

ระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงและข้อเสนอแนะที่เหมาะสมกับประเทศไทย

พัชรพรพรรณ กิจพันธ์, ระพีพรรณ นลองสุข

ภาควิชาเภสัชกรรมชุมชน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

บทคัดย่อ

ปัจจุบันแนวทางการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์ทางยาก้าวหน้าไปอย่างมาก โดยมีการนำความรู้ทางวิทยาศาสตร์ ชีววิทยา และเทคโนโลยีที่มีศักยภาพมาสร้างเป็นนวัตกรรมชนิดใหม่ในการรักษาโรค เช่น ผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิด ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด และวิศวกรรมเนื้อเยื่อ ผลิตภัณฑ์เหล่านี้ถูกเรียกว่า ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ซึ่งมีการนำมาใช้ในการรักษาโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ในปัจจุบัน โดยเฉพาะโรคที่มีพยาธิสภาพเฉพาะเจาะจงที่เซลล์หรือยีน จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า จำนวนการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับเซลล์ ยีน หรือวิศวกรรมเนื้อเยื่อ มีจำนวนมากขึ้นในแต่ละปี แต่ผลิตภัณฑ์ที่ออกมาเพื่อวางจำหน่ายนั้นมีจำนวนผลิตภัณฑ์ไม่มากนัก อาจเนื่องมาจากความซับซ้อนของกระบวนการผลิตระยะเวลาในการศึกษา ค่าใช้จ่ายที่สูง จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยมีน้อยราย รวมทั้งกฎระเบียบในการขออนุมัติทะเบียน แต่ในปัจจุบันมีการพัฒนาเซลล์ ยีน หรือวิศวกรรมเนื้อเยื่อจากห้องปฏิบัติการสู่การผลิตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงได้สำเร็จ ส่วนใหญ่มีแหล่งการผลิตมาจากประเทศสหภาพยุโรป สหรัฐอเมริกา และญี่ปุ่น สำหรับประเทศไทยมีการศึกษา วิจัย และนำผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงเพื่อมารักษาผู้ป่วย แต่ยังไม่สามารถผลิตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงวางจำหน่ายในประเทศไทย จึงมีความสำคัญและจำเป็นที่ประเทศไทยต้องศึกษาแนวทางการกำกับ ดูแล และควบคุมผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของทั้งสามประเทศ เพื่อนำมาปรับใช้ พร้อมทั้งสร้างระบบการทำงานที่เชื่อมโยงกันและมีความสัมพันธ์กันตั้งแต่การริเริ่มวิจัยพัฒนาผลิตภัณฑ์จนถึงการผลิตเป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป เพื่อการคุ้มครองความปลอดภัยให้แก่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงในอนาคต

คำสำคัญ: ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง เซลล์บำบัด ยีนบำบัด วิศวกรรมเนื้อเยื่อ ยาชีววัตถุ

รับต้นฉบับ: 11 ก.ย. 2562, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 4 พ.ย. 2562, รับผิดชอบพิมพ์: 8 ธ.ค. 2562

ผู้ประสานงานบทความ: พัชรพรพรรณ กิจพันธ์ ภาควิชาเภสัชกรรมชุมชน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 E-mail: patcharaphun_k@yahoo.com

Regulatory System for Advanced Therapy Medicinal Products and Recommendations for Thailand

Patcharaphun Kidpun, Rapeepun Chalongsuk

Department of Community Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silapakorn University

Abstract

At present, treatment with pharmaceutical products has been advanced by applying scientific, biologic and technological knowledge to create innovative treatments such as products related to stem cell, cell therapy, gene therapy and tissue engineering. These products are called advance therapy medicinal products (ATMPs) for the treatment of diseases that cannot be cured in the past, especially those with pathology specific to cells or genes. Literature review found that a number of studies for cells, genes and tissue engineering products is increasing every year. However, there were a few ATMPs available on market, possibly due to the complexity of the manufacturing process, long duration of research studies, high costs of products, limited number of patients participating in the study, and regulation on product approval. However, at present, cells, genes and tissue engineering products are successfully developed from laboratory into ATMPs. Most of the products were from EU, USA and Japan. In Thailand, there were studies and application of ATMPs for patient treatment, but it could not produce ATMPs. Therefore, it is important and necessary for Thailand to study the guidelines and regulatory measures of ATMPs from those three countries in order to apply the measures in Thailand and setting up relevant system from initial product development to finished products for protecting safety of patients from ATMPs in the future.

Keywords: advanced therapy medicinal products, cell therapy, gene therapy, tissue engineering products, biologic drugs

บทนำ

ในยุคโลกาภิวัตน์ กรรมวิธีการป้องกัน บรรเทา และรักษามีการพัฒนาอย่างรวดเร็วโดยมีการนำความรู้ทางวิทยาศาสตร์ ชีววิทยา และเทคโนโลยีมาสร้างผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ชนิดใหม่ เช่น ผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิด ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด และวิศวกรรมเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิต เพื่อนำมาใช้รักษาโรคที่เกิดขึ้นเฉพาะตนเอง (autologous) หรือผลิตขึ้นเพื่อผู้ป่วยหลายราย (allogenic) (1) โดยมีการรักษาที่เฉพาะเจาะจงไปยังพยาธิสภาพของโรค รวมถึงการรักษาโรคที่ในปัจจุบันยังไม่

สามารถรักษาให้หายเป็นปกติได้ เช่น การรักษาโรคที่มีความผิดปกติที่เซลล์ ยีน หรือโรคทางพันธุกรรม (2,3) จนปัจจุบันประเทศในสหภาพยุโรป สหรัฐอเมริกา และญี่ปุ่นได้พัฒนาผลิตภัณฑ์จากเซลล์ ยีน หรือวิศวกรรมเนื้อเยื่อจากห้องปฏิบัติการเป็นผลิตภัณฑ์เพื่อออกวางจำหน่ายได้สำเร็จ แต่ชื่อของผลิตภัณฑ์เหล่านี้ในทั้งสามประเทศมีชื่อที่แตกต่างกัน โดยสหภาพยุโรป เรียกว่าผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง หรือ advanced therapy medicinal products (ATMPs) (1) สหรัฐอเมริกา เรียกว่าผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ (biologics product) (4) และญี่ปุ่น เรียกว่า เวชศาสตร์ฟื้นฟู หรือ regenerative medicine (RM) (5)

การศึกษาเกี่ยวกับ ATMPs มีจำนวนมากขึ้นในแต่ละปี (6-7) อย่างไรก็ตามผลิตภัณฑ์ที่ออกวางจำหน่ายนั้นยังมีจำนวนไม่มากนัก เนื่องมาจากยังขาดความชัดเจนของแนวทางที่เกี่ยวข้อง อาทิเช่น หลักเกณฑ์และวิธีการผลิตที่ดีข้อกำหนดเฉพาะสำหรับ ATMPs เทคนิคที่ใช้ในการผลิต การควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ได้มาจากสิ่งมีชีวิต การศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์ การปฏิบัติตามแนวทางในการปฏิบัติที่ดีของห้องปฏิบัติการ การปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี เทคนิคการรักษาที่ต้องอาศัยความชำนาญจากแพทย์ และกฎระเบียบต่าง ๆ ในการควบคุมผลิตภัณฑ์ทั้งในห้องปฏิบัติการและการผลิตในปริมาณมาก (8) แม้ว่าผลิตภัณฑ์เหล่านี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย แต่เพื่อเตรียมพร้อมในการกำกับดูแลยาที่เป็น ATMPs ของประเทศไทยให้มีความเหมาะสมและเป็นที่ยอมรับในระดับนานาชาติ จึงมีความจำเป็นที่ต้องมีการศึกษาและเรียนรู้แนวทางด้านการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ของประเทศที่เป็นผู้นำด้านการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพ

แนวทางการกำกับดูแล ATMPs ในประเทศต่าง ๆ

นิยามของผลิตภัณฑ์

ในประเทศสหรัฐอเมริกา หน่วยงานที่ทำหน้าที่กำกับ ดูแล และควบคุมผลิตภัณฑ์สุขภาพ คือ United States The Food and Drug Administration (USFDA) ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของเซลล์หรือเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิต หรือยีน จัดเป็นผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ (4) ผลิตภัณฑ์เหล่านี้มี 2 ประเภท ตามความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์จากกรรมวิธีในการดัดแปลงเซลล์หรือเนื้อเยื่อ กฎหมาย The Public Health Services Act (PHSA) ระบุว่า

1) ผลิตภัณฑ์ที่มีระดับการดัดแปลงเพียงเล็กน้อย (minimal manipulation) เช่น เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่นำมารักษาตัวเอง (autologous) หรือบุคคลที่เป็นสายเลือดตรงหรือการรักษาที่เกี่ยวข้องกับระบบสืบพันธุ์ และเป็นการนำเซลล์หรือเนื้อเยื่อมารักษาโดยมีวัตถุประสงค์และหน้าที่เหมือนกับเซลล์หรือเนื้อเยื่อดั้งเดิมเท่านั้น (homologous use) (9) จัดเป็นผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อตามมาตรา 361 ภายใต้กฎหมาย PHSA ผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ไม่จำเป็นต้องได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับก่อนนำมาใช้

2) ผลิตภัณฑ์ที่มีระดับการดัดแปลงมากกว่าการดัดแปลงเพียงเล็กน้อย (more than minimal manipulation)

หมายถึง เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพ และหน้าที่แตกต่างไปจากคุณสมบัติดั้งเดิมของเซลล์หรือเนื้อเยื่อ (heterologous use) จึงจำเป็นต้องได้รับอนุมัติทะเบียนก่อนนำมาใช้หรือจำหน่าย จัดเป็นผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อตามมาตรา 351 ภายใต้กฎหมาย PHSA การขออนุมัติผลิตภัณฑ์ชนิดนี้เป็นไปตามมาตรการเดียวกับข้อกำหนดที่ใช้ในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ โดยผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่มีการดัดแปลงชนิดนี้ จัดเป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงหรือ ATMPs (10)

ในสหภาพยุโรป หน่วยงานที่ทำหน้าที่ควบคุมผลิตภัณฑ์ทางยา คือ องค์การยาหรือ European Medicines Agency (EMA) นิยามของ ATMPs คือ ผลิตภัณฑ์ที่มาจากเซลล์ ยีน และวิศวกรรมของเนื้อเยื่อ หรือการรวมกันระหว่างเซลล์ ยีน และวิศวกรรมของเนื้อเยื่อกับเครื่องมือแพทย์ ที่มุ่งหมายสำหรับใช้ในการวินิจฉัย บำบัด บรรเทา รักษา หรือป้องกันโรคหรือความเจ็บป่วยของมนุษย์ หรือมุ่งหมายให้เกิดผลแก่สุขภาพ โครงสร้าง หรือกระทำหน้าที่ใด ๆ ของร่างกายของมนุษย์ โดยที่เซลล์ที่นำมาใช้นั้นต้องมีการระดับของการดัดแปลงที่มากกว่าการดัดแปลงเพียงเล็กน้อย (more than manipulation) หมายความว่า เซลล์นั้นต้องมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพ และหน้าที่แตกต่างไปจากคุณสมบัติดั้งเดิมของเซลล์ จึงเรียกได้ว่าเป็น ATMPs กฎหมายหลักที่ใช้ในการกำกับ ดูแล และควบคุม ATMPs คือ Regulation (EC) No 1394/2007 (1)

ในประเทศญี่ปุ่น หน่วยงานที่ทำหน้าที่กำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาตั้งแต่การวิจัยและพัฒนาจนสู่การวางตลาดเพื่อจำหน่ายในประเทศญี่ปุ่น ประกอบด้วยหน่วยงานหลัก 2 หน่วยงาน (11) คือ Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA) เป็นหน่วยงานอิสระที่ทำหน้าที่ให้คำแนะนำและประเมินข้อมูลทางวิชาการ แล้วนำส่งข้อมูลให้ Ministry of Health, Labour, and Welfare (MHLW) ซึ่งทำหน้าที่พิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาจากข้อมูลการตรวจประเมินของ PMDA ทั้งนี้ MHLW ยังเป็นหน่วยงานที่มีอำนาจในการอนุมัติทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาเพื่อออกวางจำหน่าย กฎหมาย Pharmaceutical Medical Device And Other Therapeutic Product Act (PMD Act) ได้กำหนดนิยามของ ATMPs ว่า ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของเซลล์มนุษย์ เซลล์สัตว์ วิศวกรรมเนื้อเยื่อ หรือยีน เพื่อทำให้เกิดการสร้าง ซ่อมแซม เพื่อการรักษา บำบัด หรือป้องกันโรคของมนุษย์และสัตว์ (5) จากนิยามดังกล่าวประเทศญี่ปุ่นจึง

