วัคซีนป้องกันโรคมือ เท้า ปาก

จากเชื้อไวรัส EV71

รู้จักไวรัส EV71

Enterovirus (EV) เป็นไวรัสชนิด RNA สายเดี่ยว อันเป็นสาเหตุของโรคมือเท้าปาก และโรคเฮอร์แปงไจนา โดยเฉพาะเชื้อ EV-A71 และ CVA16 (ไวรัสค็อกซากี)

โรคมือเท้าปาก

พบในกลุ่มเด็กเล็กที่อายุต่ำกว่า 5 ขวบ โดยส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการป่วย หรืออาจมีอาการไข้ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ ปวดเมื่อย ร่วมกับตุ่มเล็ก ๆ ที่ฝ่ามือ ฝ่าเท้า และในปาก

ผลิตภัณฑ์วัคซีน EV71

ในปัจจุบันมีวัคซีนชนิดเชื้อตาย จำนวน **5 ผลิตภัณฑ์** ซึ่งผลิตใน 2 ประเทศ

ไต้หวัน

1. **วัคซีน Envacgen** ของบริษัท Medigen Vaccine Biologics
2. **วัคซีน EnVAX-A71** ของ National Health Research Institutes (NHRI) of Taiwan

จีน

1. **วัคซีน 武生依维乐 (อู่เซิงอีเหวยเล่อ)** ของบริษัท Wuhan Institute of Biological Products
2. **วัคซีน Inlive** ของบริษัท Sinovac Biotech
3. **วัคซีน EntroVac** ของ Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Science (IMBCAMS)

ขึ้นทะเบียนในไทย

ไทยมีวัคซีน 1 ผลิตภัณฑ์ ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา คือ **วัคซีน EntroVac** ของ Institute of Medical Biology, IMBCAMS

การวิจัยพัฒนาวัคซีน EV71

ในปัจจุบันมีการวิจัยพัฒนาวัคซีนทั่วโลก **ส่วนใหญ่เลือกใช้แพลตฟอร์มชนิดเชื้อตาย** นอกจากนี้ยังมีการวิจัยพัฒนา**วัคซีนหลายสายพันธุ์** (Multivalent) อีกด้วย

เชื้อเอนเทอโรไวรัส (Enteroviruses)

เอนเทอโรไวรัส (Enteroviruses; EVs) เป็นไวรัสชนิดอาร์เอ็นเอสายเดี่ยว (Single-stranded RNA virus) ที่จัดอยู่ในไวรัสตระกูล *Picornaviridae* โดยเชื้อไวรัสส่งผลให้เกิดโรคโดยเฉพาะกลุ่มเด็ก เช่น โรคมือเท้าปาก และโรคเฮอร์แปงไจนา นอกจากนี้ ยังก่อให้เกิดโรคทางระบบประสาท เช่น เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ไข้สมองอักเสบ และไขสันหลังอักเสบเฉียบพลัน (Acute flaccid myelitis; AFM) ซึ่งส่งผลให้มีอาการอัมพาตเนื่องจากการอักเสบของไขสันหลังที่คล้ายกับโรคโปลิโอ และยังส่งผลให้เกิดอาการของโรคที่รุนแรงในกลุ่มเด็กแรกเกิดและผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง [1]

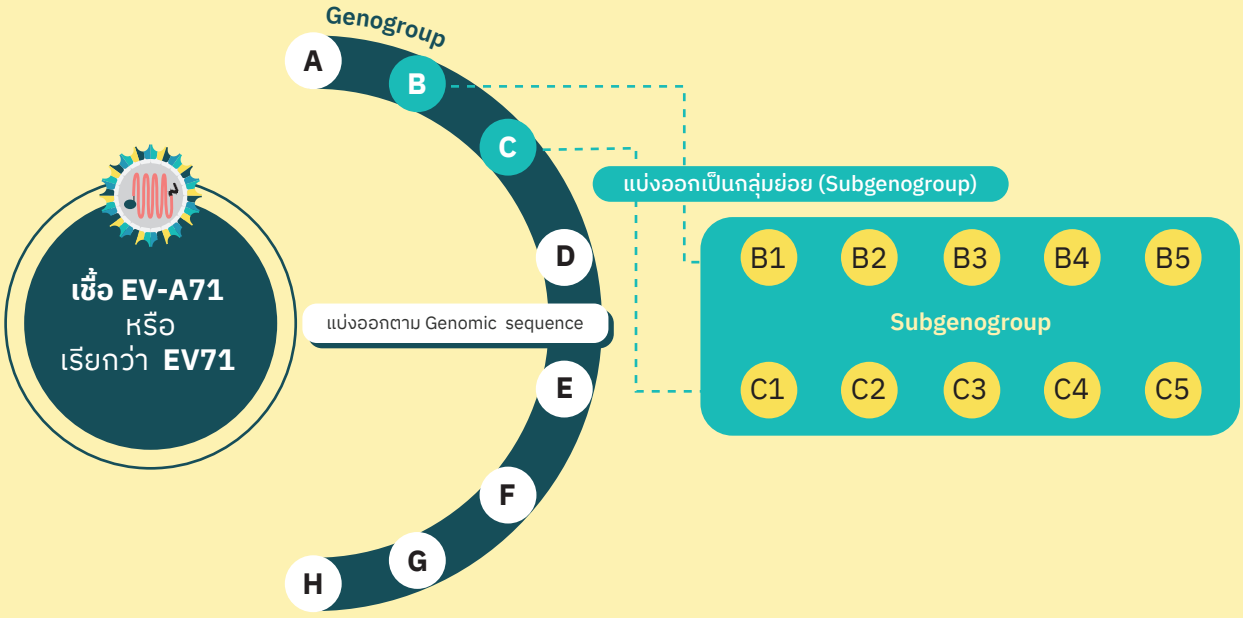
เอนเทอโรไวรัส แบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม หรืออาจเรียกได้เป็นสปีชีส์ (Species) ได้แก่ สปีชีส์ A, B, C และ D และด้วยความก้าวหน้าของการวิจัยในระดับโมเลกุล (Molecular diagnostics) และวิทยาการเทคโนโลยีในปัจจุบัน ทำให้สามารถแยกชนิดและจัดกลุ่มของเอนเทอโรไวรัสได้ละเอียดยิ่งขึ้น ได้มากกว่า 100 ไทป์ ดังแสดงในตารางที่ 1 [2, 3]

