

วัคซีนโควิด-19 ตอนที่ 1 : จากจุดเริ่มต้นสู่การศึกษาทางคลินิก

รองศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกรหญิง นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์
หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

โควิด-19 (COVID-19) เป็นโรคติดเชื้อที่ทางเดินหายใจ เกิดจากโคโรนาไวรัสสายพันธุ์ใหม่ คือ “2019-nCoV (2019 novel coronavirus)” หรือ “SARS-CoV-2” เริ่มเกิดการระบาดที่เมืองอู่ฮั่นในประเทศจีน (Wuhan, China) เมื่อเดือนธันวาคมปี พ.ศ. 2562 (ค.ศ. 2019) และปัจจุบันการระบาดของโรคนี้อย่างคงดำเนินอยู่ ผู้ป่วยโควิด-19 มีอาการที่สำคัญคือ มีไข้ ไอ และหายใจลำบาก มีผู้เสียชีวิตเป็นจำนวนมากเนื่องจากการหายใจล้มเหลวและอาการแทรกซ้อนอื่น ขณะนี้ยังไม่มียาใดที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโควิด-19 และไม่มีวัคซีนใช้ การรักษาโควิด-19 เป็นแบบประคับประคองอาการตามวิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐาน สำหรับรายที่มีอาการรุนแรงซึ่งวิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐานไม่เพียงพอที่จะช่วยชีวิต และเพื่อมนุษยธรรมอาจมีความจำเป็นต้องนำยาที่คาดว่าจะมีศักยภาพในการรักษาโควิด-19 แต่ยังไม่ได้รับอนุมัติทะเบียนยาในข้อบ่งใช้นี้มาใช้ก่อนเพื่อเป็นการช่วยชีวิต (compassionate use) ในด้านวัคซีนขณะนี้กำลังเร่งพัฒนาเพื่อให้มีวัคซีนออกใช้โดยเร็ว อย่างไรก็ตามในการพัฒนาวัคซีนชนิดใหม่โดยทั่วไปอย่างรวดเร็วใช้เวลาไม่น้อยกว่า 2-3 ปี จึงวางจำหน่ายได้ เนื่องจากต้องผ่านการทดสอบด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยก่อน ในบทความนี้ให้ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับวัคซีน การพัฒนาวัคซีนโควิด-19 และการศึกษาทางคลินิกของวัคซีนโควิด-19

ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับวัคซีน

วัคซีน (vaccine) เป็นผลิตภัณฑ์ชีวภาพ เมื่อให้เข้าสู่ร่างกายจะกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันหรือแอนติบอดีที่จำเพาะขึ้นมาเพื่อต่อต้านเชื้อโรค ในการสร้างภูมิคุ้มกันจะใช้เวลาสักระยะหนึ่ง ดังนั้นวัคซีนจึงให้เมื่อยังไม่เป็นโรคเพื่อการป้องกันโรค (แม้จะมีการใช้วัคซีนบางชนิดเพื่อการรักษาโรคด้วยก็ตาม) ต่างจากยาต้านจุลชีพที่ให้เมื่อมีการติดเชื้อเกิดขึ้นแล้ว วัคซีนมีหลายประเภท องค์ประกอบในวัคซีนมีความแตกต่างกัน อาจประกอบด้วยตัวเชื้อก่อโรคครบ (กรณีแบคทีเรียหมายถึงครบทั้งเซลล์ ส่วนไวรัสหมายถึงครบทั้งอนุภาค) หรือมีเฉพาะชิ้นส่วนจากเชื้อก่อโรคซึ่งสามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันได้ หรือประกอบด้วยสิ่งที่มีมนุษย์ผลิตขึ้นมาด้วยกรรมวิธีทางเทคโนโลยีชีวภาพซึ่งสิ่งนั้นสามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันได้ วัคซีนที่มีองค์ประกอบต่างกัสดังกล่าวจะมีประสิทธิภาพในการกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันได้แตกต่างกัน ในการให้วัคซีนเข้าสู่ร่างกายส่วนใหญ่ทำโดยการฉีด

เข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular injection) หรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) ในปริมาณน้อย แต่บางชนิดอาจฉีดเข้าในผิวหนัง (intradermal injection) หรือหยอดเข้าทางปาก หรือสเปรย์เข้าทางจมูก ภูมิคุ้มกันที่ร่างกายสร้างขึ้นนั้นมีความสามารถในการจดจำและพร้อมที่จะออกปฏิบัติการเมื่อร่างกายได้รับเชื้อก่อโรคชนิดที่เกี่ยวข้องกับการนำมาทำวัคซีนนั้น

จากความแตกต่างขององค์ประกอบในวัคซีนและความแตกต่างกันในกรรมวิธีการผลิต จึงมีการจำแนกวัคซีนออกเป็นประเภทต่าง ๆ ซึ่งมีทั้งวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (live attenuated vaccines) เช่น วัคซีนโรคหัด วัคซีนโรคหัดเยอรมัน วัคซีนวัณโรค, วัคซีนเชื้อตาย (inactivated หรือ killed vaccines) เช่น วัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า วัคซีนโรคตับอักเสบบี วัคซีนโรคไอกรน, ท็อกซอยด์ (toxoids) ซึ่งได้จากชีวพิษ (toxin) ที่ผ่านกระบวนการทำลายพิษแล้ว เช่น วัคซีนโรคบาดทะยัก วัคซีนโรคคอตีบ, วัคซีนซบยูนิต (subunit vaccines) ซึ่งใช้เฉพาะชิ้นส่วนของเชื้อก่อโรคที่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี เช่น วัคซีนฮิบปี (Hib vaccine ที่ใช้ป้องกันโรคจากเชื้อ *Haemophilus influenzae* type B) นอกจากนี้ในปัจจุบันวิทยาการทางด้านชีวโมเลกุล พันธุศาสตร์ และพันธุวิศวกรรมเจริญรุดหน้าไปมาก จึงนำองค์ความรู้เหล่านั้นมาใช้ทางด้านต่าง ๆ รวมถึงการผลิตวัคซีน เช่น การผลิตวัคซีนลูกผสม (recombinant vaccines) ในหลากหลายลักษณะ, การผลิตวัคซีนกรดนิวคลีอิก (DNA vaccines), การผลิตวัคซีนชนิดโปรตีนพื้นฐาน (protein-based vaccines) ซึ่งกรรมวิธีการผลิตวัคซีนแบบต่าง ๆ เหล่านี้นำมาใช้ในผลิตวัคซีนโควิด-19 ด้วย

การพัฒนาวัคซีนโควิด-19

ไวรัสโควิด-19 เป็นเชื้อที่อันตรายมาก การผลิตวัคซีนด้วยกรรมวิธีแบบเดิมไม่ว่าจะเป็นวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ หรือวัคซีนเชื้อตาย ต้องใช้ความระมัดระวังสูง จึงไม่นิยม ประกอบกับในปัจจุบันวิทยาการทางด้านชีวโมเลกุล พันธุศาสตร์ และพันธุวิศวกรรมเจริญรุดหน้าไปมาก จึงนำองค์ความรู้เหล่านั้นมาใช้ในการผลิตวัคซีนดังที่กล่าวข้างต้น ขณะนี้มีโครงการศึกษาและพัฒนาวัคซีนโควิด-19 จำนวนมากมายกระจายอยู่ในประเทศต่าง ๆ ในจำนวนนี้มีประมาณ 50 ชนิดที่กำลังศึกษาในขั้นตอนก่อนการทดลองใช้ในคน (preclinical study) วัคซีนเหล่านี้มีหลายประเภท มีทั้งวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (เช่น deoptimized live attenuated vaccine โดยหน่วยงาน Codagenix/Serum Institute ในประเทศอินเดีย), วัคซีนเชื้อตาย (เช่น formaldehyde-inactivated vaccine โดยบริษัท Sinovac), วัคซีนที่ใช้ไวรัสเป็นพาหะ (viral vector vaccines) ไม่น้อยกว่า 10 ชนิด ซึ่งพาหะที่ใช้มีทั้งอะดีโนไวรัส ไวรัสโรคหัดและไวรัสโรคฝีดาษ, วัคซีนกรดนิวคลีอิก (nucleic acid vaccines) ไม่น้อยกว่า 11 ชนิด ในจำนวนนี้เป็นวัคซีนชนิดดีเอ็นเอ (DNA vaccines) ไม่น้อยกว่า 3 ชนิด ที่เหลือเป็นวัคซีนชนิดอาร์เอ็นเอ (RNA vaccines), วัคซีนโปรตีนเป็นพื้นฐาน (protein-based vaccines) ไม่น้อยกว่า 15 ชนิด นอกจากนี้ยังมี

วัคซีนอนุภาคเหมือนไวรัสชนิดพัฒนาจากพืช (plant-derived virus-like particle vaccine) อย่างน้อย 1 ชนิด (โดยบริษัท Medicago) และวัคซีนชนิดที่ให้ทางปากอย่างน้อย 1 ชนิด (non-replicating viral vector oral vaccine โดยบริษัท Vaxart) กรรมวิธีในการผลิตวัคซีนเหล่านี้ส่วนใหญ่เคยใช้ในการผลิตวัคซีนที่ใช้กับโรคอื่นมาแล้ว

อีกนานเท่าใดกว่าจะได้วัคซีนโควิด-19 มาใช้?

ดังได้กล่าวแล้วว่าในการพัฒนาวัคซีนชนิดใหม่โดยทั่วไปอย่างรวดเร็วจะใช้เวลาไม่น้อยกว่า 2-3 ปี จึงวางจำหน่ายได้ วัคซีนบางชนิดใช้เวลาศึกษานานถึง 5 ปีหรือกว่านั้น ในกรณีเร่งด่วนเช่นมีการระบาดของโควิด-19 ที่เกิดขึ้นขณะนี้อาจใช้เวลาเร็วขึ้น อย่างไรก็ตามคาดกันว่าใช้เวลาไม่น้อยกว่า 18 เดือนนับจากเริ่มการศึกษาทางคลินิก ระยะที่ 1 ทั้งนี้เนื่องจากต้องมั่นใจว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพและความปลอดภัย ซึ่งโดยทั่วไปการศึกษาทางคลินิก (ทำในคน) มี 3 ระยะ คือการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 (phase 1 clinical trial) ทดสอบกับอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี จำนวนไม่มาก ประมาณ 100 คน เพื่อดูความปลอดภัยของวัคซีนและดูประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ต่อมาการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 (phase 2 clinical trial) ทดสอบกับผู้ที่ยังอาศัยอยู่ในแหล่งที่มีการระบาดของโรคในจำนวนมากขึ้นถึงระดับหลายร้อยคน เพื่อดูประสิทธิภาพของวัคซีนเป็นหลัก ระยะนี้ใช้เวลาหลายเดือนจนถึงหลายปี และการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 (phase 3 clinical trial) ทดสอบกับผู้ที่ยังอาศัยอยู่ในแหล่งที่มีการระบาดของโรค ในจำนวนที่มากขึ้นระดับหลายพันคน โดยทั่วไประยะนี้ใช้เวลาหลายปี ในการศึกษาทางคลินิกระยะต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้นอย่างรวดเร็วในแต่ละระยะอาจใช้เวลา 6-8 เดือน นอกจากนี้ก่อนที่จะวางจำหน่ายได้นั้น ผลการศึกษาที่สนับสนุนประสิทธิภาพและความปลอดภัยรวมถึงข้อมูลอื่น ๆ ต้องผ่านการประเมินจากหน่วยงานที่กำกับดูแลด้านยาของแต่ละประเทศ เท่าที่ผ่านมามีวัคซีนที่อยู่ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 มีโอกาสที่จะประสบความสำเร็จในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 จนได้รับการอนุมัติให้จำหน่ายได้มีราว 10% เท่านั้น

การศึกษาทางคลินิกของวัคซีนโควิด-19

ขณะนี้วัคซีนสำหรับโควิด-19 ที่พร้อมเข้าสู่การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 จำนวนหลายผลิตภัณฑ์ มีทั้งชนิดที่เป็นวัคซีนใหม่ไม่เคยใช้ในโรคใดมาก่อนและวัคซีนเก่าที่เคยใช้กับโรคอื่นมาแล้ว ในจำนวนที่เป็นวัคซีนใหม่มีไม่น้อยกว่า 2 ชนิดที่ขณะนี้อยู่ระหว่างการศึกษาดังกล่าว ระยะที่ 1 ชนิดแรก คือ “เอ็มอาร์เอ็นเอ-1273 (mRNA-1273)” เป็นวัคซีนอาร์เอ็นเอตามการจำแนกข้างต้น (เป็น mRNA-based vaccine ทำเป็น lipid nanoparticle dispersion โดยมี mRNA เป็นตัวสร้าง spike protein ของไวรัสโควิด-19) พัฒนาโดย National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID) ของสหรัฐอเมริการ่วมมือกับบริษัท Moderna การศึกษาทำที่เมือง Seattle ในรัฐ Washington ประเทศสหรัฐอเมริกา เริ่มเมื่อต้นเดือนมีนาคม พ.ศ. 2563 คาดว่าจะเสร็จสมบูรณ์ในต้นเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2564 โดยศึกษาในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีจำนวน 45 คน อายุ 18-55 ปี การศึกษาเป็นแบบเปิดเผย

ว่าใครได้รับวัคซีนดังกล่าวหรือได้รับวัคซีนหลอก และไม่มีการสุ่มว่าใครจะอยู่ในกลุ่มใด (non-randomized, open-label trial) แบ่งอาสาสมัครออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 15 คน เพื่อให้วัคซีน 3 ขนาด ที่มี mRNA-1273 ปริมาณ 25, 100 และ 250 ไมโครกรัม โดยฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อเดลทอยด์ (บริเวณไหล่) ในวันที่ 1 และวันที่ 29 (ฉีด 2 ครั้งห่างกัน 28 วัน) ติดตามผลตลอดช่วง 12 เดือนหลังการฉีดครั้งที่ 2 (คือวันที่ 394 ของการศึกษา) คาดว่าการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ของวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอ-1273 จะเริ่มขึ้นในเร็ว ๆ นี้

วัคซีนใหม่อีกชนิดหนึ่งที่อยู่ระหว่างการศึกษทางคลินิกระยะที่ 1 ที่จะกล่าวถึง คือ “วัคซีนเวกเตอร์ลูกผสมที่มีอะดีโนไวรัส 5 เป็นพาหะ (recombinant adenovirus type 5 vector vaccine)” พัฒนาโดย Beijing Institute of Biotechnology ร่วมกับบริษัท CanSino Biologics ทำการศึกษาที่เมืองอู่ฮั่น (Wuhan) ในประเทศจีน เริ่มต้นช่วงกลางเดือนมีนาคม พ.ศ. 2563 คาดว่าจะมีการประเมินผลเบื้องต้นในปลายเดือนธันวาคม พ.ศ. 2563 และการศึกษาจะเสร็จสมบูรณ์ในปลายเดือนธันวาคม พ.ศ. 2565 โดยศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 108 คน อายุ 18-60 ปี การศึกษาเป็นแบบเปิดเผยว่าใครได้รับวัคซีนดังกล่าวหรือได้รับวัคซีนหลอก และไม่มีการสุ่มว่าใครจะอยู่ในกลุ่มใด (non-randomized, open-label trial) แบ่งอาสาสมัครออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 36 คน เพื่อให้วัคซีน 3 ขนาด คือ ขนาดต่ำ 5E10vp Ad5-nCoV, ขนาดกลาง 1E11vp Ad5-nCoV และขนาดสูง 1.5E11vp Ad5-nCoV โดยฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อเดลทอยด์ (บริเวณไหล่) ในวันที่ 1 เพียงครั้งเดียว ติดตามดูอาการไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับวัคซีนและประเมินด้านประสิทธิภาพในช่วงเวลาต่าง ๆ

นอกจากที่กล่าวมา ยังมีวัคซีนบางผลิตภัณฑ์ที่เริ่มต้นทำการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 ในปลายเดือนมีนาคม พ.ศ. 2563 และอีกหลายผลิตภัณฑ์ที่คาดว่าจะเริ่มทำการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 ในเร็ว ๆ นี้ ซึ่งผลการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 จะทยอยออกมาภายในปลายปี พ.ศ. 2563 นี้

เอกสารอ้างอิง

1. These 19 companies are working on coronavirus treatments or vaccines – here's where things stand, updated April 5, 2020. <https://www.marketwatch.com/story/these-nine-companies-are-working-on-coronavirus-treatments-or-vaccines-heres-where-things-stand-2020-03-06>. Accessed: April 5, 2020.
2. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 20 March 2020. Novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf. Accessed: April 5, 2020.
3. Safety and immunogenicity study of 2019-nCoV vaccine (mRNA-1273) to prevent SARS-CoV-2 infection.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461?term=vaccine&cond=covid-19&draw=2&rank=4>. Accessed: April 5, 2020.

4. A phase I clinical trial for recombinant novel coronavirus (2019-COV) vaccine (adenoviral vector). <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=51154>. Accessed: April 5, 2020.
5. Vaxart provides update on its oral COVID-19 vaccine program, March 31, 2020. <https://investors.vaxart.com/news-releases/news-release-details/vaxart-provides-update-its-oral-covid-19-vaccine-program>. Accessed: April 5, 2020.
6. Medicago announces production of a viable vaccine candidate for COVID-19, last updated March 26, 2020. <https://www.expresspharma.in/covid19-updates/medicago-announces-production-of-a-viable-vaccine-candidate-for-covid-19/>. Accessed: April 5, 2020.
7. Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother* 2020. Doi:10.1128/AAC.00483-20. Accessed: April 5, 2020.
8. Chen WH, Strych U, Hotez PJ, Bottazzi ME. The SARS-CoV-2 vaccine pipeline: an overview. *Curr Trop Med Rep* 2020. Doi:10.1007/s40475-020-00201-6. Accessed: April 5, 2020.
9. Phadke M, Saunik S. COVID-19 treatment by repurposing drugs until the vaccine is in sight. *Drug Dev Res* 2020. doi:10.1002/ddr.21666. Accessed: April 5, 2020.