



วารสารอาหารและยา
ปีที่ 28 ฉบับที่ 3 (2564): กันยายน - ธันวาคม
<https://he01.tci-thaijo.org/index.php/fdajournal/index>

THAI FOOD AND DRUG JOURNAL
Vol. 28 No. 3 (2021): September - December



ประเภทและรูปแบบการผลิตของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง

พัชรพรรณ กิจพันธ์¹ ระพีพรรณ ฉลองสุข¹

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

ที่อยู่ติดต่อ: พัชรพรรณ กิจพันธ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000
patcharaphun_k@yahoo.com

Classification and Manufacturing Model of Advanced Therapy Medicinal Products

Patcharaphun kidpun¹, Rapeepun Chalongsuk¹

¹Faculty of Pharmacy, Silpakorn University

Contact address: Patcharaphun Kidpun, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Mueang District, Nakhon Pathom, 73000, Thailand, patcharaphun_k@yahoo.com

Received: 24 February 2020, Revised: 30 March 2020, Accepted: 1 July 2021

ด้วยวิวัฒนาการของการรักษาในปัจจุบัน มีความก้าวหน้าไปอย่างมาก ไม่ว่าจะเป็นรูปแบบการรักษา ผลิตภัณฑ์การรักษามีการพัฒนาเพื่อให้มีประสิทธิภาพต่อการรักษาในโรคที่การรักษาในปัจจุบันไม่สามารถรักษาให้หาย หรือมีประสิทธิภาพที่ไม่เพียงพอ จึงก่อให้เกิดการพัฒนาผลิตภัณฑ์การรักษาชนิดใหม่ขึ้น เช่น ผลิตภัณฑ์จากเซลล์ ผลิตภัณฑ์จากยีน และผลิตภัณฑ์จากวิศวกรรมเนื้อเยื่อ โดยมุ่งหมายสำหรับใช้ในการวินิจฉัย บำบัด บรรเทา รักษา หรือป้องกันโรคหรือความเจ็บป่วยของมนุษย์ หรือสัตว์ โดยเฉพาะการรักษาโรคที่ปัจจุบันยังไม่สามารถรักษาให้หายเป็นปกติได้ (unmet medical need) เช่น การรักษาโรคที่มีความผิดปกติที่เซลล์ หรือยีน โดยตรง อาทิเช่น โรคมะเร็ง โรคทางหัวใจ และหลอดเลือด โรคทางระบบภูมิคุ้มกัน โรคระบบประสาทและสมอง เพื่อเกิดทางเลือกชนิดใหม่ในการรักษา ซึ่งแต่ละประเทศจะใช้ชื่อเรียกผลิตภัณฑ์เหล่านี้แตกต่างกัน เช่น สหภาพยุโรป เรียกว่า ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal

Products: ATMPs)¹ สหรัฐอเมริกา เรียกว่า ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ ชนิดเซลล์ หรือยีน² และญี่ปุ่น เรียกว่า เวชศาสตร์ฟื้นฟู (Regenerative Medicine: RM)³ สำหรับประเทศไทยเรียกผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ว่า ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products: ATMPs) ในบทความนี้จะขอใช้ชื่อเรียกผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ว่าผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ตามนิยามที่กำหนดโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ซึ่งสอดคล้องกับนิยามของสหภาพยุโรป ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง มีหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้เริ่มมีบทบาทและแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพการรักษาโรคที่การรักษาในปัจจุบันไม่สามารถรักษาให้หายได้ จึงทำให้ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงเป็นที่สนใจของแพทย์ นักวิชาการ และนักวิทยาศาสตร์ ในการพัฒนาผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง เพื่อนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นและขยายผลไปยังการรักษาโรคอื่น ๆ ประเด็นที่มีความจำเป็นต้องศึกษาในช่วงระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง เพื่อ

ทำให้เกิดคุณภาพประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง คือ แหล่งที่มาของวัตถุดิบเริ่มต้นทุกชนิด (starting material or raw material) ของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ซึ่งพบว่าสารตั้งต้นของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง มีความแตกต่างกับผลิตภัณฑ์ยาชนิดอื่น ๆ จึงนำไปสู่กระบวนการการผลิต กระบวนการควบคุม ที่มีความแตกต่างกัน รวมถึงรูปแบบการผลิตและการกระจายตัวของแหล่งที่ผลิต ซึ่งจะมีความสัมพันธ์ต่อกระบวนการขนส่งผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงจากแหล่งผลิตไปสู่ผู้ป่วย ซึ่งกระบวนการที่กล่าวไปข้างต้นสามารถส่งผลกระทบต่อคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ดังนั้นบทความนี้จะนำเสนอถึงประเภทของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศไทย แหล่งที่มาของสารตั้งต้นของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง รวมถึงประเภทของกระบวนการผลิต และการขนส่งผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่เกิดขึ้นในปัจจุบัน เพื่อทำให้เกิดความรู้ ความเข้าใจ ในการนำผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงมาประยุกต์ใช้ในการรักษา

ประเภทของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศไทย

ประเทศไทย ได้กำหนดนิยามผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงเป็น 4 ประเภท คือ⁴

1. ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด (Cell therapy medicinal product) หมายถึง ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่มีการดัดแปลงอย่างมีนัยสำคัญ หรือไม่ได้คงไว้ซึ่งคุณสมบัติสำคัญเดิมของเซลล์หรือเนื้อเยื่อดังกล่าว และมีวัตถุประสงค์เพื่อนำมาใช้ในการรักษา ป้องกัน วินิจฉัยโรคในมนุษย์ ผ่านกระบวนการทางเภสัชวิทยา ภูมิคุ้มกัน วิทยา หรือกระบวนการเมตาบอลิกของผลิตภัณฑ์

2. ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด (Gene therapy medicinal product) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยกรดนิวคลีอิกผสม (recombinant nucleic acid) ที่มีจุดประสงค์ในการใช้เพื่อควบคุม

ซ่อมแซม ทดแทน เพิ่มเติม หรือกำจัดลำดับของสายพันธุกรรม (genetic sequence) หรือผลิตภัณฑ์ที่มีผลทางการรักษา ป้องกัน หรือวินิจฉัยโรคที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับสายกรดนิวคลีอิกผสมหรือผลผลิตจากการแสดงออกทางพันธุกรรมของสายกรดนิวคลีอิกดังกล่าว ไม่รวมถึงวัคซีนที่ใช้สำหรับโรคติดเชื้อ

3. ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ (Tissue engineered product) หมายถึง เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ได้ผ่าน กระบวนการทางวิศวกรรมโดยมีวัตถุประสงค์ในการใช้เพื่อฟื้นฟู ซ่อมแซม หรือทดแทนเนื้อเยื่อดังกล่าวในมนุษย์

4. ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงแบบผสม (Combined ATMP) หมายถึง ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อ ตามนิยามข้างต้นที่ประกอบกับอุปกรณ์ที่ได้รับการวินิจฉัยให้เป็นเครื่องมือแพทย์

แหล่งที่มาของสารตั้งต้นของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง

หากพิจารณาถึงผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงจากการได้มาของสารตั้งต้น (starting material or raw material) ยังสามารถจำแนกออกเป็น 2 กลุ่มคือ

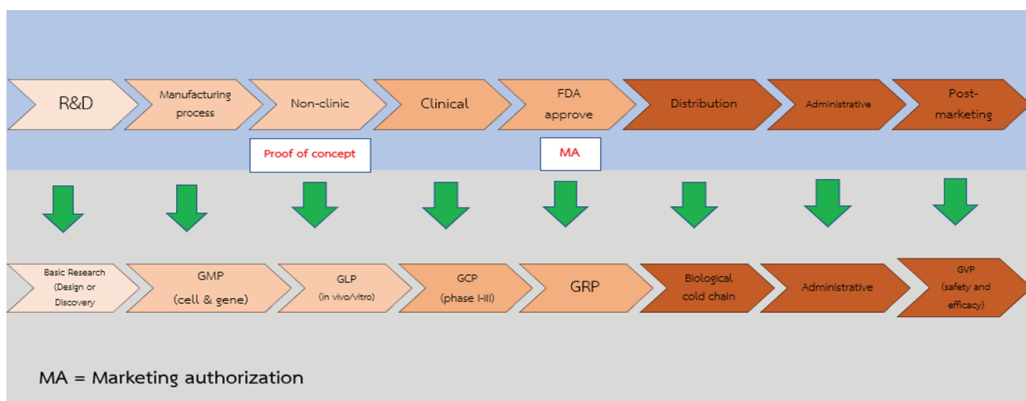
1. Autologous products คือ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเซลล์หรือเนื้อเยื่อของผู้ป่วยมาดัดแปลงเซลล์หรือเนื้อเยื่อเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป สำหรับนำกลับเข้าไปใช้รักษาผู้ป่วยเจ้าของเซลล์หรือเนื้อเยื่อนั้น ๆ ซึ่งผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้มีข้อดีคือ ความเข้ากันได้กับระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ลดความเสี่ยงของผู้ป่วยจากการติดเชื้อจากผู้บริจาคเซลล์หรือเนื้อเยื่อ⁵

ตัวอย่างผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ที่ได้รับอนุญาตให้วางจำหน่าย เช่น ผลิตภัณฑ์ KYMRIAH® มีชื่อสามัญทางยาว่า tisagenlecleucel อนุมัติทะเบียนในปี 2017 ในประเทศสหรัฐอเมริกาและสหภาพยุโรป มีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว B-cell ชนิดเฉียบพลันแบบลิมโฟบลาสติก (Acute Lymphoblastic Leukemia - ALL)⁶⁻⁹ และผลิตภัณฑ์ YESCARTA® มีชื่อสามัญทางยาว่า

axicabtagene ciloleucel อนุมัติทะเบียนในปี 2017 ในประเทศสหรัฐอเมริกา และปี 2018 ในสหภาพยุโรป¹⁰⁻¹¹ มีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว B-cell คือ Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) และ Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (PMBCL) ผลิตภัณฑ์ SPHEROX^{®12} อนุมัติทะเบียนปี 2017 ในสหภาพยุโรป มีข้อบ่งใช้สำหรับซ่อมแซมกระดูกอ่อนของข้อต่อกระดูกต้นขา และกระดูกสะบ้าที่หัวเข่า ระดับ 3 หรือ 4 จากเกณฑ์ International Cartilage Repair Society (ICRS) และมีขนาดรอยโรคไม่เกิน 10 ตารางเซนติเมตร ผลิตภัณฑ์ MACI[®] หรือที่เรียกว่าเป็นผลิตภัณฑ์ประเภท auto logous cultured chondrocytes on porcine collagen membrane ได้รับการอนุมัติทะเบียนในสหภาพยุโรป และสหรัฐอเมริกา ในปี 2013 และ 2016 ตามลำดับ ข้อบ่งใช้สำหรับซ่อมแซมกระดูกอ่อนข้อเข่า¹³⁻¹⁴

การกำกับ ดูแล และควบคุมผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้

จะเกี่ยวข้องกับการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีปฏิบัติในการผลิตที่ดี (Good Manufacturing Practice: GMP) การปฏิบัติที่ดีในห้องปฏิบัติการ (Good Laboratory Practice: GLP) การปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice: GCP) และการติดตามหลังการวางจำหน่าย (Good Vigilance Practice: GVP) เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพ ประสิทธิภาพ และปลอดภัยต่อผู้ป่วยจำนวนมาก สำหรับกรณีผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดประเด็นที่ต้องพิจารณาในการผลิต คือ ตัวนำสารพันธุกรรม (vector) ต้องไม่สามารถส่งสารพันธุกรรมของตัวเองเข้าสู่เซลล์เป้าหมายได้ และไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ของเนื้อเยื่อในร่างกาย เพื่อส่งผลต่อการรักษาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผู้ป่วย ซึ่งกระบวนการขออนุมัติทะเบียนผลิตภัณฑ์ทางยาก่อนวางจำหน่ายตามหลักการของวิทยาศาสตร์เพื่อการกำกับ ดูแล ควบคุม ผลิตภัณฑ์การแพทย์ (regulatory science) ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 กระบวนการอนุมัติทะเบียนผลิตภัณฑ์สุขภาพก่อนวางจำหน่ายตาม concept regulatory science¹⁵

2. Allogeneic products คือ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเซลล์หรือเนื้อเยื่อของผู้บริจาคมาผลิตเป็นผลิตภัณฑ์ให้ผู้ป่วยได้ใช้ การผลิตสามารถผลิตในปริมาณมากได้ ข้อดีคือ มีผลิตภัณฑ์ที่พร้อมใช้ทันทีเมื่อต้องการ แต่มีความเสี่ยงสูงด้านความไม่เข้ากันของระบบภูมิคุ้มกันระหว่างผู้ให้กับผู้รับ ข้อควรระวังของผลิตภัณฑ์ประเภท allogeneic products คือ กระบวนการคัดเลือกเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่มาจาก

ผู้บริจาคต้องเป็นเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ปราศจากเชื้อโรคหรือมีสารที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และกระบวนการเพิ่มจำนวนเซลล์ที่ยังคงคุณสมบัติตามที่ต้องการ เพื่อให้ง่ายต่อการใช้เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่มีคุณภาพ ปลอดภัย และมีประสิทธิภาพ ในการนำเซลล์หรือเนื้อเยื่อไปใช้ในตัวผู้ป่วยรายอื่น โดยเฉพาะเรื่องระบบภูมิคุ้มกันและโรคติดเชื้อระหว่างผู้ให้และผู้รับ¹⁶ ส่วนการควบคุม Allogeneic products สามารถใช้หลักเกณฑ์เดียวกับยาชีววัตถุ¹⁷

ตัวอย่างผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงประเภท Allogeneic product เช่น TEMCELL HS[®] อนุมัติทะเบียนในประเทศญี่ปุ่นปี 2015 แต่วางจำหน่ายในประเทศแคนาดา และนิวซีแลนด์ ภายใต้ชื่อการค้าว่า PROCHYMAL[®] มีข้อบ่งใช้สำหรับโรค Acute Graft Versus Host Disease เมื่อไม่ตอบสนองต่อการใช้สเตียรอยด์หรือได้รับผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้สเตียรอยด์

ประเภทของกระบวนการผลิตและการขนส่งผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงในปัจจุบัน

ถึงแม้ว่ากระบวนการผลิตทั้ง Autologous products และ Allogeneic products มีลักษณะแตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัดในด้านปริมาณการผลิตและวัตถุดิบที่นำมาใช้ แต่กระบวนการผลิตและการขนส่งผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของผลิตภัณฑ์ทั้ง 2 กลุ่ม มีรูปแบบคล้ายคลึงกัน ดังแสดงในรูปที่ 2¹⁸⁻¹⁹ เช่น

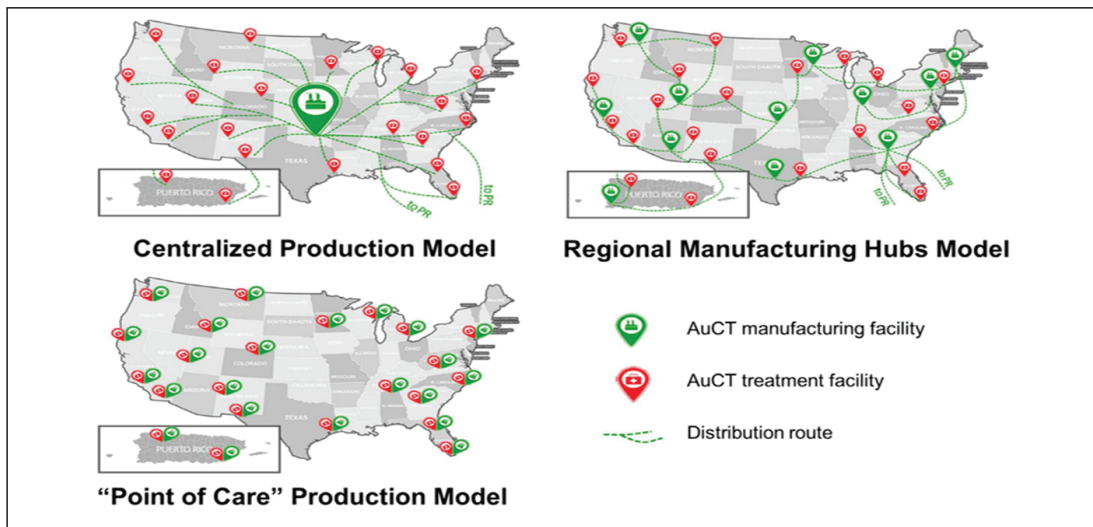
1. Centralized manufacturing คือ สถานที่ในการผลิตเพียงแหล่งเดียว กรณีที่เป็น autologous products ต้องนำเซลล์หรือเนื้อเยื่อของผู้ป่วยมาเป็นส่วนหนึ่งของวัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ดังนั้นต้องขนส่งเซลล์หรือเนื้อเยื่อของผู้ป่วยไปยังสถานที่ผลิต กระบวนการผลิตจะเกิดขึ้นที่โรงงานจนได้ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (finished product) แล้วขนส่งผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปกลับมาที่สถานพยาบาลเพื่อบริหารยาให้แก่ผู้ป่วย การผลิตผลิตภัณฑ์แบบ autologous products เป็นการผลิตสำหรับผู้ป่วยบางราย จึงไม่สามารถที่จะผลิตเป็นจำนวนมากได้ ในขณะที่ allogeneic products สามารถผลิตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงเป็นจำนวนมากแล้วกระจายผลิตภัณฑ์ไปยังสถานพยาบาลที่มีความจำเป็นต้องใช้ในการรักษาผู้ป่วย และใช้กระบวนการขนส่งที่เหมือนกับยาชีววัตถุ แต่ทั้งสองกรณีจำเป็นต้องคำนึงถึงเรื่องการควบคุมคุณภาพระหว่างการขนส่งจากโรงงานไปยังสถาน

พยาบาล เช่น อุณหภูมิ สถานะการขนส่ง ระยะเวลาการขนส่ง เพื่อให้ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงมีคุณภาพก่อนถึงผู้ป่วย

2. Decentralized manufacturing คือ โรงงานผลิตยาการกระจายตัวไปตามภูมิภาค หรือมีศูนย์กลางการผลิตในภูมิภาค (hub) หรือบริษัทคู่สัญญา (Contract Manufacturing Organizations: CMO) หรือแฟรนไชส์ (franchises) กรณีแหล่งผลิตแบบ Decentralized manufacturing มีข้อดีเรื่องลดระยะเวลาและค่าใช้จ่ายในการขนส่งผลิตภัณฑ์จากแหล่งผลิตไปยังสถานพยาบาล ลดข้อจำกัดด้านระยะทางภูมิศาสตร์ระหว่างสถานที่ตั้งของผู้ผลิตกับผู้ป่วย โดยเฉพาะ autologous products เป็นการผลิตเพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย ปริมาณการผลิตเกิดขึ้นตามข้อมูลความต้องการจริงสถานพยาบาลและแหล่งผลิต จำเป็นต้องมีการสื่อสารที่เชื่อมโยง รวดเร็ว และข้อมูลเป็นไปตามความจริงตามปริมาณการใช้ของผู้ป่วย แต่ข้อควรระวังในกรณีนี้ คือประสิทธิภาพของกระบวนการผลิตแต่ละแห่งต้องมีความปลอดภัย ประสิทธิภาพและความปลอดภัยเหมือนกันทุกแห่ง

3. Point of care manufacturing คือ สถานพยาบาลกับแหล่งผลิตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงต้องตั้งอยู่บริเวณเดียวกัน เนื่องจากเกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิต และระยะเวลาในการขนส่งผลิตภัณฑ์ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงมีอายุการใช้งานที่สั้นมาก (shelf life) หรือมีข้อจำกัดเรื่องระยะเวลาในการขนส่งผลิตภัณฑ์จากแหล่งที่ผลิตไปยังสถานพยาบาล และการบริหารยาภายในสถานพยาบาล

4. Clinical-site model สามารถเป็นไปได้ 2 แนวทาง คือ โรงงานผลิตยาส่งผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงมาที่สถานพยาบาลโดยตรง หรือกรณีการผลิตและการบริหารยาอยู่ภายในสถานพยาบาลที่เดียวกัน สามารถเกิดขึ้นกรณีที่ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงมีการผลิตและบริหารยาภายในสถานพยาบาลโดยไม่ได้ขออนุมัติขึ้นทะเบียนยา เช่น เป็นการรักษาผู้ป่วยเฉพาะราย²⁰



รูปที่ 2 กระบวนการผลิตและการขนส่งผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง¹⁸

บทสรุป

ปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีการผลิต หรือนำส่งผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงเข้ามาในราชอาณาจักรไทย แต่ในอนาคตหากมีหลักฐานเชิงประจักษ์จำนวนมากขึ้นที่แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงมีประสิทธิภาพ และปลอดภัยต่อผู้ป่วย จึงมีความเป็นไปได้ว่า ประเทศไทยอาจมีการพัฒนาการผลิตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ไม่ว่าจะเป็นการผลิตในระดับอุตสาหกรรมมา หรือการผลิตเพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายในสถานพยาบาล หรือนำส่งผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปเข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย แต่สิ่งที่ต้องเรียนรู้และนำมาวางแผนในการนำผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงมาใช้ในประเทศไทย คือ หลักการการทำงานของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่นำมาใช้กับผู้ป่วย คุณลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ แหล่งที่มาของสารตั้งต้นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง การกระจายตัวของแหล่งผลิตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงและการขนส่งผลิตภัณฑ์จากสถานที่ผลิตไปยังสถานพยาบาล เพราะประเด็นดังกล่าวส่งผลต่อคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่มีต่อผู้ป่วย อีกทั้งผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงมีแหล่งที่มาของสารตั้งต้นที่แตกต่างกัน ดังนั้นการกำกับ ดูแล

และควบคุมผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงทั้งแบบ autologous products และ allogeneic products จึงอาจมีความแตกต่างกันตั้งแต่กระบวนการผลิตจนถึงการนำไปใช้กับผู้ป่วย ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง จึงเป็นเรื่องท้าทายของผู้ที่มีความสนใจในการผลิต หรือนำส่งผลิตภัณฑ์เข้ามาในประเทศไทย รวมถึงแพทย์ที่มีความประสงค์ในการนำมาใช้รักษาผู้ป่วย ดังนั้น ผู้ที่มีหน้าที่ในการกำกับ ดูแล ควบคุมผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงก่อนออกวางจำหน่าย จำเป็นต้องมียุทธศาสตร์ความรู้ด้านวิทยาศาสตร์ทางการแพทย์ ชีววิทยา เทคโนโลยีทางชีวภาพ กฎหมาย กฎระเบียบที่เกี่ยวข้อง เพื่อให้เกิดความปลอดภัยต่อผู้ป่วยในการนำผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงมาใช้

เอกสารอ้างอิง

1. European Medicines Agency. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council [Internet]. Official Journal of the European Union. 2007 [cited 2019 May 9]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:en:PDF>

2. United State Food and Drug Administration. Regulating Biological Products [Internet]. Silver Spring MD: U.S. FDA; 2008 [cited 2019 May 9]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products>
3. Azuma K. Regulatory landscape of regenerative medicine in Japan. *Current Stem Cell Rep* 2015;1:118-28. doi: <https://doi.org/10.1007/s4778-015-0012-6>.
4. กระทรวงสาธารณสุข.ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 135, ตอนพิเศษ 302 ง (ลงวันที่ 28 พฤศจิกายน 2561).
5. Azmi B, Inglefield CJ, Lewis MP. Autologous cell therapy: current treatments and future prospects. *Wounds* 2009;21(9):234-42. PMID: 25903815.
6. Wang X, Riviere I. Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. *Mol Ther Oncolytics* 2016;3:16015. doi: 10.1038/mto.2016.15.
7. Bonini C, Mondino A. Adoptive T-cell therapy for cancer: the era of engineered T cells. *Eur J Immunol* 2015;45(9):2457-69. doi: 10.1002/eji.201545552. PMID: 26202766.
8. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 2018;359:1361-5. doi: 10.1126/science.aar6711. PMID: 29567707.
9. Davila ML, Bouhassira DC, Park JH, Curran KJ, Smith EL, Pegram HJ, et al. Chimeric antigen receptors for the adoptive T cell therapy of hematologic malignancies. *Int J Hematol* 2014; 99:361-71. PMID: 24311149.
10. European Medicines Agency. Yescarta [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>
11. United State Food and Drug Administration. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) [Internet]. Silver Spring MD: U.S. FDA; 2018 [cited 2019 Jun 10]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/yescarta-axicabtagene-ciloleucel>
12. Gionet-Gonzales MA, Leach JK. Engineering principles for guiding spheroid function in the regeneration of bone, cartilage, and skin. *Biomed Mater* 2018;13(3):1-27. doi: 10.1088/1748-605X/aab0b3. PMID: 29460842.
13. European Medicines Agency. Maci: matrix applied characterized autologous cultured ahondrocytes [Internet]. Amsterdam: Agency; 2013 [cited 2019 Jun 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/maci>
14. United State Food and Drug Administration. Maci: autologous cultured chondrocytes porcine collagen membrane [Internet]. Silver Spring MD: U.S. FDA; 2019 [cited 2019 Jun 10]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/maci-autologous-cultured-chondrocytes-porcine-collagen-membrane>
15. Zur S. ATMPs: how to successfully master challenges and foster the regulatory success rate?. *Corpus* 2016;18:132-39.
16. Hunsberger J, Harrysson O, Shirwaiker R, Starly B, Wisk R, Cohen P, et al. Manufacturing road map for tissue engineering and regenerative medicine technologies. *Stem cells transl med* 2015;4:130-5.
17. Karantalis V, Schulman IH, Balkan W, Hare JM. Allogeneic cell therapy: a new paradigm in therapeutics. *Circ res* 2015;116:12-5.
18. Wang K, Liu Y, Li J, Wang B, Bishop R, White C, et al. A multiscale simulation framework for the manufacturing facility and supply chain of autologous cell therapies. *Cytherapy* 2019;21:1081-93.
19. Mark W Lowdell, Owen Bain. Supply chain management in the delivery of ATMPs for trials and as licensed medicines. *Cell Gene Therapy Insights* 2017;3:843-51.
20. Houd P, Chandra A, Medcalf N, Williams DJ, Regulatory challenges for the manufacture and scale-out of autologous cell therapies. 2014 Mar 31. In: *StemBook* [Internet]. Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute; 2008. doi: 10.3824/stembook.1.96.1. PMID: 24851305.