ตารางที่ 1 สปีชีส์ (Species) และ ไทป์ (Type) ของเอนเตอโรไวรัส

Species	Type of enterovirus
Enterovirus **A**	● **Coxsackievirus;** CVA2 to CVA8, CVA10, CVA12, CVA14, CVA16 ● **Enterovirus;** EV-A71, EV-A76, EV-A89 to EV-A92, EV-A114, EV-A119 to EV-A121
Enterovirus **B**	● **Coxsackievirus;** CVA9, CVB1 to CVB6 ● **Echovirus;** E1 to E7, E9, E11 to E21, E24 to E27, E29 to E33 ● **Enterovirus;** EV-B69, EV-B73 to EV-B75, EV-B77 to EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B110 to EV-B112
Enterovirus **C**	● **Poliovirus;** PV1, PV2, PV3 ● **Coxsackievirus;** CVA1, CVA11, CVA13, CVA17, CVA19 to CVA22, CVA24 ● **Enterovirus;** EV-C95, EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, EV-C113, EV-C116 to EV-C118
Enterovirus **D**	● **Enterovirus;** EV-D68, EV-D70, EV-D94, EV-D111, EV-D120

โดยเอนเทอโรไวรัสหลายชนิดก่อให้เกิดโรคในมนุษย์ โดยเฉพาะการติดเชื้อ EV-A71 เป็นหนึ่งในสาเหตุของโรคมือเท้าปาก และยังก่อให้เกิดภาวะการป่วยด้วยโรคไข้สมองอักเสบตามมา [1] แต่**อย่างไรก็ตามโรคมือเท้าปากยังสามารถเกิดจากเอนเทอโรไวรัสอื่น และพบได้บ่อย คือไวรัสค็อกซากี (Coxsackievirus; CV) group A type 16 (CVA16)** [4] นอกจากนี้ การติดเชื้อ EV-A71, CVA type 1-10, type 16 และ type 22 ยังเป็นสาเหตุของโรคเฮอร์แปงไจนา (Herpangina) อีกด้วย

สำหรับเชื้อ EV-A71 หรือเรียกว่า **EV71 ยังสามารถถูกแบ่งออกตาม Genomic sequence ได้อีก อย่างน้อย 8 Genogroups ได้แก่ Genogroup A ถึง H โดยในภูมิภาคเอเชียตะวันออกมักพบ Genogroup B และ C** และพบว่า Genogroup ดังกล่าวมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมือเท้าปาก ซึ่ง Genogroup B และ C ดังกล่าวยังสามารถจำแนกออกได้อีกเป็น 5 กลุ่มย่อย (Subgenogroup) คือ Subgenogroup B1-B5 และ C1-C5 โดย Subgenogroup C4 มักตรวจพบในประเทศจีน และ Subgenogroup B4, B5 และ C5 มักพบในประเทศอื่นๆ ในเอเชีย และพบ Subgenogroup C1 และ C2 ในยุโรป แต่ไม่ส่งผลให้เกิดโรคร้ายแรงและพบไม่บ่อยนัก [5]



ภาพที่ 1 Genomic sequence ของเชื้อ EV71

ความรู้เพิ่มเติม

โรคเฮอร์แปงไจนา (Herpangina)

เป็นโรคที่ติดเชื้อจากไวรัสชนิดเดียวกันกับโรคมือเท้าปาก โดยส่วนใหญ่ตรวจพบว่าเกิดจากเชื้อ CVA1 และ EV71 แต่แสดงอาการของโรคแตกต่างจากโรคมือเท้าปาก คือจะมีตุ่มเล็กๆ เกิดขึ้นเฉพาะที่ปากเท่านั้น และมักมีอาการร่วมกับไข้สูง โดยจะเกิดแผลในช่องปากบริเวณเพดานอ่อน ลิ้นไก่ ต่อมทอนซิล และในโพรงคอหอยด้านหลัง มีอาการเจ็บคอมากร่วมกับมีน้ำลายมาก และยังไม่เคยมีรายงานการเสียชีวิต โดยมักพบในเด็กอายุ 1-7 ปี [4, 10]

โรคมือเท้าปาก

ลักษณะโรค

โรคมือเท้าปาก (Hand, Foot and Mouth Disease; HFMD) มักพบในกลุ่มทารกและเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 10 ปี โดยเฉพาะต่ำกว่า 5 ปี โดยผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่จะไม่แสดงอาการป่วย หรืออาจมีอาการไข้ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ ปวดเมื่อย ร่วมกับตุ่มเล็กๆ เกิดขึ้นที่ผิวหนังบริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า และในปาก แล้วหายได้เอง แต่บางรายจะมีอาการรุนแรงคือมีอาการทางสมองร่วมด้วย ขึ้นอยู่กับชนิดของไวรัสที่มีการติดเชื้อ

ส่วนใหญ่โรคมือเท้าปากที่เกิดจากเชื้อ CVA16 (ไวรัสค็อกซากี group A type 16) อาการมักไม่รุนแรง จะหายเป็นปกติภายใน 7-10 วัน แต่**โรคมือเท้าปากที่เกิดจากเชื้อ EV71 (เอนเทอโรไวรัส A71) อาจมีอาการทางสมองร่วมด้วย** [4]

ระบาดวิทยา

การติดเชื้อจากเอนเทอโรไวรัส เกิดขึ้นทั่วโลกมีลักษณะการเกิดกระจัดกระจาย หรือระบาดเป็นครั้งคราว**มักมีผู้ป่วยเพิ่มขึ้นในช่วงฤดูร้อนต่อต้นฤดูฝน (พฤษภาคม - มิถุนายน) การระบาดมักเกิดขึ้นบ่อยในเด็กที่อยู่เป็นกลุ่ม** เช่น สถานรับเลี้ยงเด็ก โรงเรียนอนุบาล โดยเฉพาะในพื้นที่ที่ไม่ถูกสุขลักษณะ อยู่กันอย่างแออัด และมีฐานะยากจน และถ้ามีการระบาดเป็นระยะเวลานาน จะมีโอกาสแพร่ไปสู่เด็กที่มีอายุมากขึ้นจนถึงวัยรุ่น และความรุนแรงของโรคก็จะเพิ่มมากขึ้น [4]

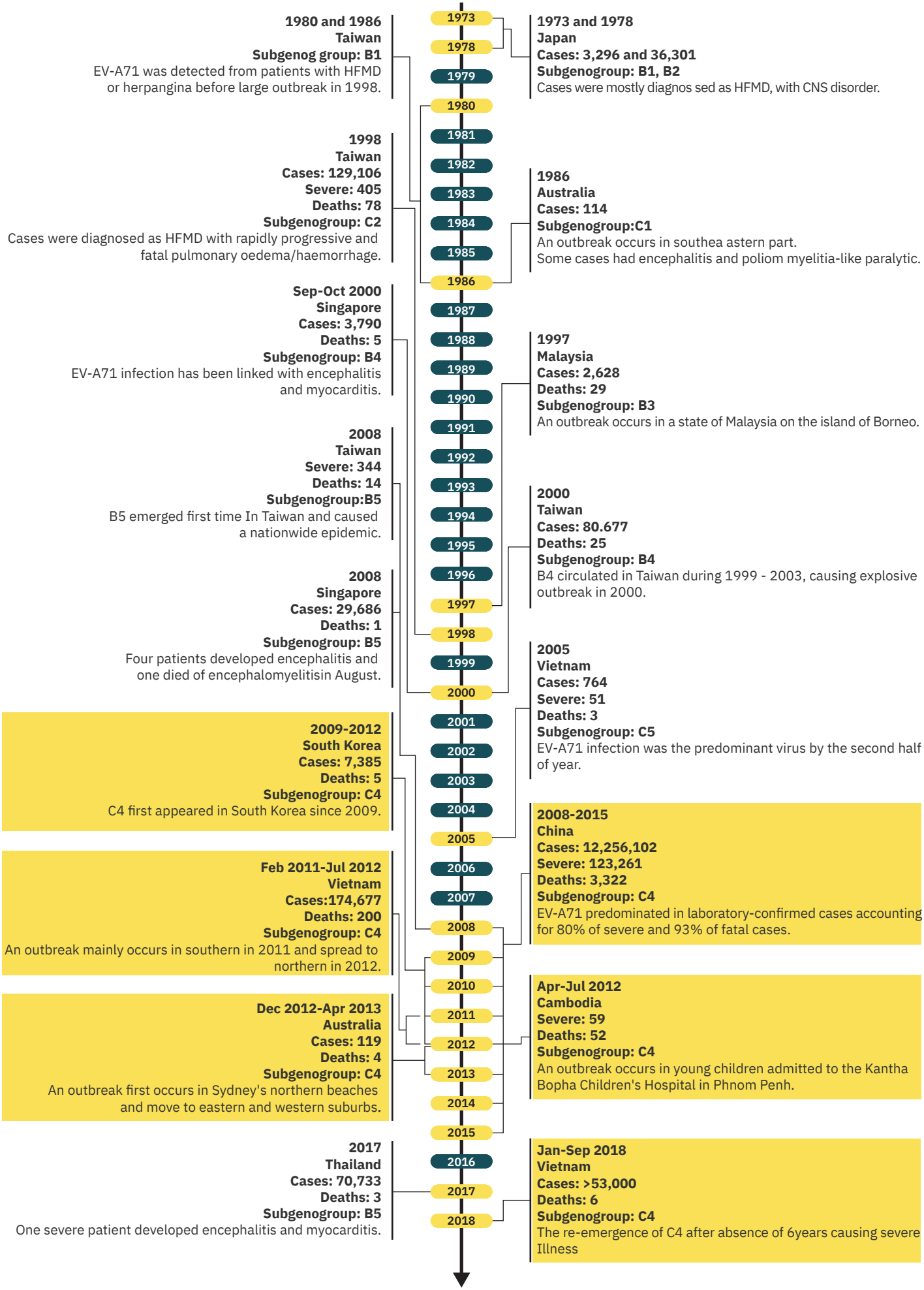
ตั้งแต่ที่สามารถแยกเชื้อ EV71 ได้ในปี พ.ศ. 2512 มีการศึกษารูปแบบของการระบาดได้เป็น 2 รูปแบบ [1] ได้แก่

รูปแบบที่ 1 การระบาดขนาดเล็กที่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงน้อย

รูปแบบที่ 2 การระบาดขนาดใหญ่ที่มีภาวะแทรกซ้อนของระบบประสาทส่วนกลางและการเสียชีวิต

ทั้งนี้ การแพร่ระบาดในประเทศแถบเอเชียมักเกิดในวงกว้าง แต่การระบาดในสหรัฐอเมริกาและยุโรปมักเป็นการระบาดขนาดเล็ก

ข้อมูลระบาดวิทยาของโรคมือเท้าปากจากเชื้อ EV71 ในประเทศแถบเอเชียแปซิฟิก พบว่าโรคมือเท้าปากจากเชื้อ EV71 กลายเป็นโรคประจำถิ่นในภูมิภาค โดยมักมีการระบาดใหญ่ทุก 3-4 ปี และพบว่าอัตราการเสียชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมือเท้าปากที่เกี่ยวข้องกับเชื้อ EV71 ในประเทศแถบเอเชียแปซิฟิกอยู่ที่ 0.5 - 19% โดยมีการบันทึกการระบาดใหญ่ของโรคมือเท้าปากในประเทศแถบเอเชียแปซิฟิก ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1973 – 2018 ดังแสดงตามภาพที่ 2 [6]



ภาพที่ 2 การระบาดใหญ่ของโรคมือเท้าปากจากเชื้อ EV71 ในประเทศแถบเอเชียแปซิฟิก

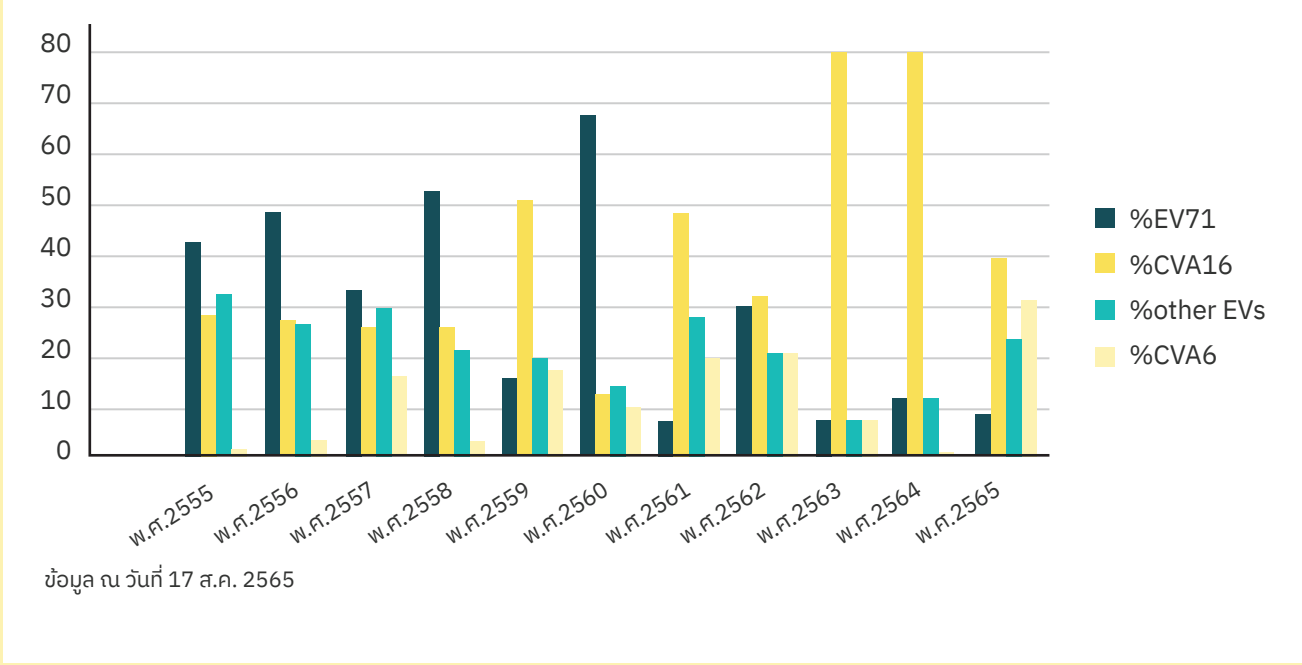
นอกจากนี้ ข้อมูลระหว่างปี ค.ศ. 1960–2019 พบว่าการติดเชื้อ EV71 ในประเทศแถบเอเชียแปซิฟิก มีสาเหตุหลักมาจาก Genogroup B และ C ดังแสดงตามตารางที่ 2 [7]

ตารางที่ 2 Subgenogroups ของ EV71 ที่พบในประเทศแถบเอเชียแปซิฟิก ระหว่างปี ค.ศ. 1970–2019 [7]

ประเทศ	1970–1979	1980–1989	1990–1996	1997–2007	2008–2019
สิงคโปร์		B2		**B3**, **B4**, C1, C5	C1, C2, C4
มาเลเซีย				**B3**, **B4**, **B5**, C1, C2	**B5**
ออสเตรเลีย		**C1**	**C1, C2**	**B3**, **B4**, B5, C1, C2	B3, **B5, C2**, C4
ญี่ปุ่น	B1	**B1, C1**	B1, B2, C1, C2, C3	B1, B3, **B4**, **B5**, C1, C2, C4	**B5**, C1, **C2**, C4
เกาหลี				**C3, C4**	**C4**, C5
ไต้หวัน		B1, B2, B4		B1, B2, **B4**, **B5**, C1, C2, C3, C4, C5	B4, **B5**, C2, **C4**, C5
จีน			C2	C2, C3, **C4**	A, B1-B5, C1, C2, C3, **C4**
เวียดนาม				C1, C4, **C5**	**B5, C4, C5**
ไทย				B4, B5, C1, C2, C4, **C5**	A, **B5**, C1, C2, **C4**, C5
บรูไน				B4, **B5**	
กัมพูชา					B5, **C4**
อินโดนีเซีย					B5
ฟิลิปปินส์				C2	C2
ลาว					B4

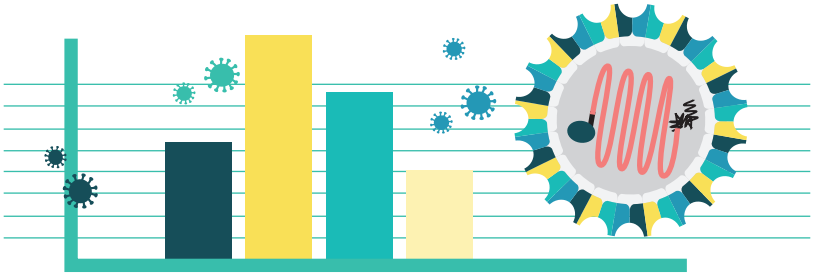
ตัวหนา หมายถึง Subgenogroup ที่ถูกพบมาก

สำหรับประเทศไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2544 สำนักระบาดวิทยา ได้กำหนดให้มีการเฝ้าระวังโรคมือเท้าปากในโรงพยาบาล โดยมีข้อมูลทางห้องปฏิบัติการกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ รายงานการตรวจพบการระบาดของเชื้อเอนเทอโรไวรัสทั้ง EV71 CVA16, CVA6 และเชื้อ EV ชนิดอื่นๆ และแม้ว่าปี พ.ศ. 2555-2558 และ ปี พ.ศ. 2560 จะพบสัดส่วนของเชื้อ EV71 สูงที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับเชื้อเอนเทอโรไวรัสชนิดอื่น แต่**ข้อมูลในปี พ.ศ. 2561-2565 ตรวจพบเชื้อ CVA16 ในสัดส่วนที่สูงที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับเชื้อ EV71, CVA6 และเชื้อ EV ชนิดอื่นๆ** ดังแสดงตามภาพที่ 3 [8]



ภาพที่ 3 ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์รายงานการตรวจเชื้อเอนเตอโรไวรัส ระหว่างปี พ.ศ. 2555 -2565

รายงานข้อมูลเฝ้าระวังโรคมือเท้าปากในปี พ.ศ. 2544-2561 ระบุจำนวนผู้ป่วยโรคมือเท้าปาก จำนวนสะสม 502,329 ราย (ระหว่าง 769 ถึง 79,910 รายต่อปี) นอกจากนี้ **ในประเทศไทยมีรายงานการติดเชื้อ EV71 สูงสุดในช่วงฤดูฝน และต่ำสุดในช่วงฤดูร้อน**และจากรายงานข้อมูลเฝ้าระวังโรคมือเท้าปากในปี พ.ศ. 2566 ระบุจำนวนผู้ป่วยโรคมือเท้าปากทั่วประเทศจำนวน 65,605 ราย คิดเป็นอัตราป่วย 99.14 ต่อแสนประชากร และมีผู้เสียชีวิตจำนวน 1 ราย โดยกลุ่มอายุที่พบผู้ป่วยโรคมือเท้าปาก มากที่สุด 3 อันดับ คือ อายุ 0-4 ปี (75.36%) อายุ 5 ปี (10.12 %) และอายุ 7-9 ปี (6.14%) ตามลำดับ [6, 9]



ข้อมูลวัคซีน EV71 ทั่วโลก

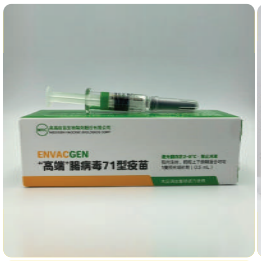
ปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์วัคซีน EV71 ชนิดเชื้อตายที่ได้รับทะเบียนเรียบร้อยแล้ว จำนวน 5 ผลิตภัณฑ์ ดังนี้

- วัคซีนที่ผลิตในไต้หวัน จำนวน 2 ผลิตภัณฑ์ ได้แก่
  1. **วัคซีน Envacgen** ของบริษัท Medigen Vaccine Biologics
  2. **วัคซีน EnVAX-A71** ของ National Health Research Institutes (NHRI) of Taiwan
- วัคซีนที่ผลิตในจีน 3 ผลิตภัณฑ์ ได้แก่
  1. **วัคซีน 武生依维乐** (อู่เชิงอีเหวยเล่อ) ของบริษัท Wuhan Institute of Biological Products
  2. **วัคซีน Inlive** ของบริษัท Sinovac Biotech
  3. **วัคซีน EntroVac** ของ Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Science (IMBCAMS)

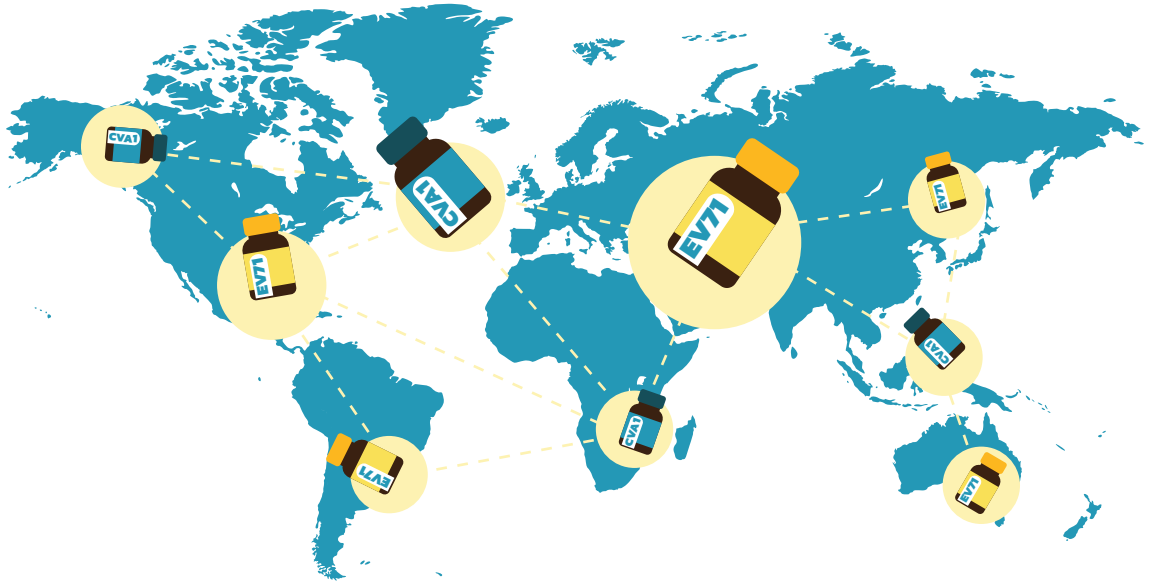
  รายละเอียดดังแสดงตามตารางที่ 3

อย่างไรก็ตาม วัคซีนทั้ง 5 ผลิตภัณฑ์ดังกล่าว ยังไม่ได้รับการอนุมัติทะเบียนจากสหรัฐอเมริกา (US FDA) เนื่องจากข้อกังวลเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการป้องกันโรคมือเท้าปากซึ่งเกิดจากเชื้อได้หลายสายพันธุ์ รวมถึงประเด็นความปลอดภัยและการควบคุมคุณภาพการผลิตวัคซีน [3]

ตารางที่ 3 รายละเอียดของผลิตภัณฑ์วัคซีน EV71 ที่ได้รับทะเบียนเรียบร้อยแล้ว

					
ชื่อผลิตภัณฑ์ (Brand)	**Envacgen** [11]	**EnVAX-A71** [11, 12]	**武生依维乐 (อู่เชิงอีเหวยเล่อ)**	**Inlive** [14, 15]	**EntroVac** [16]
ผู้ผลิตวัคซีน (Manufacturer)	Medigen Vaccine Biologics Corporation	National Health Research Institutes (NHRI) of Taiwan/ Adimmune	Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd.	Sinovac Biotech	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Science (IMBCAMS)
ผู้จัดจำหน่าย (Distributor)	Medigen Vaccine Biologics Corporation	Enimmune Corporation (เป็นบริษัทลูกของบริษัท Adimmune)	Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd.	Sinovac Biotech	Biovalys
ประเทศ (Country)	ไต้หวัน	ไต้หวัน	จีน	จีน	จีน
สถานะปัจจุบัน (Registration)	ขึ้นทะเบียนในไต้หวัน เมื่อเดือนเมษายน 2023	ขึ้นทะเบียนในไต้หวัน เมื่อเดือนมกราคม 2023	ขึ้นทะเบียนในจีน เมื่อเดือนธันวาคม 2016	ขึ้นทะเบียนในจีน เมื่อเดือนธันวาคม 2015	ขึ้นทะเบียนในจีน เมื่อเดือนธันวาคม 2015
ชนิดวัคซีน (Platform)	เชื้อตาย	เชื้อตาย (Inactivated by formaldehyde)	เชื้อตาย (Inactivated by formaldehyde)	เชื้อตาย (Inactivated by formaldehyde)	เชื้อตาย (Inactivated by formaldehyde)
เชื้อไวรัสต้นแบบ (Virus seed)	B4 subgenogroup of EV-A71	B4 subgenogroup of EV-A71	C4 subgenogroup of EV-A71 C4 FY7VP5 strain	C4 subgenogroup of EV-A71 C4a Ho7 strain	C4 subgenogroup of EV-A71 C4a Fy23 strain
เซลล์เพาะเลี้ยง (Cell lines)	Vero cells	Vero cells	Vero cells	Vero cells	KMB17 (Derived from human fetal lung)
ส่วนประกอบสารสำคัญ (Main active Composition)	Inactivated EV71 whole virus, 2.5 μg EV71 antigen	Inactivated type 71 Enterovirus	Inactivated type 71 Enterovirus, 320 U EV71 antigen	Inactivated type 71 Enterovirus, 400 U EV71 antigen	Inactivated type 71 Enterovirus, 100 U EV71 antigen
สารเสริมฤทธิ์ (Adjuvant)	Aluminum in form of $AlPO_4$	Aluminum hydroxide	Aluminum hydroxide	Aluminum hydroxide	Aluminum hydroxide
สารช่วยทางเภสัชกรรม (Excipients)	Phosphate buffer solution	sodium chloride, disodium hydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate	sodium chloride, disodium hydrogen phosphate, albumin	sodium dihydrogen phosphate, disodium hydrogen phosphate, sodium chloride	glycine

ชื่อผลิตภัณฑ์ (Brand)	Envacgen [11]	EnVAX-A71 [11, 12]	武生依维乐 (อู่เชิงอีเหวยเล่อ)	Inlive [14, 15]	EntroVac [16]
ระดับภูมิคุ้มกันของวัคซีน (Immunogenicity /Vaccine efficacy)	• **The efficacy against EV71 infection is as at least 96.8%.** [17] • The efficacy against EV71-associated disease was 100% • The seroprotection rate at 28 days after the first 2 doses of vaccination (Day 85) was 99.5% and 6 months after the first 2 doses of vaccination (Day 237) was 97.9%. • The efficacy cross-protection against EV71 subgenogroup B5 and C4 was 100% [18]	• The seroprotection rate on day 56 was 98.31% and 6 months after vaccination (Day196), the seroprotection rate was 98.28%. • The seroprotection rate for neutralizing antibody titers of B5 and C4 subtypes exceeds 90%	• **The estimated protection rate of the vaccine against EV71-infected HFMD was 98.2%.** • The efficacy against EV-A71-associated HFMD was 90% at the first year and reached 100% at the second year. • The efficacy against EV71-associated disease was 80.4% at the first year	• **The efficacy against EV71 induced HFMD and herpangina was 94.8% at the end of the first year.** • The efficacy against EV71 associated HFMD was 95.1% at the end of the second year. • The efficacy against EV-A71-associated HFMD that manifested to neurological complications was 100%	• **The efficacy preventing the EV71 -caused HFMD was 97.3%** • The seroconversion rate after 2 years of immunization over 98% and the efficacy of the vaccine reached 100%.[18] • The cross-neutralization test confirmed that the vaccine has the protective capability against infection by 9 subgenogroups (A, B3, B4, B5, C1, C2, C3, C4, and C5) of EV71. [18]
กลุ่มเป้าหมายในการให้วัคซีน (Target group)	2 เดือน – 6 ปี	2 เดือน – 6 ปี	6 เดือน – 5 ปี	6 เดือน – 3 ปี (35 เดือน)	6 เดือน – 5 ปี
กำหนดการให้วัคซีน (Regimen)	2 เข็ม ห่างกัน 8 สัปดาห์	2 เข็ม ห่างกัน 4 สัปดาห์	2 เข็ม ห่างกัน 1 เดือน	2 เข็ม ห่างกัน 1 เดือน	2 เข็ม ห่างกัน 1 เดือน
ปริมาตรต่อโดส (Volume)	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
การเก็บรักษา (Storage)	2-8 °C, protected from light.	2-8 °C	2-8 °C, protected from light.	2-8 °C, protected from light.	2-8 °C, protected from light.
อายุวัคซีน (Period of Validity)	18 เดือน	N/A	36 เดือน	36 เดือน	24 เดือน
บรรจุภัณฑ์ (Presentation)	Pre-filled syringe	Pre-filled syringe	Pre-filled syringe และ vial	Pre-filled syringe และ vial	Pre-filled syringe และ vial
วิธีการบริหารยา (Administration route)	Intramuscular injection	Intramuscular injection	Intramuscular injection	Intramuscular injection	Intramuscular injection
การตลาดปัจจุบัน (Market)	ใช้ในประเทศเท่านั้น	ใช้ในประเทศเท่านั้น	ใช้ในประเทศเท่านั้น	ระหว่างประเทศ	ระหว่างประเทศ
ข้อมูลเพิ่มเติม	ข้อมูลในปี 2023 ระบุว่าวัคซีนอยู่ระหว่างขึ้นทะเบียนในเวียดนาม [19] และคาดว่าจะขึ้นทะเบียนในมาเลเซียต่อไป (มาเลเซียส่วนใหญ่พบ subgenogroup B5) [20]	-	-	• เริ่มจำหน่ายในจีน เมื่อปี 2016 • ขึ้นทะเบียนในอินโดนีเซีย เมื่อปี 2022 • ศักยภาพการผลิตวัคซีนอยู่ที่ 20 ล้านโดส/ปี	• เริ่มจำหน่ายในจีน เมื่อปี 2016 มากกว่า 48 ล้านโดส • ปัจจุบันมีจำหน่ายเป็นวัคซีนทางเลือกในประเทศไทย



สำหรับประเทศไทย ปัจจุบันมีวัคซีน EV71 จำนวน 1 ผลิตภัณฑ์ที่ได้รับทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และจำหน่ายเป็นวัคซีนทางเลือกในประเทศ คือ ผลิตภัณฑ์ EntroVac ของ Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Science (IMBCAMS) รายละเอียดดังแสดงตามตารางที่ 4 [21]

ทั้งนี้ หากพิจารณาจากสถิติจำนวนการเกิดของประชากรไทยในปี พ.ศ. 2566 ที่มีจำนวนเด็กเกิดใหม่ 517,934 คน หากวัคซีนนี้ได้บรรจุในแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (National Immunization Program) จะสามารถประมาณการความต้องการใช้วัคซีนตามกลุ่มเป้าหมายได้ที่ประมาณ 1 ล้านโดสต่อปี [22]

ตารางที่ 4 รายละเอียดของผลิตภัณฑ์วัคซีน EV71 ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนในประเทศไทย

ผลิตภัณฑ์	EntroVac
ชนิดวัคซีน	Inactivated enterovirus type 71 (EV71) vaccine
ผู้ผลิตวัคซีน	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Science
ทะเบียนในไทยในปัจจุบัน	เลขทะเบียนตำรับยา 1C 16/64 (NBC) วันที่อนุมัติ 30 ธันวาคม 2564 วันที่หมดอายุ 29 ธันวาคม 2571
ข้อบ่งใช้	กระตุ้นให้เกิดภูมิต้านทานต่อเชื้อเอนเทอโรไวรัสชนิด 71 (EV71) เพื่อป้องกันโรคมือเท้าปาก ที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อไวรัส EV71 แต่ไม่สามารถใช้เพื่อป้องกันโรคมือเท้าปากที่มีสาเหตุ จากเชื้อเอนเทอโรไวรัสชนิดอื่นๆ
ชื่อผู้รับอนุญาต	บริษัท ไบโอวาลิส จำกัด

สถานะการวิจัยพัฒนาวัคซีน EV71 ทั่วโลก

ในปัจจุบันมีผู้วิจัยพัฒนาวัคซีน EV71 ในหลายประเทศทั่วโลก ซึ่งส่วนใหญ่จะเลือกใช้แพลตฟอร์มการผลิตวัคซีนเชื้อตาย รายละเอียดดังแสดงตามตารางที่ 5

ตารางที่ 5 วัคซีน EV71 ที่อยู่ระหว่างการวิจัยพัฒนาทั่วโลก

ระดับการวิจัยและพัฒนา	ประเทศ	ผู้วิจัยพัฒนา	รายละเอียดของวัคซีน	สถานะปัจจุบัน
R&D	อังกฤษ	Emergex Vaccines [23, 24]	Enterovirus A and Coxsackievirus vaccine	ไม่พบรายงานความก้าวหน้าของการวิจัยพัฒนา
	ไทย	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ [25, 26]	Inactivated EV-A71 (C4) vaccine	ไม่พบรายงานความก้าวหน้าของการวิจัยพัฒนา
	ไต้หวัน	Enimmune Corporation (เป็นบริษัทลูกของ Adimmune) [27]	EV-A71 + CVA16 Bivalent vaccine	อยู่ระหว่างวิจัยพัฒนา
Pre-Clinical	สหรัฐอเมริกา	Nabi Biopharmaceuticals (Brand Names- EnteroVAX, NabiEnteroVAX) [28]	N/A	ยุติการวิจัยพัฒนา
	จีน	Shanghai Zerun Biotechnology [29]	Virus-like particle (based *Pichia* pastoris) Recombinant EV-A71 vaccine	ไม่พบรายงานความก้าวหน้าของการวิจัยพัฒนา
	จีน	Beijing Health Guard Biotechnology [30]	Recombinant multivalent HFMD vaccine (Enterovirus A and Coxsackievirus)	อยู่ระหว่างวิจัยพัฒนา
Phase I	สหรัฐอเมริกา	Takeda Pharmaceuticals USA [31]	EV-A71/ Coxsackievirus vaccine	ไม่พบรายงานความก้าวหน้าของการวิจัยพัฒนา
	ไต้หวัน	Adimmune, National Health Research Institutes, Medigen Vaccine Biologics	Enterovirus A vaccine for adults	ไม่พบรายงานความก้าวหน้าของการวิจัยพัฒนา
	เกาหลี	Korea National Research Institute of Health (Chungcheongbuk-do, Korea) [25]	Formalin inactivated EV-A71 (C4) vaccine isolated from a Korean patient	อยู่ระหว่างวิจัยพัฒนา
Phase I/II	จีน	Sinovac Biotech [32]	Inactivated Bivalent EV-A71 and CVA16 (Vero cell) vaccine	อยู่ระหว่างวิจัยพัฒนา
Phase II	จีน	Beijing Zhifei Luzhu Biopharmaceutical [33]	Inactivated EV-A71 vaccine	อยู่ระหว่างวิจัยพัฒนา

ข้อมูลเพิ่มเติม

ในปี ค.ศ. 2019 และ 2020 องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ได้จัดการประชุมคณะทำงานอย่างไม่เป็นทางการเพื่อศึกษาทบทวนสถานะปัจจุบันของการพัฒนาและการอนุมัติทะเบียนของวัคซีน EV71 รวมถึงมีการจัดทำ **“ข้อแนะนำขององค์การอนามัยโลกในการรับรองคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพของวัคซีน EV71 ชนิดเชื้อตาย (Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of enterovirus 71 vaccines (inactivated), Annex 3, TRS No 1030)”** โดยเอกสารดังกล่าวจัดทำขึ้นเพื่อเป็นคำแนะนำให้แก่หน่วยงานอนุมัติทะเบียนในประเทศต่างๆ ตลอดจนผู้ผลิตวัคซีน ในประเด็นที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตวัคซีน การประเมินทั้งด้านที่ไม่ใช่ทางคลินิกและทางคลินิก เพื่อการรับประกันคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพของวัคซีน EV71 ชนิดเชื้อตาย ที่ใช้สำหรับการป้องกันโรคมือเท้าปาก [5]

เอกสารอ้างอิง

1. Messacar K, Vogt MR, Asturias EJ, Abzug MJ. Chapter 23 - Nonpolio Enteroviruses. In: Orenstein W, Offit P, Edwards KM, Plotkin S, editors. Plotkin's Vaccines (Eighth Edition). Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 330-40.e5.

2. Wang G. Chapter 120 - Enteroviruses and rhinoviruses. In: Tang Y-W, Hindiyeh MY, Liu D, Sails A, Spearman P, Zhang J-R, editors. Molecular Medical Microbiology (Third Edition): Academic Press; 2024. p. 2451-75.

3. Romero JR. Enteroviruses. In: Quah SR, editor. International Encyclopedia of Public Health (Second Edition). Oxford: Academic Press; 2017. p. 474-8.

4. กรมควบคุมโรค. มือเท้าปาก (Hand, Foot and Mouth Disease (HFM)) [Internet]. 2019 [cited 2024 February]. Available from: https://ddc.moph.go.th/disease_detail.php?d=11.

5. World Health Organization. Enterovirus 71 [Internet]. 2024 [cited 2024 February]. Available from: https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/enterovirus-71.

6. Puenpa J, Wanlapakorn N, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. The History of Enterovirus A71 Outbreaks and Molecular Epidemiology in the Asia-Pacific Region. Journal of Biomedical Science. 2019;26(1):75.

7. Xu B, Wang J, Yan B, Xu C, Yin Q, Yang D. Global spatiotemporal transmission patterns of human enterovirus 71 from 1963 to 2019. Virus Evol. 2021;7(2):veab071.

8. Techasaensiri C. Vaccine Update [Internet]. 2023 [cited 2024 February]. Available from: https://www.ramacnec.com/AD/DocumentFile/20230523215326_File_10%20Vaccine%20Update%20%20_May26%202023.pdf.

9. สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค. [Internet]. 2023 [cited 2024 February]. Available from: http://doe.moph.go.th/surdata/506wk/y66/d71_5366.pdf.

10. Ramachannel. โรคเฮอร์แปงไจน่า โรคระบาดที่ควรทำความรู้จัก [Internet]. 2017 [cited 2024 February]. Available from: https://www.rama.mahidol.ac.th/ramachannel/article/%E0%B9%82%E0%B8%A3%E0%B8%84%E0%B9%80%E0%B8%AE%E0%B8%AD%E0%B8%A3%E0%B9%8C%E0%B9%81%E0%B8%9B%E0%B8%87%E0%B9%84%E0%B8%88%E0%B8%99%E0%B9%88%E0%B8%B2/.

11. Taiwan Food and Drug Administration. Summary of New Ingredient and New Drug Approval Review Report [Internet]. 2023 [cited 2024 February]. Available from: https://www.fda.gov.tw/Tc/sitelist.aspx?sid=2712&key=71.

12.Ministry of Health and Welfare (Taiwan). Enterovirus 71 vaccine EnVAX-A71 [Internet]. 2023 [cited 2024 February]. Available from: https://www.cth.org.tw/public/medi_news/a017c372f8c1a4ed846c4f9e3754a332.pdf.

13. Wuhan Institute of Biological Products Co. L, ,. PRODUCT 预防制品 of Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd [Internet]. 2023 [cited 2024 February]. Available from: http://www.wibp.com.cn/product.aspx.

14. AdisInsight. Enterovirus A vaccine - Sinovac Biotech [Internet]. 2022 [cited 2023 December]. Available from: https://adis.springer.com/drugs/800028961?userId=88971954&bpIds=3005732009&checksum=cadaab6ead48a6498fde3f220d9f6aa16ec5a473-1701849179566-a532e14458f7f7e5105d7946c83e1a19a9a5e99e9d7e307aadec4e09424ad89782a22f09c39b09adc1ad376725ff4454b28447bacaa6580f4c419dc370db77e4.

15. Sinovac Biotect Co. L, ,. Sinovac Brochure [Internet]. [cited 2024 February]. Available from: https://www.cphi-online.com/46/resourcefile/09/89/01/Sinovac%20Brochure.pdf.

16. Institute of Medical Biology Chinese Academy of Medical Sciences Peking Union Medical College. Inactivated Enterovirus Type 71 Vaccine (Human Diploid Cell) [Internet]. 2021 [cited 2024 February 2024]. Available from: https://www.imbcams.ac.cn/en/prod

17. Medigen Vaccine Biologics. EV71 VACCINE [Internet]. 2023 [cited 2024 February]. Available from: https://www.medigenvac.com/en/research_vaccine_view.php?id=7.

18. Liu L, Mo Z, Liang Z, Zhang Y, Li R, Ong KC, et al. Immunity and clinical efficacy of an inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy Chinese children: a report of further observations. BMC Medicine. 2015;13(1):226.

19. Taiwan Research-based Biopharmaceutical Manufacturers Association. MEMBER PROFILE : Medigen Vaccine Biologics Corp. [Internet]. 2024 [cited 2024 February]. Available from: https://trpma.org.tw/eng/members/34.

20. MoneyDJ. Vaccine submitted to Malaysia's NPRA for new drug review of enterovirus 71 vaccine [Internet]. 2023 [cited 2024 February]. Available from: https://www.moneydj.com/kmdj/news/newsviewer.aspx?a=e474ccc3-ca02-4854-9c75-325bc156f6e3.

21. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. รายละเอียดผลิตภัณฑ์ยา [Internet]. 2021 [cited 2024 February]. Available from: https://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1072640001611C.

22. สำนักบริหารการทะเบียน กรมการปกครอง. สถิติจำนวนการเกิด [Internet]. 2024 [cited 2024 February]. Available from: https://stat.bora.dopa.go.th/stat/statnew/statMONTH/statmonth/#/displayData.

23. AdisInsight. Research programme: enterovirus A and coxsackievirus vaccine - Emergex Vaccines [Internet]. 2023 [cited 2023 December]. Available from: https://adis.springer.com/drugs/800055251?userId=88971954&bpIds=3005732009&checksum=20a8bc096aca5315e7b28b82a774702a7de37e88-1701849645194-412fdde35096e5a9540f47711b3b500ca9a5e99e9d7e307aadec4e09424ad89782a22f09c39b09adc1ad376725ff4454b28447bacaa6580f4c419dc370db77e4.

24. Bio Pharma Reporter. Emergex develops synthetic hand-foot-and-mouth vaccine [Internet]. 2019 [cited 2024 February]. Available from: https://www.biopharma-reporter.com/Article/2019/07/10/Emergex-partners-with-IMCB#.25.Li M-L, Shih S-R, Tolbert BS, Brewer G. Enterovirus A71 Vaccines. Vaccines. 2021;9(3):199.

25. Li M-L, Shih S-R, Tolbert BS, Brewer G. Enterovirus A71 Vaccines. Vaccines. 2021;9(3):199.

26. Lei D, Griffiths E, Martin J. WHO working group meeting to develop WHO Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of enterovirus 71 vaccines. Vaccine. 2020;38(32):4917-23.

27. Enimmune Corporation. Products and R&D of Enimmune Corporation [Internet]. 2018 [cited 2024 February]. Available from: http://www.enimmune.com.tw/en/product.

28. AdisInsight. Enterococcal vaccine conjugate - Nabi [Internet]. 2021 [cited 2023 December]. Available from: https://adis.springer.com/drugs/800005887?userId=88971954&bpIds=3005732009&checksum=.

29. AdisInsight. EV71 virus like particle vaccine recombinant - Shanghai Zerun Biotechnology [Internet]. 17 November 2023 [cited 2023 December]. Available from: https://adis.springer.com/drugs/800065197?userId=88971954&bpIds=3005732009&checksum=e12732316be9dfdb94ff44c74bafd928d1756136-1701848855996-977b6a725888e10dd0681769b977d763a9a5e99e9d7e307aadec4e09424ad89782a22f09c39b09adc1ad376725ff4454b28447bacaa6580f4c419dc370db77e4.

30. AdisInsight. Recombinant multivalent HFMD vaccine - Beijing Health Guard Biotechnology [Internet]. 2023 [cited 2023 December]. Available from: https://adis.springer.com/drugs/800071887?userId=88971954&bpIds=3005732009&checksum=bad66511a86eefb6dc6b80edf1ea0a83bf33059b-1701849645196-947ee09c054df826f401b1066495c481a9a5e99e9d7e307aadec4e09424ad89782a22f09c39b09adc1ad376725ff4454b28447bacaa6580f4c419dc370db77e4.

31. AdisInsight. Enterovirus A vaccine - Takeda [Internet]. 2023 [cited 2023 December]. Available from: https://adis.springer.com/drugs/800023174?userId=88971954&bpIds=3005732009&checksum=145832986a1961296fa077865784ba55c1ee59b5-1701849645200-35b992db700a92418227e83686eeba93a9a5e99e9d7e307aadec4e09424ad89782a22f09c39b09adc1ad376725ff4454b28447bacaa6580f4c419dc370db77e4.

32. AdisInsight. Bivalent enterovirus inactivated vaccine - Sinovac Biotech [Internet]. 2023 [cited 2023 December]. Available from: https://adis.springer.com/drugs/800075688?userId=88971954&bpIds=3005732009&checksum=f693b66717ba1ed369013e1d253d78576ea83567-1701848855995-0b3bb61e369cb078f108d370efedddc0a9a5e99e9d7e307aadec4e09424ad89782a22f09c39b09adc1ad376725ff4454b28447bacaa6580f4c419dc370db77e4.

33. AdisInsight. Enterovirus A vaccine - Beijing Luzhu Biopharmaceutical Co., Ltd. [Internet]. 2023 [cited 2023 December]. Available from: https://adis.springer.com/drugs/800036817?userId=88971954&bpIds=3005732009&checksum=93bb795a95f765e3180ebd073c22dfe438dc6579-1701849645195-f334ed1b920a28de5e4642c59a576c8ba9a5e99e9d7e307aadec4e09424ad89782a22f09c39b09adc1ad376725ff4454b28447bacaa6580f4c419dc370db77e4.