

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	i
บทสรุปผู้บริหาร	ii - iii
บทที่ 1 บทนำ	
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์	3
1.3 ขอบเขตการนำเสนอ	3
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	4
บทที่ 2 เอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันประเภทวัคซีน	6 -16
บทที่ 3 การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันและวัคซีน	17 - 43
บทที่ 4 การพัฒนาจัดทำหลักเกณฑ์การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียน ตำรับยาประเภทวัคซีนตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก	44 - 106
บทที่ 5 บทสรุปและข้อเสนอแนะ	107-110
เอกสารอ้างอิง	111

[๑๗๘] WB930 ปรัชญา.๒๑ 2562

bib 18457

ศูนย์วิทยบริการ
กองยุทธศาสตร์และแผนงาน อบ.
เลขหมู่ 201078
เลขทะเบียน
วันที่ 24/9/63

คำนำ

ปัจจุบันผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ โดยเฉพาะวัคซีนเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีความสำคัญมากต่อระบบสุขภาพของโลก กอรปกับผลิตภัณฑ์ยาประเภทยาชีววัตถุเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีเอกลักษณ์แตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาประเภทอื่นๆ หลักเกณฑ์ต่างๆที่นำมาใช้กำกับดูแลยาประเภทนี้ จึงต้องพัฒนาขึ้นเป็นการเฉพาะตามคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ที่มีความซับซ้อน มีความหลากหลายและแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาประเภทอื่นๆ โดยเฉพาะยาเคมี ตลอดจนแนวโน้มของการคิดค้นและผลิตผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเหล่านี้จะเป็นการพัฒนาใช้เทคโนโลยีที่ล้ำสมัย และก้าวหน้า และมีความแปรเปลี่ยนอย่างรวดเร็วตลอดเวลา วงการสาธารณสุขทั่วโลกจึงได้ตระหนักถึงความสำคัญและมีความตื่นตัวอย่างยิ่งกับกระแสแนวโน้มที่สูงขึ้นในการนำผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุรวมถึงวัคซีนมาใช้ในการแก้ไขปัญหาสาธารณสุขต่างๆกันอย่างกว้างขวาง

สำหรับประเทศไทย พระราชบัญญัติยากำหนดให้ผู้รับอนุญาตที่ประสงค์ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาหรือการแก้ไขรายการในทะเบียนตำรับยาจะต้องยื่นคำขอต่อพนักงานเจ้าหน้าที่พร้อมด้วยเอกสารหรือหลักฐานตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่งที่ผ่านมาสำนักงานฯได้มีการประกาศใช้ “หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันตามอาเซียน” เป็นแนวทางในการดำเนินการเกี่ยวกับการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้แล้ว รวมถึงผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุและวัคซีนด้วย ดังนั้นจากข้อแตกต่างและการปฏิบัติที่ผ่านมา จึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีการพัฒนา “หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีน” ขึ้น

ผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่า เอกสารวิชาการฉบับนี้จะสะท้อนมุมมองและให้ข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ต่อการพัฒนาระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์วัคซีนในด้านนี้ของประเทศไทย

นาง ปาริชาติ จิระชนากุล

กันยายน 2562

บทสรุปผู้บริหาร

จากการที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เป็นหน่วยงานหลักในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพภายใต้งานด้านสาธารณสุขของประเทศ ระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาประเภทวัคซีนมีความสำคัญต่อการพัฒนางานด้านสาธารณสุขของประเทศให้เกิดความเชื่อมั่นต่อผู้บริโภคและผู้ใช้วัคซีน ระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ในส่วนองงานด้านกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ก่อนออกสู่ตลาดที่มีความเข้มแข็งจะส่งผลให้ได้ผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้แล้วนั้น มีคุณภาพ ประสิทธิภาพและประสิทธิผล และความปลอดภัย สามารถป้องกันโรค โดยสร้างภูมิคุ้มกันตามชนิดของวัคซีนนั้นๆ ทำให้ประชาชนมีสุขภาพดี เป็นกำลังในการพัฒนาประเทศชาติ ลดการสูญเสียทรัพยากรทั้งทรัพยากรบุคคล และค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลที่จะมีขึ้นเมื่อเกิดภาวะเจ็บป่วย อีกทั้งประเทศไทยยังอยู่ในระหว่างการพัฒนาศักยภาพด้านการผลิตวัคซีนให้สามารถพึ่งพาตนเองได้ในอนาคต จึงต้องมีระบบการบริหารจัดการที่ดี ให้สามารถมีผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ขึ้นทะเบียนและสามารถจำหน่ายทั้งในและต่างประเทศได้ ซึ่งทั้งนี้ต้องใช้ศักยภาพในหลากหลายสาขาวิชา ทั้งความร่วมมือระหว่างองค์กรทั้งในประเทศและต่างประเทศที่เป็นสากล รวมถึงองค์กรสถาบันการศึกษา สถาบันวิจัยและพัฒนาตลอดจนหน่วยงานผู้ผลิตวัคซีน โดยหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์วัคซีนของประเทศจะเป็นกลไกที่สำคัญในการขับเคลื่อนตามยุทธศาสตร์ที่สำคัญๆของประเทศ ดังนั้นการขึ้นทะเบียนตำรับยาวัคซีนที่มีความสำคัญต่อการคัดเลือกเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพ ประสิทธิภาพและประสิทธิผล และความปลอดภัยแล้ว การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับวัคซีนที่ได้รับขึ้นทะเบียนไว้แล้วยังมีความสำคัญเป็นอันดับต้นๆ เนื่องจากจะเป็นการติดตามเผื่อระวังผลิตภัณฑ์ยาที่จำหน่ายอยู่ในท้องตลาดทั้งในแง่คุณภาพและการใช้ยาตลอดจนความปลอดภัยในการปรับปรุงข้อมูลทะเบียนตำรับให้เป็นปัจจุบันอยู่เสมอวิธีหนึ่งแล้ว ยังเป็นการประเมินผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นต่อสังคมและสามารถใช้เป็นข้อมูลในการคุ้มครองผู้บริโภค อีกทั้งประเทศไทยยังมีการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบตลอดชีพ ก็จะสามารถใช้เป็นเครื่องมือในการเฝ้าระวังปัญหาจากการใช้ยาที่อาจมีขึ้นได้อีกด้วย

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ประกาศบังคับใช้ หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา โดยประกาศกำหนดเอกสารหรือหลักฐานการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบัน โดยอ้างอิงตามหลักเกณฑ์ของอาเซียนแล้วนั้น เมื่อนำมาใช้กับผลิตภัณฑ์วัคซีนและผลิตภัณฑ์ชีววัตถุอื่นๆยังไม่ครอบคลุมในประเด็นหลักๆได้ ทั้งนี้จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องพัฒนาหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับวัคซีนโดยเฉพาะขึ้น โดยพิจารณาหลักเกณฑ์ในด้านนี้จากหน่วยงานในต่างประเทศมีศักยภาพและมีความเข้มแข็งในการกำกับดูแลเพื่อใช้ศึกษาเป็นแนวทางในการร่างระเบียบ กฎเกณฑ์ ข้อบังคับต่างๆ อีกทั้งเพื่อให้เกิดความโปร่งใสในการจัดทำหลักเกณฑ์ให้มีผลบังคับใช้ตามกฎหมาย อาจต้องพิจารณาคัดเลือกแนวทางหลักเกณฑ์ที่พัฒนาขึ้นโดยหน่วยงานที่เป็นสากล เช่น หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ ที่เรียกว่า "Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines" ซึ่งในแต่ละหัวข้อของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงจะกล่าวถึง เงื่อนไขรายละเอียดในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง และเอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา ทั้งนี้อาจมีรายละเอียดที่กล่าวไว้ให้หน่วยงานกำกับดูแลของแต่ละประเทศนำไปปรับใช้ได้ตามความเหมาะสมกับบริบทของประเทศสมาชิกเอง

เนื่องจากมีข้อกำหนดที่มีพื้นฐานรายละเอียดรวมถึงวิถีแนวทางปฏิบัติตลอดจนขนบธรรมเนียมประเพณีที่แตกต่างกันไปตามภูมิภาค ดังนั้นการพัฒนาหลักเกณฑ์การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาสำหรับประเทศไทย โดยยึดตามแนวทางหลักเกณฑ์การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาฉบับองค์การอนามัยโลก จะมีความเหมาะสมกว่าเนื่องจากหลักเกณฑ์ฉบับนี้ได้ถูกพัฒนาขึ้นจากความเห็นผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับการแต่งตั้งจากองค์การอนามัยโลกในขณะทำงานเฉพาะกิจที่ประกอบด้วยบุคคลที่มีองค์ความรู้จากหน่วยงาน องค์กรต่างๆจากภาครัฐและเอกชนจากประเทศสมาชิกทั่วโลก

ดังนั้น การจัดทำหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์โดยใช้แนวทางขององค์การอนามัยโลกที่เรียกว่า "Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines" จึงเป็นประโยชน์แก่เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องที่เป็นผู้ประเมินทะเบียนตำรับยาภายในและผู้ประเมินทะเบียนตำรับยาภายนอกในการนำมาประยุกต์ใช้ประโยชน์ในการพิจารณาประเมินคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ สอดคล้องกับหลักการทางวิชาการที่เป็นสากล ซึ่งจะเป็นการอำนวยความสะดวกทั้งแก่ผู้จัดเตรียมเอกสาร ผู้ประเมิน และเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง ลดอุปสรรคของงานในหน้าที่กำกับดูแลวัคซีนที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในด้านนี้เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและเป็นไปตามหลักสากล โดยเป็นการสร้างความเข้าใจที่ถูกต้องและเป็นการเอื้อประโยชน์และความสะดวก ตลอดจนสามารถลดข้อโต้แย้งที่อาจมีขึ้นในการปฏิบัติงานระหว่างเจ้าหน้าที่กันเองและกับผู้ประกอบการและผู้เกี่ยวข้องในเรื่องนี้ เป็นการสร้างความชัดเจนในการเรียกเอกสารหลักฐานประกอบคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงให้เกิดความโปร่งใสได้อย่างเป็นรูปธรรมในการดำเนินการตามหลักการที่ถูกต้อง และตามหลักการทางวิชาการที่เป็นไปตามมาตรฐานสากล อย่างไรก็ตาม การพัฒนาหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์จะต้องมีการพัฒนาเจ้าหน้าที่ให้มีศักยภาพ ความรู้และความเข้าใจที่ถูกต้องในการดำเนินการตามหลักเกณฑ์ที่ประกาศใช้ ให้มีการพิจารณาดำเนินการไปในแนวทางเดียวกัน อีกทั้งควรจัดการพัฒนาอบรมให้ความรู้แก่ผู้ประกอบการให้สามารถเข้าใจในบริบทที่ถูกต้องต่อการดำเนินการในเรื่องนี้ สามารถบริหารจัดการดำเนินการขั้นตอนที่เกี่ยวกับการจัดเตรียมเอกสารยื่นคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงได้อย่างถูกต้อง อีกทั้งควรต้องพิจารณาจัดทำกรณียกเว้นของคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่สามารถรวมคำขอแก้ไขที่สามารถยื่นในคราวเดียวกันได้ (Grouping variation) เพิ่มเติมเพื่อความสะดวกต่อเจ้าหน้าที่และผู้ประกอบการในการดำเนินการและเป็นการลดระยะเวลาการพิจารณาดำเนินการและปริมาณงานที่ไม่จำเป็นด้วย อย่างไรก็ตาม เนื่องจากหลักเกณฑ์นี้อาจนำไปใช้เป็นแนวทางในการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอื่นๆได้ แต่เนื่องจากยังมีรายละเอียดในบางกรณีที่อาจแตกต่างจากผลิตภัณฑ์วัคซีน จึงควรต้องมีการดำเนินการพัฒนาจัดทำหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอื่นๆ ด้วย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจัยหนึ่งที่จะเสริมสร้างให้ผู้บริโภคเกิดความมั่นใจในแง่ของคุณภาพ ประสิทธิภาพ ประสิทธิผล และความปลอดภัยของยาที่จำหน่ายในท้องตลาด จำเป็นต้องมีระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับขึ้นทะเบียนไว้แล้วต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอย่างมีประสิทธิภาพอันถือเป็นงานในหน้าที่หลักของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผลิตภัณฑ์ยาประเภทวัคซีน จัดเป็นผลิตภัณฑ์หนึ่งที่ได้มีการพัฒนาและมีการใช้กันอย่างแพร่หลายสืบสานต่อเนื่องกันมาอย่างยาวนานในวงการสาธารณสุขทั่วโลกจวบจนถึงทุกวันนี้ นับแต่การริเริ่มการใช้วัคซีนป้องกันโรคได้เป็นครั้งแรกของโลกจากการค้นคว้าของนักวิทยาศาสตร์ในอดีต โดยวัคซีนเป็นชีววัตถุที่เตรียมขึ้นจากเชื้อจุลินทรีย์หรือส่วนของเชื้อจุลินทรีย์ โดยสามารถอธิบายได้ว่า กลไก การออกฤทธิ์ของวัคซีนจะชักนำให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อจุลินทรีย์ชนิดนั้น ๆ กล่าวคือมีฤทธิ์ชักนำการสร้างภูมิคุ้มกันอันจำเพาะกับโรค โดยทั่วไปวัคซีนจะประกอบด้วยส่วนประกอบของจุลินทรีย์ที่เป็นสาเหตุของโรค (หรือที่เรียกว่า แอนติเจน/antigen) ซึ่งถูกทำให้อ่อนฤทธิ์ลง ตาย หรือการใช้ส่วนที่เป็นพิษที่อ่อนฤทธิ์ลง (หรือที่เรียกว่า toxoid) โดยจะมีผลทำให้เกิดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้ร่างกายสามารถจดจำได้ว่าเป็นสารก่อโรคซึ่งจะมีกลไกการทำลายต่อไป คุณสมบัติการจดจำแอนติเจนของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทำให้ร่างกายสามารถกำจัดแอนติเจนหากเมื่อได้รับอีกในภายหลังได้รวดเร็วยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตาม ประเด็นการใช้วัคซีนเพื่อการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อป้องกันและควบคุมโรคติดต่อที่เป็นปัญหาสำคัญให้ได้ผลและมีความคุ้มค่ายังมีประเด็นที่มีความสำคัญเนื่องจากการนำไปใช้ในผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรงดีในจำนวนมาก นอกจากนี้แล้วโดยส่วนใหญ่ยังใช้ในกลุ่มเป้าหมายตั้งแต่เด็กแรกเกิดและเด็กวัยเรียนที่มีการจัดให้ได้รับวัคซีนตามโปรแกรมสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศเช่นวัคซีนป้องกันโรคคอตีบ ไอกรน บาดทะยัก วัณโรค หัด หัดเยอรมัน คางทูม ไข้สมองอักเสบเจอี วัณโรค ไวรัสตับอักเสบบี เป็นต้น⁽¹⁾ เนื่องจากผู้ที่ได้รับวัคซีนในช่วงวัยนี้เป็นช่วงที่ร่างกายอยู่ในระหว่างที่มีพัฒนาการของอวัยวะต่างๆรวมถึงระบบภูมิคุ้มกันโรคที่ยังไม่สมบูรณ์ดีอีกด้วย จึงอาจปัจจัยที่มีความเสี่ยงที่อาจส่งผลกระทบต่ออาการเจริญเติบโตและพัฒนาการของชีวิตหรืออาจนำไปสู่การเกิดโรคได้เช่นกัน ดังนั้นผลิตภัณฑ์วัคซีนที่นำมาใช้จึงจำเป็นต้องมี คุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยด้วยระบบกำกับดูแลผลิตภัณฑ์วัคซีนที่มีประสิทธิภาพและมีความเข้มงวดเป็นไปตามมาตรฐานตามหลักสากล

ปัจจุบันความก้าวหน้าของเทคโนโลยีนับวันจะมีแนวโน้มต่อวิวัฒนาการในการพัฒนาวัคซีนเพิ่มมากขึ้น ทั้งในเชิงคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีน อีกทั้งขอบเขตจุดมุ่งหมายของการใช้วัคซีน นับตั้งแต่อดีตที่เริ่มต้นจากการใช้วัคซีนในการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคจนนำไปสู่แนวโน้มของการพัฒนาวัคซีนชนิดใหม่ๆเพื่อใช้ในการรักษาโรค (therapeutic vaccine) บางชนิดขึ้นในปัจจุบัน แสดงให้เห็นว่า ผลิตภัณฑ์วัคซีนเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีความสำคัญยิ่ง เนื่องจากเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการพัฒนาผลผลิตจากสิ่งมีชีวิต ซึ่งมีความแปรปรวนสูง วัคซีนที่ผลิตขึ้นทุกขั้นตอนการผลิตจึงต้องอาศัยความเข้มงวดในการตรวจสอบความเท่าเทียมกัน ในด้านคุณภาพมาตรฐาน เพื่อให้มั่นใจในประสิทธิภาพประสิทธิผล ตลอดจนการปลอดภัยก่อนนำไปใช้ จึง

จัดเป็นประเด็นความแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาทั่วไป อีกประการหนึ่งนับตั้งแต่เริ่มมีการพัฒนาวัคซีนในราวคริสต์ทศวรรษ 1770 โดยเอดเวิร์ด เจนเนอร์ นักวิทยาศาสตร์ชาวอังกฤษ ที่ได้ประสบความสำเร็จในการสกัดเชื้อ cowpox เพื่อใช้ป้องกันโรคฝีดาษ (small pox) ในมนุษย์ได้⁽¹⁾ วัคซีนในระยะเริ่มแรกเป็นการนำเชื้อมาทำให้ตายหรือการใช้เชื้อที่อ่อนฤทธิ์เท่านั้น จนกระทั่งปัจจุบันมีการพัฒนาโดยนำเทคโนโลยีรีคอมบิแนนต์มาช่วยในการพัฒนาโดยอาศัยความรู้ทางชีววิทยาระดับโมเลกุลส่งผลให้กระบวนการผลิตวัคซีนในปัจจุบันมีความแตกต่างจากในอดีตด้วยกระบวนการที่มีความซับซ้อนและมีความอ่อนไหวที่ต้องอาศัยองค์ความรู้ ความเชี่ยวชาญตลอดจนความชำนาญและประสบการณ์อย่างมาก

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เป็นหน่วยงานหลักที่มีหน้าที่ในการกำกับดูแล ผลิตภัณฑ์วัคซีนของประเทศไทย การกำกับดูแลผลิตภัณฑ์วัคซีนเหล่านี้จึงมีความสำคัญมากนับตั้งแต่การขึ้นทะเบียนตำรับยาซึ่งในปัจจุบันเป็นทะเบียนตำรับยาแบบตลอดชีพ ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 มาตรา 82 กำหนดให้ผู้รับอนุญาตที่ประสงค์ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาหรือการแก้ไขรายการในทะเบียนตำรับยาจะต้องยื่นคำขอต่อพนักงานเจ้าหน้าที่พร้อมด้วยเอกสารหรือหลักฐานตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในปัจจุบันกำหนดให้การขึ้นทะเบียนตำรับยาประเภทชีววัตถุซึ่งรวมถึงวัคซีน ต้องเป็นไปตามคู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุสำหรับมนุษย์ (Biological Products) แบบ ASEAN Harmonization⁽²⁾ โดยผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุตามนิยาม คือ

“ยาชีววัตถุ” หมายความว่า สารก่อภูมิแพ้(allergens) แอนติเจน (antigens) วัคซีน (vaccines) ฮอรโมน(hormones) ไซโตไคน์ (cytokines) เอนไซม์ (enzymes) ผลิตภัณฑ์จากเซลล์ต้นกำเนิด (stem cells) ผลิตภัณฑ์จากเนื้อเยื่อ (tissues) ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเลือดหรือพลาสมาของมนุษย์ (human whole blood and plasma derivatives) เซรัม (immune sera) อิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulins) แอนติบอดีที่ได้จากกลุ่มของเซลล์ที่เกิดจากเซลล์เดียว (monoclonal antibodies) ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการหมักหรือจากดีเอ็นเอสายผสม สารช่วยในการพิเคราะห์โรคที่ใช้โดยตรงกับมนุษย์หรือสัตว์ หรือยาแผนปัจจุบันที่ผลิตโดยกระบวนการอย่างหนึ่งอย่างใด ดังต่อไปนี้

1. การเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ หรือเซลล์ชั้นสูง (eukaryotic cells)
2. การสกัดสารจากเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิตทั้งมนุษย์ สัตว์และพืช (extraction of substances from biological tissues including human, animal and plant tissue (allergen))
3. เทคนิคดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA or rDNA techniques)
4. เทคนิคการผสมต่างพันธุ์ (hybridoma technique)
5. การขยายพันธุ์จุลินทรีย์ในตัวอ่อนหรือในสัตว์ (propagation of microorganisms in embryo or animals)
6. กระบวนการอื่นๆตามที่รัฐมนตรีประกาศ

ความในวรรคหนึ่งไม่หมายความรวมถึง ยาปฏิชีวนะ และยาแผนปัจจุบัน ที่สามารถตรวจวิเคราะห์ความบริสุทธิ์ (purity) ความแรงในการออกฤทธิ์ (potency) และส่วนประกอบ (composition) ได้ด้วยวิธีทางเคมี (chemical) หรือเคมีกายภาพ (physicochemical) ยกเว้นวัคซีน

ดังนั้นจะเห็นว่า ผลิตภัณฑ์ยาที่เป็นยาชีววัตถุซึ่งมีความหลากหลายเนื่องจากเป็นสิ่งที่ได้มาจากสิ่งมีชีวิตที่มีความซับซ้อนทั้งในเชิงโครงสร้างส่วนประกอบและกระบวนการที่ได้มาตลอดจนการผลิตที่ยังต้องผ่านกระบวนการควบคุมคุณภาพในทุกขั้นตอน การกำกับดูแลผลิตภัณฑ์เหล่านี้ให้เป็นผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพ ประสิทธิภาพและประสิทธิผลและความปลอดภัย จึงมีความสำคัญยิ่งต่อภาระหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาที่เป็นหน่วยงานรับผิดชอบโดยตรง นอกจากนี้แล้ว เมื่อผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเหล่านี้ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแล้วได้รับอนุญาตให้วางจำหน่ายในท้องตลาด หากมีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาที่สำนักงานได้รับขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้แล้วนี้ ก็จะต้องมาดำเนินการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาก่อน และเมื่อได้รับอนุญาตให้แก้ไขเปลี่ยนแปลงแล้วนั้นจึงจะสามารถดำเนินการได้ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงต้องมีภาระหน้าที่ในการพิจารณาคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาที่ผู้ประกอบการมายื่นเพื่อให้สามารถดำเนินการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยานั้นๆ ได้

ปัจจุบันหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันตามอาเซียน⁽³⁾ ได้นำมาใช้เป็นหลักเกณฑ์ในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้รับขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้ สามารถนำมาใช้กับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่รวมถึงผลิตภัณฑ์วัคซีนด้วย หลักเกณฑ์นี้ได้กำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับเอกสารหลักฐาน ตลอดจนข้อมูลทางวิชาการที่ใช้อ้างอิงประกอบการยื่นคำขอแก้ไขฯ โดยแบ่งเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับหลัก (Major Variation - MaV) และการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับรอง (Minor Variation - MiV) การยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาดังกล่าวจะต้องกระทำโดยผู้รับอนุญาตโดยใช้หลักเกณฑ์นี้เป็นแนวทางพื้นฐานในการดำเนินการและการตรวจสอบคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงฯ โดยเจ้าหน้าที่ผู้ประเมินภายในและผู้ประเมินภายนอกที่ได้รับการแต่งตั้งจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ตลอดจนผู้รับอนุญาตสามารถใช้ประโยชน์ในการจัดเตรียมเอกสารหลักฐานเพื่อประกอบการยื่นคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาได้อย่างถูกต้อง อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติพบว่า หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันตามอาเซียนนี้ไม่ครอบคลุมผลิตภัณฑ์ชีววัตถุหรือผลิตภัณฑ์วัคซีน เนื่องจากเป็นหลักเกณฑ์ที่ไม่ได้ถูกพัฒนาเพื่อนำมาใช้กับผลิตภัณฑ์ชีววัตถุหรือผลิตภัณฑ์วัคซีน ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีความซับซ้อนและมีความแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ประเภทยาเคมี อย่างไรก็ตามองค์การอนามัยโลกได้จัดทำหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ขึ้นเรียกว่า "Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines" ซึ่งประกอบด้วยข้อกำหนดเอกสารหลักฐานตลอดจนประเด็นการพิจารณาจัดประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์วัคซีนโดยวิเคราะห์ตามความเสี่ยงที่อาจมีผลกระทบต่อคุณภาพของวัคซีนที่รวมถึงประเด็นอื่นๆที่อาจนำไปสู่ผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้วัคซีน⁽⁴⁾

1.2 วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบข้อกำหนดกฎระเบียบหลักเกณฑ์การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันตามอาเซียนของประเทศไทยกับหลักเกณฑ์การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์ยาประเภทวัคซีนตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก

2. เพื่อพัฒนาแนวทางการจัดทำหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา ประเภทวัคซีนสำหรับการพิจารณาดำเนินการเกี่ยวกับคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา ประเภทวัคซีน

1.3 ขอบเขตการนำเสนอ

เพื่อให้งานด้านการคุ้มครองผู้บริโภคเกี่ยวกับแนวทางการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์วัคซีนภายหลังจาก การขึ้นทะเบียนตำรับยาเกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา เป็นการสร้างความเข้มแข็ง ต่อระบบยาในประเทศเพื่อให้เกิดความมั่นใจในกระบวนการผลิต การควบคุมคุณภาพ ประสิทธิภาพและ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์วัคซีนที่จำหน่ายอยู่ในท้องตลาด ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีความ จำเพาะ มีเอกลักษณ์และเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีความละเอียดอ่อน มีขั้นตอนที่ยุ่ยากซับซ้อนทั้งในแง่ กระบวนการผลิตและกระบวนการควบคุมคุณภาพ จึงควรที่จะต้องมีการพัฒนาจัดทำแนวทางหลักเกณฑ์ใน การกำกับดูแลเกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์โดยเฉพาะ ให้ มีความเหมาะสมเป็นไปตามเกณฑ์และมาตรฐานสากล ทั้งนี้เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดโดยศึกษาแนวทางการ ดำเนินการตลอดจนหลักเกณฑ์ที่เป็นที่ยอมรับและเป็นไปตามมาตรฐานสากล ทั้งในประเทศและต่างประเทศ ที่เป็นไปตามหลักการวิชาการสากล ซึ่งแนวทางการกำกับดูแลเหล่านี้ในบางประเด็นจะแตกต่างไปจากยาเคมี ตลอดจนยาชีววัตถุในบางรายการ โดยอาศัยแนวทางตามหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการใน ทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ฉบับองค์การอนามัยโลก (Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines)⁽⁴⁾ เพื่อเป็นเอกสารสำหรับใช้เป็นหลักเกณฑ์ เกี่ยวกับแนวทางการกำกับดูแลการเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ได้รับการอนุมัติขึ้น ทะเบียนไว้แล้ว ทั้งในแง่ของขั้นตอนและเกณฑ์สำหรับการจัดประเภทคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงและเอกสาร ประกอบคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ถูกต้องเหมาะสมเป็นไปตามหลักการทางวิชาการ ตลอดจนข้อมูล รายละเอียดที่จำเป็นเพื่อให้สามารถประเมินคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงตามผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงที่มีต่อ คุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนในด้านการผลิตและการใช้วัคซีนป้องกันโรคที่ได้รับการ รับรองสำหรับมนุษย์ อย่างไรก็ตามหลักการทั่วไปที่กำหนดไว้ในหลักเกณฑ์นี้ยังอาจนำไปใช้กับผลิตภัณฑ์ยาชีว วัตถุอื่น ๆ ที่เหมาะสมด้วย

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เพื่อให้ได้แนวทางการจัดทำหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภท วัคซีนสำหรับมนุษย์ฉบับองค์การอนามัยโลกที่เรียกว่า "Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines" แก่เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องที่เป็นผู้ประเมินทะเบียน ตำรับยาภายในและผู้ประเมินทะเบียนตำรับยาภายนอกในการนำมาประยุกต์ใช้ประโยชน์ในการพิจารณา ประเมินคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ได้อย่างมี ประสิทธิภาพ ส่งผลให้งานในหน้าที่กำกับดูแลวัคซีนที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในด้านนี้เป็นไป

อย่างมีประสิทธิภาพและเป็นไปตามหลักสากล โดยเป็นการสร้างความเข้าใจที่ถูกต้องและเป็นการเอื้อประโยชน์และความสะดวกให้แก่เจ้าหน้าที่ผู้ปฏิบัติงานตลอดจนผู้ประกอบการและผู้เกี่ยวข้องที่ต้องปฏิบัติงานในเรื่องนี้ อีกทั้งเป็นการสร้างความชัดเจนในการเรียกเอกสารหลักฐานประกอบคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงให้เกิดความโปร่งใสในการดำเนินการที่จำเป็นตามหลักการทั่วไปและตามหลักการทางวิชาการที่เป็นไปตามมาตรฐานสากล

เอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันประเภทวัคซีน

นับแต่ปี พ.ศ. 2551 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ประกาศกำหนดการขึ้นทะเบียนตำรับยาตามข้อตกลง ASEAN Harmonization Product on Pharmaceutical Registration ซึ่งได้มีการกำหนดเกี่ยวกับเอกสารหลักฐานประกอบการยื่นคำขอการขึ้นทะเบียนตำรับยารวมถึงยาชีววัตถุที่เป็นวัคซีนสำหรับมนุษย์ พร้อมทั้งเอกสารประกอบการพิจารณาโดยให้เป็นไปตามคู่มือ/ หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุสำหรับมนุษย์ แบบ ASEAN HARMONIZATION ซึ่งทำให้ผู้ประสงค์จะยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาจะต้องดำเนินการตรวจสอบเอกสารให้ครบถ้วนและถูกต้องตามแบบตรวจสอบการยื่นเอกสารด้วยตัวเอง⁽⁴⁻⁵⁾ ทั้งนี้ตามหลักเกณฑ์วิธีการเงื่อนไขในการยื่นคำขอและในการพิจารณาทะเบียนตำรับยาที่เป็นวัคซีนสำหรับมนุษย์ที่เกี่ยวข้องมีดังต่อไปนี้

1. กฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. 2555
2. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดแบบคำขอและใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. 2556
3. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาอันตราย
4. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาควบคุมพิเศษ
5. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งกำหนดสิ้นอายุไว้ในฉลาก พ.ศ. 2543
6. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งคำเตือน การใช้ยาไว้ในฉลาก และที่เอกสารกำกับยา และข้อความคำเตือน
7. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2561
8. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งคำเตือน การใช้ยาไว้ในฉลาก และที่เอกสารกำกับยา และข้อความคำเตือน
10. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาที่ข้อมูลเหมือนตำรับยาที่ได้รับขึ้นทะเบียนไว้แล้วในชื่อการค้าใหม่
11. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่อง คู่มือการจดแจ้งข้อมูลความลับทางการค้าในการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. 2551
12. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาตามลักษณะความเสี่ยง (Risk-Based Approach Safety Monitoring Program) พ.ศ. 2560
13. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การแจ้งรายการเรียกเก็บยาคืนของผู้รับอนุญาตผลิต และนำหรือสั่ง ยาแผนปัจจุบันหรือยาแผนโบราณเข้ามาในราชอาณาจักร พ.ศ. 2555
15. คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุสำหรับมนุษย์ แบบ ASEAN HARMONIZATION
16. คู่มือแนวทาง/ หลักเกณฑ์กระบวนการขึ้นทะเบียนวัคซีนในประเทศไทย

17.หลักเกณฑ์ประกอบคู่มือประชาชนสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบัน ประเภทยาชีววัตถุที่เป็นชีววัตถุใหม่ ที่เป็นวัคซีนสำหรับมนุษย์

ตามนิยาม “ยาชีววัตถุ” ผลิตภัณฑ์วัคซีนจัดเป็น “ยาชีววัตถุ” โดยวัคซีนอาจแบ่งตามชนิดของเชื้อแอนติเจนที่ใช้ ซึ่งแต่ละชนิดจะมีกระบวนการผลิตที่มีความแตกต่างกัน ได้แก่

1. Live-attenuated bacteria vaccine เช่น Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine
2. Inactivated bacteria vaccine เช่น cholera และ pertussis vaccine
3. Live-attenuated virus vaccine เช่น measles, mumps และ yellow fever vaccine
4. Inactivated virus vaccine เช่น hepatitis A และ polio vaccine
5. Toxoids เช่น diphtheria และ tetanus vaccine
6. Pathogen-derived antigens เช่น hepatitis B, meningococcal, pneumococcal และ haemophilus influenza vaccines

โดยทั่วไปแม้จะพบว่า วัคซีนต่างชนิดกันจะมีรายละเอียดเนื้อหาที่อาจมีความแตกต่างกัน แต่เอกสารที่ใช้ประกอบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา [ASEAN COMMON TECHNICAL DOSSIER (ACTD) FOR THE REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE] สำหรับยาชีววัตถุใหม่และวัคซีนประกอบด้วย 4 ส่วน (Parts) ได้แก่

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

เอกสารส่วนที่ 2 (Part 2) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพของยา (QUALITY DOCUMENT)

เอกสารส่วนที่ 3 (Part 3) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลความปลอดภัยของยา : ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (SAFETY : NON – CLINICAL DOCUMENT)

เอกสารส่วนที่ 4 (Part 4) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลประสิทธิภาพของยา : ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (EFFICACY : CLINICAL DOCUMENT)

เอกสารส่วนที่ 1 (Part 1) : ประกอบด้วยเอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางผลิตภัณฑ์ (ADMINISTRATIVE DATA AND PRODUCT INFORMATION เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย 3 ตอน (Section) ได้แก่ ตอนที่ A, ตอนที่ B และ ตอนที่ C

ตอนที่ A : คำนำ (Introduction)

เป็นการกล่าวนำเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ยาที่จะขอขึ้นทะเบียน ให้ใช้ข้อความดังนี้

“เอกสารส่วนนี้เป็นข้อมูลทั่วไปและข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาซึ่งใช้ประกอบคำขอขึ้นทะเบียนยาแบบ ASEAN Harmonization ของผลิตภัณฑ์ยาชื่อ เลขรับที่”

ตอนที่ B : สารบัญญ (Table of Contents)

เป็นสารบัญญเอกสารทั้งหมดที่ยื่นในส่วนที่ 1

ตอนที่ C : เอกสารที่ยื่นประกอบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาในส่วนข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (Documents required for registration) มีดังนี้

1. แบบฟอร์มคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ได้แก่
 - 1.1 แบบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ASEAN HARMONIZATION (แบบ ย.1)
 - 1.2 รูปถ่ายยาที่ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาซึ่งแสดงรูปร่างลักษณะและสียาที่ชัดเจน
ข้อความที่กรอกในแบบฟอร์มให้ใช้ภาษาไทย/ภาษาอังกฤษ โดยใช้ภาษาไทยเป็นหลัก

2. หนังสือรับรองต่าง ๆ (Certificates)

2.1 กรณีที่ผลิตภัณฑ์ ผลิตภายในประเทศ ได้แก่

- สำเนาใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน สำเนาหนังสือรับรอง GMP ของผู้ผลิต

2.2 กรณีที่ผลิตภัณฑ์นำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักร

- สำเนาใบอนุญาตนำเข้าหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร
- GMP Clearance (หนังสือรับรอง GMP ผู้ผลิตยาในต่างประเทศ)
- หนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ยา (Certificate of Pharmaceutical Product) ตามรูปแบบที่แนะนำโดยองค์การอนามัยโลก หรือหนังสือรับรองการจำหน่าย (Certificate of Free Sale) หรือหนังสือรับรองรูปแบบอื่นที่มีเนื้อหาตามข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

3. ฉลาก (Labeling) ต้องมีข้อความครบถ้วนตามที่กำหนดไว้

4. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (Product Information) ต้องมีข้อความครบถ้วนตามที่กำหนดไว้

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

4.2 เอกสารกำกับยา (Package Insert, PI)

4.3 เอกสารข้อมูลสำหรับผู้ป่วย (Patient Information Leaflet, PIL)

แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยา

(1) ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีตัวยาสำคัญที่เป็นตัวยาใหม่ (New Biological Active Pharmaceutical Ingredients) Biotechnological Product และวัคซีน ต้องส่งเอกสาร SPC แต่หากผู้ยื่นคำขอไม่ประสงค์จะใช้ SPC เป็นเอกสารกำกับยาโดยจะใช้ PI เป็นเอกสารกำกับยาต้องส่ง PI มาให้พิจารณาด้วย

(2) ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุประเภทอื่น ๆ ที่มีใช้ New Biological Active Pharmaceutical Ingredients Biotechnological Products และวัคซีน ผู้ยื่นคำขอสามารถเลือกใช้ SPC หรือ PI เป็นเอกสารกำกับยาก็ได้ ทั้งนี้หากไม่ใช้ SPC เป็นเอกสารกำกับยา ไม่จำเป็นต้องยื่นเอกสารดังกล่าว

(3) ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุใหม่ทุกประเภทอาจใช้ PIL เป็นเอกสารกำกับยาร่วมกับ SPC/PI ได้แต่ไม่ให้ใช้ PIL เป็นเอกสารกำกับยาเพียงอย่างเดียว ทั้งนี้หากใช้ PIL เป็นเอกสารกำกับยาร่วมด้วยต้องส่ง PIL มาให้พิจารณาด้วย

(4) ต้องมีเอกสารกำกับยาภาษาไทย ส่วนภาษาอังกฤษหากมีให้ส่งมาด้วย สำหรับเอกสารกำกับยาภาษาอื่น ๆ ให้รับรองว่าใช้ตรงตามภาษาไทยที่ได้รับอนุญาต (กรณีส่งออกหากใช้ไม่ตรงตามภาษาไทยให้ส่งคำแปลเป็นภาษาไทยมาด้วย)

5. แบบ ผ.ย.8 หรือ น.ย.8 ที่ได้รับอนุมัติแล้ว

6. คำรับรองผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียน (Applicant declaration) ได้แก่

6.1 คำรับรองผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา

6.2 คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่/ยาชีววัตถุใหม่

6.3 คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาวัคซีน

6.4 คำรับรองการแจ้งข้อมูลการขึ้นทะเบียนยาในประเทศต่างๆ

6.5 คำรับรองการแจ้งข้อมูลสิทธิบัตรยา

6.6 คำรับรองอื่นๆ (ถ้ามี) เช่น

- คำรับรองในการส่งเอกสารเพิ่มเติมในการศึกษาความคงสภาพของยา
- คำรับรองเงื่อนไขในการขึ้นทะเบียนตำรับยาเฉพาะกลุ่ม (กรณียาที่จำหน่ายได้ เฉพาะในโรงพยาบาล/สถานพยาบาล)
- คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อการส่งออกต่างประเทศ
- หนังสือติดต่อระหว่างประเทศผู้ค้า หรือ Invoice หรือ Performa Invoice หรือ Letter of Credit (กรณีส่งออก)
- หนังสือแจ้งชื่อยาสำหรับส่งออก (กรณีที่มีชื่อยาสำหรับส่งออก)
- หนังสือมอบอำนาจ

7. ข้อมูลเปรียบเทียบข้อดี - ข้อเสียระหว่างยาใหม่ที่ขอขึ้นทะเบียนกับยาในกลุ่มการบำบัดรักษาโรคเดียวกันที่ได้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยแล้วทั้งในแง่ประสิทธิผลและความปลอดภัย

8. แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลทะเบียนตำรับยา

9. ผลวิเคราะห์ยาชีววัตถุซึ่งอยู่ภายใต้การดูแลของสถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

เอกสารส่วนที่ 2 (Part 2) : เอกสารหลักฐานแสดงคุณภาพของยา (Quality Document)

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

ตอนที่ A : สารบัญญ (Table of Contents)

เป็นสารบัญญเอกสารทั้งหมดที่ยื่นในส่วนที่ 2

ตอนที่ B : บทสรุปโดยรวมด้านคุณภาพ (Quality Overall Summary)

ตอนที่ C : เนื้อหาข้อมูล (Body of Data)

ตอนที่ D : เอกสารอ้างอิงที่สำคัญซึ่งได้รับการตีพิมพ์ (Key Literature References)]

สำหรับการยื่นเอกสารในส่วนที่ 2 นี้ โปรดดูรายละเอียดที่กำหนดไว้ในเอกสารเรื่อง "เอกสารที่ต้องยื่นในการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ (Biological Products) แบบ ASEAN HARMONIZATION จำแนกตามประเภทยาชีววัตถุ"

เอกสารส่วนที่ 3 (Part 3) : เอกสารหลักฐานแสดงความปลอดภัยของยา : ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (Safety : Non – clinical Document)

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

ตอนที่ A : สารบัญญ (Table of Contents)

เป็นสารบัญญเอกสารทั้งหมดที่ยื่นในส่วนที่ 3

ตอนที่ B : ภาพรวมของข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (Nonclinical Overview)

ตอนที่ C : บทสรุปของข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกในลักษณะคำบรรยายและตาราง (Nonclinical Summary : Written and Tabulated)

ตอนที่ D : รายงานการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (ตามที่ต้องการ) (Nonclinical Study Report) (as requested)

ตอนที่ E : รายการเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (List of Key Literature References)

สำหรับการยื่นเอกสารในส่วนที่ 3 นี้ โปรดดูรายละเอียดที่กำหนดไว้ในเอกสารเรื่อง "เอกสารที่ต้องยื่นในการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ (Biological Products) แบบ ASEAN HARMONIZATION จำแนกตามประเภทยาชีววัตถุ"

เอกสารส่วนที่ 4 (Part 4) : เอกสารหลักฐานแสดงประสิทธิภาพของยา : ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Study Report: Clinical Document)

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

ตอนที่ A : สารบัญญ (Table of Contents)

เป็นสารบัญญเอกสารทั้งหมดที่ยื่นในส่วนที่ 4

ตอนที่ B : ภาพรวมของข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Overview)

ตอนที่ C : บทสรุปของข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Summary)

ตอนที่ D : ตารางรายงานการศึกษาทางคลินิกทั้งหมด (Tabulated Listing of All Clinical Studies)

ตอนที่ E : รายงานการศึกษาทางคลินิก (ถ้ามี) (Clinical Study Reports) (If applicable)

ตอนที่ F : รายการเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (List of Key Literature References)

สำหรับการยื่นเอกสารในส่วนที่ 4 นี้ โปรดดูรายละเอียดที่กำหนดไว้ในเอกสารเรื่อง “เอกสารที่ต้องยื่นในการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ (Biological Products) แบบ ASEAN HARMONIZATION จำแนกตามประเภทยาชีววัตถุ

การแสดงข้อมูลคุณภาพของวัคซีน (Quality Documents)

เนื้อหาโดยทั่วไปในเอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาวัคซีนด้านคุณภาพ จะประกอบด้วยรายละเอียดของเนื้อหาที่เป็นหลักๆอยู่ 2 ส่วน คือส่วนที่เป็นข้อมูลรายละเอียดของกระบวนการผลิตวัคซีน และการควบคุมคุณภาพ ซึ่งทั้งสองส่วนนี้จะต้องมีความสอดคล้องกันตามรายละเอียดที่ต้องประกอบด้วย process analytical method, vaccines characteristic ตั้งแต่กระบวนการผลิตและควบคุมคุณภาพของ seed, master cell bank ไปจนถึงการได้มาของวัคซีนที่เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ซึ่งขั้นตอนเหล่านี้เป็นปัจจัยพื้นฐานที่มีความสำคัญมากต่อการพิสูจน์ผลิตภัณฑ์วัคซีนทั้งในแง่ คุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย อย่างไรก็ตาม ข้อมูลในเอกสารด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุรวมถึงวัคซีนนั้น จะประกอบด้วยเนื้อหารายละเอียดที่กล่าวถึงกระบวนการผลิตยาชีววัตถุโดยทั่วไปจะมีความซับซ้อนเนื่องจากมีขั้นตอนที่มีความแตกต่างจากกระบวนการผลิตยาเคมีแล้ว ยังจะต้องกล่าวถึงรายละเอียดของกระบวนการผลิตที่จะต้องแสดงถึงปัจจัยที่ดีในการผลิตของการผลิตยานั้นๆ ว่าด้วย key elements ของโรงงานหรือสถานที่ผลิตที่ต้องได้รับการออกแบบอาคารที่ได้มาตรฐานเป็นไปตามข้อกำหนด GMP เริ่มตั้งแต่กระบวนการผลิต การติดตั้งเครื่องมือ ความไวของอุปกรณ์การผลิต การวางแผนการผลิต ตลอดจนบุคคลากร ขั้นตอนกระบวนการเตรียมสารตั้งต้น (seed) เพื่อเข้าสู่กระบวนการ expansion นำไปสู่ fermentation แล้วนำผลผลิตที่ได้เข้าสู่กระบวนการทำให้บริสุทธิ์ (purification) เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ออกมา อีกทั้งกระบวนการผลิตชีวภาพในระดับอุตสาหกรรมยาชีววัตถุนั้นยังแบ่งเป็น 2 ส่วน ได้แก่

1. กระบวนการ Upstream Process เป็นขั้นตอนที่ทำให้เซลล์เจริญเติบโตและผลิตสารที่ต้องการออกมา ซึ่งยังมีสิ่งเจือปนอื่นๆอยู่ด้วย ดังนั้นสารที่ได้จากกระบวนการผลิตนี้จึงยังเป็นสารหยาบ (crude) โดยหลักการแล้ว ขั้นตอนนี้เป็นการเพิ่มจำนวน seed ให้ได้จำนวนมากขึ้น ในทางปฏิบัติจะไม่ใส่ seed จำนวนน้อยลงในถังหมักขนาดใหญ่เนื่องจากจะทำให้ต้องใช้เวลานานในการเลี้ยงเชื้อ จึงใช้การเลี้ยงในระดับ scale up โดยต้องเตรียมเชื้อและคัดเลือกเพื่อแน่ใจว่าไม่มีการปนเปื้อน และได้สายพันธุ์ที่ให้ผลผลิตสูง เรียกว่ากระบวนการ

Inoculum preparation จากนั้นนำมาทำให้ความเป็นพิษลดลง (Genetic modification) การเตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อ (Preparation of culture media) และกระบวนการหมัก (Fermentation) โดยการเลี้ยงเซลล์ใน Fermenter ที่มีความเหมาะสม

2. กระบวนการ Downstream Process เป็นขั้นตอนของกระบวนการแยกสารจากผลผลิตจากการเลี้ยงเซลล์ใน fermenter ที่ต้องการออกมาโดยแยกส่วนน้ำและตัวเซลล์ออกจากกัน ถ้าต้องการอยู่ใน media ซึ่งทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีความเจือจางสูงจึงจำเป็นต้องผ่านการทำ concentration เพื่อกำจัดน้ำออก โดยใช้เทคนิค solid-liquid extraction, centrifugation เป็นต้น แต่ถ้าสารหรือผลิตภัณฑ์ที่ต้องการอยู่ในเซลล์แตกโดยใช้ homogenizer, bead milling หรือ osmotic shock แล้วจึงเข้าสู่กระบวนการ Purification โดยส่วนใหญ่จะใช้ column chromatography ที่มีกระบวนการที่ทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการมีความบริสุทธิ์ตามต้องการ จากนั้นจะเข้าสู่การเตรียมสารเป็นวัตถุดิบตัวยาสำคัญ (drug substance) เพื่อผลิตเป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปโดยการเติมสารจำพวก adjuvant, stabilizer, tonicity เป็นต้น

ดังนั้นกิจกรรมการผลิตยาชีววัตถุที่ส่วนใหญ่เป็นการทำให้สิ่งมีชีวิตผลิตสารที่ต้องการออกมานี้ แล้วนำผลผลิตที่ได้ขึ้นมาเข้าสู่กระบวนการทำให้บริสุทธิ์ (Purification) ซึ่งวัตถุดิบตั้งต้น/สารตั้งต้น (Starting materials) มักจะเป็นสิ่งมีชีวิตที่ อาจเกิดการผันแปรเปลี่ยนแปลงได้อย่างรวดเร็วอยู่ตลอดเวลาจากปัจจัยทั้งภายในและภายนอกต่างๆ เช่น ค่า pH สภาพการเพาะเลี้ยงที่เปลี่ยนแปลงหรือเบี่ยงเบนไป ปริมาณออกซิเจน จึงส่งผลให้การผลิตยาชีววัตถุจะต้องมีกระบวนการควบคุมการผลิต (In-process control) มากกว่ากระบวนการผลิตยาเคมี ตลอดจนกระบวนการทดสอบ (Testing) ในแต่ละขั้นตอนต่างๆอีกมากมายด้วย

อย่างไรก็ดี สำหรับกระบวนการผลิตวัคซีนนั้น แหล่งของวัตถุดิบที่นำมาผลิตอาจมีหลากหลายชนิด เช่น แบคทีเรีย จะเลี้ยงใน fermenter หรือถ้าเป็น scale เล็กอาจเป็นการเลี้ยงใน flake หรือ plate หากเป็นการผลิตระดับ scale ใหญ่จะทำการเลี้ยงในเครื่องมืออุปกรณ์ที่เรียกว่า bioreactor ซึ่งเป็นเครื่องมือที่มีอุปกรณ์การควบคุม environmental factors โดยการดำเนินการเพาะเลี้ยงนี้จะแตกต่างกันตามชนิดของอุปกรณ์เครื่องมือที่ใช้ ส่วนการเลี้ยงเชื้อไวรัสนั้นจะไม่สามารถกระทำได้เหมือนการเพาะเลี้ยงแบคทีเรีย เนื่องจากจะต้องใช้ระบบการเพาะเลี้ยงแบบ host system คือจะต้องมีการเลี้ยงใน host ก่อน จากนั้นจึงนำไวรัสเข้าไป infect ใน host (host ที่ใช้เลี้ยงไวรัส ส่วนใหญ่ได้แก่ animal tissue) ในปัจจุบันได้มีความก้าวหน้าในการพัฒนาการหลีกเลี่ยงการใช้ animal tissue เป็น host บางครั้งอาจพบการปนเปื้อนของไวรัสอื่นๆปะปนอยู่ ซึ่งอาจมีผลด้านความปลอดภัยของผู้ได้รับวัคซีน จึงพยายามปรับเปลี่ยนวิธีการผลิตโดยการใช้วิธีการผลิตแบบ cell culture เป็น host เช่น การเลี้ยง chick embryo cell เป็นต้น การผลิต recombinant protein อาจใช้เซลล์ที่เป็น prokaryote หรือ eukaryote ในกระบวนการผลิต อีกทั้งในปัจจุบันมี mammalian cell หลายชนิดที่สามารถนำมาใช้ในกระบวนการผลิตวัคซีน เช่น Vero cell, BHK cell, MDCK cell, CHO cell เป็นต้น ทั้งนี้อาจพิจารณาความแตกต่างของกระบวนการผลิตวัคซีนแต่ละชนิดดังนี้

1. Inactivated Vaccine เป็นวัคซีนที่ได้จากการเลี้ยงจุลชีพให้เจริญเติบโตแล้วทำให้หมดฤทธิ์หรือทำให้เชื้อตายด้วยสารเคมีหรือความร้อน หรือทั้งสองอย่าง โดยประสิทธิภาพของวัคซีนยังคงอยู่ แต่เนื่องจากวัคซีนชนิดนี้ยังมีความเสี่ยงต่อการก่อโรค จึงต้องมีกระบวนการทดสอบว่าหลังจากฉีดเข้าไปใน

สัตว์ทดลองแล้ว เชื่อไม่สามารถเจริญได้ อีกทั้งยังต้องควบคุมปริมาณสารเคมีที่ใช้ เช่น การใช้สาร formalin ในการ Inactivatedจะต้องใช้ในปริมาณต่ำ แต่ยังคงเป็นขนาดที่เพียงพอต่อประสิทธิภาพในการทำให้กระบวนการนี้สมบูรณ์

2. Live-attenuated Vaccine เป็นวัคซีนที่มีการทำให้เชื้ออ่อนฤทธิ์ลงโดยจะต้องมีความรู้ ว่า ส่วนใดของเชื้อที่ให้มิพิษและ ส่วนใดเป็น antigen ซึ่งจากความรู้นี้อาจต้องนำชิ้นส่วนที่ทำให้เกิดพิษออกก่อนแล้วทำให้เชื้ออ่อนฤทธิ์จนไม่สามารถทำให้ติดเชื้อหรือก่อโรคได้ และมีการปรับปรุงให้เชื้อมีโครงสร้างใหม่ที่คล้ายเดิมและปราศจากพิษ แต่ยังคงเป็น organism ที่สามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้างแอนติบอดีได้ เพื่อนำไปใช้ในกระบวนการผลิตวัคซีน

3. Pathogenic-derived Antigens เป็นสารสกัดแอนติเจนที่เป็นพิษออกจากตัวเชื้อ หรืออาหารเลี้ยงเชื้อ หรือจากการตัดต่อหรือถ่ายยีนเข้าสู่เชื้อ *E.coli* เพื่อให้ผลิตโปรตีนชนิดนั้นออกมา เช่นกรณีของ subunit vaccine โดยต้องทราบว่า ส่วนใดของสารพันธุกรรมของเชื้อสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ แล้วจึงนำไปตัดต่อกับ DNA (Vector) ต่อจากนั้นนำเข้าสู่เซลล์ของแบคทีเรียเพื่อให้เซลล์นั้นสร้างโปรตีนที่ต้องการต่อไปซึ่งกระบวนการนี้จะใช้หลักการคล้ายกับการผลิต recombinant protein หรือวัคซีนบางชนิดในอดีตที่รู้ว่า toxin นั้นมีฤทธิ์เป็น antigen ซึ่งเราไม่สามารถนำเอา toxin นั้นมาใช้ได้ทันทีก่อนไปผ่านกระบวนการทำให้หมดฤทธิ์ก่อน

4. Recombinant Vaccine เป็นวัคซีนที่ใช้ vector cell ของวัคซีนที่มีอยู่แล้ว ทำการตัดเอายีนของ organism ที่ต้องการมาเชื่อมต่อกับ vector ซึ่งจะทำได้ live carrier ที่เป็น subunit vaccine ดังนั้นตลอดกระบวนการผลิตวัคซีนแต่ละขั้นตอนจะมี variation ค่อนข้างสูง วัคซีนบางชนิดจึงใช้เวลาผลิตนาน กระบวนการผลิตของวัคซีนแต่ละชนิดนั้นก็ยังคงมีความแตกต่างกันอย่างสิ้นเชิง การผลิตวัคซีนในแต่ละชนิดก็จะต้องมีสายพันธุ์ (strain) ของเชื้อจุลชีพที่ใช้ผลิตเก็บเป็น master seed bank ทั้งนี้ต้องมีกระบวนการตรวจสอบการปนเปื้อน (contaminate), ความคงตัว (stability) และคุณสมบัติต่างๆของ seed นอกจากนี้แล้ว การกำหนด Specification (spec) ของผลิตภัณฑ์วัคซีน จะต้องตั้งให้สัมพันธ์กับ 3 เรื่องหลักๆ ได้แก่ safety, quality และ efficacy โดยต้องคำนึงถึงกระบวนการที่ใช้ในการผลิตด้วย และจะต้องนำ variation ที่เกิดขึ้นจากกระบวนการผลิตทางชีวภาพที่มีความหลากหลายมาเป็นปัจจัยหนึ่งในการกำหนดค่านี้อย่างโดยควรต้องกำหนดค่า ช่วง (range) ของ variation นี้ให้แคบที่สุด โดยการทำให้ Process Validation ซึ่งการทำ Process Validation นี้เป็นการแสดงให้เห็นว่า ใน critical point ของการผลิตยังสามารถกระทำซ้ำให้ได้ผลผลิตเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพ เพื่อให้มั่นใจว่า การผลิตวัคซีนแต่ละรุ่นการผลิตมีความคงที่มากที่สุด เช่น ขั้นตอน inactivated จัดอยู่ในขั้นตอนประเภทที่เป็น incrucial step เพราะเป็นขั้นตอนที่ทำให้สายพันธุ์ก่อโรคไม่สามารถก่อให้เกิดโรคได้ ซึ่งในขั้นตอนดังกล่าวนี้จะต้องมีการกำหนดให้สามารถพิสูจน์ได้ว่า กระบวนการ Inactivation ได้เกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์ โดยไม่ทำลายฤทธิ์ของแอนติเจน หรือในกรณีของ split vaccine ขั้นตอนของการ split จัดเป็น critical process ซึ่งเมื่อผ่านขั้นตอนนี้แล้ว ความเป็น antigenicity ของวัคซีนต้องยังคงอยู่ โดยต้องพิสูจน์ให้ได้ว่าสามารถทำลายไวรัสได้จริง และวัคซีนมีคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย เป็นต้น อย่างไรก็ตาม Variation อาจไม่ได้เกิดจากกระบวนการผลิตเพียงอย่างเดียว แต่ยังมีปัจจัยด้านวิธีวิเคราะห์ที่เลือกใช้ โดย

ปัจจัยทั้งหมดนี้ต้องนำมากำหนดเพื่อให้ได้ค่าช่วงนี้แคบที่สุด โดยการทำให้ analytical method validation ทั้งนี้ การกำหนดคุณภาพของวัคซีนยังควรต้องกำกับด้วย International Standard อีกทั้งยังต้องผ่านกระบวนการรับรองรุ่นการผลิตเพื่อเป็นการสร้างความเชื่อมั่นในคุณภาพของวัคซีนก่อนออกจำหน่ายหรือส่งมอบไปยังผู้ใช้อีกด้วย โดยเอกสารที่ใช้การพิจารณาออกหนังสือรับรองรุ่นการผลิตจะประกอบด้วย เอกสารสรุปกระบวนการผลิต (Summary Production Protocol) ของวัคซีนรุ่นการผลิตนั้นๆ รวมทั้งการตรวจวิเคราะห์เพื่อยืนยันคุณภาพตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในหัวข้อทดสอบบางหัวข้อที่สำคัญตามความเหมาะสม⁽⁹⁾

นอกจากรายละเอียดตามที่กล่าวข้างต้นสำหรับวัคซีนทั่วไปแล้ว ยังมีข้อมูลรายละเอียดที่มีความจำเพาะสำหรับวัคซีนโรคไข้หวัดใหญ่ (Flu vaccine หรือ Influenza vaccine) ซึ่งสามารถจำแนกตามลักษณะการใช้ 2 ชนิด ได้แก่

1. Pandemic Influenza Vaccine เป็นวัคซีนชนิด monovalent ประกอบด้วย influenza virus สายพันธุ์ A เพียงชนิดเดียว และองค์การอนามัยโลกประกาศให้ใช้วัคซีนชนิดนี้เมื่อเกิดการระบาด (pandemic)

2. Seasonal Influenza Vaccine เป็นวัคซีนชนิด trivalent ซึ่งประกอบด้วย influenza virus สายพันธุ์ A จำนวน 2 สายพันธุ์และ สายพันธุ์ B จำนวน 1 สายพันธุ์และองค์การอนามัยโลกประกาศให้ใช้วัคซีนชนิดนี้เมื่อเกิดการระบาดตามฤดูกาล

ทั้งนี้วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่มักมีการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์ที่ระบาดทุกปี และไม่มี cross protection เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของเชื้อโรค ดังนั้นจึงต้องมีการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์ที่ผลิตทุกปี โดยปกติหากมีการเปลี่ยนสายพันธุ์ของวัคซีนชนิดใด มักจะจัดเป็น วัคซีนชนิดใหม่ แต่สำหรับวัคซีนชนิดนี้มีข้อยกเว้นคือ การเปลี่ยนสายพันธุ์ประจำปีของวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ จะจัดเป็นรายการที่สามารถยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงได้ ไม่ต้องยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ ทั้งนี้ข้อมูลที่ได้มีการพิสูจน์แล้วจึงไม่ต้องมีการดำเนินการจัดทำซ้ำอีกครั้ง ยกเว้นจะมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตที่มีผลกระทบต่อคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของวัคซีน

การแสดงผลความปลอดภัยของยา : ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (Safety : Non - clinical Document)

โดยทั่วไป เนื้อหาในส่วนของการศึกษาวิจัยที่ไม่ใช่การทดลองในมนุษย์ (Non-clinical Study) เป็นรายละเอียดเกี่ยวกับการศึกษาข้อมูลด้านความปลอดภัยของวัคซีนโดยการนำผลการทดสอบที่ได้ในระดับห้องปฏิบัติการไปใช้ในการศึกษาการวิจัยวัคซีนในระดับคลินิก โดยวัคซีนเป็นผลิตภัณฑ์นำมาใช้เพื่อป้องกันโรคในคนที่มีสุขภาพปกติ จึงต้องเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องมีความปลอดภัยสูง ซึ่งแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาที่จะใช้ในผู้ป่วย ดังนั้นจึงต้องสามารถอธิบายคุณลักษณะและความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน โดยเป็นการศึกษาความเป็นพิษของวัคซีนขั้นเริ่มต้น ก่อนที่จะดำเนินการศึกษาวิจัยในมนุษย์ เพื่อให้ทราบถึงระดับความเป็นพิษที่อาจเกิดขึ้นได้จากสารที่เป็น active ingredients หรือจากสารอื่นๆในผลิตภัณฑ์ หรือจากกระบวนการผลิตวัคซีนที่แตกต่างกัน โดยการทดสอบแบบ *In vivo* เป็นการทดสอบในสัตว์ทดลองแบบเฉียบพลัน (acute) การทดสอบความเป็นพิษ

แบบกึ่งเรื้อรัง (sub chronic) หรือ การทดสอบความเป็นพิษแบบเรื้อรัง (chronic) และ *In vitro* เป็นการทดสอบในหลอดทดลองโดยเป็นการประเมินผลการทดสอบความเป็นพิษต่อพันธุกรรม หรือการทดสอบ cell transformation ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม แม้อาจไม่พบผลของอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการทดสอบวัคซีนหรือยาในสัตว์ทดลองเบื้องต้น ก็ยังไม่สามารถนำมาบ่งชี้ได้ว่า วัคซีนหรือยาชนิดนี้เมื่อให้ในมนุษย์จะมีผลเช่นเดียวกันกับผลที่ได้จากการทดลองในสัตว์ทดลอง

ข้อมูลรายละเอียดตามเนื้อหาในรูปแบบการศึกษา (non-clinic studies for vaccines) มีหลายส่วนประกอบกัน ได้แก่ ข้อมูลเกี่ยวกับเภสัชวิทยาปฐมภูมิ (Primary Pharmacology) ที่เป็นการทดสอบคุณสมบัติของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน และการทดสอบ Challenge study เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการป้องกันโรคของวัคซีนในสัตว์ทดลอง ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ของวัคซีนที่มีการใช้สารชนิดใหม่หรือสารช่วยชนิดใหม่ (adjuvant) และข้อมูลการทดสอบความเป็นพิษ หรือพิษวิทยา (Toxicology) เพื่อประเมินความเสี่ยงของความเป็นพิษต่อสิ่งมีชีวิต ในรูปแบบต่างๆ เช่น ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาเพียงครั้งเดียว ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำๆ (Repeat-dose toxicity study) เพื่อนำข้อมูลมาใช้ในการคำนวณหาปริมาณขนาดการใช้วัคซีนที่เหมาะสม (dose) นอกจากนี้ยังต้องมีข้อมูลการประเมินความเสี่ยง (Risk Assessment) ที่รวมรายละเอียดของกระบวนการประเมินความเสี่ยงของสารที่ใช้ทดสอบในสัตว์ทดลองและทำการอนุมานผลไปยังการใช้ในมนุษย์ ได้แก่ การแสดงข้อมูลที่กล่าวถึงอันตรายของสารนั้นๆ (Hazard Identification) การประเมินการตอบสนองต่อปริมาณขนาดของสารที่ใช้ (Dose-response Assessment) การกล่าวถึงลักษณะความเสี่ยง (Risk Characterization) และการประเมินความเสี่ยงจากการสัมผัส (Exposure Assessment) เป็นต้น

การแสดงผลประสิทธิภาพของวัคซีน (Efficacy: Clinical Study Documents)

ข้อมูลรายละเอียดเนื้อหาที่ใช้แสดงผลประสิทธิภาพของวัคซีน จะต้องสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงความรู้ความเข้าใจในการศึกษาทางคลินิก ซึ่งตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้กำหนดหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการศึกษาวิจัยทางคลินิกของยาและวัคซีนที่ใช้ในการศึกษาวิจัยทางคลินิก ให้มีความสอดคล้องเป็นไปตามมาตรฐานสากลด้านการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice: GCP) ด้านการปฏิบัติทางห้องปฏิบัติการที่ดี (Good Laboratory Practice: GLP) และด้านการผลิตที่ดี (Good Manufacturing Practice: GMP) ทั้งนี้จะต้องบ่งบอกถึงประวัติของผลิตภัณฑ์นั้นๆ รวมถึงแผนการในอนาคต โดยจะต้องเชื่อมโยงกับผลิตภัณฑ์จากแหล่งอื่นด้วย ดังนั้น เอกสารรายละเอียดเกี่ยวกับ key literature references ในการศึกษาทางคลินิกจะต้องประกอบด้วย การทบทวนวรรณกรรมเป็นอย่างดี เพราะเป็นปัจจัยที่มีความสำคัญในการจัดทำ การวิจัยทางคลินิกหรือการศึกษาในทุกๆ ด้าน ซึ่งจะสะท้อนไปยังการออกแบบ protocol การจัดทำรายงานนำเสนอ และวิจารณ์ผลการศึกษา รวมถึงการนำไปสู่การจัดทำเอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับวัคซีนได้อย่างเหมาะสม โดยรายงานผลทางคลินิกที่ต้นนั้น จะต้องมีย่อยรายละเอียดที่เน้นให้เห็นถึงประสิทธิภาพ ความปลอดภัยและประโยชน์ที่ได้ตลอดจนความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์วัคซีนทั้งนี้ในเอกสารบทสรุป Clinical summary ก็จะต้องเชื่อมโยงถึงการพัฒนาด้านผลิตภัณฑ์วัคซีนนั้นๆ จากห้องปฏิบัติการไปสู่การศึกษารูปแบบที่ไม่ใช่การศึกษาทาง

คลินิก (non-clinical study) ตลอดจนการศึกษาทางคลินิก ซึ่งเนื้อหารายละเอียดของการศึกษาทางคลินิกของยา และวัคซีนแบ่งออกเป็น Phase ต่างๆ ดังนี้

Phase I เป็นการศึกษาด้านความปลอดภัยและการทดลองครั้งแรกในมนุษย์

Phase II เป็นการศึกษาด้านความปลอดภัย หรือผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

Phase III เป็นการศึกษาด้านประสิทธิภาพของยาหรือวัคซีนนั้นๆ

Phase IV เป็นการขึ้นทะเบียนยาหรือวัคซีน

ประการสำคัญสำหรับรายละเอียดเอกสาร Clinical summary จะประกอบด้วยสรุปถึง end point ของวัคซีนชนิดนั้นๆ เช่น ทางด้าน immunology end point โดยสรุปผลการทดสอบชนิดต่างๆซึ่งอยู่ใน การศึกษาทางคลินิกว่า ในแต่ละการทดสอบมีความเกี่ยวข้องสัมพันธ์กันอย่างไร ซึ่งควรจะต้องมีรายละเอียดแสดง วิธีการและคำนิยามกำกับในการศึกษาไว้ให้ชัดเจน หรือเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงขนาดการใช้วัคซีนหรือโดส ในการ ใช้วัคซีนในแต่ละการศึกษา ก็จะต้องเขียนสรุปไว้ให้ชัดเจน โดยรวบรวมผลการศึกษาและการวิเคราะห์ข้อมูลโดย รวบรวมสถิติการวิจัยให้ครบถ้วน สำหรับกลุ่มตัวอย่างประชากรนั้น มีประโยชน์มากในการศึกษาทางด้านความ ปลอดภัย โดยรวบรวมข้อมูลทั้งหมดจากแต่ละการศึกษา แล้วจึงทำการเปรียบเทียบกัน แต่การศึกษาทางด้าน ประสิทธิภาพในแต่ละการศึกษาแยกกัน โดยต้องสังเกตว่า ข้อมูลของแต่ละการศึกษาและข้อมูลในกลุ่มย่อยเป็นไป ในทิศทางเดียวกันหรือไม่ หากผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกัน มีค่าประสิทธิภาพเป็นเท่าไร ข้อมูล รายละเอียดเหล่านี้ จะเป็นตัวสะท้อนและเป็นข้อมูลที่ใช้สนับสนุนในการจัดทำฉลากและเอกสารกำกับยา ซึ่งเป็น เอกสารที่มีความสำคัญมากเนื่องจากเป็นข้อมูลรายละเอียดที่จัดทำขึ้นสำหรับผู้ไ้ยาโดยตรง ในบางประเทศ กำหนดให้มีข้อมูลรายละเอียดครบถ้วน จึงทำให้มีความยาวของเอกสารกำกับยาก่อนข้างมาก สำหรับประเทศไทย กรณีที่เป็นการแปลเอกสารกำกับยาสำหรับวัคซีนนำเข้า จากภาษาอังกฤษเป็นภาษาไทยตามข้อกำหนดการขึ้น ทะเบียนตำรับยานั้น อาจเกิดปัญหาการใช้ภาษาที่มาจาก การแปลโดยตรง และอาจไม่ใช่ภาษาที่ใช้ในทาง การแพทย์ ทำให้การสื่อความหมายโดยเฉพาะในหัวข้อที่มีความสำคัญ เช่น การใช้ยา เกิดความคลาดเคลื่อนหรือ ทำให้เกิดความเข้าใจผิดได้

เอกสารแสดงข้อมูลทั่วไปของวัคซีน (Administrative data and Product information)

โดยทั่วไป เอกสารในส่วนนี้เป็นข้อมูลรายละเอียดที่เป็นไปตามข้อกำหนดและกฎหมายของแต่ละประเทศ ที่แตกต่างกันไป โดยรายละเอียดและเนื้อหาของเอกสารในส่วนนี้จะประกอบด้วยเอกสารดังต่อไปนี้

1. แบบคำขอที่มีข้อมูลรายละเอียดทั่วไปของผลิตภัณฑ์ ที่เรียกว่า Application form
2. หนังสือรับรองต่างๆ (Certificates) เช่น CPP หรือ GMP
3. ฉลากผลิตภัณฑ์
4. เอกสารกำกับยา (Product information: SmPC/PI/PIL)

5. คำขอตัวอย่างยา
6. คำรับรองต่างๆ(รวมถึงคำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาวัคซีน ด้วย)
7. ข้อมูลเปรียบเทียบข้อดีข้อเสียระหว่างยาใหม่ที่ขอขึ้นทะเบียนยาในกลุ่มการรักษาโรคเดียวกันที่ได้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยแล้วทั้งในแง่ประสิทธิผลและความปลอดภัย
8. ผลวิเคราะห์ยาชีววัตถุ รวมถึงวัคซีนจากสถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

เป็นต้น

ทั้งนี้ จะเห็นว่า เอกสารที่นำมาใช้ประกอบการยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนนี้ จะประกอบด้วยหัวข้อที่มีรายละเอียดอยู่ค่อนข้างมากมายหลายส่วน อีกทั้งมีความจำเฉพาะตามประเภทของวัคซีนแต่ละชนิดอีกด้วย ทั้งนี้ การพิจารณาในส่วนของเนื้อหารายละเอียดที่เป็นข้อมูลทางวิชาการ ในการนำมากล่าวอ้างโดยแต่ละส่วนนั้น จะมีเกณฑ์ข้อกำหนดที่นำมาใช้ในการพิจารณาความถูกต้องและความเหมาะสมตามหลักวิชาการที่เป็นสากล ซึ่งมักจะเป็นเกณฑ์ข้อกำหนดที่เฉพาะเจาะจงสำหรับวัคซีนแต่ละชนิดด้วย ดังนั้นเมื่อผู้ผลิตมีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา จึงมักจะกระทบกับเนื้อหารายละเอียดและข้อมูลที่ได้ยื่นประกอบการพิจารณาพร้อมคำขอขึ้นทะเบียนตามที่ได้กล่าวมาแล้ว

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันและวัคซีน

หลักการทั่วไปของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาหรือผลิตภัณฑ์วัคซีนสำหรับมนุษย์มักเกิดขึ้นได้เสมอ ตั้งแต่ผู้ผลิตสู่กระบวนการผลิต กระบวนการวิเคราะห์หรือทดสอบ หรือการปรับเปลี่ยนข้อกำหนดมาตรฐานของยา ตลอดจนข้อมูลการใช้ยา ความปลอดภัยของยาหรือข้อมูลทั่วไปตามที่แสดงในฉลาก และเอกสารกำกับยา ทั้งนี้ด้วยวัตถุประสงค์เพื่อปรับปรุงคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ หรือเพื่อปรับปรุงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของกระบวนการผลิตหรือข้อกำหนดมาตรฐานที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ดังนั้นกฎระเบียบของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงหลังการอนุมัติทะเบียนตำรับยาจึงเป็นหนึ่งในองค์ประกอบที่มีความสำคัญยิ่งต่อการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาหรือวัคซีน เพื่อให้แน่ใจว่าผลิตภัณฑ์ที่วางจำหน่ายอยู่ในท้องตลาดก่อนหน้าและหลังจากที่ได้อนุญาตให้มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยานั้นๆ มีคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยตามมาตรฐานที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้

ปัจจุบันเมื่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้รับขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้แล้วโดยผ่านกระบวนการประเมินคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นกระบวนการหนึ่งในการกำกับดูแล โดยอาศัยความรู้ทางวิชาการทั้งด้านการผลิต การควบคุมคุณภาพ การศึกษาวิจัยทางคลินิก และที่ไม่ใช่คลินิก รวมถึงการวิเคราะห์ความเสี่ยงที่มาใช้ในการประเมินตลอดจนประกาศ หลักเกณฑ์ คู่มือ มาตรฐานต่างๆทั้งในประเทศและที่เป็นสากล ตามหลักการ risk-benefit base analysis เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยตลอดเวลาที่ผลิตภัณฑ์ได้วางจำหน่ายอยู่ในท้องตลาด อย่างไรก็ตาม เมื่อผลิตภัณฑ์ยาได้รับอนุญาตให้วางจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว อาจมีความจำเป็นจะต้องแก้ไขรายละเอียดในบางรายการในทะเบียนตำรับยาตามเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้รับขึ้นทะเบียนนี้ไว้แล้ว โดยจะต้องดำเนินการตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 มาตรา 82 ที่ได้กำหนดให้ผู้รับอนุญาตที่ประสงค์ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาหรือการแก้ไขรายการในทะเบียนตำรับยาจะต้องยื่นคำขอต่อพนักงานเจ้าหน้าที่พร้อมด้วยเอกสารหรือหลักฐานตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ทั้งนี้เมื่อปี พ.ศ. 2556 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ประกาศกำหนดแนวทางการกำกับดูแลเกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการยาในทะเบียนตำรับยาที่ได้รับขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้แล้วขึ้นเป็นครั้งแรก โดยหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันตามอาเซียน ได้ถูกนำมาใช้เป็นหลักเกณฑ์ในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้รับขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้แล้วทั้งนี้รวมถึงวัคซีนและผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอื่นๆด้วย

ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา

ตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่องกำหนดเอกสารหรือหลักฐานการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบัน ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 130 ตอนพิเศษ 103 ง เมื่อวันที่ 21 สิงหาคม 2556 ได้กำหนดเงื่อนไขวิธีการและแนวทางการจัดเตรียมรายละเอียดเกี่ยวกับเอกสารหลักฐาน ตลอดจนข้อมูลทางวิชาการที่ใช้อ้างอิงเพื่อประกอบการยื่นคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันตามหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันตามอาเซียน⁽³⁾ โดยแบ่งเป็น 2 ประเภท ได้แก่

1. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับหลัก (Major Variation - MaV) หมายถึง การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้แล้วโดยอาจมีผลกระทบต่ออย่างมากและ/หรือโดยตรงต่อคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยา ทั้งนี้ไม่ใช่คำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับรอง (Minor Variation) ตามนิยามที่กำหนดไว้และ ไม่ใช่การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เข้าข่ายต้องยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา

2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับรอง - ต้องได้รับอนุมัติก่อน (Minor Variation (Prior Approval)- MiV-PA) และ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับรอง - ต้องแจ้งก่อน (Minor Variation (Notification) - MiV-N) หมายถึง การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้แล้วโดยอาจมีผลกระทบน้อย หรือไม่มีผลกระทบต่อคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยา ทั้งนี้การยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาดังกล่าวจะต้องกระทำโดยผู้รับอนุญาตโดยใช้หลักเกณฑ์นี้เป็นแนวทางพื้นฐานในการดำเนินการและการตรวจสอบคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงฯ โดยเจ้าหน้าที่ผู้ประเมินภายในและผู้ประเมินภายนอกที่ได้รับการแต่งตั้งจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ตลอดจนผู้รับอนุญาตสามารถใช้ประโยชน์ในการจัดเตรียมเอกสารหลักฐานเพื่อประกอบการยื่นคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาได้อย่างถูกต้อง ทั้งนี้ในแต่ละหัวข้อการแก้ไขเปลี่ยนแปลงฯ ได้กำหนดองค์ประกอบหลักไว้ 2 ส่วน ได้แก่ เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง และเอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา โดยกำหนดเพิ่มเติมสำหรับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่เป็นยาชีววัตถุ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา สงวนสิทธิ์ที่จะเรียกขอเอกสารตามหลักวิชาการเพิ่มเติมตามความเหมาะสม และการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันบางรายการตามหลักเกณฑ์นี้ อาจเข้าข่ายต้องยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาโดยกำหนดให้ผู้รับอนุญาตจะต้องดำเนินการตามความเหมาะสม

นอกจากนี้แล้วสำนักยายังได้ประกาศกำหนดกระบวนการงานและระยะเวลาการพิจารณาเกี่ยวกับคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่เป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับรองบางชนิดที่ไม่ซับซ้อนในการพิจารณาอนุญาตโดยเจ้าหน้าที่ ตามประกาศลงวันที่ 4 พฤษภาคม 2561 ได้แก่ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับการเพื่อชื่อยาเพื่อส่งออก การเพิ่มชื่อยาภาษาอังกฤษที่อ่านออกเสียงตรงตามภาษาไทยที่ได้รับอนุญาตแล้ว การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อผลิตภัณฑ์ยา ที่เกี่ยวกับรูปแบบยา ความแรง ชื่อบริษัท ดัดชื่อตำรายาออกจากชื่อเดิม ที่เคยได้รับอนุญาต การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ไม่ใช่สารสำคัญในฉลากและเอกสารกำกับ

ยา การเปลี่ยนแปลงลักษณะยาเฉพาะบางกรณี เช่น รอยพิมพ์ (imprints) รอยบุ๋ม (bossing) หรือรูปรอยอื่นๆ (other markings) บนเม็ดยาหรือแคปซูล รวมถึงการเปลี่ยนหมึกที่ใช้พิมพ์รอยบนผลิตภัณฑ์ เป็นต้น หรือการเปลี่ยนแปลงขนาดกล่องบรรจุภัณฑ์ที่ไม่สัมผัสตัวยา (Secondary packaging) ทั้งนี้ได้กำหนดขั้นตอน วิธีการ ยื่นคำขอระยะเวลาการตรวจสอบและพิจารณาไว้อย่างชัดเจน

ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก⁽⁴⁾

อย่างไรก็ตามจากการดำเนินงานเกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนโดยยึดตามหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันตามอาเซียนนี้ ในทางปฏิบัติไม่ครอบคลุมผลิตภัณฑ์วัคซีนหรือผลิตภัณฑ์ชีววัตถุอื่นๆ เนื่องจากเป็นหลักเกณฑ์ที่ไม่ได้ถูกพัฒนาเพื่อนำมาใช้กับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุหรือผลิตภัณฑ์วัคซีนโดยเฉพาะ เนื่องจากวัคซีนรวมถึงผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอื่นๆ เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีความซับซ้อนและมีความแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ประเภทยาเคมี ซึ่งหน่วยงานและองค์กรที่เป็นผู้นำด้านผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุในหลายประเทศก็ได้ตระหนักถึงข้อแตกต่างของยาทั้งสองประเภทนี้และให้ความสำคัญต่อการกำกับดูแลเกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาผลิตภัณฑ์ประเภทยาชีววัตถุซึ่งรวมถึงผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ได้รับขึ้นทะเบียนไว้แล้ว ซึ่งหน่วยงานและองค์กรที่มีหน้าที่หลักในการรับผิดชอบงานในด้านนี้ในหลายๆ ประเทศจึงได้พัฒนาคู่มือ หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงสำหรับวัคซีนและผลิตภัณฑ์ชีววัตถุอื่นๆ นี้ขึ้นโดยเฉพาะ เช่น หน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาของสหภาพยุโรป (EMA) ตลอดจนองค์กรระหว่างประเทศที่เป็นสากล ได้แก่ องค์การอนามัยโลก ก็ได้ตระหนักถึงความสำคัญในเรื่องนี้และมีการพัฒนาระเบียบหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับวัคซีนและยาชีววัตถุอื่นๆ นี้ขึ้น เพื่อใช้ในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์วัคซีนโดยเฉพาะ และยาชีววัตถุอื่นๆ ด้วย เพื่อให้งานด้านกำกับดูแลผลิตภัณฑ์นี้เป็นไปอย่างถูกต้องเหมาะสม ตามมาตรฐานที่เป็นสากลและเพื่อเป็นการคุ้มครองประชากรของโลกให้ได้ใช้ผลิตภัณฑ์วัคซีนและยาชีววัตถุอื่นๆ ด้วยความมั่นใจในคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย

หากพิจารณาการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีน จะเห็นว่ามี การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายละเอียดตามเนื้อหาที่เกี่ยวข้องกับข้อมูลด้านคุณภาพ (Quality) ข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย (Clinic and Non-Clinic) และ ข้อมูลทั่วไปของผลิตภัณฑ์ (Administrative data changes) ของทะเบียนตำรับยาที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้แล้ว ทั้งนี้การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาที่เกี่ยวข้องกับเอกสารด้านคุณภาพของวัคซีนจะมีหลายรายการมากกว่าด้านอื่นๆ ซึ่งบางรายการอาจเป็นการแก้ไขรายการที่เป็นเรื่องเฉพาะที่ไม่เกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์ยาหรือยาชีววัตถุอื่นๆ และการที่วัคซีนจะต้องมีรายการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับที่มีความสำคัญและมีรายละเอียดค่อนข้างมากเนื่องจากผลิตภัณฑ์วัคซีนเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีกระบวนการผลิตตลอดจนกระบวนการควบคุมคุณภาพที่มีความซับซ้อนและมีความแปรปรวนสูง ทั้งในส่วนของตัวยาสำคัญ หรือแอนติเจน (Drug substance) และในส่วนของผลิตภัณฑ์

สำเร็จรูป (Drug Product) นั่นเอง ตลอดจนความแตกต่างที่เป็นชีววัตถุที่นำมาใช้ในการป้องกันโรคและใช้ในคนที่มีสุขภาพดีแข็งแรงตั้งแต่เด็กวัยแรกเกิดไปจนถึงผู้สูงอายุ ผลิตภัณฑ์วัคซีนจึงต้องมีความปลอดภัยสูง ความเป็นพิษจึงอาจเกิดขึ้นได้ในทุกขั้นตอนของการเตรียมวัคซีน ทั้งจากสารที่เป็นตัวยาสำคัญหรือแอนติเจน หรือความไม่บริสุทธิ์ของการผลิต cell substrate หรือปฏิกิริยาระหว่างกันจากการใช้วัคซีนชนิดอื่นๆพร้อมกัน เนื่องจากผู้ผลิตวัคซีนแต่ละชนิดจะมีกระบวนการผลิตที่แตกต่างกัน ผลข้างเคียงของวัคซีนที่เกิดขึ้นจึงมีความแตกต่างกันด้วย ส่วนใหญ่การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนของมนุษย์จะเกี่ยวกับด้านคุณภาพเป็นหลัก ดังนั้นประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับวัคซีนด้านคุณภาพ ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก ได้กำหนดไว้ 3 ประเภท ดังนี้

1. Major quality changes การแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับหลัก
2. Moderate quality changes การแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับกลาง
3. Minor quality changes การแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับรอง

ทั้งนี้อาจพิจารณาการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อเนื้อหารายละเอียดในเอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันตามอาเซียน หรือ ACTD ในหัวข้อใดหัวข้อหนึ่งหรือหลายหัวข้อ โดยอาจเป็นไปตามเอกสารด้านคุณภาพ Part S: Drug Substance (Active ingredient) และ Part P: Drug Product

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลต่อเอกสารด้านคุณภาพของ Part S: Drug Substance (Active ingredient)

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาสำหรับผลิตภัณฑ์วัคซีนของข้อมูลในส่วนนี้ของ Drug Substance จะเป็นการเปลี่ยนแปลงข้อมูลรายละเอียดเกี่ยวกับตัววัตถุดิบตัวยาสำคัญที่นำมาใช้ในการผลิตวัคซีนเพื่อกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกัน ตามประเด็นต่างๆใน 7 หัวข้อ คือ

S.1 ข้อมูลทั่วไป (General Information) เป็นข้อมูลส่วนที่แสดง ชื่อ (Nomenclature) โดยทั่วไปจะอ้างอิงจาก ตำรายา (Pharmacopoeia) เช่น European Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia เป็นต้น โครงสร้างของแอนติเจน (Structure) และคุณสมบัติทั่วไปของแอนติเจน (General Properties)

S.2 ผู้ผลิต (Manufacture) การแก้ไขเปลี่ยนแปลงในหัวข้อนี้ จะสัมพันธ์กับข้อมูลรายละเอียดเกี่ยวกับผู้ผลิต กระบวนการผลิตและวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต การควบคุมวัตถุดิบ การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัยันตร์ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือ การประเมินผลและการพัฒนากระบวนการผลิต ยกตัวอย่าง การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและที่อยู่ของโรงงานผู้ผลิตหรือที่เกี่ยวข้องกับการผลิตทุกแห่ง เนื่องจากการผลิตวัคซีนอาจผลิตมาจากหลายๆโรงงานและนำมาผลิตอีกโรงงานหนึ่งเพื่อให้ได้ final formulation หรือ finished product นอกจากนี้แล้วหากมีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง

สถานที่ผลิตของกระบวนการผลิตในขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่ง อาจทำให้กระบวนการผลิตเปลี่ยนแปลงด้วยเช่นกัน เป็นต้น

5.3 การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterization) ในหัวข้อนี้อาจเป็นการแก้ไขในรายละเอียดในหัวข้อย่อย 2 หัวข้อ เกี่ยวกับการแสดงโครงสร้างและลักษณะเฉพาะอื่นๆ และ สารเจือปน เช่น การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวกับข้อมูลการศึกษาและวิธีการทดสอบทั้งระหว่างหรือหลังการผลิตสารตั้งต้น เป็นต้น

5.4 การควบคุมวัตถุอันตรายสำคัญ (Control of drug substance) ในหัวข้อนี้อาจเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เป็นข้อมูลการควบคุมวัตถุอันตรายสำคัญ โดยมีรายละเอียดเกี่ยวกับข้อกำหนด และหนังสือรับรองการวิเคราะห์ และวิธีวิเคราะห์ การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ การวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น และการชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ เช่น การแก้ไขเปลี่ยนแปลงเกณฑ์กำหนดของรายการทดสอบ วิธีการวิเคราะห์และเอกสารที่ใช้อ้างอิงต่างๆ หรือการแก้ไขเปลี่ยนแปลงเกณฑ์การยอมรับของพารามิเตอร์ต่างๆ ให้มีความเหมาะสมยิ่งขึ้น

5.5 สารมาตรฐานหรือวัสดุอ้างอิงที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพ (References standards or materials) อาจเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายละเอียดในหัวข้อเกี่ยวกับ สารมาตรฐานหรือวัสดุอ้างอิงที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพของวัตถุอันตรายสำคัญ

5.6 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container closure systems) หัวข้อนี้อาจเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับรายละเอียดของ ระบบปิดของภาชนะบรรจุ เช่น กรณีเปลี่ยนแปลงรายละเอียดเกี่ยวกับภาชนะบรรจุและฝาปิด ชนิดของวัสดุที่ใช้ หรือการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดและวิธีการตรวจสอบที่เป็นการบรรยายถึงความเหมาะสมของวัสดุที่เลือกใช้ เช่น ความเข้ากันได้ของวัสดุกับตัวยาทางกายภาพและทางเคมี หรือปัญหาคุณสมบัติของการดูดซับและการหลุดลอกของวัสดุ เป็นต้น

5.7 ความคงสภาพ (Stability) การเปลี่ยนแปลงรายละเอียดเกี่ยวกับข้อมูลความคงสภาพของตัวยาสำคัญ รายละเอียดของ Stability Study Protocol และ Study report โดยหัวข้อนี้จะรวมถึงรายละเอียดในการเก็บวัตถุอันตรายสำคัญเพื่อนำไปผลิตต่อ ที่ต้องแสดงผลการศึกษาความคงตัวเพื่อกำหนดระยะเวลาในการเก็บและสภาวะในการเก็บรักษา ตลอดจนรายละเอียดของชนิดและขนาดของภาชนะบรรจุ ข้อมูล retest period และเกณฑ์กำหนด ทั้งนี้วิธีทดสอบที่เลือกใช้ที่แสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญเมื่อเวลาผ่านไป เช่น potency, antigen content เป็นต้น สำหรับบางรายการ endotoxin หรือ stability อาจพิจารณาทำการทดสอบในช่วงขั้นต้นหรือช่วงปลายของการเก็บผลิตภัณฑ์ เพื่อยืนยันว่า ระหว่างการเก็บรักษาไม่มีการปนเปื้อนจุลชีพต่างๆในผลิตภัณฑ์ ดังนั้นในหัวข้อนี้ เป็นหัวข้อหนึ่งที่มีความสำคัญที่อาจมีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นได้หลายกรณี

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลต่อเอกสารด้านคุณภาพของ Part P: Drug Product

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพสำหรับผลิตภัณฑ์วัคซีนในส่วนของข้อมูล Part P: Drug Product จะเป็นข้อมูลรายละเอียดเกี่ยวกับรายละเอียดในหัวข้อเกี่ยวกับคุณภาพของวัคซีนตามประเด็นต่างๆ ของเอกสาร ACTD ประกอบด้วย 8 หัวข้อ ในประเด็นดังต่อไปนี้

P.1 ลักษณะยาและส่วนประกอบ (Description and composition) อาจเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงในข้อมูลรายละเอียดของวัคซีน อาจเกี่ยวกับ dosage form ตัวทำละลายเฉพาะ (diluent) ส่วนประกอบและปริมาณต่อโดส เป็นต้น

P.2 การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical development) การแก้ไขเปลี่ยนแปลงในหัวข้อนี้อาจสัมพันธ์กับข้อมูลการศึกษาพัฒนาเกี่ยวกับการพัฒนาสูตรตำรับ dosage form, formulation, container closure system, และ microbiological attributes เป็นต้น ข้อมูลการเติม drug substance ในปริมาณมากขึ้นเพื่อชดเชยการเสื่อมสภาพหรือเสียดสภาพของตัวยาสำคัญเพื่อมั่นใจว่า วัคซีนนั้นสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี อยู่ในระดับที่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ ข้อมูลเกี่ยวกับ Physicochemical and biological properties ของวัตถุดิบและสารช่วยอื่นๆ ข้อมูลเกี่ยวกับ Manufacturing Process Development เป็นต้น

P.3 การผลิต (Manufacture) เช่นเดียวกันกับ S 3 โดยเป็นข้อมูลรายละเอียดของผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับผู้ผลิต กระบวนการผลิตและวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต การควบคุมผลิตภัณฑ์ยา/วัคซีน การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือ การประเมินผลและการพัฒนากระบวนการผลิต เป็นต้น

P.4 การควบคุมสารปรุงแต่ง (Control of excipients) อาจเป็นการแก้ไขที่มีผลต่อรายละเอียดของข้อกำหนดของสาร excipients ที่มีการนำมาใช้ในการผลิตวัคซีน พร้อมรายละเอียดของแหล่งที่มา หรือวิธีวิเคราะห์หรือในกรณีของสารปรุงแต่งที่นำมาใช้ที่เป็นสารใหม่ (novel excipients) เช่น adjuvants เป็นต้น

P.5 การควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Control of finished product) รายละเอียดตามหัวข้อการแก้ไขเปลี่ยนแปลงในหัวข้อนี้ค่อนข้างจะมีรายการอยู่มากเนื่องจากเป็นเรื่องที่สำคัญและเกี่ยวข้องกับวิธีวิเคราะห์ (Analytical procedures) และข้อกำหนด (Specification) หรือการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Validation of analytical procedures) และการตรวจวิเคราะห์รุ่นการผลิต (Batch analysis) ที่แสดงให้เห็นถึงความสม่ำเสมอของคุณภาพผลิตภัณฑ์ ไปจนถึงรายละเอียดการตรวจลักษณะเฉพาะของสารเจือปน

P.6 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (References standards or materials) อาจเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายละเอียดของข้อมูลรายการของสารมาตรฐานและวัสดุอ้างอิงที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพ เช่น

กรณีที่มีการนำรุ่นการผลิตใหม่ของสารมาตรฐานมาใช้ทดแทนสารมาตรฐานที่ใช้อยู่เดิมทั้งหมดไปในการวิเคราะห์ เป็นต้น

P.7 ระบบปิดของภาชนะ (Container closure systems) อาจเป็นการแก้ไขรายละเอียดของภาชนะบรรจุ และฝาปิด primary packaging, materials, designs, suppliers, quality control, sterilization โดยมีข้อมูลประกอบการพิจารณาที่เหมาะสม เช่นความเข้ากันได้ของวัคซีนกับวัสดุ การดูดซับและการหลอกลอก หรือการแก้ไขรายละเอียดข้อมูลวิธีการปิดผนึก เป็นต้น

P.8 ความคงสภาพ (Stability)

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงในหัวข้อนี้มีความสำคัญต่อผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป เนื่องจากโดยทั่วไปการผลิต final bulk, semi-finished, finished product และ diluents จะเป็นสถานที่ผลิตเดียวกัน แต่ในบางกรณีอาจมีการผลิต diluent ที่ใช้กับผลิตภัณฑ์วัคซีนมาจากแหล่งผลิตที่แตกต่างกัน ดังนั้นเมื่อพบปัญหาจากการใช้วัคซีน จึงต้องตรวจสอบรายละเอียดการแสดงผลการผลิต diluents อย่างชัดเจน โดยความคงตัวของ diluents ที่ส่วนใหญ่มีค่าไม่เท่ากับผลิตภัณฑ์ โดยส่วนใหญ่จะมีอายุการใช้งานที่สั้นกว่าวัคซีน เมื่อวัคซีนหมดอายุก็ต้องกำจัด diluents ทั้งหมดพร้อมวัคซีนด้วย ดังนั้นรายละเอียดของข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่ขึ้นทะเบียนไว้จะมีความสำคัญมากและต้องเป็นปัจจุบัน โดย Stability studies จะต้องเป็น real time real condition กำหนดอายุการใช้งานของวัคซีน สำหรับ accelerated stability study คือข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนในอุณหภูมิ 25 ,37 และ 40 องศาเซลเซียส ซึ่งข้อมูลส่วนนี้จะใช้ในการกำหนดอายุการใช้งาน และ stability profile ของผลิตภัณฑ์ และใช้ในการติดตามประจำปีด้วยว่ามีการเปลี่ยนแปลงอะไรบ้างที่มีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้แล้วยังมีเอกสารที่มีความเกี่ยวข้องอีก ได้แก่ Stability study protocol ซึ่งเป็นรายละเอียดข้อมูลการออกแบบการศึกษาพร้อมรายละเอียดของเอกสารอ้างอิงที่ใช้ โดยอาจมีการศึกษาเพิ่มเติมอยู่ด้วย เช่น forced degradation study, stress conditions, in-use stability data ด้วย พร้อมทั้งรายงานผลและการสรุปผลการศึกษา (Stability study report) หรืออาจมีข้อมูล Transportation validation ในบางกรณี

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาความคงสภาพที่เรียกว่า Stability studies for utilization period สำหรับวัคซีนผงหรือ multiple dose ที่มีการใช้สารละลายเพื่อทำละลายวัคซีน และเมื่อเปิดใช้ครั้งแรกและในระหว่างการเปิดใช้ที่มีการจัดเก็บในอุณหภูมิห้องหรือในตู้เย็นว่าจะเก็บไว้ได้นานเท่าไร

ในกรณีของวัคซีนที่ต้องมีรายละเอียดเพิ่มเติมข้อมูลของ Drug Product ในหัวข้อ Interchange หรือการใช้วัคซีนทดแทน ในกรณีที่วัคซีนไม่มีความแตกต่างกันมาก ทั้งนี้ในกรณีที่วัคซีนมีความแตกต่างกันมาก เช่น Live-attenuated JE vaccine, Inactivated JE vaccine, Live-attenuated influenza vaccine, Inactivated Influenza vaccine, และ Recombinant vaccine โดยการสั่งซื้อวัคซีนจำนวนมากเพื่อนำมาใช้

ทดแทนกัน ซึ่งควรพิจารณาว่า มีข้อมูลยืนยันให้กับผู้ใช้หรือไม่ หรืออาจมีการทดสอบเพิ่มเติมหลังจากการได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาแล้ว

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาเกี่ยวกับข้อมูลในฉลากและเอกสารกำกับยาอื่นๆด้านข้อมูลประสิทธิภาพ ความปลอดภัย หรือข้อมูลทั่วไป

ขั้นตอนกระบวนการดำเนินการในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาเกี่ยวกับข้อมูลที่แสดงในฉลากและเอกสารกำกับยานั้นๆ โดยมีข้อมูลด้านวิชาการหรือข้อมูลที่เกี่ยวข้องสนับสนุนซึ่งในการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในหัวข้อเหล่านี้ สำหรับวัคซีนหรือผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอื่นๆ อาจไม่มีความแตกต่างจากยาเคมี ข้อมูลทั่วไปของผลิตภัณฑ์ซึ่งในบางประเทศอาจจัดอยู่ในหมวดของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงแบบจดแจ้ง หรือที่เรียกว่า Notification เช่น การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและที่อยู่ของผู้รับอนุญาต เช่นการแก้ไขเปลี่ยนแปลง รหัสไปรษณีย์ ชื่อถนน เป็นต้น หรือการแก้ไขเปลี่ยนแปลงเจ้าของผลิตภัณฑ์ หรือผู้ผลิตต่างๆ เป็นต้น หรือ อาจเป็นการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงในลักษณะเป็นข้อมูลใหม่หรือเป็นข้อมูลเพิ่มเติม โดยการแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อมูลด้านประสิทธิภาพ ข้อบ่งใช้ การใช้ยา ขนาดการใช้ยาหรือข้อมูลด้านความปลอดภัยในฉลากและเอกสารกำกับยาที่เป็นข้อมูลด้านการจัดเก็บยา หรือสภาวะการเก็บรักษาหรืออายุยา เป็นต้น

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่สืบเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงข้อมูลสรุปของผลิตภัณฑ์ตามแบบ Summary of Product Characteristics (SmPC) หรือเอกสารอื่นๆที่เทียบเท่า เช่น เอกสาร USPI ซึ่งการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญจัดเป็นประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับหลัก (Major changes) หรืออาจเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญน้อยกว่าจะจัดเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับรอง (Minor change)

อย่างไรก็ดี การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาเกี่ยวกับข้อมูลในฉลากและเอกสารกำกับยาอื่นๆด้านข้อมูลประสิทธิภาพ ความปลอดภัย หรือข้อมูลทั่วไป อาจมีประเด็นที่จะต้องแก้ไขข้อมูลที่เป็นการเปลี่ยนแปลงข้อความฉลากและ/หรือเอกสารกำกับยา เช่น ข้อมูลในเอกสารกำกับยาที่แสดงอาจไม่ชัดเจนเนื่องจากเอกสารกำกับยาสำหรับวัคซีนที่นำเข้า ส่วนใหญ่จะมีการแปลภาษาอังกฤษเป็นภาษาไทย ปัญหาที่เกิดขึ้นอาจมาจากการแปลคำศัพท์โดยตรง เมื่อแปลภาษากลับเป็นภาษาไทยจะพบว่าความหมายไม่ตรงกัน หรือกรณีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาไม่สะท้อนถึงผลการศึกษาที่ส่งแนบมาด้วย หรือในบางครั้งพบว่า ข้อบ่งใช้ในการใช้ยาสำหรับประเทศไทยนั้นไม่เหมือนในต่างประเทศ เช่น อายุที่เหมาะสมของผู้ใช้ยา ซึ่งต้องมีความระมัดระวังในส่วนนี้เป็นอันมากเนื่องจาก ฉลาก/เอกสารกำกับยา จะแสดงข้อมูลที่เสนอตรงต่อผู้ใช้ยา หรือบางกรณีอาจใช้เป็นหลักฐานในการฟ้องร้องในกรณีที่เกิดปัญหา ประเด็นการใช้เอกสารกำกับยาจากวัคซีนที่นำเข้าจากต่างประเทศที่มีแหล่งที่มาหลากหลาย อาจมีเอกสารกำกับยาที่มีความยาวหลายหน้า จึงต้องระมัดระวังในการแปลภาษาเพื่อนำมาปรับใช้เป็นเอกสารกำกับยาตามกฎหมายการใช้เอกสารกำกับยาโดยอ้างอิงตาม Summary of product characteristic (SmPC) เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วนอาจเป็นเหตุผลให้เอกสารกำกับยามีคำที่ใช้ทางเทคนิคอยู่ด้วยและมีความยาวมากเกินไป

ดังนั้นจะเห็นได้ว่า เอกสารที่ใช้ประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยามีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง นอกจาก การที่จะใช้เป็นเอกสารหลักฐานสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว ยังใช้เป็นข้อมูลสำหรับการพิจารณา ตรวจสอบเปรียบเทียบความถูกต้องเหมาะสมสำหรับกรณีที่มีความจำเป็นต้องแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายละเอียด ในบางประเด็นภายหลังจากที่ได้ทะเบียนแล้วที่ไม่เข้าข่ายให้ต้องเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ต้องขึ้นทะเบียน ตำรับยาใหม่ ทั้งนี้การจัดเตรียมเอกสารโดยอาศัยองค์ความรู้และประสบการณ์เพื่อยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยา จึงมีความสำคัญในระดับเดียวกันกับการยื่นคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาในเวลาต่อมา หรือเมื่อผลิตภัณฑ์ยาใดๆ ได้ออกวางจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว ดังนั้นการดำเนินการในขั้นตอนของการแก้ไข เปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาหากเป็นไปตามแนวทางหลักเกณฑ์ที่เหมาะสม ก็จะช่วยให้เกิดความ เข้าใจและมีความชัดเจนในทางปฏิบัติ อีกทั้งเป็นการลดระยะเวลาในการดำเนินการให้แก่ผู้ดำเนินการ จัดเตรียมเอกสารที่เกี่ยวข้องที่จำเป็นซึ่งประกอบด้วยรายละเอียดมากมายหลายรายการได้ ตลอดจนเจ้าหน้าที่ ของหน่วยงานกำกับดูแลซึ่งจะเป็นผู้ตรวจประเมินเอกสารหลักฐานเหล่านี้ในการพิจารณาอนุญาตได้อย่าง ถูกต้องเหมาะสมต่อไปด้วย ส่งผลให้ผู้ใช้ยาและผู้บริโภคเกิดความเชื่อมั่นต่อผลิตภัณฑ์ยาที่วางจำหน่ายใน ท้องตลาดอีกด้วย

การเปรียบเทียบการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาตามอาเซียนและการแก้ไขเปลี่ยนแปลง รายการในทะเบียนตำรับวัคซีนฉบับองค์การอนามัยโลก

จากที่กล่าวมาโดยทั่วไป การที่หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา แผนปัจจุบันตามอาเซียนได้พัฒนาจัดทำขึ้นบนพื้นฐานของข้อมูลรายละเอียดของยาเคมีเป็นหลัก ทำให้การนำ หลักเกณฑ์ดังกล่าวมาปรับใช้ในการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ ไม่อาจกระทำได้ในบางกรณี ซึ่งหากพิจารณาตามหัวข้อเนื้อหารายละเอียดจะพบว่าแตกต่างกันอยู่อย่างมี นัยสำคัญ หลายๆกรณีของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงของวัคซีนจะไม่พบอยู่ในรายการของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง ของยาเคมี อีกทั้งทำให้เกิดความสับสนเนื่องจากการแก้ไขเปลี่ยนแปลงของวัคซีนอาจไม่สามารถกระทำได้ใน กรณีเดียวกันกับยาเคมี เช่น กรณีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิการเก็บรักษา เนื่องจากผลิตภัณฑ์วัคซีนผลิต ขึ้นจากเชื้อจุลชีพที่เป็นสิ่งมีชีวิต อีกทั้งขั้นตอนกระบวนการผลิตที่มีรายละเอียดอยู่มาก จึงมีความซับซ้อนและ ความแปรปรวนต่อสภาวะแวดล้อม เป็นต้น

หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันตามอาเซียนที่ ประเทศไทยนำมาใช้อ้างอิงและจัดทำหลักเกณฑ์แก้ไขเปลี่ยนแปลงตามบริบทของประเทศนั้น จะนิยมการ แก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับหลัก (Major Variation) ประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่อาจมีผลกระทบอย่างมาก และหรือโดยตรงต่อคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยา และไม่ใช้คำขอแก้ไข เปลี่ยนแปลงระดับรองตามนิยามที่กำหนดไว้และไม่ใช้การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เข้าข่ายต้องยื่นคำขอขึ้นทะเบียน ตำรับยา และสำหรับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับรอง (Minor Variation) ดังจะเห็นได้จากการแสดงในตาราง เปรียบเทียบหัวข้อการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับวัคซีนตาม WHO Guidelines on

Procedures and Data Requirements for Changes to Approved Vaccines (VVG) และ ตามหัวข้อ
การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันตามอาเซียน(AVG)

ตารางเปรียบเทียบหัวข้อการแก้ไขเปลี่ยนแปลง

รายการในทะเบียนตำรับวัคซีนตาม WHO Vaccine Variation guidelines และ

ตามหัวข้อการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันตามอาเซียน

การแก้ไขเปลี่ยนแปลง VVG		การแก้ไขเปลี่ยนแปลง AVG	
รายการ	ประเภท	รายการ	ประเภท
1. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อของแอนติเจน	MaV		
2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสถานที่ผลิตแอนติเจน: ก. การเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มสถานที่ผลิต ข. การยกเลิกสถานที่ผลิตหรือผู้ผลิต	MaV MoD	การเพิ่มหรือเปลี่ยนแปลงสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์ยา	MaV-4
3. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการหมักของแอนติเจน (antigen fermentation) การเพิ่มจำนวนไวรัสหรือการเพิ่มจำนวนเซลล์ ก. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีความเสี่ยงสูง ข. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีความเสี่ยงปานกลาง ค. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีความเสี่ยงต่ำ	MaV MoD MIV	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตในระดับหลักของผลิตภัณฑ์ยา	MaV-9
4. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต่อกระบวนการทำให้แอนติเจนบริสุทธิ์ ก. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีความเสี่ยงสูง	MaV	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตในระดับหลักของผลิตภัณฑ์ยา	MaV-9
ข. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีความเสี่ยงปานกลาง ค. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีความเสี่ยงต่ำ	MoD MIV		
5. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงขนาดรุ่นการผลิต (scale of the manufacturing process) ก. ในกระบวนการหมัก... ข. ในกระบวนการทำให้บริสุทธิ์	MoD MoD	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงขนาดรุ่นการผลิตของวัคซีนที่สำคัญ (กรณีไม่มีหนังสือรับรอง European Pharmacopoeial Certificate of Suitability : CEP)	MIV-PA5

การแก้ไขเปลี่ยนแปลง VVG		การแก้ไขเปลี่ยนแปลง AVG	
รายการ	ประเภท	รายการ	ประเภท
6. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้ผลิตวัตถุดิบที่มีแหล่งกำเนิดจากสิ่งมีชีวิต ตัวอย่างเช่น fetal calf serum, human serum albumin, trypsin สำหรับบางกรณี	MoD MIV		
7. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของสารที่มีแหล่งกำเนิดจากสิ่งมีชีวิต สำหรับบางกรณี	MoD /MIV		
8. การเพิ่มขึ้นขั้นตอนการดำเนินการซ้ำ (reprocessing)	MoD		
9. การแก้ไขเปลี่ยนแปลง Cell banks:			
ก. การผลิต MCB ใหม่	MoD		
ข. การผลิต working cell bank (WCB) ใหม่ สำหรับบางกรณี	MoD Mi MIV		
ค. การเปลี่ยนแปลงสถานที่เก็บรักษา cell bank			
10. การแก้ไขเปลี่ยนแปลง seed lots:			
ก. การผลิต MSL ใหม่	MaV MoD/ MIV		
ข. การผลิต working seed lot (WSL) ใหม่ สำหรับบางกรณี	MoD MIV		
ค. การผลิต working seed lot (WSL) ใหม่โดยการขยาย passage level ของ WSL เกินกว่าจำนวนที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน			
ง. การเปลี่ยนแปลงสถานที่เก็บรักษา seed lot			
11. การเปลี่ยนแปลงสถานที่ทำการทดสอบและเก็บรักษา cell bank และ seed lot	MIV		

การแก้ไขเปลี่ยนแปลง WG		การแก้ไขเปลี่ยนแปลง AVG	
รายการ	ประเภท	รายการ	ประเภท
12. การเปลี่ยนแปลงการตรวจสอบคุณสมบัติที่เหมาะสม (qualification protocol) ของ cell bank/seed lot แผนการตรวจสอบได้รับพิจารณาว่ามีความเข้มงวดเพิ่มขึ้น	MoD MIV		
13. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชนิดเครื่องมือที่ใช้ในกระบวนการผลิตแอนติเจน เช่น ก. การเพิ่มเครื่องชนิดใหม่ที่มีหลักการการทำงานที่แตกต่างไปจากเครื่องมือเดิมและมีวัสดุบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสกับแอนติเจนที่แตกต่างกัน ข. การเพิ่มเครื่องมือชนิดใหม่ที่มีหลักการการทำงานที่เหมือนเดิมแต่มีวัสดุบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสกับแอนติเจนที่แตกต่างกัน ค. การเพิ่มเครื่องมือชนิดใหม่ที่มีหลักการการทำงานที่แตกต่างไปจากเครื่องมือเดิม แต่มีวัสดุบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสกับแอนติเจนเหมือนเดิม ง. การเปลี่ยนแปลงชนิดของเครื่องมือด้วยเครื่องมือที่มีความเท่าเทียมกัน (รวมถึง ตัวกรอง)	MoD MoD MoD MIV		
14. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของสารต่าง ๆ ก. การขยายข้อกำหนดมาตรฐาน ข. การเพิ่มความเข้มงวดข้อกำหนดมาตรฐาน	MoD MIV	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาไม่สำคัญ - การเพิ่มความเข้มงวดของเกณฑ์การยอมรับในข้อกำหนดมาตรฐาน	MIV- PA21
15. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิตและเกณฑ์การยอมรับที่นำมาใช้ใช้ในระหว่างกระบวนการผลิตแอนติเจน	MIV	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิตของวัตถุต้นตอที่สำคัญ ซึ่งรวมถึงการเพิ่มความเข้มงวดของวิธีการทดสอบที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและการเพิ่มวิธีการทดสอบในระหว่าง acopoeial	MIV-PA6

การแก้ไขเปลี่ยนแปลง WG		การแก้ไขเปลี่ยนแปลง AVG	
รายการ	ประเภท	รายการ	ประเภท
ก. การเพิ่มความเข้มงวดของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างกระบวนการผลิต	MIV	กระบวนการผลิต (กรณีไม่มีหนังสือรับรอง European PharmCertificate of Suitability : CEP)	ประเภท
ข. การเพิ่มวิธีการทดสอบและเกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต. การยกเลิกวิธีการทดสอบที่สำคัญของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต	MoD		
ง. การขยายเกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน สำหรับบางกรณี	MIV		
จ. การยกเลิกวิธีการทดสอบของกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิตซึ่งอาจมีผลกระทบต่อคุณภาพโดยรวมของแอนติเจนอย่างมีนัยสำคัญ	MoD		
ฉ. การเพิ่มหรือเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบของกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิตเนื่องจากปัญหาทางด้านความปลอดภัยหรือคุณภาพของแอนติเจน	MoD		
16. การเปลี่ยนแปลงสถานที่ดำเนินการตรวจสอบกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิต	MIV		
17. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ส่งผลต่อการควบคุมคุณภาพ (QC) ของแอนติเจน (การตรวจปล่อยหรือผ่านและความคงสภาพ) ซึ่งรวมถึง: ก. การถ่ายเทวิธีการทดสอบด้านการควบคุมคุณภาพของการวิเคราะห์ที่ไม่ปรากฏอยู่ในตำราฯให้กับผู้รับอนุญาตรายใหม่ที่ยังไม่ได้รับการอนุมัติสำหรับการขึ้นทะเบียน ข. การถ่ายเทวิธีการทดสอบด้านการควบคุมคุณภาพของการวิเคราะห์ที่ปรากฏอยู่ในตำราฯให้กับผู้รับอนุญาตรายใหม่ที่ยังไม่ได้รับอนุมัติทะเบียน	MIV		

การแก้ไขเปลี่ยนแปลง VVG		การแก้ไขเปลี่ยนแปลง AVG	
รายการ	ประเภท	รายการ	ประเภท
18. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานเพื่อการตรวจปล่อยหรือผ่านแอนติเจน		การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของวัตถุติดตัวยาสำคัญและ/หรือผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป	MaV-6 MiV-PAB
ก. การยกเลิกหัวข้อการทดสอบ	MoD	- ยกเลิกหัวข้อทดสอบและเกณฑ์การยอมรับ	
ข. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบค. การเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์	MiV	- การเพิ่มหัวข้อทดสอบและเกณฑ์การยอมรับ- ขยายเกณฑ์การยอมรับในข้อกำหนดมาตรฐาน	
ง. การเปลี่ยนแปลงชนิด/สายพันธุ์ของสัตว์ทดลองที่ใช้ทดสอบ	MoD		
จ. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์ที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบันเล็กน้อย	MoD	- การเพิ่มความเข้มงวดของเกณฑ์การยอมรับ	
ฉ. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากวิธีการวิเคราะห์ของผู้ผลิต (In-house) เป็นวิธีการวิเคราะห์ที่เป็นไป ตามข้อกำหนดของตำรายา	MiV		
ช. การขยายเกณฑ์การยอมรับ	MoD		
ฉ. การเพิ่มความเข้มงวดเกณฑ์การยอมรับ	MiV		
19. การสอบเทียบมาตรฐานใหม่เทียบมาตรฐานสากลปฐมภูมิ (primary international standard)	MoD		
20. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงมาตรฐานจากผู้ผลิต (In-house) (ที่ไม่เกี่ยวข้องกับมาตรฐานสากล) ไปเป็นมาตรฐานที่ปรากฏอยู่ในตำรายา	MoD		
21. การสอบเทียบมาตรฐานรุ่นการผลิตใหม่เทียบกับสามารถมาตรฐานอ้างอิงที่ได้รับอนุมัติ (รวมถึงคุณสมบัติของสามารถมาตรฐานอ้างอิงที่เทียบเท่ากับสามารถมาตรฐานปฐมภูมิที่ได้รับการอนุมัติ)	MiV		
22. การเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษา (protocol) การสอบเทียบสารมาตรฐาน	MoD		

การแก้ไขเปลี่ยนแปลง WG		การแก้ไขเปลี่ยนแปลง AVG	
รายการ	ประเภท	รายการ	ประเภท
23. การขยายอายุของสารมาตรฐาน	MIV		
24. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสกับแอนติเจนเพื่อการเก็บรักษาและการขนส่ง - ระบบปิดของภาชนะบรรจุใหม่ไม่เทียบเท่า - ระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเทียบเท่าระบบปิดของ	MoD MIV	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงวัสดุบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสยาของผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ	MaV-12
25. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสแอนติเจน ก. การยกเลิกหัวข้อทดสอบ ข. การเพิ่มหัวข้อทดสอบ ค. การแทนที่กระบวนการวิเคราะห์ระดับเล็กน้อย ง. การเปลี่ยนแปลงกระบวนการวิเคราะห์ระดับเล็กน้อย จ. การขยายเกณฑ์การยอมรับ ฉ. การเพิ่มความเข้มงวดของเกณฑ์การยอมรับ	MIV MIV MIV MIV MoD MIV		
26. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงอายุ/ระยะเวลาพักเพื่อดำเนินการต่อ (hold-time) ของแอนติเจนหรือสำหรับ intermediate ของแอนติเจน ซึ่งรวมถึง:	MoD/ MIV MoD MIV		
ก. การขยายอายุของแอนติเจนสำหรับบางกรณี ข. การลดอายุของแอนติเจนสำหรับบางกรณี			
27. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพของแอนติเจนภายหลังการอนุมัติ ซึ่งรวมถึง:			

การแก้ไขเปลี่ยนแปลง VVG		การแก้ไขเปลี่ยนแปลง AVG	
รายการ	ประเภท	รายการ	ประเภท
ก. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต่อแผนการศึกษาความคงสภาพที่มีนัยสำคัญหรือหนังสือรับรองว่าทำการศึกษาความคงสภาพ เช่น การยกเลิกหัวข้อการทดสอบ การเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์ หรือ การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิที่ใช้ในการเก็บรักษา สำหรับกรณีวิธีการทดสอบคงเดิมหรือเข้มงวดขึ้น	MoD/ MIV		
ข. การเพิ่มจุดเวลาที่ทำการทดสอบในแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติ	MIV		
ค. การเพิ่มหัวข้อทดสอบในแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติ	MIV		
ง. การยกเลิกจุดเวลาที่ทำการทดสอบออกจากแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติที่เกินกว่าอายุของแอนติเจนที่เคยได้รับการอนุมัติ ปัจจุบัน	MIV		
จ. การยกเลิกจุดเวลาที่ทำการทดสอบออกจากแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติที่อยู่ภายในอายุของแอนติเจนที่เคยได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน	MIV		
28. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษาของแอนติเจน - ตดอุณหภูมิภายในช่วงอุณหภูมิที่ได้รับการอนุมัติ	MoD/ MIV	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษาวัตถุด้วยสำคัญ	MIV-A11
29. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายละเอียดและส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งรวมถึง			
ก. การเพิ่มรูปแบบทางเภสัชกรรมของยาหรือการเปลี่ยนแปลงสูตรตำรับยา (เช่น เปลี่ยนรูปแบบยาจาก lyophilized powder เป็น liquid/ เปลี่ยนปริมาณของตัวยาไม่สำคัญ หรือตัวทำละลายใหม่สำหรับ lyophilized product)	MaV		

การแก้ไขเปลี่ยนแปลง VWG		การแก้ไขเปลี่ยนแปลง AVG	
รายการ	ประเภท	รายการ	ประเภท
<p>หมายเหตุ: การเปลี่ยนสูตรตำรับจะไม่รวมถึงการเปลี่ยนแปลงแอนติเจนหรือ สารเสริมฤทธิ์ โดยการเปลี่ยนแปลงแอนติเจนหรือสารเสริมฤทธิ์อาจเข้าข่ายต้องยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยผู้รับอนุญาตสามารถติดต่อสำนักงานเพื่อขอคำแนะนำเพิ่มเติมได้</p> <p>ข. การเปลี่ยนแปลงปริมาณการบรรจุ (โดยความเข้มข้นไม่เปลี่ยนแปลง)</p> <p>- ไม่มีการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ที่จัดเป็นกระบวนการสำคัญในกระบวนการผลิตที่เหมาะสมกับปริมาณบรรจุใหม่</p> <p>- ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของขนาดยาที่แนะนำ</p> <p>- การลดปริมาณบรรจุโดยคงไว้ซึ่งค่ากำหนดต่ำสุดของ extractable volume</p> <p>ค. การเพิ่มรูปแบบและลักษณะของบรรจุภัณฑ์ (presentation) (เช่น การเพิ่มภาชนะบรรจุแบบ pre-filled syringe โดยมีวัดขึ้นในรูปแบบของเหลวบรรจุอยู่ในภาชนะ เพิ่มจากภาชนะบรรจุที่เป็นขวด vial ซึ่งได้รับอนุญาตแล้ว</p>	<p>MIV</p> <p>MaV</p> <p>MoD</p>		
<p>30. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารเสริมฤทธิ์ที่เป็นสารเคมี/สารสังเคราะห์ซึ่งได้รับการอนุญาตแล้ว</p> <p>ก. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้จัดจำหน่าย (supplier) สำหรับบางกรณี</p> <p>ข. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต</p> <p>ค. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดเฉพาะ (รวมถึงการทดสอบและ/หรือขั้นตอนการวิเคราะห์) กรณีข้อกำหนดเข้มงวดขึ้น หรือการวิเคราะห์เพิ่มขึ้น</p>	<p>MoD/</p> <p>MIV</p> <p>MoD</p> <p>MoD</p> <p>MIV</p>	<p>การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาไม่สำคัญ</p> <p>ก) การเพิ่มความเข้มงวดของเกณฑ์การยอมรับในข้อกำหนดมาตรฐาน</p> <p>ข) การเพิ่มหัวข้อการทดสอบและเกณฑ์การยอมรับ</p>	<p>MIV-</p> <p>PA21</p>

การแก้ไขเปลี่ยนแปลง WG		การแก้ไขเปลี่ยนแปลง AVG	
รายการ	ประเภท	รายการ	ประเภท
31. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารเสริมฤทธิ์ที่สารชีวภาพ ก. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้จำหน่าย (supplier) ข. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต สำหรับบางกรณี ค. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดเฉพาะ (รวมถึงการทดสอบและ/หรือขั้นตอนการวิเคราะห์) กรณีข้อกำหนดเข้มงวดขึ้น หรือการวิเคราะห์เพิ่มขึ้น	MaV MaV MoD MoD MIV		
32. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงตัวทำละลาย สำหรับบางกรณี	MoD/ MIV	การเพิ่มหรือเปลี่ยนแปลงตัวทำละลาย (solvent/diluent) ของผลิตภัณฑ์ยา	MaV-14
33. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้ผลิตและสถานที่ผลิตของผลิตภัณฑ์ยา ก. การเปลี่ยนแปลงแทนที่หรือเพิ่มสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์ยา (รวมถึงสถานที่สำหรับผสมสูตรตำรับ/การบรรจุ และบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสยา) สำหรับบางกรณี ข. การเปลี่ยนแปลงแทนที่หรือเพิ่มสถานที่บรรจุชนิดไม่สัมผัสยา (secondary packing) การปิดฉลากยา การเก็บรักษา หรือการกระจายสินค้า ค. ยกเลิกสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์ยา	MaV / MoD MIV MaV	- การเพิ่มหรือเปลี่ยนแปลงสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์ยา - การเพิ่มหรือการเปลี่ยนแปลงสถานที่บรรจุที่สัมผัสยา (ที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ยาโดยตรง) - การเพิ่มหรือการเปลี่ยนแปลงสถานที่แบ่งบรรจุผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่สัมผัสยา (secondary packaging)	MaV-4 MaV-5 MIV- PA29
34. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต ก. การเพิ่มขนาดการผลิต (Scale-up) ข. การเปลี่ยนแปลง (แทนที่) หรือเพิ่มอุปกรณ์ สำหรับบางกรณี ค. เพิ่มขนาดการผลิตใหม่โดยใช้การ bracketed จากขนาดการผลิตที่	MoD MoD MIV MIV	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตในระดับหลักของผลิตภัณฑ์ยา	MaV-9

การแก้ไขเปลี่ยนแปลง VVG		การแก้ไขเปลี่ยนแปลง AVG	
รายการ	ประเภท	รายการ	ประเภท
ได้รับอนุญาตแล้วหรือลดขนาดของกระบวนการผลิต			
ง. การเพิ่มขั้นตอนใหม่ เช่น ขั้นตอนการกรอง	MoD		
35. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการควบคุมคุณภาพ วิธีทดสอบในระหว่างกระบวนการผลิตและ/หรือเกณฑ์การยอมรับ) ที่ใช้ในกระบวนการผลิตหรือสารมีชัยันตร์ เช่น			
ก. การเพิ่มความเข้มงวดของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต	MIV	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการทดสอบผลิตภัณฑ์ยา รวมถึงการเพิ่มหรือการแทนที่ด้วยกระบวนการทดสอบที่ข้อแก้ไขเปลี่ยนแปลง	MIV-PA27
ข. การเพิ่มวิธีการทดสอบและเกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต	MIV		
ค. การยกเลิกวิธีการทดสอบที่ไม่มีนัยสำคัญของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการการผลิต	MIV		
ง. การขยายเกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน สำหรับบางกรณี	MaV	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของวัตถุดิบตัวสำคัญและ/หรือผลิตภัณฑ์ยา สำเร็จรูป	MaV-6
จ. การยกเลิกวิธีการทดสอบของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตซึ่งอาจมีผลกระทบต่อคุณภาพโดยรวมของผลิตภัณฑ์วัคซีนอย่างมีนัยสำคัญ	MoD	ก) ขยายเกณฑ์การยอมรับในข้อกำหนดมาตรฐาน	
ฉ. การเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มวิธีการทดสอบของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตเนื่องจากปัญหาด้านความปลอดภัยหรือคุณภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีน	MaV	ข) ยกเลิกหัวข้อทดสอบและเกณฑ์การยอมรับ	
36. การเปลี่ยนแปลงสถานที่ดำเนินการตรวจสอบกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิต	MoD		
37. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดเฉพาะที่ใช้ในการปล่อยผ่านตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ไม่รวมถึงสารเสริมฤทธิ์ (odjuvant(s))	MIV		

การแก้ไขเปลี่ยนแปลง VWG		การแก้ไขเปลี่ยนแปลง AVG	
รายการ	ประเภท	รายการ	ประเภท
- การขยายเกณฑ์การยอมรับของข้อกำหนดมาตรฐาน - อื่น ๆ	MoD MIV	- การเพิ่มความเข้มงวดของเกณฑ์การยอมรับในข้อกำหนดมาตรฐาน หรือการเพิ่มหัวข้อการทดสอบและเกณฑ์การยอมรับ	MIV- PA21
38. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของตัวยาไม่สำคัญ (excipient) จากพืชหรือการสังเคราะห์ที่มาจากมนุษย์หรือสัตว์ ซึ่งอาจมีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน TSE หรือไวรัส	MaV		
39. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของตัวยาไม่สำคัญ (excipient) จากแหล่งที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน TSE (เช่น จากสัตว์) จากแหล่งกำเนิดจากพืชหรือการสังเคราะห์	MoD		
40. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของตัวยาไม่สำคัญ จากแหล่งกำเนิดหนึ่งไปยังอีกแหล่งหนึ่งซึ่งมีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน TSE เช่นกัน	MIV		
41. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้ผลิตตัวยาไม่สำคัญที่เป็นชีววัตถุ (biological excipient) หมายถึง: ไม่รวมถึง biological adjuvants ดูข้อ 30 และ 31 สำหรับบางกรณี	MaV		
42. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้จัดจำหน่าย (supplier) ตัวยาไม่สำคัญ ที่ผลิตจากพลาสมา เช่น human serum albumin สำหรับบางกรณี	MaV MoD		
43. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้จัดจำหน่าย (supplier) ตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ที่มาจากหรือไม่ได้มาจาก สิ่งมีชีวิต (ยกเว้น ตัวยาไม่สำคัญ ที่ผลิตจากพลาสมา) หมายถึง: ไม่รวมถึงสารเสริมฤทธิ์ (adjuvant(s)) ดูข้อ 30 และ 31 สำหรับบางกรณี	MoD/ MIV-PA		

การแก้ไขเปลี่ยนแปลง VVG		การแก้ไขเปลี่ยนแปลง AVG	
รายการ	ประเภท	รายการ	ประเภท
44. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสถานที่ทดสอบตัวอย่างไม่สำคัญ (excipient)	MIV		
45. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ส่งต่อการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีน (การตรวจปล่อยหรือผ่านและความคงสภาพ) หมายเหตุ: การเปลี่ยนแปลงที่การทดสอบซึ่งเป็นไปตามมาตรฐาน GMP ไม่ถือเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ต้องรายงานแต่เป็นการเปลี่ยนแปลงด้าน GMP (minor change) ระดับรอง ก. ย้ายสถานที่การทดสอบในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้วิธีการทดสอบที่ไม่เป็นไปตามตำราฯไปยังบริษัทอื่นหรือสถานที่ใหม่แต่เป็นบริษัทเดียวกัน ข. ย้ายสถานที่การทดสอบในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ทดสอบ เป็นไปตามตำราฯไปยังบริษัทอื่น	MoD MIV		
46. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานเพื่อการตรวจปล่อยหรือผ่านผลิตภัณฑ์วัคซีน		การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่ายและข้อกำหนดมาตรฐานอายุยาของผลิตภัณฑ์ยา	MIV- PA24
ก. สำหรับผลิตภัณฑ์หรือส่วนประกอบที่ต้องผ่านการฆ่าเชื้อโดยใช้ความร้อน (เช่น ตัวทำละลายที่ใช้ผสมวัคซีน (diluent for reconstitution of lyophilized vaccines) แทนที่วิธีทดสอบความปราศจากเชื้อด้วยวิธี process parametric release ข. การยกเลิกหัวข้อการทดสอบ ค. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบ ง. เปลี่ยนแปลงชนิด/สายพันธุ์สัตว์ทดลองในการทดสอบ เช่น สัตว์ทดลองชนิด/สายพันธุ์ใหม่ อายุของสัตว์ทดลอง และ/หรือผู้ผลิต/ผู้จัดจำหน่าย สัตว์ทดลองใหม่ที่ไม่สามารถยืนยันลักษณะทางจีโนไทป์ ของสัตว์ทดลองได้	MIV	- การเพิ่มหัวข้อทดสอบและเกณฑ์การยอมรับ	

การแก้ไขเปลี่ยนแปลง WG		การแก้ไขเปลี่ยนแปลง AVG	
รายการ	ประเภท	รายการ	ประเภท
<p>จ. การแทนที่วิธีวิเคราะห์ที่ข้อแก้ไขเปลี่ยนแปลง</p> <p>ฉ. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์เพียงเล็กน้อย</p> <p>ช. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์ของผู้ผลิตเป็นวิธีวิเคราะห์ ให้เป็นไปตามข้อกำหนดของตำรายา</p> <p>ซ. การขยายเกณฑ์การยอมรับ</p> <p>ณ. การเพิ่มความเข้มงวดของเกณฑ์การยอมรับ</p> <p>47. คุณสมบัติสามารถอ้างอิงเทียบกับสามารถฐานสากลปฐมภูมิ (international standard) ใหม่</p> <p>48. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสามารถฐานจากผู้ผลิต in-house (ที่ไม่เกี่ยวข้องกับสามารถฐานสากล) ไปเป็นสามารถฐานตามตำรายาหรือสามารถฐานสากล</p> <p>49. คุณสมบัติสามารถฐานใหม่เทียบกับสามารถฐานที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน (รวมถึงคุณสมบัติของสามารถฐานอ้างอิงชุดยูนิตใหม่เทียบกับสามารถฐานปฐมภูมิที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน)</p> <p>50. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษา (protocol) การสอบเทียบสามารถฐาน</p> <p>51. การขยายอายุของสามารถฐานอ้างอิง</p> <p>52. การแก้ไขระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสวัคซีน เช่น new coating, adhesive, stopper or type of glass</p> <p>หมายเหตุ: การเพิ่มระบบปิดของภาชนะบรรจุแบบใหม่ เช่น pre-filled syringe (เดิมเคยขึ้นทะเบียนเฉพาะvial) ดูข้อ 29</p>	<p>MIV</p> <p>MoD</p> <p>MoD</p> <p>MIV</p> <p>MoD</p> <p>MIV</p> <p>MoD</p> <p>MIV</p>	<p>- การเพิ่มความเข้มงวดของเกณฑ์การยอมรับในข้อกำหนดมาตรฐาน</p>	<p>MaV-12</p>

การแก้ไขเปลี่ยนแปลง VVG		การแก้ไขเปลี่ยนแปลง AVG	
รายการ	ประเภท	รายการ	ประเภท
กรณีชนิดหรือสาร ฐปรทง/ขนาด ไม่มีการเปลี่ยนแปลง และเพื่อปรับปรุงคุณภาพเท่านั้น			
53. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงจาก reusable container เป็น disposable container โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงเนื้อบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสกับยา (เช่น การเปลี่ยนจาก reusable pen เป็น disposable pen)	MoD		
54. การยกเลิกระบบปิดของภาชนะบรรจุ หมายเหตุ: แก้ไขข้อมูลในฉลากและเอกสารกำกับยา (ตามความเหมาะสม)	MIV		
55. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้ผลิต/จำหน่าย ของระบบปิดของภาชนะบรรจุ (supplier) ของ primary container closure ก. การเพิ่มหรือการเปลี่ยนผู้ผลิต/จำหน่ายหมายเหตุ: การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนเนื้อวัสดุหรือรูปทรงของระบบปิดของภาชนะบรรจุ ดูข้อ 52. ข. ยกเลิกผู้ผลิต/จำหน่าย	MIV		
56. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานเพื่อปล่อยผ่านสำหรับ primary container closure หรือ functional secondary container closure ก. การยกเลิกหัวข้อทดสอบ ข. การเพิ่มหัวข้อทดสอบ ค. การเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์ ง. การเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์แบบ MIV-PA (minor change) จ. การขยายเกณฑ์การยอมรับ	MIV MIV MIV MIV MoD		

การแก้ไขเปลี่ยนแปลง VVG		การแก้ไขเปลี่ยนแปลง AVG	
รายการ	ประเภท	รายการ	ประเภท
<p>๑. การเพิ่มความเข้มงวดของเกณฑ์การยอมรับ</p> <p>57. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงอายุของผลิตภัณฑ์ยา</p> <p>1. การขยายอายุของผลิตภัณฑ์วัคซีน</p> <p>2. การลดอายุของผลิตภัณฑ์วัคซีน</p>	<p>MIV</p> <p>MoD</p> <p>MoD</p>	<p>- การขยายอายุของผลิตภัณฑ์ยา</p> <p>- การลดอายุของผลิตภัณฑ์ยา</p>	<p>MaV-15</p> <p>MIV-</p> <p>PA34</p>
<p>58. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพของแอนติเจน</p> <p>ภายหลังการอนุมัติ ซึ่งรวมถึง:</p> <p>ก. การเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนและ</p> <p>คำรับรองในการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนหลังจากได้รับ</p> <p>อนุญาตให้จำหน่าย เช่น ยกเลิกหัวข้อการทดสอบ/เปลี่ยนวิธีวิเคราะห์/</p> <p>อุณหภูมิในการเก็บรักษา</p> <p>ข. การเพิ่มจุดเวลาที่ทำการทดสอบในแผนการศึกษาความคงสภาพ</p> <p>ภายหลังการอนุมัติ</p> <p>ค. การเพิ่มหัวข้อทดสอบในแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการ</p> <p>อนุมัติ</p> <p>ง. การยกเลิกจุดเวลาที่ทำการทดสอบ ที่เกินกว่าอายุวัคซีนที่ได้รับอนุญาต</p> <p>จ. การยกเลิกจุดเวลาที่ทำการทดสอบออกจกแผนการศึกษาความคง</p> <p>สภาพภายหลังการอนุมัติที่อยู่ภายในอายุของแอนติเจนที่เคยได้รับการ</p> <p>อนุมัติ ณ ปัจจุบัน</p>			
<p>59. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์วัคซีนหรือวัคซีน</p> <p>หลังสมด้วยน้ำยาทำละลาย</p> <p>ก. การเพิ่มหรือการเปลี่ยนสภาวะการเก็บรักษา เช่น การขยายหรือลดช่วง</p>	<p>MoD</p>	<p>- การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษาของผลิตภัณฑ์ยา (ลดลงจาก</p> <p>สภาวะการเก็บรักษาที่ได้เคยรับอนุญาต)</p> <p>- การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษาของผลิตภัณฑ์ยา (สูงขึ้นจากสภาวะการเก็บ</p>	<p>MaV-16</p> <p>MIV-</p> <p>PA35</p>

การแก้ไขเปลี่ยนแปลง VVG		การแก้ไขเปลี่ยนแปลง AVG	
รายการ	ประเภท	รายการ	ประเภท
อุณหภูมิ การเพิ่มหรือเปลี่ยนแปลงสภาวะห่วงโซ่อุปทานที่มีความคม ข. การเพิ่มค่าเคื่อน เช่น ห้ามแช่แข็ง ค. การยกเลิกค่าเคื่อน เช่น ห้ามแช่แข็ง		รักษาที่ได้เคยรับอนุญาต)	
60. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงและ/หรือการเพิ่มข้อบังคับใช้ขนาดและแผนการให้ยา กลุ่มผู้ป่วยหรือยา กลุ่มผู้ป่วยหรือข้อมูลทางด้านคลินิกซึ่งเป็นการขยายการใช้ยา	MaV	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงและ/หรือการเพิ่มข้อบังคับใช้ ขนาดและแผนการให้ยา กลุ่มผู้ป่วยหรือข้อมูลทางด้านคลินิกซึ่งเป็นการขยายการใช้ยา	MaV-1
61. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงฉลากและเอกสารกำกับยา	MaV	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงฉลากและเอกสารกำกับยา	MaV-2
62. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงฉลากและเอกสารกำกับยา(ตามข้อกำหนดการแสดงผลการและเอกสารกำกับยาของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา)	MIV	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงฉลากและเอกสารกำกับยา(ตามข้อกำหนดการแสดงผลการและเอกสารกำกับยาของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา)	MIV-PA2
63. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อผลิตภัณฑ์ยา	MIV	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อผลิตภัณฑ์ยา	MIV-PA1
64. การเพิ่มหรือแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้รับผิดชอบในการตรวจสอบหรือผ่านเพื่อจำหน่าย	MIV	การเพิ่มหรือแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้รับผิดชอบในการตรวจสอบหรือผ่านเพื่อจำหน่าย	MIV-PA3
65. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ (เช่น รหัสไปรษณีย์ ชื่อถนน) ของผู้รับอนุญาต	MIV	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ (เช่น รหัสไปรษณีย์ ชื่อถนน) ของผู้รับอนุญาต	MIV-N1
66. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงเจ้าของผลิตภัณฑ์ (product owner)	MIV	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงเจ้าของผลิตภัณฑ์ (product owner)	MIV-N2
67. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของผู้ผลิต	MIV	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของผู้ผลิต	MIV-N3
68. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ (เช่น รหัสไปรษณีย์ ชื่อถนน) ของผู้ผลิต (กรณีผู้ผลิตต่างประเทศเท่านั้น)	MIV	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ (เช่น รหัสไปรษณีย์ ชื่อถนน) ของผู้ผลิต (กรณีผู้ผลิตต่างประเทศเท่านั้น)	MIV-N4
69. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ (เช่น รหัสไปรษณีย์ ชื่อถนน) ของบริษัทหรือผู้ผลิตที่รับผิดชอบการตรวจสอบหรือผ่านเพื่อจำหน่าย	MIV	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ (เช่น รหัสไปรษณีย์ ชื่อถนน) ของบริษัทหรือผู้ผลิตที่รับผิดชอบการตรวจสอบหรือผ่านเพื่อจำหน่าย	MIV-N5
70. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ (เช่น รหัสไปรษณีย์ ชื่อถนน)	MIV	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ (เช่น รหัสไปรษณีย์ ชื่อถนน) ของผู้ผลิตวัตถุดิบด้วยยา	MIV-N6

การแก้ไขเปลี่ยนแปลง VVG		การแก้ไขเปลี่ยนแปลง AVG	
รายการ	ประเภท	รายการ	ประเภท
ของผู้ผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญ)		สำคัญ	
71. การยกเลิกหรือตัดผู้ผลิตสำรอง (alternative manufacturer) (ผู้ผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญ และ/หรือผลิตภัณฑ์ยา และ/หรือบรรจุ	MiV	การยกเลิกหรือตัดผู้ผลิตสำรอง (alternative manufacturer) (ผู้ผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญ และ/หรือผลิตภัณฑ์ยา และ/หรือบรรจุ	MiV-N7

หมายเหตุ: MaV หมายถึง Major Variation

MoD หมายถึง Moderate Variation

MiV หมายถึง Minor Variation

บทที่ 4

การพัฒนาจัดทำหลักเกณฑ์การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนตาม แนวทางขององค์การอนามัยโลก

จากการที่ องค์การอนามัยโลกได้รับความเห็นจากประเทศสมาชิกให้จัดทำหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา เพื่อให้สามารถใช้อ้างอิงเป็นแนวทางตามหลักการที่เป็นสากล ในกรณี เมื่อปี พ.ศ. 2555 จึงได้จัดตั้งคณะทำงานประกอบด้วยผู้เชี่ยวชาญด้านต่างๆที่มีความรู้ ความสามารถ ทั้งจากภาครัฐ เอกชน ของหน่วยงานที่มีศักยภาพจากประเทศสมาชิกที่มีความเข้มงวดในหน่วยงานกำกับดูแล เช่น สหรัฐอเมริกา แคนาดา สวีเดน เยอรมัน เบลเยียม เป็นต้น เพื่อจัดทำหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ขึ้นเรียกว่า "Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines" (WHO TRS 993)⁽⁴⁾ โดยได้จัดพิมพ์ลงในเอกสารเผยแพร่ฉบับขององค์การอนามัยโลก ฉบับ WHO TRS 993 Annex 4 ในปี พ.ศ.2558 หลักเกณฑ์นี้ประกอบด้วยเงื่อนไขข้อกำหนด เอกสารหลักฐานตลอดจนประเด็นการพิจารณาจัดประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์วัคซีนโดยวิเคราะห์ตามความเสี่ยงที่อาจมีผลกระทบต่อคุณภาพของวัคซีน ที่รวมถึงประเด็นอื่นๆที่อาจนำไปสู่ผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้วัคซีน เพื่อให้ประเทศสมาชิกได้นำไปประยุกต์ใช้ตามบริบทของประเทศตามความเหมาะสม ซึ่งการดำเนินการตามแนวทางเหล่านี้จะช่วยให้หน่วยงานกำกับดูแลได้รับทราบข้อมูลที่เป็นปัจจุบันเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์วัคซีนเพื่อให้มั่นใจในคุณภาพประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์และเป็นข้อมูลพื้นฐานแก่หน่วยงานในการพัฒนาแนวทางปฏิบัติของตนเอง ข้อมูลเกี่ยวกับข้อกำหนดตามแนวทางที่กำหนดไว้ในหลักเกณฑ์ฉบับนี้จะสามารถเป็นประโยชน์ต่อผู้ผลิตวัคซีน อีกทั้งในเป็นการสนับสนุนตามแนวทางดังกล่าวที่จะเป็นพื้นฐานสำหรับการนำไปสู่การยอมรับและยกระดับมาตรฐานเป็นหลักเกณฑ์ที่จะใช้เป็นแนวทางปฏิบัติระดับชาติและประเทศสมาชิกทั่วโลกที่ในปัจจุบันยังมีความแตกต่างกันในด้านต่างๆอยู่ หากจะพิจารณาจำแนกการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีน โดยทั่วไปอาจจำแนกตามการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อวัคซีน ดังนี้

1. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับตัวยาสสำคัญของวัคซีนหรือแอนติเจน
2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปหรือวัคซีน และ
3. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับข้อมูลในฉลากของวัคซีน

ทั้งนี้รายละเอียดของหัวข้อการแก้ไขเปลี่ยนแปลง ที่เกี่ยวกับตัวยาสำคัญหรือแอนติเจน และ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปหรือวัคซีน ยังอาจจัดหมวดหมู่ตามประเด็นของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงโดยเนื้อหารายละเอียดหัวข้อการแก้ไขเปลี่ยนแปลงในกรณี ดังนี้

1. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับกระบวนการผลิต (Manufacture) ส่วนประกอบ/สารช่วย ในการผลิต
2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับกระบวนการควบคุมและกำหนดมาตรฐาน (Control of antigen)
3. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสารและสารมาตรฐาน (Reference standards or materials)
4. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับระบบการบรรจุภัณฑ์ (Container closure system)
5. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับการศึกษาความคงตัว (Stability)

ตามหลักเกณฑ์การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ฉบับองค์การอนามัยโลก จะมีองค์ประกอบที่เป็นประเด็นสำคัญๆ ดังต่อไปนี้

1. บทนำและขอบเขต (Introduction and scope)
2. นิยามศัพท์ (Glossary)
3. ข้อมูลการพิจารณาทั่วไป (General considerations)
4. Reporting categories for quality changes (ประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงด้านคุณภาพ)
5. Reporting categories for safety, efficacy and product labeling information changes (ประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อมูลลากด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์)
6. Procedures (ขั้นตอนการดำเนินการ)
7. Special considerations (การพิจารณากรณีพิเศษ)
8. References (ข้อมูลอ้างอิง)
9. Appendix 1 Reporting categories and suggested review timelines (ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงและปริมาณเวลาที่เหมาะสมของการดำเนินการ)
10. Appendix 2 Changes to the antigen (การแก้ไขเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับตัวยาสำคัญ หรือแอนติเจน)

11. Appendix 3 Changes to the final product (การแก้ไขเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปวัคซีน)

12. Appendix 4 Safety, efficacy and product labeling information changes (การแก้ไขเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับการแสดงฉลากในหัวข้อประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และข้อมูลทั่วไป)

ทั้งนี้การจัดทำหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก อาจพิจารณาจัดทำให้มีการวางรูปแบบ ตลอดจนข้อมูลรายละเอียดเพื่อให้ง่ายต่อการใช้งานในทางปฏิบัติ โดยสอดคล้องกับเนื้อหาเกี่ยวกับหัวข้อรายละเอียดของเนื้อหาในเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยาในแต่ละด้านที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้ว โดยมีองค์ประกอบดังต่อไปนี้

ชื่อหลักเกณฑ์: หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์

บทนำ

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ ภายหลังจากได้รับการอนุมัติทะเบียนตำรับให้สามารถจัดจำหน่ายได้อย่างถูกต้องมักเกิดขึ้นบ่อยครั้ง ไม่ว่าจะการแก้ไขเปลี่ยนแปลงนั้นจะเกิดขึ้นกับกระบวนการผลิตหรือข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงยังอาจเกิดขึ้นได้จากวัตถุประสงค์ที่หลากหลาย อาทิ เพื่อคงไว้ซึ่งกระบวนการผลิตตามปกติของวัคซีน เพื่อเสริมปัจจัยด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของกระบวนการผลิต หรือเพื่อเพิ่มเติมข้อมูลล่าสุดของผลิตภัณฑ์ เช่น การเพิ่มข้อบ่งใช้ การเพิ่มเติมข้อควรระวังและคำเตือน การเปลี่ยนแปลงกระบวนการจัดการความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ อย่างไรก็ตาม การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์วัคซีนนั้นอาจมีผลกระทบต่อคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์วัคซีน ตลอดจนการใช้ผลิตภัณฑ์วัคซีนอย่างปลอดภัยและมีประสิทธิผล ดังนั้น การกำกับดูแลการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์วัคซีนสำหรับมนุษย์ ภายหลังจากการได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์แล้วเป็นองค์ประกอบสำคัญอย่างหนึ่งที่จะยืนยันว่าผลิตภัณฑ์วัคซีนที่มีการจัดจำหน่ายหลังจากมีการดำเนินการเปลี่ยนแปลงแล้วยังคงมีคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผลที่ไม่แตกต่างไปจากเดิม

ในปัจจุบันการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนและยาชีววัตถุอื่นๆที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้ต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จะใช้หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันตามอาเซียนเป็นแนวทางพื้นฐานในการดำเนินการ ซึ่งยังพบปัญหาและอุปสรรคในทางปฏิบัติเนื่องจากเป็นหลักเกณฑ์ที่ไม่ได้พัฒนาขึ้นมาเป็นการเฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์ประเภทวัคซีนที่มีความซับซ้อนและมีความแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาประเภทอื่นๆ ดังนั้นจึงมีการพัฒนาจัดทำหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับประเทศไทยโดยใช้แนวทางตามองค์การอนามัยโลกมาประยุกต์ใช้ในการกำหนดเงื่อนไขรายละเอียดตลอดจนการจัดประเภทคำขอตามความเสี่ยงพร้อมทั้งเอกสารหลักฐานและข้อมูลทางวิชาการที่ใช้ประกอบการพิจารณาที่เป็นไปตามแนวทางสากล

การจัดประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงและขั้นตอนการปฏิบัติสำหรับรายละเอียดการจัดทำข้อมูลเพื่อยื่นคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ รวมทั้งเอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณาที่จะใช้ประกอบการแก้ไขเปลี่ยนแปลงในกรณีต่าง ๆ เป็นการพิจารณาดำเนินการภายใต้เงื่อนไขที่ว่า การกระทำที่เกิดขึ้นสามารถยืนยันได้ถึงผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นต่อผลิตภัณฑ์ทั้งด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผลที่อย่างน้อยมีระดับความสมมูลที่เทียบเท่ากัน หลักเกณฑ์นี้จึงได้มีการปรับปรุงให้ทันสมัยและเป็นปัจจุบันตามช่วงเวลาและความเหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์วัคซีน

กฎหมายที่เกี่ยวข้อง

ตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 มาตรา 82 กำหนดเรื่องการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา การยื่นคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา ตลอดจนการอนุมัติทะเบียนตำรับยาและการอนุญาตให้แก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์ วิธีการและเงื่อนไขที่กำหนดในกฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. 2555 ข้อ 8 ผู้รับอนุญาตผู้ใดประสงค์จะแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยา ให้ยื่นคำขอต่อพนักงานเจ้าหน้าที่พร้อมด้วยเอกสารหรือหลักฐานตามที่เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยากำหนด โดยประกาศในราชกิจจานุเบกษา

ขอบเขต

หลักเกณฑ์ฉบับนี้ใช้กับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้แล้ว การยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาดังกล่าวจะต้องกระทำโดยผู้รับอนุญาต ซึ่งใช้หลักเกณฑ์นี้เป็นแนวทางพื้นฐานในการดำเนินการและการตรวจสอบคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้ โดยมีเจ้าหน้าที่ผู้ประเมินภายในและผู้ประเมินภายนอกที่ได้รับการแต่งตั้งจากหน่วยงานกำกับดูแลเป็นผู้พิจารณาและให้ความเห็นต่อการดำเนินการของผู้รับอนุญาต

ข้อพิจารณาทั่วไป

สำหรับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนในแต่ละรายการ ผู้รับอนุญาตควรพิจารณาว่าข้อมูลใดในทะเบียนตำรับยาที่จำเป็นต้องเพิ่มเติมหรือเปลี่ยนแปลงโดยอ้างอิงจากหลักเกณฑ์ฉบับนี้ ซึ่งก่อนดำเนินการแก้ไขเปลี่ยนแปลง ผู้รับอนุญาตควรประเมินผลกระทบของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นต่อผลิตภัณฑ์โดยพิสูจน์ผ่านการศึกษามีความเหมาะสม อาทิ การทดสอบด้วยวิธีวิเคราะห์ การศึกษาทางคลินิก หรือการศึกษาที่ไม่ได้ดำเนินการในมนุษย์ ตลอดจนความบกพร่องของผลกระทบด้านลบที่เกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงของผลิตภัณฑ์วัคซีนทั้งทางด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผล ก่อนที่จะมีการดำเนินการเปลี่ยนแปลงนั้น

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ได้รับอนุมัติทะเบียนแล้วจะพิจารณาจัดประเภทตามการวิเคราะห์ระดับความเสี่ยง เมื่อการแก้ไขเปลี่ยนแปลงส่งผลกระทบต่อกระบวนการผลิต ควรคำนึงถึงการประเมินผลกระทบที่เกิดขึ้นต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนด้วย เช่น ลักษณะผลิตภัณฑ์ ความปราศจากเชื้อ ความแรงของผลิตภัณฑ์ ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับความปลอดภัย และ/หรือประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์วัคซีนได้ และเมื่อการแก้ไข

เปลี่ยนแปลงส่งผลกระทบต่อข้อมูลการใช้ผลิตภัณฑ์ทางคลินิกหรือข้อมูลผลิตภัณฑ์ การพิจารณาในประเด็นดังกล่าว จึงควรประเมินผลกระทบที่เกิดขึ้นต่อความปลอดภัยและประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์วัคซีนร่วมด้วย

การพิจารณาประเมินผลกระทบจากการแก้ไขเปลี่ยนแปลงทางด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนหรือกระบวนการผลิตที่มีผลกระทบต่อปัจจัยด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีน โดยทั่วไปสามารถกระทำได้โดยเปรียบเทียบกระบวนการผลิตและผลการวิเคราะห์จากกระบวนการควบคุมการผลิตและการทดสอบเพื่อการปล่อยผ่านของกระบวนการผลิตก่อนและหลังการแก้ไขเปลี่ยนแปลง ในชั้นต่าง ๆ ระหว่างผลิตภัณฑ์ก่อนและหลังมีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต ด้วยผลการทดสอบทั้งจากการทดสอบในระหว่างกระบวนการผลิตและการตรวจสอบเพื่อปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ และพิจารณาว่าผลการตรวจสอบดังกล่าวมีความเปรียบเทียบกันได้ (comparability) หรือไม่ หรืออาจกล่าวในอีกทางหนึ่งได้ว่า แอนติเจน (antigen) สารมัธยันต์ (intermediates) หรือผลิตภัณฑ์วัคซีน (drug product/final product) ที่ผลิตขึ้นด้วยกระบวนการผลิตที่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงควรแสดงความเปรียบเทียบกันได้ตามเกณฑ์การยอมรับของผลิตภัณฑ์ก่อนที่จะมีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่กำหนดไว้ อย่างไรก็ตาม อาจจำเป็นต้องยื่นข้อมูลเพิ่มเติมนอกเหนือจากนี้ร่วมกับข้อมูลข้างต้น

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

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาวัคซีนบางรายการ อาจเข้าข่ายต้องยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ทั้งนี้ สำนักงานฯ สงวนสิทธิ์ให้ผู้รับอนุญาตดำเนินการตามความเหมาะสมต่อไป

นิยามศัพท์*

ยาชีววัตถุ (Biological products) หมายความว่า สารก่อภูมิแพ้ วัคซีน ฮอร์โมน ไซโตไคน์ เอนไซม์ ผลิตภัณฑ์จากเซลล์ต้นกำเนิด ผลิตภัณฑ์จากเนื้อเยื่อ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเลือดหรือพลาสมาของมนุษย์ เซรัม อิมมูโนโกลบิน แอนติบอดีที่ได้จากกลุ่มของเซลล์ที่เกิดจากเซลล์เดียว ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการหมักหรือดีเอ็นเอสายผสม สารช่วยในการวิเคราะห์โรคที่ใช้โดยตรงกับมนุษย์หรือสัตว์ หรือยาแผนปัจจุบันซึ่งผลิตจากสิ่งมีชีวิตโดยกระบวนการดังต่อไปนี้

(1) การเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์หรือเซลล์ชั้นสูง (eukaryotic cells)

(2) การสกัดสารจากเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิตทั้งมนุษย์ สัตว์ และพืช (extraction of substances from biological tissues including human, animal and plant tissue (allergen))

(3) เทคนิคดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA or rDNA techniques)

(4) เทคนิคการผสมต่างพันธุ์ (hybridoma technique)

(5) การขยายพันธุ์จุลินทรีย์ในตัวอ่อนหรือในสัตว์ (propagation of microorganism in embryo or animals) การสกัดหรือแยกจากเลือดและพลาสมา (derived from blood and plasma)

(6) กระบวนการอื่นๆ ตามที่รัฐมนตรีประกาศ

ผู้รับอนุญาต หมายถึง ผู้ได้รับใบอนุญาตผลิต นำหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร ตาม พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และในกรณีนิติบุคคลเป็นผู้ได้รับใบอนุญาตให้หมายความรวมถึงผู้จัดการหรือ ผู้แทนของนิติบุคคลซึ่งเป็นผู้ดำเนินการด้วย

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

แอนติเจน (Antigen) หมายความว่า สารที่สามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองต่อระบบภูมิคุ้มกัน แบบเฉพาะเจาะจง เช่น สารพิษ โปรตีนแปลกปลอม แบคทีเรีย เซลล์เนื้อเยื่อ

สารเสริมฤทธิ์ (Adjuvant) หมายความว่า สารเคมีหรือสารชีวภาพที่ช่วยเพิ่มการกระตุ้นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจน

การเพาะเลี้ยงเซลล์ (Cell culture) หมายความว่า ผลที่ได้จากการเจริญเติบโตของเซลล์ภายนอกร่างกายที่ถูกแยกออกมาจากสิ่งมีชีวิตหลายเซลล์

รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (Commercial batch) หมายความว่า รุ่นการผลิตที่มีขนาดเท่ากับการผลิตเพื่อจำหน่าย

ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ (Bulk product) หมายความว่า ยาที่ผ่านกระบวนการผลิตทุกขั้นตอนอย่างสมบูรณ์แต่ยังไม่รวมถึงการบรรจุใส่ภาชนะสุดท้าย

ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต (Intermediate product) หมายความว่า วัตถุดิบที่ผ่านกระบวนการบางส่วนแล้วซึ่งจะต้องผ่านขั้นตอนการผลิตต่อไปอีกก่อนที่จะได้เป็นผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ

ผลิตภัณฑ์วัคซีน (Final product) หมายความว่า ยาที่ผ่านทุกขั้นตอนของการดำเนินการผลิตรวมถึงการบรรจุใส่ภาชนะสุดท้าย

ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification) หมายความว่า เอกสารที่แสดงรายละเอียดข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์หรือวัตถุดิบ หรือวัสดุการบรรจุที่ใช้หรือได้ระหว่างการผลิตมีความถูกต้องตรงกับที่กำหนดไว้ข้อกำหนดนี้จะใช้เป็นเกณฑ์ในการประเมินคุณภาพ

การนำกลับมาใช้ใหม่ (Recovery)" หมายความว่า การนำทั้งหมดหรือบางส่วนของรุ่นของผลิตภัณฑ์ก่อนหน้าที่มีคุณภาพตามข้อกำหนดมาผสมรวมในรุ่นอื่นของผลิตภัณฑ์เดียวกันในขั้นตอนที่กำหนดของการผลิต

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process validation) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่ากระบวนการที่ทำงานภายใต้พารามิเตอร์ที่กำหนดไว้สามารถผลิตยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ และสามารถทำซ้ำได้ตามข้อกำหนดและคุณภาพที่กำหนดไว้

เกณฑ์การยอมรับ (Acceptance Criteria) หมายความว่า ขีดจำกัดที่เป็นตัวเลข ช่วง หรือค่าการตรวจวัดอื่น ๆ ที่เหมาะสมเพื่อใช้เป็นเกณฑ์ในการยอมรับผลการทดสอบ

การจัดประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์

ตามหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงฉบับนี้ได้แบ่งประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์วัคซีน ออกเป็น 3 ประเภท ดังนี้

1. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับหลัก (Major variation; MaV-1)
2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับปานกลาง (Moderate variation; MaV-2)
3. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับรอง (Minor variation; MiV-PA)

อย่างไรก็ตาม สำหรับประเทศไทยอาจต้องปรับการจัดแบ่งประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงให้สอดคล้องกับประกาศที่บังคับใช้อยู่ในปัจจุบันซึ่งแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับหลัก (Major variation: MaV) และการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับรอง (Minor Variation: MiV-PA)

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับหลัก (Major variation; MaV-1)

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับหลัก คือ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยสำคัญของผลิตภัณฑ์วัคซีน เช่น การเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการผลิต การเพิ่มเติมข้อบ่งใช้ การเปลี่ยนแปลงข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพในฉลากและเอกสารกำกับยา ซึ่งมีผลกระทบอย่างสูงและมีนัยสำคัญทั้งด้านคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีน

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับปานกลาง (Moderate variation; MaV-2)

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับปานกลาง คือ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยของผลิตภัณฑ์วัคซีน ซึ่งมีผลกระทบและมีนัยสำคัญทั้งด้านคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีน การแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้จะต้องมีข้อมูลสนับสนุนและรายละเอียดเช่นเดียวกันกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับหลัก แต่อาจมีข้อมูลเอกสารน้อยกว่าและใช้ระยะเวลาในการพิจารณาที่สั้นกว่า

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับรอง (Minor variation; MiV-PA)

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับรอง คือ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยของผลิตภัณฑ์วัคซีน ซึ่งมีผลกระทบต่อคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนในระดับที่เล็กน้อยหรือไม่มีผลกระทบเกิดขึ้น หรือการแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อมูลฉลากและเอกสารกำกับยาในส่วนของข้อมูลทั่วไป

ในการดำเนินการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ในระดับหลักและรอง ให้ผู้รับอนุญาตยื่นคำขอและเอกสารประกอบการแก้ไขเปลี่ยนแปลงต่อหน่วยงานกำกับดูแล เพื่อพิจารณาก่อนจนกว่าจะได้รับอนุญาตให้มีการดำเนินการดังกล่าว จึงจะสามารถกระทำการเปลี่ยนแปลงได้ ทั้งนี้ เอกสารและข้อมูลเพิ่มเติมประกอบคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงประเภทนี้ต้องระบุถึงผลกระทบที่เกิดขึ้นกับตัวผลิตภัณฑ์ได้ รวมทั้งคำอธิบายวัตถุประสงค์ของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง โดยเอกสารและข้อมูลสนับสนุนเพิ่มเติมที่จำเป็นอย่างน้อยต้องเป็นไปตามที่ระบุไว้ในหลักเกณฑ์ฉบับนี้

วิธีการดำเนินการ

ผู้รับอนุญาตอาจติดต่อกับสำนักยาเพื่อพิจารณาการจัดประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เหมาะสม ตลอดจนเอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณาและข้อมูลเพิ่มเติมที่ใช้สนับสนุนการแก้ไขเปลี่ยนแปลงดังกล่าว ในกรณีที่การแก้ไขเปลี่ยนแปลงไม่ได้ระบุอยู่ในหลักเกณฑ์ฉบับนี้

อนึ่ง ระเบียบข้อกำหนดอื่นๆทางเทคนิคที่นำมาใช้อาจมีความเกี่ยวข้องกับนิยามศัพท์ในกฎระเบียบที่เกี่ยวข้องอื่นๆ ทั้งนี้อาจต้องตรวจสอบจากประกาศาที่เกี่ยวข้อง อาทิ ให้เป็นไปตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขว่าด้วย

1. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2549 เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน สำหรับยาชีววัตถุ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๔

2. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๔

เป็นต้น

หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาวัคซีน จัดแยกหมวดหมู่ตามภาคผนวกต่างๆได้ ดังนี้คือ

1. ภาคผนวก 1 กรอบระยะเวลาในการดำเนินการ
2. ภาคผนวก 2 การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแอนติเจน
3. ภาคผนวก 3 การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์วัคซีน
4. ภาคผนวก 4 การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์วัคซีนด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย
5. ภาคผนวก 5 การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาต้านบริหารจัดการ

ภาคผนวก 1

กรอบระยะเวลาในการดำเนินการ

จากการที่ประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาได้ถูกจำแนกตามกระบวนการประเมินความเสี่ยงของผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์วัคซีน อีกทั้งยังมีบางกรณีที่ได้รับอนุญาตอาจติดต่อกับสำนักงานเพื่อพิจารณาการจัดประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เหมาะสมในกรณีที่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงไม่ได้ระบุอยู่ในหลักเกณฑ์ฉบับนี้ ตลอดจนเอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณาและข้อมูลเพิ่มเติมที่ใช้สนับสนุนการแก้ไขเปลี่ยนแปลงดังกล่าว อาจมีปริมาณรายละเอียดเนื้อหาที่ต้องพิจารณาแตกต่างกันไป ตามหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาวัคซีนตามแนวทางขององค์การอนามัยโลกนี้จะใช้ปริมาณระยะเวลาในการพิจารณามากหรือน้อย นอกจากจะขึ้นอยู่กับประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงแล้ว ยังมีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงในบางกรณีที่มีความจำเป็นเร่งด่วนอีกด้วย เช่น การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อมูลในฉลาก ด้านความปลอดภัยในบางกรณีที่มีความจำเป็นเร่งด่วนเพื่อให้ผู้ใช้ยาได้รับทราบ หรือการแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อมูลรายละเอียด ของส่วนประกอบของวัคซีนบางชนิด เช่น วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ที่มีการเปลี่ยนแปลงแอนติเจนตามฤดูกาลประจำปี ซึ่งจำเป็นต้องดำเนินการให้อยู่ในช่วงเวลาที่เหมาะสม อีกทั้งการกำหนดกรอบระยะเวลาในการอนุญาต อาจต้องพิจารณาให้เหมาะสมกับปริมาณงานและจำนวนเจ้าหน้าที่ผู้ มีหน้าที่ปฏิบัติงานด้วย

ภาคผนวก 2

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแอนติเจน

ข้อมูลทั่วไป			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
1. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อของแอนติเจน หมายเหตุ: โดยทั่วไป การแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้ นำมาใช้สำหรับวัคซีนใช้หวัดใหญ่เท่านั้น	ไม่มี	1,2,3	MaV-L2
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ไม่มี			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> ฉลากและเอกสารกำกับยาที่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง ชื่อ nomenclature ของแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงและหลักฐานที่แสดงว่าชื่อแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงนั้นเป็นที่ยอมรับ เช่น หลักฐานการยอมรับโดยองค์การอนามัยโลก ข้อมูลสนับสนุนทางด้านคุณภาพ ประกอบด้วย ข้อมูลแหล่งที่มาของไวรัส Passage history จนกระทั่งได้ working seed ที่เป็นที่ยอมรับ ผลการทดสอบทางด้านคุณภาพเพื่อปล่อยผ่านของ working virus seed รวมทั้งการตรวจยืนยันคุณลักษณะของไวรัส ข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้อง รวมถึงผลการศึกษา inactivation kinetics 			
การผลิต			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสถานที่ผลิตแอนติเจน:			
ก. การเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มสถานที่ผลิต antigen bulk หรือ intermediate of the antigen ใดๆ	ไม่มี	1-4, 6-8	MaV-L1
	1-4	2,4-8	MaV-L2
ข. การยกเลิกสถานที่ผลิตหรือผู้ผลิต antigen intermediate หรือ antigen bulk	5,6	ไม่มี	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> สถานที่/อาคารผลิตแห่งใหม่เป็นสถานที่ผลิตแอนติเจนที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน เป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงต่อกระบวนการผลิตและ/หรือการควบคุมคุณภาพ ที่พิจารณาแล้วว่าเป็นการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงหลักระดับ 2 หรือการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับรอง สถานที่/อาคารผลิตแห่งใหม่ต้องมีการกำกับดูแลและการดำเนินการภายใต้ระบบรับรองคุณภาพ/การควบคุมคุณภาพ (QA/QC) เดียวกัน การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่กระทบกับสถานะแวดล้อมในการผลิตที่ต้องมีข้อกำหนดเพิ่มเติม (Containment requirement) ในกรณีการขอยกเลิกสถานที่ผลิต ต้องมีสถานที่ผลิต/ผู้ผลิตซึ่งเป็นผู้มีหน้าที่รับผิดชอบในการผลิตแอนติเจนที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน อย่างน้อย 1 แห่ง การขอยกเลิกสถานที่ผลิตไม่ควรจะเกิดขึ้นเนื่องจากความบกพร่องในการผลิตระดับร้ายแรง 			

เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา

1. หลักฐานที่แสดงว่าสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต (GMP)
2. ชื่อ ที่อยู่และหน้าที่ความรับผิดชอบของสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
3. รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตของสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
4. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลทางด้านคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ คุณสมบัติทางชีวภาพ ความบริสุทธิ์และสิ่งเจือปนของแอนติเจนของสถานที่ผลิตที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ตามที่เหมาะสม
 - ในบางครั้ง อาจจำเป็นต้องมีข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่เป็นการศึกษาเชื่อมต่อ (bridging studies)
 - หากข้อมูลด้านคุณภาพไม่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นถึงความเปรียบเทียบกันได้ ให้ใช้ข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ดำเนินการในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีอยู่ และวัตถุประสงค์ของการใช้วัคซีน
5. เอกสารแสดงเหตุผลในการจัดประเภทของการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต และ/หรือการควบคุมคุณภาพว่าเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงหลักระดับ 1 หรือการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับรอง
6. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลของรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ของสถานที่ผลิตเดิมและสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมที่มีอยู่แล้วของรุ่นการผลิตจากสถานที่ผลิตเดิมมาใช้ในการเปรียบเทียบได้
 - ทั้งนี้สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่นการผลิต ตามเหตุผลความจำเป็น
7. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale batches) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real-time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของสถานที่ผลิตเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น
 - ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตของแอนติเจนแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของแอนติเจนและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน
 - ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือ สภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น
8. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol)

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอ แก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อ ประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไข เปลี่ยนแปลง
3. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการหมักของแอนติเจน (antigen fermentation) การเพิ่มจำนวนไวรัสหรือ การเพิ่มจำนวนเซลล์			
ก. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ มีความเสี่ยงสูงต่อคุณภาพ ของ แอนติเจน หรือ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป) (เช่น การเพิ่มกระบวนการผลิต โดยใช้เทคโนโลยีดั้งเดิม ชีวภาพสำหรับการใช้เพียง ครั้งเดียว)	ไม่มี	1-7, 9, 11	MaV-L1
ข. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ มีความเสี่ยงปานกลางต่อ คุณภาพของแอนติเจน หรือ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป) (เช่น การขยายอายุของเซลล์ เพาะเลี้ยงในหลอดทดลองที่ นอกเหนือไปจาก พารามิเตอร์ต่างๆ ที่ ตรวจสอบความถูกต้องแล้ว)	2,4	1-6, 8, 10	MaV-L2
ค. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ความเสี่ยงต่ำ (non- critical) ที่มีผลกระทบเพียง เล็กน้อยต่อคุณภาพของ แอนติเจน หรือผลิตภัณฑ์ สำเร็จรูป เช่น การ เปลี่ยนแปลงกระบวนการ เก็บเกี่ยว (harvesting) และ/หรือกระบวนการ รวบรวม (pooling) ซึ่งไม่ ส่งผลกระทบต่อการได้มาซึ่ง แอนติเจน (recovery) สถานะการเก็บรักษาของ สารมีอันตรัย ความไวในการ ตรวจพบ adventitious agents หรือขนาดรุ่นการ ผลิต; หรือการเพิ่มจำนวน	1-6, 9-11	1-4	MIV-PA

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอ แก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อ ประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไข เปลี่ยนแปลง
ของ fermentation train (Duplication of a fermentation train)			
4. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต่อกระบวนการทำให้แอนติเจนบริสุทธิ์ ซึ่งรวมถึง:			
ก. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ มีความเสี่ยงสูงต่อคุณภาพ ของแอนติเจน หรือ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป เช่น การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ อาจส่งผลกระทบต่อความสามารถ ในการกำจัดไวรัส (viral clearance) ของ กระบวนการที่ใช้อยู่หรือ ข้อมูลสิ่งเจือปนของ แอนติเจน	ไม่มี	1,2,5-7,9,11,12	MaV-L1
ข. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มี ความเสี่ยงปานกลางต่อ คุณภาพของแอนติเจน หรือ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป เช่น การ เปลี่ยนแปลงวิธีการแยกสาร ด้วยวิธีการทางเคมี เช่น เปลี่ยนจากวิธี ion- exchange HPLC เป็น reverse-phase HPLC	2,4	1,2,5-7,10,11	MaV-L2
ค. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มี ความเสี่ยงน้อยต่อคุณภาพ ของแอนติเจน หรือ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป) (เช่น การเพิ่มขึ้นตอนการกรอง in- line ซึ่งเทียบเท่ากับขั้นตอน การกรองที่ได้รับการอนุมัติ ปัจจุบัน)	1-5	1,2	MiV-PA
5. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงขนาดรุ่นการผลิต (scale of the manufacturing process)			
ก. ในกระบวนการหมัก แอนติเจน ขั้นตอนการเพิ่ม จำนวนไวรัส หรือการเพิ่ม จำนวนไวรัสภายในเซลล์	3-6,11-13	2,3,5-7,9,11	MaV-L2
ข. ในกระบวนการทำให้บริสุทธิ์	1,3,5,7	2,5-7,9,11	MaV-L2

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
6. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้ผลิตวัตถุดิบที่มีแหล่งกำเนิดจากสิ่งมีชีวิต ตัวอย่างเช่น fetal calf serum, human serum albumin, trypsin	ไม่มี	4,8,12,13	MaV-L2
	8	4,8	MIV-PA
7. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของสารที่มีแหล่งกำเนิดจากสิ่งมีชีวิต	ไม่มี	4,7,12,13	MaV-L2
	8	4,7	MIV-PA
8. การเพิ่มขึ้นขั้นตอนการดำเนินการซ้ำ (reprocessing)	14	8,10,11,14	MaV-L2

เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง

1. ต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงหลักการของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ (sterilization procedures) ของแอนติเจน
2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงไม่มีผลกระทบต่อข้อมูลการกำจัดไวรัส (viral clearance) หรือลักษณะทางเคมีของสารที่ทำให้ไวรัสอ่อนกำลัง (inactivating agent)
3. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของแอนติเจนเกินกว่าเกณฑ์การยอมรับของข้อกำหนดมาตรฐานที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน
4. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงข้อมูลสิ่งเจือปนของแอนติเจน (impurity profile) เกินกว่าเกณฑ์การยอมรับของปริมาณสิ่งเจือปนที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน
5. การเปลี่ยนแปลงนี้ไม่จำเป็นต้องเกิดจากเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพยา
6. การเปลี่ยนแปลงต้องไม่ส่งผลกระทบต่อกระบวนการทำให้บริสุทธิ์
7. การเปลี่ยนแปลงขนาดการผลิตที่สัมพันธ์กันอย่างเป็นสัดส่วนกันระหว่างพารามิเตอร์การผลิตและวัตถุดิบตั้งต้น
8. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้ สำหรับวัตถุดิบที่มีแหล่งกำเนิดจากสิ่งมีชีวิตที่เป็นไปตามข้อกำหนดของตำรายา (ไม่รวมถึง วัตถุดิบที่ได้จากพลาสมาของมนุษย์)
9. กระบวนการ fermentation train ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องเหมือนกับ fermentation train ที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน
10. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอายุของเซลล์เพาะเลี้ยงที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน
11. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่ก่อให้เกิดผลกระทบต่อคุณภาพ ความปลอดภัยหรือประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป
12. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนของวัตถุดิบตั้งต้น (raw materials) (นั่นคือ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงปริมาณการผลิตสัมพันธ์และเป็นสัดส่วนกัน)
13. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงขนาดการผลิตที่ดำเนินการในถังหมักชีวภาพเครื่องเดียวกัน (นั่นคือ ไม่เกี่ยวข้องกับการใช้ถังหมักชีวภาพที่มีขนาดใหญ่ขึ้น)
14. ความจำเป็นของการทำกระบวนการ reprocessing ต้องไม่เป็นผลมาจากการเบี่ยงเบนไปจากกระบวนการที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว และต้องสามารถระบุสาเหตุหลักที่ทำให้เพิ่มขึ้นขั้นตอนการ reprocessing ได้

เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา

1. คำอธิบายเหตุผลการจัดประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงว่าส่งผลกระทบต่อคุณภาพของแอนติเจนในระดับหลัก หรือ

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
ระดับรอง			
2. แผนภูมิ (รวมถึง การควบคุมคุณภาพและการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตของกระบวนการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงและคำอธิบายกระบวนการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงโดยย่อ)			
3. หากการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงทำให้มีการเพิ่มจำนวนครั้งของการแบ่งตัวของเซลล์หรือเพิ่มจำนวนครั้งของ การทำ sub cultivations ต้องทำการตรวจสอบและหาลักษณะเฉพาะของ cell ที่ใช้เมื่อสิ้นสุดการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์ตัดต่อพันธุกรรม (recombinant product) หรือตรวจสอบลักษณะเฉพาะของแอนติเจนสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้เกิดจากการตัดต่อพันธุกรรม			
4. สำหรับแอนติเจนที่ได้รับหรือเตรียมจากสารต่างๆ ที่มีแหล่งกำเนิดซึ่งอาจมีความเสี่ยงต่อการติด bovine spongiform encephalopathy/ transmissible spongiform encephalopathy (BSE/TSE) (ตัวอย่างเช่น จากสัตว์เคี้ยวเอื้อง ruminant origin) ต้องมีหนังสือรับรองที่แสดงว่าสารปราศจากความเสี่ยงของการติด BSE/TSE ที่อาจเกิดขึ้นได้ (ตัวอย่างเช่น ชื่อผู้ผลิต สายพันธุ์ และเนื้อเยื่อต่างๆ ที่ซึ่งสารนั้นเตรียมขึ้นมา ประเทศที่เป็นแหล่งที่มาของสัตว์ และข้อมูลการใช้และการยอมรับของสารที่ใช้ที่มีแต่เดิม)			
5. รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต			
6. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลทางด้านคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ คุณสมบัติทางชีวภาพ ความบริสุทธิ์และสิ่งเจือปนของแอนติเจนเดิมที่ได้รับอนุญาตและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ตามที่เหมาะสม			
- ในบางครั้ง อาจจำเป็นต้องมีข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่เป็นการศึกษาเชื่อมต่อ (bridging studies)			
- หากข้อมูลด้านคุณภาพไม่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นถึงความเปรียบเทียบกันได้ ให้ใช้ข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีอยู่ และวัตถุประสงค์ของการใช้วัคซีน			
7. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ของขนาดรุ่นการผลิตที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและขนาดรุ่นการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมที่มีอยู่แล้วของรุ่นการผลิตที่เดิม มาใช้ในการเปรียบเทียบได้			
ทั้งนี้สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือ ข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น ตามเหตุผลความจำเป็น			
8. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายอย่างน้อย 1 รุ่นการผลิตของแอนติเจนเดิมที่ได้รับอนุญาตและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมของแอนติเจนที่ได้รับอนุญาตและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงมาใช้ในการเปรียบเทียบกันได้ โดยต้องมีข้อมูลของรุ่นการผลิต 2 รุ่นการผลิตถัดมา เมื่อสำนักงานฯ เรียกขอ หรือรายงานในกรณีที่ผลการศึกษาไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน (พร้อมแนวทางการดำเนินงาน) อาจยอมรับการใช้ข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่นการผลิต ตามเหตุผลความจำเป็น			
9. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes) ของแอนติเจนขนาดการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้ว ของรุ่นการผลิตเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น			
ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ ภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของแอนติเจนและจะ			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
รายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน			
<p>10. ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กน้อย และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือสภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 1 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของรุ่นการผลิตเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น</p> <p>ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ ภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของแอนติเจนและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน</p> <p>ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กน้อย และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือสภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น</p> <p>11. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol) และผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายรุ่นแรกที่เตรียมจากแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง</p> <p>12. ข้อมูลประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการปนเปื้อนของ adventitious agent ที่อาจเกิดขึ้นได้ (ตัวอย่างเช่น การศึกษาที่ส่งผลต่อการกำจัดไวรัส (viral clearance) และความเสี่ยงต่อการติด BSE/TSE)</p> <p>13. ข้อมูลเปรียบเทียบที่แสดงว่าสารตั้งต้นวัตถุดิบ/สารต่างๆ ของแหล่งที่มาทั้งสองแห่ง ไม่แตกต่างกัน</p> <p>14. ข้อมูลที่อธิบายสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดกระบวนการ reprocessing และข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้อง เช่น การขยายระยะเวลาการเก็บรักษา และการศึกษาต่อ mechanical stress เพิ่มเติม เพื่อสนับสนุนว่ากระบวนการ reprocessing จากการมีผลกระทบต่อแอนติเจน</p>			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
9. การแก้ไขเปลี่ยนแปลง Cell banks:			
หมายเหตุ: โดยทั่วไป เซลล์สืบเสาะชนิดใหม่ที่ไม่มีความเกี่ยวข้องกับ master cell bank (MCB) ที่ได้รับการขึ้นทะเบียน หรือ pre-MCB วัตถุประสงค์จำเป็นต้องยื่นเพื่อขออนุมัติใหม่ หรือการขึ้นทะเบียนใหม่			
ก. การผลิต MCB ใหม่	1	1,2,5, 7-9	MaV-L2
ข. การผลิต working cell bank (WCB) ใหม่	ไม่มี	1,2	MaV-L2
	2-4	1,2	MIV-PA
ค. การเปลี่ยนแปลงสถานที่เก็บรักษา cell bank	7	10	MIV-PA
10. การแก้ไขเปลี่ยนแปลง seed lots:			
หมายเหตุ: โดยทั่วไป viral seed หรือ bacterial seed ชนิดใหม่ที่ไม่เกี่ยวข้องกับ master seed lot (MSL) หรือ pre-MSL กำหนดให้ต้องยื่นขึ้นทะเบียนใหม่			
ก. การผลิต MSL ใหม่	1	1,5-9, 11	MaV-L1
ข. การผลิต working seed lot (WSL) ใหม่	2,3	5-9, 11	MaV-L2
	2-4	5-6	MIV-PA
ค. การผลิต working seed lot (WSL) ใหม่โดยการขยาย passage level ของ WSL เกินกว่าจำนวนที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน	ไม่มี	5-7,11	MaV-L2
ง. การเปลี่ยนแปลงสถานที่เก็บรักษา seed lot	7	10	MIV-PA
11. การเปลี่ยนแปลงสถานที่ทำการทดสอบและเก็บรักษา cell bank และ seed lot	5, 7	10	MIV-PA
12. การเปลี่ยนแปลงการตรวจสอบคุณสมบัติ	ไม่มี	3,4	MaV-L2
	6	4	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
1. MCB ใหม่ผลิตจาก MCB ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบันหรือ WCB หรือ MSL ใหม่ผลิตจาก MSL หรือ WSL ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน			
2. Cell bank/seed lot ใหม่ผลิตจาก MCB/MSL ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน			
3. Cell bank/seed lot ใหม่ อยู่ใน passage level ที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน			
4. Cell bank/seed lot ใหม่ ถูกปล่อยผ่านตาม protocol ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน/ กระบวนการ หรือตามที่ได้อธิบายไว้ในทะเบียนคำรับเดิม			
5. ต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงหัวข้อการทดสอบ/เกณฑ์การยอมรับที่ใช้สำหรับการปล่อยผ่าน Cell bank/seed lot			
6. แผนการตรวจสอบ ได้รับพิจารณาว่ามีความเข้มงวดเพิ่มขึ้น (นั่นคือ การเพิ่มหัวข้อการทดสอบใหม่ หรือการทำให้เกณฑ์การยอมรับเข้มงวดขึ้น)			
7. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษาสำหรับ cell bank/seed lot และสภาวะการขนส่งของ cell			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอ แก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อ ประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไข เปลี่ยนแปลง
bank/seed lot ที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> 1. คุณสมบัติของ cell bank หรือ seed lot ตามแนวทางสากลต่างๆ ที่สำนักงานฯ พิจารณาแล้วว่าเป็นที่ยอมรับ 2. ข้อมูลคุณลักษณะและการตรวจสอบ MCB/WCB และเซลล์ต่างๆ จากการ end-of-production passage หรือ post-production passage 3. เอกสารหลักฐานของการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการตรวจสอบคุณสมบัติที่เหมาะสมของ cell bank/seed lot 4. แผนการตรวจสอบคุณสมบัติที่เหมาะสมของ cell bank/seed lot ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 5. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลทางด้านคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ คุณสมบัติทางชีวภาพ ความบริสุทธิ์และสิ่งเจือปนของแอนติเจนเดิมที่ได้รับอนุญาตและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ตามที่เหมาะสม <ul style="list-style-type: none"> - ในบางครั้ง อาจจำเป็นต้องมีข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่เป็นการศึกษาเชื่อมต่อ (bridging studies) - หากข้อมูลด้านคุณภาพไม่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นการเปรียบเทียบกันได้ ให้ใช้ข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีอยู่ และวัตถุประสงค์ของการใช้วัคซีน 6. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลการควบคุมคุณภาพของ seed lot ใหม่ 7. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลรุ่นการผลิต รวมถึงการคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันในเชิงปริมาณอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ของแอนติเจนที่เตรียมจาก cell bank/seed lot ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ทั้งนี้ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็ก และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น ตามเหตุผลความจำเป็น 8. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes) ของแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง อย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้ว ของรุ่นการผลิตเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น <p>ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ ภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาต แบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของแอนติเจนและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน</p> <p>ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็ก และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือสภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้</p> 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา(ต่อ)			
ตามเหตุผลความจำเป็น			
<ol style="list-style-type: none"> 9. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol) 10. หลักฐานที่แสดงว่าสถานที่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต (GMP) 11. ข้อมูลด้านคุณภาพและการควบคุมคุณภาพของวัตถุดิบตั้งต้นที่สำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตัวอย่างเช่น ข้อมูลของไซท์ที่ปราศจากเชื้อและข้อมูลของไก่ที่ผลิตไซท์) ที่ใช้ในการเตรียม WSL ใหม่ ในกรณีที่เกี่ยวข้อง 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
13. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชนิดเครื่องมือที่ใช้ในกระบวนการผลิตแอนติเจน เช่น			
ก. การเพิ่มเครื่องชนิดใหม่ที่มีหลักการการทำงานที่แตกต่างไปจากเครื่องมือเดิมและมีวัสดุบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสกับแอนติเจนที่แตกต่างกัน	ไม่มี	1-6	MaV-L2
ข. การเพิ่มเครื่องมือชนิดใหม่ที่มีหลักการการทำงานที่เหมือนเดิม แต่มีวัสดุบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสกับแอนติเจนที่แตกต่างกัน	ไม่มี	1,3-6	MaV-L2
ค. การเพิ่มเครื่องมือชนิดใหม่ที่มีหลักการการทำงานที่แตกต่างไปจากเครื่องมือเดิม แต่มีวัสดุบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสกับแอนติเจนเหมือนเดิม	ไม่มี	1-3, 5, 6	MaV-L2
ง. การเปลี่ยนแปลงชนิดของเครื่องมือด้วยเครื่องมือที่มีความเท่าเทียมกัน (รวมถึง ตัวกรอง)	ไม่มี	1,5-7	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ไม่มี			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> ข้อมูลการตรวจสอบคุณภาพระหว่างการผลิต รายงานการศึกษาการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต ตารางเปรียบเทียบข้อมูลของรุ่นการผลิตและผลการทดสอบของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale batches) เชิงปริมาณจำนวน 1 รุ่นการผลิตของแอนติเจน ที่เตรียมจากเครื่องมือที่มีวัสดุบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสกับแอนติเจนที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง โดยต้องมีข้อมูลของรุ่นการผลิต 2 รุ่นการผลิตถัดมา เมื่อสำนักงานฯ เรียกขอ หรือรายงานในกรณีที่ผลการศึกษาไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน (พร้อมแนวทางการดำเนินงาน) ข้อมูลของความสามารถในการถูกสกัดออกมาของเนื้อวัสดุ (leachable) และการหลุดลอกของ (extractables) ของวัสดุบรรจุภัณฑ์ ข้อมูลของเครื่องมือชนิดใหม่ และข้อมูลเปรียบเทียบความเหมือนและความต่างในแง่ของหลักการการทำงานและคุณลักษณะเฉพาะของเครื่องมือที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ข้อมูลที่แสดงให้เห็นการประเมินคุณสมบัติซ้ำของเครื่องมือ หรือการประเมินคุณสมบัติซ้ำภายหลังการแก้ไข เอกสารแสดงเหตุผลในแง่ของความเปรียบเทียบกันได้ของเครื่องมือ ในกรณีที่เกี่ยวข้อง 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
14. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของสารต่างๆ ซึ่งรวมถึง:			
ก. วัตถุประสงค์ต่างๆ / สารมัยยันตร์: การขยายข้อกำหนดมาตรฐานในรายการวิธีวิเคราะห์สำหรับวัตถุประสงค์ตั้งต้น/สารมัยยันตร์ ซึ่งอาจมีผลกระทบต่อคุณภาพโดยรวมของแอนติเจน/หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปอย่างมีนัยสำคัญ แต่ต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลง cell banks หรือ seed lots	ไม่มี	1, 3-6, 8-11	MaV-L2
ข. วัตถุประสงค์ต่างๆ / สารมัยยันตร์: การเพิ่มความเข้มงวดของข้อกำหนดมาตรฐานสำหรับวัตถุประสงค์ตั้งต้น/สารมัยยันตร์ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน	1-4	1, 3-7	MIV-PA
15. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิตและเกณฑ์การยอมรับที่นำมาใช้ในระหว่างกระบวนการผลิตแอนติเจน ซึ่งรวมถึง:			
ก. การเพิ่มความเข้มงวดของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต	3,5,8,9	2,6	MIV-PA
ข. การเพิ่มวิธีการทดสอบและเกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต	4,5,10,11	2-6,8,10	MIV-PA
ค. การยกเลิกวิธีการทดสอบที่ไม่สำคัญของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต	4-6	2,6,9	MIV-PA
ง. การขยายเกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน	ไม่มี	2-6,8,10,11	MaV-L2
	3-5	2,6,8,10,11	MIV-PA
จ. การยกเลิกวิธีการทดสอบของกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิตซึ่งอาจมีผลกระทบต่อคุณภาพโดยรวมของแอนติเจนอย่างมีนัยสำคัญ	ไม่มี	2,6,8,10	MaV-L2

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอ แก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อ ประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไข เปลี่ยนแปลง
ด. การเพิ่มหรือเปลี่ยนแปลงวิธีการ ทดสอบของกระบวนการควบคุม (ต่อ) คุณภาพในระหว่างการผลิต เนื่องจากปัญหาทางด้านความ ปลอดภัยหรือคุณภาพของ แอนติเจน	ไม่มี	2,6,8,10	MaV-L2
16. การเปลี่ยนแปลงสถานที่ ดำเนินการตรวจสอบ กระบวนการควบคุมคุณภาพใน ระหว่างการผลิต	3-5, 7, 8	12	MiV-PA

เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง

1. ข้อกำหนดมาตรฐานของวัตถุตั้งต้นต้องเป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน
2. คุณภาพของวัตถุดิบตั้งต้นที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่แตกต่างหรือมีคุณภาพดีกว่า ในกรณีที่เกี่ยวข้อง
3. ข้อกำหนดมาตรฐานของแอนติเจนต้องเป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน
4. ต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงข้อมูลสิ่งเจือปน (impurity profile) ออกไปจากเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน
5. การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องเป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพยา ที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้
6. วิธีการวิเคราะห์ต้องไม่เกี่ยวข้องกับพารามิเตอร์ที่มีความเสี่ยงสูง (ตัวอย่างเช่น ปริมาณตัวยาสำคัญ ปริมาณสิ่งปนเปื้อน ลักษณะเฉพาะทางกายภาพที่สำคัญหรือการปนเปื้อนเชื้อจุลชีพ)
7. วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องทำให้ความแม่นยำ (precision) ความถูกต้อง (accuracy) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) คงเดิมหรือเข้มงวดขึ้น
8. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่ทำให้กระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิตเปลี่ยนแปลงไปจากที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน
9. วิธีการทดสอบยังคงไม่เปลี่ยนแปลง หรือมีการเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบเพียงเล็กน้อย
10. วิธีการทดสอบที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ต้องไม่ใช่วิธีการทดสอบที่ใช้เทคนิคใหม่ซึ่งไม่เป็นมาตรฐาน (novel non-standard technique) หรือวิธีทดสอบที่เป็นมาตรฐานซึ่งใช้แนวทางใหม่ (novel way)
11. วิธีการทดสอบที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ต้องไม่ใช่วิธีการทดสอบทางชีวภาพ/ภูมิคุ้มกันวิทยา/ภูมิคุ้มกันทางเคมี (Immunochemical) หรือวิธีทางเคมีฟิสิกส์ หรือวิธีการที่เตรียมจากสารต่างๆที่ได้จากสิ่งมีชีวิต (ซึ่งไม่รวมถึงวิธีการทดสอบทางจุลชีววิทยาที่ปรากฏอยู่ในตำรับยามาตรฐาน)

เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา

1. ข้อมูลทบทวน แก้ไข การควบคุมคุณภาพของวัตถุตั้งต้น (ตัวอย่างเช่น วัตถุดิบ วัตถุดิบตั้งต้น ตัวทำละลาย สารต่างๆ และตัวเร่งปฏิกิริยาต่างๆ) ที่ใช้ในกระบวนการผลิตแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
2. ข้อมูลการควบคุมคุณภาพที่ดำเนินการในขั้นตอนวิกฤตของกระบวนการผลิตแอนติเจนหรือสารมัธยันตร์ของแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
3. ข้อกำหนดมาตรฐานของแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง หากมีการเปลี่ยนแปลง
4. สรุปลวิธีการวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
<p>5. รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง</p> <p>6. ตารางเปรียบเทียบรายละเอียดของข้อกำหนดมาตรฐาน/เกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิตที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ในกรณีที่เกี่ยวข้อง</p> <p>7. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลของรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อการจำหน่ายจำนวน 1 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) จากสถานที่ที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและสถานที่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมที่มีอยู่แล้วของรุ่นการผลิตจากสถานที่เดิมมาใช้ในการเปรียบเทียบได้ โดยต้องมีข้อมูลของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายจำนวน 2 รุ่นการผลิตถัดมา เมื่อสำนักงานฯ เรียกขอ หรือรายงานในกรณีที่ผลการศึกษาไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน (พร้อมแนวทางการดำเนินงาน) ทั้งนี้อาจใช้ข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง ตามเหตุผลความจำเป็น</p> <p>8. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลของรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ของแอนติเจนที่ได้รับอนุมัติและแอนติเจนขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมที่มีอยู่แล้วของรุ่นการผลิตแอนติเจนเดิมมาใช้ในการเปรียบเทียบได้</p> <p>ทั้งนี้สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น ตามเหตุผลความจำเป็น</p> <p>9. เอกสารแสดงเหตุผล/การประเมินความเสี่ยง ที่แสดงให้เห็นว่าการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่มีความเสี่ยง</p> <p>10. เอกสารแสดงเหตุผลของการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบและเกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิต</p> <p>11. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes) ของแอนติเจนขนาดการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้ว ของรุ่นการผลิตเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น</p> <p>ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ ภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาต แบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ(holding time) ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน</p> <p>ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือสภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น</p> <p>12. หลักฐานที่แสดงว่าบริษัท/สถานที่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต (GMP)</p>			

การควบคุมคุณภาพของแอนติเจน			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
17. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ส่งผลต่อการควบคุมคุณภาพ (QC) ของแอนติเจน (การตรวจปล่อยหรือผ่านและความคงสภาพ) ซึ่งรวมถึง:			
ก. การถ่ายทอดวิธีการทดสอบด้านการควบคุมคุณภาพของการวิเคราะห์ที่ไม่ปรากฏอยู่ในตำรายาให้กับผู้รับอนุญาตรายใหม่ที่ยังไม่ได้รับการอนุมัติสำหรับการขึ้นทะเบียน	1-3	1,2	MIV-PA
ข. การถ่ายทอดวิธีการทดสอบด้านการควบคุมคุณภาพของการวิเคราะห์ที่ปรากฏอยู่ในตำรายาให้กับผู้รับอนุญาตรายใหม่ที่ยังไม่ได้รับการอนุมัติสำหรับการขึ้นทะเบียน	1	1,2	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> 1. วิธีการทดสอบด้านการควบคุมคุณภาพที่ส่งต่อต้องไม่ใช่การวิเคราะห์ประสิทธิภาพ (potency assay) (ตัวอย่างเช่น วิธีการทดสอบที่ส่งต่อ อาจเป็นการวิเคราะห์ทางชีวภาพ เช่น การวิเคราะห์หาปริมาณเอ็นโดท็อกซิน (endotoxin assay) หรือการวิเคราะห์ความปราศจากเชื้อ (sterility assay) 2. วิธีการทดสอบต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลง 3. การถ่ายทอดวิธีการทดสอบอยู่ภายในสถานที่ที่ได้รับอนุมัติการขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้แล้ว ซึ่งทำหน้าที่รับผิดชอบในการทดสอบอื่นๆ 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> 1. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นคุณสมบัติที่เหมาะสมสำหรับการถ่ายทอดเทคโนโลยี (technology transfers qualification) 2. หลักฐานที่แสดงว่าบริษัท/สถานที่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต (GMP) 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
18. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานเพื่อการตรวจปล่อยหรือผ่านแอนติเจน:			
ก. การยกเลิกหัวข้อการทดสอบ	ไม่มี	1,5,8	MaV-L2
ข. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบ	1-3	1-3, 5	MIV-PA
ค. การเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์	ไม่มี	1-5	MaV-L2
ง. การเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์ของสัตว์ทดลองที่ใช้ทดสอบ (ตัวอย่างเช่น สายพันธุ์ใหม่ สัตว์ที่มีอายุแตกต่างกัน แหล่งที่มา แหล่งใหม่ซึ่งไม่สามารถยืนยันลักษณะทางจีโนไทป์)	ไม่มี	6,7	MaV-L2
จ. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์ที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบันเล็กน้อย	4-7	1,4,5	MIV-PA
ฉ. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากวิธีการวิเคราะห์ของผู้ผลิต (In-house) เป็นวิธีวิเคราะห์ที่เป็นไปตามข้อกำหนดของตำรายา	4-7	1,3	MIV-PA
ช. การขยายเกณฑ์การยอมรับ	ไม่มี	1,5,8	MaV-L2
ซ. การเพิ่มความเข้มงวดของเกณฑ์การยอมรับ	1,8,9	1	MIV-PA

เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง

1. การเปลี่ยนแปลงต้องไม่เป็นผลจากเหตุการณ์ที่ไม่คาดคิดที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิต (เช่น สิ่งเจือปนชนิดใหม่ (new unqualified impurity) หรือการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดปริมาณรวมของสิ่งเจือปน)
2. ต้องไม่เปลี่ยนแปลงเกณฑ์การยอมรับไปจากเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับการอนุมัติสำหรับวิธีการวิเคราะห์ที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน
3. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบ ต้องไม่เป็นผลอันเนื่องมาจากต้องการควบคุมปริมาณสารปนเปื้อนใหม่
4. เกณฑ์การยอมรับต้องไม่เปลี่ยนแปลงไปจากเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน
5. วิธีการวิเคราะห์ต้องไม่เปลี่ยนแปลงและอยู่บนหลักการหรือเทคนิคการวิเคราะห์เดียวกัน (ตัวอย่างเช่น การเปลี่ยนแปลงความยาวหรืออุณหภูมิของคอลัมน์ แต่ต้องเป็นคอลัมน์ชนิดเดียวกันหรือวิธีการที่ไม่เปลี่ยนแปลง) และตรวจไม่พบสารปนเปื้อนใหม่
6. วิธีการวิเคราะห์ที่มีการปรับเปลี่ยนต้องทำให้ความแม่นยำ (precision) ความถูกต้อง (accuracy) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) คงเดิมหรือเข้มงวดขึ้น
7. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์ต้องไม่เกี่ยวข้องกับการทดสอบประสิทธิภาพ (potency testing)
8. เกณฑ์การยอมรับสำหรับปริมาณสารตกค้าง (residuals) อยู่ในช่วงเกณฑ์การยอมรับที่เป็นที่ยอมรับหรือเกณฑ์ที่ได้รับการอนุมัติ (ตัวอย่างเช่น ภายในข้อกำหนดของ ICH สำหรับปริมาณตัวทำละลายที่ตกค้างประเภทที่ 3 หรือข้อกำหนดต่างๆ ของตำรายา)

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
9. วิธีการวิเคราะห์ยังคงไม่เปลี่ยนแปลง หรือมีการเปลี่ยนแปลงของวิธีการวิเคราะห์เพียงเล็กน้อย			
<p>เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ข้อกำหนดมาตรฐานของแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. สรุปรูปวิธีการวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 3. รายงานการศึกษาความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 4. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าวิธีการวิเคราะห์ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบันและวิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง มีความเท่าเทียมกัน 5. เอกสารแสดงเหตุผลของการยกเลิกหัวข้อการทดสอบหรือเหตุผลของการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของแอนติเจน (ตัวอย่างเช่น หัวข้อการทดสอบ เกณฑ์การยอมรับ หรือวิธีการวิเคราะห์) 6. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์ของสัตว์ทดลองที่ใช้ทดสอบให้ผลที่เทียบเท่ากับข้อมูลที่ได้จากสัตว์ทดลอง/สายพันธุ์ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 7. สำเนาหนังสือรับรองความเหมาะสมเพื่อการใช้ (Certificate of fitness for use) (ตัวอย่างเช่น หนังสือรับรองจากสัตวแพทย์) 8. หนังสือรับรองที่แสดงว่าการแก้ไขเปลี่ยนแปลงยังคงรักษาความสม่ำเสมอของคุณภาพและกระบวนการการผลิตดั้งเดิม 			

สารมาตรฐานหรือสารที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพสารตั้งต้น			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
19. การสอบเทียบสารมาตรฐานใหม่เทียบสารมาตรฐานสากลปฐมภูมิ (primary international standard)	ไม่มี	1,2	MaV-L2
20. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารมาตรฐานจากผู้ผลิต (in-house) (ที่ไม่เกี่ยวข้องกับสารมาตรฐานสากล) ไปเป็นสารมาตรฐานที่ปรากฏอยู่ในตำรายา	ไม่มี	1,2	MaV-L2
21. การสอบเทียบสารมาตรฐานรุ่นการผลิตใหม่เทียบกับสารมาตรฐานอ้างอิงที่ได้รับอนุมัติ (รวมถึงคุณสมบัติของสารมาตรฐานอ้างอิงหุติยภูมิเทียบกับสารมาตรฐานปฐมภูมิที่ได้รับการอนุมัติ)	1	1,2	MIV-PA
22. การเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษา (protocol) การสอบเทียบสารมาตรฐาน	ไม่มี	3,4	MaV-L2
23. การขยายอายุของสารมาตรฐาน	2	5	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> 1. การสอบเทียบคุณสมบัติของสารมาตรฐานอ้างอิงใหม่เป็นไปตามแผนการศึกษาที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 2. การขยายอายุเป็นไปตามแผนการศึกษาที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> 1. เอกสารแสดงเหตุผลสำหรับการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารมาตรฐาน 2. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นการสอบเทียบคุณสมบัติของสารมาตรฐานหรือสารที่ใช้ในการควบคุมสารตั้งต้นที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตัวอย่างเช่น แหล่งที่มา คุณสมบัติเฉพาะ หนังสือรับรองการวิเคราะห์ และข้อมูลการเปรียบเทียบ) 3. เอกสารแสดงเหตุผลสำหรับการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาการตรวจสอบคุณสมบัติของสารมาตรฐาน 4. แผนการศึกษาการตรวจสอบคุณสมบัติของสารมาตรฐานที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 5. ข้อมูลผลการศึกษาความคงสภาพเพื่อสนับสนุนการขยายอายุของสารมาตรฐาน 			

ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container closure system)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
24. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสกับแอนติเจนเพื่อการเก็บรักษาและการขนส่ง	ไม่มี	1,2,4,5	MaV-L2
	1	1,3,5	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
1. ระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องเทียบเท่ากับระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน เมื่อพิจารณาจากคุณสมบัติของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่เกี่ยวข้อง			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
1. ข้อมูลของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตัวอย่างเช่น คำอธิบายลักษณะ ส่วนประกอบ วัสดุของบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสแอนติเจน และข้อกำหนดมาตรฐาน)			
2. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นความเหมาะสม (suitability) ของระบบปิดของภาชนะบรรจุ (ตัวอย่างเช่น ข้อมูลการศึกษา extractable/leachable)			
3. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเทียบเท่ากับระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน ในส่วนคุณสมบัติของภาชนะบรรจุที่เกี่ยวข้อง (ตัวอย่างเช่น ผลการศึกษาการขนส่งหรือการศึกษาปฏิบัติต่างๆ และข้อมูลการศึกษา extractable/leachable)			
4. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes) ของแอนติเจนในระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง อย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของรุ่นการผลิตเต็ม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ ภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของแอนติเจน และจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กกลง และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือสภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น			
5. ตารางเปรียบเทียบข้อกำหนดมาตรฐานของภาชนะบรรจุที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบันและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
25. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสแอนติเจน ซึ่งรวมถึง:			
ก. การยกเลิกหัวข้อทดสอบ	1,2	1,2	MIV-PA
ข. การเพิ่มหัวข้อทดสอบ	3	1-3	MIV-PA
ค. การแทนที่กระบวนการวิเคราะห์	6,7	1-3	MIV-PA
ง. การเปลี่ยนแปลงกระบวนการวิเคราะห์ระดับเล็กน้อย	4-7	1-3	MIV-PA
จ. การขยายเกณฑ์การยอมรับ	ไม่มี	1,2	MaV-L2
ฉ. การเพิ่มความเข้มงวดของเกณฑ์การยอมรับ	8	1	MIV-PA

เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง

1. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าหัวข้อทดสอบที่ขอยกเลิกนั้นไม่มีความจำเป็น เมื่อเปรียบเทียบกับหัวข้อการทดสอบที่ยังเหลืออยู่หรือการทดสอบไม่อยู่ในข้อกำหนดของตำรายาอีกต่อไป
2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐาน ไม่ส่งผลกระทบต่อคุณสมบัติการทำงาน (functional properties) ของส่วนประกอบของระบบปิดภาชนะบรรจุ หรือส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของแอนติเจนที่อาจเกิดขึ้นได้
3. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่เป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้
4. เกณฑ์การยอมรับที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องอยู่ภายในเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน
5. วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจัดอยู่ในประเภทการวิเคราะห์เดียวกัน
6. ผลการศึกษาความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่าวิธีการวิเคราะห์ที่มีการปรับเปลี่ยนหรือวิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเทียบเท่ากับวิธีการวิเคราะห์ที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน
7. วิธีการวิเคราะห์ที่มีการปรับเปลี่ยนหรือวิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องทำให้ความแม่นยำ (precision) ความถูกต้อง (accuracy) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) คงเดิมหรือเข้มงวดขึ้น
8. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงยังอยู่ภายในช่วงของเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน หรือขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงตามข้อกำหนดมาตรฐานสำหรับส่วนประกอบของบรรจุภัณฑ์ที่เป็นไปตามตำรับยาฉบับใหม่

เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา

1. ข้อกำหนดมาตรฐานของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสกับแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
2. เอกสารแสดงเหตุผลสำหรับการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสกับแอนติเจน
3. คำอธิบายวิธีการวิเคราะห์ และข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้อง ในกรณีที่เกี่ยวข้อง

ความคงสภาพ (Stability)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
26. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงอายุ/ระยะเวลาพักเพื่อดำเนินการต่อ (hold-time) ของแอนติเจนหรือสำหรับ intermediate ของแอนติเจน ซึ่งรวมถึง:			
ก. การขยายอายุของแอนติเจน	ไม่มี	1-5	MaV-L2
	1-5	1,2,5	MIV-PA
ข. การลดอายุของแอนติเจน	ไม่มี	1-5	MaV-L2
	6	2-4	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> 1. ต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสโดยตรงกับแอนติเจนที่ส่งผลกระทบต่อแอนติเจน หรือมีผลต่อสภาวะการเก็บรักษาที่แนะนำของแอนติเจน 2. อายุของแอนติเจนที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน อย่างน้อย 24 เดือน 3. มีข้อมูลการศึกษาความคงสภาพระยะยาว ที่ครอบคลุมระยะเวลาตามที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงในบรรจุภัณฑ์ที่ได้รับอนุญาตครบถ้วน และเป็นข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่ได้มาจากรุ่นการผลิตของแอนติเจนเพื่อการจำหน่าย อย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต 4. ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพได้จากแผนการศึกษาความคงสภาพที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 5. ต้องไม่พบการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ที่มีนัยสำคัญจากข้อมูลการศึกษาความคงสภาพ 6. การลดอายุยาต้องไม่เป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ <i>หมายเหตุ: ควรรายงานปัญหาต่างๆ ที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพเพื่อการประเมินผล</i> 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> 1. ผลการศึกษาความคงสภาพ (ตัวอย่างเช่น การศึกษาที่ดำเนินการ แผนการศึกษาความคงสภาพและผลการศึกษาต่างๆ จากการศึกษาความคงสภาพ) 2. สภาวะการเก็บรักษาและอายุของแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ตามที่เหมาะสม 3. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol) และหนังสือรับรองจากผู้ผลิตว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ 4. เอกสารแสดงเหตุผลของการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol) หรือหนังสือรับรองจากผู้ผลิตว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ 5. ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพ (นั่นคือ ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะ real time/real temperature ที่ครอบคลุมระยะเวลาตามที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ศึกษาจากรุ่นการผลิตของแอนติเจนเพื่อการจำหน่ายอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต) กรณีของสารมัลติเมอร์ต้องมีข้อมูลเพื่อแสดงว่าการขยายอายุไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของแอนติเจน และจะต้องรายงานผลการศึกษาความคงสภาพก่อนการศึกษาความคงสภาพเสร็จสิ้นให้หน่วยงานทราบ กรณีที่ผลการศึกษาไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
27. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพของแอนติเจนภายหลังการอนุมัติ ซึ่งรวมถึง:			
ก. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต่อแผนการศึกษาความคงสภาพที่มีนัยสำคัญหรือหนังสือรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ เช่น การยกเลิกหัวข้อการทดสอบ การเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์ หรือการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิที่ใช้การเก็บรักษา	ไม่มี 1	1-6 1,2, 4-6	MaV-L2 MiV-PA
ข. การเพิ่มจุดเวลาทำการทดสอบในแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติ	ไม่มี	4-6	MiV-PA
ค. การเพิ่มหัวข้อทดสอบในแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติ	2	1,2, 4,6	MiV-PA
ง. การยกเลิกจุดเวลาทำการทดสอบออกจากแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติที่เกินกว่าอายุของแอนติเจนที่เคยได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน	ไม่มี	4,6	MiV-PA
จ. การยกเลิกจุดเวลาทำการทดสอบออกจากแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติที่อยู่ภายในอายุของแอนติเจนที่เคยได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน	3	4,6	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. สำหรับการเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบ วิธีการทดสอบที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องทำให้ความแม่นยำ (precision) ความถูกต้อง (accuracy) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) คงเดิมหรือเข้มงวดขึ้น 2. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบ ต้องไม่เป็นผลอันเนื่องมาจากปัญหาความคงสภาพหรือเพื่อการตรวจหาสารปนเปื้อนชนิดใหม่ 3. อายุของแอนติเจนที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน ต้องมีอายุอย่างน้อย 24 เดือน			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. สรุปรูปวิธีการวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. รายงานการศึกษาความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 3. สภาวะการเก็บรักษาแอนติเจนและ/หรืออายุแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ตามที่เหมาะสม			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
4. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol) และหนังสือรับรองจากผู้ผลิตว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ			
5. ผลการศึกษาความคงสภาพเพื่อสนับสนุนการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติหรือหนังสือรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ (ตัวอย่างเช่น ข้อมูลที่แสดงความน่าเชื่อถือของการทดสอบทางเลือก) ในกรณีที่เกี่ยวข้อง			
6. เอกสารแสดงเหตุผลสำหรับการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติ			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
28. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษาของแอนติเจน ซึ่งรวมถึง:			
ก. การเพิ่มหรือการเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษาของแอนติเจน (ตัวอย่างเช่น การขยายหรือการเพิ่มความเข้มงวดของอุณหภูมิที่ใช้เก็บรักษา)	ไม่มี	1-4	MaV-L2
	1,2	1-3	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
1. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่เป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพ ที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้			
2. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษา โดยการลดอุณหภูมิในช่วงอุณหภูมิที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
1. สภาวะการเก็บรักษาและอายุของแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
2. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol) และหนังสือรับรองจากผู้ผลิตว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ			
3. เอกสารแสดงเหตุผลของการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษา/ข้อความคำเตือนที่ระบุบนฉลากและเอกสารกำกับยา			
4. ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพ (นั่นคือ ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะ real time/real temperature ที่ครอบคลุมระยะเวลาตามที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ศึกษาจากรุ่นการผลิตของแอนติเจนเพื่อการจำหน่ายอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต)			

ภาคผนวก 3

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์วัคซีน

ลักษณะยาและส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป			
หมายเหตุ: การเปลี่ยนแปลงรูปแบบทางเภสัชกรรมของยา (dosage form) และ/หรือลักษณะของบรรจุภัณฑ์ยา (presentation) ในบางกรณีอาจเข้าข่ายต้องยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์ใหม่ โดยผู้รับอนุญาตสามารถติดต่อสำนักงานฯ เพื่อขอรับคำปรึกษาและคำแนะนำเพิ่มเติมได้			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
29. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายละเอียดและส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา			
ก. การเพิ่มรูปแบบทางเภสัชกรรมของยาหรือการเปลี่ยนแปลงสูตรตำรับยา (เช่น เปลี่ยนรูปแบบยาจาก lyophilized powder เป็น liquid/ เปลี่ยนปริมาณของตัวยาไม่สำคัญหรือตัวทำละลายใหม่สำหรับ lyophilized product) หมายเหตุ: การเปลี่ยนสูตรตำรับจะไม่รวมถึงการเปลี่ยนแปลงแอนติเจน หรือ สารเสริมฤทธิ์ โดยการเปลี่ยนแปลงแอนติเจนหรือสารเสริมฤทธิ์อาจเข้าข่ายต้องยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยผู้รับอนุญาตสามารถติดต่อสำนักงานฯ เพื่อขอคำแนะนำเพิ่มเติมได้	ไม่มี	1-10	MaV-L1
ข. การเปลี่ยนแปลงปริมาณการบรรจุ (โดยความเข้มข้นไม่เปลี่ยนแปลง)	ไม่มี	1, 5, 7, 10	MaV-L1
	1, 2	1, 5, 7	MaV-L2
	1-3	5, 7	MiV-PA
ค. การเพิ่มรูปแบบและลักษณะของบรรจุภัณฑ์ (presentation). (เช่น การเพิ่มภาชนะบรรจุแบบ pre-filled syringe โดยมีวัคซีนในรูปแบบของเหลวบรรจุอยู่ในภาชนะ เพิ่มจากภาชนะบรรจุที่เป็นขวด vial ซึ่งได้รับอนุญาตแล้ว	ไม่มี	1, 5, 7-10	MaV-L1
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> 1. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงใดๆ ที่จัดเป็นกระบวนการสำคัญในกระบวนการผลิตที่เหมาะสมกับปริมาณบรรจุใหม่ 2. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของขนาดยาที่แนะนำ 3. การลดปริมาณบรรจุโดยคงไว้ซึ่งค่ากำหนดต่ำสุดของ extractable volume 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> 1. ฉลากและเอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในส่วนของที่เกี่ยวข้อง) 2. ข้อมูลคุณลักษณะเฉพาะที่แสดงถึงโครงสร้าง (conformation) และความสามารถในการกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ของแอนติเจนที่เปรียบเทียบกันได้ระหว่างรูปแบบทางเภสัชกรรมและ/หรือสูตรตำรับใหม่ 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
<p>3. รายละเอียดและส่วนประกอบของรูปแบบทางเภสัชกรรมหากมีการเปลี่ยนแปลงปริมาณหรือส่วนประกอบของตำรับยา</p> <p>4. แสดงรายละเอียดเกี่ยวกับส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (ตามความเหมาะสม) (เช่น การเลือกใช้ตัวยาไม่สำคัญ (excipients) ข้อมูลความเข้ากันได้ของแอนติเจนและตัวยาไม่สำคัญ (excipients) สารที่ถูกชะออกมา (Leachate) หรือข้อมูลความเข้ากันได้กับระบบปิดของภาชนะบรรจุชนิดใหม่</p> <p>5. ข้อมูลสูตรยาต่อรุ่นการผลิต (batch formula) กระบวนการผลิตและกระบวนการควบคุม การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัยยันตร์ และรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (process validation)</p> <p>6. การควบคุมคุณภาพของตัวยาไม่สำคัญ (excipients) ถ้ามีตัวยาไม่สำคัญใหม่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (เช่น ข้อกำหนดเฉพาะ)</p> <p>7. ข้อมูลเกี่ยวกับข้อกำหนดเฉพาะ การวิเคราะห์ (ถ้าใช้วิธีวิเคราะห์แบบใหม่) การตรวจสอบความถูกต้องของขั้นตอนการวิเคราะห์ (ถ้าใช้วิธีการวิเคราะห์แบบใหม่) การวิเคราะห์รุ่นการผลิต (batch analysis) (เอกสารแสดงผลการตรวจวิเคราะห์ (COA) จำนวน 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายที่ต่อเนื่องกัน) สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีหลายความแรง ภาชนะบรรจุหลายขนาดและ/หรือหลายขนาดบรรจุ อาจยอมรับวิธี Bracketing ได้ หากสามารถอธิบายตามหลักวิทยาศาสตร์ได้</p> <p>8. ข้อมูลเกี่ยวกับระบบปิดของภาชนะบรรจุ รวมถึงข้อมูลเกี่ยวกับ (Leachable/Extractable) หากมีการเปลี่ยนแปลงใดๆ เช่น การบรรยายลักษณะ สารที่นำมาใช้เป็นองค์ประกอบ และข้อกำหนดเฉพาะโดยสรุป</p> <p>9. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale batches) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real-time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปก่อนการแก้ไขเปลี่ยนแปลง โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น</p> <ul style="list-style-type: none"> - ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะเวลาพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน - ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็ก และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือ สภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น <p>10. ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกหรือคำอธิบายเหตุผลของการไม่ต้องใช้ข้อมูลดังกล่าวเพื่อสนับสนุนการแก้ไขเปลี่ยนแปลง</p>			

ลักษณะยาและส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา: การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารเสริมฤทธิ์ (adjuvant)
 - การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชนิด (type) หรือโครงสร้าง (structure) ของสารเสริมฤทธิ์ที่เป็นสารเคมีหรือสารชีวภาพ (biological adjuvant) หรือองค์ประกอบของสารเสริมฤทธิ์ที่เป็นสารชีวภาพ อาจเข้าข่ายต้องยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา- สำหรับคำแนะนำเพิ่มเติมเกี่ยวกับข้อมูลสนับสนุนที่จำเป็นสำหรับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงด้านคุณภาพของสารเสริมฤทธิ์ที่เป็นสารเคมีและสารชีวภาพ สามารถศึกษาคำแนะนำสำหรับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ของผลิตภัณฑ์ยา เช่น การเปลี่ยนแปลงสถานที่ผลิตอุปกรณ์ กระบวนการผลิต การควบคุมคุณภาพ อายุของยาและอื่นๆ ตามความเหมาะสม

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
30. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารเสริมฤทธิ์ที่เป็นสารเคมี/สารสังเคราะห์ซึ่งได้รับการอนุญาตแล้ว			
ก. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้จัดจำหน่าย (supplier)	ไม่มี	4, 5, 10, 11	MaV-L2
	1-3	5	MIV-PA
ข. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต	ไม่มี	3-5, 10, 11	MaV-L2
ค. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดเฉพาะ (รวมถึงการทดสอบและ/หรือขั้นตอนการวิเคราะห์)	ไม่มี	7-11	MaV-L2
	1-3	7-9	MIV-PA
31. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารเสริมฤทธิ์ที่เป็นสารชีวภาพ			
ก. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้จัดจำหน่าย (supplier)	ไม่มี	1-7, 10-13	MaV-L1
ข. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต	ไม่มี	1-7, 10-12	MaV-L1
	4	1-7, 10-12	MaV-L2
ค. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดเฉพาะ (รวมถึงการทดสอบและ/หรือขั้นตอนการวิเคราะห์)	ไม่มี	6-10	MaV-L2
	1, 3	7-8	MIV-PA

เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง

- ข้อกำหนดเฉพาะของสารเสริมฤทธิ์ต้องเท่ากับหรือเข้มงวดกว่าข้อกำหนดเฉพาะที่ได้รับอนุญาตแล้ว (เกณฑ์ยอมรับเข้มงวดขึ้น)
- ใช้ aluminium salt เป็นสารเสริมฤทธิ์
- การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดเฉพาะประกอบด้วย การเพิ่มการทดสอบใหม่หรือการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยในขั้นตอนการวิเคราะห์
- ไม่มีการเปลี่ยนแปลงผู้ผลิตและ/หรือผู้จัดจำหน่ายของสารเสริมฤทธิ์

เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา

- ข้อมูลประเมินความเสี่ยงจากการปนเปื้อน adventitious agents (เช่น การศึกษาการปนเปื้อนของเชื้อไวรัสในระหว่างการผลิต (viral clearance studies) หรือ ความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเชื้อ BSE/TSE เป็นต้น)
- ข้อมูลเกี่ยวกับคุณภาพและการควบคุมวัตถุดิบ (เช่น raw materials/starting materials) ที่ใช้ในการผลิตสารเสริมฤทธิ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
- แผนภูมิแสดงขั้นตอนรวมถึงคำอธิบายโดยสังเขปของกระบวนการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรวมถึงข้อมูลการควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ของสารเสริมฤทธิ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
- รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (เช่น ในกรณีการผลิตสารเสริมฤทธิ์) ยกเว้นว่ามีเหตุผลเป็นอย่างอื่น

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา (ต่อ)			
<p>5. รายละเอียดของคุณสมบัติทั่วไปรวมถึงความคงสภาพ คุณลักษณะเฉพาะและข้อมูลคุณลักษณะเฉพาะของสารเสริมฤทธิ์ ตามความเหมาะสม</p> <p>6. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลทางด้านคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ คุณสมบัติทางชีวภาพ ความบริสุทธิ์ และสิ่งเจือปนของสารเสริมฤทธิ์ที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและสารเสริมฤทธิ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ตามที่เหมาะสม</p> <ul style="list-style-type: none"> - ในบางครั้ง อาจจำเป็นต้องมีข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่เป็นการศึกษาเชื่อมต่อ (bridging studies) - หากข้อมูลด้านคุณภาพไม่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นถึงความเปรียบเทียบกันได้ ให้ใช้ข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ดำเนินการในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีอยู่ และวัตถุประสงค์ของการใช้วัคซีน <p>7. ข้อกำหนดเฉพาะฉบับปรับปรุงของสารเสริมฤทธิ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงและขั้นตอนการวิเคราะห์ที่แก้ไขเปลี่ยนแปลงแล้ว (ถ้ามีข้อมูล)</p> <p>8. วิธีการทดสอบยังคงไม่เปลี่ยนแปลง หรือมีการเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบเพียงเล็กน้อย</p> <p>9. รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง</p> <p>10. ตารางเปรียบเทียบรายละเอียดของรุ่นการผลิตและผลการทดสอบเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ(quantitative data) ของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกัน อย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่มีสารเสริมฤทธิ์ก่อนการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน และสารเสริมฤทธิ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตามความเหมาะสม) ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมที่มีอยู่แล้วของรุ่นการผลิตที่มีสารเสริมฤทธิ์ก่อนการแก้ไขเปลี่ยนแปลงมาใช้ในการเปรียบเทียบกันได้</p> <p>11. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่มีสารเสริมฤทธิ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale batches) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real-time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่มีสารเสริมฤทธิ์เดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น</p> <ul style="list-style-type: none"> - ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน - ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็ก และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือ สภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น <p>12. ข้อมูลสนับสนุนจากผลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์และผลการศึกษาทางคลินิก (ถ้ามีข้อมูล)</p> <p>13. หลักฐานสนับสนุนสถานที่ผลิตเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา(GMP)</p>			

รายละเอียดและส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา: การแก้ไขเปลี่ยนแปลงตัวทำละลาย (diluent)

หมายเหตุ:

- การแก้ไขเปลี่ยนแปลงตัวทำละลายที่มีสารเสริมฤทธิ์และ/หรือแอนติเจนจะพิจารณาเช่นเดียวกันกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป(ไม่มีตัวทำละลาย)

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
32. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงตัวทำละลาย ได้แก่			
ก. กระบวนการผลิต	ไม่มี	1-5	MaV-L2
	1, 3	1-4	MiV-PA
ข. การแทนที่หรือการเพิ่มแหล่งที่มา (source) ของตัวทำละลาย	ไม่มี	1-5	MaV-L2
	1, 3	1-3	MiV-PA
ค. สถานที่ใช้ผลิตตัวทำละลาย แต่บริษัทเดียวกัน	1, 2	1, 3, 5	MiV-PA
ง. การเพิ่มสายการบรรจุ (filling line) ตัวทำละลาย	1, 2, 4	1, 3, 5	MiV-PA
จ. การเพิ่มชนิดของตัวทำละลายในสายการบรรจุ (filling line) ที่ได้รับอนุญาตแล้ว	1, 2	1, 3, 5	MiV-PA
ฉ. การยกเลิกตัวทำละลาย	ไม่มี	ไม่มี	MiV-PA

เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง

1. ตัวทำละลายที่เป็นน้ำกลั่นปราศจากเชื้อหรือน้ำเกลือใช้สำหรับผสมยาฉีด (รวมถึง buffered salt solutions)
2. หลังการละลายผงยา (After reconstitution) จะต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์ยา
3. ตัวทำละลายที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องมีจำหน่ายในประเทศไทยและกำกับดูแลโดยสำนักงานฯ
4. การเพิ่มสายการบรรจุ (filling line) ของตัวทำละลายนั้น สถานที่บรรจุต้องได้รับการอนุญาตก่อน

เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา

1. แผนภูมิแสดงขั้นตอนของกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรวมถึงการอธิบายรายละเอียดของกระบวนการโดยสังเขป
2. ข้อกำหนดเฉพาะของตัวทำละลายที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
3. ตารางเปรียบเทียบรายละเอียดของรุ่นการผลิตและผลการทดสอบเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ(quantitative data) ของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ตัวทำละลายที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและตัวทำละลายที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตามความเหมาะสม) ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมที่มีอยู่แล้ว-ของตัวทำละลายเดิมมาใช้ในการเปรียบเทียบได้
4. ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาหลังการละลายด้วยตัวทำละลายชนิดใหม่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
5. หนังสือรับรองสถานที่ผลิตตัวทำละลายที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากหน่วยงานของรัฐ ระบุว่าปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ครอบคลุมมาตรฐาน GMP

การผลิต (Manufacture)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
33. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้ผลิตและสถานที่ผลิตของผลิตภัณฑ์ยา			
ก. การเปลี่ยนแปลงแทนที่หรือเพิ่มสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์ยา (รวมถึงสถานที่สำหรับผสมสูตรตำรับ/ การบรรจุ และบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสยา)	ไม่มี	1-7	MaV-L1
	1-5	1-3, 5-8	MaV-L2
ข. การเปลี่ยนแปลงแทนที่หรือเพิ่มสถานที่บรรจุชนิดไม่สัมผัสยา (secondary packing) การปิดฉลากยา การเก็บรักษา หรือการกระจายสินค้า	2,3	1-3	MIV-PA
ค. ยกเลิกสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์ยา	ไม่มี	ไม่มี	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> 1. สถานที่ที่ขอแก้ไขต้องเป็นสถานที่ที่ได้รับอนุมัติสำหรับการผสมสูตรจริง/การบรรจุ (สำหรับผู้รับอนุญาตเดิม) 2. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบสูตรตำรับ กระบวนการผลิต และข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์ยา 3. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระบบปิดของภาชนะบรรจุและสภาวะการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ยา 4. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต 5. ผลิตภัณฑ์ใหม่ที่น่าเข้ามาดำเนินการต้องเป็นผลิตภัณฑ์ที่อยู่ในกลุ่มเดียวกันหรือกลุ่มการรักษาเหมือนกันกับผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุมัติให้ดำเนินการในสถานที่ดังกล่าวและใช้กระบวนการและเครื่องมือในการบรรจุเดียวกัน 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> 1. ชื่อ ที่อยู่ และหน้าที่ความรับผิดชอบของสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตและวิธีทดสอบ 2. หนังสือรับรองสถานที่ผลิตยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากหน่วยงานของรัฐ ระบุว่าปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ครอบคลุมมาตรฐาน GMP 3. หนังสือจากผู้รับอนุญาตรับรองว่ารายละเอียดหรือขั้นตอนกระบวนการผลิตไม่มีการเปลี่ยนแปลง (นอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงสถานที่) หรือคำอธิบายรายละเอียดของกระบวนการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 4. ตารางเปรียบเทียบกระบวนการผลิตหากมีกระบวนการผลิตที่แตกต่างจากเดิม โดยแสดงการควบคุมคุณภาพขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ของผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 5. รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต รวมถึงข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการขนส่งระหว่างสถานที่ผลิตในขั้นตอนต่างๆ ในกรณีที่เกี่ยวข้อง 6. ตารางเปรียบเทียบรายละเอียดของรุ่นการผลิตและผลการทดสอบเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) ของรุ่นการผลิตเพื่อทำนายต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ผลิตภัณฑ์ยาของสถานที่เดิมและสถานที่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมที่มีอยู่แล้วของผลิตภัณฑ์ยาจากสถานที่เดิมมาใช้ในการเปรียบเทียบกันได้ ทั้งนี้ สามารถใช้วิธี Bracketing สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีหลายความแรง ภาชนะบรรจุหลายขนาดและ/หรือหลายขนาดบรรจุ ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น 7. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของสถานที่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อทำนาย (commercial scale batches) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real-time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของสถานที่เดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่น ขอแก้ไข เปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่น เพื่อประกอบการ พิจารณา	ประเภทของ การแก้ไข เปลี่ยนแปลง
<p>- ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตของผลิตภัณฑ์ยาแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของผลิตภัณฑ์ยา และจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะเวลาที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน</p> <p>8. ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือ สภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็นเพื่อสนับสนุนการพิจารณาความเท่าเทียมกันระหว่างสถานที่ที่รับผิดชอบผลิตสูตรตำรับ/การบรรจุก่อนและหลังการแก้ไขเปลี่ยนแปลง</p>			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
34. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต			
ก. การเพิ่มขนาดการผลิต (Scale-up) ในขั้นตอนการผลิต (formulation)/ การบรรจุ	1-4	1-6	MaV-L2
ข. การเปลี่ยนแปลง (แทนที่) หรือเพิ่มอุปกรณ์ (เช่น formulation tank, filter housing, filling line and head และ lyophilizer) (ดูการแก้ไขเปลี่ยนแปลงในข้อ 13.)	ไม่มี	1-8	MaV-L2
	5	2, 7-9	MIV-PA
ค. เพิ่มขนาดการผลิตใหม่โดยใช้การ bracketed จากขนาดการผลิตที่ได้รับอนุญาตแล้วหรือลดขนาดของกระบวนการผลิต	1-4	1, 4	MIV-PA
ง. การเพิ่มขั้นตอนใหม่ เช่น ขั้นตอนการกรอง	3	1-6	MaV-L2
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> ขนาดการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงนั้น ใช้อุปกรณ์ที่คล้ายกันหรือสามารถเทียบกันได้กับอุปกรณ์ที่ได้รับอนุญาตแล้ว (หมายเหตุ: ไม่รวมถึงการเปลี่ยนแปลงขนาดของอุปกรณ์) การเปลี่ยนแปลงใดๆของกระบวนการผลิตและ/หรือการควบคุมคุณภาพระหว่างกระบวนการผลิตนั้นเกิดจากการเปลี่ยนแปลงขนาดรุ่นการผลิต (แต่ยังคงใช้สูตรตำรับ การควบคุมการผลิตและคู่มือมาตรฐานปฏิบัติงาน SOPs เดียวกัน) การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นผลจากเหตุการณ์ที่ไม่คาดคิดที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพผลิตภัณฑ์ยา หลักการของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์ต้องไม่เปลี่ยนแปลง การพิจารณาการเปลี่ยนแปลงอุปกรณ์ใช้หลัก "like for like" ต้องเปลี่ยนแปลงอุปกรณ์ด้วยอุปกรณ์ที่เทียบเท่ากันได้ (โดยพิจารณาความเท่าเทียมเกี่ยวกับเนื้อวัสดุที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ยา ขนาดอุปกรณ์ และหลักการปฏิบัติงาน) 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> รายละเอียดของกระบวนการผลิต ถ้าแตกต่างจากกระบวนการผลิตที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน และแสดงการควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ของผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ข้อมูลการทดสอบสำหรับการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต (หากเกี่ยวข้อง) 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา (ต่อ)			
<ol style="list-style-type: none"> รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต เช่น media fills(ตามความเหมาะสม) ตารางเปรียบเทียบรายละเอียดของรุ่นการผลิตและผลการทดสอบเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ(quantitative data) ของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ของผลิตภัณฑ์ยาจากกระบวนการผลิตเดิมและกระบวนการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ซึ่งสามารถนำข้อมูลที่มีอยู่แล้วของผลิตภัณฑ์ยาจากกระบวนการผลิตเดิมมาใช้ในการเปรียบเทียบได้ ทั้งนี้สามารถใช้วิธี Bracketing สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีหลายความแรง ภาชนะบรรจุหลายขนาดและ/หรือหลายขนาดบรรจุ ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของกระบวนการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale batches) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real-time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของกระบวนการผลิตเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่าง 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่น ขอแก้ไข เปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่น เพื่อประกอบการ พิจารณา	ประเภทของ การแก้ไข เปลี่ยนแปลง
<p>6. ต้องมีเหตุผลและความจำเป็น</p> <p>ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตของผลิตภัณฑ์วัคซีนแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของผลิตภัณฑ์วัคซีนและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน</p> <p>ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือ สภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น</p> <p>7. ข้อมูลของความสามารถในการถูกสกัดออกมาของเนื้อวัสดุ (leachables) และ การหลุดลอกของเนื้อวัสดุ (extractable) (ในส่วนของที่เกี่ยวข้อง)</p> <p>8. ข้อมูลของอุปกรณ์ใหม่และการเปรียบเทียบความเหมือนและความแตกต่างในแง่ของหลักการทำงานและข้อกำหนดมาตรฐานระหว่างอุปกรณ์เดิมและอุปกรณ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง</p> <p>9. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นถึงคุณสมบัติที่เหมาะสมของอุปกรณ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง</p> <p>เอกสารแสดงเหตุผลสนับสนุนว่าอุปกรณ์ก่อนและหลังการขอเปลี่ยนแปลงมีความเทียบเท่ากัน (ตามความเหมาะสม)</p>			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่น ขอแก้ไข เปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่น เพื่อประกอบการ พิจารณา	ประเภทของ การแก้ไข เปลี่ยนแปลง
<p>35. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการควบคุมคุณภาพ วิธีทดสอบในระหว่างกระบวนการผลิตและ/หรือเกณฑ์การยอมรับ) ที่ใช้ในกระบวนการผลิตหรือสารมัยยันตร์ เช่น</p>			
ก. การเพิ่มความเข้มงวดของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต	2, 3, 7	1, 5	MIV-PA
ข. การเพิ่มวิธีการทดสอบและเกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต	2, 3, 8, 9	1-6, 8	MIV-PA
ค. การยกเลิกวิธีการทดสอบที่ไม่มีนัยสำคัญของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต	2-4	1, 5, 7	MIV-PA
ง. การขยายเกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตที่ได้รับการอนุมัติปัจจุบัน	ไม่มี	1-6, 8, 9	MaV-L1
	1-3	1, 5, 6, 8, 9	MaV-L2
จ. การยกเลิกวิธีการทดสอบของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตซึ่งอาจมีผลกระทบต่อคุณภาพโดยรวมของผลิตภัณฑ์วัคซีนอย่างมีนัยสำคัญ	ไม่มี	1, 5, 6, 8	MaV-L1
ฉ. การเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มวิธีการทดสอบของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต	ไม่มี	1-6, 8	MaV-L2

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
เนื่องมาจากปัญหาด้านความปลอดภัยหรือคุณภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีน			
36.การเปลี่ยนแปลงสถานที่ดำเนินการตรวจสอบกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิต	1-3, 5, 6	10	MiV-PA
<p>เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง</p> <ol style="list-style-type: none"> ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์วัคซีนต้องไม่เปลี่ยนแปลง ข้อมูลสิ่งเจือปนของผลิตภัณฑ์วัคซีนไม่เปลี่ยนแปลง การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นผลจากเหตุการณ์ที่ไม่คาดคิดที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพ วิธีการวิเคราะห์ต้องไม่เกี่ยวข้องกับพารามิเตอร์ที่มีความเสี่ยงสูงคุณสมบัติที่สำคัญ (เช่น ปริมาณตัวยาสำคัญ ปริมาณสิ่งเจือปน), ลักษณะทางกายภาพที่สำคัญหรือการปนเปื้อนเชื้อจุลชีพ) วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องทำให้ความแม่นยำ (precision) ความถูกต้อง (accuracy) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) คงเดิมหรือเข้มงวดขึ้น การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่ทำให้กระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตเปลี่ยนแปลงไปจากที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน วิธีการทดสอบยังคงไม่เปลี่ยนแปลง หรือมีการเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบเพียงเล็กน้อย วิธีการทดสอบที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ต้องไม่ใช่วิธีการทดสอบที่ใช้เทคนิคใหม่ซึ่งไม่เป็นมาตรฐาน (novel non-standard technique) หรือวิธีทดสอบที่เป็นมาตรฐานซึ่งใช้แนวทางใหม่ (novel way) วิธีการทดสอบที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ต้องไม่ใช่วิธีการทดสอบทางชีวภาพ/ภูมิคุ้มกันวิทยา/ภูมิคุ้มกันทางเคมี (Immunochemical) หรือวิธีทางเคมีฟิสิกส์ หรือวิธีการที่เตรียมจากสารต่างๆ ที่ได้จากสิ่งมีชีวิต (ซึ่งไม่รวมถึงวิธีการทดสอบทางจุลชีววิทยาที่ปรากฏอยู่ในตำรับยามาตรฐาน) 			
<p>เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา</p> <ol style="list-style-type: none"> ข้อมูลทบทวน แก้ไข การควบคุมคุณภาพในขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัยยันตร์ของแอนติเจน ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ข้อกำหนดมาตรฐานที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง หากมีการเปลี่ยนแปลง สรุปวิธีการวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง รายงานการศึกษาความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงตารางเปรียบเทียบรายละเอียดของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในส่วนที่เกี่ยวข้อง) ตารางเปรียบเทียบข้อมูลรุ่นการผลิต รวมถึงผลการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกัน เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ(quantitative data) อย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ของผลิตภัณฑ์วัคซีนจากสถานที่ที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน และสถานที่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง พร้อมใบรับรองผลวิเคราะห์ (certificates of analysis) ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมของผลิตภัณฑ์วัคซีนจากสถานที่เดิมมาใช้ในการเปรียบเทียบกันได้ เอกสารแสดงเหตุผลหรือการประเมินความเสี่ยงที่แสดงให้เห็นว่า การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่มีความเสี่ยง เอกสารแสดงเหตุผลของการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบและเกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
<p>8. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes) ของผลิตภัณฑ์วัคซีนที่เตรียมจากกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย ภายใต้สภาวะ real time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้ว โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น</p> <p>ทั้งนี้ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพระยะยาว (real-time) ภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตเพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของผลิตภัณฑ์วัคซีน และจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน</p> <p>ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือสภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ตามเหตุผลความจำเป็น</p> <p>9. หนังสือรับรองสถานที่ทดสอบของการควบคุมคุณภาพในระหว่างกระบวนการผลิตที่ขอแก้ไข (GMP)</p>			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
37. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดเฉพาะที่ใช้ในการปล่อยผ่านด้วยยาไม่สำคัญ (excipient)			
หมายเหตุ: ไม่รวมถึงสารเสริมฤทธิ์ (adjuvant(s)) ข้อ 30 และ 31			
ก. การยกเลิกหัวข้อการทดสอบ	5, 8	1, 3	MIV-PA
ข. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบ	4	1-3	MIV-PA
ค. การเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์	1-3	1, 2	MIV-PA
ง. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์ที่ได้รับอนุญาตแล้ว (minor changes)	ไม่มี	1, 2	MIV-PA
จ. เปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์ให้เป็นวิธีวิเคราะห์ตามตำรายา	ไม่มี	1, 2	MIV-PA
ฉ. การขยายเกณฑ์การยอมรับของข้อกำหนดมาตรฐาน	ไม่มี	1, 3	MaV-L2
ช. การเพิ่มความเข้มงวดเกณฑ์การยอมรับของข้อกำหนดมาตรฐาน	3, 4, 6, 7	1	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> ผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อยต้องเทียบเท่ากับวิธีวิเคราะห์เดิม วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องทำให้ความแม่นยำ (precision) ความถูกต้อง (accuracy) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) คงเดิม หรือเข้มงวดขึ้น การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องอยู่ในช่วงเกณฑ์การยอมรับที่เคยได้รับอนุญาตหรือเป็นไปตามข้อกำหนดในตำรายา เกณฑ์การยอมรับของตัวทำละลายที่ตกค้าง (residual solvents) ต้องอยู่ในช่วงที่เคยได้รับอนุญาต (เช่น ภายในข้อกำหนดของ ICH: Class 3 residual solvent หรือเป็นไปตามข้อกำหนดในตำรายา) การยกเลิกหัวข้อการทดสอบต้องแสดงให้เห็นว่ามีความเข้าช้อนกับการทดสอบที่มีอยู่หรือไม่ได้เป็นข้อกำหนดในตำรายาอีกต่อไป วิธีการวิเคราะห์ยังคงเหมือนเดิมหรือเป็นการเปลี่ยนแปลงแบบ MIV-PA (minor change) การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นผลจากเหตุการณ์ที่ไม่คาดคิดที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิต เช่น สิ่งเจือปนใหม่ (new unqualified impurity) หรือการเปลี่ยนแปลงปริมาณรวมของสิ่งเจือปน วิธีวิเคราะห์ทางเลือกต้องได้รับอนุมัติแล้วในข้อกำหนดเฉพาะและขั้นตอนกระบวนการวิเคราะห์นี้ไม่ได้ถูกเพิ่มเติมทีหลัง โดยวิธีการแก้ไขแบบ minor change 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> ข้อกำหนดเฉพาะของตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้นเองแต่ใช้ข้อกำหนดมาตรฐานตามตำรายาต้องแสดงผลการศึกษาความเท่าเทียมกันระหว่างวิธีที่พัฒนาขึ้นเองกับวิธีในตำรายา เอกสารแสดงเหตุผลขั้นตอนการแก้ไขข้อกำหนดเฉพาะของตัวยาไม่สำคัญ (excipient) เช่น แสดงให้เห็นถึงความเหมาะสมของ monogram ในการควบคุมตัวยาไม่สำคัญและผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ยา 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่น ขอแก้ไข เปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่น เพื่อประกอบการ พิจารณา	ประเภทของ การแก้ไข เปลี่ยนแปลง
38. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของตัวยาไม่สำคัญ (excipient) จากพืชหรือการสังเคราะห์ที่มาจากมนุษย์หรือสัตว์ ซึ่งอาจมีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน TSE หรือไวรัส	ไม่มี	2-7	MaV-L1
39. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของตัวยาไม่สำคัญ (excipient) จากแหล่งที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน TSE (เช่น จากสัตว์) จากแหล่งกำเนิดจากพืชหรือการสังเคราะห์	ไม่มี	1, 3, 5, 6	MaV-L2
40. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของตัวยาไม่สำคัญ จากแหล่งกำเนิดหนึ่งไปยังอีกแหล่งหนึ่งซึ่งมีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน TSE เช่นกัน	5, 6	2-7	MIV-PA
41. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้ผลิตตัวยาไม่สำคัญที่เป็นชีววัตถุ (biological excipient) หมายถึง: ไม่รวมถึง biological adjuvants ดูข้อ 30 และ 31	ไม่มี	2-7	MaV-L1
	2	2-7	MaV-L2
	1, 2	2-7	MIV-PA
42. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้จัดจำหน่าย(supplier) ตัวยาไม่สำคัญ ที่ผลิตจากพลาสมา เช่น human serum albumin	ไม่มี	3-8	MaV-L1
	3, 4	5, 6, 9	MaV-L2
43. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้จัดจำหน่าย(supplier) ตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ที่มาจากหรือไม่ได้มาจากสิ่งมีชีวิต (ยกเว้น ตัวยาไม่สำคัญ ที่ผลิตจากพลาสมา) หมายถึง: ไม่รวมถึงสารเสริมฤทธิ์ (adjuvant(s)) ดูข้อ 30 และ 31	ไม่มี	2, 3, 5-7	MaV-L2
	1, 5, 6	3	MIV-PA
44. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสถานที่ทดสอบตัวยาไม่สำคัญ (excipient)	1	10	MIV-PA

เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง

1. ไม่มี การเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาไม่สำคัญหรือผลิตภัณฑ์วัคซีน
2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้ไม่เกี่ยวกับตัวยาไม่สำคัญ(excipient)ที่ผลิตจากพลาสมาของมนุษย์
3. ตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ที่ผลิตจากพลาสมาของมนุษย์โดยผู้จัดจำหน่าย (supplier) แห่งใหม่ ต้องเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุญาตแล้วซึ่งโดยการเปลี่ยนแปลงการผลิตตั้งแต่ได้รับอนุญาตครั้งล่าสุดในประเทศไทย(NRA)
4. ตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ต้องไม่มีผลเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของตัวยาสำคัญ
5. แหล่งกำเนิดที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเชื้อวัชรา (TSE) ต้องมีหนังสือรับรองความเหมาะสมของการใช้ (TSE certificate of suitability) และต้องมีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเชื้อวัชราที่เท่ากันหรือต่ำกว่าแหล่งที่เคยได้รับอนุญาต
6. ตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องมีข้อมูลการประเมินความปลอดภัยของไวรัส

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> 1. หนังสือรับรองจากผู้ผลิตว่าตัวยาไม่สำคัญมาจากแหล่งกำเนิดจากพืชหรือการสังเคราะห์ทั้งหมด 2. ข้อมูลของแหล่งที่มาของตัวยาไม่สำคัญ (เช่น animal species, country of origin) และขั้นตอนของการดำเนินการระหว่างการผลิตเพื่อลดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน TSE 3. ข้อมูลเปรียบเทียบทางด้านคุณสมบัติทางเคมีกายภาพและสารปนเปื้อนของตัวยาไม่สำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงกับตัวยาไม่สำคัญที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน ที่แสดงให้เห็นการเปรียบเทียบกันได้ 4. ข้อมูลเกี่ยวกับกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัยยันตร์ของตัวยาไม่สำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 5. ตารางเปรียบเทียบรายละเอียดข้อมูลรุ่นการผลิตและผลการทดสอบเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ(quantitative data) ของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตของตัวยาไม่สำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 6. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของผลิตภัณฑ์วัคซีนที่เตรียมจากตัวยาไม่สำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale batches) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real-time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของรุ่นการผลิตเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น <ul style="list-style-type: none"> - ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตของผลิตภัณฑ์วัคซีนแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของผลิตภัณฑ์วัคซีนและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน - ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็ก และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือ สภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น 7. ข้อมูลประเมินความเสี่ยงจากการปนเปื้อน adventitious agents (เช่น การศึกษาการกำจัด (viral clearance studies) หรือ ความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน BSE/TSE รวมถึงมีข้อมูลความปลอดภัยจากไวรัส 8. ข้อมูลการผลิตและข้อมูลความปลอดภัยทางคลินิกที่ครบถ้วน เพื่อสนับสนุนการใช้ตัวยาไม่สำคัญซึ่งผลิตจากพลาสมาของมนุษย์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 9. หนังสือจากผู้ผลิตหรือผู้จัดจำหน่าย รับรองว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับตัวยาไม่สำคัญที่ผลิตจากพลาสมาเมื่อเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน 10. หนังสือรับรองสถานที่ทดสอบตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากหน่วยงานของรัฐ ระบุว่าเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ครอบคลุมมาตรฐาน GMP 			

การควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีน (Control of the final product)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่น ขอแก้ไข เปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่น เพื่อประกอบการ พิจารณา	ประเภทของ การแก้ไข เปลี่ยนแปลง
45. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ส่งผลต่อการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีน (การตรวจปล่อยหรือผ่านและควบคุมสภาพ)			
หมายเหตุ: การเปลี่ยนสถานที่ทดสอบซึ่งเป็นไปตามมาตรฐาน GMP ไม่ถือเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ต้องรายงาน แต่เป็นการเปลี่ยนแปลงด้าน GMP (minor change) ระดับรอง			
ก. ย้ายสถานที่ทดสอบในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้วิธีการทดสอบที่ไม่เป็นไปตามตำรายาไปยังบริษัทอื่นหรือสถานที่ใหม่แต่เป็นบริษัทเดียวกัน	ไม่มี	1, 2	MaV-L2
ข. ย้ายสถานที่ทดสอบในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้วิธีทดสอบ เป็นไปตามตำรายาไปยังบริษัทอื่น	1	1, 2	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
1. การย้ายสถานที่ทดสอบในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่เกี่ยวข้องกับการทดสอบความแรง potency assay หรือ การทดสอบด้านชีวภาพ bioassay			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
1. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่ามีการถ่ายทอดเทคโนโลยีอย่างเหมาะสม (technology transfers qualification)			
2. หนังสือรับรองสถานที่ทดสอบในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากหน่วยงานของรัฐ ระบุว่า เป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ครอบคลุมมาตรฐาน GMP			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่น ขอแก้ไข เปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่น เพื่อประกอบการ พิจารณา	ประเภทของ การแก้ไข เปลี่ยนแปลง
46. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานเพื่อการตรวจปล่อยหรือผ่านผลิตภัณฑ์วัคซีน			
ก. สำหรับผลิตภัณฑ์หรือส่วนประกอบที่ต้องผ่านการฆ่าเชื้อโดยใช้ความร้อน (เช่น ตัวทำละลายที่ใช้ผสมวัคซีน (diluent for reconstitution of lyophilized vaccines)-แทนที่วิธีทดสอบความปราศจากเชื้อด้วยวิธี process parametric release	ไม่มี	1, 2, 6, 8, 10	MaV-L1
ข. การยกเลิกหัวข้อการทดสอบ	ไม่มี	2, 9, 10	MaV-L2
ค. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบ	1, 2, 9	2-4, 8	MIV-PA
ง. เปลี่ยนแปลงชนิด/สายพันธุ์สัตว์ทดลองในการทดสอบ เช่น สัตว์ทดลองสายพันธุ์ใหม่ อายุของสัตว์ทดลอง และ/หรือผู้ผลิต/ผู้จัดจำหน่าย สัตว์ทดลองใหม่ที่ไม่สามารถยืนยันลักษณะทางจีโนมไทป์ ของสัตว์ทดลองได้	ไม่มี	5, 11	MaV-L2

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
จ. การแทนที่วิธีวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	ไม่มี	2-4, 7, 8	MaV-L2
ฉ. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์เพียงเล็กน้อย	3-6	3, 8	MiV-PA
ช. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์ของผู้ผลิตเป็นวิธีวิเคราะห์ ให้เป็นไปตามข้อกำหนดของตำรายา	3, 6	2-4	MiV-PA
ซ. การขยายเกณฑ์การยอมรับ	ไม่มี	2, 8, 10	MaV-L2
ณ. การเพิ่มความเข้มงวดของเกณฑ์การยอมรับ	7-10	2	MiV-PA

เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง

1. เกณฑ์การยอมรับต้องไม่เปลี่ยนแปลงไปจากเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติสำหรับวิธีการวิเคราะห์ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน
2. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบที่ ต้องไม่เป็นผลอันเนื่องมาจากต้องการควบคุมปริมาณสิ่งเจือปนชนิดใหม่
3. เกณฑ์การยอมรับต้องไม่เปลี่ยนแปลงไปจากเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน
4. วิธีการวิเคราะห์ต้องไม่เปลี่ยนแปลง (เช่น การเปลี่ยนแปลงความยาวหรืออุณหภูมิของ โดยเป็นคอลัมน์ชนิดเดียวกัน หรือวิธีการเติม) และไม่พบสิ่งเจือปนชนิดใหม่
5. วิธีวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ต้องทำให้ความแม่นยำ (precision) ความถูกต้อง (accuracy) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) คงเดิมหรือเข้มงวดขึ้น
6. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่เกี่ยวข้องกับการทดสอบความแรงของผลิตภัณฑ์วัคซีน (potency test)
7. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องอยู่ภายในเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุญาต
8. เกณฑ์การยอมรับสำหรับปริมาณสารตกค้าง (residuals) อยู่ในช่วงเกณฑ์การยอมรับที่เป็นที่ยอมรับหรือเกณฑ์ได้รับการอนุมัติ (ตัวอย่างเช่น ภายในข้อกำหนดของ ICH สำหรับปริมาณตัวทำละลายที่ตกค้างประเภทที่ 3 หรือข้อกำหนดต่างๆ ของตำรายา)
9. การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นผลจากเหตุการณ์ที่ไม่คาดคิดที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิต เช่น สิ่งเจือปนใหม่ (new unqualified impurity) หรือการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดปริมาณรวมของสิ่งเจือปน)
10. วิธีการวิเคราะห์ยังคงไม่เปลี่ยนแปลง หรือมีการเปลี่ยนแปลงของวิธีการวิเคราะห์เพียงเล็กน้อย

เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา

1. รายงานการศึกษาความถูกต้องของกระบวนการผลิตและกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
2. ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
3. สรุปรูปวิธีการวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
4. รายงานผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
5. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงสัณฐานที่ทดสอบให้ผลที่เปรียบเทียบกันได้ดีกับข้อมูลที่ได้จากสัณฐานที่ทดสอบที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน
6. รายละเอียดข้อมูลของรุ่นการผลิตและผลการทดสอบเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) โดยใช้จำนวนรุ่นการผลิตที่เหมาะสมเพื่อเป็นข้อมูลสนับสนุนกระบวนการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก (process parametric release)
7. ตารางเปรียบเทียบรายละเอียดของรุ่นการผลิตและผลโดยสรุปเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) อย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายที่ต่อเนื่องกันของผลิตภัณฑ์วัคซีน

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
8. เอกสารแสดงเหตุผลสนับสนุนการเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์ (เช่น วิธีวิเคราะห์ที่มีความเหมาะสมในการติดตามตรวจสอบผลิตภัณฑ์ยา รวมถึงการเชื่อมสลายของผลิตภัณฑ์ยา) หรือสนับสนุนการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดเฉพาะ (เช่นเกณฑ์การยอมรับที่ขอแก้ไขในข้อกำหนดเฉพาะที่มีความเหมาะสมในการควบคุมการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยา)			
9. เอกสารแสดงเหตุผลของการยกเลิกหัวข้อการทดสอบ (เช่นเกณฑ์การยอมรับในข้อกำหนดเฉพาะที่ขอแก้ไขใหม่มีความเหมาะสมในการควบคุมการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยา)			
10. เอกสารหลักฐานแสดงถึงความสม่ำเสมอของคุณภาพและกระบวนการผลิต			
11. หนังสือรับรองการเปลี่ยนแปลงชนิดหรือสายพันธุ์ของสัตว์ทดลอง ว่ามีความเหมาะสมในการใช้			

สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference standards or materials)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
47. คุณสมบัติสารมาตรฐานอ้างอิงเทียบกับprimary สารมาตรฐานสากลปฐมภูมิ (international standard) ใหม่	ไม่มี	1, 2	MaV-L2
48. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารมาตรฐานจาก ผู้ผลิต in-house(ที่ไม่เกี่ยวข้องกับสารมาตรฐานสากล) ไปเป็นสารมาตรฐานตามคำรายาหรือ สารมาตรฐานสากล	ไม่มี	1, 2	MaV-L2
49. คุณสมบัติสารมาตรฐานใหม่เทียบกับสารมาตรฐานที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน (รวมถึงคุณสมบัติของสารมาตรฐานsecondary reference standardใหม่เทียบกับสารมาตรฐาน primary standard ที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน)	1	2	MIV-PA
50.การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษา (protocol) การสอบเทียบสารมาตรฐาน	ไม่มี	3, 4	MaV-L2
51. การขยายอายุของสารมาตรฐานอ้างอิง	2	5	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
1. การสอบเทียบคุณสมบัติของสารมาตรฐานใหม่ต้องเป็นไปตามแผนการศึกษาที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน			
2. การขยายอายุของสารมาตรฐานต้องเป็นไปตามแผนการศึกษาที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
1. แก้ไขฉลากและเอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์ยาเพื่อให้สอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงสารมาตรฐานที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในส่วนที่เกี่ยวข้อง)			
2. ข้อมูลคุณสมบัติของสารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐานที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง เช่น แหล่งที่มา (source) ลักษณะเฉพาะ(characterization)และผลวิเคราะห์ (certificate of analysis)			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
3. เอกสารแสดงเหตุผลของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการตรวจสอบคุณภาพของสารมาตรฐาน			
4. แผนการตรวจสอบคุณภาพของสารมาตรฐานที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
5. วิธีทดสอบและผลการทดสอบความคงสภาพเพื่อสนับสนุนการขยายอายุของสารมาตรฐานโดยสรุป			

ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
52. การแก้ไขระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสวัคซีน เช่น new coating, adhesive, stopper or type of glass หมายเหตุ: การเพิ่มระบบปิดของภาชนะบรรจุแบบใหม่ เช่น pre-filled syringe (เดิมเคยขึ้นทะเบียนเฉพาะ vial) ดูข้อ 29	ไม่มี	1-7	MaV-L2
	1-3	3	MIV-PA
53. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงจาก reusable container เป็น disposable container โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงเนื้อบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสกับยา (เช่น การเปลี่ยนจาก reusable pen เป็น disposable pen)	ไม่มี	1, 3, 6	MaV-L2
54. การยกเลิกระบบปิดของภาชนะบรรจุ หมายเหตุ: แก้ไขข้อมูลในฉลากและเอกสารกำกับยา (ตามความเหมาะสม)	ไม่มี	1	MIV-PA

เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง

- ชนิดหรือสารที่ใช้ทำภาชนะบรรจุและฝาปิดไม่มีการเปลี่ยนแปลง
- รูปร่าง/ขนาดของภาชนะบรรจุและฝาปิดไม่มีการเปลี่ยนแปลง
- การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้เพื่อปรับปรุงคุณภาพของภาชนะบรรจุเท่านั้นและไม่มีการเปลี่ยนแปลงเนื้อสารของภาชนะที่สัมผัสกับยา เช่น เพิ่มความหนาของขวดยา vial โดยรูปร่าง/ขนาดภายในไม่เปลี่ยนแปลง

เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา

- ฉลากและเอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตามความเหมาะสม)
- สำหรับผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อต้องมีรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการหรือเอกสารแสดงเหตุผลที่เทียบกันได้
สำหรับบรรจุภัณฑ์ทุติยภูมิ (secondary functional container closure system) ต้องมีรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบ
- ข้อมูลระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตามความเหมาะสม) เช่น รายละเอียด วัสดุที่ใช้เป็นส่วนประกอบ และข้อกำหนดเฉพาะของภาชนะบรรจุ
- เอกสารแสดงการป้องกันการรั่วไหลการชะล้าง (leaching) สารที่ไม่พึงประสงค์ออกจากภาชนะบรรจุความเข้ากันได้ของวัสดุภาชนะบรรจุกับยา และผลการทดสอบความเป็นพิษและการทดสอบความไวต่อปฏิกิริยาทางชีวภาพ

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่น ขอแก้ไข เปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่น เพื่อประกอบการ พิจารณา	ประเภทของ การแก้ไข เปลี่ยนแปลง
<p>5. toxicity and biological reactivity tests</p> <p>6. ตารางเปรียบเทียบผลการทดสอบเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) ของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย ต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์วัคซีนในระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและ ระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมที่มีอยู่แล้วของรุ่นการผลิตเดิมมาใช้ในการ เปรียบเทียบ</p> <p>ทั้งนี้ สามารถใช้วิธี Bracketing สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีหลายความแรง ภาชนะบรรจุหลายขนาดและ/หรือหลายขนาด บรรจุ ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น</p> <p>7. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 รุ่น การผลิต (commercial scale batches) ของผลิตภัณฑ์วัคซีนในระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real-time/real temperature อาจใช้ข้อมูล การศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของผลิตภัณฑ์วัคซีนในระบบปิดของภาชนะบรรจุเดิม โดยไม่จำเป็นต้อง ดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่าง ต้องมีเหตุผลและความจำเป็น</p> <ul style="list-style-type: none"> - ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตของ ผลิตภัณฑ์วัคซีนแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของ ผลิตภัณฑ์วัคซีนและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่ นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน - ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการ ผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้ เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือ สภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น <p>8. เอกสารแสดงความเหมาะสมของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ที่เกี่ยวกับคุณสมบัติที่เกี่ยวข้อง เช่น</p> <ul style="list-style-type: none"> - การทำ Media Fill เพื่อการปนเปื้อนของภาชนะบรรจุ - สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ปราศจากเชื้อให้แสดงการทดสอบผลิตภัณฑ์าระหว่างการขนส่ง transportation and/or interaction studies ของ protein integrity) และผลของการปราศจากเชื้อ - สำหรับ multi-dose containers ให้แสดงผลของความสามารถในการคงสภาวะปราศจากเชื้อ และผลการทดสอบ จากผู้ใช้งาน 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง	
55. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้ผลิต/จำหน่าย ของระบบปิดของภาชนะบรรจุ (supplier) ของ primary container closure	ก. การเพิ่มหรือการเปลี่ยนผู้ผลิต/จำหน่าย หมายเหตุ: การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวกับการเปลี่ยนเนื้อวัสดุหรือรูปร่างของระบบปิดของภาชนะบรรจุ ดูข้อ 52.	1, 2	4, 5	MIV-PA
ข. ยกเลิกผู้ผลิต/จำหน่าย	ไม่มี	ไม่มี	MIV-PA	
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ชนิดเนื้อวัสดุและรูปร่าง หรือกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อของระบบปิดของภาชนะบรรจุไม่เปลี่ยนแปลง 2. ข้อกำหนดมาตรฐานของส่วนประกอบของระบบปิดของภาชนะบรรจุไม่เปลี่ยนแปลง				
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. ข้อมูลผู้ผลิต/จำหน่ายและรายละเอียดของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง เช่น ผลวิเคราะห์ (certificate of analysis) ลักษณะ (description) ข้อกำหนดเฉพาะ (specification) และเนื้อวัสดุของ primary packaging 2. ข้อมูลแสดงความเหมาะสมของระบบปิดของภาชนะบรรจุ เช่น การทดสอบการดูดซับตัวยาเข้าไปในภาชนะบรรจุ และการหลุดลอก/ชะล้างออกจากภาชนะบรรจุ (extractable/leachable testing) 3. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale batches) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real-time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของผลิตภัณฑ์วัคซีนเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น - ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตของผลิตภัณฑ์วัคซีนแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของผลิตภัณฑ์วัคซีนและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน - ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือ สภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น 4. จดหมายจากผู้รับอนุญาต รับรองว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงระบบปิดของภาชนะบรรจุ 5. เปรียบเทียบผลวิเคราะห์ (certificate of analysis) ภาชนะบรรจุผู้ผลิต/จำหน่าย ที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันกับภาชนะบรรจุของผู้ผลิต/จำหน่าย ใหม่				

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
56. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานเพื่อปล่อยผ่านสำหรับ primary container closure หรือ functional secondary container closure			
ก. การยกเลิกหัวข้อการทดสอบ	1, 2	1, 2	MIV-PA
ข. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบ	3	1, 2	MIV-PA
ค. การเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์	6,7	1-3	MIV-PA
ง. การเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์แบบ MIV-PA (minor change)	4-7	1-3	MIV-PA
จ. การขยายเกณฑ์การยอมรับ	ไม่มี	1, 2	MaV-L2
ฉ. การเพิ่มความเข้มงวดของเกณฑ์การยอมรับ	8	1	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> 1. การยกเลิกหัวข้อการทดสอบต้องแสดงให้เห็นว่ามีความเข้าช้อนกับการทดสอบที่มีอยู่หรือไม่เป็นข้อกำหนดในคำรับยาอีกต่อไป 2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานต้องไม่มีผลกระทบต่อการทำงานของระบบปิดของภาชนะบรรจุและคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ 3. การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นผลจากเหตุการณ์ที่ไม่คาดคิดที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพยา 4. เกณฑ์การยอมรับไม่มีการเปลี่ยนแปลงจากที่เคยได้รับอนุญาตไว้ 5. ขั้นตอนการวิเคราะห์ใหม่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องเป็นวิธีวิเคราะห์เดียวกัน 6. ผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่าวิธีวิเคราะห์ใหม่หรือวิธีวิเคราะห์ที่มีการปรับเปลี่ยนอย่างน้อยต้องเทียบเท่ากับวิธีวิเคราะห์ที่ได้รับอนุญาตในปัจจุบัน 7. วิธีวิเคราะห์ใหม่หรือวิธีวิเคราะห์ที่มีการปรับเปลี่ยน ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ยังคงมีความแม่นยำ ความถูกต้อง ความไวและความจำเพาะ 8. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบของระบบปิดของภาชนะบรรจุ ต้องอยู่ภายในช่วงของเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุญาตในปัจจุบันหรือสอดคล้องกับข้อกำหนดมาตรฐานที่มีการแก้ไขใหม่ในตำรายา(monograph specifications) 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> 1. ข้อกำหนดมาตรฐานของภาชนะบรรจุ primary container closure หรือ secondary container closure ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. เอกสารแสดงเหตุผลสนับสนุนการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง functional ข้อกำหนดมาตรฐานของภาชนะบรรจุ primary container closure ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 3. รายละเอียดและการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (ถ้ามีข้อมูล) 			

ความคงสภาพ (Stability)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
57. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงอายุของผลิตภัณฑ์ยา			
1. การขยายอายุของผลิตภัณฑ์วัคซีนสำหรับ - ผลิตภัณฑ์วัคซีนในบรรจุภัณฑ์สำหรับจำหน่ายและ/ หรือ - หลังจากการเปิดบรรจุภัณฑ์ครั้งแรกและ/หรือ - ภายหลังการเจือจางหรือละลายด้วยน้ำยาทำลาย	ไม่มี	1-5	MaV-L2
2. การลดอายุของผลิตภัณฑ์วัคซีนสำหรับ - ผลิตภัณฑ์วัคซีนในบรรจุภัณฑ์สำหรับจำหน่ายและ/ หรือ - หลังจากการเปิดบรรจุภัณฑ์ครั้งแรกและ/หรือ - ภายหลังการเจือจางหรือละลายด้วยน้ำยาทำลาย	ไม่มี	1-5	MaV-L2
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
ไม่มี			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> ฉลากและเอกสารกำกับยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตามความเหมาะสม) สภาวะการเก็บรักษาวัคซีนและอายุวัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตามความเหมาะสม) แผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนหลังจากได้รับอนุญาตแล้ว เหตุผลสนับสนุนการเปลี่ยนแปลงแบบแผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนหลังได้รับอนุมัติหรือแผนการศึกษาความคงสภาพและคำรับรองในการศึกษาความคงสภาพหลังจากวัคซีนได้รับอนุญาตให้จำหน่าย (Post approval stability protocol and stability commitment) ผลการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนภายใต้สภาวะ/อุณหภูมิจริงที่ครอบคลุมอายุวัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง อย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
58. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนหลังจากได้รับอนุญาตให้จำหน่าย			
ก. การเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนและคำรับรองในการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนหลังจากได้รับอนุญาตให้จำหน่าย เช่น ยกเลิกหัวข้อการทดสอบ/เปลี่ยนวิธีวิเคราะห์/อุณหภูมิในการเก็บรักษา	ไม่มี	1-6	MaV-L2
ข. การเพิ่มจุดเวลาที่ทำการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติ	ไม่มี	4,6	MIV-PA
ค. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบในแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติ	1	4,6	MIV-PA
ง. การยกเลิกจุดเวลาที่ทำการศึกษาความคงสภาพที่เกินกว่าอายุวัคซีนที่ได้รับอนุญาต	ไม่มี	4,6	MIV-PA
จ. การยกเลิกจุดเวลาที่ทำการศึกษาความคงสภาพที่ไม่เกินอายุวัคซีนที่ได้รับอนุญาต	2	4,6	MIV-PA
ฉ. การเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบความปราศจากเชื้อ (sterility test) แทนที่ด้วยการทดสอบความสมบูรณ์ (Integrity test) ของระบบปิดของภาชนะบรรจุแทน	ไม่มี	1, 2, 4, 6	MaV-L2
	3	4, 6	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
<ol style="list-style-type: none"> 1. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบไม่ได้เกิดเนื่องจากความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาหรือพบสารเจือปนใหม่ 2. อายุวัคซีนที่ได้รับอนุญาตต้องเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 24 เดือน 3. วิธีที่แสดงให้เห็นถึงความสมบูรณ์ (Integrity) ของระบบปิดของภาชนะบรรจุต้องได้รับอนุมัติมาแล้วจากการแก้ไขเปลี่ยนแปลงก่อนหน้านี้ 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> 1. วิธีวิเคราะห์โดยสรุป หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 3. สภาวะการเก็บรักษาและอายุวัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตามความเหมาะสม) 4. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol) และหนังสือรับรองจากผู้ผลิตว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ 5. ผลการศึกษาความคงสภาพผลิตภัณฑ์วัคซีนเพื่อเป็นข้อมูลสนับสนุนการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนและหนังสือรับรองการศึกษาว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพผลิตภัณฑ์ยาหลังจากได้รับอนุญาตให้จำหน่าย เช่น ข้อมูลที่แสดงความสำเร็จของการทดสอบทางเลือก (alternative test) 6. เหตุผลสนับสนุนการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพผลิตภัณฑ์วัคซีนและคำรับรองในการศึกษาความคงสภาพผลิตภัณฑ์ยาหลังจากได้รับอนุญาตให้จำหน่าย (Post approval stability protocol and stability commitment) 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
59. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์วัคซีนหรือวัคซีนหลังผสมด้วยน้ำยาทำลาย			
ก. การเพิ่มหรือการเปลี่ยนสภาวะการเก็บรักษา เช่น การขยายหรือลดช่วงอุณหภูมิ การเพิ่มหรือเปลี่ยนสภาวะห่วงโซ่อุณหภูมิที่ควบคุม	ไม่มี	1-4, 6	MaV-L2
ข. การเพิ่มค่าเตือน เช่น ห้ามแช่แข็ง	ไม่มี	1, 2, 4, 5	MaV-L2
ค. การยกเลิกค่าเตือน เช่น ห้ามแช่แข็ง	ไม่มี	1, 2, 4, 6	MaV-L2
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
ไม่มี			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
<ol style="list-style-type: none"> ฉลากและเอกสารกำกับยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในกรณีที่เกี่ยวข้อง) สภาวะการเก็บรักษาและอายุวัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง แผนและคำรับรองในการศึกษาความคงสภาพผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงหลังจากยาได้รับอนุญาตให้จำหน่าย เอกสารแสดงผลในการเปลี่ยนสภาวะการเก็บรักษาวัคซีนและค่าเตือนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ผลการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนภายใต้สภาวะที่เหมาะสมซึ่งครอบคลุมอายุยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจำนวน 1 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายวันแต่จะชี้แจงเหตุผลได้ ผลการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนภายใต้สภาวะที่เหมาะสมซึ่งครอบคลุมอายุยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายวันแต่จะชี้แจงเหตุผลได้ 			

ภาคผนวก 4

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการโฆษณาใบทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์เวชภัณฑ์ด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
60. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงและ/หรือการเพิ่มข้อบ่งใช้ ขนาดและแผนการให้ยา กลุ่มผู้ป่วยหรือข้อมูลทางด้านคลินิกซึ่งเป็นการขยายการใช้ยา	1,2	1-7	Major-L1
61. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงฉลากและเอกสารกำกับยา	1,2	1-5	Major-L1
62. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงฉลากและเอกสารกำกับยา (ตามข้อกำหนดการแสดงผลฉลากและเอกสารกำกับยา ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา) รวมถึง ก. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงการจัดวางรูปภาพ/รูปแบบ โดยความหมายไม่เปลี่ยนแปลง ข. การเพิ่ม/ยกเลิก/แทนที่รูปภาพ แผนภาพ บาร์โค้ด สัญลักษณ์ และ/หรือข้อความโดยไม่ทำให้เข้าใจผิดในข้อบ่งใช้ที่ไม่ได้รับอนุญาต ค. การเพิ่ม/เปลี่ยนแปลงคำหรือข้อความของคำเตือน ข้อควรระวัง ข้อห้ามใช้และ/หรืออาการไม่พึงประสงค์ ที่ได้รับอนุญาตแล้ว ให้เข้มงวดมากขึ้นในฉลากและเอกสารกำกับยา ง. การจำกัดกลุ่มเป้าหมายของการใช้ผลิตภัณฑ์ให้ลดลง จ. การยกเลิกข้อบ่งใช้ ฉ. การเปลี่ยนแปลงรายละเอียดของผู้จัดจำหน่าย	1	1,2,8,9	Minor-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ฉลากและเอกสารกำกับยา ในที่นี้ หมายถึง เอกสารกำกับยา (Package Insert) เอกสารกำกับยาสำหรับผู้ป่วย ฉลากบนกล่องบรรจุยา/บรรจุภัณฑ์ ฉลากยาदानโน และ/หรือฉลากยาบนบลิสเตอร์หรือสตริป 2. เป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่สืบเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงข้อมูลสรุปของผลิตภัณฑ์ตามแบบ Summary of Product Characteristics (SmPC) หรือเอกสารอื่นๆ ที่เทียบเท่า เช่น เอกสาร USPI			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. ฉลากและเอกสารกำกับยาฉบับที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน 2. ฉลากและเอกสารกำกับยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง และฉบับที่แสดงการเปรียบเทียบข้อความที่แก้ไขให้ชัดเจน 3. เอกสารแสดงผลในการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 4. รายงานของผู้เชี่ยวชาญทางคลินิก (Clinical expert reports) และ/หรือรายงานการศึกษาวิจัยทางคลินิก (ในกรณีที่เกี่ยวข้อง) 5. เอกสารกำกับยา (Package Insert) ข้อมูลสรุปผลิตภัณฑ์ตามแบบ Summary of Product Characteristics (SmPC) หรือเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับอนุญาตจากหน่วยงานกำกับดูแลยาที่อ้างอิง หรือประเทศผู้ผลิตซึ่ง			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่น ขอแก้ไข เปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่น เพื่อประกอบการ พิจารณา	ประเภทของ การแก้ไข เปลี่ยนแปลง
<p>ระบุข้อความที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในกรณีที่เกี่ยวข้อง)</p> <p>6. หนังสืออนุญาตจากประเทศผู้ผลิตหรือประเทศอ้างอิง ซึ่งอนุญาตข้อบ่งชี้ใหม่ หรือขนาดและแผนการให้ยาใหม่ (ในกรณีที่เกี่ยวข้อง)</p> <p>7. เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลการศึกษาทางคลินิก ตามคู่มือหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบ ASEAN (ACTD) ส่วนที่ 4 (ในกรณีที่เกี่ยวข้อง)</p> <p>8. หนังสือจากผู้รับอนุญาต รับรองว่ามีการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเฉพาะ เรื่องตามหัวข้อข้างต้น โดยรายละเอียดอื่นๆ ไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง</p> <p>9. เอกสารที่เกี่ยวข้อง/เอกสารอ้างอิงเพื่อสนับสนุนส่วนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในกรณีที่เกี่ยวข้อง)</p>			

ภาคผนวก 5

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาด้านบริหารจัดการ

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
63. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อผลิตภัณฑ์ยา	1-3	1-5	MIV-PA
<p>เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. รายละเอียดอื่นของทะเบียนตำรับวัคซีน (สูตรตำรับ ข้อกำหนดมาตรฐานการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่ายและข้อกำหนดมาตรฐานอายุยาของผลิตภัณฑ์วัคซีน สถานที่ผลิตและกระบวนการผลิต) ต้องไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง ยกเว้นชื่อผลิตภัณฑ์ 2. ชื่อของผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่ทำให้เกิดความเข้าใจผิดในการออกเสียงและตัวสะกดกับผลิตภัณฑ์วัคซีนอื่นๆ 3. ชื่อใหม่ของผลิตภัณฑ์ต้อง <ol style="list-style-type: none"> (1) ไม่เื้ออวดในด้านประสิทธิภาพหรือความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์เกินกว่าข้อมูลสนับสนุนจากผลการศึกษาทางคลินิก (2) ไม่ทำให้เข้าใจผิดเกี่ยวกับสรรพคุณในการรักษา (3) ไม่ทำให้เข้าใจผิดว่ามีประสิทธิภาพ คุณภาพหรือความปลอดภัยเหนือกว่าผลิตภัณฑ์ที่คล้ายกัน (4) ไม่ทำให้เข้าใจผิดว่า มีส่วนประกอบอื่นๆ ที่ไม่มีจริงในผลิตภัณฑ์ 			
<p>เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. หนังสือจากเจ้าของผลิตภัณฑ์หรือผู้รับอนุญาต ยินยอมให้แก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อผลิตภัณฑ์ และรับรองว่าจะดำเนินการแจ้งให้ผู้ใช้ผลิตภัณฑ์ทราบถึงการแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อผลิตภัณฑ์ดังกล่าว ในส่วนที่เกี่ยวข้อง 			
<ol style="list-style-type: none"> 2. หนังสือจากผู้รับอนุญาตรับรอง ว่ารายละเอียดอื่นของทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์วัคซีน (สูตรตำรับ ข้อกำหนดมาตรฐานการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่ายและข้อกำหนดมาตรฐานอายุยา สถานที่ผลิตและกระบวนการผลิต) ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ยกเว้นชื่อผลิตภัณฑ์ 3. เอกสารกำกับยาและฉลากซึ่งระบุสิ่งที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ในส่วนที่เกี่ยวข้อง 4. หนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ยา (CPP) ฉบับปรับปรุง (แล้วแต่กรณี) <p>หนังสือรับรองเครื่องหมายการค้า (แล้วแต่กรณี)</p>			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่น ขอแก้ไข เปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่น เพื่อประกอบการ พิจารณา	ประเภทของ การแก้ไข เปลี่ยนแปลง
64. การเพิ่มหรือแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้รับผิดชอบในการ ตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย	1-3	1-3	MIV-PA
<p>เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. กรณีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้รับผิดชอบในการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่ายเท่านั้น 2. ผู้รับผิดชอบในการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่ายที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงใช้วิธีการควบคุมคุณภาพในการ ตรวจปล่อยหรือผ่านเช่นเดียวกับผู้รับผิดชอบที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน 3. ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์วัคซีนต้องไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง 4. <p>เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. หนังสือจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ มอบหมายให้ผู้ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเป็นผู้รับผิดชอบในการตรวจปล่อยหรือ ผ่านเพื่อจำหน่าย (แล้วแต่กรณี) 2. หนังสือรับรองสถานที่ตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่ายที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากหน่วยงานของรัฐ (หรือ หน่วยงานที่รัฐรับรอง) ระบุว่าปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา เช่น หนังสือรับรอง GMP หรือ CPP ที่ครอบคลุมมาตรฐาน GMP 3. ฉลากและเอกสารกำกับยาซึ่งระบุสิ่งที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ในส่วนที่เกี่ยวข้อง 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่น ขอแก้ไข เปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่น เพื่อประกอบการ พิจารณา	ประเภทของ การแก้ไข เปลี่ยนแปลง
65. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ (เช่น รหัสไปรษณีย์ ชื่อถนน) ของผู้รับอนุญาต	1-3	1-3	MIV-PA
<p>เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้ ต้องเป็นการเปลี่ยนชื่อบริษัทหรือหน่วยงาน 2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้ ต้องไม่เป็นการโอนกรรมสิทธิ์ไปยังบริษัทอื่น 3. สำหรับกรณีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ของผู้รับอนุญาตในฉลากและเอกสารกำกับยาเท่านั้น การแก้ไข เปลี่ยนแปลงฉลากและเอกสารกำกับยาในกรณีอื่น ให้ดำเนินการตามหัวข้อ 61 และ 64 <p>เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. หนังสือจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ อนุญาตให้ผู้รับอนุญาตเดิมในชื่อใหม่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง เป็นผู้รับผิดชอบในการ ดำเนินการ 2. หนังสือรับรองการเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่จากหน่วยงานของรัฐ 3. ฉลากและเอกสารกำกับยาซึ่งระบุสิ่งที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ในส่วนที่เกี่ยวข้อง 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
66. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงเจ้าของผลิตภัณฑ์ (product owner)	1-2	1-5	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ผู้รับอนุญาตต้องไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. สถานที่ผลิตต้องไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. หนังสือรับรองการเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของผลิตภัณฑ์จากเจ้าของผลิตภัณฑ์เดิมเป็นเจ้าของผลิตภัณฑ์ใหม่ 2. หนังสือจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ใหม่ รับรองว่ามีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงและยินยอมให้ผู้รับอนุญาตสามารถดำเนินการต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับทะเบียนตำรับวัคซีนได้ 3. กรณีเจ้าของผลิตภัณฑ์ใหม่ไม่ใช่ผู้ผลิต ต้องมีหนังสือรับรองจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ใหม่ยินยอมให้ผู้ผลิตดำเนินการผลิตในนามของเจ้าของผลิตภัณฑ์ 4. กรณีเจ้าของผลิตภัณฑ์ใหม่ไม่ใช่ผู้ผลิต ต้องมีหนังสือยินยอมจากผู้ผลิต ระบุว่าจะเป็นผู้รับผิดชอบในการผลิตและรับรองประสิทธิภาพ คุณภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์วัคซีน 5. เอกสารกำกับยาและฉลากซึ่งระบุสิ่งที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ในส่วนที่เกี่ยวข้อง			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
67. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของของผู้ผลิต	1-2	1-5	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
1. สถานที่ผลิตยาต้องไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
2. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ยกเว้นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของของผู้ผลิต			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
1. หนังสือแสดงเหตุผลในการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของ เช่น หนังสือรับรอง GMP			
2. หนังสือจากหน่วยงานของรัฐ แจ้งการแก้ไขเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของจากผู้ผลิตเดิมเป็นผู้ผลิตใหม่ (แล้วแต่กรณี)			
3. กรณีที่เป็นผู้รับจ้างผลิต ต้องมีหนังสือจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ รับรองว่ามีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงและมอบอำนาจให้ผู้ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงดำเนินการผลิตในนามของเจ้าของผลิตภัณฑ์			
4. กรณีที่เป็นผู้รับจ้างผลิต ต้องมีหนังสือยินยอมจากผู้ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ระบุว่าจะเป็นผู้รับผิดชอบในการผลิตและรับรองประสิทธิภาพ คุณภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์วัคซีน			
5. เอกสารกำกับยาและฉลากซึ่งระบุสิ่งที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ในส่วนที่เกี่ยวข้อง			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
68. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ (เช่น รหัสไปรษณีย์ ชื่อบริษัท) ของผู้ผลิต (กรณีผู้ผลิตต่างประเทศเท่านั้น)	1-3	1-3	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
1. สถานที่ผลิตต้องไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
2. ไม่ครอบคลุมกรณีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของของผู้ผลิต กรณีการเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของของผู้ผลิต ให้ดำเนินการตามหัวข้อ 67			
3. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ยกเว้น การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ของผู้ผลิต			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
1. หนังสือจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ มอบอำนาจให้ผู้ผลิตในชื่อและที่อยู่ใหม่ดำเนินการผลิต			
2. หนังสือรับรอง GMP หรือ CPP ซึ่งครอบคลุมการรับรองมาตรฐาน GMP หรือหนังสือจากหน่วยงานรัฐรับรองชื่อและ/หรือที่อยู่ใหม่			
3. เอกสารกำกับยาและฉลากซึ่งระบุสิ่งที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ในส่วนที่เกี่ยวข้อง			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
69. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ (เช่น รหัสไปรษณีย์ ชื่อถนน) ของบริษัทหรือผู้ผลิตที่รับผิดชอบการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย	1-3	1-4	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง <ol style="list-style-type: none"> 1. ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์วัคซีนต้องไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. ไม่ครอบคลุมกรณีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของของผู้ผลิต กรณีการเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของของผู้ผลิต ให้ดำเนินการตามหัวข้อ 67 3. สถานที่ตรวจปล่อยหรือผ่านต้องไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา <ol style="list-style-type: none"> 1. หนังสือจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ มอบอำนาจให้บริษัทหรือผู้ผลิตที่รับผิดชอบการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่ายในชื่อและ/หรือที่อยู่ใหม่ 2. หนังสือรับรอง GMP หรือ CPP ซึ่งครอบคลุมการรับรองมาตรฐาน GMP หรือหนังสือจากหน่วยงานรัฐรับรองชื่อและ/หรือที่อยู่ใหม่ (แล้วแต่กรณี) 3. เอกสารกำกับยาและฉลากซึ่งระบุสิ่งที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ในส่วนที่เกี่ยวข้อง 4. หนังสือจากผู้รับอนุญาต รับรองว่าการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่มีการเปลี่ยนแปลงสถานที่ตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
70. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ (เช่น รหัสไปรษณีย์ ชื่อถนน) ของผู้ผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญ	1-2	1-2	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง <ol style="list-style-type: none"> 1. สถานที่ผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญต้องไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ยกเว้นการแก้ไขเปลี่ยนแปลง ชื่อและ/หรือที่อยู่ ของผู้ผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญ 			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา ข้อมูลของผู้ผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญที่แก้ไขเปลี่ยนแปลงแล้ว <ol style="list-style-type: none"> 1. เอกสารหรือหลักฐานของหน่วยงานรัฐ 			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่น ขอแก้ไข เปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่น เพื่อประกอบการ พิจารณา	ประเภทของ การแก้ไข เปลี่ยนแปลง
71. การยกเลิกหรือตัดผู้ผลิตสำรอง (alternative manufacturer) (ผู้ผลิตวัตถุดิบตัวยาสําคัญ และ/หรือผลิตภัณฑ์ยา และ/หรือบรรจุ	1	1	MIV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ผู้ผลิตสำรอง ต้องเป็นผู้ผลิตสำรองที่ได้รับอนุญาตไว้แล้วเท่านั้น			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. เหตุผลในการยกเลิกหรือตัดออก			

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

จากการที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เป็นหน่วยงานหลักในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพภายใต้งานด้านสาธารณสุขของประเทศ ระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาประเภทวัคซีนมีความสำคัญต่อการพัฒนางานด้านสาธารณสุขของประเทศให้เกิดความเชื่อมั่นต่อผู้บริโภคและผู้ใช้วัคซีน ระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ในส่วนองงานด้านกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ก่อนออกสู่ตลาดที่มีความเข้มแข็งจะส่งผลให้ได้ผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้แล้วนั้น มีคุณภาพ ประสิทธิภาพและประสิทธิผล และความปลอดภัย สามารถป้องกันโรค โดยสร้างภูมิคุ้มกันตามชนิดของวัคซีนนั้นๆ ทำให้ประชาชนมีสุขภาพดี เป็นกำลังในการพัฒนาประเทศชาติ ลดการสูญเสียทรัพยากรทั้งทรัพยากรบุคคล และค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลที่จะมีขึ้นเมื่อเกิดภาวะเจ็บป่วย อีกทั้งประเทศไทยยังอยู่ในระหว่างการพัฒนาศักยภาพด้านการผลิตวัคซีนให้สามารถพึ่งพาตนเองได้ในอนาคต จึงต้องมีระบบการบริหารจัดการที่ดี ให้สามารถมีผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ขึ้นทะเบียนและสามารถจำหน่ายทั้งในและต่างประเทศได้ ซึ่งทั้งนี้ต้องใช้ศักยภาพในหลากหลายสาขาวิชา ทั้งความร่วมมือระหว่างองค์กรทั้งในประเทศและต่างประเทศที่เป็นสากล รวมถึงองค์กรสถาบันการศึกษา สถาบันวิจัยและพัฒนาตลอดจนหน่วยงานผู้ผลิตวัคซีน โดยหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์วัคซีนของประเทศจะเป็นกลไกที่สำคัญในการขับเคลื่อนตามยุทธศาสตร์ที่สำคัญๆของประเทศ ดังนั้นการขึ้นทะเบียนตำรับยาวัคซีนที่มีความสำคัญต่อการคัดเลือกเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพ ประสิทธิภาพและประสิทธิผล และความปลอดภัยแล้ว การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับวัคซีนที่ได้รับขึ้นทะเบียนไว้แล้วยังมีความสำคัญเป็นอันดับต้นๆ เนื่องจากจะเป็นการติดตามเผื่อระวังผลิตภัณฑ์ยาที่จำหน่ายอยู่ในท้องตลาดทั้งในแง่คุณภาพและการใช้ยาตลอดจนความปลอดภัยในการปรับปรุงข้อมูลทะเบียนตำรับให้เป็นปัจจุบันอยู่เสมอวิธีหนึ่งแล้ว ยังเป็นการประเมินผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นต่อสังคมและสามารถใช้เป็นข้อมูลในการคุ้มครองผู้บริโภค อีกทั้งประเทศไทยยังมีการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบตลอดชีพ ก็จะสามารถใช้เป็นเครื่องมือในการเผื่อระวังปัญหาจากการใช้ยาที่อาจมีขึ้นได้อีกด้วย

จากการที่ประเทศไทย โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ประกาศบังคับใช้หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา โดยประกาศกำหนดเอกสารหรือหลักฐานการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบัน โดยอ้างอิงตามหลักเกณฑ์ของอาเซียนแล้วนั้น เมื่อนำมาใช้กับผลิตภัณฑ์วัคซีนและผลิตภัณฑ์ชีววัตถุอื่นๆยังไม่ครอบคลุมในประเด็นหลักๆได้ ทั้งนี้จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องพัฒนาหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับวัคซีน โดยเฉพาะขึ้น โดยการพิจารณาหลักเกณฑ์ในด้านนี้จากหน่วยงานในต่างประเทศมีศักยภาพและมีความเข้มแข็งในการกำกับดูแลเพื่อใช้ศึกษาเป็นแนวทางในการร่างระเบียบ กฎเกณฑ์ ข้อบังคับต่างๆ อีกทั้งเพื่อให้เกิดความโปร่งใสในการจัดทำหลักเกณฑ์ให้มีผลบังคับใช้ตามกฎหมาย อาจต้องพิจารณาคัดเลือกแนวทางหลักเกณฑ์ที่พัฒนาขึ้นโดยหน่วยงานที่เป็นสากล เช่น หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ ที่เรียกว่า "Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines" ซึ่งในแต่ละหัวข้อของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงจะกล่าวถึง เงื่อนไขรายละเอียดในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง และเอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา

ทั้งนี้อาจมีรายละเอียดที่กล่าวไว้ให้หน่วยงานกำกับดูแลของแต่ละประเทศนำไปปรับใช้ได้ตามความเหมาะสมแก่บริบทของประเทศสมาชิกเอง เนื่องจากมีข้อกำหนดที่มีพื้นฐานรายละเอียดรวมถึงวิถีแนวทางปฏิบัติ ตลอดจนขนบธรรมเนียมประเพณีที่แตกต่างกันไปตามภูมิภาค ดังนั้นการพัฒนาหลักเกณฑ์การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาสำหรับประเทศไทย โดยยึดตามแนวทางหลักเกณฑ์การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาฉบับองค์การอนามัยโลก จะมีความเหมาะสมกว่าเนื่องจากหลักเกณฑ์ฉบับนี้ได้ถูกพัฒนาขึ้นจากความเห็นผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับการแต่งตั้งจากองค์การอนามัยโลกในคณะทำงานเฉพาะกิจที่ประกอบด้วยบุคคลที่มีองค์ความรู้จากหน่วยงาน องค์กรต่างๆจากภาครัฐและเอกชนจากประเทศสมาชิกทั่วโลก

ทั้งนี้หากพิจารณาตามหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงฉบับนี้ได้แบ่งประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์วัคซีน คือ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับหลัก การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับกลาง และการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับรอง ทั้งนี้เพื่อให้มีการปรับให้เกิดความสอดคล้องกับการปฏิบัติงานในด้านนี้ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาที่ดำเนินงานอยู่ในปัจจุบัน จึงควรปรับประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงให้เกิดความสอดคล้อง การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับหลัก (Major variation; MaV) ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ระดับ คือ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงหลักระดับที่ 1 และการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับหลักระดับที่ 2 และสำหรับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับรอง (Minor variation Prior approval; MiV-PA) ทั้งนี้จากการที่ประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาได้ถูกจำแนกตามกระบวนการประเมินความเสี่ยงของผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์วัคซีน อีกทั้งยังมีบางกรณีที่ไม่สามารถเป็นไปตามหลักเกณฑ์นี้ได้ ซึ่งผู้รับอนุญาตอาจติดต่อกับเจ้าหน้าที่เพื่อพิจารณาการจัดประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เหมาะสมในกรณีที่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงไม่ได้ระบุอยู่ในหลักเกณฑ์ฉบับนี้ ตลอดจนเอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณาและข้อมูลเพิ่มเติมที่ใช้สนับสนุนการแก้ไขเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจมีปริมาณรายละเอียดเนื้อหาที่ต้องพิจารณาแตกต่างกันไป

สำหรับขั้นตอนการพิจารณาและระยะเวลาที่ใช้ ตามหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาวัคซีนตามแนวทางขององค์การอนามัยโลกนี้จะใช้ปริมาณระยะเวลาในการพิจารณามากหรือน้อย นอกจากจะขึ้นอยู่กับประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงแล้ว ยังมีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงในบางกรณีที่มีความจำเป็นเร่งด่วนอีกด้วย เช่น การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อมูลในฉลาก ด้านความปลอดภัยในบางกรณีที่เป็นเร่งด่วนเพื่อให้ผู้ใช้ยาได้รับทราบ หรือการแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อมูลรายละเอียดของส่วนประกอบของวัคซีนบางชนิด เช่น วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ที่มีการเปลี่ยนแปลงแอนติเจนตามฤดูกาลประจำปี ซึ่งจำเป็นต้องดำเนินการให้อยู่ในช่วงเวลาที่เหมาะสม อีกทั้งการกำหนดกรอบระยะเวลาในการอนุญาต ทั้งนี้ตามหลักเกณฑ์การแก้ไขเปลี่ยนแปลงฯขององค์การอนามัยโลกได้เสนอระยะเวลาที่คาดว่าจะใช้ในการดำเนินการและขั้นตอนการพิจารณาคำขอแต่ละประเภท เพื่อใช้เป็นแนวทางโดยประเทศสมาชิกอาจนำไปปรับใช้โดยต้องพิจารณาถึงระเบียบวิธีปฏิบัติและข้อกำหนดของประเทศ โดยต้องพิจารณาให้เหมาะสมกับปริมาณงานและจำนวนเจ้าหน้าที่ผู้ปฏิบัติงาน รายละเอียดที่เกี่ยวกับแนวทางการกำกับดูแลการเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ได้รับการอนุมัติขึ้นทะเบียนไว้แล้ว ทั้งในแง่ของขั้นตอนและเกณฑ์สำหรับการจัดประเภทคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงและเอกสารประกอบคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ถูกต้องเหมาะสมเป็นไปตามหลักการทางวิชาการ ตลอดจนข้อมูลรายละเอียดที่จำเป็น เพื่อให้สามารถประเมินคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงตามผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงที่มีต่อคุณภาพ

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนสำหรับมนุษย์ อย่างไรก็ตามหลักการทั่วไปที่กำหนดไว้ในหลักเกณฑ์นี้ยังอาจนำไปใช้กับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอื่น ๆ ที่เหมาะสมด้วย

การจัดทำหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์โดยใช้แนวทางขององค์การอนามัยโลกที่เรียกว่า "Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines" จะเป็นประโยชน์แก่เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องที่เป็นผู้ประเมินทะเบียนตำรับยาภายในและผู้ประเมินทะเบียนตำรับยาภายนอกในการนำมาประยุกต์ใช้ประโยชน์ในการพิจารณาประเมินคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ สอดคล้องกับหลักการทางวิชาการที่เป็นสากล ซึ่งจะเป็นการอำนวยความสะดวกทั้งแก่ผู้จัดเตรียมเอกสาร ผู้ประเมิน และเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง ลดอุปสรรคของงานในหน้าที่กำกับดูแลวัคซีนที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในด้านนี้เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและเป็นไปตามหลักสากล โดยเป็นการสร้างความเข้าใจที่ถูกต้องและเป็นการเอื้อประโยชน์และความสะดวก ตลอดจนสามารถลดข้อโต้แย้งที่อาจมีขึ้นในการปฏิบัติงานระหว่างเจ้าหน้าที่กันเองและกับผู้ประกอบการและผู้เกี่ยวข้องในเรื่องนี้ เป็นการสร้างความชัดเจนในการเรียกเอกสารหลักฐานประกอบคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงให้เกิดความโปร่งใสได้อย่างเป็นรูปธรรมในการดำเนินการตามหลักการที่ถูกต้อง และตามหลักการทางวิชาการที่เป็นไปตามมาตรฐานสากล

ข้อเสนอแนะ

1. การพัฒนาหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ขึ้นเป็นการเฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์วัคซีน โดยอ้างอิงตามแนวทางที่พัฒนาขึ้นโดยองค์การอนามัยโลก หรือที่เรียกว่า "Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines" นอกจากจะได้แนวทางการดำเนินการเกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนตามข้อกำหนดที่พัฒนาขึ้นตามหลักการทางวิชาการที่มีความเป็นสากลแล้ว ปัจจัยที่มีความสำคัญเพื่อให้นำไปสู่แนวทางปฏิบัติได้อย่างเป็นรูปธรรมนั้น ยังจะต้องมีการพิจารณานำไปประยุกต์ใช้ในบางประเด็นให้เกิดความเหมาะสม สอดคล้องกับกฎระเบียบของประเทศอีกด้วย

2. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จะต้องจัดทำประกาศาเพื่อให้เกิดการนำไปสู่การปฏิบัติ โดยก่อนการประกาศบังคับใช้เป็นกฎหมาย จะต้องเปิดโอกาสให้ผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องหรืออาจได้รับผลกระทบสามารถเข้าสู่กระบวนการรับฟังข้อคิดเห็นทั้งจากภาครัฐและภาคเอกชน ตามขั้นตอนในการจัดทำกฎหมายลำดับรอง

3. ประเทศที่พัฒนาแล้วโดยส่วนใหญ่จะมีระบบการควบคุมกำกับดูแลในกรณีที่เป็นการจัดแจ้ง หรือ ที่เรียกว่า Notification โดยเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบน้อยหรือไม่มีผลกระทบใดๆต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ซึ่งควรนำมาพิจารณาดำเนินการปรับใช้ตามบริบทของประเทศไทยในอนาคตต่อไปได้ โดยจะเป็นการลดขั้นตอนในการดำเนินการและลดปริมาณงาน สามารถใช้เป็นมาตรการหนึ่งที่มีความสำคัญในการส่งเสริมการทำงานของทางภาครัฐและภาคเอกชนให้มีประสิทธิภาพเพิ่มมากขึ้น

4. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ควรต้องพิจารณาจัดทำประกาศที่เกี่ยวข้องเพิ่มเติมในการจำแนกกลุ่มของคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่สามารถรวมคำขอแก้ไขที่สามารถยื่นในคราวเดียวกันได้

(Grouping variation) เพื่อความสะดวกต่อเจ้าหน้าที่และผู้ประกอบการในการดำเนินการและเป็นการลดระยะเวลาการพิจารณาดำเนินการและปริมาณงานที่ไม่จำเป็นด้วย นอกจากนี้แล้ว แม้ว่าหลักเกณฑ์นี้อาจนำไปปรับใช้เป็นแนวทางการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอื่นๆได้ แต่เนื่องจากยังมีรายละเอียดในบางกรณีที่อาจแตกต่างจากผลิตภัณฑ์วัคซีน จึงควรต้องมีการดำเนินการพัฒนาจัดทำหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอื่นๆแยกเป็นการเฉพาะขึ้นเพื่อให้เกิดความชัดเจนอีกด้วย

5. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ควรต้องมีการพัฒนาเจ้าหน้าที่ให้มีศักยภาพมีความรู้ และมีความเข้าใจที่ถูกต้องในการดำเนินการตามหลักเกณฑ์ที่ประกาศใช้ให้เป็นไปในแนวทางเดียวกัน อีกทั้งควรจัดให้มีการพัฒนาอบรมให้ความรู้แก่ผู้ประกอบการที่เกี่ยวข้องให้สามารถเข้าใจในบริบทที่ถูกต้องในการดำเนินการตามหลักเกณฑ์นี้ เพื่อให้สามารถบริหารจัดการดำเนินการตามขั้นตอนที่เกี่ยวกับการจัดเตรียมเอกสารยื่นคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงได้อย่างมีประสิทธิภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. โอปาร พรหมลิขิต, อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์ และ อุษา ทิสยากร วัคซีน พิมพ์ครั้งที่ 2 กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์นพชัยการพิมพ์; 2558
2. คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุสำหรับมนุษย์ แบบ ASEAN HARMONIZATION
3. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง กำหนดเอกสารหรือหลักฐานการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันตามอาเซียน ลงวันที่ 28 มิถุนายน 2556
4. World Health Organization, Guidelines on Procedures and Data Requirements for Changes to Approved Vaccines. WHO Expert Committee on Biological Standardization, Sixty-fifth Report : WHO Technical Report Series, No. 993, Annex 4
5. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาตามข้อตกลง ASEAN Harmonization Product on Pharmaceutical Registration ลงวันที่ 12 ธันวาคม พ.ศ. 2551
6. กฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. 2555 ลงวันที่ 28 กันยายน พ.ศ. 2554
7. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดคำขอและใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา ลงวันที่ 14 พฤษภาคม พ.ศ. 2556
8. ASEAN Variation Guideline for Pharmaceutical Products, 7.2 Draft July 2012
9. World Health Organization, Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities. WHO Expert Committee on Biological Standardization, Sixty-first Report: WHO Technical Report Series, No. 978, Annex 2
10. World Health Organization, Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products; Adopted at ECBS 1991, TRS No. 822, Annex 2
11. World Health Organization, Regulation and licensing of biological products in countries with newly developing Regulatory Authorities; Adopted at ECBS 1994; TRS No 858, Annex 1