



ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เรื่อง คำแนะนำและแนวทางการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิก  
สำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) ที่พัฒนาจากตัวยาสำคัญเคมีเดิมที่ได้รับการอนุมัติมาก่อน

ด้วยปัจจุบันการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาใหม่ไม่ได้จำกัดเฉพาะตัวยาสำคัญที่เป็นตัวยาใหม่เท่านั้น แต่ยังคงครอบคลุมถึงผลิตภัณฑ์ยาที่พัฒนาขึ้นจากตัวยาสำคัญเคมีเดิมที่เคยได้รับอนุมัติทะเบียนมาก่อน เช่น ยาที่มีรูปแบบใหม่ ยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ ยาที่มีช่องทางการให้ยาแบบใหม่ ซึ่งการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาใหม่เหล่านี้ ช่วยเพิ่มความสะดวกและเพิ่มความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการรักษาโรค หรือความเจ็บป่วยในข้อบ่งใช้ใหม่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ รวมถึงเป็นการสร้างมูลค่าเพิ่มให้กับผลิตภัณฑ์ยา ทั้งยังเป็นการส่งเสริมสนับสนุนให้เกิดการวิจัยและพัฒนาศักยภาพของภาคอุตสาหกรรมยาในการรังสรรค์ ผลิตภัณฑ์ยาใหม่ที่พัฒนาจากตัวยาสำคัญเคมีเดิม

ดังนั้น เพื่อเป็นการส่งเสริมสนับสนุนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาใหม่ ให้มีความถูกต้องเป็นไปตาม หลักวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงออกประกาศ เรื่อง คำแนะนำและแนวทางการศึกษา ที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิกสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) ที่พัฒนา จากตัวยาสำคัญเคมีเดิมที่ได้รับการอนุมัติมาก่อน ตามรายละเอียดแนบท้ายประกาศนี้

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ ๒๐ กุมภาพันธ์ พ.ศ. ๒๕๖๒

(นายเรศ กรีษนัยรวิวงศ์)

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

คำแนะนำและแนวทางการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิก  
สำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) ที่พัฒนาจาก  
ตัวยาสัญญาเคมีเดิมที่ได้รับการอนุมัติมาก่อน

สำนักยา  
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

## สารบัญ

	หน้า
บทนำ	4
วัตถุประสงค์	4
ขอบเขต	4
นิยามศัพท์	4
หลักการในการพิจารณาทำการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิก สำหรับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาใหม่ที่พัฒนาจากตัวยาสำคัญเคมีเดิมที่ได้รับการอนุมัติมาก่อน	5
1. การศึกษาพื้นฐานสำหรับผลิตภัณฑ์ทุกประเภท (General Studies)	5
2. การศึกษาจำเพาะของผลิตภัณฑ์แต่ละประเภท (Product Specific Studies)	5
3. การศึกษาจำเพาะกับตัวยาสำคัญหรือส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์ และ/หรือ ตามความจำเป็นอื่น ๆ (Compound Specific and/or Other Studies)	5
การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิกในการศึกษาพื้นฐาน สำหรับผลิตภัณฑ์ทุกประเภท	6
1. การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก	6
2. การศึกษาทางคลินิก	6
การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิกในการศึกษาจำเพาะ ของผลิตภัณฑ์แต่ละประเภท	8
1. ผลิตภัณฑ์ที่มีรูปแบบใหม่	8
2. ผลิตภัณฑ์ที่มีระบบการนำส่งยาใหม่	9
3. ผลิตภัณฑ์ที่มีช่องทางการให้ยาแบบใหม่	10
4. ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสูตรผสมใหม่	13
5. ผลิตภัณฑ์ที่มีความแรงใหม่	14
6. ผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบ่งชี้ใหม่	15
เอกสารอ้างอิง	18



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1	
การศึกษาพื้นฐานสำหรับผลิตภัณฑ์ทุกประเภท (General studies) การศึกษาจำเพาะของผลิตภัณฑ์แต่ละประเภท (Product specific studies) และการศึกษาจำเพาะกับตัวยาสำคัญหรือส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์ และ /หรือตามความจำเป็นอื่น ๆ (Compound specific and/or other studies)	7
ตารางที่ 2	
การศึกษาจำเพาะของผลิตภัณฑ์แต่ละประเภท (Product specific studies) สำหรับ ผลิตภัณฑ์ที่มีรูปแบบใหม่ (New Dosage Form) ผลิตภัณฑ์ที่มีระบบการนำส่งยาใหม่ (New Delivery System) และ ผลิตภัณฑ์ที่มีช่องทางการให้ยาแบบใหม่ (New Route of Administration)	12
ตารางที่ 3	
การศึกษาจำเพาะของผลิตภัณฑ์แต่ละประเภท (Product specific studies) สำหรับ ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสูตรผสมใหม่ (New Combination) ผลิตภัณฑ์ที่มีความแรงใหม่ (New Strength) และ ผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ (New Indication)	17

# คำแนะนำและแนวทางการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิก สำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) ที่พัฒนาจาก ตัวยาสัญญาเคมีเดิมที่ได้รับการอนุมัติมาก่อน

## บทนำ

การพัฒนา “ผลิตภัณฑ์ยาใหม่” ไม่ได้จำกัดเฉพาะตัวยาสัญญาเคมีที่เป็นตัวยาคือใหม่ (New Chemical Entities) เท่านั้น แต่ยังคงครอบคลุมถึงผลิตภัณฑ์ยาที่พัฒนาขึ้นจากตัวยาคือเดิมที่เคยได้รับอนุมัติทะเบียนมาก่อน ได้แก่ (1) ยาที่มีรูปแบบใหม่ (New Dosage Form) (2) ยาที่มีระบบการนำส่งยาใหม่ (New Delivery System) (3) ยาที่มีช่องทางการให้ยาแบบใหม่ (New Route of Administration) (4) ยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ (New Indication) (5) ยาที่เป็นสูตรผสมใหม่ (New combination) และ (6) ยาที่มีความแรงใหม่ (New Strength) ซึ่งการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาใหม่เหล่านี้ช่วยเพิ่มความสะดวกและเพิ่มความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย และสามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการรักษาโรคหรือความเจ็บป่วยในข้อบ่งใช้ใหม่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ดังนั้น จึงจำเป็นต้องมีคำแนะนำและแนวทางการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิกสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) ที่พัฒนาจากตัวยาคือเดิมที่ได้รับการอนุมัติมาก่อน เพื่อเป็นแนวทางในการส่งเสริมสนับสนุนให้เกิดการวิจัยและพัฒนาศักยภาพของภาคอุตสาหกรรมยาในการรังสรรค์ผลิตภัณฑ์ยาใหม่ที่พัฒนาจากตัวยาคือเดิม อันเป็นการเพิ่มโอกาสในการเข้าถึงยาที่มีความจำเป็นของประชาชน

## วัตถุประสงค์

เพื่อใช้เป็นแนวทางเบื้องต้นในการเตรียมข้อมูลการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (Non – clinical study) และการศึกษาทางคลินิก (Clinical study) สำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ที่พัฒนาจากตัวยาคือเดิมที่ได้รับการอนุมัติมาก่อน ซึ่งแบ่งเป็น 6 ประเภท ได้แก่ (1) ยาที่มีรูปแบบใหม่ (2) ยาที่มีระบบการนำส่งยาใหม่ (3) ยาที่มีช่องทางการให้ยาแบบใหม่ (4) ยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ (5) ยาที่เป็นสูตรผสมใหม่ และ (6) ยาที่มีความแรงใหม่ โดยผู้รับอนุญาตสามารถอ้างอิงคำแนะนำและแนวทางการศึกษานี้ ร่วมกับการขอรับคำปรึกษาในการจัดเตรียมข้อมูลและแนวทางการศึกษาตามช่องทางที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด

## ขอบเขต

คำแนะนำและแนวทางการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิกสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ที่พัฒนาจากตัวยาคือเดิมที่ได้รับการอนุมัติมาก่อนฉบับนี้จัดทำขึ้นโดยมีขอบเขตครอบคลุมการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาใหม่ทั้ง 6 ประเภทที่กล่าวมาข้างต้น เพื่อต่อยอดการวิจัยและพัฒนาจากตัวยาคือเดิมที่ได้รับการอนุมัติทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยมาก่อน

## นิยามศัพท์

### “ผลิตภัณฑ์ยาใหม่”

หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่มีการต่อยอดวิจัยและพัฒนาจากตัวยาคือเดิมที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอนุมัติทะเบียนตำรับยามาก่อน ซึ่งแบ่งเป็น 6 ประเภท ได้แก่ (1) ยาที่มีรูปแบบใหม่ (2) ยาที่มีระบบการนำส่งยาใหม่ (3) ยาที่มีช่องทางการให้ยาแบบใหม่ (4) ยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ (5) ยาที่เป็นสูตรผสมใหม่ และ



(6) ยาที่มีความแรงใหม่ โดยในการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาใหม่อาจอ้างอิงข้อมูลพื้นฐานบางส่วนจากตัวยาเคมีเดิมของผลิตภัณฑ์อ้างอิง

#### “ผลิตภัณฑ์อ้างอิง”

หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญซึ่งเป็นตัวยาเคมีเดิมที่นำมาใช้อ้างอิงในการต่อยอดวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาใหม่ โดยผลิตภัณฑ์อ้างอิงต้องประกอบด้วยตัวยาเคมีที่สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นยาใหม่

- หากผลิตภัณฑ์อ้างอิงที่สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นยาใหม่นั้นยกเลิกทะเบียนโดยมิได้มีสาเหตุมาจากด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของตำรับยา ผู้รับอนุญาตอาจนำส่งผลิตภัณฑ์อ้างอิงดังกล่าวจากต่างประเทศเพื่อการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาใหม่ได้ โดยผลิตภัณฑ์อ้างอิงนั้นต้องผลิตจากแหล่งผลิตเดียวกับที่เคยขึ้นทะเบียนเป็นยาใหม่ในประเทศไทยหรือแหล่งผลิตเดียวกับที่จำหน่ายในประเทศที่มีการกำกับดูแลด้านยาที่เข้มงวด (Stringent Regulatory Authority: SRA)

- หากผลิตภัณฑ์ยาใหม่ต่อยอดวิจัยและพัฒนาจากตัวยาเคมีเดิมที่สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอนุมัติทะเบียนตำรับยาเป็นยาใหม่ เนื่องจากเป็นตัวยาเคมีที่ขึ้นทะเบียนก่อนปี พ.ศ. 2534 ผู้รับอนุญาตอาจนำส่งผลิตภัณฑ์อ้างอิงที่เป็นผลิตภัณฑ์ต้นแบบ ซึ่งจำหน่ายในประเทศที่มีการกำกับดูแลด้านยาที่เข้มงวด หรือ

- ผลิตภัณฑ์อ้างอิงอื่นที่สำนักยาพิจารณาแล้วเห็นว่ามีเหมาะสม

#### หลักการในการพิจารณาทำการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิกสำหรับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาใหม่ที่พัฒนาจากตัวยาสำคัญเคมีเดิมที่ได้รับการอนุมัติมาก่อน

ในการพิจารณาทำการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิกเพื่อสนับสนุนการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาใหม่จากตัวยาเคมีเดิมที่ได้รับการอนุมัติมาก่อน ควรพิจารณาแนวทางการศึกษาทั้ง 3 แบบ ตามลำดับชั้น ดังนี้

##### 1. การศึกษาพื้นฐานสำหรับผลิตภัณฑ์ทุกประเภท (General Studies)

เป็นการศึกษาที่แนะนำให้ทำหรือควรพิจารณาดำเนินการในผลิตภัณฑ์ยาใหม่ทุกประเภทที่พัฒนาจากยาตัวยาสำคัญเคมีเดิมที่ได้รับการอนุมัติมาก่อน

##### 2. การศึกษาจำเพาะของผลิตภัณฑ์แต่ละประเภท (Product Specific Studies)

เป็นการศึกษาเพิ่มเติมจากการศึกษาพื้นฐานสำหรับผลิตภัณฑ์ทุกประเภท

##### 3. การศึกษาจำเพาะกับตัวยาสำคัญหรือส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์ และ/หรือตาม

##### ความจำเป็นอื่น ๆ (Compound Specific and/or Other Studies)

การศึกษาเพิ่มเติมนอกเหนือจากการศึกษาพื้นฐานสำหรับผลิตภัณฑ์ทุกประเภทและการศึกษาจำเพาะของผลิตภัณฑ์แต่ละประเภท อาจพิจารณาจาก

- 3.1 ตัวยาสำคัญมีประเด็นความปลอดภัยเฉพาะ
- 3.2 ส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญในผลิตภัณฑ์เป็นสารใหม่ที่ไม่มีการขึ้นทะเบียนมาก่อน
- 3.3 เกิดสารสลายตัวใหม่ซึ่งไม่เคยพบในผลิตภัณฑ์อ้างอิง
- 3.4 ข้อพิจารณาอื่น ๆ



## การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิกในการศึกษาพื้นฐานสำหรับผลิตภัณฑ์ทุกประเภท (ตารางที่ 1)

### 1. การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก

ประกอบด้วยการศึกษาทางเภสัชวิทยา (Pharmacology) เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) และพิษวิทยา (Toxicology)

โดยหลักการ ข้อมูลการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกของตัวยาเคมีเดิมของผลิตภัณฑ์อ้างอิงอาจนำมาใช้เป็นข้อมูลอ้างอิงเพื่อสนับสนุนการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาใหม่ได้ หากว่า

ก) ข้อมูลเดิมเพียงพอและสอดคล้องกับข้อกำหนดและมาตรฐานการศึกษาที่ยอมรับในปัจจุบัน

ข) ปริมาณยาทั้งหมดที่ได้รับสัมผัสในร่างกาย (Systemic exposure) จากผลิตภัณฑ์ยาใหม่ไม่สูงกว่าปริมาณยาที่ได้รับสัมผัสจากผลิตภัณฑ์อ้างอิง

การอ้างอิงอาจเป็นการอ้างอิงข้อมูลทั้งหมดหรือบางส่วนขึ้นกับประเภทผลิตภัณฑ์ตามรายละเอียดเพิ่มเติมในการศึกษาจำเพาะกับประเภทผลิตภัณฑ์

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 1

### 2. การศึกษาทางคลินิก

โดยทั่วไป ควรมีการศึกษาทางคลินิกที่เหมาะสมเพื่อเชื่อมโยงข้อมูลการศึกษาของผลิตภัณฑ์ยาใหม่ที่มีกับข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงที่มีการศึกษาอยู่ก่อน

#### 2.1 การศึกษาทางคลินิก Phase I

- ควรมีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของผลิตภัณฑ์ยาใหม่เพื่อให้ได้ข้อมูลเชิงเปรียบเทียบระหว่างผลิตภัณฑ์ยากับผลิตภัณฑ์อ้างอิงโดยการศึกษาอาจทำแบบ single dose และ/หรือ multiple doses ในอาสาสมัครสุขภาพดี และ/หรือกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคตามข้อบ่งใช้ที่ต้องการศึกษา

- ข้อมูลที่เกี่ยวกับ intrinsic และ extrinsic factors อาจอ้างอิงจากเอกสารที่เกี่ยวข้อง และ/หรือข้อมูลของผลิตภัณฑ์อ้างอิงได้ โดยระบุเหตุผลทางวิชาการที่เหมาะสม

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 1

#### 2.2 การศึกษาทางคลินิก Phase II & III

- อาจนำข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับสัมผัสกับการตอบสนองต่อยา (Exposure -response relationship) จากผลิตภัณฑ์อ้างอิงมาสนับสนุนเพื่อเชื่อมโยงถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาใหม่

- อาจนำข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยากับการตอบสนองต่อยาจากผลิตภัณฑ์อ้างอิงมาใช้สนับสนุนในกรณีที่ผลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของผลิตภัณฑ์ยาใหม่ (การศึกษาทางคลินิก Phase I ข้างต้น) แตกต่างจากเภสัชจลนศาสตร์ของผลิตภัณฑ์อ้างอิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติว่าระดับความแตกต่างนั้นไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก เพื่อใช้เป็นเหตุผลในการอ้างอิงข้อมูลการศึกษาทางคลินิกทั้งหมดหรือบางส่วนของผลิตภัณฑ์อ้างอิงมาสนับสนุนการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาใหม่

- ควรมีการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงบูรณาการของข้อมูลความปลอดภัยรวมทั้งหมดที่ได้จากการศึกษาทางคลินิก ซึ่งรวมถึงการศึกษาทางคลินิก Phase I ของผลิตภัณฑ์ยากับข้อมูลความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์อ้างอิง

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 1



ตารางที่ 1 : การศึกษาพื้นฐานสำหรับผลิตภัณฑ์ทุกประเภท (General studies) การศึกษาจำเพาะของผลิตภัณฑ์แต่ละประเภท (Product specific studies) และการศึกษาจำเพาะกับตัวยาสำคัญหรือส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์ และ/หรือตามความจำเป็นอื่น ๆ (Compound specific and/or other studies)

Topics	I. General Studies	II. Product Specific Studies	III. Other Studies or Considerations	Relevant Guidelines
<b>1. Non-clinical study</b> <b>1.1 Pharmacology</b> <b>1.2 Pharmacokinetics</b> <b>1.3 Toxicology (GLP regulations)</b>	<i>Non-clinical studies from previously approved products may be referenced, provided that:</i> - previous studies considered adequate by current standards, - systemic exposure of a "new" drug product not exceeding that of "earlier" products.	<i>Additional studies to address product modification (e.g. delivery, route, indication, etc.) specific concerns:</i> - new dosage form: generally not required - new delivery: case by case - new route: generally required - new strength: generally required for a higher strength product - new combo: case by case - new indication: generally required for new target diseases.	<i>Additional studies to address compound-, including degradant- and novel excipient-, specific concerns.</i>	- <i>Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Products Intended for Administration by an Alternate Route (USFDA, 2015).</i> - <i>M3(R2) Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals (ICH, 2009).</i> - <i>Note for Guidance on Toxicokinetics: S3A The assessment of systemic exposure in toxicity studies, (ICH, 1994).</i>
<b>2. Clinical study</b>  <b>2.1 Phase I</b>	<i>Appropriate clinical studies are usually required to bridge available information from previously approved products.</i>  - Pharmacokinetic studies (following a single dose and/or multiple doses) of a new drug product (if different from previously approved versions with respect to dosage form, delivery, strength, route, target population, etc.) should be evaluated, in comparison to the previously approved reference drug product, in healthy subjects and/or target population. - Information related to intrinsic and extrinsic factors from literature and/or previously approved products can generally be referenced, with appropriate scientific justifications.	<i>Additional studies to address product modification (e.g. delivery, route, indication, etc.) specific concerns.</i>  - Type and extent of studies vary.	<i>Additional studies to address compound-, including degradant- and novel excipient-, specific concerns.</i>	- <i>Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence, Studies Submitted in NDAs or INDs— General Considerations (Draft Guidance, USFDA, 2014).</i> - <i>Guideline on the investigation of bioequivalence (EMA, 2010).</i> - <i>Guideline on bioanalytical method validation (EMA, 2011).</i> - <i>Bioanalytical Method Validation, Guidance for Industry (USFDA, 2018).</i> - <i>Guideline on the qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation, Draft (EMA, 2016).</i>
<b>2.2 Phases II &amp; III</b>	- Available information from previously approved products on exposure-response relationship may be utilized, when applicable, to bridge efficacy and safety. - Integrated safety analysis of pooled safety data (across clinical studies including phase I of a new drug product, and of previously approved products) is generally required.	Case by Case		- <i>E4 Dose-response information to support drug registration (ICH, 1994).</i> - <i>Guidance for Industry Exposure-Response Relationships — Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications (USFDA, 2003).</i>



## การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิกในการศึกษาจำเพาะสำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละประเภท (ตารางที่ 2)

### 1. ผลิตภัณฑ์ที่มีรูปแบบใหม่

#### 1.1 การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก

##### 1.1.1 เภสัชวิทยา

ไม่มีการศึกษาจำเพาะ อาจอ้างอิงข้อมูลทั้งหมดของผลิตภัณฑ์อ้างอิงมาสนับสนุนการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาใหม่ได้

##### 1.1.2 เภสัชจลนศาสตร์

ไม่มีการศึกษาจำเพาะ อาจอ้างอิงข้อมูลทั้งหมดของผลิตภัณฑ์อ้างอิงมาสนับสนุนการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาใหม่ได้

##### 1.1.3 พิษวิทยา

ไม่มีการศึกษาจำเพาะ อาจอ้างอิงข้อมูลทั้งหมดของผลิตภัณฑ์อ้างอิงมาสนับสนุนการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาใหม่ได้

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 2

#### 1.2 การศึกษาทางคลินิก

อาจจำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนรูปแบบยาใหม่โดยขึ้นอยู่กับรูปแบบยาใหม่

##### 1.2.1 การศึกษาทางคลินิก Phase I

กรณีรูปแบบยาใหม่เป็นรูปแบบยาที่ให้ทางปาก จำเป็นต้องมีการศึกษาผลของอาหารต่อชีวประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ยาใหม่เปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์อ้างอิง

กรณีรูปแบบยาใหม่เป็นรูปแบบยาที่ให้ทางปากที่ไม่ใช่การกลืนทั้งเม็ดยา เช่น buccal, chewable และ sublingual dosage forms การให้ยาในการศึกษาทางคลินิกควรตรงกับวิธีการใช้ยาในฉลาก นอกจากนี้ ควรมีการศึกษาชีวประสิทธิผลของการกลืนทั้งเม็ดยาโดยไม่ตั้งใจ (ถ้าจำเป็น)

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 2

##### 1.2.2 การศึกษาทางคลินิก Phase II & III

อาจไม่จำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกใน Phase II & III โดยสามารถใช้ข้อมูลแสดงความเท่าเทียมจากการศึกษาชีวสมมูลระหว่างผลิตภัณฑ์ยาใหม่กับผลิตภัณฑ์อ้างอิงได้ อย่างไรก็ตาม กรณีที่การเปลี่ยนรูปแบบยามีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มข้อบ่งชี้ในกลุ่มประชากรใหม่ เช่น ในประชากรเด็ก อาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมตามการศึกษาจำเพาะของผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบ่งชี้ใหม่

กรณีรูปแบบยาที่ใช้เฉพาะที่และไม่ประสงค์ให้ยาดูดซึมสู่กระแสเลือด เช่น การเปลี่ยนรูปแบบยาจากครีมเป็นขี้ผึ้งหรือเจล อาจจำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อแสดงถึงความเท่าเทียมกันในทางการรักษาเปรียบเทียบ (therapeutic equivalence) กับผลิตภัณฑ์อ้างอิง เนื่องจากระดับยาในเลือดของผลิตภัณฑ์ที่ใช้เฉพาะที่อาจไม่สัมพันธ์โดยตรงกับประสิทธิผลและสารปรุงแต่งยาอาจส่งผลกระทบต่อ การแทรกผ่านของตัวยาสำคัญ

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 2



## 2. ผลิตภัณฑ์ที่มีระบบการนำส่งยาใหม่

### 2.1 การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก

กรณีที่มีความเป็นไปได้ทางหลักวิชาการว่าการเปลี่ยนระบบการนำส่งยาใหม่ จะส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงด้านเภสัชวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ และ/หรือพิษวิทยาของยา อาจจำเป็นต้องทำการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติม แต่ถ้าเป็นการเปลี่ยนแปลงจากรูปแบบปลดปล่อยตัวยาทันที (immediate release) เป็นรูปแบบดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยา (modified release) ของยาที่ให้ทางปาก อาจไม่จำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติม สามารถอ้างอิงข้อมูลการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์อ้างอิงได้

#### 2.1.1 เภสัชวิทยา

อาจจำเป็นต้องทำการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกด้านเภสัชวิทยาเพิ่มเติม ในกรณีที่มีความเป็นไปได้ทางหลักวิชาการว่าการเปลี่ยนระบบการนำส่งยาใหม่จะส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงด้านเภสัชวิทยา เช่น รูปแบบการให้ยาแบบ liposomes โดยอาจทำการศึกษาเภสัชพลศาสตร์ทั้งแบบใน (in vivo) และแบบนอก (in vitro) ร่างกาย

#### 2.1.2 เภสัชจลนศาสตร์

อาจจำเป็นต้องทำการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกด้านเภสัชจลนศาสตร์เพิ่มเติม ในกรณีที่มีความเป็นไปได้ทางหลักวิชาการว่าการเปลี่ยนระบบการนำส่งยาใหม่จะส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงด้านเภสัชจลนศาสตร์ เช่น รูปแบบการให้ยาแบบ liposomes ยาฉีดในรูปแบบ depot

#### 2.1.3 พิษวิทยา

อาจจำเป็นต้องทำการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกด้านพิษวิทยาเพิ่มเติม ในกรณีที่มีความเป็นไปได้ทางหลักวิชาการว่าการเปลี่ยนระบบการนำส่งยาใหม่จะส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงด้านพิษวิทยา เช่น รูปแบบการให้ยาแบบ liposomes ยาฉีดในรูปแบบ depot อาจมีความจำเป็นต้องทำการศึกษาความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำ

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 2

### 2.2 การศึกษาทางคลินิก

ควรมีการศึกษาทางคลินิกเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนระบบการนำส่งยาใหม่

#### 2.2.1 การศึกษาทางคลินิก Phase I

ตัวอย่างการศึกษาทางคลินิกเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนระบบการนำส่งยาใหม่ เช่น

- ผลิตภัณฑ์ชนิดดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยา (modified release) ของยาที่ให้ทางปาก ควรศึกษาผลของอาหารต่อชีวประสิทธิผลและประเมนผลของแอลกอฮอล์ต่อการทะลักของยา (dose dumping)

- ยาฉีดในรูปแบบ depot ควรศึกษาผลของยาต่อบริเวณที่ฉีดและศึกษาทั้งแบบนอกและแบบในร่างกายเพื่อประเมินการแพร่กระจายของยา

- รูปแบบการให้ยาแบบ liposomes ควรทำการศึกษาทางคลินิกในเชิงเภสัชพลศาสตร์ (นอกเหนือจากเภสัชจลนศาสตร์) ของผลิตภัณฑ์ยาใหม่

- รูปแบบการให้ยาที่ใช้อุปกรณ์ ควรทำการศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการใช้อุปกรณ์นั้น

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 2



## 2.2.2 การศึกษาทางคลินิก Phase II & III

ถ้าผลการศึกษาที่ระบุไว้ในหัวข้อการศึกษาทางคลินิกในการศึกษาพื้นฐานสำหรับผลิตภัณฑ์ทุกประเภทข้างต้น แสดงว่าเภสัชจลนศาสตร์ของผลิตภัณฑ์ยาใหม่ไม่มีความแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก อาจไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาทางคลินิก Phase II/III ของผลิตภัณฑ์ยาใหม่ โดยอาจอ้างอิงข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงได้ อย่างไรก็ตาม จำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกเพื่อพิสูจน์ประสิทธิผลและความปลอดภัย ในกรณีที่มีความเป็นไปได้ทางหลักวิชาการว่าการเปลี่ยนระบบการนำส่งยาใหม่จะส่งผลกระทบต่อเภสัชวิทยา เภสัชจลนพลศาสตร์และ/หรือพิษวิทยาของยา เช่น รูปแบบการให้ยาแบบ liposomes ยาฉีดในรูปแบบ depot

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 2

## 3. ผลิตภัณฑ์ที่มีช่องทางการให้ยาแบบใหม่

### 3.1 การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก

#### 3.1.1 เภสัชวิทยา

ไม่มีการศึกษาจำเพาะในกรณีที่ต้องใช้ไม่เปลี่ยนแปลง อาจอ้างอิงข้อมูลทั้งหมดของผลิตภัณฑ์อ้างอิงมาสนับสนุนการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาใหม่ได้

#### 3.1.2 เภสัชจลนศาสตร์

ควรมีการศึกษาตามขนาดและช่องทางการให้ยาแบบใหม่และการศึกษาเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์อ้างอิง นอกจากนี้ ควรมีการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกด้านเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับช่องทางการให้ยาแบบใหม่ตามความเหมาะสม เช่น ช่องทางการให้ยาผ่านทางผิวหนัง อาจทำการศึกษานอกร่างกายเพื่อประเมินการซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนัง เมตาบอลิซึมของยาที่ผิวหนัง

#### 3.1.3 พิษวิทยา

ควรมีการศึกษาความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำในช่องทางการให้ยาแบบใหม่ในสัตว์ทดลองอย่างน้อย 1 สายพันธุ์ที่มีความเกี่ยวข้องกับคน (relevant animal model) นอกจากนี้ ควรมีการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกด้านพิษวิทยาที่เกี่ยวข้องกับช่องทางการให้ยาใหม่ เช่น

- ช่องทางการให้ยาผ่านทางผิวหนัง ควรมีการศึกษาความทนเฉพาะที่ (local tolerance) เช่น การไต่ต่อการกระตุ้นของผิวหนัง การระคายเคืองของผิวหนัง รวมถึงทำการศึกษาการระคายเคืองต่อตา สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีโอกาสสัมผัสตาได้โดยตรง

- ช่องทางการให้ยาผ่านทางหลอดเลือด ควรมีการศึกษาถึงความเข้ากันระหว่างยากับเลือด หลอดเลือด และเนื้อเยื่อ

- ช่องทางการให้ยาทางจุมูก ควรมีการศึกษาการระคายเคืองที่จุมูก

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 2

### 3.2 การศึกษาทางคลินิก

ควรมีการศึกษาทางคลินิกเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนช่องทางการให้ยา โดยกรณีที่มีความเป็นไปได้ทางหลักวิชาการว่าการเปลี่ยนแปลงช่องทางการให้ยาแบบใหม่จะเปลี่ยนแปลงเภสัชวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ และ/หรือพิษวิทยาของยาจากช่องทางการให้ยาแบบเดิม อาจจำเป็นต้องศึกษาคลินิกทั้ง Phase I (เภสัชจลนศาสตร์และ/หรือเภสัชพลศาสตร์) และ Phase II/III (ประสิทธิผลและความปลอดภัย)

### 3.2.1 การศึกษาทางคลินิก Phase I

ตัวอย่างการศึกษาทางคลินิกเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนช่องทางการให้ยา เช่น

- ช่องทางการให้ยาผ่านทางผิวหนัง ควรศึกษาเภสัชจลนศาสตร์โดยให้ยาในขนาดสูงสุดที่เป็นไปได้ในสภาวะจริง ความทนเฉพาะที่ และ ความเป็นพิษเมื่อโดนแสง (photo-toxicity)
- ช่องทางการให้ยาผ่านทางารฉีด ควรศึกษาผลของอัตราการฉีดต่อความทนต่อยา และเภสัชจลนศาสตร์

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 2

### 3.2.2 การศึกษาทางคลินิก Phase II & III

อาจจำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกเพื่อพิสูจน์ประสิทธิผลและความปลอดภัย เว้นแต่มีเหตุผลทางวิชาการที่เหมาะสม

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 2



ตารางที่ 2 : การศึกษาจำเพาะของผลิตภัณฑ์แต่ละประเภท (Product specific studies) สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีรูปแบบใหม่ (New Dosage Form) ผลิตภัณฑ์ที่มีระบบการนำส่งยาใหม่ (New Delivery System) และผลิตภัณฑ์ที่มีช่องทางการให้ยาแบบใหม่ (New Route of Administration)

Topics	A. New Dosage Form Specific Studies	B. New Delivery Specific Studies	C. New Route Specific Studies
<b>1. Non-clinical study</b>	<i>Studies to address dosage form specific concerns.</i>	<i>Studies to address delivery specific concerns.</i>	<i>Studies to address route (e.g. dermal, parenteral, etc.) specific concerns.</i>
<b>1.1 Pharmacology</b>	Not required	Generally required for a new delivery system with potential to affect pharmacological profile of the drug. Example: Liposome - in vitro & in vivo PD studies	Not required if no changes in indication.
<b>1.2 Pharmacokinetics</b>	Not required	Generally performed for a new delivery system with potential to affect pharmacokinetic profile of the drug. Example: Liposome, depot injection - pharmacokinetic and/or absorption and disposition studies (compared to previous products).	Generally conducted using the new dosing route (and compared to previously approved dosing route). Other route specific disposition studies may be conducted as applicable (e.g. for dermal products: in vitro skin penetration and skin metabolism using human tissues).
<b>1.3 Toxicology (GLP condition)</b>	Not required	Generally required for a new delivery system with potential to affect toxicological profile of the drug, toxicology studies. Example: Liposome, depot injection - repeated dose toxicity studies.	Repeated toxicology studies using clinically intended route (in one relevant species) are generally required, in addition to route specific studies below: 1) Dermal products: local tolerance studies (e.g. skin irritation/sensitization, phototoxicity, etc.), including eye irritation. 2) Parenteral products (intravenous): compatibility with blood, vascular and tissue irritation studies 3) Nasal: nasal irritancy study.
<b>2. Clinical study</b>	<i>Studies to address dosage form specific concerns.</i>	<i>Studies to address delivery specific concerns.</i>	<i>Studies to address route specific concerns.</i>
<b>2.1 Phase I</b>	Examples of dosage form specific studies recommended: 1) Food effect bioavailability studies (for oral products).	Examples of delivery specific studies: 1) Modified release oral products: effect of food, effect of alcohol on dose dumping. 2) Depot injection: effect of injection site, in vitro and vivo investigations to evaluate drug diffusion characteristics. 3) Liposomal products: pharmacodynamic studies as applicable. 4) Device associated products: usability human factors.	Examples of route specific studies: 1) Dermal products: maximal use pharmacokinetic study, effect of various application sites on drug pharmacokinetics, local irritation, skin sensitization, and phototoxicity. 2) Parenteral products: effect of varied infusion rate on tolerability and pharmacokinetics.
<b>2.2 Phases II &amp; III</b>	Generally not required, provided that bioequivalence to a previously approved reference product can be demonstrated. Note: for a new dosage form with a new patient population (e.g. pediatrics), additional requirements under "new indication" may be applied.	Clinical efficacy and safety studies may be required, especially for a new delivery system (including new device) with potential to affect pharmacological and/or toxicological profiles (e.g. liposome, depot injection).	A clinical efficacy and safety study may be necessary, unless scientifically justified.
<b>Relevant Guidelines</b>	<i>Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Products Intended for Administration by an Alternate Route (USFDA, 2015); Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence, Studies Submitted in NDAs or INDs—General Considerations (USFDA, 2014); GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE (EMA, 2010).</i>	<i>Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Products Intended for Administration by an Alternate Route (USFDA, 2015); Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence, Studies Submitted in NDAs or INDs—General Considerations (USFDA, 2014); Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA, 2014); Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials, Draft Guidance for Industry (USFDA, 2017); Draft Guidance for Industry - Liposome Drug Products. Chemistry, Manufacturing, and Controls, Human Pharmacokinetics and Bioavailability, and Labeling Documentation (USFDA, 2018); Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff (USFDA, 2016).</i>	<i>Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Products Intended for Administration by an Alternate Route (USFDA, 2015); Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals, S10 (ICH, 2013); Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products (EMA, 2015); Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence, Studies Submitted in NDAs or INDs—General Considerations (USFDA, 2014); Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents (EMA, 1995); Guidelines for Testing of Chemicals No. 437. Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage (OECD, 2017); Guideline for Testing of Chemicals No. 438. Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification (OECD, 2018); Draft guidance Maximal Usage Trials for Topical Active Ingredients Being Considered for Inclusion in an Over-The-Counter Monograph: Study Elements and Considerations Guidance for Industry (USFDA, 2018); Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action (USFDA, 2003).</i>



#### 4. ผลลัพธ์ที่เป็นสูตรผสมใหม่

ควรระบุเหตุผลทางเภสัชวิทยาและทางคลินิกถึงประโยชน์ของการใช้ตัวยาผสมในผลิตภัณฑ์ยาสูตรผสมใหม่สำหรับข้อบ่งใช้ที่ต้องการ

##### 4.1 การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก

###### 4.1.1 เภสัชวิทยา

ควรมีการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกด้านเภสัชวิทยา (อาจเป็นการรวบรวมรายงานข้อมูลการจากเอกสารอ้างอิงที่เกี่ยวข้อง หรือศึกษาทดลองใหม่) เพื่อประเมินการเกิดอันตรกิริยาระหว่างตัวยาในด้านเภสัชพลศาสตร์ เช่น ก่อผลรวมกัน (additive) ก่อผลเท่าทวีคูณ (synergistic) ด้านฤทธิ์กัน (antagonistic)

###### 4.1.2 เภสัชจลนศาสตร์

ควรมีการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกด้านเภสัชจลนศาสตร์ (อาจเป็นการรวบรวมรายงานข้อมูลการจากเอกสารอ้างอิงที่เกี่ยวข้อง หรือศึกษาทดลองใหม่) เพื่อประเมินการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันในตัวยาด้านเภสัชจลนศาสตร์

###### 4.1.3 พิษวิทยา

ควรมีการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกด้านพิษวิทยา (อาจเป็นการรวบรวมรายงานข้อมูลการจากเอกสารอ้างอิงที่เกี่ยวข้อง หรือศึกษาทดลองใหม่) เพื่อประเมินการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันในด้านพิษวิทยาของยา และ/หรือการเกิดความเป็นพิษใหม่ที่อาจเกิดขึ้น/ความเป็นพิษที่จำเพาะของสูตรผสมซึ่งไม่สามารถพบได้ในกรณีการให้ยาโดยยาหนึ่งเพียงอย่างเดียว

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 3

##### 4.2 การศึกษาทางคลินิก

ควรมีการศึกษาทางคลินิกเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับการก่อผลรวมกัน เสริมฤทธิ์กัน หรือต้านฤทธิ์กันของยาเมื่อใช้ร่วมกัน

###### 4.2.1 การศึกษาทางคลินิก Phase I

นอกเหนือจากการศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาสูตรผสมใหม่เปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์อ้างอิงเดี่ยว ควรทำการศึกษาทางคลินิก Phase I เฉพาะที่เกี่ยวข้องกับยาที่เป็นสูตรผสมใหม่เพิ่มเติม เช่น

- การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยา (ด้านเภสัชจลนศาสตร์ และ/หรือด้านเภสัชพลศาสตร์) ระหว่างส่วนประกอบในสูตรผสมยา โดยอาจเป็นการรวบรวมรายงานข้อมูลการจากเอกสารอ้างอิงที่เกี่ยวข้อง การศึกษาโดยใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์หรือศึกษาอันตรกิริยาทางคลินิก แล้วแต่กรณี

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 3

###### 4.2.2 การศึกษาทางคลินิก Phase II & III

อาจจำเป็นต้องมีการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัย (Phase III) ของผลิตภัณฑ์ยาสูตรผสมใหม่ เว้นแต่มีเหตุผลทางวิชาการที่เหมาะสม โดยเฉพาะถ้ามีการเปลี่ยนแปลงขนาด (dose) หรือ dosing regimen จากเมื่อใช้ในรูปแบบยาเดี่ยว หรือในกรณีที่ไม่มีการประเมินและข้อมูลการศึกษาสนับสนุนการใช้ร่วมกันมาก่อน ทั้งนี้ รูปแบบการศึกษาทางคลินิก Phase III ขึ้นอยู่กับข้อบ่งใช้และวัตถุประสงค์ของ



การรักษาในผลิตภัณฑ์ยาสูตรผสมดังกล่าว ได้แก่ add-on treatment, substitution therapy และ initial combination treatment

ในกรณีผลิตภัณฑ์ยาสูตรผสมใหม่ที่มีช่องทางการให้ยาแบบที่หวังผลการออกฤทธิ์เฉพาะที่ ควรศึกษาเปรียบเทียบความเท่าเทียมกันในทางการรักษากับผลิตภัณฑ์อ้างอิงเดี่ยวเนื่องจากระดับยาในเลือดของผลิตภัณฑ์ที่ใช้เฉพาะที่อาจไม่สัมพันธ์โดยตรงกับประสิทธิผล

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 3

## 5. ผลิตภัณฑ์ที่มีความแรงใหม่

### 5.1 การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก

#### 5.1.1 เภสัชวิทยา

อาจไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกด้านเภสัชวิทยาเพิ่มเติมในกรณีที่ข้อบ่งใช้ไม่เปลี่ยนแปลง อย่างไรก็ตาม อาจจำเป็นต้องมีการศึกษายืนยันผลเพื่อสนับสนุนข้อมูลด้านเภสัชวิทยาเฉพาะความแรง

#### 5.1.2 เภสัชจลนศาสตร์

อาจไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกด้านเภสัชจลนศาสตร์เพิ่มเติม แต่อาจได้ข้อมูลสนับสนุนด้านเภสัชจลนศาสตร์ที่มีประโยชน์ หากทำการศึกษา

#### 5.1.3 พิษวิทยา

อาจจำเป็นต้องทำการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกด้านพิษวิทยาเพิ่มเติม ในกรณีที่ความแรงของผลิตภัณฑ์ยาใหม่สูงขึ้นจนไม่สามารถใช้ข้อมูลผลิตภัณฑ์อ้างอิงประเมินความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ได้

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 3

### 5.2 การศึกษาทางคลินิก

ควรมีการศึกษาทางคลินิกเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับความแรงใหม่

#### 5.2.1 การศึกษาทางคลินิก Phase I

อาจไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาทางคลินิก Phase I เฉพาะความแรง (นอกเหนือจากการศึกษาชีวสมมูลที่ระบุไว้ในหัวข้อการศึกษาทางคลินิกในการศึกษาพื้นฐานสำหรับผลิตภัณฑ์ทุกประเภท) อย่างไรก็ตาม อาจต้องทำการศึกษาเพิ่มเติม เช่น การประเมินการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (โดยการรวบรวมรายงานข้อมูลการจากเอกสารอ้างอิงที่เกี่ยวข้อง หรือศึกษาทดลองใหม่) ในกรณีที่ปริมาณยาทั้งหมดที่ได้รับสัมผัสในร่างกายจากผลิตภัณฑ์ยาความแรงใหม่สูงกว่าปริมาณยาที่ได้รับสัมผัสจากผลิตภัณฑ์อ้างอิง

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 3

#### 5.2.2 การศึกษาทางคลินิก Phase II & III

อาจจำเป็นต้องศึกษาความเท่าเทียมกันในทางการรักษาเพิ่มเติม หรือการศึกษาทางคลินิกเพื่อพิสูจน์ประสิทธิผลและความปลอดภัย (Phase III) เว้นแต่มีเหตุผลทางวิชาการที่เหมาะสม ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์ยาความแรงใหม่

ก) มีการเปลี่ยนแปลง dosing regimen ร่วมด้วย และ/หรือ



ข) เป็นผลิตภัณฑ์ที่หวังผลการออกฤทธิ์เฉพาะที่ เนื่องจากระดับยาในเลือดของผลิตภัณฑ์ อาจไม่สัมพันธ์โดยตรงกับประสิทธิผล

การศึกษาคลินิกเพิ่มเติมนี้อาจใช้จุดยุติทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics endpoint) ที่ได้รับการตรวจสอบ/รับรองความถูกต้องของการศึกษาแทนการศึกษาที่ใช้จุดยุติด้านประสิทธิผลทางคลินิก (clinical efficacy endpoint)

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 3

## 6. ผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบ่งใช้ใหม่

### 6.1 การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก

#### 6.1.1 เภสัชวิทยา

อาจจำเป็นต้องทำการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกด้านเภสัชวิทยาเพิ่มเติม ในกรณี ที่ข้อบ่งใช้ใหม่ตามกลไกการออกฤทธิ์ (หรือโรค) ใหม่ แตกต่างจากการออกฤทธิ์ (หรือโรค) เดิม (new mechanism of action หรือ new target disease)

หมายเหตุ : การเพิ่มข้อบ่งใช้ที่เคยได้รับการอนุมัติมาก่อนในกลุ่มประชากรเป้าหมายใหม่ (เช่น ผู้ป่วยเด็ก) ซึ่งเป็นการขยายการใช้ยาอาจไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกด้านเภสัชวิทยาเพิ่มเติม

#### 6.1.2 เภสัชจลนศาสตร์

อาจไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกด้านเภสัชจลนศาสตร์เพิ่มเติม

#### 6.1.3 พิษวิทยา

อาจไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกด้านพิษวิทยาเพิ่มเติม เว้นแต่ การศึกษาก่อนหน้านี้ไม่เพียงพอและไม่ครอบคลุมระดับยาในร่างกายที่ได้รับจากขนาดยาที่เหมาะสมกับการ รักษาตามข้อบ่งใช้ใหม่

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 3

### 6.2 การศึกษาทางคลินิก

โดยทั่วไปจำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ใหม่

#### 6.2.1 การศึกษาทางคลินิก Phase I

การศึกษาทางคลินิก Phase I ตามที่ระบุไว้ในหัวข้อแนวทางการศึกษาทางคลินิก ในการศึกษาพื้นฐานสำหรับผลิตภัณฑ์ทุกประเภท สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ ไม่ว่าจะเป็น new target disease หรือ new target population จะเป็นการศึกษาเพื่อให้ได้ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์เชิงเปรียบเทียบ ของกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคตามข้อบ่งใช้ใหม่กับข้อบ่งใช้เดิม โดยใช้ขนาดยาหรือช่วงขนาดยาที่เหมาะสมกับการ รักษาตามข้อบ่งใช้นั้น

ตัวอย่างการศึกษาทางคลินิก Phase I เฉพาะที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ใหม่ เช่น

- การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา ในร่างกายกับการตอบสนองที่เกิดขึ้นในกลุ่มประชากรเป้าหมาย

- การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีการใช้ร่วมกันบ่อยครั้ง (โดยการรวบรวมรายงาน ข้อมูลการจากเอกสารอ้างอิงที่เกี่ยวข้อง หรือศึกษาทดลองใหม่) ในกลุ่มผู้ป่วยเป้าหมายใหม่

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 3



### 6.2.2 การศึกษาทางคลินิก Phase II & III

จำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกเพื่อพิสูจน์ประสิทธิผลและความปลอดภัยเพื่อสนับสนุนข้อบ่งใช้ใหม่ ยกเว้นในบางกรณี เช่น กรณีที่ข้อบ่งใช้ใหม่เป็นการรักษาโรคเดิมในกลุ่มประชากรใหม่ เช่น ประชากรเด็ก อาจใช้ข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่าง exposure และ response ของผลิตภัณฑ์อ้างอิงร่วมกับการศึกษาทางคลินิกด้านเภสัชจลนศาสตร์และ/หรือเภสัชพลศาสตร์ในกลุ่มประชากรใหม่ หรือกรณีตัวยาเดิมจัดเป็นตัวยาที่ผ่านการพิสูจน์หรือใช้โดยแพร่หลาย (well-established drug) ตามมาตรฐานในประเทศที่มีการกำกับดูแลด้านยาที่เข้มงวด ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับข้อบ่งใช้ใหม่ซึ่งอาจมีข้อควรพิจารณาเพิ่มเติมเป็น แต่ละกรณี ดูข้อมูลเพิ่มเติมในตัวอย่างแนวทางการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 : การศึกษาจำเพาะของผลิตภัณฑ์แต่ละประเภท (Product specific studies) สำหรับผลิตภัณฑ์ที่เป็นสูตรผสมใหม่ (New Combination) ผลิตภัณฑ์ที่มีความแรงใหม่ (New Strength) และผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบ่งชี้ใหม่ (New Indication)

Topics	D. New Combination Specific Studies	E. New Strength Specific Studies	F. New Indication Specific Studies
<b>1. Non-clinical study</b>	<i>Studies to address potential additive, potentiation or antagonistic effects of the compounds when used together with respect to the pharmacology, pharmacokinetics or toxicology of the combination.</i>	<i>Studies to address strength (typically at a higher strength) specific concerns.</i>	<i>Studies to address or characterize indication specific aspects.</i>
<b>1.1 Pharmacology</b>	Studies (literature based or experimental) to characterize the intended combination regarding potential pharmacodynamic interactions, e.g. additive, synergistic, antagonistic.	Generally not required if no changes in indication. However, some confirmatory studies may be needed to support pharmacology of the specific strength.	Generally required for new target diseases/mechanisms. Note: for extension of previously approved indication to a different target population (e.g., pediatrics), additional pharmacology studies may not be required.
<b>1.2 Pharmacokinetics</b>	Studies (literature based or experimental) to characterize the intended combination regarding potential pharmacokinetic interactions.	Generally not required, but useful supportive information may be obtained if conducted.	Generally not required.
<b>1.3 Toxicology (GLP condition)</b>	Studies (literature based or experimental) to address potential new/unique toxicities with the combination not seen when given either compounds alone.	May be required for higher strength products.	Generally not required, unless exposure associated with the proposed new indication not sufficiently covered by that previously studied.
<b>2. Clinical study</b>	<i>Studies to address potential additive, potentiation or antagonistic effects of the compounds when used together.</i>	<i>Studies to address strength specific concerns.</i>	<i>Studies to address/characterize indication specific concerns.</i>
<b>2.1 Phase I</b>	Examples of combination specific studies: 1) Drug interaction studies (pharmacokinetics and/or pharmacodynamics) between components in the intended combo.	Generally not required. However, additional studies (e.g., drug-drug interaction) may be needed to address potential concerns resulting from increased systemic exposure associated with higher strength products.	Examples of indication specific studies: 1) pharmacokinetic/pharmacodynamic and/or exposure-response studies in target populations; 2) drug interaction studies with co-medications commonly administered in a new target patient population.
<b>2.2 Phases II &amp; III</b>	A clinical efficacy and safety study may be required, unless scientifically justified.	A clinical efficacy and safety study may be necessary, unless scientifically justified.	Clinical efficacy and safety studies are generally required to support a new indication.
<b>Relevant Guidelines</b>	<i>GUIDELINE ON THE NON-CLINICAL DEVELOPMENT OF FIXED COMBINATIONS OF MEDICINAL PRODUCTS (EMA, 2008); Guidance for Industry Nonclinical Safety Evaluation of Drug or Biologic Combinations (USFDA, 2006); GUIDELINE ON CLINICAL DEVELOPMENT OF FIXED COMBINATION MEDICINAL PRODUCTS (EMA, 2017); Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence, Studies Submitted in NDAs or INDs—General Considerations (USFDA, 2014); Annex 5, Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products (WHO Technical Report Series, No. 929, 2005).</i>	<i>Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Products Intended for Administration by an Alternate Route (USFDA, 2015); Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence, Studies Submitted in NDAs or INDs—General Considerations (USFDA, 2014); Guidance for Industry Exposure-Response Relationships —Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications (USFDA, 2003).</i>	<i>Guidance on a new therapeutic indication for a well established substance (EMA, 2007); Guidance for Industry Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products (USFDA, 2006); Addendum to ICH E11: Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population, E11(R1) (ICH, 2017); Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population, E11 (ICH, 2000); General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products Guidance for Industry, DRAFT GUIDANCE (USFDA, 2014).</i>



## เอกสารอ้างอิง

- ทยันต์ พงกษะรัตนานนท์, บุญศรี องค์กรพัฒนกุล, สุรีย์ เจียรณมงคล, รมย์ฉัตร ชูโตประพัฒน์ และ ประวิช ตัญญูสิทธิสุนทร (2561). ข้อเสนอแนะหลักเกณฑ์และแนวทางการศึกษาด้านพรีคลินิกและคลินิก เพื่อสนับสนุนการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาใหม่จากตัวยาเคมีเดิมที่มีการอนุมัติใช้ : โครงการวิจัยสนับสนุนโดย สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) สัญญาเลขที่ RDG6050035. หน้า 1-12.

- Nonclinical safety evaluation of reformulated drug products and products intended for administration by an alternate route (USFDA, 2015)

- Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals, M3(R2) (ICH, 2009)

- Note for guidance on toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies, S3A (ICH, 1994)

- Guidance for industry bioavailability and bioequivalence, studies submitted in NDAs or INDs – general considerations (USFDA, 2014)

- Guideline on the investigation of bioequivalence (EMA, 2010)

- Guideline on bioanalytical method validation (EMA, 2011)

- Bioanalytical method validation, Guidance for industry (USFDA, 2018)

- Guideline on the qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation, Draft (EMA, 2016)

- Dose-response information to support drug registration, E4 (ICH, 1994)

- Guidance for industry exposure-response relationships – study design, Data analysis, and regulatory applications (USFDA, 2003)

- Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents (EMA, 1995)

- Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA, 2014)

- Drug products, including biological products, that contain nanomaterials, Draft guidance for industry (USFDA, 2017)

- Draft guidance for industry - Liposome drug products, chemistry, manufacturing, and controls, human pharmacokinetics and bioavailability, and labeling documentation (USFDA, 2018)

- Applying human factors and usability engineering to medical devices guidance for industry and food and drug administration staff (USFDA, 2016)

- Photosafety evaluation of pharmaceuticals, S10 (ICH, 2013)

- Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products (EMA, 2015)

- Draft guidance maximal usage trials for topical active ingredients being considered for inclusion in an over-the-counter monograph: Study elements and considerations guidance for industry (USFDA, 2018)

- Guidance for industry bioavailability and bioequivalence studies for nasal aerosols and nasal sprays for local action (USFDA, 2003)

- Guidelines for testing of chemicals no. 437. bovine corneal opacity and permeability test method for identifying i) chemicals inducing serious eye damage (OECD, 2017)

- Guideline for testing of chemicals no. 438. isolated chicken eye test method for identifying i) chemicals inducing serious eye damage and ii) chemicals not requiring classification (OECD, 2018)



- Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medical products (EMA, 2008)
- Guidance for industry nonclinical safety evaluation of drug or biologic combinations (USFDA, 2006)
- Guideline on clinical development of fixed combination medical products (EMA, 2017)
- Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products, Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 929, 2005)
- Guidance on a new therapeutic indication for a well established substance (EMA, 2007)
- Guidance for industry nonclinical safety evaluation of pediatric drug products (USFDA, 2006)
- Addendum to ICH E11: clinical investigation of medicinal products in the pediatric population, E11(R1) (ICH, 2017)
- Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population, E11 (ICH, 2000)
- General clinical pharmacology considerations for pediatric studies for drugs and biological products guidance for industry, Draft guidance (USFDA, 2014)