

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เรื่อง แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด

ด้วยในปัจจุบัน “ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products; ATMPs)” ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีการนำเทคโนโลยีการแพทย์ขั้นสูงมาใช้กับยีน เซลล์ หรือเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิตเพื่อใช้ในการบำบัด บรรเทา ฟื้นฟู หรือรักษาความเจ็บป่วยของมนุษย์ ซึ่งมีความจำเพาะต่อโรค หรือตัวผู้ป่วยมากขึ้นและมีรูปแบบที่หลากหลาย รวมทั้งส่วนใหญ่ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยเพื่อนำมาใช้ในมนุษย์

ดังนั้น เพื่อให้แนวทางการควบคุม กำกับดูแล และการพิจารณาขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงในประเทศไทยเป็นไปตามมาตรฐานสากล และมีความเหมาะสมต่อบริบทในสถานการณ์ปัจจุบัน อาศัยอำนาจตามความในข้อ ๓ แห่งกฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. ๒๕๕๕ และประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดแบบคำขอและใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา ลงวันที่ ๑๔ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๕๖ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงออกประกาศไว้ดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ประกาศนี้ให้ใช้บังคับตั้งแต่วันถัดจากวันประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป

ข้อ ๒ ในประกาศนี้

“ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด” หมายความว่า ผลิตภัณฑ์เซลล์ หรือเนื้อเยื่อที่มีการดัดแปลงอย่างมีนัยสำคัญ หรือไม่ได้คงไว้ซึ่งคุณสมบัติสำคัญเดิมของเซลล์ หรือเนื้อเยื่อดังกล่าว และมีวัตถุประสงค์เพื่อนำมาใช้ในการรักษา ป้องกัน วินิจฉัยโรคในมนุษย์ ผ่านกระบวนการทางเภสัชวิทยา ภูมิคุ้มกันวิทยา หรือกระบวนการเมตาบอลิกของผลิตภัณฑ์

ข้อ ๓ ผู้รับอนุญาตที่ประสงค์จะขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ให้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา พร้อมด้วยเอกสารและหลักฐานที่สอดคล้องตามแนวทางท้ายประกาศนี้

ประกาศ ณ วันที่ ๑๐ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๖๑

วันชัย สัตยาวิฑูรย์

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด
(Guideline on Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP): Cell Therapy Medicinal Product)

หลักการและเหตุผล

คู่มือหลักเกณฑ์นี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อเป็นแนวทางสำหรับผู้รับอนุญาต นักวิจัย บุคลากรทางการแพทย์ และผู้ที่เกี่ยวข้อง ในเรื่องของการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (Advanced therapy medicinal product) ในส่วนของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด (Cell therapy medicinal product) และอาจรวมถึงผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ (Tissue engineered product) ในบางประเด็น โดยผู้รับอนุญาตสามารถนำวิธีการวิเคราะห์ความเสี่ยง (Risk analysis approach) มาใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ รวมไปถึงการพัฒนาแผนการศึกษาผลิตภัณฑ์ให้มีความเหมาะสมทั้งด้านคุณภาพ การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก และการศึกษาทางคลินิก ตามลำดับ โดยสามารถนำข้อมูลที่ได้มาใช้เป็นพื้นฐานในการเตรียมแผนการจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan) ได้ต่อไป

ในหัวข้อด้านการควบคุมคุณภาพและการผลิต คู่มือนี้จัดทำจากหลักเกณฑ์และการทดสอบของวัตถุดิบเริ่มต้นทุกชนิด (starting material) ตามหลักการออกแบบและการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ระหว่างการกระบวนการผลิต คุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาจากเซลล์ ตลอดจนหลักการควบคุมด้านคุณภาพและกระบวนการพัฒนาทางเภสัชกรรมของผลิตภัณฑ์ รวมไปถึงหลักการทดสอบความเปรียบเทียบกับได้ (comparability studies) เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์ และการตรวจสอบย้อนกลับของผลิตภัณฑ์ (traceability) ซึ่งหลักการทั้งหลายนี้ยังอาจประยุกต์ใช้ได้กับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดหรือผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อที่มีการใช้ควบคุมกับส่วนประกอบที่เข้าข่ายเป็นเครื่องมือแพทย์ เช่น เมทริกซ์ (matrix) เครื่องมือ (device) โครงเลี้ยงเซลล์ (scaffold)

สำหรับการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก คู่มือหลักเกณฑ์ฉบับนี้ชี้ให้เห็นว่าการศึกษาทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาแบบดั้งเดิมอาจไม่เหมาะสมกับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด แต่ถึงกระนั้นการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิคนั้นก็ยังมีส่วนสำคัญในการพิสูจน์หลักการการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์ก่อนที่จะมีการนำไปใช้ทางคลินิกต่อไป รวมทั้งยังต้องนำมาใช้ประกอบการคาดการณ์ผลทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาจากการตอบสนองของมนุษย์ จึงเป็นสิ่งที่ผู้รับอนุญาตต้องพัฒนาและวางแผนในการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกอย่างเหมาะสม

การพัฒนาการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดอาจมีการดำเนินการตามแนวทางต่างๆ คล้ายคลึงกับการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยาโดยทั่วไป อย่างไรก็ตามคู่มือฉบับนี้ได้เพิ่มประเด็นที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดและผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ รวมทั้งแนวทางการตรวจสอบย้อนกลับและการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ (vigilance) เพื่อนำมาใช้ในการพิจารณาดำเนินการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกอย่างเหมาะสมต่อไป

สารบัญ

	หน้า
หลักการและเหตุผล	1
1. บทนำ	3
2. ขอบเขต	3
3. นิยามศัพท์	4
4. ประเด็นสำคัญสำหรับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด	5
4.1 การวิเคราะห์ความเสี่ยง	5
4.2 เกณฑ์ด้านการควบคุมคุณภาพและการผลิต (Quality and manufacturing aspects)	6
4.2.1 วัสดุตั้งต้นและวัตถุดิบ (Starting and raw material)	6
4.2.2 กระบวนการผลิต (Manufacturing process)	10
4.2.3 คุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ (Characterization)	13
4.2.4 การควบคุมด้านคุณภาพ (Quality control)	19
4.2.5 การทดสอบกระบวนการผลิต (Validation of the manufacturing process)	21
4.2.6 การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Development pharmaceuticals)	22
4.2.7 การสอบทวน (Traceability)	25
4.2.8 การศึกษาเปรียบเทียบ (Comparability)	25
4.3 การพัฒนาการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก (Non-Clinical development)	26
4.3.1 เภสัชวิทยา (Pharmacology)	27
4.3.2 พิษวิทยา (Toxicology)	29
4.4 การพัฒนาการศึกษาทางคลินิก (Clinical development)	30
4.4.1 ข้อกำหนดทั่วไป (General aspects)	30
4.4.2 เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)	31
4.4.3 เภสัชจลศาสตร์ (Pharmacokinetics)	32
4.4.4 การศึกษาเพื่อหาขนาดยา (Dose finding studies)	32
4.4.5 ประสิทธิภาพทางคลินิก (Clinical efficacy)	32
4.4.6 ความปลอดภัยทางคลินิก (Clinical safety)	33
4.4.7 การติดตามความปลอดภัยและแผนการจัดการความเสี่ยง (Pharmacovigilance and risk management plan)	34

1. บทนำ

การพัฒนาอย่างรวดเร็วในด้านชีววิทยา เทคโนโลยีชีวภาพ และทางการแพทย์ นำไปสู่การพัฒนาวิธีการรักษาใหม่และผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง รวมถึงผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่ประกอบด้วยเซลล์ที่มีชีวิต ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่มีเซลล์เป็นส่วนประกอบชนิดใหม่ ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาหลายโรคที่ยังไม่มีการค้นพบวิธีการรักษามาก่อน

ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง เช่น ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากเซลล์มนุษย์นั้น แตกต่างกันได้ตามต้นกำเนิดของเซลล์ ชนิดของเซลล์ และความซับซ้อนของผลิตภัณฑ์ ซึ่งอาจเป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่เพิ่มจำนวนได้เอง (self-renewing stem cell) เซลล์ที่พัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิด (more committed progenitor cell) หรือเซลล์ที่พัฒนาหน้าที่จนยุติแล้วจนมีหน้าที่เฉพาะ (terminally differentiated cell) ทั้งนี้เซลล์อาจมีต้นกำเนิดเดียวกันหรือต่างกันได้ โดยในที่อาจรวมไปถึงเซลล์ที่มีการดัดแปลงพันธุกรรมด้วย โดยการใช้ผลิตภัณฑ์จำพวกนี้อาจพบได้ทั้งการใช้เซลล์เพียงอย่างเดียว หรือใช้ร่วมกับสารชีวโมเลกุล (biomolecule) หรือสารเคมีชนิดอื่นๆ หรืออาจมีการใช้ร่วมกับวัสดุโครงสร้าง (structural material) ที่ปกติจัดเป็นเครื่องมือแพทย์แต่มีการนำมาใช้ร่วมกับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงเหล่านี้

2. ขอบข่าย

หลักเกณฑ์นี้กำหนดแนวทางเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงในส่วนของผลิตภัณฑ์ที่จัดอยู่ในประเภทผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด โดยกล่าวถึงการพัฒนาผลิตภัณฑ์ (product development) การผลิต (manufacturing) และการควบคุมคุณภาพ (quality control) รวมทั้งการพัฒนาการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก และการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดอาจเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อในบางประเด็น โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อเป็นแนวทางเกี่ยวกับกระบวนการขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับผลิตภัณฑ์ที่กล่าวถึงในหลักเกณฑ์ฉบับนี้ อย่างไรก็ตามหลักการที่ระบุไว้ในหลักเกณฑ์ฉบับนี้ควรได้รับการผู้รับอนุญาตหรือผู้ที่เกี่ยวข้องที่ก่อดำเนินการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์

ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดตามที่ระบุในหลักเกณฑ์ฉบับนี้ ควรมีลักษณะดังนี้

- เป็นผลิตภัณฑ์ยาที่มีส่วนผสมของเซลล์มนุษย์ที่ยังมีชีวิตอยู่และนำมาใช้ในกระบวนการผลิต ทั้งที่ได้มาจากผู้อื่น (allogenic) หรือได้มาจากตนเอง (autologous)
- เป็นผลิตภัณฑ์ที่อาจมีการใช้ร่วมกับส่วนประกอบอื่นที่ไม่ปรากฏในเซลล์หรือวัสดุโครงสร้างที่สังเคราะห์ขึ้น (ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ)
- เป็นผลิตภัณฑ์เซลล์ที่มีการดัดแปลงพันธุกรรม (ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด) แต่จะกล่าวเฉพาะองค์ประกอบของเซลล์เท่านั้น
- หรือตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด

ทั้งนี้หลักเกณฑ์นี้ไม่ครอบคลุมถึงส่วนประกอบของเซลล์ที่ไม่มีชีวิต (non-viable cell) และชิ้นส่วนเซลล์ (cellular fragments) ที่มีต้นกำเนิดจากเซลล์มนุษย์ แม้ว่าหลักการบางประการสามารถประยุกต์ใช้กับข้อมูล

ในส่วนนี้ได้ นอกจากนี้หลักเกณฑ์ฉบับนี้ยังไม่ครอบคลุมไปถึงผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่ได้จากเซลล์สัตว์หรือเซลล์พืชด้วย

3. นิยามศัพท์

"ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง" (Advanced Therapy Medicinal Product) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์สำหรับมนุษย์ที่มีส่วนผสมของ ยีน เซลล์ หรือเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิต ที่มุ่งหมายสำหรับใช้ในการวินิจฉัย บำบัด บรรเทา รักษา หรือป้องกันโรคหรือความเจ็บป่วยของมนุษย์ หรือมุ่งหมายสำหรับให้เกิดผลแก่สุขภาพ โครงสร้าง หรือกระทำหน้าที่ใดๆ ของร่างกายของมนุษย์

"ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด" (Cell Therapy Medicinal Product) หมายถึง ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่มีการดัดแปลงอย่างมีนัยสำคัญ หรือไม่ได้คงไว้ซึ่งคุณสมบัติสำคัญเดิมของเซลล์หรือเนื้อเยื่อดังกล่าว และมีวัตถุประสงค์เพื่อนำมาใช้ในการรักษา ป้องกัน วินิจฉัยโรคในมนุษย์ ผ่านกระบวนการทางเภสัชวิทยา ภูมิคุ้มกันวิทยา หรือกระบวนการเมตาบอลิกของผลิตภัณฑ์

"ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด" (Gene Therapy Medicinal Product) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยกรดนิวคลีอิกผสม (recombinant nucleic acid) ที่มีจุดประสงค์ ในการใช้เพื่อควบคุม ซ่อมแซม ทดแทนเพิ่มเติม หรือกำจัดลำดับของสายพันธุกรรม (Genetic sequence) หรือผลิตภัณฑ์ที่มีผลทางการรักษา ป้องกัน หรือวินิจฉัยโรคที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับสายกรดนิวคลีอิกผสมหรือผลผลิตจากการแสดงออกทางพันธุกรรมของสายกรดนิวคลีอิกดังกล่าว ซึ่งผลิตภัณฑ์ในความจำกัดความดังกล่าวนี้ไม่ได้กล่าวรวมถึงวัคซีนที่ใช้สำหรับโรคติดเชื้อ

"ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ" (Tissue Engineered Product) หมายถึง เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ได้ผ่านกระบวนการทางวิศวกรรมโดยมีวัตถุประสงค์ในการใช้เพื่อฟื้นฟู ซ่อมแซม หรือทดแทนเนื้อเยื่อดังกล่าวในมนุษย์

"ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงแบบผสม" (Combined ATMP) หมายถึง ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อตามที่ได้ให้คำนิยามข้างต้นที่ประกอบด้วยอุปกรณ์ที่ได้รับการวินิจฉัยให้เป็นเครื่องมือแพทย์

4. ประเด็นสำคัญสำหรับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด

4.1 การวิเคราะห์ความเสี่ยง

ความเสี่ยงที่เกิดจากการใช้ผลิตภัณฑ์ทางเซลล์บำบัดนั้น ขึ้นอยู่กับแหล่งที่มาของเซลล์ กระบวนการผลิต ส่วนประกอบอื่นที่ใช้ และข้อบ่งชี้ของผลิตภัณฑ์ ความหลากหลายของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดนำไปสู่ระดับความเสี่ยงที่แตกต่างกันทั้งที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย บุคลากรทางการแพทย์ และประชาชนทั่วไป ดังนั้นข้อกำหนดเรื่องแนวทางการพัฒนาและการประเมินความเสี่ยงจึงต้องมีการปรับปรุงตามแต่ละกรณีไปขึ้นอยู่กับความเสี่ยงแบบหลายปัจจัย (multifactorial risk)

ในระยะเริ่มต้นของการพัฒนาผลิตภัณฑ์ การวิเคราะห์ความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์เบื้องต้นควรเริ่มจากพื้นฐานความรู้ที่มีอยู่ของชนิดผลิตภัณฑ์และการนำผลิตภัณฑ์ไปใช้ และควรมีการปรับปรุงข้อมูลดังกล่าวนี้อย่างต่อเนื่องตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ (product life cycle) เมื่อมีการได้รับข้อมูลความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ เพื่อให้ข้อมูลมีความเป็นปัจจุบันมากที่สุด

การวิเคราะห์ความเสี่ยงแบบครอบคลุม (Comprehensive risk analysis) ใช้แสดงให้เห็นถึงแนวทางการพัฒนาผลิตภัณฑ์ ทั้งยังใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับการเตรียมแผนการจัดการความเสี่ยงด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลการวิเคราะห์ความเสี่ยงแบบครอบคลุมควรมีลักษณะดังนี้

- วิจัยปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับคุณภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์
- มีการกำหนดขอบเขตและกำหนดข้อมูลสำคัญที่ต้องการระหว่างการพัฒนาการศึกษาทดลองที่ไม่ใช่ทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิก
- เพื่อกำหนดความจำเป็นสำหรับการดำเนินการลดความเสี่ยง (risk minimization activities)
- เพื่อกำหนดกิจกรรมการจัดการความเสี่ยงหลังผลิตภัณฑ์ออกสู่ตลาด โดยเฉพาะแผนการติดตามความปลอดภัยหลังการใช้ยา (pharmacovigilance plan)

นอกจากนี้หลักเกณฑ์ทั่วไปดังต่อไปนี้ ยังสามารถนำมาใช้ในการคาดการณ์ความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ในภาพรวมได้อีกด้วย

- แหล่งกำเนิดเซลล์ ซึ่งได้มาจากตนเองหรือผู้อื่น (autologous-allogenic)
- ความสามารถในการเพิ่มจำนวนเซลล์แบบแบ่งตัว (proliferate) และ/หรือการพัฒนาหน้าที่ของเซลล์ (differentiation)
- ความสามารถในการชักนำการตอบสนองภูมิคุ้มกันของเป้าหมาย (target) หรือตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ (effector)
- ระดับของกระบวนการดัดแปลงเซลล์ (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 (เช่น เซลล์ชนิดอื่นๆ สารโมเลกุลชีวภาพ หรือวัสดุโครงสร้าง)
- ข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันจากการศึกษาทางคลินิกหรือประสบการณ์จากผลิตภัณฑ์ใกล้เคียง

4.2 เกณฑ์ด้านการควบคุมคุณภาพและการผลิต (Quality and manufacturing aspects)

