



วิษชุดา จริยะพันธุ์

กนิษฐา ภูวนานนรานบาล

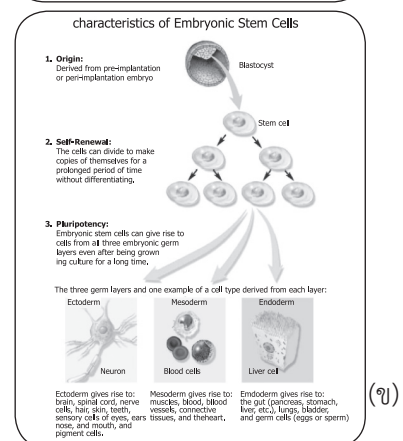
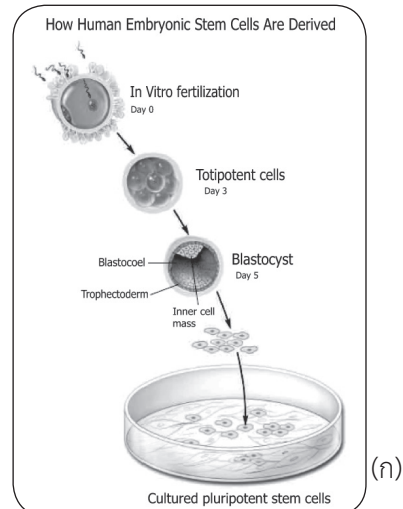
ธีรณารณ จิระไพศาลพงศ์

สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

กระทรวงสาธารณสุข

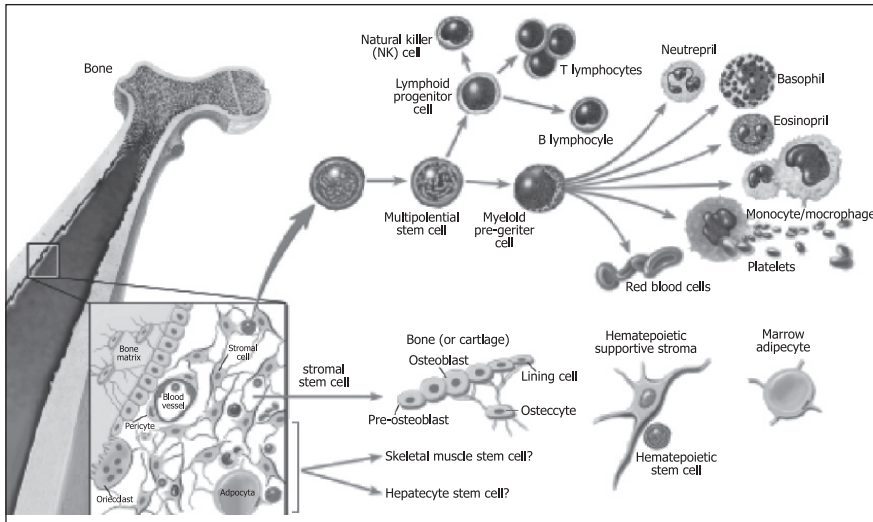
บทนำ

ร่างกายมนุษย์ประกอบด้วยเซลล์ 3 ชนิด คือ เซลล์ร่างกาย (somatic cells) เซลล์สืบพันธุ์ (germ cells) และเซลล์ต้นกำเนิด (stem cells) โดยเซลล์ร่างกายและเซลล์สืบพันธุ์เป็นเซลล์ที่มีการพัฒนาเป็นเซลล์เนื้อเยื่อและอวัยวะที่ทำหน้าที่อย่างเฉพาะเจาะจงตามชนิดของเซลล์ ในขณะที่เซลล์ต้นกำเนิดเป็นเซลล์ที่มีคุณสมบัติเฉพาะคือ เป็นเซลล์ที่สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเองได้โดยยังคงสภาพเป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่ยังไม่พัฒนาเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่เฉพาะเจาะจง และสามารถเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์อื่นที่เฉพาะเจาะจงได้โดยขึ้นอยู่กับแหล่งที่มาและสภาพแวดล้อมที่เหมาะสม เซลล์ต้นกำเนิดแบ่งตามแหล่งที่มาได้ 2 ชนิด ได้แก่ 1) เซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน (embryonic stem cells) คือ เซลล์ที่เกิดจาก inner cell mass ของตัวอ่อนในระยะ blastocyst สามารถแบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์อื่นได้เกือบทุกชนิด (pluripotency) ดังรูปที่ 1 แสดงถึงการเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน (embryonic stem cells) โดยแยกจากตัวอ่อนระยะ blastocyst ซึ่งเกิดจากการปฏิสนธิระหว่างสเปิร์มและไข่ (ก) และ (ข) คุณสมบัติเฉพาะของเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน แต่การใช้เซลล์จากตัวอ่อนอาจมีปัญหาด้านจริยธรรมในบางประเทศ และ 2) เซลล์ต้นกำเนิดจากร่างกายที่โตเต็มวัย (adult stem cells) คือ เซลล์ต้นกำเนิดที่พบในอวัยวะต่าง ๆ นับตั้งแต่แรกคลอด เป็นเซลล์ที่สามารถเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์อื่นๆ ได้หลายชนิดขึ้นอยู่กับปัจจัยและแหล่งที่มาของเซลล์ต้นกำเนิดนั้น (multipotency) ซึ่งพบได้หลายแหล่ง เช่น ไขกระดูก เลือด เลือดจากสายรก ไขมัน เป็นต้น¹⁻³ (รูปที่ 2)



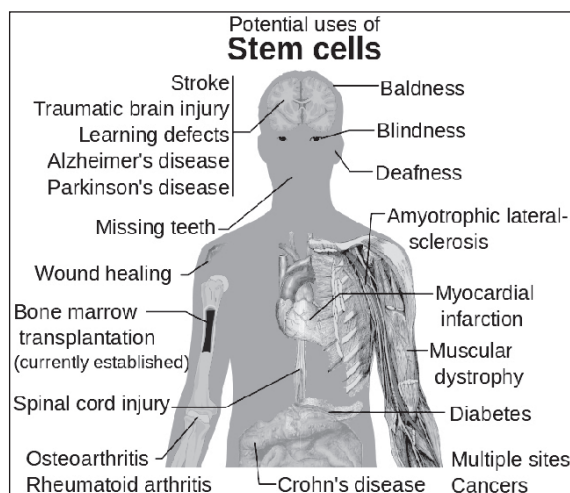
รูปที่ 1 ก. การเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน (embryonic stem cells) โดยแยกจากตัวอ่อนระยะ blastocyst ซึ่งเกิดจากการปฏิสนธิระหว่างสเปิร์มและไข่

ข. คุณสมบัติเฉพาะของเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน⁴



รูปที่ 2 ตัวอย่างเซลล์ที่พบในไขกระดูก เช่น hematopoietic stem cell ที่สามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์เม็ดเลือดชนิดต่างๆ และ stromal stem cell หรือ mesenchymal stem cell ที่สามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ชนิดต่างๆ ได้ เช่น เซลล์กระดูก เซลล์กระดูกอ่อน เซลล์ไขมัน เป็นต้น⁵

จากคุณสมบัติดังกล่าวนี้ ทำให้มีการศึกษาการนำเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ในการรักษา ซ่อมแซม ฟันฟู่วัยวะ ที่ผิดปกติจากการเกิดโรค ความเสื่อมจากวัย และเป็นความหวังของวงการแพทย์และผู้ป่วยที่เซลล์ต้นกำเนิดจะสามารถรักษาโรคร้ายแรงและโรคเรื้อรังหลายชนิดที่ไม่สามารถรักษาให้หายได้ เช่น ธาลัสซีเมีย ลิวคีเมีย อัลไซเมอร์ พาร์กินสัน อัมพาตไขสันหลัง กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เบาหวาน เป็นต้น⁶⁻⁷ ซึ่งปัจจุบันทางการแพทย์ยอมรับการรักษามาตรฐานเฉพาะการรักษาทางโลหิตวิทยาเท่านั้น สำหรับการรักษาโรคอื่นๆ ถือว่ายังอยู่ในขั้นตอนวิจัยและการศึกษาทางคลินิก (รูปที่ 3) และมีความคาดหวังว่าในอนาคตจะมีผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดสำเร็จรูปที่พร้อมใช้ (stem cell finished products) สำหรับผู้ป่วยได้ทันทีเหมือนวัคซีนหรือยาชีววัตถุเพื่อการรักษาชนิดอื่นๆ ดังนั้น องค์การภาครัฐจะต้องเตรียมความพร้อมในการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดสำเร็จรูป ก่อนนำไปใช้เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย



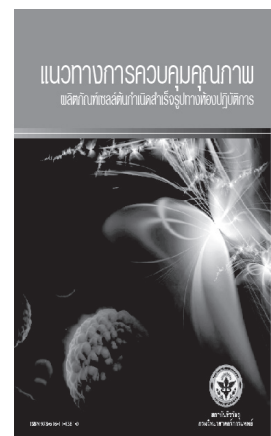
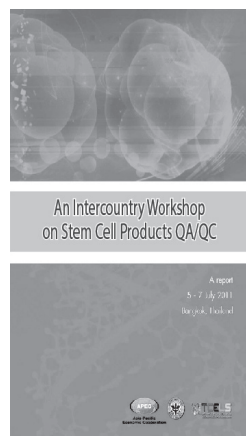
รูปที่ 3 การนำเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ในการงานวิจัยและการศึกษาทางคลินิก เช่น ธาลัสซีเมีย ลิวคีเมีย อัลไซเมอร์ พาร์กินสัน อัมพาตไขสันหลัง กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เบาหวาน เป็นต้น ยกเว้น การปลูกถ่ายไขกระดูกเพื่อรักษาโรคทางโลหิตวิทยาซึ่งได้รับการยอมรับทางการแพทย์แล้ว⁷

ผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดสำเร็จรูปในที่นี้หมายถึง ผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิด ที่มีจุดมุ่งหมายสำหรับการวินิจฉัย บำบัด บรรเทา รักษา หรือป้องกันโรคหรือความเจ็บป่วยของมนุษย์หรือมุ่งหมายเพื่อให้เกิดผลแก่สุขภาพ โครงสร้าง หรือการกระทำหน้าที่ใดๆ ของร่างกายมนุษย์ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม⁸

จากการประชุมเชิงปฏิบัติการ Stem cell products QA/QC (รูปที่ 4 ก) จัดโดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยการ สนับสนุนของ APEC Life Sciences Innovation Forum (LSIF) ณ กรุงเทพมหานคร ระหว่างวันที่ 5-7 กรกฎาคม พ.ศ. 2554 ระหว่างหน่วยงานภาครัฐของประเทศสมาชิก APEC Economies 10 เขตเศรษฐกิจ (ออสเตรเลีย แคนาดา ญี่ปุ่น ฮองกง สิงคโปร์ เกาหลีใต้ สวิสเซอร์แลนด์ ไต้หวัน ไทย และสหรัฐอเมริกา) และ Non-APEC Economies (อังกฤษ และซาอุดีอาระเบีย) รวมทั้งผู้แทนจาก European Medicines Agency (EMA) และองค์การอนามัยโลกเขต Pan American Health Organization (PAHO) เพื่อแลกเปลี่ยนความรู้สถานการณ์การควบคุมกำกับและกรอบแนวทางกฎหมายที่มีอยู่ในขณะนั้นเพื่อพิจารณารองรับการควบคุมกำกับผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดสำเร็จรูปพบว่า ยังไม่มียื่นขอขึ้นทะเบียนในประเทศใด และมีความแตกต่างและความครอบคลุมของกฎหมายของแต่ละประเทศที่ใช้ อย่างไรก็ตาม แต่ละประเทศมีแนวคิดในทิศทางเดียวกันที่จะกำหนดให้ผลิตภัณฑ์เซลล์ ต้นกำเนิดสำเร็จรูปเป็นผลิตภัณฑ์ยาหรือเครื่องมือแพทย์ (medicinal products หรือ medical devices) บางแห่งเจาะจงให้เป็นยาชีววัตถุและอาศัยกฎหมายยาที่มีอยู่ในขณะนั้นเป็นกรอบแนวทางการควบคุม มีเพียงสหภาพยุโรปที่กำหนดอย่างเจาะจงเป็น advanced therapy medicinal products (ATMPs) หลายประเทศยังไม่มีความชัดเจนเกี่ยวกับกฎหมายและการควบคุมกำกับ แต่อยู่ในระหว่างการเริ่มพัฒนากรอบแนวทางโดยอาศัยหลักเกณฑ์ของประเทศสหรัฐอเมริกาและสหภาพยุโรป เนื่องจากสหภาพยุโรปและสหรัฐอเมริกามีความพร้อมด้านกฎระเบียบ ข้อบังคับ องค์ความรู้และแนวทางปฏิบัติรองรับการควบคุมกำกับผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดสำหรับภาครัฐและหน่วยงานวิจัยมากกว่าประเทศอื่น ดังนั้น ประเทศที่จัดให้ผลิตภัณฑ์นี้เป็นยา

จะกำหนดแนวทางการดำเนินงานด้านประกันคุณภาพ โดยพิจารณาเหตุผลความจำเป็นให้มีศึกษาวิจัยในมนุษย์ การขึ้นทะเบียนยา การตรวจประเมินโรงงาน การตรวจวิเคราะห์คุณภาพผลิตภัณฑ์ การรับรองรุ่นการผลิตก่อนจำหน่าย และต้องมีระบบการติดตามอาการข้างเคียงจากการใช้ตามความเหมาะสม⁹

สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ในฐานะห้องปฏิบัติการตรวจวิเคราะห์คุณภาพยาชีววัตถุของประเทศได้รวบรวมองค์ความรู้พื้นฐาน งานศึกษาวิจัยต่างๆ รวมทั้งกฎระเบียบที่เกี่ยวข้อง พร้อมทั้งจัดทำแนวทางสำหรับห้องปฏิบัติการของรัฐ (รูปที่ 4 ข)¹⁰ เพื่อให้ข้อเสนอแนะและความเห็นทางวิชาการเกี่ยวกับแนวทางและหลักการที่ห้องปฏิบัติการภาครัฐจะดำเนินการตรวจวิเคราะห์คุณภาพผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดสำเร็จรูป ซึ่งครอบคลุมการตรวจวิเคราะห์คุณลักษณะของผลิตภัณฑ์โดยวิธีมาตรฐานที่ใช้อยู่ปัจจุบัน แต่จะไม่ครอบคลุมงานศึกษาวิจัยเซลล์ต้นกำเนิดทางคลินิก การรักษาโรคด้วยเซลล์ต้นกำเนิดที่เป็นวิธีมาตรฐานในโรงพยาบาล เซลล์ต้นกำเนิดในเครื่องสำอาง การใช้เซลล์จากสัตว์ และการตรวจสอบในระหว่างกระบวนการผลิตหรือการทดสอบความคงตัวสำหรับกำหนดอายุของเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งเอกสารทั้ง 2 เล่มตามรูปที่ 4 สามารถดาวน์โหลดได้จากเว็บไซต์ของสถาบันชีววัตถุ <http://dmcs2.dmcs.moph.go.th/webroot/Biology/biop/stemcell/index.html>



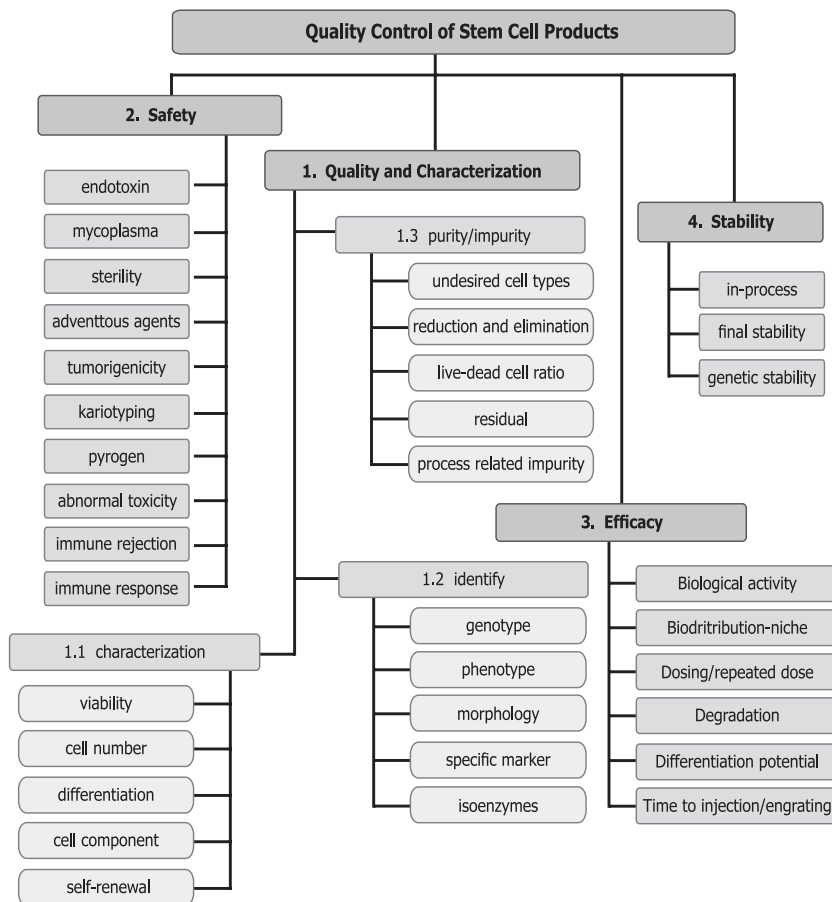
รูปที่ 4 ก) หนังสือ “An Inter-country Workshop on Stem Cell Products QA/QC”⁹

ข) หนังสือ “แนวทางการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดสำเร็จรูปทางห้องปฏิบัติการ”¹⁰

การควบคุมคุณภาพทางห้องปฏิบัติการของสถาบันชีววัตถุ

เนื่องจากผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดมีความซับซ้อนมากกว่าโมเลกุลของยาเคมี โปรตีน และเชื้อจุลินทรีย์ต่างๆ รวมทั้งแหล่งที่มาของเซลล์ กระบวนการผลิตและการนำไปใช้สำหรับผู้ป่วยโดยใช้เซลล์จากผู้อื่น (allogeneic use) จึงเป็นผลิตภัณฑ์ยาชนิดใหม่ที่มีความเสี่ยงสูง ดังนั้นนอกเหนือจากการควบคุมคุณภาพเช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาอื่นๆ ที่ควบคุมการควบคุมวัตถุดิบ สารตั้งต้น

กระบวนการผลิต การควบคุมระหว่างการผลิตจนได้ยาสำเร็จรูป รวมถึงชนิดของภาชนะบรรจุและความคงตัวแล้ว ต้องมีการควบคุมอย่างจำเพาะโดยละเอียด และควรพิจารณาเป็นกรณีๆ ไป ตามหลักการ risk-based regulation⁹⁻¹⁴ ซึ่งการตรวจวิเคราะห์คุณภาพผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดสำเร็จรูปทางห้องปฏิบัติการที่เสนอไว้ในหนังสือ “แนวทางการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดสำเร็จรูปทางห้องปฏิบัติการ” มีรายละเอียดดังนี้ (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 แนวทางการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิด ทางห้องปฏิบัติการ¹⁰