เรียก ATMPs ในอีกชื่อหนึ่งว่า regenerative medicine (RM) และเซลล์ที่นำมาใช้ในผลิตภัณฑ์ RM ต้องมีระดับของการดัดแปลงเซลล์ที่เปลี่ยนแปลงทั้งทางกายภาพและหน้าที่ที่แตกต่างไปจากเซลล์ดั้งเดิม (substantial manipulation) แต่ไม่รวมถึงการปลูกถ่ายเซลล์เม็ดเลือด การให้เลือด เทคโนโลยีช่วยด้านการเจริญพันธุ์ (assisted reproductive technology) (12)

ดังนั้นจึงเห็นได้ว่านิยามของ ATMPs ที่มีส่วนประกอบของเซลล์ ยีน หรือวิศวกรรมเนื้อเยื่อของทั้งสามประเทศ มีนิยามที่ใกล้เคียงกัน คือ ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของเซลล์ ยีน หรือวิศวกรรมเนื้อเยื่อ โดยที่เซลล์หรือเนื้อเยื่อต้องมีระดับของการดัดแปลงอย่างมีนัยสำคัญ มีหน้าที่การทำงานที่แตกต่างไปจากเซลล์หรือเนื้อเยื่อดั้งเดิม (substantial manipulation) และมีวัตถุประสงค์เพื่อนำมาใช้ในการรักษา ป้องกัน วินิจฉัยโรคในมนุษย์ จัดเป็น ATMPs สำหรับประเทศไทย “ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง” หมายถึง ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์สำหรับมนุษย์ที่มี ส่วนผสมของ ยีน เซลล์ หรือเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิตที่มุ่งหมายสำหรับใช้ในการวินิจฉัย บำบัด บรรเทา รักษา หรือป้องกันโรค หรือความเจ็บป่วยของมนุษย์ หรือมุ่งหมายสำหรับให้เกิดผลแก่สุขภาพ โครงสร้างหรือกระทำหน้าที่ใด ๆ ของร่างกายของมนุษย์ โดยจัดเป็นยาตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และที่แก้ไขเพิ่มเติม (13) ซึ่งเป็นนิยามที่ใกล้เคียงกับสหภาพยุโรป และมีทิศทางไปในแนวเดียวกับทั้งสามประเทศ

กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์

การผลิตผลิตภัณฑ์ยาเพื่อออกวางจำหน่าย มีหลักการที่เป็นสากลและถือปฏิบัติโดยทั่วไป คือ กระบวนการผลิตต้องผ่านการรับรองมาตรฐานตามหลักการปฏิบัติที่ดีในการผลิต (Good Manufacturing Practice: GMP) หลักการปฏิบัติที่ดีสำหรับห้องปฏิบัติการหรือ Good Laboratory Practice (GLP) การพิจารณาและการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมในการวิจัยในมนุษย์เพื่อพิทักษ์สิทธิของผู้เข้าร่วมการวิจัย และการทดลองในมนุษย์ด้วยหลักการปฏิบัติที่ดีทางคลินิกหรือ Good Clinical Practice (GCP) ตั้งแต่ระยะที่ 1-3 กระบวนการผลิต ATMPs สามารถนำหลักการของผลิตภัณฑ์ยาที่เป็นสารเคมีมาประยุกต์ใช้ได้ แต่สิ่งที่มีความแตกต่างกันคือ การผลิต ATMPs มีสารตั้งต้นของผลิตภัณฑ์เป็นสิ่งมีชีวิต จึงต้องมีการประกันคุณภาพ

ของสารตั้งต้นตั้งแต่สถานที่ผลิต กระบวนการคัดเลือกผู้บริจาค กระบวนการผลิต การเพาะเลี้ยงเซลล์ ความแรง ความบริสุทธิ์ การปนเปื้อน สภาพการเก็บรักษา กระบวนการขนส่ง รวมถึงบุคลากรที่ต้องมีความชำนาญ สิ่งที่สำคัญสำหรับผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด คือ การเลือกตัวนำหรือเวกเตอร์ที่เหมาะสม เวกเตอร์ คือพาหะที่นำยีนที่มีการดัดแปลงเข้าสู่เซลล์ที่ต้องการ เพื่อทำให้เกิดการถ่ายทอดยีนหรือสารพันธุกรรมไปสู่มนุษย์ พาหะส่วนใหญ่คือไวรัส ดังนั้นสิ่งสำคัญของเวกเตอร์ คือ ต้องไม่ส่งสารพันธุกรรมของตัวเองเข้าสู่เซลล์เป้าหมายและไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ของเนื้อเยื่อในร่างกาย จนได้ผลิตภัณฑ์ขั้นสุดท้ายที่ผ่านการตรวจสอบจนได้คุณภาพ (14-16) เหมาะสมต่อการเป็นสารตั้งต้นในการรักษาทั้งในแง่ทางกายภาพและการออกฤทธิ์ ในทุกกระบวนการที่กล่าวมาข้างต้นนั้นต้องสามารถทำซ้ำและเชื่อมั่นได้ว่า ในแต่ละรุ่นของการผลิตต้องมีคุณภาพเหมือนกัน เพื่อสนับสนุนแนวคิดเบื้องต้นว่า สารตั้งต้นที่ดีรวมกับการผลิตที่ดีจะได้ผลิตภัณฑ์ที่ดี เพื่อส่งผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผู้ป่วย

