

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เรื่อง เอกสารหรือหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยาในการต่ออายุ ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา และหลักเกณฑ์และเงื่อนไขในการพิจารณาข้อมูลด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา

เพื่อให้การขอต่ออายุและการอนุญาตให้ต่ออายุใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นไปโดยรัดกุม เหมาะสมตามหลักวิชาการ และหลักการการจัดการความเสี่ยง

อาศัยอำนาจตามความในข้อ ๓ (๓) และข้อ ๗ วรรคสองแห่งกฎกระทรวงการต่ออายุใบสำคัญ การขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. ๒๕๖๖ เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา จึงออกประกาศไว้ ดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ประกาศนี้ให้ใช้บังคับนับแต่วันถัดจากวันประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป

ข้อ ๒ เอกสารหรือหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา ในการต่ออายุใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา ให้เป็นไปตามเอกสารแนบท้ายประกาศนี้

ข้อ ๓ ในการพิจารณาข้อมูลด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา เพื่อการอนุญาตให้ต่ออายุใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา ให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์และเงื่อนไข ตามเอกสารแนบท้ายประกาศนี้

ประกาศ ณ วันที่ ๒๘ กันยายน พ.ศ. ๒๕๖๖

ไพศาล ดันคุ้ม

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

เอกสารแนบท้ายประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
เรื่อง เอกสารหรือหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยาในการต่ออายุ
ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา และหลักเกณฑ์และเงื่อนไขในการพิจารณาข้อมูลด้านคุณภาพ
ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา
ลงวันที่ ๒๘ กันยายน พ.ศ. ๒๕๖๖

ส่วนที่ ๑ เอกสารหรือหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยาในการต่ออายุ
ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา

๑. เอกสารหรือหลักฐานสำหรับทะเบียนยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์

๑.๑ เอกสารหรือหลักฐานด้านคุณภาพ

๑.๑.๑ เอกสารเกี่ยวกับตัวยาสำคัญ

- เอกสารแสดงข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาสำคัญและวิธีวิเคราะห์
- หนังสือรับรองผลการวิเคราะห์ตัวยาสำคัญ

๑.๑.๒ เอกสารเกี่ยวกับยาสำเร็จรูป

- เอกสารแสดงสูตรส่วนประกอบ ขั้นตอนการผลิตและการควบคุมการผลิต ข้อกำหนดมาตรฐานของส่วนประกอบที่ไม่ใช่ตัวยาสำคัญ ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและวิธีวิเคราะห์ และรายละเอียดวิธีการศึกษาและรายงานการศึกษาความคงสภาพ

- หนังสือรับรองผลการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

- เอกสารหรือหลักฐานสนับสนุนการปรับเปลี่ยนสูตรส่วนประกอบ ซึ่งให้กระทำได้เฉพาะการปรับเปลี่ยนตัวยาไม่สำคัญ

๑.๒ เอกสารหรือหลักฐานด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

๑.๒.๑ เอกสาร Summary of Product Characteristics (SmPC) ฉบับปัจจุบันของผลิตภัณฑ์ยาที่ผ่านการรับรองขององค์การอนามัยโลก (WHO prequalification program) หรือหน่วยงานควบคุมยาที่มีระบบการกำกับดูแลเป็นที่ยอมรับ (Stringent Regulatory Authorities, SRAs) ได้แก่ สหภาพยุโรป (European Commission; EMA) สหรัฐอเมริกา (the US Food and Drug Administration) ญี่ปุ่น (the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan /the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency), สวิตเซอร์แลนด์ (Swissmedic), แคนาดา (Health Canada), ออสเตรเลีย (Therapeutic Goods Administration), ไอซ์แลนด์ (Icelandic Medicines Agency), Liechtenstein นอร์เวย์ (Norwegian Medicines Agency) และ สหราชอาณาจักร (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) โดยต้องเป็นทะเบียนตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญ รูปแบบ และความแรงตรงกับยาตามเอกสาร SmPC ที่ใช้อ้างอิง หรือ

๑.๒.๒ หลักฐานการเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาสามัญประจำบ้าน หรือ

๑.๒.๓ ในกรณีที่ไม่มีเป็นยาตามข้อ ๑.๒.๑ หรือ ๑.๒.๒ ให้ส่งรายงานการวิจัยหรือเอกสารทางวิชาการที่สนับสนุนประสิทธิภาพหรือความปลอดภัย

๑.๓ แผนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย และคำรับรองการดำเนินการตามแผนการจัดการความเสี่ยง สำหรับกรณีที่ต้องจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง

๒. เอกสารหรือหลักฐานสำหรับทะเบียนยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์

๒.๑ เอกสารหรือหลักฐานด้านคุณภาพ

๒.๑.๑ เอกสารเกี่ยวกับตัวยาสำคัญ

- ข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาสำคัญและวิธีวิเคราะห์
- หนังสือรับรองผลการวิเคราะห์ตัวยาสำคัญ

๒.๑.๒ เอกสารเกี่ยวกับยาสำเร็จรูป

- เอกสารแสดงสูตรส่วนประกอบ ขั้นตอนการผลิตและการควบคุมการผลิต ข้อกำหนดมาตรฐานของส่วนประกอบที่ไม่ใช่ตัวยาสำคัญ ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและวิธีวิเคราะห์ และรายละเอียดวิธีการศึกษาและรายงานการศึกษาความคงสภาพ

- หนังสือรับรองผลการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

- เอกสารหรือหลักฐานสนับสนุนการปรับเปลี่ยนสูตรส่วนประกอบ ซึ่งให้กระทำได้เฉพาะการปรับเปลี่ยนตัวยาไม่สำคัญ

๒.๒ เอกสารหรือหลักฐานด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

๒.๒.๑ เอกสาร Summary of Product Characteristics (SmPC) หรือ Product Information ฉบับปัจจุบันของผลิตภัณฑ์ยาที่ผ่านการรับรองจากหน่วยงานกำกับดูแลยาสัตว์ที่ยอมรับในต่างประเทศ ได้แก่

(๑) หน่วยงานกำกับดูแลยาของสหภาพยุโรป ได้แก่ European Medicines Agency (EMA), Veterinary Mutual Recognition Index (VMRI) และ Heads of Medicines Agencies (HMA)

(๒) หน่วยงานกำกับดูแลยาของประเทศสหราชอาณาจักร ได้แก่ Veterinary Medicines Directorate (VMD)

(๓) หน่วยงานกำกับดูแลของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้แก่ U.S. Food and Drug Administration (USFDA) และ United States Department of Agriculture (USDA)

(๔) หน่วยงานกำกับดูแลของประเทศแคนาดา ออสเตรเลีย นิวซีแลนด์ และญี่ปุ่น

(๕) หน่วยงานกำกับดูแลยาของประเทศในกลุ่มสหภาพยุโรป เช่น ไอร์แลนด์ ออสเตรีย เยอรมัน สเปน ฝรั่งเศส อิตาลี เบลเยียม เนเธอร์แลนด์ ฮังการี สาธารณรัฐเช็ก และบัลแกเรีย เป็นต้น

(๖) หน่วยงานกำกับดูแลยาของประเทศในกลุ่มอเมริกาใต้ เช่น บราซิล และเม็กซิโก เป็นต้น โดยต้องเป็นทะเบียนตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญ ความแรง รูปแบบ ข้อบ่งใช้ ขนาดและวิธีการใช้ ชนิดสัตว์ และระยะหยุดยา (กรณีที่ใช้ในสัตว์เพื่อการบริโภค) เป็นไปตามเอกสารที่ใช้อ้างอิง

๒.๒.๒ เอกสารแสดงค่าปริมาณสูงสุดของยาที่ยอมให้ตกค้างในเนื้อเยื่อ (Maximum Residue Limit (MRLs)) ที่กำหนดโดยหน่วยงาน Codex Alimentarius หรือ European Medicines Agency (EMA) หรือค่า Tolerances ที่กำหนดโดยหน่วยงาน U.S. Food and Drug Administration (USFDA) หรือ United States Department of Agriculture (USDA) ในกรณีเป็นทะเบียนตำรับยาที่ใช้ในสัตว์เพื่อการบริโภคของมนุษย์

๒.๒.๓ ในกรณีที่ไม่เป็นไปตามข้อ ๒.๒.๑ และ ๒.๒.๒ ให้ส่งรายงานการวิจัยหรือเอกสารทางวิชาการของผลิตภัณฑ์ยาตนเองที่สนับสนุนประสิทธิภาพหรือความปลอดภัย

๒.๓ แผนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย และคำรับรองการดำเนินการตามแผนการจัดการความเสี่ยง สำหรับกรณีที่ต้องจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง

๓. เอกสารหรือหลักฐานสำหรับทะเบียนยาแผนโบราณสำหรับสัตว์

๓.๑ เอกสารหรือหลักฐานด้านคุณภาพของยาสำเร็จรูป

- เอกสารแสดงรายละเอียดกรรมวิธีการผลิตยา และข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปและวิธีวิเคราะห์

- หนังสือรับรองผลการวิเคราะห์การปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์

๓.๒ เอกสารหรือหลักฐานด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

เอกสารหรือหลักฐานประวัติการใช้ตามองค์ความรู้ดั้งเดิมที่เป็นศาสตร์องค์ความรู้การแพทย์แผนไทยหรือแผนจีน ได้แก่ ตำรายาองค์ความรู้ดั้งเดิม ตำราหรือวารสารทางวิชาการที่ใช้เป็นเอกสารอ้างอิง และข้อคิดเห็นจากคณะผู้เชี่ยวชาญองค์ความรู้การแพทย์แผนไทยหรือแผนจีน หรือมีเอกสารข้อมูลทางวิทยาศาสตร์

สนับสนุนประสิทธิภาพและความปลอดภัยร่วมกับองค์ความรู้ดั้งเดิม โดยทะเบียนตำรับยาต้องมีสูตร ส่วนประกอบ ข้อบ่งใช้ และชนิดสัตว์ เป็นไปตามเอกสารหลักฐานที่ใช้อ้างอิง

๓.๓ แผนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย และคำรับรองการ ดำเนินการตามแผนการจัดการความเสี่ยง สำหรับกรณีที่ต้องจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง

ส่วนที่ ๒ หลักเกณฑ์และเงื่อนไขในการพิจารณาข้อมูลด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา

หลักเกณฑ์และเงื่อนไขในการพิจารณาข้อมูลด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยาที่ ขอต่อยามีรายละเอียดดังนี้ โดยให้พิจารณาข้อมูลทั้งหมดที่มีในด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย ของยาประกอบกับแผนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย และคำรับรอง ต่าง ๆ หากยาที่ขอต่อยาเป็นไปตามหลักวิชาการ ไม่มีลักษณะตามมาตรา ๘๓ แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ และที่แก้ไขเพิ่มเติม และยานั้นมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง ให้ผู้อนุญาตมีคำสั่งอนุญาตให้ต่อยาใบสำคัญการ ขึ้นทะเบียนตำรับยา

๑. ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์และสัตว์

๑.๑ การพิจารณาข้อมูลด้านคุณภาพ มีหลักเกณฑ์และเงื่อนไขในการพิจารณา ดังนี้

เอกสารหรือหลักฐาน	หลักเกณฑ์และเงื่อนไขในการพิจารณา
ข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาสำคัญ (3.2.S.4.1)	ต้องแสดงรายละเอียดข้อกำหนดเฉพาะ วิธีการทดสอบ และเกณฑ์ที่ใช้พิจารณาในการยอมรับ อย่างครบถ้วน
วิธีวิเคราะห์ตัวยาสำคัญ (3.2.S.4.2)	ต้องระบุวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ทดสอบตัวยาสำคัญ ตามกรณีในกรณีหนึ่งดังต่อไปนี้ ๑. กรณีใช้วิธีวิเคราะห์ตามตำรายา (compendial methods) ให้แนบเฉพาะเอกสาร monograph ๒. กรณีใช้วิธีวิเคราะห์ที่ไม่เป็นไปตามตำรายา (in-house specification) ให้แนบรายละเอียดวิธีวิเคราะห์ทุกหัวข้อ ๓. กรณีที่มีวิธีวิเคราะห์เพิ่มไปจากตำรายา ให้แนบรายละเอียดวิธีวิเคราะห์ทุกหัวข้อ
หนังสือรับรองผลการวิเคราะห์ (certificate of analysis) ของตัวยาสำคัญ	ต้องเป็นการรับรองผลการวิเคราะห์ จำนวน ๑ รุ่นการผลิตจากผู้ผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญ และผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยา หากแจ้งแหล่งผลิตหลายแหล่งต้องรับรองจากทุกแหล่ง
สูตรส่วนประกอบ (3.2.P.1)	๑. ต้องอธิบายลักษณะยา ดังนี้ ๑.๑ รูปแบบยาและลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ยา ๑.๒ ตัวทำเจือจางยาชนิดผสมก่อนใช้ (reconstitution diluent) ที่แนบมากับยา (ถ้ามี) ๑.๓ ชนิดของภาชนะบรรจุและฝาปิดที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ยา และสำหรับตัวทำเจือจางยาชนิดผสมก่อนใช้ (ถ้ามี) ๒. ต้องแสดงสูตรส่วนประกอบ โดยระบุชื่อ ปริมาณและระบุหน่วยวัดปริมาตรและน้ำหนักเป็นเมตริก รวมทั้งระบุหน้าที่และคุณภาพโดยอ้างอิงไปถึงคุณภาพมาตรฐานที่ใช้
ขั้นตอนการผลิตและการควบคุมการผลิต	๑. ต้องแสดงสูตรยาต่อรุ่นการผลิต (Batch Formula) (3.2.P.3.2) ซึ่งระบุข้อมูลดังต่อไปนี้

เอกสารหรือหลักฐาน	หลักเกณฑ์และเงื่อนไขในการพิจารณา
	<p>๑.๑ ระบุชื่อและปริมาณของตัวยาสำคัญ และสารอื่น ๆ ในสูตรต่อรุ่นการผลิต รวมถึงสารที่ต้องเอาออกในระหว่างการผลิต โดยระบุหน่วยวัดปริมาตรและน้ำหนักเป็นเมตริก</p> <p>๑.๒ ควรมีข้อมูลสนับสนุนและเหตุผลของ coverage</p> <p>๑.๓ ระบุจำนวนผลิตภัณฑ์ยาที่ได้จากการผลิตต่อรุ่นการผลิต</p> <p>๒. ต้องแสดงกระบวนการผลิตและวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต (Manufacturing Process and Process Controls) (3.2.P.3.3) ซึ่งระบุข้อมูลดังต่อไปนี้</p> <p>๒.๑ คำอธิบายและแผนผังแสดงกระบวนการผลิต และวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต โดยระบุขั้นตอนการผลิตและวัตถุดิบที่ใช้ในแต่ละช่วงของกระบวนการ และระบุขั้นตอนและจุดสำคัญของการควบคุมกระบวนการ การทดสอบสารมัธยันตร์ และการควบคุมผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป</p> <p>๒.๒ คำอธิบายวิธีการเตรียมและการทำให้ปราศจากเชื้อของส่วนประกอบต่าง ๆ เช่น ภาชนะบรรจุ ฝาปิด เป็นต้น ในกรณีผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ (sterile product)</p>
ข้อกำหนดมาตรฐานของส่วนประกอบที่ไม่ใช่ตัวยาสำคัญ (3.2.P.4.1)	ต้องแสดงรายละเอียดข้อกำหนดเฉพาะ วิธีการทดสอบ และเกณฑ์ที่ใช้พิจารณาในการยอมรับ ยกเว้น สารปรุงแต่งบางชนิดที่ไม่อาจแสดงข้อกำหนดเฉพาะ เช่น สี สารแต่งกลิ่น ให้แนบ certificate of analysis ทดแทนได้
วิธีวิเคราะห์ส่วนประกอบที่ไม่ใช่ตัวยาสำคัญ (3.2.P.4.2)	<p>๑. กรณีใช้วิธีวิเคราะห์ตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ (compendial methods) ให้แสดง monograph ของสารปรุงแต่ง</p> <p>๒. กรณีใช้วิธีวิเคราะห์ของผู้ผลิตที่ไม่เป็นไปตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ ให้แสดงรายละเอียดวิธีวิเคราะห์ทุกหัวข้อ</p>
หนังสือรับรองผลการวิเคราะห์ (certificate of analysis) ของส่วนประกอบที่ไม่ใช่ตัวยาสำคัญ	ต้องเป็นการรับรองผลการวิเคราะห์ จำนวน ๑ รุ่นการผลิตของสารปรุงแต่งในตำรับ
ข้อกำหนดมาตรฐานยาสำเร็จรูป (3.2.P.5.1)	<p>๑. ต้องมีข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปเป็นไปตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ เพื่อตัดสัจใจทางกฎหมาย (Regulatory specification) หรือมีข้อกำหนดเป็นไปตามกรณีใดกรณีหนึ่งดังต่อไปนี้</p> <p>๑.๑ กรณีที่ข้อกำหนดมาตรฐานบางหัวข้อไม่เป็นไปตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ ให้แจ้งเหตุผลและแนบหลักฐานสนับสนุน</p> <p>๑.๒ กรณีที่เป็นยานอกตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ ให้แจ้งข้อกำหนดมาตรฐานตามหัวข้อแนวทางของ ICH ด้านคุณภาพ ดังนี้</p> <p>๑.๒.๑ ยาเคมีสำหรับมนุษย์ ให้มีข้อกำหนดตามแนวทาง ICH ด้านคุณภาพ Q6A</p> <p>๑.๒.๒ ยาชีววัตถุสำหรับมนุษย์ ให้มีข้อกำหนดตามแนวทาง ICH ด้านคุณภาพ Q6B</p>

เอกสารหรือหลักฐาน	หลักเกณฑ์และเงื่อนไขในการพิจารณา
	<p>๑.๒.๓ ยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์ ให้มีข้อกำหนดมาตรฐานยาสำเร็จรูปและวิธีวิเคราะห์ตามหัวข้อของแนวทาง ASEAN หรือ VICH Guidelines ด้านคุณภาพ</p> <p>๒. ในกรณีที่มีข้อกำหนดมาตรฐานยาสำเร็จรูปและวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพที่ใช้ในทางปฏิบัติ (ถ้ามี) ต้องแจ้งไว้เป็นข้อมูลด้วย</p>
วิธีวิเคราะห์ยาสำเร็จรูป (3.2.P.5.2)	<p>ต้องระบุวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ทดสอบยาสำเร็จรูป ตามกรณีในกรณีหนึ่งดังต่อไปนี้</p> <p>๑. กรณีใช้วิธีวิเคราะห์ตามตำรายา (compendial methods) ให้แนบเฉพาะเอกสาร monograph</p> <p>๒. กรณีใช้วิธีวิเคราะห์ที่เหมาะสมของผู้ผลิต ให้แนบรายละเอียดวิธีวิเคราะห์ทุกหัวข้อ ทั้งนี้ วิธีวิเคราะห์ต้องสอดคล้องกับข้อกำหนดมาตรฐานตามหัวข้อแนวทางของ ICH ด้านคุณภาพ</p>
หนังสือรับรองผลการวิเคราะห์ (certificate of analysis) ของยาสำเร็จรูป	ต้องเป็นการรับรองผลการวิเคราะห์จากผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยา จำนวน ๑ รุ่นการผลิต
การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures) (3.2.P.5.3)	ต้องแสดงรายละเอียดข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ ซึ่งรวมถึงข้อมูลจากการทดลองสำหรับวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ทดสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ในกรณีที่ใช้วิธีวิเคราะห์ที่เหมาะสมของผู้ผลิต
ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพ (3.2.P.8)	<p>๑. ต้องแสดงรายละเอียดวิธีการศึกษาและรายงานความคงสภาพ (Stability Data) ตาม ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product สำหรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ และสำหรับยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์ให้เป็นไปตามแนวทาง ASEAN หรือ VICH โดยแนบผลการศึกษาความคงสภาพในรูปแบบที่เหมาะสม เช่น ตาราง กราฟ คำอธิบาย และควรมีข้อมูลของวิธีที่ใช้วิเคราะห์และการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ ซึ่งในกรณีที่มีข้อมูลการศึกษาความคงสภาพตามอายุยาที่ได้รับอนุมัติ เป็นไปตามแนวทาง ASEAN อยู่แล้ว ให้ยื่นข้อมูลเดิมที่ได้รับอนุมัติได้</p> <p>๒. กรณีทะเบียนตำรับยามีข้อมูลการศึกษาความคงสภาพซึ่งสอดคล้องกับอายุยาตามแนวทาง ASEAN หรือ VICH แต่ไม่มีข้อมูลการศึกษาแบบเร่ง สามารถใช้ข้อมูล on-going stability data หรือ annual stability data สำหรับยาที่มีความคงตัว (stable) ไม่น้อยกว่า ๒ รุ่นการผลิต สำหรับยาที่ไม่คงตัว (unstable) หรือรูปแบบยาที่มีความเสี่ยงสูง (critical dosage form) ไม่น้อยกว่า ๓ รุ่นการผลิต โดยทะเบียนตำรับยาที่มีข้อมูลการศึกษาความคงสภาพตามอายุยาที่ได้รับอนุมัติ สามารถใช้ข้อมูลเดิมที่ได้รับอนุมัติได้</p> <p>๓. กรณีที่ได้ยื่นข้อมูลการศึกษาความคงสภาพไว้แล้วแต่ยังไม่เป็นไปตามแนวทาง ASEAN อาจยื่นข้อมูล on-going stability data</p>

เอกสารหรือหลักฐาน	หลักเกณฑ์และเงื่อนไขในการพิจารณา
	<p>หรือ annual stability data สำหรับยาที่มีความคงตัว (stable) ไม่น้อยกว่า ๒ รุ่นการผลิต สำหรับยาที่ไม่คงตัว (unstable) หรือรูปแบบยาที่มีความเสี่ยงสูง (critical dosage form) ไม่น้อยกว่า ๓ รุ่นการผลิต และต้องจัดทำแผนจัดการความเสี่ยงที่ประกอบด้วยคำรับรองในการศึกษาความคงสภาพจนครบตามอายุยา และระยะเวลาในการส่งรายงานให้ อย. ทราบ</p> <p>๔. กรณีที่ยังไม่เคยยื่นข้อมูลการศึกษาความคงสภาพหรือมีข้อมูลการศึกษาความคงสภาพแต่ยังไม่ครบตามอายุยา ต้องแสดงรายละเอียดวิธีการศึกษา (Stability protocol) และรายงานความคงสภาพทั้ง accelerated stability ๖ เดือน และ long term stability อย่างน้อย ๖ เดือน พร้อมทั้งจัดทำคำรับรองในการศึกษาความคงสภาพ และส่งรายงานดังกล่าวให้ผู้อนุญาตทราบจนครบตามอายุยา</p> <p>๕. กรณียาที่มีความจำเป็นทางสาธารณสุขและไม่สามารถดำเนินการยื่นเอกสารความคงสภาพตามข้างต้นได้ ให้ชี้แจงเหตุผลความจำเป็น ทั้งนี้ อย. จะพิจารณาความเหมาะสมเป็นรายกรณี</p>
เอกสารหรือหลักฐานสนับสนุนการปรับเปลี่ยนสูตรส่วนประกอบ	พิจารณาอนุญาตเท่าที่จำเป็นเฉพาะส่วนประกอบที่ไม่ใช่ตัวยาสสำคัญ โดยต้องแสดงรายละเอียดว่าส่วนประกอบนั้นมีความปลอดภัย ในปริมาณที่ปลอดภัย เช่น การอ้างอิงฐานข้อมูล ingredient ด้านยาของ USFDA หรือหน่วยงานอื่นที่เป็นที่ยอมรับ เป็นต้น

๑.๒ การพิจารณาข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย มีหลักเกณฑ์และเงื่อนไขในการพิจารณา ดังนี้

๑.๒.๑ ทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์

ข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย มีหลักเกณฑ์และเงื่อนไขในการพิจารณา ดังนี้

(๑) ตำรับยาที่มีตัวยาทัวสำคัญ รูปแบบ และความแรงตรงกับยาที่ได้รับอนุมัติโดย SRAs จะต้องอ้างอิงการอนุมัติทะเบียนตำรับยาของประเทศ SRAs เพื่อสนับสนุนประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาได้ และแสดงรายละเอียดของ Summary of Product Characteristics ที่เป็นปัจจุบันของผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับอนุมัติจาก SRA มาประกอบการพิจารณา หากไม่มีข้อมูลแตกต่างกัน ก็ไม่จำเป็นต้องแสดงข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพิ่มเติม เว้นแต่ทะเบียนตำรับยานั้นมีข้อกังวลด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย หรือคุณภาพ (ตรวจสอบได้จากเว็บไซต์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา) ที่ต้องจัดทำข้อมูลเพิ่มเติมให้เหมาะสมกับแต่ละกรณี แต่ในกรณีที่มีรูปแบบ ความแรง ข้อบ่งใช้ หรือขนาดและวิธีใช้ยา แตกต่างจาก SRAs ให้แสดงข้อมูลสนับสนุนประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพิ่มเติม

(๒) ตำรับยาที่มีปรากฏในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาสามัญประจำบ้าน ต้องแสดงข้อมูลการเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาสามัญประจำบ้าน เพื่อสนับสนุนประสิทธิภาพและความปลอดภัย

(๓) ตำรับยาที่ไม่เป็นยาตามข้อ ๑.๒.๑ (๑) หรือ (๒) ต้องแสดงข้อมูลการวิจัยหรือข้อมูลทางวิชาการที่สนับสนุนประสิทธิภาพหรือความปลอดภัย

๑.๒.๒ ทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์

ข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย มีลักษณะและเงื่อนไขในการพิจารณา ดังนี้

(๑) ตำรับยาที่มีตัวยาตัวยาสำคัญ รูปแบบ และความแรงตรงกับยาที่ผ่านการรับรองจากหน่วยงานกำกับดูแลยาสัตว์ที่ยอมรับในต่างประเทศ จะต้องอ้างอิงการอนุมัติทะเบียนตำรับยาของประเทศนั้น ๆ เพื่อสนับสนุนประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา และแสดงรายละเอียด Summary of Product Characteristics ที่เป็นปัจจุบัน

(๒) ตำรับยาที่ใช้ในสัตว์เพื่อการบริโภคของมนุษย์ ต้องแสดงรายละเอียดของค่าปริมาณสูงสุดของยาที่ยอมให้ตกค้างในเนื้อเยื่อ (Maximum Residue Limit (MRLs)) ที่กำหนดโดยหน่วยงาน Codex Alimentarius หรือ European Medicines Agency (EMA) หรือค่า Tolerances ที่กำหนดโดยหน่วยงาน U.S. Food and Drug Administration (USFDA) หรือ United States Department of Agriculture (USDA)

(๓) ตำรับยาที่ไม่เป็นยาตามข้อ ๑.๒.๒ (๑) หรือ (๒) ต้องแสดงข้อมูลการวิจัยหรือข้อมูลทางวิชาการที่สนับสนุนประสิทธิภาพหรือความปลอดภัย

๑.๑.๑ แผนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย

ในบางกรณีทะเบียนตำรับยาที่มีข้อกังวลด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย ซึ่งต้องจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยานั้น จะต้องแสดงคำรับรองการดำเนินการตามแผนการจัดการความเสี่ยงด้วย เพื่อเป็นการรับประกันว่ายาดังกล่าวมีคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย และมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง

๒. ยาแผนโบราณสำหรับสัตว์

๒.๑ การพิจารณาข้อมูลด้านคุณภาพ มีหลักเกณฑ์และเงื่อนไขในการพิจารณา ดังนี้

ข้อมูล เอกสารหรือหลักฐาน	หลักเกณฑ์และเงื่อนไขในการพิจารณา
กรรมวิธีการผลิตยา	ต้องแสดงกรรมวิธีการผลิตโดยละเอียดตามที่ผลิตจริงเริ่มตั้งแต่ขั้นตอนแรกของการผลิตจนถึงการบรรจุ และต้องสอดคล้องกับสูตรยา
ข้อกำหนดมาตรฐานยาสำเร็จรูปและวิธีวิเคราะห์	<p>ในเอกสารต้องมีอย่างน้อยต้องมีหัวข้อดังนี้</p> <p>(๑) ลักษณะ (appearance) ของยาสำเร็จรูป</p> <p>(๒) วิธีการตรวจเอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป อย่างน้อยต้องมีการตรวจสอบลักษณะทางกายภาพ ตรวจด้วยประสาทสัมผัสทั้งห้า เปรียบเทียบกับแบบยา ย.๑ ที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้</p> <p>(๓) ข้อกำหนดมาตรฐานตามรูปแบบยา (dosage form) ของยาตามที่กำหนดในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด เช่น ยารูปแบบของแข็ง ยาผง ยาแคปซูล ยาเม็ด อย่างน้อยต้องมีการตรวจสอบค่าปริมาณน้ำความชื้น (Loss on drying) ยารูปแบบของเหลว อย่างน้อยต้องวัดความถ่วงจำเพาะ ความเป็นกรดต่าง เป็นต้น</p> <p>(๔) ข้อกำหนดมาตรฐานการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ และข้อกำหนดมาตรฐานการปนเปื้อนโลหะหนัก ต้องเป็นไปตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ โดยวิธีควบคุมคุณภาพและข้อกำหนดมาตรฐาน ให้เป็นไปตามตารางที่ ๑ และ ๒ ท้ายตารางนี้</p>
หนังสือรับรองผลการวิเคราะห์การปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์	<p>๑. ต้องเป็นการรับรองผลการวิเคราะห์การปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ อย่างน้อย ๑ รุ่นการผลิต ทั้งนี้ ต้องเป็นหนังสือรับรองผลการวิเคราะห์จากห้องปฏิบัติการ ในกรณีใดกรณีหนึ่ง ดังต่อไปนี้</p> <p>(ก) กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ หรือศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์</p> <p>(ข) ห้องปฏิบัติการที่ได้รับการรับรองมาตรฐาน ISO/IEC 17025 ทางยาหรือทางอาหาร</p> <p>(ค) ห้องปฏิบัติการที่ได้รับการรับรองมาตรฐานองค์การอนามัยโลก</p> <p>(ง) ห้องปฏิบัติการของสถานที่ผลิตที่ได้มาตรฐานตาม PIC/s GMP หรือห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ตามมาตรฐานที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเห็นชอบ</p> <p>๒. ผลการวิเคราะห์การปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ ต้องผ่านตามเกณฑ์มาตรฐานตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ</p> <p>๓. กรณีผลการวิเคราะห์การปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด ต้องดำเนินการตามแผนจัดการความเสี่ยงที่ได้ให้คำรับรองไว้</p>

ตารางที่ ๑ วิธีควบคุมคุณภาพและข้อกำหนดมาตรฐานการวิเคราะห์การปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์และการปนเปื้อนโลหะหนัก

หัวข้อการทดสอบ (Testing parameters)	วิธีการทดสอบ (Method)	เกณฑ์มาตรฐาน
การปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์	ตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย พ.ศ. ๒๕๖๐ และฉบับเพิ่มเติม (Thai Herbal Pharmacopoeia 2017 and supplements) หรือฉบับใหม่กว่า	รายละเอียดในตารางที่ ๒
การปนเปื้อนโลหะหนัก	มาตรฐานยาสมุนไพร พ.ศ. ๒๕๖๐ และฉบับเพิ่มเติม (Thai Herbal Pharmacopoeia 2017 and supplements) หรือฉบับใหม่กว่า หรือวิธีการทดสอบอื่นที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเห็นชอบ	(๑) สารหนู (Arsenic) ไม่เกิน ๔ ส่วนในล้านส่วน (๒) แคดเมียม (Cadmium) ไม่เกิน ๐.๓ ส่วนในล้านส่วน (๓) ตะกั่ว (Lead) ไม่เกิน ๑๐ ส่วนในล้านส่วน (๔)ปรอท (Mercury) ไม่เกิน ๐.๕ ส่วนในล้านส่วน สำหรับยาแผนโบราณที่มีการใช้ตัวยามีส่วนประกอบของโลหะหนักดังกล่าวข้างต้น ให้ใช้ได้เฉพาะตัวยาและปริมาณไม่เกินที่กำหนด ในประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง หลักเกณฑ์การพิจารณาขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนโบราณเกี่ยวกับมาตรฐานการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์และโลหะหนัก

ตารางที่ ๒ ข้อกำหนดมาตรฐานจุลินทรีย์ตามรูปแบบยา

รูปแบบยา	ข้อกำหนดมาตรฐานจุลินทรีย์		
	จำนวนรวมของจุลินทรีย์ที่เติบโตโดยใช้อากาศ [Total Aerobic Microbial Count (TAMC)] (cfu/g หรือ cfu/ml)	จำนวนรวมของยีสต์และรา [Total Yeast and Mold Count (TYMC)] (cfu/g หรือ cfu/ml)	จุลินทรีย์เฉพาะ (Specified microorganisms)
รูปแบบยารับประทาน			
ก. ตำรับยาที่ประกอบด้วยสารสกัด และ/หรือพืชสมุนไพร (ที่มีหรือไม่มีสารปรุงแต่ง) ซึ่งมีการรับประทานในลักษณะชงด้วยน้ำเดือด ไม่ว่าจะผ่านหรือไม่ผ่านกระบวนการผลิตที่สามารถลดเชื้อจุลินทรีย์หรือไม่ก็ตาม	ไม่มากกว่า ๕ x ๑๐ ^๗	ไม่มากกว่า ๕ x ๑๐ ^๕	- พบเอสเชอริเชีย โคไล (<i>Escherichia coli</i>) ได้ ไม่มากกว่า ๑๐ ^๓ cfu ใน ๑ กรัม - ไม่พบแซลโมเนลลา (<i>Salmonella</i> spp.) ใน ๒๕ กรัม - ไม่พบคลอสทริเดียม (<i>Clostridium</i> spp.) ใน ๑ กรัม

รูปแบบยา	ข้อกำหนดมาตรฐานจุลินทรีย์		
	จำนวนรวมของจุลินทรีย์ที่เติบโตโดยใช้อากาศ [Total Aerobic Microbial Count (TAMC)] (cfu/g หรือ cfu/ml)	จำนวนรวมของยีสต์และรา [Total Yeast and Mold Count (TYMC)] (cfu/g หรือ cfu/ml)	จุลินทรีย์เฉพาะ (Specified microorganisms)
ข. ตำรับยาที่ประกอบด้วยสารสกัด และ/หรือพืชสมุนไพร (ที่มีหรือไม่มีสารปรุงแต่ง) นอกเหนือจาก ก.	ไม่มากกว่า 5×10^4	ไม่มากกว่า 5×10^2	- แบคทีเรียแกรมลบที่ทนน้ำดี (Bile-tolerant gram negative bacteria) พบได้ไม่มากกว่า 10^2 cfu ใน ๑ กรัม หรือ ๑ มิลลิลิตร - ไม่พบแซลโมเนลลา (<i>Salmonella</i> spp.) ใน ๒๕ กรัม หรือ ๒๕ มิลลิลิตร - ไม่พบเอสเชอริเชีย โคลิ (<i>Escherichia coli</i>) ใน ๑ กรัม หรือ ๑ มิลลิลิตร - ไม่พบคลอสทริเดียม (<i>Clostridium</i> spp.) ใน ๑ กรัม หรือ ๑ มิลลิลิตร
ค. ตำรับยาที่มีส่วนประกอบของสัตว์ และ/หรือแร่ธาตุ เป็นสมุนไพรสำคัญ เว้นแต่กรณีที่เป็นสารช่วย ให้ยาแผนโบราณสำหรับสัตว์นั้น เป็นไปตามเกณฑ์ ก. หรือ ข. แล้วแต่กรณี	ไม่มากกว่า 2×10^4	ไม่มากกว่า 2×10^2	- แบคทีเรียแกรมลบที่ทนน้ำดี (Bile-tolerant gram negative bacteria) พบได้ไม่มากกว่า 10^2 cfu ใน ๑ กรัม หรือ ๑ มิลลิลิตร - ไม่พบแซลโมเนลลา (<i>Salmonella</i> spp.) ใน ๑๐ กรัม หรือ ๑๐ มิลลิลิตร - ไม่พบเอสเชอริเชีย โคลิ (<i>Escherichia coli</i>) ใน ๑ กรัม หรือ ๑ มิลลิลิตร - ไม่พบสแตฟิโลค็อกคัสออเรียส (<i>Staphylococcus aureus</i>) ใน ๑ กรัม หรือ ๑ มิลลิลิตร - ไม่พบคลอสทริเดียม (<i>Clostridium</i> spp.) ใน ๑ กรัม หรือ ๑ มิลลิลิตร
รูปแบบยาใช้ภายนอกเฉพาะที่			
ก. ตำรับยารูปแบบเหน็บทวารหนัก	ไม่มากกว่า 2×10^4	ไม่มากกว่า 2×10^2	-
ข. ตำรับยาที่ใช้กับช่องปาก ตำรับยาที่ใช้กับผิวหนัง (ยกเว้นรูปแบบลูกประคบ)	ไม่มากกว่า 2×10^2	ไม่มากกว่า 2×10^0	- ไม่พบสแตฟิโลค็อกคัสออเรียส (<i>Staphylococcus aureus</i>) ใน ๑ กรัม หรือ ๑ มิลลิลิตร

รูปแบบยา	ข้อกำหนดมาตรฐานจุลินทรีย์		
	จำนวนรวมของจุลินทรีย์ที่เติบโตโดยใช้อากาศ [Total Aerobic Microbial Count (TAMC)] (cfu/g หรือ cfu/ml)	จำนวนรวมของยีสต์และรา [Total Yeast and Mold Count (TYMC)] (cfu/g หรือ cfu/ml)	จุลินทรีย์เฉพาะ (Specified microorganisms)
ตำรับยาที่ใช้ทางจมูก ตำรับยาที่ใช้หยอดหู			- ไม่พบซูโดโมแนส แอรูจิโนซา (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) ใน ๑ กรัม หรือ ๑ มิลลิลิตร - ไม่พบคลอสทริเดียม (<i>Clostridium spp.</i>) ใน ๑ กรัม หรือ ๑ มิลลิลิตร
ค. ตำรับยารูปแบบแผ่นแปะผิวหนัง	ไม่มากกว่า ๒ x ๑๐ ^๒	ไม่มากกว่า ๒ x ๑๐	- ไม่พบสแตฟิโลค็อกคัสออเรียส (<i>Staphylococcus aureus</i>) ใน ๑ แผ่น - ไม่พบซูโดโมแนส แอรูจิโนซา (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) ใน ๑ แผ่น - ไม่พบคลอสทริเดียม (<i>Clostridium spp.</i>) ใน ๑ แผ่น
ง. ตำรับยารูปแบบลูกประคบ	ไม่มากกว่า ๕ x ๑๐ ^๗	ไม่มากกว่า ๕ x ๑๐ ^๕	- ไม่พบสแตฟิโลค็อกคัสออเรียส (<i>Staphylococcus aureus</i>) ใน ๑ กรัม - ไม่พบซูโดโมแนส แอรูจิโนซา (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) ใน ๑ กรัม - ไม่พบคลอสทริเดียม (<i>Clostridium spp.</i>) ใน ๑ กรัม

๒.๒ การพิจารณาข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย มีหลักเกณฑ์ในการพิจารณาอนุญาตดังนี้

ผลิตภัณฑ์ยาแผนโบราณสำหรับสัตว์ โดยทั่วไปถือเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงต่ำ สามารถใช้ข้อมูลประวัติการใช้ และองค์ความรู้แพทย์แผนไทยหรือแผนจีนมาสนับสนุน ในกรณีที่เป็นยาพื้นบ้านหรือยากลางบ้านจะต้องมีการทบทวนและเก็บข้อมูลอย่างเป็นระบบหรือจัดประชุมผู้เชี่ยวชาญด้านยาแผนไทยหรือแผนจีนเพื่อหาข้อสรุป (expert consensus)

๒.๓ แผนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย

ในบางกรณีทะเบียนตำรับยาที่มีข้อกังวลด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย ซึ่งต้องจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยานั้น จะต้องแสดงคำรับรองการดำเนินการตามแผนการจัดการความเสี่ยงด้วย เพื่อเป็นการรับประกันว่ายาดังกล่าวมีคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย และมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง