

เอกสารวิชาการ

เรื่อง

แนวทางการดำเนินการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิต
กลุ่มยารักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า (Targeted Therapy)

โดย

นางสาววรรณิศา ศรีจำนงค์

เพื่อขอประเมินแต่งตั้งขึ้นดำรงตำแหน่ง

เป็น

เภสัชกรชำนาญการ ตำแหน่งเลขที่ 767

กลุ่มบริการผลิตภัณฑ์สุขภาพเบ็ดเสร็จ

กองผลิตภัณฑ์สุขภาพนวัตกรรมและการบริการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

คำนำ

กองผลิตภัณฑ์สุขภาพนวัตกรรมและการบริการ (สนบ.) มีหน้าที่ในการให้คำปรึกษาแนะนำด้านกฎ ระเบียบ หลักเกณฑ์ ข้อปฏิบัติ และด้านวิชาการที่เกี่ยวข้องกับการอนุญาตผลิตภัณฑ์สุขภาพและการวิจัยพัฒนา แก่ ผู้ประกอบการ นักวิจัย และหน่วยงานให้ทุนวิจัย และให้คำแนะนำเกี่ยวกับการจัดประเภทผลิตภัณฑ์ บริหารจัดการคำขอและพิจารณาผลิตภัณฑ์คาบเกี่ยว จากการดำเนินงานในภารกิจการบริการให้คำปรึกษาดังกล่าว พบว่ามีคำขอรับ คำปรึกษาเชิงรุกเพื่อส่งเสริมให้มีการอนุญาตระหว่างวิจัยอย่างเป็นขั้นตอน มีการปรับบริบทเพื่อให้มีทิศทางที่ชัดเจนว่า ต้องพัฒนาโดยใช้แนวทางหรือมาตรฐานใด เพื่อลดความเสี่ยงในการลงทุน โดยมีการให้คำปรึกษาในการจัดเตรียม เอกสารระหว่างวิจัยเพื่อใช้สำหรับยื่นขออนุญาตซึ่งควรจะต้องดำเนินการให้ครบถ้วนตามแนวทางและหลักเกณฑ์ตาม ประเภทของผลิตภัณฑ์นั้นๆ อันจะส่งผลให้การถ่ายทอดเทคโนโลยีสู่ภาคเอกชนไปดำเนินการเชิงพาณิชย์ได้สำเร็จและ รวดเร็ว นอกจากนี้การให้คำปรึกษาสำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีความก้าวล้ำทางเทคโนโลยีก็จะนำไปสู่การพัฒนาแนวทาง กำกับผลิตภัณฑ์สุขภาพประเภทใหม่ต่อไป ซึ่งกองผลิตภัณฑ์สุขภาพนวัตกรรมได้ดำเนินการหาแนวทางการถ่ายทอด เทคโนโลยีการผลิตยาเพื่อให้คำปรึกษาเชิงรุกดังกล่าว

ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าเอกสารวิชาการฉบับนี้จะประโยชน์ต่อเจ้าหน้าที่สำนักงานคณะกรรมการอาหาร และยา ประชาชน ผู้ประกอบการ นักวิจัย และผู้ที่อ่านทุกท่าน

วรรณิศา ศรีจำนงค์

กุมภาพันธ์ 2566

บทสรุปผู้บริหาร

ด้วยทางโรงงานผลิตเภสัชภัณฑ์ในพระดำริ ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ มีความประสงค์ที่จะผลิตยารักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า (Targeted Therapy) หรือการแพทย์แบบจำเพาะบุคคล (Personalized medicine หรือ Precision Medicine) ซึ่งเป็นการเลือกใช้ยาที่จำเพาะต่อยีนหรือโปรตีนของเซลล์มะเร็งที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อยับยั้งโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณระดับเซลล์ ที่มีผลกับการแบ่งตัว และการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นภายนอก ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการเจริญเติบโต และลดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งโดยเฉพาะ ทำให้การรักษามีประสิทธิภาพมากกว่าการรักษาด้วยวิธีอื่น ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย อีกทั้งยังลดอาการข้างเคียงของผู้ป่วยลง และยืดอายุของผู้ป่วยระยะสุดท้ายได้

การพัฒนาเทคโนโลยีการผลิตยามะเร็งกลุ่มมุ่งเป้าดังกล่าวในประเทศเองอาจใช้เวลา 10 ถึง 15 ปี จากห้องปฏิบัติการสู่การผลิตในขนาดอุตสาหกรรม ด้วยเหตุนี้โครงการผลิตเภสัชภัณฑ์ในพระดำริจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อลดต้นทุน ลดภาระการนำเข้ายาจากต่างประเทศ และเพิ่มโอกาสการเข้าถึงการรักษาด้วยยาประสิทธิภาพสูงแก่ผู้ป่วยได้อย่างทั่วถึงซึ่งส่งผลดีต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว ดังนั้นทางโรงงานผลิตเภสัชภัณฑ์ในพระดำริจึงดำเนินการในระยะแรกผ่านการถ่ายทอดเทคโนโลยี (Technology Transfer) เพื่อลดระยะเวลาการพัฒนาและขั้นตอนการศึกษาวินิจฉัยจึงขอรับคำแนะนำ ความรู้และแนวทางการดำเนินการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตดังกล่าว ตลอดจนการจัดเตรียมเอกสารสำหรับขึ้นทะเบียนยาภายในประเทศกับกอง สนบ.

การถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยาเป็นหนึ่งในแนวทางที่สนับสนุนยุทธศาสตร์การเข้าถึงยาของประเทศ ประชาชนเข้าถึงยาจำเป็นอย่างเสมอภาค ทั่วถึง และทันการณ ในราคาที่เหมาะสมกับความสามารถในการจ่ายทั้งของสังคมและประชาชน ตลอดจนฐานะเศรษฐกิจของประเทศ การถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยาสามารถลดระยะเวลา และทรัพยากรด้านการวิจัยและพัฒนา ทั้งเป็นองค์ความรู้ในการต่อยอดผลิตยาอื่นๆ ได้ สนบ. จึงได้จัดทำแนวทางการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยาเพื่อเป็นแนวทางให้อุตสาหกรรมยา วางแผนการถ่ายทอดเทคโนโลยีอย่างเป็นระบบ บนพื้นฐานทางวิชาการ อีกทั้งยังเป็นแหล่งข้อมูลสำหรับให้คำปรึกษา แนะนำด้านกฎ ระเบียบ หลักเกณฑ์ ข้อปฏิบัติ และด้านวิชาการที่เกี่ยวข้องแก่ผู้ประกอบการผลิตภัณฑ์อื่น ๆ ที่มีลักษณะคล้ายกันให้เป็นที่ปรึกษาทางเดียวกันได้

เอกสารวิชาการเรื่อง แนวทางการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยามะเร็งมุ่งเป้าฉบับนี้ จัดทำขึ้นเพื่อเป็นข้อเสนอแนวทางการเตรียมความพร้อมของ Receiving Unit ด้านการขอรับการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยา เพื่อเป็นแนวทางในการให้คำปรึกษาแก่ผู้ประกอบการ นักวิจัย ผู้ที่สนใจการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยา เพื่อให้ประชาชนสามารถเข้าถึงผลิตภัณฑ์ อย่างไรก็ตามแนวทางการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยามะเร็งมุ่งเป้าเป็นเพียงแนวทางในเบื้องต้น ในการนำไปใช้เพื่อพัฒนาแนวทางในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์อื่น ๆ ในอนาคตควรมีการเพิ่มเติมข้อมูลเพื่อใช้ในการกำกับดูแลเป็นไปอย่างเหมาะสม เพื่อเป็นองค์ความรู้ในการส่งเสริมการวิจัยและพัฒนานวัตกรรมในประเทศ

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	ก
บทสรุปสำหรับผู้บริหาร	ข
สารบัญ	ค
สารบัญตาราง	ง
สารบัญภาพ	จ
บทที่ 1 บทนำ	1
- ความเป็นมา	1
- วัตถุประสงค์	1
- ขอบเขตการศึกษาวิจัย	1
- ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
- นิยามศัพท์เฉพาะ	2
บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรม	3
บทที่ 3 วิธีการศึกษา	43
บทที่ 4 ผลการศึกษา	44
บทที่ 5 บทสรุปและข้อเสนอแนะ	56
บรรณานุกรม	58

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงรายชื่อยารักษามะเร็งกลุ่มมุ่งเป้า	4
ตารางที่ 2 คำจำกัดความบัญชีย่อยของยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ	5
ตารางที่ 3 แสดงหัวข้อวิธีวิเคราะห์ที่ต้องทำการถ่ายทอดตามรูปแบบยา (Dosage form)	9
ตารางที่ 4 หลักเกณฑ์ประกอบคู่มือประชาชนสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (ยกเว้นยาชีววัตถุ)	10
ตารางที่ 5 หลักเกณฑ์ประกอบคู่มือประชาชนสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุสำหรับมนุษย์	20
ตารางที่ 6 เอกสารใน module 1 ของ eCTD structure	32
ตารางที่ 7 เอกสารใน module 2 ของ eCTD structure	34
ตารางที่ 8 เอกสารใน module 3 ของ eCTD structure	36
ตารางที่ 9 เอกสารใน module 4 ของ eCTD structure	39
ตารางที่ 10 เอกสารใน module 5 ของ eCTD structure	40
ตารางที่ 11 ตัวอย่างรายการเอกสารและกิจกรรมที่ควรระบุในการดำเนินการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยา	45
ตารางที่ 12 หัวข้อเอกสารของคำขอขึ้นทะเบียนที่มีการถ่ายโอนวิธีวิเคราะห์ระหว่างห้องปฏิบัติการ (Method transfer) ของกองผลิตภัณฑ์สุขภาพนวัตกรรมและการบริการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	46
ตารางที่ 13 ตารางสรุปข้อมูลทะเบียนยารักษามะเร็งกลุ่มมุ่งเป้า 8 รายการ ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ข้อมูล ณ วันที่ 15 กันยายน พ.ศ. 2563	48

สารบัญญภาพ

ภาพที่		หน้า
รูปภาพที่ 1	โครงสร้างข้อมูลของ ASEAN Common Technical Dossier (ACTD)	9
รูปภาพที่ 2	โครงสร้างข้อมูลของ electronic The Common Technical Document(eCTD)	31
รูปภาพที่ 3	กระบวนการขึ้นทะเบียนยาที่ใช้สำหรับมนุษย์ของกอสทบ.	46

บทที่ 1 บทนำ

1.1 ความเป็นมา

ปัจจุบันการรักษาด้วยยามะเร็งกลุ่มมุ่งเป้ามีแนวโน้มการใช้งานที่สูงมากขึ้นในทุกๆ ปี แต่ยากลุ่มดังกล่าวยังไม่มีฐานการผลิตผลิตภัณฑ์ยาสามัญภายในประเทศอีกทั้งยังคงอยู่ภายใต้ความคุ้มครองด้านสิทธิบัตร จึงต้องพึ่งพาการนำเข้ายาจากต่างประเทศ ซึ่งเป็นปัจจัยหลักในการกำหนดราคายาในประเทศไทย กล่าวคือทำให้ยารักษามะเร็งกลุ่มดังกล่าวมีราคาแพง ทั้งราคาของผลิตภัณฑ์ยายังเป็นข้อจำกัดในการเข้าถึงยาของผู้ป่วยโรคมะเร็งอีกด้วยจากข้อมูลดังกล่าวทำให้การผลิตยามะเร็งกลุ่มมุ่งเป้าดังกล่าวมีความสำคัญต่อระบบสาธารณสุขของประเทศไทย โดยสามารถนำมาใช้แทนผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบในทางเวชปฏิบัติได้ ในราคาที่เหมาะสมกว่า และเพิ่มโอกาสการเข้าถึงการรักษาด้วยยาของประชาชน ลดภาระด้านงบประมาณของรัฐได้อย่างมีนัยสำคัญ ทั้งยังเป็นโอกาสในการพัฒนาภาคอุตสาหกรรมยาภายในประเทศให้สามารถส่งออกผลิตภัณฑ์ยาเพื่อสร้างรายได้แก่ประเทศได้ และสร้างความมั่นใจว่าภาคอุตสาหกรรมยาในประเทศจะพัฒนาต่อไปในการคิดค้น วิจัย และพัฒนานวัตกรรมยาอื่นที่จำเป็นต่อความต้องการของประเทศได้ และเพิ่มโอกาสการเข้าถึงยาให้กับผู้ป่วยได้มากขึ้น

การพัฒนาเทคโนโลยีการผลิตยามะเร็งกลุ่มมุ่งเป้าดังกล่าวในประเทศใช้เวลานานจากขั้นตอนการวิจัยและพัฒนาไปสู่การผลิตในขนาดอุตสาหกรรม การถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยา (Technology Transfer) จึงเป็นหนึ่งในแนวทางที่สามารถลดระยะเวลาและทรัพยากรด้านการวิจัยและพัฒนา ทั้งเป็นองค์ความรู้ในการต่อยอดผลิตยาอื่นๆ ได้

1.2 วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาทบทวนข้อมูล หลักฐานทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับแนวทางการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยาของหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพที่เข้มแข็ง เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาของที่ประชุมให้คำปรึกษาแนวทางการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยา

1.3 ขอบเขตการศึกษาวิจัย

ในการศึกษาครั้งนี้จะดำเนินการศึกษาค้นคว้าและทบทวนข้อมูลแนวทางการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยาที่เกี่ยวข้องกับกลุ่มยารักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า (Targeted Therapy) โดยครอบคลุมตั้งแต่การคัดเลือกยา แนวทางการเตรียมความพร้อมสำหรับรับการถ่ายทอดเทคโนโลยี ไปจนถึงการเตรียมเอกสารสำหรับขึ้นทะเบียนตำรับยา

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้แนวทางการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยาสำหรับอุตสาหกรรมยา โดยเจ้าหน้าที่ ภาสชกร นักวิชาการผู้เชี่ยวชาญของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาสามารถใช้แนวทางนี้ในการให้คำปรึกษาแนะนำด้านกฎระเบียบ หลักเกณฑ์ ข้อปฏิบัติ และด้านวิชาการที่เกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยาได้อย่างถูกต้องและเป็นมาตรฐานเดียวกัน

1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ

บัญชียาหลักแห่งชาติ

หมายถึง รายการยาตามประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ซึ่งเป็นรายการยาที่มีความจำเป็นในการป้องกันและแก้ไขปัญหาสุขภาพของคนไทย ซึ่งหน่วยงานกองทุนสุขภาพของประเทศและหน่วยงานอื่นๆ สามารถใช้อ้างอิงเป็นสิทธิประโยชน์ด้านยาโดยเกิดเสถียรภาพและเป็นธรรมในระบบประกันสุขภาพ

การรักษามะเร็งกลุ่มมุ่งเป้า (Targeted cancer therapy)

หมายถึง การใช้ ยา หรือ สารบางตัวที่ไปยับยั้งการเจริญเติบโตและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง โดยการรบกวนการทำงานของโมเลกุลที่มีความจำเพาะต่อการเจริญเติบโต และ การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งนั้น ยาแบบมุ่งเป้านั้นมีประสิทธิภาพมากกว่าการรักษาแบบอื่น ๆ รวมไปถึงการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หรือ การฉายแสง ซึ่งนอกจากนี้การรักษาด้วยวิธีนี้ยังมีความปลอดภัยกับเซลล์ปกติในร่างกายอีกด้วย

การถ่ายทอดเทคโนโลยี (Technology Transfer)

หมายถึง การส่งเทคโนโลยี ไม่ว่าจะเป็นรูปของความรู้ ข่าวสาร ข้อมูล แนวคิด แนวปฏิบัติ ไปยังผู้รับเป้าหมาย ปลายทาง เพื่อต้องการให้เกิดผล 2 ประการคือ

1. ตอบสนองความต้องการและความจำเป็นเฉพาะของบุคคลเป้าหมาย และ
2. บุคคลเป้าหมายสามารถนำ เทคโนโลยี หรือความรู้นั้นไปประยุกต์ใช้ในสถานการณ์ของตนเองให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุด

บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรม

การศึกษานี้มีเอกสาร ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ทั้งสิ้น 4 ประเด็น ดังต่อไปนี้

1. ยารักษามะเร็งกลุ่มมุ่งเป้า (Targeted Therapy)
2. บัญชียาหลักแห่งชาติ การคัดเลือกยา
3. การถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยา (Technology transfer)
4. การจัดเตรียมเอกสารขึ้นทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย

2.1 ยารักษามะเร็งกลุ่มมุ่งเป้า (Targeted Therapy)

การรักษาด้วยยารักษาแบบมุ่งเป้า คือวิธีการรักษาชนิดหนึ่ง ที่กำหนดเป้าหมายการรักษาตรงไปที่เซลล์มะเร็ง การรักษาชนิดนี้จะทำลายแต่เพียงเซลล์มะเร็งเท่านั้น แต่จะไม่ทำอันตรายเซลล์ปกติ การรักษาชนิดนี้สามารถทำงานด้วยตัวเองหรือสามารถทำการรักษาควบคู่ไปกับการรักษาชนิดอื่นๆ เช่น เคมีบำบัด (ทั้งแบบดั้งเดิมหรือแบบมาตรฐาน) การผ่าตัดหรือการฉายรังสี

เมื่อเกิดมะเร็งขึ้นในเซลล์มะเร็งจะเกิดการเปลี่ยนแปลง ให้เซลล์มะเร็งมีความแตกต่างจากเซลล์ปกติ เมื่อเซลล์เกิดความเปลี่ยนแปลงจะส่งผลให้เซลล์เกิดการเติบโตหรือเพิ่มจำนวนขึ้นอย่างรวดเร็ว อย่างไรก็ตามยังมีมะเร็งอีกมากมายหลายชนิดและไม่ใช่มะเร็งทุกชนิดที่จะมีรูปแบบที่เหมือนกัน มะเร็งที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยรายแรกอาจมีความแตกต่างจากมะเร็งที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยอีกคน หากมีความเข้าใจในข้อมูลเหล่านี้จะช่วยในการพัฒนายาที่สามารถมุ่งเป้ารักษาไปที่เซลล์มะเร็งได้ โดยยารักษาแบบมุ่งเป้าจะทำการจะปิดหรือป้องกันการเติบโตของเซลล์มะเร็ง หรืออาจเข้าไปช่วยทำให้เซลล์มะเร็งเข้าสู่กระบวนการทำลายตัวเอง

ยารักษาแบบมุ่งเป้าจะทำการรักษาด้วยวิธีที่แตกต่างจากเคมีบำบัด โดยมีความแตกต่าง 2 รูปแบบหลัก ดังนี้

1. ยารักษาแบบมุ่งเป้าจะทำลายเฉพาะเซลล์มะเร็ง แต่จะไม่ทำลายเซลล์ปกติ ในทางตรงกันข้ามการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจะทำลายทั้งเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็ง
2. วิธีการทำงานของยารักษาแบบมุ่งเป้าคือการป้องกันการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งซึ่งวิธีนี้สามารถช่วยป้องกันไม่ให้เซลล์มะเร็งเพิ่มจำนวนตัวเอง แต่การรักษาด้วยเคมีบำบัดจะฆ่าเซลล์มะเร็งที่มีอยู่แล้วโดยไม่ได้ป้องกันการเพิ่มจำนวนอย่างยารักษาแบบมุ่งเป้า

ยารักษามะเร็งกลุ่มมุ่งเป้า targeted therapy แบ่งออกเป็น 2 ประเภทหลัก ได้แก่

1. ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี (Monoclonal antibodies) เป็นยาที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่เกินกว่าที่จะสามารถเข้าเซลล์ได้ ส่วนใหญ่จะออกฤทธิ์โดยจับกับเป้าหมายที่อยู่ภายนอกเซลล์หรือบนผิวเซลล์แล้วจึงทำลายเซลล์มะเร็ง หรือทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถแบ่งตัวหรือเจริญเติบโตได้ บางครั้งก็มีการนำสารกัมมันตภาพรังสีผูกติดกับ monoclonal antibodies เพื่อให้เกิดการทำลายเซลล์มะเร็งได้มากขึ้น ทั้งนี้ยา monoclonal antibodies มักอยู่ในรูปแบบของยาฉีด (IV Targeted therapy) ได้แก่ trastuzumab pertuzumab bevacizumab rituximab obinutuzumab

2. ยาโมเลกุลขนาดเล็ก (Small molecules) เป็นยาที่มีโมเลกุลเล็ก สามารถผ่านเข้าสู่เยื่อหุ้มเซลล์ จึงสามารถจับกับเป้าหมายที่อยู่ภายในเซลล์และบนผิวเซลล์ได้ โดยส่วนใหญ่ยาประเภท small molecules จะอยู่ในรูปแบบของยารับประทาน (Oral Targeted Therapy) ได้แก่ Erlotinib sunitinib imatinib dasatinib everolimus olaparib palbociclib ribociclib abemaciclib

ตารางที่ 1 แสดงรายชื่อยารักษามะเร็งกลุ่มมุ่งเป้า

Type	How they work	Examples
angiogenesis inhibitors	These drugs reduce the blood supply to a tumour to slow or stop it growing. They target various proteins linked with the growth of new blood vessels and stop them from working.	bevacizumab
HER2-targeted agents	High levels of the protein HER2 cause cancer cells to grow uncontrollably. Some targeted therapy drugs destroy the HER2 positive cancer cells, or reduce their ability to divide and grow.	trastuzumab pertuzumab
anti-CD20 monoclonal antibodies	These drugs target a protein called CD20 found on some B-cell leukaemia and non-Hodgkin lymphomas.	rituximab obinutuzumab
Type	How they work	Examples
TKIs	Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) block proteins called tyrosine kinases from sending signals that tell cancer cells to grow, multiply and spread. Without this signal, the cancer cells may die.	Erlotinib sunitinib imatinib dasatinib
mTOR inhibitors	These drugs block mammalian target of rapamycin (mTOR), a protein that tells cancer cells to grow and spread.	everolimus
PARP inhibitors	These drugs block poly (ADP-ribose) polymerase (PARP), a protein that repairs damaged DNA in cancer cells.	olaparib
CDK inhibitors	These drugs block cyclin-dependent kinase (CDK) from sending signals that tell cancer cells to grow, multiply and spread. Without this signal, the cancer cells may die.	palbociclib ribociclib abemaciclib

2.2 บัญชียาหลักแห่งชาติ

บัญชียาหลักแห่งชาติ มีเป้าประสงค์เพื่อสร้างเสริมระบบการใช้ยาอย่างสมเหตุผล สอดคล้องกับหลักเศรษฐกิจพอเพียง บัญชียา มุ่งสร้าง บัญชียาแห่งชาติ เพื่อใช้เป็นกลไกหนึ่งในการส่งเสริมระบบการใช้ยาของประเทศ ให้สอดคล้องกับหลักปรัชญาวิถีชีวิตพอเพียง โดยให้มีรายการยาที่มีความจำเป็นในการป้องกัน

และแก้ไขปัญหาสุขภาพของคนไทย ด้วยกระบวนการคัดเลือกยาที่โปร่งใส และการมีส่วนร่วมจากทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้อง

ยาที่ได้รับการคัดเลือกต้องเป็นยาที่มีประสิทธิภาพจริง สนับสนุนด้วยหลักฐานเชิงประจักษ์ มีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงจากการใช้ยาอย่างชัดเจน มีความคุ้มค่าตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข สอดคล้องกับสภาพเศรษฐกิจและความสามารถในการจ่ายของสังคม โดยจัดให้มีกลไกกลางกำกับสำหรับผู้ป่วยที่มีความจำเป็นจำเพาะให้สามารถเข้าถึงยาได้

บัญชียาหลักแห่งชาติ มีคุณสมบัติเป็นบัญชียาอย่างผล (effective list) เพื่อให้ระบบประกันสุขภาพแห่งชาติ ระบบประกันสังคม ระบบสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ พนักงานองค์กรปกครองส่วนท้องถิ่น และระบบสวัสดิการอื่นๆ สามารถอ้างอิงเป็นสิทธิประโยชน์ด้านยา (pharmaceutical benefit scheme) โดยเกิดเสถียรภาพ และเป็นธรรมในระบบประกันสุขภาพ

บัญชียาหลักแห่งชาติแบ่งประเภทบัญชียาเป็นบัญชีย่อย ก ข ค ง จ(1) และ จ(2) โดยมีรายละเอียดคำจำกัดความดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 คำจำกัดความบัญชีย่อยของยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

บัญชี	คำจำกัดความ
ก	รายการยามาตรฐานที่ใช้ในการป้องกันและแก้ไขปัญหาสุขภาพที่พบบ่อย มีหลักฐานชัดเจนที่สนับสนุนการใช้ มีประสบการณ์การใช้ในประเทศไทยอย่างพอเพียง และเป็นยาที่ควรได้รับการเลือกใช้เป็นอันดับแรกตามข้อบ่งใช้ของยานั้น
ข	รายการยาที่ใช้สำหรับข้อบ่งใช้หรือโรคบางชนิดที่ใช้ยาในบัญชี ก ไม่ได้ หรือไม่ได้ผล หรือ ใช้เป็นยาแทนยาในบัญชี ก ตามความจำเป็น
ค	รายการยาที่ต้องใช้ในโรคเฉพาะทางโดยผู้ชำนาญ หรือผู้ที่ได้รับมอบหมายจากผู้อำนวยการของสถานพยาบาลนั้นๆ โดย <ol style="list-style-type: none">มีมาตรการกำกับการใช้สถานพยาบาลต้องมีความพร้อม ตั้งแต่การวินิจฉัยจนถึงการติดตามผลการรักษา เนื่องจาก 2.1 ยากลุ่มนี้ เป็นยาที่ถ้าใช้ไม่ถูกต้อง อาจเกิดพิษหรือเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย หรือเป็นสาเหตุให้เกิดเชื้อดื้อยาได้ง่าย หรือ

บัญชี	คำจำกัดความ
	2.2 เป็นยาที่มีแนวโน้มในการใช้ไม่ตรงตามข้อบ่งชี้หรือไม่คุ้มค่าหรือมีการนำไปใช้ในทางที่ผิด หรือ มีหลักฐานสนับสนุนการใช้ที่จำกัด หรือ มีประสบการณ์การใช้ในประเทศไทยอย่างจำกัด
ง	<p>ยาที่มีข้อบ่งชี้หลายข้อ แต่มีความเหมาะสมที่จะใช้เพียงบางข้อ หรือมีแนวโน้มจะมีการสั่งจ่ายไม่ถูกต้อง หรือเป็นยาที่มีราคาแพง จำเป็นสำหรับผู้ป่วยบางราย แต่อาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย หรือก่อปัญหาเชื้อดื้อยาที่ร้ายแรง การสั่งจ่ายให้สมเหตุสมผลคุ้มค่าสมประโยชน์ มีเงื่อนไขครบทั้ง 3 ข้อ ดังนี้</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ต้องระบุข้อบ่งชี้และเงื่อนไขการใช้ยา 2. ต้องอาศัยการวินิจฉัยและพิจารณาสั่งจ่ายโดยผู้ชำนาญเฉพาะโรคที่ได้รับการฝึกอบรมในสาขาวิชาที่เกี่ยวข้องจากสถานฝึกอบรมหรือได้รับวุฒิบัตรหรืออนุมัติบัตรจากแพทยสภาหรือทันตแพทยสภา สำหรับการสั่งยาในครั้งต่อไป โรงพยาบาลอาจมอบหมายให้แพทย์ที่มีความชำนาญรองลงไปเป็นผู้รับผิดชอบในการสั่งยาได้ โดยต้องอยู่ภายใต้การกำกับดูแลของผู้ชำนาญเฉพาะโรสดังกล่าว 3. โรงพยาบาลต้องมีระบบกำกับประเมินและตรวจสอบการใช้ยา (Drug Utilization Evaluation, DUE) โดยต้องเก็บข้อมูลการใช้ยาเหล่านี้เพื่อตรวจสอบในอนาคต
จ(1)	<p>รายการยาสำหรับโครงการพิเศษของหน่วยงานของรัฐ เมืองค์ประกอบต่อไปนี้</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. มีหน่วยงานรับผิดชอบทั้งโครงการและงบประมาณ 2. นำเสนอร่างโครงการเป็นลายลักษณ์อักษร 3. ระบุรายละเอียดของโครงการ <ol style="list-style-type: none"> 3.1 มีวัตถุประสงค์ 3.2 วิธีการดำเนินโครงการ 3.3 กำหนดระยะเวลาเริ่มต้น-สิ้นสุดโครงการชัดเจน¹ 3.4 มีการกำหนดวิธีใช้ยา 3.5 มีแนวทางการติดตามประเมินผลการใช้ยา 4. ให้คำนวณผลกระทบระยะยาวต่อประเทศในกรณีที่มีการขยายผล 5. ให้รายงานผลการดำเนินงานต่อคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ เป็นระยะตามความเหมาะสม และเมื่อสิ้นสุดโครงการ
จ(2)	รายการยาสำหรับผู้ป่วยที่มีความจำเป็นเฉพาะ เพื่อให้เข้าถึงยาได้อย่างสมเหตุผล คุ้มค่าและยั่งยืนโดยกำหนดให้

บัญชี	คำจำกัดความ
	1. มีการจัดกลไกกลางเป็นพิเศษในการกำกับการใช้ยา 2. อยู่ภายใต้ความรับผิดชอบร่วมกันของหน่วยงานที่รับผิดชอบระบบประกันสุขภาพซึ่งได้แก่ กรมบัญชีกลาง กระทรวงการคลัง สำนักงานประกันสังคม กระทรวงแรงงาน สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ และหน่วยงานอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง

หมายเหตุ

1. ยาแต่ละชนิด จัดอยู่ในบัญชีย่อยได้มากกว่า 1 บัญชี หากว่าข้อบ่งชี้การใช้ยาชนิดนั้นมีหลายอย่าง และควรมีการกำกับการใช้ที่แตกต่างกัน
2. มาตรการกำกับการใช้ของยาในบัญชี ง พิจารณาจัดทำได้ตั้งแต่การกำหนดแนวทางการพิจารณาการใช้ยา การติดตามปริมาณการใช้ยา จนถึงการติดตามผลการใช้ยาในผู้ป่วยเฉพาะรายตามความเหมาะสม
3. ในกรณีที่เป็นยากำพร้า ให้วงเล็บไว้ท้ายบัญชีย่อย เช่น บัญชี ก (ยากำพร้า)

2.3 การถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยา (Technology transfer)

การถ่ายทอดเทคโนโลยี (Technology transfer) คือขั้นตอนการดำเนินการอย่างเป็นทางการเป็นระบบเพื่อส่งต่อความรู้ในรูปแบบเอกสารและประสบการณ์ที่ได้รับระหว่างการพัฒนาและ/หรือเชิงพาณิชย์ไปยังผู้รับการถ่ายทอดเทคโนโลยี การถ่ายทอดเทคโนโลยีครอบคลุมทั้งการถ่ายโอนด้านเอกสารและความสามารถที่แสดงให้เห็นของผู้รับการถ่ายทอดเทคโนโลยี ข้อมูลในการดำเนินการองค์ประกอบที่สำคัญของเทคโนโลยีที่ถ่ายโอนอย่างมีประสิทธิภาพ เพื่อความพึงพอใจของทุกฝ่ายและหน่วยงานกำกับดูแลที่เกี่ยวข้อง

การถ่ายทอดเทคโนโลยีจัดได้ว่าเป็นเรื่องสำคัญของการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยา เนื่องจากในการถ่ายทอดเทคโนโลยีจากห้องปฏิบัติการหรือสถานที่ผลิตจากที่หนึ่งไปยังอีกที่หนึ่งนั้นจะต้องมีการจัดการในลักษณะที่เป็นไปตามระเบียบข้อบังคับเพื่อให้มั่นใจถึงความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ต่อผู้ป่วย ซึ่งความยุ่งยากในการถ่ายทอดเทคโนโลยีมักเกิดจากความแตกต่างระหว่างผู้รับ และผู้ส่งในเรื่องของอุปกรณ์ ทรัพยากร วัฒนธรรมภายในองค์กร การถ่ายทอดเทคโนโลยีที่ล้มเหลวมีผลต่อต้นทุนของผลิตภัณฑ์ที่สูงมากสำหรับผู้ผลิต ดังนั้นการถ่ายทอดเทคโนโลยีจึงต้องมีเอกสาร การถ่ายโอนเทคโนโลยีต้องใช้แนวทางที่วางแผนไว้เป็นเอกสาร บุคลากรที่ผ่านการฝึกอบรมและมีความรู้ในการทำงานในระบบคุณภาพกับเอกสารข้อมูลที่ครอบคลุมทุกด้านของการพัฒนา การผลิตและควบคุมคุณภาพ โดยการถ่ายทอดเทคโนโลยีอย่างเป็นทางการนั้นเป็นการนำเรื่องของการประเมินความเสี่ยงและหลักการทางวิทยาศาสตร์มาใช้ในการบริหารจัดการโครงการ โดยสามารถแบ่งเป็นระยะของการถ่ายทอดเทคโนโลยีได้ 4 ระยะ ดังนี้ (WHO)

- ระยะที่ 1 Project initiation
- ระยะที่ 2 Project planning
- ระยะที่ 3 Project transfer execution
- ระยะที่ 4 Project review and closeout

แผนการถ่ายทอดเทคโนโลยีตามคู่มือแนวปฏิบัติของ International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) ระบุว่าควรรวมถึงสิ่งต่อไปนี้:

- Scope and objective
- Resources and budget
- Timeline and milestone dates
- Roles and responsibilities
- Deliverables and acceptance criteria
- Assumptions, constraints, and risks
- Detailed risk mitigation plan to address items identified in the gap analysis
- Work plan and goals for the tech transfer process
- Work plan and goals for development studies at either the receiving unit or the sending unit
- Equipment details
- Any demonstration studies required
- Supply-chain and cold-chain logistics, if applicable
- Training requirements

หัวข้อของการถ่ายทอดเทคโนโลยีจะครอบคลุม

1. การถ่ายโอนตัวยาสำคัญ/ผลิตภัณฑ์
2. การถ่ายโอนวิธีวิเคราะห์
3. การถ่ายโอนเอกสารประกันคุณภาพ

สำหรับการถ่ายโอนวิธีวิเคราะห์^{(4),(5),(6)} หากมีการส่งต่อวิธีการวิเคราะห์ที่ถูกพัฒนาและตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์แล้วจากห้องปฏิบัติการหนึ่งไปยังอีกห้องปฏิบัติการหนึ่ง ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์เพื่อให้มั่นใจว่า Receiving Unit (RU) จะสามารถวิเคราะห์ตัวอย่างได้ถูกต้อง โดยในเภสัชตำรับ USP Pharmacopoeia ได้ระบุประเภทของการถ่ายโอนวิธีวิเคราะห์ใน <1224> TRANSFER OF ANALYTICAL PROCEDURES ดังนี้

1. การทดสอบเชิงเปรียบเทียบ (Comparative Testing)
2. การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ร่วมกันระหว่างห้องปฏิบัติการ 2 แห่ง (Covalidation Between Two or More Laboratories)
3. การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ซ้ำ (Revalidation)
4. การยกเว้นการถ่ายโอนวิธีวิเคราะห์ (Transfer Waiver)

โดย ISPE ได้เสนอหัวข้อวิธีวิเคราะห์ที่ต้องทำการถ่ายทอดตามรูปแบบยา (Dosage form) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงหัวข้อวิธีวิเคราะห์ที่ต้องทำการถ่ายถอดตามรูปแบบยา (Dosage form)

TESTS	API	DOSAGE FORM						
		Solid Doses	Parenterals	Inhalation	Semi-Solids Ointments/ Creams	Liquids/ Suspensions	Transdermals	Ophthalmic
Assay	X	X	X	X	X	X	X	X
Content Uniformity		X	X	X	X	X	X	X
Impurities/ Degradants	X	X	X	X	X	X	X	X
Dissolution/Release Rate		X					X	
Identification	X	X	X	X	X	X	X	X
Cleaning Verification	X	X	X	X	X	X	X	X
Microbiological	X*	X	X	X	X	X	X	X
Dose Delivery				X				
Physical Criteria**	X	X	X	X	X	X	X	X
Sterility			X					X

Typically, compendial methods do not need to be transferred. In certain cases, however, the compendial method may not be described in sufficient detail or it may not include the critical parameters required to obtain accurate results. For these cases, a method transfer may be necessary.

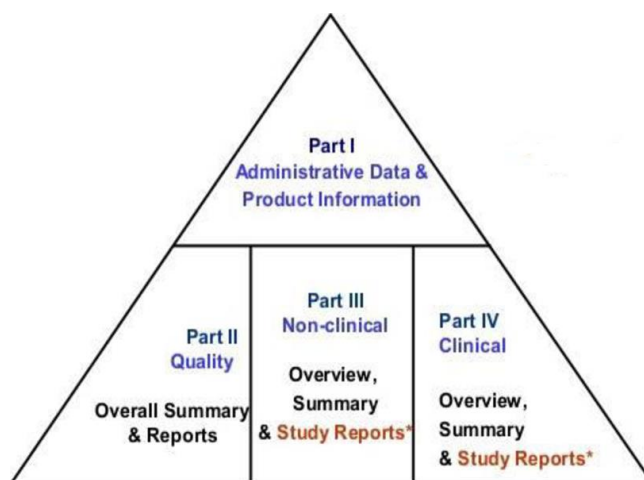
* Microbiological testing is only appropriate for APIs that promote biological growth.

**The term 'Physical Criteria' can be applied to different dosage forms in a variety of ways. For example, the term can mean clarity of solution or pH of a parenteral or ophthalmic, or hardness of a solid oral. For Inhalation Products, the term refers to particle size.

2.4 การจัดเตรียมเอกสารขึ้นทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย

สำหรับประเทศไทยระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยานั้น มีการจัดเตรียมเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามแบบ ASEAN Common Technical Dossier (ACTD) และแบบ electronic The Common Technical Document (e-CTD) ดังนี้

2.4.1 ASEAN Common Technical Dossier (ACTD) คือ การขึ้นทะเบียนยาตามข้อตกลงของประเทศสมาชิกอาเซียน



รูปภาพที่ 1 แสดงโครงสร้างข้อมูลของ ASEAN Common Technical Dossier (ACTD)

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

ส่วนที่ 1 (Part1) เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (ADMINISTRATIVE DATA AND PRODUCT INFORMATION)

ส่วนที่ 2 (Part 2) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพของยา (QUALITY DOCUMENT)

ส่วนที่ 3 (Part 3) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลความปลอดภัยของยา : ข้อมูลที่ไม่ใช่การ ศึกษาทางคลินิก (SAFETY: NONCLINICAL DOCUMENT)

ส่วนที่ 4 (Part 4) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลประสิทธิภาพของยา : ข้อมูลการศึกษาทาง คลินิก (EFFICACY :CLINICAL DOCUMENT)

ตารางที่ 4 หลักเกณฑ์ประกอบคู่มือประชาชนสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (ยกเว้นยาชีววัตถุ)

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

รายการเอกสาร
ตอนที่ A (Section A) : คำนำ (Introduction)
ตอนที่ B (Section B) : สารบัญญ (Table of Contents)
ตอนที่ C (Section C) : เอกสารที่ยื่น
1. แบบฟอร์มคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ย.1)
2.หนังสือรับรองต่างๆ (Certificates)
2.1 กรณีที่ผลิตภัณฑ์ผลิตภายในประเทศ
2.1.1 สำเนาใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน
2.1.2 หนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิต
2.1.3 Certificate of Origin ของ active ingredient raw material
2.2 กรณีที่ผลิตภัณฑ์นำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักร
2.2.1 สำเนาใบอนุญาตนำเข้าหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร
2.2.2 หนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ยา (Certificate of Pharmaceutical Product)
2.2.3 สำเนาหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตของผู้ผลิตต่างประเทศ
3. ฉลาก (Labeling)
4. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (Product Information)

4.1 ข้อมูลโดยสรุปของผลิตภัณฑ์ตามแบบ Summary of Product Characteristics (SPC) หรือ Product Data Sheet
4.2 เอกสารกำกับยา (Package Insert, PI)
4.3 เอกสารข้อมูลสำหรับผู้ป่วย (Patient Information Leaflet, PIL)
5. คำขออนุญาตผลิต/นำส่งยาตัวอย่าง
5.1 คำขออนุญาตผลิตยาตัวอย่างเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ผย.8)
5.2 คำขออนุญาตนำหรือส่งยาตัวอย่างเข้ามาในราชอาณาจักร เพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ นย.8)
6. คำรับรองผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียน (Applicant Declaration)
6.1 คำรับรองผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา
6.2 คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่
6.3 คำรับรองการแจ้งข้อมูลการขึ้นทะเบียนยาในประเทศต่าง ๆ
6.4 คำรับรองการแจ้งข้อมูลสิทธิบัตรยา
6.5 คำรับรองเงื่อนไขการแจ้งรายการเรียกเก็บยาคืน
6.6 คำรับรองอื่น ๆ (ถ้ามี)
6.6.1 คำรับรองในการส่งเอกสารเพิ่มเติมในการศึกษาความคงสภาพของยา
6.6.2 คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาเฉพาะกลุ่ม (กรณีที่ยื่นได้เฉพาะในโรงพยาบาล/สถานพยาบาล)
6.6.3 คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อการส่งออก
6.6.4 หนังสือแจ้งชื่อยาสำหรับส่งออก (กรณีที่มีชื่อยาสำหรับส่งออก)
6.5.5 หนังสือมอบอำนาจ
7. ยาตัวอย่าง
8. ข้อมูลเปรียบเทียบข้อดี-ข้อเสีย ระหว่างยาใหม่ที่ขอขึ้นทะเบียนกับยาในกลุ่มการบำบัดรักษาโรคเดียวกันที่ได้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยแล้วทั้งในแง่ประสิทธิภาพและความปลอดภัย
9. แบบบันทึกข้อมูลทะเบียนตำรับยา

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

รายการเอกสาร
ตอนที่ A (Section A) : สารบัญญ (Table of Contents)
ตอนที่ B (Section B) : บทสรุปโดยรวมด้านคุณภาพ (Quality Overall Summary)
ตอนที่ C (Section C) : เนื้อหา (Body of Data)
S วัตถุุดิบตัวยาสำคัญ (Drug Substance)

S1 ข้อมูลทั่วไป (General Information)
S.1.1 ชื่อ (Nomenclature)
S.1.2 โครงสร้าง (Structure)
S.1.3 คุณสมบัติทั่วไป (General Properties)
S2 การผลิต (Manufacture)
S.2.1 ผู้ผลิต (อาจมีมากกว่าหนึ่ง) (Manufacturer(s))
S.2.2 คำอธิบายกระบวนการผลิตและวิธีควบคุมกระบวนการผลิต (Description of Manufacturing Process and Process Controls)
S.2.3 การควบคุมวัตถุดิบ (Control of Materials)
S.2.4 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญ และสารมัธยันตร์ (Controls of Critical Steps and Intermediates)
S.2.5 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)
S.2.6 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)
S3 การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterisation)
S.3.1 การแสดงโครงสร้างและลักษณะเฉพาะอื่นๆ (Elucidation of Structure and Other Characteristics)
S.3.2 สารเจือปน (Impurities)
S4 การควบคุมวัตถุดิบตัวยาสำคัญ (Control of Drug Substance)
S.4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification) and Certificate of analysis
S.4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedure)
S.4.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)
S.4.4 การวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น (Batch Analysis)
S.4.5 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)
S5 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)
S7 ความคงสภาพ (Stability)
P ผลิตภัณฑ์ยา (DRUG PRODUCT)
P1 ลักษณะยาและส่วนประกอบ (Description and Composition)
P.2 การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)
P.2.1 ข้อมูลการศึกษาและการพัฒนา (Information on Development Studies)
P.2.2 ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Components of the Drug Product)

P.2.3 ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished Product)
P.2.4 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)
P.2.5 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)
P.2.6 คุณสมบัติทางจุลชีววิทยา (Microbiological Attributes)
P.2.7 ความเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์ (Compatibility)
P3 การผลิต (Manufacture)
P.3.1 สูตรยาต่อรุ่นการผลิต (Batch Formula)
P.3.2 กระบวนการผลิตและวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต (Manufacturing Process and Process Controls)
P.3.3 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญ และ สารมัธยันตร์ (Controls of Critical Steps and Intermediates)
P.3.4 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ และ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)
P4 การควบคุมสารปรุงแต่ง (Control of Excipients)
P.4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specifications)
P.4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedure)และใบรับรองผลการวิเคราะห์
P.4.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)
P.4.4 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)
P.4.5 สารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ (Excipients of Human or Animal Origin)
P.4.6 สารปรุงแต่งที่เป็นสารชนิดใหม่ (Novel Excipients)
P5 การควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Control of Finished Product)
P.5.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification) และ COA
P.5.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedure)
P.5.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)
P.5.4 การวิเคราะห์รุ่นการผลิต (Batch Analyses)
P.5.5 การตรวจลักษณะเฉพาะของสารเจือปน (Characterisation of Impurities)
P.5.6 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specifications)
P6 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)
P7 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)
P8 ความคงสภาพ (Stability)

ส่วนที่ 3 (Part 3) : เอกสารหลักฐานแสดงความปลอดภัยของยา : ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (SAFETY: NONCLINICAL DOCUMENT)

รายการเอกสาร
ตอนที่ A (Section A) : สารบัญ (Table of Contents)
ตอนที่ B (Section B) : ภาพรวมของส่วนข้อมูลที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิก (Nonclinical Overview)
1.เกณฑ์โดยทั่วไป (General Aspects)
2.เนื้อหาและรูปแบบโครงสร้าง (Content and Structural Format)
ตอนที่ C (Section C) : บทสรุปของข้อมูลที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิก ในลักษณะคำบรรยายและลักษณะตาราง (Nonclinical Summary : Written and Tabulated)
1.บทสรุปข้อมูลที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิก ในลักษณะคำบรรยาย (Nonclinical Written Summary)
1.1เภสัชวิทยา (Pharmacology)
1.1.1 เภสัชพลศาสตร์ปฐมภูมิ (Primary Pharmacodynamics)
1.1.2 เภสัชพลศาสตร์ทุติยภูมิ (Secondary Pharmacodynamics)
1.1.3 เภสัชวิทยาความปลอดภัย (Safety Pharmacology)
1.1.4 อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic Drug Reactions)
1.2 เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)
1.2.1 การดูดซึม (Absorption)
1.2.2 การกระจายยา (Distribution)
1.2.3 เมแทบอลิซึม (Metabolism) การเปรียบเทียบภายใน species (inter-species comparison)
1.2.4 การขับถ่ายยา (Excretion)
1.2.5 อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชจลนศาสตร์ (ส่วนที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิก) Pharmacokinetic Drug Interaction (Non-clinical)
1.2.6 การศึกษาอื่นๆทางเภสัชจลนศาสตร์ (Other Pharmacokinetics Studies)
1.3 พิษวิทยา (Toxicology)
1.3.1 ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาครั้งเดียว (Single Dose Toxicity)
1.3.2 ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำๆ (Repeat Dose Toxicity)
1.3.3 ความเป็นพิษทางพันธุกรรม (Genotoxicity)
1.3.4 การก่อมะเร็ง (Carcinogenicity)
1.3.5 ความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อน (Reproductive and developmental Toxicity)

1.3.5.1 ความสามารถในการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อนในระยะแรก (Fertility and Early Embryotic Development)
1.3.5.2 พัฒนาการของเอมบริโอ - ตัวอ่อนในครรภ์ (Embryo-fetal Development)
1.3.5.3 พัฒนาการของตัวอ่อนทั้งก่อนคลอดหรือหลังคลอดรวมทั้งหน้าที่ของตัวแม่ (Pre-Natal and Post-Natal Development including Maternal Function)
1.3.6 ความทนเฉพาะที่ (Local Tolerance)
1.3.7 การศึกษาพิษวิทยาอื่นๆ (Other Toxicity Studies, if available)
2. บทสรุปของข้อมูลที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิก ในลักษณะตาราง (Nonclinical Tabulated Summaries)
ตอนที่ D (Section D) รายงานการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (ตามที่ต้องการ) (Nonclinical Study Report (As requested))
1. สารบัญญ (Table of Content)
2. เภสัชวิทยา (Pharmacology)
2.1 เภสัชพลศาสตร์ปฐมภูมิ (Primary Pharmacodynamics)
2.2 เภสัชพลศาสตร์ทุติยภูมิ (Secondary Pharmacodynamics)
2.3 เภสัชวิทยาความปลอดภัย (Safety Pharmacology)
2.4 อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics Drug Interactions)
3. เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)
3.1 วิธีวิเคราะห์และรายงานการตรวจสอบความถูกต้อง (Analytical Methods and Validation Reports)
3.2 การดูดซึม (Absorption)
3.3 การกระจายยา (Distribution)
3.4 เมแทบอลิซึม (Metabolism)
3.5 การขับถ่ายยา (Excretion)
3.6 อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชจลนศาสตร์ (ส่วนที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิก) Pharmacokinetics Drug Interaction (non-clinical)
3.7 การศึกษาอื่นๆทางเภสัชจลนศาสตร์ (Other Pharmacokinetics studies)
4. พิษวิทยา (Toxicology)
4.1 ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาครั้งเดียว (Single dose toxicity)
4.2 ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำๆ (Repeat dose toxicity)
4.3 ความเป็นพิษทางพันธุกรรม (Genotoxicity)
4.3.1 การทดลองในหลอดทดลอง (in vitro)

4.3.2 การทดลองในสิ่งมีชีวิต (in vivo)
4.4 การก่อมะเร็ง (Carcinogenicity)
4.4.1 การศึกษาในระยะยาว (Long-term studies)
4.4.2 การศึกษาในระยะสั้นหรือในระยะปานกลาง (Short or medium term studies)
4.4.3 การศึกษาอื่นๆ (Other studies)
4.5 ความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อน (Reproductive and developmental Toxicity)
4.5.1 ความสามารถในการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อนในระยะแรก (Fertility and Early Embryotic Development)
4.5.2 พัฒนาการของเอ็มบริโอ – ตัวอ่อนในครรภ์ (Embryo-fetal Development)
4.5.3 พัฒนาการของตัวอ่อนทั้งก่อนคลอดหรือหลังคลอดรวมทั้งหน้าที่ของตัวแม่ (Pre-Natal and Post-Natal Development including Maternal Function)
4.5.4 การศึกษาในลูกสัตว์ที่ได้รับยา และ/หรือ ได้รับการประเมินเพิ่มเติม (Studies in which the offspring are dosed and/or further evaluated)
4.6 ความทนเฉพาะที่ (Local tolerance)
4.7 การศึกษาอื่นๆทางพิษวิทยา (ถ้ามี) (Other toxicity studies, if available)
4.7.1 การก่อภูมิคุ้มกัน (Antigenicity)
4.7.2 พิษต่อระบบภูมิคุ้มกัน (Immunotoxicity)
4.7.3 การติดยา (Dependence)
4.7.4 เมแทบอไลต์ (Metabolites)
4.7.5 สารเจือปน (Impurities)
4.7.6 อื่นๆ (Other)
ตอนที่ E (Section E) รายการ เอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (List of Key Literature Reference)

ส่วนที่ 4 (Part 4) : เอกสารหลักฐานแสดงประสิทธิภาพของยา : ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (EFFICACY : CLINICAL DOCUMENT)

รายการเอกสาร
ตอนที่ A (Section A) : สารบัญญ (Table of Contents)
ตอนที่ B (Section B) : ภาพรวมด้านคลินิก (Clinical Overview)

1. เหตุผลในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ (Product Development Rationale)
2. ภาพรวมของชีวเภสัชกรรม (Overview of Biopharmaceutics)
3. ภาพรวมของเภสัชวิทยาทางคลินิก (Overview of Clinical Pharmacology)
* ยาทุกประเภทต้องยื่น
4. ภาพรวมด้านประสิทธิภาพในการรักษา (Overview of Efficacy)
5. ภาพรวมด้านความปลอดภัย (Overview of Safety)
6. บทสรุปด้านประโยชน์ที่ได้รับกับความเสี่ยง (Benefits and Risks Conclusions)
ตอนที่ C (Section C) : บทสรุปทางคลินิก (Clinical Summary)
1. บทสรุปของการศึกษาทางชีวเภสัชกรรมและวิธีวิเคราะห์ที่เกี่ยวข้อง (Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Method)
1.1 ความเป็นมาและภาพรวม (Background and Overview)
1.2 บทสรุปของผลการศึกษาแต่ละการศึกษา (Summary of Results of Individual Studies)
1.3 การเปรียบเทียบและวิเคราะห์ผลของการศึกษาต่างๆ (Comparison and Analyses of Results Across Studies)
ภาพผนวก 1 (Appendix 1)
2. บทสรุปของการศึกษาเภสัชวิทยาทางคลินิก (Summary of Clinical Pharmacology Studies)
2.1 ความเป็นมาและภาพรวม (Background and Overview)
2.2 บทสรุปของผลการศึกษาแต่ละการศึกษา (Summary of Results of Individual Studies)
2.3 การเปรียบเทียบและวิเคราะห์ผลของการศึกษาต่างๆ (Comparison and Analyses of Results Across Studies)
2.4 การศึกษาพิเศษต่างๆ (Special Studies) ภาคผนวก 2 (Appendix 2)
3. บทสรุปด้านประสิทธิภาพทางคลินิก (Summary of Clinical Efficacy)
3.1 ความเป็นมาและภาพรวมของประสิทธิภาพทางคลินิก (Background and Overview of Clinical Efficacy)
3.2 บทสรุปของผลการศึกษาแต่ละการศึกษา (Summary of Results of Individual Studies)
3.3 การเปรียบเทียบและวิเคราะห์ผลของการศึกษาต่างๆ (Comparison and Analyses of Results Across Studies)

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูลทางคลินิกที่สัมพันธ์กับขนาดยาที่แนะนำ (Analysis of Clinical Information Relevant to Dosing Recommendations)
3.5 ความต่อเนื่องของประสิทธิผลและ/หรือ ความทนต่อยา (Persistence of Efficacy and/or Tolerance Effects) ภาคผนวก 3 (Appendix 3)
4. บทสรุปความปลอดภัยทางคลินิก (Summary of Clinical Safety)
4.1 การได้รับยา (Exposure to the Drug)
4.2 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่างๆ (Adverse Events)
4.3 การประเมินผลทางคลินิกจากห้องปฏิบัติการ (Clinical Laboratory Evaluations)
4.4 สัญญาณชีพ, สิ่งที่ได้จากการตรวจร่างกาย, และข้อสังเกตอื่น ๆ ที่เกี่ยวกับความปลอดภัย (Vital Signs, Physical Findings, and Other Observations Related to Safety)
4.5 ความปลอดภัยในกลุ่มพิเศษและในสถานการณ์พิเศษ (Safety in Special Groups and Situations)
4.6 ข้อมูลหลังจากการจำหน่ายยา (Post-marketing Data) ภาคผนวก 4 (Appendix 4)
5. บทความย่อของแต่ละการศึกษา (Synopses of Individual Studies)
Section D. ตารางรายการของการศึกษาทางคลินิกทั้งหมด (Tabular Listing of All Clinical Studies)
Section E. รายงานการศึกษาทางคลินิก ถ้ามี (Clinical Study Reports (if applicable))
1. รายงานการศึกษาของชีวเภสัชกรรม (Reports of Biopharmaceutic Studies)
1.1 รายงานการศึกษา BA (BA Study Reports)
1.2 รายงานการศึกษาเปรียบเทียบ BA หรือ BE (Comparative BA or BE Study Reports)
1.3 รายงานการศึกษาความสัมพันธ์ของการทดลองในหลอดทดลองและในสิ่งมีชีวิต (<i>In vitro-In vivo</i> Correlation Study Reports)
1.4 รายงานการวิเคราะห์โดยชีววิธีและวิธีวิเคราะห์ สำหรับการศึกษาในมนุษย์ (Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies)
2. รายงานของการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ ชีววัสดุจากมนุษย์ (Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials)

<p>*ตาม ACTR & ACTD on Efficacy (clinical) & ตามข้อกำหนด NCE ต้องยื่นหัวข้อนี้</p> <p>*ตามข้อกำหนดและเอกสารที่ต้องยื่นฯ NI ไม่ต้องยื่นถ้า เคยยื่น NCE มาก่อน, NS ยื่นเมื่อ where applicable, i.e. change of route of administration due to change in formulation.</p>
2.1 รายงานการศึกษาการจับกับพลาสมาโปรตีน (Plasma Protein Binding Study Reports)
2.2 รายงานการศึกษาเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมที่ตับและอันตรกิริยาของยา (Reports of Hepatic Metabolism and Drug Interaction Studies)
2.3 รายงานการศึกษาโดยใช้ชีววัสดุอื่นๆของมนุษย์ (Reports of Studies Using Other Human Biomaterials)
3.รายงานการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในมนุษย์ (Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies)
3.1 รายงานการศึกษา PK ในผู้รับการทดลองสุขภาพดี และการทนต่อยา ระยะแรก (Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports)
3.2 รายงานการศึกษา PK ในผู้ป่วย และการทนต่อยา ระยะแรกเริ่ม (Patient PK and Initial Tolerability Study Reports)
3.3 รายงานการศึกษา PK ในกลุ่มประชากรต่างๆ (Population PK Study Reports)
4.รายงานการศึกษาเภสัชพลศาสตร์ในมนุษย์ (Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies)
4.1 รายงานการศึกษา PD และ PK/PD ในผู้รับการทดลองสุขภาพดี (Healthy Subject PD and PK/PD Study Reports)
4.2 รายงานการศึกษา PD และ PK/PD ในผู้ป่วย (Patient PD and PK/PD Study Reports)
5.รายงานการศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย (Reports of Efficacy and Safety Studies)
5.1 รายงานของการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมซึ่งเกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ที่แจ้งไว้ (Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication)
5.2 รายงานของการศึกษาทางคลินิกต่างๆที่ไม่มีกลุ่มควบคุม (Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies)
5.3 รายงานการวิเคราะห์ข้อมูลการศึกษาที่มากกว่าหนึ่งการศึกษา รวมถึงการวิเคราะห์ผลโดยรวมที่เป็นระเบียบแบบแผนการวิเคราะห์อภิมานและการวิเคราะห์โดยเชื่อมโยงข้อมูล (Reports of Analyses of Data from More Than One Study, Including Any Formal Integrated Analyses, Meta-analyses, and Bridging Analyses)
5.4 รายงานการศึกษาทางคลินิกอื่นๆ (Other Clinical Study Reports)
6.รายงานของประสบการณ์หลังจากการจำหน่ายยา (Reports of Post-Marketing Experience)

7.แบบฟอร์มรายงานของผู้รับทราบการทดลองกรณีต่างๆ และผู้ป่วยที่มีการกล่าวถึงแต่ละราย (Case Report Forms and Individual Patient Listing)

Section F. รายการของเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (List of Key Literature References)

ตารางที่ 5 หลักเกณฑ์ประกอบคู่มือประชาชนสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุสำหรับมนุษย์

Biotech : Biotechnological Product

Others : New Biological Active Pharmaceutical Ingredients (NBAPI), New Indication (NI), New Combination (NCO), New Route of Administration (NR), New Dosage Form (NDOS), New Strength of Approved New Biological Active Pharmaceutical Ingredients (NS), New Source of Origin

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

รายการเอกสาร	New Biological Product	
	Biotech	Others
ตอนที่ A (Section A) : คำนำ (Introduction)	√	√
ตอนที่ B (Section B) : สารบัญ (Table of Contents)	√	√
ตอนที่ C (Section C) : เอกสารที่ยื่น	√	√
1. แบบฟอร์มคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ย.1)	√	√
2.หนังสือรับรองต่างๆ (Certificates)	√	√
2.1 กรณีที่ผลิตภัณฑ์ผลิตภายในประเทศ	√	√
2.1.1 สำเนาใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน	√	√
2.1.2 หนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิต	√	√
2.1.3 Certificate of Origin ของ active ingredient raw material	√	√
2.2 กรณีที่ผลิตภัณฑ์นำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักร	√	√
2.2.1 สำเนาใบอนุญาตนำเข้าหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร	√	√
2.2.2 หนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ยา (Certificate of Pharmaceutical Product)	√	√
2.2.3 สำเนาหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตของผู้ผลิตต่างประเทศ	√	√
3. ฉลาก (Labeling)	√	√
4. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (Product Information)	√	√
4.1 ข้อมูลโดยสรุปของผลิตภัณฑ์ตามแบบ Summary of Product Characteristics (SPC) หรือ Product Data Sheet	√	√
4.2 เอกสารกำกับยา (Package Insert, PI)	√	√

4.3 เอกสารข้อมูลสำหรับผู้ป่วย (Patient Information Leaflet, PIL)	✓	✓
5. คำขออนุญาตผลิต/นำส่งยาตัวอย่าง	✓	✓
5.1 คำขออนุญาตผลิตยาตัวอย่างเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ผย.8)	✓	✓
5.2 คำขออนุญาตนำหรือส่งยาตัวอย่างเข้ามาในราชอาณาจักร เพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ นย.8)	✓	✓
6. คำรับรองผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียน (Applicant Declaration)	✓	✓
6.1 คำรับรองผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา	✓	✓
6.2 คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่	✓	✓
6.3 คำรับรองการแจ้งข้อมูลการขึ้นทะเบียนยาในประเทศต่าง ๆ	✓	✓
6.4 คำรับรองการแจ้งข้อมูลสิทธิบัตรยา	✓	✓
6.5 คำรับรองเงื่อนไขการแจ้งรายการเรียกเก็บยาคืน	✓	✓
6.6 คำรับรองอื่น ๆ (ถ้ามี)	✓	✓
6.6.1 คำรับรองในการส่งเอกสารเพิ่มเติมในการศึกษาความคงสภาพของยา	✓	✓
6.6.2 คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาเฉพาะกลุ่ม (กรณีที่ยังจำหน่ายได้เฉพาะในโรงพยาบาล/ สถานพยาบาล)	✓	✓
6.6.3 คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อการส่งออก	✓	✓
6.6.4 หนังสือแจ้งชื่อยาสำหรับส่งออก (กรณีที่มีชื่อยาสำหรับส่งออก)	✓	✓
6.5.5 หนังสือมอบอำนาจ	✓	✓
7. ข้อมูลเปรียบเทียบข้อดี-ข้อเสีย ระหว่างยาใหม่ที่ขอขึ้นทะเบียนกับยาในกลุ่มการบำบัดรักษาโรคเดียวกันที่ได้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยแล้วทั้งในแง่ประสิทธิภาพและความปลอดภัย	✓	✓
8. แบบบันทึกข้อมูลทะเบียนตำรับยา	✓	✓
9. ผลวิเคราะห์ยาชีววัตถุซึ่งอยู่ภายใต้การดูแลของกองชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	✓	✓

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

รายการเอกสาร	New Biological Product	
	Biotech	Others
ตอนที่ A (Section A) : สารบัญญ (Table of Contents)	✓	✓
ตอนที่ B (Section B) : บทสรุปโดยรวมด้านคุณภาพ (Quality Overall Summary)	✓	✓
ตอนที่ C (Section C) : เนื้อหา (Body of Data)		
S วัตถุบิตัวยาสำคัญ (Drug Substance)		

S1 ข้อมูลทั่วไป (General Information)		
S.1.1 ชื่อ (Nomenclature)	✓	✓
S.1.2 โครงสร้าง (Structure)	✓	✓
S.1.3 คุณสมบัติทั่วไป (General Properties)	✓	✓
S2 การผลิต (Manufacture)		
S.2.1 ผู้ผลิต (อาจมีมากกว่าหนึ่ง) (Manufacturer(s))	✓	✓
S.2.2 คำอธิบายกระบวนการผลิตและวิธีควบคุมกระบวนการผลิต (Description of Manufacturing Process and Process Controls)	✓	✓
S.2.3 การควบคุมวัตถุดิบ (Control of Materials)	✓	✓
S.2.4 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญ และสารมัธยันตร์ (Controls of Critical Steps and Intermediates)	✓	✓
S.2.5 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)	✓	✓
S.2.6 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)	✓	✓
S3 การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterisation)		
S.3.1 การแสดงโครงสร้างและลักษณะเฉพาะอื่นๆ (Elucidation of Structure and Other Characteristics)	✓	✓
S.3.2 สารเจือปน (Impurities)	✓	✓
S4 การควบคุมวัตถุดิบตัวยาสสำคัญ (Control of Drug Substance)		
S.4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification) and Certificate of analysis	✓	✓
S.4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedure)	✓	✓
S.4.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)	✓	✓
S.4.4 การวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น (Batch Analysis)	✓	✓
S.4.5 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)	✓	✓
S5 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)		
S6 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)		
S7 ความคงสภาพ (Stability)		
P ผลิตภัณฑ์ยา (DRUG PRODUCT)		
P1 ลักษณะยาและส่วนประกอบ (Description and Composition)	✓	✓
P2 การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)		

P.2.1 ข้อมูลการศึกษาและการพัฒนา(Information on Development Studies)	✓	✓
P.2.2 ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Components of the Drug Product)	✓	✓
P.2.3 ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished Product)	✓	✓
P.2.4 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)	✓	✓
P.2.5 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)	✓	✓
P.2.6 คุณสมบัติทางจุลชีววิทยา (Microbiological Attributes)	✓	✓
P.2.7ความเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์ (Compatibility)	✓	✓
P3 การผลิต (Manufacture)		
P.3.1 สูตรยาต่อรุ่นการผลิต (Batch Formula)	✓	✓
P.3.2 กระบวนการผลิตและวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต (Manufacturing Process and Process Controls)	✓	✓
P.3.3 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญ และ สารมัธยันตร์ (Controls of Critical Steps and Intermediates)	✓	✓
P.3.4 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ และ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)	✓	✓
P4 การควบคุมสารปรุงแต่ง (Control of Excipients)		
P.4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specifications)	✓	✓
P.4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedure)และใบรับรองผลการวิเคราะห์	✓	✓
P.4.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)	✓	✓
P.4.4 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)	✓	✓
P5 การควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Control of Finished Product)		
P.5.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification) และ COA	✓	✓
P.5.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedure)	✓	✓
P.5.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)	✓	✓
P.5.4 การวิเคราะห์รุ่นการผลิต (Batch Analyses)	✓	✓
P.5.5 การตรวจลักษณะเฉพาะของสารเจือปน (Characterisation of Impurities)	✓	✓
P.5.6 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specifications)	✓	✓
P6 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)	✓	✓
P7 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)	✓	✓

P8 ความคงสภาพ (Stability)	✓	✓
P9 หลักฐานแสดงความเท่าเทียมกันในการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์ (Product Interchangeability Equivalence evidence)	✓	✓
ตอนที่ D (Section D) : เอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (Key Literature Reference)	✓	✓

ส่วนที่ 3 (Part 3) : เอกสารหลักฐานแสดงความปลอดภัยของยา : ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (SAFETY: NONCLINICAL DOCUMENT)

รายการเอกสาร	New Biological Product	
	Biotech	Others
ตอนที่ A (Section A) : สารบัญ (Table of Contents)	✓	✓
ตอนที่ B (Section B) : ภาพรวมของส่วนข้อมูลที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิก (Nonclinical Overview)	✓	✓
1. เหนือโดยทั่วไป (General Aspects)	✓	✓
2. เนื้อหาและรูปแบบโครงสร้าง (Content and Structural Format)	✓	✓
ตอนที่ C (Section C) : บทสรุปของข้อมูลที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิก ในลักษณะคำบรรยายและลักษณะตาราง (Nonclinic Summary : Written and Tabulated)		
1. บทสรุปข้อมูลที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิก ในลักษณะคำบรรยาย (Nonclinical Written Summary)		
1.1 เภสัชวิทยา (Pharmacology)		
1.1.1 เภสัชพลศาสตร์ปฐมภูมิ (Primary Pharmacodynamics)	✓	✓
1.1.2 เภสัชพลศาสตร์ทุติยภูมิ (Secondary Pharmacodynamics)	✓	✓
1.1.3 เภสัชวิทยาความปลอดภัย (Safety Pharmacology)	✓	✓
1.1.4 อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic Drug Reactions)	✓	✓
1.2 เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)		
1.2.1 การดูดซึม (Absorption)	✓	✓
1.2.2 การกระจายยา (Distribution)	✓	✓
1.2.3 เมแทบอลิซึม (Metabolism)	✓	✓
1.2.4 การขับถ่ายยา (Excretion)	✓	✓
1.2.5 อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชจลนศาสตร์ (ส่วนที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิก) Pharmacokinetic Drug Interaction (Non-clinical)	✓	✓

1.2.6 การศึกษาอื่นๆทางเภสัชจลนศาสตร์ (Other Pharmacokinetics Studies)	✓	✓
1.3 พิษวิทยา (Toxicology)		
1.3.1 ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาครั้งเดียว (Single Dose Toxicity)	✓	✓
1.3.2 ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำๆ (Repeat Dose Toxicity)	✓	✓
1.3.3 ความเป็นพิษทางพันธุกรรม (Genotoxicity)	-	-
1.3.4 การก่อมะเร็ง (Carcinogenicity)	*	*
1.3.5 ความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อน (Reproductive and developmental Toxicity)		
1.3.5.1 ความสามารถในการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อนในระยะแรก (Fertility and Early Embryotic Development)	✓	✓
1.3.5.2 พัฒนาการของเอมบริโอ - ตัวอ่อนในครรภ์ (Embryo-fetal Development)	✓	✓
1.3.5.3 พัฒนาการของตัวอ่อนทั้งก่อนคลอดหรือหลังคลอดรวมทั้งหน้าที่ของตัวแม่ (Pre-Natal and Post-Natal Development including Maternal Function)	✓	✓
1.3.6 ความทนเฉพาะที่ (Local Tolerance)	*	*
1.3.7 การศึกษาพิษวิทยาอื่นๆ (Other Toxicity Studies, if available)	*	*
2. บทสรุปของข้อมูลที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิก ในลักษณะตาราง (Nonclinical Tabulated Summaries)	✓	✓
ตอนที่ D (Section D) รายงานการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (ตามที่ต้องการ) (Nonclinical Study Report (As requested))		
1. สารบัญญ (Table of Content)	✓	✓
2. เภสัชวิทยา (Pharmacology)	✓	✓
2.1 เภสัชพลศาสตร์ปฐมภูมิ (Primary Pharmacodynamics)	✓	✓
2.2 เภสัชพลศาสตร์ทุติยภูมิ (Secondary Pharmacodynamics)	✓	✓
2.3 เภสัชวิทยาความปลอดภัย (Safety Pharmacology)	✓	✓
2.4 อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics Drug Interactions)	✓	✓
3. เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)		

3.1 วิธีวิเคราะห์และรายงานการตรวจสอบความถูกต้อง (Analytical Methods and Validation Reports)	*	*
3.2 การดูดซึม (Absorption)	*	*
3.3 การกระจายยา (Distribution)	*	*
3.4 เมแทบอลิซึม (Metabolism)	*	*
3.5 การขับถ่ายยา (Excretion)	*	*
3.6 อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชจลนศาสตร์ (ส่วนที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิก) Pharmacokinetics Drug Interaction (non-clinical)	*	*
3.7 การศึกษาอื่นๆทางเภสัชจลนศาสตร์ (Other Pharmacokinetics studies)	*	*
4. พิษวิทยา (Toxicology)		
4.1 ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาครั้งเดียว (Single dose toxicity)	✓	✓
4.2 ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำๆ (Repeat dose toxicity)	✓	✓
4.3 ความเป็นพิษทางพันธุกรรม (Genotoxicity)		
4.3.1 การทดลองในหลอดทดลอง (in vitro)	-	-
4.3.2 การทดลองในสิ่งมีชีวิต (in vivo)	-	-
4.4 การก่อมะเร็ง (Carcinogenicity)		
4.4.1 การศึกษาในระยะยาว (Long-term studies)	*	*
4.4.2 การศึกษาในระยะสั้นหรือในระยะปานกลาง (Short or medium term studies)	*	*
4.4.3 การศึกษาอื่นๆ (Other studies)	*	*
4.5 ความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อน (Reproductive and developmental Toxicity)		
4.5.1 ความสามารถในการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อนในระยะแรก (Fertility and Early Embryotic Development)	✓	✓
4.5.2 พัฒนาการของเอมบริโอ - ตัวอ่อนในครรภ์ (Embryo-fetal Development)	✓	✓
4.5.3 พัฒนาการของตัวอ่อนทั้งก่อนคลอดหรือหลังคลอดรวมทั้งหน้าที่ของตัวแม่ (Pre-Natal and Post-Natal Development including Maternal Function)	✓	✓
4.5.4 การศึกษาในลูกสัตว์ที่ได้รับยา และ/หรือ ได้รับการประเมินเพิ่มเติม (Studies in which the offspring are dosed and/or further evaluated)	✓	✓

4.6 ความทนเฉพาะที่ (Local tolerance)	*	√
4.7 การศึกษาอื่นๆทางพิษวิทยา (ถ้ามี) (Other toxicity studies, if available)	*	√
4.7.1 การก่อภูมิคุ้มกัน (Antigenicity)		
4.7.2 พิษต่อระบบภูมิคุ้มกัน (Immunotoxicity)		
4.7.3 การติดยา (Dependence)		
4.7.4 เมแทบอไลต์ (Metabolites)		
4.7.5 สารเจือปน (Impurities)		
4.7.6 อื่นๆ (Other)		
ตอนที่ E (Section E) รายการ เอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (List of Key Literature Reference)	√	√

ส่วนที่ 4 (Part 4) : เอกสารหลักฐานแสดงประสิทธิภาพของยา : ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (EFFICACY : CLINICAL DOCUMENT)

รายการเอกสาร	New Biological Product	
	Biotech	Others
ตอนที่ A (Section A) : สารบัญ (Table of Contents)	√	√
ตอนที่ B (Section B) : ภาพรวมด้านคลินิก (Clinical Overview)	√	√
1. เหตุผลในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ (Product Development Rationale)		
2. ภาพรวมของชีวเภสัชกรรม (Overview of Biopharmaceutics)		
3. ภาพรวมของเภสัชวิทยาทางคลินิก (Overview of Clinical Pharmacology)		
4. ภาพรวมด้านประสิทธิภาพในการรักษา (Overview of Efficacy)		
5. ภาพรวมด้านความปลอดภัย (Overview of Safety)		
6. บทสรุปด้านประโยชน์ที่ได้รับกับความเสี่ยง (Benefits and Risks Conclusions)		
ตอนที่ C (Section C) : บทสรุปทางคลินิก (Clinical Summary)	√	√
1. บทสรุปของการศึกษาทางชีวเภสัชกรรมและวิธีวิเคราะห์ที่เกี่ยวข้อง (Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Method)		
1.1 ความเป็นมาและภาพรวม (Background and Overview)		
1.2 บทสรุปของผลการศึกษาแต่ละการศึกษา (Summary of Results of Individual Studies)		

1.3 การเปรียบเทียบและวิเคราะห์ผลของการศึกษาต่างๆ (Comparison and Analyses of Results Across Studies) ภาพผนวก 1 (Appendix 1)		
2. บทสรุปของการศึกษาเภสัชวิทยาทางคลินิก (Summary of Clinical Pharmacology Studies)		
2.1 ความเป็นมาและภาพรวม (Background and Overview)		
2.2 บทสรุปของผลการศึกษาแต่ละการศึกษา (Summary of Results of Individual Studies)		
2.3 การเปรียบเทียบและวิเคราะห์ผลของการศึกษาต่างๆ (Comparison and Analyses of Results Across Studies)		
2.4 การศึกษาพิเศษต่างๆ (Special Studies) ภาคผนวก 2 (Appendix 2)		
3. บทสรุปด้านประสิทธิภาพทางคลินิก (Summary of Clinical Efficacy)		
3.1 ความเป็นมาและภาพรวมของประสิทธิภาพทางคลินิก (Background and Overview of Clinical Efficacy)		
3.2 บทสรุปของผลการศึกษาแต่ละการศึกษา (Summary of Results of Individual Studies)		
3.3 การเปรียบเทียบและวิเคราะห์ผลของการศึกษาต่างๆ (Comparison and Analyses of Results Across Studies)		
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูลทางคลินิกที่สัมพันธ์กับขนาดยาที่แนะนำ (Analysis of Clinical Information Relevant to Dosing Recommendations)		
3.5 ความต่อเนื่องของประสิทธิผลและ/หรือ ความทนต่อยา (Persistence of Efficacy and/or Tolerance Effects) ภาคผนวก 3 (Appendix 3)		
4. บทสรุปความปลอดภัยทางคลินิก (Summary of Clinical Safety)		
4.1 การได้รับยา (Exposure to the Drug)		
4.2 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่างๆ (Adverse Events)		
4.3 การประเมินผลทางคลินิกจากห้องปฏิบัติการ (Clinical Laboratory Evaluations)		

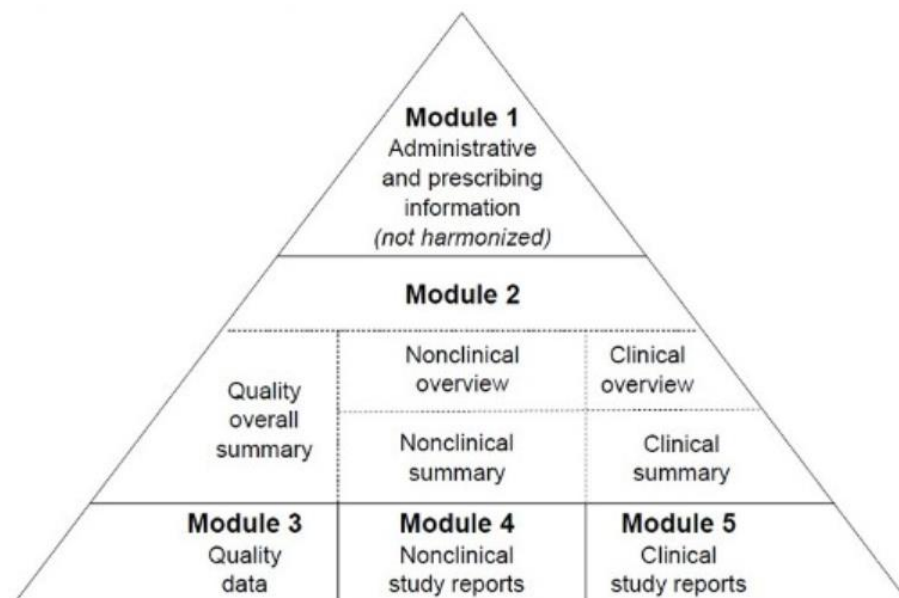
4.4 สัญญาณชีพ, สิ่งที่พบจากการตรวจร่างกาย, และข้อสังเกตอื่นๆที่เกี่ยวกับความปลอดภัย (Vital Signs, Physical Findings, and Other Observations Related to Safety)		
4.5 ความปลอดภัยในกลุ่มพิเศษและในสถานการณ์พิเศษ (Safety in Special Groups and Situations)		
4.6 ข้อมูลหลังจากการจำหน่ายยา (Post-marketing Data) ภาคผนวก 4 (Appendix 4)		
5.บทความย่อของแต่ละการศึกษา (Synopses of Individual Studies)		
Section D. ตารางรายการของการศึกษาทางคลินิกทั้งหมด (Tabular Listing of All Clinical Studies)	✓	✓
Section E. รายงานการศึกษาทางคลินิก ถ้ามี (Clinical Study Reports (if applicable))	✓	✓
1. รายงานการศึกษาของชีวเภสัชกรรม (Reports of Biopharmaceutic Studies)		
1.1 รายงานการศึกษา BA (BA Study Reports)		
1.2 รายงานการศึกษาเปรียบเทียบ BA หรือ BE (Comparative BA or BE Study Reports)		
1.3 รายงานการศึกษาความสัมพันธ์ของการทดลองในหลอดทดลองและในสิ่งมีชีวิต (In vitro-In vivo Correlation Study Reports)		
1.4 รายงานการวิเคราะห์โดยชีววิธีและวิธีวิเคราะห์ สำหรับการศึกษาในมนุษย์ (Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies)		
2. รายงานของการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ ชีววัสดุจากมนุษย์ (Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials) *ตาม ACTR & ACTD on Efficacy (clinical) & ตามข้อกำหนด NCE ต้องยื่นหัวข้อนี้ *ตามข้อกำหนดและเอกสารที่ต้องยื่นฯ NI ไม่ต้องยื่นถ้า เคยยื่น NCE มาก่อน, NS ยื่นเมื่อ where applicable, i.e. change of route of administration due to change in formulation.		
2.1 รายงานการศึกษาการจับกับพลาสมาโปรตีน (Plasma Protein Binding Study Reports)		

2.2 รายงานการศึกษาเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมที่ตับและอันตรกิริยาของยา (Reports of Hepatic Metabolism and Drug Interaction Studies)		
2.3 รายงานการศึกษาโดยใช้ชีววัสดุอื่นๆของมนุษย์ (Reports of Studies Using Other Human Biomaterials)		
3.รายงานการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในมนุษย์ (Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies		
3.1 รายงานการศึกษา PK ในผู้รับการทดลองสุขภาพดี และการทนต่อยา ระยะแรก (Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports)		
3.2 รายงานการศึกษา PK ในผู้ป่วย และ การทนต่อยา ระยะแรกเริ่ม (Patient PK and Initial Tolerability Study Reports)		
3.3 รายงานการศึกษา PK ในกลุ่มประชากรต่างๆ (Population PK Study Reports)		
4.รายงานการศึกษาเภสัชพลศาสตร์ในมนุษย์ (Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies)		
4.1 รายงานการศึกษา PD และ PK/PD ในผู้รับการทดลองสุขภาพดี (Healthy Subject PD and PK/PD Study Reports)		
4.2 รายงานการศึกษา PD และ PK/PD ในผู้ป่วย (Patient PD and PK/PD Study Reports)		
5.รายงานการศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย (Reports of Efficacy and Safety Studies)		
5.1 รายงานของการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมซึ่งเกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ที่แจ้งไว้ (Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication)		
5.2 รายงานของการศึกษาทางคลินิกต่างๆที่ไม่มีกลุ่มควบคุม (Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies)		
5.3 รายงานการวิเคราะห์ข้อมูลการศึกษาที่มากกว่าหนึ่งการศึกษา รวมถึงการวิเคราะห์ผลโดยรวมที่เป็นระเบียบแบบแผนการวิเคราะห์อภิมานและการวิเคราะห์โดยเชื่อมโยงข้อมูล (Reports of Analyses of Data from More Than One Study, Including Any Formal Integrated Analyses, Meta-analyses, and Bridging Analyses)		

5.4 รายงานการศึกษาทางคลินิกอื่นๆ (Other Clinical Study Reports)		
5.5 แผนติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา (Pharmacovigilance Plan) เฉพาะวัคซีนสำหรับมนุษย์		
6.รายงานของประสบการณ์หลังจากการจำหน่ายยา (Reports of Post-Marketing Experience)		
7.แบบฟอร์มรายงานของผู้รับการทดลองกรณีต่างๆ และผู้ป่วยที่มีการกล่าวถึงแต่ละราย (Case Report Forms and Individual Patient Listing)		
Section F. เอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (List of Key Literature References)	√	√

* = Shall be submitted upon requested

2.4.2 electronic Common Technical Document (eCTD) เป็นการยื่นเอกสารทะเบียนตำรับยาโดยวิธีทางอิเล็กทรอนิกส์ที่ประกอบด้วยข้อมูลด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย ซึ่งข้อกำหนดทางเทคนิคประกาศโดย ICH (ICH eCTD specification) ปัจจุบัน eCTD ถูกยอมรับอย่างแพร่หลาย เป็นมาตรฐานกลางในการขึ้นทะเบียนตำรับยาโดยวิธีทางอิเล็กทรอนิกส์ทั่วโลก eCTD รองรับการประเมินเอกสารในลักษณะที่เป็นวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ (Support life-cycle management) โครงสร้างของ eCTD ใช้ตามรูปแบบ ICH CTD เป็นการจัดเรียงเอกสารด้วยวิธีทางอิเล็กทรอนิกส์ สามารถรองรับการยื่นในรูปแบบ ATCD โดยการจับคู่ (mapping) โครงสร้างข้อมูล¹ ประกอบด้วยเอกสารของผลิตภัณฑ์แบ่งออกเป็น 5 หมวด (module) ได้แก่



รูปภาพที่ 2 แสดงโครงสร้างข้อมูลของ electronic Common Technical Document (eCTD)²

หมวด 1 (Module 1) Administrative Information and Prescribing Information คือข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับกฎระเบียบของแต่ละประเทศที่กำหนดเอกสารที่จะต้องยื่นในการขึ้นทะเบียน โดยมีองค์ประกอบหลักได้แก่ ข้อมูลของผู้รับอนุญาตหรือผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียน ข้อมูลผลิตภัณฑ์ วันที่ยื่นคำขอขึ้นทะเบียน

ตารางที่ 6 เอกสารใน module 1 ของ eCTD structure

Module 1 eCTD structure	
1 Administrative Information and Prescribing Information	
1.0 Cover Letter	1.0.1 Tracking Table
	1.0.2 Cover Letter
1.2 Application Form	1.2.1 Application Form
	1.2.2 Annexes
	1.2.2.1 Letter of Authorization
	1.2.2.2 Manufacturing License
	1.2.2.3 Production Permit
	1.2.2.4 GMP Certificate
	1.2.2.5 Importing License
	1.2.2.6 Import Permit
	1.2.2.7 CPP-CFS Certificate
1.3 Product Information	1.3.1 SPC, Labelling and Package Leaflet
	1.3.1.1 Labelling
	1.3.1.1.1 Product Description
	1.3.1.2 SPC
	1.3.1.3 Package Leaflet
	1.3.1.3.1 Package Leaflet - Thai
	1.3.1.3.1 Package Leaflet - English
	1.3.1.3.1 Package Leaflet - Other Language
	1.3.2 Mock-up
	1.3.3 Specimen
	1.3.4 Consultation with Target Patient Groups
	1.3.5 Product Information already approved in the Other States

Module 1 eCTD structure	
	1.3.5.1 Foreign Regulatory Status
	1.3.5.2 Foreign Product Information
	1.3.5.2.1 Data Similarities and Differences
	1.3.5.3 Data Similarities and Differences
	1.3.6 Braille
1. 4 Information about the Experts	1.4.1 Quality
	1.4.2 Non-clinical
	1.4.3 Clinical
1.5 Specific Requirements for Different Types of Applications	1.5.1 Information for Bibliographical Applications
	1.5.2 Information for Generic, Hybrid or Bio-similar Application
	1.5.2.1 Information for Generic Application
	1.5.2.2 Information for Hybrid Application
	1.5.2.3 Information for Bio-similar Application
	1.5.3 (Extended) Data/Market Exclusivity
	1.5.4 Exceptional Circumstances
	1.5.5 Conditional Marketing Authorization
	1.5.6 Additional Trade Name Declarations
1.5.7 Co-marketed Medicines Declarations	
1.6 Environmental Risk Assessment	1.6.1 Non-GMO
	1.6.2 GMO
1.7 Product Interchangeability Equivalence Evidence	1.7.1 BE Protocol
	1.7.2 BE study report
	1.7.3 Comparative in vitro dissolution/release studies
	1.7.4 Comparative clinical studies
	1.7.5 Comparative pharmacodynamics studies
	1.7.6 Other
1.8 Information relating to Pharmacovigilance	1.8.1 Pharmacovigilance System
	1.8.2 Risk-management System
	1.8.3 SMP Protocol

Module 1 eCTD structure	
1.9 Information relating to Clinical Trials	
1.10 Information relating to Pediatrics	
1.R Responses to Questions	1.R.1 RESPONSE DESCRIPTION
1.A Additional Data	1.A.1 Assessment report from others regulatory agency
	1.A.2 Checklist Form /Self-Assessment Report
	1.A.3 Information on Development Studies
	1.A.4 COA from Institute of Biological Product
	1.A.5 Comparison Table
	1.A.6 Information of Exportation
	1.A.7 Declaration from applicant
	1.A.8 Template of Database entering
	1.A.99 Other

หมวด 2 (Module 2) Common Technical Document Summaries คือข้อมูลที่สรุปภาพรวมสรุปของแต่ละส่วนของข้อมูลทั้งด้านคุณภาพ พรีคลินิกและคลินิก ในส่วนของหมวดนี้จะเป็นข้อแตกต่างกับการจัดเรียงเอกสารแบบ ACTD

ตารางที่ 7 เอกสารใน module 2 ของ eCTD structure

Module 2 eCTD structure	
Common Technical Document Summaries	
2.2 Introduction	
2.3 Quality Overall Summary	2.3.1 Introduction
	2.3.S Drug Substance - NAME - MANUFACTURER
	2.3.S.1 General Information
	2.3.S.2 Manufacture
	2.3.S.3 characterization
	2.3.S.4 Control of Drug Substance
	2.3.S.5 Reference Standards or Materials
	2.3.S.6 Container Closure System
	2.3.S.7 Stability

Module 2 eCTD structure	
	2.3.P Drug Product - NAME
	2.3.P.1 Description and Composition of the Drug Product
	2.3.P.2 Pharmaceutical Development
	2.3.P.3 Manufacture
	2.3.P.4 Control of Excipients
	2.3.P.5 Control of Drug Product
	2.3.P.6 Reference Standards or Materials
	2.3.P.7 Container Closure System
	2.3.P.8 Stability
	2.3.A Appendices
	2.3.A.1 Facilities and Equipment
	2.3.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation
	2.3.A.3 Novel Excipients
	2.3.R Regional Information
2.4 Nonclinical Overview	
2.5 Clinical Overview	
2.6 Nonclinical Written and Tabulated Summaries	2.6.1 Introduction
	2.6.2 Pharmacology Written Summary
	2.6.3 Pharmacology Tabulated Summary
	2.6.4 Pharmacokinetics Written Summary
	2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary
	2.6.6 Toxicology Written Summary
	2.6.7 Toxicology Tabulated Summary
2.7 Clinical Summary	2.7.1 Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods
	2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies
	2.7.3 Summary of Clinical Efficacy - INDICATION
	2.7.4 Summary of Clinical Safety
	2.7.5 Literature- References

Module 2 eCTD structure	
	2.7.6 Synopses of Individual Studies

หมวด 3 (Module 3) Quality หรือ Chemical, Pharmaceutical and Biological documentation คือข้อมูลด้านคุณภาพทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตและควบคุมการผลิตของตัวยาสำคัญ (drug substance) และ ผลิตภัณฑ์ (drug product)

ตารางที่ 8 เอกสารใน module 3 ของ eCTD structure

Module 3 eCTD structure	
Quality	
3.1 Table of Contents of Module 3	
3.2 Body of Data	
3.2.S Drug Substance	3.2.S.1 General Information
	3.2.S.1.1 Nomenclature
	3.2.S.1.2 Structure
	3.2.S.1.3 General Properties
	3.2.S.2 Manufacture
	3.2.S.2.1 Manufacturer(s)
	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls
	3.2.S.2.3 Control of Materials
	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates
	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation
	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development
	3.2.S.3 Characterizations
	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics
	3.2.S.3.2 Impurities
	3.2.S.4 Control of Drug Substance
3.2.S.4.1 Specification	

Module 3 eCTD structure	
	3.2.S.4.2 Analytical Procedures
	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures
	3.2.S.4.4 Batch Analyses
	3.2.S.4.5 Justification of Specification
	3.2.S.5 Reference Standards of Specification
	3.2.S.6 Container Closure System
	3.2.S.7 Stability
	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions
	3. 2. S. 7. 2 Post- approval Stability Protocol and Stability Commitment
	3.2.S.7.3 Stability Data
3.2.P Drug Product	3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product
	3.2.P.2 Pharmaceutical Development
	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product
	3.2.P.2.2 Drug Product
	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development
	3.2.P.2.4 Container Closure System
	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes
	3.2.P.2.6 Compatibility
	3.2.P.3 Manufacture
	3.2.P.3.1 Manufacturer(s)
	3.2.P.3.2 Batch Formula
	3. 2. P. 3. 3 Description of Manufacturing Process and Process Controls
	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates
	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation
	3.2.P.4 Control of Excipients – Compendia
	3.2.P.4.1 Specifications
	3.2.P.4 Control of Excipients – Excipient
3.2.P.4.1 Specifications	

Module 3 eCTD structure	
	3.2.P.4.2 Analytical Procedures
	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures
	3.2.P.4.4 Justification of Specifications
	3.2.P.4 Control of Excipients – Animal-Human-Novel
	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin
	3.2.P.4.6 Novel Excipients
	3.2.P.5 Control of Drug Product
	3.2.P.5.1 Specification(s)
	3.2.P.5.2 Analytical Procedures
	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures
	3.2.P.5.4 Batch Analyses
	3.2.P.5.5 Characterizations of Impurities
	3.2.P.5.6 Justification of Specifications
	3.2.P.6 Reference Standards or Materials
	3.2.P.7 Container Closure System
	3.2.P.8 Stability
	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion
	3. 2. P. 8. 2 Post- approval Stability Protocol and Stability Commitment
	3.2.P.8.3 Stability Data
3.2.A.1 Facilities and Equipment – MANUFACTURER	
3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation – MANUFACTURER	
3.2.A.3 Excipients	
3.2.A.3.1 EXCIPIENT	
3.2.R Regional Information	
3.3 Literature References	

หมวด 4 (Module 4) Non-clinical Written Summaries and by the Non-clinical Study Reports คือข้อมูลด้านพรีคลินิกทั้งหมด ได้แก่ pharmacological pharmacokinetic และ toxicology โดยข้อมูลส่วนนี้จะนำเสนอในรูปแบบ study report หรือ publication

ตารางที่ 9 เอกสารใน module 4 ของ eCTD structure

Module 4 eCTD structure	
Nonclinical study reports	
4.1 Table of Contents of Module 4	
4.2 Study Reports	4.2.1 Pharmacology
	4.2.1.1 Primary Pharmacodynamics
	4.2.1.2 Secondary Pharmacodynamics
	4.2.1.3 Safety Pharmacology
	4.2.1.4 Pharmacodynamic Drug Interactions
	4.2.2 Pharmacokinetics
	4.2.2.1 Analytical Methods and Validation Reports
	4.2.2.2 Absorption
	4.2.2.3 Distribution
	4.2.2.4 Metabolism
	4.2.2.5 Excretion
	4.2.2.6 Pharmacokinetic Drug Interactions (nonclinical)
	4.2.2.7 Other Pharmacokinetic Studies
	4.2.3 Toxicology
	4.2.3.1 Single-Dose Toxicity
	4.2.3.2 Repeat-Dose Toxicity
	4.2.3.3 Genotoxicity
	4.2.3.3.1 In vitro
	4.2.3.3.2 In vivo
	4.2.3.4 Carcinogenicity
4.2.3.4.1 Long-term studies	
4.2.3.4.2 Short- or medium-term studies	

Module 4 eCTD structure	
	4.2.3.4.3 Other studies
	4.2.3.5 Reproductive and Developmental Toxicity
	4.2.3.5.1 Fertility and early embryonic development
	4.2.3.5.2 Embryo-fetal development
	4. 2. 3. 5. 3 Prenatal and postnatal development, including maternal function
	4. 2. 3. 5. 4 Studies in which the offspring (juvenile animals) are dosed and/or further evaluated
	4.2.3.6 Local Tolerance
	4.2.3.7 Other Toxicity Studies
	4.2.3.7.1 Antigenicity
	4.2.3.7.2 Immunotoxicity
	4.2.3.7.3 Mechanistic studies
	4.2.3.7.4 Dependence
	4.2.3.7.5 Metabolites
	4.2.3.7.6 Impurities
	4.2.3.7.7 Other
4.3 Literature References	

หมวด 5 (Module 5) Clinical Written Summaries and in the Clinical Study Reports คือข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่ศึกษาในมนุษย์ โดยปกติข้อมูลส่วนนี้จะนำเสนอในรูปแบบของ clinical study report หรืออาจมี publication อยู่ด้วย

ตารางที่ 10 เอกสารใน module 5 ของ eCTD structure

Module 5 eCTD structure	
Clinical study Reports	
5.1 Table of Contents of Module 5	
5.2 Tabular Listing of all Clinical Studies	
5.3 Clinical Study Reports	5.3.1 Reports of Biopharmaceutic Studies

Module 5 eCTD structure	
	5.3.1.1 Bioavailability (BA) Study Reports
	5.3.1.2 Comparative BA and Bioequivalence (BE) Study Reports
	5.3.1.3 In vitro - In vivo Correlation Study Reports
	5.3.1.4 Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies
	5.3.2 Reports of studies pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials
	5.3.2.1 Plasma Protein Binding Study Reports
	5.3.2.2 Reports of Hepatic Metabolism and Drug Interaction Studies
	5.3.2.3 Reports of Studies Using Other Human Biomaterials
	5.3.3 Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies
	5.3.3.1 Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports
	5.3.3.2 Patient PK and Initial Tolerability Study Reports
	5.3.3.3 Intrinsic Factor PK Study Reports
	5.3.3.4 Extrinsic Factor PK Study Reports
	5.3.3.5 Population PK Study Reports
	5.3.4 Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies
	5.3.4.1 Healthy Subject PD and PK/PD Study Reports
	5.3.4.2 Patient PD and PK/PD Study Reports
	5.3.5 Reports of Efficacy and Safety Studies
	5.3.5.1 Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication
	5.3.5.2 Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies
	5.3.5.3 Reports of Analyses of Data from More than One Study
	5.3.5.4 Other Study Reports
	5.3.6 Reports of Post-marketing Experience
	5.3.7 Case Report Forms and Individual Patient Listings
5.4 Literature References	

ประโยชน์ที่ได้รับจากการยื่นเอกสารแบบ eCTD คือ การเพิ่มโอกาสการแข่งขันให้กับผู้ประกอบการภายในประเทศได้เตรียมพร้อมสำหรับการขึ้นทะเบียนในต่างประเทศ การเพิ่มโอกาสให้ประชาชนได้เข้าถึงยาใหม่ได้อย่างรวดเร็วเนื่องจากเป็นมาตรฐานสากลที่ปฏิบัติกันมานานเนื่องจากตั้งแต่ปี ค.ศ. 2010 การขึ้นทะเบียนยาที่สหภาพยุโรปแบบ Centralized Procedure เป็นการบังคับให้ยื่นในรูปแบบ eCTD เท่านั้น (Mandatory eCTD) เพิ่มความร่วมมือกันระหว่างองค์กรควบคุมยาในประเทศต่างๆ และยกมาตรฐานการขึ้นทะเบียนตำรับยาเข้าสู่ระดับสากล และเพื่อให้การประเมินเอกสารเป็นไปในทิศทางเดียวกัน สามารถเข้าถึงข้อมูลได้อย่างรวดเร็ว (Easy view or navigation) และสามารถรองรับวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ (Lifecycle support)

บทที่ 3 วิธีการศึกษา

3.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงปฏิบัติการ (action research) ซึ่งดำเนินการศึกษาค้นคว้าและทบทวนข้อมูลเชิงประจักษ์ของยาที่เกี่ยวข้องกับยารักษามะเร็งกลุ่มมุ่งเป้าโดยการสืบค้นงานวิจัยที่ตีพิมพ์ บทความทบทวนวรรณกรรม จากฐานข้อมูลต่างๆ รวมถึงสืบค้นข้อมูลจากหนังสือและตำราทางวิชาการที่เกี่ยวข้อง เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาค่าขอให้คำปรึกษา นำไปสู่แนวทางการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยา มะเร็งกลุ่มมุ่งเป้า เพื่อให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสในการเข้าถึงยา ซึ่งจะช่วยบรรเทาอาการและเป็นการเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย เมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้นจะช่วยลดภาระของผู้ดูแลผู้ป่วยและช่วยลดค่าใช้จ่ายที่ตามมาจากการดูแลผู้ป่วยดังกล่าว

3.2 ระยะเวลาดำเนินการศึกษา

ระยะเวลาที่ดำเนินการตั้งแต่เดือน กันยายน 2563 ถึง มีนาคม 2564

3.3 ขั้นตอนการศึกษา

1) ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยาของหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพที่เข้มแข็ง เช่น ประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. Food and Drug Administration : FDA) กลุ่มสหภาพยุโรป (European Medicines Agency: EMA) องค์การอนามัยโลก (WHO) รวมถึงการดำเนินการที่เกี่ยวข้องการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยาในประเทศไทย

2) วิเคราะห์ข้อมูลการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยาของต่างประเทศและแนวทางของประเทศไทย

3) ศึกษาการจัดเตรียมเอกสารสำหรับขึ้นทะเบียนยาภายในประเทศ

4) รวบรวมข้อมูลรายการทะเบียนยารักษา มะเร็งชนิดมุ่งเป้า (Targeted Therapy) ในประเทศไทยจากแหล่งข้อมูลที่เชื่อถือได้ ประกอบการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

5) จัดทำร่างข้อเสนอแนวทางการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยาที่เหมาะสมกับประเทศไทย

6) นำเสนอแนวทางการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยาแก่โรงงานผลิตเภสัชภัณฑ์ในพระดำริ ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

บทที่ 4 ผลการศึกษา

การศึกษา เรื่อง แนวทางการดำเนินการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตกลุ่มยารักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า (Targeted Therapy) ที่ได้ทำการศึกษานั้น แบ่งผลการศึกษาออกเป็น 4 ส่วน ได้แก่

1. แนวทางการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยา
2. การจัดเตรียมเอกสารสำหรับขึ้นทะเบียนยาภายในประเทศไทย
3. ข้อมูลรายการทะเบียนยารักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า (Targeted Therapy) ในประเทศไทย
4. ผลการประชุมให้คำแนะนำ เรื่อง แนวทางการดำเนินการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตกลุ่มยารักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า (Targeted Therapy) แก่โรงงานผลิตเภสัชภัณฑ์ในพระดำริ ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์*

*ผลการศึกษาเป็นส่วนหนึ่งของการจัดทำข้อมูลประกอบการให้คำแนะนำ เรื่อง แนวทางการดำเนินการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตกลุ่มยารักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า (Targeted Therapy) ซึ่งมีรายละเอียดแสดงดังภาคผนวก

4.1 แนวทางการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยา

ผลการสืบค้นข้อมูลแนวทางการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยาของหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพที่เข้มแข็ง เช่น ประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. Food and Drug Administration: FDA) กลุ่มสหภาพยุโรป (European Medicines Agency: EMA) องค์การอนามัยโลก World Health Organization (WHO) ⁽²⁾ และจากแนวทางของ International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE)⁽¹⁾ พบว่าหัวข้อของการถ่ายทอดเทคโนโลยีจะครอบคลุมการถ่ายโอนด้วยยาสำคัญ/ผลิตภัณฑ์ การถ่ายโอนวิธีวิเคราะห์และการถ่ายโอนเอกสารประกันคุณภาพ

การเตรียมการถ่ายทอดเทคโนโลยีต้องมีการเตรียมการทั้งผู้รับการถ่ายทอดและผู้ให้เทคโนโลยี รวมถึงเทคโนโลยี บุคลากร เครื่องจักร อุปกรณ์ เครื่องมือ วัสดุต่างๆเพื่อรับการถ่ายทอดเทคโนโลยี ต้องมีการวางแผนเพื่อการถ่ายทอดเทคโนโลยีทำได้อย่างเป็นระบบศึกษารูปแบบการถ่ายทอดเทคโนโลยี บุคลากร เครื่องจักร อุปกรณ์ เครื่องมือ วัสดุต่างๆ เอกสาร ที่มีทำข้อตกลงในการรับเทคโนโลยี (Technology Licence Agreement) โดยผู้รับการถ่ายทอดเทคโนโลยีควรจัดตั้งคณะทำงานขึ้นมาเพื่อรองรับการถ่ายทอดเทคโนโลยี ทั้งนี้เพื่อติดตามการดำเนินงานให้เป็นไปตามเป้าหมาย แผนงานที่ได้กำหนดไว้ และเป็นผู้ที่สามารถอธิบายเทคโนโลยีไปยังผู้ปฏิบัติงานได้ เทคโนโลยีที่ใช้ในการผลิตต้องระบุถึงส่วนที่สำคัญ เนื่องจากเทคโนโลยีมีการพัฒนาอย่างรวดเร็ว หากอยู่ในระยะสัญญาหากมีการปรับปรุงควรแจ้งให้ผู้รับทราบ รายการเอกสารและกิจกรรมที่ควรระบุในการดำเนินการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยา แสดงดังตารางที่ 11

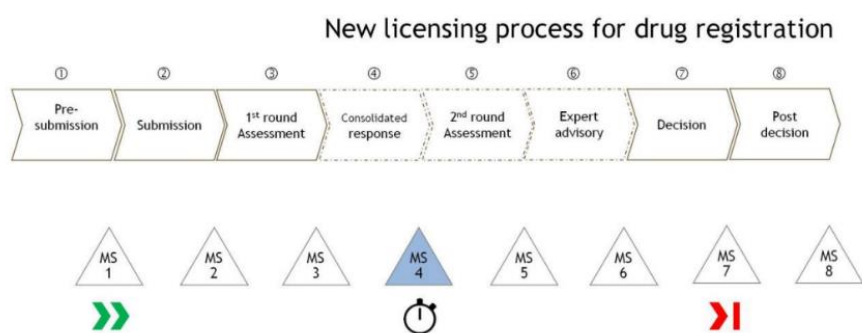
ตารางที่ 11 ตัวอย่างรายการเอกสารและกิจกรรมที่ควรระบุในการดำเนินการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยา

No.	Activity/ Documents	Scope
1	Registration	Module 3 Quality part (Submit variation or change to regulatory health authorities)
		Formulation and Process development, following Quality by Design Approach, Analytical methods transfer
2	Quality system	Quality manual
3	Manufacturing facilities	Facility
		Utilities (Utilities qualification)
		Equipments (Model, principle of working, capacity of equipment qualification, , critical equipment component, calibration & preventive maintenance program of equipment)
4	Raw materials and active pharmaceutical ingredient (API)	RM & API source list
5	Production	Manufacturing Processing (Process validation report/ In-process control / Hold time study/ Process development report/ Scale-up report)
		Packaging process (Packaging material specification/
		Cleaning process (Cleaning validation report)
6	Quality control: analytical method transfer	Drug substance (Specification/ Analytical procedure / Analytical method validation Protocol and Reports)
		Excipients (Specification/ Analytical procedure)
		Drug product (Drug product specification/ Analytical procedure / Analytical method validation Protocol and Reports/ Stability data)
		Reagents, reference standards, working standards and impurity standards
7	Warehouse	Approved supplier list, Storage condition for API/ RM
8	Other	Annual product review, history of changes
		Gap analysis

4.2 ขั้นตอนการขึ้นทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย

สำหรับขั้นตอนของการขึ้นทะเบียนตำรับยาของกองผลิตภัณฑ์สุขภาพนวัตกรรมการบริการ (สนบ.) นั้น อ้างอิงมาจากกระบวนการดำเนินงานจาก TGA ซึ่งจะประกอบด้วย 8 ขั้นตอนได้แก่ 1) Pre-submission 2) Submission 3) First round assessment 4) Consolidated response 5) Second round assessment 6) Expert advisory 7) Decision และ 8) Post Decision

ขั้นตอนการขึ้นทะเบียนตำรับยา กองส่งเสริมการประกอบการผลิตภัณฑ์สุขภาพ



รูปภาพที่ 3 แสดงกระบวนการขึ้นทะเบียนยาที่ใช้สำหรับมนุษย์ของกองสนบ.⁽⁸⁾

จากกระบวนการขั้นตอนการขึ้นทะเบียนตำรับยานั้นขั้นตอนการจัดเตรียมเอกสารสำหรับขึ้นทะเบียนยา

จากการสืบค้นตัวอย่างคำขอขึ้นทะเบียนที่มีการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยาที่ยื่นต่อกองผลิตภัณฑ์สุขภาพ นวัตกรรมการบริการ พบคำขอขึ้นทะเบียนที่มีการถ่ายโอนวิธีวิเคราะห์ระหว่างห้องปฏิบัติการ (Method transfer) ไม่มีการยื่นขอขึ้นทะเบียนด้วยการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยาทุกขั้นตอน ซึ่งสามารถสรุปหัวข้อของ เอกสารที่ยื่นสำหรับขึ้นทะเบียนได้ว่า **Module 3 : Quality** ดังแสดงในตาราง

ตารางที่ 12 หัวข้อเอกสารของคำขอขึ้นทะเบียนที่มีการถ่ายโอนวิธีวิเคราะห์ระหว่างห้องปฏิบัติการ (Method transfer) ของกองผลิตภัณฑ์สุขภาพนวัตกรรมการบริการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

Module 3 eCTD structure	
Quality	
3.1 Table of Contents of Module 3	
3.2 Body of Data	
3.2.P Drug Product	3.2.P.5 Control of Drug Product
	3.2.P.5.1 Specification(s)
	3.2.P.5.2 Analytical Procedures
	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures

Module 3 eCTD structure	
	3.2.P.5.4 Batch Analyses
	3.2.P.5.5 Characterizations of Impurities
	3.2.P.5.6 Justification of Specifications
	3.2.P.6 Reference Standards or Materials

4.3 ข้อมูลรายการทะเบียนยารักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า (Targeted Therapy) ในประเทศไทย

ผลการสืบค้นข้อมูลยารักษามะเร็งมุ่งเป้าในประเทศไทย โดยพิจารณาจากข้อมูลทะเบียนยาในประเทศไทย ข้อมูลบัญชียาหลักแห่งชาติ ข้อมูลเชิงปริมาณการใช้ยาที่ระบบสุขภาพ 3 กองทุน (สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) กรมบัญชีกลาง สำนักงานประกันสังคม) ข้อมูลกลุ่มยา ICD-10 (International Classification of Diseases and Related Health Problem 10th Revision) และข้อมูลระบาดวิทยา พบว่า

- Imatinib ในปัจจุบันมีผู้ผลิตยาสามัญนำเข้าจากต่างประเทศค่อนข้างมาก อาจทำให้การแข่งขันในตลาดสูง
- Erlotinib ในปัจจุบันมีผู้ผลิตยาสามัญ 4 ราย และ Erlotinib 150mg เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว
- Gefitinib ในปัจจุบันผู้ผลิตยาสามัญยังมีน้อยรายประมาณ 2 บริษัท (แต่ทราบว่าในอนาคตกำลังจะมีเพิ่มมากขึ้น) และ Gefitinib 250mg สามารถเบิกในสิทธิกรมบัญชีกลาง ในอนาคตมีความเป็นไปได้ว่า Gefitinib จะบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ
- Dasatinib ในปัจจุบันยังไม่มีผู้ผลิตยาสามัญและ Dasatinib เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว
- Palbociclib เป็นยาที่เข้ามาใหม่ และมีความเทียบเท่ากับ Ribociclib สำหรับการรักษารักษาโรค metastasis breast cancer (Ribociclib ปัจจุบันเป็นยาที่อยู่ในกรมบัญชีกลาง)
- Sorafenib ในปัจจุบันยังไม่มีผู้ผลิตยาสามัญและเป็นยาที่อยู่ในกรมบัญชีกลาง
- Lenvatinib ปัจจุบันไม่อยู่ในกรมบัญชีกลาง และยังไม่มีข้อมูลเพียงพอ
- Everolimus ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูล

ICD-10 (International Classification of Diseases and Related Health Problem 10th Revision) คือ บัญชีจำแนกโรคระหว่างประเทศฉบับแก้ไข ครั้งที่ 10 เป็นระบบที่มีองค์ประกอบสำคัญ 2 ส่วน ดังนี้ 1. ระบบการจัดหมวดหมู่ของโรคและปัญหาสุขภาพต่างๆที่พบในมนุษย์ และ 2. ระบบรหัสโรคและรหัสปัญหาสุขภาพ ซึ่ง จัดทำขึ้นโดยองค์การอนามัยโลก

ตารางที่ 13 ตารางสรุปข้อมูลทะเบียนยารักษามะเร็งกลุ่มมุ่งเป้า 8 รายการของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ข้อมูล ณ วันที่ 15 กันยายน พ.ศ. 2563

	เลขทะเบียน	ชื่อการค้า	ชื่อตัวยาสำคัญ	ชื่อผู้รับอนุญาต	ชื่อผู้ผลิตต่างประเทศ	ประเทศผู้ผลิต
1.	Imatinib (ATC code : L01XE019901)					
ยาต้นแบบ						
	1C 46/58(N)	GLIVEC 100 MG	imatinib mesilate	โนวารตี้ส (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท	NOVARTIS PHARMA PRODUKTIONS GmbH	Germany
	1C 41/60(N)	GLIVEC 400 MG	imatinib mesilate	โนวารตี้ส (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท	NOVARTIS PHARMA PRODUKTIONS GmbH	Germany
	1C 135/47(N)	GLIVEC 400 MG	imatinib mesilate	โนวารตี้ส (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท	NOVARTIS PHARMA STEIN AG(FOR NOVARTIS PHARMA AG.,BASLE,SWITZERLAND)	Switzerland
ยาสามัญ						
	1C 15092/62(NG)	IMATINIB TEVA 100	imatinib mesilate	สีลมการแพทย์ จำกัด, บริษัท	PLIVA CROATIA LTD.	Croatia
	1C 15005/62(NG)	TINIBAT 100	imatinib mesilate	สีลมการแพทย์ จำกัด, บริษัท	RELIANCE LIFE SCIENCES PVT. LTD.	India
	1C 29/57(NG)	ALVOTINIB 100 MG	imatinib mesilate	อัลโวเจน (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท	REMEDICA LTD.	Cyprus
	1C 15126/63 (NG)	IMNIB 100	imatinib mesilate	แอกคอร์ด เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท	INTAS PHARMACEUTICALS LTD.	India
	1C 22/63(NG)	VEENAT 100	imatinib mesilate	แอตแลนต้า เมดดิคแคร์ จำกัด, บริษัท	NATCO PHARMA LIMITED	India
	1C 15093/62(NG)	IMATINIB TEVA 400	imatinib mesilate	สีลมการแพทย์ จำกัด, บริษัท	PLIVA CROATIA LTD.	Croatia
	1C 15006/62(NG)	TINIBAT 400	imatinib mesilate	สีลมการแพทย์ จำกัด, บริษัท	RELIANCE LIFE SCIENCES PVT. LTD.	India

	เลขทะเบียน	ชื่อการค้า	ชื่อตัวยาสำคัญ	ชื่อผู้รับอนุญาต	ชื่อผู้ผลิตต่างประเทศ	ประเทศผู้ผลิต
	1C 30/57(NG)	ALVOTINIB 400 MG	imatinib mesilate	อัลโวเจน (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท	REMEDICA LTD.	Cyprus
	1C 15127/63(NG)	IMNIB 400	imatinib mesilate	แอคคอร์ดี เฮลท์แคร์ (ประเทศ ไทย) จำกัด, บริษัท	INTAS PHARMACEUTICALS LTD.	India
	1C 21/63(NG)	VEENAT 400	imatinib mesilate	แอตแลนต้า เมดดิคแคร์ จำกัด, บริษัท	NATCO PHARMA LIMITED	India
	1C 1/60(NG)	IMATERO-400	imatinib mesilate	เฮทเทอโร (ไทยแลนด์) จำกัด, บริษัท	HETERO LABS LIMITED	India
2.	Erlotinib (ATC code: L01XE030000)					
ยาต้นแบบ						
	1C 31/60(N)	TARCEVA (FILM-COATED TABLETS 100 MG)	Erlotinib	โรชไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท	F.HOFFMANN - LA ROCHE LTD	Switzerland
	1C 62/62(N)	TARCEVA (FILM-COATED TABLETS 100 MG)	Erlotinib	โรชไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท	DELPHARM MILANO S.R.L.	Italy
	1C 44/61(N)	TARCEVA (FILM-COATED TABLETS 150 MG)	Erlotinib	โรชไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท	F.HOFFMANN - LA ROCHE LTD	Switzerland
	1C 100/55(N)	TARCEVA (FILM-COATED TABLETS 150 MG)	Erlotinib	โรชไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท	DELPHARM MILANO S.R.L.	Italy
ยาสามัญ						
	1C 31/61(NG)	ERLONIB 100	Erlotinib	แคมเบอร์ ฟาร์มาซูติคอลล จำกัด, บริษัท	HETERO LABS LIMITED	India
	1C 15134/62(NG)	ERLOTINIB TEVA 100	Erlotinib	สีลมการแพทย์ จำกัด, บริษัท	S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L.	Romania

	เลขทะเบียน	ชื่อการค้า	ชื่อตัวยาสำคัญ	ชื่อผู้รับอนุญาต	ชื่อผู้ผลิตต่างประเทศ	ประเทศผู้ผลิต
	1C 15110/62(NG)	ALVOCEVA 100 MG FILM-COATED TABLETS	Erlotinib	อัลโวเจน (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท	REMEDICA LTD.	Cyprus
	1C 32/61(NG)	ERLONIB 150	Erlotinib	แคมเบอร์ ฟาร์มาซูติคอล จำกัด, บริษัท	HETERO LABS LIMITED	India
	1C 35/61(NG)	ERLOTINIB SANDOZ (150 MG)	Erlotinib	โนวารตี้ส (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท	REMEDICA LTD.	Cyprus
	1C 15133/62(NG)	ERLOTINIB TEVA 150	Erlotinib	สีลมการแพทย์ จำกัด, บริษัท	S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L.	Romania
	1C 15111/62(NG)	ALVOCEVA 150 MG FILM-COATED TABLETS	Erlotinib	อัลโวเจน (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท	REMEDICA LTD.	Cyprus
	1C 20/62(NG)	INERLOTINIB	Erlotinib	อินเทกา (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท	REMEDICA LTD.	Cyprus
3.	Gefitinib (ATC code: L01XE020000)					
ยาต้นแบบ						
	1C 120/55(N)	IRESSA	Gefitinib	โรชไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท	F.HOFFMANN - LA ROCHE LTD	Switzerland
ยาสามัญ						
	1C 15046/63(NG)	GEFITINIB ALVOGEN 250 MG	Gefitinib	อัลโวเจน (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท	LOTUS PHARMACEUTICAL CO.,LTD.	Taiwan
	1C 43/63(NG)	INGEFITINIB	Gefitinib	อินเทกา (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท	REMEDICA LTD.	Cyprus
	1C 60/63(NG)	GEFITINIB SANDOZ	Gefitinib	บริษัท โนวาร์ตี้ส (ประเทศไทย) จำกัด	REMEDICA LTD.	Cyprus

	เลขทะเบียน	ชื่อการค้า	ชื่อตัวยาสำคัญ	ชื่อผู้รับอนุญาต	ชื่อผู้ผลิตต่างประเทศ	ประเทศผู้ผลิต
	1C 15089/63(NG)	GEFITINIB TEVA	Gefitinib	บริษัท เทวา ฟาร์มา (ประเทศไทย) จำกัด	TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.	Israel
4.	Dasatinib (ATC code: L01XE060000)					
ยาต้นแบบ						
	1C 18/52(N)	SPRYCEL (TABLETS 20 MG)	Dasatinib	บริษัท บริสตอล-ไมเยอร์ส สควิบบ์ ฟาร์มา (ประเทศไทย) จำกัด	ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LP	United States of America
	1C 19/52(N)	SPRYCEL (TABLETS 50 MG)	Dasatinib	บริษัท บริสตอล-ไมเยอร์ส สควิบบ์ ฟาร์มา (ประเทศไทย) จำกัด	ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LP	United States of America
	1C 20/52(N)	SPRYCEL (TABLETS 70 MG)	Dasatinib	บริษัท บริสตอล-ไมเยอร์ส สควิบบ์ ฟาร์มา (ประเทศไทย) จำกัด	ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LP	United States of America
	1C 11/53(N)	SPRYCEL (TABLETS 100 MG)	Dasatinib	บริษัท บริสตอล-ไมเยอร์ส สควิบบ์ ฟาร์มา (ประเทศไทย) จำกัด	ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LP	United States of America
5.	Palbociclib (ATC code: L01XE330000)					
ยาต้นแบบ						
	1C 68/60(NC)	IBRANCE (CAPSULES 75 MG)	Palbociclib	บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด	PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH	Germany
	1C 69/60(NC)	IBRANCE (CAPSULES 100 MG)	Palbociclib	บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด	PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH	Germany

	เลขทะเบียน	ชื่อการค้า	ชื่อตัวยาสำคัญ	ชื่อผู้รับอนุญาต	ชื่อผู้ผลิตต่างประเทศ	ประเทศผู้ผลิต
	1C 70/60(NC)	IBRANCE (CAPSULES 125 MG)	Palbociclib	บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด	PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH	Germany
6.	Sorafenib (ATC code: L01XE050000)					
ยาต้นแบบ						
	1C 60/50(N)	NEXAVAR	Sorafenib	บริษัท ไบเออร์ไทย จำกัด	BAYER PHARMA AG	Germany
7.	lenvatinib (ATC code: L01XE299901)					
ยาต้นแบบ						
	1C 22/59(N)	LENVIMA (4 MG)	lenvatinib mesilate	บริษัท เอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด	PATHEON INC.	Canada
	1C 23/59(N)	LENVIMA (10 MG)	lenvatinib mesilate	บริษัท เอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด	PATHEON INC.	Canada
8.	Everolimus (ATC code: L04AA180000)					
ยาต้นแบบ						
	1C 190/47(N)	CERTICAN (0.1 MG DISPERSIBLE TABLETS)	Everolimus	บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด	NOVARTIS PHARMA STEIN AG(FOR NOVARTIS PHARMA AG.,BASLE,SWITZERLAND)	Switzerland
	1C 186/47(N)	CERTICAN (0.25 MG TABLETS)	Everolimus	บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด	NOVARTIS PHARMA STEIN AG(FOR NOVARTIS PHARMA AG.,BASLE,SWITZERLAND)	Switzerland
	1C 191/47(N)	CERTICAN (0.25 MG DISPERSIBLE TABLETS)	Everolimus	บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด	NOVARTIS PHARMA STEIN AG(FOR NOVARTIS PHARMA AG.,BASLE,SWITZERLAND)	Switzerland

เลขทะเบียน	ชื่อการค้า	ชื่อตัวยาสำคัญ	ชื่อผู้รับอนุญาต	ชื่อผู้ผลิตต่างประเทศ	ประเทศผู้ผลิต
1C 187/47(N)	CERTICAN (0.5 MG TABLETS)	Everolimus	บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด	NOVARTIS PHARMA STEIN AG(FOR NOVARTIS PHARMA AG.,BASLE,SWITZERLAND)	Switzerland
1C 188/47(N)	CERTICAN (0.75 MG TABLETS)	Everolimus	บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด	NOVARTIS PHARMA STEIN AG(FOR NOVARTIS PHARMA AG.,BASLE,SWITZERLAND)	Switzerland
1C 189/47(N)	CERTICAN (1.0 MG TABLETS)	Everolimus	บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด	NOVARTIS PHARMA STEIN AG(FOR NOVARTIS PHARMA AG.,BASLE,SWITZERLAND)	Switzerland
1C 28/62(NC)	AFINITOR (2 MG DISPERSIBLE TABLETS)	Everolimus	บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด	NOVARTIS PHARMA STEIN AG	Switzerland
1C 29/62(NC)	AFINITOR (3 MG DISPERSIBLE TABLETS)	Everolimus	บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด	NOVARTIS PHARMA STEIN AG	Switzerland
1C 114/53(NC)	AFINITOR (5 MG)	Everolimus	บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด	NOVARTIS PHARMA STEIN AG	Switzerland
1C 30/62(NC)	AFINITOR (5 MG DISPERSIBLE TABLETS)	Everolimus	บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด	NOVARTIS PHARMA STEIN AG	Switzerland
1C 115/53(NC)	AFINITOR (10 MG)	Everolimus	บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด	NOVARTIS PHARMA STEIN AG	Switzerland

4.4 ผลการประชุมให้คำแนะนำ เรื่อง แนวทางการดำเนินการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตกลุ่มยารักษา มะเร็งชนิดมุ่งเป้า (Targeted Therapy)

ทางผู้วิจัยได้มีการจัดประชุมให้คำแนะนำ เรื่อง แนวทางการดำเนินการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตกลุ่มยารักษา มะเร็งชนิดมุ่งเป้า (Targeted Therapy) ในวันอังคารที่ 3 พฤศจิกายน 2563 โดยสามารถสรุปความเห็นของที่ประชุมได้ดังนี้

การคัดเลือกยาที่ควรทำการถ่ายทอดเทคโนโลยี

รายการยาที่ควรเลือกทำการถ่ายทอดเทคโนโลยีเป็นอันดับแรก ได้แก่ Erlotinib เนื่องจากเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำให้ปริมาณการใช้ยาในอนาคตจะมีเพิ่มมากขึ้น อีกทั้งในปัจจุบันยังมีบริษัทยาสามัญค่อนข้างน้อยจึงทำให้ทางโรงงานผลิตเภสัชภัณฑ์ในพระดำริสามารถแข่งขันทาง การตลาดได้ รวมถึง Erlotinib ยังอยู่ในรายชื่อ “บัญชียา มุ่งเป้าที่จะดำเนินการเร่งรัดการขึ้นทะเบียนตำรับยา” ที่จะสามารถช่วยอำนวยความสะดวกในขั้นตอนการขึ้นทะเบียน ยาได้มากขึ้น

Palbociclib จัดเป็นยาอันดับที่ 2 สำหรับการทำการถ่ายทอดเทคโนโลยี เนื่องจากปัจจุบันไม่มีบริษัทยาสามัญ ทำให้โรงงานผลิตเภสัชภัณฑ์ในพระดำริสามารถเป็นผู้ผลิตยาสามัญรายแรกของประเทศไทยได้ ส่งผลให้สามารถ ครอบครองส่วนแบ่งทางการตลาดได้ค่อนข้างมาก เนื่องจากสามารถลดราคาขายต่อเม็ดได้ค่อนข้างมาก (ตามนโยบาย ของโรงงานผลิตเภสัชภัณฑ์ในพระดำริที่มุ่งเน้นการเข้าถึงยาของประชาชนไทย โดยไม่หวังผลกำไรมาก) อีกทั้งในอนาคต หากทางโรงงานผลิตเภสัชภัณฑ์ในพระดำริสามารถผลิต Palbociclib ได้ราคาต่อเม็ดที่ต่ำกว่ายา Ribociclib จะส่งผล ให้ยา Palbociclib สามารถบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแทนที่ยา Ribociclib ได้

ยา Dasatinib จัดเป็นยาตัวเลือกที่ 3 สำหรับการถ่ายทอดเทคโนโลยี เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีบริษัทยา สามัญทำให้โรงงานผลิตเภสัชภัณฑ์ในพระดำริสามารถเข้าครอบครองส่วนแบ่งทางการตลาดได้มาก อีกทั้งยังเป็นยาใน บัญชียาหลักแห่งชาติ ส่งผลให้ปริมาณการใช้ยาในอนาคตมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น

ทั้งนี้ยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติจะมีราคาขายที่สูงขึ้นตามระยะเวลาที่ผ่านมา ในทางกลับกันยาที่อยู่นอก บัญชียาหลักจะมีแนวโน้มราคาที่ลดลง ดังนั้นยาที่มีความเทียบเท่ากัน (สามารถใช้แทนกันได้ในการรักษาโรคเดียวกัน) สามารถเข้ามาทดแทนยาที่เคยอยู่ในบัญชียาหลักเดิมได้ เช่น ยา Erlotinib กับยา Gefitinib และยา Palbociclib กับ ยา Ribociclib เป็นต้น

แนวทางการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยา

ข้อมูลการดำเนินการถ่ายทอดเทคโนโลยีสามารถศึกษาเอกสารตามที่ได้ส่งรายละเอียดให้แก่ที่มหาวิทยาลัย จุฬารัตน์ ร่วมกับแนวทางของ Annex 7WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing, Pharmaceutical Production and Related Technology Transfer, Applications for Finished Pharmaceutical Product (FPP) Prequalification based on Technology Transfer (TT)

แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยา

แนวทางการขึ้นทะเบียน ให้ที่มหาวิทยาลัยจุฬารักษ์ศึกษาแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยารวมถึงระยะเวลาการพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนได้จาก แนวทางการพิจารณาทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาโดยวิธีทางอิเล็กทรอนิกส์ ของกอง สนบ. และ ICH CTD Guideline “คู่มือสำหรับประชาชน : การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (ยกเว้นยาชีววัตถุ)” และประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง รายการยาตามบัญชียามุ่งเป้า

บทที่ 5 บทสรุปและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการศึกษา

การศึกษา เรื่อง แนวทางการดำเนินการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตกลุ่มยารักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า (Targeted Therapy) นั้น ครอบคลุมตั้งแต่การคัดเลือกยาในกลุ่มรักษามะเร็งมุ่งเป้าที่น่าสนใจ การคัดเลือกผู้ให้เทคโนโลยี (Sending unit) และการเตรียมความพร้อมรับการถ่ายทอดเทคโนโลยีสำหรับผู้รับการถ่ายทอดเทคโนโลยี (Receiving unit) รายการเอกสารและกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดเทคโนโลยี ตลอดจนการจัดเตรียมเอกสารสำหรับขึ้นทะเบียนยาภายในประเทศ สรุปผลการศึกษาได้ดังนี้

รายการยากลุ่มยารักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า (Targeted Therapy) ที่มีการแนะนำได้แก่ Erlotinib, Palbociclib และ Dasatinib ตามลำดับ โดยพิจารณาจากข้อมูลรายการทะเบียนตำรับยาที่ได้รับอนุมัติในประเทศไทย ประกอบกับข้อมูลในเชิงปริมาณการใช้ยาอื่นๆ กองทุนสุขภาพ 3 กองทุน (กรมบัญชีกลาง สปส. และ สปสช.) ข้อมูลกลุ่มยา ICD-10 ข้อมูลระบาดวิทยา เปรียบเทียบจำนวนคนไข้กับจำนวนคนไข้ในกลุ่มนี้ (คนไข้ที่เข้าถึงการรักษา)

ข้อพิจารณาในการคัดเลือกผู้ให้เทคโนโลยี (Sending unit) นั้น หากมีทะเบียนตำรับที่ได้รับอนุมัติทะเบียนจากหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาที่มีความเข้มแข็งในกลุ่มประเทศพัฒนาแล้ว (Stringent Regulatory Authority) เช่น สหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป ออสเตรเลีย ญี่ปุ่น และ/หรือองค์การอนามัยโลก สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา อาจอ้างอิงผลการประเมินอย่างเต็มรูปแบบหรือบางส่วนประกอบการพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนดังกล่าว สำหรับแนวทางการขึ้นทะเบียน แนะนำให้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาโดยวิธีทางอิเล็กทรอนิกส์ โดยมีมาตรฐานและโครงสร้างข้อมูลของการจัดเตรียมเอกสารตามไอซีเอช อีซีทีดี (ICH eCTD) ตามแนวทางการพิจารณาทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาโดยวิธีทางอิเล็กทรอนิกส์ของกองผลิตภัณฑ์สุขภาพนวัตกรรมและบริการ (สนบ.) และ ICH CTD Guideline

จากข้อมูลการถ่ายทอดเทคโนโลยีเพื่อลดระยะเวลาและทรัพยากรในการวิจัยและพัฒนา และเป็นองค์ความรู้เพื่อต่อยอดในการผลิตยารักษามะเร็งมุ่งเป้าตัวอื่นๆ โดยมีการดำเนินการตามกระบวนการจัดซื้อจัดจ้างเพื่อจัดหาผู้ให้เทคโนโลยี (Sending unit) บริษัทผู้ผลิตยาในต่างประเทศที่มีความพร้อมในการจัดทำทะเบียนยาและสูตรยาสำหรับการถ่ายทอดเทคโนโลยี และพิจารณาจากความพร้อมในด้านองค์ความรู้ทางการผลิตที่มีกำลังการผลิตใกล้เคียงกับของโรงงานเภสัชภัณฑ์ในพระดำริที่เป็นผู้รับการถ่ายทอดเทคโนโลยี (Receiving unit) รวมทั้งการวิเคราะห์ การประกันคุณภาพ และการให้คำปรึกษาตลอดจนช่วยในการดำเนินการอบรมบุคลากร เพื่อเตรียมความพร้อมด้านองค์ความรู้สำหรับจัดเตรียมเอกสารสำหรับขึ้นทะเบียนยาภายในประเทศ ภายใต้โรงงานผลิตเภสัชภัณฑ์ในพระดำริ ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ต่อไป

ซึ่งจากการศึกษาดังกล่าวได้มีการประชุมให้คำแนะนำแก่ โรงงานผลิตเภสัชภัณฑ์ในพระดำริ ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ เรื่อง แนวทางการดำเนินการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตกลุ่มยารักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า (Targeted Therapy) ในวันอังคารที่ 3 พฤศจิกายน พ.ศ. 2563

5.2 ข้อเสนอแนะ

แนวทางการดำเนินการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตกลุ่มยารักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า (Targeted Therapy) นี้ เป็นเพียงแนวทางในการพิจารณาข้อมูลเบื้องต้น สำหรับการนำไปใช้เพื่อพัฒนาแนวทางในการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตไปจนครบกระบวนการ ในอนาคตควรมีการเพิ่มเติมข้อมูลตามประเภทผลิตภัณฑ์ยา ครอบคลุมตลอดวงจรของการถ่ายทอดเทคโนโลยีผลิตภัณฑ์ยา (Technology Transfer Life-cycle) และจากการศึกษาค้นคว้าในระหว่างจัดทำแนวทางการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยา พบว่ามีการเผยแพร่ข้อมูลการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยาไม่มากนัก สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาควรมีการจัดทำข้อมูล เพื่อส่งเสริมการถ่ายทอดเทคโนโลยีอย่างเป็นระบบ เป็นองค์ความรู้ในการต่อยอดพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่มีกระบวนการผลิต เทคโนโลยีการผลิตที่คล้ายคลึงกันต่อไป ให้ผู้ป่วยเข้าถึงยาได้อย่างเหมาะสม ส่งเสริมให้เกิดเสถียรภาพและเป็นธรรมในระบบประกันสุขภาพ ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการและคุณภาพชีวิตดีขึ้น ลดภาระค่าใช้จ่ายที่จะตามมาในอนาคต

บรรณานุกรม

1. ISPE, Good Practice Guide: Technology Transfer, Third Edition (2018).
<https://ispe.org/publications/guidancedocuments/good-practice-guide-technology-transfer-3rd-edition>
2. Annex 7 WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing, WHO technical Report Series No. 961, 2011. Available at : https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/WHO_TRS961_Annex07.pdf [Accessed March 10,2019]
3. Pharmaceutical Production and Related Technology Transfer. Available at :
<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/53248/retrieve>
4. <1224> TRANSFER OF ANALYTICAL PROCEDURE, The United State Pharmacopeia 42 – The National Formulary 37, 2019, United State Pharmacopeia Conventio, Rockville, MD, page 8044-8046
5. <1225> TRANSFER OF ANALYTICAL PROCEDURE, The United State Pharmacopeia 42 – The National Formulary 37, 2019, United State Pharmacopeia Conventio, Rockville, MD, page 8044-8046
6. <1226> TRANSFER OF ANALYTICAL PROCEDURE, The United State Pharmacopeia 42 – The National Formulary 37, 2019, United State Pharmacopeia Conventio, Rockville, MD, page 8044-8046
7. กฤษดา ลิ้มปนานนท์. เปิดประตูสู่การประเมินเอกสารทะเบียนตำรับยาแบบ e-submission ของสำนักงาน. วารสารอาหารและยา. 2561; 25(3): 75-77.
8. กองผลิตภัณฑ์สุขภาพนวัตกรรมและการบริการ. ขั้นตอนการขึ้นทะเบียนตำรับยา กองส่งเสริมการประกอบการผลิตภัณฑ์สุขภาพ New licensing process for drug registration. 2560. สืบค้นจาก <https://www.fda.moph.go.th/sites/oss/SitePages/conventionalmedregis.aspx>
9. International Conference on Harmonization. The Common Technical Document. 2021. Available at: <https://www.ich.org/page/ctd>