

หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาประเภทยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products)

บทนำ

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาประเภทยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) ภายหลังจากได้รับการอนุมัติทะเบียนตำรับให้สามารถจัดจำหน่ายได้อย่างถูกต้องมักเกิดขึ้นบ่อยครั้ง ไม่ว่าจะเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงนั้นจะเกิดขึ้นกับกระบวนการผลิตหรือข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงยังอาจเกิดขึ้นได้จากวัตถุประสงค์ที่หลากหลาย อาทิ เพื่อคงไว้ซึ่งกระบวนการผลิตตามปกติของยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) เพื่อเสริมปัจจัยด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของกระบวนการผลิต หรือเพื่อเพิ่มเติมข้อมูลล่าสุดของผลิตภัณฑ์ เช่น การเพิ่มข้อบ่งใช้ การเพิ่มเติมข้อควรระวังและคำเตือน หรือการเปลี่ยนแปลงกระบวนการจัดการความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ อย่างไรก็ตาม การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products)

นั้นอาจมีผลกระทบต่อคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) ตลอดจนการใช้ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิผล ดังนั้น การกำกับดูแลการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) ภายหลังจากได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์แล้วเป็นองค์ประกอบสำคัญอย่างหนึ่งที่จะยืนยันว่าผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) ที่มีการจัดจำหน่ายหลังจากมีการดำเนินการแก้ไขเปลี่ยนแปลงแล้วยังคงมีคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผลที่ไม่แตกต่างไปจากเดิม

ในปัจจุบันการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) ยกเว้นทะเบียนตำรับยาวัคซีนสำหรับมนุษย์ ที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้ต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จะใช้หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันตามอาเซียนเป็นแนวทางพื้นฐานในการดำเนินการ ซึ่งยังพบปัญหาและอุปสรรคในทางปฏิบัติเนื่องจากเป็นหลักเกณฑ์ที่ไม่ได้พัฒนาขึ้นมาเป็นการเฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์ประเภทยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) ที่มีความซับซ้อนและมีความแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาประเภทอื่นๆ ดังนั้นจึงมีการพัฒนาจัดทำหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) สำหรับประเทศไทยโดยใช้แนวทางตามองค์การอนามัยโลกมาประยุกต์ใช้ในการกำหนดเงื่อนไขรายละเอียดตลอดจนการจัดประเภทค่าขอฯ ตามความเสี่ยงพร้อมทั้งเอกสารหลักฐานและข้อมูลทางวิชาการที่ใช้ประกอบการพิจารณาที่เป็นไปตามแนวทางสากล

การจัดประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงและขั้นตอนการปฏิบัติสำหรับรายละเอียดการจัดทำข้อมูลเพื่อยื่นคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) รวมทั้งเอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณาที่จะใช้ประกอบการแก้ไขเปลี่ยนแปลงในกรณีต่าง ๆ เป็นการพิจารณาดำเนินการภายใต้เงื่อนไขที่ว่ากรกระทำที่เกิดขึ้นสามารถยืนยันได้ถึงผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นต่อผลิตภัณฑ์ทั้งด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผลที่อย่างน้อยมีระดับความสมมูลที่เทียบเท่ากัน หลักเกณฑ์นี้จึงได้มีการปรับปรุงให้ทันสมัยและเป็นปัจจุบันตามช่วงเวลาและความเหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์

ในหลักเกณฑ์นี้คำว่า ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) หมายถึง ยาชีววัตถุต้นแบบ และยาชีววัตถุคล้ายคลึง

กฎหมายที่เกี่ยวข้อง

ตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 มาตรา 82 กำหนดเรื่องการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา การยื่นคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา ตลอดจนการอนุมัติทะเบียนตำรับยาและการอนุญาตให้แก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขที่กำหนดในกฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. 2555 ข้อ 8 ผู้รับอนุญาตผู้ใดประสงค์จะแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยา ให้ยื่นคำขอต่อพนักงานเจ้าหน้าที่พร้อมด้วยเอกสาร หรือหลักฐานตามที่เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยากำหนด โดยประกาศในราชกิจจานุเบกษา

วัตถุประสงค์และขอบเขต

หลักเกณฑ์ฉบับนี้ใช้กับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) ที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้ต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา การยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาดังกล่าวจะต้องกระทำโดยผู้รับอนุญาต ซึ่งใช้หลักเกณฑ์นี้เป็นแนวทางพื้นฐานในการดำเนินการและการตรวจสอบคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้ต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยมีเจ้าหน้าที่ผู้ประเมินภายในและผู้ประเมินภายนอกที่ได้รับการแต่งตั้งจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเป็นผู้พิจารณาและให้ความเห็นต่อการดำเนินการของผู้รับอนุญาต

หลักเกณฑ์ฉบับนี้นำมาใช้เป็นหลักการสำหรับผลิตภัณฑ์โปรตีนที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่ใช้ในการรักษาโรคในมนุษย์ทุกชนิด (เช่น ผลิตภัณฑ์ที่แยกได้จากพลาสมา) และผลิตภัณฑ์โปรตีนที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่ได้มีการดัดแปลงด้วยกรรมวิธีต่างๆ เช่น fusion proteins, PEGylation, คอนจูเกตด้วยยาเคมีบำบัดหรือการปรับเปลี่ยนลำดับเบสของ rDNA และหลักเกณฑ์นี้ยังคงนำมาใช้สำหรับผลิตภัณฑ์โปรตีนที่ใช้สำหรับการวินิจฉัยโรคภายในร่างกาย เช่น ผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ใช้ในการถ่ายภาพรังสี

หลักเกณฑ์ฉบับนี้ไม่ครอบคลุมถึงผลิตภัณฑ์วัคซีนเพื่อป้องกันโรคติดเชื้อและผลิตภัณฑ์ยีนและเซลล์บำบัด อย่างไรก็ตาม หลักการที่กำหนดไว้ในหลักเกณฑ์นี้อาจนำมาใช้กับเฮพารินที่มีมวลโมเลกุลต่ำ ซึ่งรวมถึงหลักเกณฑ์อื่น ๆ ขององค์การอนามัยโลกที่เกี่ยวข้องที่ครอบคลุมถึงแนวทางปฏิบัติที่ดีในการผลิต (GMP) สำหรับผลิตภัณฑ์ชีวภาพและเภสัชกรรม

ข้อพิจารณาทั่วไป

สำหรับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาประเภทยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) ในแต่ละรายการ ผู้รับอนุญาตควรพิจารณาว่า ข้อมูลใดในทะเบียนตำรับยาที่จำเป็นต้องเพิ่มเติมหรือเปลี่ยนแปลงโดยอ้างอิงจากหลักเกณฑ์ฉบับนี้ ซึ่งก่อนดำเนินการแก้ไขเปลี่ยนแปลง ผู้รับอนุญาตควรประเมินผลกระทบของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นต่อผลิตภัณฑ์โดยพิสูจน์ผ่านการศึกษามีความเหมาะสม อาทิ การทดสอบด้วยวิธีวิเคราะห์ การศึกษาทางคลินิก หรือการศึกษาที่ไม่ได้ดำเนินการในมนุษย์ ตลอดจนความบกพร่องของผลกระทบด้านลบที่เกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) ทั้งทางด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผล ก่อนที่จะมีการดำเนินการเปลี่ยนแปลงนั้น

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนแล้วจะพิจารณาจัดประเภทตามการวิเคราะห์ระดับความเสี่ยง เมื่อการแก้ไข

เปลี่ยนแปลงส่งผลกระทบต่อกระบวนการผลิต ควรคำนึงถึงการประเมินผลกระทบที่เกิดขึ้นต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) ด้วย เช่น ลักษณะผลิตภัณฑ์ ความปราศจากเชื้อ ความแรงของผลิตภัณฑ์

ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับความปลอดภัย และ/หรือประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) ได้ และเมื่อการแก้ไขเปลี่ยนแปลงส่งผลกระทบต่อข้อมูลการใช้ผลิตภัณฑ์ทางคลินิกหรือข้อมูลผลิตภัณฑ์ การพิจารณาในประเด็นดังกล่าวจึงควรประเมินผลกระทบที่เกิดขึ้นต่อความปลอดภัยและประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) ร่วมด้วย

การพิจารณาประเมินผลกระทบจากการแก้ไขเปลี่ยนแปลงทางด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) หรือกระบวนการผลิตที่มีผลกระทบต่อปัจจัยด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) โดยทั่วไปสามารถกระทำได้โดยเปรียบเทียบกระบวนการผลิตและผลการวิเคราะห์จากกระบวนการควบคุมการผลิตและการทดสอบเพื่อการปล่อยผ่านของกระบวนการผลิตก่อนและหลังการแก้ไขเปลี่ยนแปลง

ในขั้นต่าง ๆ ระหว่างผลิตภัณฑ์ก่อนและหลังมีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต ด้วยผลการทดสอบทั้งจากการทดสอบในระหว่างกระบวนการผลิตและการตรวจสอบเพื่อปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ และพิจารณาว่าผลการตรวจสอบดังกล่าวมีความเปรียบเทียบกันได้ (comparability) หรือไม่ หรืออาจกล่าวในอีกทางหนึ่งได้ว่า ตัวยาสำคัญ (drug substance) สารมัธยันต์ (intermediates) หรือผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) ที่ผลิตขึ้นด้วยกระบวนการผลิตที่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงควรแสดงความเปรียบเทียบกันได้ตามเกณฑ์การยอมรับของผลิตภัณฑ์ก่อนที่จะมีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่กำหนดไว้ อย่างไรก็ตาม อาจจำเป็นต้องยื่นข้อมูลเพิ่มเติมนอกเหนือจากนี้ร่วมกับข้อมูลข้างต้น

นอกจากนี้ ผู้รับอนุญาตยังต้องปฏิบัติตามข้อกำหนดหรือหลักเกณฑ์ที่เกี่ยวข้อง เช่น หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต (Good Manufacturing Practice; GMP) หลักเกณฑ์และวิธีการทางห้องปฏิบัติการที่ดี (Good Laboratory Practice; GLP) หลักเกณฑ์และวิธีการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice; GCP) ให้ผู้รับอนุญาตดำเนินการภายใต้แนวทางที่เกี่ยวข้อง ประกอบกับการจัดเก็บผลบันทึกข้อมูลอย่างเหมาะสมในกรณีที่เอกสารดังกล่าวไม่จำเป็นต้องยื่นประกอบการแก้ไขเปลี่ยนแปลง ทั้งนี้ ต้องสามารถแสดงให้เห็นสำนักงานฯ ตรวจสอบได้เมื่อมีการตรวจประเมิน เช่น การตรวจรับรองการติดตั้ง (installation qualification) เมื่อมีการเปลี่ยนอุปกรณ์ที่ใช้ในกระบวนการผลิต การตรวจรับรองการปฏิบัติงาน (operational qualification) และการตรวจรับรองสมรรถนะ (performance qualification)

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) บางรายการ อาจเข้าข่ายต้องยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ทั้งนี้ สำนักงานฯ สงวนสิทธิ์ให้ผู้รับอนุญาตดำเนินการตามความเหมาะสมต่อไป

นิยามศัพท์*

ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic product) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ (a biological medicinal product) ที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคในมนุษย์ สำหรับวัตถุประสงค์ของหลักเกณฑ์การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาชีววัตถุฉบับองค์การอนามัยโลกนี้ ได้ให้คำจำกัดความของยาชีววัตถุ หมายรวมถึง ผลิตภัณฑ์โปรตีนที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ (รวมทั้ง ผลิตภัณฑ์ที่แยกได้จากพลาสมา) ที่ใช้ในการรักษาโรคในมนุษย์ และผลิตภัณฑ์โปรตีนที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่ได้มีการดัดแปลงด้วยกรรมวิธีต่างๆ เช่น fusion proteins, PEGylation, คอนจูเกตด้วยยาเคมีบำบัดหรือการปรับเปลี่ยนลำดับเบสของ rDNA และ

หลักเกณฑ์นี้ยังคงนำมาใช้สำหรับผลิตภัณฑ์โปรตีนที่ใช้สำหรับการวินิจฉัยโรคร้ายในร่างกาย เช่น ผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ใช้ในการถ่ายภาพรังสี

ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biological products) หมายความว่า สารก่อภูมิแพ้ วัคซีน ฮอโมน ไซโตไคน์ เอนไซม์ ผลิตภัณฑ์จากเซลล์ต้นกำเนิด ผลิตภัณฑ์จากเนื้อเยื่อ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเลือดหรือพลาสมาของมนุษย์ เซรุ่ม อิมมูโนโกลบิน แอนติบอดีที่ได้จากกลุ่มของเซลล์ที่เกิดจากเซลล์เดียว ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการหมักหรือดีเอ็นเอสายผสม สารช่วยในการวิเคราะห์โรคที่ใช้โดยตรงกับมนุษย์หรือสัตว์ หรือยาแผนปัจจุบันซึ่งผลิตจากสิ่งมีชีวิตโดยกระบวนการดังต่อไปนี้

- (1) การเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์หรือเซลล์ชั้นสูง (eukaryotic cells)
- (2) การสกัดสารจากเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิตทั้งมนุษย์ สัตว์ และพืช (extraction of substances from biological tissues including human, animal and plant tissue (allergen))
- (3) เทคนิคดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA or rDNA techniques)
- (4) เทคนิคการผสมต่างพันธุ์ (hybridoma technique)
- (5) การขยายพันธุ์จุลินทรีย์ในตัวอ่อนหรือในสัตว์ (propagation of microorganism in embryo or animals) การสกัดหรือแยกจากเลือดและพลาสมา (derived from blood and plasma)
- (6) กระบวนการอื่น ๆ ตามที่รัฐมนตรีประกาศ

ผู้รับอนุญาต หมายถึง ผู้ได้รับใบอนุญาตผลิต นำหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ.2510 และในกรณีนิติบุคคลเป็นผู้ได้รับใบอนุญาตให้หมายความรวมถึงผู้จัดการหรือผู้แทนของนิติบุคคลซึ่งเป็นผู้ดำเนินการด้วย

ผู้ผลิต (Manufacturer) หมายความว่า ผู้รับอนุญาตผลิตยา ตาม พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510

ตัวยาสำคัญ (Drug substance) หมายความว่า สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมและโมเลกุลที่เกี่ยวข้อง ซึ่งอาจมีการกำหนดสูตรตำรับในภายหลังเพื่อผลิตเป็นผลิตภัณฑ์ยา

การเพาะเลี้ยงเซลล์ (Cell culture) หมายความว่า ผลที่ได้จากการเจริญเติบโตของเซลล์ภายนอกร่างกายที่ถูกแยกออกมาจากสิ่งมีชีวิตหลายเซลล์

รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (Commercial batch) หมายความว่า รุ่นการผลิตที่มีขนาดเท่ากับการผลิตเพื่อจำหน่าย

ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ (Bulk product) หมายความว่า ยาที่ผ่านกระบวนการผลิตทุกขั้นตอนอย่างสมบูรณ์แต่ยังไม่รวมถึงการบรรจุใส่ภาชนะสุดท้าย

ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ (Formulated bulk) หมายความว่า ยาที่ผ่านกระบวนการผลิต ซึ่งประกอบด้วยสูตรขั้นสุดท้ายของตัวยาสำคัญและสารปรุงแต่ง ที่ความเข้มข้นสำหรับบรรจุในภาชนะที่ไม่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ยา

ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต (Intermediate) หมายความว่า ยาที่ผลิตได้ในระหว่างขั้นตอนการผลิตยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic product) แล้วจะต้องผ่านขั้นตอนการผลิตต่อไปอีกก่อนที่จะได้เป็นผลิตภัณฑ์ยา

ผลิตภัณฑ์ยา (Drug product) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาในระบบปิดภาชนะบรรจุ ซึ่งประกอบด้วยตัวยาสำคัญ และสารปรุงแต่งที่เกี่ยวข้องโดยทั่วไป

ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification) หมายความว่า เอกสารที่แสดงรายละเอียดข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์หรือวัตถุดิบ หรือวัสดุการบรรจุที่ใช้หรือได้ระหว่างการผลิตมีความถูกต้องตรงกับที่กำหนดไว้ ข้อกำหนดนี้จะใช้เป็นเกณฑ์ในการประเมินคุณภาพ

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process validation) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่ากระบวนการที่ทำงานภายใต้พารามิเตอร์ที่กำหนดไว้สามารถผลิตยาได้อย่างมีประสิทธิภาพและสามารถทำซ้ำได้ตามข้อกำหนดและคุณภาพที่กำหนดไว้

เกณฑ์การยอมรับ (Acceptance Criteria) หมายความว่า ขีดจำกัดที่เป็นตัวเลข ช่วง หรือค่าการตรวจวัดอื่น ๆ ที่เหมาะสมเพื่อใช้เป็นเกณฑ์ในการยอมรับผลการทดสอบ

การศึกษาเปรียบเทียบ (Comparability exercise) หมายความว่า การศึกษาต่างๆ (รวมถึง รูปแบบ การศึกษาวิจัย การดำเนินการศึกษาวิจัย และการประเมินข้อมูล) ที่ได้รับการออกแบบมาเพื่อตรวจสอบว่าผลิตภัณฑ์ก่อนการแก้ไขเปลี่ยนแปลงและหลังการแก้ไขเปลี่ยนแปลงนั้นมีความคล้ายคลึงกันสูงหรือไม่

โครงร่างการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบ (Comparability protocol) หมายความว่า แผนการที่นำไปใช้กับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงด้านคุณภาพในอนาคตที่มีออกแบบไว้เป็นอย่างดี (เช่น การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิต การแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์ หรือการถ่ายโอนสถานที่) หรือที่เรียกกันว่า แผนการศึกษาการจัดการการแก้ไขเปลี่ยนแปลงหลังการอนุมัติ ในเอกสารอื่น โดยโครงร่างการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบจะกำหนดวิธีการทดสอบที่จะดำเนินการและเกณฑ์การยอมรับเพื่อแสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์ก่อนและหลังการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ดำเนินการตามการแก้ไขเปลี่ยนแปลงด้านคุณภาพสามารถเปรียบเทียบกันได้

ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container closure system) หมายความว่า ส่วนประกอบดังต่อไปนี้

๑. ระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสกับตัวยา (A primary container closure system) หมายความว่า ภาชนะบรรจุที่สัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ยา (เช่น ขวดยา หรือกระบอกฉีดยารวมใช้) หรือส่วนประกอบส่งผลกระทบต่อความสมบูรณ์ของภาชนะบรรจุ/ฝาปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ

ส่วนประกอบของบรรจุภัณฑ์ที่อยู่ข้างในหรืออาจเข้ามา สัมผัสโดยตรงกับรูปแบบเภสัชภัณฑ์ (เช่น , vial หรือ pre-filled syringe) หรือส่วนประกอบที่ทำให้เกิดความสมบูรณ์ของภาชนะบรรจุ/ฝาปิด ของวัสดุภาชนะบรรจุที่สัมผัสกับตัวยาสำหรับผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ

๒. ระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ไม่สัมผัสกับตัวยา (A secondary container closure system) หมายความว่า ภาชนะบรรจุที่สัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่สัมผัสโดยตรงกับรูปแบบเภสัชภัณฑ์ (เช่น กล่องหรือถาด)

๓. ระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ไม่สัมผัสกับตัวยาแบบมีหน้าที่ (A functional secondary container closure system) หมายความว่า ภาชนะบรรจุที่ไม่สัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์แต่จะมีไว้เพื่อป้องกันการสัมผัสกับตัวยาหรือเพื่อขนส่งผลิตภัณฑ์

Control strategy หมายความว่า การจัดทำแผนการควบคุมที่ได้มาจากความเข้าใจผลิตภัณฑ์และกระบวนการในปัจจุบัน เพื่อทำให้มั่นใจถึงประสิทธิภาพของกระบวนการและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ การควบคุมสามารถรวมถึงพารามิเตอร์และคุณลักษณะที่สัมพันธ์กับวัสดุและส่วนประกอบของตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ สภาวะการใช้งานอุปกรณ์และเครื่องมือ การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และวิธีที่เกี่ยวข้องและความถี่ของการติดตามและควบคุม

คุณลักษณะด้านคุณภาพที่สำคัญ (Critical quality attribute) หมายความว่า คุณสมบัติหรือลักษณะทางกายภาพ เคมี ชีวภาพ หรือจุลชีววิทยา ที่ได้รับการเลือกกว่าสามารถแสดงคุณภาพของผลิตภัณฑ์ได้อย่างสม่ำเสมอภายในขีดจำกัด ช่วง หรือการกระจายที่เหมาะสม เพื่อให้มั่นใจถึงคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ (Design space) หมายความว่า การรวมกันหรือการปฏิสัมพันธ์ในหลายมิติของตัวแปรนำเข้า (เช่น คุณลักษณะของวัสดุ) และพารามิเตอร์ของกระบวนการ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการรับประกันคุณภาพ

การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต (In-process control) หมายความว่า การตรวจสอบการดำเนินการระหว่างการผลิตเพื่อติดตามหรือปรับกระบวนการ เพื่อรับรองว่าสารมัธยันตร์หรือผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน การควบคุมสภาพแวดล้อมการผลิตหรือเครื่องมืออาจจะพิจารณาเป็นส่วนหนึ่งของการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต

Master cell bank (MCB) หมายความว่า ส่วนย่อยที่แบ่งจากเซลล์ที่รวมกัน ซึ่งปกติเตรียมได้จาก cell clone ที่เลือกภายใต้สภาวะที่กำหนด แบ่งบรรจุในหลายภาชนะ และเก็บภายใต้สภาวะที่กำหนด

คุณลักษณะด้านคุณภาพ (Quality attribute) หมายความว่า คุณสมบัติหรือลักษณะทางกายภาพ เคมี ชีวภาพ หรือจุลชีววิทยา

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงด้านคุณภาพ (Quality change) หมายความว่า การแก้ไขเปลี่ยนแปลงเรื่องกระบวนการผลิต ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ การทดสอบเพื่อการควบคุมคุณภาพ เครื่องมือ หรืออุปกรณ์ โดยในเอกสารอื่น ๆ อาจเรียกอีกอย่างว่า chemistry manufacturing and control (CMC) change

Real-time release testing หมายความว่า การทดสอบที่สามารถประเมินและรับรองคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการ และ/หรือผลิตภัณฑ์สุดท้าย โดยขึ้นอยู่กับข้อมูลกระบวนการ ซึ่งโดยทั่วไปจะรวมถึงการรวมกันที่ถูกต้องของคุณลักษณะของวัสดุที่วัดได้ และการควบคุมกระบวนการ

ยาชีววัตถุคล้ายคลึง” (biosimilars หรือ Similar biotherapeutic product) หมายถึง ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วอย่างเต็มรูปแบบ โดยยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องมี International Nonproprietary Name (INN) เดียวกันกับยาชีววัตถุอ้างอิง

การตรวจสอบความถูกต้อง (Validation) หมายความว่า การแสดงให้เห็นพร้อมหลักฐานเอกสารว่ากระบวนการ ขั้นตอน เครื่องมือ วัสดุ กิจกรรม หรือระบบ จะให้ผลที่เป็นไปตามเกณฑ์การยอมรับที่กำหนดไว้ อย่างสม่ำเสมอ

Working cell bank (WCB) หมายความว่า WCB ที่เตรียมจากการแบ่งสารแขวนลอยที่เป็นเนื้อเดียวกันของเซลล์ที่ได้จากการเพาะเลี้ยง MCB ภายใต้สภาวะการเพาะเลี้ยงที่กำหนด

การจัดประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์

หลักเกณฑ์ฉบับนี้ได้แบ่งประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ (Biotherapeutic products) ทั้งด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และ/หรือประสิทธิผล ออกเป็น 2 ประเภท ดังนี้

๑. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับหลัก (Major variation; MaV) ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ระดับ คือ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับหลักระดับที่ 1 (MaV-L1) และการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับหลักระดับที่ 2 (MaV-L2)

๒. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับรอง (Minor variation Prior approval; MiV-PA)

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับหลัก

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับหลัก คือ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยสำคัญของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) เช่น การเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการผลิต การเพิ่มเติมข้อบ่งใช้ การเปลี่ยนแปลงข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลในฉลากและเอกสารกำกับยา ซึ่งมีผลกระทบอย่างสูงและมีนัยสำคัญทั้งด้านคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products)

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับรอง

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับรอง คือ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) ซึ่งมีผลกระทบต่อคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) ในระดับที่เล็กน้อยหรือไม่มีผลกระทบเกิดขึ้น หรือการแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อมูลฉลากและเอกสารกำกับยาในส่วนของข้อมูลทั่วไป

ในการดำเนินการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ในระดับหลักและระดับรอง ให้ผู้รับอนุญาตยื่นคำขอและเอกสารประกอบการแก้ไขเปลี่ยนแปลงต่อสำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อพิจารณาก่อนจนกว่าจะได้รับอนุญาตให้มีการดำเนินการดังกล่าว จึงจะสามารถกระทำการเปลี่ยนแปลงได้ ทั้งนี้ เอกสารและข้อมูลเพิ่มเติมประกอบคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงประเภทนี้ต้องระบุถึงผลกระทบที่เกิดขึ้นกับตัวผลิตภัณฑ์ได้ รวมทั้งคำอธิบายวัตถุประสงค์ของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง โดยเอกสารและข้อมูลสนับสนุนเพิ่มเติมที่จำเป็นอย่างน้อยต้องเป็นไปตามที่ระบุไว้ในหลักเกณฑ์ฉบับนี้

ทั้งนี้ หลักเกณฑ์ฉบับนี้ได้รวบรวมรายการการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ทั้งระดับหลักและระดับรอง อย่างไรก็ตาม สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ขอสงวนสิทธิ์ในการเรียกขอเอกสารข้อมูลเพิ่มเติมตามความเหมาะสมเพื่อให้สามารถประเมินคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (Biotherapeutic products) ได้อย่างเพียงพอ นอกจากนี้ ผู้รับอนุญาตควรติดต่อกับสำนักยา ในกรณีที่ยื่นคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์ไม่ได้จัดอยู่ในตารางที่กำหนดไว้

วิธีการดำเนินการ

ผู้รับอนุญาตอาจติดต่อกับสำนักยาเพื่อพิจารณาการจัดประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เหมาะสม ตลอดจนเอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณาและข้อมูลเพิ่มเติมที่ใช้สนับสนุนการแก้ไขเปลี่ยนแปลงดังกล่าว ในกรณีที่การแก้ไขเปลี่ยนแปลงไม่ได้ระบุอยู่ในหลักเกณฑ์ฉบับนี้

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับหลัก (Major Variation: MaV)

ประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลง	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับหลักจำเป็นต้องได้รับการพิจารณาอนุญาตจากสำนักยาก่อนที่จะมีการดำเนินการ
ขั้นตอนการดำเนินการ	สำนักยาจะพิจารณาอนุมัติคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา ตามที่ผู้รับอนุญาตทำการยื่นเอกสารมาภายใต้เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงตามที่ระบุไว้ในหลักเกณฑ์นี้

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับรอง (Minor Variation: MiV)

ประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลง	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับรองจำเป็นต้องได้รับการพิจารณาอนุญาตจากสำนักยาก่อนที่จะมีการดำเนินการ
ขั้นตอนการดำเนินการ	สำนักยาจะพิจารณาอนุมัติคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาตามที่ผู้รับอนุญาตทำการยื่นเอกสารมาภายใต้เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงตามที่ระบุไว้ในหลักเกณฑ์นี้

นิยามศัพท์ เป็นไปตาม

- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2549 เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน สำหรับยาชีววัตถุ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๔
- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๔

ข้อพิจารณาพิเศษ

การศึกษาเปรียบเทียบ (Comparability exercise)

ความจำเป็นและขอบเขตของการศึกษาเปรียบเทียบขึ้นอยู่กับผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นจากการแก้ไขเปลี่ยนแปลงต่อคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ การศึกษาเปรียบเทียบสามารถทำในช่วงตั้งแต่การทดสอบการวิเคราะห์อย่างเดี่ยว (เช่น เมื่อการแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการไม่มีผลกระทบต่อคุณลักษณะด้านคุณภาพใด ๆ) จนถึงการศึกษาอย่างครอบคลุมซึ่งต้องมีการศึกษาแบบเชื่อมต่อทั้งในการศึกษาที่ไม่ใช้การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิก เช่น การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสภาวะการเพาะเลี้ยงหรือกระบวนการทำให้บริสุทธิ์ ที่อาจจะเป็นสาเหตุของการเปลี่ยนแปลง glycosylation profile ของผลิตภัณฑ์ รวมถึง site-directed glycosylation การเปลี่ยนแปลง glycosylation profile อาจเป็นสาเหตุของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของผลิตภัณฑ์ ถ้าการศึกษาเปรียบเทียบสามารถแสดงให้เห็นผ่านการศึกษาวิเคราะห์เพียงอย่างเดียว แล้วไม่จำเป็นต้องมีการศึกษาที่ไม่ใช้การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์หลังการแก้ไขเปลี่ยนแปลง อย่างไรก็ตาม เมื่อความสัมพันธ์ระหว่างคุณลักษณะเฉพาะด้านคุณภาพ และความปลอดภัยและประสิทธิภาพไม่ได้ถูกกำหนดขึ้น และ/หรือความแตกต่างถูกสังเกตได้จากคุณลักษณะด้านคุณภาพที่สำคัญของผลิตภัณฑ์ก่อนและหลังการแก้ไขเปลี่ยนแปลง อาจจำเป็นต้องมีการศึกษาด้านคุณภาพ การศึกษาที่ไม่ใช้การศึกษาทางคลินิก และการศึกษาทางคลินิกร่วมกันในการศึกษาเปรียบเทียบ

การศึกษาแบบเชื่อมต่อ (Bridging studies)

การศึกษาแบบเชื่อมต่อที่ไม่ใช้การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิก พารามิเตอร์ที่สนใจ (เช่น กระบวนการผลิต หรือสูตรตำรับ) จะถูกเปรียบเทียบโดยตรงกับพารามิเตอร์ที่แก้ไขเปลี่ยนแปลง โดยคำนึงถึงผลกระทบของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงต่อประสิทธิภาพทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ ถ้าหากคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ ฤทธิ์ทางชีวภาพ ความบริสุทธิ์ และ/หรือ ระดับของสิ่งเจือปนของผลิตภัณฑ์ก่อนและหลังการแก้ไขเปลี่ยนแปลงนั้นสามารถเทียบเคียงได้ แล้วความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาชีววัตถุเพื่อการรักษา (biotherapeutic product) สามารถอนุมานได้ อย่างไรก็ตาม อาจจำเป็นต้องมีการศึกษาแบบเชื่อมต่อที่ไม่ใช้การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิก เมื่อข้อมูลการวิเคราะห์เพียงอย่างเดียวไม่สามารถการเปรียบเทียบได้หรือไม่เพียงพอที่จะทำเช่นนั้น การเปรียบเทียบการตอบสนองด้านประสิทธิผลและผลลัพธ์ด้าน

ความปลอดภัย (เช่น เกล็ดขนลศาสตร์/เกล็ดพลศาสตร์ profile หรืออัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยทั่วไปและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง) มักจะเป็นวัตถุประสงค์หลัก ด้วยเหตุผลทางจริยธรรมจึงใช้หลักการ 3R (การทดแทน การลด การประณีต) กับการใช้สัตว์ทดลองให้เหมาะสมในทางวิทยาศาสตร์ ตัวอย่างการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีแนวโน้มต้องมีการศึกษาแบบเชื่อมต่อที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิก ก) การเปลี่ยน MCB ใหม่ซึ่งได้จาก host cell line ที่แตกต่างกัน ข) รูปแบบเภสัชภัณฑ์ใหม่ ค) สูตรตำรับใหม่ (เช่น สารปรุงแต่งใหม่) ง) การนำเสนอรูปแบบใหม่ (เช่น การเพิ่ม pre-filled pens ไปใน vials) จ) วิธีการบริหารยาแบบใหม่ และ ฉ) ตารางขนาดการให้ยาแบบใหม่ สำหรับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้างต้นและที่เทียบเคียงได้ การศึกษาแบบเชื่อมต่อที่เลือกใช้จะต้องมีเหตุผลประกอบและหารือกับสำนักงานฯ

ยาชีววัตถุคล้ายคลึง” (biosimilars หรือ Similar biotherapeutic product)

ยาชีววัตถุคล้ายคลึงได้รับการพิจารณาว่าไม่ขึ้นกับผลิตภัณฑ์อ้างอิงและมีวงจรชีวิตผลิตภัณฑ์ของตนเอง ผู้ผลิตไม่จำเป็นต้องสร้างความคล้ายคลึงกันกับผลิตภัณฑ์อ้างอิงอีกครั้งเมื่อทำการศึกษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญในเรื่องการใช้งานทางคลินิกของยาชีววัตถุคล้ายคลึงซึ่งอาศัยความคล้ายคลึงกันที่แสดงให้เห็นไว้ก่อนหน้านี้ในการอนุมัติดั้งเดิม อาจได้รับการพิจารณาโดยสำนักงานฯ เป็นกรณีไป เช่น ข้อบ่งใช้ใหม่ของผลิตภัณฑ์อ้างอิงหลังการอนุมัติทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง ไม่สามารถเป็นข้อบ่งใช้ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงได้โดยอัตโนมัติ อย่างไรก็ตาม เมื่อมีการเพิ่มข้อมูลความปลอดภัยใหม่ของผลิตภัณฑ์ต้นแบบหลังการอนุมัติทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงดั้งเดิม การแก้ไขเปลี่ยนแปลงฉลากและเอกสารกำกับยาของยาชีววัตถุคล้ายคลึงควรเป็นไปตามการแก้ไขเปลี่ยนแปลงของผลิตภัณฑ์ต้นแบบ ถ้าหากสามารถแสดงให้เห็นว่าข้อมูลใหม่ของผลิตภัณฑ์ต้นแบบมีความสัมพันธ์กับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ภาคผนวก 2

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงตัวยาสำคัญ

การผลิต (Manufacture)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
1. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสถานที่ผลิตตัวยาสำคัญ (VVG ข้อ2) หมายเหตุ: การเปลี่ยนแปลงนี้ การผลิต หมายถึง หน่วยการผลิต (unit operation) ของกระบวนการผลิตตัวยาสำคัญ และไม่รวมถึงการทดสอบเพื่อควบคุมคุณภาพ การเก็บรักษา หรือการขนส่ง			
ก. การเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มสถานที่ผลิตของ bulk drug substance หรือ intermediate ใดๆ	ไม่มี	1-4, 6-8	MaV-L1
	1-3	1-8	MaV-L2
ข. การเปลี่ยนสถานที่ผลิตตัวยาสำคัญจากการผลิตผลิตภัณฑ์เดียวเป็นการผลิตหลายผลิตภัณฑ์	4	9, 10	MaV-L2
ค. การยกเลิกสถานที่ผลิตหรือผู้ผลิต intermediate drug substance หรือ bulk	5,6	ไม่มี	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง <ol style="list-style-type: none"> 1. สถานที่แห่งใหม่เป็นสถานที่ผลิตตัวยาสำคัญที่ได้รับอนุญาตสำหรับผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ (บริษัทและผู้รับอนุญาตไม่มีการเปลี่ยนแปลง) 2. เป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงต่อกระบวนการผลิต และ/หรือการควบคุมคุณภาพ ที่พิจารณาแล้วว่าเป็นการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงหลักระดับ 2 หรือการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับรอง (เช่น การทำซ้ำของ product line) 3. สถานที่/อาคารผลิตแห่งใหม่ต้องมีการกำกับดูแลและการดำเนินการภายใต้ระบบรับรองคุณภาพ/การควบคุมคุณภาพ (QA/QC) เดียวกัน 4. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่กระทบกับสถานะแวดล้อมในการผลิตที่ต้องมีข้อกำหนดเพิ่มเติม (Containment requirement) 5. ต้องมีสถานที่ผลิต/ผู้ผลิตที่ได้รับอนุมัติแล้วเหลืออยู่อย่างน้อย 1 แห่งที่ทำหน้าที่เหมือนกันในกระบวนการผลิต 6. การขอยกเลิกสถานที่ผลิตไม่ควรจะเกิดขึ้นเนื่องจากความบกพร่องในการผลิตระดับร้ายแรง (เช่น เหตุการณ์การผลิตที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานที่เกิดขึ้นซ้ำ ความล้มเหลวในการกำกับดูแลด้านสิ่งแวดล้อม เป็นต้น) 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา <ol style="list-style-type: none"> 1. หลักฐานที่แสดงว่าสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต (GMP) 2. ชื่อ ที่อยู่และหน้าที่ความรับผิดชอบ เช่น การหมัก การทำให้บริสุทธิ์ ของสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 3. บทสรุปการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตของสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 4. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลทางด้านคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ คุณสมบัติทางชีวภาพ ความบริสุทธิ์สิ่งเจือปน และสารปนเปื้อนของตัวยาสำคัญของสถานที่ผลิตที่ได้รับอนุญาต และสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ตามความเหมาะสม <ul style="list-style-type: none"> - ในบางครั้ง อาจจำเป็นต้องมีข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่เป็นการศึกษาเชื่อมต่อ (bridging studies) 			

- หากข้อมูลด้านคุณภาพไม่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นถึงความเปรียบเทียบกันได้ ให้ใช้ข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ดำเนินการในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีอยู่ และวัตถุประสงค์ของการใช้ตัวยาคัญ
- 5. เอกสารแสดงเหตุผลในการจัดประเภทของการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต และ/หรือการควบคุมคุณภาพว่าเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงหลักระดับ 2 (MaV-L2) หรือการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับรอง (check ใน VVG ด้วยว่ามี MiV-PA หรือไม่)
- 6. ตารางเปรียบเทียบสถานที่ผลิตเดิมและสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง โดยแสดงข้อมูลของรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตโดยสรุปและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมที่มีอยู่แล้วของรุ่นการผลิตจากสถานที่ผลิตเดิมมาใช้ในการเปรียบเทียบได้
 - ทั้งนี้ อาจใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กกลง หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตตัวแทนที่เทียบเท่าซึ่งตัดสินตามหลักวิชาการ หรือกรณีรุ่นการผลิตที่ไม่ต่อเนื่อง อาจยอมรับให้ใช้ได้โดยต้องอธิบายเหตุผลและได้รับการอนุญาตโดยสำนักงานฯ
- 7. ข้อมูลเปรียบเทียบผลการทดสอบก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรสำคัญที่บ่งชี้ความคงสภาพ (key stability-indicating attributes) ที่กำหนดโดยผู้ผลิตอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายของตัวยาคัญ ซึ่งเก็บรักษาภายใต้สภาวะเร่ง และ/หรือ สภาวะกักตุน เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน นอกจากนี้ ยังต้องมีข้อมูลการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 6 เดือน
 - อย่างไรก็ดี ข้อมูลผลการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 3 เดือนอาจยอมรับได้ หากสามารถอธิบายเหตุผลได้อย่างเหมาะสม (เช่น สามารถสังเกตผลกระทบได้ภายใน 3 เดือน) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของสถานที่ผลิตเดิมในการเปรียบเทียบ โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ
 - ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตของตัวยาคัญแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะเวลาการพักชั่วคราว (hold-time) ของตัวยาคัญ และจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน
 - ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กกลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น ตามเหตุผลความจำเป็น
- 8. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol)
- 9. ข้อมูลอธิบายขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงจากการใช้เครื่องมือการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์เดียวเป็นการใช้เครื่องมือร่วมกันกับผลิตภัณฑ์อื่น และขั้นตอนที่ใช้เครื่องมือแยกกัน หากกระทำได้ในกรณีนี้ ถ้าไม่มีการปรับแก้ไขขั้นตอนการผลิต ผู้ผลิตควรระบุว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงใดๆ เกิดขึ้นจากการปรับเปลี่ยนใช้เครื่องมือการผลิต
- 10. กระบวนการทำความสะอาด (รวมถึงข้อมูลในรายงานสรุปการตรวจสอบความถูกต้อง (summary validation report) และรายละเอียดวิธีการทำความสะอาด (cleaning protocol)) ก่อนเริ่มทำการผลิตผลิตภัณฑ์ใหม่ โดยซึ่งแสดงให้เห็นว่าปราศจากการปนเปื้อนตกค้าง (carry-over contamination) หรือการปนเปื้อนข้ามผลิตภัณฑ์ (cross-contamination)

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลง cell banks (VVG ข้อ 9) หมายเหตุ: โดยทั่วไป เซลล์ชั้นสเตรทชนิดใหม่ที่ไม่มีความเกี่ยวข้องกับ master cell bank (MCB) หรือ pre-MCB ที่ได้รับการขึ้นทะเบียน จำเป็นต้องยื่นเพื่อขออนุมัติใหม่ หรือการขึ้นทะเบียนใหม่			
ก. การเปลี่ยนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดใหม่ของ MCB	ไม่มี	1, 2, 5-8, 10	MaV-L1
ข. การผลิต MCB ใหม่	1	1, 2, 5-8	MaV-L2
ค. การผลิต working cell bank (WCB) ใหม่	2-4	1, 2	MiV-PA
3. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสถานที่ผลิต cell bank	ไม่มี	1, 2, 9	MaV-L2
4. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสถานที่ทดสอบ/เก็บ cell bank (VVG ข้อ11)	5, 7	9	MiV-PA
5. การเปลี่ยนแปลงการตรวจสอบคุณสมบัติที่เหมาะสม (qualification protocol) ของ cell bank (VVG ข้อ12)	None	3, 4	MaV-L2
	6	4	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง <ul style="list-style-type: none"> 1. MCB ใหม่ต้องผลิตจากโคลนต้นแบบ (original clone) หรือจาก pre- MCB ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบันและถูกเพาะเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดเดิม 2. Cell bank ใหม่ผลิตจาก pre- MCB ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 3. Cell bank ใหม่ อยู่ใน passage level ที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 4. Cell bank ใหม่ ถูกปล่อยผ่านตาม protocol/กระบวนการ ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน หรือตามที่ได้อธิบายไว้ในทะเบียนตำรับเดิม 5. ต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงหัวข้อการทดสอบ/เกณฑ์การยอมรับที่ใช้สำหรับการปล่อยผ่าน Cell bank 6. แผนการตรวจสอบ ต้องมีความเข้มงวดเพิ่มขึ้น (นั่นคือ เพิ่มหัวข้อการทดสอบใหม่ หรือมีเกณฑ์การยอมรับเข้มงวดขึ้น) 7. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษา cell bank และสภาวะการขนส่ง cell bank ต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา <ul style="list-style-type: none"> 1. คุณสมบัติของ cell bank ตามแนวทางสากลต่างๆ ที่สำนักงานฯ ยอมรับ 2. ข้อมูลคุณลักษณะและการตรวจสอบ MCB/WCB และเซลล์ที่อยู่ในขั้นที่ผลิตเสร็จแล้ว end-of-production passage หรือ post-production passage 3. เอกสารหลักฐานแสดงเหตุผลสนับสนุนการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการตรวจสอบคุณสมบัติที่เหมาะสมของ cell bank 4. แผนการตรวจสอบคุณสมบัติของ cell bank ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 5. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลทางด้านคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ คุณสมบัติทางชีวภาพ ความบริสุทธิ์สิ่งเจือปนและ 			

สารปนเปื้อนของตัวยาสำคัญเดิมที่ได้รับอนุญาตและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ตามความเหมาะสม

- ในบางครั้ง อาจจำเป็นต้องมีข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิก ที่เป็น การศึกษาเชื่อมต่อ (bridging studies)

- หากข้อมูลด้านคุณภาพไม่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นการเปรียบเทียบกันได้ ให้ใช้ข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำใน มนุษย์และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีอยู่ และวัตถุประสงค์ของการใช้ตัวยาสำคัญ

6. ตารางเปรียบเทียบตัวยาสำคัญที่เตรียมจาก cell bank ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง โดยแสดงข้อมูลรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตโดยสรุปและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อ จำหน่ายต่อเนื่องกันในเชิงปริมาณอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ทั้งนี้ อาจใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่ น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือข้อมูลที่เทียบเท่าจากรุ่นการผลิตตัวแทนที่เทียบเท่าจากรุ่นการผลิตตัวแทนซึ่งตัดสิน ตามหลักวิชาการ หรือกรณีรุ่นการผลิตที่ไม่ต่อเนื่อง อาจยอมรับให้ใช้ได้ โดยต้องอธิบายเหตุผลและได้รับการ อนุญาตโดยสำนักงาน

7. ข้อมูลเปรียบเทียบผลการทดสอบก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรสำคัญที่บ่งชี้ความคงสภาพ (key stability-indicating attributes) ที่กำหนดโดยผู้ผลิตอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale) ของตัวยาสำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงซึ่งเก็บรักษาภายใต้สภาวะเร่ง และ/หรือสภาวะกีดกันเป็น ระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน นอกจากนี้ ยังต้องมีข้อมูลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 6 เดือน

อย่างไรก็ดี ข้อมูลผลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 3 เดือน อาจยอมรับได้ หากสามารถอธิบายเหตุผลได้อย่างเหมาะสม (เช่น สามารถสังเกตผลกระทบได้ภายใน 3 เดือน) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของตัวยาสำคัญเดิมจาก cell bank เดิม โดยไม่จำเป็นต้อง ดำเนินการศึกษาซ้ำ

- ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะจริง (real-time) เพื่อใช้เป็นข้อมูล สนับสนุนอายุ/ระยะเวลาการพักชั่วคราว (hold-time) ของตัวยาสำคัญและจะรายงานให้สำนักทราบฯ ใน กรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน

- ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาด การผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น ตามเหตุผลความจำเป็น

8. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol)

9. หลักฐานที่แสดงว่าสถานที่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต (GMP)

10. ข้อมูลสนับสนุนสำหรับการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์และการศึกษาวิจัยทางคลินิก หรือกรณีขอยกเว้นการศึกษา ในสิ่งมีชีวิต (in vivo) ต้องอธิบายเหตุผล

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอ แก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อ ประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไข เปลี่ยนแปลง
6. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการหมักหรือกระบวนการเพาะเลี้ยงเซลล์ (VVGข้อ3)			
ก. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีความเสี่ยงสูงต่อคุณภาพของตัวยาสำคัญ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (เช่น การเปลี่ยนไปใช้กระบวนการผลิตโดยใช้เทคโนโลยีถึงหมักชีวภาพสำหรับการใช้เพียงครั้งเดียว)	ไม่มี	1-7, 9, 11	MaV-L1
ข. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีความเสี่ยงปานกลางต่อคุณภาพของตัวยาสำคัญ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (เช่น การขยายอายุของเซลล์เพาะเลี้ยงให้นานขึ้นซึ่งทำให้ค่าของตัวแปรต่างๆ สูงกว่าค่าที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องมาแล้ว)	1,3	1-6, 8, 10	MaV-L2
ค. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีความเสี่ยงต่ำ (non-critical) โดยมีผลกระทบเพียงเล็กน้อยต่อคุณภาพของตัวยาสำคัญหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป เช่น - การเปลี่ยนแปลงกระบวนการเก็บเกี่ยว (harvesting) และ/หรือกระบวนการรวมหลาย batch เข้าด้วยกัน (pooling) ซึ่งไม่ส่งผลกระทบต่อวิธีการผลิต การได้มาซึ่งตัวยาสำคัญ (recovery) สถานะการเก็บรักษาของสารมัธยันตร์ (intermediate) ความไวในการตรวจพบ adventitious agents หรือขนาด รุนการผลิต; - การเพิ่มจำนวนของ	1-5, 7-10	1, 2 ,4 ,8	MiV-PA

fermentation train; หรือ - การเพิ่มถังหมักชีวภาพ (bioreactors) ที่เหมือน / เทียบเท่ากัน			
7. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต่อกระบวนการทำให้บริสุทธิ์ ซึ่งรวมถึง: (VVG ข้อ 4)			
ก. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีความเสี่ยงสูงต่อคุณภาพของตัวยาสำคัญหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป เช่น การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่อาจส่งผลกระทบต่อความสามารถของกระบวนการในการกำจัดไวรัส (viral clearance) หรือส่งผลกระทบต่อคุณสมบัติด้านสิ่งเจือปนของตัวยาสำคัญ	ไม่มี	1,2,5-7,9,11,12	MaV-L1
ข. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีความเสี่ยงปานกลาง ต่อคุณภาพของตัวยาสำคัญ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป เช่น การเปลี่ยนแปลงวิธีการแยกสารที่ใช้หลักการทางเคมี เช่น เปลี่ยนจากวิธี ion-exchange HPLC เป็น reverse-phase HPLC	1, 3	1, 2, 5-7, 10-12	MaV-L2
ค. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีความเสี่ยงน้อยต่อคุณภาพของตัวยาสำคัญ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (เช่น การเพิ่มขั้นตอนการกรอง in-line เทียบเท่ากับขั้นตอนการกรองที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน)	1-4	1, 2	MiV-PA
8. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงขนาดรุ่นการผลิต (VVG ข้อ5)			
ก. ในขั้นตอนของกระบวนการเพาะเลี้ยงเซลล์	3, 9-11	2, 3, 5-7, 9, 11	MaV-L2
ข. ในขั้นตอนของกระบวนการทำให้บริสุทธิ์	1, 2, 4, 6	2, 5-7, 9, 11	MaV-L2
9. การเพิ่มขั้นตอนการดำเนินซ้ำ (reprocess) (VVG ข้อ8)	12, 13	8, 10, 11, 13	MiV-PA

<p>10. การเพิ่มขึ้นขั้นตอนการพักชั่วคราวก่อนดำเนินการขั้นต่อไป (holding) หรือการเปลี่ยนแปลงพารามิเตอร์ต่างๆ ในขั้นตอนการพักชั่วคราวก่อนดำเนินการขั้นต่อไปที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน</p>	<p>ไม่มี</p>	<p>5, 14</p>	<p>MaV-L2</p>
<p>เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่มีผลกระทบต่อข้อมูลการกำจัดไวรัส (viral clearance) หรือคุณสมบัติทางเคมีของสารที่ทำให้ไวรัสอ่อนกำลัง (inactivating agent) 2. ต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาสำคัญเกินกว่าเกณฑ์การยอมรับของข้อกำหนดมาตรฐานที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน 3. ต้องไม่ทำให้คุณสมบัติด้านสิ่งเจือปนเปลี่ยนไป (impurity profile) เกินกว่าเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน 4. การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิต หรือปัญหาความคงสภาพยา 5. การเปลี่ยนแปลงต้องไม่ส่งผลกระทบต่อกระบวนการทำให้บริสุทธิ์ 6. สำหรับการเปลี่ยนแปลงขนาดรุ่นการผลิต ความสัมพันธ์ของสัดส่วนของพารามิเตอร์การผลิตและวัตถุดิบจะต้องเป็นเส้นตรง 7. กระบวนการขั้นตอนของ fermentation train ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องเหมือนกันทุกประการกับ fermentation train ที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 8. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอายุของเซลล์เพาะเลี้ยงที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 9. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่ก่อให้เกิดผลกระทบต่อคุณภาพ ความปลอดภัยหรือประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป 10. ต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนของวัตถุดิบตั้งต้น (raw materials) (นั่นคือ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงขนาดการผลิตสัมพันธ์และเป็นสัดส่วนกัน) 11. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงขนาดการผลิตต้องใช้ถังหมักชีวภาพเดียวกัน (นั่นคือ ไม่ได้ใช้ถังหมักชีวภาพที่มีขนาดใหญ่ขึ้น) 12. ความจำเป็นของการทำซ้ำ (reprocessing) มิได้เกิดเนื่องจากการเบี่ยงเบนไปจากกระบวนการที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้วที่เกิดขึ้นซ้ำ และต้องสามารถระบุสาเหตุหลักที่ทำให้ต้องเพิ่มขึ้นขั้นตอนการ reprocessing ได้ 13. การเพิ่มขึ้นขั้นตอน reprocessing ต้องไม่มีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ 			
<p>เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. คำอธิบายเหตุผลของการจัดประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงว่าส่งผลต่อคุณภาพของตัวยาสำคัญในระดับหลักหรือระดับรอง 2. แผนภูมิ (รวมถึง กระบวนการและการควบคุมในระหว่างกระบวนการของกระบวนการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงและคำอธิบายกระบวนการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงโดยย่อ) 3. หากการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงทำให้มีการเพิ่มจำนวนครั้งของการแบ่งตัวของเซลล์หรือเพิ่มจำนวนครั้งของการทำ 			

subcultivations ต้องทำการตรวจสอบและหาลักษณะเฉพาะของ cell ที่ใช้เมื่อสิ้นสุดการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์ตัดต่อทางพันธุกรรม (recombinant product) หรือตรวจสอบลักษณะเฉพาะของตัวยาลำคัญสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้เกิดจากการตัดต่อพันธุกรรม

4. สำหรับตัวยาลำคัญที่ได้รับหรือเตรียมจากสารต่างๆ ที่มีแหล่งกำเนิดซึ่งอาจมีความเสี่ยงต่อการติด bovine spongiform encephalopathy/ transmissible spongiform encephalopathy (BSE/TSE) (ตัวอย่างเช่น ได้จากสัตว์เคี้ยวเอื้อง) ต้องมีข้อมูลและหลักฐานหรือหนังสือรับรองที่แสดงว่าสารดังกล่าวปราศจากความเสี่ยงต่อการติด BSE/TSE ที่อาจเกิดขึ้นได้ (ตัวอย่างเช่น ชื่อผู้ผลิต สายพันธุ์ และเนื้อเยื่อต่างๆ ที่ใช้เตรียมสารขึ้นมา ประเทศที่เป็นแหล่งที่มาของสัตว์ที่นำมาใช้ผลิตสาร และข้อมูลการใช้และการยอมรับให้ใช้ของสารนั้นๆ ก่อนหน้านี้)
 5. รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต
 6. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลทางด้านคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ คุณสมบัติทางชีวภาพ ความบริสุทธิ์และสิ่งเจือปนของตัวยาลำคัญเดิมที่ได้รับอนุญาตและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงตามที่เหมาะสม ที่ได้รับอนุมัติแล้ว
 - ในบางครั้ง อาจจำเป็นต้องมีข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่เป็นการศึกษาเชื่อมต่อ (bridging studies)
 - หากข้อมูลด้านคุณภาพไม่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นถึงความเปรียบเทียบกันได้ ให้ใช้ข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีอยู่ และวัตถุประสงค์ของการใช้ตัวยาลำคัญ
 7. ตารางเปรียบเทียบตัวยาลำคัญที่ได้รับอนุมัติและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง โดยแสดงข้อมูลรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันในเชิงปริมาณอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของตัวยาลำคัญเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการซ้ำ
 - ทั้งนี้ อาจใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตตัวแทนที่เทียบเท่าซึ่งตัดสินตามหลักวิชาการ หรือกรณีรุ่นการผลิตที่ไม่ต่อเนื่อง อาจยอมรับให้ใช้ได้ โดยต้องอธิบายเหตุผลและได้รับการอนุญาตโดยสำนักงาน
 8. ตารางเปรียบเทียบตัวยาลำคัญที่ได้รับอนุมัติและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง โดยแสดงข้อมูลรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายจำนวน 1 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของตัวยาลำคัญเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการซ้ำ โดยต้องมีข้อมูลของรุ่นการผลิต 2 รุ่นการผลิตถัดมา เมื่อสำนักงานฯ เรียกขอหรือรายงานในกรณีที่ผลการศึกษาไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน (พร้อมแนวทางการดำเนินงาน) อาจยอมรับการใช้ข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่นการผลิต ตามเหตุผลความจำเป็น
 9. ข้อมูลเปรียบเทียบผลการทดสอบก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรสำคัญที่บ่งชี้ความคงสภาพ (key stability-indicating attributes) ที่กำหนดโดยผู้ผลิตอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale) ของตัวยาลำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงซึ่งเก็บรักษาภายใต้สภาวะเร่ง และ/หรือสภาวะกวดตันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน นอกจากนี้ ยังต้องมีข้อมูลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 6 เดือน
- อย่างไรก็ดี ข้อมูลผลการศึกษาความคงสภาพของตัวยาลำคัญ 1 รุ่นการผลิตในสภาวะจริง (real time/real-temperature) ที่ระยะเวลา 3 เดือน อาจยอมรับได้ หากสามารถอธิบายเหตุผลได้อย่างเหมาะสม (เช่น สามารถ

สังเกตผลกระทบได้ภายใน 3 เดือน) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของตัวยาสำคัญเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ

- ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะจริง (real-time) เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะเวลาการพักชั่วคราว (hold-time) ของตัวยาสำคัญและจะรายงานให้สำนักทราบฯ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน
- ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กกลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น ตามเหตุผลความจำเป็น

10. ข้อมูลเปรียบเทียบผลการทดสอบก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรสำคัญที่บ่งชี้ความคงสภาพ (key stability-indicating attributes) ที่กำหนดโดยผู้ผลิต (commercial scale) จำนวนอย่างน้อย 1 รุ่นการผลิตของตัวยาสำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงซึ่งทำการศึกษาความคงสภาพในสภาวะจริง (real time/real-temperature) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของตัวยาสำคัญเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ นอกจากนี้ ยังต้องมีข้อมูลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 6 เดือน

อย่างไรก็ดี ข้อมูลผลการศึกษาความคงสภาพของตัวยาสำคัญ 1 รุ่นการผลิตในสภาวะจริง (real time/real-temperature) ที่ระยะเวลา 3 เดือน อาจยอมรับได้ หากสามารถอธิบายเหตุผลได้อย่างเหมาะสม (เช่น สามารถสังเกตผลกระทบได้ภายใน 3 เดือน)

- ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะจริง (real-time) เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะเวลาการพักชั่วคราว (hold-time) ของตัวยาสำคัญและจะรายงานให้สำนักทราบฯ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน
- ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กกลง และ/หรือข้อมูลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือสภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ตามเหตุผลความจำเป็น

11. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol) และผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปโดยรวมเอารุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายรุ่นแรกๆ ที่เตรียมจากตัวยาสำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง

12. ข้อมูลการประเมินความเสี่ยงที่เกิดจากการปนเปื้อนของ adventitious agent ที่อาจเกิดขึ้นได้ (ตัวอย่างเช่น การศึกษาที่ส่งผลต่อการกำจัดไวรัส (viral clearance) และความเสี่ยงต่อการติด BSE/TSE) ข้อมูลที่อธิบายถึงสาเหตุหลักที่ต้องทำ reprocessing และข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้อง เช่น การขยายระยะเวลาการพักชั่วคราวออกไป และความสามารถที่จะทนต่อความเครียดจากเครื่องกลอีกครั้ง เพื่อป้องกันมิให้การ reprocessing มีผลกระทบต่อตัวยาสำคัญ

13. ข้อมูลแสดงให้เห็นว่าขั้นตอนการพักชั่วคราวที่แก้ไขใหม่ไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของตัวยาสำคัญ (ควรแสดงข้อมูลจากรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายจำนวนหนึ่งรุ่น หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตตัวแทนของตัวยาสำคัญซึ่งตัดสินตามหลักวิชาการ)

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
11. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงเครื่องมือที่ใช้ในกระบวนการผลิตด้วยยาสำคัญ เช่น: หมายเหตุ: เทคโนโลยีของถังหมักชีวภาพ (bioreactor) ชนิดใหม่ (เช่น การเปลี่ยนถังหมักชีวภาพจากอะลูมิเนียมเป็นถังหมักชีวภาพชนิดใช้ครั้งเดียว) ให้ดูหัวข้อ 6ก. (VVG ข้อ13)			
ก. การเพิ่มเครื่องมือชนิดใหม่ที่มีหลักการการทำงานที่แตกต่างไปจากเครื่องมือเดิมและมีบริเวณที่สัมผัสกับตัวยา ทำด้วยวัสดุที่แตกต่างจากเดิม	ไม่มี	1-5	MaV-L2
	3-4	1, 2, 5	MiV-PA
ข. การเพิ่มเครื่องมือชนิดใหม่ที่มีหลักการการทำงานที่เหมือนเดิมแต่บริเวณที่สัมผัสกับตัวยาทำด้วยวัสดุที่แตกต่างจากเดิม	ไม่มี	1, 3-5	MaV-L2
	3-4	1, 4, 5	MiV-PA
ค. การเพิ่มเครื่องมือชนิดใหม่ที่มีหลักการการทำงานที่แตกต่างไปจากเครื่องมือเดิม แต่มีวัสดุบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสกับตัวยาสำคัญเหมือนเดิม	ไม่มี	1-3, 5	MaV-L2
	4	1, 2, 5	MiV-PA
ง. การแทนที่เครื่องมือการผลิตที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ด้วยเครื่องมือการผลิตที่มีความเท่าเทียมกัน	ไม่มี	3	MiV-PA
จ. การเปลี่ยนเครื่องมือการผลิตชนิดที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์จากการใช้กับผลิตภัณฑ์ชนิดเดียวเป็นใช้กับหลายชนิดร่วมกัน	1, 2	1, 6	MiV-PA
ฉ. การย้ายเครื่องมือการผลิตหลักๆ จากห้องหนึ่งสู่อีกห้องหนึ่งภายใต้สถานที่ผลิตเดิม	2, 4, 5	ไม่มี	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง <ol style="list-style-type: none"> 1. สถานที่ผลิต ณ ปัจจุบัน ต้องได้รับอนุญาตสำหรับการผลิตยาหลายชนิด 2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่ส่งผลกระทบต่อความเสี่ยงในการเกิดการปนเปื้อนข้ามโดยมีการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการทำความสะอาด 3. กระบวนการผลิตไม่ได้รับผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงเครื่องมือการผลิตที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ 4. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ 5. การตรวจรับรองคุณสมบัติของเครื่องมือการผลิตเข้า เป็นไปตามรายละเอียดวิธีการตรวจรับรองเดิม 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา <ol style="list-style-type: none"> 1. ข้อมูลการตรวจสอบคุณภาพในระหว่างกระบวนการผลิต (เอามาจาก AVG) 2. รายงานการศึกษาการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต 			

3. ตารางเปรียบเทียบตัวยาสำคัญที่เตรียมจากเครื่องมือที่มีวัสดุบริเวณที่สัมผัสกับตัวยาที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน และที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง โดยแสดงข้อมูลของรุ่นการผลิตและผลการทดสอบโดยสรุปของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale batches) จำนวน 1 รุ่นการผลิต โดยต้องมีข้อมูลของรุ่นการผลิตอีก 2 รุ่นการผลิตถัดมา เมื่อสำนักงานฯ เรียกขอ หรือรายงานในกรณีที่ผลการศึกษาไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน (พร้อมแนวทางการดำเนินงาน)
4. ข้อมูลเกี่ยวกับความสามารถในการถูกสกัดออกมาของเนื้อวัสดุ (leachable) และการหลุดลอก (extractables) ของวัสดุบรรจุภัณฑ์
5. ข้อมูลของเครื่องมือชนิดใหม่ และข้อมูลเปรียบเทียบความเหมือนและความต่างในแง่ของหลักการการทำงานและคุณลักษณะเฉพาะของเครื่องมือที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
6. ข้อมูลอธิบายวิธีการเปลี่ยนไปใช้กับผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันในกรณีเป็นเครื่องมือที่มีวัสดุสัมผัสกับผลิตภัณฑ์และต้องใช้กับผลิตภัณฑ์หลายชนิดร่วมกัน

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
12. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของสารต่างๆ ซึ่งรวมถึง: (VVG ข้อ 14)			
ก. การทำให้เกณฑ์การยอมรับของข้อกำหนดมาตรฐานสำหรับวัตถุดิบตั้งต้น/สารมัธยันตร์ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบันแคบลง	1-4	1-3, 5	MiV-PA
ข. การขยายช่วงการยอมรับของข้อกำหนดมาตรฐานสำหรับวัตถุดิบตั้งต้น/สารมัธยันตร์ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน	ไม่มี	1-3, 5, 7	MaV-L2
	3-7	3-6	MiV-PA
13. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้จำหน่ายวัตถุดิบที่มีแหล่งกำเนิดจากสิ่งมีชีวิต (เช่น fetal calf serum, insulin, trypsin) (VVG ข้อ6)	ไม่มี	4, 6,9, 10	MaV-L2
	8	4, 6	MiV-PA
14. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของวัตถุดิบที่มีแหล่งกำเนิดจากสิ่งมีชีวิต (เช่น จาก bovine trypsin เป็น porcine trypsin) (VVG ข้อ7)	ไม่มี	4, 7, 9, 10	MaV-L2
	8	4, 7	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> 1. การเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของวัตถุดิบจะต้องอยู่ภายในช่วงที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 2. คุณภาพของวัตถุดิบตั้งต้นที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่แตกต่างจากเดิม หรือมีคุณภาพดีกว่า 3. ต้องไม่ทำให้ข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาสำคัญเปลี่ยนแปลงไปจากเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 4. ต้องไม่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของสิ่งเจือปน (impurity profile) ในตัวยาสำคัญจากเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 5. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่มีผลกระทบต่อคุณภาพโดยรวมของตัวยาสำคัญและ/หรือผลิตภัณฑ์ยาอย่างมีนัยสำคัญ และต้องไม่ทำให้ cell banks เปลี่ยนแปลง 6. การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำๆ ที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิต หรือปัญหาความคงสภาพยา 7. การทดสอบต้องไม่เกี่ยวข้องกับพารามิเตอร์ที่มีความเสี่ยงสูง (ตัวอย่างเช่น ปริมาณตัวยาสำคัญ ปริมาณสิ่งปนเปื้อน ลักษณะทางกายภาพที่สำคัญหรือการปนเปื้อนจุลชีพ) 8. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้ สำหรับวัตถุดิบที่มีแหล่งกำเนิดจากสิ่งมีชีวิตที่เป็นไปตามข้อกำหนดของตำรายา (ไม่รวมถึง วัตถุดิบที่ได้จากพลาสมาของมนุษย์) 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> 1. ข้อมูลที่ได้จากการทบทวนเกี่ยวกับการควบคุมคุณภาพของวัตถุดิบตั้งต้น (ตัวอย่างเช่น วัตถุดิบ วัตถุดิบตั้งต้น ตัวทำละลาย สารต่างๆและตัวเร่งปฏิกิริยาต่างๆ) ที่ใช้ในกระบวนการผลิตตัวยาสำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. ข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาสำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง หากมีการเปลี่ยนแปลง 			

3. วิธีการวิเคราะห์แบบสุรूपหรือฉบับเต็ม หากมีการแก้ไขวิธีการวิเคราะห์
4. สำหรับตัวยาสาคัญที่ได้รับหรือผลิตจากสาร reagents ที่มีแหล่งกำเนิดซึ่งอาจมีความเสี่ยงต่อการติด bovine spongiform encephalopathy/ transmissible spongiform encephalopathy (BSE/TSE) (ตัวอย่างเช่น ได้จากสัตว์เคี้ยวเอื้อง (ruminant origin)) ต้องมีข้อมูลและหลักฐานหรือหนังสือรับรองแสดงว่าสารดังกล่าวปราศจากความเสี่ยงต่อการติด BSE/TSE ที่อาจเกิดขึ้นได้ (ตัวอย่างเช่น ชื่อผู้ผลิต สายพันธุ์และเนื้อเยื่อที่ใช้เตรียมสารขึ้นมา ประเทศที่เป็นแหล่งที่มาของสัตว์ที่นำมาใช้ผลิตสาร และข้อมูลการใช้และการยอมรับให้ใช้ของสารนั้นๆ ก่อนหน้านี้)
5. ตารางเปรียบเทียบรายละเอียดของข้อกำหนดมาตรฐาน/เกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิตที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงในกรณีที่เกี่ยวข้อง
6. ตารางเปรียบเทียบตัวยาสาคัญเดิมที่ได้รับอนุมัติและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง โดยแสดงข้อมูลร่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของร่นการผลิตเพื่อจำหน่ายจำนวน 1 ร่นการผลิต (commercial scale batches) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลของตัวยาสาคัญเดิมที่มีอยู่แล้ว โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการซ้ำ โดยต้องมีข้อมูลของร่นการผลิตอีก 2 ร่นการผลิตถัดมา เมื่อสำนักงานฯ เรียกขอหรือรายงานในกรณีที่ผลการศึกษาไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน (พร้อมแนวทางการดำเนินงาน) อาจยอมรับการใช้ข้อมูลจากร่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 ร่นการผลิต ตามเหตุผลความจำเป็น
7. ตารางเปรียบเทียบของตัวยาสาคัญเดิมที่ได้รับอนุมัติและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง โดยแสดงข้อมูลร่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของร่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันในเชิงปริมาณอย่างน้อย 3 ร่นการผลิต (commercial scale batches) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลของตัวยาสาคัญเดิมที่มีอยู่แล้ว โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการซ้ำ ทั้งนี้ อาจใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากร่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กกลง หรือข้อมูลจากร่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 ร่น และ/หรือร่นการผลิตตัวแทนที่เทียบเท่าจากร่นการผลิตตัวแทนซึ่งตัดสินตามหลักวิชาการ หรือกรณีร่นการผลิตที่ไม่ต่อเนื่อง อาจยอมรับให้ใช้ได้ โดยต้องอธิบายเหตุผลและได้รับการอนุญาตโดยสำนักงาน
8. เอกสารแสดงผล/การประเมินความเสี่ยง ที่แสดงให้เห็นว่าการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่มีความเสี่ยง
9. ข้อมูลการประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการปนเปื้อนของ adventitious agent ที่อาจเกิดขึ้นได้ (เช่น การศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการกำจัดไวรัส (viral clearance) และความเสี่ยงต่อ BSE/TSE
10. ข้อมูลเปรียบเทียบที่แสดงว่าแหล่งที่มาของวัตถุดิบเสริม (auxiliary materials)/ reagents ของทั้งสอง แห่ง ไม่แตกต่างกัน

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
15. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิตและ/หรือเกณฑ์การยอมรับที่นำมาใช้ในระหว่างกระบวนการผลิตตัวยาสำคัญ ซึ่งรวมถึง: (VVG ข้อ 15)			
ก. การทำให้เกณฑ์การยอมรับแคบลง	1, 3, 6, 7	1, 4	MiV-PA
ข. เพิ่มการทดสอบและเกณฑ์การยอมรับ	2, 3, 6	1-5, 8	MiV-PA
ค. ยกเลิกการทดสอบที่ไม่สำคัญ	1-4, 6	1, 4, 7	MiV-PA
ง. ขยายเกณฑ์การยอมรับให้กว้างขึ้น	ไม่มี	1-4, 6, 8	MaV-L2
	1-4	1, 4, 5, 8	MiV-PA
จ. ยกเลิกการทดสอบซึ่งอาจมีผลกระทบต่อคุณภาพโดยรวมของตัวยาสำคัญอย่างมีนัยสำคัญ	ไม่มี	1, 4, 6, 8	MaV-L2
ฉ. เพิ่มหรือเปลี่ยนแปลงการทดสอบเนื่องจากปัญหาทางด้านความปลอดภัย หรือ คุณภาพของตัวยาสำคัญ	ไม่มี	1-4, 6, 8	MaV-L2
16. การเปลี่ยนแปลงสถานที่ทดสอบในกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต <i>หมายเหตุ: การย้ายสถานที่ทดสอบในการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตไปยังสถานที่ใหม่ที่ได้อินซอมติ ไม่ต้องยื่นขออนุมัติ แต่จะเข้าข่ายเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายละเอียดที่เกี่ยวข้องกับสถานที่ผลิตตาม GMP ระดับรอง ซึ่งจะได้รับการตรวจสอบในระหว่างการตรวจประเมิน GMP (VVG ข้อ 16)</i>	1-3, 5, 6	9	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง <ol style="list-style-type: none"> ข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาสำคัญต้องเป็นไปตามเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน ต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงสิ่งเจือปน (impurity profile) ในตัวยาสำคัญเกินจากเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพยา การทดสอบต้องไม่เกี่ยวข้องกับพารามิเตอร์ที่มีความเสี่ยงสูง (ตัวอย่างเช่น ปริมาณตัวยาสำคัญ ปริมาณสิ่งปนเปื้อน ลักษณะเฉพาะทางกายภาพที่สำคัญหรือการปนเปื้อนเชื้อจุลชีพ) วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องทำให้ความแม่นยำ (precision) ความถูกต้อง (accuracy) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) คงเดิมหรือเข้มงวดขึ้น 			

6. การเปลี่ยนแปลงการควบคุมคุณภาพระหว่างกระบวนการผลิตต้องไม่เกินเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน
7. วิธีการทดสอบยังคงไม่เปลี่ยนแปลง หรือมีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย

เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา

1. ข้อมูลการควบคุมในขั้นวิกฤตของกระบวนการผลิตด้วยยาสำคัญและข้อมูลของสารมัธยันตร์ของตัวยาสำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
2. ข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาสำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง หากมีการเปลี่ยนแปลง
3. วิธีการวิเคราะห์แบบสรุปหรือฉบับเต็ม หากใช้วิธีการวิเคราะห์วิธีใหม่
4. ตารางเปรียบเทียบรายละเอียดของข้อกำหนดมาตรฐาน/เกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิตที่ได้รับอนุญาต และที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
5. ตารางเปรียบเทียบตัวยาสำคัญที่ได้รับอนุมัติและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง โดยแสดงข้อมูลรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายจำนวน 1 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลของตัวยาสำคัญเดิมที่มีอยู่แล้ว โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการซ้ำ โดยต้องมีข้อมูลของรุ่นการผลิตอีก 2 รุ่นการผลิตถัดมา เมื่อสำนักงานฯ เรียกขอ หรือรายงานในกรณีที่ผลการศึกษาไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน (พร้อมแนวทางการดำเนินงาน) อาจยอมรับการใช้ข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่นการผลิต ตามเหตุผลความจำเป็น
6. ตารางเปรียบเทียบตัวยาสำคัญเดิมที่ได้รับอนุมัติและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง โดยแสดงข้อมูลรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันในเชิงปริมาณอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลของตัวยาสำคัญเดิมที่มีอยู่แล้ว โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการซ้ำ ทั้งนี้ อาจใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือรุ่นการผลิตตัวแทนที่เทียบเท่าจากรุ่นการผลิตตัวแทนซึ่งตัดสินตามหลักวิชาการ หรือกรณีรุ่นการผลิตที่ไม่ต่อเนื่อง อาจยอมรับให้ใช้ได้ โดยต้องอธิบายเหตุผลและได้รับการอนุญาตโดยสำนักงาน
7. เอกสารแสดงเหตุผล/การประเมินความเสี่ยง ที่แสดงให้เห็นว่าการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่มีความเสี่ยง
8. เอกสารแสดงเหตุผลของการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีทดสอบและเกณฑ์การยอมรับของการควบคุมในระหว่างการการผลิต
9. หลักฐานที่แสดงว่าบริษัท/สถานที่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต (GMP)

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
17. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงพื้นที่การออกแบบ (design space) ที่ได้รับอนุมัติ ซึ่งรวมถึง:			
ก. การสร้างพื้นที่การออกแบบใหม่	ไม่มี	1	MaV-L1
ข. การขยายพื้นที่การออกแบบที่ได้รับอนุมัติ	ไม่มี	1	MaV-L1
ค. การลดพื้นที่การออกแบบที่ได้รับอนุมัติ (การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต่างๆ ใดๆ ที่เป็นการลดหรือจำกัดช่วงการยอมรับของพารามิเตอร์ที่ใช้กำหนดพื้นที่ออกแบบ)	1	1	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
1. การลดพื้นที่การออกแบบไม่จำเป็นต้องดำเนินการเนื่องมาจากการเกิดปัญหาซ้ำ ๆ ระหว่างการผลิต			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
1. ข้อมูลการพัฒนาการผลิตเพื่อสนับสนุนการเพิ่มหรือการเปลี่ยนแปลงของพื้นที่ออกแบบ			

การควบคุมคุณภาพของตัวยาสำคัญ			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอ แก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อ ประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไข เปลี่ยนแปลง
18. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ส่งผลต่อการทดสอบเพื่อการควบคุมคุณภาพ (QC) ของตัวยาสำคัญ (การตรวจปล่อยหรือผ่านและความคงสภาพ) ซึ่งรวมถึง: (VVG ข้อ17) <i>หมายเหตุ: การถ่ายทอดวิธีการควบคุมคุณภาพของตัวยาสำคัญไปยังสถานที่แห่งใหม่ที่ได้รับการรับรองตามหลักเกณฑ์การผลิตที่ดี (GMP) เป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ไม่ต้องยื่นขออนุมัติ แต่ให้ถือเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายละเอียดที่เกี่ยวข้องกับสถานที่ผลิตตาม GMP ในระดับรองซึ่งจะได้รับการตรวจสอบในระหว่างการตรวจประเมิน GMP</i>			
ก. การถ่ายทอดการทดสอบเพื่อควบคุมคุณภาพสำหรับวิธีการวิเคราะห์ที่ไม่ปรากฏอยู่ในตำรายาให้กับผู้รับอนุญาตรายใหม่ที่ยังไม่ได้รับการอนุมัติสำหรับการขึ้นทะเบียน หรือให้กับผู้รับอนุญาตเดิมแต่มีที่ตั้งแตกต่างออกไป สถานที่แห่งใหม่ภายใต้บริษัทเดียวกัน	ไม่มี	1, 2	MaV-L2
	1-3	1, 2	MiV-PA
ข. การถ่ายทอดการทดสอบเพื่อควบคุมคุณภาพสำหรับวิธีวิเคราะห์ที่ปรากฏอยู่ในตำรายาให้กับผู้รับอนุญาตรายใหม่ที่ยังไม่ได้รับการอนุมัติให้ดำเนินการสำหรับวิธีการควบคุมคุณภาพของตัวยาสำคัญ	ไม่มี	1, 2	MaV-L2
	1	1, 2	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง <ol style="list-style-type: none"> 1. การทดสอบเพื่อควบคุมคุณภาพที่ส่งต่อต้องไม่ใช่การวิเคราะห์หาประสิทธิภาพ (potency assay) หรือการวิเคราะห์ทางชีวภาพ (bioassay) 2. วิธีการทดสอบต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลง 3. การถ่ายทอดการทดสอบดังกล่าวต้องถ่ายทอดให้กับสถานที่ประกอบการที่ได้รับอนุญาตให้ดำเนินการ ซึ่งทำหน้าที่รับผิดชอบในการทดสอบอื่นๆ 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา <ol style="list-style-type: none"> 1. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นถึงคุณภาพของการถ่ายทอดเทคโนโลยี (technology transfers qualification) เช่น การตรวจสอบความถูกต้องเหมาะสม สำหรับการวิเคราะห์ที่ไม่ปรากฏอยู่ในตำรายา หรือการทวนสอบ (verification) สำหรับการวิเคราะห์ที่เป็นไปตามตำรายา 2. หลักฐานที่แสดงว่าบริษัท/สถานที่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต (GMP) 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอ แก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อ ประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไข เปลี่ยนแปลง
19. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงมาตรฐาน/ข้อกำหนดมาตรฐานตามตำรายา (monograph) ของตัวยาสำคัญ ซึ่งรวมถึง:			
ก. การเปลี่ยนแปลง ข้อกำหนด มาตรฐานตามตำรายา (monograph) ไปเป็นมาตรฐาน ของผู้ผลิต (in-house)	ไม่มี	1-5	MaV-L2
ข. การเปลี่ยนแปลงมาตรฐานของ ผู้ผลิต (in-house) เป็น มาตรฐาน ตามตำรายา (monograph) หรือ จากตามตำรายาหนึ่งเป็นมาตรฐาน ตามตำรายาอื่น	1-4	1-3	MiV-PA
20. การแก้ไขเปลี่ยนแปลง ข้อกำหนด มาตรฐานเพื่อให้สอดคล้องกับ มาตรฐานตามตำรายา (monograph) ฉบับล่าสุด	1-2	1, 2	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> 1. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้ดำเนินการเพื่อให้สอดคล้องกับมาตรฐานที่ปรากฏอยู่ในตำรายา 2. ต้องไม่ทำให้ข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาสำคัญเปลี่ยนไปจากช่วงที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 3. ต้องไม่ยกเลิกหัวข้อทดสอบหรือลดความเข้มงวดของเกณฑ์การยอมรับในข้อกำหนดมาตรฐานที่ได้รับอนุมัติ ยกเว้นการดำเนินการเพื่อให้สอดคล้องกับมาตรฐานที่ปรากฏในตำรายา 4. ต้องไม่ยกเลิกหรือเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์ ยกเว้นการดำเนินการเพื่อให้สอดคล้องกับมาตรฐานที่ปรากฏอยู่ในตำรายา 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> 1. ฉลากและเอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในส่วนที่เกี่ยวข้อง) 2. สำเนาข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาสำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 3. กรณีที่ใช้วิธีการวิเคราะห์ของผู้ผลิต ต้องมีรายงานผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าวิธีการวิเคราะห์ของผู้ผลิตมีความเท่าเทียมกันกับวิธีการวิเคราะห์ในตำรายา 4. กรณีที่ใช้วิธีการวิเคราะห์วิธีใหม่ ต้องส่งรายงานการตรวจสอบความถูกต้องแบบสรุปหรือฉบับเต็ม (summary validation report) 5. เอกสารแสดงผลในการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงพร้อมหลักฐานทางวิชาการ 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
21. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการควบคุม (control strategy) ของตัวยาสำคัญ ซึ่งรวมถึง:			
ก. การเปลี่ยนแปลงจากการทดสอบในผลิตภัณฑ์สุดท้าย (end-product) เป็นการควบคุมต้นน้ำ (upstream controls) สำหรับการทดสอบบางหัวข้อ (เช่น การทดสอบเพื่อปล่อยหรือผ่านแบบ real-time เทคโนโลยีวิเคราะห์กระบวนการ)	ไม่มี	1-3, 5	MaV-L1
ข. การเพิ่มคุณสมบัติด้านคุณภาพที่สำคัญในแผนการควบคุม	ไม่มี	1-5	MaV-L2
ค. การยกเลิกคุณสมบัติด้านคุณภาพที่สำคัญในแผนการควบคุม	ไม่มี	1-5	MaV-L2
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ไม่มี			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> ข้อมูลการควบคุมที่ดำเนินการในขั้นวิกฤตของกระบวนการผลิตตัวยาสำคัญและสารมัธยันตร์ของตัวยาสำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตรวจสอบกับข้อความนี้ก่อนหน้า) ข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาสำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง กรณีใช้วิธีวิเคราะห์วิธีใหม่ ต้องแนบวิธีการวิเคราะห์แบบสรุปหรือฉบับเต็ม กรณีใช้วิธีการวิเคราะห์วิธีใหม่เพื่อตรวจสอบคุณสมบัติด้านคุณภาพที่สำคัญชนิดใหม่ในขั้นตอนการปล่อยผ่าน (critical quality attribute; CQA) ต้องส่งรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ฉบับเต็มหรือแบบสรุป (summary validation report) เอกสารแสดงผลในการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงพร้อมหลักฐานสนับสนุนทางวิชาการ 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอ แก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อ ประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไข เปลี่ยนแปลง
22. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐาน/ขั้นตอนการวิเคราะห์เพื่อการปล่อยผ่านตัวยาสำคัญ ซึ่งรวมถึง: (VVG ข้อ18)			
ก. การยกเลิกหัวข้อทดสอบ	ไม่มี	1, 5, 6	MaV-L2
ข. การเพิ่มหัวข้อทดสอบ	1-3	1-3, 5	MiV-PA
ค. การเปลี่ยนแปลงกระบวนการ/ ขั้นตอนการวิเคราะห์	ไม่มี	1-5	MaV-L2
	5, 6, 8	1, 4, 5	MiV-PA
ง. การเปลี่ยนไปใช้กระบวนการ วิเคราะห์ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน	ไม่มี	1-5	MaV-L2
	2, 4-6	1,4,5	MiV-PA
จ. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากวิธี วิเคราะห์ของผู้ผลิต (In-house) เป็น วิธีวิเคราะห์ที่ปรากฏในตำรายาที่เป็นที่ ยอมรับ	ไม่มี	1-5	MaV-L2
	2, 6	1-3	MiV-PA
ฉ. การขยายเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับ อนุมัติ ณ ปัจจุบัน	ไม่มี	1, 5, 6	MaV-L2
ช. การทำให้เกณฑ์การยอมรับ แคบลง	1, 4, 7	1	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> การเปลี่ยนแปลงต้องไม่เป็นผลจากเหตุการณ์ที่ไม่คาดคิดที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิต (เช่น พบสิ่งเจือปนชนิดใหม่ (new unqualified impurity) หรือการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดปริมาณรวมของสิ่งเจือปน) ต้องไม่เปลี่ยนแปลงเกณฑ์การยอมรับไปจากเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติสำหรับวิธีการวิเคราะห์ที่ใช้ในการปล่อยผ่าน/ศึกษาความคงตัว ที่ได้รับอนุมัติ การเพิ่มหัวข้อการทดสอบ ต้องไม่เป็นผลอันเนื่องมาจากต้องการตรวจสอบปนเปื้อนชนิดใหม่ วิธีวิเคราะห์ต้องไม่เปลี่ยนแปลงและอยู่บนหลักการหรือเทคนิคการวิเคราะห์เดียวกัน (ตัวอย่างเช่น การเปลี่ยนแปลงความยาวหรืออุณหภูมิของคอลัมน์ แต่ต้องเป็นคอลัมน์ชนิดเดียวกันหรือวิธีการที่ไม่เปลี่ยนแปลง) และต้องตรวจไม่พบสารปนเปื้อนชนิดใหม่ กระบวนการ/ขั้นตอนวิเคราะห์ที่มีการปรับเปลี่ยนต้องทำให้พารามิเตอร์ที่เป็นสมรรถนะ (performance parameters) ของวิธีวิเคราะห์ดีขึ้น หรือคงสภาพเดิมที่ดีไว้ การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่เกี่ยวข้องกับการทดสอบหาประสิทธิภาพ (potency testing) เกณฑ์การยอมรับสำหรับปริมาณตัวทำละลายตกค้าง (residual solvent) ต้องอยู่ในช่วงเกณฑ์การยอมรับที่เป็นที่ยอมรับหรือที่ได้รับการอนุมัติ (ตัวอย่างเช่น ภายในข้อกำหนดของ ICH สำหรับปริมาณตัวทำละลายที่ตกค้าง ประเภทที่ 3 หรือตามข้อกำหนดต่างๆในตำรายา) จะต้องเป็นการเปลี่ยนจากการวิเคราะห์ชนิดหนึ่งไปเป็นอีกชนิดหนึ่งในตำรายา หรือผู้รับอนุญาตได้แสดงให้เห็นว่ามีความเข้าใจเพิ่มขึ้นเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างพารามิเตอร์ และประสิทธิภาพของวิธีการซึ่งได้จากแนวทางการพัฒนาอย่างเป็นระบบ รวมถึงการศึกษาความคงทน 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
1. ข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาสำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			

2. กระบวนการขั้นตอนการวิเคราะห์ในรสรูปวิธีการวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
3. กรณีที่ใช้วิธีการวิเคราะห์ใหม่ ต้องมีผลการตรวจสอบความถูกต้อง (validation)/คุณสมบัติที่กำหนดไว้ (qualification)
4. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าวิธีการวิเคราะห์ที่ได้รับอนุมัติ และวิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง มีความเท่าเทียมกัน
5. เอกสารแสดงผลของการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาสำคัญ (ตัวอย่างเช่น หัวข้อการทดสอบ เกณฑ์การยอมรับ หรือวิธีการวิเคราะห์)
6. เอกสารหลักฐานแสดงถึงการดำรงไว้ซึ่งความสม่ำเสมอของคุณภาพ

สารมาตรฐานหรือสารที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพสารตั้งต้น			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอ แก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อ ประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไข เปลี่ยนแปลง
23. การเปลี่ยนแปลงสารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิ (primary reference standard)	ไม่มี	1-2	MaV-L2
24. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารมาตรฐานอ้างอิงจากสารที่ปรากฏในตำรายาหรือสารมาตรฐานสากลไปเป็นผู้ผลิต (in-house) (ไม่มีความเกี่ยวข้องกับมาตรฐานสากล)	ไม่มี	1-2	MaV-L2
25. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารมาตรฐานอ้างอิงจากมาตรฐานของผู้ผลิต (In-house) (ที่ไม่เกี่ยวข้องกับสารมาตรฐานสากล) ไปเป็นสารมาตรฐานที่ปรากฏอยู่ในตำรายา (VVG ข้อ20) หรือสารมาตรฐานสากล	3	1, 2	MiV-PA
26. การสอบเทียบสารมาตรฐานอ้างอิงรุ่นการผลิตใหม่เทียบกับสารมาตรฐานอ้างอิงที่ได้รับอนุมัติ (รวมถึงการสอบเทียบคุณสมบัติของสารมาตรฐานอ้างอิงทุติยภูมิรุ่นการผลิตรุ่นใหม่เทียบกับสารมาตรฐานปฐมภูมิที่ได้รับการอนุมัติ) (VVG ข้อ21)	1	1, 2	MiV-PA
27. การเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษา (protocol) การสอบเทียบสารมาตรฐานอ้างอิง (VVG ข้อ22)	ไม่มี	3, 4	MaV-L2
28. การขยายอายุของสารมาตรฐานอ้างอิงหรือระยะเวลาทดสอบซ้ำ (re-test period) (VVG ข้อ23)	2	5	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> 1. การสอบเทียบคุณสมบัติของสารมาตรฐานอ้างอิงใหม่เป็นไปตามแผนการศึกษาที่ได้รับอนุมัติ 2. การขยายอายุของสารมาตรฐานอ้างอิงเป็นไปตามแผนการศึกษาที่ได้รับอนุมัติ 3. สารมาตรฐานอ้างอิงใช้สำหรับการทดสอบทางเคมีกายภาพ 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> 1. เอกสารแสดงเหตุผลสำหรับการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารมาตรฐาน 2. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นการสอบเทียบคุณสมบัติของสารมาตรฐานหรือสารหรือวัสดุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 			

(ตัวอย่างเช่น แหล่งที่มา คุณลักษณะเฉพาะ หนังสือรับรองการวิเคราะห์ และข้อมูลการเปรียบเทียบ)

3. เอกสารแสดงเหตุผลสำหรับการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาการตรวจสอบคุณสมบัติของสารมาตรฐาน
4. แผนการศึกษาการตรวจสอบคุณสมบัติของสารมาตรฐานที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
5. ข้อมูลการทดสอบความคงสภาพและผลการศึกษาความคงสภาพเพื่อสนับสนุนการขยายอายุของสารมาตรฐาน

ระบบปิดของภาชนะบรรจุของตัวยาสำคัญ (Container closure system)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอ แก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อ ประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไข เปลี่ยนแปลง
29. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงระบบปิด ของภาชนะบรรจุที่สัมผัสกับตัวยา สำคัญเพื่อการเก็บรักษาและการ ขนส่ง (VVG ข้อ24)	ไม่มี	1, 2, 4, 5	MaV-L2
	1	1, 3, 5	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องเทียบเท่าระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน เมื่อพิจารณาคุณสมบัติของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่เกี่ยวข้อง (รวมถึงผลจากการศึกษาจากการขนส่ง หรือ การศึกษาความเข้ากันได้ ตามความเหมาะสม)			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. ข้อมูลของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตัวอย่างเช่น คำอธิบายลักษณะ ส่วนประกอบ วัสดุของบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสตัวยาสำคัญ และข้อกำหนดมาตรฐาน) 2. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นความเหมาะสม (suitability) ของระบบปิดของภาชนะบรรจุ (ตัวอย่างเช่น ข้อมูลการศึกษา extractable/leachable) และเป็นไปตามมาตรฐานในตำรายา ตามความเหมาะสม 3. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเทียบเท่ากับระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ได้รับอนุมัติ ในส่วนคุณสมบัติของภาชนะบรรจุที่เกี่ยวข้อง (ตัวอย่างเช่น ผลการศึกษาการขนส่ง หรือการศึกษาความเข้ากันได้ และข้อมูลการศึกษา extractable/leachable) 4. ข้อมูลเปรียบเทียบผลการทดสอบก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรสำคัญที่บ่งชี้ความคงสภาพ (key stability-indicating attributes) ที่กำหนดโดยผู้ผลิตของร่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale) ของตัวยาสำคัญในระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงโดยใช้ร่นการผลิตของภาชนะบรรจุที่แตกต่างกัน (เช่น ร่นการผลิตที่แตกต่างกันจำนวน 3 ร่นการผลิต) ซึ่งเก็บรักษาภายใต้สภาวะเร่งและ/หรือสภาวะกวดค้นเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน นอกจากนี้ ยังต้องมีข้อมูลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 6 เดือน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลผลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 3 เดือน อาจยอมรับได้ หากสามารถอธิบายเหตุผลได้อย่างเหมาะสม (เช่น สามารถสังเกตผลกระทบได้ภายใน 3 เดือน) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลของตัวยาสำคัญเดิมที่มีอยู่แล้ว โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ <ul style="list-style-type: none"> - ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะจริง (real-time) เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะเวลาการพักชั่วคราว (hold-time) ของตัวยาสำคัญและจะรายงานให้สำนักทราบฯ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน - ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากร่นการผลิตในภาชนะบรรจุที่มีขนาดการผลิตเล็กกลง และ/หรือข้อมูลจากร่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 ร่น ตามเหตุผลความจำเป็น 5. ตารางเปรียบเทียบข้อกำหนดมาตรฐานของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ได้รับอนุมัติ และที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
30. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้จัดจำหน่ายเภสัชภัณฑ์สัมผัสกับตัวยาสำคัญ ซึ่งรวมถึง			
ก. การเปลี่ยนแปลง หรือเพิ่มผู้จัดจำหน่าย	ไม่มี	1-3	MaV-L2
	1-2	ไม่มี	MiV-PA
ข. การยกเลิกผู้จัดจำหน่าย	ไม่มี	ไม่มี	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> ต้องไม่เปลี่ยนแปลงชนิดและวัสดุของระบบปิดของภาชนะบรรจุรวมถึงวัสดุที่ใช้ทำ วัสดุของภาชนะบรรจุ หรือกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อสำหรับองค์ประกอบของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ปราศจากเชื้อ ต้องไม่เปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของระบบปิดของภาชนะบรรจุไปจากช่วงที่ได้รับอนุมัติ 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> ข้อมูลแสดงให้เห็นความเหมาะสมของระบบปิดของภาชนะบรรจุ (เช่น การทดสอบ extractable leachable) ข้อมูลทั่วไปของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (เช่น ลักษณะโดยทั่วไป องค์ประกอบของเนื้อภาชนะบรรจุที่สัมผัสกับตัวยา ข้อกำหนดมาตรฐาน) ข้อมูลผลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 6 เดือนอย่างน้อย 6 เดือน อย่างไรก็ดี ข้อมูลผลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 3 เดือน อาจยอมรับได้ หากสามารถอธิบายเหตุผลได้อย่างเหมาะสม (เช่น สามารถสังเกตผลกระทบได้ภายใน 3 เดือน) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลการศึกษาของตัวยาสำคัญเดิมที่มีอยู่แล้ว โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ <ul style="list-style-type: none"> - ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะจริง (real-time) เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะเวลาการพักชั่วคราว (hold-time) ของตัวยาสำคัญและจะรายงานให้สำนักทราบฯ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน - ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น ตามเหตุผลความจำเป็น 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
31. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐาน/กระบวนการหรือขั้นตอนการวิเคราะห์ของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสด้วยยาสำคัญ ซึ่งรวมถึง: (VVG ข้อ25)			
ก. การยกเลิกหัวข้อทดสอบ	1, 2	1, 2	MiV-PA
ข. การเพิ่มหัวข้อทดสอบ	3	1-3	MiV-PA
ค. การแทนที่กระบวนการวิเคราะห์	6, 7	1-3	MiV-PA
ง. การเปลี่ยนแปลงกระบวนการวิเคราะห์ระดับเล็กน้อย	4-7	1-3	MiV-PA
จ. การขยายเกณฑ์การยอมรับ	ไม่มี	1,2	MaV-L2
ฉ. การทำให้เกณฑ์การยอมรับแคบลง	8	1	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง <ol style="list-style-type: none"> 1. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าหัวข้อทดสอบที่ขอยกเลิกนั้นซ้ำซ้อนกับหัวข้อการทดสอบที่ยังเหลืออยู่หรือการทดสอบไม่อยู่ในข้อกำหนดของตารางรายชื่อต่อไป 2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานต้อง ไม่ส่งผลกระทบต่อคุณสมบัติการทำงาน (functional properties) ขององค์ประกอบของระบบปิดภาชนะบรรจุ หรือส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของตัวยาสำคัญที่อาจเกิดขึ้นได้ 3. การเปลี่ยนแปลงนี้ไม่จำเป็นต้องเกิดเนื่องจากเหตุการณ์ที่ไม่คาดฝันที่เกิดขึ้นซ้ำ ในระหว่างการผลิตระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสด้วยยาสำคัญ หรือเนื่องจากปัญหาความคงสภาพ 4. เกณฑ์การยอมรับที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องอยู่ภายในช่วงการยอมรับที่ได้รับการอนุมัติ 5. กระบวนการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจัดอยู่ในประเภทการวิเคราะห์เดียวกัน 6. ผลการศึกษาความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่ากระบวนการวิเคราะห์ที่มีการปรับเปลี่ยนหรือวิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเทียบเท่ากับวิธีการวิเคราะห์ที่ได้รับการอนุมัติ 7. กระบวนการวิเคราะห์ที่มีการปรับเปลี่ยนหรือที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องทำให้ความแม่นยำ (precision) ความถูกต้อง (accuracy) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) คงเดิมหรือเข้มงวดขึ้น 8. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องอยู่ภายในช่วงของเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติ 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา <ol style="list-style-type: none"> 1. ข้อกำหนดมาตรฐานของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสกับตัวยาสำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. เอกสารแสดงเหตุผลสำหรับการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 3. คำอธิบายวิธีการวิเคราะห์ และข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้อง ในกรณีที่เกี่ยวข้อง 			

ความคงสภาพ (Stability)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
32. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงอายุของตัวยาสำคัญ หรือระยะเวลาการเก็บรักษาของสารมัธยันตร์ของตัวยาสำคัญ ซึ่งรวมถึง: (VVG ข้อ26)			
ก. การขยายอายุของตัวยาสำคัญ	ไม่มี	1-5	MaV-L2
	1-4	1, 2, 5	MiV-PA
ข. การลดอายุของตัวยาสำคัญ	ไม่มี	1-5	MaV-L2
	5	2-4	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง <ol style="list-style-type: none"> 1. ต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสโดยตรงกับตัวยาสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อตัวยาสำคัญ หรือมีผลต่อสภาวะการเก็บรักษาที่แนะนำของตัวยาสำคัญ 2. มีข้อมูลการศึกษาความคงสภาพระยะยาว ที่ครอบคลุมระยะเวลาตามที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงในบรรจุภัณฑ์ที่ได้รับอนุญาตครบถ้วน และเป็นข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่ได้มาจากกระบวนการผลิตของตัวยาสำคัญเพื่อการจำหน่ายอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต 3. ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพได้มาจากแผนการศึกษาความคงสภาพที่ได้รับการอนุมัติ 4. ต้องไม่พบการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ที่มีนัยสำคัญจากข้อมูลการศึกษาความคงสภาพ 5. การลดอายุตัวยาสำคัญไม่จำเป็นต้องเป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำในระหว่างการผลิตหรือปัญหาจากความคงสภาพ (หมายเหตุ: ควรรายงานปัญหาต่างๆ ที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพเพื่อใช้ในการประเมินผล) 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา <ol style="list-style-type: none"> 1. การศึกษาความคงสภาพและผลการศึกษาโดยสรุป (ตัวอย่างเช่น การศึกษาที่ดำเนินการ แผนการศึกษาความคงสภาพและผลการศึกษาต่างๆที่ได้) 2. สภาวะการเก็บรักษาและอายุของตัวยาสำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ตามที่เหมาะสม 3. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol) และหนังสือรับรองจากผู้ผลิตว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ 4. เอกสารแสดงเหตุผลของการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol) หรือหนังสือรับรองจากผู้ผลิตว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ 5. ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพ (นั่นคือ ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะ real time/real temperature ที่ครอบคลุมระยะเวลาตามที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ศึกษาจากกระบวนการผลิตของตัวยาสำคัญเพื่อการจำหน่ายอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต หรืออธิบายเหตุผลความจำเป็น) สำหรับสารมัธยันตร์ (Intermediates) ต้องมีข้อมูลเพื่อแสดงว่าการขยายอายุของสารมัธยันตร์ไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของตัวยาสำคัญ และจะต้องรายงานผลการศึกษาความคงสภาพก่อนการศึกษาความคงสภาพเสร็จสิ้นให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน ในกรณีนี้ควรคาดการณ์อายุการเก็บรักษาตามแนวทาง ICH Q1E 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
33. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพของตัวยาสำคัญภายหลังการอนุมัติ ซึ่งรวมถึง: (VVG ข้อ 27)			
ก. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพที่สำคัญหรือหนังสือรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ เช่น การยกเลิกหัวข้อการทดสอบ การเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์ หรือการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิที่ใช้ในการเก็บรักษา	ไม่มี	1-5	MaV-L2
	1	1, 2, 4, 5	MiV-PA
ข. การเพิ่มหัวข้อทดสอบในแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติ	2	1, 2, 4, 5	MiV-PA
ค. การยกเลิกจุดเวลาทำการทดสอบที่อยู่ภายในช่วงอายุของตัวยาสำคัญที่ได้รับอนุมัติออกจากแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติ	3	4, 5	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง <ol style="list-style-type: none"> สำหรับการเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบ วิธีการทดสอบที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องทำให้ความแม่นยำ (precision) ความถูกต้อง (accuracy) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) คงเดิมหรือเข้มงวดขึ้น การเพิ่มหัวข้อการทดสอบ ต้องไม่เป็นผลอันเนื่องมาจากปัญหาความคงสภาพหรือเพื่อการตรวจหาสารปนเปื้อนชนิดใหม่ การยกเลิก time point ที่ศึกษาความคงสภาพต้องเป็นไปตามแนวทางที่เกี่ยวข้อง (เช่น ICH Q5C) 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา <ol style="list-style-type: none"> สำเนาหรือสรุปวิธีการวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง รายงานการศึกษาความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง สภาวะการเก็บรักษาตัวยาสำคัญและ/หรืออายุตัวยาสำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ตามที่เหมาะสม แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol) รวมทั้งเอกสารแสดงเหตุผลสำหรับการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง และหนังสือรับรองจากผู้ผลิตว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ ผลการศึกษาความคงสภาพเพื่อสนับสนุนการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติ หรือหนังสือรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ (ตัวอย่างเช่น ข้อมูลที่แสดงความน่าเชื่อถือของการทดสอบทางเลือก) ในกรณีที่เกี่ยวข้อง 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
34. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษาของตัวยาสำคัญ ซึ่งรวมถึง (VVG ข้อ28)			
ก. การเพิ่มหรือการเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษาของตัวยาสำคัญ (ตัวอย่างเช่น การขยายหรือการเพิ่มความเข้มงวดของอุณหภูมิที่ใช้เก็บรักษา)	ไม่มี	1-4	MaV-L2
	1, 2	1-3	MiV-PA
ข. การเพิ่มค่าเตือนในการเก็บรักษา	ไม่มี	1, 3, 4	MaV-L2
	1	1, 3, 4	MiV-PA
ค. การยกเลิกค่าเตือนในการเก็บรักษา	ไม่มี	1, 3, 5	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง <ol style="list-style-type: none"> 1. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงไม่จำเป็นต้องมีสาเหตุเนื่องมาจากเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำในระหว่างการผลิตหรือเนื่องจากปัญหาความคงสภาพ 2. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษา โดยการลดช่วงอุณหภูมินั้นจะต้องอยู่ภายในช่วงอุณหภูมิที่ได้รับการอนุมัติ 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา <ol style="list-style-type: none"> 1. สภาวะการเก็บรักษาและอายุของตัวยาสำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol) และหนังสือรับรองจากผู้ผลิตว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ 3. เอกสารแสดงเหตุผลของการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษา/ข้อความคำเตือน 4. ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพ (นั่นคือ ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะจริง (real time/ real temperature) ที่ครอบคลุมระยะเวลาตามที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ศึกษาจากรุ่นการผลิตของตัวยาสำคัญเพื่อการจำหน่ายอย่างน้อย 1 รุ่นการผลิต) 5. ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพ (นั่นคือ ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะจริง (real time/real temperature) ที่ครอบคลุมระยะเวลาตามที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ศึกษาจากรุ่นการผลิตของตัวยาสำคัญเพื่อการจำหน่ายอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต) 			

ภาคผนวก 3

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
35. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายละเอียดและส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งรวมถึง (VVG ข้อ29)			
ก. การเพิ่มรูปแบบทางเภสัชกรรมของยาหรือการเปลี่ยนแปลงสูตรตำรับยา (เช่น เปลี่ยนรูปแบบยาจาก lyophilized powder เป็น liquid/ การเปลี่ยนแปลงปริมาณของตัวยาไม่สำคัญ หรือตัวทำละลายชนิดใหม่สำหรับ lyophilized product)	ไม่มี	1-10	MaV-L1
ข. การเปลี่ยนแปลงปริมาณการบรรจุ (โดยความเข้มข้นไม่เปลี่ยนแปลง)	ไม่มี	1, 5, 7, 9, 10	MaV-L1
	1, 2	1, 5, 7, 9	MaV-L2
	1-3	5, 7, 9	MiV-PA
ค. การเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ (เช่น 20 units/ml เป็น 10 unit/ ml)	ไม่มี	1, 5, 7, 9, 10	MaV-L1
	2, 4, 5	1, 5, 7	MaV-L2
ง. การเพิ่มรูปแบบและลักษณะของบรรจุภัณฑ์ (presentation) (เช่น การเพิ่มภาชนะบรรจุแบบ prefilled syringe โดยมีผลิตภัณฑ์ในรูปแบบของเหลวบรรจุอยู่ในภาชนะ เพิ่มจากภาชนะบรรจุที่เป็นขวด vial ซึ่งได้รับอนุญาตแล้ว)	ไม่มี	1, 5, 7-10	MaV-L1
<p>เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงใดๆ ในกระบวนการผลิตที่จัดเป็นกระบวนการสำคัญที่สอดคล้องกับปริมาณการบรรจุใหม่ 2. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของขนาดยาที่แนะนำ 3. การลดปริมาณการบรรจุโดยคงไว้ซึ่งค่ากำหนดต่ำสุดของ extractable volume 4. ความเข้มข้นใหม่ต้องอยู่ภายในช่วงความเข้มข้นของตัวยาสำคัญที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน ความเข้มข้นมากกว่าสองค่าที่ได้รับอนุมัติ (นั่นคือ แสดงให้เห็นคุณสมบัติเชิงเส้นตรงของค่า PK/PD อย่างน้อยสำหรับความเข้มข้นที่ต่างกัน 3 ค่าที่อยู่นอกเหนือจากค่าที่อนุมัติแล้ว และค่าความเข้มข้นสูงสุดและต่ำสุดที่อยู่ นอกเหนือค่าที่ได้รับอนุมัติแล้วต้องแสดงให้เห็นถึงชีวสมมูล (bioequivalent) หรือความเท่าเทียมกันในการรักษาโรค (therapeutically equivalent) 			
<p>เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ฉลากและเอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในส่วนที่เกี่ยวข้อง) 2. ข้อมูลคุณลักษณะเฉพาะที่เปรียบเทียบกันได้ระหว่างรูปแบบทางเภสัชกรรมและ/หรือสูตรตำรับใหม่ 3. รายละเอียดและส่วนประกอบของรูปแบบทางเภสัชกรรมหากมีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาหรือส่วนประกอบของตำรับยา 			

4. แสดงรายละเอียดเกี่ยวกับส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (ตามความเหมาะสม) (เช่น การเลือกใช้ตัวยาไม่สำคัญ (excipients) ข้อมูลความเข้ากันได้ของตัวยาสำคัญและตัวยาไม่สำคัญ (excipients) สารที่ถูกชะออกมา (Leachates) หรือข้อมูลความเข้ากันได้กับระบบปิดของภาชนะบรรจุชนิดใหม่)
5. ข้อมูลสูตรยาต่อรุ่นการผลิต (batch formula) กระบวนการผลิตและกระบวนการควบคุม การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ และรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (process validation)
6. การควบคุมคุณภาพของตัวยาไม่สำคัญ (excipients) หากมีการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเป็นตัวยาไม่สำคัญชนิดใหม่ (เช่น ข้อกำหนดเฉพาะ)
7. ข้อมูลเกี่ยวกับข้อกำหนดเฉพาะ การวิเคราะห์ (ถ้าใช้วิธีวิเคราะห์แบบใหม่) การตรวจสอบความถูกต้องของขั้นตอนการวิเคราะห์ (ถ้าใช้วิธีการวิเคราะห์แบบใหม่) การวิเคราะห์รุ่นการผลิต (batch analysis) (เอกสารแสดงผลการตรวจวิเคราะห์ (COA) จำนวน 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายที่ต่อเนื่องกัน สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีหลายความแรง ภาชนะบรรจุหลายขนาดและ/หรือหลายขนาดบรรจุ อาจยอมรับวิธี Bracketing ได้ หากสามารถอธิบายตามหลักวิทยาศาสตร์ได้
8. ข้อมูลเกี่ยวกับระบบปิดของภาชนะบรรจุ รวมถึงข้อมูลเกี่ยวกับ(Leachable/Extractable) หากมีการเปลี่ยนแปลงใดๆ (เช่น การบรรยายลักษณะ สารที่นำมาใช้เป็นองค์ประกอบ และข้อกำหนดมาตรฐานโดยสรุป)
9. ข้อมูลเปรียบเทียบผลการทดสอบก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรสำคัญที่บ่งชี้ความคงสภาพ (key stability-indicating attributes) ที่กำหนดโดยผู้ผลิตอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale) ของผลิตภัณฑ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงซึ่งเก็บรักษาภายใต้สภาวะเร่ง และ/หรือสภาวะกักตุนเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน นอกจากนี้ ยังต้องมีข้อมูลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 6 เดือน
 อย่างไรก็ตาม ข้อมูลผลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 3 เดือน อาจยอมรับได้ หากสามารถอธิบายเหตุผลได้อย่างเหมาะสม (เช่น สามารถสังเกตผลกระทบได้ภายใน 3 เดือน) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของผลิตภัณฑ์ยาเดิมที่มีอยู่แล้ว โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ
 - ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะจริง (real-time) เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักระยะเวลาการพักชั่วคราวของผลิตภัณฑ์ยาและจะรายงานให้สำนักทราบฯ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน
 - ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น ตามเหตุผลความจำเป็น
10. ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกหรือคำอธิบายเหตุผลของการไม่ต้องใช้ข้อมูลดังกล่าวเพื่อสนับสนุนการแก้ไขเปลี่ยนแปลง

รายละเอียดและส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา: การแก้ไขเปลี่ยนแปลงตัวทำละลาย (diluent)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
36. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงตัวทำละลาย ซึ่งรวมถึง: (VVG ข้อ32)			
ก. กระบวนการผลิต	ไม่มี	1-5	MaV-L2
	1, 3	1-4	MiV-PA
ข. การแทนที่หรือการเพิ่มแหล่งที่มา (source) ของตัวทำละลาย	ไม่มี	1-6	MaV-L2
	1-3	1-3	MiV-PA
ค. แก้ไขเปลี่ยนแปลงสถานที่ใช้ผลิตตัวทำละลาย แต่บริษัทเดียวกัน	1, 2	1, 3, 5	MiV-PA
ง. การเพิ่มสายการบรรจุ (filling line) ตัวทำละลาย	1, 2, 4	1, 3, 5	MiV-PA
จ. การยกเลิกตัวทำละลาย	ไม่มี	ไม่มี	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> 1. ตัวทำละลายที่เป็นน้ำกลั่นปราศจากเชื้อหรือน้ำเกลือใช้สำหรับผสมยาฉีด (รวมถึง buffered salt solutions) ซึ่งไม่รวมถึงองค์ประกอบที่เป็นสารออกฤทธิ์ เช่น สารทนอม และต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของสารเหล่านี้ 2. หลังการละลายผงยา (After reconstitution) จะต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ยา เกินกว่าเกณฑ์ที่ได้รับอนุมัติไว้ 3. ตัวทำละลายที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องมีจำหน่ายในประเทศไทยและกำกับดูแลโดยสำนักงานฯ 4. การเพิ่มสายการบรรจุ (filling line) ของตัวทำละลายนั้นต้องอยู่ภายในสถานที่บรรจุที่ได้รับอนุญาต 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> 1. แผนภูมิแสดงขั้นตอนของกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง รวมถึงการอธิบายกระบวนการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงโดยสังเขป 2. ข้อกำหนดเฉพาะของตัวทำละลายที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ตารางเปรียบเทียบข้อมูลรุ่นการผลิต และผลการทดสอบของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันในเชิงปริมาณอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ของตัวทำละลายเดิมที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบันและตัวทำละลายที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ซึ่งอาจใช้ข้อมูลของตัวทำละลายเดิมที่มีอยู่แล้ว โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ 3. ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาหลังการละลายด้วยตัวทำละลายชนิดใหม่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ผลการทดสอบโดยสรุป 4. หนังสือรับรองสถานที่ผลิตตัวทำละลายที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากหน่วยงานของรัฐ ระบุว่าปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ครอบคลุมมาตรฐาน GMP 5. ฉลากและเอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในส่วนที่เกี่ยวข้อง) 			

การผลิต (Manufacture)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
37. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงพื้นที่ออกแบบ (design space) ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน ซึ่งรวมถึง:			
ก. การสร้างพื้นที่ออกแบบใหม่	ไม่มี	1	MaV-L1
ข. การขยายพื้นที่ออกแบบที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน	ไม่มี	1	MaV-L1
ค. การลดพื้นที่ออกแบบที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน (การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ที่ลดหรือจำกัดช่วงของพารามิเตอร์ที่นิยามพื้นที่ออกแบบ)	1	1	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
1. การลดพื้นที่ออกแบบไม่ได้เกิดจากปัญหาที่เกิดขึ้นซ้ำ ๆ ระหว่างการผลิต			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
1. ข้อมูลการพัฒนาทางเภสัชกรรมเพื่อสนับสนุนการสร้างหรือการแก้ไขเปลี่ยนแปลงพื้นที่ออกแบบ			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
38. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้ผลิตและสถานที่ผลิตของผลิตภัณฑ์ยา เช่น: (VVG ข้อ33)			
ก. การเปลี่ยนแปลงแทนที่หรือเพิ่มสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์ยา (รวมถึงสถานที่สำหรับผสมสูตรตำรับ/การบรรจุ และบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสยา)	ไม่มี	1-7	MaV-L1
	1-5	1-3, 5-8	MaV-L2
ข. การเปลี่ยนสถานที่ผลิตจากการผลิตผลิตภัณฑ์ยาชนิดเดียว (single product) เป็นผลิตภัณฑ์ยาหลายชนิด (multi-product)	ไม่มี	9-10	MaV-L2
ค. การแทนที่หรือเพิ่มสถานที่บรรจุยาชนิดไม่สัมผัสยา secondary packing facility) รวมถึง สถานที่บรรจุอุปกรณ์เครื่องมือที่ใช้กับยาชนิดไม่สัมผัสยา secondary functional packaging เช่น การใส่อุปกรณ์ที่ต้องใช้นำส่งยา หรือการใส่เอกสารกำกับยาลงในกล่องบรรจุ (นั่นคือ สถานที่สำหรับประกอบ assembly)	2, 3	1-3	MiV-PA
ง. การยกเลิกสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์ยาหรือสถานที่บรรจุผลิตภัณฑ์	6-7	ไม่มี	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> 1. สถานที่ที่ขอแก้ไขต้องเป็นสถานที่ที่ได้รับอนุมัติสำหรับการผสมสูตรจริง/การบรรจุ (สำหรับผู้รับอนุญาตเดิม) 2. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบสูตรตำรับ กระบวนการผลิต และข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ยา 3. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระบบปิดของภาชนะบรรจุและสภาวะการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ยา 4. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตในขั้นตอนสำคัญ (นั่นคือ การประกอบ (compounding) และการบรรจุ (filling)) 5. ผลิตภัณฑ์ใหม่ที่น่าเข้ามาดำเนินการต้องเป็นผลิตภัณฑ์ที่อยู่ในกลุ่มเดียวกันหรือกลุ่มการรักษาเหมือนกันกับผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุมัติให้ดำเนินการในสถานที่ดังกล่าวและใช้กระบวนการและเครื่องมือในการบรรจุเดียวกัน 6. ต้องมีสถานที่ผลิต/ผู้ผลิตที่ได้รับอนุมัติแล้วเหลืออยู่อย่างน้อย 1 แห่งที่ทำหน้าที่เหมือนกันในกระบวนการผลิต 7. การขอยกเลิกสถานที่ผลิตไม่ควรจะเกิดขึ้นเนื่องจากความบกพร่องในการผลิตระดับร้ายแรง (เช่น เหตุการณ์การผลิตที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานที่เกิดขึ้นซ้ำ ความล้มเหลวในการกำกับดูแลด้านสิ่งแวดล้อม เป็นต้น) 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> 1. ชื่อ ที่อยู่ และหน้าที่ความรับผิดชอบ (เช่น สูตรตำรับ การบรรจุ การบรรจุในภาชนะที่สัมผัสยา/ไม่สัมผัสยา) ของสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตและวิธีทดสอบ 2. หนังสือรับรองสถานที่ผลิตยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากหน่วยงานของรัฐ ระบุว่าปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ครอบคลุมมาตรฐาน GMP 3. หนังสือจากผู้รับอนุญาตรับรองว่ารายละเอียดหรือขั้นตอนกระบวนการผลิตไม่มีการเปลี่ยนแปลง (นอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงสถานที่) หรือคำอธิบายรายละเอียดของกระบวนการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 4. ตารางเปรียบเทียบกระบวนการผลิตหากมีกระบวนการผลิตที่แตกต่างจากเดิม โดยแสดงการควบคุมคุณภาพ 			

ขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ของผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง

5. รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต
6. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันในเชิงปริมาณอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ของผลิตภัณฑ์ยาเดิมที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบันและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ซึ่งอาจใช้ข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยาเดิมที่มีอยู่แล้ว โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ทั้งนี้ อาจใช้วิธี bracketing สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีหลายความแรง ผลิตภัณฑ์หลายขนาดบรรจุ และ/หรือปริมาตร อาจยอมรับให้ใช้ได้ โดยต้องตัดสินใจตามหลักวิชาการ
7. ข้อมูลเปรียบเทียบผลการทดสอบก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรสำคัญที่บ่งชี้ความคงสภาพ (key stability-indicating attributes) ที่กำหนดโดยผู้ผลิตอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale) ของผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงซึ่งเก็บรักษาภายใต้สภาวะเร่งและ/หรือสภาวะก่ดต้นเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน นอกจากนี้ ยังต้องมีข้อมูลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 6 เดือน
อย่างไรก็ดี ข้อมูลผลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 3 เดือน อาจยอมรับได้ หากสามารถอธิบายเหตุผลได้อย่างเหมาะสม (เช่น สามารถสังเกตผลกระทบได้ภายใน 3 เดือน) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยาเดิมที่มีอยู่แล้ว โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ
 - ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะจริง (real-time) เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (hold-time) ของผลิตภัณฑ์ยาและจะรายงานให้สำนักทราบฯ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน
 - ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์ยาที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น ตามเหตุผลความจำเป็น
8. เหตุผลเพื่อสนับสนุนการพิจารณาความเท่าเทียมกันระหว่างสถานที่ที่รับผิดชอบผลิตสูตรตำรับ/การบรรจุก่อนและหลังการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
9. ข้อมูลอธิบายขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงจากการใช้เครื่องมือการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์เดียวเป็นการใช้เครื่องมือร่วมกันกับผลิตภัณฑ์อื่น และขั้นตอนที่ใช้เครื่องมือแยกกัน หากกระทำได้ในกรณีนี้ ถ้าไม่มีการปรับแก้ไขขั้นตอนการผลิต ผู้ผลิตควรระบุว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงใดๆ เกิดขึ้นจากการปรับเปลี่ยนการใช้เครื่องมือการผลิต
10. กระบวนการทำความสะอาด (รวมถึงข้อมูลในรายงานสรุปการตรวจสอบความถูกต้อง (summary validation report) และรายละเอียดการทำความสะอาด (cleaning protocol)) ก่อนเริ่มทำการผลิตผลิตภัณฑ์ใหม่ โดยแสดงให้เห็นว่าปราศจากการปนเปื้อนตกค้าง (carry-over contamination) หรือการปนเปื้อนข้ามผลิตภัณฑ์ (cross-contamination)

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
39. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต เช่น: (VVG ข้อ34)			
ก. การเพิ่มขนาดการผลิต (Scale-up) ในขั้นตอนการผลิต (formulation)/ การบรรจุ	ไม่มี	1-6	MaV-L1
	1-4	1-6	MaV-L2
ข. การเปลี่ยนแปลง (แทนที่) หรือเพิ่มอุปกรณ์ (เช่น formulation tank, filter housing, filling line and head และ lyophilizer)	ไม่มี	1-7	MaV-L2
	5	2, 7-8	MiV-PA
ค. เพิ่มขนาดการผลิตใหม่โดยใช้การ bracketed จากขนาดการผลิตที่ได้รับอนุญาตแล้วหรือลดขนาดของกระบวนการผลิต	ไม่มี	1, 3-5	MaV-L2
	1-4, 8	1, 4	MiV-PA
ง. การเพิ่มขั้นตอนใหม่ เช่น ขั้นตอนการกรอง	3	1-6	MaV-L2
จ. การเปลี่ยนจากการใช้เครื่องมือการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์เดียว (dedicated) เป็นการใช้อุปกรณ์ร่วมกับผลิตภัณฑ์อื่น (shared) (เช่น formulation tank, filter housing filling line and head, lyophilizer)	6-7	2, 9	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> ขนาดการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงนั้น ใช้อุปกรณ์ที่คล้ายกันหรือสามารถเทียบกันได้กับอุปกรณ์ที่ได้รับอนุญาตแล้ว (หมายเหตุ: ไม่รวมถึงการเปลี่ยนแปลงขนาดของอุปกรณ์) การเปลี่ยนแปลงใดๆของกระบวนการผลิตและ/หรือการควบคุมคุณภาพระหว่างกระบวนการผลิตนั้นเกิดจากการเปลี่ยนแปลงขนาดการผลิต (แต่ยังคงใช้สูตรตำรับ การควบคุมการผลิตและคู่มือมาตรฐานปฏิบัติงาน SOPs เดียวกัน) การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นผลจากเหตุการณ์ที่ไม่คาดคิดที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพผลิตภัณฑ์ยา หลักการของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์ต้องไม่เปลี่ยนแปลง การพิจารณาการเปลี่ยนแปลงอุปกรณ์ใช้หลัก “like for like” ต้องเปลี่ยนแปลงอุปกรณ์ด้วยอุปกรณ์ที่เทียบเท่ากันได้ (โดยพิจารณาความเท่าเทียมเกี่ยวกับเนื้อวัสดุที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ยา ขนาดอุปกรณ์ และหลักการปฏิบัติงาน) สถานที่ผลิตที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน สำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาหลายชนิด การแก้ไขเปลี่ยนแปลงไม่ส่งผลกระทบต่อความเสี่ยงในการปนเปื้อนข้ามผลิตภัณฑ์และกระบวนการทำความสะอาดมีการตรวจสอบความถูกต้อง การแก้ไขเปลี่ยนแปลงไม่ส่งผลกระทบต่อขั้นตอนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (lyophilization) 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> รายละเอียดของกระบวนการผลิต ถ้าแตกต่างจากกระบวนการผลิตที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน และแสดงการควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ของผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 			

2. ข้อมูลการทดสอบสำหรับการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต (หากเกี่ยวข้อง)
3. รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต เช่น media fills (ตามความเหมาะสม)
4. ตารางเปรียบเทียบกระบวนการการผลิตเดิมที่ได้รับอนุมัติและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง โดยแสดงข้อมูลรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตโดยสรุปและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันในเชิงปริมาณอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยาเดิมที่มีอยู่แล้ว โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ทั้งนี้ อาจใช้วิธี bracketing สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีหลายความแรง ผลิตภัณฑ์หลายขนาดบรรจุ และ/หรือปริมาตรการบรรจุ อาจยอมรับให้ใช้ได้ โดยต้องตัดสินตามหลักวิชาการ
5. ข้อมูลเปรียบเทียบผลการทดสอบก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรสำคัญที่บ่งชี้ความคงสภาพ (key stability-indicating attributes) ที่กำหนดโดยผู้ผลิตอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale) ของผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงซึ่งเก็บรักษาภายใต้สภาวะเร่งและ/หรือสภาวะกีดกันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน นอกจากนี้ ยังต้องมีข้อมูลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 6 เดือน
 อย่างไรก็ตาม ข้อมูลผลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 3 เดือน อาจยอมรับได้ หากสามารถอธิบายเหตุผลได้อย่างเหมาะสม (เช่น สามารถสังเกตผลกระทบได้ภายใน 3 เดือน) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยาเดิมที่มีอยู่แล้ว โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ
 - ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะจริง (real-time) เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะเวลาการพักชั่วคราว (hold-time) ของผลิตภัณฑ์ยาและจะรายงานให้สำนักทราบาในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน
 - ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์ยาที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น ตามเหตุผลความจำเป็น
6. ข้อมูลของความสามารถในการถูกสกัดออกมาของเนื้อวัสดุ (leachables) และการหลุดลอกของเนื้อวัสดุ (extractable) (ในส่วนที่เกี่ยวข้อง)
7. ข้อมูลของอุปกรณ์ใหม่และการเปรียบเทียบความเหมือนและความแตกต่างในแง่ของหลักการทำงานและข้อกำหนดมาตรฐานระหว่างอุปกรณ์เดิมและอุปกรณ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
8. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นถึงคุณสมบัติที่เหมาะสมของอุปกรณ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
9. ข้อมูลอธิบายขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงจากการใช้เครื่องมือการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์เดียวเป็นการใช้เครื่องมือร่วมกันกับผลิตภัณฑ์อื่น (shared product-contact equipment)

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
40. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงการควบคุมคุณภาพ (วิธีทดสอบในระหว่างกระบวนการผลิตและ/หรือเกณฑ์การยอมรับ) ที่ใช้ในกระบวนการผลิตหรือสารมีอันตร เช่น: (VVG ข้อ35)			
ก. การทำให้เกณฑ์การยอมรับในการควบคุมระหว่างการผลิตแคบลง	2, 3, 7	1, 4	MiV-PA
ข. การเพิ่มวิธีการทดสอบและเกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต	2, 3, 6	1-5, 8	MiV-PA
ค. การยกเลิกวิธีการทดสอบที่ไม่มีนัยสำคัญของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการกระบวนการผลิต	2-4	1, 4, 7	MiV-PA
ง. การขยายเกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน	ไม่มี	1-4, 6, 8	MaV-L2
	1-3	1, 4, 5, 8	MiV-PA
จ. การยกเลิกวิธีการทดสอบของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตซึ่งอาจมีผลกระทบต่อคุณภาพโดยรวมของผลิตภัณฑ์อย่างมีนัยสำคัญ	ไม่มี	1, 4, 6, 8	MaV-L2
ฉ. การเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มวิธีการทดสอบของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต เนื่องมาจากปัญหาด้านความปลอดภัยหรือคุณภาพของผลิตภัณฑ์	ไม่มี	1-4, 6, 8	MaV-L2
41. การเปลี่ยนแปลงสถานที่ดำเนินการตรวจสอบกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิต <i>หมายเหตุ: การถ่ายทอดวิธีการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ไปยังสถานที่แห่งใหม่ที่ได้รับการรับรองตามหลักเกณฑ์การผลิตที่ดี (GMP) เป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ไม่ต้องยื่นขออนุมัติ แต่ให้ถือเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายละเอียดที่เกี่ยวข้องกับสถานที่ผลิตตาม GMP ในระดับรองซึ่งจะได้รับการตรวจสอบในระหว่างการตรวจประเมิน GMP (VVG ข้อ36)</i>	1-3, 5, 6	9	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง <ol style="list-style-type: none"> ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ต้องไม่เปลี่ยนแปลงเกินกว่าเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน ข้อมูลสิ่งเจือปนของผลิตภัณฑ์ไม่เปลี่ยนแปลงเกินกว่าเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพยาที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ วิธีการวิเคราะห์ต้องไม่เกี่ยวข้องกับพารามิเตอร์ที่มีความเสี่ยงสูงต่อคุณสมบัติที่สำคัญ (เช่น ปริมาณตัวยาคือ ปริมาณสิ่งเจือปน, ลักษณะทางกายภาพที่สำคัญหรือการปนเปื้อนเชื้อจุลชีพ) วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องทำให้ความแม่นยำ (precision) ความถูกต้อง (accuracy) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) คงเดิมหรือเข้มงวดขึ้น 			

6. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่ทำให้กระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตเปลี่ยนแปลงไปจากที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน
7. วิธีการทดสอบยังคงไม่เปลี่ยนแปลง หรือมีการเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบเพียงเล็กน้อย

เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา

1. ข้อมูลทบทวน แก้ไข การควบคุมคุณภาพในขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ของตัวยาสำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
2. ข้อกำหนดมาตรฐานที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง หากมีการเปลี่ยนแปลง
3. สรุปวิธีการวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
4. ตารางเปรียบเทียบรายละเอียดของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน และที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในส่วนที่เกี่ยวข้อง)
5. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายจำนวน 1 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ของผลิตภัณฑ์ยาเดิมที่ได้รับอนุญาตและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (พร้อมแนบหนังสือรับรองการวิเคราะห์) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยาเดิมที่มีอยู่แล้ว โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการซ้ำ โดยต้องมีข้อมูลของรุ่นการผลิต 2 รุ่นการผลิตถัดมา เมื่อสำนักงานฯ เรียกขอ หรือรายงานในกรณีที่ผลการศึกษาไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน (พร้อมแนวทางการดำเนินงาน) อาจยอมรับการใช้ข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่นการผลิต ตามเหตุผลความจำเป็น
6. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันในเชิงปริมาณอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ของผลิตภัณฑ์ยาเดิมที่ได้รับอนุญาตและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (พร้อมแนบหนังสือรับรองการวิเคราะห์) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยาเดิมที่มีอยู่แล้ว โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการซ้ำ
7. เอกสารแสดงเหตุผลหรือการประเมินความเสี่ยงที่แสดงให้เห็นว่า การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่มีความเสี่ยง
8. เอกสารแสดงเหตุผลของการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบและเกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต
9. หนังสือรับรองสถานที่ทดสอบของการควบคุมคุณภาพในระหว่างกระบวนการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากหน่วยงานของรัฐระบุว่าเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ครอบคลุมมาตรฐาน GMP

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
42. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดเฉพาะ/วิธีวิเคราะห์ ที่ใช้ในการปล่อยผ่านตัวยาไม่สำคัญ (excipients) ซึ่งรวมถึง: (VVG ข้อ37)			
ก. การยกเลิกหัวข้อการทดสอบ	5, 8	1, 3	MiV-PA
ข. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบ	4	1-3	MiV-PA
ค. การเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์	1-3	1-2	MiV-PA
ง. การเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์ที่ได้รับอนุญาตเพียงเล็กน้อย (minor changes)	ไม่มี	1-2	MiV-PA
จ. เปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์ให้เป็นวิธีวิเคราะห์ตามตำรายาที่เป็นที่ยอมรับ	ไม่มี	1-2	MiV-PA
ฉ. การขยายเกณฑ์การยอมรับของข้อกำหนดมาตรฐานที่ได้รับอนุญาต	ไม่มี	1, 3	MaV-L2
ช. การทำให้เกณฑ์การยอมรับของข้อกำหนดมาตรฐานที่ได้รับอนุญาตแคบลง	3-4, 6-7	1	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> ผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อยต้องเทียบเท่ากับวิธีวิเคราะห์เดิม วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องทำให้ความแม่นยำ (precision) ความถูกต้อง (accuracy) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) คงเดิม หรือเข้มงวดขึ้น การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องอยู่ในช่วงเกณฑ์การยอมรับที่เคยได้รับอนุญาตหรือเป็นไปตามข้อกำหนดในตำรายาฉบับใหม่ เกณฑ์การยอมรับของตัวทำละลายที่ตกค้าง (residual solvents) ต้องอยู่ในช่วงที่ยอมรับหรือได้รับอนุญาต (เช่น ภายในข้อกำหนดของ ICH: Class 3 residual solvent หรือเป็นไปตามข้อกำหนดในตำรายา) การยกเลิกหัวข้อการทดสอบต้องแสดงให้เห็นว่ามีความเข้าช้อยกับการทดสอบที่มีอยู่หรือไม่ได้เป็นข้อกำหนดในตำรายาอีกต่อไป วิธีการวิเคราะห์ยังคงเหมือนเดิมหรือเป็นการเปลี่ยนแปลงแบบ MiV-PA (minor change) การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นผลจากเหตุการณ์ที่ไม่คาดคิดที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิต เช่น สิ่งเจือปนใหม่ (new unqualified impurity) หรือการเปลี่ยนแปลงเกณฑ์การยอมรับของปริมาณรวมของสิ่งเจือปน วิธีวิเคราะห์ทางเลือกต้องได้รับอนุมัติแล้วในข้อกำหนดเฉพาะและขั้นตอนกระบวนการวิเคราะห์นี้ไม่ได้ถูกเพิ่มเติมที่หลัง โดยวิธีการแก้ไขแบบ minor change 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> ข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้นเองแต่ใช้ข้อกำหนดมาตรฐานตามตำรายาต้องแสดงผลการศึกษาความเท่าเทียมกันระหว่างวิธีที่พัฒนาขึ้นเองกับวิธีในตำรายา เอกสารแสดงผลการแก้ไขข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาไม่สำคัญ (excipient) เช่น แสดงให้เห็นถึง ความ 			

เหมาะสมของ monograph ในการควบคุมตัวยาไม่สำคัญและผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ยา			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
43. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงมาตรฐาน/มาตรฐานตามตำรายา (monograph) (เช่น ข้อกำหนดมาตรฐาน) สำหรับตัวยาไม่สำคัญ	ไม่มี	1-4	MaV-L2
	1-5	1-4	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง <ol style="list-style-type: none"> 1. การเปลี่ยนแปลงจากมาตรฐานของผู้ผลิต (house standard) เป็นมาตรฐานตามตำรายาหรือ monograph 2. การเปลี่ยนแปลงนี้ดำเนินการเพื่อให้สอดคล้องมาตรฐานมาตรฐานตำรายาหรือ monograph 3. ต้องไม่เปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาไม่สำคัญไปจากช่วงที่ได้รับอนุมัติและต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่จะทำให้เกิดผลกระทบต่อคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ยา 4. ต้องไม่ยกเลิกหัวข้อทดสอบหรือลดความเข้มงวดของเกณฑ์การยอมรับของข้อกำหนดมาตรฐานที่ได้รับอนุมัติ ยกเว้นทำเพื่อให้สอดคล้องมาตรฐานตามตำรายาหรือ monograph 5. ต้องไม่ยกเลิกหรือเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์ ยกเว้นดำเนินการเพื่อให้สอดคล้องมาตรฐานตามตำรายาหรือ monograph 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา <ol style="list-style-type: none"> 1. ข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาไม่สำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. กรณีที่ใช้วิธีการวิเคราะห์ของผู้ผลิตและใช้ข้อกำหนดตามตำรายา ต้องมีรายงานผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าวิธีการวิเคราะห์ของผู้ผลิตและวิธีการวิเคราะห์ของตำรายามีความเท่าเทียมกัน 3. เอกสารแสดงเหตุผลในการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาไม่สำคัญ (เช่น ข้อมูลแสดงให้เห็นถึงความเหมาะสมของมาตรฐานตามตำรายาสำหรับการควบคุมตัวยาไม่สำคัญและผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ยาที่อาจเกิดขึ้นได้) 4. เอกสารรับรองความสม่ำเสมอของคุณภาพและกระบวนการผลิตของตัวยาไม่สำคัญ 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
44. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของตัวยาไม่สำคัญ (excipient) จากพืชหรือการสังเคราะห์เป็นมาจากมนุษย์หรือสัตว์ ซึ่งอาจมีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน TSE หรือไวรัส (VVG ข้อ38)	ไม่มี	2-7	MaV-L1
45. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของตัวยาไม่สำคัญ (excipient) จากแหล่งที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน TSE (เช่น จากสัตว์) เป็นมาจากพืชหรือการสังเคราะห์ (VVG ข้อ39)	ไม่มี	1, 3,5-6	MaV-L2
46. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของตัวยาไม่สำคัญ จากแหล่งกำเนิดหนึ่งไปยังอีกแหล่งหนึ่งซึ่งมีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน TSE เช่นกัน (เช่น สัตว์ที่เป็นแหล่งกำเนิดต่างกัน ประเทศของแหล่งกำเนิดต่างกัน) (VVG ข้อ40)	5-6	2-7	MiV-PA
47. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้ผลิตตัวยาไม่สำคัญที่เป็นชีววัตถุ (biological excipient) (VVG ข้อ41)	ไม่มี	2-7	MaV-L1
	2	2-7	MaV-L2
	1-2	2-7	MiV-PA
48. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้จัดจำหน่าย (supplier) ตัวยาไม่สำคัญที่ผลิตจากพลาสมา เช่น human serum albumin (VVG ข้อ42)	ไม่มี	3-8	MaV-L1
	3-4	5-6, 9	MaV-L2
49. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้จัดจำหน่ายตัวยาไม่สำคัญที่มีแหล่งกำเนิดจากสิ่งไม่มีชีวิต หรือสิ่งมีชีวิต (ไม่รวมถึงวัตถุดิบที่ได้จากพลาสมาของมนุษย์) (VVG ข้อ 43)	ไม่มี	2-3, 5-7	MaV-L2
	1, 5-6	3	MiV-PA
50. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสถานที่ทดสอบตัวยาไม่สำคัญ <i>หมายเหตุ: การย้ายสถานที่ดำเนินการตรวจสอบกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิตไปยังสถานที่แห่งใหม่ที่ได้รับการรับรองตามหลักเกณฑ์การผลิตที่ดี (GMP) เป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ไม่ต้องยื่นขออนุมัติ แต่ให้ถือเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายละเอียดที่เกี่ยวข้องกับสถานที่ผลิตตาม GMP ในระดับรองซึ่งจะได้รับการตรวจสอบในระหว่างการตรวจประเมิน GMP (VVG ข้อ44)</i>	1	10	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			

1. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาไม่สำคัญหรือผลิตภัณฑ์เกินกว่าเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติ
2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้ไม่เกี่ยวข้องกับตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ที่ผลิตจากพลาสมาของมนุษย์
3. ตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ที่ผลิตจากพลาสมาของมนุษย์โดยผู้จัดจำหน่าย (supplier) แห่งใหม่ ต้องเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุญาตแล้วซึ่งไม่มีการเปลี่ยนแปลงการผลิตตั้งแต่ได้รับอนุญาตครั้งล่าสุดในประเทศไทย (NRA)
4. ตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ต้องไม่มีผลเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของตัวยาสำคัญ
5. แหล่งกำเนิดที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเชื้อวัวบ้า (TSE) ต้องมีหนังสือรับรองความเหมาะสมของการใช้ (TSE certificate of suitability) และต้องมีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเชื้อวัวบ้าที่เท่ากันหรือต่ำกว่าแหล่งที่เคยได้รับอนุญาต
6. ตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องมีข้อมูลการประเมินความปลอดภัยของไวรัส

เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา

1. หนังสือรับรองจากผู้ผลิตว่าตัวยาไม่สำคัญมาจากแหล่งกำเนิดจากพืชหรือการสังเคราะห์ทั้งหมด
2. ข้อมูลของแหล่งที่มาของตัวยาไม่สำคัญ (เช่น animal species, country of origin) และขั้นตอนของการดำเนินการระหว่างการผลิตเพื่อลดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน TSE
3. ข้อมูลเปรียบเทียบทางด้านคุณสมบัติทางเคมีกายภาพและสารปนเปื้อนของตัวยาไม่สำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงกับตัวยาไม่สำคัญที่ได้รับอนุญาต ที่แสดงให้เห็นการเปรียบเทียบกันได้
4. ข้อมูลเกี่ยวกับกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ของตัวยาไม่สำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
5. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลรุ่นการผลิตและผลการทดสอบเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันในเชิงปริมาณของตัวยาไม่สำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง อย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches)
6. ข้อมูลเปรียบเทียบผลการทดสอบก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรสำคัญที่บ่งชี้ความคงสภาพ (key stability-indicating attributes) ที่กำหนดโดยผู้ผลิตอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale) ของผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงซึ่งเก็บรักษาภายใต้สภาวะเร่งและ/หรือสภาวะก่ดต้นเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน นอกจากนี้ ยังต้องมีข้อมูลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 6 เดือน
 อย่างไรก็ตาม ข้อมูลผลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 3 เดือน อาจยอมรับได้ หากสามารถอธิบายเหตุผลได้อย่างเหมาะสม (เช่น สามารถสังเกตผลกระทบได้ภายใน 3 เดือน) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยาเดิมที่มีอยู่แล้ว โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ
 - ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะจริง (real-time) เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (hold-time) ของผลิตภัณฑ์ยาและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน
 - ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์ยาที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น ตามเหตุผลความจำเป็น
7. ข้อมูลประเมินความเสี่ยงจากการปนเปื้อน adventitious agents (เช่น การศึกษาการกำจัด (viral clearance studies) หรือ ความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน BSE/TSE รวมถึงมีข้อมูลความปลอดภัยจากไวรัส
8. ข้อมูลการผลิตและข้อมูลความปลอดภัยทางคลินิกที่ครบถ้วน เพื่อสนับสนุนการใช้ตัวยาไม่สำคัญซึ่งผลิตจากพลาสมาของมนุษย์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
9. หนังสือจากผู้ผลิตหรือผู้จัดจำหน่าย รับรองว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับตัวยาไม่สำคัญที่ผลิตจากพลาสมา

เมื่อเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุญาต

10. หนังสือรับรองสถานที่ทดสอบตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากหน่วยงานของรัฐ ระบุว่า
เป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ครอบคลุมมาตรฐาน GMP

การควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
<p>51. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ส่งผลต่อการควบคุมคุณภาพ (QC) ของผลิตภัณฑ์ยา (การตรวจปล่อยหรือผ่านและความคงสภาพ) ซึ่งรวมถึง:</p> <p>หมายเหตุ: การย้ายการดำเนินการตรวจสอบคุณภาพภายใต้สถานที่ผลิตเดิมที่ได้รับอนุมัติ GMP ไม่ถูกพิจารณาเป็นการเปลี่ยนแปลงระดับหลัก แต่ถูกพิจารณาเป็นการเปลี่ยนแปลง GMP ระดับรอง และถูกตรวจระหว่างการตรวจประเมินมาตรฐานวิธีการในการผลิตยา (VVG ข้อ 45)</p>			
ก. ย้ายสถานที่ทดสอบในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้วิธีการทดสอบที่ไม่เป็นไปตามตำรายาไปยังบริษัทอื่นที่ยังไม่ได้รับการอนุมัติสำหรับการขึ้นทะเบียน หรือสถานที่ใหม่แต่เป็นบริษัทเดียวกัน	ไม่มี	1-2	MaV-L2
	1-3	1-2	MiV-PA
ข. ย้ายสถานที่ทดสอบในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้วิธีทดสอบตามตำรายาไปยังบริษัทอื่นที่ยังไม่ได้รับการอนุมัติสำหรับการขึ้นทะเบียน	ไม่มี	1-2	MaV-L2
	1	1-2	MiV-PA
<p>เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. การย้ายสถานที่ทดสอบในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาต้องไม่ใช่การทดสอบความแรง (potency assay) หรือ การทดสอบด้านชีวภาพ (bioassay) 2. ไม่มี การแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบ 3. การย้ายสถานที่ทดสอบต้องอยู่ภายในสถานที่ที่ได้รับอนุมัติสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้แล้ว ซึ่งทำหน้าที่รับผิดชอบในการทดสอบอื่นๆ 			
<p>เอกสารที่ยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นการตรวจรับรองสำหรับการถ่ายทอดเทคโนโลยี (technology transfers qualification) สำหรับการวิเคราะห์ที่ไม่ปรากฏในตำรายา หรือการการทวนสอบ (verification) สำหรับการวิเคราะห์ที่ปรากฏในตำรายา 2. หนังสือรับรองสถานที่ทดสอบในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากหน่วยงานของรัฐ ระบุว่าปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ครอบคลุมมาตรฐาน GMP 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
52. การแก้ไขเปลี่ยนแปลง มาตรฐาน/มาตรฐานตามตำรายา (monograph) (เช่น ข้อกำหนดมาตรฐาน) สำหรับผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งรวมถึง:			
ก. การเปลี่ยนแปลงจากมาตรฐาน/มาตรฐานตามตำรายา (monograph) ไปเป็นมาตรฐานของผู้ผลิต (in-house)	ไม่มี	1-5	MaV-L2
ข. การเปลี่ยนแปลงจากมาตรฐานของผู้ผลิต (inhouse) ไปเป็นมาตรฐาน/มาตรฐานตามตำรายา (monograph) หรือจากมาตรฐาน/มาตรฐานตามตำรายา (monograph) หนึ่ง ไปเป็นมาตรฐาน/มาตรฐานตามตำรายา (monograph) อื่น	1-4	1-3	MiV-PA
53. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์เพื่อให้สอดคล้องกับมาตรฐาน/มาตรฐานตามตำรายา (monograph) ฉบับล่าสุด	1-2	1-3	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง <ol style="list-style-type: none"> 1. การเปลี่ยนแปลงนี้ทำเพื่อให้สอดคล้องมาตรฐานยาสำเร็จรูปที่ปรากฏอยู่ในตำรายา 2. ต้องไม่เปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ไปจากช่วงที่ได้รับอนุมัติ 3. ต้องไม่ยกเลิกหัวข้อทดสอบหรือลดความเข้มงวดเกณฑ์การยอมรับของข้อกำหนดมาตรฐานที่ได้รับอนุมัติ ยกเว้นทำเพื่อให้สอดคล้องมาตรฐาน/มาตรฐานตามตำรายา (monograph) 4. ต้องไม่ยกเลิกหรือเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์ ยกเว้นทำเพื่อให้สอดคล้องมาตรฐาน/มาตรฐานตามตำรายา (monograph) 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา <ol style="list-style-type: none"> 1. ฉลากและเอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในส่วนของที่เกี่ยวข้อง) 2. ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 3. กรณีที่ใช้วิธีการวิเคราะห์ของผู้ผลิตแต่ใช้มาตรฐานตามตำรายา ต้องมีรายงานผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าวิธีการวิเคราะห์ของผู้ผลิตและวิธีการวิเคราะห์ในตำรายามีความเท่าเทียมกัน 4. กรณีที่ใช้การวิเคราะห์วิธีใหม่ ต้องมีรายงานการตรวจสอบความถูกต้องแบบเต็มหรือแบบสรุป 5. เอกสารแสดงเหตุผลในการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานพร้อมหลักฐานทางวิชาการ 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
54. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการควบคุม (control strategy) ของผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งรวมถึง:			
ก. การเปลี่ยนแปลงจากการทดสอบในผลิตภัณฑ์สุดท้าย (end-product) เป็นการควบคุมต้นน้ำ (upstream controls) สำหรับการทดสอบบางหัวข้อ (เช่น การทดสอบเพื่อปล่อยหรือผ่านแบบ real-time เทคโนโลยีวิเคราะห์กระบวนการ (process analytical technology))	ไม่มี	1-3, 5	MaV-L1
ข. การเพิ่มคุณสมบัติด้านคุณภาพที่สำคัญยิ่งในแผนการควบคุม	ไม่มี	1-5	MaV-L2
ค. การยกเลิกคุณสมบัติด้านคุณภาพที่สำคัญยิ่งในแผนการควบคุม	ไม่มี	1, 5	MaV-L2
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ไม่มี			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> ข้อมูลการควบคุมคุณภาพที่ดำเนินการในขั้นตอนวิกฤตของกระบวนการผลิต และสารมัธยันตร์ของผลิตภัณฑ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง กรณีที่ใช้วิธีการวิเคราะห์ใหม่ ต้องมีข้อมูลวิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง กรณีที่ใช้วิธีการวิเคราะห์ใหม่เพื่อติดตามคุณสมบัติด้านคุณภาพที่สำคัญยิ่ง (critical quality attribute; CQA) ใหม่ที่ขั้นตอนการปล่อยผ่าน ต้องมีรายงานสรุปการตรวจสอบความถูกต้อง (summary validation report) เอกสารแสดงเหตุผลในการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงพร้อมหลักฐานทางวิชาการ 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
55. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงของข้อกำหนดมาตรฐาน/วิธีการวิเคราะห์เพื่อการตรวจปล่อยหรือผ่านผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งรวมถึง: (VVG ข้อ46)			
ก. การยกเลิกหัวข้อการทดสอบวิเคราะห์ และ/หรือเกณฑ์การยอมรับ	ไม่มี	1, 6-7	MaV-L2
ข. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบ	1-2, 7	1-3, 5	MiV-PA
ค. การแทนที่วิธีวิเคราะห์เดิม	ไม่มี	1-5	MaV-L2
	4-5, 8	1, 4-5	MiV-PA
ง. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์	ไม่มี	1-5	MaV-L2
	1, 3-5	2, 4-5	MiV-PA
จ. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์ของผู้ผลิตเป็นวิธีวิเคราะห์ตามตำรายาที่เป็นที่ยอมรับ	ไม่มี	1-5	MaV-L2
	1, 5	1-3	MiV-PA
ฉ. การขยายเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติ	ไม่มี	1, 5, 7	MaV-L2
ช. การทำให้เกณฑ์การยอมรับที่ได้รับการอนุมัติ แคบลง	1, 3, 6-7	1	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> 1. เกณฑ์การยอมรับต้องไม่เปลี่ยนแปลงไปจากเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติสำหรับวิธีการวิเคราะห์เพื่อการตรวจปล่อยหรือผ่าน/การทดสอบความคงสภาพ ที่ได้รับอนุมัติ 2. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบต้องไม่ทำเพื่อต้องการตรวจหาสิ่งเจือปนชนิดใหม่ 3. วิธีการวิเคราะห์ต้องไม่เปลี่ยนแปลง (เช่น การเปลี่ยนแปลงความยาวหรืออุณหภูมิของคอลัมน์ โดยเป็นคอลัมน์ชนิดเดียวกันหรือวิธีการเดิม) และไม่พบสิ่งเจือปนชนิดใหม่ 4. วิธีวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ต้องมีพารามิเตอร์ที่แสดงถึงประสิทธิภาพ (performance parameters) ของวิธีการวิเคราะห์คงเดิมหรือดีขึ้น 5. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่เกี่ยวข้องกับการทดสอบความแรงของผลิตภัณฑ์ (potency test) 6. เกณฑ์การยอมรับสำหรับปริมาณตัวทำละลายตกค้าง (residuals) ต้องอยู่ในช่วงเกณฑ์การยอมรับที่เป็นที่ยอมรับหรือเกณฑ์ที่ได้รับการอนุมัติ (ตัวอย่างเช่น ภายในข้อกำหนดของ ICH สำหรับปริมาณตัวทำละลายที่ตกค้างประเภทที่ 3 หรือข้อกำหนดต่างๆ ของตำรายา) 7. การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นผลจากเหตุการณ์ที่ไม่คาดคิดที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิต เช่น สิ่งเจือปนใหม่ (new unqualified impurity) หรือปริมาณสิ่งเจือปนอยู่นอกเกณฑ์ที่ได้รับอนุมัติ) 8. การเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์จากตำรายาหนึ่งเป็นตำรายาอื่น หรือต้องแสดงให้เห็นถึงความเข้าใจในความสัมพันธ์ระหว่างพารามิเตอร์ของวิธีการ (method parameter) และประสิทธิภาพของวิธีการ (method performance) ที่กำหนดโดยวิธีการพัฒนาอย่างเป็นระบบรวมถึงการศึกษาความคงทน (robustness) 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> 1. ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. วิธีการวิเคราะห์แบบเต็มหรือแบบย่อ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 3. รายงานการศึกษาความถูกต้อง(validation)/การสอบเทียบ (qualification) ของวิธีวิเคราะห์ หากใช้วิธีการ 			

วิเคราะห์ที่ข้อแก้ไขเปลี่ยนแปลง

4. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าวิธีการวิเคราะห์ที่ได้รับอนุมัติ และวิธีการวิเคราะห์ที่ข้อแก้ไขเปลี่ยนแปลง มีความเท่าเทียมกัน
5. เอกสารแสดงเหตุผลสนับสนุนการเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์ (เช่น วิธีวิเคราะห์มีความเหมาะสมในการติดตามตรวจสอบผลิตภัณฑ์ยา รวมถึงการเสื่อมสลายของผลิตภัณฑ์ยา) หรือสนับสนุนการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐาน (เช่น เกณฑ์การยอมรับที่ข้อแก้ไขในข้อกำหนดมาตรฐานมีความเหมาะสมในการควบคุมการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยา)
6. เอกสารแสดงเหตุผลของการยกเลิกหัวข้อการทดสอบ (เช่น ข้อกำหนดมาตรฐานที่ข้อแก้ไขใหม่มีความเหมาะสมในการควบคุมการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยา)
7. เอกสารหลักฐานแสดงถึงความสม่ำเสมอของคุณภาพและกระบวนการผลิต

สารมาตรฐาน (Reference standards)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
56. การแทนที่สารมาตรฐานปฐมภูมิ (primary reference standard)	ไม่มี	1-2	MaV-L2
57. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารมาตรฐานจากตำรายาหรือมาตรฐานสากล เป็นมาตรฐานของผู้ผลิต (in-house) (ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับมาตรฐานสากล)	ไม่มี	1-2	MaV-L2
58. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารมาตรฐานจากผู้ผลิต inhouse (ที่ไม่เกี่ยวข้องกับสารมาตรฐานสากล) ไปเป็นสารมาตรฐานตามตำรายาหรือสารมาตรฐานสากล (VVG ข้อ48)	3	1-2	MiV-PA
59. คุณสมบัติสารมาตรฐานใหม่เทียบกับสารมาตรฐานที่ได้รับอนุญาต (รวมถึงคุณสมบัติของสารมาตรฐานอ้างอิงทุติยภูมิใหม่เทียบกับสารมาตรฐานปฐมภูมิที่ได้รับอนุญาต) (VVG ข้อ49)	1	1-2	MiV-PA
60. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษา (protocol) การสอบเทียบสารมาตรฐาน(VVG ข้อ50)	ไม่มี	3-4	MaV-L2
61. การขยายอายุของสารมาตรฐานอ้างอิงหรือระยะเวลาทดสอบซ้ำ (re-test period) (VVG ข้อ51)	2	5	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง <ol style="list-style-type: none"> 1. การสอบเทียบคุณสมบัติของสารมาตรฐานใหม่ต้องเป็นไปตามแผนการศึกษาที่ได้รับอนุญาต 2. การขยายอายุของสารมาตรฐานต้องเป็นไปตามแผนการศึกษาที่ได้รับอนุญาต 3. สารมาตรฐานใช้สำหรับการทดสอบทางเคมีกายภาพ 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา <ol style="list-style-type: none"> 1. แก๊ซฉลากและเอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์ยาเพื่อให้สอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงสารมาตรฐานที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในส่วนที่เกี่ยวข้อง) 2. ข้อมูลคุณสมบัติของสารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐานที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง เช่น แหล่งที่มา (source) ลักษณะเฉพาะ (characterization) และผลวิเคราะห์ (certificate of analysis) 3. เอกสารแสดงเหตุผลของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการตรวจสอบคุณภาพของสารมาตรฐาน 4. แผนการตรวจสอบคุณภาพของสารมาตรฐานที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 5. วิธีทดสอบและผลการทดสอบความคงสภาพ เพื่อสนับสนุนการขยายอายุของสารมาตรฐานโดยสรุป 			

ระบบปิดของภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์ยา (Container Closure System)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
62. การดัดแปลงระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสยา (เช่น new coating, adhesive ,stopper , type of glass) หมายเหตุ การเพิ่มระบบปิดของภาชนะบรรจุแบบใหม่ เช่น pre-filled syringe (เดิมเคยขึ้นทะเบียนเฉพาะ vial) คุช้อ 35 ง (VVG ข้อ52)	ไม่มี	1-7	MaV-L2
	4	3, 7	MiV-PA
	1-3	3	MiV-PA
63. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงจาก reusable container เป็น disposable container โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงเนื้อบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสกับยา (เช่น การเปลี่ยนจาก reusable pen เป็น disposable pen) (VVG ข้อ53)	ไม่มี	1, 3, 6	MaV-L2
64. การยกเลิกระบบปิดของภาชนะบรรจุ หมายเหตุ: แก้ไขข้อมูลในฉลากและเอกสารกำกับยา (ตามความเหมาะสม) (VVG ข้อ54)	ไม่มี	1	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง <ol style="list-style-type: none"> ชนิดหรือสารที่ใช้ทำภาชนะบรรจุและฝาปิดไม่มีการเปลี่ยนแปลง รูปร่าง/ขนาดของภาชนะบรรจุและฝาปิดไม่มีการเปลี่ยนแปลง การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้เพื่อปรับปรุงคุณภาพของภาชนะบรรจุเท่านั้นและไม่มีการเปลี่ยนแปลงเนื้อสารของภาชนะที่สัมผัสกับยา เช่น เพิ่มความหนาของขวดยา vial โดยรูปร่าง/ขนาดภายในไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนที่ดัดแปลงต้องไม่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ยา 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา <ol style="list-style-type: none"> ฉลากและเอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตามความเหมาะสม) สำหรับผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ ต้องมีรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ (process validation results) เว้นแต่มีการอธิบายเหตุผล ข้อมูลระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตามความเหมาะสม) เช่น รายละเอียด และวัสดุที่ใช้เป็นส่วนประกอบ เอกสารแสดงการป้องกันการรั่วไหล การชะล้าง (leaching) สารที่ไม่พึงประสงค์ออกจากภาชนะบรรจุ ความเข้ากันได้ของวัสดุภาชนะบรรจุกับยา และผลการทดสอบความเป็นพิษและการทดสอบความไวต่อปฏิกิริยาทางชีวภาพ toxicity and biological reactivity tests ตารางเปรียบเทียบผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันในช่วงปริมาณอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ของผลิตภัณฑ์ยาเดิมที่ได้รับอนุมัติและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ซึ่งอาจใช้ข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยาเดิมที่มีอยู่แล้ว โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ทั้งนี้ อาจใช้ 			

วิธี bracketing สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีหลายความแรง ผลิตภัณฑ์หลายขนาดบรรจุ และ/หรือปริมาตร อาจยอมรับให้ใช้ได้ โดยต้องตัดสินใจตามหลักวิชาการ

6. ข้อมูลเปรียบเทียบผลการทดสอบก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรสำคัญที่บ่งชี้ความคงสภาพ (key stability-indicating attributes) ที่กำหนดโดยผู้ผลิตอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale) ของผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงซึ่งเก็บรักษาภายใต้สภาวะเร่งและ/หรือสภาวะกีดกันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน นอกจากนี้ ยังต้องมีข้อมูลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 6 เดือน

อย่างไรก็ดี ข้อมูลผลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะจริง (real time/real-temperature) อย่างน้อย 3 เดือน อาจยอมรับได้ หากสามารถอธิบายเหตุผลได้อย่างเหมาะสม (เช่น สามารถสังเกตผลกระทบได้ภายใน 3 เดือน) ซึ่งอาจใช้ข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยาเดิมที่มีอยู่แล้ว โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ

ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตของผลิตภัณฑ์ยาแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (hold-time) ของผลิตภัณฑ์ยาและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน

ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น ตามเหตุผลความจำเป็น

7. เอกสารแสดงความเหมาะสมของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวกับคุณสมบัติที่เกี่ยวข้อง เช่น

- ผลของการทำ Media Fill ครั้งสุดท้าย เพื่อดูการปนเปื้อนของภาชนะบรรจุ

- ผลการศึกษาความเข้ากันได้เพื่อแสดงให้เห็นว่าคุณสมบัติของโปรตีนไม่เปลี่ยนแปลงและยังคงรักษาความปราศจากเชื้อสำหรับยาปราศจากเชื้อและยา multidose รวมทั้งผลการทดสอบจากผู้ใช้งาน

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
65. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้ผลิต/จำหน่าย ของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสยา ซึ่งรวมถึง: (VVG ข้อ55)			
ก. การเพิ่มหรือการเปลี่ยนผู้ผลิต/จำหน่าย หมายเหตุ: การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวกับการเปลี่ยนเนื้อวัสดุหรือรูปทรงหรือขนาดของระบบปิดของภาชนะบรรจุ ดูข้อ 62. เรื่องการดัดแปลงระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสยา	1-2	1-2	MiV-PA
ข. ยกเลิกผู้ผลิต/จำหน่าย	ไม่มี	ไม่มี	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง <ol style="list-style-type: none"> ชนิด เนื้อวัสดุ รูปทรงและขนาด หรือกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อของระบบปิดของภาชนะบรรจุไม่เปลี่ยนแปลง ข้อกำหนดมาตรฐานของส่วนประกอบของระบบปิดของภาชนะบรรจุไม่เปลี่ยนแปลงเกินกว่าเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติ 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา <ol style="list-style-type: none"> จดหมายจากผู้รับอนุญาต รับรองว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงระบบปิดของภาชนะบรรจุ เปรียบเทียบ certificate of analysis หรือสิ่งที่เทียบเท่า สำหรับภาชนะบรรจุของผู้ผลิต/จำหน่ายที่ได้รับอนุญาตกับภาชนะบรรจุของผู้ผลิต/จำหน่ายใหม่ 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
66. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานเพื่อปล่อยผ่านสำหรับ primary container closure หรือ functional secondary container closure (VVG ข้อ56)			
ก. การยกเลิกหัวข้อการทดสอบ	1-2	1-2	MiV-PA
ข. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบ	3	1-2	MiV-PA
ค. การเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์	6-7	1-3	MiV-PA
ง. การเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์แบบ MiV-PA (minor change)	4-7	1-3	MiV-PA
จ. การขยายเกณฑ์การยอมรับ	ไม่มี	1-2	MaV-L2
ฉ. การเพิ่มความเข้มงวดของเกณฑ์การยอมรับ	8	1	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง <ol style="list-style-type: none"> การยกเลิกหัวข้อการทดสอบต้องแสดงให้เห็นว่ามีความเข้าซ้อนกับการทดสอบที่มีอยู่หรือไม่เป็นข้อกำหนดในตำรายาอีกต่อไป การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานต้องไม่มีผลกระทบต่อการทำงานของระบบปิดของภาชนะบรรจุและคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพยา ที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ เกณฑ์การยอมรับไม่มีการเปลี่ยนแปลงจากที่ได้รับอนุญาต ขั้นตอนการวิเคราะห์ใหม่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องเป็นวิธีวิเคราะห์เดียวกัน ผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่าวิธีวิเคราะห์ใหม่หรือวิธีวิเคราะห์ที่มีการปรับเปลี่ยนอย่างน้อยต้องเทียบเท่ากับวิธีวิเคราะห์ที่ได้รับอนุญาต วิธีวิเคราะห์ใหม่หรือวิธีวิเคราะห์ที่มีการปรับเปลี่ยน ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ยังคงมีความแม่นยำ ความถูกต้อง ความไวและความจำเพาะ การแก้ไขเปลี่ยนแปลง ต้องอยู่ภายในช่วงของเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุญาต 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา <ol style="list-style-type: none"> ข้อกำหนดมาตรฐานของภาชนะบรรจุ primary container closure หรือ functional secondary container closure ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง เอกสารแสดงเหตุผลสนับสนุนการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ข้อกำหนดมาตรฐานของภาชนะบรรจุ primary container closure ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง รายละเอียดของวิธีการวิเคราะห์และข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้อง (หากเกี่ยวข้อง) 			

ความคงสภาพ (Stability)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
67. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงอายุของผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งรวมถึง: (VVG ข้อ57)			
ก. การขยายอายุของผลิตภัณฑ์สำหรับ - ผลิตภัณฑ์ในบรรจุภัณฑ์สำหรับจำหน่าย และ/หรือ - หลังจากการเปิดบรรจุภัณฑ์ครั้งแรกและ/หรือ - ภายหลังจากการเจือจางหรือละลายด้วยน้ำยาทำละลาย	ไม่มี	1-5	MaV-L2
ข. การลดอายุของผลิตภัณฑ์สำหรับ - ผลิตภัณฑ์ในบรรจุภัณฑ์สำหรับจำหน่ายและ/หรือ - หลังจากการเปิดบรรจุภัณฑ์ครั้งแรกและ/หรือ - ภายหลังจากการเจือจางหรือละลายด้วยน้ำยาทำละลาย	ไม่มี	1-5	MaV-L2
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ไม่มี			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> ฉลากและเอกสารกำกับยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตามความเหมาะสม) สภาวะการเก็บรักษาและอายุผลิตภัณฑ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตามความเหมาะสม) แผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์หลังจากได้รับอนุญาต เหตุผลสนับสนุนการเปลี่ยนแปลงแบบแผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์หลังได้รับอนุมัติหรือแผนการศึกษาความคงสภาพและคำรับรองในการศึกษาความคงสภาพหลังจากผลิตภัณฑ์ได้รับอนุญาตให้จำหน่าย (Post approval stability protocol and stability commitment) ผลการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ภายใต้สภาวะ/อุณหภูมิจริงที่ครอบคลุมอายุผลิตภัณฑ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง อย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย เว้นแต่มีการอธิบายเหตุผล 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
68. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาหลังจากได้รับอนุญาตให้จำหน่าย ซึ่งรวมถึง: (VVG ข้อ58)			
ก. การเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาและคำรับรองในการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาหลังจากได้รับอนุญาตให้จำหน่าย เช่น ยกเลิกหัวข้อทดสอบ/เปลี่ยนวิธีวิเคราะห์/เปลี่ยนอุณหภูมิในการเก็บรักษา	ไม่มี	1-5	MaV-L2
ข. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบในแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติ	1	1-2, 4-5	MiV-PA
ค. การยกเลิกจุดเวลาที่ทำการทดสอบ ที่ไม่เกินอายุยาที่ได้รับอนุญาต ในแผนการศึกษาความคงสภาพ	2	4-5	MiV-PA
ง. การเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบความปราศจากเชื้อ (sterility test) แทนที่ด้วยการทดสอบความสมบูรณ์ (Integrity test) ของระบบปิดของภาชนะบรรจุแทน	ไม่มี	1-2, 4-5	MaV-L2
	3	4-5	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง <ol style="list-style-type: none"> 1. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบไม่ได้เกิดเนื่องจากความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาหรือพบสารเจือปนใหม่ 2. การยกเลิก time point ที่ศึกษาความคงสภาพต้องเป็นไปตามแนวทางที่เกี่ยวข้อง (ICH Q5C) 3. วิธีที่แสดงให้เห็นถึงความสมบูรณ์ (Integrity) ของระบบปิดของภาชนะบรรจุต้องได้รับอนุมัติมาแล้วจากการแก้ไขเปลี่ยนแปลงก่อนหน้านี้ที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ยา 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา <ol style="list-style-type: none"> 1. วิธีวิเคราะห์แบบเต็มหรือแบบย่อ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 3. สภาวะการเก็บรักษาและอายุผลิตภัณฑ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตามความเหมาะสม) 4. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol) พร้อมเหตุผลในการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง และหนังสือรับรองจากผู้ผลิตว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ 5. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าวิธีการวิเคราะห์ที่ได้รับอนุมัติ และวิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง มีความเท่าเทียมกัน 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
69. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ยาหรือผลิตภัณฑ์ยาหลังผสมด้วยน้ำยาทำลาย (VVG ข้อ59)			
ก. การเพิ่มหรือการเปลี่ยนสภาวะการเก็บรักษา เช่น การขยายหรือลดช่วงอุณหภูมิ การเพิ่มหรือเปลี่ยนสภาวะช่วงโซ่อุณหภูมิที่ควบคุม	ไม่มี	1-4, 6	MaV-L2
ข. การเพิ่มค่าเตือน เช่น ห้ามแช่แข็ง	ไม่มี	1, 2, 4, 5	MaV-L2
ค. การยกเลิกค่าเตือน เช่น ห้ามแช่แข็ง	ไม่มี	1, 2, 4, 6	MaV-L2
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ไม่มี			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> 1. ฉลากและเอกสารกำกับยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในกรณีที่เกี่ยวข้อง) 2. สภาวะการเก็บรักษาและอายุยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 3. แผนและคำรับรองในการศึกษาความคงสภาพผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงหลังจากได้รับอนุญาตให้จำหน่าย 4. เอกสารแสดงเหตุผลในการเปลี่ยนสภาวะการเก็บรักษาและค่าเตือนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 5. ผลการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ภายใต้สภาวะที่เหมาะสมซึ่งครอบคลุมอายุยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจำนวน 1 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายวันแต่จะชี้แจงเหตุผลได้ 6. ผลการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ภายใต้สภาวะที่เหมาะสมซึ่งครอบคลุมอายุยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายวันแต่จะชี้แจงเหตุผลได้ 			

ภาคผนวก 4

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์ด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
<p>70. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงและ/หรือการเพิ่มข้อบ่งใช้ ขนาดและแผนการให้ยา กลุ่มผู้ป่วยหรือข้อมูลทางด้านคลินิกซึ่งเป็นการขยายการใช้ยา (VVG ข้อ60)</p> <p>การแก้ไขเปลี่ยนแปลงด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย เช่น</p> <ul style="list-style-type: none">- การแก้ไขข้อบ่งใช้ก) การเพิ่มข้อบ่งใช้ใหม่ เช่น การรักษาโรคที่ไม่ได้ระบุมาก่อนหน้านี้ข) การแก้ไขเพิ่มเติมจากข้อบ่งใช้เดิมที่ได้รับอนุญาตแล้ว เช่น การขยายช่วงอายุของผู้ใช้ยา หรือการจำกัดข้อบ่งใช้ โดยพิจารณาจากผลการศึกษาทางคลินิกที่แสดงให้เห็นว่าขาดประสิทธิผลในการรักษา- การแก้ไขขนาดและแผนการให้ยา- การแก้ไขข้อมูลการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเฉพาะ เช่น การเพิ่มข้อมูลการใช้ยาในสตรีมีครรภ์ หรือผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง- การเพิ่มข้อมูลการใช้ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาอื่น- การเพิ่มวิธีใหม่ในการบริหารยาใหม่ (a new route of administration)- การเพิ่มรูปแบบใหม่ของยา เช่น การใช้รูปแบบยา a suspension for injection แทนการใช้ในรูปแบบ lyophilized cake- การเพิ่มความแรงใหม่ของยา- การเพิ่มอุปกรณ์ในการนำส่งยาใหม่ (a new delivery device) เช่น การเพิ่มปากการบรรจุยาพร้อมฉีดยา หรือ กระบอกฉีดยา a prefilled syringe หรือ pen- การเปลี่ยนแปลงการวัดการบริหารความเสี่ยงที่มีอยู่ค) การยกเลิกวิธีการบริหารยา รูปแบบผลิตภัณฑ์ และ/หรือความแรงเดิม เนื่องจากเหตุผลด้านความปลอดภัยข) การยกเลิกข้อห้าม (contraindication) เช่น การใช้ในสตรีมีครรภ์ค) การเปลี่ยนจากข้อห้ามเป็นคำเตือน	1,2	1-7	MaV-L1

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
<p>71. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงฉลากและเอกสารกำกับยา (VVG ข้อ61)</p> <p>การแก้ไขเปลี่ยนแปลงฉลากและเอกสารกำกับยา ซึ่งมีผลต่อการใช้ทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ เช่น</p> <ul style="list-style-type: none"> - การเพิ่มเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ระบุได้ว่ามีสาเหตุจากการใช้ยาชีววัตถุ - การเปลี่ยนความถี่ของเหตุการณ์ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่กำหนด - การเพิ่มข้อห้ามหรือคำเตือน (เช่น การระบุประชากรย่อยเฉพาะที่มีความเสี่ยงมากขึ้น เช่น บุคคลที่มีเงื่อนไขร่วม หรือรับประทานยาอื่นร่วม หรือกลุ่มอายุเฉพาะ) <p>การเปลี่ยนแปลงนี้อาจรวมถึงข้อกำหนดของการบริหารจัดการความเสี่ยงที่แนะนำ</p> <ul style="list-style-type: none"> - การเข้มงวด การทำให้ชัดเจน หรือการแก้ไขข้อความของฉลากและเอกสารกำกับยาที่เกี่ยวข้องกับข้อห้าม คำเตือน ข้อควรระวัง และอาการไม่พึงประสงค์ - การแก้ไขคำแนะนำสำหรับการใช้ รวมถึงขนาด การจัดการและการเตรียมสำหรับการบริหารจัดการ เพื่อความเหมาะสมของการใช้ยาชีววัตถุอย่างปลอดภัย 	1,2,3	1-5	MaV-L1
<p>72. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงฉลากและเอกสารกำกับยา (ตามข้อกำหนดการแสดงผลและเอกสารกำกับยาของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา) รวมถึง</p> <p>ก. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงการจัดวางรูปภาพ/รูปแบบโดยความหมายไม่เปลี่ยนแปลง</p> <p>ข. การเพิ่ม/ยกเลิก/แทนที่รูปภาพ แผนภาพ บาร์โค้ด สัญลักษณ์ และ/หรือข้อความโดยไม่ทำให้เข้าใจผิดในข้อบ่งใช้ที่ไม่ได้รับอนุญาต</p> <p>ค. การเพิ่ม/เปลี่ยนแปลงคำหรือข้อความของคำเตือน ข้อควรระวัง ข้อห้ามใช้และ/หรืออาการไม่พึงประสงค์ที่ได้รับอนุญาตแล้ว ให้เข้มงวดมากขึ้นในฉลากและเอกสารกำกับยา</p> <p>ง. การจำกัดกลุ่มเป้าหมายของการใช้ผลิตภัณฑ์ให้ลดลง</p> <p>จ. การยกเลิกข้อบ่งใช้</p> <p>ฉ. การเปลี่ยนแปลงรายละเอียดของผู้จัดจำหน่าย (VVG</p>	1,4	1,2,8,9	MiV-PA

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
<p>ข้อ62)</p> <p>การแก้ไขเปลี่ยนแปลงฉลากและเอกสารกำกับยาด้านการบริหารจัดการ เช่น</p> <ul style="list-style-type: none"> - การเปลี่ยนแปลงชื่อผลิตภัณฑ์ หรือชื่อการค้า - การเปลี่ยนชื่อผู้รับอนุญาต และ/หรือผู้ผลิต (เช่น การเปลี่ยนชื่อเนื่องจากการรวมบริษัท) - การเปลี่ยนแปลงข้อมูลติดต่อสำหรับผู้รับอนุญาต (เช่น หมายเลขโทรศัพท์สำหรับให้บริการลูกค้า หรือที่อยู่เว็บไซต์) หรือชื่อผู้จัดจำหน่าย - การเปลี่ยนแปลงระดับเล็กน้อยของการจัดวางรูปภาพ/รูปแบบ หรือแก้ไขข้อผิดพลาดจากการพิมพ์โดยความหมายไม่เปลี่ยนแปลง - การเปลี่ยนแปลงข้อมูลที่มีอยู่สำหรับเอกสารอ้างอิง (referenced literature) โดยไม่เพิ่มหรือลบอ้างอิง (references) - การเปลี่ยนแปลงที่ทำตามหนังสือที่เป็นทางการ (an official compendium) เช่น การเปลี่ยนชื่อสามัญ (common name) - การเปลี่ยนเนื้อหาระดับเล็กน้อย เพื่อเพิ่มความชัดเจนของข้อความนั้นให้สอดคล้องกับข้อความมาตรฐานทั่วไป เช่น การเปลี่ยนจาก not recommended for children เป็น not for use in children 			
<p>เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (นำของ VVG มาใช้)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ฉลากและเอกสารกำกับยา ในที่นี้ หมายถึง เอกสารกำกับยา (Package Insert) เอกสารกำกับยาสำหรับผู้ป่วย ฉลากบนกล่องบรรจุยา/บรรจุภัณฑ์ ฉลากยาต้านใน และ/หรือฉลากยาบนบลิสเตอร์หรือสตริป 2. เป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่สืบเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงข้อมูลสรุปของผลิตภัณฑ์ตามแบบ Summary of Product Characteristics (SmPC) หรือเอกสารอื่นๆ ที่เทียบเท่า เช่น เอกสาร USPI 3. เป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ไม่ใช่การแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับรอง (MiV) และไม่อยู่ในขอบเขตภายใต้หัวข้อ 60. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงและ/หรือการเพิ่มข้อบ่งใช้ ขนาดและแผนการให้ยา กลุ่มผู้ป่วยหรือข้อมูลทางด้านคลินิก ซึ่งเป็นการขยายการใช้ยา 4. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้ ต้องไม่ใช่การแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับหลัก (MaV) และต้องไม่เป็นข้อมูลที่ส่งเสริมการขายกรณีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับหลัก (MaV) ของฉลากและเอกสารกำกับยา ให้ดำเนินการตามหัวข้อ 61. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงฉลากและเอกสารกำกับยา 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
<p>เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา (นำของ VVG มาใช้)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ฉลากและเอกสารกำกับยาฉบับที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน 2. ฉลากและเอกสารกำกับยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง และฉบับที่แสดงการเปรียบเทียบข้อความที่แก้ไขให้ชัดเจน 3. เอกสารแสดงผลในการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 4. รายงานของผู้เชี่ยวชาญทางคลินิก (Clinical expert reports) และ/หรือรายงานการศึกษาวิจัยทางคลินิก (ในกรณีที่เกี่ยวข้อง) 5. เอกสารกำกับยา (Package Insert) ข้อมูลสรุปผลิตภัณฑ์ตามแบบ Summary of Product Characteristics (SmPC) หรือเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับอนุญาตจากหน่วยงานกำกับดูแลที่อ้างอิง หรือประเทศผู้ผลิตซึ่งระบุข้อความที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในกรณีที่เกี่ยวข้อง) 6. หนังสืออนุญาตจากประเทศผู้ผลิตหรือประเทศอ้างอิง ซึ่งอนุญาตข้อบ่งใช้ใหม่ หรือขนาดและแผนการให้ยาใหม่ (ในกรณีที่เกี่ยวข้อง) 7. เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลการศึกษาทางคลินิก ตามคู่มือหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบ ASEAN (ACTD) ส่วนที่ 4 (ในกรณีที่เกี่ยวข้อง) 8. หนังสือจากผู้รับอนุญาต รับรองว่ามีการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเฉพาะ เรื่องตามหัวข้อข้างต้น โดยรายละเอียดอื่นๆ ไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง 9. เอกสารที่เกี่ยวข้อง/เอกสารอ้างอิงเพื่อสนับสนุนส่วนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในกรณีที่เกี่ยวข้อง) 			