate (Bio-net Asia), Secondary antibody: Rabbit anti-mouse IgG (H+L) HRP conjugate Cat. No. ab 6728 (Abcam), KPL SureBlue Reserve™ TMB Microwell Peroxidase Substrate 1-component (SeraCare), Bovine Serum Albumin (BSA) (Sigma Aldrich), Sodium chloride (NaCl), Potassium chloride (KCl), Sodium hydrogen phosphate (Na_2HPO_4), Potassium hydrogen phosphate (K_2HPO_4), Sodium carbonate (Na_2CO_3), Sodium hydrogen carbonate (NaHCO_3), Tween 20, Hydrochloric acid (HCl) 37%, High-Purity water และ WHO Reference Reagent *Bordetella pertussis* anti-serum (mouse) 1RR NIBSC code: 97/642⁽⁶⁾ (WHO Ref. 97/642), วัคซีนไอกรนชนิดไร้เซลล์ของผู้ผลิตในประเทศ

การเตรียมสาร

สารมาตรฐาน

ทำการเจือจาง WHO Ref. 97/642 ด้วย Diluent buffer ให้มีความเข้มข้นเท่ากับ 0.5, 0.25, 0.125, 0.0625, 0.0312, 0.0156 และ 0.0078 IU/mL

Coating buffer (pH 9.6)

ชั่ง Na_2CO_3 น้ำหนัก 1.59 กรัม และ NaHCO_3 น้ำหนัก 2.93 กรัม ละลายด้วย High-Purity water ปริมาตร 800 mL ปรับ pH ให้มีค่า 9.6 ด้วย 1N NaOH หรือ 20% HCl แล้วจึงเติม High-Purity water ให้ครบปริมาตร 1,000 mL

Phosphate buffer saline (10X PBS)

pH 7.4

ชั่ง NaCl น้ำหนัก 80 กรัม, KCl น้ำหนัก 2 กรัม, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ น้ำหนัก 14.4 กรัม, KH_2PO_4 น้ำหนัก 2.4 กรัม ละลายด้วย High-Purity water ปริมาตร 800 mL ปรับ pH ให้ได้ 7.4 ด้วย 1N NaOH หรือ 20% HCl แล้วจึงเติม High-Purity water ให้ครบปริมาตร 1,000 mL

Washing buffer (Phosphate buffer saline with the detergent tween 20: (PBST))

ผสม 10X PBS ปริมาตร 200 mL กับ Tween 20 ปริมาตร 1 mL ในขวดแก้วให้เข้ากัน จากนั้นเติม High-Purity water ให้ครบปริมาตร 2,000 mL

Blocking buffer (3% w/v of BSA in PBST)

ชั่ง BSA น้ำหนัก 3 กรัม แล้วนำไปละลายด้วย PBST ปริมาตร 90 mL ใน volumetric flask จน BSA ละลายหมด จากนั้นเติม PBST ให้ครบปริมาตร 100 mL

Diluent buffer (0.3% v/v of BSA in PBST)

ผสม Blocking buffer (3% w/v of BSA in PBST) ปริมาตร 100 mL กับ PBST ปริมาตร 900 mL ในขวดแก้วให้เข้ากัน

Rabbit-anti-mouse IgG HRP conjugate

เจือจาง Rabbit-anti-mouse IgG HRP conjugate ด้วย PBST ในอัตราส่วน 1:20,000

1N HCL

ผสม Hydrochloric acid 37% ปริมาตร 20.73 mL กับ High-Purity water ปริมาตร 229.27 mL ในขวดแก้วให้เข้ากัน

เครื่องมือทดสอบ

Microplate reader รุ่น infinite F200 Pro ผลิตภัณฑ์ของ Tecan ประเทศสวิตเซอร์แลนด์, Microplate wash: ImmunoWash™ 1575 ผลิตภัณฑ์ของ BIO-RAD ประเทศสหรัฐอเมริกา ตู้อบควบคุมอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส (C°) ผลิตภัณฑ์ของ memmert ประเทศสหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมนี

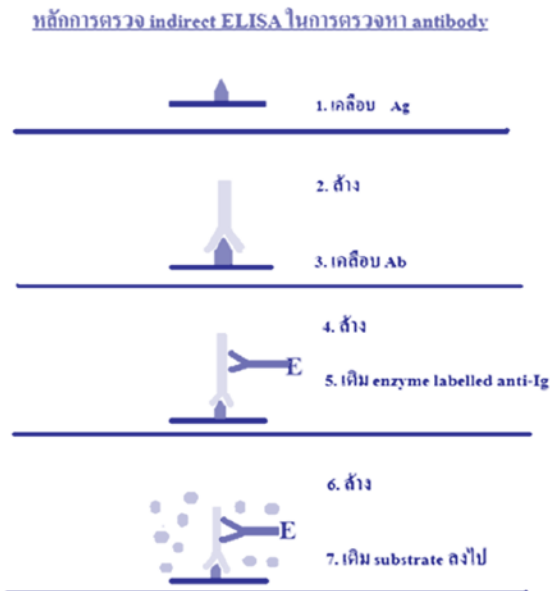
หนูถีบจักร

ใช้หนูถีบจักรอายุ 5 สัปดาห์ กลุ่มละ 16 ตัว จำนวน 3 กลุ่ม สำหรับฉีดวัคซีน กลุ่มที่ 1 ฉีดวัคซีนโอกรอนชนิดไร้เซลล์ที่ไม่ต้องเจือจาง (undiluted) เป็นกลุ่ม High titer serum กลุ่มที่ 2 ฉีดวัคซีนโอกรอนชนิดไร้เซลล์ความเจือจาง 1:6.25 เป็นกลุ่ม Medium titer serum และกลุ่มที่ 3 ฉีดวัคซีนโอกรอนชนิดไร้เซลล์ความเจือจาง 1:15.625 เป็นกลุ่ม Low titer serum และใช้หนูถีบจักร กลุ่มละ 10 ตัว จำนวน 1 กลุ่ม ฉีดด้วยตัวทำลาย เป็นกลุ่มควบคุม (Normal mouse serum) โดยฉีดเข้าช่องท้อง (Intraperitoneal) ตัวละ 0.5 mL หลังจากฉีดกระตุ้นภูมิคุ้มกันเป็นเวลา 35 วัน ทำการเจาะเลือดจากหัวใจปริมาณตัวละ 1 mL นำเลือดมาปั่นแยกซีรัมแต่ละกลุ่ม เก็บที่อุณหภูมิ -30°C เพื่อรอการนำไปวิเคราะห์

การทดสอบ

เจือจาง In-house PT standard for coating ELISA plate ให้ได้ความเข้มข้น 1.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ($\mu\text{g/mL}$) ด้วย Coating buffer ใส่ลง 96 well plate หลุมละ 100 ไมโครลิตร (μL) นำไปบ่มที่อุณหภูมิ 2-8°C ไว้ข้ามคืน ล้าง plate ด้วย Washing buffer 400 μL สามครั้ง ใส่สารละลาย Blocking buffer หลุมละ 150 μL นำไปบ่มที่อุณหภูมิ $37 \pm 2^\circ\text{C}$ เป็นระยะเวลา 1 ชั่วโมง ล้าง plate แล้วใส่สารมาตรฐาน (anti-PT antibody, WHO Ref. 97/642) ที่เตรียมไว้ ซีรัมจากหนูกลุ่ม High titer serum, Medium titer serum, Low titer serum และกลุ่มควบคุมหลุมละ 100 μL นำไปบ่ม ที่อุณหภูมิ $37 \pm 2^\circ\text{C}$ เป็นระยะเวลา 1 ชั่วโมง ล้าง plate แล้วเติม Rabbit-anti-mouse IgG (H+L) HRP conjugate 100 μL ต่อหลุม นำไปบ่มที่อุณหภูมิ $37 \pm 2^\circ\text{C}$ เป็นระยะเวลา 1 ชั่วโมง ล้าง plate แล้วใส่ 3,3', 5, 5' - tetramethylbenzidine (TMB) peroxidase substrate (ready to use) 100 μL ต่อหลุม ทำให้เกิดสีน้ำเงิน จับเวลา 3 นาที แล้วใส่ 1N HCL 100 μL ต่อหลุมเพื่อหยุดปฏิกิริยา (ดังรูปที่ 1)

เสร็จแล้วนำไปอ่านด้วย เครื่อง Microplate reader ที่ความยาวคลื่น 450 นาโนเมตร ค่าแอนติบอดีที่อ่านได้ ถูกนำมาคำนวณค่าเฉลี่ย (Average) และความแปรปรวน ใน Excel



รูปที่ 1 ขั้นตอนวิธีทดสอบ Indirect ELISA

การทดสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (method of validation)

ความเป็นเส้นตรง (linearity) : คุณสมบัติที่บอกว่าสัญญาณของเครื่องมือวัดแปรเปลี่ยนเป็นสัดส่วนโดยตรงกับความเข้มข้นของสารที่กำลังศึกษา

ทำการเจือจางสารมาตรฐาน WHO Ref. 97/642 ด้วย diluent buffer จากความเข้มข้น 34000 มิลลิอินเตอร์เนชั่นแนลยูนิตต่อมิลลิลิตร (mIU/mL) เป็น 4,000 mIU/mL แล้วเจือจางแบบ two folds serial dilution เป็น 2,000, 1,000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62, 7.81, 3.90, 1.95 mIU/mL ตามลำดับ และทำซ้ำทั้งหมดรวม 6 ซ้ำต่อความเข้มข้น นำไปทดสอบ Indirect PT ELISA โดยใช้ five parameter model และวิเคราะห์ข้อมูลโดย software ของเครื่อง อ่าน ELISA ประเมินความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นแอนติบอดีกับค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 450 นาโนเมตร (nm) โดยใช้ความสมมูลค่าสัมประสิทธิ์

สหสัมพันธ์ (goodness of fit with a coefficient of correlation: r) ต้องมีค่ามากกว่า 0.95 และความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างค่าความเข้มข้นแอนติบอดีจริงกับค่าความเข้มข้นแอนติบอดีที่วัดได้โดยใช้ค่าสัมประสิทธิ์แสดงการตัดสินใจ (coefficient of determination: r^2) ต้องมีค่ามากกว่า 0.95

ขีดจำกัดในการวัดเชิงปริมาณ (Limit of Quantitation: LOQ) : ระดับความเข้มข้นต่ำสุดและระดับความเข้มข้นสูงสุดของสารที่วิธีจะตรวจพบได้

จากการทดสอบความเป็นเส้นตรง สามารถอ่านค่าต่ำของขีดจำกัดในการวัดเชิงปริมาณ (the Lower Limit of Quantification: LLOQ) และค่าสูงของขีดจำกัดในการวัดเชิงปริมาณ (the Upper Limit of Quantification: ULOQ) โดยพิจารณาจากความเข้มข้นของแอนติบอดีที่ต่ำสุดและความเข้มข้นของแอนติบอดีที่สูงสุด ค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (Coefficient of Variance: CV) ไม่เกิน 20% และค่าความคลาดเคลื่อนสัมพัทธ์ (Relative error: RE) ของความเข้มข้นแอนติบอดีมาตรฐานอยู่ระหว่าง 80 ถึง 120% (20% Relative error)

คำนวณได้จาก $RE = [BC - NC] / NC$

โดย BC (Back calculation anti-PT antibody concentration: IU/mL) = ความเข้มข้นของตัวอย่างที่ได้จากการตรวจวิเคราะห์

NC (Nominal concentration: IU/mL) = ความเข้มข้นสารมาตรฐาน

พิสัย (range) : ช่วงของการใช้งาน ช่วงของความเข้มข้นที่วิธีตรวจวัดสารที่กำลังศึกษาได้ คือ ช่วงระดับความเข้มข้นสูงสุดและต่ำสุดที่วิธีวิเคราะห์นั้นมีค่า linearity, precision และ accuracy อยู่ในเกณฑ์กำหนด

จากการทดสอบความเป็นเส้นตรงและขีดจำกัดในการวัดเชิงปริมาณ สามารถเลือกพิสัยช่วงที่เหมาะสมโดยพิจารณาจากความเข้มข้นของแอนติบอดีที่มีค่าอยู่ระหว่าง LLOQ และ ULOQ มีจำนวนค่าความเข้มข้นของสารมาตรฐานอย่างน้อย 6 ค่า โดยค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (CV) ไม่เกิน 15% และค่าความ

คลาดเคลื่อนสัมพัทธ์ (RE) ของความเข้มข้นแอนติบอดีมาตรฐานอยู่ระหว่าง $\pm 15\%$

ความจำเพาะ (specificity) : คุณสมบัติที่บอกว่าวิธีจะไม่ตอบสนองต่อสารอื่นที่ไม่ใช่สารที่กำลังศึกษา ทดสอบหา Anti-PT antibody จำนวนหกกลุ่ม

กลุ่มที่ 1 เป็นซีรัมหนูถีบจักร High titer ความเจือจาง 1X, 4X, 16X, 64X, 256X, 1024X, 4096X และ 16384X

กลุ่มที่ 2 เป็นซีรัมหนูถีบจักร Medium titer ความเจือจาง 1X, 4X, 16X, 64X, 256X, 1024X, 4096X และ 16384X

กลุ่มที่ 3 เป็นซีรัมหนูถีบจักร Low titer ความเจือจาง 1X, 4X, 16X, 64X, 256X, 1024X, 4096X และ 16384X

กลุ่มที่ 4 เป็นซีรัมหนูถีบจักร Normal mouse serum ความเจือจาง 1X, 4X, 16X, 64X, 256X, 1024X, 4096X และ 16384X

กลุ่มที่ 5 เป็น Diluent buffer ความเจือจาง 1X, 4X, 16X, 64X, 256X, 1024X, 4096X และ 16384X

กลุ่มที่ 6 เป็นสารมาตรฐาน WHO Ref. 97/642 ความเจือจาง 64X, 256X, 1024X, 4096X และ 16384X

นำค่าดูดกลืนแสง (Absorbance: OD) แต่ละความเจือจางมาประเมินความสัมพันธ์ระหว่าง Signal to noise (S/N) ratio กับ Serum dilution ซึ่งจะแสดงความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม โดยซีรัมหนูถีบจักรที่ถูกฉีดกระตุ้นด้วยวัคซีนควรแสดง response ในระดับสูง ในขณะที่กลุ่มควบคุมแสดง response ในระดับต่ำ และไม่ควรมี response ใน Diluent buffer

ความแม่นยำ (accuracy) : คุณสมบัติที่บอกความใกล้เคียงของค่าที่วิเคราะห์ได้ด้วยวิธีกับค่าอ้างอิง

ทำการเจือจาง WHO Ref. 97/642 ด้วย diluent buffer จากความเข้มข้น 34000 mIU/mL เป็น 500 mIU/mL แล้วเจือจางแบบ two folds

serial dilution เป็น 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62, 7.81 mIU/mL ตามลำดับ และทำสองซ้ำต่อความเข้มข้นจำนวนสามการทดสอบ นำผลการทดสอบ มาคำนวณค่าความคลาดเคลื่อนสัมพัทธ์ (%RE) ของความเข้มข้นแอนติบอดีมาตรฐาน ต้องมีค่าอยู่ระหว่าง $\pm 20\%$

การทดสอบความเที่ยงตรง (precision) : คุณสมบัติที่บอกการกระจายของค่าแต่ละค่าที่วิเคราะห์ได้รอบๆ ค่าเฉลี่ย

การวิเคราะห์ซ้ำในวันเดียวกัน (repeatability)
ทำการทดสอบค่า Anti-PT antibody titer ในตัวอย่างซีรัมหนูถีบจักรกลุ่ม High titer group, Medium titer group, Low titer group และ Normal mouse serum โดยทดสอบในวันและเวลาเดียวกันอย่างน้อยจำนวนสามการทดสอบ จากนั้นนำค่าที่ได้มาคำนวณค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (CV) ซึ่งจะต้องมีค่าไม่เกิน 20%

การวิเคราะห์ซ้ำต่างวัน (reproducibility)
ทำการทดสอบค่า Anti-PT antibody titer ในตัวอย่างซีรัมหนูถีบจักรกลุ่ม High titer group, Medium titer group, Low titer group และ Normal mouse serum โดยทดสอบต่างวันและเวลาเดียวกันอย่างน้อยสามครั้งๆ ละหนึ่งการทดสอบ จากนั้นนำค่าที่ได้มาคำนวณค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (CV) ซึ่งจะต้องมีค่าไม่เกิน 20%

ความทนของวิธี (robustness) : คุณสมบัติที่บอกความทนของวิธีเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงหรือเบี่ยงเบนสภาวะบางประการไปจากที่กำหนดไว้ หรือหมายถึงคุณสมบัติที่บอกระดับความเที่ยงของผลวิเคราะห์ที่ได้จากการทำซ้ำภายใต้ผู้วิเคราะห์หรือสภาวะที่เปลี่ยนไป

ผู้วิเคราะห์ 2 คน ทำการทดสอบค่า Anti-PT antibody titer ในตัวอย่างซีรัมกลุ่ม High titer group, Medium titer group, Low titer group และ Normal mouse serum โดยทดสอบคนละสามการทดสอบ นำผลที่ได้จากทั้งสองคนมาคำนวณค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (CV) กำหนดเกณฑ์ยอมรับไว้ ไม่เกิน 20%

ผลการศึกษา

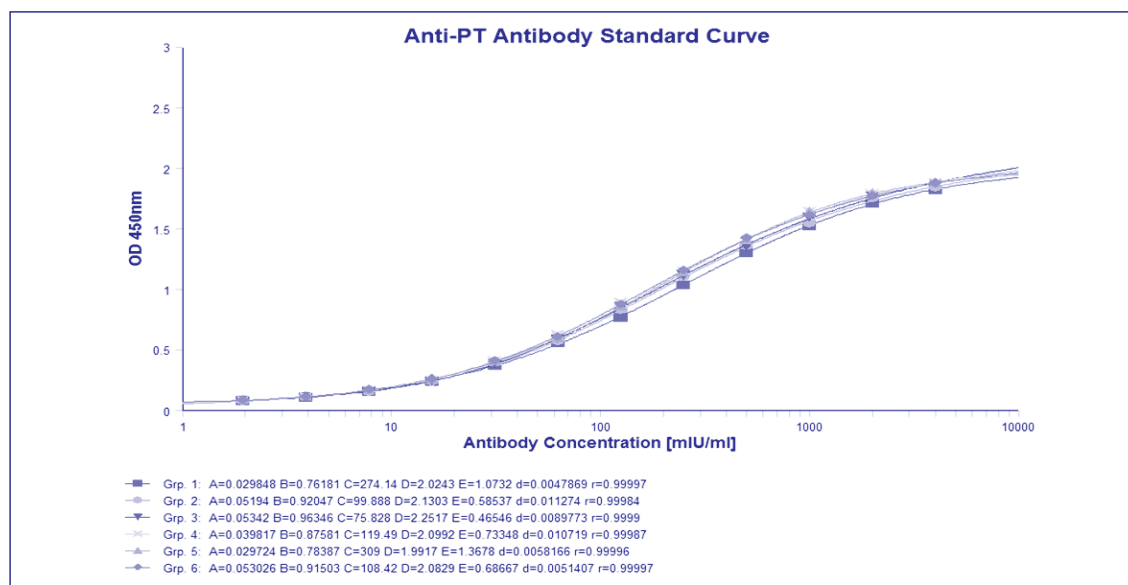
การทดสอบความเป็นเส้นตรง (linearity)
ผลการทดสอบความเป็นเส้นตรงโดยใช้สารมาตรฐาน WHO Ref. 97/642 ที่ความเข้มข้น 4,000, 2,000, 1,000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62, 7.81, 3.90, 1.95 mIU/mL จำนวน 6 ซ้ำต่อความเข้มข้น

จากข้อมูล (ดังตารางที่ 1 และ ดังรูปที่ 2) พบว่ามีค่า goodness of fit with a coefficient of correlation (r) เฉลี่ยเท่ากับ 0.99993 และมีค่า a coefficient of determination (r^2) เท่ากับ 0.99987 ดังรูปที่ 3

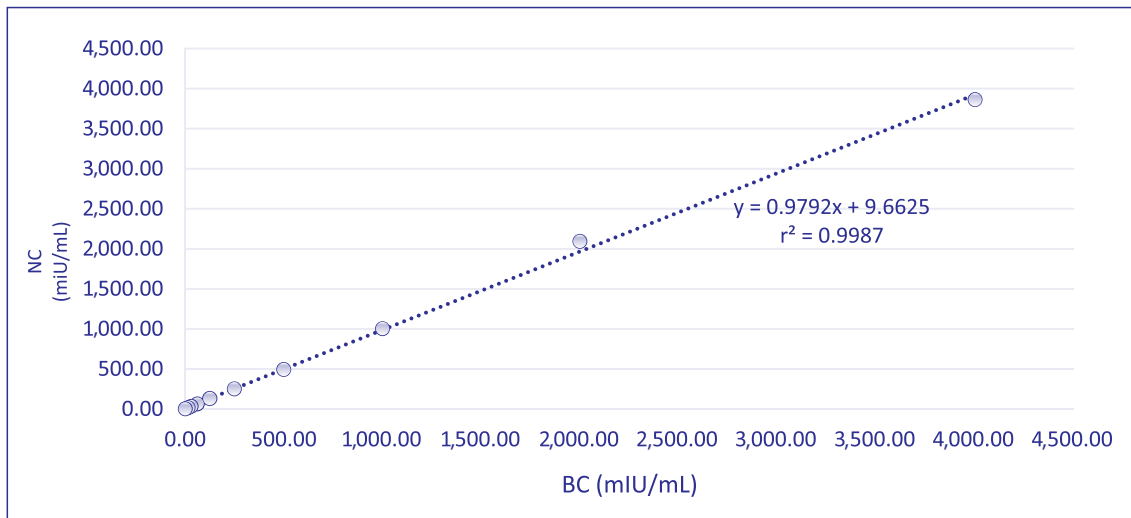
ตารางที่ 1 ผลการทดสอบความเป็นเส้นตรงด้วยเทคนิค Indirect PT ELISA

