

แนวทางการอนุญาตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงแบบมีเงื่อนไข

1. บทนำ

เทคโนโลยีทางการแพทย์และเภสัชกรรมมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง มีการพัฒนายาเพื่อใช้ในการรักษาโรค หรือสภาวะเจ็บป่วยร้ายแรง โรคทางพันธุกรรม รวมทั้งการพัฒนาที่มีความจำเพาะต่อโรคหรือตัวผู้ป่วยมากขึ้น ส่งผลให้เกิดการพัฒนาในกลุ่มผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง หรือ Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ยาที่ประกอบด้วย ยีน เซลล์ หรือเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิต เพื่อนำมาใช้ในการบำบัด บรรเทา ฟื้นฟู หรือรักษาความเจ็บป่วยของมนุษย์ โดยประเทศไทยมีการจำแนกผลิตภัณฑ์ยา ATMPs ออกเป็น 4 ชนิด คือ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ และผลิตภัณฑ์ยา ATMPs แบบผสม

ผลิตภัณฑ์ยา ATMPs มีความซับซ้อนในการผลิต มีความแตกต่างในการควบคุมคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยระหว่างผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด ผลิตภัณฑ์ยา ATMPs บางชนิดใช้รักษาโรคร้ายแรงที่มีอุบัติการณ์ การเกิดน้อย ใช้ระยะเวลานานในการทำการศึกษากlinik ได้เสร็จสมบูรณ์เพื่อนำข้อมูลมาประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยา อาจทำให้ผู้ป่วยสูญเสียโอกาสในการเข้าถึงการรักษา สำหรับผลิตภัณฑ์ยา ATMPs ที่ผลิตเพื่อใช้ในสถานพยาบาลสำหรับคนไข้เฉพาะรายมีมาตรฐานสถานที่ผลิต ห้องปฏิบัติการและกระบวนการผลิต รวมถึงข้อกำหนดด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับข้อกำหนดมาตรฐานของแต่ละหน่วยงาน ส่งผลให้เกิดข้อกังวลด้านคุณภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยกองยา จึงได้พัฒนาคู่มือแนวทางการอนุญาตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงแบบมีเงื่อนไข สำหรับกรณี การขออนุญาตทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไข (conditional approval) และการขออนุญาตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่ผลิตเพื่อใช้ในสถานพยาบาลสำหรับคนไข้เฉพาะราย เพื่อเป็นแนวทางสำหรับผู้รับอนุญาต นักวิจัย บุคลากรทางการแพทย์ หน่วยงานกำกับดูแลและผู้ที่เกี่ยวข้องในเรื่องของการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยา ATMPs เพื่อขึ้นทะเบียนตำรับยาหรือผลิตเพื่อใช้ในสถานพยาบาลสำหรับคนไข้เฉพาะราย

2. วัตถุประสงค์

เพื่อใช้เป็นแนวทางการควบคุม กำกับ ดูแลยา ATMPs สำหรับการขออนุญาตทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงแบบมีเงื่อนไขและที่ผลิตเพื่อใช้ในสถานพยาบาลสำหรับคนไข้เฉพาะราย

3. ขอบเขต

3.1 การขออนุญาตทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงแบบมีเงื่อนไข

3.2 การขออนุญาตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่ผลิตเพื่อใช้ในสถานพยาบาลสำหรับคนไข้เฉพาะราย

1 **4. นิยามศัพท์**

2 **โรคหรือภาวะเจ็บป่วยร้ายแรง (serious diseases or conditions/life-threatening disease)**

3 หมายความว่า โรคหรือภาวะเจ็บป่วยที่มีผลต่อการดำรงชีวิต (day-to-day functioning) หรือไม่สามารถรักษาให้
4 หายเป็นปกติได้ (irreversible) หรือโรคหรือภาวะเจ็บป่วยที่อาจทำให้ถึงแก่ชีวิต

5 **โรคที่อุบัติการณ์การเกิดน้อย/โรคหายาก** หมายความว่า โรคที่ผู้ป่วยมีจำนวนน้อย โดยแบ่ง 2 กลุ่ม

6 ■ Rare disease จำนวนผู้ป่วยน้อยกว่า 10,000 คน

7 ■ Ultra rare disease จำนวนผู้ป่วยน้อยกว่า 1,000 คน

8 **ยาจำเป็นขาดแคลน(unmet medical need)** หมายความว่า ไม่มีผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในการวินิจฉัย
9 บำบัด บรรเทา รักษาหรือป้องกันโรคดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติ หรือผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงมีประสิทธิภาพและ/
10 หรือความปลอดภัยเหนือกว่าผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในการวินิจฉัย บำบัด บรรเทา รักษา หรือป้องกันโรคดังกล่าวที่ได้รับ
11 อนุมัติแล้ว

12 **Surrogate endpoint** หมายความว่า ตัวชี้วัด (marker) เช่น การวัดในห้องทดลอง ภาพถ่ายรังสี อาการ
13 แสดง หรืออื่นๆ ที่ใช้ทำนายผลการรักษาทางคลินิก แต่ไม่ได้ใช้เป็นตัววัดผลทางคลินิก

14 **Intermediate clinical endpoint** หมายความว่า การวัดผลการรักษาที่สามารถวัดได้ก่อนเกิดภาวะ
15 เจ็บป่วยร้ายแรง (irreversible morbidity หรือ mortality; IMM) และใช้ทำนายผลของยาต่อภาวะเจ็บป่วย
16 ร้ายแรงหรือผลทางคลินิก

17 **สถานพยาบาล** สถานที่ซึ่งจัดไว้เพื่อการประกอบโรคศิลปะตามกฎหมายว่าด้วยการประกอบโรคศิลปะ
18 การประกอบวิชาชีพเวชกรรมตามกฎหมายว่าด้วยวิชาชีพเวชกรรม การประกอบวิชาชีพทันตกรรมตามกฎหมายว่า
19 ด้วยวิชาชีพทันตกรรม

20 **สถานพยาบาลประเภทที่ไม่รับผู้ป่วยไว้ค้างคืน** หมายความว่า สถานพยาบาลประเภทคลินิกตาม
21 กฎกระทรวงว่าด้วยการกำหนดลักษณะของสถานพยาบาล และลักษณะการให้บริการของสถานพยาบาล

22 **สถานพยาบาลประเภทที่รับผู้ป่วยไว้ค้างคืน** หมายความว่า สถานพยาบาลประเภทโรงพยาบาลตาม
23 กฎกระทรวงว่าด้วยการกำหนดลักษณะของสถานพยาบาล และลักษณะการให้บริการของสถานพยาบาล

24 **ผลิตภัณฑ์ที่ถูกเตรียมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย (individual prescription)** หมายความว่า ผลิตภัณฑ์
25 ถูกส่งจ่ายเฉพาะผู้ป่วยรายที่มีความจำเป็นต้องใช้ยา ภายใต้การดูแลและความรับผิดชอบของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

26 **การเตรียมผลิตภัณฑ์เฉพาะคราว (non-routine basis)** หมายความว่า การผลิตที่มีขนาดการผลิต
27 ขนาดเล็กและมีปริมาณการผลิตน้อยที่แสดงให้เห็นว่าไม่ได้เป็นการผลิตสำหรับใช้เชิงพาณิชย์

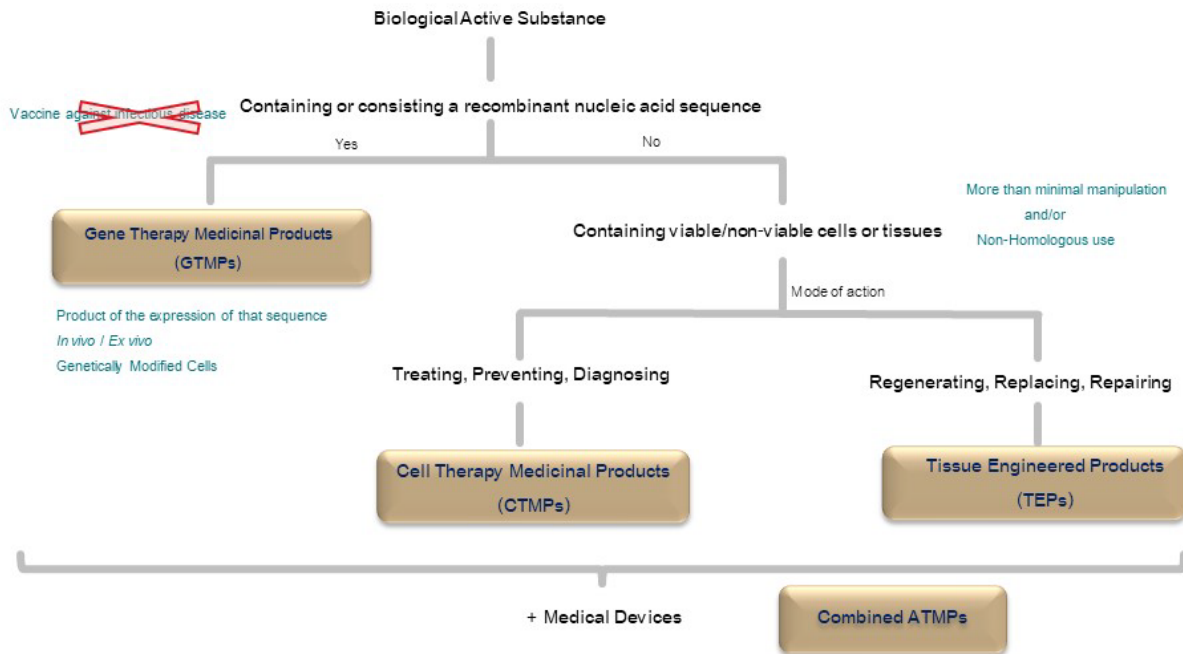
28

29

30

1 5. การกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยา ATMPs ภายใต้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

2 ผลิตภัณฑ์ยา ATMPs จัดเป็นผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ จำแนกออกเป็น 4 ประเภท ตามประกาศสำนักงาน
3 คณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (Classification of
4 Advanced Therapy Medicinal Products; ATMPs) (แผนภาพที่ 1) ดังนี้



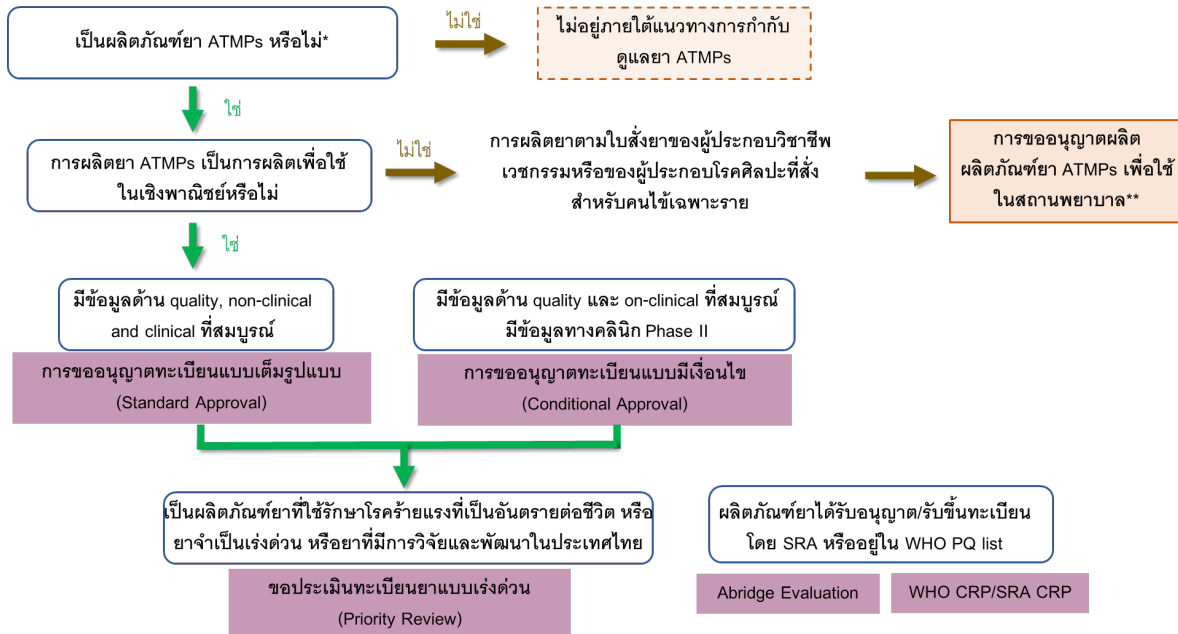
5 แผนภาพที่ 1 การจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง

6 (1) ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด (Cell Therapy Medicinal Products) หมายถึง ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่มี
7 การดัดแปลงอย่างมีนัยสำคัญ (more than minimal manipulation) หรือไม่ได้คงไว้ซึ่งคุณสมบัติสำคัญเดิมของ
8 เซลล์หรือเนื้อเยื่อดังกล่าว และมีวัตถุประสงค์เพื่อนำมาใช้ในการรักษา ป้องกัน วินิจฉัยโรคในมนุษย์ผ่าน
9 กระบวนการทางเภสัชวิทยา ภูมิคุ้มกันวิทยา หรือกระบวนการเมตาบอลิกของผลิตภัณฑ์

10 (2) ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด (Gene Therapy Medicinal Products) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยกรด
11 นิวคลีอิกลูกผสม (recombinant nucleic acid) ที่มีจุดประสงค์ ในการใช้เพื่อควบคุม ซ่อมแซม ทดแทน เพิ่มเติม
12 หรือกำจัดลำดับของสายพันธุกรรม (genetic sequence) หรือผลิตภัณฑ์ที่มีผลทางการรักษา ป้องกัน หรือ
13 วินิจฉัยโรคที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับสายกรดนิวคลีอิกลูกผสมหรือผลผลิตจากการแสดงออก ทางพันธุกรรมของสาย
14 กรดนิวคลีอิกดังกล่าว ซึ่งผลิตภัณฑ์ในความจำกัความดังกล่าวนี้ไม่ได้กล่าวรวมถึงวัคซีนที่ใช้สำหรับโรคติดเชื้อ

15 (3) ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ (Tissue Engineered Products) หมายถึง เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ได้ผ่าน
16 กระบวนการทางวิศวกรรมโดยมีวัตถุประสงค์ในการใช้เพื่อฟื้นฟู ซ่อมแซม หรือทดแทนเนื้อเยื่อดังกล่าวในมนุษย์

- 1 (4) ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงแบบผสม (Combined ATMPs) หมายถึง ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อตามที่ได้
- 2 ให้คำนิยามข้างต้นที่ประกอบกับอุปกรณ์ที่ได้รับการวินิจฉัยให้เป็นเครื่องมือแพทย์
- 3



* เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ผ่านกระบวนการ minimal manipulation และใช้แบบ homologous use ไม่จัดเป็นยา ATMPs

4 **แผนภาพที่ 2** ช่องทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง

5 เนื่องจากผลิตภัณฑ์ยา ATMPs จัดเป็นผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ จึงต้องมีการกำกับดูแลภายใต้พระราชบัญญัติยา

6 พ.ศ. 2510 และที่แก้ไขเพิ่มเติม โดยมีช่องทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาดังนี้ (แผนภาพที่ 2)

7 (1) ผลิตภัณฑ์ยา ATMPs ที่มีข้อมูลประกอบการยื่นคำขอที่ครบถ้วนทั้งข้อมูลคุณภาพของยา (quality

8 document) ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (non-clinical document) และข้อมูลการศึกษาทางคลินิก

9 (clinical document) สามารถยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตามช่องทางปกติ (standard approval)

10 (2) ผลิตภัณฑ์ยา ATMPs ที่มีข้อมูลคุณภาพของยาและข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกครบถ้วน มีข้อมูล

11 การศึกษาทางคลินิกเฟส 2 โดยอาจใช้การศึกษาทางคลินิกที่วัด surrogate endpoint หรือ intermediate

12 clinical endpoint ที่เหมาะสม สามารถยื่นเพื่อขออนุญาตทะเบียนแบบมีเงื่อนไข

13 (3) ผลิตภัณฑ์ยา ATMPs ที่ได้รับอนุญาตทะเบียนยาแบบเต็มรูปแบบจากหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาที่

14 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอมรรับ หรือเป็นตำรับยาที่อยู่ใน WHO List of Prequalified Medicinal

15 Products and Vaccines (WHO PQ) สามารถใช้ช่องทางการประเมินแบบอ้างอิง WHO CRP หรือ SRA CRP

16 หรือ Abridge Evaluation

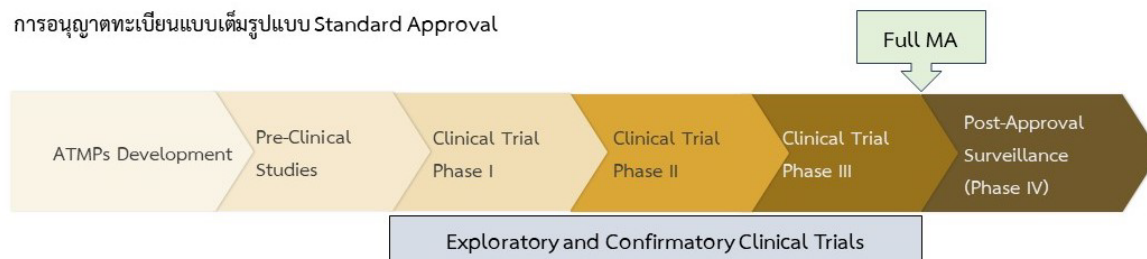
17 (4) ผลิตภัณฑ์ยา ATMPs ตามข้อ (1) - (3) หากเป็นไปตามเงื่อนไข คือ เป็นกลุ่มยาที่มีความจำเป็นเร่งด่วนใน

18 การแก้ปัญหาสาธารณสุขของประเทศ หรือปัญหาสุขภาพของประชาชน หรือเป็นยาที่ใช้รักษาโรคร้ายแรงที่เป็น

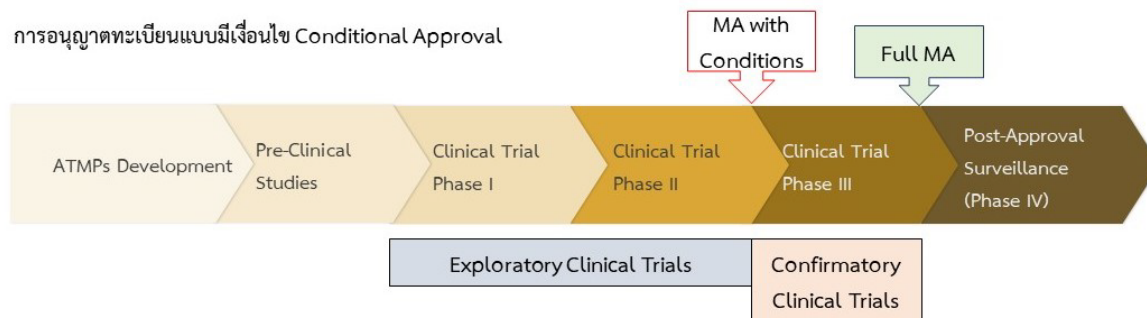
19

- 1 อันตรายต่อชีวิต หรือเป็นยาที่มีการวิจัยและพัฒนาในประเทศไทยเป็นหลักโดยได้รับความเห็นชอบจากสำนักงาน
- 2 คณะกรรมการอาหารและยา สามารถยื่นขอการประเมินแบบเร่งรัด (priority review)
- 3 (5) ผลิตภัณฑ์ยา ATMPs ที่ผลิตเพื่อใช้ในสถานพยาบาลสำหรับคนไข้เฉพาะรายสามารถขออนุญาตผลิตภัณฑ์
- 4 การแพทย์ขั้นสูงที่ผลิตเพื่อใช้ในสถานพยาบาลสำหรับคนไข้เฉพาะราย
- 5 **6. การขออนุญาตทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงแบบมีเงื่อนไข**

การอนุญาตทะเบียนแบบเต็มรูปแบบ Standard Approval



การอนุญาตทะเบียนแบบมีเงื่อนไข Conditional Approval



MA – Marketing Authorization

- 6
- 7 **แผนภาพที่ 3** การอนุญาตทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงแบบมีเงื่อนไข
- 8

9 แผนภาพที่ 3 เปรียบเทียบการอนุญาตทะเบียนตำรับยา ATMPs แบบเต็มรูปแบบและการอนุญาต

10 ทะเบียนตำรับยา ATMPs แบบมีเงื่อนไข ผู้รับอนุญาตสามารถยื่นขออนุญาตทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไข โดยมี

11 รายละเอียดดังต่อไปนี้

12 **6.1 ผลิตภัณฑ์ยา ATMPs ที่สามารถยื่นขออนุญาตทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไขต้องเป็นไปตาม**

13 **เงื่อนไข ดังต่อไปนี้**

- 14 (1) เป็นผลิตภัณฑ์ยาจำเป็นขาดแคลน
- 15 (2) เป็นผลิตภัณฑ์ยา ATMPs ที่ใช้รักษาโรคหรือภาวะเจ็บป่วยร้ายแรง
- 16 (3) มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่เป็นการศึกษาทางคลินิกในระยะต้น (early phase
- 17 clinical trial) ที่สนับสนุนว่าผลิตภัณฑ์ยา ATMPs นั้นมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพตามวัตถุประสงค์การใช้

1 (4) เป็นผลิตภัณฑ์ยา ATMPs ที่ใช้ระยะเวลาในการทำการศึกษทางคลินิก Phase III จนเสร็จสมบูรณ์ อาจ
2 เนื่องมาจากมีอุบัติการณ์การเกิดน้อย แต่อย่างไรก็ตามมีแนวโน้มว่าจะดำเนินการศึกษทางคลินิกจนเสร็จสมบูรณ์
3 และเปลี่ยนเป็นการขออนุญาตทะเบียนแบบเต็มรูปแบบได้

4 6.2 เอกสารหรือหลักฐานที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการอนุญาตทะเบียนตำรับยา ATMPs แบบมีเงื่อนไข

5 6.2.1 ให้ผู้รับอนุญาตผลิตยา หรือนำหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรที่ประสงค์จะขออนุญาต
6 ทะเบียนตำรับยา ATMPs แบบมีเงื่อนไขจัดเอกสารเช่นเดียวกับการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุ ในรูปแบบ ICH
7 electronic Common Technical Document (ICH-eCTD) โดยมีเอกสารและหลักฐาน ดังนี้

8 (1) เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (Administrative data and product
9 information) ให้มีความครบถ้วนเช่นเดียวกับการอนุญาตทะเบียนแบบเต็มรูปแบบ

10 (2) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพของยา (Quality document) ให้มีความครบถ้วน
11 เช่นเดียวกับการอนุญาตทะเบียนแบบเต็มรูปแบบ

12 (3) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลความปลอดภัยของยา: ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษทางคลินิก
13 (safety: Non-clinical document) ให้มีความครบถ้วนเช่นเดียวกับการอนุญาตทะเบียนแบบเต็มรูปแบบ

14 (4) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลประสิทธิภาพของยา: ข้อมูลการศึกษทางคลินิก (Efficacy:
15 Clinical document) ให้มีข้อมูลการศึกษทางคลินิกในระยะต้น (early phase clinical trial) ที่สนับสนุนว่า
16 ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงนั้นมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพตามข้อบ่งใช้

17 6.2.2 การประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ของผลิตภัณฑ์ (Risk-benefit analysis) ที่มี
18 หลักฐานเชิงประจักษ์ทางวิทยาศาสตร์ซึ่งประเมินแล้วว่าประโยชน์ที่ทราบและเป็นไปได้ของผลิตภัณฑ์ยามากกว่า
19 ความเสี่ยงที่ทราบและเป็นไปได้ของผลิตภัณฑ์ยา

20 6.2.3 มาตรการที่ใช้เพื่อลดความเสี่ยงหรือมาตรการเพื่อให้การใช้ผลิตภัณฑ์ยาที่มีความปลอดภัย
21 และเป็นไปอย่างเหมาะสม พร้อมข้อมูลแผนการจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan) ของผลิตภัณฑ์ยา
22 ตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แผนการจัดการความเสี่ยงของยาแผนปัจจุบัน (ประกาศ
23 ณ วันที่ 8 มีนาคม 2567)

24 6.2.4 แผนการศึกษทางคลินิกที่กำลังดำเนินการหรือจะดำเนินการต่อจนเสร็จสมบูรณ์ พร้อม
25 ระยะเวลาในการส่งข้อมูลเพิ่มเติมแก่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

26 6.2.5 หนังสือรับรองอื่นๆ เช่นเดียวกับการขออนุญาตทะเบียนตำรับยาทะเบียนแบบเต็มรูปแบบ

27 6.3 ผู้รับอนุญาตต้องปฏิบัติตามเงื่อนไข ดังต่อไปนี้

28 6.3.1 ผู้รับอนุญาตต้องดำเนินการศึกษทางคลินิกภายหลังจากได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาแบบ

1 มีเงื่อนไข โดยดำเนินการตามแผนการศึกษาทางคลินิกที่ยื่นต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อรวบรวม
2 ข้อมูลสนับสนุนประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ และนำส่งข้อมูลเพิ่มเติมตามระยะเวลาที่ได้แจ้งไว้
3 แก่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

4 6.3.2 ให้ผู้รับอนุญาตยื่นเอกสารเพื่อขอขึ้นทะเบียนแบบเต็มรูปแบบเมื่อการศึกษาทางคลินิก
5 เสร็จสมบูรณ์ภายในระยะเวลาที่กำหนด (5-7 ปี)

6 6.3.3 จำกัดการใช้ผลิตภัณฑ์เฉพาะสถานพยาบาลภายใต้ความรับผิดชอบของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

7 6.3.4 ให้มีการแสดงข้อความภายใต้การอนุญาตแบบมีเงื่อนไขสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่เป็น
8 ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงตามแนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยา (ภาคผนวก 1)

9 6.3.5 ต้องมีการให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยถึงผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไข
10 ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ผลิตภัณฑ์ และประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับก่อนที่ผู้ป่วยจะให้ความยินยอมรับ
11 การรักษา

12 6.3.6 ทะเบียนตำรับยามีอายุ 7 ปี โดยมีการทบทวนทะเบียนตำรับยาทุกปี โดยพิจารณา
13 จากผลการศึกษาทางคลินิกที่ผู้รับอนุญาตยื่นเพิ่มเติมภายหลังได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไข

14 6.3.7 ติดตามความปลอดภัยผู้ป่วยทุกรายโดยการลงทะเบียน (Patient Registry) และ ปฏิบัติ
15 ตามแผนการจัดการความเสี่ยงที่กำหนด

16 6.3.8 จัดทำรายงานการใช้ยาตามภาคผนวก 2 และส่งรายงานการใช้ยาตามเงื่อนไขที่
17 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด

18 6.3.9 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาสามารถเพิกถอนทะเบียนตำรับยาหากผล
19 การศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมไม่สามารถแสดงประโยชน์ของผลิตภัณฑ์ยามากกว่าความเสี่ยง หรือเกิดเหตุการณ์
20 ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่พิสูจน์ได้ว่าเป็นผลจากผลิตภัณฑ์ยา

21 6.3.10 อื่นๆ ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเห็นสมควร

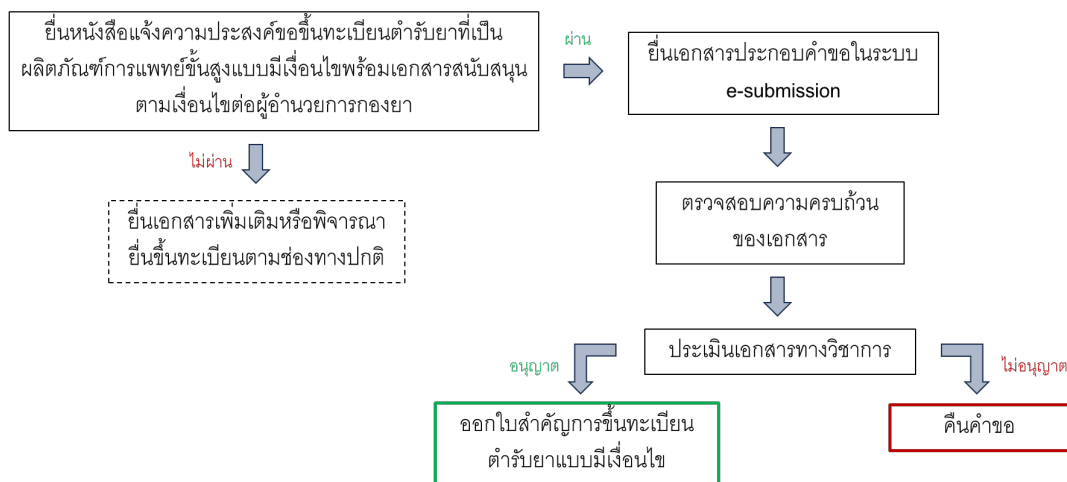
22 6.4 กระบวนการยื่นคำขออนุญาตขึ้นทะเบียนตำรับยา ATMPs แบบมีเงื่อนไข (แผนภาพที่ 4)

23 ขั้นตอนการยื่นคำขออนุญาตขึ้นทะเบียนตำรับยา ATMPs แบบมีเงื่อนไข มีแนวทางปฏิบัติดังนี้

24 6.4.1 ให้ผู้รับอนุญาตยื่นหนังสือแจ้งความประสงค์ เรื่อง ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์
25 การแพทย์ขั้นสูงแบบมีเงื่อนไขต่อผู้อำนวยการกองยา (ภาคผนวก 3) และข้อมูลเพื่อแสดงว่าผลิตภัณฑ์เป็นไปตาม
26 เงื่อนไขข้อ 6.1

27 6.4.2 หากเจ้าหน้าที่พิจารณาเอกสารแล้วเห็นว่าผลิตภัณฑ์เป็นไปตามเงื่อนไขข้อ 6.1 ให้ผู้รับ
28 อนุญาตยื่นเอกสารประกอบคำขอขึ้นทะเบียนผ่านระบบ E-Submission

29



1
2 **แผนภาพที่ 4** กระบวนการยื่นคำขออนุญาตและพิจารณาขึ้นทะเบียนตำรับยา ATMPs แบบมีเงื่อนไข

3 **7. การควบคุม กำกับ ดูแลผลิตภัณฑ์ยา ATMPs ที่ใช้ในสถานพยาบาล**

4 **1) ผลิตภัณฑ์ยา ATMPs ที่ผลิต หรือนำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อใช้ในการศึกษาวิจัยยาเพื่อนำ**
5 **ข้อมูลมาประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยา**

6 ผู้สนับสนุนการศึกษาวินิจฉัยยาที่ประสงค์จะนำยาที่ผลิตมาใช้ในการศึกษาวินิจฉัยยาเพื่อนำข้อมูลมา
7 ประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยา ให้ปฏิบัติตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการ และ
8 เงื่อนไขการศึกษาวินิจฉัยยาเพื่อนำข้อมูลมาประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยา ซึ่งออกตามความในพระราชบัญญัติยา
9 พ.ศ.2510 และที่แก้ไขเพิ่มเติม และประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง มาตรฐาน การขอ
10 อนุญาต และการรายงาน ที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาวินิจฉัยยา เพื่อนำข้อมูลมาประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยา

11 **2) ผลิตภัณฑ์ยา ATMPs ที่ผลิตเพื่อใช้ในสถานพยาบาลสำหรับคนไข้เฉพาะราย**

12 ผู้ที่ประสงค์ผลิตผลิตภัณฑ์ยา ATMPs เพื่อใช้ในสถานพยาบาล ต้องมีใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน
13 ยกเว้น การผลิตยาตามใบสั่งยาของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมหรือของผู้ประกอบโรคศิลปะที่สั่งสำหรับคนไข้
14 เฉพาะราย หรือตามใบสั่งยาของผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์สำหรับสัตว์เฉพาะราย ทั้งนี้ สถานที่ผลิตต้องได้
15 มาตรฐานเป็นไปตามหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตยาแผนปัจจุบันที่รัฐมนตรีกำหนดโดยประกาศใน
16 ราชกิจจานุเบกษา ภายใต้กฎกระทรวงว่าด้วยการกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการผลิตยาแผนปัจจุบัน

17 **7.1 ผลิตภัณฑ์ยา ATMPs ที่สามารถยื่นขออนุญาตผลิตเพื่อใช้ในสถานพยาบาลสำหรับคนไข้เฉพาะ**
18 **รายต้องเป็นไปตามเงื่อนไข ดังต่อไปนี้**

- 19 (1) เป็นผลิตภัณฑ์ยาจำเป็นขาดแคลน
20 (2) เป็นผลิตภัณฑ์ยา ATMPs ที่ใช้รักษาโรคหรือภาวะเจ็บป่วยร้ายแรง

1 (3) เป็นผลิตภัณฑ์ยา ATMPs ที่ถูกเตรียมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายและเป็นการเตรียมผลิตภัณฑ์ใน
2 รูปแบบเฉพาะคราวภายใต้สถานที่ผลิตที่มีมาตรฐาน

3 (4) การส่งจ่ายและการบริหารยา ATMPs ต้องอยู่ภายใต้การควบคุมของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญภายใต้
4 สถานพยาบาลที่ได้รับอนุญาต

5 7.2 เอกสารหรือหลักฐานที่ต้องยื่นเพื่อประกอบสำหรับการขออนุญาตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่ผลิต 6 เพื่อใช้ในสถานพยาบาลสำหรับคนไข้เฉพาะราย

7 7.2.1 ผู้ที่ประสงค์ผลิตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงเพื่อใช้ในสถานพยาบาลสำหรับคนไข้เฉพาะราย
8 จัดเอกสารเช่นเดียวกับการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุ ในรูปแบบ ICH electronic Common Technical Document
9 (ICH-eCTD) โดยมีเอกสารและหลักฐาน ดังนี้

10 (1) เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (Administrative data and product
11 information) เช่นเดียวกับการอนุญาตทะเบียนแบบเต็มรูปแบบ สำหรับเอกสารกำกับยาและฉลากยาให้เป็นไป
12 ตาม ภาคผนวก 4 และ ภาคผนวก 5

13 (2) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพของยา (Quality document) ที่เป็นไปตามแนวทาง
14 เดียวกับข้อกำหนดเอกสารการควบคุมคุณภาพการผลิตยาเพื่อขอศึกษาวิจัยในมนุษย์ โดยมีรายละเอียดเพิ่มเติม
15 ตามภาคผนวก 6

16 (3) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลความปลอดภัยของยา: ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (safety:
17 Non-clinical document) ให้มีการศึกษาที่ไม่น้อยกว่าการศึกษาระณียื่นข้อมูลเพื่อขอทำการศึกษาวิจัยในมนุษย์
18 Phase I

19 (4) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลประสิทธิภาพของยา: ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (efficacy: Clinical
20 document) ที่สนับสนุนว่าผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงนั้นมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพตามข้อบ่งใช้

21 7.2.2 เอกสารรับรองผ่านการพิจารณาด้านสถานที่และข้อเสนอนำไปปฏิบัติจากกองยา

22 7.2.3 เอกสารประมาณการจำนวนผู้ป่วยที่เข้ายาต่อปีและขนาดการผลิตต่อปี

23 7.2.4 แผนการจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan) ของผลิตภัณฑ์ยา ตามประกาศ
24 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แผนการจัดการความเสี่ยงของยาแผนปัจจุบัน (ประกาศ ณ วันที่ 8
25 มีนาคม 2567)

26 7.2.5 ผลการประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ของผลิตภัณฑ์ยา (Risk-benefit analysis) อยู่
27 ในระดับที่ยอมรับได้ โดยพิจารณาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ทางวิทยาศาสตร์ซึ่งประเมินแล้วว่าประโยชน์ที่ทราบ
28 และเป็นไปได้ของผลิตภัณฑ์ยามากกว่าความเสี่ยงที่ทราบและเป็นไปได้ของผลิตภัณฑ์ยา นอกจากนี้ควรแสดงให้เห็น
29 เห็นว่าความเสี่ยงจากการใช้ยาไม่มากกว่าความเสี่ยงจากการคงอยู่ของโรคหรือสภาวะร้ายแรงนั้น

30

1 **7.3 ผู้ที่ประสงค์ผลิตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงเพื่อใช้ในสถานพยาบาลสำหรับคนไข้เฉพาะราย**
2 **ให้ปฏิบัติดังต่อไปนี้**

- 3 7.3.1 จำกัดการใช้ผลิตภัณฑ์ยาเฉพาะสถานพยาบาลที่ได้รับอนุญาตภายใต้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ
- 4 7.3.2 ให้มีการแสดงข้อความว่าเป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่ผลิตเพื่อใช้ในสถานพยาบาล
5 สำหรับคนไข้เฉพาะรายเท่านั้น ในเอกสารกำกับยาตามแนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยา (ภาคผนวก 4)
- 6 7.3.3 ติดตามความปลอดภัยผู้ป่วยทุกรายโดยการลงทะเบียน (Patient Registry) และปฏิบัติ
7 ตามแผนการจัดการความเสี่ยงที่กำหนด
- 8 7.3.4 ต้องมีการให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยถึงผลิตภัณฑ์ที่ได้รับแจ้งเพื่อใช้ในสถานพยาบาล ความเสี่ยง
9 ที่อาจจะเกิดขึ้นจากการใช้ผลิตภัณฑ์ และประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับก่อนที่ผู้ป่วยจะให้ความยินยอมรับการรักษา
- 10 7.3.5 จัดทำบัญชีรายชื่อวัตถุดิบที่ใช้ผลิตยา (ภาคผนวก 7)
- 11 7.3.6 จัดทำบัญชีรายงานการผลิตยา (ภาคผนวก 8)
- 12 7.3.7 รายงานประจำปีเกี่ยวกับปริมาณการผลิตยา การติดตามประสิทธิภาพและความ
13 ปลอดภัย และยื่นต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ก่อนวันครบรอบปีที่ได้รับอนุญาตอย่างน้อย 3 เดือน
- 14 7.3.8 อื่นๆ ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด

15 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะมีการทบทวนข้อมูลผลิตภัณฑ์ทุกปี และสามารถยกเลิกเอกสาร
16 รับรองผ่านการพิจารณาด้านสถานที่และข้อเสนอเพื่อนำไปปฏิบัติ และ/หรือ หนังสือรับรองการพิจารณาข้อมูล
17 ด้านคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ หากพบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง หรือเสียชีวิต
18 จากการใช้ยา หรือข้อมูลการติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่สามารถแสดงประโยชน์ของผลิตภัณฑ์ยา
19 มากกว่าความเสี่ยง หรือจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาต่อปีและขนาดการผลิตต่อปีมีแนวโน้มเป็นการผลิตเชิงพาณิชย์

20 **7.4 กระบวนการยื่นคำขอสำหรับผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่ผลิตเพื่อใช้ในสถานพยาบาลสำหรับ**
21 **คนไข้เฉพาะราย (แผนภาพที่ 5)**

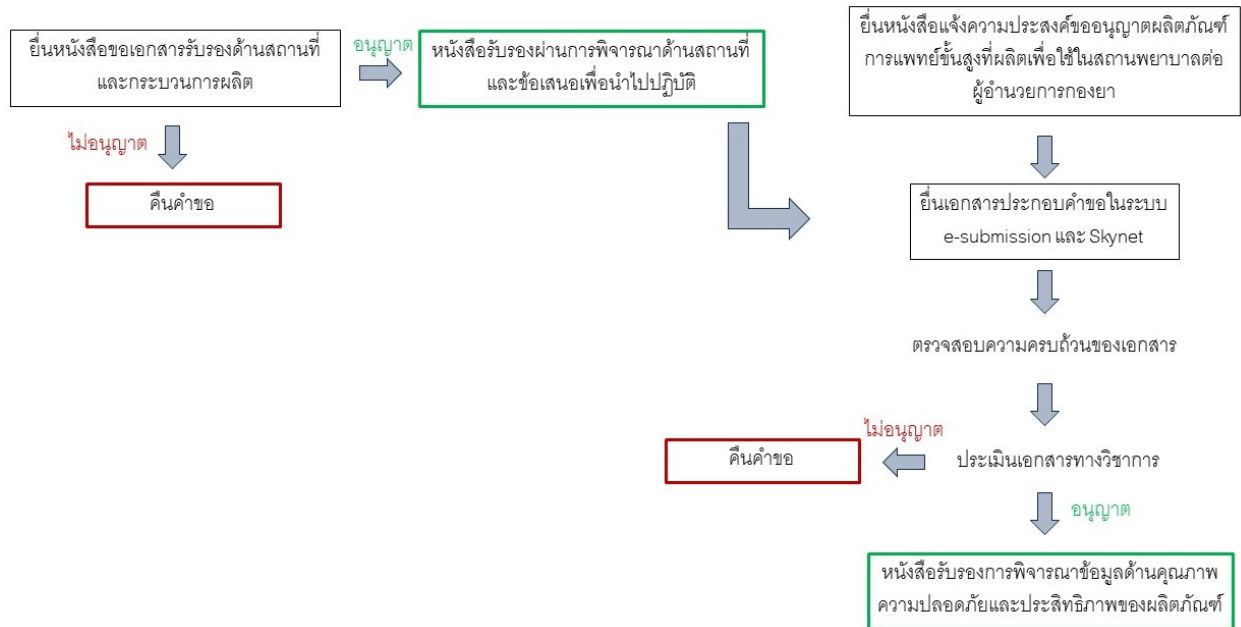
22 ขั้นตอนการยื่นคำขอสำหรับผลิตภัณฑ์ยา ATMPs ที่ผลิตเพื่อใช้ในสถานพยาบาลสำหรับคนไข้เฉพาะราย
23 มีแนวทางปฏิบัติดังนี้

24 7.4.1 ผู้ที่ประสงค์ผลิตผลิตภัณฑ์ยา ATMPs เพื่อใช้ในสถานพยาบาลสำหรับคนไข้เฉพาะราย
25 ดำเนินการขอเอกสารรับรองผ่านการพิจารณาด้านสถานที่และข้อเสนอเพื่อนำไปปฏิบัติที่กลุ่มประเมินและอนุญาต
26 สถานที่ กองยา

27 7.4.2 ผู้ที่ประสงค์ผลิตผลิตภัณฑ์ยา ATMPs เพื่อใช้ในสถานพยาบาลสำหรับคนไข้เฉพาะรายยื่น
28 หนังสือแจ้งความประสงค์ เรื่อง ขออนุญาตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่ผลิตเพื่อใช้ในสถานพยาบาลสำหรับคนไข้
29 เฉพาะราย (ภาคผนวก 9) และข้อมูลเพื่อแสดงว่าผลิตภัณฑ์เป็นไปตามเงื่อนไขข้อ 7.1 ต่อผู้อำนวยการกองยา

30 7.4.3 หากเจ้าหน้าที่พิจารณาเอกสารแล้วเห็นว่าผลิตภัณฑ์เป็นไปตามเงื่อนไขข้อ 7.1 ให้ผู้รับ

- 1 อนุญาตยื่นเอกสารประกอบคำขอ (ข้อ 7.2) ผ่านระบบ E-Submission
- 2 7.4.4 หากเจ้าหน้าที่พิจารณาเอกสารแล้วเห็นว่าผลิตภัณฑ์ยา ATMPs นั้นมีคุณภาพ ความ
- 3 ปลอดภัย และมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง เจ้าหน้าที่จะออกหนังสือรับรองการพิจารณาข้อมูลด้านคุณภาพ
- 4 ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์
- 5



- 6
- 7 **แผนภาพที่ 5** การยื่นและพิจารณาเอกสารสำหรับขออนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์ยา ATMPs เพื่อใช้ในสถานพยาบาล
- 8 สำหรับคนไข้เฉพาะราย
- 9

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

ภาคผนวก 1

แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยา

การแสดงข้อความในเอกสารกำกับยา (Summary of Product Characteristic) ภาษาอังกฤษ หรือ ภาษาไทย สำหรับการขออนุญาตทะเบียนตำรับยา ATMPs แบบมีเงื่อนไข ให้แสดงข้อความต่อไปนี้ในส่วนต้นของเอกสารกำกับยาด้วยด้วยอักษรสีแดงในกรอบสีแดง และแสดงข้อมูลผลิตภัณฑ์อื่นๆเช่นเดียวกับการอนุญาตทะเบียนแบบเต็มรูปแบบ

(1) เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษ (*Summary of Product Characteristics*)

(Product name) is indicated for (Indication)
Has been approved with condition. The prescribed physician is required to report any adverse reactions to the Food and Drug Administration.
Please read the information carefully.

(2) เอกสารกำกับยาภาษาไทย* (*Summary of Product Characteristics*)

(ชื่อผลิตภัณฑ์ยา) มีข้อบ่งใช้สำหรับ (ระบุข้อบ่งใช้)
ภายใต้การอนุญาตแบบมีเงื่อนไขสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง
แพทย์ผู้จ่ายจำเป็นต้องรายงานอาการไม่พึงประสงค์แก่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาตามที่กำหนด
โปรดอ่านข้อมูลอย่างละเอียด

หมายเหตุ* ในกรณีที่จะใช้เอกสารกำกับยาชนิด Summary of Product Characteristics ภาษาไทย

ภาคผนวก 2

รายงานการใช้ยาที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง
รายงานการผลิต/แบ่งบรรจุ/นำหรือส่งยาในแต่ละครั้ง

เลขรับที่.....
วันที่.....
ลงชื่อ.....ผู้รับ

ชื่อยา.....เลขทะเบียน.....สูตรตัวยาลำคัญต่อหน่วย.....
ชื่อสถานที่ประกอบการ/ชื่อสถานพยาบาล.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....

ลำดับที่	วันเดือนปีที่ผลิต/ แบ่งบรรจุ/นำส่ง	เลขที่หรืออักษร ครั้งที่ผลิต	ปริมาณยาที่ผลิต/ แบ่งบรรจุ/นำส่ง	มูลค่ายา	ที่ตั้งของสถานที่เก็บยา	หมายเหตุ

(ลายมือชื่อ).....ผู้รับอนุญาต

(ลายมือชื่อ).....ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ

รายงานการผลิต/แบ่งบรรจุ/นำหรือส่งยา-ทุกเดือน

เลขรับที่.....
วันที่.....
ลงชื่อ.....ผู้รับ

ชื่อยา.....เลขทะเบียน.....สูตรตัวยาสำคัญต่อหน่วย.....
ชื่อสถานที่ประกอบการ/ชื่อสถานพยาบาล.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....

ลำดับ ที่	เลขที่หรือ อักษรของ ครั้งที่ผลิต	ปริมาณที่ผลิต/แบ่งบรรจุ/หรือนำส่ง/และมูลค่ายา ในแต่ละเดือน								ปริมาณและมูลค่ายา		หมายเหตุ
		ด/ป		ด/ป		ด/ป		ด/ป		รวมสี่เดือน		
		ปริมาณ	มูลค่า	ปริมาณ	มูลค่า	ปริมาณ	มูลค่า	ปริมาณ	มูลค่า	ปริมาณ	มูลค่า	

(ลายมือชื่อ).....ผู้รับอนุญาต

(ลายมือชื่อ).....ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ

รายงานการจำหน่ายยา

เลขรับที่.....
วันที่.....
ลงชื่อ.....ผู้รับ

ชื่อยา.....เลขทะเบียน.....สูตรตัวยาสำคัญต่อหน่วย.....
 ชื่อสถานที่ประกอบการ/ชื่อสถานพยาบาล.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....

ลำดับ ที่	เลขที่หรือ อักษรของครั้ง ที่ผลิต	ชื่อสถานที่ พยาบาลผู้ซื้อ	ปริมาณที่ผลิต/แบ่งบรรจุ/หรือนำส่ง/และมูลค่ายา ในแต่ละเดือน								ปริมาณและ มูลค่ารวมสี่ เดือน		หมายเหตุ	
			ด/ป		ด/ป		ด/ป		ด/ป		ปริมาณ	มูลค่า		
			ปริมาณ	มูลค่า	ปริมาณ	มูลค่า	ปริมาณ	มูลค่า	ปริมาณ	มูลค่า				

(ลายมือชื่อ).....ผู้รับอนุญาต

(ลายมือชื่อ).....ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ

ภาคผนวก 3

หนังสือแจ้งความประสงค์ เรื่อง ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงแบบมีเงื่อนไข

เขียนที่.....

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า.....ผู้รับอนุญาต

[] ผลิตยาแผนปัจจุบัน

[] นำหรือสั่งยาแผนปัจจุบัน

ในนามของ (ชื่อสถานที่).....

ตามใบอนุญาตเลขที่.....มีความประสงค์ยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์

การแพทย์ขั้นสูงแบบมีเงื่อนไขต่อ กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ชื่อ.....

ซึ่งประกอบด้วยตัวยาสำคัญ.....

ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบ่งใช้.....

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า จะปฏิบัติตามคำรับรองและเงื่อนไขที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดไว้ทุกประการ หากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาตรวจสอบแล้วพบว่า ข้าพเจ้าไม่ปฏิบัติตามคำรับรองและเงื่อนไขที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดไว้ ข้าพเจ้ายินยอมให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยายกเลิกคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาดังกล่าวชั่วคราว

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณา และได้ลงชื่อไว้เป็นสำคัญต่อพนักงานเจ้าหน้าที่

ลงชื่อ.....ผู้รับอนุญาต

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลงชื่อ.....พนักงานเจ้าหน้าที่

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก 4

แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยา

แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยาภาษาไทยสำหรับผลิตภัณฑ์ยา ATMPs ที่ผลิตเพื่อใช้ในสถานพยาบาลสำหรับ
คนไข้เฉพาะราย ให้แสดงข้อความต่อไปนี้ในส่วนต้นของเอกสารกำกับยาดำเนินการด้วยอักษรสีแดงในกรอบสีแดง และ
แสดงข้อมูลผลิตภัณฑ์ ดังนี้

(ชื่อผลิตภัณฑ์ยา) มีข้อบ่งใช้สำหรับ (ระบุข้อบ่งใช้)
เป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงที่ผลิตเพื่อใช้ในสถานพยาบาลที่ได้รับอนุญาต ภายใต้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ
และสำหรับคนไข้เฉพาะรายเท่านั้น
ผลิตภัณฑ์นี้มีข้อมูลที่จำกัดทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย แพทย์ผู้จ่ายจำเป็นต้องรายงาน
อาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงแก่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทันที

1. ชื่อผลิตภัณฑ์
2. ชื่อและความแรงของตัวยาคัญ
3. ชื่อโรงพยาบาล
4. คุณสมบัติทางกายภาพ ทางเคมี ทางเภสัชกรรมและสูตรตำรับ
5. ขนาดยาและข้อบ่งใช้
6. ผลการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก
 - 6.1 ด้านเภสัชวิทยา
 - 6.2 ด้านเภสัชจลนศาสตร์และกระบวนการเปลี่ยนแปลงในสัตว์ทดลอง
 - 6.3 ด้านพิษวิทยา
7. ผลการศึกษาทางคลินิก
 - 7.1 ด้านเภสัชจลนศาสตร์และกระบวนการเปลี่ยนแปลงผลิตภัณฑ์
 - 7.2 ความปลอดภัยและประสิทธิผล
 - 7.3 ประสิทธิภาพการใช้ผลิตภัณฑ์ในมนุษย์
8. รุนการผลิต วันที่ผลิต วันหมดอายุ/วันที่บริหารยา
9. สถานะการเก็บรักษา
10. คำเตือนและข้อควรระวัง

1
2
3
4
5

ภาคผนวก 5

แนวทางการจัดทำฉลากยาสำหรับผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่ผลิตเพื่อใช้ในสถานพยาบาล
สำหรับคนไข้เฉพาะราย

ชื่อยา	
ชื่อและปริมาณตัวยาสําคัญ	
วิธีการบริหารยา	
ชื่อโรงพยาบาล	
รหัสผู้ป่วย	
รุ่นการผลิต	
วัน เดือน ปี ที่ผลิตยา	
วัน เดือน ปี ที่บริหารยา	
สถานะการเก็บรักษา	
ข้อความพิเศษบนฉลาก	ระบุข้อความ “ใช้สำหรับคนไข้เฉพาะรายเท่านั้น” ด้วยตัวอักษรสีแดงเห็นได้ชัดเจน

ภาคผนวก 6

Guideline on CMC for Investigational Advanced Therapy Medicinal Products and hospital-based ATMPs

Section	Minimum Requirements
S.1 General Information	
1.1 Nomenclature	Nomenclature of the drug substance (e.g. recommended International Non-Proprietary Name (INN), pharmacopoeial name, proprietary name, company code, other names or codes, if any) should be provided.
1.2 Structure	<ul style="list-style-type: none"> - Description of the active substance. Molecular structure (including genetic sequence, if applicable), cell composition. - For gene therapy, description and diagram of the construct, therapeutic sequences should be provided. - For viral-based gene therapies, description of the composition of the viral capsid and envelope structures, any modifications, biophysical characteristics, biochemical characteristics, nature of the genome of viral vectors and copy number of genomes per particle - For microbial-based gene therapies, physical and biochemical properties, growth characteristics, genetic markers, and the location. Description of any inserted foreign genes and regulatory elements, if applicable. - For ex vivo genetically modified cell-based gene therapies, describe the expected major and minor cell populations and vectors. For cells that have been genetically modified using genome editing, a description of the gene(s) that is altered and how the change(s) was made should be

Section	Minimum Requirements
	<p>provided. A separate DS section should be provided for vectors used for ex vivo modification of cells.</p> <ul style="list-style-type: none"> - For combined ATMPs, information on structure components (matrices/scaffolds) should be provided.
1.3 General Properties	<ul style="list-style-type: none"> - Proposed mechanism of action including biological activity - For cell therapy, the origin and the type of the initial cells, the processing technique together with the target function should be provided. - Rational for the choice of vector system, in relation to the proposed clinical indication, mode of administration (<i>ex vivo</i> or <i>in vivo</i>), transfection/transduction efficiency, patient and user safety. - For viral or bacterial vectors, considerations should be given to pathogenicity and virulence in man and other animal, the engineering of viral vectors, tissue tropism, transduction efficiency, the presence and persistence of the viral gene sequence, the tissue specificity of replication, germline transmission. - For integrating vectors, the risk of insertional mutagenesis should be addressed. - For replication deficient viral vectors, the strategy taken to render the viral vector replication incompetent, and replication deficiency should be documented. The possibility of any recombination events leading to RCV or replication via <i>trans</i> regulation should be considered. - For replication competent viral vectors or replication-conditional viral vectors; that replication competence is required for the efficacy, that vector does not contain any element(s) known to induce oncogenicity/tumorigenicity, tissue specificity of replication. <p><u>Development Genetics</u></p>

Section	Minimum Requirements
	<ul style="list-style-type: none"> - For all vectors: full documentation of the origin, history and biological characteristics of the parental virus or bacterium should be provided. - For genetic elements, aimed at therapy, delivery, control, production and rationale for their inclusion should be given. - Plasmid DNA, full sequence should be provided. - Information on DNA elements, the presence of antibiotic resistance genes should be provided. - Data on the control and stability of the vector and the therapeutic sequence(s) during development, demonstrate that therapeutic sequence remains unmodified and maintained during any amplification. - Cells used for the amplification of the genetic material should be provided. - Details of the construction of any packaging/producer cell line or helper virus should be provided. - For genetically modified cells, the required information on the viral vector plus information on the modified cellular component should be provided.
S.2 Manufacture	
2.1 Manufacturer (S)	Name, address, responsibilities including contractors involved in manufacture/testing/batch release
2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	- Description of DS manufacturing process and process controls, including biological fluid/tissue/organ/cell banks/viral seeds, cell culture, transduction, cell expansion, harvest(s); purification, filling, and storage and shipping conditions.

Section	Minimum Requirements
	<ul style="list-style-type: none"> - Flowchart of manufacturing process, critical steps, intermediate products, process parameters, in-process control and acceptance criteria should be provided. - Batch definition: From cell sourcing to labelling of final container (i.e. size, information on intermediate cell-banking, number of cell passages/cell, population doublings, pooling strategies, batch numbering system). - Volume and/or number of cells collected, cell sourcing, type of manipulation and manipulation steps, any selection and/or separation equipment. - Cell culture (for vector production), information on cell culture conditions, hold time, transfer steps, materials used, media components and cell bank qualification. - For vector production, a description of all production and purification procedures. For example, cell culture and expansion steps, transfection or infection procedures, harvest steps, hold times, vector purification, concentration or buffer exchange steps. - For genetically modified cell, detail on source material, collection of cellular source material, storage, shipping and handling, cell selection, isolation, enrichment, cell expansion conditions, hold times and transfer steps, cell harvest and purification, if any, and materials used. Description of all procedures used for gene modification. - For irradiated cells, information on the irradiator source, the calibration of the irradiator source, and supporting data demonstrate that the irradiated cells are rendered replication-incompetent, while still maintaining their desired characteristics. - Batch(es) and scale should be defined, including information on pooling of harvests, intermediates. Any reprocessing during manufacture of the active substance.

Section	Minimum Requirements
	<p>*Information on process controls may be limited early in development. For early phase, should focus at the minimum on safety aspect. As development proceeds, manufacturing consistency needs to be demonstrated.</p>
2.3 Controls of Materials	<ul style="list-style-type: none"> - Materials used in the manufacture of the drug substance (e.g. raw materials, starting materials, cell culture media, growth factors, solvents, reagents) should be listed identifying where each material is used in the process. - Materials and equipment that come into contact with the product, such as culture bags, culture flasks, chromatography matrices, and tubing. - Reference to quality standards (e.g. compendial monographs or manufacturers' in-house specifications) should be made. Information on the quality and control of non- compendial materials should be provided. Information demonstrating that materials meet standards (e.g., test results, certificates of analysis (COAs)) applicable for their intended use should be provided, as appropriate. - For all raw materials of human or animal origin, the source and the respective stage of the manufacturing process where the material is used should be indicated. Summaries of safety information on adventitious agents for these materials should be provided in Appendix A.2. <u>Starting Materials for Cell Therapy</u> - Procedures and standards employed for the selection of appropriate donors and the exclusion of donors should be justified. Must perform donor screening and testing. - Provide a description of the cell source, the collection procedure, and any related handling, culturing, processing, storage, shipping, and testing.

Section	Minimum Requirements
	<ul style="list-style-type: none"> - In the case of autologous donation, the testing regimen of the starting material should be justified, taking into account the autologous use. - Where allogeneic primary cells are collected and expanded for use in multiple patients, the cell stock should be appropriately characterised. The same characterisation programme shall be applied to each new cell stock. <p><u>Banking systems (starting materials)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Where cell lines are used, an appropriately characterised Master Cell Bank (MCB) and Working Cell Bank (WCB) should be established, whenever possible. MCB should be established prior to Phase I, WCB may not be established early on. - History and detailed derivation of the source material for the cell bank including cell source, how the bank was generated, characterisation of cell bank, storage and stability. - Cell bank qualification should include, microbial contamination (sterility, mycoplasma and adventitious agents), identify cells, ability of new cell lines to form tumors (tumorigenicity). - For iPSC bank, the starting material should be the primary cells prior to being subject to the dedifferentiation programme. - Primary cells might be organized as cell stocks. Cell stock changes should be addressed. When cell stocks are used, the handling, storage and manufacturing and testing of cells. - For the product containing structural components, the devices should meet the regulation of medical device. - While raw materials should be of pharmaceutical grade, it is acknowledge that, in some case, only materials of research grade are available. The risk of using research grade materials should

Section	Minimum Requirements
	be understood. Additional testing may be needed e.g. establish qualification program (safety, functional analysis, purity and assay)
2.4 Control of Critical Steps and Intermediates	<ul style="list-style-type: none"> - Critical steps should be identified as appropriate for the stage of development and all available data and acceptance criteria should be provided. Due to limited data at an early stage of development, complete information may not be available. - Hold times and storage conditions for process intermediates should be justified. The culture should be examined for any microbial contamination.
2.5 Process Validation and/or Evaluation	<p>The manufacturing process is not expected to be validated for early clinical trials but appropriate monitoring and control measures should be implemented to ensure compliance with the requirements in the clinical trial authorisation. For the confirmatory clinical trial to be used in support of a marketing authorisation process, validation is required.</p> <p>*Validation of aseptic process and viral removal/inactivation steps are expected to be validated prior FIH clinical trials.</p>
2.6 Manufacturing Process Development	<ul style="list-style-type: none"> - Manufacturing processes and their control strategies are continuously being improved and optimized, especially during early phases of clinical trials and development. Changes to the manufacturing process and controls should be summarized and the rationale for changes should be presented. Clear identification of the process versions used to produce each batch used in non-clinical and clinical studies. - Depending on the consequences of the change introduced and the stage of development, a comparability exercise may be necessary to ensure that the change does not have an adverse

Section	Minimum Requirements
	<p>impact on the quality of the product and therefore on the safety and clinical efficacy of the product.</p> <ul style="list-style-type: none"> - During early phases of non-clinical and clinical studies, comparability testing is generally not as extensive as for an approved product. - When only non-clinical data has been generated, normally at an early stage of development, and prior to clinical exposure, analytical results should support safety data filiation. And full comparability exercise should be presented when exploratory trials already took place.
S3: Control of Drug Substance/Characterisation	
<p>3.1 Elucidation of Structure and other characteristics</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Characterization studies should be conducted throughout the development process. Reference to the literature data alone is not acceptable. Sufficient characterization to define the product profile should be performed prior to FIH trials. The extent of characterization data will increase in later phases. - Biological characterization is essential part of documentation. The strategy to demonstrate biological activity should be justified. Generally, the biological activity measurement will become the potency test for DS and DP and and the claimed mechanism of action. - Preferably, a suitable potency assay should already be in place when material for the FIH clinical trial and validated prior to confirmatory clinical trials unless otherwise justified. - Surrogate potency markers can be considered for release tests, but appropriate justification on their relevance in the context of the intended action of the ATIMP is needed. <p><u>Cell Therapy</u></p>

Section	Minimum Requirements
	<ul style="list-style-type: none"> - Minimum characterization should be established in term of identity, purity, impurities, viability, quantity and potency. - Identity (phenotypic and/or genotypic) e.g. gene or surface markers expression, the capacity to present antigen and immunological activities. - For adherent cells, morphological analysis may be useful in conjugate with other tests e.g. markers of pluripotency, lineage commitment or differentiation state for characterization of stem cells. - Tumourigenicity/genetic stability should be evaluated for stem cell preparations that undergo extensive <i>in vitro</i> manipulation such as prolonged cell culture - Other cell populations should be defined and their amount in the final product should be controlled by appropriate specifications. - Non-cellular components are starting materials that should be characterised on their own in the context of their required function. Identity should be established for the components in the combination, unless justified <p><u>Gene Therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Physico- chemical, biological and functional properties, purity and impurities. - Integrity and homogeneity of the recombinant viral genome or plasmid. Genetic stability of the vector and therapeutic sequence - Minimum includes identity, purity and yield. - For viral vectors, titre and particle-to-infectivity ratio should normally be determined.

Section	Minimum Requirements
	<ul style="list-style-type: none"> - For complexed nucleic acids, the structure of the complex and the interaction between the vehicle(s) and the negatively charged nucleic acids should be addressed. - For bacterial vectors, presence/absence of inserted/deleted sequences, no inclusion of oncogenic/tumorigenic sequences. The absence of contaminating bacteria and bacteriophages, fungal sterility. - For genetically modified cells, <i>in vitro</i> assays for transduction efficiency, transgene copy number per transduced cell. When using genome editing tools, <i>in vitro</i> assays for editing efficiency and off-target editing should be conducted. - The intended action of regulating, repairing, replacing, adding or deleting a genetic sequence. The potency assay should normally encompass an evaluation of the efficiency of gene modification (infectivity/transduction efficiency/delivery efficiency) and the level and stability of expression of the therapeutic sequence.
3.2 Impurities	<ul style="list-style-type: none"> - The specification limits should be justified by levels detected in batches used for toxicological and/or clinical studies. - Process-related impurities e.g. media residues, growth factors, host cell proteins, host cell DNA, extraneous nucleic acid sequences and helper virus contaminants. - Product-related impurities e.g. cell types not linked to the therapeutic effect, cell fragments or non-viable cells, precursors, degradation products, aggregates, defective interfering particles, non-infectious particles, empty capsid particles, or replicating recombinant virus contaminants.

Section	Minimum Requirements
	<ul style="list-style-type: none"> - Since cell viability is an important parameter for product integrity and directly correlated to the biologic activity, the ratio between non-viable and viable cells should be determined and specifications should be set. - For ex vivo genetically-modified cells; evaluate the nature and number of non-target cells and the percentage of cells that have been genetically modified are recommended.
S4: Control of Drug Substance	
4.1 Specification	<ul style="list-style-type: none"> - Specifications are defined as a list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria used to assess quality. - Tests and defined acceptance criteria are expected for quantity, identity, purity, microbiological assays and biological activity. - For gene therapy, genetic identity and integrity of the drug substance should be assured. - Acceptance criteria should be established and justified, based on data obtained from lots used in preclinical and/or clinical studies, and relevant development data. During early phases of clinical development specification can include wider acceptance criteria. -For test parameters relevant to safety, the absence of defined limits is not acceptable. Specifications with established acceptance criteria for safety testing should be included for FIH. - Safety testing to ensure freedom from extraneous material, adventitious agents, microbial contamination, and replication-competent virus. - For a FIH trial the absence of quantitative limits for potency / biological activity would have to be justified by the applicant.

Section	Minimum Requirements
4.2 Analytical Procedures	<ul style="list-style-type: none"> - The analytical methods used for all tests included in the drug substance specification should be listed including those tests reported without acceptance limits. - A brief description of all non-compendial analytical procedures should be provided. - For methods which comply with a monograph of the the pharmacopoeia accepted by the Thai FDA such as European Pharmacopoeia, the United States Pharmacopeia (USP), British Pharmacopoeia or the Japanese Pharmacopoeia (JP), reference to the relevant monograph is acceptable.
4.3 Validation of Analytical Procedures	<ul style="list-style-type: none"> - Validation of analytical procedures during clinical development is considered as an evolving process. - Analytical procedures, which are either described in pharmacopoeia or are linked to a product specific monograph, are considered validated. Only analytical method verification and not full validation will be required. Proposed modifications or alternatives to compendial methods must be fully validated - For exploratory clinical trials, the suitability of the analytical methods used should be confirmed. The acceptance limits (e.g. acceptance limits for the determination of the content of impurities, where relevant) and the validation characteristics (specificity, linearity, range, accuracy, precision, quantification and detection limit, as appropriate) for performing validation of the analytical methods should be presented in a tabulated form. If validation studies have been undertaken for early phase trials, a tabulated summary of the results of analytical method validation studies could be provided for further assurance.

Section	Minimum Requirements
	<ul style="list-style-type: none"> - Validations of sterility and microbial assays, as well as RCR testing are required whatever the clinical trial phase. - For confirmatory clinical trials, the guidelines applicable to Marketing Authorisation Applications do apply. Validation of analytical methods for batch release and stability testing is expected. A tabulated summary of the results of the validation should be provided
4.4 Batch Analysis	<ul style="list-style-type: none"> - Batch number, batch size, manufacturing site, manufacturing date, control methods, acceptance criteria and the test results. - For early stage INDs, results for relevant non-clinical and test batches should be provided, including the results of batches to be used in clinical trials, when available - For genetically modified cells, the batch data on the vector used to produce the active substance should be provided. - In confirmatory trials, data from all batches produced should normally be provided. - In the autologous setting, each manufactured product should be viewed as a batch.
4.5 Justification of Specification	<ul style="list-style-type: none"> - A justification for the quality attributes included the specification and the acceptance criteria is required already for an exploratory clinical study. - The justification should be based on sound scientific knowledge supported by the available development data, the batches used in non-clinical and/or clinical studies and data from stability studies. - During early clinical development, the quality attributes that may impact patient safety, the limit should be considered taking into account available knowledge.

Section	Minimum Requirements
S5: Reference Standards or Materials	<ul style="list-style-type: none"> - Information on the manufacturing process used to establish the reference material, qualification history if more than one reference standard has been used during clinical development. - For cell therapy, suitable product reference standard may be challenging and might differ from the actual product - For gene therapy, once a potency assay is established, a reference batch of vector of assigned potency should be used to calibrate assays. - The stability profile and relevant storage conditions of those reference/calibration batches should be established.
S6: Container Closure System	<ul style="list-style-type: none"> - Description of the container closure system - Information on the sterilisation procedures - Possible interaction between packaging and the active substance
S7: Stability	<p><u>Stability Summary and Conclusions</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Stability protocol covering the proposed storage period and conditions including specification, analytical methods and test intervals. Accelerated and stress condition studies may help understanding the degradation profile of the product and support extension of shelf-life and comparability studies. - Batches of the active substance placed into the stability program should be represented batches used in the planned clinical trial. - Should be stored in containers that use the same materials and container closure system used in clinical trial

Section	Minimum Requirements
	<ul style="list-style-type: none"> - May include measures of sterility (or container integrity), identity, purity, quality, and activity or potency. Justification for the test methods and acceptance criteria used in the stability analysis should be provided. - In the case of products formulated with materials, the stability of the complex formed with the drug substance should be studied. <p><u>Stability Data</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Should be presented for at least one batch representative of the manufacturing process of the clinical trial material. - Stability data of relevant development batches, previous manufacturing processes could be provided. - The claimed shelf-life of the active substance under the proposed storage conditions should be provided based on long term, real time and real temperature.
<p>P1: Description and composition of the investigational medicinal product</p>	<p>The qualitative and quantitative composition of finished product should be provided including:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a short statement or a tabulated composition of the dosage form - description of the product composition and their amount on a per-unit basis, function of each component, a reference to their quality standards - description of accompanying components e.g. devices and/or diluent (s) - brief description of the type of container and closure
<p>P2: Pharmaceutical development</p>	<p>For early development there may be only limited information to include in this section.</p> <p><u>Formulation development</u></p>

Section	Minimum Requirements
	<ul style="list-style-type: none"> - Short description of formulation development, justification of any new pharmaceutical form or excipient. - The usage of cryopreservation agent and its concentration. - Additional preparation, compatibility with the used materials. <p><u>Manufacturing process development</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Changes in the manufacturing process including changes in formulation and dosage form compared to previous clinical trials should be described. - The same principles to demonstrate comparability throughout development that apply to the active substance also apply to the finished product. - Details on measures taken to ensure aseptic processing, describe the final product microbial testing, and address how the integrity of the container closure system to prevent microbial contamination will be assessed.
P3: Manufacture	
3.1 Manufacturer (S)	<ul style="list-style-type: none"> - Name(s), address(es) and responsibilities, testing and batch release. - For Combined ATMPs, manufacturing facilities for the device components should be listed.
3.2 Batch formula	The batch composition/formula should include a list of all components, their amounts on a per-batch basis, the batch sizes or range of batch sizes, and a reference to their quality standards.
3.3 Description of manufacturing process and process controls	<ul style="list-style-type: none"> - A flow diagram showing all steps of the manufacturing process, including relevant IPCs (process parameters and in-process-tests), should be provided accompanied by a brief process description. <p>The IPCs may be recorded as action limits or reported as preliminary acceptance criteria and the</p>

Section	Minimum Requirements
	<p>focus should be on safety relevant attributes. For other IPCs, monitoring might be appropriate and acceptance criteria and action limits do not need to be reported.</p> <ul style="list-style-type: none"> - For ex vivo genetically-modified cells that are administered immediately after manufacturing, a negative test result from an in-process sterility test (on a sample taken 48 to 72 hours prior to final harvest) could be used for release of the DP.
3.4 Control of critical steps and intermediates	<ul style="list-style-type: none"> - Tests and acceptance criteria for the control of critical steps should be provided based on the stage of development. - If holding times are foreseen for process intermediates, periods and storage conditions should be provided and justified by data in terms of physicochemical, biological and microbiological properties - For sterilization by filtration the maximum acceptable bioburden prior to the filtration must be provided. - Reprocessing may be acceptable for particular manufacturing steps with adequately described and appropriately justified
3.5. Process validation and/or evaluation	<p>The state of validation of aseptic processing and lyophilisation should be briefly described, if applicable. Taking into account GMP relevant to the investigational medicinal product (e.g. PIC/S GMP Annex 13), the validation of sterilizing processes and processes related to safety should be of the same standard as for product authorized for marketing. The IMPD should particularly include information directly relating to the product safety, i.e. on bioburden and media fill runs.</p>
P4: Control of excipients	<ul style="list-style-type: none"> - Information on the choice of the excipients, their properties, vendor and source.

Section	Minimum Requirements
	<ul style="list-style-type: none"> - Matrices, scaffolds, devices which are not an integral part of the active substance are considered as excipients - Non-novel excipients should preferably be of pharmaceutical grade. When non-pharmaceutical grade materials are used, the developers will have to invest more effort in in-house characterisation and testing.
4.1. Specification	<ul style="list-style-type: none"> - References to pharmacopoeia may be applied - In-house specification should be provided if using excipients that are not covered by pharmacopoeias. Acceptance criteria should be presented. Release criteria may be refined as product development progresses.
4.2. Analytical procedures	Where an excipient is not described in a pharmacopoeial monograph listed under P.4.1, the analytical methods used and their suitability should be described.
4.3. Validation of the analytical procedures	Validation of analytical procedures is usually not required for original IND submissions. Recommend that available validation or verification information for the analytical procedures used to test excipients should be provided.
4.4. Justification of specification	For non-compendial excipients as listed above in P.4.1, the in-house specifications should be justified.
4.5 Excipients of human or animal origin	<ul style="list-style-type: none"> - Information should be provided regarding adventitious agents safety evaluation (e.g. sources, specifications, description of the testing performed) and viral safety. - If human albumin or any other plasma derived medicinal product is used as excipient, information regarding donor suitability, adventitious agents safety evaluation should be provided.

Section	Minimum Requirements
4.6 Novel excipients	For excipients used for the first time in a medicinal product or by a new route of administration, full details of manufacture, characterisation and controls, with cross references to supporting safety data (non-clinical and/or clinical), should be provided according to the active substance format.
P5: Control of the investigational medicinal product	
5.1 Specification	<p>The same principles as described for setting the active substance specification should be applied for the medicinal product. In the specification, the tests used as well as their acceptance criteria should be defined for the batch(es) of the product to be used in the clinical trial to enable sufficient control of quality of the product. The specification should be established according with the ICH Q6B.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Test for contents, identity and purity are mandatory. Test for sterility and endotoxin are mandatory for sterile products. Mycoplasma testing is required for cell therapy product. Potency test should be included unless otherwise justified - In some specific cases (for example due to the short shelf-life), it may be needed to release the drug product batch prior to all results of specification testing is available. This approach needs to be justified and supported by performed risk analysis. The procedure that is taken when out of specification test results are obtained after the release of the product need to be described.
5.2 Analytical procedures	<p>The analytical methods should be described for all tests included in the specification.</p> <p>For further requirements refer to S.4.2.</p>
5.3 Validation of analytical procedures	<p>For requirements refer to S.4.3. Recommend that safety-related or dose-related assays should be qualified even at an early stage of development.</p>

Section	Minimum Requirements
5.4 Batch Analysis	<ul style="list-style-type: none"> - The focus of this section is to demonstrate the quality of the batches (conformance to established preliminary specification) to be used in the clinical trial. As specifications may initially be very wide, actual batch data are important for quality assessment. For quantitative parameters, actual numerical values should be presented. - For early phase clinical trials (Phase I/II) where only a limited number of batches have been manufactured, test results from relevant clinical and non-clinical batches should be provided. - For products with a longer production history, it could be acceptable to provide results for only a number of representative batches, if appropriately justified. - Batch number, batch size, manufacturing site, manufacturing date, control methods, acceptance criteria and the test results should be listed together with the use of the batches. -The manufacturing process used for each batch should be identified. A statement should be included whether the batch analyses data presented are from the batches that will be used in the clinical trial, or whether additional batches not yet manufactured at time of submission of the clinical trial.
5.5 Characterisation of impurities	<ul style="list-style-type: none"> - Additional impurities and degradation products observed in the ATIMP, such as those resulting from the interaction of the cells with the scaffold, but not covered by section S.3.2, should be identified and quantified as necessary. - The final product should be tested for residual manufacturing reagents with known or potential toxicities and the test procedure described. Limits need to be included in the specifications, unless otherwise justified.

Section	Minimum Requirements
5.6 Justification of specification	A justification for the quality attributes included in the product specification should be provided mainly based on the active substance specification the composition of the DP and the MoA of the final product. Stability indicating quality attributes should be considered. The proposed acceptance criteria should be justified.
P6: Reference standards or materials	Information on the reference standards or reference materials used in testing the DP if not previously provided in the Reference Standards or Materials (3.2.S.5)
P7: Container closure system	<ul style="list-style-type: none"> - Primary packaging should be described and compatibility with the product should be justified. - Reference should be made to the relevant pharmacopoeial monograph. - If non-compendial materials are used, description and specifications should be provided. - For parenteral products with a potential for interaction between product and container closure system more details regarding biocompatibility may be needed - Where applicable, information on the sterilisation procedures of the container and the closure
P8: Stability	<p>The same requirements as for the active substance are applied to the medicinal product including stability protocol, stability results, shelf-life determination, stability commitment.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Transportation and storage conditions should be supported by experimental data with regard to the maintenance of cell integrity and product stability during the defined period of validity. <p>Where applicable, product-specific methods for freezing and thawing should be documented and justified.</p> <ul style="list-style-type: none"> - For preparations intended for use after reconstitution, dilution or mixing, a maximum shelf life needs to be defined and supported by in-use stability data.

Section	Minimum Requirements
	<ul style="list-style-type: none"> - Stability of the non-cellular components should be assessed in the presence and absence of cellular components.
A.1. Facilities and equipment	<p>Not applicable</p>
A.2. Adventitious agents safety evaluation	<ul style="list-style-type: none"> - Information assessing the risk of potential contamination with adventitious agents should be provided. - For non-viral adventitious agents, providing detailed information on the avoidance and control of transmissible spongiform encephalopathy agents, bacteria, mycoplasma, and fungi. This information can include certification and/or testing of components and control of the production process. - For viral adventitious agents, providing information on viral safety studies. Study reports and data to support qualification of manufacturing components (such as adventitious agents test reports for banked materials) may be submitted as a part of this appendix. These studies should demonstrate that the materials used in production are considered safe and that the approaches used to test, evaluate, and eliminate potential risks, during manufacture, are suitable. - COAs for raw materials and reagents to support control of adventitious agents. Also, data collected (i.e., study reports) for adventitious agent testing can be placed in this section.
A.3. Excipients	<p>For novel excipients, information as indicated in section S of the CTD should be provided in line with the respective clinical phase</p>
A.4. Solvents for reconstitution and diluents	<p>For solvents for reconstitution and diluents, the relevant information as indicated in section P should be provided.</p>

เอกสารอ้างอิง

[1] EUROPEAN MEDICINES AGENCY, "Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials - Scientific guideline," European Medicines Agency, 2019.

[2] U.S. Food & Drug Administration, Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs), United State of America: U.S. Food & Drug Administration, 2020.

[3] U.S. Food & Drug Administration, Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs), United State of America: U.S. Food & Drug Administration, 2008.

ภาคผนวก 7

บัญชีรายชื่อวัตถุดิบที่ใช้ผลิตยา

(ชื่อสถานที่ผลิตยา)

ลำดับที่	ชื่อผลิตภัณฑ์	เลขอ้างอิง ผลิตภัณฑ์*	หมายเลขรุ่นการผลิต (Lot number)	วัน เดือน ปี ที่ผลิต	จำนวน/ปริมาณ	ลายมือชื่อผู้ประกอบ วิชาชีพเภสัชกรรม ผู้ควบคุม	หมายเหตุ

หมายเหตุ เลขอ้างอิงผลิตภัณฑ์* หมายถึง หมายเลขที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดขึ้นเพื่อใช้อ้างอิงผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิต

ภาคผนวก 8

รายงานการผลิตยาประจำปี พ.ศ.

สถานที่ผลิตยาชื่อ.....เลขที่ใบรับแจ้งการผลิต.....
 ตั้งอยู่เลขที่.....ตรอก/ซอย.....หมู่ที่.....ถนน.....แขวง/ตำบล.....
 เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์.....

ลำดับที่	ชื่อผลิตภัณฑ์	เลขอ้างอิง ผลิตภัณฑ์*	หมายเลขรุ่นการผลิต (Lot number)	ขนาดบรรจุ (ปริมาณ/ หน่วย)	ปริมาณยาที่ผลิต	ต้นทุนการผลิต (บาท/หน่วย)	หมายเหตุ

(ลายมือชื่อ).....หัวหน้าหน่วยงาน*

(ลายมือชื่อ).....ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมผู้ควบคุม

หมายเหตุ 1. เลขอ้างอิงผลิตภัณฑ์* หมายถึง หมายเลขที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดขึ้นเพื่อใช้อ้างอิงผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิต

2. หัวหน้าหน่วยงาน* หมายถึง เลขาธิการสภาเภสัชกรรม ผู้อำนวยการองค์การเภสัชกรรม ผู้อำนวยการโรงพยาบาล หรือผู้รับมอบอำนาจ

ภาคผนวก 9

หนังสือแจ้งความประสงค์ เรื่อง ขออนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่ผลิตเพื่อใช้ในสถานพยาบาล
สำหรับคนไข้เฉพาะราย

เขียนที่.....

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า (หัวหน้าหน่วยงาน/ผู้รับมอบอำนาจ).....

ในนามของ (ชื่อสถานพยาบาล).....

มีความประสงค์ยื่นขออนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงเพื่อใช้ในสถานพยาบาลสำหรับคนไข้เฉพาะรายต่อกองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ชื่อยา.....

ซึ่งประกอบด้วยตัวยาสำคัญ.....

เพื่อใช้ในสถานพยาบาล (ชื่อสถานพยาบาล).....

ที่อยู่.....

โดยอยู่ภายใต้การควบคุมของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (ชื่อแพทย์ผู้สั่งใช้ยา).....

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า จะปฏิบัติตามคำรับรองและเงื่อนไขที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดไว้ทุกประการ หากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาตรวจสอบแล้วพบว่า ข้าพเจ้าไม่ปฏิบัติตามคำรับรองและเงื่อนไขที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดไว้ ข้าพเจ้ายินยอมให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยายกเลิกการแจ้งผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวข้างต้น

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณา และได้ลงชื่อไว้เป็นสำคัญต่อพนักงานเจ้าหน้าที่

ลงชื่อ.....หัวหน้าหน่วยงาน/ผู้รับมอบอำนาจ

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลงชื่อ.....พนักงานเจ้าหน้าที่

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....