



สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
Food and Drug Administration

วารสารอาหารและยา THAI FOOD AND DRUG JOURNAL
ปีที่ 27 ฉบับที่ 3 กันยายน - ธันวาคม 2563 Vol.27 No.3 September - December 2020
Journal homepage: <https://www.tci-thaijo.org/index.php/fdajournal>



การศึกษาเพื่อพัฒนาแนวทางการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง: การจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์

A Study on Regulatory System Development for Advanced Therapy Medicinal Products: Product Classification

วิทวัส วิริยะบัญชา

สถาพร ลำไพบูลย์สุข

ปราโมทย์ อัครภานนท์

สุชาติ จอประเสริฐ

กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

E-mail: wittawat.v@fda.moph.go.th

รับต้นฉบับ 13 กันยายน 2561 ปรับปรุง 30 พฤษภาคม 2562 รับผิดชอบ 30 กรกฎาคม 2563

Wittawat Viriyabancha

Sataporn Lumpaiboonsuk

Pramote Akarapanon

Suchart Chongprasert

Medicines Regulation Division, Food and Drug Administration

บทคัดย่อ

การวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง อาทิ ผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิด ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด ฯลฯ ในปัจจุบันมีแนวโน้มที่สูงขึ้นจากความสนใจของหน่วยวิจัยจากทั้งภาครัฐและเอกชน ด้วยคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ที่มีความเฉพาะเจาะจงต่อผู้ป่วยและโรคที่รักษา แต่ด้วยความซับซ้อนของกระบวนการผลิตและกลไกการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์จึงสามารถจัดผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงสูง หลายประเทศจึงต้องกำหนดหลักเกณฑ์หรือแนวทางที่เหมาะสมกับการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์เหล่านี้ อนึ่งการจัดประเภทผลิตภัณฑ์ถือเป็นองค์ประกอบหนึ่งที่สำคัญสำหรับพัฒนาหลักเกณฑ์การกำกับดูแลผลิตภัณฑ์อย่างถูกต้องและเหมาะสม การศึกษานี้ได้ดำเนินการศึกษาแนวทางการจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศต้นแบบ ได้แก่ ประเทศสหรัฐอเมริกา กลุ่มสหภาพยุโรป และประเทศญี่ปุ่น จากวรรณกรรม หลักเกณฑ์ หรือข้อกำหนดที่เกี่ยวข้องของประเศนั้น ๆ และวิเคราะห์แนวทางการจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงสำหรับประเทศไทย ซึ่งจากการศึกษาพบว่าประเทศดังกล่าวมีการจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงโดยพิจารณาจากความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ที่ได้มาด้วยกรรมวิธีหรือกระบวนการที่นำมาใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ รวมไปถึงความเสี่ยงจากการใช้ผลิตภัณฑ์นั้น โดยหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ของประเทศที่ศึกษาจะทำหน้าที่กำกับดูแลผลิตภัณฑ์ที่จัดเป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่มีความเสี่ยงสูงเป็นหลัก ด้วยเหตุนี้ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จึงควรพิจารณาจัดทำหลักเกณฑ์ที่สามารถระบุได้ว่ากรรมวิธี กระบวนการ หรือการใช้ผลิตภัณฑ์อย่างไรที่หน่วยวิจัยภาครัฐและภาคเอกชน ตลอดจนแพทย์สามารถดำเนินการได้ทันทีหรือดำเนินการได้ก็ต่อเมื่อได้รับอนุญาตจากสำนักงานฯ เท่านั้น เพื่อให้การคุ้มครองผู้บริโภคเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ในการจำแนกผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ยังควรพิจารณาถึงการจำแนกประเภทของผลิตภัณฑ์ที่อยู่ภายใต้ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงด้วย โดยการศึกษาเสนอให้จำแนกผลิตภัณฑ์ออกเป็นประเภทต่าง ๆ ได้แก่ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ และผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงผสม เพื่อเป็นการเตรียมความพร้อมสำหรับการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงในแต่ละประเภทต่อไป

คำสำคัญ : การจัดประเภทผลิตภัณฑ์ ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด การกำกับดูแลผลิตภัณฑ์

Abstract

Nowadays, the trend on research and development for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) such as stem cell products, cell therapy medicinal products, gene therapy medicinal products, etc., has become risen up due to attention paid by research units from private and government sectors according to their precision and specific characteristics to patients and illnesses or diseases. However, due to the complexity of manufacturing or manipulating process for products and also their mechanism of action which can be classified as high risk products, many countries have necessarily considered setting up an appropriate regulatory system for these kinds of products. In order to develop a regulatory system appropriate to ATMP, product classification could be considered as one of the most important components for the regulatory system. Therefore, this study has analyzed ATMP classification system from leading countries such as United States of America, European Union and Japan. Regarding the regulatory analysis from selected countries, the suggested product classification system for Thailand has been developed based on risks of the products both from their manufacturing process and their uses, and the national regulatory agency should regulate mainly on high risk products. With regard to this reason, Thai Food and Drug Administration should issue a guideline describing manufacturing processes or product uses that need to be approved by the agency, in order to effectively leverage consumer protection. Moreover, based on our analysis, it is worth noting that classifying ATMP into subtype products would be beneficial for the regulatory system by categorizing the type of products as follows; cell therapy medicinal product, gene therapy medicinal product, tissue engineered product and combined advanced therapy medicinal product, as it could later help support specific regulation in each type of products.