หลักเกณฑ์ส่วนนี้อธิบายถึงกิจกรรมของผู้ผลิตในการดำเนินการกับเซลล์และเนื้อเยื่อที่ได้มา โดยผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงจำเป็นต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีปฏิบัติในการผลิตที่ดี (Good Manufacturing Practice; GMP) สำหรับสารออกฤทธิ์สำคัญของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดประกอบด้วยเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่มีการปรับปรุง/ดัดแปลงแล้ว สารแต่งเติมอื่นๆ เช่น โครงเลี้ยงเซลล์, แมทริกซ์ (matrices), อุปกรณ์นำส่ง (delivery devices), ชีววัสดุ (biomaterials), สารชีวโมเลกุล (biomolecules) และ/หรือสารอื่นๆ เมื่อประกอบเป็นส่วนหนึ่งกับเซลล์ที่ผ่านกระบวนการดัดแปลงแล้วนั้น ให้พิจารณาเป็นส่วนหนึ่งของสารออกฤทธิ์สำคัญและวัสดุตั้งต้น แม้ว่าสิ่งเหล่านี้จะไม่ได้มีแหล่งกำเนิดทางชีววิทยาก็ตาม

ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดมักประกอบด้วยตัวอย่างเซลล์ในปริมาณที่จำกัด และหลายชนิดมีเป้าหมายเพื่อใช้ในผู้ป่วยเฉพาะราย ประเด็นดังกล่าวจึงทำให้มีการกำหนดหัวข้อเฉพาะสำหรับการออกแบบการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด อย่างไรก็ตามหลักเกณฑ์ฉบับนี้ไม่ได้มีจุดมุ่งหมายที่จะกล่าวถึงหรือครอบคลุมความหลากหลายของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ตลอดจนผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ เนื่องจากกระบวนการต่างๆ ที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์มีความหลากหลายตั้งแต่วิธีการขั้นพื้นฐาน ไปจนถึงกระบวนการที่มีความซับซ้อนสูง ทั้งนี้ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดบางชนิด วัสดุตั้งต้น สารออกฤทธิ์สำคัญ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปอาจมีความใกล้เคียงหรือเหมือนกันอย่างมาก แต่สำหรับบางผลิตภัณฑ์ ข้อกำหนดที่กำหนดไว้อาจไม่เพียงพอและในกรณีเช่นนี้ควรมีการระบุถึงประเด็นและรายการที่เกี่ยวข้องด้วย

4.2.1 วัสดุตั้งต้นและวัตถุดิบ (Starting and raw material)

กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดโดยทั่วไปไม่รวมถึงขั้นตอนการทำให้ปราศจากเชื้อ (sterilisation) การทำให้บริสุทธิ์ (purification) การกำจัดไวรัส (viral removal) และ/หรือการทำให้ไม่ออกฤทธิ์ (inactivation) ดังนั้นจึงต้องมีการจำกัดแหล่งที่มาของวัสดุตั้งต้นและวัตถุดิบอย่างเข้มงวด ประกอบกับการมีเกณฑ์การยอมรับ (acceptance criteria) สำหรับวัตถุดิบทุกชนิดทั้งจากมนุษย์หรือสัตว์ความเหมาะสมและจุดมุ่งหมายในการใช้งาน

4.2.1.1 เซลล์ (Cell)

วัตถุดิบเซลล์ที่ได้รับบริจาคจากผู้บริจาคคนเดียวหรือจากการรวบรวมของผู้บริจาคหลายคน (ดู 4.2.2.1) ควรมีลักษณะดังนี้

- เป็นการแยกเซลล์ปฐมภูมิเดี่ยว (single primary cell isolate) ที่ใช้โดยตรงสำหรับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด
- เป็นเซลล์ปฐมภูมิ (Primary cell) ที่เพาะเลี้ยง 2-3 พาสเสจ (passage) ก่อนนำไปใช้สำหรับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด
- เซลล์จากระบบธนาคารเซลล์ที่มีข้อกำหนดและมาตรฐานดี (well-defined cell bank) ที่ประกอบด้วย ธนาคารเซลล์ต้นแบบ (master cell bank) และธนาคารเซลล์ใช้งาน (working cell bank)

ผู้รับอนุญาตต้องมีการดำเนินการระบบการจัดเก็บเซลล์ที่มีการควบคุมอย่างเหมาะสม เพื่อให้การเก็บรักษาเซลล์เป็นไปอย่างเหมาะสม ปราศจากการเปลี่ยนแปลงคุณลักษณะเฉพาะของเซลล์ นอกจากนี้สภาวะการเก็บรักษาเซลล์ต้องมีความเหมาะสมเพื่อให้มั่นใจว่าคุณลักษณะที่สำคัญของเซลล์ยังคงถาวรอยู่ อาทิ การมีชีวิตของเซลล์ (viability) ความหนาแน่นของเซลล์ (density) ความบริสุทธิ์ (purity) ปราศจากเชื้อ (sterility) และหน้าที่ของเซลล์ (function) การจำแนกเซลล์จำเป็นต้องพิสูจน์โดยใช้ตัวชี้วัดทางจีโนไทป์และฟีโนไทป์ (genotypic and phenotypic marker) ประกอบกับสัดส่วนของเซลล์ที่แสดงออกถึงลักษณะที่ต้องการ ซึ่งนำมาใช้ถึงการประเมินตัวชี้วัดของกลุ่มประชากรของเซลล์เป้าหมาย

4.2.1.1.1 เซลล์จากแหล่งกำเนิดปฐมภูมิ (Cell of primary origin)

ข้อกำหนดเฉพาะของการบริจาคเซลล์ (donation) การได้มาซึ่งเซลล์ (procurement) และการทดสอบเซลล์ (testing) ต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

กระบวนการและมาตรฐานสำหรับการเลือกผู้บริจาคที่เหมาะสม รวมไปถึงการคัดออกในกรณีที่คุณบริจาคมีความเสี่ยงสูงหรือไม่เหมาะสม ควรมีการอธิบายและชี้แจงเหตุผลอย่างชัดเจน ในกรณีที่จำเป็นต้องรวบรวมเซลล์จากผู้บริจาคหลายคน การวิเคราะห์ความเสี่ยงควรมีการระบุถึงความเป็นไปได้ว่า การรวบรวมของเซลล์ที่มาจากผู้บริจาคหลายคนและมีลักษณะพันธุกรรมแตกต่างกันเพิ่มความเสี่ยงของผลตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันที่ไม่พึงประสงค์ในแก่ผู้ป่วยซึ่งเป็นผู้รับและสอดคล้องกับฤทธิ์ในการรักษาหรือไม่ นอกจากนี้การนำเซลล์มารวมกันอาจเพิ่มความเสี่ยงในการแพร่กระจายโรคด้วย ทั้งนี้ประเด็นดังกล่าวขึ้นอยู่กับธรรมชาติของแหล่งกำเนิดเซลล์และเนื้อเยื่อนั้นๆ ตลอดจนปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น ประวัติการสัมผัสหรือได้รับรังสีมาก่อน ซึ่งเป็นสิ่งที่ต้องพิจารณาและคำนึงถึง

ในการนำส่งเซลล์เพื่อนำมาใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์จำเป็นต้องมีแผนงานการคัดกรองจุลชีพเฉพาะ (specific microbiological screening program) ที่มีปรับใช้ตามชนิดเซลล์ ประกอบกับการทดสอบที่มีความแม่นยำในการวิเคราะห์และตรวจสอบสารติดเชื้อในมนุษย์ได้ด้วยความไว (sensitivity) ที่เหมาะสม ตลอดจนสามารถพิจารณาถึงส่วนประกอบของอาหารเลี้ยงเซลล์ (medium) ที่อาจรบกวนการวิเคราะห์ (เช่น ยาปฏิชีวนะ) นอกจากนี้สำหรับเซลล์ที่ได้จากเนื้อเยื่อที่มีสภาพไม่ดี (non-healthy tissues) เกณฑ์การยอมรับเฉพาะผลิตภัณฑ์ควรมีการกำหนดขึ้นเพื่อให้เหมาะสมต่อจุดมุ่งหมายในการนำไปใช้ต่อไป

เป้าหมายของตัวแปรด้านคุณภาพ (quality parameters) ตามเกณฑ์การยอมรับสำหรับอวัยวะหรือเนื้อเยื่อที่เข้ารับบริจาคนั้นควรมีความเฉพาะเจาะจง โดยใช้การพิจารณาเกณฑ์ทั่วไป เช่น วิธีการขนส่ง และเงื่อนไขการเก็บรักษาวัตถุดิบเซลล์

ในกรณีของการบริจาคเซลล์ของตนเอง (autologous donation) รายละเอียดหลักเกณฑ์การทดสอบของวัตถุดิบตั้งต้นที่ใช้จำเป็นจะต้องแสดงรายละเอียดได้อย่างสมเหตุสมผล ทั้งนี้ให้รวมไปถึงการพิจารณาถึงการใช้เซลล์ที่ได้มาจากตัวเองด้วย

สำหรับเซลล์ปฐมภูมิที่มีลักษณะพันธุกรรมแตกต่างกัน (allogenic primary cell) ถูกเก็บและเพิ่มจำนวนสำหรับใช้ในผู้ป่วยหลายราย เซลล์ที่นำมาใช้ในการผลิตต้องมีคุณลักษณะตามที่กำหนดอย่างเหมาะสมและใช้รายละเอียดการควบคุมคุณลักษณะของเซลล์ให้เหมือนกันกับทุกรุ่นของเซลล์ที่ผลิตได้ใหม่

4.2.1.1.2 ระบบของธนาคารเซลล์สำหรับเซลล์ไลน์ที่มีการสร้างขึ้นใหม่ (Banking system for established cell line)

ธนาคารเซลล์ต้นแบบและธนาคารเซลล์ใช้งานที่มีการตรวจคุณลักษณะแล้วอย่างเหมาะสมควรมีการกำหนดขึ้นเมื่อมีการใช้งานเซลล์ไลน์ โดยระบบการจัดเก็บเซลล์ในธนาคารเซลล์ และการวิเคราะห์คุณลักษณะของเซลล์ และการทดสอบของสถานที่เก็บเซลล์ควรเป็นไปตามแนวทางของ ICH Q5D

4.2.1.2 วัตถุดิบ สารเคมี และส่วนประกอบอื่น (Other materials, reagents and excipients)

วัตถุดิบหลายชนิดมีการนำมาใช้เพื่อการเก็บรักษา การคัดเลือก การเพาะเลี้ยง หรือการตัดแปลงทางพันธุกรรมหรือฟีโนไทป์ของเซลล์ เช่น เซลล์ชนิดต่างๆ เอนไซม์ แอนติบอดี (antibodies) ไซโตไคน์ (cytokines) เซรา (sera) และยาปฏิชีวนะ การสัมผัสหรือได้รับผลกระทบจากวัสดุเหล่านี้อาจมีผลต่อคุณภาพความปลอดภัย และประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการรักษาได้ ดังนั้นวัสดุแต่ละชนิดที่ใช้ในกระบวนการต่างๆ ควรมีข้อกำหนดและการประเมินที่ชัดเจนและเหมาะสมตามงานที่ใช้ และสามารถยืนยันได้ถึงความปลอดภัยจากเชื้อจุลินทรีย์และระดับเอนโดทอกซินที่ต่ำของวัสดุที่นำมาใช้

วัตถุดิบที่นำมาใช้รวมถึงเซลล์ที่มีหน้าที่สนับสนุนการเจริญเติบโตและการยึดเกาะของเซลล์ เช่น เซลล์พี่เลี้ยง (feeder cell) ต้องได้รับการประเมินและ/หรือการทดสอบความถูกต้องสำหรับการนำไปใช้ตามวัตถุประสงค์

คุณภาพของสารเติมแต่งที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพ (biologically active additives) ที่นำมาใช้ในอาหารเลี้ยงเซลล์ เช่น โกรทแฟกเตอร์ (growth factor) ไซโตไคน์ และแอนติบอดี ต้องมีเอกสารแสดงถึงการจำแนกชนิด ความบริสุทธิ์ ความปราศจากเชื้อ ฤทธิ์ทางชีวภาพ และการปราศจากสารปนเปื้อนต่างๆ อย่างชัดเจน โดยวัตถุดิบเหล่านี้ควรใช้อย่างจำกัดและควบคุมปริมาณการใช้ให้น้อยที่สุด และระวังการใช้สารเคมีที่มีความไวสูง เช่น ยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลคแตม (B-lactam)

สำหรับประเด็นเรื่องความปลอดภัยต่อไวรัสที่ปนเปื้อนเข้ามานั้น ผู้รับอนุญาตควรดำเนินการกับ วัตถุประสงค์ที่มีที่มาจากมนุษย์และสัตว์และต้องมีการนำมาใช้ในกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ โดยให้เป็นไปตาม หลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง หรืออาจพิจารณาดำเนินการตามตำราयाที่รัฐมนตรีประกาศในส่วนของ ความปลอดภัยจากไวรัส หากยังไม่มีกฎหมายหรือหลักเกณฑ์ใดๆ ประกาศใช้

การวัดค่าหรือตรวจวิเคราะห์ควรมีการนำมาใช้เพื่อลดความเสี่ยงของโรคสมองอักเสบแบบติดต่อ (transmissible spongiform encephalopathy) ซึ่งให้มีการดำเนินการอย่างเหมาะสมตามกฎหมายที่ เกี่ยวข้อง

หากวัตถุประสงค์ สารเคมี หรือส่วนประกอบอื่นใด ที่เคยได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อจำหน่ายหรือ ระบุอยู่ในตำรายาแล้ว ผู้รับอนุญาตควรมีการอ้างอิงอย่างเหมาะสม

ข้อมูลดังต่อไปนี้ต้องระบุเมื่อมีการใช้วัตถุประสงค์ที่มีมนุษย์หรือสัตว์เป็นแหล่งกำเนิด

4.2.1.2.1 วัตถุประสงค์ที่ได้จากมนุษย์ (Human derived material)

สารเคมีที่ได้จากมนุษย์ เช่น อัลบูมิน อิมมูโนโกลบูลิน ควรได้รับการประเมินถึงความเหมาะสมใน ลักษณะเดียวกับการใช้ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากพลาสมาตามที่ปรากฏในข้อกำหนดที่เกี่ยวข้อง การใช้สารเคมีที่ได้ จากการสังเคราะห์ชนิดอื่นควรมีการตรวจสอบและติดตาม ในกรณีที่มีการใช้เซรัมในอาหารเลี้ยงเซลล์ ควรใช้ เซรัมที่แยกได้จากผู้บริจาคเซลล์คนเดียวกันหากเป็นไปได้เพื่อลดการใช้เซรัมที่มีที่มาจากต่างแหล่งกัน

4.2.1.2.2 วัตถุประสงค์ที่ได้จากสัตว์ (Animal derived material)

เมื่อมีการนำเซลล์หรือเนื้อเยื่อจากสัตว์มาใช้ เช่น เพื่อสนับสนุนเซลล์ที่เพาะเลี้ยง ให้พิจารณาจาก หลักเกณฑ์ที่เกี่ยวข้องมาปรับใช้ในประเด็นดังกล่าว

สารเคมีที่ได้จากสัตว์อาจมีสารก่อโรคติดเชื้อแฝงมา ซึ่งอาจเพิ่มผลการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันที่ไม่พึง ประสงค์ในผู้ป่วยหรือผู้ที่ได้รับผลิตภัณฑ์ดังกล่าว ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้สารเคมีที่ได้จากสัตว์หรืออาจ แทนที่ด้วยสารเคมีอื่นที่ไม่ได้มาจากสัตว์แทน

ในกรณีที่มีการใช้เซรัมจากวัว ให้ผู้รับอนุญาตปฏิบัติตามข้อแนะนำหรือหลักเกณฑ์ตามกฎหมายที่ เกี่ยวข้อง ทั้งนี้สนับสนุนการใช้เซรัมที่ผ่านการฉายรังสี (irradiated sera) และ/หรือ อาหารเลี้ยงเซลล์ (media) ที่สังเคราะห์ได้ชนิดอื่น และต้องถูกพิจารณา

สำหรับการทดสอบความปลอดภัยด้านไวรัสของวัสดุจากสายพันธุ์สัตว์ชนิดอื่นๆ ต้องปฏิบัติตาม หลักเกณฑ์หรือกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

4.2.1.2.3 การพิจารณาพิเศษ (Special consideration)

ข้อแนะนำพิเศษสำหรับวัตถุประสงค์ตั้งต้นของผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดในรูปแบบเซลล์

เมื่อเซลล์ที่เป็นสารออกฤทธิ์สำคัญได้จากการดัดแปลงทางพันธุกรรม ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวควรปฏิบัติตามหลักเกณฑ์หรือกฎหมายที่เกี่ยวข้องของผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดที่ให้รายละเอียดเกี่ยวกับการควบคุมคุณภาพ คุณลักษณะเฉพาะ และการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกของตัวนำถ่ายยีน (gene transfer vectors) ทั้งนี้ยังต้องมีการตรวจหาปริมาณของเซลล์ที่ได้รับการดัดแปลงอย่างเหมาะสมและทำซ้ำได้ในคุณลักษณะที่ได้มาซึ่งเซลล์ที่ดัดแปลงแล้วนั้น นอกจากนี้ยังควรให้ความสนใจเป็นพิเศษในเรื่องระดับการดัดแปลง ระยะเวลาของการแสดงออกของเซลล์ และคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยีนที่ผลิตโดยเซลล์ด้วย ดังนั้นเซลล์ที่มีการดัดแปลงจนได้รับคุณลักษณะใหม่นี้ควรได้รับการตรวจสอบที่สามารถกระทำได้จริงทั้งในแง่ของปริมาณและคุณภาพ

ข้อเสนอแนะพิเศษสำหรับองค์ประกอบที่เป็นแมทริกซ์/ อุปกรณ์นำส่ง/ โครงเลี้ยงเซลล์ ของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงแบบผสม

ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดอาจมีการพัฒนาขึ้นให้ใช้ร่วมกับส่วนประกอบที่เป็นโครงสร้างที่โดยปกติจัดเป็นเครื่องมือแพทย์หรือเครื่องมือแพทย์สำหรับฝังในร่างกาย ซึ่งองค์ประกอบที่เป็นเครื่องมือแพทย์เหล่านี้ควรมีการดำเนินการที่เป็นไปตามหลักเกณฑ์หรือกฎหมายที่เกี่ยวข้อง อย่างไรก็ตามผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดอาจมีการใช้ร่วมกับส่วนประกอบที่เป็นโครงสร้างที่ตามปกติไม่ได้มีการใช้ตรงตามนิยามของเครื่องมือแพทย์ ดังนั้นส่วนประกอบโครงสร้างที่นำมาใช้จึงต้องมีการศึกษาคุณลักษณะที่เหมาะสมและได้รับการประเมินถึงความเหมาะสมตามวัตถุประสงค์การใช้งาน (ข้อมูลเพิ่มเติมสามารถศึกษาได้ที่หัวข้อ “คุณลักษณะและการพัฒนาทางเภสัชกรรม”)

แมทริกซ์ ไฟเบอร์ เม็ดปิด (beads) หรือวัสดุอื่นที่มีการนำมาใช้ในการเพิ่มหรือการผสมกับเซลล์ ควรได้รับการอธิบายถึงหน้าที่ของวัสดุต่างๆ อย่างเหมาะสม ทั้งในแง่ทางเคมี ทางชีววิทยา และทางกายภาพ (เช่น โครงสร้าง การเสื่อมสลาย) และคุณสมบัติทางด้านกลไกการทำงาน และหากมีการเพิ่มเติมหรือผนวกรวมสารโมเลกุลที่ออกฤทธิ์ทางชีววิทยาเข้าไว้ด้วยกันก็ควรมีการอธิบายและประเมินผลกระทบจากการนำวัสดุดังกล่าวมาใช้ด้วย

4.2.2 Manufacturing process (กระบวนการผลิต)

กระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดควรได้รับการออกแบบอย่างระมัดระวังและมีการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตเพื่อให้มั่นใจว่าสามารถผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพที่สม่ำเสมอ ประกอบกับข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ที่มีการกำหนดและแสดงเหตุผลในแต่ละข้อกำหนดอย่างชัดเจน

กระบวนการผลิตทุกขั้นตอนควรมีการอธิบายและชี้แจงถึงรายละเอียดของการผลิตสารออกฤทธิ์สำคัญและของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ซึ่งในที่นี้รวมไปถึงการชี้แจงรายละเอียดและชนิดของกระบวนการดัดแปลง (manipulation) ที่นำมาใช้กับเซลล์และหน้าที่ทางกายภาพของเซลล์ โดยรายละเอียดดังกล่าวนี้อาจเตรียมในรูปแบบของแผนภูมิที่อธิบายถึงกระบวนการผลิตตั้งแต่ ของเหลวทางชีวภาพ/ เนื้อเยื่อ/ อวัยวะ หรือวัตถุดิบที่นำมาจากธนาคารเซลล์ ที่มีการระบุถึงขั้นตอนสำคัญและสารมัยยันต์ ตลอดจนกับพารามิเตอร์ที่จำเป็นสำหรับกระบวนการผลิต (operating parameters) กระบวนการควบคุมระหว่างการผลิต (in-process control) และเกณฑ์การยอมรับสำหรับวิธีการทดสอบที่นำมาใช้ในการตรวจสอบผลิตภัณฑ์ ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ทาง

การแพทย์ขั้นสูงที่ประกอบด้วยเซลล์และแมทริกซ์ อุปกรณ์นำส่ง โครมเลียงเซลล์ ต้องพิจารณาเพิ่มเติมถึง ปฏิกริยาต่อกันระหว่างเซลล์กับ วัสดุที่นำมาใช้และประเด็นทางด้านคุณภาพที่อาจเกิดขึ้น และนอกจากนี้ควร คำนึงถึงวัสดุทางชีวภาพที่เสื่อมสลายได้ (biodegradable material) เมื่อนำมาใช้ ซึ่งอาจนำไปสู่การสร้าง ผลกระทบต่อสภาพแวดล้อม (เช่น ทำให้ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) สูงผิดปกติ) ระหว่างกระบวนการผลิตหรือ ภายหลังการบริหารยา

ผู้รับอนุญาตควรระบุได้ถึงข้อมูลวิธีหรือกระบวนการที่ใช้ในการขนส่งวัตถุดิบระหว่างกระบวนการผลิต ผลิตภัณฑ์ รวมถึงการขนส่ง สภาพการเก็บรักษา และระยะเวลาในการจัดเก็บ

สำหรับบริเวณที่ใช้ในการผลิตควรมีการแยกส่วนอย่างชัดเจนจากบริเวณที่ใช้เตรียมวัตถุดิบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าเป็นเซลล์หรือเนื้อเยื่อต่างชนิดกัน เนื่องจากการเก็บหรือผลิตในบริเวณเดียวกันอาจก่อให้เกิดความ เสี่ยงของการปนเปื้อนข้าม (cross contamination) ระหว่างกระบวนการผลิตในแต่ละขั้นตอนได้ ทั้งจาก อุปกรณ์หรือเครื่องมือที่ใช้ในการผลิต หรือในภาชนะบรรจุ เช่น ถังไนโตรเจนเหลว ดังนั้นจึงควรมีมาตรการ อย่างเหมาะสมในการดำเนินการเพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้ามนี้

อุปกรณ์และสถานที่สำหรับกระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดควรมีความเหมาะสม และผ่านการ ตรวจสอบยืนยันสำหรับกระบวนการผลิตแบบปลอดเชื้อ โดยใช้เครื่องมือหรืออุปกรณ์ที่มีความจำเพาะกับ ผลิตภัณฑ์หรืออุปกรณ์ที่ใช้ครั้งเดียวในการผลิตเมื่อเป็นไปได้

4.2.2.1 กระบวนการเตรียมเซลล์ (Cell preparation procedures)

กระบวนการเตรียมเซลล์ทุกขั้นตอนควรแสดงถึงวัตถุประสงค์ได้อย่างแน่ชัด และควรหลีกเลี่ยงวิธีการ จัดการที่ไม่เหมาะสม ตลอดจนกระบวนการที่นำมาใช้กับเซลล์และเนื้อเยื่อที่ไม่เหมาะสมหรือถูกต้องที่ก่อให้เกิด ความเสียหายหรือทำลายความสมบูรณ์ของเซลล์และหน้าที่ของเซลล์ ส่งผลให้การบำบัดรักษาล้มเหลวเมื่อ มีการใช้ผลิตภัณฑ์ การควบคุมด้านจุลชีพเป็นประเด็นที่สำคัญสำหรับกระบวนการควบคุมการผลิตและการ ประเมินคุณภาพของการเตรียมเซลล์ทุกชนิด จึงควรมีการตรวจติดตามผลการเพาะเลี้ยงเซลล์ในหลอดทดลอง (In vitro cell culturing) ในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการผลิตที่กำหนดไว้ นอกจากนี้ในการเพาะเลี้ยงเซลล์ ยังควรทำการทดสอบการปนเปื้อนเชื้อจุลชีพตามกระบวนการที่ใช้ในการเพาะเลี้ยง ตลอดจนลักษณะในการ เจริญเติบโตของเซลล์

หากมีการใช้วิธีการควบคุมที่เหมาะสมเกี่ยวกับ ของเหลวทางชีวภาพ/ เนื้อเยื่อ/ อวัยวะ แล้ว ต้อง สามารถปฏิบัติตามขั้นตอนดังต่อไปนี้ได้

การแยกตัวของอวัยวะหรือเนื้อเยื่อ (Organ/ tissue dissociation)

กระบวนการที่ทำให้ได้เซลล์จากอวัยวะหรือเนื้อเยื่อนั้นควรมีการอธิบายอย่างเหมาะสม (ทั้งชนิดของ เอนไซม์ อาหารเลี้ยงเซลล์ที่ใช้ เป็นต้น) โดยจะต้องพิจารณาระดับของการทำให้เกิดความเสียหาย (degree of disruption) ที่เกิดแก่เนื้อเยื่อในกรณีที่ต้องการรักษาความสมบูรณ์ของหน้าที่ของเซลล์ตามที่มุ่งหมาย และเพื่อ จำกัดปริมาณสิ่งปนเปื้อนจากเซลล์ในผลิตภัณฑ์ อาทิ เศษเซลล์ การปนเปื้อนข้ามกับเซลล์ชนิดอื่น

การแยกเอาเซลล์ที่ต้องการ (Isolation of the cell population of interest)

กระบวนการใดๆ ที่ใช้ในการแยกเซลล์ และ/หรือทำให้ได้เซลล์ที่บริสุทธิ์ควรมีการอธิบายอยู่ในส่วนนี้ โดยมีการระบุถึงประสิทธิภาพของวิธีที่นำมาใช้ประกอบกับความสัมพันธ์ต่อจุดมุ่งหมายในการใช้ ซึ่งจำเป็นต้องมีการทดสอบให้ถูกต้อง

การเพาะเลี้ยงเซลล์ (Cell culture)

ระหว่างการเพาะเลี้ยงเซลล์ในหลอดทดลอง (In vitro cell culture) ควรพิจารณาในด้านการเจริญเติบโตที่เหมาะสมและกระบวนการดัดแปลงของเซลล์ที่คัดแยก โดยกระบวนการควรมีการออกแบบในแต่ละขั้นตอนอย่างเหมาะสมที่จะรักษาความสมบูรณ์และยังควบคุมการทำหน้าที่ของเซลล์ได้อย่างครบถ้วน กระบวนการใดๆ ก็ตามนำมาใช้และมีผลต่อเซลล์ควรมีการตรวจสอบอย่างใกล้ชิดตามกระบวนการควบคุมที่กำหนดไว้ ระยะเวลาการเพาะเลี้ยงเซลล์และจำนวนพาสเสจสูงสุดของเซลล์นั้นควรมีการระบุและการทดสอบอย่างชัดเจน และควรระบุถึงสำหรับคุณลักษณะเฉพาะทางจีโนมไทป์และฟีโนไทป์ที่สัมพันธ์ของการเพาะเลี้ยงเซลล์ตั้งต้นของเซลล์ไลน์ที่สร้างขึ้น รวมไปถึงเซลล์ที่ได้จากการลอกเลียนแบบขึ้นมา (derived cell clone) ซึ่งนอกจากการระบุถึงรายละเอียดดังกล่าวแล้ว ควรมีการระบุถึงความคงสภาพของเซลล์ที่เพาะเลี้ยงด้วยกระบวนการเพาะเลี้ยงเซลล์ควรแสดงได้ถึงความสำเร็จหรือการกระทำซ้ำได้ภายใต้สภาวะการเพาะเลี้ยงอาหารเลี้ยงเซลล์ และระยะเวลาที่มีการศึกษาอย่างเหมาะสมแล้ว ที่จะทำให้เซลล์สามารถทำหน้าที่ได้ตามข้อบ่งชี้ทางคลินิกที่กำหนดไว้

ทั้งนี้ควรพิจารณาเป็นพิเศษสำหรับศักยภาพในการเติบโตของเซลล์ในการตอบสนองต่อโกรทแฟกเตอร์ เนื่องจากกลุ่มของเซลล์บางกลุ่มเท่านั้นที่อาจได้รับประโยชน์ในการเติบโตภายใต้สภาวะการเพาะเลี้ยงในหลอดทดลองที่กำหนด

การปรับแต่งเซลล์ (Cell modification)

วิธีการบำบัดรักษาหลายชนิดทั้งทางกายภาพ เคมี หรือทางพันธุศาสตร์ สามารถประยุกต์ใช้ได้กับเซลล์ ดังนั้นจึงควรมีการอธิบายถึงวิธีการปรับแต่งเซลล์ที่นำมาใช้อย่างละเอียด ซึ่งในกรณีที่มีการปรับแต่งเซลล์ถึงระดับพันธุกรรมของเซลล์นั้นจะต้องดำเนินการให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

การเพาะเลี้ยงเซลล์ในหรือบนแมทริกซ์ อุปกรณ์นำส่ง โครงเลี้ยงเซลล์ (Cell cultured in or on a matrix/device/scaffold)

เมื่อมีการเลี้ยงให้เซลล์เติบโตในหรือบนแมทริกซ์ อุปกรณ์นำส่ง หรือโครงเลี้ยงเซลล์ คุณภาพของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงผสมเหล่านี้ขึ้นอยู่กับกระบวนการควบคุมคุณภาพในกระบวนการผลิตที่เหมาะสม สำหรับผลิตภัณฑ์ดังกล่าว กระบวนการเพาะเลี้ยงเซลล์จะต้องมีการทดสอบอย่างแน่ชัด รวมไปถึงการทดสอบถึงผลกระทบจากเครื่องมือที่ใช้ที่มีต่อการเจริญเติบโต หน้าที่ และความสมบูรณ์ของเซลล์

นอกจากนี้ผลของเซลล์ที่มีต่อวัสดุของเครื่องมือ เช่น อัตราการเสื่อมสลาย อาจจะต้องนำมาพิจารณาด้วย (ดู 4.2.6 การพัฒนาทางเภสัชศาสตร์)

4.2.2.2 กระบวนการควบคุมระหว่างการผลิต (In-process control)

กระบวนการผลิตจำเป็นจะต้องมีกระบวนการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตต่างๆ ในขั้นตอนที่สำคัญหรือในกระบวนการที่เกิดสารมัธยันต์ ผลิตภัณฑ์เซลล์มัธยันต์ (Intermediate cell products) คือ ผลิตภัณฑ์เซลล์ที่สามารถแยกได้ระหว่างกระบวนการผลิต ซึ่งจำเป็นต้องมีข้อกำหนดรายการวิเคราะห์ของผลิตภัณฑ์เหล่านี้เพื่อยืนยันว่ากระบวนการผลิตดังกล่าวให้ผลิตภัณฑ์ที่ทำซ้ำได้ และให้ความสม่ำเสมอของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ทั้งนี้วิธีทดสอบและเกณฑ์การยอมรับจำเป็นจะต้องมีการระบุไว้อย่างชัดเจน และถ้ามีการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ ก็จำเป็นจะต้องมีการทดสอบเรื่องสภาวะการเก็บรักษาด้วย เช่น เวลา อุณหภูมิ เป็นต้น

4.2.2.3 การกำหนดรุ่นการผลิต (Batch definition)

วัตถุประสงค์ของการกำหนดรุ่นการผลิต คือ เพื่อให้มั่นใจในความสม่ำเสมอ และความสามารถในการตรวจสอบย้อนกลับหรือสอบทวนได้ จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่ผู้รับอนุญาตจะต้องกำหนดนิยามที่ชัดเจนของรุ่นการผลิต (production batch) ตั้งแต่ขั้นตอนการจัดหาเซลล์จนถึงการทำฉลากสำหรับภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ เช่น ขนาดบรรจุ จำนวนเซลล์พาสสาจ (cell passages) การทำสำเนาเซลล์ (cell duplication) หลักการนำเซลล์มาไว้รวมกัน (pooling strategies) ระบบการนับรุ่นการผลิต (batch numbering system) สำหรับการใส่เซลล์ที่ได้มาจากของตัวเอง ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นนั้นให้พิจารณาเป็นรุ่นการผลิตเช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ที่กล่าวไว้ข้างต้น

4.2.2.4 ระบบภาชนะบรรจุปิดสนิท (Container and closure system)

ผู้รับอนุญาตควรชี้แจงรายละเอียดระบบภาชนะบรรจุปิดสนิทให้ครบถ้วน รวมทั้งแสดงข้อมูลความเข้ากันได้ของภาชนะบรรจุกับผลิตภัณฑ์และการทำให้ปราศจากเชื้อของภาชนะบรรจุปิดสนิท โดยข้อกำหนดเกี่ยวกับภาชนะบรรจุให้ดำเนินการตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

การเลือกวัสดุสำหรับภาชนะบรรจุควรระบุในส่วนของพัฒนาด้านเภสัชกรรม และอาจจำเป็นต้องชี้แจงข้อมูลเพิ่มเติมกรณีมีส่วนประกอบของภาชนะบรรจุนั้นเกี่ยวข้องกับกระบวนการขนส่งหรือการบริหารยา

4.2.3 คุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ (Characterization)

คุณลักษณะของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดควรครอบคลุมองค์ประกอบที่จำเป็นสำหรับผลิตภัณฑ์สำหรับรูป ซึ่งคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์นี้จำเป็นอย่างยิ่งโดยเฉพาะผลิตภัณฑ์เซลล์ที่มีการใช้ควบคู่กับแมทริกซ์ โครงเลี้ยงเซลล์ และอุปกรณ์นำส่ง ข้อมูลการทดสอบคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์มีความสำคัญสำหรับส่วนประกอบเดี่ยวๆ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่มีการผสมองค์ประกอบต่างๆ เข้าไว้ด้วยกันแล้ว ข้อมูลการทดสอบคุณลักษณะอาจครอบคลุมข้อมูลที่ได้ทั้งจากกระบวนการพัฒนาและ/หรือกระบวนการผลิต ทั้งนี้ในกรณีของ

ผลิตภัณฑ์ผสมนั้น คุณลักษณะของทั้งส่วนประกอบที่เป็นเซลล์และส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์อาจมีการผันแปรอันเนื่องมาจากกระบวนการผสมกันได้

คุณลักษณะเฉพาะในเชิงลึกของส่วนประกอบที่เป็นเซลล์อาจจำเป็นต้องประกอบด้วย ข้อมูลเอกลักษณ์ (identity) ความบริสุทธิ์ (purity) สมรรถภาพ (potency) ความมีชีวิตของเซลล์ (viability) และความเหมาะสม (suitability) ของการใช้ตามข้อบ่งใช้ เว้นแต่จะมีเหตุผลอันสมควร

เนื่องจากหน้าที่ทางชีววิทยาที่มุ่งหมายไว้ของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดนั้นเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาที่ซับซ้อนซึ่งอาจเกิดจากปฏิกิริยาทางชีวเคมี ระบบเมตาบอลิก หรือการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในการแทนที่โครงสร้างของเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่ถูกทำลาย ดังนั้นข้อกำหนดของคุณลักษณะที่สมบูรณ์ของสารออกฤทธิ์สำคัญในแง่ของบทบาททางชีววิทยาอาจเป็นสิ่งที่ยาก ยิ่งกว่านั้นกลไกการออกฤทธิ์เฉพาะของผลิตภัณฑ์นั้นอาจยากที่จะชี้ชัดถึงเอกลักษณ์ทางโมเลกุลที่เกี่ยวข้องเป็นการเฉพาะ ทั้งการทำงานขององค์ประกอบของเซลล์ที่ออกฤทธิ์ไปในทางที่เหมือนกับเป็นเนื้อเยื่อเสียมากกว่า ดังนั้นเมื่อพิจารณาถึงคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ จึงต้องพิจารณาดังต่อไปนี้

- เซลล์ที่ได้มาจากตัวเอง หรือ เซลล์ที่มีลักษณะพันธุกรรมแตกต่างกัน (autologous cell vs allogenic cell)
- วิธีการดัดแปลงที่ใช้ที่เป็นการดัดแปลงเพียงเล็กน้อยหรือมากกว่าเล็กน้อย (Extensively or minimally manipulation)
- ฤทธิ์ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Immunologically active or neutral)
- ความสามารถในการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (proliferative capacity of the cell)
- รูปแบบโครงสร้างที่เสมือนเซลล์หรือเสมือนเนื้อเยื่อ และปฏิกิริยาระหว่างเซลล์ด้วยกัน และต่อองค์ประกอบโครงสร้าง (Cell-like or tissue like organization and dynamic interactions amongst cell and with the structural components)
- การใช้งานตามที่มุ่งหมาย

ส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ควรแสดงคุณลักษณะในส่วนของหน้าที่ของส่วนประกอบนั้นๆ ในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ซึ่งในที่นี้รวมถึงส่วนประกอบทางโครงสร้างที่ออกแบบเพื่อสนับสนุนองค์ประกอบของเซลล์ เช่น โครงสร้างเซลล์ (scaffold) หรือเยื่อหุ้ม (membranes) ที่ควรจำแนกและแสดงได้ถึงคุณลักษณะทางเคมีและทางกายภาพ เช่น ความเป็นรูพรุน (porosity) ความหนาแน่น (density) โครงสร้างระดับจุลทรรศน์ (microscopic structure) และขนาดที่กำหนดตามประเภทของสารที่นำมาใช้และวัตถุประสงค์ในการใช้

คุณลักษณะนั้นควรได้รับการออกแบบให้สามารถดำเนินการควบคุมแบบประจำได้ โดยนำมาประยุกต์ใช้สำหรับการตรวจปล่อยผ่านของสารออกฤทธิ์สำคัญและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปได้เช่นเดียวกับกระบวนการยืนยันความสม่ำเสมอของรุ่นการผลิต

สำหรับการใช้โมเลกุลที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพ เช่น โกรทแฟกเตอร์ ไฮโดรโคโค เป็นต้น เป็นส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดจำเป็นต้องมีการอธิบายอย่างเหมาะสม ทั้งในเรื่องของปฏิกิริยาระหว่างสารดังกล่าวกับองค์ประกอบอื่นของผลิตภัณฑ์และเนื้อเยื่อโดยรอบหลังการบริหารยา ซึ่งจำเป็นต้องเป็นการตรวจสอบถึงคุณลักษณะที่เกี่ยวข้องเหล่านี้ด้วย โดยในประเด็นดังกล่าวนี้เกี่ยวข้องอาจพิจารณาถึงความเหมาะสมระหว่างการใช้วิธีการทดสอบในหลอดทดลองหรือในสัตว์ทดลองเมื่อจำเป็นร่วมด้วย

4.2.3.1 เอกลักษณ์ (Identity)

องค์ประกอบเซลล์ (Cellular components)

เอกลักษณ์ขององค์ประกอบเซลล์นั้น ขึ้นอยู่กับจำนวนเซลล์ และแหล่งกำเนิด ที่ควรมีการตรวจถึงคุณลักษณะเฉพาะทางฟีโนไทป์และ/หรือจีโนไทป์

เมื่อพิจารณาถึงคุณลักษณะทางฟีโนไทป์ของเซลล์ ควรมีการพิจารณาถึงตัวบ่งชี้ (marker) ที่เกี่ยวข้อง โดยจะต้องมีการอธิบายเหตุผลการใช้ตัวบ่งชี้ดังกล่าว ซึ่งตัวบ่งชี้เหล่านี้อาจขึ้นอยู่กับการแสดงออกของยีน การนำเสนอของแอนติเจน ฤทธิ์ทางชีวเคมี การตอบสนองต่อการกระตุ้นจากภายนอก ความสามารถในการผลิตโมเลกุลที่มีฤทธิ์ทางชีววิทยาหรือโมเลกุลชนิดอื่นที่สามารถตรวจสอบได้ เป็นต้น สำหรับเซลล์เกาะติด (adherent cell) การตรวจวิเคราะห์ทางสัณฐานวิทยา (morphological analysis) เป็นเครื่องมือที่อาจช่วยในการวิเคราะห์ร่วมกับการทดสอบอื่นๆ นอกจากนี้ผู้รับอนุญาตควรอธิบายเกี่ยวกับกระบวนการที่นำไปสู่การปรับแต่งคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ รวมถึงการเกาะติด (adherent) การดูดซึม (absorption) การเสื่อมสลาย (degradation) การแสดงส่วนประกอบของอาหารเลี้ยงเซลล์ ถ้าเป็นไปได้

สำหรับองค์ประกอบของเซลล์ที่มาจากแหล่งกำเนิดที่มีลักษณะพันธุกรรมแตกต่าง (allogenic origin) การพิสูจน์เอกลักษณ์ควรรวมถึง การทดสอบตัวบ่งชี้การเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อ (histocompatibility marker) และการพิสูจน์เอกลักษณ์ของความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) ประกอบกับการอ้างอิงที่มีความจำเพาะต่อการใช้ตามวัตถุประสงค์นั้นๆ ถ้าเป็นไปได้

ส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ของสารออกฤทธิ์สำคัญ (Non-cellular components of the active substance)

ส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ทุกชนิดควรได้รับการตรวจสอบคุณลักษณะอย่างเหมาะสมและต้องมีการกำหนดตัวชี้วัดที่ใช้ในการพิสูจน์เอกลักษณ์อย่างชัดเจน

ทั้งนี้ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปควรประกอบด้วยสารออกฤทธิ์สำคัญนอกเหนือจากองค์ประกอบเซลล์ สารออกฤทธิ์สำคัญควรได้รับการตรวจคุณลักษณะตามที่กำหนดในหลักเกณฑ์หรือกฎหมายที่เกี่ยวข้อง โดยการทดสอบดังกล่าวนี้ควรขึ้นอยู่กับธรรมชาติของสารออกฤทธิ์สำคัญ ไม่ว่าจะสารดังกล่าวจะมีแหล่งกำเนิดทางเคมีหรือทางชีววิทยา

ส่วนประกอบทางโครงสร้างที่ถูกออกแบบเพื่อสนับสนุนองค์ประกอบเซลล์ เช่น โครงเลี้ยงเซลล์ (scaffold) หรือเยื่อหุ้ม (membrane) ควรได้รับการพิสูจน์เอกลักษณ์และตรวจสอบคุณลักษณะของส่วนประกอบและคุณลักษณะของโครงสร้างเหล่านั้น

ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงผสม (Combination products)

สารออกฤทธิ์สำคัญในผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงผสม อาจได้มาจากการรวมกันของส่วนประกอบที่เป็นเซลล์และส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ที่รวมกันเสมือนสารสำคัญเดี่ยว ในกรณีนี้เอกลักษณ์ของทั้งส่วนประกอบที่เป็นเซลล์และส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ อาจมีการเปลี่ยนแปลงได้จากผลของกระบวนการผสม ดังนั้นวิธีการพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ที่มีการรวมกันนี้จึงควรกำหนดขึ้น เว้นแต่กรณีที่มีเหตุผลอันสมควร

4.2.3.2 ความบริสุทธิ์ของเซลล์ (Cell purity)

กลุ่มเซลล์ที่สนใจนั้นอาจประกอบด้วยเซลล์อื่นๆ ที่มีชนิดและลักษณะต่างกัน และ/หรือระยะการพัฒน์ที่แตกต่างกัน หรืออาจไม่สัมพันธ์กับกลุ่มเซลล์ที่มุ่งหมาย

เมื่อชนิดของเซลล์มีการกำหนดไว้เป็นที่เฉพาะสำหรับข้อบ่งชี้ นั้น การจำแนกเซลล์ที่ไม่ต้องการหรือเซลล์ที่ปนเปื้อนประกอบกับกระบวนการควบคุมจำนวนของเซลล์เหล่านี้ในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปจำเป็นต้องดำเนินการภายใต้รายการวิธีวิเคราะห์และเกณฑ์การยอมรับที่เหมาะสม

ในกรณีที่ประสิทธิภาพและฤทธิ์ทางชีววิทยาของผลิตภัณฑ์นั้นเกิดขึ้นจากส่วนผสมที่ซับซ้อนของเซลล์ต่างๆ ปริมาณและส่วนผสมของเซลล์ดังกล่าวจำเป็นต้องมีการทดสอบถึงคุณลักษณะและสัดส่วนของเซลล์อย่างเหมาะสม โดยมีการควบคุมที่ดีทั้งจากกระบวนการควบคุมระหว่างการผลิตและการทดสอบเพื่อตรวจหรือปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์

การไม่จำแนกหรือกำหนดชนิดเซลล์อาจก่อให้เกิดการปนเปื้อนของเซลล์ที่ต้องการด้วยเซลล์ที่ไม่มีชีวิตได้ เนื่องจากความสามารถในการดำรงชีพของเซลล์คือตัวแปรสำคัญสำหรับความสมบูรณ์ของผลิตภัณฑ์และมีความสัมพันธ์โดยตรงกับฤทธิ์ทางชีววิทยา ผู้รับอนุญาตควรพิจารณาอัตราส่วนระหว่างเซลล์ไม่มีชีวิตและเซลล์ที่มีชีวิต ประกอบกับรายการวิธีวิเคราะห์ที่มีความเหมาะสมร่วมด้วย

4.2.3.3 สิ่งปนเปื้อน (Impurities)

ผลิตภัณฑ์ หรือกระบวนการที่เกี่ยวข้อง

ระหว่างกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ปริมาณสิ่งปนเปื้อนที่หลากหลาย ตลอดจนสิ่งปนเปื้อนที่มาจากผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการผลิตที่ใช้ อาจพบได้ในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป สารเคมีที่เป็นที่เรียนงานอย่างกว้างขวางว่ามีอันตรายต่อมนุษย์ควรได้รับการตรวจวิเคราะห์ในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (หรือในส่วนประกอบแต่ละชนิดถ้าไม่สามารถกระทำวิธีอื่นได้) และโดยเกณฑ์การยอมรับที่เหมาะสม ข้อจำกัดใน

รายการวิธีวิเคราะห์ควรพิจารณาจากระดับที่และความสามารถในการตรวจสอบได้ในแต่ละรุ่นการผลิตที่ใช้สำหรับการศึกษาทางพิษวิทยาและ/หรือการศึกษาทางคลินิก

หากมีการใช้วัสดุที่อาจก่อให้เกิดการเสื่อมสลายได้ในผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการผลิต เช่น วัสดุทางชีวภาพที่สลายได้ นั้น ผู้รับอนุญาตควรกำหนดให้มีการตรวจสอบคุณลักษณะในประเด็นดังกล่าวอย่างครบถ้วนตลอดจนการวิเคราะห์ถึงผลกระทบของผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการเสื่อมสลายที่มีต่อองค์ประกอบของเซลล์

กรณีผลิตภัณฑ์มีการใช้เซลล์ที่มีการดัดแปลงทางพันธุกรรม โพรตีนอื่นๆ ที่ได้จากการแสดงออกของตัวพา (vector) เช่น สารก่อให้เกิดการดื้อยาต้านจุลชีพ (antibiotic resistance factors) ตัวบ่งชี้ที่มีความจำเพาะ (selection markers) ควรได้รับการวิเคราะห์และแสดงรายละเอียดและเหตุผลของสิ่งที่ตรวจพบเหล่านี้ในผลิตภัณฑ์

สิ่งปนเปื้อน (Adventitious agents)

การพัฒนาผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่ปราศจากการปนเปื้อนจุลชีพ อันได้แก่ ไวรัส ไมโครพลาสมา แบคทีเรีย รา เป็นหลักเกณฑ์สำคัญของผลิตภัณฑ์เหล่านี้ การปนเปื้อนอาจเกิดขึ้นได้ทั้งจากวัตถุดิบหรือสารตั้งต้น หรือระหว่างกระบวนการผลิต ก็ได้ ผู้รับอนุญาตควรทำการประเมินความเสี่ยงเพื่อวิเคราะห์และประมาณการถึงความเป็นไปได้ของการกระตุ้นสิ่งปนเปื้อนแบบซ่อนเร้น (reactivation of cryptic forms of adventitious agents) ซึ่งการตรวจและทดสอบการปราศจากเชื้อแบคทีเรีย รา และไมโครพลาสมา ในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปนั้น การทดสอบควรเป็นไปตามวิธีที่กำหนดในหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดมีอายุสั้น ซึ่งไม่เหมาะแก่การนำมาทดสอบการปราศจากเชื้อแบคทีเรียตามที่มีการกำหนดไว้ในตำรายาหรือหลักเกณฑ์และข้อกำหนดที่เกี่ยวข้อง วิธีการทดสอบทางเลือกอื่นๆ ที่มีเหมาะสมควรนำมาปรับใช้ในประเด็นดังกล่าว

4.2.3.4 ความแรง (Potency)

การพัฒนาเพื่อหาวิธีวิเคราะห์ความแรงของผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสมควรดำเนินการตั้งแต่ต้นและสมควรดำเนินการเป็นอย่างยิ่ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการวิเคราะห์ความแรงของผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสม ควรปรากฏเมื่อผลิตภัณฑ์สำหรับการศึกษาทางคลินิกครั้งแรกผลิตขึ้น และการวิเคราะห์ดังกล่าวควรมีการทดสอบความถูกต้องให้ครบถ้วนก่อนที่จะมีการศึกษาทางคลินิกทางคลินิกขนาดใหญ่หรือการศึกษาที่มีความสำคัญ ยกเว้นมีเหตุผลอื่นอันสมควร รายการวิธีวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ยาบนชั้นวางยาและการตรวจปล่อยผ่านเพื่อจำหน่ายสำหรับความแรงของผลิตภัณฑ์นั้น ควรมีการพิจารณาและเตรียมขึ้นตั้งแต่ขั้นตอนการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์แล้ว

ตามที่ปรากฏในแนวทางของ ICH 6QB การวัดความแรงของผลิตภัณฑ์เป็นการทดสอบฤทธิ์ทางชีววิทยาเชิงปริมาณที่ขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ที่มีความสัมพันธ์กับคุณสมบัติทางชีววิทยา วิธีการ

วิเคราะห์ฤทธิ์ทางชีววิทยาควรพิจารณาจากผลทางชีววิทยาที่มุ่งหมายไว้และสามารถเชื่อมโยงต่อผลการตอบสนองทางคลินิกได้อีกด้วย

ตามปกติแล้ว การวิเคราะห์ความแรงของผลิตภัณฑ์แบ่งเป็น 2 ประเภท ได้แก่ 1) การวิเคราะห์ในหลอดทดลอง (In vitro assays) โดยใช้ระบบเซลล์ 2) การวิเคราะห์ในสัตว์ทดลอง (In vivo assays) โดยหน้าที่หลักของเซลล์ เช่น การมีชีวิต ความสามารถในการฟื้นฟูตนเอง การตาย และมีการเปลี่ยนแปลงตนเองเป็นจุดสำคัญของด้านคุณภาพ หน้าที่ และความมั่นคงของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด และจำเป็นสำหรับการตรวจติดตามทั้งระหว่างกระบวนการผลิตและการตรวจปล่อยผ่านเพื่อจำหน่ายโดยการใช้ตัวชี้วัดที่เป็นตัวแทน (surrogate marker) ประกอบกับวิธีการที่เหมาะสม เช่น ข้อมูลการแสดงออกของยีน โดยการวิเคราะห์ด้วย microarrays การวิเคราะห์ด้วย flow cytometric immunofluorescent, cell cloning, วิธีพีซีอาร์ (PCR) หรือวิธีอื่นๆ ทั้งนี้การวิเคราะห์ความแรงในสัตว์ทดลอง (In vivo assay) ที่เหมาะสมอาจเป็นประโยชน์อย่างยิ่งเมื่อมีการนำเข้ามาใช้ในการวิเคราะห์ความแรงของผลิตภัณฑ์

ตัวชี้วัดสำหรับการวิเคราะห์ความบริสุทธิ์และตัวชี้วัดสำหรับการวิเคราะห์ความแรงของผลิตภัณฑ์ไม่ควรใช้ร่วมกันในการวิเคราะห์เดียวกัน

การซ่อมแซมและการฟื้นฟูเนื้อเยื่อ (Tissue repair and regenerative)

การทดสอบในสัตว์ทดลอง (In vivo) สามารถกระทำได้ในสัตว์ทดลองโดยจำลองการซ่อมแซมหรือฟื้นฟูเนื้อเยื่อทางคลินิกที่เป็นจุดมุ่งหมายการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์ หรือสามารถแสดงรูปแบบการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์ได้ สำหรับการศึกษานี้ในหลอดทดลอง (In vitro) นั้น สามารถอิงผลการศึกษาได้จากการแสดงออกของตัวบ่งชี้ที่แสดงออกทั้งโดยตรงและโดยอ้อม (ตัวชี้วัดที่เป็นตัวแทน (surrogate markers)) ที่มีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ทางชีววิทยาที่มุ่งหมาย เช่น ตัวบ่งชี้บนผิวเซลล์ ตัวบ่งชี้ที่เกิดจากการกระตุ้น การแสดงออกของยีน นอกจากนี้การตอบสนองทางกายภาพภายใต้เงื่อนไขที่ชัดเจน เช่น การเปลี่ยนแปลงของเซลล์เพื่อทำหน้าที่ที่เฉพาะเจาะจง และ/หรือการหลั่งสารคัดหลั่งหรือโปรตีนที่เฉพาะเจาะจงของเนื้อเยื่อ (เช่น สารประกอบวัสดุภายนอกเซลล์) สามารถใช้เป็นหลักการพื้นฐานสำหรับการทดสอบความแรงของผลิตภัณฑ์ได้อย่างไรก็ตามผู้ผลิตต้องมั่นใจว่าวิธีการทดสอบคุณลักษณะที่นำมาใช้นั้นเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ทางชีววิทยาที่เกิดขึ้นในสิ่งมีชีวิตตามที่มุ่งหมายได้จริง

วิธีการวิเคราะห์ความแรงของผลิตภัณฑ์ควรดำเนินการโดยใช้ปริมาณเซลล์ตามที่กำหนด และถ้าเป็นไปได้จำนวนดังกล่าวควรเปรียบเทียบกับปริมาณมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ที่มีคุณสมบัติเหมาะสม ความแรงของผลิตภัณฑ์ที่ทดสอบได้ควรมีการกำหนดระยะเวลาที่ต้องการเพื่อรับผลการรักษาตามที่กำหนดไว้ล่วงหน้า เช่น การฟื้นฟูหรือซ่อมแซมโครงสร้างทางกายวิภาค หรือความแรงอาจคำนวณจากผลของผลิตภัณฑ์ที่วัดได้ในเวลาที่กำหนดไว้

เมตาบอลิกหรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (Metabolic or Pharmacological activity)

เซลล์ที่บรรจุอยู่ในผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดอาจได้มาจากการกระตุ้นโดยใช้สารเคมีหรือการตัดต่อพันธุกรรมในหลอดทดลองเพื่อให้ได้โปรตีนที่ต้องการ เช่น โกรทแฟคเตอร์ แอนติเจนบนผิวเซลล์ (cell surface antigen) หรือโมเลกุลอื่นๆ ที่ทำให้เกิดผลการตอบสนองทางชีววิทยาที่คงที่นานเท่าที่ต้องการ ในสภาวะแวดล้อมระดับไมโครชนิดใหม่ (new microenvironment) ดังนั้นวิธีการวิเคราะห์ความแรงที่พัฒนาขึ้นจึงควรใช้ในการประเมินฤทธิ์ที่สัมพันธ์กับฤทธิ์ของสารออกฤทธิ์สำคัญได้ โดยไม่จำเป็นว่าจะต้องเป็นองค์ประกอบของเซลล์ที่มีชีวิตทั้งหมด หากแต่เป็นส่วนประกอบอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องในผลิตภัณฑ์

หน้าที่ทางชีววิทยาที่มุ่งหมายของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดขึ้นอยู่กับความสามารถของเซลล์ในการหลั่งโมเลกุลเฉพาะ เช่น เพื่อการซ่อมแซมความผิดปกติของเมตาบอลิก เพื่อสนับสนุนการเจริญเติบโต เพื่อปลดปล่อยสารเมตาบอลิก ดังนั้นการทดสอบความแรงจึงขึ้นอยู่กับ การตรวจสอบโมเลกุลสารออกฤทธิ์สำคัญที่ผลิตขึ้นและการออกฤทธิ์ทางชีววิทยาที่มุ่งหมาย ซึ่งในการตรวจสอบดังกล่าวนี้สามารถดำเนินการได้โดยใช้วิธีการวิเคราะห์เชิงคุณภาพและเชิงปริมาณ (การวิเคราะห์โปรตีน, การจำแนกกรดนิวคลีอิก, การวิเคราะห์โดยใช้ HPLC, การทำโครมาโตกราฟี เป็นต้น) โดยโมเลกุลเดียวกันนั้นสามารถรับการประเมินหน้าที่จากการศึกษาในสัตว์ทดลองโดยสมมุติว่าสารออกฤทธิ์สำคัญนั้นถูกหลั่งจากผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดไปในของเหลวชีวภาพ (พลาสมา, CSF, ปัสสาวะ หรือของเหลวในลำไส้)

ภูมิคุ้มกันบำบัด (Immunotherapy)

วิธีการวิเคราะห์ความแรงของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่มีจุดมุ่งหมายเพื่อใช้ในการบำบัดทางภูมิคุ้มกันนั้นขึ้นอยู่กับความซับซ้อนของกลไกในระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจากการทำงานร่วมกันของแอนติเจนที่หลากหลายและความหลากหลายของวัตถุประสงค์ตั้งต้น

4.2.3.5 ฤทธิ์ก่อเนื้องอก (Tumorigenicity)

ฤทธิ์ก่อเนื้องอกของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดนั้นแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาเคมี เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงสามารถเกิดขึ้นได้กับองค์ประกอบของเซลล์ที่อยู่ในผลิตภัณฑ์ ซึ่งประเด็นดังกล่าวนี้สามารถเกิดขึ้นได้โดยไม่จำกัดอยู่แค่การรักษาในแต่ละรายเท่านั้น เมื่อความเสี่ยงในการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ และศักยภาพในการก่อให้เกิดเนื้องอกในภายหลังสามารถคาดการณ์ได้ องค์ประกอบของเซลล์ควรได้รับการประเมินศักยภาพในการก่อเนื้องอกโดยวิธีการวิเคราะห์ที่เหมาะสม เช่น ความสามารถในการแบ่งตัวของเซลล์ การกระตุ้นจากภายนอก การตอบสนองต่อการกระตุ้นให้เซลล์ตาย (apoptosis) หรือการปรับแต่งทางพันธุกรรม นอกจากนี้ผู้รับอนุญาตควรทำการทดสอบความสมบูรณ์ของโครโมโซม (Chromosomal integrity) และฤทธิ์ก่อเนื้องอกของเซลล์ที่ได้จากการเพาะเลี้ยงเซลล์รวมถึงระบบการธนาคารเก็บเซลล์ (Cell banking system) โดยประเด็นดังกล่าวนี้ผู้รับอนุญาตสามารถอ้างอิงได้จากแนวทาง ICH Q5D

4.2.4 การควบคุมด้านคุณภาพ (Quality control)

สำหรับการควบคุมด้านคุณภาพที่เหมาะสม สารออกฤทธิ์สำคัญ และ/หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปควรมี การกำหนดให้มีการทดสอบเพื่อปล่อยผ่าน โดยการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านทุกชนิดควรดำเนินการโดยใช้วิธี ทดสอบที่มีการตรวจสอบความถูกต้องและทันสมัยจนถึงกระบวนการขึ้นทะเบียนตำรับยา

4.2.4.1 เกณฑ์การปล่อยผ่าน (Release criteria)

ข้อกำหนดรายการวิธีวิเคราะห์เพื่อปล่อยผ่านของสารออกฤทธิ์สำคัญ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปควรมี การกำหนดจากพารามิเตอร์พื้นฐานที่ได้ระหว่างการศึกษาคูณลักษณะ นอกจากนี้การคัดเลือกวิธีการทดสอบ ควรเลือกวิธีที่จำเพาะกับผลิตภัณฑ์และสามารถอธิบายถึงความเหมาะสมได้

รายการวิธีวิเคราะห์สำหรับการตรวจสอบเพื่อปล่อยผ่านควรครอบคลุมถึง การพิสูจน์เอกลักษณ์ ความ บริสุทธิ์ ความปราศจากเชื้อ ความแรง สิ่งปนเปื้อน ปริมาณเซลล์ที่ยังมีชีวิต และจำนวนเซลล์ทั้งหมด เว้นแต่มี เหตุอันสมควร ถ้าโครงสร้างเป็นส่วนสำคัญของผลิตภัณฑ์ คุณลักษณะของโครงสร้างสารออกฤทธิ์สำคัญหรือ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปควรได้รับการระบุและชี้แจงเหตุผลอย่างเหมาะสม ในกรณีที่หน้าที่หลักของผลิตภัณฑ์เซลล์ บำบัดคือการหลังโปรตีนที่มีความจำเพาะ รายการวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ในการตรวจสอบปริมาณโปรตีนที่มีการหลัง ออกมาจากเซลล์นั้นควรได้รับการกำหนดในประเด็นดังกล่าวด้วย

ในกรณีที่วิธีการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านไม่สามารถดำเนินการได้กับสารออกฤทธิ์สำคัญหรือผลิตภัณฑ์ สำเร็จรูป แต่สามารถทำได้บนสารมัตถยันตร์ที่สำคัญและ/หรือการทดสอบระหว่างกระบวนการผลิต ผู้รับ อนุญาตควรให้เหตุผลในการดำเนินการกับประเด็นดังกล่าวอย่างเหมาะสม ทั้งนี้ในกรณีที่กล่าวไว้ข้างต้นนี้การ ปรับเพิ่มกระบวนการควบคุมคุณภาพให้มีความเหมาะสมเพียงพอในกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ หรือการนำ ข้อมูลผลการศึกษาทางคลินิกสนับสนุนอาจมีความจำเป็นในการนำมาพิจารณา แต่ทั้งนี้อาจมีข้อยกเว้นในกรณี ดังต่อไปนี้

- การทดสอบเพื่อปล่อยผ่านบางครั้งอาจเป็นไปได้สำหรับส่วนประกอบที่จำเป็นต้องใช้ควบคู่กัน ของสารออกฤทธิ์สำคัญหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปเนื่องจากเหตุผลทางเทคนิค
- ความสมบูรณ์ของการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านไม่สามารถกระทำได้ก่อนที่ผลิตภัณฑ์จะส่งต่อแก่ผู้รับ ยาอันเนื่องมาจากข้อจำกัดทางด้านเวลา เช่นในกรณีของผลิตภัณฑ์ชนิดที่ได้จากตนเอง (autologous) ที่ต้องให้แก่ผู้รับยาทันทีหลังจากผลิตภัณฑ์เตรียมสำเร็จและเป็นเวลาเดียวกับเมื่อ เริ่มการทดสอบ อย่างไรก็ตาม ผู้รับอนุญาตควรระบุและอธิบายถึงวิธีการทดสอบที่สำคัญที่ยังต้องมึ การดำเนินการในเวลาจำกัดก่อนนำไปใช้ทางคลินิกได้อย่างสมเหตุผล และนอกจากนี้หากเป็นไปได้ ผู้รับอนุญาตควรเก็บรักษาตัวอย่างผลิตภัณฑ์ไว้สำหรับการการตรวจวิเคราะห์ในอนาคตด้วย
- ปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่มีจำกัดและมีผลต่อปริมาณการใช้ทางคลินิก (เช่น จำนวนเซลล์ที่ได้จาก การเก็บตัวอย่างที่มีปริมาณที่จำกัดหรือเซลล์มีอัตราการเพิ่มจำนวนที่ต่ำ) การปล่อยผ่านของ ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวควรตัดสินจากการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการดัดแปลงของเซลล์ และกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต

4.2.4.2 การทดสอบความคงสภาพ (Stability testing)

อายุของผลิตภัณฑ์เซลล์ภายใต้สภาวะการเก็บรักษาที่เหมาะสมควรมาจากการพิจารณาถึงคุณสมบัติของวัสดุ ดังต่อไปนี้

- สภาวะการเก็บรักษาสารมัยยันต์
- องค์ประกอบที่ผสมอยู่ของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด
- สารออกฤทธิ์สำคัญ
- ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

นอกจากนี้ ผู้รับอนุญาตควรพิจารณากำหนดอายุการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดหลังมีการเปิดภาชนะที่ใช้สำหรับขนส่ง โดยสภาวะการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ทุกอย่างควรมีการกำหนดช่วงอุณหภูมิที่เหมาะสมสำหรับการขนส่งและสภาวะในการเก็บรักษาระหว่างการขนส่งนั้นควรมีข้อมูลสนับสนุนจากการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการบำรุงรักษาความสมบูรณ์ของเซลล์ และความคงตัวของผลิตภัณฑ์ในช่วงเวลาที่กำหนดไว้ และในกรณีที่เกี่ยวข้อง ผู้รับอนุญาตควรมีการให้รายละเอียดวิธีการแช่แข็งและการคลายเย็นที่เหมาะสม

เนื่องจากธรรมชาติที่ซับซ้อนของสารออกฤทธิ์สำคัญของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ข้อกำหนดสำหรับความคงสภาพของผลิตภัณฑ์จึงควรกำหนดไว้ด้วยพื้นฐานของผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด และการทดสอบความคงสภาพนี้ควรกระทำทั้งในองค์ประกอบเซลล์และองค์ประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ก่อนการผสมรวมเพื่อให้ได้เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่บรรจุในภาชนะบรรจุที่กำหนดไว้ด้วย

4.2.4.3 ข้อกำหนดพิเศษด้านคุณภาพสำหรับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่ประกอบด้วยเซลล์ที่มีการดัดแปลงพันธุกรรม (Special quality requirements for Advanced therapy medicinal products containing genetically modified cell)

ในกรณีเซลล์ที่มีการดัดแปลงทางพันธุกรรม กระบวนการควบคุมคุณภาพให้ต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง โดยให้เนื้อหาจากหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้องดังกล่าวเป็นข้อมูลเพิ่มเติมสำหรับแนวทางฉบับนี้ในการควบคุมผลิตภัณฑ์เซลล์

4.2.4.4 ข้อกำหนดด้านคุณภาพสำหรับผลิตภัณฑ์ผสม (Special quality requirements for combination products)

รายการวิธีการวิเคราะห์ขององค์ประกอบที่เป็นโครงสร้างของผลิตภัณฑ์ควรมีการอธิบายอย่างชัดเจน ซึ่งการวิเคราะห์นี้ควรรวมไปถึงการระบุและกำหนดวิธีวิเคราะห์สำหรับสิ่งปนเปื้อนและผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการสลายของส่วนประกอบที่เป็นโครงสร้าง (แมทริกซ์, โครงเลี้ยงเซลล์, เครื่องมือ) การทดสอบคุณสมบัติทางโครงสร้างและกลไก รวมถึงฤทธิ์ทางชีววิทยาโดยอ้างอิงกับสภาวะที่จะมีการใช้จริง และการศึกษาถึงการสลายตัวของวัสดุเหล่านี้อาจเป็นไปได้ยากในการกำหนดวิธีการทดสอบเพื่อปล่อยผ่าน ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่าพารามิเตอร์ในการทดสอบผลิตภัณฑ์เหล่านี้อาจได้ระหว่างการทดสอบวัตถุดิบและการศึกษาคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ในสภาวะที่จำกัด (เช่น ผลิตภัณฑ์ที่ได้มาจากตัวเอง (autologous) และมีปริมาณเซลล์เพียงเล็กน้อย) การวิเคราะห์ลักษณะทางโครงสร้าง/หน้าที่ของผลิตภัณฑ์ผสม อาจจำเป็นต้องมีการพัฒนา

ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ผสมกับส่วนประกอบที่เป็นเซลล์ที่มีคุณลักษณะเดียวกันในปริมาณที่เท่ากันและอยู่ในสภาพพร้อมใช้งานได้

4.2.5 การทดสอบกระบวนการผลิต (Validation of the manufacturing process)

สำหรับกระบวนการผลิตในภาพรวมทั้งหมด รวมทั้ง การเก็บเกี่ยวเซลล์ (cell harvesting) กระบวนการดัดแปลงเซลล์ (cell manipulation process) จำนวนพาสเสจสูงสุดของเซลล์ (maximum number of cell passages) การแบ่งบรรจุ (filling) การบรรจุ (packaging) การขนส่ง (transport) การเก็บรักษา (storage) จำเป็นต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์ผสมควรครอบคลุมทุกขั้นตอนตั้งแต่ส่วนประกอบแต่ละชนิดไปจนถึงการผสมในขั้นสุดท้ายเพื่อพิจารณาถึงความสม่ำเสมอของกระบวนการผลิตที่ใช้

ผู้รับอนุญาตควรแสดงให้เห็นว่าแต่ละขั้นตอนของกระบวนการผลิตสารออกฤทธิ์สำคัญนั้น ส่วนประกอบที่ทำหน้าที่สนับสนุน และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปนั้นมีการควบคุมที่ดี การคัดเลือกและเกณฑ์การยอมรับของพารามิเตอร์ที่ใช้ระหว่างดำเนินการและกระบวนการควบคุมระหว่างการผลิตนั้นควรมีการอธิบายอย่างสมเหตุสมผล ซึ่งการพิจารณาดังกล่าวจึงเป็นที่จะต้องพิจารณาถึงความแปรปรวนที่เกี่ยวข้องกับวัสดุเริ่มต้น และกระบวนการทางชีววิทยาควรนำมาพิจารณาร่วมกันด้วยเมื่อมีการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต นอกจากนี้การพิจารณาถึงจุดวิกฤติของกระบวนการผลิตเป็นสิ่งที่จะต้องพิจารณาอย่างถี่ถ้วนและควรมีการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการอย่างเหมาะสม โดยเฉพาะในกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ

ผู้รับอนุญาตควรทำการทดสอบผลิตภัณฑ์ในขั้นตอนต่างๆ ทั้งการเก็บรักษา ระยะเวลาการครอบครอง และ/หรือระยะเวลาที่ใช้ในการขนส่งสารออกฤทธิ์สำคัญ ผลิตภัณฑ์สุดท้าย โครงสร้างสนับสนุน หรือสารมัธยันตร์ระหว่างกระบวนการผลิต

ในกรณีที่ขนาดตัวอย่างผลิตภัณฑ์มีจำกัด (เช่น การเตรียมผลิตภัณฑ์ที่ได้มาจากตัวเอง (autologous) สำหรับการใช้เพียงครั้งเดียว) แนะนำให้ทำการทดสอบเปรียบเทียบอย่างครอบคลุมและเหมาะสมกับผลิตภัณฑ์ที่มีคุณลักษณะที่เปรียบเทียบกันได้ในปริมาณที่เพียงพอและเหมาะสมกับวัตถุประสงค์ของการทดสอบ ทั้งนี้ การทดสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตควรขึ้นอยู่กับคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ทั้ง สิ่งปนเปื้อน การพิสูจน์เอกลักษณ์ ความแรง การมีชีวิตของเซลล์ ความบริสุทธิ์ และคุณลักษณะอื่นๆ

4.2.6 การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Development pharmaceuticals)

หลักการทั่วไปสำหรับการพัฒนาทางเภสัชกรรมของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดให้ไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง นอกจากนี้ความซับซ้อนของส่วนประกอบและคุณสมบัติทางพลวัต ของผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยเซลล์ที่มีชีวิตอาจยังผลให้ผลิตภัณฑ์มีลักษณะทางเภสัชกรรมที่พิเศษและแตกต่างกันออกไป ข้อกำหนดทางชีวเภสัชศาสตร์สำหรับแต่ละผลิตภัณฑ์จึงมีความเฉพาะเจาะจง ขึ้นอยู่กับแผนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ตั้งแต่เซลล์เดี่ยวไปจนถึงผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

4.2.6.1 ส่วนประกอบที่เป็นเซลล์ (Cellular components)

แผนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ควรมีการกำหนดตัวเลือกของวัตถุดิบและกระบวนการที่ใช้ในกระบวนการผลิต โดยการกำหนดนี้อาจพิจารณาจากหน้าที่ทางชีววิทยา ฤทธิ์ในการรักษา การเก็บรักษา และการป้องกันเซลล์ ความสมบูรณ์ของส่วนประกอบเซลล์เป็นสิ่งที่สำคัญอย่างยิ่งของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ที่จำเป็นต้องมีการประเมินถึงสามารถของเซลล์ที่รอดชีวิต และยังคงไว้ซึ่งจีโนมไทป์และฟีโนไทป์ที่ต้องการสำหรับการออกฤทธิ์ตามที่มุ่งหมาย อย่างไรก็ตาม การตรวจหาการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจากธรรมชาติของเซลล์ที่อาจมีผลต่อการทำหน้าที่ของเซลล์ตามที่มุ่งหวังนั้นสามารถกระทำได้โดยการวิเคราะห์แอนติเจนบนผิวเซลล์ การวิเคราะห์ proteomics และการวิเคราะห์การทำงานของยีน (เช่น การวิเคราะห์ทางไมโคร (micro assay) สำหรับการแสดงออกของยีน, flow cytometry และอื่นๆ) การมีชีวิตอยู่ของเซลล์สามารถตรวจวิเคราะห์ได้อย่างง่ายดายเมื่อมีการเพาะเลี้ยงโดยใช้วิธีวิเคราะห์ที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย นอกจากนี้สำหรับผลิตภัณฑ์ผสม หากส่วนประกอบที่เป็นโครงสร้างเป็นส่วนหนึ่งของสารออกฤทธิ์สำคัญ การวิเคราะห์ด้วยวิธีทดสอบตามปกติอาจยากเกินกว่าที่จำดำเนินการได้ อย่างไรก็ตามวิธีการอื่นๆ ที่เป็นทางเลือกอาจนำมาใช้แทนได้ เช่น การใช้วิธีวิเคราะห์ร่วมกันอย่างเหมาะสม (เช่น การตรวจค่าความเป็นกรดต่าง-pH และออกซิเจน หรือคาร์บอนไดออกไซด์)

คุณสมบัติของเซลล์ที่สามารถผลิตหรือแสดงออกซึ่งผลิตภัณฑ์ได้อย่างต่อเนื่องควรได้รับการประเมินเป็นส่วนหนึ่งของการทดสอบความคงสภาพ ซึ่งการศึกษาความคงสภาพดังกล่าวควรดำเนินการตลอดระยะเวลาที่มีการระบุถึงความสมเหตุสมผลในการใช้เซลล์ดังกล่าว

4.2.6.2 ส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ (Non-cellular components)

ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดอาจประกอบด้วยส่วนประกอบอื่นที่ไม่ใช่เซลล์ เช่น ชีววัสดุ สารโมเลกุลชีวภาพ โปรตีน หรือสารเคมี ซึ่งสารเหล่านี้ทำหน้าที่สนับสนุนโครงสร้าง ปรับสภาพแวดล้อมให้เหมาะสมแก่การเจริญเติบโตของเซลล์ การส่งสัญญาณทางชีววิทยาของเซลล์ (biological signaling) หรือหน้าที่อื่น ซึ่งทั้งหมดอาจใช้ระหว่างกระบวนการตัดแปลงเซลล์ภายนอกสิ่งมีชีวิต (ex vivo) ได้

แมทริกซ์, โครงสร้างเซลล์, อุปกรณ์นำส่ง, ชีววัสดุ, หรือสารชีวโมเลกุล อาจไม่เป็นส่วนหนึ่งของสารออกฤทธิ์สำคัญ ซึ่งให้พิจารณาเป็นสารเติมแต่งของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปแต่อย่างไรก็ตามสำหรับส่วนประกอบดังกล่าวหากมีการนำมาใช้เป็นครั้งแรกเพื่อผสมกับเซลล์ และ/หรือเนื้อเยื่อ จำเป็นต้องมีการดำเนินการตามข้อกำหนดหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้องสำหรับสารเติมแต่งชนิดใหม่ (novel excipient) ส่วนประกอบอื่นที่เป็นมีการใช้อยู่เป็นประจำควรดำเนินการตรวจสอบคุณลักษณะตามที่มีการใช้ผสมกับเซลล์

ผู้รับอนุญาตควรให้ข้อมูลการคัดเลือกสารเติมแต่ง คุณสมบัติ และคุณลักษณะของสารเติมแต่ง ตลอดจนการออกแบบและการทดสอบของโครงร่างเซลล์ (scaffold) /แมทริกซ์ (matrix) ในเอกสารส่วนที่กล่าวถึงการพัฒนาทางเภสัชกรรม (development pharmaceuticals)

ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปควรคำนึงถึงองค์ประกอบที่ทำหน้าที่ออกฤทธิ์ปรับเปลี่ยนการนำส่ง หรือยืนยันถึงการคงอยู่ของเซลล์หลังการบริหารยา เหตุผลทางวิทยาศาสตร์ที่ใช้ควรมีความเหมาะสมและสนับสนุนโดยข้อมูลจากการพัฒนาที่เพียงพอ การประเมินส่วนประกอบอื่นที่ไม่ใช่เซลล์แต่ละชนิดนั้น จำเป็นต้องกระทำถึงแม้ว่าการประเมินดังกล่าวจะรวมอยู่ในการศึกษาที่ออกแบบมาเพื่อการประเมินผลิตภัณฑ์ในภาพรวมแล้วก็ตาม

ตาม และในกรณีที่เป็นไปได้ เมื่อมีการจัดทำเอกสารด้านความปลอดภัยของส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์มาก่อนหน้านี้โดยเป็นส่วนหนึ่งของการยื่นเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาหรือเครื่องมือแพทย์ เป็นข้อมูลสนับสนุนการอนุญาตของวัสดุที่ใช้สำหรับเครื่องมือแพทย์ หรือการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์อื่นๆ องค์ประกอบของการประเมินอาจนำมาปรับใช้ในการประเมินถึงความปลอดภัยและความเหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด

ผู้รับอนุญาตควรมีการกล่าวถึงความเกี่ยวข้องของคุณลักษณะเฉพาะทางโครงสร้างและหน้าที่ของส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ในผลิตภัณฑ์ผสม และควรประเมินถึงอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างส่วนประกอบที่เป็นเซลล์และส่วนประกอบอื่นที่ไม่ใช่เซลล์และอุปกรณ์นำส่ง พร้อมกับการแสดงข้อมูลการพัฒนาและการกำหนดคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ผสมทั้งหมด

กระบวนการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อ (tissue differentiation) ขึ้นอยู่กับสภาวะแวดล้อม และประกอบกับตัวเลือกที่นำมาใช้ทั้งชีววัสดุและสารชีวโมเลกุลที่ทำหน้าที่ส่งสัญญาณให้แก่เซลล์ (เช่น โกรทแฟกเตอร์) ดังนั้นการศึกษาที่กระทำจึงควรเป็นการดำเนินการเพื่อตรวจสอบลักษณะสำคัญและการทำงานของชีววัสดุและส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์อื่นๆ ที่นำมาใช้ในผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดทาง เช่น ค่าความเข้ากันได้ทางชีววิทยา (biocompatibility) และ ความแรงเชิงกล (mechanical strength)

การยืนยันคุณสมบัติของชีววัสดุที่นำมาใช้สำหรับการเจริญเติบโตและการทำหน้าที่อย่างเหมาะสมของเนื้อเยื่อ/เซลล์ ด้วยข้อมูลที่สนับสนุนการทำงานของผลิตภัณฑ์ในภาพรวมจำเป็นที่จะต้องมีการกำหนดการประกันคุณภาพในกรณีที่เกี่ยวข้องดังต่อไปนี้

- การขาดส่วนประกอบหรือสิ่งที่เล็ดลอดออกมาและนำไปสู่ความเป็นพิษต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ และ/หรือต่อการทำหน้าที่ที่มุ่งหมาย
- คุณลักษณะที่สำคัญของวัสดุ (เช่น ลักษณะทางกายภาพ, topography, คุณสมบัติทางเคมีของพื้นผิว, ความแรง) ต่อการสนับสนุนโครงสร้าง การเพิ่มประสิทธิภาพของการมีชีวิตและการเจริญเติบโตของเซลล์ ตลอดจนการทำหน้าที่อื่นๆ ของเซลล์
- ความเข้ากันได้ทางชีววิทยา (biocompatibility) ของวัสดุที่ใช้เป็นโครงสร้างร่วมกับเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ได้รับการยืนยันว่าสามารถกำกับให้เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงไปตามที่ต้องการ การทำหน้าที่ของเซลล์ และจີโนไทป์ระหว่างการผลิตจนถึงการนำไปใช้ที่ไม่เปลี่ยนแปลงไปจากที่กำหนด
- กลไกการปลดปล่อย (release kinetic) และ/หรืออัตราการเสื่อมสลายของสารชีวโมเลกุลที่สามารถนำมาใช้ยืนยันได้ว่าวัสดุดังกล่าวมีความเหมาะสมสำหรับการนำไปใช้ตามฤทธิ์ที่มุ่งหมาย

ในการศึกษาความเข้ากันได้ทางชีววิทยา (biocompatibility) การชี้แจงถึงลักษณะทางธรรมชาติในการตอบสนองทางชีววิทยาของชีววัสดุที่จำเป็นจะต้องอาศัยองค์ประกอบของเนื้อเยื่อหรือเซลล์ที่อาศัยอยู่ใน

การดำเนินการเป็นสิ่งที่สำคัญ และจำเป็นจะแสดงหลักฐานของการตอบสนองในเนื้อเยื่อดังกล่าวด้วยตัวอย่างที่เหมาะสม

ความคงตัวของส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ควรได้รับการประเมินทั้งขณะที่มีและไม่มีส่วนประกอบที่เป็นเซลล์อยู่ด้วย เพื่อตรวจสอบว่าส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์มีการเสื่อมสลายหรือมีการเปลี่ยนแปลงทางเคมีกายภาพ (เช่น การเกาะตัวกันเป็นก้อน (aggregation), ออกซิเดชัน) หรือไม่ ซึ่งผลดังกล่าวอาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ โดยมีผลต่อพฤติกรรมและการดำรงอยู่ของเซลล์ได้ ทั้งนี้ผลกระทบของส่วนประกอบที่เป็นเซลล์หรือของเนื้อเยื่อรอบๆ ที่ได้รับผลจากการเสื่อมสลายหรือความคงตัวของส่วนประกอบทางโครงสร้างจำเป็นต้องมีการวิเคราะห์ โดยพิจารณาถึงผลกระทบของส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ที่มีต่ออายุการใช้งานของผลิตภัณฑ์ หลักการทั่วไปสำหรับการประเมินทางชีววิทยาของผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการประเมินชีววัสดุที่มุ่งหมายเพื่อการใช้ในผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดได้ ทั้งแผนการประเมินคุณลักษณะ การทดสอบและการพิจารณาข้อมูลผลการทดสอบเพื่อประเมินแนวโน้มในการก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เมื่อสัมผัสหรือได้รับสารชีววัสดุนั้น หลักการที่กำหนดนี้ควรเป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง โดยอาจมีหลักเกณฑ์อื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการประเมินคุณลักษณะเฉพาะของวัสดุ ความปลอดภัยทางชีววิทยา และการเสื่อมสลายของชีววัสดุที่ใช้ในผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง รวมด้วย นอกจากนี้การศึกษาเพิ่มเติมอื่นๆ เช่น การศึกษาเกี่ยวกับการยึดติดของเซลล์ การศึกษาเกี่ยวกับการเจริญเติบโต อาจมีความจำเป็นต่อการแสดงให้เห็นถึงความเข้ากันได้ทางชีววิทยาที่มีความจำเพาะต่อผลิตภัณฑ์จากเซลล์นั้น

4.2.6.3 ผลิตภัณฑ์สุดท้าย (Final product)

ในการพิจารณาสูตรตำรับ หรือระบบการนำส่งของผลิตภัณฑ์ผสมที่ผลิตขึ้น ควรมีการกำหนดพารามิเตอร์ที่ใช้ในการพิจารณาหน้าที่ของส่วนประกอบแต่ละอย่าง ตลอดจนความเหมาะสมของส่วนผสมนั้นๆ โดยให้เหตุผลประกอบที่สมบูรณ์

พารามิเตอร์ที่สำคัญในการทดสอบการทำงานของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตจนแล้วเสร็จนั้นควรมีการแสดงถึงความสอดคล้องกับข้อมูลที่ได้เมื่ออยู่ในขั้นวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์และข้อกำหนดทางด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ทั้งนี้การทดสอบในหลอดทดลองหรือการทดสอบในสัตว์ทดลองอาจนำมาประยุกต์ใช้ในการพัฒนาสูตรตำรับ ระบบการนำส่งผลิตภัณฑ์ ผลิตภัณฑ์ผสม ได้

4.2.7 การสอบทวน (Traceability)

ระบบการสอบทวนผู้ป่วย รวมทั้งผลิตภัณฑ์และวัตถุดิบเริ่มต้น เป็นสิ่งสำคัญในการติดตามข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด การจัดทำและการบำรุงรักษาระบบนั้นต้องทำให้มั่นใจได้ว่ามีความต่อเนื่องและเข้ากันได้กับการสอบทวนและข้อกำหนดในการติดตามความปลอดภัยของผู้ป่วยจากการใช้ผลิตภัณฑ์ ข้อกำหนดในการติดตามความปลอดภัยหลังขึ้นทะเบียนและการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์ให้ดำเนินการให้ดำเนินการตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

การบริจาคและการจัดหาเซลล์ที่จะนำมาใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ต่อไปนั้น ต้องมีการสอบทวนได้ทั้งผู้ผลิตและผู้ใช้ โดยให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง ในสถานที่ที่มีการดำเนินการเกี่ยวกับเนื้อ

เยื่อจำเป็นต้องแสดงความเกี่ยวข้องกันระหว่างผู้บริจาและการบริจาที่กระทำขึ้น และผู้ผลิตควรแสดงความเกี่ยวข้องระหว่างการบริจาและผลิตภัณฑ์ ในขณะที่โรงพยาบาลหรือแพทย์ผู้ทำหน้าที่ใช้ผลิตภัณฑ์ควรแสดงความเกี่ยวข้องกันระหว่างผลิตภัณฑ์และผู้ป่วยที่ได้รับยา ซึ่งระบบในการสอบทวนที่นำมาใช้เหล่านี้ควรมีความสมบูรณ์สามารถสอบทวนได้ตั้งแต่ผู้ให้จนถึงผู้รับโดยมีการกำหนดการเข้าถึงข้อมูลอย่างเหมาะสมและไอยูภายใต้แนวทางหรือหลักการเดียวกันตั้งแต่ผู้ผลิต สถานที่จัดเก็บเนื้อเยื่อ ไปจนถึงโรงพยาบาล ซึ่งระบบการยังครอบคลุมไปถึงระบบการแสดงผลจากผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยสำหรับการบริหารจัดการยา

4.2.8 การศึกษาเปรียบเทียบ (Comparability)

การพัฒนาผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดอาจมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตเกิดขึ้นได้ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจส่งผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่พัฒนาขึ้น เนื่องมาจากความซับซ้อนและเป็นพลวัตของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ดังนั้นจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งที่จะต้องมีการประเมินอย่างและติดตามข้อมูลของผลิตภัณฑ์อย่างครบถ้วนในทุกขั้นตอนของการพัฒนาผลิตภัณฑ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อผลิตภัณฑ์เข้าสู่การศึกษาทางคลินิก ข้อมูลพฤติกรรมและคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ต้นแบบที่พัฒนาขึ้นควรมีการจัดเก็บไว้อย่างเหมาะสม เพื่อที่จะนำมาใช้เป็นข้อมูลเบื้องหลังสำหรับการประเมินผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

วัตถุประสงค์ที่ใช้ในการศึกษาทางคลินิกควรมีการศึกษาคุณลักษณะที่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นถึงความสม่ำเสมอของกระบวนการผลิต ผู้ผลิตควรพิจารณาพารามิเตอร์ที่สำคัญจากคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์เพื่อนำมาใช้ในการพัฒนาเครื่องมือสำหรับการวิเคราะห์/ทดสอบที่สำคัญและจำเป็นต่อการศึกษาความเปรียบเทียบกันได้ (comparability) ระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้การศึกษาความเปรียบเทียบกันได้กับผลิตภัณฑ์ที่ได้หลังจากมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตควรแสดงถึงความสัมพันธ์ดังกล่าวกับผลิตภัณฑ์จากรุ่นการผลิตที่ใช้สำหรับการศึกษาทางคลินิก โดยการศึกษาดังกล่าวอาจศึกษาเพิ่มเติมได้จากแนวทาง ICH Q5E อย่างไรก็ตาม หากการศึกษาเปรียบเทียบไม่สามารถกระทำได้โดยวิธีวิเคราะห์ และ/หรือการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก ผู้รับอนุญาตอาจต้องพิจารณาศึกษาเพิ่มเติมด้วยการศึกษาทางคลินิกแทน

4.3 การพัฒนาการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก (Non-Clinical development)

ปัญหาหรือข้อเท็จจริงที่พบระหว่างการการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกควรพิจารณาถึงธรรมชาติของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด และความเป็นไปได้ของความเสี่ยงที่คาดการณ์ไว้เมื่อนำมาใช้ทางคลินิก

ทั้งนี้ความหลากหลายที่เกิดขึ้นของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดควรได้มาจากการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก ซึ่งตามปกติในข้อกำหนดเดิมสำหรับเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาระบุให้มีการแสดงผลการทดสอบทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ แต่อย่างไรก็ตามหลักเกณฑ์ดังกล่าวอาจไม่สามารถใช้ได้เสมอไปสำหรับผลิตภัณฑ์ประเภทนี้ ทั้งนี้เมื่อพบการเบี่ยงเบนจากข้อกำหนดในวิธีการทดสอบที่กำหนดขึ้น ผู้รับอนุญาตควรชี้แจงถึงสามารถของการเบี่ยงเบนดังกล่าวให้เหมาะสม และสำหรับกรณีผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดได้มาจากการดัดแปลงทางพันธุกรรม การดำเนินการดังกล่าวควรปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

วัตถุประสงค์ของการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกคือ การพิสูจน์หลักการของผลิตภัณฑ์ เพื่อพิจารณาถึงผลทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาที่มีการคาดการณ์การตอบสนองในมนุษย์ และยังเป็นข้อมูลเบื้องต้นก่อนที่จะทำการศึกษทางคลินิกเป็นลำดับต่อไปด้วย เป้าหมายของการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกมีหลากหลายดังนี้

- สามารถการศึกษาถึงข้อมูลเพื่อนำไปใช้ในการเลือกขนาดยาที่ปลอดภัยสำหรับการศึกษทางคลินิก
- เพื่อศึกษาข้อมูลที่สนับสนุนวิธีการบริหารยาที่เหมาะสม
- เพื่อศึกษาข้อมูลสนับสนุนระยะเวลาการให้ยาและระยะเวลาในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์
- เพื่อกำหนดอวัยวะเป้าหมายสำหรับความเป็นพิษและพารามิเตอร์ที่ใช้ในการตรวจสอบหรือติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีดังกล่าว

การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกควรกระทำในสัตว์ทดลองที่เหมาะสม ถ้าไม่สามารถเลือกสัตว์ทดลองที่เหมาะสมต่อการศึกษาได้ ผู้รับอนุญาตอาจพิจารณาใช้การศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) แทนได้ ทั้งนี้ในการเลือกรูปแบบหรือสัตว์ทดลองใดมาใช้ในการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก ผู้รับอนุญาตจำเป็นต้องแสดงเหตุผลสนับสนุนในการคัดเลือกรูปแบบของการพัฒนาที่ไม่ใช่ทางคลินิกและเกณฑ์ที่ใช้ในการเลือกสัตว์ทดลองที่มีความจำเพาะ นอกจากนี้การศึกษาถึงระดับการแสดงออกของสารออกฤทธิ์ทางชีววิทยา ช่องทางการบริหารยา และขนาดยาที่ใช้ในการทดลอง ควรสะท้อนให้เห็นถึงการใช้องค์ประกอบตามที่มุ่งหมายทางคลินิก

ข้อกำหนดและหลักเกณฑ์ที่ระบุไว้ในแนวทาง ICH S6 ควรนำมาพิจารณาร่วมกันระหว่างพัฒนาการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก โดย จำนวนสัตว์ทดลอง เพศ ความถี่และระยะเวลาในการตรวจติดตาม ควรมีความเหมาะสมพอที่จะวัดผลข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้

ผู้รับอนุญาตควรแสดงข้อมูลความปลอดภัยและความเหมาะสมของส่วนประกอบทางโครงสร้างสำหรับหน้าที่ที่กำหนดไว้ของผลิตภัณฑ์ และต้องพิจารณาถึงข้อมูลทางกายภาพ กลไก คุณสมบัติทางเคมีและชีววิทยา (ดู 4.2.6 การพัฒนาทางเภสัชกรรม)

4.3.1 เภสัชวิทยา (Pharmacology)

4.3.1.1 การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ปฐมภูมิ (Primary pharmacodynamics)

การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกควรมีความเหมาะสมและเพียงพอแก่การพิสูจน์หลักการของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดได้ โดยหลักการที่สำคัญดังกล่าวควรแสดงได้จากผลการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกในรูปแบบที่เหมาะสมทั้งการทดสอบในหลอดทดลอง (in vitro) และการทดสอบในสัตว์ทดลอง (in vivo) โดยตัวบ่งชี้ที่ใช้ในการแสดงถึงฤทธิ์ทางชีววิทยานี้ควรอธิบายได้อย่างสมเหตุสมผลที่จะใช้เป็นตัวแทนในการแสดงผลทางเภสัชพลศาสตร์ของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดในสิ่งทดลอง

หากจุดมุ่งหมายในการใช้ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด คือ การฟื้นฟูหน้าที่ของเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่บกพร่อง การทดสอบถึงหน้าที่ดังกล่าวควรดำเนินการเพื่อแสดงว่าหน้าที่นั้นได้รับการฟื้นฟูแล้วเมื่อใช้ผลิตภัณฑ์ และหากจุดมุ่งหมายในการใช้ผลิตภัณฑ์ คือ การรักษาแบบภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) ในผู้ป่วยมะเร็ง

ฤทธิ์ทางชีววิทยาควรได้รับการสนับสนุนจากข้อมูลที่อธิบายและแสดงถึงฤทธิ์ทางภูมิคุ้มกันของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด

สัตว์ทดลองที่เลือกมาใช้ในการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกอาจรวมถึง สัตว์ทดลองที่มีการปรับปรุงพันธุกรรม (immunocompromised, knockout หรือ transgenic animals) กรณีที่มีการใช้เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันกับชนิดสัตว์ทดลอง (homologous model) อาจมีข้อดีต่อการพิจารณาถึงพฤติกรรมที่แสดงขึ้นระหว่างการทดลองในสัตว์ทดลองได้ เนื่องจากของเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ใช้ในสัตว์ทดลองที่ไม่สอดคล้องกัน (heterologous model) อาจมีผลรบกวนผลการศึกษาได้จากผลกระทบของสายพันธุ์ที่ไม่ตรงกัน ดังนั้นสำหรับการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของสเต็มเซลล์ควรพิจารณาใช้สัตว์ทดลองชนิดเดียวกันจึงจะเหมาะสมกว่า นอกจากนี้ในการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) การระบุถึงสัณฐานวิทยา (morphology) ของเซลล์หรือเนื้อเยื่อ การเพิ่มจำนวนโดยการแบ่งตัว (proliferation) พิโนไทป์ ความแตกต่างของสายพันธุ์ (heterogeneity) และระดับของการเปลี่ยนแปลง อาจเป็นส่วนหนึ่งของการทดสอบเภสัชพลศาสตร์ปฐมภูมิ ถ้าเป็นไปได้ การศึกษาดังกล่าวควรมีการควมดำเนินการถึงการตรวจหาจำนวนหรือปริมาณการออกฤทธิ์ต่ำสุดหรือที่เหมาะสมของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่ให้ผลสัมฤทธิ์ตามที่ต้องการ

4.3.1.2 การศึกษาทางเภสัชวิทยาทุติยภูมิ (Secondary pharmacology)

แนวโน้มผลทางสรีรวิทยาที่ไม่พึงประสงค์ของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดในมนุษย์และผลิตภัณฑ์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพควรมีการทดสอบในสัตว์ทดลองที่เหมาะสม เนื่องจากเซลล์อาจมีการเคลื่อนย้ายจากตำแหน่งที่เป็นจุดออกฤทธิ์ตามที่มุ่งหมายหลังจากได้รับยาไปยังอวัยวะอื่นที่อยู่ข้างเคียงบริเวณดังกล่าว

4.3.1.3 การศึกษาความปลอดภัยทางเภสัชวิทยา (Safety pharmacology)

เนื่องจากเซลล์ร่างกาย (somatic cell) อาจหลังสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่มีผลทำให้ ระบบการทำงานของประสาทส่วนกลาง (CNS) ระบบการทำงานของหัวใจ ระบบทางเดินหายใจ ระบบไต หรือระบบทางเดินอาหารไม่ทำงานหรือบกพร่อง หรือเซลล์อาจเหนี่ยวนำให้เกิดผลอื่นๆ ที่ไม่พึงประสงค์ที่ตามมา ดังนั้นการพิจารณาศึกษาข้อมูลความปลอดภัยทางเภสัชวิทยาจึงควรกระทำบนพื้นฐานของคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดแต่ละชนิด ซึ่งอาจศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมได้จากแนวทางของ ICH S7A

4.3.1.4 จลศาสตร์ การเคลื่อนย้าย และการยึดติด (Kinetics, migration and persistence)

การศึกษาดูดซึม การกระจายตัว การเผาผลาญ และการขจัดออก (ADME) ตามปกติ นั้น ไม่สอดคล้องกับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด อย่างไรก็ตามการศึกษาควรแสดงให้เห็นถึงคุณสมบัติในการแพร่กระจายของเนื้อเยื่อ (tissue distribution) การมีชีวิต (viability) การเคลื่อนที่ (trafficking) การเจริญเติบโต (growth) พิโนไทป์ และการรบกวนพิโนไทป์อื่นๆ อันเนื่องมาจากปัจจัยจากสภาวะแวดล้อมใหม่

เซลล์อาจมีการเคลื่อนย้ายภายในร่างกายของผู้ที่เซลล์นั้นอาศัยอยู่ ดังนั้นผลทางคลินิกจึงควรคำนึงถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากออกฤทธิ์ผิดตำแหน่งของเซลล์อาจมีการเปลี่ยนแปลงเพื่อทำหน้าที่อื่น ผู้รับอนุญาตจึงควรประเมินผลกระทบจากการใช้ผลิตภัณฑ์ในประเด็นดังกล่าวในสัตว์ทดลองด้วยวิธีทดสอบที่เหมาะสมในการพิสูจน์ผลดังกล่าวของเซลล์

ในการศึกษาการแพร่กระจายทางชีววิทยา (biodistribution) นั้น สามารถศึกษาได้โดยใช้สัตว์เล็กที่สามารถตรวจหาเซลล์ได้อย่างมีประสิทธิภาพได้ ทั้งนี้เนื่องจากการใช้สัตว์ใหญ่อาจมีขั้นตอนและวิธีการดำเนินการที่ยากกว่า

สำหรับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่ผลิตชีวโมเลกุลที่ออกฤทธิ์ต่อทั่วร่างกาย ควรมีการศึกษาการแพร่กระจาย (distribution) ระยะเวลา ปริมาณการแสดงออกของสารออกฤทธิ์ดังกล่าว รวมทั้งความสามารถในการรอดชีวิตและความคงตัวของเซลล์ที่ตำแหน่งเป้าหมายด้วย

4.3.1.5 อันตรกิริยา (Interaction)

ผู้รับอนุญาตควรศึกษาอันตรกิริยาของที่เกิดขึ้นระหว่างเซลล์ที่นำมาใช้หรือเนื้อเยื่อโดยรอบต่อส่วนประกอบทางโครงสร้างที่ไม่ใช่เซลล์และชีวโมเลกุลอื่นๆ รวมทั้งผลของการใช้ควบคู่กันของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดต่อเนื้อเยื่อโดยรอบ

4.3.2 พิษวิทยา (Toxicology)

การศึกษาทางพิษวิทยานั้นขึ้นอยู่กับชนิดของผลิตภัณฑ์ อย่างไรก็ตามรูปแบบการศึกษาตามปกติอาจไม่เหมาะสมในบางประการ ดังนั้นจึงควรแสดงเหตุผลเชิงวิทยาศาสตร์อย่างสมเหตุสมผลสำหรับรูปแบบที่ใช้หรือในกรณีที่มีการยกเว้นการศึกษาทดลอง

ความเป็นพิษอาจปรากฏขึ้นได้หลากหลาย ตัวอย่างเช่น ผลจากการพัฒนาการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่ไม่รู้จักระหว่างกระบวนการผลิต เช่น รูปแบบการหลังสารคัดหลั่งที่เปลี่ยนแปลงไป และพฤติกรรมของสัตว์ทดลองที่เปลี่ยนแปลงไปอันเนื่องมาจากเซลล์ที่มีการเปลี่ยนแปลง ปัจจัยสำคัญอื่นๆ ที่อาจเหนี่ยวนำความเป็นพิษนั้นรวมถึง การใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีความสอดคล้องของสายพันธุ์ต่างกัน (allogenic) การปรากฏขึ้นของส่วนประกอบที่ใช้ในกระบวนการผลิตหรือเป็นส่วนหนึ่งของส่วนประกอบทางโครงสร้าง การแบ่งตัวของเซลล์ที่ใช้ในปริมาณที่ไม่ต้องการหรือในตำแหน่งที่ไม่ต้องการด้วย

การศึกษาทางพิษวิทยาตามปกติอาจมีความจำเป็นต้องดำเนินการสำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีความซับซ้อนอันเนื่องมาจากการใช้ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดควบคู่ไปกับผลิตภัณฑ์การแพทย์หรือการรักษาแบบอื่นๆ ดังนั้นความจำเป็นการศึกษาอันตรกิริยาต่อกันของยานั้นจึงขึ้นอยู่กับวัตถุประสงค์ในการใช้ผลิตภัณฑ์และชนิดของผลิตภัณฑ์ที่จะต้องมีการพิจารณาอย่างเหมาะสม

ในการเหนี่ยวนำการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของเซลล์ และ/หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ได้จากเซลล์ อาจมีผลต่อประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ดังนั้นผู้รับอนุญาตจึงควรพิจารณาถึงฤทธิ์ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ซึ่งสามารถศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมได้ในแนวทางของ ICH S6

การเกิดภาวะภูมิคุ้มกันต่อตนเองเมื่อผลิตภัณฑ์เซลล์นั้นมีการใช้เพื่อวัตถุประสงค์ในการรักษาแบบภูมิคุ้มกันบำบัด เช่น ผลิตภัณฑ์รักษามะเร็งชนิดภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapeutic) ก็ควรมีการพิจารณาถึงประเด็นดังกล่าวด้วยเช่นกัน

4.3.2.1 การศึกษาความเป็นพิษแบบให้ยาครั้งเดียวและให้ยาซ้ำ (Single and repeated dose toxicity studies)

การศึกษาความเป็นพิษควรกระทำในสัตว์ทดลองที่มีความสอดคล้องกับมนุษย์อย่างเหมาะสม ถ้าเซลล์ของมนุษย์ไม่ได้รับปฏิเสธรในทันทีหลังจากให้ยา การศึกษานี้สามารถประกอบด้วยการศึกษาความปลอดภัยทางเภสัชวิทยา ความทนต่อยา (local tolerance) หรือการศึกษาเพื่อยืนยันถึงหลักการของผลิตภัณฑ์ ตลอดจนการศึกษาประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ เซลล์ชนิด analogous animal-derived cell ที่มีการศึกษาคุณลักษณะอย่างครบถ้วนและเพียงพอบางชนิดอาจนำมาใช้สำหรับการพัฒนาผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่ใช้ต่างบุคคลกันได้ (allogenic use)

สำหรับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ระยะเวลาในการสังเกตติดตามในแต่ละการศึกษามีระยะเวลานานกว่าการศึกษาการให้ยาครั้งเดียวของผลิตภัณฑ์ยาปกติ เนื่องจากเซลล์ที่พัฒนาขึ้นอาจได้รับการคาดหวังว่าจะสามารถทำหน้าที่ที่กำหนดได้ในระยะเวลานานหรือมีผลระยะยาว ซึ่งอาจเห็นได้จากการออกแบบของการศึกษา โดยการศึกษาช่องทางการบริหารยาและขนาดยาที่ใช้ควรสัมพันธ์กับวัตถุประสงค์ที่จะใช้ทางคลินิก สำหรับการศึกษาคือความเป็นพิษจากการให้ยาซ้ำเป็นการศึกษาเดียวที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่มีการให้ยาหลายครั้ง (multiple dosing)

4.3.2.2 การศึกษาความทนต่อยา (Local tolerance studies)

การศึกษาความทนต่อยาอาจจำเป็นต้องเลือกรูปแบบของการศึกษาให้มีความเหมาะสม โดยทั่วไป การศึกษา ความทนต่อยา ความเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อ (tissue compatibility) และความทนต่อสารคัดหลั่ง อาจประเมินได้จากการศึกษาความเป็นพิษแบบให้ยาครั้งเดียวหรือการให้ยาซ้ำ

4.3.2.3 การศึกษาความเป็นพิษอื่นๆ (Other toxicity studies)

ความเสี่ยงในการเหนี่ยวนำให้เกิดเนื้องอก (tumorigenesis) อันเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เป็นเนื้องอก (neoplastic transformation) ของเซลล์ตนเองและเซลล์จากผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดควรนำมาพิจารณาตามความเหมาะสมบนพื้นฐานของแต่ละกรณีไป อย่างไรก็ตามการศึกษาฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ (carcinogenicity) ตามปกติอาจไม่เหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์ประเภทนี้ ทั้งนี้การศึกษาฤทธิ์ก่อเนื้องอกควร

กระทำด้วยเซลล์ที่เพาะเลี้ยงอยู่ในสภาวะที่จำกัดหรือเกินขีดจำกัดนั้นแล้ว โดยมีการตรวจวิเคราะห์ผลกระทบของเนื้อเยื่อที่พบเซลล์ที่มีการนำมาใช้หรือสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ระหว่างการศึกษาการแพร่กระจายทางชีววิทยา (bio distribution) ซึ่งควรให้ความสำคัญเป็นอย่างยิ่งในการศึกษาฤทธิ์การก่อเนื้องอก (tumorigenicity) นี้ การศึกษาความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรม (genotoxicity) ไม่ถือว่าเป็นการศึกษาที่สำคัญสำหรับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ยกเว้นธรรมชาติของผลิตภัณฑ์ที่แสดงให้เห็นว่ามีปฏิกิริยาโดยตรงต่อสารพันธุกรรม ดีเอ็นเอ หรือองค์ประกอบต่างๆ ของโครโมโซม

ความจำเป็นสำหรับการศึกษาความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (reproductive) ขึ้นอยู่กับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่ใช้โดยต้องพิจารณาเป็นรายกรณีไป

4.4 การพัฒนาการศึกษาทางคลินิก (Clinical development)

4.4.1 ข้อกำหนดทั่วไป (General aspects)

โดยทั่วไป เมื่อผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดเข้าสู่ระยะการพัฒนาการศึกษาวิจัยทางคลินิก ข้อกำหนดต่างๆ เป็นเหมือนกับการศึกษาทางคลินิกสำหรับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์อื่นๆ ทั้งนี้แผนการศึกษาทางคลินิกควรรวมถึง การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) การศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์ การศึกษาขนาดการให้ยาที่เหมาะสม และการศึกษาวิจัยทางคลินิกแบบสุ่ม โดยการศึกษาทั้งหลายนี้ควรเป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

เนื่องจากคุณลักษณะทางชีววิทยาของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่มีความเฉพาะเจาะจง การกำหนดแนวทางที่จะทำการศึกษาทางคลินิกตั้งแต่ระยะที่ 1 ถึงระยะที่ 3 มีความจำเป็นและควรแสดงข้อมูลสนับสนุนและชี้แจงได้อย่างสมเหตุสมผล นอกจากนี้การศึกษานี้ไม่ใช่ทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง รวมถึงประสบการณ์การใช้ผลิตภัณฑ์ทางคลินิกเพื่อศึกษาพยาธิวิทยาก่อนที่จะมีการก่อนจะมีการศึกษาทางคลินิก ตลอดจนการศึกษาร่วมเริ่มแรกทางคลินิก สามารถนำมาใช้เพื่อยืนยันถึงหลักการและการเลือกจุดยุติทางคลินิกเพื่อใช้สำหรับการประเมินข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ

ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดอาจจำเป็นต้องบริหารยาผ่านกระบวนการศัลยกรรมที่เฉพาะเจาะจง หรือใช้วิธีการบริหารยาหรือใช้วิธีการรักษาร่วมกันเพื่อให้ได้ผลการรักษาตามที่มุ่งหมายไว้ ผลทางชีววิทยาของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดนั้นส่วนใหญ่ขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมของร่างกาย และอาจได้รับผลกระทบจากระบบการแทนที่ หรือปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจากระบบภูมิคุ้มกันจากผู้ป่วยหรือจากผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ข้อกำหนดที่ได้มาจากการพัฒนาการศึกษาทางคลินิกเหล่านี้ควรนำมาพิจารณาร่วมกันในการใช้งานของผลิตภัณฑ์ การศึกษาถึงมาตรฐานและความเหมาะสมของการใช้ผลิตภัณฑ์ควรจัดเป็นส่วนหนึ่งของการพัฒนาการศึกษาทางคลินิก กระบวนการบำบัดรักษาโดยภาพรวมทั้งหมดควรประกอบด้วยการศึกษาวิธีการบริหารยา

และการใช้วิธีการรักษาอื่นร่วมกัน เช่น การให้ยากดภูมิคุ้มกัน ร่วมด้วยเพื่อนำข้อมูลที่ได้ดังกล่าวมาบรรยายในเอกสารกำกับยาต่อไป

4.4.2 เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

แม้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดจะยังไม่สามารถเข้าใจได้ในรายละเอียด แต่ผู้รับอนุญาตจำเป็นต้องทราบถึงผลการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว หากวัตถุประสงค์ของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดคือการแก้ไขหน้าที่ของเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่บกพร่องหรือถูกทำลายไป การทดสอบการทำหน้าที่ของเซลล์หรือเนื้อเยื่อดังกล่าวจำเป็นต้องมีการกำหนดไว้ในแผนการศึกษา และถ้าหากวัตถุประสงค์ในการใช้ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดคือเพื่อซ่อมแซมหรือแทนที่เซลล์หรือเนื้อเยื่อ โดยคาดว่าจะให้ผลิตภัณฑ์ออกฤทธิ์ได้ตลอดอายุการใช้งานของผลิตภัณฑ์ การทดสอบโครงสร้างและลักษณะของเนื้อเยื่ออาจนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้ในการศึกษาเภสัชพลศาสตร์ได้ ทั้งนี้ตัวชี้วัดทางเภสัชพลศาสตร์ที่เหมาะสมอาจเป็นไปได้ทั้ง การกำหนดลักษณะทาง microscopic ลักษณะของเนื้อเยื่อ ภาพถ่าย ฤทธิ์ของเอนไซม์ เป็นต้น

เมื่อผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดประกอบด้วยส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ การผสมกันระหว่างผลิตภัณฑ์นั้นควรได้รับการประเมินทางคลินิกทั้งความเข้ากันได้ (compatibility) อัตราการเสื่อมสลาย (degradation) และการทำหน้าที่ของผลิตภัณฑ์ (functionality)

4.4.3 เภสัชจลศาสตร์ (Pharmacokinetics)

การศึกษาการดูดซึม การกระจายตัว การเผาผลาญและการขจัดออก (ADME) ตามปกตินั้นอาจไม่เหมาะสมกับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ข้อกำหนดในการศึกษา ระเบียบวิธีการศึกษาที่เป็นไปได้ และความเหมาะสมในการศึกษาประเด็นนี้จึงควรมีการพิจารณาอย่างเหมาะสม นอกจากนี้ยังควรให้ความสนใจกับประเด็นต่างๆ อาทิ การตรวจวัดการมีชีวิตอยู่ของเซลล์ การแบ่งตัวและการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ (proliferation and differentiation) การแพร่กระจายในร่างกาย (body distribution) การเคลื่อนย้าย (migration) และการทำหน้าที่ตามที่มุ่งหมายระหว่างที่ผลิตภัณฑ์ยังมีชีวิตอยู่

ถ้ามีการบริหารยาจำเป็นต้องมีการให้ยาหลายครั้ง ผู้รับอนุญาตควรอธิบายและชี้แจงถึงแผนการให้ยารวมทั้งช่วงอายุของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่คาดหวังไว้

4.4.4 การศึกษาเพื่อหาขนาดยา (Dose finding studies)

การเลือกขนาดยาควรอยู่บนพื้นฐานของข้อมูลที่ได้มาจากการพัฒนาทั้งด้านคุณภาพและการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวควรสัมพันธ์กับความแรงของผลิตภัณฑ์ แม้ว่าขนาดการให้ยาของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดอาจพิจารณาจากคุณลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยแต่ละรายที่มุ่งหมายจะใช้ผลิตภัณฑ์ (เช่น ความหนาแน่นของเซลล์ต่อน้ำหนักตัว (cell mass density per body weight)/ ปริมาตรของเนื้อเยื่อที่

ขาดหายไป (volume of missing tissue)/ พื้นผิวที่ขาดหายไป (missing surface) ขนาดยาที่ใช้ทดสอบในการศึกษาเพื่อยืนยันประสิทธิผลควรได้รับการสนับสนุนจากหลักฐานการศึกษาวิจัยระยะที่ 1 และ 2

การศึกษาวิจัยระยะที่ 1 และ 2 ควรออกแบบให้สามารถวินิจฉัยขนาดยาที่ต่ำสุดที่ออกฤทธิ์ได้ (minimal effective dose) ซึ่งระบุถึงขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้เกิดผลตามที่มุ่งหมายหรือช่วงขนาดยาที่ออกฤทธิ์ได้อย่างเหมาะสม (optimal effective dose range) ซึ่งเป็นช่วงขนาดยาที่กว้างที่สุดที่กำหนดแล้วทำให้เกิดผลที่มุ่งหมายไว้ โดยข้อมูลดังกล่าวนี้ควรอยู่บนพื้นฐานของผลการศึกษาศึกษาทางคลินิกสำหรับประสิทธิผลและความทนต่อยา และในกรณีที่เป็นไปได้ ผู้รับอนุญาตควรศึกษาขนาดยาสูงสุดที่ปลอดภัย (safe maximum dose) ซึ่งเป็นขนาดยาที่สูงที่สุดที่สามารถบริหารยาได้บนพื้นฐานของการศึกษาความปลอดภัยทางคลินิกที่ปราศจากอาการไม่พึงประสงค์

4.4.5 ประสิทธิภาพทางคลินิก (Clinical efficacy)

การศึกษาระสิทธิภาพทางคลินิกควรมีความเหมาะสมเพียงพอที่จะแสดงประสิทธิผลในกลุ่มประชากรเป้าหมายโดยใช้จุดยุติที่มีความหมายทางคลินิก เพื่อแสดงแผนการบริหารยาที่ให้ผลการรักษาที่เหมาะสม และเพื่อประเมินระยะเวลาของผลการรักษาของผลิตภัณฑ์ที่ใช้ รวมทั้งการประเมินเปรียบเทียบประโยชน์ที่ได้รับและความเสี่ยง (risk benefit assessment) ที่ต้องพิจารณาเกี่ยวกับการรักษาชนิดอื่นที่เป็นทางเลือกสำหรับกลุ่มเป้าหมาย การศึกษาเพื่อยืนยันประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ควรเป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

กรณีที่มีการเบี่ยงเบนจากนี้ ผู้รับอนุญาตควรมีเหตุผลที่สมควร เช่น ข้อเท็จจริงเกี่ยวกับธรรมชาติและกลไกการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่อาจเป็นผลิตภัณฑ์ที่ใหม่อย่างสิ้นเชิง (entirely novel) แต่ไม่ได้หมายความว่าประโยชน์ทางการรักษาจะต้องถูกวัดด้วยจุดยุติที่แตกต่างไปจากที่กำหนดไว้ในแนวทางการรักษาโรคที่มีกำหนดไว้ในปัจจุบัน (เช่น การเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยาและการปลูกถ่ายเซลล์สำหรับผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน)

สำหรับการใช้ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดชนิดใหม่เพื่อใช้ในการรักษาโรคที่มีข้อกำหนดหรือแนวทางและหลักเกณฑ์ที่จำกัด จำเป็นต้องได้รับการปรึกษาจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเกี่ยวกับแผนพัฒนาการศึกษาศึกษาทางคลินิกที่จะดำเนินการ

การใช้ผลจุดยุติแทน (surrogate endpoint) ที่มีการตรวจสอบความถูกต้องมาแล้วหรือเป็นที่ยอมรับทั่วไปนั้น อาจนำมาใช้ในการเชื่อมโยงถึงจุดยุติที่มีความหมายทางคลินิกและประสิทธิผลที่กำหนด บางครั้งจุดยุติทางคลินิกที่ต้องการ เช่น การป้องกันภาวะข้อเสื่อม (Arthrosis) สามารถตรวจพบได้หลังจากการติดตามในระยะเวลาสั้นเท่านั้น อย่างไรก็ตามในบางกรณีการอนุญาตขึ้นทะเบียนตำรับยาอาจพิจารณาบนพื้นฐานของตัวบ่งชี้แทน (surrogate marker) ได้ ถ้าประสิทธิผลนั้นขึ้นอยู่กับการคงอยู่ของผลิตภัณฑ์ในระยะยาว ผู้รับอนุญาตควรมีการกำหนดแผนการติดตามผู้ป่วยในระยะยาวร่วมด้วย ดังนั้นการใช้จุดยุติใหม่ที่มีความเหมาะสมทางคลินิกอาจยอมรับได้หากมีเหตุผลอันสมควร

4.4.6 ความปลอดภัยทางคลินิก (Clinical safety)

ข้อมูลความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ต้องสามารถตรวจสอบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ โดยขนาดของข้อมูลอาจตัดสินร่วมกับการพิจารณาถึงประสบการณ์ทางคลินิกที่มีมาก่อนหน้าของผลิตภัณฑ์ที่คล้ายคลึงกัน (similar product)

ความเสี่ยงของกระบวนการบำบัดรักษาในภาพรวมทั้งหมด เช่น กระบวนการศัลยกรรมที่ใช้ในการใส่ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด หรือการใช้ยากดภูมิคุ้มกันร่วม ควรมีการนำมาประเมินและเพื่อพิจารณาการศึกษาทางคลินิกและตัวเลือกของกลุ่มประชากรเป้าหมาย

ผู้รับอนุญาตควรระบุถึงประเด็นด้านความปลอดภัยทั้งหมดที่เกิดจากการพัฒนา ก่อนการศึกษาทางคลินิก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ไม่มีสัตว์ทดลองของโรคที่ทำการรักษา หรือในกรณีที่ความแตกต่างทางสรีรวิทยาทำให้เกิดข้อจำกัดในการคาดการณ์ของผลลัพธ์ที่ได้จากสัตว์ทดลองสายพันธุ์เดียวกัน

ผู้รับอนุญาตควรให้ความสนใจต่อกระบวนการทางชีววิทยาที่เกิดขึ้นเมื่อมีการใช้ผลิตภัณฑ์ทั้งระหว่าง การวิจัยและพัฒนาและภายหลังผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดออกสู่ตลาด เช่น ผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน อัตราการติดเชื้อ การเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง การใช้วิธีการอื่นๆร่วม

สำหรับผลิตภัณฑ์ที่คาดว่าจะมีอายุการใช้งานในระยะเวลานาน การติดตามผู้ป่วยในระยะยาวเป็นสิ่งจำเป็นที่จะยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยอันเนื่องมาจากผลิตภัณฑ์

การศึกษาความปลอดภัยทางคลินิกสำหรับการบริหารยาซ้ำควรดำเนินการตามการวิเคราะห์ความเสี่ยงที่กำหนดไว้ รวมทั้งผู้รับอนุญาตควรกำหนดขนาดยาสูงสุดที่ปลอดภัย (maximal safe dose) ร่วมด้วย เพื่อพิจารณาถึงความเป็นไปได้ในการให้ยาซ้ำ

4.4.7 การติดตามความปลอดภัยและแผนการจัดการความเสี่ยง (Pharmacovigilance and risk management plan)

การติดตามความปลอดภัยและการสอบสวน (traceability) ของผลิตภัณฑ์ควรอธิบายอยู่ในแผนการจัดการความเสี่ยง (Risk management plan; RMP) ตามที่อธิบายในหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง ซึ่งสำหรับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดอาจจำเป็นต้องมีการศึกษาเป็นระยะเวลานานเพื่อติดตามประเด็นด้านความปลอดภัยรวมถึงการสูญเสียประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ (loss of efficacy)

ประเด็นด้านความปลอดภัยในระยะยาว เช่น การติดเชื้อ ฤทธิ์กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) และการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง (malignant transformation) รวมทั้งการศึกษาความทนทานในสัตว์ทดลอง (in vivo durability) ของเครื่องมือแพทย์ที่เกี่ยวข้อง/ ส่วนประกอบที่เป็นชีววัสดุ ทั้งหมดนี้ควรกำหนดอยู่ในแผนการจัดการความเสี่ยง โดยการศึกษาทางระบาดวิทยาด้านเภสัชวิทยา (pharmacoepidemiology) อาจจำเป็นต้องนำมาพิจารณาดำเนินการด้วย ข้อกำหนดจำเพาะที่เกี่ยวข้องกับคุณลักษณะทางชีววิทยาของผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด การสอบสวนในผู้บริจาค-ผลิตภัณฑ์-ผู้รับ (donor-product-recipient) หรือการสอบสวนผลิตภัณฑ์-ผู้รับสำหรับผลิตภัณฑ์ชนิดที่ได้จากตัวเอง (autologous product) ต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง