

## ภาคผนวก คำอธิบาย

### Technology Readiness Level – TRL

Technology Readiness Level – TRL คือ การบ่งชี้ระดับความพร้อมและเสถียรภาพของเทคโนโลยีตามบริบทการใช้งาน ตั้งแต่วัตถุดิบองค์ประกอบสำคัญ อุปกรณ์ และกระบวนการทำงานทั้งระบบ ก่อนที่จะมีการบูรณาการเทคโนโลยีเป็นระบบ รายละเอียดดังนี้

TRL	ตามระบบ NRIIS	ตามวงจรการพัฒนายุคขึ้นและชีวิต*
1	หลักการพื้นฐาน ได้รับการพิจารณา และมีการรายงาน (Basic principles observed and reported)	<b>Review of Scientific Knowledge Base</b> ติดตามข้อมูลพื้นฐาน ทบทวนข้อมูล วิเคราะห์และประเมินความเป็นไปได้ของเทคโนโลยีที่จะพัฒนา/วิจัย
2	มีการสร้างรูปแบบ หลักการ และ/หรือ การประยุกต์ใช้ (Concept and/or application formulated)	<b>Development of Hypotheses and Experimental Designs</b> นำข้อมูลและหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่ทบทวน หรือการสร้างจากแบบจำลองทางคอมพิวเตอร์ มาสร้างรอบวิจัย แนวคิด ทฤษฎี สมมติฐาน และออกแบบการวิจัย โดยมุ่งเน้นการทำวิจัยได้จริงและมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์รองรับ
3	หลักการได้ถูกสาธิต ด้วยการวิเคราะห์ หรือการทดลอง (Concept demonstrated analytically or experimentally)	<b>Target/Candidate Identification and Characterization of Preliminary Candidate(s)</b> วิจัยเพื่อเก็บและวิเคราะห์ข้อมูลเบื้องต้น (preliminary) เพื่อพิสูจน์ทฤษฎีสมมติฐาน ในรูปแบบ <i>in vitro</i> หรือ <i>in vivo</i> เช่น - 3A: ผลการวิเคราะห์เชื้อไวรัส หรือสร้างต้นแบบวัคซีน - 3B: ผลวิจัยในหลอดทดลอง ( <i>in vitro</i> ) ที่แสดงให้เห็นว่าวัคซีนต้นแบบที่สร้างขึ้นสามารถกำจัดเชื้อก่อโรคได้ - 3C: ผลการทดสอบ proof of concept ในสัตว์ทดลองเบื้องต้น (non-GLP)
4	องค์ประกอบที่สำคัญ ได้ถูกสาธิตในระดับห้องปฏิบัติการแล้ว (Key elements demonstrated in laboratory environments)	<b>Candidate Optimization and Non-GLP In Vivo Demonstration of Activity and Efficacy</b> การวิจัยด้านความเป็นพิษ (toxicity test) และประสิทธิผล (efficacy) เบื้องต้นของวัคซีนต้นแบบที่พัฒนาขึ้นในสัตว์ทดลอง (Non-GLP) ตามมาตรฐานที่กำหนดของผลิตภัณฑ์นั้น รวมทั้งการวิจัยที่นำมาซึ่งผลการวิจัยที่แสดงให้เห็นถึง สารบ่งชี้ที่สำคัญ, correlates of protection และวิธีวิจัย โดยผลวิจัยที่ได้สามารถนำไปต่อยอดการวิจัยระยะ non-clinical และการวิจัยในมนุษย์ต่อไปได้ เช่น - Animal Models: มีรูปแบบสัตว์ทดลองที่เหมาะสมหรือเป็นไปตามกำหนดของผลิตภัณฑ์นั้น ๆ - Assays: พัฒนารีวิววิจัยที่เหมาะสม หรือ เลือกใช้วิธีวิจัยที่เป็นไปตามมาตรฐานของวัคซีนนั้น ๆ กำหนด - Manufacturing: เริ่มทำการทดสอบคุณภาพของ drug-substance และ drug-formulated product (non-GMP) - 4A: ผลการวิจัยประสิทธิผลของต้นแบบวัคซีนในสัตว์ทดลอง (non-GLP) ตามมาตรฐานของวัคซีนนั้น ๆ กำหนด เช่น ด้ส ตารางการฉีด ระยะห่างระหว่างการฉีด ช่องทางการให้วัคซีน และการทดสอบประสิทธิภาพการป้องกัน - 4B: ผลการทดสอบความเป็นพิษเบื้องต้น และการทดสอบ pharmacodynamics, pharmacokinetics และ/หรือ immune response ในสัตว์ทดลองที่เหมาะสม (ถ้าทำได้)

		<p>- 4C: ผลทดสอบเบื้องต้นที่แสดงวิธีทดสอบ, parameters, surrogate markers, correlates of protection และ endpoints สำหรับนำมาใช้ในระยะเวลา non-clinical และ clinical studies เพื่อใช้วิเคราะห์และศึกษาคุณสมบัติของวัคซีนต้นแบบในขั้นตอนต่อไป</p>
5	<p>องค์ประกอบที่สำคัญ ได้ถูกสาธิตในระดับ สถานะที่ใกล้เคียงกับ การใช้งาน (Key elements demonstrated in relevant environments)</p>	<p><b>Advanced Characterization of Candidate and Initiation of GMP Process Development</b></p> <p>จัดทำร่าง Target Product Profile และพัฒนากระบวนการระดับอุตสาหกรรมตามมาตรฐาน GMP เช่น</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Animal Models: ทดสอบการศึกษาด้าน efficacy และ dose-ranging ในสัตว์ทดลอง</li> <li>- Assays: พัฒนารีวิวการวิเคราะห์ลักษณะสมบัติของผลิตภัณฑ์ เช่น การวิเคราะห์ potency, purity, identity, strength, sterility และ quality</li> <li>- Manufacturing: พัฒนาหรือมีวิธีการขยายขนาดการผลิต (process development) จากระดับห้องปฏิบัติการสู่การผลิตระดับอุตสาหกรรมที่เป็นไปตามมาตรฐาน GMP</li> <li>- Target Product Profile: จัดทำ หรือมีร่าง Target product profile ที่ประกอบไปด้วยหัวข้อสำคัญ เช่น อายุผลิตภัณฑ์ (shelf life) เงื่อนไขการเก็บรักษา (storage conditions) การบรรจุหีบห่อ (packaging) เป็นต้น ที่สามารถนำข้อมูลเหล่านั้นประกอบการขอขึ้นทะเบียนตำรับกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ได้</li> <li>- 5A: ผลการวิจัยที่แสดงลักษณะสมบัติการดูดซึม การกระจาย เมแทบอลิซึม และการกำจัด และ/หรือการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในการศึกษาในสัตว์ทดลอง (non-GLP) ที่จำเป็นสำหรับการส่ง Investigational New Drug (IND) ให้ อย. พิจารณา</li> <li>- 5B: ผลการวิจัยที่แสดงถึงประสิทธิผลของวัคซีนต้นแบบ/ผลิตภัณฑ์ เช่น correlates of protection, endpoints, และ/หรือ surrogate markers เพื่อนำมาใช้ทดสอบในสัตว์ทดลองให้เป็นไปตามมาตรฐาน GLP นอกจากนี้ ควรมีผลวิจัยที่ระบุได้สที่ที่จะนำมาใช้ทดสอบในมนุษย์ด้วย</li> </ul>
6	<p>ตัวแทนสิ่งที่จะ ส่งมอบได้ถูกสาธิตใน ระดับสถานะที่ ใกล้เคียงกับการ ใช้งาน (Representative of the deliverable demonstrated in relevant environments)</p>	<p><b>GMP Pilot Lot Production, IND Submission, and Phase 1 Clinical Trial(s)</b></p> <p>ผลิตระดับกึ่งอุตสาหกรรม (pilot scale) ด้วยมาตรฐาน GMP-compliant รวมทั้งจัดเตรียมข้อมูลเพื่อส่ง Investigational New Drug (IND) ให้ อย. พิจารณา ก่อนดำเนินการทดสอบในมนุษย์ ระยะที่ 1 (clinical trial phase 1) เพื่อกำหนดความปลอดภัย และเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ในการทดสอบทางคลินิก เช่น</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Animal Models: ทดสอบในสัตว์ทดลองต่อเนื่องจาก TRL 5 ทั้งในด้าน toxicology, pharmacology และ immunogenicity</li> <li>- Assays: มีวิธีการตรวจสอบคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ทั้งด้านการผลิต และการสร้างภูมิคุ้มกัน (หากมี)</li> <li>- Manufacturing: เริ่มทำการผลิตในระดับอุตสาหกรรม มีผลทดสอบด้านการปลดปล่อยและความคงตัว (release and conduct stability testing) ของ drug substance และ drug-formulated product ที่เป็นไปตามมาตรฐาน GMP-compliant ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จะถูกนำไปจัดทำ Investigational New Drug (IND) และเป็นข้อมูลสนับสนุนเพื่อทำการทดสอบในมนุษย์ต่อไป</li> <li>- Target product profile: มีข้อมูล Target product profile เพิ่มเติมที่เหมาะสมต่อผลิตภัณฑ์นั้น ๆ</li> <li>- 6A: ผลวิจัยระยะ GLP non-clinical ในหัวข้อ toxicology, pharmacology และ immunogenicity หรือ อื่น ๆ ที่เหมาะสม</li> <li>- 6B: จัดเตรียมเอกสาร Investigational New Drug (IND) และส่งให้ อย. เพื่อพิจารณานุมัติก่อนเริ่มทดสอบในมนุษย์</li> <li>- 6C: ผลวิจัยในมนุษย์ระยะที่ 1 ที่ประกอบด้วย การทดสอบด้านความปลอดภัย (safety) pharmacokinetics และ immunogenicity</li> </ul>

<p>7</p> <p>ผลของการพัฒนาขั้นสุดท้ายได้ถูกสาธิตในสภาวะทำงาน (Final development version of the deliverable demonstrated in operational)</p>		<p><b>Scale-up, Initiation of GMP Process Validation, and Phase 2 Clinical Trial(s)</b></p> <p>ขยายขนาดการผลิต และเริ่มมีกระบวนการตรวจสอบกระบวนการผลิต (validation) ของผลิตภัณฑ์ ตามมาตรฐาน GMP มีการศึกษาประสิทธิผล (efficacy) ของวัคซีนในสัตว์ทดลอง และดำเนินการทดสอบในมนุษย์ระยะที่ 2 (clinical trial phase 2) เช่น</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Animal Models: ปรับปรุง animal model เพื่อใช้ในการศึกษาประสิทธิผล (efficacy) ของวัคซีนในสัตว์ทดลองตามมาตรฐาน GLP ที่สำคัญ</li> <li>- Assays: ตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการควบคุมคุณภาพการผลิตและการสร้างภูมิคุ้มกัน (หากมี)</li> <li>- Manufacturing: มีการขยายกำลังการผลิต ทดสอบกระบวนการผลิต (validate GMP manufacturing process) และทดสอบความเหมือนกันในแต่ละล็อตการผลิต (consistency lot production) ให้สอดคล้องกับข้อกำหนด นอกจากนี้ มีผลการทดสอบ GMP product ในด้านความคงตัว (stability study), โดสที่ใช้ (dosage form) และ บรรจุภัณฑ์ (container) ซึ่งเป็นไปตามที่กำหนดใน Target Product Profile</li> <li>- Target product profile: มีข้อมูล Target product profile เพิ่มเติมที่เหมาะสมต่อผลิตภัณฑ์นั้น ๆ</li> <li>- 7A: ผลวิจัยด้านประสิทธิผล (efficacy studies) ในสัตว์ทดลองที่เป็นไปตามมาตรฐาน GLP และเหมาะสมต่อผลิตภัณฑ์นั้น ๆ</li> <li>- 7B: ผลวิจัยในมนุษย์ที่มีข้อมูลครบถ้วน เช่น การวิจัยในมนุษย์ระยะที่ 2 เป็นต้น</li> </ul>
<p>8</p> <p>เทคโนโลยีที่ส่งมอบได้ผ่านการทดสอบและสาธิตในสภาพการใช้งานจริง (Actual deliverable qualified through test and demonstration)</p>		<p><b>Completion of GMP Validation and Consistency Lot Manufacturing, Pivotal Animal Efficacy Studies or Clinical Trials phase 3, and FDA Approval or Licensure</b></p> <p>ได้กระบวนการผลิตตามมาตรฐาน GMP ที่สมบูรณ์ และดำเนินการวิจัยประสิทธิผล (efficacy) ของวัคซีนในสัตว์ทดลอง หรือการทดสอบในมนุษย์ เช่น clinical trial phase 3 เสร็จสมบูรณ์ และ/หรือ การทดสอบทางคลินิกด้านความปลอดภัยเพิ่มเติม (หากมี) เพื่อใช้จัดเตรียมและขึ้นทะเบียน New Drug Application (NDA) หรือ Biologics Licensing Application (BLA) กับ ออย. เช่น</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Manufacturing: ดำเนินการทดสอบกระบวนการผลิต และความสม่ำเสมอของรุ่นการผลิตที่สอดคล้องกับข้อกำหนดอย่างครบถ้วน และมีผลการศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์ที่เสร็จสิ้นแล้ว เพื่อใช้กำหนดวันหมดอายุของผลิตภัณฑ์</li> <li>- Target Product Profile: จัดเตรียมข้อมูล Target Product Profile ที่สมบูรณ์ เพื่อขออนุมัติจาก ออย.</li> <li>- 8A: มีผลการศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนในสัตว์ทดลองตามมาตรฐาน GLP หรือผลการศึกษาในมนุษย์ (เช่น clinical trial phase 3) ที่สำคัญและสมบูรณ์ รวมทั้งมีผลการทดสอบทางคลินิกด้านความปลอดภัยเพิ่มเติม (หากมี)</li> <li>- 8B: จัดเตรียมและยื่นเอกสารเพื่อขออนุมัติทะเบียนตำรับต่อ ออย.</li> <li>- 8C: ได้รับการอนุมัติทะเบียนตำรับโดย ออย.</li> </ul>
<p>9</p> <p>เทคโนโลยีที่ส่งมอบได้ผ่านการใช้งานจริง (Operational use of deliverable)</p>		<p><b>Post-Licensure and Post-Approval Activities</b></p> <p>วิจัย เก็บข้อมูล และวิเคราะห์ข้อมูลของผลิตภัณฑ์หลังจากได้รับทะเบียนตำรับ และหลังการจัดจำหน่าย เช่น</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 9A: ทำการวิจัย เก็บข้อมูล และวิเคราะห์ข้อมูลของผลิตภัณฑ์หลังจากได้รับทะเบียนตำรับ (post-licensure/post-approval) หรือหลังการจัดจำหน่าย (post-marketing commitments) หรือการวิจัยในระยะที่ 4 เช่น การเฝ้าระวังความปลอดภัยภายหลังการจำหน่าย (safety surveillance) การศึกษาวิจัยในกลุ่มประชากรที่ได้รับให้ขยายผลการศึกษา หรือการวิจัยในมนุษย์เพื่อยืนยันผลด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลหลังการจำหน่าย เป็นต้น</li> <li>- 9B: ดำเนินการเพื่อให้การผลิตในระดับอุตสาหกรรมคงคุณภาพที่เหมาะสม</li> </ul>

\* ดัดแปลงมาจาก <https://www.medicalcountermeasures.gov/trl/integrated-trls/#edn1>

### Societal Readiness Level – SRL

Societal Readiness Level – SRL คือ ระดับความพร้อมของความรู้และเทคโนโลยีทางด้านสังคม ที่ใช้ในการประเมินระดับความพร้อมของความรู้และเทคโนโลยีทางด้านสังคม องค์ความรู้ เทคโนโลยี กระบวนการ การแก้ปัญหา สิ่งประดิษฐ์และนวัตกรรมทั้งด้านสังคม เป็นเครื่องมือที่นำมาประยุกต์ใช้เพื่อสร้าง ความเข้าใจร่วมกัน ในการบริหารจัดการโครงการ โปรแกรมทางด้านสังคม รายละเอียดดังนี้

SRL	ตามระบบ NRIIS
1	การวิเคราะห์ปัญหาและกำหนดความพร้อมของความรู้และเทคโนโลยีทางด้านสังคมที่มี (identifying problem and identifying societal readiness)
2	การกำหนดปัญหา การเสนอแนวคิดในการพัฒนาหรือการแก้ปัญหาและคาดการณ์ ผลกระทบที่อาจเกิดขึ้น และระบุผู้มีส่วนได้ส่วนเสียที่เกี่ยวข้องในโครงการ (formulation of problem, proposed solution(s) and potential impact, expected societal readiness; identifying relevant stakeholders for the project.)
3	ศึกษา วิจัย ทดสอบแนวทางการพัฒนาหรือแก้ปัญหาที่กำหนดขึ้นร่วมกับผู้มีส่วนได้ส่วนเสียที่เกี่ยวข้อง (initial testing of proposed solution(s) together with relevant stakeholders)
4	ตรวจสอบแนวทางการแก้ปัญหาโดยการทดสอบในพื้นที่นำร่องเพื่อยืนยันผลกระทบตามที่คาดว่าจะเกิดขึ้น และดูความพร้อมขององค์ความรู้และเทคโนโลยี (problem validated through pilot testing in relevant environment to substantiate proposed impact and societal readiness)
5	แนวทางการแก้ปัญหาได้รับการตรวจสอบ ถูกนำเสนอแก่ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียที่เกี่ยวข้องกับ area (proposed solution (s) validated, now by relevant stakeholders in the area)
6	ผลการศึกษานำไปประยุกต์ใช้ในสิ่งแวดล้อมอื่น และดำเนินการกับผู้มีส่วนได้ส่วนเสียที่เกี่ยวข้องเพื่อให้ได้ข้อเสนอแนะเบื้องต้นเพื่อให้เกิดผลกระทบที่เป็นไปได้ (solution (s) demonstrated in relevant environment and in cooperation with relevant stakeholders to gain initial feedback on potential impact)
7	การปรับปรุงโครงการและ/หรือการแนวทางการพัฒนา การแก้ปัญหา รวมถึงการทดสอบแนวทางการพัฒนา การแก้ปัญหาใหม่ในสภาพแวดล้อมที่เกี่ยวข้องกับผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย (refinement of project and/or solution and, if needed, retesting in relevant environment with relevant stakeholders)
8	เสนอแนวทางการพัฒนา การแก้ปัญหาในรูปแบบแผนการดำเนินงานที่สมบูรณ์ และได้รับการยอมรับ (proposed solution(s) as well as a plan for societal adaptation complete and qualified)
9	แนวทางการพัฒนาและการแก้ปัญหาของโครงการได้รับการยอมรับและสามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้กับสิ่งแวดล้อมอื่น ๆ (actual project solution (s) proven in relevant environment)