

รายงานการวิจัย

เรื่อง

การพัฒนาหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาใหม่
ตามลักษณะความเสี่ยงในประเทศไทย

Development of Risk-Based Approach for
Safety Monitoring Program of New Drug in Thailand

คณะผู้วิจัย

ภญ. วิมล สุวรรณเกษาวงษ์ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
ภญ. พัทธิยา โภคะกุล สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

พ.ศ. 2562

ได้รับการสนับสนุนงบประมาณจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

รายงานการวิจัย

เรื่อง

การพัฒนาหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาใหม่
ตามลักษณะความเสี่ยงในประเทศไทย

Development of Risk-Based Approach for
Safety Monitoring Program of New Drug in Thailand

ผู้วิจัยหลัก

ภญ. วิมล สุวรรณเกษาวงษ์

ผู้ร่วมวิจัย

ภญ. พัทธิยา โภคะกุล

พ.ศ. 2562

คำนำ

รายงานการวิจัยเรื่อง การพัฒนาหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยงในประเทศไทยฉบับนี้ จัดทำขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบการเฝ้าระวังความปลอดภัยยาใหม่ในต่างประเทศและประเทศไทย และปรับปรุงหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ที่มีให้เป็นไปตามลักษณะความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ เพื่อให้สอดคล้องกับระบบยา ระบบสาธารณสุขของประเทศ และแนวทางการดำเนินงานในระดับสากล ที่เน้นการกำกับดูแลตามความเสี่ยง (risk-based approach) โดยนำเสนอผลการทบทวนและเปรียบเทียบข้อมูลแนวทางการติดตามการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาของในประเทศและต่างประเทศ/องค์กรในระดับชั้นนำ ได้แก่ ประเทศสหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น สหภาพยุโรปและองค์การอนามัยโลก การแบ่งผลิตภัณฑ์ยาตามความเสี่ยงเป็น 4 ระดับ รวมถึงหลักเกณฑ์การติดตามเฝ้าระวังความปลอดภัยที่พัฒนาขึ้น ซึ่งมีความแตกต่างตามระดับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด นอกจากนี้ ยังนำเสนอข้อเสนอแนะการเตรียมความพร้อมของทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้อง

คณะผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า รายงานฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ทั้งในส่วนของการกำกับดูแลก่อนออกสู่ตลาดและหลังออกสู่ตลาด ในการกำหนดมาตรการการติดตามความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยา รวมถึงหน่วยงานที่เกี่ยวข้องทั้งภาครัฐและเอกชนได้ใช้ประโยชน์การเตรียมความพร้อมและดำเนินการให้สอดคล้องกับเป้าประสงค์ของหลักเกณฑ์ที่กำหนด อันจะส่งผลให้การคุ้มครองผู้บริโภคด้านยาเกิดประสิทธิภาพและประสิทธิผลสูงสุดต่อไป

คณะผู้วิจัย

มิถุนายน พ.ศ. 2562

บทคัดย่อ

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยงของยาในประเทศไทย **วิธีการวิจัย** เป็นการศึกษาวิจัยเชิงปฏิบัติการ โดยการทบทวนเอกสารวิชาการที่เกี่ยวข้อง ประชุมกลุ่ม (focus group) ในรูปของคณะทำงานซึ่งมีองค์ประกอบครอบคลุมผู้ที่เกี่ยวข้อง ที่คัดเลือกแบบเฉพาะเจาะจง รับฟังความเห็นจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย และเสนอคณะอนุกรรมการที่เกี่ยวข้องให้ความเห็นชอบก่อนออกประกาศบังคับใช้ ดำเนินการวิจัยระหว่างปี พ.ศ. 2559-2560 มีขอบเขตครอบคลุมประเด็นการจำแนกระดับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ วิธีการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา และกิจกรรมเสริมเพิ่มด้านความปลอดภัย **ผลการวิจัย** จำแนกยาใหม่ซึ่งครอบคลุมชีววัตถุใหม่และวัคซีนที่ใช้ในมนุษย์ ตามระดับความเสี่ยงที่พิจารณาจากความครบถ้วนสมบูรณ์ของข้อมูลการศึกษาทดลองทางคลินิก ข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ยาในคนไทย และประสบการณ์การใช้ยาทั้งในและต่างประเทศ สรุปได้เป็น 4 ประเภท ดังนี้ (1) ยาความเสี่ยงระดับ 1 (สูงสุด) คือ ผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทดลองทางคลินิกไม่สมบูรณ์ ต้องติดตามความปลอดภัยลักษณะเชิงรุกในผู้ป่วยทุกรายที่ใช้ยาเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 2 ปี หรือจนกว่ามีข้อมูลด้านความปลอดภัยสนับสนุนเพียงพอ (2) ยาความเสี่ยงระดับ 2 คือ ผลิตภัณฑ์ยาที่ประกอบด้วยยาสำคัญเป็นสารเคมีใหม่หรืออนุพันธ์ใหม่หรือมีข้อบ่งชี้ใหม่ หรือสูตรส่วนผสมใหม่ หรือเป็นตำรับชีววัตถุใหม่ ต้องติดตามความปลอดภัยแบบ intensified spontaneous reporting เป็นระยะเวลา 2 ปี (3) ยาความเสี่ยงระดับ 3 คือ ผลิตภัณฑ์ยาที่มีระบบการนำส่งยาแบบใหม่ หรือช่องทางการให้แบบใหม่ หรือรูปแบบใหม่ หรือความแรงใหม่ ต้องติดตามความปลอดภัยในลักษณะเช่นเดียวกับความเสี่ยงระดับ 2 แต่ระยะเวลาเพียง 1 ปี (4) ยาความเสี่ยงระดับ 4 คือ ผลิตภัณฑ์ยาที่มีตัวยาสำคัญเหมือนยาใหม่ที่ได้รับทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข (ยาปลด SMP) หรือมีประสบการณ์การใช้มานาน หรือเป็นยาจำเป็น โดยมีเงื่อนไขตามที่ อย. กำหนด ทั้งนี้ ผลิตภัณฑ์ยาความเสี่ยงระดับ 1-3 ต้องกำหนดผู้รับผิดชอบหลักในการประสานงานด้านการติดตามความปลอดภัย ระบุความเสี่ยงที่ต้องติดตาม สื่อสารความเสี่ยงดังกล่าวให้บุคลากรทางการแพทย์ในช่วงแรกของการออกสู่ตลาด **สรุป** ผลิตภัณฑ์ยาใหม่แต่ละชนิดมีวิธีการและเงื่อนไขการติดตามความปลอดภัยที่แตกต่างตามความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์นั้น ๆ ซึ่งแบ่งเป็น 4 ประเภท ตามความครบถ้วนสมบูรณ์ของข้อมูลการศึกษาทดลองทางคลินิก ข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ยาในคนไทย ประสบการณ์การใช้ยาและความจำเป็น

คำสำคัญ: ยาใหม่ ความเสี่ยงที่ต้องติดตาม การติดตามความปลอดภัยของยา ตามลักษณะความเสี่ยง

Abstract

The study aimed to develop the safety monitoring program (SMP) regulatory guidelines of new marketed therapeutic medicinal products by risk-based approach in Thailand.

Methods: An action research to develop the regulatory guidelines was conducted from the relevant academic documents, focus group discussion in working group which composed of relevant purposive participants, public consultation and proposed to relevant committees to adopt before deciding the enforcement notice. The study was undergone during year 2016-2017. It covered the risk categorization of medicinal products' issues, pharmacovigilance methods and additional safety activities. **Results:** We stratified the new drug application, including new biological product and vaccine for human use, based on completeness of clinical trials, safety profile in Thai population and prescribing experience in Thailand and others. The application was categorized into 4 classes by levels of evidence;; (1) High- Risk Class I: product with incomplete clinical trials or uncertain scientific support application should perform active vigilance for at least 2 years or until strong sufficient scientific support (2) Risk Class II: new chemical entities including new derivatives, new indications or new combinations application should perform 2 years intensified monitoring scheme (3) Risk Class III: new route of administration, new dosage form or new drug strength application should perform 1 years intensive monitoring scheme (4) Risk Class IV: new generic drugs containing active ingredient of unconditional approval new drug must mandatorily perform spontaneous reporting system. In addition, new drug applications class I-III have been compulsorily appointed contact person for PV: identify and communicate their risk to healthcare professionals at their initial marketing. **Conclusion:** Each new drug has Risk-Based Approach Safety Monitoring Program in 4 classes which related to the completeness of clinical study research, safety profile in Thai patients and experience or necessity of use submitted

Key word: new drug, watch list, safety monitoring program, risk-based approach

กิตติกรรมประกาศ

รายงานการวิจัย เรื่อง การพัฒนาหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยงในประเทศไทยฉบับนี้สำเร็จได้ เนื่องจากได้รับอนุเคราะห์ข้อมูล ข้อเสนอแนะ และคำปรึกษาจากผู้ที่เกี่ยวข้องหลายฝ่าย ทั้งจากหน่วยงานภายในและภายนอกสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และยังได้รับการสนับสนุนงบประมาณในการดำเนินงานจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ผศ.ภญ.ดร.ร.ต.ท.หญิง ฐรี อนันตโชติ จากคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ให้คำชี้แนะด้านการวิจัย และ ดร.ภญ. ธารกมล จันทร์ประภาพ รักษาการผู้เชี่ยวชาญด้านมาตรฐานยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ที่ให้คำแนะนำเกี่ยวกับการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่และหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยยาใหม่ที่ผ่านมา และขอขอบพระคุณคณะทำงานจัดทำหลักเกณฑ์การจัดการความปลอดภัยยาใหม่ทุกท่าน รวมถึงหน่วยงานที่เกี่ยวข้องที่ให้ความร่วมมือในการให้ข้อคิดเห็นในการจัดทำหลักเกณฑ์ฯ ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้การวิจัยสำเร็จลุล่วง

ท้ายสุดนี้ คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้บริหารสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ที่สนับสนุนการศึกษาวิจัยนี้ และผู้ร่วมงานทุกคนที่เป็นกำลังใจตลอดมาในการจัดทำรายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์ในครั้งนี้

คณะผู้วิจัย

มิถุนายน พ.ศ.2562

สารบัญ

คำนำ	ก
บทคัดย่อภาษาไทย	ข
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ค
กิตติกรรมประกาศ	ง
สารบัญ	จ
สารบัญตาราง	ช
บทที่ 1 บทนำ	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหา	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
ขอบเขตการวิจัย	3
นิยามศัพท์เฉพาะ	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	5
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	6
การปรับเปลี่ยนขั้นตอนการขึ้นทะเบียนตำรับ “ยาใหม่”: ความเป็นมา	6
การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่สำหรับมนุษย์ : ปัจจุบัน	8
การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ในประเทศไทย	10
การติดตามความปลอดภัยยาใหม่ในต่างประเทศ	12
วิธีการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา	17
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	20
บทที่ 3 วิธีดำเนินการศึกษาวิจัย	24
ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย	24
ระเบียบวิธีการวิจัย	25
บทที่ 4 ผลการศึกษาวิจัย	27
เปรียบเทียบการเฝ้าระวังความปลอดภัยยาใหม่ในต่างประเทศและประเทศไทย	27
การพัฒนาหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาใหม่	30

บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปและข้อเสนอแนะ	39
อภิปรายผล	39
สรุปและข้อเสนอแนะ	40
บรรณานุกรม	41
ภาคผนวก	45
1. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การปรับปรุงคู่มือ/หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (Safety Monitoring Program)	46
2. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาควบคุมพิเศษ ฉบับที่ 23	65
3. คณะทำงานจัดทำหลักเกณฑ์การจัดการความปลอดภัยยาใหม่	66

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	ความแตกต่างวิธีการติดตามและรายงาน ADRs ระหว่างก่อนและหลังประกาศ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การปรับปรุงคู่มือ/หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่	11
ตารางที่ 2	ข้อดีและข้อจำกัดของวิธีการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาภายหลังขึ้นทะเบียน	20
ตารางที่ 3	เปรียบเทียบการเฝ้าระวังและติดตามความปลอดภัยยาใหม่ของต่างประเทศและประเทศไทย	28
ตารางที่ 4	ประเภทยา/ชีววัตถุใหม่ตามระดับความเสี่ยงและวิธีการติดตามความปลอดภัยด้านยา	30
ตารางที่ 5	หลักเกณฑ์ เงื่อนไขเพิ่มเติม จำแนกตามประเภทความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยา	32
ตารางที่ 6	ผลการรับฟังความคิดเห็นจำแนกตามประเด็นและหน่วยงาน	34
ตารางที่ 7	เปรียบเทียบ หลักเกณฑ์ SMP ตามประกาศ อย.ปี พ.ศ. 2555 (ฉบับปัจจุบัน) กับ (ร่าง) หลักเกณฑ์ฯ SMP ตามลักษณะความเสี่ยง	36

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

นับตั้งแต่ปี พ.ศ. 2532 ที่สำนักงานคณะกรรมการและยา (อย.) ได้ปรับปรุงกระบวนการขึ้นทะเบียนตำรับ “ยาใหม่” ขึ้น (ยาใหม่ในที่นี้ให้หมายรวมถึงยาเคมีใหม่ และผลิตภัณฑ์ชีววัตถุใหม่ รวมถึงยารักษาที่ใช้ในมนุษย์) โดยกำหนดให้การขึ้นทะเบียนตำรับ “ยาใหม่” ต้นตำรับ (original product) ตามนิยามที่กำหนด จะต้องขอรับ อนุมัติทะเบียนตำรับยา เป็น 2 ระยะ **ระยะแรก** เป็นขั้นตอนการขออนุมัติทะเบียนตำรับแบบมีเงื่อนไข (conditional approval) ที่ผู้รับอนุญาตต้องยื่นเอกสารวิชาการประกอบการพิจารณาจำนวนที่มากกว่ายาทั่วไป ครอบคลุมข้อมูล (1) ด้านคุณภาพ ได้แก่ ข้อมูลด้านเคมี/จุลชีววิทยาและเภสัชกรรม ประกอบด้วย สูตรตำรับ ภาชนะบรรจุ กรรมวิธีการผลิตหรือขั้นตอนการผลิต การควบคุมคุณภาพมาตรฐาน (2) ด้านความปลอดภัย ได้แก่ ข้อมูลการศึกษาก่อนการศึกษาทดลองทางคลินิก (preclinical phase) หรือการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทดลองทางคลินิก (non-clinical study) เช่น การวิจัยในสัตว์ทดลอง และ (3) ด้านประสิทธิภาพของยา ได้แก่ ผลการศึกษาทางคลินิก (clinical study) ทั้งนี้ เพื่อยืนยันคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา ยาที่ผ่านการประเมินในขั้นตอนแรกนี้ จะได้รับอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข (conditional approval) คือ ผู้รับอนุญาตต้องให้ คำรับรองว่าจะดำเนินการตามหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (safety monitoring program; SMP) เป็นระยะเวลา 2 ปี หรือจนกว่ามีข้อมูลเพียงพอที่จะมั่นใจในความปลอดภัยของยาดังกล่าว ซึ่งเป็นหนึ่งในเงื่อนไขการรับขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ตามที่ อย. กำหนด **ระยะที่สอง** เป็นขั้นตอนการอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบไม่มีเงื่อนไข ที่ผู้รับอนุญาตที่ได้ติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ครบ 2 ปี ยื่นเอกสารตามที่กำหนดในหลักเกณฑ์ แสดงความประสงค์ขอลดจากเงื่อนไข SMP ผลิตภัณฑ์ยาใหม่ผ่านการประเมินเห็นว่าข้อมูลความปลอดภัยที่เพียงพอ จะได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบไม่มีเงื่อนไข ยาดังกล่าวนี้ก็จะถูกเฝ้าระวังติดตามความปลอดภัย โดยระบบ spontaneous reporting ตามแนวทางที่ อย. กำหนด

การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (SMP) กำหนดขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อยืนยันความปลอดภัยของการใช้ยาใหม่ในคนไทย ป้องกันและควบคุมการใช้ยาใหม่ให้มีความรัดกุมยิ่งขึ้น ผ่านกลไกการกำหนดเงื่อนไขจำกัดการใช้ยาเฉพาะในสถานพยาบาล แสดงสัญลักษณ์ยาต้องติดตามบนฉลาก และเฝ้าระวังความปลอดภัยโดยมีแบบแผนและขั้นตอนตามแนวทาง/หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (SMP protocol) ที่ อย. กำหนด ซึ่งมีการกำหนดขึ้นครั้งแรกใน ปี พ.ศ. 2532 และเริ่มมีการดำเนินการอย่างเป็นทางการเมื่อมีการอนุมัติทะเบียนตำรับยาใหม่ตำรับแรกในปี พ.ศ. 2534 แต่เนื่องจากหลักเกณฑ์ที่กำหนดไม่สอดคล้องกับแนวทางปฏิบัติ คือ ให้ติดตามและรายงานผลการติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction; ADRs) ในผู้ป่วยทุกราย ประกอบกับกรอบระยะเวลาในการรายงาน ADRs แต่ละชนิดไม่สอดคล้องกับแนวทางตาม

ระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาของประเทศและในระดับสากล เป็นเหตุให้มีการทบทวนหลักเกณฑ์และแนวทาง SMP ที่กำหนด

ในปี พ.ศ. 2555 ได้มีประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การปรับปรุงคู่มือ/หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (ภาคผนวกที่ 1) โดยมีการปรับปรุงเปลี่ยนแปลงที่เป็นสาระสำคัญ คือ ปรับระยะเวลาการส่งรายงานแต่ละประเภทให้สอดคล้องกับสากลและระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาของประเทศ ปรับวิธีการเฝ้าระวังและรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบ จากเดิมที่กำหนดให้ติดตามผู้ป่วยทุกรายที่ใช้ยาใหม่ที่ได้รับทะเบียนแบบมีเงื่อนไขและรายงานผลการติดตามให้ อัย.ทราบ เป็นให้ติดตามและรายงานผลเฉพาะผู้ที่เกิด ADRs แบบ spontaneous reporting ที่มีผู้รับอนุญาตทำหน้าที่กระตุ้นและอำนวยความสะดวกในการรายงาน ADRs ที่รู้จักกันในอีกชื่อว่า intensified spontaneous reporting

ผลจากประกาศฉบับดังกล่าว ทำให้ยาใหม่ทุกชนิดที่มีเงื่อนไขต้องติดตาม SMP ที่ใช้ SMP protocol แบบเดียวกันไม่ว่าจะเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูงหรือความเสี่ยงต่ำ ยาใหม่บางกลุ่มที่เข้าข่ายสามารถขอรับการประเมินในลักษณะพิเศษ (priority review) เช่น ยารักษาโรคเอดส์ ยารักษาโรคมะเร็ง ยารักษาไวรัสโรค ยารักษามาลาเรีย หากมีความจำเป็นอาจขอยื่นผ่อนผันการยื่นข้อมูลการศึกษาทดลองทางคลินิก (clinical trial) ระยะที่ 3 โดยให้ยื่นภายหลังจากที่อนุมัติทะเบียนตำรับยาแล้วภายในระยะเวลาที่กำหนดได้ การติดตามความปลอดภัยของยากุ่มดังกล่าวในช่วงที่ยังไม่ยื่นข้อมูลการศึกษาทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 มีวิธีการติดตามความปลอดภัยด้านยา เช่นเดียวกับยาอื่น ๆ ที่มีความเสี่ยงต่ำหรือเป็นยาที่มีข้อมูลครบถ้วนขณะขึ้นทะเบียนตำรับ คือ ติดตามด้วยวิธี spontaneous reporting ซึ่งเป็นวิธีที่พบปัญหาเรื่องการรายงานต่ำกว่าเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นจริง (under-report) ไม่สามารถสะท้อนข้อมูลความปลอดภัยที่แท้จริงและไม่สามารถนำมาประเมินความสัมพันธ์อื่นต่อได้

นอกจากนี้ หลักเกณฑ์ SMP ที่กำหนดยังไม่สอดคล้องแนวทางการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาในปัจจุบัน ทั้งในระดับประเทศและระดับสากล ที่เน้นการกำกับดูแลตามความเสี่ยง (risk-based approach) ยาใหม่แต่ละชนิดจะมีวิธีการติดตามความปลอดภัยที่แตกต่างตามแผนจัดการความเสี่ยงของยานั้น ๆ เช่น สหภาพยุโรปกำหนดให้ยาใหม่ทุกตำรับต้องยื่นแผนจัดการความเสี่ยง (risk management plan; RMP) ประกอบการขออนุมัติทะเบียนตำรับยาใหม่ แผนดังกล่าวจะต้องระบุแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (pharmacovigilance plan; PV Plan) และแผนการลดความเสี่ยง (risk minimization plan) ที่มีความแตกต่างกันในแต่ละตำรับตามลักษณะความเสี่ยงของยา (risk specification) ดังนั้น เพื่อให้หลักเกณฑ์ SMP ที่กำหนดสอดคล้องกับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ จึงได้ทำการศึกษานี้ขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์ดังนี้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาใหม่ในต่างประเทศและประเทศไทย
2. เพื่อพัฒนาหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาใหม่ชีววัตถุใหม่ และวัคซีนสำหรับมนุษย์

ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยนี้ครอบคลุมหลักเกณฑ์และเงื่อนไขที่เกี่ยวข้องกับ (1) การจำแนกระดับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่ รวมถึงยาสามัญใหม่ที่ยาต้นแบบยังได้รับอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข และผลิตภัณฑ์ชีววัตถุใหม่ (new biological products) รวมถึงวัคซีนที่ใช้ในมนุษย์ (2) กิจกรรมการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (pharmacovigilance activities) และ (3) เงื่อนไข/กิจกรรมเสริมด้านความปลอดภัย (additional safety activities)

นิยามศัพท์เฉพาะ

1. **ฉลาก** หมายถึง ความรวมถึง รูป รอยประดิษฐ์ เครื่องหมาย หรือข้อความใด ๆ ซึ่งแสดงไว้ที่ภาชนะหรือหีบห่อบรรจุยา

2. **ผู้รับอนุญาต** (Marketing Authorization Holder; MAH) หมายความว่า ผู้ได้รับใบอนุญาตตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และในกรณีนิติบุคคลเป็นผู้รับใบอนุญาตให้หมายความถึงผู้จัดการหรือผู้แทนของนิติบุคคลซึ่งเป็นผู้ดำเนินกิจการด้วย

3. **ยาใหม่** (new drug) หมายถึง ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่ความครอบคลุม

1) ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญเป็นตัวยาใหม่ (new chemical entities) หรืออนุพันธ์ใหม่ รวมถึงสารประกอบเชิงซ้อน เอสเทอร์หรือเกลือใหม่ที่ไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อน

2) ยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ (new indication)

3) ตำรับยาที่เป็นสูตรผสมใหม่ (new combination) ซึ่งหมายถึงตำรับยาผสมที่ประกอบด้วยตัวยาใหม่และ/หรือตัวยาสำคัญที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วตั้งแต่ 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

4. **ยาชีววัตถุใหม่** (new biological product) หมายถึง ยาชีววัตถุสำหรับมนุษย์ (รวมวัคซีน) ที่ครอบคลุม

1) ตำรับยาชีววัตถุที่มีตัวยาสำคัญเป็นตัวยาใหม่ (new biological active pharmaceutical ingredients) หรืออนุพันธ์ใหม่ รวมถึงสารประกอบเชิงซ้อน หรือสายพันธุ์ใหม่ (new strain) ที่ไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อน

2) ตำรับยาชีววัตถุที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ (new Indication)

3) ตำรับยาชีววัตถุที่เป็นสูตรผสมใหม่ (new combination) ซึ่งหมายถึงตำรับยาผสมที่ประกอบด้วยตัวยาใหม่และ/หรือตัวยาสำคัญที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วตั้งแต่ 2 ชนิดผสมกัน แต่ไม่ซ้ำกับตำรับยาผสมที่ขึ้นทะเบียนแล้ว

4) ตำรับยาชีววัตถุที่มีช่องทางการให้ยาแบบใหม่ (new route of administration)
5) ตำรับยาชีววัตถุที่มีรูปแบบใหม่ (new dosage form) ของยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว
6) ตำรับยาชีววัตถุที่มีความแรงใหม่ (new strength) ของยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว
7) ตำรับยาชีววัตถุที่มีวิธีการผลิตโดยวิธีทางพันธุวิศวกรรม (genetic engineering) หรือวิธีทางเทคโนโลยีชีวภาพใหม่ (new biotechnological technique) อื่น

8) ตำรับยาชีววัตถุที่มีตัวยาสำคัญได้มาจากแหล่งกำเนิดใหม่ (new of origin)
9) ตำรับยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของตัวยาสำคัญจากเชื้อตายมาเป็นเชื้อเป็น หรือจากเชื้อเป็นมาเป็นเชื้อตาย

5. ยาสามัญใหม่ (new generic drug) หมายถึง ตำรับยาสามัญแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่มีสูตรตัวยาสำคัญขนาดความแรง และรูปแบบยาเหมือนยาต้นแบบที่ได้รับอนุมัติเป็นยาใหม่ (ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2534) ทุกประการ หรือที่มีรูปแบบแตกต่างจากยาต้นแบบที่คณะกรรมการพิจารณาขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาสามัญใหม่อนุญาต

6. การเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (pharmacovigilance; PV) หมายถึง ศาสตร์หรือกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการตรวจจับ การประเมิน การทำความเข้าใจและการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์หรือปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา

7. เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse event; AE) หมายถึง อาการหรือผลทางการแพทย์ที่เกิดขึ้นระหว่างการใช้ผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งไม่เป็นที่ต้องการหรืออาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย โดยไม่จำเป็นต้องมีความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ (causal relationship) กับการใช้ผลิตภัณฑ์ยานั้น

8. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction; ADR) หมายถึง ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจและเป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์ โดยเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติเพื่อป้องกัน วินิจฉัย บำบัดรักษาโรค หรือเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของร่างกาย

9. อาการข้างเคียง (side effect) หมายถึง ผลที่เกิดขึ้นโดยมิได้ตั้งใจเมื่อใช้ยาในขนาดปกติ ซึ่งเป็นผลเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติของยา

10. Intensified/Stimulated Spontaneous Reporting หมายถึง วิธีการเฝ้าระวังความปลอดภัยแบบ spontaneous reporting แต่มีการดำเนินกิจกรรมบางอย่างเพิ่มเติม เพื่อกระตุ้นหรืออำนวยความสะดวกในการรายงานผลิตภัณฑ์ใหม่ที่ได้รับจำหน่ายในตลาด

11. Mandatory Spontaneous Reporting หมายถึง วิธีการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา แบบ spontaneous reporting โดยผู้รับอนุญาตต้องดำเนินการตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง กำหนดคำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยา สำหรับการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวมถึงวัคซีน ประกาศ ณ วันที่ 5 กุมภาพันธ์ 2559

12. **ความเสี่ยงที่ต้องติดตาม** (watch list) หมายถึง รายการความเสี่ยงสำคัญหรือที่สนใจ หรือความเสี่ยงที่ร้ายแรงที่พบในขั้นตอนก่อนยาออกสู่ตลาดที่ต้องระบุและติดตามภายหลังยาออกสู่ตลาด

13. **ข้อมูลความปลอดภัยของยา** (drug safety information) หมายถึง ข้อความที่ระบุในหัวข้อที่เกี่ยวกับข้อห้ามใช้ คำเตือนและข้อควรระวัง อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ การใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักร อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาก่อนการศึกษาทดลองทางคลินิก เช่น การพบความเป็นพิษเพิ่มขึ้นในการศึกษาระยะยาวในสัตว์ทดลอง เป็นต้น และความไม่เข้ากันของยา (incompatibilities)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาใช้เป็นข้อมูล/แนวทางประกอบการกำกับดูแลผู้รับอนุญาตที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ ที่เน้นการกำกับดูแลตามความเสี่ยงซึ่งสอดคล้องกับระดับสากล ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการดำเนินงานภายใต้บริบทที่มีข้อจำกัดด้านกำลังคน ทำให้การคุ้มครองความปลอดภัยจากการใช้ยาภายหลังออกสู่ตลาดเป็นไปอย่างเหมาะสมและเกิดประสิทธิผลสูงสุด

2. เจ้าหน้าที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผู้รับอนุญาตและสถานพยาบาลที่มีหน้าที่รับผิดชอบหรือเกี่ยวข้องกับการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ได้เข้าใจวัตถุประสงค์และที่มาของหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ และสามารถใช้เป็นข้อมูลประกอบการเตรียมความพร้อมทั้งด้านบุคลากร ข้อมูลทางวิชาการและแนวทางปฏิบัติที่สอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของหลักเกณฑ์ที่กำหนด

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

การปรับเปลี่ยนขั้นตอนการขึ้นทะเบียนตำรับ “ยาใหม่”: ความเป็นมา

ด้วยในช่วงเวลา ก่อนปี พ.ศ. 2532 ประเทศไทยมีการนำเข้ายาชนิดใหม่ ๆ เข้ามาใช้ในประเทศเพิ่มขึ้น ทั้งที่เป็นตัวยาใหม่ (new chemical entities; NCE) และที่เป็นรูปแบบใหม่ที่ทันสมัยและมีความซับซ้อน (advanced dosage form) ประกอบกับในเวลาดังกล่าวมีปัญหาเรื่องการละเมิดสิทธิบัตรยา มีการเรียกร้องให้มีมาตรการชั่วคราวในการคุ้มครองผลิตภัณฑ์ยาใหม่ไม่ให้ถูกลอกเลียนแบบ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ในฐานะหน่วยงานที่มีหน้าที่รับผิดชอบการขึ้นทะเบียนตำรับยา จึงพัฒนาระบบการควบคุมและกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาใหม่ให้มีความรัดกุม สอดคล้องกับสภาวะการณ์ เพิ่มประสิทธิภาพในการคุ้มครองผู้บริโภค โดยนับตั้งแต่วันที่ 22 สิงหาคม 2532 เป็นต้นมา อย. ได้กำหนดให้การขึ้นทะเบียนตำรับ “ยาใหม่” ต้นตำรับ (original product) ตามนิยามที่กำหนด จะต้องขอรับอนุมัติทะเบียนตำรับยา เป็น 2 ระยะ **ระยะแรก** เป็นขั้นตอนการขออนุมัติทะเบียนตำรับอย่างมีเงื่อนไข (conditional approval) ซึ่งต้องมีการพิจารณาเอกสารวิชาการจำนวนมากกว่ายาทั่วไป ครอบคลุมข้อมูล ดังนี้

1. **ด้านคุณภาพ** ประกอบ ด้านเคมี/จุลชีววิทยาและเภสัชกรรม ได้แก่ สูตรตำรับ ภาชนะบรรจุ กรรมวิธีการผลิตหรือขั้นตอนการผลิต การควบคุมคุณภาพมาตรฐาน

2. **ด้านความปลอดภัย** เป็นขั้นตอนการศึกษาก่อนการศึกษาทดลองทางคลินิก (pre-clinical phase) หรือการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทดลองทางคลินิก (non-clinical study) ที่เป็นการทดลองในสัตว์ เพื่อศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับเภสัชวิทยา และพิษวิทยา

(1) **ด้านเภสัชวิทยา** ได้แก่ การศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ซึ่งเป็นข้อมูลผลของร่างกายที่กระทำต่อยา ประกอบด้วย การดูดซึม (absorption) การกระจายยา (distribution) การเปลี่ยนแปลงยา (biotransformation or metabolism) การขับถ่ายยา (excretion) และ การศึกษาด้านเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) ซึ่งเป็นข้อมูลผลของยาต่อระบบอวัยวะและกระบวนการทางสรีรวิทยา ประกอบด้วย กลไกการออกฤทธิ์ของยา (mode of action) และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse effect)

(2) **ด้านพิษวิทยา** เป็นข้อมูลการทดสอบความเป็นพิษในสัตว์ทดลองด้านต่าง ๆ ได้แก่ พิษเฉียบพลัน (acute toxicity) พิษเฉียบพลัน (sub-chronic toxicity) พิษเรื้อรัง (chronic toxicity) พิษต่อระบบสืบพันธุ์ (reproduction toxicity) พิษต่อการกลายพันธุ์ (mutagenicity) พิษต่อการเกิดมะเร็ง (carcinogenicity) พิษต่อการแพ้ยา (antigenicity) พิษต่อการติดยา (drug dependence) พิษต่อการทำให้ระคายเคืองเฉพาะที่ (local irritation)

(3) **ด้านคลินิก** เป็นข้อมูลผลการศึกษาทดลองทางคลินิก (clinical trial) ในมนุษย์ ซึ่งมีความสำคัญอย่างยิ่งที่ใช้ประกอบการพิจารณาอนุมัติยาใหม่ และการสั่งใช้ยาของแพทย์ ได้แก่

การศึกษาในระยะที่ 1 (phase I study) เป็นการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี หรือผู้ป่วยที่เป็นโรค/ภาวะที่สนใจศึกษา เช่น โรคมะเร็ง เป็นต้น ในจำนวนไม่มาก ประมาณ 20-80 คน ระยะเวลาไม่นาน (เป็นเดือน) เป็นการศึกษาเกี่ยวกับกลไกที่ยามีผลต่อร่างกายมนุษย์ เพื่อรวบรวมข้อมูลด้านความปลอดภัย เช่น อาการไม่พึงประสงค์ชนิดฉับพลัน หรือชนิดที่สัมพันธ์กับขนาดของยา และข้อมูลขนาดยาที่ร่างกายทนต่อผลของยาได้ (drug tolerance)

การศึกษาในระยะที่ 2 (phase II study) เป็นการศึกษาการตอบสนองต่อยาในผู้ป่วยที่เป็นโรคหรือภาวะที่เฉพาะเจาะจงตามวัตถุประสงค์ของการพัฒนายาในจำนวนจำกัดประมาณ 100-300 คน ระยะเวลาการศึกษาเป็นเดือนถึงประมาณ 2 ปี ทั้งนี้ เพื่อศึกษาประสิทธิภาพ (efficacy) และรวบรวมข้อมูลด้านความปลอดภัยเพิ่มขึ้น ข้อมูลที่ได้ยังไม่เพียงพอที่จะแสดงถึงประโยชน์ของยา แต่ใช้สำหรับการพัฒนารูปแบบและขั้นตอนการศึกษาในระยะที่ 3

การศึกษาในระยะที่ 3 (phase III study) เป็นการศึกษาที่มุ่งเน้นแสดงถึงประโยชน์ของยาในการรักษาผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม ด้วยการศึกษากลุ่มผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นประมาณ 300-3,000 คน และระยะเวลาการศึกษานานขึ้น เพื่อรวบรวมข้อมูลความปลอดภัยมากขึ้น โดยเฉพาะที่ไม่สามารถตรวจจับได้ในระยะก่อนหน้านั้น เช่น อาการไม่พึงประสงค์ที่พบไม่บ่อย หรือพบได้น้อย (uncommon/rare adverse effect) หรือที่เกิดเมื่อใช้ในระยะเวลาานาน (long-term adverse effect) ในประชากรและขนาดในการรักษาที่มีความแตกต่างกัน ทั้งนี้ เพื่อยืนยันคุณภาพ, ปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา ยาที่ผ่านการประเมินในขั้นตอนแรกนี้ จะได้รับอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข คือ ผู้รับอนุญาตลงนามในคำรับรองดำเนินการตามหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (safety monitoring program; SMP) ซึ่งเป็นเงื่อนไขการรับขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ ตามที่ อย. กำหนดเป็นระยะเวลา 2 ปี หรือจนกว่ามีข้อมูลเพียงพอที่จะมั่นใจในความปลอดภัยของยาดังกล่าว **ระยะที่ 2** เป็นขั้นตอนการขอรับอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบไม่มีเงื่อนไข ภายหลังอนุมัติผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวจะถูกเฝ้าระวังติดตามความปลอดภัยโดยระบบ spontaneous reporting ตามที่ อย. กำหนด

นอกจากนี้ เพื่อลดปัญหาการละเมิดสิทธิบัตรยา ได้กำหนดเงื่อนไขว่า ในระหว่างที่ยาอยู่ในช่วงดำเนินการตามหลักเกณฑ์ SMP จะยังไม่มี การรับขึ้นทะเบียนยาสามัญที่ใช้ตัวยาสัญชาตเดียวกัน จนกว่าผลิตภัณฑ์ยาใหม่นั้นได้รับการอนุมัติทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข ต่อมาในปี พ.ศ. 2544 หลักเกณฑ์ดังกล่าวนี้ได้รับการแก้ไข โดยความเห็นชอบของคณะกรรมการยาในการประชุมครั้งที่ 1/2544 กำหนดให้รับขึ้นทะเบียนยาสามัญใหม่ (new generic) ที่ประกอบด้วยตัวยาสัญชาตเดียวกับยาใหม่ได้ ในกรณีดังต่อไปนี้

1) ยาใหม่ต้นแบบได้รับอนุมัติทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข (ปลด SMP) สามารถยื่นรับคำขอขึ้นทะเบียนยาสามัญใหม่ได้ตลอดเวลา

2) ยาใหม่ต้นแบบนั้นไม่ได้จดสิทธิบัตรในประเทศไทยและไม่ได้รับการคุ้มครองโดยมติคณะรัฐมนตรีและข้อตกลงระหว่างประเทศ สามารถยื่นศึกษาชีวสมมูล (bioequivalence; BE) ได้ แม้ยาต้นแบบยังไม่ได้รับอนุมัติทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข (ยังไม่ปลด SMP) แต่เมื่อได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับต้องดำเนินการตามหลักเกณฑ์ SMP เช่นเดียวกับยาต้นแบบ (ยาที่ได้รับการคุ้มครอง ต้องแจ้งขอรับสิทธิการคุ้มครองกับ อย.ก่อน)

3) ยาต้นแบบที่จดสิทธิบัตรในประเทศไทย สามารถยื่นศึกษาชีวสมมูลได้ และขอขึ้นทะเบียนก่อนวันสิทธิบัตรหมด แต่จะจำหน่ายได้เมื่อสิทธิบัตรหมดอายุเท่านั้น

การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่สำหรับมนุษย์ : ปัจจุบัน

ปัจจุบัน อย. ได้กำหนดช่องทางการยื่นขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่สำหรับมนุษย์ ที่ครอบคลุมผลิตภัณฑ์ชีววัตถุใหม่และวัคซีนสำหรับมนุษย์ ออกเป็น 2 ช่องทาง ซึ่งมีรายละเอียดเอกสารประกอบการประเมิน และเงื่อนไขแตกต่างกันสรุปได้ดังนี้

1. ช่องทางการประเมินปกติ แบ่งเป็น 2 ลักษณะ ตามข้อมูลเอกสารวิชาการที่ยื่นขอรับการประเมิน และระยะเวลาประเมิน คือ

1.1. การประเมินลักษณะปกติ ข้อมูลเอกสารวิชาการที่ยื่นขอรับการประเมิน ประกอบด้วยข้อมูลด้านคุณภาพ ด้านความปลอดภัยและด้านคลินิกดังที่กล่าวข้างต้น และ

1.2. การประเมินลักษณะพิเศษ (priority review) สำหรับยาบางกลุ่ม ตามที่ได้รับเห็นชอบจาก อย. หรือที่ อย. เห็นสมควร ดังต่อไปนี้

(1) กลุ่มยาที่มีความจำเป็นเร่งด่วนในการแก้ไขปัญหาสาธารณสุข หรือปัญหาสุขภาพประชาชน หรือเป็นยาที่ใช้รักษาโรคร้ายแรงที่เป็นอันตรายต่อชีวิต เช่น ยารักษาโรคเอดส์ ยารักษาโรคมะเร็ง ยารักษาวัณโรค ยารักษามาลาเรียและยาอื่น ๆ

(2) ยาที่มีการวิจัยพัฒนาในประเทศไทยเป็นหลัก

ยาที่เข้าข่ายการประเมินลักษณะพิเศษนี้ จะใช้เวลาที่น้อยกว่าการประเมินแบบปกติ เช่น ยาใหม่ที่เป็นสารเคมีใหม่ กรณีปกติกำหนดระยะเวลาประเมินที่ 280 วัน ยาที่เข้าข่าย priority review กำหนดที่ 220 วัน เป็นต้น นอกจากนี้ หากมีความจำเป็นอาจขอยื่นผ่อนผันการยื่นข้อมูลการศึกษาทดลองทางคลินิก ระยะที่ 3 โดยให้ยื่นภายหลังจากที่อนุมัติทะเบียนตำรับยาแล้วภายในระยะเวลาที่กำหนด ตามที่คณะผู้เชี่ยวชาญ และคณะอนุกรรมการพิจารณาการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่พิจารณาเห็นสมควร

2. ช่องทางการประเมินแบบอ้างอิงการขึ้นทะเบียนจากหน่วยงานควบคุมยา ที่ อย. ยอมรับ เป็นช่องทางประเมินที่ใช้เอกสารวิชาการเช่นเดียวกับช่องทางปกติ แต่ระยะเวลาการประเมินที่สั้นกว่า เช่นกรณียาใหม่ที่เป็นสารเคมีใหม่ยื่นช่องทางปกติ ใช้เวลา 280 วัน ช่องทางนี้จะเหลือเพียง 200 วัน โดยมีเงื่อนไขว่า

2.1. ขณะยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับ มีการขึ้นทะเบียนตำรับยาโดยหน่วยงานควบคุมยา ที่ อย. ยอมรับ (Benchmark/Reference agencies) อย่างน้อย 1 หน่วยงาน และมีจำหน่ายในประเทศนั้น หน่วยงานควบคุมยา ที่ อย. ยอมรับ ได้แก่ Food and Drug Administration (FDA) ของสหรัฐอเมริกา European Medicines Agency (EMA) ของสหภาพยุโรป (เฉพาะตำรับที่ขึ้นทะเบียน แบบ centralized procedure) The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) ของสหราชอาณาจักร The Therapeutic Goods Administration (TGA) ของออสเตรเลีย Swiss Medic ของสวิสเซอร์แลนด์ Health Canada ของแคนาดา และ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) ของญี่ปุ่น

2.2. กำหนดให้ยื่นคำขอภายในเวลาไม่เกิน 2 ปี นับจากวันที่ได้รับอนุญาตจากหน่วยงานควบคุมยา (หน่วยควบคุมกำกับด้านยา)ที่ อย. ยอมรับ หากจำเป็นต้องยื่นคำขอภายหลังระยะเวลาที่กำหนด ให้ขออนุญาต อย.เป็นแต่ละกรณีพร้อมแจ้งเหตุผล และต้องได้รับอนุญาตก่อน จึงจะยื่นคำขอได้แต่ทั้งนี้ต้องไม่เกิน 3 ปี นับจากวันที่ได้รับอนุญาตจากหน่วยงานควบคุมยา ที่ อย. ยอมรับ

2.3. ต้องเป็นผลิตภัณฑ์เดียวกันโดยมีข้อบ่งใช้ ขนาดของการใช้ วิธีใช้ กลุ่มผู้ป่วยเช่นเดียวกับที่ได้รับการอนุญาตจากหน่วยงานควบคุมยาที่ อย. ยอมรับ

2.4. ต้องมีเอกสารรายงานการประเมินฉบับเต็ม (full assessment report) และประเด็นคำถามคำตอบระหว่างการประเมินทั้งหมด รวมทั้งการแก้ไข เปลี่ยนแปลงภายหลังยาออกสู่ตลาด และเอกสารการประเมินที่เกี่ยวข้องจากหน่วยงานควบคุมยา ที่ อย.ยอมรับ

2.5. ข้อมูลด้านการผลิตและควบคุมคุณภาพต้องเหมือนกับตำรับที่ได้รับอนุญาตจากหน่วยงานควบคุมยา ที่ อย.ยอมรับ ต้องผลิตจากผู้ผลิตเดียวกันและต้องสอดคล้องกับหลักเกณฑ์ที่ อย.ประกาศกำหนด

2.6. ตำรับยา รวมถึงข้อบ่งใช้ ขนาด วิธีใช้ แบบแผนการให้ยา กลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษา ต้องไม่มีการยกเลิกเพิกถอน อยู่ระหว่างหรือเคยมีการอุทธรณ์ ระวังการพิจารณา หรือมีการอนุญาตโดยผ่านการอุทธรณ์พิจารณาจากหน่วยงานควบคุมยาใด ๆ

การยื่นขอประเมินด้วยช่องทางนี้ก็สามารถยื่นขอประเมินในลักษณะพิเศษ และขอยื่นผ่อนผันการยื่นข้อมูลการศึกษาทดลองทางคลินิก ระยะที่ 3 เช่นเดียวกับการยื่นช่องทางประเมินปกติ ระยะเวลาที่ใช้ประเมินทะเบียนตำรับก็จะสั้นกว่าปกติเช่นกัน

การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ในประเทศไทย

นับตั้งแต่มีการปรับระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยา “ยาใหม่” ในปี พ.ศ. 2532 และอนุมัติทะเบียนตำรับยาใหม่ตำรับแรกเมื่อปี พ.ศ. 2534 ที่ผู้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาใหม่ต้องดำเนินการติดตามความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาใหม่ (Safety Monitoring Program; SMP) ที่กำหนดให้ขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์ เงื่อนไข หลักเกณฑ์ และแนวทางการดำเนินงาน ดังนี้

1. วัตถุประสงค์ เพื่อยืนยันความปลอดภัยของการใช้ยาใหม่ในคนไทย โดยการรวบรวมข้อมูลความปลอดภัยเพิ่มเติมก่อนการอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบไม่มีเงื่อนไข เพื่อให้สามารถตรวจพบสัญญาณอันตรายจากการใช้ยาได้แต่เนิ่น ๆ ลดปัญหาข้อจำกัดของข้อมูลการวิจัยก่อนการขึ้นทะเบียน และดำเนินการป้องกันและควบคุมการใช้ยาใหม่ให้มีความรัดกุมยิ่งขึ้น รวมถึงกระตุ้นให้แพทย์ เภสัชกร และบุคลากรสาธารณสุข เพิ่มความระมัดระวังในการใช้ยามากขึ้น

2. เงื่อนไขตำรับยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข

2.1 ประเภทยา จัดเป็นยาควบคุมพิเศษ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2554 เป็นต้นมา ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาควบคุมพิเศษ ฉบับที่ 23 (ภาคผนวกที่ 2)

2.2 การจำหน่าย จำกัดให้จำหน่ายได้เฉพาะสถานพยาบาลทั้งของภาครัฐและเอกชนที่มีแพทย์ดูแลอย่างใกล้ชิด ยกเว้น ยาบางรายการที่มีเงื่อนไขพิเศษให้จำหน่ายเฉพาะโรงพยาบาล

2.3 การแสดงข้อความบนฉลากยา นอกจากต้องแสดงข้อความครบถ้วนตามมาตรา 25 (3) และ 27 (3) แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติมแล้ว ตำรับยาใหม่ยังต้องแสดงข้อความ “ใช้เฉพาะสถานพยาบาล” หรือ “ใช้เฉพาะโรงพยาบาล” ตามเงื่อนไขที่กำหนดด้วยอักษรสีแดงเห็นได้ชัด และต้องแสดงเครื่องหมายรูปสามเหลี่ยมที่บรรจุข้อความ “ต้องติดตาม” ด้วย

3. หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยยาใหม่

นับตั้งแต่ที่มีการดำเนินการตามหลักเกณฑ์ SMP ในปี พ.ศ. 2534 และได้มีการปรับเปลี่ยนหลักเกณฑ์ดังกล่าวในเวลาต่อมานั้น สามารถแบ่งการดำเนินงานออกได้เป็น 2 ช่วง **ช่วงแรก** นับตั้งแต่ปี พ.ศ. 2534 จนถึงวันที่ 5 กรกฎาคม พ.ศ. 2555 ซึ่งเป็นช่วงก่อนที่ อย. ออกประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การปรับปรุงคู่มือ/หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (safety monitoring program) ในวันที่ 6 กรกฎาคม พ.ศ. 2555 และ **ช่วงที่ 2** คือนับตั้งแต่วันที่ออกประกาศดังกล่าวเป็นต้นมา พบว่าทั้ง 2 ช่วง มีรายละเอียดหลักเกณฑ์ SMP เหมือนกัน คือ ผู้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาใหม่แบบมีเงื่อนไขเป็นผู้มีหน้าที่ดำเนินการ กำหนดให้ดำเนินการเป็นระยะเวลา 2 ปีหลังได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่แบบมีเงื่อนไข ต้องรายงานปริมาณการนำส่ง ผลิต หรือแบ่งบรรจุ ปริมาณจำหน่าย มีส่วนที่แตกต่างเฉพาะวิธีการติดตามและรายงาน ADRs ดังแสดงตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความแตกต่างวิธีการติดตามและรายงาน ADRs ระหว่างก่อนและหลังประกาศ อย. เรื่อง การปรับปรุงคู่มือ/หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่

รายการ	ก่อนประกาศ อย. ปี พ.ศ. 2555	หลังประกาศ อย. ปี พ.ศ. 2555
1. ผู้มีหน้าที่รายงาน	แพทย์ทั่วไป/แพทย์เฉพาะทาง	แพทย์ทั่วไป/แพทย์เฉพาะทาง เภสัชกร และ พยาบาล
2. สิ่งที่ต้องรายงาน	รายงานทั้งกรณีที่เกิดและไม่เกิดการเกิด ADRs	รายงานเฉพาะกรณีที่เกิด ADRs
3. ระยะเวลาส่งรายงาน		
- เสียชีวิต	รายงานทันทีหรือภายใน 48 ชั่วโมง	รายงานทางโทรศัพท์/โทรสารภายใน 24 ชั่วโมงและรายงานฉบับสมบูรณ์ภายใน 7 วันปฏิทินภายหลังรับทราบครั้งแรก
- Serious, non-labeled ADRs	รายงานภายใน 15 วัน	รายงานภายใน 15 วัน
- Serious, labeled ADRs	รายงานภายใน 2 เดือน	รายงานภายใน 15 วัน
- Non-serious ADRs	รายงาน ทุก 4 เดือน	รายงานภายใน 2 เดือน
- ไม่พบ ADRs	รายงาน ทุก 4 เดือน	ไม่ต้องรายงาน
4 แบบฟอร์มรายงาน	รายงานแต่ละฉบับมี 3 ชุด	แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์
	- ต้นฉบับสีเหลือง, สำเนาสีฟ้าสำหรับแพทย์ส่งให้ อย. และสำเนาสีชมพู สำหรับแพทย์เก็บเป็นหลักฐาน	สุขภาพ (HPVC form 1)

ในกรณีที่เกิด ADRs ที่บ่งชี้ถึงอันตรายจากการใช้ยา ผู้รับอนุญาตอาจต้องติดตามด้วยวิธีการอื่นที่เหมาะสม เช่น วิธีการทางระบาดวิทยา การศึกษาทดลองทางคลินิก เป็นต้น และเมื่อครบกำหนดระยะเวลา 2 ปี ผู้รับอนุญาตสามารถยื่นขอปลด SMP ได้ ภายใน 3 เดือน โดยการสรุปและประเมินผลข้อมูลความปลอดภัย ในลักษณะของ comprehensive summary โดยวิเคราะห์สัดส่วนรายงาน ADRs ที่รวบรวมได้เปรียบเทียบกับปริมาณยาที่มีการสั่งใช้ รวมถึงข้อมูลรายงานการเกิด ADRs หรือประสบการณ์การใช้ยาดังกล่าวในต่างประเทศ และกำหนดตัวชี้วัดที่บ่งชี้ถึงความปลอดภัยของยาเสนอ อย. โดยผู้เชี่ยวชาญ/คณะอนุกรรมการที่เกี่ยวข้องจะเป็นผู้พิจารณาประเมินผลให้ความคิดเห็น ในกรณีที่เห็นว่าข้อมูลเพียงพอจะได้รับอนุมัติทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข ยาดังกล่าวก็จะถูกติดตามเช่นเดียวกับยาทั่วไป แต่ถ้าเห็นว่าข้อมูลยังไม่เพียงพอ อาจเพิ่มระยะเวลาการติดตามเพิ่มขึ้นอีก หรือเสนอเพิกถอนในกรณีที่ตรวจพบว่ายาดังกล่าวไม่ปลอดภัยหรือไม่มีประสิทธิภาพ

4. การยกเว้นไม่ต้องดำเนินการตามหลักเกณฑ์ SMP

ในปี พ.ศ. 2541 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้กำหนดระเบียบปฏิบัติเพื่อการยกเว้นรายการยาที่ไม่ต้องดำเนินการตามหลักเกณฑ์ SMP โดยเริ่มใช้ตั้งแต่วันที่ 18 กันยายน พ.ศ. 2541 ซึ่งได้แก่รายการยาดังต่อไปนี้

4.1 ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญเหมือนกับตัวยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข (ปลด SMP แล้ว) โดยมีเงื่อนไข คือ

- 1) มีรูปแบบของยา (dosage form) หรือช่องทางการให้ยา (route of administration) เหมือนกัน หรือแตกต่างกัน แต่ไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ หรือ
- 2) มีความแรงเหมือนกัน หรือต่างกันแต่ยังอยู่ในขนาดของการรักษา (therapeutic dose) หรือ
- 3) มีข้อบ่งใช้เดียวกัน หรือข้อบ่งใช้ใหม่แต่มีขนาดยาต่อวัน (daily dose) ของกลุ่มผู้ป่วยวัยเดียวกัน เท่ากันหรือน้อยกว่า

4.2 ตำรับยาที่มีการเปลี่ยนแปลงแหล่งผลิต/ผู้นำเข้า/ผู้แบ่งบรรจุ

4.3 ตำรับยาที่มีการแบ่งบรรจุจากทะเบียนตำรับยานำเข้า/ผลิตจากทะเบียนตำรับยาเดิม

4.4 ตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนในต่างประเทศแล้วเกินกว่า 10 ปี และมีการใช้อย่างแพร่หลายทั่วโลก ทั้งในสหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรปและเอเชีย และมีหลักฐานปรากฏชัดแจ้งแล้วว่ามีประสิทธิภาพและปลอดภัย

4.5 ผลิตภัณฑ์อื่น ๆ ซึ่ง อย.พิจารณาแล้วเห็นสมควรได้รับการยกเว้นไม่ต้องติดตาม SMP ทั้งนี้ต้องได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการศึกษาวิจัยความปลอดภัยและประสิทธิภาพของตำรับยาแผนปัจจุบันที่ใช้สำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่ เช่น ยาแก้ปวด เป็นต้น

การติดตามความปลอดภัยยาใหม่ในต่างประเทศ

การเฝ้าระวังความปลอดภัยยาใหม่ในต่างประเทศ มีเป้าหมายหลักเพื่อให้เกิดการเฝ้าระวังเชิงรุก โดยรูปแบบการดำเนินการจะมีความแตกต่างกันในรายละเอียดของรูปแบบ กิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา และกิจกรรมลดความเสี่ยง ซึ่งสรุปสาระสำคัญการดำเนินงานได้ ดังนี้

1. แผนจัดการความเสี่ยงด้านยา (Risk Management Plan: RMP)

ในปี ค.ศ. 2005 หน่วยงานควบคุมกำกับดูแลด้านยาของสหภาพยุโรป (Medicine European Agency; EMA) ได้ปรับระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาในลักษณะเชิงรุก กำหนดให้ผู้รับอนุญาตต้องจัดทำแผนจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan: RMP) ด้านผลิตภัณฑ์ยาขึ้น เพื่อให้มีการจัดทำแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (Pharmacovigilance plan) และแผนลดความเสี่ยง (Risk minimization plan) ของยาก่อนออกตลาด โดยกำหนดให้เป็นหนึ่งในเอกสารที่ต้องใช้ประกอบการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่และผลิตภัณฑ์ชีววัตถุใหม่ ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar product) รวมถึงยาสามัญหรือยาที่อนุวัติโดยอ้างอิงข้อมูล

บางส่วนของผลิตภัณฑ์อ้างอิง (hybrid medicine) ที่ต่อมาปรากฏว่าผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงมีปัญหาด้านความปลอดภัย และถูกกำหนดให้ต้องเพิ่มกิจกรรมเสริมด้านความปลอดภัยเพื่อลดความเสี่ยง

ต่อมาในปี ค.ศ.2012 แผนจัดการความเสี่ยงของสหภาพยุโรป (EU RMP) ได้ถูกปรับให้เป็นข้อกำหนดทางกฎหมายที่มีผลบังคับใช้กับยาทุกตำรับที่ขึ้นทะเบียนใหม่ในสหภาพยุโรป ทั้งนี้ เนื่องจากผลการประเมินพบว่าผู้รับอนุญาตมีการดำเนินการตาม EU-RMP เพียงบางกิจกรรม สำหรับบางกิจกรรมมีการดำเนินงานที่ล่าช้ากว่าระยะเวลาที่เสนอในแผนจัดการความเสี่ยง

EMA ได้กำหนดผู้รับอนุญาตต้องจัดทำแผนจัดการความเสี่ยงตามรูปแบบที่กำหนด (EU-RMP format) ซึ่งมีองค์ประกอบสำคัญ 3 หัวข้อ คือ

1.1 ข้อกำหนดด้านความปลอดภัย (Safety specification) เป็นหัวข้อที่อธิบายและวิเคราะห์ถึงคุณลักษณะความเสี่ยงของยาเพื่อจัดทำบทสรุปข้อกังวลด้านความปลอดภัย (summary of safety concern) โดยจำแนกความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาเป็น 3 ลักษณะ ได้แก่

1) ความเสี่ยงสำคัญที่ระบุได้ (important identified risks) เป็นความเสี่ยงที่มีหลักฐานยืนยันชัดเจน เช่น เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาทดลองทางคลินิก หรือในการศึกษาวิจัยทางระบาดวิทยาเชิงวิเคราะห์ชนิดที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ เช่น cohort study, case control study เป็นต้น

2) ความเสี่ยงสำคัญที่อาจเกิดขึ้นได้ (important potential risks) เป็นความเสี่ยงที่ยังมีข้อสงสัย ยังไม่ผ่านการยืนยันความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ เช่น เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาก่อนการศึกษาดลองทางคลินิก (pre-clinical trials) หรือพบในการศึกษาทดลองทางคลินิกแต่อัตราการเกิดต่ำและไม่มีความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ หรือเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ทราบอยู่ก่อนว่าเกิดกับยาในกลุ่มเดียวกัน เป็นต้น

3) ข้อมูลสำคัญที่ยังไม่ทราบ (important missing information) เป็นองค์ความรู้ ณ เวลาที่ยื่นขออนุมัติทะเบียนยังไม่มีข้อมูล จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม เช่น ข้อมูลที่ยังไม่มีการศึกษา โดยเฉพาะในประชากรกลุ่มเสี่ยง เช่น เด็ก สตรีมีครรภ์ หรือสตรีให้นมบุตร เป็นต้น หรือเป็นข้อมูลที่มีจำกัดไม่เพียงพอในการบ่งชี้ความปลอดภัยเมื่อมีการนำออกสู่ตลาด เป็นต้น

1.2 แผนเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (Pharmacovigilance plan) เป็นแผนการเฝ้าระวังที่กำหนดขึ้นโดยมีกิจกรรมการเฝ้าระวังที่สอดคล้องกับลักษณะความเสี่ยงที่ระบุในข้อกำหนดด้านความปลอดภัย โดยแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาทุกตำรับจะต้องประกอบด้วยกิจกรรมการเฝ้าระวังความปลอดภัยแบบงานประจำ (routine PV activities) ซึ่งในสหภาพยุโรปประกอบด้วยกิจกรรมการเฝ้าระวังการเกิด ADRs ของผู้ป่วยเฉพาะแบบ spontaneous reporting การรายงานข้อมูลความปลอดภัยแบบเป็นช่วงเวลา (periodic safety update reports) และกิจกรรมการตรวจจับสัญญาณ (signal detection) ทั้งนี้ อาจรวมถึงการเฝ้าระวังด้วยการติดตามกลุ่มเป้าหมาย (targeted follow up) เพื่อเก็บข้อมูล ADRs ตามโครงสร้างที่กำหนดในลักษณะ targeted

spontaneous reporting การเฝ้าระวังที่มีกิจกรรมกระตุ้น/ส่งเสริมการเฝ้าระวังเชิงรับในลักษณะที่เรียก intensified/stimulated spontaneous reporting หรืออาจเป็นการทบทวนข้อมูลอาการที่สนใจในลักษณะสะสม ผลิตภัณฑ์ยาใหม่บางชนิดที่มีข้อกังวลด้านความปลอดภัย อาจต้องเพิ่มกิจกรรมการเฝ้าระวังความปลอดภัยเสริม (additional PV activities) ตัวอย่าง เช่น ประเทศญี่ปุ่นกำหนดให้มีการเฝ้าระวังและเก็บข้อมูลอย่างใกล้ชิดในเวลา 6 เดือน ตาม Early Post-marketing Phase Vigilance (EPPV) หรือ การกำหนดให้ศึกษาด้านความปลอดภัยภายหลังได้รับอนุมัติทะเบียน (Post Authorization Safety Studies: PASS) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ EU-RMP มีรูปแบบหลากหลายทั้งที่เป็น การศึกษาแบบ pre-clinical studies, clinical studies, non-interventional studies

1.3 แผนลดความเสี่ยง (Risk minimization plan) เป็นกิจกรรมหรือมาตรการที่กำหนดขึ้นเพื่อการลดหรือป้องกันความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น โดยทุกตำรับต้องประกอบด้วยกิจกรรมลดความเสี่ยงแบบงานประจำ (routine minimization activities) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นกิจกรรมเกี่ยวกับการสื่อสารความเสี่ยง เช่น ระบุความเสี่ยงในเอกสารกำกับยา จัดทำเอกสารคำแนะนำสำหรับผู้ป่วย (patient guide) หรือจำกัดรูปแบบและขนาดบรรจุ เป็นต้น ในทำนองเดียวกับการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา ในกรณีที่พิจารณาเห็นว่า กิจกรรมลดความเสี่ยงแบบงานประจำไม่เพียงพอ ก็จำเป็นต้องมีกิจกรรมเสริม ทั้งด้านการสื่อสารหรือกิจกรรมอื่น เช่น การให้ข้อมูลสถาบันทางการแพทย์ก่อนการจำหน่ายยา การจัดทำคู่มือการสั่งใช้ยาสำหรับแพทย์ (drug guide for physicians) การกำหนดเงื่อนไขการใช้ยา การขึ้นทะเบียนแพทย์ผู้มีสิทธิ์ในการสั่งใช้ยา การลงทะเบียนผู้ป่วยที่ใช้ยา (patient registries) การจำกัดข้อบ่งใช้ หรือการจำกัดการเข้าถึงยา เป็นต้น รวมถึงต้องเสนอกิจกรรมการประเมินประสิทธิผลของมาตรการลดความเสี่ยงที่เสนอ เช่น การศึกษา PASS , drug utilization study เป็นต้น โดยต้องระบุว่าจะทำเมื่อไหร่ อย่างไร และรายงานเมื่อไหร่

นอกจากนี้ EMA ยังให้ความสำคัญกับผู้รับผิดชอบงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาของผู้รับอนุญาต โดยกำหนดให้ผู้รับอนุญาตทุกแห่ง ต้องแต่งตั้งตำแหน่งผู้มีคุณสมบัติด้านการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (qualify person for pharmacovigilance ; QPPV) ทำหน้าที่รับผิดชอบการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาภายหลังออกสู่ตลาดเป็นการเฉพาะ

อย่างไรก็ตาม EMA ไม่มีกฎ ระเบียบหรือแนวทางใด ๆ ที่ชัดเจนที่ระบุว่า สถานการณ์ความเสี่ยงใดที่จำเป็นต้องมีกิจกรรมเสริมเพื่อการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาหรือต้องมีกิจกรรมเสริมเพื่อลดความเสี่ยง ทั้งนี้ขึ้นกับผลการพิจารณาร่วมกันของหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) และ the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) โดยคณะกรรมการ CHMP ทำหน้าที่ประเมินข้อกำหนดด้านความปลอดภัย ในขณะที่คณะกรรมการ PRAC ทำหน้าที่ประเมินแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยและแผนลดความเสี่ยงด้านยา

2. กลยุทธ์การประเมินและลดความเสี่ยง (Risk Evaluation and Mitigation Strategy : REMS)

ในปี ค.ศ. 2007 สหรัฐอเมริกาได้ปรับปรุงกฎหมายให้ห้องกรอาหารและแลยา (U.S. Food and Drug Administration; US.FDA) มีอำนาจในการกำหนดให้ผู้รับอนุญาตต้องทำการศึกษาวิจัยภายหลังผลิตภัณฑ์ออกสู่ตลาด การศึกษาทดลองทางคลินิก ปรับปรุงฉลากและเอกสารกำกับยาเกี่ยวกับข้อมูลความปลอดภัย รวมถึงให้ผู้รับอนุญาตต้องจัดทำกลยุทธ์การประเมินและลดความเสี่ยง (REMS) ทั้งนี้ เนื่องจากก่อนหน้านี้ผลิตภัณฑ์ยาและชีววัตถุจำนวนหนึ่งได้รับการอนุมัติทะเบียนตำรับโดยมีเงื่อนไขให้จัดทำ Risk Minimization Action Plans (RiskMAPs) ซึ่งเป็นโปรแกรมกลยุทธ์ด้านความปลอดภัย (strategic safety program) ที่กำหนดขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดความเสี่ยงที่ทราบ สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ต้องการกลยุทธ์การจัดการความเสี่ยงอื่นนอกเหนือมาตรการปกติที่เน้นเฉพาะด้านฉลากและการรายงานข้อมูลความปลอดภัย แต่มีข้อจำกัดไม่มีอำนาจทางกฎหมายรองรับ

US. FDA สามารถกำหนดให้ผู้รับอนุญาตต้องจัดทำ REMS ในกรณีที่พบว่าผลิตภัณฑ์ยามีข้อกังวลด้านความปลอดภัย ณ เวลาใดก็ได้ตลอดช่วงอายุของผลิตภัณฑ์ (product life cycle) ไม่ว่าจะเป็นการกำหนดให้เป็นหนึ่งในเอกสารประกอบการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับหรือกำหนดภายหลังที่ยาออกจำหน่าย เพื่อยืนยันว่ายาามีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง ครอบคลุมยาที่ต้องจ่ายตามใบสั่งแพทย์ ประเภทผลิตภัณฑ์ยาใหม่ ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุใหม่ รวมถึงผลิตภัณฑ์ยาสามัญที่ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนแบบย่อ (abbreviated new drug application) ที่ผลิตภัณฑ์อ้างอิงต้องจัดทำ REMS หรือ RiskMAPs โดยยังไม่มีกฎหมายหรือหลักเกณฑ์ที่ชัดเจนในการกำหนดว่าผลิตภัณฑ์ยาประเภทใดต้องจัดทำ REMS แต่จะพิจารณาจากปัจจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องหลายด้าน เช่น ด้านขนาดของประชากรที่น่าจะมีโอกาสใช้ยา ความร้ายแรงของโรคที่ใช้รักษา ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการใช้ยา ช่วงเวลาที่คาดว่าจะต้องใช้ในการรักษา ความร้ายแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่ว่าจะเป็นประเภทที่ทราบหรือที่มีโอกาสเกิดขึ้นได้ รวมถึงชนิดของยาว่าเป็นโมเลกุลใหม่ (new molecular entities) หรือไม่ เป็นต้น

FDA REMS ต้องประกอบด้วยกลยุทธ์ที่เสนอ พร้อมกรอบระยะเวลาและวิธีในการประเมินกลยุทธ์ดังกล่าว เช่น ภายใน 18 เดือน 3 ปี และ 7 ปี ภายหลังจากการอนุมัติ REMS แต่ US. FDA อาจกำหนดให้มีความถี่มากกว่านี้ได้ หากเป็นยาที่ต้องมีมาตรการประกันความปลอดภัยในการใช้ยา (elements to assure safe use: ETASU) กลยุทธ์ที่เสนอส่วนใหญ่เน้นมาตรการด้านการลดความเสี่ยงด้วยการสื่อสารความเสี่ยง ได้แก่ จัดทำเอกสารกำกับยาหรือคำแนะนำการใช้ยาสำหรับผู้ป่วย (medication guides) แจกจ่ายควบคู่กับยาบางตำรับ เพื่อให้มีการใช้ยาอย่างถูกต้อง ป้องกันการเกิด serious AEs/ADRs หรือจัดทำแผนสื่อสารความเสี่ยง (communication plan) สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ เพื่อสนับสนุนการดำเนินการ REMS หรือในบางตำรับต้องจัดทำ ETASU เช่น การฝึกอบรมผู้จ่ายยาหรือร้านยา การลงทะเบียนผู้ป่วย การจำกัดให้ส่งจ่ายเฉพาะแพทย์หรือเภสัชกรที่ได้รับผ่านการรับรอง/อบรมเท่านั้น หรือส่งจ่ายในผู้ป่วยบางกลุ่มตามเงื่อนไขที่กำหนด เป็นต้น

3. Early-phase Post Marketing Vigilance (EPPV)

EPPV เป็นมาตรการทางกฎหมายที่กำหนดขึ้นสำหรับเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาใหม่ที่ต้องจ่ายตามใบสั่งแพทย์ (prescription drug) ในประเทศญี่ปุ่น พัฒนาและมีผลบังคับใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2001 มีเป้าหมายเพื่อสร้างความมั่นใจว่าข้อมูลข่าวสารที่จำเป็นต่อการใช้อย่างเหมาะสม ได้มีการสื่อสารให้สถานพยาบาล/บุคลากรทางการแพทย์ก่อนมีการสั่งจ่าย ทั้งนี้ เพื่อให้เกิดการใช้อย่างระมัดระวัง โดยกำหนดให้ผู้รับอนุญาตต้องให้ข้อมูลความปลอดภัยของยาต่อบุคลากรทางการแพทย์ในสถานพยาบาลแต่ละแห่งก่อนการจำหน่ายยา และย้ำเตือนทุกๆ 2 สัปดาห์ในช่วงเวลา 2 เดือนแรก และเดือนละครึ่งหลังจากนั้นเป็นระยะ ๆ ในช่วงเวลา 6 เดือนแรก นอกจากนี้ ผู้รับอนุญาตยังต้องอำนวยความสะดวก ย้ำเตือนให้บุคลากรทางการแพทย์รายงาน ADRs ตามเงื่อนไขที่กำหนด

นับตั้งแต่ในปี ค.ศ. 2013 ประเทศญี่ปุ่นได้มีข้อกำหนดให้ผู้รับอนุญาตต้องจัดทำแผนจัดการความเสี่ยง (J-RMP) ประกอบการคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ และให้ถือว่า EPPV เป็นหนึ่งในกิจกรรมเสริมเพื่อการเฝ้าระวังและการลดความเสี่ยงในแผนจัดการความเสี่ยงได้

4. การศึกษาด้านความปลอดภัยภายหลังอนุมัติทะเบียน (Post-Authorization Safety Studies; PASS)

PASS เป็นข้อกำหนดเกี่ยวกับการศึกษาด้านความปลอดภัยภายหลังที่มีเป้าหมายเพื่อตรวจจับ/ค้นหา (identify) อธิบายคุณแสดงลักษณะ (characterize) ของความเสี่ยง และประเมินปริมาณความเสี่ยงหรืออันตรายจากยาภายหลังได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับ การศึกษาดังกล่าวนี้นี้ ถือว่าเป็นส่วนหนึ่งของกิจกรรมเสริมงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (additional PV) ซึ่งควรต้องมีความสอดคล้องและเชื่อมโยงกับความเสี่ยงตามที่ระบุในข้อกำหนดด้านความปลอดภัยของแผนจัดการความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยานั้น ๆ เพื่อยืนยันข้อมูลความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยา และ/หรือเพื่อประเมินประสิทธิผลของมาตรการจัดการความเสี่ยงที่กำหนดขึ้น ทำให้เข้าใจถึงรูปแบบหรือลักษณะของความเสี่ยง และการใช้ยาว่าเป็นไปตามคำแนะนำหรือวิธีการและเงื่อนไขที่กำหนดหรือไม่อย่างไร รวมถึงลักษณะของกลุ่มผู้ป่วยที่จ่ายยา และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้น

5. Active TB drug-safety monitoring and management (aDSM)

องค์การอนามัยโลกได้พัฒนารูปแบบการติดตามข้อมูลและการจัดการความปลอดภัยของการใช้ยารักษาวัณโรคนี้ขึ้นในปี ค.ศ. 2016 เป็นการเฝ้าระวังเชิงรุกที่ติดตามการใช้ยาในผู้ป่วยวัณโรคกลุ่มเป้าหมาย ได้แก่ ผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อดื้อยารุนแรง (XDR-TB) หรือยารักษาวัณโรคชนิดใหม่ (new TB drugs) หรือยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อดื้อยาปานกลาง (MDR-TB) ด้วยรูปแบบการใช้ยาใหม่ (novel regimens) หรือสูตรยาที่มีส่วนประกอบใหม่ หรือยาที่มีวัตถุประสงค์ในการรักษาใหม่หรือมีข้อบ่งชี้ใหม่ ทั้งนี้ เพื่อค้นหา จัดการและรายงานความเป็นพิษของยา (drug toxicities) โดยมุ่งเน้นให้รายงานเฉพาะเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง อันเป็นผลที่ได้จากการประเมินผลการวินิจฉัยทางคลินิกและผลทางห้องปฏิบัติการอย่างเป็นระบบ เป็นวิธีการที่ประยุกต์จากวิธีเก็บข้อมูลแบบ cohort event monitoring (CEM)

6. Black Triangle Scheme/ Additional Monitoring Medicines

เป็นสัญลักษณ์สามเหลี่ยมหัวกลับสีดำ (◻) ที่กำหนดให้ระบุบนเอกสารกำกับยาเอกสาร/วัสดุเผยแพร่เพื่อการโฆษณาหรือให้ความรู้ต่าง ๆ ของยาใหม่ ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุใหม่ ผลิตภัณฑ์ยาที่เคยขึ้นทะเบียนแต่มีวิธีการใช้ที่เปลี่ยนไปจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญ ยาที่มีการจำกัดการใช้เฉพาะบางข้อบ่งใช้/ข้อบ่งใช้ใหม่ มีเงื่อนไขการใช้ใหม่ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ หรือยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข เช่น ต้องทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมภายหลังได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับ ต้องจำกัดการใช้ยา เช่น ต้องส่งจ่ายภายใต้โครงการควบคุมการเข้าถึงยา (controlled access scheme) หรือยาที่มีข้อกังวลด้านความปลอดภัยใหม่ต้องติดตามความปลอดภัย เป็นต้น

เป้าหมายของการกำหนดให้ต้องแสดงสัญลักษณ์นี้ ก็เพื่อสื่อสารให้ผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ทราบว่า รายการยาที่มีสัญลักษณ์นี้เป็นยาที่อยู่ภายใต้การติดตามความปลอดภัยอย่างใกล้ชิดของ EMA และเพื่อเป็นการกระตุ้นให้บุคลากรทางการแพทย์ให้ช่วยกันรายงาน serious ADRs ที่สงสัยทุกชนิดที่พบ เริ่มใช้ครั้งแรกในสหราชอาณาจักร ต่อมาในปี ค.ศ. 2013 ได้นำไปใช้ในสหภาพยุโรปเพื่อแสดงว่ายาย่อยอยู่ภายใต้การติดตามเพิ่ม “additional monitoring medicine” การแสดงสัญลักษณ์นี้มีกำหนดระยะเวลา 5 ปี นับตั้งแต่ได้รับอนุมัติครั้งแรกในสหภาพยุโรป แต่อาจมีระยะเวลามากกว่า 5 ปี หากเป็นรายการยาที่อยู่ภายใต้โครงการควบคุมการเข้าถึงยา หรือถูกกำหนดให้ต้องทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม สัญลักษณ์นี้มีการนำไปใช้ในประเทศออสเตรเลีย ใน ค.ศ. 2018 โดยมีระยะเวลา 5 ปี นับตั้งแต่จำหน่ายครั้งแรก

วิธีการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (Pharmacovigilance method; PV method)

เป็นวิธีที่ใช้ในการเก็บข้อมูลรายงานความปลอดภัยผู้ป่วยเฉพาะรายที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse events; AEs) หรืออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reactions; ADRs) นั้น มีด้วยกันหลายวิธี โดยวิธีที่มีการดำเนินการในเก็บข้อมูลภายหลังได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับในหลายประเทศ ได้แก่ spontaneous reporting, intensified (stimulated) spontaneous reporting, targeted spontaneous reporting และ cohort event monitoring แต่ละวิธีมีวัตถุประสงค์ วิธีการเก็บข้อมูล ข้อดีและข้อจำกัดที่แตกต่างกัน ดังนี้ (สรุปข้อดีและข้อจำกัดได้ตามตารางที่ 2)

1. Spontaneous reporting (SR)

เป็นวิธีที่มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาให้เป็นระบบในการรายงาน AEs/ADRs ของยาทุกชนิด เป็นวิธีที่บุคลากรทางการแพทย์ ผู้รับอนุญาตด้านยาหรือผู้บริโภครายงาน AEs/ADRs ไปยังหน่วยงานที่มีหน้าที่เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา เป็นวิธีการหลักที่ทุกประเทศใช้ในการติดตามและรวบรวมข้อมูล AEs/ADRs มีข้อดีคือ สามารถดำเนินการได้ง่ายและต่อเนื่อง เสียค่าใช้จ่ายน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการอื่น สามารถตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงใหม่ ๆ หรือที่เกิดขึ้นน้อย (rare case) ครอบคลุม AEs/ADRs ทุกชนิดและประชากรทุกกลุ่ม

แต่ก็มีข้อจำกัดมาก คือ พบปัญหาจำนวนรายงานต่ำกว่าความเป็นจริง (under-reporting) ข้อมูลไม่สมบูรณ์ มีอคติ (bias) การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ (causality assessment) มักได้ผลไม่แน่นอน ประเมิน ADRs ชนิดที่เกิดล่าช้า หรือที่มีอุบัติการณ์พื้นฐานสูง (high background incidence) ได้ยาก รวมถึงไม่สามารถประเมินความเสี่ยงในเชิงปริมาณ (ความชุก อุบัติการณ์การเกิด ADRs) ได้ เนื่องจากไม่มีข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา

2. Intensified (stimulated) spontaneous reporting

เป็นวิธีที่มีวัตถุประสงค์เพื่อส่งเสริมการรายงาน AEs/ADRs ของยาบางชนิดเป็นการเฉพาะ ในช่วงเวลาที่ออกจำหน่ายระยะแรก ๆ การเก็บข้อมูล ADRs มีรูปแบบเดียวกับ spontaneous reporting แต่มีการดำเนินกิจกรรมเสริมบางอย่างเพื่อกระตุ้นการรายงาน หรือมีการพัฒนาเครื่องมือเพื่ออำนวยความสะดวกในการรายงาน เป็นวิธีที่มักใช้กับผลิตภัณฑ์ใหม่ หรือที่ยังมีข้อมูลความปลอดภัยจำกัด อาทิเช่น ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar product) ผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข เป็นต้น ส่วนใหญ่จะมีระยะเวลาดำเนินตามที่กำหนด ตัวอย่างเช่น Japan-Early Post-Marketing Phase Vigilance (Japan EPPV) เป็นการวิธีการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ในประเทศญี่ปุ่น ที่มีระยะเวลาดำเนินการ 6 เดือน หลังยาออกจำหน่าย

3. Targeted spontaneous reporting (TSR)

เป็นวิธีที่มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาข้อมูล ADRs และอุบัติการณ์การเกิด ADRs ที่ทราบอยู่ก่อน ของยาบางชนิดเป็นการเฉพาะในกลุ่มประชากรที่สนใจ เป็นวิธีที่องค์การอนามัยโลกพัฒนาขึ้น เมื่อปี พ.ศ. 2553 โดยการประยุกต์จากวิธี spontaneous reporting ใช้สำหรับการเฝ้าระวังยาที่ใช้ควบคุมโรคในงานสาธารณสุข (public health program) ประกอบด้วยขั้นตอนการกำหนดผลิตภัณฑ์และ/หรือประเด็นความเสี่ยงที่สนใจ สร้างชุดคำถามที่ครอบคลุมประเด็นที่เกี่ยวข้อง ติดตามเฝ้าระวังผู้ป่วยกลุ่มเป้าหมายอย่างใกล้ชิด เก็บข้อมูล AEs/ADRs ทุกชนิด หรือเฉพาะ ADRs ที่สนใจตลอดจนผลลัพธ์ที่เกิดต่อผู้ป่วย วิธีนี้ช่วยลดข้อจำกัดของวิธี spontaneous reporting คือ สามารถประเมินความเสี่ยงในเชิงปริมาณด้วยการคำนวณอุบัติการณ์ (incidence) หรืออัตราการรายงาน (reporting rate) ได้ เพราะทราบจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา แต่มีโอกาสตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงปฏิกิริยาที่ไม่คาดหมาย (unanticipated reactions) ได้น้อยกว่า

4. Cohort event monitoring (CEM)

เป็นวิธีที่มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมข้อมูลความปลอดภัยของยาใหม่ ๆ เหมาะกับการใช้เฝ้าระวังยาในช่วงเวลาที่ออกจำหน่ายระยะแรก ๆ เป็นการเฝ้าระวังเชิงรุกโดยมีรูปแบบการศึกษาแบบติดตามสังเกตการณ์ไปข้างหน้า (prospective observational cohort study) ในผู้ป่วยกลุ่มเป้าหมายภายในระยะเวลาที่กำหนด เก็บข้อมูลโดยวิธีการใช้แบบสอบถามหรือด้วยวิธีการสัมภาษณ์ผู้ป่วยกลุ่มเป้าหมายตามประเด็นที่กำหนด ประเทศไทย

ได้นำวิธีการดังกล่าวมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงหรือผู้ป่วยที่ใช้อย่างที่สนใจ รู้จักกันภายใต้ชื่อ “Intensive Drug Monitoring Program)” เช่น โครงการเฝ้าระวังการใช้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ (H1N1) แบบใกล้ชิด ในบุคลากรทางการแพทย์ ใน 4 จังหวัดที่คัดเลือก โครงการเฝ้าระวังติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาพัฒนาจากสมุนไพรตามบัญชียาหลักแห่งชาติ เป็นต้น วิธีนี้มีจุดเด่น คือ ได้ข้อมูลที่ค่อนข้างสมบูรณ์ สามารถบ่งบอกคุณลักษณะของ ADRs ค้นหาสัญญาณความเสี่ยงใหม่ ๆ การเกิดอันตรกิริยา ปัจจัยเสี่ยงรวมถึงปัญหาการใช้ยาไม่ได้ผล (lack of effect) แต่ก็มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น ค่อนข้างยุ่งยาก ค่าใช้จ่ายสูง อาจประสบปัญหาไม่สามารถติดตามผู้ป่วยได้ (loss follow-up) ไม่สามารถตรวจพบปัญหาที่เกิดขึ้นน้อย (rare cases) เป็นต้น ตัวอย่างการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาด้วยวิธีการนี้อย่างเป็นระบบและเป็นที่รู้จัก ได้แก่

4.1 Prescription-Event Monitoring (PEM) เป็นวิธีการเฝ้าระวังความปลอดภัยตามใบสั่งยา ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาของสหราชอาณาจักร ที่ดำเนินการโดยหน่วยวิจัยความปลอดภัยด้านยา (Drug Safety Research Unit; DSRU) เป็นการดำเนินการควบคุมกำกับระบบ spontaneous reporting ที่เป็นระบบหลักของประเทศ (รู้จักในชื่อ yellow card) วิธีนี้เป็นการเฝ้าระวังโดยการวิเคราะห์ข้อมูลจากฐานข้อมูลทะเบียนผู้ป่วยของหน่วยบริการสาธารณสุขแห่งชาติ (National Health Service) และฐานข้อมูลของ Prescription Pricing Authority (PPA) ที่มีหน้าที่อนุมัติเบิกจ่ายเงินคืนให้กับร้านยาที่จ่ายยาให้กับผู้ป่วยตามใบสั่งแพทย์ตามระบบประกันสุขภาพ จะดำเนินการเก็บข้อมูลภายหลังที่ยาใหม่ถูกจำหน่ายออกสู่ตลาดและมีการสั่งใช้ยากับผู้ป่วยแล้ว ประมาณ 3-12 เดือน โดยหน่วยวิจัยความปลอดภัยด้านยาจะส่งแบบฟอร์มคำถามที่เรียกว่า green forms ไปยังแพทย์ผู้สั่งใช้ยาเพื่อสอบถามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ทำให้สามารถหาอัตราการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาใหม่ภายหลังออกสู่ตลาดได้

4.2 Intensive Medicines Monitoring Programme (IMMP) เป็นวิธีการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ในประเทศนิวซีแลนด์ ที่พัฒนามาขึ้นตั้งแต่ปี ค.ศ. 1997 ดำเนินการควบคุมกำกับระบบการเฝ้าระวังหลักที่ดำเนินการเก็บข้อมูลด้วยวิธี spontaneous reporting ในขณะที่วิธีนี้เก็บข้อมูลโดยการส่งแบบสอบถามไปยังแพทย์เจ้าของผู้ป่วยที่ได้รับยาใหม่ที่ศึกษา อ้างอิงตามข้อมูลที่ได้ฐานข้อมูลใบสั่งจ่ายยาจากร้านยาและโรงพยาบาล วัตถุประสงค์เพื่อสอบถามเหตุการณ์ทางคลินิก (clinical events) ของผู้ป่วยนับตั้งแต่ที่ได้รับยากลับเป้าหมายเพื่อค้นหา ADRs ที่เกิดขึ้น วิธีนี้ช่วยให้ตรวจพบสัญญาณความเสี่ยงการเกิด ADRs โดยเฉพาะที่ไม่ทราบมาก่อน และสามารถคำนวณอุบัติการณ์การเกิด ADRs รวมถึงความเสี่ยงที่สำคัญ

ตารางที่ 2 ข้อดีและข้อจำกัดของวิธีการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาภายหลังขึ้นทะเบียน

วิธีการเฝ้าระวัง	ข้อดี	ข้อจำกัด
Spontaneous reporting	ดำเนินการได้ง่ายและต่อเนื่อง เสียค่าใช้จ่ายน้อย สามารถตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงใหม่ ๆ หรือที่เกิดขึ้นน้อย ครอบคลุมเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาทุกชนิดและทุกกลุ่มประชากร	จำนวนรายงานต่ำกว่าความเป็นจริง ข้อมูลไม่สมบูรณ์ มีอคติ ผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุมักไม่แน่นอน ยากต่อการประเมินชนิด delayed ADRs และ high background incidence ไม่สามารถประเมินความเสี่ยงในเชิงปริมาณ
Intensified (stimulated) spontaneous reporting	เช่นเดียวกับวิธี spontaneous reporting	เช่นเดียวกับวิธี spontaneous reporting
Targeted spontaneous reporting	สามารถประเมินความเสี่ยงในเชิงปริมาณด้วยการคำนวณอุบัติการณ์ หรืออัตราการรายงานได้	ตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงปฏิกิริยาที่ไม่คาดหมายได้น้อยกว่าวิธี spontaneous reporting
Cohort event monitoring (CEM)	สามารถบ่งบอกคุณลักษณะของ ADRs ค้นหาสัญญาณความเสี่ยงใหม่ ๆ การเกิดอันตรกิริยา ปัจจัยเสี่ยงรวมถึงปัญหาการใช้ยาไม่ได้ผลได้แต่เนิ่น ๆ และคำนวณอุบัติการณ์ หรืออัตราการรายงานได้	ค่อนข้างยุ่งยาก ค่าใช้จ่ายสูง อาจประสบปัญหาไม่สามารถติดตามผู้ป่วยได้ ไม่สามารถตรวจพบปัญหาที่เกิดขึ้นได้น้อย

งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Amrumpai Y และคณะ (2007) ได้ศึกษาเพื่อระบุตัวชี้วัดเพื่อการประเมินระบบการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (Safety Monitoring Program; SMP) ในประเทศไทย ผ่านรูปแบบของโครงสร้าง กระบวนการ และผลลัพธ์ เก็บข้อมูลด้วยวิธี modified Delphi method จำนวน 3 รอบ โดยการสัมภาษณ์แบบกึ่งโครงสร้าง (semi-structured interview) และแบบสอบถาม ทั้งด้วยวิธีการติดต่อโดยตรง (in person contact) ทางโทรศัพท์และทางไปรษณีย์ โดยการให้ผู้เชี่ยวชาญรอบแรก รอบสองและรอบที่สาม จำนวน 45 , 32 และ 27 คน ตามลำดับ ผลการศึกษาได้ 19 ตัวชี้วัดหลักที่ใช้ในการประเมินประกอบด้วยตัวชี้วัดด้านโครงสร้าง 9 ตัวชี้วัด ด้านกระบวนการ 6 ตัวชี้วัด และด้านผลลัพธ์ 4 ตัวชี้วัด ตามลำดับ

Giezen TJ และคณะ (2009) ทำการศึกษาแบบ descriptive cohort study เพื่อประเมินแผนจัดการ ความเสี่ยงของยาในสหภาพยุโรป (EU-RMP) ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับข้อกำหนดด้านความปลอดภัยที่กำหนดภายใต้ หัวข้อ safety specification และกิจกรรมการเฝ้าระวังเสริมในรูปแบบของ Post-Authorization Safety Studies (PASS) เปรียบเทียบระหว่างทะเบียนตำรับยาใหม่ที่เป็นผลิตภัณฑ์ยาเคมีที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก และ ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ ที่ยื่นระหว่างเดือนพฤศจิกายน ค.ศ. 2005 จนถึงเดือนพฤษภาคม ค.ศ. 2007 พบว่ายาเคมีและ ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ มีการระบุลักษณะความเสี่ยงที่แตกต่างกัน กล่าวคือ ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุระบุความเสี่ยงที่เป็น important identify risk น้อยกว่ายาเคมี โดยส่วนใหญ่จะระบุความเสี่ยงเป็น important missing information สำหรับรูปแบบของ PASS ที่เสนอ พบว่า จาก 47 การศึกษา 31 การศึกษาเป็นข้อเสนอของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ การศึกษาทั้งหมดพบว่ามีเพียงร้อยละ 60 เท่านั้นที่ครอบคลุมประชากรผิวขาวที่เป็นชาวยุโรป ทำให้ไม่สามารถ นำมาประเมินความเสี่ยงการใช้ยาในภาพรวมของสหภาพยุโรปได้ และไม่มีข้อเสนอที่เป็นโครงร่างฉบับสมบูรณ์ (full protocol) ส่วนใหญ่เสนอในลักษณะ limited protocol, study synopsis, short description, short description หรือเป็นข้อตกลงว่าจะดำเนินงานเท่านั้น ทำให้ไม่สามารถติดตามผลการดำเนินงานได้

Zuñiga L. และ Calvo B. (2010) ทำการศึกษาการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา และแผนการจัดการ ความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar biological product) ในสหภาพยุโรป พบว่า ผลิตภัณฑ์ ชีววัตถุคล้ายคลึงไม่สามารถได้รับการอนุมัติโดยมีข้อกำหนดเช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์อ้างอิง แม้ว่าจะมีประสิทธิภาพ (efficacy) ที่คล้ายคลึงกัน แต่มีข้อมูลความปลอดภัยที่แตกต่างกัน ทั้งลักษณะ ความรุนแรงและอุบัติการณ์การเกิด ADRs ซึ่งอาจเป็นผลอันสืบเนื่องมาจากขบวนการผลิตที่แตกต่างจากผลิตภัณฑ์อ้างอิง โดยเฉพาะอย่างยิ่งความ ปลอดภัยที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) เนื่องจากผลิตภัณฑ์คล้ายคลึงมีขนาดโมเลกุลใหญ่ ดังนั้น จึงต้องมีการจัดทำแผนจัดการความเสี่ยงที่แตกต่างจากผลิตภัณฑ์อ้างอิง และควรให้ความสำคัญกับ มาตรการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา ที่ควรมีความจำเพาะเน้นการตรวจจับความเสี่ยงที่เกิดจากภาวะภูมิคุ้มกัน

Frau S. และคณะ (2010) ได้ศึกษาเชิงพรรณนาผลกระทบของ RMP กับการสื่อสารความเสี่ยงที่เกิดขึ้น ภายหลังจากยาผลิตภัณฑ์ยาใหม่ออกจำหน่าย โดยทำการวิเคราะห์ RMP ของยาใหม่ 15 ตำรับ ที่คัดเลือกจากยาใหม่ ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนระหว่างปี ค.ศ. 2006-2007 แบบ centralized procedure ในสหภาพยุโรป ผลการศึกษา พบว่า หลายกิจกรรมที่เสนอไม่เพียงพอที่จะจัดการกับความเสี่ยง ภายหลังจาก 15 ตำรับนี้ยาออกจำหน่าย ปรากฏ ว่ายา 12 ตำรับต้องมีการปรับปรุงเอกสารกำกับยากับยาในประเด็นด้านความปลอดภัย 39 รายการ ประมาณ ครั้งหนึ่ง (ร้อยละ 49) เป็นประเด็นใหม่ที่ไม่ได้ระบุใน RMP มาก่อน นอกจากนี้ มีเหตุการณ์ที่ต้องสื่อสารด้านความ ปลอดภัย 9 เหตุการณ์ โดย 2 เหตุการณ์ไม่มีการระบุใน RMP มาก่อน

Zomerdijk IM. และคณะ (2012) ทำการศึกษาเชิงพรรณนาถึงกิจกรรมเสริมเพื่อการลดความเสี่ยง (additional risk minimization activities) ของผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนจากสหภาพยุโรปแบบ centralized procedure ในช่วงเวลาหลังจากที่สหภาพยุโรปมีข้อกำหนดตามกฎหมายให้มีแผนจัดการความเสี่ยง

ของยา (EU-RMP) ในระหว่าง ปี ค.ศ. 1995-2010 โดยการวิเคราะห์ข้อมูลจาก Public Assessment Reports ของสหภาพยุโรป ซึ่งเป็นรายงานการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของยาที่ได้รับอนุมัติในสหภาพยุโรป ผลการศึกษาพบว่า มีรายการยาที่มีการกำหนดกิจกรรมเสริมเพื่อการลดความเสี่ยงเพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับช่วงเวลาก่อน มีข้อกำหนดเรื่องแผนการจัดการความเสี่ยง โดยเฉพาะในกลุ่มผลิตภัณฑ์จากเลือด ยารักษาโรคมะเร็ง หรือ immunomodulating agents โดยกิจกรรมเสริมที่กำหนดส่วนใหญ่เป็นการจัดทำเอกสารให้ข้อมูลความรู้กับบุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วย

Lis Y และคณะ (2012) ทำการศึกษาเชิงพรรณนาเพื่อเปรียบเทียบแนวทางการดำเนินกลยุทธ์การประเมินและลดความเสี่ยง (REMS) ขององค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (US. FDA) และแผนจัดการความเสี่ยง (RMP) ของหน่วยกำกับดูแลของสหภาพยุโรป (EMA) และเปรียบเทียบ REMS และ RMP ของผลิตภัณฑ์เคมีและชีววัตถุที่ได้รับอนุมัติจากทั้งในสหรัฐอเมริกาและสหภาพยุโรป โดยการสืบค้นจากเว็บไซต์ของ FDA, EMA และของผู้รับอนุญาต ผลการศึกษาพบว่า REMS และ RMP มีวัตถุประสงค์การกระทำที่เหมือนกัน คือเพื่อค้นหา ติดตาม และลดความเสี่ยงของยา โดยทั้ง 2 หน่วยงานให้ความยืดหยุ่นในการกำหนดกิจกรรมการดำเนินงาน ซึ่งขึ้นกับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาแต่ละชนิด โดยไม่มีคำแนะนำเฉพาะเกี่ยวกับการยอมรับ และข้อจำกัดเกี่ยวกับข้อมูลความเสี่ยงที่เปรียบเทียบกับประโยชน์ คือ สามารถใช้ข้อมูลความเสี่ยงได้ทั้งที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณ ในส่วนองค์ประกอบ พบว่า REMS ส่วนใหญ่นำการประเมินความสำเร็จในการสื่อสารความเสี่ยงให้กับผู้สั่งใช้ยา และผู้ป่วย และการจำกัดการจ่ายยาโดยกำหนดว่าต้องเป็นผู้ที่ผ่านการอบรม ในขณะที่ EU RMP เน้นเพิ่มการเฝ้าระวังความปลอดภัยและกิจกรรมลดความเสี่ยงของยา และเมื่อเปรียบเทียบรายการยาชนิดเดียวกัน พบว่าข้อกำหนดใน REMS หลายกิจกรรมที่ไม่อยู่ใน RMP เช่น คำแนะนำการใช้ยาสำหรับผู้ป่วย (patient medication guides) แผนการสื่อสารความเสี่ยงให้กับผู้สั่งใช้/จ่ายยา (provider communication plans) และการติดตามแบบงานประจำตามแบบ REMS ในขณะที่ข้อกำหนด RMP ที่ไม่ได้อยู่ในข้อเสนอของ REMS เช่น การติดตาม AEs เป็นกรณีพิเศษ การศึกษาวิจัยทางระบาดวิทยาแบบไปข้างหน้า การศึกษาทดลองทางคลินิกเพิ่มเติม รวมถึงข้อห้ามใช้ในเอกสารกำกับยา เป็นต้น

Mostaghim SR และคณะ (2017) ทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงข้อมูลภายใต้หัวข้อความปลอดภัย ที่ครอบคลุม boxed warning, contraindication, warning, precaution, or adverse reaction ด้วยวิธีการศึกษาแบบ retrospective cohort study เปรียบเทียบระหว่างยาใหม่ (ไม่รวมวัคซีน และ diagnostics) กลุ่มที่ได้รับการอนุมัติผ่านช่องทางเร่งด่วน (expedited pathway) และกลุ่มที่ผ่านช่องทางปกติ (standard pathway) ในสหรัฐอเมริกา ระหว่างปี ค.ศ.1997-2014 โดยการจับคู่ (match) เปรียบเทียบยาที่อยู่ใน therapeutic class เดียวกัน และได้รับอนุมัติทะเบียนในช่วงเวลาไม่ต่างกันเกิน 3 ปี ผลการศึกษาพบว่า มียาใหม่ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนรวม 382 ตำรับ เป็นรายงานที่ผ่านช่องทางเร่งด่วน 135 ตำรับ (ร้อยละ 35) สามารถจับคู่ได้ 96 ตำรับ (ร้อยละ 71) พบมีการเปลี่ยนแปลงข้อมูลความปลอดภัยในฉลาก 1,710 ครั้ง ได้แก่ boxed warning (67)

contraindication (83) warning (438) precaution (644) และ adverse reaction (478) โดยยากลุ่มอนุมัติ ผ่านช่องทางเร่งด่วนและช่องทางปกติ มีอัตราการเปลี่ยนแปลง 0.94 และ 0.68 ต่อปี (rate ratio 1.38, 95% confidence interval 1.25-1.52) มีการเปลี่ยนแปลงในหัวข้อ boxed warning, contraindication สูงกว่าหัวข้อ อื่นร้อยละ 48 (1.48, 95% confidence interval 1.07-2.06) จากผลการศึกษาข้างชี้ว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง การอนุมัติผ่านช่องทางเร่งด่วนกับการเปลี่ยนแปลงข้อมูลความปลอดภัย

Pierre Engel และคณะ (2017) ได้ศึกษาเพื่อทบทวนการกำหนดให้ยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนในสหภาพ ยุโรปต้องมีการศึกษาติดตามความปลอดภัยหลังออกสู่ตลาด (PASS) โดยทำการทบทวนแบบ systematic review จากข้อมูลโครงการศึกษาติดตามความปลอดภัย จากรายงานการประชุมของคณะกรรมการ PRAC และข้อมูลที่ เผยแพร่ในเว็บไซต์ในระบบเครือข่ายงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาและระบาดวิทยาทางด้านยา (European Network of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology; ENCePP) ระหว่างปี ค.ศ. 2012-2015 ผล การศึกษาพบว่า ในจำนวนการศึกษา PASS ทั้งหมด 189 การศึกษา มีจำนวนร้อยละ 31 ที่คณะกรรมการ PRAC ประเมินแล้วเห็นว่า มีข้อกังวลในเรื่องของรูปแบบการศึกษา รวมถึงประเด็นความเป็นไปได้ในการดำเนินการ ศึกษาวิจัย ทั้งนี้ เนื่องจากพบว่ารูปแบบการศึกษาที่เสนอส่วนใหญ่อาจไม่สามารถดำเนินการศึกษาได้ และอาจได้ ผลลัพธ์ที่ไม่มีประสิทธิผลในทางคลินิก

Landsberg W และคณะ (2018) ทำการศึกษาประเมินผลการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลมาตรการ ลดความเสี่ยง ที่เป็นการศึกษาภายหลังยาได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับ (PASS) ซึ่งเป็นกิจกรรมเสริมตามแผนจัดการ ความเสี่ยงในสหภาพยุโรป (EU-RMP) ด้วยวิธีการทบทวน RMP ของตำรับยาที่ผู้รับอนุญาตยื่นต่อ EMA ในประเด็น ของวัตถุประสงค์ รูปแบบ และความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ของการตัดสินใจด้านกฎ ระเบียบ (regulatory outcome) โดยคัดเลือกเฉพาะที่เป็นการศึกษาเชิงสังเกต (observational studies) ภายในช่วงเวลาที่กำหนด ซึ่งมีทั้งสิ้น 59 การศึกษา ดำเนินการแล้วเสร็จ 24 การศึกษาและอยู่ระหว่างดำเนินการ 35 การศึกษา ผลการประเมินพบว่า 17 การศึกษาที่แล้วเสร็จ ผลการศึกษาที่ได้สามารถสนับสนุนการตัดสินใจด้านการออกมาตรการกำกับดูแลได้ ในขณะที่ 6 การศึกษาไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน อีก 1 การศึกษาที่เหลืต้องยกเลิกไปเพราะขาดข้อมูลการปรับมาตรการลด ความเสี่ยง โดยรวมการศึกษาเหล่านี้จำเป็นต้องปรับปรุงด้านระเบียบวิธีการวิจัยในการประเมินประสิทธิผลของ มาตรการลดความเสี่ยง

บทที่ 3

วิธีดำเนินการศึกษาวิจัย

การวิจัยในครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงปฏิบัติการ (action research) ซึ่งดำเนินการในระหว่างปี พ.ศ. 2559 - 2560 มีรายละเอียดขั้นตอนการดำเนินการและระเบียบวิธีการวิจัยดังนี้

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

1. ทบทวนวรรณกรรมและเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาใหม่ รวมถึงเงื่อนไขการอนุมัติทะเบียนตำรับยาใหม่ของทั้งในและต่างประเทศ
2. วิเคราะห์หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ที่ใช้ในปัจจุบัน เปรียบเทียบกับดำเนินงานของหน่วยงานกำกับดูแลของต่างประเทศ เพื่อระบุสภาพปัญหาและจุดที่สามารถพัฒนา โดยเน้นการดำเนินงานตามลักษณะความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์
3. พัฒนาจัดทำ (ร่าง) หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยง และ (ร่าง) กำหนดแผนการดำเนินงานการพัฒนาหลักเกณฑ์ฯ ที่ประยุกต์จากแนวทางการกำหนดหลักเกณฑ์แนวทางกฎและระเบียบต่าง ๆ ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.)
4. นำเสนอ (ร่าง) หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยง และ (ร่าง) แผนการดำเนินงานพัฒนาหลักเกณฑ์ดังกล่าว พิจารณาหารือในคณะกรรมการจัดทำหลักเกณฑ์การจัดการความปลอดภัยยาใหม่ (ภาคผนวก 3) ที่ อย. แต่งตั้ง
5. ปรับปรุง (ร่าง) หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาตามลักษณะความเสี่ยง และแผนการดำเนินงานดังกล่าวตามมติคณะทำงานฯ แล้วดำเนินการตามแผนที่กำหนด
6. รับฟังความคิดเห็นจากสาธารณชน (public consultation) ต่อ (ร่าง) หลักเกณฑ์การติดตามฯ ที่ปรับแก้ไขตามมติคณะทำงานฯ ในรูปของ (ร่าง) ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยง ด้วยวิธีการรับฟังความคิดเห็นที่อ้างอิงตามระเบียบสำนักนายกรัฐมนตรี ว่าด้วยการรับฟังความคิดเห็นของประชาชน พ.ศ. 2548
7. สรุปและวิเคราะห์ผลการรับฟังความคิดเห็นที่ได้รับ เสนอคณะกรรมการพิจารณาการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่ หรือคณะทำงานพัฒนาหลักเกณฑ์การจัดการความปลอดภัยยาใหม่ ตามผลการรับฟังความคิดเห็นที่ได้รับ ตามแต่กรณีที่กำหนดดังต่อไปนี้
 - 1) ในกรณีที่ส่วนใหญ่เห็นด้วยในหลักการ ให้สรุปความเห็นที่ได้รับจำแนกเป็นประเด็น เน้นเรื่องการแบ่งประเภทผลิตภัณฑ์ การติดตามความปลอดภัยและกิจกรรมเสริมด้านความปลอดภัย เสนอคณะกรรมการพิจารณาการ

ขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่พิจารณาให้ความเห็นชอบ ก่อนเสนอ อย.อนุมัติออกประกาศบังคับใช้

2) ในกรณีที่มีส่วนใหญ่มองไม่เห็นด้วยในหลักการ หรือไม่เห็นด้วยในประเด็นที่เป็นสาระสำคัญ ให้ทำการประเมินและนำเสนอกลับให้คณะทำงานจัดทำหลักเกณฑ์การจัดการความปลอดภัยยา พิจารณาทบทวนใหม่

8. เสนอ อย. ออกประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยง (Risk-Based Approach Safety Monitoring Program) ในกรณีที่ได้รับความเห็นชอบจากคณะอนุกรรมการฯ

ระเบียบวิธีการวิจัย

เป็นการวิจัยเชิงปฏิบัติการ (action research) ที่เก็บข้อมูลในลักษณะข้อมูลเชิงคุณภาพ มีรายละเอียดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง การเก็บข้อมูลและการวิเคราะห์ข้อมูล ดังนี้

1. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง ประชากร คือ ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียกับการปฏิบัติตาม (ร่าง) หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ทั้งจากภาครัฐและเอกชน ประกอบด้วยผู้ประกอบการธุรกิจยาที่เป็นผู้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาใหม่ ที่มีหน้าที่ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด รวมถึงเจ้าหน้าที่ อย. ที่มีหน้าที่รับผิดชอบเกี่ยวกับการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่และมีหน้าที่เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา ผู้ทรงคุณวุฒิที่เป็นแพทย์และเภสัชกร โดยมีการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างดังนี้

1.1 การประชุมกลุ่ม (focus group discussion) ดำเนินการในรูปแบบของการประชุมคณะทำงานจัดทำหลักเกณฑ์การจัดการความปลอดภัยยาใหม่ และคณะอนุกรรมการพิจารณาการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่

1) คณะทำงานจัดทำหลักเกณฑ์การจัดการความปลอดภัยยาใหม่ ที่ได้รับการแต่งตั้งโดย อย. (ทีมผู้วิจัยเป็นส่วนหนึ่งของคณะทำงานฯ ทำหน้าที่เป็นพนักงานและเลขานุการของคณะทำงานฯ) มีองค์ประกอบที่คัดเลือกโดยใช้วิธีการเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบเจาะจง (purposive sampling) ครอบคลุมผู้แทนจากจากหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งสิ้น 15 คน ได้แก่

(1) สมาคมผู้ประกอบการธุรกิจยาทั้งด้านการผลิตและการนำเข้ายา รวมถึงสมาคมด้านเภสัชกรรมทะเบียนและกฎหมายผลิตภัณฑ์

(2) เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องจากสำนักยาและศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

(3) แพทย์ เภสัชกร ผู้ทรงคุณวุฒิจากคณะแพทยศาสตร์และคณะเภสัชศาสตร์

2) คณะอนุกรรมการพิจารณาการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่ ที่ได้รับการแต่งตั้งโดยคณะกรรมการยา มีองค์ประกอบครอบคลุมผู้แทนจากหน่วยงานที่เกี่ยวข้องทั้งใน และนอก อย. รวมถึงผู้ทรงคุณวุฒิที่เป็นแพทย์และเภสัชกร

1.2 การรับฟังความคิดเห็น ดำเนินการโดยแจ้งเวียน (ร่าง) ประกาศหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาใหม่ ตามลักษณะความเสี่ยง (risk-based approach SMP) ไปยังหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งสิ้น 425 แห่ง ประกอบด้วย (ข้อมูล ณ กุมภาพันธ์ ปี พ.ศ. 2560)

- (1) สมาคมผู้ประกอบการธุรกิจด้านยา รวม 3 แห่ง
- (2) คณะแพทยศาสตร์ทุกแห่ง รวม 25 แห่ง
- (3) คณะเภสัชศาสตร์ทุกแห่ง รวม 19 แห่ง
- (4) ราชวิทยาลัยทางการแพทย์ทุกแห่ง รวม 15 แห่ง และ
- (5) ผู้รับอนุญาตผลิต/นำเข้ายาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่ หรือผลิตภัณฑ์ชีววัตถุใหม่ทุกแห่ง รวม 363 แห่ง

2. การเก็บข้อมูล

2.1 สืบค้นข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการกำกับดูแลและการเฝ้าระวังยาใหม่ ผ่านทางเว็บไซต์ของหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาทั้งในและต่างประเทศ รวมถึงองค์กรที่เกี่ยวข้องที่มีการเผยแพร่และปรับปรุงล่าสุดภายในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2559 ได้แก่ เว็บไซต์ประเทศไทย (สำนักยา อย.) สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น สหภาพยุโรป และองค์การอนามัยโลก

2.2 สืบค้นเอกสารวิชาการและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องผ่านทางอินเทอร์เน็ต โดยคำที่ใช้ในการสืบค้น คือ “new drug” “drug monitoring” “pharmacovigilance plan” “drug regulation” “risk management plan” “early phase monitoring”

2.3 ประชุมอภิปรายกลุ่ม

- 1) ประชุมคณะทำงานจัดทำหลักเกณฑ์การจัดการความปลอดภัยยาใหม่ รวม 3 ครั้ง
- 2) ประชุมคณะอนุกรรมการพิจารณาการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่ รวม 1 ครั้ง

2.4 รับฟังความคิดเห็นผ่านระบบสารสนเทศ ณ เว็บไซต์ของสำนักยา อย. และผ่านทางไปรษณีย์โดยการส่งหนังสืออย่างเป็นทางการไปยังหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ในระหว่างเดือนกุมภาพันธ์-มีนาคม พ.ศ. 2560

3. การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์เนื้อหา (content analysis) และแจกแจงข้อค้นพบที่สำคัญเชิงอธิบายความ (description) เป็น 3 ประเด็น ตามขอบเขตที่ศึกษา ได้แก่ การแบ่งประเภทผลิตภัณฑ์ตามความเสี่ยง กิจกรรมการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา และเงื่อนไข/กิจกรรมเสริมด้านความปลอดภัย

บทที่ 4

ผลการศึกษาวิจัย

การศึกษานี้ แบ่งผลการศึกษาออกเป็น 2 ส่วน ได้แก่ ส่วนที่เกี่ยวข้องกับผลการเปรียบเทียบการเฝ้าระวังความปลอดภัยยาใหม่ในต่างประเทศและประเทศไทย และส่วนที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยงในประเทศไทย โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

เปรียบเทียบการเฝ้าระวังความปลอดภัยยาใหม่ในต่างประเทศและประเทศไทย

ผลการทบทวนเปรียบเทียบการเฝ้าระวังความปลอดภัยยาใหม่ของหน่วยงาน/องค์กรในต่างประเทศ ได้แก่ สหภาพยุโรป ประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศญี่ปุ่น และองค์การอนามัยโลก กับการดำเนินการในประเทศไทยรวม 3 ประเด็น คือ ขอบเขตของผลิตภัณฑ์ที่ครอบคลุม กิจกรรมการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (PV activities) และเงื่อนไข/กิจกรรมเสริมด้านความปลอดภัย (additional safety requirement) ซึ่งพบว่า กิจกรรมการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา และเงื่อนไข/กิจกรรมเสริมด้านความปลอดภัยของหน่วยงานในต่างประเทศ จะแปรตามลักษณะความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ชนิดนั้น ๆ เช่น สหภาพยุโรปและประเทศญี่ปุ่น กำหนดให้ยาใหม่ต้องจัดแผนจัดการความเสี่ยง (Risk management Plan; RMP) โดยกรณีที่มีข้อกังวลด้านความปลอดภัย (safety concern) อาจต้องมีกิจกรรมการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาเสริมเพิ่มเติม (additional PV activities) เช่น การศึกษาด้านความปลอดภัยภายหลังยาได้รับอนุมัติทะเบียน (Post authorization safety study; PASS) เป็นต้น

ประเทศสหรัฐอเมริกาได้กำหนดให้ผู้รับอนุญาตต้องจัดทำกลยุทธ์การประเมินและลดความเสี่ยง (Risk Evaluation and Mitigation Strategies; REMS) สำหรับผลิตภัณฑ์ยาใหม่ ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุใหม่ และผลิตภัณฑ์ยาสามัญที่อ้างอิงเอกสารบางส่วนจากผลิตภัณฑ์อ้างอิง หากพิจารณาเห็นว่ายานั้นอาจเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง ในขณะที่องค์การอนามัยโลก กำหนดให้ยาใหม่ที่ใช้ในการรักษาวัณโรค (new TB drugs) ต้องดำเนินการเฝ้าระวังเชิงรุก แบบ active TB Drug Safety Monitoring and Management (aDSM) ซึ่งแตกต่างจากการดำเนินการในประเทศไทยที่กิจกรรมการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา และเงื่อนไข/กิจกรรมเสริมด้านความปลอดภัยมีลักษณะเหมือนกันในยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแบบมีเงื่อนไขทุกชนิด รายละเอียดตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบการเฝ้าระวังและติดตามความปลอดภัยยาใหม่ของต่างประเทศและประเทศไทย

หน่วยงาน	ขอบเขต	กิจกรรมการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา	เงื่อนไข/กิจกรรมเสริมด้านความปลอดภัย
สหภาพยุโรป	ยา/ชีววัตถุใหม่ ทุกตำรับ (ตั้งแต่ ปี ค.ศ 2012 ครอบคลุมทุก ตำรับ)	<ul style="list-style-type: none"> - ยาทุกตำรับต้องเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาแบบงานประจำ (routine PV) ได้แก่ การรายงาน ADRs โดยวิธี spontaneous reporting และกิจกรรมอื่นที่เกี่ยวข้อง - ยาที่มีข้อกังวลด้านความปลอดภัย อาจต้องเพิ่มกิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (additional PV) ตามแผนจัดการความเสี่ยงที่ได้รับการอนุมัติ เช่น การศึกษาวิจัยหรือเฝ้าระวังภายหลังยาได้รับอนุมัติทะเบียน (PASS) ซึ่งอาจเป็นการศึกษาทดลองทางคลินิก หรือไม่ใช่การศึกษาทดลองทางคลินิก ก็ได้ 	<ul style="list-style-type: none"> - กำหนดบุคคลผู้มีคุณสมบัติการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (qualified person for PV) - แสดงเครื่องหมายสามเหลี่ยมหัวกลับสีดำ (▼) เพื่อระบุว่าอยู่ระหว่างการติดตามเพิ่ม (additional monitoring medicine) บนเอกสารกำกับยา หรือเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการให้ข้อมูลด้านยา
ประเทศ สหรัฐอเมริกา	ยาใหม่บาง รายการขึ้นกับ ดุลพินิจของ US.FDA	<ul style="list-style-type: none"> - ยาทุกตำรับต้องเฝ้าระวังความปลอดภัยแบบงานประจำ ด้วยการรายงาน AEs แบบ spontaneous reporting (FDA adverse event reporting system; FAERS) - ยาที่ US. FDA กำหนดให้ต้องจัดทำ REMS ต้องเพิ่มกิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา เพื่อประกันความปลอดภัยในการใช้ยา (elements to assure safe use; ETASU) เช่น การติดตามผู้ป่วยแต่ละราย หรือ ลงทะเบียนผู้ป่วย เป็นต้น 	<ul style="list-style-type: none"> - ยาที่ต้องจัดทำ REMS ต้องมีกิจกรรม - จัดทำ medication guides สำหรับผู้ป่วย - จัดทำ communication plan สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ - จัดทำมาตรการประกันความปลอดภัยในการใช้ยา (ETASU) เช่น จำกัดการส่งจ่ายเฉพาะบางแห่ง หรือส่งจ่ายโดยหรือแพทย์หรือเภสัชกรที่ผ่านการรับรอง หรือเฉพาะผู้ป่วยกลุ่มเป้าหมายตามเงื่อนไขที่กำหนด

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบการเฝ้าระวังและติดตามความปลอดภัยยาใหม่ของต่างประเทศและประเทศไทย

หน่วยงาน	ขอบเขต	กิจกรรมการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา	เงื่อนไข/กิจกรรมเสริมด้านความปลอดภัย
ประเทศญี่ปุ่น	ยาใหม่/ชีววัตถุใหม่ทุกตำรับ	- ยาใหม่/ชีววัตถุใหม่ทุกตำรับต้องเฝ้าระวังแบบงานประจำ ยาบางรายการที่มีข้อกังวลด้านความปลอดภัยอาจต้องเฝ้าระวังเพิ่มเติมตามแผนจัดการความเสี่ยงที่ได้รับการอนุมัติ รวมถึงการอำนวยความสะดวกในการรายงาน ADRs รวมถึงเก็บข้อมูลรายงาน ADRs ตามข้อกำหนด EPPV ภายในระยะเวลา 6 เดือนและสรุปรายงานส่งภายใน 8 เดือน	- ยาใหม่ทุกตำรับต้องให้ข้อมูลยาและการใช้ยาที่เหมาะสมก่อนยาออกสู่ตลาดแก่บุคลากรทางการแพทย์และหลังจากการกระจายยาทุก 2 สัปดาห์ ในช่วง 2 เดือนแรกและเดือนละครั้ง หลังจากนั้นต้องยื่นเตือนและขอความร่วมมือในการใช้ยาอย่างเหมาะสมจากโรงพยาบาล
องค์การอนามัยโลก	ยาที่แก้ปัญหาระบาดอย่างรุนแรง เช่น ยารักษาโรคชนิดใหม่ สูตรผสมใหม่	- ยาใหม่ที่ใช้ในการรักษาโรคต้องดำเนินการเฝ้าระวังเชิงรุก แบบ aDSM ซึ่งเป็นวิธีการเฝ้าระวังและประเมินผล การวินิจฉัยทางคลินิกและผลทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่ใช้ยาทุกราย	
ประเทศไทย	ยาใหม่/ชีววัตถุใหม่	- ยาใหม่/ชีววัตถุใหม่ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับแบบมีเงื่อนไขทุกตำรับต้องเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาแบบงานประจำ ด้วยการรายงาน ADRs แบบ spontaneous reporting มีผู้รับอนุญาตทำหน้าที่อำนวยความสะดวกในการรายงาน ADRs ตามหลักเกณฑ์แนวทางที่ อย. กำหนด	- ยาควบคุมพิเศษเท่านั้น - จำกัดการจำหน่ายเฉพาะสถานพยาบาล ยกเว้น ยาที่มีเงื่อนไขพิเศษกำหนดให้จำหน่ายเฉพาะโรงพยาบาล - แสดงเครื่องหมาย Δ ระบุข้อความต้องติดตาม ใช้เฉพาะสถานพยาบาล หรือใช้เฉพาะโรงพยาบาล - แสดงเลขทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไข เช่น NC หรือ NBC

การพัฒนาหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาใหม่

1. การประชุมกลุ่ม (focus group discussion)

การประชุมกลุ่ม (คณะทำงานจัดทำหลักเกณฑ์การจัดการความปลอดภัยยาใหม่) พิจารณา (ร่าง) หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยง ที่แบ่งประเภทผลิตภัณฑ์ตามความเสี่ยง โดยพิจารณาจากเกณฑ์ความครบถ้วนสมบูรณ์ของข้อมูลการศึกษาทดลองทางคลินิก ข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ยาในประชากรไทย ประสพการณ์การใช้ยาและความจำเป็นของผลิตภัณฑ์ยา รวมถึงแนวทางปฏิบัติงานที่ผ่านมาของสำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้ข้อสรุปให้แบ่งประเภทผลิตภัณฑ์ที่ยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่/ชีววัตถุใหม่เป็น 4 ประเภทตามระดับความเสี่ยง โดยแต่ละประเภทจะมีวิธีการติดตามความปลอดภัย และหลักเกณฑ์ เงื่อนไข/กิจกรรมเสริมด้านความปลอดภัยเพิ่มเติมตารางที่ 4 และ 5

ตารางที่ 4 ประเภทยา/ชีววัตถุใหม่ตามระดับความเสี่ยงและวิธีการติดตามความปลอดภัยด้านยา

ความเสี่ยง	ลักษณะประเภทยา/ชีววัตถุใหม่	วิธีการติดตามความปลอดภัย
ระดับ 1	ตำรับยาที่มีข้อมูลการศึกษาทดลองทางคลินิกไม่สมบูรณ์ เช่น ไม่มีข้อมูลการศึกษาทดลองทางคลินิก ระยะที่ 3 แต่มีความจำเป็นต้องใช้เพื่อแก้ไขปัญหาด้านสาธารณสุข ตามข้อกำหนดเกี่ยวการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่ อย.กำหนด	เฝ้าระวังเชิงรุก (active vigilance) โดยติดตามทุกรายเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 2 ปี หรือจนกว่ามีข้อมูลด้านความปลอดภัยสนับสนุนเพียงพอ ซึ่งพิจารณาโดยคณะกรรมการพิจารณาการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่
ระดับ 2	ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญเป็นสารเคมีใหม่หรืออนุพันธ์ใหม่ (chemical entities /new derivatives) หรือมีข้อบ่งใช้ใหม่ หรือเป็นสูตรผสมใหม่ หรือเป็นตำรับชีววัตถุใหม่	เฝ้าระวังแบบ intensified spontaneous reporting* เป็นเวลา 2 ปี
ระดับ 3	ตำรับยาที่มีระบบการนำส่งยาแบบใหม่ (new delivery system) หรือช่องทางการให้แบบใหม่ (new route of administration) หรือรูปแบบใหม่ (new dosage form) หรือ ความแรงใหม่ (new strength)	เฝ้าระวังแบบ intensified spontaneous reporting* เป็นเวลา 1ปี

ตารางที่ 4 ประเภทยา/ชีววัตถุใหม่ตามระดับความเสี่ยงและวิธีการติดตามความปลอดภัยด้านยา

ความเสี่ยง	ลักษณะประเภทยา/ชีววัตถุใหม่	วิธีการติดตามความปลอดภัย
ระดับ 4	<p>1. ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญเหมือนกับตัวยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข (ไม่ครอบคลุมยาชีววัตถุใหม่[†] และ</p> <p>1.1. มีรูปแบบการให้ยา/ช่องทางการให้ยาเหมือนกัน หรือแตกต่างกันแต่ไม่ทำให้เกิด ADRs แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ หรือ</p> <p>1.2. มีความแรงเหมือนกัน หรือต่างกันแต่ยังอยู่ใน therapeutic dose หรือ</p> <p>1.3. ขอบ่งใช้เดียวกัน หรือขอบ่งใช้ใหม่แต่มีขนาดยาต่อวัน (daily dose) เท่ากันหรือน้อยกว่าในกลุ่มผู้ป่วยวัยเดียวกัน</p> <p>2. ตำรับยาที่มีการเปลี่ยนแปลงแหล่งผลิต/ผู้นำเข้า/ผู้แบ่งบรรจุ จากทะเบียนตำรับยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไขแล้ว</p> <p>3. ตำรับยาที่มีการแบ่งบรรจุจากทะเบียนตำรับยานำเข้า/ผลิตจากทะเบียนตำรับยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไขแล้ว</p> <p>4. ตำรับยาที่เข้านิยามยาใหม่ที่ขึ้นทะเบียนในต่างประเทศแล้วเกินกว่า 10 ปี และมีการใช้อย่างแพร่หลายทั่วโลก พร้อมมีหลักฐานปรากฏชัดเจนแล้วว่ามีประสิทธิภาพและปลอดภัย</p> <p>5. ตำรับยากำพรั้า ตามประกาศ อย.</p> <p>6. ผลิตภัณฑ์อื่น ๆ ซึ่ง อย.พิจารณาแล้วเห็นสมควร เช่น เซรุ่มแก้พิษงู ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเลือดหรือพลาสมาของมนุษย์บางชนิด</p>	<p>เฝ้าระวังติดตามแบบ mandatory spontaneous reporting[‡] ตามแนวทางที่ อย. กำหนด</p>

* การเฝ้าระวังความปลอดภัยแบบ spontaneous reporting แต่มีการทำกิจกรรมบางอย่างเพิ่มเติม เพื่อกระตุ้นหรืออำนวยความสะดวกในการรายงานผลิตภัณฑ์ใหม่ที่ได้รับจำหน่ายในตลาด

[†] ยาชีววัตถุจัดเป็นผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 2

[‡] การเฝ้าระวังความปลอดภัยแบบ spontaneous reporting โดยผู้รับอนุญาตต้องดำเนินการส่งรายงานอาการไม่พึงประสงค์ตามที่ อย. กำหนด

ตารางที่ 5 หลักเกณฑ์/เงื่อนไข เพิ่มเติม จำแนกตามระดับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยา

หลักเกณฑ์/เงื่อนไข	ผลิตภัณฑ์ยา	
	ความเสี่ยงระดับ 1-3	ความเสี่ยงระดับ 4
ประเภทยา	- ยาควบคุมพิเศษ	- ตามที่ อย.พิจารณา
การจำกัดการจำหน่าย	- จำหน่ายเฉพาะในสถานพยาบาล ยกเว้น กำหนดให้จำหน่ายเฉพาะโรงพยาบาล	- ตามที่ อย.พิจารณา
การแสดงผล	- แสดงข้อความครบถ้วนตามมาตรา 27 (3) และ 25 (3) แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม - แสดงเครื่องหมาย Δ และระบุข้อความต้องติดตามใช้เฉพาะสถานพยาบาล หรือเฉพาะโรงพยาบาล ตามที่ อย. กำหนด - แสดงเลขทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไข เช่น NC, NBC	- แสดงข้อความครบถ้วนตามมาตรา 27 (3) และ 25 (3) แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม
ผู้รับผิดชอบด้านการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา	- กำหนด อย่างน้อย 1 คน แจ้งให้ อย.ทราบ เพื่อการประสานงาน	-
ความเสี่ยงสำคัญที่ต้องติดตาม (watch list)	- กำหนดรายการ watch list ของยาใหม่	-
ให้ข้อมูลช่วงแรกของยาออกสู่ตลาด (early inform physicians)	- ให้ข้อมูลความปลอดภัยที่สำคัญแก่บุคลากรทางการแพทย์ 1 เดือนก่อนยาใหม่จำหน่ายและย้ำเตือนทุก 2 เดือนภายใน 6 เดือนหลังออกจำหน่าย - อำนวยความสะดวกในการรายงาน ADRs ให้บุคลากรทางการแพทย์ - จัดทำและส่งสรุปผลที่เกิดขึ้นภายใน 8 เดือน	-
การรายงาน	- รายงานปริมาณการผลิต/การแบ่งบรรจุ/การนำหรือสั่งยา ตามแบบฟอร์มและระยะเวลาที่กำหนด - รายงานข้อมูลความปลอดภัยตามแนวทางสำหรับผู้รับอนุญาตในการรายงานความปลอดภัยของยา ที่ อย. กำหนด	- รายงานข้อมูลความปลอดภัยตามแนวทางสำหรับผู้รับอนุญาตในการรายงานความปลอดภัยของยา ที่ อย. กำหนด

2. การรับฟังความคิดเห็นจากสาธารณชน (public consultation)

ผลการรับฟังความคิดเห็นจากสาธารณชน (public consultation) ผ่านทางเว็บไซต์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ของสำนักยา และด้วยการแจ้งเวียน (ร่าง) ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาใหม่ โดยการส่งเอกสารทางไปรษณีย์ไปยังหน่วยงานกลุ่มเป้าหมาย รวม 425 แห่ง ครอบคลุมสมาคมผู้ประกอบการธุรกิจยา ผู้รับอนุญาตผลิต/นำเข้ายาใหม่ สถาบันการศึกษาทางด้านแพทยศาสตร์และเภสัชศาสตร์ รวมถึงมหาวิทยาลัยที่เกี่ยวข้อง ผลปรากฏว่า ได้รับข้อคิดเห็นตอบกลับ รวม 8 แห่ง ได้แก่ มหาวิทยาลัย (3 แห่ง) สมาคมผู้ประกอบการธุรกิจด้านยา (2 แห่ง) ผู้รับอนุญาตผลิต/นำเข้ายาใหม่ (1 แห่ง) คณะแพทยศาสตร์ (1 แห่ง) และคณะเภสัชศาสตร์ (1 แห่ง)

หน่วยงานส่วนใหญ่เห็นด้วยในหลักการกับการปรับปรุงตาม (ร่าง) หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยงที่เสนอ กล่าวคือ มหาวิทยาลัยทั้ง 3 แห่ง เห็นด้วยกับ (ร่าง) หลักเกณฑ์ฯ ที่เสนอ ในขณะที่ภาคผู้รับอนุญาตและภาคการศึกษาเห็นด้วยในหลักการ แต่มีความคิดเห็นและข้อเสนอแนะจำแนกได้เป็น 4 ประเด็น ได้แก่ 1) การแบ่งประเภทผลิตภัณฑ์ 2) การติดตามความปลอดภัย 3) เงื่อนไข/กิจกรรมเสริมด้านความปลอดภัย และ 4) ประเด็นอื่น ๆ (รายละเอียดทั้งหมดดูได้จากตารางที่ 6) สรุปสาระสำคัญได้ดังนี้

ภาคเอกชนมีข้อกังวลในประเด็นข้อกำหนดที่กำหนดให้ผู้รับอนุญาตผลิตภัณฑ์ยาใหม่ความเสี่ยงระดับ 1 ต้องเฝ้าระวังติดตามความปลอดภัยเชิงรุกในผู้ป่วยทุกรายที่ใช้ผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าว นั้น อาจดำเนินการได้ยากหรือมีปัญหาในทางปฏิบัติ เนื่องจากต้องได้รับความยินยอมจากทั้งสถานพยาบาล แพทย์ผู้สั่งใช้ยาและผู้ป่วยที่รับยา ในการนี้ มีความเห็นว่า อย.ควรต้องให้ความสำคัญสนับสนุนให้เกิดความเข้าใจและความร่วมมือจากบุคลากรทางการแพทย์ทุกฝ่ายทั้งในภาครัฐและภาคเอกชน นอกจากนี้ มีความเห็นว่า ในกรณีเมื่อผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวที่เคยยื่นเอกสารข้อมูลผลการศึกษาดลองทางคลินิก ระยะที่ 2 ประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับ หากต่อมาเมื่อมีการศึกษาดลองทางคลินิก ระยะที่ 3 ควรปรับลดระดับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ลดระดับเป็นความเสี่ยงระดับ 2 ปรับวิธีการติดตามความปลอดภัยด้านยาเป็น intensified spontaneous reporting

ภาคการศึกษามีข้อเสนอให้จัดระดับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) ที่มีระบบนำส่งยาแบบใหม่ (new delivery system) ซึ่งทำให้ความสามารถในการดูดซึม (bioavailability) ของยาแตกต่างไปจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญ นั้น ปรับใหม่เป็นผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 2 จากเดิมที่กำหนดเป็นผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 3 เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการดูดซึมของยากุ่มนี้ อาจทำให้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ ยังเสนอให้มีการกำหนดระยะเวลาการรายงาน ADRs แต่ละชนิด โดยเฉพาะกรณีที่เป็นชนิดร้ายแรง (serious ADRs)

ตารางที่ 6 ผลการรับฟังความคิดเห็นจากสาธารณชน จำแนกตามประเด็นและหน่วยงาน

ประเด็น	ความเห็น	หน่วยงาน
1. การแบ่งประเภทผลิตภัณฑ์		
ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 1	- นิยามศัพท์ ควรเพิ่ม “หรือตามผู้เชี่ยวชาญมีมติว่ายังขาดข้อมูลทางคลินิกที่สมบูรณ์” - เสนอให้ปรับลดเป็นผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 2 หากยาดังกล่าวได้ทำการศึกษาทดลองทางคลินิกระยะที่ 3	ภาคการศึกษา ภาคเอกชน
ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 3	- เสนอให้ยาที่มีระบบนำส่งยาแบบใหม่ แต่มีช่วงการรักษาแคบ เป็นผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 2 เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการดูดซึม (bioavailability) ของยากลุ่มนี้ อาจทำให้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น	ภาคการศึกษา
2. การติดตามความปลอดภัย		
ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 1	- ขอให้ อย. ช่วยสนับสนุนให้เกิดความเข้าใจและความร่วมมือจากบุคลากรทางการแพทย์ เนื่องจากดำเนินการต้องได้รับความยินยอมจากแพทย์รวมถึงผู้ป่วยที่ต้องได้รับยา	ภาคเอกชน
- การติดตามผู้ป่วยทุกราย (active vigilance)	- ควรอยู่ในความรับผิดชอบของบุคลากรทางการแพทย์ในโรงพยาบาลหรือคลินิกมากกว่า เพราะบริษัทไม่สามารถติดต่อผู้ป่วยหรือดูข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วยได้โดยตรง - คำว่า มีข้อมูลสนับสนุน “เพียงพอ” ควรมีการกำหนดให้ชัดเจน หรือกำหนดว่าหน่วยงานใดเป็นผู้ตัดสินใจว่าข้อมูลความปลอดภัยเพียงพอ	ภาคเอกชน ภาคการศึกษา
ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 4	- ให้รายงานเป็นแบบ spontaneous reporting ตามแนวทางที่ อย. กำหนด โดยไม่ใช้การรายงานแบบบังคับ	ภาคเอกชน
3. เจ็อนไข/กิจกรรมเสริมด้านความปลอดภัย		
ให้ข้อมูลช่วงแรกของยาออกสู่ตลาด	- ให้ดำเนินการเฉพาะผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 1 และ 2 - ให้ถือว่าข้อมูลเหล่านี้ไม่ใช้การส่งเสริมการขาย ที่ไม่ต้องขออนุมัติก่อนสื่อสาร	ภาคเอกชน ภาคเอกชน
การรายงาน 4 ประเด็นอื่น ๆ	- ควรกำหนดระยะเวลาในการรายงาน ADRs	ภาคการศึกษา
การบังคับใช้	- ควรบังคับใช้ภายหลังประกาศประมาณ 3 เดือน	ภาคเอกชน

3. ผลการพิจารณาคณะกรรมการฯ

ในการประชุมคณะกรรมการพิจารณาการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่ ครั้งที่ 1/2560 วันที่ 6 กรกฎาคม พ.ศ. 2560 ได้พิจารณาข้อมูลผลการรับฟังความคิดเห็นจากสาธารณชน (รายละเอียดตามตารางที่ 6) ข้อมูลการเปรียบเทียบหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (SMP) ตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ปี พ.ศ. 2555 กับ (ร่าง) หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยง (ตารางที่ 7) รวมถึงข้อเสนอที่ผู้วิจัยในฐานะอนุกรรมการและฝ่ายเลขานุการคณะกรรมการฯ

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบ หลักเกณฑ์ SMP ตามประกาศ อย.ปี พ.ศ. 2555 (ฉบับปัจจุบัน) กับ (ร่าง) หลักเกณฑ์ฯ SMP ตามลักษณะความเสี่ยง

รายการ	หลักเกณฑ์ SMP ตามประกาศ อย.ปี พ.ศ. 2555 (ฉบับปัจจุบัน)	(ร่าง)หลักเกณฑ์ SMP ตามลักษณะ ความเสี่ยง
การแสดงผลการ	ผลิตภัณฑ์ยาใหม่/ชีววัตถุใหม่ ที่	ผลิตภัณฑ์ยาใหม่/ชีววัตถุใหม่ที่ได้รับ
- แสดงเครื่องหมาย Δ และระบุข้อความต้องติดตาม ใช้เฉพาะสถานพยาบาล หรือเฉพาะโรงพยาบาลตามที่กำหนด	ได้รับการตามเกณฑ์ SMP ทุกตำรับ ได้แก่ 1) ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญเป็นตัวยาใหม่หรืออนุพันธ์ใหม่ รวมถึงสารประกอบเชิงซ้อน เอสเทอร์ หรือเกลือใหม่ที่ไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อน 2) ยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ 3) ตำรับยาที่เป็นสูตรผสมใหม่ 4) ยาที่มีรูปแบบใหม่ของการให้ยา 5) ยาที่มีช่องทางการให้ยาแบบใหม่ 6) ยาที่มีรูปแบบใหม่ 7) ยาที่มีความแรงใหม่	ทะเบียนแบบมีเงื่อนไข ที่ความเสี่ยงระดับ 1-3 ได้แก่ <u>ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 1</u> ได้แก่ ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทดลองทางคลินิกไม่สมบูรณ์ <u>ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 2</u> 1) ตำรับที่มีตัวยาสำคัญเป็นตัวยาใหม่ ฯ 2) ยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ 3) ตำรับยาที่เป็นสูตรผสมใหม่ 4) ตำรับยาชีววัตถุใหม่ (NBC) <u>ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 3</u> 1) ยาที่มีรูปแบบใหม่ของการให้ยา 2) ยาที่มีช่องทางการให้ยาแบบใหม่ ซึ่งทำให้ชีวสมมูลของยาแตกต่างไปจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญ
- แสดงเลขทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไข เช่น NC หรือ NBC		

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบ หลักเกณฑ์ SMP ตามประกาศ อย.ปี พ.ศ. 2555 (ฉบับปัจจุบัน) กับ (ร่าง) หลักเกณฑ์ฯ SMP ตามลักษณะความเสี่ยง

รายการ	หลักเกณฑ์ SMP ตามประกาศ อย.ปี พ.ศ. 2555 (ฉบับปัจจุบัน)	(ร่าง)หลักเกณฑ์ SMP ตามลักษณะ ความเสี่ยง
		<p>3) ยาที่มีรูปแบบใหม่ของยาใหม่ที่ได้รับ อนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว</p> <p>4) ยาที่มีความแรงใหม่ของยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว</p>
ผู้รับผิดชอบด้านการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา	ไม่ได้กำหนด	<p><u>ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 1- 3</u></p> <p>- ต้องกำหนด อย่างน้อย 1 คน แจ้งให้อย.ทราบ เพื่อการประสานงานด้านการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา</p>
ความเสี่ยงสำคัญที่ต้องติดตาม (watch list)	<p>ผลิตภัณฑ์ยาใหม่/ชีววัตถุใหม่ทุกตำรับ</p> <p>- ตารางข้อมูลโดยสรุปเกี่ยวกับข้อบ่งใช้ อาการไม่พึงประสงค์ ข้อควรระวัง คำเตือน ข้อห้ามใช้ และอันตรายจากเอกสารกำกับยาที่ได้รับอนุมัติจาก อย. เป็นหนึ่งหัวข้อใน SMP protocol ที่ยื่นต่อ อย.</p>	<p><u>ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 1- 3</u></p> <p>- ต้องกำหนดรายการ watch list เพื่อการสื่อสารให้บุคลากรทางแพทย์</p>
ให้ข้อมูลช่วงแรกของยาออกสู่ตลาด (early inform physicians)	ไม่ได้กำหนด	<p><u>ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 1- 3</u></p> <p>- ให้ข้อมูลความปลอดภัยที่สำคัญแก่บุคลากรทางการแพทย์ในช่วง 1 เดือนก่อนยาใหม่จำหน่ายและย้ำเตือนทุก 2 เดือนภายใน 6 เดือนหลังออกจำหน่าย</p> <p>- อำนวยความสะดวกในการรายงาน ADRs ให้บุคลากรทางการแพทย์</p> <p>- จัดทำและส่งสรุปผลการดำเนินการที่เกิดขึ้นภายใน 8 เดือน</p>

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบ หลักเกณฑ์ SMP ตามประกาศ อย.ปี พ.ศ. 2555 (ฉบับปัจจุบัน) กับ (ร่าง) หลักเกณฑ์ฯ SMP ตามลักษณะความเสี่ยง

รายการ	หลักเกณฑ์ SMP ตามประกาศ อย.ปี พ.ศ. 2555 (ฉบับปัจจุบัน)	(ร่าง)หลักเกณฑ์ SMP ตามลักษณะ ความเสี่ยง
วิธีการเฝ้าระวังติดตามความปลอดภัยด้านยา	<ul style="list-style-type: none"> - ยาใหม่ทุกตำรับ ติดตามแบบ intensified spontaneous reporting เป็นระยะเวลา 2 ปี - ยาใหม่ที่ได้รับการยกเว้นไม่ต้องดำเนินการตามหลักเกณฑ์ SMP ทุกตำรับติดตามแบบ mandatory spontaneous reporting ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559 เป็นต้นมา 	<p>ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 1 ติดตามความปลอดภัยเชิงรุก (active vigilance) ติดตามผู้ป่วยทุกราย เป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 2 ปี หรือจนกว่ามีข้อมูลด้านความปลอดภัยสนับสนุนเพียงพอ</p> <p>ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 2 ติดตามแบบ intensified spontaneous reporting ระยะเวลา 2 ปี</p> <p>ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 3 ติดตามแบบ intensified spontaneous reporting ระยะเวลา 1 ปี</p> <p>ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 4 ยาที่ได้รับการยกเว้นไม่ต้องดำเนินการตามหลักเกณฑ์ SMP ทุกตำรับติดตามแบบ mandatory spontaneous reporting</p>
การรายงาน	<p><u>ยาใหม่ทุกตำรับ</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - รายงานปริมาณการผลิต/การแบ่งบรรจุ/การนำหรือส่งยาตามแบบฟอร์ม และระยะเวลาที่กำหนด - รายงานข้อมูลความปลอดภัยตามแนวทางที่ อย. กำหนด <p><u>ยาใหม่ที่ได้รับการยกเว้น SMP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - รายงานข้อมูลความปลอดภัยตามแนวทางที่ อย. กำหนด 	<p>ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 1-3</p> <ul style="list-style-type: none"> - รายงานปริมาณการผลิต/การแบ่งบรรจุ/การนำหรือส่งยาตามแบบฟอร์ม และระยะเวลาที่กำหนด - รายงานข้อมูลความปลอดภัยตามแนวทางที่ อย. กำหนด <p>ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 4</p> <ul style="list-style-type: none"> - รายงานข้อมูลความปลอดภัยตามแนวทางที่ อย. กำหนด

คณะกรรมการฯ มีความเห็นว่าไม่มีเหตุผลเพียงพอให้การปรับแก้ไขตามข้อเสนอ จึงมีมติเห็นชอบให้แบ่งผลิตภัณฑ์ยาตามความเสี่ยงเป็น 4 ระดับ และให้กำหนดรูปแบบการเฝ้าระวังการติดตามความปลอดภัยและเงื่อนไข/กิจกรรมเสริมด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาตามที่คณะทำงานฯเสนอ (รายละเอียดตามตารางที่ 4) โดยไม่ปรับแก้ไข แต่มีข้อสังเกตเพิ่มเติมว่าผู้รับอนุญาตควรต้องระบุนายการความเสี่ยงที่ต้องติดตาม (watch list) พร้อมกับการยื่นเอกสารขอทะเบียนตำรับยาใหม่ เพื่อขอพิจารณารับการอนุมัติ (approved) ก่อนดำเนินการ

สำหรับประเด็นขอให้ย.สนับสนุนการดำเนินงานนั้น ที่ผ่านมา อย. ก็ให้การสนับสนุนการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่อยู่ก่อนแล้ว เช่น มีหนังสือขอความร่วมมือสถานพยาบาลในการดำเนินงาน ประชุมชี้แจงผู้รับอนุญาต ให้ระยะเวลาในการเตรียมการก่อนการบังคับใช้ เป็นต้น กรณีเรื่องระยะเวลาในการรายงาน ADRs แต่ละชนิดนั้น อย. ได้มีการจัดทำแนวทางสำหรับผู้รับอนุญาตในการรายงานความปลอดภัยของยาที่ใช้ในมนุษย์ ยาเสพติดให้โทษและวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทที่ใช้ทางการแพทย์ภายหลังออกสู่ตลาด ซึ่งครอบคลุมระยะเวลาการรายงาน ADRs แต่ละชนิด ในส่วนของข้อกังวลความเสี่ยงยาที่มีช่วงการรักษาแคบนั้น โรงพยาบาลจะจัดเป็นยาในกลุ่ม high alert drug ที่ต้องมีการเฝ้าระวังความปลอดภัยที่พิเศษกว่ายาปกติ

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้มีประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาตามลักษณะความเสี่ยง (Risk-Based Approach Safety Monitoring Program) เมื่อวันที่ 9 ตุลาคม พ.ศ. 2560 โดยมีสาระสำคัญของหลักเกณฑ์และเงื่อนไขที่เกี่ยวข้องกับการจำแนกระดับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยา วิธีการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา และกิจกรรมเสริมด้านความปลอดภัย เป็นไปตามผลการศึกษานี้ และมีผลบังคับใช้กับโครงสร้างการติดตามความปลอดภัยที่ยื่นตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 และจัดประชุมชี้แจงผู้รับอนุญาตตามข้อเสนอจากการรับฟังความคิดเห็นในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2561

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปและข้อเสนอแนะ

อภิปรายผล

หลักเกณฑ์การเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาใหม่ที่พัฒนาขึ้น เป็นการประยุกต์หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของต่างประเทศ และปรับเปลี่ยนให้สอดคล้องกับบริบทของประเทศไทย ทั้งด้านกฎระเบียบ และระบบสาธารณสุข โดยแบ่งประเภทยาและการติดตามความปลอดภัยตามลักษณะความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งพิจารณาจากความครบถ้วน สมบูรณ์ของข้อมูลการศึกษาทดลองทางคลินิก ข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ในคนไทย และประสบการณ์การใช้ยาทั้งในและต่างประเทศ เรียงจากความเสี่ยงสูงสุดไปต่ำสุดเป็น 4 ระดับ

ผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงสูงระดับที่ 1 เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีข้อกังวลเรื่องความปลอดภัยเนื่องจากข้อมูลก่อนการอนุมัติทะเบียนไม่สมบูรณ์ แต่มีความจำเป็นต้องใช้ยาดังกล่าว กำหนดให้ต้องมีการเฝ้าระวังที่เข้มงวด โดยการติดตามผู้ป่วยทุกราย ซึ่งเป็นหลักเกณฑ์ที่สอดคล้องกับแนวคิดการเฝ้าระวังเชิงรุกสำหรับยารักษาโรคชนิดใหม่ที่ต้องติดตามแบบ aDSM ทั้งนี้ เพื่อให้ได้ข้อมูลความปลอดภัยของยา (drug safety profile) ที่มากขึ้นในประเทศไทย ทำให้สามารถประเมินและจัดการความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นได้รวดเร็วทันต่อเหตุการณ์

สำหรับผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 2 และ 3 เป็นการปรับหลักเกณฑ์ SMP ที่ใช้ในปัจจุบันใหม่ โดยการแบ่งยาเป็น 2 กลุ่มและปรับระยะเวลาการติดตามให้สอดคล้องกับประสบการณ์ และข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ยาที่มีในประเทศไทย กล่าวคือ ปรับลดยาใหม่ที่ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์มีตัวยาสำคัญใหม่ซึ่งมีประสบการณ์และข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ยาในประเทศไทยมาก่อน เป็นผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับที่ 3 และลดระยะเวลาการติดตามลงเหลือเพียง 1 ปี เนื่องจากยาในกลุ่มนี้เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีตัวยาสำคัญเหมือนผลิตภัณฑ์ที่เคยขึ้นทะเบียนและมีการติดตามความปลอดภัยมาก่อนจนได้รับอนุมัติทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข

ในส่วนของผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 4 นั้น เนื่องจากเป็นรายการตำรับยาที่มีรายงานข้อมูลความปลอดภัยที่มากเพียงพอในระดับหนึ่ง ผ่านการประเมินความปลอดภัยของตัวยาสำคัญมาก่อนทั้งจากในและต่างประเทศ และเป็นรายการยาที่ได้รับการยกเว้นไม่ต้องติดตาม SMP ตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดขึ้นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 ให้เจ้าหน้าที่ถือปฏิบัติมาโดยตลอด จึงกำหนดให้การติดตามความปลอดภัยเช่นเดียวกับยาทั่วไป คือ เฝ้าระวังแบบ mandatory spontaneous reporting ซึ่งเป็นไปตามประกาศ อย.ที่กำหนดให้ยาทุกชนิดมีเงื่อนไขต้องติดตามความปลอดภัยตามแนวทางที่กำหนด การกำหนดให้เป็นส่วนหนึ่งของหลักเกณฑ์ที่พัฒนาใหม่ นับเป็นไปตามหลักธรรมาภิบาล ที่แสดงถึงความโปร่งใส เป็นธรรม ไม่เลือกปฏิบัติ อีกด้วย

กรณีเงื่อนไขการติดตามความปลอดภัยนั้น ยังคงเงื่อนไขตาม SMP เดิม เนื่องจากยังสอดคล้องกับเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยในระดับนานาชาติ เช่น การแสดงสัญลักษณ์ที่บ่งชี้ว่าเป็นยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไขที่ต้องติดตามความปลอดภัย สอดคล้องกับ Black Triangle Scheme/ Additional Monitoring

Medicine ของสหภาพยุโรป ที่กำหนดให้ยาใหม่ต้องแสดงสัญลักษณ์สามเหลี่ยมตามที่กำหนด และต้องติดตาม รายงาน ADRs ทุกชนิดภายในระยะเวลาที่กำหนด (5 ปี) เงื่อนไขการจำกัดการสั่งใช้/จำหน่ายยาเฉพาะ สถานพยาบาล สอดคล้องกับ REMS ของสหรัฐอเมริกาที่กำหนดให้ยาใหม่ที่มีข้อกังวลด้านความปลอดภัยต้องมี มาตรการจำกัดการสั่งใช้/กระจายยา เพื่อประกันความปลอดภัยการใช้ยา

นอกจากนี้ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการติดตามความปลอดภัยได้เพิ่มเงื่อนไข 3 ประเด็น ได้แก่ (1) ให้ผู้รับ อนุญาตต้องระบุผู้รับผิดชอบด้านการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (contact person for PV) อย่างน้อย 1 คน ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับสหภาพยุโรปที่กำหนดให้ผู้รับอนุญาตต้องมี qualified person for PV (QPPV) รับผิดชอบงานด้านการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (2) ให้กำหนดรายการความเสี่ยงสำคัญที่ต้องติดตาม (watch list) และ (3) การให้ข้อมูลช่วงแรกของยาออกสู่ตลาด (early inform physicians) เพื่อเพิ่มโอกาสการ เข้าถึงข้อมูลความเสี่ยงของยาของบุคลากรทางการแพทย์ก่อนการสั่งใช้ยา ซึ่งประยุกต์จาก Early phase post-marketing vigilance (EPPV) ของประเทศญี่ปุ่น

สรุปและข้อเสนอแนะ

หลักเกณฑ์การเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาใหม่ตามความเสี่ยง เป็นการกำหนดกิจกรรมการเฝ้าระวัง ความปลอดภัยด้านยา และเงื่อนไข/กิจกรรมเสริมด้านความปลอดภัย แปรเปลี่ยนไปตามระดับความเสี่ยงของ ผลิตภัณฑ์ยาที่จำแนกเป็น 4 ระดับ โดยพิจารณาจากความครบถ้วนสมบูรณ์ของข้อมูลการศึกษาทดลองทางคลินิก ข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ยาในคนไทย และประสบการณ์การใช้ยาทั้งในและต่างประเทศ แต่เนื่องเนื่องจาก หลักเกณฑ์ที่พัฒนาขึ้นใหม่นี้ ใช้กรอบแนวคิด risk-based approach แบบแผนขั้นตอนการติดตามความ ปลอดภัย (SMP protocol) ของยาแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันตามระดับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยานั้นๆ การบรรลุเป้าหมายของ risk-based SMP ที่พัฒนานี้ ขึ้นกับความเข้าใจและการยอมรับของทุกภาคส่วนที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ผู้รับอนุญาต เจ้าหน้าที่ อย. และบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง ดังนั้น อย. ควร

1. ประชุมชี้แจงกรอบแนวคิด วัตถุประสงค์และแนวทางปฏิบัติให้กับผู้เกี่ยวข้องในทุกภาคส่วน
2. พัฒนาศักยภาพผู้รับอนุญาตให้เข้าใจหลักการและวิธีการจัดทำ SMP protocol ตามหลักเกณฑ์การ ติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยงของยา โดยเฉพาะประเด็นที่เป็นเงื่อนไขเพิ่มเติม เช่น การกำหนด contact person for PV, early inform physicians, watch list เป็นต้น
3. พัฒนาศักยภาพเจ้าหน้าที่ของ อย. ให้มีความพร้อมในการประเมิน ตรวจสอบ ติดตามข้อมูลความ ปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาใหม่ได้อย่างเชี่ยวชาญและมีประสิทธิภาพ
4. ติดตามและประเมินผลการออกหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยง พบ ปัญหาหรืออุปสรรคในการดำเนินงานทั้งในส่วนของผู้รับอนุญาตและในส่วนของ อย. หรือไม่ เพื่อเป็นข้อมูลในการ พัฒนาการเฝ้าระวังติดตามความปลอดภัยยาใหม่ต่อไป

บรรณานุกรม

1. นียดา เกียรติยิ่งอังศุลี. ความปลอดภัยของยาใหม่: สิ่งที่คนไทยควรใส่ใจ สมดุลย์ระหว่างประโยชน์ที่ได้กับความเสี่งด้านความปลอดภัย. ยาวิพากษ์ 2554; 3 (11) : 3-7.
2. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาควบคุมพิเศษ ฉบับที่ 23 ประกาศ ณ วันที่ 30 กรกฎาคม พ.ศ. 2562. คัดจากราชกิจจานุเบกษา เล่ม 118 ตอนพิเศษ 89ง วันที่ 12 กันยายน พ.ศ. 2544.
3. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การปรับปรุงคู่มือ/หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (Safety Monitoring Program). 2555. ลงวันที่ 6 กรกฎาคม 2555. [อินเทอร์เน็ต].[เข้าถึงเมื่อ 29 มีนาคม 2562]. เข้าถึงได้จาก:
http://www.rapat.or.th/images/column_1344932177/y20130419-20.pdf.
4. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง กำหนดคำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยา สำหรับการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวมถึงวัคซีน ประกาศ ณ วันที่ 5 กุมภาพันธ์ 2559 [อินเทอร์เน็ต].[เข้าถึงเมื่อ 30 มีนาคม 2562]. เข้าถึงได้จาก:
http://drug.fda.moph.go.th/zone_law/files/Condition-MA-AE-Report.pdf
5. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางสำหรับผู้รับอนุญาตในการรายงานความปลอดภัยของยาที่ใช้ในมนุษย์ยาเสพติดและวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทที่ใช้ทางการแพทย์ ภายหลังออกสู่ตลาด ประกาศ ณ วันที่ 18 ธันวาคม 2558 [อินเทอร์เน็ต].[เข้าถึงเมื่อ 30 มีนาคม 2562].เข้าถึงได้จาก: http://thaihvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/NewsAdr/uploads/hpvc_437.pdf
6. ระเบียบสำนักนายกรัฐมนตรีว่าด้วยการรับฟังความคิดเห็นของประชาชน พ.ศ. 2548 ประกาศ ณ วันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ.2548 คัดจากราชกิจจานุเบกษา เล่ม 122 ตอนพิเศษ 55ง วันที่ 27 กรกฎาคม พ.ศ. 2548.
7. ยุวดี พัฒนวงศ์.แนวทางการพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับ "ยาใหม่". กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา: 2535. [อวช] QV32.1 ย 442 อ.ย1 2535.
8. ยุวดี พัฒนวงศ์ คู่มือหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับ “ยาใหม่”. กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา: 2538.[อวช] QV32 ย 442ค 2538.
9. วณิดา แก้วผณีรังษี. การศึกษาวิเคราะห์เพื่อพัฒนาระบบรายงานติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาใหม่ในประเทศไทย.กองวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา: 2544.[อวช] QZ 42 ว169 ก.ช1 2544.

10. Amrumpai Y, Kiatying-Angsulee N, and Chamroonsawasdi K. Identifying Safety Indicators of New Drug Safety Monitoring Programme (SMP) in Thailand [Internet]. [cited Feb 2, 2019]. Available from: <https://doi.org/10.1177/009286150704100609>.
11. Banerjee AK, Zomerdijk IM, Wooder S, Ingate S, Mayall SJ. Post-approval evaluation of effectiveness of risk minimisation: methods, challenges and interpretation. *Drug Saf*. 2014; 37(1) :33-42.
12. Committee For Medicinal Products for Human Use. Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use [Internet]. London: EMA; 2019 [cited Feb 2, 2019] ; Available from: <http://www.emwa.org/Documents/Freelancer/riskmanagement/rmp%20guidelines.pdf>
13. Coulter DM. The New Zealand intensive medicines monitoring programme in pro-active safety surveillance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2000; 9(4): 273-80.
14. Engel P, Almas MF, De Bruin ML, Starzyk K., Blackburn S, Dreyer NA. Lessons learned on the design and the conduct of Post Authorization Safety Studies: review of 3 years of PRAC oversight. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Apr; 83(4): 884-893.
15. European Medical Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2) [Internet]. London: EMA; 2016 [cited March 15, 2019]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf.
16. European Medical Agency Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module X – Additional monitoring. [Internet].London:EMA; 2013 [cited March 15, 2019]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-x-additional-monitoring_en.pdf
17. Frau S, Font Pous M, Luppino MR, Conforti A. Risk Management Plans: are they a tool for improving drug safety?. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66: 785.
18. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Egberts TC, Blackburn S, Persson I, et al. Evaluation of post-authorization safety studies in the first cohort of EU risk management plans at time of regulatory approval. *Drug Saf*, 2009; 32(12) :1175-87.

19. Landsberg W, Al-Dakkak I, Coppin-Renz A, Geis U, Peters-Strickland T, van Heumen E, et al. Effectiveness Evaluation of Additional Risk Minimization Measures for Adolescent Use of Aripiprazole in the European Union: Results from a Post-Authorization Safety Study. *Drug Saf.* 2018; 41:797–806
20. Lis Y, Roberts MH, Kamble S, J Guo J, Raisch DW. Comparisons of Food and Drug Administration and European Medicines Agency risk management implementation for recent pharmaceutical approvals: report of the International Society for Pharmacoeconomics and outcomes research risk benefit management working group. *Value Health.* 2012; 15(8):1108-18.
21. Mostaghim SR, Gagne JJ, Kesselheim AS. Safety related label changes for new drugs after approval in the US through expedited regulatory pathways: retrospective cohort study. *BMJ.* 2017;358:j3837.
22. Ministry of Health, Labour and Welfare. Implementation Methods, etc. of Early Post-marketing Phase Vigilance for Prescription Drugs [Internet]. [updated March 24, 2006; cited April 6, 2019]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000209204.pdf>
23. Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. Risk Management Plan Guidance [Internet]. [updated April 11, 2012; cited March 16, 2019]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000153333.pdf>
24. Rawson NSB, Pearce GL, Inman WHW. Prescription-event monitoring: methodology and recent progress. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 509-22.
25. Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO Strategy for Collecting Safety Data in Public Health Programmes: Complementing Spontaneous Reporting Systems *Drug Saf.* 2013; 36:75–81.
26. U.S. Food and Drug Administration. Development and Use of Risk Minimization Action Plans (RiskMAPs) [Internet]. [published 2005; cited April 6, 2019]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-use-risk-minimization-action-plans>
27. U.S. Food and Drug Administration. Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) [Internet]. [published 2018; cited April 6, 2019]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/REMS/default.htm>

28. World Health Organization. Active TB drug-safety monitoring and management (aDSM). [Internet]. [published 2015, cited March 16, 2017]. Available from: <https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/pharmacovigilance/en/>
29. Zuñiga L, Calvo B. Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(7):661-9.
30. Zomerdijk IM, Sayed-Tabatabaei FA, Trifirò G, Blackburn SC, Sturkenboom MC, Straus SM. Risk Minimization Activities of Centrally Authorized Products in the EU. *Drug Saf.* 2012; 35: 299.

ภาคผนวก



ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
เรื่อง การปรับปรุงคู่มือ / หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่
(Safety Monitoring Program)

ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาโดยความเห็นชอบของคณะกรรมการยากำหนดหลักเกณฑ์การอนุมัติทะเบียนตำรับยาใหม่เป็น ๒ ระยะ คือ ระยะแรกจะอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไข คือจำกัดการจำหน่ายยาเฉพาะในสถานพยาบาลทั้งภาครัฐและเอกชนที่มีแพทย์ดูแลอย่างใกล้ชิดและมีการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาเป็นเวลาประมาณ ๒ ปี หลังได้รับทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไข ระยะที่สอง หลังจากมีข้อมูลความปลอดภัยเพียงพอจึงจะอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบไม่มีเงื่อนไข ซึ่งสามารถจำหน่ายยาได้ในลักษณะปกติตามประเภทของยา เช่น ยาอันตราย ยาควบคุมพิเศษ เป็นต้น ทั้งนี้ การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์และแนวทางการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดนั้น

เพื่อให้การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ รวมทั้งสามารถคุ้มครองผู้บริโภคจากการใช้ยาใหม่ได้อย่างเหมาะสม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในส่วนของการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงเห็นควรปรับคู่มือ/หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ ดังมีรายละเอียดตามเอกสารแนบท้ายประกาศนี้

ทั้งนี้ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะเริ่มใช้คู่มือ/หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ สำหรับโครงการติดตามความปลอดภัยที่ยื่นหลังจากวันออกประกาศเป็นต้นไป

จึงขอประกาศให้ทราบทั่วกัน

ประกาศ ณ วันที่ ๖ กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๕๕

(นายทีโสมน ชิงแสง)

ผู้อำนวยการคณะกรรมการอาหารและยา

คู่มือ / หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่

[Safety Monitoring Program]

การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่ (Safety Monitoring Program หรือชื่อย่อว่า SMP) มีหลักเกณฑ์และแนวทางดังต่อไปนี้

๑. ภายหลังจากที่คณะผู้เชี่ยวชาญ/คณะอนุกรรมการฯ ได้พิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ ซึ่งประกอบด้วยเอกสารข้อมูลทางวิชาการด้านต่างๆ โดยครบถ้วนและเห็นสมควรอนุญาตรับขึ้นทะเบียนยาใหม่แบบมีเงื่อนไขแล้ว เจ้าหน้าที่จะแจ้งให้บริษัทผู้ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาจัดส่งโครงสร้างแบบแผนและขั้นตอน (Protocol) สำหรับการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยานั้น ตามแนวทางที่กำหนดพร้อมทั้งเอกสารกำกับยาภาษาไทยและภาษาอังกฤษที่แก้ไขตามมติของคณะผู้เชี่ยวชาญ/คณะอนุกรรมการฯ เรียบร้อยแล้วให้แก่ สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

๒. เมื่อเจ้าหน้าที่ ตรวจสอบ Protocol และเห็นว่าถูกต้องตามแนวทางที่กำหนดแล้ว จึงออกเลขทะเบียนแบบมีเงื่อนไข

๓. ระหว่างที่มีการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา บริษัทต้องส่งรายงานต่างๆ ให้สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ดังนี้

๓.๑ รายงานการผลิต / แบ่งบรรจุ / นำหรือส่งยาใหม่ในแต่ละครั้ง ตามแบบ ร.ม. ๑

๓.๒ รายงานการผลิต / แบ่งบรรจุ / นำหรือส่งยาใหม่ทุกระยะ ๔ เดือน ตามแบบ ร.ม. ๒

ร.ม. ๒

๓.๓ รายงานการจำหน่ายยาใหม่ตามแบบ ร.ม. ๓

๔. ระยะเวลาในการติดตามความปลอดภัยมีกำหนดเวลา ๒ ปี หลังจากที่ได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไข ในระหว่างนี้บริษัทจะจำหน่ายยาได้เฉพาะในสถานพยาบาล (ทั้งภาครัฐและเอกชน) ที่มีแพทย์ดูแลอย่างใกล้ชิดเท่านั้น ยกเว้น ยาที่กำหนดเงื่อนไขพิเศษให้จำหน่ายเฉพาะโรงพยาบาล และให้บริษัทดำเนินการติดตามและเฝ้าระวังความปลอดภัยโดยการรวบรวมและจัดส่งรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาใหม่ ดังนี้

๔.๑ จัดทำแบบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาใหม่โดยใช้แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (HPVC Form No.1) และดำเนินการตามคำแนะนำในการกรอกแบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ

๔.๒ รวบรวมรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาใหม่ในสถานพยาบาลต่างๆ ทั่วประเทศ ซึ่งรายงานโดยแพทย์ทั่วไป แพทย์เฉพาะทางที่มีประสบการณ์การใช้ยา เภสัชกร และพยาบาล

๔.๓ จัดส่งรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาใหม่ที่ได้รับรายงานจากแพทย์ เภสัชกร หรือพยาบาล ให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ภายในระยะเวลาที่กำหนดดังต่อไปนี้

(๑) เมื่อพบว่ารายงานเกี่ยวกับการตาย ให้รายงานให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาโดยทางโทรศัพท์ โทรสารภายใน ๒๔ ชั่วโมง และส่งรายงานฉบับสมบูรณ์ภายใน ๗ วัน ปฏิทินภายหลังจากได้รับทราบครั้งแรก (first knowledge)

(๒) อาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (serious) ทั้งได้แสดงและไม่ได้แสดงไว้ในฉลากหรือเอกสารกำกับยา (serious, labeled and serious non-labeled) ให้รายงานภายใน ๑๕ วันปฏิทิน

(๓) อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ร้ายแรงอื่น ๆ ให้รายงานภายใน ๒ เดือน

ทั้งนี้หากไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ไม่ต้องการรายงานให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบ ให้รายงานเฉพาะเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทุกรูปแบบ แม้ว่าจะเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ร้ายแรงก็ตาม บริษัทต้องสรุปปริมาณการใช้ยาทั้งหมดเสนอต่อสำนักยา เมื่อสิ้นสุดระยะเวลาติดตามความปลอดภัย

อาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง ได้แก่อาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้ผู้ป่วย

๑. เสียชีวิต
๒. อันตรายถึงชีวิต (Life-threatening)
๓. ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือเพิ่มระยะเวลาในการรักษาในโรงพยาบาลนานขึ้น
๔. ความพิการถาวร/ไร้ความสามารถ
๕. ความผิดปกติแต่กำเนิด/ทารกวิรูป
๖. อื่น ๆ ที่มีความสำคัญทางการแพทย์

ถ้าสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาไม่ได้รับรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาภายในระยะเวลาที่กำหนด จะมีผลให้ไม่ได้รับการพิจารณาอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบไม่มีเงื่อนไข หรือดำเนินการอื่นตามที่เห็นสมควร

ในกรณีที่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงซึ่งบ่งชี้ถึงความเสี่ยงอันตรายของการใช้ยาอาจให้บริษัทฯ ดำเนินการติดตามความปลอดภัยอย่างใกล้ชิด โดยวิธีที่เหมาะสมต่างๆ เช่น intensive monitoring, cohort event monitoring, case control study, วิธีทางระบาดวิทยาอื่น ๆ และ clinical trials เป็นต้น

หมายเหตุ : ทุกระยะ ๔ เดือน บริษัท ต้องส่งรายงานปริมาณการจำหน่ายยาใหม่ในสถานพยาบาลต่าง ๆ ตามแบบฟอร์มที่กำหนด พร้อมทั้งสรุปผลการติดตามความปลอดภัยรอบ ๔ เดือน ให้สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาด้วย เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการตรวจสอบและกำกับดูแลการติดตามความปลอดภัยของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

๕. ภายใน ๓ เดือน หลังสิ้นสุดระยะเวลาติดตามความปลอดภัย บริษัทต้องสรุป วิเคราะห์ และประเมินผลข้อมูลความปลอดภัย ในลักษณะของ Comprehensive summary ซึ่งจะรวมถึงการส่งรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในประเทศไทยเทียบสัดส่วนกับปริมาณยาที่ใช้ทั้งหมด ตลอดจนข้อมูลต่างประเทศเกี่ยวกับประสบการณ์ใช้ยาในผู้ป่วยจำนวนมาก หลังยาออกจำหน่ายสู่ท้องตลาดแล้ว และกำหนดตัวชี้วัดที่แสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยของยาอย่างเหมาะสม เสนอสำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หากบริษัทไม่ส่งข้อมูลดังกล่าวภายในกำหนดโดยไม่มีเหตุผลสมควร สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจพิจารณาไม่อนุมัติให้เลขทะเบียนตำรับแบบไม่มีเงื่อนไขหรือดำเนินการอื่นตามที่เห็นสมควร

๖. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จะกำกับดูแลความถูกต้องของรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ได้รับจากบริษัท โดยการติดต่อประสานงานโดยตรงกับแพทย์หรือ


หน่วยงานที่รับผิดชอบการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากยาใหม่/หน่วยงานที่มีการใช้ยาใหม่ของสถานพยาบาล ซึ่งจะมีการขอความร่วมมือให้ส่งสำเนารายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาใหม่ให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และอาจมีเจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาสุ่มติดตามและตรวจสอบข้อมูลจากสถานพยาบาลต่าง ๆ เป็นครั้งคราว ตลอดจนใช้วิธีการกำกับดูแลอย่างใกล้ชิด (Close Monitoring) ในสถานพยาบาลบางแห่ง

๗. นอกเหนือจากให้บริษัทเป็นผู้ติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่โดยการกำกับดูแลของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแล้ว สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะส่งเสริมประสิทธิภาพของระบบการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีอยู่แต่เดิม (Spontaneous ADR Reporting) ให้เข้มข้นยิ่งขึ้น เพื่อที่จะให้ได้รับข้อมูลและการรายงานการใช้ยาใหม่ที่สมบูรณ์ทั้งจากหน่วยงานภายในประเทศและต่างประเทศ สำหรับประกอบการพิจารณาปรับขึ้นทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไขต่อไป

๘. ผู้เชี่ยวชาญ/คณะอนุกรรมการฯ จะเป็นผู้พิจารณาประเมินผลข้อมูลความปลอดภัยของยาใหม่ หากพิจารณาเห็นว่าข้อมูลของยาเพียงพอมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการใช้ทะเบียนตำรับยาดังกล่าวจะได้รับเลขทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข ถ้าเห็นว่าข้อมูลยังไม่เพียงพออาจให้เพิ่มระยะเวลาในการติดตามความปลอดภัยให้มากขึ้นตามความเหมาะสม เช่น ๖ เดือน - ๑ ปี แล้วนำข้อมูลที่ครบถ้วนสมบูรณ์มาพิจารณาประเมินผลต่อไป แต่ถ้ามีข้อมูลแสดงว่ายานั้นไม่ปลอดภัยหรือไม่มีประสิทธิภาพคณะอนุกรรมการฯ อาจพิจารณาให้มีการเพิกถอนทะเบียนตำรับยาดังกล่าว

๙. หลังจากได้รับทะเบียนตำรับยาแบบไม่มีเงื่อนไข การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาจะเป็นไปตาม Spontaneous ADR Reporting

ฉลากยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข มีข้อกำหนด ดังนี้

- (๑) ไม่ต้องมีเครื่องหมาย  ใช้เฉพาะสถานพยาบาล แต่ถ้าเป็นเงื่อนไขเฉพาะ ใช้เฉพาะสถานพยาบาล หรือใช้เฉพาะโรงพยาบาลที่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะสาขายังคงเงื่อนไขไว้ ห้ามจำหน่ายในร้านขายยา
- (๒) เลขทะเบียนตำรับยาแบบไม่มีเงื่อนไขลงท้ายด้วย (N) แทน (NC) เช่น 1A ตัวเลข/ปี พ.ศ. (N), 1C ตัวเลข/ปี พ.ศ. (N) เป็นต้น

คำแนะนำวิธีเขียน Protocol การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่

Protocol สำหรับการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่ จะต้องมีหัวข้ออย่างน้อยดังต่อไปนี้

๑. วัตถุประสงค์

เพื่อการศึกษาและติดตามผลการใช้ยาใหม่ในด้านความปลอดภัย

๒. วิธีการ

โดยการรวบรวมรายงานอาการไม่ถึงประสงค์จากการใช้ยาในสถานพยาบาลต่างๆ ทั่วประเทศที่มีการใช้ยานี้ โดยใช้แบบรายงานฯ ตามแนวทางที่กำหนด และจัดส่งรายงานให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเป็นระยะตามเงื่อนไขที่กำหนด และภายใน ๓ เดือนหลังสิ้นสุดระยะเวลาติดตามความปลอดภัย บริษัทต้องสรุป วิเคราะห์ และประเมินผลข้อมูลความปลอดภัย เสนอคณะอนุกรรมการฯ พิจารณา

๓. ระยะเวลา

ระยะเวลา ๒ ปี หลังจากการที่ได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไข

๔. ชื่อสถานพยาบาล

แจ้งเป็นกลุ่มโรงพยาบาล เช่น โรงพยาบาลรัฐบาล โรงพยาบาลเอกชน หรือ คลินิก และในบางกรณีอาจต้องระบุชื่อหน่วยงาน ขึ้นอยู่กับชนิดของยา

หากภายหลังมีการใช้สถานพยาบาลอื่นนอกเหนือจากที่ระบุใน Protocol ให้ทำหนังสือแจ้งสำนักยา ทราบภายใน ๑๕ วัน หลังจากมีการจำหน่ายยาในสถานพยาบาลนั้นแล้ว

๕. ผู้รายงาน

แพทย์ทั่วไป และ/หรือแพทย์เฉพาะทาง (ระบุด้วยว่าแพทย์เฉพาะทางสาขาใด) / เภสัชกร / พยาบาล

๖. ตารางข้อมูลยาโดยสรุปเกี่ยวกับข้อบ่งใช้ อาการไม่พึงประสงค์ ข้อควรระวัง คำเตือน ข้อห้ามใช้ และอันตรกิริยา (Drug Interaction) จากเอกสารกำกับยาที่ได้รับอนุมัติแล้ว

๗. ใช้แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ ตามที่กล่าวข้างต้นแล้ว

การจัดเอกสารเพื่อขอปลด SMP

หลังจากที่มีการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่เป็นระยะเวลา ๒ ปี และมีข้อมูลเพียงพอที่จะสนับสนุนการปลด SMP แล้ว ให้บริษัทยื่นความประสงค์ขอปลด SMP โดยจัดส่งข้อมูลจำนวน ๒ ชุด (สำหรับสำนักยา ๑ ชุด และผู้เชี่ยวชาญ ๑ ชุด) และจัดเรียงเอกสาร ดังนี้

๑. หนังสือถึงผู้อำนวยการสำนักยา เพื่อแจ้งความประสงค์ขอปลด SMP ของตำรับยา
๒. สำเนา ทย. ๑
๓. สำเนาใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา หากมีการสลักหลังแก้ไขให้สำเนาทั้งสองด้าน
๔. เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับล่าสุดที่ได้รับอนุญาต
๕. เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษฉบับล่าสุดที่ได้รับอนุญาต
๖. สรุปปริมาณการผลิต / แบ่งบรรจุ / นำส่งยา (ตามแบบฟอร์มที่กำหนด)
๗. สรุปปริมาณการจำหน่าย (ตามแบบฟอร์มที่กำหนด)
๘. สรุปอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบในประเทศ (ตามแบบฟอร์มที่กำหนด)
๙. ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ (ตามแบบฟอร์มที่กำหนด)
๑๐. สรุปการวิเคราะห์ผลการติดตามความปลอดภัยและข้อเสนอแนะ (ตามแบบฟอร์มที่กำหนด) พร้อมแนบสำเนาสรุปผลการติดตามความปลอดภัยรอบ ๔ เดือน ที่ได้จัดส่งมาแล้ว
๑๑. ข้อมูลการใช้ยาในต่างประเทศ ประกอบด้วย
 - ๑๑.๑ เอกสารกำกับยาของประเทศแหล่งกำเนิดฉบับล่าสุด
 - ๑๑.๒ PSUR (Periodic Safety Update Report)
 - ๑๑.๓ Case Reports
 - ๑๑.๔ สรุป Case Reports (ตามแบบฟอร์มที่กำหนด)
๑๒. สรุปความเห็นและข้อเสนอแนะเกี่ยวกับยาที่ปลด SMP

รายงานการผลิต/แบ่งบรรจุ/นำหรือตั้งยาใหม่ ในแต่ละครั้ง

แบบ ร.ม. 1

เลขวันที่.....
วันที่.....
ลงชื่อ.....ผู้รับคำขอ

[แบบท้ายระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ว่าด้วยวิธีปฏิบัติการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่ใช้ตำรับมุลุข (ยาใหม่)

พ.ศ. 2537 ลงวันที่ 31 พฤษภาคม 2537]

ชื่อยา.....เลขทะเบียนที่.....สูตรตัวยาดำคัญต่อหน่วย.....
ชื่อสถานที่ประกอบการ.....โทรศัพท์ที่.....โทรสาร.....

ลำดับ ที่	วันเดือนปีที่ผลิต/ แบ่งบรรจุ/นำส่ง	เลขที่หรืออักษร ของครั้งที่ผลิต	ปริมาณยาที่ผลิต/ แบ่งบรรจุ/นำส่ง	มูลค่ายา (ตาม Price list)	ที่ตั้งของสถานที่เก็บยา	หมายเหตุ

(ลายมือชื่อ).....ผู้รับอนุญาต
(.....)
(ลายมือชื่อ).....ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ
(.....)

รายงานการผลิต/แบ่งบรรจุ/นำหรือส่งยาใหม่ ทุกระยะ 4 เดือน

แบบ ร.ม. 2

เลขรับที่.....
วันที่.....
ลงชื่อ.....ผู้รับค่าขอ

[แนบท้ายระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ว่าด้วยวิธีปฏิบัติในการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่ใช้ตำรับมกษุญ (ยาใหม่)

พ.ศ. 2537 ลงวันที่ 31 พฤษภาคม 2537]

รื่อยา.....เฉพาะเขียนที่.....ศุครตัวยาสำคัญต่อหน่วย.....
ชื่อสถานที่ประกอบการ.....โทรศัพท์ที่.....โทรสาร.....

ลำดับที่	เลขที่หรือ อักษรของ ครั้งที่ผลิต	ปริมาณที่ผลิต/แบ่งบรรจุ/นำหรือส่ง และมูลค่ายา ในแต่ละเดือน				ปริมาณและมูลค่ายา รวมสี่เดือน	หมายเหตุ
		ค/ป.....		ค/ป.....			
	ปริมาณ	มูลค่า	ปริมาณ	มูลค่า	ปริมาณ	มูลค่า	
รวม							

(ลายมือชื่อ).....ผู้รับอนุญาต

(.....)

(ลายมือชื่อ).....ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ

(.....)

- หมายเหตุ : 1. ค/ป หมายถึง ให้แจ้งเดือนและปี
2. มูลค่า หมายถึงมูลค่ายาตาม Price List

HPVC No.

เลขที่รายงานแหล่งรายงานผู้ส่งรายงาน.....

แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ

Initial
 Follow up ครั้งที่.....

(ข้อมูลทั้งหมดจะเก็บเป็นความลับของทางราชการโดยเฉพาะ)

ชนิดรายงาน Spontaneous Reporting Intensive Monitoring Clinical Trial

เลขที่อ้างอิง.....

ข้อมูลผู้ป่วย

ชาติผู้ป่วย <input type="checkbox"/> HN..... <input type="checkbox"/> AN..... เลขประจำตัวประชาชน (13 หลัก)	ประเภท <input type="checkbox"/> ผู้ป่วยใน <input type="checkbox"/> ผู้ป่วยนอก	เชื้อชาติ <input type="checkbox"/> ไทย <input type="checkbox"/> อื่นๆ(ระบุ).....	อายุ	เคยมีประวัติการแพ้ผลิตภัณฑ์หรือไม่ <input type="checkbox"/> ไม่มี <input type="checkbox"/> มี (ระบุชื่อผลิตภัณฑ์และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์).....
คำนามหน้า/ชื่อ/นามสกุล	เพศ <input type="checkbox"/> ชาย <input type="checkbox"/> หญิง	น้าหนัก	โรคประจำตัวภาวะอื่นๆ ของผู้ป่วย ที่เกี่ยวข้อง (โปรดระบุ ICD code กรณีทราบ)

ข้อมูลผลิตภัณฑ์สุขภาพ

ประเภท ยารักษาโรค ยาใหม่ (SMP) อาหาร เครื่องสำอาง เครื่องมือแพทย์ วัคซีนอันตรายด้านสาธารณสุข

ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ชื่อสามัญ ชื่อการค้า และรูปแบบ กรณีชีววัตถุให้ระบุรุ่นการผลิต และวันหมดอายุ ยาสมุนไพรให้ระบุส่วนที่ใช้)	S, O I*	ขนาดและวิธีใช้ (ความแรง ปริมาณ หน่วยความถี่ และวิธีใช้)	ว/ค/ป ที่เริ่มใช้	ว/ค/ป ที่หยุดใช้	โรคหรือสาเหตุที่ใช้ ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ระบุ ICD Code กรณีทราบ)	แหล่งที่รับ ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (1 หรือ 2)

S = Suspected product หมายถึง ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย, O = Other product หมายถึง ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่เกี่ยวเนื่อง : แหล่งที่มา : 1 = ในโรงพยาบาล, 2 = แหล่งอื่นๆ (ให้ระบุ)

ข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ (บรรยายลักษณะที่พบ และ/หรือ ศัพท์วิชาการ)	Labeled หรือ non-labeled (เฉพาะกรณี ADR)	คำความคิดปกติทางห้องปฏิบัติการและ/หรือผลการตรวจร่างกาย	
ว/ค/ป ที่พบ..... ความร้ายแรง <input type="checkbox"/> ไม่ร้ายแรง <input type="checkbox"/> ร้ายแรง คือ (เลือกตอบเพียงข้อเดียว) <input type="radio"/> เสียชีวิต (ระบุ ว/ค/ป)..... <input type="radio"/> อันตรายถึงชีวิต <input type="radio"/> เลือกข้อใดข้อหนึ่ง △ ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล △ ทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น <input type="radio"/> ความพิการถาวร/ไร้ความสามารถ <input type="radio"/> ความผิดปกติแต่กำเนิด/การกบฏรูป <input type="radio"/> อื่นๆ ที่มีความสำคัญทางการแพทย์ (ระบุ)	<input type="checkbox"/> หยุดใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย <input type="radio"/> อาการดีขึ้นอย่างรวดเร็ว <input type="radio"/> อาการไม่ดีขึ้น <input type="radio"/> ไม่ทราบ <input type="checkbox"/> ใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย <input type="radio"/> ใช้ต่อเนื่องตามเดิม <input type="radio"/> ใช้ต่อเนื่องลดขนาดลง <input type="radio"/> เปลี่ยนวิธีการบริหารยา	<input type="checkbox"/> ใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยซ้ำโดยเจตนาหรือไม่เจตนา <input type="radio"/> เกิดอาการเดิมซ้ำขึ้นอีก <input type="radio"/> ไม่เกิดอาการอีก <input type="radio"/> ไม่ทราบ <input type="checkbox"/> ไม่มีการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยซ้ำ	ผลลัพธ์ <input type="checkbox"/> หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม <input type="checkbox"/> หายโดยมีร่องรอยเดิม <input type="checkbox"/> อาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย <input type="checkbox"/> ยังมีอาการอยู่ <input type="checkbox"/> เสียชีวิต (เลือกตอบเพียงข้อเดียว) <input type="radio"/> เนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ <input type="radio"/> เนื่องจากอาจเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ <input type="radio"/> เนื่องจากสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ระบุสาเหตุ) <input type="checkbox"/> ไม่สามารถติดตามผลได้

ข้อมูลผู้รายงาน แหล่งที่เกิดเหตุการณ์ และแหล่งที่ส่งรายงาน ชื่อผู้มีอำนาจ..... เป็น <input type="checkbox"/> แพทย์ <input type="checkbox"/> เภสัชกร <input type="checkbox"/> พยาบาล <input type="checkbox"/> อื่นๆ (ระบุ)..... ชื่อผู้ประเมิน/บันทึกรายงาน (ผู้รายงาน)..... เป็น <input type="checkbox"/> แพทย์ <input type="checkbox"/> เภสัชกร <input type="checkbox"/> พยาบาล <input type="checkbox"/> อื่นๆ (ระบุ)..... วันเดือนปีที่รายงาน..... แหล่งที่เกิดเหตุการณ์..... จังหวัด..... โทร..... แหล่งที่ส่งรายงาน..... จังหวัด..... โทร.....	สาเหตุการเกิด <input type="checkbox"/> Product reaction (ADR/vaccine reaction) ระบุระดับความน่าจะเป็น <input type="radio"/> ใช้น้ำมัน (Certain) <input type="radio"/> น่าจะใช่ (Probable) <input type="radio"/> อาจจะใช้ (Possible) <input type="radio"/> ไม่น่าใช่ (Unlikely) <input type="radio"/> ไม่สามารถระบุระดับ (Unclassified) (ระบุเหตุผล) <input type="checkbox"/> ความคลาดเคลื่อนทางยา <input type="checkbox"/> ความคลาดเคลื่อนด้านบริหารจัดการ <input type="checkbox"/> เหตุการณ์อื่นที่เกิดร่วมกัน (coincident) <input type="checkbox"/> ความบกพร่องของผลิตภัณฑ์สุขภาพ <input type="checkbox"/> อุบัติเหตุ <input type="checkbox"/> จำตัวตาย <input type="checkbox"/> ใช้ในทางที่ผิด <input type="checkbox"/> อื่นๆ (ระบุ).....
--	---

คำแนะนำในการกรอกแบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ

คำแนะนำทั่วไป

1. แบบรายงาน 1 ฉบับสำหรับผู้ป่วย 1 คน (ยกเว้นบางกรณีที่อยู่ในดุลยพินิจของผู้ประเมิน)
2. ถ้ามีข้อมูลเพิ่มเติมให้เขียนแทรกลงในพื้นที่ว่างที่เหมาะสมหรือแนบท้ายมา กับแบบรายงาน

1. ข้อมูลทั่วไป

1.1 HPVC No. หมายถึง เลขที่รายงานในฐานะข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ซึ่งระบบจะออกให้ในกรณีที่ยังรายงานแบบ AE online reporting ประกอบด้วยเลข 8 หลัก โดย 2 หลักแรกเป็นปีที่บันทึกในฐานข้อมูลตามด้วยเลขที่ลำดับของรายงานฉบับนั้น เช่น 54023456

1.2 เลขที่รายงานแหล่งรายงาน/ผู้ส่งรายงาน หมายถึง เลขที่รายงานที่แหล่งรายงาน/ผู้ส่งรายงาน เป็นผู้กำหนด ในกรณีที่เป็นสถานพยาบาล (เพื่อสะดวกในการตรวจสอบข้อมูลย้อนกลับ) ให้เลขที่รายงานประกอบด้วย รหัสสถานพยาบาล 5 หลัก ตามด้วย 2 หลักของปี พ.ศ. ตามด้วยลำดับของรายงานฉบับนั้นๆ เช่น ในกรณีรหัสสถานพยาบาลคือ 01234 ปีที่รายงานคือ 54 และเป็นรายงาน ฉบับแรกของปี 54 ให้กำหนดเลขที่รายงานเป็น 01234-54-001

1.3 ทำเครื่องหมาย ในช่อง

Initial กรณีเป็นการรายงานครั้งแรก (ฉบับแรก) ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ

Follow up ครั้งที่.....กรณีเป็นการรายงานฉบับติดตามผลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เคยรายงาน พร้อมระบุครั้งที่ติดตาม โดยให้ระบุด้วยอักษร 'F' ตามด้วยตัวเลขแสดงจำนวนครั้งที่ติดตาม เช่น ถ้าเป็นรายงานการติดตามผลครั้งที่ 1 ให้ระบุ "F-1"

1.4 เลขที่อ้างอิง หมายถึง เลขที่ HPVC No. ของฐานข้อมูลตามข้อ 1.1 หรือเลขที่รายงานแหล่งรายงาน/ผู้ส่งรายงาน ตามข้อ 1.2 ของรายงานฉบับแรกที่รายงาน ข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วย

1.5 ชนิดรายงาน ทำเครื่องหมาย ในช่อง

Spontaneous Reporting เมื่อรายงานนั้นได้จากการติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยวิธีการรายงานทุกครั้งที่พบว่าเป็นเหตุ

Intensive Monitoring เมื่อรายงานนั้นได้จากการติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยวิธีการดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดตั้งแต่เริ่มใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ

Clinical Trial เมื่อรายงานนั้นได้จากผลการศึกษาริวิจัยทางคลินิก

2. ข้อมูลผู้ป่วย

2.1 เลขที่ผู้ป่วย ให้ระบุเลขที่ตัวไปของผู้ป่วย โดยระบุ HN กรณีผู้ป่วยนอก ระบุทั้ง HN และ AN กรณีเป็นผู้ป่วยใน

2.2 เลขประจำตัวประชาชน (13 หลัก) ให้ระบุกรณีผู้ป่วยยินยอม

2.3 คำนำหน้าและชื่อ/นามสกุล ให้ระบุคำนำหน้าและชื่อ รวมทั้งนามสกุล

2.4 อายุ ให้ระบุอายุผู้ป่วยในขณะที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ดังนี้

- 1) ป่วยอายุน้อยกว่า 1 เดือน รายงานหน่วยเป็นวัน เช่น 5 วัน
- 2) ถ้าผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 3 ปี รายงานหน่วยเป็นเดือน เช่น 24 เดือน
- 3) ถ้าผู้ป่วยอายุ 3 ปีหรือมากกว่า รายงานหน่วยเป็นปี เช่น 4 ปี
- 4) ในกรณีที่ไม่มีทราบอายุที่แน่นอน โปรดใช้การคาดคะเนที่ใกล้เคียงที่สุด
- 5) สำหรับมารดาที่ให้กำเนิดทารกพิการ (เนื่องจากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพของมารดา) กรุณาระบุอายุ เพศ และน้ำหนักของทารกพร้อมด้วย

2.5 เพศ ทำเครื่องหมาย ในช่อง ตามเพศของผู้ป่วย

2.6 น้ำหนัก ให้ระบุน้ำหนักของผู้ป่วยเป็นกิโลกรัม

2.7 เชื้อชาติ ทำเครื่องหมาย ในช่อง ตามเชื้อชาติของผู้ป่วย ในกรณีที่ไม่ใช่เชื้อชาติไทย ให้ระบุเชื้อชาติด้วย

2.8 เคยมีประวัติแพ้ผลิตภัณฑ์สุขภาพหรือไม่ ทำเครื่องหมาย ในช่อง ไม่มี หมายถึง ผู้ป่วยไม่เคยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพใดมาก่อน

มี (ระบุ)... หมายถึง ผู้ป่วยเคยมีประวัติเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ ให้ระบุผลิตภัณฑ์สุขภาพที่เคยแพ้และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น เช่น ยา Co-trimoxazole เกิดผื่น เป็นต้น

2.9 โรคประจำตัว/ภาวะอื่นๆ ของผู้ป่วยที่เกี่ยวข้อง หมายถึง ให้ระบุภาวะที่อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เช่น ภาวะความเจ็บป่วย หรือ โรคประจำตัว ภาวะตั้งครรภ์ พฤติกรรมทางสังคม (สูบบุหรี่ ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์) และระบุ ICD code ของภาวะนั้นๆ ถ้าทราบ

3. ข้อมูลผลิตภัณฑ์สุขภาพ

3.1 ประเภท ทำเครื่องหมาย ในช่อง ตามประเภทผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

3.2 ผลิตภัณฑ์สุขภาพ ให้ระบุชื่อสามัญและ/หรือชื่อการค้า และรูปแบบ เช่น Amoxicillin capsule (Mox) ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุให้ระบุรุ่นการผลิต

และวันหมดอายุ กรณียาสมุนไพรให้ระบุส่วนของสมุนไพรที่ใช้ เช่น ใบ หรือดอก เป็นต้น

สำหรับชื่อผู้ผลิต/ผู้จำหน่าย ให้ระบุเพิ่มเติมกรณีทราบ

S = Suspected Product หมายถึง ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย ว่าทำให้เกิด

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

O = Other Products หมายถึง ผลิตภัณฑ์สุขภาพอื่น ที่ใช้ร่วมด้วยในระหว่าง

ที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

I = Product interaction หมายถึง ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่เกิดปฏิกิริยาต่อกัน

แล้วทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (ในรายงานให้ระบุผลิตภัณฑ์สุขภาพที่เกิดปฏิกิริยา

ต่อกันอย่างน้อย 2 รายการ)

3.3 ขนาดและวิธีใช้ ให้ระบุความแรงต่อรูปแบบของผลิตภัณฑ์สุขภาพ ปริมาณ

หน่วย จำนวนครั้งที่ใช้ และวิธีการใช้ผลิตภัณฑ์ (route of administration) เช่น ขนาด

500 มิลลิกรัม/หน่วย ชนิดเม็ด 1 เม็ดวันละ 3 ครั้ง โดยการรับประทาน เป็นต้น

3.4 ว/ค/ป ที่เริ่มใช้ให้ระบุวันเดือนปีเริ่มใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ กรณีที่ใช้มานาน

ให้เขียนว่า "L-term"

3.5 ว/ค/ป ที่หยุดใช้ให้ระบุวันเดือนปีที่หยุดใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพนั้น กรณีใช้

ต่อเนื่องให้เขียนคำว่า "Continue"

3.6 โรคหรือสาเหตุที่ใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ ให้ระบุโรคหรืออาการของโรคหรือ

เหตุผลที่ต้องใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ซึ่งอาจตรงหรือไม่ตรงตามข้อบ่งใช้ที่ระบุอนุญาต) และ

ระบุเลข ICD code ลงในช่องว่างกรณีทราบ

3.7 แหล่งที่รับผลิตภัณฑ์สุขภาพ ให้ระบุว่าเป็นผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยได้รับ

จากที่ใด โดยให้ระบุหมายเลข 1 กรณีที่ได้ผลิตภัณฑ์สุขภาพจากในโรงพยาบาลที่รายงาน

หรือระบุหมายเลข 2 กรณีที่ได้จากแหล่งอื่น ซึ่งถ้าทราบแหล่งให้ระบุรายละเอียด เช่น

ร้านยา คลินิก หรือร้านชำ เป็นต้น

4. ข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

4.1 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ ให้ระบุเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้

ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยทั้งหมดลงในช่องว่าง โดยใช้ WHO-Adverse Reaction Terminology

หรือรายนามลักษณะที่พบบ่อยอย่างละเอียดครบถ้วน ในกรณีที่สงสัยว่าสัมพันธ์กับการใช้ยา (อาการ

ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา) ให้ระบุว่าเป็นประเภทที่มีหรือไม่มีแสดงในเอกสารกำกับยา

ในประเทศไทย กรณีให้ระบุ labeled ADR กรณีไม่มีให้ระบุ non-labeled ADR

4.2 วันที่พบ ให้ระบุวันเดือนปีที่ผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรือวันที่

ใกล้เคียงที่สุด หรืออาจเป็นวันที่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นั้นๆ เช่น 20 สค. 54 เป็นต้น

ในกรณีที่เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดวันเดียวกับวันแรกที่ผลิตภัณฑ์สุขภาพให้ระบุเวลา

ที่เกิดเหตุการณ์ เช่น 20 สค. 54 เวลา 14.00 น หรือ ระบุช่วงเวลาหลังจากได้รับผลิตภัณฑ์

สุขภาพ เช่น 1 ชั่วโมงหลังใช้ เป็นต้น

4.3 ค่าความผิดปกติทางปฏิบัติการและ/หรือผลการตรวจร่างกาย ระบุค่า

ความผิดปกติพร้อมค่าปกติกำกับไว้ในวงเล็บ หรือผลการตรวจอื่นที่ช่วยในการยืนยัน

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น เช่น ค่าความผิดปกติการทำงานของตับที่ระบุไว้

ดับอีกสัปดาห์ เป็นต้น

4.4 ความร้ายแรง ทำเครื่องหมาย ในช่อง และ

ไม่ร้ายแรง หมายถึงกรณีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นไม่เข้าข่าย

กรณีที่ระบุในหัวข้อร้ายแรง

ร้ายแรง หมายถึงกรณีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นเป็นดังนี้

เลือกตอบเพียงข้อเดียว

○ 1. เสียชีวิต (Death) เมื่อการเสียชีวิตนั้นอาจเป็นผลมาจาก

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหรืออาจเกี่ยวข้องกับการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพนั้น โดยให้

ระบุวันเดือนปีที่ผู้ป่วยเสียชีวิต (ถ้าทราบ) ทั้งการเสียชีวิตในกรณีที่มีรวมถึงการที่ทราบ

เสียชีวิตขณะตั้งครรภ์ (การแท้งบุตร) อันเนื่องมาจากความผิดปกติแต่กำเนิด หรือ

การตั้งครรภ์ล้มเหลว

หมายเหตุ *ในกรณีสงสัยว่าเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นสัมพันธ์กับผลิตภัณฑ์ เช่น ADR/Product

reaction เมื่อเลือกหัวข้อเสียชีวิตในส่วนนี้แล้วจะเลือกผลลัพธ์ (outcome) ที่เกิดภายหลัง

เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในช่อง 5. เสียชีวิต โดยสามารถเลือกได้ 2 หัวข้อย่อยเท่านั้น

คือ เลือกได้เพียงช่อง "สาเหตุที่เสียชีวิตเนื่องจากเหตุการณ์ฯ" และ ช่อง "สาเหตุที่เสียชีวิต

เนื่องจากอาจเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ"

○ 2. อันตรายถึงชีวิต (Life-threatening) เมื่อผู้ป่วยมีความเสี่ยง

สูงต่อการเสียชีวิต ณ เวลาที่เกิดเหตุการณ์ เช่น เกิดภาวะ anaphylactic shock, apnea

เป็นต้น

○ 3. ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือเพิ่มระยะเวลาใน

การรักษาเพิ่มขึ้น โปรดเลือกใส่เครื่องหมาย ในช่อง ตามผลการเกิดเหตุการณ์

ไม่พึงประสงค์

△ ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (requires inpatient

hospitalization) เมื่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นนั้นเป็นเหตุให้ต้องเข้ารับการ

รักษาในโรงพยาบาล กรณีผู้ป่วย ต้องสังเกตการณ์ที่ห้องฉุกเฉิน โดยไม่มีความเสี่ยงถึงชีวิต

ณ เวลานั้น ให้เลือกหัวข้อ "อื่นๆ" ที่มีความสำคัญทางการแพทย์

△ ทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น (prolongation of existing hospitalization) เมื่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นนั้น เป็นเหตุให้ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลยาวนานขึ้น

○ 4. ความพิการถาวร/ไร้ความสามารถ (Persistent or Significant Disability/Incapacity) เมื่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นเป็นผลให้บุคคลดังกล่าวไม่สามารถดำรงชีวิตตามปกติส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลง แบบถาวรหรืออย่างมีนัยสำคัญ ทำให้เกิดความเสียหาย หรือการทำลายโครงสร้างหน้าที่ของร่างกายผู้ป่วย หรือความสามารถ และ/หรือคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เช่น ตาบอด ไตวาย เป็นต้น

○ 5. ความผิดปกติแต่กำเนิด/ทารกวิรูป (Congenital Anomaly/Birth Defect) เมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยได้รับผลิตภัณฑ์สุขภาพก่อนการตั้งครรภ์ หรือในระหว่างการตั้งครรภ์แล้วส่งผลให้เกิดความผิดปกติแต่กำเนิดของทารก/ทารกวิรูป

○ 6. อื่นๆ ที่มีความสำคัญทางการแพทย์ (Other medically important condition) (ระบุ) หมายถึง กรณีอื่นที่มีความสำคัญทางการแพทย์ เนื่องจากอาจส่งผลให้ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น การผ่าตัด หรือโรครื้อตามมา เป็นต้น กรณีนี้รวมถึงผู้ป่วยซึ่งเกิดปัญหาการหายใจติดขัดอย่างรุนแรง และต้องรักษาในห้องฉุกเฉิน ผู้ป่วยเกิดอาการชัก หมดสติ ระบบเลือดผิดปกติ เป็นต้น (ให้ระบุสาเหตุที่เกิดขึ้นด้วย)

4.5 ภายหลังพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ให้ทำเครื่องหมาย ✓ ในช่อง

และ

หยุดใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย (Dechallenge)

○ 1. อาการดีขึ้นอย่างชัดเจน (Definite improvement) หมายถึง เมื่อหยุดผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย 1 ชนิดแล้วอาการดีขึ้นอย่างชัดเจน

○ 2. อาการไม่ดีขึ้น (No improvement) หมายถึง เมื่อหยุดใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย 1 ชนิดนั้นแล้วผู้ป่วยมีอาการไม่ดีขึ้น

○ 3. ไม่ทราบ (Unknown) หมายถึง ไม่ทราบผลหรือไม่มีข้อมูลของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังจากหยุดผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย

ใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยต่อไป หมายถึง ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยยังมีความจำเป็นสำหรับผู้ป่วย ทำให้ต้องใช้ผลิตภัณฑ์ที่สงสัยนั้นต่อไป

- 1. ใช้ต่อเนื่องตามเดิม
- 2. ใช้ต่อแต่ลดขนาดลง
- 3. เปลี่ยนวิธีการบริหารยา (เช่น รับประทานก่อนอาหาร เป็นหลังอาหาร)

ใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยซ้ำโดยเจตนา (Rechallenge) หรือไม่เจตนา (Accidental rechallenge)

○ 1. เกิดอาการเดิมซ้ำขึ้นอีก (Recurrence of symptoms) หมายถึง เมื่อให้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยซ้ำแล้วเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เดิมซ้ำอีก

○ 2. ไม่เกิดอาการซ้ำขึ้นอีก (No recurrence) หมายถึง เมื่อให้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยแล้วไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นั้นอีก

○ 3. ไม่ทราบ (Unknown) หมายถึง ไม่ทราบผลหรือไม่มีข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังจากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยซ้ำ

ไม่มีการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยซ้ำ (No rechallenge performed)

4.6 ผลลัพธ์ (outcome) ที่เกิดขึ้นหลังเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม (Recovered without sequelae) หมายถึง ไม่มีอาการ หรือร่องรอย ที่เป็นผลจากการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

หายโดยมีร่องรอยเดิม (Recovered with sequelae) หมายถึง หายจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ แต่ยังมีร่องรอยที่เป็นผลจากการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ทั้งนี้ ให้ระบุร่องรอย ดังกล่าว

อาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย (Recovering) หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นแล้วทุเลาลง แต่ยังไม่หายขาด

ยังมีอาการอยู่ (Not yet recovered) หมายถึง ยังพบเหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์นั้นอยู่ในวันที่กรอกรายงาน

เสียชีวิต (Death) ให้เลือกใส่เครื่องหมาย ✓ ใน ตามที่เป็นสาเหตุแห่งการเสียชีวิต

○ เนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Due to adverse reaction) หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นั้น เป็นเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ทั้งนี้ให้ระบุเหตุการณ์ฯ หรือ ICD code ของเหตุการณ์นั้นๆ

○ เนื่องจากอาจเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Health product may be contributory) หมายถึง กรณีปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตมีหลายปัจจัยและหนึ่งในปัจจัยนั้นคือ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย

○ เนื่องจากสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Unrelated to health product) ให้ระบุสาเหตุของการเสียชีวิต ในกรณีที่เลือกนี้ ให้เลือกสาเหตุการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เป็นหัวข้อเหตุการณ์อื่นๆ ที่เกิดร่วมกัน

ไม่สามารถติดตามผลได้

5. ข้อมูลเกี่ยวกับผู้รายงาน แหล่งที่เกิดเหตุการณ์ และแหล่งที่ส่งรายงาน

5.1 ระบุชื่อผู้วินิจฉัยอาการ/ผู้ประเมิน/บันทึกรายงาน (ผู้รายงาน) เหตุการณ์เป็นไม่พึงประสงค์ ลงในช่องว่าง

5.2 ระบุวิชาชีพผู้วินิจฉัยอาการ/ผู้ประเมิน/บันทึกรายงาน (ผู้รายงาน) เหตุการณ์เป็นไม่พึงประสงค์ ลงในช่องว่าง

5.3 ว/ด/ป ที่บันทึกรายงาน ให้ระบุวัน เดือน ปีที่บันทึกรายงานฉบับนั้น

5.4 แหล่งที่เกิดเหตุการณ์ ให้ระบุชื่อหน่วยงานที่เกิดเหตุการณ์

5.5 แหล่งที่ส่งรายงาน ให้ระบุชื่อหน่วยงานที่ส่งรายงาน

5.6 จังหวัด ให้ระบุชื่อจังหวัดของหน่วยงานที่เกิดเหตุการณ์และหน่วยงานที่ส่งรายงาน

5.7 โทรศัพท์ ให้ระบุเบอร์โทรศัพท์ของหน่วยงานที่เกิดเหตุการณ์ และ/หรือ

หน่วยงานที่ส่งรายงาน

6. ผลการประเมินผลิตภัณฑ์สุขภาพพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ให้เลือกสาเหตุการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยใส่เครื่องหมาย ✓ ในช่อง

6.1 Product reaction (ADR / Vaccine reaction) ให้ระบุ ระดับความน่าจะเป็น

ระดับความน่าจะเป็น หมายถึง ผลการประเมินระดับความสัมพันธ์ของยาที่สงสัยกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น โดยแบ่งเป็น 5 ระดับ ได้แก่

6.1.1 ใช้นั่นอน (Certain) หมายถึง กรณีที่อาการทางคลินิก รวมทั้งผล ที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ มีลักษณะดังนี้

- 1) เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการใช้ยาที่สงสัย และ
- 2) ไม่สามารถอธิบายด้วยโรคที่เป็นอยู่หรือยาหรือสาร เคมีอื่น และ
- 3) เมื่อหยุดใช้ยาที่สงสัยแล้วอาการดีขึ้นหรือหายจากอาการนั้น

อย่างเห็นได้ชัด และ

4) หากมีความจำเป็นต้องให้ยาที่สงสัยซ้ำใหม่ จะต้องเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สามารถอธิบายด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา หรือเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ปรากฏชัด

6.1.2 น่าจะใช่ (Probable) หมายถึงกรณีที่อาการทางคลินิก รวมทั้งผลที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ มีลักษณะดังนี้

- 1) เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการใช้ยาที่สงสัย และ
- 2) ไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับโรคที่เป็นอยู่ หรือยาหรือสารเคมีอื่นๆ

ที่เข้าร่วม และ

3) เมื่อหยุดใช้ยาที่สงสัยอาการดีขึ้น หรือหายจากอาการนั้น แต่

4) ไม่มีข้อมูลของการใช้ยาที่สงสัยซ้ำ

6.1.3 อาจจะเป็น (Possible) หมายถึง กรณีที่อาการทางคลินิก รวมทั้งผลที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ มีลักษณะดังนี้

- 1) เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการใช้ยาที่สงสัย แต่
- 2) สามารถอธิบายด้วยโรคที่เป็นอยู่ หรือยาหรือสารเคมีอื่นๆ

ที่เข้าร่วม และ

3) ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการหยุดใช้ยาที่สงสัย หรือมีแต่ข้อมูลไม่สมบูรณ์

6.1.4 ไม่น่าใช่ (Unlikely) หมายถึง กรณีที่อาการทางคลินิก รวมทั้งผลที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ มีลักษณะดังนี้

- 1) ระยะเวลาที่เกิดอาการไม่สอดคล้องกับระยะเวลาการใช้ยา และ
- 2) สามารถอธิบายด้วยโรคที่เป็นอยู่ หรือยาหรือสารเคมีอื่นๆ

ที่เข้าร่วมได้อย่างชัดเจน

6.1.5 ไม่สามารถแบ่งระดับได้ (Unclassified) หมายถึง ไม่มีข้อมูลที่จะแสดงถึงความเกี่ยวข้องของผลิตภัณฑ์สุขภาพที่ใช้กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ทั้งนี้ ให้ระบุเหตุผล

6.2 ความคลาดเคลื่อนทางยา (Medication error) หมายถึง เหตุการณ์ใดๆ ที่สามารถป้องกันได้ซึ่งอาจนำไปสู่การใช้ยาที่ไม่เหมาะสมหรือเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย ขณะที่ยาอยู่ในความควบคุมของบุคลากรวิชาชีพด้านสุขภาพผู้ป่วย หรือผู้บริโภครวมถึงเหตุการณ์เหล่านี้ อาจเกี่ยวข้องกับการปฏิบัติทางวิชาชีพ ผลิตภัณฑ์สุขภาพ วิธีการปฏิบัติและระบบควบคุม การสั่งจ่าย การสื่อสารคำสั่งการจัดทำฉลาก/การบรรจุและการตั้งชื่อผลิตภัณฑ์ การปรุงยา การจ่ายยา การกระจายยา การให้ยา การให้ความรู้ การติดตาม และการใช้ยา

6.3 ความคลาดเคลื่อนด้านการบริหารจัดการ (Programmatic error) หมายถึง ความคลาดเคลื่อนอันเกิดจากการเก็บ การขนส่ง การเตรียม และการฉีดวัคซีน ซึ่งมักพบว่ามีความสัมพันธ์กับผู้ให้บริการวัคซีน

6.4 เหตุการณ์ฯ อื่นที่เกิดขึ้นร่วมกัน (Co-incident) หมายถึง เหตุการณ์ร่วมที่บังเอิญเกิดขึ้นในช่วงเวลาที่ได้รับผลิตภัณฑ์สุขภาพ เช่น โรคที่ผู้ป่วยเป็น ภาวะแทรกซ้อน เป็นต้น

6.5 ความบกพร่องของผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Product defect) หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น เนื่องจากความบกพร่องในคุณลักษณะ คุณภาพของผลิตภัณฑ์สุขภาพนั้นๆ

6.6 อุบัติเหตุ (Accident) หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นเนื่องจากใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพอย่างไม่ได้ตั้งใจ

6.7 คำตัดตาย (Suicide) หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นเนื่องจากใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพอย่างตั้งใจเพื่อให้เกิดการเสียชีวิต

6.8 ใช้ในทางที่ผิด (Misuse/drug abuse) หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น เนื่องจากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพนั้น นอกเหนือจากข้อบ่งใช้ที่ผลิตภัณฑ์สุขภาพนั้นได้รับอนุญาต

6.9 อื่นๆ ระบุ หมายถึง กรณีที่อยู่นอกเหนือจากข้อที่สามารถเลือกได้ข้างต้น

ชื่อยา.....

เลขทะเบียนที่.....

สรุปปริมาณการผลิต/แบ่งบรรจุ/นำส่งยา

(ช่วงระยะเวลาที่รวบรวมข้อมูล)

วัน เดือน ปี ที่ผลิต/แบ่งบรรจุ/นำส่ง	Batch No./Lot No.	ปริมาณผลิต/แบ่งบรรจุ/นำส่ง (ระบุหน่วย และ packing size ชัดเจน)
ยอดรวม		

ชื่อยา.....

เลขทะเบียนที่.....

สรุปผลการติดตามความปลอดภัยรอบ ๔ เดือน

ระยะเวลาที่ติดตามความปลอดภัย	จำนวนยาที่จำหน่าย	จำนวนผู้ป่วยที่ติดตาม	จำนวนผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียง	อัตราส่วนการเกิด ADR	หมายเหตุ

ชื่อว่า.....

เลขทะเบียนที่.....

ข้อมูลแสดง ADR Reports ที่ได้รับจากสถานพยาบาลต่าง ๆ

Period of Monitoring.....

Total Cases/Reports obtained.....

Number of Institutions obtained.....

Number of Side Effects Cases.....

Number of Side Effects Episodes.....

Date of Report	Institution	Side Effects		Remark
		Occurred	None	
..... (No. of Reports) (No. of Institutions) (พบ) (ไม่พบ)	← TOTAL

รื้อยา _____

เลขทะเบียนที่ _____

สรุปปริมาณการจำหน่ายยา

(ช่วงระยะเวลาที่รวบรวมข้อมูล)

ลำดับ	สถานพยาบาลที่รื้อยา	ปริมาณผลิต/แปงบรรจุ/นำส่ง (ระบุหน่วย และ packing size ชัดเจน)
	ยอดรวม	

ชื่อ.....
 เลขทะเบียน.....

ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ

Side Effects	S* O*	Reason for Use	Method of Use				Date **	Outcome	Remarks
			Route	Daily Dose	Start	End			

Note * S = Single Therapy
 O = Combination Therapy (แจ้งร้อยละที่ร่วมด้วย)
 ** Date = วันที่พบหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ชื่อยา.....

เลขทะเบียนที่.....

สรุปการวิเคราะห์ผลการติดตามความปลอดภัยและข้อเสนอแนะ

ระยะเวลาที่ติดตาม ความปลอดภัย	จำนวนยาที่ จำหน่าย	จำนวนผู้ป่วย ที่ติดตาม	จำนวนผู้ป่วยที่ เกิดผลข้างเคียง	อัตราส่วนการเกิด ADR	หมายเหตุ

ความคิดเห็นเกี่ยวกับผลการศึกษาและมาตรการข้อเสนอแนะสำหรับความปลอดภัยในอนาคต

--

(Product name)

[(Active of ingredient)]

Summary of adverse Drug Reaction from worldwide countries

(Period of report)

No.	Body System & ADRs found	No. of ADR episode		Remark
		Labelled	Unlabelled	
	Subtotal			
	Subtotal			
	Subtotal			
	Total			

* Non serious ADR

** Serious ADR

หน้า ๑

เล่ม ๑๑๘ ตอนพิเศษ ๘๕ ง ราชกิจจานุเบกษา ๑๒ กันยายน ๒๕๕๕

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข

เรื่อง ยาควบคุมพิเศษ

ฉบับที่ ๒๓

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๗๖ (๔) แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยพระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ ๓) พ.ศ. ๒๕๒๒ รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข โดยคำแนะนำของคณะกรรมการยาออกประกาศไว้ดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ให้เพิ่มความต่อไปนี้เป็น (๕๕) (๕๖) (๕๗) และ (๕๘) ของข้อ ๓ แห่งประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาควบคุมพิเศษ ลงวันที่ ๒๖ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๒๑ ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาควบคุมพิเศษ ฉบับที่ ๒๑ ลงวันที่ ๕ เมษายน พ.ศ. ๒๕๔๒

“(๕๕) ยาซิซาไพรด์ (Cisapride)

(๕๖) ยาไมโสพรอสตอล (Misoprostol)

(๕๗) ยากลุ่มสกัดกั้นประสาทกล้ามเนื้อ (Neuromuscular Blocking Agents)

(๕๘) ยาแผนปัจจุบันที่ใช้สำหรับมนุษย์ (ยาใหม่) แบบมีเงื่อนไข”

ข้อ ๒ ประกาศฉบับนี้ให้ใช้บังคับเมื่อพ้นกำหนดหนึ่งร้อยแปดสิบวัน นับแต่วันประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ ๓๐ กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๕๕

สุชาติพันธุ์ เกษราพันธุ์

รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข

คำสั่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ที่ ๕๒๑/๒๕๕๙

เรื่อง แต่งตั้งคณะทำงานจัดทำหลักเกณฑ์การจัดการความปลอดภัยยาใหม่

ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้มีประกาศ เรื่อง การปรับปรุงคู่มือ / หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (Safety Monitoring Program) ลงวันที่ ๒ กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๕๕ ประกอบการขอขึ้นทะเบียนยาใหม่และยาชีววัตถุใหม่นั้น ด้วยยาใหม่มีความแตกต่างกันตั้งแต่ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญเป็นตัวยาใหม่ (New Chemical Entities) ที่ไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อน จนถึงตำรับยาที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้วแต่มีความแรงใหม่ (New strength) ซึ่งมีข้อมูลความปลอดภัยที่แตกต่างกัน จำเป็นต้องมีหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยตามลักษณะความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์อย่างเหมาะสม (Risk - Based Approach) และเพื่อให้มีความปลอดภัยจากการใช้ยาภายหลังออกสู่ตลาด ตลอดจนวงจรชีวิตของยา จึงควรมีแผนจัดการความเสี่ยงด้านยา (Risk Management Plan) เพื่อจัดการและควบคุมความเสี่ยงของยาใหม่อย่างเป็นระบบและมีคุณภาพตามมาตรฐานสากล

ดังนั้น เพื่อให้การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่และการจัดการความเสี่ยงของยาเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ และเพื่อเป็นการคุ้มครองความปลอดภัยของผู้บริโภค สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงมีคำสั่งแต่งตั้งคณะทำงานจัดทำหลักเกณฑ์การจัดการความปลอดภัยยาใหม่ โดยมีองค์ประกอบและหน้าที่รับผิดชอบดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ องค์ประกอบ

- | | |
|--|-----------|
| ๑) ผู้อำนวยการสำนักยา | ประธาน |
| ๒) ผู้เชี่ยวชาญด้านมาตรฐานยา | รองประธาน |
| ๓) หัวหน้ากลุ่มกำหนดมาตรฐาน สำนักยา หรือผู้แทน | ผู้ทำงาน |
| ๔) หัวหน้ากลุ่มกำกับดูแลก่อนออกสู่ตลาด สำนักยา หรือผู้แทน | ผู้ทำงาน |
| ๕) หัวหน้างานยาชีววัตถุ สำนักยา หรือผู้แทน | ผู้ทำงาน |
| ๖) หัวหน้างานยาเคมี สำนักยา หรือผู้แทน | ผู้ทำงาน |
| ๗) หัวหน้าศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ
กองแผนงานและวิชาการ หรือผู้แทน | ผู้ทำงาน |
| ๘-๙) ผู้เชี่ยวชาญที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแต่งตั้ง | ผู้ทำงาน |
| ๑๐) นายกสมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ หรือผู้แทน | ผู้ทำงาน |
| ๑๑) นายกสมาคมไทยอุตสาหกรรมผลิตยาแผนปัจจุบัน หรือผู้แทน | ผู้ทำงาน |
| ๑๒) นายกสมาคมเภสัชกรรมทะเบียนและกฎหมายผลิตภัณฑ์ หรือผู้แทน | ผู้ทำงาน |
| ๑๓) นายชัชชัญญ์ เตชะกิติโรจน์ สำนักยา | ผู้ทำงาน |

๑๔) นางปิยาภรณ์ อ่อนคำภา สำนักยา ผู้ทำงาน
๑๕) นางสาวพัทธริยา โภคะกุล ผู้ทำงานและเลขานุการ

ข้อ ๒ ให้คณะกรรมการชุดนี้มีหน้าที่ความรับผิดชอบดังต่อไปนี้

- ๑) จัดทำหลักเกณฑ์/เงื่อนไขการติดตามความปลอดภัยยาใหม่ (Safety Monitoring Program)
- ๒) จัดทำหลักเกณฑ์แนวทางการจัดทำแผนจัดการความเสี่ยงด้านยา(Risk Management Plan)
- ๓) หน้าที่อื่นที่ได้รับมอบหมาย

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

สั่ง ณ วันที่ ๑๕ เดือน พฤศจิกายน พ.ศ. ๒๕๕๙

ลงชื่อ ประพนธ์ อางตระกูล
(นายประพนธ์ อางตระกูล)
รองเลขาธิการ ปฏิบัติราชการแทน
เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา