

(ร่าง) หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์

นิยามศัพท์

ยาใหม่(New Drugs) ยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์ที่เป็นยาใหม่ หมายถึง

1. ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญเป็นตัวยาใหม่ (New Chemical Entities; NCE) หรืออนุพันธ์ใหม่ รวมถึงสารประกอบเชิงซ้อน เอสเทอร์ หรือเกลือใหม่ที่ไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อน
2. ยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ (New Indication; NI) ซึ่งเป็นยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างไปจากยาที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว
3. ตำรับยาที่เป็นสูตรผสมใหม่ (New Combination; NCO) ซึ่งเป็นตำรับยาที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญตั้งแต่ 2 ชนิดผสมกันและไม่ซ้ำกับตำรับยาผสมที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว (ไม่รวมถึงตำรับยาที่เป็นสูตรผสมระหว่างวิตามิน เกลือแร่ และ/หรือเอ็นไซม์)
4. ยาที่มีการนำส่งยารูปแบบใหม่ (New Delivery System; ND) ซึ่งทำให้ Bioavailability ของยาแตกต่างไปจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญ
5. ยาที่มีความแรงใหม่ (New Strength; NS) ซึ่งเป็นยาที่มีความแรงแตกต่างจากยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว
6. ยาที่มีรูปแบบใหม่ (New Dosage Form; NDF) ซึ่งเป็นยาที่มีรูปแบบของยาแตกต่างจากยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว ทั้งนี้อาจมีวิธีการให้ยาเหมือนเดิมหรือแตกต่างไปจากเดิมก็ได้ แต่จะต้องมีค่า Bioavailability ไม่แตกต่างจากรูปแบบเดิม

ยาสามัญญ์ (Generic Drugs) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่มีสูตรตัวยาสำคัญ (active substance) ขนาดความแรง (strength) และรูปแบบยา (dosage form) เหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว แบ่งเป็น

1. ยาสามัญญ์ หมายถึง ยาที่มีสูตรตัวยาสำคัญขนาดความแรงและรูปแบบยาเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่เป็นยาใหม่ที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว
2. ยาสามัญญ์ใหม่ หมายถึง ยาที่มีสูตรตัวยาสำคัญ ขนาดความแรง และรูปแบบยาเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาที่เป็นยาใหม่ (New Drugs) ที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้วต้องยื่นเอกสารหลักฐานความสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา เพื่อประกอบการพิจารณาความเท่าเทียมกันทางประสิทธิผลการรักษาของยาสามัญญ์ใหม่กับยาใหม่ต้นแบบ

เอกสารหลักฐานที่ใช้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา มี 3 ส่วน คือ

ส่วนที่ 1 เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยา (PART I : ADMINISTRATIVE DATA AND PRODUCT INFORMATION)

ส่วนที่ 2 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพของยา (PART II : QUALITY)

ส่วนที่ 3 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลประสิทธิผล และความปลอดภัยของยาต่อสัตว์ และความปลอดภัยของผู้บริโภคผลิตภัณฑ์จากสัตว์ (PART III : ANIMAL SAFETY and EFFICACY AND HUMAN SAFETY)

ส่วนที่ 1 เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยา (PART I : ADMINISTRATIVE DATA AND PRODUCT INFORMATION) รายละเอียดตามคู่มือประชาชน

ส่วนที่ 2 หลักฐานแสดงคุณภาพของยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์

หลักฐานแสดงคุณภาพของยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์ประกอบด้วย 3 ตอน

ตอน A เอกสารคำขอต่างๆ และสารบัญญ (Table of Content)

ตอน B เอกสารด้านการผลิต

ตอน C เอกสารด้านการควบคุมคุณภาพ

รายละเอียดเอกสารของตอนต่างๆ เป็นดังนี้

ตอน A เอกสารคำขอต่างๆ และสารบัญญ (Table of Content) ประกอบด้วย

1. แบบ รย.2 ที่กรอกข้อมูลครบถ้วน

2. แบบ รย.1 ที่กรอกข้อความครบถ้วน

3. สารบัญญ (Table of Content)

4. รายละเอียดของตำรับยา (แบบ รย.1.2)

ตอน B เอกสารด้านสูตรและกรรมวิธีการผลิต

การจัดเตรียมเอกสารด้านสูตรและกรรมวิธีการผลิต จะประกอบด้วยเอกสารดังต่อไปนี้

1. เอกสารแสดงการพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development) ในการพัฒนาสูตร ให้พิจารณาสารที่เข้ากัน (Compatibility) และเลือกสูตรที่เหมาะสมสำหรับแต่ละ Dosage form ซึ่งต้องแสดงเหตุผลทางวิชาการในการเลือก dosage form ความแรง และเภสัชเคมีภัณฑ์ที่ใช้ในการผลิตยาที่ขอขึ้นทะเบียนตำรับยา

1.1. กรณียา Generic แสดงเหตุผลพร้อมแนบ เอกสารอ้างอิง

1.2. กรณียา New Chemical Entities (NCE) แสดงการศึกษาและเหตุผลที่เลือก dosage form และความแรงนั้นๆ

1.3. กรณียาสำหรับผสมอาหารสัตว์ ให้เพิ่มข้อมูล

- 1.3.1. ระบุชนิดของสัตว์เป้าหมาย(target species) และอาหารสัตว์ที่ใช้ อธิบายลักษณะและคุณภาพของอาหารสัตว์ที่สามารถนำ medicated premix มาผสม การศึกษา การเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์ยากับอาหารสัตว์ปกติที่ใช้สำหรับ target species (Compatibility)
- 1.3.2. ระบุกระบวนการและขั้นตอนการผสม ปริมาณของ medicated premix ใน medicated feed ให้ระบุเป็น mg/kg ของอาหารสัตว์ ซึ่งต้องสอดคล้องกับขนาดยา mg/kg body weight
- 1.3.3. แสดงหลักฐานว่า medicated premix และ medicated feed มีการผสมเป็นเนื้อเดียวกัน (ตามประกาศของกรมปศุสัตว์)
- 1.3.4. กำหนด The higher and lower levelsของตัวยาสำคัญใน medicated feed ตาม dose ของยา
- 1.3.5. แนบผลการ Identification และการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ ใน intermediated medicated feed และ final medicated feed
- 1.3.6. การศึกษาความคงสภาพของตัวยาสำคัญ ใน medicated feed ในกรณีที่มีการระบุนอายุของยาหลังจากผสมในอาหารสัตว์*Hearing*

1.4. กรณียาละลายน้ำ Powder for oral solution หรือ Concentrated solution ให้แสดงคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่ขอขึ้นทะเบียนกับน้ำที่เหมาะสมแก่การละลาย เช่น ค่า pH ที่เหมาะสม หรือสารต่างๆที่ไม่ควรอยู่ในน้ำที่ใช้ผสมยา (อาจได้จากการศึกษาการละลายของยาตามขนาดการใช้ยาในน้ำ เช่น น้ำประปา น้ำ pH ต่างๆหรือแสดง reference)

2. เมื่อวิจัยและพัฒนาจนได้สูตรที่เหมาะสม ให้เตรียมข้อมูลสูตรและการผลิตเพื่อประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาการผลิตยาในรูปแบบต่างๆ ต้องมีหัวข้อขั้นตอนการผลิต ชื่อเครื่องมือ/Condition ที่ผลิตพร้อมสถานะของห้องสะอาด (Clean room class A,B,C) ในแต่ละขั้นตอนการผลิต และ In process(การสุ่ม Sampling) ตามรูปแบบ ยาต่างๆ ซึ่งจะต้องมีข้อมูลต่างๆ ดังนี้

- 2.1. สูตรยาต่อรุ่นการผลิต (Batch Formula) ให้แจ้งรายละเอียดของสูตรยาใน 1 หน่วยตาม ย.1 หน้า 3 และ ใน 1 batch พร้อมหน้าที่ของแต่ละสารในสูตรตำรับยา
- 2.2. Batch size ต้องคำนวณ Batch size ที่ผลิตพร้อมวิธีการคำนวณ
 - 2.2.1. ยาเม็ดชนิดเคลือบต่างๆ ให้แจ้งส่วนประกอบของน้ำยาเคลือบแต่ละชั้นตอน
 - 2.2.2. Overage :ควรมีข้อมูลสนับสนุนและเหตุผลของ overage และให้แจ้งหน้าเอกสาร Batch formula
 - 2.2.3. ระบุจำนวนผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับจากการผลิตต่อรุ่นการผลิต
- 2.3. กระบวนการผลิต ต้องเขียน flow chart ของกระบวนการผลิต

- 2.3.1. แสดงแผนผังขั้นตอนการผลิตและคำอธิบายเกี่ยวกับขั้นตอนการผลิตและวัตถุดิบที่ใช้ในแต่ละช่วงของกระบวนการ ควบคุมขั้นตอนและจุดสำคัญของการควบคุมกระบวนการ การทดสอบ Intermediates และการควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป parameter ที่ควบคุม และเวลา
- 2.3.2. ในกรณีผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ (sterile product) ให้มีคำอธิบายวิธีการเตรียมและการทำให้ปราศจากเชื้อของส่วนประกอบต่าง ๆ เช่น ภาชนะบรรจุฝาปิด เป็นต้น
- 2.3.3. การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและ Intermediates (Control of Critical Steps and Intermediates)

Flow chart ให้แสดงแผนผังขั้นตอนการผลิตและคำอธิบายเกี่ยวกับขั้นตอนการผลิตและวัตถุดิบที่ใช้ในแต่ละช่วงของกระบวนการ ดังต่อไปนี้



1. รูปแบบยาฉีด (Injections)

- รูปแบบยาฉีดให้แนบข้อมูลกระบวนการ Cleaning validation ของทุกขั้นตอนในกระบวนการผลิต
- สำหรับยาฉีดในรูป Solutions และ Suspensions ต้องระบุ % Overage ในหน้า batch formula , method of manufacturing

ขั้นตอนการผลิต	ชื่อเครื่องมือ / Condition ที่ผลิตพร้อมสภาวะของห้อง สะอาด (Clean room class A,B,C) ในแต่ละขั้นตอนการผลิต	In process(การสุ่ม Sampling) ให้ควบคุมคุณภาพตาม General และ/หรือ Specific monograph ในเภสัชตำรับที่อ้าง และ/หรือ หัวข้อ ทดสอบเฉพาะของแต่ละรูปแบบยา
1. การชั่งยา(Weighing)	ระบุเครื่องมือที่ใช้ Sensitivity / พิกัดของเครื่องชั่ง โดยต้อง เหมาะสมกับ batch size	
2. การผสม (Mixing) ให้ลำดับขั้นตอนการผสมของสารแต่ละตัว ก่อน- หลัง ด้วย	- ระบุเครื่องมือที่ใช้ Capacity (ความจุของเครื่อง)/ Rate (อัตราเร็วของเครื่อง) โดยต้องเหมาะสมกับ batch size - ระบุเวลาการผสม (Mixing time) / ความเร็ว / อุณหภูมิ - กรณียา Sterile dried fill (Sterile powder for injection)ระบุขนาดของผงยาที่ใช้ในการผสม (ขนาดต้อง ใกล้เคียงกัน)	- <u>Suspension</u> ให้ตรวจวัดขนาดอนุภาค ตาม monograph ในเภสัชตำรับที่อ้าง - sterile powder (Freeze-dried) สุ่มตัวอย่าง วิเคราะห์ดู uniformity - Sterile dried fill (Sterile powder for injection) ให้ระบุขนาดของผงยาใน COA ของ Raw material และสุ่มทดสอบ uniformity of content , moisture content

ขั้นตอนการผลิต	ชื่อเครื่องมือ / Condition ที่ผลิตพร้อมสภาวะของห้อง สะอาด (Clean room class A,B,C) ในแต่ละขั้นตอนการผลิต	In process(การสุ่ม Sampling) ให้ควบคุมคุณภาพตาม General และ/หรือSpecific monograph ในเอกสารตำรับที่อ้าง และ/หรือ หัวข้อ ทดสอบเฉพาะของแต่ละรูปแบบยา
3. การกรองใส (Clarification) (กรณียา Sterile solution Injection ที่มีการกรองใสก่อนการ Sterile	ระบุเครื่องมือที่ใช้กรอง	Integrity test
4. การบรรจุ (Filling) หมายเหตุ : ลำดับอาจสลับกับข้อ 5 ได้ แล้วแต่ ขั้นตอนการผลิตจริงว่า บรรจุยาในภาชนะแล้ว Sterile หรือ Sterile พร้อมกับการบรรจุ หรือใช้ aseptic process	ระบุเครื่องบรรจุ ปริมาตรบรรจุ (volume) ต่อหน่วย	
5. Sterilization	แจ้งวิธีการ Sterile ที่ใช้ เช่น dry heat sterilization, gamma radiation, gas sterilization, autoclave, membrane filtration ระบุชนิดของ membrane และ pore size, การทำ aseptic process (ต้องทำ Process validation ของกระบวนการทำ sterile ด้วย)	กรณี Sterile ด้วยวิธี membrane filtration ให้ทำ integrity test ของ membrane

ขั้นตอนการผลิต	ชื่อเครื่องมือ / Condition ที่ผลิตพร้อมสภาวะของห้อง สะอาด (Clean room class A,B,C) ในแต่ละขั้นตอนการผลิต	In process(การสุ่ม Sampling) ให้ควบคุมคุณภาพตาม General และ/หรือSpecific monograph ในเกสซ์ตำรับที่อ้าง และ/หรือ หัวข้อ ทดสอบเฉพาะของแต่ละรูปแบบยา
6. Freeze drying / lyophilization ในกรณียา รูปแบบsterile powder (Freeze-dried)	<ul style="list-style-type: none"> -ระบุเครื่องมือที่ใช้ในการทำให้ freeze dry / Model เครื่อง / capacity เครื่อง -ระบุ condition ที่ใช้ในการทำ freeze dry -ระบุอุณหภูมิ (freezing , primary drying, secondary drying) -ระยะเวลาในการทำ freeze dry 	วัด moisture content
7. บรรจุภัณฑ์และการแสดงฉลาก(Packaging & Labelling) บรรจุภัณฑ์ต้องแจ้งทั้ง primary and secondary	<ul style="list-style-type: none"> - ต้องระบุวิธีการล้างทำความสะอาด และการ sterile บรรจุภัณฑ์ ชนิดวัสดุบรรจุ (เช่น ขวดแก้วใส/สีชา type.... , ขวดพลาสติกชนิด.....) และมิติ (dimension) ของบรรจุภัณฑ์ Rubber stopper specification, Flip-off aluminum seals, ขนาดบรรจุ - การแสดงฉลาก ให้ระบุตัวยาสําคัญและปริมาณ และ เป็นไปตามกฎหมายกำหนด 	-ขอผลการทดสอบ Rubber stopper หลังเปิดใช้ (แทงได้กี่ครั้ง)

ขั้นตอนการผลิต	ชื่อเครื่องมือ / Condition ที่ผลิตพร้อมสภาวะของห้อง สะอาด (Clean room class A,B,C) ในแต่ละขั้นตอนการผลิต	In process(การสุ่ม Sampling) ให้ควบคุมคุณภาพตาม General และ/หรือSpecific monograph ในภัสัขตำรับที่อ้าง และ/หรือ หัวข้อ ทดสอบเฉพาะของแต่ละรูปแบบยา
8. สภาวะการเก็บรักษา (Storage condition) และ สภาวะการเก็บรักษาระหว่างขนส่ง (Distribution condition)	ระบุให้สอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาความคงสภาพของ ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปและ ผลการศึกษาความคงสภาพ หลังจากผสมยา (in-use stability) พร้อมระบุอุณหภูมิใน การเก็บรักษาหลังผสม (ในกรณีไม่มีข้อมูล in-use stability ให้ระบุในฉลากเอกสารกำกับยาว่า ผสมแล้วใช้ ให้หมดในทันที) -ให้ทำการศึกษาความคงสภาพตามแนวทางที่กำหนด	ให้แนบผล in-use stability data , ทดสอบตาม specific monograph ของแต่ละรูปแบบยา (เช่น potency, sterility เป็นต้น)

B. ยาผง (Powder) / แกรนูล (granule)/ ปริมิคซ์ (Premix)

ขั้นตอนการผลิต	ชื่อเครื่องมือ / Condition ที่ผลิตพร้อมสภาวะของห้องสะอาด (Clean room class C,D) ในแต่ละขั้นตอนการผลิต	In process(การสุ่ม Sampling) ให้ควบคุมคุณภาพตาม General และ/หรือ Specific monograph ในเภสัชตำรับที่อ้าง และ/หรือ หัวข้อทดสอบเฉพาะของแต่ละรูปแบบยา
1. การชั่งยา (Weighing)	ระบุเครื่องมือที่ใช้ Sensitivity / พิกัดของเครื่องชั่ง โดยต้องเหมาะสมกับ batch size	
2. การผสม (Mixing) ให้ลำดับขั้นตอนการผสมของสารแต่ละตัว ก่อน-หลัง ด้วย	<ul style="list-style-type: none"> - ระบุเครื่องมือที่ใช้ Capacity (ความจุของเครื่อง) / Rate (อัตราเร็วของเครื่อง) โดยต้องเหมาะสมกับ batch size - ระบุเวลาการผสม (Mixing time) / ความเร็ว / อุณหภูมิ - ระบุขนาดของผงยาที่ใช้ในการผสม (ขนาดต้องใกล้เคียงกัน) 	ให้ระบุขนาดของผงยาใน COA ของ Raw material - สุ่มตัวอย่างทดสอบ homogeneity , moisture content, loss on drying
	<p><u>ในกรณีที่ทำแกรนูลเปียก</u></p> <p>อธิบายวิธีการเตรียมแกรนูลอย่างละเอียดพร้อมทั้ง</p> <ul style="list-style-type: none"> - ระบุชนิดและความเข้มข้นของสารยึดเหนี่ยวที่ใช้ (binder) และวิธีการเตรียม binder - ระบุอุณหภูมิที่ใช้ในการอบแกรนูล - ระบุชนิดขนาดร่อนที่ใช้ (Sieve No.) <p><u>กระบวนการอบแห้งแกรนูล</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ระบุวิธีการทำให้แกรนูลแห้ง เช่น เวลาและอุณหภูมิที่ใช้ในการอบแห้ง 	วัด moisture content, วัดขนาดแกรนูลและการกระจายขนาด (granule size distribution)

ขั้นตอนการผลิต	ชื่อเครื่องมือ / Condition ที่ผลิตพร้อมสภาวะของห้องสะอาด (Clean room class C,D) ในแต่ละขั้นตอนการผลิต	In process(การสุ่ม Sampling) ให้ควบคุมคุณภาพตาม General และ/หรือ Specific monograph ในเก็สดำรับที่อ้าง และ/หรือ หัวข้อทดสอบเฉพาะของแต่ละรูปแบบยา
	<p><u>กระบวนการทำแกรนูลแห้ง</u></p> <p>อธิบายวิธีการเตรียม และเครื่องมือที่ใช้ทำแกรนูลอย่างละเอียดพร้อมทั้งระบุนิตขนาดแรงที่ใช้ (Sieve No.)</p>	
3. การบรรจุ (Filling)	ระบุเครื่องบรรจุ, ปริมาณที่บรรจุต่อหน่วย	สุ่ม (ถ้ามี) weight variation
4. บรรจุภัณฑ์และการแสดงฉลาก (Packaging & Labeling) บรรจุภัณฑ์ต้องแจ้งทั้ง primary and secondary	<p>- ต้องระบุนิตวัสดุบรรจุ (เช่น ถุงพลาสติกชนิด ด้านในบุด้วยพลาสติกชนิด, ถุงอลูมิเนียมฟอยล์), ขนาดบรรจุ</p> <p>- การแสดงฉลาก ให้ระบุตัวยาสัญสำคัญและปริมาณ และ เป็นไปตามกฎหมายกำหนด</p>	
5. สภาวะการเก็บรักษา (Storage condition) และ สภาวะการเก็บรักษาระหว่างขนส่ง (Distribution condition)	<p>-ระบุให้สอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป</p> <p>-กรณีที่มีภาชนะบรรจุขนาดใหญ่มีการตัดแบ่งการใช้ยา ให้แนบผล stability หลังเปิดใช้งาน พร้อมระบุบนฉลากและเอกสารกำกับยา</p> <p>-ให้ทำการศึกษาความคงสภาพตามแนวทางที่กำหนด</p>	

หมายเหตุ :

1. กรณียา premix ผสมอาหาร เช่น ยา 1 kg ผสมอาหาร 1 ตัน ควรทดสอบโดยการสุ่มเพื่อแสดงให้เห็นว่าผสมยาแล้วทั่วถึง (uniformity of content) พร้อมทั้งต้องสุ่มวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay) ด้วยการผสมต้องทำ geometric dilution, mixing validation ในกรณีไม่มีผล Stability หลังผสมอาหารสัตว์ ให้แจ้งที่ฉลากและเอกสารกำกับยาว่า ผสมอาหารแล้วใช้ให้หมดในครั้งเดียว (ถ้ามี) เมื่อได้ทะเบียนตำรับยา premix แล้ว มีปัญหาเรื่อง uniformity of content ให้หน่วยงานที่มีหน้าที่ดูแล medicated feed รายงานกลับมาที่ อ.ย. เพื่อร่วมมือแก้ปัญหาต่อไป
2. สำหรับการอธิบายวิธีการผสมยากับอาหารสัตว์ในเอกสารกำกับยา ต้องระบุอย่างละเอียด เช่น การผสมยากับอาหาร (mixing process) ต้องทั่วถึง โดยวิธี geometric dilution และให้สังเกตลักษณะยาหลังการผสมว่ามีความสม่ำเสมอของสี เนื้อยา (texture)

C. ยาเม็ด (Tablet)

– กรณีรูปแบบยาเม็ดชนิดเคลือบต่างๆ ให้แจ้งส่วนประกอบของน้ำยาเคลือบแต่ละชั้นตอน (ถ้ามี)

Flow chart ให้แสดงแผนผังขั้นตอนการผลิตและคำอธิบายเกี่ยวกับขั้นตอนการผลิตและวัตถุดิบที่ใช้ในแต่ละช่วงของกระบวนการ

ขั้นตอนการผลิต	ชื่อเครื่องมือ / Condition ที่ผลิตพร้อมสภาวะของห้องสะอาด ในแต่ละขั้นตอนการผลิต	In process (การสุ่ม Sampling) ให้ควบคุมคุณภาพตาม General และ/หรือ Specific monograph ในเภสัชตำรับที่อ้าง และ/หรือ หัวข้อทดสอบเฉพาะ ของแต่ละรูปแบบยา
1. การชั่งยา(Weighing)	ระบุเครื่องมือที่ใช้ Sensitivity / พิกัดของเครื่องชั่ง โดยต้อง เหมาะสมกับ batch size	
2. การผสม (Mixing) ให้ลำดับขั้นตอนการผสมของสารแต่ละตัว ก่อน-หลัง ด้วย	- ระบุเครื่องมือที่ใช้ Capacity (ความจุของเครื่อง) / Rate (อัตราเร็วของเครื่อง) โดยต้องเหมาะสมกับ batch size - ระบุเวลาการผสม (Mixing time) / ความเร็ว / อุณหภูมิ	
3. การทำแกรนูล (ถ้ามี)	<u>ในกรณีที่ทำแกรนูลเปียก</u> อธิบายวิธีการเตรียมแกรนูลอย่างละเอียดพร้อมทั้ง -ระบุชนิดและความเข้มข้นของสารยึดเหนี่ยวที่ใช้ (binder) และวิธีการเตรียม binder -ระบุอุณหภูมิและเวลา ที่ใช้ในการอบแกรนูล -ระบุชนิดขนาดร่อนที่ใช้ (Sieve No.)	วัด moisture content, วัดขนาดแกรนูลและ การกระจายขนาด (granule size distribution)

ขั้นตอนการผลิต	ชื่อเครื่องมือ / Condition ที่ผลิตพร้อมสภาวะของห้องสะอาด ในแต่ละขั้นตอนการผลิต	In process (การสุ่ม Sampling) ให้ควบคุมคุณภาพตาม General และ/หรือ Specific monograph ในเภสัชตำรับที่อ้าง และ/หรือ หัวข้อทดสอบเฉพาะของแต่ละรูปแบบยา
	<p><u>กระบวนการอบแห้งแกรนูล</u> - ระบุวิธีการทำให้แกรนูลแห้ง เช่น เวลา และ อุณหภูมิที่ใช้ในการอบ</p> <p><u>กระบวนการทำแกรนูลแห้ง</u> อธิบายวิธีการเตรียม และเครื่องมือที่ใช้ทำแกรนูลอย่างละเอียดพร้อมทั้งระบุชนิดขนาดแรงที่ใช้ (Sieve No.)</p>	
4. การตอกเม็ดยา	<p>ในกรณีที่ทำยาตอกเม็ดหรือ นำแกรนูลมาตอกเป็นเม็ด</p> <p>- ระบุเครื่องมือที่ใช้ในการตอกเม็ด (Model), ความจุของเครื่อง (Capacity), อัตราเร็วของเครื่อง</p>	<p>ทดสอบตาม monograph ในเภสัชตำรับที่อ้าง และ/หรือ general chapter / หัวข้อทดสอบเฉพาะของแต่ละรูปแบบยา เช่น Tablet Friability , Hardness, Thickness, Uniformity of dosage units, Assay</p> <p>(หาก monograph มีการทดสอบ Dissolution ต้องมีวิธีทดสอบตามตำรายาที่อ้างมาแนบ พร้อม criteria และผลการทดสอบ)</p>
5. การบรรจุ (Filling)	ระบุเครื่องบรรจุ, ปริมาณที่บรรจุต่อหน่วย	

ขั้นตอนการผลิต	ชื่อเครื่องมือ / Condition ที่ผลิตพร้อมสภาวะของห้องสะอาด ในแต่ละขั้นตอนการผลิต	In process (การสุ่ม Sampling) ให้ควบคุมคุณภาพตาม General และ/หรือ Specific monograph ในเกสรตัวรับที่อ้าง และ/หรือ หัวข้อทดสอบเฉพาะ ของแต่ละรูปแบบยา
6. บรรจุภัณฑ์และการแสดงฉลาก (Packaging & Labeling) บรรจุ ภัณฑ์ต้องแจ้งทั้ง primary and secondary	<ul style="list-style-type: none"> - ต้องระบุชนิดวัสดุของบรรจุภัณฑ์ ชนิดแผงพอยล์ อาทิเช่น Alu-Alu / Laminate, ชนิดขวดพลาสติก, ชนิดขวดแก้ว - ขนาดบรรจุ - การแสดงฉลาก ให้ระบุตัวยาลำคัญและปริมาณ และ เป็นไปตามกฎหมายกำหนด 	
7. สภาวะการเก็บรักษา (Storage condition) และ สภาวะ การเก็บรักษาระหว่างขนส่ง (Distribution condition)	<ul style="list-style-type: none"> - ระบุให้สอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป - กรณีมีการแบ่งเม็ดยาแล้วอ้างว่าสามารถเก็บไว้ได้นานเท่าใด ให้แนบผล stability หลังแบ่งเม็ดยา พร้อมระบุอายุที่แบ่งแล้ว และสภาวะการเก็บรักษาบนฉลากและเอกสารกำกับยา - ให้ทำการศึกษาความคงสภาพตามแนวทางที่กำหนด 	

สำหรับ solid dosage form เช่น ยาเม็ด ในกรณีที่มีขนาดร่นการผลิตนำร่องน้อยกว่า 100,000 หน่วย ให้บริษัท ทำหนังสือขออนุญาตมายัง
สำนักงาน ตามประกาศสำนักงาน เรื่อง การยื่นขออนุญาตขนาดร่นการผลิตนำร่องที่น้อยกว่า 100,000 หน่วย ประกาศ ณ วันที่ 3 พ.ค. 56

2.4 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต และ/หรือ การประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation) ต้องทำ process validation ของทุกกระบวนการการจัดทำข้อมูลส่วนการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต ให้เป็นไปตามคู่มือ ASEAN GUIDELINE ON SUBMISSION OF MANUFACTURING PROCESS VALIDATION DATA FOR DRUG REGISTRATION ของยาสำหรับมนุษย์

2.4.1 บรรยายลักษณะ แผนการจัดการตรวจสอบ ความถูกต้องของกระบวนการผลิต หรือผลจากการศึกษาการตรวจสอบความถูกต้องและ/หรือ การประเมินผลสำหรับขั้นตอนการผลิตที่สำคัญหรือ การวิเคราะห์ปริมาณที่สำคัญซึ่งใช้ในกระบวนการผลิต (เช่น การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อหรือกระบวนการผลิตหรือบรรจุแบบปลอดเชื้อ (sterilization process or aseptic processing) พร้อมผลการศึกษาผลผลิตต่อเนื่อง 3 รุ่นผลิต

2.4.2 กรณีคำขอขึ้นทะเบียนยาที่ผลิตในประเทศสามารถส่งแผนการจัดการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต และแนบรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของรุ่นการผลิตนำร่อง 1 รุ่นการผลิต พร้อมแนบคำรับรองการส่งผลการศึกษาผลผลิตต่อเนื่อง 3 รุ่นผลิต หรือยื่นรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของ รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย 3 รุ่นผลิตต่อเนื่อง

2.4.3 กรณีคำขอขึ้นทะเบียนที่นำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร ให้ยื่นรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของ รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย 3 รุ่นผลิตต่อเนื่อง

ในการควบคุมคุณภาพยาแต่ละรูปแบบผลิตภัณฑ์ให้ทำตาม General chapter และ/หรือ Specific monograph ในเภสัชตำรับที่อ้างอิง

ตอน C เอกสารด้านการควบคุมคุณภาพ

การควบคุมคุณภาพยา จะประกอบด้วยเอกสารต่างๆ ดังนี้

1. ข้อมูลของวัตถุดิบตัวยาสำคัญ (active ingredient raw material)
2. ข้อมูลของตัวยาช่วย (inert ingredients/ excipients)
3. เอกสาร In process control
4. เอกสาร Finished product control
5. เอกสาร Packaging
6. เอกสาร Labeling
7. เอกสารรายงานผลการศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์ยา (Stability)

รายละเอียดของเอกสารต่างๆ เป็นดังนี้

- ดังนี้
1. ข้อมูลของวัตถุดิบตัวยาสำคัญ (active ingredient raw material) ให้แนบข้อมูลของตัวยาสำคัญ
 - 1.1. รายละเอียดของวัตถุดิบตัวยาสำคัญ
 - 1.1.1 กรณีที่ตัวยาสำคัญ official ในตำรายา ให้แนบเอกสารดังต่อไปนี้
 - a. Raw material specification โดยจัดทำเป็นตาราง 3 ช่อง ประกอบด้วยหัวข้อ Test, Requirement และ Method
 - b. เอกสาร Monograph ของตัวยาสำคัญจากตำรายา
 - 1.1.2 กรณีที่ตัวยาสำคัญ ที่ไม่อยู่ในตำรายา (non-official) ให้แนบเอกสารดังต่อไปนี้
 - a. Raw material specification โดยจัดทำเป็นตาราง 3 ช่อง ประกอบด้วยหัวข้อ Test, Requirement และ Method
 - b. รายละเอียดของวัตถุดิบตัวยาสำคัญ ประกอบด้วยหัวข้อต่างๆ ดังนี้
 - Chemical structure
 - Chemical name (INN และ ชื่ออื่นๆ)
 - Molecular structure
 - Molecular weight
 - CAS number
 - Physicochemical properties คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพ

- กรณีที่มี Impurity ให้แนบ Impurity profile ที่แจ้งสูตรโมเลกุล และรายละเอียดอื่นๆ ของ Impurity นั้นๆ

1.1.3 รายละเอียดวิธีทดสอบของผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ และข้อมูลการทดสอบทุกหัวข้อตาม Monograph หรือ ตาม Raw material specification (เช่น HPLC Chromatogram, UV/IR Spectrum, TLC chromatogram)

- กรณีที่วิธีทดสอบเป็น TLC, IR หรือ UV spectrum ให้แนบ TLC chromatogram, IR หรือ UV absorption spectrum

- กรณีที่วิธีทดสอบเป็น HPLC ให้แนบ HPLC chromatogram และแจ้งรายละเอียด ดังนี้ :

- Mobile phase and preparation of Mobile phase
- Standard preparation
- Sample preparation / Test solution procedure
- HPLC system / HPLC condition

- ❖ ชนิด Column ระบุรายละเอียดของ column , stationary phase, length of column (ระบุยี่ห้อ Column ด้วย)

- ❖ Detector

- ❖ Flow rate

- ❖ Injection volume

- ❖ Temperature

- ❖ Time

- ❖ Procedure

- ❖ System suitability test and criteria ได้แก่ % RSD ของ replicate injection, Tailing factor, Resolution factor, Theoretical plate, Capacity factor, etc.

- ❖ Calculation

- ❖ อื่นๆ

- ถ้ามีหัวข้อ Water , Heavy metal ให้แจ้งว่าใช้ Method I หรือ II หรือ อื่นๆ

1.1.4. กรณีตัวยาสําคัญไม่ตามตำรายา (non-official) ให้แนบข้อมูล ดังนี้

1.1.4.1 Method validation ของตัวยาสำคัญ for assayต้องมีหัวข้อ

- Specificity :- แสดง Stress Test Study ของตัวยาสำคัญ
 - แสดง peak purityของตัวยาสำคัญ
- Precision :Repeatability, Intermediate precision
- Accuracy
- Linearity
- Robustness :- แสดง Variation ของ HPLC conditions และ Stability ของ Standard และ Sample solution

1.1.4.2 Method validation for related substancesต้องมีหัวข้อ

- Specificity :-แสดงStress Test Study ของ related substances
 - แสดง peak purityของ related substances
- Precision : -Repeatability , Intermediate precision
- LOD , LOQ
- Precision at LOQ level , 100%
- Accuracy at LOQ to ->150%
- Linearity LOQ -> 150%
- Robustness :- แสดง Variation ของ HPLC conditions และ Stability ของ Standard และ Sample solution

เอกสารที่จำเป็นในการนำเสนอเกี่ยวกับ Method Validation ในการยื่นคำขอ

ใบรับรองวิธีควบคุมคุณภาพ และมาตรฐาน ได้แก่

- 1) Precision ควรบรรยายด้วยว่า เป็นการวิเคราะห์หาปริมาณในตัวอย่างจำนวนกี่ครั้ง($n =$ จำนวนซ้ำ) ตามวิธีวิเคราะห์ แล้วนำผลวิเคราะห์มาคำนวณ %RSD Intermediate precision ให้คำนวณ %RSD ของตัวอย่างทั้งหมด (เช่น ชุดที่ 1 $n = 6$, ชุดที่ 2 $n = 6$, n ทั้งหมด = 12)
- 2) Accuracy ควรระบุด้วยว่า ใช้วิธี Spiked placebo หรือ Spiked sample (standard addition)และบรรยายการเตรียมตัวอย่างตามวิธีที่ระบุ

- 3) Linearity (system) สร้างกราฟระหว่างปริมาณตัวอย่างที่ใส่จริง(แกน X) กับ ปริมาณตัวอย่างที่วิเคราะห์(แกน Y)
- 4) Linearity (system) สร้างกราฟระหว่างความเข้มข้นของสารมาตรฐาน (แกน X) กับค่า Response (แกน Y)

ในกรณีที่ใช้วิธีวิเคราะห์เป็น HPLC, GC ต้องแสดงค่าของ system suitability ด้วย รวมทั้งค่า Tailing factor (symmetry factor) และ Resolution (ถ้ามี)

ข้อมูลโดยละเอียดของแต่ละหัวข้อดังกล่าวข้างต้น ควรแสดงค่า Weight ของ Sample, Standard ที่ใช้ Response จากการวิเคราะห์(เช่นค่า Absorbance, Peak area), ผลวิเคราะห์ (เช่น % LA., %recovery) และในกรณีที่อนุกรรมการมีข้อสงสัย อาจให้แสดงการคำนวณมาด้วย ทั้งนี้เนื่องจากพบว่าการแสดงข้อมูลหยาบ บางครั้งอาจทำให้ไม่ทราบว่า การทำ Method Validation นั้นถูกต้องหรือไม่

Calibration curve จากข้อ (3) ไม่สามารถพิจารณา จุดต่อจุดได้ด้วยสายตา ต้องแสดงค่า Correlation coefficient R และค่าต่างๆจากสมการ $Y = ax + b$ ไว้ใน หน้าเดียวกัน เพื่อประกอบการพิจารณา

นอกจากนี้ ควรแสดง spectrum หรือ chromatogram ประกอบการพิจารณา และในกรณีที่ใช้วิธีวิเคราะห์เป็น Stability indicating assay ต้องมีหัวข้อ ทดสอบ Specificity ด้วย

- 1.1.7 Certificate of Analysis ของผู้ผลิตต่างประเทศซึ่งแสดงตราประทับจากผู้ผลิต ต่างประเทศชัดเจน พร้อมทั้งลงนามลายมือชื่อผู้รับผิดชอบ และผลการตรวจวัดคุณภาพ ตัวอย่างสำคัญตามข้อกำหนดจากผู้ผลิตผลิตภัณฑ์

2. ข้อมูลของตัวยาช่วย (inert ingredients/ excipients) ให้แนบเอกสาร monograph ของตัวยาหรือเอกสาร ควบคุมคุณภาพอื่น ๆ และ Certificate of Analysis ของผู้ผลิตตัวยาช่วย และของผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป

3. เอกสาร In process control ประกอบด้วย หัวข้อที่ทดสอบ และ มาตรฐาน (limit)

3.1 รูปแบบยาฉีด (Injections)

3.1.1 ขั้นตอนการผลิต

- ยาฉีด Suspension ให้ตรวจวัดขนาดอนุภาค ตาม monograph ในเกดซ์ตำรับที่อ้าง
- sterile powder (Freeze-dried) สุ่มตัวอย่างวิเคราะห์ดู uniformity

- Sterile dried fill (Sterile powder for injection) ให้ระบุขนาดของผงยาใน COA ของ Raw material และสุ่มทดสอบ uniformity of content , moisture content

3.1.2 ขั้นตอนการกรองใส (ถ้ามี) ให้ตรวจสอบ Integrity test

3.1.3 ขั้นตอน Sterilizationกรณี Sterile ด้วยวิธี membrane filtration

- ให้ทำ integrity test ของ membrane

3.1.4 ขั้นตอน Freeze drying / lyophilization ในกรณียาในรูปแบบ sterile powder (Freeze-dried)

- ให้วัด moisture content

3.2 รูปแบบยาผง (Powder) / แกรนูล (granule)/ พรีเมิกซ์ (Premix)

3.2.1 ขั้นตอนการผสม

- สุ่มตัวอย่างทดสอบ homogeneity , moisture content, loss on drying

- วัด moisture content, วัดขนาดแกรนูลและการกระจายขนาด (granule size distribution)

3.2.2 ขั้นตอนการบรรจุ สุ่มตรวจ weight variation (ถ้ามี)

3.3 รูปแบบยาเม็ด (Tablet)

3.3.1 ขั้นตอนการทำแกรนูล(ถ้ามี)

- วัด moisture content,
- วัดขนาดแกรนูลและการกระจายขนาด (granule size distribution)

3.3.2 ขั้นตอนการตอกเม็ดยา

- ทดสอบตาม monograph ในเภสัชตำรับที่อ้าง และ/หรือ general chapter / หัวข้อ ทดสอบเฉพาะของแต่ละรูปแบบยา เช่น Tablet Friability , Hardness, Thickness, Uniformity of dosage units, Assay (หาก monograph มีการทดสอบ Dissolution ต้องมีวิธีทดสอบตามตำรายาที่อ้างมาแนบ พร้อม criteria และผลการทดสอบ)

4. เอกสาร Finished product control

4.1 กรณีวิเคราะห์โดยวิธีเคมี ให้มีรายละเอียดดังนี้

4.1.1. ตารางสรุป finished product specification

4.1.2. กรณีเป็นตำรับที่มีระบุในตำรายา (official product) และอ้างอิงวิธีวิเคราะห์ตามตำรายา: แสดง Monograph ของตำรับยาตามตำรายา และรายละเอียดวิธีทดสอบและข้อมูลการทดสอบทุกหัวข้อตาม Monograph

4.1.3 กรณีเป็นตำรับที่ไม่มีระบุในตำรายา (non-official product): แสดงรายละเอียดวิธีทดสอบและข้อมูลการทดสอบทุกหัวข้อตาม FPS และ Method validation for assay และ for related substances

4.1.3.1 Method validation ของตัวยาสำคัญในผลิตภัณฑ์ต้องมีหัวข้อ

- Specificity :- แสดง Stress Test Study ของตัวยาสำคัญ
 - แสดง peak purity ของตัวยาสำคัญ
- Precision : Repeatability, Intermediate precision
- Accuracy
- Linearity
- Robustness :- แสดง Variation ของ HPLC conditions และ Stability ของ Standard และ Sample solution

4.1.3.2 Method validation for related substances ต้องมีหัวข้อ

- Specificity :- แสดง Stress Test Study ของ related substances
 - แสดง peak purity ของ related substances
- Precision : - Repeatability , Intermediate precision
- LOD , LOQ
- Precision at LOQ level , 100%
- Accuracy at LOQ to -> 150%
- Linearity LOQ -> 150%
- Robustness :- แสดง Variation ของ HPLC conditions และ Stability ของ Standard และ Sample solution

- กรณีที่วิธีทดสอบเป็น IR หรือ UV spectrum ให้แนบ IR หรือ UV absorption spectrum
- กรณีที่วิธีทดสอบเป็น HPLC ให้แนบ HPLC chromatogram และแจ้งรายละเอียดดังนี้ :
 - Mobile phase and preparation of Mobile phase
 - Standard preparation
 - Sample preparation / Test solution procedure
 - HPLC system / HPLC condition
 - ❖ ชนิด Column ระบุรายละเอียดของ column , stationary phase, length of column (ระบุยี่ห้อ Column ด้วย)
 - ❖ Detector
 - ❖ Flow rate
 - ❖ Injection volume
 - ❖ Temperature
 - ❖ Time
 - ❖ Procedure
 - ❖ System suitability test and criteria ได้แก่ % RSD ของ replicate injection, Tailing factor, Resolution factor, Theoretical plate, Capacity factor, etc.
 - ❖ Calculation
 - ❖ อื่นๆ

4.2 กรณีวิธีวิเคราะห์โดยวิธีAntibiotics - Microbial Assay

A. ตารางสรุป finished product specification

Bรายละเอียดวิธีทดสอบและข้อมูลการทดสอบให้มีรายละเอียดดังนี้

- a) Method used
- b) Apparatus
- c) Media & Diluents
- d) Test Organisms
- e) Standard preparation
- f) Sample preparation
- g) Procedure

h) Calculation

4.2.1 กรณีที่ใช้วิธีตามตำรายา ให้แนบสำเนาเอกสารตามตำรายาที่อ้างอิง พร้อมบ่งชี้วิธีและขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับวิธีวิเคราะห์ที่เลือกใช้

4.2.2 กรณีใช้วิธีIn-house ให้แจ้งรายละเอียดการตรวจวิเคราะห์และการคำนวณผล พร้อมแนบผลทดสอบ Validation

- Specificity :ทำ Stress test, ตารางสรุปแสดงการสลายตัวในแต่ละสภาวะ
- Precision :Repeatability, Intermediate precision
- Accuracy
- Linearity
- อื่นๆ

4.2.3 ข้อมูลผลวิเคราะห์ ให้มีรายละเอียดดังนี้

- วันที่วิเคราะห์
- ชื่อตัวอย่างยา
- วิธีวิเคราะห์ที่ใช้
- Media, Diluent, Test organism และอื่นๆ
- การเตรียมตัวอย่างยา และสารมาตรฐาน
- ผลวิเคราะห์
- การคำนวณผล

4.3. วิธีทดสอบ Sterility Test กรณีมีหัวข้อ Sterility test ให้แนบเอกสารดังนี้

4.3.1กรณีที่ใช้วิธีตามตำรายา ให้แนบสำเนาเอกสารตามตำรายาที่อ้างอิง พร้อมบ่งชี้วิธีและขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับวิธีทดสอบที่เลือกใช้

4.3.2 กรณีตำรับยาที่ไม่ละลายน้ำ และใช้วิธี Membrane filtration ให้แจ้งเพิ่มวิธีการเตรียมตัวอย่างและรายละเอียดวิธีการกรองตัวอย่าง

4.3.3 ข้อมูลผลทดสอบMethod Suitability Test ให้มีรายละเอียดดังนี้

- วันที่ทดสอบ
- วิธีทดสอบที่ใช้
- ปริมาณตัวอย่างยาต่อหนึ่งชนิดเชื้อจุลินทรีย์ที่ใช้ทดสอบ
- ปริมาตรของอาหารเลี้ยงเชื้อ

- ชนิด Membrane filter (กรณีวิธี Membrane filtration)
- ชนิดและปริมาตรของ Diluting และ Rinsing fluid (กรณีวิธี Membrane filtration)
- ชนิดและปริมาณของ Inactivator หรือ Neutralizer (ถ้ามี)
- ผลทดสอบและ Control Test
- การประเมินผลทดสอบ

4.3.4 ข้อมูลผลทดสอบ Sterility Test ให้มีรายละเอียดดังนี้

- วันที่ทดสอบ
- วิธีทดสอบที่ใช้
- จำนวนภาชนะบรรจุตัวอย่างที่ใช้ทดสอบ
- ปริมาณตัวอย่างยาจากแต่ละภาชนะบรรจุที่นำมาทดสอบ
- ปริมาตรของอาหารเลี้ยงเชื้อ
- ชนิดและจำนวน Membrane filters ที่ใช้ต่อการทดสอบ (กรณีวิธี Membrane filtration)
- ชนิดและปริมาตรของ Rinsing fluid ที่ใช้ต่อแผ่นกรองเมมเบรน (กรณีวิธี Membrane filtration)
- ชนิดและปริมาณของ Inactivator หรือ Neutralizer (ถ้ามี)
- ผลทดสอบและ Growth promotion test
- การประเมินผลทดสอบ

4.4. วิธีทดสอบ Bacterial Endotoxin Test ให้มีรายละเอียดดังนี้

- a. Method used
- b. ระบุที่มาของค่า Endotoxin limit
- c. แสดงการคำนวณค่า Maximum Valid Dilution (MVD)
- d. Lysate preparation
- e. Standard preparation
- f. Sample preparation
- g. Procedure
- h. การประเมินผลทดสอบ

4.4.1 กรณีที่ใช้วิธีตามตำรายา ให้แนบสำเนาเอกสารตามตำรายาที่อ้างอิง พร้อมบ่งชี้วิธีและขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับวิธีทดสอบที่เลือกใช้

4.4.2 ข้อมูลผลทดสอบ Test for Interfering Factor

กรณีที่ใช้วิธี Gel-Clot Method ให้มีรายละเอียดดังนี้

- วันที่ทดสอบ
- แสดงผลทดสอบตัวอย่าง ซึ่งเจือจางไม่เกินค่า MVD
- แสดงผลทดสอบ Interference ในตัวอย่างทดสอบ
- แสดงผลทดสอบ Confirmation of lysate sensitivity
- แสดงผลทดสอบ Negative control

4.4.3 ข้อมูลผลทดสอบ Bacterial Endotoxins Test และระบุ sample dilution ที่ใช้ทดสอบ

4.5 วิธีทดสอบ Microbiological Examination (Microbial Limit Tests)

4.5.1 กรณีที่ใช้วิธีตามตำรายา ให้แนบสำเนาเอกสารตามตำรายาที่อ้างอิง พร้อมบ่งชี้วิธีและขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับวิธีทดสอบที่เลือกใช้

4.5.2 ข้อมูลผลทดสอบ Suitability test of the counting method, Suitability of the test method และข้อมูลผลทดสอบ Microbial Examination (Microbial Limit Tests) ให้มีรายละเอียดดังนี้

- วันที่ทดสอบ
- วิธีทดสอบที่ใช้
- Media & Diluents
- Test Organisms
- Sample preparation
- ผลทดสอบและ Control test
- การประเมินผลทดสอบ

5. เอกสาร Packaging แสดงชนิด รายละเอียดของวัสดุบรรจุภัณฑ์ และขนาดบรรจุ สำหรับ preparation ที่เป็น sterile ให้แนบ specification ของภาชนะบรรจุและจุกยาง พร้อมทั้ง specification และ COA ของภาชนะบรรจุและจุกยางที่ใช้

6. เอกสาร Labeling (แจ้งส่วนประกอบของตัวยาสำคัญ) และ Storage (แจ้งอุณหภูมิการเก็บรักษา)

7. ข้อกำหนดการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยา
การศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่ระบุใน ASEAN Guideline on stability study of drug product โดยมรข้อมูลสำคัญที่ต้องระบุไว้ในรายงานการศึกษาความคงสภาพของ(stability report)

7.1. ข้อมูลทั่วไปของผลิตภัณฑ์

- ชื่อผลิตภัณฑ์
- ชื่อบริษัทผู้ผลิต
- ชนิดและขนาดบรรจุของภาชนะบรรจุภัณฑ์

7.2. ข้อกำหนดและวิธีทดสอบ (stability indicating method) ซึ่งต้องแสดงข้อมูล ผลการทดสอบความคงสภาพของตำรับ ในภาชนะบรรจุที่วางจำหน่ายจริง

7.2.1 กรณีการศึกษาความคงสภาพแบบระยะยาว(long term) ที่ยังไม่แล้วเสร็จจนถึงอายุการใช้ที่เสนอ จะอนุมัติอายุการใช้ชั่วคราวให้ไม่เกิน 2 ปี โดยต้องส่งข้อมูลผลการศึกษาความคงสภาพโดยแจ้งวันที่เริ่มทำการทดสอบครั้งแรกและวันที่ทดสอบครั้งต่อไปทุกครั้ง การทดสอบต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่ระบุใน ASEAN Guideline on stability study of drug product(สำหรับมนุษย์)ดังนี้

- Accelerated test (อย่างน้อย 6 เดือน 3 รุ่นการผลิต/รุ่นการผลิตนำร่อง) : ที่อุณหภูมิ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$, $75\pm 5\%$ R.H.
- Long-term test (อย่างน้อย 6 เดือน 3 รุ่นการผลิต/รุ่นการผลิตนำร่อง) : ที่อุณหภูมิ $30\pm 2^{\circ}\text{C}$, $75\pm 5\%$ R.H.

7.2.2 กรณีการศึกษาความคงสภาพแบบระยะยาว (long term) ที่เสร็จสมบูรณ์จนถึงอายุการใช้ที่เสนอ จะอนุมัติอายุการใช้จริง โดยต้องส่งข้อมูลผลการศึกษาความคงสภาพ พร้อมทั้งแจ้งรุ่นที่ผลิตและวันที่ผลิต โดยทดสอบอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต/รุ่นการผลิตนำร่องที่อุณหภูมิ $30\pm 2^{\circ}\text{C}$, $75\pm 5\%$ R.H.

7.2.3 กรณีผู้ประกอบการแจ้งภาชนะบรรจุไว้หลายชนิดและ/หรือหลายขนาดบรรจุในตำรับเดียวกันให้ส่ง stability data ดังนี้

- 7.2.3.1 กรณีที่แจ้งบรรจุภัณฑ์ไว้หลายชนิด (type) ให้ส่งข้อมูลการทดสอบความคงตัวของยาในภาชนะบรรจุทุกชนิด
- 7.2.3.2 กรณีที่แจ้งบรรจุภัณฑ์ชนิดเดียวกันแต่หลายขนาดบรรจุ (packing size) ให้ส่งข้อมูลการทดสอบความคงตัวของยาดังนี้

- i. Blister packs และ Strips:- Stability data ของแต่ละภาชนะบรรจุและขนาดบรรจุใดขนาดบรรจุหนึ่งของภาชนะบรรจุที่ใช้วัสดุเดียวกัน
- ii. Solid forms :-stability data ของแต่ละภาชนะบรรจุและแต่ละขนาดบรรจุ
- iii. Liquid forms รวมทั้งประเภท Semi-solid :-stability data ของแต่ละภาชนะบรรจุและแต่ละขนาดบรรจุ
- iv. ยา premix ให้ทำการศึกษาในภาชนะและขนาดบรรจุที่วางจำหน่ายจริงทุกขนาดบรรจุ หากไม่สามารถทำการศึกษาในทุกขนาดบรรจุได้ ให้เลือกขนาดบรรจุขนาดใดขนาดหนึ่ง เพื่อเป็นตัวแทนสำหรับขนาดบรรจุอื่นที่ใช้วัสดุชนิดเดียวกันได้
- v. ในกรณียา premix มีขนาดบรรจุเพียงขนาดเดียวและต้องการศึกษาโดยลดขนาดบรรจุลง ให้แสดงเหตุผล และข้อมูลที่แสดงว่าขนาดที่ใช้ศึกษาสามารถเป็นตัวแทนของขนาดบรรจุที่วางจำหน่ายได้
- vi. กรณีของ bulk packing ที่นำเข้ามาเพื่อแบ่งบรรจุ ให้ส่งผลการศึกษาคงสภาพ เฉพาะ final pack ได้ แต่ถ้า bulk pack ถูกส่งถึงมือผู้บริโภคโดยตรง ต้องส่งการศึกษาคงสภาพของ bulk pack ด้วย

7.2.4 รูปแบบผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ทำการทดสอบเพิ่มเติม

- 7.2.4.1 ยาครีม ยาขี้ผึ้ง และยาน้ำ ที่ต้องควบคุม microbial limit ให้ทำการทดสอบ microbial limit อย่างน้อยที่จุดเริ่มต้น (initial) และจุดสุดท้าย (final) ของการทดสอบที่รายงานผล

- 7.2.4.2 ยาปราศจากเชื้อและยาตา ต้องทำการทดสอบ Sterility test อย่างน้อยที่จุดเริ่มต้น และจุดสุดท้ายของการทดสอบที่รายงานผล

- 7.2.5 กรณีรูปแบบยาน้ำสำหรับกินที่บรรจุขวด หรือยาน้ำสำหรับฉีดที่บรรจุใน vial ให้ทำการศึกษาคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปโดย ตั้งภาชนะในลักษณะคว่ำและหงายภาชนะบรรจุ หรือวางภาชนะในแนวนอน *Hearing*

- 7.2.6 การแจ้งรายละเอียดของภาชนะบรรจุให้แจ้งดังต่อไปนี้

- 7.2.6.1 ชนิดของภาชนะบรรจุและฝาปิด เช่น ขวดแก้ว , ขวดพลาสติก, จุกยาง
 - ขวดแก้ว(เช่น Type I,II,III etc.)
 - ขวดพลาสติก (เช่น PE, PVC,etc.)

- ฝาปิดเป็นจุกยาง(เช่น Butyl Rubber etc.)

7.2.6.2 ตำรับยาปราศจากเชื้อและยาตาที่บรรจุในขวดพลาสติก

กรณียาผลิตในประเทศ

1. ต้องแนบผลการทดสอบคุณภาพภาชนะบรรจุ (ผลวิเคราะห์ใช้ได้ 5 ปี)
2. หากเป็นภาชนะที่ผ่านการรับรองมาตรฐาน มอก. ให้แนบหนังสือรับรองมาตรฐาน มอก แทนข้อ 1. ได้

กรณีนำเข้า

1. ให้แนบ Certificate or analysis พร้อมวิธีทดสอบของพลาสติก เพื่อพิจารณา Specification (ผลวิเคราะห์ใช้ได้ 5 ปี)
2. ไม่ต้องส่งขวดเปล่าพลาสติกเพื่อวิเคราะห์

7.3 สรุป อายุการใช้จริง หรือ อายุการใช้ชั่วคราว พร้อมสภาวะการเก็บรักษา(storage condition) ตามผลการทดสอบ

กรณีการทดสอบ stability แบบเร่ง 6 เดือน ระยะเวลา 12 เดือน ถ้าผลแบบเร่งไม่ผ่าน เช่น 2 เดือนผลไม่ผ่าน ให้ขอข้อมูลแบบเร่ง 1 เดือน ถ้าผลแบบเร่ง 1 เดือนผ่าน และผลแบบระยะเวลา 12 เดือน ผ่าน ให้อายุชั่วคราว 2 ปี ขนส่งแบบธรรมดาได้

แต่ถ้าผลแบบเร่ง 1 เดือนไม่ผ่าน และผลระยะเวลา 12 เดือน ผ่าน ให้อายุชั่วคราว 2 ปี ขนส่ง cold chain

ส่วนที่ 3 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลประสิทธิผล และความปลอดภัยของยาต่อสัตว์ และความปลอดภัยของผู้บริโภคผลิตภัณฑ์จากสัตว์ (PART III : ANIMAL SAFETY and EFFICACY AND HUMAN SAFETY)

ตอนที่ A: สารบัญญ (Section A : Table of Content)

ตอนที่ B : ภาพรวมของส่วนข้อมูล

ตอนที่ C : เนื้อหาตามหัวข้อต่างๆ ดังต่อไปนี้

1. เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลความปลอดภัยของยาต่อสัตว์ และผู้บริโภคผลิตภัณฑ์จากสัตว์ (PART III : ANIMAL AND HUMAN SAFETY) ประกอบด้วย
 - 1.1. ข้อมูลด้าน Pharmacology
 - 1.2. ข้อมูลด้าน Toxicology
2. เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลประสิทธิภาพของยาประกอบด้วยข้อมูลการศึกษาดังนี้
 - 2.1. A study in a target species
 - 2.2. A study in laboratory animal
 - 2.3. Any field investigation
 - 2.4. An in vitro study (Molecular Mechanism Study)
3. เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลการวิเคราะห์หาพิษที่ตกค้างในเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์จากสัตว์ รายละเอียดของเอกสารตามหัวข้อต่างๆ ตามประเภทของตำรับยา เป็นดังนี้

เอกสารด้าน Safety และ Efficacy

ยาสำหรับ Companion animals

ข้อมูลประกอบการพิจารณา	กลุ่มยาที่ต้องยื่นเอกสาร						
	NCE	N comb.	ยาใหม่ อื่น	สามัญ ใหม่	ยา สามัญ	ยาฉีด LA	ยาผสม (G)
ตอนที่ A สารบัญ	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ตอนที่ B ภาพรวมของส่วนข้อมูล							
1. เกณฑ์โดยทั่วไป (General Aspect)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2. ตารางแสดงประเทศที่ขึ้นทะเบียนแล้ว และค่า MRL (ถ้ามี)	✓	✓	✓				
3. เนื้อหาและรูปแบบโครงสร้าง (Content and structural format)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ตอนที่ C บทสรุปของข้อมูลในลักษณะคำบรรยายและลักษณะตาราง							
1. บทสรุปของข้อมูลในลักษณะคำบรรยาย							
1.1 เกสัชวิทยา (Pharmacology) ให้ระบุว่าห้องปฏิบัติการ/แหล่งศึกษาวิจัยได้ GLP หรือไม่							
1.1.1 เกสัชพลศาสตร์ปฐมภูมิ (Primary Pharmacodynamics) ของตัวยาสำคัญและสามารถอ้างอิงข้อมูลจากวารสาร หรือเอกสารวิชาการ	✓	✓	✓				
1.1.2 เกสัชพลศาสตร์ทุติยภูมิ (Secondary Pharmacodynamics) (ถ้ามี)	✓	✓	✓				
1.1.3 เกสัชวิทยาความปลอดภัย (Safety Pharmacology)	✓	✓	✓				
1.1.4 อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics Drug Interaction)	✓	✓	✓				
1.2 เกสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ต้องเป็นผลการศึกษาของผลิตภัณฑ์ที่ขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ในหัวข้อดังต่อไปนี้							
1.2.1 การดูดซึม (Absorption) :- C max, T max, AUC, onset	✓	✓	✓			✓	

ข้อมูลประกอบการพิจารณา	กลุ่มยาที่ต้องยื่นเอกสาร						
	NCE	N comb.	ยาใหม่ อื่น	สามัญ ใหม่	ยา สามัญ	ยาฉีด LA	ยาผสม (G)
1.2.2 การกระจายยา (Distribution) : Protein binding, Vd	✓	✓	✓			✓	
1.2.3 เมแทบอลิซึม (Metabolism) : phase I, II	✓	✓	✓			✓	
1.2.4 การขับยา (Excretion) : urine, feces	✓	✓	✓			✓	
1.2.5 อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics drug interaction)	✓	✓	✓			✓	
1.2.6 การศึกษาอื่น ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Other Pharmacokinetics Studies) (ถ้ามี)	✓	✓	✓			✓	
1.3 พิษวิทยา (Toxicology) : Risk Assessment Data ใน Target Species และ Non-Target Species จากห้องปฏิบัติการที่ได้ GLP ในกรณีที่ไม่มีการศึกษาใน Non-Target Species ให้แสดงเหตุผล							
1.3.1 Hazard Identification (or Assessment)							
1.3.1.1 General Properties	✓	✓	✓				
1.3.1.2 General Systemic Toxicity Testing ในสัตว์ทดลอง							
● Single Dose Toxicity tests : LD 50	✓	✓	✓				
● Repeat Dose Toxicity tests	✓	✓	✓				
- (90 days) : ใช้เพื่อกำหนด target organs , toxicological endpoints							
- Chronic Toxicity Tests : NOEL	✓	✓	✓				
1.3.1.3 Special Toxicity Testing (ในกรณีพบความผิดปกติ จากการศึกษาใน ข้อ 1.3.1.2)							
● Reproductive toxicity Testing	✓	✓	✓				
- Developmental Toxicology and Teratology							

ข้อมูลประกอบการพิจารณา	กลุ่มยาที่ต้องยื่นเอกสาร						
	NCE	N comb.	ยาใหม่ อื่น	สามัญ ใหม่	ยา สามัญ	ยาฉีด LA	ยาผสม (G)
● Genetic Toxicity Testing	✓	✓	✓				
- Gene Mutation Assay							
- Chromosomal Effect Testing							
● Hepatotoxicity Testing	✓	✓	✓				
● Nephrotoxicity Testing	✓	✓	✓				
● Other Toxicity Testing (ที่เกี่ยวข้อง)	✓	✓	✓				
1.4 Safety							
● Environmental safety (ถ้ามี)	✓						
● User safety	✓	✓	✓				
1.5 Efficacy							
● A study in laboratory animal	✓	✓	✓				
● A study in target species	✓	✓	✓			✓	
● Any field investigation	✓	✓	✓				
● BE study				✓			

ข้อมูลประกอบการพิจารณา	กลุ่มยาที่ต้องยื่นเอกสาร						
	NCE	N comb.	ยาใหม่ อื่น	สามัญ ใหม่	ยา สามัญ	ยาฉีด LA	ยาผสม (G)
<ul style="list-style-type: none"> จากเอกสารอ้างอิงซึ่งจำแนกเป็นเอกสารอ้างอิงหลักและเอกสารอ้างอิงเสริม ดังนี้ <p><u>รายการเอกสารอ้างอิงหลัก (Principal References)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Code of Federal Regulation 21 (CFR 21) (current updated version) NADA: FDA approved Animal Drug Products European Public Assessment Reports (EPARs) (current updated version) จาก European Medicines Agency (EMA) Veterinary Mutual Recognition Index (VMRI) (current updated version) <i>Summary of Product Characteristics-SPC</i> (current updated version) จาก Veterinary Medicines Directorate (VMD) <p><u>รายการเอกสารอ้างอิงเสริม (Supporting References)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Data Sheets for Animal Medicines (current updated version) จาก National Office of Animal Health (NOAH) Compendium <i>Summary of Product Characteristics-SPC</i> ที่ได้รับการอนุมัติในประเทศอื่นๆ เช่น Ireland, Spain, Canada, New Zealand, Australia เป็นต้น <p>*ในกรณีที่ SPC เป็นภาษาอื่นที่ไม่ใช่ภาษาอังกฤษ ต้องแปลเป็นภาษาอังกฤษ และรับรองการแปล โดยสถาบันภาษาของมหาวิทยาลัย หรือหน่วยงานที่เชื่อถือได้</p> <ol style="list-style-type: none"> International Publication ที่มี peer review และทำการทดลองใน target species ที่แสดงถึง pharmacokinetic, metabolism, efficacy test หรือ potency test 		✓	✓	✓	✓	✓	✓
ยาผสม safety และ efficacy ซึ่งตรงตามหลักวิชาการที่ยอมรับได้ เช่น ในตำราทางวิชาการ Text		✓					✓

ยาสำหรับ Food producing animals

ข้อมูลประกอบการพิจารณา	กลุ่มยาที่ต้องยื่นเอกสาร						
	NCE	N comb.	ยาใหม่ อื่น	สามัญ ใหม่	ยา สามัญ	ยาฉีด LA	ยาผสม (G)
ตอนที่ A สารบัญ	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ตอนที่ B ภาพรวมของส่วนข้อมูล							
4. เกณฑ์โดยทั่วไป (General Aspect)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
5. ตารางแสดงประเทศที่ขึ้นทะเบียนแล้ว และค่า MRL (ถ้ามี)	✓	✓	✓				
6. เนื้อหาและรูปแบบโครงสร้าง (Content and structural format)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ตอนที่ C บทสรุปของข้อมูลในลักษณะคำบรรยายและลักษณะตาราง							
2. บทสรุปของข้อมูลในลักษณะคำบรรยาย							
1.2 เกสัชวิทยา (Pharmacology) ให้ระบุว่าห้องปฏิบัติการ/แหล่งศึกษาวิจัยได้ GLP หรือไม่							
1.2.1 เกสัชพลศาสตร์ปฐมภูมิ (Primary Pharmacodynamics) ของตัวยาสำคัญและสามารถอ้างอิงข้อมูลจากวารสาร หรือเอกสารวิชาการ	✓	✓	✓				
1.1.2 เกสัชพลศาสตร์ทุติยภูมิ (Secondary Pharmacodynamics) (ถ้ามี)	✓	✓	✓				
1.1.3 เกสัชวิทยาความปลอดภัย (Safety Pharmacology)	✓	✓	✓				
1.1.4 อันตรกิริยาของยาในด้านเกสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics Drug Interaction)	✓	✓	✓				
1.2 เกสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ต้องเป็นผลการศึกษาของผลิตภัณฑ์ที่ขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ในหัวข้อดังต่อไปนี้	✓	✓	✓			✓	
1.2.1 การดูดซึม (Absorption) :- C max, T max, AUC, onset	✓	✓	✓			✓	
1.2.2 การกระจายยา (Distribution) : Protein binding, Vd	✓	✓	✓			✓	
1.2.3 เมแทบอลิซึม (Metabolism) : phase I, II	✓	✓	✓			✓	

ข้อมูลประกอบการพิจารณา	กลุ่มยาที่ต้องยื่นเอกสาร						
	NCE	N comb.	ยาใหม่ อื่น	สามัญ ใหม่	ยา สามัญ	ยาฉีด LA	ยาผสม (G)
1.2.4 การขับยา (Excretion) : urine, feces	✓	✓	✓			✓	
1.2.5 อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics drug interaction)	✓	✓	✓			✓	
1.2.6 การศึกษาอื่น ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Other Pharmacokinetics Studies) (ถ้ามี)	✓	✓	✓			✓	
1.4 พิษวิทยา (Toxicology) : Risk Assessment Data ใน Target Species และ Non-Target Species จากห้องปฏิบัติการที่ได้ GLP ในกรณีที่ไม่มีการศึกษาใน Non-Target Species ให้แสดงเหตุผล							
1.4.1 Hazard Identification (or Assessment)							
1.4.1.1 General Properties	✓	✓	✓				
1.4.1.2 General Systemic Toxicity Testing ในสัตว์ทดลอง							
● Single Dose Toxicity tests : LD 50	✓	✓	✓				
● Repeat Dose Toxicity tests - (90 days) :ใช้เพื่อกำหนด target organs , toxicological endpoints	✓	✓	✓				
- Chronic Toxicity Tests : NOEL	✓	✓	✓				
1.3.1.3 Special Toxicity Testing (ในกรณีพบความผิดปกติ จากการศึกษานใน ข้อ 1.3.1.2)							
● Reproductive toxicity Testing	✓	✓	✓				
- Developmental Toxicology and Teratology	✓	✓	✓				

ข้อมูลประกอบการพิจารณา	กลุ่มยาที่ต้องยื่นเอกสาร						
	NCE	N comb.	ยาใหม่ อื่น	สามัญ ใหม่	ยา สามัญ	ยาฉีด LA	ยาผสม (G)
<ul style="list-style-type: none"> Genetic Toxicity Testing 	✓	✓	✓				
- Gene Mutation Assay	✓	✓	✓				
- Chromosomal Effect Testing	✓	✓	✓				
<ul style="list-style-type: none"> Hepatotoxicity Testing 	✓	✓	✓				
<ul style="list-style-type: none"> Nephrotoxicity Testing 	✓	✓	✓				
<ul style="list-style-type: none"> Other Toxicity Testing (ที่เกี่ยวข้อง) 	✓	✓	✓				
1.3.2 Dose-Response Assessment (สำหรับสัตว์บริโภคน) (หาค่า ADI)	✓	✓	✓				
1.3.3 Exposure Assessment (สำหรับสัตว์บริโภคน) การกำหนดค่า MRL							
<ul style="list-style-type: none"> แสดงค่า MRL ของ Residue (AIและ/หรือ Metabolite product) พร้อมเอกสารการศึกษาวิจัย เพื่อกำหนดค่า MRL และระยะหยุดยาในตำรับยาที่ขอขึ้นทะเบียนแล้วในประเทศอื่นๆ ตามที่แจ้งในส่วน ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลผลิตภัณฑ์ 	✓	✓	✓				
<ul style="list-style-type: none"> แสดงค่า MRL ของ Residue (AIและ/หรือ Metabolite product) ที่ประกาศโดย JECFA, CODEX, EMA 				✓	✓	✓	✓
1.3.4 การกำหนดระยะหยุดยา Meat, Milk, Egg, Visceral organs							
<ul style="list-style-type: none"> กำหนดโดยทำการทดลองหาค่า Tissue Residue 	✓	✓	✓	✓		✓	
<ul style="list-style-type: none"> ตาม Ref. จาก SPC 					✓		✓
1.3.5 Risk Characterization							
<ul style="list-style-type: none"> Human food safety (หาค่า Margin of Safety) 	✓	✓	✓				

ข้อมูลประกอบการพิจารณา	กลุ่มยาที่ต้องยื่นเอกสาร						
	NCE	N comb.	ยาใหม่ อื่น	สามัญ ใหม่	ยา สามัญ	ยาฉีด LA	ยาผสม (G)
<ul style="list-style-type: none"> Target animal safety over dose Test (repeat dose 1, 3, 5 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่ขึ้นทะเบียน) 	✓	✓	✓				
1.4 Safety							
<ul style="list-style-type: none"> Environmental safety (ถ้ามี) 	✓	✓					
<ul style="list-style-type: none"> User safety 	✓	✓					
1.5 Efficacy							
<ul style="list-style-type: none"> A study in laboratory animal 							
<ul style="list-style-type: none"> A study in target species 	✓	✓				✓	
<ul style="list-style-type: none"> Any field investigation 	✓	✓				✓	
<ul style="list-style-type: none"> BE study 				✓			
<ul style="list-style-type: none"> จากเอกสารอ้างอิงซึ่งจำแนกเป็นเอกสารอ้างอิงหลักและเอกสารอ้างอิงเสริม ดังนี้ <p><i>รายการเอกสารอ้างอิงหลัก (Principal References)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Code of Federal Regulation 21 (CFR 21) (current updated version) NADA: FDA approved Animal Drug Products European Public Assessment Reports (EPARs) (current updated version) จาก European Medicines Agency (EMA) Veterinary Mutual Recognition Index (VMRI) (current updated version) <i>Summary of Product Characteristics-SPC</i> (current updated version) 				✓	✓	✓	✓

6) จาก Veterinary Medicines Directorate (VMD)							
ข้อมูลประกอบการพิจารณา	กลุ่มยาที่ต้องยื่นเอกสาร						
	NCE	N comb.	ยาใหม่ อื่น	สามัญ ใหม่	ยา สามัญ	ยาฉีด LA	ยาผสม (G)
<i>รายการเอกสารอ้างอิงเสริม (Supporting References)</i>							
1) Data Sheets for Animal Medicines (current updated version) จาก National Office of Animal Health (NOAH) Compendium							
2) <i>Summary of Product Characteristics-SPC</i> ที่ได้รับการอนุมัติในประเทศอื่นๆ เช่น Ireland, Spain, Canada, New Zealand, Australia เป็นต้น *ในกรณีที่ SPC เป็นภาษาอื่นที่ไม่ใช่ภาษาอังกฤษ ต้องแปลเป็นภาษาอังกฤษ และรับรองการแปล โดยสถาบันภาษาของมหาวิทยาลัย หรือหน่วยงานที่เชื่อถือได้							
3) International Publication ที่มี peer review และทำการทดลองใน target species ที่แสดงถึง pharmacokinetic, metabolism, efficacy test หรือ potency test							
1.6 The analytical method to determine the drug in edible tissue	✓	✓	✓				
ยาผสม safety และ efficacy ซึ่งตรงตามหลักวิชาการที่ยอมรับได้ เช่น ในตำราทางวิชาการ Text		✓					✓

เงื่อนไขการขึ้นทะเบียนและการควบคุมการกระจายยา

ยาใหม่

1. เอกสารประกอบการขึ้นทะเบียน สำหรับยาใหม่ชนิดต่างๆ ดังนี้
 - 1.1. ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญเป็นตัวยาใหม่ (New Chemical Entities; NCE) หรืออนุพันธ์ใหม่ รวมถึงสารประกอบเชิงซ้อน เอสเทอร์ หรือเกลือใหม่ที่ไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อนต้องส่งข้อมูลเภสัชวิทยา และพิษวิทยาของตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป รวมทั้งการศึกษาทางคลินิก (Clinical Trial) และ Field Trial (ถ้ามี) ถ้าเป็นยาสำหรับสัตว์บริโภคน ต้องมีข้อมูลการทดลองหาค่า Tissue Residue ของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่ขอขึ้นทะเบียน เพื่อกำหนดระยะเวลาหยุดยา
 - 1.2. ยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ (New Indication; NI) ซึ่งเป็นยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างไปจากยาที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้วต้องส่งข้อมูลเภสัชวิทยา และพิษวิทยาของตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป รวมทั้งการศึกษาทางคลินิก (Clinical Trial) และ Field Trial (ถ้ามี) ถ้าเป็นยาสำหรับสัตว์บริโภคน ต้องมีข้อมูลการทดลองหาค่า Tissue Residue ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ขอขึ้นทะเบียน เพื่อกำหนดระยะเวลาหยุดยา
 - 1.3. ตำรับยาที่เป็นสูตรผสมใหม่ (New Combination; NCO) ซึ่งเป็นตำรับยาที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญตั้งแต่ 2 ชนิดผสมกันและไม่ซ้ำกับตำรับยาผสมที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว (ไม่รวมถึงตำรับยาที่เป็นสูตรผสมระหว่างวิตามิน เกลือแร่ และ/หรือเอ็นไซม์) ต้องส่งข้อมูลเภสัชวิทยา และพิษวิทยาของตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่ขอขึ้นทะเบียน เอกสารวิชาการแสดงข้อมูลประสิทธิภาพในการเสริมฤทธิ์กันของสูตรผสมดังกล่าว รวมทั้งการศึกษาทางคลินิก (Clinical Trial) และ Field Trial (ถ้ามี) ถ้าเป็นยาสำหรับสัตว์บริโภคน ต้องมีข้อมูลการทดลองหาค่า Tissue Residue ของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่ขอขึ้นทะเบียน เพื่อกำหนดระยะเวลาหยุดยา(ยกเว้น ข้อมูลเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) สามารถอ้างอิงข้อมูลจากตำรา หรือเอกสารวิชาการของแต่ละตัวยาสำคัญได้)
 - 1.4. ยาที่มีการนำส่งยาในรูปแบบใหม่ (New Delivery System; ND) ซึ่งทำให้ Bioavailability ของยาแตกต่างไปจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญให้ส่งข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) การศึกษาทางคลินิก (Clinical Trial) และ Field Trial (ถ้ามี) ของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่ขอขึ้นทะเบียน ถ้าเป็นยาสำหรับสัตว์บริโภคน ต้องมีข้อมูลการทดลองหาค่า Tissue Residue ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ขอขึ้นทะเบียน
 - 1.5. ยาที่มีความแรงใหม่ (New Strength; NS) ซึ่งเป็นยาที่มีความแรงแตกต่างจากยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้วให้ส่งข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ของผลิตภัณฑ์ยา

สำเร็จรูปที่ขอขึ้นทะเบียน ถ้าเป็นยาสำหรับสัตว์บริโภค ต้องมีข้อมูลการทดลองหาค่า Tissue Residue ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ขอขึ้นทะเบียน

1.6. ยาที่มีรูปแบบใหม่ (New Dosage Form; NDF) ซึ่งเป็นยาที่มีรูปแบบของยาแตกต่างจากยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว และมีค่า Bioavailability ไม่แตกต่างจากรูปแบบเดิม

1.6.1. ยาสำหรับสัตว์ที่มีรูปแบบยาใหม่และการให้ยาแบบเดิม (New Dosage same route) ให้ส่งข้อมูลการศึกษาความเท่าเทียมกันของยา (Bioequivalence) โดยศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ขอขึ้นทะเบียน เปรียบเทียบกับเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปรูปแบบเดิมที่เคยขึ้นทะเบียนถ้าเป็นยาสำหรับสัตว์บริโภค ต้องมีข้อมูลการทดลองหาค่า Tissue Residue ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ขอขึ้นทะเบียน

1.6.2. ยาสำหรับสัตว์ที่มีรูปแบบยาใหม่ และการให้ยาทางใหม่ (New Dosage different route) ให้ส่งข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ขอขึ้นทะเบียน ถ้าเป็นยาสำหรับสัตว์บริโภค ต้องมีข้อมูลการทดลองหาค่า Tissue Residue ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ขอขึ้นทะเบียน

2. การควบคุมการกระจาย และเงื่อนไขพิเศษเพื่อติดตามความปลอดภัย

2.1. ยาสำหรับสัตว์ companion สามารถขายได้เฉพาะในโรงพยาบาลสัตว์ของมหาวิทยาลัยที่ได้รับการรับรองจากสัตวแพทยสภา และต้องทำการศึกษา Adverse Events / Adverse Drug Reaction จำนวนไม่น้อยกว่า 100 cases ระยะเวลาติดตามผลไม่น้อยกว่า 1 ปี

2.2. ยาสำหรับสัตว์บริโภค ต้องมีข้อมูลทางด้าน toxicological evaluation และ ADI, MRL ของผลิตภัณฑ์นั้นๆ

2.3. ในกรณียาใหม่ไม่ปลด SMP ภายใน 2 ปี หลังจากได้เลขทะเบียน จะถือว่าขาดข้อมูลความปลอดภัยของการใช้ยาภายในประเทศ และทะเบียนตำรับยานั้นต้องถูกพิจารณาทบทวน

ยาสามัญใหม่

1. ยื่นคำขอได้เมื่อยาใหม่ได้เลขทะเบียนแล้ว และต้องปลดตัว C แล้ว (ถ้าเป็นยาสำหรับสัตว์ companion จะต้องทำการศึกษา Adverse Events / Adverse Drug Reaction จนเสร็จสิ้นแล้ว)

2. ยาสัตว์ companion ต้องส่งข้อมูลการศึกษาความเท่าเทียมกันของยา (Bioequivalence :- BE)

3. ยาสำหรับสัตว์บริโภค ต้องส่งข้อมูลการศึกษาความเท่าเทียมกันของยา (Bioequivalence :- BE) และ ข้อมูลการทดลองหาค่า Tissue Residue ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ขอขึ้นทะเบียน ซึ่งรายงานผลการศึกษา ใน ISI journal
4. ในกรณียาใหม่ไม่ปลด SMP ภายใน 2 ปี หลังจากได้เลขทะเบียนจะอนุญาตให้ยาเลียนแบบยาใหม่ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนได้ โดยให้ทำการศึกษา SMP ของผลิตภัณฑ์โดยใช้หลักเกณฑ์เช่นเดียวกับที่ระบุไว้ในยาใหม่

ยาสามัญ

1. ยาสามัญที่เป็นยาฉีดชนิดออกฤทธิ์นาน (Long Acting Injection) ให้ส่งข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ขอขึ้นทะเบียน ถ้าเป็นยาสำหรับสัตว์บริโภค ต้องมี ข้อมูลการทดลองหาค่า Tissue Residue ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ขอขึ้นทะเบียน
2. ยาสามัญอื่นๆ ให้ส่งข้อมูล ข้อกำหนดของยาสำเร็จรูป (Finished Product Specification) และ ข้อมูลการศึกษาความเท่าเทียมกันของยา (Bioequivalence :- BE) ในกรณียาสำหรับสัตว์บริโภคให้ส่ง ข้อมูลการทดลองหาค่า Tissue Residue ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ขอขึ้นทะเบียน เพื่อกำหนดระยะหยุดยา หรืออ้างอิงระยะหยุดยาจาก SPC ของเอกสารอ้างอิง

ข้อกำหนดหัวข้อในเอกสารกำกับยาแบบ Summary Product Characteristics

ลำดับ	หัวข้อ	เอกสารอ้างอิง
1	ส่วนประกอบ Composition	
2	ข้อบ่งใช้ Indication	
3	ขนาดและวิธีใช้ Dosage and administration	
4	ข้อห้ามใช้ Contraindication	
5	อาการไม่พึงประสงค์ Adverse reactions	
6	คำเตือนพิเศษสำหรับสัตว์ Special warning for each target species	
7	ข้อควรระวัง Special precautions <u>สำหรับการใช้ยาในสัตว์</u> Special precautions for use in animals <u>สำหรับผู้ให้ยาแก่สัตว์</u> Special precautions to be taken by the person administering the veterinary medicinal product to animals	
8	การใช้ยาในสัตว์ตั้งท้อง ให้นมลูก หรือวางไข่ Use during pregnancy, lactation or lay	
9	การได้รับยาเกินขนาด Overdose	
10	ปฏิกิริยากับยาอื่น Interaction with other medicinal products	
11	ระยะหยุดยา Withdrawal period	
12	สภาวะการเก็บรักษา Storage condition	