

คำอธิบายหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญและยาสามัญใหม่

ตำรายา หมายถึงตำรายาที่ รัฐมนตรีฯ ประกาศฉบับปัจจุบัน

เอกสารที่แนบประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญและยาสามัญใหม่ต้องเป็นข้อความภาษาไทย หรือภาษาอังกฤษเท่านั้น

ส่วนที่ 1 (Part 1) : เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลผลิตภัณฑ์ (ADMINISTRATIVE DATA AND PRODUCT INFORMATION)

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
แบบ ข.ท.ย. A1	
ตอนที่ A (Section A) : คำนำ (Introduction)	ระบุข้อมูลรายละเอียดให้ครบถ้วน
ตอนที่ B (Section B) : สารบัญ (Table of Contents)	ระบุหน้าเอกสารให้ตรงกับเนื้อหา
ตอนที่ C (Section C) : เอกสารประกอบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาในส่วนข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยา	
1. แบบ ข.ท.ย. AR (กรณียาสามัญ) แบบ ข.ท.ย. NGR (กรณียาสามัญใหม่)	ระบุข้อมูลรายละเอียดให้ครบถ้วน
เอกสารอ้างอิงการเป็นยาสามัญ หรือ ยาสามัญใหม่	- ระบุชื่อผลิตภัณฑ์ยาและเลขทะเบียนตำรับยาอ้างอิง หรือ - แนบหนังสือตอบจากสำนักยา/สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ที่แสดงว่าเป็นยาสามัญหรือยาสามัญใหม่
เอกสารอ้างอิงข้อมูลบนเอกสารกำกับยา	เอกสารอ้างอิงที่ตีพิมพ์ครั้งแรกย้อนหลัง ไม่เกิน 5 ปี ณ วันที่ยื่นคำขอ ตัวอย่างเช่น USP DI , AFHS , BNF , DRUG INFORMATION , DRUG FACTS เป็นต้น ทั้งนี้สามารถแนบเอกสารกำกับยาของยาต้นแบบเพื่อสนับสนุนเพิ่มเติมได้ กรณีที่ไม่สามารถหาเอกสารอ้างอิงตามช่วงเวลาที่กำหนดข้างต้นได้ ให้ชี้แจงเหตุผลที่เหมาะสมประกอบการพิจารณา
2. แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลทะเบียนตำรับยา	ระบุข้อมูลรายละเอียดให้ครบถ้วน กรอกข้อมูลรายละเอียดให้ครบถ้วน และต้องสอดคล้องกับแบบ ย.1
3. แบบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ย.1)	ระบุข้อมูลรายละเอียดให้ครบถ้วนและลงนามโดยผู้รับอนุญาต (สามารถศึกษาได้จากตัวอย่างการกรอกแบบฟอร์มที่แนบมาด้วย)
4. ยาตัวอย่าง	- แนบตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยา - กรณียาเม็ด แคปซูลและยาเหน็บ ให้แนบรูปถ่ายยาที่ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาซึ่งแสดงลักษณะ สี และขนาดยา โดยแสดงสเกลให้ชัดเจน

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
5.หนังสือรับรองต่างๆ (Certificates)	
5.1 กรณีที่ผลิตภัณฑ์ผลิตภายในประเทศ	
5.1.1 สำเนาใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน	<p>เป็นสำเนาใบอนุญาตที่คงสถานะของการได้รับอนุญาต พร้อมรายละเอียดที่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงทั้งหมด พร้อมรับรองสำเนาโดยผู้รับอนุญาต กรณีผู้รับอนุญาตไม่สามารถรับรองสำเนาได้ด้วยตนเองให้มอบอำนาจการดำเนินการนี้แก่ผู้รับมอบอำนาจและระบุการกระทำนี้ในหนังสือมอบอำนาจด้วย</p>
5.1.2 สำเนาหนังสือรับรอง มาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตของผู้ผลิต	<ul style="list-style-type: none"> - เป็นสำเนาหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตที่ออกโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาที่คงสถานะของการได้รับการรับรอง พร้อมรับรองสำเนาโดยผู้รับอนุญาต - หมวดการผลิตต้องสอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ยาที่ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา - กรณีที่แต่ละขั้นตอนการผลิตไม่ใช่สถานที่ผลิตแห่งเดียวกัน ให้แนบสำเนาหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตของแต่ละแห่งที่เกี่ยวข้องด้วย ทั้งนี้ในทุกขั้นตอนการผลิตต้องมีสถานที่ผลิตเพียง 1 แห่งเท่านั้น - กรณีเป็นโรงงานใหม่ที่ยังไม่ได้รับการรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิต หรือโรงงานที่ยังไม่ได้รับการรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตในหมวดการผลิตที่ต้องการ ให้แนบคำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่ผลิตในประเทศในหมวดยาที่ยังไม่ได้รับการประเมินมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิต
5.2 กรณีที่ผลิตภัณฑ์นำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักร	
5.2.1 สำเนาใบอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร	<p>เป็นสำเนาใบอนุญาตที่คงสถานะของการได้รับอนุญาต พร้อมรายละเอียดที่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงทั้งหมด พร้อมรับรองสำเนาโดยผู้รับอนุญาต กรณีผู้รับอนุญาตไม่สามารถรับรองสำเนาได้ด้วยตนเองให้มอบอำนาจการดำเนินการนี้แก่ผู้รับมอบอำนาจและระบุการกระทำนี้ในหนังสือมอบอำนาจด้วย</p>

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
5.2.2 หนังสือรับรองผลิตภัณฑ์	<p>หมายความว่า</p> <p>(1) หนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ยา (Certificate of Pharmaceutical Product) ตามรูปแบบที่แนะนำขององค์การอนามัยโลก หรือ</p> <p>(2) หนังสือรับรองการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ (Certificate of free sale) หรือ</p> <p>(3) หนังสือรับรองรูปแบบอื่นที่มีเนื้อหาตามข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา</p> <p><u>หมายเหตุ</u> -หนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ข้างต้นต้องเป็นฉบับจริง ไม่มีการแกะผนึก</p> <p>-กรณีที่ไม่สามารถส่งหนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ฉบับจริงได้ สำเนาชิ้นนั้นจะต้องได้รับการรับรองข้อความจากหน่วยงานของรัฐ หรือหน่วยงานเอกชนที่รัฐรับรอง หรือบุคคลที่รัฐรับรอง (Certified True Copy พร้อม Legalize)</p>
5.2.3 หนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตยาของผู้ผลิตต่างประเทศ	<ul style="list-style-type: none"> - หมวดการผลิตต้องสอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ยาที่ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา - กรณีที่ไม่สามารถส่งหนังสือรับรองฯ ฉบับจริงได้ สำเนาชิ้นนั้นจะต้องได้รับการรับรองจากหน่วยงานของรัฐ หรือหน่วยงานเอกชนที่รัฐรับรอง หรือบุคคลที่รัฐรับรอง (Certified True Copy พร้อม Legalize) - กรณีที่แต่ละขั้นตอนการผลิตไม่ใช่สถานที่ผลิตแห่งเดียวกัน ให้แนบหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตของแต่ละแห่งที่เกี่ยวข้องด้วย ทั้งนี้ในทุกขั้นตอนการผลิตต้องมีสถานที่ผลิตเพียง 1 แห่งเท่านั้น - กรณีโรงงานต่างประเทศรายใหม่ แนบเอกสารรับรองมาตรฐานสถานที่ผลิตยาในต่างประเทศ (GMP Accreditation of and Overseas [Non-Domestic] Manufacturer) ตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
6. ฉลาก (Labeling)	<ul style="list-style-type: none"> - ให้แสดงรายละเอียดตามที่กำหนดในคู่มือยาสามัญ/ยาสามัญใหม่ แบบ ASEAN Harmonization (ภาคผนวก 3 แนวทางการจัดทำฉลากและเอกสารกำกับยาเพื่อประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ/ยาสามัญใหม่ แบบ ASEAN HARMONIZATION) - แนบฉลากรูปแบบที่ออกจำหน่ายจริง - ต้องมีครบทุกชนิดและขนาดภาชนะบรรจุ - รับรองข้อความตามพ.ร.บ.ยามาตรา 25 และ/หรือ 27 ตามแต่ละกรณี

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
7. เอกสารกำกับยา (Leaflet)	
<p>เอกสารกำกับยาตามแบบ Summary of Product Characteristics (SPC) หรือ Product Data Sheet , แบบ (Package Insert, PI), แบบข้อมูลสำหรับผู้ป่วย (Patient Information Leaflet, PIL)</p>	<p>- ให้แสดงรายละเอียดตามที่กำหนดในคู่มือหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ /ยาสามัญใหม่ แบบ ASEAN Harmonization (ภาคผนวก 3 แนวทางการจัดทำฉลากและเอกสารกำกับยาเพื่อประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบ ASEAN HARMONIZATION)</p> <p>แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยา</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ต้องมีเอกสารกำกับยาภาษาไทย ส่วนภาษาอังกฤษหากมีให้ส่งมาด้วย สำหรับเอกสารกำกับยาภาษาอื่น ๆ ให้รับรองว่าใช้ตรงตามภาษาไทยที่ได้รับอนุญาตถ้ามีเอกสารกำกับยาภาษาอื่น ๆ เพื่อการส่งออกให้แนบมาด้วย และรับรองว่าเป็นเอกสารกำกับยาเพื่อการส่งออกเท่านั้น 2. กรณียาสามัญประจำบ้านให้ใช้เอกสารกำกับยาตามแบบ PIL 3. กรณียาที่ไม่ใช่ยาสามัญประจำบ้านอาจใช้เอกสารกำกับยาตามแบบ PI หรือ SPC อย่างไรก็ดีอย่างหนึ่งก็ได้ 4. กรณียาที่มีการกำหนดให้มีการแสดงข้อความในเอกสารกำกับยาในประกาศกระทรวงสาธารณสุขหรือคำสั่งฉบับต่าง ๆ ที่ยังมีผลบังคับใช้อยู่ เช่น ยาที่ได้รับการยกเว้นไม่เป็นยาอันตราย ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องยาอันตราย ฉบับที่ 4 ฉบับที่ 10 และฉบับที่ 17 ให้ใช้เอกสารกำกับยาตามที่กำหนดไว้จนกว่าจะได้มีการยกเลิกหรือประกาศแก้ไข เป็นต้น 5. แสดงการเชื่อมโยงระหว่างข้อความในเอกสารกำกับยากับเอกสารอ้างอิงให้ครบถ้วนทุกข้อความ
8. คำขออนุญาตผลิต/นำส่งยาตัวอย่าง	
8.1 คำขออนุญาตผลิตยาตัวอย่างเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ผย.8)	<ul style="list-style-type: none"> - เป็นเอกสารฉบับจริง - ชื่อยา ตัวยาสําคัญ สถานที่ผลิตยาตัวอย่างต้องตรงกับที่ระบุใน ย.1 - วันที่และปริมาณที่ได้รับอนุญาตผลิตยาตัวอย่างต้องสอดคล้องกับการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาและ/หรือการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต
8.2 คำขออนุญาตนำหรือส่งยาตัวอย่างเข้ามาในราชอาณาจักร เพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ นย.8)	<ul style="list-style-type: none"> - เป็นเอกสารฉบับจริง - ชื่อยา ตัวยาสําคัญ สถานที่ผลิต ภาชนะบรรจุสอดคล้องกับ ย.1

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
9. คำรับรองผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียน (Applicant Declaration)	
9.1 คำรับรองผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ (แบบ ร.ร.ส.ม.)	ระบุข้อมูลรายละเอียดให้ครบถ้วนและลงนามโดยผู้รับอนุญาต,ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ , เกษัชกรฝ่ายควบคุมคุณภาพ(กรณียาผลิตภายในประเทศ) ซึ่งบุคคลดังกล่าวต้องมีรายชื่อตรงตามใบอนุญาต
9.2 คำรับรองเงื่อนไขการแจ้งรายการเรียกเก็บยาคืน	ระบุข้อมูลรายละเอียดให้ครบถ้วนและลงนามโดยผู้รับอนุญาต
9.3 คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวมถึงวัคซีน	ระบุข้อมูลรายละเอียดให้ครบถ้วนและลงนามโดยผู้รับอนุญาต
9.4 คำรับรองการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และเงื่อนไขของสำนักยา	ระบุข้อมูลรายละเอียดให้ครบถ้วนและลงนามโดยผู้รับอนุญาต
9.5. คำรับรองอื่น ๆ (แล้วแต่กรณี)	ระบุข้อมูลรายละเอียดให้ครบถ้วนและลงนามโดยผู้รับอนุญาต
9.5.1 คำรับรองในการส่งเอกสารเพิ่มเติมในการศึกษาความคงสภาพของยา	ให้ผู้รับอนุญาตให้คำรับรองเป็นไปตามแต่ละกรณีที่ระบุไว้ใน ASEAN Guideline on stability study of drug product
9.5.2 คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่ผลิตในประเทศในหมวดยาที่ยังไม่ได้รับการประเมินมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิต (GMP)	ระบุข้อมูลรายละเอียดให้ครบถ้วนและลงนามโดยผู้รับอนุญาต
9.5.3 คำรับรองการส่งรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต	เฉพาะผู้ผลิตในประเทศที่เลือกส่งข้อมูลตาม option 2 ของ ASEAN Guideline on Submission of Manufacturing Process Validation Data for Drug Registration
9.5.4 คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาเฉพาะกลุ่ม เช่น ยา Chloramphenicol ที่ให้ภายในสำหรับมนุษย์, ยา Dinoprostone และยา Sulpostone, ยา Misoprostol , ยา Retinoid , ยา Policresulen Vaginal Suppository , ยา Zidovudine, ยารักษาโรคมะเร็ง , ยารักษาโรคมะลาเรีย , ยารักษาโรคเอดส์, ยา L-tryptophan , ยา Anabolic steroid , ยา Nimesulide , ยา Donepezil ยาสildenafil ยากลุ่ม General Anesthetic และยาอื่นๆตามที่สำนักยาประกาศกำหนดเพิ่มเติม	<ul style="list-style-type: none"> - ระบุข้อมูลรายละเอียดให้ครบถ้วนและลงนามโดยผู้รับอนุญาต - คำรับรองในกรณียาเฉพาะกลุ่ม โดยเป็นไปตามสำนักยากำหนด

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
9.5. คำรับรองอื่น ๆ (แล้วแต่กรณี)(ต่อ)	
9.5.5 หนังสือแจ้งชื้อยาสำหรับส่งออก (กรณีที่มีชื้อยาสำหรับส่งออก)	- ระบุข้อมูลรายละเอียดให้ครบถ้วนและลงนามโดยผู้รับอนุญาต
9.5.6 หนังสือมอบอำนาจ	<ul style="list-style-type: none"> - เป็นฉบับจริง พร้อมติดอากรแสตมป์ (10 บาทหรือ 30 บาทแล้วแต่กรณี) - กรณีมีการเปลี่ยนแปลงผู้รับมอบอำนาจให้แนบหนังสือมอบอำนาจฉบับใหม่ - ระยะเวลาที่มอบอำนาจครอบคลุมระยะเวลาในการดำเนินการ - แนบสำเนาบัตรประชาชนของผู้มอบอำนาจและผู้รับมอบอำนาจให้ครบถ้วน
10. โครงร่างแบบแผนและขั้นตอน (Protocol) สำหรับการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา (เฉพาะยาสามัญใหม่ที่ยาต้นแบบยังไม่ปลด SMP)	เป็นไปตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การปรับปรุงคู่มือ / หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (Safety Monitoring Program)

ส่วนที่ 2 (Part 2) : เอกสารหลักฐานแสดงคุณภาพยา (QUALITY DOCUMENT)

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
ตอนที่ A (Section A) : สารบัญ (Table of Contents)	ระบุข้อมูลรายละเอียดให้ครบถ้วนพร้อมระบุหน้าของเอกสารให้สอดคล้องกับข้อเท็จจริง
ตอนที่ B (Section B) : บทสรุปโดยรวมด้านคุณภาพ (Quality Overall Summary)	เนื้อหาในส่วนนี้เป็นการสรุปเนื้อหาของแต่ละหัวข้อใน ตอนที่ C (Section C) : เนื้อหา (Body of Data) โดยแยกเป็นหัวข้อไว้ควรแสดงรายละเอียดโดยย่อของแต่ละหัวข้อ และแสดงหมายเลขหน้าของเอกสารถึงอ้างอิงในส่วนเนื้อหาของเนื้อหา
ตอนที่ C (Section C) : เนื้อหา (Body of Data)	<ul style="list-style-type: none"> - กรณีที่มีตัวยาสำคัญและยาสำเร็จรูปปรากฏอยู่ในตำรายาฯ ควรใช้ชื่อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ตามตำรายาฉบับเดียวกัน - กรณีที่มีตัวทำละลาย/สารเจือจาง (solvent/diluents) แนบมากับผลิตภัณฑ์ยาด้วย ต้องแนบเอกสารข้อมูลการผลิตและการควบคุมคุณภาพของ ตัวทำละลาย/สารเจือจาง (solvent/diluents) - กรณี เกล็ดซเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่มีส่วนผสมของตัวยาสำคัญ (semi-finished product) ต้องแนบเอกสารข้อมูลการผลิตและการควบคุมคุณภาพของเกล็ดซเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่มีส่วนผสมของตัวยาสำคัญ (semi-finished product)
S วัตถุบิตัวยาสำคัญ (Drug Substance)	ในกรณีเป็นผลิตภัณฑ์ยาผสม(มีวัตถุบิตัวยาสำคัญมากกว่า 1 ตัว) ให้แจ้งข้อมูลแยกกันของวัตถุบิตัวยาสำคัญแต่ละตัว (S1-S7)
S1 ข้อมูลทั่วไป (General Information)	
S.1.1 ชื่อ (Nomenclature)	<ul style="list-style-type: none"> - ชื่อสามัญ (International Nonproprietary Names) (INN Names) - ชื่อตามตำรายา (Compendial name) - Registry Number of Chemical Abstract Service (CAS) - ชื่อทางเคมี (Chemical Name) According to IUPAC และชื่อเคมีอื่นๆ - ชื่อตัวยาสำคัญที่ใช้จะต้องสอดคล้องกับชื่อที่ปรากฏในฉลาก (product labeling), เอกสารกำกับยา - ในกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงของวัตถุบิตัวยาสำคัญในระหว่างกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ (เช่น การเกิดเกลือหรือสารประกอบเชิงซ้อน) จะต้องแสดงข้อมูลเพิ่มเติมใน P.2 Pharmaceutical development

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
S.1.2 โครงสร้าง (Structure)	<ul style="list-style-type: none"> - มีสูตรโครงสร้าง รวมทั้งสเตอริโอเคมีทั้งแบบสัมพัทธ์และสัมบูรณ์ (Relative and Absolute stereochemistry) สูตรโมเลกุล และ มวลโมเลกุลสัมพัทธ์ (น้ำหนักโมเลกุล) - สำหรับวัตถุบิตัวยาสำคัญที่อยู่ในรูปเกลือ, hydrate, solvates จะต้องแสดงข้อมูลสูตรโมเลกุล (molecular formula) และ น้ำหนักโมเลกุล (molecular mass) ของ free base หรือ unsolvated หรือ anhydrous - ข้อมูลนี้จะต้องสอดคล้องกับ S 1.1 และ Product Monograph
S.1.3 คุณสมบัติทั่วไป (General Properties)	<p>ลักษณะเฉพาะทางเคมีและกายภาพ (Physiochemical characteristics) และคุณสมบัติอื่นๆที่เกี่ยวข้องข้อมูลนี้สามารถใช้ประโยชน์ในขั้นตอนการพัฒนาการกำหนดข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ การ formulation dosage form และการทดสอบความคงสภาพ คุณสมบัติที่สำคัญที่จะต้องแสดงมีดังต่อไปนี้</p> <p>Appearance องแข็งข้อมูลลักษณะภายนอก เช่น สภาวะขง หรือของเหลว เป็นผงละเอียด หรือ เกล็ด หรือ ผลึก และ สี</p> <p>Solubilities</p> <ul style="list-style-type: none"> - ความสามารถในการละลาย(mg/ml) ของตัวยาสำคัญ รวมถึง การละลายใน organic solvents อื่นๆ - การละลายในสารละลายต่างๆ เช่น buffer หรือ pH solubility profile (แนบกราฟการละลาย ถ้ามี) <p>คุณสมบัติอื่นๆ เช่น</p> <ul style="list-style-type: none"> - pH - pKa - Partition coefficients - Melting point - Boiling point - Specific optical rotation (ระบุตัวทำละลาย และอุณหภูมิ) - Hygroscopicity - Refractive index - UV Absorption - Molar absorbtivity หรือ ค่า E (1%,1 cm) (แนบ UV spectrum) - Infra-red Spectroscopy (แนบ) IR spectrum)

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
S2 การผลิต (Manufacture)	กรณีผู้ผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญหลายแหล่ง ต้องแสดงข้อมูล S2 - S7 ของผู้ผลิตแต่ละแหล่งด้วย
S.2.1 ผู้ผลิต (อาจมีมากกว่าหนึ่ง) (Manufacturer(s))	<p>- ชื่อและรายละเอียดที่อยู่/ชื่อเมืองและประเทศของผู้ผลิตตัวยาสำคัญ</p> <p>ในกรณีที่การผลิตมีหลายขั้นตอนและมีผู้รับผิดชอบในแต่ละขั้นตอนที่แตกต่างกัน ให้แจ้งชื่อผู้รับผิดชอบและหน้าที่ ในแต่ละขั้นตอนนั้นให้ครบถ้วน เช่น ผู้ผลิตตัวยาสำคัญ ผู้วิเคราะห์ ผู้ทำให้ปราศจากเชื้อ ผู้ที่ทำการปล่อยผ่าน (release testing site) เป็นต้น</p> <p>- แนบสำเนาหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตของผู้ผลิตในทุกขั้นตอนที่เกี่ยวข้องได้แก่ WHO EMEA หรือ ใบรับรองจากหน่วยงานอื่นที่เทียบเท่า</p> <p>ในกรณีตัวยาสำคัญที่เป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์อื่นเช่น ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร เครื่องสำอางหรือเครื่องมือแพทย์ด้วย ได้แก่ วิตามิน เกลือแร่ หรือสารที่เป็นได้ทั้งตัวยาสำคัญและสารปรุงแต่ง(Excipients) ได้แก่ volatile substance และ alcohol ให้แนบสำเนาหนังสือรับรอง GMP หรือหนังสือรับรองอื่นได้ เช่น ISO HACCP</p>
S3 การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterisation)	
S.3.1 การแสดงโครงสร้างและลักษณะเฉพาะอื่นๆ (Elucidation of Structure and Other Characteristics)	<p>- การยืนยันสูตรโครงสร้างโดยดูจากเส้นทางการสังเคราะห์ (route of analysis) และการวิเคราะห์สเปกตรัม (Spectral analysis) เช่น - Elemental analysis การวิเคราะห์หาปริมาณธาตุ ได้แก่ C, H, N,O เป็นต้น</p> <p>-Spectrum analysis ได้แก่ การหาสูตรโครงสร้างโดยอาศัยเครื่องมือ เช่น IR, UV, MS, NMR , CD, ORD, X-ray crystallography, X-ray powder diffraction, DSC เป็นต้น</p> <p>- ข้อมูลเกี่ยวกับความเป็นไปได้ในการเกิดไอโซเมอริซึม (isomerism)</p> <p>- การพิสูจน์เอกลักษณ์ของสเตอริโอเคมี (Stereochemistry) ถ้าในสูตรโครงสร้างมีโอกาสเกิด geometric isomerism หรือ chiral centres and configurations</p> <p>- หรือความเป็นไปได้ในการเกิดพหุสัณฐาน (Polymorph forming)</p> <p>- แนบข้อมูลการวิเคราะห์และ spectrum , chromatogram ต่างๆที่เกี่ยวข้อง และข้อมูลอื่นๆ (ถ้ามี)</p>

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
S.3.2 สารเจือปน (Impurities)	<ul style="list-style-type: none"> - แสดงข้อมูลเกี่ยวกับสารเจือปน ที่ตรวจพบระหว่างหรือภายหลังการผลิตตัวยาสำคัญ เช่น <ul style="list-style-type: none"> - สารตั้งต้นที่เหลือจากการทำปฏิกิริยา - สารเคมีที่เหลือจากการทำปฏิกิริยา - solvents residue ได้แก่สารที่ใช้เป็นตัวทำละลายหรือใช้ในการตกผลึกหรือใช้ในการ purify - สารเสื่อมสลายระหว่างการผลิตหรือระหว่างการเก็บ - chiral impurities - สารที่เกิดระหว่างการสังเคราะห์ (intermediates products) - ชนิด impurities ที่เจือปนอาจแตกต่างกันตามกระบวนการผลิต แนบข้อมูลเพียงพอสำหรับประเมิน ความสามารถและความสม่ำเสมอของการผลิต - สารเจือปนกลุ่ม inorganic เช่น โลหะหนัก (Heavy metals) , residual on ignition
S4 การควบคุมวัตถุบตัวยาสำคัญ (Control of Drug Substance)	<ul style="list-style-type: none"> - แสดงข้อกำหนดคุณภาพของตัวยาสำคัญ (เช่น ลักษณะ สี กลิ่น รส ที่ปรากฏของผงยา การพิสูจน์เอกลักษณ์ รูปร่างผลึก จำนวนน้ำผลึก polymorph, optical rotation (ถ้าเป็น stereo-isomer) ขนาดอนุภาค การละลาย (Solubility) ค่า pH ปริมาณร้อยละความบริสุทธิ์ของตัวยา สารปนเปื้อนที่สำคัญ และปริมาณสารละลายตกค้าง (residual solvent) รวมทั้งวิธีวิเคราะห์ตัวยาสำคัญและสารปนเปื้อน เช่น HPLC, GC สภาวะการเก็บรักษา ฯลฯ) - แสดงรายละเอียดข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ (specification) และการชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดนั้น พร้อมทั้งวิธีการวิเคราะห์และการตรวจสอบความถูกต้อง
S.4.1 ข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ (Specification) และ Certificate of analysis	<ul style="list-style-type: none"> - ข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ควรทำเป็นตารางมีรายละเอียด ได้แก่ รายการการทดสอบ(test) ,ข้อกำหนด (acceptance criteria or limit) และวิธีวิเคราะห์ (analytical method) - Certificate of analysis จากผู้ผลิตวัตถุบตัวยาสำคัญ จำนวนอย่างน้อย 2 lots และ Certificate of analysis จากผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ จำนวนอย่างน้อย 2 lots โดยจะต้องเป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน และมีการลงนามและวันที่โดยผู้มีอำนาจในการลงนาม (authorized personnel เช่น the person in charge of the Quality Control Department) เว้นแต่กรณีผลิตในประเทศแนบ COA จากผู้ผลิตวัตถุบตัวยาสำคัญและจากผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ จำนวนอย่างละ 1 lot ได้ โดยต้องเป็น lot เดียวกับที่ศึกษา ความคงสภาพ (Stability) และการศึกษาชีวสมมูล ทั้งนี้จะต้องระบุเหตุผลประกอบมาด้วย

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
<p>S.4.1 ข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ (Specification) and Certificate of analysis (ต่อ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ในกรณีที่วัตถุดิบตัวยาสําคัญมีปรากฏในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ ต้องมีข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์เทียบเท่ากับตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือใหม่กว่าและหัวข้อการทดสอบต้องตรงตามตำรายาทุกหัวข้อ โดยที่ผู้ผลิตสามารถใช้วิธีของผู้ผลิตได้ (in house standard) ทั้งนี้ต้องเทียบเท่ากับตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือดีกว่า พร้อมชี้แจงเหตุผลความแตกต่างของข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ที่ไม่เป็นไปตามตำรายา - ตัวยาสําคัญที่มีข้อมูลการมี isomeric หรือ polymorphic form ให้ระบุ form ที่มีคุณสมบัติในการรักษา ถ้ามี 2 รูปแบบ ผสมกัน (dextro/levo หรือ cis/tran) ให้กำหนดมาตรฐานอัตราส่วนผสม พร้อมแนบข้อมูลสนับสนุนการศึกษาวិธีการกำหนดอัตราส่วนด้วย พร้อมกับข้อมูลการศึกษาความเป็นพิษของแต่ละ form - กรณีตัวยาสําคัญที่มี polymorphic form มีผลต่อคุณภาพและการละลายของวัตถุดิบตัวยาสําคัญจะต้องแสดงการควบคุม polymorphic form - ตัวยาสําคัญที่มี impurity profile แตกต่างจากตำรายา (อาจเนื่องมาจาก route of synthesis ต่างกัน) ต้องแสดงข้อมูล impurity profile ด้วย - การกำหนดขนาดอนุภาคของผงยา ถ้ามีผลต่อกระบวนการผลิต การดูดซึมหรือการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์ยา ต้องกำหนดมาตรฐาน particle size distribution ของผงยาด้วย
<p>S.4.2 วิธีวิเคราะห์ (Analytical Procedure)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - แสดงรายละเอียดของวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ทดสอบตัวยาสําคัญทุกหัวข้อตามข้อกำหนดมาตรฐาน - โดยทั่วไปวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ทดสอบตัวยาสําคัญควรจะสามารถวัดปริมาณสารเสื่อมสลายได้เช่น chromatographic method ที่มีสภาวะที่เหมาะสม (HPLC, TLC, GC) และต้องแสดงวิธีวิเคราะห์ (Analytical Procedure) ทุกหัวข้อตามข้อกำหนดมาตรฐาน ข้อมูลการวิเคราะห์ (Analytical data) และแสดงเครื่องมือที่ใช้โดยต้องมีการแจ้งชนิดและสภาวะการใช้เครื่องมือครบถ้วน - กรณีใช้วิธีวิเคราะห์ตามตำรายาให้แนบเอกสารหน้าตำรายาแนบท้าย - กรณีที่ใช้ chromatographic method ต้องแสดง System suitability test

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
<p>S.4.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)</p>	<p>กรณีตัวอย่างสำคัญไม่ใช้วิธีวิเคราะห์ที่ตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ แสดงข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ทดสอบวัตถุดิบ โดยต้องแสดงผลการตรวจสอบความถูกต้องและเกณฑ์การยอมรับในแต่ละ parameter เป็นไปตาม ASEAN Guidelines for Validation of Analytical Procedures หรือ ICH Guidelines Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology เช่น specificity, precision (repeatability, intermediate precision and reproducibility), accuracy, linearity, range, limit of quantitation, limit of detection, robustness และ system suitability</p>
<p>S5 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - แจกข้อมูลสารมาตรฐาน ทุกตัวที่ใช้ในการวิเคราะห์ - แจกข้อมูลสารมาตรฐาน (primary reference standard) โดยสารมาตรฐานที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นสารมาตรฐานจากหน่วยงานที่ได้รับการรับรองและเชื่อถือได้ เช่น สารมาตรฐานที่ระบุไว้ในตำรายา - กรณีใช้ Secondary reference standard (working reference standard) ต้องแจ้งข้อมูลสารมาตรฐาน (primary reference standard) และ โรงงานต้องให้รายละเอียดวิธีการเตรียม และการหา %purity โดยการทำเปรียบเทียบกับข้อมูลคุณสมบัติต่างๆ ของ primary reference standard (แนบเอกสารระบุรายละเอียด source ผลการวิเคราะห์และเลขรุ่นที่ใช้) หรือโดยวิธีการ คำนวณจาก Mass Balance - แจก source และ lot. No. พร้อม COA ที่ระบุรายละเอียดผลวิเคราะห์ กำหนดภาชนะบรรจุที่เหมาะสม สภาวะการเก็บและ retest date - กรณีวิธีวิเคราะห์เป็นวิธี titration แนบ ใบรับรองผลการวิเคราะห์ ของ primary reference standard ซึ่งนำมาใช้ในการ standardize volumetric solution - กรณีใช้วิธีวิเคราะห์ทางจุลชีววิทยา ให้แจ้ง <ul style="list-style-type: none"> - สารมาตรฐานที่ใช้ เช่น standard endotoxin source และ lot no. พร้อมแนบ COA - เชื้อจุลินทรีย์มาตรฐาน ให้แนบเอกสารแสดงแหล่งที่มาของเชื้อ การเก็บรักษาและรายละเอียดวิธีการเตรียมเป็น working culture

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
S7 ความคงสภาพ (Stability)	<p>โดยหลักการข้อมูลการศึกษาความคงสภาพของตัวยาสำคัญต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่ระบุใน ICH Guidelines Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products โดยต้องแนบข้อมูลความคงสภาพของตัวยาสำคัญซึ่งศึกษาโดยผู้ผลิตตัวยาสำคัญหรือผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ดังนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> - แสดงข้อมูลแหล่งผลิตและเลขรุ่นผลิตของตัวยาสำคัญ - แสดงข้อมูลวันที่ผลิต, ขนาดการผลิต, วันที่เริ่มต้นการศึกษา, จำนวนรุ่นที่ศึกษา, ชนิดภาชนะบรรจุ, ความถี่ในการทดสอบ, retest date, สภาวะการเก็บ และข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาสำคัญ - ผลการศึกษาความคงสภาพ จำนวน 3 รุ่นการผลิต แสดงข้อมูลทั้ง Accelerated และ Long term stability Data จำนวน 3 รุ่นการผลิต - factors ที่มีผลต่อความคงสภาพตัวยาสำคัญ - degradation pathway (แสดงปฏิกิริยาทางเคมี) (ถ้ามี) - รายละเอียดลักษณะของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสโดยตรงกับตัวยาสำคัญ (primary packaging) ซึ่งเป็นผลจากการศึกษาความคงสภาพและกำหนดภาชนะบรรจุที่เหมาะสมในการเก็บรักษาและการขนส่ง <p>กรณีไม่สามารถส่งผลการศึกษาความคงสภาพ จำนวน 3 รุ่นการผลิต สามารถแนบผลการศึกษาความคงสภาพอย่างน้อย 2 รุ่นการผลิตหรือรุ่นการผลิตนำร่องพร้อมคำรับรองว่าจะส่งผลการศึกษาความคงสภาพอีก 1 รุ่น</p>

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
P ผลิตภัณฑ์ยา (DRUG PRODUCT)	
<p>P1 ลักษณะยาและส่วนประกอบ (Description and Composition)</p>	<p><u>Description</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - แจ้งรายละเอียดรูปแบบและลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ยา - ระบุน้ำหนักหรือปริมาตรรวมต่อหน่วย - กรณีที่มีการบรรจุสารที่ใช้เจือจางในผลิตภัณฑ์ที่ต้องผสมก่อนใช้ (reconstituted product) เช่น dry syrup หรือ ผงยาฉีด หรือ freeze-dried products ต้องแสดงรายละเอียด รูปแบบ ลักษณะ และส่วนประกอบของสารที่ใช้เจือจาง เช่น การเลือกใช้ ชนิด diluents หรือ Water for Injection สำหรับละลายยาฉีด หรือ สารละลายอื่น - แจ้งลักษณะภาชนะบรรจุ ขนาดบรรจุ บรรจุภัณฑ์ (Primary and secondary packing) ของผลิตภัณฑ์ทุกความแรงและของ สารเจือจาง (reconstituted diluents) รวมถึง แจ้งการบรรจุสารดูความชื้น ซ้อน/ถ่วงตวงยา หลอดหยดยา หรือ เครื่องมือ สำหรับพunya (ถ้ามี) ที่บรรจุในผลิตภัณฑ์ <p><u>Composition</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ให้ระบุปริมาณของตัวยาสำคัญตามตัวยาที่ออกฤทธิ์ เช่น “Amoxicillin trihydrate 586 mg equivalent to amoxicillin 500 mg” - กรณีตัวยาสำคัญที่ออกฤทธิ์อยู่ในรูปของเกลือ หรือไฮเดรต (hydrate form) ให้ระบุความแรงในรูปของเกลือหรือไฮเดรต เช่น แสดงเป็น “diltiazem hydrochloride 60 mg” - กรณีตัวยาที่เป็นสารออกฤทธิ์อยู่ในรูป compound จะต้องแจ้งรายละเอียดแยกสารออกฤทธิ์ที่ชัดเจน เช่น Cod Liver oil 550 mg eq. to Vitamin A 1160 IU., and Vitamin D 116 I.U. - หากตัวยาที่เป็นสารออกฤทธิ์และปริมาณได้ Available dosage form ซึ่งต้องมาจากการใช้ตัวยามากกว่า 1 ตัว ในสูตรจะต้อง แจ้งรายละเอียดให้ชัดเจน เช่น <ul style="list-style-type: none"> Ascorbic acid (as Calcium Ascorbate) 450 mg Ascorbic acid (as Dehydroascorbic acid) 50 mg Total Ascorbic acid 500 mg

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
<p>P2 การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)</p>	
<p>P.2.2 ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Components of the Drug Product)</p>	<p>P.2.2.1 Active Ingredient</p> <ul style="list-style-type: none"> - แจ้งลักษณะเฉพาะที่สำคัญทางเคมี กายภาพ ของ API เช่น ปริมาณน้ำ การละลาย การกระจายตัวของขนาดอนุภาค Polymorphic หรือ สถานของแข็ง ซึ่งอาจมีผลต่อประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ <p>P.2.2.2 Excipients</p> <ul style="list-style-type: none"> - แจ้ง excipients และหน้าที่ รวมทั้งเหตุผลที่เลือกใช้ excipient นั้นๆ และแจ้งข้อมูลอ้างอิงจากเอกสารที่ตีพิมพ์ หรือการศึกษา compatibility กับตัวยาคำคัญเพื่อเลือกใช้ excipient ตัวนั้น - Excipients ตรวจสอบทั้งชนิดและปริมาณว่ามีผลต่อ performance ของผลิตภัณฑ์ยา - หากมีการใช้ preservative แนบข้อมูลการเลือกชนิด, ความเข้มข้นของ preservative และผลการทดสอบหาปริมาณที่เหมาะสมในการฆ่าเชื้อ (preservative effectiveness)
<p>P.2.3 ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished Product)</p>	<p>P2.3.1 การพัฒนาสูตรตำรับยา (Formulation Development)</p> <p>บทสรุปการพัฒนาสูตร โดยอธิบายเกี่ยวกับการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยา ตามหัวข้อดังต่อไปนี้ เช่น</p> <ul style="list-style-type: none"> - จุดประสงค์ของวิธีการให้ยาและการใช้ยา - เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างสูตรตำรับที่ได้มาจากข้อมูลการศึกษา in vitro เช่น dissolution กับสูตรตำรับยาที่ขอขึ้นทะเบียน ควรมีตารางเปรียบเทียบสูตรที่ทำการทดลองกับสูตรที่มาขอขึ้นทะเบียนจริง - ลำดับการเติม Excipients - ผลของอุณหภูมิที่ใช้ในกระบวนการผลิต - ความเข้ากันได้ของอุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิตและภาชนะบรรจุยา - สรุปข้อมูลผลการผลิตของ primary batch และ production batch ที่นำไปศึกษา stability/ BE และ process validation ของการผลิต 3 รุ่นต่อเนื่อง

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
<p>P.2.3 ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished Product) (ต่อ)</p>	<p>P2.3.2 Overage</p> <p>- กรณีมีการ overages ให้ชี้แจงรายละเอียดเหตุผลพร้อมแนบข้อมูลสนับสนุน</p> <p>P2.3.3 คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ และทางชีววิทยา (Physicochemical and Biological Properties)</p> <p>- ข้อมูลการศึกษาผลของคุณสมบัติทาง physicochemical ของตัวยาสำคัญต่อ performance ของผลิตภัณฑ์ เช่น pH , ionic strength, dissolution, redispersion, reconstitution, particle size distribution, aggregation, polymorphism, rheological properties, biological activities หรือ potency และ immunological activity ซึ่งเป็นข้อมูลที่เพียงพอในการพิจารณาตั้งสูตรตำรับยานั้นๆ</p>
<p>P.2.4 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)</p>	<p>-อธิบายการคัดเลือกกระบวนการผลิต วิธีการผลิตหรือเครื่องมือที่ใช้ตามคุณสมบัติของตัวยาสำคัญและ Excipients ของผลิตภัณฑ์ยา รูปแบบดัดแปรการปลดปล่อย (Modified release products) หรือ การตัดสินเล็อกวิธี sterilization ที่เหมาะสมกับตัวยาสำคัญในการผลิตยาฉีด</p> <p>กรณี ยารูปแบบอื่น ให้แสดงรายละเอียดไว้ใน P 3.2 กระบวนการผลิตและวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต (Manufacturing Process and Process Controls) ได้</p>
<p>P.2.5 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)</p>	<p>- ข้อมูลการพิจารณาความเหมาะสมของระบบปิดของภาชนะบรรจุในการเก็บรักษา การขนส่ง และการนำไปใช้ เช่น การพ่น การหยด ยังรวมถึงความปลอดภัยในการป้องกันการปิดเปิดโดยเด็กเล็ก การป้องกันการป้องกันจากความชื้นและแสง</p> <p>- กรณียารูปแบบยาน้ำ ให้แสดงข้อมูลการดูดซับตัวยาเข้าไปในภาชนะบรรจุ และการชะล้างสารออกจากภาชนะบรรจุ หากไม่สามารถแนบข้อมูลดังกล่าวได้ จะต้องแสดงเหตุผลประกอบการพิจารณา (ยกเว้นกรณีที่เป็น Ampule Type I)</p> <p>- ข้อมูลการเลือกชนิดของภาชนะบรรจุซึ่งต้องมีคุณสมบัติเป็นไปตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ</p> <p>- การป้องกันผลิตภัณฑ์ยาจากปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยา เช่น ความชื้น แสง</p> <p>- ทั้งนี้ในผลิตภัณฑ์ยาน้ำ หัวข้อ P8(ข้อมูลความคงสภาพ) หากไม่ได้ศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ในลักษณะคว่ำและหงายภาชนะบรรจุหรือวางภาชนะในแนวนอน ต้องแสดงข้อมูล compatibility ของผลิตภัณฑ์กับภาชนะบรรจุที่สัมผัสกับการดูดซับตัวยาเข้าไปในภาชนะบรรจุและการชะล้างสารออกจากภาชนะบรรจุโดยจะต้องศึกษาตลอดช่วงอายุการใช้ยา</p>

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
<p>P.2.6 คุณสมบัติทางจุลชีววิทยา (Microbiological Attributes)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - บรรยายสรุปการควบคุมการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ของรูปแบบยา และในกระบวนการผลิต -กรณีผลิตภัณฑ์ยา non-sterile solid dosage form ที่ตำรายาฯ มีกำหนดหัวข้อทดสอบการควบคุมการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ ผู้ผลิตต้องมีข้อกำหนดมาตรฐานการควบคุมการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ และวิธีทดสอบตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือใหม่กว่าหรือเทียบเท่ากัน - กรณีผลิตภัณฑ์ยา non-sterile solid dosage form ที่ปรากฏอยู่ในตำรายาฯ แต่ตำรายาฯไม่กำหนดหัวข้อทดสอบการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ และผู้ผลิตไม่ประสงค์จะกำหนดการควบคุมการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ ให้ระบุเหตุผลและข้อมูลสนับสนุน ได้แก่ การควบคุมการปนเปื้อนของวัตถุดิบทั้งตัวยาสำคัญและสารช่วย การควบคุมการปนเปื้อนในกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยา -กรณีผลิตภัณฑ์ยา non-sterile solid dosage form ที่ไม่ปรากฏอยู่ในตำรายาฯ หรือ ที่ปรากฏอยู่ในตำรายาฯ แต่ตำรายาฯไม่กำหนดหัวข้อทดสอบการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ แต่ผู้ผลิตประสงค์จะกำหนดการควบคุมการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ ให้ระบุเหตุผลและแสดงข้อมูลสนับสนุน(โดยแสดงในหัวข้อ P5.1 ,P5.2 ได้) และหากไม่ประสงค์จะทดสอบทุกขั้นตอนการผลิตให้แสดงผลการทดสอบ Microbial limit test อย่างน้อยจำนวน 10 รุ่นการผลิตเพิ่มเติม - ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ ให้แนบข้อมูลการทดสอบ Integrity test ของระบบปิดภาชนะบรรจุ เพื่อแสดงว่าสามารถป้องกันการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ได้ - ผลิตภัณฑ์ที่มีการใช้วัตถุกันเสีย ให้แสดงข้อมูลการทดสอบ ประสิทธิภาพของวัตถุกันเสีย (Preservative effectiveness)
<p>P.2.7ความเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์ (Compatibility)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - แนบผลการศึกษา compatibility ระหว่างตัวยาสำคัญ กับ diluent หรือ dosage devices - อาจแนบข้อมูลอ้างอิงจากเอกสารที่ตีพิมพ์ <p>ตัวอย่างเช่น</p> <p>กรณียาฉีดต้องมีข้อมูลการศึกษา Compatibility ของผลิตภัณฑ์ยากับ</p> <ul style="list-style-type: none"> - ตัวทำละลายเฉพาะ - ตัวทำละลาย/สารเจือจาง (solvent/reconstitution diluent) - dosage devices เช่น สายน้ำเกลือ ชุดพ่นยา - สารอื่นที่ให้ร่วมกัน (co-administered) เช่น น้ำเกลือ หรือ สารละลายอื่นที่ให้ร่วมกับยาฉีด (ตามข้อมูลที่แจ้งในเอกสารกำกับยา) เป็นต้น

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
P3 การผลิต (Manufacture)	
P.3.1 สูตรยาต่อรุ่นการผลิต (Batch Formula)	<ul style="list-style-type: none"> - แจกจ่ายละเอียดของสูตรยาต่อรุ่นการผลิตทุกความแรง (ชื่อยาและปริมาณ) รวมถึงน้ำหนักยาต่อหน่วย - ยาเม็ดชนิดเคลือบต่างๆ ให้แจ้งส่วนประกอบของน้ำยาเคลือบแต่ละชั้นต่อน - Overage : กรณีที่มีการ overage ข้อมูลในbatch formula ให้แสดงปริมาณที่ overage แล้วและแจ้ง % overage พร้อมทั้งต้องแสดงการคำนวณ overage ให้ชัดเจน - ระบุจำนวนผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตต่อรุ่นการผลิต (Production batch) - ในกรณีที่ขนาดรุ่นการผลิตนำร่องของ oral solid dosage form น้อยกว่า 100,000 หน่วย ให้บริษัทยื่นหนังสือที่ได้รับอนุญาตจากสำนักงาน ตามประกาศสำนักงาน เรื่อง การยื่นขออนุญาตขนาดรุ่นการผลิตนำร่องที่น้อยกว่า 100,000 หน่วย ประกาศ ณ วันที่ 3 พ.ค. 2556
P.3.2 กระบวนการผลิตและวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต (Manufacturing Process and Process Controls)	<ul style="list-style-type: none"> - แสดงแผนผังขั้นตอนการผลิตและคำอธิบายเกี่ยวกับขั้นตอนการผลิตและวัตถุดิบที่ใช้ในแต่ละช่วงของกระบวนการ ต้องระบุขั้นตอนและจุดสำคัญของการควบคุมกระบวนการ การทดสอบสารมัธยันตร์ และการควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป parameter ที่ควบคุม และเวลา - ในกรณีผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ (sterile product) ต้องมีคำอธิบายวิธีการเตรียมและการทำให้ปราศจากเชื้อของส่วนประกอบต่าง ๆ เช่น ภาชนะบรรจุฝาปิด เป็นต้น
P.3.3 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและ สารมัธยันตร์ (Controls of Critical Steps and Intermediates)	<ul style="list-style-type: none"> - ชี้แจงและแสดงขั้นตอนในกระบวนการผลิตที่ต้องควบคุมเป็นพิเศษเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ยาตรงตามข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์และวิธีการควบคุมการผลิต เช่น สภาวะแวดล้อมของห้องผลิตที่ต้องควบคุมได้แก่ อุณหภูมิ หรือ เวลา หรือ สภาวะการปลดเชื้อโดยวิธีการทดสอบและเกณฑ์ที่ใช้พิจารณาการยอมรับจากหลักฐานข้อมูลการทดลอง (experimental data) ที่กระทำ ณ ขั้นตอนที่สำคัญของกระบวนการผลิตตามที่แจ้งไว้ใน P 3.2 เพื่อให้แน่ใจได้ว่ากระบวนการผลิตมีการควบคุมเป็นอย่างดี - วิธีการควบคุมโดยการตรวจวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต เช่น มีการทดสอบการแตกตัว (disintegration) หรือน้ำหนักพร้อมเกณฑ์กำหนดที่เหมาะสม - สารมัธยันตร์ (Intermediates:) ควรจะมีข้อมูลด้านคุณภาพและการควบคุมในกรณีที่มีการแยกสารมัธยันตร์

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
<p>P.3.4 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ และ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - การจัดทำข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต ให้เป็นไปตามคู่มือ ASEAN GUIDELINE ON SUBMISSION OF MANUFACTURING PROCESS VALIDATION DATA FOR DRUG REGISTRATION - บรรยายลักษณะการศึกษาและการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตของตำรับยาที่จะขอขึ้นทะเบียน - กรณีผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อให้ทำการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อที่ใช้เทคนิคการฆ่าเชื้อในขั้นตอนสุดท้ายหรือกระบวนการที่ใช้เทคนิคปลอดเชื้อด้วย - คำขอขึ้นทะเบียนยาที่ผลิตในประเทศ สามารถส่งข้อมูลได้ 2 แบบดังนี้ <ul style="list-style-type: none"> แบบที่ 1 (Option 1) ยื่นแผนการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตจำนวน 3 รุ่นการผลิตต่อเนื่อง (production batch) หรือ แบบที่ 2 (Option 2) ยื่นรายงานเภสัชกรรมเชิงพัฒนา (Development Pharmaceutical Report) แผนการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต หรือ รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของรุ่นการผลิตนำร่อง 1 รุ่นการผลิต และแนบคำรับรองการส่งรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต - คำขอขึ้นทะเบียนที่นำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร ให้ยื่นแผนการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตจำนวน 3 รุ่นการผลิตต่อเนื่อง (production batch)

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
P4 การควบคุมสารปรุงแต่ง (Control of Excipients)	ควรแนบข้อมูลสารปรุงแต่งแต่ละชนิดตามลำดับ (P 4.1 & P 4.2) ให้เสร็จทีละสารไป
P.4.1 ข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ (Specifications)	<p>1. กรณี Excipient ที่มีปรากฏในตำรายาฯ ต้องมีข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ที่เทียบเท่ากับตำรายาหรือใหม่กว่า และหัวข้อการทดสอบต้องตรงตามตำรายาฯทุกหัวข้อ พร้อมแนบ COA ทั้งจากผู้ผลิต Excipient และ ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป</p> <p>โดยหากผู้ผลิตยาสำเร็จรูปไม่สามารถดำเนินการทดสอบทุกหัวข้อได้ ให้แสดงผลความจำเป็นประกอบการพิจารณา โดย COA ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูปจะต้องปรากฏเฉพาะหัวข้อที่ทำการทดสอบ ทั้งนี้ COA ของผู้ผลิต Excipient หรือ ผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ต้องแสดงข้อกำหนดมาตรฐานครบถ้วนตามตำรายาฯทุกหัวข้อ</p> <p>2. กรณี Excipient ที่ไม่ปรากฏในตำรายาฯ ต้องมีข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีทดสอบคุณสมบัติของสารอย่างเหมาะสมเพียงพอต่อการพิจารณา เช่น การตรวจเอกลักษณ์ โลหะหนัก การทดสอบการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ เป็นต้น พร้อมแนบ COA ทั้งจากผู้ผลิต Excipient และ ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป</p> <p>โดยหากผู้ผลิตยาสำเร็จรูปไม่สามารถดำเนินการทดสอบทุกหัวข้อตามผู้ผลิต Excipient ได้ ให้แสดงผลความจำเป็นประกอบการพิจารณา ซึ่ง COA ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูปจะต้องปรากฏเฉพาะหัวข้อที่ทำการทดสอบ แต่หากผู้ผลิตสำเร็จรูปประสงค์จะแสดงหัวข้อที่มีได้ทำการทดสอบลงบน COA โดยการอ้างอิงผลการทดสอบจากผู้ผลิต Excipient จะต้องแสดงข้อความให้ชัดเจนว่า อ้างอิงผลวิเคราะห์หัวข้อดังกล่าวจากผู้ผลิต Excipient</p>
P.4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedure)	<p>(1) กรณีปรากฏอยู่ในตำรายาฯ ให้แนบเอกสารหน้าตำรายาฯ</p> <p>(2) กรณีไม่ปรากฏอยู่ในตำรายาฯ ให้แสดงรายละเอียดของวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ทดสอบ Excipient ทุกหัวข้อตามข้อกำหนดมาตรฐาน</p>
P.4.3 สารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ (Excipients of Human or Animal Origin)	<ul style="list-style-type: none"> - กรณีที่สารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ ต้องแสดงข้อมูล adventitious agents เช่น แหล่งกำเนิด ข้อกำหนดมาตรฐาน รายละเอียดการทดสอบ viral safety data - กรณีสารปรุงแต่งที่มีแหล่งผลิตทั้งจากพืชและสัตว์ COA ให้ระบุให้ชัดเจนว่าระบุมามาจากแหล่งใด - กรณีสารปรุงแต่งที่ผลิตมาจากสัตว์เคี้ยวเอื้อง ต้องมีหนังสือรับรองการปราศจาก Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy (TSE) หรือปราศจากโรควัวบ้า (Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) จากหน่วยงานของรัฐ ที่เกี่ยวข้องในแต่ละประเทศ หรือหน่วยงานที่รัฐรับรอง หรือหน่วยงานอื่นที่ได้รับการรับรองมาตรฐานห้องปฏิบัติการ

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
<p>P5 การควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Control of Finished Product)</p>	<p>ข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ (specification) และการสรุปเหตุผลในการตัดสินใจเลือกข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ การสรุปวิธีวิเคราะห์และการตรวจสอบความถูกต้อง และการตรวจลักษณะเฉพาะของสารเจือปน</p>
<p>P.5.1 ข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ (Specification) และ Certificate of analysis</p>	<ul style="list-style-type: none"> - แสดงรายละเอียดข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ วิธีการทดสอบ และเกณฑ์ที่ใช้พิจารณาในการยอมรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป - ข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ควรทำเป็นตารางมีรายละเอียด ได้แก่ รายการการทดสอบ(test) ,ข้อกำหนด(acceptance criteria or limit) และวิธีวิเคราะห์(analytical method) - ระบุ Shelf-life และ storage condition ในข้อกำหนดมาตรฐาน - Certificate of analysis จากผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป จำนวนอย่างน้อย 2 รุ่น จะต้องเป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน และมีการลงนามและวันที่โดยผู้มีอำนาจในการลงนาม (authorized personnel เช่น the person in charge of the Quality Control Department) - ในกรณีผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปมีปรากฏในตำรายา ต้องมีข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์เทียบเท่ากับตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือใหม่กว่าและหัวข้อการทดสอบต้องตรงตามตำรายาทุกหัวข้อ โดยที่ผู้ผลิตสามารถใช้วิธีของผู้ผลิตได้ (in house method) ทั้งนี้ต้องเทียบเท่ากับตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือดีกว่าพร้อมชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ที่ไม่เป็นไปตามตำรายาที่แตกต่าง ทั้งนี้ต้องมีข้อกำหนดเฉพาะตามหัวข้อ general ใน monograph เช่น หัวข้อทั่วไปของยาเม็ด หัวข้อทั่วไปของยาปราศจากเชื้อ เป็นต้น - ในกรณีผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปไม่ปรากฏในตำรายา ให้เป็นไปตาม ICH Guidelines Q6A Specification : Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances
<p>P.5.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedure)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - แนบรายละเอียดวิธีวิเคราะห์ที่แท้จริงทุกหัวข้อตาม finished product specification และวิธีวิเคราะห์ทุกหัวข้อทดสอบต้องให้รายละเอียดของวิธีการเพียงพอที่จะสามารถนำไปทำซ้ำในห้องปฏิบัติการอื่นได้ เช่น ระบุวิธีเตรียมสารมาตรฐาน สารตัวอย่าง ชนิดและสภาวะการใช้เครื่องมือครบถ้วน - กรณีอ้างอิงวิธีวิเคราะห์ตามตำรายาให้แนบ monograph ที่อ้างอิงและ แนบ general method ของทุกหัวข้อใน monograph หากมีหลายวิธีย่อยให้ระบุวิธีที่เลือกใช้ให้ชัดเจน - กรณีที่ใช้ chromatographic method ต้องแสดง System suitability test

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
<p>P.5.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedure) (ต่อ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - แสดงสูตรการคำนวณทุกหัวข้อทดสอบพร้อมตัวอย่างการคำนวณ - หัวข้อ Uniformity of dosage unit ต้องระบุวิธีที่ใช้ (weight variation / content uniformity) และค่าที่กำหนด เช่น ค่า T , AV เป็นต้น - วิธีวิเคราะห์ด้วยวิธี chromatography เช่น HPLC หรือ GC ต้องมีการกำหนด system suitability test และแนบ chromatograms ของ system suitability เช่น standard solution , sample solution เป็นต้น พร้อมแนบข้อมูล retention time, resolution ของแต่ละสาร - การตรวจเอกลักษณ์ด้วยวิธี IR ต้องแนบ IR spectrum of standard และ sample - การตรวจเอกลักษณ์ด้วยวิธี TLC ต้องแนบ TLC chromatogram แสดงตำแหน่งของจุดมาตรฐานและตัวอย่างและระบุค่า R_f - การทดสอบทาง microbiological test ให้ระบุรายละเอียดวิธีวิเคราะห์ที่ปฏิบัติจริง เช่น <p>Sterility test</p> <p> ตำรับยาที่ไม่ละลายน้ำ ให้แนบรายละเอียดวิธีเตรียมตัวอย่าง และ วิธีการทดสอบเฉพาะสำหรับตำรับยานั้น</p> <p>Bacterial endotoxin</p> <p> ตำรับยาที่ไม่ระบุในตำรายา test ให้แจ้งที่มาของค่า Endotoxin limit หรือ แสดงการคำนวณค่า Endotoxin limit</p> <p> แสดงการคำนวณค่า Maximum Valid Dilution(MVD)</p> <p> แนบผลทดสอบ Interfering factor</p> <p> แนบผลทดสอบ Bacteria endotoxin พร้อมแจ้งค่า dilution ที่ใช้ทดสอบ</p> <p>Microbial limits test</p> <p> แนบข้อมูลผลทดสอบ Suitability test of counting และ Suitability of test method พร้อมแจ้งข้อมูลการเตรียมเชื้อจุลินทรีย์ และรายละเอียดอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบ</p>

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
<p>P.5.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)</p>	<p>แนบข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ รวมถึงผลการทดลองจากการใช้วิธีวิเคราะห์ทดสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป</p> <ul style="list-style-type: none"> - กรณีที่วิธีวิเคราะห์เป็นไปตามตำรายา จะต้องทำการทดสอบ Verification - กรณีผลิตภัณฑ์ยาไม่ใช้วิธีวิเคราะห์ตามตำรายา ให้ทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อการทดสอบ และต้องเป็นไปตามคู่มือ ASEAN GUIDELINES FOR VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - แนบวิธีการตรวจสอบ(Protocol และ Acceptance Criteria) ทุก Parameter อย่างละเอียด แจ้งผลข้อมูล(Report) ประเมินผลตาม Acceptance Criteria ที่กำหนด - สรุปผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ครบทุก Parameter โดยอาจทำรูปแบบตาราง และรายงานข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องให้เป็นไปตามคู่มือ ASEAN GUIDELINES FOR VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES
<p>P.5.4 การวิเคราะห์รุ่นการผลิต (Batch Analysis)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - แนบข้อมูล batch analysis ของผู้ผลิต เป็นไปตาม finished product specification เนื้อหาต้องมีรายละเอียดของผลิตภัณฑ์ยา เช่น ชื่อยา, ขนาดรุ่นการผลิต, ชนิดรุ่นการผลิต, แหล่งที่ผลิต, วันที่ผลิต เป็นต้น การวิเคราะห์อย่างน้อย 2 รุ่น ซึ่งรุ่นการผลิตเหล่านี้ใช้ในการจัดทำข้อกำหนดเฉพาะและประเมินความสม่ำเสมอของการผลิต - กรณีใช้ Drug Substance มากกว่า 1 แหล่งผลิต แนบ Batch analysis ของผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตจาก Drug Substance ทุกแหล่งผลิต
<p>P.5.5 การตรวจลักษณะเฉพาะของสารเจือปน (Characterisation of Impurities)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - สามารถอ้างอิงข้อมูลสนับสนุนจากตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ หากไม่เป็นไปตามตำรายา ให้แสดงข้อมูล Impurities ที่เกิดจากการสลายตัวของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป โดยอาจแสดงเป็น Known impurities หรือ Unknown impurities และแสดงเหตุการณ์กำหนด limit ของ Impurities ในผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป
<p>P.5.6 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์(Justification of Specifications)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - สามารถอ้างอิงตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือข้อมูลจากผู้ผลิต(กรณีไม่เข้าตามตำรายา ผู้ผลิตต้องชี้แจงเหตุผลของการควบคุมคุณภาพทั้งทาง Physical และ Chemical ตามหลักวิชาการ รวมทั้งแจ้งเหตุผลการกำหนด limit แต่ละหัวข้อ)

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
<p>P6 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - แจกข้อมูลสารมาตรฐาน ทุกตัวที่ใช้ในการวิเคราะห์ - แจกข้อมูลสารมาตรฐาน (primary reference standard) โดยสารมาตรฐานที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นสารมาตรฐานจากหน่วยงานที่ได้รับการรับรองและเชื่อถือได้ เช่น สารมาตรฐานที่ระบุไว้ในตำรายา - กรณีใช้ Secondary reference standard (working reference standard) ต้องแจ้งข้อมูลสารมาตรฐาน (primary reference standard) และ โรงงานต้องให้รายละเอียดวิธีการเตรียม และการหา %purity โดยการทำให้เปรียบเทียบกับข้อมูลคุณสมบัติต่างๆ ของ primary reference standard (แนบเอกสารระบุรายละเอียด source ผลการวิเคราะห์และเลขรุ่นที่ใช้) หรือโดยวิธีการคำนวณจาก Mass Balance - แจก source และ lot. No. พร้อม COA ที่ระบุรายละเอียดผลวิเคราะห์ กำหนดภาชนะบรรจุที่เหมาะสม สภาวะการเก็บและ retest date - กรณีวิธีวิเคราะห์เป็นวิธี titration แนบ ใบรับรองผลการวิเคราะห์ ของ primary reference standard ซึ่งนำมาใช้ในการ standardize volumetric solution - กรณีใช้วิธีวิเคราะห์ทางจุลชีววิทยา ให้แจ้ง <ul style="list-style-type: none"> - สารมาตรฐานที่ใช้ เช่น standard endotoxin source และ lot no. พร้อมแนบ COA - เชื้อจุลินทรีย์มาตรฐาน ให้แนบเอกสารแสดงแหล่งที่มาของเชื้อ การเก็บรักษาและรายละเอียดวิธีการเตรียมเป็น working culture

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
<p>P7 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ข้อกำหนดของภาชนะบรรจุและระบบปิด (Container closure system) ส่วนที่มีการสัมผัสกับตัวผลิตภัณฑ์ต้องมีคุณสมบัติเหมาะสมในการป้องกันและรักษาผลิตภัณฑ์ตลอดช่วงอายุการใช้ยา - รายละเอียดการตรวจเอกลักษณ์และวิธีควบคุมคุณภาพของภาชนะบรรจุและระบบปิด(Container closure system) พร้อมแนบรายงานผลการตรวจวิเคราะห์ - แนบรายละเอียดมาตรฐาน วิธีทดสอบระบบปิดของภาชนะบรรจุ เช่น แผงบรรจุยา ระบุจำนวนชั้น ชนิดวัสดุ ความหนา เป็นต้น โดยผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาหรือผู้ผลิตภาชนะบรรจุ - ข้อกำหนดมาตรฐานของภาชนะบรรจุที่อ้างอิงตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ ให้แนบ General monograph จากตำรายา - ภาชนะพลาสติกสำหรับบรรจุผลิตภัณฑ์เภสัชปราศจากเชื้อสำหรับยาฉีด ต้องเป็นไปตามมาตรฐาน มอก. ฉบับที่เป็นปัจจุบัน ทั้งนี้เป็นหน้าที่ของผู้รับอนุญาตที่ต้องทำให้ภาชนะบรรจุตามมาตรฐานที่กำหนด - บรรยายรายละเอียด เช่น รูปร่าง ลักษณะสี ของ primary packaging รวมถึงรายละเอียด secondary packaging รวมถึงวัสดุอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น สายน้ำเกลือ ชุดพันยา พร้อมรูปภาพและ fragmentation - แนบรายละเอียดวิธีวิเคราะห์จุลกาย กรณียาปราศจากเชื้อที่มีจุลกายและ แนบ COA - กรณียาที่ต้องเก็บรักษาในสภาวะป้องกันแสงหรือความชื้น จะต้องแนบเอกสารแสดงคุณสมบัติการป้องกันแสง และความชื้นของภาชนะบรรจุ

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
<p>P8 ความคงสภาพ (Stability)</p>	<p>โดยหลักการข้อมูลการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่ระบุใน ASEAN Guideline on stability study of drug product ข้อมูลดังนี้</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.แผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (stability protocol) โดยมีรายละเอียด ได้แก่ วัตถุประสงค์ การออกแบบการศึกษา ข้อมูลภาชนะบรรจุ ความถี่และสภาวะในการศึกษา ชนิดของรุ่นการผลิต Testing and Test Criteria จำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา เป็นต้น 2.รายงานความคงสภาพ (Stability Report) <ol style="list-style-type: none"> 2.1 แสดงข้อมูลแหล่งผลิตและเลขรุ่นผลิตของตัวยาสำคัญ 2.2 แสดงข้อมูลวันที่ผลิต, ขนาดการผลิต, วันที่เริ่มต้นศึกษา, จำนวนรุ่นที่ศึกษาและชนิดภาชนะบรรจุ, ความถี่ในการทดสอบ และข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ยา 2.3 ระบุสภาวะการเก็บ 2.4 นำเสนอผลการศึกษาความคงสภาพในรูปแบบที่เหมาะสม (เช่น ตาราง กราฟ คำอธิบาย) 2.5 แสดงข้อมูลทั้ง Accelerated และ Long term stability Data 2.6 กรณี Aqueous-based Product ที่บรรจุในภาชนะบรรจุที่เป็น semi-permeable ให้แนบข้อมูล water loss 2.7 ข้อมูล in-use stability data ของผลิตภัณฑ์ เช่น Reconstitution Product ยาหยอดตา เป็นต้น ต้องมีผลการทดสอบตาม Finish product specification ทุกหัวข้อ อย่างน้อย 2 รุ่นการผลิต 2.8 กรณีรูปแบบยา เช่น ยาน้ำ , Metered-dose inhalation, Nasal aerosols และ Drug admixture เป็นต้น ให้ทำการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปโดย ตั้งภาชนะในลักษณะคว่ำและหงายภาชนะบรรจุ หรือวางภาชนะในแนวนอน <p>ในกรณี ยาน้ำที่ไม่มีผลการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ในลักษณะคว่ำและหงายภาชนะบรรจุหรือวางภาชนะในแนวนอน ต้องแสดงข้อมูลการดูดซับตัวยาค้างเข้าไปในภาชนะบรรจุ และการชะล้างสารออกจากภาชนะบรรจุ และข้อมูล compatibility ไว้ในหัวข้อ P2.5 ด้วยโดยจะต้องแสดงข้อมูล การศึกษาตลอดช่วงอายุยา</p> 2.9 กรณีที่ไม่ได้ทำการทดสอบผลิตภัณฑ์ทุกความแรง และ/หรือ หลายขนาดบรรจุ แสดงแผนการทดสอบแบบ bracketing และ matrixing ตาม ASEAN Guideline on stability study of drug product

รายการเอกสาร	คำอธิบาย
<p>P8 ความคงสภาพ (Stability) (ต่อ)</p>	<p>3. บทสรุปด้านความคงสภาพ (Stability Summary and conclusion)</p> <p>สรุปผลการทดสอบและอายุการใช้ยาของผลิตภัณฑ์และการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ตรงตามที่ในฉลากระบุรายละเอียดการทดสอบ</p> <p>4. วิธีการศึกษาความคงสภาพและคำรับรองในการศึกษาความคงสภาพหลังจากยาได้รับอนุมัติให้จำหน่าย (Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment)</p> <p>ให้แนบรายละเอียดวิธีการศึกษาความคงสภาพที่ได้รับอนุมัติแล้วและคำรับรองในการศึกษาความคงสภาพหลังจากยาที่ได้รับอนุมัติให้จำหน่าย</p> <ul style="list-style-type: none"> - กรณี ใช้ตัวยาสําคัญมากกว่า 1 แหล่ง ต้องแนบผลการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตจากทุกแหล่งที่ใช้ พร้อมระบุเลขรุ่นผลิตของตัวยาสําคัญ - ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพ (Stability data) ใช้ข้อมูลที่มาจก API 1 lots ได้ โดยผู้รับอนุญาตจะต้องทำคำรับรองว่าจะประเมินอายุยาใหม่จากข้อมูลผลการศึกษาความคงสภาพของยาที่ผลิตจาก API ที่มาจากต่าง lots กัน
<p>P9 หลักฐานแสดงความเท่าเทียมกันในการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์ (Product Interchangeability Evidence)</p>	<p>การแสดงผลหลักฐานแสดงความเท่าเทียมกันในการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์ ให้เป็นไปตามข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ทั้งนี้สามารถดูรายละเอียดการจัดเตรียมเอกสารได้จาก คู่มือการขออนุมัติรายงานการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญ</p> <ul style="list-style-type: none"> - แนบหนังสือขออนุญาตเกี่ยวกับการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญที่ได้รับเลขรับจริงแล้ว พร้อมแนบเอกสารบทสรุปผลการศึกษาชีวสมมูล - การยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลต้องแนบหนังสือขออนุญาตจาก สำนักยา ประกอบการพิจารณา <p>- ยาสามัญ ที่ต้องยื่นผลการศึกษาชีวสมมูล ได้แก่ ยา AZT, ยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน, ยา Sustained release, In Vitro – In Vivo Correlation (IVIVC สำหรับยา Sustained release) และยาอื่นๆตามที่ประกาศในภายหลัง พร้อมแนบบทสรุปผลการยื่นเอกสารด้วยตนเองสำหรับคำขออนุมัติรายงานการศึกษาชีวสมมูล(Bioequivalence report) ที่ทำการตรวจสอบด้วยตนเองแล้วและลงนามโดยผู้รับอนุญาตให้ถูกต้องครบถ้วน</p>

รายการเอกสารอ้างอิง

1. ASEAN Common Technical Dossier (ACTD) for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
2. ASEAN Guideline on Submission of Manufacturing Process Validation Data for Drug Registration
3. ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product
4. ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies
5. ASEAN Guidelines for validation of Analytical Procedures
6. ICH Guidelines Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products
7. ICH Guidelines Q1B Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substance and Products
8. ICH Guidelines Q1C Stability Testing for New Dosage Forms
9. ICH Guidelines Q1E Evaluation of Stability Data
10. ICH Guidelines Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology
11. ICH Guidelines Q3A(R2) Impurities in New Drug Substances
12. ICH Guidelines Q3C(R5) Impurities: Guideline for Residual Solvents
13. ICH Guidelines Q3D Implementation of Guideline for Elemental Impurities
14. ICH Guidelines Q5A(R1) Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin
15. ICH Guidelines Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products
16. ICH Guidelines Q6A Specification : Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances
17. ICH Guidelines Q6B Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products
18. ICH Guidelines Q7 Guideline on Good Manufacturing Practice (GMP)
19. ICH Guidelines Q8 on Pharmaceutical Development
20. ICH Guidelines Q8(R2) Pharmaceutical Development
21. ICH Guidelines Q9 on Quality Risk Management
22. ICH Guidelines Q10 on Pharmaceutical Quality system
23. ICH Guidelines Q11 Development and Manufacture of Drug substance (Chemical Entities and Biotechnological /Biological Entities)
24. ICH Guidelines Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Life cycle Management