



ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
เรื่อง แนวทางการพิจารณาทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่ยื่นคำขอโดยวิธีทางอิเล็กทรอนิกส์

เพื่อให้การตรวจประเมินหลักฐาน แสดงข้อมูลคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยาที่ประสงค์ขอขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยยื่นคำขอด้วยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์ มีความชัดเจน สอดคล้องกับมาตรฐานสากล และวิทยาการด้านการควบคุมยา การวิจัยพัฒนาและเทคโนโลยี รวมทั้งเป็นการส่งเสริมการผลิตและการวิจัยพัฒนายาของประเทศไทยให้มีศักยภาพในการแข่งขัน สร้างรายได้และความมั่นคงของประเทศ และเพิ่มโอกาสการเข้าถึงยาของประชาชน เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยาจึงออกประกาศดังต่อไปนี้

ข้อ ๑. การพิจารณาทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่ยื่นคำขอโดยวิธีทางอิเล็กทรอนิกส์ ให้เป็นไปตามแนวทางท้ายประกาศนี้

ข้อ ๒. บรรดาประกาศที่ขัดหรือแย้งกับประกาศนี้ ให้ใช้ประกาศนี้แทน

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ ๒๓ มิถุนายน พ.ศ.๒๕๖๖

(นายไพศาล ต้นคุ้ม)
เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

แนวทางการพิจารณาทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบัน
ที่ยื่นคำขอโดยวิธีทางอิเล็กทรอนิกส์

แนวทางการพิจารณาทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบัน

๑. ขอบเขตและประเภทของผลิตภัณฑ์ยา (Product type)

แนวทางในเอกสารฉบับนี้ครอบคลุมยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ ประเภทของยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์แบ่งเป็นสองประเภทใหญ่ ๆ คือ ยาใหม่ ได้แก่ยาที่มีการวิจัยพัฒนาของผลิตภัณฑ์ตนเอง และยาสามัญ ได้แก่ยาที่อ้างอิงรายงานการวิจัยและหลักฐานทางวิชาการ

๒. คำจำกัดความ

ตัวยาสำคัญใหม่ (new active substance) หมายถึง สารออกฤทธิ์ที่เป็นสารเคมี ชีววัตถุ หรือสารเภสัชภัณฑ์ ที่มีคุณสมบัติดังนี้

(๑) สารออกฤทธิ์ทั้งที่เป็นสารเคมี ชีววัตถุ หรือสารเภสัชภัณฑ์ ที่ยังไม่มีปรากฏเป็นสารออกฤทธิ์ในตำรับยาที่เคยขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อน

(๒) สารที่เป็นไอโซเมอร์ สารผสมของไอโซเมอร์ (mixture of isomers) สารประกอบเชิงซ้อนอนุพันธ์หรือเกลือของสารเคมีในตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย แต่มีคุณสมบัติที่ส่งผลให้มีประสิทธิผลและ/หรือความปลอดภัยแตกต่างจากสารเดิมอย่างมีนัยสำคัญ

(๓) ชีววัตถุ (biological substance) ในตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย แต่มีคุณสมบัติที่ส่งผลให้มีประสิทธิผลและ/หรือความปลอดภัยแตกต่างจากชีววัตถุเดิมอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากความแตกต่างของโครงสร้างโมเลกุล ธรรมชาติของแหล่งกำเนิดของชีววัตถุ (source material) หรือกระบวนการผลิต ใดอย่างหนึ่งหรือมากกว่า

(๔) สารเภสัชภัณฑ์ที่ radionuclide หรือ ligand ไม่เคยปรากฏในตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อน หรือมีกลไก (coupling mechanism) ในการควมรวมโมเลกุลกับ radionuclide ที่ไม่เคยปรากฏในตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อน

ยาใหม่ (New medicinal product) หมายถึง ยาที่มีการวิจัยพัฒนาของผลิตภัณฑ์ตนเอง ได้แก่

(๑) ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญใหม่ที่ไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อน แต่ไม่รวมยาที่ยอมรับทั่วไป (well-established medicines) หรือยาสามัญที่ไม่มีผลิตภัณฑ์ต้นแบบในประเทศไทยซึ่งยาดังกล่าวต้องผ่านความเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

(๒) ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญเป็นไอโซเมอร์ สารผสมของไอโซเมอร์ (mixture of isomers) สารประกอบเชิงซ้อน อนุพันธ์ เอสเทอร์หรือเกลือ ของสารออกฤทธิ์ที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยแล้ว แต่มีคุณสมบัติที่ส่งผลให้มีประสิทธิผลและความปลอดภัยแตกต่างจากยาเดิมที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยไว้แล้วอย่างมีนัยสำคัญ

(๓) ยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ (new indication) เช่น มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากข้อบ่งใช้เดิมที่เคยขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

(๔) ตำรับยาที่เป็นสูตรผสมใหม่ (new combination) หมายถึง ยาสูตรผสมใหม่ที่มีตัวยาสำคัญตั้งแต่สองชนิดผสมกัน ในสัดส่วนของขนาดยาคงที่ ซึ่งแตกต่างจากสูตรผสมที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้ว ในด้านชนิดของตัวยา หรือสัดส่วนของขนาดยา หรือ มีตัวยาสำคัญชนิดใหม่

(๕) ยาที่มีระบบนำส่งยาแบบใหม่ (new delivery system) โดยเป็นการพัฒนาระบบนำส่งยาแบบใหม่ซึ่งทำให้ชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยาแตกต่างไปจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญ

- (๖) ยาที่มีช่องทางการบริหารยาแบบใหม่ (new route of administration)
- (๗) ยาที่มีรูปแบบใหม่ (new dosage form) ของยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาแล้ว
- (๘) ยาที่มีความแรงใหม่ (new strength) ของยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาแล้ว

ยาสูตรผสม (Fixed combination) หมายถึง ยาที่มีตัวยาสำคัญมากกว่าหนึ่งชนิด โดยอาจอยู่ในรูปของสารที่แยกกัน หรือสารผสม (mixture) หรือสารประกอบ (chemical combination) ที่เมื่อเข้าสู่ร่างกายเปลี่ยนแปลงเป็นสารออกฤทธิ์มากกว่าหนึ่งชนิด ยาสูตรผสมแบ่งเป็น ๒ ประเภทคือ ยาสูตรผสมที่ตัวยาสำคัญอยู่รวมกันในรูปแบบเดียว (fixed drug combination) หรืออยู่แยกกันคนละรูปแบบยา (co-package)

ยาสามัญ (Generic medicinal product) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่มีชนิดและปริมาณของตัวยาสำคัญ (active substance) รูปแบบเภสัชภัณฑ์ (pharmaceutical form) ที่มีองค์ความรู้ด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยที่ชัดเจนแล้ว

ยาสามัญใหม่ (New generic medicinal product) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่มีชนิดและปริมาณของตัวยาสำคัญ (active substance) รูปแบบเภสัชภัณฑ์ (pharmaceutical form)¹ เหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (reference medicinal product) รวมถึงตำรับยาผสมที่ขึ้นทะเบียนแล้ว ซึ่งโดยทั่วไปยาสามัญต้องมีชีวสมมูล (bioequivalence) กับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง โดยมีหลักฐานการศึกษาชีวประสิทธิผล (bioavailability studies) ที่เหมาะสมมายืนยัน ตัวยาสำคัญข้างต้นที่มีไอโซเมอร์ สารผสมของไอโซเมอร์ สารประกอบเชิงซ้อน อนุพันธ์ อีเทอร์ เอสเทอร์หรือเกลือแตกต่างกัน ให้ถือว่าเป็นตัวยาสำคัญเดียวกัน เว้นแต่ตัวยามีคุณสมบัติแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในด้านประสิทธิผลและ/หรือความปลอดภัย

ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (Reference medicinal product) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในการเปรียบเทียบความเท่าเทียมกันในการบำบัดรักษาและสามารถใช้แทนกันได้ในเวชปฏิบัติ (interchangeability) ซึ่งโดยทั่วไปเป็นยาต้นแบบ ซึ่งได้พิสูจน์คุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย ในกรณีที่ไม่มียาต้นแบบในประเทศไทยอาจใช้ผลิตภัณฑ์ที่ผ่านการพิสูจน์คุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ดังกล่าวแทนได้ ซึ่งอาจเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีหรือไม่มีในประเทศก็ได้ ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด

ยาชีววัตถุ (Biological medicinal product) หมายถึง ยาที่ผลิตจากสิ่งมีชีวิต ซึ่งไม่สามารถใช้วิธีวิเคราะห์ทางเคมีหรือฟิสิกส์เคมีในการพิสูจน์คุณลักษณะขององค์ประกอบ (composition) ฤทธิ์ทางชีวภาพ (potency) และความบริสุทธิ์ (purity) ยาดังกล่าวผลิตโดยกระบวนการเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์หรือเซลล์ชั้นสูง (eukaryotic cells) การสกัดสารจากเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิตทั้งมนุษย์สัตว์และพืช (extraction of substances from biological tissues including human, animal, and plant tissues (allergens)) เทคนิคดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA or rDNA techniques) เทคนิคการผสมต่างพันธุ์ (hybridoma techniques) การขยายพันธุ์จุลินทรีย์ในตัวอ่อนหรือในสัตว์ (propagation of microorganisms in embryo or animals) การสกัดหรือแยกจากเลือดและพลาสมา (derived from blood and plasma) หรือกระบวนการอื่นที่รัฐมนตรีกำหนดเพิ่มเติม

ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilar หรือ Similar biological medicinal product) หมายถึง ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในแง่คุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้วอย่างเต็มรูปแบบ

¹รูปแบบเภสัชภัณฑ์ (pharmaceutical form) หมายถึง (๑) รูปแบบยา (dosage form) หรือ (๒) รูปแบบยาแบบผสม (a combination of dosage forms) หรือ (๓) รูปแบบยา (หรือรูปแบบยาผสม) ที่ผนวกไว้กับวิธีบริหารยา (route/method of administration) ซึ่งอาจระบุบรรจุภัณฑ์ (container) เครื่องมือบริหารยา (administration device) ไว้ด้วย

ยาชีววัตถุอ้างอิง (Reference biological medicinal product: RBP) หมายถึง ยาชีววัตถุที่นำมาใช้อ้างอิงในการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันกับยาชีววัตถุคล้ายคลึง และเป็นยาชีววัตถุต้นแบบที่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยอย่างเต็มรูปแบบ หรือตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด

๓. ข้อกำหนดพื้นฐานในการพิจารณาทะเบียนตำรับยา มีดังนี้

๓.๑ ทะเบียนตำรับยาต้องได้รับการประเมินตามหลักวิทยาศาสตร์และทบทวนให้ทันสมัย

ยาทุกชนิดที่จำหน่ายและใช้ในประเทศต้องผ่านการขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยการประเมินตามหลักวิทยาศาสตร์ก่อนที่จะอนุมัติทะเบียนตำรับยาเพื่อให้เชื่อมั่นได้ว่ายาามีคุณภาพ ประสิทธิภาพและปลอดภัย แต่เนื่องจากประโยชน์และความเสี่ยงของยาเปลี่ยนแปลงไปตามเวลาตามองค์ความรู้เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ยา รวมทั้งความก้าวหน้าขององค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับยาและโรคหรือข้อบ่งใช้ของยา จึงจำเป็นต้องมีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับยาโดยการทบทวนข้อมูลอย่างต่อเนื่อง ตามหลักการประเมินเปรียบเทียบประโยชน์และความเสี่ยง

๓.๒ มาตรฐานชื่อ (standardised nomenclatures)

มาตรฐานการแสดงชื่อตัวยาสำคัญตาม INN name หากไม่มีให้เป็นไปตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด และมาตรฐานการแสดงรูปแบบยา ตามแนวทางของ The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) หากไม่มีให้เป็นไปตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด

๓.๓ มาตรฐานคุณภาพ (quality standards)

โดยทั่วไปมาตรฐานคุณภาพตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ให้เป็นตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือฉบับที่เป็นปัจจุบัน ในกรณีที่ไม่มีระบุฉบับหรือปีไว้ ให้ถือว่าเป็นตำรายาฉบับปัจจุบัน ในกรณีที่ผู้รับอนุญาตไม่สามารถยอมรับวิธีทดสอบตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ ให้ใช้วิธีทดสอบอื่นที่มีหลักฐานสนับสนุนว่ามีความถูกต้องแทนได้ โดยต้องส่งข้อมูลมาประกอบการพิจารณา หรือในกรณีที่ไม่สามารถยอมรับข้อกำหนดบางรายการตามตำรายาได้ ให้แจ้งเหตุผลและหลักฐานสนับสนุน สำหรับยาที่ไม่อยู่ในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศให้พิจารณาเป็นแต่ละกรณี ศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมได้ตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่องแนวทางการกำหนดข้อกำหนดมาตรฐาน (specification) ตามตำรายาเพื่อควบคุมคุณภาพวัตถุดิบ ตัวยาสำคัญ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และสารปรุงแต่ง ลงวันที่ ๒๕ พฤศจิกายน ๒๕๖๔

ในด้านมาตรฐานสถานที่ผลิตยา ให้เป็นไปตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ตามกฎหมายว่าด้วยยาหรือมาตรฐานที่เทียบเท่า

๓.๔ การแสดงฉลากและเอกสารกำกับยา

ด้วยมีรายงานการวิจัยหลายฉบับชี้ว่า ประชาชนมีความเข้าใจต่อเอกสารกำกับยาน้อยกว่าเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ฉลากและเอกสารกำกับยามีตัวอักษรเล็กยากต่อการอ่าน ยาเดียวกันที่มีชื่อการค้าต่างกันมีข้อมูลไม่สอดคล้องกัน ขณะที่ในสากล มีการนำเทคโนโลยีมาใช้ในการเข้าถึงข้อมูลบนฉลากและเอกสารกำกับยาผ่านช่องทางอิเล็กทรอนิกส์ที่เข้าถึงได้ง่าย เช่น URL, QR code, bar code เป็นต้น ตลอดจน การตรวจสอบย้อนกลับผลิตภัณฑ์ผ่านการนำรูป เครื่องหมายหรือรหัสบนฉลาก สอดรับกับพระราชบัญญัติยาที่กำหนดให้ “ฉลาก” หมายความว่ารวมถึง รูป รอยประดิษฐ์ เครื่องหมาย หรือข้อความใด ๆ ซึ่งแสดงไว้ที่ภาชนะหรือหีบห่อบรรจุยา สำหรับ “เอกสารกำกับยา” หมายความว่ารวมถึงกระดาษหรือวัตถุอื่นใดที่ทำให้ปรากฏความหมาย รอยประดิษฐ์ เครื่องหมายหรือข้อความใด ๆ เกี่ยวกับยาที่สอดแทรกหรือรวมไว้กับภาชนะหรือหีบห่อบรรจุยา ทั้งนี้

ผู้รับอนุญาตต้องใช้ฉลากและเอกสารกำกับยาตามที่ขอขึ้นทะเบียนไว้และข้อความในฉลากและเอกสารกำกับยาต้องอ่านได้ชัดเจน ถ้าเอกสารกำกับยาเป็นภาษาต่างประเทศต้องแปลเป็นภาษาไทยด้วย

ดังนั้น จึงควรพัฒนาให้ประชาชนเข้าถึงเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน ควบคู่กับการอนุญาตให้แสดงรูป/เครื่องหมาย/ข้อความบนฉลากหรือเอกสารกำกับยา เพื่อเชื่อมต่อกับข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ตลอดจนใช้ในการตรวจสอบย้อนกลับผลิตภัณฑ์ จึงกำหนดให้ผู้รับอนุญาตดำเนินการ ดังนี้

(๑) การแสดงฉลาก ให้เป็นไปตามแนวทางอาเซียนตามภาคผนวกที่ ๑ และให้แสดง QR code ที่แสดงข้อมูลแบบอิเล็กทรอนิกส์ที่ครบถ้วนตามข้อกำหนดฉลากบนกล่องบรรจุยาตามแนวทางอาเซียน

(๒) การจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนฉบับภาษาไทยแทรกหรือรวมไปกับบรรจุภัณฑ์ของยาทุกประเภท แทนเอกสารกำกับยาภาษาไทยสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ สำหรับเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ให้จัดทำเป็นเอกสารอิเล็กทรอนิกส์ โดยใช้หัวข้อตามแบบ Summary of Product Characteristic เผยแพร่ทางเว็บไซต์สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และระบุข้อความบนฉลากและเอกสารกำกับยาว่า “ดูข้อมูลเพิ่มเติมจาก URL "https://ndi.fda.moph.go.th" หรือ ข้อความอื่นในลักษณะเดียวกัน หรือ เครื่องหมาย/ภาพ ที่อ่านได้ด้วยโทรศัพท์หรือเครื่องอ่าน เช่น QR code, bar code เป็นต้น การจัดทำเอกสารกำกับยาให้จัดทำตามคู่มือการจัดทำเอกสารกำกับยาของกองผลิตภัณฑ์สุขภาพนวัตกรรมและบริการ พฤษภาคม ๒๕๖๒

ในกรณีที่ยื่นขอแสดงเอกสารกำกับยาร่วมกับฉลาก โดยอาจกำหนดให้มีการแสดงข้อความในรายละเอียดเพิ่มเติมด้วยการแสดงรูป/เครื่องหมาย/ข้อความบนฉลากหรือเอกสารกำกับยา เพื่อเชื่อมต่อกับข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (URL "https://ndi.fda.moph.go.th")

(๓) ในการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ให้ส่งอาร์ตเวิร์ก (artwork) ของฉลากและเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนที่จะจัดพิมพ์และจำหน่ายจริงมาประกอบการพิจารณาแทนการส่งเอกสาร (Hard copy) ของฉลากและเอกสารกำกับยาของทะเบียนตำรับยาที่ได้รับอนุมัติ

(๔) ในการทดสอบเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน (user testing) ให้ใช้เอกสารกำกับยาที่มีรูปแบบเหมือนกับที่จะจัดจำหน่ายจริง (เช่น ขนาด ลักษณะกระดาษ สี รูปแบบอักษร) มาทดสอบโดยต้องแสดงไว้ในรายงานการทดสอบเอกสารกำกับยา ยาใดที่ประสงค์จะขอยกเว้นการจัดทำ user testing ให้ดำเนินการตามแนวทางการขอยกเว้นการทดสอบเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน

ในช่วงปี ๒๕๖๖ ถึง ๒๕๖๗ ของการนำไปสู่การปฏิบัติ กำหนดให้เฉพาะยาใหม่ ยาชีววัตถุ ยาที่ไม่ใช่ยาอันตรายและยาคอคุมพิเศษ และยาสามัญประจำบ้าน ต้องทำ user testing โดยกำหนดแผนการทดสอบหลังอนุมัติทะเบียนได้ ตามกรอบระยะเวลาที่เหมาะสมเป็นรายกรณี

(๕) การจัดทำเอกสารกำกับยามีหลักการให้เนื้อหาที่มีความสอดคล้องกัน² เอกสารกำกับยาที่มีตัวยาสำคัญหรือสูตรตัวยาคือยาที่เหมือนกันในรูปแบบยาเดียวกัน ต้องมีหัวข้อและเนื้อหาสอดคล้องกัน เป็นไปในแนวทางเดียวกัน เช่นเดียวกับเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนที่ผ่านการทดสอบแล้ว ก็จะใช้เป็นต้นแบบสำหรับการขึ้นทะเบียน หากผู้รับอนุญาตอ้างอิงเนื้อหาและรูปแบบของเอกสารดังกล่าว ก็สามารถพิจารณาขอยกเว้นการทดสอบเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนได้ อย่างไรก็ตาม หากเอกสารกำกับยามีความแตกต่างกัน จะต้องมีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงให้สอดคล้องใกล้เคียงกันให้มากที่สุดเสมอแต่การใช้ถ้อยคำไม่จำเป็นต้องเหมือนกันได้ นอกจากนี้

² World Health Organization. "Review of Applications for Marketing Authorization of Multisource (Generic) Pharmaceutical Products" in the Blue Book-Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products. Spain; 2011:35.

ความแตกต่างดังกล่าวจะนำไปสู่การทบทวนทะเบียนตำรับยา ซึ่งผู้รับอนุญาตทั้งยาต้นแบบ ยาชีววัตถุคล้ายคลึงหรือยาสามัญ จะต้องแก้ไขให้สอดคล้องกันและตรงกันกับข้อมูลด้านวิชาการที่เป็นปัจจุบัน

๓.๕ การจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง

ระบบการควบคุมยาด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาในสากล กำหนดให้ระบบการจัดการจัดทำและประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงเพิ่มเติมไว้ตลอดวงจรชีวิตผลิตภัณฑ์ให้เป็นส่วนหนึ่งของการขึ้นทะเบียนตำรับยาและเป็นความรับผิดชอบของผู้รับอนุญาตในการดำเนินการให้เป็นไปตามแผนการจัดการความเสี่ยง และรายงานต่อองค์กรควบคุมยาเป็นระยะตามความเหมาะสม

ดังนั้นจึงกำหนดให้การยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาทางอิเล็กทรอนิกส์ทุกประเภทจะต้องจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง ซึ่งได้ผนวกระบบการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่ (safety monitoring program; SMP) มาตรการจัดการความเสี่ยงต่างๆ เช่น ฉลาก เอกสารกำกับยา การจัดการประเภทยาตามกฎหมาย การจำกัดช่องทางการจำหน่ายยา เป็นต้น และยกเลิกกระบวนการออกเลขทะเบียนแบบมีเงื่อนไขและการปลด SMP เพื่อให้สอดคล้องกับหลักการสากล และการพัฒนากฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. ๒๕๕๙ ที่ให้อำนาจพนักงานเจ้าหน้าที่เพิ่มเติมไว้ ให้สามารถพิจารณากำหนดให้ผู้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยากระทำการ งดเว้นการกระทำ หรือต้องมีภาระหน้าที่หรือยอมรับภาระหน้าที่หรือความรับผิดชอบบางประการเท่าที่จำเป็นเพื่อการคุ้มครองผู้บริโภค เช่น การกำหนดช่องทางการจำหน่าย การรายงานอาการไม่พึงประสงค์ การแสดงข้อความหรือสัญลักษณ์บนฉลากยา เป็นต้น โดยไม่ต้องออกเลขทะเบียนแบบมีเงื่อนไข

แผนการจัดการความเสี่ยงมี ๒ ส่วน คือ การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา และการลดความเสี่ยงจากการใช้ยา ซึ่งการลดความเสี่ยงจากการใช้ยาเป็นองค์ประกอบใหม่ที่มีการพัฒนาเพิ่มเติมขึ้นใหม่

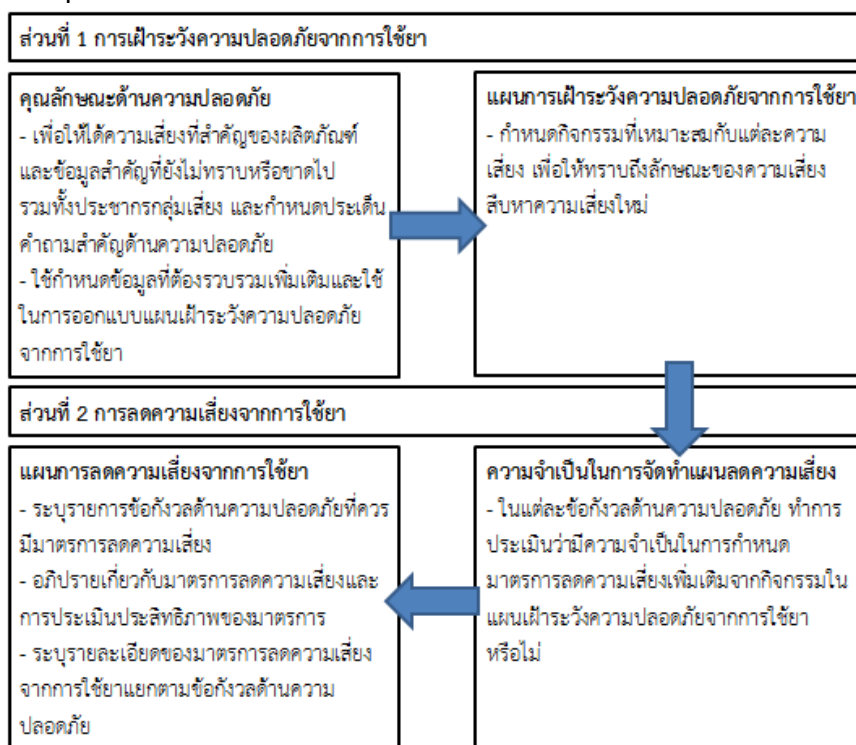
ส่วนที่ ๑ การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา

การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา มี ๒ ขั้นตอน คือ การระบุคุณลักษณะด้านความปลอดภัย (safety specification) ของผลิตภัณฑ์ และการวางแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา (pharmacovigilance plan) ในขั้นตอนแรกเป็นการกำหนดคุณลักษณะด้านความปลอดภัย (safety specification) ของผลิตภัณฑ์ โดยใช้ข้อมูลการวิจัยพัฒนาผลิตภัณฑ์ดังกล่าว ทั้งด้านคุณภาพ การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก และการศึกษาทางคลินิก แล้วนำมาประเมินเพื่อกำหนดความเสี่ยงจากการใช้ยา (identified risk) ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา (potential risk) และข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดไป (missing information) รวมทั้ง การศึกษาในประชากรกลุ่มเฉพาะ (special population) ในขั้นตอนการวางแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา จะนำคุณลักษณะด้านความปลอดภัยที่ได้ มาวิเคราะห์เพื่อกำหนดกิจกรรมที่เหมาะสมกับแต่ละความเสี่ยง เพื่อให้ทราบถึงลักษณะของความเสี่ยง สืบหาความเสี่ยงใหม่ รวมถึงองค์ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยา โดยกิจกรรมประกอบด้วย การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาที่ดำเนินการเป็นประจำตามปกติ (routine pharmacovigilance) เช่น ระบบรายงานอาการไม่พึงประสงค์โดยสมัครใจ (spontaneous reporting system; SRS), รายงานความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ตามช่วงเวลา (periodic safety update report; PSUR) ซึ่งใช้ทั่วไปเพื่อติดตามความเสี่ยงจากการใช้ยา สำหรับกิจกรรมเพิ่มเติมในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา (additional pharmacovigilance) ใช้กับความเสี่ยงสำคัญที่ยังไม่มีองค์ความรู้เพียงพอในการจัดการกับความเสี่ยง จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมด้วยระเบียบวิธีที่เหมาะสมเพื่อให้ทราบถึงอุบัติการณ์ ขนาดของปัญหา และปัจจัยที่เป็นสาเหตุของแต่ละความเสี่ยงนั้นๆ โดยอาจทำการเฝ้าระวังเชิงรุก (active surveillance) เช่น การติดตามเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด (Intensive monitoring schemes) , การลงทะเบียนผู้ป่วย (registries) หรือการศึกษาเชิงสังเกต (observational studies) เช่น การติดตามกลุ่มผู้ป่วยแบบไปข้างหน้า (prospective cohort studies) หรือ การศึกษาทางคลินิก (clinical trials) เป็นต้น

ส่วนที่ ๒ การลดความเสี่ยงจากการใช้ยา

เป็นการจัดทำแผนการลดความเสี่ยงจากการใช้ยา โดยนำข้อมูลที่ได้จากส่วนที่ ๑ มาวิเคราะห์แยกในแต่ละความเสี่ยงเพื่อกำหนดมาตรการที่เหมาะสมในการลดความเสี่ยงจากการใช้ยา เพื่อให้แน่ใจว่ายาที่มีประโยชน์เหนือความเสี่ยง มาตรการลดความเสี่ยง (routine risk minimisation) ที่ใช้โดยทั่วไป เช่น ฉลากเอกสารกำกับยา ขนาดบรรจุ การจัดประเภทยา เงื่อนไขการสั่งใช้ยา สำหรับกิจกรรมเพิ่มเติม (additional risk minimisation) จะพิจารณาเพิ่มเติมตามความเหมาะสม เช่น การสื่อสารโดยตรงกับผู้สั่งใช้ยาเพื่อสร้างความเข้าใจและให้ข้อมูลเพิ่มเติมจากเอกสารกำกับยา การจัดทำสิ่งพิมพ์หรือสื่ออิเล็กทรอนิกส์เพื่อส่งเสริมให้มีการผสมยาหรือบริหารยาอย่างถูกต้อง เป็นต้น

รายละเอียดสรุปผังแผน แผนภาพที่ ๒



แผนภาพที่ ๒ องค์ประกอบของแผนการจัดการความเสี่ยง

การจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงดังกล่าวให้ศึกษาเพิ่มเติมตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการจัดทำแผนจัดการความเสี่ยงด้านยาสำหรับยาชีววัตถุ ลงวันที่ ๒๘ เมษายน ๒๕๖๐ และ หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาตามลักษณะความเสี่ยง (Risk-based approach safety monitoring program) ลงวันที่ ๙ ตุลาคม ๒๕๖๐

๔. ประเภทการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (application types)

การแบ่งประเภทการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นไปตามหลักการบริหารความเสี่ยง ซึ่งแบ่งเป็น ๘ แบบ ได้แก่

๔.๑ ยาใหม่ มีประเภทการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ๖ ประเภท ดังนี้

๔.๑.๑ แบบวิจัยเต็มรูปแบบ (standalone application) หมายถึง ยาที่มีการวิจัยเต็มรูปแบบของผลิตภัณฑ์ตนเอง ตำรับยาที่เข้าข่าย เช่น ยาที่มีตัวยาสำคัญใหม่ (new active substance) เอกสารที่ต้องยื่นมีดังนี้

- เอกสารด้านคุณภาพ pharmaceutical (physicochemical, biological or microbiological) tests
- preclinical (toxicological and pharmacological) tests
- clinical trials

นอกจากนั้น ต้องยื่นรายงานการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่ตีพิมพ์ในวารสารทางวิทยาศาสตร์เพื่อเป็นข้อมูลสนับสนุนการพิจารณาด้วย

๔.๑.๒ แบบผสมผสาน (mixed application) หมายถึง ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกและ/หรือ 프리คลินิกของผลิตภัณฑ์ตนเอง (limited non-clinical and/or clinical studies) ร่วมกับข้อมูลวารสารวิชาการ (bibliographical references)

๔.๑.๓ แบบยาสูตรผสม (fixed combination) หมายถึง ยาที่มีตัวยาสำคัญมากกว่าหนึ่งชนิด โดยอาจอยู่ในรูปของสารที่แยกกัน หรือสารผสม (mixture) หรือสารประกอบ (chemical combination) ที่เมื่อเข้าสู่ร่างกายเปลี่ยนแปลงเป็นสารออกฤทธิ์มากกว่าหนึ่งชนิด ยาสูตรผสมแบ่งเป็น ๒ ประเภทคือ ยาสูตรผสมที่ตัวยาสำคัญอยู่รวมกันในรูปแบบเดียว (fixed drug combination) หรืออยู่แยกกันคนละรูปแบบยา (co-package)

การยื่นคำขอแบบยาสูตรผสมต้องผ่านกระบวนการขอคำแนะนำจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อพิจารณาคุนสมบัติเป็นกรณีไปตามแนวทางขององค์การอนามัยโลกหรือแนวทางของสหภาพยุโรป กรณียาสูตรผสมที่พัฒนาจากตัวยาสำคัญเคมีเดิมที่เคยได้รับการอนุมัติมาก่อน ศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่องคำแนะนำและแนวทางการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิกสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) ที่พัฒนาจากตัวยาสำคัญเคมีเดิมที่ได้รับการอนุมัติมาก่อน ลงวันที่ ๒๐ กุมภาพันธ์ ๒๕๖๒

๔.๑.๔ แบบกึ่งอ้างอิง (hybrid medicinal product) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาเคมีที่เมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ มีการเปลี่ยนแปลงข้อบ่งใช้ในการรักษา ความแรง รูปแบบยา (pharmaceutical form) หรือวิธีการบริหารยา (route of administration) รวมทั้ง ยาที่ไม่เป็นไปตามคำจำกัดความยาสามัญหรือผลการศึกษาชีวสมมูลไม่สามารถสรุปได้ว่าผลิตภัณฑ์มีชีวสมมูลกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ เช่น ผลิตภัณฑ์ใหม่ที่เป็น supra-bioavailable

การยื่นคำขอแบบกึ่งอ้างอิงเป็นการยื่นคำขอโดยใช้ผลการศึกษาพรีคลินิกหรือคลินิกของผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ ร่วมกับข้อมูลพรีคลินิกหรือคลินิกของผลิตภัณฑ์ตนเอง ศึกษาเพิ่มเติมจากประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่องคำแนะนำและแนวทางการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิกสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) ที่พัฒนาจากตัวยาสำคัญเคมีเดิมที่ได้รับ

การอนุมัติมาก่อน ลงวันที่ ๒๐ กุมภาพันธ์ ๒๕๖๒ หรือข้อเสนอแนะหลักเกณฑ์และแนวทางการศึกษาด้าน
 พรีคลินิกและคลินิกเพื่อสนับสนุนการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาใหม่จากตัวยาเคมีเดิมๆ (Hybrid/Extension)
 ตัวอย่างการศึกษาประกอบคำขอแบบกึ่งอ้างอิง ดังตารางที่ ๑

ตารางที่ ๑ ตัวอย่างการศึกษาประกอบคำขอแบบกึ่งอ้างอิง

ประเด็นการเปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ	ข้อมูลการศึกษาที่ต้องการเพิ่มเติม
๑. ตัวยาสำคัญที่มีองค์ประกอบที่ออกฤทธิ์เหมือนกัน (same therapeutic moiety) แต่ต่างกันในเกลือ เอสเทอร์ สารประกอบเชิงซ้อน หรืออนุพันธ์	หลักฐานที่แสดงว่าประสิทธิผล/ความปลอดภัยของตัวยาไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ขององค์ประกอบที่ออกฤทธิ์ (moiety) เภสัชพลศาสตร์ และ/หรือ พิษวิทยา
๒. วิธีการบริหารยาหรือรูปแบบยามีความแตกต่างกัน (different route/pharmaceutical form) ๒.๑ วิธีการบริหารยาแบบใหม่ (new route of administration) ๒.๒ รูปแบบใหม่ (new pharmaceutical form) โดยมีวิธีบริหารยาเดิม แต่ปรับรูปแบบยาจากแบบ conventional เป็น รูปแบบยาที่มีการพัฒนา (modified) หมายเหตุ ยาชนิดต้องแยกรูปแบบยาตามช่องทางการบริหารยา เช่น intraarterial, intravenous, intramuscular, subcutaneous และอื่นๆ	ข้อมูลการวิจัยในคน (ความปลอดภัย/ประสิทธิผล) ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ ข้อมูลพรีคลินิก เช่น local toxicology
๓. ยาที่มีวิธีการบริหารยา รูปแบบยา และขนาดและวิธีใช้ยา (posology) เหมือนกัน แต่มีความแรงแตกต่างกัน	ข้อมูลชีวประสิทธิผล (bioavailability)
๔. ยาที่มีชีวประสิทธิผลเหนือกว่ายาอ้างอิง (supra-bioavailable products) กล่าวคือ ยาที่มีขนาดการใช้ยาลดลง เมื่อใช้ยาตามวิธีและช่วงเวลาตามผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง	การศึกษาชีวประสิทธิผล (bioavailability studies) อาจเพียงพอ รายละเอียดการศึกษาตามแนวทางสากลในการศึกษาชีวสมมูล
๕. การพัฒนายาออกฤทธิ์นาน (modified release) ที่แตกต่างจากยาต้นแบบ ในด้านสัดส่วนของปริมาณตัวยาสำคัญ (different proportion) หรือ ขนาดและวิธีใช้ยา (posology)	การศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบยาที่มีตัวยาสำคัญตามสัดส่วนเท่ากับใหม่ หรือเปรียบเทียบขนาดยา (dosage regimen) ที่ต่างกัน รวมถึง การศึกษาชีวประสิทธิผล (bioavailability studies)

๔.๑.๕ แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar หรือ similar biological medicinal product) หมายถึง ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในแง่คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้วอย่างเต็มรูปแบบโดยเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน (comparability exercise) ผ่านการศึกษาการเปรียบเทียบโดยตรง (head-to-head) เพื่อเปรียบเทียบในด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย ขั้นตอนแรก คือการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงในด้านคุณภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึง ซึ่งประกอบด้วย กระบวนการผลิต วิธีวิเคราะห์ และข้อกำหนดมาตรฐาน เป็นการยืนยันถึงความคล้ายคลึงในด้านเคมีกายภาพ ฤทธิ์ทางชีววิทยา ความบริสุทธิ์และสิ่งปนเปื้อน ในขั้นตอนต่อมาจึงศึกษาความคล้ายคลึงในการศึกษา non-clinic และ clinic ตามลำดับ เพื่อยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ โดยผ่านการศึกษาการ

เปรียบเทียบโดยตรงรวมถึงการศึกษา immunogenicity เนื่องจากยาชีววัตถุส่วนใหญ่สามารถเหินยวนำให้ร่างกายสร้างสารภูมิต้านทานที่ต่อต้านยา (anti-drug antibody) และต้องทำแผนการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยา

๔.๑.๖ แบบยาที่พัฒนาจากทะเบียนเดิม (extension of marketing authorisation)

หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่เจ้าของผลิตภัณฑ์มีการพัฒนาเพิ่มเติมจากผลิตภัณฑ์ตนเอง ใน ๓ กรณี ดังนี้

(๑) การเปลี่ยนแปลงตัวยาสำคัญ ยกเว้นการเปลี่ยนสายพันธุ์ (strain) ประจำปีของวัคซีนไข้หวัดใหญ่สำหรับมนุษย์ (human influenza vaccine) และยาอื่นๆ ที่ใช้กับโรคระบาดของมนุษย์บางชนิด ซึ่งเข้าข่ายการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับหลัก (Major variation)

ก. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงตัวยาสำคัญด้วยเกลือ เอสเทอร์และอนุพันธ์ของตัวยาสำคัญเดิม โดยไม่มีความแตกต่างกันของประสิทธิภาพหรือความปลอดภัยอย่างมีนัยสำคัญ

ข. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารผสมของไอโซเมอร์ด้วยไอโซเมอร์ชนิดอื่น (a different isomer) หรือด้วยสารผสมของไอโซเมอร์ชนิดอื่น (a different mixture of isomers) โดยไม่มีความแตกต่างกันของประสิทธิภาพและความปลอดภัยอย่างมีนัยสำคัญ

ค. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงในตำรับยาชีววัตถุ ที่ไม่มีความแตกต่างกันของประสิทธิภาพและความปลอดภัยอย่างมีนัยสำคัญ

ง. การแก้ไขเปลี่ยนแปลง vector ที่ใช้เป็นแหล่งของแอนติเจน หรือ สารตั้งต้น รวมถึง master cell bank โดยไม่มีความแตกต่างกันของประสิทธิภาพและความปลอดภัยอย่างมีนัยสำคัญ

จ. การแก้ไขเปลี่ยนแปลง ligand หรือปฏิกิริยาเข้าคู่ (coupling mechanism) ของเภสัชภัณฑ์รังสี โดยไม่มีความแตกต่างกันของประสิทธิภาพและความปลอดภัยอย่างมีนัยสำคัญ

(๒) การแก้ไขความแรง รูปแบบยา และรูปแบบการบริหารยา

ก. การเปลี่ยนแปลงข้อมูลชีวสมมูลของยา

ข. การเปลี่ยนแปลงข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น อัตราการปลดปล่อยยา

ค. การเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มเติมความแรงใหม่

ง. การเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มเติมรูปแบบยา

จ. การเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มเติมรูปแบบการบริหารยา

(๓) การเปลี่ยนหรือเพิ่ม species ของสัตว์ในทะเบียนตำรับยาสำหรับสัตว์ที่ใช้บริโภค (food-producing animals)

๔.๒ แบบยาสามัญ (Generic medicinal product) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่มีชนิดและปริมาณของตัวยาสำคัญ (active substance) รูปแบบเภสัชภัณฑ์ (pharmaceutical form)³ ที่มีองค์ความรู้ด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยที่ชัดเจนแล้ว แบ่งเป็นยาที่ยอมรับทั่วไป (well-established medicines) ยาสามัญใหม่ (new generic medicinal product) และยาความเสี่ยงต่ำ (low risk medicinal product)

๔.๒.๑ แบบยาที่ยอมรับทั่วไป (Well-established medicine) หมายถึง ยาที่มีการวิจัยและมีการใช้อย่างกว้างขวางจนเป็นที่ยอมรับ และ/หรือเป็นมาตรฐานการรักษาที่ปรากฏในแนวทางเวชปฏิบัติ

³รูปแบบเภสัชภัณฑ์ (pharmaceutical form) หมายถึง (๑) รูปแบบยา (dosage form) หรือ (๒) รูปแบบยาแบบผสม (a combination of dosage forms) หรือ (๓) รูปแบบยา (หรือรูปแบบยาผสม) ที่ผนวกไว้กับวิธีบริหารยา (route/method of administration) ซึ่งอาจจะบรรจุภัณฑ์ (container)/เครื่องมือบริหารยา (administration device) ไปด้วย

(clinical practice guideline) โดยเป็นยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาในประเทศที่มีระบบการควบคุมยาที่เข้มแข็งมาไม่น้อยกว่า ๑๐ ปี ตลอดจนยากลุ่มเภสัชรังสี (Radiopharmaceuticals) ที่มีการผลิต/นำเข้ามาใช้รักษาหรือวินิจฉัยผู้ป่วยในประเทศไทยมาเป็นเวลานาน การขึ้นทะเบียนในรูปแบบนี้สามารถใช้ข้อมูลการศึกษาจากวารสารทางวิชาการด้าน ฟรีคลินิกและคลินิกเพื่อสนับสนุนประสิทธิผลและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ในข้อบ่งใช้ที่กล่าวอ้าง โดยไม่จำเป็นต้องศึกษาในผลิตภัณฑ์ตนเอง แต่ต้องมีตัวยาสำคัญและรูปแบบเดียวกัน ทั้งนี้ ไม่รวมถึงเอกสารด้านคุณภาพ

การยื่นคำขอแบบยาที่ยอมรับทั่วไปต้องผ่านกระบวนการขอคำแนะนำจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อพิจารณาคุณสมบัติเป็นกรณีไป หรือเป็นยาเคมีที่ขึ้นทะเบียนครั้งแรกก่อนบังคับใช้หลักเกณฑ์ชีวสมมูล (ตัวยาที่ขึ้นทะเบียนครั้งแรกก่อนปี ๒๕๓๔) ซึ่งผู้ประกอบการวิชาชีพเวชกรรมไม่มีข้อกังวลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ หรือเป็นยาเคมีที่มีชีวประสิทธิผล (bioavailability study) ของผลิตภัณฑ์ตนเองเทียบกับองค์ความรู้ที่มีของผลิตภัณฑ์นั้น โดยไม่ต้องศึกษาชีวสมมูลกับยาต้นแบบ

๔.๒.๒ แบบยาสามัญใหม่ (new generic medicinal product) ได้แก่ ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปสูตรยาเดี่ยวหรือสูตรยาผสม ที่มีชนิดและปริมาณของตัวยาสำคัญ รูปแบบยา เหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง และมีชีวสมมูล (bioequivalence) กับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง รวมถึงยาที่ในทางวิทยาศาสตร์ไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาชีวสมมูล เช่น ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำชนิดปลดปล่อยทันที ยาที่เข้าเกณฑ์ biowaiver เป็นต้น

ในกรณีที่ตัวยาสำคัญของผลิตภัณฑ์ยาสามัญใหม่และผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ มีเกลือ เอสเทอร์ อีเทอร์ ไอโซเมอร์ สารผสมของไอโซเมอร์ สารประกอบเชิงซ้อน หรืออนุพันธ์ แตกต่างกันให้ถือว่าเป็นตัวยาสำคัญเดียวกัน หากคุณสมบัติของตัวยาดังกล่าวไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในด้านประสิทธิผลและ/หรือความปลอดภัย ทั้งนี้ ผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยามีหน้าที่แสดงเอกสารเพื่อพิสูจน์ข้อเท็จจริงดังกล่าวเพื่อให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพิจารณาเป็นแต่ละกรณีไป หากไม่สามารถแสดงหลักฐานจะต้องทำการศึกษาฟรีคลินิกและการวิจัยในคนตามความเหมาะสม

ในการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบยาสามัญใหม่ ให้ถือว่ารูปแบบยารับประทานที่ออกฤทธิ์ทันที (immediate-release oral pharmaceutical form) ชนิดต่าง ๆ (เช่น tablets, capsules, oral solutions, oral suspensions) จัดเป็นรูปแบบยาเดียวกัน ในบางกรณีไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาชีวสมมูลหากมีหลักฐานแสดงตามเกณฑ์ที่กำหนด ซึ่งควรแสดงหลักฐานการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลไว้ใน Module 1 และ clinical overview ของคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา

ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์ยาใดที่ไม่เป็นไปตามคำจำกัดความข้างต้นหรือไม่สามารถแสดงว่ามีชีวสมมูลผ่านการศึกษาชีวสมมูล หรือมีการเปลี่ยนแปลงตัวยาสำคัญ ข้อบ่งใช้ ความแรง รูปแบบเภสัชภัณฑ์หรือวิธีการบริหารยา ให้แสดงผลการศึกษาฟรีคลินิกหรือคลินิก

ส่วนประกอบและปริมาณของสูตรตำรับยาสามัญใหม่และยาอ้างอิง (same qualitative and quantitative composition) พิจารณาจากผลิตภัณฑ์ยาสามัญใหม่และยาต้นแบบต้องมีตัวยาสำคัญเหมือนกัน แต่ส่วนประกอบอื่น ๆ ในสูตรตำรับ ไม่จำเป็นต้องเหมือนกัน อย่างไรก็ตาม สารอื่นในสูตรและสิ่งเจือปน (impurities) ต้องไม่ทำให้ยามีความปลอดภัยและประสิทธิผลแตกต่างไปอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเป็นผู้ประเมินตามองค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์ที่มีอยู่ในปัจจุบัน

๔.๒.๓ แบบยาความเสี่ยงต่ำ (low risk medicinal product) ประเทศที่มีระบบกำกับดูแลยาเข้มแข็ง เช่น แคนาดา ออสเตรเลีย สหรัฐอเมริกา มีการกำกับดูแลตามความเสี่ยง ในยาที่มีความเสี่ยงต่ำ กำหนดให้ผู้ผลิตรับรองตนเองด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย โดยจัดแจ้งหรือไม่ขึ้นทะเบียนตลอดจน ครอบคลุมกลุ่มผลิตภัณฑ์ cosmeceuticals และ nutraceuticals จึงกำหนดช่องทางการยื่นคำขอ

แบบยาความเสี่ยงต่ำ กล่าวคือ ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่ประเมินโดยอิงส่วนประกอบในสูตรตำรับ (ingredient-based evaluation) แทนการประเมินรายสูตรตำรับ (product-based evaluation) และยอมรับการประเมินสรรพคุณใน "ระดับสารสำคัญ" แทนการประเมินใน "ระดับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป"

คุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ยาความเสี่ยงต่ำ

๑. มีส่วนประกอบตัวยาคัญและตัวยาไม่สำคัญ (สารช่วย) ที่มีช่วงความปลอดภัยกว้าง มีความเสี่ยงต่ำ (low-risk ingredient) โดยผ่านแนวทางการประเมินสารสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงต่ำ ตามภาคผนวกที่ ๒ สำหรับข้อกำหนดข้อมูลด้านความปลอดภัยและคุณภาพในการยื่นขอเป็นตัวยาคัญความเสี่ยงต่ำใช้ตามแนวทาง Information required in an evaluation of a substance for use in listed medicines ของ TGA⁴ หรือขอประเมินแบบย่อโดยแสดงหลักฐานอ้างอิงตัวยาที่ผ่านการประเมินให้ใช้ได้ในการจดแจ้งยาเสริมการรักษา (complementary medicines) ของ Therapeutic Goods Administration ของออสเตรเลีย (eBS) หรือรายการตัวยา/monograph ที่ให้ใช้ใน Natural health products ของ Health Canada หรือรายการ OTC monograph ของ US FDA หรือรายการสารที่อนุญาตให้ใช้ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร/อาหาร (neutraceuticals) ในประเทศไทย หรือรายการสารที่อนุญาตให้ใช้ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางในประเทศไทย (cosmeceuticals) สำหรับตัวยาไม่สำคัญดูแนวทางตามภาคผนวกที่ ๓

กรณีที่ผลิตภัณฑ์ยาความเสี่ยงต่ำสูตรผสม ให้เป็นไปตามแนวทางของยุโรปหรือองค์การอนามัยโลกเช่นเดียวกับยาความเสี่ยงสูง หรือตาม Annex II: Combination Ingredients ของแนวทาง Pathway for Licensing Natural Health Products Making Modern Health Claims v1.0 ของ Health Canada

๒. สรรพคุณของตัวยาคัญมีระดับความเสี่ยงในระดับต่ำหรือปานกลาง และมีขนาดการใช้ที่มีประโยชน์ต่างกับขนาดที่เป็นพิษมาก (wide safety margin) สรรพคุณของผลิตภัณฑ์มุ่งหมายใน (๑) การส่งเสริมสุขภาพ (health enhancement) (๒) รักษาสุขภาพ (health maintenance) (๓) ป้องกันขาดหรือพร่องสารอาหาร วิตามิน เกลือแร่ (prevention of dietary deficiency) และ (๔) การบำบัด บรรเทา รักษา หรือป้องกัน ภาวะ อาการ หรือโรคที่ไม่รุนแรงที่หายเองได้ หรือไม่ก่อให้เกิดผลเสียมากขึ้น หากใช้ไม่ได้ผลเท่าที่ต้องการ (treatment, cure, risk reduction or prevention of minor diseases or conditions (including symptoms or risk factors of those conditions), which naturally resolve in a timely manner or for which lower than expected performance of the product should not pose a major risk to the person taking it under the recommended conditions of use) ตามแนวทางการพิจารณาสรรพคุณของตัวยาคัญหรือผลิตภัณฑ์ยาความเสี่ยงต่ำ ในภาคผนวกที่ ๔

๓. ผลิตภัณฑ์มีช่วงความปลอดภัยกว้าง (wide margin of safety) และมีสมดุประโยชน์กับความเสี่ยงในการใช้ยาด้วยตนเอง (ตัดสินใจเอง หรือสามารถสอบถามขอคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์) โดยมีวิธีใช้ ฉลากและข้อมูลยาที่เหมาะสมกับการใช้ยาอย่างสมเหตุผล มีสรรพคุณที่มีความเสี่ยงต่ำ มีอาการไม่พึงประสงค์ไม่รุนแรง (mild profile of adverse reactions) โดยสามารถจัดการผลไม่พึงประสงค์ได้จากฉลาก และเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนที่เหมาะสม รวมถึงข้อมูลเสริมอื่นๆ เช่น digital labeling ส่วนใหญ่ใช้บรรเทาอาการมากกว่าการรักษาโรค

ยาสามัญความเสี่ยงต่ำเป็นยาที่ไม่จำเป็นต้องสั่งจ่ายตามใบสั่งแพทย์ โดยทั่วไปยาสามัญความเสี่ยงต่ำจัดเป็นยาสามัญประจำบ้าน หรือเป็นยาที่ไม่ใช่ยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ แต่ในกรณีที่ยาบางรายการอาจจะจัดเป็นยาอันตราย เช่นยาที่มีความเสี่ยงในการนำไปใช้ในทางที่ผิด จำเป็นต้องดูแลโดยเภสัชกร

⁴ Information required in an evaluation of a substance for use in listed medicines. Australian Regulatory guidelines. Version 1.0, May 2020.

การขึ้นทะเบียนตามช่องทางนี้ สามารถยื่นคำขอเป็นยาความเสี่ยงต่ำชนิดใหม่ หรือยื่นขอโดยอ้างอิง monograph หรืออ้างอิง monograph บางส่วน ในกรณียาวิตามินและเกลือแร่ชนิดรับประทานที่ขึ้นทะเบียนโดยอ้างอิง monograph มีแนวทางตามภาคผนวกที่ ๕

ข้อกำหนดเอกสารด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์ของยาความเสี่ยงต่ำ ได้แก่

ตัวยาสําคัญ ประกอบด้วย

ข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาสําคัญ และ Certificate of analysis

วิธีวิเคราะห์

ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ประกอบด้วย

สูตรส่วนประกอบ

ข้อกำหนดมาตรฐานของส่วนประกอบที่ไม่ใช่ตัวยาสําคัญ

ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และ certificate of analysis

วิธีวิเคราะห์

ข้อมูลสรุปการศึกษาความคงสภาพ

รายละเอียดข้อมูลการศึกษาความคงสภาพ

ฉลากและเอกสารกำกับยา

นอกจากนี้ ในการผลิตและควบคุมคุณภาพของยาความเสี่ยงต่ำ ควรกำหนดให้ยืดหยุ่น เหมาะสมกับระดับความเสี่ยงต่ำ จึงกำหนดให้มีแนวทางเฉพาะสำหรับยาความเสี่ยงต่ำ ตามแนวทางของออสเตรเลีย เช่น การศึกษาความคงสภาพ, Process validation, cleaning validation ตลอดจน ข้อกำหนดมาตรฐานผลิตภัณฑ์ (finish product specification) ให้กำหนดมาตรฐานปริมาณตัวยาสําคัญ โดยใช้หลัก quantified by in put ได้โดยไม่ต้องแสดงรายละเอียดวิธีการวิเคราะห์หากมีคุณสมบัติเป็นไปตามแนวทางของออสเตรเลีย หรือ Quality of Natural Health Products Guide 2015 ของแคนาดา

สำหรับข้อกำหนดมาตรฐานตัวยาสําคัญ (raw material specification) ให้เป็นไปตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือมาตรฐานอื่นที่เหมาะสมในการที่จะควบคุมให้ปลอดภัยและได้มาตรฐาน

มาตรฐานการผลิตตัวยาสําคัญ ต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (GMP) ของตัวยาสําคัญ ในกรณีตัวยาสําคัญที่สามารถใช้เป็นสารช่วย (excipients) หรือเป็นส่วนประกอบในอาหาร เครื่องสำอาง หรือผลิตภัณฑ์สุขภาพอื่น ตัวอย่างเช่น วิตามิน แร่ธาตุ กรดอะมิโน และน้ำมัน สามารถใช้มาตรฐานการผลิตอื่น ได้แก่ ISO ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิต (ISO 9001 Quality Management System หรือ ISO 22000 Food Safety Management System) หรือ HACCP (Hazard Analysis and Critical Point System) หรือ มาตรฐานอื่นที่ผู้ผลิตยาสำเร็จรูปปรับผิชอบให้มีมาตรฐานการผลิตที่เหมาะสม โดยการควบคุมจากข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาสําคัญ หนังสือรับรองผลการวิเคราะห์ (Certificate of analysis) และการตรวจสอบคุณภาพสถานที่ผลิตของระบบของผู้ผลิตตัวยาสําคัญ (system of vendor qualification)

รายการสารช่วยในตำรับเป็นไปตามภาคผนวกที่ ๓ ให้เป็นไปตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือมาตรฐานอื่นที่เหมาะสมในการที่จะควบคุมให้ปลอดภัยและได้มาตรฐาน โดยผู้ผลิตยาสำเร็จรูปปรับผิชอบให้มีมาตรฐานการผลิตที่เหมาะสมน่าเชื่อถือ ในกรณีเป็นสารช่วย (excipients) ในตำรับ มีการใช้เป็นส่วนประกอบในอาหาร เครื่องสำอาง หรือผลิตภัณฑ์สุขภาพอื่น อาจใช้มาตรฐานการผลิต เช่น ISO ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิต (ISO 9001 Quality Management System หรือ ISO 22000 Food Safety Management System)

หรือ HACCP (Hazard Analysis and Critical Point System) หรือมาตรฐาน GMP ตามพระราชบัญญัติอาหารได้

๕. รูปแบบและช่องทางในการประเมินทะเบียนตำรับยา

๕.๑ รูปแบบในการประเมินทะเบียนตำรับยา แบ่งได้เป็น ๒ รูปแบบ ดังนี้

๕.๑.๑ การประเมินเต็มรูปแบบ (full assessment)

๕.๑.๒ การประเมินแบบย่อ (abbreviated assessment) ได้แก่

๕.๑.๒.๑ การประเมินแบบย่อ (abridged assessment) มีรายงานผลการประเมินของหน่วยงานกำกับดูแลยาที่เข้มงวด (un-redacted evaluation report from stringent NRAs) ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอมรับ อย่างน้อย ๑ ประเทศ มาประกอบการประเมิน โดยอาจเป็นผลิตภัณฑ์ที่เหมือนกันทุกประการ เพื่อให้สามารถประเมินในส่วนที่ความแตกต่างอาจกระทบต่อคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย รวมถึง การยื่นรายงานการประเมินของประเทศญี่ปุ่น (PMDA) ตามความร่วมมือของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาและ PMDA เพื่อประกอบการประเมิน ทั้งนี้การประเมินแบบย่อ ในบางกรณี สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจปรับไปเป็นการประเมินเต็มรูปแบบได้ตามความเหมาะสม

๕.๑.๒.๒ การประเมินแบบอ้างอิงรายงานการประเมินผ่านองค์การอนามัยโลก (CRP reliance assessment) ได้แก่ WHO Prequalification Collaborative Registration Procedure, PQ CRP) การอ้างอิงรายงานการประเมินจากหน่วยงานกำกับดูแลยาที่ประสานการดำเนินการโดยองค์การอนามัยโลก (SRA CRP) หากมีความแตกต่างกันในบางประเด็น ผู้ยื่นคำขอต้องสรุปความแตกต่างไว้อย่างชัดเจน ทั้งนี้ ในบางกรณี สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจปรับไปเป็นการประเมินเต็มรูปแบบได้ตามความเหมาะสม

๕.๒ ช่องทางการประเมินทะเบียนตำรับยา

จากความคาดหวังของผู้ป่วยที่จะเข้าถึงยาจำเป็นได้อย่างทันท่วงที จึงมีช่องทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่มีการอำนวยความสะดวก เร่งรัดการวิจัยและพัฒนา ยา และ/หรือเร่งรัดระยะเวลาการประเมินคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ซึ่งมุ่งเน้นการประเมินตามความเสี่ยง ส่งเสริมให้มียาซึ่งมีคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยออกสู่ตลาดในเวลาที่เหมาะสม ส่งเสริมการเข้าถึงยาของผู้ป่วยที่ด้อย ทั้งนี้ สามารถแบ่งช่องทางการประเมินได้เป็น ๒ ช่องทาง ดังนี้

๕.๒.๑ ช่องทางการประเมินปกติ (standard review)

๕.๒.๒ ช่องทางการประเมินแบบเร่งรัด (expedited approval) แบ่งเป็น ๓ แบบ คือ

๕.๒.๒.๑ การประเมินยาเร่งด่วนแบบมีเงื่อนไข (accelerated review) หมายถึง การประเมินยาที่มีความสำคัญเร่งด่วน เช่น ยาที่ใช้สำหรับรักษาโรคที่ร้ายแรงโดยมีประโยชน์เหนือกว่าการรักษาที่มีอยู่ และมีประสิทธิภาพที่ชัดเจนโดยอาจใช้การวิจัยทางคลินิกที่วัด surrogate marker ที่เหมาะสม

๕.๒.๒.๒ การประเมินยาเพื่อเร่งการพัฒนา (fast track review) หมายถึง การประเมินยาซึ่งประกอบด้วยการให้คำปรึกษาแนะนำ และการประเมินข้อมูลยาระหว่างขั้นตอนการพัฒนาที่มีความสำคัญเร่งด่วน เช่น ยาที่ใช้สำหรับรักษาโรคที่ร้ายแรงโดยมีประโยชน์เหนือกว่าการรักษาที่มีอยู่และมีประสิทธิภาพที่ชัดเจนโดยต้องมีผลการวิจัยทางคลินิกที่วัดจุดยุติทางคลินิก (clinical endpoint) มาสนับสนุน

๕.๒.๒.๓ การประเมินยาที่มีความสำคัญเร่งด่วน (priority review) หมายถึง การประเมินยาที่มีความจำเป็นเร่งด่วนในการแก้ไขปัญหาสาธารณสุขของประเทศ หรือปัญหาสุขภาพของประชาชน หรือเป็นยาที่ใช้รักษาโรคร้ายแรงที่เป็นอันตรายต่อชีวิต เช่น ยารักษาโรคเอดส์ โรคมะเร็ง วัณโรค มาลาเรีย เป็นต้น

หรือมีความสำคัญเร่งด่วนตามเกณฑ์ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด อาทิ บัญชียามุ่งเป้า ยากำพรั้า ยาขาดแคลน โดยให้ระยะเวลาการอนุมัติลดลงได้ตามเป้าหมายที่กำหนดไว้

๖. การประเมินสมดุระหว่างประโยชน์กับความเสี่ยงของยา

หลักการและกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

การควบคุมยาเป็นนโยบายสาธารณะซึ่งกำหนดตามความจำเป็นและปัญหาทางสังคมของแต่ละประเทศ โดยจำกัดการดำเนินกิจกรรมของเอกชนเพื่อให้บรรลุเป้าหมายทางสังคมของประเทศ กิจกรรมหลักของการควบคุมยาได้แก่ การออกใบอนุญาตสถานที่และการประกอบกิจการ การตรวจสอบสถานประกอบการ การขึ้นทะเบียนตำรับยา การตรวจสอบติดตามคุณภาพยา การควบคุมการส่งเสริมการขายและโฆษณา ยา และการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยการขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นองค์ประกอบสำคัญในการควบคุมยา เพราะยาทุกชนิดที่จำหน่ายและใช้ในประเทศต้องผ่านการประเมินตามหลักวิทยาศาสตร์ก่อนที่จะอนุมัติทะเบียนตำรับยา แต่ข้อมูลขณะที่อนุมัติอยู่บนพื้นฐานข้อมูลที่จำกัด อาจไม่สะท้อนประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาที่เกิดขึ้นจริง ตลอดจน การพัฒนาองค์ความรู้เกี่ยวกับยาและโรค ส่งผลให้ประโยชน์กับความเสี่ยงของยาเปลี่ยนแปลงไปตามเวลา รัฐจึงต้องจัดระบบที่เหมาะสมในการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยา โดยมีเงื่อนไขให้ผู้รับอนุญาตต้องดำเนินการตามแผนการจัดการความเสี่ยง (risk management plan) เพื่อเชื่อมโยงการกำกับดูแลก่อนและหลังออกตลาดเข้าไว้ด้วยกัน เพื่อให้สามารถประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาได้อย่างต่อเนื่องตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา

การประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาเป็นหลักการสำคัญในการควบคุมยาที่กำหนดไว้ในกฎหมายทั่วโลก ยามีทั้งประโยชน์และความเสี่ยงจากการใช้ยา ยาที่ปลอดภัยมีได้หมายความว่ายานั้นปราศจากความเสี่ยง ผลิตภัณฑ์ยาที่ปลอดภัยหมายถึงการที่ยามีความเสี่ยงในระดับที่เหมาะสมกับประโยชน์ที่จะได้รับกล่าวคือ มีสมดุระหว่างประโยชน์กับความเสี่ยง (benefit-risk balance) ซึ่งสามารถนำมาใช้ในการพิจารณาขึ้นทะเบียน ต่ออายุ สั่งแก้ไขหรือเพิกถอนทะเบียนตำรับยา โดยอาศัยอำนาจตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม ที่สำคัญได้แก่ มาตรา ๘๓ ห้ามมิให้พนักงานเจ้าหน้าที่รับขึ้นทะเบียนตำรับยาเมื่อปรากฏว่า คณะกรรมการยาเห็นว่าตำรับยาที่นำมาขึ้นทะเบียนนั้นมีลักษณะต้องห้ามตามมาตรา ๘๓ เช่น ยาที่ขอขึ้นทะเบียนตามตำรับยานั้น ไม่สามารถเชื่อถือในสรรพคุณได้ หรืออาจไม่ปลอดภัยแก่ผู้ใช้ มาตรา ๘๖ มาตรา ๘๖/๑ และมาตรา ๘๖/๒ ที่กำหนดให้มีการต่ออายุใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา ให้อำนาจในการสั่งแก้ไขทะเบียนตำรับยา ทบทวนตำรับยา เพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของผู้ใช้ยา ตลอดจนการเพิกถอนทะเบียนตำรับยา เมื่อยาตามตำรับยาที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้ อาจไม่ปลอดภัยแก่ผู้ใช้ หรือไม่มีสรรพคุณตามที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้ เป็นต้น

ความหมายของคำ “ประโยชน์ (benefit)” และ “ความเสี่ยง (risk)”

“ประโยชน์” หมายถึง ผลดีของยาในการรักษาที่ได้รับการพิสูจน์แล้ว

“ความเสี่ยง” หมายถึง ความน่าจะเป็นในการเกิดอันตรายจากการใช้ยา

ความแตกต่างของประโยชน์กับความเสี่ยงของยาที่สำคัญคือ การที่ประโยชน์วัดได้ในเชิงปริมาณ ขณะที่ความเสี่ยงเป็นความน่าจะเป็นในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

องค์ประกอบของประโยชน์และความเสี่ยงของยา มีดังนี้

(๑) ผลที่พึงประสงค์ (favourable effects) หมายถึง ผลใด ๆ ที่เป็นประโยชน์ต่อกลุ่มประชากรเป้าหมายและสัมพันธ์กับผลิตภัณฑ์ยา ผลดังกล่าวมักหมายถึงประโยชน์ (benefits) หรือประโยชน์ทางคลินิก (clinical benefits)

(๒) ผลที่ไม่พึงประสงค์ (unfavourable effects) หมายถึง ผลใด ๆ ที่ทำลายหรือทำให้เกิดอันตราย (detrimental effects) ที่เกิดจากผลิตภัณฑ์ยา ผลดังกล่าวมักหมายถึงความเสี่ยง (risk) หรืออันตราย (harm/hazard) จากการใช้ยาทั้งที่รู้หรือไม่รู้มาก่อน และยังหมายถึงผลของยาใด ๆ ที่ทำให้เกิดข้อกังวลว่าจะทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ต่อสุขภาพของผู้ป่วย การสาธารณสุขหรือสิ่งแวดล้อม

(๓) ความไม่แน่นอน (uncertainty) ผลทั้งสองข้างต้นมีความไม่แน่นอนที่เกิดจากความแปรปรวน (variation) ของอคติจากปัจจัยบางประการ วิธีการวิจัยผิดพลาด ข้อจำกัดของข้อมูล เช่น ขนาดตัวอย่าง ระเบียบวิธีวิจัย หรือระยะเวลาในการติดตามผล

(๔) สมดุลระหว่างประโยชน์กับความเสี่ยง (benefit-risk balance) เป็นการเปรียบเทียบผลไม่พึงประสงค์กับผลที่พึงประสงค์โดยคำนึงถึงความไม่แน่นอนของผลดังกล่าว

หลักการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาประกอบด้วย ๕ หลักการได้แก่

หลักการที่ ๑ การประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงแยกกันในแต่ละข้อบ่งใช้ (a separate benefit-risk balance for each indication)

ควรประเมินแยกกัน เนื่องจากมีการทดสอบยาแยกกันในแต่ละข้อบ่งใช้ ประสิทธิภาพหรือประโยชน์ของยาในแต่ละข้อบ่งใช้มีความแตกต่างกัน และความปลอดภัยก็ไม่จำเป็นต้องเหมือนกัน ซึ่งเหตุผลหนึ่งที่อธิบายได้คือขนาดยาที่อาจแตกต่างกันในแต่ละข้อบ่งใช้

หลักการที่ ๒ ควรนำข้อมูลที่มีทั้งหมดมาใช้ในการพิจารณาประเมินประโยชน์กับความเสี่ยง (all available data should be considered in benefit-risk assessment)

ควรนำข้อมูลที่มีทั้งหมดและข้อมูลที่เกี่ยวข้องมาใช้ในการพิจารณาประเมินประโยชน์กับความเสี่ยง ตัวอย่างเช่น คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ต้องประกอบด้วยข้อมูลที่ครบถ้วนทั้งคุณภาพของตัวยาสำคัญ ตัวยาไม่สำคัญและผลิตภัณฑ์ยา การศึกษาพรีคลินิก และการศึกษาทางคลินิก

หลักการที่ ๓ ควรนำธรรมชาติของโรคมารวมใช้ในการพิจารณาประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยา (The nature of the disease should be taken into account for benefit-risk balance)

ความรุนแรงและพยากรณ์ (prognosis) ของโรคที่เข้ารักษามีผลอย่างสำคัญต่อการพิจารณาเปรียบเทียบประโยชน์กับความเสี่ยงของยา ตัวอย่างเช่น ในโรคที่หายได้เอง เช่น การติดเชื้อไขว้หวัดใหญ่ อาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงจากการใช้ยามีแนวโน้มส่งผลให้ประโยชน์ที่ได้รับจากยาน้อยกว่าความเสี่ยงในทางตรงกันข้ามโรคที่มีอัตราการเสียชีวิตสูง การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงจากการใช้ยาอาจยังน้อยกว่าประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ยา โดยทั่วไปความรุนแรงของโรคที่เพิ่มขึ้นจะทำให้ระดับการยอมรับความเสี่ยงจากการใช้ยาเพิ่มขึ้น ยิ่งโรครุนแรงน้อยลงเท่าใด ประโยชน์ที่ได้จากการใช้ยาก็ยิ่งต้องมากขึ้นเพื่อให้ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง

หลักการที่ ๔ สมดุลของประโยชน์กับความเสี่ยงของยาเชิงสัมบูรณ์และเชิงสัมพัทธ์ (Absolute versus relative benefit-risk balance)

ควรพิจารณาประโยชน์กับความเสี่ยงเชิงสัมพัทธ์โดยเปรียบเทียบกับการรักษาอื่นเสมอ ตัวอย่างเช่น กฎหมายยาของประเทศเยอรมันกำหนดให้พิจารณาความเสี่ยงของแนวทางการรักษาอื่น ได้แก่ ความเสี่ยงเมื่อไม่ได้รับการรักษา และสมดุลของประโยชน์กับความเสี่ยงของการรักษาด้วยวิธีอื่น (ถ้ามี)

หลักการที่ ๕ สมดุลของประโยชน์กับความเสี่ยงของยานั้นเปลี่ยนแปลงได้ตามเวลา (The benefit-risk balance is dynamic and evolves over time)

สมดุลของประโยชน์กับความเสี่ยงของยานั้นเปลี่ยนแปลงได้ตามเวลาที่เปลี่ยนไป เนื่องจากข้อมูลใหม่มีเพิ่มขึ้นขณะวิจัยพัฒนายาใหม่ และข้อสรุปเกี่ยวกับสมดุลของประโยชน์กับความเสี่ยงของยาขณะขึ้นทะเบียน

ตำรับยาอาจเปลี่ยนแปลงไปหลังการจำหน่ายยา ทั้งนี้เนื่องจากเหตุผลหลัก ๒ ประการคือ ข้อมูลใหม่ของยานั้น และปัจจัยภายนอกอื่น เช่น การมียาใหม่ชนิดอื่นเข้าสู่ตลาด ยาสูตรผสมหรือวิธีการรักษาอื่น

สมดุลระหว่างประโยชน์กับความเสียหายของยาในการตัดสินใจขึ้นทะเบียน ทบทวนหรือต่ออายุทะเบียนตำรับ

เพื่อคุ้มครองผู้บริโภคจากการใช้ผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพ มีประสิทธิภาพและปลอดภัย ทันการณ์ จึงกำหนดกรอบการกำกับดูแลยาตามกฎหมายเท่าที่จำเป็น ตามระดับความเสี่ยงบนพื้นฐานทางวิทยาศาสตร์ที่มีการประเมินประโยชน์ ความเสี่ยง และความไม่แน่นอน (uncertainty) โดยพิจารณาจากคุณสมบัติตามธรรมชาติของผลิตภัณฑ์ วัตถุประสงค์ในการใช้ วิธีใช้ทั้งขนาดและระยะเวลา โดยมีการประเมินประโยชน์กับความเสียหายอย่างสมเหตุผล โปร่งใสและยึดผู้บริโภคเป็นศูนย์กลาง ตั้งแต่คิดค้น วิจัยพัฒนา การตัดสินใจอนุญาตผลิตภัณฑ์ทั้งก่อนและหลังออกสู่ตลาดจนครบวงจรของผลิตภัณฑ์ โดยพัฒนาให้เป็นระบบที่มีประสิทธิภาพ ยั่งยืนและตอบสนองทันต่อความก้าวหน้าของวิทยาศาสตร์ พฤติกรรมของผู้บริโภคและผู้ป่วย และมาตรฐานการรักษาในระบบสุขภาพ ส่งเสริมการผลิตในประเทศเพื่อความมั่นคงและสร้างความสามารถในการแข่งขัน

การประเมินประโยชน์กับความเสียหายเป็นหลักการสำคัญในการควบคุมกำกับผลิตภัณฑ์ แม้มีข้อกำหนดว่าผลิตภัณฑ์จะต้องมีความปลอดภัย แต่ความปลอดภัยมิได้หมายความว่าผลิตภัณฑ์นั้นมีความเสี่ยงเป็นศูนย์ ผลิตภัณฑ์ที่ปลอดภัยหมายถึงการที่ผลิตภัณฑ์มีความเสี่ยงในระดับที่เหมาะสมกับประโยชน์ที่จะได้รับ ผู้ที่เกี่ยวข้องในระบบทุกคนมีบทบาทสำคัญในการควบคุมให้ผลิตภัณฑ์มีประโยชน์เหนือกว่าความเสี่ยงตั้งแต่การวิจัยพัฒนา ทดสอบ ผลิต และการใช้

การประเมินสมดุลระหว่างประโยชน์กับความเสียหายของยาเพื่อตัดสินใจขึ้นทะเบียน ทบทวนหรือต่ออายุทะเบียนตำรับยา ตั้งอยู่บนพื้นฐานของการที่ผลิตภัณฑ์มีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงโดยมีระดับความไม่แน่นอนที่สมเหตุผล และจัดการความเสี่ยงได้อย่างเหมาะสม ในการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงผลิตภัณฑ์ อาจพบคำถามที่เป็นข้อกังวล ซึ่งต้องพิจารณาต่อไปว่าในแต่ละข้อกังวลทำให้เกิดความเสี่ยงใดบ้าง มีผลกระทบสูงหรือไม่ สามารถอธิบายหรือจัดการความเสี่ยงได้หรือไม่ ด้วยวิธีใด ข้อกังวลนี้อาจเกิดขึ้นได้ทั้งด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย เมื่อประเมินแยกแต่ละประเด็นเสร็จสิ้นแล้วจึงนำผลการประเมินทั้งหมดมารวมกัน เพื่อประเมินสมดุลระหว่างประโยชน์กับความเสียหาย ด้วยวิธีการประเมินเชิงคุณภาพหรือระบบการให้คะแนนก็ได้ แนวทางการจัดการความเสี่ยงแตกต่างกันไปตามความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ เช่น การให้ข้อมูลที่ถูกต้องใช้ในการใช้ผลิตภัณฑ์ผ่านการแสดงฉลาก เอกสารกำกับผลิตภัณฑ์ คู่มือการใช้ การจัดอบรมให้ความรู้ ผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงต่ำจะใช้ระบบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์ ขณะที่ผลิตภัณฑ์ใหม่หรือมีความเสี่ยงสูงจะใช้การจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง

ในการประเมินประโยชน์กับความเสียหายของยา โดยทั่วไปจะประเมินตามระดับความเสี่ยงแยกตาม "ข้อบ่งใช้" ซึ่งต้องชัดเจนว่ามุ่งหมายเพื่อการรักษา ป้องกัน บำบัด บรรเทาหรือวินิจฉัยโรคหรือสภาวะของโรค โดยระบุชื่อโรคหรือสภาวะของโรคเป้าหมายที่เฉพาะเจาะจงไว้อย่างชัดเจน ต้องมีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือสนับสนุนอย่างเพียงพอ (supported by substantial evidence) ทั้งนี้ ข้อบ่งใช้ที่อนุญาตจำเป็นต้องมีความสมดุลของประโยชน์กับความเสียหายของยา และไม่อนุญาตให้ยาใดแสดงข้อบ่งใช้ที่ไม่จำเพาะเจาะจง หรือไม่มีข้อมูลที่เพียงพอในการ

กำหนดขนาดยา ดังนั้น ต้องมีหลักฐานพิสูจน์ประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์อย่างเพียงพอ ขณะที่ความน่าจะเป็นในการเกิดผลอันไม่พึงประสงค์จะต้องอยู่ในระดับที่ยอมรับหรือสามารถจัดการได้ ให้ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง

ในกรณีที่มีความเสี่ยงต่ำ จะประเมินแยกตาม "สรรพคุณ" (health/therapeutic benefit) กล่าวคือ การใช้หรือวัตถุประสงค์ของผลิตภัณฑ์กับโรคหรือสภาวะโรคที่ไม่อันตราย หรือการใช้ที่ไม่เฉพาะเจาะจงกับโรคหรือสภาวะของโรค หรือการใช้ให้เกิดผลแก่สุขภาพ โครงสร้าง หรือการกระทำหน้าที่ใด ๆ ของร่างกายของมนุษย์ เช่น การส่งเสริมสุขภาพ บำรุงร่างกาย ลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค การใช้ตามองค์ความรู้ เป็นต้น

ผลิตภัณฑ์ยาความเสี่ยงต่ำต้องมีความปลอดภัยขณะที่มีหลักฐานเพียงพอที่เชื่อได้ว่ามีประโยชน์ในระดับความไม่แน่นอนที่ยอมรับได้ หากผลที่พึงประสงค์ของผลิตภัณฑ์ต่ำกว่าที่คาดหวัง โดยไม่ทำให้เกิดอันตรายต่อผู้บริโภคหรือผู้ใช้ยา ทั้งนี้ ต้องมีการสื่อสารข้อมูลที่เป็นข้อเท็จจริง และไม่ทำให้ผู้บริโภคเข้าใจผิดรวมทั้ง มีการให้ความรู้ที่จำเป็นแก่ผู้ใช้ยาและผู้บริโภค

สรรพคุณของยาความเสี่ยงต่ำมีคุณลักษณะดังนี้

๑. ผลิตภัณฑ์ที่ขนาดการใช้ที่มีประโยชน์ต่างกับขนาดที่เป็นพิษมาก (wide safety margin)
๒. ผลิตภัณฑ์ที่มุ่งหมายใน (๑) การส่งเสริมสุขภาพ (health enhancement) (๒) รักษาสุขภาพ (health maintenance) (๓) ป้องกันขาดหรือพร่องสารอาหาร วิตามิน เกลือแร่ (prevention of dietary deficiency) และ (๔) การบำบัด บรรเทา รักษา หรือป้องกัน ภาวะ อากาศ หรือโรคที่ไม่รุนแรงที่หายเองได้ หรือไม่ก่อให้เกิดให้เกิดผลเสียมากขึ้น หากใช้ไม่ได้ผลเท่าที่ต้องการ (treatment, cure, risk reduction or prevention of minor diseases or conditions (including symptoms or risk factors of those conditions), which naturally resolve in a timely manner or for which lower than expected performance of the product should not pose a major risk to the person taking it under the recommended conditions of use)

ภาคผนวกที่ ๑

การจัดทำฉลากยาเพื่อประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบอาเซียน (ACTD)

ฉลากยาตาม ACTD แบ่งเป็น ๓ แบบ คือ Unit Carton, Inner Label และ Blister/Strips ดังนี้

๑. ข้อกำหนดของฉลากบนกล่องบรรจุยา (UNIT CARTON)

๑.๑ ชื่อยา (Product name)

๑.๒ รูปแบบยา (Dosage form)

๑.๓ ชื่อของตัวยาสำคัญ (Name of Active Ingredient(s))

๑.๔ ความแรงของตัวยาสำคัญ (Strength of Active ingredient(s))

๑.๕ รุ่นการผลิต (Batch number)

๑.๖ วันผลิต (Manufacturing date)

๑.๗ วันสิ้นอายุ (Expiration date) ต้องแสดงคำว่า “ยาสิ้นอายุ”

๑.๘ วิธีการให้ยา (Route of Administration)

๑.๙ สภาวะการเก็บรักษา (Storage condition)

๑.๑๐ เลขทะเบียนตำรับยา (Country's Registration Number)

๑.๑๑ ชื่อและที่อยู่ของผู้รับอนุญาตผลิต หรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร (Name and address of Marketing Authorization Holder)

๑.๑๒ ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตในต่างประเทศ (ในกรณีนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร (Name and address of manufacturer)

๑.๑๓ ข้อความพิเศษบนฉลาก (special labelling) เช่น ยาใช้ภายนอก ยาใช้เฉพาะที่ ยาอันตราย ยาควบคุมพิเศษ, ปริมาณแอลกอฮอล์, รูป/เครื่องหมาย/ข้อความ บนฉลากหรือเอกสารกำกับยา เพื่อเชื่อมต่อกับข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หรือใช้ตรวจสอบย้อนกลับผลิตภัณฑ์ เป็นต้น

๑.๑๔ ปริมาณยาที่แนะนำในแต่ละวันสำหรับยาวิตามินและเกลือแร่ (Recommended Daily Allowance)

๑.๑๕ คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข (Warning)

๑.๑๖ ขนาดบรรจุ (Pack sizes)

แนวทางปฏิบัติ

(๑) ฉลากแบบ Unit Carton ใช้กับฉลากของภาชนะบรรจุภายนอก เช่น ฉลากกล่องบรรจุขวด กล่องบรรจุกระป๋อง กล่องบรรจุแผงยา เป็นต้น

(๒) มีข้อมูลที่เพิ่มเติมจากปัจจุบัน คือ Dosage Form และ Route of Administration

ก. การแจ้ง Dosage form อาจแจ้งแยก เช่น ยาชนิดเม็ด ยาชนิดฉีด Tablet Suppository เป็นต้น หรือแจ้งเป็นส่วนหนึ่งของชื่อยาก็ได้ เช่น XYZ Capsule เป็นต้น

ข. การแจ้ง Route of administration อาจแจ้งแยก เช่น IM IV เป็นต้น หรือแจ้งอยู่ในวิธีการใช้ยา ก็ได้ เช่น รับประทานครั้งละ ๑ เม็ด วันละ ๓ ครั้ง หลังอาหาร หรือใช้ทาตามที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา เป็นต้น

(๓) การแจ้ง Recommended Daily Allowance ให้แจ้งเป็น % RDA กล่าวคือให้แจ้งว่าปริมาณวิตามินและเกลือแร่ ที่มีอยู่ในสูตรตำรับยานั้น เป็นกี่ % ของ RDA สำหรับค่า RDA จะใช้ตามมาตรฐานสากลที่ปรากฏในตำรายาต่าง ๆ หรือใช้ตาม Thai RDA ก็ได้ ทั้งนี้ให้ส่งเอกสารอ้างอิงของ ค่า RDA นั้น ๆ มาประกอบการพิจารณาด้วย

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการพิจารณาทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่ยื่นคำขอโดยวิธีทางอิเล็กทรอนิกส์

(๔) Marketing Authorization Holder ในข้อ ๑.๑๑ หมายถึง ผู้รับอนุญาตผลิต หรือผู้รับอนุญาตนำ หรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร แล้วแต่กรณี

(๕) การระบุชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตในต่างประเทศ ในกรณีนำเข้าหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาใน ราชอาณาจักร(Name and address of manufacturer) ในข้อ ๑.๑๒ ในกรณีที่ทะเบียนตำรับยาใดมีผู้ผลิต มากกว่า ๑ รายในสายการผลิต หรือมีมากกว่า ๑ สายการผลิต (additional manufacturing site) ปฏิบัติดังนี้

ฉลากอย่างน้อยให้ระบุ

(๑) ชื่อผู้ผลิตยาสำเร็จรูป (finished bulk) ที่ผลิตยารุ่นนั้น และแนะนำให้แสดงผู้ผลิตทุกแหล่งที่ รับผิดชอบในการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย ที่ผลิตยารุ่นนั้น หรือ

(๒) ผู้ผลิตทุกแหล่งโดยแสดงเป็นเครื่องหมาย เช่น 2D barcodeร่วมกับผู้ผลิตทุกแหล่งที่รับผิดชอบใน การตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย ที่ผลิตยารุ่นนั้น

- เอกสารกำกับยา อย่างน้อยให้ระบุชื่อผู้ผลิตยาสำเร็จรูปทุกแหล่ง และแนะนำให้แสดงผู้ผลิตทุกแหล่งที่ รับผิดชอบในการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย

- ในการยื่นคำขอขึ้นทะเบียน/คำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ให้ผู้รับอนุญาตมีหนังสือแจ้งระบบของผู้ผลิตใน ต่างประเทศในการแยกผลิตภัณฑ์ที่มีผู้ผลิตมากกว่า ๑ แหล่ง ให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบ

(๓) กรณีที่แสดงรูป/เครื่องหมาย/ข้อความ บนฉลากหรือเอกสารกำกับยา เพื่อเชื่อมต่อกับข้อมูล อิเล็กทรอนิกส์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หรือใช้ตรวจสอบย้อนกลับผลิตภัณฑ์ ให้สามารถลด การแสดงข้อมูลฉลากบางหัวข้อลงได้ ตามความเหมาะสมเป็นรายกรณีหรือตามแนวทางที่จะกำหนดต่อไป

๒. ข้อกำหนดฉลากยาด้านใน (INNER LABEL)

๒.๑ ชื่อยา (Product name)

๒.๒ รูปแบบยา* (Dosage form)

๒.๓ ชื่อของตัวยาสำคัญ (Name of Active Ingredient(s))

๒.๔ ความแรงของตัวยาสำคัญ (Strength of Active ingredient(s))

๒.๕ รุ่นการผลิต (Batch number)

๒.๖ วันผลิต* (Manufacturing date)

๒.๗ วันสิ้นอายุ (Expiration date)

๒.๘ วิธีการให้ยา (Route of Administration)

๒.๙ สภาวะการเก็บรักษา* (Storage condition)

๒.๑๐ เลขทะเบียนตำรับยา* (Country's Registration Number)

๒.๑๑ ชื่อและที่อยู่ของผู้รับอนุญาตผลิต หรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร* (Name and address of Marketing Authorization Holder)

๒.๑๒ ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตในต่างประเทศ (ในกรณีนำเข้าหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาใน ราชอาณาจักร* (Name and address of manufacturer)

๒.๑๓ ข้อระบุพิเศษบนฉลาก* (special labeling) เช่น ยาใช้ภายนอก ยาใช้เฉพาะที่ ยาอันตราย ยา ควบคุมพิเศษ, ปริมาณแอลกอฮอล์ , รูป/เครื่องหมาย/ข้อความ บนฉลากหรือเอกสารกำกับยา เพื่อเชื่อมต่อกับ ข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หรือใช้ตรวจสอบย้อนกลับผลิตภัณฑ์ เป็นต้น

๒.๑๔ ปริมาณยาที่แนะนำในแต่ละวันสำหรับยาวิตามินและเกลือแร่* (Recommended Daily Allowance)

๒.๑๕ คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข* (Warning)

๒.๑๖ ขนาดบรรจุ (Pack sizes)

หมายเหตุ * หมายถึง ยกเว้นไม่แสดงได้ในกรณีไวแอลหรือแอมพูลขนาดเล็ก (exempted for small ampoule and vial)

แนวทางปฏิบัติ

(๑) ฉลากแบบ Inner Label ใช้กับฉลากภาชนะบรรจุภายใน เช่น ขวด ครอบง เป็นตัน

(๒) ข้อยกเว้นสำหรับ small ampoule and vial นั้น ให้หมายความรวมถึงฉลากยาขนาดเล็กซึ่งมีพื้นที่ไม่เกิน ๓ ตารางนิ้ว ของภาชนะบรรจุทุกประเภท

(๓) การระบุชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตในต่างประเทศ (ในกรณีนำเข้าหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร (Name and address of manufacturer) ในข้อ ๒.๑๒ ในกรณีที่ทะเบียนตำรับยาใดมีผู้ผลิตมากกว่า ๑ รายในสายการผลิต หรือมีมากกว่า ๑ สายการผลิต (additional manufacturing site) ปฏิบัติดังนี้

- ฉลากอย่างน้อยให้ระบุชื่อผู้ผลิตยาสำเร็จรูป (bulk processing) ที่ผลิตยารุ่นนั้น และแนะนำให้ผู้ผลิตทุกแห่งที่รับผิดชอบในการตรวจสอบหรือผ่านเพื่อจำหน่าย ที่ผลิตยารุ่นนั้น

- เอกสารกำกับยา อย่างน้อยให้ระบุชื่อผู้ผลิตยาสำเร็จรูปทุกแห่ง และแนะนำให้ผู้ผลิตทุกแห่งที่รับผิดชอบในการตรวจสอบหรือผ่านเพื่อจำหน่าย

- ในการยื่นคำขอขึ้นทะเบียน/คำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ให้ผู้รับอนุญาตมีหนังสือแจ้งระบบของผู้ผลิตในต่างประเทศในการแยกผลิตภัณฑ์ที่มีผู้ผลิตมากกว่า ๑ แห่ง ให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบ

(๔) กรณีที่แสดงรูป/เครื่องหมาย/ข้อความ บนฉลากหรือเอกสารกำกับยา เพื่อเชื่อมต่อกับข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หรือใช้ตรวจสอบย้อนกลับผลิตภัณฑ์ ให้สามารถลดการแสดงผลข้อมูลฉลากบางหัวข้อลงได้ ตามความเหมาะสมเป็นรายกรณีหรือตามแนวทางที่จะกำหนดต่อไป

๓. ข้อกำหนดฉลากยาบนบลิสเตอร์หรือสตริป (BLISTER/STRIPS)

๓.๑ ชื่อยา (Product name)

๓.๒ ชื่อของตัวยาสำคัญ # (Name of Active Ingredient(s))

๓.๓ ความแรงของตัวยาสำคัญ # (Strength of Active ingredient(s))

๓.๔ รุ่นการผลิต (Batch number)

๓.๕ วันสิ้นอายุ (Expiration date)

๓.๖ ชื่อ/สัญลักษณ์ของผู้ผลิต / เจ้าของผลิตภัณฑ์/ ผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร (country specific)

๓.๗ เลขทะเบียนตำรับยา (Country's Registration Number) (country specific)

หมายเหตุ # หมายถึง ไม่ต้องระบุในกรณีผลิตภัณฑ์ที่มีตัวยาสำคัญ มากกว่า ๓ ชนิดขึ้นไป ตัวอย่างเช่น ยากลุ่มวิตามินรวม และเกลือแร่ แนะนำให้ระบุบนฉลากว่า วิตามินรวมและเกลือแร่ หรือ multivitamins and multiminerals

แนวทางปฏิบัติ

๑. ข้อกำหนดตามข้อ ๓.๖ ให้แสดงอย่างใดอย่างหนึ่ง

๒. ข้อกำหนดตามข้อ ๓.๗ จะแสดงหรือไม่ก็ได้

๓. กรณีที่แสดงรูป/เครื่องหมาย/ข้อความ บนฉลากหรือเอกสารกำกับยา เพื่อเชื่อมต่อกับข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หรือใช้ตรวจสอบย้อนกลับผลิตภัณฑ์ ให้จัดทำได้ตามความเหมาะสมเป็นรายกรณีหรือตามแนวทางที่จะกำหนดต่อไป

หมายเหตุ

(๑) กรณียาที่มีเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนเพิ่มเติมซึ่งปฏิบัติอยู่ในปัจจุบัน ให้ปฏิบัติเช่นเดิมเช่น ยามะเร็ง ต้องระบุข้อความ “ใช้เฉพาะโรงพยาบาล”

(๒) กรณีที่เป็นข้อความที่พระราชบัญญัติกำหนด เช่น คำว่า ยาอันตราย ยาใช้ภายนอก เป็นต้น จะต้องแสดงตามที่พระราชบัญญัติกำหนด ยกเว้นฉลากขนาดเล็กซึ่งมีพื้นที่ไม่เกิน ๓ ตารางนิ้วและแผงยา (Blister/Strips) ให้ใช้คำว่า “Expiry date” หรือ “Exp” แทนคำว่า “ยาสิ้นอายุ” ได้

(๓) ผู้ประกอบการสามารถขอเพิ่มฉลากยาเพื่อการส่งออกได้

ภาคผนวกที่ ๒

เกณฑ์การประเมินสารสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงต่ำ (low risk classification system, LRCS)

เพื่อให้การจัดประเภทความเสี่ยงเป็นระบบ มีความโปร่งใส อธิบายได้ตามเหตุผลและหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ และลดการใช้ดุลยพินิจที่อาจมีความเห็นในการวัดความเสี่ยงที่แตกต่างกันนั้น ต้องมีเครื่องมือในการช่วยการตัดสินใจ จึงควรจัดให้มีระบบการตัดสินใจโดยการให้คะแนน โดยมีเกณฑ์การประเมินสารสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงต่ำ^๕ (low risk classification system, LRCS) ดังนี้

๑. ความปลอดภัยของสาร (safety of the ingredients)

สารสำคัญและสารช่วยที่เป็นส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์จะต้องผ่านการประเมินความปลอดภัย โดยพิจารณาจากประวัติการใช้ ฤทธิ์ทางชีวภาพของสาร (biological activity) ความเป็นไปได้ที่สารอาจไม่ปลอดภัยจากหลักฐานที่ตีพิมพ์ และรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ (Reference: Listed medicines: The role of Australia's medicines regulator)

๒. ช่องทางการบริหารผลิตภัณฑ์ (route of administration)

๓. ความเสี่ยงที่สัมพันธ์กับวัตถุประสงค์ในการใช้และฉลาก (risk associated with the claims including labelled use)

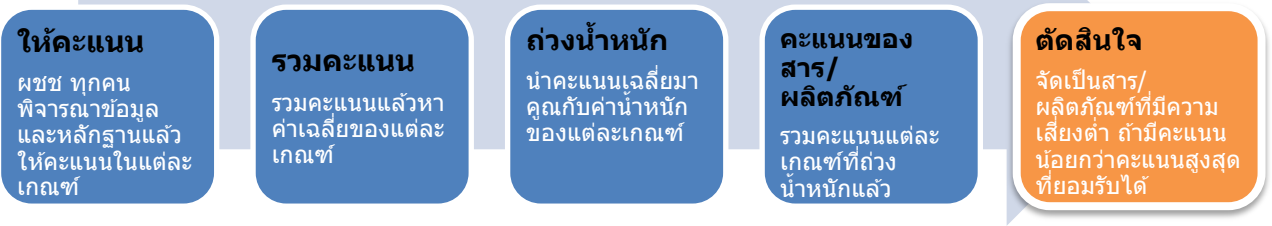
๔. ธรรมชาติของภาวะหรือโรคที่เป็นเป้าหมายในการใช้ ป้องกันหรือรักษา (The nature of the condition being treated or prevented) รวมทั้ง การเสริมสุขภาพ

๕. จำนวนประชากรและคุณลักษณะของประชากรเป้าหมายในการใช้ของผลิตภัณฑ์ (The nature and number of the population using the product)

๖. ผลกระทบจากคุณภาพการผลิตต่ำ (The impact of poor quality in manufacture)

ความเสี่ยงตามเกณฑ์ข้างต้น จะประเมินโดยการให้คะแนนตามระดับความเสี่ยง (qualitative risk level) ที่กำหนดไว้ล่วงหน้าตามความเหมาะสม เช่น ด้านคุณภาพการผลิตอาจแบ่งเป็นความเสี่ยงสูง (high) ปานกลาง (moderate) ต่ำ (low) ต่ำมาก (very low) ต่ำอย่างยิ่ง (extremely low) เสี่ยงต่ำจนเชื่อได้ว่าไม่มีผลใดๆ (Negligible) ด้านความปลอดภัย อาจแบ่งเป็น ความเสี่ยงสูง ปานกลาง ต่ำเป็นต้น จากนั้น นำมาให้ น้ำหนักของแต่ละเกณฑ์ จากนั้นนำมาคูณกับคะแนน หรือบวกกันแล้วหาค่า สรุปดังภาพ

⁵ Consultation: Options for the future regulation of low risk products V1.0 March 2017



แล้วนำมาให้คะแนนโดยผู้เชี่ยวชาญตามกระบวนการดังนี้

	ข้อเสนอคะแนน	คะแนนรวมของ ผชช	คะแนนเฉลี่ย	คะแนนเฉลี่ยคูณ น้ำหนัก	คะแนนของแต่ละ เกณฑ์	เหตุผลและหลักฐาน
Ingredients						
- history of use						
- biological activity						
- potential safety issues for literature						
- AE report						
Route of administration						
Claims including labelled use						
Nature of condition(s) being treated and/or prevented including other health promotion						
Nature and size of the population using the product						
Impact of poor quality manufacturing						
คะแนนของสาร/ผลิตภัณฑ์						

วิธีการข้างต้นสามารถนำไปใช้ได้กับสารสำคัญ ผลิตภัณฑ์ และประเภทของผลิตภัณฑ์ การปรับคะแนนหรือการตัดสินใจที่ไม่สอดคล้องกับคะแนน ใช้วิธีการประชุมผู้เชี่ยวชาญแล้วบันทึกเหตุผล หลักฐานประกอบไว้ด้วย

ตัวอย่างการกำหนดระดับคะแนนของแต่ละเกณฑ์ มีดังนี้

(๑) ช่องทางการบริหารผลิตภัณฑ์ (route of administration)

ช่องทางการบริหารมีระดับความเสี่ยงต่อผู้ป่วยสูงขึ้นตามลำดับดังนี้

- ก. topical
- ข. Oral, vaginal, และ rectal
- ค. Pulmonary/Inhalation
- ง. Parenteral, ophthalmic, และ ผลิตภัณฑ์ที่ใช้กับแผลเปิด (open wound)

โดยทั่วไปสารที่ใช้ในผลิตภัณฑ์ที่มีรูปแบบยา Parenteral dosage form ต้องมี low bioburden หรือ pyrogen-free สารที่ใช้ผลิตผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ หรือไม่กระทบกับกระบวนการทำให้ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปปราศจากเชื้อ ผู้ผลิตสารรับผิดชอบข้อกำหนด bacterial endotoxins specification หรือ pyrogen-free ก็ต่อเมื่อแสดงไว้ในข้อกำหนดมาตรฐานวัตถุดิบ ฉลาก สัญญาการซื้อขาย ข้อมูลแม่บทวัตถุดิบ

และสารสกัด (active substance master file, ASMF/DMF) (The International Pharmaceutical Excipients Council. QUALIFICATION OF EXCIPIENTS FOR USE IN PHARMACEUTICALS 2008)

(๒) ประสิทธิภาพการผลิต

Manufacturing/Performance	High	๖	manufacturing quality, poor product quality or non-performance likely to cause serious injury
	Moderate	๕	manufacturing quality, poor product quality or non-performance likely to cause minor injury
	Low	๔	manufacturing quality, poor product quality or non-performance unlikely to cause any injury
	Very Low	๓	manufacturing quality, poor product quality or non-performance likely to be noticed before use
	Extremely low	๒	manufacturing quality, poor product quality or non-performance likely to cause inconvenience
	Negligible	๑	manufacturing quality, poor product quality or non-performance unlikely due to simple nature of product

จากตาราง หากมีการปฏิบัติตามมาตรฐานและข้อกำหนดในการผลิตแต่พบว่าปัญหาเกิดขึ้นหรือไม่ได้ปฏิบัติตามมาตรฐานที่กำหนดจะมีความเสี่ยงอย่างไร

ภาคผนวกที่ ๓

แนวทางการประเมินและรายการสารช่วยในตำรับที่ยอมรับให้ใช้ในผลิตภัณฑ์ยา

การประเมินสารช่วยมุ่งเน้นการประเมินความปลอดภัย โดยประเมินจากข้อมูลความปลอดภัย พิษวิทยาและประวัติการใช้ สำหรับมาตรฐานการผลิตยังไม่ได้แนะนำให้ นำ GMP มาบังคับตามกฎหมายแต่มีคำแนะนำให้ปฏิบัติตามแนวทางสากล เช่น IPEC-PQG Excipient GMP Guide เป็นต้น

การประเมินสารช่วยมีขั้นตอนตามลำดับดังนี้

๑. สารช่วยที่อนุญาตให้ใช้เป็นสารช่วยในผลิตภัณฑ์สุขภาพมาก่อน

ตามแนวทาง ICH Guideline M๔๙, Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. กำหนดให้สารช่วยที่ไม่ใช่สารใหม่ หมายถึง สารช่วยที่มีองค์ความรู้ที่มากพอเป็นที่ยอมรับ (well-established) และมีการใช้กันทั่วไปในยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียน ซึ่งโดยทั่วไปจะเป็นรายการสารในเภสัชตำรับ (pharmacopoeia) ดังนั้น สารช่วยที่ไม่จัดเป็นสารใหม่ ได้แก่

๑.๑ สารช่วยที่อนุญาตให้ใช้ในยาแผนโบราณและผลิตภัณฑ์เสริมสุขภาพตามแนวทางของอาเซียน (ASEAN TMHS)

๑.๒ สารช่วยที่อนุญาตให้เป็น food additive, food contact packaging component ตามกฎหมายด้านอาหาร

๑.๓ สีสผสมอาหารตามกฎหมายด้านอาหาร

๑.๔ สารช่วยที่อนุญาตให้ใช้ทางยาตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ pharmacopoeia เช่น U.S. Pharmacopoeia (USP-NF), European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), or Japanese Pharmacopoeia (JP) รวมถึง รายการสารที่ใช้ในยาแผนโบราณ ตามกฎกระทรวง/กฎหมายยา

๑.๕ สารช่วยที่ปรากฏในตำราที่เป็นที่ยอมรับอย่างกว้างขวาง เช่น “Handbook of Pharmaceutical Excipients”, “Fiedler: Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete” (Encyclopedia of excipients for pharmaceutical, cosmetic and related use).

๑.๖ หลักฐานอื่นที่แสดงว่ามีการใช้ในมนุษย์มาก่อน (human exposure) ซึ่งต้องมีเหตุผลที่อธิบายได้ว่ามีความปลอดภัย เช่น มีการใช้ในตำรับยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาจากหน่วยงานที่ได้รับการยอมรับในระดับสากล สารที่ยอมรับให้ได้ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง

แหล่งข้อมูลที่ใช้อ้างอิงประกอบการประเมินความปลอดภัยของสารช่วย (Ref The International Pharmaceutical Excipients Council. QUALIFICATION OF EXCIPIENTS FOR USE IN PHARMACEUTICALS ๒๐๐๘)

(๑) Inactive Ingredient Database (IID) ของ US FDA

Instructions: <http://www.fda.gov/cder/iig/iigfaqWEB.htm>,

Database: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm> หรือ

ปรับปรุงใหม่ <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/most-recent-changes-iiid-database>

เป็นฐานที่จัดทำโดย USFDA เผยแพร่ทางเว็บไซต์ สารช่วยในฐานข้อมูลแสดงรายการสารช่วยที่อนุญาตให้ใช้ในระบบการประเมินยาใหม่ของสหรัฐอเมริกา ข้อมูลของสารช่วยแต่ละรายการประกอบด้วย ชื่อรูปแบบ และประเมินสูงสุดที่ได้เคยอนุมัติในรูปแบบยานั้นๆ ทั้งนี้ การสืบค้นอาจต้องทำด้วยความระมัดระวัง เพราะอาจแสดงชื่อการค้า ชื่อในตำรายา ชื่อทางเคมี หรือ generic description (กรณีสารแต่งสี แต่งกลิ่น)

(๒) Pharmaceutical Excipients Dictionary (JPED) ซึ่งจัดทำโดย Japan Pharmaceutical Excipients Council ร่วมกับ Ministry of Health, Labor, and Welfare ของประเทศญี่ปุ่น

เป็นฐานข้อมูลรายการสารช่วยทุกชนิดที่อนุมัติให้ใช้ในผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับอนุมัติในประเทศญี่ปุ่น รวบรวมมาจาก monograph ใน JP, Japanese Pharmaceutical Excipients (JPE) รวมทั้ง non-monograph excipients ทั้งหมดที่ผ่านการอนุมัติการใช้ ข้อมูลประกอบด้วยรายการชื่อสารที่ไม่ใช่ชื่อการค้า ชื่ออื่นๆ วัตถุประสงค์การใช้ (application) ขนาดสูงสุดที่ให้ใช้ (maximum dosage) แยกตามช่องทางการบริหารการใช้ยา (routes of administration) ของยาที่ได้รับการอนุมัติ อย่างไรก็ตาม Maximum dosage information มีเฉพาะฐาน JPED รุ่นที่เป็นภาษาญี่ปุ่นเท่านั้น

(๓) ฐานข้อมูลของประเทศในกลุ่มสหภาพยุโรป

ไม่ได้มีฐานข้อมูลเป็นการเฉพาะควรสืบค้นจาก monograph ใน Ph Eur “Dictionnaire Vidal” (France), “Die Rote Liste” (Germany), หรือ “The Electronic Medicines Compendium” (UK)

(๔) ฐานข้อมูลของประเทศแคนาดา

List of Acceptable Non-medicinal Ingredients (http://www.hcsc.gc.ca/hpfb-dgpsa/nhpd-dpsn/nmi_list_e.html)

๒. สารช่วยชนิดใหม่ (Novel Excipients) หรือมีช่องทางการบริหารใหม่ (route of administration)

การเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบทางเคมีของสารส่งผลให้เกิดสารช่วยชนิดใหม่ รวมทั้ง การนำสารเดิมที่มีการนำไปใช้ในรูปแบบช่องทางการบริหารใหม่ ซึ่งโดยทั่วไปไม่รวมถึง micronized, compaction อย่างไรก็ตามการผสมสารช่วยเข้าด้วยกันอาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางกายภาพที่ไม่สามารถผสมโดยวิธีการปกติทั่วไปได้ (co-processed excipient) สารช่วยชนิดใหม่ต้องผ่านการประเมินความปลอดภัยก่อนการอนุญาต

สารช่วยแบ่งเป็น สารช่วยตามตำรายา (compendial) กับ นอกตำรายา (non-compendial) กรณีนอกตำรายาอาจใช้ Ingredient Master File, Drug Master File หรือ Drug substance ตาม ICH CTD เพื่อประเมินความปลอดภัยและมาตรฐานการผลิต (GMP)

ภาคผนวกที่ ๔

แนวทางการพิจารณาสรรพคุณของตัวยาสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ยาความเสี่ยงต่ำ

การพิจารณาสรรพคุณของตัวยาสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ยาความเสี่ยงต่ำเป็นตามหลักการประเมินในข้อ ๖. การประเมินสมดุระหว่างประโยชน์กับความเสียหายของยา โดยมีการจัดระดับความเสี่ยงของสรรพคุณ วิธีการแสดงสรรพคุณ และข้อกำหนดเอกสารดังนี้

๑. การจัดระดับความเสี่ยงของสรรพคุณ

ระดับความเสี่ยงของสรรพคุณ แบ่งเป็น ๓ ระดับ ดังนี้

๑.๑ **ระดับความเสี่ยงต่ำ (low-risk claim)** มีช่วงความปลอดภัยของวัตถุประสงค์การใช้ที่กว้าง (wide safety margin) ได้แก่

๑.๑.๑ ใช้รักษา (treatment/cure) ลดความเสี่ยง (risk reduction) หรือป้องกัน (prevention) ภาวะ/โรคที่ไม่รุนแรง (minor disease/conditions) รวมทั้งบรรเทาอาการหรือปัจจัยเสี่ยง ซึ่งภาวะ/โรคดังกล่าวหายได้เองตามธรรมชาติ หรือหากใช้ตามที่แนะนำแล้วไม่ได้ผลตามที่คาดหวังจะไม่ส่งผลให้เกิดความเสี่ยงที่เป็นอันตรายต่อผู้ใช้

๑.๑.๒ ใช้รักษาอาการที่ไม่รุนแรง (minor symptoms) ปัจจัยเสี่ยงของภาวะสำคัญ (risk factor of major conditions) หรือ ลดความเสี่ยงการเกิดภาวะสำคัญดังกล่าว (risk reduction)

๑.๑.๓ ใช้สำหรับการบำรุงสุขภาพ สนับสนุนหรือส่งเสริมสุขภาพ ซึ่งอ้างอิงถึงการช่วยปรับสมดุลด้านชีวเคมีหรือคุณสมบัติของสารอาหารตามธรรมชาติ หรือมีนัยยะว่าให้ผลดีต่อโรคไม่รุนแรง (minor disease) หรือต่อสุขภาพ (health condition)

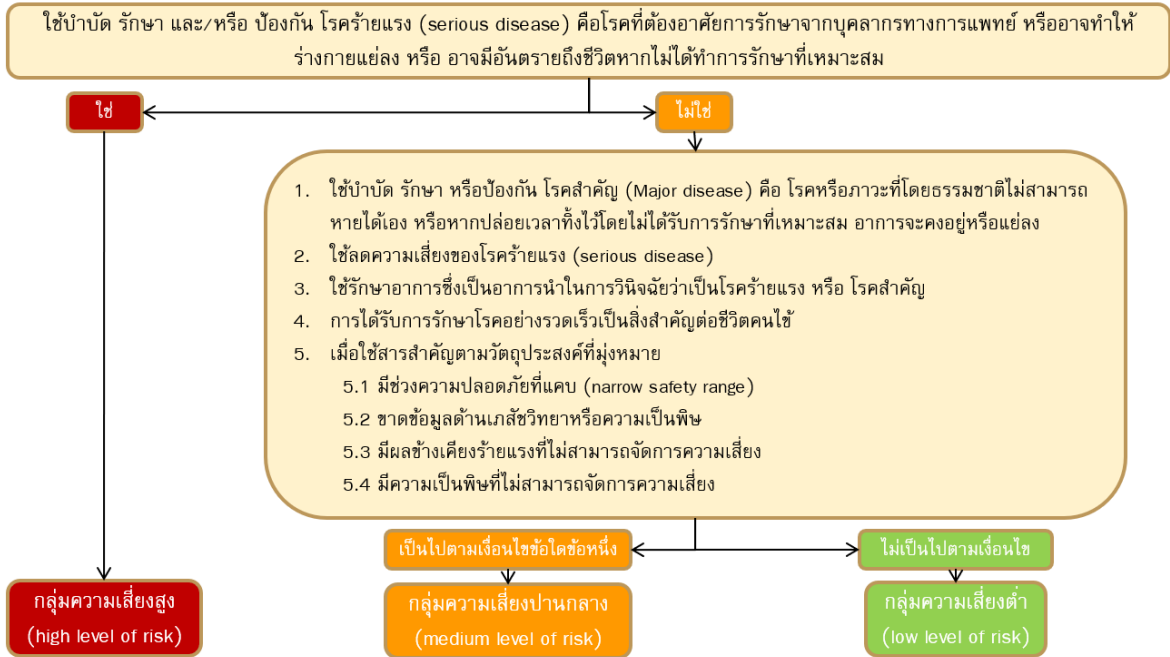
โดยการระบุวัตถุประสงค์การใช้ในกลุ่มนี้สามารถอ้างอิงได้จากฐานข้อมูล permitted indication database ของ TGA

๑.๒ **ระดับความเสี่ยงปานกลาง (medium-risk claim)** ตัวยาสำคัญที่มีจุดประสงค์การใช้ในรูปแบบที่ส่งผลต่อสุขภาพอย่างชัดเจน (significant risk to health) ซึ่งใช้สำหรับ บรรเทา รักษา หรือลดความรุนแรงของการเกิดโรคสำคัญ (major disease) หรือภาวะที่โดยปกติไม่สามารถหายได้เอง หรือหากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมอาการจะคงอยู่หรือแย่ลง รวมถึงการรักษาปัจจัยเสี่ยงของภาวะรุนแรง (risk factor of serious conditions) หรือ ลดความรุนแรงของภาวะดังกล่าวด้วย (risk reduction)

๑.๓ **ระดับความเสี่ยงสูง (high-risk claim)** ตัวยาสำคัญที่มีจุดประสงค์การใช้ที่ก่อให้เกิดความเสี่ยงสูง (serious health risk) ซึ่งปัจจัยคือ มีช่วงความปลอดภัยที่แคบ (Narrowest safety margin) ช่วงขนาดการใช้แคบ ใช้เพื่อบรรเทา รักษา และป้องกัน โรคร้ายแรง (serious disease) ซึ่งต้องอาศัยความเชี่ยวชาญจากบุคลากรทางการแพทย์ หรืออาจทำให้ร่างกายแย่ลง หรือ อาจมีอันตรายถึงชีวิตหากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม

แนวทางการตัดสินใจเพื่อแบ่งระดับความเสี่ยงของวัตถุประสงค์การใช้ สรุปลงแผนภาพ

แผนผังการตัดสินใจเพื่อแบ่งระดับความเสี่ยงของวัตถุประสงค์การใช้



แผนภาพ แนวทางจำแนกระดับความเสี่ยงของวัตถุประสงค์การใช้ของตัวยาสำคัญ

ในทุก ๆ ระดับความเสี่ยงของวัตถุประสงค์การใช้ ผู้ยื่นคำขอทะเบียนผลิตภัณฑ์จำเป็นต้องส่งข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยและประสิทธิภาพเพิ่มเติม หากผลิตภัณฑ์นั้น ใช้ในกลุ่มประชากรพิเศษ เช่น เด็ก ผู้ที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตร ผู้สูงอายุ รวมถึงกรณีที่ไม่ทราบถึงการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารในสูตรตำรับ ไม่ทราบถึงการเกิดอันตรกิริยาระหว่างผลิตภัณฑ์หรือยาอื่น ๆ หรือข้อบ่งใช้ที่อาจก่อให้เกิดการวินิจฉัยคลาดเคลื่อน เป็นต้น ทั้งนี้ยาความเสี่ยงต่ำจะต้องไม่มีวัตถุประสงค์การใช้ที่มีความเสี่ยงสูง

๒. วิธีการแสดงสรรพคุณของยาความเสี่ยงต่ำ

การแสดงสรรพคุณหรือวัตถุประสงค์การใช้ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปควรมีความชัดเจน ครอบคลุมในประเด็นสำคัญที่อาจก่อให้เกิดความสับสนในการใช้ผลิตภัณฑ์ของผู้บริโภค โดยมีองค์ประกอบของโครงสร้างในการเขียนวัตถุประสงค์การใช้ (permitted indication component) ดังนี้

๒.๑ การออกฤทธิ์ (Action) ส่วนนี้เป็นส่วนที่บรรยายเกี่ยวกับผลของการใช้สารหรือผลิตภัณฑ์นี้ เป็นส่วนที่ต้องระบุในข้อบ่งใช้เสมอ ตัวอย่างเช่น “ลดอาการ” “บรรเทาอาการ” “คงสภาพ” “เสริมสร้าง” “กระตุ้น” “พัฒนา”

๒.๒ เป้าหมาย (Target) ส่วนนี้จะบรรยายถึงเป้าหมายของการออกฤทธิ์ โดยสามารถระบุได้ทั้งผลต่อสรีรวิทยา ผลต่อสภาวะจิต หรือผลต่อโรค ความเจ็บป่วย กลุ่มอาการ ความผิดปกติ หรือการบาดเจ็บได้ เป็นส่วนที่ต้องระบุในข้อบ่งใช้เสมอ เช่น “ความแข็งแรงของกระดูก” “สุขภาพโดยทั่วไป” “ความปกติของดวงตา” “อาการปวดศีรษะ” “เสมหะที่มีปริมาณมาก” เป็นต้น

๒.๓ ส่วนขยายของการออกฤทธิ์ (Action Qualifier) เป็นส่วนที่ช่วยให้มั่นใจว่าข้อบ่งใช้จะยังจัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ซึ่งจะเสริมความชัดเจนของประสิทธิภาพของสารหรือผลิตภัณฑ์มากยิ่งขึ้น เป็นส่วนที่อาจระบุในข้อบ่งใช้หรือไม่ก็ได้ ตัวอย่างเช่น “ชั่วคราว/ชั่วคราว” “ช่วย” เพื่อให้ผู้บริโภครู้เข้าใจถึงลักษณะผลิตภัณฑ์และไม่เสี่ยงต่อการรักษาในกรณีที่มีอาการหรือพยาธิภาวะแฝง

๒.๔ ส่วนขยายของเป้าหมาย (Target Qualifier) เป็นส่วนที่ช่วยให้มั่นใจว่าข้อบ่งใช้ไม่ส่งผลให้เกิดความเข้าใจผิดว่าส่งผลในโรคร้ายแรง เป็นส่วนที่อาจระบุในข้อบ่งใช้หรือไม่ก็ได้ ตัวอย่างเช่น “ไม่รุนแรง” “อาการของ..” “ในผู้ที่สุขภาพดี” “ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยโรค...แล้ว” เพื่อช่วยให้ผู้บริโภครู้เข้าใจถึงประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ว่าใช้ในผู้ที่มีอาการไม่รุนแรง หรือเป็นเพียงการบรรเทาอาการมิใช่การรักษา หรือใช้เฉพาะในผู้ที่สุขภาพดี หรือ การระบุว่าใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคแล้วนั้น ก็เป็นการยืนยันว่าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและดูแลเบื้องต้นจากแพทย์แล้ว เป็นต้น

โครงสร้างของการแสดงสรรพคุณ สรุปผังแผนภาพ

Permitted indications – structure

- Permitted indications have a consistent structure and terminology to describe the therapeutic uses that are appropriate for listed medicines
- All permitted indications contain an 'action' and a 'target'



E.g. Help to maintain/support healthy joints

+ กรณีจำเป็น

ประโยชน์หรือข้อความบังคับ
(other requirements)

**เพื่อขยายความให้ผู้บริโภครู้เข้าใจถูกต้อง และลดความเสี่ยงของผู้ป่วย

แผนภาพ โครงสร้างของการเขียนสรรพคุณหรือวัตถุประสงค์การใช้ของผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงต่ำที่ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์แบบจดแจ้ง (ดัดแปลงจากประเทศออสเตรเลีย)

ตัวอย่างของการแสดงสรรพคุณหรือวัตถุประสงค์การใช้ ในกรณีโรคที่รุนแรง สามารถระบุส่วนขยายที่เจาะจงเพื่อระบุวัตถุประสงค์ของเป้าหมายและควบคุมระดับความเสี่ยงของวัตถุประสงค์การใช้ได้ เช่น กรณีการใช้บรรเทาอาการในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแล้วว่าเป็นโรคลำไส้แปรปรวน ดูแผนภาพ

Australian Government
Department of Health
Therapeutic Goods Administration

Report a Therapeutic Product Problem
Medicine Deficiency or Defect
Adverse Reaction to a Medicine
Access past ADRS reports
Medical Device Problem

Public TGA Information
Alerts & Advisories
Australian Manufacturers
Australian Register of Therapeutic Goods Code Tables
Database of Adverse Event Notifications (DAEN)
CA Certificates
Ingredients
Ingredients - Proprietary
Indications for Listed Medicines
Consumer Medicine Information
Product Information
New and recently updated Product Information

Indications for listed medicines

Search: in

Evidence:

Filter on: for

Indication Code	Evidence	Indication	Indication Requirements
BDMTEM-G-PR	Scientific or Tradition of use	Decrease/reduce/relieve symptoms of mild temporomandibular joint dysfunction diagnosed by a doctor or dentist	Label statement: If symptoms persist or worsen talk to your medical practitioner. Product presentation must only refer to mild temporomandibular joint dysfunction that is diagnosed by a doctor or dentist.
GIBWIBS-G-PR	Scientific or Tradition of use	Relief of symptoms of medically diagnosed Irritable Bowel Syndrome	Label statement: If symptoms persist or worsen talk to your medical practitioner. Product presentation must only refer to medically diagnosed IBS.
GIBWIBS-G-RO	Scientific Tradition of use	Help reduce occurrence of symptoms of medically diagnosed Irritable Bowel Syndrome	Label statement: If symptoms persist, worsen or episodes become more frequent talk to your medical practitioner. Product presentation must only refer to medically diagnosed IBS.
GIDINUGL-S-RO	Scientific	Helps reduce occurrence of symptoms of medically diagnosed gluten sensitivity caused by inadvertent gluten ingestion	Product presentation must not imply or refer to individuals with coeliac disease or dermatitis herpetiformis. Label statement: If symptoms persist, worsen or episodes become more frequent talk to your medical practitioner. Label statement: For use only in conjunction with a gluten-free diet.
MUTAFB-G-PR	Scientific or Tradition of use	Helps decrease/reduce/relieve symptoms of medically diagnosed fibromyalgia/fibroitis	Product presentation must only refer to medically diagnosed fibromyalgia/fibroitis. Label statement: If symptoms persist or worsen talk to your medical practitioner.
MUTNSY-G-PR	Scientific or Tradition of use	Helps decrease/reduce/relieve symptoms of mild medically diagnosed tenosynovitis	Label statement: If symptoms persist or worsen talk to your medical practitioner. Product presentation must only refer to medically diagnosed tenosynovitis.
SKRASH-G-PR	Scientific or Tradition of use	Decrease/reduce/relieve symptoms of medically diagnosed shingles	Label statement: If symptoms persist or worsen talk to your medical practitioner. Product presentation must only refer to medically diagnosed shingles.

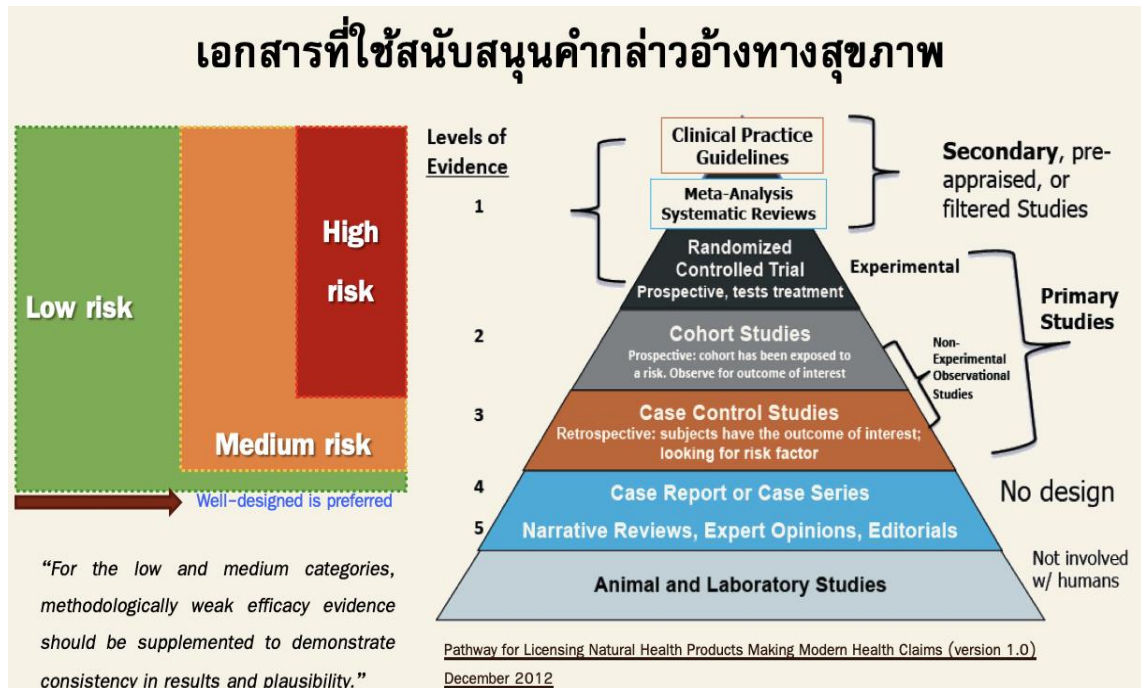
“Help reduce occurrence of symptoms of medically diagnosed Irritable Bowel Syndrome”

URL: <https://www.ebs.tga.gov.au/>

แผนภาพ ตัวอย่างการแสดงผลหรือวัตถุประสงค์การใช้งานของออสเตรเลีย ซึ่งอยู่ในระบบ permitted indications (indications for listed medicines)

๓. ข้อกำหนดเอกสารที่ใช้รองรับด้านประสิทธิภาพ

เอกสารที่ใช้สนับสนุนวัตถุประสงค์การใช้จะสอดคล้องกับระดับความเสี่ยงของสารที่ได้รับการจำแนกแล้ว ดังแผนภาพ



แผนภาพ ระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานสนับสนุนตามระดับความเสี่ยงของวัตถุประสงค์การใช้

ข้อมูลที่จะใช้สนับสนุนประสิทธิภาพของตัวยาสำคัญหรือกลุ่มผลิตภัณฑ์ ควรแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของเหตุปัจจัยของตัวยาสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ยากับผลลัพธ์ทางสุขภาพ (causality) หลักฐานที่ใช้สนับสนุนอาจได้มาจากการศึกษาวิจัยด้วยตนเอง หรือได้มาจากการสืบค้นที่กระทำอย่างครอบคลุม (comprehensive search) หรือการสืบค้นข้อมูลอย่างเป็นระบบ (systematic search) และทำการสรุปหลักฐานทั้งหมดเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจบนพื้นฐานของข้อมูลที่มีความครอบคลุมครบถ้วน (totality of evidence)

ภาคผนวกที่ ๕

แนวทางการพิจารณาและการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาวิตามินและเกลือแร่ชนิดรับประทาน

๑) ผลิตภัณฑ์ที่มีสารสำคัญและข้อบ่งใช้ โดยอ้างอิงข้อกำหนดตามแนวทาง Health Canada (Multi-vitamin/Mineral Supplements Monograph, ๓๐ December ๒๐๒๒) กรณีดังกล่าวไม่จำเป็นต้องยื่นเอกสารด้าน non-clinic และ clinic เพิ่มเติม แม้ไม่เคยยื่นขึ้นทะเบียนตำรับยามาก่อน

สารสำคัญที่ใช้ในกลุ่มยาวิตามินและเกลือแร่ อ้างอิงจาก Multi-vitamin/Mineral Supplements Monograph

สำหรับสารที่ใช้ในผลิตภัณฑ์กลุ่มยาความเสี่ยงต่ำนี้ ให้อ้างอิงรายการสารที่ใช้ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารตาม พ.ร.บ.อาหาร หรือ รายการ Ingredient database ที่ให้ใช้ใน complementary medicines ของ TGA (eBS) หรือ รายการ Ingredient database ที่ให้ใช้ใน Natural health products ของ Health Canada ทั้งนี้ต้องปฏิบัติให้สอดคล้องกับเงื่อนไขของแต่ละรายการสาร

๒) เอกสารด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์ตามข้อ ๑ ให้เป็นไปตามแนวทางของ Health Canada คือ Quality of Natural Health Products Guide: Natural and Non-prescription Health Products Directorate (Date: May 1, 2015 Version 3.1) โดยการประเมินจะพิจารณาจากเอกสารสำคัญ ได้แก่

ตัวยาสําคัญ ประกอบด้วย

ข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาสําคัญ และ Certificate of analysis

วิธีวิเคราะห์

ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ประกอบด้วย

สูตรส่วนประกอบ

ข้อกำหนดมาตรฐานของส่วนประกอบที่ไม่ใช่ตัวยาสําคัญ

ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และ certificate of analysis

วิธีวิเคราะห์

ข้อมูลสรุปการศึกษาความคงสภาพ

รายละเอียดข้อมูลการศึกษาความคงสภาพ

ฉลากและเอกสารกำกับยา

๓) ผลิตภัณฑ์ยาวิตามินและเกลือแร่ ที่ให้ใช้ช่องทางการประเมินยาที่มีความสำคัญเร่งด่วน (Priority review) ได้แก่ วิตามินบีรวมและวิตามินรวมเกลือแร่ ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ

๔) แนวทางสำคัญที่มีการยกเว้นเพิ่มเติมสำหรับยาความเสี่ยงต่ำ ให้เป็นไปตามแนวทางของ ออสเตรเลีย เช่น การศึกษาความคงสภาพ, Process validation, cleaning validation, สำหรับผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้สามารถอ้างอิงได้จากแนวทางของ TGA