



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

ชื่อเรื่อง	คุณภาพของวัคซีนโควิด 19 (COVID-19 vaccine quality)
รหัส	1003-1-000-005-06-2564
จำนวน	3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง	14 มิถุนายน 2564
วันที่หมดอายุ	13 มิถุนายน 2565
ชื่อ-นามสกุล ผู้เขียน	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภญ.สุนทรา เอกอนันต์กุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

วัตถุประสงค์

เพื่อให้ผู้อ่านสามารถ

1. อธิบายความแตกต่างของวัคซีนแพลตฟอร์มต่าง ๆ ได้
2. ทราบข้อกำหนดด้านมาตรฐานการผลิตและการควบคุมคุณภาพวัคซีนโควิด 19

บทคัดย่อ

ท่ามกลางสถานการณ์การระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ทั่วโลกที่เกิดจากเชื้อไวรัส Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (1) ตั้งแต่เดือนธันวาคม 2562 จนถึงปัจจุบัน ปฏิเสธไม่ได้ว่าวิธีการที่ดีที่สุดเพื่อยับยั้งการระบาดของโรคคือการมีวัคซีนที่มีคุณภาพ ประสิทธิภาพและปลอดภัยให้กับประชาชน ปัจจุบันมีวัคซีนโควิด 19 ที่ได้รับการอนุมัติใช้ในกรณีฉุกเฉิน (Emergency Use Authorizations, EUAs) โดยองค์กรที่กำกับดูแลการขึ้นทะเบียนตำรับยาแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาคของโลก ซึ่งภายใต้สภาวะคับขันนี้แม้ว่าวัคซีนโควิด 19 จะเป็นที่ต้องการทั่วโลกก็ตาม สิ่งสำคัญที่ผู้ผลิตวัคซีนต้องยึดถือปฏิบัติไม่ต่างจากการผลิตยาอื่น ๆ ในสถานการณ์ปกติคือเรื่องของคุณภาพยา ดังนั้นเพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจเรื่องคุณภาพวัคซีนโควิด 19 บทความการศึกษาต่อเนื่องนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้อ่านได้ความรู้เรื่องวัคซีนแพลตฟอร์ม การควบคุมคุณภาพวัคซีน อัปเดตให้ทราบถึงแนวปฏิบัติ (guidelines) ต่าง ๆ (2) ที่ออกมาใหม่ เพื่อเป็นการประกันคุณภาพวัคซีนโควิด 19

คำสำคัญ

วัคซีนโควิด 19 COVID-19 vaccine การควบคุมคุณภาพ การควบคุมคุณภาพวัคซีน

บทนำ

จากสถานการณ์การระบาดของโรคโควิด 19 ในประเทศไทย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ได้อนุมัติวัคซีนโควิด 19 ใช้ในกรณีฉุกเฉินจาก 3 บริษัท ได้แก่ Sinovac, Astra Zeneca และ Johnson & Johnson

(ข้อมูล ณ วันที่ 5 พฤษภาคม 2564) วัคซีนโควิด 19 ที่ได้รับอนุมัติและมีการกระจายฉีดให้กับบุคลากรสาธารณสุขมากที่สุดในช่วงเดือนเมษายน 2564 คือวัคซีน CoronaVac ผลิตโดยบริษัท Sinovac Biotech Ltd. ซึ่งมีประเด็นวิพากษ์วิจารณ์ทั้งเรื่องประสิทธิภาพวัคซีนและวันหมดอายุที่ระบุบนบรรจุภัณฑ์ของวัคซีน CoronaVac ที่พบการฉีดผ่านวันหมดอายุของวัคซีนบนบรรจุภัณฑ์และพบการระบุนอายุของวัคซีนที่มีอายุนานกว่าที่ได้รับอนุญาตจากอย. (3) จึงทำให้เกิดความไม่เชื่อมั่นต่อคุณภาพของวัคซีนที่รัฐบาลจัดหาเพื่อหวังผลลดการระบาดของโรคโควิด 19 อย่างไรก็ตามแม้ความต้องการวัคซีนโควิด 19 มีปริมาณสูงมากทั่วโลกก็ตาม สิ่งที่คุณผลิตวัคซีนจะต้องยึดถือและปฏิบัติตามคือมาตรฐานต่าง ๆ เพื่อผลิตวัคซีนที่มีคุณภาพก่อนนำไปฉีดเพื่อป้องกันโรคให้กับประชาชน ดังนั้นบทความนี้ครอบคลุมตัวอย่างวัคซีนแพลตฟอร์มที่ได้รับการอนุมัติใช้ในกรณีฉุกเฉิน และที่กำลังวิจัยและพัฒนาในปัจจุบัน แนวทางการควบคุมคุณภาพวัคซีนโควิด 19 และแนวปฏิบัติของการทำ batch release ของวัคซีนโควิด 19 ชนิดต่าง ๆ

วัคซีนโควิด 19 แพลตฟอร์ม (COVID-19 vaccine platform)

ปัจจุบันมีวัคซีนโควิด 19 ที่ได้รับการรับรองการใช้ในกรณีฉุกเฉินหลายชนิด (ข้อมูล ณ วันที่ 5 พฤษภาคม 2564) ตารางที่ 1 แสดงตัวอย่างรายการวัคซีนที่ได้รับการอนุมัติใช้กรณีฉุกเฉินจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) จาก European Medicines Agency (EMA) องค์การอนามัยโลก (WHO) และได้รับการรับรองการใช้ในกรณีฉุกเฉินในประเทศต่าง ๆ

ตารางที่ 1 ตัวอย่างวัคซีนที่ได้รับการรับรองการใช้กรณีฉุกเฉิน (4-6)

Vaccine platform	ชื่อการค้า (ชื่ออื่น)	บริษัท/ผู้ผลิต	หน่วยงานหรือประเทศที่รับรองการใช้ในกรณีฉุกเฉิน*
mRNA	Comirnaty™ (BNT162b2)	Pfizer-BioNTech	EMA, U.S. FDA, WHO (รับรอง 85 ประเทศ)
	Moderna COVID-19 Vaccine (mRNA-1273)	Moderna	EMA, U.S. FDA, WHO (รับรอง 46 ประเทศ)
Viral vector	Janssen COVID-19 Vaccine (Ad26.COV2.S)	Johnson & Johnson	EMA, U.S. FDA, WHO (รับรอง 41 ประเทศ)
	Vaxzevria (AZD1222)	AstraZeneca	EMA, WHO (รับรอง 93 ประเทศ)
	Sputnik V	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology	Russian Ministry of Health (รับรอง 65 ประเทศ)

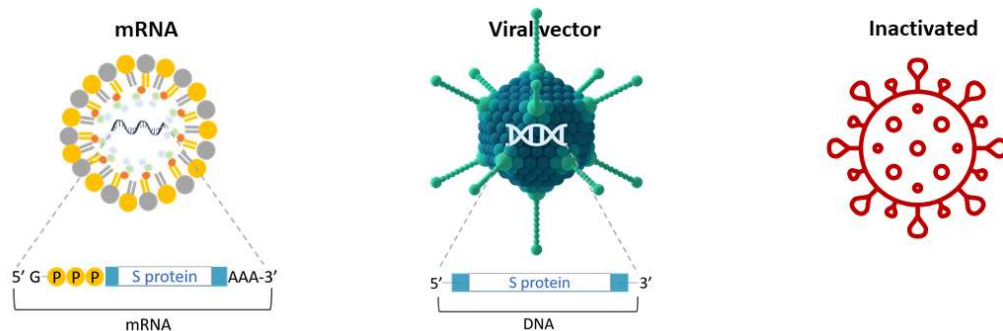
ตารางที่ 1 ตัวอย่างวัคซีนที่ได้รับการรับรองการใช้กรณีฉุกเฉิน (4-6) (ต่อ)

Vaccine platform	ชื่อการค้า (ชื่ออื่น)	บริษัท/ผู้ผลิต	หน่วยงานหรือประเทศที่ รับรองการใช้ในกรณี ฉุกเฉิน*
Inactivated	CoronaVac (SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated)	Sinovac Biotech Ltd.	National Medical Products Administration (or China FDA), ไทย, อินโดนีเซีย, ตุรกี, บราซิล, ปากีสถาน ฯลฯ (รับรอง 24 ประเทศ)
Protein- based	Covovax (NVX-CoV2373)	Novavax	อยู่ระหว่างการศึกษทาง คลินิกระยะที่ 3

* ข้อมูลการรับรองการอนุมัติใช้กรณีฉุกเฉิน ข้อมูล ณ วันที่ 5 พฤษภาคม 2564 ref: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/>

วัคซีนแพลตฟอร์มที่ได้รับความนิยมในการพัฒนาวัคซีนโควิด 19 มีหลายแพลตฟอร์ม ได้แก่ mRNA, viral vector, inactivated และ protein-based platform ดังแสดงในรูปที่ 1 แต่ละแพลตฟอร์มมีข้อดีและข้อจำกัดที่แตกต่างกันไป รายละเอียดแสดงในตารางที่ 2

รูปที่ 1 ตัวอย่างวัคซีนแพลตฟอร์มต่าง ๆ (9-11) (รูปประกอบวาดเองโดยใช้โปรแกรม PowerPoint)



Company	Platform	Vaccine Name	Adjuvant	Vaccine Design
Pfizer-BioNTech	mRNA	BNT162b2	None	Encapsulated within a lipid nanoparticle (LNP). mRNA encoding for the receptor binding domain (RBD) of the S1 protein. Single nucleoside incorporations of 1-methyl-pseudouridine. RBD antigen contains a T4 fibrin-derived "foldon" trimerization domain.
Moderna	mRNA	mRNA-1273	None	Encapsulated within a LNP. mRNA encoding for the prefusion form of S antigen which includes a transmembrane anchor and an intact S1-S2 cleavage site. Two proline substitutes keep protein stable in its prefusion form.
University of Oxford/ AstraZeneca	Non- replicating viral vector	AZD1222	None	Adenovirus derived from chimpanzee with E1 and E3 deletions encoding the full-length S protein with a tissue plasminogen activator signal peptide.
Sinovac Biotech, Ltd.	Inactivated	CoronaVac	Alum	Betapropiolactone-inactivated whole virus particles.

mRNA platform

วัคซีนชนิด mRNA ที่ได้รับการรับรองการใช้กรณีฉุกเฉิน คือ วัคซีน Comirnaty™ หรือ BNT162b2 โดยบริษัท Pfizer-BioNTech และ Moderna COVID-19 Vaccine หรือ mRNA-1273 โดยบริษัท Moderna วัคซีนที่พัฒนาจาก 2 บริษัทนี้มีความแตกต่างกันในการออกแบบ vaccine target antigen แม้ว่าทั้ง 2 บริษัท จะใช้ Spike (S) protein ของไวรัส SARS-CoV-2 เป็น target antigen เหมือนกัน

Spike (S) protein เป็น surface glycoprotein ที่ SARS-CoV-2 ใช้จับกับ angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) บนผิวของเซลล์เจ้าบ้าน (host cells) โดยส่วนที่ไวรัสใช้จับเพื่อเข้าสู่เซลล์เรียกว่า receptor binding domain (RBD) (7) ดังนั้น S protein จึงเป็นเป้าหมายหลักในการออกแบบวัคซีน โดยสิ่งที่ต้องคำนึงถึงในการพัฒนา S protein ให้เป็น target antigen ที่ดีคือโครงสร้างของ S protein ต้องมีการม้วนพับ (protein folding) ที่เหมาะสม ซึ่งโครงสร้างของ S protein มีความไม่ค้อยเสถียร (metastable) อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างได้ ดังนั้นในการพัฒนาวัคซีนจึงมีการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนบางตำแหน่งเพื่อทำให้โครงสร้างโปรตีนมีความเสถียรมากขึ้น เช่น ทำให้โครงสร้าง S protein อยู่ในรูปแบบ prefusion conformation ส่งผลให้กระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายให้สร้าง anti-S protein antibodies ไปยับยั้ง SARS-CoV-2 เข้าสู่เซลล์ได้ดีขึ้น (8)