No.	Nominal concentration (NC) (mIU/mL)	Back calculation (BC) anti PT antibody centration (mIU/mL)						Average (mIU/mL)	SD	CV	RE
		Rep1	Rep2	Rep3	Rep4	Rep5	Rep6				
1	4,000.00	3,968.60	3,765.30	3,785.00	3,753.30	3,832.40	4,071.30	3,862.65	128.95	3.34	-3.43
2	2,000.00	2,023.50	2,272.20	2,125.10	2,072.10	2,068.70	1,996.60	2,093.03	98.28	4.70	4.65
3	1,000.00	991.17	921.78	1035.00	1077.10	1017.40	965.30	1001.29	54.52	5.45	0.13
4	500.00	505.00	501.09	473.00	471.63	488.69	514.92	492.39	17.68	3.59	-1.52
5	250.00	248.90	256.79	247.78	243.68	248.32	249.71	249.20	4.27	1.71	-0.32
6	125.00	122.32	123.84	129.83	129.36	126.99	124.95	126.22	3.03	2.40	0.97
7	62.50	64.80	61.49	61.75	63.49	62.51	61.16	62.54	1.39	2.22	0.06
8	31.25	31.54	32.27	31.30	31.37	32.13	32.10	31.78	0.43	1.36	1.71
9	15.63	15.12	15.04	15.17	14.55	14.53	15.51	14.99	0.38	2.52	-4.13
10	7.81	7.44	7.75	7.92	7.71	7.82	8.05	7.78	0.21	2.65	-0.38
11	3.91	3.85	4.45	3.91	3.94	3.77	3.63	3.93	0.28	7.11	0.39
12	1.95	2.20	1.66	2.05	2.25	2.24	2.00	2.07	0.23	10.92	6.02

Indirect PT ELISA standard plot



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ Anti-PT กับค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 450 nm (Linear Relationship of Indirect PT ELISA)



รูปที่ 3 ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่าง nominal anti-PT antibody concentration (NC) แกน Y กับค่า back calculated concentration (BC) แกน X

ขีดจำกัดในการวัดเชิงปริมาณ (Limit of Quantitation: LOQ)

ค่า the lower limit of quantification (LLOQ) และ the upper limit of quantification (ULOQ) พิจารณาขีดจำกัดต่ำสุดในการวัดเชิงปริมาณ (LLOQ) และขีดจำกัดสูงสุดในการวัดเชิงปริมาณ (ULOQ) จากข้อมูลตารางที่ 1 ค่า LLOQ และค่า ULOQ เท่ากับ 1.95 mIU/mL (%CV = 10.92, %RE = 6.02) และ 4000 mIU/mL (%CV = 3.34, %RE = -3.43) ตามลำดับ

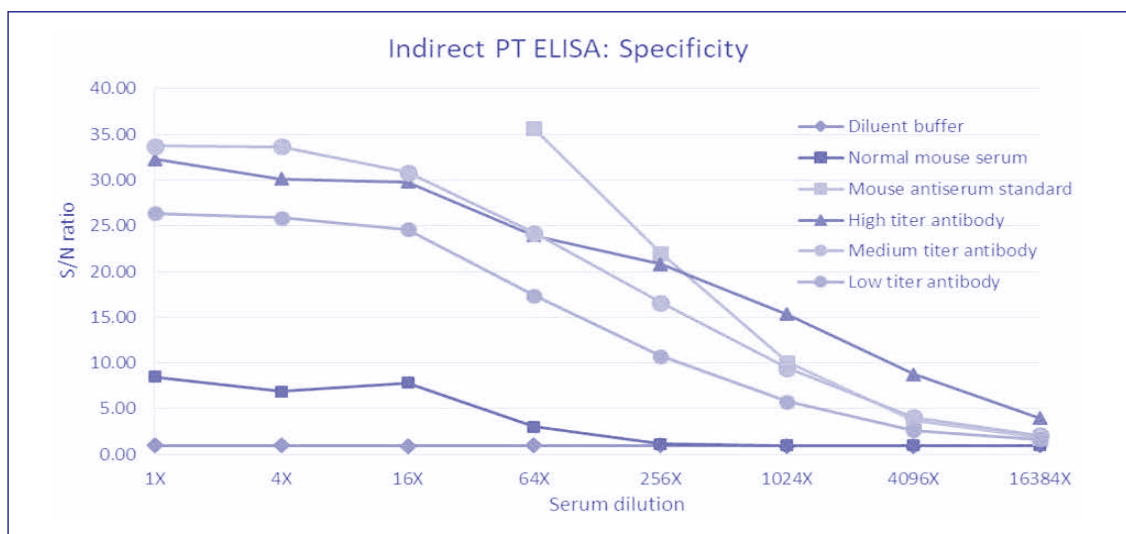
พิสัย (range)

จากการทดสอบความเป็นเส้นตรงและขีดจำกัดในการวัดเชิงปริมาณ สามารถเลือกพิสัยช่วงที่เหมาะสม โดยพิจารณาพิสัยจากความเข้มข้นของแอนติบอดีที่มีค่าอยู่ระหว่าง LLOQ และ ULOQ จากข้อมูลตารางที่ 1

ได้ค่าความเข้มข้นของสารมาตรฐาน 7 ค่า คือแอนติบอดีความเข้มข้นที่ 7.81, 15.63, 31.25, 62.50, 125, 250 และ 500 mIU/mL โดยมี %CV เท่ากับ 2.65, 2.52, 1.36, 2.22, 2.40, 1.71 และ 3.59 ตามลำดับ และมีค่า %RE เท่ากับ -0.38, -4.13, 1.71, 0.06, 0.97, -0.32 และ -1.52 ตามลำดับ

ความจำเพาะ (specificity)

ผลการทดสอบหาค่า Anti-PT antibody ซีรัมหนูถีบจักรที่ถูกฉีดกระตุ้นด้วยวัคซีน (High titer group, Medium titer group, Low titer group) พบว่าความสัมพันธ์ระหว่าง S/N ratio กับ Anti-PT antibody ใน Serum dilution แสดง response ในระดับที่สูงกว่าซีรัมหนูถีบจักรกลุ่มควบคุมอย่างชัดเจน และไม่พบ response ใน diluent buffer ดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่าง S/N ratio กับ Anti-PT antibody ใน Serum dilution

การทดสอบความแม่นยำ (accuracy)
ผลการทดสอบ WHO Ref. 97/642
ความเข้มข้น 7.81, 15.63, 31.25, 62.50, 125, 250
และ 500 mIU/mL จำนวน 3 การทดสอบ แสดงค่า

%RE ของ Anti-PT antibody เท่ากับ -1.19, 2.37,
-1.89, 0.09, 2.10, -2.11, และ 0.14 ตามลำดับ
ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ค่า Relative Error (RE) ในการทดสอบความแม่นยำของวิธี

Standard Anti-PT IgG antibody (mIU/mL)	Assay 1	Assay 2	Assay 3	Mean	SD	CV	RE
7.81	7.56	7.81	7.79	7.72	0.14	1.82	-1.19
15.63	16.53	15.77	15.70	16.00	0.46	2.90	2.37
31.25	30.04	30.68	31.26	30.66	0.61	2.00	-1.89
62.50	62.93	62.75	61.98	62.56	0.51	0.81	0.09
125.00	126.65	129.55	126.66	127.62	1.67	1.31	2.10
250.00	247.47	238.83	247.84	244.71	5.10	2.08	-2.11
500.00	502.34	513.56	486.24	500.71	13.73	2.74	0.14

การทดสอบความเที่ยง (precision)
การวิเคราะห์ซ้ำในวันเดียวกัน (repeatability)
จากการทดสอบค่า Anti-PT antibody titer
ในตัวอย่างซีรัมกลุ่ม High titer, Medium titer,

Low titer และกลุ่มควบคุม ในวันและเวลาเดียวกัน
อย่างน้อยจำนวนสามการทดสอบ ได้ %CV เท่ากับ
5.57, 11.51, 7.81 และ 4.46 ตามลำดับ

การวิเคราะห์ซ้ำต่างวัน (reproducibility)

จากการทดสอบค่า Anti-PT antibody titer ในตัวอย่างซีรัมกลุ่ม High titer, Medium titer, Low titer และกลุ่มควบคุม ต่างวัน และเวลา กัน จำนวนสามการทดสอบ ได้ %CV เท่ากับ 10.97, 7.53, 8.77 และ 17.23 ตามลำดับ

การทดสอบความทนของวิธี (robustness)

ผลการทดสอบจากผู้วิเคราะห์สองคน ได้ค่า Anti-PT antibody titer ในตัวอย่างซีรัมกลุ่ม High titer, Medium titer, Low titer และกลุ่มควบคุม คนละสามการทดสอบ ได้ค่า %CV เท่ากับ 7.62, 6.47, 9.08 และ 18.93 ตามลำดับ

อภิปรายผล

จากผลการทดสอบในทุกพารามิเตอร์มีผลเป็นไปตามเกณฑ์กำหนดของแต่ละพารามิเตอร์แสดงให้เห็นว่า วิธีตรวจวิเคราะห์ความแรงวัคซีนป้องกันโรคโอมิครอนชนิดไร้เซลล์ด้วยวิธี Mouse Immunogenicity Test (MIT) ที่ได้พัฒนาขึ้นนี้มีความถูกต้องเหมาะสมสามารถนำมาใช้ควบคุมคุณภาพความแรงวัคซีนป้องกันโรคโอมิครอนชนิดไร้เซลล์ โดยใช้เทคนิค indirect ELISA ในการตรวจประเมินระดับความเข้มข้นของแอนติบอดีในซีรัมหนูถีบจักรที่ได้รับการฉีดกระตุ้นภูมิคุ้มกันด้วยวัคซีนป้องกันโรคโอมิครอนชนิดไร้เซลล์ที่มี PT เป็นส่วนประกอบ เป็นวิธีที่มีความจำเพาะและความแม่นยำสามารถจำแนกระดับความเข้มข้นของแอนติบอดีในซีรัมหนูถีบจักรโดยผลการทดสอบความจำเพาะแสดงให้เห็นว่าระดับความเข้มข้นของแอนติบอดีในซีรัมหนูถีบจักรที่ได้รับการกระตุ้นด้วยวัคซีนสูงกว่าในซีรัมหนูถีบจักรที่ได้รับการฉีดด้วยตัวทำลายยา

ผู้วิจัยใช้ วิธี MIT เป็นวิธีทาง serological หาค่าระดับความเข้มข้นของแอนติบอดีตามข้อกำหนดของตำราอายุโรป⁽⁴⁾ ซึ่งเป็นวิธีเดียวกับผู้ผลิตวัคซีน Tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, Recombinant acellular pertussis vaccine (Tdap)

โดยวัคซีนป้องกันโรคโอมิครอนชนิดไร้เซลล์ที่นำมารวมเป็นวัคซีนรวมนี้ ผลิตในประเทศ เป็นชนิดรีคอมบิแนนท์ ซึ่งเป็นวัคซีนป้องกันโรคโอมิครอนชนิดไร้เซลล์ตัวแรกที่ได้พัฒนาขึ้นโดยนักวิจัยไทย การควบคุมคุณภาพวัคซีนป้องกันโรคโอมิครอนชนิดไร้เซลล์ด้านความแรงใช้วิธี MIT เนื่องจากเป็นวิธีที่จำเพาะต่อผลิตภัณฑ์ โดยผู้วิจัยและผู้ผลิตวัคซีนใช้สารมาตรฐานชนิดเดียวกัน ใช้สัตว์ทดลองคือหนูถีบจักรที่มีสายพันธุ์ และแหล่งขยายพันธุ์สัตว์ทดลองมาจากแหล่งเดียวกัน ปัจจัยสิ่งแวดล้อมของการทดสอบคล้ายกัน ส่งผลให้ลดปัญหาการตัดสินใจผลในกรณีใช้วิธีตรวจวิเคราะห์ต่างกัน ผลการวิจัยที่ได้มีความสอดคล้องเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีจากผู้ผลิต ส่วนความต่างกันระหว่างผู้ผลิตกับผู้วิจัยคือจำนวนระดับความเจือจางของวัคซีนที่นำไปกระตุ้นภูมิคุ้มกันหนูถีบจักร โดยผู้ผลิตวัคซีนใช้การกระตุ้นระดับภูมิคุ้มกันในหนูถีบจักรจำนวนสี่ความเจือจาง (1:1, 1:2.5, 1:6.25 และ 1:15.625) ส่วนทางผู้วิจัยใช้วัคซีนกระตุ้นระดับภูมิคุ้มกันในหนูถีบจักรจำนวนสามความเจือจาง (1:1, 1:6.25 และ 1:15.625) แต่ใช้ความเจือจางความเข้มข้นหัวและท้าย คือ 1:1 และ 1:15.625 เช่นเดียวกันกับทางผู้ผลิต เนื่องจากข้อจำกัดทางจำนวนสัตว์ทดลอง บุคลากร และงบประมาณที่ใช้ในการทดสอบ รวมทั้งข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลกที่ระบุไว้ว่าสามารถใช้ความเจือจางที่เหมาะสมหนึ่งความเจือจางในการทดสอบ⁽³⁾ โดยยังคงให้ความเชื่อมั่นเช่นเดิม

การศึกษาความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ความแรงต่อ PT ในวัคซีนป้องกันโรคโอมิครอนชนิดไร้เซลล์ด้วยวิธี Mouse Immunogenicity test นี้สามารถนำไปเป็นแนวทางพัฒนาความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ความแรงต่อแอนติเจนอื่นในวัคซีนป้องกันโรคโอมิครอนชนิดไร้เซลล์ได้ รวมถึงการนำไปประยุกต์ใช้สำหรับการตรวจวิเคราะห์หาระดับภูมิคุ้มกันจากวัคซีนชนิดอื่นหรือระดับภูมิคุ้มกันจากมนุษย์ที่ได้รับวัคซีนชนิดต่างๆ

สรุปผล

วิธีการตรวจวิเคราะห์ความแรงวัคซีนป้องกันโรคไอกรนชนิดไร้เซลล์ (Anti-PT antibody titer determination) ด้วยวิธี Mouse Immunogenicity Test (MIT) ที่พัฒนาขึ้นนี้สามารถตรวจวิเคราะห์ปริมาณ Antibody ต่อ PT ในวัคซีนป้องกันโรคไอกรนชนิดไร้เซลล์ได้อย่างเหมาะสม สามารถใช้ทดสอบเพื่อประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาและการขอรับรองรุ่นการผลิต ก่อนที่วัคซีนจะจำหน่าย เมื่อนำมาทดสอบความแรง (Anti-PT antibody titer determination) วัคซีน TdaP ที่ผลิตในประเทศปี พ.ศ. 2559, 2560, 2561 และ 2562 มีค่าความแรงเป็นไปตามข้อกำหนดเช่นเดียวกับผลของผู้ผลิต และข้อมูลที่ได้เป็นประโยชน์ยืนยันคุณภาพวัคซีน TdaP ที่ผลิตในประเทศไทย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ที่เป็นผู้สนับสนุนงบประมาณ และขอขอบคุณ บริษัทไบโอเนท เอเซีย จำกัด ในการจัดหา Antigen-PT และข้อเสนอแนะ

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. ตำราวัคซีนและการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคปี 2556. พิมพ์ครั้งที่ 1. นนทบุรี:มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนสุนันทา;2556
2. Stanley A. Plotkin, Water A. Orenstein and Paul A. Offit. Vaccine 6TH Edition, Philadelphia, PA: Elsevier, 2013: 449-50
3. WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO Technical Report Series No. 979; 2013: 205-206, 241-4.
4. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. European pharmacopoeia 8.0: Assay of pertussis vaccine (acellular). Nördlingen: Druckerei; 2014: 252-5.
5. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1). Geneva: ICH Steering Committee; Nov 2005
6. R.G. Das, D. Xing, P. Newland and MJ Corbel. International collaborative Study: Evaluation of Proposed International Reference Reagent of Pertussis Antiserum Mouse) 97/642 Biologicals (2001) 29,137-48.



ความรู้ ทักษะ การรับรู้ข้อมูลและความคิดเห็นของผู้บริโภคเครื่องสำอางออนไลน์ ต่อการดำเนินงานคุ้มครองผู้บริโภคในประเทศไทย Knowledge, Attitude, Informed Perception and Opinion of Online Cosmetic Consumers Toward Consumer Protection Operations in Thailand

กนกกร สูงสถิตานนท์ Kanokkorn Soongsathitanon
กองควบคุมเครื่องสำอางและวัตถุอันตราย Cosmetics and Hazardous Substances Division
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา Food and Drug Administration
จันทวรรณ สีทิฆอรณันท์ Chanthornrat Sitthiworanan
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University
E-mail: kanokkorn.pam@gmail.com

รับต้นฉบับ 28 กุมภาพันธ์ 2563 ปรับปรุง 30 มีนาคม 2563 รับผิดชอบ 30 เมษายน 2563

บทคัดย่อ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาวิจัยเชิงปริมาณ มีวัตถุประสงค์เพื่อสำรวจระดับความรู้ ทักษะที่มีต่อการโฆษณาเครื่องสำอางออนไลน์ การรับรู้ข้อมูล รวมถึงความคิดเห็นของผู้บริโภคเครื่องสำอางออนไลน์ต่อการดำเนินงานของหน่วยงานคุ้มครองผู้บริโภค ในกลุ่มตัวอย่างอายุ 20 ปีขึ้นไป จำนวน 385 คน เลือกกลุ่มตัวอย่างแบบบังเอิญ ใช้วิธีสอบถามผ่านช่องทางออนไลน์ ระหว่างเดือนกรกฎาคมถึงกันยายน 2562 ผลการศึกษา พบว่า ผู้บริโภคมีความรู้เกี่ยวกับเครื่องสำอางและการโฆษณาในภาพรวมอยู่ในระดับปานกลาง โดยผู้บริโภคมากกว่าร้อยละ 50 มีความรู้ที่ไม่ถูกต้องเกี่ยวกับเครื่องสำอางว่า “ทำให้ผิวหยาบคล้ำกลับมาตึงกระชับได้” “การโฆษณาผ่านการอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) แล้ว” และ “เลขที่ใบรับจดแจ้งเป็นสิ่งที่ยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัย” ในส่วนของทัศนคติและการรับรู้ข้อมูล พบว่า ผู้บริโภคมีทัศนคติในภาพรวมต่อการโฆษณาเครื่องสำอางออนไลน์ในระดับปานกลางที่ค่าเฉลี่ย 3.15 โดยผู้บริโภคมีทัศนคติที่ดีต่อการรีวิวเครื่องสำอาง แต่ก็ยังคงมองว่าการโฆษณานั้นมักโอ้อวดสรรพคุณเกินจริง และมีผู้บริโภคเพียงร้อยละ 42.3 ที่เคยได้รับความรู้หรือข้อมูลข่าวสารด้านเครื่องสำอางจาก อย. โดยได้รับความรู้หรือข้อมูลข่าวสารมากที่สุดทางโทรทัศน์ และช่องทางที่ผู้บริโภคคิดว่ามีผลต่อการรับรู้ข้อมูลมากที่สุด 3 อันดับแรก ได้แก่ โทรศัพท์ Facebook page (Fda Thai) และกิจกรรม/โครงการณรงค์ต่างๆ ตามลำดับ นอกจากนี้ ผู้บริโภคมีความคิดเห็นต่อการดำเนินงานด้านข้อมูลข่าวสารการประชาสัมพันธ์เกี่ยวกับเครื่องสำอางของ อย. ในภาพรวมอยู่ในระดับ “ดี” โดยส่วนที่ได้คะแนนในระดับปานกลางนั้นเกี่ยวกับความทันเหตุการณ์และรูปแบบการนำเสนอ ขณะที่ความคิดเห็นต่อการดำเนินงานด้านการควบคุมเครื่องสำอางของ อย. ในภาพรวมอยู่ในระดับ “ปานกลาง” โดยข้อที่เกี่ยวกับความรวดเร็วในการดำเนินคดีนั้นได้คะแนนน้อยที่สุด ดังนั้น จึงควรปรับปรุงแบบการประชาสัมพันธ์รวมถึงมาตรการในการควบคุมหรือกำกับดูแลเครื่องสำอางให้รวดเร็วเพื่อเป็นการคุ้มครองผู้บริโภคให้ทันต่อสถานการณ์ในปัจจุบันต่อไป

คำสำคัญ: การรับรู้ข้อมูล ความรู้ เครื่องสำอางออนไลน์ ทักษะ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

Abstract

The objectives of this quantitative research were to survey a level of knowledge, attitude of online cosmetic consumers toward online cosmetic advertisements, informed perception and their opinion on consumer protection operations in Thailand. This study was conducted 385 online cosmetic consumer samples who aged 20 years old and over by accidental sampling. Data was collected an online questionnaire between July and September, 2019. The results showed that the online cosmetic consumers had overall knowledge about the cosmetics and cosmetic advertisements in moderate level. More than 50% of consumers had incorrect knowledge about cosmetics advertising message as “they believed that it can tighten sagging skin, the advertisement of cosmetics were approved by the Food and Drug Administration (FDA), and the notification number of the cosmetics was a thing which confirmed efficacy and safety”. The consumers also had overall average of attitude toward online cosmetic advertisements in a moderate level at 3.15 of 5 total scales (1-5). The consumers’ attitude on cosmetics review was good, but they were bad at attitude about over-claimed advertisement. Only 42.3% of them stated that they were perceived the cosmetic information from FDA; the main channel for this perception was television. The top three channels that affected on their perception were television, Facebook page (Fda Thai), and activities/campaigns respectively. In addition, the overall consumers’ opinions on the FDA operations of information and public relations about cosmetics were a good level, while the trend of contents and formats was a moderate level. Finally, the consumers’ opinions on the FDA operations of cosmetics control were a moderate level with the minimum score about speed of cosmetic surveillances and litigations. Therefore, the FDA should improve media format contents and progress their speed of procedures to control and protect consumer promptly.