1. คุณภาพและการตรวจคุณลักษณะของเซลล์ (quality and characterization)

1.1 การตรวจคุณลักษณะของเซลล์ต้นกำเนิด (characterization) เป็นการตรวจสอบความสามารถที่จำเพาะของเซลล์ คือการเปลี่ยนเป็นเซลล์ชนิดอื่นที่มีความเฉพาะเจาะจงและคงความสามารถนี้อยู่ตลอด ซึ่งต้อง

มีตัวบ่งชี้ที่จะบอกถึงความแตกต่าง ชนิดของเซลล์ จำนวนเซลล์ที่มีอยู่ในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และปริมาณเซลล์ที่มีชีวิตที่ต้องการให้มีอยู่ในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป การแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์โดยที่ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ชนิดอื่น เป็นต้น

1.2 การตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ (Identity)

เพื่อตรวจยืนยันว่าเซลล์นั้นเป็นเซลล์ต้นกำเนิดและมีคุณลักษณะตามที่ต้องการทั้งรูปร่างลักษณะที่ปรากฏ ซึ่งต้องใช้การตรวจสอบหลายวิธีประกอบกัน เช่น การตรวจจีโนไทป์โดยการตรวจสอบหาโปรตีนจำเพาะในเซลล์ ตรวจสอบลักษณะเฉพาะของเซลล์ การแสดงออกของโปรตีนจำเพาะ การตรวจสอบลักษณะแหล่งที่มาของเซลล์ด้วยวิธี isozyme เป็นต้น หากในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปกำหนดว่ามีเซลล์มากกว่าหนึ่งชนิดต้องมีวิธีการตรวจสอบที่จำเพาะสำหรับเซลล์แต่ละชนิด และบอกได้ว่าเป็นเซลล์ที่อยู่ในระดับใดของการแบ่งเซลล์ (level of differentiation)

1.3 ความบริสุทธิ์ และสารปนเปื้อน

(purity and impurity) การตรวจวิเคราะห์ความบริสุทธิ์ของเซลล์ต้นกำเนิดที่ต้องการเป็นหัวใจสำคัญ เนื่องจากมีโอกาสปนเปื้อนสูงจากหลายทาง เช่น ในระหว่างขั้นตอนการกระตุ้นเซลล์อาจเกิดเซลล์ชนิดอื่นที่ไม่ต้องการ (undesired cells) จึงต้องตรวจสอบและบอกได้ว่ามีโอกาสมพบเซลล์ชนิดใดบ้าง ต้องกำหนดและควบคุมปริมาณในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป รวมทั้งอาจมีเซลล์ที่ตายแล้วปนอยู่ ควรมีเกณฑ์กำหนดอัตราส่วนของเซลล์มีชีวิตและเซลล์ที่ตายแล้วในการปล่อยผ่าน นอกจากนี้อาจมีสารจากกระบวนการผลิตปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ (process related impurities) จึงต้องมีเกณฑ์กำหนดปริมาณที่ยอมรับในแต่ละรุ่น รวมถึงสารปนเปื้อนที่มาจากผลิตภัณฑ์ และต้องศึกษาถึงผลกระทบของสารที่ย่อยสลายได้ที่มีในผลิตภัณฑ์ (Product related impurities) กรณีที่ใช้เซลล์ที่มีการดัดแปลงยีน (genetically modified cells) จะต้องตรวจสอบการแสดงออกของโปรตีนจากเวกเตอร์ที่ใช้

2. ความปลอดภัย (safety)

เป็นการตรวจวิเคราะห์เพื่อให้เกิดความมั่นใจว่าสารตั้งต้นของผลิตภัณฑ์มีความปลอดภัยต่อการนำไปใช้ได้แก่ ปราศจากการปนเปื้อนเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา ไมโคพลาสมา เอนโดท็อกซิน สารก่อให้เกิดไข้ ปราศจากความเป็นพิษใดๆ เป็นต้น องค์ประกอบของสารที่ใช้ในการผลิตที่ปนเปื้อนหรือเกิดการปนเปื้อนเชื้อโรคเหล่านี้ระหว่างการผลิต หากไม่สามารถกำจัดออกได้และปนเปื้อน

ในผลิตภัณฑ์อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ที่ได้รับ รวมทั้งเพื่อให้มั่นใจว่าไม่มีการใช้องค์ประกอบที่มาจากสัตว์ เช่น เซลล์หรือซีรัมของสัตว์

นอกจากนี้ต้องตรวจสอบความสามารถในการก่อให้เกิดเนื้องอก (tumorigenicity) เช่น ความสามารถในการเพิ่มจำนวน การถูกเร้ากระตุ้นจากสิ่งภายนอก การเปลี่ยนแปลงยีน เป็นต้น เพื่อให้มั่นใจว่าเซลล์ต้นกำเนิดที่ถูกกระตุ้นจะไม่ก่อให้เกิดมะเร็ง สามารถควบคุมการเจริญของเซลล์ ต้นกำเนิดสำเร็จรูปที่เข้าสู่ร่างกายคน และเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ในทิศทางที่ต้องการ และต้องพิจารณาปัจจัยเสี่ยงด้านการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน การตอบสนองของร่างกายเมื่อได้รับผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิด เนื่องจากการใช้เซลล์แบบ allogeneic use ซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องมีวิธีการตรวจสอบว่ามีความปลอดภัย รวมถึงการพิจารณาตรวจสอบการออกฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันด้วยเช่นกัน

3. ประสิทธิภาพ (efficacy)

การตรวจสอบประสิทธิภาพมีจุดประสงค์เพื่อให้ทราบถึงความสามารถในการออกฤทธิ์ (biological activity) ของเซลล์ที่ถูกกระตุ้น และต้องสามารถบอกปริมาณของเซลล์ที่ใช้ในการรักษา (dosing) และการให้ซ้ำ (repeated dose) เป็นกรณีๆ ไป อาจใช้การทดสอบทั้งในหลอดทดลอง (in vitro) และในสัตว์ทดลอง (in vivo) ซึ่งเป็นวิธีที่จำเพาะสำหรับเซลล์ในแต่ละผลิตภัณฑ์

4. ความคงตัว (stability)

ผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดสำเร็จรูปที่มีจุดประสงค์ของการใช้ที่ตรงตามมาตรฐาน 4 ของพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 ถูกจัดเป็น “ยา” เมื่อผลิตมาแล้วต้องเก็บไว้และนำไปใช้ในลักษณะที่เป็น allogeneic use จึงต้องมีการกำหนดวันหมดอายุเช่นเดียวกับยาทั่วไป เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดสำเร็จรูปยังคงความสามารถในการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์อื่นได้ ดังนั้น ต้องมีการศึกษาความคงตัวของเซลล์ต้นกำเนิดทั้งระหว่างการผลิต (in-process stability) ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และพิจารณาเรื่องความคงตัวของพันธุกรรมของเซลล์ (genetic stability) อายุของเซลล์จะขึ้นอยู่กับสภาวะการเก็บตามชนิดของ

เซลล์ต้นกำเนิดนั้น ส่วนประกอบต่างๆ ในการผลิตเซลล์ และสูตรการรับของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป การเก็บแช่แข็ง และการละลายเซลล์ และช่วงอุณหภูมิที่ใช้เก็บรักษา ความเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปกับภาชนะบรรจุ เป็นต้น นอกจากนี้ต้องมีข้อมูลสนับสนุนการศึกษา ความคงตัวในการขนส่งและการเก็บรักษา เพื่อให้แน่ใจว่ายังคงรักษาภาวะให้เหมาะสมต่อผลิตภัณฑ์เพื่อความสมบูรณ์ของเซลล์และความคงตัวของผลิตภัณฑ์

บทสรุป

การควบคุมภาพผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดสำเร็จรูปเป็นสิ่งสำคัญและจำเป็น เทคนิคการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเหล่านี้เป็นเทคนิควิธีมาตรฐานที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน แต่ด้วยความซับซ้อนของเซลล์และความเป็นผลิตภัณฑ์ใหม่ จึงยังต้องการข้อมูลของผลิตภัณฑ์อีกมากเพื่อให้มั่นใจในคุณภาพและความปลอดภัยเช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาหรือวัคซีน ในอนาคตหากมีข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษาวิจัยและการพัฒนาผลิตภัณฑ์นั้นมากขึ้น เชื่อว่าจะมีการปรับเปลี่ยนและเพิ่มเติมเทคนิคและแนวทางการควบคุมคุณภาพให้เหมาะสมมากขึ้น แนวทางการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดสำเร็จรูป นอกจากจะเป็นประโยชน์สำหรับห้องปฏิบัติการภาครัฐแล้วยังจะเป็นประโยชน์ต่อภาคผู้ผลิตหรือหน่วยงานวิจัยได้เห็นมุมมองของภาครัฐ และสามารถนำไปวางแผนการควบคุมคุณภาพทั้งเซลล์ต้นกำเนิดและผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดสำเร็จรูปได้

เอกสารอ้างอิง

1. Tzouveleakis A, Ntoliou P, Bouros D. Stem Cell Treatment for Chronic Lung Diseases. *Respiration* 2013;85:179-92.
2. Sorapop K, Yuen T, Pramuan V. Introduction to Stem Cell Medicine. *J. Med. Assoc. Thai.* 2006; 89 (1): 111-17.
3. Bajada S, Mazakova I, Ashton B.A, Richardson JB, Ashammakhi N. C H A P T E R 1 3: Stem Cells in Regenerative Medicine. *Tissue Engineering* Vol. 4. Eds. [internet]. [cited 2013 August 28]. Available

from: http://www oulu.fi/spareparts/ebook_topics_in_t_e_vol4/abstracts/bajada.pdf

4. Yu J, Thomson J A. Regenerative Medicine 2006: Chapter 1: Embryonic Stem Cells. National Institute of Health. Terese Winslow;2006. p. 1-12.
5. Sorapop K, Kamthorn P, Yuen T. Cell Therapy: Hype or Hope. *J. Med. Assoc. Thai.* 2006;89(4): 550-7
6. Wikipedia. Stem cell [Internet]. 2013 [cited 2013 September 4]. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Stem_cell
7. National Institute of Health. Department of Health and Human Services. Stem Cells: Scientific Progress and Future Research Directions: Chapter 4 The adult stem cell. Terese Winslow; 2001. p. 23-42.
8. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การควบคุม กำกับ ดูแลยาที่เป็นผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิด และผลิตภัณฑ์จากเซลล์ต้นกำเนิด [อินเทอร์เน็ต]. 2552 [เข้าถึงเมื่อ 27 สิงหาคม 2556]. เข้าถึงได้จาก: http://drug.fda.moph.go.th/zone_law/files/stamcell.pdf
9. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ สำนักวิชาการ. Report of An Intercountry Workshop on Stem Cell Products QA/QC. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: อรุณการพิมพ์. 2554.
10. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ สถาบันชีววัตถุ. แนวทางการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดสำเร็จรูปทางห้องปฏิบัติการ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: Full Forse. 2556.
11. European Medicines Agency. Guideline on Human Cell-based Medicinal Products. 2007 January 11; 1-24. Doc. Ref. EMEA/CHMP/ 410869/2006.
12. European Medicines Agency. Human Medicines Development and Evaluation: Summary report on the EMA workshop on stem cell based therapies. 2010 May 10; 1-22. Doc. Ref. EMA/319294/2010
13. Halme DG, Kessler D A . Health policy report: FDA Regulation of Stem-Cell-Based Therapies. *N. Engl.J.Med.* 2006;355(16):1730-35.
14. Freshney RI, Stacey GN, Auerbach JM. Culture of Human Stem Cells: Quality Control Procedures for Stem Cell Lines. Wiley-Intersciences; 2007. p. 1-21.

