

การนำวิทยาการกำกับดูแลมาใช้ในการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ

กฤษดา ลิ้มปานานท์

สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุระหว่างประเทศไทยกับกลุ่มประเทศสหภาพยุโรปและประเทศสหรัฐอเมริกา โดยใช้แนวคิดของวิทยาการกำกับดูแลเป็นเครื่องมือ **วิธีการ :** การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงเอกสารโดยนำวัตถุประสงค์ของวิทยาการกำกับดูแลมาใช้เป็นกรอบแนวคิดในการวิเคราะห์และเปรียบเทียบการขึ้นทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย กลุ่มประเทศสหภาพยุโรป และประเทศสหรัฐอเมริกา ผู้วิจัยนำเสนอผลการวิเคราะห์ต่อผู้มีความชำนาญด้านระบบยาและการคุ้มครองผู้บริโภคด้านยาเพื่อวิพากษ์และปรับปรุงผลการวิเคราะห์ **ผลการศึกษา:** การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุของประเทศไทยมีความแตกต่างกับกลุ่มประเทศสหภาพยุโรปและประเทศสหรัฐอเมริกาใน 3 ประเด็นสำคัญ ดังนี้ 1) ประเทศไทยไม่ได้กำหนดหลักเกณฑ์สำหรับการพิจารณาการใช้ยาในเด็กและเด็กเล็กเป็นการเฉพาะ อีกทั้งไม่มีกฎหมายหรือระเบียบเพื่อส่งเสริมให้มีการศึกษาวิจัยในเด็กอีกด้วย 2) ประเทศไทยมีหลักเกณฑ์สำหรับการตอบโต้ภาวะฉุกเฉินทางสาธารณสุขน้อย และส่วนใหญ่ใช้เฉพาะกรณีการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่เท่านั้น โดยไม่สามารถใช้เพื่อตอบโต้ภาวะฉุกเฉินทางสาธารณสุขในกรณีอื่น ๆ ได้ 3) ประเทศไทยมีหลักเกณฑ์ของการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุที่น้อยและไม่ได้มีความเฉพาะและไม่ได้ครอบคลุมผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่มีความหลากหลาย **สรุป :** การพัฒนาขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุของประเทศไทยสมควรมีการพัฒนาเป็นระยะ 3 ระยะ คือระยะเร่งด่วน ระยะปานกลาง และระยะยาว โดยนำแนวคิดวัฏจักรคุณภาพและการวิจัยด้านการกำกับดูแลมาประยุกต์ใช้ร่วมด้วย

คำสำคัญ: การขึ้นทะเบียนตำรับยา ยาชีววัตถุ วิทยาการกำกับดูแล การคุ้มครองผู้บริโภคด้านสุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

รับต้นฉบับ: 25 สิงหาคม 2558, รับลงตีพิมพ์: 15 ธันวาคม 2558

ผู้ประสานงานบทความ: กฤษดา ลิ้มปานานท์ สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข นนทบุรี 11000 E-mail: kritsada34@gmail.com

บทนำ

regulatory science ถูกกล่าวถึงครั้งแรกตั้งแต่ปี ค.ศ. 1991 โดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งใช้คำนี้ในการประชุมภายในหน่วยงาน ต่อมาในปี ค.ศ. 2011 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้เผยแพร่เอกสาร advance regulatory science initiative (1) ซึ่งให้ความหมายของ regulatory science ไว้ว่า “the science of developing new tools, standards, and approaches to assess the safety, efficacy, quality, and performance of all FDA-regulated products”

บทความนี้เสนอคำภาษาไทยและความหมายของ regulatory sciences ไว้ดังนี้ วิทยาการกำกับดูแลเป็นศาสตร์ของการประยุกต์ใช้ความรู้ทั้งที่เป็นสหสาขาวิชา หรือบูรณาการสาขาวิชาต่าง ๆ เพื่อพัฒนาเครื่องมือมาตรฐาน หรือแนวทางต่าง ๆ ในการประเมินความปลอดภัย ประสิทธิภาพ/ประสิทธิผล คุณภาพ และสมรรถนะของผลิตภัณฑ์สุขภาพ หรืออาจกล่าวได้อีกทางหนึ่งว่า วิทยาการกำกับดูแลเป็นองค์ความรู้ที่หน่วยงานกำกับดูแลด้านอาหารและยาภาครัฐ นำมาใช้ในการทำงานเพื่อช่วยในการพิจารณาอนุญาตและการติดตามความปลอดภัยและประสิทธิภาพ-ประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์สุขภาพ อันได้แก่ ยา เครื่องมือแพทย์ เครื่องสำอาง และวัตถุอันตรายทางสาธารณสุข ตลอดจนวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์สุขภาพ เพื่อนำไปสู่กระบวนการตัดสินใจของหน่วยงานของรัฐให้สอดคล้องกับองค์ความรู้และบริบททางสังคม ณ ขณะนั้น และยังสามารถใช้ในการกำกับดูแลความปลอดภัยของอาหารและคุณค่าของสารอาหาร และผลิตภัณฑ์ยาสูบได้อีกด้วย (2)

ดังนั้นเพื่อให้การวางแผนพัฒนาการขึ้นทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยมีทิศทางที่ชัดเจน เป็นระบบ และสอดคล้องกับการพัฒนาการกำกับดูแลยาของต่างประเทศ ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาโดยใช้วิทยาการกำกับดูแลเป็นกรอบแนวคิดในการวิเคราะห์เปรียบเทียบการขึ้นทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย กับประเทศที่มีความเข้มแข็งในการกำกับดูแลยา อันได้แก่ กลุ่มประเทศสหภาพยุโรป และประเทศสหรัฐอเมริกา

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเอกสาร โดยการศึกษาแนวคิดและเอกสารที่เกี่ยวข้องกับวิทยาการกำกับดูแลของประเทศสหรัฐอเมริกา รวมทั้งการศึกษากฎหมาย กฎกระทรวง ประกาศกระทรวง ระเบียบ และ/หรือ หลักเกณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุของประเทศไทย กลุ่มประเทศในสหภาพยุโรป และประเทศสหรัฐอเมริกาโดยมีระยะเวลาการวิจัยระหว่างเดือน ธันวาคม 2557 ถึงเดือนมกราคม 2558 ทั้งนี้ขั้นตอนการวิจัยโดยสรุปดังนี้

การรวบรวมแนวคิดและเอกสารที่เกี่ยวข้องกับวิทยาการกำกับดูแลของประเทศสหรัฐอเมริกา ทำโดยสืบค้นจากสื่ออิเล็กทรอนิกส์และเว็บไซต์ขององค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา เนื่องจากประเทศสหรัฐอเมริกาเป็นประเทศต้นกำเนิดของวิทยาการกำกับดูแล และมีการกำหนดแผนยุทธศาสตร์ในการขับเคลื่อนวิทยาการกำกับดูแลของประเทศ ส่วนการทบทวนหลักเกณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุของกลุ่มประเทศในสหภาพยุโรปและประเทศสหรัฐอเมริกา ทำโดยสืบค้นจากเว็บไซต์ขององค์การที่เกี่ยวข้องของกลุ่มประเทศในสหภาพยุโรปและองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา

ผู้วิจัยยังได้ศึกษาและทบทวนกฎหมาย กฎกระทรวง ประกาศกระทรวง ระเบียบ และ/หรือ หลักเกณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุของประเทศไทย โดยศึกษาจากเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยา เอกสารวิชาการ และเอกสารที่ใช้ประกอบการฝึกอบรมที่เกี่ยวข้องกับการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ

ผู้วิจัยวิเคราะห์และเปรียบเทียบแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุของประเทศที่ทำการศึกษา กับแผนยุทธศาสตร์ในการขับเคลื่อนวิทยาการกำกับดูแลของประเทศสหรัฐอเมริกา หลังจากนั้นนำเสนอข้อค้นพบและวิพากษ์ผลการวิเคราะห์ร่วมกับผู้ชำนาญด้านระบบยาและการคุ้มครองผู้บริโภคด้านยา

การศึกษานี้มุ่งเน้นการวิเคราะห์การขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยไม่รวมถึงการนำวิทยาการกำกับดูแลไปใช้ประโยชน์ในวัตถุประสงค์เพื่อส่งเสริมสุขภาพและความปลอดภัยโดยการใช้สารสนเทศศาสตร์ (informatics) และเพื่อ

ทดสอบความปลอดภัยแบบใหม่นั้น แม้ว่าการประยุกต์ใช้วิทยาการกำกับดูแลในแง่นี้จะสัมพันธ์กับการขึ้นทะเบียนตำรับ แต่เป็นการนำวิทยาการกำกับดูแลมาใช้ในเชิงการศึกษาวิจัย วิทยาการกำกับดูแลยังสามารถใช้ประโยชน์ในวัตถุประสงค์เพื่อความมั่นคงทางด้านอาหาร และรองรับความท้าทายในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาสูบ แต่ทั้งสองประเด็นนี้ไม่ได้เกี่ยวข้องกับการขึ้นทะเบียนตำรับยา จึงไม่ได้ถูกนำมาวิเคราะห์ในการศึกษา

ผลการวิจัย

การขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุของประเทศไทย

การขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยอาศัยอำนาจตามความในมาตรา 79 แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับที่แก้ไขเพิ่มเติม ประกอบกับกฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. 2555 ซึ่งกำหนดให้ยื่นหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา คู่มือ/หลักเกณฑ์ การขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับมนุษย์ แบบ ASEAN harmonization (3) แสดงนิยามยาชีววัตถุไว้ว่า “สารก่อภูมิแพ้ (allergen) แอนติเจน (antigen) วัคซีน (vaccine) ฮอร์โมน (hormone) ไซโตไคน์ (cytokine) เอนไซม์ (enzyme) ผลิตภัณฑ์จากเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell) ผลิตภัณฑ์จากเนื้อเยื่อ (tissue) ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเลือดหรือพลาสมาของมนุษย์ (human whole blood and plasma derivatives) เซรั่ม (immune sera) อิมมูโนโกลบูลิน

