

TITLE: Immunogenicity and adverse reactions after immunization with liquid form of Beijing strain Japanese encephalitis vaccine in healthy Thai children (vaccine trial phase I/II)

ชื่อภาษาไทย: การศึกษาระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นและผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนไขสันมองอักเสบเจอีชนิดน้ำสายพันธุ์ไบกิงในเด็กไทยปกติ (การทดสอบวัคซีน ระยะที่ 1/2)

AUTHOR รศ.นพ.พรเทพ จันทวานิช  
คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

### Abstract

Japanese encephalitis (JE) is one of the important viral encephalitis in Thailand. The Ministry of Public Health included Japanese encephalitis vaccine (JEV) in the EPI program in the year 2000. About 3 million doses of JEV are used annually. Therefore, the Government Pharmaceutical Organization (GPO) needed to increase the production of mouse brain derived JEV (killed vaccine) by changing the viral strain from Nakayama-NIH to Beijing strain, so doubling vaccine production. The objective of the study was to evaluate immunogenicity and adverse reactions for the Beijing-strain JEV produced by the GPO in healthy Thai children aged 1-2 years. These children had no history of previous JEV and their parents signed informed consents.

Three hundred (300) children were randomized into 3 groups; Group A (150 children) received Beijing-strain JEV produced by the GPO, Group B (75 children) received Nakayama-strain JEV produced by the GPO, and Group C (75 children) received JEV produced by BIKEN, Japan. Each child had 3 injections of JEV. Dose 2 and dose 3 were 7-14 days and 1 year after dose 1, respectively. Four blood samples were drawn on the day of dose 1 then at 1 month, 1 year and 1 year and 1 month, after dose 2 for neutralizing antibody determination.

One month after dose 2, all children in Groups A and C had seroconverted, whereas 95-97% of children in Group B had seroconverted. The geometric mean titer for Group A was lower than Group C (except 1 month after dose 3), and higher than Group B which were statistically significant differences.

The adverse events that occurred in 296 children after dose 1 (7 days), 291 children after dose 2 (4 weeks) and 273 children after dose 3 (4 weeks) did not differ between Groups A, B & C. Local adverse events were pain, erythema and swelling; systemic adverse events were fever, vomiting and nausea. These adverse events were mild and transient.

In conclusion, the Beijing-strain JEV produced by the GPO is immunogenic and causes mild and transient adverse events, like other JEV used in Thailand.

## บทคัดย่อ

ใช้สมองอักเสบเจอีเป็นโรคติดต่อที่มีความสำคัญโรคหนึ่งของประเทศไทย กระทรวงสาธารณสุขวางแผนรณรงค์ให้วัคซีนใช้สมองอักเสบเจอีแก่เด็กทั่วประเทศตั้งแต่ปีงบประมาณ 2543 ซึ่งคาดว่าจะใช้วัคซีนใช้สมองอักเสบเจอีประมาณ 3 ล้านโดสต่อปี ดังนั้นองค์การเภสัชกรรมจึงจำเป็นต้องขยายกำลังการผลิตวัคซีนใช้สมองอักเสบเจอี ชนิดเชื้อตายผลิตจากสมองหนูถีบจักร โดยเปลี่ยนสายพันธุ์ไวรัสจาก Nakayama - NIH strain เป็น Beijing strain ซึ่งทำให้ได้ผลผลิตสูงขึ้นเป็น 2 เท่า ดังนั้นการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาภูมิคุ้มกันและผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนใช้สมองอักเสบเจอีชนิดน้ำ สายพันธุ์ Beijing ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมในเด็กไทยที่มีอายุระหว่าง 1-2 ปี ที่มีสุขภาพดี ไม่มีประวัติเคยได้รับวัคซีนใช้สมองอักเสบเจอี และได้รับความยินยอมจากผู้ปกครองโดยชอบธรรมอนุญาตให้เข้าร่วมโครงการวิจัย เด็กได้รับการสุ่มเพื่อรับวัคซีนใช้สมองอักเสบเจอี กลุ่ม A 150 คน ได้รับวัคซีนสายพันธุ์ Beijing ชนิดน้ำผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม กลุ่ม B 75 คน ได้รับวัคซีนสายพันธุ์ Nakayama ชนิดน้ำผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม กลุ่ม C 75 คน ได้รับวัคซีนสายพันธุ์ Beijing ชนิดผงแห้งผลิตโดยบริษัท BIKEN ประเทศญี่ปุ่น เด็กแต่ละคนได้รับวัคซีนฉีดเข้าใต้ผิวหนังรวม 3 ครั้ง ครั้งที่สองห่างจากครั้งแรก 7-14 วัน และครั้งที่สาม ห่างจากครั้งที่ 2 ประมาณ 1 ปี และเจาะเลือดเพื่อตรวจหา neutralizing antibody ต่อ homologous strain ของ JE virus 4 ครั้ง ในวันแรก 1 เดือน 1 ปี และ 1 ปี 1 เดือนหลังจากฉีดวัคซีนเข็มที่ 2

มีเด็ก 300 คน ที่เข้าร่วมการศึกษาตั้งแต่ 1 เดือนหลังได้รับวัคซีนครั้งที่ 2 กลุ่ม A และกลุ่ม C มี seroconversion ทุกคน กลุ่ม B มี seroconversion ร้อยละ 95-97 ค่า geometric mean titers ของกลุ่ม A ต่ำกว่ากลุ่ม C (ยกเว้นหลังได้รับวัคซีนครั้งที่ 3) แต่สูงกว่ากลุ่มวัคซีน B อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลข้างเคียงในเด็ก 296 คน หลังฉีดเข็มที่ 1 เจ็บวัน เด็ก 291 คน หลังฉีดเข็มที่ 2 4 สัปดาห์ และ เด็ก 273 คน หลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 3 4 สัปดาห์ ไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันในแต่ละกลุ่มอาการ อาการเฉพาะที่บริเวณฉีดวัคซีน ได้แก่ เจ็บ แดง บวม และอาการทั่วไป เช่น มีไข้ อาเจียน เบื่ออาหาร พบได้น้อยไม่รุนแรงและหายได้เอง

ดังนั้นวัคซีนใช้สมองอักเสบสายพันธุ์ Beijing ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมก่อให้เกิดภูมิคุ้มกัน และมีผลข้างเคียงน้อยไม่รุนแรงและหายได้เอง สามารถก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันได้ไม่แตกต่างจากวัคซีนใช้สมองอักเสบซึ่งจดทะเบียนและมีจำหน่ายอยู่ในประเทศไทยในปัจจุบัน