

## 9

## การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่และการติดตามหลังการใช้

ภญ.ดร.ธารกมล จันทร์ประภาพ  
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

## การวิจัยและพัฒนาายาใหม่ (New Drug Development)

การวิจัยและพัฒนาายาใหม่หนึ่งตัวยานั้นจำเป็นต้องใช้กระบวนการวิจัยทางวิทยาศาสตร์ต่างๆ มากมายหลายสาขาที่ซับซ้อน อันได้แก่ การศึกษาวิจัยทางเคมี ชีววิทยา การทดสอบในสัตว์ทดลอง การศึกษาวิจัยทางคลินิกในคน เป็นต้น ซึ่งต้องใช้ระยะเวลายาวนานและจำนวนเงินมหาศาล โดยเฉลี่ยใช้เวลาประมาณ 10 - 15 ปี จำนวนเงินเฉลี่ย 1,200 ล้านดอลลาร์สหรัฐอเมริกา จากประวัติการค้นคว้าที่ผ่านมาพบว่า ประมาณ 5 ใน ทุก 5,000 ตัวยาที่น่าสนใจมาทดสอบในสัตว์ทดลองเท่านั้นที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และมีความปลอดภัยเพียงพอที่จะนำมาศึกษาในคน และมีเพียง 1 ใน 5 ตัวยาที่น่าสนใจมาทดสอบในคนแล้วประสบความสำเร็จที่จะนำยานี้ออกจำหน่ายสู่ท้องตลาดได้ นั่นหมายถึง โอกาสที่จะค้นพบยาใหม่ 1 ตัวยาที่น่าสนใจใช้ประโยชน์ได้มีประมาณ 1 : 5000 เท่านั้น

ขั้นตอนของการวิจัยและพัฒนาายาใหม่จนกระทั่งได้รับอนุมัติให้จำหน่ายในท้องตลาด สามารถสรุปได้ดังแสดงในรูปที่ 1

รูปที่ 1 ขั้นตอนการวิจัยและพัฒนาายาใหม่จนได้รับอนุมัติให้จำหน่ายในท้องตลาด

	Discovery/ Preclinical Testing	Clinical Trials			FDA	Phase 4
		Phase 1	Phase 2	Phase 3		
Years	6.5	1.5	2	3.5	1.5	Additional post-marketing testing required by FDA
Test Population	Laboratory and animal studies	20 to 100 healthy volunteers	100 to 500 patient volunteers	1,000 to 5,000 patient volunteers	Review And approval process	
Purpose	Assess safety and biological activity	Determine safety and dosage	Evaluate effectiveness look for side effects	Confirm effectiveness monitor adverse reactions from long-term use		
Success Rate	5,000 Compounds evaluated	5 enter trials			1 approved	

ที่มา Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, [www.phrma.org](http://www.phrma.org)  
The Hepatitis B Foundation: About Drug Development, [www.hepb.org/patients/about\\_dev.htm](http://www.hepb.org/patients/about_dev.htm)

การวิจัยและพัฒนาายาใหม่ ประกอบด้วยขั้นตอนหลักที่สำคัญ กล่าวคือ ขั้นตอนแรกเป็นการค้นพบตัวยา ซึ่งเกิดจากการค้นคว้าวิจัยทางเคมีและชีววิทยา การทดสอบเบื้องต้นในสัตว์ทดลองเกี่ยวกับ pharmacology, acute toxicity, pharmacokinetics เพื่อคัดเลือกตัวยาที่เหมาะสมที่สุดนำไปทดสอบในขั้นต่อไป ขั้นตอนที่สองคือ Pre-clinical development เป็นการทดสอบในสัตว์ทดลอง เพื่อประเมินความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และความเป็นพิษของยา โดยศึกษาเกี่ยวกับ subchronic toxicology, pharma-

cokinetics, drug metabolism, mechanism of action, pharmacology เพิ่มเติม เพื่อหา route and frequency of administration ที่เหมาะสมที่สุด เพื่อเป็นข้อมูลในการวางแผนและกำหนดรูปแบบการศึกษาวิจัยในคนต่อไป ในขั้นตอนนี้จะมีการวิจัยพัฒนาสูตรยาและกระบวนการผลิต รูปแบบยาที่จะใช้ ในคนพร้อมกันไปด้วย ขั้นตอนที่สาม คือ Clinical Trials development เป็นการศึกษาวิจัยทางคลินิกในคน ซึ่งแบ่งได้เป็น 3 phases

**Phase 1** เป็นการนำยามาศึกษาในคนเป็นครั้งแรกจึงต้องมีการติดตามเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด โดยทั่วไป ทำในอาสาสมัครสุขภาพดี ประมาณ 20 - 100 คน (หรืออาจถึง 200 คน) และในบางกรณีอาจทำในผู้ป่วยสำหรับยาที่มีความเสี่ยงต่อความเป็นพิษสูง เช่น cytotoxic drugs การศึกษาในเฟสนี้ เพื่อศึกษาถึงความปลอดภัยเบื้องต้นของยา absorption, metabolism, pharmacologic action ของยาในคน รวมถึงช่วงขนาดยาที่มีความทนต่อยา และ side effects ที่เกิดขึ้นเมื่อมีการเพิ่มขนาดยา รวมทั้งอาจมีวัตถุประสงค์รองในการศึกษาเบื้องต้นถึงฤทธิ์ของยา ผลการศึกษาใน phase 1 ซึ่งเกี่ยวกับ pharmacokinetic และ pharmacodynamic ของยา จะถูกนำไปวางแผนและกำหนดรูปแบบการศึกษาใน phase 2 ต่อไป

**Phase 2** เป็นการนำยามาศึกษาในผู้ป่วยเป็นครั้งแรก ซึ่งต้องมีรูปแบบเป็น well-controlled Clinical Trials ที่ต้องมีการติดตามและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด โดยทั่วไปทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนค่อนข้างน้อย ประมาณ 100 - 500 คน เพื่อประเมินช่วงขนาดยาและแผนการให้ยาที่เหมาะสมและประสิทธิผลของยา ตามข้อบ่งใช้ที่ตั้งเป้าหมายไว้ รวมทั้งศึกษาเกี่ยวกับ short term side effects and risks ของยา

**Phase 3** เป็นการนำยามาศึกษาในผู้ป่วยที่ขยายวงกว้างขึ้น โดยทั่วไปประมาณ 1000 - 5000 คน โดยมีรูปแบบเป็น controlled หรือ Uncontrolled Clinical Trials เป็นการศึกษาที่ทำหลังจาก ได้หลักฐานข้อมูลเบื้องต้นจาก Phase 2 แล้วเกี่ยวกับขนาดยาที่เหมาะสม รวมทั้งประสิทธิผลตามข้อบ่งใช้ และความปลอดภัยของยาในเบื้องต้น Phase 3 มีวัตถุประสงค์เพื่อที่จะรวบรวมข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับประสิทธิผล และความปลอดภัยของยา เพื่อยืนยันประโยชน์ในการรักษาของยา ซึ่งข้อมูลจากการศึกษานี้จะใช้เพื่อประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของยาในภาพรวมทั้งหมด (Overall benefit-risk relationship) และให้ได้ข้อมูลพื้นฐานเพียงพอในการจัดทำฉลากและเอกสารกำกับยาสำหรับแพทย์ผู้จ่าย

ยาที่ผ่านการศึกษาวิจัยในขั้นตอนดังกล่าวข้างต้นทั้งหมดแล้ว สามารถนำไปยื่นคำขอต่อหน่วยงานควบคุมยาประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพื่อขออนุมัติให้จำหน่ายออกสู่ท้องตลาดได้

หลังจากที่ยาได้รับอนุมัติให้จำหน่ายออกสู่ท้องตลาดแล้ว ยังมีการศึกษาวิจัยทางคลินิกต่อไปอีก ซึ่งเรียกว่า Phase 4 Clinical Trials การศึกษาในเฟสนี้ ไม่จำเป็นสำหรับใช้เป็นข้อมูลในการขึ้นทะเบียนตำรับยา แต่เป็นการศึกษาเพื่อให้ได้ข้อมูลสนับสนุนการใช้ยาอย่างเหมาะสม เพื่อให้การใช้ยามีประโยชน์สูงสุดอาจเป็นศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเมื่อมีการใช้ยาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นและใช้ยาเป็นเวลานานขึ้น comparative effectiveness studies, studies of mortality/morbidity outcomes, pharmacoeconomic studies เป็นต้น

### ขอบเขตของยาใหม่ (New Drugs)

ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่ (New Drugs) หมายถึง

1. ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญเป็นตัวยาใหม่ (New Chemical Entities) หรืออนุพันธ์ใหม่ รวมถึงสารประกอบเชิงซ้อน เอสเทอร์ หรือเกลือใหม่ ที่ไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อน

2. ยาที่มีข้อบ่งชี้ใหม่ (New Indication)
3. ตำรับยาที่เป็นสูตรผสมใหม่ (New Combination) ซึ่งหมายถึง ตำรับยาผสมที่ประกอบ ด้วยตัวยาใหม่และ/หรือ ตัวยาสำคัญที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วตั้งแต่ 2 ชนิดผสมกันแต่ไม่ซ้ำกับตำรับยาผสมที่ขึ้นทะเบียนแล้ว
4. ยาที่มีรูปแบบใหม่ของการให้ยา (New Delivery System) โดยเป็นการพัฒนาระบบนำส่งยาแบบใหม่ซึ่งทำให้ Bioavailability ของยาแตกต่างไปจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญ
5. ยาที่มีช่องทางการให้ยาแบบใหม่ (New Route of Administration)
6. ยาที่มีรูปแบบใหม่ (New Dosage Form) ของยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว
7. ยาที่มีความแรงใหม่ (New strength) ของยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว

### ขั้นตอนการขึ้นทะเบียน

การขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่แบ่งเป็น 2 ขั้นตอน คือ

1. การขออนุญาตผลิตยาตัวอย่างเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามแบบ ผ.ย. 8 หรือนำส่งยาตัวอย่างเข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบ น.ย.8 ยื่นคำขอ ณ ศูนย์บริการผลิตภัณฑ์สุขภาพเบ็ดเสร็จ (One Stop Service Center) สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
2. การยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามแบบ ท.ย. 1 และแบบ ย.1 ยื่นคำขอ ณ ศูนย์บริการผลิตภัณฑ์สุขภาพเบ็ดเสร็จ (One Stop Service Center) สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

### หลักเกณฑ์การยื่นคำขออนุญาตผลิตยาตัวอย่าง / นำหรือส่งยาตัวอย่างเข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา

1. ผู้มีสิทธิยื่นคำขอคือ ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน / นำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร
2. ขั้นตอนการดำเนินการ มีดังต่อไปนี้
  - 2.1 ยื่นคำขออนุญาตผลิตยาตัวอย่างเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามแบบ ผ.ย. 8 / นำหรือส่งตัวอย่างเข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามแบบ น.ย. 8 โดยกรอกรายละเอียดและแนบหลักฐานตามที่ระบุไว้ในข้อ 3 ให้ครบถ้วน และยื่นคำขอ ณ ศูนย์บริการผลิตภัณฑ์สุขภาพเบ็ดเสร็จ (One Stop Service Center) สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และรอการอนุมัติ
  - 2.2 เมื่อเจ้าหน้าที่พิจารณาและอนุมัติแล้ว จะมอบแบบ ผ.ย. 8 / น.ย. 8 ที่ได้รับอนุมัติแล้วแก่ผู้ยื่นคำขอจำนวน 1 ฉบับ เพื่อให้ผู้ยื่นคำขอใช้เป็นหลักฐานในการผลิต / นำหรือส่งยาตัวอย่างเข้ามาในราชอาณาจักรและนำยาตัวอย่างพร้อมทั้งแบบ ผ.ย.8/น.ย.8 ที่ได้รับอนุมัติยื่นพร้อมคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามขั้นตอนต่อไป
3. เอกสารที่ใช้
  - 3.1 แบบ ผ.ย. 8 หรือ น.ย. 8 จำนวน 2 ชุด
  - 3.2 ฉลากยาทุกขนาดบรรจุ

### 3.3 เอกสารกำกับยา

### 3.4 สำเนาใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน หรือสำเนาใบอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

#### การขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบ ASEAN Harmonization

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ออกประกาศ ฯ เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาตามข้อตกลง ASEAN Harmonization Product on Pharmaceutical Registration ลงวันที่ 26 ธันวาคม พ.ศ. 2551 กำหนดให้การยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ ยาใหม่ ยาสามัญใหม่ และยาชีววัตถุ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2552 เป็นต้นไป ให้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบ ASEAN Harmonization เพียงแบบเดียว โดยยาใหม่ (New Drugs) ให้ยื่นคำขอตาม คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) แบบ ASEAN Harmonization และข้อกำหนดและเอกสารที่ต้องยื่นในการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) แบบ ASEAN Harmonization จำแนกตามประเภทยาใหม่

#### หลักเกณฑ์การยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่

##### ข้อ 1. ผู้มีสิทธิยื่นคำขอ

ได้แก่ ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน / นำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักรที่ได้รับอนุญาตให้ผลิตหรือนำส่งยาตัวอย่างแล้ว

##### ข้อ 2. เอกสารที่ใช้ในการยื่นคำขอ

เอกสารที่ใช้ในการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา [ASEAN COMMON TECHNICAL DOSSIER (ACTD) FOR THE REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE] สำหรับยาใหม่ (New Drugs) ประกอบด้วย 4 ส่วน (Parts) ดังนี้

ส่วนที่ 1 (Part 1) เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (ADMINISTRATIVE DATA AND PRODUCT INFORMATION)

ส่วนที่ 2 (Part 2) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพของยา (QUALITY DOCUMENT)

ส่วนที่ 3 (Part 3) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (NONCLINICAL DOCUMENT)

ส่วนที่ 4 (Part 4) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (CLINICAL DOCUMENT)

##### ข้อ 3. เอกสารส่วนที่ 1 (Part 1): เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (ADMINISTRATIVE DATA AND PRODUCT INFORMATION)

เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย 3 ตอน (Section) ได้แก่ ตอนที่ A, B และ C

- ตอนที่ A คำนำ (Introduction) เป็นการกล่าวนำเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ยาที่จะขอขึ้นทะเบียนให้ใช้ข้อความดังนี้

“เอกสารส่วนนี้เป็นข้อมูลทั่วไปและข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาซึ่งใช้ประกอบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบ ASEAN Harmonization ของผลิตภัณฑ์ยาชื่อ..... เลขรับที่.....”

- ตอนที่ B สารบัญ (Table of Contents) เป็นสารบัญเอกสารทั้งหมดที่ยื่นในส่วนที่ 1

- ตอนที่ C เอกสารที่ยื่นประกอบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาในส่วนข้อมูลทั่วไป และข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (Documents required for registration) มีดังนี้

1. แบบฟอร์มคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ได้แก่

- 1.1 แบบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ท.ย.1)
- 1.2 แบบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบ ASEAN HARMONIZATION (แบบ ย.1)

ข้อความที่กรอกในแบบฟอร์มให้ใช้ภาษาไทย / ภาษาอังกฤษ โดยใช้ภาษาไทยเป็นหลัก

2. หนังสือรับรองต่างๆ (Certificates)

2.1 กรณีที่ผลิตภัณฑ์ ผลิตภายในประเทศ ได้แก่

- สำเนาใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน
- สำเนาหนังสือรับรอง GMP ของผู้ผลิต

2.2 กรณีที่ผลิตภัณฑ์นำเข้าหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักร

- สำเนาใบอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร
- หนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ยา (Certificate of Pharmaceutical Product) ตามรูปแบบที่แนะนำโดยองค์การอนามัยโลกหรือหนังสือรับรองการจำหน่าย (Certificate of Free Sale) หรือหนังสือรับรองรูปแบบอื่นที่มีเนื้อหาตามข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
- สำเนาหนังสือรับรอง GMP ของผู้ผลิตต่างประเทศ (กรณีไม่มีแสดงในหนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ยาหรือหนังสือรับรองการจำหน่าย)

3. ฉลาก (Labeling) ต้องมีข้อความครบถ้วนตามที่กำหนดไว้

4. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (Product Information) ต้องมีข้อความครบถ้วนตามที่กำหนดไว้

4.1 ข้อมูลโดยสรุปของผลิตภัณฑ์ตามแบบ Summary of Product Characteristics (SPC) หรือ Product Data Sheet

4.2 เอกสารกำกับยา (Package Insert, PI)

4.3 เอกสารข้อมูลสำหรับผู้ป่วย (Patient Information Leaflet, PIL)

แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยา

- (1) ผลิตภัณฑ์ยาใหม่ประเภท NCE ต้องส่งเอกสาร SPC แต่หากผู้ยื่นคำขอไม่ประสงค์จะใช้ SPC เป็นเอกสารกำกับยาโดยจะใช้ PI เป็นเอกสารกำกับยาต้องส่ง PI มาให้พิจารณาด้วย
- (2) ผลิตภัณฑ์ยาใหม่ประเภทอื่นๆที่มีใช้ NCE ผู้ยื่นคำขอสามารถเลือกใช้ SPC หรือ PI เป็นเอกสารกำกับยาก็ได้ ทั้งนี้หากไม่ใช้ SPC เป็นเอกสารกำกับยา ไม่จำเป็นต้องยื่นเอกสารดังกล่าว
- (3) ผลิตภัณฑ์ยาใหม่ทุกประเภทอาจใช้ PIL เป็นเอกสารกำกับยาร่วมกับ SPC/PI ได้แต่ไม่ให้ใช้ PIL เป็นเอกสารกำกับยาเพียงอย่างเดียว ทั้งนี้หากใช้ PIL เป็นเอกสารกำกับยาร่วมด้วยต้องส่ง PIL มาให้พิจารณาด้วย
- (4) ต้องมีเอกสารกำกับยาภาษาไทย ส่วนภาษาอังกฤษหากมีให้ส่งมาด้วย สำหรับเอกสารกำกับยาภาษาอื่นๆ ให้รับรองว่าใช้ตรงตามภาษาไทยที่ได้รับอนุญาต

ถ้ามีเอกสารกำกับยาภาษาอื่นๆ เพื่อการส่งออก ให้แนบมาด้วย และรับรองว่าเป็นเอกสารกำกับยาเพื่อการส่งออกเท่านั้น

5. แบบ ผย.8 หรือ นย.8 ที่ได้รับอนุมัติแล้ว
6. คำรับรองผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียน (Applicant declaration) ได้แก่
  - 6.1 คำรับรองผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา
  - 6.2 คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่
  - 6.3 คำรับรองการแจ้งข้อมูลการขึ้นทะเบียนยาในประเทศต่าง ๆ
  - 6.4 คำรับรองการแจ้งข้อมูลสิทธิบัตรยา
  - 6.5 คำรับรองอื่นๆ (ถ้ามี) เช่น
    - คำรับรองในการส่งเอกสารเพิ่มเติมในการศึกษาความคงสภาพของยา
    - คำรับรองเงื่อนไขในการขึ้นทะเบียนตำรับยาเฉพาะกลุ่ม (กรณีที่ยาที่จำหน่ายได้เฉพาะในโรงพยาบาล / สถานพยาบาล)
    - คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อการส่งออกต่างประเทศ
    - หนังสือติดต่อกันระหว่างประเทศผู้ค้า หรือ Invoice หรือ Proforma Invoice หรือ Letter of Credit (กรณีส่งออก)
    - หนังสือแจ้งชื่อยาสำหรับส่งออก (กรณีที่มีชื่อยาสำหรับส่งออก)
    - หนังสือมอบอำนาจ
7. รูปถ่ายยาที่ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาซึ่งแสดงรูปร่างลักษณะและสียาที่ชัดเจน เฉพาะยาเม็ด แคปซูลและยาเหน็บ
8. ข้อมูลเปรียบเทียบข้อดี - ข้อเสีย ระหว่างยาใหม่ที่ขอขึ้นทะเบียนกับยาในกลุ่มการบำบัดรักษาโรคเดียวกันที่ได้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยแล้วทั้งในแง่ประสิทธิผลและความปลอดภัย
9. แบบบันทึกข้อมูลทะเบียนตำรับยา

#### **ข้อ 4. เอกสารส่วนที่ 2 (Part 2) : เอกสารหลักฐานแสดงคุณภาพของยา (Quality Document)**

เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย 4 ตอน (Section) ได้แก่ ตอนที่ A, B, C และ D

- ตอนที่ A สารบัญ (Table of Contents) เป็นสารบัญเอกสารทั้งหมดที่ยื่นในส่วนที่ 2
- ตอนที่ B บทสรุปโดยรวมด้านคุณภาพ (Quality Overall Summary)
- ตอนที่ C เนื้อหาข้อมูล (Body of Data)
- ตอนที่ D เอกสารอ้างอิงที่สำคัญซึ่งได้รับการตีพิมพ์ (Key Literature References)

โดยรายละเอียดเอกสารที่ต้องยื่น ได้แก่

#### **S วัตถุอันตรายสำคัญ (Drug Substance)**

- S1 ข้อมูลทั่วไป (General Information)
- S2 การผลิต (Manufacture)
- S3 การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterisation)
- S4 การควบคุมวัตถุอันตรายสำคัญ (Control of Drug Substance)
- S5 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)
- S6 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)

S7 ความคงสภาพ (Stability)

## **P ผลิตภัณฑ์ยา (DRUG PRODUCT)**

P1 ลักษณะยาและส่วนประกอบ (Description and Composition)

P2 การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)

P3 การผลิต (Manufacture)

P4 การควบคุมสารปรุงแต่ง (Control of Excipients)

P5 การควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Control of Finished Product)

P6 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)

P7 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)

P8 ความคงสภาพ (Stability)

P9 หลักฐานความสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา (Product Interchangeability Equivalence Evidence)

### **ข้อ 5. เอกสารส่วนที่ 3 (Part 3) : เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (Nonclinical Document )**

เอกสารส่วนนี้ ประกอบด้วย 5 ตอน (Section) ได้แก่ ตอนที่ A, B, C, D, และ E

- ตอนที่ A สารบัญ (Table of Contents) เป็นสารบัญเอกสารทั้งหมดที่ยื่นในส่วนที่ 3
- ตอนที่ B ภาพรวมของข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (Nonclinical Overview)
- ตอนที่ C บทสรุปของข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกในลักษณะคำบรรยายและตาราง (Nonclinical Summary : Written and Tabulated)
- ตอนที่ D รายงานการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (ตามที่ต้องการ) (Nonclinical Study Report) (as requested)
- ตอนที่ E รายการเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (List of Key Literature References)

โดยรายละเอียดเอกสารที่ต้องยื่น ได้แก่

1. เภสัชวิทยา (Pharmacology)
  - เภสัชพลศาสตร์ปฐมภูมิ (Primary Pharmacodynamics)
  - เภสัชพลศาสตร์ทุติยภูมิ (Secondary Pharmacodynamics)
  - เภสัชวิทยาความปลอดภัย (Safety Pharmacology)
  - อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics Drug Interactions)
2. เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)
  - วิธีวิเคราะห์และรายงานการตรวจสอบความถูกต้อง (Analytical Methods and Validation Reports)
  - การดูดซึม (Absorption)
  - การกระจายยา (Distribution)
  - เมแทบอลิซึม (Metabolism)
  - การขับถ่ายยา (Excretion)

- อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชจลนศาสตร์ Pharmacokinetics Drug Interaction (non-clinical)
  - การศึกษาอื่นๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Other Pharmacokinetics studies)
3. พิษวิทยา (Toxicology)
- ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาครั้งเดียว (Single dose toxicity)
  - ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำๆ (Repeat dose toxicity)
  - ความเป็นพิษทางพันธุกรรม (Genotoxicity)
  - การก่อมะเร็ง (Carcinogenicity)
  - ความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อน (Reproductive and developmental Toxicity)
  - ความทนเฉพาะที่ (Local tolerance)
  - การศึกษาอื่นๆ ทางพิษวิทยา (ถ้ามี) (Other toxicity studies, if available)

**ข้อ 6. เอกสารส่วนที่ 4 (Part 4) : เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Document)**

เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย 6 ตอน (Section) ได้แก่ตอนที่ A, B, C, D, E และ F

- ตอนที่ A สารบัญญ (Table of Contents) เป็นสารบัญญเอกสารทั้งหมดที่ยื่นในส่วนที่ 4
- ตอนที่ B ภาพรวมของข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Overview)
- ตอนที่ C บทสรุปของข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Summary)
- ตอนที่ D ตารางรายการของการศึกษาทางคลินิกทั้งหมด (Tabular Listing of All Clinical Studies)
- ตอนที่ E รายงานการศึกษาทางคลินิก (ถ้ามี) (Clinical Study Reports) ( If applicable)
- ตอนที่ F รายการของเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (List of Key Literature References)

โดยรายละเอียดเอกสารที่ต้องยื่น ได้แก่

- รายงานการศึกษาของชีวเภสัชกรรม (Report of Biopharmaceutic Studies) เช่น Bioavailability (BA) and Bioequivalence (BE) Studies
- รายงานการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ชีววัสดุจากมนุษย์ (Report of Studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials)
- รายงานการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในมนุษย์ (Report of Human Pharmacokinetic (PK) Studies)
- รายงานการศึกษาเภสัชพลศาสตร์ในมนุษย์ (Report of Human Pharmacodynamic (PD) Studies)
- รายงานการศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย (Report of Efficacy and Safety Studies)
- รายงานของประสบการณ์หลังจากการจำหน่ายยา (Report of Post-Marketing Experience)
- รายการของเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (List of Key Literature References)



## การพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่

การประเมินคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ดำเนินการโดยคณะผู้เชี่ยวชาญที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแต่งตั้ง ซึ่งเป็นผู้เชี่ยวชาญสาขาต่างๆ จากคณะเภสัชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ราชวิทยาลัย แพทย์เฉพาะทางสาขาต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งผู้เชี่ยวชาญจากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา คณะผู้เชี่ยวชาญพิจารณาคำรับยาที่มีตัวยาสำคัญเป็นตัวยาใหม่แต่ละตำรับ ประกอบด้วย ผู้เชี่ยวชาญด้านเคมีและเภสัชกรรม 2 คน ผู้เชี่ยวชาญด้านเภสัชวิทยาและพิษวิทยา 2 คน และผู้เชี่ยวชาญด้านคลินิก 2 คน กรณีที่ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญไม่เป็นเอกฉันท์ หรือยาที่อาจก่อให้เกิดผลกระทบในด้านอื่นๆ หรืออาจก่อให้เกิดปัญหาทางสังคมและอาจมีการนำมาใช้ในทางที่ผิดได้ง่าย หรือกรณียาจำเป็นเร่งด่วนที่ขอผ่อนผันการยื่นข้อมูลบางประการ จะนำเสนอคณะกรรมการพิจารณาการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่พิจารณา


เจ้าหน้าที่จะเป็นผู้สรุปผลการประเมินคำขอ และแจ้งให้ผู้ประกอบการทำการแก้ไข และ/หรือส่งเอกสารเพิ่มเติม โดยจะให้ผู้ประกอบการแก้ไขภายในกำหนดเวลา ผลการพิจารณาอาจมีได้หลายกรณี เช่น รับขึ้นทะเบียนตำรับยา แก้ไขเอกสาร/ ขอให้ส่งเอกสารเพิ่มเติม หรือไม่รับขึ้นทะเบียนตำรับยา ทั้งนี้ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จะเป็นผู้พิจารณาอนุมัติ/ไม่อนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยตั้งอยู่บนพื้นฐานว่ายาดังกล่าวมีข้อมูลหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือยืนยันประสิทธิผล ความปลอดภัย และคุณภาพของยาหรือไม่

## หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ [Safety Monitoring Program, SMP]

การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่ มีหลักเกณฑ์และแนวทางดังต่อไปนี้

1. ภายหลังจากที่คณะผู้เชี่ยวชาญ/คณะกรรมการฯ ได้พิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ ซึ่งประกอบด้วยเอกสารข้อมูลทางวิชาการด้านต่างๆ โดยครบถ้วนและเห็นสมควรอนุญาตรับขึ้นทะเบียนยาใหม่แบบมีเงื่อนไขแล้ว เจ้าหน้าที่จะแจ้งให้บริษัทผู้ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาจัดส่งโครงสร้างแบบแผนและขั้นตอน (Protocol) สำหรับการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยานั้น ตามแนวทางที่กำหนด พร้อมทั้งเอกสารกำกับยาภาษาไทยและภาษาอังกฤษที่แก้ไขตามมติของคณะผู้เชี่ยวชาญ/คณะกรรมการฯ เรียบร้อยแล้วให้แก่ สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ฉลากยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนแบบมีเงื่อนไข มีข้อกำหนด ดังนี้

(1) ต้องมีเครื่องหมาย 

(2) มีคำว่า “ใช้เฉพาะสถานพยาบาล” หรือ “ใช้เฉพาะโรงพยาบาล” เป็นตัวอักษรสีแดงแล้วแต่กรณี

(3) จัดเป็นยาควบคุมพิเศษ

(4) เลขทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไข ลงท้ายด้วย (NC) เช่น 1A ตัวเลข/ปี พ.ศ. (NC), 1C ตัวเลข/ปี พ.ศ.(NC) เป็นต้น

2. เมื่อเจ้าหน้าที่ ตรวจสอบ Protocol และเห็นว่าถูกต้องตามแนวทางที่กำหนดแล้วจึงออกเลขทะเบียนแบบมีเงื่อนไข

3. ระหว่างที่มีการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา บริษัทต้องส่งรายงานต่างๆ ให้สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ดังนี้

- 3.1 รายงานการผลิต / แบ่งบรรจุ / นำหรือส่งยาใหม่ในแต่ละครั้ง ตามแบบ ร.ม. 1
- 3.2 รายงานการผลิต / แบ่งบรรจุ / นำหรือส่งยาใหม่ทุกกระยะ 4 เดือน ตามแบบร.ม. 2
- 3.3 รายงานการจำหน่ายยาใหม่ตามแบบ ร.ม. 3

4. ระยะเวลาในการติดตามความปลอดภัยมีกำหนดเวลา 2 ปี หลังจากที่ได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไข ในระหว่างนี้บริษัทจะจำหน่ายยาได้เฉพาะในสถานพยาบาล (ทั้งภาครัฐและเอกชน) ที่มีแพทย์ดูแลอย่างใกล้ชิดเท่านั้น ยกเว้น ยาที่กำหนดเงื่อนไขพิเศษให้จำหน่ายเฉพาะโรงพยาบาล และให้บริษัทดำเนินการติดตามและเฝ้าระวังความปลอดภัยโดยการรวบรวมและจัดส่งรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาใหม่ ดังนี้

- 4.1 จัดทำแบบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาใหม่โดยใช้แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (HPVC Form No.1) และดำเนินการตามคำแนะนำในการกรอกแบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ
- 4.2 รวบรวมรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาใหม่ในสถานพยาบาลต่างๆ ทั่วประเทศ ซึ่งรายงานโดยแพทย์ทั่วไป แพทย์เฉพาะทางที่มีประสบการณ์การใช้ยา เกสัชกร และพยาบาล
- 4.3 จัดส่งรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาใหม่ที่ได้รับรายงานจากแพทย์เกสัชกรหรือพยาบาล ให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ภายในระยะเวลาที่กำหนดดังต่อไปนี้
  - (1) เมื่อพบว่ารายงานเกี่ยวกับการตาย ให้รายงานให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาโดยทางโทรศัพท์ โทรสารภายใน 24 ชั่วโมง และส่งรายงานฉบับสมบูรณ์ภายใน ๗ วันปฏิทินภายหลังการได้รับทราบครั้งแรก (first knowledge)
  - (2) อาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (serious) ทั้งได้แสดงและไม่ได้แสดงไว้ในฉลากหรือเอกสารกำกับยา (serious, labeled and serious non-labeled) ให้รายงานภายใน 15 วันปฏิทิน
  - (3) อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ร้ายแรงอื่นๆ ให้รายงานภายใน 2 เดือน

ทั้งนี้หากไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ไม่ต้องรายงานให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบ ให้รายงานเฉพาะเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทุกรูปแบบ แม้ว่าจะเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ร้ายแรงก็ตาม บริษัทต้องสรุปปริมาณการใช้ยาทั้งหมดเสนอต่อสำนักยา เมื่อสิ้นสุดระยะเวลาติดตามความปลอดภัย

อาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง ได้แก่อาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้ผู้ป่วย

1. เสียชีวิต
2. อันตรายถึงชีวิต (Life-threatening)
3. ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือเพิ่มระยะเวลาในการรักษาในโรงพยาบาลนานขึ้น
4. ความพิการถาวร/ไร้ความสามารถ
5. ความผิดปกติแต่กำเนิด/ทารกวิรูป
6. อื่นๆ ที่มีความสำคัญทางการแพทย์

ถ้าสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาไม่ได้รับรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ภายในระยะเวลาที่กำหนด จะมีผลให้ไม่ได้รับการพิจารณาอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบไม่มีเงื่อนไข หรือ ดำเนินการอื่นตามที่เห็นสมควร

ในกรณีที่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงซึ่งบ่งชี้ถึงความเสี่ยงอันตรายของการใช้ยาอาจให้บริษัท ดำเนินการติดตามความปลอดภัยอย่างใกล้ชิด โดยวิธีที่เหมาะสมต่างๆ เช่น intensive monitoring, cohort event monitoring, case control study, วิธีทางระบาดวิทยาอื่นๆ และ clinical trials เป็นต้น  
หมายเหตุ : ทุกๆ 4 เดือน บริษัท ต้องส่งรายงานปริมาณการจำหน่ายยาใหม่ในสถานพยาบาลต่างๆ ตามแบบฟอร์มที่กำหนด พร้อมทั้งสรุปผลการติดตามความปลอดภัยรอบ 4 เดือน ให้สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาดำเนินการ เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการตรวจสอบและกำกับดูแลการติดตามความปลอดภัย ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

5. ภายใน 3 เดือน หลังสิ้นสุดระยะเวลาติดตามความปลอดภัย บริษัทต้องสรุป วิเคราะห์ และ ประเมินผลข้อมูลความปลอดภัย ในลักษณะของ Comprehensive summary ซึ่งจะรวมถึงการแสดง รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในประเทศไทยเทียบสัดส่วนกับปริมาณยาที่ใช้ทั้งหมด ตลอดจน ข้อมูลต่างประเทศเกี่ยวกับประสบการณ์ใช้ยาในผู้ป่วยจำนวนมาก หลังยาออกจำหน่ายสู่ท้องตลาดแล้ว และกำหนดตัวชี้วัดที่แสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยของยาอย่างเหมาะสม เสนอสำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หากบริษัทไม่ส่งข้อมูลดังกล่าวภายในกำหนดโดยไม่มีเหตุผลสมควร สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจพิจารณาไม่อนุมัติให้เลขทะเบียนตำรับแบบไม่มีเงื่อนไขหรือดำเนินการอื่นตามที่เห็นสมควร


6. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จะกำกับดูแลความถูกต้องของรายงานอาการไม่พึง ประสงค์จากการใช้ยาที่ได้รับจากบริษัท โดยการติดต่อประสานงานโดยตรงกับแพทย์หรือหน่วยงานที่ รับผิดชอบการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากยาใหม่/หน่วยงานที่มีการใช้ยาใหม่ของสถานพยาบาล ซึ่ง จะมีการขอความร่วมมือให้ส่งสำเนารายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาใหม่ให้สำนักงานคณะกรรมการ อาหารและยา และอาจมีเจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาสุ่มติดตามและตรวจสอบข้อมูล จากสถานพยาบาลต่างๆ เป็นครั้งคราว ตลอดจนใช้วิธีการกำกับดูแลอย่างใกล้ชิด (Close Monitoring) ในสถานพยาบาลบางแห่ง

7. นอกเหนือจากให้บริษัทเป็นผู้ติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่โดยการกำกับดูแลของ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแล้ว สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะสร้างเสริมประสิทธิภาพ ของระบบการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีอยู่แต่เดิม (Spontaneous ADR Reporting) ให้เข้มแข็งยิ่งขึ้น เพื่อให้จะได้รับข้อมูลและการรายงานการใช้ยาใหม่ที่สมบูรณ์ทั้งจากหน่วยงานภายใน ประเทศและต่างประเทศ สำหรับประกอบการพิจารณาขึ้นทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไขต่อไป

8. ผู้เชี่ยวชาญ/คณะอนุกรรมการฯ จะเป็นผู้พิจารณาประเมินผลข้อมูลความปลอดภัยของยาใหม่ หากพิจารณาเห็นว่าข้อมูลของยาเพียงพอมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการใช้ ทะเบียนตำรับ ยาดังกล่าวจะได้รับเลขทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข ถ้าเห็นว่าข้อมูลยังไม่เพียงพออาจให้เพิ่มระยะเวลาใน การติดตามความปลอดภัยให้มากขึ้นตามความเหมาะสม เช่น 6 เดือน - 1 ปี แล้วนำข้อมูลที่ครบถ้วน สมบูรณ์มาพิจารณาประเมินผลต่อไป แต่ถ้ามีข้อมูลแสดงว่ายานั้นไม่ปลอดภัยหรือไม่มีประสิทธิภาพ คณะอนุกรรมการฯ อาจพิจารณาให้มีการเพิกถอนทะเบียนตำรับยาดังกล่าว

9. หลังจากได้รับทะเบียนตำรับยาแบบไม่มีเงื่อนไข การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาจะเป็นไปตาม Spontaneous ADR Reporting

ฉลากยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข มีข้อกำหนด ดังนี้

- (1) ไม่มีเครื่องหมาย  ใช้เฉพาะสถานพยาบาล แต่ถ้าเป็นเงื่อนไขเฉพาะของยา เช่น ใช้เฉพาะโรงพยาบาลที่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะสาขายังคงเงื่อนไขไว้ ห้ามจำหน่ายในร้านขายยา
- (2) เลขทะเบียนตำรับยาแบบไม่มีเงื่อนไขลงท้ายด้วย (N) แทน (NC) เช่น 1A ตัวเลข/ปี พ.ศ. (N), 1C ตัวเลข/ปี พ.ศ. (N) เป็นต้น