

การแพร่ระบาดทั่วทั้งโลกของไวรัสซาร์สคอฟทู (SARS-CoV-2) ที่ยังไม่มีการทำนายว่าจะชะลอลงให้เห็นถึงความจำเป็นที่จะต้องมีการป้องกันที่ชัดเจน แต่การวิจัยวัคซีนตามปกติที่ใช้เวลานานหลายปีซึ่งเป็นสิ่งหนึ่งที่ทั้งโลกไม่มีในขณะนี้เพราะแต่ละวันของการแพร่ระบาดผลกระทบทั้งต่อระบบสาธารณสุขและผลกระทบทางเศรษฐกิจของทั่วโลกนั้นสูงมากและคาดว่าผลกระทบเหล่านั้นจะส่งผลต่อเนื่องต่อไปอีกหลายปี ดังนั้นจึงมีการเสนอทางเลือกหลายอย่างที่ที่จะทำให้การวิจัยวัคซีนป้องกันไวรัสซาร์สคอฟทูเป็นไปได้เร็วขึ้น ทางเลือกเหล่านี้ได้แก่เช่น ความร่วมมือและประสานการทำงานระหว่างองค์กรและการวิจัยโครงการต่างๆ การดำเนินการวิจัยวัคซีนควบคุมและควบคุมเกี่ยวกันหลายๆระยะและหลายๆโครงการวิจัยแทนที่จะทำไปทีละขั้นอย่างที่ทำกันโดยทั่วไป และการวิจัยที่จูงใจให้ผู้เข้าร่วมการวิจัย (หรืออาสาสมัคร) ติดเชื้อไวรัสซาร์สคอฟทู (แทนที่จะปล่อยให้เกิดการติดเชื้อตามธรรมชาติในการดำรงชีวิตประจำวันของแต่ละคน) เพื่อพิสูจน์ว่าวัคซีนที่กำลังทดลองอยู่ได้ผลหรือไม่ ซึ่งผู้ที่สนับสนุนการวิจัยที่ออกแบบเช่นนี้เชื่อว่าจะช่วยย่นเวลาในการวิจัยให้เร็วขึ้นได้

การวิจัยที่จูงใจให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยติดเชื่อนั้นเรียกว่าการวิจัยการติดเชื้อในคนที่มีการควบคุม (Controlled human infection studies - CHIs) หรือที่เรียกกันอีกชื่อในสื่อต่างๆว่า การวิจัยท้าทายในคน (Human challenge trials - HCTs) การวิจัยท้าทายในคนนี้ไม่ใช่สิ่งใหม่แต่เป็นรูปแบบการวิจัยทางคลินิกอีกอย่างที่ใช้ในโรคระบาดอื่นๆมาแล้วในอดีต เช่น มาเลเรีย อหิวาต์ ไข้ไทฟอยด์ ไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ 2009 (H1N1) รวมถึงไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ที่ไม่ทำให้เกิดอาการป่วยรุนแรง

ในปัจจุบันมีการวิจัยท้าทายในคนสองการวิจัย (การวิจัยมาเลเรียและอหิวาต์) ที่วัคซีนที่ใช้ในการวิจัยได้รับอนุมัติให้นำไปใช้ได้ และการวิจัยท้าทายหลายโครงการที่ก่อให้เกิดการโต้แย้งไม่เห็นด้วย เช่น ไข้ทรพิษ (smallpox) การวิจัยไวรัสตับอักเสบในเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางปัญญา (Willowbrook hepatitis study)<sup>1</sup>

**อ**ย่างไรก็ตามการวิจัยท้าทายในคนที่ทำมาในอดีตเป็นการวิจัยเกี่ยวกับเชื้อโรคที่ไม่ก่อให้เกิดการเจ็บป่วยที่รุนแรงหรือเกี่ยวกับโรคที่รักษาได้ด้วยยากิน ซึ่งต่างกับโควิด-19 ที่เกิดจากไวรัสที่เพิ่งรู้จักที่ยังมีสิ่งที่ไม่รู้จักมากมายรวมถึงอาการป่วยต่างๆของโรคโควิด-19 และที่สำคัญมากอีกอย่างหนึ่งคือยังไม่มียาหรือวิธีการรักษาที่ตีพหรือการป้องกันการติดเชื้อไวรัสด้วยวิธีทางชีวเวชศาสตร์แต่อย่างใด<sup>2</sup> ดังนั้นการแนะนำให้ทำการวิจัยท้าทายในคนสำหรับไวรัสซาร์สคอฟทูจึงได้รับการโต้แย้งและต่อต้านมากพอสมควร และถึงแม้ว่าองค์การอนามัยโลกจะมีเอกสารแนะนำว่าการวิจัยท้าทายในคนสำหรับโควิด-19 สามารถทำได้อย่างมีจริยธรรมก็ตาม แต่ก็ยังมีนักวิจัยจำนวนหนึ่งที่ไม่เห็นด้วยกับการวิจัยท้าทายในคนทั้งที่ไม่เห็นด้วยเพราะเหตุผลทางจริยธรรม (เช่น ความเสี่ยงต่ออาสาสมัครการวิจัยสูงเกินไป หรือผลที่เป็นผลในคนสุขภาพดีเท่านั้นแต่ไม่สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับคนที่มีความเสี่ยงสูงต่อโควิด-19 ได้) และ/หรือคนที่ไม่เห็นด้วยเพราะเหตุผลในทางปฏิบัติ (เช่น ไม่สามารถช่วยลดเวลาในการวิจัยวัคซีนให้เร็วกว่าการวิจัยที่ทำกันอยู่)

### จริยธรรมการวิจัยท้าทายในคนสำหรับโควิด-19

ในช่วงสองสามเดือนที่ผ่านมาเมื่อเอกสารวิชาการเกี่ยวกับจริยธรรมการวิจัยสำหรับการวิจัยท้าทายในคนเพื่อพัฒนาวัคซีนป้องกันไวรัสซาร์สคอฟทูพอสมควร เอกสารวิชาการเหล่านั้นอธิบายถึงเงื่อนไขทางจริยธรรมที่สำคัญที่จะทำให้การวิจัยท้าทายเป็นการวิจัยที่มีจริยธรรม เงื่อนไขเหล่านี้ได้แก่ เช่น<sup>3</sup>

#### คุณค่าทางสังคม

คุณค่าทางสังคมที่พอเพียงสำหรับการวิจัยท้าทายในคนสำหรับไวรัสซาร์สคอฟทูคือจะต้องช่วยลดระยะเวลาในการวิจัยวัคซีนสำหรับป้องกันได้ การมีวัคซีนที่ได้ผลที่สามารถนำไปใช้ได้เร็วขึ้นย่อมจะเป็นประโยชน์ต่อสาธารณสุข อย่างไรก็ตามการวิจัยท้าทายในคนจะต้องเป็นการวิจัยที่ได้รับการออกแบบเป็นอย่างดีมีมาตรฐานในการวิจัยที่สูงมาก รวมถึงมาตรฐานในการเพาะเชื้อไวรัสที่จะใช้ในการวิจัยที่มีคุณภาพสูงมากเพื่อให้แน่ใจว่าเป็นสายพันธุ์ไวรัสที่ต้องการที่บริสุทธิ์และสามารถระบุขนาดหรือปริมาณของไวรัสที่พอที่จะทำให้เกิดการติดเชื้อ แต่ไม่ทำให้เกิดการป่วยรุนแรงจนถึงตายได้

<sup>1</sup> จาก Ethics of controlled human infection to address COVID-19: High social value is fundamental to justifying these studies โดย Seema K. Shah และคณะ ใน <https://science.sciencemag.org/content/368/6493/832>

<sup>2</sup> ยาเรมเดซิเวียร์ (remdesivir) มีผลช่วยลดเวลาที่ต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลในระดับหนึ่ง (จากเวลาเฉลี่ย 15 วันเป็น 11 วัน) แต่ผลในการลดการตายยังไม่แน่นอน และผลดังกล่าวยังไม่ได้ผ่านการทบทวนโดยกลุ่มผู้เชี่ยวชาญทางวิชาชีพที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับกรวิจัยหรือ peer review และผลของการวิจัยโครงการหนึ่งแสดงว่ายาเดกซามาทาโซน (dexamethasone) ซึ่งเป็นยากดภูมิคุ้มกันช่วยลดการตายของผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการหนักที่ป่วยเป็นเวลามากกว่าหนึ่งอาทิตย์แล้ว ส่วนผู้ป่วยที่อาการไม่หนักมากนัก (เช่น ไม่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ) เดกซามาทาโซนอาจจะไม่มีผลดีแต่นักวิจัยไม่สามารถระบุได้อย่างแน่ชัดว่าเดกซามาทาโซนจะมีผลร้ายต่อผู้ป่วยโควิด-19 ประเภทใดและคิดว่าเวลาของการรักษาด้วยเดกซามาทาโซนจะเป็นปัจจัยสำคัญมากต่อผลของการรักษา อย่างไรก็ตามผลของการวิจัยเดกซามาทาโซนยังไม่ได้รับการทบทวนโดยกลุ่มผู้เชี่ยวชาญทางวิชาชีพที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับกรวิจัย (peer review) เช่นกัน

<sup>3</sup> ดูรายละเอียดเพิ่มเติมได้จาก Ethics of controlled human infection to address COVID-19 ในหมายเหตุ 1

คุณค่าทางสังคมอีกประการของการวิจัยท้าทายในคนคือการขาดทางเลือกอื่นที่จะทำให้ความรู้ที่ต้องการ เช่น การทดลองในสัตว์หรือในห้องปฏิบัติการ และมีเหตุผลสนับสนุนเพียงพอว่าการวิจัยท้าทายในคนจะสามารถให้คำตอบ/ความรู้ที่ต้องการได้<sup>4</sup>

นอกจากนั้นแล้วคุณค่าทางสังคมของการวิจัยรวมถึงการช่วยให้นักวิทยาศาสตร์สามารถคัดเลือกและจัดลำดับความสำคัญของวัคซีนมากมายที่ถูกพัฒนาโดยบริษัทและหน่วยงานต่างๆเพื่อที่จะนำวัคซีนดังกล่าวไปทำการวิจัยและพัฒนาเพิ่มเติมสำหรับนำไปใช้จริง ในคนที่มีความเสี่ยงต่อโควิด-19 ต่อไป

คุณค่าทางสังคมที่สำคัญอีกประการคือต้องช่วยทำให้การเข้าถึงวัคซีนที่ได้ผลเป็นไปอย่างกว้างขวางและเสมอภาคและในราคาที่ยุติธรรมไม่แพงเกินไป รวมถึงการใช้มาตรการทางการค้าเสรีที่มีอยู่เพื่อช่วยให้นักวิทยาศาสตร์สามารถเข้าถึงวัคซีนได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการบังคับใช้สิทธิเหนือสิทธิบัตร (compulsory licensure) ภายใต้ข้อตกลงทริพส์ทางปัญญาที่เกี่ยวข้องกับการค้า (Trade-related Aspects of Intellectual Property Rights - TRIPS)

#### สัดส่วนของผลประโยชน์และอันตราย/ความเสี่ยง

นอกจากคุณค่าทางสังคมแล้ว เจื่อนไขทางจริยธรรมที่สำคัญอีกประการคือสัดส่วนของผลประโยชน์และอันตราย/ความเสี่ยงต่างๆต้องสมเหตุสมผล รวมถึงการระบุความเสี่ยงต่างๆและมาตรการต่างๆที่จะช่วยลดความเสี่ยงเหล่านั้น ความเสี่ยงหรืออันตรายเหล่านั้นหมายถึงความเสี่ยง/อันตรายที่คาดว่าจะเกิดขึ้นในการวิจัยมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเป็นไปได้ที่กว้างเกินไปและไม่เจาะจงเพียงพอ

ในทางปฏิบัติหมายถึงการคัดเลือกอาสาสมัครวิจัยที่มีอายุน้อยและไม่ป่วยด้วยโรคอื่นๆเพื่อลดความเสี่ยงต่อการป่วยรุนแรงให้น้อยที่สุด และความเสี่ยงต่ออาสาสมัครต้องไม่เกินกว่าความเสี่ยงระดับสูงสุดที่ยอมรับได้ เช่น โอกาสของการเสียชีวิตไม่เกินกว่าการวิจัยอื่นๆ (เช่น 1%) หรือการเสียชีวิตของการรักษาอื่นๆ เช่น การผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะ และความเสี่ยงต้องเหมาะสมกับคุณค่าทางสังคมที่คาดว่าจะได้รับ

มาตรการลดความเสี่ยงรวมถึงการติดตามดูแลอาสาสมัครอย่างใกล้ชิดและพร้อมที่จะให้การดูแลรักษาในกรณีที่เกิดการเจ็บป่วยหรือบาดเจ็บ และการเก็บตัวอาสาสมัครให้อยู่แยกจากคนอื่น ในช่วงที่ได้รับเชื้อไวรัสเพื่อป้องกันการแพร่เชื้อไปสู่คนอื่นเป็นเวลาอย่างน้อย 14 วัน และการแจ้งล่วงหน้าให้หน่วยงานสาธารณสุขของพื้นที่ทราบเกี่ยวกับการวิจัย

มาตรการลดความเสี่ยงที่เสนอโดยนักวิชาการจากออสเตรเลียและอังกฤษ (หมายเหตุ 4) อีกประการคือการวิจัยท้าทายในคนต้องมีคณะกรรมการอิสระที่มีความเชี่ยวชาญด้านโรคระบาดที่ทำหน้าที่พิจารณาและอนุมัติการวิจัย

#### การทำงานร่วมกับผู้มีส่วนได้เสีย

เจื่อนไขทางจริยธรรมที่สำคัญมากอีกประการหนึ่งที่เอกสารวิชาการต่างๆที่เกี่ยวข้องระบุเสมอคือการทำงานร่วมกับผู้มีส่วนได้เสียที่เกี่ยวข้อง ซึ่งรวมถึงการทำงานกับผู้มีส่วนได้เสียที่เฉพาะเจาะจงกับบริบทของการวิจัยคือการจัดตั้งคณะกรรมการที่ปรึกษาชุมชน (community advisory board) และการใช้สื่อมวลชน ในช่วงที่มาตรการการจำกัดบริเวณหรือกักกันพื้นที่มีการบังคับใช้<sup>5</sup>

การทำงานกับผู้มีส่วนได้เสียรวมถึงการสำรวจความคิดเห็นที่มีข้อมูลให้แก่ผู้ตอบแบบสอบถามอย่างเพียงพอเพื่อรวบรวมความคิดเห็นจากสาธารณชนระดับกว้าง และการประสานงานประสานความร่วมมือกับนักวิจัยในระดับต่างๆ (พื้นที่ ประเทศ และนานาชาติ) ผู้สนับสนุนการวิจัย นักจริยธรรมและผู้มีหน้าที่กำกับตรวจสอบการวิจัยในคน และเจ้าหน้าที่สาธารณสุขและเจ้าหน้าที่จากกระทรวงสาธารณสุข ทั้งก่อน ระหว่าง และหลังจากการวิจัย

#### การเลือกสถานที่วิจัยที่เหมาะสม

การวิจัยท้าทายในคนสำหรับโควิด-19 จะต้องพิจารณาถึงความเป็นไปได้ในการหาอาสาสมัครและการแปลผลของการวิจัยสำหรับคนกลุ่มใหญ่ต่อไป ระบบและโครงสร้างพื้นฐานของการวิจัยที่จำเป็น และผลกระทบของการวิจัยที่อาจมีต่อบริการสุขภาพของพื้นที่

สถานที่ทำการวิจัยที่เหมาะสมนั้นรวมถึงจะต้องมีผู้เชี่ยวชาญต่างๆที่มีความชำนาญที่เกี่ยวข้องพร้อมอยู่ในพื้นที่ และการวิจัยที่จะทำรวมถึงการนำเอาทรัพยากรที่จำเป็นต่อการวิจัยมาใช้ไม่เป็นการสร้างภาระที่ไม่จำเป็นและมีผลเสียต่อบริการด้านสุขภาพและอื่นๆของพื้นที่ในช่วงที่มีการระบาดอยู่

#### การคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัยอย่างยุติธรรม

<sup>4</sup> จาก Ethical Criteria for Human Challenge Studies in Infectious Diseases โดย Ben Bambery และคณะ ใน <https://academic.oup.com/phe/article/9/1/92/2362760>

<sup>5</sup> เกี่ยวกับคณะกรรมการที่ปรึกษาชุมชน นักบรรณศาสตร์ด้านเอชไอวีจำนวนหนึ่งตั้งข้อสังเกตว่าไม่ควรใช้คณะกรรมการที่ปรึกษาชุมชนเกี่ยวกับการวิจัยเอชไอวี માતાનેที่โดยอัตโนมัติหรืออย่างเป็นทางการเป็นพิธีเท่านั้น แต่ควรรวมผู้มีส่วนได้เสียอื่นๆที่กว้างกว่าเอชไอวี

ผู้เข้าร่วมการวิจัย (อาสาสมัครการวิจัย) ของการวิจัยทำหายในคนควรเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการป่วยต่ำและมีความสามารถในการให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยได้ด้วยความสมัครใจ ซึ่งหมายถึงคนที่มีอายุน้อยที่มีสุขภาพดีไม่ป่วยด้วยโรคอื่น ๆ

#### กระบวนการขอความยินยอมที่เข้มแข็ง

การขอความยินยอมในการเข้าร่วมการวิจัยทำหายในคนที่เข้มแข็งเป็นการรับประกันว่าผู้เข้าร่วมการวิจัยมีความเข้าใจที่ถูกต้องเกี่ยวกับประเด็นสำคัญต่างๆของ โครงการวิจัยรวมถึงการจูงใจทำให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยติดไวรัสซาร์สคอฟฟุ ความเสี่ยงต่างๆและภาระต่างๆของการเข้าร่วมการวิจัย คุณค่าทางสังคมที่อาจได้รับจากการวิจัย วัตถุประสงค์ของการวิจัย ความไม่แน่นอน การควบคุมหรือจำกัดอิสรภาพของผู้เข้าร่วมการวิจัยเพื่อป้องกันผู้อื่นจากการติดเชื้อ เป็นต้น

การขอความยินยอมที่เข้มแข็งรวมถึงการใช้สื่อ เครื่องมือให้ความรู้เกี่ยวกับการวิจัยแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยที่เหมาะสมและเฉพาะเจาะจงกับบริบทของพื้นที่และที่อิงกับหลักฐานที่น่าได้รับการพิสูจน์แล้วว่าถูกต้อง

#### การตอบแทนผู้เข้าร่วมการวิจัยอย่างสมควร

เนื่องจากการวิจัยทำหาย ในคนที่ถูกจริยธรรมต้องกำหนดค่าตอบแทนผู้เข้าร่วมการวิจัยที่ไม่เป็นการโน้มน้าวที่ไม่สมควร หรือที่จะเป็นแรงจูงใจให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยปกปิดข้อมูลบางอย่างเพื่อที่จะทำให้เข้าร่วมการวิจัยได้ หรือที่เป็นการแสวงหาประโยชน์จากผู้เข้าร่วมการวิจัยหรือฉวยโอกาสกับผู้เข้าร่วมการวิจัย

ในทางปฏิบัติหมายถึงว่าค่าตอบแทนผู้เข้าร่วมการวิจัยจะต้องคำนึงถึงการสูญเสียเวลาของผู้เข้าร่วมการวิจัย ในการมาคลินิกการวิจัย การถูกกักบริเวณหรือควบคุมอิสรภาพเป็นระยะเวลาหนึ่ง (ประมาณ 2 อาทิตย์) เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการแพร่เชื้อต่อผู้อื่นได้ และเพื่อป้องกันการปกปิดข้อมูลการวิจัยควรกำหนดเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัยที่เป็นรูปธรรมและสามารถตรวจสอบได้

**อ**ย่างไรก็ตามเงื่อนไขที่กล่าวมานี้ก็ยังมีช่องว่างสำหรับการโต้แย้งอภิปรายอยู่เพราะโดยเนื้อหาแล้วจริยธรรมคือคุณค่าร่วมทางสังคมของคนกลุ่มหนึ่งเท่านั้นเองซึ่งไม่ได้หมายความว่าทุกคนในสังคมจะยอมรับหรือเห็นด้วยกับคุณค่านั้นเหมือนกันหมด และเงื่อนไขบางอย่างก็ยิ่งยากที่จะระบุหรือประเมินได้อย่างแท้จริง เช่น ความเสี่ยงต่างๆมีเหตุผลเพียงพอที่จะยอมรับได้หรือไม่ หรือการกำหนดระดับสูงสุดของความเสี่ยงที่ยอมรับได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีของโควิด-19 ซึ่งมีเรื่องที่ไม่แน่นอนหรือที่ยังไม่รู้อีกมากมาย

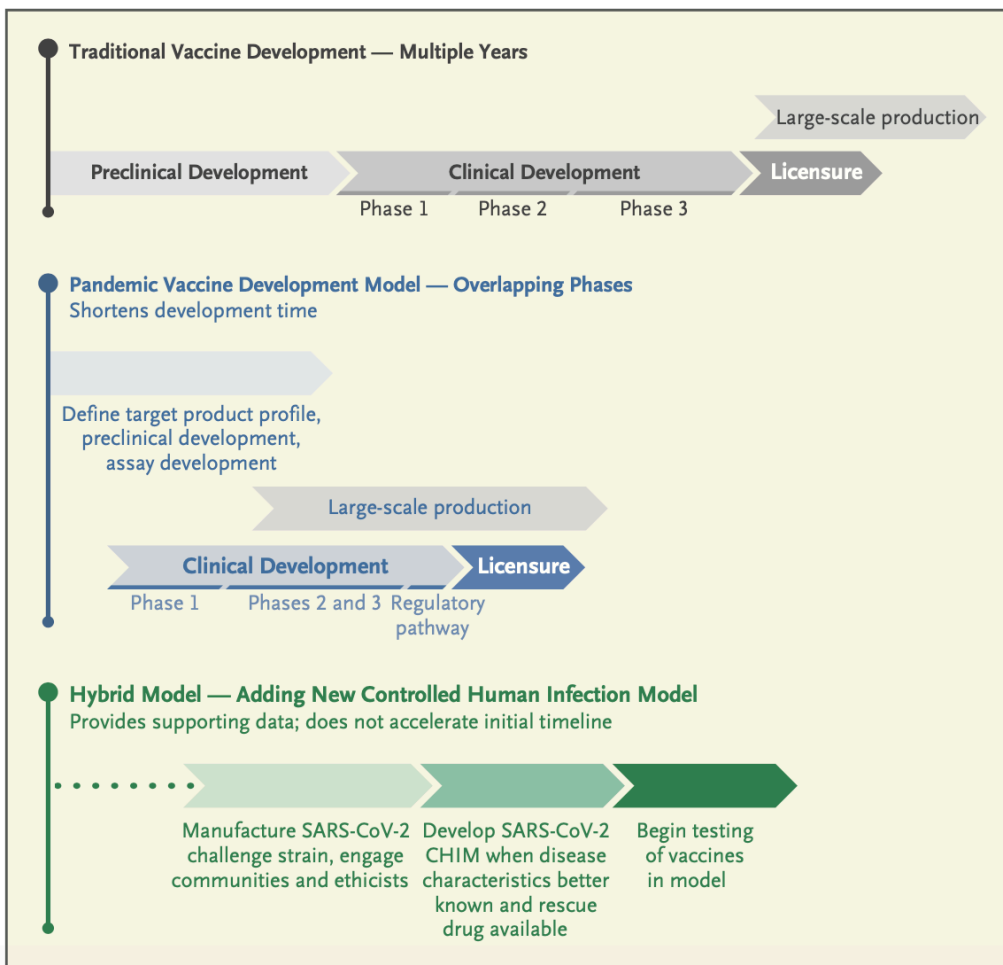


อาสาสมัครได้รับวัคซีนในการวิจัยวัคซีนป้องกันไวรัสซาร์สคอฟฟุระยะที่ 1 เพื่อศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยของวัคซีน  
ภาพโดย Ted S. Warren /Associated Press จาก The New York Times

## เงื่อนไขทางปฏิบัติของการวิจัยท้าทายในคน

สำหรับนักวิจัยอีกกลุ่มหนึ่งสิ่งที่ควรคำนึงเกี่ยวกับการวิจัยท้าทายในคนที่เกี่ยวกับวัคซีนป้องกันไวรัสซาร์สคอฟพุนั้นไม่จำกัดอยู่แต่เฉพาะประเด็นเกี่ยวกับจริยธรรมการวิจัยเท่านั้น นักวิจัยกลุ่มนี้ให้ความสำคัญต่อการดำเนินการวิจัยท้าทายในความ เป็นจริงว่าจะช่วยย่นเวลา ในการวิจัยวัคซีนเพื่อให้ได้วัคซีนที่ได้ผลเร็วกว่าการวิจัยแบบสุ่มและควบคุมที่เป็นมาตรฐานของ การวิจัยทางคลินิกหรือไม่ และในทางปฏิบัติแล้วการวิจัยท้าทายในคนจะช่วยหรือเสริมการวิจัยทางคลินิกได้อย่างไร

ในบทความแสดงความคิดเห็นของวารสาร *The New England Journal of Medicine* คณะทำงานเกี่ยวกับวัคซีนของ โครงการเร่งพัฒนาวิธีการรักษาและวัคซีนโควิด-19 (Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines - ACTIV) เปรียบเทียบการวิจัยวัคซีนทางคลินิกสามรูปแบบคือแบบดั้งเดิมที่ทำการวิจัยไปทีละขั้นที่ต้องใช้เวลานานหลายปี กับการวิจัยวัคซีนไวรัสซาร์สคอฟพูที่รัฐบาลสหรัฐอเมริกา กำลังเร่งดำเนินการอยู่ซึ่งเป็นการทำวิจัยประเภทและ ระยะต่างๆควบคู่และคาบเกี่ยวกันไปพร้อมๆกันหลาย โครงการวิจัยตลอดจนการจัดเตรียมกระบวนการผลิตวัคซีนและการ สร้างโรงงานผลิตวัคซีนที่จะสามารถผลิตวัคซีนในปริมาณมากมายมหาศาลไปด้วยพร้อมๆกัน และการวิจัยท้าทายในคนที่ จงใจให้คนติดไวรัสแทนที่จะปล่อยให้ติดไวรัสเองตามธรรมชาติในการดำเนินชีวิตประจำวัน ดังที่แสดงในภาพด้านล่าง<sup>6</sup>



การวิจัยวัคซีนป้องกันไวรัสซาร์สคอฟพู 3 รูปแบบ จากบนลงล่าง:

- การวิจัยวัคซีนแบบดั้งเดิม (Traditional Vaccine Development) ซึ่งต้องใช้เวลามากหลายปี
- การวิจัยวัคซีนในช่วงการระบาดระดับโลก (Pandemic Vaccine Development Model) ซึ่งการวิจัยระยะต่างๆทำควบคู่และคาบเกี่ยวกันไปที่ช่วยย่นเวลาในการพัฒนาวัคซีนให้น้อยลง
- การวิจัยผสมผสาน (Hybrid Model - Adding New Controlled Human Infection Model) ที่เพิ่มการวิจัยท้าทายในคนเข้ากับการวิจัยแบบอื่นเพื่อเพิ่มเติมข้อมูล แต่ไม่ใช่เพื่อเร่งระยะเวลาในการผลิตวัคซีนให้เร็วขึ้น

ในการวิจัยวัคซีนแบบดั้งเดิมนั้นเริ่มจากการวิจัยระยะก่อนคลินิก (preclinical development) ที่รวมถึงการวิจัยในห้องปฏิบัติการและในสัตว์ต่างๆเพื่อดูทั้งความปลอดภัยของวัคซีนและขนาดที่เหมาะสมก่อนที่จะนำวัคซีนทดลองไปทำการวิจัยในคน หลังจากนั้นจึงตามด้วยการวิจัยทางคลินิกหรือการวิจัยในคนระยะต่างๆ (ระยะที่ 1 ระยะที่ 2 และ ระยะที่ 3) ที่ต้อง

<sup>6</sup> จาก Accelerating Development of SARS-CoV-2 Vaccines — The Role for Controlled Human Infection Models โดย Meagan E. Deming และคณะ ใน <https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=Accelerating+Development+of+SARS-CoV-2+Vaccines+%E2%80%94+The+Role+for+Controlled+Human+Infection+Models&ie=UTF-8&oe=UTF-8>

ตามด้วยการขึ้นทะเบียนวัคซีนที่พิสูจน์แล้วว่าปลอดภัย ในคนและมีประสิทธิผลตามต้องการเพื่อที่จะทำให้สามารถนำเอาวัคซีนไปใช้ในประชากรกลุ่มใหญ่ในสภาวะจริงได้ต่อไป และขั้นตอนสุดท้ายที่สำคัญมากเช่นกันคือการผลิตวัคซีนในปริมาณที่มากพอสำหรับคนจำนวนมากซึ่งหมายถึงการสร้างโรงงานผลิตวัคซีนในระดับใหญ่ด้วย ซึ่งทั้งหมดจะต้องใช้เวลาหลายปี ดังที่แสดงในตอนบนของแผนภูมิข้างบน

ส่วน โครงการเร่งพัฒนาวัคซีนไวรัสซาร์สคอฟทูที่มีอยู่ในปัจจุบันร่นกระบวนการพัฒนาวัคซีนทั้งหมดให้สั้นลง โดยการบีบขั้นตอนต่างๆ ให้สั้นลงพร้อมๆกับดำเนินการขั้นตอนต่างๆควบคู่หรือคาบเกี่ยวกันไป ทำให้การเชื่อมต่อของการวิจัยระยะต่างๆเร็วขึ้น และทำการวิจัยระยะที่สามที่จะพิสูจน์ประสิทธิผลของวัคซีนให้มีขนาดใหญ่พอที่จะให้สามารถประเมินผลได้ภายในเวลาไม่นานนัก พร้อมกับสร้างโรงงานผลิตวัคซีนเตรียมพร้อมไว้ก่อน ก่อนที่วัคซีนจะได้รับการขึ้นทะเบียนอนุญาตให้นำไปใช้ในประชากรกลุ่มใหญ่ได้ต่อไป (ดังที่แสดงในตอนกลางของแผนภูมิ)

คณะผู้เขียนเพิ่มเติมว่าการวิจัยทางคลินิกขนาดใหญ่ที่ดำเนินการในพื้นที่ที่มีการระบาด โดยธรรมชาตินั้นเป็นการวิจัยที่ใช้ทรัพยากรต่างๆมากมายแต่การวิจัยประเภทนี้ถือว่าเป็นมาตรฐานที่ใช้ในการประเมินประสิทธิผลของวัคซีนเพราะผู้เข้าร่วมการวิจัยจะมีโอกาสสัมผัสกับเชื้อโรคตามธรรมชาติในการใช้ชีวิตตามปกติของพวกเขา และการวิจัยทางคลินิกขนาดใหญ่อาจรวมผู้เข้าร่วมการวิจัยที่มีความหลากหลายและที่มีโอกาสติดเชื้อสูงหรือโอกาสในการป่วยมากด้วยทำให้ผลที่ได้สอดคล้องกับสภาพความเป็นจริง

แต่การวิจัยทำหายในคนที่จะต้องทำให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยติดเชื้อไวรัสหรือเชื้อโรคนั้น ไวรัสหรือเชื้อโรคที่ใช้ในการวิจัยต้องเป็นไวรัสที่นักวิจัยมีความเข้าใจเป็นอย่างดีแล้วด้วยเพื่อให้สามารถศึกษาพัฒนาการของโรค การตอบสนองของภูมิคุ้มกัน และอธิบายประสิทธิผลของวัคซีนได้เป็นอย่างดีเนื่องจากการวิจัยทำหายจะทำให้ให้นักวิจัยสามารถลดความไม่แน่นอนที่เกี่ยวข้องกับการสัมผัสกับไวรัสหรือการติดเชื้อให้น้อยที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ ซึ่งการวิจัยที่ทำตามปกติและผู้เข้าร่วมการวิจัยติดเชื้อโดยธรรมชาติไม่สามารถระบุได้อย่างแน่นอน ทำให้การวิจัยทำหายในคนไม่จำเป็นต้องมีผู้เข้าร่วมการวิจัยจำนวนมากเหมือนกับการวิจัยระยะที่ 3 และการวิจัยทำหายในคนทำให้การระบุเป้าหมายที่ต้องการใช้ในการประเมินผลของวัคซีน เช่น ภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อ หรือการลดความเสี่ยงของการติดเชื้อ หรืออาการป่วยที่ไม่รุนแรง สามารถทำได้โดยเฉพาะเจาะจงด้วย

แต่นักวิจัยของการวิจัยทำหายในคนต้องแน่ใจว่ามาตรการของการลดความเสี่ยงต่อผู้เข้าร่วมการวิจัย และความเสี่ยงของสมาชิกทีมวิจัยและชุมชนที่เกี่ยวข้องจะสามารถลดความเสี่ยงให้เหลือน้อยที่สุดและเป็นมาตรการที่ถูกออกแบบอย่างดี และจะถูกนำไปปฏิบัติใช้อย่างเข้มงวดเพื่อให้ผลที่ได้จากการวิจัยมีความน่าเชื่อถือที่สุด ดังนั้นเงื่อนไขที่จำเป็นมากคือการเตรียมไวรัสที่จะใช้ในการวิจัยตามหลักเกณฑ์ที่ดีในการผลิต (Good Manufacturing Practice - GMP) เพื่อให้แน่ใจว่าไวรัสที่ใช้มีเสถียรภาพและมีความสามารถในการติดเชื้อที่คงที่ ซึ่งคณะผู้เขียนระบุว่าขั้นตอนนี้จะใช้เวลาประมาณ 1 เดือนสำหรับไวรัสที่นักวิจัยรู้จักและเข้าใจเป็นอย่างดีแล้ว และอาจใช้เวลาถึง 1 ปีหากการวิจัยจะใช้ไวรัสที่ถูกทำให้การแปลงพันธุ์เกิดขึ้นได้ยากซึ่งจะลดความเสี่ยงของผู้เข้าร่วมการวิจัยให้น้อยลงไปอีก

คณะผู้เขียนย้ำว่าการเตรียมไวรัสที่จะใช้ในการวิจัยและการฉีดไวรัสนั้นเข้าไปในร่างกายของผู้เข้าร่วมการวิจัยต้องมีการควบคุมอย่างระมัดระวังและแน่นอนเที่ยงตรง ซึ่งมาตรการในการควบคุมการติดเชื้อที่เข้มงวด การคัดเลือกอาสาสมัครอย่างพิถีพิถัน การปฏิบัติตามกฎข้อบังคับ แนวทางการปฏิบัติเกี่ยวกับสาธารณสุขและจริยธรรมการวิจัย และการติดตามเฝ้าระวังความปลอดภัยของอาสาสมัครการวิจัย ล้วนแต่เป็นองค์ประกอบที่สำคัญมากของการวิจัยทำหายในคน

นอกจากนั้นแล้วการทำงานร่วมกับผู้มีส่วนได้เสียก็มีความสำคัญมากเช่นกันเพราะถึงแม้ว่าการวิจัยจะสามารถควบคุมการผลิตไวรัสและสถานที่ผลิตได้อย่างเข้มงวด และมีกระบวนการที่ให้อาสาสมัครออกจากสถานที่ควบคุมการแพร่เชื้อที่ดี และมีทีมวิจัยที่มีประสบการณ์เป็นอย่างมากก็ตาม โอกาสที่ไวรัสที่ใช้ในการวิจัยจะหลุดรอดออกไปจากสถานที่วิจัยและทำให้เกิดการติดเชื้อในชุมชนก็ยังมีความเสี่ยงสูงต่อการป่วยหนักและต่อการเสียชีวิตจากการติดเชื้อไวรัสซาร์สคอฟทู ดังนั้นการนำเอาผลของการติดเชื้อและการป่วยของคนอายุน้อยและไม่มีโรคอื่นร่วมด้วยไปปรับใช้กับคนอายุมากที่ป่วยด้วยโรคอื่นด้วยจึงมีน้ำหนักทางวิทยาศาสตร์ต่ำ

คณะผู้เขียนอธิบายว่าการวิจัยทำหายในคนมีข้อจำกัดเกี่ยวกับรูปแบบของการวิจัยเพราะการวิจัยทำหายในคนต้องเลือกคนที่มีความเสี่ยงต่อการป่วยหนักซึ่งต้องเป็นคนอายุน้อยและมีสุขภาพปกติ แต่ในความเป็นจริงแล้วผู้ที่มีอายุมากและป่วยด้วยโรคอื่นอยู่ด้วยเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการป่วยหนักและต่อการเสียชีวิตจากการติดเชื้อไวรัสซาร์สคอฟทู ดังนั้นการนำเอาผลของการติดเชื้อและการป่วยของคนอายุน้อยและไม่มีโรคอื่นร่วมด้วยไปปรับใช้กับคนอายุมากที่ป่วยด้วยโรคอื่นด้วยจึงมีน้ำหนักทางวิทยาศาสตร์ต่ำ

เนื่องจากมีความไม่แน่นอนหลายอย่างเกี่ยวกับพัฒนาการของโรคและปัจจัยที่ทำให้คนป่วยหนักหรือตาย ดังนั้นการพัฒนาเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครการวิจัยหรือคุณสมบัติที่เหมาะสมของอาสาสมัครที่จะลดความเสี่ยงต่อการป่วยรุนแรงและการตายให้ต่ำที่สุดจึงทำได้ยาก และทางออกสำหรับการลดความเสี่ยงต่ออันตรายจนถึงแก่ชีวิตที่อาจเกิดขึ้นได้กับอาสาสมัครอีกทางหนึ่งคือการใช้ไวรัสที่ถูกดัดแปลงไม่ให้แปลงพันธุ์ได้ตั้งที่กล่าวไปแล้ว ซึ่งการพัฒนาไวรัสลักษณะนี้จะต้องใช้เวลามากขึ้นซึ่งจะทำให้ระยะเวลาของการวิจัยที่การวิจัยทำหายต้องการลดยาวออกไปอีกอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้

นอกจากนั้นแล้วคณะผู้เขียนได้อธิบายถึงความจำเป็นอื่นๆที่การวิจัยทำลายในคนต้องเตรียม เช่น สถานที่ทำการวิจัยทำลายต้องมีห้องปฏิบัติการหรือห้องแล็บที่ได้รับการรับรองว่ามีความปลอดภัยทางชีวภาพระดับที่ 3 (Biosafety Level 3)<sup>7</sup> ซึ่งเป็นห้องปฏิบัติการที่สามารถทำการวิจัยเกี่ยวกับเชื้อโรคหรือสารเคมีที่ก่อให้เกิดโรคร้ายแรงและมีโอกาสแพร่กระจายทางระบบการหายใจ ซึ่งห้องปฏิบัติการระดับนี้ต้องมีห้องแยกเป็นสัดส่วนเพื่อป้องกันการแพร่กระจายของไวรัสทางอากาศ และห้องแล็บจะต้องสามารถเข้าถึงบริการดูแลผู้ป่วยอาการหนักได้ [ซึ่งหมายถึงว่าต้องเป็นส่วนหนึ่งของโรงพยาบาลระดับสูงหรืออยู่ไม่ไกลจากโรงพยาบาลและมีการประสานงานส่งต่อคนไข้ที่ตกผลและเตรียมการไว้เรียบร้อยแล้ว]

ขั้นตอนที่จะต้องใช้เวลาพอสมควรที่หลีกเลี่ยงไม่ได้คือการให้ไวรัสกับอาสาสมัครอาจต้องทำหลายครั้งเพื่อระบุขนาด (โดส) ที่เหมาะสมที่เพียงพอต่อการติดเชื้อแต่ไม่ทำให้เกิดการป่วยหนัก และสิ่งที่ต้องกำหนดอีกอย่างคือวิธีการให้ไวรัส (หรือการใส่ไวรัสเข้าไปในร่างกาย) ที่ดีที่สุด ซึ่งทั้งหมดนี้ต้องใช้เวลา การให้ไวรัสแต่ละครั้งจะต้องใช้เวลาโดยรวมประมาณ 4 อาทิตย์ โดยที่สองอาทิตย์แรกเป็นระยะไวรัสฟักตัวก่อนที่ผู้ติดเชื้อจะมีอาการป่วย สำหรับอาทิตย์ที่สามเป็นช่วงที่รอให้อาสาสมัครฟื้นตัวจากการติดเชื้อ และอาทิตย์ที่สี่เป็นเวลาสำหรับการทำความสะอาดและฆ่าเชื้อในสถานที่วิจัยเพื่อเตรียมพร้อมสำหรับการให้ไวรัสรอบต่อไปตลอดจนการวิเคราะห์ผลของรอบที่เพิ่งทำไป ซึ่งการวิจัยแบบเพิ่มโดสจะต้องใช้เวลามากดังนั้นการวิจัยทำลายในคนสำหรับไวรัสซาร์สคอฟทูที่มีมาตรฐานสูงนั้นอาจจะต้องใช้เวลา 1 ถึง 2 ปี

**ดี** งั้นเมื่อคำนึงถึงข้อเท็จจริงว่าการวิจัยทางคลินิกระยะที่สาม[ระยะที่จะพิสูจน์ประสิทธิผลของวัคซีน]สำหรับวัคซีนป้องกันไวรัสซาร์สคอฟทูกำลังจะเริ่มภายในระยะเวลาอันใกล้แล้ว ปัจจัยเกี่ยวกับวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีจะทำให้การวิจัยทำลายในคนไม่สามารถร่นระยะเวลาในการพิสูจน์ประสิทธิผลของวัคซีนให้เร็วขึ้นตามที่อ้างได้

อย่างไรก็ดีคณะผู้เขียนเสนอว่าการวิจัยทำลายอาจเป็นการวิจัยเสริมที่ดำเนินการควบคู่ไปกับการวิจัยแบบสุ่มและควบคุมระยะต่างๆได้อยู่ โดยเฉพาะในช่วงเวลาระหว่างการระบาดระลอกต่างๆที่อัตราการติดเชื้อลดลงทำให้คนที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อมีน้อยกว่าที่ผ่านมาทำให้ต้องใช้อาสาสมัครจำนวนมากขึ้นและต้องมีการติดตามอาสาสมัครเพื่อประเมินการติดเชื้อตามธรรมชาติมากขึ้น ซึ่งรูปแบบการวิจัยทำลายจะสามารถแก้ไขอุปสรรคเหล่านี้ได้ และในช่วงนั้นอาจมีอาสาสมัครผู้ติดเชื้อแล้วทำให้การวิจัยทำลายในคนมีความเหมาะสมทางจริยธรรมเพิ่มขึ้น

หรือ ในกรณีที่การวิจัยแบบสุ่มและควบคุมใช้เวลาในการวิจัยมากกว่าที่คาดทำให้จำเป็นต้องทำการวิจัยทำลายในคนเสริม

ประโยชน์อีกอย่างของการวิจัยทำลายในคนคือการช่วยค้นหาหรือระบุความสัมพันธ์ในการป้องกันของวัคซีนและช่วยยืนยันระยะเวลาของภูมิคุ้มกันต่อโรคที่เกิดจากวัคซีนที่ในคนที่มีสุขภาพดี เพราะในการวิจัยทำลายในคนนั้นนักวิจัยสามารถระบุเวลาของการติดเชื้อและระดับของการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่เพียงพอต่อการป้องกันการติดเชื้อได้อย่างแน่นอน

[แผนภูมิในหน้าที่ 4 ด้านล่างสุด (การวิจัยแบบผสมผสาน) แสดงถึงการใช้การวิจัยทำลายในคนเสริมร่วมกับการวิจัยแบบสุ่มและควบคุมระยะต่างๆเพื่อให้ได้ข้อมูลสำคัญต่างๆเพิ่มเติมและไม่ใช้เพื่อร่นระยะเวลาการวิจัยวัคซีนให้เร็วขึ้นดังที่ถูกเสนอโดยทั่วไป]

เนื่องจากคณะทำงานเกี่ยวกับวัคซีนของโครงการเร่งพัฒนาวิธีการรักษาและวัคซีนโควิด-19 หลายคนมีประสบการณ์เกี่ยวกับการพัฒนาวัคซีนมากมายหลายโครงการรวมถึงวัคซีนเพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีด้วย ความคิดเห็นและข้อเสนอแนะที่เน้นการปฏิบัติจริงอาจเป็นทางออกที่ดีทางออกหนึ่งสำหรับการได้แจ้งอภิปรายเกี่ยวกับการวิจัยทำลายในคนที่มีอยู่ในขณะนี้ และผลของการวิจัยวัคซีนป้องกันไวรัสซาร์สคอฟทู โครงการต่างๆอาจมีส่วนช่วยยุติการโต้แย้งอภิปรายได้เช่นกัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับว่าจะมีวัคซีนที่ใช้ได้ผลภายในอนาคตอันใกล้หรือไม่

<sup>7</sup> ระดับความปลอดภัยทางชีวภาพของห้องแล็บมีตั้งแต่ระดับที่ 1 ถึงระดับที่ 4 ซึ่งระดับที่ 1 เป็นการวิจัยในสิ่งมีชีวิตหรือสารเคมีที่ไม่ก่อให้เกิดโรคและไม่เป็นอันตรายต่อผู้ปฏิบัติงานในห้องแล็บและสภาพแวดล้อม และระดับที่ 4 ระดับสูงสุดเป็นการวิจัยเกี่ยวกับสิ่งมีชีวิตหรือสารเคมีที่มีอันตรายสูงสุดหรือที่ยังไม่ทราบระดับอันตรายอย่างชัดเจน