ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
เรื่อง แนวทางการยื่นรายการการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต
(Process Validation for Finished Products)

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation) คือ การตรวจสอบกระบวนการผลิตเพื่อสร้างความมั่นใจว่ากระบวนผลิตของผลิตภัณฑ์ยามีความสม่ำเสมอ (Consistency) สามารถผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพตามที่กำหนดซ้ำได้ (Reproducible) และการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตนั้นประสบผลสำเร็จ (Successfully validated) สามารถผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพก่อนปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่ายออกสู่ตลาด ทั้งนี้ หลักเกณฑ์และวิธีการผลิตยาท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันและแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๙ ภาคผนวก ๑๔ ข้อ ๓๖ ได้กำหนดให้การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการให้ใช้ร่วมกับแนวทางที่เกี่ยวข้องกับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศ

ดังนั้น เพื่อให้การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องตามภาคผนวก ๑๔ ในเรื่องการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Qualification and validation) เป็นไปตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขข้างต้น และมีการปฏิบัติเป็นมาตรฐานไปในแนวทางเดียวกัน เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา จึงออกประกาศ ดังต่อไปนี้

๑. ให้ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันและผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบันดำเนินการและปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

๒. แนวทางการยื่นเสนอรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตประกอบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา นอกเหนือจากการยื่นรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตตาม ASEAN Guideline on Submission of Manufacturing Process Validation Data for Drug Registration แล้ว ผู้รับอนุญาตยังสามารถยื่นรายงานการศึกษาที่ดำเนินการตามหลักเกณฑ์ Guideline on process validation for finished products information and data to be provided in regulatory submissions (EMA/CHMP/CVMP/QWP/749073/2016) ของหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาสหภาพยุโรป (European Medicines Agency, EMA) ได้ ตามแนบท้ายประกาศนี้ ซึ่งมี ๒ รูปแบบ ดังต่อไปนี้

<u>รูปแบบที่ ๑</u> กรณียื่นแผนการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตที่ประสบความสำเร็จอย่างน้อยจำนวน ๓ รุ่นการผลิตต่อเนื่องกัน (Three Consecutive Successfully Validated Production Batches) สำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ, ผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตโดยกระบวนการผลิตที่จัดว่าไม่ใช่วิธีการมาตรฐาน (Non-standard processes)

/รูปแบบที่ ๒...

รูปแบบที่ ๒ กรณียื่นรายงานเภสัชกรรมเชิงการพัฒนา (Development Pharmaceutical Report) แผนและรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตรุ่นการผลิตนำร่อง ๑ รุ่นการผลิต สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตโดยกระบวนการผลิตที่จัดว่าเป็นวิธีการมาตรฐาน (Standard processes) โดยต้องทำคำรับรองว่าจะดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตที่ประสบความสำเร็จอย่างน้อยจำนวน ๓ รุ่นการผลิตต่อเนื่องกันและจัดทำรายงานให้พร้อมเมื่อมีการตรวจประเมินสถานที่ผลิตยา (GMP)

๓. การดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต สามารถกระทำได้ ๒ แนวทาง ดังต่อไปนี้

๓.๑ Prospective Validation หรือการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตก่อนการผลิตเพื่อจำหน่ายผลิตภัณฑ์ หมายถึง การดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตอย่างน้อยจำนวน ๓ รุ่นการผลิตที่ประสบความสำเร็จต่อเนื่องกัน โดยทั่วไปการขึ้นทะเบียนตำรับยาให้ดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตตามแนวทางนี้

๓.๒ Concurrent Validation หรือการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย หมายถึง การดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตที่ดำเนินการระหว่างการผลิตเป็นประจำเพื่อจำหน่าย (Process validation during routine production) กล่าวคือ ตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตคราวละรุ่นการผลิตที่ประสบความสำเร็จก่อนปล่อยผลิตภัณฑ์สู่ท้องตลาด กรณีนี้มักใช้กับผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้ว

อย่างไรก็ตาม ผลิตภัณฑ์ยาบางประเภทอาจดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตรูปแบบนี้ได้ก่อนที่ผลิตภัณฑ์ยาจะได้รับการขึ้นทะเบียน หรือ มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่กระทบกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ในกรณีผลิตภัณฑ์ยาที่มีปริมาณการผลิตน้อย เช่น ยากำพร้า, ผลิตภัณฑ์ยาที่มีการสลายตัวเร็ว เช่น เภสัชภัณฑ์รังสี, ผลิตภัณฑ์ที่มีความจำเป็นเร่งด่วนทางด้านสาธารณสุข หรือผลิตภัณฑ์อื่นตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด ทั้งนี้ การดำเนินการดังกล่าวต้องได้รับอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาก่อนที่จะดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตรูปแบบนี้เสมอ

สำหรับการดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีการผลิตเพื่อจำหน่ายแล้ว โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลของการผลิต การควบคุม และการควบคุมระหว่างการผลิตของผลิตภัณฑ์ยารุ่นการผลิตที่มีมาก่อน (การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตย้อนหลัง (Retrospective Validation)) ไม่สามารถนำมาใช้ในการดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตได้

๔. การยื่นแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาที่ต้องส่งข้อมูลตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต ให้ดำเนินการเช่นเดียวกับคำขอขึ้นทะเบียน

๕. กรณีผลิตภัณฑ์ยาที่มีความเสี่ยงต่ำที่มีรูปแบบยาเดียวกัน มีกระบวนการผลิตเหมือนกัน ใช้อุปกรณ์ในการผลิตเหมือนกัน และผลิตขึ้นภายในสถานที่ผลิตภัณฑ์ยาแห่งเดียวกัน อาจดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของการผลิตแบบกลุ่มได้ ทั้งนี้ ให้แสดงเหตุผลทางวิชาการสนับสนุนการดำเนินการดังกล่าว

/๖. การขอย้ายสถานที่...

๖. การขอย้ายสถานที่ผลิตยาซึ่งตั้งอยู่ภายในประเทศในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ ในกรณีการย้ายไปยังสถานที่ผลิตยาแห่งใหม่ภายในประเทศซึ่งก่อสร้างหรือปรับปรุงสถานที่ใหม่เพื่อให้มาตรฐานการผลิตยาให้เป็นไปตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ผู้รับอนุญาตจะขอให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเมินข้อมูลทางวิชาการในภาพรวมตามรายหมวดการผลิตยาก็ได้ ทั้งนี้ ทะเบียนตำรับยาที่เป็นตัวแทนหมวดการผลิตต้องดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตจำนวน ๓ รุ่นการผลิตที่ประสบความสำเร็จต่อเนื่องกัน ยื่นพร้อมกับการขอประเมินข้อมูลทางวิชาการในภาพรวมตามรายหมวดการผลิตยาสำหรับผลิตภัณฑ์รายการอื่นๆ ในหมวดเดียวกัน ต้องทำคำรับรองว่าจะดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตที่ประสบความสำเร็จอย่างน้อยจำนวน ๓ รุ่นการผลิตต่อเนื่องกันและจัดทำรายงานให้พร้อมเมื่อมีการตรวจประเมินสถานที่ผลิตยา (GMP)

๗. บรรดาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาและคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับยาที่ยื่นมาก่อนประกาศนี้มีผลบังคับใช้และอยู่ระหว่างการพิจารณา หากผู้รับอนุญาตผลิตมีความประสงค์จะดำเนินการตามประกาศนี้ให้แจ้งความประสงค์ต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

๘. ผู้อนุญาตจะแสดงการอนุญาตไว้ในคำขอหรือจะออกหนังสืออนุญาตโดยมีเงื่อนไขหรือเงื่อนเวลา หรือมีทั้งเงื่อนไขและเงื่อนเวลาไว้ด้วยก็ได้

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ ๒๖ พฤศจิกายน พ.ศ. ๒๕๖๔

(นายไพศาล ดั่นคุ้ม)
เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

เอกสารแนบท้ายประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการยื่นรายการงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation for Finished Products)

คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียน/การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อมูลในทะเบียนตำรับยา

เขียนที่.....

วันที่.....เดือน..... พ.ศ.....

ข้าพเจ้าผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันในนามของ (ชื่อสถานที่).....
.....
ตามใบอนุญาตเลขที่.....มีความประสงค์ยื่นขออนุญาตการตรวจสองความถูกต้องของกระบวนการผลิตรูปแบบที่ ๒ กรณียื่นรายงานเภสัชกรรมเชิงการพัฒนา (Development Pharmaceutical Report) แผน และรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตรุ่นการผลิตนำร่อง ๑ รุ่นการผลิต สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตโดยกระบวนการผลิตที่จัดว่าเป็นวิธีการมาตรฐาน (Standard processes) โดยขอรับรองว่าจะดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตที่ประสบความสำเร็จอย่างน้อยจำนวน ๓ รุ่นการผลิตต่อเนื่องกันและจัดทำรายงานให้พร้อมเมื่อมีการตรวจประเมิน GMP ต่อกองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาสำหรับผลิตภัณฑ์ชื่อ .....เลขรับที่.....
ใบสำคัญเลขที่.....ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ.....
รูปแบบยา .....

ข้าพเจ้าขอรับรองว่าจะปฏิบัติตามคำรับรองและเงื่อนไขที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดไว้ทุกประการ หากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาตรวจสอบแล้วพบว่าข้าพเจ้าไม่ปฏิบัติตามคำรับรองและเงื่อนไขที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดไว้ ข้าพเจ้ายินยอมให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยายกเลิกการขึ้นทะเบียนและการแก้ไขเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับยาดังกล่าวข้างต้น

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณาและได้ลงชื่อไว้เป็นสำคัญต่อพนักงานเจ้าหน้าที่

ลงชื่อ.....(ผู้รับอนุญาต)
(.....)
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลงชื่อ.....(พนักงานเจ้าหน้าที่)
(.....)
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....