BNT162b2 เป็นวัคซีนที่บรรจุ codon-optimized messenger RNA (mRNA) ในอนุภาคไขมันขนาดเล็กหรือลิพิดนาโนพาร์ทิเคิล (lipid nanoparticle, LNP) เพื่อเป็นระบบนำส่งวัคซีน เมื่อเข้าสู่ไซโตพลาซึม (cytoplasm) mRNA จะถูกแปลรหัส (protein translation) สร้างเป็น S1 protein ที่มี receptor binding domain (RBD) ในโครงสร้างเพื่อเลียนแบบ trimeric form ของ S protein (9) และทำให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายให้สร้างแอนติบอดีที่จำเพาะต่อไวรัส

mRNA-1273 เป็นวัคซีนที่บรรจุ modified mRNA ในอนุภาคไขมันขนาดเล็ก (LNP) ซึ่งเมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้ว mRNA จะถูกแปลรหัสหรือสร้างเป็น S protein วัคซีนนี้ต่างจาก BNT162b2 เนื่องจากมีการดัดแปลง mRNA โดยเปลี่ยนรหัสของกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 986 และ 987 ให้เป็นรหัสของกรดอะมิโน proline เมื่อมีการแปลรหัสจะทำให้ได้ S protein ที่สร้างขึ้นอยู่ในรูปแบบ prefusion conformation หรือเรียกว่า “S-2P” ที่ค่อนข้างมีความเสถียร และ S-2P protein นี้จะกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายให้สร้างแอนติบอดีต่อไป (10)

Viral vector platform

วัคซีนชนิดนี้เป็นการนำเอาไวรัสที่ไม่ก่อโรคและไม่แบ่งตัวเพิ่มจำนวนในเซลล์เจ้าบ้าน (non-replicating or replicating-incompetent virus) มาเป็นระบบนำส่งยีนที่ต้องการเพื่อให้สร้างโปรตีนเมื่อฉีดเข้าสู่ร่างกาย มีวัคซีนของบริษัท AstraZeneca และ Johnson & Johnson ที่ได้รับอนุมัติใช้กรณีฉุกเฉิน

AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19 vaccine) โดย University of Oxford/AstraZeneca ใช้ ChAdOx1 recombinant adenovirus มีการใส่ยีนที่สร้าง S protein ที่มีลำดับกรดอะมิโนที่ 2-1273 และมี tissue plasminogen activator (tPA) เป็น leader sequence เมื่อฉีดเข้าสู่ร่างกายจะเกิดการถอดรหัสและแปลรหัสเพื่อสร้าง wild-type S protein มากระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกัน (11)

Ad26.COV2-S พัฒนาโดย Janssen Pharmaceutical บริษัทภายใต้ Johnson & Johnson เป็นวัคซีนที่ใช้ recombinant, replication-incompetent adenovirus serotype 26 (Ad26) vector วัคซีนนี้ต่างจาก AZD1222 ตรงที่มีการเปลี่ยนกรดอะมิโนที่สำคัญ 2 ตำแหน่งบน S protein ให้เป็น proline (K986P, V987P) เมื่อมีการถอดรหัสและแปลรหัสเพื่อสร้างโปรตีนทำให้ได้ prefusion-S protein ที่มีความเสถียรและสามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีกว่า และจากการศึกษาทางคลินิกพบว่าวัคซีนนี้ฉีดเพียง 1 เข็มก็สามารถสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีมาก (12)

Inactivated platform

วัคซีนชนิดนี้เป็นแพลตฟอร์มที่ได้รับความนิยมเนื่องจากมีวัคซีนรูปแบบเชื้อตายหลายชนิดที่ใช้มาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน เช่น polio, typhoid, cholera, plague, pertussis และ influenza ตัวอย่างวัคซีนโควิด 19 ในรูปแบบเชื้อตาย (inactivated vaccine) ได้แก่ CoronaVac ของบริษัท Sinovac Biotech, Ltd. ซึ่งวัคซีนนี้ใช้การเลี้ยงไวรัสใน vero cell แล้วทำให้ไวรัสหมดฤทธิ์โดยสารชื่อ beta-propiolactone ซึ่งวัคซีน CoronaVac เป็นวัคซีนตัวแรกที่ได้รับการอนุมัติการใช้กรณีฉุกเฉินในประเทศไทย นอกจาก CoronaVac แล้วยังมี BBIBP-CorV หรือรู้จักในชื่อ Sinopharm COVID-19 vaccine เป็นวัคซีนชนิดเชื้อตายที่อนุมัติใช้กรณีฉุกเฉินในหลายประเทศเช่น จีน อียิปต์ ปากีสถาน อิรัก เซอร์เบีย สหรัฐอาหรับเอมิเรตส์ อย่างไรก็ตามวัคซีนทั้ง 2 รายการนี้กำลังรอการประเมินจาก WHO ว่าจะอนุมัติใช้กรณีฉุกเฉินได้หรือไม่ (ข้อมูล ณ วันที่ 5 พฤษภาคม 2564) (5)

Protein-based vaccine

เป็นอีกวัคซีนแพลตฟอร์มที่น่าสนใจ มี vaccine candidate จำนวนมากอยู่ในขั้นตอนการวิจัยและพัฒนา เนื่องจากการผลิตรีคอมบิแนนท์โปรตีนไม่ใช่เรื่องใหม่ และกระบวนการผลิตสามารถใช้เซลล์เจ้าบ้านหลายชนิดในการผลิต target antigen เช่น Chinese Hamster Ovary (CHO) cells, *Nicotiana benthamiana* (เซลล์ใบยาสูบ), *E. coli*, insect cell-based baculovirus expression system รีคอมบิแนนท์โปรตีนที่มีใช้มายาวนานที่สุดคือ human insulin นอกจากนี้ปัจจุบันมีวัคซีนที่เป็นรีคอมบิแนนท์โปรตีนที่ขึ้นทะเบียนหลายชนิด เช่น human papillomavirus vaccine, hepatitis B vaccine ตัวอย่างที่น่าสนใจคือ NVX-CoV2373 ของบริษัท Novavax กำลังอยู่ระหว่างการศึกษาก่อนคลินิกระยะที่ 3 ในประเทศสหรัฐอเมริกา ผลการศึกษาก่อนคลินิกรายงานว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพที่ค่อนข้างดี (13)

NVX-CoV2373 เป็นวัคซีนแพลตฟอร์มที่ใช้ recombinant protein nanoparticle technology การผลิต รีคอมบิแนนท์โปรตีนใช้เซลล์แมลง (Sf9 insect cell expression system) ผลิต trimeric full-length Spike (S) protein เพื่อเป็น vaccine antigen โดยวัคซีนนี้ S protein มีการดัดแปลงโครงสร้างเพื่อให้โปรตีนทนต่อเอนไซม์ protease และมีการเปลี่ยนกรดอะมิโนบางตำแหน่งให้เป็น proline (P) (K986P, V987P) ทำให้ S protein อยู่ใน prefusion conformation ที่เสถียร เมื่อแยกสกัดและทำให้บริสุทธิ์จะได้ purified S protein ต่อมาทำให้ S protein จัดเรียงตัวบน synthetic particle กลายเป็นอนุภาคขนาดเล็ก (nanoparticle) เพื่อเลียนแบบโครงสร้างของไวรัสโคโรนา และมีการเติมสารเสริมฤทธิ์ (adjuvant) Matrix-M™ ซึ่งเป็นสารจำพวก saponin ที่สกัดจากเปลือกต้น *Quillaja saponaria* Molina, cholesterol และ phospholipid การเติม Matrix-M1™ ช่วยให้วัคซีนกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี และช่วยลดปริมาณ vaccine antigen ที่จะใช้ในแต่ละโดส (14, 15)

ตารางที่ 2 ข้อดีและข้อจำกัดของแต่ละวัคซีนแพลตฟอร์ม (16)

วัคซีนแพลตฟอร์ม	ข้อดี	ข้อจำกัด
mRNA	ผลิตโดยการสังเคราะห์ mRNA วัคซีนแอนติเจนถูกแปลรหัสใน cytoplasm ของเซลล์เจ้าบ้าน (host cells)	mRNA มีความคงตัวน้อย ประสิทธิภาพการใช้ mRNA vaccine มีน้อย เก็บรักษาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 2-8°C
Viral vector	นำส่งยีนเข้าสู่เซลล์เจ้าบ้านได้ดี กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี เก็บรักษาในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8°C	ประสิทธิภาพของวัคซีนอาจลดลงหากคนที่ได้รับวัคซีนเคยได้รับ viral vector ชนิดเดียวกันมาก่อน
Inactivated	วัคซีนมีความคงตัวดี มีความปลอดภัย เก็บรักษาในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8°C	การผลิตต้องเตรียมไวรัสจำนวนมาก การฉีดอาจต้องมีการการฉีดซ้ำหลายครั้ง
Protein-based	well-established platform มีความปลอดภัย เก็บรักษาในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8°C	กระบวนการผลิตโปรตีนมีความซับซ้อน อาจต้องเติม adjuvant เพื่อเสริมฤทธิ์วัคซีน

แนวปฏิบัติสำหรับอุตสาหกรรมสำหรับการพัฒนาและขึ้นทะเบียนวัคซีนโควิด 19 (Guidance for industry for COVID-19 vaccine development and licensure)

การพัฒนาวัคซีนโควิด 19 เพื่อใช้ในมนุษย์นั้น องค์กรต่าง ๆ ได้ออกแนวปฏิบัติที่อุตสาหกรรมยาควรปฏิบัติตามเพื่อเป็นการประกันว่าวัคซีนที่ผลิตได้มีคุณภาพดีและมีความสม่ำเสมอ (ensure quality and consistency in manufacturing) สำหรับบทความนี้ขอยกตัวอย่างแนวปฏิบัติของ U.S. FDA ซึ่งได้ออกแนวปฏิบัติ Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 Guidance for Industry June

2020 (17) เพื่อเป็นแนวทางให้ผู้ผลิตปฏิบัติตามหรือควรคำนึงถึงในการผลิตวัคซีนโควิด 19 ให้มีคุณภาพดี โดยประเด็นต่าง ๆ ที่ผู้ผลิตควรคำนึงถึงมีดังนี้

- การผลิตตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต (current Good Manufacturing Practice, cGMP) ควรมีการควบคุมการผลิตที่เหมาะสมเพื่อประกันความสม่ำเสมอของกระบวนการผลิตและปฏิบัติตาม cGMP
- สถานที่ผลิต (facilities) ควรมีขนาดที่เหมาะสม มีการควบคุมระบบต่าง ๆ เพื่อป้องกันการปนเปื้อน หรือลดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนข้าม (cross-contamination) สาธารณูปโภคต่าง ๆ (utilities) ต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง (validated) อย่างเหมาะสม ระบบอากาศ (HVAC system) ต้องมีการควบคุม ความดันอากาศ อุณหภูมิ ความชื้น ฝุ่นละออง และปริมาณเชื้อจุลินทรีย์อย่างเหมาะสม รวมถึงมีการป้องกันแมลง เพื่อควบคุมปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจจะส่งผลกระทบต่อกระบวนการผลิตและคุณภาพของวัคซีน
- ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการผลิตวัคซีนเพื่อเตรียมสำหรับการขออนุญาตขึ้นทะเบียนตำรับยาควรประกอบด้วย
 - วัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตควรมีการควบคุมที่เหมาะสม เช่น ประวัติและคุณสมบัติของเซลล์หรือไวรัสที่นำมาผลิตวัคซีน รวมถึงธนาคารเซลล์หรือธนาคารไวรัส (cell banks or virus banks) การตรวจสอบวัตถุดิบทั้งหมดที่ได้มาจากสัตว์เพื่อนำมาใช้ในการเพาะเลี้ยงเซลล์และการเจริญเติบโตของไวรัส
 - การตรวจรับรอง (qualification) เครื่องมือต่าง ๆ ที่ใช้ในการผลิต ควรทำการตรวจรับรองเครื่องมือต่าง ๆ ที่ใช้ในกระบวนการผลิตวัคซีน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ (sterile filtration and sterilization processes validation) รวมถึงการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการปราศจากเชื้อ โดยการจำลองกระบวนการปราศจากเชื้อ (Aseptic Process Simulation) ด้วยอาหารเลี้ยงเชื้อ
 - ข้อมูลด้านกระบวนการผลิตวัคซีน จะต้องมีข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (process validation) ข้อมูลพารามิเตอร์ที่เป็นจุดวิกฤตของการผลิต (critical process parameters) คุณลักษณะทางคุณภาพที่สำคัญ (critical quality attributes) บันทึกกระบวนการผลิต (batch record) hold time ระหว่างกระบวนการผลิตในแต่ละขั้นตอน และแผนการควบคุมระหว่างการผลิต (in process control) ข้อกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของวัคซีน (specifications) รวมถึงข้อมูลสนับสนุนที่แสดงถึงความสม่ำเสมอของกระบวนการผลิต เช่น process validation protocols ข้อมูลผลการศึกษาจาก engineering lots และข้อมูลของตัวยาสำคัญที่ผลิตได้จากรุ่นที่ทำการตรวจรับรองสมรรถนะของกระบวนการผลิต (process performance qualification)

- การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต ควรทำอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตที่ผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale batch)
- การควบคุมคุณภาพควรทำอย่างเป็นระบบ ทั้งการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตไปจนถึงขั้นตอนการบรรจุ การควบคุมคุณภาพเพื่อการปล่อยผ่านวัคซีน (quality-control release tests) ควรประกอบด้วยหัวข้อสำคัญได้แก่ vaccine identity, purity และ potency
- การศึกษาความคงสภาพ ควรทำการศึกษาความคงสภาพของวัคซีนอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต โดยที่ตัวยาสสำคัญ (drug substance) ควรมาจากรุ่นการผลิตที่แตกต่างกัน โดยทำการศึกษาในภาชนะบรรจุสุดท้าย (final container) ที่อุณหภูมิจัดเก็บรักษาที่แนะนำ (recommended storage temperature) รวมถึงการทดสอบความสมบูรณ์ของบรรจุภัณฑ์ (container closure integrity testing) ด้วย

นอกจากข้อมูลด้านการผลิตแล้ว แนวปฏิบัติ ฉบับนี้ยังมีข้อมูลการศึกษาด้านอื่น ๆ ที่ต้องทำการพิจารณา ร่วมด้วย ซึ่งจะได้ลงรายละเอียดในบทความนี้

- การศึกษาที่ไม่ใช่คลินิก (non-clinical studies) เช่น การศึกษาความเป็นพิษ (toxicity studies) การประเมิน การตอบสนองด้านภูมิคุ้มกันในสัตว์ทดลอง (characterization of immune response in animal models) การศึกษาความเป็นไปได้ของวัคซีนที่ทำให้เกิดโรคระบบทางเดินหายใจ
- การศึกษาทางคลินิก (clinical trials) มีปัจจัยที่ควรพิจารณาหลายด้าน เช่น กลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา การ ออกแบบการศึกษา (trial design) การประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีน สถิติที่ใช้ใน การศึกษา
- การประเมินความปลอดภัยหลังการได้รับอนุญาต (post-licensure safety evaluation) ควรมีระบบ การเฝ้าระวังความปลอดภัยภายหลังการได้รับวัคซีนโควิด 19 (pharmacovigilance activities for COVID-19 vaccines)

นอกจากนี้กรณีที่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงที่เกี่ยวข้องกับการได้รับวัคซีน U.S.FDA อาจกำหนดให้บริษัทผู้ผลิตหรือผู้ที่ได้รับอนุญาตทะเบียนทำการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงที่ เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงนั้น เพื่อใช้เป็นข้อมูลเพิ่มเติมด้านความปลอดภัยของวัคซีนต่อไป

มาตรฐานสำหรับวัคซีนคุณภาพ (standards for quality vaccines)

นอกจากแนวปฏิบัติจากองค์กรที่กำกับดูแลการขึ้นทะเบียนยาแล้ว เกสซ์ตำรับต่าง ๆ ตัวอย่างเช่น เกสซ์ตำรับของสหรัฐอเมริกา (United States Pharmacopeia, USP) เป็นอีกแหล่งข้อมูลหรือมาตรฐานที่ผู้ผลิต ห้องปฏิบัติการวิเคราะห์ หน่วยงานที่กำกับดูแลสามารถใช้เป็นแนวปฏิบัติได้ ตัวอย่าง USP general chapters ที่เกี่ยวข้องกับการผลิตและควบคุมคุณภาพวัคซีนแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ตัวอย่าง general chapters ที่เกี่ยวข้องกับการผลิตและควบคุมคุณภาพวัคซีน (18)

General chapters	คำอธิบาย
<1> Injections and implanted drug products - product quality tests	บทนี้แบ่งเป็น 3 ส่วน คือ (1) universal product quality tests (2) specific product quality tests และ (3) product quality tests for specific dosage forms
<71> Sterility tests	บทนี้กล่าวถึงข้อควรระวังเกี่ยวกับการปนเปื้อนของจุลชีพ การทดสอบความปราศจากเชื้อด้วยวิธีต่าง ๆ รวมถึงการแปลผล
<85> Bacterial endotoxins test	บทนี้กล่าวถึงการตรวจและการหาปริมาณ bacterial endotoxin
<1044> Cryopreservation of cells	บทนี้กล่าวถึงการเก็บรักษาเซลล์ที่ใช้เป็นธนาคารเซลล์ โดยการแช่แข็ง ครอบคลุมเซลล์มนุษย์ เซลล์สัตว์ และจุลชีพต่าง ๆ
<1048> Quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products	บทนี้กล่าวถึงการตรวจสอบ expression construct ที่ใช้ผลิตภัณฑ์คอมพิแนนท์โปรตีน
<1049> Quality of biotechnological products - stability testing of biotechnological/biological products	บทนี้กล่าวถึงแนวทางการทำการศึกษาความคงตัวของยา เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนการขออนุมัติทะเบียนตำรับยา
<1050> Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin	บทนี้กล่าวถึงแนวทางการทดสอบไวรัส การศึกษาเพื่อการประเมินการจัดไวรัส และการออกแบบการศึกษา การทดสอบไวรัสและการกำจัดไวรัส เพื่อประเมินความปลอดภัยของชีวเภสัชภัณฑ์ที่ผลิตจากเซลล์ที่มาจากมนุษย์ หรือจากเซลล์สัตว์
<1103> Immunological test methods - ELISA	บทนี้กล่าวถึงหลักการ ขั้นตอนการทดลอง การพัฒนาและการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี ELISA รวมถึงสารมาตรฐานที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์
<1116> Microbiological control and monitoring of aseptic processing environments	บทนี้ให้ข้อมูลและคำแนะนำเรื่องการควบคุมความเสี่ยงของการปนเปื้อนจุลินทรีย์ในสภาวะแวดล้อมโดยเทคนิคปลอดเชื้อ รวมถึงกำหนดพารามิเตอร์ที่ใช้ในการเฝ้าระวังเพื่อประเมินผลทางจุลชีววิทยา
<1130> Nucleic acid-based techniques - approaches for detecting trace nucleic acids (residual DNA testing)	บทนี้ครอบคลุมวิธีวิเคราะห์ที่ใช้หาปริมาณดีเอ็นเอที่ตกค้างในชีวเภสัชภัณฑ์ (residual DNA) ซึ่งจัดว่าเป็นสิ่งเจือปนที่เกิดจากกระบวนการผลิต (process-related impurities)
<1132> Residual host cell protein measurement in biopharmaceuticals	บทนี้เน้นที่การวิเคราะห์หา residual host cell protein ที่ตกค้างจากกระบวนการผลิต โดยใช้ immunoassay รวมถึงการพัฒนาวิธีวิเคราะห์ตลอดวงจรชีวิตของการพัฒนาผลิตภัณฑ์

ตารางที่ 3 ตัวอย่าง general chapters ที่เกี่ยวข้องกับการผลิตและควบคุมคุณภาพวัคซีน (18) (ต่อ)

General chapters	คำอธิบาย
<1235> Vaccines for human use - general Considerations	บทนี้ให้ข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับการผลิตวัคซีนและการทดสอบวัคซีน รวมถึงข้อมูลที่เกี่ยวข้องตามข้อกำหนดของสหรัฐอเมริกาและข้อกำหนดของประเทศอื่น ๆ

แนวปฏิบัติของการทำ batch release ของวัคซีนโควิด 19

นอกจากแนวปฏิบัติและมาตรฐานต่าง ๆ ที่กำหนดให้ผู้ผลิตวัคซีนควรปฏิบัติตามแล้ว สหภาพยุโรปโดย European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM) เพิ่งออกแนวปฏิบัติใหม่ เรื่องการทำ batch release ของวัคซีนโควิด 19 ชนิดต่าง ๆ (2) โดยแนวปฏิบัติของการทำ batch release ของวัคซีนชนิด mRNA และ viral vector (non-replicating adenovirus-vectored vaccine) มีผลบังคับใช้ตั้งแต่ 1 พฤษภาคม 2564 ขณะที่ชนิด recombinant protein แนวปฏิบัติมีผลบังคับใช้ตั้งแต่ 21 เมษายน 2564 ข้อมูลการทำ batch release ของวัคซีนชนิด mRNA, viral vector แสดงในตารางที่ 4, 5 ตามลำดับ

ตารางที่ 4 ข้อมูลด้านต่าง ๆ สำหรับการทำ batch release ของ mRNA vaccine (2)

Requirements	mRNA
Sampling and tests	<ul style="list-style-type: none"> ทำการสุ่มตัวอย่างและวิเคราะห์อย่างน้อย 15 single/multi-dose containers of each final lot On the final lot, perform following tests: appearance, identity, potency, integrity
Protocol submission 1. Summary information on the finished product (final lot)	<p>ประกอบด้วยข้อมูล</p> <ul style="list-style-type: none"> Trade name, INN, batch number(s): final lot, final bulk, type of container, total number of containers in this batch, number of doses per container, composition/volume of single human dose, date of expiry, date of start of period of validity, storage temperature, marketing authorization number issued by (member state/EU), name and address of manufacturer, name and address of marketing authorisation holder if different
2. Product information	<ul style="list-style-type: none"> ระบุ site of manufacture, date of manufacture, including dates of different production stages, different production site(s)
a. Starting materials	<p>ทำการตรวจสอบ starting materials ดังนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> Cell banks: master cell bank, working cell bank Linear plasmid DNA: appearance, DNA concentration, plasmid identify, poly A integrity, linearization efficiency, residual protein, residual DNA, residual RNA, endotoxin, bioburden, pH <p>(ทุกหัวข้อต้องระบุ method, specification, date และ result)</p>

ตารางที่ 4 ข้อมูลด้านต่าง ๆ สำหรับการทำให้ batch release ของ mRNA vaccine (2) (ต่อ)

Requirements	mRNA
b. Intermediate stages	<p>Production details, in-process controls ทำการตรวจสอบทั้ง mRNA, LNP ดังนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> ● mRNA: ระบุ batch number, date of manufacture, site of manufacture, volume, storage temperature, storage time and approved storage period ● mRNA: appearance, identity of encoded RNA, content (RNA concentration), RNA integrity /purity, RNA impurities (if applicable), 5' Cap, Poly(A) tail, residual DNA template, residual dsRNA (if applicable), residual solvents (if applicable), pH, endotoxin content, bioburden (ทุกหัวข้อต้องระบุ method, specification, date และ result) <ul style="list-style-type: none"> ● LNP (if applicable): ระบุ batch number, date of manufacture, site of manufacture, batch size, storage temperature, storage time and approved storage period ● LPN: appearance, LNP component identity of each, LNP component content of each, LNP impurities, LNP size, LNP polydispersity, residual solvents, pH, osmolality, endotoxin content, bioburden (ทุกหัวข้อต้องระบุ method, specification, date และ result)
c. Intermediate bulk (if applicable)	<p>Report results of tests for each batch of intermediate bulk used in further processing.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ระบุ batch number of intermediate bulk, date(s) of manufacture, site of manufacture, volume(s), batch size, storage temperature, storage time and approved storage period ● หัวข้อที่ต้องตรวจสอบ: appearance, identity of encoded RNA, content (RNA concentration), RNA encapsulation, RNA purity, RNA impurities, LNP component identity for each, LNP component content for each LNP size, LNP polydispersity, LNP impurities (if applicable), pH, osmolality, endotoxin content, bioburden (ทุกหัวข้อต้องระบุ method, specification, date และ result)
d. Final bulk vaccine (if applicable)	<ul style="list-style-type: none"> ● ระบุ batch number and volume of final bulk vaccine, date of manufacture, volumes, batch number(s) of all components used during formulation, storage temperature
e. Batch of finished product (final lot)	<ul style="list-style-type: none"> ● ระบุ manufacturing site, batch number, date of filling, type of container, number of containers after inspection, filling volume ● หัวข้อที่ต้องตรวจสอบ: appearance, identity of RNA encoded sequence, RNA content, RNA encapsulation, <i>in-vitro</i> expression, RNA integrity/purity, RNA impurities (if applicable), LNP component, identity for each, LNP size, LNP polydispersity, LNP component content for each, LNP impurities (if applicable), residual solvents (if applicable), extractable volume, visible particles, sub-visible particles, pH, osmolality, endotoxin content, sterility (ทุกหัวข้อต้องระบุ method, specification, date และ result)

ตารางที่ 4 ข้อมูลด้านต่าง ๆ สำหรับการทำให้ batch release ของ mRNA vaccine (2) (ต่อ)

Requirements	mRNA
3. Certification	เอกสารรับรองที่ระบุชื่อบุคคลที่รับผิดชอบการผลิตและการควบคุมคุณภาพ รวมถึงเอกสารรับรองข้อมูลต่าง ๆ ของวัตถุดิบที่ได้มาจากสัตว์ที่ใช้ในการผลิตว่าเป็นไปตามมาตรฐานที่สหภาพยุโรปกำหนด

จากข้อมูลในตารางที่ 4 และ 5 จะเห็นว่าในการทำ batch release นั้นมีข้อกำหนดที่ผู้ผลิตจะต้องทำการศึกษาและควบคุมคุณภาพอย่างเข้มงวด ซึ่งหัวข้อหลักที่ต้องทำนั้นเหมือนกันในทุกวัคซีนแพลตฟอร์ม โดยต้องเริ่มจากการตรวจสอบวัตถุดิบ (starting materials) ทั้งหลายที่นำเข้ามาสู่กระบวนการผลิตโดยเฉพาะอย่างยิ่งวัตถุดิบที่มาจากสัตว์เช่น serum ที่นำมาใช้ในการเลี้ยงเซลล์จะต้องมีการตรวจสอบให้มั่นใจว่าไม่มีการปนเปื้อนของไวรัสต่าง ๆ ต่อมาต้องมีการตรวจ intermediate stages, intermediate bulk จนถึงการผลิต final lot หลายหัวข้อของการตรวจ final lot นั้นเกษตรกรน่าจะคุ้นเคยในการควบคุมคุณภาพยาฉีด เช่น การตรวจ pH, osmolality, endotoxin และ sterility

อย่างไรก็ตามมีหัวข้อวิเคราะห์หลายหัวข้อที่อาจมีความต่างกันขึ้นกับคุณลักษณะเฉพาะของวัคซีนแต่ละชนิด จึงทำให้มีการตรวจวิเคราะห์ที่ต่างกัน เช่น การตรวจวัคซีนชนิด mRNA ต้องมีการตรวจ RNA integrity เนื่องจากคุณสมบัติพื้นฐานของ RNA คือมีความไม่คงทนต่อสภาวะแวดล้อม ดังนั้นจึงต้องมีการตรวจสอบ RNA integrity เพื่อประกันว่า RNA จะยังมีคุณภาพที่ดีและสามารถเกิดการแสดงออก (expression) ภายในเซลล์ได้

ตารางที่ 5 ข้อมูลด้านต่าง ๆ สำหรับการทำให้ batch release ของ viral vector vaccine (2)

Requirements	Viral vector
Sampling and tests	<ul style="list-style-type: none"> ทำการสุ่มตัวอย่างและวิเคราะห์อย่างน้อย 20 single/multi dose containers of each final lot On the final lot, perform following tests: appearance, identity, potency (potency may serve as identity test)
Protocol submission 1. Summary information on the finished product (final lot)	<p>ประกอบด้วยข้อมูล</p> <ul style="list-style-type: none"> Trade name, INN, batch number(s): final lot, final bulk, type of container, total number of containers in this batch, number of doses per container, composition/volume of single human dose, date of expiry, date of start of period of validity, storage temperature, marketing authorisation number, marketing authorization number issued by (member state/EU), name and address of manufacturer, name and address of marketing authorisation holder if different
2. Product information	<ul style="list-style-type: none"> ระบุ site of manufacture, date of manufacture, including dates of different production stages, different production site(s)

ตารางที่ 5 ข้อมูลด้านต่าง ๆ สำหรับการทำ batch release ของ viral vector vaccine (2) (ต่อ)

Requirements	Viral vector
a. Starting materials	<p>ทำการตรวจสอบ starting materials ดังนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Virus seed lots ● Cell substrate for virus propagation <ul style="list-style-type: none"> ○ Control cell cultures: identity (if applicable), viability (if applicable), bioburden (if applicable), extraneous viral agents
b. Intermediate stages	<ul style="list-style-type: none"> ● Purified bulk: ระบุ batch number(s), date(s) of manufacture, volume(s), storage temperature, storage time and approved storage period ● หัวข้อที่ต้องตรวจสอบ: identity, appearance, virus protein fingerprinting (if applicable), host cell protein, host cell DNA, DNA/protein ratio (if applicable), residual benzonase (if applicable), infectious units, transgene expression, ratio virus particles/infectious units, virus particles, replication competent adenovirus, polysorbate 80 concentration (if applicable), pH, osmolality (if applicable), bacterial endotoxin, bioburden (ทุกหัวข้อต้องระบุ method, specification, date และ result)
c. Final bulk	<ul style="list-style-type: none"> ● ระบุ batch number, batch number and volume of purified bulk(s) used, other substances added and volumes, date of blending ● หัวข้อที่ต้องตรวจสอบ: bioburden (if applicable) (ระบุ method, specification, date และ result)
d. Batch of finished product (final lot)	<ul style="list-style-type: none"> ● ระบุ batch number, date of filling, date of freezing: (if applicable), freezing t°(if applicable), type of container, filling volume, number of containers after inspection ● หัวข้อที่ต้องตรวจสอบ: appearance, identity, virus protein fingerprinting (if applicable), infectious units, transgene expression, ratio virus particles/infectious units, virus particles, aggregates (if applicable), DNA/protein ratio (if applicable), extractable volume, polysorbate 80 concentration, container closure integrity (if applicable), sub visible particles (if applicable), pH, osmolality, bacterial endotoxin, sterility (ทุกหัวข้อต้องระบุ method, specification, date และ result)
3. Certification	<p>เอกสารรับรองที่ระบุชื่อบุคคลที่รับผิดชอบการผลิตและการควบคุมคุณภาพ รวมถึงเอกสารรับรองข้อมูลต่าง ๆ ของวัตถุดิบที่ได้มาจากสัตว์ที่ใช้ในการผลิตว่าเป็นไปตามมาตรฐานที่สหภาพยุโรป กำหนด</p>

หรือ การตรวจวิเคราะห์ lipid nanoparticle (LNP) เนื่องจาก LNP ทำหน้าที่เป็นระบบนำส่ง mRNA เข้าไปภายในเซลล์ ดังนั้นจึงต้องมีการตรวจสอบ LNP ในหัวข้อต่าง ๆ ด้วย เช่น การตรวจเอกลักษณ์ องค์ประกอบ ขนาด และสิ่งเจือปนของ LNP

ส่วนข้อกำหนดของวัคซีนชนิด viral vector มีหัวข้อการตรวจวิเคราะห์ที่เฉพาะเช่น การตรวจ virus protein fingerprint, infectious units, transgene expression, ratio virus particles/infectious units, virus particles, replication competent adenovirus สำหรับการทำให้ batch release ของ recombinant protein vaccine ในแนวปฏิบัติที่ออกมาจะมีเพียงข้อมูลส่วนของ sampling and test เท่านั้น ข้อมูลด้านอื่น ๆ ยังไม่มีรายละเอียดเผยแพร่ออกมา แสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ข้อมูลด้านต่าง ๆ สำหรับการทำให้ batch release ของ recombinant protein vaccine (2)

Requirements	Recombinant protein
Sampling and tests	At least 2 ml of each non-adsorbed bulk At least 15 single/multi dose containers of each final lot On the bulk: perform purity test On the final lot, perform following test: <ul style="list-style-type: none"> ● Appearance ● Identity (potency may serve as an identity test) ● Potency
Protocol submission	NA*
1.Summary information on the finished product (final lot)	
2.Product information	NA*
a. Starting materials	NA*
b. Intermediate stages	NA*
c. Intermediate bulk (if applicable)	NA*
d. Final bulk vaccine (if applicable)	NA*
e. Batch of finished product (final lot)	NA*
3.Certification	NA*

NA* – not available

สรุป

การผลิตวัคซีนโควิด 19 ให้มีคุณภาพที่ดีนั้นมีข้อกำหนดและแนวปฏิบัติมากมายที่ผู้ผลิตจะต้องปฏิบัติตาม เพื่อเป็นการประกันคุณภาพวัคซีนก่อนถึงมือผู้บริโภค จะเห็นว่าเนื่องจากการระบาดของโรคโควิด 19 ที่เกิดขึ้นนั้น ทำให้วัคซีนโควิด 19 เป็นที่ต้องการทั่วโลกแม้ว่าบริษัทผู้ผลิตจะเร่งทำการผลิตให้ทันกับความต้องการของตลาดก็ตาม หากระบบคุณภาพของโรงงานนั้น ๆ มีปัญหาหรือไม่ได้มาตรฐานก็อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของวัคซีนได้ และทำให้ประชาชนเกิดความไม่เชื่อมั่นในการได้รับวัคซีนโควิด 19 ดังนั้นปัญหาเรื่องการส่งมอบวัคซีนโควิด 19 ล่าช้า นั้น เป็นเรื่องที่เกิดขึ้นได้อย่างแน่นอน ยิ่งผู้ผลิตเร่งทำการผลิตมากขึ้นโอกาสที่อาจจะเกิดความผิดพลาดหรือความบกพร่องที่เกิดขึ้นก็อาจจะมีมากขึ้นไปด้วย ดังเช่นข่าวเรื่องการแก้ไขวันหมดอายุของวัคซีนบนภาชนะบรรจุ (3) หรือข่าวที่บริษัท Emergent BioSolutions ประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าบริษัทผลิต drug substance ไม่ได้ตามมาตรฐานที่ตกลงไว้กับ Johnson & Johnson ทำให้ต้องยุติการผลิตลงก่อนและให้ U.S. FDA เข้าไปทำการตรวจสอบ ประเมินโรงงานก่อนที่จะให้การรับรองการผลิตต่อไป (19) ข้อบกพร่องที่พบในการผลิตวัคซีนโควิด 19 เป็นเรื่องที่ไม่เกินความคาดหมายเพราะในการผลิตยาทั่วไปก็สามารถพบความเบี่ยงเบน (deviation) พบข้อบกพร่อง ผิดพลาดเกิดขึ้นได้ตลอดเวลา ซึ่งสิ่งที่สำคัญกว่าคือการเรียนรู้จากข้อผิดพลาดนั้น และทำการวิเคราะห์สาเหตุและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับปัญหาที่เกิดขึ้น และดำเนินการจัดการกับปัญหา วางแผนป้องกันเพื่อลดความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้นต่อไปในอนาคต นอกจากนี้วัคซีนโควิด 19 เป็นวัคซีนใหม่และการได้รับอนุมัติใช้กรณีฉุกเฉินนั้นเป็นเพียงช่วงระยะเวลาชั่วคราวดังนั้นยังมีข้อมูล องค์ความรู้ใหม่ ๆ ที่ควรต้องติดตามต่อไปทั้งด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของวัคซีน ตลอดจนแนวปฏิบัติใหม่ ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการผลิตวัคซีนโควิด 19 ด้วยเช่นกัน

References

1. Helmy YA, Fawzy M, Elswad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med.* 2020;9(4).
2. EDQM Council of Europe. Product specific guidelines. [cited 2021 Apr 30]. Available from: <https://www.edqm.eu/en/ocabr-activities-related-covid-19-vaccines>.
3. สำนักข่าว Hfocus เจาะลึกระบบสุขภาพ. แจงวันหมดอายุวัคซีนโควิดซีโนแวค [cited 2021 Apr 30]. Available from: <https://www.hfocus.org/content/2021/04/21472>.
4. U.S. Food & Drug Administration. Emergency Use Authorizations. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) EUA Information. [cited 2021 Apr 30]. Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>.
5. WHO. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. [cited 2021 May 1]. Available from: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_23April2021.pdf?fbclid=IwAR0Kq_gGo9PMN9YTIuAPo2mPdYCeQLSanPwB8wccNqN0FzDTRaa7vwt1M.
6. European Medicines Agency. COVID-19 vaccines. Vaccines authorised for use in the European Union. [cited 2021 May 2]. Available from: <https://vaccination-info.eu/en/covid-19/covid-19-vaccines>.
7. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses.* 2012;4(6):1011-33.
8. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260.
9. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature.* 2020;586(7830):589-93.
10. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;383(20):1920-31.
11. Graham SP, McLean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright D, Ulaszewska M, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *NPJ Vaccines.* 2020;5(1):69.

12. Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM, Bakkens MJG, Hardenberg G, Wegmann F, et al. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. NPJ Vaccines. 2020;5:91.
13. Tian JH, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Hammond H, et al. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. Nat Commun. 2021;12(1):372.
14. Funk CD, Laferriere C, Ardakani A. A Snapshot of the Global Race for Vaccines Targeting SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic. Front Pharmacol. 2020;11:937.
15. Guebre-Xabier M, Patel N, Tian JH, Zhou B, Maciejewski S, Lam K, et al. NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge. Vaccine. 2020;38(50):7892-6.
16. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. N Engl J Med. 2020;383(24):2320-32.
17. U.S. Food & Drug Administration. Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 Guidance for Industry June 2020. [cited 2021 May 3]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>.
18. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 43-NF 38). United States Pharmacopeial Convention; 2021. [cited 2021 May 4]. Available from: <https://online.uspnf.com/uspnf>.
19. Johnson & Johnson Services, Inc. Johnson & Johnson Statement on U.S. COVID-19 Vaccine Manufacturing. [cited 2021 May 5]. Available from: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-statement-on-u-s-covid-19-vaccine-manufacturing>.