

EVALUATING THE CONSISTANCY OF THE SECOND NATIONAL STANDARD OF TETANUS VACCINE

Nguyen Thi Kieu*, Nguyen Thi Hoa.

National Institute for Control of Vaccines and Biologicals

Received 29 March 2023

Accepted 26 May 2023

Abstract: Regarding to quality control of tetanus-containing-vaccine, the standard of tetanus vaccine is used as a reference to assess the test sample quality. The second national standard of tetanus vaccine (code MCQG.UV.02) has been established and used since 2020, but has not been evaluated for its consistency. The study was carried out to evaluate the consistency of MCQG.UV.02 by applying trend analysis of ED_{50} values of the standards each time the potency test of tetanus-containing-vaccine was performed in accordance to the Shewhart chart. Results: The geometric mean (GM) value of ED_{50} of MCQG.UV.02 was 1.56; $GM \pm 3SD$ range was 1.56 ± 0.87 , there was no value outside of 3SD action limits; $GM \pm 2SD$ range was 1.56 ± 0.58 , there were no 2 consecutive points outside of 2SD warning limits; $GM \pm 1SD$ range was 1.56 ± 0.29 , there were no 4 consecutive points outside of 1SD limits, there were no 6 consecutive points increase or decrease; there were no 8 consecutive points on same side of the mean line. Conclusion: The second national standard of tetanus vaccine MCQG.UV.02 meets the requirements for quality consistency according to the World Health Organization's standards.

Keywords: *National standard of tetanus vaccine, trend analysis, MCQG.UV.02.*

* Corresponding author
E-mail address: kieu.nicvb@gmail.com
<https://doi.org/10.56086/jcvb.v3i2.90>

ĐÁNH GIÁ TÍNH ỔN ĐỊNH CHẤT LƯỢNG VẮC XIN MẪU CHUẨN QUỐC GIA UỐN VÁN LẦN THỨ HAI

Nguyễn Thị Kiều*, Nguyễn Thị Hòa.

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

Nhận ngày 29 tháng 3 năm 2023

Chấp nhận đăng ngày 26 tháng 5 năm 2023

Tóm tắt: Trong kiểm định chất lượng vắc xin chứa thành phần uốn ván, vắc xin mẫu chuẩn uốn ván được sử dụng như một thước đo để đánh giá chất lượng mẫu thử. Vắc xin mẫu chuẩn quốc gia uốn ván lần thứ hai, mã số MCQG.UV.02 được thiết lập và đưa vào sử dụng từ năm 2020, chưa được đánh giá tính ổn định chất lượng. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá tính ổn định chất lượng của MCQG.UV.02 bằng phương pháp phân tích xu hướng giá trị ED_{50} của mẫu chuẩn mỗi khi thực hiện thử nghiệm đánh giá công hiệu vắc xin uốn ván theo đồ thị Shewhart. Kết quả: Giá trị trung bình (GM) chỉ số ED_{50} của MCQG.UV.02 bằng 1,56; khoảng $GM \pm 3SD$ là $1,56 \pm 0,87$; không có giá trị nào nằm trong vùng hành động, khoảng $GM \pm 2SD$ là $1,56 \pm 0,58$, không có 2 điểm liên tục nằm trong vùng cảnh báo; khoảng $GM \pm 1SD$ là $1,56 \pm 0,29$; không có 4 điểm liên tục nằm ngoài khoảng $GM \pm 1SD$; không có 6 điểm tăng hoặc giảm liên tục, không có 8 điểm liên tục nằm ở một phía của đường trung bình. Kết luận: Vắc xin mẫu chuẩn quốc gia uốn ván lần thứ hai MCQG.UV.02 đạt yêu cầu về tính ổn định chất lượng theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới.

Từ khoá: Vắc xin mẫu chuẩn quốc gia uốn ván, phân tích xu hướng, MCQG.UV.02.

1. Đặt vấn đề

Theo quy định, vắc xin (VX) phải đánh giá chất lượng trước khi cấp phép lưu hành trên thị trường. Việc đánh giá chất lượng VX cần phải có thước đo đủ độ tin cậy là vắc xin mẫu chuẩn quốc gia (MCQG) nhằm đánh giá kết quả của thử nghiệm có tin cậy hay không và tính giá trị công hiệu (khả năng bảo vệ) của VX [1].

Mẫu chuẩn quốc gia uốn ván MCQG.UV.02 được thiết lập và đưa vào sử dụng năm 2020. Mỗi năm, Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (NICVB) sử dụng từ 10 đến 20 ống MCQG.UV.02 để kiểm tra công hiệu rất nhiều loạt vắc xin có thành phần uốn ván như: TT, Td, DPT

(Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế, IVAC – Việt Nam), Boostrix, Infanrix Hexa (GSK – Bỉ), Adacel, Tetraxim, Pentaxim, Hexaxim (Sanofi Pasteur - Pháp),... Trong thử nghiệm này, công hiệu thành phần uốn ván được tính dựa trên kết quả mẫu chuẩn. Trong đó, giá trị công hiệu của MCQG.UV.02 đã được ấn định 755 IU/ống (kết quả thu được khi thiết lập mẫu chuẩn quốc gia uốn ván lần thứ hai [2]). Vì vậy, việc thực hiện phân tích xu hướng loạt mẫu chuẩn này được thực hiện thông qua phân tích chỉ số ED_{50} (Liều vắc xin bảo vệ được 50% động vật đã được gây miễn dịch chống lại một liều thử thách của vi khuẩn hoặc độc tố).

Do có vai trò quyết định đến công hiệu của VX uốn ván nên việc giám sát chất lượng VX mẫu chuẩn là nhu cầu cần thiết. Xuất phát từ thực tế trên, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu: Đánh giá tính ổn định chất lượng của vắc xin mẫu chuẩn quốc gia uốn ván lần thứ hai, mã số MCQG.UV.02 với mục tiêu đánh giá sự đồng đều chỉ số ED_{50} của loạt MCQG.UV.02.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu.

Đối tượng nghiên cứu: Vắc xin mẫu chuẩn quốc gia uốn ván lần thứ 2, mã số MCQG.UV.02, bảo quản ở -70°C .



Hình 1: Vắc xin mẫu chuẩn quốc gia uốn ván lần thứ 2, mã số MCQG.UV.02

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01 năm 2021 đến tháng 12 năm 2022.

2.3. Vật liệu nghiên cứu

Chỉ số ED_{50} của vắc xin mẫu chuẩn quốc gia uốn ván lần thứ hai, mã số MCQG.UV.02 khi thực hiện kiểm định các loạt vắc xin có chứa thành phần uốn ván từ tháng 01 năm 2021 đến tháng 12 năm 2022.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu.

Thiết kế nghiên cứu: Thu thập số liệu (chỉ số ED_{50} của MCQG.UV.02) khi kiểm tra công hiệu các loạt VX chứa thành phần uốn ván thực hiện tại NICVB năm 2021 và 2022. Sử dụng đồ thị Shewhart để phân tích xu hướng của mẫu chuẩn.

Cách chọn mẫu: Tất cả ED_{50} của MCQG.UV.02 khi thực hiện kiểm định các loạt vắc xin có chứa thành phần uốn ván từ tháng 01 năm 2021 đến tháng 12 năm 2022.

Phương pháp thu thập số liệu: Dữ liệu được thu thập từ các lần kiểm định của các loạt vắc xin độc lập chứa thành phần uốn ván từ năm 2021 đến năm 2022.

Phương pháp xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm Microsoft Excel 2016 tính giá trị trung bình (GM: Geomean), độ lệch chuẩn (SD - standard deviation) của ED_{50} MCQG.UV.02.

Cách tiến hành: Xác định giá trị trung bình, độ lệch chuẩn. Từ đó thiết lập các giới hạn cảnh báo (GM - 2SD, GM + 2SD) và giới hạn hành động (GM - 3SD, GM + 3SD), khoảng GM $\pm$ 1SD.

Vẽ đồ thị Shewhart.

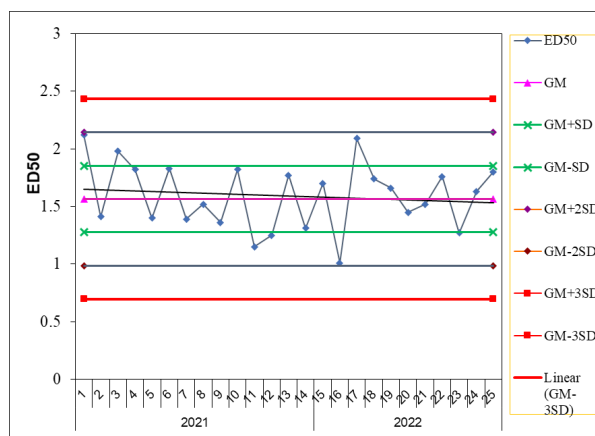
Tìm các dấu hiệu sau: [3]

- 1 điểm nằm ngoài khoảng GM $\pm$ 3SD;
- 2 điểm liên tiếp nằm trong vùng cảnh báo;
- 4 điểm liên tiếp nằm ngoài khoảng GM $\pm$ 1SD;
- 6 điểm tăng hoặc giảm liên tục;
- 8 điểm liên tục nằm ở một phía của đường trung bình;
- 14 điểm liên tục dao động lên xuống;
- 15 điểm liên tục nằm trong giới hạn 1SD.

3. Kết quả nghiên cứu

Bảng 1: Kết quả ED_{50} của vắc xin mẫu chuẩn MCQG.UV.02

STT	ED50	GM	SD	GM + SD	GM - SD	GM+2SD	GM-2SD	GM+3SD	GM-3SD
1	2,12	1,56	0,29	1,85	1,27	2,14	0,98	2,43	0,69
2	1,41								
3	1,98								
4	1,82								
5	1,4								
6	1,83								
7	1,39								
8	1,52								
9	1,36								
10	1,82								
11	1,15								
12	1,25								
13	1,77								
14	1,31								
15	1,7								
16	1,01								
17	2,09								
18	1,74								
19	1,66								
20	1,45								
21	1,52								
22	1,76								
23	1,27								
24	1,63								
25	1,8								



Hình 2: ED_{50} mẫu chuẩn MCQG.UV.02 tại NICVB trong 2 năm 2021; 2022

Có 25 số liệu ED_{50} thu được từ thử nghiệm công hiệu VX chứa thành phần uốn ván, từ năm 2021 đến năm 2022. Trong đó: $GM = 1,56$; $SD = 0,29$; Giới hạn cảnh báo ($GM \pm 2SD$) tương ứng là $1,56 \pm 0,58$; giới hạn hành

động ($GM \pm 3SD$) tương ứng là $1,56 \pm 0,87$.

Toàn bộ kết quả thu được đều nằm trong khoảng ($GM \pm 2SD$), không có kết quả nào nằm trong vùng cảnh báo cũng như vùng hành động.

Bảng 2: Độ ổn định chỉ số ED_{50} của MCQG.UV.02 theo tiêu chí của WHO [3]

Tiêu chí đánh giá		Đạt	Không đạt
Tiêu chí cơ bản	Không có điểm nào nằm ngoài khoảng $GM \pm 3SD$	x	
	Không có 2 điểm liên tiếp nằm trong vùng cảnh báo ($GM-3SD$, $GM-2SD$) hoặc ($GM+2SD$, $GM+3SD$)	x	
Tiêu chí ổn định cao	Không có 4 điểm liên tiếp nằm ngoài khoảng $GM \pm 1SD$	x	
	Không có 6 điểm tăng hoặc giảm liên tiếp	x	
	Không có 8 điểm liên tục nằm ở một phía của đường trung bình	x	
	Không có 14 điểm liên tục dao động lên xuống	x	
	Không có 15 điểm liên tục nằm trong giới hạn $1SD$.	x	

Đối chiếu kết quả thu được với tất cả các tiêu chí trên cho thấy bộ số liệu thu được ổn định, không vi phạm bất kỳ tiêu chí nào trong các tiêu chí nêu trên. Toàn bộ kết quả đều dao động xoay quanh đường biểu diễn giá trị trung bình GM và đều nằm trong khoảng $GM \pm 2SD$.

3. Bàn luận

Trong nghiên cứu này, phương pháp toán thống kê và đồ thị Shewhart đã được sử dụng cho phân tích tính ổn định chất lượng của loạt vắc xin mẫu chuẩn quốc gia uốn ván lần thứ hai MCQG.UV.02, theo khuyến cáo của WHO [4].

Khi phân tích xu hướng các chỉ số định lượng, WHO và các nhà sản xuất cũng như cơ quan kiểm định quốc gia các nước sử dụng đồ thị Shewhart đánh giá độ ổn định của một bộ số liệu dựa vào các khoảng sau [3], [4], [5], [6], [7]:

Vùng ngoài khoảng ($GM \pm 3SD$) được gọi là vùng hành động. Nếu có một điểm (tương ứng với kết quả kiểm định của một loạt) nằm ngoài vùng này: Cần phải điều tra tất cả các yếu tố liên quan đến chất lượng mẫu chuẩn, quá trình bảo quản, vận chuyển; điều kiện thực hiện thử nghiệm xác định công hiệu thành phần uốn ván;... để tìm nguyên nhân và đưa ra các biện pháp khắc phục, phòng ngừa.

Khoảng ($GM-3SD$, $GM-2SD$) hoặc ($GM+2SD$, $GM+3SD$) là vùng cảnh báo. Nếu có kết quả rơi vào vùng này cũng phải tìm nguyên nhân để phòng ngừa. Nếu các hiện tượng trên xảy ra, chứng tỏ tồn tại lỗi hệ thống hoặc xảy ra sự cố cần điều chỉnh [3], [5].

Ngoài các mốc cơ bản trên, bộ số liệu còn được đánh giá có tính ổn định cao khi không có các dấu hiệu sau: [3] 1 điểm nằm ngoài khoảng $GM \pm 3SD$; 2 điểm liên tiếp

nằm trong vùng cảnh báo; 4 điểm liên tiếp nằm ngoài khoảng $GM \pm 1SD$; 6 điểm tăng hoặc giảm liên tục; 8 điểm liên tục nằm ở một phía của đường trung bình; 14 điểm liên tục dao động lên xuống; 15 điểm liên tục nằm trong giới hạn $1SD$.

Nhóm nghiên cứu đã thực hiện hồi cứu dữ liệu, chỉ số ED_{50} của loạt mẫu chuẩn MCQG.UV.02 được thực hiện tại NICVB để đánh giá tính ổn định. Qua phân tích cho thấy toàn bộ 25 kết quả thu được đều nằm trong khoảng ($GM \pm 2SD$), không có kết quả nào nằm trong vùng cảnh báo cũng như vùng hành động. Đối chiếu kết quả phân tích với tất cả các tiêu chí thể hiện tính ổn định cao của tập số liệu cho thấy bộ số liệu thu được ổn định, không vi phạm bất kỳ tiêu chí nào trong các tiêu chí trên.

Những phân tích trên đã phần nào khẳng định tính ổn định về chất lượng của loạt vắc xin mẫu chuẩn quốc gia uốn ván MCQG.UV.02 sau khi thiết lập và đưa vào sử dụng. Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu khi thiết lập mẫu chuẩn quốc gia uốn ván: Kết quả nổi chuẩn với mẫu chuẩn quốc tế, kết quả nghiên cứu tính ổn định và dự đoán hạn dùng [2]. Kết quả phân tích xu hướng trong hai năm sử dụng cho thấy chất lượng loạt mẫu chuẩn vẫn ổn định phù hợp với hạn sử dụng dự kiến (trên 10 năm ở điều kiện bảo quản $-70^{\circ}C$) [2].

Về cỡ mẫu sử dụng, trong nghiên cứu này, 25 ống MCQG.UV.02 đã được sử dụng để đánh giá tính ổn định chất lượng giữa các lọ. Cỡ mẫu đủ lớn, đạt yêu cầu về độ tin cậy cho nghiên cứu tính ổn định chất lượng theo hướng dẫn của WHO. Theo hướng dẫn của WHO, để có được sự đánh giá đúng đắn về tính ổn định chất lượng của mỗi sinh phẩm cần có ít nhất 20 số liệu [3],

[4], [5], [6], con số lý tưởng cho việc đánh giá này là 40 số liệu. Nếu một sinh phẩm có chất lượng ổn định, từ số liệu thứ 20 trở đi giá trị trung bình và độ lệch chuẩn của mỗi chỉ số hầu như không thay đổi.

Về chỉ số được lựa chọn để đánh giá trong nghiên cứu: Công hiệu là chỉ số quan trọng nhất để đánh giá chất lượng vắc xin mẫu chuẩn. Ở đây, giá trị công hiệu của MCQG.UV.02 đã được ấn định 755 IU/ống (kết quả thu được khi thiết lập mẫu chuẩn quốc gia uốn ván lần thứ hai [2]). Vì vậy, việc thực hiện phân tích xu hướng loạt mẫu chuẩn này được thực hiện thông qua phân tích chỉ số ED_{50} (Liều vắc xin bảo vệ được 50% động vật đã được gây miễn dịch chống lại một liều thử thách của vi khuẩn hoặc độc tố).

Sự đồng đều về ED_{50} giữa các lọ mẫu chuẩn của loạt MCQG.UV.02 chứng tỏ sự ổn định của quy trình sản xuất, đặc biệt quy trình đóng ống, quy trình đông khô, đã tạo ra các ống mẫu chuẩn có chất lượng đồng đều.

Bên cạnh đó, dạng đông khô và việc được bảo quản ở $-70^{\circ}C$ cũng là những yếu tố quan trọng góp phần duy trì tính ổn định chất lượng của loạt MCQG.UV.02.

MCQG.UV.02 được sử dụng ở NICVB và IVAC. Phân tích còn hạn chế ở chỗ nhóm nghiên cứu mới chỉ tiến hành thu thập số liệu tại NICVB, chưa thu thập số liệu tại IVAC. Nếu thu thập được số liệu từ IVAC nữa sẽ làm cho nghiên cứu được toàn diện, đầy đủ và phong phú hơn.

Đồng thời, nhóm nghiên cứu sẽ tiếp tục giám sát, phân tích xu hướng của các kết quả thu được trong các năm tiếp theo để đánh giá chất lượng và tính ổn định của vắc xin mẫu chuẩn MCQG.UV.02 cũng như đảm bảo kết quả kiểm định chất lượng vắc

xin chứa thành phần uốn ván trước khi xuất xưởng lô.

4. Kết luận

Trong 2 năm đầu sử dụng, vắc xin mẫu chuẩn quốc gia uốn ván lần thứ hai MCQG.UV.02 đạt yêu cầu về tính ổn định chất lượng.

Tài liệu tham khảo

- [1] World Health Organization (2011), WHO manual for the establishment of national and other secondary standards for vaccines, WHO/IVB/11.03.
- [2] Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế (2021), Báo cáo kết quả khoa học và công nghệ, Đề tài “Nghiên cứu sản xuất 11 vắc xin mẫu chuẩn quốc gia dùng cho kiểm định vắc xin thuộc Chương trình sản phẩm quốc gia vắc xin phòng bệnh cho người”, Mã số SPQG.05a.07.
- [3] World Health Organization (2013), Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities, WHO Technical Report Series No. 978, 2013.
- [4] World Health Organization (2014), Trend analysis, Training course on lot release of vaccine, WHO, Hanoi.
- [5] World Health Organization (1997), Manual of laboratory methods for testing of vaccines used in the WHO Expanded Programme on Immunization, WHO, Geneva.
- [6] I. A. Alekseeva, R. P. Chuprina and D. S. Davydov (2009), “Assessment of consistency of technological process using control cards on the example of analysis of information on immunogenic activity of pertussis component of DTP vaccine”, Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol, (6), 70-5.
- [7] M. Zawadka, E. Mosiej, M. Polak et al (2014), “Consistency of Bordetella pertussis vaccine seed strains and potency of whole-cell pertussis vaccine still in use in Poland”, Biologicals, 42(2), 123-7.