Keywords: product classification, advanced therapy medicinal product, cell therapy medicinal product, gene therapy product, regulatory science

บทนำ

ปัจจุบันการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง เช่น ผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิด ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด ฯลฯ ได้รับความนิยมนเป็นอย่างมาก ด้วยคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ที่มีความเฉพาะต่อผู้ป่วยและกลไกการรักษาที่จำเพาะต่อพยาธิสภาพของโรคนั้น ๆ จึงเป็นจุดสนใจที่ทำให้มีการพัฒนา

ผลิตภัณฑ์ประเภทนี้เข้าสู่ตลาดยาอย่างต่อเนื่องทั้งจากบริษัทขนาดใหญ่และขนาดเล็ก⁽¹⁾ ตลอดจนภาคการศึกษาหลายแห่งที่เริ่มให้ความสนใจและมีความพร้อมในการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ประเภทนี้ ดังนั้น จึงอาจพบการนำผลิตภัณฑ์ดังกล่าวมาศึกษาเชิงลึกหรือนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยในระบบสาธารณสุขของประเทศไทยในระยะเวลาอันใกล้

เนื่องจากผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีคุณสมบัติ กระบวนการผลิต และการควบคุมคุณภาพที่แตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาประเภทอื่นๆ อย่างมาก⁽²⁾ และด้วยรูปแบบของผลิตภัณฑ์ที่มีความหลากหลายประกอบกับการวิจัยและพัฒนา รวมทั้งการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ดังกล่าวนี้ยังอยู่ระหว่างการพัฒนาอย่างต่อเนื่องในนานาประเทศ^(3,4) การศึกษาแนวทางการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ประเภทนี้จากประเทศที่มีการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพที่มีความรัดกุมและเป็นประเทศต้นทางของเทคโนโลยีดังกล่าว เช่น ประเทศสหรัฐอเมริกา กลุ่มสหภาพยุโรป และประเทศญี่ปุ่น ซึ่งเป็นสมาชิกหลักของ The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) จึงจำเป็นอย่างยิ่งเพื่อนำองค์ความรู้ดังกล่าวมาปรับประยุกต์ใช้และพัฒนากำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศไทย ให้มีขีดความสามารถทัดเทียมกับประเทศอื่นๆ ต่อไป

ผู้เขียนได้วิเคราะห์ระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงในแต่ละประเทศที่กล่าวไว้ข้างต้น โดยพิจารณาจากประเด็นต่าง ๆ ดังนี้ การจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ การขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ การประกาศและพัฒนาแนวทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ เพื่อนำมาใช้ในการวิเคราะห์ร่วมกันกับสถานการณ์ของประเทศไทย เพื่อพัฒนาข้อเสนอแนะในการพัฒนาระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่เหมาะสมกับประเทศไทยต่อไป ทั้งนี้ในบทความนี้ ผู้เขียนได้จำกัดเนื้อหาของบทความให้ครอบคลุมเฉพาะการวิเคราะห์แนวทางการจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง รวมทั้งวิธีการขึ้นต้นในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศที่ทำการศึกษา เนื่องจากการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ถือเป็นองค์ประกอบหลักอย่างหนึ่งที่มีความจำเป็นอย่างมากสำหรับการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพในแต่ละประเทศ ดังนั้นองค์ประกอบดังกล่าวนี้จึงเปรียบเสมือนช่องทางที่จะใช้ในการคัดกรองผลิตภัณฑ์เพื่อเข้าสู่ระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสมต่อไป⁽⁵⁾

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาแนวทางการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ซึ่งเป็นองค์ประกอบหนึ่งในการพัฒนาระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง

วิธีการวิจัย

เป็นการวิจัยเชิงปฏิบัติการ โดยศึกษาเชิงคุณภาพ ขั้นตอนการศึกษามีดังนี้

ระยะเวลาดำเนินงาน

ระหว่างเดือนสิงหาคม – ตุลาคม 2560

1. ศึกษากระบวนการจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศและกลุ่มประเทศที่มีระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ที่เข้มงวดและเป็นสมาชิก ICH ได้แก่ ประเทศสหรัฐอเมริกา กลุ่มสหภาพยุโรป และประเทศญี่ปุ่น โดยทบทวนวรรณกรรม หลักเกณฑ์ข้อกฎหมาย และเอกสารที่เกี่ยวข้อง
2. วิเคราะห์ระบบการจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศและกลุ่มประเทศที่ทำการศึกษาข้างต้น
3. นำผลที่วิเคราะห์ได้มาเป็นแนวทางในการพัฒนาการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงสำหรับประเทศไทย เพื่อใช้เป็นส่วนหนึ่งในการพัฒนาระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง

ผลการศึกษา

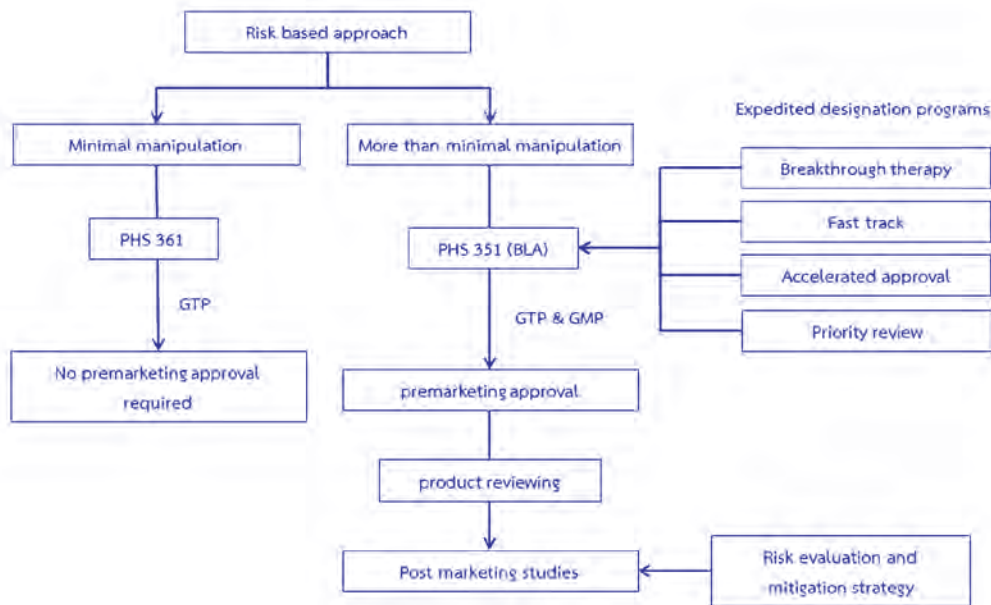
การจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration, United States of America)

ประเทศสหรัฐอเมริกา เรียกผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงภายใต้นิยาม “Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps)” โดยจัดประเภทของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเซลล์หรือเนื้อเยื่อของสิ่งที่มีชีวิตตามกฎหมาย Public Health Service Act⁽⁶⁻⁸⁾ ซึ่งจัดประเภทตามความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์

(Risk-based approach) จากวิธีที่ใช้ในการดำเนินการดัดแปลงผลิตภัณฑ์ (manipulation) ไว้เป็น 2 ประเภทคือ

1. ผลิตภัณฑ์ตามมาตรา 361 ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีการดำเนินการดัดแปลงเพียงเล็กน้อย (minimal manipulation) และไม่จำเป็นต้องได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับก่อนมีการนำมาใช้

2. ผลิตภัณฑ์ตามมาตรา 351 คือผลิตภัณฑ์ที่มีการดัดแปลงมากกว่าการดัดแปลงเพียงเล็กน้อย (more than minimal manipulation) และจำเป็นต้องได้รับอนุมัติทะเบียนก่อนมีการนำมาใช้หรือจำหน่าย โดยช่องทางของผลิตภัณฑ์ตามมาตรา 351 เป็นช่องทางเดียวกับข้อกำหนดที่ใช้ในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอื่น ๆ



รูปที่ 1 การจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศสหรัฐอเมริกา

อย่างไรก็ตาม กฎหมายดังกล่าวไม่ได้กำหนดคำจำกัดความของการดัดแปลงเพียงเล็กน้อยอย่างชัดเจนในช่วงเวลาแรก⁽⁹⁾ ทำให้การจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ตามมาตรา 361 หรือ 351 ไม่ชัดเจน⁽⁹⁾ ดังนั้นในภายหลังองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาจึงชี้แจงและกำหนดเกณฑ์สำหรับประเด็นดังกล่าว เพื่อให้เกิดความชัดเจนในแง่ของการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์และอำนวยความสะดวกต่อผู้วิจัยตลอดจนผู้ประกอบการในการวินิจฉัยว่าผลิตภัณฑ์ของตนจำเป็นต้องได้รับการขึ้นทะเบียนก่อนหรือไม่ พร้อมทั้งประกาศแนวทางวิชาการและวิธีปฏิบัติสำหรับผลิตภัณฑ์เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่อยู่ภายใต้มาตรา 361⁽¹⁰⁾ ด้วย

การจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของกลุ่มสหภาพยุโรป (European Medicine Agency, European Union)

ในขณะที่ประเทศสหรัฐอเมริกาจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงตามความเสี่ยงที่เกิดจากกระบวนการที่เกิดกับผลิตภัณฑ์ การจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของกลุ่มสหภาพยุโรปมีความคล้ายคลึงกันคือการจัดประเภทผลิตภัณฑ์ด้วยการพิจารณาความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์และกระบวนการหรือกรรมวิธีที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ อย่างไรก็ตาม กลุ่มสหภาพยุโรปแบ่งประเภทของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงตามที่ปรากฏใน Regulation EC (No) 1394/2007⁽¹¹⁾ โดยเมื่อผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงนี้ได้รับ

การจำแนกแล้วว่ามีกระบวนการที่มากกว่าการดัดแปลงเพียงเล็กน้อย จะสามารถจำแนกเป็นผลิตภัณฑ์ย่อยตามนิยามที่กำหนด ได้แก่ ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ และผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงผสม ซึ่งในกฎหมายดังกล่าวได้ให้คำจำกัดความของผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดไว้ดังนี้

1. “ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด (Gene therapy products)” หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยกรดนิวคลีอิกสายผสม (recombinant nucleic acid) อันได้มาจากเทคโนโลยีการตัดต่อพันธุกรรม โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้ในมนุษย์ให้ออกฤทธิ์ในรูปแบบต่างๆ เช่น การควบคุม (regulating) การซ่อมแซม (repairing) การทดแทน (replacing) การเพิ่มหรือตัดส่วนของสายพันธุกรรม (adding or deleting a genetic sequence) โดยผลของการรักษา ป้องกัน หรือการวินิจฉัยของผลิตภัณฑ์เกี่ยวข้องโดยตรงกับกรดนิวคลีอิกสายผสมหรือผลลัพธ์จากการแสดงออกของยีนที่ได้จากเทคนิคการตัดต่อทางพันธุกรรมที่ประกอบอยู่ในผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดนี้ไม่รวมถึงวัคซีนสำหรับโรคติดเชื้อ

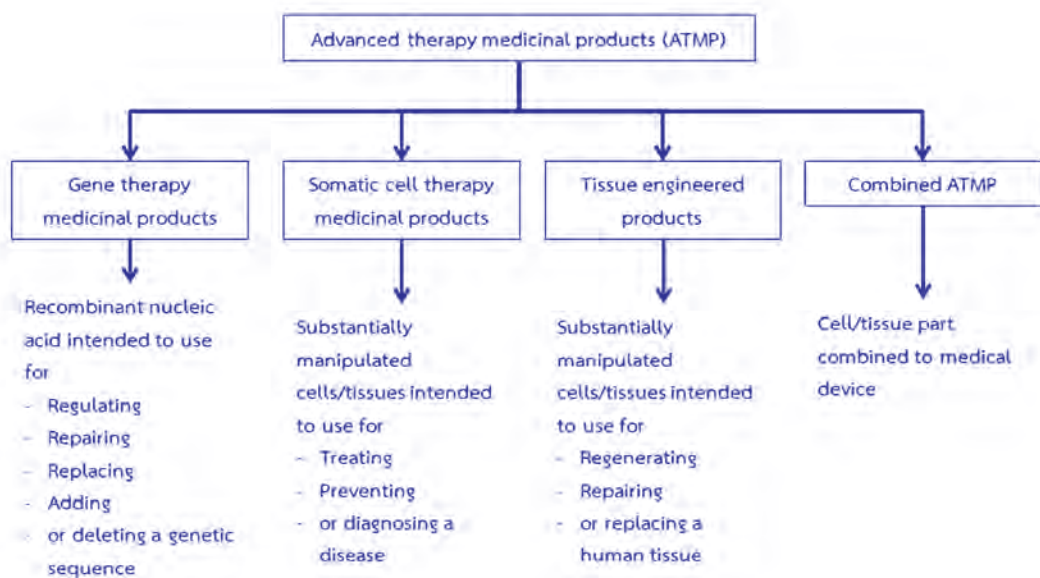
2. “ผลิตภัณฑ์เซลล์ (Cell-based products)” แบ่งเป็น 2 ประเภท ได้แก่

2.1 “ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด (Somatic cell therapy)” หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วย

2.1.1 เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ผ่านกระบวนการดัดแปลงที่มากกว่าการดำเนินการเพียงเล็กน้อย (more than minimal manipulation) ซึ่งมีผลทำให้คุณลักษณะทางชีววิทยา (biological characteristics) หน้าที่ทางสรีรวิทยา (physiological function) หรือคุณสมบัติทางโครงสร้าง (structural properties) ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ทางคลินิกมีการเปลี่ยนแปลงไปหรือ

2.1.2 เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่มีวัตถุประสงค์ในการใช้ในตัวรับ (recipient) ที่แตกต่างไปจากหน้าที่เดิมของเซลล์จากผู้ให้ (donor) โดยผลิตภัณฑ์ดังกล่าวมีผลในการรักษา (treating) ป้องกัน (preventing) หรือวินิจฉัยโรค (diagnosis) อันเนื่องมาจากหน้าที่ทางเภสัชวิทยา (pharmacological action), ภูมิคุ้มกัน (immunological action) หรือกระบวนการสันดาป (metabolic action) ของเซลล์หรือเนื้อเยื่อนั้น ๆ

2.2 “ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ (Tissue engineered products)” หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยเซลล์หรือเนื้อเยื่อตามนิยามของเซลล์บำบัดข้างต้น โดยมีวัตถุประสงค์และคุณสมบัติอันเหมาะสม



รูปที่ 2 การจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของกลุ่มสหภาพยุโรป

สำหรับการใช้ในการฟื้นฟู (regenerating) การซ่อมแซม (repairing) หรือการทดแทน (replacing) เนื้อเยื่อ โดยผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อนี้อาจมีการใช้ร่วมกับผลิตภัณฑ์อื่นๆ เช่น ผลิตภัณฑ์จากเซลล์ (cellular products) สารชีวโมเลกุล (bio-molecules) ชีววัสดุ (biomaterials), สารเคมี หรือ โครงเลี้ยงเซลล์ (scaffolds/ matrices)

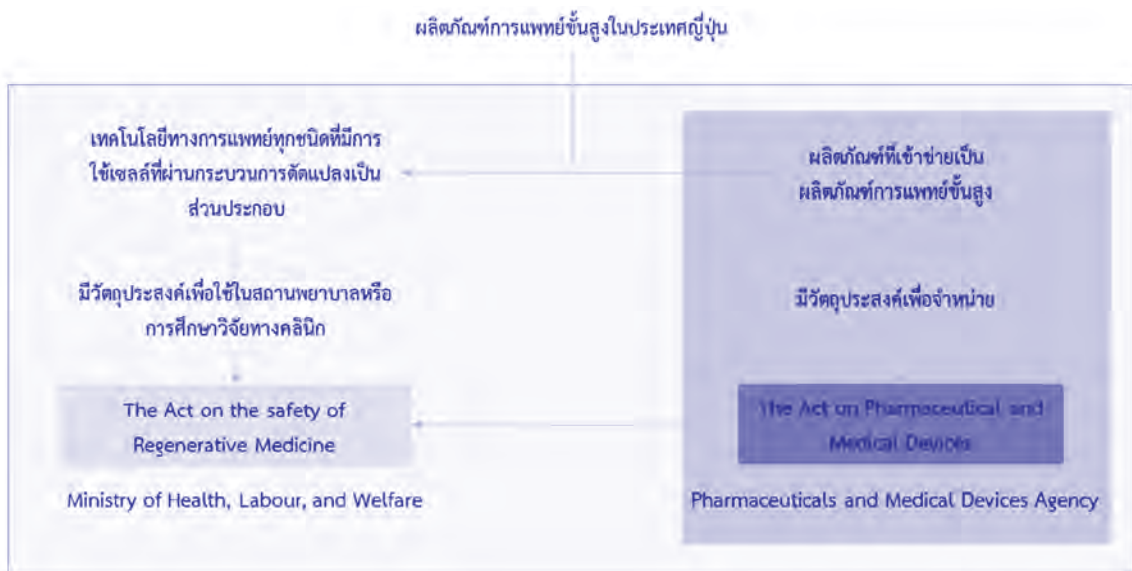
3. “ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงผสม (Combined advanced therapy medicinal product)” หมายถึง ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงตามคำจำกัดความข้างต้นที่มีการผนวกกับผลิตภัณฑ์ที่จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ตามคำจำกัดความของเครื่องมือแพทย์

อย่างไรก็ตาม สำหรับประเด็นเรื่องการดัดแปลงหรือกรรมวิธีที่ถือเป็นวิธีการดัดแปลงเพียงเล็กน้อยของกลุ่มสหภาพยุโรปยังมีความแตกต่างในรายละเอียดบางส่วนเมื่อเปรียบเทียบกับของประเทศสหรัฐอเมริกา⁽¹²⁾ ซึ่งประเด็นดังกล่าวถือเป็นอีกประเด็นหนึ่งที่ควรนำมา

ใช้ในการพิจารณาเมื่อมีการพัฒนาระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง

การจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศญี่ปุ่น (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency and Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan)

สำหรับการจัดประเภทของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศญี่ปุ่นนั้น เนื่องจากการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศญี่ปุ่นประกอบด้วยกฎหมาย 2 ฉบับ กล่าวคือ The Act on Pharmaceuticals and Medical Devices (PMD Act) และ The Act on the Safety of Regenerative Medicine (Safety Act) ซึ่งมีขอบเขตของกฎหมายที่เชื่อมโยงกัน อันเนื่องมาจากระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ของประเทศญี่ปุ่นที่ดำเนินการภายใต้ 2 หน่วยงาน ได้แก่ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency และ Ministry of Health, Labour and Welfare ดังรายละเอียดรูปที่ 3⁽¹³⁻¹⁵⁾



รูปที่ 3 ลักษณะและกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศญี่ปุ่น

โดย PMD Act ได้ให้คำจำกัดความของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงภายใต้นิยาม “Regenerative medical products” กล่าวคือ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการดัดแปลงเซลล์มนุษย์หรือสัตว์ที่มีชีวิตที่มากกว่าการดัดแปลงเพียงเล็กน้อย และมีจุดมุ่งหมายเพื่อใช้ในการฟื้นฟู ซ่อมแซม หรือก่อให้เกิดโครงสร้างหรือหน้าที่ของร่างกายมนุษย์ หรือมีจุดมุ่งหมายเพื่อใช้ในการรักษาหรือป้องกันโรคในมนุษย์ หรือผลิตภัณฑ์ที่เป็นผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด ซึ่งผลิตภัณฑ์ที่อยู่ภายใต้ นิยามดังกล่าวนี้ หากผู้ผลิตหรือผู้นำเข้าผลิตภัณฑ์ยา มีวัตถุประสงค์ที่จะผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่ายในประเทศจะต้องได้รับการพิจารณาและอนุมัติทะเบียนก่อนจาก Pharmaceuticals and Medical Devices Agency และ Ministry of Health, Labour and Welfare ตามลำดับ จากกฎหมายดังกล่าวจะเห็นได้ว่าผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศญี่ปุ่นจะแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด และผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด

อย่างไรก็ตามสำหรับผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศญี่ปุ่นยังมีการกล่าวถึงใน Safety Act โดยกฎหมายฉบับนี้ครอบคลุมผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการทำศัลยกรรมของแพทย์และการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่สามารถสรุปสาระสำคัญได้ดังนี้

เทคโนโลยีทางการแพทย์อื่นนอกเหนือจากเทคโนโลยีทางการแพทย์ดังที่จะกล่าวถึงต่อไปนี้เป็นผลิตภัณฑ์เซลล์ที่มีวัตถุประสงค์เพื่อนำไปใช้ในการใดการหนึ่ง

1. เซลล์ที่ผ่านกระบวนการดัดแปลงเพื่อใช้ในการฟอกเลือด (blood transfusion) ยกเว้น ผลิตภัณฑ์เซลล์เลือดที่ได้จากกระบวนการปลูกถ่ายยีน (gene-transferred blood cell constituents) หรือผลิตภัณฑ์เซลล์เลือดที่ได้จากกระบวนการเหนี่ยวนำเซลล์ต้นกำเนิด (induced pluripotent stem cells)

2. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation) ยกเว้น เซลล์ต้นกำเนิดเลือดที่ได้จากกระบวนการปลูกถ่ายยีน (gene-transferred hematopoietic stem cells) หรือผลิตภัณฑ์เซลล์เลือดที่ได้จากกระบวนการเหนี่ยวนำเซลล์ต้นกำเนิด

3. เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (assisted reproductive technologies) หมายถึงเทคโนโลยีทางการแพทย์ที่ใช้เซลล์จากไข่ที่ยังไม่ได้รับการผสมพันธุ์หรือสเปิร์มและผ่านกรรมวิธีหรือกระบวนการทางการแพทย์ โดยไม่รวมถึงการใช้ เซลล์ต้นกำเนิดจากตัวอ่อนมนุษย์ (embryonic stem cells)

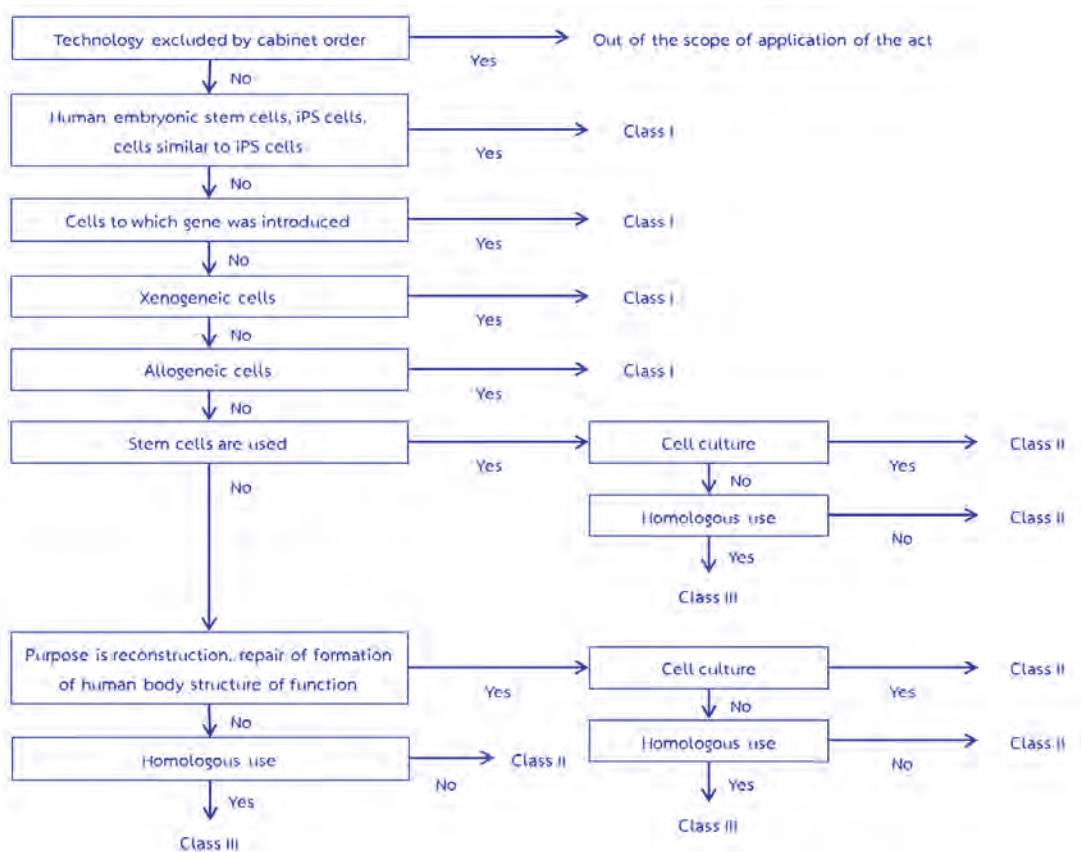
ซึ่งผลิตภัณฑ์ข้างต้นสามารถแบ่งได้เป็นความเสี่ยง 3 ระดับ^(14,16) ดังนี้

1. Class I: High risk (ความเสี่ยงสูง) คือ ผลิตภัณฑ์ที่มีกระบวนการผลิตที่ซับซ้อนหรือยังไม่ปรากฏว่าเป็นวิธีการที่เป็นที่ยอมรับอย่างชัดเจน หรือมีแนวโน้มที่อาจก่อให้เกิดผลกระทบหรืออันตรายกับผู้ป่วยจากการใช้ผลิตภัณฑ์หรือเทคโนโลยีดังกล่าว ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ที่อยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ ผลิตภัณฑ์เซลล์ที่ได้จากกระบวนการเหนี่ยวนำเซลล์ต้นกำเนิด และผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดจากตัวอ่อนมนุษย์

2. Class II: Intermediate risk (ความเสี่ยงปานกลาง) คือ ผลิตภัณฑ์หรือเทคโนโลยีที่ใช้แล้วมีแนวโน้มก่อให้เกิดผลกระทบต่อผู้ป่วยในระหว่างที่รักษา ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ในกลุ่มนี้ ได้แก่ ผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดจากเซลล์ร่างกาย (Somatic (adult) stem cells) เป็นต้น

3. Class III: Low risk (ความเสี่ยงต่ำ) คือ ผลิตภัณฑ์อื่นๆ ที่ไม่ได้อยู่รวมอยู่ในผลิตภัณฑ์ 2 ประเภทแรก ตัวอย่างเช่น ผลิตภัณฑ์เซลล์ร่างกาย (Processed somatic (adult) cells) เป็นต้น

ซึ่งหลักเกณฑ์ในการพิจารณาผลิตภัณฑ์ในแต่ละระดับนั้นเป็นไปตามรูปที่ 4



รูปที่ 4 หลักเกณฑ์การจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศญี่ปุ่น

ดังนั้นในกรณีที่มีการใช้ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงไม่ว่าจะเป็นการทำหัตถการของแพทย์หรือเพื่อการศึกษาวิจัยทางคลินิก ผู้วิจัยหรือแพทย์จะต้องดำเนินการยื่นเอกสารหน่วยงานที่มีบทบาทในการกำกับดูแลกิจกรรมดังกล่าวตามความเหมาะสม

อภิปรายและสรุปผล

จากข้อมูลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศและกลุ่มประเทศต้นแบบทั้ง 3 กลุ่มดังกล่าวมาข้างต้นนั้น จะเห็นได้ว่าทุกประเทศมีหลักการในการจัดประเภทของผลิตภัณฑ์ที่คล้ายคลึงกัน กล่าวคือมีการพิจารณาถึงความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์เป็นหลัก โดยประเทศสหรัฐอเมริกามีกฎหมายที่ชัดเจนอ้างอิงตามความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ

ตามที่กล่าวไว้ในข้อกำหนด คือ ผลิตภัณฑ์ที่มีการดำเนินการดัดแปลงเพียงเล็กน้อย และผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการดัดแปลงมากกว่าการดัดแปลงเพียงเล็กน้อย ในขณะที่สหภาพยุโรปมีการแยกประเภทของผลิตภัณฑ์ตามความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ ตลอดจนคำจำกัดความของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงแต่ละประเภทไว้อย่างชัดเจน ได้แก่ ผลิตภัณฑ์ยับยั้งบ่งชี้ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ และผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงผสม (ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่มีการใช้ควบคู่กับผลิตภัณฑ์ที่จัดอยู่ในนิยามของเครื่องมือแพทย์) อย่างไรก็ตาม ประเด็นที่ควรพิจารณาต่อไป คือ การกำหนดว่ากรรมวิธีหรือกระบวนการใดจะถูกพิจารณาเป็นการดัดแปลงเพียงเล็กน้อยตามที่ได้กล่าวไปแล้ว เนื่องจากการกำหนดนิยามที่แตกต่างกัน อาจมีผลต่อการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ในเวลาต่อมา

สำหรับประเทศญี่ปุ่น อาจถือได้ว่าการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่แตกต่างจากประเทศสหรัฐอเมริกาและกลุ่มสหภาพยุโรป เนื่องจากระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ที่มีการดำเนินการร่วมกันระหว่าง Pharmaceuticals and Medical Devices Agency และ Ministry of Health, Labour and Welfare โดยแบ่งผลิตภัณฑ์เป็นความเสี่ยง 3 ระดับ ตามที่ได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น หากแต่สำหรับผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่มีการดัดแปลงมากกว่าการดัดแปลงเพียงเล็กน้อยที่ผู้ผลิตหรือผู้นำเข้ามีวัตถุประสงค์ที่จะผลิตหรือนำเข้ามาเพื่อจำหน่ายไม่ว่ากรณีใดก็ตามจำเป็นจะต้องได้รับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ตามขั้นตอนที่กำหนดไว้

เมื่อวิเคราะห์แล้วจะเห็นได้ว่าการพัฒนาแนวทางการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงนี้จำเป็นที่จะต้องพิจารณาจากความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์เป็นอย่างแรก โดยเริ่มพิจารณาจากกระบวนการหรือกรรมวิธีที่ใช้ในการดัดแปลงหรือปรับปรุงเซลล์ เนื้อเยื่อ หรือยีนของสิ่งมีชีวิต ดังนั้น การกำหนดว่ากระบวนการใดที่จัดเป็นการดัดแปลงเพียงเล็กน้อยจึงมีความสำคัญอย่างมาก เพื่อไม่ให้เกิดการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์นั้นมีกระทบต่อการทำหัตถการของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับเทคโนโลยีการพัฒนาผลิตภัณฑ์เซลล์ในปัจจุบันที่ได้รับการยอมรับจากวงการแพทย์ในระดับสากล

นอกจากการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ตามความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์แล้ว การจำแนกดังกล่าวที่อยู่ภายใต้ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงอาจมีข้อดีในแง่ของการกำหนดกิจกรรมเฉพาะของผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดในภายหลัง ดังจะเห็นได้จากตัวอย่างหนึ่งในเรื่องของความแตกต่างของข้อควรคำนึงระหว่างผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดและผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดที่แตกต่างกัน อันเนื่องมาจากคุณสมบัติและความเสี่ยงในการปนเปื้อนสู่สิ่งแวดล้อมภายนอก ดังนั้นการกำหนดประเภทผลิตภัณฑ์ภายใต้นิยามผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงจึงมีความจำเป็นเพื่อให้การพัฒนากระบวนการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงมีความรัดกุมมากขึ้น

สำหรับประเทศไทย แม้ว่าสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะมีการประกาศให้ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงเป็นยาตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติมแล้ว⁽¹⁷⁾ แต่ยังไม่พบการแบ่งประเภทผลิตภัณฑ์ที่ชัดเจนหรือประกาศออกมาอย่างเป็นทางการ ดังนั้นการพัฒนาการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ที่จัดว่าเป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงจึงเป็นขั้นตอนถัดไปสำหรับการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์เหล่านี้ โดยการกำหนดการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์นี้ สำนักงานฯ ควรพิจารณาจัดทำแนวทางการพิจารณากรรมวิธีหรือกระบวนการที่จัดเป็นการดัดแปลงเพียงเล็กน้อยสำหรับผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง เพื่อให้การกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ของสำนักงานฯ นั้นจำกัดอยู่ที่ผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงสูง และสามารถเอื้อให้แพทย์หรือหน่วยวิจัยสามารถดำเนินการวิจัยและพัฒนาหรือรักษาผู้ป่วยด้วยเทคโนโลยีที่มีความเสี่ยงต่ำได้อย่างสะดวก ผ่านการดำเนินการของหน่วยงานอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องนอกเหนือจากสำนักงานฯ ได้อย่างราบรื่น ซึ่งการดำเนินการดังกล่าวนอกจากจะเป็นการคุ้มครองผู้บริโภคให้ปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงสูงแล้ว ยังเป็นการลดภาระของสำนักงานฯ ได้อีกด้วย

นอกจากนี้หากพิจารณาเพิ่มเติมแล้วจะเห็นได้ว่า การจำแนกเป็นผลิตภัณฑ์ย่อยภายใต้ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงยังเป็นการเตรียมช่องทางสำหรับกิจกรรมที่อาจเกิดขึ้นเฉพาะในแต่ละประเภทของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง และจากแนวทางการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ของกลุ่มสหภาพยุโรปจะเห็นได้ว่าผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงสามารถจำแนกเป็นผลิตภัณฑ์ย่อยได้ทั้งสิ้น 4 กลุ่ม ได้แก่ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ และผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงผสม ที่มีคำจำกัดความที่ชัดเจน ดังนั้นจากการจำแนกผลิตภัณฑ์ดังกล่าวข้างต้น สำนักงานฯ อาจพิจารณานำเอาแนวคิดเหล่านั้นมาปรับใช้กับระบบการจำแนกผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศไทยต่อไปได้



รูปที่ 5 ข้อเสนอการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงสำหรับประเทศไทย

ในเบื้องต้นบทความนี้ได้รวบรวมและจัดทำข้อเสนอการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงรายละเอียดตามที่ปรากฏในรูปที่ 5 ซึ่งได้นำแนวคิดที่ได้จากการวิเคราะห์ระบบการจำแนกผลิตภัณฑ์ของทั้ง 3 ประเทศและกลุ่มประเทศ มาพัฒนาเป็นระบบการจำแนกผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสมกับประเทศไทย เพื่อส่งเสริมและพัฒนาการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงในประเทศไทย ซึ่งจากรูปภาพข้างต้นจะเห็นได้ว่าการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงนั้น สำนักงานฯ จำเป็นที่จะต้องพิจารณาหรือประกาศหลักเกณฑ์ว่าด้วยกรรมวิธีหรือกระบวนการใดที่จัดเป็นการดัดแปลงเพียงเล็กน้อยที่เกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์ เพื่อให้การจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศไทยเป็นไปตามข้อกำหนดและมีความเหมาะสม

จากทั้งหมดที่กล่าวมา จะเห็นได้ว่า การกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาทั่วไปอาจไม่เพียงพอสำหรับผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ซึ่งถือว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงสูงเมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์อื่น ๆ ประกอบกับผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงหลาย ๆ ชนิดอาจมีความเป็นปัจเจก

ของผลิตภัณฑ์ต่อผู้ป่วยเฉพาะรายมากกว่าผลิตภัณฑ์ยาโดยทั่วไป ดังนั้นการพัฒนาระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องได้รับการพัฒนา ซึ่งในบทความนี้ได้นำเสนอแนวทางการพัฒนาการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ซึ่งเป็นเพียงหนึ่งในองค์ประกอบของระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์เท่านั้น สำนักงานฯ ยังจำเป็นต้องพิจารณาและวิเคราะห์ในองค์ประกอบอื่นๆ เพื่อเชื่อมโยงให้เกิดภาพรวมของการพัฒนาระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง

เอกสารอ้างอิง

1. Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. Journal of Market Access & Health Policy 2016; 4(1): 31036.
2. Hourd P, Chandra A, Medcalf N, et al. Regulatory challenges for the manufacture and scale-out of autologous cell therapies.

- 2014 Mar 31. In: Girard L, editors. StemBook [Internet]. Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute; 2008.
3. Hurley P, Jurmeister S, Parsley K. Advanced therapy medicinal products - an evolving regulatory landscape. *Regulatory focus* 2017; 1-7.
4. Halioua-Haubold CL, Peyer JG, Smith JA, et al. Regulatory considerations for gene therapy products in the US, EU, and Japan. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 2017, 90(4): 683–693.
5. O'Brien D. The importance of product classification [PowerPoint slides]. Irish Medicines Board; 2012.
6. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: Regulation of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps), small entity compliance guide, 2007.
7. Gadriock P. HCT/P regulation – 351 vs 361 products [PowerPoint slides]. Arent Fox; 2017.
8. Oh SS. FDA's perspectives on cellular and gene therapy regulation [PowerPoint slides]. International Regulatory Forum of Human Cell Therapy and Gene Therapy Products; 2016.
9. Berseney A. (2014). FDA clarifies minimal manipulation of cell/tissue products. *Stem Cell Assays* [Internet]. 2014.
10. US Food and Drug Administration. Guidance for industry and food and drug administration staff: Regulatory Considerations for human cells, tissues, and cellular and tissue-based products: Minimal manipulation and homologous use, 2017.
11. 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 (L. 324/121-137).
12. Bravery CA. EU vs US Regulation impact on global development [PowerPoint slides].
13. Ministry of Health, Labour and Welfare. Institutional framework for promoting the future implementation of regenerative medicine [PowerPoint slides].
14. Maruyama Y. Regulation of regenerative medicine in Japan [PowerPoint slides]. Health Products Regulatory Conference; 2017.
15. Tobita M, Konomi K, Torashima Y, et al. Japan's challenges of translational regenerative medicine: Act on the safety of regenerative medicine. *Regenerative Therapy* 2016;4:78-81.
16. CJ Partners. Regenerative medicine in Japan [PowerPoint slides]. CJ Partners; 2016.
17. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การควบคุม กำกับ ดูแลยาที่เป็นผลิตภัณฑ์ การแพทย์ขั้นสูง (ลงวันที่ 7 มีนาคม 2561).