ลิน (immunoglobulin) แอนติบอดีที่จากกลุ่มของเซลล์ที่เกิดจากเซลล์เดี่ยว (monoclonal antibody) ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการหมักหรือจากดีเอ็นเอสายผสม สารช่วยในการพิเคราะห์โรคที่ใช้โดยตรงกับมนุษย์หรือสัตว์ หรือยาแผนปัจจุบันที่ผลิตโดยกระบวนการอย่างหนึ่งอย่างใด ดังต่อไปนี้ 1. การเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์หรือเซลล์ชั้นสูง (eukaryotic cells) 2. การสกัดสารจากเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิตทั้งมนุษย์ สัตว์ และพืช (extraction of substances from biological tissues including human, animal and plant tissue (allergen)) 3. เทคนิคดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA or rDNA techniques) 4. เทคนิคการผสมต่างพันธุ์ (hybridoma technique) 5. การขยายพันธุ์จุลินทรีย์ในตัวอ่อนหรือในสัตว์ (propagation of microorganisms in embryo or animals) 6. กระบวนการอื่นๆ ตามที่รัฐมนตรีประกาศ” ทั้งนี้ยาชีววัตถุตามนิยามดังกล่าวไม่หมายความรวมถึง ยาปฏิชีวนะ และยาแผนปัจจุบันที่สามารถตรวจวิเคราะห์ ความบริสุทธิ์ (purity) ความแรงสารออกฤทธิ์ (potency) และส่วนประกอบ (composition) ได้โดยวิธีทางเคมี (chemical) หรือเคมีกายภาพ (physicochemical) ยกเว้นวัคซีน

ในคู่มือฉบับดังกล่าวได้จำแนกวิธีการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุไว้เป็น 3 ประเภท คือ 1) วัคซีน 2) ยาชีววัตถุใหม่ และ 3) ยาชีววัตถุซึ่งไม่ใช่ชีววัตถุใหม่ ต่อมา มีประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง เอกสารหลักฐานการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ตารางที่ 1. วิธีการและเอกสารสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุของประเทศไทย

รายการ	วัคซีน	ชีววัตถุใหม่	ชีววัตถุคล้ายคลึง	ชีววัตถุที่ไม่ใช่ชีววัตถุใหม่
เอกสารทั่วไปและข้อมูลผลิตภัณฑ์	/	/	/	/
เอกสารด้านคุณภาพ	/	/	/	/
เอกสารด้านที่ไม่ใช่ทางคลินิก	/	/	/#	n/a
เอกสารด้านคลินิก	/	/	/#	/
เอกสารด้านการจัดการความเสี่ยง	pharmacovigilance plan	safety monitoring plan	risk management plan	n/a

หมายถึง เป็นการศึกษาแบบ comparative study

n/a คือ ไม่เกี่ยวข้อง

โดยได้กำหนดนิยามของยาชีววัตถุ คล้ายคลึงไว้ดังต่อไปนี้ “ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในแง่คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วอย่างเต็มรูปแบบ” ตารางที่ 1 สรุปวิธีการและเอกสารสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุของประเทศไทย

การขึ้นทะเบียนตำรับยาในภาวะพิเศษของไทย

นอกจากกระบวนการขึ้นทะเบียนโดยวิธีปกติทั้ง 4 วิธีที่ได้กล่าวข้างต้นแล้ว สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้กำหนดให้มีวิธีการรับขึ้นทะเบียนในภาวะพิเศษ ได้แก่ 1) การขึ้นทะเบียนเป็นยากำพร้า ซึ่งเป็นยาที่มีความจำเป็นต้องใช้เพื่อวินิจฉัย บรรเทาบำบัด ป้องกัน หรือรักษาโรคที่พบได้น้อย หรือโรคที่เป็นอันตรายร้ายแรง หรือโรคที่ก่อให้เกิดความทุกข์ทรมานอย่างต่อเนื่อง หรือยาที่มีอัตราการใช้ต่ำโดยไม่มียาอื่นมาใช้ทดแทนได้และมีปัญหาการขาดแคลน 2) การขึ้นทะเบียนกรณีเร่งด่วน (priority review) สำหรับยาที่เป็นการแก้ไขปัญหาด้านสาธารณสุขของประเทศ และ 3) การอนุญาตยาแบบมีเงื่อนไขสำหรับใช้ในเฉพาะกรณีที่มีการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ เพื่อเป็นการรักษาความมั่นคงทางด้านสาธารณสุขและด้านเศรษฐกิจของประเทศ จึงจำเป็นต้องใช้มาตรการต่าง ๆ เพื่อระงับหรือยุติภาวะกรณีที่มีการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ให้เร็วที่สุดและทันทั่วถึง

การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรป

กลุ่มประเทศสหภาพยุโรป (European Union, EU) นับเป็นกลุ่มประเทศที่มีการขึ้นทะเบียนตำรับและการศึกษาวิจัยพัฒนายาชีววัตถุใหม่ ๆ จึงถือว่าเป็นภูมิภาคที่มีศักยภาพสูงในการกำกับดูแลด้านยา รวมทั้งการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาโดยเฉพาะอย่างยิ่งยาชีววัตถุ และมีการพัฒนาแนวทางต่าง ๆ ที่ใช้ในการกำกับดูแลยาอย่างชัดเจนจนประเทศต่าง ๆ รวมทั้งประเทศไทยนำไปเป็นต้นแบบด้วยเช่นกัน

การขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุของกลุ่มประเทศสหภาพยุโรปยึดหลัก ICH-CTD (International Conference on Harmonization Common Technical Document) (4) ยาชีววัตถุที่ขอขึ้นทะเบียนในสหภาพยุโรป

ต้องแสดงหลักฐานว่ามีคุณภาพ มีความปลอดภัย โดยเฉพาะผล immunogenicity และมีประสิทธิภาพในการรักษา นอกจากนี้ ผู้ขอขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุต้องแสดงแผนการบริหารความเสี่ยง (risk management plan) ของผลิตภัณฑ์ ภายหลังจากที่ได้รับการขึ้นทะเบียน ภาครัฐสามารถเรียกข้อมูลดังกล่าวเพื่อตรวจสอบได้ตลอดเวลา หากมีการเปลี่ยนแปลงรายละเอียดกระบวนการผลิต หลังจากขึ้นทะเบียนแล้ว European Medicinal Products Agency (EMA) กำหนดให้ผู้ถือทะเบียนต้องรายงานการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวตามความสมัครใจ (voluntary report) (5)

การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรป จำแนกออกได้เป็น 1) biological products ประกอบด้วย a) plasma-derived medicinal products b) vaccine c) biotechnological products และ d) similar biological medicinal products 2) advanced therapy medicinal products ประกอบด้วย a) cell therapy and tissue engineering products และ 2) gene therapy products นอกจากการขึ้นทะเบียนโดยขั้นตอนปกติเต็มรูปแบบข้างต้นแล้ว กลุ่มประเทศสหภาพยุโรปยังกำหนดวิธีการพิจารณาทะเบียนตำรับยาในกรณีพิเศษดังนี้ ก) ยาที่ใช้สำหรับเด็ก ข) ยาที่ใช้สำหรับคนสูงอายุ ค) ยากำพร้า และ ง) วัคซีนที่ใช้สำหรับการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ ใน 4 กรณี คือ 1) pandemic vaccines: the mock-up procedure สำหรับวัคซีนที่ขึ้นทะเบียนไว้ก่อนที่จะมีการระบาด 2) pandemic vaccines: the emergency procedure สำหรับวัคซีนที่พัฒนาหลังมีการระบาดแล้ว 3) pandemic vaccines: modification of seasonal flu vaccines และ 4) pre-pandemic vaccines (5)

การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุในประเทศสหรัฐอเมริกา

สหรัฐอเมริกามีจำนวนยาชีววัตถุที่ได้รับการขึ้นทะเบียนมากที่สุดในโลก แต่มีความล่าช้าในการพิจารณาขึ้นทะเบียนตำรับยาน้อยที่สุด ทั้งยังมีการใช้ระบบเทคโนโลยีสารสนเทศเพื่อติดตามการใช้ยาหลังการขึ้นทะเบียนตำรับอีกด้วย (4) การขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุในประเทศสหรัฐอเมริกา อยู่ภายใต้ความรับผิดชอบขององค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา โดยมี

หน่วยงาน 2 หน่วยงานที่รับผิดชอบ คือ Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) และ Center of Drug Evaluation and Research (CDER) ทั้งสององค์กรแบ่งความรับผิดชอบตามประเภทยาชีววัตถุ (6) โดย CBER ดูแล allergenics, blood & blood products, cellular & gene therapy products, tissue & tissue products, vaccine และ xenotransplantation ส่วน CDER รับผิดชอบ therapeutic biological product และ biosimilar products

นอกจากการขึ้นทะเบียนโดยขั้นตอนปกติเต็มรูปแบบข้างต้นแล้ว ประเทศสหรัฐอเมริกากำหนดวิธีการพิจารณาทะเบียนตำรับยาในกรณีพิเศษดังนี้ ก) pandemic and all-hazards preparedness reauthorization act ข) the orphan drug act และ ค) biologics with pediatric labeling

แผนยุทธศาสตร์ในการขับเคลื่อนวิทยาการกำกับดูแลของประเทศสหรัฐอเมริกา

ประเทศสหรัฐอเมริกามีได้จัดทำแผนยุทธศาสตร์ในการขับเคลื่อนวิทยาการกำกับดูแล (1) โดยได้ระบุวัตถุประสงค์ของวิทยาการกำกับดูแลไว้ ดังนี้ 1) ทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงยาใหม่และการรักษาใหม่ ๆ ได้เร็วขึ้น 2) ปรับปรุงการดูแลและการรักษาพยาบาลในเด็ก 3) พัฒนาผลิตภัณฑ์สำหรับการต่อสู้กับโรคระบาดข้ามพรมแดนและการก่อการร้ายโดยใช้อาวุธชีวภาพ 4) ส่งเสริมสุขภาพและความปลอดภัยโดยการใช้สารสนเทศศาสตร์ (informatics) 5) ทำให้เกิดความมั่นคงทางด้านอาหาร 6) พัฒนาการทดสอบความปลอดภัยแบบใหม่ และ 7) รองรับความท้าทายในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาสูบ

การเปรียบเทียบการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุตามแผนยุทธศาสตร์ในการขับเคลื่อนวิทยาการกำกับดูแลของประเทศสหรัฐอเมริกา

จากวัตถุประสงค์ของวิทยาการกำกับดูแลที่ระบุในแผนยุทธศาสตร์ในการขับเคลื่อนวิทยาการกำกับดูแลของประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่ามีวัตถุประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการขึ้นทะเบียนตำรับยา ซึ่งสามารถวิเคราะห์รายละเอียดได้ดังนี้

1) ทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงยาใหม่และการรักษาใหม่ ๆ ได้เร็วขึ้น การทำให้นักวิจัยเข้าใจหลักเกณฑ์ที่หน่วยงานกำกับดูแลใช้ในการประเมินทะเบียนตำรับยาและการสร้างความเข้าใจให้แก่ผู้ผลิตยาให้สามารถจัดเตรียมเอกสารและข้อมูลเพื่อใช้ในการประเมินในขั้นตอนการขึ้นทะเบียนตำรับยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ เป็นกระบวนการสำคัญที่จะทำให้ยาใหม่หรือการรักษาใหม่ ๆ ได้รับการพิจารณาอย่างรวดเร็ว เครื่องมือที่สำคัญเพื่อใช้ในการสร้างความเข้าใจดังกล่าว คือ การพัฒนาคู่มือหรือหลักเกณฑ์ต่าง ๆ ทั้งที่เป็นหลักเกณฑ์ที่อธิบายประเด็นทางวิชาการ และหลักเกณฑ์ที่อธิบายขั้นตอนและวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลักเกณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ที่อยู่ระหว่างการวิจัยเพื่อทำให้ข้อมูลที่ได้หลังเสร็จสิ้นกระบวนการศึกษาวิจัยทางคลินิกมีความสมบูรณ์และสอดคล้องตามหลักเกณฑ์ในการกำกับดูแลมากยิ่งขึ้น

ประเทศสหรัฐอเมริกามีคู่มือ/หลักเกณฑ์สำหรับยาชีววัตถุจำนวนมาก สามารถจำแนกได้ตามชนิดของผลิตภัณฑ์ ได้แก่ general biologics guidances, allergenics guidances, blood guidances, cellular & gene therapy guidances, tissue guidances, vaccine and related biological product guidances, xenotransplantation guidances, clinical trials guidance documents, combination products guidance documents, biosimilarity guidances และ FDA Guidance documents: general and cross-cutting topics

สำหรับในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรปก็เช่นกัน ได้มีการพัฒนาคู่มือและหลักเกณฑ์สำหรับยาชีววัตถุ ขึ้นมาเป็นจำนวนมาก โดยจำแนกตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยาดังนี้ ตัวยาสำคัญ (drug substance) จำแนกย่อยออกได้เป็น manufacture, characterization and control of the drug substance, specifications, comparability/biosimilarity, plasma-derived medicinal products, plasma master file, vaccines และ stability ส่วนผลิตภัณฑ์ยา (drug product) จำแนกย่อยออกได้เป็น pharmaceutical development, product information, adventitious agents safety evaluation viral safety, transmissible spongiform encephalopathies (TSE) (animal and human), Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)

related, investigational medicinal products และ genetically modified organism (GMO)

ในส่วนของประเทศไทยนั้น พบว่า การพัฒนา คู่มือและหลักเกณฑ์สำหรับยาชีววัตถุยังมีจำกัดโดยพบ คู่มือ 3 คู่มือดังนี้ คู่มือสำหรับวัคซีน คู่มือสำหรับชีววัตถุ คล้ายคลึง และคู่มือสำหรับชีววัตถุทั่วไป

2) ปรับปรุงการดูแลและการรักษาพยาบาลในเด็ก และเด็กเล็ก เนื่องจากสภาวะทางร่างกายของเด็ก โดยเฉพาะเด็กเล็กนั้นมีความแตกต่างจากผู้ใหญ่ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องนำวิทยาการกำกับดูแลมาใช้ตั้งแต่ การศึกษาวิจัยผลิตภัณฑ์ และพัฒนามาตรการจูงใจให้มีการศึกษาในกลุ่มประชากรเฉพาะกลุ่มนี้ รวมทั้งการสื่อสาร ข้อมูลเพื่อการใช้ยาในเด็กและเด็กเล็กอีกด้วย

ประเทศสหรัฐอเมริกาได้พัฒนาการสื่อสารข้อมูล ต่าง ๆ เกี่ยวกับการใช้ยาในเด็กและเด็กเล็ก โดยการ พัฒนาเว็บไซต์ให้ข้อมูลแก่สาธารณะเมื่อมีการเปลี่ยนแปลง ข้อมูลของผลิตภัณฑ์ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาในเด็ก และยังได้พัฒนาเว็บไซต์สำหรับการเผยแพร่ข้อมูล การศึกษาวิจัยที่ใช้กลุ่มตัวอย่างเป็นเด็กอีกด้วย นอกจากนี้ การเผยแพร่ข้อมูลดังกล่าวแล้ว ประเทศสหรัฐอเมริกาได้มีการ กำกับดูแลตั้งแต่การวางแผนการศึกษาวิจัยในเด็กและเด็ก เล็ก (pediatric clinical trial) อีกทั้งยังให้ออกสิทธิ์สำหรับยา ที่ใช้ในเด็กและเด็กเล็กอีกด้วย (exclusivity)

สำหรับในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรปก็เช่นกัน มีการกำหนดหลักเกณฑ์สำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่ใช้ ในเด็กและเด็กเล็กเป็นการเฉพาะ ที่เรียกว่า pediatric-use marketing authorizations (PUMAs) และมีการกำกับดูแล ตั้งแต่การวิจัยในเด็กและเด็กเล็ก และให้ออกสิทธิ์สำหรับยา ที่ใช้ในเด็กและเด็กเล็กอีกด้วย

ในส่วนของประเทศไทยนั้น ไม่พบหลักเกณฑ์ เฉพาะสำหรับยาที่ใช้ในเด็ก นอกจากพบคู่มือการจัดทำ เอกสารกำกับยา ซึ่งไม่ได้มุ่งเน้นไปเกี่ยวกับการใช้ยาใน เด็กโดยตรง แต่มีการระบุคำเตือนของยาบางชนิดที่มีข้อ ควรระวังหรือห้ามใช้ในเด็ก

3) พัฒนาผลิตภัณฑ์สำหรับการต่อสู้กับโรค ระบาดข้ามพรมแดน และ การก่อการร้ายโดยใช้อาวุธทาง ชีวภาพ วิทยาการกำกับดูแลสามารถก่อให้เกิดความมั่นคง ปลอดภัยทางการแพทย์และสาธารณสุข เนื่องจากปัจจุบัน โรคติดต่อต่าง ๆ มีการระบาดไปอย่างรวดเร็วข้าม

พรมแดน และมีความรุนแรงมากยิ่งขึ้น ประกอบกับ แนวโน้มของการก่อการร้ายที่มีมากขึ้น นอกจากจะใช้อาวุธ ทางเคมีแล้ว ยังพบว่าแนวโน้มในการใช้อาวุธทางชีวภาพ เหล่านี้เป็นความเสี่ยงที่จำเป็นต้องมีมาตรการเพื่อให้ สามารถตอบโต้ต่อเหตุการณ์เหล่านั้นได้อย่างทันท่วงที โดยหวังผลในการระงับหรือบรรเทาความรุนแรงของ เหตุการณ์ อีกทั้งยังเป็นการป้องกันหรือรักษาชีวิตของ ประชาชนให้ได้มากที่สุดอีกด้วย

ในประเทศสหรัฐอเมริกา นำวิทยาการกำกับดูแล มาใช้เพื่อพัฒนาหลักเกณฑ์ตลอดจนคู่มือต่าง ๆ ที่ช่วย กำหนดแนวเพื่อให้มั่นใจว่าจะมียาใช้ในภาวะฉุกเฉินของ ประเทศ เช่น หลักเกณฑ์ในการพิจารณาที่ยังไม่ได้ขึ้น ทะเบียนตำรับยาหรือยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้วแต่ ประสงค์จะใช้ในข้อบ่งใช้ที่ยังไม่ได้รับอนุญาต ซึ่งต่อมา หลักเกณฑ์ดังกล่าวได้พัฒนาไปเป็นกฎหมายที่ชื่อว่า pandemic & all hazards preparedness reauthorization act" เพื่อให้สามารถรองรับภาวะฉุกเฉินที่มากยิ่งขึ้น

ในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรปก็เช่นกัน ได้นำ วิทยาการกำกับดูแลมาใช้ในการออกหลักเกณฑ์เพื่อขึ้น ทะเบียนตำรับยาชีววัตถุทั้งก่อนและหลังการระบาดของ โรค ได้แก่ หลักเกณฑ์สำหรับรองรับการระบาดของไข้หวัด ใหญ่มีหลักเกณฑ์สำหรับภาวะก่อนการระบาด คือ the mock-up procedure และ modification of seasonal flu vaccines และหลักเกณฑ์สำหรับภาวะขณะมีการระบาดของ โรค คือ the emergency procedure เป็นต้น

สำหรับประเทศไทยนั้น พบหลักเกณฑ์การ อนุญาตแบบมีเงื่อนไขสำหรับใช้เฉพาะกรณีที่มีการระบาด ใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่และการสำรองยาต้านไวรัสเพื่อ การสำรองสำหรับการรักษาในกรณีเกิดการระบาดของ ไข้หวัดใหญ่ นอกจากนี้พบว่ามีหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียน ตำรับยาแบบเร่งด่วน (priority review) สำหรับกลุ่มยาที่มี ความจำเป็นเร่งด่วนในการแก้ไขปัญหาสาธารณสุขของ ประเทศหรือปัญหาสุขภาพของประชาชน หรือเป็นยาที่ รักษาโรคร้ายแรงที่เป็นอันตรายต่อชีวิตอีกด้วย

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

การวิเคราะห์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุตาม วัตถุประสงค์ของวิทยาการกำกับดูแลพบว่ามี ความ

แตกต่างกันใน 3 ประเด็นสำคัญระหว่างประเทศไทยกับประเทศสหรัฐอเมริกา/กลุ่มประเทศสหภาพยุโรป ซึ่งจำเป็นต้องพัฒนาใน 3 ประเด็น ตามลำดับด้วยกัน คือ 1) การพัฒนาในประเด็นของการใช้ยาในเด็กและเด็กเล็ก โดยประเทศไทยควรพัฒนาหลักเกณฑ์และปรับปรุงกฎระเบียบเพื่อให้เกิดการศึกษาวิจัยการใช้ยาในกลุ่มประชากรที่เป็นเด็กและเด็กเล็กมากยิ่งขึ้น 2) การพัฒนาในประเด็นของการตอบโต้ภาวะฉุกเฉินทางสาธารณสุข ประเทศไทยควรพัฒนาหลักเกณฑ์และปรับปรุงกฎระเบียบเพื่อสามารถตอบโต้ภาวะฉุกเฉินทางสาธารณสุขได้ดีขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตอบสนองต่อการควบคุมโรคระบาดข้ามพรมแดนโดยการใช้ยาที่ยังอยู่ในระหว่างการวิจัย เช่น กรณีการระบาดของโรคอีโบล่า เป็นต้น และ 3) การพัฒนาในประเด็นของกระบวนการและขั้นตอนของการขึ้นทะเบียนตำรับยา ประเทศไทยควรพัฒนาหลักเกณฑ์และปรับปรุงกฎระเบียบเพื่อให้การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุมีความเหมาะสมต่อการพิจารณาชีววัตถุแต่ละชนิดได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยกระบวนการและขั้นตอนดังกล่าวควรกำหนดให้เหมาะสมกับแต่ละประเภทผลิตภัณฑ์ เช่น วัคซีนสำหรับมนุษย์ วัคซีนสำหรับสัตว์ ผลิตภัณฑ์จากเลือด ผลิตภัณฑ์จากเทคโนโลยีชีวภาพ เป็นต้น และควรกำหนดให้เหมาะสมกับความจำเป็นทางสาธารณสุข เช่น ยาแก้ปวด ยาที่ใช้สำหรับโรคที่พบได้น้อย เป็นต้น

ทั้งนี้การพัฒนาทั้ง 3 ประเด็นอาจจำเป็นต้องกำหนดให้มีการพัฒนาเป็นระยะ โดยอาจกำหนดเป็น ระยะเร่งด่วน ระยะปานกลาง และระยะยาว ทั้งนี้ในกลไกการพัฒนาจำเป็นต้องนำแนวคิดวัฏจักรคุณภาพ (P-D-C-A) และการวิจัยด้านการกำกับดูแลมาประยุกต์ใช้ร่วมด้วย เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของกระบวนการขึ้นทะเบียนตำรับยาในระยะยาวอีกด้วย

แนวทางการปรับปรุงการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุของประเทศไทยตามแนวทางวิทยาการกำกับดูแล จึงควรดำเนินการดังนี้ การปรับปรุงในระยะเร่งด่วน คือ การนำเครื่องมือของการกำกับดูแล ซึ่งหมายถึง คู่มือ/หลักเกณฑ์ต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับการพิจารณาขึ้นทะเบียนตำรับยาซึ่งสร้างขึ้นโดยใช้องค์ความรู้ด้านการกำกับดูแลของหน่วยงานต่างประเทศมาใช้โดยเร็วที่สุด ซึ่งสามารถจำแนกตามระดับของการนำมาใช้ดังนี้ ก) นำมาใช้ทั้งฉบับ ซึ่งเหมาะสมสำหรับหลักเกณฑ์ที่เป็นข้อพิจารณา

ทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยและประสิทธิภาพ/ประสิทธิผลจากการใช้ยา ข) นำมาใช้โดยปรับสาระตามบริบทของประเทศ ซึ่งเหมาะสมสำหรับหลักเกณฑ์ที่เป็นข้อพิจารณาทางวิชาการ และมีข้อพิจารณาด้านกฎและระเบียบด้านยาร่วมอยู่ด้วย และ ค) นำมาใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานและแนวทางในการจัดทำเป็นหลักเกณฑ์ของประเทศไทย ซึ่งเหมาะสมสำหรับหลักเกณฑ์ที่เป็นข้อพิจารณาทางวิชาการซึ่งในแต่ละภูมิภาคมีแนวทางที่แตกต่างกันอย่าง และ/หรือ มีข้อพิจารณาด้านกฎและระเบียบด้านยาร่วมอยู่ด้วย

การปรับปรุงในระยะปานกลาง คือ การประเมินผลจากกิจกรรมที่ได้ดำเนินการในระยะเร่งด่วนในประเด็นของความเหมาะสม สภาพปัญหาและอุปสรรค และแนวทางการพัฒนาต่อเนื่องต่อไป การปรับปรุงการขึ้นทะเบียนตำรับยาในระยะปานกลาง ยังจำเป็นต้องขยายขอบเขตของคู่มือ/หลักเกณฑ์ให้ครอบคลุมหลักเกณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนายา การศึกษาวิจัยยา และการเฝ้าระวังการใช้ยา โดยจำแนกตามระดับของการนำมาใช้ ลักษณะเช่นเดียวกับระยะเร่งด่วนตามที่ได้กล่าวไปแล้ว

การปรับปรุงในระยะยาว คือ การส่งเสริมให้มีการนำการวิจัยด้านการกำกับดูแลมาใช้เพื่อพัฒนากิจกรรมที่ได้ดำเนินการไปแล้วในระยะเร่งด่วนและระยะปานกลาง เพื่อเป็นการพัฒนากระบวนการและทักษะที่เกี่ยวข้อง รวมถึงเพื่อสร้างองค์ความรู้สาขาวิทยาการกำกับดูแลในประเทศต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ศึกษาขอขอบพระคุณวิทยาลัยการคุ้มครองผู้บริโภคด้านยาและสุขภาพแห่งประเทศไทย สมาเภสัชกรรม โดยเฉพาะอย่างยิ่งคณาจารย์ในรายวิชาความชำนาญด้านนโยบายและการบริหารระบบยาเพื่อคุ้มครองผู้บริโภค ที่ได้ให้แนวคิดและคำแนะนำในการจัดทำการศึกษา ขอบขอบพระคุณ รศ.ภญ.ดร.นุศราพร เกษสมบุรณ์ และ ภญ. วรสุดา ยุงทอง ที่ได้ให้คำแนะนำในการปรับปรุงการศึกษานี้ นอกจากนี้ผู้ศึกษาขอขอบพระคุณแผนงานพัฒนาวิชาการและกลไกคุ้มครองผู้บริโภคด้านสุขภาพ (คคส.) คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้สนับสนุนให้มีการศึกษานี้

เอกสารอ้างอิง

1. US-FDA, Advance Regulatory Sciences for Public Health. A framework for FDA's regulatory science initiative [online]. 2010. [cited 2014 Dec 21]. Available from: URL: <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/UCM228444.pdf>.
2. FitzGerald GA. Regulatory science: what it is and why we need it. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 291-4.
3. Thai Food and Drug Administration. Guideline for biological product registration (ACTD template). Bangkok: Thai Food and Drug Administration; 2009.
4. Phumikokrak O. Biological Product Registration, *Ya Wiplak* 2011; 3: 12-16.
5. European Medicine Agency. Human medicines: regulatory information [online]. 2014. [cited 2014 Dec 21]. Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/human_medicines_regulatory.jsp&mid=.
6. US-Food and Drug Administration. Navigate the vaccines, blood & biologics section [online]. 2014. [cited 2014 Dec 21]. Available from: URL: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/default.htm>.

TJPP

RESEARCH ARTICLE

The Application of Regulatory Science in Marketing Authorization of Biological Products

Kritsada Limpananont.

Bureau of Drug Control, Thai Food and Drug Administration, Ministry of Public Health

Abstract

Objective: To compare marketing authorization (MA) process for biological products between Thailand and European Union (EU)/United States of America (USA) by using regulatory science as a tool for evaluation. **Methods:** This research was a documentary study using objectives of regulatory science as a framework for analysis and comparison of MA process between Thailand and EU/USA. The researcher presented the analysis results to experts on drug system and drug consumer protection to critique and improve the results. **Results:** Three big gaps of the MA process for biological products in Thailand and those in EU/USA were identified as followed; 1) Thailand did not specify guidelines for reviewing drugs for pediatric and infants and had no regulation to promote clinical trials in children. 2) Thailand had a few guidelines for counteracting public health crisis and most of them were for pandemic influenza situation. They were not suitable for other case of public health crisis. 3) Thailand had limited guidelines for biological products registration which were not specific and did not cover the variety of biological products. **Conclusion:** The MA process improvement should be in 3 phases, i.e., short term phase, medium-term phase and long-term phase. The concept on quality cycle and regulatory research should be applied to the improvement effort.

Keywords: marketing authorization process, biological product, regulatory science, health consumer protection, Food and Drug Administration