หลังจากที่ได้ ATMPs ที่ผ่าน GMP การนำ ATMPs ไปวิจัยในมนุษย์อาจไม่สามารถใช้การทดลองแบบสุ่ม แต่มักใช้การทดลองในมนุษย์เป็นแบบเปิดเผยให้ผู้ป่วยทราบว่าได้รับการรักษาด้วย ATMPs และผู้ป่วยที่เข้าร่วมการทดลองมักมีจำนวนน้อยกว่า 25 คน (17) จำนวนผู้ป่วยที่น้อยรายอาจทำให้ไม่สามารถคำนวณค่าทางสถิติที่ใช้ประกอบการพิจารณาเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิภาพทางการรักษาของ ATMPs ได้ ทำให้ไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพได้อย่างชัดเจนด้วยหลักฐานเชิงประจักษ์ ระยะตั้งแต่กระบวนการวิจัยและพัฒนาจนกระทั่งได้ผลิตภัณฑ์ออกวางจำหน่ายอาจใช้ระยะเวลาประมาณ 20-30 ปี (18) ในทั้งสามประเทศผู้ผลิต ATMPs มีลักษณะเช่นนี้เหมือนกัน แต่ในประเทศญี่ปุ่นมีความแตกต่างในประเด็นที่ได้ออกกฎหมายใหม่ที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย รักษา และการผลิตเพื่อจำหน่ายผลิตภัณฑ์มาจากยีน เซลล์ และวิศวกรรมเนื้อเยื่อจากเซลล์มนุษย์หรือสัตว์ ด้วยกัน 2 ฉบับ (38) คือ

1. Act of Safety Regenerative Medicine (ASRM)

เป็นกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการทดลอง วิจัย หรือการรักษาคนไข้เฉพาะรายของแพทย์ โดยนำผลิตภัณฑ์ RM ไปใช้ในการรักษาโรคที่การรักษาในปัจจุบันยังไม่มีความมีประสิทธิภาพหรือไม่สามารถรักษาให้หายได้ หรือต้องการให้ผู้ป่วย

สามารถเข้าถึงนวัตกรรมการรักษาในระยะเริ่มต้น การกระทำดังกล่าวต้องได้รับการพิจารณาและอนุญาตจาก MHLW ก่อนเริ่มการวิจัยหรือรักษาภายใต้พระราชบัญญัติ ASRM เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย กฎหมาย ASRM แบ่งผลิตภัณฑ์ RM เป็น 3 ประเภทขึ้นกับระดับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น เช่น ประเภทที่ 1 ความเสี่ยงสูง ประเภทที่ 2 ความเสี่ยงปานกลาง และประเภทที่ 3 ความเสี่ยงต่ำ (19-20) การพิจารณาอนุญาตต้องผ่านคณะกรรมการวิจัยในมนุษย์ และเป็นไปตามข้อกำหนดของ ASRM แต่ไม่จำเป็นต้องผ่านเกณฑ์ GMP (5)

2. Pharmaceutical Medical Device and Other Therapeutic Product Act (PMD Act) เป็นกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการขึ้นทะเบียนอนุญาตการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ RM ออกสู่ท้องตลาด ซึ่งมีข้อกำหนดในกระบวนการผลิตเหมือนประเทศสหรัฐอเมริกาและสหภาพยุโรป

ในช่วงก่อนหรือระหว่างการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ ATMPs ผู้ประกอบการ นักวิจัย ผู้ผลิต หรือนักวิชาการสามารถขอรับคำปรึกษาหรือคำแนะนำจากหน่วยงานของผู้ประเมินได้ เช่น Office for Cellular, Tissue and Gene Therapies (OCTGT) ของ USFDA หรือคณะทำงานชุดต่าง ๆ ของ EMA เช่น Committee for Advanced Therapies (CAT), Biologics Working Parties (BWP), Gene Therapy WP (GTWP), Cell Based Product WP (CPWP) (21) สหภาพยุโรปยังได้จัดตั้งหน่วยงาน Innovation Task Force (ITF) ในปี ค.ศ. 2014 (22) เพื่อเป็นการรวมกลุ่มของสหวิชาชีพจากหน่วยงานด้านกฎระเบียบทางวิทยาศาสตร์ กฎหมาย และวิชาการ ผู้ประกอบการ วิชาชีพขนาดกลาง และขนาดย่อม โดยให้การสนับสนุนนวัตกรรมยาในสหภาพยุโรป แบ่งปันข้อมูลเกี่ยวกับประเด็นทางกฎหมาย กฎระเบียบ ทางวิทยาศาสตร์ เทคโนโลยี หรือนวัตกรรมที่เกิดขึ้นใหม่ในการรักษาโรคของมนุษย์และสัตว์ และเป็นการเตรียมความพร้อมด้านเอกสารในการเข้าสู่กระบวนการพิจารณาเพื่อขออนุมัติทะเบียน ส่วนประเทศญี่ปุ่นมีหน่วยงานที่ดูแลและให้คำปรึกษาด้านการพัฒนาและวิจัยของอุตสาหกรรมยาก่อนออกสู่ท้องตลาด คือ Pharmaceutical Affairs Consultation on R&D strategy โดยมีกลุ่มเป้าหมายเป็นนักวิจัย ผู้ประกอบการ หน่วยงานการศึกษา หน่วยงานด้านการศึกษา และอุตสาหกรรมขนาดเล็กถึงปานกลาง

สำหรับประเทศไทย มีการควบคุม กำกับ และดูแล ATMPs ที่จัดว่าเป็นยาตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม (13) โดยที่การผลิตต้องผ่านการรับรองมาตรฐานตาม GMP, การอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมในการวิจัยในมนุษย์ และ GCP ตามหลักสากลในการผลิต ATMPs ปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีการผลิต ATMPs ออกวางจำหน่าย แต่มีการวิจัยในโรงพยาบาล จนสามารถรักษาผู้ป่วยเฉพาะรายด้วยผลิตภัณฑ์จากเซลล์ ซึ่งถือว่าเป็นหัตถการทางการแพทย์หรือเป็นผลิตภัณฑ์ที่เตรียมขึ้นเพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายที่ได้รับการยกเว้นตามกฎหมายยา จึงไม่ต้องขออนุญาตในการขึ้นทะเบียนยา ATMPs แต่ต้องปฏิบัติตามข้อบังคับแพทยสภา พ.ศ. 2552 เกี่ยวกับการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม เรื่อง การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อการรักษา พ.ศ. 2552 โดยสาระสำคัญของข้อบังคับ คือ ต้องแสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยเซลล์เป็นวิธีที่ได้มาตรฐานและเป็นที่ยอมรับในระดับสากล ผ่านการพิจารณาด้านจริยธรรมจากหน่วยงานต้นสังกัดและแพทยสภา แพทย์ที่ทำการรักษาหรือวิจัยต้องได้รับอนุมัติหรือหนังสืออนุมัติของแพทยสภาหรือจากสถาบันที่แพทยสภารับรองในสาขาหรืออนุสาขาที่เกี่ยวข้องกับโรคของผู้ป่วย (23) แต่สิ่งที่สำคัญ คือ สถานที่ผลิตเซลล์หรือเนื้อเยื่อและโรงพยาบาลต้องมีเครื่องมือที่รับรองด้านความปลอดภัย และคุณภาพของการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์ที่มาจากเซลล์หรือเนื้อเยื่อของผู้ป่วย

กระบวนการอนุมัติ ATMPs

กระบวนการอนุมัติผลิตภัณฑ์ยาของประเทศต่าง ๆ แบ่งได้เป็น 3 ประเภทหลัก ๆ คือ 1. การอนุมัติแบบมาตรฐานที่ใช้ในกรณีการอนุมัติผลิตภัณฑ์ยาทั่วไป 2. การอนุมัติแบบเร่งรัดที่ใช้ในกรณีการอนุมัติผลิตภัณฑ์ยาสำหรับโรคที่รุนแรงหรือเป็นอันตรายต่อสาธารณสุข เป็นโรคที่ไม่มีการรักษาที่ดีที่สุดในปัจจุบัน และมีข้อมูลทางคลินิกและไม่ใช่ทางคลินิกที่สมบูรณ์ และ 3. การอนุมัติอย่างมีเงื่อนไขที่ใช้ในกรณีการอนุมัติผลิตภัณฑ์ยาในกลุ่มโรคที่รุนแรงหรือเป็นอันตรายต่อสาธารณสุข เป็นโรคที่ไม่มีการรักษาที่ดีที่สุดในปัจจุบัน มีข้อมูลทางคลินิกและไม่ใช่ทางคลินิกที่ไม่สมบูรณ์ แต่มีความจำเป็นต้องใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าว และข้อมูลที่มี ณ ปัจจุบันแสดงให้เห็นว่า ผลิตภัณฑ์มีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง และต้องมีการติดตามข้อมูลทางคลินิกเพิ่มเติมหลังผลิตภัณฑ์ออกวางจำหน่าย

บางประเทศมีวิธีการอนุมัติการขึ้นทะเบียนสำหรับเฉพาะ ATMPs เท่านั้น เช่น ประเทศสหรัฐอเมริกา มีวิธีการอนุมัติทะเบียนของ ATMPs เรียกว่า Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation (24) เพื่อช่วยเร่งการพัฒนา ATMPs และนำนวัตกรรมใหม่โดยเฉพาะการรักษาด้วยยีน เซลล์ และวิศวกรรมเนื้อเยื่อ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่รวดเร็วและมีประสิทธิภาพ ภายใต้กฎหมาย The 21st Century Cures Act (Cures Act) การอนุมัติภายใต้กฎหมายนี้มีความยืดหยุ่นทางคลินิก และไม่ต้องแสดงหลักฐานเชิงประจักษ์ในการเปรียบเทียบผลการรักษาที่เหนือกว่าของ ATMPs ทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยกับการรักษาที่มีอยู่ก่อนหน้านี้ สามารถเก็บข้อมูลผู้ป่วยเพิ่มเติมหลังจากได้รับการอนุมัติให้ออกสู่ท้องตลาด โดยการยื่นการอนุมัติ ATMPs ตามกฎหมายนี้ต้องทำไปพร้อมกับการยื่นเอกสาร Investigational New Drug application (IND) เพื่อขออนุมัติทะเบียนยาชีววัตถุใหม่

ในประเทศญี่ปุ่น การอนุมัติ ATMPs เพื่อออกสู่ท้องตลาด เรียกว่า Condition-time Limited Approve ภายใต้กฎหมาย PMDA Act อนุโลมให้สามารถวางจำหน่ายผลิตภัณฑ์ RM ถ้าผลิตภัณฑ์แสดงหรือทำนายให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่มากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น หรือแสดงให้เห็นถึง surrogate outcomes ที่ดีในการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์ RM โดยมีเงื่อนไขในการขึ้นทะเบียนว่าต้องรวบรวมข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ RM หลังจากวางจำหน่ายภายในระยะเวลาที่กำหนด โดยมีระยะเวลาไม่มากกว่า 7 ปี หลังจากนั้นต้องรวบรวมผลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ RM เพื่อยื่นขออนุมัติผลิตภัณฑ์อีกครั้ง

บางประเทศมีการส่งเสริมการพัฒนานวัตกรรมยาที่มีแนวโน้มว่าจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วย หรือเป็นการรักษาที่โรคที่ยังไม่มีการรักษาที่มีประสิทธิภาพ หรือการรักษาด้วยวิธีใหม่นี้มีข้อได้เปรียบมากกว่าการรักษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน ไม่ว่าจะเป็นด้านประสิทธิภาพหรือความปลอดภัย เช่น Priority Medicines (PRIME) (25-26) ในปี ค.ศ. 2016 โดยที่ EMA ของสหภาพยุโรปให้ความช่วยเหลือด้านต่าง ๆ เช่น การให้คำแนะนำทางวิทยาศาสตร์/คำแนะนำเกี่ยวกับแผนการพัฒนาโดยรวมของผลิตภัณฑ์ กลยุทธ์ด้านกฎระเบียบ และการใช้วิธีการอนุมัติทะเบียนแบบเร่งด่วน

ญี่ปุ่นมีโครงการ Sakigake Designation System ในปี ค.ศ. 2014 โดยที่ผลิตภัณฑ์ยาที่เข้าโครงการนี้สามารถเข้ามาขอรับคำปรึกษาในการวิจัยพื้นฐานไปจนถึงการวิจัยทางที่ไม่ใช่ทางคลินิก/ทางคลินิก อีกทั้งช่วยลดระยะเวลาในการอนุมัติผลิตภัณฑ์ให้สั้นกว่าปกติจาก 12 เดือน เป็น 6 เดือน

สำหรับประเทศไทยยังไม่มี ความชัดเจนในการอนุมัติที่เป็นการเฉพาะสำหรับ ATMPs มีเพียงการอนุมัติผลิตภัณฑ์ที่มีความจำเป็นต้องใช้ในลักษณะของ priority review ที่ลดระยะเวลาในการพิจารณาอนุญาต และการอนุมัติแบบติดเงื่อนไขในกรณีที่ข้อมูลทางคลินิกยังไม่สมบูรณ์ หากในอนาคตมีการผลิต ATMPs ในประเทศไทย หน่วยงานที่พิจารณาอนุญาตทะเบียนอาจจำเป็นต้องคิดถึง การอนุมัติทะเบียน ATMPs ที่เหมาะสมกับลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ เช่น จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการทดลอง ลักษณะของการออกฤทธิ์ที่มีความแตกต่างในแต่ละบุคคล และสร้างแนวทางการอนุมัติทะเบียนที่เหมาะสมกับ ATMPs เพื่อการเข้าถึงนวัตกรรมยาในการรักษาผู้ป่วย

กระบวนการติดตาม ATMPs หลังจำหน่าย

การดำเนินการของ ATMPs หลังได้รับอนุมัติให้ออกวางจำหน่าย ต้องปฏิบัติตามแนวทางของการปฏิบัติที่ดีของการติดตามหลังออกสู่ตลาด โดยจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง (risk management plan) ในกระบวนการขออนุมัติผลิตภัณฑ์ยาก่อนออกสู่ท้องตลาด แผนการจัดการความเสี่ยงระบุวิธีการค้นหาความเสี่ยง การประเมินความเสี่ยง กิจกรรมลดความเสี่ยงทั้งภาวะปกติหรือในกรณีที่ไม่คาดหมายภาวะปกติ การประเมินประสิทธิผลของวิธีการลดความเสี่ยง รวมถึงการสื่อสารความเสี่ยงไปยังผู้ที่เกี่ยวข้อง ในการติดตามผลิตภัณฑ์ยาหลังออกสู่ตลาด การติดตามหลัง ATMPs ออกสู่ตลาด ไม่ได้มีความแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาอื่น ๆ ในทั้งสามประเทศที่ทบทวน โดยต้องมีการรายงานความปลอดภัยเป็นระยะในด้านความปลอดภัย หรืออาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น periodic safety update reports (PSURs) และรายงาน periodic benefit-risk evaluation reports (PBRERs) ที่ประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของ ATMPs เป็นระยะ ATMPs จัดเป็นยาใหม่ และมีความซับซ้อนในการผลิต สหภาพยุโรปแนะนำให้ การติดตามหลังผลิตภัณฑ์ออกวางจำหน่ายต้องมีการติดตามเชิงรุกอย่างเข้มงวดและเป็นระบบ (27) ญี่ปุ่นกำหนดให้มีการติดตามผู้ป่วยทุกรายที่ใช้ผลิตภัณฑ์ RM สำหรับ

ประเทศสหรัฐอเมริกาได้ให้คำแนะนำในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของผลิตภัณฑ์จากยีนว่า อาจต้องติดตามอย่างน้อย 15 ปี เพราะประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และอาการไม่พึงประสงค์จากผลิตภัณฑ์ยีนอาจใช้เวลานานในการแสดงผลที่ชัดเจน โดยแนะนำให้มีการติดตามเป็น 2 ช่วงเวลา คือ ช่วง 5 ปีแรก ต้องมีการติดตามอย่างใกล้ชิดทั้งการตรวจทางร่างกาย อาการทางคลินิก และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงการที่ยีนมีการกลายพันธุ์ หลังจากนั้น 6-15 ปีถัดมา ติดตามปีละ 1 ครั้ง โดยการตรวจร่างกาย และลดการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามความเหมาะสมของผู้ป่วยในแต่ละราย (28)

สำหรับประเทศไทยมีการติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาหลังออกวางจำหน่ายตามระดับของความเสี่ยง โดยแบ่งเป็น 4 ระดับ โดยที่ระดับ 1 คือ ความเสี่ยงสูงสุด และระดับที่ 4 คือ ความเสี่ยงต่ำสุด (29) ผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยมีข้อมูลทางคลินิกไม่สมบูรณ์ เช่น ไม่มีข้อมูลการทดลองทางคลินิกในระยะที่ 3 (อนุมติเนื่องจากมีความจำเป็นต้องใช้) จัดเป็นความเสี่ยงระดับที่ 1 (ความเสี่ยงสูงสุด) จะต้องมีการติดตามผู้ป่วยทุกราย และลงทะเบียนผู้ป่วยในการติดตาม (29) ความเสี่ยงระดับที่ 2 และ 3 เป็นการติดตามผลิตภัณฑ์ยาใหม่ หรือยังไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยมาก่อน ต้องมีการติดตามแบบมีเงื่อนไข (new drugs, conditional: NC) แบบ intensified/stimulated report คือ การรวบรวมรายงานการผลิตหรือนำส่งเข้ามาในราชอาณาจักร และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เพื่อรายงานต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เป็นเวลาอย่างน้อย 2 ปี สำหรับระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยที่ใช้ ATMPs ในประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลชัดเจน แต่อย่างน้อยต้องติดตามจนแน่ใจว่า ผู้ป่วยได้รับประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ ATMPs เพราะข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่สมบูรณ์ของ ATMPs อาจต้องใช้เวลานานในการแสดง ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีระบบหรือแนวทางในการติดตามผู้ป่วยอย่างชัดเจน

สรุป

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการกำกับดูแล ATMPs ในประเทศสหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป และญี่ปุ่น พบว่า นิยามของ ATMPs ที่มีส่วนประกอบของเซลล์ ยีน หรือวิศวกรรมเนื้อเยื่อของทั้งสามประเทศ มีความ

ใกล้เคียงกัน คือ ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของเซลล์ ยีน หรือวิศวกรรมเนื้อเยื่อ โดยที่เซลล์หรือเนื้อเยื่อต้องมีหน้าที่การทำงานที่แตกต่างไปจากเซลล์หรือเนื้อเยื่อดั้งเดิม (substantial manipulation) กระบวนการกำกับผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของเซลล์ ยีน หรือวิศวกรรมเนื้อเยื่อ สามารถใช้หลักการของยาที่เป็นสารเคมี ที่เป็นหลักสากล และถือปฏิบัติโดยทั่วไป คือ GMP ซึ่งต้องเน้นด้านการผลิต ผลิตภัณฑ์ที่มีสารตั้งต้นเป็นสิ่งมีชีวิต ซึ่งต่างจากผลิตภัณฑ์ยาเคมีที่สารตั้งต้นคือสารเคมี หลัก GLP การพิจารณาและการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมในการวิจัยในมนุษย์ และ GCP ตั้งแต่ระยะที่ 1-3 และกระบวนการติดตามหลังออกวางจำหน่ายเพื่อหาข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพเพิ่มเติมหลังมีการใช้ในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น กระบวนการติดตามในทั้งสามประเทศเป็นการติดตามอย่างใกล้ชิดและเข้มงวด เพราะ ATMPs จัดเป็นยาใหม่ จึงต้องติดตามเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา เพื่อนำข้อมูลมาประเมินผลการรักษาในผู้ป่วย แต่ทั้งสามประเทศยังไม่มีข้อสรุปเรื่องระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยสำหรับ ATMPs กระบวนการอนุมัติ มีลักษณะที่คล้ายคลึงกันทั้งสามประเทศ ในกรณีที่ข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่เพียงพอ จะมีการอนุมัติทะเบียนอย่างมีเงื่อนไขในการวางจำหน่าย ซึ่งการอนุมัติในลักษณะนี้ประเทศญี่ปุ่นกำหนดระยะเวลาไม่นานกว่า 7 ปีในการรวบรวมข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย และนำข้อมูลมาประเมินอีกครั้งเพื่อขออนุมัติทะเบียนยาอย่างไม่มีเงื่อนไข

อภิปรายและข้อเสนอแนะ

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่งเป็นหน่วยงานหลักในการคุ้มครองผู้บริโภคด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ซึ่งหมายรวมถึง ATMPs ที่จัดเป็นยาตามความหมายของ พระราชบัญญัติยา พ.ศ.2510 และที่แก้ไขเพิ่มเติม ได้ออกประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การควบคุม กำกับ ดูแลยาที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง พ.ศ. 2561 เพื่อกำกับดูแล ATMPs ทั้งที่มีผู้ประสงค์นำมาขึ้นทะเบียนตำรับยาและ/หรืออยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัย ประกาศฯ กำหนดให้การผลิตผ่านการรับรองมาตรฐานตาม GMP, GLP การพิจารณาและการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมในการวิจัยในมนุษย์ และ GCP พร้อมทั้งได้ประกาศแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด

ปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีการผลิต ATMPs เพื่อวางจำหน่าย แต่มีหน่วยงานภาคการศึกษาและโรงพยาบาลกำลังวิจัยและพัฒนาเพื่อนำผลิตภัณฑ์จากเซลล์ ยีน หรือวิศวกรรมเนื้อเยื่อมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย ถึงแม้ขณะนี้การรักษาดังกล่าวอยู่ภายใต้การวิจัยหรือการรักษาผู้ป่วยเฉพาะรายโดยการกำกับดูแลของแพทย์ ซึ่งเป็นข้อยกเว้นในการต้องปฏิบัติตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และที่แก้ไขเพิ่มเติม แต่สิ่งที่ต้องคำนึงคือ เรื่องของคุณภาพและความบริสุทธิ์ของผลิตภัณฑ์ที่มาจากเซลล์ ยีน หรือเนื้อเยื่อจากสิ่งมีชีวิต เนื่องจากกระบวนการผลิตมีความซับซ้อนมากกว่าผลิตภัณฑ์ยาที่มาจากสารเคมี จึงมีความจำเป็นที่ต้องพิจารณาแหล่งที่มาของเซลล์ ยีน หรือเนื้อเยื่อจากสิ่งมีชีวิตที่ต้องได้คุณภาพ ความสามารถทดสอบคุณภาพของสารตั้งต้น ความแม่นยำในการผลิตในแต่ละครั้ง การนำผลิตภัณฑ์จากเซลล์ ยีน หรือเนื้อเยื่อจากสิ่งมีชีวิต มารักษาผู้ป่วยเฉพาะรายในโรงพยาบาลหรือคลินิก อาจต้องพิจารณาด้านคุณภาพ และความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นสำคัญ เนื่องจากการรักษาผู้ป่วยเพียงเฉพาะราย อาจไม่สามารถการันตีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีจำนวนมากขึ้น การนำผลิตภัณฑ์จากเซลล์ ยีน หรือเนื้อเยื่อจากสิ่งมีชีวิต มาใช้รักษาผู้ป่วยในโรคที่ในปัจจุบันยังไม่สามารถรักษาได้ เป็นข้อดีที่ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาด้วยนวัตกรรมได้ในระยะเวลาที่รวดเร็ว แต่สิ่งที่ต้องพิจารณาควบคู่ด้วย คือ คุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผู้ป่วยจากผลิตภัณฑ์ดังกล่าว

ดังนั้นสิ่งที่ประเด็นความท้าทายของประเทศไทย คือ การกำกับดูแล ATMPs ทั้งที่เป็นการรักษาผู้ป่วยเฉพาะรายหรือการผลิตเพื่อวางจำหน่ายในวงกว้าง โดยมีเป้าหมายหลักในการให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงนวัตกรรมทางการแพทย์ พร้อมทั้งเชื่อมั่นถึงประโยชน์ และความปลอดภัยที่ได้รับว่าจะมากกว่าความเสี่ยงจาก ATMPs ซึ่งอาจต้องมีการทำงานร่วมกันของหน่วยงานที่เกี่ยวข้องเหมือนดังประเทศญี่ปุ่นที่มีการทำงานร่วมกันของ 3 หน่วยงาน คือ กระทรวงศึกษาธิการ วัฒนธรรม กีฬา วิทยาศาสตร์ และเทคโนโลยี กระทรวงสาธารณสุข แรงงาน และสวัสดิการ และกระทรวงการคลัง เศรษฐกิจการค้า และอุตสาหกรรม เพื่อทำให้เกิดการทำงานที่ครบวงจรตั้งแต่กระบวนการการคิดค้นทางด้านวิทยาศาสตร์ การพัฒนาวิจัย จนได้ผลิตภัณฑ์เพื่อวางจำหน่าย รวมทั้งมีการจัดประเภทของ ATMPs เพื่อการกำกับดูแลที่เหมาะสมในแต่ละ

ละความเสี่ยง ไม่ว่าจะเป็นการรักษาในโรงพยาบาลหรือการผลิตเพื่อวางจำหน่าย การรับรองคุณภาพของห้องปฏิบัติการในการผลิตสารตั้งต้นของ ATMPs กระบวนการการอนุมัติ ATMPs ที่เหมาะสมกับลักษณะเฉพาะของ ATMPs ระบบในการติดตามผู้ป่วย ไม่ว่าจะเป็นเรื่องระยะเวลาในการติดตาม ประเด็นที่ต้องติดตามทั้งความปลอดภัยและประสิทธิภาพ และการประเมินผลการรักษาด้วย ATMPs จึงเป็นความท้าทายของระบบสาธารณสุขไทยในการพัฒนาระบบกำกับดูแล ATMPs ที่เป็นรูปธรรม ชัดเจน เชื่อมโยง ยั่งยืน และเป็นที่ยอมรับในระดับสากล เพื่อรองรับการรักษาด้วย ATMPs ที่จะเข้ามามีบทบาททางการแพทย์เพื่อการรักษาโรคที่การรักษาในปัจจุบันยังไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาให้หายได้อีกทั้งยังคุ้มครองประชาชนให้ปลอดภัยและได้รับประโยชน์สูงสุดจาก ATMPs

เอกสารอ้างอิง

1. European Parliament and of the Council. EMA Regulation (EC) No 1394/2007 [online]. 2007 [cited 9 May 2019]. Available from: eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:en:PDF.
2. Trounson A, McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: progress and challenges. *Cell Stem Cell*. 2015; 17: 11-22.
3. Li MD, Atkins H, Bubela T. The global landscape of stem cell clinical trials. *Regen Med*. 2014; 9: 27-39.
4. United state Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry and guidance for human somatic cell therapy and gene therapy [online]. 1998 [cited 29 May 2019]. Available from: www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-human-somatic-cell-therapy-and-gene-therapy.
5. Azuma K. Regulatory landscape of regenerative medicine in Japan. *Curr Stem Cell Rep*. 2015; 1: 118-28.
6. Hanna E, Rémozat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products: current and future

- perspectives. J Mark Access Health Policy. 2016; 4: 1-10.
7. Lindvall O, Björklund A. Cell replacement therapy: helping the brain to repair itself. NeuroRx. 2004; 1: 379-81.
 8. Fischbach MA, Bluestone JA, Lim WA. Cell-based therapeutics: the next pillar of medicine. Sci Transl Med. 2013; 5: 179ps7. doi:10.1126/scitranslmed.3005568.
 9. United state Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry regulation of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/PS) small entity compliance guide [online]. 2007 [cited May 29, 2019]. Available from: www.fda.gov/media/70689/download.
 10. United state Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. FDA's perspectives on cellular and gene therapy regulation-international regulatory forum of human cell therapy and gene therapy products [online]. 2016 [cited May 19, 2019]. Available from: www.pmda.go.jp/files/000211284.pdf.
 11. Pharmaceutical and Medical Devices Agency. Regulatory Information Task Force of Japan Pharmaceutical Manufacturers Association [online]. 2019 [cited Jun 10, 2019]. Available from: www.jpma.or.jp/english/parj/whole.html
 12. Sato D. Updates on global movement in regulation of advanced therapeutics. [online]. 2016 [cited May 29, 2019]. Available from: www.pmda.go.jp/files/000209780.pdf
 13. Food and Drug Administration. Announcement of the Food and Drug Administration on Supervision of Advanced Pharmaceutical Products [online]. 2018 [cited May 29, 2019]. Available from: www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law04-Notification-ThFDA/FDA-20180307.pdf.
 14. European Medicines Agency. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products [online]. 2017 [cited May 9, 2019]. Available from: ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf.
 15. United state Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for human somatic cell therapy and gene therapy. [online]. 1998 [cited May 29, 2019]. Available from: www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-human-somatic-cell-therapy-and-gene-therapy.
 16. Salmikangas P, Menezes-Ferreira M, Reischl I, Tsiftoglou A, Kyselovic J, Borg JJ, et al. Manufacturing, characterization and control of cell-based medicinal products: challenging paradigms toward commercial use. Regen Med. 2015;10: 65-78.
 17. Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. J Mark Access Health Policy. 2016; 4: 31036.
 18. Yu TTL, Gupta P, Ronfard V, Vertes AA, Bayon Y. Recent progress in european advanced therapy medicinal products and beyond. Front Bioeng Biotechnol. 2018; 6: 130.
 19. Tobita M, Konomi K, Torashima Y, Kimura K, Taoka M, Kaminota M. Japan's challenges of translational regenerative medicine: Act on the safety of regenerative medicine. Regen Ther. 2016; 4: 78-81.
 20. Okura H, Matsuyama A. History of development and regulations for regenerative medicines in Japan. J Stem Cell Res Ther. 2017; 7: 1000372. Doi: 10.4172/2157-7633.1000372
 21. European Patients' Academy. Basics of medicines regulation [online]. 2016 [cited May 10, 2019]. Available from: www.eupati.eu/regulatory-affairs/basics-of-medicines-regulation/.

22. European Medicines Agency. Mandate of the EMA Innovation Task Force (ITF) [online]. 2014 [cited May 10, 2019]. Available from: www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-european-medicines-agency-innovation-task-force-itf_en.pdf.
23. The Medical Council of Thailand. Regulations of the Medical Council on the Ethical Treatment of Medical Profession Stem Cell Transplantation for Treatment 2009 [online]. 2009 [cited May 10, 2019]. Available from: www.tmc.or.th/download/stemcell.pdf
24. United State Food and Drug Administration. Approved cellular and gene therapy products [online]. 2019 [cited May 9, 2019]. Available from: www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products.
25. European Medicines Agency. PRIME: priority medicines [online]. 2016 [cited May 10, 2019]. Available from: www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines.
26. European Medicines Agency. Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of Priority Medicines (PRIME) [online]. 2018 [cited May 10, 2019]. Available from: www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/enhanced-early-dialogue-facilitate-accelerated-assessment-priority-medicines-prime_en.pdf.
27. European Medicines Agency. Guideline on safety and efficacy follow-up - risk management of advanced therapy medicinal products [online]. 2008 [cited May 10, 2019]. Available from: www.ema.europa.eu/en/guideline-safety-efficacy-follow-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products
28. United state Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for human somatic cell therapy and gene therapy [online]. 1998 [cited May 29, 2019]. Available from: www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-human-somatic-cell-therapy-and-gene-therapy.
29. Food and Drug Administration. Announcement of the Food and Drug Administration: Risk based approach safety monitoring program [online]. 2018 [cited May 29, 2019]. Available from: www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law04-Notification-ThFDA/risk-based-approach-safety-monitoring-program.pdf