

เอกสารวิชาการ

เรื่อง

การพัฒนาแนวทางการควบคุมกำกับดูแล

ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง

(Advanced Therapy Medicinal Products: ATMPs)

โดย

นายมรกต ประภัสศิริพันธ์

เภสัชกรชำนาญการ

ตำแหน่งเลขที่ ๑๓๗ กลุ่มกำกับดูแลก่อนออกสู่ตลาด

กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

คำนำ

การพัฒนาอย่างรวดเร็วในด้านชีววิทยา เทคโนโลยีชีวภาพ และทางการแพทย์ นำไปสู่การพัฒนาการรักษาใหม่และผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products : ATMPs) รวมถึงกระบวนการรักษาและผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย (Personalized medicine) ที่อาจเป็นผลิตภัณฑ์ ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาหลายโรคที่ยังไม่มีการค้นพบทางการแพทย์ก่อนหน้านี้

ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย (Personalized medicine) เป็นรูปแบบการรักษาทางการแพทย์ที่ถูกนำมาใช้กับผู้ป่วยแต่ละรายหรือแต่ละกลุ่ม ซึ่งนำไปสู่ความแตกต่างที่เกี่ยวข้องกับการตัดสินใจรักษา กระบวนการปฏิบัติทางการแพทย์ การทดสอบรวมทั้งผลิตภัณฑ์ยาที่ถูกนำมาใช้กับผู้ป่วยจะมีความเฉพาะตัวแตกต่างกัน ขึ้นกับผลลัพธ์หรือความเสี่ยงที่อาจคาดคะเนได้ ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย ได้แก่ กลุ่มผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงบางประเภทนั่นเอง

สำหรับประเทศไทยผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เช่น ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์ (Cell Therapy Products) ได้แก่ กลุ่มผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด สเต็มเซลล์ หรือเซลล์ต้นกำเนิด ผลิตภัณฑ์ยีนเพื่อการบำบัด (Gene Therapy) ผลิตภัณฑ์เนื้อเยื่อวิศวกรรม (Tissue Engineering Products) อาจถูกจัดเป็นผลิตภัณฑ์ยา ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ ซึ่งแม้จะมีประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การควบคุม กำกับ ดูแลยาที่เป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ซึ่งประกาศ ณ วันที่ ๗ มีนาคม ๒๕๖๑ และ ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่องแนวทางขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ซึ่งประกาศ ณ วันที่ ๑๐ พฤษภาคม ๒๕๖๑ แล้ว แต่หลักเกณฑ์ดังกล่าวยังคงมุ่งเน้นที่การกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุดท้าย (Finished product) ซึ่งเป็นข้อจำกัดของกฎหมายเดิม โดยไม่สามารถขยายขอบเขตการกำกับดูแลตลอดวงจรของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายได้

ทั้งนี้ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อ.ย.) ซึ่งมีหน้าที่รับผิดชอบโดยตรงในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ และที่แก้ไขเพิ่มเติม ดังนั้นผู้จัดทำจึงได้พัฒนารูปแบบการควบคุมกำกับดูแลและการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ซึ่งจัดเป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายประเภทหนึ่ง เพื่อสนับสนุนนวัตกรรมโดยอาศัยการเชื่อมโยงทางวิชาการ เพื่อให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยามีบทบาทในการสนับสนุนการคุ้มครองผู้บริโภค และส่งเสริมนวัตกรรมด้านสุขภาพมากยิ่งขึ้น ก่อให้เกิดผลสัมฤทธิ์ที่มีประสิทธิภาพสูงมากขึ้น รวมทั้งสอดคล้องแผนแม่บทภายใต้ยุทธศาสตร์ชาติ (๑๓) ประเด็น การเสริมสร้างให้คนไทยมีสุขภาวะที่ดี (พ.ศ. ๒๕๖๑ – ๒๕๘๐) ส่วนที่ ๓ ข้อ ๓.๕ แผนย่อยการพัฒนาและสร้างระบบรับมือและปรับตัวต่อโรคอุบัติใหม่และโรคอุบัติซ้ำที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงสภาพภูมิอากาศ ผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่าเอกสารวิชาการนี้จะประโยชน์สำหรับผู้สนใจค้นคว้าและสามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้

นายมรกต ประภัสศิริพันธ์ุ

เลขที่ตำแหน่ง ๑๓๗

กองยา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

ภายใต้แผนแม่บทภายใต้ยุทธศาสตร์ชาติ (๑๓) ประเด็น การเสริมสร้างให้คนไทยมีสุขภาพที่ดี (พ.ศ. ๒๕๖๑ – ๒๕๘๐) ส่วนที่ ๓ ข้อ ๓.๕ แผนย่อยการพัฒนาและสร้างระบบรับมือและปรับตัวต่อโรคอุบัติใหม่และโรคอุบัติซ้ำที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงสภาพภูมิอากาศ ประกอบกับการพัฒนาอย่างรวดเร็วในด้านชีววิทยา เทคโนโลยีชีวภาพ และทางการแพทย์ ซึ่งนำไปสู่การพัฒนาการรักษาใหม่และผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products : ATMPs) รวมถึงกระบวนการรักษาและผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย (Personalized medicine) ที่อาจเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาหลายโรคที่ยังไม่มีการค้นพบทางการแพทย์ก่อนหน้านี้ การพัฒนารูปแบบการควบคุมกำกับดูแลและการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) จึงมีความสำคัญต่อยุทธศาสตร์ดังกล่าว

ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ซึ่งอาจจัดเป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย เป็นรูปแบบการรักษาทางการแพทย์ที่ถูกนำมาใช้กับผู้ป่วยแต่ละรายหรือแต่ละกลุ่ม ซึ่งนำไปสู่ความแตกต่างที่เกี่ยวข้องกับการตัดสินใจรักษา กระบวนการปฏิบัติทางการแพทย์ การทดสอบ รวมทั้งผลิตภัณฑ์ยาที่ถูกนำมาใช้กับผู้ป่วยจะมีความเฉพาะตัวแตกต่างกัน ขึ้นกับผลลัพธ์หรือความเสี่ยงที่อาจคาดคะเนได้ ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ที่จัดเป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย ได้แก่ กลุ่มผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด (Cell Therapy Products) สเต็มเซลล์ (Stem cell) หรือเซลล์ต้นกำเนิด ผลิตภัณฑ์ยีนเพื่อการบำบัด (Gene Therapy) ผลิตภัณฑ์เนื้อเยื่อวิศวกรรม (Tissue Engineering Products) และผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงแบบผสม (Combined ATMPs) ซึ่งผลิตภัณฑ์เหล่านี้ถูกพัฒนาเพื่อรองรับให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเมื่อการรักษาเดิมไม่ได้ผล แต่เนื่องจากเทคนิคการรักษาและวิธีการบริหารยานี้มีความเฉพาะเจาะจง เช่นผลิตภัณฑ์ยีนเพื่อการบำบัด (Gene Therapy) ต้องนำเลือดจากผู้ป่วยไปสกัดเอาเซลล์เม็ดเลือดขาวแล้วนำไปผ่านกระบวนการดัดแปลงพันธุกรรมซึ่งเป็นการผลิตยาแบบหนึ่ง จนได้ผลิตภัณฑ์ยาที่ประกอบด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาวที่ผ่านการดัดแปลงพันธุกรรมแล้วจะถูกนำไปใช้กับผู้ป่วยในสถานพยาบาลที่ได้รับการรับรองเฉพาะตามที่หน่วยงานกำกับดูแลแต่ละประเทศกำหนด

สำหรับประเทศไทยควรมีการพัฒนาระบบควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) โดยมีกรอบการพัฒนา ได้แก่ การพัฒนากฎหมายให้มีกฎหมายเฉพาะผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ภายใต้กฎหมายยา เนื่องจากข้อจำกัดของกฎหมายยาที่ไม่ทันสมัยและทำให้การวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ติดขัด เช่นกรณีการอนุญาตทะเบียนยา และการพิจารณามาตรฐานสถานที่ผลิตยา

การปรับปรุงโครงสร้างและการพัฒนาบุคลากรของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาให้มีหน่วยงานเฉพาะสำหรับการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และชีววัตถุ โดยการจัดและปรับโครงสร้างองค์กรเพื่อกำหนดหน้าที่การงาน การแบ่งงาน กำหนดหน่วยงานสำคัญขององค์กร สายบังคับบัญชา รวมถึงการส่งเสริมบุคลากรให้ได้รับการพัฒนาศักยภาพผ่านการศึกษาระดับปริญญาตรีหรือเพิ่มพูนทักษะในระดับเฉพาะทาง และสุดท้ายคือ การสนับสนุนผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ให้เข้าสู่ระบบการพิจารณาบัญชียาหลักแห่งชาติ และชุดสิทธิประโยชน์ต่างๆ โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาต้องสนับสนุนให้มีการอนุญาตขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ที่ผลิตและวิจัยพัฒนาในประเทศไทย เพื่อผลักดันให้ผลิตภัณฑ์เข้าหลักเกณฑ์การคัดเลือกเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ และชุดสิทธิประโยชน์ต่างๆ ซึ่งจะส่งเสริมความยั่งยืนของการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ภายในประเทศยิ่งขึ้น

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
คำนำ	ก
บทสรุปผู้บริหาร	ข
สารบัญ	ค
สารบัญตาราง	จ
สารบัญรูปภาพ	ฉ
บทที่ ๑ บทนำ	๑
๑.๑ ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	๑
๑.๒ วัตถุประสงค์	๒
๑.๓ ขอบเขตการนำเสนอ	๒
๑.๔ ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	๒
๑.๕ คำจำกัดความ	๒
บทที่ ๒ ทบทวนวรรณกรรม	
๒.๑ งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ของหน่วยงานภาครัฐของประเทศไทย	๔
๒.๒ ข้อกำหนด หลักเกณฑ์และแนวทางการควบคุม กำกับดูแล ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ของประเทศไทยในปัจจุบันที่เกี่ยวข้อง	๗
๒.๓ การควบคุม กำกับดูแล ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และ ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย (Personalized medicine)	๘
๒.๔ ระบบกฎหมายควบคุมการใช้ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) กรณีตัวอย่างผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดของต่างประเทศ	๑๓
๒.๕ แนวทางการควบคุมผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดของสหรัฐอเมริกา	๑๖
๒.๖ แนวคิดทฤษฎีเกี่ยวกับโครงสร้างองค์กร	๓๓
บทที่ ๓ วิธีการศึกษา	๓๕
บทที่ ๔ ผลการศึกษา	
๔.๑ การวิเคราะห์โครงสร้างองค์การควบคุมการใช้ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) กรณีตัวอย่างผลิตภัณฑ์ชนิดเซลล์บำบัดของประเทศไทยและสหรัฐอเมริกา	๓๖
๔.๒ การวิเคราะห์การควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ของหน่วยงานภาครัฐของประเทศไทย	๔๕

สารบัญ (ต่อ)

เรื่อง	หน้า
๔.๓ แนวทางการพัฒนาระบบการควบคุมกำกับดูแลและการขึ้นทะเบียน ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ของประเทศไทย	๕๐
บทที่ ๕ บทสรุป	
๕.๑ บทสรุป	๕๓
๕.๒ ข้อเสนอแนะ	๕๔
เอกสารอ้างอิง	๕๕
ภาคผนวก	
- แนวทางการการควบคุมกำกับดูแลและการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด	๕๗

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ ๑ แสดงการควบคุมด้านที่ ๑	๒๐
ตารางที่ ๒ แสดงการควบคุมการติดเชื้อโรคติดต่อทางตรงจากการใช้สเต็มเซลล์ใน การรักษาผู้ป่วย	๒๑
ตารางที่ ๓ แสดงการควบคุมด้านที่ ๒	๒๕
ตารางที่ ๔ แสดงการควบคุมการจัดการสเต็มเซลล์	๒๖
ตารางที่ ๕ แสดงการควบคุมด้านที่ ๓	๒๘
ตารางที่ ๖ แสดงการควบคุมความปลอดภัยและประสิทธิภาพทางคลินิก	๒๙

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ ๑	รูปแสดงหน่วยงานกำกับดูแล Vaccines, Blood and Biologics จาก USFDA website ๑๓
รูปที่ ๒	รูปแสดงหน่วยงานกำกับดูแล Advanced Therapy จาก European Commission website ๑๔
รูปที่ ๓	รูปแสดงแผนผังระบบควบคุมการใช้เสเต็มเซลล์ขององค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ๑๘
รูปที่ ๔	รูปแสดงเครื่องสกัดเสเต็มเซลล์ไขมันของบริษัท Cytori ที่ได้รับการรับรองจาก USFDA ๒๒
รูปที่ ๕	รูปแสดงห้องปฏิบัติการเซลล์ในห้องผ่าตัด ๒๓
รูปที่ ๖	รูปแสดงห้องปฏิบัติการเซลล์ในห้องผ่าตัด ๒๓
รูปที่ ๗	แผนภูมิแสดงระบบควบคุมการให้บริการสุขภาพแก่ประชาชน ๓๖
รูปที่ ๘	รูปแสดงหลักการเวชปฏิบัติทั่วไปของแพทย์ ๓๗
รูปที่ ๙	รูปแสดงปัญหาการก้าวล้ำของเวชปฏิบัติของแพทย์เพื่อให้ได้มาซึ่งผลิตภัณฑ์สุขภาพ ๓๘
รูปที่ ๑๐	แผนภูมิแสดงโครงสร้างองค์กรขององค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ๔๐
รูปที่ ๑๑	ผังโครงสร้างศูนย์ควบคุมการประเมินและวิจัยชีววัตถุ องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ๔๑
รูปที่ ๑๒	แผนภูมิแสดงโครงสร้างองค์กรของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทย ๔๓
รูปที่ ๑๓	รูปแสดงโครงสร้างองค์กรแบบงานหลัก ๕๐
รูปที่ ๑๔	รูปแสดงโครงสร้างองค์กรแบบงานหลักและงานที่ปรึกษา ๕๑
รูปที่ ๑๕	รูปแสดงโครงสร้างองค์กรแบบหน้าที่การงานเฉพาะ ๕๑
รูปที่ ๑๖	รูปแสดงโครงสร้างองค์กรแบบเมทริกซ์ ๕๒

บทที่ ๑ บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

เนื่องจากการพัฒนาอย่างรวดเร็วในด้านชีววิทยา เทคโนโลยีชีวภาพ และทางการแพทย์ นำไปสู่การพัฒนาการรักษาใหม่และผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products : ATMPs) รวมถึงกระบวนการรักษาและผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย (Personalized medicine) ที่อาจเป็นผลิตภัณฑ์ ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาหลายโรคที่ยังไม่มีการค้นพบทางการแพทย์ก่อนหน้านี้

การรักษาทางการแพทย์แบบเดิมถูกพัฒนาขึ้นสำหรับผู้ป่วยส่วนใหญ่ ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จึงถูกพัฒนาขึ้นเพื่อให้ผู้ป่วยทุกรายใช้เหมือนกัน ซึ่งอาจส่งผลให้การรักษาประสบความสำเร็จในผู้ป่วยบางราย แต่ไม่ใช่ผู้ป่วยทุกราย จึงเกิดการพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย (Personalized medicine) ที่เป็นรูปแบบการรักษาทางการแพทย์ที่ถูกนำมาใช้กับผู้ป่วยแต่ละรายหรือแต่ละกลุ่ม ซึ่งนำไปสู่ความแตกต่างที่เกี่ยวข้องกับการตัดสินใจรักษา กระบวนการปฏิบัติทางการแพทย์ การทดสอบ รวมทั้งผลิตภัณฑ์ยาที่ถูกนำมาใช้กับผู้ป่วยจะมีความเฉพาะตัวแตกต่างกัน ขึ้นกับผลลัพธ์หรือความเสี่ยงที่อาจคาดคะเนได้ ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย เช่น กลุ่มผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง บางประเภท ซึ่งผลิตภัณฑ์ถูกพัฒนาเพื่อรองรับให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเมื่อการรักษาเดิมไม่ได้ผล แต่เนื่องจากเทคนิคการรักษาและวิธีการบริหารยานี้มีความเฉพาะเจาะจง โดยต้องนำเลือดจากผู้ป่วยไปสกัดเอาเซลล์เม็ดเลือดขาวแล้วนำไปผ่านกระบวนการดัดแปลงพันธุกรรมซึ่งเป็นการผลิตยาแบบหนึ่ง จนได้ผลิตภัณฑ์ยาที่ประกอบด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาวที่ผ่านการดัดแปลงพันธุกรรมแล้ว ซึ่งจะถูกนำไปใช้กับผู้ป่วยในสถานพยาบาลที่ได้รับการรับรองเฉพาะตามที่หน่วยงานกำกับดูแลแต่ละประเทศกำหนด ส่วนผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง เช่น ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์มนุษย์นั้นมีความแตกต่างกันตามต้นกำเนิดและชนิดของเซลล์ และความซับซ้อนของผลิตภัณฑ์ซึ่งอาจเป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่เพิ่มจำนวนเอง (self renewing stem cells), เซลล์ที่พัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิด (more committed progenitor cells) หรือ เซลล์ที่พัฒนาหน้าที่จนยุติแล้ว (terminally differentiated cell) จนมีหน้าที่เฉพาะ เซลล์อาจมีต้นกำเนิดเดียวกันหรือต่างกัน รวมถึงอาจเป็นเซลล์ที่ดัดแปลงพันธุกรรม อาจเป็นการใช้เดี่ยวร่วมกับชีวโมเลกุล (biomolecule) หรือสารชนิดอื่นผสมกับวัสดุโครงสร้าง (structural material) ที่ปกติจัดเป็นเครื่องมือแพทย์ (ผลิตภัณฑ์เพื่อการรักษาทางการแพทย์ขั้นสูง)

สำหรับประเทศไทยผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products : ATMPs) เช่น ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์ ได้แก่ เซลล์บำบัด สเต็มเซลล์ หรือเซลล์ต้นกำเนิด อาจถูกจัดเป็นผลิตภัณฑ์ยา ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ ซึ่งแม้จะมีประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การควบคุม กำกับ ดูแลยาที่เป็นผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิด และผลิตภัณฑ์จากเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งประกาศ ณ วันที่ ๒๗ มีนาคม ๒๕๕๒ (ปัจจุบันยกเลิกแล้ว) และ ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ซึ่งประกาศ ณ วันที่ ๑๐ พฤษภาคม ๒๕๖๑ และประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอื่นๆ แต่หลักเกณฑ์ดังกล่าวยังคงมุ่งเน้นที่การกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุดท้าย (Finished product) ซึ่งเป็นข้อจำกัดของกฎหมายเดิม โดยไม่สามารถขยายขอบเขตการกำกับดูแลถึงผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย

ทั้งนี้ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อ.ย.) มีหน้าที่รับผิดชอบโดยตรงในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ และที่แก้ไขเพิ่มเติม ผู้จัดทำจึงได้พัฒนาแนวทางการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เพื่อสนับสนุนนวัตกรรมด้านสุขภาพของประเทศ เพื่อให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยามีบทบาทในการสนับสนุนนวัตกรรมด้านสุขภาพมากยิ่งขึ้น ทั้งยังก่อให้เกิดความร่วมมือในการดำเนินงานตามข้อตกลงระหว่างประเทศ เพื่อให้งานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์มีระบบเทคโนโลยีภายในประเทศที่สามารถสอดคล้องระดับสากล

วัตถุประสงค์

๑. เพื่อศึกษาและพัฒนาแนวทางการดำเนินการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products : ATMPs) ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
๒. เพื่อจัดทำข้อเสนอเชิงนโยบายเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการดำเนินการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products : ATMPs) ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ขอบเขตการศึกษา

การศึกษานี้ดำเนินการศึกษาข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการกำกับดูแล และการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา รับผิดชอบ ในการดำเนินการตามกฎหมายว่าด้วยยา กฎหมายว่าด้วยเครื่องมือแพทย์ รวมถึงกฎหมายและกฎระเบียบข้อบังคับที่เกี่ยวข้องกับหน่วยงานที่เกี่ยวข้องอื่น ได้แก่ กรมสนับสนุนบริการสุขภาพ กระทรวงสาธารณสุข และแพทยสภา โดยมุ่งเน้นการศึกษาสภาพปัญหาการควบคุมกำกับดูแลและการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ในประเทศไทย และมุ่งหมายที่จะศึกษาการปรับโครงสร้างองค์กรที่มีผลต่อการปฏิบัติงานเกี่ยวกับการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ในส่วนของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

การศึกษาเรื่อง “การพัฒนาแนวทางการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products : ATMPs)” มีลักษณะของผลงานที่ได้จากการศึกษาข้อมูลและพัฒนาโดยการผสมผสานความรู้ทางวิชาการจากผู้เชี่ยวชาญหลากหลายสาขาในการช่วยกำหนดเงื่อนไขในการกำกับดูแล และการออกระเบียบการอนุญาตเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เป็นการเชื่อมโยงทางวิชาการที่ช่วยให้ระบบที่พัฒนาหรือปรับปรุงขึ้นมา นั้น รองรับผลิตภัณฑ์นวัตกรรมในอนาคตและช่วยผลักดันให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยามีบทบาทในการสนับสนุนนวัตกรรมด้านสุขภาพมากยิ่งขึ้นได้ รวมทั้งเพื่อให้งานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สามารถสอดคล้องระดับสากล ก่อให้เกิดผลสัมฤทธิ์ที่มีประสิทธิภาพสูงมากขึ้น

คำจำกัดความ

"ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง" (Advanced Therapy Medicinal Product) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์สำหรับมนุษย์ที่มีส่วนผสมของยีนหรือเซลล์ เพื่อใช้ในการตรวจโรค วินิจฉัยโรค ป้องกัน บำบัด บรรเทา รักษาโรคต่างๆ หรือภาวะร่างกายของมนุษย์ รวมทั้งการเสริมสวยหรือการบำรุงรักษา

“ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย” (Personalized medicine) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่ใช้เพื่อการรักษา และการให้ยาแก่ผู้ป่วยในปริมาณที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยเฉพาะราย ซึ่งจัดเป็นเทคนิคการรักษาใหม่ เช่น การรักษาด้วยผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) การรักษาด้วยการวิเคราะห์ความแตกต่างทางพันธุกรรมระดับยีน ยาชนิดใหม่ เช่น ผลิตภัณฑ์ CAR-T หรือเครื่องมือผลิตยาเพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายใหม่ เช่น เครื่องพิมพ์สามมิติ (3D printer) ซึ่งสามารถช่วยปรับการรักษาให้เหมาะสมเพื่อผลการรักษาที่ดีขึ้น และมีผลข้างเคียงน้อยที่สุดได้

บทที่ ๒ ทบทวนวรรณกรรม

๒.๑ งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ของหน่วยงานภาครัฐของประเทศไทย

Perez Velasco และคณะ (๒๐๑๓) ทำการศึกษาเกี่ยวกับการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ของหน่วยงานภาครัฐของประเทศไทย โดยแบ่งการกำกับดูแลของหน่วยงานภาครัฐแบ่งไปตามวงจรผลิตภัณฑ์แต่ละขั้น สามารถพิจารณาการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ของหน่วยงานภาครัฐของประเทศไทยในปัจจุบันได้ดังนี้

๑. ขั้นการวิจัยและพัฒนา (Research and development)

หน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับการกำกับดูแลในขั้นตอนการวิจัยและพัฒนา มีหลายหน่วยงาน ได้แก่ สำนักงานการวิจัยแห่งชาติ (วช.) สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.) (NSTDA) รวมถึงแพทยสภา มีความซับซ้อนของโครงสร้างและการทำงาน ทำให้เกิดความไม่ชัดเจนในการทำงานเพื่อสนับสนุนการวิจัยและพัฒนาที่เกี่ยวข้อง และขาดการประสานงานที่มีประสิทธิภาพ ในขณะที่บริษัทผู้ผลิตยาขนาดใหญ่สามารถวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ทั้งในด้านจำนวนและข้อมูลเช่นการเปรียบเทียบประโยชน์และความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ ต้นทุนการผลิต และสามารถปฏิบัติตามกฎระเบียบได้ดีกว่า ดังนั้นการสนับสนุนการเข้าถึงทุนเพื่อการวิจัยและพัฒนาจึงมีความสำคัญสำหรับผู้วิจัยรายเล็ก อย่างไรก็ตามเนื่องจากแนวคิดผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย (Personalized medicine) ถือเป็นเรื่องค่อนข้างใหม่สำหรับประเทศไทย ดังนั้นหน่วยงานที่เกี่ยวข้องจึงพยายามปรับปรุงกฎระเบียบเพื่อให้สามารถสนับสนุนการวิจัยและพัฒนาให้ดีขึ้น เช่น การอนุมัติการศึกษาวิจัยโดยคณะกรรมการจริยธรรม (Ethical committees) ที่แตกต่างจากการวิจัยทางคลินิกของยาชีววัตถุรูปแบบเดิม ซึ่งนอกจากต้องระมัดระวังในแง่การมีส่วนร่วมได้ส่วนเสียของผู้วิจัยแล้ว ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ยังมีการพัฒนาอย่างรวดเร็วในเชิงข้อมูลและทางวิชาการ จึงต้องให้ความสำคัญกับข้อมูลของผู้บริจาค รวมถึงการปกปิดข้อมูลทางพันธุศาสตร์ด้วย

๒. ขั้นการขออนุญาตและขึ้นทะเบียน (Authorization)

การกำกับดูแลในขั้นตอนการขออนุญาตและขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) อยู่ภายใต้การดำเนินงานของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่งอาศัยอำนาจตามพระราชบัญญัติที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ ปัจจุบันคือ พระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ และที่แก้ไขเพิ่มเติม และพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. ๒๕๖๔ ส่งผลให้ไม่สามารถปรับใช้กับการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ได้อย่างเต็มที่ เนื่องจากกฎหมายที่เกี่ยวข้องถูกพัฒนาขึ้นมาสำหรับผลิตภัณฑ์ยาแบบดั้งเดิม ไม่ว่าจะเป็นยาเคมี หรือยาชีววัตถุก็ตาม

๓. ขั้นหลังจากได้รับการอนุญาต

สามารถแบ่งออกเป็น การติดตามภายหลังได้รับอนุญาต (Post-marketing surveillance) การประกันคุณภาพ (Quality assurance) การควบคุมการโฆษณา (Promotion/Advertisement regulation) การเบิกจ่ายค่ารักษา (Reimbursement) การให้ความรู้ (Education and information) ซึ่งการติดตามภายหลังได้รับอนุญาต (Post-marketing surveillance) ปัจจุบันยังไม่มีกฎหมายระดับพระราชบัญญัติเฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย จึงอาศัยฐานอำนาจภายใต้กฎหมายอื่น เช่น พระราชบัญญัติยา

พ.ศ. ๒๕๑๐ และที่แก้ไขเพิ่มเติม รวมถึงพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. ๒๕๖๔ ทำให้การกำกับดูแลและติดตามความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และคุณภาพของผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ซึ่งแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาทั่วไปนั้นไม่เหมาะสม

การประกันคุณภาพ (Quality assurance) หมายความว่ารวมถึงการประกันคุณภาพผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย และรวมถึง การประกันคุณภาพของห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการบริการ และการประกันคุณภาพของการให้บริการทางการแพทย์ด้วย ซึ่งการประกันคุณภาพของห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการบริการ สำหรับประเทศไทยนั้นไม่มีหน่วยงานกำกับดูแลการอนุญาตที่ควบคุมกำกับดูแลทางห้องปฏิบัติการสำหรับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายเป็นการเฉพาะ

Marie-Sophie Caplain (๒๐๒๒) อธิบายการออกแบบแนวทางการกำกับดูแลที่เหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงของหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาของสหภาพยุโรป (EMA) ไว้ดังนี้ ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เป็นผลิตภัณฑ์ที่ถูกพัฒนาขึ้นมาสำหรับเป็นความหวังของผู้ป่วยโรคร้ายและไม่สามารถรักษาด้วยการรักษาตามมาตรฐานปกติได้ เช่น โรคมะเร็งบางชนิด โรคหลอดเลือดหัวใจบางชนิด โรคกล้ามเนื้อและกระดูกบางชนิด หรือความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน เพื่อให้ผู้ป่วยเหล่านี้จะสามารถเข้าถึงยาหรือการรักษาวิธีใหม่ เช่นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) จึงจำเป็นต้องมีการส่งเสริมและพัฒนากำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) The European Union regulation (EC) No 1394/2007 เป็นหลักเกณฑ์ทั่วไปของการควบคุมผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) โดยมีวัตถุประสงค์หลักที่จะควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และ EMA ต้องการความเชี่ยวชาญจากประเทศสมาชิกทั้ง ๒๗ ประเทศ เพื่อประเมินด้านคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs)

การพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) มีความซับซ้อนตามคุณสมบัติเฉพาะของผลิตภัณฑ์ ส่งผลต่อข้อมูลด้าน Quality ด้าน Non-clinical และด้าน Clinical สำหรับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ การปรึกษาหารือร่วมกันระหว่างผู้พัฒนาและหน่วยงานกำกับดูแลจึงเป็นสิ่งสำคัญ และหน่วยงานกำกับดูแลควรพัฒนากระบวนการที่เป็นเครื่องมือที่เหมาะสมเพื่อส่งเสริมการพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เพื่อให้สามารถขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ได้สำเร็จ ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ส่วนใหญ่พัฒนาโดยผู้ผลิตขนาดจิ๋ว เล็ก และกลาง อันได้แก่สถาบันการศึกษา มหาวิทยาลัย และสถาบันวิจัยต่างๆ ซึ่งอาจมีประสบการณ์และข้อมูลเกี่ยวกับระเบียบข้อบังคับของการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ที่จำกัด

๑. การเตรียมตัวก่อนการติดต่อหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาของสหภาพยุโรป (Regulatory tools for early interactions with the EMA)

การติดต่อหน่วยงานกำกับดูแล EMA สามารถเป็นขั้นตอนเริ่มต้นของการพัฒนาผลิตภัณฑ์ เช่นโดยปกติของ Non-clinical stage ขั้นตอนนี้อาจเริ่มต้นด้วยการวินิจฉัยประเภทผลิตภัณฑ์ (ATMP Classification) การออกใบอนุญาตที่เกี่ยวข้อง การประชุมหารือร่วมกันระหว่างผู้พัฒนาและหน่วยงานกำกับดูแล และการให้คำปรึกษาทางวิชาการ

๑.๑ การประชุมทางนวัตกรรม (Innovation task force briefing meeting)

ควรเป็นกลุ่มสหวิชาชีพ (multidisciplinary) ที่ประกอบด้วยนักวิทยาศาสตร์ หน่วยงานกำกับดูแล ผู้เชี่ยวชาญด้านกฎหมาย จากหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ซึ่งควรจะมีการประชุมในกลุ่มสหวิชาชีพก่อนเริ่มการศึกษา Non-clinical เพื่อให้ครอบคลุมข้อมูลด้านการกำกับดูแล ข้อมูลด้านเทคนิค และข้อมูลวิชาการ ซึ่งควรมีคู่มือ (guidance) การประชุมนี้ และควรมีการอภิปรายเกี่ยวกับกระบวนการพัฒนา

ผลิตภัณฑ์ ส่วนประกอบต่างๆ การจัดการประชุมประเภทนี้ควรเป็นกระบวนการหลักสำหรับผู้ประกอบการ ขนาดเล็กและกลาง เช่นสถาบันการศึกษา มหาวิทยาลัยและผู้วิจัย และไม่ควรมีค่าดำเนินการ

๑.๒ การวินิจฉัยและการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMP Classification)

การวินิจฉัยประเภทผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ควรเป็นการวินิจฉัยโดยอาศัยหลักเกณฑ์ทางวิชาการ และควรเป็นหลักเกณฑ์ที่ปรากฏเป็นข้อกำหนดชัดเจน เช่น EMA แบ่งประเภทผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ออกเป็น 3 ประเภท ได้แก่

- ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด (Gene therapy medicinal products) เป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ที่ประกอบด้วยยีน ที่ใช้เพื่อการรักษา ป้องกัน หรือวินิจฉัยโรค ซึ่งทำงานโดยการแทรกยีนที่ถูกดัดแปลง (recombinant) เข้าสู่ร่างกายเพื่อใช้ในการรักษาโรคต่างๆ รวมถึงกลุ่มอาการผิดปกติในระดับยีน โรคมะเร็ง และโรคเรื้อรังอื่นๆ ยีนที่ถูกดัดแปลงนั้นคือ DNA ที่ถูกสร้างขึ้นในห้องปฏิบัติการ ซึ่งนำมาจากแหล่งต่างๆ

- ผลิตภัณฑ์เซลล์เพื่อการบำบัด (Somatic cell therapy medicinal products) ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) นี้ประกอบด้วยเซลล์ หรือเนื้อเยื่อ (tissue) ซึ่งผ่านกระบวนการจัดการ เปลี่ยนแปลงลักษณะเฉพาะทางชีววิทยา หรือเซลล์ หรือเนื้อเยื่อ เพื่อนำไปใช้ในหน้าที่สำคัญเดิมของร่างกาย ซึ่งอาจนำไปใช้ได้ทั้งเพื่อรักษา วินิจฉัย หรือป้องกันโรค

- ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ (Tissue engineered medicinal products) ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ที่ประกอบด้วยเซลล์ที่มีชีวิต เนื้อเยื่อ หรืออวัยวะที่ต้องการปลูกถ่ายในร่างกายมนุษย์ เพื่อทดแทนเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่บกพร่อง

ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) บางอย่างมีลักษณะผสมที่เรียกว่า Combined ATMPs ซึ่งอาจประกอบด้วยเครื่องมือแพทย์หนึ่งหรือมากกว่าหนึ่งชนิดเป็นส่วนหนึ่งของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เช่น ผลิตภัณฑ์เซลล์ที่ฝังรวมในเมทริกซ์ (Matrix) หรือ โครงร่าง (Scaffold)

ข้อกำหนด หลักเกณฑ์การวินิจฉัยและแบ่งประเภทผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) มีปรากฏใน Article 17 of Regulation (EC) 1394/2007 ซึ่งจัดเป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับนักพัฒนาและผู้วิจัย และหน่วยงานกำกับดูแลจะเป็นผู้จัดประเภทผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ให้ตามหลักเกณฑ์ของหน่วยงานกำกับดูแลนั้น การพิจารณาเพื่อจัดประเภทผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) อาจเป็นโอกาสแรกที่นักวิจัยหรือผู้พัฒนาผลิตภัณฑ์จะได้ชี้แจงข้อมูลการพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และแนะนำแก่หน่วยงานกำกับดูแล

๑.๓ การออกใบอนุญาตที่เกี่ยวข้อง (ATMP Certification)

การออกใบอนุญาตที่เกี่ยวข้องของ EMA ถูกกำหนดตาม Article 18 of Regulation (EC) No 1394/2007 ซึ่งการประเมินเอกสารทางวิชาการกระทำโดยหน่วยงานกำกับดูแล เพื่อจะประเมินข้อมูลด้านคุณภาพ Quality สำหรับข้อมูล Non-clinical (ถ้ามี) ซึ่งข้อมูลนี้อาจถูกสร้างขึ้นในขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งของกระบวนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และสามารถถูกตรวจสอบได้เพื่อการพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ที่สำเร็จ กระบวนการออกใบอนุญาตที่เกี่ยวข้องนี้เป็นเพียงโอกาสในการบ่งชี้ถึงศักยภาพของผู้พัฒนาจนถึงกระบวนการยื่นขอขึ้นทะเบียน (MMA) ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs)

๑.๔ ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่จำเป็น (Priority medicines (PRIME))

การจัดผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เป็น Priority medicines เพื่อสนับสนุนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์

๒.๒ ข้อกำหนด หลักเกณฑ์และแนวทางการควบคุม กำกับดูแล ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงของประเทศ ไทยในปัจจุบันที่เกี่ยวข้อง

การควบคุมและกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ในประเทศไทย เริ่มต้นโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาควบคุมและกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ภายใต้กฎหมายตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ และที่แก้ไขเพิ่มเติม และได้เริ่มมีการออกประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อเป็นแนวทางสำหรับผลิตภัณฑ์ประเภทนี้เป็นการเฉพาะใน พ.ศ. ๒๕๕๒ ได้แก่

๑. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การควบคุม กำกับ ดูแลยาที่เป็นผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิด และผลิตภัณฑ์จากเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งประกาศ ณ วันที่ ๒๗ มีนาคม ๒๕๕๒ (ยกเลิกแล้ว)

๒. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การควบคุม กำกับดูแลยาที่เป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ประกาศ ณ วันที่ ๗ มีนาคม ๒๕๖๑

๓. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่องแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ประกาศ ณ วันที่ ๑๐ พฤษภาคม ๒๕๖๑

๔. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง ข้อกำหนดเกี่ยวกับการนำหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อการวิจัยทางคลินิก ประกาศ ณ วันที่ ๑๗ กันยายน ๒๕๖๑

๕. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง ข้อกำหนดเกี่ยวกับการผลิตตัวอย่างยาแผนปัจจุบันเพื่อการวิจัยทางคลินิก ประกาศ ณ วันที่ ๑๗ กันยายน ๒๕๖๑

โดยยังคงทำงานร่วมกับกฎระเบียบ และหลักเกณฑ์อื่นๆ ที่เกี่ยวกับยาชีววัตถุ เช่น กฎกระทรวง ว่าด้วยการรับรองรุ่นการผลิตยาแผนปัจจุบันที่เป็นยาชีววัตถุ พ.ศ. ๒๕๕๓ ให้ ณ วันที่ ๓๑ สิงหาคม ๒๕๕๓ เนื่องจากผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) จัดเป็นยาชีววัตถุประเภทหนึ่ง

ศ.นพ.สมศักดิ์ โสเสชา (๒๕๕๘) นายแพทย์สภา และประธานคณะกรรมการวิชาการ และจริยธรรมการใช้เซลล์ต้นกำเนิดเพื่อการรักษาและการทำวิจัยในคนด้านเซลล์ต้นกำเนิดของแพทย์สภา ได้ให้ข้อมูลในการแถลงข่าวกรณี จริยธรรมและการทำวิจัยในคนด้านเซลล์ต้นกำเนิด โดยระบุว่าเทคโนโลยีการรักษาด้วยเซลล์บำบัดสมัยใหม่ที่ถูกต้องได้มาตรฐานเกิดขึ้นครั้งแรกในโลกที่สหรัฐอเมริกาจากความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีชีวภาพในปลายศตวรรษที่ ๒๐ โดยการนำเนื้อเยื่อบางส่วนของผู้ป่วยหรือผู้บริจาคมาสกัดแยกเซลล์หรือสเต็มเซลล์ของมนุษย์และทำการเพาะเลี้ยงเพิ่มจำนวน หรือดัดแปลงคุณสมบัติแล้วนำไปประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคตามองค์ความรู้ใหม่ ดังนั้นแพทย์สภาจึงมีบทบาทในการควบคุมการใช้เซลล์ต้นกำเนิดเพื่อการรักษาเป็นหลัก และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการสกัดแยกเซลล์ และแพทย์สภาได้ออกข้อบังคับแพทย์สภา ว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม เรื่องการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อการรักษา พ.ศ. ๒๕๕๒ ประกาศ ณ วันที่ ๒๐ เมษายน ๒๕๕๒ เพื่อควบคุมการประกอบวิชาชีพเวชกรรมที่เกี่ยวข้องกับเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อการรักษา ซึ่งจัดเป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ประเภทหนึ่ง

ในขณะที่กรมสนับสนุนบริการสุขภาพ กระทรวงสาธารณสุข ได้ออกประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง มาตรฐานการให้บริการด้านเซลล์ทางการแพทย์ของสถานพยาบาลเฉพาะกรณีการใช้เซลล์เพื่อการบำบัดรักษา พ.ศ. ๒๖๖๕ ประกาศ ณ วันที่ ๒๑ กรกฎาคม ๒๕๖๕ เพื่อควบคุมมาตรฐานการให้บริการของสถานพยาบาลที่ให้บริการเกี่ยวกับการใช้เซลล์เพื่อการบำบัดรักษาอีกด้วย

๒.๓ การควบคุม กำกับดูแล ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย (Personalized medicine)

ผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาในปัจจุบัน ต้องมีข้อมูลที่แสดงประสิทธิภาพของยา เช่น ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยานั้น หรือบางกรณีแม้ไม่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยานั้นเอง แต่ก็ต้องมีข้อมูลการศึกษาอื่นที่สามารถพิสูจน์ประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ยานั้นได้ ทั้งนี้เพราะความคาดหวังของผู้ป่วยทุกคนว่าผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยานั้น จะมีประสิทธิภาพในการรักษาต่อผู้ป่วยที่ได้ใช้ยานั้น นี้ยังไม่รวมถึงอาการอันไม่พึงประสงค์ภายหลังการใช้ยา ซึ่งผู้ป่วยแต่ละรายอาจเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ภายหลังการใช้ยาแตกต่างกัน ดังนั้นวิธีการรักษาทางการแพทย์และการให้ยาแก่ผู้ป่วยจึงมีพัฒนาการเรื่อยมา เพื่อปรับการรักษาให้เหมาะสมเพื่อผลการรักษาที่ดีขึ้น และมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด

การแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย (Personalized medicine) คือการรักษาทางการแพทย์และการให้ยาแก่ผู้ป่วยในปริมาณที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยเฉพาะราย หลักการของการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายจึงเป็นการนำความรู้ใหม่ที่ค้นพบ เรื่องเทคนิคการรักษาใหม่ เช่น การรักษาด้วยผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย (Personalized medicine) การรักษาด้วยการวิเคราะห์ความแตกต่างทางพันธุกรรมระดับยีน ยาชนิดใหม่ เช่น ผลิตภัณฑ์ CAR-T หรือเครื่องมือผลิตยาเพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายใหม่ เช่น เครื่องพิมพ์สามมิติ (๓D printer) ซึ่งการรักษาใหม่ๆ เหล่านี้เป็นไปได้ในอนาคตจะสามารถช่วยปรับการรักษาให้เหมาะสมเพื่อผลการรักษาที่ดีขึ้น และมีผลข้างเคียงน้อยที่สุดได้

ในการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย การรักษาด้วยผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ทั้งการวิเคราะห์ระดับโมเลกุลและระดับเซลล์ จะช่วยในการคัดเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมกับความแตกต่างในพันธุกรรมระดับยีนของผู้ป่วยได้ การใช้ข้อมูลพันธุกรรมเป็นบทบาทหลักในการจัดการของการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย การรักษาด้วยผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs)

หลักการ

มนุษย์ทุกคนย่อมมีความแตกต่างกันในระดับจีโนม (genome) และความหลากหลายของบุคคลนั้นไม่ควรส่งผลต่อสุขภาพของแต่ละบุคคลด้วย การแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย เป็นแนวคิดสมัยใหม่ที่เกี่ยวข้องกับเทคโนโลยียืนยันชีวภาพพื้นฐานของผู้ป่วย ดีเอ็นเอ (DNA) อาร์เอ็นเอ (RNA) หรือโปรตีน ที่สามารถยืนยันอาการป่วยหรือโรคได้ ตัวอย่างเช่น เทคนิคการตรวจผู้ป่วยเฉพาะ เช่น การตรวจลำดับจีโนม (genome sequencing) สามารถตรวจสอบการกลายพันธุ์ในดีเอ็นเอ ที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ cystic fibrosis เป็นเซลล์มะเร็งได้ แต่ไม่เหมือนกันดีเอ็นเอ วิธีการตรวจลำดับอาร์เอ็นเอ ที่เรียกว่า RNA-seq สามารถแสดงโมเลกุลอาร์เอ็นเอที่สัมพันธ์กับโรคเฉพาะได้ ระดับของอาร์เอ็นเอ สามารถเปลี่ยนแปลงได้ตามสิ่งแวดล้อม ดังนั้น ลำดับอาร์เอ็นเอ จึงสามารถแสดงภาวะสุขภาพของบุคคลได้อย่างกว้างกว่า และจากการ

ศึกษาวิจัยในปัจจุบันยังยืนยันความแตกต่างทางพันธุกรรมของแต่ละบุคคลสัมพันธ์กับการแสดงออกของอาร์เอ็นเอ กระบวนการทรานสเลชัน และระดับของโปรตีนด้วย

หลักการของการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายสามารถประยุกต์กับการบำบัดรักษาแนวใหม่ ซึ่งการบำบัดรักษาแนวใหม่มีพื้นฐานจากพลวัตของกระบวนการทางชีววิทยา และการใช้เครื่องมือต่างๆ ในการคาดการณ์และประเมินความเสี่ยงด้านสุขภาพ เพื่อที่จะวางแผนการบำบัดรักษาเพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายในการช่วยลดความเสี่ยงของผู้ป่วย ป้องกันโรค และบำบัดรักษา

วิธีการบำบัดรักษาเพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย และการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs)

ในการบำบัดรักษาเพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย และการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) แพทย์จำเป็นต้องรู้เกี่ยวกับกระบวนการกลายพันธุ์ (Mutation) ถ้าการกลายพันธุ์นั้นสัมพันธ์กับโรคนักวิจัยต้องทำการศึกษา Genome-wide association study (GWAS) ซึ่งเป็นการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างลำดับเบสที่แตกต่างกันในจีโนมของกลุ่มประชากรหนึ่งๆ ต่อลักษณะฟีโนไทป์หนึ่งๆ ที่มีความแตกต่างกัน มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ทราบบริเวณของดีเอ็นเอที่เกี่ยวข้องกับลักษณะฟีโนไทป์ที่สนใจนั้น ซึ่งในการวิเคราะห์หาบริเวณดีเอ็นเอที่มีความสัมพันธ์กับลักษณะที่ศึกษานั้น นอกจากข้อมูลลำดับดีเอ็นเอแล้ว อาจจะต้องใช้ข้อมูล transcriptomes proteomics และ metabolomics ร่วมวิเคราะห์ด้วย การศึกษา GWAS จะมุ่งศึกษาในโรคใดโรคหนึ่ง และดูความสัมพันธ์ของลำดับเบสในผู้ป่วยหลายรายเพื่อศึกษาความกลายพันธุ์ร่วมในระดับจีโนม การกลายพันธุ์ที่ถูกกำหนดว่าสัมพันธ์กับโรคโดยผ่านการศึกษา GWAS นั้น สามารถถูกใช้ในการวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยในอนาคตได้โดยการศึกษาลำดับเบสในจีโนมเพื่อที่จะค้นหาตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่เหมือนกัน การศึกษา GWSA แรก ทำในปี ค.ศ.๒๐๐๕ ผู้ป่วยที่ศึกษามีภาวะโรคจุดภาพชัดที่จอตาเสื่อมในผู้สูงอายุ (Age-Related Macular Degeneration (ARMD)) ทำให้พบความแตกต่างของการกลายพันธุ์ ๒ ลักษณะ ซึ่งแต่ละแบบมีความแตกต่างเพียงแค่ ๑ นิวคลีโอไทด์ (Single nucleotide polymorphisms (SNPs)) ซึ่งสัมพันธ์กับ ARMD การศึกษา GWAS ลักษณะนี้ประสบความสำเร็จอย่างมากในการจำแนกความแตกต่างระดับยีนที่สัมพันธ์กับการเกิดโรค

การประเมินความเสี่ยงการเกิดโรค

การศึกษาข้อมูลยีนหรือหน่วยพันธุกรรมทำให้สามารถเรียนรู้การพัฒนารูปการเกิดโรค การแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายสามารถคาดการณ์ความเสี่ยงการเกิดโรคในผู้ป่วยได้ โดยอาศัยพื้นฐานของข้อมูลหน่วยพันธุกรรม ซึ่งใช้หลักการเทคโนโลยีการตรวจหาลำดับเบสในยีนเช่นกัน ทำให้แพทย์สามารถใช้หลักการป้องกันการเกิดโรคก่อนที่อาการของโรคนั้นจะแสดงออกมา ตัวอย่างเช่น การค้นพบว่า การกลายพันธุ์ในดีเอ็นเอเพิ่มความเสี่ยงของโอกาสการพัฒนาเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ (Type ๒ Diabetes) ซึ่งผู้ป่วยสามารถเริ่มต้นเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมดำเนินชีวิตเพื่อที่จะห่างไกลโรคได้

การวินิจฉัยและการทดสอบ

ความก้าวหน้าในการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย สามารถประยุกต์ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคเฉพาะทางโดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม การแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายทำให้การวินิจฉัยแรกเริ่มดีขึ้น การพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาที่ยังมีประสิทธิภาพมากขึ้น และรักษาตรงเป้าหมายมากยิ่งขึ้น

ความสามารถในการพิจารณาพื้นฐานของผู้ป่วยแต่ละรายจะทำให้สามารถวินิจฉัยโรคได้อย่างแม่นยำมากขึ้น และวางแผนการรักษาที่เฉพาะเจาะจงได้ดียิ่งขึ้น การตรวจลำดับจีโนม (genotyping) เป็นกระบวนการตรวจลำดับดีเอ็นเอแต่ละสายโดยใช้วิธีวิเคราะห์ทางชีววิทยา ซึ่งจีโนมของผู้ป่วยแต่ละรายจะถูก

เปรียบเทียบกับจีโนมมาตรฐาน เหมือนกับโครงการ Human Genome Project เพื่อทำการวิเคราะห์ความแตกต่างของการแสดงออกทางพันธุกรรมที่เชื่อมโยงกับโอกาสการเกิดโรคที่เป็นไปได้ ปัจจุบันมีบริษัทเอกชนต่างประเทศหลายบริษัท เช่น บริษัท 23andMe บริษัท Navigenics ที่บริการตรวจพันธุกรรมหรือจีโนมต่อสาธารณชน ข้อมูลทางพันธุกรรมของแต่ละบุคคลนั้นสามารถประยุกต์ใช้เพื่อการรักษาผู้ป่วยเหล่านั้นได้ และปรับเปลี่ยนการรักษาให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดได้เช่นกัน

เภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenomics) จึงเป็นการนำข้อมูลจีโนมของแต่ละบุคคลมาประยุกต์กับการบริหารยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย หลักการที่ว่ากล่าวคือ โดยทั่วไปแล้ว ผลิตภัณฑ์ยา จะถูกจ่ายให้กับผู้ป่วยและยานั้นจะออกฤทธิ์เหมือนกันในผู้ป่วยที่ได้รับยาทุกราย แต่ในเรื่องการบริหารยานั้นมีปัจจัยหลายอย่างส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยาได้ พันธุกรรมถือเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา และต้องพิจารณาเป็นพิเศษเช่นเดียวกัน และสามารถกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาที่ดียิ่งขึ้น ตัวอย่างเช่น ยาวาฟาริน (warfarin) ที่เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด และมีความจำเพาะอย่างยิ่งต่อค่าเอนไซม์และเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากยานี้สามารถก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในระดับสูง อย่างไรก็ตาม การค้นพบความแปรผันของลำดับพันธุกรรม (Polymorphic variants) ใน CYP2C9 และ VKORC1 ซึ่งเป็นยีนที่ควบคุมการต้านการแข็งตัวของเลือด ทำให้แพทย์สามารถปรับขนาดยาฟารินที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการเกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ และส่งผลให้การรักษามีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

การแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายสามารถใช้ในการวินิจฉัยผู้ป่วยเพื่อวางแผนการบำบัดรักษา ซึ่งเครื่องมือที่ใช้ในการทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยามีความจำเพาะและมุ่งเป้าต่อผู้ป่วยหรือไม่คือ กายจำลองการทดสอบยา (companion diagnostics) ซึ่งถือเป็นความก้าวหน้าครั้งใหญ่เกิดขึ้นจากระบบที่เป็นแพลตฟอร์มเชื่อมต่ออวัยวะของอวัยวะต่าง ๆ เข้าด้วยกันผ่านระบบของเหลว จนได้ผลลัพธ์คล้ายเป็นร่างกายเทียมขนาดจิ๋ว หรือเป็น “กายจำลอง” ที่นำมาใช้ทดสอบยาได้ จุดเด่นของระบบแบบนี้คือ สามารถออกแบบให้ใช้เหมาะกับผู้ป่วยแต่ละคนได้ จึงเป็นการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย (personalized medicine) ทำให้การทดสอบยากับเซลล์เพาะเลี้ยงแต่ละชนิดเป็นเรื่องล้าสมัย เพราะสามารถเลียนแบบการตอบสนองของร่างกายจริง ๆ ได้อย่างน่าทึ่ง ทั้งการบีบตัวของเซลล์หัวใจ การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของเซลล์กระดูก การส่งถ่ายและกำจัดสารต่าง ๆ ออกจากเซลล์ไต รวมไปถึงการเผาผลาญทำลายสารต่าง ๆ ในเซลล์ตับ ดังนั้นถ้าแผนการทดสอบนี้กับหลักการทางเภสัชพันธุศาสตร์จะทำให้สามารถกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมต่อการรักษาผู้ป่วยเฉพาะรายได้ยิ่งขึ้น

การพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาและการบริหารยา

เป็นที่แน่ชัดแล้วว่า ปัจจุบันข้อมูลพันธุกรรมสามารถนำมาใช้พัฒนาผลิตภัณฑ์ยา ทั้งที่เป็นผลิตภัณฑ์ยาเพื่อผู้ป่วยทั่วไป และผลิตภัณฑ์ยาเพื่อการรักษาผู้ป่วยเฉพาะราย รวมถึงในการวิจัยยาที่เช่นกัน การมีข้อมูลพันธุกรรมของผู้ป่วยแต่ละรายจะสามารถคัดเลือกอาสาสมัครที่เข้าสู่กระบวนการวิจัยทางคลินิกในขั้นสุดท้ายได้ ซึ่งการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าสู่โครงการวิจัยทางคลินิกในขั้นตอนสุดท้ายอาจสามารถทำหาคาดการณ์ผลการรักษาและเพิ่มความปลอดภัยต่ออาสาสมัครได้ และยังส่งผลให้สามารถควบคุมระยะเวลาและงบประมาณในการศึกษาวิจัยทางคลินิกได้ด้วย

การแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายนั้นมีความเฉพาะเจาะจงต่อตัวผู้ป่วยแต่ละรายมากกว่าแนวทางการรักษาแบบเดิม เพราะผลิตภัณฑ์ยาที่ผู้ป่วยได้รับจะมีความเฉพาะต่อพันธุกรรมของผู้ป่วย นอกเหนือจากการค้นพบว่าความแตกต่างทางพันธุกรรมมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาแล้ว การค้นพบระบบการ

นำส่งยาใหม่สำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายสามารถช่วยให้การออกฤทธิ์ของยาดีขึ้นเช่นกัน ตัวอย่างเช่น นักวิจัยนาโนเทคโนโลยีที่พยายามคิดค้น ตัวนำส่งยาระดับนาโน (Nanocarrier) ชนิดที่เป็น Iron oxide nanoparticle ชนิด Quantum dots ชนิด Carbon nanotubes ชนิด Gold nanoparticles และชนิด Silica nanoparticles หลักการระบบขนส่งยาระดับนาโนนั้นมีความหลากหลายตามแต่ชนิดของโรค ตัวอย่างเช่น กรณีโรคมะเร็ง หลักการคือการตรวจวิเคราะห์สารเคมีในเลือดที่เป็นตัวบ่งชี้ (Biomarker) ที่ปรากฏบนผิวของเซลล์มะเร็ง และที่สัมพันธ์กับ เวคเตอร์เป้าหมายบนตัวนำส่งระดับนาโนที่จดจำและจับกับเซลล์นั้น ขนาดของตัวนำส่งระดับนาโนต้องถูกออกแบบให้สามารถเพิ่มการผ่านไปสู่เซลล์มะเร็งเป้าหมายได้ และถ้าเป็นโรคที่อยู่ในอวัยวะเฉพาะ เช่น ไต ผิวของตัวนำส่งระดับนาโนนั้นต้องสามารถจับกับประยาค์ และจับกับตัวรับ (receptor) ในอวัยวะนั้น ซึ่งปัจจุบัน ระบบการขนส่งยาระดับนาโนนั้นยังอยู่ในขั้นการทดลองและปรับปรุงเพื่อให้เข้ากับมาตรฐานการรักษา

พันธุกรรมและการเกิดมะเร็ง (Cancer genomics)

การค้นพบในปัจจุบันยืนยันว่าพันธุกรรมมีผลต่อการเกิดมะเร็ง ข้อสรุปนี้ยิ่งทำให้เกิดความตระหนักถึงความต่างแบบของมะเร็งมากขึ้น รวมถึงความแตกต่างในระดับพันธุกรรมแม้จะเป็นมะเร็งชนิดเดียวกัน อย่างไรก็ตาม การพัฒนารักษาเฉพาะรายก็มีความก้าวหน้าอย่างมากเช่นเดียวกัน

พันธุศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งเฉพาะราย (Personalized Onco-genomics) คือวิธีการรักษาทางการแพทย์สำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายด้วยหลักการพันธุศาสตร์กับมะเร็ง ซึ่งใช้วิธีการตรวจลำดับจีโนมที่สร้างความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งที่ชัดเจนที่สุด เพื่อที่จะเข้าใจพยาธิวิทยาการเกิดโรคและพัฒนารักษา ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ยาที่ถูกพัฒนาขึ้นมาได้แก่ Trastuzumab ที่เป็นยาในกลุ่ม โมโนโคลนอล แอนติบอดี ที่ขัดขวาง HER2/neu receptor ยานี้ใช้สำหรับรักษาโรคมะเร็งเต้านม เฉพาะผู้ป่วยที่ทดสอบแล้วมีการแสดงออกของ HER2/neu receptor โดยต้องมีการทดสอบเนื้อเยื่อด้วยวิธี Immunohistochemistry (IHC) ร่วมกับ Fluorescence In Situ Hybridization (FISH)

ผลิตภัณฑ์ยา Imatinib ที่เป็น Tyrosine kinase inhibitors ที่ใช้เพื่อรักษาโรค Chronic myeloid leukemia (CML) ที่ ยีน BCR-ABL fusion ซึ่ง >๙๕ ของผู้ป่วยและผลิตรหัสสัญญาณ hyperactivated ABL-driven protein ซึ่งการรักษาแบบเฉพาะคือการยับยั้ง Ablason tyrosine kinase (ABL) protein

การควบคุมกำกับดูแล

องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ได้เริ่มต้นการกำกับดูแล การบำบัดรักษาทางการแพทย์สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย โดยบูรณาการในกฎหมาย โดยรายงานขององค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ได้รายงานในเดือนตุลาคม ค.ศ. ๒๐๑๓ เรื่อง “Paving the way for personalized medicine : FDA’s role in a New era of medical product development” เพื่อที่จะได้เริ่มต้นวางแนวทางในการบูรณาการความรู้เรื่องพันธุศาสตร์และข้อมูล Biomarker สำหรับใช้ทางคลินิกและการพัฒนา โดยคาดว่าจะสามารถพัฒนาแนวทางการกำกับดูแลมาตรฐานทางวิชาการ การศึกษาวิจัย สารมาตรฐาน และเครื่องมือ ในแง่ของการพัฒนาการแพทย์สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย ไปสู่การควบคุมกำกับดูแลเรื่องดังกล่าวเป็นการเฉพาะได้

ในปี ค.ศ. ๒๐๑๙ องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา อนุญาตการรักษาทางการแพทย์สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย จำนวน ๑๒ คำขอ และ การตรวจวินิจฉัย ๗ คำขอ ซึ่งสามารถช่วยพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วย การรักษาแบบพุ่งเป้า และเพิ่มทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งได้

ตั้งแต่ ค.ศ. ๒๐๑๔ เป็นต้นมา การรักษาผู้ป่วยด้วยหลักการทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายมีอัตรา ๑ ใน ๔ ของผลิตภัณฑ์ยาที่องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา อนุมัติ และถือเป็นการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่ ปี ค.ศ. ๒๐๐๕ ที่การรักษาทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายได้รับอนุมัติเพียง ๕ % ของผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการอนุมัติ ดังนั้นจะเห็นได้ว่า การเปลี่ยนแปลงจากหลักการการรักษาแบบดั้งเดิมที่ว่า ผลิตภัณฑ์ยาสามารถใช้ได้กับผู้ป่วยทุกราย หรือการรักษาแบบลองผิดลองถูก (trial and error medicine) เป็นการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายนั้นกระตุ้นให้องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกาต้องปรับเกณฑ์การควบคุมให้ทันสมัยและรวดเร็วมากขึ้น โดยล่าสุด ปี ค.ศ. ๒๐๒๐ องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกาได้เผยแพร่หลักเกณฑ์และคู่มือจำนวน ๖ ฉบับ เกี่ยวกับการผลิตและการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด (Gene therapy)

ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย ๕ ผลิตภัณฑ์แรกเป็นการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคเรื้อรัง ได้แก่ โรค Spinal muscular atrophy (SMA) , Duchenne muscular dystrophy , acute hepatic porphyria , cystic fibrosis และ sickle cell disease และอีก ๔ ผลิตภัณฑ์เป็นผลิตภัณฑ์ทางเลือกใหม่ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง

๒.๔ ระบบกฎหมายควบคุมการใช้ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) กรณีตัวอย่างผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดของต่างประเทศ

ระบบกฎหมายควบคุมการใช้สเต็มเซลล์ของต่างประเทศ

ก. สหรัฐอเมริกา

ประเทศสหรัฐอเมริกาเป็นประเทศแรกที่เป็นต้นแบบระบบควบคุมการใช้เซลล์บำบัดที่มีประสิทธิภาพ และมีรายละเอียดมากที่สุดที่สุดในโลก ภายใต้ระบบควบคุมเซลล์บำบัดของศูนย์ควบคุมชีววัตถุและวิจัย (Center for Biologics and Research –US FDA) (ดังรูปที่ ๑) เนื่องจากเป็นระบบควบคุมเซลล์บำบัดที่ได้รับพัฒนาแล้วที่สมบูรณ์ที่สุด จึงเหมาะที่จะใช้เป็นศึกษาทำความเข้าใจเพื่อพัฒนาระบบควบคุมเซลล์บำบัดของประเทศไทย

The screenshot displays the USFDA website interface. At the top, the FDA logo and 'U.S. Food and Drug Administration' are visible, along with a search bar and navigation links. The main navigation menu includes 'Home', 'Food', 'Drugs', 'Medical Devices', 'Radiation-Emitting Products', 'Vaccines, Blood & Biologics', 'Animal & Veterinary', 'Cosmetics', and 'Tobacco Products'. The 'Vaccines, Blood & Biologics' section is active, showing a breadcrumb trail 'Home > Vaccines, Blood & Biologics'. A featured article titled 'Impact of Severe Weather Conditions on Biological Products' is prominently displayed, accompanied by an image of an 'EVACUATION ROUTE' sign. To the right, a 'Spotlight' section lists several articles, including 'What's New for Biologics' and 'Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule'. Below this, the 'Recalls & Alerts' section is highlighted with a red circle, containing a link for 'CBER-Regulated Products: Shortages and Discontinuations'. The 'Approvals & Clearances' section at the bottom right lists 'Biologics Products & Establishments' and 'Combination Products'. A 'Navigate the Vaccines, Blood & Biologics Section' sidebar on the left provides a detailed list of sub-sections, with 'Cellular & Gene Therapy Products' circled in red.

รูปที่ ๑ รูปแสดงหน่วยงานกำกับดูแล Vaccines, Blood and Biologics จาก USFDA website

ข. สหภาพยุโรป (EU)

การควบคุมเซลล์บำบัดของสหภาพยุโรปกำลังพัฒนาระบบควบคุม ยังไม่สมบูรณ์เท่าประเทศสหรัฐอเมริกา โดย European Commission of Public Health โดย European Medicines Agency ควบคุมการใช้เซลล์บำบัด อยู่ในหมวดที่เรียกว่า Advanced therapies ประกอบด้วย Tissue Engineering, Cell Therapy and Gene Therapy และออกกรอบกฎหมาย (Directive) ที่แต่ละประเทศของสหภาพยุโรปต้องนำไปพัฒนาเป็นกฎหมายในประเทศตนเอง ชื่อ REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004- (EC = European Commission) (ดังรูปที่ ๒)

ลิงค์ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:en:PDF>



The screenshot shows the European Commission website page for 'Advanced Therapies'. The page features the European Commission logo and the text 'PUBLIC HEALTH'. The breadcrumb trail reads: 'European Commission > DG Health and Food Safety > Public health > Medicinal products for human use > Advanced Therapies'. The main heading is 'MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE'. Below this, there is a navigation bar with 'Go back to Medicinal products for human use > Advanced Therapies'. The section title is 'Advanced Therapies', accompanied by social media icons for email, Facebook, Twitter, Google+, and YouTube. The text describes the emergence of new technologies and medicines, including regenerative medicine, personalized treatments, and nanomedicines. It mentions the Commission's commitment to monitoring scientific progress and reviewing legislation. The page lists 'General Information' and 'Major developments'. The 'General Information' section explains that advanced therapy medicinal products are based on genes, cells, and tissues, and herald revolutionary treatments for various diseases. It also notes the lack of an EU-wide regulatory framework in the past and the agreement on a Regulation on advanced therapies (Regulation (EC) 1394/2007) to ensure the free movement of these products within Europe.

รูปที่ ๒ รูปแสดงหน่วยงานกำกับดูแล Advanced Therapy จาก European Commission website

ดังนั้นในรายงานฉบับนี้ จึงเลือกศึกษาระบบควบคุมของสหรัฐอเมริกา การศึกษาระบบควบคุมของสหรัฐอเมริกาในแง่ปรัชญาควบคุม การนิยาม การจัดแบ่งหมวดควบคุมตามหลักวิทยาศาสตร์ และเป้าหมายความปลอดภัยและประสิทธิภาพที่ได้มาตรฐานต่าง ๆ นั้น จะต้องตอบให้ได้ ซึ่งจะช่วยให้ประเทศไทยสามารถวางระบบปรับปรุงกฎหมายและวางแนวควบคุมผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง เช่น การใช้เซลล์ให้สอดคล้องกับหลักสากลได้ยั่งยืน

ระบบกฎหมายของสหรัฐอเมริกาสามารถเทียบเคียงกับกฎหมายไทยได้ดังนี้

- Bill หมายถึง ร่างกฎหมาย
- Act หมายถึง พระราชบัญญัติ
- Code of Federal Regulation – CFR หมายถึง กฎกระทรวง
- Guidance for Industry หมายถึง ประกาศกระทรวง

ส่วนระบบควบคุมเซลล์บำบัดของ AEC ไม่พบว่ามีกรอบกฎหมายในขณะนี้ อย่างไรก็ตาม ระบบควบคุมสุขภาพของ AEC คือ ระบบของประเทศสิงคโปร์ ซึ่งองค์การอาหารและยาประเทศสิงคโปร์มีชื่อเรียกว่า Health Science Authority (HSA) ไม่มีระบบควบคุมเซลล์บำบัดเช่นเดียวกัน แต่ประเทศสิงคโปร์มีระบบกฎหมายแบบเดียวกับสหรัฐอเมริกา และระบบกฎหมายประเทศสิงคโปร์ อนุญาตให้ยืมกฎหมายต่างประเทศมาใช้ได้ทั้งฉบับ ดังนั้นประเทศสิงคโปร์จึงใช้ระบบควบคุมสเต็มเซลล์แบบเดียวกับสหรัฐอเมริกา

๒.๕ แนวทางการควบคุมผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดของสหรัฐอเมริกา

แนวทางการควบคุมเซลล์บำบัดของสหรัฐอเมริกา ถูกอธิบายไว้ในคำอธิบายแสดงหลักการและแผนผังระบบควบคุม ซึ่งเชื่อมโยงไปยัง PROPOSED APPROACH TO REGULATION OF CELLULAR AND TISSUE-BASED PRODUCTS [Docket Number 97N-0068] และกฎหมายฉบับต่างๆ ซึ่งอธิบายในแผนผังดังรูปที่ ๓ ทำให้สามารถเข้าใจระบบควบคุม CELLULAR AND TISSUE-BASED PRODUCTS ของสหรัฐอเมริกา ซึ่งระบบควบคุมนี้มีขนาดใหญ่ครอบคลุมทุกมิติ รวมทั้งการรักษาด้วยเซลล์/สเต็มเซลล์บำบัดก็เป็นส่วนหนึ่งที่ถูกควบคุมในระบบ โดยสามารถอธิบายได้ดังนี้

๒.๕.๑ แนวทางกฎหมายควบคุมการใช้สเต็มเซลล์ของสหรัฐอเมริกา คำนึงถึงหรือให้ความสำคัญของผลิตภัณฑ์กลุ่มสเต็มเซลล์ เซลล์ เนื้อเยื่อ ขององค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ครอบคลุมรายละเอียด ๔ ประเด็น คือ

ก. การควบคุมโรคติดต่อผ่านผลิตภัณฑ์โดยตรง (Direct transmission of communicable disease)

เซลล์ตนเอง (autologous use) เซลล์ผู้อื่น (allogeneic use) เซลล์แช่แข็ง (banked (stored) เซลล์ขนส่ง (shipped) หรือเซลล์จากห้องปฏิบัติการกลางที่ใช้ร่วมกัน (processed in a facility that handles cells and tissues from multiple donors; whether the cells or tissues are minimally (ดัดแปลงน้อย) หรือ ดัดแปลงมาก (more-than-minimally)) ที่ผ่านการดัดแปลง (manipulated; whether the tissue is viable (มีชีวิต) หรือ nonviable (ไม่มีชีวิต)) และสำหรับเซลล์หรือเนื้อเยื่อเจริญพันธุ์ (reproductive cells or tissue whether they are obtained from a sexually-intimate partner of the transplant or insemination recipient)

ข. กระบวนการผลิต (Processing concerns)

ปัจจัยที่ต้องคำนึงในกระบวนการจัดการเซลล์ (The level of concern relating to processing is dependent on the following factors)

- กระบวนการจัดการเซลล์มีการดัดแปลงคุณสมบัติของเซลล์น้อยหรือมาก (whether or not the cells or tissues are more-than-minimally manipulated)
- เซลล์ที่ผ่านกระบวนการจัดการยังคงมีคุณสมบัติและหน้าที่ทำงานเหมือนปกติธรรมชาติหรือไม่ (whether or not they are used for their normal (homologous) function)
- มีการใส่สารอื่นๆที่ไม่ใช่เซลล์และเนื้อเยื่อปะปนหรือไม่ (whether or not they are combined with non-cell/non-tissue components)
- มีการนำเซลล์ไปใช้เพื่อผลการเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของร่างกายมนุษย์หรือไม่ ถ้ามี จะถือว่าควบคุมเป็นยา (whether or not they are used for metabolic function. As will be discussed below in VI B)

ค. ความปลอดภัยและประสิทธิภาพทางคลินิก (Clinical safety and effectiveness concerns)

การควบคุมความปลอดภัยและประสิทธิภาพทางคลินิก (ในผู้ป่วย) ควบคุมจาก
กระบวนการจัดการเซลล์เช่นเดียวกัน คือ

- กระบวนการจัดการที่ดัดแปลงเซลล์ มีมากหรือน้อย ส่งผลให้เซลล์เปลี่ยนแปลง
คุณสมบัติหน้าที่ไปจากปกติหรือไม่ และเป็นการใช้เซลล์ของตนเองหรือเซลล์ของ
ผู้อื่นหรือไม่
- มีการผสมสารอื่นหรือสิ่งอื่นลงไปร่วมกับเซลล์หรือไม่
- เซลล์ถูกใช้เพื่อเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของร่างกายผู้ป่วยหรือไม่

บริษัทเจ้าของผลิตภัณฑ์จะต้องสำแดงว่า ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อจะถูกนำไปใช้สำหรับ
อะไร เช่น

- ๑) ใช้เฉพาะที่ (Local Use) สำหรับเนื้อเยื่อหรืออวัยวะ ในการซ่อมแซม (a local structural purpose i.e. reconstruction or repair) ตัวอย่างคือ การใช้ของ
ศัลยแพทย์ในการเรื่องการหายของแผล ใช้เซลล์ผิวหนังในแผลไฟไหม้ ส่วนใหญ่เป็นการ
ใช้ของแพทย์แผนปัจจุบันที่อยู่ในกำกับของแพทยสภา
- ๒) ใช้เพื่อการเจริญพันธุ์ (Reproductive purpose) ตัวอย่างคือ เป็นการใช้เฉพาะ
เทคโนโลยีการเจริญพันธุ์
- ๓) ใช้เพื่อผลทางเมตาบอลิซึม (Systemic Use and a metabolic purpose) ตัวอย่างการ
ฉีดเซลล์เข้าเส้นเลือด เข้ากล้ามเนื้อ เป็นการใช้ของกลุ่มแพทย์ทางเลือกและแพทย์ด้าน
ความชรา

เมื่อพิจารณาจากกระบวนการจัดการเซลล์เพื่อให้ได้มาซึ่ง ผลิตภัณฑ์สุดท้าย กระบวนการ
จัดการต่างๆมีผลเปลี่ยนแปลงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเซลล์ ดังนั้นผลิตภัณฑ์เซลล์ต่อไปนี้จะต้อง
พิสูจน์ประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิก (Clinical Safety and Effectiveness) ได้แก่

- ๑) ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการจัดการดัดแปลงเซลล์แบบมาก (products that are more-
than-minimally manipulated)
- ๒) ผลิตภัณฑ์เซลล์ของผู้อื่นที่ไม่ได้ใช้สำหรับตนเอง (are used for non-homologous
function)
- ๓) ผลิตภัณฑ์ที่มีการผสมสารอื่นลงไปในผลิตภัณฑ์เซลล์ (are combined with non-cell
or non-tissue components)
- ๔) ผลิตภัณฑ์เซลล์ที่ใช้เพื่อผลทางเมตาบอลิซึม (are used for metabolic function)

ผลิตภัณฑ์ทั้ง ๔ กลุ่มดังกล่าวข้างต้นอยู่ภายใต้กฎหมายควบคุมชีววัตถุทั้งระบบ คือ section
351 and/or the FDCA (see section VI A Stem Cells) ส่วนการควบคุมผลิตภัณฑ์เซลล์ชนิดอื่นที่นอกจาก
กลุ่มเหล่านี้ มีระดับความเข้มงวดต่ำกว่าแต่มีความซับซ้อนมากกว่า เนื่องจากเป็นการควบคุมร่วมกันกับเวช
ปฏิบัติของแพทย์ระหว่างหลายหน่วยงาน

- ง. การโฆษณาและการแสดงฉลากผลิตภัณฑ์ (Promotion and labeling and the
agency's baseline knowledge of industry)

องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา จะให้ข้อมูลแก่บริษัทเจ้าของผลิตภัณฑ์เพื่อความสะดวกในการยื่นขออนุญาตขึ้นทะเบียนและควบคุมการปิดตลาดผลิตภัณฑ์ และการโฆษณาที่ถูกต้องเหมาะสม ยกเว้นการควบคุมสำหรับ การใช้เซลล์ตนเองรักษาในกระบวนการผ่าตัดเดียวกัน

๒.๕.๒ แผนผังระบบควบคุมการใช้สเต็มเซลล์ขององค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา
(THE REGULATORY SCHEME: PRODUCT CONCERNS, PRODUCT CHARACTERISTICS AND USES)

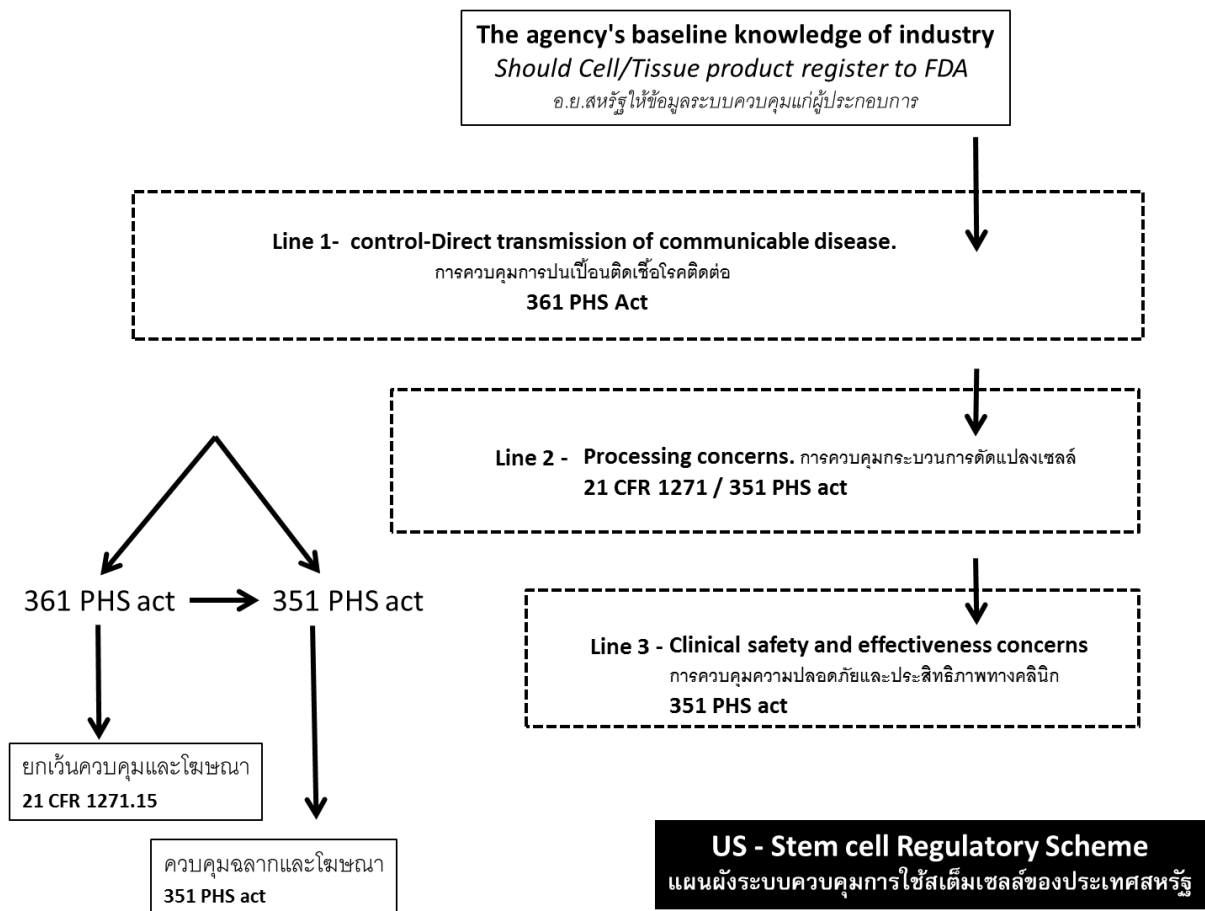
ระบบควบคุมการใช้สเต็มเซลล์ขององค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา มีการควบคุมภายใต้กฎหมายต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่

PHS 361 Act คือ กฎหมายควบคุมการติดเชื้อผ่านผลิตภัณฑ์

PHS 351 Act คือ กฎหมายควบคุมชีววัตถุทั้งระบบ

21 CFR 1271 คือ กฎหมายใหม่ เพื่อควบคุมการดัดแปลงเซลล์ สเต็มเซลล์เล็กน้อยของสเต็มเซลล์ หรือแพทย์ โดยไม่เปลี่ยนคุณสมบัติตามธรรมชาติ

21 CFR 1271.15 คือ ข้อยกเว้นที่ อ.ย. สหรัฐ ไม่ควบคุม หมายถึง การใช้เซลล์ สเต็มเซลล์บำบัดแบบเวชปฏิบัติทางการแพทย์อย่างเดียว (ดังรูปที่ ๓)



รูปที่ ๓ รูปแสดงแผนผังระบบควบคุมการใช้สเต็มเซลล์ขององค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา

ระบบควบคุมการใช้สเต็มเซลล์ของ อ.ย.สพ. ครอบคลุมการใช้สเต็มเซลล์ทางการแพทย์ทุกมิติ โดยแบ่งระดับการควบคุมเป็น ๔ ด้าน และ ๑ ฐานข้อมูล ตามหลักการทางวิทยาศาสตร์เพื่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้สเต็มเซลล์ทางการแพทย์อย่างมีเหตุผล ดังนี้

ด้านที่ ๑ ด้านควบคุม การติดเชื้อโรคติดต่อทางตรงจากการใช้สเต็มเซลล์(ชีววัตถุ)ในการรักษาผู้ป่วย
(Concerns of Direct Transmission of Communicable Diseases)

ด้านแรก คือ การควบคุมทดสอบการปลอดจากโรคติดต่อที่ข้ามระหว่างบุคคลจากการใช้เซลล์ เนื้อเยื่อของผู้อื่น ถือเป็นด้านแรกที่สำคัญที่สุดของการใช้ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยว่าจะไม่ติดเชื้อโรคร้ายแรงจากผู้บริจาคเซลล์ (ตารางที่ ๑ และตารางที่ ๒)

ด้านนี้แบ่งผลิตภัณฑ์ออกเป็น ๔ กลุ่มย่อยคือ

กลุ่ม ๑. ใช้เซลล์ สเต็มเซลล์ ในการผ่าตัด โดยสกัดเซลล์จากผู้ป่วยและใส่กลับเข้าตัวผู้ป่วยขั้นตอนเดียวกัน เช่น การสกัดเซลล์เปลือกไขมันด้วยเครื่อง Celution™ 800/CRS Cytori หรือเครื่อง Lipo-kit เป็นต้น ได้รับการยกเว้นตามกฎหมาย ไม่ต้องยื่นขออนุญาตขึ้นทะเบียนองค์การอาหารและยา

กลุ่ม ๒a. เก็บเซลล์ตัวเองแบบแช่แข็ง การขนส่งเซลล์ของตนเอง หรือเทคโนโลยีเจริญพันธ์

กลุ่ม ๒b. เนื้อเยื่อผู้บริจาคไม่มีชีวิต (อวัยวะบริจาคบางชนิดที่ไม่มีชีวิตเช่น ผิวหนัง กระจก
กระดูกอ่อน)

กลุ่ม ๒c. เนื้อเยื่อผู้บริจาคมีชีวิต (อวัยวะบริจาคบางชนิดที่มีชีวิต เช่น ไต ตับ ลิ้นหัวใจ)

กลุ่ม ๒a/๒b/๒c ต้องขึ้นทะเบียนองค์การอาหารและยาภายใต้อำนาจกฎหมายควบคุมชีววัตถุ คือ section 351 PHS และกฎหมายควบคุมโรคติดต่อผ่านทางผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคือ section 361 PHS และบังคับวิธีการเก็บเนื้อเยื่อแบบ GTP (good tissue Practice) ผลิตภัณฑ์ในกลุ่มนี้คือ ธนาคารเก็บสเต็มเซลล์สายสะดือ ตัวอ่อนมนุษย์ เซลล์หรือเนื้อเยื่อ ต่างๆ ที่เก็บไว้เพื่อการรักษาผู้ป่วยในอนาคต ผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้จัดเป็นปัญหาใหญ่ของประเทศไทยที่ปราศจากการควบคุมเช่นเดียวกันกับการใช้สเต็มเซลล์ ทั้งนี้เป็นเพราะประเทศไทยไม่มีกฎหมายควบคุมชีววัตถุทั้งระบบ มีเฉพาะกฎหมายลูกควบคุมชีววัตถุแยกย่อยในกลุ่มงานต่างๆ ของกองยาแบบการแก้ปัญหาเฉพาะกิจ จึงไม่สามารถรวบรวมฐานการควบคุมให้เป็นระบบแบบสากล ทำให้เกิดปัญหาการควบคุมผลิตภัณฑ์ชีววัตถุใหม่ๆ ที่เพิ่มจำนวนขึ้นอย่างรวดเร็ว

Relationships among product concerns, product characteristics, regulatory approaches

Product Concern	Product Characteristic (Product Factors)	Industry Action Required	Regulatory Submission
A. Direct transmission of communicable disease (e.g., donor screening and testing)	1. SURGERY (Cells or tissue are removed from and transplanted back into the same person in a single surgical procedure)	1. None.	1. None
	2a. AUTOLOGOUS banked/processed/shipped; REPRODUCTIVE from sexually intimate partner	2a. Screening, testing recommended; other GTPs would be required, e.g., recordkeeping, labeling, product tracking, recalls, notification of communicable disease transmission.	2a 2b 2c. No FDA submission. Requirements would be set in new final rule for allogeneic tissue-related products under section 361 (finalization of the interim final rule), and in rulemaking under sections 361 and 351 which would add more products and more specific testing requirements.
	2b. ALLOGENEIC, nonviable tissue	2b, 2c. GTPs would be required e.g., screening, testing, recordkeeping, labeling, product tracking, recalls, notification of communicable disease transmission.	
	2c. ALLOGENEIC, viable tissue		

ตารางที่ ๑ แสดงการควบคุมด้านที่ ๑

CONCERN 1: DISEASE TRANSMISSION
(Does the Tissue Pose a Risk of Transmitting Diseases
Such as AIDS or Hepatitis?)

Product Characteristic	Industry Action Required	Submission to FDA
Tissue transplanted within one person during a single surgical procedure	None	None
Tissue transplanted within one person that has been banked, processed, or shipped	Disease screening and testing recommended; Good Tissue Practices (GTPs) (handling, recordkeeping, and labeling procedures) would be required	None
Tissue donated from one person to another	Subject to GTPs; disease screening and testing would be required	None

ตารางที่ ๒ แสดงการควบคุมการติดเชื้อโรคติดต่อทางตรงจากการใช้สเต็มเซลล์ในการรักษาผู้ป่วย

ด้านที่ ๒ ด้านควบคุมกระบวนการจัดการสเต็มเซลล์ (รวมเซลล์และเนื้อเยื่อมนุษย์ ; Concerns of Control of Processing)

ด้านที่สอง คือ ด้านควบคุมทดสอบกระบวนการจัดการเซลล์หรือเนื้อเยื่อ (Cell Manipulation Processing) เช่น การสกัดเซลล์ด้วยเอนไซม์ การเพาะเลี้ยงเซลล์ การบังคับเซลล์ด้วยอาหารเลี้ยง การบังคับเซลล์ด้วยการตัดต่อพันธุกรรม การปลูกเซลล์เพาะเลี้ยงบนโครงอวัยวะ การแช่แข็งเซลล์ เป็นต้น กระบวนการจัดการเซลล์นี้มีความซับซ้อนตั้งแต่ต้นไปมาก และมีผลทำให้เซลล์เปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางชีววิทยาไปจากธรรมชาติในระดับต่างๆกัน จึงมีผลต่อความปลอดภัยในการใช้ในมนุษย์ และ อ.ย.สหรัฐฯ ได้ทำการควบคุมในระดับความเข้มงวดแตกต่างกัน ตามหลักการทางวิทยาศาสตร์ ที่นำมาใช้ออกเป็นกฎหมาย

ด้านที่ ๒ ทำให้สามารถแบ่งผลิตภัณฑ์ออกเป็น ๓ กลุ่มย่อย คือ

กลุ่ม ๑ กลุ่มเซลล์/เนื้อเยื่อที่ใช้ในกระบวนการผ่าตัดเดียวกัน เป็นกลุ่มที่ได้รับการยกเว้นไม่ต้องขออนุญาตและขึ้นทะเบียน อ.ย. เช่น สเต็มเซลล์ไขมันที่สกัดจากเครื่องสกัดเซลล์ เครื่องสกัดสเต็มเซลล์ไขมันของบริษัท Cytori และใช้ในหัตถการผ่าตัดเดียวกัน (ดังรูปที่ ๔)



รูปที่ ๔ รูปแสดงเครื่องสกัดสเต็มเซลล์ไขมันของบริษัท Cyturi ที่ได้รับการรับรองจาก US FDA

กลุ่ม ๒ กลุ่มดัดแปลงเซลล์แบบน้อย (Minimal Manipulated) การผลิตและดัดแปลงเซลล์ให้ใช้มาตรฐาน GTP (Good Tissue Practice) บังคับ แต่ไม่ต้องยื่นขออนุญาตและขึ้นทะเบียนองค์การอาหารและยา แต่การนำไปใช้ให้อยู่ภายใต้อำนาจกฎหมาย 361 PHS คือต้องป้องกันการติดเชื้อส่งข้ามระหว่างมนุษย์จากการใช้ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ เช่น การใช้สเต็มเซลล์ไขมันที่สกัดจากห้องปฏิบัติการเซลล์แบบสะอาด (Cell Processing or Cell Manipulation Core Facilities – CPCF/CMCF) และใช้ในหัตถการผ่าตัดเดียวกัน (ดังรูปที่ ๕ และ ๖ แสดงห้องปฏิบัติการเซลล์ในห้องผ่าตัด)

เนื่องจากห้องปฏิบัติการเซลล์แบบสะอาด (Cell Processing or Cell Manipulation Core Facilities – CPCF/CMCF) ในด้านที่ ๒ นี้เป็นการผลิตเซลล์เพื่อใช้เฉพาะราย (one to one) ไม่ใช่การผลิตแบบจำนวนมาก (one to many) สำหรับประเทศไทยแล้วห้องปฏิบัติการชนิดนี้ไม่อยู่ในอำนาจควบคุมของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา แต่อยู่ในอำนาจควบคุมสถานพยาบาลของกองประกอบโรคศิลป์ฯ กระทรวงสาธารณสุข ที่จะทำการควบคุมไปพร้อมกับมาตรฐานห้องผ่าตัดในคลินิก รายละเอียดของมาตรฐานเหล่านี้ กระทรวงสาธารณสุขสามารถปรึกษาหน่วยงานภายในให้จัดทำขึ้นเองได้คือกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ซึ่งได้ศึกษาเรื่องมาตรฐานห้องปฏิบัติการ สเต็มเซลล์ไว้ระดับหนึ่งแต่จะไม่ใช้มาตรฐานสถานที่ผลิตยาที่ดีในระดับอุตสาหกรรม (Industrial GMP) โรงงานผลิตยาของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา แต่อาจใช้มาตรฐานต่ำกว่า เช่น GLP or pilot – GMP or Scale up – GMP ขึ้นอยู่กับความเหมาะสมและดุลยพินิจของหน่วยงานควบคุม ซึ่งทุกมาตรฐานจะมีการจัดทำคู่มือปฏิบัติการมาตรฐาน standard operation practice (SOP) ให้หน่วยงานควบคุมตรวจสอบมาตรฐานและความปลอดภัย



รูปที่ ๕ รูปแสดงห้องปฏิบัติการเซลล์ในห้องผ่าตัด

ภาพแสดง : บน-ห้องปฏิบัติการเซลล์ในห้องผ่าตัด

: ล่าง-ตู้ขนส่งเซลล์/เนื้อเยื่อระหว่างห้องผ่าตัดและห้องปฏิบัติการ



รูปที่ ๖ รูปแสดงห้องปฏิบัติการเซลล์ในห้องผ่าตัด

(ภาพถ่ายสถานที่ ห้องผ่าตัดและห้องปฏิบัติการของ Cell Port Clinic ได้รับการรับรองถูกต้องจากกระทรวงสาธารณสุขประเทศญี่ปุ่น โดยศาสตราจารย์นายแพทย์ KOTARO YOSHIMURA ศัลยแพทย์ตกแต่ง -หัวหน้าหน่วยศัลยศาสตร์ตกแต่งและเสริมสร้าง และ หัวหน้าศูนย์วิจัยวิศวกรรมเนื้อเยื่อและสเต็มเซลล์ มหาวิทยาลัยโตเกียว)

กลุ่มที่ ๓ กลุ่มดัดแปลงเซลล์แบบมาก *More than- Minimal Manipulated*

การผลิตและดัดแปลงเซลล์ ถูกบังคับให้ใช้มาตรฐานสถานที่ผลิตยาที่ดี (Good Manufacturing Practice (GMP)) บังคับแบบโรงงานยา ในสหรัฐอเมริกา ผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ต้องยื่นขออนุญาต และได้รับการขึ้นทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ตามอำนาจกฎหมายใหญ่ควบคุมชีววัตถุ 351 PHS (Public Health Service Act) คือต้องพิสูจน์ความปลอดภัยและประสิทธิภาพตามมาตรฐานที่กำกับในแต่ละระดับ (Drug Development Pathway -Full track (clinical trial1-3) or Fast Track)

สำหรับในประเทศไทยยังไม่มีหน่วยงานควบคุมชีววัตถุทั้งระบบและยังไม่มีแนวทางควบคุมมาตรฐานสถานที่ผลิตยาที่ดีสำหรับกระบวนการผลิตเซลล์เฉพาะ จึงยังไม่สามารถขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ได้ เช่น สเต็มเซลล์สัตว์ สเต็มเซลล์สายสะดือ สเต็มเซลล์รก สเต็มเซลล์รกพิน เนื่องจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทยมีการควบคุมผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเทคโนโลยีการเพาะเลี้ยงเซลล์ที่เรียกว่า GMP Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients ดังนั้นการที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะขยายขอบเขตการควบคุมการผลิตเพาะเลี้ยงเซลล์ให้เทียบเท่าระบบสากลจึงเป็นสิ่งที่สามารถทำได้ในอนาคต (ตารางที่ ๓ และตารางที่ ๔)

<p>B. Control of Processing Improper handling or inadequately controlled processing may result in product contamination and consequent communicable disease transmission;</p> <p>or in failure to preserve product integrity and function, and consequent enhanced susceptibility to communicable disease;</p> <p>or in failure to preserve product integrity and function with resulting unsafe or ineffective products.</p>	<p>1. SURGERY (Cells or tissue are removed from and transplanted back into the same person in a single surgical procedure.)</p> <p>2. MINIMALLY MANIPULATED & homologous function & no non-tissue components, and structural, reproductive, or autologous/related-allogeneic metabolic</p> <p>3. MORE-THAN-MINIMALLY MANIPULATED or non-homologous function or non-tissue components or unrelated metabolic</p>	<p>1. None</p> <p>2. GTPs relating to contamination, integrity and function.</p> <p>3. Would have to follow GMPs and have stricter processing controls encompassing clinical safety and effectiveness concerns.</p>	<p>1. None</p> <p>2. No FDA submission regarding processing. Requirements would be set in rulemaking under section 361.</p> <p>3. A marketing application would ordinarily be required to contain a CMC section. If determinations are made that the safety and effectiveness of a product category can be assured by meeting product specifications and processing controls, the applicants would need only to submit a certification that they meet the product specifications and processing controls.</p>
--	--	---	---

ตารางที่ ๓ แสดงการควบคุมด้านที่ ๒ - กระบวนการตัดแปลงเซลล์

CONCERN 2: CONTROL OF PROCESSING
(What Kinds of Handling and Processing Controls Would Be Necessary?)

Product Characteristic	Industry Action Required	Submission to FDA
Tissue transplanted within one person during a single surgical procedure	None	None
Minimally processed structural ³ tissue used for its normal function and having no nontissue parts; or reproductive tissue ⁴ used for its normal function, and having no non-tissue parts	Would be subject to GTPs relating to contamination, integrity, and function	None
Minimally processed metabolic tissue ⁵ transplanted into the same person, or into a family member, used for its normal function, and having no nontissue parts	Would be subject to GTPs relating to contamination, integrity, and function	None
Metabolic tissue transplanted to another person not related to the donor; or that has been manipulated, or is used for other than its normal function, or has nontissue parts	Would have more comprehensive processing controls than GTPs (to address clinical safety/effectiveness concerns)	Human testing exemptions and marketing approval by FDA would be required. (In certain cases, certification to standards may substitute for data submission.)
Structural tissue that has been manipulated, or is used for other than its normal function, or has nontissue parts	Would have more comprehensive processing controls than GTPs (to address clinical safety and effectiveness concerns)	Human testing exemptions and marketing approval by FDA would be required.

³ Structural tissue comprises such tissue as corneas, ligaments, bones, cartilage, tendons, dura mater, and heart valves.

⁴ Reproductive tissue comprises such tissue as ova, semen, and embryos.

⁵ Metabolic tissue is tissue that affects the function of the entire body (e.g., umbilical cord stem cells infused into a patient to reconstitute the cellular elements of the patient's blood, or pancreatic islet cells implanted to treat diabetes).

ตารางที่ ๔ แสดงการควบคุมการจัดการสเต็มเซลล์

ด้านที่ ๓ ด้านควบคุม มาตรฐานความปลอดภัยทางคลินิก (ไม่รวมการติดเชื้อ) และประสิทธิภาพทางคลินิก (รวมการใช้แบบเฉพาะราย) (Concerns of Clinical Safety (not restricted to communicable - disease risks) & Clinical Effectiveness (include use – specific concerns))

ด้านที่ ๓ คือการทดสอบความปลอดภัย (ไม่รวมการปนเปื้อนติดเชื้อโรค) และประสิทธิภาพ การใช้สเต็มเซลล์ในผู้ป่วย องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา แบ่งการควบคุมออกเป็น ๓ กลุ่ม คือ

กลุ่มที่ ๑ กลุ่มการใช้สเต็มเซลล์ร่วมกับการผ่าตัดในครั้งเดียวกัน ที่ไม่มีการดัดแปลงสเต็มเซลล์มาก เป็นสเต็มเซลล์ของผู้ป่วยเอง ไม่มีการผสมสารอื่น และไม่ผลต่อระบบเมตาบอลิซึมของร่างกาย (หมายถึงการใช้เฉพาะที่ไม่ใช่การฉีดเข้าเส้นเลือด) กลุ่มนี้ได้รับการยกเว้น ไม่ต้องพิสูจน์ทางคลินิกและไม่ต้องขึ้นทะเบียนองค์การอาหารและยา

กลุ่มที่ ๒ กลุ่มที่ใช้สเต็มเซลล์รักษาเฉพาะที่ โดยอาจมีการดัดแปลงเซลล์น้อย ใช้สเต็มเซลล์จากผู้อื่น หรือมีการผสมสารอื่น เพื่อใช้ในการซ่อมแซมเฉพาะที่ อวัยวะ/เนื้อเยื่อเฉพาะจุด โดยกลุ่มนี้จะต้องขออนุญาตทำวิจัยเชิงทดสอบผลิตภัณฑ์ทางคลินิกภายใต้อำนาจกำกับขององค์การอาหารและยา แบบ Investigational New Drug (IND) หรือ Investigational Device Exemption (IDE) ซึ่งไม่ใช่ผลการทดลองศึกษาวิจัยเชิงวิชาการทั่วไป เพื่อรวบรวมข้อมูลแสดงความปลอดภัยและประสิทธิภาพเพื่อขอขึ้นทะเบียน องค์การอาหารและยา แบบ 510(k) – Fast track (1-2 clinical trials) หรือ BLA or PMA – full track (clinical trial phase 1-3)

สำหรับประเทศไทย ปัจจุบันการควบคุมการใช้สเต็มเซลล์ของประเทศไทยยังไม่ชัดเจน เพราะไม่ได้ศึกษาระบบวิธีการควบคุมของสากล Regulatory Scheme (Hierarchy of Regulation) โดยมีการตัดข้อมูลของต่างประเทศบางส่วนมาใช้ต่อยอดเฉพาะรายละเอียดย แต่ไม่ได้ศึกษาหลักการระบบควบคุมทั้งระบบ ยึดถือวิธีการพิจารณาตัดสินชี้ขาดของคณะกรรมการที่จัดตั้งขึ้นเป็นที่สิ้นสุด เหมือนวิธีการทำงานของศาลจึงไม่ใช่หลักการควบคุมผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์แบบสากล และการควบคุมการใช้สเต็มเซลล์ของประเทศไทยไม่ได้แยกการควบคุมออกตามประเภทกลุ่มความเสี่ยง แต่พิจารณาเป็นกลุ่มเดียวกันทั้งหมดคือ การใช้สเต็มเซลล์รักษาที่ไม่ใช่โรคเลือด และใช้บังคับมาตรฐานสูงสุดในการควบคุมคือ Full track (clinical trial phase 1-3) โดยนำมาปะปนกับระบบวิจัยเชิงวิชาการส่งผลให้กระทบในเชิงลบต่อการพัฒนาประเทศอย่างมาก

กลุ่มที่ ๓ กลุ่มที่ใช้สเต็มเซลล์เพื่อการเจริญพันธุ์หรือเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของร่างกาย กลุ่มนี้อาจเรียกว่า ยาสเต็มเซลล์ (stem cell drug / cellular drug) กลุ่มนี้จะต้องขออนุญาตขึ้นทะเบียนรับรองในฐานะยาใหม่ NDA หรือ BLA หรือ PMA และต้องถูกควบคุมเข้มงวดระดับสูงสุด คือ Full track (clinical trial phase 1-3) การใช้สเต็มเซลล์กลุ่มนี้คือการฉีดเซลล์เข้าระบบไหลเวียนโลหิต หรือ กล้ามเนื้อ ส่งผลต่อร่างกายทั้งระบบ ตัวอย่างการใช้สเต็มเซลล์ในกลุ่มนี้ คือ การฉีดสเต็มเซลล์สัตว์ หรือ สเต็มเซลล์ผู้อื่น เข้าเส้นเลือดหรือกล้ามเนื้อของแพทย์ทางเลือก ซึ่งในระบบควบคุมสากลถือว่าเป็นการใช้แบบยาฉีด ต้องได้รับการควบคุมเต็มรูปแบบ (ตารางที่ ๕ และตารางที่ ๖)

<p>C. Clinical safety (not restricted to communicable-disease risks); clinical effectiveness (including use-specific concerns).</p> <p>Attributes of importance are:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) more than minimal manipulation; b) non-homologous use; c) combination with non-cell/non-tissue components; d) metabolic use (other than reproductive) except when used autologously or in a close family member. 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Product is without any of factors a, b, c, or d. 2. Product is for local, structural reconstruction or repair and has factors a, b, or c. 3. Product is for reproductive or metabolic use with factors a, b, c, or d. 	<ul style="list-style-type: none"> 1. None. 2. Would have to gather clinical safety and effectiveness data. 3. Would have to gather clinical safety and effectiveness data. 	<ul style="list-style-type: none"> 1. No FDA submission. 2. Studies would have to be done under IND or IDE; Marketing application would have to be submitted (BLA, 510(k) or PMA); standard for determination of effectiveness would be consistent with that for devices. Standards for manipulated autologous structural cells would be as described in MAS cell policy guidance. 3. Studies would have to be done under IND; marketing application would have to be submitted (BLA); standard for determination of effectiveness would be consistent with that for biologics.
--	--	--	--

ตารางที่ ๕ แสดงการควบคุมด้านที่ ๓ : การควบคุมความปลอดภัยและประสิทธิภาพทางคลินิก

CONCERN 3: CLINICAL SAFETY
(Does the Product Need FDA Approval for Safety/Effectiveness?)

Product Characteristic	Industry Action Required	Submission to FDA
Minimally processed structural tissue used for its normal function, and without nontissue parts; or metabolic tissue that is used in the same person or in a close relative of the donor that is minimally processed, used for its normal function, and has no nontissue parts.	None	None
Tissue used for structural reconstruction or repair that: 1) has been manipulated; or 2) is used for other than its normal function; or 3) is combined with nontissue parts	Would have to gather clinical safety and effectiveness data	Human testing exemptions and marketing approval required; standard for effectiveness determination would be consistent with that for comparable devices
Metabolic tissue used in a person not related to the donor, or that: 1) has been manipulated; or 2) is used for other than its normal function; or 3) is combined with nontissue parts	Would have to gather clinical safety and effectiveness data	Human testing exemptions and marketing approval by FDA required; standard for effectiveness determination would be consistent with that for biologics
Reproductive tissue that is: 1) manipulated; 2) used for other than its normal function; or 3) combined with nontissue parts	Would have to gather clinical safety and effectiveness data	Human testing exemptions and marketing approval by FDA required; standard for effectiveness determination would be consistent with that for biologics.

ตารางที่ ๖ แสดงการควบคุมความปลอดภัยและประสิทธิภาพทางคลินิก

ด้านที่ ๔ การโฆษณาและการแสดงฉลากผลิตภัณฑ์ (Promotion and Labeling)

องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา แบ่งการบังคับการโฆษณาและแสดงฉลากผลิตภัณฑ์ออกเป็น ๒ ระดับคือ

ระดับที่ ๑ ผลิตภัณฑ์ที่ควบคุมโดยกฎหมาย 361 PHS อย่างเดียว ยกเว้นการควบคุมโฆษณาผลิตภัณฑ์จากองค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา แต่อาจควบคุมการโฆษณาเวชปฏิบัติของหัตถการผ่าตัดผสมเซลล์ของแพทย์ โดยแพทยสภาอย่างเดียว โดยกองประกอบโรคศิลป์เป็นผู้ควบคุมการโฆษณาสถานพยาบาลตามแนวทางการควบคุมเวชปฏิบัติของแพทยสภา ผลิตภัณฑ์ในกลุ่มนี้ได้แก่

- ๑) การใช้ เซลล์/สเต็มเซลล์ ในการผ่าตัด โดยสกัดเซลล์จากผู้ป่วยและใส่กลับเข้าตัวผู้ป่วย ขึ้นตอนเดียวกัน
- ๒) การเก็บเซลล์แบบแช่แข็ง การขนส่งเซลล์ของตนเอง หรือเทคโนโลยีเจริญพันธ์
- ๓) เนื้อเยื่อผู้บริจาคไม่มีชีวิต (อวัยวะบริจาคบางชนิดเช่น ผิวหนัง กระดูกกระดูกอ่อน)
- ๔) เนื้อเยื่อผู้บริจาคมีชีวิต (อวัยวะบริจาคบางชนิดที่มีชีวิต เช่น ไต ตับ ลิ้นหัวใจ)
- ๕) การดัดแปลงเซลล์แบบน้อย (Minimal Manipulated) การผลิตและดัดแปลงเซลล์ให้ใช้มาตรฐาน GTP (Good Tissue Practice) บังคับ แต่ไม่ต้องยื่นขออนุญาตและขึ้นทะเบียนองค์การอาหารและยา แต่การนำไปใช้ให้อยู่ภายใต้อำนาจกฎหมาย 361 PHS เช่น การสกัดสเต็มเซลล์ไขมัน ห้องปฏิบัติการเซลล์แบบสะอาด (Cell Processing or Cell Manipulation Core Facilities – CPCF/CMCF) และใช้ในหัตถการผ่าตัดเดียวกัน

ระดับที่ ๒ ผลิตภัณฑ์ที่ควบคุมภายใต้กฎหมาย 351 PHS มีการควบคุมฉลากและการโฆษณาตามแนวทางของควบคุมผลิตภัณฑ์ขององค์การอาหารและยาตามปกติ

- ๑) การดัดแปลงเซลล์แบบมาก More than- Minimal Manipulated การผลิตและดัดแปลงเซลล์ ถูกบังคับให้ใช้มาตรฐาน GMP (Good Manufacturing Practice) บังคับแบบโรงงานหรือสถานที่ผลิตยา
- ๒) การใช้สเต็มเซลล์รักษาเฉพาะที่ โดยอาจมีการดัดแปลงเซลล์น้อย ใช้สเต็มเซลล์จากผู้อื่น หรือมีการผสมสารอื่น เพื่อใช้ในการซ่อมแซมเฉพาะที่ อวัยวะ/เนื้อเยื่อเฉพาะจุด โดยกลุ่มนี้จะต้องขออนุญาตทำวิจัยเชิงทดสอบผลิตภัณฑ์ทางคลินิกภายใต้อำนาจการกำกับขององค์การอาหารและยาแบบ IND (Investigational New Drug) หรือ IDE (Investigational Device Exemption) ซึ่งไม่ใช่ผลการทดลองศึกษาวิจัยเชิงวิชาการทั่วไป เพื่อรวบรวมข้อมูลแสดงความปลอดภัยและประสิทธิภาพเพื่อขอขึ้นทะเบียนองค์การอาหารและยา แบบ 510(k) – Fast track (1-2 clinical trials) หรือ BLA or PMA – full track (clinical trial phase 1-3)
- ๓) กลุ่มที่ใช้สเต็มเซลล์เพื่อการเจริญพันธ์หรือเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของร่างกาย กลุ่มนี้อาจเรียกว่า ยาสเต็มเซลล์ (stem cell drug or cellular drug) กลุ่มนี้จะต้องขออนุญาตขึ้นทะเบียนรับรองในฐานะยาใหม่ NDA or BLA or PMA และต้องถูกควบคุมเข้มงวดระดับ

สูงสุด คือ Full track (clinical trial phase 1-3) การใช้สเต็มเซลล์กลุ่มนี้คือการฉีดเซลล์เข้าระบบไหลเวียนโลหิต หรือกล้ามเนื้อ

- ๔) Investigational Device Exemption ซึ่งไม่ใช่ผลการทดลองศึกษาวิจัยเชิงวิชาการทั่วไป เพื่อรวบรวมข้อมูลแสดงความปลอดภัยและประสิทธิภาพเพื่อขอขึ้นทะเบียนองค์การอาหารและยาแบบ 510(k) – Fast track (1-2 clinical trials) หรือ BLA/PMA – full track (clinical trial phase 1-3)
- ๕) กลุ่มที่ใช้สเต็มเซลล์เพื่อการเจริญพันธุ์ หรือเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของร่างกาย กลุ่มนี้อาจเรียกว่า ยาสเต็มเซลล์ (stem cell drug or cellular drug) กลุ่มนี้จะต้องขออนุญาตขึ้นทะเบียนรับรองในฐานะยาใหม่ NDA or BLA or PMA และต้องถูกควบคุมเข้มงวดระดับสูงสุด คือ Full track (clinical trial phase 1-3) การใช้สเต็มเซลล์กลุ่มนี้คือการฉีดเซลล์เข้าระบบไหลเวียนโลหิต หรือกล้ามเนื้อ

สรุป

๑. ควบคุมภายใต้อำนาจควบคุมขององค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ได้แก่

๑.๑ การใช้เซลล์สัตว์ (Xenogenic Transplantation) ควบคุมโดยองค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ภายใต้กฎหมาย PHS 351/PHS 361 ของสหรัฐอเมริกา เทียบเท่า การควบคุมยาชีววัตถุ ที่มีระดับความเสี่ยงสูง (High Risk) และต้องพิสูจน์ประสิทธิภาพและความปลอดภัยตามมาตรฐานยาชีววัตถุ แบบ Full Track

๑.๒ การใช้เซลล์มนุษย์ผู้อื่น (Allogenic Cells) เช่น สเต็มเซลล์ไขกระดูก สเต็มเซลล์สายสะดือ สเต็มเซลล์รกมนุษย์ สเต็มเซลล์รกพิน เพื่อฉีดเข้าระบบเลือด เข้ากล้ามเนื้อ ทำให้มีผลต่อเมตาบอลิซึม ควบคุมโดยองค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ภายใต้กฎหมาย PHS 361/PHS 351 ของประเทศสหรัฐฯ เทียบเท่า การควบคุมยาชีววัตถุโดยมีการควบคุมตามระดับความเสี่ยง ๒ ระดับ คือ ความเสี่ยงปานกลาง (Moderate Risk) และความเสี่ยงสูง (High Risk)

๑.๓ การใช้เซลล์ตนเองผ่านการดัดแปลงแบบมากในห้องปฏิบัติการ (More than Minimal Manipulated cell) คือ การเพาะเลี้ยงเพิ่มจำนวนเซลล์ กระตุ้นเซลล์ ดัดแปลงพันธุกรรมเซลล์ ผสมยาใดๆ หรือ ผสมวัสดุใด มีผลทำให้เซลล์เปลี่ยนแปลงคุณสมบัติตามธรรมชาติ องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ควบคุมกระบวนการทั้งหมดตั้งแต่วัตถุดิบ กระบวนการผลิต และผลิตภัณฑ์สุดท้าย เพื่อพิสูจน์ประสิทธิภาพและความปลอดภัยตามมาตรฐานยาชีววัตถุ โดยจำนวนและชนิดมาตรฐานทดสอบเป็นไปตามระดับความเสี่ยง และวัตถุประสงค์การใช้งาน มี 2 ระบบ คือ Fast Track สำหรับความเสี่ยงปานกลาง (Moderate Risk) และ Full Track สำหรับความเสี่ยงสูง (High Risk) สำหรับกลุ่มนี้ เป็นอำนาจควบคุมขององค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา โดยมีระดับความเสี่ยง ๒ ระดับ คือ ความเสี่ยงปานกลาง (Moderate Risk) และความเสี่ยงสูง (High Risk)

๑.๔ กลุ่มธนาคารรับฝากเซลล์ เนื้อเยื่อ ไข่ อสุจิ อยู่ภายใต้การควบคุมขององค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา เนื่องจากถือว่าเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการผลิต ขั้นตอนการเก็บรักษาวัตถุดิบ เนื่องจากเซลล์ที่เก็บมีวัตถุประสงค์เพื่อนำไปใช้กับมนุษย์ จึงจัดเป็นผลิตภัณฑ์สุขภาพที่ต้องควบคุม

๒. การควบคุมภายใต้อำนาจแพทยสภา สหรัฐอเมริกา ได้แก่

การใช้เซลล์ตนเองในหัตถการผ่าตัดเดียวกัน (Local Use of Cell Therapy in the Same Surgical Setting) องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ยกเว้นการควบคุมภายใต้กฎหมายยกเว้น 21 CFR 1271.15 ถือเป็นเวชปฏิบัติอย่างเดียว การควบคุมเทียบเท่าการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ (Autologous Tissue Transplantation) เป็นอำนาจควบคุมของแพทยสภาเพียงอย่างเดียว

๓. การควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดร่วมกัน ระหว่างสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา แพทยสภา กองประกอบโรคศิลป์ ของสหรัฐอเมริกา

ได้แก่ การใช้เซลล์ตนเองผ่านการดัดแปลงแบบน้อยในห้องปฏิบัติการ (Minimal Manipulated cell) คือ การแยกสกัดเซลล์จากเนื้อเยื่อ ไม่มีการเพาะเลี้ยงเพิ่มจำนวนเซลล์ หรือผสมยาใดๆ ไม่มีผลทำให้เซลล์เปลี่ยนแปลงคุณสมบัติตามธรรมชาติ องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ควบคุมเฉพาะกระบวนการผลิตเซลล์ในห้องปฏิบัติการ (Cell Processing Control) ใช้มาตรฐานต่ำกว่าโรงงานหรือสถานที่ผลิตยา (Under- Industrial GMP Standard) เป็นความเสี่ยงระดับต่ำ (Low Risk) ภายใต้กฎหมาย PHS 361 และ 21 CFR 1271 และอีกส่วนหนึ่ง ใช้อำนาจควบคุมเวชปฏิบัติ โดยแพทยสภา การควบคุมการโฆษณา ใช้อำนาจควบคุมของแพทยสภาเป็นหลัก

อนึ่ง กองประกอบโรคศิลป์ กรมสนับสนุนบริการสุขภาพ มีอำนาจทั่วไปในการควบคุมสถานพยาบาลทุกชนิด แต่ไม่ได้ควบคุมการใช้เซลล์ สเต็มเซลล์บำบัดในทางตรง เป็นการควบคุมร่วมตามแนวทางกฎหมายข้อบังคับต่างๆขององค์การอาหารและยา และแพทยสภา สหรัฐอเมริกา

๒.๖ แนวคิดทฤษฎีเกี่ยวกับโครงสร้างองค์กร

๒.๖.๑ ความหมายขององค์กร

พจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถาน พ.ศ. ๒๕๕๐ ได้นิยามความหมายขององค์กร คือ องค์กรเป็นศูนย์รวมกิจกรรมที่ประกอบกันขึ้นเป็นหน่วย ถ้าเป็นงานสาธารณะเรียกว่า องค์กรบริหารส่วนราชการ ถ้าเป็นหน่วยงานเอกชนเรียกว่า องค์กรบริหารธุรกิจ

๒.๖.๒ หลักการจัดองค์กร

รศ.สมคิด บางมโน, ๒๕๕๓ ได้อธิบายการจัดองค์กรว่าเป็นกระบวนการสร้างความสัมพันธ์ระหว่างหน้าที่การงาน บุคลากรและปัจจัยทางกายภาพต่างๆ ขององค์กร หลักการสำคัญของการจัดการ ประกอบด้วย การกำหนดหน้าที่การงาน การแบ่งงาน หน่วยงานสำคัญขององค์กร สายบังคับบัญชา อำนาจการบังคับบัญชา ช่วงการควบคุม เอกภาพในการบังคับบัญชา และแผนภูมิองค์กร

และ **เกษวลี สังขทิพย์, ๒๕๕๖** ได้อธิบายการปรับโครงสร้างองค์กร ดังนี้

๒.๖.๒.๑ การกำหนดหน้าที่การงาน (Function) ขึ้นอยู่กับวัตถุประสงค์ขององค์กร หน้าที่การงานและภารกิจเป็นของกลุ่มกิจกรรมที่ต้องปฏิบัติเพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ขององค์กร หน้าที่การงานจะมีอะไรบ้างและมีกี่กลุ่มขึ้นอยู่กับเป้าหมายขององค์กร ลักษณะขององค์กร และขนาดองค์กร ลักษณะขององค์กร และขนาดองค์กร

๒.๖.๒.๒ การแบ่งงาน (Division of work) การแยกงานหรือรวมหน้าที่การงานที่มีลักษณะเดียวกันหรือใกล้เคียงกันไว้ด้วยกัน หรือแบ่งงานตามลักษณะเฉพาะของงาน และมอบหมายงานให้กับบุคคลหรือกลุ่มบุคคลที่มีความสามารถหรือความถนัดที่เหมาะสมในการทำงานในตำแหน่งนั้นๆ

๒.๖.๒.๓ หน่วยงานสำคัญขององค์การ ได้แก่ หน่วยงานหลัก หน่วยงานที่ปรึกษาและหน่วยงานอนุกร การแบ่งหน่วยงานเช่นนี้ทำให้เห็นลักษณะของงานเด่นชัดขึ้น

๑. หน่วยงานหลัก คือ หน่วยงานที่ทำหน้าที่โดยตรงกับวัตถุประสงค์ขององค์กรและบุคคลที่ปฏิบัติงานที่ขึ้นตรงต่อสายบังคับบัญชา องค์กรทุกองค์กรจะต้องมีหน่วยงานหลักเป็นหน่วยปฏิบัติงานเพื่อผลประโยชน์โดยตรงต่อความสำเร็จขององค์กร

๒. หน่วยงานที่ปรึกษา คือ หน่วยงานที่ช่วยให้หน่วยงานหลักปฏิบัติงานได้ดียิ่งขึ้น ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นลักษณะผู้เชี่ยวชาญเฉพาะงาน หรือเป็นรูปคณะกรรมการที่ปรึกษาในองค์กรต่างๆ

๓. หน่วยงานอนุกร คือ หน่วยงานที่ช่วยบริการแก่หน่วยงานหลักและหน่วยงานที่ปรึกษา หน่วยงานอนุกรเป็นงานธุรการและงานอำนวยความสะดวก หรือไม่ได้ปฏิบัติงานอันเป็นงานหลักขององค์กร

๒.๖.๒.๔ สายการบังคับบัญชา (Chain of command) ความสัมพันธ์ตามลำดับชั้นระหว่างผู้บังคับบัญชากับผู้ใต้บังคับบัญชา เพื่อให้ทราบว่ามี การติดต่อสื่อสาร การควบคุมและรับผิดชอบอย่างไร สายการบังคับบัญชาที่ดีมีลักษณะดังนี้

๑. จำนวนระดับชั้นแต่ละสายไม่ควรให้มีจำนวนมากเกินไป จะทำให้ไม่สะดวกแก่การควบคุม อาจทำให้งานค้างคั่งได้

๒. สายบังคับบัญชาควรมีลักษณะชัดเจนว่าใครเป็นผู้มีอำนาจสั่งการและสั่งไปยังผู้ปฏิบัติได้

๓. สายการบังคับบัญชาไม่ควรให้มีการก้าวก่ายหรือซับซ้อน งานอย่างหนึ่งควรให้มีผู้รับผิดชอบเพียงคนเดียว ถ้าให้มีผู้สั่งงานได้หลายคนหลายตำแหน่งในงานเดียวกันจะทำให้การปฏิบัติงานสับสน

๒.๖.๒.๕ อำนาจการบังคับบัญชา คือ อำนาจในการตัดสินใจหรือการสั่งการซึ่งประกอบด้วย การรวมอำนาจและกระจายอำนาจ

๑. การรวมอำนาจ คือ ระบบบริหารที่รวมศูนย์อำนาจอยู่ที่ผู้บังคับบัญชา หรือหน่วยงานระดับสูงเพียงจุดเดียว จะตัดสินใจเรื่องใดต้องรอผู้บริหารระดับสูงตัดสินใจสั่งการ หรืออนุมัติก่อนถึงจะดำเนินการได้ ทำงานได้ล่าช้า ผู้บริหารระดับล่างไม่ต้องรับผิดชอบใดๆ จึงไม่มีความคิดที่จะริเริ่มงานหรือพัฒนางาน

๒. การกระจายอำนาจ คือ ระบบบริหารที่กระจายอำนาจลงไปให้ผู้บริหารระดับล่าง เป็นผู้ตัดสินใจในหน้าที่การงานที่ตนรับผิดชอบ โดยการกระจายอำนาจส่วนใหญ่ให้ผู้บริหารระดับล่างสามารถตัดสินใจได้ทันที ไม่ต้องรอความเห็นชอบของผู้บริหารส่วนกลาง

การจัดองค์กรสมัยใหม่มุ่งเน้นการกระจายอำนาจไปสู่ผู้บริหารระดับล่างมากขึ้น เพื่อให้การบริการจัดการคล่องตัว ดำเนินไปด้วยความรวดเร็ว และมีประสิทธิภาพในการบริหารมากขึ้น

๒.๖.๒.๖ ช่วงการควบคุม (Span of control) สิ่ง que แสดงให้ทราบว่าผู้บังคับบัญชาคนหนึ่งมีขอบเขตความรับผิดชอบเพียงใด มีผู้ใต้บังคับบัญชากี่คน หรือมีหน่วยงานที่อยู่ใต้ความรับผิดชอบก็หน่วย ช่วงของการควบคุมมีความสัมพันธ์กับสายบังคับบัญชา กล่าวคือ ถ้าช่วงของการควบคุมกว้าง สายบังคับบัญชาจะสั้น ถ้าช่วงการควบคุมแคบ สายการบังคับบัญชาจะยาว

๒.๖.๒.๗ เอกภาพในการบังคับบัญชา (Unity of command) อำนาจการควบคุมบังคับบัญชา โดยอำนาจสิทธิ์ขาดมาอยู่ที่บุคคลใดบุคคลหนึ่งหรือคณะบุคคลใดบุคคลหนึ่งโดยเด็ดขาด หน่วยงานต่างๆ จะต้องระบุลงไปให้ชัดเจนว่าใครเป็นผู้ใต้บังคับบัญชา มีความรับผิดชอบงานในด้านใด เอกภาพในการบังคับบัญชาจะช่วยให้การบริหารงานเป็นไปด้วยความเรียบร้อย

๒.๖.๒.๘ แผนภูมิองค์กร (Organization chart) เป็นเครื่องมือสำคัญอย่างหนึ่งที่จะช่วยให้เข้าใจโครงสร้างขององค์กร อำนาจหน้าที่ ความรับผิดชอบ ตลอดจนสายบังคับบัญชาในองค์กรนั้นๆ แผนภูมิองค์กรเป็นส่วนย่อยที่ช่วยแสดงให้ทราบถึงหน่วยงานย่อยและความสัมพันธ์ของหน่วยงานภายใน แผนภูมิองค์กรจำแนกได้เป็น ๓ ประเภท คือ

๑. แผนภูมิโครงสร้างหลัก เป็นแผนภูมิการจัดโครงสร้างทั้งหมดขององค์กรว่าประกอบด้วยหน่วยย่อยอะไรบ้าง มีความสัมพันธ์กันอย่างไร หน่วยงานย่อยใดขึ้นอยู่กับหน่วยงานใด แสดงสายบังคับบัญชาที่ชัดเจน

๒. แผนภูมิแสดงตัวบุคคล เป็นแผนภูมิแสดงตำแหน่งและหน่วยงานย่อย คล้ายแผนภูมิโครงสร้างหลัก แต่ระบุชื่อบุคคลผู้ดำรงตำแหน่งไว้ด้วย

๓. แผนภูมิแสดงหน้าที่การงาน เป็นแผนภูมิแสดงตำแหน่งและหน่วยงานย่อยคล้ายแผนภูมิโครงสร้างหลัก แต่บอกหน้าที่ย่อยๆ ของแต่ละตำแหน่งด้วย ซึ่งแผนภูมิประเภทนี้ไม่นิยมใช้

บทที่ ๓ วิธีการศึกษา

๓.๑ การศึกษาระบบและขั้นตอนการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products ; ATMPs)

โดยการรวบรวมข้อมูล จากการทบทวนบทความวิชาการ วรรณกรรมเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย (Personalized medicine) ในประเทศไทย โดยอาศัยฐานข้อมูลบรรณานุกรม เครื่องมือค้นหา และจากเว็บไซต์ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวจะถูกจัดการให้อยู่ภายใต้กรอบแนวคิดในการศึกษา และเพื่อให้ตรงตามวัตถุประสงค์ของการพัฒนาแนวทางการควบคุมกำกับดูแล จึงมีการทบทวนระบบการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย (Personalized medicine) ของต่างประเทศที่มีระบบการกำกับดูแลเป็นสากล ได้แก่ สหรัฐอเมริกา และสหภาพยุโรป และวิเคราะห์ข้อมูลในเอกสาร (Document analysis) ซึ่งข้อมูลที่ได้การทบทวนบทความวิชาการ และวรรณกรรมนั้นถูกทำให้สมบูรณ์ขึ้นผ่านการรวบรวมข้อมูลจากหน่วยงานที่เกี่ยวข้องและมีส่วนได้เสีย ได้แก่ ผู้วิจัย สถาบันวิจัย หน่วยงานกำกับดูแลต่างๆ แล้วนำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบเพื่อจัดทำข้อเสนอรายละเอียดของระบบการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง

๓.๒ การศึกษาผลการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products ; ATMPs) ปัจจุบัน

ดำเนินการเก็บข้อมูลจากหน่วยงานที่เกี่ยวข้องและมีส่วนได้เสีย ได้แก่ ผู้วิจัย สถาบันวิจัย หน่วยงานกำกับดูแลต่างๆ ในปีงบประมาณ ๒๕๖๕ (๑ ตุลาคม ๒๕๖๔ - ๓๐ กันยายน ๒๕๖๕) เพื่อเพิ่มข้อมูลที่ได้รับการศึกษาและรวบรวมจากการทบทวนบทความวิชาการ และวรรณกรรมนั้นถูกทำให้สมบูรณ์ขึ้น

๓.๓ การจัดทำข้อเสนอรายละเอียดของระบบการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products ; ATMPs)

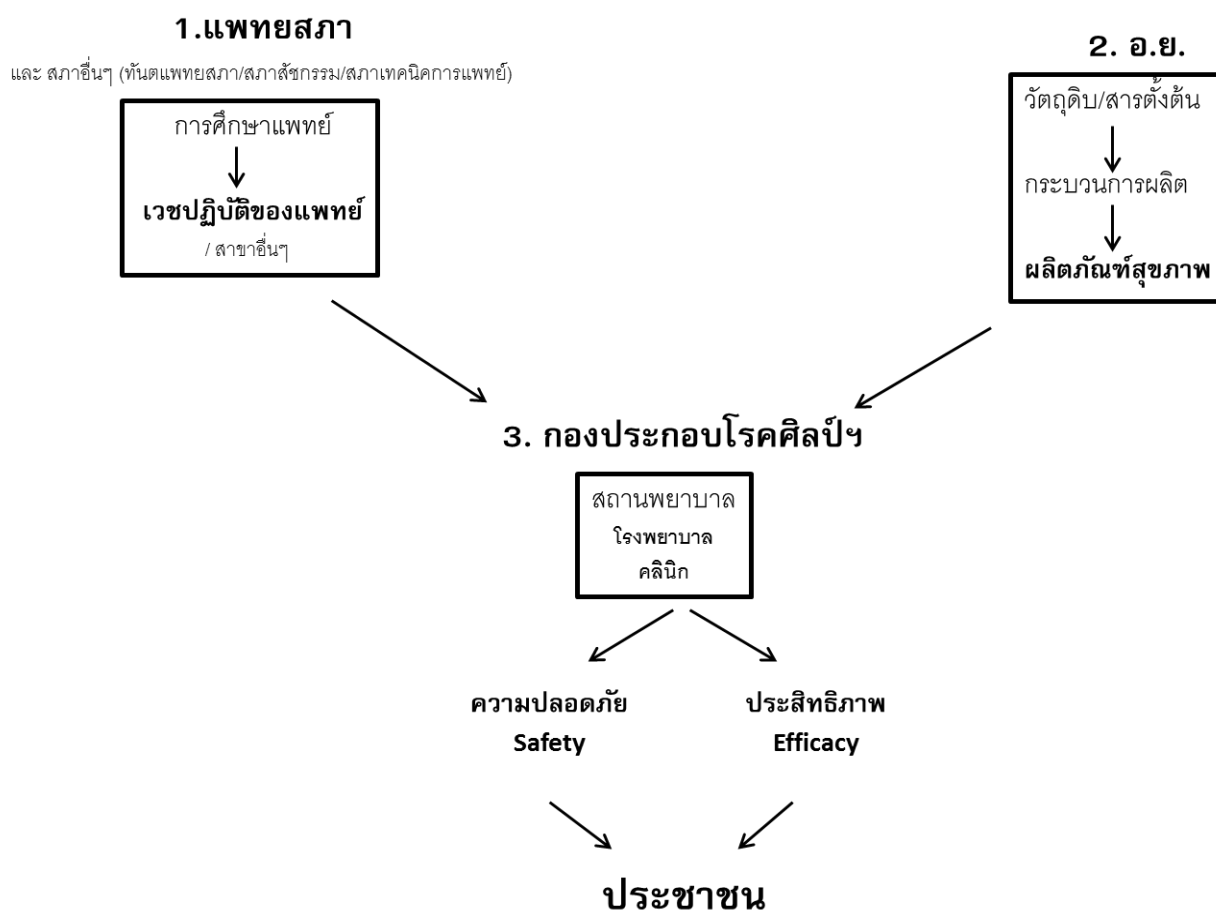
ดำเนินการวิเคราะห์และจัดทำข้อจัดทำข้อเสนอรายละเอียดของระบบการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) โดยมีประเด็นสำคัญคือ การเสนอปรับปรุงโครงสร้างหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ออกแบบโครงสร้างองค์กร และปรับกระบวนการทำงาน โดยประเมินจากทรัพยากร งบประมาณ และภาระงาน วิเคราะห์และแยกแยะ และจัดทำเนื้อหาตารางงานตามเนื้อหาที่วิเคราะห์ได้ ร่วมกับบริบทของการดำเนินงานของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อจัดทำข้อเสนอการพัฒนาระบบการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs)

บทที่ ๔ ผลการศึกษา

๔.๑ การวิเคราะห์โครงสร้างองค์การควบคุมการใช้ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) กรณีตัวอย่างผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดของประเทศไทย และสหรัฐอเมริกา

๔.๑.๑ โครงสร้างและหน้าที่ขององค์การควบคุมระบบบริการสุขภาพ (Regulatory Body of Public Health Service)

ระบบบริการสุขภาพแก่ประชาชนที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศไทย ประกอบด้วยหน่วยงานหรือองค์กรที่มีบทบาทหน้าที่ในการควบคุมหลัก ได้แก่ แพทยสภา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และกองประกอบโรคศิลป์ กรมสนับสนุนบริการสุขภาพ (ดังรูปที่ ๗)



รูปที่ ๗ แผนภูมิแสดงระบบควบคุมการให้บริการสุขภาพแก่ประชาชน

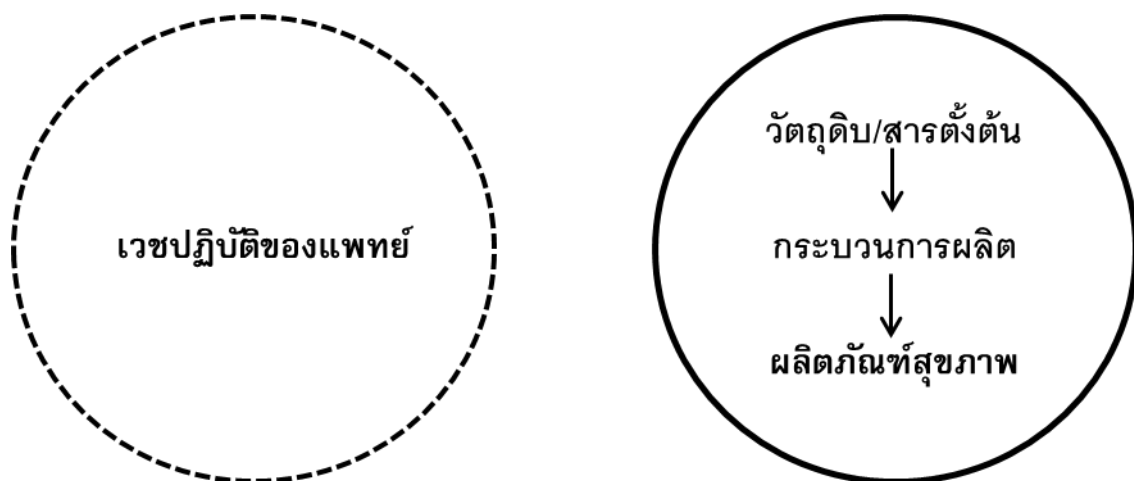
เป้าหมายหลักของระบบควบคุมสุขภาพแต่ละประเทศที่มีวัตถุประสงค์เดียวกันคือ ควบคุมการให้บริการสุขภาพแก่ประชาชนในประเทศ ให้มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพที่ได้มาตรฐานสากล ดังนั้นแต่ละประเทศจึงมีการแบ่งวิธีการควบคุมออกเป็น ๓ อำนาจ บนพื้นฐานหลักการเดียวกันคือ

๑. **อำนาจควบคุมผู้ให้บริการ** คือ แพทยสภาและสภาวิชาชีพสุขภาพอื่นๆ ซึ่งในส่วนของแพทยสภา มีหน้าที่ควบคุมมาตรฐานการศึกษา การขึ้นทะเบียน การฝึกอบรมและเวชปฏิบัติของแพทย์ที่ได้รับอนุญาตให้ปฏิบัติงานได้ในราชอาณาจักร เป็นผู้ควบคุมประตูของแพทย์เพียงผู้เดียวในแต่ละประเทศ
๒. **อำนาจควบคุมผลิตภัณฑ์สุขภาพทั้งระบบ** คือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา มีหน้าที่ควบคุมผลิตภัณฑ์สุขภาพแบบครบวงจรตั้งแต่มาตรฐานวัตถุดิบ กระบวนการผลิต ผลิตภัณฑ์สุขภาพทุกชนิดเป็นผู้ควบคุมประตูเข้าออกของผลิตภัณฑ์สุขภาพเพียงหน่วยงานเดียว
๓. **อำนาจควบคุมสถานพยาบาลที่เป็นสถานที่ให้บริการด้านสุขภาพ** คือ กองประกอบโรคศิลป์กรมสนับสนุนบริการสุขภาพ

ในระบบสากล ทั้ง ๓ อำนาจนี้จะใช้ควบคุมแบบแยกขาดออกจากกัน เพื่อป้องกันความผิดพลาดที่อาจเกิดผลกระทบต่อสาธารณะหรือประชาชนในวงกว้าง ซึ่งจะสามารถตรวจสอบและระบุตำแหน่งข้อผิดพลาดได้ถูกต้องและแก้ไขได้อย่างรวดเร็ว โดยทั้ง ๓ อำนาจนี้จะทำงานแบบประสานงานกัน แต่ไม่มีการใช้อำนาจคาบเกี่ยวกัน เพื่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยแก่ประชาชน ส่วนการตั้งคณะกรรมการร่วมนั้น เป็นการทำงานแบบเฉพาะกิจชั่วคราว ไม่สามารถทำงานแบบยั่งยืน ระบบควบคุมที่ยั่งยืนจำเป็นต้องใช้ระบบโครงสร้างหน่วยงานตามปกติ

๔.๑.๒ การรักษาโรคทั่วไป

การรักษาโรคทั่วไป ได้แก่เวชปฏิบัติของแพทย์จะต้องแยกขาดออกจากกระบวนการผลิต เพื่อให้ได้มาซึ่งผลิตภัณฑ์สุขภาพที่ใช้รักษาโรค เนื่องจากวัตถุประสงค์ของการรักษาโรคทั่วไปโดยเวชปฏิบัติของแพทย์มีวัตถุประสงค์ที่แตกต่างจากการผลิตในเชิงในเชิงพาณิชย์หรือการผลิตยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพทั่วไป ดังรูปที่ ๘

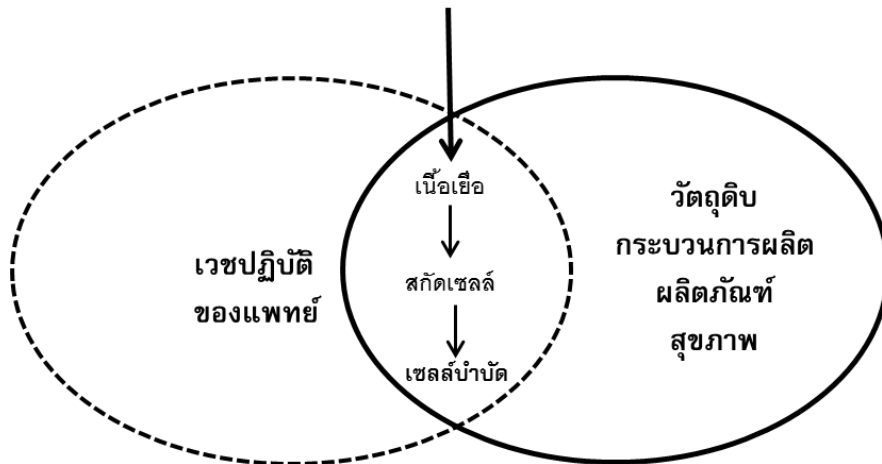


รูปที่ ๘ รูปแสดงหลักการเวชปฏิบัติทั่วไปของแพทย์

๔.๑.๓ การรักษาด้วยสเต็มเซลล์ ทำให้เกิดสิ่งใหม่ในระบบควบคุมสุขภาพ

สิ่งใหม่ในระบบควบคุมของโลก

คำถาม - การสกัดแยกเซลล์หรือสเต็มเซลล์จากผู้ป่วยเพื่อใช้ในการรักษา เป็น เวชปฏิบัติของแพทย์? หรือ กระบวนการผลิตยาที่ต้องควบคุมโดย อ.ย. ?



รูปที่ ๙ รูปแสดงแผนภูมิแสดงปัญหาการก้าวล้ำของเวชปฏิบัติของแพทย์เพื่อให้ได้มาซึ่งผลิตภัณฑ์สุขภาพ

ความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีชีวภาพขั้นสูงได้พัฒนาวิธีการรักษาของแพทย์ หรือที่เรียกว่า เวชปฏิบัติ ล้ำเส้นเข้าสู่กระบวนการผลิตชีววัตถุ ซึ่งหมายถึง เนื้อเยื่อ เซลล์ หรือ สเต็มเซลล์ เพื่อไปใช้รักษาโรค โดยในช่วงแรกนั้นยังไม่มีมาตรการควบคุมเพราะแพทย์อ้างว่าเป็นเวชปฏิบัติทางการแพทย์ที่แพทย์มีเสรีภาพในการใช้ดุลยพินิจ ต่อมาองค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ได้ประชุมปรึกษารื้อกักกับนักวิทยาศาสตร์จำนวนมาก แล้วได้ข้อสรุปว่า กระบวนการตัดแปลงเนื้อเยื่อเพื่อให้ได้มาซึ่งเซลล์หรือสเต็มเซลล์ อาจเกิดความไม่ปลอดภัย ต่อสุขภาพของมนุษย์ และไม่ได้อยู่ในหัตถการผ่าตัดของแพทย์ แต่ถือว่าเป็นกระบวนการผลิตชนิดหนึ่ง ที่ยอมรับได้ แต่จำเป็นต้องได้รับการควบคุมเพื่อความปลอดภัยตามความเหมาะสม องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา จึงได้บัญญัติประมวลกฎหมาย 21 CFR 1271 เมื่อประมาณ พ.ศ. ๒๕๓๓ เพื่อควบคุม กระบวนการตัดแปลงเนื้อเยื่อและเซลล์ในเวชปฏิบัติ ที่ก้าวล้ำเข้ามากลายเป็นกระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์ สุขภาพ และถูกเรียกว่าการตัดแปลงเซลล์แบบน้อย หรือ Minimal manipulate cell ถือว่าเป็นการสกัดแยก เซลล์และใช้พร้อมกับการผ่าตัดในขั้นตอนเดียวกัน ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการทำงานของเซลล์ตามธรรมชาติเดิม ดังรูปที่ ๙

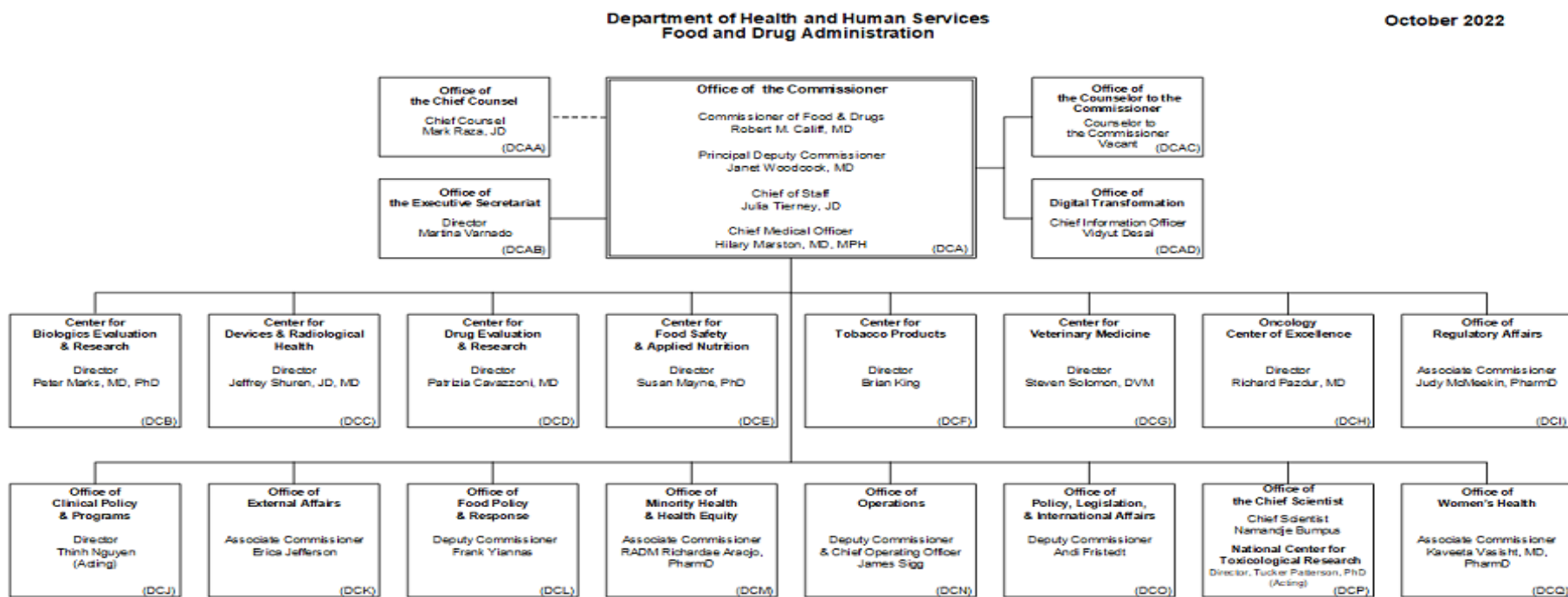
ส่วนการนำเซลล์หรือสเต็มเซลล์ไปเพาะเลี้ยงและนำมาใช้รักษาในภายหลังเรียกว่าการตัดแปลงเซลล์ แบบมาก หรือ More than -minimal manipulate คือเซลล์ที่ผ่านกระบวนการตัดแปลงมากเพียงพอที่จะทำให้การทำงานหรือคุณสมบัติของเซลล์เปลี่ยนแปลงไปจนไม่เหมือนธรรมชาติเดิม จะต้องได้รับการควบคุมจาก องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ทั้งหมด โดยระดับความเข้มงวดของมาตรฐานการควบคุมจะแบ่งแยก ตามระดับความเสี่ยงสูงหรือต่ำโดยใช้ตรรกะระบบการควบคุมแบบเดียวกับการควบคุมยาใหม่ และใช้ มาตรฐานการควบคุมแบบชีววัตถุ

เนื่องจากการควบคุม เวชปฏิบัติที่เป็นกระบวนการผลิตเซลล์หรือสเต็มเซลล์ของแพทย์ เป็นเรื่องใหม่ของระบบควบคุมสุขภาพของโลก ซึ่ง อ.ย. สหรัฐ เป็นผู้พัฒนาขึ้นเป็นเจ้าแรก จึงยังไม่แพร่หลายในช่วงแรก และมีเฉพาะ อ.ย. ของประเทศพัฒนาแล้วได้นำระบบควบคุมการใช้สเต็มเซลล์ของสหรัฐไปประยุกต์ ในปัจจุบันวิธีการควบคุมสเต็มเซลล์ของสหรัฐจึงเป็นเพียงระบบเดียวในโลกที่ใช้ควบคุมการใช้สเต็มเซลล์ที่ทั่วโลกถือปฏิบัติตาม ส่วนแนวทางหรือคู่มือแนะนำการใช้สเต็มเซลล์รักษาโรคของสมาคมวิชาการสเต็มเซลล์ต่างๆ ถือเป็นเพียงแนวทางแนะนำที่ไม่ใช่กฎหมายไม่มีผลบังคับใช้ แนวทางทั้งหมดของสมาคมวิชาการต่างๆ ต้องอยู่ภายใต้อำนาจการบังคับควบคุมขององค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ตามกฎหมาย ดังนั้นการที่ประเทศไทยจะทำการปรับปรุงกฎหมายควบคุมการใช้สเต็มเซลล์ที่มีผลต่อสุขภาพของประชาชนจึงควรมีการปรับปรุงจากระบบกฎหมายขององค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา เป็นแนวทางหลัก (Primary Mode of Action) เช่นการพัฒนากฎหมายควบคุมเฉพาะในระดับพระราชบัญญัติสำหรับการควบคุมการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด หรือผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เป็นต้น

๔.๑.๔ ความสำเร็จในการออกกฎหมายควบคุมสเต็มเซลล์ขององค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา

เกิดจากหน่วยงานพัฒนาระบบควบคุมของ อ.ย. สหรัฐ ที่เรียกว่า Office of Regulatory Science and Innovation สาเหตุที่องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา มีหน่วยงานปรับปรุงระบบกฎหมายควบคุมภายในโดยเฉพาะนั้น เป็นเพราะความก้าวหน้าเทคโนโลยีทางวิทยาศาสตร์และความสามารถในการผลิตงานวิจัยขั้นสูงของสหรัฐทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ใหม่ๆ ของโลกขึ้น และเข้าสู่ตลาดได้อย่างรวดเร็วมาก โดยเฉพาะเทคโนโลยีชีวภาพ ที่ประเทศสหรัฐฯ มีความก้าวหน้าที่สุดในโลก และมีความเข้มแข็งของเทคโนโลยีการผลิตทางชีวภาพ (Bio-Manufacturing Technology) ที่เหนือกว่าทุกประเทศ ทำให้ องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา มีความจำเป็นต้องพัฒนาระบบควบคุมให้ทันสมัยตลอดเวลาเพื่อไม่ให้องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ในฐานะผู้ตรวจสอบเฝ้าระวังด่านแรก (Gate Keeper) และเป็นอุปสรรคกีดขวางการพัฒนาประเทศที่มีผลิตภัณฑ์ใหม่ๆ ที่ได้รับการคิดค้นพัฒนาออกมา แต่ไม่สามารถผ่านการรับรองขององค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา เพื่อเข้าสู่ตลาดได้ เพราะระบบควบคุมองค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ที่ล่าช้าไม่สามารถพิจารณาความปลอดภัยและประสิทธิภาพในมาตรฐานแบบเดิม องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ตระหนักในความสำคัญในฐานะเป็นผู้ควบคุมด้านสุดท้ายของผลิตภัณฑ์สุขภาพก่อนเข้าสู่ประชาชน จึงส่งเสริมการพัฒนาประเทศด้วยการปรับปรุงระบบกฎหมายควบคุมของหน่วยงานตลอดเวลา เพื่อบรรลุเป้าหมายการพิจารณาความปลอดภัยและประสิทธิภาพได้อย่างถูกต้องเป็นเป้าหมายสำคัญสุดท้าย โดยไม่ยึดติดกับระเบียบกฎหมายเดิมๆ ทำให้องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา มีระบบที่ปรับตัวก้าวหน้าเร็วที่สุดในโลก โดยมีสำนักควบคุมการรักษาด้วยเซลล์ เนื้อเยื่อ ยีน และผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ที่เรียกว่า OFFICE OF TISSUES AND ADVANCED THERAPIES มีหน้าที่ควบคุมการใช้สเต็มเซลล์รักษาโรคในประเทศสหรัฐทั้งหมด ซึ่งประเทศไทยไม่เคยมีหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ชีววัตถุทั้งระบบ ในลักษณะที่เป็นศูนย์ควบคุมชีววัตถุและวิจัย ที่เป็นสำนักงานใหญ่ สำนักควบคุมการรักษาด้วยเซลล์ เนื้อเยื่อและยีน ทำให้ประเทศไทยประสบปัญหาการควบคุมการใช้สเต็มเซลล์อย่างมาก รวมทั้งผลิตภัณฑ์เทคโนโลยีชีวภาพใหม่ๆ เช่น ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง และผลิตภัณฑ์ชีวโมเลกุล เป็นต้น โดยโครงสร้างขององค์การอาหารและยา สหรัฐฯ มีลักษณะดังรูปที่ ๑๐ และ ๑๑

รูปที่ ๑๐. โครงสร้างองค์กรขององค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา



Legend:
- - - Direct report to DHHS General Counsel

CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH (CBER) ORGANIZATION CHART

- OFFICE OF MANAGEMENT
- OFFICE OF COMPLIANCE AND BIOLOGICS QUALITY
- OFFICE OF BIostatISTICS AND PHARMACOVIGILANCE
- OFFICE OF BLOOD RESEARCH AND REVIEW
- OFFICE OF VACCINES RESEARCH AND REVIEW
- OFFICE OF TISSUES AND ADVANCED THERAPIES
- OFFICE OF COMMUNICATION, OUTREACH AND DEVELOPMENT
- OFFICE OF REGULATORY OPERATIONS

รูปที่ ๑๑ ผังโครงสร้างศูนย์ควบคุมการประเมินและวิจัยชีววัตถุ ขององค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา

Center for Biologics and Research (CBER) - US FDA

ที่มีหน่วยงานย่อยคือสำนักงานควบคุมการรักษาเนื้อเยื่อและผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง

Office of, Tissue and Advanced Therapies

กรณีโครงสร้างองค์กรของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทย (รูปที่ ๑๒) นั้น จัดเป็นหน่วยงานราชการระดับกรมที่อยู่ภายใต้กระทรวงสาธารณสุข มีขนาดเล็กกว่าองค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา มากเนื่องจากโดยพื้นฐานและประวัติศาสตร์ของประเทศไทยที่ไม่มีการคิดค้นพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์สมัยใหม่ขึ้นเพื่อใช้งานภายในประเทศ ประกอบกับอำนาจตามกฎหมายพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ ที่ไม่ทันสมัย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงมีระบบควบคุมเฉพาะผลิตภัณฑ์นำเข้าจากต่างประเทศ หรือผลิตภัณฑ์ที่ขออนุญาตผลิตในประเทศไทย ถึงแม้ในปัจจุบันรัฐบาลพยายามส่งเสริมให้มีการคิดค้นพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขึ้นใช้เองภายในประเทศ แต่ยังไม่ได้มีการปรับปรุงโครงสร้างองค์กรของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาให้รองรับการผลิตและการนำเข้ามาของผลิตภัณฑ์เซลล์ เนื้อเยื่อ ยีนบำบัด และการสนับสนุนให้เกิดการคิดค้นพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) 555555ภายในประเทศ ทำให้ที่ผ่านมามีประเทศไทยสูญเสียเงินวิจัยพัฒนานับแสนล้านบาท เพราะสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา คือหน่วยงานที่สำคัญที่สุด ที่ทำหน้าที่เป็นผู้ควบคุมการอนุญาตผลิตภัณฑ์ให้เข้าสู่ตลาด หากไม่มีการปรับปรุงโครงสร้างนี้เพื่อเพิ่มขีดความสามารถของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ให้รองรับการวิจัยพัฒนาผลิตภัณฑ์แบบสากล การลงทุนวิจัยผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) อาจสูญเปล่า การใช้สเต็มเซลล์รักษาก็เป็นเช่นเดียวกันที่มีผู้อ้างว่า การคิดค้นพัฒนาวิธีการรักษาใหม่เป็นความก้าวหน้าของประเทศ อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องได้รับการรับรองความปลอดภัยและประสิทธิภาพจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ระบบควบคุมถือเป็นระบบหลักสำคัญที่สุดในการควบคุมการใช้สเต็มเซลล์ของแต่ละประเทศ

โครงสร้างควบคุมผลิตภัณฑ์สุขภาพของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทย คล้ายกับ องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา คือมีการควบคุมยา และเครื่องมือแพทย์ และผลิตภัณฑ์สุขภาพอื่นๆ แต่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ยังไม่มีการควบคุมชีววัตถุชนิดที่เป็นผลิตภัณฑ์ เซลล์ เนื้อเยื่อ ยีนบำบัด หรือผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) แยกออกมาเป็นหมวดหมู่ต่างหาก โดย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทย กำหนดให้การควบคุมผลิตภัณฑ์ เซลล์ เนื้อเยื่อ ยีนบำบัด จัดเป็นประเภทหนึ่งของการควบคุมผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ ซึ่งรวมอยู่ในกำกับของงานชีววัตถุ กลุ่มงานกำกับดูแลก่อนออกสู่ตลาด กองยา ซึ่งปัจจุบันยังไม่มี ความชัดเจนในการรับผิดชอบการควบคุมกำกับกลุ่มผลิตภัณฑ์เซลล์ เนื้อเยื่อ เซลล์บำบัด เนื่องจากยังคงใช้กฎหมายยาในการควบคุมกำกับดูแลเช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาอื่นๆ

ดังนั้นการควบคุมผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่มีการเพิ่มจำนวน เพิ่มความยากและมีความสำคัญขึ้นมากในปัจจุบัน การใช้สเต็มเซลล์รักษา คือ ตัวอย่างหนึ่งของการควบคุมชีววัตถุที่สร้างปัญหาให้กับระบบควบคุมสุขภาพของประเทศไทย จึงถึงเวลาที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ของประเทศไทยจะต้องจัดตั้งหน่วยงานควบคุมชีววัตถุแบบถาวร ทำให้สามารถรองรับการควบคุมชีววัตถุทั้งระบบ รวมทั้งการควบคุมการใช้สเต็มเซลล์รักษาโรคตลอดผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) อื่นๆ และรองรับการพัฒนาประเทศแบบยั่งยืนแบบสากลด้วย

รูปที่ ๑๒ โครงสร้างองค์กรของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทย

แผนภูมิโครงสร้างและอัตรากำลัง สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (ตามกฎหมายกระทรวงฯ พ.ศ. 2563)

ปีงบประมาณ 2563

ณ วันที่ 30 มกราคม 2563

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา		893																						
เลขาธิการ ฯ (บริหารสูง)		ชรก. 767 พรก. 104 ลจป. 22																						
รองเลขาธิการ ฯ (บต)	- 3	<table border="1"> <tr> <td>กลุ่มกฎหมายอาหารและยา</td> <td>19 ชรก. 16 พรก. 3 ลจป. 0</td> </tr> <tr> <td>กลุ่มตรวจสอบภายใน</td> <td>5 ชรก. 3 พรก. 2 ลจป. 0</td> </tr> <tr> <td>กลุ่มพัฒนาระบบบริหาร</td> <td>5 ชรก. 3 พรก. 2 ลจป. 0</td> </tr> </table>	กลุ่มกฎหมายอาหารและยา	19 ชรก. 16 พรก. 3 ลจป. 0	กลุ่มตรวจสอบภายใน	5 ชรก. 3 พรก. 2 ลจป. 0	กลุ่มพัฒนาระบบบริหาร	5 ชรก. 3 พรก. 2 ลจป. 0																
กลุ่มกฎหมายอาหารและยา	19 ชรก. 16 พรก. 3 ลจป. 0																							
กลุ่มตรวจสอบภายใน	5 ชรก. 3 พรก. 2 ลจป. 0																							
กลุ่มพัฒนาระบบบริหาร	5 ชรก. 3 พรก. 2 ลจป. 0																							
นักวิชาการอาหารและยา (ทว)	- 2																							
นักวิชาการอาหารและยา (ชช)	- 2																							
เภสัชกร-พรก (ชช.เฉพาะ)	- 1																							
สำนักงานเลขานุการกรม ผู้อำนวยการ สูง	58 ชรก.39 พรก. 9 ลจป.10	<table border="1"> <tr> <td>กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (เภสัชกรรม) สูง</td> <td>59 ชรก. 50 พรก. 8 ลจป. 1</td> </tr> <tr> <td>กองควบคุมเครื่องสำอาง และวัตถุอันตราย ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (เภสัชกรรม) สูง</td> <td>95 ชรก. 90 พรก. 4 ลจป. 1</td> </tr> <tr> <td>กองควบคุมวัตถุเสพติด ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (เภสัชกรรม) สูง</td> <td>65 ชรก. 54 พรก. 8 ลจป. 3</td> </tr> <tr> <td>กองด้านอาหารและยา ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (วิชาการอาหารและยา) สูง</td> <td>85 ชรก.68 พรก.16 ลจป. 1</td> </tr> <tr> <td>กองผลิตภัณฑ์สมุนไพร ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (เภสัชกรรม) ต้น</td> <td>20 ชรก. 20 พรก. 0 ลจป. 0</td> </tr> <tr> <td>กองผลิตภัณฑ์สุขภาพนวัตกรรมการ และการบริการ ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (เภสัชกรรม) ต้น</td> <td>26 ชรก. 23 พรก. 3 ลจป. 0</td> </tr> <tr> <td>กองพัฒนาศักยภาพผู้บริโภค ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (วิชาการอาหารและยา) สูง</td> <td>35 ชรก. 27 พรก. 8 ลจป. 0</td> </tr> <tr> <td>กองยา ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (เภสัชกรรม) สูง</td> <td>170 ชรก. 157 พรก. 12 ลจป. 1</td> </tr> <tr> <td>กองยุทธศาสตร์และแผนงาน ผู้อำนวยการ สูง</td> <td>70 ชรก.57 พรก.11 ลจป. 2</td> </tr> <tr> <td>กองส่งเสริมงานคุ้มครองผู้บริโภค ด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพในส่วนภูมิภาคและท้องถิ่น ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (วิชาการอาหารและยา) สูง</td> <td>48 ชรก. 45 พรก. 3 ลจป. 0</td> </tr> <tr> <td>กองอาหาร ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (วิชาการอาหารและยา) สูง</td> <td>124 ชรก. 107 พรก. 14 ลจป. 3</td> </tr> </table>	กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (เภสัชกรรม) สูง	59 ชรก. 50 พรก. 8 ลจป. 1	กองควบคุมเครื่องสำอาง และวัตถุอันตราย ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (เภสัชกรรม) สูง	95 ชรก. 90 พรก. 4 ลจป. 1	กองควบคุมวัตถุเสพติด ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (เภสัชกรรม) สูง	65 ชรก. 54 พรก. 8 ลจป. 3	กองด้านอาหารและยา ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (วิชาการอาหารและยา) สูง	85 ชรก.68 พรก.16 ลจป. 1	กองผลิตภัณฑ์สมุนไพร ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (เภสัชกรรม) ต้น	20 ชรก. 20 พรก. 0 ลจป. 0	กองผลิตภัณฑ์สุขภาพนวัตกรรมการ และการบริการ ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (เภสัชกรรม) ต้น	26 ชรก. 23 พรก. 3 ลจป. 0	กองพัฒนาศักยภาพผู้บริโภค ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (วิชาการอาหารและยา) สูง	35 ชรก. 27 พรก. 8 ลจป. 0	กองยา ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (เภสัชกรรม) สูง	170 ชรก. 157 พรก. 12 ลจป. 1	กองยุทธศาสตร์และแผนงาน ผู้อำนวยการ สูง	70 ชรก.57 พรก.11 ลจป. 2	กองส่งเสริมงานคุ้มครองผู้บริโภค ด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพในส่วนภูมิภาคและท้องถิ่น ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (วิชาการอาหารและยา) สูง	48 ชรก. 45 พรก. 3 ลจป. 0	กองอาหาร ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (วิชาการอาหารและยา) สูง	124 ชรก. 107 พรก. 14 ลจป. 3
กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (เภสัชกรรม) สูง	59 ชรก. 50 พรก. 8 ลจป. 1																							
กองควบคุมเครื่องสำอาง และวัตถุอันตราย ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (เภสัชกรรม) สูง	95 ชรก. 90 พรก. 4 ลจป. 1																							
กองควบคุมวัตถุเสพติด ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (เภสัชกรรม) สูง	65 ชรก. 54 พรก. 8 ลจป. 3																							
กองด้านอาหารและยา ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (วิชาการอาหารและยา) สูง	85 ชรก.68 พรก.16 ลจป. 1																							
กองผลิตภัณฑ์สมุนไพร ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (เภสัชกรรม) ต้น	20 ชรก. 20 พรก. 0 ลจป. 0																							
กองผลิตภัณฑ์สุขภาพนวัตกรรมการ และการบริการ ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (เภสัชกรรม) ต้น	26 ชรก. 23 พรก. 3 ลจป. 0																							
กองพัฒนาศักยภาพผู้บริโภค ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (วิชาการอาหารและยา) สูง	35 ชรก. 27 พรก. 8 ลจป. 0																							
กองยา ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (เภสัชกรรม) สูง	170 ชรก. 157 พรก. 12 ลจป. 1																							
กองยุทธศาสตร์และแผนงาน ผู้อำนวยการ สูง	70 ชรก.57 พรก.11 ลจป. 2																							
กองส่งเสริมงานคุ้มครองผู้บริโภค ด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพในส่วนภูมิภาคและท้องถิ่น ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (วิชาการอาหารและยา) สูง	48 ชรก. 45 พรก. 3 ลจป. 0																							
กองอาหาร ผู้อำนวยการเฉพาะด้าน (วิชาการอาหารและยา) สูง	124 ชรก. 107 พรก. 14 ลจป. 3																							
ระดับ	บส	บต	ทว	ชช	อส	อต	ชพ	ปก/ชก	อว	ปง/ชง	รวม	ลจป	พรก											
จำนวน	1	3	2	12	10	2	140	512	6	79	767	22	104											

หมายเหตุ : [] หมายถึง ไม่ปรากฏในกฎกระทรวงแบ่งส่วนราชการ

สรุป

ในเบื้องต้น ระยะเวลาเร่งด่วน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทย ได้ดำเนินศึกษาระบบควบคุมการควบคุมการรักษาด้วยเซลล์ และการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) แล้วเพื่อทำการจัดตั้งระบบควบคุมผลิตภัณฑ์การรักษาด้วยเซลล์ตามแบบสากลรวมถึงผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เช่นการออกประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อเป็นแนวทางในการทำงานและควรมีแผนระยะยาวในการจัดตั้งระบบควบคุมผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ทั้งระบบ เช่นการพัฒนากฎหมายเฉพาะในระดับพระราชบัญญัติเพื่อให้มีการควบคุมเป็นการเฉพาะ และการจัดตั้งหน่วยงานภายในแยกส่วนเนื่องจากใช้อำนาจตามกฎหมายคนละฉบับ

ทั้งนี้การศึกษาระบบควบคุมผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เช่น เซลล์บำบัดแบบสากลของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เป็นการแก้ปัญหาของประเทศไทยที่ถูกต้องตรงประเด็นและจะนำไปสู่การแก้ปัญหาที่ยั่งยืน (sustainable) โดยแนวการแก้ไขปัญหาควบคุมเซลล์บำบัดของประเทศจำเป็นต้องเริ่มต้นที่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพราะในระบบสากลองค์การอาหารและยาถือเป็นหน่วยงานกำกับควบคุมหลักที่เรียกว่า (Primary Role of Action) ที่จะชี้แนะแนวทางควบคุมของประเทศและหน่วยงานอื่นจะต้องปฏิบัติตามเมื่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จัดทำแนวทางควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เสร็จแล้ว แพทย์สภาจะเป็นหน่วยงานถัดมาที่จะต้องทำระบบควบคุมให้สอดคล้องกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในฐานะ (Secondary Role of Action) และกองประกอบโรคศิลป์ กรมสนับสนุนบริการสุขภาพ จะเป็นหน่วยงานสุดท้ายที่จะปรับระบบควบคุมให้สอดคล้องกับ ๒ หน่วยงานแรก ในฐานะ (Tertiary role of Action) ทั้ง ๓ หน่วยงานจึงจะสามารถทำงานสอดคล้องให้เป็นระบบตามแบบสากล

๔.๒ การวิเคราะห์การควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ของหน่วยงานภาครัฐของประเทศไทย

๔.๒.๑ ปัญหาการควบคุมการใช้ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ของประเทศไทย

ประเทศไทยมีการนำผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เช่น สเต็มเซลล์มาใช้รักษาโรคในธุรกิจโรงพยาบาลเอกชนครั้งแรกราว พ.ศ. ๒๕๔๙ ต่อมาได้รับความนิยมอย่างรวดเร็ว ในเวลาใกล้เคียงกันเริ่มมีการใช้สเต็มเซลล์แบบแพทย์ทางเลือกเกิดขึ้นคู่ขนานกับแบบใต้ดินและขยายตัวอย่างเงิบๆ ต่อมาเกิดปัญหาโรงพยาบาลเอกชนเก็บค่ารักษาด้วยสเต็มเซลล์ราคาแพง และไม่คุ้มค่ากับประสิทธิภาพที่ได้จากการรักษาจึงเข้าข่ายการโฆษณาเกินจริง เมื่อ พ.ศ. ๒๕๕๒ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พิจารณาว่าจะทำการควบคุมอย่างไรดี เนื่องจากปัญหาในขณะนั้นคือ มีกระบวนการสกัดสเต็มเซลล์จากตัวผู้ป่วย เพื่อนำกลับมาใช้รักษาโรคหัวใจ แต่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พิจารณาว่าเป็นเวชปฏิบัติของแพทย์ จึงได้ปรึกษากับแพทยสภาในการหาทางควบคุม จึงมีการคิดระบบควบคุมขึ้นเองและใช้แบบชั่วคราวไปก่อน โดยประกาศเป็นกฎหมาย ๒ ฉบับ เมื่อ พ.ศ. ๒๕๕๓ คือ ๑. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาให้สเต็มเซลล์เป็นยา ๒. ประกาศข้อบังคับของแพทยสภา ให้การวิจัยสเต็มเซลล์ทุกชนิดต้องผ่านกระบวนการตรวจสอบรับรองจากคณะกรรมการชุดหนึ่งของแพทยสภา และห้ามใช้สเต็มเซลล์รักษาโรคอื่นทุกชนิด ยกเว้นโรคทางโลหิตวิทยาและโรคที่ได้รับการรับรองจากแพทยสภา

เมื่อประกาศควบคุมงานวิจัยสเต็มเซลล์ของแพทยสภามีผลบังคับใช้ ทำให้โรงพยาบาลเอกชนต้องยกเลิกการอ้างงานวิจัยเพื่อใช้สเต็มเซลล์รักษาโรคหัวใจทั้งหมด แต่ไม่มีผลต่อปัญหาการใช้สเต็มเซลล์ของแพทย์ทางเลือกที่มีการใช้แบบใต้ดิน เนื่องจากระบบควบคุมเฉพาะกิจที่ออกแบบขึ้นมีเป้าหมายเพื่อแก้ปัญหาโรงพยาบาลเอกชนอ้างถึงงานวิจัยใช้สเต็มเซลล์รักษาผู้ป่วยเป็นหลัก การใช้สเต็มเซลล์รักษาแบบใต้ดินจึงเปลี่ยนชื่อไปเป็น เพรชเซลล์บ้าง หรือเรียกชื่ออื่นๆที่ไม่ตรงกับนิยามกฎหมาย และไม่มี การลงบันทึกในเอกสารเป็นการสมยอมของผู้ป่วยเกือบทั้งหมด การใช้เซลล์บำบัดของแพทย์ทางเลือกจึงเจริญเติบโตสวนทางขึ้นมา และภาครัฐไม่สามารถเอาผิดได้ เพราะไม่มีหลักฐานเอกสารใดๆ /เป็นการสมยอมทั้ง ๒ ฝ่ายระหว่างผู้ให้บริการและผู้รับบริการ ไม่มีผู้ร้องทุกข์ ผู้กล่าวหา ผู้กล่าวโทษ ธุรกิจการใช้สเต็มเซลล์แบบใต้ดินจึงเติบโตขึ้นอย่างรวดเร็วในกลุ่มคลินิก ต่อมาโรงพยาบาลเอกชนได้ปรับกลยุทธ์ ให้มีการใช้สเต็มเซลล์แบบแพทย์ทางเลือกแบบใต้ดินด้วย โดยรวบรวมผู้ป่วยไปรับบริการที่ต่างประเทศ ปัญหาการใช้สเต็มเซลล์จึงทวีความรุนแรงขึ้น ปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่ทำให้ธุรกิจสเต็มเซลล์เจริญเติบโตอย่างรวดเร็วคือ มีความต้องการของประชาชนอย่างมาก ในขณะที่ระบบควบคุมภาครัฐไม่สามารถแก้ไขปัญหายั่งยืนแบบสากล และผู้ป่วยที่เข้ารับบริการไม่เชื่อถือระบบควบคุมของภาครัฐ

การใช้สเต็มเซลล์ซึ่งจัดเป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ประเภทหนึ่งของแพทย์ทางเลือกเกือบทั้งหมดเป็นการใช้สเต็มเซลล์สัตว์หรือเซลล์สัตว์ และการใช้เซลล์มนุษย์คนอื่น ซึ่งผิดกฎหมาย เพราะประกาศกฎหมายของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาให้สเต็มเซลล์เป็นยา แต่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาไม่สามารถดำเนินการปราบปรามผู้กระทำความผิดได้เพราะสาเหตุสำคัญคือ

๑. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยายังไม่มีหน่วยงานระดับกอง หรือสำนักเฉพาะผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้เพื่อรองรับหน้าที่รับผิดชอบการควบคุมผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ดังนั้นผลิตภัณฑ์เซลล์ เนื้อเยื่อ และยีนบำบัด ซึ่งจัดเป็นชีววัตถุทั้งระบบ มีเพียงงานยาชีววัตถุ กลุ่มงานกำกับดูแลก่อนออกสู่ตลาด ในกองยา ซึ่งรับผิดชอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ แต่ไม่มีการควบคุมผลิตภัณฑ์เซลล์เนื้อเยื่อ และยีนบำบัด ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ทั้งวงจรผลิตภัณฑ์ มีแต่ประกาศกฎหมายที่ควบคุมการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาเป็นหลัก

๒. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา มีเฉพาะประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาที่ระบุให้สเต็มเซลล์เป็นยา ทำให้ถึงแม้ว่ามีการจับกุมผู้ฝ่าฝืนกระทำความผิดมาก็ไม่สามารถเอาผิดได้ เพราะไม่สามารถตัดสินได้ว่ายาสเต็มเซลล์ที่จับกุมมานั้นมีคุณสมบัติการออกฤทธิ์อย่างไรที่ทำให้ผิดกฎหมาย ตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ที่ให้สเต็มเซลล์เป็นยาจึงเป็นกฎหมายที่ไม่สามารถบังคับใช้งานได้จริง ทั้งนี้สาเหตุสำคัญคือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา มีข้อจำกัดด้านโครงสร้างองค์กรที่ยังไม่มีหน่วยงานรับผิดชอบควบคุมการใช้ชีววัตถุทั้งระบบ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผลิตภัณฑ์เซลล์ เนื้อเยื่อ และยีนบำบัด จึงไม่สามารถจัดทำรายละเอียดของการบังคับโดยกฎหมายได้ รัฐบาลจึงจำเป็นต้องออกกฎหมายใหม่ เพื่อควบคุมกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เช่น ผลิตภัณฑ์เซลล์ เนื้อเยื่อ และยีนบำบัด ได้แก่การพัฒนากฎหมายเพื่อปรับปรุงโครงสร้างและบุคลากรของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาให้มีความทันสมัยแบบสากล จึงจะสามารถแก้ไขปัญหาการใช้สเต็มเซลล์และชีววัตถุใหม่ๆ ทั้งระบบได้ถูกต้องและยั่งยืน

(ปัจจุบัน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้ดำเนินการศึกษาระบบควบคุมการใช้เซลล์ สเต็มเซลล์และเนื้อเยื่อแบบสากล ภายใต้โครงการจัดทำร่างแนวทางการกำกับดูแลมาตรฐานผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับเซลล์บำบัด สเต็มเซลล์ หรือเซลล์ต้นกำเนิด และออกประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ประกาศ ณ วันที่ ๑๐ พฤษภาคม ๒๕๖๓ แล้ว ซึ่งสามารถพัฒนาระบบควบคุมการใช้สเต็มเซลล์แบบสากลได้สำเร็จ และเป็นหน่วยงานนำของระบบควบคุมที่หน่วยงานอื่นจะต้องดำเนินการควบคุมล่อตามระบบที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาวางไว้ ในฐานะที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเป็นส่วนหนึ่งของ Primary Role of Regulation ของระบบควบคุมผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศ ปัญหาควบคุมการใช้สเต็มเซลล์ในประเทศไทยจึงเริ่มต้นกระบวนการควบคุมตามแบบสากลแล้ว ตามที่คาดว่าจะต้องใช้เวลาอีกระยะเวลาหนึ่ง ที่ระบบควบคุมตามแบบสากลโดย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะเริ่มใช้ในประเทศไทย เนื่องจากการควบคุมสเต็มเซลล์เป็นเรื่องใหม่ของโลก สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงได้ดำเนินการศึกษาเพื่อพัฒนาระบบควบคุมขึ้นใหม่อย่างรอบคอบ)

๔.๒.๒ การควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ของหน่วยงานภาครัฐของประเทศไทย

การควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ของหน่วยงานภาครัฐของประเทศไทยในปัจจุบันนั้น สามารถแบ่งการกำกับดูแลของหน่วยงานภาครัฐแบ่งไปตามวงจรผลิตภัณฑ์แต่ละขั้น ซึ่งเมื่อพิจารณาประกอบข้อมูลภาวะเปรียบเทียบปัจจุบันที่หน่วยงานกำกับดูแลที่เกี่ยวข้องในประเทศไทยได้มีการปรับปรุงข้อกำหนดแล้ว สามารถพิจารณาการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ของหน่วยงานภาครัฐของประเทศไทยในปัจจุบันได้ดังนี้

๑. ขั้นการวิจัยและพัฒนา (Research and development)

หน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับการกำกับดูแลในขั้นตอนการวิจัยและพัฒนา มีหลายหน่วยงาน ได้แก่ สำนักงานการวิจัยแห่งชาติ (วช.) สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.) (NSTDA) แพทยสภา และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้ออกกฎระเบียบเพื่อกำกับดูแล และควบคุมการวิจัยและพัฒนาแล้ว เช่น แพทยสภา ได้ออกระเบียบข้อบังคับแพทยสภา ว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม เรื่องการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อการรักษา พ.ศ. ๒๕๕๒ ซึ่งภายใต้ข้อบังคับแพทยสภานี้ได้ระบุถึงนิยามคำว่า การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อการรักษา ซึ่งจัดเป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง

(ATMPs) ชนิดหนึ่ง และกำหนดมาตรการควบคุมการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อการรักษาว่าสามารถกระทำได้ในกรณีเพื่อการรักษาที่มีการทำวิจัยมาแล้วจนเป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐานและแพทย์สภาเห็นชอบ หรือกรณีที่ใช้เพื่อการรักษาโรคในคนที่ยังอยู่ในระหว่างทำวิจัย โดยโครงการวิจัยนั้นต้องได้รับอนุมัติจาก คณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในคนของสถาบันที่ผู้ทำวิจัยสังกัดอยู่ และจากคณะกรรมการวิชาการและจริยธรรมการวิจัยในคนด้านเซลล์ต้นกำเนิดของแพทย์สภาด้วย เพื่อควบคุมการวิจัยและการรักษาด้วยสเต็มเซลล์ให้อยู่ภายใต้หัตถการของแพทย์ ยกเว้นกรณีการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกซึ่งเป็นการรักษาแนวเดิม ซึ่งนักวิจัยคาดหวังว่าจะเปรียบเทียบข้อบ่งชี้ใหม่จะทำให้การวิจัยได้ถูกพิจารณาทั้งในแง่การอนุญาตทั้งจากกรมการด้านวิทยาศาสตร์และจากกรมการด้านจริยธรรมเพื่อให้เป็นมาตรฐานเดียวกันทั่วประเทศ ขณะที่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่งมีบทบาทหน้าที่เกี่ยวข้องกับการอนุญาตนำเข้าหรือสั่งยาเพื่อการวิจัยทางคลินิก รวมถึงการอนุญาตผลิตยาตัวอย่างแผนปัจจุบันเพื่อการวิจัยทางคลินิก โดยออกประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่องข้อกำหนดเกี่ยวกับการนำเข้าหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อการวิจัยทางคลินิก ประกาศ ณ วันที่ ๑๗ กันยายน ๒๕๖๑ ระบุว่ากระทรวงสาธารณสุขใช้มาตรการทางการบริหาร มอบอำนาจให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำกับดูแลการศึกษาวิจัยทางคลินิกเป็นการชั่วคราว จนกว่า (ร่าง)พระราชบัญญัติยาจะมีผลบังคับใช้ ให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาสามารถพิจารณาอนุญาตการนำเข้ายาเข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อการวิจัยทางคลินิกและสามารถอนุญาตโดยมีเงื่อนไข และ/หรือเงื่อนไขเวลาได้ เช่น การนำเข้าเฉพาะยาที่ผลิตตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (GMP) การอนุญาตให้ใช้เฉพาะในการวิจัยตามโครงการที่แนบคำขอมานั้น การกำกับดำเนินการวิจัยให้เป็นไปตามแนวทางการวิจัยที่ดี (GCP) และหลักการของห้องปฏิบัติการที่ดี (GLP) การรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่นำมาวิจัย การจัดส่งรายงานความก้าวหน้าของการดำเนินการวิจัย เป็นต้น สำหรับกรณี การอนุญาตผลิตยาตัวอย่างแผนปัจจุบันเพื่อการวิจัยทางคลินิกนั้น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้ออกประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่องข้อกำหนดเกี่ยวกับการผลิตยาตัวอย่างแผนปัจจุบันเพื่อการวิจัยทางคลินิก ประกาศ ณ วันที่ ๑๗ กันยายน ๒๕๖๑ โดยกำหนดให้มีการปรับปรุงข้อกำหนดการยื่นคำขอเกี่ยวกับการผลิตยาตัวอย่างแผนปัจจุบันเพื่อการวิจัยทางคลินิก เพื่อให้การกำกับดูแลเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ โดยกระทรวงสาธารณสุขใช้มาตรการทางการบริหาร มอบอำนาจให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำกับดูแลการศึกษาวิจัยทางคลินิกเป็นการชั่วคราว จนกว่า (ร่าง)พระราชบัญญัติยาจะมีผลบังคับใช้ ให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาสามารถพิจารณาอนุญาตการผลิตเพื่อการวิจัยทางคลินิกและสามารถอนุญาตโดยมีเงื่อนไข และ/หรือเงื่อนไขเวลาได้ เช่น สถานที่ผลิตยาวิจัยต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (GMP) การอนุญาตให้ใช้เฉพาะในการวิจัยตามโครงการที่แนบคำขอมานั้น การกำกับดำเนินการวิจัยให้เป็นไปตามแนวทางการวิจัยที่ดี (GCP) และหลักการของห้องปฏิบัติการที่ดี (GLP) การรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ผลิตเพื่อวิจัย และการจัดส่งรายงานความก้าวหน้าของการดำเนินการวิจัย

อย่างไรก็ตาม ความซับซ้อนของโครงสร้างและการทำงานของหน่วยงานต่างๆ ทำให้เกิดความไม่ชัดเจนในการทำงานเพื่อสนับสนุนการวิจัยและพัฒนาที่เกี่ยวข้อง และขาดการประสานงานที่มีประสิทธิภาพ ในขณะที่บริษัทผู้ผลิตยาขนาดใหญ่สามารถวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ทั้งในด้านจำนวน และข้อมูลเช่นการเปรียบเทียบประโยชน์และความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ ต้นทุนการผลิต และสามารถปฏิบัติตามกฎระเบียบได้ดีกว่า ดังนั้นการสนับสนุนการเข้าถึงทุนเพื่อการวิจัยและพัฒนาจึงมีส่วนสำคัญสำหรับผู้วิจัยรายเล็ก อย่างไรก็ตามเนื่องจากแนวคิดผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย (Personalized medicine) ถือเป็นเรื่องค่อนข้างใหม่สำหรับประเทศไทย ดังนั้นหน่วยงานที่เกี่ยวข้องจึงพยายามปรับปรุงกฎระเบียบเพื่อให้สามารถสนับสนุนการวิจัยและพัฒนาให้ดีขึ้น เช่น การอนุมัติการศึกษาวิจัยโดยคณะกรรมการจริยธรรม (Ethical committees) ที่แตกต่าง

จากการวิจัยทางคลินิกของยาชีววัตถุรูปแบบเดิม ซึ่งนอกจากต้องระมัดระวังในแง่การมีส่วนได้ส่วนเสียของผู้วิจัยแล้ว ผลิตรภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ยังมีการพัฒนาอย่างรวดเร็วในเชิงข้อมูลและทางวิชาการ จึงต้องให้ความสำคัญกับข้อมูลของผู้บริจาครวมถึงการปกปิดข้อมูลทางพันธุศาสตร์ด้วย

๒. ขั้นตอนการขออนุญาตและขึ้นทะเบียน (Authorization)

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้ออกกฎระเบียบเพื่อควบคุม และกำกับดูแลในขั้นตอนการขออนุญาตและขึ้นทะเบียนผลิตรภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ให้อยู่ภายใต้การดำเนินงานของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่งอาศัยอำนาจตามพระราชบัญญัติที่เกี่ยวข้องกับผลิตรภัณฑ์สุขภาพ ปัจจุบันคือ พระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม และพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. ๒๕๖๔ ได้แก่ ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่องการควบคุม กำกับ ดูแลยาที่เป็นผลิตรภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ประกาศ ณ วันที่ ๗ มีนาคม ๒๕๖๑ โดยประกาศฉบับนี้ให้นิยามผลิตรภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง และจัดให้ผลิตรภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงเป็นยาตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ และที่แก้ไขเพิ่มเติม ถัดมาได้แก่ ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่องแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตรภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ชนิดผลิตรภัณฑ์เซลล์บำบัด ประกาศ ณ วันที่ ๑๐ พฤษภาคม ๒๕๖๑ เพื่อให้การขึ้นทะเบียนผลิตรภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ชนิดผลิตรภัณฑ์เซลล์บำบัด ในประเทศไทยเป็นไปตามมาตรฐานสากล ทั้งนี้ได้กำหนดนิยามของผลิตรภัณฑ์เซลล์บำบัดซึ่งจัดเป็น ผลิตรภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และผลิตรภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย (Personalized medicine) ไว้ด้วย อย่างไรก็ตามเนื่องจากกฎหมายที่เกี่ยวข้องถูกพัฒนาขึ้นมาสำหรับผลิตรภัณฑ์รูปแบบดั้งเดิม ไม่ว่าจะเป็นยาเคมี หรือยาชีววัตถุก็ตาม แม้ว่าปัจจุบันสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้มีการออกกฎระเบียบที่เกี่ยวข้องกับผลิตรภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ทำให้กฎระเบียบดังกล่าวไม่สามารถปรับใช้กับการควบคุมกำกับดูแลผลิตรภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ได้อย่างเต็มที่

๓. ขั้นตอนหลังจากได้รับการอนุญาต (การติดตามภายหลังได้รับอนุญาต (Post-marketing surveillance) การประกันคุณภาพ (Quality assurance) การควบคุมการโฆษณา (Promotion/Advertisement regulation) การเบิกจ่ายค่ารักษา (Reimbursement) การให้ความรู้ (Education and information))

๓.๑ การติดตามภายหลังได้รับอนุญาต (Post-marketing surveillance)

แม้ว่าสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ออกประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตรภัณฑ์ยาตามลักษณะความเสี่ยง (Risk-based Approach Safety Monitoring program) ประกาศ ณ วันที่ ๙ ตุลาคม ๒๕๖๐ กำหนดว่าภายหลังผลิตรภัณฑ์ยาได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาแล้ว ต้องมีเงื่อนไขการติดตามความปลอดภัยการใช้ยาภายหลังออกสู่ตลาดของยาแต่ละประเภทตามความเหมาะสม ซึ่งถือเป็นบทบาทหลักสำหรับหน่วยงานกำกับดูแลที่ต้องทำหน้าที่ตรวจสอบและกำกับ ติดตามความปลอดภัยของผลิตรภัณฑ์ภายหลังได้รับอนุญาต โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลิตรภัณฑ์ชีววัตถุ รวมถึงเซลล์บำบัด วิศวกรรมเนื้อเยื่อ และผลิตรภัณฑ์เวชศาสตร์ฟื้นฟูสภาพ (regenerative medicine) แต่เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีกฎหมายระดับพระราชบัญญัติเฉพาะสำหรับผลิตรภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และผลิตรภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย จึงอาศัยฐานอำนาจภายใต้กฎหมายอื่น เช่น พระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม รวมถึงพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. ๒๕๖๔ ทำให้การกำกับดูแลและติดตามความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และคุณภาพของผลิตรภัณฑ์กลุ่มนี้ซึ่งแตกต่างจากผลิตรภัณฑ์ยาทั่วไปนั้นไม่เหมาะสม

๓.๒ การประกันคุณภาพ (Quality assurance)

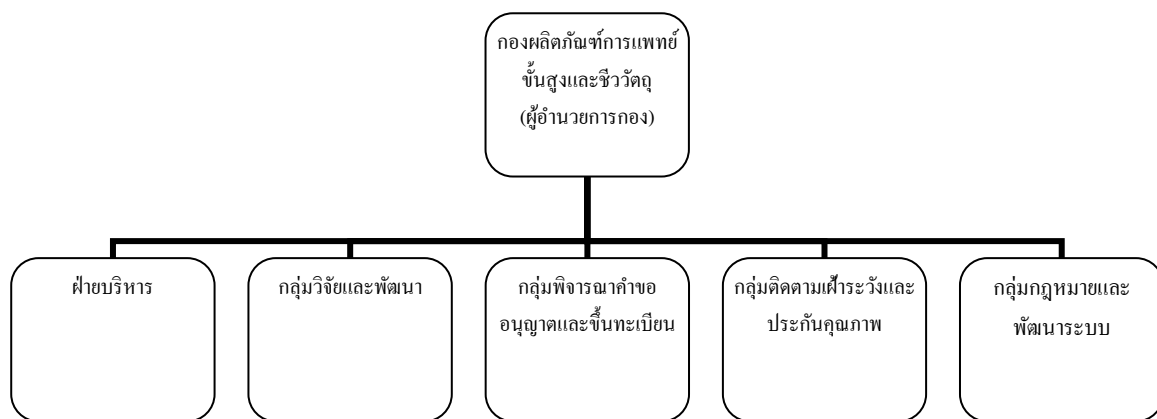
การประกันคุณภาพ มีความเกี่ยวข้องกับหน่วยงานกำกับดูแลและผู้มีส่วนได้เสียหลายหน่วยงาน โดยการประกันคุณภาพออกจําแนกออกเป็น การประกันคุณภาพของห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการบริการ และการประกันคุณภาพของการให้บริการทางการแพทย์ ซึ่ง การประกันคุณภาพของห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการบริการ สำหรับประเทศไทยนั้นไม่มีหน่วยงานกำกับดูแลการอนุญาตที่ควบคุมกำกับดูแลทางห้องปฏิบัติการสำหรับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายเป็นการเฉพาะ อย่างไรก็ตามยังมี กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งมีบทบาทหน้าที่ในการตรวจรับรองคุณภาพมาตรฐานทางห้องปฏิบัติการ (Good Laboratory Practice , GLP) ในขณะที่การประกันคุณภาพของการให้บริการทางการแพทย์ในประเทศไทยนั้น แพทยสภา ร่วมกับกรมสนับสนุนบริการสุขภาพ กระทรวงสาธารณสุข เป็นหน่วยงานกำกับดูแล โดยแพทยสภากำกับดูแลการประกอบวิชาชีพ เช่น กรณีการสอบสวนและลงโทษแพทย์ที่ไม่ปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับแพทยสภา ว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม เรื่องการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อการรักษา พ.ศ. ๒๕๕๒ ส่วนกรมสนับสนุนบริการสุขภาพ กระทรวงสาธารณสุข กำกับดูแลสถานพยาบาลที่ให้บริการทางการแพทย์นั้น ได้ออกประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องมาตรฐานการให้บริการด้านเซลล์ทางการแพทย์ของสถานพยาบาลเฉพาะกรณีการใช้เซลล์เพื่อการบำบัดรักษา พ.ศ. ๒๕๖๕ ประกาศ ณ วันที่ ๒๑ กรกฎาคม ๒๕๖๕ เพื่อกำหนดให้การบริการด้านเซลล์ทางการแพทย์ของสถานพยาบาลเป็นไปอย่างมีมาตรฐานตามหลักวิชาการทางการแพทย์ และกำหนดให้การบริการด้านเซลล์ทางการแพทย์จะกระทำได้เฉพาะกรณี การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในการรักษาโลหิตวิทยาตามที่แพทยสภารับรอง ได้แก่ มะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Lymphoma) โรคลโลหิตจางชนิด Aplastic anemia มะเร็งไขกระดูกชนิด Multiple myeloma ธาลัสซีเมีย (Thalassemia) รวมถึงโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิด (Primary Immunodeficiency) และมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ

ดังนั้นเพื่อให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาสามารถควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น จึงควรต้องจัดองค์กรโดยการกำหนดหน้าที่การงาน การแบ่งงาน การกำหนดหน่วยงานขององค์กรที่ทำหน้าที่ควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เป็นการเฉพาะ

๔.๓ แนวทางการพัฒนาระบบการควบคุมกำกับดูแลและการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ของประเทศไทย

การพัฒนาระบบการควบคุมกำกับดูแลและการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ของประเทศไทย นอกจากการพัฒนากฎหมาย หลักเกณฑ์ ระเบียบหรือแนวทางการทำงานเพื่อสนับสนุนภารกิจการควบคุมกำกับดูแลและการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) แล้ว สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจำเป็นต้องจัดองค์กรเพื่อกำหนดหน้าที่การงาน การแบ่งงาน หน่วยงานสำคัญขององค์กร สายบังคับบัญชาเพื่อตอบสนองการเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากความก้าวหน้าทางเทคโนโลยี โดยปัจจุบันภารกิจการควบคุมกำกับดูแลและการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) อยู่ภายใต้การดำเนินงานของกลุ่มผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงและชีววัตถุ กองยา ซึ่งมีบุคลากรทั้งสิ้น ๑๖ คน แบ่งเป็นนักวิชาการตำแหน่งเภสัชกร จำนวน ๑๒ คน และเจ้าหน้าที่ธุรการฝ่ายสนับสนุน จำนวน ๔ คน ซึ่งได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอย่างต่อเนื่องในการพัฒนากลุ่มงานเพื่อให้สอดคล้องกับภารกิจที่เพิ่มมากขึ้น ดังนั้นรูปแบบโครงสร้างขององค์กรที่ทำหน้าที่ควบคุมกำกับดูแลและการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ในอนาคตอาจพัฒนาเป็นโครงสร้างพื้นฐาน ๔ รูปแบบ ได้แก่ โครงสร้างแบบงานหลัก โครงสร้างแบบงานหลักและงานที่ปรึกษา โครงสร้างแบบหน้าที่การงานเฉพาะ และโครงสร้างแบบเมทริกซ์ (สมคิด บางโม, ๒๕๕๓, น. ๑๒๗ - ๑๓๑)

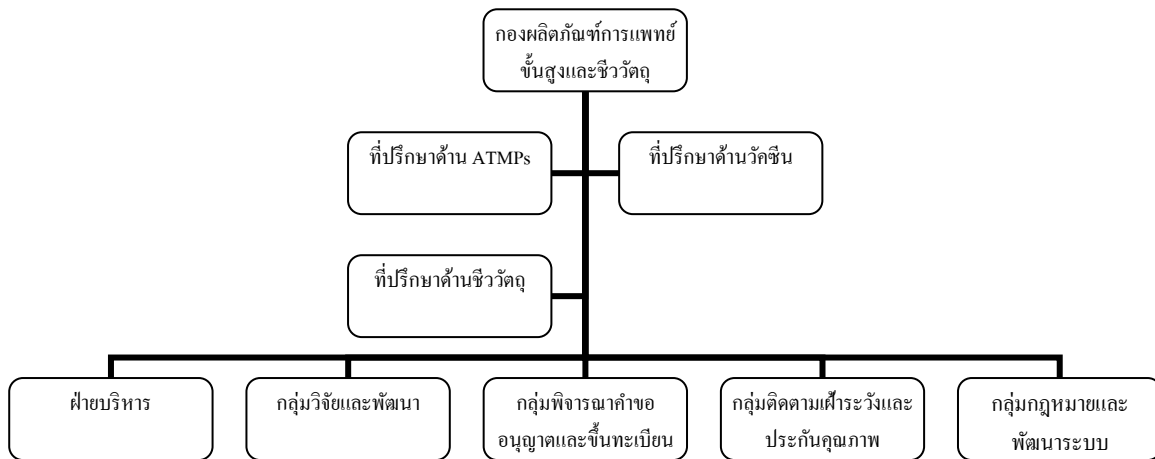
๔.๓.๑ โครงสร้างองค์กรแบบงานหลัก แบ่งหน่วยงานย่อยออกตามลักษณะของภารกิจหลักขององค์กร การควบคุมการบังคับบัญชาแยกออกเป็นสายงานโดยตรง ลักษณะไม่ซับซ้อนมากนัก ไม่มีหน่วยงานที่ปรึกษาหรือคณะกรรมการซึ่งจะเป็นการจัดองค์กรที่มีขนาดเล็ก เช่นกองผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงและชีววัตถุ เป็นต้น ซึ่งในการปฏิบัติงานนั้นถ้ามีปัญหาใดๆ เกิดขึ้นจะปรึกษารือกันภายในสายงานขององค์กรตนเองเท่านั้น ตัวอย่างโครงสร้างองค์กรแบบนี้ ดังรูปที่ ๑๓



รูปที่ ๑๓ รูปแสดงโครงสร้างองค์กรแบบงานหลัก

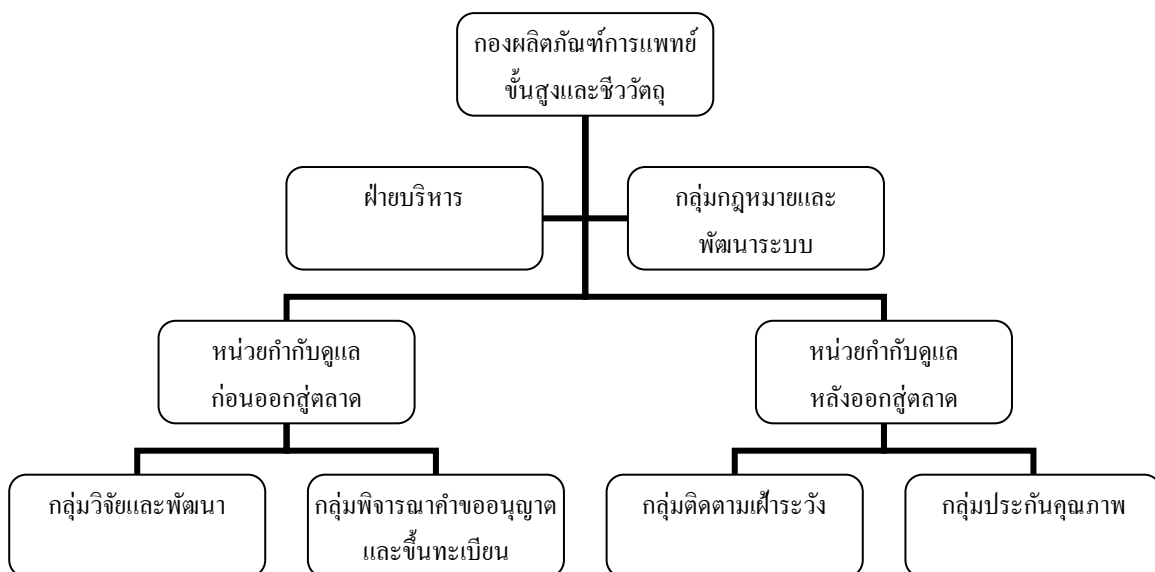
๔.๓.๒ โครงสร้างองค์กรแบบงานหลักและงานที่ปรึกษา จะมีหน่วยงานหลักและหน่วยงานที่ปรึกษาช่วยแก้ปัญหาในเรื่องการขดคำแนะนำปรึกษา ซึ่งหน่วยงานหลักที่ต้องถูกพัฒนาได้แก่ กองผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงและชีววัตถุ และหน่วยงานที่ปรึกษาจะเป็นผู้เชี่ยวชาญเฉพาะงาน เช่นผู้เชี่ยวชาญด้านผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ผู้เชี่ยวชาญด้านวัคซีน ผู้เชี่ยวชาญด้านชีววัตถุ ทำให้การบริหารงานขององค์กรมีประสิทธิภาพ

มากขึ้น เป็นการแบ่งเบาภาระหน้าที่ของผู้บริหาร เพราะถ้าไม่มีที่ปรึกษาผู้บริหารจะต้องรับผิดชอบงานทุกชนิด รวมถึงงานที่เป็นเทคนิคเฉพาะ แต่มีข้อเสียได้แก่อาจเกิดความขัดแย้งระหว่างหน่วยงานหลักและหน่วยงานที่ปรึกษาได้ ตัวอย่างโครงสร้างองค์กรแบบนี้ดังรูปที่ ๑๔



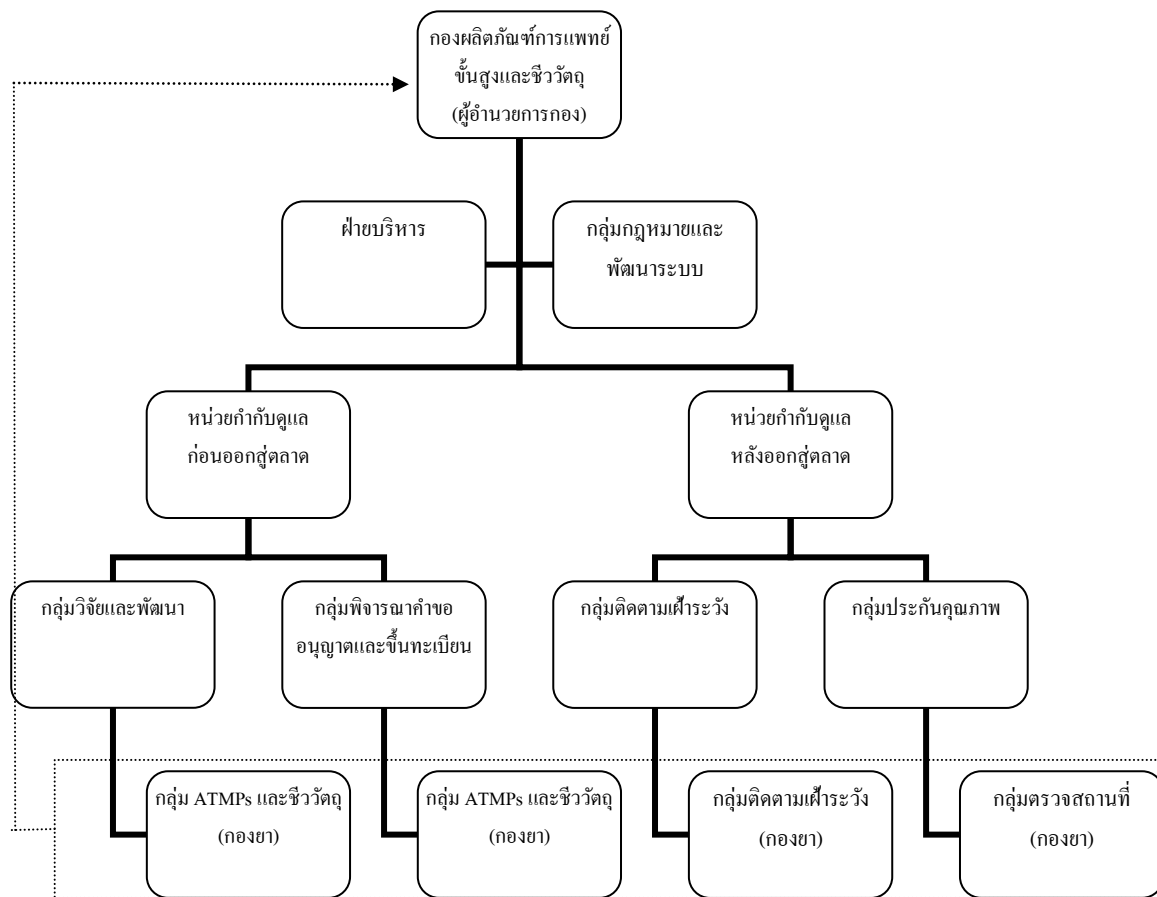
รูปที่ ๑๔ รูปแสดงโครงสร้างองค์กรแบบงานหลักและงานที่ปรึกษา

๔.๓.๓ โครงสร้างองค์กรแบบหน้าที่การงานเฉพาะ เป็นการจัดแบบแยกงานเฉพาะออกไปตามประเภทงานภายใต้กองผลิตภัณฑการแพทย์ชั้นสูงและชีวิัตถุ แต่ละหน่วยงานมีอำนาจหน้าที่ที่เด็ดขาด มีหน่วยงานที่ปรึกษาของตนเอง เช่นการแบ่งออกเป็นหน่วยกำกับดูแลก่อนออกสู่ตลาด (Pre-marketing unit) และหน่วยกำกับดูแลหลังออกสู่ตลาด (Post-marketing unit) หน่วยงานแต่ละหน่วยงานมีผู้เชี่ยวชาญและมีอำนาจสั่งการในหน่วยงานนั้นได้ ทำให้งานดำเนินไปอย่างสม่ำเสมอ ซึ่งเหมาะกับองค์กรขนาดกลางที่ทำหน้าที่การงานแยกกันอย่างชัดเจน ตัวอย่างโครงสร้างองค์กรแบบนี้ดังรูปที่ ๑๕



รูปที่ ๑๕ รูปแสดงโครงสร้างองค์กรแบบหน้าที่การงานเฉพาะ

๔.๓.๔ โครงสร้างองค์กรแบบเมทริกซ์ เป็นการผสมผสานโครงสร้างแบบต่างๆ เข้าด้วยกันองค์กรเดียวกัน จัดตั้งเป็นโครงการเฉพาะขึ้นโดยจัดหน่วยงานตามหน้าที่และทีมโครงการ ซึ่งลักษณะนี้คือโครงการผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงและชีววัตถุ และสมาชิกของทีมโครงการจะถูกรวบรวมจากแผนกต่างๆ มาอยู่ภายใต้อำนาจของผู้บริหารโครงการ สำหรับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาคือเลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยาต้องแต่งตั้งผู้บริหารโครงการนี้ และผู้บริหารโครงการจะต้องรับผิดชอบต่อความสำเร็จของโครงการ และมีอำนาจหน้าที่ต่อสมาชิกอื่นๆ ขององค์กรเมื่อโครงการสำเร็จเรียบร้อยสมาชิกของทีมงานรวมทั้งผู้บริหารโครงการจะกลับไปยังแผนกเดิม หรือสามารถพัฒนาต่อเป็นองค์กรเฉพาะ เช่นกรณีการจัดตั้งกองนวัตกรรมและการบริการ และกองผลิตภัณฑ์สมุนไพร ซึ่งปัจจุบันโครงสร้างแบบเมทริกซ์หรือแบบผสมถูกนำไปใช้มากกับองค์กรที่ต้องประสานงานและต้องการผลการปฏิบัติงานทางด้านเทคนิคที่สูงมาก ตัวอย่างโครงสร้างองค์กรแบบนี้ดังรูปที่ ๑๖



รูปที่ ๑๖ รูปแสดงโครงสร้างองค์กรแบบเมทริกซ์

บทที่ ๕ บทสรุป

๕.๑ บทสรุป

ปัจจุบัน แม้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้มีมาตรการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ได้แก่ ผลิตภัณฑ์เซลล์เพื่อการบำบัด (Cell Therapy) ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด (Gene Therapy) ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ (Tissue Engineered) และผลิตภัณฑ์แบบผสม (Combined ATMPs) บ้างแล้วด้วยการควบคุมภายใต้กฎหมายเดียวกับผลิตภัณฑ์ยา และมีหลักเกณฑ์แนวทางการควบคุมผลิตภัณฑ์ดังกล่าวแล้วรายละเอียดดังอธิบายในภาคผนวก แต่การพัฒนาการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ยังต้องดำเนินการต่อไปเพื่อให้ก้าวทันต่อเทคโนโลยีและการเปลี่ยนแปลงในอนาคต เนื่องจากการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ของประเทศไทยในปัจจุบันยังไม่มีหน่วยงานหรือองค์กรที่ทำหน้าที่รับผิดชอบภารกิจนี้เป็นหน่วยงานหรือองค์กรเฉพาะ ซึ่งทำให้หน้าที่การควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ถูกกระจายไปตามหน่วยงานหรือองค์กรต่างๆ ที่มีกฎหมายบัญญัติให้อำนาจหน้าที่ในการควบคุมกำกับดูแลในบทบาทต่างๆ เช่น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ดำเนินการภายใต้กฎหมายยา หรือกฎหมายเครื่องมือแพทย์ กรมสนับสนุนบริการสุขภาพดำเนินการภายใต้กฎหมายสถานพยาบาล แพทย์สภาดำเนินการภายใต้กฎหมายวิชาชีพ เป็นต้น ดังนั้นการพัฒนาระบบการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) จำเป็นต้องแบ่งการกำกับดูแลของหน่วยงานภาครัฐเป็น ๓ ชั้น และแบ่งไปตามวงจรผลิตภัณฑ์แต่ละชั้น เพื่อให้การควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ของหน่วยงานภาครัฐของประเทศไทยเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น ได้แก่

- ชั้นการวิจัยและพัฒนา (Research and development)
- ชั้นการขออนุญาตและขึ้นทะเบียน (Authorization) และ
- ชั้นหลังจากได้รับการอนุญาต (การติดตามภายหลังได้รับอนุญาต (Post-marketing surveillance) การประกันคุณภาพ (Quality assurance) การควบคุมการโฆษณา (Promotion/Advertisement regulation) การเบิกจ่ายค่ารักษา (Reimbursement) การให้ความรู้ (Education and information))

การประกันคุณภาพ (Quality assurance) การควบคุมการโฆษณา (Promotion/Advertisement regulation) การเบิกจ่ายค่ารักษา (Reimbursement) การให้ความรู้ (Education and information))

เพื่อให้เข้าใจวงจรการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ทั้งระบบ ประกอบกับการปรับโครงสร้างหรือจัดตั้งองค์กรให้มีการปฏิบัติงานควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เพื่อทำให้การบริหารงานและการปฏิบัติงานมีประสิทธิภาพมากขึ้น และมีเป้าหมายให้คนไทยเข้าถึงผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) โดยเฉพาะการสนับสนุนผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาและผลิตในประเทศไทยที่ระบบ (Supply chain and Value chain) และเพื่อให้ประเทศไทยความสามารถในการแข่งขันด้านผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เพื่อให้เกิดความยั่งยืนของการพัฒนา ผ่านระบบการพัฒนาระบบกฎหมายให้ทันสมัยและครอบคลุมทุกมิติของการกำกับดูแล และการพัฒนาระบบการเบิกจ่ายการรักษาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ในชุดสิทธิประโยชน์ เช่น Coverage with evidence development (CED) ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการวิจัยเพื่อการรักษา การวิจัยพัฒนาผลิตภัณฑ์ และการอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข (Early access) รวมถึงการพัฒนาศักยภาพของเจ้าหน้าที่และบุคลากรในสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ดังนั้นจึงสามารถกำหนดกรอบการพัฒนาระบบการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) แบ่งเป็น ๓ ชั้น คือ

๑. พัฒนากฎหมาย แบ่งเป็น
 - แผนการพัฒนาในระยะสั้น เช่นการออกประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อเป็นแนวทางในการจัดแบ่งประเภท (Classification) และนิยามศัพท์ (Definition) ที่ชัดเจนของ

ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เพื่อให้สามารถจัดประเภทและจำแนกชนิดของผลิตภัณฑ์ได้ว่า ผลิตภัณฑ์ชนิดใดที่ต้องขึ้นทะเบียน เนื่องจากจัดเป็นผลิตภัณฑ์ยา ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ และที่แก้ไขเพิ่มเติม หรือผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์ ตามพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. ๒๕๖๔ หรือไม่ต้องขึ้นทะเบียน

- แผนการพัฒนาในระยะยาว ต้องมีการพัฒนากฎหมายในระดับพระราชบัญญัติเพื่อ การควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เป็นการเฉพาะ เนื่องจากการควบคุมกำกับดูแล ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ผ่านกฎหมายยานั้นมีข้อจำกัด เช่น หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุ ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ที่ไม่สามารถทำการศึกษาจนเสร็จสิ้น ทั้ง ๓ ระยะ ต่างจากการศึกษาทางคลินิกของยาชีววัตถุทั่วไป หรือจำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัย ของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ที่มีจำนวนน้อยมาก รวมทั้งการพิจารณามาตรฐานสถานที่ผลิตยา (GMP) ของการผลิตยาชีววัตถุทั่วไปที่มีขนาดการผลิตเชิงพาณิชย์ (Commercial scale) แต่การผลิตผลิตภัณฑ์ ทางทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เป็นการผลิตที่อยู่ในขนาดห้องปฏิบัติการ (Lab scale) ดังนั้นการพัฒนา กฎหมายเฉพาะจึงอำนวยความสะดวกแก่นักวิจัย ผู้ประกอบการ เจ้าหน้าที่ผู้ปฏิบัติงาน และส่งเสริมให้ ผลิตภัณฑ์ถึงผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องใช้ยารักษาได้ดีกว่า

๒. การพัฒนามาตรฐานในการกำกับดูแลทั้งระบบ ได้แก่ การวิจัยและพัฒนา (Research and development) การขออนุญาตและขึ้นทะเบียน (Authorization) และภายหลังจากได้รับการ อนุญาต (การติดตามภายหลังได้รับอนุญาต (Post-marketing surveillance) การประกันคุณภาพ (Quality assurance) การควบคุมการโฆษณา (Promotion/Advertisement regulation) การเบิกจ่ายค่า รักษา (Reimbursement) การให้ความรู้ (Education and information) โดยแบ่งเป็น

- แผนในระยะสั้นได้แก่การออกประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาต่างๆ เพื่อใช้เป็นแนวทางช่วยสนับสนุนภารกิจต่างๆ และอำนวยความสะดวกแก่นักวิจัย ผู้ประกอบการ และผู้มีส่วน เกี่ยวข้อง

- แผนในระยะยาว ได้แก่ การปรับปรุงโครงสร้างและบุคลากรของสำนักงาน คณะกรรมการอาหารและยาให้มีหน่วยงานเฉพาะ เช่น การจัดตั้งองค์กรในรูปแบบกองผลิตภัณฑ์เฉพาะทาง จึง จะสามารถแก้ไขปัญหาการควบคุมกำกับดูแล การใช้ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เช่นสเต็มเซลล์ และ ชีววัตถุใหม่ๆ ทั้งระบบได้ถูกต้องและยั่งยืน

๓. พัฒนาแนวคิดและผลักดันให้เข้าสู่ระบบการพิจารณาบัญชียาหลักแห่งชาติ และชุด สิทธิประโยชน์ ซึ่งอธิบายในหัวข้อ ๕.๒ ข้อเสนอแนะ

๕.๒ ข้อเสนอแนะ

เพื่อให้การพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) มีความยั่งยืนตลอดวงจรผลิตภัณฑ์ นอกเหนือจากการพัฒนากฎหมาย และผลักดันให้มีการปรับปรุงโครงสร้างของสำนักงานคณะกรรมการอาหาร และยาให้มีหน่วยงานเฉพาะสำหรับการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) สำนักงาน คณะกรรมการอาหารและยาจึงจำเป็นต้องผลักดันให้ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เข้าสู่ระบบการ พิจารณาบัญชียาหลักแห่งชาติ และชุดสิทธิประโยชน์ต่างๆ เช่น Coverage with evidence development (CED) โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาต้องสนับสนุนให้มีการอนุญาตขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ทาง การแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ที่ผลิตและวิจัยพัฒนาในประเทศไทย เพื่อผลักดันให้ผลิตภัณฑ์เข้าสู่หลักเกณฑ์การ คัดเลือกเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ และชุดสิทธิประโยชน์ต่างๆ ซึ่งจะช่วยส่งเสริมความยั่งยืนของการวิจัยและ พัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ภายในประเทศยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

๑. Velasco, P et al. (2013). Advanced health biotechnologies in Thailand: redefining policy directions. *Journal of translation medicine*, 11
๒. Caplain M.S. (2022). How to design a regulatory strategy to optimize registration of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) with European Medicines Agency? . Retrived March 22, 2022, from <http://blue-reg.com/news/designing-regulatory-strategy-and-optimizing-registration-of-advanced-therapy-medicinal-products-with-european-medicines-agency/>
๓. Center for Biologics Evaluation and Research. (1997). Proposed Approach To Regulation Of Cellular And Tissue-Based Products. From <http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/proposed-approach-regulation-cellular-and-tissue-based-products>
๔. สมศักดิ์ โสไล่ขา. (๒๕๕๘). แพทยสภาแถลงข่าวกรณีจริยธรรมและการทำวิจัยในคนด้านเซลล์ต้นกำเนิด. ข่าวประชาสัมพันธ์แพทยสภา. เผยแพร่ ๔ ส.ค. ๒๕๕๘ เข้าถึงได้จาก <http://tmc.or.th/index.php/Mews/News-and-Activities/154>
๕. กระทรวงสาธารณสุข. เรื่อง การควบคุมกำกับ ดูแลยาที่เป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ชั้นสูง พ.ศ. ๒๕๖๑ (ออนไลน์). ๒๕๖๑ เข้าถึงได้จาก <http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared/20Documenys/Law-04-Notification-ThFDA/FDA-20180307.pdf>
๖. กระทรวงสาธารณสุข. เรื่อง แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ชั้นสูง ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิด พ.ศ. ๒๕๖๑ (ออนไลน์). ๒๕๖๑ เข้าถึงได้จาก <http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared/20Documenys/Law-04-Notification-ThFDA/FDA-20180501.pdf>
๗. กระทรวงสาธารณสุข. เรื่อง ข้อกำหนดเกี่ยวกับการนำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อการวิจัยทางคลินิก พ.ศ. ๒๕๖๑ (ออนไลน์). ๒๕๖๑ เข้าถึงได้จาก <http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared/20Documenys/Law-04-Notification-ThFDA/FDA-20180917.pdf>
๘. กระทรวงสาธารณสุข. เรื่อง ข้อกำหนดเกี่ยวกับการผลิตตัวอย่างยาแผนปัจจุบันเพื่อการวิจัยทางคลินิก พ.ศ. ๒๕๖๑ (ออนไลน์). ๒๕๖๑ เข้าถึงได้จาก <http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared/20Documenys/Law-04-Notification-ThFDA/FDA-20180917-p.pdf>
๙. กระทรวงสาธารณสุข. เรื่อง มาตรฐานการให้บริการด้านเซลล์ทางการแพทย์ของสถานพยาบาล เฉพาะกรณีการใช้เซลล์เพื่อการบำบัดรักษา พ.ศ. ๒๖๖๕ เข้าถึงได้จาก http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2565/E/204/T_0017.PDF
๑๐. พัชรพรรณ กิจพันธ์ และ ระพีพรรณ ฉลองสุข. (๒๕๖๓) แนวทางการพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ชั้นสูงสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยา. บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง. เข้าถึงได้จาก www.ccpe.pharmacycouncil.org/showfile.php?file=904
๑๑. สมคิด บางโม. (๒๕๕๓) องค์การและการจัดการ. พิมพ์ครั้งที่ ๕. กรุงเทพฯ : บริษัทวิทยพัฒน์ จำกัด.

๑๒. เกษวลี สังขทิพย์. (๒๕๕๖) การปรับโครงสร้างองค์กรที่มีผลต่อการปฏิบัติงานการเงินและการบัญชีขององค์กรอิสระ. (การค้นคว้าอิสระบริหารธุรกิจมหาบัณฑิต, มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี)

ภาคผนวก

แนวทางการการควบคุมกำกับดูแลและการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด (แนบท้ายประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ประกาศ ณ วันที่ ๑๐ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๖๑)

หลักการและเหตุผล

การพัฒนาหลักเกณฑ์การควบคุมกำกับดูแลและการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ของประเทศไทยควรครอบคลุมความหลากหลายของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง เช่น ผลิตภัณฑ์จากเซลล์มนุษย์ (Human Cell Based Product) รวมถึงผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบดังกล่าว ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด (Gene therapy medicinal product) ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ (Tissue engineered product) ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงแบบผสม (Combined ATMP) เพื่อให้ผู้ประกอบการสามารถนำวิธีการวิเคราะห์ความเสี่ยง (Risk analysis approach) ไปประกอบการตัดสินใจและพัฒนาแผน และสามารถนำไปใช้เป็นพื้นฐานในการเตรียมแผนการจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan)

ด้านการควบคุมคุณภาพและการผลิต เป็นไปหลักเกณฑ์และการทดสอบของวัตถุดิบเริ่มต้นทุกชนิด (starting material) ตามหลักการออกแบบและการทำการทดสอบของกระบวนการผลิต ตามคุณลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์จากเซลล์มนุษย์ ตามหลักการควบคุมด้านคุณภาพ (Quality) ตามกระบวนการพัฒนา การตรวจสอบย้อนกลับ (traceability) และการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ (vigilance) และตามหลักการเปรียบเทียบ (comparability issues) หลักการนี้ยังใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของ เมทริกซ์ (matrix) เครื่องมือ (device) โครงสร้างเซลล์ (scaffold) ด้วย ด้านการศึกษาทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาแบบดั้งเดิมอาจไม่เหมาะสมกับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ดังนั้นการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกนั้นจึงมีความสำคัญในการพิสูจน์หลักการและเพื่อคาดการณ์ผลทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาจากการตอบสนองของมนุษย์

การพัฒนาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงเป็นสิ่งที่น่าสนใจอย่างยิ่ง โดยเฉพาะการศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์หรือเภสัชจลนศาสตร์ การศึกษาเพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสม ประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิก และช่วยในการประเมินการติดตามความปลอดภัยและการใช้แผนการจัดการความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์

เป้าหมาย

การพัฒนาแนวทางการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) มีเป้าหมายให้คนไทยเข้าถึงผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) โดยเฉพาะการสนับสนุนผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาและผลิตในประเทศไทยที่ระบบ (Supply chain and Value chain) และเพื่อให้ประเทศไทยความสามารถในการแข่งขันด้านผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เพื่อให้เกิดความยั่งยืนของการพัฒนา

๑. การพัฒนาระบบกฎหมายให้ทันสมัยและครอบคลุมทุกมิติของการกำกับดูแล
๒. การพัฒนาระบบการเบิกจ่ายการรักษาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ในชุดสิทธิประโยชน์ เช่น Coverage with evidence development (CED) ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการวิจัยเพื่อการรักษา การวิจัยพัฒนาผลิตภัณฑ์ และการอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข (Early access)

๓. การพัฒนาศักยภาพของเจ้าหน้าที่และบุคลากรในสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ผลที่คาดว่าจะได้รับ

๑. การพัฒนาระบบกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) โดยมีกรอบการพัฒนาคือ

๑.๑ การจัดแบ่งประเภท (Classification) และนิยามศัพท์ (Definition) ที่ชัดเจนของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เพื่อให้สามารถจัดประเภทและจำแนกชนิดของผลิตภัณฑ์ได้ว่าผลิตภัณฑ์ชนิดใดที่ต้องขึ้นทะเบียน เนื่องจากจัดเป็นผลิตภัณฑ์ยา ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ และที่แก้ไขเพิ่มเติม หรือผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์ ตามพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. ๒๕๖๔ หรือไม่ต้องขึ้นทะเบียน

๑.๒ การพัฒนามาตรฐานในการกำกับดูแล ได้แก่ การวิจัยและพัฒนา (Research and development) การขออนุญาตและขึ้นทะเบียน (Authorization) และภายหลังจากได้รับการอนุญาต (การติดตามภายหลังได้รับอนุญาต (Post-marketing surveillance) การประกันคุณภาพ (Quality assurance) การควบคุมการโฆษณา (Promotion/Advertisement regulation) การเบิกจ่ายค่ารักษา (Reimbursement) การให้ความรู้ (Education and information)

๒. พัฒนาแนวคิดและผลักดันให้เข้าสู่ระบบการพิจารณาบัญชียาหลักแห่งชาติ และชุดสิทธิประโยชน์ เช่น Coverage with evidence development (CED) ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการวิจัยเพื่อการรักษา การวิจัยพัฒนาผลิตภัณฑ์ และการอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข (Early access)

แนวทางการจัดแบ่งประเภทและการจำแนกผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (ATMPs)

๑.๑ การจัดแบ่งประเภท (Classification) และนิยามศัพท์ (Definition)

ปัจจุบันมีผู้วิจัยพัฒนายา ภาควิทยาศาสตร์ และผู้รับอนุญาตด้านยาจำนวนมากมีความประสงค์ผลิตหรือขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีการนำเทคโนโลยีการแพทย์ขั้นสูงมาใช้กับยีน เซลล์ หรือเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิตเพื่อใช้ในการบำบัด บรรเทา ฟื้นฟู หรือรักษาความเจ็บป่วยของมนุษย์ โดยผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง จำแนกได้เป็น ๔ ประเภทคือ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด (Cell Therapy Medicinal Product (CTMP)) ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด (Gene Therapy Medicinal Product (GTMP)) ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ (Tissue Engineering Product (TEP)) และผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงแบบผสม (Combined ATMP) โดยอาจจัดเป็นผลิตภัณฑ์ยาและควบคุมภายใต้พระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ และที่แก้ไขเพิ่มเติม หรืออาจเป็นผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์และควบคุมภายใต้พระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. ๒๕๖๔

ทั้งนี้เพื่อความชัดเจนในการจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) และเพื่อพัฒนาระบบการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) จึงขอกำหนดนิยามศัพท์ (Definition) ดังนี้

"ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง" (Advanced Therapy Medicinal Product) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์สำหรับมนุษย์ที่มีส่วนผสมของยีนหรือเซลล์ เพื่อใช้ในการตรวจโรค วินิจฉัยโรค ป้องกันบำบัด บรรเทา รักษาโรคต่างๆ หรือภาวะร่างกายของมนุษย์ รวมทั้งการเสริมสวยหรือการบำรุงรักษา

"ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์" (Cell Based Medicinal Product) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่มีส่วนผสมของ เซลล์มนุษย์ หรือเซลล์สัตว์ หรือเซลล์พืช หรือ เซลล์สิ่งมีชีวิตอื่น ที่มีชีวิตหรือตายแล้ว หรือซากเซลล์ สารคัดหลั่ง โมเลกุลใดๆ หรือส่วนประกอบใดๆ ที่ได้จากเซลล์มนุษย์ หรือเซลล์สัตว์ หรือเซลล์พืช หรือสิ่งมีชีวิตอื่นๆ เพื่อใช้ในการตรวจโรค วินิจฉัยโรค ป้องกัน บำบัด บรรเทา รักษาโรคต่างๆ หรือภาวะร่างกายของมนุษย์ รวมทั้งการเสริมส่วยหรือการบำรุงรักษา

"ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด" (Gene Therapy Medicinal Product) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่มีส่วนผสมของยีนที่ใช้เพื่อการบำบัดรักษา ป้องกัน หรือวินิจฉัยโรค โดยผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดจะทำงานโดยการถ่ายรีคอมบิแนนท์ยีนเข้าสู่ร่างกาย

"ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ" (Tissue Engineered Product) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่มีส่วนผสมของเซลล์ หรือเนื้อเยื่อที่ถูกดัดแปลงเพื่อใช้ซ่อมแซม แก้ไข หรือทดแทนเนื้อเยื่อมนุษย์

"ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงแบบผสม" (Combined ATMPs) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่ประกอบด้วยเครื่องมือแพทย์เป็นส่วนหนึ่งของผลิตภัณฑ์

“การดัดแปลงอย่างไม่มีนัยสำคัญ/การดัดแปลงเพียงเล็กน้อย (Minimal Manipulation)” หมายความว่า การดัดแปลงซึ่งไม่ได้ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางชีวภาพ (biological) สรีรวิทยา (physiological) หรือโครงสร้าง (structure) ของเซลล์หรือเนื้อเยื่อ โดยหลังจากกระบวนการดัดแปลงเซลล์หรือเนื้อเยื่อนั้นยังคงคุณสมบัติหรือมีกลไกการออกฤทธิ์ในการรักษาเช่นเดียวกับเซลล์หรือเนื้อเยื่อเดิม

“การดัดแปลงอย่างมีนัยสำคัญ/การดัดแปลงมากกว่าเพียงเล็กน้อย (Substantial Manipulation/ More Than Minimal Manipulation)” หมายความว่า การดัดแปลงซึ่งส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางชีวภาพ (biological) สรีรวิทยา (physiological) หรือโครงสร้าง (structure) ที่ส่งผลให้เซลล์หรือเนื้อเยื่อนั้นมีคุณสมบัติหรือมีกลไกการออกฤทธิ์ในการรักษาเปลี่ยนแปลงไปจากเซลล์หรือเนื้อเยื่อเดิม

“Homologous use” หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ที่มีหน้าที่หรือกลไกการทำงานในตัวผู้รับ (recipient) เช่นเดียวกับหน้าที่หรือกลไกการทำงานของเซลล์หรือเนื้อเยื่อเดิมจากผู้ให้ (donor)

“Non-Homologous use” หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ที่มีหน้าที่หรือกลไกการทำงานในตัวผู้รับ (recipient) แตกต่างจากหน้าที่หรือกลไกการทำงานของเซลล์หรือเนื้อเยื่อเดิมจากผู้ให้ (donor)

“สิ่งปนเปื้อน” (impurity) หมายถึง ส่วนประกอบใดๆอันไม่พึงประสงค์ ที่พบอยู่ในตัวยาสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ยาหรือสารที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์หรือกระสายยารวมทั้งส่วนประกอบของสารละลายบัฟเฟอร์ โดยอาจเกิดจากกระบวนการผลิต

ประเด็นสำคัญสำหรับการพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs)

๑. การวิเคราะห์ความเสี่ยง

ความเสี่ยงที่เกิดจากการใช้ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงขึ้นอยู่กับแหล่งที่มาของเซลล์ กระบวนการผลิต ส่วนประกอบ และการนำไปใช้เพื่อรักษา ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงหลายชนิดสามารถนำไปสู่ความเสี่ยงที่แตกต่างกันสำหรับผู้ป่วย บุคลากรทางการแพทย์ และประชาชนทั่วไป ดังนั้นข้อกำหนดเรื่องความเสี่ยง แผนการพัฒนา และการประเมินจึงต้องปรับตามแต่ละกรณีเป็นรายไป ขึ้นอยู่กับความเสี่ยงแบบหลายปัจจัย (multifactorial risk)

ในระยะเริ่มต้นของการพัฒนาผลิตภัณฑ์ การวิเคราะห์ความเสี่ยงเบื้องต้นอาจเริ่มจากพื้นฐานความรู้ที่มีอยู่ของชนิดผลิตภัณฑ์ และการนำไปใช้นี้ต้องปรับปรุงข้อมูลโดยผู้ยื่นคำขอตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ (product life cycle)

การวิเคราะห์ความเสี่ยงแบบครอบคลุม (Comprehensive risk analysis) ใช้แสดงให้เห็นถึงการพัฒนาผลิตภัณฑ์ ยังใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับการเตรียมแผนการจัดการความเสี่ยงด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผลวิเคราะห์ความเสี่ยงแบบครอบคลุมต้องมีลักษณะดังนี้

- วินิจฉัยปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับคุณภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์
- เพื่อกำหนดขอบเขตและกำหนดจุดสำคัญของข้อมูลที่ต้องการระหว่างการพัฒนาที่ไม่ใช่ทางคลินิกและทางคลินิก
- เพื่อกำหนดความจำเป็นสำหรับการดำเนินการลดความเสี่ยง
- เพื่อกำหนดกิจกรรมการบริหารความเสี่ยงหลังออกสู่ตลาด โดยเฉพาะแผนการติดตามความปลอดภัยหลังการใช้ยา (pharmacovigilance plan)

หลักเกณฑ์ทั่วไปดังต่อไปนี้สามารถถูกใช้ในการคาดการณ์ความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ได้

- แหล่งกำเนิดที่ได้มาจากตนเองหรือที่มีลักษณะพันธุกรรมแตกต่างกัน (autologous-allogenic)
- ความสามารถในการเพิ่มจำนวนเซลล์แบบแบ่งตัว (proliferate) และ/หรือการพัฒนาหน้าที่ของเซลล์ (differentiation)
- ความสามารถในการชักนำการตอบสนองภูมิคุ้มกันของเป้าหมาย (target) หรือตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ (effector)
- ระดับของวิธีการแมนิปูเลชันเซลล์ (in vitro/ex vivo expansion / activation / differentiation / genetic manipulation / cryo-conservation)
- วิธีการบริหารยา (เช่น ex vivo perfusion, local or systemic surgery)
- ระยะเวลาการสัมผัส หรือการเพาะเลี้ยง (ระยะสั้น จนถึง ถาวร) หรือ วงจรชีวิตของเซลล์
- ผลิตภัณฑ์ผสม (เซลล์ และ โมเลกุลชีวภาพ หรือ วัสดุโครงสร้าง)
- ความพร้อมของข้อมูลทางคลินิก หรือประสบการณ์กับผลิตภัณฑ์ใกล้เคียง

๑. เกณฑ์ด้านการควบคุมคุณภาพและการผลิต (Quality and manufacturing aspects)

หลักเกณฑ์ส่วนนี้อธิบายกิจกรรมของผู้ผลิตตามการได้มาของเซลล์และเนื้อเยื่อ ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงต้องปฏิบัติตามหลักการวิธีการผลิตที่ดี (GMP) สารออกฤทธิ์สำคัญของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงประกอบด้วยเซลล์และเนื้อเยื่อทางวิศวกรรม สารเพิ่มเติมอื่นๆ เช่น โครงเลี้ยงเซลล์, แมทริกซ์ (matrice), เครื่องมือ, ชีววัสดุ (biomaterial), ชีวโมเลกุลชีว (biomolecule) และ/หรือ สารอื่นๆ เมื่อประกอบเป็นส่วนหนึ่งกับเซลล์ที่ผ่านวิธีแมนิปูเลชัน (manipulated cell) นั้นจะถูกพิจารณาเป็นส่วนหนึ่งของสารออกฤทธิ์สำคัญ และถูกพิจารณาเป็นวัสดุตั้งต้น แม้จะไม่ได้มีแหล่งกำเนิดทางชีววิทยาก็ตาม

ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง เช่น ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์มักประกอบด้วยตัวอย่างเซลล์ในขนาดจำกัด และหลายชนิดมีเป้าหมายเพื่อใช้ในผู้ป่วยเฉพาะราย ที่สามารถกำหนดเป็นหัวข้อเฉพาะเกี่ยวกับการออกแบบเพื่อทดสอบการควบคุมด้านคุณภาพของแต่ละผลิตภัณฑ์ภายใต้การทดสอบ เนื่องจากเอกสารนี้ครอบคลุมความหลากหลายของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง กระบวนการต่างๆ นั้นมีความหลากหลายตั้งแต่จากพื้นฐานจนถึงกระบวนการที่มีความซับซ้อนสูง สำหรับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงบางชนิด วัสดุตั้งต้น สารออกฤทธิ์สำคัญและผลิตภัณฑ์สามารถเกี่ยวข้องอย่างใกล้ชิดกันมาก และสำหรับบางผลิตภัณฑ์ ข้อกำหนดตามที่กล่าวถึงอาจไม่เหมาะสม และในกรณีเช่นนั้นให้ระบุเฉพาะส่วนหรือรายการที่เกี่ยวข้องเท่านั้น

๒.๑ วัสดุตั้งต้นและวัตถุดิบ (Starting and raw material)

กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง เช่น ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์โดยปกตินั้นไม่รวมถึงขั้นตอนการทำให้ปราศจากเชื้อ (sterilisation) และขั้นตอนการทำให้บริสุทธิ์ (purification) ขั้นตอนการกำจัดไวรัส หรือการทำให้ไม่ออกฤทธิ์ ดังนั้นจึงต้องจำกัดแหล่งที่มาของวัสดุตั้งต้นและวัตถุดิบอย่างเข้มงวด และการกำหนดเกณฑ์ที่ยอมรับได้สำหรับวัสดุทุกชนิดที่ได้จากมนุษย์หรือสัตว์ต้องเหมาะสมตามความมุ่งหมายในการใช้งาน

๒.๑.๑ เซลล์ (Cells)

วัสดุเซลล์ที่ได้รับบริจาคจากผู้บริจาคคนเดียวหรือที่ได้จากการรวบรวม ต้อง

- เป็นการแยกเซลล์ปฐมภูมิเดี่ยว (single primary cell isolate) ที่ใช้โดยตรงสำหรับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง
- เป็นเซลล์ปฐมภูมิ (Primary cell) ที่เพาะเลี้ยง 2-3 พาสเสจ (passage) ก่อนนำไปใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง
- เซลล์จากระบบธนาคารเซลล์ที่มีข้อกำหนดดี (well-defined cell bank) ที่ประกอบด้วยธนาคารเซลล์ต้นแบบ (master cell bank) และธนาคารเซลล์ใช้งาน (working cell bank)

ระบบการเก็บเซลล์ที่ควบคุมอย่างเหมาะสมต้องถูกสร้างเพื่อให้สามารถเก็บรักษาเซลล์ได้อย่างเหมาะสมและซ่อมแซมเซลล์ได้โดยปราศจากการเปลี่ยนแปลงทางคุณลักษณะเฉพาะของเซลล์ เงื่อนไขในการเก็บรักษาต้องเหมาะสมเพื่อให้มั่นใจว่าเซลล์มีชีวิต (viability) ความถ่วงจำเพาะ (density) ความบริสุทธิ์ (purity) ปราศจากเชื้อ (sterility) และหน้าที่ของเซลล์ การจำแนกต้องถูกพิสูจน์โดยตัวชี้วัดทางจีโนไทป์และฟีโนไทป์ (genotypic and phenotypic marker) และสัดส่วนของเซลล์ที่แสดงออก ตัวชี้วัดที่ใช้จำแนกเหล่านี้จะถูกประเมินดังเช่นตัวแปรของเซลล์กลุ่มเป้าหมาย

A. เซลล์จากแหล่งกำเนิดปฐมภูมิ (Cells of primary origin)

ข้อกำหนดเฉพาะของการบริจาค (donation) การได้มา (procurement) และการทดสอบ (testing) ต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

กระบวนการและมาตรฐานสำหรับการเลือกผู้บริจาคที่เหมาะสม และการคัดออก กรณีความเสี่ยงสูง หรือผู้บริจาคที่ไม่เหมาะสมต้องถูกแยก และชี้แจงเหตุผลอย่างชัดเจน ถ้าจำเป็นต้องรวมเซลล์จากผู้บริจาคต่างคน การประเมินความเสี่ยงต้องถูกกำหนดความเป็นไปได้ว่า การรวมกันของเซลล์ที่มีลักษณะพันธุกรรมแตกต่างกัน (allogenic cell) ควรเพิ่มความเสี่ยงของผลตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันที่ไม่พึงประสงค์ในผู้รับและสอดคล้องกับฤทธิ์ในการรักษา นอกจากนี้การนำเซลล์มารวมกัน อาจเพิ่มความเสี่ยงในการแพร่กระจายโรค รวมทั้งขึ้นอยู่กับธรรมชาติของแหล่งกำเนิดเซลล์หรือเนื้อเยื่อ และปัจจัยความเสี่ยงอื่นเช่น การสัมผัสรังสีก่อนหน้านี้ ซึ่งเป็นสิ่งที่ต้องพิจารณาและคำนึงถึง

ในการนำส่งเซลล์เพื่อใช้ในผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ต้องมีแผนงานการคัดกรองจุลชีพเฉพาะ (specific microbiological screening program) ปรับใช้ตามแต่ละชนิดเซลล์ ประกอบกับศักยภาพในการวิเคราะห์ความถูกต้องของการตรวจสอบสารติดเชื้อในมนุษย์ ด้วยความไว (sensitivity) ที่เหมาะสม และพิจารณารวมถึงส่วนประกอบของสารตัวกลาง (medium) ที่อาจรบกวนการวิเคราะห์ (เช่น ยาปฏิชีวนะ) หากเป็นเซลล์ที่ได้จากเนื้อเยื่อที่สภาพไม่ดี เกณฑ์การยอมรับเฉพาะของผลิตภัณฑ์ต้องถูกกำหนดตามความมุ่งหมายในการนำไปใช้

เป้าหมายของตัวแปรด้านคุณภาพตามเกณฑ์การยอมรับสำหรับอวัยวะหรือเนื้อเยื่อที่บริจาค ต้องมีความเฉพาะเจาะจง และใช้การพิจารณาเกณฑ์ทั่วไป เช่น การขนส่ง และเงื่อนไขการเก็บรักษา

ในกรณีของการบริจาคเซลล์ที่ได้มาจากของตัวเอง (autologous) การทดสอบระบบของวัสดุตั้งต้นต้องแสดงเหตุผลอันสมควร และพิจารณารวมถึงการใช้เซลล์ที่ได้มาจากตัวเอง

เมื่อเซลล์ เซลล์ปฐมภูมิที่มีลักษณะพันธุกรรมแตกต่างกัน (allogenic primary cell) ถูกเก็บ และเพิ่มจำนวนสำหรับใช้ในผู้ป่วยหลายราย เซลล์ที่ผลิตได้ต้องมีคุณลักษณะเฉพาะที่เหมาะสม แผนการควบคุมลักษณะของเซลล์ให้เหมือนกันต้องถูกนำมาใช้ในทุกๆ เซลล์ที่ผลิตได้ใหม่

B. ระบบการเก็บรักษาสำหรับสร้างเซลล์ไลน์ (Banking system for established cell line)

เมื่อมีการใช้เซลล์ไลน์ ธนาคารเซลล์ต้นแบบ (Master cell bank) และธนาคารเซลล์ใช้งาน (working cell bank) ที่มีคุณลักษณะที่เหมาะสมต้องถูกจัดตั้งขึ้น การเก็บรักษาเซลล์และคุณลักษณะเฉพาะ และการทดสอบของสถานที่เก็บเซลล์ที่ถูกจัดตั้งขึ้นต้องเป็นไปตาม ICH guideline Q5D

๒.๑.๒ วัสดุ สาร และส่วนประกอบอื่น (Other materials, reagents and excipients)

วัสดุหลายชนิดถูกใช้เพื่อการเก็บรักษา การคัดเลือก การเพาะเลี้ยง หรือการดัดแปลงทางพันธุกรรม หรือพีโนไทป์ของเซลล์ เช่น เซลล์ชนิดอื่น เอนไซม์ แอนติบอดี (antibodies) ไซโตไคน์ (cytokines) เซรา (sera) และยาปฏิชีวนะ การสัมผัสสารเหล่านั้นสามารถส่งผลกระทบต่อคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการรักษาได้ ดังนั้นสารแต่ละชนิดที่ใช้ในกระบวนการต้องมีข้อกำหนด และ

การประเมินที่ชัดเจนตามการใช้งาน และความบริสุทธิ์ปราศจากเชื้อจุลชีพ และระดับเอนโดทอกซินต่ำของวัสดุเหล่านี้ต้องเชื่อมั่นได้

วัสดุรวมถึงเซลล์ที่มีหน้าที่สนับสนุนการเติบโตและการยึดเกาะ (adhesion) เช่น เซลล์ให้อาหาร (feeder cells) ต้องถูกประเมิน และ/หรือทดสอบความเหมาะสมสำหรับการนำไปใช้ตามที่มุ่งหมาย

คุณภาพของสารเติมแต่งที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพ (biologically active additives) ในอาหารเลี้ยงเซลล์ เช่น โกรทแฟกเตอร์ (growth factor) ไซโตไคน์ และยาปฏิชีวนะ ต้องมีเอกสารชัดเจนเรื่องการจำแนกชนิด ความบริสุทธิ์ ความปราศจากเชื้อ และฤทธิ์ทางชีวภาพ และ ต้องไม่ปรากฏสารปนเปื้อนต่างๆ ดังนั้นจึงแนะนำให้จำกัดและควบคุมการใช้วัสดุเหล่านั้นให้ใช้ในปริมาณน้อย และให้ระวังการใช้สารเคมีที่มีความไวสูง เช่น ยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลคแตม (B-lactam)

สำหรับเกณฑ์ความปลอดภัยต่อไวรัส ต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง และต้องถูกนำมาพิจารณาประกอบ

การวัดหาค่าถูกนำมาใช้เพื่อลดความเสี่ยงของโรคสมองอักเสบแบบติดต่อ (transmissible spongiform encephalopathy) ซึ่งเป็นไปตามกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

หากวัตถุดิบ สารเคมี หรือส่วนประกอบอื่น มีการขึ้นทะเบียนเพื่อจำหน่าย หรือถูกระบุในตำรายา ต้องมีการอ้างอิงตามความเหมาะสม

ข้อมูลดังต่อไปนี้ ต้องถูกระบุสำหรับวัสดุที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์

A. วัสดุที่ได้จากมนุษย์ (Human derived material)

สารที่ได้จากมนุษย์ เช่น อัลบูมิน อิมมูโนโกลบูลิน ต้องถูกประเมินความเหมาะสมในลักษณะเดียวกับการใช้ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากพลาสมา ดังที่แนะนำในข้อกำหนดที่เกี่ยวข้อง การใช้สารที่ได้จากการสังเคราะห์ชนิดอื่นต้องมีการทดสอบ ถ้ามีการใช้เสริมในอาหารเพาะเลี้ยง ควรใช้เสริมที่แยกได้จากผู้บริจาคเซลล์คนเดียวกันหากเป็นไปได้

B. วัสดุที่ได้จากสัตว์ (Animal derived material)

หากเซลล์หรือเนื้อเยื่อจากสัตว์ถูกนำมาใช้ เช่น เพื่อเสริมเซลล์ ให้นำหลักเกณฑ์ที่เกี่ยวข้องมาปรับใช้

สารที่ได้จากสัตว์อาจซ่อนสารที่ติดเชื้อ และอาจเพิ่มผลการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันที่ไม่พึงประสงค์ในผู้ที่ได้รับ หากมีการใช้สารจากสัตว์ต้องพึงระวังหรือแทนที่ด้วยสารที่มีส่วนประกอบที่ไม่ได้มาจากสัตว์แทน

หากมีการใช้เซรัมจากวัว ให้ทำตามข้อแนะนำหรือหลักเกณฑ์ตามกฎหมายที่เกี่ยวข้อง ทั้งนี้สนับสนุนการใช้เซรัมที่ผ่านการฉายรังสี (irradiated sera) และ/หรือ อาหารเลี้ยงเซลล์ (media) ที่สังเคราะห์ได้ชนิดอื่น และต้องถูกพิจารณา

สำหรับการทดสอบความปลอดภัยด้านไวรัสของวัสดุจากสายพันธุ์สัตว์ชนิดอื่นๆ ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์หรือกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

C. การพิจารณาพิเศษ (Special consideration)

ข้อแนะนำพิเศษสำหรับวัสดุตั้งต้นของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ชนิดยีนส์บำบัดจากเซลล์ (Special recommendations for the starting materials of cell-based Gene Therapy Medicinal Products)

เมื่อเซลล์ในสารออกฤทธิ์สำคัญคือสิ่งที่ผ่านการดัดแปลงพันธุกรรม ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์หรือกฎหมายที่เกี่ยวข้องที่ให้รายละเอียดเกี่ยวกับการควบคุมคุณภาพ คุณลักษณะเฉพาะ และการศึกษาก่อนคลินิกของตัวนำถ่ายยีน (gene transfer vectors) ต้องวิเคราะห์เซลล์ที่ถูกดัดแปลงเพื่อความเหมาะสมและการแสดงออกเกี่ยวกับการทำสำเนา (reproducible) ของคุณลักษณะที่ได้มาใหม่ ควรให้ความสนใจเป็นพิเศษในเรื่องระดับและระยะเวลาของการแสดงออกและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยีนส์ที่ผลิตโดยเซลล์ ดังนั้นเซลล์ที่มีคุณลักษณะใหม่ต้องถูกหาจำนวนและควบคุมเท่าที่จะบังคับและทำได้

ข้อเสนอแนะพิเศษสำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีแมทริกซ์/เครื่องมือ/โครงเลี้ยงเซลล์ เป็นส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์แบบผสม

ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงอาจรวมกับส่วนประกอบที่เป็นโครงสร้างที่โดยปกติเมื่อแยกส่วน อาจเป็นเครื่องมือแพทย์สำหรับฝังในร่างกาย เครื่องมือแพทย์เหล่านั้นต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์หรือกฎหมายที่เกี่ยวข้อง ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์อาจรวมกับส่วนประกอบโครงสร้างที่ใช้ไม่เหมือนกับเครื่องมือแพทย์เดิม ส่วนประกอบโครงสร้างต้องมีคุณลักษณะที่เหมาะสม และผ่านการประเมินความเหมาะสมตามวัตถุประสงค์การใช้งาน (ดูส่วน คุณลักษณะและการพัฒนาทางเภสัชศาสตร์)

แมทริกซ์ ไฟเบอร์ เม็ดปิด (beads) หรือวัสดุอื่นที่ถูกใช้ในการเพิ่มหรือการผสมกับเซลล์ ต้องถูกอธิบายถึงหน้าที่ในการสนับสนุน ทั้งในแง่ทางเคมี ทางชีววิทยา ทางกายภาพ (เช่น โครงสร้าง และการเสื่อมสลาย) และคุณสมบัติทางกลไก การผนวกรวมของโมเลกุลที่ออกฤทธิ์ทางชีววิทยาที่ถูกเพิ่มต้องถูกอธิบาย และประเมินผลกระทบด้วย

๒.๒ Manufacturing process (กระบวนการผลิต)

กระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์ต้องถูกออกแบบอย่างระมัดระวังและถูกตรวจสอบเพื่อให้มั่นใจในความสม่ำเสมอ ข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ต้องถูกกำหนดและแสดงเหตุผลให้ชัดเจน

ต้องอธิบายรายละเอียดของการผลิตสารออกฤทธิ์สำคัญ และของผลิตภัณฑ์สำเร็จ ต้องอธิบายชนิดของกระบวนการแมนิพูเลชัน (manipulation) ที่ใช้ในกระบวนการเกี่ยวกับเซลล์ และหน้าที่ทางกายภาพของเซลล์ ต้องเตรียมแผนภูมิอธิบายกระบวนการโดยเริ่มต้นจาก ของเหลว เนื้อเยื่อ อวัยวะทางชีวภาพ หรือจากธนาคารเซลล์ที่บ่งชี้ขั้นตอนสำคัญ และสารมัธยันต์ (intermediate products) เช่น ผลิตภัณฑ์เซลล์มัธยันต์ (intermediate cell batches) เช่นเดียวกับตัวแปรของกระบวนการ (operating parameters) การควบคุมกระบวนการภายใน (in-process control) และเกณฑ์การยอมรับ ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่ประกอบด้วยเซลล์และแมทริกซ์ (matrices) เครื่องมือ (devices) โครงเลี้ยงเซลล์ (scaffolds) ต้องพิจารณาเพิ่มเติมในด้านปฏิกิริยาต่อกันระหว่างเซลล์กับ แมทริกซ์/โครงเลี้ยงเซลล์ (matrix/scaffold) และด้านคุณภาพ และควรคำนึงถึงวัสดุทางชีวภาพที่เสื่อมสลายได้ (biodegradable material) ที่อาจนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อม (เช่น ทำให้ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) สูงผิดปกติ) สำหรับเซลล์ระหว่างการผลิตหรือภายหลังการบริหารยา

ต้องแสดงข้อมูลกระบวนการที่ใช้ในการขนส่งวัสดุระหว่างกระบวนการผลิตรวมถึงการขนส่งและเงื่อนไขในการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ และระยะเวลาในการควบคุม

บริเวณที่ใช้ในการผลิต ต้องแยกส่วนชัดเจนจากบริเวณจัดหา ถ้าเป็นเนื้อเยื่อต่างชนิด และผลิตภัณฑ์เซลล์ถูกผลิตและเก็บในบริเวณเดียวกับกระบวนการผลิต จะต้องระวังความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้ามระหว่างกระบวนการแต่ละขั้นตอน เช่นในระหว่างกระบวนการที่ใช้อุปกรณ์เครื่องมือ หรือในภาชนะบรรจุ เช่น ถังไนโตรเจนเหลว ดังนั้น ต้องมีการจัดการ (handling) ที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้าม

อุปกรณ์และสถานที่สำหรับกระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงต้องเหมาะสม และผ่านการตรวจยืนยันสำหรับการผลิตแบบปลอดเชื้อ และถ้าเป็นไปได้ แนะนำให้ใช้เครื่องมือ อุปกรณ์ที่ใช้เฉพาะกับผลิตภัณฑ์ หรืออุปกรณ์ที่ใช้ครั้งเดียวในการผลิต

๑. กระบวนการเตรียมเซลล์ (Cell preparation procedures)

กระบวนการเตรียมเซลล์ทุกอย่างต้องแสดงวัตถุประสงค์ที่มุ่งหมายให้แน่ชัด ต้องระมัดระวังการจัดการที่ไม่เหมาะสม และกระบวนการของเซลล์และเนื้อเยื่อที่ไม่ถูกต้องที่สามารถทำให้เกิดความเสียหายหรือทำลายความสมบูรณ์ และหน้าที่ของเซลล์ และส่งผลให้การบำบัดรักษาล้มเหลว การควบคุมด้านจุลชีพจึงเป็นเกณฑ์ที่สำคัญของการควบคุมกระบวนการ และการประเมินคุณภาพของการเตรียมเซลล์ทุกชนิด ต้องดำเนินการตรวจติดตามการเพาะเลี้ยงเซลล์ในหลอดทดลอง (In vitro cell culturing) ในระยะที่กำหนดของกระบวนการผลิต ถ้าเป็นไปได้การเพาะเลี้ยงเซลล์ต้องมีการทดสอบการปนเปื้อนจุลชีพตามลักษณะกระบวนการเพาะเลี้ยง และลักษณะการเจริญเติบโตของเซลล์ ภายหลังจากการใช้การควบคุมที่เหมาะสมเกี่ยวกับของเหลวทางชีวภาพ/เนื้อเยื่อ/อวัยวะ ต้องสามารถปฏิบัติตามขั้นตอนดังต่อไปนี้ได้

การแยกตัวออกของอวัยวะ หรือเนื้อเยื่อ (Organ/tissue dissociation)

ต้องมีการอธิบาย และการทดสอบกระบวนการที่ทำให้ได้เซลล์จากอวัยวะหรือเนื้อเยื่อ (ในส่วนชนิดของเอนไซม์ และ อาหารเลี้ยงเซลล์ (media) เป็นต้น) ต้องพิจารณาระดับของการทำให้เกิดความเสียหาย (degree of disruption) ที่เกิดแก่เนื้อเยื่อในกรณีที่ต้องการรักษาความสมบูรณ์ของหน้าที่ที่มุ่งหมายของเซลล์ที่เตรียม และเพื่อจำกัดสิ่งปนเปื้อนจากเซลล์ในผลิตภัณฑ์ (เศษเซลล์ การปนเปื้อนข้ามกับเซลล์ชนิดอื่น)

การแยกเอาเซลล์ที่ต้องการ (Isolation of the cell population of interest)

ต้องอธิบายกระบวนการใดๆ ที่ใช้ในการแยก และ/หรือทำให้เซลล์ที่ต้องการบริสุทธิ์ ต้องกำหนดประสิทธิภาพของมันในเชิงความสัมพันธ์ต่อความมุ่งหมายในการใช้ และต้องมีการทดสอบวิธีที่ใช้

การเพาะเลี้ยงเซลล์ (Cell culture)

ในระหว่างการเพาะเลี้ยงเซลล์ในหลอดทดลอง (In vitro cell culture) ต้องพิจารณาในด้านการเจริญเติบโตและวิธีการแมนิพูเลชัน (manipulation) ของเซลล์ที่คัดแยก ต้องออกแบบขั้นตอนกระบวนการอย่างเหมาะสมที่จะรักษาความสมบูรณ์ และควบคุมหน้าที่ของเซลล์ได้ กระบวนการของการเพิ่มจำนวนต้องถูกระบุรายละเอียด และสามารถตรวจสอบได้อย่างใกล้ชิดตามการควบคุมกระบวนการเฉพาะ ต้องกำหนดระยะเวลาการเพาะเลี้ยงเซลล์ และจำนวนเซลล์พาสสาจ (passage) สูงสุด และมีการทดสอบอย่างชัดเจน ต้องกำหนดลักษณะเฉพาะทางจีโนไทป์ และฟีโนไทป์ที่สัมพันธ์ของการเพาะเลี้ยงเซลล์ตั้งต้น ของเซลล์ไลน์ที่ถูกสร้างขึ้น และเซลล์ที่ลอกแบบขึ้นมาได้ (derived cell clones) และต้องมีการทดสอบความคงตัวตลอดช่วงชีวิตของการเพาะเลี้ยง ต้องมีการแสดงให้เห็นถึงความสม่ำเสมอหรือการทำซ้ำได้ของกระบวนการเพาะเลี้ยงเซลล์ และสภาวะการเพาะเลี้ยง รวมถึงอาหารเลี้ยงเซลล์ และระยะเวลาต้องเหมาะสมตามหน้าที่ทาง