Key words: informed perception, knowledge, online cosmetics, attitude, FDA

บทนำ

ในยุคปัจจุบันที่มีสินค้าและนวัตกรรมความงามที่หลากหลายและมีการแข่งขันทางการค้าสูง มีข้อมูลข่าวสารไร้พรมแดน ผู้คนนิยมใช้อินเทอร์เน็ตในการสืบค้นข้อมูลต่าง ๆ มากขึ้น จากผลการสำรวจพฤติกรรมผู้ใช้อินเทอร์เน็ตในประเทศไทยปี พ.ศ. 2561 พบว่าคนไทยใช้อินเทอร์เน็ตเฉลี่ย วันละ 10 ชั่วโมง 5 นาที และการซื้อสินค้าทางออนไลน์ หรือที่เรียกว่า e-Commerce นั้น ติดอันดับ 1 ใน 5 ของกิจกรรมการใช้อินเทอร์เน็ตของคนไทยในยุค Thailand 4.0⁽¹⁾ นอกจากนี้ยังพบว่า การโฆษณาจากเว็บไซต์หรือ

สื่อออนไลน์ต่างๆ เป็นปัจจัยที่ทำให้คนไทยเข้าเว็บไซต์สำหรับซื้อขายสินค้าและบริการทางออนไลน์มากถึง 55%⁽²⁾ ส่งผลให้การโฆษณามีกลยุทธ์มากมายในการโน้มน้าวใจให้ผู้บริโภคมาซื้อผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางมากขึ้น อาทิ การกล่าวอ้างสรรพคุณ การรับรองประสิทธิภาพ การสาธิตการใช้สินค้า หรือแม้กระทั่งการใช้เทคโนโลยีการตกแต่งภาพเพื่อดึงดูดความสนใจหรือชักจูงให้ผู้บริโภคคล้อยตาม โดยมักเป็นการบอกเล่าเฉพาะด้านที่เป็นประโยชน์ต่อการขายและอาจมีการปกปิดข้อเสียหรือบิดเบือนข้อมูล ซึ่งอาจทำให้ผู้บริโภค

ได้ข้อมูลที่ไม่ครบถ้วนเพียงพอต่อการพิจารณาตัดสินใจหรืออาจก่อให้เกิดความเข้าใจผิดและนำไปสู่การเกิดอันตรายจากการใช้เครื่องสำอางได้ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีการดำเนินงานกำกับดูแลการโฆษณาตามสื่อหรือช่องทางต่าง ๆ ให้เป็นไปอย่างถูกต้อง

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) เป็นหน่วยงานหลักของรัฐที่มีบทบาทหน้าที่ในการปกป้องและคุ้มครองสุขภาพประชาชนจากการบริโภคผลิตภัณฑ์สุขภาพ ซึ่งหมายความว่ารวมถึงเครื่องสำอางด้วย โดยที่ผ่านมา อย. ได้มีมาตรการการคุ้มครองผู้บริโภคในหลากหลายมิติ ทั้งการดำเนินการเฝ้าระวัง กำกับดูแล และติดตามตรวจสอบโฆษณาเครื่องสำอางให้ถูกต้องเหมาะสมและเป็นธรรม เปิดช่องทางให้ผู้บริโภคได้ติดต่อสอบถามหรือร้องเรียน ควบคู่ไปกับการพัฒนาผู้บริโภคให้มีพฤติกรรมผู้บริโภคที่ถูกต้อง มีความรู้ ความเข้าใจ สามารถเลือกซื้อเลือกใช้เครื่องสำอางได้อย่างปลอดภัยและสมประโยชน์ เช่น การประชาสัมพันธ์ ข้อมูลเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์สุขภาพที่ถูกต้อง การจัดทำแอปพลิเคชัน (applications) การแถลงข่าว แจกเตือน หรือการจัดทำ factsheet เป็นต้น อีกทั้งมีการสำรวจพฤติกรรมของผู้บริโภคที่มีต่อผลิตภัณฑ์สุขภาพ อยู่อย่างต่อเนื่อง โดยผลการสำรวจพฤติกรรมและความเชื่อมั่นของผู้บริโภคที่มีต่อผลิตภัณฑ์สุขภาพ พ.ศ. 2562 พบว่า ผู้บริโภคร้อยละ 81.2 เคยรับทราบข้อมูลข่าวสารของ อย. นอกจากนี้ ผู้บริโภคยังมีความรอบรู้เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์สุขภาพโดยรวม ร้อยละ 91.0 เมื่อพิจารณาความรู้ต่อการเลือกซื้อเลือกใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพของผู้บริโภค พบว่า ผู้บริโภคมีความรู้เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์อาหาร วัตถุดิบทรายที่ใช้ในบ้านเรือน ยาปฏิชีวนะ เครื่องสำอาง และเครื่องมือแพทย์ ตามลำดับ และในส่วนของการพฤติกรรมการบริโภคผลิตภัณฑ์สุขภาพตามประเด็นที่ อย. มีการรณรงค์ในปัจจุบัน พบว่า ผู้บริโภคร้อยละ 79.7 มีพฤติกรรมการบริโภคผลิตภัณฑ์สุขภาพที่ถูกต้อง โดยผู้บริโภคมีพฤติกรรมการเลือกซื้อเลือกใช้เครื่องสำอางที่ถูกต้อง ประเด็นของการ

เลือกซื้อเลือกใช้เครื่องสำอางที่ไม่โอ้อวดเกินจริงอยู่ที่ร้อยละ 87.6⁽³⁾

เนื่องจากพระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ. 2558 ไม่ได้กำหนดให้ผู้จัดแจ้งหรือผู้ประกอบการธุรกิจเครื่องสำอางต้องทำการขออนุญาตก่อนการโฆษณา แต่การโฆษณาจะต้องอยู่ภายใต้ขอบเขตของกฎหมายเครื่องสำอาง⁽⁴⁾ ทำให้มีการโฆษณาเครื่องสำอางอย่างเสรี ส่งผลให้มีการฝ่าฝืนกฎหมายโดยใช้ข้อความที่ไม่เป็นธรรมในการโฆษณาเครื่องสำอางเป็นจำนวนมาก ดังจะเห็นได้จากข้อมูลสถิติการรับเรื่องร้องเรียนของศูนย์จัดการเรื่องร้องเรียนและปราบปรามการกระทำผิดกฎหมายเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ศรป.) โดยในปีงบประมาณ 2561 ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2560 ถึง 30 กันยายน 2561 มีเรื่องร้องเรียนทั้งสิ้น 2,555 เรื่อง เป็นการร้องเรียนเกี่ยวกับเครื่องสำอาง 473 เรื่อง จัดอยู่ในอันดับที่ 3 รองจากผลิตภัณฑ์อาหาร และผลิตภัณฑ์ยา ตามลำดับ ซึ่งเป็นประเด็นการร้องเรียนด้านการโฆษณาเกินจริง โฆษณาโดยทำให้เข้าใจผิดในสาระสำคัญอันเกี่ยวกับเครื่องสำอาง โฆษณารักษาโรคที่มีข้อมูลมุ่งหมายเป็นเครื่องสำอาง จำนวนรวม 254 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 53.7 ของเรื่องร้องเรียนเกี่ยวกับเครื่องสำอางทั้งหมด⁽⁵⁾ นอกจากนี้ ยังมีกรณีการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้เครื่องสำอางที่พบได้ตามสื่อต่างๆ เพิ่มมากขึ้น เช่น ข่าวร้องเรียนหรือการเตือนภัยจากการใช้ครีมบำรุงผิวที่ทำให้เกิดการแตกลายของผิวหนังจนไม่สามารถรักษาได้⁽⁶⁻⁸⁾

จากเหตุการณ์ต่าง ๆ ดังกล่าวนั้น สะท้อนให้เห็นถึงปริมาณของปัญหาด้านการกำกับดูแลการโฆษณาเครื่องสำอางโดยเฉพาะช่องทางออนไลน์ในยุคปัจจุบันที่เพิ่มสูงขึ้นในยุคข้อมูลข่าวสารท่วมท้น ซึ่งหากประชาชนไม่มีความรู้เท่าทันด้านสุขภาพแล้ว จะมีโอกาสตกเป็นเหยื่อของการหลอกลวงและเกิดผลเสียต่อทั้งร่างกายและจิตใจตามมาได้ ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาระดับความรู้อัตนคติที่มีต่อการโฆษณาเครื่องสำอางออนไลน์และการรับรู้ข้อมูลของผู้บริโภคในยุคปัจจุบัน รวมถึง

ความคิดเห็นต่อการดำเนินงานด้านเครื่องสำอางของ ออย. เพื่อเป็นข้อมูลให้แก่ ออย. สำหรับประกอบการพิจารณาเพื่อการวางแผนทางประชาสัมพันธ์ การขยายผลการดำเนินการในส่วนต่าง ๆ เช่น การเผยแพร่ความรู้หรือการดำเนินโครงการที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาศักยภาพผู้บริโภคร่วมกับการออกมาตรการกำกับดูแลทางกฎหมาย เพื่อการปกป้องและคุ้มครองสุขภาพประชาชนจากการบริโภคผลิตภัณฑ์สุขภาพในกลุ่มเครื่องสำอางออนไลน์ต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อสำรวจระดับความรู้ ทักษะที่มีต่อการโฆษณาเครื่องสำอางออนไลน์ และการรับรู้ข้อมูลของผู้บริโภค
2. เพื่อรวบรวมความคิดเห็นของผู้บริโภคต่อการดำเนินงานด้านเครื่องสำอางของ ออย.

ระเบียบวิธีการวิจัย

วิธีวิจัย

การศึกษาวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงปริมาณในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นผู้บริโภคเครื่องสำอางออนไลน์ ซึ่งหมายถึง ผู้พบเห็นการโฆษณาเครื่องสำอาง หรือผู้ซึ่งได้รับการเสนอ หรือชักชวนจากผู้ประกอบธุรกิจเพื่อให้ซื้อเครื่องสำอางภายใน 6 เดือนที่ผ่านมา โดยใช้วิธีการเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบบังเอิญ สอบถามผ่านช่องทางออนไลน์ และมีขอบเขตเฉพาะงานคุ้มครองผู้บริโภคด้านเครื่องสำอางที่ดำเนินการโดย ออย. เท่านั้น

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร : ผู้บริโภคผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางออนไลน์ในประเทศไทย

กลุ่มตัวอย่าง : เนื่องจากจำนวนประชากรทั้งหมดมีขนาดใหญ่และไม่สามารถทราบจำนวนที่แน่นอนได้ ใช้สูตรการคำนวณขนาดตัวอย่างของคอคแรน (Cochran)⁽⁹⁾ โดยได้กำหนดค่าสัดส่วนของกลุ่มตัวอย่าง $p=0.5$ กำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ 95% และยอมรับ

ความคลาดเคลื่อนจากการสุ่มตัวอย่างได้ 5% หรือ 0.05 พบว่า กลุ่มตัวอย่างที่เหมาะสมเท่ากับ 385 ตัวอย่าง ซึ่งกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ คือ ผู้บริโภคผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางออนไลน์ในประเทศไทยที่มีอายุ 20 ปีขึ้นไป จำนวน 385 คน ที่ผ่านการเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบบังเอิญ โดยทำการสร้างแบบสอบถามออนไลน์ใน Google form แล้วนำที่อยู่ URL ไปกระจายต่อผ่านช่องทางออนไลน์

เกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) คือ (1) อายุ 20 ปีขึ้นไป (2) เข้าถึงการใช้งานออนไลน์ (3) สนใจในการตอบแบบสอบถาม (4) มีการพบเห็นโฆษณาเครื่องสำอางออนไลน์ในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria) คือ ตอบแบบสอบถามไม่ครบถ้วนสมบูรณ์

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษาวิจัย

ใช้แบบสอบถาม (Questionnaire) เป็นเครื่องมือในการเก็บข้อมูล ซึ่งประกอบไปด้วย 5 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ตอบแบบสอบถาม

ส่วนที่ 2 ความรู้เกี่ยวกับเครื่องสำอางและการโฆษณาเครื่องสำอาง

ส่วนที่ 3 ทักษะที่มีต่อการโฆษณาเครื่องสำอางออนไลน์

ส่วนที่ 4 การรับรู้ข้อมูลด้านเครื่องสำอางของ ออย.

ส่วนที่ 5 ความคิดเห็นของผู้บริโภคต่อการดำเนินงานด้านเครื่องสำอางของ ออย. โดยจะมีการสอบถามถึงการดำเนินงาน 2 ด้าน คือ ด้านข้อมูลข่าวสาร-การประชาสัมพันธ์เกี่ยวกับเครื่องสำอางและด้านการควบคุมเครื่องสำอาง

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ให้ผู้ตอบแบบสำรวจกรอกแบบสอบถามด้วยตนเองผ่านทางระบบออนไลน์ โดยผู้วิจัยจะตรวจสอบคุณภาพการกรอกข้อมูล ซึ่งผู้วิจัยจะนับจำนวนกลุ่มตัวอย่างเฉพาะผู้ตอบแบบสอบถามที่กรอกข้อมูลได้ครบถ้วนสมบูรณ์โดยระยะเวลาในการเก็บข้อมูล คือ เดือนกรกฎาคมถึงกันยายน 2562

วิธีวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการวิเคราะห์ข้อมูล จากแบบสอบถาม โดยใช้สถิติพื้นฐาน และจัดกลุ่ม ข้อมูลที่วิเคราะห์ได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1. ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และ/หรือ ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของผู้ตอบแบบสอบถาม แล ผลสรุปการรับรู้ข้อมูลด้านเครื่องสำอางของ ออย.

2. ผลสรุปและการแปลผลระดับความรู้เกี่ยวกับ เครื่องสำอางและการโฆษณาเครื่องสำอาง โดยนับ จำนวนคนที่ตอบถูกต้องในแต่ละข้อ และแปลผลระดับ ความรู้เป็น 3 ระดับตามเกณฑ์ของบลูม (Bloom)⁽¹⁰⁾ คือ ระดับความรู้สูง คือ มีจำนวนคนที่ตอบถูกร้อยละ 80 ขึ้นไป

ระดับความรู้ปานกลาง คือ มีจำนวนคนที่ตอบถูก ร้อยละ 60-79

ระดับความรู้ต่ำ คือ มีจำนวนคนที่ตอบถูกต่ำกว่า ร้อยละ 60

3. จำนวน ร้อยละ คะแนนเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน และการแปลผลระดับทัศนคติที่มีต่อเครื่อง สำอางออนไลน์รวมถึงระดับความคิดเห็นต่อการ ดำเนินงานด้านเครื่องสำอางของ ออย. โดยใช้เกณฑ์ การแบ่งช่วงคะแนนด้วยวิธีกำหนดอันตรภาคขั้นตาม แนวคิดของเบสท์ (Best)⁽¹¹⁾ ได้เป็น 3 ระดับ ดังนี้

$$\text{ช่วงคะแนน} = \frac{\text{คะแนนสูงสุด} - \text{คะแนนต่ำสุด}}{\text{จำนวนชั้น}}$$

แทนค่าจากสูตร

$$\text{ช่วงคะแนน} = \frac{5 - 1}{3} = 1.33$$

ดังนั้น เมื่อแบ่งช่วงคะแนนออกเป็น 3 ช่วง จะได้ช่วงคะแนนเฉลี่ยสำหรับการแปลผล ดังนี้

ระดับที่ 1 คะแนนเฉลี่ย 3.67 - 5.00

ระดับที่ 2 คะแนนเฉลี่ย 2.34 - 3.66

ระดับที่ 3 คะแนนเฉลี่ย 1.00 - 2.33

3.1 ผลสรุปทัศนคติที่มีต่อเครื่องสำอาง ออนไลน์ ซึ่งเป็นคำถามให้เลือกตอบเป็นมาตราส่วน ประมาณค่าแบบลิเคิร์ต (Likert scale) 5 ระดับ มีทั้ง

ข้อคำถามเชิงบวกและเชิงลบ ผู้วิจัยทำการให้คะแนน ในข้อที่มีความหมายเชิงบวก ดังนี้ เห็นด้วยอย่างยิ่ง = 5 เห็นด้วย = 4 เฉย ๆ = 3 ไม่เห็นด้วย = 2 ไม่เห็นด้วย อย่างยิ่ง = 1 และให้คะแนนกลับกันในข้อที่มีความหมาย เชิงลบ รวมคะแนนที่ได้ แจกแจงข้อมูลและนำคะแนน เฉลี่ยมาแปลผลทัศนคติต่อการโฆษณาเครื่องสำอาง ออนไลน์ 3 ระดับ ดังนี้

คะแนนเฉลี่ย 3.67 - 5.00 หมายถึง มีทัศนคติในระดับที่ดี

คะแนนเฉลี่ย 2.34 - 3.66 หมายถึง มีทัศนคติในระดับปานกลาง

คะแนนเฉลี่ย 1.00 - 2.33 หมายถึง มีทัศนคติในระดับที่ไม่ดี

3.2 ผลสรุปความคิดเห็นต่อการดำเนินงาน ด้านเครื่องสำอางของ ออย. ซึ่งเป็นคำถามให้เลือกตอบเป็น Likert scale 5 ระดับ เป็นข้อคำถามเชิงบวกทั้งหมด ผู้วิจัยทำการให้คะแนนในแต่ละระดับความคิดเห็น ดังนี้ ดีมาก = 5 ดี = 4 เฉย ๆ = 3 พอใช้ = 2 ควรปรับปรุง = 1 รวมคะแนนที่ได้ แจกแจงข้อมูล และนำคะแนนเฉลี่ยมาแปลผลระดับความคิดเห็นต่อ การดำเนินงานเป็น 3 ระดับ ดังนี้

คะแนนเฉลี่ย 3.67 - 5.00 หมายถึง มีความคิดเห็นในระดับดี

คะแนนเฉลี่ย 2.34 - 3.66 หมายถึง มีความคิดเห็นในระดับปานกลาง

คะแนนเฉลี่ย 1.00 - 2.33 หมายถึง มีความคิดเห็นในระดับไม่ดี

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป

ผู้ตอบแบบสอบถามทั้งหมดจำนวน 385 คน ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 83.1) อายุ 30-39 ปี (ร้อยละ 55.8) การศึกษาสูงสุดระดับปริญญาตรี (ร้อยละ 63.4) และทุกคนเคยพบเห็นการโฆษณา เครื่องสำอางออนไลน์ในรอบ 6 เดือนที่ผ่านมา รายละเอียดดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละข้อมูลทั่วไปของผู้ตอบแบบสอบถาม

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	65	16.9
หญิง	320	83.1
อายุปัจจุบัน		
20 - 29 ปี	117	30.4
30 - 39 ปี	215	55.8
มากกว่า 40 ปี	53	13.8
ระดับการศึกษาสูงสุด		
ต่ำกว่าปริญญาตรี	35	9.1
ปริญญาตรี	244	63.4
สูงกว่าปริญญาตรี	106	27.5

ความรู้เกี่ยวกับเครื่องสำอางและการโฆษณาเครื่องสำอาง

หากจำแนกตามจำนวนคำตอบที่ถูกต้อง พบว่า ผู้บริโภคมีความรู้เกี่ยวกับเครื่องสำอางและ

การโฆษณาเครื่องสำอางในภาพรวมในระดับปานกลาง โดยข้อคำถามส่วนใหญ่มีจำนวนคำตอบที่ถูกต้องมากกว่าจำนวนคำตอบที่ไม่ถูกต้อง ยกเว้นข้อคำถามต่อไปนี้ คือ การโฆษณาเครื่องสำอางผ่านการอนุญาตจาก ออย. แล้ว ร้อยละ 64.7 เลขที่ใบรับจดแจ้งเครื่องสำอางเป็นสิ่งยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยร้อยละ 56.6 และเครื่องสำอางทำให้ผิวที่หย่อนคล้อยกลับมาตึงกระชับได้ ร้อยละ 51.7 เมื่อจำแนกระดับความรู้เป็นรายข้อ พบว่า จากจำนวนข้อคำถามทั้งหมด 15 ข้อ มีจำนวนข้อที่ผู้บริโภคมีความรู้ในระดับต่ำถึง 7 ข้อ ในขณะที่จำนวนข้อที่ผู้บริโภคมีความรู้ในระดับปานกลางและสูงมีจำนวนเท่ากันอยู่ที่ระดับละ 4 ข้อ อีกทั้งข้อคำถามส่วนใหญ่มีจำนวนคำตอบที่ถูกต้องใกล้เคียงกับจำนวนคำตอบที่ไม่ถูกต้อง และผู้บริโภคที่มีความรู้ในแต่ละระดับมีจำนวนใกล้เคียงกัน โดยหากเรียงลำดับจำนวนผู้บริโภคตามระดับความรู้ พบว่า จำนวนผู้บริโภคที่มีความรู้ในระดับปานกลาง มากกว่าระดับต่ำและระดับสูง ตามลำดับ สะท้อนให้เห็นถึงปัญหายังมีผู้บริโภคจำนวนมากที่ยังขาดความรู้ที่ถูกต้องเกี่ยวกับเครื่องสำอางและการโฆษณาเครื่องสำอาง ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 จำนวนและร้อยละคำตอบที่ถูกต้องและไม่ถูกต้องของคำถามแต่ละข้อและการแปลผลระดับความรู้เกี่ยวกับเครื่องสำอางและการโฆษณาเครื่องสำอาง

ความรู้	จำนวน (%)		ระดับความรู้
	ถูกต้อง	ไม่ถูกต้อง	
เครื่องสำอางมีวัตถุประสงค์เพื่อความสะอาดและสวยงามเท่านั้น	203 (52.7%)	182 (47.3%)	ต่ำ
เครื่องสำอางใช้ในการรักษาสิวอักเสบ รอยแดงหรือรอยแผลเป็นได้	208 (54.0%)	177 (46.0%)	ต่ำ
เครื่องสำอางทำให้ผิวที่หย่อนคล้อยกลับมาตึงกระชับได้	186 (48.3%)	199 (51.7%)	ต่ำ
เครื่องสำอางเปลี่ยนแปลงโครงสร้างหรือบำรุงเซลล์ผิวในชั้นลึกได้	249 (64.7%)	136 (35.3%)	ปานกลาง
เครื่องสำอางทำให้ผิวขาวขึ้นกว่าสีผิวเดิมที่เกิดตามพันธุกรรมได้	197 (51.2%)	188 (48.8%)	ต่ำ
การโฆษณาเครื่องสำอางผ่านการอนุญาตจาก ออย. แล้ว	136 (35.3%)	249 (64.7%)	ต่ำ
ในการโฆษณา ภาพเปรียบเทียบก่อนและหลังใช้ เป็นสิ่งยืนยันได้ถึงประสิทธิภาพของเครื่องสำอางนั้น	232 (60.3%)	153 (39.7%)	ปานกลาง
ข้อความโฆษณาว่า “เพิ่มความฟิต กลิ่นดี สามีหลง” เป็นข้อความที่ใช้ในการโฆษณาเครื่องสำอางได้	349 (90.6%)	36 (9.4%)	สูง
ข้อความโฆษณาว่า “ทำให้ผิวขาวขึ้นตั้งแต่ครั้งแรกที่ใช้” เป็นข้อความที่ใช้ในการโฆษณาเครื่องสำอางได้	279 (72.5%)	106 (27.5%)	ปานกลาง

ตารางที่ 2 (ต่อ)

ความรู้	จำนวน (%)		ระดับความรู้
	ถูกต้อง	ไม่ถูกต้อง	
การโฆษณาเครื่องสำอางในสื่อหรือช่องทางต่างๆ หรือการนำภาพหรือคลิปที่มีการเปรียบเทียบกัน เช่น ก่อนและหลังใช้ มีการตกแต่งภาพให้ดูว่าการใช้เครื่องสำอางนั้นมีประสิทธิภาพดี	221 (57.4%)	164 (42.6%)	ต่ำ
ฉลากของเครื่องสำอาง จะระบุเพียงชื่อยี่ห้อและช่องทางการติดต่อก็ได้	311 (80.8%)	74 (19.2%)	สูง
เลขที่ใบรับจดแจ้งเครื่องสำอางเป็นสิ่งยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัย	167 (43.4%)	218 (56.6%)	ต่ำ
เครื่องสำอางที่จำหน่ายผ่านช่องทางต่างๆ ต้องมีเลขที่ใบรับจดแจ้งเครื่องสำอาง ยกเว้นเครื่องสำอางที่จำหน่ายผ่านช่องทางออนไลน์	307 (79.7%)	78 (20.3%)	ปานกลาง
ช่องทางการตรวจสอบเลขที่ใบรับจดแจ้งเครื่องสำอางมีหลายช่องทาง เช่น เว็บไซต์ของ อย. หรือ Oryor Smart Application	366 (95.1%)	19 (4.9%)	สูง
หากพบเห็นการโฆษณาเครื่องสำอางที่โอ้อวดเกินจริง สามารถร้องเรียนได้หลายช่องทาง เช่น สายด่วน อย. 1556 หรือทาง Oryor Smart Application	367 (95.3%)	18 (4.7%)	สูง
ร้อยละของความรู้ในภาพรวม	65.4	34.6	ปานกลาง

ทัศนคติที่มีต่อการโฆษณาเครื่องสำอางออนไลน์
กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีทัศนคติในภาพรวมต่อการโฆษณาเครื่องสำอางออนไลน์อยู่ในระดับปานกลาง โดยข้อความที่ได้ค่าเฉลี่ยคะแนนสูงสุด คือ “การเขียนรีวิวสาริตการทดลองใช้เครื่องสำอางผ่านช่องทางออนไลน์ ทำให้เครื่องสำอางนั้นมีความน่าสนใจ” และข้อความที่ได้ค่าเฉลี่ยคะแนนต่ำที่สุด คือ “การโฆษณาเครื่องสำอางผ่านช่องทางออนไลน์มักโอ้อวดสรรพคุณ

เกินจริง” เมื่อจำแนกระดับทัศนคติเป็นรายข้อ พบว่า จากจำนวนข้อคำถามทั้งหมด 10 ข้อ มีจำนวนข้อที่ผู้บริโภคมัทัศนคติในระดับปานกลาง 8 ข้อ และมีจำนวนข้อที่ผู้บริโภคมัทัศนคติในระดับดีและไม่ดีเท่ากัน อยู่ที่ระดับละ 1 ข้อ โดยหากเรียงลำดับจำนวนผู้บริโภคตามระดับทัศนคติ พบว่า จำนวนผู้บริโภคมัทัศนคติปานกลาง มากกว่าผู้บริโภคมัทัศนคติดีและไม่ดีตามลำดับ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานและระดับทัศนคติของผู้บริโภคที่มีต่อการโฆษณาเครื่องสำอางออนไลน์

ทัศนคติที่มีต่อการโฆษณาเครื่องสำอางผ่านช่องทางออนไลน์	ค่าเฉลี่ย	SD	ระดับทัศนคติ
การโฆษณาเครื่องสำอางผ่านช่องทางออนไลน์ ทำให้ทราบข้อมูลรายละเอียดเกี่ยวกับตัวสินค้ามากขึ้น	3.65	0.866	ปานกลาง
การโฆษณาเครื่องสำอางผ่านช่องทางออนไลน์มีความน่าสนใจ	2.81	0.874	ปานกลาง
การโฆษณาเครื่องสำอางผ่านช่องทางออนไลน์ก่อให้เกิดความรำคาญ	2.41	0.868	ปานกลาง
ท่านชื่นชอบการโฆษณาเครื่องสำอางผ่านช่องทางออนไลน์	3.05	0.856	ปานกลาง
แถบแบนเนอร์หรือป้ายโฆษณาเครื่องสำอางบนเว็บไซต์หรือช่องทางออนไลน์ต่างๆ ทำให้รู้สึกสนใจในตัวสินค้า	3.20	0.999	ปานกลาง
การเขียนรีวิวสาริตการทดลองใช้เครื่องสำอางผ่านช่องทางออนไลน์ ทำให้เครื่องสำอางนั้นมีความน่าสนใจ	3.95	0.791	ดี
การมีภาพเปรียบเทียบความแตกต่าง ก่อนและหลังใช้เครื่องสำอางผ่านช่องทางออนไลน์ ทำให้รู้สึกมั่นใจในประสิทธิภาพของเครื่องสำอางนั้น	3.48	0.990	ปานกลาง

ตารางที่ 3 (ต่อ)

ทัศนคติที่มีต่อการโฆษณาเครื่องสำอางผ่านช่องทางออนไลน์	ค่าเฉลี่ย	SD	ระดับทัศนคติ
การมีคลิปวิดีโอหรือภาพเคลื่อนไหว วิวีวสาดิการทดลองใช้เครื่องสำอางผ่านช่องทางออนไลน์ ทำให้รู้สึกมั่นใจในประสิทธิภาพของเครื่องสำอางนั้น	3.65	0.918	ปานกลาง
การโฆษณาเครื่องสำอางผ่านช่องทางออนไลน์มักโอ้อวดสรรพคุณเกินจริง	1.79	0.811	ไม่ดี
การพบเห็นโฆษณาเครื่องสำอางตัวเดิมผ่านช่องทางออนไลน์เป็นประจำทำให้เกิดความรู้สึกสนใจและอยากทดลองใช้	3.45	0.929	ปานกลาง
ทัศนคติในภาพรวม	3.15	0.890	ปานกลาง

การรับรู้ข้อมูลด้านเครื่องสำอางจาก อย.
 กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ไม่เคยได้รับความรู้หรือข้อมูลข่าวสารด้านเครื่องสำอางจาก อย. ร้อยละ 57.7 มีเพียงร้อยละ 42.3 เท่านั้นที่เคยได้รับความรู้หรือข้อมูลข่าวสารด้านเครื่องสำอางจาก อย. โดยช่องทางที่ผู้บริโภคได้รับความรู้หรือข้อมูลข่าวสารด้านเครื่อง

สำอางมากที่สุด คือ โทรทัศน์ ร้อยละ 66.9 และเมื่อสอบถามถึงช่องทางที่ผู้บริโภคคิดว่ามีผลต่อการรับรู้ข้อมูลมากที่สุด 3 อันดับแรก ได้แก่ โทรทัศน์ ร้อยละ 63.8 Facebook page : Fda Thai ร้อยละ 52.8 และกิจกรรม/โครงการรณรงค์ต่าง ๆ ร้อยละ 35.0 ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 จำนวนและร้อยละการรับรู้ข้อมูลข่าวสารของ อย.

การรับรู้ข้อมูลข่าวสาร	จำนวน	ร้อยละ
เคยได้รับความรู้หรือข้อมูลข่าวสารด้านเครื่องสำอางจาก อย.		
เคย	163	42.3
ไม่เคย	222	57.7
ช่องทางการได้รับความรู้หรือข้อมูลข่าวสารด้านเครื่องสำอาง		
โทรทัศน์	109	66.9
Facebook page : Fda Thai	79	48.5
กิจกรรม/โครงการรณรงค์ต่าง ๆ	63	38.7
โปสเตอร์/แผ่นพับ	52	31.9
วารสารอาหารและยา	49	30.1
หนังสือพิมพ์/นิตยสาร	42	25.8
www.fda.moph.go.th	36	22.1
Oryor Smart Application	16	9.8
Line : @FDAthai	15	9.2
www.oryor.com	11	6.7
วิทยุ	11	6.7
อื่น ๆ	8	4.9
โทรศัพท์สอบถาม	5	3.1
ช่องทางที่มีผลต่อการรับรู้ข้อมูลข่าวสารมากที่สุด 3 อันดับแรก		
โทรทัศน์	104	63.8
Facebook page : Fda Thai	86	52.8
กิจกรรม/โครงการรณรงค์ต่าง ๆ	57	35.0

ความคิดเห็นของผู้บริโภคต่อการดำเนินงานด้านเครื่องสำอางของ ออย.

จากการสอบถามผู้บริโภคที่เคยได้รับความรู้หรือข้อมูลข่าวสารด้านเครื่องสำอางจาก ออย. จำนวน 163 คน ผู้บริโภคส่วนใหญ่มีความคิดเห็นต่อการดำเนินงานด้านข้อมูลข่าวสาร-การประชาสัมพันธ์เกี่ยวกับเครื่องสำอางของ ออย. ในระดับ “ดี” โดยข้อที่ได้รับคะแนนเฉลี่ยสูงสุด คือ ข้อมูลข่าวสารถูกต้องเที่ยงตรง น่าเชื่อถือ คะแนนเฉลี่ย 4.06 และข้อที่ได้รับคะแนนเฉลี่ยต่ำสุด คือ ข้อมูลข่าวสารที่เผยแพร่มีความทันสมัย ทันต่อเหตุการณ์ คะแนนเฉลี่ย 3.62

ในส่วนของความคิดเห็นต่อการดำเนินงานด้านการควบคุมเครื่องสำอางของ ออย. นั้น ผู้บริโภคส่วนใหญ่มีความคิดเห็นอยู่ในระดับ “ดี” เช่นกัน แต่เมื่อนำคะแนนเฉลี่ยมาแปลผลระดับความคิดเห็นพบว่า ผู้บริโภคมีความคิดเห็นต่อการดำเนินงานด้านการควบคุมเครื่องสำอางอยู่ในระดับปานกลางเท่านั้น โดยข้อที่ได้รับคะแนนเฉลี่ยสูงสุด คือ การตรวจสอบมาตรฐานการผลิตเครื่องสำอาง คะแนนเฉลี่ย 3.53 และข้อที่ได้รับคะแนนเฉลี่ยต่ำสุด คือ มีการตรวจสอบการกระทำผิดและดำเนินคดีกับผู้กระทำผิดอย่างรวดเร็ว คะแนนเฉลี่ย 3.12 ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 คะแนนเฉลี่ยและระดับความคิดเห็นของผู้บริโภคต่อการดำเนินงานด้านข้อมูลข่าวสาร-การประชาสัมพันธ์เกี่ยวกับเครื่องสำอางและการควบคุมเครื่องสำอางของ ออย.

ทัศนคติที่มีต่อการโฆษณาเครื่องสำอางผ่านช่องทางออนไลน์	ค่าเฉลี่ย	SD	ระดับความคิดเห็น
ด้านข้อมูลข่าวสาร-การประชาสัมพันธ์ของ ออย.			
ข้อมูลข่าวสารที่เผยแพร่มีความทันสมัย ทันต่อเหตุการณ์	3.62	0.96	ปานกลาง
มีช่องทางการเผยแพร่ข้อมูลข่าวสารที่หลากหลาย	3.70	1.00	ดี
ช่องทางการเผยแพร่ข้อมูลข่าวสาร สามารถสืบค้นข้อมูลได้ง่าย	3.79	0.96	ดี
ข้อมูลข่าวสารถูกต้อง เที่ยงตรง น่าเชื่อถือ	4.06	0.78	ดี
มีรูปแบบการเสนอข้อมูลที่อ่านง่าย สบายตา ไม่น่าเบื่อ	3.65	0.86	ปานกลาง
ใช้ภาษาที่คนทั่วไปรับรู้และเข้าใจได้ง่าย	3.87	0.82	ดี
คะแนนเฉลี่ยในภาพรวม	3.78	0.90	ดี
การควบคุมเครื่องสำอางของ ออย.			
การตรวจสอบมาตรฐานการผลิตเครื่องสำอาง	3.53	1.11	ปานกลาง
กำกับดูแลการโฆษณาเครื่องสำอาง	3.24	1.28	ปานกลาง
มีการดำเนินการเรื่องร้องเรียนอย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพ	3.26	1.13	ปานกลาง
มีการตรวจสอบการกระทำผิดและดำเนินคดีกับผู้กระทำผิดอย่างรวดเร็ว	3.12	1.24	ปานกลาง
ความเหมาะสมของบทลงโทษต่อผู้กระทำความผิด	3.22	1.17	ปานกลาง
การดำเนินงานมีความโปร่งใส เป็นธรรม ตรวจสอบได้	3.52	1.03	ปานกลาง
คะแนนเฉลี่ยในภาพรวม	3.32	1.16	ปานกลาง

สรุปและอภิปรายผล

จากการสำรวจระดับความรู้ ทักษะที่มีต่อการโฆษณาเครื่องสำอางออนไลน์ และการรับรู้ข้อมูลของผู้บริโภค รวมถึงความคิดเห็นต่อการดำเนินงานด้านเครื่องสำอางของ ออย. แยกอภิปรายตามประเด็นดังนี้

1. ผู้ตอบแบบสอบถามทั้งหมดจำนวน 385 คน ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ช่วงอายุที่เข้ามาตอบแบบสอบถามมากที่สุด คือ ช่วงอายุ 20-39 ปี ซึ่งใกล้เคียงกับช่วงอายุที่พบเจอปัญหาปริมาณโฆษณาออนไลน์รบกวนมากที่สุดตามผลการสำรวจพฤติกรรมผู้ใช้อินเทอร์เน็ตในประเทศไทย ปี 2561⁽¹⁾ โดยมีการศึกษาสูงสุด คือ ระดับปริญญาตรี และทุกคนเคยพบเห็นการโฆษณาเครื่องสำอางออนไลน์ในรอบ 6 เดือนที่ผ่านมา

2. ความรู้ที่ถูกต้องเกี่ยวกับเครื่องสำอางและการโฆษณาเครื่องสำอางของกลุ่มตัวอย่างผู้บริโภคเครื่องสำอางออนไลน์ พบว่า กลุ่มตัวอย่างมีความรู้ที่ถูกต้องในภาพรวมอยู่ที่ร้อยละ 65.4 ซึ่งจัดอยู่ในระดับปานกลาง และหากจำแนกระดับความรู้เป็นรายชื่อจากจำนวนข้อคำถามทั้งหมด 15 ข้อ พบว่า มีจำนวนข้อที่ผู้บริโภคมีความรู้ในระดับต่ำถึง 7 ข้อ อีกทั้ง ส่วนใหญ่มีจำนวนคำตอบที่ถูกต้องใกล้เคียงกับจำนวนคำตอบที่ไม่ถูกต้อง สะท้อนให้เห็นว่าผู้บริโภคยังขาดความรู้ที่ถูกต้องเกี่ยวกับเครื่องสำอางและการโฆษณาเครื่องสำอาง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการที่เข้าใจว่าการโฆษณาเครื่องสำอางผ่านการอนุญาตจาก ออย. แล้ว อาจส่งผลให้เกิดความเข้าใจผิดและหลงเชื่อข้อความโฆษณาเครื่องสำอางต่างๆ ที่โอ้อวดเกินจริงได้ เนื่องจากเข้าใจว่าผ่านการอนุญาตอย่างถูกต้องแล้ว

3. ผู้บริโภคมีทัศนคติที่ดีต่อการรีวิวหรือสาธิตการทดลองใช้เครื่องสำอาง แต่ก็มีบางส่วนมองว่าการโฆษณาเครื่องสำอางผ่านช่องทางออนไลน์นั้น

มักโอ้อวดสรรพคุณเกินจริง ซึ่งหากพิจารณาคำตอบโดยรวมแล้ว พบว่า ผู้บริโภคเครื่องสำอางออนไลน์มีทัศนคติในภาพรวมต่อการโฆษณาเครื่องสำอางออนไลน์อยู่ในระดับปานกลาง โดยมีความรู้สึกว่าการโฆษณาเครื่องสำอางออนไลน์นั้นมีประโยชน์ ทำให้ทราบถึงรายละเอียดของสินค้าต่าง ๆ ได้มากขึ้น แต่บางครั้งก่อให้เกิดความรำคาญ รวมถึงอาจมีการอวดอ้างสรรพคุณเกินจริงอยู่บ้าง สอดคล้องกับการศึกษาของ ชิตชุตตา จาดก้อน (2555) ที่พบว่าผู้บริโภคส่วนใหญ่มีความรู้สึกว่าบทความเชิงโฆษณานั้น ช่วยให้สามารถทราบถึงข้อมูลผลิตภัณฑ์ใหม่ ๆ ในท้องตลาดได้ดีและช่วยทำให้สะดวกในการหาข้อมูลของผลิตภัณฑ์มากยิ่งขึ้น การโฆษณาที่มีการสาธิตวิธีการใช้จะช่วยสร้างความน่าสนใจให้กับสินค้า และรู้สึกชอบหากมีการบรรยายสรรพคุณและให้ข้อมูลสินค้าได้อย่างละเอียด วิจาร์ณสินค้าอย่างเป็นกลาง ไม่โอ้อวดเกินจริง⁽¹²⁾

4. ผู้บริโภคเครื่องสำอางออนไลน์ส่วนใหญ่ร้อยละ 57.7 ไม่เคยได้รับความรู้หรือข้อมูลข่าวสารด้านเครื่องสำอางจาก ออย. ซึ่งไม่สอดคล้องกับงานวิจัยของกองแผนงานและวิชาการ ออย. (2562) ที่ระบุว่า กลุ่มตัวอย่างได้รับทราบข่าวสารความรู้ที่เผยแพร่ประชาสัมพันธ์โดย ออย. ผ่านช่องทางสื่อสารต่าง ๆ มากถึง 81.2%⁽³⁾ ในขณะที่ช่องทางที่ผู้บริโภคได้รับความรู้หรือข้อมูลข่าวสารด้านเครื่องสำอางมากที่สุด คือ โทรทัศน์ สอดคล้องกับงานวิจัยของกองแผนงานและวิชาการ (2562) และกองพัฒนาศักยภาพผู้บริโภค ออย. (2559) ที่ระบุว่า กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เคยรับรู้ช่องทางการเผยแพร่ความรู้ด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพของ ออย. จากสื่อโทรทัศน์และสื่ออินเทอร์เน็ต^(3,13) และเมื่อสอบถามถึงช่องทางที่ผู้บริโภคคิดว่ามีผลต่อการรับรู้ข้อมูลมากที่สุด 3 อันดับแรก ได้แก่ โทรทัศน์ Facebook page : Fda Thai และกิจกรรม/โครงการรณรงค์ต่าง ๆ

5. ผู้บริโภคเครื่องสำอางออนไลน์ส่วนใหญ่มีความคิดเห็นในภาพรวมต่อการดำเนินงานด้านข้อมูลข่าวสาร-การประชาสัมพันธ์เกี่ยวกับเครื่องสำอางของ ออย. ในระดับ “ดี” สอดคล้องกับงานวิจัยของ กองพัฒนาดัชนีภาพผู้บริโภค ออย. (2559) ที่พบว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีความพึงพอใจต่อการดำเนินงานของ ออย. ในภาพรวม⁽¹³⁾ โดยส่วนที่ได้คะแนนในระดับปานกลางนั้นเกี่ยวกับความทันสมัย ทันต่อเหตุการณ์ และรูปแบบการนำเสนอ ขณะที่ความคิดเห็นในภาพรวมต่อการดำเนินงานด้านการควบคุมเครื่องสำอางของ ออย. นั้นอยู่ในระดับ “ปานกลาง” โดยข้อที่ได้คะแนนน้อยที่สุด คือ ความรวดเร็วในการตรวจสอบและการดำเนินคดีกับผู้กระทำผิด

ข้อเสนอแนะ

1. เพิ่มการจัดทำสื่อประชาสัมพันธ์ความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องให้แก่ผู้บริโภคอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะ 3 ประเด็นหลัก คือ การกล่าวอ้างสรรพคุณเกินขอบข่ายการเป็นเครื่องสำอาง การทำให้ผู้บริโภคทราบว่าการโฆษณาเครื่องสำอางไม่ต้องขออนุญาตจาก ออย. และความสำคัญของเลขที่ใบรับจดแจ้งเครื่องสำอาง เนื่องจากมีผู้บริโภคจำนวนมากที่เข้าใจว่าเครื่องสำอางสามารถเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผิวที่หย่อนคล้อยให้กลับมาตึงกระชับได้ เลขที่ใบรับจดแจ้งเครื่องสำอางเป็นสิ่งที่ยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัย อีกทั้งยังเข้าใจว่าการโฆษณาเครื่องสำอางนั้นผ่านการอนุญาตแล้ว จึงอาจทำให้เกิดความเข้าใจผิดและหลงเชื่อข้อความโฆษณาที่โอ้อวดเกินจริงได้ โดยสื่อประชาสัมพันธ์นั้นควรจัดทำผ่านช่องทางที่ผู้บริโภคเข้าถึงได้ง่าย เช่น โทรศัพท์ อินเทอร์เน็ต และกิจกรรมหรือโครงการรณรงค์ต่าง ๆ รวมถึงการปรับรูปแบบของสื่อประชาสัมพันธ์ให้อ่านง่าย สบายตา เนื้อหาน่าสนใจ และทันต่อเหตุการณ์มากขึ้น

2. ควรปรับปรุงมาตรการในการควบคุมหรือกำกับดูแลเครื่องสำอางให้เข้มงวดและรวดเร็วยิ่งขึ้น โดยเฉพาะการตรวจสอบและการดำเนินคดีต่อผู้กระทำผิด ความผิด เช่น อาจมีภาคีเครือข่ายการเฝ้าระวังและตรวจสอบการโฆษณาและผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่ฝ่าฝืนกฎหมาย โดยมี ออย. เป็นศูนย์กลางในการรับส่งเบาะแสหรือข้อมูลอันเป็นประโยชน์ต่อรูปคดีประสานงานผ่านเครือข่ายอิเล็กทรอนิกส์แบบทันทีทันใด ตลอด 24 ชั่วโมง รวมถึงมีช่องทางให้ผู้บริโภคสามารถส่งข้อมูลการร้องเรียนหรือสอบถามข้อมูลได้อย่างสะดวก ซึ่งจะช่วยให้การกำกับดูแลเป็นไปได้อย่างทั่วถึงและรวดเร็วยิ่งขึ้น เพื่อเป็นการคุ้มครองผู้บริโภคให้ทันต่อสถานการณ์ในปัจจุบัน นอกจากนี้ควรเพิ่มการตรวจสอบไปยังผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการทำการโฆษณา เช่น presenter, blogger หรือนักรีวิวสินค้าด้วย เนื่องจากผลการสำรวจพบว่าผู้บริโภคมีทัศนคติที่ดีต่อการรีวิวหรือสาธิตการทดลองใช้เครื่องสำอาง ซึ่งอาจส่งผลให้ผู้บริโภคคล้อยตามคำแนะนำหรือการอวดอ้างสรรพคุณของโฆษณาได้

3. ควรสร้างความตระหนักให้แก่ผู้ผลิต ผู้นำเข้าและผู้จำหน่ายเครื่องสำอางในการที่จะต้องมีความรู้และมีความรับผิดชอบต่อส่วนรวม ให้ความร่วมมือและปฏิบัติตามข้อกำหนดต่างๆ ที่เกี่ยวข้องอย่างเคร่งครัด รวมถึงการเน้นย้ำถึงบทลงโทษในกรณีที่มีการฝ่าฝืนกฎระเบียบต่าง ๆ

4. ให้มีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับความต้องการของผู้บริโภคต่อสื่อประชาสัมพันธ์ของ ออย. เพื่อที่จะนำข้อมูลมาพัฒนาสื่อให้ตรงความต้องการและเกิดประโยชน์สูงสุด

5. ให้มีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่อายุต่ำกว่า 20 ปีเพิ่มเติม เพื่อให้ได้กลุ่มตัวอย่างที่ครอบคลุมและสอดคล้องกับช่วงอายุการใช้งานอินเทอร์เน็ตในปัจจุบันมากยิ่งขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุนอุดหนุนการวิจัยจากบัณฑิตวิทยาลัย และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ได้ให้การสนับสนุนงบประมาณงานวิจัยนี้ รวมถึง ญญ.กุลชญา ศรวณีย์ ญญ.กุลธิดา สุขนิวัฒน์ชัย และ ญญ.พิมพ์ชนก ดิษบรรจง ผู้เชี่ยวชาญที่ให้ความช่วยเหลือในการตรวจสอบเครื่องมือและให้คำปรึกษาในงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักยุทธศาสตร์ สำนักงานพัฒนาธุรกรรมทางอิเล็กทรอนิกส์ (องค์การมหาชน). รายงานผลการสำรวจพฤติกรรมผู้ใช้อินเทอร์เน็ตในประเทศไทย ปี 2561 [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [เข้าถึงเมื่อ 29 ตุลาคม 2562]. เข้าถึงได้จาก <https://www.etda.or.th/publishing-detail/thailand-internet-user-profile-2018.html>
2. สำนักยุทธศาสตร์ สำนักงานพัฒนาธุรกรรมทางอิเล็กทรอนิกส์ (องค์การมหาชน). รายงานผลการสำรวจพฤติกรรมผู้ใช้อินเทอร์เน็ตในประเทศไทย ปี 2560 [อินเทอร์เน็ต]. 2560 [เข้าถึงเมื่อ 27 กุมภาพันธ์ 2561]. เข้าถึงได้จาก <https://www.etda.or.th/publishing-detail/thailand-internet-user-profile-2017-slide.html>
3. กองแผนงานและวิชาการ. ผลการสำรวจพฤติกรรมและความเชื่อมั่นของผู้บริโภคที่มีต่อผลิตภัณฑ์สุขภาพ ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2562. นนทบุรี; 2563.
4. พระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ. 2558. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 132 ตอนที่ 86 ก (ลงวันที่ 8 กันยายน 2558).
5. ศูนย์จัดการเรื่องร้องเรียนและปราบปรามการกระทำผิดกฎหมายเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ. ผลการดำเนินการเรื่องร้องเรียนในปีงบประมาณ 2561 [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [เข้าถึงเมื่อ 9 กันยายน 2562]; เข้าถึงได้จาก <http://www.fda.moph.go.th/sites/HPSC/SitePages/Result.aspx>
6. สมาคมส่งเสริมวัฒนธรรมด้านสุขภาพ. “ครีมเร่งขาว” ชาวโจวจริงแต่เสี่ยงอันตรายกลายเป็นโรคที่รักษาไม่หาย [อินเทอร์เน็ต]. 2560 [เข้าถึงเมื่อ 15 มีนาคม 2561]. เข้าถึงได้จาก <https://www.xn--q3c7aab.com/>
7. ติตารัตน์ พูลศิริ. สวยสยอง!!! ถ้าใครใช้ยูเอนะนำให้หยุด...ก่อนที่จะพังทั้งตัว อุทาหรณ์ครีมผิวขาว... เละมานักต่อนัก! ระวังจะต้องกลืนใจไปตลอดชีวิต!?! [อินเทอร์เน็ต]. 2560 [เข้าถึงเมื่อ 15 มีนาคม 2561]. เข้าถึงได้จาก <http://www.tnews.co.th/contents/344625>
8. สาวเตือนภัยคนอยากขาว! หลังใช้ครีมกระปุกละ 5,000 แดกเลยยับยั้งตัว เหยื่อโผล่เพิ่มเพียบ [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [เข้าถึงเมื่อ 20 มีนาคม 2561]. เข้าถึงได้จาก https://www.khaosod.co.th/monitornews/news_735255
9. Cochran W. Sampling Techniques. New York: John Willey and Sons; 1977.
10. Bloom BS. Learning for Mastery. Evaluation comment. Center for the Study of Instruction Program. University of California at Los Angeles; 1986.
11. Best JW. Research in Education. 4th ed. London: Prentice-Hall International; 1981.
12. ชิดชุตตา จาดก้อน. ทศนคติของผู้บริโภคที่มีต่อบทความเชิงโฆษณาผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางในสื่ออินเทอร์เน็ต. [สารนิพนธ์วารสารศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์; 2555.
13. กองพัฒนาศักยภาพผู้บริโภค. รายงานวิจัย เรื่อง การประเมินผลสัมฤทธิ์การพัฒนาศักยภาพผู้บริโภค ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2559 [อินเทอร์เน็ต]. 2559. [เข้าถึงเมื่อ 25 เมษายน 2562]. เข้าถึงได้จาก https://db.oryor.com/databank/uploads/fda/0908028001501747784_file.pdf



สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
Food and Drug Administration

วารสารอาหารและยา THAI FOOD AND DRUG JOURNAL
ปีที่ 27 ฉบับที่ 3 กันยายน - ธันวาคม 2563 Vol.27 No.3 September - December 2020
Journal homepage: <https://www.tci-thaijo.org/index.php/fdajournal>



ความรู้ผู้ควบคุมดูแลการผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพน้ำบริโภค เขตสุขภาพที่ 3 Drinking Water in Sealed Container Knowledge of Supervisors and Factors Associated with Drinking Water Quality in the 3rd Regional Health Area

สัญญาชัย ไบไพศาล

Sanchai Baipaisarn

กลุ่มงานคุ้มครองผู้บริโภคและเภสัชสาธารณสุข สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดนครสวรรค์

Health Consumer Protection and Pharmacy Department, Nakhonsawan Provincial Public Health Office

E-mail sanchai_b@hotmail.com

รับต้นฉบับ 20 พฤศจิกายน 2562 ปรับปรุง 13 เมษายน 2563 รับผิดชอบ 1 พฤษภาคม 2563

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความรู้เกี่ยวกับข้อกำหนดข้อบังคับที่เกี่ยวข้องกับการผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทและการควบคุมดูแลการผลิตของผู้ควบคุมดูแลการผลิต และศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพมาตรฐานน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท โดยใช้แบบสอบถาม สอบถามผู้ควบคุมดูแลการผลิตของสถานที่รับใบอนุญาตผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทในเขตสุขภาพที่ 3 ทั้งหมดจำนวน 363 แห่ง ได้รับการตอบกลับจำนวน 156 แบบ และมีการเก็บตัวอย่างและมีรายงานผลวิเคราะห์คุณภาพตัวอย่างผลิตภัณฑ์น้ำดื่มจากสถานที่ผลิตดังกล่าวจำนวน 112 แห่ง เพื่อนำมาศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความรู้กับคุณภาพน้ำบริโภค ผลการศึกษาจะเห็นความรู้ พบว่า ผู้ควบคุมดูแลการผลิตมีคะแนนความรู้ด้านกฎหมายเฉลี่ย 13.71 ซึ่งน้อยกว่าคะแนนด้านการควบคุมดูแลการผลิตที่มีค่าเฉลี่ย 19.98 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.01$ โดยที่คะแนนความรู้เฉลี่ยแต่ละจังหวัดไม่มีความแตกต่างกัน และเมื่อศึกษาคะแนนความรู้ทั้งด้านกฎหมาย การควบคุมดูแลการผลิต และคะแนนรวมทั้งสองด้าน รวมถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องได้แก่ เพศ ระดับการศึกษา ระดับรายได้ของผู้ควบคุมดูแลการผลิต เขตชุมชนที่ตั้ง แหล่งน้ำดิบ และระบบการผลิต มาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ร่วมกับผลการตรวจวิเคราะห์มาตรฐานผลิตภัณฑ์น้ำบริโภคของสถานประกอบการ 112 แห่ง โดยในส่วนของความรู้ แยกกลุ่มสถานประกอบการเป็นกลุ่มที่มีคะแนนมาก และมีคะแนนน้อยกว่าค่าเฉลี่ยเขต ตามประเภทคะแนนทั้งสามกลุ่มคะแนน ผลการวิเคราะห์พบว่า ความรู้คะแนนความรู้รวม และระดับรายได้มีความสัมพันธ์กับคุณภาพน้ำบริโภค อย่างมีนัยสำคัญที่ $P = 0.017$ และ 0.019 ตามลำดับ

คำสำคัญ: ความรู้ ผู้ควบคุมดูแลการผลิต คุณภาพน้ำบริโภค น้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท

Abstract

The objective of this research was to study the legal knowledge about produce drinking water in sealed containers of supervisors who control procedure, as well as other factors that related to the quality of drinking water. The data was collected through questionnaires to 363 manufacturers of drinking water in sealed containers that operated under the authority of Area Health Office 3rd; they returned 156 samples. Besides, there was collecting drinking water in sealed containers at 112 manufacturers by the whole 5 Provincial Public Health Offices to find relation between knowledge and drinking water quality. The result found that the supervisors got the legal knowledge score average at 13.71. This figure was lower than the technical knowledge score average at 19.98 with statistical significance by $P < 0.01$. A difference of knowledge score average in each province was minuscule. Moreover, when the study compared a relation between quality of drinking water and the score of legal knowledge, production supervision knowledge, and overall, also other factor: gender, education, income, location zone, raw water source, and produce systems, it was found that the overall knowledge scores in all areas and income level significantly related to the quality of drinking water in sealed containers with statistical significance by $P = 0.017$ and 0.019 respectively.

Keywords: knowledge, supervisors, drinking water quality, drinking water in sealed containers

บทนำ

ปัจจุบันในประเทศไทยมีการผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทเพื่อการจำหน่ายจำนวนมาก โดยในปี 2560 ทั้งประเทศมีสถานที่ผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท จำนวน 10,191 แห่ง ซึ่งเพิ่มขึ้นจากปี 2559 จำนวน 2,794 แห่ง⁽²⁾ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีสถานที่ผลิตน้ำดังกล่าวมากที่สุด และภาคใต้มีน้อยที่สุด นอกจากนั้น เขตสุขภาพที่ 3 เป็นเขตที่มีจำนวนน้อยสุดจากทั้งหมด 13 เขต⁽¹⁾ ซึ่งในการควบคุมคุณภาพนั้น ภาครัฐได้มีการควบคุมเฝ้าระวังเพื่อให้เกิดความปลอดภัยกับผู้บริโภคอย่างสม่ำเสมอ ทั้งการตรวจสอบมาตรฐานสถานที่ประกอบการผลิตและผลิตภัณฑ์ มีการสุ่มเก็บตัวอย่างผลิตภัณฑ์ส่งตรวจสอบคุณภาพมาตรฐานอย่างต่อเนื่อง รวมถึงการให้ความรู้เกี่ยวกับการผลิตแก่ผู้ประกอบการด้วย แต่จากการตรวจสอบเฝ้าระวังก็ยังพบว่าผลิตภัณฑ์น้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทไม่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานอยู่มาก จะเห็นได้จากการศึกษาคุณภาพน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทและน้ำแข็งใน

ประเทศไทยปี 2558⁽³⁾ ที่พบว่าน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท ไม่ผ่านมาตรฐานร้อยละ 37.62 แบ่งเป็นด้านกายภาพและเคมี ร้อยละ 26 ด้านจุลินทรีย์ร้อยละ 16.21 และในเขตสุขภาพที่ 3 ไม่ผ่านมาตรฐานร้อยละ 30.43 แบ่งเป็นด้านกายภาพและเคมีร้อยละ 20.29 ด้านจุลินทรีย์ร้อยละ 14.49 รวมถึงจากการเฝ้าระวังคุณภาพมาตรฐานน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทของสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดในเขตสุขภาพที่ 3 ระหว่างปี 2559–2562 มีการเก็บตัวอย่างน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท ส่งตรวจวิเคราะห์ที่ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 นครสวรรค์ จำนวน 309 250 309 และ 174 ตัวอย่าง ผลผ่านมาตรฐานร้อยละ 90.1 89.2 85.2 และ 81.0 ตามลำดับ ซึ่งยังไม่เป็นไปตามเป้าหมายในแผนยุทธศาสตร์กระทรวงสาธารณสุข ปีงบประมาณ พ.ศ. 2560⁽⁴⁾ ที่กำหนดเป้าหมายให้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่ได้รับการตรวจสอบได้ มาตรฐานตามเกณฑ์ที่กำหนดร้อยละ 95

การที่จะบรรลุเป้าหมายจำเป็นต้องมีแนวทางในการดำเนินการต่อผู้ประกอบการ และต้องพิจารณาถึงปัจจัยต่างที่เกี่ยวข้องต่างๆ ซึ่งแนวทางในการควบคุมกำกับประกอบการของผู้ผลิตของจังหวัดในเขตสุขภาพที่ 3 มีการดำเนินการทั้งในด้านการตรวจสอบกำกับสถานประกอบการโดยการตรวจประเมิน GMP การเฝ้าระวังคุณภาพมาตรฐานผลิตภัณฑ์ รวมถึงการส่งเสริมและพัฒนาผู้ประกอบการ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับบริบทและปัจจัยพื้นฐานของแต่ละจังหวัดทั้งจำนวนสถานประกอบการ และพนักงานเจ้าหน้าที่ และงบประมาณโดยเฉพาะอย่างยิ่งงบประมาณค่าใช้จ่ายในการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างผลิตภัณฑ์น้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท ทำให้ไม่สามารถดำเนินการเฝ้าระวังได้ครอบคลุมทุกสถานประกอบการ ในส่วนของปัจจัยที่เกี่ยวกับคุณภาพมาตรฐานน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทมีผลการศึกษาที่ผ่านมา ได้แก่ การประเมินสภาพสถานที่ทางด้านปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทโดยชุมชนในจังหวัดตรังตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตและคุณภาพน้ำที่ผลิตได้⁽⁵⁾ พบว่าการตัดสินใจดำเนินโครงการผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทของชุมชนเกิดจากการมองประโยชน์ของโครงการ แต่ขาดการคำนึงถึงข้อกำหนดทางกฎหมายอย่างรอบด้าน ผู้ประกอบการมีความรู้เรื่อง GMP และกฎหมายที่เกี่ยวข้องน้อย (8.64 ± 2.86 จากคะแนนเต็ม 15 คะแนน) ความรู้ในเรื่อง GMP ของผู้รับผิดชอบสถานที่ผลิตมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับคะแนนการประเมินสถานที่ตามเกณฑ์ GMP สถานที่ผลิตซึ่งตัวอย่างนำผ่านการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (เคมีและจุลินทรีย์) ได้คะแนนประเมิน GMP ในหมวดสถานที่และอาคารผลิต หมวดเครื่องมือเครื่องจักรในการผลิต และสุขาภิบาลสูงกว่าสถานที่ผลิตที่ตัวอย่างตามมาตรฐาน การศึกษาสภาวะการฉ่ำน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทในเขต 12 ปี 2542⁽⁶⁾ พบว่าแหล่งน้ำมีความสัมพันธ์กับคุณภาพน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทที่ผลิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.00573$)

โดยน้ำบ่อจะทำให้คุณภาพของน้ำต่ำกว่าน้ำบาดาลและน้ำประปา ความหนาแน่นของจำนวนสถานที่ผลิตในจังหวัดมีความสัมพันธ์กับคุณภาพน้ำ อย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.00122$) โดยคุณภาพน้ำที่ผลิตจากสถานที่ผลิตที่อยู่ในกลุ่มหนาแน่นมากจะมีคุณภาพต่ำกว่าในกลุ่มความหนาแน่นน้อยและหนาแน่นปานกลาง และการศึกษาปัจจัยการผลิตที่มีผลกระทบต่อคุณภาพน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท⁽⁷⁾ ในเขต 5 พบว่าคุณภาพน้ำไม่ได้ขึ้นกับเพศและระดับการศึกษาของผู้ดูแลกิจการ การเข้าช่วยโรงงาน การฝึกอบรมภาคีรู้ด้านการผลิต ระบบการกำจัดเชื้อจุลินทรีย์น้ำดิบที่นำมาผลิตและชนิดภาชนะบรรจุ แต่สัมพันธ์กับการจัดทำบันทึกข้อมูล

จึงเห็นว่าน่าจะศึกษาปัจจัยเกี่ยวกับความรู้ของผู้ควบคุมดูแลการผลิตของสถานที่ผลิตรวมถึงปัจจัยอื่นๆ ที่อาจจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับคุณภาพมาตรฐานน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทในเขตสุขภาพที่ 3 ดังนั้นวัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้ เพื่อศึกษาความรู้เกี่ยวกับข้อกำหนดข้อบังคับที่เกี่ยวข้องกับการผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทและความรู้การควบคุมดูแลการผลิตให้ได้มาตรฐานของผู้ควบคุมกำกับดูแลการผลิตของสถานที่ผลิต และศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพมาตรฐานน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท

ขอบเขตการศึกษา

สถานที่ผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท ที่มีรายชื่อขึ้นทะเบียนรับใบอนุญาตการผลิตของจังหวัดในเขตสุขภาพที่ 3 จำนวน 5 จังหวัด ได้แก่ นครสวรรค์ อุทัยธานี กำแพงเพชร พิจิตร และชัยนาท ณ ต้นปีงบประมาณ 2560 ทั้งหมดจำนวน 363 แห่ง โดยจัดทำแบบสอบถามความรู้ ส่งทางไปรษณีย์ และให้ผู้ควบคุมกำกับดูแลการผลิตส่งแบบสอบถามกลับนำมาวิเคราะห์ความรู้ และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทในแต่ละจังหวัด มีการเก็บตัวอย่างส่งตรวจวิเคราะห์ในปี 2560

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

นำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการกำหนดแนวทางการกำกับดูแลและพัฒนาการประกอบการผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทให้ได้มาตรฐานปลอดภัยต่อผู้บริโภคมากยิ่งขึ้น

ระเบียบวิธีการวิจัย

เป็นการดำเนินการระหว่างปี 2560-2561 ในลักษณะศึกษาความรู้ของผู้ทำหน้าที่ควบคุมดูแลการผลิตของสถานที่ผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท ปัจจัยการผลิต และหาความสัมพันธ์กับผลการตรวจมาตรฐานผลิตภัณฑ์น้ำที่สถานประกอบการผลิตนั้นเป็นผู้ผลิต มีรายละเอียดคือ

ประชากรที่ศึกษา ได้แก่ ผู้ควบคุมดูแลการผลิตของสถานที่น้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทที่ได้รับอนุญาตให้ผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท ของจังหวัดในเขตสุขภาพที่ 3 ได้แก่ จังหวัดนครสวรรค์ กำแพงเพชร อุทัยธานี พิจิตร และชัยนาท จำนวนทั้งหมด 363 แห่ง

เครื่องมือที่ใช้ ได้แก่

- แบบสอบถามและประเมินความรู้ผู้ทำหน้าที่ควบคุมดูแลการผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท แยกเป็นสองส่วน ส่วนที่ 1 เป็นข้อมูลผู้ตอบและสถานที่ผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท และส่วนที่ 2 เป็นคำถามความรู้ความเข้าใจด้านกฎหมายเกี่ยวกับข้อกำหนดการอนุญาต มาตรฐานสถานที่ ผลิตภัณฑ์ ฉลาก โฆษณา อำนาจผู้อนุญาต พนักงานเจ้าหน้าที่ และบทกำหนดโทษ และด้านการควบคุมดูแลการผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท แบ่งเป็นคำถามด้านกฎหมาย และคำถามเกี่ยวกับการควบคุมดูแลการผลิตให้ได้มาตรฐานอย่างละ 25 ข้อ โดยขอความร่วมมือในการตอบคำถามความรู้ตามที่รู้จักและไม่ต้องค้นคว้าหาคำตอบ

- การเก็บตัวอย่างน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท โดยสำนักงานสาธารณสุขแต่ละจังหวัดตามเป้าหมายของจังหวัดในปี 2560 เก็บตัวอย่างน้ำบริโภค

ในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทชนิดที่นำภาชนะบรรจุกลับมาใช้ซ้ำเป็นลำดับแรก ยกเว้นสถานที่ผลิตที่มีการผลิตเฉพาะผลิตภัณฑ์ที่ไม่นำภาชนะบรรจุกลับมาใช้ซ้ำให้เก็บชนิดที่ไม่นำภาชนะกลับมาใช้ซ้ำ ส่งตรวจสอบมาตรฐานด้านจุลินทรีย์ Coliforms, E.coli, S.aureus และ Salmonella spp. ณ ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 นครสวรรค์

การวิเคราะห์ทางสถิติ โดยการหาอายุเฉลี่ย ร้อยละของเพศ ระดับการศึกษา และระดับรายได้ของผู้ควบคุมดูแลการผลิต ร้อยละของเขตชุมชนที่ตั้งสถานที่ผลิต แหล่งน้ำดิบที่ใช้ผลิต และระบบที่ใช้ในการผลิตของสถานที่ผลิต หาค่าคะแนนต่ำสุดและสูงสุด และคะแนนเฉลี่ยของคะแนนความรู้ด้านกฎหมายด้านการควบคุมการผลิต คะแนนรวมความรู้สองด้าน เปรียบเทียบระหว่างจังหวัดภายในเขต วิเคราะห์ความต่างของระดับคะแนนเฉลี่ยความรู้ด้านกฎหมาย และความรู้ด้านการควบคุมการผลิต โดยใช้สถิติ t-test หาค่า t และ Point probability วิเคราะห์ความต่างของคะแนนความรู้เฉลี่ยระหว่างจังหวัดโดยใช้สถิติ f-test หาค่า f และ Point probability และหาความสัมพันธ์ระหว่างผลคุณภาพน้ำบริโภคกับความรู้ของผู้ควบคุมดูแลการผลิตน้ำบริโภคของสถานประกอบการที่ตอบแบบสอบถาม รวมถึงปัจจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ เพศ ระดับความรู้ ระดับรายได้ของผู้ตอบ เขตชุมชนที่ตั้ง แหล่งน้ำดิบที่ใช้ และระบบการผลิตของสถานที่ผลิต โดยหาค่า chi-square, Point probability

รวบรวมผลตรวจวิเคราะห์คุณภาพน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทของสถานประกอบการผลิต รายที่มีการตอบแบบสอบถามกลับกรณีผลการตรวจวิเคราะห์การผ่านมาตรฐานด้านจุลินทรีย์ ต้องไม่พบ Coliforms, E.coli, S.aureus และ Salmonella spp. อย่างใดอย่างหนึ่ง

วิเคราะห์ข้อมูลผู้ตอบแบบสอบถาม สถานที่ผลิต คะแนนความรู้ และหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับคุณภาพน้ำบริโภค และสรุปผลการดำเนินการ

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไป จากแบบสอบถามที่ส่งให้กับสถานประกอบการผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิททางไปรษณีย์ จำนวน 363 ฉบับ แยกตามจำนวนสถานประกอบการรายจังหวัด คือ จังหวัดนครสวรรค์ 117 แห่ง กำแพงเพชร 108 แห่ง พิจิตร 69 แห่ง อุทัยธานี 21 แห่ง ชัยนาท 48 แห่ง ได้รับการตอบแบบสอบถามกลับ จำนวน 156 ฉบับ ในจำนวนนี้เป็นแบบที่ตอบจากสถานที่ผลิตที่สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดแต่ละจังหวัดมีการเก็บตัวอย่างส่งตรวจวิเคราะห์ จำนวน 112 แห่งคิดเป็นร้อยละ 30.9 ของจำนวนสถานประกอบการทั้งหมดในเขตสุขภาพที่ 3 แยกเป็นรายจังหวัด ได้แก่ จังหวัดนครสวรรค์ 68 แห่ง กำแพงเพชร 6 แห่ง พิจิตร 14 แห่ง อุทัยธานี 11 แห่ง ชัยนาท 13 แห่ง ตามลำดับ มีข้อมูลทั่วไปของผู้ตอบและสถานที่ผลิตตามตารางที่ 1 ดังนี้

เพศของผู้ควบคุมดูแลการผลิตของสถานประกอบการผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทส่วนใหญ่ เป็นเพศชาย ร้อยละ 65.2 อายุเฉลี่ย 44.5 ปี อายุสูงสุด 78 ปี ในจังหวัดพิจิตร ต่ำสุด 24 ปี ในจังหวัดนครสวรรค์ โดยจังหวัดที่มีอายุเฉลี่ยสูงสุดได้แก่จังหวัดอุทัยธานี และชัยนาท 46.9 ปี รองลงมาได้แก่ จังหวัด กำแพงเพชร นครสวรรค์ และพิจิตร ตามลำดับ ระดับการศึกษาส่วนใหญ่ ร้อยละ 47.3 จบชั้นมัธยมศึกษา รองลงไปได้แก่ ระดับปริญญาตรี ประถมศึกษา และสูงกว่าปริญญาตรี ร้อยละ 33.9 15.2 และ 3.6 ตามลำดับ โดยจังหวัดที่มีระดับ

ปริญญาตรีกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบระดับแต่ละจังหวัดได้แก่ จังหวัดอุทัยธานี และชัยนาท ส่วนจังหวัดอื่นส่วนใหญ่มีการศึกษาระดับมัธยมศึกษา

ระดับรายได้ของผู้ควบคุมดูแลการผลิตส่วนใหญ่อยู่ในระดับ 15,000-24,999 บาทต่อเดือน คิดเป็นร้อยละ 42 รองลงมาได้แก่ น้อยกว่า 15,000 25,000-34,999 35,000-45,000 และมากกว่า 45,000 บาท ตามลำดับ และเมื่อเทียบแต่ละจังหวัดพบว่า ผู้ควบคุมดูแลการผลิตในจังหวัดพิจิตรและชัยนาทมีรายได้ไม่น้อยกว่า 15,000 บาท และจังหวัดนครสวรรค์ กำแพงเพชร และอุทัยธานี ส่วนใหญ่มีระดับรายได้ 15,000-24,999 บาท

เขตชุมชนที่ตั้งของสถานที่ผลิตพบว่า ร้อยละ 56.2 ตั้งอยู่นอกเขตเทศบาล โดยจังหวัดพิจิตรมีสถานที่ตั้งอยู่นอกเขตเทศบาลมากที่สุด ร้อยละ 85.7 และจังหวัดกำแพงเพชรมีร้อยละของสถานที่ตั้งอยู่ในเขตเทศบาลมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 83.3 เมื่อจำแนกเฉพาะรายจังหวัด

แหล่งน้ำดิบที่ใช้ผลิตมากที่สุดคือน้ำประปา ร้อยละ 64.3 รองลงมาใช้น้ำใต้ดินร้อยละ 33.0 และน้ำผิวดินน้อยสุดร้อยละ 2.7 จังหวัดที่ใช้น้ำประปาเป็นส่วนใหญ่คือนครสวรรค์ และอุทัยธานี มีการใช้น้ำผิวดินในจังหวัดนครสวรรค์ 2 แห่ง และชัยนาท 1 แห่ง สำหรับระบบการผลิตน้ำที่มีการใช้มากที่สุดคือ ระบบอาร์โอร้อยละ 75 โดยจังหวัดพิจิตรและชัยนาทมีการใช้มากกว่าร้อยละ 90 เมื่อเทียบสัดส่วนเฉพาะจังหวัด

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละข้อมูลทั่วไปของผู้ตอบแบบสอบถาม ที่ตั้ง แหล่งน้ำดิบ และระบบการผลิต จำแนกจังหวัด

ข้อมูล	นว.	กพ.	พจ.	อน.	ชน.	เขต 3
1. การตอบแบบสอบถาม						
จำนวนสถานที่ผลิตทั้งหมด (แห่ง)	117	108	69	21	48	363
ผู้ตอบและมีรายงานผลตรวจตัวอย่าง (ร้อยละ)	68 (58.1)	6 (5.6)	14 (20.3)	11 (52.4)	13 (27.1)	112 (30.9)
2. เพศ						
ชาย (ร้อยละ)	47	2	10	5	9	73 (65.2)
หญิง (ร้อยละ)	21	4	4	6	4	39 (34.8)

ตารางที่ 1 (ต่อ)

ข้อมูล	นว.	กพ.	พจ.	อน.	ชน.	เขต 3
3. อายุ						
ต่ำสุด (ปี)	24	30	26	26	28	24
สูงสุด (ปี)	72	57	78	63	64	78
เฉลี่ย (ปี)	44.6	45.3	39.6	46.9	46.9	44.5
4. ระดับการศึกษา						
ประถม (ร้อยละ)	11 (16.2)	2 (33.3)	1 (7.1)	1 (9.1)	2 (15.4)	17 (15.2)
มัธยม (ร้อยละ)	33 (48.5)	4 (66.7)	10 (71.5)	2 (18.2)	4 (30.8)	53 (47.3)
ปริญญาตรี (ร้อยละ)	22 (32.4)	-	3 (21.4)	6 (54.5)	7 (53.8)	38 (33.9)
สูงกว่าป.ตรี (ร้อยละ)	2 (2.9)	-	-	2 (18.2)	-	4 (3.6)
5. ระดับรายได้						
น้อยกว่า 15,000 (ร้อยละ)	21 (30.9)	1 (16.7)	7 (50)	-	5 (38.4)	34 (30.4)
15,000 - 24,999 (ร้อยละ)	28 (41.2)	3 (50)	5 (35.8)	7 (63.6)	4 (30.8)	47 (42.0)
25,000 - 34,999 (ร้อยละ)	12 (17.6)	2 (33.3)	1 (7.1)	2 (18.2)	1 (7.7)	18 (16.1)
35,000 - 45,000 (ร้อยละ)	5 (7.4)	-	-	1 (9.1)	1 (7.7)	7 (6.2)
มากกว่า 45,000 (ร้อยละ)	2 (2.9)	-	1 (7.1)	(9.1)	2 (15.4)	6 (5.4)
6. เขตชุมชนที่ตั้งสถานที่ผลิต						
ในเขตเทศบาล (ร้อยละ)	29 (42.6)	5 (83.3)	2 (14.3)	5 (45.5)	8 (61.5)	49 (43.8)
นอกเขตเทศบาล (ร้อยละ)	39 (57.4)	1 (16.7)	12 (85.7)	6 (54.5)	5 (38.5)	63 (56.2)
7. แหล่งน้ำดิบที่ใช้ผลิต						
น้ำประปา (ร้อยละ)	52 (76.5)	2 (33.3)	6 (42.9)	8 (72.7)	4 (30.8)	72 (64.3)
น้ำผิวดิน* (ร้อยละ)	2 (2.9)				1 (7.7)	3 (2.7)
น้ำใต้ดิน** (ร้อยละ)	14 (20.6)	4 (66.7)	8 (57.1)	3 (23.3)	8 (61.5)	37 (33.0)
8. ระบบที่ใช้ในการผลิต						
ระบบน้ำอ่อน (ไม่มีอาร์โอ)***	22 (32.4)	1 (16.7)	1 (7.1)	3 (27.3)	1 (7.7)	28 (25.0)
ระบบอาร์โอ****	46 (67.6)	5 (83.3)	13 (92.9)	8 (72.7)	12 (92.3)	84 (75.0)

หมายเหตุ: ชื่อย่อจังหวัด นว.=นครสวรรค์ กพ.=กำแพงเพชร พจ.=พิจิตร อน.=อุทัยธานี ชน.=ชัยนาท เขต 3=เขตสุขภาพที่ 3 (รวมทั้ง 5 จังหวัด)

*น้ำที่อยู่เหนือผิวดิน ได้แก่ในแม่น้ำคลอง บึง เป็นต้น **น้ำที่อยู่ต่ำกว่าผิวดิน ได้แก่น้ำบาดาลน้ำบ่อ เป็นต้น ***มีการใช้สารกรองคาร์บอน สารกรองสนิมเหล็ก สารกรองความกระด้าง ร่วมกับการกำจัดเชื้อจุลินทรีย์ **** มีการใช้อุปกรณ์รีเวอร์สออสโมซิสร่วมกับระบบน้ำอ่อน

2. ข้อมูลคะแนนความรู้ของผู้ควบคุมดูแลการผลิต ตามกลุ่มความรู้ด้านกฎหมาย (คะแนนเต็ม 25) การควบคุมดูแลการผลิตให้ได้มาตรฐาน (คะแนนเต็ม 25) และคะแนนรวม (คะแนนเต็ม 50) ดังนี้

- ความรู้ด้านกฎหมาย มีคะแนนเฉลี่ยภาพรวมเขตเท่ากับ 13.71 คะแนน โดยมีคะแนนสูงสุด 25 คะแนน และต่ำสุด 1 คะแนน ชัยนาทเป็นจังหวัดที่มีคะแนนเฉลี่ยสูงสุด 15.23 รองลงมาคืออุทัยธานี พิจิตร นครสวรรค์ และกำแพงเพชร 15.0 14.8 13.2

และ 11.0 ตามลำดับ นครสวรรค์เป็นจังหวัดที่มีผู้ได้คะแนน ทั้งสูงสุดและต่ำสุด และจังหวัดที่มีสัดส่วนผู้ตอบที่ได้คะแนนมากกว่าค่าเฉลี่ยเขตได้แก่ ชัยนาท พิจิตร อุทัยธานี นครสวรรค์ และกำแพงเพชร คิดเป็นร้อยละ 69.2 64.2 63.6 48.5 และ 33.3 ตามลำดับ

- ความรู้ด้านการควบคุมดูแลการผลิต มีคะแนนเฉลี่ยภาพรวมเขตเท่ากับ 19.98 คะแนนสูงสุด 25 คะแนน และต่ำสุด 5 คะแนน โดยจังหวัดอุทัยธานี มีคะแนนเฉลี่ยสูงสุด 20.9 รองลงมาคือ พิจิตร ชัยนาท

นครสวรรค์ และกำแพงเพชร 20.4 20.4 19.9 17.3 ตามลำดับ นครสวรรค์มีผู้ตอบได้คะแนนทั้งสูงสุดและต่ำสุด จังหวัดที่มีสัดส่วนผู้ตอบที่ได้คะแนนมากกว่าค่าเฉลี่ยเขตได้แก่ อุทัยธานี นครสวรรค์ พิจิตร ชัยนาท และกำแพงเพชร คิดเป็นร้อยละ 72.7 66.2 64.3 61.5 และ 50 ตามลำดับ

- คะแนนความรู้รวมทั้งกฎหมายและการควบคุมดูแลการผลิต มีคะแนนเฉลี่ยภาพรวมเขต

เท่ากับ 33.7 คะแนนสูงสุด 47.0 และต่ำสุด 8.0 ของนครสวรรค์ โดยอุทัยธานีมีคะแนนเฉลี่ยสูงสุด 35.91 รองลงมา คือ ชัยนาท พิจิตร นครสวรรค์ และกำแพงเพชร 35.6 35.2 33.1 28.3 ตามลำดับ นครสวรรค์มีผู้ได้คะแนนทั้งสูงสุดและต่ำสุด จังหวัดที่มีสัดส่วนผู้ได้คะแนนมากกว่าค่าเฉลี่ยเขตได้แก่ อุทัยธานี ชัยนาท พิจิตร นครสวรรค์ และกำแพงเพชร คิดเป็นร้อยละ 72.7 69.2 64.3 52.9 และ 33.3 ตามลำดับ

ตารางที่ 2 คะแนนความรู้ด้านกฎหมาย ด้านการควบคุมการผลิต และคะแนนรวมของผู้ตอบแบบ

ข้อมูลความรู้	นว.	กพ.	พจ.	อน.	ชน.	เขต 3
1. กฎหมาย						
ค่าเฉลี่ยคะแนน	13.22	11	14.79	15	15.23	13.71
คะแนนต่ำสุด	1	6	7	8	6	1
คะแนนสูงสุด	25	16	19	20	23	25
จำนวนที่คะแนนมากกว่าค่าเฉลี่ยเขต (ร้อยละ)	32 (48.5)	2 (33.3)	9 (64.3)	7 (58.3)	9 (69.2)	60 (53.6)
2. การควบคุมการผลิต						
ค่าเฉลี่ย	19.9	17.3	20.4	20.9	20.4	19.9
คะแนนต่ำสุด	5	7	15	14	18	5
คะแนนสูงสุด	25	21	24	24	24	25
จำนวนที่คะแนนมากกว่าค่าเฉลี่ยเขต (ร้อยละ)	45 (66.2)	3 (50)	9 (64.3)	8 (72.7)	8 (61.5)	73 (65.2)
3. รวมสองด้าน						
ค่าเฉลี่ย	33.1	28.3	35.2	35.9	35.6	33.7
คะแนนต่ำสุด	8	14	28	26	24	8
คะแนนสูงสุด	47	36	43	42	43	47
จำนวนที่คะแนนมากกว่าค่าเฉลี่ยเขต (ร้อยละ)	36 (52.9)	2 (33.3)	9 (64.3)	8 (72.7)	9 (69.2)	64 (57.1)

จากคะแนนความรู้ด้านกฎหมายเฉลี่ย 13.71 และคะแนนความรู้ด้านการควบคุมการผลิตเฉลี่ย 19.98 เมื่อนำมาวิเคราะห์ความแตกต่างโดยใช้ t-Test พบว่าคะแนนเฉลี่ยด้านกฎหมายน้อยกว่าด้านการควบคุม

การผลิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ $P < 0.01$ รายละเอียดผลการทดสอบความต่างคะแนนความรู้กฎหมายและการควบคุมการผลิต ตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลการวิเคราะห์ความต่างระหว่างคะแนนเฉลี่ยความรู้ด้านกฎหมายและด้านการควบคุมการผลิต

ความต่าง คะแนนเฉลี่ย ระหว่าง	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	mean	SD	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the difference				
				lower	upper			
กฎหมาย- ควบคุมผลิต	-6.277	4.153	.392	-7.054	-5.499	-15.995	111	.000*

*P<0.01

เมื่อนำข้อมูลคะแนนความรู้เฉลี่ยของจังหวัด มาวิเคราะห์เปรียบเทียบความต่าง โดย F Test พบว่า คะแนนความรู้ด้านกฎหมาย ด้านการควบคุมการผลิต และคะแนนรวมเฉลี่ยไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง จังหวัด รายละเอียดผลการวิเคราะห์ตามตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลการวิเคราะห์ความต่างคะแนนความรู้เฉลี่ยระหว่างจังหวัดในเขตสุขภาพ

ความรู้		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig
กฎหมาย	ระหว่างกลุ่ม	124.921	4	31.230	1.766	.141*
	ภายในกลุ่ม	1,892.356	107	17.686		
	รวม	2,017.277	111			
ควบคุมการผลิต	ระหว่างกลุ่ม	56.937	4	14.234	1.109	.356*
	ภายในกลุ่ม	1,373.027	107	12.832		
	รวม	1,429.964	111			
รวม	ระหว่างกลุ่ม	329.327	4	82.332	1.894	.117*
	ภายในกลุ่ม	4,650.735	107	43.465		
	รวม	4,980.062	111			

*P>0.05

ในจำนวนสถานประกอบการผลิตน้ำบริโภค ทั้ง 112 รายที่ตอบแบบสอบถาม และมีรายงานผลการตรวจสอบมาตรฐานผลิตภัณฑ์น้ำบริโภคฯ ที่สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดทั้ง 5 จังหวัดทำการ สุ่มเก็บตัวอย่างส่งตรวจวิเคราะห์ ณ ศูนย์วิทยาศาสตร์ การแพทย์ที่ 3 นครสวรรค์ มีผลการตรวจวิเคราะห์ น้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทผ่านมาตรฐาน ด้านจุลินทรีย์ Coliforms , E.coli , S.aureus และ Salmonella spp. จำนวน 98 ตัวอย่าง แยกรายจังหวัด ได้ตามตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ข้อมูลผลวิเคราะห์ตัวอย่างน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทของ 112 แห่ง รายจังหวัด

จังหวัด	จำนวนตัวอย่าง	จำนวนผ่านมาตรฐาน	ร้อยละที่ผ่านมาตรฐาน
นครสวรรค์	68	59	86.7
กำแพงเพชร	6	5	83.3
พิจิตร	14	11	78.6
อุทัยธานี	11	10	90.9
ชัยนาท	13	13	100
รวม	112	98	87.5

เมื่อนำข้อมูลคะแนนความรู้ทั้งด้านกฎหมาย การควบคุมดูแลการผลิต และคะแนนรวมทั้งสองด้าน รวมถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องได้แก่เพศ ระดับการศึกษา ระดับรายได้ผู้ควบคุมดูแลการผลิต เขตชุมชนที่ตั้ง แหล่งน้ำดิบและระบบการผลิตของสถานที่ผลิตมา วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ร่วมกับผลการตรวจวิเคราะห์ มาตรฐานผลิตภัณฑ์น้ำบริโภคของสถานประกอบการ

112 แห่ง โดยในส่วนของความรู้ แยกกลุ่มสถาน ประกอบการเป็นสองกลุ่มที่มีคะแนนมากและน้อยกว่า ค่าเฉลี่ยเขต ตามประเภทคะแนนทั้งสามกลุ่มคะแนน ผลการวิเคราะห์พบว่าความรู้คะแนนความรู้รวม และ ระดับรายได้มีความสัมพันธ์กันคุณภาพน้ำบริโภค อย่างมีนัยสำคัญที่ $P = .017$ และ $.019$ ตามลำดับ รายละเอียดตามตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่เกี่ยวข้องและผลมาตรฐานน้ำดื่มและค่าสถิติ

ปัจจัยด้าน		จำนวนผลมาตรฐานน้ำบริโภค		χ^2	Point probability
		ผ่าน (ร้อยละ)	ไม่ผ่าน (ร้อยละ)		
ความรู้กฎหมาย	น้อยกว่าค่าเฉลี่ย	43 (82.7)	9 (17.3)	2.051	.84
	มากกว่าค่าเฉลี่ย	55 (91.7)	5 (8.3)		
ความรู้การผลิต	น้อยกว่าค่าเฉลี่ย	32 (82.1)	7 (17.9)	1.624	.104
	มากกว่าค่าเฉลี่ย	66 (90.4)	7 (9.6)		
ความรู้ภาพรวม	น้อยกว่าค่าเฉลี่ย	38 (79.2)	10 (20.8)	5.333	.017*
	มากกว่าค่าเฉลี่ย	60 (93.8)	4 (6.3)		
เพศ	ชาย	64 (87.7)	9 (12.3)	0.006	.233
	หญิง	34 (87.2)	5 (12.8)		
เขตพื้นที่ตั้ง	ในเขตเทศบาล	44 (89.8)	5 (10.2)	0.420	.188
	นอกเขตเทศบาล	54(85.7)	9 (14.3)		
ระดับการศึกษา	ประถมศึกษา	14 (82.4)	3 (17.6)	2.548	.131
	มัธยมศึกษา	49 (92.5)	4 (7.5)		
	ปริญญาตรี	32 (84.2)	6 (15.8)		
	สูงกว่าปริญญาตรี	3 (75)	1 (25)		
ระดับรายได้	น้อยกว่า 15,000	28 (82.4)	6 (17.6)	3.721	.019*
	15,000 – 24,999	40 (85.1)	7 (14.9)		
	25,000 – 34,999	17 (94.4)	1 (5.6)		
	35,000 – 45,000	7 (100)	0 (0)		
	มากกว่า 45,000	6 (100)	0 (0)		
แหล่งน้ำดิบ	น้ำประปา	63 (87.5)	9 (12.5)	0.463	.164
	น้ำผิวดิน	3 (100)	0 (0)		
	น้ำใต้ดิน	32 (86.5)	5 (13.5)		
ระบบการผลิต	เฉพาะน้ำอ่อน	26 (92.9)	2 (7.1)	0.980	.178
	อาร์โอ	72 (85.7)	12 (14.3)		

* $P < 0.05$

สรุปและอภิปรายผล

จากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่า ผู้ควบคุมดูแลการผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทมีความรู้ด้านกฎหมายน้อยกว่าด้านการควบคุมการผลิต ทั้งนี้จะเกิดจากการที่การควบคุมการผลิตเป็นสิ่งที่ปฏิบัติอยู่เป็นประจำ และจำเป็นต้องใส่ใจเรื่องวิธีการที่จะทำให้ น้ำที่ผลิตมีคุณภาพมาตรฐาน ส่วนความรู้ด้านกฎหมายอาจเป็นสิ่งที่ได้รับความสนใจจากการที่ไม่ได้ใช้ในทางปฏิบัติประจำ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาการประเมินสถานที่ผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทโดยชุมชนในจังหวัดตรังตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต และคุณภาพน้ำที่ผลิตได้ ที่พบว่าผู้ประกอบการมีความรู้เรื่องจีเอ็มพีและกฎหมายที่เกี่ยวข้องน้อย⁽⁵⁾ ซึ่งในแต่ละจังหวัดในเขตสุขภาพที่ 3 มีระดับคะแนนความรู้เฉลี่ยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งด้านกฎหมาย การควบคุมการผลิต และความรู้รวมทั้งสองด้าน

การศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทจะเห็นได้ว่า ความรู้เฉพาะด้านกฎหมาย และด้านการควบคุมการผลิตด้านใดด้านหนึ่งไม่สัมพันธ์กับคุณภาพน้ำอย่างมีนัยสำคัญ แต่ความรู้รวมทั้งสองด้านมีความสัมพันธ์กับคุณภาพมาตรฐานน้ำอย่างมีนัยสำคัญที่ $P=0.017$ โดยการมีความรู้มากจะส่งผลให้คุณภาพน้ำที่ผลิตมีมาตรฐานมากขึ้น รวมถึงแนวโน้มความรู้เฉพาะด้านกฎหมายและการควบคุมการผลิตด้วยเช่นเดียวกัน ซึ่งแนวโน้มเป็นไปตามการศึกษาของจังหวัดตรังที่พบว่าความรู้มีผลต่อคะแนนจีเอ็มพีและส่งผลถึงคุณภาพน้ำด้วย

ส่วนปัจจัยด้านเพศและระดับการศึกษาของผู้กำกับดูแลการผลิตไม่มีผลกับคุณภาพน้ำสอดคล้องกับการศึกษาปัจจัยการผลิตที่มีผลกระทบต่อคุณภาพน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทที่ทำการศึกษา

ในเขต 5⁽⁷⁾ แต่ระดับรายได้มีผลกับคุณภาพน้ำอย่างมีนัยสำคัญที่ $P=0.019$ โดยระดับรายได้ที่สูงขึ้นจะทำให้ น้ำที่ผลิตได้มาตรฐานมากขึ้น เป็นไปตามแนวโน้มของระดับความรู้

เขตชุมชนที่ตั้งของสถานที่ผลิต ไม่ว่าจะอยู่ในและนอกเขตเทศบาล ไม่มีผลกับคุณภาพน้ำ รวมถึงแหล่งน้ำดิบที่ใช้ผลิต และระบบการผลิต ซึ่งในส่วนของแหล่งน้ำไม่เป็นไปตามการศึกษาสภาวะการณ์น้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทในเขต 12 ปี 2542 เนื่องจากการศึกษาต่างช่วงเวลาและภูมิภาคทำให้สภาวะการณ์แตกต่างกันไป⁽⁶⁾

การที่จะควบคุมปัจจัยต่างๆ โดยสำนักงานสาธารณสุขอาจไม่สามารถจัดการได้ทั้งหมด แต่อย่างไรก็ตามจังหวัดในเขตสุขภาพที่ 3 มีแนวทางการกำกับดูแลการประกอบการผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทในภาพรวมเป็นไปตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด โดยทุกจังหวัดมีการใช้มาตรการทางกฎหมายต่อผู้ประกอบการที่ฝ่าฝืน รวมถึงการส่งเสริมพัฒนาผู้ประกอบการ การประชุมชี้แจงด้านจีเอ็มพี และการควบคุมดูแลการผลิต ซึ่งมีความแตกต่างกันบ้างในรายละเอียดเนื่องจากข้อจำกัดของแต่ละจังหวัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งงบประมาณในการเฝ้าระวังคุณภาพผลิตภัณฑ์น้ำบริโภคที่ทำให้ไม่สามารถเฝ้าระวังได้ครอบคลุมทั้งจังหวัดและตรวจสอบมาตรฐานได้ทุกรายการ รวมถึงความร่วมมือของผู้ประกอบการด้วย

ข้อเสนอแนะ

จังหวัดในเขตสุขภาพที่ 3 ควรมีการให้ความรู้เกี่ยวกับกฎหมายแก่ผู้ประกอบการและผู้ควบคุมการผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทเพิ่มเติมมากขึ้น ควบคู่กับความรู้ด้านการควบคุมกระบวนการผลิต

เอกสารอ้างอิง

1. กองส่งเสริมงานคุ้มครองคุ้มครองผู้บริโภคด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. สรุปผลการดำเนินงานคุ้มครองผู้บริโภคด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพในส่วนภูมิภาค ปีงบประมาณ พ.ศ. 2560 [อินเทอร์เน็ต]. 2560 [เข้าถึงเมื่อ 20 กุมภาพันธ์ 2563]. เข้าถึงได้จาก : http://www.fda.moph.go.th/sites/kbs/Shared%20Documents/เกี่ยวกับส่วนภูมิภาค/KBS_Report_2560_Web.pdf
2. กองส่งเสริมงานคุ้มครองคุ้มครองผู้บริโภคด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. สรุปผลการดำเนินงานคุ้มครองผู้บริโภคด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพในส่วนภูมิภาค ปีงบประมาณ พ.ศ. 2559. [อินเทอร์เน็ต]. 2559 [เข้าถึงเมื่อ 20 กุมภาพันธ์ 2563]. เข้าถึงได้จาก : http://www.fda.moph.go.th/sites/kbs/Shared%20Documents/Report_KBS/Report4.pdf
3. จิราภร เพชรรักษ์, สุภาทิณี โสบุญ, สุนันทา อุไรโรจน์. คุณภาพน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทและน้ำแข็งในประเทศไทย ปีงบประมาณ พ.ศ. 2558. [อินเทอร์เน็ต]. 2558 [เข้าถึงเมื่อ 20 ธันวาคม 2562]. เข้าถึงได้จาก: <http://e-library.dmsc.moph.go.th/ebooks/files/P3-6%20จิราภรณ์.pdf>
4. สำนักนโยบายและแผนยุทธศาสตร์สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. แผนยุทธศาสตร์กระทรวงสาธารณสุข ปีงบประมาณ พ.ศ. 2560. [อินเทอร์เน็ต] 2560. [เข้าถึงเมื่อ 20 ธันวาคม 2562]. เข้าถึงได้จาก: http://wops.moph.go.th/ops/oic/data/20180315154733_1_.pdf
5. สุพัตรา คงจริง, สงวน ลือเกียรติบัณฑิต. การประเมินสถานที่ผลิตน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทโดยชุมชนในจังหวัดตรังตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต และคุณภาพน้ำที่ผลิตได้. วารสารเภสัชกรรมไทย 2555;2(4):65-70.
6. ณรงค์ ฉายากุล และคณะ. สภาวะการณ์น้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทในเขต 12 ปี พ.ศ. 2542. เอกสารวิชาการ [อินเทอร์เน็ต]. 2542 [เข้าถึงเมื่อ 20 ธันวาคม 2562] ;1-41. เข้าถึงได้จาก : <http://elib.fda.moph.go.th/elib/cgi-bin/opacexe.exe?op=q,c1s,Main,6131>
7. ฉวีวรรณ นวจินดา และคณะ. ปัจจัยการผลิตที่มีผลกระทบต่อคุณภาพน้ำบริโภคในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท. วารสารอาหารและยา 2541;1-3(4): 22-34.

วารสารอาหารและยา เป็นวารสารด้านวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้เป็นสื่อกลางและเป็นเวทีทางวิชาการ ในการเผยแพร่ผลงานวิจัย และบทความด้านอาหาร ยา เครื่องสำอาง เครื่องมือแพทย์ วัตถุดิบทราย และวัตถุเสพติดของนักวิชาการ ภาครัฐ องค์กรเอกชน และประชาชน มีกำหนดตีพิมพ์วารสารปีละ 3 ฉบับ คือ

ฉบับที่ 1 เดือนมกราคม – เมษายน

ฉบับที่ 2 เดือนพฤษภาคม – สิงหาคม

ฉบับที่ 3 เดือนกันยายน – ธันวาคม

โดยเรื่องที่ส่งจะต้องไม่เคยตีพิมพ์ เผยแพร่ ไม่ว่าด้วยสื่อหรือวิธีการใด ๆ มาก่อน ต้องเป็นผลงานที่มีระยะเวลาดำเนินการแล้วเสร็จนับถึงวันที่ส่งเรื่องไว้พิจารณาไม่เกิน 5 ปี คณะบรรณาธิการฯ ของสงวนสิทธิ์ในการเปลี่ยนแปลงและตัดสินใจในการรับเรื่องไว้พิจารณา ตรวจสอบ ตีพิมพ์ หรือล่าับการตีพิมพ์ตามความสำคัญก่อนหลัง ตามความเหมาะสม

การจัดทำต้นฉบับ

1. **รูปแบบตัวอักษรต้นฉบับ** จัดพิมพ์ด้วย Microsoft Word กระดาษขนาด A4 แบบแนวตั้ง ใช้ตัวอักษร TH SarabunPSK ขนาด 16-point และใส่เลขหน้าด้านขวาล่าง

2. **ชื่อบทความวิจัยและบทความวิชาการ** เป็นชื่อภาษาไทย และภาษาอังกฤษที่ใช้ภาษาเป็นทางการ โดยแต่ละภาษามีความยาวไม่เกิน 125 ตัวอักษร ให้พิมพ์แต่ละคำด้วยอักษรนำตัวใหญ่ ทั้งนี้ ในการตั้งชื่อบทความควรกระชับ ไม่ใช้คำฟุ่มเฟือย สอดคล้องกับเนื้อหาที่ชัดเจน ตรงไปตรงมา ครอบคลุมประเด็นของเรื่อง สื่อสารถึงเนื้อหาของเรื่องที่เจาะลึก ไม่กว้างเกินไป มีความใหม่ น่าสนใจ และควรสอดคล้องกับเวลาและสถานการณ์

ตัวอย่าง

สถานการณ์และปัญหาการเข้าถึงยาในกลุ่มโอปิออยด์
กรณีศึกษา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

Situation and Problems of Opioids Accessibility:
Case Study of Thai Food and Drug Administration

3. **ชื่อผู้พิมพ์** ใช้ชื่อและนามสกุลจริง (First name and Family name) โดยไม่ใส่คำนำหน้าชื่อ และให้ระบุชื่อหน่วยงานของผู้นิพนธ์ เป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมเบอร์โทรศัพท์ และ E-mail ของผู้พิมพ์หลัก หากบทความใดที่มีผู้พิมพ์มากกว่า 6 คน ควรระบุเป็นชื่อผู้พิมพ์คนแรก และคณะ

4. **บทความวิจัย** เป็นงานวิจัยที่เป็นองค์ความรู้ในสาขาที่เกี่ยวข้อง มีเนื้อหาความยาวไม่ควรเกิน 10-13 หน้า ประกอบด้วย

4.1 **บทคัดย่อภาษาไทย และ abstract ภาษาอังกฤษ** ความยาวของแต่ละภาษาไม่ควรเกิน 350 คำ 1 ย่อหน้าพิมพ์

ต่อเนื่องกันไป เป็นการย่อสาระสำคัญเฉพาะที่จำเป็น ระบุตัวเลขทางสถิติที่สำคัญ ไม่ต้องมีเชิงอรรถอ้างอิง ใช้ภาษาที่รัดกุมด้วยประโยคสมบูรณ์ มีการเขียน tense ไววยากรณ์ภาษาอังกฤษเป็นแบบ past tense (ยกเว้นข้อเสนอนแนะ) บทคัดย่อภาษาไทย และภาษาอังกฤษต้องมีเนื้อหาที่ถูกต้องตรงกัน ซึ่งประกอบด้วย

- 1) วัตถุประสงค์ ให้จำแนกเป็นข้อ ๆ พิมพ์ต่อเนื่องกัน

ตัวอย่าง The purposes of this study were to (1) examine/investigate/ explore/find out/compare ..., (2) ..., and (3)...

- 2) วิธีการวิจัย ที่นำเสนอข้อมูลเกี่ยวกับรูปแบบการวิจัย ประชากร กลุ่มตัวอย่าง เครื่องมือวิจัย และการรวบรวมข้อมูล

ตัวอย่าง The study was a quantitative/ qualitative/documentary/survey/experimental research...

- 3) ผลการวิจัย เพื่อให้ทราบข้อค้นพบหรือผลวิจัยหลัก ๆ ที่เป็นคำตอบของงานวิจัย โดยนำเสนอเป็นข้อ ๆ ให้สอดคล้องกับวัตถุประสงค์ ไม่ต้องนำเสนอเกี่ยวกับข้อมูลทั่วไปของประชากรหรือกลุ่มตัวอย่าง ยกเว้นเป็นงานวิจัยที่เกี่ยวข้องคุณลักษณะของประชากรหรือกลุ่มตัวอย่างโดยตรง

ตัวอย่าง The result (s) was/were as follow: (1)..., (2)..., and (3)....

The study revealed that (1)..., (2)..., and (3)...

- 4) ข้อเสนอแนะ เพื่อเสนอผลการนำงานวิจัยไปใช้ประโยชน์ นำเสนอเฉพาะที่เห็นว่าสำคัญเป็นข้อ ๆ หากไม่มีข้อเสนอที่เด่นหรือสำคัญยิ่งจะไม่มีก็ได้

ตัวอย่าง The study suggested that ...

It was recommended that ...

- 5) คำสำคัญ และ key words 3-5 คำ เขียนไว้ท้ายบทคัดย่อ และ abstract ซึ่งคำสำคัญนี้หมายถึง คำหรือวลีที่แสดงประเด็นหรือสาระในระดับกว้างที่ผู้พิมพ์กำหนดขึ้น เพื่อใช้แทนเนื้อหาใจความสำคัญของงานวิจัย เพื่ออำนวยความสะดวกการสืบค้น ทำให้ผู้อ่านสามารถคัดเลือกบทความวิจัยหรือจัดกลุ่มเอกสารวิจัยตามประเภทหรือใจความสำคัญได้รวดเร็ว มีประสิทธิภาพ

4.2 **บทนำ** ความยาวประมาณ 1 หน้าครึ่ง เป็นการเสนอปัญหา เหตุผล หรือที่มาของงานวิจัย มีข้อมูลทฤษฎีภูมิทัศน์ให้เห็นปัญหา โดยอาจยกสถานการณ์มาประกอบเหตุผลของการนำมาแก้ไขปัญหาที่นั้น ๆ และเน้นเหตุผลที่ศึกษาเพื่อนำเข้าสู่การศึกษาให้ได้ผลเพื่อแก้ปัญหาการวิจัยหรือตอบคำถามที่ตั้งไว้

4.3 **วัตถุประสงค์ของการศึกษา** ระบุเป็นข้อ

4.4 ระเบียบวิธีการวิจัย ความยาวประมาณ 1 หน้าครึ่ง อธิบายประเภทของงานวิจัย ขอบเขตงานวิจัย ระยะเวลาการศึกษา พื้นที่ แหล่งที่มาของข้อมูล กลุ่มตัวอย่าง วิธีการสุ่มตัวอย่าง เครื่องมือในการวิจัย วิธีการรวบรวมข้อมูล ตลอดจนวิธีการวิเคราะห์ข้อมูล และการใช้สถิติ

4.5 ผลการศึกษา ความยาวประมาณ 5 หน้าครึ่ง อธิบายสิ่งที่ได้จากการวิจัย โดยเสนอหลักฐาน และข้อมูลอย่างเป็นระเบียบ ไม่ซับซ้อน บรรยายเป็นร้อยแก้ว มีลำดับการนำเสนอผลการศึกษาดำเนินการตามวัตถุประสงค์ที่ตั้งไว้ หากมีตัวเลขและตัวแปรมากควรใช้ตารางหรือแผนภูมิ โดยไม่ต้องอธิบายตัวเลขในตารางซ้ำอีกในเนื้อเรื่อง ยกเว้นข้อมูลสำคัญ พร้อมทั้งแปลความหมายของผลที่ค้นพบ หรือวิเคราะห์ ทั้งนี้อาจมีการอภิปรายผลไปพร้อมกันได้ จำนวนตารางและแผนภูมิรวมกันไม่เกิน 5 ภาพ

4.6 สรุปและอภิปรายผล ความยาวประมาณ 1 หน้าครึ่ง เขียนสรุปเนื้อหาประเด็นและสาระสำคัญหรือข้อค้นของงานวิจัยที่กล่าวมา ข้อจำกัดของงานวิจัยครั้งนี้ พร้อมทั้งอภิปรายสาเหตุการเกิดผลวิจัยแบบนี้ หรือเปรียบเทียบกับผลการวิจัยที่ได้ว่า สอดคล้องหรือไม่สอดคล้องกับกรอบแนวคิดหรือสมมติฐานการวิจัยหรือไม่อย่างไร หรือความสอดคล้องหรือขัดแย้งกับแนวคิดหรือทฤษฎีหรือผลงานวิจัยของใครบ้าง เพราะเหตุใดทำไมจึงเป็นเช่นนั้น เป็นต้น

4.7 ข้อเสนอแนะ ความยาวประมาณ 1 หน้าครึ่ง เขียนข้อเสนอแนะในการนำผลวิจัยไปใช้ในทางปฏิบัติ หรือข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย หรือข้อเสนอแนะในการวิจัยต่อไป ซึ่งต้องเขียนภายใต้ข้อค้นพบจากการวิจัย ซึ่งข้อเสนอแนะนี้อาจรวมอยู่ในบทสรุปและอภิปรายผลก็ได้ การเขียนข้อเสนอโดยทั่วไปเช่น อาจเขียนในลักษณะข้อเสนอแนะการนำผลวิจัยไปใช้ปรับปรุงกระบวนการทำซ้ำเพื่อลดปัญหาอุปสรรคและเพิ่มแนวทางเพื่อความสำเร็จ หรือข้อเสนอแนะที่สืบเนื่องจากผลวิจัยเพื่อการพัฒนาที่ต่อเนื่องให้ได้องค์ความรู้เพิ่มเติมจากการพิสูจน์ หรือข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย เป็นต้น

4.8 เอกสารอ้างอิงใช้แบบ Vancouver การอ้างอิงไม่ควรเกิน 20 อ้างอิง ผู้นิพนธ์จะต้องมีการค้นคว้ารวบรวมสารสนเทศจากแหล่งต่าง ๆ ที่เป็นโดยเฉพาะวารสาร หนังสือเอกสารการวิจัย หรือรายงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง โดยคัดเลือกเฉพาะเอกสารที่มีองค์ความรู้สำคัญจริง ๆ นำไปกล่าวถึงหรืออ้างอิงเป็นแนวทางสนับสนุนประกอบการเขียนเรื่องนั้น ๆ เป็นการนำรายการอ้างอิงจากท้ายบทความใส่เชิงอรรถอ้างอิง^(1,2,...) ทั้งหมดตามที่ปรากฏในเนื้อเรื่อง มารวบรวมเขียนไว้ที่ท้ายบทความ โดยเรียงลำดับและต้องสอดคล้องกับลำดับที่ในรายการอ้างอิงท้ายบทความ

5. กรณียกความวิชาการ เป็นข้อเขียนเชิงสาระที่ผู้เขียนตั้งใจหยิบยกประเด็นใดประเด็นหนึ่ง หรือปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นในแวดวงวิชาการ วิชาชีพ เพื่อวิเคราะห์หรือวิพากษ์หรือมีทัศนะหรือให้แนวคิดใหม่ ให้ผู้อ่านทราบหรือปรับเปลี่ยนแนวคิดความเชื่อมาสู่แนวคิดของผู้เขียน โดยเน้นการให้ข้อมูลความรู้เป็นสำคัญ และต้องมีข้อมูลทางวิชาการ เอกสารอ้างอิง และเหตุผลที่พิสูจน์ได้ เพื่อสร้างความน่าเชื่อถือให้แกผู้อ่านประกอบด้วย

5.1 บทนำ เป็นส่วนที่ดึงดูดใจผู้อ่านให้เกิดความสนใจ อาจกล่าวถึงวัตถุประสงค์ของการเขียน หรือบอกที่มาของการเขียน และระบุขอบเขตของบทความนั้น ๆ เพื่อให้ผู้อ่านไม่คาดหวังเกินขอบเขตที่กำหนดไว้ ซึ่งจะช่วยในการปูพื้นฐานหรือกรอบแนวคิดให้ผู้อ่านเข้าใจเนื้อหาสาระของบทความที่จะนำเสนอ

5.2 เนื้อเรื่อง เป็นการนำเสนอข้อมูลเนื้อหาสาระที่เข้าใจง่ายและรวดเร็ว การนำเสนอเนื้อเรื่องอาจแบ่งเป็นประเด็นหรือหัวข้อย่อย หรือลำดับเหตุการณ์ตามความเหมาะสมของบทความนั้น ๆ อาจมีการวิเคราะห์ วิพากษ์ วิจัยด้วยข้อมูลอ้างอิงที่น่าเชื่อถือ

5.3 บทสรุป เป็นการสรุปประเด็นสำคัญของบทความอย่างสั้น ๆ ท้ายบท ซึ่งอาจบอกถึงผลลัพธ์ว่า สิ่งที่กล่าวมามีความสำคัญอย่างไร จะนำไปใช้อะไรได้บ้าง จะทำให้เกิดอะไรต่อไป หรืออาจตั้งประเด็นคำถามหรือประเด็นทิ้งท้ายเพื่อกระตุ้นให้ผู้อ่านได้แสวงหาความรู้ หรือคิดค้นพัฒนาเรื่องนั้นต่อไป

5.4 เอกสารอ้างอิงแบบ Vancouver

คำแนะนำการเขียนเอกสารอ้างอิงแบบแวนคูเวอร์ (Vancouver)

การเขียนอ้างอิงเอกสารทางวิชาการนั้น นอกจากจะเป็นหลักฐานแสดงถึงความน่าเชื่อถือของผลงานแล้ว ยังแสดงข้อมูลถึงแหล่งความรู้ที่สามารถสืบค้นเพื่อตรวจสอบความถูกต้องและค้นคว้าเพิ่มเติม เพื่อเพิ่มพูนความรู้ ความเข้าใจ และการศึกษาต่อยอดในเรื่องที่อ้างอิงนั้น ๆ ทั้งนี้ในทางวิชาการแพทย์และวิทยาศาสตร์การแพทย์นิยมเขียนเอกสารอ้างอิงในรูปแบบแวนคูเวอร์ ใช้ภาษาอังกฤษว่า references โดยการเขียนอ้างอิงท้ายบทความให้ใส่เชิงอรรถอ้างอิง^(1,2,...) นำรายการอ้างอิงมารวบรวมเขียนไว้ที่ท้ายบทความโดยเรียงลำดับหมายเลข 1, 2, 3, ...ตามที่ปรากฏในเนื้อเรื่อง โดยมีรูปแบบและตัวอย่างการเขียน ดังนี้

การอ้างอิงบทความจากวารสาร

ชื่อผู้แต่ง (Author). ชื่อบทความ (Title of the article). ชื่อวารสาร (Title of the Journal). ปีพิมพ์ (Year); เล่มที่ของวารสาร (Volume); หน้าแรก-หน้าสุดท้าย (Page).

ตัวอย่าง

1. อรุณรัตน์ อรุณเมือง. การพัฒนาคุณภาพการให้บริการงานควบคุม กำกับผลิตภัณฑ์และบริการสุขภาพก่อนออกสู่ตลาด สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดชัยนาท. วารสารอาหารและยา 2561;25(1):53-63.
2. Kane RA, Kane RL. Effect of genetic testing for risk of Alzheimer's disease. N Engl J Med 2009;361: 298-9.

การอ้างอิงบทความจากวารสารบนอินเทอร์เน็ต

ชื่อผู้แต่ง (Author). ชื่อบทความ (Title of the article). ชื่อวารสาร (Title of the Journal) [ประเภทของสื่อ]. ปีพิมพ์ [เข้าถึงเมื่อ/cited ปี เดือน วันที่]; ปีที่(ฉบับที่):หน้าแรก- สดท้าย. เข้าถึงได้จาก/Available from: <http://> (ไม่มีจุด full stop)

ตัวอย่าง

1. มรกต จรูญวรรณะ. สถานการณ์และปัญหาการเข้าถึงยา กลุ่มโอปิออยด์ กรณีศึกษา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. วารสารอาหารและยา [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [เข้าถึงเมื่อ 2563 มิถุนายน 30]; 27(1):13-27. เข้าถึงได้จาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/fdajournal/article/view/243292/165179>
2. Annas GJ. Resurrection of a stem-cell funding barrier- Dickey-Wicker in court. N Engl J Med [Internet]. 2010 [cited 2011 Jun 15];363:1687-9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp1010466>

การอ้างอิงบทความวารสารที่มีหมายเลข Digital Object Identifier (DOI)

ชื่อผู้แต่ง.ชื่อบทความ.ชื่อย่อวารสารปี;ปีที่:เลขหน้า (ที่มี e กำกับ). doi: xxxxxxxxxxxx.หมายเลขประจำเอกสารในฐานข้อมูล PubMed (PubMed PMID): xxxxxxxx.

ตัวอย่าง

1. Winston F, Kassam-Adams N, Vivarelli O'Neill, Ford J, Newman E, Baxt C, et al. Acute stress disorder symptoms in children and their parents after traffic injury. Pediatrics 2002; 109:e90. doi: 10.1542/peds. 109.6.e90. PubMed PMID: 12042584.
2. Lorello GR, Cook DA, Johnson RL, Brydges R. Simulation-based training in anaesthesiology: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth 2014;112:231-45. doi:10.1093/bja/aet414. PubMed PMID: 24368556.

การอ้างอิงหนังสือ

ชื่อผู้แต่ง (Author). ชื่อหนังสือ (Title of the book). ครั้งที่พิมพ์ (Edition). เมืองที่พิมพ์ (Place of Publication): สำนักพิมพ์ Publisher; ปี (Year).

ตัวอย่าง

1. รังสรรค์ ปัญญาญญะ. โรคติดเชื้อของระบบประสาทกลางในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: เรือนแก้วการพิมพ์; 2536.
2. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik, M. Immunobiology. 5th ed. New York: Garland Publishing; 2001.

การอ้างอิงหนังสือที่มีผู้เขียนเฉพาะบท และมีบรรณาธิการ

ชื่อผู้เขียน (Author). ชื่อบท (Title of a chapter). ใน/In: ชื่อบรรณาธิการ, บรรณาธิการ/editor(s). ชื่อหนังสือ (Title of the book). ครั้งที่พิมพ์ (Edition). เมืองที่พิมพ์ (Place of publication): สำนักพิมพ์ (Publisher); ปีพิมพ์ (Year). หน้า/p. หน้าแรก-หน้าสุดท้าย.

ตัวอย่าง

1. เกรียงศักดิ์ จิระแพทย์. การให้สารน้ำและเกลือแร่. ใน: มนตรี ผู้จินดา, วินัย สุวดี, อรุณ วงษ์จิราษฎ์, ประอร ขวลิตธำรง, พิภพ จิริญญ, บรรณาธิการ. กุมารเวชศาสตร์. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: เรือนแก้ว การพิมพ์; 2540. หน้า 424-78.
2. Esclamado R, Cummings CW. Management of the impaired airway in adults. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE, editors. Otolaryngology - head and neck surgery. 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby Year Book; 1993. p. 2001-19.

เอกสารอ้างอิงที่ประกอบการประชุม/รายงานการประชุม (conference proceeding)

ชื่อบรรณาธิการ, บรรณาธิการ. ชื่อเรื่อง. ชื่อการประชุม; วัน เดือน ปีที่ประชุม; สถานที่จัด ประชุม. เมืองที่พิมพ์: สำนักพิมพ์; ปีพิมพ์.

ตัวอย่าง

1. สุขเกษม โฆสิตเศรษฐ, รัตนา เติงทิพย์. การทำโปรตีนในปัสสาวะ ที่บ่งชี้โรคไตด้วยวิธีโปรตีนโนมิคส์. ใน: ขจร ลักษณะขยปกรณ์, บรรณาธิการ. ประชุมวิชาการคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ประจำปี 2552 Changes: new trends in medicine; วันที่ 14-17 กรกฎาคม 2552; ณ ห้องประชุม แพทยโคม 2 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต. กรุงเทพฯ:โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์; 2552. หน้า 23-40.

2. จูติมา สุนทรสัจ. การทำนายและการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด. ใน: ประชุมวิชาการคณะแพทยศาสตร์ ครั้งที่ 30 Tracks and trends in healthcare; 6-8 สิงหาคม 2557; ณ อาคารเรียนรวมและหอสมุดคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์. สงขลา; 2557. หน้า 73-7.

เอกสารอ้างอิงที่เป็นวิทยานิพนธ์ (thesis/dissertation)

ชื่อผู้นิพนธ์. ชื่อเรื่อง [ประเภท/ระดับปริญญา]. เมืองที่พิมพ์: มหาวิทยาลัย; ปีที่ได้ปริญญา.

ตัวอย่าง

1. อังคาร ศรีชัยรัตนกุล. การศึกษาเปรียบเทียบคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าชนิดเฉียบพลันและชนิดเรื้อรัง [วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2543.
2. Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis, MO: Washington University; 1995.

การอ้างอิงเอกสารที่เป็นกฎหมาย

ชื่อหน่วยงานเจ้าของกฎหมาย. ชื่อกฎหมาย และปี. หนังสือที่เผยแพร่ เล่มที่, ตอนที่ (ลงวันที่).

ตัวอย่าง

1. พระราชกฤษฎีกาเงินสวัสดิการเกี่ยวกับการรักษาพยาบาล พ.ศ. 2521. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 95, ตอนที่ 30 ก ฉบับพิเศษ (ลงวันที่ 16 มีนาคม 2521).

2. กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 281) พ.ศ. 2547 เรื่อง วัตถุเจือปนอาหาร. ราชกิจจานุเบกษา ฉบับประกาศทั่วไป เล่มที่ 121, ตอนพิเศษ 97 ง (ลงวันที่ 6 กันยายน 2547).

การอ้างอิงเอกสารอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic Material)

ชื่อผู้นิพนธ์ (Author). ชื่อบทความ (Title of the article) [ประเภทของสื่อ/วัสดุ]. ปี พิมพ์[เข้าถึงเมื่อ/cited ปี เดือน วันที่]. เข้าถึงได้จาก/ Available from: <http://.....>

ตัวอย่าง

1. ชัยเลิศ พงษ์นริศร. การสวนปัสสาวะด้วยตนเองเป็นพักๆ ใครว่าทำไม่ได้ [อินเทอร์เน็ต]. เชียงใหม่: ศูนย์ศรีพัฒน์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2556 [เข้าถึงเมื่อ 16 ตุลาคม 2557]. เข้าถึงได้จาก: <http://sriphat.med.cmu.ac.th/thai/knowledge-52>
2. Chaiyasit K. Nutrition in cancer [Internet]. [cited 2014 Sep 16]. Available from: http://www.srth.moph.go.th/Downloads/cancer/Service_DR_Kamon.pdf

6. การส่งต้นฉบับ

6.1 ให้ส่งบทความ Online ที่ <https://www.tci-thaijo.org/index.php/fdajournal> ทำการสมัครสมาชิกพร้อมทำการส่งต้นฉบับบทความผ่านระบบ Online Submission และส่งแบบฟอร์มลงตีพิมพ์วารสารอาหารและยาไปยัง Email: academic7259@hotmail.com

หมายเหตุ

1. กองบรรณาธิการขอสงวนสิทธิ์พิจารณาบทความ ที่มีรูปแบบและคุณสมบัติที่ครบถ้วนตามข้อกำหนดเท่านั้น หากบทความนั้นไม่ตรงตามข้อกำหนดกองบรรณาธิการฯ มีสิทธิ์ ในการปฏิเสธลงตีพิมพ์
2. การพิจารณาบทความ (Peer review) ของวารสารอาหารและยา ถือเป็นขั้นสูงสุด ผลงานวิชาการอาจไม่ได้ลงตีพิมพ์ในเล่มที่กำหนดไว้ จนกว่าจะผ่านการพิจารณาบทความ (Peer Review) และพร้อมจะลงตีพิมพ์แล้วเท่านั้น
3. การขอหนังสือตอบรับการตีพิมพ์ กองบรรณาธิการฯ จะออกให้ในกรณีที่บทความนั้นพร้อมที่จะลงตีพิมพ์ โดยไม่มีเงื่อนไขเท่านั้น

กำหนดการออก 3 ฉบับต่อปี ตั้งแต่เดือนมกราคม-เมษายน, เดือนพฤษภาคม-สิงหาคม, เดือนกันยายน-ธันวาคมของทุกปี

รับตีพิมพ์บทความคุณภาพ
ในด้านการคุ้มครองผู้บริโภค
ด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ
โดยมีกลุ่มเป้าหมายคือ
นักวิชาการ นักศึกษา และ
บุคลากรที่สนใจ
ทั้งในและนอกหน่วยงาน

เชิญชวนส่ง บทความวิจัยและ บทความวิชาการ

หากสนใจโปรดส่งไปยัง <https://www.tci-thaijo.org/index.php/fdajournal> โดยทำการสมัครสมาชิก และทำการ
ส่งต้นฉบับบทความผ่านระบบ Online Submission โดยเลือกใช้
ช่องทางเว็บไซต์วารสาร Thai Journal Online System (ThaiJo)



รับรองระหว่างปี 2020 - 2024

วารสารอาหารและยา ได้รับการรับรองโดยศูนย์อ้างอิงวารสารไทย (Thai Journal Citation Index Centre - TCI) สาขาวารสารสาขาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี
ในระดับที่ 2 มีระยะเวลารับรองถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2567



สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION



สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
กองยุทธศาสตร์และแผนงาน วารสารอาหารและยา

88/24 ถนนติวานนท์ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000
โทร.02-590-7256, 02-590-7254
<https://www.tci-thaijo.org/index.php/fdajournal>
<http://www.fda.moph.go.th>