

ห่วงโซ่อุปทานของการผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดี

○ ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับโมโนโคลนอลแอนติบอดี

โมโนโคลนอลแอนติบอดี (mAbs) เป็นโปรตีนที่สามารถเป็นชีววัตถุเพื่อการรักษาโรคได้ เนื่องจากความสามารถในการจำเพาะต่อตำแหน่งเนื้อเยื่อที่ศึกษา โครงสร้างของโมโนโคลนอลแอนติบอดี มีลักษณะเป็นแบบเฮเทอโรจิ้นัส โดยรูปแบบการทำงานของโมโนโคลนอลแอนติบอดี มีความคล้ายคลึงกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่มีคุณสมบัติพิเศษ คือ เป็นระบบที่มีความจำเพาะเจาะจงต่อสิ่งแปลกปลอมหรือแอนติเจน (Antigen) สามารถจดจำและเข้าทำลายสิ่งแปลกปลอมดังกล่าวได้อย่างแม่นยำ ด้วยเหตุนี้ทางการแพทย์จึงได้อาศัยหลักการดังกล่าวมาผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดี เพื่อใช้ในการรักษาโรค

จากที่ได้กล่าวมา กลุ่มยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี จะทำหน้าที่ต่อต้านสิ่งแปลกปลอม (Antigen) ของร่างกายอย่างจำเพาะเจาะจง โมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ได้มาจากเซลล์ภูมิคุ้มกันจะถูกนำมาผ่านกระบวนการโคลนนิ่ง (Cloning) เพื่อให้ได้เซลล์ที่มีลักษณะเดียวกันจำนวนมากและมีความสามารถในการหลั่งสารแอนติบอดีจำเพาะออกมา ดังนั้น โมโนโคลนอลแอนติบอดีแต่ละชนิด จึงมีความจำเพาะต่อเซลล์เป้าหมายที่แตกต่างกันออกไป

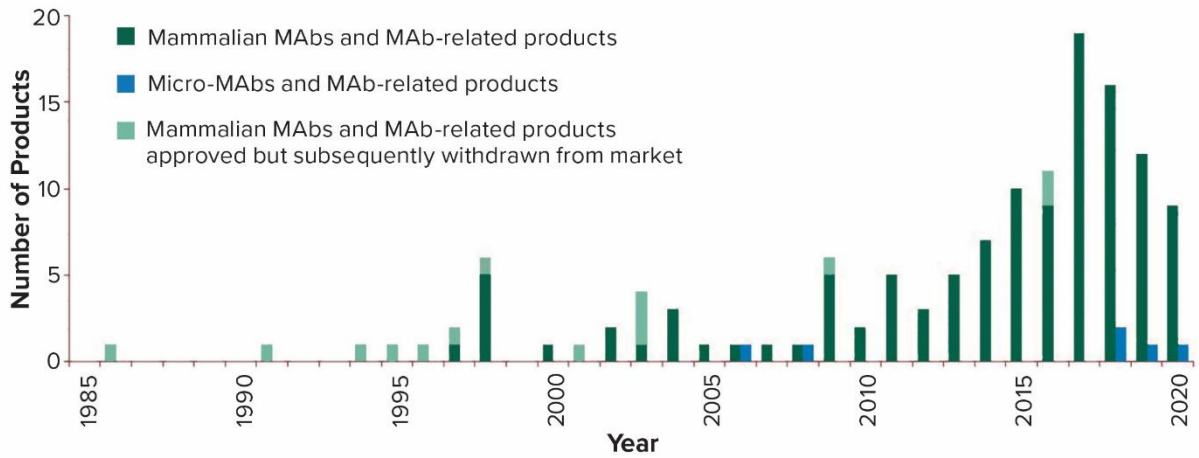
ปัจจุบัน มีการพัฒนายาในกลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดีมาใช้ในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันชนิดต่างๆ เช่น โรคมะเร็ง (โรคมะเร็งเต้านม) โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคสะเก็ดเงิน รวมถึงโรคมะเร็งบางชนิด เช่น มะเร็งเต้านมในระยะสุดท้าย เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตามชีวเภสัชภัณฑ์ในกลุ่มนี้ส่วนมากยังเป็นยาใหม่ จึงมีราคาสูง และผลข้างเคียงของยาอาจยังไม่ชัดเจนในทุกแง่มุม ดังนั้น การใช้จ่ายในกลุ่มนี้จึงควรใช้ในความควบคุมของแพทย์เฉพาะทางอย่างเคร่งครัด¹

○ แนวโน้มความต้องการโมโนโคลนอลแอนติบอดี

โมโนโคลนอลแอนติบอดี ได้รับการการอนุมัติให้เป็นเภสัชภัณฑ์เพื่อจำหน่ายในเชิงพาณิชย์ครั้งแรกในสหรัฐอเมริกาและยุโรป ตั้งแต่ปี 2528 (ค.ศ. 1985) โดยจากข้อมูลสถิติการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาประเภทโมโนโคลนอลแอนติบอดี และได้รับการอนุมัติให้มีการจำหน่ายในตลาดตั้งแต่ปีดังกล่าวจนถึงปัจจุบัน (ปี ค.ศ. 2020) มีแนวโน้มขยายตัวเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง สะท้อนให้เห็นถึงการเติบโตของความต้องการของตลาดและการแข่งขันที่เพิ่มสูงขึ้น จนปัจจุบันโมโนโคลนอลแอนติบอดี ได้กลายเป็นหนึ่งในชีวเภสัชภัณฑ์ (Biopharmaceuticals) ที่ได้รับการยอมรับในการใช้รักษาโรคในทางการแพทย์ระดับสากล

¹ ที่มา: บทความ มารู้จักโมโนโคลนอลแอนติบอดีกัน เผยแพร่บนเว็บไซต์ www.scispec.co.th

รูปที่ 1 สถิติผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ได้รับการอนุมัติในสหรัฐอเมริกาและยุโรป



ที่มา: bioprocessintl

ตามรายงานของ US Food and Drug Administration และ European Public Assessment Reports พบว่า ปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอลแอนติบอดี (MAB) มากกว่า 1,200 รายการที่กำลังอยู่ในระหว่างการพัฒนา ขณะที่จำนวนผลิตภัณฑ์ MAB ที่อนุมัติสำหรับการขายเชิงพาณิชย์ในสหรัฐอเมริกาและยุโรปเพิ่มขึ้นอย่างมาก โดยผลิตภัณฑ์ใหม่ 3-5 รายการได้รับการอนุมัติในแต่ละปีระหว่างปี พ.ศ. 2553 และ 2557 และมีผลิตภัณฑ์ใหม่อีกประมาณ 10-19 รายการได้รับการอนุมัติในแต่ละปีระหว่างปี พ.ศ. 2558-2562² ขณะที่การเติบโตของยอดขายและการอนุมัติยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วงปลายทศวรรษ 1990 ทำให้เกิดความตื่นตัวในการศึกษาและวิจัยโมโนโคลนอลแอนติบอดีมากขึ้น มีการขยายตัวของห่วงโซ่อุปทานในการวิจัยและพัฒนา รวมถึงการผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดีเป็นลำดับ จนกระทั่งในปี 2562 อัตราการอนุมัติผลิตภัณฑ์และการขายผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอลแอนติบอดีเพิ่มขึ้นอย่างมาก ทำให้รายรับจากการขายทั่วโลกสำหรับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีทั้งหมดอยู่ที่ประมาณ 163 พันล้านดอลลาร์สหรัฐ หรือคิดเป็นร้อยละ 70 โดยประมาณ ของยอดขายทั้งหมดของชีวเภสัชภัณฑ์ ซึ่งมีมูลค่าประมาณ 230,000 ล้านดอลลาร์ ซึ่งเป็นการขยายตัวเพิ่มขึ้นของตลาดอย่างมีนัยสำคัญ โดยคิดเป็นการเติบโตเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 50³

² CBER. *Drugs@FDA*. US Food and Drug Administration: Silver Spring, MD, 2020; www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm. and *European Public Assessment Reports, Human Medicines*. The European Medicines Agency: London, UK, 1995; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

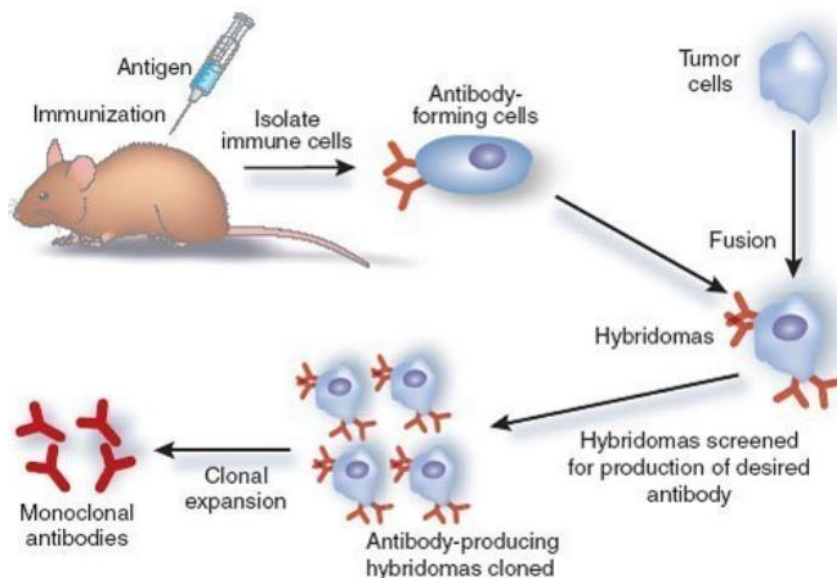
³ BioProcess Technology Group – Life Sciences Practice, BDO USA. *bioTRAK® Database*. BDO USA, LLP, Boston, MA, 2020; <https://www.bdo.com/industries/life-sciences/bioprocess-technology>.

○ การผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดี⁴

โมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody) เกิดจากการวิจัยและพัฒนาขึ้นด้วยเทคโนโลยีทางอณูชีววิทยาในปี 2518 (ค.ศ. 1975) วิธีการทั่วไปที่ใช้ในการผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดีมีขั้นตอนสำคัญที่เกี่ยวข้องดังนี้

- การฉีดสิ่งแปลกปลอมหรือสารก่อโรคเป้าหมาย (Antigen) เข้าไปในหนูทดลองเพื่อให้สร้างภูมิคุ้มกันต่อ Antigen ชนิดนั้น ๆ
- ใช้เทคนิคการสร้างเซลล์ผสม (Hybridoma technology) ระหว่างลิมโฟไซต์ ชนิดบี (B-Lymphocyte) และเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (Myeloma cell) เพื่อผลิตให้ได้เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีชนิดต่าง ๆ กัน

รูปที่ 2 ขั้นตอนการผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดี



ที่มา: Protein Purification Methods, Foundations of Clinical Sciences

การผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดี ที่เริ่มจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของหนูทดลองด้วย Antigen จากนั้นทำการสกัด B-Lymphocyte ที่ทำหน้าที่สร้าง Antibody ออกมา ซึ่ง B-Lymphocyte นี้ไม่สามารถเลี้ยงต่อได้ จึงต้องนำไปเชื่อมรวมกับ Tumor cell ของ B-Lymphocyte ที่มีความสามารถในการโตบนจานเลี้ยงเซลล์ได้ไม่จำกัด (Immortal) เพื่อสร้างเป็น Hybridomas ที่มีความสามารถในการหลั่งโมโนโคลนอลแอนติบอดีต้องการ หลังจากที่ได้ทำการเชื่อมรวมเซลล์แล้วจะต้องทำการคัดแยกเอาเฉพาะ Hybridomas โดยการเลี้ยงในอาหารที่มีสารยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์ Nucleotides (Aminopterin) แบบปกติ ดังนั้น เซลล์ที่จะเจริญต่อไปได้ต้องมีกระบวนการสังเคราะห์ลัด (Bypass pathway) ซึ่งกระบวนการนี้มีเฉพาะใน B- Lymphocyte ที่ปกติเท่านั้น ทำให้ B-Lymphocyte ที่เป็น Tumor โต

⁴ ที่มา: บทความเรื่อง Monoclonal Antibody โดยมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี เผยแพร่บนเว็บไซต์ personal.sut.ac.th

ไม่ได้ หลังจากที่ได้คัดเลือก Hybridomas ได้แล้ว จะต้องนำไปคัดแยกหาโคลนเดี่ยวที่มีความสามารถในการสร้าง Antibody ต่อ Antigen ที่ต้องการได้ ซึ่งเซลล์ผสมที่ถูกสร้างขึ้นให้มีความสามารถในการผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดีนั้น สามารถเก็บรักษาไว้ให้เป็นแหล่งผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดีได้ตลอดไป

การผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดีในแต่ละครั้ง ต้องใช้เวลาประมาณ 4-5 เดือนขึ้นไป และต้องใช้งบประมาณในการลงทุนค่อนข้างสูง นอกจากนี้ ในการผลิตยังจำเป็นต้องใช้ องค์ความรู้ ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน และบุคลากรที่มีความชำนาญสูง ทำให้การผลิต monoclonal antibody ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันนั้น ค่อนข้างยุ่งยาก และมีอุปสรรคหรือข้อจำกัดที่สำคัญในหลายส่วน อาทิ

- การขาดแคลนบุคลากรที่มีองค์ความรู้และความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน จึงต้องอาศัยการนำเข้าจากต่างประเทศซึ่งมีราคาสูง
- การใช้เทคโนโลยี Hybridoma ในการผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดี ก็คือ Hybridoma cell ไม่เสถียร ทำให้สามารถสูญเสียความสามารถในการผลิต
- ขั้นตอนการผลิตให้ได้เป็นจำนวนมาก (Large scale) เพื่อการนำไปใช้ต่อนั้นก็มีความยุ่งยาก และต้องใช้เครื่องมือราคาแพง โดยวิธีการที่นิยมใช้ในการผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดี ให้ได้เป็นจำนวนมากนั้นมี 2 วิธีคือ 1) การนำ hybridomas ไปเลี้ยงในลักษณะที่เป็นมะเร็งในช่องท้องของหนู (ascites tumor) แล้วสกัดเอา ascites fluid ที่มีโมโนโคลนอลแอนติบอดีออกมา และ 2) การเลี้ยงใน Bioreactor ชนิดต่าง ๆ ได้แก่ Standard static หรือ Agitated suspension cell cultures, Membrane-based หรือ Matrix-based culture systems และ High cell-density bioreactors, แต่ข้อจำกัดของวิธีการเหล่านี้คือเป็นเทคโนโลยีที่ต้องใช้เครื่องมือที่มีราคาสูงรวมทั้งอาหารและสารเคมีที่ใช้ในการเลี้ยงเซลล์ก็มีราคาสูงมากเช่นกัน⁵

○ การวิเคราะห์ห่วงโซ่อุปทานของการผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดี

จากข้อมูลทั่วไปของโมโนโคลนอลแอนติบอดี รวมถึงกระบวนการผลิตที่เกี่ยวข้อง จะเห็นได้ว่า โมโนโคลนอลแอนติบอดี เป็นชีวเภสัชภัณฑ์ที่ต้องอาศัยการศึกษาทดลองตามกระบวนการในการผลิตยา โดยจะต้องมีขั้นตอนของการทดลองทั้งในขั้นตอนของการผลิต และการออกฤทธิ์ของยาในสัตว์ทดลองและ/หรือในมนุษย์ โดยจากการศึกษาข้อมูล Supply chain ที่เกี่ยวข้องในอุตสาหกรรมการผลิต Monoclonal-Antibody พบว่าประกอบด้วย 3 ส่วนที่สำคัญ คือ

1. ขั้นตอนการการวางแผนทางในการพัฒนา (Research and Development Phase)
โดยจะต้องมีการศึกษาและกำหนดกลุ่มโรคเป้าหมายที่จะดำเนินการผลิต Monoclonal Antibody การออกแบบและกำหนดขั้นตอนการทดลอง รวมถึงการศึกษาและวิจัยเบื้องต้น โดยหน่วยงานวิจัยที่เกี่ยวข้องซึ่งในส่วนนี้ จำเป็นต้องได้รับการสนับสนุนทางด้านห้องปฏิบัติการ อุปกรณ์และเครื่องมือสำหรับการทำวิจัย

⁵ ที่มา: Birch, J. R., Racher, A. J., Antibody production. Adv Drug Deliv Rev 2006, 58, 671-685. And Kelley, B., Very large scale monoclonal antibody purification: the case for conventional unit operations. Biotechnol Prog 2007, 23, 995-1008.

และพัฒนา รวมถึงการตรวจสอบคุณภาพของผลิตภัณฑ์ก่อนใช้กับผู้ป่วย ซึ่งประกอบด้วย 2 ขั้นตอนที่สำคัญคือ

- ขั้นตอนการศึกษาทางคลินิก (Preclinical phase) โดยเป็นการศึกษาในสัตว์ทดลอง ไม่ใช่ในคน เช่น หนู กระต่าย หมู มักเป็นการศึกษาทางยา เพื่อดูถึงพิษของยา รวมถึงประสิทธิผลทางการรักษาในสิ่งมีชีวิต

- ขั้นตอนการวิจัยในคน (Clinical Trial) เป็นกระบวนการที่นักวิจัยจะเอายาที่ผ่านการทดลองในหลอดทดลอง และในสัตว์ จนมีข้อมูลความปลอดภัยมาแล้วในระดับหนึ่ง มาทดลองให้คนได้ใช้ เพื่อที่จะทำให้เรามีข้อมูลความปลอดภัยในคนและประสิทธิภาพของยาในการรักษาโรค โดยการวิจัยในคนจะทำที่โรงพยาบาล และมีทีมแพทย์, พยาบาล, เภสัชกร, และผู้ประสานงาน ช่วยกันดูแลอาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัยในคน ทุกคนที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการทำวิจัยในคน จะต้องผ่านการอบรม “การปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice: GCP)” เพื่อเป็นการรับรองว่าจะปฏิบัติตามอาสาสมัครอย่างมีจริยธรรม และให้ความสำคัญกับ สิทธิ, ความปลอดภัย, และความเป็นอยู่ของอาสาสมัครมากกว่าผลของการศึกษาวิจัย⁶

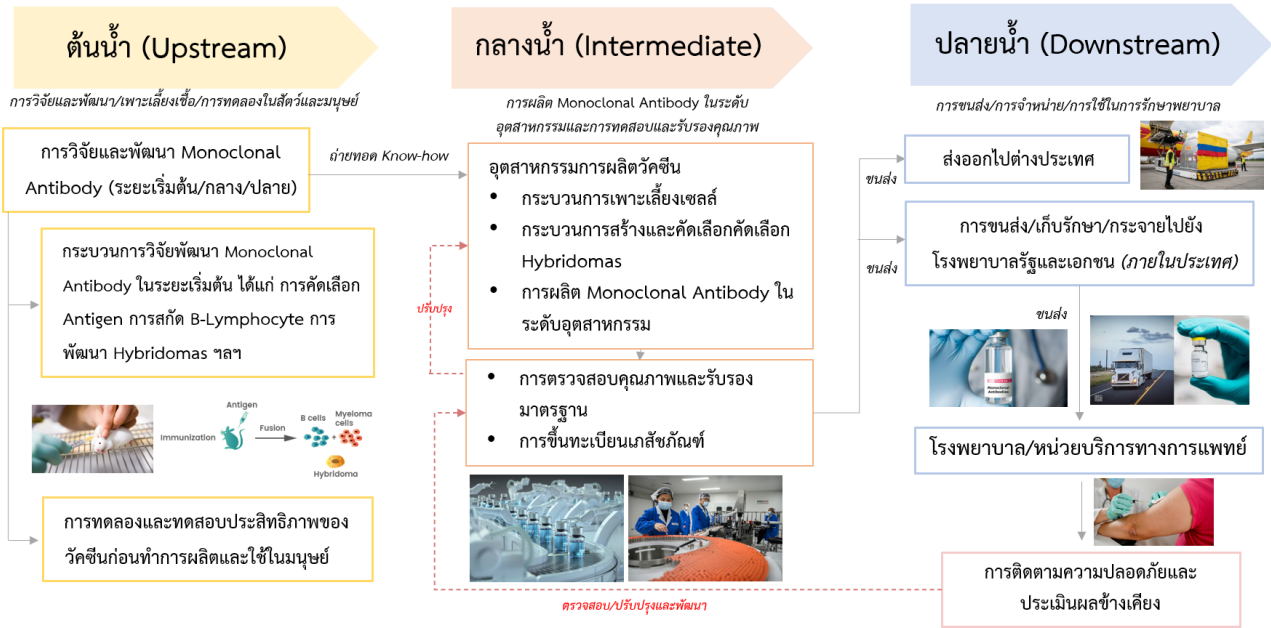
2. ขั้นตอนการผลิต (Production Phase) หลังจากผ่านกระบวนการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ในขั้นตอนแรกแล้ว จะได้มีการขยายผลในการผลิตในระดับอุตสาหกรรม (Industrial scale production) โดยจะต้องมีการผลิตภายใต้การควบคุมคุณภาพและห้องปฏิบัติการที่ได้รับรองมาตรฐานอย่างถูกต้อง โดยในขั้นตอนของการผลิต จะต้องมีการตรวจสอบคุณภาพอย่างต่อเนื่อง และต้องมีการปรับปรุงกระบวนการผลิตเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพสม่ำเสมอ

3. ขั้นตอนการทำการตลาดและกระจายสินค้า (Commercialization Phase) โดยมีกิจกรรมที่เกี่ยวข้อง อาทิ การทำการตลาด การขนส่งที่มีการควบคุมและรักษาคุณภาพของยา การกระจายสินค้า รวมถึงการใช้ยากับผู้ป่วยจริง นอกจากนี้ จะต้องมีการติดตามและประเมินผลการใช้เภสัชภัณฑ์ในผู้ป่วย เพื่อวิเคราะห์ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น เพื่อวางแผนแนวทางในการปรับปรุงพัฒนาเภสัชภัณฑ์ในระยะต่อไป

จากการศึกษาขั้นตอนการพัฒนาโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ได้กล่าวมาข้างต้น สามารถแสดงห่วงโซ่อุปทานของการผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดี (โดยสังเขป) ได้ดังนี้

⁶ ที่มา: โรช ไทยแลนด์ จากเว็บไซต์ www.roche.co.th/th/clinical-trial/what-is-clinical-trial.html

รูปที่ 3 ห่วงโซ่อุปทานของการผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดี (โดยสังเขป)



ตามโครงสร้างของห่วงโซ่อุปทานของการผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดี จะเห็นได้ว่า โดยส่วนใหญ่การผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดีมีลักษณะคล้ายกับการผลิตเภสัชภัณฑ์ประเภทอื่น ๆ โดยเฉพาะการผลิตวัคซีน ซึ่งต้องมีการศึกษาวิจัยและทดลอง ทั้งในการทดลองในสัตว์ทดลองและการทดลองในมนุษย์ เพื่อตรวจสอบผลการออกฤทธิ์ของยาตามขั้นตอนวิจัยทางการแพทย์ การตรวจสอบคุณภาพและมาตรฐานที่เกี่ยวข้อง จากนั้นจึงจะได้มีการผลิตยาในระดับอุตสาหกรรม โดยในขั้นตอนการผลิตจะต้องมีการควบคุมคุณภาพตามมาตรฐานการผลิตที่เกี่ยวข้องก่อนที่จะได้มีการจัดจำหน่ายเพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยจริงต่อไป

ในแต่ละส่วนของห่วงโซ่อุปทานการผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดี ค่อนข้างมาความซับซ้อน และมีปัจจัยที่ต้องให้ความสำคัญมากกว่าผลิตภัณฑ์ชีวภาพชนิดอื่น เนื่องจากมีความเกี่ยวข้องกับมนุษย์โดยตรง รวมถึงการควบคุมคุณภาพของชีวเภสัชภัณฑ์ทั้งในช่วงของการขนส่งและการเก็บรักษาที่ต้องอาศัยการควบคุมสภาวะแวดล้อมที่มีความเหมาะสมเพื่อรักษาคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ให้มีความคงที่มากที่สุด