คลินิกที่มุ่งหมายของเซลล์ ต้องให้การพิจารณาเป็นพิเศษแก่ศักยภาพในการเติบโตของเซลล์ ในการตอบสนองต่อโกรทแฟคเตอร์ ตั้งแต่กลุ่มย่อยของเซลล์ที่อาจได้รับประโยชน์ในการเติบโต ภายใต้เงื่อนไขการเพาะเลี้ยงในหลอดทดลองที่กำหนด

การดัดแปลงเซลล์ (Cell modification)

การบำบัดรักษาหลายชนิด (ฉายภาพ, เคมี หรือทางพันธุศาสตร์) สามารถนำเซลล์มาประยุกต์ได้ วิธีการดัดแปลงเซลล์ต้องถูกอธิบายอย่างละเอียด ในกรณีที่มีการดัดแปลงพันธุกรรมของเซลล์นั้น ต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

เซลล์ที่ถูกเพาะเลี้ยงในหรือบนแมทริกซ์ เครื่องมือ โครงเลี้ยงเซลล์ (Cell cultured in or on a matrix/device/scaffold)

ถ้าเซลล์เติบโตโดยตรงในหรือบนแมทริกซ์ เครื่องมือ หรือโครงเลี้ยงเซลล์ คุณภาพของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อการรักษาขั้นสูงจะขึ้นอยู่กับควบคุมกระบวนการผลิตอย่างเหมาะสม สำหรับผลิตภัณฑ์ดังกล่าว กระบวนการเพาะเลี้ยงเซลล์ต้องมีการทดสอบอย่างแน่ชัด และต้องพิจารณารวมถึงผลของเครื่องมือต่อการเจริญเติบโต หน้าที่และความสมบูรณ์ของเซลล์ ต้องมีการพิจารณาผลของเซลล์ที่อาจมีต่อเครื่องมือ เช่น อัตราการเสื่อมสลาย (ดู 4.2.6 การพัฒนาทางเภสัชศาสตร์)

๑. การควบคุมภายในกระบวนการ (In-process control)

ต้องมีการควบคุมกระบวนการผลิตโดยการควบคุมภายในกระบวนการต่างๆ ที่สำคัญ หรือในกระบวนการที่เกิดสารมัธยันต์ ผลิตภัณฑ์เซลล์มัธยันต์ (Intermediate cell products) คือผลิตภัณฑ์หรือสารที่สามารถถูกแยกได้ระหว่างกระบวนการ; ต้องมีข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์นี้เพื่อยืนยันการเข้ากันได้ของกระบวนการ และความสม่ำเสมอของผลิตภัณฑ์สุดท้าย ต้องอธิบายการทดสอบและเกณฑ์การยอมรับ ถ้ามีการเก็บรักษาจำเป็นต้องมีการทดสอบสภาวะการเก็บรักษาด้วย เช่นเวลาและ อุณหภูมิ

๒. การกำหนดรุ่นการผลิต (Batch definition)

วัตถุประสงค์ของการกำหนดรุ่นการผลิต คือเพื่อให้มั่นใจในความสม่ำเสมอ และสามารถตรวจสอบย้อนกลับหรือสอบทวนได้ จึงต้องกำหนดนิยามที่ชัดเจนของรุ่นการผลิต (production batch) ตั้งแต่ขั้นตอนการจัดหาเซลล์จนถึงการทำฉลากสำหรับภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ เช่น ขนาดบรรจุ จำนวนเซลล์พาสสาจ (cell passages) การทำสำเนาเซลล์ (cell duplication) หลักการนำเซลล์มาไว้รวมกัน (pooling strategies) ระบบการนับรุ่นการผลิต (batch numbering system) ในการใช้เซลล์ที่ได้มาจากของตัวเอง ซึ่งผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นมาได้ต้องถูกพิจารณาเป็นรุ่นการผลิตเช่นเดียวกัน

๓. ระบบภาชนะบรรจุปิดสนิท (Container and closure system)

ต้องอธิบายระบบภาชนะบรรจุปิดสนิท และต้องแสดงความเข้ากันได้กับผลิตภัณฑ์ และเป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง ต้องแสดงข้อมูลการทำให้ปราศจากเชื้อของภาชนะบรรจุปิดสนิท การเลือกวัสดุสำหรับภาชนะบรรจุ ต้องระบุในส่วนของพัฒนาด้านเภสัชศาสตร์ อาจต้องเพิ่มข้อมูลกรณีถ้าส่วนประกอบของภาชนะบรรจุถูกใช้ในกระบวนการขนส่งหรือการบริหารยา

๒.๓ คุณลักษณะเฉพาะ (Characterisation)

คุณลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงต้องครอบคลุมส่วนประกอบทุกชนิดที่ปรากฏในผลิตภัณฑ์สุดท้าย คุณลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์อาจทำหายโดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยเซลล์กับแมทริกซ์ โครงเลี้ยงเซลล์ และเครื่องมือนวัตกรรมใหม่ ข้อมูลคุณลักษณะเฉพาะมี

ความสำคัญสำหรับส่วนประกอบเดี่ยวเช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์สุดท้ายที่เป็นชนิดผสม ข้อมูลคุณลักษณะเฉพาะต้องครอบคลุมข้อมูลที่ได้จากกระบวนการพัฒนาและ/หรือการผลิต พึงระลึกว่าการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ผสมกันนั้นคุณลักษณะของทั้งส่วนประกอบที่เป็นเซลล์และส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์อาจผันแปรจากกระบวนการผสมกันได้

คุณลักษณะเฉพาะที่ครอบคลุม ของส่วนประกอบที่เป็นเซลล์ต้องประกอบด้วยข้อมูลเอกลักษณ์ (identity) ความบริสุทธิ์ (purity) สมรรถภาพ (potency) ความมีชีวิตของเซลล์ (viability) และความเหมาะสม (suitability) ของการใช้ตามความมุ่งหมาย ยกเว้นในกรณีที่มีเหตุผลอันสมควร

หน้าที่ทางชีววิทยาตามที่คาดไว้ของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงเช่น ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์นั้นครอบคลุมปฏิกิริยาที่ซับซ้อน ซึ่งอาจเกิดจากชีวเคมี เมตาบอลิก หรือฤทธิ์ของระบบภูมิคุ้มกันต่อการแทนที่โครงสร้างของเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่ถูกทำลาย ดังนั้นข้อกำหนดของคุณลักษณะเฉพาะที่สมบูรณ์ของสารออกฤทธิ์สำคัญ ในแง่ของบทบาททางชีววิทยา อาจเป็นสิ่งที่ยากมาก ยิ่งกว่านั้นกลไกการออกฤทธิ์ที่เฉพาะนั้นยากที่จะชี้ชัดถึงเอกลักษณ์ทางโมเลกุลที่เฉพาะ แต่ขึ้นอยู่กับการทำงานของส่วนประกอบที่เป็นเซลล์ที่ออกฤทธิ์เหมือนเป็นเนื้อเยื่อ ดังนั้น เมื่อมีการพิจารณาคุณลักษณะเฉพาะอันครอบคลุม จึงต้องพิจารณาดังต่อไปนี้

- เซลล์ที่ได้มาจากตัวเอง หรือ เซลล์ที่มีลักษณะพันธุกรรมแตกต่างกัน (autologous cell vs allogenic cell)
- วิธีการแมนิพูเลชันขั้นต่ำหรือมากกว่าขั้นต่ำ (Extensively or minimally manipulation)
- มีฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันหรือไม่ (Immunologically active or neutral)
- ความสามารถในการเพิ่มจำนวนของเซลล์แบบแบ่งตัว (proliferative capacity of the cell)
- รูปแบบเหมือนเซลล์ หรือเหมือนเนื้อเยื่อ และการมีปฏิสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ด้วยกัน และต่อส่วนประกอบโครงสร้าง (Cell-like or tissue like organization and dynamic interactions amongst cells and with the structural component)
- การใช้งานตามความมุ่งหมาย

ส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ต้องแสดงลักษณะเฉพาะในส่วนของหน้าที่ของส่วนประกอบนั้นในผลิตภัณฑ์สุดท้ายที่รวมถึงส่วนประกอบโครงสร้างที่ออกแบบเพื่อสนับสนุนส่วนประกอบที่เป็นเซลล์ เช่นโครงเลี้ยงเซลล์ (scaffold) หรือเนื้อเยื่อที่ต้องจำแนกและแสดงลักษณะเฉพาะในทางเคมีและทางกายภาพ เช่นความเป็นรูพรุน (porosity) ความหนาแน่น (density) โครงสร้างระดับจุลทรรศน์ (microscopic structure) และขนาดเฉพาะตามประเภทของสารและการใช้ตามความมุ่งหมาย

คุณลักษณะเฉพาะนั้นต้องถูกออกแบบให้สามารถกำหนดเป็นการควบคุมแบบประจำได้ ซึ่งจะถูกนำมาประยุกต์ใช้สำหรับการปล่อยผ่านของสารออกฤทธิ์สำคัญและผลิตภัณฑ์สุดท้าย เช่นเดียวกับที่แสดงให้เห็นในขั้นตอนต่างๆ ของกระบวนการที่ยืนยันความสม่ำเสมอของรุ่นการผลิต ถ้าโมเลกุลที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพ เช่นโกรทแฟกเตอร์ ไซโตไคน์ เป็นต้น เป็นส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์จากเซลล์ ต้องมีการอธิบายที่เหมาะสมและปฏิกิริยาของสารดังกล่าวต่อส่วนประกอบอื่นของผลิตภัณฑ์ และเนื้อเยื่อโดยรอบหลังการบริหารยาต้องเป็นลักษณะเฉพาะ

๑. เอกลักษณ์ (Identity)

Cellular component ส่วนประกอบที่เป็นเซลล์

เอกลักษณ์ของส่วนประกอบที่เป็นเซลล์นั้น ขึ้นอยู่กับจำนวนเซลล์ และแหล่งกำเนิด ควรมีคุณลักษณะเฉพาะทางฟีโนไทป์ และ/หรือจีโนไทป์ เมื่อพิจารณาถึงคุณลักษณะทางฟีโนไทป์ของเซลล์ ต้องใช้ตัวบ่งชี้ (marker) ที่เกี่ยวข้องในการตัดสิน ซึ่งอาจขึ้นอยู่กับ การแสดงออกของยีน ฤทธิ์ทางชีวเคมี การตอบสนองต่อการกระตุ้นจากภายนอก ความสามารถในการผลิตโมเลกุลที่มีฤทธิ์ทางชีววิทยา หรือโมเลกุลชนิดอื่นที่สามารถวัดได้ เป็นต้น สำหรับเซลล์เกาะติด (adherent cells) การตรวจวิเคราะห์ทางสัณฐานวิทยา (morphological analysis) เป็นเครื่องมือที่ช่วยในการเชื่อมข้อมูลกับการทดสอบอื่นๆ ถ้าเป็นไปได้ควรแสดงข้อมูลอธิบายกระบวนการที่สามารถนำไปสู่การตัดแปลงคุณลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ รวมถึงการเกาะติด (adherent) การดูดซึม (absorption) การเสื่อมสลาย (degradation) การแสดงส่วนประกอบของอาหารเลี้ยงเซลล์ สำหรับส่วนประกอบที่เป็นเซลล์ของแหล่งกำเนิดที่มีลักษณะพันธุกรรมแตกต่าง (allogenic origin) ถ้าเป็นไปได้ เอกลักษณ์ต้องรวมถึง ตัวบ่งชี้การเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อ (histocompatibility marker) และการพิสูจน์เอกลักษณ์ของความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) ด้วยการอ้างอิงเฉพาะต่อการใช้ที่มุ่งหมาย

ส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ของสารออกฤทธิ์สำคัญ (Non-cellular components of the active substance)

ส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ทุกชนิด ต้องมีคุณลักษณะเฉพาะที่เหมาะสม และต้องมีการกำหนดตัวชี้วัดเอกลักษณ์ ผลิตภัณฑ์สุดท้ายต้องประกอบด้วยสารออกฤทธิ์สำคัญที่แตกต่างนอกจากส่วนประกอบที่เป็นเซลล์ สารออกฤทธิ์สำคัญนั้นต้องมีลักษณะเฉพาะเป็นไปตามเอกลักษณ์ที่กำหนดในหลักเกณฑ์หรือกฎหมายที่เกี่ยวข้อง โดยขึ้นอยู่กับธรรมชาติของสารออกฤทธิ์สำคัญ ไม่ว่าจะมีส่วนกำเนิดทางเคมี หรือทางชีววิทยา ส่วนประกอบทางโครงสร้างที่ถูกรวบรวมเพื่อสนับสนุนส่วนประกอบที่เป็นเซลล์ เช่น โครงสร้างเลี้ยงเซลล์ (scaffold) หรือเยื่อหุ้ม (membrane) ต้องถูกพิสูจน์เอกลักษณ์และคุณลักษณะเฉพาะ ตามส่วนประกอบนั้น และคุณลักษณะเฉพาะของโครงสร้าง

ผลิตภัณฑ์ผสม (Combination products)

ในผลิตภัณฑ์ผสม สารออกฤทธิ์สำคัญอาจถูกสร้างขึ้นโดยการรวมกันของส่วนประกอบที่เป็นเซลล์ และส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ จนเกิดเป็นสารเดี่ยว ในกรณีนี้เอกลักษณ์ของทั้งส่วนประกอบที่เป็นเซลล์ และส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์อาจมีเปลี่ยนแปลงจากกระบวนการผสม ดังนั้นวิธีจำแนกเอกลักษณ์ต้องถูกกำหนดขึ้น สำหรับส่วนประกอบในการผสม ยกเว้นกรณีที่มีเหตุผลอันสมควร

๑. ความบริสุทธิ์ของเซลล์ (Cell purity)

กลุ่มเซลล์ที่สนใจนั้นอาจประกอบด้วยเซลล์อื่นๆที่มีเชื้อสายต่างกัน (lineages) และ/หรือระยะการพัฒนาด้านที่แตกต่างกันหรืออาจไม่สัมพันธ์กับกลุ่มที่มุ่งหมาย เมื่อชนิดเซลล์เฉพาะเป็นที่ต้องการสำหรับข้อบ่งชี้ นั้น ต้องจำแนกเซลล์ที่ไม่ต้องการและต้องควบคุมจำนวนของเซลล์นั้นในผลิตภัณฑ์สุดท้าย โดยใช้หลักเกณฑ์เฉพาะที่เหมาะสม เช่น การกำหนดเกณฑ์ยอมรับจำนวนเซลล์ที่ปนเปื้อน

ในกรณีที่ประสิทธิภาพและฤทธิ์ทางชีววิทยาที่ต้องการของผลิตภัณฑ์นั้นเป็นส่วนผสมที่ซับซ้อนของเซลล์ ส่วนผสมของเซลล์นั้นต้องแสดงคุณลักษณะเฉพาะ และต้องควบคุมส่วนประกอบโดยการควบคุมภายในที่เหมาะสม รวมถึงการทดสอบเพื่อปล่อยผ่าน การไม่จำกัดชนิดของเซลล์ อาจทำให้เกิดการปนเปื้อนด้วยเซลล์ที่ไม่มีชีวิตได้ เนื่องจากความสามารถในการดำรงชีพของเซลล์คือตัวแปรสำคัญสำหรับความ

สมบูรณ์ของผลิตภัณฑ์ และมีความสัมพันธ์โดยตรงกับฤทธิ์ทางชีววิทยา อัตราส่วนระหว่างเซลล์ไม่มีชีวิต และเซลล์ที่มีชีวิตต้องถูกกำหนด และต้องมีการกำหนดหลักเกณฑ์เฉพาะด้วย

๑. สิ่งปนเปื้อน (Impurities)

ผลิตภัณฑ์ หรือกระบวนการที่เกี่ยวข้อง

ระหว่างการผลิตผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง สิ่งปนเปื้อนหลากหลาย ทั้งที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการผลิตอาจเข้าสู่ผลิตภัณฑ์สุดท้าย สารที่รู้กันว่ามีอันตรายต่อมนุษย์ต้องถูกวิเคราะห์ในผลิตภัณฑ์สุดท้าย (หรือในส่วนประกอบแต่ละชนิด ถ้าไม่สามารถกระทำวิธีอื่นได้) และต้องกำหนดเกณฑ์การยอมรับ ข้อจำกัดของข้อกำหนดต้องตัดสินจากระดับที่ตรวจสอบได้ในรุ่นการผลิตที่ใช้สำหรับการศึกษาทางพิษวิทยาและ/หรือการศึกษาทางคลินิก

หากมีการใช้วัสดุที่สามารถทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการเสื่อมสลายได้ในผลิตภัณฑ์นั้น ระหว่างกระบวนการผลิต เช่น วัสดุทางชีวภาพที่สลายได้ ต้องกำหนดให้มีรายละเอียดข้อมูลคุณลักษณะเฉพาะ และผลกระทบของผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการเสื่อมสลายต่อส่วนประกอบของเซลล์ ถ้าเซลล์ที่ถูกดัดแปลงพันธุกรรมถูกใช้ในผลิตภัณฑ์ โปรตีนอื่นๆ ที่พบจากตัวพา (vector) เช่น antibiotic resistance factors, selection markers ต้องถูกวิเคราะห์และต้องแสดงเหตุผลที่ตรวจเจอสิ่งเหล่านี้ในผลิตภัณฑ์

สิ่งปนเปื้อน (Adventitious agents)

หลักเกณฑ์สำคัญคือ การสร้างผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์ที่ปราศจากการปนเปื้อน จุลชีพ (ไวรัส ไมโครพลาสมา แบคทีเรีย รา) การปนเปื้อนอาจเกิดขึ้นในขั้นตอนเริ่มต้น หรือวัตถุดิบ หรือในระหว่างกระบวนการผลิต การประเมินความเสี่ยงต้องทำเพื่อประเมิน ความเป็นไปได้ของการกระตุ้นรูปแบบที่ซ่อนเร้นของสิ่งปนเปื้อน (reactivation of cryptic forms of adventitious agents) เช่นการรวมกัน หรือการเฉื่อย การทดสอบแบคทีเรีย รา และไมโครพลาสมาต้องทำในขั้นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป การทดสอบนี้ต้องเป็นไปตามวิธีที่กำหนดในหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงมีอายุสั้นซึ่งไม่เหมาะในการนำมาทดสอบหาแบคทีเรีย อาจใช้วิธีการทดสอบอื่นที่ผ่านการทดสอบเทียบแล้วที่เหมาะสม

๒. ประสิทธิภาพ (Potency)

เป็นข้อแนะนำที่สำคัญยิ่ง ที่การพัฒนาการวิเคราะห์ประสิทธิภาพที่เหมาะสมควรเริ่มต้นเท่าที่เป็นไปได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการวิเคราะห์ประสิทธิภาพอย่างเหมาะสม ต้องทำเมื่อวัสดุสำหรับการศึกษาทางคลินิกครั้งแรกถูกผลิตขึ้น และต้องถูกทดสอบก่อนหน้าการศึกษาทางคลินิก ยกเว้นมีเหตุผลอื่นอันสมควร การวัดประสิทธิภาพเป็นการวัดฤทธิ์ทางชีววิทยาเชิงปริมาณที่ขึ้นอยู่กับคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่สัมพันธ์กับคุณสมบัติทางชีววิทยา การวิเคราะห์ฤทธิ์ทางชีววิทยาต้องขึ้นอยู่กับผลทางชีววิทยาที่มุ่งหมายที่ต้องสัมพันธ์กับผลทางคลินิกตามข้อกำหนดใน ICH ข้อ 6QB

โดยพื้นฐาน การวิเคราะห์ประสิทธิภาพแบ่งเป็น ๒ ประเภท ได้แก่ ๑) การวิเคราะห์ในหลอดทดลอง (In vitro assays) โดยใช้ระบบเซลล์ ๒) การวิเคราะห์ในสัตว์ทดลอง (In vivo assays) โดยใช้สัตว์ทดลอง หน้าที่หลักของเซลล์ เช่น ต้องมีชีวิต สามารถฟื้นฟูตนเอง ตายและมีการพัฒนาหน้าที่ คือจุดที่สำคัญในด้านคุณภาพ หน้าที่และการพัฒนาอย่างยั่งยืนของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์ และต้องการการตรวจติดตามระหว่างการผลิตและในขณะที่ปล่อยผ่านโดยการใช้ตัวชี้วัดที่เป็นตัวแทน (surrogate marker) และวิธีการที่เหมาะสม เช่น ข้อมูลการแสดงออกของยีน โดยการวิเคราะห์ทางไมโคร การวิเคราะห์ชนิด flow cytometric immunofluorescent, cell cloning, วิธีพีซีอาร์ (PCR) หรือวิธีอื่นๆ การวิเคราะห์ประสิทธิภาพ

ในสัตว์ทดลอง (In vivo assay) อาจเป็นประโยชน์เฉพาะเมื่อเลือกใช้สัตว์ทดลองที่เหมาะสม ตัวชี้วัดความบริสุทธิ์และตัวชี้วัดประสิทธิภาพอาจไม่สามารถร่วมกันได้ในการวิเคราะห์เดียวกัน

การซ่อมแซมและการฟื้นฟูเนื้อเยื่อ (Tissue repair and regenerative)

การทดสอบในสัตว์ทดลอง (In vivo) สามารถทำในสัตว์ทดลองโดยจำลองการซ่อมแซมหรือฟื้นฟูเนื้อเยื่อทางคลินิกที่มุ่งหมาย หรือสามารถเป็นอย่างอื่นได้ขึ้นอยู่กับรูปแบบของการออกฤทธิ์ (เช่น รูปแบบภายนอก (ectopic model) การศึกษาในหลอดทดลอง (In vitro) ขึ้นอยู่กับการแสดงออกของตัวชี้วัดที่แสดงออกโดยตรงหรือโดยอ้อม (ตัวชี้วัดที่เป็นตัวแทน) ที่สัมพันธ์กับฤทธิ์ทางชีววิทยาที่มุ่งหมาย เช่น cell surface marker, activation marker ของยีนเฉพาะ ดังนั้นการตอบสนองทางกายภาพภายใต้เงื่อนไขที่ชัดเจน เช่น การพัฒนาหน้าทีในเซลล์ที่เฉพาะเจาะจง และ/หรือ การหลังโปรตีนที่เฉพาะเจาะจงของเนื้อเยื่อ (เช่น สารประกอบวัสดุภายนอกเซลล์) สามารถถูกใช้เป็นหลักการพื้นฐานสำหรับการทดสอบประสิทธิภาพได้ ผู้ผลิตต้องมั่นใจว่าวิธีการทดสอบคุณลักษณะเฉพาะนั้นเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ทางชีววิทยาที่มุ่งหมายในสัตว์ทดลอง

การวิเคราะห์ประสิทธิภาพต้องทำโดยการใช้เซลล์จำนวนเฉพาะ และถ้าเป็นไปได้ จำนวนดังกล่าวต้องเทียบกับสูตรตำรับมาตรฐานที่มีคุณสมบัติเหมาะสม การวิเคราะห์ประสิทธิภาพต้องถูกกำหนดในเวลาที่ต้องการเพื่อที่จะได้รับผลตามที่กำหนดไว้ล่วงหน้า เช่น การฟื้นฟูหน้าที่ หรือการซ่อมแซมโครงสร้างทางกายวิภาค หรือประสิทธิภาพที่คำนวณจากผลวิเคราะห์ที่วัดได้ในช่วงเวลาที่กำหนด

เมตาบอลิก หรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (Metabolic or Pharmacological activity)

เซลล์ที่เป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง สามารถเกิดปฏิกิริยาโดยทางเคมี หรือการดัดแปลงพันธุกรรมในหลอดทดลอง เพื่อให้ได้โปรตีนที่ต้องการ เช่น โกรทแฟกเตอร์, แอนติเจนบนผิวเซลล์ (cell surface antigen) หรือโมเลกุลอื่นที่ทำให้ผลการตอบสนองทางชีววิทยาคงที่นานเท่าที่ต้องการ ในภาวะแวดล้อมระดับไมโครชนิดใหม่ (new microenvironment) ดังนั้นการวิเคราะห์ประสิทธิภาพที่ถูกพัฒนาขึ้นจึงสามารถประเมินผลที่คาดว่าจะสัมพันธ์กับฤทธิ์ของสารออกฤทธิ์สำคัญ ที่อาจไม่ได้ประกอบด้วยเซลล์ที่มีชีวิต แต่เป็นส่วนประกอบอื่น

ถ้าหน้าที่ทางชีววิทยาที่มุ่งหมายของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ขึ้นอยู่กับความสามารถของเซลล์ในการหลั่งโมเลกุลเฉพาะ เช่น เพื่อการซ่อมแซมความผิดปกติของเมตาบอลิก เพื่อสนับสนุนการเจริญเติบโต เพื่อปลดปล่อยสารเมตาบอลิท์ ดังนั้นการประเมินประสิทธิภาพจะขึ้นอยู่กับการตรวจสอบการสร้างโมเลกุลสารออกฤทธิ์สำคัญและการออกฤทธิ์ทางชีววิทยา ซึ่งสามารถดำเนินการโดยการวิเคราะห์เชิงคุณภาพและปริมาณแบบดั้งเดิม (วิเคราะห์โปรตีน, การจำแนกกรดนิวคลีอิก, การทำ HPLC, การทำโครมาโตกราฟี เป็นต้น) โมเลกุลเดียวกันนั้นสามารถถูกประเมินหน้าที่ในสัตว์ทดลอง ที่สมมุติว่าสารออกฤทธิ์สำคัญนั้นถูกหลั่งจากผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์ไปในของเหลวชีวภาพ (พลาสมา, CSF , ปัสสาวะ หรือของเหลวในลำไส้)

การบำบัดทางภูมิคุ้มกัน (Immunotherapy)

การประเมินประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่มุ่งหมายเพื่อใช้สำหรับการบำบัดรักษาทางภูมิคุ้มกัน จะขึ้นอยู่กับการกลไกภูมิคุ้มกันที่สมบูรณ์ ที่อาจซับซ้อนเนื่องจากสูตรตำรับที่มีแอนติเจนหลายชนิด และวัสดุโครงสร้างที่มีความหลากหลายตามธรรมชาติ

๓. ฤทธิ์ก่อเนื้องอก (Tumorigenicity)

ฤทธิ์ก่อเนื้องอกของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงนั้นต่างจากยาชนิดดั้งเดิม เช่น การเปลี่ยนแปลงที่สามารถเกิดขึ้นในส่วนประกอบที่เป็นเซลล์ของผลิตภัณฑ์ ได้แก่ ความไม่เสถียรของโครโมโซม และไม่ใช่เพียงการรักษาในแต่ละราย ถ้าหากความเสี่ยงในการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ และศักยภาพในการก่อให้เกิดเนื้องอกภายหลังยังสามารถถูกคาดการณ์ได้ ส่วนประกอบที่เป็นเซลล์ต้องถูกประเมินศักยภาพการก่อ

เนื้องอก โดยการวิเคราะห์ เช่น ความสามารถในการเจริญของเซลล์ การกระตุ้นจากภายนอก การตอบสนองต่อการกระตุ้นให้เซลล์ตาย (apoptosis) หรือการตัดแปลงทางพันธุกรรม และต้องทดสอบความสมบูรณ์ของโครโมโซม (Chromosomal integrity) และฤทธิ์ก่อเนื้องอกของเซลล์ที่ได้จากการเพาะเลี้ยงเซลล์ รวมถึงระบบการธนาคารเก็บเซลล์ (Cell banking system)

๒.๔ การควบคุมด้านคุณภาพ (Quality control)

เพื่อการควบคุมด้านคุณภาพที่เหมาะสม สารออกฤทธิ์สำคัญ และ/หรือผลิตภัณฑ์สุดท้าย ต้องถูกกำหนดให้มีการทดสอบก่อนปล่อยผ่าน อย่างไรก็ตามถ้ามีเหตุอันสมควรซึ่งยอมรับได้ ที่จะลดระดับการทดสอบลง แต่การควบคุมที่ละเอียดอ่อนส่วนอื่นยังต้องดำเนินการอยู่ การทดสอบก่อนปล่อยผ่านทุกชนิดต้องมีการดำเนินการโดยใช้วิธีทดสอบที่ทันสมัย

๑. เกณฑ์การปล่อยผ่าน (Release criteria)

ข้อกำหนดเฉพาะของการปล่อยผ่านของสารออกฤทธิ์สำคัญ และผลิตภัณฑ์สุดท้าย ต้องถูกกำหนดจากพื้นฐานของตัวแปรที่ถูกกำหนดระหว่างการศึกษาคุณลักษณะเฉพาะ การคัดเลือกการทดสอบเป็นเรื่องเฉพาะของผลิตภัณฑ์ และผู้ผลิตต้องอธิบาย

ข้อกำหนดเฉพาะสำหรับการทดสอบก่อนปล่อยผ่านต้องรวมถึง เอกลักษณ์ ความบริสุทธิ์ ประสิทธิภาพ สิ่งปนเปื้อน ความปราศจากเชื้อ ความมีชีวิตของเซลล์ และจำนวนเซลล์ทั้งหมด เว้นแต่มีเหตุอันสมควร ถ้าโครงสร้างเป็นส่วนสำคัญของผลิตภัณฑ์ คุณลักษณะเฉพาะของโครงสร้างของสารออกฤทธิ์สำคัญหรือของผลิตภัณฑ์สุดท้ายจะต้องถูกกำหนดและแสดงเหตุผลอันสมควร ในกรณีที่หน้าที่หลักของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์คือการหลังโปรตีนเฉพาะ ข้อกำหนดที่เกี่ยวกับโปรตีนที่ถูกปล่อยออกมาต้องถูกกำหนดขึ้น ต้องแสดงเหตุผลอันสมควร ในกรณีที่การทดสอบก่อนปล่อยผ่านไม่สามารถดำเนินการได้บนสารออกฤทธิ์สำคัญ หรือผลิตภัณฑ์สุดท้าย แต่สามารถทำได้บนสารมัธยันตร์ที่สำคัญ และ/หรือในการทดสอบกระบวนการภายใน ในกรณีนี้การควบคุมคุณภาพที่เหมาะสมต้องถูกเพิ่มขึ้นจากกระบวนการผลิตที่ได้รับการสนับสนุนจากผลการศึกษาทางคลินิก ข้อยกเว้นเหล่านี้ได้แก่

- การทดสอบก่อนปล่อยผ่านบางครั้งอาจเป็นไปได้สำหรับส่วนประกอบที่ผสมกันของสารออกฤทธิ์ หรือผลิตภัณฑ์สุดท้าย เนื่องจากเหตุผลทางเทคนิค
- การทดสอบก่อนปล่อยผ่านที่สมบูรณ์ ไม่สามารถทำได้ก่อนผลิตภัณฑ์ถูกให้แก่ผู้รับยา เนื่องจากข้อจำกัดด้านเวลา เช่นในกรณีของผลิตภัณฑ์ชนิดที่ได้จากตนเอง (autologous) ที่ต้องให้แก่ผู้รับยาทันทีหลังจากเตรียมเสร็จและเริ่มต้นการทดสอบ อย่างไรก็ตาม สิ่งที่สำคัญของการทดสอบที่ขาดไม่ได้แต่สามารถทำได้ในเวลาจำกัดก่อนการใช้ ต้องถูกกำหนดและแสดงเหตุผลอันสมควร หากเป็นไปได้การเก็บรักษาตัวอย่างต้องเก็บไว้สำหรับการตรวจวิเคราะห์ในอนาคต
- ปริมาณผลิตภัณฑ์ที่ถูกจำกัดขนาดที่ให้ผลทางคลินิก (เช่น เนื่องจากจำนวนเซลล์ที่มีความจำกัดมาก หรือมีอัตราการเพิ่มจำนวนต่ำ) การปล่อยผ่านของผลิตภัณฑ์ต้องถูกตัดสินโดยการทดสอบกระบวนการวิธีการแมนิพูเลชัน (manipulation) ของเซลล์และการควบคุมภายในกระบวนการ

๒. การทดสอบความคงสภาพ (Stability testing)

อายุการเก็บรักษาสำหรับเซลล์ภายใต้เงื่อนไขการเก็บรักษาที่เฉพาะเจาะจง จะถูกกำหนดไว้สำหรับวัสดุ ดังต่อไปนี้

- i) สารมัธยันตร์ที่ถูกเก็บรักษา ถ้าเป็นไปได้

- ii) มีส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์ผสมอยู่
- iii) สารออกฤทธิ์สำคัญ
- iv) ผลิตภัณฑ์สำเร็จ

นอกจากนี้ อายุการเก็บรักษาในการใช้ที่ถูกต้อง (หลังการเปิดภาชนะบรรจุที่ใช้ขนส่ง) ต้องถูกระบุไว้ที่ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ชั้นสูง ดังนั้นเงื่อนไขในการเก็บรักษาทุกอย่าง รวมถึงต้องกำหนดช่วงอุณหภูมิ การขนส่งและเงื่อนไขในการเก็บรักษา ต้องถูกสนับสนุนโดยข้อมูลการทดสอบที่เกี่ยวข้องกับการบำรุงรักษา ความสมบูรณ์ของเซลล์ และความคงตัวของผลิตภัณฑ์ระหว่างช่วงเวลาที่ถูกต้องที่ถูกกำหนดไว้ และต้องมีการบันทึกวิธีการแช่แข็งและการคลายเย็นที่เหมาะสม หากเกี่ยวข้อง เนื่องจากธรรมชาติที่ซับซ้อนของสารออกฤทธิ์สำคัญของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ชั้นสูง ดังนั้นข้อกำหนดสำหรับความคงตัวต้องถูกกำหนดไว้บนพื้นฐานในแต่ละชนิด หากเป็นไปได้ ค่าความคงตัวต้องถูกประเมินทั้งส่วนประกอบที่เป็นเซลล์ และที่ไม่ใช่เซลล์ ก่อนผสมเป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปในบรรจุภัณฑ์สุดท้าย

๓. ข้อกำหนดด้านคุณภาพพิเศษสำหรับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ชั้นสูงที่ประกอบด้วยเซลล์ที่ถูกดัดแปลงพันธุกรรม (Special quality requirements for Advanced therapy medicinal products containing genetically modified cells)

กรณีเซลล์ถูกดัดแปลงพันธุกรรม การควบคุมคุณภาพต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

๔. ข้อกำหนดด้านคุณภาพสำหรับผลิตภัณฑ์ผสม (Special quality requirements for combination products)

ต้องอธิบายข้อกำหนดเฉพาะสำหรับส่วนประกอบที่เป็นโครงสร้างผลิตภัณฑ์ต้องถูกกำหนดชัดเจน สิ่งปนเปื้อนและผลิตภัณฑ์ที่สลายที่มีต้นกำเนิดจากส่วนประกอบโครงสร้าง แมทริกซ์ (matrix), โครงเลี้ยง เซลล์ (scaffold), เครื่องมือ (device) และข้อกำหนดเฉพาะสำหรับสิ่งปนเปื้อนที่เกี่ยวข้องต้องถูกกำหนดขึ้น กรณีการทดสอบคุณสมบัติทางโครงสร้าง/กลไก และฤทธิ์ทางชีววิทยาที่อ้างอิงกับเงื่อนไขที่คาดว่าจะใช้ และศักยภาพในการสลายตัว สิ่งเหล่านี้อาจเป็นการยากในการกำหนดให้เป็นส่วนหนึ่งของการทดสอบก่อนปล่อยผ่าน ดังนั้นจึงคาดว่าตัวแปรเหล่านี้อาจถูกตรวจสอบวัดคุณสมบัติที่เหมาะสม และการศึกษาคูณลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์สุดท้ายในเงื่อนไขที่จำกัดอย่างมาก (เช่น สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ได้มาจากตัวเอง (autologous) ที่มีเซลล์จำนวนน้อย) การวิเคราะห์ลักษณะเฉพาะทางโครงสร้าง/หน้าที่ของผลิตภัณฑ์แบบผสมอาจจำเป็นต่อการพัฒนาของผลิตภัณฑ์ตัวอย่างที่ประกอบด้วยส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ที่ผสมกับส่วนประกอบที่เป็นเซลล์อย่างละเท่าๆ กันที่ถูกพิสูจน์แล้วว่าพร้อมใช้งาน

๑. การทดสอบกระบวนการผลิต (Validation of the manufacturing process)

กระบวนการผลิตทั้งหมด รวมทั้งการเก็บเกี่ยวเซลล์ (cell harvesting) กระบวนการเซลล์มานิปูเลชัน (cell manipulation process) จำนวนเซลล์พาสสาจสูงสุด (maximum number of cell passages) การแบ่งบรรจุ (filling) การบรรจุ (packaging) การขนส่ง (transport) การเก็บรักษา (storage) เป็นต้น ต้องถูกทดสอบ การทดสอบกระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์แบบผสมต้องครอบคลุมทุกขั้นตอนตั้งแต่ส่วนประกอบแต่ละชนิดจนถึงการผสมขั้นสุดท้าย เพื่อความสม่ำเสมอของการผลิต ต้องแสดงให้เห็นว่าแต่ละขั้นตอนของกระบวนการผลิตสารออกฤทธิ์สำคัญ ส่วนประกอบที่ช่วยสนับสนุน และผลิตภัณฑ์สุดท้ายนั้นมีการควบคุมที่ดี การคัดเลือกและเกณฑ์การยอมรับของตัวแปรของการจัดการ และการควบคุมภายในกระบวนการ

ต้องมีเหตุผลอันสมควร ต้องมีการพิจารณาความแปรปรวนที่เกี่ยวข้องกับวัสดุเริ่มต้น และกระบวนการทางชีววิทยาในการทดสอบ นอกจากนี้ต้องจำแนกจุดวิกฤติของกระบวนการผลิตและทำการทดสอบ โดยเฉพาะในกระบวนการที่ปราศจากเชื้อ ต้องทำการทดสอบในขั้นตอนการเก็บรักษา ระยะเวลาการครอบครอง และ/หรือ การขนส่งสารออกฤทธิ์สำคัญ ผลิตภัณฑ์สุดท้าย โครงสร้างสนับสนุนหรือสารมัธยันตร์ระหว่างกระบวนการผลิต และในกรณีที่ขนาดตัวอย่างมีจำนวนจำกัด (เช่นการเตรียมที่ได้มาจากตัวเอง (autologous) สำหรับการให้เพียงครั้งเดียว) แนะนำให้ทำการทดสอบเปรียบเทียบอย่างครอบคลุมด้วยสูตรตำรับของคุณลักษณะเฉพาะที่ใช้เปรียบเทียบ แต่ใช้จำนวนที่เพียงพอและเหมาะสมกับวัตถุประสงค์ของการทดสอบ และสำหรับกรณีสารที่เกิดขึ้นโดยบังเอิญ แนะนำให้ทำการทดสอบกระบวนการผลิตที่สอดคล้องกับคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ ได้แก่ การจำแนก ประสิทธิภาพ ความมีชีวิตของเซลล์ ความบริสุทธิ์/การปนเปื้อน และตัวแปรเฉพาะด้านอื่นๆ ของผลิตภัณฑ์

๒. การพัฒนาทางเภสัชศาสตร์ (Development pharmaceuticals)

การพัฒนาทางเภสัชศาสตร์ของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง ความซับซ้อนของส่วนประกอบและคุณสมบัติทางพลวัต (dynamic) ของผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยเซลล์ที่มีชีวิต จะแสดงในข้อกำหนดทางเภสัชศาสตร์และทางชีวเภสัชศาสตร์ที่เฉพาะเจาะจงยิ่งสำหรับในแต่ละแผนการพัฒนาจากส่วนประกอบเซลล์แต่ละชนิดที่อยู่ในผลิตภัณฑ์สุดท้าย

๓. ส่วนประกอบที่เป็นเซลล์ (Cellular component)

แผนการพัฒนาต้องกำหนดตัวเลือกของวัตถุดิบ และกระบวนการที่ใช้ในกระบวนการผลิตนี้ต้องถูกกำหนดจากมุมมองของหน้าที่ทางชีววิทยา การรักษา การเก็บรักษา และการป้องกันของเซลล์ ความสมบูรณ์ของส่วนประกอบที่เป็นเซลล์คือสิ่งที่สำคัญยิ่งของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง และต้องถูกประเมินโดยความสามารถของเซลล์ที่รอดชีวิต และยังคงมีจีโนมไทป์และพีโนไทป์ที่ต้องการสำหรับการทำหน้าที่ที่มุ่งหมาย สามารถทำได้โดยการวิเคราะห์แอนติเจนบนผิวเซลล์ การวิเคราะห์ proteomics และหน้าที่ทางพันธุกรรม (เช่น การวิเคราะห์ทางไมโคร (micro assay) สำหรับการแสดงออกของยีน, flow cytometry และอื่นๆ) ความมีชีวิตของเซลล์สามารถถูกตรวจวิเคราะห์ได้ง่ายในการเพาะเลี้ยงโดยการวิเคราะห์ที่นิยมใช้กันสำหรับผลิตภัณฑ์ชนิดผสม หากส่วนประกอบทางโครงสร้างเป็นส่วนหนึ่งของสารออกฤทธิ์สำคัญ การวิเคราะห์อาจยากเกินกว่านำไปประยุกต์ใช้ วิธีการอื่นๆ อาจถูกนำมาใช้ เช่น การผสมร่วมกันของการวิเคราะห์ที่เหมาะสม (เช่น การตรวจค่าความเป็นกรดต่าง-pH และออกซิเจน หรือคาร์บอนไดออกไซด์) หากจำเป็นความสามารถของเซลล์ที่ต่อเนื่องในการผลิตหรือแสดงซึ่งผลิตภัณฑ์ต้องถูกประเมินโดยเป็นส่วนหนึ่งของการทดสอบด้านความคงตัว การทดสอบความคงตัวต้องถูกดำเนินการตลอดระยะเวลาของข้อกำหนดในการทดสอบ

๔. ส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ (Non-cellular components)

ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงอาจประกอบด้วยส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ เช่น ชีววัสดุ โมเลกุลชีวภาพ โปรตีนหรือสารเคมีที่ใช้สนับสนุนโครงสร้าง สิ่งแวดล้อมที่เหมาะสมสำหรับการเติบโตของเซลล์ สัญญาณทางชีววิทยา (biological signaling) หรือหน้าที่อื่น ซึ่งทั้งหมดถูกใช้ระหว่างกระบวนการแมนิปูเลชัน (manipulation) นอกสัตว์ทดลอง (ex vivo) แมทริกซ์ (Matrice) โครงสร้างเซลล์ (scaffold) เครื่องมือ (device) ชีววัสดุ หรือชีวโมเลกุล อาจไม่ใช่ส่วนหนึ่งของสารออกฤทธิ์สำคัญ แต่ถูกพิจารณาให้เป็นสารเติมเต็ม

หรือสารเพิ่มปริมาณของผลิตภัณฑ์สุดท้าย สำหรับส่วนประกอบอื่นที่ถูกใช้ครั้งแรกสำหรับการผสมกับเซลล์ และ/หรือเนื้อเยื่อ ให้ใช้ข้อกำหนดสำหรับส่วนประกอบชนิดใหม่ (novel excipient) ตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง ส่วนประกอบอื่นที่เป็นชนิดดั้งเดิมต้องถูกพิสูจน์เอกลักษณ์เช่นกันตามที่ใช้ผสมกับเซลล์ ข้อมูลของการคัดเลือกส่วนประกอบอื่น คุณสมบัติและคุณลักษณะ การออกแบบและการทดสอบของโครงเลี้ยงเซลล์ (scaffold) แมทริกซ์(matrix) ต้องถูกกำหนดในเอกสารของส่วนการพัฒนาทางเภสัชศาสตร์ (development pharmaceuticals)

ผลิตภัณฑ์สำเร็จต้องประกอบด้วยส่วนประกอบที่ออกฤทธิ์ดัดแปลงการนำส่ง (delivery) หรือยืนยันการคงอยู่ (local retention) ของเซลล์หลังการบริหารยา ข้อมูลเหตุผลทางวิทยาศาสตร์ต้องถูกกำหนดและสนับสนุนโดยข้อมูลการพัฒนาที่เหมาะสมและเพียงพอ การประเมินส่วนประกอบอื่นที่ไม่ใช่เซลล์ แต่ละชนิดถูกกำหนดโดยคาดหวังว่าการประเมินนี้อาจถูกรวมเข้ากับการศึกษาที่ออกแบบเพื่อวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ทั้งหมด หากมีการจัดทำเอกสารด้านความปลอดภัยของส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ก่อนหน้าเอกสารคำขอฯ อื่น เช่น เป็นข้อมูลที่สนับสนุนการอนุญาตของวัสดุเฉพาะ สำหรับเครื่องมือแพทย์ หรือการยื่นคำขอฯ ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์อื่น องค์ประกอบของการประเมินอาจถูกปรับใช้ในการประเมินความปลอดภัย และความเหมาะสมเพื่อใช้ในผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ต้องทำการประเมินความสัมพันธ์ของคุณลักษณะเฉพาะทางโครงสร้างและหน้าที่ของส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ในผลิตภัณฑ์ผสม และต้องทำการประเมินปฏิกิริยาระหว่างกันของส่วนประกอบที่เป็นเซลล์และส่วนประกอบอื่นที่ไม่ใช่เซลล์ กับเครื่องมือ และต้องมีการแสดงการพัฒนาและคุณลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ผสมทั้งหมด

กระบวนการพัฒนาหน้าที่ของเนื้อเยื่อ (tissue differentiation) ขึ้นอยู่กับสภาวะแวดล้อม และประกอบกับตัวเลือกของชีววัสดุ และชีวโมเลกุลที่ส่งสัญญาณเซลล์ (เช่น โกรทแฟคเตอร์) ดังนั้น การศึกษาจึงต้องดำเนินการเพื่อตรวจสอบลักษณะสำคัญและการทำงานของชีววัสดุ และส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ชนิดอื่นที่ใช้ในผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง เช่น ค่าความเข้ากันได้ทางชีววิทยา (biocompatibility) และ ความแรงเชิงกล (mechanical strength) โดยปกติแล้วต้องยืนยันคุณสมบัติของชีววัสดุที่ใช้สำหรับการเจริญเติบโตและหน้าที่ที่เหมาะสมของเนื้อเยื่อและเซลล์ ด้วยข้อมูลที่สนับสนุนการทำงานทั้งหมดของผลิตภัณฑ์ จึงต้องกำหนดการทดสอบเพื่อประกันคุณสมบัติในกรณีดังต่อไปนี้

- การขาดส่วนประกอบหรือสิ่งที้นำไปสู่ความเป็นพิษต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ และ/หรือหน้าที่ที่มุ่งหมาย
- คุณลักษณะเฉพาะของคุณสมบัติที่สำคัญ (เช่น ลักษณะทางกายภาพ, topography, คุณสมบัติทางเคมีของพื้นผิว, ความแรง) ที่สนับสนุนโครงสร้าง การเพิ่มประสิทธิภาพของการมีชีวิตและการเจริญเติบโตของเซลล์
- ความเข้ากันได้ทางชีววิทยา(biocompatibility) ของวัสดุโครงสร้าง และเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ยืนยันว่าระบบยังคงมีการพัฒนาหน้าที่ของเซลล์ตามที่ต้องการ การทำหน้าที่ และจีโนมโทป์ระหว่างการผลิตจนถึงการนำไปใช้
- กลไกการปลดปล่อย (release kinetic) และ/หรืออัตราการเสื่อมสลายของชีวโมเลกุล เพื่อยืนยันว่ามีความเหมาะสมสำหรับการนำไปใช้ตามที่มุ่งหมาย

ในการศึกษาความเข้ากันได้ทางชีววิทยา (biocompatibility) สิ่งสำคัญคือการจำแนก ลักษณะธรรมชาติของการตอบสนองทางชีววิทยา ซึ่งชีววัสดุจะต้องนำออกจากส่วนประกอบที่มาจากเซลล์หรือ เนื้อเยื่อของเจ้าของ และเพื่อแสดงหลักฐานความสำเร็จในการตอบสนองของเนื้อเยื่อที่ต้องการ ความคงตัวของ ส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ต้องถูกประเมินทั้งตอนที่ไม่มีและไม่มีส่วนประกอบที่เป็นเซลล์ เพื่อตรวจสอบ ไม่ว่า ส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ผ่านการเสื่อมสลายแล้ว หรือมีการเปลี่ยนแปลงทางเคมีกายภาพ (เช่น การเกาะตัว กันเป็นก้อน (aggregation), ออกซิเดชัน) ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ โดยมีผลต่อพฤติกรรม และการดำรงอยู่ของเซลล์ ผลของส่วนประกอบที่เป็นเซลล์หรือของเนื้อเยื่อรอบๆ ที่เกี่ยวกับการเสื่อมสลาย (อัตรา และ ผลิตภัณฑ์ ตามความเหมาะสม) หรือความคงตัวของส่วนประกอบทางโครงสร้างต้องถูกวิเคราะห์ การพิจารณาเฉพาะผลของส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ นอกจากอายุการใช้งานที่คาดหวังของผลิตภัณฑ์ สามารถ นำหลักการประเมินทางชีววิทยาของเครื่องมือแพทย์มาประยุกต์ใช้ในการประเมินชีววัสดุที่มุ่งหมายเพื่อการใช้ ในผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง เช่น การประเมินที่ใช้ในลักษณะเฉพาะ การทดสอบเพื่อพิสูจน์เอกลักษณ์ การทดสอบและการทบทวนข้อมูลเพื่อประเมินผลของอาการไม่พึงประสงค์ทางชีววิทยาที่ปรากฏ ได้แก่ ผลจาก การสัมผัสชีววัสดุ หลักการนี้ถูกกำหนดและเป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง โดยอาจมี หลักเกณฑ์อื่นที่เกี่ยวข้องกับการประเมินคุณลักษณะเฉพาะของวัสดุ ความปลอดภัยทางชีววิทยา และการเสื่อม สลายของชีววัสดุที่ใช้ในผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง การศึกษาเพิ่มเติมอื่นๆ เช่น การศึกษาเกี่ยวกับการยึด ติดของเซลล์ การศึกษาเกี่ยวกับการเจริญเติบโต อาจมีความสำคัญต่อการแสดงให้เห็นถึงความเข้ากันได้ทาง ชีววิทยาที่เฉพาะเจาะจงต่อการประยุกต์ใช้จากเซลล์

๕. ผลิตภัณฑ์สุดท้าย (Final product)

กรณีสูตรตำรับ กล่าวคือ ระบบการนำส่งของผลิตภัณฑ์ผสมที่ถูกสร้างขึ้น ต้องมีการกำหนด ตัวแปรสำหรับการตรวจวัดหน้าที่ของส่วนประกอบ และความเหมาะสมของส่วนผสม ในส่วนเหตุผลของ ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ ตัวแปรสำคัญของการทดสอบการทำงานของผลิตภัณฑ์ที่สมบูรณ์ ต้องถูกแสดงให้เห็นถึงเหตุผลอันสมควรในความสัมพันธ์ของข้อมูลการพัฒนาและข้อกำหนดด้านคุณภาพสุดท้าย รวมทั้งความ เหมาะสมระหว่างการพัฒนาสูตรตำรับของระบบการนำส่งผลิตภัณฑ์ผสม ทั้งการทดสอบในหลอดทดลอง (in vitro) และในสัตว์ทดลอง (in vivo)

การสอบทาน (Traceability)

ต้องมีการสอบทานผู้ป่วย เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์และวัสดุเริ่มต้นซึ่งเป็นสิ่งสำคัญในการ ติดตามความปลอดภัยและประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง การสร้างและการเก็บรักษา ระบบ นั้นต้องทำให้มั่นใจในการเชื่อมโยงกันและความเข้ากันได้ด้วยการสอบทาน และข้อกำหนดการติดตามความ ปลอดภัยหลังขึ้นทะเบียนต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง กรณีการบริจาคเซลล์และการ จัดหา ต้องมีการสอบทานที่เป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง ทั้งผู้ผลิตและผู้ใช้ กรณีการสร้างเนื้อ เยื่อนั้นมีความเกี่ยวข้องกันระหว่างผู้บริจาคและการบริจาค กรณีการผลิตมีความเกี่ยวข้องกันระหว่างการ บริจาคและผลิตภัณฑ์ และกรณีในโรงพยาบาล/การปฏิบัตินั้นมีความเกี่ยวข้องกันระหว่างผลิตภัณฑ์และผู้ป่วยที่ ได้รับยา ต้องอนุญาตให้ทำการสอบทาน การสอบทานที่สมบูรณ์ตั้งแต่ผู้ให้ถึงผู้รับต้องผ่านระบบการกำหนด รหัส รวมถึงการออกเอกสารแสดงรายละเอียดผลิตภัณฑ์ต้องสามารถเป็นเครื่องมือที่เหมาะสมสำหรับอธิบาย วัตถุประสงค์ของการใช้ในผู้ป่วย

การศึกษาเปรียบเทียบ (Comparability)

การพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงอาจครอบคลุมการเปลี่ยนแปลงในกระบวนการผลิต ซึ่งอาจมีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์สุดท้าย ธรรมชาติอันซับซ้อนและเป็นพลวัตของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญที่ทุกขั้นตอนของการพัฒนาต้องถูกประเมินอย่างเต็มรูปแบบและติดตามข้อมูลที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การศึกษาทางคลินิกที่มีนัยสำคัญที่ได้เริ่มต้นขึ้น ข้อมูลของพฤติกรรมและคุณลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ ต้นแบบที่พัฒนาขึ้นต้องถูกเก็บไว้ โดยสามารถให้ข้อมูลเบื้องหลังที่เกี่ยวข้องกับการประเมินผลิตภัณฑ์สุดท้าย วัสดุที่ใช้ในการศึกษาทางคลินิกต้องมีคุณลักษณะเฉพาะ ที่เพียงพอที่แสดงให้เห็นความสม่ำเสมอของ กระบวนการผลิต ผู้ผลิตต้องพิจารณาตัวแปรที่สำคัญจากคุณลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ เพื่อสร้างเครื่องมือ ทดสอบที่สำคัญสำหรับการศึกษาเชิงเปรียบเทียบ (comparability) ที่กำหนดโดยตลอดการพัฒนา การศึกษา เชิงเปรียบเทียบด้วยผลิตภัณฑ์ที่เป็นผลจากการเปลี่ยนแปลง ต้องถูกแสดงในแง่ความสัมพันธ์ต่อรุ่นการผลิต สำหรับการศึกษาวิจัย อย่างไรก็ตาม การศึกษาเปรียบเทียบที่วิเคราะห์ และ/หรือระดับที่ไม่ใช่คลินิกนั้นไม่ สามารถทำได้ ต้องแสดงด้วยข้อมูลทางคลินิกแทน

๓. การพัฒนาทางด้านที่ไม่ใช่คลินิก (Non-Clinical development)

การตรวจสอบข้อเท็จจริงถูกปรับใช้ระหว่างการทดสอบที่ไม่ใช่ทางคลินิก ต้องพิจารณารวมถึง ธรรมชาติของผลิตภัณฑ์ และจะถูกคิดเป็นสัดส่วนต่อความเสี่ยงที่คาดการณ์ไว้ ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ทางคลินิก ความแปรปรวนของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงต้องถูกสะท้อนให้เห็นในการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก ข้อกำหนดเดิมซึ่งเป็นไปตามรายละเอียดที่กำหนดสำหรับการทดสอบทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาของ ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ อาจไม่เหมาะสมเสมอไป การเบี่ยงเบนจากข้อกำหนดนี้จะถูกนำมาพิจารณา ถ้าเซลล์ ในผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงผ่านการดัดแปลงพันธุกรรม การพัฒนาทางด้านที่ไม่ใช่คลินิกต้องถูกแสดงตาม หลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

วัตถุประสงค์ของการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกคือเพื่อพิสูจน์หลักการ เพื่อกำหนดผลทางเภสัช วิทยาและพิษวิทยาที่คาดการณ์ของการตอบสนองในมนุษย์ ไม่เพียงแต่ขั้นเริ่มต้นก่อนที่จะทำการศึกษาในมนุษย์ แต่ยังคงตลอดจนการพัฒนาทางคลินิกด้วย เป้าหมายของการศึกษานี้รวมถึง เพื่อให้ได้ข้อมูลที่นำไปใช้เลือกขนาด ยาที่ปลอดภัยสำหรับการศึกษาทางคลินิก รวมทั้งเพื่อให้ได้ข้อมูลที่สนับสนุนวิธีการบริหารยาและแบบแผนการใช้ยา และเพื่อให้ได้ข้อมูลที่สนับสนุนระยะเวลาการสัมผัสยาและระยะเวลาการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ เพื่อกำหนดอวัยวะเป้าหมายสำหรับความเป็นพิษและตัวแปรในการตรวจวัดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้

การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกต้องทำในสัตว์ทดลองที่เหมาะสม ถ้าไม่สามารถพัฒนาสัตว์ทดลอง ที่เหมาะสมได้ อาจใช้การศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) แทน ต้องแสดงเหตุผลสนับสนุนการพัฒนาที่ไม่ใช่ ทางคลินิก และเกณฑ์ที่ใช้ในการเลือกสัตว์ทดลองที่เฉพาะเจาะจง ทั้งนี้ระดับการแสดงผลของโมเลกุลออกฤทธิ์ ทางชีววิทยา ช่องทางการได้รับยาและขนาดยาที่ใช้ในการทดลองต้องสะท้อนให้เห็นถึงการใช้ทางคลินิกที่มุ่ง หมายในมนุษย์

ข้อกำหนดตามหลักเกณฑ์ ICH S6 ต้องถูกนำมาพิจารณา ทั้งนี้จำนวนสัตว์ทดลอง เพศ ความถี่และระยะเวลาในการตรวจติดตามต้องเหมาะสมพอที่จะวัดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ ต้องแสดงข้อมูล ความปลอดภัยและความเหมาะสมของส่วนประกอบทางโครงสร้างสำหรับหน้าที่ที่มุ่งหมายของผลิตภัณฑ์ต้อง ถูกแสดง และต้องพิจารณาถึงข้อมูลทางกายภาพ ทางกลไก ทางเคมี และคุณสมบัติทางชีววิทยา

๓.๑ เภสัชวิทยา (Pharmacology)

การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ปฐมภูมิ (Primary pharmacodynamics)

การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกต้องเหมาะสมและเพียงพอที่จะแสดงและพิสูจน์หลักการของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ต้องแสดงผลการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกในการทดลองที่เหมาะสมทั้งในหลอดทดลอง (in vitro) และในสัตว์ทดลอง (in vivo) ที่สำคัญ

ถ้าเป็นการใช้ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงตามที่มุ่งหมาย เช่น เพื่อซ่อมแซมหน้าที่ของเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่บกพร่อง (การสร้างเนื้อเยื่อใหม่) การทดสอบหน้าที่ต้องถูกดำเนินการเพื่อแสดงว่าหน้าที่นั้นถูกซ่อมแซมแล้ว และถ้าเป็นการใช้ตามที่มุ่งหมาย เช่น การรักษาแบบภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) ในผู้ป่วยมะเร็ง ผลทางชีววิทยาต้องถูกสนับสนุนโดยข้อมูลที่อธิบายฤทธิ์ทางภูมิคุ้มกันของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์

สัตว์ทดลองที่ถูกเลือกอาจรวมถึง สัตว์ทดลองชนิด immunocompromised, knockout หรือ transgenic animals กรณีของสัตว์ทดลองชนิดคล้ายกัน (homologous) อาจมีความได้เปรียบ และกรณีพฤติกรรมทดลองในสัตว์ทดลองของเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ใช้ในสัตว์ทดลองที่ไม่เหมือนกัน (heterologous) สามารถถูกรบกวนเนื่องจากสายพันธุ์ต่อสายพันธุ์ไม่ตรงกัน สำหรับการศึกษาการพัฒนาหน้าที่ของสเต็มเซลล์ต้องพิจารณาใช้สัตว์ทดลองชนิดเดียวกัน ในการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) การระบุถึงสัณฐานวิทยา (morphology) ของเซลล์หรือเนื้อเยื่อ การเพิ่มจำนวนโดยการแบ่งตัว (proliferation) พิโนไทป์ ความแตกต่าง (heterogeneity) และระดับของการพัฒนาหน้าที่ อาจเป็นส่วนหนึ่งของการทดสอบเภสัชพลศาสตร์ปฐมภูมิ ถ้าเป็นไปได้ การศึกษาต้องทำเพื่อตรวจวัดจำนวนหรือปริมาณที่ออกฤทธิ์ต่ำสุดหรือที่เหมาะสมของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์ที่ต้องการให้สัมฤทธิ์ผลที่ต้องการ

การศึกษาทางเภสัชวิทยาทุติยภูมิ (Secondary pharmacology)

ผลการออกฤทธิ์ทางกายภาพที่ไม่พึงประสงค์ของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์ที่รวมถึงผลิตภัณฑ์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพด้วยนั้น ต้องถูกทดสอบในสัตว์ทดลองที่เหมาะสม เซลล์อาจเคลื่อนย้ายจากตำแหน่งที่มุ่งหมาย และหลังจากได้รับยา โดยอาจไปยังอวัยวะอื่นข้างตำแหน่งที่มุ่งหมาย ดังนั้นเซลล์ร่างกาย (somatic cell) อาจหลั่งสารออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่มีผลทำให้ ระบบการทำงานของประสาทส่วนกลาง (CNS) หัวใจ การหายใจ ไต หรือทางเดินอาหารไม่ทำงาน หรือเซลล์สามารถไปชักนำให้เกิดผลที่ตามมา เช่น การเปลี่ยนถ่ายสเต็มเซลล์ หรือเซลล์กล้ามเนื้อที่ตำแหน่งที่ขาดเลือดของหัวใจ หลักเกณฑ์เพิ่มเติมดู ICH S7A

จลศาสตร์ การเคลื่อนย้าย และการยึดติด (Kinetics, migration and persistence)

การศึกษาการดูดซึม การกระจายตัว การเผาผลาญ และการขจัดออก (ADME) แบบเดิมนั้นไม่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง อย่างไรก็ตามการศึกษาต้องดำเนินการเพื่อแสดงให้เห็นการแพร่กระจายที่เนื้อเยื่อ (tissue distribution) ความมีชีวิต (viability) การเดินทาง (trafficking) การเจริญเติบโต (growth) พิโนไทป์ และการรบกวนของพิโนไทป์อื่นๆ เนื่องจากปัจจัยในสิ่งแวดล้อมใหม่ เซลล์อาจเคลื่อนย้ายภายในตัวเจ้าของ ดังนั้นผลทางคลินิกต้องตระหนักถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากการผิดตำแหน่ง และอาจเป็นไปได้ในกรณีเซลล์ที่อยู่ระหว่างการพัฒนาตามหน้าที่ จึงควรถูกประเมินในสัตว์ทดลองที่เหมาะสมสำหรับการจำแนกเฉพาะของเซลล์ กรณีการศึกษาการแพร่กระจายทางชีววิทยา (biodistribution) อนุญาตให้ใช้สัตว์เล็กในการศึกษาการตรวจหาเซลล์ชนิด Meticulous ที่หากใช้สัตว์ที่มีขนาดใหญ่จะทำได้ยากกว่า สำหรับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงที่ผลิตชีวโมเลกุลที่ออกฤทธิ์ต่อทั้งระบบของร่างกาย ต้องมีการศึกษาการแพร่กระจาย (distribution) ระยะเวลา ปริมาณการออกฤทธิ์ การแสดงออกของโมเลกุลเหล่านี้ การรอดชีวิตและความคงตัวของเซลล์ที่ตำแหน่งเป้าหมาย

ปฏิกริยาต่อกัน (Interaction)

ต้องมีการตรวจวัดปฏิกริยาต่อกันของเซลล์ที่ถูกใช้หรือเนื้อเยื่อโดยรอบต่อส่วนประกอบ โครงสร้างที่ไม่ใช่เซลล์ และชีวโมเลกุลอื่น เช่นเดียวกับการรวมกันของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์กับ เนื้อเยื่อโดยรอบ

๓.๒ พิษวิทยา (Toxicology)

ความต้องการสำหรับการศึกษาทางพิษวิทยานั้นขึ้นกับชนิดของผลิตภัณฑ์ อย่างไรก็ตาม รูปแบบการศึกษาดั้งเดิมอาจไม่เหมาะสม ต้องจัดให้มีการแสดงเหตุผลทางวิทยาศาสตร์ (scientific justification) สำหรับรูปแบบที่ใช้หรือในกรณีที่มีการยกเว้นการศึกษาทดลอง ความเป็นพิษอาจค่อยๆ ปรากฏขึ้น ตัวอย่างเช่น เนื่องจากการพัฒนาการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่ไม่รู้จักระหว่างกระบวนการผลิต เช่น รูปแบบ การขจัดออกที่เปลี่ยนแปลง และพฤติกรรมในการทดลองในสัตว์ทดลอง (in vivo) เนื่องจากการพัฒนาหน้าที่ ของเซลล์ ปัจจัยอื่นที่อาจชักนำความเป็นพิษนั้นรวมถึงการใช้ผลิตภัณฑ์ในสายพันธุ์ต่างชนิดกัน (allogenic) การแสดงส่วนประกอบที่ใช้ในกระบวนการผลิต หรือเป็นส่วนหนึ่งของส่วนประกอบโครงสร้าง หรือการเพิ่ม จำนวนแบบแบ่งตัวของเซลล์ที่ถูกใช้ ในจำนวนที่ไม่ต้องการหรือในตำแหน่งที่ไม่ต้องการด้วย

การศึกษาทางพิษวิทยาแบบดั้งเดิมอาจยังเป็นที่ต้องการ เช่น ในตำรับที่ซับซ้อน เมื่อ ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงถูกผสมหรือประกอบด้วยผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ชนิดอื่น หรือมีการปฏิบัติหรือ การรักษาแบบอื่น เช่น สารเติมเต็ม/ไซโตไคน์ หรือการฉายรังสี (irradiation) ความต้องการการศึกษาปฏิกริยา ต่อกันของยานั้นขึ้นกับการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มุ่งหมายและชนิดของผลิตภัณฑ์ และต้องมีการพิจารณา ในการพิสูจน์ การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อเซลล์ และ/หรือ เนื่องจากสารออกฤทธิ์สำคัญทางเภสัชวิทยาที่เกิดจาก เซลล์ อาจทำให้เกิดผลต่อประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ดังนั้นต้องมีการพิจารณาผลต่อ ระบบภูมิคุ้มกันที่เป็นไปได้ของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง หลักเกณฑ์เพิ่มเติมคือ ICH S6 ต้องพิจารณาผลต่อ ระบบภูมิคุ้มกันต่อตนเองเมื่อเซลล์ถูกใช้เพื่อวัตถุประสงค์ในการรักษาแบบภูมิคุ้มกันบำบัด เช่น ผลิตภัณฑ์รักษา มะเร็งชนิดภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapeutic)

การศึกษาความเป็นพิษแบบใช้ยาครั้งเดียว และใช้ยาซ้ำ (Single and repeated dose toxicity studies)

การศึกษาความเป็นพิษต้องทำในสัตว์ทดลองที่เหมาะสม/เกี่ยวข้อง ถ้าเซลล์ของมนุษย์ไม่ถูก ปฏิเสธทันที การศึกษานั้นต้องประกอบด้วยการศึกษาความปลอดภัยทางเภสัชศาสตร์/ความทนต่อยา (local tolerance) หรือการศึกษาเพื่อยืนยันหลักการและประสิทธิภาพ เซลล์ชนิด analogous animal-derived cell ที่มีคุณลักษณะเฉพาะเพียงพอบางชนิด อาจถูกใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงชนิดต่างสายพันธุ์ (allogenic) ระยะเวลาในการสังเกตติดตามในแต่ละการศึกษาอาจมีระยะเวลานานกว่าในการศึกษาแบบการให้ ยาครั้งเดียว เนื่องจากเซลล์ถูกคาดว่าจะทำหน้าที่ในระยะเวลาที่นาน หรือกระตุ้นให้เกิดผลระยะยาว ซึ่งต้อง สะท้อนให้เห็นในการออกแบบของการศึกษาเหล่านี้ ช่องทางการให้ยาและขนาดยาที่ใช้ต้องสะท้อนการใช้ทาง คลินิกที่มุ่งหมาย การศึกษาความเป็นพิษจากการให้ยาซ้ำ เป็นสิ่งเดียวที่แสดงความเกี่ยวข้องถ้ามีการใช้ทาง คลินิกร่วมกับการให้ยาแบบหลายได้ส (multiple dosing)

การศึกษาความทนต่อยา (Local tolerance studies)

การศึกษาความทนต่อยาอาจจำเป็นในบางกรณี เช่น ความทนต่อยา ความเข้ากันได้ต่อ เนื้อเยื่อ (tissue compatibility) และความทนต่อสารคัดหลั่ง ซึ่งสามารถถูกประเมินในการศึกษาทั้งแบบ การศึกษาความเป็นพิษแบบให้ยาครั้งเดียว (single dose) หรือการให้ยาซ้ำ (repeated dose)

การศึกษาความเป็นพิษอื่นๆ (Other toxicity studies)

ความเสี่ยงในการชักนำให้เกิดเนื้องอก (tumourigenesis) เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เป็นเนื้องอก (neoplastic transformation) ของเซลล์ตนเองและเซลล์จากผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงต้องถูกพิจารณาตามความเหมาะสมบนพื้นฐานของแต่ละกรณีไป การศึกษาฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ (carcinogenicity) แบบดั้งเดิมอาจไม่เหมาะสม การศึกษาฤทธิ์ก่อเนื้องอกต้องกระทำด้วยเซลล์ที่จำกัดการเพาะเลี้ยง หรือแม้ว่าจะเกินกว่าขีดจำกัดนั้น ต้องมีการตรวจวิเคราะห์เนื้อเยื่อที่พบซึ่งประกอบด้วยเซลล์ที่ใช้หรือปรากฏในผลิตภัณฑ์ระหว่างการศึกษาระหว่างการกระจายทางชีววิทยา (biodistribution) ด้วยการให้ความสำคัญเป็นพิเศษระหว่างการศึกษาระยะก่อเนื้องอก (tumourigenicity)

การศึกษาความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรม (genotoxicity) ไม่ใช่สิ่งสำคัญสำหรับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ยกเว้นธรรมชาติของผลิตภัณฑ์ที่แสดงว่ามีปฏิกิริยาโดยตรงต่อสารพันธุกรรม ดีเอ็นเอ หรือโครโมโซมอื่น ความจำเป็นสำหรับการศึกษาความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (reproductive) ขึ้นอยู่กับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงและต้องพิจารณาเป็นรายกรณีไป

๔. การพัฒนาทางคลินิก (Clinical development)

๔.๑ ข้อกำหนดทั่วไป (General aspect)

โดยทั่วไป เมื่อผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงเข้าสู่ระยะการพัฒนาทางคลินิก ต้องมีการนำข้อกำหนดอย่างเดียวกันสำหรับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์อื่นๆ มาประยุกต์ใช้ แผนการพัฒนาทางคลินิกอาจรวมถึงการศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) การศึกษากลไกการออกฤทธิ์ การศึกษาขนาดยาที่เหมาะสม และการศึกษาวิจัยทางคลินิกแบบสุ่ม ต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง เนื่องจากคุณลักษณะพิเศษทางชีววิทยาที่เฉพาะเจาะจงของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ต้องมีการกำหนดวิธีการทางเลือกที่จะทำการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 ถึงระยะที่ 3 และยอมรับได้สำหรับการพัฒนาทางคลินิก หากมีเหตุผลสนับสนุนเพียงพอ ส่วนการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกที่เกี่ยวข้องรวมถึงประสบการณ์ก่อนคลินิกทางพยาธิวิทยาที่ศึกษา และการศึกษาวิจัยเริ่มต้นทางคลินิก สามารถถูกนำมาใช้เพื่อยืนยันในหลักการ และการเลือกจุดยุติที่มีความหมายทางคลินิกสำหรับการประเมินด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ แต่ในกรณีที่เหตุผลในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงในระยะต้นมีความไม่แน่นอน ต้องกำหนดตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงอาจต้องบริหารยาโดยผ่านกระบวนการศัลยกรรมที่เฉพาะเจาะจง วิธีการบริหารยาหรือการมีวิธีการรักษาที่ร่วมกันเพื่อให้ได้ผลการรักษาตามที่มุ่งหมาย ผลทางชีววิทยาของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงนั้นขึ้นอยู่กับสิ่งแวดล้อมในสัตว์ทดลอง (in vivo) อย่างสูง และอาจได้รับผลกระทบจากกระบวนการแทนที่ หรือปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันจากผู้ป่วย หรือจากผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ข้อกำหนดที่มาจากการพัฒนาทางคลินิกเหล่านี้ต้องถูกนำมาพิจารณาร่วมในการใช้งานขั้นสุดท้ายของผลิตภัณฑ์เหล่านี้ การวัดมาตรฐานและหาความเหมาะสมต้องถูกจัดเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาพัฒนาทางคลินิก กระบวนการบำบัดรักษาทั้งหมดรวมถึงวิธีการบริหารยา และการใช้ยาร่วมกัน เช่นสูตรยากดภูมิคุ้มกัน ต้องถูกทดสอบและอธิบายในข้อมูลของผลิตภัณฑ์

๔.๒ เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

ถึงแม้ว่ายังไม่สามารถเข้าใจในรายละเอียดของกลไกการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงก็ตาม แต่ต้องทราบถึงประสิทธิผลหลักของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง เมื่อวัตถุประสงค์ของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง คือการแก้ไขหน้าที่ของเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่บกพร่องหรือถูกทำลาย ดังนั้นการทดสอบหน้าที่ต้องถูกดำเนินการ ถ้าหากความมุ่งหมายในการใช้ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงคือเพื่อซ่อมแซมหรือ

แทนที่ (replace) เซลล์หรือเนื้อเยื่อ ตลอดอายุการทำงานของผลิตภัณฑ์ตามที่คาด การทดสอบโครงสร้างหรือที่เกี่ยวกับเนื้อเยื่อ (histological) อาจเป็นเครื่องบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์ที่มีประสิทธิภาพสูง ตัวชี้วัดทางเภสัชพลศาสตร์ที่เหมาะสม เช่น ที่กำหนดโดย microscopic, เกี่ยวกับเนื้อเยื่อ เทคนิคการถ่ายภาพ (imaging techniques) หรือ ฤทธิ์ทางเอนไซม์ สามารถถูกนำมาปรับใช้ได้ เมื่อผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงผสมรวมกับส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ การผสมนั้นต้องถูกวิเคราะห์หรือทดสอบทางคลินิกเพื่อตรวจสอบความเข้ากันได้ (compatibility) อัตราการเสื่อมสลาย (degradation) และการทำหน้าที่ (functionality)

๔.๓ เภสัชจลศาสตร์ (Pharmacokinetics)

การศึกษาการดูดซึม การกระจายตัว การเผาผลาญและการขจัดออก (ADME) แบบดั้งเดิมนั้นไม่เหมาะสมกับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง จึงต้องพิจารณาข้อกำหนดในการศึกษา ระเบียบวิธีการศึกษาที่เป็นไปได้และมีความเหมาะสม ต้องใส่ใจในการตรวจวัดความมีชีวิตของเซลล์ การเพิ่มจำนวนโดยการแบ่งตัว และการพัฒนาหน้าที่ (proliferation and differentiation) การแพร่กระจายในร่างกาย (body distribution) การเคลื่อนย้าย (migration) และหน้าที่ระหว่างที่ผลิตภัณฑ์ทำงานตามที่มุ่งหมาย

๔.๔ การศึกษาเพื่อหาขนาดยา (Dose finding studies)

การเลือกขนาดยาต้องอยู่บนพื้นฐานของการค้นพบที่มาจากการพัฒนาทั้งด้านคุณภาพและด้านที่ไม่ใช่ทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ และต้องสัมพันธ์กับประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ แม้ว่าขนาดการให้ยาของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงอาจตัดสินได้จากคุณลักษณะเฉพาะแต่ละรายของความมุ่งหมายในการใช้ในผู้ป่วย (เช่น ความหนาแน่นของเซลล์ต่อน้ำหนักตัว (cell mass density per body weight)/ ปริมาตรของเนื้อเยื่อที่ขาดหายไป (volume of missing tissue) / พื้นผิวที่ขาดหายไป (missing surface) ขนาดยาที่ใช้ทดสอบในการศึกษาเพื่อยืนยันต้องถูกสนับสนุนโดยหลักฐานจากการศึกษาวิจัยระยะที่ I/II

การศึกษาวิจัยระยะที่ I/II ต้องถูกออกแบบเพื่อวินิจฉัยขนาดยาที่ต่ำสุดที่ออกฤทธิ์ได้ (a minimal effective dose) โดยกำหนดชัดเจนให้เป็นขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้เกิดผลตามที่มุ่งหมาย หรือช่วงขนาดยาที่ออกฤทธิ์ได้เหมาะสม (an optimal effective dose range) กำหนดเป็นช่วงขนาดยาที่กว้างที่สุดที่กำหนดแล้วทำให้เกิดผลที่มุ่งหมายบนพื้นฐานของผลทางคลินิกสำหรับประสิทธิภาพและความทนต่อยาถ้าเป็นไปได้ นอกจากนี้ต้องมีการทดสอบขนาดยาสูงสุดที่ปลอดภัย (the safe maximum dose) ที่กำหนดเป็นขนาดยาที่สูงที่สุดที่สามารถบริหารยาได้ บนพื้นฐานของการศึกษาความปลอดภัยทางคลินิกที่ปราศจากอาการไม่พึงประสงค์

๔.๕ ประสิทธิภาพทางคลินิก (Clinical efficacy)

การศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิก ต้องมีความเหมาะสมเพียงพอที่จะแสดงประสิทธิภาพในกลุ่มผู้ป่วยเป้าหมายที่ใช้จุดยุติที่มีความหมายทางคลินิก และเพื่อที่จะแสดงแผนการบริหารยาที่เหมาะสมที่ให้ผลการรักษาที่ดี รวมถึงเพื่อประเมินระยะเวลาของผลการรักษาของผลิตภัณฑ์ที่ใช้และเพื่อประเมินเปรียบเทียบผลที่ได้รับและความเสี่ยงที่ต้องพิจารณาร่วมกับการรักษาชนิดอื่นสำหรับกลุ่มเป้าหมาย การศึกษาเพื่อพิสูจน์ยืนยันควรเป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง กรณีหากมีการเบี่ยงเบนจากนี้จะต้องมีเหตุผลที่สมควร เช่น ความจริงที่ว่าธรรมชาติและกลไกการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงอาจเป็นสิ่งที่ใหม่อย่างสิ้นเชิง (entirely novel) ซึ่งไม่ได้หมายความว่าประโยชน์ทางการรักษาจะต้องถูกวัดด้วยจุดยุติที่แตกต่างจากที่คู่มือหลักเกณฑ์การรักษาโรครปัจจุบันกำหนดไว้ (เช่น การใช้ยา และ การใช้เซลล์บำบัดสำหรับโรคพาร์กินสัน) สำหรับการใช้อย่างมีประสิทธิภาพทางการแพทย์ขั้นสูงเพื่อการรักษาชนิดใหม่ ที่มีข้อกำหนดหรือหลักเกณฑ์ที่จำกัด จำเป็นต้องได้รับการปรึกษาหน่วยงานกำกับดูแลเกี่ยวกับแผนพัฒนาทางคลินิก รวมถึงการศึกษาวิจัยเพื่อยืนยัน

การใช้การทดสอบก่อนหน้าหรือจุดยุติแทน (surrogate endpoint) ที่ยอมรับได้ทั่วไปนั้น ให้ถือว่านั่นคือความสัมพันธ์จุดยุติที่มีความหมายทางคลินิก และประสิทธิผลที่ถูกระบุขึ้น บางครั้งจุดยุติทางคลินิกที่ต้องการ เช่น การป้องกันภาวะข้อเสื่อม (Arthrosis) สามารถถูกตรวจพบได้หลังจากการติดตามในระยะเวลานานเท่านั้น ในบางกรณีการอนุญาตขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่ายสามารถอยู่บนพื้นฐานของตัวชี้วัดแทน (surrogate marker) ถ้าประสิทธิผลนั้นขึ้นอยู่กับคงอยู่ของผลิตภัณฑ์ แผนการติดตามตลอดระยะเวลาของผู้ป่วยต้องถูกระบุขึ้น ดังนั้นการใช้จุดยุติใหม่ที่มีความเหมาะสมทางคลินิกหรืออื่นๆ สามารถยอมรับได้หากมีเหตุผลอันสมควร

๔.๖ ความปลอดภัยทางคลินิก (Clinical safety)

ข้อมูลความปลอดภัยต้องสามารถใช้ตรวจสอบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ขนาดของข้อมูลอาจถูกตัดสินด้วยเมื่อพิจารณาถึงประสบการณ์ทางคลินิกกับผลิตภัณฑ์ก่อนหน้าที่คล้ายคลึงกัน (similar product) ความเสี่ยงของกระบวนการบำบัดรักษาทั้งหมด เช่น กระบวนการศัลยกรรมที่ต้องการเพื่อสอดใส่ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง หรือการใช้ยากดภูมิคุ้มกันร่วม จะถูกประเมิน และใช้เพื่อตัดสินการศึกษาทางคลินิก และตัวเลือกของกลุ่มเป้าหมาย ต้องกำหนดประเด็นด้านความปลอดภัยทั้งหมดที่เกิดจากการพัฒนาการศึกษาทางคลินิก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ไม่มีการทดลองของโรคที่ทำการรักษา หรือในกรณีที่มีความแตกต่างทางกายภาพที่จำกัดค่าที่คาดการณ์ของสัตว์ทดลองสายพันธุ์เดียวกัน (homologous) ควรให้ความสนใจเป็นพิเศษต่อกระบวนการทางชีววิทยา รวมถึงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน การติดเชื้อ การเปลี่ยนเป็นมะเร็ง (malignant transformation) และการรักษาอื่น ระหว่างระยะการพัฒนาและภายหลังผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์ออกสู่ตลาด

สำหรับผลิตภัณฑ์ที่คาดว่าจะทำงานในระยะเวลานาน การติดตามผู้ป่วยเป็นสิ่งจำเป็นในการยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะเวลานานที่สัมพันธ์กับผลิตภัณฑ์ ต้องดำเนินการศึกษาความปลอดภัยทางคลินิกโดยการบริหารยาซ้ำ เหมือนเป็นข้อกำหนดการวิเคราะห์ความเสี่ยง และการกำหนดขนาดยาสูงสุดที่ปลอดภัย (maximal safe dose) ต้องถูกพิจารณาไว้ในความเป็นไปได้ของการให้ยาซ้ำด้วย

๔.๖ การติดตามความปลอดภัยและแผนการจัดการความเสี่ยง (Pharmacovigilance and risk management plan)

การติดตามความปลอดภัย และการสอบสวน (traceability) ของผลิตภัณฑ์ต้องถูกอธิบายในแผนการจัดการความเสี่ยง (RMP) ตามที่อธิบายในหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง ซึ่งอาจต้องการการศึกษาระยะเวลานานเป็นพิเศษเพื่อติดตามประเด็นความปลอดภัยเฉพาะรวมถึงการสูญเสียประสิทธิภาพ (loss of efficacy) ประเด็นความปลอดภัยในระยะเวลานาน เช่น การติดเชื้อ ฤทธิ์กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (immunogenicity)/ ฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) และการเปลี่ยนเป็นมะเร็ง (malignant transformation) เช่นเดียวกับการศึกษาความทนทานในสัตว์ทดลอง (in vivo durability) ของเครื่องมือแพทย์ที่เกี่ยวข้อง/ส่วนประกอบที่เป็นชีววัสดุ ทั้งหมดนี้ต้องถูกกำหนดไว้ในแผนการจัดการความเสี่ยง การศึกษาทางเภสัชระบาดวิทยา (pharmacoepidemiology) ชนิดพิเศษอาจจำเป็น ข้อกำหนดเฉพาะถูกเชื่อมโยงเข้ากับคุณลักษณะเฉพาะทางชีววิทยาของผลิตภัณฑ์ขั้นสูง การสอบสวนในผู้บริจาค-ผลิตภัณฑ์-ผู้รับ (donor-product-recipient) หรือ ของผลิตภัณฑ์-ผู้รับสำหรับผลิตภัณฑ์ชนิดที่ได้จากตัวเอง (autologous product) ต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง