
VALIDATION OF POTENCY TEST OF MUMPS COMPONENT IN TRIVALENT VACCINE MEASLES - MUMPS - RUBELLA (MMR^{II}) BY CCID₅₀ METHOD

Nguyen Viet Anh*, Do Thi Hong Anh, Nguyen Thi Ha, Tran Thi Phuong, Nguyen Thi Ly

National Institute for Control of Vaccines and Biologicals

Received 21 February 2024

Accepted 28 March 2024

Abstract: Mumps is one of three common infectious diseases (measles, mumps, rubella) in both children and adult that causes by virus. Mumps is spread widely in crowded community by close interaction with patient. Therefore, vaccination is proactive preventive measures to avoid having mumps or pandemic and the validation of efficiency of mumps component in trivalent measles-mumps- rubella vaccine is very important before market distribution. CCID₅₀ method was applied in potency test for mumps component in MMR^{II} vaccine (MSD, USA). It is a standard method that has used in many other live, attenuated vaccines, therefore, Department of Quality control of viral vaccines focus only on accuracy, precision, robustness and specificity indicators in validation of potency test. The result shows that potency value of mumps component was reached to the criteria for accuracy indicator (the average potency value of mumps reference standard was in the range of $\pm 0,5$ log CCID₅₀ on label), for intermediate precision indicator (the average potency value of mumps sample was 5,28 log CCID₅₀ with CV \leq 25%) and for robustness (no significant difference from 2 groups) and specificity indicator (the ability of virus infected cell decreasingly because it was neutralized with specific antiserum). Hence, procedure of potency test for mumps component in trivalent vaccine MMR^{II} by CCID₅₀ method is suitable with condition, chemicals and facility and can be applied for routine potency test in National Institute for Control of Vaccines and Biologicals.

Keywords: Potency, MMR^{II} vaccine, mumps, CCID₅₀ method.

* Corresponding author

E-mail address: anhnv.3010@gmail.com

<https://doi.org/10.56086/jcvb.v4i1.141>

THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH THỬ NGHIỆM CÔNG HIỆU THÀNH PHẦN QUAI BỊ TRONG VẮC XIN SỞI - QUAI BỊ - RUBELLA PHỐI HỢP BẰNG PHƯƠNG PHÁP CCID₅₀

Nguyễn Việt Anh*, Đỗ Thị Hồng Ánh, Nguyễn Thị Hà, Trần Thị Phương, Nguyễn Thị Lý

Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế

Nhận ngày 21 tháng 02 năm 2024
Chấp nhận đăng ngày 28 tháng 03 năm 2024

Tóm tắt: Quai bị là một trong ba bệnh truyền nhiễm phổ biến (sởi, quai bị, rubella) ở trẻ em và người lớn do vi rút gây ra. Quai bị thường lây lan nhanh trong cộng đồng đông người do tiếp xúc gần với người bị bệnh. Vì vậy, việc tiêm vắc xin từ sớm là một biện pháp dự phòng chủ động có hiệu quả nhất để phòng tránh nguy cơ mắc bệnh, bùng dịch và việc đánh giá hiệu quả công hiệu thành phần quai bị của vắc xin sởi - quai bị - rubella phối hợp trước khi đưa ra thị trường là một nhiệm vụ quan trọng. Phương pháp CCID₅₀ được áp dụng đánh giá công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin sởi - quai bị - rubella MMR^{II} (MSD, Mỹ). Đây là phương pháp chuẩn áp dụng cho nhiều loại vắc xin sống giảm độc lực, vì vậy khi thẩm định quy trình Khoa Kiểm định vắc xin Vi rút tập trung các tiêu chí về độ đúng, độ chính xác trung gian, độ mạnh và độ đặc hiệu. Kết quả cho thấy quy trình đạt yêu cầu về độ đúng (giá trị trung bình của mẫu chuẩn nằm trong khoảng $\pm 0,5 \log$ CCID₅₀ giá trị trên nhãn), độ chính xác trung gian (giá trị công hiệu của mẫu thử là $5,28 \log$ CCID₅₀ với $CV \leq 25\%$), độ mạnh (không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm thực hiện) và độ đặc hiệu (khả năng hủy hoại tế bào của vi rút giảm sau khi vi rút được trung hòa với kháng huyết thanh quai bị đặc hiệu). Như vậy, quy trình thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR^{II} bằng phương pháp CCID₅₀ được đánh giá phù hợp với điều kiện hóa chất và trang thiết bị và có thể áp dụng cho thử nghiệm thường quy tại Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế.

Từ khóa: Công hiệu, vắc xin MMR, quai bị, phương pháp CCID₅₀.

1. Đặt vấn đề

Quai bị là một trong những bệnh truyền nhiễm cấp tính phân bố rộng trên toàn cầu,

dễ lây lan theo đường hô hấp qua các giọt bắn hoặc nước bọt. Tuy khả năng lây nhiễm quai bị ít hơn sởi nhưng tỉ lệ mắc vẫn được

ghi nhận ở những vùng đông dân cư và những nơi tập trung đông người, đặc biệt là vào thời tiết mát lạnh như cuối mùa đông và đầu mùa xuân. Bệnh thường gây sưng đau ở tuyến nước bọt, các tuyến mang tai và có thể dẫn đến những biến chứng như viêm tinh hoàn ở nam giới và viêm buồng trứng ở nữ giới, viêm màng não vô khuẩn, viêm khớp, viêm tụy, viêm tuyến giáp [1-3]. Bệnh có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi nhưng thường gặp nhất ở trẻ không có triệu chứng ở trẻ dưới 2 tuổi, chiếm khoảng 25-30% số ca và nam giới có tỉ lệ nhiễm bệnh cao hơn so với nữ giới [1, 2, 4]. Nguyên nhân gây bệnh do vi rút quai bị, thuộc giống *Rubulavirus*, họ *Paramyxoviridae* chứa đoạn gen RNA sợi đơn. Vi rút quai bị có khả năng tồn tại ở môi trường 15-20°C trong 30-60 ngày và đến vài năm ở nhiệt độ âm sâu, tuy nhiên vi rút bị diệt hay bất hoạt ở nhiệt độ cao hay dưới tác động của các tia tử ngoại và chất khử khuẩn mạnh [1,5].

Hiện nay, cách phòng và chống dịch bệnh quai bị hiệu quả nhất là tiêm vắc xin với khả năng tạo miễn dịch lâu dài. Hầu hết vắc xin quai bị thường được điều chế cùng với vắc xin sởi và rubella để phòng chống cả ba loại bệnh cấp tính với hai liều tiêm [3, 5, 6]. Ở Việt Nam, có ba loại vắc xin phối hợp sởi - quai bị - rubella sống, giảm độc lực được lưu hành bao gồm: vắc xin Priorix (GSK, Bỉ),

vắc xin Measles, Mumps and Rubella vaccine (Serum Institute, Ấn Độ) và vắc xin MMR^{II} (MSD, Mỹ). Ngoài ra, vắc xin tổ hợp giữa vắc xin phối hợp sởi- quai bị- rubella và vắc xin thủy đậu (MMRV) đang được tiến hành đăng kí tại Việt Nam là vắc xin Priorix tetra (GSK, Bỉ) và ProQuad (MSD, Mỹ) [2, 6].

Vắc xin sởi - quai bị - rubella phối hợp do Công ty MSD đăng ký lưu hành tại Việt Nam đã được Bộ Y tế cấp số đăng ký cho phép lưu hành lần đầu tiên từ năm 1998. MMR^{II} là vắc xin dạng đông khô vô trùng kết hợp của Attenuvax (vắc xin sởi sống), Mumpsvax (vắc xin quai bị sống), và Meruvax (vắc xin rubella sống). Vi rút quai bị sống giảm độc lực trong vắc xin được phân lập từ chủng Jeryl Lynn (cấp độ B) và nhân lên trong tế bào phôi gà. Sau khi hoàn nguyên, hiệu giá vi rút quai bị trong mỗi liều không thấp hơn 12500 CCID₅₀ [7]. Việc tiến hành thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR^{II} không những là một trong những tiêu chí đảm bảo chất lượng của sản phẩm trước khi đưa ra thị trường mà còn góp phần trong công cuộc đẩy lùi dịch bệnh trong nước và quốc tế. Do đó, nhóm nghiên cứu đã xây dựng quy trình thẩm định thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR^{II} bằng phương pháp CCID₅₀ trên các tiêu chí độ đúng, độ chính xác trung

gian, độ mạnh và độ đặc hiệu. Do phương pháp CCID₅₀ là một phương pháp được sử dụng rộng rãi và được áp dụng cho nhiều loại vắc xin sống giảm độc lực khác, chính vì vậy, chúng tôi chỉ thực hiện quy trình thẩm định một phần đối với thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR^{II}.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Quy trình công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR^{II} (MSD)

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian: Từ tháng 03/2020 đến tháng 12/2020

- Địa điểm: Phòng thí nghiệm của khoa Kiểm định vắc xin Vi rút, Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế (NICVB)

2.3. Vật liệu, hóa chất

- Mẫu chuẩn Quai bị (NIBSC) mã 90/534, có hàm lượng trên nhãn 4,6 log CCID₅₀/ống

- Hóa chất: Môi trường nuôi cấy MEM 2% FBS (NICVB), môi trường nuôi cấy MEM 10% FBS (NICVB), dung dịch đệm PBS (NICVB), trypsin 0,25% EDTA (Gibco), kháng huyết thanh sởi mã RWN0704A04 hoặc RWN0704A02 (NSX), kháng huyết thanh quai bị mã RWN0702A03 (NSX), cồn 70° (Việt Nam).

- Vật liệu: Tế bào VERO (NICVB) mọc kín một lớp trên phiến 96 giếng.

- Trang thiết bị và vật tư tiêu hao: Bể ổn nhiệt (Shellab), tủ an toàn sinh học (Nuair), máy lắc (IKA), tủ ấm CO₂ (Sanyo), kính hiển vi (Olympus), pipet đơn kênh (Eppendorf), pipet đa kênh tự động (Satorius), phiến 96 giếng (Corning), tuýp nhựa loại 15ml, 50ml (Eppendorf), đầu côn loại 200µl, 1000µl (Eppendorf), đầu côn 1000 µl tự động (Satorius), máng dùng một lần (Costar), pipet nhựa vô trùng loại 2ml, 5ml, 10 ml, 25ml (Costar), giấy dán phiến (Sigma Aldrich), giá đựng tuýp (Việt Nam).

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp mô tả thực nghiệm trong phòng thí nghiệm. Thẩm định quy trình công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR bằng phương pháp CCID₅₀.

2.4.1 Tóm tắt quy trình thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR [8]

Tế bào VERO được chuẩn bị trước 3-4 giờ ở nồng độ 2×10^5 tế bào/ml, mỗi giếng của phiến 96 nhỏ 100µL và kháng huyết thanh được bất hoạt ở 56°C trong 30 phút trước khi tiến hành thử nghiệm. Dung dịch pha loãng (hỗn dịch kháng huyết thanh) gồm môi trường MEM 2% FBS và kháng huyết thanh sởi với tỉ lệ 0,3:100. Vắc xin mẫu chuẩn và mẫu thử pha loãng bậc 4 (độ pha

loãng từ $10^{-1.0}$ đến $10^{-5.2}$). Nhỏ $100\mu\text{L}$ / giếng, mỗi nồng độ nhỏ 8 giếng trên các phiến chứa tế bào VERO. Nhỏ $100\mu\text{l}$ / giếng x 8 giếng môi trường MEM 2% FBS làm chứng tế bào và $100\mu\text{l}$ / giếng x 8 giếng dung dịch pha loãng làm chứng huyết thanh đối với từng phiến 96 giếng. Ủ các phiến trong tủ ấm $36\pm 1^\circ\text{C} - 5\% \text{CO}_2$ trong 9-11 ngày rồi đọc kết quả các giếng chứng trước, các giếng chứng phải có tế bào kín đẹp và không bị hủy hoại (Dấu hiệu hủy hoại là tế bào bị phá vỡ hình dạng, bong ra hoặc co tròn lại tạo khoảng trống trên mặt đáy phiến). Đếm số giếng tế bào bị hủy hoại rồi tính kết quả theo công thức Karber hoặc Reed Muench trên phần mềm Excel.

$$\text{Log}_{10} \text{CCID}_{50}/0.1 \text{ ml} = X_0 + d. [\sum(C/N) - 0.5] + \text{VF}$$

Trong đó:

X_0 là độ pha loãng thấp nhất tế bào bị hủy hoại 100%

d là bậc pha loãng

C là số giếng tế bào bị hủy hoại (số giếng dương) còn lại

N là tổng số giếng

VF là hệ số thể tích ($\text{VF} = 0,12$)

Thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR^{II} có giá trị khi các giếng chứng tế bào mọc đẹp, không bị nhiễm nấm, vi khuẩn, công hiệu thành phần quai bị nằm trong khoảng 5,0- 5,5 log CCID_{50} / liều, hiệu

giá của vắc xin mẫu chuẩn trong thử nghiệm nằm trong khoảng $\pm 0,5$ log giá trị hiệu giá vắc xin chuẩn trên nhãn [8].

2.4.2 Xác định độ đúng của quy trình thẩm định thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR^{II}

Độ đúng được xác định bằng cách sử dụng mẫu chuẩn biết trước nồng độ, hàm lượng được thực hiện theo quy trình công hiệu của mẫu thử tối thiểu 6 lần vào 6 ngày khác nhau [9]. Sau khi tính nồng độ/ hàm lượng trung bình của mẫu chuẩn tại mỗi độ pha (X_{tb}), so sánh kết quả thu được với giá trị đã biết trước của mẫu chuẩn (X_{mc}), tính t và so sánh với giá trị t_α của bảng phân bố student tại mức ý nghĩa $\alpha = 0,05$ (độ tin cậy 95%) [11]. Tiêu chuẩn chấp thuận khi $t < t_\alpha$.

$$t = \frac{|X_{tb} - X_{mc}|}{s/\sqrt{n}}$$

Trong đó: s - Độ lệch chuẩn

n - Số thử nghiệm

2.4.3 Xác định độ chính xác trung gian của quy trình thẩm định thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR^{II}
Độ chính xác trung gian được thực hiện bởi cùng một nhóm trong 5 ngày khác nhau [9]. Tiêu chuẩn chấp thuận của tiêu chí độ chính xác trung gian của quy trình thẩm định là hiệu giá thành phần quai bị nằm trong khoảng 5,0- 5,5 log CCID_{50} / liều và hệ số biến thiên $\text{CV} \leq 25\%$.

2.4.4. Xác định độ mạnh của quy trình thẩm định thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR^{II}

Độ mạnh được thực hiện bởi hai nhóm khác nhau và trong 5 ngày khác nhau [9]. Tính kết quả công hiệu trung bình từng nhóm rồi so sánh phương sai của hai nhóm với bảng phân phối F với $\alpha = 0,05$ theo công

$$\text{thức: } F = \frac{MSB}{MSW}$$

Trong đó:

F- phép kiểm

MSB- trung bình bình phương giữa các nhóm

MSW-trung bình bình phương trong nội bộ nhóm.

Tiêu chuẩn chấp thuận của tiêu chí độ mạnh là hiệu giá thành phần quai bị nằm trong khoảng 5,0- 5,5 log CCID₅₀/ liều và $F < F_{\alpha}$ (trong bảng phân phối Fisher) tại mức ý nghĩa $\alpha = 0,05$ [10].

2.4.5. Xác định độ đặc hiệu của quy trình thẩm định thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR^{II} [9]

Độ đặc hiệu của quy trình được thực hiện tại độ pha có tỉ lệ hủy hoại tế bào >50% và trong 5 lần thực hiện khác nhau, sau đó so sánh sự hủy hoại tế bào giữa các giếng có chứa kháng huyết thanh quai bị và các giếng không có kháng huyết thanh quai bị. Tiêu chí đạt yêu cầu khi các giếng tế bào chứa kháng huyết thanh quai bị làm giảm khả năng gây hủy hoại tế bào của vi rút, dẫn đến tỉ lệ hủy hoại tế bào thấp (<10%).

3. Kết quả

3.1. Độ đúng

Độ đúng của thử nghiệm được tiến hành 6 lần vào 6 ngày khác nhau trên mẫu chuẩn Quai bị có hiệu giá trên nhãn là 4,6 log CCID₅₀. Kết quả công hiệu thành phần quai bị được tổng hợp trong bảng 1.

Bảng 1. Kết quả tiêu chí độ đúng của quy trình thử nghiệm công hiệu vắc xin mẫu chuẩn Quai bị

Lần thực hiện	Thời gian thực hiện	Hiệu giá mẫu chuẩn (log CCID ₅₀ /ống)
Lần 1	02/06-13/06/2020	4,57
Lần 2	17/06-28/06/2020	4,59
Lần 3	07/07-18/07/2020	4,74
Lần 4	16/07-27/07/2020	4,82
Lần 5	03/08-14/08/2020	4,68
Lần 6	14/08-25/08/2020	4,93
GM		4,72

SD	0,14
CV	5,86

Trong đó: GM (Geomean): Trung bình nhân.

SD (Standard Deviration): Độ lệch chuẩn.

CV (Coefficient of Variation): Hệ số biến thiên.

Qua 6 lần thực hiện, giá trị công hiệu của mẫu chuẩn từ 4,57 – 4,93 log CCID₅₀ / liều đều nằm trong khoảng ± 0,5 log giá trị mẫu

Dựa vào bảng phân bố student tại độ tin cậy P=95% hay $\alpha=0,05$, giá trị $t_{\alpha}=2,447$ [11], so sánh với $t=2,099$, chúng tôi có thể kết luận độ đúng của thẩm định quy trình công hiệu thành phần quai bị bằng phương pháp CCID₅₀ đạt yêu cầu với $t < t_{\alpha}$.

chuẩn quai bị ghi trên nhãn (4,6 log CCID₅₀/liều). Dựa vào công thức, tính t của mẫu chuẩn quai bị, có kết quả như sau:

$$t = \frac{|X_{tb} - X_{mc}|}{s/\sqrt{n}} = \frac{|4,72 - 4,6|}{0,14/\sqrt{6}} = 2,099$$

3.2. Độ chính xác trung gian

Thử nghiệm được lặp lại 5 lần vào 5 ngày khác nhau và bởi hai nhóm thực hiện, kết quả giá trị công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin sởi-quai bị- rubella được tóm tắt trong bảng 2.

Bảng 2. Kết quả tiêu chí độ chính xác trung gian của quy trình thử nghiệm công hiệu thành phần Quai bị trong vắc xin MMR^{II}

Lần thực hiện	Thời gian thực hiện	Hiệu giá mẫu thử (log CCID ₅₀ / liều)
Lần 1	02/06-13/06/2020	5,34
Lần 2	17/06-28/06/2020	5,17
Lần 3	07/07-18/07/2020	5,29
Lần 4	16/07-27/07/2020	5,22
Lần 5	03/08-14/08/2020	5,36
GM		5,28
SD		0,08
CV		3,04

Trong đó: GM (Geomean): Trung bình nhân

SD (Standard Deviration): Độ lệch chuẩn

CV (Coefficient of Variation): Hệ số biến thiên

Độ lặp lại và độ chính xác trung gian của thử nghiệm đều có hệ số biến thiên lần lượt là 4,07 và 3,04 ($CV \leq 25\%$), hiệu giá thành phần quai bị qua các lần làm đều nằm trong khoảng 5,0- 5,5 log CCID₅₀/liều. Vì vậy, độ chính xác của quy trình thử nghiệm công

hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR^{II} bằng phương pháp CCID₅₀ đạt yêu cầu.

3.3. Độ mạnh

Độ mạnh được thực hiện 5 lần bởi 2 nhóm khác nhau cho kết quả trong bảng 3.

Bảng 3. Kết quả tiêu chí độ mạnh của quy trình thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR^{II}

Lần thực hiện	Thời gian thực hiện	Hiệu giá nhóm 1 (log CCID ₅₀ / liều)	Hiệu giá nhóm 2 (log CCID ₅₀ / liều)
Lần 1	02/06-13/06/2020	5,34	5,39
Lần 2	17/06-28/06/2020	5,17	5,23
Lần 3	07/07-18/07/2020	5,29	5,20
Lần 4	16/07-27/07/2020	5,22	5,12
Lần 5	03/08-14/08/2020	5,36	5,33
GM		5,28	5,25
SD		0,08	0,11
CV		3,04	4,07
S ²		0,0258	0,0458
MSB		0,0023	
MSW		0,0229	

Trong đó: GM (Geomean): Trung bình nhân

SD (Standard Deviation): Độ lệch chuẩn

CV (Coefficient of Variation): Hệ số biến thiên

S² : Phương sai

MSB (Mean squares between-groups): Trung bình bình phương giữa các nhóm

MSW (Mean squares within-groups): Trung bình bình phương trong nội bộ nhóm

Từ công thức, phép kiểm F được tính như sau: $F = \frac{MSB}{MSW} = \frac{0,00225}{0,0229} = 0,0982$

So sánh với bảng phân phối F tại $\alpha = 0,05$, ta có: $F_{\alpha} = 7,146 > F = 0,0982$ [10]. Từ đó, chúng tôi có thể kết luận độ mạnh của quy trình thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR^{II} đạt yêu cầu.

3.4. Độ đặc hiệu

Thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR^{II} được thiết kế cho độ đặc hiệu bằng cách bổ sung kháng huyết

thanh quai bị vào dung dịch pha loãng (gồm môi trường MEM 2% FBS và kháng huyết thanh sởi) với tỉ lệ 0,3:100. Sau đó thực hiện 5 lần song song các thao tác như quy trình công hiệu thông thường rồi so sánh kết quả các giếng tế bào ở cùng độ pha hủy hoại > 50% tế bào ($10^{-4,0}$) khi sử dụng và không sử dụng kháng huyết thanh quai bị.

Bảng 4. Kết quả tiêu chí độ đặc hiệu của quy trình thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR^{II}

Lần thực hiện	Thời gian thực hiện	Tỉ lệ hủy hoại các giếng không chứa KHT Quai bị	Tỉ lệ hủy hoại các giếng chứa KHT Quai bị
Lần 1	02/06-13/06/2020	62,5%	0%
Lần 2	17/06-28/06/2020	75,0%	0%
Lần 3	07/07-18/07/2020	62,5%	0%
Lần 4	16/07-27/07/2020	62,5%	0%
Lần 5	03/08-14/08/2020	75,0%	0%
Trung bình		67,5%	0%

Từ kết quả trên, ở cùng một độ pha, các giếng chứa kháng huyết thanh quai bị không bị hủy hoại bởi vi rút quai bị do đã được trung hòa bởi kháng huyết thanh quai bị đặc hiệu, trong khi đó, tỉ lệ trung bình hủy hoại các giếng không chứa kháng huyết thanh quai bị là 67,5%. Vì vậy, độ đặc hiệu của quy trình thử nghiệm thành phần quai bị của vắc xin MMR^{II} đạt yêu cầu.

4. Bàn luận

Thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị nhằm xác định hiệu giá của vi rút quai bị có trong sản phẩm để tạo miễn dịch cho đối tượng sử dụng. Đó là một trong những tiêu chí kĩ thuật quan trọng để cơ quan quản lí và kiểm soát chất lượng đánh giá sản phẩm trước và sau khi cấp số lưu hành sản phẩm. Thẩm định quy trình công hiệu vắc xin sởi-quai bị- rubella phối hợp MMR^{II} cho thấy sự

ổn định về mặt chất lượng của thành phần quai bị trên cả mẫu chuẩn và mẫu thử.

Mẫu chuẩn quai bị (NIBSC) mã 90/534 được đóng dạng bột nén màu trắng trong ống ampoule, có hiệu giá trên nhãn là 4,6 log CCID₅₀. Độ đúng của thử nghiệm được thực hiện 6 lần với mẫu chuẩn cho kết quả nằm trong khoảng 4,57 - 4,93 log CCID₅₀, nằm trong khoảng ± 0.5 log CCID₅₀ so với hiệu giá trên nhãn (4,6 log CCID₅₀) và hệ số biến thiên thấp CV= 5,86%. Giá trị t của thử nghiệm $t = 2,099$, khi so sánh với $t_{\alpha} = 2,447$ trong bảng phân phối student tại $\alpha = 0,05$ (độ tin cậy 95%), $t < t_{\alpha}$ [11]. Vì vậy, độ đúng của thử nghiệm đạt tiêu chuẩn chấp thuận của quy trình thẩm định.

MMR là vắc xin phối hợp phòng chống sởi - quai bị - rubella được đóng gói ở dạng bột nén màu trắng, đông khô và có nước hồi chỉnh kèm theo, bảo quản ở nhiệt độ 2-8°C, có hiệu giá thành phần quai bị nằm trong khoảng 5,0- 5,5 log CCID₅₀ [7]. Đối với tiêu chí độ chính xác trung gian, qua 5 lần thử nghiệm được làm vào 5 ngày khác nhau bởi hai nhóm thực hiện, giá trị công hiệu trong khoảng từ 5,17 – 5,36 log CCID₅₀/ liều. Hệ số biến thiên CV của các giá trị trong 5 lần làm = 3,04%, vẫn đạt trong ngưỡng cho phép của tiêu chuẩn của tiêu chí đề ra ($CV \leq 25\%$). Từ đó, độ chính xác của quy trình thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị trong

vắc xin sởi- quai bị- rubella phối hợp MMR^{II} đạt tiêu chuẩn chấp thuận.

Độ mạnh của quy trình thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR^{II} được thực hiện bởi hai nhóm khác nhau cho kết quả phương sai $S1^2 = 0,0258$ và $S2^2 = 0,0458$. Phép kiểm F của quy trình $F = 0,0982 < F_{\alpha} = 7,146$ (trong bảng phân phối F- Fisher) với $\alpha = 0,05$ (độ tin cậy P= 95%) [10]. Như vậy, không có sự chênh lệch, khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm khác nhau và độ mạnh của quy trình đạt yêu cầu.

Khi có sự xuất hiện của kháng huyết thanh quai bị đặc hiệu, tỉ lệ giết bị hủy hoại tế bào trung bình giảm từ 67,5% xuống 0% ở cùng độ pha $10^{-4.0}$ (là độ pha có tỉ lệ hủy hoại >50%) trong 5 lần thực hiện thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR^{II} bằng phương pháp CCID₅₀ chứng tỏ kháng huyết thanh quai bị đã trung hòa lượng vi rút quai bị có trong vắc xin, vì vậy, tế bào không bị hủy hoại. Do đó, tiêu chí độ đặc hiệu của quy trình đạt yêu cầu.

5. Kết luận

Các tiêu chí độ đúng, độ chính xác trung gian, độ mạnh và độ đặc hiệu của thẩm định quy trình thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR^{II} bằng phương pháp CCID₅₀ đều đạt yêu cầu với hệ số biến thiên $CV \leq 25\%$, hiệu giá của thành phần

quai bị trong vắc xin MMR^{II} từng lần thực hiện nằm trong khoảng cho phép 5,0-5,5 log CCID₅₀ /liều theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Quy trình thử nghiệm công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin MMR^{II} bằng phương pháp CCID₅₀ phù hợp với điều kiện, hóa chất và trang thiết bị tại khoa Kiểm định Vắc xin Vi rút, Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin cảm ơn đến Ban lãnh đạo Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế đã phê duyệt, cho phép, tạo điều kiện và cung cấp cơ sở hạ tầng, trang thiết bị, hóa chất, mẫu chuẩn, mẫu thử để chúng tôi thực hiện được đề tài thẩm định quy trình công hiệu thành phần quai bị trong vắc xin sởi- quai bị- rubella phối hợp MMR^{II} bằng phương pháp CCID₅₀ này.

Tài liệu tham khảo

[1] CDC Việt Nam, 2016 [Internet]. Bệnh Quai bị. Available at: <https://vncdc.gov.vn/benh-quai-bi-nd14508.html>

[2] Brenda L. Tesini, 06/2021 [Internet]. Quai bị (Viêm tuyến mang tai dịch tễ). MSD Manual, phiên bản dành cho chuyên gia. Available at: <https://www.msdmanuals.com/vi/chuy%C3%AAn-gia/pediatrics/nhi%E1%BB%85m-vi-r%C3%BA-t>

[th%C6%B0%E1%BB%9Dng-g%E1%BA%B7p-%E1%BB%9F-tr%E1%BA%BB-s%C6%A1-sinh-v%C3%A0-tr%E1%BA%BB-em/quai-b%E1%BB%8B?query=mumps](https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mumps/index.html#:~:text=Mumps%20can%20be%20prevented%20with,through%206%20years%20of%20age)

[3] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 01/2021 [Internet]. Mumps vaccination. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mumps/index.html#:~:text=Mumps%20can%20be%20prevented%20with,through%206%20years%20of%20age>.

[4] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 03/2023 [Internet]. Mumps cases and Outbreaks. Available at: <https://www.cdc.gov/mumps/outbreaks.html>

[5] Mariel Marlow, Penina Haber, Carole Hickman, Manisha Patel, 08/2021 [Internet]. Mumps. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/mumps.pdf>

[6] Margot L. Savoy, 10/2022 [Internet]. Sởi, Quai bị và Rubella (MMR). MSD Manual, phiên bản dành cho chuyên gia. Available at: <https://www.msdmanuals.com/vi-chuy%C3%AAn-gia/b%E1%BB%87nh-truy%E1%BB%81n-nhi%E1%BB%85m/ti%C3%AAm-ch%E1%BB%A7ng/s%E1%BB%9Fi,-quai-b%E1%BB%8B,-v%C3%A0-rubella-mmr>

- [7] MIMS [Internet]. MMR II vaccine, MSD. Full prescribing info. Available at: <https://www.mims.com/singapore/drug/info/m-m-r%20ii?type=full>
- [8] VR08-03: SOP: Quy trình chuẩn thử nghiệm công hiệu vắc xin MMR^{II}, NICVB
- [9] KĐQG-34: SOP: Quy trình chuẩn thẩm định quy trình, NICVB
- [10] Bảng phân phối phép kiểm F (Fisher) cho phương sai [Internet]. Available at: https://bvag.com.vn/wp-content/uploads/2013/01/k2_attachments_P_HAN-PHOI-F-VA-KIEM-DINH-PHUONG-SAI.pdf
- [11] Bảng phân phối t- student [Internet]. Available at: <https://verbalearn.com/kinh-te-hoc/phan-phoi-student/>