แนวทางการประเมินวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตาย ในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์

โดย

นายชัชช์กุญช์ เตชะกิตติโรจน์
ตำแหน่งเลขที่ 164
กลุ่มผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงและชีววัตถุ
กองยา
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
2567

คำนำ

การแพร่ระบาดของโรคติดเชื้อชนิดใหม่ที่ร้ายแรง ซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัสโคโรนา สายพันธุ์ SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ก่อให้เกิดผลกระทบต่อสุขภาพต่อมนุษย์ทั่วโลกโดยเริ่มแพร่กระจายไปทั่วโลกตั้งแต่เดือนธันวาคม 2562

ภายใต้สถานการณ์ที่มีโรคระบาดร้ายแรง มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องพัฒนาวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) เพื่อต่อต้านเชื้อ SARS-CoV-2 โดยใช้ความรู้และความเข้าใจทางวิทยาศาสตร์ขั้นพื้นฐาน ซึ่งรวมถึงในด้านต่างๆ เช่น จีโนมิกส์ และชีววิทยาเชิงโครงสร้าง เพื่อสนับสนุนยุคใหม่ของการพัฒนาวัคซีน การศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์นั้นเป็นการศึกษาทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนก่อนที่จะเข้าสู่การทดลองทางคลินิกในมนุษย์ ซึ่งเป็นองค์ประกอบที่สำคัญในการพิจารณาขออนุญาตทะเบียนตำรับของวัคซีนโรคโควิด-๑๙ ชนิดเชื้อตาย

ผู้เขียนคาดหวังว่าเอกสารวิชาการฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ในงานผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง และชีววัตถุ ในการใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาและจัดทำแนวทางการประเมิน และพิจารณาอนุญาตทะเบียนตำรับยาวัคซีนไวรัสเชื้อตายในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ในประเทศไทย ภายใต้สถานการณ์ที่มีโรคระบาดร้ายแรงเพื่อให้เกิดประโยชน์และความปลอดภัยต่อชีวิตของคนไทยและมวลมนุษยชาติต่อไป

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

ตั้งแต่เดือนธันวาคม 2562 มีการระบาดของโรคติดเชื้อชนิดใหม่ที่ร้ายแรงก่อให้เกิดผลกระทบต่อสุขภาพต่อมนุษย์ทั่วโลกซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัสโคโรนา สายพันธุ์ SARS-CoV-2 ไวรัสโคโรนาที่ก่อให้เกิดอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง มีการตีพิมพ์รายงานครั้งแรกถึงกรณีของผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าวที่พบจากนครอู่ฮั่นและกรุงปักกิ่งโดยไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ (nCoV-2019) ถูกแยกได้จากตัวอย่างต่างๆ ของ ผู้ป่วยจากนครอู่ฮั่น และในวันที่ 10 มกราคม 2563 ข้อมูลจีโนมของไวรัสดังกล่าวได้รับการแบ่งปันโดยนักไวรัสวิทยาในฐานข้อมูลออนไลน์ต่างๆ

การเผยแพร่ลำดับจีโนมของไวรัส มีส่วนสำคัญในการพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคดังกล่าวด้วยความเร็วที่ไม่เคยมีมาก่อน ซึ่งปกติแล้วกระบวนการพัฒนาวัคซีนจะใช้เวลาหลายปี แต่กรณีนี้ได้รับการเร่งให้เร็วขึ้นโดยทำการศึกษาในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และระยะที่ 1 ระยะแรกพร้อมกัน และการออกแบบการทดลองที่ปรับเปลี่ยนไป การเริ่มทดลองทางคลินิกของวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ชนิดต่างๆ ภายใน 6 เดือน และการอนุมัติแบบมีเงื่อนไขใน 10 เดือนนับจากเริ่มทราบลำดับจีโนม

วัคซีนไวรัสชนิดเชื้อตายเป็นหนึ่งในวัคซีนที่มีการพัฒนาเพื่อใช้ต่อต้านโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) วัคซีนชนิดเชื้อตายมีการใช้มานานกว่าศตวรรษเพื่อป้องกันไวรัสก่อโรค ข้อดีของวัคซีนเชื้อตายคือการพัฒนาที่รวดเร็ว ยิ่งไปกว่านั้นวัคซีนไวรัสชนิดเชื้อตายสามารถเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 2–8° C ซึ่งเหมาะสำหรับประเทศที่มีศักยภาพของตู้เย็นที่จำกัด

หน่วยงานกำกับดูแลยาระหว่างประเทศได้หารือเกี่ยวกับข้อพิจารณาด้านกฎระเบียบที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) และข้อมูลในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ที่จำเป็นในการสนับสนุนการดำเนินการทดลองทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์ หากวัคซีนที่ผลิตโดยใช้แพลตฟอร์มเดียวกันที่เคยได้รับใบอนุญาตหรือ วัคซีนเพื่อการวิจัย อาจใช้ความรู้ ข้อมูลพิษวิทยา ข้อมูลทางคลินิกที่สะสมมา เพื่อสนับสนุนการทดลองทางคลินิกของในการศึกษาทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์และเร่งการพัฒนาวัคซีน นอกจากนี้จำเป็นต้องมีข้อมูลระบุลักษณะการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการได้รับวัคซีนจากในสัตว์ทดลอง

เนื่องด้วยปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีแนวทางการประเมินวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสชนิดเชื้อตาย ในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ภายใต้สถานการณ์ที่มีโรคระบาดร้ายแรง ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาควรต้องดำเนินการจัดทำแนวทางการประเมินวัคซีนโรคไวรัสชนิดเชื้อตาย ในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ภายใต้สถานการณ์ที่มีโรคระบาดร้ายแรง ที่จะเกิดขึ้นในอนาคตเพื่อให้เกิดประโยชน์และความปลอดภัยต่อชีวิตของคนไทยและมวลมนุษยชาติต่อไป

สารบัญ

		หน้า
คำนำ		i
บทสรุปผู้บริหาร		ii
สารบัญ		iii
สารบัญภาพ		v
บทที่ 1		
	บทนำ	1 - 2
	หลักการและเหตุผล	1
	วัตถุประสงค์	1
	ขอบเขตการนำเสนอ	2
	วิธีการศึกษา	2
	ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
บทที่ 2		
	ทบทวนวรรณกรรม	3 - 20
	ไวรัสโคโรนาสายพันธุ์กลุ่มอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง 2 (SARS-CoV-2)	3
	โครงสร้างของไวรัสโคโรนา	3
	ไวรัสโคโรนา SARS-COV-2	4
	โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)	7
	วัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)	9
	การพัฒนาและชนิดของวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)	9
	ประเภทของวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ตามโครงสร้างและกลไกการออกฤทธิ์	10
	การพัฒนาวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ในสถานการณ์ที่มีโรคติดต่อร้ายแรง	12
	ข้อกำหนดด้านกฎระเบียบทางวิทยาศาสตร์สำหรับขอขึ้นทะเบียนวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019	14
	วัคซีนไวรัสชนิดเชื้อตาย	15
	วัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ชนิดเชื้อตายใน	17

ประเทศไทย

สารบัญ (ต่อ)

		หน้า
บทที่ 3	ระเบียบวิธีการศึกษา	21
บทที่ 4	แนวทางการประเมินวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตาย ในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์	22 - 31
	แนวทางการประเมินขององค์การอนามัยโลก	22
	แนวทางการประเมินของประเทศสหรัฐอเมริกา	26
	แนวทางการประเมินของหน่วยงานกำกับดูแลยาระหว่างประเทศ	29
	แนวทางการประเมินของประเทศไทย	30
บทที่ 5	บทสรุปและข้อเสนอแนะ	32 - 33
บรรณานุกรม		34 - 36

สารบัญภาพ

		หน้า
ภาพที่ 1	โครงสร้างของไวรัส SARS-CoV-2 และโปรตีน ACE2	4
ภาพที่ 2	โครงสร้างจีโนมของ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ Wuhan Hu-1 (ลำดับการอ้างอิงจีโนม; NC_045512)	5
ภาพที่ 3	การจับ การเข้าสู่เซลล์ และวงจรการจำลองแบบของเชื้อ SARS-CoV-2	6
ภาพที่ 4	สัตว์ต้นกำเนิดของไวรัสโคโรนาในมนุษย์	6
ภาพที่ 5	การกระจายของผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ทั่วโลก ณ วันที่ 12 เมษายน 2563	8
ภาพที่ 6	ชนิดของวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)	10
ภาพที่ 7	ความแตกต่างระหว่างการพัฒนาวัคซีนแบบดั้งเดิม กับการพัฒนาโดยใช้กระบวนทัศน์การระบาดใหญ่	13
ภาพที่ 8	ภาพรวมของวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) วิธีสร้างภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ SARS-CoV-2 ในมนุษย์	14
ภาพที่ 9	ภาพรวมของข้อกำหนดด้านกฎระเบียบทั่วไปสำหรับการตรวจสอบและลักษณะของการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ของวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)	15
ภาพที่ 10	การตอบสนองระบบภูมิคุ้มกันในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) และผู้ที่ได้รับวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ชนิดเชื้อตาย	18

บทที่ 1
บทนำ

หลักการและเหตุผล

จากการเกิดขึ้นและการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสโคโรนา สายพันธุ์ SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ก่อให้เกิดผลกระทบต่อสุขภาพต่อมนุษย์ทั่วโลก ส่งผลให้มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมีการพัฒนาวัคซีนที่มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพต่อไวรัสที่ก่อโรคโควิด-19 โดยใช้รูปแบบวัคซีนสำหรับโรค MERS และ SARS เป็นต้นแบบในการพัฒนาซึ่งรูปแบบหนึ่งที่นิยมใช้ในการพัฒนาวัคซีนคือ วัคซีนเชื้อตาย

เมื่อ 30 พฤษภาคม 2563 องค์การอนมัยโลกได้รายงานว่ายังไม่มีวัคซีนต้านไวรัสโรคโควิด-19 ที่มีผลการศึกษาในมนุษย์ที่เสร็จสมบูรณ์ โดยส่วนใหญ่นั้นอยู่ในขั้นของการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ ซึ่งพบว่ามีวัคซีนที่อยู่ในขั้นการศึกษาในมนุษย์ จำนวน 10 ตัวโดยเป็นวัคซีนชนิดเชื้อตายจำนวน 4 ตัว และมีวัคซีนที่อยู่ในขั้นการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์จำนวน 121 ตัวโดยเป็นวัคซีนชนิดเชื้อตายจำนวน 5 ตัว เนื่องจากการพัฒนาวัคซีนต้านไวรัสโรคโควิด-19 นั้นมีความจำเป็นเร่งด่วนมาก จึงมีการยกเว้นการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์บางส่วนในการขออนุมัติการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยวัคซีนในขั้นตอนการศึกษาในมนุษย์ในประเทศไทย รวมทั้งได้รับอนุมัติทะเบียนในประเทศไทย ในการนี้จึงความจำเป็นเร่งด่วนอย่างยิ่งในการทบทวนข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ของวัคซีนต้านไวรัสโรคโควิด-19

โดยก่อนนำวัคซีนไปทำการศึกษาทางคลินิกนั้นจะต้องมีข้อมูลในด้านเภสัชวิทยาและด้านพิษวิทยา ที่เพียงพอ ซึ่งรวมถึงการศึกษากลไกและความเป็นไปได้ของประสิทธิภาพของวัคซีน ทั้งการศึกษาภายนอกกาย และภายในกายสัตว์ทดลอง ซึ่งนอกเหนือจากข้อมูลดังกล่าวยังต้องมีข้อมูลอย่างละเอียดเพื่อประเมินความปลอดภัยของวัคซีน

การศึกษาความปลอดภัยที่ไม่ได้ทำในมนุษย์นั้นจะต้องทำการศึกษาพิษวิทยาอย่างเต็มรูปแบบของวัคซีนนั้นๆซึ่งในปัจจุบันปรากฏอยู่ในแนวทางการประเมินวัคซีนของหน่วยงานระหว่างประเทศเช่น องค์การอนามัยโลก องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา

เมื่อเดือนมกราคม พ.ศ. 2564 ประเทศไทยยังไม่มีแนวทางการประเมินวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตายในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ รวมถึงแนวทางการประเมินวัคซีนไวรัสเชื้อตายในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ภายใต้สถานการณ์ที่มีโรคติดต่ออันตราย (โรคติดต่อที่มีความรุนแรงสูงและสามารถแพร่ไปสู่ผู้อื่นได้อย่างรวดเร็ว)[(1)] ซึ่งอาจเป็นปัญหาในการนำไปใช้เพื่อประเมินวัคซีนโควิด-19 ชนิดเชื้อตาย รวมถึงวัคซีนไวรัสชนิดเชื้อตายชนิดอื่นๆภายใต้สถานการณ์ที่มีโรคติดต่ออันตราย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาข้อมูลทางวิชาการและ แนวทางการประเมินในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ของวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตายของต่างประเทศเปรียบเทียบกับของประเทศไทย
2. เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการพัฒนาแนวทางการประเมินในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ของวัคซีนไวรัสเชื้อตายในประเทศไทยภายใต้สถานการณ์ที่มีโรคติดต่ออันตราย

ขอบเขตการนำเสนอ

ศึกษาข้อมูลแนวทางการศึกษาในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ของวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตาย ของต่างประเทศ เปรียบเทียบและวิเคราะห์ความแตกต่างกับของประเทศไทย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เพื่อเป็นแนวทางและข้อมูลในการประเมินวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตายในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์
2. เพื่อเป็นเอกสารข้อมูลพื้นฐานสำหรับบุคคลทั่วไป ผู้ที่สนใจศึกษาค้นคว้า หรือวิจัยเกี่ยวกับแนวทางการประเมินวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตายในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์
3. เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาและจัดทำแนวทางการประเมินวัคซีนไวรัสเชื้อตายในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ในประเทศไทย ในภายใต้สถานการณ์ที่มีโรคติดต่ออันตราย

บทที่ 2
ทบทวนวรรณกรรม

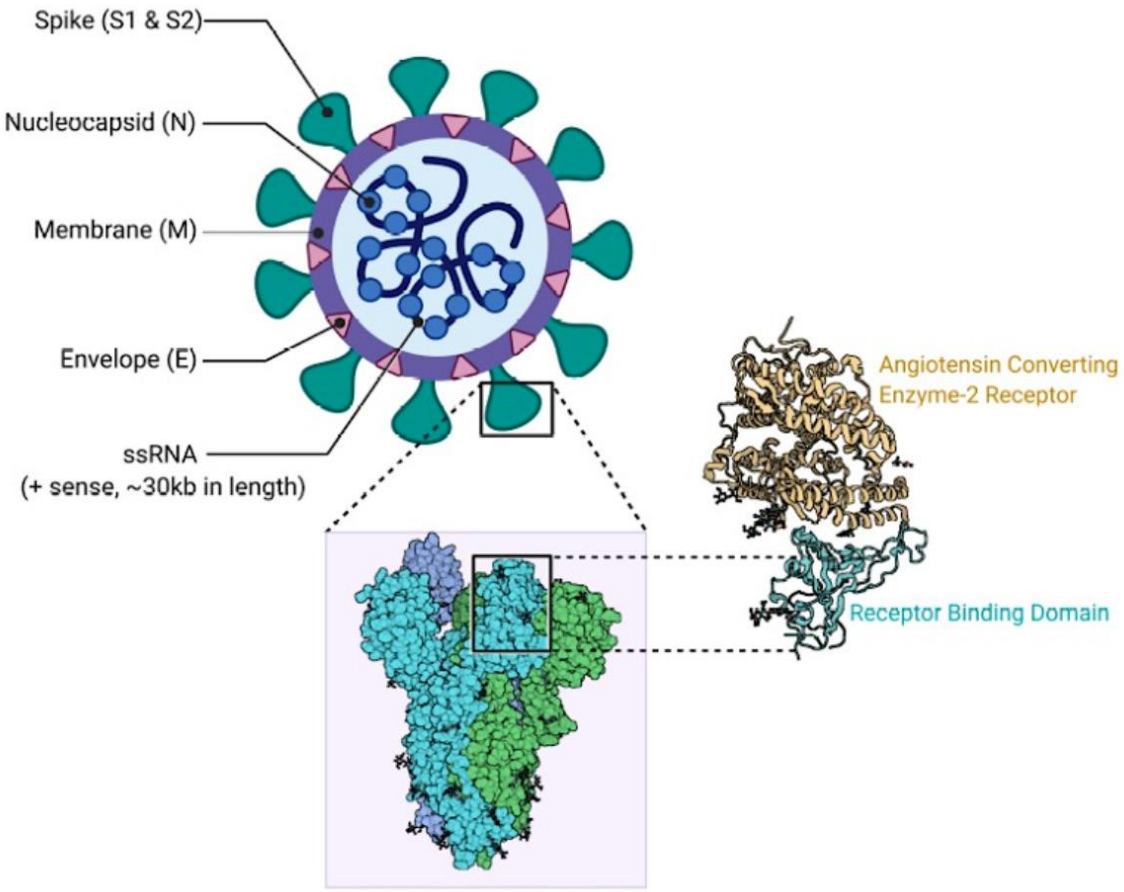
ไวรัสโคโรนาสายพันธุ์กลุ่มอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง 2 (SARS-CoV-2)

ก่อนเดือนธันวาคม 2019 เป็นที่ทราบกันว่ามีไวรัสโคโรนา(CoVs) ทั้งหมด 6 สายพันธุ์ ซึ่งสามารถแพร่เชื้อเข้าสู่มนุษย์ และทำให้เกิดโรคระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 และ HKU1 ซึ่งทำให้เกิดโรคทางเดินหายใจส่วนบนที่ไม่รุนแรง และอาจทำให้เกิดการติดเชื้อที่รุนแรงแต่อัตราการเกิดพบได้น้อยมากในกลุ่มประชากรทารก เด็กเล็ก และผู้สูงอายุ[2] โดยสายพันธุ์ที่อันตรายกว่าคือสายพันธุ์ SARS-CoV และ MERS-CoV ซึ่งสามารถทำให้เกิดการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนล่างและก่อให้เกิดความรุนแรงต่อระบบทางเดินหายใจของมนุษย์[3] โดยทั่วไปไวรัสโคโรนาบางสายพันธุ์ส่งผลกระทบต่อนก ค้างคาว หนู ยีราฟ วาฬ และสัตว์ป่าอื่นๆ อีกมากมาย และพวกมันยังสามารถแพร่เชื้อไปยังปศุสัตว์ได้ส่งผลทำให้เกิดการสูญเสียทางเศรษฐกิจอย่างมาก[2]

โครงสร้างของไวรัสโคโรนา

ไวรัสโคโรนาอยู่ในวงศ์ Coronaviridae เป็นกลุ่ม monophyletic และอยู่ในลำดับ Nidovirales สมาชิกของพวกมันถูกห่อหุ้มด้วย positive sense มีจีโนมเป็น RNA สายเดี่ยว และมีขนาดประมาณ 30 กิโลเบส โดยไวรัสโคโรนาอยู่ในอนุวงศ์ Orthocoronavirinae ซึ่งประกอบด้วย 4 สกุล (Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus และ Deltacoronavirus) และ SARS-CoV และ SARS-CoV-2 อยู่ในสกุล betacoronavirus ไวรัสโคโรนา (CoV) มีจีโนมอาร์เอ็นเอแบบสายเดี่ยวมีประจุบวก และไวรัสประกอบด้วยโปรตีนโครงสร้างหลัก 4 ชนิด ได้แก่ โปรตีนนิวคลีโอแคปซิด (N) โปรตีนทรานส์เมมเบรน (M) โปรตีนเอ็นวีโลพ (E) และโปรตีนสไปค์ (S) ดังรูปที่ 1[2]

การเปลี่ยนแปลงในไกลโคโปรตีนเอส เป็นส่วนที่ส่งผลต่อความหลากหลายของโฮสต์ต่อไวรัสโคโรนา และความหลากหลายใน tropism ของเนื้อเยื่อ ไกลโคโปรตีนเอสเป็นไกลโคโปรตีนเมมเบรนชนิดที่ 1 ที่มีโดเมนการทำงานต่างกันโดยมีส่วนใกล้กับปลายอะมิโน (S1) และคาร์บอกซี (S2) ในขณะที่หน่วยย่อย S2 เป็นโปรตีนเมมเบรนที่เป็นส่วนเชื่อมต่อในการหลอมรวมของเยื่อหุ้มเซลล์และไวรัส หน่วยย่อย S1 เป็นส่วนต่อพ่วงและเกี่ยวข้องกับหน้าที่จับตัวรับ[4,5] โดยทั่วไปไกลโคโปรตีนเอสจะช่วยในการจับไวรัสกับเซลล์ที่อ่อนแอ และทำให้เกิดการหลอมรวมของเซลล์ และยังชักนำให้มีการสร้างแอนติบอดีที่ทำให้เป็นกลาง หน่วยย่อยทั้ง 2 หน่วยได้แก่ หน่วยย่อย S1 และหน่วยย่อย S2 มีตำแหน่งที่ทำหน้าที่เป็นแอนติเจนหลายตำแหน่ง ปฏิสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนเอส และตัวรับโดยเริ่มต้นจากการเกาะติดของไวรัสกับเซลล์โฮสต์ ตำแหน่งของโดเมนการจับตัวรับ (RBD) ภายในบริเวณ S1 ของโปรตีนโคโรนาไวรัสเอสจะแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับไวรัส ซึ่งบางส่วนมีโดเมนการจับตัวรับ (RBD) ที่ปลาย N ของ S1 (MHV) และไวรัสอื่น (SARS- CoV และ SARS- CoV-2) มีโดเมนการจับตัวรับ (RBD) ที่ปลาย C ของ S1 ในการเข้าสู่เซลล์ของมนุษย์ SARS-CoV-2 ใช้เอนไซม์ angiotensin converting 2 (ACE2) เป็นตัวรับ ไวรัสMHV เข้าสู่โดยจับกับ CEACAM1 ซึ่งเป็นโมเลกุลการยึดเกาะของเซลล์ และไวรัส MERS-CoV จับกับโปรตีน dipeptidyl-peptidase 4 (DPP4)[2]



รูปที่ 1 โครงสร้างของไวรัส SARS-CoV-2 และโปรตีน ACE2[2]

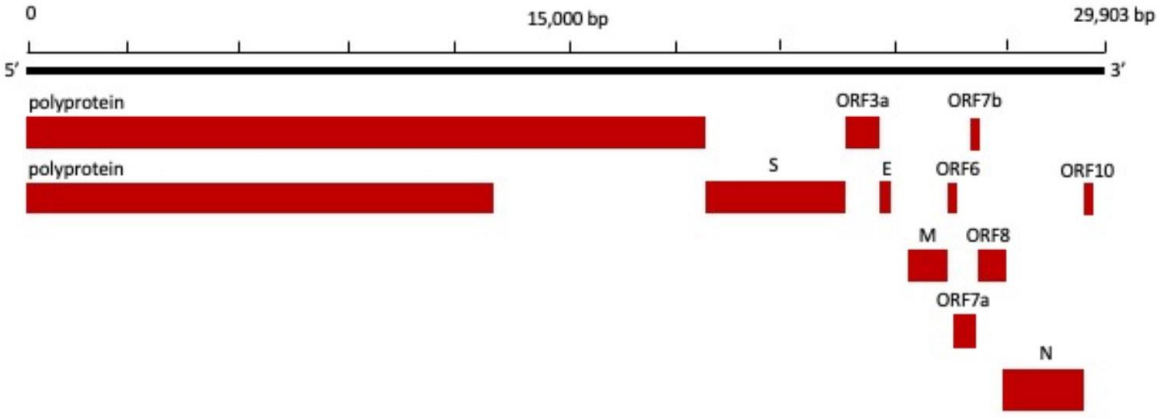
ไวรัสโคโรนา SARS-COV-2

ในการศึกษาในช่วงแรก ลำดับสายวิวัฒนาการแสดงให้เห็นว่าไวรัส 2019- nCoV (ชื่อเดิมของ SARS-CoV-2) โดยลำดับของโคโรนาไวรัสคล้ายกับไวรัส SARS ของค้างคาวที่แยกได้ในปี 2558 ในขณะที่การวิเคราะห์โครงสร้างแสดงให้เห็นว่ามีการกลายพันธุ์ในส่วน Spike glycoprotein (S) และ nucleocapsid protein (N) ดังนั้นจึงเป็นที่ชัดเจนว่า 2019-nCoV แตกต่างจากไวรัส SARS ซึ่งหลังจากการกลายพันธุ์ซึ่งทำให้สามารถแพร่เชื้อสู่มนุษย์ได้ และอาจแพร่เชื้อจากค้างคาว ไวรัสนี้ได้รับการระบุอย่างเป็นทางการว่าเป็นโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ในปัจจุบัน โดยกลุ่มศึกษาไวรัสโคโรนาโดยอิงจากสายวิวัฒนาการ อนุกรมวิธาน และแนวทางปฏิบัติที่จัดตั้งขึ้น และการระบาดของโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันที่เกี่ยวข้องกับไวรัสโคโรนา ในปัจจุบันคือ เรียกว่าโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา-19 (COVID-19)[2]

โรคระบาดในมนุษย์ที่มีความรุนแรงทางคลินิกซึ่งมีอาการต่อระบบทางเดินหายใจและนอกระบบทางเดินหายใจเกิดจากไวรัสโคโรนาเช่น SARS-CoV, SARS-CoV-2 และ MERS-CoV[2] โดย SARS-CoV และ MERS-CoV ทำให้อัตราการเสียชีวิตสูงถึง 10% และ 35% ตามลำดับ[5] ไวรัสโคโรนามีลักษณะกลมหรือวงรี มีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 60–140 นาโนเมตร และไวต่อรังสีอัลตราไวโอเลตและความร้อน[6] SARS-CoV-2 และ SARS-CoV-1 มีความเสถียรใกล้เคียงกัน ไวรัสทั้งสองสามารถตรวจจับได้ในละออง

ลอยนานถึง 3 ชั่วโมงหลังการพ่นละออง นานถึง 4 ชั่วโมงบนทองแดง นานถึง 24 ชั่วโมงบนกระดาษแข็ง และนานถึง 2 ถึง 3 วันบนพลาสติกและสแตนเลส[3]

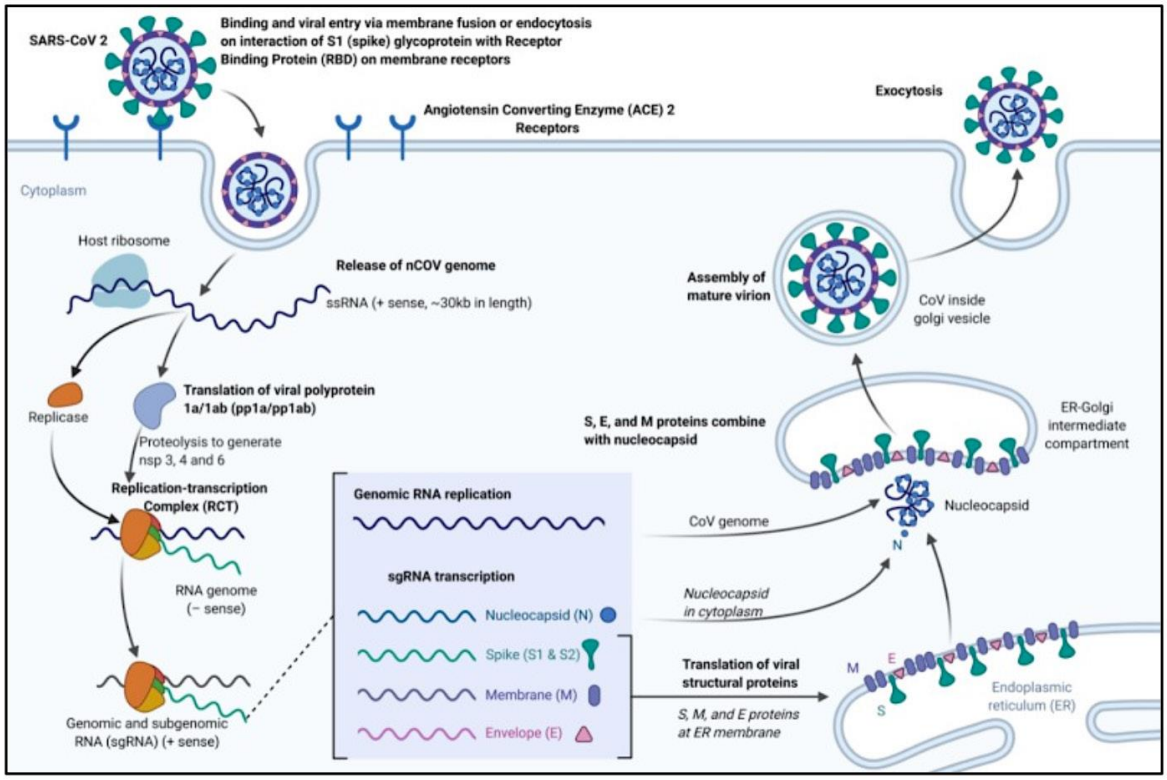
จีโนมของไวรัสโคโรนามนุษย์ (HCoV) ชนิดใหม่ซึ่งแยกได้จากกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคปอดอักเสบผิดปกติหลังจากไปเยือนอู่ฮั่น มีนิวคลีโอไทด์ร้อยละ 82% ที่คล้าย SARS-CoV ของมนุษย์ ด้วยเหตุนี้ไวรัสตัวใหม่นี้จึงถูกเรียกว่า SARS-CoV-2 ซึ่งเป็นจีโนมอาร์เอ็นเอสายเดี่ยวที่มีนิวคลีโอไทด์ 29,903 ตัว เข้ารหัสสำหรับกรดอะมิโน 9860 ตัว ดังรูปที่ 2[2]



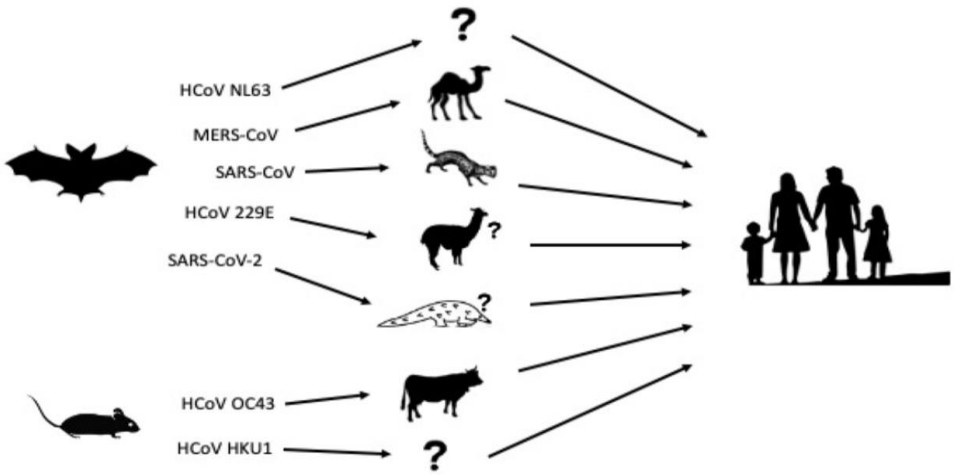
รูปที่ 2 โครงสร้างจีโนมของ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ Wuhan Hu-1 (ลำดับการอ้างอิงจีโนม; NC_045512)[2]

โปรตีนสไปค์ (S)มี 2 หน่วยย่อย คือ S1 และ S2 โดยหน่วยย่อย S1 มีโดเมนการจับตัวรับ (RBD) ซึ่งมีหน้าที่จดจำและจับกับตัวรับ (รีเซพเตอร์) ที่ผิวเซลล์ ส่วนหน่วยย่อย S2 คือ "ลำต้น" ของโครงสร้าง ซึ่งมีองค์ประกอบพื้นฐานอื่นๆ ที่จำเป็นสำหรับการหลอมรวมกับเยื่อหุ้มเซลล์ โปรตีนสไปค์เป็นเป้าหมายของแอนติบอดีที่ทำให้เป็นกลางและวัคซีน มีรายงานว่าเชื้อที่ก่อโรค COVID-19 สามารถติดเชื้อในเซลล์เยื่อบุผิวทางเดินหายใจของมนุษย์โดยผ่านทางการจับกับตัวรับ ACE2 ของมนุษย์ดังรูปที่ 3[2]

ไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่มีแนวโน้มที่จะเกิดขึ้นเป็นระยะๆ ในมนุษย์ เนื่องจากการติดเชื้อข้ามสายพันธุ์บ่อยครั้ง และเหตุการณ์การแพร่ระบาดในบางครั้ง เนื่องจากความชุกสูงและการแพร่กระจายของไวรัสโคโรนาในวงกว้าง ความหลากหลายทางพันธุกรรมอย่างมาก และการรวมกันของจีโนมบ่อยครั้ง รวมถึงระดับปฏิสัมพันธ์ระหว่างมนุษย์กับสัตว์ที่เพิ่มขึ้นดังรูปที่ 4[2]



รูปที่ 3 การจับ การเข้าสู่เซลล์ และวงจรการจำลองแบบของเชื้อ SARS-CoV-2[2]



รูปที่ 4 สัตว์ต้นกำเนิดของไวรัสโคโรนาในมนุษย์[2]

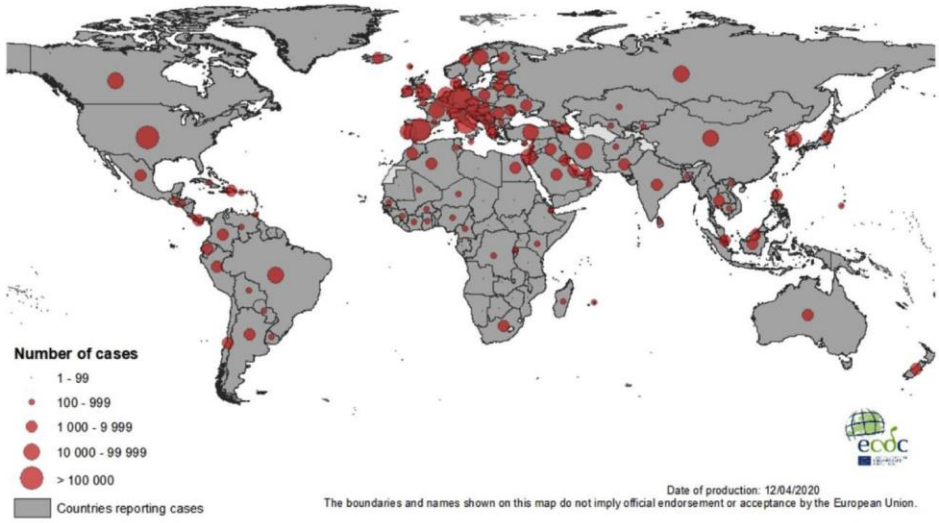
โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)

ตั้งแต่เดือนธันวาคม 2562 ได้มีการระบาดของโรคติดเชื้อชนิดใหม่ กลุ่มผู้เชี่ยวชาญขององค์การอนามัยโลกที่ลงมติเป็นเอกฉันท์โดยตั้งชื่ออย่างเป็นทางการว่าโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา (COVID)-19 กลุ่ม

ผู้ป่วยจำนวนมากเริ่มปรากฏตัวในเมืองอู่ฮั่น มณฑลหูเป่ย์ ประเทศจีน ในช่วงกลางเดือนธันวาคม 2562 ซึ่งมีลักษณะของอาการป่วยจากเชื้อไวรัสทางเดินหายใจ โดยมีอาการไข้ ไอ ปวดศีรษะ และหายใจไม่อิ่ม ผู้ป่วยบางรายมีอาการหายใจล้มเหลว ช็อก กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (ARDS) และภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด มีการตรวจประเมินที่ครอบคลุมทั้งไวรัสหรือแบคทีเรียที่เป็นต้นเหตุ ผลการทดสอบในห้องปฏิบัติการไม่สามารถวินิจฉัยว่าเกิดจากไวรัสทางเดินหายใจ แบคทีเรีย หรือเชื้อราที่ก่อโรคได้ การจัดลำดับจีโนมของตัวอย่างจากระบบทางเดินหายใจในผู้ป่วยโรคปอดบวมนำไปสู่การแยกเบต้าโคโรนาไวรัสสายพันธุ์ใหม่ ซึ่งเดิมเรียกว่า “ไวรัสอู่ฮั่น” ไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ (nCoV-2019) และไวรัสโคโรนาที่ก่อให้เกิดอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง (SARS)-2 มีการตีพิมพ์รายงานครั้งแรกถึงกรณีของผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าวที่พบจากนครอู่ฮั่นและกรุงปักกิ่ง ภายในวันที่ 7 มกราคม 2563 ไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ (nCoV-2019) ถูกแยกได้จากตัวอย่างต่างๆ จากผู้ป่วยที่รับไว้จากนครอู่ฮั่น และในวันที่ 10 มกราคม 2563 ข้อมูลจีโนมของไวรัสได้รับการแบ่งปันโดยนักไวรัสวิทยาในฐานข้อมูลออนไลน์ต่างๆ[7]

ระบาดวิทยาของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) [7]

ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคต่างๆทั่วโลก เช่น Centers of Disease Control & Prevention (US-CDC) องค์การอนามัยโลก ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคแห่งยุโรป (ECDPC) และมหาวิทยาลัย Johns Hopkins ให้ข้อมูลสถานการณ์การแพร่ระบาดที่เป็นปัจจุบันทุกวันตั้งแต่ประมาณกลางเดือนธันวาคม 2562เป็นต้นไป ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคแห่งยุโรป (ECDPC) มีกระบวนการเก็บรวบรวมข้อมูลที่ดี ซึ่งระบุว่า ณ วันที่ 12 เมษายน 2563 (รูปที่ 5) มีผู้ติดเชื้อจำนวน 1,734,913 ราย มีผู้เสียชีวิตประมาณ 108,192 ราย จำนวนผู้ป่วยทั่วโลกอยู่ที่ประมาณ 555 รายในวันที่ 22 ม.ค. 2563 ซึ่งเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องเป็น 12,000 รายในวันที่ 2 ก.พ. 2563 ภายในระยะเวลาหนึ่งเดือน การแพร่ระบาดของโรคได้เพิ่มขึ้นเป็นเป็น 88,400 รายในวันที่ 1 มี.ค. 2563 และเพิ่มขึ้นอย่างทวีคูณ (สองเท่า) เป็น 167,500 รายในวันที่ 15 มีนาคม 2563



รูปที่ 5 การกระจายของผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ทั่วโลก ณ วันที่ 12 เมษายน 2563[7]

อาการของผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)[8]

ผู้ป่วยที่มีผลตรวจหาเชื้อ SARS-CoV-2 เป็นบวก และมีอาการจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) อาการที่พบมีความแตกต่างกันอย่างมากได้แก่ มีไข้ (ร้อยละ99) หนาวสั่น ไอแห้ง (ร้อยละ59) เสมหะ (ร้อยละ27) อ่อนเพลีย (ร้อยละ70) เซื่องซึม ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ (ร้อยละ35) ปวดศีรษะ หายใจลำบาก (ร้อยละ31) คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร (ร้อยละ40) และท้องร่วง ผู้ที่เป็นพาหะบางรายอาจไม่แสดงอาการ ในขณะที่บางรายอาจมีอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (ARDS) และเสียชีวิตได้ ความรุนแรงดูเหมือนจะแตกต่างกันไปตามอายุ ซึ่งส่งผลต่อผู้ที่อายุมากขึ้น และผู้เป็นที่มีโรคประจำตัวเรื้อรังอยู่ก่อนแล้ว

การแพร่เชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)[8]

การแพร่เชื้อเกิดขึ้นโดยผ่านทางละอองฝอยจากทางเดินหายใจเป็นหลัก แต่ก็สามารถเกิดขึ้นได้จากการสัมผัสกับพื้นผิวที่ปนเปื้อน อนุภาคไวรัสที่มีชีวิตอาจคงอยู่บนเหล็กกล้าไร้สนิมและพลาสติกได้นานถึง 72 ชั่วโมง ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคแห่งสหรัฐอเมริกาได้แนะนำข้อควรระวังของการแพร่เชื้อในอากาศและละอองสำหรับผู้ให้บริการทางการแพทย์ทุกรายที่สัมผัสกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) มีการใช้มาตรการหลายอย่างเพื่อลดอัตราการแพร่เชื้อ ซึ่งรวมถึงการเว้นระยะห่างทางสังคมและการแยกตัวเอง ระยะฟักตัวอาจแตกต่างกันไปแต่เป็นที่ทราบกันดีว่าระยะฟักตัวสำหรับไวรัสโคโรนาสายพันธุ์อื่นอยู่ระหว่าง 1 ถึง 14 วัน ระยะฟักตัวของไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ SARS-CoV-2 อยู่ที่ 4.5-5.8 วัน และผู้ที่เริ่มแสดงอาการจะเกิดขึ้นภายใน 8.2-15.6 วันของการติดเชื้อ แม้ว่าความเสี่ยงของการแพร่เชื้อจากบุคคลที่ไม่แสดงอาการอาจต่ำ แต่ก็ยังเป็นไปได้ จำนวนการแพร่พันธุ์พื้นฐาน (R0) อยู่ระหว่าง 2.13 ถึง 4.82 ซึ่งคล้ายกับเชื้อ SARS-CoV

กลไกการแพร่เชื้อในระดับเซลล์เมื่ออนุภาคของไวรัสเข้าสู่ทางเดินหายใจเชื้อ SARS-CoV-2 จะใช้ตัวรับ angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) เพื่อเข้าสู่เซลล์ปอด angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) เป็นเอนไซม์ชนิด transmembrane metallocarboxypeptidase ชนิดที่ 1 ซึ่งภายใต้สถานการณ์ทางสรีรวิทยาปกติ ทำหน้าที่ในการย่อยสลาย angiotensin II เพื่อปรับระบบ renin-angiotensin (RAS) ซึ่งโปรตีนเอส (S) ของไวรัสจับกับตัวรับ angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) เพื่อกระตุ้นการหลอมรวมของเยื่อหุ้มเซลล์และเกิดกระบวนการเอนโดไซโทซิสต่อไป ดังรูปที่ 3[2]

การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) [7]

การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) การวินิจฉัยจะได้รับการยืนยันโดยวิธีปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสแบบย้อนกลับแบบเรียลไทม์ (rRT-PCR) จากตัวอย่างทางเดินหายใจหรือเลือด นอกจากนี้ยังมีการรายงานว่าผลการทดสอบด้วยวิธี rRT-PCR อาจให้ผลลบลวงที่ 6.9 ± 2.3 วันหลังได้รับเชื้อ มีรายงานบางฉบับให้รายละเอียดการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) ที่พบรวมถึงความทึบพื้นหลาย lobar โดยส่วนใหญ่อยู่ในกลีบปอดส่วนล่าง

วัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)

ไวรัสโคโรนากลุ่มอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง (SARS-CoV) ที่พบในปี 2545-2546 และไวรัสโคโรคนากลุ่มอาการทางเดินหายใจตะวันออกกลาง (MERS-CoV) ในปี 2555 ซึ่งเป็นไวรัสโคโรนาอีก 2 ชนิดที่ก่อให้เกิดโรคระบาด ซึ่งรวมถึงโรคทางเดินหายใจรุนแรงและการเสียชีวิตในมนุษย์ตั้งแต่ปี

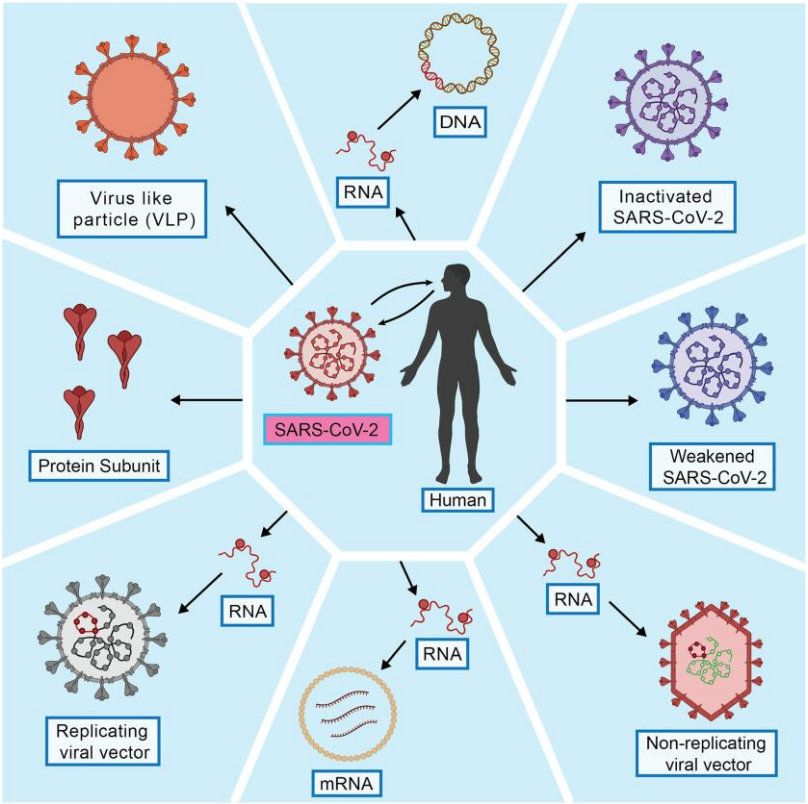
2543[9] แม้ว่าจะมีความพยายามที่จะพัฒนาวัคซีนบ้างแล้ว แต่ก็ยังไม่มีวัคซีนสำหรับโรคซาร์สและเมอร์สในท้องตลาด มีเหตุผลหลายประการที่ทำให้ไม่มีการผลิตวัคซีน SARS และ MERS ในเชิงพาณิชย์ เช่น การขาดแบบจำลองสัตว์ที่เหมาะสมในระหว่างการทดสอบที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และการขาดดุลในการลงทุน เนื่องจากวัคซีนถูกจำกัดในพื้นที่ทางภูมิศาสตร์ขนาดเล็กเมื่อเทียบกับโรคติดเชื้ออื่นๆ เช่น ไข้หวัดใหญ่ วัณโรค และเอชไอวี[10] การพัฒนาวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ในสถานการณ์ที่เลวร้ายและมีความต้องการค่อนข้างแตกต่างจากแนวทางการพัฒนาวัคซีนแบบดั้งเดิม[11]

การพัฒนาและชนิดของวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)

การเผยแพร่ลำดับจีโนมแรกของ SARS-CoV-2 เมื่อวันที่ 11 มกราคม 2563 มีส่วนสำคัญในการพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคด้วยความเร็วและขนาดที่ไม่เคยมีมาก่อน[12] โดยปกติแล้ว กระบวนการพัฒนาวัคซีนจะใช้เวลาหลายปี แต่ได้รับการเร่งให้เร็วขึ้นโดยทำการศึกษาในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และระยะที่ 1 ระยะแรกพร้อมกัน มาตรการความเสี่ยงเชิงกลยุทธ์ และการออกแบบการทดลองที่ปรับเปลี่ยนได้[13] การเริ่มทดลองทางคลินิกของวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ชนิดต่างๆ ภายใน 6 เดือน และการอนุมัติแบบมีเงื่อนไขใน 10 เดือนนับจากจุดเริ่มต้นถือเป็นเหตุการณ์ทำลายสถิติในประวัติศาสตร์การพัฒนาวัคซีน ปัจจัยหลายประการ ได้แก่ การจัดลำดับจีโนมอย่างรวดเร็วของไวรัส เงินทุนที่เพียงพอกับเทคโนโลยีที่ทันสมัย ความร่วมมือระดับโลกระหว่างนักวิจัย และความต้องการของตลาดตามลำดับความสำคัญ ทำให้เป็นไปได้ภายในระยะเวลาอันสั้นนี้[14] เนื่องจากลักษณะที่มีความหลากหลายอย่างสูง ของไวรัส SARS-CoV-2 ที่ผ่านการกลายพันธุ์หลายครั้ง[15] ส่งผลให้เกิดไวรัส SARS-CoV-2 สายพันธุ์ต่างๆ ดังนั้น ขั้นตอนการพัฒนาวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) จึงมีความท้าทายมากขึ้นในการยืนยันประสิทธิภาพที่เพียงพอต่อสายพันธุ์เหล่านั้น เนื่องจากการกลายพันธุ์ในโปรตีนสไปค์ (S) อาจส่งผลต่อประสิทธิภาพของวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)[16]

ประเภทของวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ตามโครงสร้างและกลไกการออกฤทธิ์[17]

ณ วันที่ 13 สิงหาคม 2564 วัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) จำนวน 138 รายการ (ในจำนวนนี้ 21 รายการได้รับการอนุมัติจากประเทศต่างๆทั่วโลกสำหรับการใช้ในกรณีฉุกเฉิน) และรูปแบบการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อส่วนประกอบของวัคซีน (DNA, RNA หรือ โปรตีน) โดยโปรตีน สไปค์ (โปรตีน S) ที่พบบนพื้นผิวของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ที่เป็นแอนติเจนที่เป็นสาเหตุของการก่อโรค จนถึงวันที่ 13 สิงหาคม พ.ศ. 2564 วัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ที่ถูกพัฒนาแล้วนำมาใช้ฉีดมีหลักๆอยู่ 5 ชนิด ได้แก่ ไวรัสทั้งหมด (วัคซีนเชื้อเป็น และวัคซีนเชื้อตาย) เวกเตอร์ไวรัส (แบบจำลองตัวเอง และแบบไม่จำลองตัวเอง) หน่วยย่อยโปรตีน กรดนิวคลีอิก (DNA และ RNA) และวัคซีนอนุภาคคล้ายไวรัส (VLPs) ดังรูปที่ 6



รูปที่ 6 ชนิดของวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)[17]

- วัคซีนไวรัสทั้งตัว (Whole virus vaccines)[17]

วัคซีนป้องกันไวรัสทั้งตัวทั้งแบบเชื้อเป็นที่ถูกทำให้อ่อนแอลง หรือแบบเชื้อตายในซึ่งเป็นรูปแบบเฉพาะของไวรัสที่กระตุ้นภูมิคุ้มกันป้องกันของโฮสต์โดยไม่ก่อให้เกิดโรค มีสองประเภทคือ วัคซีนป้องกันไวรัสทั้งตัว เช่น วัคซีนเชื้อเป็นและวัคซีนเชื้อตาย ในกรณีของวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) เชื้อ SARS-CoV-2 ในรูปแบบที่อ่อนลงจะใช้ในวัคซีนเชื้อเป็น ซึ่งไม่ก่อให้เกิดความเจ็บป่วย แต่เชื้อสามารถจำลองตัวเองเหมือนเชื้อ SARS-CoV-2 ดั้งเดิมได้ นอกจากนี้ ในวัคซีนเชื้อตาย ซึ่งทำให้หมดฤทธิ์ (ด้วยความร้อน สารเคมี หรือการฉายรังสี) เชื้อ SARS-CoV-2 ถูกนำมาใช้ซึ่งไม่ติดเชื้อและไม่จำลองตัวเอง แต่สามารถกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ โดยวัคซีนเชื้อเป็นทั้งในรูปแบบที่อ่อนสามารถกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันประเภทต่างๆ ได้ โดยวัคซีนเชื้อเป็นสามารถกระตุ้นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันทั้งการตอบสนองชนิดพึ่งเซลล์ (Cell-Mediated Immune Response) และการตอบสนองโดยการใช้สารน้ำ (Humoral Immune Response) ในทางตรงกันข้าม วัคซีนเชื้อตายสามารถกระตุ้นการตอบสนองต่อ SARS-CoV-2 แบบใช้สารน้ำ (Humoral Immune Response) เท่านั้น

- วัคซีนเวกเตอร์ไวรัส (Viral vector vaccine)[17]

วัคซีนเวกเตอร์ไวรัสจะใช้เซลล์เจ้าบ้านเป็นเครื่องจักรในการแปลรหัสเพื่อผลิตแอนติเจนแทนที่จะให้แอนติเจนด้วยโดยตรง ไวรัสดัดแปลง (เวกเตอร์) ถูกนำมาใช้เพื่อส่งยีนเข้ารหัสแอนติเจน ในกรณีของ SARS-CoV-2 ยีนที่เข้ารหัสโปรตีนสไปค์ (S) ที่พบบนพื้นผิวไวรัสจะถูกส่งเข้าสู่เซลล์ของมนุษย์โดยเวกเตอร์ไวรัสซึ่งมีสองประเภทหลัก เช่น แบบจำลองตัวเอง และแบบไม่จำลองตัวเอง หลังจากเข้าสู่เซลล์ การจำลองวัคซีนเวกเตอร์ไวรัสจะสร้างอนุภาคไวรัสทั้งหมดในเซลล์เจ้าบ้านและสร้างแอนติเจนของ

วัคซีน (โปรตีนสไปค์ SARS-CoV-2) ในทางตรงกันข้าม วัคซีนเวกเตอร์ไวรัสแบบที่ไม่จำลองไม่สร้างอนุภาคไวรัสทั้งหมดในเซลล์เจ้าบ้าน แต่สามารถสร้างได้เฉพาะแอนติเจนของวัคซีนเท่านั้น

- วัคซีนหน่วยย่อยโปรตีน (Protein subunit vaccines)[17]

วัคซีนหน่วยย่อยโปรตีนประกอบด้วยส่วนแอนติเจนบริสุทธิ์ของไวรัสที่ต้องการใช้แทนส่วนที่เป็นไวรัสทั้งหมดเพื่อกระตุ้นการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน ส่วนใหญ่มีสองประเภทคือวัคซีนโพลีแซคคาไรด์ และวัคซีนคอนจูเกต วัคซีนโพลีแซ็กคาไรด์ประกอบด้วยโพลีแซ็กคาไรด์จากผนังเซลล์ของไวรัส และวัคซีนหน่วยย่อยคอนจูเกตจะผูกสายโพลีแซ็กคาไรด์กับโปรตีนพาหะเพื่อเพิ่มการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน

- วัคซีนกรดนิวคลีอิก (Nucleic acid vaccine)[17]

วัคซีนกรดนิวคลีอิกผลิตขึ้นโดยใช้สารพันธุกรรมจากบางชนิดของไวรัสเพื่อสร้างภูมิคุ้มกันต่ออนุภาคไวรัสโดยการเข้ารหัสแอนติเจนของไวรัส วัคซีนกรดนิวคลีอิกมีสองประเภท เช่น วัคซีน DNA และ RNA ในวัคซีนที่ใช้ DNA นั้น ชิ้น DNA ที่เข้ารหัสแอนติเจนของไวรัส (แอนติเจนจำเพาะ) จะถูกรวมเข้ากับพลาสมิดของแบคทีเรียก่อน จากนั้นจึงฉีดเข้าไปในเซลล์เจ้าบ้านผ่านกระบวนการอิเล็กโตรโพเรชัน ปืนฉีดยีน หรือ การห่อหุ้มอนุภาคนาโนเพื่อผลิตแอนติเจนของไวรัสที่ต้องการ ในวัคซีน RNA จะใช้แอนติเจนของไวรัส (แอนติเจนจำเพาะ) ที่เข้ารหัส RNA (mRNA) หรือ RNA ที่ขยายตัวได้เอง (saRNA) ซึ่งเข้ารหัสแอนติเจนของไวรัสโดยใช้กลไกของเซลล์ อาร์เอ็นเอ (mRNA หรือ saRNA) ในวัคซีนอาร์เอ็นเอสามารถฉีดด้วยอนุภาคนาโนตามการห่อหุ้มหรือส่งเข้าไปในเซลล์โดยใช้วิธีการที่คล้ายคลึงกันซึ่งพัฒนาขึ้นสำหรับวัคซีนดีเอ็นเอ เมื่อเข้าสู่เซลล์ DNA หรือ RNA จะเริ่มเข้ารหัสแอนติเจนในไซโตพลาสซึมของเซลล์ ซึ่งจะแสดงบนผิวเซลล์ ซึ่งเซลล์ภูมิคุ้มกันสามารถพบพวกมันและสามารถกระตุ้นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันประเภทนี้โดยทั่วไปคือภูมิคุ้มกันที่อาศัยเซลล์ CD8+ และภูมิคุ้มกันที่อาศัยแอนติบอดีโดยการผลิต B-cell และT-helper cell ทั้งวัคซีน DNA และ RNA สามารถสร้างภูมิคุ้มกันโดยอาศัยเซลล์ B-cell และ T-cell ได้ นอกจากนี้ วัคซีน DNA มีความเสี่ยงในการรวม DNA เข้ากับ DNA ของโฮสต์ ในขณะที่วัคซีน RNA ไม่มีความเสี่ยงดังกล่าว ยิ่งไปกว่านั้น วัคซีน RNA ต้องการอุณหภูมิห้องเย็นมากกว่าวัคซีน DNA

- วัคซีนอนุภาคคล้ายไวรัส (Virus-like particles (VLPs) vaccines)[17]

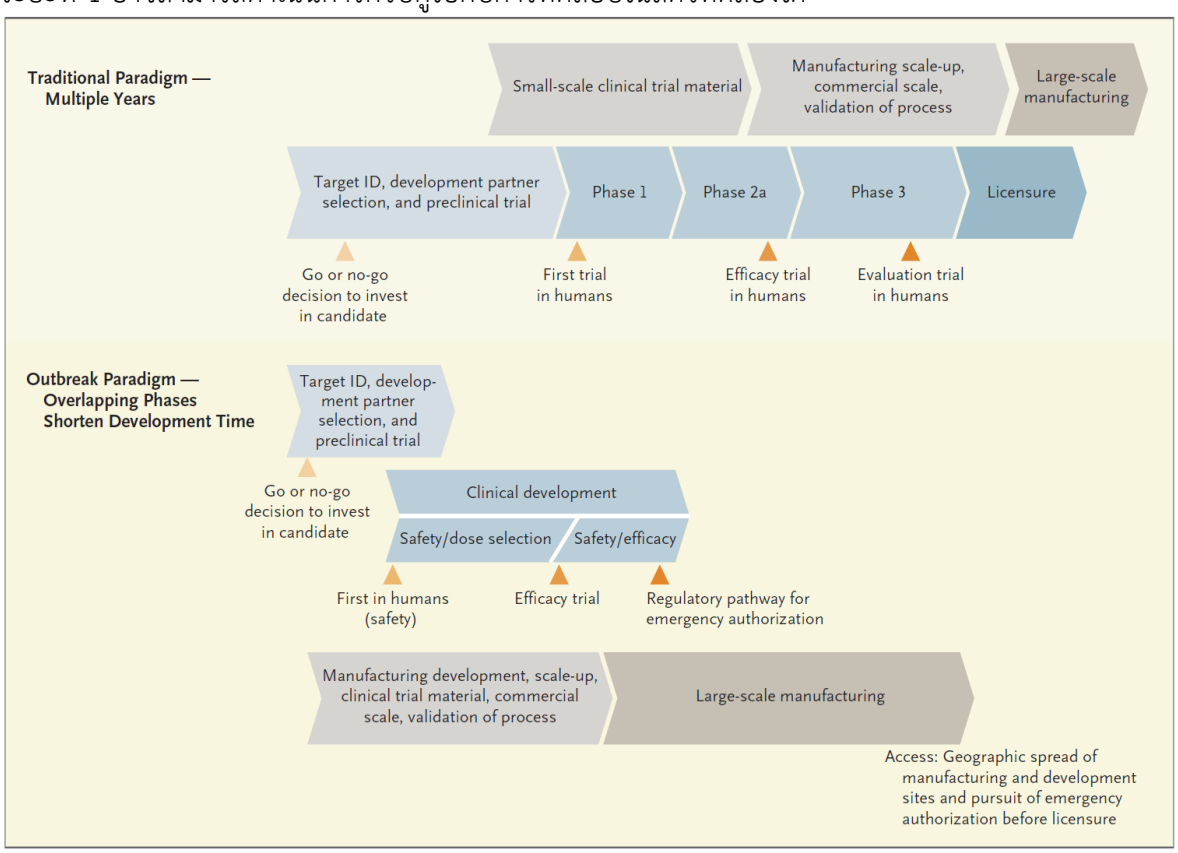
วัคซีนอนุภาคคล้ายไวรัส (VLPs) มีมัลติเมอร์โปรตีนที่เลียนแบบส่วนประกอบของไวรัสดั้งเดิม ซึ่งไม่มีสารพันธุกรรม ดังนั้นจึงไม่ติดเชื้อ อนุภาคสังเคราะห์เหล่านี้สามารถรวมโปรตีนมากกว่าหนึ่งชนิดที่มีหน้าที่สร้างไคเมราโปรตีนที่เรียกว่า cVLP ซึ่งวัคซีนอนุภาคคล้ายไวรัส กระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของ B-cell และT-helper cell โดยผ่านทาง เซลล์ที่สร้างแอนติเจน (antigen-presenting cell) อนุภาคคล้ายไวรัส ยังสร้างการตอบสนองของ T-cell ชนิด CD8+ ซึ่งช่วยในการทำลายไวรัส ระบบภูมิคุ้มกันรับรู้ อนุภาคคล้ายไวรัสซึ่งเป็นแบบไวรัสดั้งเดิม ดังนั้นจึงสามารถช่วยเพิ่มการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ วัคซีนอนุภาคคล้ายไวรัส (VLPs) ส่วนใหญ่จะต้องเติมสารเสริมฤทธิ์ เนื่องจากการตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันจากตัวอนุภาคคล้ายไวรัส (VLPs)เองนั้นมีระดับที่ต่ำ

การพัฒนาวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ภายใต้สถานการณ์ที่มีโรคติดต่ออันตราย

ภายใต้สถานการณ์ที่มีโรคติดต่ออันตราย มีความจำเป็นอย่างยิ่งในการพัฒนาวัคซีนโรค

ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) เพื่อต่อต้านเชื้อ SARS-CoV-2 อย่างรวดเร็วโดยมีการใช้ความเข้าใจทางวิทยาศาสตร์ขั้นพื้นฐาน ซึ่งรวมถึงในด้านต่างๆ เช่น จีโนมิกส์และชีววิทยาเชิงโครงสร้าง ซึ่งกำลังสนับสนุนยุคใหม่ของการพัฒนาวัคซีน แต่วัคซีนสำหรับโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง (ซาร์ส) อีโบลา และซิกาไม่ได้ดำเนินตามแนวทางเดียวกัน[18]

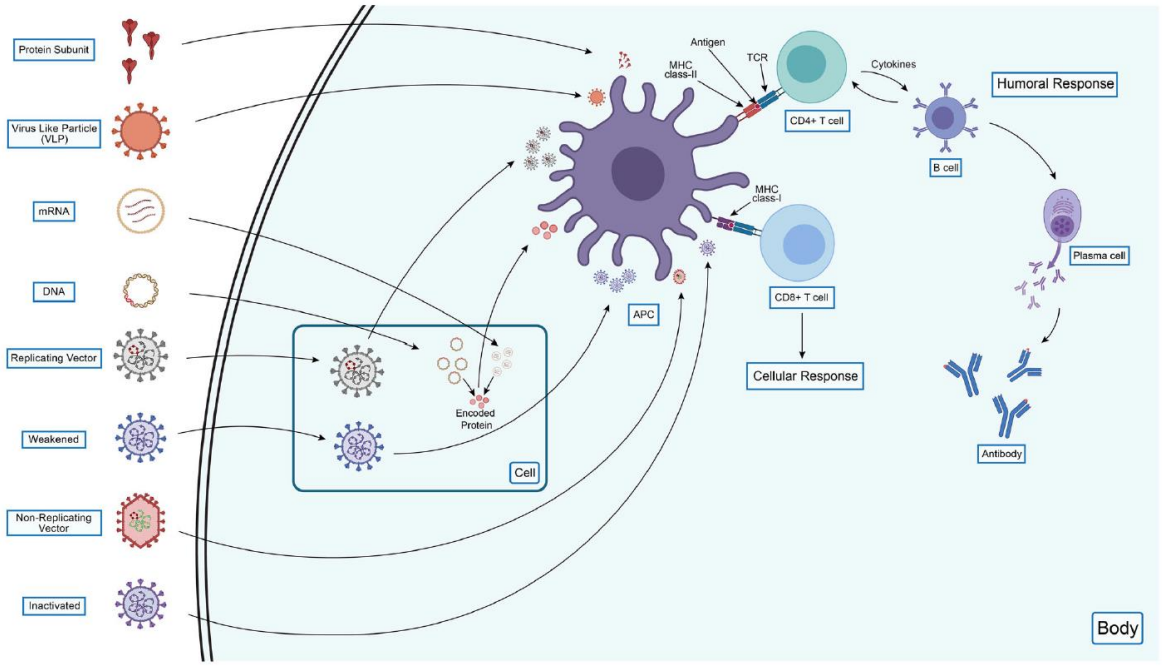
การพัฒนาวัคซีนอย่างรวดเร็วจำเป็นต้องมีกระบวนทัศน์ใหม่เกี่ยวกับโรคระบาด (ดังรูปที่ 7) โดยเริ่มต้นอย่างรวดเร็ว และดำเนินการหลายขั้นตอนควบคู่กันไปก่อนที่จะยืนยันผลสำเร็จจากขั้นตอนอื่นๆ ตัวอย่างเช่น สำหรับแพลตฟอร์มของวัคซีนที่มีประสบการณ์ในมนุษย์ การทดลองทางคลินิกระยะที่ 1 อาจสามารถดำเนินการควบคู่ไปกับการทดสอบในสัตว์ทดลองได้[18]



รูปที่ 7 ความแตกต่างระหว่างการพัฒนาวัคซีนแบบดั้งเดิม กับการพัฒนาโดยใช้กระบวนทัศน์การระบาดใหญ่[18]

ทันทีที่ประเทศจีนประกาศว่าไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่และได้รับการระบุว่าเป็นสาเหตุของการระบาดในอู่ฮั่น วัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ที่เข้าสู่การทดสอบเป็นวัคซีนที่ใช้ mRNA ของ Moderna เข้าสู่การทดลองทางคลินิกระยะที่ 1 เมื่อวันที่ 16 มีนาคม 2563 ซึ่งใช้เวลาน้อยกว่า 10 สัปดาห์หลังจากมีการเผยแพร่ลำดับพันธุกรรมของไวรัสชุดแรก การทดลองระยะที่ 1 ครั้งแรกกับวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) วัคซีนกรดนิวคลีอิก ชนิดที่เข้ารหัส RNA แบบไม่ทำซ้ำได้รับการอนุมัติตามกฎระเบียบเพื่อเริ่มการศึกษาระยะที่ 1 ในประเทศจีน[18] วัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ที่มีรูปแบบที่แตกต่างกันมีผลต่อสร้างการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่หลากหลายต่อการป้องกันไวรัสในร่างกายมนุษย์ดังที่แสดงในรูปที่ 8 อย่างไรก็ตามควรพิจารณาด้านความ

ปลอดภัยที่สำคัญที่เป็นข้อกังวลในหัวข้อ antibody-dependent enhancement (ADE) และ enhanced respiratory disease (ERD) ของในช่วงที่กำลังพัฒนาวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ซึ่งความเข้มข้นที่ไม่เพียงพอของแอนติบอดีที่ทำให้เป็นกลาง (neutralizing antibody) ที่ผลิตโดยวัคซีนสามารถนำไปสู่การพัฒนาของภาวะ antibody-dependent enhancement (ADE) ในโฮสต์ได้ โดยแต่ละความเข้มข้นของ antibody ที่ไม่เพียงพอสามารถเพิ่มการติดเชื้อทุติยภูมิจากไวรัสอื่นๆ ได้[17]



รูปที่ 8 ภาพรวมของวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) วิธีสร้างภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ SARS-CoV-2 ในมนุษย์[17]

ข้อกำหนดด้านกฎระเบียบทางวิทยาศาสตร์สำหรับขอขึ้นทะเบียนวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

ข้อกำหนดด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์[19]

วัตถุประสงค์หลักของการทดสอบที่ด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์คือการตรวจสอบความปลอดภัยวัคซีน การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และประสิทธิภาพของวัคซีนในสัตว์ทดลองก่อนที่จะเข้าสู่การทดลองทางคลินิกในมนุษย์ การศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการตอบสนองต่อขนาดยาเฉพาะของวัคซีนจะใช้สำหรับการค้นหาขนาดยาเริ่มต้นและเพื่อสำรวจแผนการให้วัคซีนที่เป็นไปได้ โดยองค์ประกอบสำคัญอีกประการหนึ่งของการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์คือการวิเคราะห์การตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่เกิดจากวัคซีน และ/หรือการป้องกันต่อเชื้อที่เป็นเป้าหมาย ข้อมูลที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ที่เกี่ยวข้องเกี่ยวกับการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการใช้รูปแบบการใช้งานที่เลือก (ความแรงของขนาดยา จำนวนของขนาดยา และลำดับเวลาในการให้ยา)เป็นสิ่งจำเป็นก่อนที่จะเข้าสู่การทดลองทางคลินิก โดยการศึกษาการเกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่และความเป็นพิษต่อระบบหลังจากการฉีดวัคซีนครั้งเดียวและหลายครั้งถูกกำหนดในการศึกษาความเป็นพิษแบบฉีดครั้งเดียวและซ้ำที่ดำเนินการตามแนวทาง

ปฏิบัติที่ดีในห้องปฏิบัติการ (GLP) ข้อมูลเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ การสะสมและการกระจายตัวในสิ่งมีชีวิต (การกระจายตัวทางชีวภาพ) มักจะไม่จำเป็นสำหรับวัคซีนรูปแบบเดิมๆ แต่อาจจำเป็นสำหรับวัคซีนเชื้อเป็นและวัคซีนเวกเตอร์ไวรัสจำลองแบบได้ เทคโนโลยีแพลตฟอร์มใหม่ทั้งหมดหรือใช้สารเสริมฤทธิ์ใหม่ๆ นอกจากนี้อาจต้องมีการศึกษาด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์เช่น ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ ความเป็นพิษต่อพันธุกรรม หรือการศึกษาเกี่ยวกับการก่อมะเร็ง ขึ้นอยู่กับชนิดของวัคซีนและข้อบ่งใช้ ดังนั้น ข้อกำหนดเพิ่มเติมเหล่านี้จึงสามารถนำไปใช้กับวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)ได้เช่นกัน โดยขึ้นอยู่กับองค์ประกอบเฉพาะของวัคซีน ภาพรวมของข้อกำหนดทั่วไปของการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์และลักษณะเฉพาะของ COVID-19 แสดงดังรูปที่ 9 และจากการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ของวัคซีนก่อนหน้านี้เพื่อป้องกันการติดเชื้อ SARS-CoV หรือเชื้อ MERS-CoV ภาวะ antigen-dependent enhancement (ADE) และ enhanced respiratory disease (ERD) เกิดจากกลไกทางภูมิคุ้มกันและพยาธิสภาพที่แตกต่างกัน ซึ่งอาจนำไปสู่ผลของโรคที่รุนแรงขึ้นได้ในที่สุด

General requirements	Specific COVID-19 aspects
• Appropriate animal model	
• Primary pharmacodynamics studies for: - Immunogenicity evaluation - Proof of concept - Challenge and protection	Before phase I clinical trial: immune response evaluation in small animals (selected humoral parameters, CMI) Before phase IIb/III in NHP or hamster
• Dosing regimen, route of administration	
• Toxicity assessment - Single dose toxicity - Repeated dose toxicity - Immune-pathological effects	Platform technology concept: Before clin. phase I: apply data for similar vaccine from same platform. Before phase IIb/III COVID-19 specific study data ERD/ADE signal monitoring in NHP or syrian hamster
• Local tolerance Depending on the nature of vaccine - Developmental toxicity - Genotoxicity and carcinogenicity - Biodistribution - Safety pharmacology - Pharmacokinetics	Testing depending on specific composition - Totally novel vaccine type - Novel adjuvant or other excipients - Novel route of administration

รูปที่ 9 ภาพรวมของข้อกำหนดด้านกฎระเบียบทั่วไปสำหรับการตรวจสอบและลักษณะของการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ของวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)[19]

วัคซีนไวรัสชนิดเชื้อตาย[20]

วัคซีนเชื้อตายมีการใช้มานานกว่าศตวรรษเพื่อการป้องกันไวรัสก่อโรค โดยทั่วไปแล้ววัคซีนไวรัสที่เชื้อตายทั้งหมดจะดำเนินตามขั้นตอนการผลิตที่คล้ายคลึงกัน ซึ่งเชื้อโรคจะถูกเพาะเลี้ยงบนแหล่งกำเนิดเพื่อผลิตแอนติเจนในปริมาณมาก ในอดีตผู้ผลิตวัคซีนใช้เซลล์เพาะเลี้ยงปฐมภูมิ เนื้อเยื่อ ไข่ที่ปฏิสนธิ และแม้แต่สิ่งมีชีวิตทั้งตัวเป็นแหล่งกำเนิดสำหรับเพาะเลี้ยงไวรัส ในปัจจุบันผู้ผลิตวัคซีนกำลังเปลี่ยนไปสู่การเพาะเลี้ยงไวรัสในเซลล์ที่มีการเจิญเติบโตอย่างเนื่องกันมากขึ้น สิ่งนี้นำมาซึ่งข้อได้เปรียบบางประการ เช่น ต้นทุนการผลิตที่ลดลง ความปลอดภัยของวัคซีนที่เพิ่มขึ้น และการเพิ่มกำลังการผลิตเมื่อเพิ่มจำนวนไวรัสได้ตามต้องการแล้ว ไวรัสมักจะถูกทำให้บริสุทธิ์และทำให้เข้มข้นก่อนที่จะเข้าสู่กระบวนการทำให้เชื้อตาย การทำให้เชื้อตายสามารถทำได้โดยใช้วิธีการทางเคมีหรือทางกายภาพ หรือใช้ทั้งสองวิธีร่วมกัน สารที่ใช้ทำให้เชื้อไวรัสตายหรือวิธีการที่เป็นที่ยอมรับและสารใหม่เพื่อยับยั้งไวรัสให้

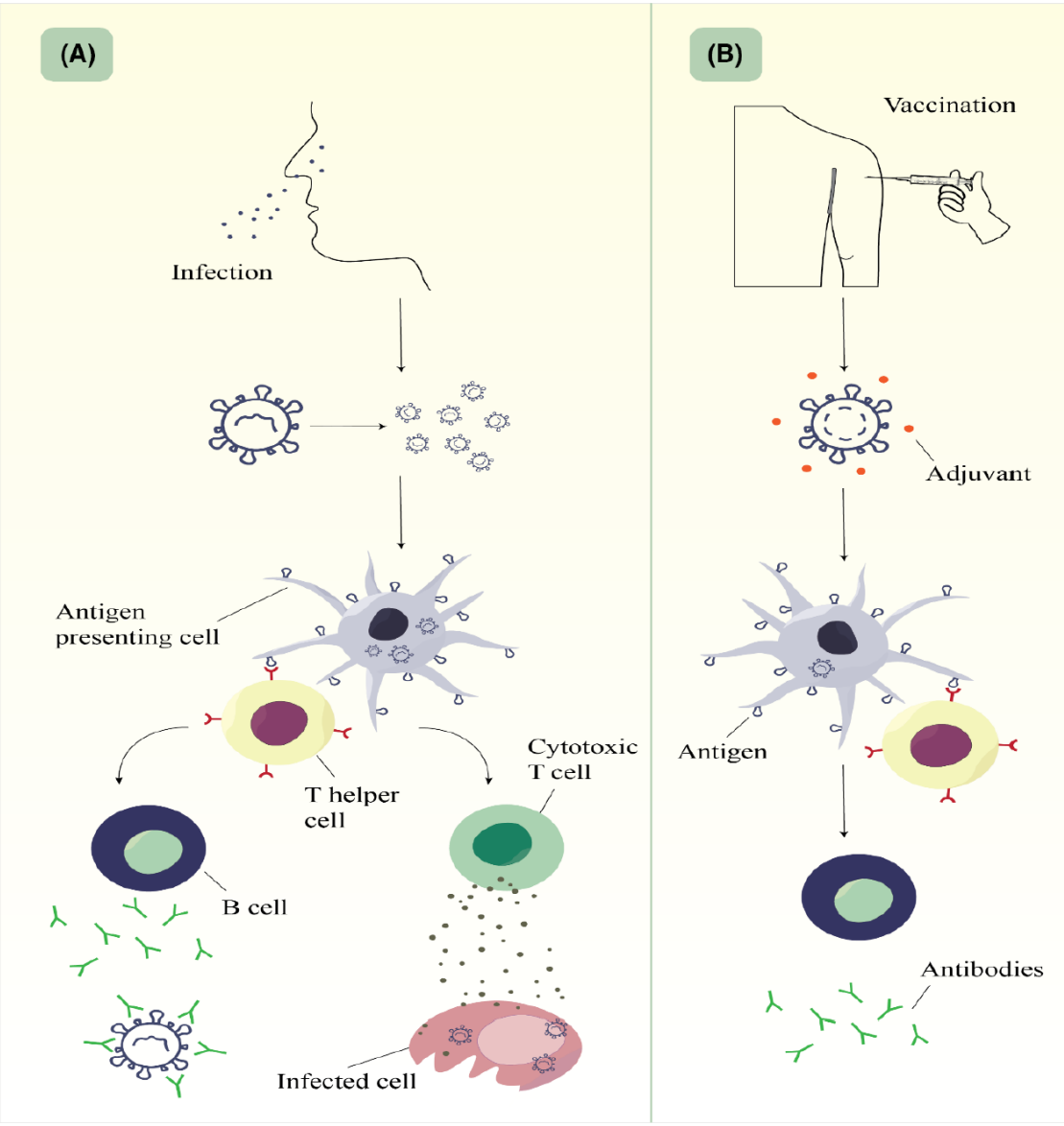
สำเร็จตามวัตถุประสงค์ของวัคซีน ตัวอย่างสารดังกล่าวเช่น กรดแอสคอร์บิก เอทิลีนนิมีน ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ การฉายรังสีแกมมา การฉายรังสียูวี ความร้อน และอื่นๆ อีกมากมาย อย่างไรก็ตาม มีเพียงฟอร์มาลดีไฮด์และ β-Propiolactone (BPL) เท่านั้นที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการผลิตวัคซีนไวรัสเชื้อตายของมนุษย์ที่มีการใช้อย่างกว้างขวางมานานหลายทศวรรษ และเพื่อให้ได้ความปลอดภัยในระดับสูง การวิเคราะห์การยับยั้งเชื้อไวรัส จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งสำหรับการผลิตวัคซีนเชื้อตาย โดยจะต้องเข้าใจอย่างสมบูรณ์ในเรื่องจลนศาสตร์ของการยับยั้ง (KOI) และเพื่อให้แน่ใจถึงความสมบูรณ์ของการยับยั้ง การทดสอบสำหรับการยับยั้งที่มีประสิทธิภาพจะต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้องและมีลักษณะที่ดีเกี่ยวกับความไวและความทนทาน เรื่องจลนศาสตร์ของการยับยั้ง (KOI) ซึ่งจะแตกต่างกันไปตามชนิดของเชื้อโรคและวิธีการยับยั้ง ดังนั้น เพื่อให้มั่นใจถึงความปลอดภัยของวัคซีนเชื้อตายจึงควรศึกษากระบวนการยับยั้งอย่างครอบคลุม โดยสิ่งที่สำคัญคือการศึกษาจลนศาสตร์ของการยับยั้ง (KOI) โดยการทำซ้ำๆ เนื่องจากการทดสอบสำหรับการยับยั้งอย่างมีประสิทธิผลนั้นขึ้นอยู่กับความไวของการทดสอบ ปริมาณตัวอย่าง และการปราศจากการรบกวนจากอนุภาคที่ถูกยับยั้ง การทดสอบที่ใช้เพื่อยืนยันความสมบูรณ์ของการยับยั้ง (COI) ควรได้รับการออกแบบให้ปรับขนาดได้ง่าย มีความไวสูงและการควบคุมสำหรับการทดสอบความไวและผลเมทริกซ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง จะต้องมีกลุ่มควบคุมในเชิงบวกรวมถึงตัวอย่างที่ทราบความเข้มข้นของไวรัสเพื่อยืนยันความสำเร็จของการเพาะเลี้ยงเซลล์ นอกจากนี้จะต้องมีกลุ่มควบคุมเมทริกซ์เชิงลบเพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีส่วนประกอบอื่นใดในสูตรที่กระตุ้นการตายของเซลล์หรือรบกวนความไวในการตรวจวิเคราะห์ องค์การอนามัยโลก (WHO) และ European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) ได้กำหนดแนวทางสำหรับการทดสอบการยับยั้งที่มีประสิทธิภาพด้วยตัวอย่างขั้นต่ำ ซึ่งแสดงเป็นปริมาตรหรือจำนวนของขนาดยา ซึ่งจะต้องผ่านการทดสอบ

β-Propiolactone (BPL) ใช้กันอย่างแพร่หลายในการทำให้ไวรัสตายเพื่อใช้เป็นวัคซีนเชื้อตาย สาร BPL ใช้ในการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่และโรคพิษสุนัขบ้า อีกทั้งยังใช้สำหรับวัคซีนที่กำลังพัฒนาอยู่ สารBPL เป็นของเหลวไม่มีสีที่มีกลิ่นหวานเล็กน้อย เป็นส่วนหนึ่งของสารกลุ่มวงแหวนแลคโตน ซึ่งประกอบด้วยวงแหวนสี่ชนิดทำปฏิกิริยาอย่างรวดเร็วกับนิวคลีโอไทด์ (nucleotide) โดยสามารถถูกไฮโดรไลซิสอย่างรวดเร็วเป็นผลิตภัณฑ์ที่ไม่เป็นพิษและไม่ก่อมะเร็ง โดยการกำจัดระดับของ BPL จะเกิดจากปฏิกิริยาได้อย่างสมบูรณ์ภายใน 2 ชั่วโมงที่ 37 °C ปฏิกิริยาทั้งหมดกับ BPL นั้นเกิดขึ้นเร็วรวดเร็วและเสถียรโดยเกิดปฏิกิริยาอัลคิเลชันหรืออะซิเลชันกับนิวคลีโอไทด์ (nucleotide) ที่ทำปฏิกิริยาซ้ำๆ ในโมเลกุลขนาดใหญ่ทางชีววิทยา เช่น DNA และ RNA นั้นไม่สามารถย้อนกลับได้ วัคซีนเชื้อตายที่ยับยั้งด้วย BPL มีขั้นตอนการยับยั้งที่แตกต่างกัน โดยมีอุณหภูมิ ความเข้มข้นของ BPL และเวลาการยับยั้งที่แตกต่างกันเพื่อให้การยับยั้งสมบูรณ์ ข้อดีเพิ่มเติมของการยับยั้ง BPL คืออุณหภูมิการยับยั้งที่ไม่มากซึ่งอาจป้องกันการสลายตัวของอีพิโทปที่สำคัญ (Epitopes) อันเนื่องจากความร้อนได้ นอกจากนี้ยังมีการใช้ BPL ในอดีตและมีประสบการณ์การใช้ BPL มาหลายปีซึ่งการขออนุญาตขึ้นทะเบียนวัคซีน อย่างไรก็ตามผู้ผลิตวัคซีนควรพิจารณาข้อดีของ BPL สำหรับการยับยั้งการทำงานของไวรัสเชื้อตายต่อไป[20]

วัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ชนิดเชื้อตายในประเทศไทย[21]

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) เป็นกลุ่มอาการของโรคทางเดินหายใจที่เฉียบพลันรุนแรงจากเชื้อโคโรนาไวรัส 2 (SARS-CoV-2) การศึกษาล่าสุดได้รายงานการตอบสนองของ

ภูมิคุ้มกันระดับเซลล์และร่างกายต่อ COVID-19 ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ ดังรูปที่ 10 (A) การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันวิทยาใน โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) เมื่อไวรัสนี้เข้าสู่ร่างกายและเพิ่มจำนวนภายในเซลล์ เชื้อโคโรนาไวรัส 2 (SARS-CoV-2) จะถูกกลืนกินโดยเซลล์ที่สร้างแอนติเจน (antigen-presenting cell) เช่น dendritic cell จากนั้นแอนติเจนจะถูกจดจำโดย T helper cell ซึ่งทำหน้าที่คัดเลือกเซลล์ภูมิคุ้มกันอื่นๆ เพื่อควบคุมการติดเชื้อ B-cell ซึ่งทำหน้าที่ผลิตแอนติบอดีที่จำเพาะต่อโควิด-19 และcytotoxic T-cell จะทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส และสุดท้าย B-cell และ T-cell บางส่วนจะยังคงอยู่ในร่างกายสำหรับเป็นหน่วยความจำของภูมิคุ้มกัน (B) กลไกการออกฤทธิ์ของวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ชนิดเชื้อตาย ไวรัสที่ตายแล้วไม่สามารถแพร่พันธุ์ภายในร่างกายได้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องใช้ปริมาณที่สูง และใช้สารเสริมฤทธิ์ (adjuvant) ซึ่งสามารถเสริมสร้างการตอบสนองของภูมิคุ้มกันวัคซีนเชื้อตายมักกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันที่อาศัยแอนติบอดี วัคซีนเชื้อตายผลิตขึ้นจากการเจริญเติบโตของ SARS-CoV-2 ในการเพาะเลี้ยงเซลล์และการยับยั้งไวรัสในภายหลัง ประเทศต่างๆ รวมทั้งจีน คาซัคสถาน และอินเดีย ได้พัฒนาวัคซีนชนิดนี้ วัคซีนเชื้อตายจะได้รับทางกล้ามเนื้อ ซึ่งการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันจะถูกชักนำให้ต่อสู้กับโปรตีนนิวคลีโอแคปซิด (N) โปรตีนทรานส์เมมเบรน (M) โปรตีนเอ็นวีโลพ (E) และโปรตีนสไปค์ (S) โดยระดับของแอนติบอดีจะลดลงเมื่อเวลาผ่านไป ซึ่งบ่งชี้ถึงความจำเป็นในการศึกษาระยะยาวที่เกี่ยวกับผลการป้องกันของวัคซีนเชื้อตาย ข้อดีข้อหนึ่งของการใช้วัคซีนเชื้อตายคือการใช้งานง่าย สารเสริมฤทธิ์ของ วัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ชนิดเชื้อตายนั้นได้รับการประเมินในมนุษย์เพื่อใช้ในการปรับปรุงการสร้างภูมิคุ้มกัน ข้อดีอีกประการของวัคซีนเชื้อตายคือการพัฒนาที่รวดเร็ว ซึ่งทำให้วัคซีนเหล่านี้เป็นทางเลือกที่เป็นไปได้สำหรับการพัฒนาวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ยิ่งไปกว่านั้น วัคซีนที่เชื้อตายสามารถเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 2–8° C ทำให้เหมาะสำหรับประเทศที่มีความจุและศักยภาพของตู้เย็นที่จำกัด อย่างไรก็ตามมีข้อเสียของวัคซีนเชื้อตาย เช่น ต้องใช้ปริมาณไวรัสโรคติดต่อในปริมาณที่สูง แอนติเจนและอีพิโทปของไวรัสอาจถูกทำลายได้ในระหว่างกระบวนการยับยั้ง ซึ่งนำไปสู่การตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่อ่อนแอลง



รูปที่ 10 การตอบสนองระบบภูมิคุ้มกันในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) และผู้ที่ได้รับวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ชนิดเชื้อตาย[21]

วัคซีนCoronaVac[21]

CoronaVac หรือที่เรียกว่าวัคซีน Sinovac COVID-19 โดยใช้ฉีด 2 เข็ม โดยใช้สารที่ทำให้เชื้อตายคือ β-propiolactone (BPL) และใช้ aluminum hydroxide เป็นสารเสริมฤทธิ์ ซึ่งผลิตโดยบริษัท Sinovac Research and Development จำกัด CoronaVac เป็นหนึ่งในแปดรายการวัคซีนที่ใช้ในกรณีฉุกเฉินที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอนามัยโลกมีการใช้ใน 54 ประเทศทั่วโลก การทดลองทางคลินิกระยะที่ 1/2 แบบ double-blind, placebo-controlled (NCT04383574) ของวัคซีนนี้ดำเนินการในผู้ใหญ่สุขภาพดี 422 คนที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไปในประเทศจีน พบว่ากลุ่มประชากรที่ได้รับวัคซีนจากการทดลองทางคลินิกระยะที่ 1/2 โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ภายใน 28 วันหลังการฉีดซึ่ง

ผู้เข้าร่วมในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน 1.5-ไมโครกรัมเกิดขึ้นร้อยละ20 ผู้เข้าร่วมในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน 3-ไมโครกรัมเกิดขึ้นร้อยละ 20 ผู้เข้าร่วมในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน 6-ไมโครกรัมเกิดขึ้นร้อยละ 22 และผู้เข้าร่วมในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเกิดขึ้นร้อยละ 21 โดยอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดมีความรุนแรงน้อยหรือปานกลาง และอาการปวดบริเวณที่ฉีดเป็นเหตุการณ์ที่ได้รับรายงานบ่อยที่สุด และจากผลการการทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 ในประเทศบราซิลที่มีอาสาสมัครเข้าร่วมทดลองทั้งหมด 12,688 คนพบว่าประสิทธิภาพของวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ต่อการติดเชื้อที่มีอาการและการรักษาในโรงพยาบาลอยู่ที่ร้อยละ 50.7และร้อยละ 100 ตามลำดับ โดยมีเหตุการณ์อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่อยู่ในระดับเล็กน้อย/ปานกลาง และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือความเจ็บปวดบริเวณที่ฉีด ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย และปวดกล้ามเนื้อ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ CoronaVac ในผู้สูงอายุระหว่างการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 สายพันธุ์แกมมาในประเทศบราซิล โดยรวบรวมข้อมูลจากผู้ใหญ่ 43,774 คนที่มีอายุมากกว่า 70 ปี ซึ่งเข้ารับการตรวจ RT-PCR สำหรับเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 สายพันธุ์แกมมา โดยทำการศึกษาตั้งแต่วันที่ 17 มกราคม 2564 ถึง 29 เมษายน 2564 พบว่าค่าประสิทธิผลที่ปรับปรุงแล้วของวัคซีนสำหรับโรคโควิด-19 ที่มีอาการคือร้อยละ 24.7 ที่เวลา 0–13 วัน และร้อยละ 46.8 ที่เวลามากกว่า 14 วันหลังจากได้รับโด๊สที่สอง ตามลำดับ นอกจากนี้ประสิทธิผลต่อการนอนโรงพยาบาลและการเสียชีวิตอยู่ที่ร้อยละ 55.5 และร้อยละ 61.2 ตามลำดับ ที่เวลามากกว่า 14 วันหลังการให้ยาครั้งที่สอง จากการศึกษาในชาวบราซิล จำนวน 75,919,840 รายพบว่าอายุของผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้นที่มีต่อการลดลงของประสิทธิภาพ และระยะเวลาการป้องกันของวัคซีน CoronaVac โดยเป็นการศึกษาตั้งแต่วันที่ 18 มกราคม 2564 ถึง 24 กรกฎาคม 2564 นอกจากนี้ยังมีการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 4 (NCT04756830) ของ CoronaVac กำลังดำเนินอยู่ โดยศึกษาความปลอดภัยและภูมิคุ้มกันของวัคซีนในบุคคลที่มีอายุมากกว่า 18 ปีในช่วง 24 เดือนของการติดตาม

วัคซีน BBIBP- CorV[21]

BBIBP-CorV หรือที่เรียกว่าวัคซีน Sinopharm COVID-19 ผลิตโดย Sinopharm ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของสถาบันผลิตภัณฑ์ชีวภาพแห่งปักกิ่ง (BBIBP) วัคซีนดังกล่าวได้รับการพัฒนาจากวัคซีนเชื้อตาย 2 สายพันธุ์ (WIV04 และ HB02) ซึ่งมาจากการนำเชื้อ SARS-CoV-2 จำนวน 2 สายพันธุ์ที่แตกต่างกันจากผู้ป่วยในจีน โดยสายพันธุ์ HB02 ได้รับการยอมรับว่าเป็น BBIBP-CorV วัคซีนทั้งสองสายพันธุ์ทำจากอนุภาคไวรัสที่เพาะเลี้ยงในเซลล์ Vero เพื่อให้ได้โปรตีนสไปค์ที่สูญเสียความสามารถในการก่อโรคตามด้วยการยับยั้งด้วยสาร BLP และเสริมฤทธิ์ด้วยอะลูมิเนียมไฮดรอกไซด์ วัคซีนตัวเลือกทั้งสองผ่านการทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 และในที่สุด WHO ก็อนุมัติวัคซีนป้องกันโควิด-19 ของจีนสำหรับใช้ในกรณีฉุกเฉินในหลายประเทศและภูมิภาคเมื่อวันที่ 7 พฤษภาคม 2564 จากการศึกษาในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ โดยทำการฉีดวัคซีน BBIBP-CorV พบว่าสามารถกระตุ้นการสร้างไทเทอร์ของแอนติบอดีที่เป็นกลางในหนู หนูตะเภา กระต่ายและลิงในระดับที่สูงในการช่วยป้องกันเชื้อ SARS-CoV-2 ในการทดลองระยะที่ 1/2 แบบสุ่ม ปกปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอกที่ดำเนินการในประเทศจีน โดยอาสาสมัคร 192 คนเข้าร่วมในการทดลองระยะที่ 1 จะได้รับวัคซีนแบบสุ่มในขนาด 2 ไมโครกรัม 4 ไมโครกรัม หรือ8 ไมโครกรัม หรือยาหลอก และในการทดลองระยะที่ 2 อาสาสมัครเข้าร่วม 448 คนโดยได้รับวัคซีนหรือยาหลอกแบบสุ่ม พบว่าวัคซีน BBIBP-CorV มีความปลอดภัยและมีความทนต่อยาได้ดีในทุกขนาดวัคซีนที่ทดสอบ (กลุ่มอายุ 18-59ปี และ60 ปี) ประสิทธิผลของวัคซีนเชื้อตาย BBIBP-CorV (Sinopharm) และ

วัคซีน mRNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) ต่อความเป็นไปได้ในการรักษาตัวในโรงพยาบาลต่อผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) มีการศึกษาในประเทศสหรัฐอาหรับเอมิเรตส์ ที่ยืนยันว่าผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนหนึ่งในสองวัคซีน (BBIBP-CorV หรือ BNT162b2) หรือไม่ได้รับวัคซีนในช่วงการระบาดของสายพันธุ์เดลต้า (B.1.617.2) ซึ่งผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าอัตราการป่วยจนเข้ารักษาในโรงพยาบาลของผู้ที่ได้รับวัคซีน 2 โดสนั้นต่ำกว่าบุคคลที่ไม่ได้รับวัคซีนมาก (BBIBP-CorV: 6.3%; BNT162b2: 1.2%; ไม่ได้รับวัคซีน: 24.1%) และประสิทธิภาพของวัคซีนทั้ง 2 ชนิด คำนวณได้เท่ากับร้อยละ 95% และร้อยละ 98 ตามลำดับ

การผลิตวัคซีนที่มีประสิทธิภาพโดยใช้เชื้อก่อโรคทั้งตัวที่ทำให้เป็นเชื้อตายต่อการต่อต้านโรคที่เกิดจากเชื้อ SARS-CoV-2 ซึ่งเป็นเทคโนโลยีดั้งเดิม ในวัคซีนเหล่านี้ ไวรัสที่ถูกเพาะเลี้ยงกันโดยทั่วไปในเซลล์ Vero จะถูกยับยั้งโดย BPL ซึ่งเสริมฤทธิ์ด้วยสารต่างๆ เช่น อะลูมิเนียมไฮดรอกไซด์ อัตราการเกิดเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์จากวัคซีนชนิดเชื้อตายพบได้น้อยมาก และไม่มีรายงานเกี่ยวกับภาวะภูมิแพ้หรือการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับวัคซีน โดยรวมแล้ววัคซีนเหล่านี้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อสองหรือสามครั้งสามารถกระตุ้นการตอบสนองของเซลล์ได้เพียงพอ ซึ่งความผิดปกติที่เกิดจากวัคซีนเชื้อตายพบได้น้อยมาก

บทที่ 3
ระเบียบวิธีการศึกษา

การศึกษาแนวทางการประเมินวัคซีนวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตายในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ โดยมีรายละเอียดของวิธีการศึกษาดังต่อไปนี้

1. รูปแบบการศึกษา

การศึกษาของผลงานวิชาการฉบับนี้ เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา ทำโดยการวิจัยเอกสารและดำเนินการรวบรวมข้อมูลด้วยวิธีการต่างๆ คือ การวิเคราะห์เอกสารและการสืบค้นข้อมูลของหน่วยงานกำกับดูแลระหว่างประเทศ เช่น องค์การอนามัยโลก International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา รวมถึงวารสารต่างๆ และนำมาเปรียบเทียบกับข้อมูลแนวทางการประเมินวัคซีนวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตายในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ในประเทศไทย เมื่อรวบรวมข้อมูลจากหน่วยงานต่างๆ ก็นำข้อมูลต่างๆ มาวิเคราะห์สังเคราะห์ และประยุกต์ใช้เพื่อเป็นแนวทางการปฏิบัติงานของเจ้าหน้าที่กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาต่อไป

2. ขั้นตอนการดำเนินการ

2.1 สืบค้นและรวบรวมข้อมูลแนวทางการประเมินวัคซีนวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตายในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ ของหน่วยงานกำกับดูแลระหว่างประเทศ เช่น องค์การอนามัยโลก International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา และวารสารต่างๆ

2.2 วิเคราะห์ข้อมูล นำข้อมูลมาประมวลผล และหาข้อสรุป

2.3 เสนอและจัดทำรูปเล่มแนวทางการประเมินวัคซีนวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตายในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์

3. ระยะเวลาในการดำเนินงาน

เริ่มดำเนินงานตั้งแต่เดือน ตุลาคม พ.ศ. 2563 จนถึงเดือน กันยายน พ.ศ. 2565

รวมระยะเวลาในการดำเนินงาน 24 เดือน

บทที่ 4
แนวทางการประเมินวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตาย ในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์

1. แนวทางการประเมินขององค์การอนามัยโลก[22, 23]

ในปัจจุบันองค์การอนามัยโลกยังไม่มีแนวทางการประเมินวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ ที่จำเพาะเจาะจงต่อโรคโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) อย่างไรก็ตามก็มีการใช้แนวทางขององค์การอนามัยโลกดังต่อไปนี้ WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines (WHO Technical Report Series, No. 927) และ WHO guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines (WHO Technical Report Series, No. 987) เป็นเอกสารแนวทางการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์

การศึกษาในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ มีวัตถุประสงค์เพื่อกำหนดคุณลักษณะในหลอดทดลองและในร่างกายของวัคซีนที่ใช้ทดสอบ รวมทั้งที่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยและการสร้างภูมิคุ้มกัน การศึกษาในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์เป็นเครื่องมือที่มีค่าสำหรับการระบุความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากวัคซีนและช่วยวางแผนสำหรับการศึกษาทางคลินิกในมนุษย์ และการศึกษาควรดำเนินการตามกฎหมายในประเทศและกฎหมายระหว่างประเทศว่าด้วยการคุ้มครองสัตว์ทดลอง ข้อกำหนดด้านความปลอดภัยทางชีวภาพ และแนวปฏิบัติที่ดีในห้องปฏิบัติการ (GLP)

1.1 คุณลักษณะของวัคซีนที่ทำการวิจัย

1.1.1 การผลิตวัคซีน

ลักษณะทางชีววิทยาของวัสดุตั้งต้น กระบวนการผลิต และวิธีการทดสอบที่จำเป็นในการระบุลักษณะของรุ่นการผลิตของวัคซีนเป็นองค์ประกอบสำคัญที่ต้องพิจารณาในการออกแบบและการประเมินการทดสอบวัคซีนในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ คุณภาพและความปลอดภัยของการเตรียมวัคซีนไม่สามารถรับประกันได้โดยการทดสอบผลิตภัณฑ์ขั้นสุดท้ายเพียงอย่างเดียว แต่ขึ้นอยู่กับการควบคุมกระบวนการผลิตอย่างเข้มงวดตามหลักปฏิบัติที่ดีในการผลิต (GMP) ความสม่ำเสมอของการผลิตเป็นสิ่งที่สำคัญ และผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นไม่มีความแตกต่างจากรุ่นการผลิตของวัคซีนที่ใช้ในการแสดงว่าวัคซีนปลอดภัยและสามารถสร้างภูมิคุ้มกันและป้องกันอย่างเพียงพอในการศึกษาทางคลินิกซึ่งเป็นองค์ประกอบที่สำคัญของการประเมินวัคซีน การออกใบอนุญาต และการออกรุ่นการผลิตของวัคซีน วัคซีนที่ใช้ในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ ควรเป็นตัวแทนอย่างเพียงพอของสูตรที่มีไว้สำหรับใช้ในการตรวจสอบทางคลินิก และตามหลักแล้วในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ควรทำในรุ่นการผลิตเดียวกับที่ทำการทดลองทางคลินิก

1.1.2 ศักยภาพ

การทดสอบศักยภาพจะวัดกิจกรรมทางชีวภาพของวัคซีน แต่ไม่จำเป็นต้องสะท้อนถึงกลไกการป้องกันในมนุษย์ การวัดศักยภาพมักจะใช้เพื่อตรวจสอบความสอดคล้องของกระบวนการผลิต การศึกษาความท้าทาย (challenge study) ของวัคซีนในการป้องกันโรคแบบดั่งเดิมในสัตว์ที่ได้รับภูมิคุ้มกันด้วยวัคซีนภายใต้การพิจารณาได้พัฒนาเป็นการทดสอบศักยภาพที่ดำเนินการโดยปกติ

1.1.3 ความคงตัว

การประเมินความคงตัวของวัคซีนมีความซับซ้อน เนื่องจากมีความอ่อนไหวมากต่อการกระทบจากปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม สำหรับผลิตภัณฑ์ที่เข้าสู่การทดลองทางคลินิกในมนุษย์ ควรรวบรวม

ข้อมูลที่เพียงพอเพื่อสนับสนุนความคงตัวของผลิตภัณฑ์ในช่วงระยะเวลาของการทดลองทางคลินิก และด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ ควรได้รับข้อมูลความเสถียรเพื่อสนับสนุนการออกใบอนุญาตภายใต้เงื่อนไขการจัดเก็บที่นำเสนอ และควรอ้างอิงจากการศึกษาความเสถียรแบบเรียลไทม์ในระยะยาว

1.2 วิทยาภูมิคุ้มกันและการศึกษาเภสัชพลศาสตร์อื่น ๆ

การศึกษาเภสัชพลศาสตร์สำหรับผลิตภัณฑ์วัคซีนโดยทั่วไปจะดำเนินการเพื่อประเมินการสร้างภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตาม การศึกษาเภสัชพลศาสตร์อาจขยายไปถึงเภสัชวิทยาของสารเสริมฤทธิ์ด้วย และควรทำการศึกษาการสร้างภูมิคุ้มกันในสัตว์ทดลอง เนื่องจากอาจให้ข้อมูล "ที่พิสูจน์แนวคิด" อันมีประโยชน์เพื่อสนับสนุนแผนการพัฒนาทางคลินิก นอกจากนี้ข้อมูลการสร้างภูมิคุ้มกันที่ได้มาจากสัตว์ทดลองที่เหมาะสมยังมีประโยชน์ในการสร้างลักษณะทางภูมิคุ้มกันของผลิตภัณฑ์ และอาจเป็นแนวทางในการเลือกขนาดวัคซีน ตารางเวลาการให้วัคซีน และวิธีการบริหารวัคซีนที่จะใช้ในประเมินในการทดลองทางคลินิกโดยเกี่ยวข้องอยู่กับการเหนี่ยวนำของการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ การศึกษาดังกล่าวอาจรวมถึงการประเมินอัตราการแปลงซีโรคอนเวอร์ชัน (seroconversion) ระดับแอนติบอดีค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิต (geometric mean antibody titers) หรือภูมิคุ้มกันที่อาศัยเซลล์ในสัตว์ที่ได้รับวัคซีน หากเป็นไปได้การศึกษาในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ควรได้รับการออกแบบเพื่อประเมินการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้อง รวมถึงการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ทำหน้าที่ (เช่น แอนติบอดีที่ทำให้เป็นกลาง การออกฤทธิ์ของ opsonophagocytic และอื่นๆ) ที่จะนำไปสู่การป้องกัน โดยตามความเหมาะสมอาจมีความท้าทาย (challenge study)/การป้องกันกับสิ่งที่ทำให้ติดเชื้อที่เกี่ยวข้องเพื่อยืนยันความเกี่ยวข้องของสัตว์ทดลองที่ใช้

1.3 การประเมินความเป็นพิษ

การประเมินความปลอดภัยในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ของวัคซีนจำเป็นต้องดูในบริบทของการพัฒนาวัคซีนในด้านต่างๆ

1.3.1 การประเมินความเป็นพิษเบื้องต้น

- การออกแบบการศึกษา

การศึกษาความเป็นพิษในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ควรเพียงพอที่จะระบุและระบุลักษณะความเป็นพิษที่อาจเกิดขึ้นของวัคซีน เพื่อให้ผู้วิจัยสรุปได้ว่ามีความปลอดภัยพอสมควรที่จะดำเนินการตรวจสอบทางคลินิกต่อไป พารามิเตอร์ที่ต้องพิจารณาในการออกแบบการศึกษาพิษวิทยาของสัตว์ ได้แก่ ชนิดและสายพันธุ์สัตว์ทดลองที่เกี่ยวข้อง ตารางการให้ยาและวิธีการบริหารวัคซีน ตลอดจนระยะเวลาของการประเมินจุดสิ้นสุด (เช่น การสุ่มตัวอย่างสำหรับเคมีทางคลินิก การประเมินแอนติบอดี และการผ่าชันสูตร) วิธีการบริหารวัคซีนควรสอดคล้องกับวิธีที่จะใช้ในการทดลองทางคลินิก ผลกระทบที่เป็นพิษที่อาจเกิดขึ้นของผลิตภัณฑ์ควรได้รับการประเมินโดยคำนึงถึงอวัยวะเป้าหมาย ขนาดยา วิธีของการได้รับสัมผัส ระยะเวลาและความถี่ของการได้รับสัมผัส และความสามารถในการย้อนกลับได้ การศึกษาควรรวมถึงการประเมินความทนเฉพาะที่ด้วย

- ชนิดของสัตว์ เพศ อายุ และขนาดของกลุ่มสัตว์ทดลอง

โดยทั่วไปแนะนำให้ใช้สัตว์ outbred ข้อมูลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ควรระบุในสายพันธุ์ที่ไวต่อผลทางชีวภาพของวัคซีนที่กำลังศึกษาอยู่ สายพันธุ์สัตว์ที่ใช้ควรมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนของวัคซีน โดยทั่วไป สัตว์ที่เกี่ยวข้องหนึ่งชนิดก็เพียงพอสำหรับใช้ในการศึกษา

ความเป็นพิษเพื่อสนับสนุนการเริ่มต้นของการทดลองทางคลินิก ขนาดของกลุ่มสัตว์ทดลองที่ใช้อยู่กับชนิดของสัตว์ที่เลือก จำนวนสัตว์ที่ใช้ในการศึกษาโดยใช้ลิงคาดว่าจะน้อยกว่าในการศึกษาที่ใช้สัตว์ฟันแทะ สำหรับสัตว์ทดลองขนาดเล็ก เช่น หนู Rat และหนูMouse แนะนำให้ศึกษาในตัวผู้ประมาณ 10 ตัวต่อกลุ่ม ในตัวเมีย 10 ตัวต่อกลุ่ม โดยทั่วไปอายุโดยประมาณเมื่อเริ่มต้นการศึกษาสำหรับสัตว์ฟันแทะคือ 6–8 สัปดาห์ และสำหรับกระต่าย 3–4 เดือน

- ขนาดยา การบริหารยา และกลุ่มควบคุม

การศึกษาความเป็นพิษควรทำโดยใช้ขนาดยาที่เพิ่มในระดับที่สูงสุดในสัตว์ต่อวัคซีนที่ทำการทดสอบและสามารถกระตุ้นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันได้ ตัวอย่างเช่นการตอบสนองของแอนติบอดีสูงสุด โดยทั่วไปการประเมินการตอบสนองของขนาดวัคซีนไม่จำเป็นต้องเป็นส่วนหนึ่งของการประเมินความเป็นพิษขั้นพื้นฐาน และไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาขนาดของวัคซีนที่สามารถทำให้สัตว์ทดลองเสียชีวิต หากเป็นไปได้ควรประเมินขนาดยาสูงสุด (ในแง่สัมบูรณ์) ที่จะใช้ในการทดลองทางคลินิกที่ให้ในแบบจำลองสัตว์ทดลอง อย่างไรก็ตามขนาดยาบางครั้งถูกจำกัดด้วยปริมาตรทั้งหมดที่สามารถฉีดได้ในครั้งเดียว และควรปฏิบัติตามแนวทางเกี่ยวกับสวัสดิภาพสัตว์ ในกรณีดังกล่าวปริมาตรทั้งหมดอาจบริหารวัคซีนได้มากกว่าหนึ่งตำแหน่งโดยใช้วิธีการบริหารวัคซีนแบบเดียวกัน อีกทางเลือกหนึ่งอาจใช้ขนาดวัคซีนที่เกินขนาดวัคซีนของมนุษย์โดยคำนวณเป็นในระดับมิลลิกรัม/กิโลกรัม และสามารถกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในสัตว์จำลองได้ ในกรณีเช่นนี้ควรพิจารณาปัจจัยระหว่างขนาดของวัคซีนสำหรับมนุษย์และสัตว์ทดลอง

จำนวนของขนาดยาที่ให้แก่สัตว์ทดลองควรเท่ากับหรือมากกว่าจำนวนของขนาดยาที่จะใช้ในมนุษย์ วิธีการบริหารควรสอดคล้องกับที่ตั้งใจไว้ใช้ในการทดลองทางคลินิกในมนุษย์

การออกแบบการศึกษาควรมีกลุ่มควบคุมเชิงลบเพื่อประเมินระดับพื้นฐานของการรักษา หากเป็นไปได้เพื่อความเหมาะสมอาจเพิ่มกลุ่มควบคุมที่ออกฤทธิ์ (เช่น สูตรวัคซีนที่ไม่มีแอนติเจน) ในการศึกษาด้วย

- พารามิเตอร์ที่ตรวจสอบ

การศึกษาความเป็นพิษควรระบุถึงศักยภาพของผลิตภัณฑ์ในการก่อให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบเฉพาะที่ และผลที่เป็นไปได้ต่อการระบายออกของต่อมน้ำเหลือง ความเป็นพิษต่อทั้งร่างกาย และต่อระบบภูมิคุ้มกัน พารามิเตอร์ที่ต้องติดตามควรรวมถึงการสังเกตทางคลินิกรายวัน น้ำหนักตัวรายสัปดาห์ และการบริโภคอาหารรายสัปดาห์ ในช่วงสัปดาห์แรกของการให้ยา หากเป็นไปได้แนะนำให้วัดน้ำหนักตัวและการบริโภคอาหารบ่อยๆ เนื่องจากค่าเหล่านี้เป็นพารามิเตอร์ที่ละเอียดอ่อนซึ่งบ่งบอกถึง "ความเจ็บป่วย" การวิเคราะห์ขั้นแรกก่อนการวิจัยสิ้นสุดของโลหิตวิทยาและเคมีซีรั่มควรได้รับการพิจารณาประมาณ 1-3 วันหลังการให้ยาครั้งแรกและครั้งสุดท้าย และเมื่อสิ้นสุดระยะเวลาพักฟื้น

การวิเคราะห์โลหิตวิทยาและเคมีซีรัม อย่างน้อยที่สุดควรรวมถึง การประเมินจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวแบบสัมพัทธ์และความแตกต่างอย่างสมบูรณ์ (โดยศึกษาเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด ลิมโฟลไซค์ โมโนไซต์ แกรนูโลไซต์ และเซลล์เม็ดเลือดขาวที่ผิดปกติ) และอัตราส่วนอัลบูมิน/โกลบูลิน เอนไซม์และอิเล็กโทรไลต์ เมื่อสิ้นสุดการศึกษาควรวัดน้ำหนักตัวสุดท้าย (หลังจากระยะอดอาหาร) ควรเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อวัดค่าเคมีซีรั่ม โลหิตวิทยา และพารามิเตอร์ทางภูมิคุ้มกันวิทยา ควรทำการตรวจเนื้อเยื่อทางจุลพยาธิวิทยาและให้ความสนใจเป็นพิเศษกับอวัยวะภูมิคุ้มกัน เช่น ต่อมน้ำเหลือง (ทั้งเฉพาะที่และอยู่ห่างไกลจากจุดที่ให้ยา) ต่อมไทมัส ม้าม ไขกระดูก และต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ด้านบนของ

ลำไส้เล็ก (Peyer's patched) หรือเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลืองที่เกี่ยวข้องกับหลอดลม ตลอดจนอวัยวะที่อาจคาดว่าจะได้รับผลกระทบอันเป็นผลมาจากวิธีการบริหารวัคซีนที่เลือก

การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาควรรวมถึงอวัยวะสำคัญ (เช่น สมอง ไต ตับ และอวัยวะสืบพันธุ์) และตำแหน่งที่ให้วัคซีน ควรจะต้องรายงานข้อมูลทั้งหมดโดยแสดงรายการของค่าดั้งเดิมและสรุป

- ความทนเฉพาะที่

การประเมินความทนเฉพาะที่ควรดำเนินการโดยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาความเป็นพิษซ้ำหรืออาจจะเป็นการศึกษาเดี่ยวได้

1.3.2 การประเมินความเป็นพิษเพิ่มเติม

- การศึกษาความเป็นพิษต่อพัฒนาการ

การศึกษาความเป็นพิษต่อพัฒนาการมักไม่จำเป็นสำหรับวัคซีนที่ระบุเพื่อสร้างภูมิคุ้มกันโรคในช่วงวัยเด็ก อย่างไรก็ตาม หากประชากรเป้าหมายของวัคซีนรวมถึงสตรีมีครรภ์และสตรีที่สามารถมีบุตรได้ ควรพิจารณาการศึกษาความเป็นพิษต่อพัฒนาการ เว้นแต่ผู้ผลิตจะเสนอข้อโต้แย้งทางวิทยาศาสตร์และมีเหตุผลทางการแพทย์เพื่อแสดงว่าการศึกษาดังกล่าวไม่จำเป็น

- การศึกษาความเป็นพิษต่อพันธุกรรมและการก่อมะเร็ง

โดยปกติแล้วการศึกษาความเป็นพิษต่อพันธุกรรมไม่จำเป็นต้องใช้สำหรับสูตรวัคซีนสุดท้าย อย่างไรก็ตามอาจจำเป็นสำหรับส่วนประกอบของวัคซีนบางชนิด เช่นสารเสริมฤทธิ์และสารเติมแต่งชนิดใหม่ ชุดข้อมูลการทดสอบความเป็นพิษต่อพันธุกรรมแบบเต็มรูปแบบอาจทำควบคู่ไปกับการทดลองทางคลินิก และไม่จำเป็นต้องมีการศึกษาการก่อมะเร็งสำหรับแอนติเจนของวัคซีน อย่างไรก็ตามอาจจำเป็นสำหรับส่วนประกอบของวัคซีนบางชนิด เช่นสารเสริมฤทธิ์และสารเติมแต่งชนิดใหม่

- เภสัชวิทยาความปลอดภัย

วัตถุประสงค์ของเภสัชวิทยาความปลอดภัยคือเพื่อตรวจสอบผลกระทบของวัคซีนที่ใช้ทดสอบต่อระบบการทำงานที่สำคัญของร่างกาย หากข้อมูลจากการศึกษาในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์และ/หรือในมนุษย์บ่งชี้ว่าวัคซีน (เช่น วัคซีนที่มีสารพิษจำเพาะ) อาจส่งผลต่อการทำงานทางสรีรวิทยา (เช่น ระบบประสาทส่วนกลาง ระบบทางเดินหายใจ ระบบหัวใจและหลอดเลือด และการทำงานของไต) นอกเหนือจากระบบภูมิคุ้มกัน การศึกษาความปลอดภัยทางเภสัชวิทยา ควรรวมไว้ในการประเมินความเป็นพิษ

- การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์

โดยปกติแล้วการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ (เช่น เพื่อหาความเข้มข้นของซีรั่มหรือเนื้อเยื่อของส่วนประกอบของวัคซีน) ไม่มีความจำเป็น ความจำเป็นในการศึกษาเฉพาะควรได้รับการพิจารณาเป็นกรณี ๆ ไป (เช่น เมื่อใช้สารเสริมชนิดใหม่หรือทางเลือกอื่นในการบริหาร) และอาจรวมถึงการศึกษาการสะสมเฉพาะที่ซึ่งจะประเมินการคงอยู่ของส่วนประกอบของวัคซีน ณ ตำแหน่งที่ฉีดและส่วนประกอบของวัคซีน การกระจายตัวของวัคซีนต่อไป (เช่นไปยังต่อมน้ำเหลือง) ควรพิจารณาการศึกษาการกระจายในกรณีของสูตรผสมใหม่ ยาเสริมชนิดใหม่ หรือเมื่อมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้ทางเลือกอื่นในการบริหารให้ (เช่น ทางปากหรือทางจมูก)

1.3.3 สารเสริมฤทธิ์

ในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมา ได้มีการขยายกลยุทธ์และแนวทางสำหรับการพัฒนาและการส่งมอบแอนติเจนของวัคซีน แอนติเจนเหล่านี้บางตัวมีภูมิคุ้มกันต่ำและจำเป็นต้องมีตัวเสริมฤทธิ์สำหรับเหนี่ยวนำหรือเพิ่มประสิทธิภาพของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่เพียงพอ วัคซีนที่มีสารเสริมฤทธิ์ที่เป็นอะลูมิเนียมถูกนำมาใช้อย่างกว้างขวางในโปรแกรมการสร้างภูมิคุ้มกันโรคทั่วโลก และมีข้อมูลด้านความปลอดภัยจำนวนมากที่สะสมไว้สำหรับสารเสริมฤทธิ์นี้ เนื่องจากความรู้ด้านภูมิคุ้มกันวิทยาและกลไกของการออกฤทธิ์เสริมฤทธิ์ของวัคซีนได้พัฒนาขึ้น จำนวนวัคซีนที่มีสารเสริมฤทธิ์ชนิดใหม่ที่ได้รับการประเมินในการทดลองทางคลินิกจึงเพิ่มขึ้น วัคซีนที่มีสารเสริมฤทธิ์นอกเหนือจากสารประกอบที่มีอะลูมิเนียมได้รับอนุญาตให้ใช้ในหลายประเทศ (เช่น วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีและไวรัสตับอักเสบบีในมนุษย์) และวัคซีนจำนวนหนึ่งที่มีสารเสริมชนิดใหม่กำลังอยู่ในระหว่างการพัฒนา ซึ่งไม่ได้จำกัดแต่เพียงวัคซีนป้องกันมนุษย์จากไวรัสภูมิคุ้มกันบกพร่อง (HIV) มาลาเรีย และวัณโรค ยังรวมถึงวัคซีนรุ่นใหม่สำหรับป้องกันไข้หวัดใหญ่และโรคอื่นๆ

สารเสริมฤทธิ์อาจรวมอยู่ในสูตรวัคซีนหรือให้ร่วมกับวัคซีนเพื่อเพิ่มการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนที่จำเพาะ หรือเพื่อกำหนดเป้าหมายการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่จำเพาะ สิ่งสำคัญคือสารเสริมฤทธิ์ที่ใช้ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดทางเภสัชตำรับ (ถ้ามี) และต้องไม่ก่อให้เกิดความเป็นพิษที่ยอมรับไม่ได้ โดยทั่วไป ระยะเวลาของการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการทดลองทางคลินิกจะสอดคล้องกับเวลาของเอกสารคำแนะนำอื่นๆ การประเมินในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ หมายถึงการทดสอบในร่างกาย (ในสัตว์) และการทดสอบในหลอดทดลองทั้งหมดที่ทำก่อนและระหว่างการพัฒนาทางคลินิกของวัคซีนที่มีสารเสริมฤทธิ์ และรวมถึงลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ การพิสูจน์แนวคิด และการศึกษาภูมิคุ้มกัน ตลอดจนการทดสอบความปลอดภัยในสัตว์ ซึ่งเป็นสิ่งที่จำเป็นสำหรับการขับเคลื่อนการศึกษาของวัคซีนที่ใช้ทดสอบจากห้องปฏิบัติการไปยังการศึกษาและการใช้ทางคลินิก

1.3.4 สารเติมแต่ง

ในกรณีที่ต้องใช้สารเติมแต่งใหม่ซึ่งไม่มีข้อมูลทางพิษวิทยา ควรทำการศึกษาความเป็นพิษของสารเติมแต่งเพียงอย่างเดียวก่อน และบันทึกผลลัพธ์ตามแนวทางปฏิบัติสำหรับสารเคมีใหม่ ความเข้ากันได้ของสารเติมแต่งใหม่กับแอนติเจนของวัคซีนทั้งหมดควรได้รับการบันทึกไว้พร้อมกับรายละเอียดทางพิษวิทยาของสูตรวัคซีนขั้นสุดท้ายภายใต้การพิจารณาในแบบจำลองสัตว์

2. แนวทางการประเมินขององค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา[24, 25]

องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา มีบทบาทสำคัญในการปกป้องประเทศสหรัฐอเมริกาจากโรคที่เป็นภัยคุกคามต่างๆ เช่น โรคติดเชื้ออุบัติใหม่ รวมถึงโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ซึ่งเกิดจากกลุ่มอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง โคโรนาไวรัส 2 (SARS-CoV-2) องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา มุ่งมั่นที่จะให้คำแนะนำอย่างทันท่วงทีเพื่อสนับสนุนความพยายามในการตอบสนองต่อโรคระบาดนี้

2.1 ข้อพิจารณาทั่วไป

วัตถุประสงค์ของการศึกษาในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ของวัคซีนป้องกันโควิด-19 คือการกำหนดคุณสมบัติภูมิคุ้มกันและความปลอดภัยผ่านการทดสอบในหลอดทดลองและในร่างกาย การศึกษาในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ ในแบบจำลองสัตว์เพื่อช่วยระบุความเสี่ยงด้านความปลอดภัยที่เกี่ยวข้องกับวัคซีนที่อาจเกิดขึ้นและเป็นแนวทางในการเลือกขนาดวัคซีน สูตรการให้วัคซีน และการบริหารวัคซีนที่จะ

ใช้ในการศึกษาทางคลินิก ขอบเขตของข้อมูลในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ ที่จำเป็นในการสนับสนุนการดำเนินการทดลองทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์ (FIH) ขึ้นอยู่กับการสร้างวัคซีนข้อมูลจากการศึกษาในแบบจำลองสัตว์ที่สร้างวัคซีนบางชนิดเพื่อต่อต้านไวรัสโคโรนาสายพันธุ์อื่น (SARS-CoV และ MERS-CoV) ได้ก่อให้เกิดความกังวลเกี่ยวกับความเสี่ยงทางทฤษฎีสำหรับโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรงที่เกี่ยวข้องกับวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) (ERD) วัคซีนที่จะทำการศึกษาทางคลินิกควรได้รับการประเมินตามการศึกษาเหล่านี้

2.2 การศึกษาความเป็นพิษ

สำหรับวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)ที่จะเข้าสู่ทดสอบนั้นที่ประกอบด้วยประเภทผลิตภัณฑ์ใหม่และไม่มีข้อมูลการศึกษาในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และในด้านคลินิกก่อนหน้านี้จะต้องทำการศึกษาด้านความปลอดภัยของการศึกษาในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ ก่อนดำเนินการทดลองทางคลินิกของการดำเนินการทดลองทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์ (FIH)

ในบางกรณี อาจไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาด้านความปลอดภัยในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ ก่อนการทดลองทางคลินิกของการดำเนินการทดลองทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์ (FIH) เนื่องจากข้อมูลที่เพียงพอในการระบุลักษณะความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์อาจหาได้จากแหล่งข้อมูลอื่น ตัวอย่างเช่น หากวัคซีนตัวเลือกสำหรับโควิด-19 ผลิตขึ้นโดยใช้เทคโนโลยีแพลตฟอร์มที่ใช้ในการผลิตวัคซีนที่ได้รับใบอนุญาตหรือวัคซีนสำหรับการศึกษาวิจัยอื่นๆ ที่ศึกษาก่อนหน้านี้ และมีลักษณะเฉพาะที่เพียงพอ อาจเป็นไปได้ที่จะใช้ข้อมูลพิษวิทยา (เช่น ข้อมูลจากการศึกษาความเป็นพิษต่อปริมาณซ้ำ , การศึกษาการกระจายตัวทางชีวภาพ) และข้อมูลทางคลินิกที่เกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์อื่นๆ โดยใช้แพลตฟอร์มเดียวกันเพื่อสนับสนุนการทดลองทางคลินิกของดำเนินการทดลองทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์ (FIH) สำหรับผู้สมัครรับวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)นั้น

เมื่อจำเป็นต้องมีข้อมูลสนับสนุนการดำเนินการทดลองทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์ (FIH) การประเมินความปลอดภัยในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ รวมถึงการศึกษาความเป็นพิษและความทนทานเฉพาะที่จะต้องดำเนินการภายใต้เงื่อนไขที่สอดคล้องกับข้อบังคับที่กำหนดแนวปฏิบัติในห้องปฏิบัติการที่ดีสำหรับการดำเนินการศึกษาในห้องปฏิบัติการในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (GLP)

ข้อมูลจากการศึกษาความเป็นพิษอาจถูกส่งเป็นรายงานพิษวิทยาฉบับร่างสุดท้ายที่ยังไม่ผ่านการตรวจสอบ เพื่อเร่งการดำเนินการดำเนินการทดลองทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์ (FIH) กับวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) โดยรายงานขั้นสุดท้ายที่ได้รับประกันคุณภาพทั้งหมดควรส่งถึงองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ภายใน 120 วันหลังจากเริ่มการทดลองทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์ (FIH)

การใช้วัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)ในสตรีมีครรภ์และสตรีมีครรภ์จะเป็นข้อพิจารณาที่สำคัญสำหรับโปรแกรมการฉีดวัคซีน ดังนั้นองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา จึงแนะนำว่าก่อนการทดลองทางคลินิกที่จะให้วัคซีนในสตรีมีครรภ์ และสตรีที่สามารถมีบุตรได้ซึ่งไม่ได้หลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์อย่างจริงจัง ผู้วิจัยควรจะทำการศึกษาความเป็นพิษต่อพัฒนาการและการเจริญพันธุ์ (DART) กับวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)ของตนก่อน อีกทางหนึ่ง ผู้วิจัยอาจส่งข้อมูลที่มีอยู่จากการศึกษาความเป็นพิษต่อพัฒนาการและการเจริญพันธุ์ (DART) ด้วยผลิตภัณฑ์ที่คล้ายคลึงกันโดยใช้เทคโนโลยีแพลตฟอร์มที่เทียบเคียงได้ หากหลังจากปรึกษาหารือกับองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาแล้ว และองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกายอมรับว่าข้อมูลเหล่านั้นว่า

เพียงพอในทางวิทยาศาสตร์

ควรพิจารณาการศึกษาการกระจายตัวทางชีวภาพในสัตว์ชนิดต่างๆ หากการสร้างวัคซีนมีความแปลกใหม่ในธรรมชาติ และไม่มีข้อมูลการกระจายตัวทางชีวภาพที่มีอยู่จากเทคโนโลยีแพลตฟอร์มนั้น

2.3 ลักษณะของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในสัตว์ทดลอง

การศึกษาการสร้างภูมิคุ้มกันในสัตว์ทดลองที่ตอบสนองต่อแอนติเจนของวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ที่จะทำการทดสอบควรดำเนินการเพื่อประเมินคุณสมบัติทางภูมิคุ้มกันของวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) และเพื่อสนับสนุนการทดลองทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์ (FIH)

การศึกษาควรรวมถึงการประเมินการตอบสนองของภูมิคุ้มกันด้วยระบบสารน้ำและด้วยระบบเซลล์ และการทำงานของภูมิคุ้มกัน ตามความเหมาะสมกับแอนติเจน COVID-19 แต่ละชนิดที่รวมอยู่ ควรพิจารณาการใช้การตรวจวิเคราะห์ภูมิคุ้มกันที่เชื่อมโยงกับเอนไซม์เฉพาะแอนติเจน (enzyme linked immunosorbent assays; ELISA) เพื่อระบุลักษณะของการตอบสนองทางร่างกาย การประเมินการตอบสนองของเซลล์ควรรวมถึงการตรวจสอบการตอบสนองของ CD8+ และ CD4+ ทีเซลล์โดยใช้การทดสอบที่มีความไว และเฉพาะเจาะจง การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันควรได้รับการประเมินในหลอดทดลองโดยการตรวจวิเคราะห์ภูมิคุ้มกันที่ทำให้เป็นกลางโดยใช้ไวรัสชนิดไวด์ (wild-type) หรือไวรัสเทียม (pseudovirion virus)

2.4 การศึกษาเพื่อระบุถึงศักยภาพของวัคซีนที่เกี่ยวข้องกับโรคระบบทางเดินหายใจที่เพิ่มขึ้น (Vaccine-associated enhanced respiratory disease; ERD)

การศึกษาความท้าทายในสัตว์หลังการฉีดวัคซีนและลักษณะเฉพาะของประเภทของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ไม่ทางคลินิกและทางคลินิกที่เกิดจากวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ที่ทดสอบ ที่เฉพาะเจาะจงสามารถใช้ในการประเมินโอกาสที่วัคซีนจะกระตุ้นภาวะ ERD ที่เกี่ยวข้องกับวัคซีนในมนุษย์

เพื่อสนับสนุนการดำเนินการทดลองทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์ (FIH) ผู้วิจัยจึงควรทำการศึกษาลักษณะการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่เกิดจากวัคซีนในสัตว์ทดลองเพื่อประเมินตัวบ่งชี้ทางภูมิคุ้มกันของผลลัพธ์ที่เกิดจาก ERD ที่อาจเกิดขึ้น สิ่งเหล่านี้ควรรวมถึงการประเมินการตอบสนองของภูมิคุ้มกันตามหน้าที่ (เช่น การทำให้แอนติบอดีเป็นกลาง) เทียบกับการตอบสนองของแอนติบอดีทั้งหมดและความสมดุลของ Th1/Th2 ในสัตว์ที่ได้รับวัคซีนด้วยขนาดที่เกี่ยวข้องทางคลินิกของวัคซีนตัวเลือกสำหรับโควิด-19 วัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) จะต้องมีข้อมูลการสร้างภูมิคุ้มกันที่แสดงให้เห็นระดับแอนติบอดีที่เป็นกลางสูงและโพลาไรเซชันทีเซลล์ชนิด Th1 อาจได้รับอนุญาตให้ดำเนินการทดลอง ทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์ (FIH) โดยไม่ต้องเสร็จสิ้นการศึกษาความท้าทาย (challenge study) หลังการฉีดวัคซีนในสัตว์ทดลองที่เหมาะสมก่อน หากมีการระบุกลยุทธ์ลดความเสี่ยงที่เพียงพอใน การทดลอง FIH ในสถานการณ์เหล่านี้ การศึกษาความท้าทาย (challenge study) หลังการฉีดวัคซีนคาดว่าจะดำเนินการควบคู่ไปกับการศึกษาทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์ (FIH) เพื่อให้แน่ใจว่าศักยภาพของ ERD ที่เกี่ยวข้องกับวัคซีนได้รับดังกล่าวก่อนที่จะลงทะเบียนอาสาสมัครจำนวนมากในการทดลองทางคลินิกระยะที่ 2 และ 3

2.5 ข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิผล

คำขออนุญาตผลิตภัณฑ์ในสถานการณ์ฉุกเฉิน (EUA) ควรระบุข้อมูลด้านความปลอดภัยและ

ประสิทธิผลดังต่อไปนี้

- ควรระบุรายการการศึกษาในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ ที่ดำเนินการเพื่อสนับสนุนประสิทธิผลและความปลอดภัยของวัคซีน (เช่น การกำหนดคุณลักษณะของเครื่องหมายที่เกี่ยวข้องกับโรคที่เพิ่มขึ้น การกระจายทางชีวภาพ ขับไวรัสออกและการทำให้อ่อนฤทธิ์) พร้อมกับกำหนดเวลาสำหรับการศึกษาเสร็จสิ้นและการส่งรายงานการศึกษาขั้นสุดท้ายสำหรับในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ที่กำลังดำเนินอยู่ทั้งหมดตามความเหมาะสม

- รายงานการศึกษาขั้นสุดท้าย (หากมี) สำหรับการศึกษาพิษวิทยาพัฒนาการและการเจริญพันธุ์ (DART) หรือกำหนดเวลาสำหรับการเสร็จสิ้นการศึกษาและการส่งรายงานการศึกษาขั้นสุดท้าย ควรจัดเตรียมไว้เพื่อแจ้งการใช้วัคซีนในกรณีฉุกเฉินที่อาจเกิดขึ้นในสตรีมีครรภ์.

3. แนวทางการประเมินจากการประชุมร่วมของหน่วยงานกำกับดูแลยาระหว่างประเทศ (ICMRA)[26]

เนื่องจากวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ที่ใช้ mRNA ของ Moderna เข้าสู่การทดลองทางคลินิกระยะที่ 1 เมื่อวันที่ 16 มีนาคม 2563 น้อยกว่า 10 สัปดาห์หลังจากมีการปล่อยลำดับพันธุกรรมชุดแรก การทดลองระยะที่ 1 ครั้งแรกกับวัคซีนที่ใช้พาหะนำโรคแบบไม่ทำซ้ำนั้นได้รับการอนุมัติตามกฎระเบียบเพื่อเริ่มการศึกษาระยะที่ 1 ในประเทศจีน[17] ในระหว่างการประชุมเชิงปฏิบัติการด้านกฎระเบียบของหน่วยงานกำกับดูแลยาระหว่างประเทศ (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities; ICMRA) ครั้งแรกเมื่อวันที่ 18 มีนาคม 2020 คณะผู้แทนจาก 17 ประเทศซึ่งเป็นตัวแทนของหน่วยงานกำกับดูแลยามากกว่า 20 แห่งทั่วโลก และผู้เชี่ยวชาญจากองค์การอนามัยโลก และคณะกรรมาธิการยุโรปได้หารือเกี่ยวกับข้อพิจารณาด้านกฎระเบียบที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) และ ข้อมูลในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ที่จำเป็นในการสนับสนุนการดำเนินการทดลองทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์ (FIH) การหารือนี้มีประธานร่วมคือ องค์การยาสหภาพยุโรป (European Medicines Agency; EMA) และ องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration; FDA)[26]

ข้อตกลงที่จะแสดงต่อไปนี้เป็นข้อตกลงโดยทั่วไประหว่างหน่วยงานกำกับดูแลยาทั่วโลกที่เข้าร่วม

ข้อมูลในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการดำเนินการในการศึกษาทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์ (FIH) [25]

• ขอบเขตของการศึกษาในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์เพื่อสนับสนุนการดำเนินการในการศึกษาทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์ (FIH) นั้นขึ้นอยู่กับการผลิตวัคซีน ข้อมูลสนับสนุนที่มีอยู่สำหรับการผลิตและข้อมูลจากผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องอย่างใกล้ชิด

• ควรพิจารณาถึงโอกาสในการใช้ประโยชน์จากความรู้ที่สะสมด้วยเทคโนโลยีแพลตฟอร์มเพื่อเร่งการพัฒนาวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ที่ผลิตโดยใช้แพลตฟอร์มเดียวกัน

• หากเทคโนโลยีแพลตฟอร์มที่ใช้ในการผลิตวัคซีนที่เคยได้รับใบอนุญาตหรือ วัคซีนเพื่อการวิจัยก็สามารถใช้ข้อมูลพิษวิทยาได้ (เช่น ข้อมูลจากการศึกษาความเป็นพิษต่อปริมาณซ้ำ การศึกษาการกระจายทางชีวภาพ) และข้อมูลทางคลินิกที่เกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์อื่นโดยใช้แพลตฟอร์มเดียวกัน เพื่อสนับสนุนการทดลองทางคลินิกของในการศึกษาทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์ (FIH) สำหรับวัคซีนโรคติด

เชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ที่ทดสอบ

• ผู้ผลิตวัคซีนควรให้เหตุผลสนับสนุนโดยข้อมูลเพื่อให้เหตุผลว่าเหตุใดการศึกษาในด้านที่ไม่ได้ทำในมนุษย์บางอย่าง เช่นการศึกษาความเป็นพิษ จึงไม่จำเป็นต้องดำเนินการก่อนที่จะดำเนินการศึกษาทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์ (FIH)

• ลักษณะเฉพาะของ CMC ควรเพียงพอที่จะสนับสนุนความปลอดภัยของการสร้างวัคซีน SARS-CoV-2 ก่อนที่จะดำเนินการศึกษาทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์ (FIH)

• สำหรับวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ที่ทดลองทั้งหมดจำเป็นต้องมีข้อมูลจากในสัตว์ทดลอง และระบุลักษณะการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการได้รับวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)

• ไม่จำเป็นต้องแสดงประสิทธิภาพจากการศึกษาความท้าทาย (challenge study) ของวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ในแบบจำลองสัตว์ทดลองก่อนที่จะดำเนินการทดลองทางคลินิกครั้งแรกในมนุษย์(FIH)

4. แนวทางการประเมินของประเทศไทย[27]

ในเดือนมกราคม พ.ศ. 2564 ประเทศไทยยังไม่มีแนวทางที่จำเพาะเจาะจงในการประเมินวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตายในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ของประเทศไทยเหมือนประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งมีเฉพาะ “ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่องการนำข้อตกลง ASEAN Harmonized Product on Pharmaceutical Registration สู่การปฏิบัติเต็มรูปแบบ พ.ศ. 2550” ประกาศ ณ วันที่ 2 พฤศจิกายน 2550 โดยเป็นแนวทางการยื่นคำขอและส่งเอกสาร ซึ่งกรณีของวัคซีนซึ่งเป็นยาชีววัตถุ (Biological Products) ให้ยื่นคำขอตาม คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุสำหรับมนุษย์ (Biological Products) แบบ ASEAN Harmonization และ เอกสารที่ต้องยื่นในการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ (Biological Products) แบบ ASEAN Harmonization จำแนกตามประเภทยาชีววัตถุ โดยเอกสารที่ต้องส่ง ได้แก่ เภสัชวิทยา (เภสัชพลศาสตร์ปฐมภูมิ เภสัชพลศาสตร์ทุติยภูมิ เภสัชวิทยาความปลอดภัย อันตรกิริยาในด้านเภสัชพลศาสตร์) เภสัชจลนศาสตร์ พิษวิทยา (ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาครั้งเดียว ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำๆ ความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อน ความทนเฉพาะที่ การศึกษาพิษวิทยาอื่นๆ)

บทที่ 5
บทสรุปและข้อเสนอแนะ

เมื่อเดือนมกราคม พ.ศ. 2564 ประเทศไทยยังไม่มีแนวทางที่จำเพาะเจาะจงในการประเมินวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตายในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์เหมือนประเทศสหรัฐอเมริกา ในกรณีของการผลิตวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตายของผู้ผลิตในประเทศไทยการทดสอบวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตายในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์นั้นมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อข้อมูลที่เพียงพอต่อการยืนยันปลอดภัยและการมีประสิทธิภาพของวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตายเพื่อทำการพัฒนาและศึกษาในมนุษย์ครั้งแรก (FIH) ต่อไป และในกรณีของการนำเข้าวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตาย เพื่อนำมาใช้จริงนั้นการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์นั้นมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการเข้าใจและทราบถึงความเสี่ยงและความจำเป็น (Risk and benefit) เพื่อเตรียมการลดความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้นได้ภาคหลังเมื่อนำมาใช้จริงกับประชากรจำนวนมาก ดังนั้นหากมีผู้ผลิตในประเทศไทย หรือผู้นำเข้าวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตายนั้นก็อาจจะต้องประยุกต์ใช้ชุดข้อมูลการศึกษาจากแนวทางการประเมินจากการประชุมร่วมของหน่วยงานกำกับดูแลยาระหว่างประเทศ (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities; ICMRA) เนื่องจากมีการปรับลดจำนวนการศึกษาและ การศึกษาบางอย่างสามารถศึกษาพร้อมกับการศึกษาในมนุษย์ครั้งแรก (FIH) ได้ เช่น การศึกษาการท้าทายต่อโรค (Challenge study) ซึ่งชุดของการศึกษามีความแตกต่างกันอย่างมากในระหว่างสถานการณ์ปกติกับภายใต้สถานการณ์ที่มีโรคติดต่ออันตราย โดยรายละเอียดของวิธีศึกษาในแต่ละการศึกษานั้นเป็นไปตามแนวทางการประเมินขององค์การอนามัยโลก (WHO)

ข้อเสนอแนะ

1. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาควรจะต้องมีเตรียมแนวทางการประเมินวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตายในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์สำหรับประเทศไทยโดยเฉพาะ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการประเมินข้อมูลอย่างถูกต้อง รวมทั้งเพื่อให้ผู้ประกอบการทั้งผู้ผลิตในประเทศนำไปใช้ออกแบบการศึกษาพัฒนาวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตายในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และผู้นำเข้าวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตายใช้เป็นแนวทางในการเตรียมข้อมูลที่มีความถูกต้อง ครบถ้วนในยื่นขึ้นทะเบียนต่อไป

2. จากแนวทางทางการประเมินวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเชื้อตายในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ สามารถประยุกต์ใช้ในการจัดทำแนวทางการในการประเมินวัคซีนไวรัสชนิดเชื้อตาย ในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ ภายใต้สถานการณ์ที่มีโรคติดต่ออันตราย (โรคติดต่อที่มีความรุนแรงสูงและสามารถแพร่ไปสู่ผู้อื่นได้อย่างรวดเร็ว) [(1)] ที่อาจจะเกิดขึ้นในอนาคต เพื่อให้ผู้ผลิตในประเทศสามารถนำไปใช้ในการออกแบบการศึกษาพัฒนาวัคซีนไวรัสชนิดเชื้อตาย โดยใช้ชุดข้อมูลการศึกษาจากแนวทางการประเมินจากการประชุมร่วมของหน่วยงานกำกับดูแลยาระหว่างประเทศ (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities; ICMRA) และใช้รายละเอียดวิธีศึกษาทดสอบของแต่ละการศึกษาตามองค์การอนามัยโลก (WHO) เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ยืนยันถึงความปลอดภัย และประสิทธิภาพของวัคซีนไวรัสชนิดเชื้อตาย ภายใต้สถานการณ์ที่มีโรคติดต่ออันตราย เพื่อให้ประชาชนเข้าถึงวัคซีนป้องกันได้อย่างทันท่วงทีภายใต้สถานการณ์ที่มีโรคติดต่ออันตราย

3. ควรประชาสัมพันธ์ให้ทุกฝ่ายทั้งภาครัฐและเอกชน เพื่อให้เกิดเข้าใจและตระหนักถึง

ความสำคัญและ ความจำเป็นของข้อมูลในการพัฒนาวัคซีนโรคไวรัสชนิดเชื้อตายในด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ภายใต้สถานการณ์ที่มีโรคติดต่ออันตราย

เอกสารอ้างอิง

1. พระราชบัญญัติโรคติดต่อ พ.ศ.2558. (2558, กันยายน 8). ราชกิจจานุเบกษา, 132 (86), 26-44.
2. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. Turk J Med Sci. 2020;50(SI-1):549-556.
3. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol. 2015;1282:1-23.
4. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. 2020;92(4):418-423.
5. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, Zhu H, Zhao W, Han Y, Qin C. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. Viruses. 2019;11(1):59.
6. Rabenau HF, Kampf G, Cinatl J, Doerr HW. Efficacy of various disinfectants against SARS coronavirus. J Hosp Infect. 2005;61(2):107-11.
7. Kaul D. An overview of coronaviruses including the SARS-2 coronavirus - Molecular biology, epidemiology and clinical implications. Curr Med Res Pract. 2020;10(2):54-64.
8. Valencia DN. Brief Review on COVID-19: The 2020 Pandemic Caused by SARS-CoV-2. Cureus. 2020 Mar 24;12(3):e7386.
9. Koirala A, Joo YJ, Khatami A, Chiu C, Britton PN. Vaccines for COVID-19: The current state of play. Paediatr Respir Rev. 2020;35:43-49.
10. Padron-Regalado E. Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from Other Coronavirus Strains. Infect Dis Ther. 2020;9(2):255-274.
11. Forni G, Mantovani A; COVID-19 Commission of Accademia Nazionale dei Lincei, Rome. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. Cell Death Differ. 2021;28(2):626-639.
12. Kyriakidis NC, López-Cortés A, González EV, Grimaldos AB, Prado EO. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. NPJ Vaccines. 2021;6(1):28.
13. Funk CD, Laferrière C, Ardakani A. Target Product Profile Analysis of COVID-19 Vaccines in Phase III Clinical Trials and Beyond: An Early 2021 Perspective. Viruses. 2021;13(3):418.
14. Li Y, Tenchov R, Smoot J, Liu C, Watkins S, Zhou Q. A Comprehensive Review of the Global Efforts on COVID-19 Vaccine Development. ACS Cent Sci. 2021;7(4):512-533.
15. Chen J, Wang R, Wang M, Wei GW. Mutations Strengthened SARS-CoV-2 Infectivity. J Mol Biol. 2020;432(19):5212-5226.

16. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggle CR. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. Front Immunol. 2020;11:585354.
17. Rahman MM, Masum MHU, Wajed S, Talukder A. A comprehensive review on COVID-19 vaccines: development, effectiveness, adverse effects, distribution and challenges. Virusdisease. 2022;33(1):1-22.
18. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. N Engl J Med. 2020;382(21):1969-1973.
19. Wagner R, Meißner J, Grabski E, Sun Y, Vieths S, Hildt E. Regulatory concepts to guide and promote the accelerated but safe clinical development and licensure of COVID-19 vaccines in Europe. Allergy. 2022;77(1):72-82.
20. Sanders B, Koldijk M, Schuitemaker H. Inactivated Viral Vaccines. Vaccine Analysis: Strategies, Principles, and Control. 2014:45–80.
21. Khoshnood S, Arshadi M, Akrami S, Koupaei M, Ghahramanpour H, Shariati A, Sadeghifard N, Heidary M. An overview on inactivated and live-attenuated SARS-CoV-2 vaccines. J Clin Lab Anal. 2022;36(5):e24418.
22. World Health Organization. WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-fourth report. Geneva, World Health Organization, 2005, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 927) [http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/ANNEX%201Nonclinical.P31-63.pdf]
23. World Health Organization. WHO guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-fourth report. Geneva, World Health Organization, 2014, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 987) [https://www.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/trs_987_annex2.pdf]
24. US Food and Drug Administration. Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19: guidance for industry. Published June 2020. [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19]
25. US Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization for vaccines to prevent COVID-19: guidance for industry. Published October 2020. [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-vaccines-prevent-covid-19]
26. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA). Report on the

ICMRA Global regulatory workshop on COVID-19 vaccine development. Published 18 March 2020. [https://www.icmra.info/drupal/news/March2020/summary]

27. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่องการนำข้อตกลง ASEAN Harmonized Product on Pharmacrutical Registration สู่การปฏิบัติเต็มรูปแบบ พ.ศ. ๒๕๕๐ (ลงวันที่ ๒ พฤศจิกายน ๒๕๕๐).