

คำถาม คำตอบ

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการยื่นรายการการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation for Finished Products)

ปรับปรุงครั้งที่ ๒ (๑๘ ธันวาคม ๒๕๖๖)

คำแนะนำทั่วไป

๑. หลักเกณฑ์ ASEAN Guideline on Submission of Manufacturing Process Validation Data for Drug Registration พบว่ามีข้อจำกัดบางประการ ประกอบด้วย การกำหนดให้ยื่นแผนการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต และ/หรือ รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตที่ประสบความสำเร็จ จำนวน ๓ รุ่นการผลิตต่อเนื่องกันในทุกกรณี อีกทั้งข้อมูลไม่ทันสมัย เนื่องจากยังมีการยอมรับการทำ Retrospective Validation หรือการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตย้อนหลัง ซึ่งแนวทางสากลได้ ยกเลิกการทำ Retrospective Validation แล้ว และการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาที่กระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา ไม่ว่าจะระดับหลักหรือระดับรอง ได้กำหนดให้ส่งรายงานการตรวจสอบความถูกต้องในรูปแบบเดียวกัน คือวิธีการแบบดั้งเดิม ซึ่งในขณะที่หน่วยงานกำกับดูแลด้านยาสหภาพยุโรป (European Medicines Agency, EMA) ได้ออกหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตที่นำวิธีการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพมาใช้ตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา และสอดคล้องกับประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันและแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๙ จึงเป็นหลักเกณฑ์ที่ทันสมัย มีความชัดเจนในขั้นตอนการปฏิบัติ สอดคล้องกับมาตรฐานสากล ทั้งยังเป็นการส่งเสริมการวิจัยและพัฒนาศักยภาพของภาคอุตสาหกรรมยาในประเทศ

๒. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการยื่นรายการงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation for Finished Products) ไม่ใช่เป็นการออกประกาศเพื่อกำหนดแนวทางการตรวจสอบกระบวนการผลิตใหม่ แต่เพื่อเป็นทางเลือกให้สามารถดำเนินการได้ ซึ่งเป็นแนวทางที่ได้กำหนดไว้ในประกาศกระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. ๒๕๕๙ ตามข้อ ๑

๓. ในกรณีที่ดำเนินการตาม รูปแบบที่ ๒ ของร่างประกาศฯ คือ การยื่นรายงานเภสัชกรรมเชิงการพัฒนา (Development Pharmaceuticals Report) แผนและรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตรุ่น

การผลิตนำร่อง ๑ รุ่นการผลิต สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตโดยกระบวนการผลิตที่จัดว่าเป็นวิธีการมาตรฐาน (Standard processes) ไม่ต้องจัดส่งรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตที่ประสบความสำเร็จอย่างน้อยจำนวน ๓ รุ่นการผลิตต่อเนื่องกัน ในขั้นตอนการยื่นขึ้นทะเบียนตำรับยา ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องดำเนินการดังกล่าวตามหลักเกณฑ์การผลิตที่ดีและจัดทำรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตที่ประสบความสำเร็จอย่างน้อย ๓ รุ่นการผลิตต่อเนื่องกัน ให้พร้อมเมื่อมีการตรวจประเมิน GMP

๔ ในกรณีที่ผู้รับอนุญาตผลิตต้องการที่จะดำเนินการตาม Option ๒ ตามหลักเกณฑ์ ASEAN Guideline on Submission of Manufacturing Process Validation Data for Drug Registration ต้องทำคำรับรองว่าจะดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตที่ประสบความสำเร็จอย่างน้อยจำนวน ๓ รุ่นการผลิตต่อเนื่องกัน และจัดทำรายงานให้พร้อมเมื่อมีการตรวจประเมินสถานที่ผลิตยา (GMP)

๕. คำถาม-คำตอบนี้เป็นคำถามที่ได้มาจากการรับฟังความคิดเห็นขณะจัดทำ ร่างประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการยื่นรายการงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation for Finished Products) เพื่อเป็นแนวทางให้ความเข้าใจ พร้อมยกตัวอย่าง อย่างไรก็ตาม ให้ศึกษาข้อมูลจากประกาศฯ เป็นหลัก หากมีข้อขัดแย้ง

.....

คำถามที่ ๑. การพิจารณาว่ากระบวนการผลิตใดเป็นมาตรฐาน (Standard) และไม่เป็นมาตรฐาน (Non-standard methods of manufacturer) แตกต่างกันอย่างใด พร้อมยกตัวอย่าง

คำตอบ การพิจารณาว่ากระบวนการผลิตแบบใดเป็นมาตรฐานหรือไม่เป็นมาตรฐานขึ้นอยู่กับ การแสดงเหตุผลทางวิชาการของผู้ผลิต โดยผู้ผลิตแสดงเหตุผลดังกล่าวพร้อมกับการยื่นคำขอ โดยคำนึงถึง

- (๑) ความเสี่ยงของผู้ป่วยที่อาจเกิดขึ้นจากผลิตภัณฑ์ยา **และ**
- (๒) ประสบการณ์ของผู้ผลิตในการผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีกระบวนการผลิตเหมือนหรือคล้ายคลึงกัน เช่น พิจารณาจากจำนวนผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุญาต จำนวนรุ่นการผลิตในขนาดรุ่นการผลิตนั้นๆ เป็นต้น **และ**
- (๓) ความรู้ที่ได้จากกระบวนการวิจัยและพัฒนา **และ**
- (๔) ประวัติการปฏิบัติตาม GMP ของสถานที่ผลิตสำหรับกระบวนการประเภานั้น

อย่างไรก็ตามสำหรับผู้ผลิตที่ใช้วิธีการผลิตที่ไม่เป็นมาตรฐาน (Non-standard methods of manufacturer) ก็สามารถพิจารณาได้จาก

(๑) คุณสมบัติของตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยา และ

(๒) กระบวนการผลิต และ

(๓) ประสบการณ์ของผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยา โดยตัวอย่างของ Non-standard methods of manufacturer ได้แก่

- รูปแบบผลิตภัณฑ์ยาพิเศษ (Specialized pharmaceutical dose forms) เช่น เครื่องพ่นยาแบบใช้ความดันแบบมิเตอร์ (MDI) เครื่องพ่นยาแบบผงแห้ง (DPI) ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อที่กระจายตัวด้วยของเหลว (liquid dispersed sterile products) เช่น Suspension Emulsion เป็นต้น ผลิตภัณฑ์ที่ดัดแปลงการปลดปล่อยยา (Modified release preparations ผลิตภัณฑ์ที่มีตัวยาในปริมาณต่ำกว่า ๒% ขององค์ประกอบทั้งหมด ผลิตภัณฑ์ยาที่รูปแบบการให้ยาเฉพาะทางอื่น เช่น Depo, Liposome, Micellar, Nanotechnology

- กระบวนการทางเภสัชกรรมทั่วไปที่ ผสมผสานเทคโนโลยีใหม่ (Conventional pharmaceutical processes incorporating new technologies) เช่น การผลิตยาเม็ดโดยใช้แกรนูลเปียก แต่มีการนำเทคโนโลยีใหม่มาใช้ในกระบวนการอื่น ๆ เช่น เทคโนโลยีการอบแห้งแบบใหม่ที่อุตสาหกรรมยาไม่นิยมใช้กันทั่วไป

- กระบวนการผลิตที่มีความซับซ้อน หรือกระบวนการผลิตแบบพิเศษ เช่น Lyophilization Microencapsulation กระบวนการผลิตยาปราศจากเชื้อโดย Aseptic Technique กระบวนการผลิตที่มีตัวยาสำคัญหรือสารช่วยทางเภสัชกรรมที่อาจก่อให้เกิดปัญหาในกระบวนการผลิตหรือการเพิ่มขนาดรุ่นการผลิต หรือปัญหาความคงสภาพระหว่างการผลิตในขนาดที่ใหญ่ขึ้น เป็นต้น

- กระบวนการผลิตด้วยวิธีปราศจากเชื้อที่ไม่ใช่วิธีมาตรฐาน (Non-standard methods of sterilization) เช่น Terminal sterilization ด้วย Moist heat โดยใช้สภาวะอื่นที่ไม่ได้กำหนดในตำรายา หรือการใช้รังสีที่ต่ำกว่า ๒๕ KGy

เอกสารอ้างอิง : ๑. Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions (Annex II)

คำถามที่ ๒. การตรวจสอบความถูกต้องของผลิตภัณฑ์ยาความเสี่ยงต่ำที่กำหนดในข้อ ๕. ของประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการยื่นรายการงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation) สามารถพิจารณาได้อย่างไรว่าผลิตภัณฑ์ยาใดเป็นผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงต่ำที่สามารถตรวจสอบความถูกต้องของผลิตภัณฑ์แบบกลุ่มได้

คำตอบ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตแบบกลุ่ม (Grouping Process Validation) อาจจะทำอ้างอิงตามหลักเกณฑ์ของการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตของหน่วยกำกับดูแลประเทศออสเตรเลีย ซึ่งวิธีการกำหนดว่าผลิตภัณฑ์ใดสามารถตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตแบบกลุ่มร่วมกันได้ สามารถพิจารณาได้จากกระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์ที่เป็นกลุ่มยาที่มีความเสี่ยงต่ำ โดยผู้ผลิตต้องแสดงเหตุผลในการจัดกลุ่มของผลิตภัณฑ์ยาที่ตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตร่วมกัน และทั้งกลุ่มผลิตภัณฑ์นั้น ต้องผลิตที่โรงงานผลิตเดียวกัน เช่น ผลิตภัณฑ์ที่มีรูปแบบยาเดียวกัน เช่น รูปแบบเม็ด รูปแบบน้ำใส เป็นต้น ผลิต โดยกระบวนการผลิตและเครื่องมือที่ใช้ในกระบวนการผลิตแบบเดียวกันหรือคล้ายคลึงกัน สูตรของผลิตภัณฑ์ยาเหมือนกัน รวมทั้ง Packaging ของผลิตภัณฑ์เหมือนหรือคล้ายคลึงกัน เป็นต้น นอกจากนี้สำหรับยาที่เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำสามารถพิจารณาได้จากตัวยาสำคัญและสารช่วยทางเภสัชกรรมที่มีความเสี่ยงในการเกิดปัญหาต่อกระบวนการผลิตและความคงสภาพต่ำ รวมทั้งผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคที่ไม่รุนแรงและสามารถหายได้เอง สำหรับหลักเกณฑ์การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตของสหภาพยุโรป กำหนดให้การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตสามารถดำเนินการโดย Bracketing Approach ได้ หากผลิตภัณฑ์นั้นเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีหลายความแรง ขนาดรุ่นการผลิต และขนาดบรรจุ ยกตัวอย่างเช่น ผลิตภัณฑ์ยาหลายความแรงที่มีสูตรของผลิตภัณฑ์ยาเหมือนกัน ผลิตโดยกระบวนการผลิตและอุปกรณ์ในกระบวนการผลิตเหมือนกัน อาจดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตในความแรงสูงสุดและความแรงต่ำสุด แต่ต้องครอบคลุมทุกสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์ยา เป็นต้น อย่างไรก็ตาม การกำหนดว่าจะตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตแบบ Grouping Process Validation หรือแบบ Bracketing Approach และแนวทางการตรวจสอบความถูกต้องของผลิตภัณฑ์ ขึ้นอยู่กับข้อมูลการวิจัยและพัฒนา ซึ่งผู้รับอนุญาตจะต้องแสดงเหตุผลและข้อมูลสนับสนุนในการกำหนดว่าจะตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตรูปแบบนี้ พร้อม แผน และ/หรือรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์ยาที่เป็นตัวแทนประกอบการพิจารณา โดยในการเลือก Representative Products ให้พิจารณาจาก 'worst case' ในการผลิต พร้อมเหตุผลทางวิชาการประกอบการเลือกผลิตภัณฑ์ตัวแทนด้วย สามารถพิจารณาตัวอย่างเพิ่มเติมได้ตามหลักเกณฑ์ของหน่วยกำกับดูแลประเทศออสเตรเลีย (Process validation for listed and complementary medicines)

เอกสารอ้างอิง : ๑. Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions (Annex II)

๒. Process validation for listed and complementary medicines (TGA)

คำถามที่ ๓. รูปแบบการดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตแต่ละรูปแบบ ทั้ง Prospective validation, Concurrent validation และ Retrospective validation แตกต่างกันอย่างใด กรณีตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตแต่ละรูปแบบ และต้องดำเนินการอย่างไร

คำตอบ ตามปกติทั่วไป การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตจะดำเนินการตาม Prospective validation คือ ตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตอย่างน้อยจำนวน ๓ รุ่นการผลิตที่ประสบความสำเร็จต่อเนื่องกัน และเสนอให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพิจารณาอนุญาตก่อนการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ขึ้นทะเบียนแล้วและปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ออกสู่ตลาดเพื่อจำหน่าย เพื่อเป็นการพิสูจน์ว่ากระบวนการผลิตนั้นมีความสม่ำเสมอ สามารถผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพเหมือนกันในทุกรุ่นการผลิต ซึ่งมีความจำเป็นต่อการพิสูจน์คุณภาพผลิตภัณฑ์ยาในการขอขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยา และกาขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับยา ซึ่งยึดหลักของ Process Validation ไม่แตกต่างกัน เพื่อบอกว่ากระบวนการนั้นสามารถผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพสม่ำเสมอทุกรุ่นการผลิตหรือไม่

อย่างไรก็ตาม ผลิตภัณฑ์บางประเภทอาจสามารถตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตแบบ Concurrent validation ได้ กล่าวคือตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์ยาที่ละรุ่นหากประสบความสำเร็จจึงปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ที่ละรุ่นการผลิต จนครบ ๓ รุ่นการผลิตที่ประสบความสำเร็จต่อเนื่องกัน ยกตัวอย่างเช่น กรณียากำพร้า ยาที่มีช่วงอายุสั้น พวก Radiopharmaceuticals ยาจำเป็นเร่งด่วนทางด้านสาธารณสุข เช่น ยาที่ใช้รักษาโรคที่มีความรุนแรงหรือคุกคามชีวิตผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้อื่นในการรักษาได้ โดยในการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตแบบ Concurrent จะต้องได้รับอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาก่อนดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตเสมอ ซึ่งกำหนดอยู่ใน ASEAN PV Guideline และดำเนินการมานานแล้ว จากนั้นจึงดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตแบบ Concurrent

สำหรับตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตแบบ Retrospective validation โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลของการผลิต การควบคุม และการควบคุมระหว่างการผลิตของผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตก่อนแล้ว (นั่นคือ ผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนมาก่อนและไม่เคยมีการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต) ซึ่งไม่ยอมรับสำหรับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์แล้ว ซึ่งหลายประเทศได้ยึดถือปฏิบัติตามนี้

อย่างไรก็ตาม หลักการของการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตเพื่อประกอบการขอขึ้นทะเบียนตำรับยา และคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับยายึดถือตามหลักการเดียวกัน หากผู้รับอนุญาตต้องการเสนอให้ผลิตภัณฑ์อื่นใดตามที่ เห็นสมควร สามารถยื่นเสนอรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตแบบ Concurrent ได้ เช่น ผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตมานาน (ไม่มีรายงานปัญหาคุณภาพ หรือความปลอดภัย) รวมถึงกรณีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับยา ให้ผู้รับอนุญาตผลิตนำเสนอพร้อมแสดงเอกสารประกอบทางวิชาการที่ยอมรับกันโดยทั่วไปตามมาตรฐานสากลประกอบการพิจารณาด้วย

เอกสารอ้างอิง : ๑. ASEAN Guideline on submission of manufacturing process validation data for drug registration

คำถามที่ ๔ การขึ้นทะเบียนตำรับยาโดยยื่นส่งข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตแบบ Option ๒ ของ ASEAN Guideline on submission of manufacturing process validation data for drug registration สามารถปล่อยผ่านรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายก่อนได้รับอนุญาตรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้หรือไม่

คำตอบ ตามหลักการ การขึ้นทะเบียนตำรับยาต้องมีการพิสูจน์ว่าผลิตภัณฑ์ยานั้นมีคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยต่อผู้ป่วยที่ต้องใช้ยา ซึ่งการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตเป็นส่วนหนึ่งที่มีความสำคัญในการพิสูจน์ว่ากระบวนการผลิตนั้น สามารถผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพเหมือนกันในทุกขนาดรุ่นการผลิต เพื่อมั่นใจกระบวนการผลิตที่จะใช้ผลิตเป็นประจำ (Routine production) จึงจะสามารถขึ้นทะเบียนตำรับยาได้ ดังนั้น การยื่นส่งข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตแบบ Option ๒ ของ ASEAN Guideline on submission of manufacturing process validation data for drug registration กล่าวว คือ ส่งข้อมูล Pharmaceutical Development และข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตในขนาดรุ่นการผลิตนำร่อง (Pilot batch) จำนวน ๑ รุ่น และแผนการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตในขนาดรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (Production batch) จึงยังไม่สามารถพิสูจน์ได้อย่างสมบูรณ์ว่ากระบวนการผลิต

ที่จะผลิตในขนาดรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อไปใน Routine production นั้น จะสามารถผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพเหมือนกันทุกรุ่นการผลิตหรือไม่ หากไม่ได้มีการพิจารณาจากรายงานตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตในขนาดรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย ดังนั้น การพิจารณาอนุญาตรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตที่ต้องยื่นส่งภายหลังหลังจากได้รับทะเบียนแบบมีเงื่อนไขจึงเป็นส่วนหนึ่งของการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยา ผู้รับอนุญาตจึงจำเป็นต้องได้รับอนุญาตรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาก่อนที่จะผลิตผลิตภัณฑ์ในรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายและปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้เพื่อให้การดำเนินการขึ้นทะเบียนตำรับยาได้อย่างมีประสิทธิภาพในระยะเวลาที่รวดเร็ว ผู้รับอนุญาตจึงควรยื่นเสนอรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตในขนาดรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายประกอบการขอขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยา เพราะจะทำให้สามารถพิสูจน์ได้อย่างสมบูรณ์ว่ากระบวนการผลิตนั้นสามารถผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพสม่ำเสมอในทุกรุ่นการผลิต นอกจากนี้ กรณีที่ขนาดรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายเท่ากับขนาดรุ่นการผลิตนำร่อง ผู้ผลิตฯ อาจส่งข้อมูลรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตในขนาดรุ่นการผลิตแทนขนาดรุ่นการผลิตนำร่องได้ และตรวจสอบเพิ่มเติมครบเท่าที่กระบวนการผลิตนั้นเหมือนกันทุกประการ และเป็น ๓ รุ่นการผลิตที่ประสบความสำเร็จในการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตต่อเนื่องกัน อย่างไรก็ตาม การส่งรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตจำนวน ๓ รุ่นการผลิตสามารถพิสูจน์กระบวนการผลิตได้ดีที่สุด และใช้ระยะเวลาสั้นกว่าการยื่นรายงาน ฯ ในภายหลัง จึงเป็นแนวทางที่ดีที่สุดในการปฏิบัติ ซึ่งการแก้ไขเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับยาอ้างอิงหลักเกณฑ์ที่ถูกต้องเดียวกันกับการขึ้นทะเบียนตำรับยา

คำถามที่ ๕. คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาและคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับยาสามารถปฏิบัติตามหลักเกณฑ์การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตใดได้บ้าง และบังคับใช้กับคำขอประเภทใดบ้าง

คำตอบ คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาและคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับยาทั้งยาแผนปัจจุบันที่ผลิตเพื่อจำหน่าย และยาแผนปัจจุบันที่นำหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักร สามารถปฏิบัติตาม ASEAN Guideline on Submission of Manufacturing Process Validation Data for Drug Registration หรือ Guideline on process validation for finished products: information and data to be provided in regulatory submissions ของสหภาพยุโรป ก็ได้ อย่างไรก็ตาม ยาแผนปัจจุบันที่นำหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักรปฏิบัติตามแนวทางของสหภาพยุโรปหรือแนวทางของสหรัฐอเมริกา โดยมีการยื่นเสนอรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตจำนวน ๓ รุ่นการผลิต (ตาม Option ๑ ของ ASEAN) มาเพื่อพิจารณาประกอบคำขอขึ้น

ทะเบียนตำรับยาอยู่แล้ว ทั้งคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาและคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงซึ่งเป็นหลักการที่ถูกต้องในการพิสูจน์ว่ากระบวนการผลิตนี้สามารถผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพในทุกๆ การผลิตระหว่างกระบวนการผลิตที่ทำเป็นประจำ (Routine Production) ซึ่งประกาศฉบับนี้รองรับการตรวจสอบความถูกต้องตาม EMA อยู่แล้ว ไม่จำเป็นต้องออกประกาศฉบับใหม่

คำถามที่ ๖. รุ่งการผลิตที่ผลิตเพื่อตรวจสอบความถูกต้องกระบวนการผลิตเพื่อประกอบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามารถจำหน่ายได้หรือไม่

คำตอบ หากทะเบียนตำรับยานั้นได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาเรียบร้อยแล้ว และไม่มีการแก้ไขทะเบียนตำรับยาที่กระทบต่อคุณภาพของรุ่งการผลิตที่ผลิตเพื่อตรวจสอบความถูกต้องกระบวนการผลิตเพื่อประกอบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา รุ่งการผลิตนั้นจึงสามารถจำหน่ายได้

คำถามที่ ๗. แนวทางการยื่นเสนอรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตประกอบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ทั้ง ๒ รูปแบบ ในประกาศนี้แปลความไม่สอดคล้องกับ Guideline on process validation for finished products information and data to be provided in regulatory submissions ของหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาสหภาพยุโรป (European Medicines Agency, EMA) ซึ่งกำหนดไว้ คือ ๕.๑ Traditional process validation ๕.๒ Continuous process verification หากผู้ประกอบการต้องการยื่น Continuous process verification จะต้องยื่นตามรูปแบบใด

คำตอบ Guideline on process validation for finished products information and data to be provided in regulatory submissions ของหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาสหภาพยุโรป กำหนดการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตแบบดั้งเดิม หรือ Traditional process validation สำหรับผลิตภัณฑ์ยาก่อนผลิตเพื่อจำหน่ายในท้องตลาด ซึ่งแบบนี้คล้ายคลึงกับตาม ASEAN PV Guideline ที่ปฏิบัติอยู่แล้ว แต่จะแบ่งเป็นกรณี Standard methods of manufacturer หรือ Non-standard methods of manufacturer (ตามคำถามข้อ ๑) โดยหากเป็น Non-standard methods ให้ยื่น Full production-scale data อย่างไรก็ตาม สำหรับ Continuous process verification เป็นอีกแนวทางในการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต ซึ่งอ้างอิงการควบคุมกระบวนการผลิตตาม ICH Q๘ เป็นแนวทางที่อาศัย Risk-based real-time approach

ในการตรวจสอบความถูกต้อง และแสดงให้เห็นว่ากระบวนการผลิตที่ควบคุมภายในพารามิเตอร์ที่กำหนดไว้ล่วงหน้าจะผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่มี COA ตามที่กำหนด และอยู่ใน Control Strategy อย่างสม่ำเสมอ โดยหากผลิตภัณฑ์ยาถูกออกแบบอย่างดีและดำเนินตาม Process Validation life cycle ทั้ง ๒ ขั้นตอนก่อนหน้านี้ (Stage ๑ - Process design และ Stage ๒ - PPQ) ก็สามารถตรวจสอบความถูกต้องโดยอ้างอิง Continuous process verification ได้ อย่างไรก็ตามการพิจารณาจะเป็นการควบคุมตลอด Product life cycle ดังนั้น จึงต้องพิจารณาตั้งแต่ขึ้นทะเบียนและแก้ไขเปลี่ยนแปลงตามแนวทางเดียวกัน

เอกสารอ้างอิง : ๑. Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions

๒. Continued Process Verification: Reacting to Data Signals (pda.org)

.....