

เอกสารวิชาการ

เรื่อง

แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มี
ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ
(Regulatory Guidance on Provisional Approval
for medicinal products)

โดย

นางสาว คิวพร สกุลภักดี

กลุ่มกำกับดูแลก่อนออกสู่ตลาด

กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

พุทธศักราช ๒๕๖๓

คำนำ

แนวโน้มการพัฒนาด้านเทคโนโลยีสารสนเทศในปัจจุบันก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว ส่งผลให้ในแต่ละปีมีผลิตภัณฑ์ยาใหม่ถูกคิดค้นออกมาอย่างมากมายเพื่อต่อต้านโรคต่างๆ มุ่งหวังเพื่อช่วยพัฒนาคุณภาพ และช่วยชีวิตของผู้ป่วยมากขึ้นตามแนวโน้มของการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาที่มีอย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามในการป้องกัน รักษา ปัญหาสุขภาพของประชาชน อาจมีเหตุการณ์ฉุกเฉินด้านสุขภาพที่ไม่คาดคิดเกิดขึ้น เช่น ภาวะของโรคระบาดร้ายแรง หรือโรคหรือสภาวะ ที่ยังคงเป็นปัญหาต่อสุขภาพของประชาชนและยังไม่มียาใดในปัจจุบันสามารถแก้ปัญหาได้

หน่วยงานกำกับดูแลด้านอาหารและยาของแต่ละประเทศ มุ่งมั่นเพื่อพัฒนาแนวทางต่างๆ สำหรับการพิจารณาอนุญาตผลิตภัณฑ์ยาใหม่ๆ ที่มุ่งหวังเพื่อป้องกัน บำบัด บรรเทา รักษา โรคหรือสภาวะรุนแรงต่างๆ ด้านสุขภาพ เพื่อให้เข้าถึงประชาชน เพื่อย่นย่อระยะเวลาในกระบวนการพิจารณาอนุญาตให้เหลือน้อยที่สุด โดยใช้เอกสารหลักฐานเท่าที่จำเป็น แต่เต็มไปด้วยความโปร่งใส ตรวจสอบได้ โดยใช้เอกสารหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์ดังกล่าวมีประสิทธิภาพในการรักษาและมีความปลอดภัยที่เหนือกว่าความเสี่ยงใดๆ ในด้านสุขภาพ รวมไปถึงกระบวนการติดตาม และทบทวนข้อมูลความปลอดภัย ตลอดอายุการใช้งานของผลิตภัณฑ์ยา

ด้วยบทบาทการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพนั้น เป็นความรับผิดชอบของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ที่มุ่งหมายให้ประชาชนได้รับผลิตภัณฑ์ยา ที่มีประสิทธิภาพ และความปลอดภัยในการรักษาอย่างแท้จริง การเตรียมความพร้อมในเรื่อง แนวทาง หลักเกณฑ์ และบุคลากร ในการรับมือกับ การพิจารณาผลิตภัณฑ์ยาใหม่ๆ ที่จะเกิดขึ้นนั้นมีความจำเป็นอย่างยิ่ง

สำหรับแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยามีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ มีส่วนสำคัญอย่างยิ่งที่จะสร้างความชัดเจน และความเข้าใจในแนวทางการพิจารณาอนุญาตผลิตภัณฑ์ยาใหม่ เพื่ออนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราว สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มุ่งหวังเพื่อตอบสนองต่อสถานการณ์สภาวะหรือโรคร้ายแรง ที่จะใช้ในการแก้ไขปัญหาสถานการณ์ฉุกเฉินในสังคม ด้วยเหตุนี้ ผู้จัดทำจึงได้วิเคราะห์แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยามีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ ของประเทศออสเตรเลีย สหรัฐอเมริกา และกลุ่มสหภาพยุโรป ซึ่งได้รับการยอมรับว่าเป็นหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ที่รัดกุม เพื่อจัดทำแนวทาง และประยุกต์ใช้สำหรับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทยในอนาคตต่อไป

ผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่าเอกสารนี้จะเป็นประโยชน์สำหรับผู้อ่านตามสมควร หากมีข้อผิดพลาดในเอกสารประการใดผู้เขียนขออนุญาตขอความผิดพลาดนั้น และขออภัยมา ณ ที่นี้

บทสรุปผู้บริหาร

แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ เป็นแนวทางในการพิจารณาผลิตภัณฑ์ยาที่มุ่งหวังสำหรับการแก้ไขปัญหายาคุณภาพ ในสถานการณ์ที่มีสภาวะหรือโรคร้ายแรงที่ยังไม่มีผลิตภัณฑ์ใดใช้ได้ผล แนวทางนี้จึงจำเป็นอย่างมากเนื่องจากสามารถช่วยลดระยะเวลาในการพิจารณาอนุญาต อีกทั้งเป็นการเร่งให้ผลิตภัณฑ์ยาที่จำเป็นเข้าถึงประชาชนได้อย่างรวดเร็ว นอกจากนี้แนวทางการพิจารณานี้ยังเต็มไปด้วยความโปร่งใส ตรวจสอบได้ และน่าเชื่อถือเนื่องจากมีหลักฐานข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาอย่างชัดเจน ปัจจุบันแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จมีใช้อย่างแพร่หลายในหลายประเทศ อันได้แก่ ประเทศสหรัฐอเมริกา – US Food and drug administration (USFDA), กลุ่มสหภาพยุโรป – European medicines agency (EMA) และ ประเทศออสเตรเลีย – The Therapeutic Goods Administration (TGA) แต่อย่างไรก็ตามสำหรับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทย แนวทางการดูแลผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ ยังไม่มีหลักเกณฑ์รองรับที่ชัดเจน ดังนั้น เพื่อการสร้างหลักเกณฑ์ และ/หรือ แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จที่ชัดเจนสำหรับประเทศไทยในอนาคตนั้น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่งเป็นหน่วยงานหลักที่รับผิดชอบในการกำกับดูแลและควบคุมผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศไทย จึงมีหน้าที่ในการจัดวางหลักเกณฑ์การดูแลผลิตภัณฑ์ยาในช่องทางดังกล่าว และกำกับดูแลตลอดอายุของผลิตภัณฑ์เหล่านั้นให้มีคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยอย่างสูงสุดต่อผู้บริโภค

เอกสารทางวิชาการฉบับนี้ได้จัดทำขึ้นเพื่อพัฒนาแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ ในประเทศไทย โดยการวิเคราะห์จากแนวทางการปฏิบัติงานจากประเทศที่มีการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพที่เข้มแข็งและเป็นผู้ริเริ่ม ได้แก่ กลุ่มสหภาพยุโรป ประเทศสหรัฐอเมริกา และ ประเทศออสเตรเลีย โดยรวบรวมหลักเกณฑ์ในประเทศต่างๆ เข้าไว้ด้วยกันและมาประยุกต์ใช้สำหรับประเทศไทย

อย่างไรก็ตามสำหรับการดำเนินการในขั้นถัดไปของแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จดังกล่าว จำเป็นจะต้องอาศัยการหารือร่วมกับ เจ้าหน้าที่ผู้บริหาร ผู้เชี่ยวชาญ ตลอดจนผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องทั้งหลาย เพื่อปรับปรุงและแก้ไขข้อบกพร่องที่อาจจะพบได้ รวมไปถึงการนำแนวทางมาประยุกต์ใช้กับ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทย อย่างเหมาะสมรัดกุม ให้สามารถคุ้มครองผู้บริโภคได้อย่างเหมาะสมและมีประสิทธิภาพต่อไป

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	ก
บทสรุปสำหรับผู้บริหาร	ข
สารบัญ	ค
สารบัญภาพ	ง
สารบัญตาราง	ง
บทที่ ๑ บทนำ	๑
- ความเป็นมา	๑
- วัตถุประสงค์	๔
- ขอบเขตการศึกษาวิจัย	๕
- นิยามศัพท์	๕
- ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	๖
บทที่ ๒ การทบทวนวรรณกรรม การขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional approval) ของต่างประเทศ	๗
- แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (US Food and drug administration: USFDA)	๙
- แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จของหน่วยงานควบคุมยาในสหภาพยุโรป (European medicines agency: EMA)	๑๔
- แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จของหน่วยงาน TGA ประเทศออสเตรเลีย (The Therapeutic Good Administration: TGA)	๒๐
- แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จของประเทศไทย	๒๓
บทที่ ๓ วิธีการศึกษา	๒๔
บทที่ ๔ ผลการศึกษา	
- การพัฒนาแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ	๒๕
- แนวทางการขึ้นทะเบียน	๒๖
- คุณสมบัติของยาที่สามารถขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional Approval)	๒๗
- กระบวนการพิจารณาทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จสำหรับประเทศไทย	๒๘

บทที่ ๕ บทสรุปและข้อเสนอแนะ
บรรณานุกรม
นิยามศัพท์

หน้า
๓๑
๓๒
๓๔

สารบัญภาพ

ภาพ	หน้า
๑. กระบวนการพัฒนายา	๑
๒. แนวทางการพิจารณาทะเบียนตำรับยาแบบเร่งด่วน ๔ ช่องทางขององค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา	๑๒
๓. กระบวนการพิจารณาอนุญาต Provisional approval	๒๘

สารบัญตาราง

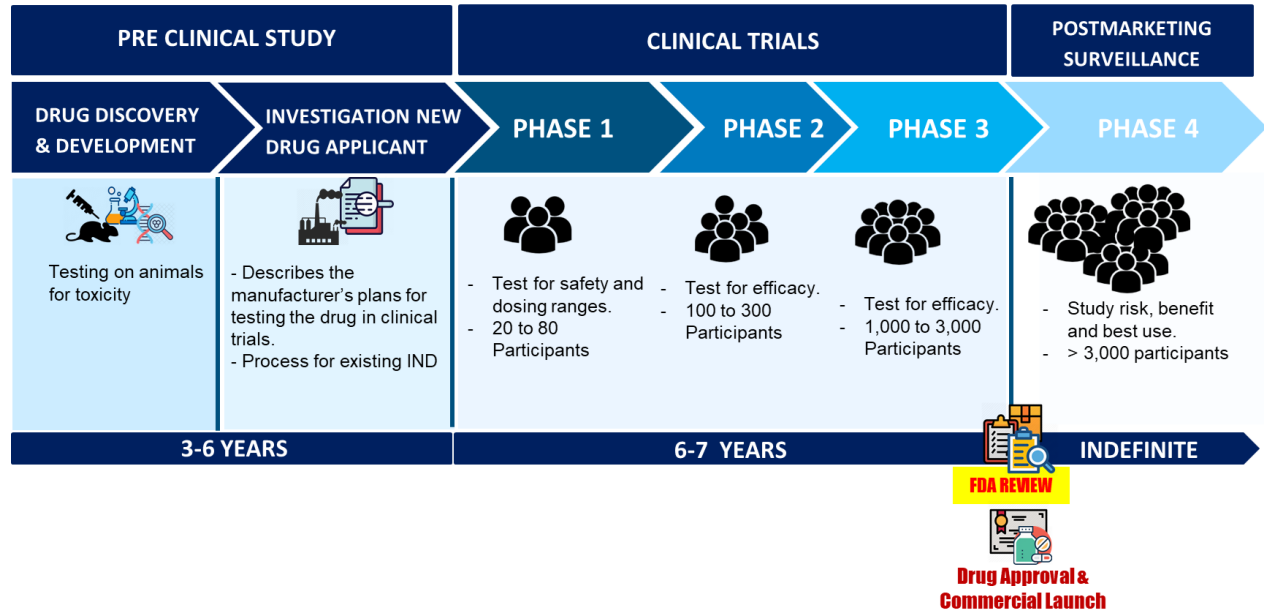
ตาราง	หน้า
๑. จำนวนประชากรและระยะเวลาในศึกษาทางคลินิก	๓

บทที่ ๑ บทนำ

ความเป็นมา

ปัจจุบันการวิจัยและพัฒนาด้านอุตสาหกรรมยานั้นมีความก้าวหน้าอย่างกว้างขวาง ส่งผลให้มีการคิดค้นผลิตภัณฑ์ใหม่ ยาใหม่ สารเคมีใหม่ ออกมาอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาใหม่บางชนิดที่มีแนวโน้มที่จำเป็นต้องใช้เพื่อ วินิจฉัย บรรเทา ป้องกัน หรือรักษาโรคในกรณีเร่งด่วน สำหรับการแก้ปัญหาสาธารณสุขของประเทศ หรือปัญหาสุขภาพของประชาชน หรือเป็นยาที่ใช้รักษาโรคร้ายแรงที่เป็นอันตรายต่อชีวิต

อย่างไรก็ตาม ในการพิจารณาทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันจำแนกตามประเภทยาใหม่ของ กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยานั้น ระบุรายละเอียดเอกสารที่ต้องยื่นในการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) ตาม ASEAN HARMONIZATION^{๑,๒} กำหนดให้มีการส่งข้อมูลการวิจัยทางคลินิก (Clinical study) อย่างเต็มรูปแบบ ซึ่งผลการศึกษาสำหรับการวิจัยทางคลินิกเต็มรูปแบบนั้นต้องใช้ระยะเวลาในการรวบรวมข้อมูลอย่างน้อย ๑๐-๑๕ ปี เพื่อให้มีหลักฐานอ้างอิงถึงการศึกษาในสัตว์ทดลองมากพอ รวมทั้งข้อมูลความเป็นพิษ (Toxicity) จนมีความแน่ใจว่ายาใหม่ (New Drugs) ดังกล่าวมีความปลอดภัย (Safety) เพียงพอ การวิจัยยาทางคลินิกแบ่งเป็น ๔ ระยะ (Phase) มีรายละเอียดดังต่อไปนี้



ภาพที่ ๑ กระบวนการพัฒนายา ระบุรายละเอียดและระยะเวลาการวิจัยยาทางคลินิก (Clinical study) และกลุ่มจำนวนประชากรที่ใช้ในการวิจัยทางคลินิก

ที่มา: ผู้ศึกษา

ระยะที่ ๑

หลังจากมีการทดลองในห้องปฏิบัติการ และค้นคว้าวิจัยในสัตว์ทดลอง การศึกษาความปลอดภัย (Safety) ในระยะที่ ๑ ถือได้ว่าเป็นขั้นตอนเริ่มต้นของการพัฒนายา และวัคซีนที่มีการศึกษาในมนุษย์ โดยจะให้ยาแก่อาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน ๒๐ ถึง ๑๐๐ คน และจำเป็นที่จะต้องติดตามอาสาสมัครอย่างใกล้ชิด เพื่อศึกษา การดูดซึม การออกฤทธิ์ การกระจายตัวของยาที่จำเพาะต่อร่างกายมนุษย์ ซึ่งมีความแตกต่างจากสัตว์ทดลอง ปริมาณยาน้อยที่สุดที่ใช้ในการรักษาและขนาดยาที่สูงที่สุดที่สามารถนำมาใช้ได้โดยไม่มีภาวะข้างเคียง (Side Effects) รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse Drug Reaction : ADR) ต่างๆ ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาในขนาดที่แตกต่างกัน ดังนั้นจากระยะนี้จะเป็นได้ว่าความปลอดภัย (Safety) ในการพัฒนายาเป็นสิ่งที่มีความจำเป็นอย่างยิ่ง โดยจะใช้เวลาประมาณ ๒ เดือนในการทดสอบต่าง ๆ สุดท้ายจะมียาเพียงร้อยละ ๗๐ เท่านั้นที่สามารถผ่านการวิจัยระยะนี้ไปได้

ระยะที่ ๒

ยาที่ผ่านระยะที่ ๑ ได้แล้วจะได้รับการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา (Efficacy) และอาการไม่พึงประสงค์จากยาในระยะสั้นที่อาจเกิดขึ้นได้ของยาในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรค เพื่อหาขนาดยา (Dose) ที่เหมาะสมต่อการรักษาในโรคนั้นๆ ในระยะนี้จะใช้เวลาตั้งแต่เดือนจนถึง ๒ ปี และต้องมีผู้ป่วยที่มากเพียงพอต่อการศึกษา ซึ่งบางครั้งอาจต้องมีอาสาสมัครมากกว่า ๑๐๐ คน เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ของยาที่เหมาะสมต่อการรักษาโรค เมื่อสิ้นสุดการศึกษาจะมียาเพียงประมาณร้อยละ ๓๓ ที่จะสามารถพัฒนาต่อไปได้

ระยะที่ ๓

การศึกษาในระยะนี้จะทำในกลุ่มผู้ป่วยในโรคที่สนใจมากขึ้นกว่าระยะที่ ๒ โดยใช้อาสาสมัครในการวิจัยตั้งแต่ ๓๐๐ ถึง ๓๐๐๐ คน และต้องใช้เวลาหลายปีในการศึกษาในระยะนี้ โดยเฉลี่ยประมาณ ๑ - ๔ ปี บางครั้งการศึกษาในระยะนี้อาจเป็นการวิจัยขนาดใหญ่ที่ให้อาสาสมัครจำนวนมากในหลายๆประเทศทั่วโลก รวมทั้งการเปรียบเทียบกับยาหลอก หรือยามาตรฐานที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน และการทดสอบปฏิกิริยาต่อกันของยา (Drug interaction) เมื่อใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น เพื่อให้ได้ทราบถึงประโยชน์ทางการรักษาที่แท้จริงของยา และอาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse Drug Reaction: ADR) ที่อาจเกิดขึ้นได้ในระยะยาว บางครั้งอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดได้น้อยมาก แต่มีความรุนแรงถึงชีวิต หรือ อาการไม่พึงประสงค์จากยาชนิดร้ายแรง (Serious Adverse Drug Reaction :Serious ADR) เนื่องจากการที่มีอาสาสมัครไม่เพียงพอ และใช้ระยะเวลาศึกษาสั้นเกินไปทำให้ไม่ทราบถึงผลที่ตามมาได้อย่างครบถ้วน จากการศึกษาพบว่าเมื่อสิ้นสุดระยะนี้จะมียาเพียงร้อยละ ๒๕-๓๐ ที่จะนำไปขึ้นทะเบียนยาเพื่อวางจำหน่ายในท้องตลาดต่อไป

ระยะที่ ๔

เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า post-marketing surveillance study เป็นระยะการศึกษาหลังจากที่ยาได้รับการขึ้นทะเบียนแล้ว และยามีกារวางจำหน่ายในท้องตลาด การศึกษาทางคลินิกในระยะนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา (Efficacy) อาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse Drug Reaction : ADR) และความเป็นพิษของยา (Toxicity) ในผู้ป่วยที่มีจำนวนมากขึ้นและใช้ยาเป็นระยะเวลานานขึ้น หรือศึกษาประสิทธิผลเพิ่มเติมในข้อบ่งใช้ยา (Indication) อื่นๆ นอกเหนือจากที่ได้กำหนดไว้ในการศึกษาขึ้นทะเบียนยา รวมทั้งอาจขยายการศึกษาไปยังกลุ่มประชากรอื่นที่ยังไม่เคยศึกษามาก่อน ในการศึกษาของระยะนี้จะเป็นการติดตามผลที่ได้จากการใช้ยาในท้องตลาดว่ามีอันตรายในการใช้ยาระยะยาวหรือไม่ ซึ่งบางครั้งผลกระทบที่เกิดขึ้นอาจใช้เวลายาวนานหลายปีจึงจะปรากฏให้เห็น หากมีอาการไม่พึงประสงค์จากยาชนิดร้ายแรง (Serious Adverse Drug Reaction : Serious ADR) ยาเหล่านั้นก็อาจถูกถอนออกจากทะเบียนยาและห้ามใช้ต่อไปได้เช่นกัน

รายละเอียดของระยะเวลา และจำนวนประชากรที่ใช้ในการวิจัยทางคลินิก (Clinical Study) นั้น สามารถสรุปเป็นตารางได้ดังนี้

ระยะศึกษา	ระยะเวลา	ผู้เข้าร่วมการศึกษา	วัตถุประสงค์
ระยะที่ ๑	หลายเดือน ถึง ๑ ปี	อาสาสมัครสุขภาพดี ๒๐-๑๐๐ คนหรือผู้ที่เป็นโรค	ความปลอดภัย (Safety) และขนาดยา (Dose)
ระยะที่ ๒	หลายเดือน ถึง ๒ ปี	ผู้ที่เป็นโรค มากกว่า ๑๐๐ คนตามเงื่อนไข	ประสิทธิภาพ (Efficacy) และผลข้างเคียง (Side effects)
ระยะที่ ๓	๑ ปี ถึง ๔ ปี	อาสาสมัคร ๓๐๐-๓๐๐๐ คนที่เป็นโรคตามเงื่อนไข	ประสิทธิภาพ (Efficacy) และติดตามอาการไม่พึงประสงค์ (Adverse Drug Reaction : ADR)
ระยะที่ ๔	ตลอดอายุขัยของผลิตภัณฑ์ยา (Medicinal products)	อาสาสมัครมากกว่า ๓,๐๐๐ คนที่เป็นโรค	ติดตามความปลอดภัย (Safety) และประสิทธิภาพของยา (Efficacy)

ตารางที่ ๑ จำนวนประชากรและระยะเวลาในการศึกษาทางคลินิก แสดงข้อมูลจำนวนประชากรและระยะเวลาในแต่ละระยะของการศึกษาทางคลินิก

จากข้อมูลรายละเอียดแสดงการศึกษาทางคลินิกข้างต้น แสดงให้เห็นว่าในการเก็บรวบรวมข้อมูลต่างๆเพื่อประกอบการขอขึ้นทะเบียนตำรับยานั้นใช้เวลานาน ส่งผลให้ผลิตภัณฑ์ยา ที่มีความจำเป็นต้องใช้เพื่อวินิจฉัย บรรเทา ป้องกัน หรือรักษาโรค กรณีเร่งด่วน สำหรับการแก้ไขปัญหาสาธารณสุขของประเทศ หรือปัญหาสุขภาพของประชาชน หรือเป็นยาที่ใช้รักษาโรคร้ายแรงที่เป็นอันตรายต่อชีวิตนั้น เข้าถึงประชาชนล่าช้า

เพื่อช่วยลดระยะเวลาในการเข้าถึงยาของประชาชน สนับสนุนการขับเคลื่อนเศรษฐกิจ และความมั่นคงทางยาของประเทศตามนโยบายของรัฐบาล ส่งเสริม สนับสนุนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาใหม่ ให้ความถูกต้องเป็นไปตามหลักวิชาการ การขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional Approval) นั้น เป็นช่องทางที่มีประโยชน์ เนื่องจากเป็นการเปิดโอกาสให้ผู้รับอนุญาตสามารถทำการศึกษา และส่งรายงานผลการศึกษาทางคลินิก ควบคู่ไปกับการพิจารณาทะเบียนตำรับยา ซึ่งครอบคลุมผลิตภัณฑ์ยา ได้แก่ ยาใหม่ หรือ ยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ ยาที่ใช้ในการรักษาโรคร้ายแรงที่เป็นอันตรายต่อชีวิต ยาที่มีผลการรักษาทางคลินิกที่ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาเดิมที่มีอยู่ ยารักษาโรคขั้นสูงที่สำคัญ โดยต้องมีแผนการส่งข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่ครอบคลุม และต้องมีผลการประเมินว่าผลิตภัณฑ์นั้น เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีประโยชน์มากกว่าโทษในการรักษา กล่าวคือผู้รับอนุญาตสามารถยื่นผลการศึกษาข้อมูลทางคลินิกใน ระยะ ๒ มาประกอบการพิจารณาค่าขอทะเบียนก่อน พร้อมแผนการศึกษาทางคลินิกใน ระยะ ๓ ซึ่งครอบคลุมถึงข้อมูล ด้านคุณภาพ (Quality) ประสิทธิภาพ (Efficacy) และความปลอดภัย (Safety) เบื้องต้นในขั้นแรก หลังจากได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวแล้วจึงส่งรายงานผลการศึกษาทางคลินิกใน Phase ๓ ตามแผนการส่งรายงานผลการศึกษาทางคลินิกที่ยื่นไว้ในตอนแรก

กระบวนการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional Approval) นั้น ช่วยลดระยะเวลาในการเข้าถึงยาของผู้ป่วยอย่างน้อย ๒ ปี เมื่อเทียบกับช่องทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบปกติ อีกทั้งยังเป็นการเปิดช่องทางการขึ้นทะเบียนที่โปร่งใส ตรวจสอบได้ และน่าเชื่อถือ เนื่องจากมีหลักฐานวิชาการ และแผนการศึกษาทางคลินิกเป็นที่ประจักษ์ประกอบการพิจารณาทะเบียนตำรับยาที่จะได้รับอนุญาตนั้น จะมีอายุชั่วคราวเป็นเวลา ๒ ปี ซึ่งผู้รับอนุญาตสามารถขอขยายอายุของทะเบียนนี้ได้ ครึ่งละ ๒ ปีเมื่อมีข้อมูลทางคลินิกครบถ้วนถูกต้องตามแผนการศึกษาทางคลินิก ทั้งนี้ผู้รับอนุญาตสามารถขอขยายอายุทะเบียนตำรับยาชั่วคราวดังกล่าวได้สูงสุดรวมไม่เกิน ๖ ปี และเมื่อมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกครบถ้วนเต็มรูปแบบนั้น สามารถยื่นขอเปลี่ยนผ่านทะเบียน (Transition) เป็นการขึ้นทะเบียนแบบเต็มรูปแบบได้

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional Approval) สำหรับส่งเสริมการค้ากับดูแลผลิตภัณฑ์ยาใหม่ ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ขอบเขตการศึกษาวิจัย

ดำเนินการศึกษาแนวทางการจัดการสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional Approval) ของหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพของต่างประเทศที่มีความรัดกุม และประกาศให้ใช้แล้ว รวมถึงสถานการณ์การดำเนินงานของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาปัจจุบันที่ทำหน้าที่เป็นหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาประเทศไทยในผลิตภัณฑ์ยาใหม่ เพื่อนำมาวิเคราะห์ เปรียบเทียบ และจัดทำแนวทางสำหรับประเทศไทย

นิยามศัพท์ และอักษรย่อภาษาอังกฤษ

นิยามศัพท์ที่มีใช้ในรายละเอียดเอกสารวิชาการ เรื่อง แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Regulatory Guidance on Provisional Approval for medicinal products) ส่วนหัวข้อ นิยามศัพท์ [๑] รายละเอียดตามภาคผนวก ๑ และรายการอักษรย่อภาษาอังกฤษที่ใช้ มีดังต่อไปนี้

รายการอักษรย่อ (list of Acronyms)

A	
API(s)	Active Pharmaceutical Ingredients
ASEAN	Association of South East Asian Nations
E	
EC	European Commission
EMA	European Medicines Agency
EU	European Union
F	
FDA	Food and Drug Administration
G	
GCP	Good Clinical Practices
GMP	Good Manufacturing Practice
I	
ICH	International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
P	
PIC	Pharmaceutical Inspection Convention
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

R	
RA	Regulatory Authority
W	
WHO	World Health Organization

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

๑. ผู้รับอนุญาตสามารถยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาและได้รับอนุมัติเป็นการชั่วคราว คู่ขนานไปกับการศึกษาและส่งผลรายงานการศึกษาทางคลินิกตามแผนที่ได้ส่งให้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในเบื้องต้น เพื่อช่วยให้ยาเข้าถึงประชาชนได้เร็วขึ้น เมื่อเทียบกับกระบวนการพิจารณาอนุญาตแบบปกติ

๒. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยามีแนวทางการพิจารณาอนุญาตทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวเมื่อผลิตภัณฑ์ยามีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional approval) ที่มีความชัดเจนโปร่งใสรตรวจสอบได้ มีหลักฐานเป็นที่ประจักษ์ และมีมาตรฐานเทียบเท่ากับกับแนวทางการพิจารณาในต่างประเทศ

บทที่ ๒

การทบทวนวรรณกรรมการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional approval) ของต่างประเทศ

ความต้องการผลิตภัณฑ์ยาใหม่ในระยะเวลาที่รวดเร็ว และความคาดหวังว่าผลิตภัณฑ์ยานั้นจะไม่มีความเสี่ยงเลย เป็นเรื่องที่ต้องตระหนักอย่างมากสำหรับองค์การอาหารและยาในบทบาทการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาใหม่ๆ สำหรับการลดขั้นตอนในกระบวนการพิจารณาอนุญาตทะเบียนตำรับยา แต่ต้องคำนึงถึง ผลประโยชน์และความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาใหม่นั้น

ปัจจุบันมีการกำหนดหลักเกณฑ์ในการดำเนินงานของ แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional approval) แล้ว ซึ่งเป็นที่นิยมอย่างแพร่หลายในองค์การอาหารและยาหรือหน่วยงานกำกับดูแลอาหารและยาในหลายประเทศ ได้แก่ หน่วยงาน TGA ของประเทศออสเตรเลีย องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา และ สหภาพยุโรป EMA^๕ อย่างไรก็ตาม เอกสารวิชาการเล่มนี้ได้รวบรวมแนวทางการปฏิบัติงานของ แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional approval) จากหน่วยงานกำกับดูแลอาหารและยาในหลายประเทศดังกล่าวข้างต้น โดยเราจะมุ่งสนใจไปที่ภาพรวมแนวคิด วัตถุประสงค์ กระบวนการทำงาน และแนวทางการพิจารณาทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จในหน่วยงานกำกับดูแลประเทศนั้นๆ^{๓,๔} เพื่อนำมาประยุกต์ใช้เป็นหลักเกณฑ์และแนวทางของประเทศไทย เนื่องจากแนวทางดังกล่าวนั้นช่วยให้ผู้รับอนุญาตสามารถส่งผลการศึกษาทางคลินิกที่ยังไม่แล้วเสร็จมาใช้ประกอบการยื่นขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวได้และใช้เอกสารหลักฐานที่มีความจำเป็นน้อยที่สุด เพื่อให้ผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวปล่อยสู่ท้องตลาดเร็วที่สุด อย่างไรก็ตามในการอนุมัติทะเบียนตำรับยากรณีที่มีผลิตภัณฑ์ยานั้นมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ ทะเบียนตำรับยาดังกล่าวที่ได้รับการอนุมัติจะได้แบบชั่วคราวและมีเงื่อนไข เนื่องจากในการตัดสินใจพิจารณาจะขึ้นอยู่กับข้อมูลความปลอดภัยที่มีอยู่อย่างจำกัด^๕ ซึ่งบางครั้งอาจไม่เพียงพอต่อการพิจารณา และควรเป็นสิ่งที่หน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยานั้นต้องคำนึงถึงอย่างยิ่ง

ในปี ๒๕๓๖ กลุ่มสหภาพยุโรปเริ่มใช้แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบมีข้อยกเว้น exceptional circumstances (ECs) ซึ่งเป็นการอนุมัติให้สามารถจำหน่ายยาออกสู่ตลาดได้เร็วขึ้นแม้ว่ายาเหล่านั้นยังไม่มีข้อมูลเชิงประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ครบสมบูรณ์ เนื่องจากมีเหตุผลทางจริยธรรมที่ต้องให้มียาใช้ทันการณกับโรคบางอย่างที่มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องใช้ยา^๖ แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ทำการวิจัยต้องส่งเอกสารคำรับรองถึงการดำเนินการศึกษาเพิ่มเติมหลังจากได้รับอนุมัติทางการตลาด ภายใต้ข้อผูกพันเฉพาะ (specific obligations) ภายใต้กฎระเบียบนี้ เป็นผลให้มียากำพร้าจำนวนมากได้รับอนุมัติตามแนวทางข้างต้น และมีการขยายขอบเขตของแนวทางนี้เพื่อใช้ในการอนุมัติทะเบียนตำรับยาที่มีความจำเป็น อาทิเช่น ยารักษาโรคเอดส์ (AIDS) และในช่วงปี ๒๕๔๓ โดยประมาณ คณะกรรมาธิการสหภาพยุโรปมีการประชุมหารือ^๗ เพื่อชี้แจงหลักเกณฑ์ที่แน่ชัดในเรื่อง

ช่องทางการอนุมัติทะเบียนตำรับยาสำหรับยาที่มีข้อยกเว้น เพื่อที่จะไม่ต้องมีการยื่นข้อมูลเพิ่มเติมภายหลัง^{๖,๗} และกำหนดระเบียบเพิ่มเติมสำหรับแนวทางการดำเนินงานเพื่อให้มีความชัดเจนมากขึ้น จึงเกิดเป็นแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional approval) มาทดแทน แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบมีข้อยกเว้น exceptional circumstances (ECs) เพื่อให้แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับโรคหรือสภาวะร้ายแรงที่มีความจำเป็นอย่างยิ่ง เป็นไปอย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพมากขึ้น แม้ว่าแนวทางกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาแบบเร่งด่วนทั้งสองช่องทางนี้ จะมีข้อกำหนดให้ส่งคำรับรองรายงานการติดตามความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาล้างจำหน่ายสู่ท้องตลาดเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาที่ขึ้นทะเบียนในช่องทางปกติ แต่แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบมีข้อยกเว้น exceptional circumstances (ECs) นั้น เป็นแนวทางที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ไม่สามารถส่งข้อมูลด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัยให้กับหน่วยงานกำกับดูแลอาหารและยาได้^๘ ในขณะที่แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional approval) นั้น มีข้อกำหนดที่ดีกว่า คือ ให้ผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ส่งข้อมูลการศึกษาที่ครอบคลุมน้อยที่สุดแต่ต้องแสดงเอกสารหลักฐานว่าผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวนั้นมีข้อมูลประสิทธิภาพด้านประโยชน์ที่เหนือกว่าความเสี่ยงทั้งปัจจุบัน และแผนการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตอย่างเคร่งครัด^๙

โดยเราจะมุ่งเน้นความสนใจไปที่แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional approval) ซึ่งมีข้อมูลด้านความปลอดภัยที่จำเป็นอย่างครบถ้วน และน่าเชื่อถือ โดยทั่วไปแนวทางนี้นั้นจะนิยมใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ยา ที่สามารถตอบสนองต่อความต้องการทางการแพทย์ในกรณีที่ไม่มียาใดในปัจจุบันสามารถใช้การรักษาในข้อบ่งใช้ดังกล่าวได้ ดังต่อไปนี้

๑. โรคร้ายแรงที่ส่งผลให้เกิดการเสียชีวิตหรือเป็นเหตุของการทุพพลภาพ
๒. ยาที่ต้องใช้สำหรับสถานการณ์ฉุกเฉิน
๓. ยาที่ถูกจัดให้เป็นยากำพร้า

ใจความสำคัญของพิจารณาทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional approval) นั้น ก็คือลดระยะเวลาในการเข้าถึงผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวตามความจำเป็นข้างต้นของประชาชน^{๑๐} โดยการลดขั้นตอนกระบวนการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยา และเพิ่มความเร็วในการพิจารณาอนุญาต ซึ่งสองขั้นตอนนี้เป็นหัวใจสำคัญของแนวทางการขึ้นทะเบียนทั้งหมดที่กล่าวมาข้างต้น^{๑๑}

แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional approval) นั้น เริ่มมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องมาตั้งแต่ปี ๒๕๔๘ อย่างไรก็ตาม สิ่งที่ต้องคำนึงถึงตลอดกระบวนการพิจารณา คือ การจัดให้มีการทบทวน ติดตามหลังผลิตภัณฑ์ยานั้นได้รับอนุญาตในทุกขั้นตอน^{๑๒} และควรจัดประเภทของการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวให้เป็นแบบ “ชั่วคราว” หรือที่เรียกว่า “Provisional approval”^{๑๓} ดังนั้น แนวทางนี้จึงกลายเป็นแนวทางการพิจารณาที่เน้นถึงความต่อเนื่องของการพูดคุยและติดตาม ตลอดกระบวนการของการขึ้นทะเบียนตำรับยา ระหว่างผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์, เจ้าหน้าที่ผู้พิจารณาผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าว, ผู้เชี่ยวชาญ และประชาชนผู้ใช้จ่าย ตั้งแต่เริ่มต้นยื่นคำขอขึ้น

ทะเบียนผลิตภัณฑ์ยา ไปจนผลิตภัณฑ์ยานั้นได้รับอนุญาต และยังคงต้องติดตามเก็บข้อมูลความปลอดภัยภายหลัง การขาย ไปจนตลอดของอายุผลิตภัณฑ์ยา ในรูปแบบการประเมินผลของประสิทธิผล ด้านประโยชน์และความ เสี่ยงอย่างสม่ำเสมอ

ข้อแตกต่างแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทาง คลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional approval) และแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบปกติคือ Provisional approval จะได้รับการอนุญาตให้มีทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราว และมีอายุทะเบียนตำรับยาจำกัดที่สั้นกว่า ทะเบียนตำรับยาที่ได้รับอนุญาตในช่องทางปกติ แต่อย่างไรก็ตาม ผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ สามารถยื่น ขอขยายอายุทะเบียนตำรับยาดังกล่าวได้หลังจากที่มีการส่งข้อมูลการประเมินผลด้าน ประโยชน์และความเสี่ยง อย่างต่อเนื่องตามแผนที่ได้ให้ไว้กับหน่วยงานกำกับดูแลด้านอาหารและยา^{๑๔}

๑. แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยามีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้ว เสร็จขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (US Food and drug administration: USFDA)^{๑๕}

แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยามีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้ว เสร็จขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (US Food and drug administration: USFDA) มีวัตถุประสงค์ หลักคือ ช่วยเพิ่มความมั่นใจในผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับอนุญาต เพื่อ ป้องกัน หรือ การรักษาโรคหรือสภาวะร้ายแรงนั้น สามารถตรวจติดตาม และสรุปข้อมูลประสิทธิผล ในประโยชน์ของการบำบัดรักษาที่เหนือกว่าความเสี่ยงของ ผลิตภัณฑ์ยานั้น โดยมุ่งเน้นไปที่ผลิตภัณฑ์ยาใหม่ที่สามารถใช้ในการป้องกัน บำบัด บรรเทา หรือรักษาโรค หรือ สภาวะร้ายแรงโดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีที่ไม่มียาใดที่ได้รับอนุมัติในปัจจุบันนั้นใช้ได้ผล ภายใต้มาตรฐานที่เหมาะสม

กฎระเบียบดังกล่าวเป็นที่น่าสนใจสำหรับผลิตภัณฑ์ยาใหม่ ที่สามารถใช้กับโรค หรือสภาวะร้ายแรงต่อ สุขภาพ หรือผลิตภัณฑ์ยาที่เป็นในสภาวะฉุกเฉิน โดยกำหนดให้ผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ และ ผู้เกี่ยวข้องกับการศึกษาวิจัยในผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าว มีการหารือกับองค์การอาหารและยา เพื่อออกแบบการ ศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีประสิทธิภาพ โดยผู้ป่วยที่จะอยู่ในการศึกษาทางคลินิกนั้นต้องยินยอมและยอมรับความ เสี่ยงหรือผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากการใช้ผลิตภัณฑ์ยาเพื่อการศึกษาทางคลินิกนั้นในการรักษาโรค รวมไปถึงความ เสี่ยงที่อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรง ที่อาจเป็นเหตุให้เกิดการทุพพลภาพ หรือเสียชีวิตได้

องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาได้กำหนดประเภทของการขึ้นทะเบียนแบบเร่งด่วนไว้ ๔ ประเภท ได้แก่ fast track designation, breakthrough therapy designation, accelerated approval, และ priority review designation^{๑๖} เนื่องจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาคะหนักแล้วว่ากระบวนการพัฒนา ผลิตภัณฑ์ยาแบบปกติที่ใช้ได้กับโรคทั่วไปนั้น อาจจะไม่สามารถนำมาใช้กับโรคหรือสภาวะร้ายแรง หรือ ในสภาวะ ฉุกเฉินด้านสุขภาพได้ ซึ่งเป็นเรื่องท้าทายในกระบวนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยา ดังนั้นองค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกาจึงกำหนดให้มีหลักเกณฑ์ที่แน่ชัด เพื่อยืดหยุ่นสำหรับสถานการณ์เหล่านี้และสามารถรับมือกับความ ท้าทายเฉพาะ โรคหรือ สภาวะร้ายแรง หรือสภาวะฉุกเฉินด้านสุขภาพดังกล่าวที่อาจเกิดขึ้นได้

แนวทางการพิจารณาทะเบียนตำรับยาแบบเร่งด่วน (EXPEDITED PROGRAMS)

เป็นแนวทางสำหรับการอนุญาตทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาแบบเร่งด่วน โดยความเร็วในการพิจารณาอนุญาตนั้นขึ้นอยู่กับลำดับความสำคัญของผลิตภัณฑ์ยานั้นๆ แบ่งออกเป็น ๔ แนวทางได้แก่ fast track designation, breakthrough therapy designation, accelerated approval, และ priority review designation โดยการพิจารณาจากเงื่อนไขดังต่อไปนี้

๑. สภาวะร้ายแรง (Serious Condition)

๑.๑ องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาให้นิยามของสภาวะร้ายแรงว่า “...โรค หรือ สภาวะ ที่เกี่ยวข้องกับการเจ็บป่วย ที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานในชีวิตประจำวัน หมายความว่ารวมถึงโรคที่อาจครอบคลุมการเจ็บป่วยในระยะสั้น หรือ ระยะยาวที่เป็นอุปสรรคในการดำรงชีวิต และอาจทำให้เกิดความเสียหายแบบชั่วคราว หรือ ถาวรก็ได้...”

๑.๒ ผลิตภัณฑ์ที่มีผลกระทบต่อเงื่อนไขดังต่อไปนี้

- ผลิตภัณฑ์ที่มีวัตถุประสงค์เพื่อ ปรับปรุงการวินิจฉัย หรือการตรวจสอบสภาพที่ร้ายแรง เพื่อนำไปสู่ผลลัพธ์ที่ดีขึ้น

- ผลิตภัณฑ์ที่มีวัตถุประสงค์เพื่อ บำบัด บรรเทา หรือป้องกันผลข้างเคียง เป็นผลสืบเนื่องจากการรักษา เช่น การติดเชื้อแทรกซ้อนในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

- ผลิตภัณฑ์ที่มีวัตถุประสงค์เพื่อ หลีกเลียง หรือลดอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาที่มีอยู่ เช่น ผลิตภัณฑ์ที่มีพิษต่อหัวใจน้อยกว่ายารักษาโรคมะเร็งที่มีอยู่

- ผลิตภัณฑ์ที่มีวัตถุประสงค์เพื่อ บำบัด บรรเทา หรือป้องกันโรค หรือสภาวะร้ายแรง ที่ช่วยชะลอหรือลดโอกาสที่จะพัฒนาไปสู่สภาวะที่ร้ายแรงกว่า หรือเป็นระยะของโรคที่รุนแรงขั้นสูง

๒. การรักษาที่มีการใช้อยู่ในปัจจุบัน (Available Therapy)

สำหรับวัตถุประสงค์นี้ องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกามุ่งหวังที่จะพิจารณาทะเบียนตำรับยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วและใช้ในการรักษาปัจจุบัน โดยรวมถึง

- ยาใหม่ขออนุญาตทะเบียน โดยมีข้อบ่งชี้เดียวกับยาใหม่ที่ได้รับขออนุญาตแล้วในสหรัฐอเมริกา

- ผลิตภัณฑ์ยากลุ่มยามุ่งเป้าตามข้อกำหนดมาตรฐาน ภายใต้การกำกับดูแลขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา

- ผลิตภัณฑ์ยาจะไม่ได้รับการพิจารณาในช่องทางการพิจารณาแบบเร่งด่วน จนกว่าผลิตภัณฑ์ยานั้นๆ จะส่งข้อมูลแสดงจุดสิ้นสุด หรือ จุดยุติ ของการศึกษาทางคลินิกได้ รวมถึงต้องแสดงข้อมูลประโยชน์ทางคลินิกอย่างเป็นที่ประจักษ์ หลังจากทะเบียนตำรับยาดังกล่าวได้รับอนุญาต

- ผลิตภัณฑ์ยาจะได้รับพิจารณาให้ใช้ช่องทางการพิจารณาแบบเร่งได้ เมื่อพิจารณาแล้วว่ามีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกอย่างจำกัด แต่ผลิตภัณฑ์ยามีความจำเป็นที่ต้องใช้อย่างเร่งด่วน

๓. การรักษาที่ยังไม่มียาใดในปัจจุบันใช้ได้ผล (Unmet Medical Need)

ผลิตภัณฑ์ยาที่สามารถนำมาใช้ในข้อบ่งใช้ที่ยังไม่มีผลิตภัณฑ์ยาใดในปัจจุบันใช้ในข้อบ่งใช้ดังกล่าวได้รวมไปถึง ผลิตภัณฑ์ยาที่กลุ่มประชากรต้องการเพื่อใช้รักษาโรค หรือสภาวะร้ายแรง หรือมีการรักษาที่จำกัด เช่น ผลิตภัณฑ์ยาที่สามารถใช้ในการแก้ปัญหาเชื้อดื้อยาหลายขนาน

๑.๑ ในกรณีที่ไม่มีผลิตภัณฑ์ยาใดที่สามารถนำมาใช้เพื่อรักษาตามข้อบ่งใช้ดังกล่าวได้ ในโรค หรือสภาวะร้ายแรง หรือมีความต้องการทางการแพทย์ที่ไม่แน่นอน

๑.๒ หากมีผลิตภัณฑ์ยาใดที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ ที่สามารถนำมาใช้ได้ จะพิจารณาจาก

- มีหลักฐานทางคลินิกแสดงให้เห็นอย่างชัดเจน แสดงถึงผลลัพธ์ในการรักษาโรค เช่น พบว่าผลิตภัณฑ์ยามีประโยชน์ และ/หรือ อาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้อยู่ปัจจุบัน
- มีหลักฐานทางคลินิกแสดงให้เห็นอย่างชัดเจน แสดงถึงผลลัพธ์ในการรักษาโรค หรือสภาวะร้ายแรงได้ดีกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในปัจจุบัน
- มีหลักฐานทางคลินิกแสดงให้เห็นอย่างชัดเจน แสดงถึงผลลัพธ์ในการรักษาโรค หรือสภาวะร้ายแรงได้ดีกว่าผลิตภัณฑ์ยาเดิมที่มีอยู่ในปัจจุบัน ทั้งด้านความทนต่อยาของผู้ป่วย หรือความล้มเหลวในการตอบสนองต่อการรักษา
- สามารถใช้ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาอื่นที่มีอยู่ในการรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพ
- มีหลักฐานทางคลินิกแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่า มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับผลิตภัณฑ์ยาเดิมที่มีอยู่ แต่มีข้อได้เปรียบดังต่อไปนี้

(๑) ไม่พบความเป็นพิษที่ร้ายแรง

(๒) มีความเป็นพิษที่น้อยกว่าหรือเทียบเท่ากับยาเดิมที่มีอยู่ แต่ผู้ป่วยมีความทนต่อยามากกว่าจนไม่ต้องหยุดยา

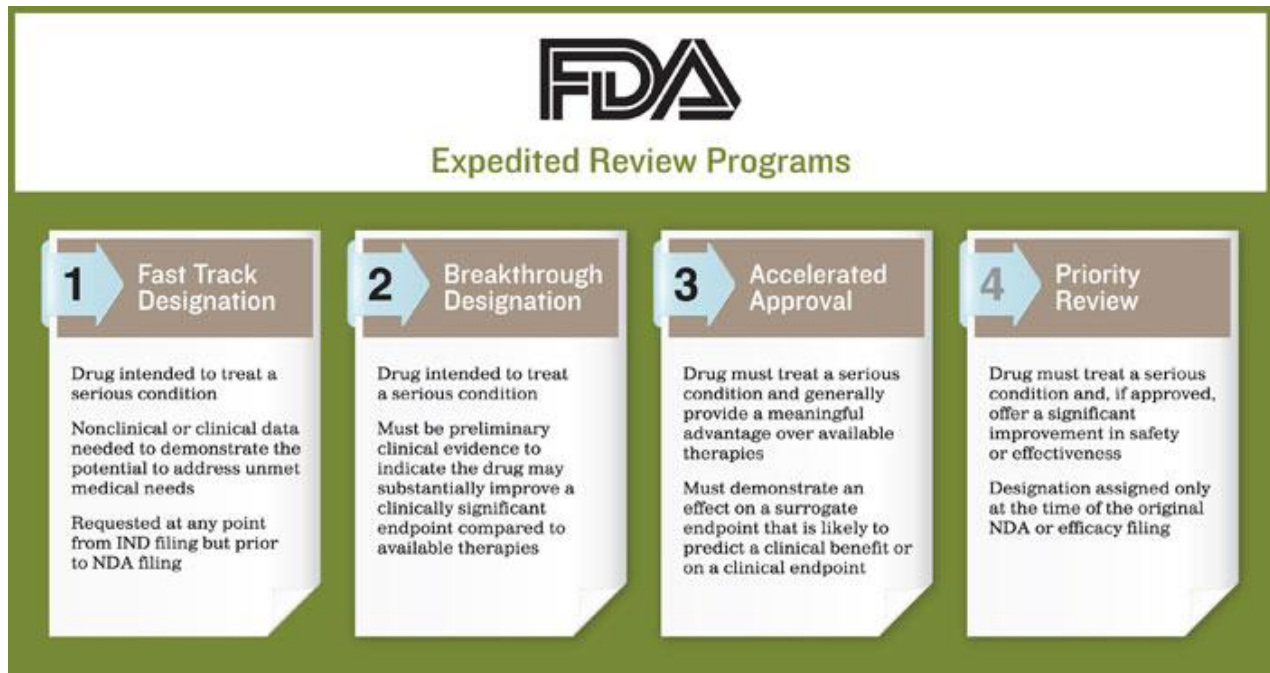
(๓) ไม่พบอันตรกิริยาต่อกันของยา (drug interaction)

- มีหลักฐานทางคลินิกแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่า มีประสิทธิภาพ และความปลอดภัยเทียบเท่ากับผลิตภัณฑ์ยาเดิมที่มีอยู่ แต่มีเอกสารหลักฐานทางคลินิกแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ทางการรักษาว่าเป็นไปตามที่คาดไว้ และสามารถนำไปสู่การรักษาโรค หรือสภาวะร้ายแรงอย่างได้ผล
- ผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ตามความต้องการสาธารณสุขขั้นพื้นฐาน ที่มุ่งหวังเพื่อป้องกันการขาดแคลนยาในบางโรคที่มีความจำเป็น โดยต้องมีหลักฐานทางคลินิกแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่า มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยอย่างน้อยเทียบเท่ากับผลิตภัณฑ์ยาเดิมที่มีอยู่

๑.๓ ผลิตภัณฑ์ยาที่สามารถคาดการณ์จุดสิ้นสุด หรือจุดยุติทางคลินิก ได้โดยมีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุน

ภาพรวมแนวทางการอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบเร่งด่วนขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา

ตามที่ได้กล่าวไปข้างต้น องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาได้จำแนกแนวทางการอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบเร่งด่วนไว้ ๔ ประเภทใหญ่ๆ ได้แก่ fast track designation, breakthrough therapy designation, accelerated approval, และ priority review designation



ภาพที่ ๒ แนวทางการพิจารณาทะเบียนตำรับยาแบบเร่งด่วน ๔ ช่องทางขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา

อย่างไรก็ตามผลงานวิชาการฉบับนี้จะมุ่งความสนใจไปที่ แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยามีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional approval) ซึ่งองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาคำหนดนิยามภาษาอังกฤษคือ Accelerated approval แต่รายละเอียดในเรื่องแนวทางปฏิบัตินั้นใกล้เคียงกัน ดังนี้

ACCELERATED APPROVAL

ตามบทบัญญัติการอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบเร่งด่วนได้ระบุนิยามของผลิตภัณฑ์ยาเพื่อการอนุมัติแบบเร่งด่วนไว้ดังนี้

... ผลิตภัณฑ์ยาที่มีเงื่อนไขในการใช้สำหรับ โรค หรือสภาวะที่ร้ายแรงหรือเป็นอันตรายต่อชีวิต ...

เมื่อพิจารณาว่าผลิตภัณฑ์ยานั้นๆ มีหลักฐานทางคลินิกแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนที่แสดงถึง จุดสิ้นสุดในการศึกษาทางคลินิกมีประโยชน์อย่างสมเหตุสมผลมากกว่าผลิตภัณฑ์ใดๆ ที่ได้รับอนุญาตอยู่ในปัจจุบัน หรือสามารถแสดงถึงจุดสิ้นสุด เช่น ความเจ็บป่วยที่ไม่สามารถคืนสภาพ หรือ การตาย ดีกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่มีอยู่ปัจจุบัน หรือ ผลประโยชน์ทางคลินิกอื่นๆ เช่น ความรุนแรงของโรค หรือ อัตราการเกิดสภาวะร้ายแรงต่างๆ หรือไม่มีตัวเลือกการรักษาอื่นทดแทน

สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับอนุมัติแบบเร่งด่วนนั้น ต้องทำการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมหลังการขาย เพื่อแสดงให้เห็นว่าผลการศึกษาทางคลินิกนั้นเป็นไปตามที่คาดการณ์ไว้ ตามบทบัญญัติขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา กำหนดให้ใช้ช่องทางการอนุญาตผลิตภัณฑ์ยาแบบเร่งด่วนอย่างกว้างขวาง เพื่อให้ผู้ป่วยเข้าถึงผลิตภัณฑ์ยาเร็วขึ้น อันได้แก่ การรักษาที่สำคัญสำหรับเงื่อนไขในการรักษาโรค หรือสภาวะร้ายแรง เช่น โรคมะเร็งหลากหลายชนิด และ โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการติดเชื้อ (Human immunodeficiency virus: HIV) เป็นต้น

เกณฑ์คุณสมบัติสำหรับผลิตภัณฑ์ยาสำหรับช่องทางการอนุญาตแบบ Accelerated Approval

ในการพิจารณาจุดสิ้นสุดของผลการศึกษาทางคลินิกนั้น ต้องแสดงให้เห็นว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่สามารถทำนายแนวโน้มของผลลัพธ์ทางคลินิก ว่าผลิตภัณฑ์ยานั้นมีประโยชน์เหนือกว่าความเสี่ยงในการรักษาอย่างสมเหตุสมผล นอกจากนี้อาจพบวาระยะเวลาในการศึกษาทางคลินิกนั้นสั้นกว่า หรือการใช้ผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าว ไม่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ หรือเกิดซ้ำกว่าเมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาที่มีอยู่ โดยรวมแล้วจะพิจารณาจากความได้เปรียบในด้านต่างๆ โดยเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาที่มีอยู่ใน ๓ ด้าน ดังนี้

๑. มีข้อบ่งใช้สำหรับโรค หรือสภาวะร้ายแรง หรือสามารถแก้ปัญหาสาธารณสุขฉุกเฉินในปัจจุบันได้
๒. มีหลักฐานทางคลินิกแสดงให้เห็นอย่างชัดเจน ว่ามีประโยชน์ในการรักษาเหนือกว่าความเสี่ยง
๓. มีหลักฐานทางคลินิกแสดงให้เห็นอย่างชัดเจน สามารถทำนายประสิทธิภาพทางการรักษา จากจุดสิ้นสุดของการศึกษาทางคลินิกได้อย่างสมเหตุสมผล

เงื่อนไขของการอนุญาตผลิตภัณฑ์ยาแบบ Accelerated Approval

๑. การจัดทำนายผลิตภัณฑ์สู่ท้องตลาด และการส่งผลรายงานการศึกษาทางคลินิก

ในการจัดทำนาย ผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ต้องดำเนินการตรวจสอบและจัดเตรียมให้ผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุญาตนั้นมีการแสดงข้อมูลฉลาก อย่างชัดเจน และตรวจติดตามความปลอดภัย พร้อมทั้งรายงานผลการศึกษาทางคลินิกตามกำหนดระยะเวลาที่ได้แสดงไว้ในแผนต่อองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา รวมถึงการแจ้งและระงับการขายหากพบว่าผลิตภัณฑ์ดังกล่าวนั้นก่อให้เกิดเหตุไม่คาดคิด หรืออาการไม่พึงประสงค์จากยาชนิดร้ายแรง (Serious ADR) และ รัยรายงานต่อองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาโดยด่วนที่สุด

๒. การเพิกถอนทะเบียนตำรับยา

องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาสามารถเพิกถอนการอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบ Accelerated Approval ได้ในกรณีต่อไปนี้

- ผลการทดสอบทางคลินิกล้มเหลวไม่เป็นไปตามแผนที่คาดการณ์ไว้
- มีหลักฐานอื่นๆ แสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์ดังกล่าวไม่ปลอดภัยหรือมีประสิทธิภาพภายใต้เงื่อนไขที่กำหนด
- อาสาสมัครขอถอนตัวออกจากการศึกษาเป็นจำนวนมากเนื่องจากไม่สามารถทนการให้ยาได้
- มีการให้ข้อมูลที่เป็นเท็จหรือก่อให้เกิดความเข้าใจผิดกับอาสาสมัคร

การอนุมัติของทะเบียนตำรับยาอาจถูกถอนได้หากการทดลองล้มเหลว และมีผลการตรวจสอบแล้วว่า ผลประโยชน์ทางคลินิก ไม่เพียงพอเมื่อเทียบกับความเสี่ยงในการใช้นั้น หากองค์การอาหารและยาพิจารณาแล้วเห็นว่ามีความอันตรายให้ต้องเพิกถอนยา จะแจ้งให้ผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ทราบแบบมีลายลักษณ์อักษร เพื่อให้ดำเนินการเพิกถอนทะเบียนตำรับยาโดยเร็วที่สุด

๒. แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยามีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จของหน่วยงานควบคุมยาในสหภาพยุโรป (European medicines agency: EMA)^{๑๔}

หน่วยงานควบคุมยาในสหภาพยุโรป (European medicines agency: EMA) สามารถเพิ่มความเร็วในการเข้าถึงยาของผู้ป่วยที่มีความต้องการทางการแพทย์ที่ยังไม่ได้รับการตอบสนองได้ โดยเริ่มตั้งแต่ปี ๒๕๔๙ มียาประมาณ ๓๐ ตัวที่ได้รับการขึ้นทะเบียน แบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยามีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ ซึ่งหน่วยงานควบคุมยาในสหภาพยุโรปใช้คำนิยามว่า conditional marketing authorisation: CMA ยาที่ได้รับการอนุมัติแบบ CMA นั้นมุ่งเป้าไปที่การรักษา โรคเกี่ยวกับสภาวะร้ายแรงและเป็นปัญหาสุขภาพ เช่น การติดเชื้อ The human immunodeficiency viruses (HIV), มะเร็งเต้านม, โรคลมชักชนิดรุนแรงในเด็ก หรือ

วัณโรคดื้อยาหลายขนาน Multidrug-resistant TB (MDR-TB) และยาที่ถูกจัดให้เป็นยากำพร้าเพื่อใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยทุกข์ทรมานจากโรคหายาก

หน่วยงานควบคุมยาในสหภาพยุโรป (European medicines agency: EMA) รายงานการศึกษาอย่างครอบคลุมถึงผลกระทบเชิงบวกในการอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวอย่างมีเงื่อนไขเพื่อให้ยาเข้าถึงผู้ป่วยเร็วขึ้น พบว่าผลการรักษาในโรคต่างๆเป็นที่น่าพึงพอใจ จึงมีการกำหนดแนวทางการดำเนินงานสำหรับการอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบเร่งด่วน ทั้งเรื่องของกระบวนการพิจารณา, ระยะเวลา, ปริมาณ เพื่อให้การดำเนินงานแนวทางการอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Conditional marketing authorisation: CMA) เป็นหนึ่งช่องทางสำหรับหน่วยงานกำกับดูแลในการพัฒนาเพื่อเร่งให้ผลิตภัณฑ์ยาสามารถเข้าถึงประชาชนได้อย่างรวดเร็ว และสามารถตอบสนองต่อความต้องการทางการแพทย์ในกลุ่มสหภาพยุโรป โดยอนุญาตให้ผู้รับอนุญาตหรือผู้วิจัยสามารถส่งข้อมูลที่เป็นประโยชน์เปรียบเทียบกับข้อมูลความเสี่ยงที่ครอบคลุมสำหรับการศึกษาในระยะเวลาที่สั้นกว่าปกติ และในระยะเวลา ๑๐ ปีที่ผ่านมายังไม่พบการเพิกถอน หรือการระงับการขายยาที่ได้รับการอนุญาตจากช่องทางดังกล่าว

การอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบ CMA นั้น มีอายุตามใบอนุญาต ๑ ปี โดยผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วนตามแผนที่ได้ส่งให้กับคณะกรรมการ EMA ซึ่งข้อผูกพันเหล่านี้ กำหนดให้มีการรายงานและประเมินอย่างต่อเนื่อง อย่างน้อยปีละครั้งเพื่อให้แน่ใจว่าผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับอนุญาตเหล่านี้ เมื่อขายแล้วยังมีข้อมูลความปลอดภัยที่เหนือกว่าความเสี่ยงอยู่ จากการวิเคราะห์ของหน่วยงาน EMA ของทะเบียนตำรับยาที่ได้รับอนุมัติแบบ CMA นั้นเมื่อมีการติดตามผลหลังจากอนุมัติทะเบียนไปแล้ว ๑ ปี พบว่าประมาณ ๙๐% ไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญที่จะกระทบต่อการได้รับอนุญาต และ ประมาณ ๗๐% ของยาที่ได้รับอนุมัติแล้วต้องการของขยายอายุยาตามการได้รับอนุมัติแบบ CMA เพิ่มขึ้น รายงานโดยรวมแสดงให้เห็นว่าต้องใช้เวลาเฉลี่ยประมาณ ๔ ปี ในการสร้างข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อขอยื่นเปลี่ยนแปลงสถานะจากยาที่ได้รับการอนุมัติแบบ CMA เป็น การอนุญาตอย่างเต็มรูปแบบเหมือนช่องทางปกติ แต่ประโยชน์ที่เหนือกว่าช่องทางปกติคือ ในช่วงระยะเวลากว่า ๔ ปีที่ผ่านมานั้นผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาตามสภาวะหรือโรคที่ร้ายแรง เข้าถึงผลิตภัณฑ์ยาเป็นที่เรียบร้อยแล้ว

เงื่อนไขของผลิตภัณฑ์ที่ถูกจัดให้อยู่ในการอนุญาตแบบ Conditional marketing authorisation

๑. โรคที่ทำให้ร่างกายอ่อนแอหรือร้ายแรงถึงชีวิต (Seriously debilitating diseases or life-threatening diseases)

มีหลักฐานเชิงวิชาการสนับสนุนถึงข้อบ่งใช้ ในโรคที่มีความรุนแรง ซึ่งอาจทำให้ร่างกายอ่อนแอ หรือรุนแรงถึงแก่ชีวิต โดยต้องอธิบาย หรืออ้างอิงตามหลักฐานเชิงวิชาการถึงอัตราการเสียชีวิต หรืออายุขัย ว่าโรคดังกล่าวมีผลต่อ

ความผิดปกติต่อร่างกายของผู้ป่วยและความรุนแรงระดับใด สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่จะได้รับอนุญาตให้ใช้ ในโรคหรือสภาวะรุนแรงนั้นต้องแสดงถึงผลกระทบสำคัญด้านประโยชน์หลังจากได้รับผลิตภัณฑ์ยาที่ดีขึ้นในการดำรงชีวิตประจำวันของกลุ่มประชากรเป้าหมาย

๒. ผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในสภาวะฉุกเฉิน (Medicinal products to be used in emergency situations)

มีเหตุผลสนับสนุนว่าผลิตภัณฑ์ยานั้นสามารถใช้ในสภาวะฉุกเฉินได้ เพื่อตอบสนองต่อภัยคุกคามด้านสุขภาพตามข้อกำหนดของ WHO หรือ สหภาพยุโรป

๓. ผลิตภัณฑ์ยากำพร้า (Orphan medicinal products)

มีเอกสารหลักฐานแสดงผลการพิจารณาว่าผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวถูกกำหนดให้เป็นยากำพร้า

การปฏิบัติตามข้อกำหนดสำหรับการอนุมัติการตลาดตามเงื่อนไข (Fulfillment of the requirements for conditional marketing authorisation)

ในการยื่นขออนุญาตทะเบียนตำรับยาแบบ Conditional marketing authorisation นั้นผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ต้องแสดงข้อมูลดังต่อไปนี้

(a) แสดงข้อมูลความสมดุลของประโยชน์และความเสี่ยงในแง่บวก (The benefit-risk balance of the product is positive)

โดยทั่วไปการยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบ Conditional marketing authorisation ผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ต้องแสดงข้อมูลเชิงประจักษ์ในด้านของเอกสารหลักฐานถึงความสมดุลของผลประโยชน์และความเสี่ยง ในเชิงบวก ที่ตั้งอยู่บนพื้นฐานของหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่ครอบคลุม โดยเฉพาะอย่างยิ่งข้อมูลความปลอดภัย และความเสี่ยงในการรักษาจากผลการศึกษาทางคลินิก

อย่างไรก็ตามในกรณีของการอนุญาตนั้น เพื่อให้สามารถขายได้ในท้องตลาด ระยะเวลาของการอนุญาตทะเบียนผลิตภัณฑ์ยา ครั้งแรกจะมีระยะเวลาสั้นกว่าการได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบปกติ เนื่องจากความไม่แน่นอนของข้อมูลทางคลินิกที่ไม่ครอบคลุม และมีเงื่อนไขสำหรับการส่งผลการศึกษาทางคลินิกตามมาในภายหลัง

การพิจารณาว่าผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวมีข้อมูลด้านประโยชน์ในการรักษาที่เหนือกว่าความเสี่ยงนั้น พิจารณาตามรายละเอียดของข้อมูลดังต่อไปนี้

- มีแผนระยะยาว แสดงถึงจุดสิ้นสุดของการศึกษาที่ครอบคลุมถึงประสิทธิภาพในการรักษาของยานั้น เช่น อัตราการตอบสนองของยา และ ข้อมูลการอยู่รอด

- ข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะเวลาของการศึกษาทางคลินิกที่ครอบคลุมมากขึ้นโดยมีจุดสิ้นสุดของการศึกษาทางคลินิก และกลุ่มประชากรเดียวกัน เช่น อัตราการตอบสนอง หรือเกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา
- ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับจุดสิ้นสุด หรือปัญหาสำคัญของการศึกษา เช่น การแพร่กระจายของมะเร็ง หรือระยะความผิดปกติของโรคตับ
- ข้อมูลประสิทธิภาพของวัคซีนที่มีการใช้ เช่น ข้อมูลการสร้างภูมิคุ้มกันโรคในการขออนุมัติ
- การศึกษาเพิ่มเติมที่สำคัญในกลุ่มประชากรย่อย เช่น ความต้านทานของผู้ป่วย หรือ Biomarker ที่สำคัญในการวัดผลการศึกษาทางคลินิก
- ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลกระทบอื่นๆของยา เช่น ข้อมูลประสิทธิภาพ และข้อมูลโดยรวมของการรักษา

โดยสรุปสำหรับการอนุญาตทะเบียนตำรับยาแบบ Conditional marketing authorisation นั้น ได้รับการยอมรับ ภายใต้เงื่อนไขที่ต้องส่งผลการศึกษาทางคลินิกภายหลังและมีแผนการศึกษาทางคลินิกที่ครอบคลุม รวมถึงการมีข้อบ่งชี้สำหรับโรคหรือ สภาวะร้ายแรง โดยมุ่งหวังให้ผู้ป่วยเข้าถึงผลิตภัณฑ์ยาโดยเร็ว แบบมีหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการศึกษาทางคลินิกยืนยันเป็นลายลักษณ์อักษรว่า ผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวนั้นมีข้อมูลด้านประโยชน์ในการรักษามากกว่าความเสี่ยงในด้านต่างๆ

(b) มีแนวโน้มที่ผู้วิจัยสามารถเก็บข้อมูลการศึกษาทางคลินิกได้อย่างครอบคลุม

ตามเงื่อนไขข้อผูกพันหลังการได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาแบบ Conditional marketing authorisation นั้น ผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ต้องดำเนินการศึกษาทางคลินิกอย่างต่อเนื่องตามแผนที่ได้ส่งให้กับหน่วยงาน EMA หลังผลิตภัณฑ์ได้รับอนุญาต เพื่อเป็นการรวบรวมและติดตามผลการศึกษาทางคลินิกที่ครอบคลุม และเป็นการยืนยันว่า การใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวนี้มีประโยชน์ในแง่การรักษามากกว่าความเสี่ยง ตามการใช้ทางคลินิกหรือทางเภสัชกรรมเพื่อตอบสนองต่อ สภาวะฉุกเฉิน หรือตามความต้องการเฉพาะในระบบสาธารณสุข

จุดประสงค์ของการส่งข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่ครอบคลุมคือ เพื่อเป็นการยืนยันว่าประสิทธิภาพทางคลินิก เหนือกว่าความเสี่ยง ยกตัวอย่างเช่น การตรวจสอบความสอดคล้องกันของข้อมูลจุดยุติ และผลการรักษาทางคลินิกที่วัดจากประสิทธิภาพที่สำคัญอย่างสอดคล้องกันกับข้อบ่งชี้ของผลิตภัณฑ์ยา เพื่อการหาจุดสิ้นสุดของการรักษาที่ครอบคลุม นอกจากนี้ยังต้องคำนึงถึง การเก็บข้อมูล ระยะเวลาของประสิทธิภาพ ข้อมูลความปลอดภัยในภาพกว้างของกลุ่มประชากร เพื่อให้มีความรู้ความเข้าใจมากขึ้นในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าว สิ่งที่ต้องคำนึงถึงอย่างสำคัญคือ การพัฒนาควรจะให้ผลแล้วเสร็จอย่างรวดเร็วที่สุด เนื่องจากการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ที่มีผลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จนั้น ไม่มีความแน่นอน เพราะยังขาดข้อมูลที่ครอบคลุม จึงจำเป็นต้องได้รับผลการศึกษาทางคลินิกมาเพิ่มเติมข้อมูลในส่วนที่ยังขาดหายไปตามกรอบระยะเวลาที่กำหนด

ผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ควรอธิบายกรอบการศึกษาทางคลินิกอย่างครอบคลุม และควรดำเนินการศึกษาทางคลินิกให้เป็นไปอย่างเรียบง่ายชัดเจน มีคุณภาพ และ ประสิทธิภาพ เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาที่อาจจะก่อให้เกิดความสับสนหลังจากได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราว

ในส่วนของข้อมูลความปลอดภัย ต้องมีการตรวจสอบอย่างเข้มงวดเป็นพิเศษ เพื่อให้มั่นใจว่าการตัดสินใจเปรียบเทียบระหว่างประโยชน์ของประสิทธิภาพในการรักษา สูงกว่าความเสี่ยง และต้องมีการประเมินเป็นรายปีซึ่งต้องกำหนดเป็นข้อผูกพันโดยเฉพาะอย่างยิ่งข้อมูลทางด้าน เภสัชจลนศาสตร์

ตัวอย่างการส่งข้อมูลทางคลินิกควรมีเนื้อหาครอบคลุมตามหัวข้อดังต่อไปนี้:

- ชื่อการศึกษาทางคลินิก
- บทนำและเหตุผล
- แนวทางการรักษาที่ระบุชื่อยา ขนาดที่ใช้ในการรักษา และวิธีการดำเนินการศึกษาทางคลินิก อย่างเฉพาะเจาะจง (specific drugs, doses and procedures)
- ข้อมูลกลุ่มประชากรที่ใช้ในการศึกษา เช่น จำนวน และปัจจัยที่ใช้ในการคัดเลือกเข้า และออกของประชากร
- ระดับของวิธีการศึกษาทางคลินิก เช่น blinding/masking หรือ open ซึ่งอาจเป็นรูปแบบการศึกษา ดังต่อไปนี้ double-blind, single-blind, blinded evaluators และ unblinded patients และ/หรือ การศึกษาเชิงสำรวจข้อมูล
- ชนิดของการควบคุมในวิธีการศึกษาทางคลินิก เช่น การเลือกใช้ placebo เทียบกับการให้ยาในกลุ่มประชากร, การไม่รักษาเทียบกับการรักษา, การให้ตัวอย่างสำคัญ, หรือการสังเกตการณ์ตอบสนองต่อขนาดยาที่แตกต่างกัน
- วิธีที่ใช้ออกแบบสำหรับการศึกษาทางคลินิก เช่น randomization หรือ stratification
- ลำดับและระยะเวลาของการศึกษาทางคลินิกทั้งหมดทั้งช่วงก่อน ระหว่าง และหลังของการศึกษา
- ประสิทธิภาพปฐมภูมิ และทุติยภูมิในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา
- รายละเอียดของวิธีการศึกษาหลักสำหรับการวิเคราะห์ในเบื้องต้นและสุดท้าย ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยา
- ระยะเวลา คำอธิบายเหตุการณ์ในแผนการศึกษาทางคลินิก รวมถึงเนื้อหาที่เกี่ยวข้องกับการวิเคราะห์และรายงานระหว่างการทำการศึกษา
- การอภิปรายสรุปประเด็นสำคัญและเหตุผลความเป็นไปได้ในเหตุการณ์ต่างๆที่เกิดขึ้นระหว่างการศึกษา

(c) การตอบสนองต่อความต้องการทางการแพทย์ที่ไม่มียาใดใช้ได้ผลในปัจจุบัน (Fulfilment of unmet medical need)

การขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบ Conditional marketing authorisation เพื่อตอบสนองต่อความต้องการทางการแพทย์ที่ยังไม่มียาใดใช้ได้ผลในปัจจุบันนั้น ไม่เพียงแต่ต้องมีข้อบ่งใช้ที่เข้ากันได้กับเงื่อนไข แต่ยังต้องมีข้อมูลแสดงในเรื่องประโยชน์ของประสิทธิภาพในการรักษาที่เหนือกว่าความเสี่ยงใดๆด้วย โดยทั่วไป การเปรียบเทียบความได้เปรียบในการรักษาที่สำคัญนั้น อาจเทียบได้จากการปรับปรุงประสิทธิภาพหรือความปลอดภัยทางคลินิกที่มีความหมาย เช่น ผลกระทบด้านการรักษา และระยะเวลาของสภาวะโรค, หรือ อัตราการตาย หรือ อัตราการหายจากโรค ในกรณีพิเศษ ต้องมีการแสดงข้อมูลให้เห็นว่ามีประโยชน์ในการรักษาอย่างเห็นได้ชัดในด้าน การดูแลผู้ป่วย เช่น การรักษาแบบใหม่คาดว่าจะสามารถรักษาสภาวะหรือโรคร้ายแรงที่ยังอยู่ในปัจจุบันและไม่มียาใดใช้ได้ผล

(d) ประโยชน์ต่อสุขภาพของประชาชนในทันทีหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาดังกล่าว เมื่อมีการชั่งน้ำหนักแล้วว่ามีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงแต่ยังต้องมีการศึกษาข้อมูลเพิ่มเติม

ผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ต้องแสดงเหตุผลยืนยันข้อมูลประโยชน์ต่อสุขภาพของประชาชน ทันทีเมื่อมีการใช้ผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวโดยข้อมูลที่แสดงต้องบ่งบอกถึงประโยชน์ที่มากกว่าความเสี่ยงแต่ยังคงต้องการข้อมูลเพิ่มเติม รายละเอียดหนังสือชี้แจงควรแสดงถึงผลกระทบที่ดีต่อสุขภาพประชาชนเชิงเหตุผลประกอบด้านจิตวิทยา และเชิงปริมาณ เมื่อเทียบกับความพร้อมเมื่อคาดว่าจะมีข้อมูลทางคลินิกที่ครอบคลุม ในทำนองเดียวกันต้องแสดงอย่างชัดเจนถึงการจำกัดความเสี่ยงออกไปให้มากที่สุดตามวัตถุประสงค์ในตอนต้น เพื่อสนับสนุนการอ้างถึงผลประโยชน์ด้านสาธารณสุขที่เหนือกว่าความเสี่ยงในใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวนี้ ผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์มีหน้าที่ต้องส่งรายละเอียดเหตุผลตามประเด็นดังต่อไปนี้:

- ข้อมูลสาธารณสุขประโยชน์ต่อสุขภาพของประชาชน และความพร้อมต่อการใช้งานได้อย่างทันทีของผลิตภัณฑ์ยา
- ความเสี่ยงโดยธรรมชาติตามความจริงในกรณีที่ยังคงต้องการข้อมูลเพิ่มเติม
- ข้อมูลสาธารณสุขประโยชน์ที่แสดงถึงประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่เหนือกว่าความเสี่ยงในการใช้ยา

การประเมินทะเบียนตำรับยาแบบ Conditional marketing authorisation ของคณะกรรมการ EMA นั้น เป็นการดำเนินการพิจารณาภายใต้เงื่อนไขจากการตรวจสอบหลักฐานเชิงวิชาการทางวิทยาศาสตร์เพื่อตอบคำถาม การกล่าวอ้างของประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ยาในข้อบ่งใช้ต่างๆ สำหรับการขึ้นทะเบียนแบบเร่งด่วน ภายใต้ข้อบทกฎหมายของสหภาพยุโรป ในกรณีที่คณะกรรมการมีความเห็นว่าข้อกำหนดใดๆของผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาแบบ Conditional marketing authorisation นั้นไม่เป็นความจริง คณะกรรมการสามารถเพิกถอนหรือยุติการอนุมัติทะเบียนดังกล่าวได้

๓. แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จของหน่วยงาน TGA ประเทศออสเตรเลีย (The Therapeutic Good Administration: TGA)^{๑๗,๑๘}

หน่วยงาน TGA ประเทศออสเตรเลียได้ออสเตรเลียได้กำหนดแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional approval) ไว้สำหรับยาที่ต้องมีใบสั่งแพทย์ เพื่อพัฒนาตามข้อกำหนดของ the Medicines and Medical Devices Regulation Review ตั้งแต่ มกราคม ๒๕๖๑ ภายใต้ the Therapeutic Goods Act and Regulations ในการอนุญาตทะเบียนตำรับยาแบบ Provisional approval นั้น จะพิจารณาตามข้อกำหนดโดยผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ต้องมีหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงให้เห็นว่า ผลิตภัณฑ์ยานั้นสามารถใช้ได้ในสภาวะฉุกเฉิน หรือสภาวะร้ายแรง โดยเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาที่อยู่ในปัจจุบัน

ในปี ๒๕๕๙ รัฐบาลออสเตรเลียได้ประกาศ The Therapeutic Goods Administration (TGA) ที่ครอบคลุมถึงวิธีการขึ้นทะเบียนยาแบบใหม่ ๒ แนวทาง ได้แก่ the rapid approval of therapeutic advances และ life-saving drugs เพื่อให้ยาเข้าถึงผู้ป่วยได้อย่างทั่วถึง และเร็วกว่ากระบวนการขึ้นทะเบียนยาแบบปกติ ซึ่ง ๒ แนวทางนี้ เป็นการพิจารณาอนุญาตทะเบียนตำรับยาแบบ Fast-track สำหรับการวินิจฉัย ป้องกัน และรักษาโรคที่มีผลกระทบร้ายแรงต่อสุขภาพ หรือชีวิต ผลิตภัณฑ์ยาที่ต้องมีส่วนช่วยในการรักษาสภาวะดังกล่าวนี้ ต้องได้รับอนุญาต ทั้งด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัย เปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุญาตและใช้อยู่ในปัจจุบัน

๑. การพิจารณาแบบ priority review

วัตถุประสงค์ของการพิจารณาแบบ priority review นั้นจะช่วยลดระยะเวลาในการประเมินให้แล้วเสร็จภายใน ๑๕๐ วันทำการ จากเดิม ๒๕๕ วันทำการของช่องทางปกติ โดยเอกสารต้องครบถ้วนสมบูรณ์ตามข้อมูลการศึกษาทางคลินิกเหมือนกับการส่งเอกสารเพื่อพิจารณาในช่องทางปกติ และกรณีที่ผลิตภัณฑ์ยาผ่านการพิจารณาแบบ priority review แล้ว ผลิตภัณฑ์ยานั้น จะได้รับการอนุญาตเหมือนกับการขึ้นทะเบียนตำรับยาในช่องทางปกติ ตามแนวทางการอนุญาตของ TGA (Australian Register of Therapeutic Goods)

ตั้งแต่เดือนมกราคม ๒๐๑๘ ถึง เดือนกรกฎาคม ๒๐๑๙ TGA ได้อนุญาตผลิตภัณฑ์ยาเคมีใหม่ จำนวน ๖๔ ทะเบียน และ ผลิตภัณฑ์ยาที่ขอขยายข้อบ่งใช้ (extension) จำนวน ๙๘ ทะเบียน จนถึงเดือนกรกฎาคม ๒๕๖๒ มีผู้ประกอบการ ๑๕ ราย ที่ได้รับอนุมัติจากการตรวจสอบลำดับความสำคัญ จำนวน ๔ ทะเบียนของผลิตภัณฑ์ยาเคมีใหม่ และส่วนขยายอีก ๑๒ รายการ การอนุมัติ ๑๒ รายการนี้สำหรับยารักษาโรคมะเร็งซึ่งเป็นการรักษาที่มีอยู่อย่างจำกัด เวลาสำหรับการพิจารณา priority reviews อยู่ระหว่าง ๘๐ ถึง ๑๔๗ วันทำการ ในระยะเวลาเฉลี่ย ๑๑๓ วันทำการ

รวบรวมข้อมูลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยานั้นได้อย่างเต็มที่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีผลิตภัณฑ์ยานั้นได้รับทะเบียนแบบชั่วคราวและมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ

การอนุญาตทะเบียนตำรับยาแบบ Provisional approval prescription medicines

หน่วยงาน TGA ประเทศออสเตรเลียให้นิยามสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จนี้ว่า Provisional Approval ซึ่งเป็นช่องทางสำหรับการพิจารณาผลิตภัณฑ์สำหรับ ยาใหม่ (New Drugs) ที่เปิดโอกาสให้ผู้รับอนุญาตสามารถส่งข้อมูลผลการศึกษาทางคลินิกเบื้องต้นได้ (Preliminary) ได้แก่ ผลของการศึกษาข้อมูลทางคลินิกในระยะที่ ๒ เพื่อทำการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวก่อน

หลังจากได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวแล้ว ผลิตภัณฑ์นี้สามารถจำหน่ายในท้องตลาดได้ควบคู่ไปกับดำเนินการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ ๓ ที่ทำการศึกษาเพื่อรวบรวมข้อมูลเพิ่มเติมในด้าน คุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย ของผลิตภัณฑ์ยา แต่อย่างไรก็ตามผู้รับอนุญาตจะต้องส่งข้อมูลแผนการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ ๓ รวมถึงระยะเวลาที่จะส่งข้อมูลแสดงความคืบหน้าผลการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ ๓ และวันที่สิ้นสุดการศึกษา เนื่องจากผลิตภัณฑ์ยาใหม่ที่ประสงค์จะใช้ช่องทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบ Provisional approval นี้ ต้องเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีข้อมูลเชิงวิชาการสนับสนุนว่าผลการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ดังกล่าวมีประโยชน์ในการรักษามากกว่าความเสี่ยง ผู้รับอนุญาตจำเป็นต้องส่งแผนการรับมือหากเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse Event: AE) หรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (Serious Adverse Event : SAE) หรืออาการไม่พึงประสงค์จากยาชนิดร้ายแรง (Serious Adverse Drug Reaction :Serious ADR) ต่อหน่วยงาน TGA

ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ ๓ นั้น โดยปกติใช้เวลาในการทำการศึกษาน้อย ๖ ปีขึ้นไป การใช้ช่องทาง Provisional approval นี้ ถือเป็นโอกาสเปิดโอกาสให้ทะเบียนตำรับยาที่มีเพียงผลการศึกษาทางคลินิกเบื้องต้นแต่มีข้อมูลทางวิชาการสนับสนุนและน่าเชื่อถือ สามารถขายออกสู่ตลาดได้เร็วกว่าช่องทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบปกติ

สำหรับระยะเวลาในการอนุมัติทะเบียนตำรับยาชั่วคราวนั้น หน่วยงาน TGA กำหนดให้อายุของทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จนี้มีอายุทะเบียนเป็นเวลา ๒ ปี ต่อการได้รับอนุญาตหนึ่งครั้ง แต่อย่างไรก็ตามผู้รับอนุญาตสามารถยื่นขอขยายอายุทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาได้หลังจากที่ผู้รับอนุญาตส่งข้อมูลผลการศึกษาทางคลินิกในระยะ ๓ เพิ่มเติมให้กับหน่วยงาน TGA พิจารณาอนุญาต ซึ่งในการขยายอายุทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวนั้น แต่ละครั้งจะสามารถขยายอายุได้สูงสุด ๒ ปี และขยายได้รวมทั้งหมดไม่เกิน ๖ ปี

๔. แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จของประเทศไทย

สำหรับประเทศไทยมีการใช้กระบวนการทำงานที่คล้ายคลึงกับการทำงานของ หน่วยงาน TGA ได้แก่ การประเมินทะเบียนตำรับยาแบบ Priority Review ซึ่งเป็นการประเมินทะเบียนตำรับยาที่มีเงื่อนไขดังต่อไปนี้ (๑) ยากลุ่มที่มีความจำเป็นเร่งด่วนในการแก้ปัญหาสาธารณสุขของประเทศหรือปัญหาสุขภาพของประชาชน หรือเป็นยาที่ใช้รักษาโรคร้ายแรงที่เป็นอันตรายต่อชีวิต เช่น ยารักษาโรคเอดส์ ยารักษาโรคมะเร็ง ยารักษาวัณโรค ยา รักษา มาลาเรีย และยาอื่นๆ ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเห็นสมควร (๒) ยาที่มีการวิจัยและพัฒนา ในประเทศไทยเป็นหลักโดยได้รับความเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา รายละเอียดตาม ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) ชีววัตถุใหม่ (New Biological Products) และ วัคซีนสำหรับมนุษย์ ลงวันที่ ๒๘ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๖๑ ซึ่งการประเมินค่า ขอนั้นมีการผ่อนผันให้ผู้รับอนุญาตสามารถยื่นข้อมูลผลการศึกษาวิจัยทางคลินิกในระยะที่ ๓ ได้ ภายในระยะเวลา ที่กำหนด ตามที่คณะผู้เชี่ยวชาญและคณะอนุกรรมการพิจารณาการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ ที่เป็นยาใหม่/ยาชีววัตถุ เห็นสมควร อย่างไรก็ตามการนำแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับ ผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษายังไม่แล้วเสร็จของหน่วยงาน TGA ประเทศออสเตรเลียมาปรับใช้นั้น จะช่วยให้ กระบวนการพิจารณาอนุญาต ขั้นตอนการดำเนินงาน และเงื่อนไขการพิจารณาผลิตภัณฑ์ยาสำหรับช่องทาง ดังกล่าวมีความชัดเจนมากขึ้น อีกทั้งยังช่วยส่งเสริมการเข้าถึงยาที่มีความจำเป็นแก่ผู้ป่วยโรคได้อย่างรวดเร็วมากขึ้น เนื่องจากกระบวนการดังกล่าวสามารถยอมรับข้อมูลผลการศึกษาวิจัยทางคลินิกได้ตั้งแต่ระยะที่ ๒ เป็นอย่างน้อย ตามจุดมุ่งหมายที่มุ่งเน้น เพื่อบำบัด บรรเทา หรือรักษาโรคหรือสภาวะร้ายแรง ที่ยังไม่มีผลิตภัณฑ์ยาใดในปัจจุบัน ใช้ได้ผล หรือผลิตภัณฑ์ยาเพื่อใช้ในสภาวะการณ์ฉุกเฉินด้านสุขภาพ โดยการอนุญาตทะเบียนตำรับยาเพื่อให้ ผลิตภัณฑ์ยาปล่อยออกสู่ท้องตลาดได้ก่อนที่การศึกษาทางคลินิกจะแล้วเสร็จ ดังนั้นการดำเนินงานต่างๆ ในส่วน ของการศึกษาวิจัย และผลการศึกษาวิจัยทางคลินิกจำเป็นต้องมีการแสดงเอกสารหลักฐานเชิงประจักษ์ที่สำคัญ เพื่อยืนยันข้อมูลประสิทธิภาพในการรักษาและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยานั้นๆ ว่ามีประโยชน์ด้านการรักษาที่ เหนือกว่าความเสี่ยงจากการใช้ยา

เพื่อการดำเนินงานที่ชัดเจน กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ควรมีการจัดตั้งคณะทำงาน ขึ้นเพื่อจัดทำร่างแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จของประเทศไทยขึ้น เพื่อรองรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ที่มีเงื่อนไขเข้าได้สำหรับการพิจารณาใน ช่องทางดังกล่าว อีกทั้งยังเป็นการยกระดับมาตรฐานแนวทาง หลักเกณฑ์ในการพิจารณาอนุญาตให้เท่าเทียมกับ ต่างประเทศที่ได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางอีกด้วย

บทที่ ๓ วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา โดยการวิจัยเอกสารและดำเนินการรวบรวมข้อมูลด้วยวิธีการต่างๆ คือ การวิเคราะห์เอกสารและการสืบค้นข้อมูลจากองค์การอาหารและยาของประเทศที่มีความเข้มแข็งและบังคับใช้หลักเกณฑ์ดังกล่าวแล้ว คือ หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional approval) โดยองค์การอาหารและยาของประเทศต่างๆ ดังกล่าวนั้น มีบทบาทหน้าที่สำคัญในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพ และเป็นประเทศผู้ก่อตั้ง The international council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH) ได้แก่ ประเทศสหรัฐอเมริกา กลุ่มสหภาพยุโรป ประเทศออสเตรเลีย ในการรวบรวมข้อมูลจากหน่วยงานต่างๆ แล้วนำมาวิเคราะห์ สังเคราะห์เพื่อให้ได้เป็นแนวทางการปฏิบัติงานของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทยนั้น ประกอบด้วยขั้นตอนการศึกษา ดังต่อไปนี้

๑. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยามีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จของประเทศสหรัฐอเมริกา (US Food and drug administration: USFDA) กลุ่มสหภาพยุโรป (European medicines agency: EMA) และประเทศออสเตรเลีย (The Therapeutic Goods Administration: TGA)
๒. ศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับการดำเนินการที่เกี่ยวข้องสำหรับแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยามีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ
๓. พัฒนาแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยามีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จของประเทศไทย

บทที่ ๔ ผลการศึกษา

การพัฒนาแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ

ด้วยจุดมุ่งหมายของแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จนั้นเพื่อให้ผลิตภัณฑ์ต่างๆที่มีความจำเป็นเร่งด่วนในการ บำบัด บรรเทา รักษาโรคร้ายแรง เข้าถึงประชาชน

เช่นเดียวกับกระบวนการพิจารณาแบบเร่งด่วนอื่นๆ การอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จนั้น เป็นการมุ่งหวังให้ผลิตภัณฑ์ยาปล่อยออกสู่ตลาดและเข้าถึงมือประชาชนโดยเร็ว จากการพิจารณาของข้อมูลประโยชน์เชิงประสิทธิภาพในการรักษาที่เหนือกว่าความเสี่ยงของการใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวโดยอนุญาตให้ผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ส่งข้อมูลการศึกษาทางคลินิกแบบน้อยที่สุดและส่งคำรับรองเพื่อยืนยันว่าจะดำเนินการศึกษาทางคลินิกและรายงานผลต่อหน่วยงานกำกับดูแลด้านอาหารและยาอย่างต่อเนื่อง^{๑๔}

ในกรณีของการขยายอายุทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวนั้น จะอยู่ภายใต้พื้นฐานของการตัดสินใจจากข้อมูลเชิงวิชาการที่สำคัญถึงการจัดการต่อสิ่งที่ไม่รู้ของทะเบียนตำรับยาดังกล่าว นั่นคือการตอบคำถามจากผลการศึกษาทางคลินิกในแผนการศึกษา เมื่อต้นปี ๒๐๑๗ ที่ผ่านมานักวิชาการด้านการแพทย์แห่งสหภาพยุโรป (EMA)^{๑๕,๑๖} ได้รายงานถึงประสบการณ์ที่ผ่านมาด้วยการอนุมัติยาใหม่แบบมีเงื่อนไข ตามรายงานดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงความโปร่งใสมากขึ้นของกระบวนการพิจารณาอนุญาตทะเบียนตำรับยาดังกล่าว เพราะมีหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงถึงข้อมูลที่เป็นประโยชน์ด้านประสิทธิภาพในการรักษาของทะเบียนตำรับยา โดยใช้ข้อมูลหลักฐานที่ยอมรับได้อย่างจำเป็นที่น้อยที่สุดเพื่อการพิจารณาอนุมัติทะเบียนตำรับยาให้ขายได้ก่อน ตามด้วยการส่งคำรับรองว่าจะทำการศึกษาทางคลินิกตามแผนการศึกษาที่ได้ส่งให้กับสำนักงาน

หน่วยงานกำกับดูแลรายงานว่า มากกว่าครึ่งหนึ่งของการศึกษาของทะเบียนตำรับยาที่ได้รับการอนุมัติแบบชั่วคราวโดยมีเงื่อนไขนั้น เป็นการศึกษาในขั้นต้นของระยะที่ ๒ และมีเพียงหนึ่งในสาม เป็นการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ ๓ และมีอีก ๕ รายการเป็นการศึกษาในระยะสั้นก่อนที่จะเสร็จสิ้นการศึกษา โดยการศึกษาส่วนใหญ่เลือกอัตราการตอบสนองต่อผลลัพธ์หลัก และรายงานผลลัพธ์ทางคลินิกที่มีผลกระทบน้อยหรือไม่มีผลกระทบเลย แต่ข้อดีที่สุดของการศึกษาวิจัยทางคลินิกประเภทนี้ คือ การช่วยให้ทราบถึงข้อมูลการตอบสนองในรูปของผลกระทบประโยชน์ และ อันตรายของยาใหม่ ที่มีข้อมูลสนับสนุนที่ยากต่อการมองหาผลประโยชน์และความเสี่ยงที่แท้จริงของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว การอนุมัติแบบมีเงื่อนไขจะมีการแสดงการเปรียบเทียบบางอย่างในการยุติการทดลองทาง

คลินิก ในระยะแรกของการศึกษาอย่างที่เราทราบกันดีว่าต้องมีข้อมูลด้านประโยชน์ของประสิทธิภาพมากกว่าความเสี่ยงในการรักษา

อย่างไรก็ตาม การเข้าถึงผลิตภัณฑ์ยาที่จำเป็นเป็นเรื่องหลักที่นำมาใช้พิจารณาสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวโดยมีเงื่อนไข โดยที่ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกนั้นต้องครอบคลุม แม้ในท้ายที่สุดเมื่อเจ้าของผลิตภัณฑ์ยาจะให้ข้อมูลทางคลินิกที่ครอบคลุม แต่ก็ยังไม่สามารถพิจารณาถึงข้อมูลด้านจริยธรรมที่เหมาะสมในการศึกษาทางคลินิกได้ เหมือนกับระยะเวลาการศึกษาทางคลินิกแบบปกติ เนื่องจากต้องใช้เวลาอย่างน้อย ๖-๗ ปี กระบวนการกำกับดูแลควรได้รับการออกแบบเพื่อให้เห็นถึงคุณค่าของการอนุมัติยาใหม่ให้เข้าถึงประชาชนอย่างรวดเร็ว เพื่อตอบสนองต่อความต้องการของผู้ป่วย หรือ ใช้กับสภาวะโรคหรือ ความต้องการด้านสุขภาพของผู้ป่วยในสาธารณะ แต่หากหน่วยงานกำกับดูแลพิจารณาแล้วพบว่า ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกไม่เพียงพอเป็นเหตุให้ต้องเพิกถอนทะเบียนตำรับยาดังกล่าวก็สามารถทำได้ ในทางกลับกันข้อมูลการศึกษาทางคลินิกครบถ้วนสมบูรณ์อาจเลื่อนลำดับขึ้น และพิจารณาให้ขึ้นทะเบียนเหมือนกับทะเบียนตำรับยาในช่องทางปกติได้

แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional approval) นั้น ครอบคลุมเป็นยาตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ.๒๕๑๐ แต่เนื่องจากแนวทางการพิจารณาดังกล่าวนี้อย่างไม่มีหลักเกณฑ์ที่แน่ชัด และเพื่อแนวทางการดำเนินงานที่ชัดเจนสำหรับผลิตภัณฑ์ยาใหม่ ในการส่งเสริมการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาให้เข้าถึงประชาชนได้เร็วขึ้น รวมถึงเป็นช่องทางที่โปร่งใสและมีเอกสารเชิงวิชาการสนับสนุนอย่างน่าเชื่อถือ หลังจากวิเคราะห์ และสังเคราะห์แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional approval) ของแต่ละประเทศสามารถสรุปเพื่อเป็นแนวทางการดำเนินงานของประเทศไทยได้ดังนี้

วัตถุประสงค์

เพื่อเปิดโอกาสให้ผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์สามารถยื่นคำขอทะเบียนตำรับยาเพื่อพิจารณาช่องทาง Provisional approval โดยได้รับทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวและมีเงื่อนไขหลังการขายโดยสามารถทำการศึกษาทางคลินิกคู่ขนานกับการที่ผลิตภัณฑ์ยาได้ขายสู่ท้องตลาด อย่างไรก็ตามหลักการนี้ไม่ได้ยืนยันว่าการยื่นคำขอดังกล่าวนั้นจะได้รับการอนุญาตทุกรายการ ขึ้นอยู่กับข้อมูลเชิงวิชาการที่น่าเชื่อถือและเพียงพอ สำหรับการพิจารณาอนุญาต

แนวทางการขึ้นทะเบียน

การพิจารณาสามารถให้ยื่นข้อมูลการศึกษาที่เป็นข้อมูลเบื้องต้นในระยะที่ ๒ ของการศึกษาทางคลินิกได้ แต่อย่างไรก็ตาม ต้องยื่นข้อมูลที่ครอบคลุมของเอกสารวิชาการที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (non-clinical) ได้แก่ เอกสารแสดงข้อมูลด้าน คุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยอย่างครอบคลุม ที่สอดคล้องตาม Good Manufacturing Practice (GMP) และต้องสอดคล้องตาม Good Registration Management (GRM) ใน

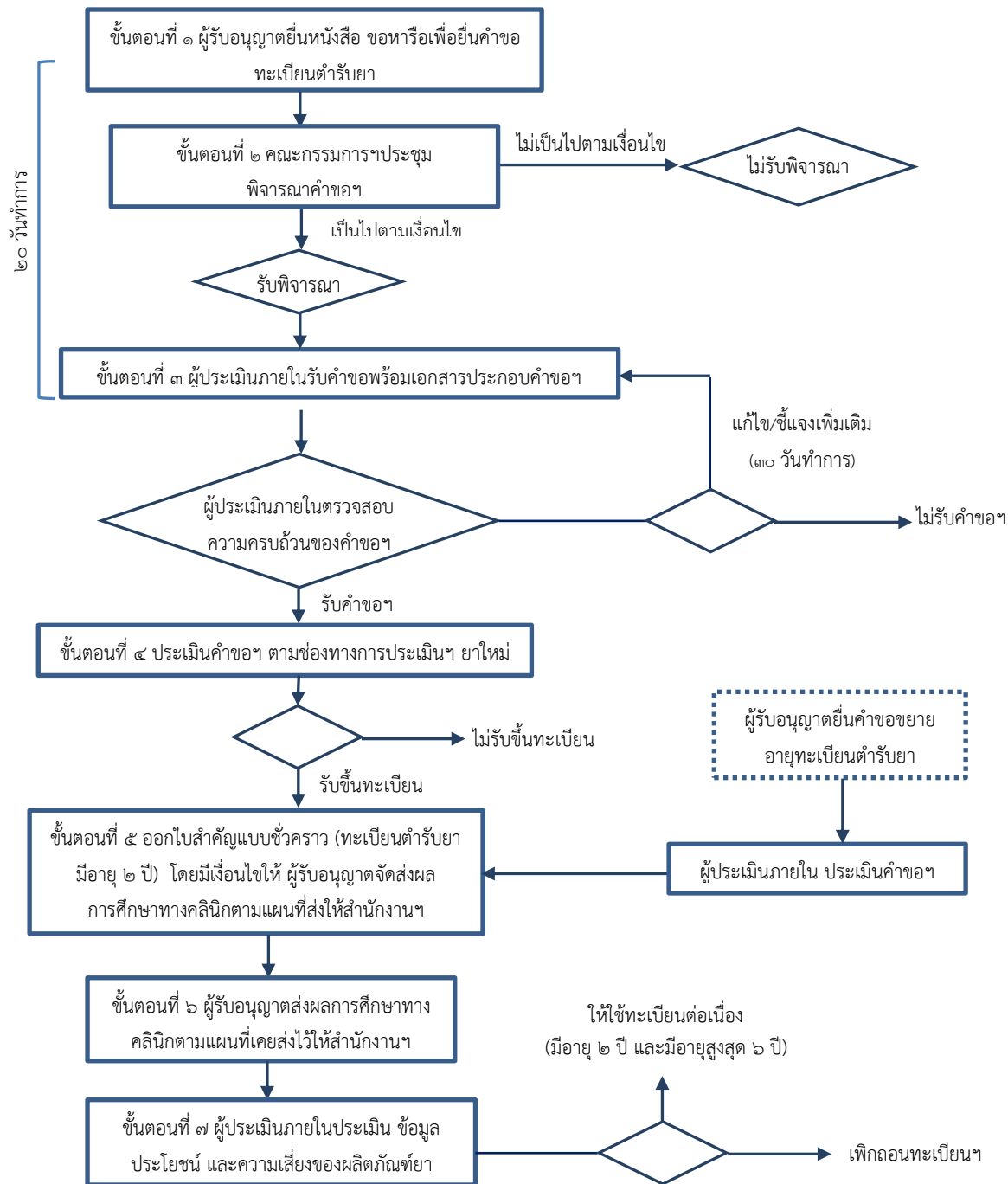
กระบวนการยื่นเอกสาร และรูปแบบการจัดเตรียมเอกสารควรเป็นไปตาม หลักเกณฑ์ ICH Guideline เพื่อให้รูปแบบเอกสารอยู่ในรูปแบบฟอร์มที่มีการระบุข้อมูลที่จำเป็น เพื่อการจัดการ กระบวนการ และ การประเมินผลที่เหมาะสม

ผลิตภัณฑ์ยาที่สามารถยื่นเพื่อพิจารณาในช่องทาง provisional approval ได้ คือยาใหม่ตามนิยามของ พระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ และยารวมถึงเงื่อนไขต่างๆ เพื่อช่วยในการตัดสินใจว่ายาตัวนั้นสามารถยื่นเพื่อขอพิจารณาทะเบียนตำรับยาในช่องทางนี้ โดยต้องคงองค์ประกอบรวม เช่น ประโยชน์ในการนำมาแก้ปัญหาโรค หรือสภาวะร้ายแรงที่เป็นปัญหาสุขภาพในปัจจุบัน ที่ยังไม่ได้รับการแก้ไข หรือสภาวะฉุกเฉินทางสุขภาพร้ายแรง โรคระบาด หรือโรคที่ยังไม่มียาใดใช้ได้ผล ทั้งนี้ช่องทางการยื่นประเมินทะเบียนตำรับยาใหม่ช่องทาง Provisional approval นั้น เป็นเพียงการเปิดโอกาสให้ผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์มีโอกาสยื่นเอกสารวิชาการเพื่อขอประเมินเท่านั้น แต่ไม่ได้หมายความว่า จะได้รับการอนุญาตทุกรายการ ทั้งนี้เกณฑ์คุณสมบัติถูกออกแบบมาเพื่อให้มั่นใจว่าผู้ป่วย หรือผู้ไ้ยาจะได้รับประโยชน์สูงสุดจากผลิตภัณฑ์ยาโดยการเข้าถึงยาเร็วกว่าช่องทางการพิจารณาแบบปกติ ทั้งนี้เมื่อพิจารณาแนวทางที่ครอบคลุมของหน่วยงาน TGA สามารถนำมาประยุกต์ใช้เป็นแนวทางการดำเนินงานเพื่อพิจารณาคำขอของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ดังนี้

คุณสมบัติของยาที่สามารถขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional Approval)

๑. ยาใหม่สำหรับกรณีที่มีข้อบ่งชี้ใหม่ (New prescription medicine or new indications medicine)
๒. ยาสำหรับการรักษาโรครุนแรง (For treating a serious condition)
๓. ยาที่มีผลการศึกษาทางคลินิกมีประโยชน์ในการรักษามากกว่าผลิตภัณฑ์ยาในท้องตลาด (Favorable comparison against existing therapeutic goods)
๔. ยาที่ใช้ในการรักษาขั้นสูงที่สำคัญ (Major therapeutic advance)
๕. ยาที่มีเอกสารหลักฐานสำหรับแผนการศึกษาทางคลินิกที่ครอบคลุม (Evidence of a plan to submit comprehensive clinical data)

กระบวนการพิจารณาทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จสำหรับประเทศไทย



ภาพที่ ๓ กระบวนการพิจารณาอนุญาต Provisional approval

จากแผนภาพที่ ๓ เป็นการแสดงกระบวนการพิจารณาทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional Approval) ประกอบด้วย ๕ ขั้นตอน

ขั้นตอนที่ ๑: ผู้ประกอบการยื่นหนังสือขอหารือเพื่อยื่นคำขอทะเบียนตำรับยา

ผู้รับอนุญาตยื่นหนังสือขอหารือ เพื่อแจ้งความประสงค์กับทางสำนักงานฯ ว่าต้องการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ เพื่อจัดให้มีประชุมหารือ และอภิปรายร่วมกันในการตรวจสอบเอกสารและข้อมูลเบื้องต้น และเป็นการเตรียมความพร้อมก่อนการยื่นขอพิจารณาเอกสารจริง โดยผู้รับอนุญาตต้องเริ่มดำเนินการก่อนยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาอย่างน้อย ๖ เดือน และไม่เกิน ๓ เดือน

ขั้นตอนที่ ๒: คณะกรรมการฯ ประชุม พิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา และ แผนการศึกษาทางคลินิก

คณะกรรมการฯ โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และผู้เชี่ยวชาญที่เกี่ยวข้อง อภิปรายร่วมกันในการตรวจสอบเอกสารและข้อมูลแผนการศึกษาทางคลินิกเบื้องต้น เพื่อพิจารณาความเป็นไปได้ของผลิตภัณฑ์ยาว่า เป็นไปตามเงื่อนไขที่กำหนดหรือไม่ หากทะเบียนตำรับยาดังกล่าวมีข้อมูลเป็นไปตามเงื่อนไขที่กำหนด และมีแผนการศึกษาทางคลินิกที่เหมาะสมจะออกหนังสือมีมติจากที่ประชุมเพื่อรับพิจารณาและดำเนินการในขั้นตอนถัดไป

ขั้นตอนที่ ๓: ผู้ประเมินภายในรับคำขอพร้อมเอกสารประกอบคำขอ

ผู้รับอนุญาตยื่นเอกสารเพื่อใช้ในการพิจารณาทะเบียนตำรับยา และแนบหนังสือผลอนุมัติจากมติที่ประชุมในขั้นตอนที่ ๒ เพื่อใช้ประกอบกันในการพิจารณาตรวจสอบความครบถ้วนของเอกสาร ในขั้นตอนนี้ ผู้ประเมินภายในจะตรวจสอบความครบถ้วนของเอกสาร กรณีที่เอกสารไม่ครบถ้วนหรือมีประเด็นข้อสงสัย ผู้ประเมินภายในดำเนินการตรวจพิจารณา และออกมติผลการพิจารณา ส่งให้ผู้รับอนุญาตแก้ไขหรือชี้แจงเพิ่มเติม ในกรณีที่ผู้ประเมินภายในตรวจสอบเอกสารเบื้องต้นแล้วพบว่าผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวไม่เป็นไปตามเงื่อนไขข้อกำหนด หรือไม่ ได้มาตรฐาน หรือผู้รับอนุญาตละทิ้งคำขอ ไม่แก้ไขภายในระยะเวลาที่กำหนด (๓๐ วันทำการ) ผู้ตรวจประเมินภายในจะไม่รับพิจารณาคำขอ

ขั้นตอนที่ ๔: ประเมินคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามช่องทางการประเมินทะเบียนตำรับยาแบบยาใหม่

กรณีที่ผู้ประเมินภายในตรวจสอบความครบถ้วนของเอกสารตามขั้นตอนที่ ๓ พบว่าเอกสารครบถ้วนและรับพิจารณาคำขอ การดำเนินการพิจารณาทะเบียนตำรับยาจะใช้ช่องทางแบบเดียวกันกับการประเมินทะเบียนตำรับยาใหม่ โดยใช้ระยะเวลา ๒๒๐ วันทำการ สำหรับช่องทางการประเมินปกติ และ ๑๘๐ วันทำการ สำหรับช่องทางการประเมินแบบอ้างอิงการขึ้นทะเบียนจากหน่วยงานควบคุมยาที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ยอมรับ^{๑๙}

ขั้นตอนที่ ๕: ออกใบสำคัญทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราว

เมื่อผู้ประเมินภายในพิจารณาและรับคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาในขั้นตอนที่ ๔ เรียบร้อยแล้ว ผู้ประเมินภายในจะดำเนินการออกใบสำคัญทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวให้ โดยมีอายุ ๒ ปี และมีเงื่อนไขให้ผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ส่งผลการศึกษทางคลินิกตามแผนที่ส่งให้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในขั้นตอนที่ ๑ อย่างไรก็ตามผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ยังสามารถยื่นขอขยายอายุทะเบียนตำรับยาได้เมื่อมีผลการศึกษาทางคลินิกครบถ้วนตามกรอบระยะเวลา โดยการขอขยายอายุทะเบียนตำรับยานั้นสามารถขยายได้ครั้งละ ๒ ปี และขยายสูงสุดโดยมีอายุรวมไม่เกิน ๖ ปี นับจากวันแรกที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราว

ขั้นตอนที่ ๖: ผู้รับอนุญาตส่งรายงานผลการศึกษทางคลินิกตามกรอบระยะเวลาที่ให้ไว้กับสำนักงานฯ

เมื่อทะเบียนตำรับยาได้รับการอนุมัติแล้ว ข้อปฏิบัติที่สำคัญของการพิจารณาทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีข้อมูลการศึกษทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional Approval) นั้น ผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์มีหน้าที่ต้องส่งรายงานผลการศึกษทางคลินิกตามแผนที่ให้ไว้กับสำนักงานฯ อย่างไรก็ตามหากผู้ทำการศึกษพบว่าข้อมูลผลการศึกษทางคลินิกนั้นมีความเสี่ยงร้ายแรงมากกว่าประโยชน์ในการรักษาหรือป้องกันโรคตามที่คาดหมาย ผู้รับอนุญาตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์จะต้องส่งหนังสือรายงานต่อสำนักงานฯ ด่วนที่สุดโดยไม่ต้องรอให้ถึงระยะเวลาของการส่งผลการศึกษทางคลินิก และจะต้องประชาสัมพันธ์ให้กับผู้ใช้ยาทั้งหมดทราบโดยทั่วถึงกันอย่างทันท่วงที

ขั้นตอนที่ ๗: ประเมินภายในประเมิน ข้อมูลประโยชน์ และความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยา

เมื่อผู้รับอนุญาตส่งรายงานผลการศึกษทางคลินิก และรายงานผลการไม่พึงประสงค์ของผลิตภัณฑ์ยาแก่สำนักงานตามแผนที่ให้ไว้กับสำนักงานฯ รายละเอียดตามขั้นตอนที่ ๖ นั้น ในขณะเดียวกันผู้ประเมินภายในจะต้องพิจารณาข้อมูลประโยชน์และความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาเป็นสำคัญ หากพบข้อบ่งชี้ร้ายแรงที่มากกว่าประโยชน์สามารถพิจารณาเพิกถอนทะเบียนตำรับยาได้ตามแต่เห็นสมควร แต่หากพิจารณาเห็นสมควรแล้วว่าผลิตภัณฑ์ยามีประโยชน์ในด้านการป้องกันหรือรักษามากกว่าความเสี่ยงแล้วนั้น ก็สามารถอนุมัติอายุทะเบียนตำรับยาชั่วคราวได้ ๒ ปี โดยมีอายุสูงสุดได้ไม่เกิน ๖ ปี ในกรณีที่มีการต่ออายุทะเบียนตำรับยา

บทที่ ๕ บทสรุปและข้อเสนอแนะ

การดำเนินงานในกระบวนการสำหรับกระบวนการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (provisional approval) นั้น เป็นแนวทางหนึ่งสำหรับการพัฒนาในวิถีการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาใหม่ อีกทั้งยังเป็นการเอื้อประโยชน์ให้ผู้ป่วย หรือผู้ใช้ยาที่มีความจำเป็นต้องใช้นั้น เข้าถึงการใช้อยู่ในระยะเวลาที่สั้นกว่ากระบวนการขึ้นทะเบียนตำรับยาในช่องทางปกติ อีกทั้งยังเป็นการส่งเสริมการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกไม่แล้วเสร็จให้มีประสิทธิภาพและโปร่งใส มีหลักฐานเชิงวิชาการที่น่าเชื่อถือรองรับ แต่มีข้อจำกัดในการศึกษาทางคลินิก แต่อย่างไรก็ตาม ผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวกลับมีข้อมูลที่พิสูจน์ถึง ประโยชน์ด้านประสิทธิผลที่เหนือกว่าความเสี่ยง ในการบำบัด บรรเทา หรือรักษา โรคหรือสภาวะร้ายแรง หรือสถานการณ์ฉุกเฉิน เช่น โรคมะเร็ง โรคหัวใจ โรคติดเชื้อดื้อยา หรือสถานการณ์โรคระบาด เพื่อตระหนักถึงประโยชน์ของผู้ใช้ยา และ ประสิทธิภาพของยาที่มีเหนือกว่าความเสี่ยงนั้น การดำเนินการพิจารณาทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ (Provisional approval) ควรเป็นไปอย่างรัดกุม เพื่อให้กระบวนการดำเนินงานชัดเจนและครอบคลุมผลิตภัณฑ์ยาใหม่ที่จะเข้ามาเงื่อนไขที่กำหนด

ทั้งนี้รูปแบบกระบวนการดำเนินงานนั้นอาจพิจารณาดำเนินงานให้สอดคล้องกับ หน่วยงาน TGA เนื่องจากมีรายละเอียดขั้นตอนการทำงานที่ชัดเจน และการจัดการในส่วนของเอกสารสำหรับการยื่นทะเบียนตำรับยาของช่องทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จนั้น ให้ดำเนินการสอดคล้องกับแนวทางการดำเนินงานของ ICH guideline หรือหลักเกณฑ์อื่นๆที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทยเห็นสมควร

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบชั่วคราวสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังไม่แล้วเสร็จ(Provisional approval) นั้น จำเป็นต้องอาศัยการประยุกต์ใช้แนวทางการดำเนินงานจากหลายองค์กร และผ่านการวิเคราะห์สังเคราะห์ เพื่อปรับปรุงให้เป็นแนวทางที่ชัดเจนของสำนักงานฯ ในอนาคตต่อไป ดังนั้น จึงเห็นควรได้รับการพิจารณาจาก เจ้าหน้าที่ ผู้บริหาร และผู้เชี่ยวชาญที่มีส่วนเกี่ยวข้อง เพื่อให้แนวทางดังกล่าวมีความสอดคล้องกับองค์ประกอบด้านอื่นๆ ก่อนนำไปสู่การปรับใช้จริงเป็นช่องทางสำหรับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาใหม่อย่างมีประสิทธิภาพ

บรรณานุกรม

๑. กลุ่มยาใหม่ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, “ข้อกำหนดและเอกสารที่ต้องยื่นในการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) แบบ ASEAN HARMONIZATION จำแนกตามประเภทยาใหม่ ฉบับที่ ๑”, ใน ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, กรุงเทพฯ, ๒๕๕๐
๒. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, “คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) แบบ ASEAN HARMONIZATION, ใน ประกาศกระทรวงสาธารณสุข, กรุงเทพฯ, ๒๕๕๖
๓. PIC/S Secretariat, “GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS PE ๐๐๙-๑๒,” ใน Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, Geneva, ๒๐๑๕.
๔. P. Secretariat, “Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme,” ๒๒ December ๒๐๑๖. [ออนไลน์]. Available: <https://www.picscheme.org/en/news?itemid=๓๖>. [ปีที่เข้าถึง๒๐๑๘].
๕. สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, “การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๙,” ใน ประกาศกระทรวงสาธารณสุข, กรุงเทพฯ, ๒๕๕๙.
๖. European Parliament and the Council. Community code relating to medicinal products for human use. Directive ๒๐๐๑/๘๓/EC, ๒๐๐๑.
๗. Breckenridge, A. & Walley, T. Early access to new medicines. Clin. Pharmacol. Ther. ๘๔, ๒๓-๒๕ (๒๐๐๘).
๘. European Commission. Official Journal of the European Union, Commission Regulation (EC) no. ๑๓๖/๒๐๐๔ (๒๐๐๔).
๙. European Commission. Official Journal of the European Union, Commission regulation (EC) no. ๕๐๗/๒๐๐๖ (๒๐๐๖).
๑๐. Eichler, H.G., Pignatti, F., Flamion, B., Leufkens, H. & Breckenridge, A. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. Nat. Rev. Drug Discov. ๗, ๘๑๘-๘๒๖ (๒๐๐๘).
๑๑. Reichert, J.M. & Healy, E.M. Biopharmaceuticals approved in the EU ๑๙๙๕- ๑๙๙๙: a European Union-United States comparison. Eur. J. Pharm. Biopharm. ๕๑, ๑-๗ (๒๐๐๑).
๑๒. Ray, A. Beyond debacle and debate: developing solutions in drug safety. Nat. Rev. Drug Discov. ๘, ๗๗๕-๗๗๙ (๒๐๐๙).

๑๓. Gale, E.A. Collateral damage: the conundrum of drug safety. *Diabetologia* ๕๒, ๑๙๗๕–๑๙๘๒ (๒๐๐๙).
๑๔. US Government Accountability Office. New drug approval—FDA needs to enhance its oversight of drugs approved on the basis of surrogate endpoints (US Government Accountability Office, Washington, DC, ๒๐๐๙).
๑๕. Regulation (EC) No ๗๒๖/๒๐๐๔ of the European Parliament and of the Council of ๓๑ March ๒๐๐๔ laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, as amended
๑๖. Commission Regulation (EC) No ๕๐๗/๒๐๐๖ of ๒๙ March ๒๐๐๖ on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No ๗๒๖/๒๐๐๔ of the European Parliament and of the Council
๑๗. Bootes, A., Maundu, J., Golding, S., McDonald, M. and Lombard, J., ๒๐๑๙. Fast-track pathways for drug approvals: the Australian experience so far. *Australian prescriber*, ๔๒(๔), p.๑๑๘.
๑๘. Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration, “Provisional approval pathway,” ๒๐ March ๒๐๑๘. [ออนไลน์]. Available: <https://www.picscheme.org/en/news?itemid=๓๖>. [ปีที่เข้าถึง๒๐๒๐].
๑๙. สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, “การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) ชีววัตถุใหม่ (New Biological Products) และวัคซีนสำหรับมนุษย์,” ใน ประจักษ์สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, กรุงเทพฯ, ๒๕๖๑.

นิยามศัพท์

ความเป็นพิษ (Toxicity)

หมายความว่า ความสามารถของสารในการก่อให้เกิดอันตรายต่อสิ่งมีชีวิต สารซึ่งมีความเป็นพิษสูงจะก่อให้เกิดอันตรายเมื่อได้รับเข้าไปในปริมาณน้อย ส่วนสารที่มีความเป็นพิษต่ำ จะไม่ก่อให้เกิดอันตราย นอกเสียจากว่าจะได้รับเข้าไปในปริมาณมาก

ความปลอดภัย (Safety)

หมายความว่า การลดความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากภัยหรืออันตรายที่ไม่ควรเกิดขึ้นจากการได้รับบริการสุขภาพ หรือผลิตภัณฑ์สุขภาพ หรือบริหารความเสี่ยงให้เกิดน้อยที่สุดเท่าที่สามารถยอมรับได้ บนพื้นฐานของข้อมูล ความรู้ ทรัพยากร และบริบทที่เกี่ยวข้อง รวมถึงความเสี่ยงระหว่างการไม่ได้รับหรือได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ

ประสิทธิภาพของยา (Efficacy)

หมายความว่า ประสิทธิภาพหรือผลจากการใช้ยาในสภาวะที่มีการกำหนดการศึกษาควบคุมไว้เป็นอย่างดี เช่น ประสิทธิภาพที่ได้จากการประเมินในการศึกษาทางคลินิกที่มีการออกแบบมาเป็นอย่างดี

ยาใหม่ (New Drugs)

หมายความว่า

- ๑) ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญเป็นตัวยาใหม่ (New Chemical Entities) หรืออนุพันธ์ใหม่ รวมถึงสารประกอบเชิงซ้อน เอสเทอร์ หรือเกลือใหม่ ที่ไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อน
- ๒) ยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ (New indication)
- ๓) ตำรับยาที่เป็นสูตรผสมใหม่ (New Combination) ซึ่งหมายถึง ตำรับยาผสมที่ประกอบด้วยตัวยาใหม่ และ/หรือ ตัวยาสำคัญที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วตั้งแต่ ๒ ชนิดผสมกันแต่ไม่ซ้ำกับตำรับยาผสมที่ขึ้นทะเบียนแล้ว
- ๔) ยาที่มีรูปแบบใหม่ของการใช้ยา (New Delivery System) โดยเป็นการพัฒนาระบบนำส่งยาแบบใหม่ ซึ่งทำให้ Bioavailability ของยาแตกต่างไปจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญ
- ๕) ยาที่มีช่องทางการให้ยาแบบใหม่ (New Route of Administration)
- ๖) ยาที่มีรูปแบบยาใหม่ (New Dosage Form) ของยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว
- ๗) ยาที่มีความแรงใหม่ (New Strength) ของยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว

การวิจัยทางคลินิก (Clinical Trial/Study)

หมายความว่า การศึกษาวิจัยในมนุษย์โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อค้นคว้าหรือยืนยันผลทางคลินิก ผลทางเภสัชวิทยา และ/หรือ ผลทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) อื่นๆ ของผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัย และ/หรือเพื่อค้นหาอาการไม่พึงประสงค์ใดๆ ที่เกิดจากผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัย และ/หรือ เพื่อศึกษาการดูดซึม การกระจายตัว การเปลี่ยนแปลง (metabolism) และการขับถ่ายผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัยออกจากร่างกาย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหาความปลอดภัย และ/หรือประสิทธิผล คำว่า การทดลองทางคลินิก (clinical trial) และการศึกษาวิจัยทางคลินิก (clinical study) มีความหมายเหมือนกัน

รายงานการวิจัยทางคลินิก (Clinical Trial/Study Report)

หมายความว่า การเขียนบรรยายผลการศึกษาวิจัยผลิตภัณฑ์เพื่อการรักษา ป้องกันหรือวินิจฉัยโรคในมนุษย์ โดยรวบรวมรายละเอียดทางคลินิกและทางสถิติ, การนำเสนอ, และการวิเคราะห์ข้อมูลไว้ในรายงานฉบับเดียวกัน

ผู้รับอนุญาต (Participant)

หมายความว่า ผู้ได้รับใบอนุญาตตามพระราชบัญญัตินี้ และในกรณีนิติบุคคลเป็นผู้ได้รับใบอนุญาต ให้หมายความรวมถึงผู้จัดการหรือผู้แทนของนิติบุคคลซึ่งเป็นผู้ดำเนินกิจการด้วย

ผู้อนุญาต (Regulatory officer)

หมายความว่า

- ๑) เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา หรือผู้ซึ่งเลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยามอบหมายสำหรับการอนุญาตผลิตยาหรือการนำเข้าหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร
 - ๒) เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา หรือผู้ซึ่งเลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยามอบหมายสำหรับการอนุญาตขายยาในกรุงเทพมหานคร
 - ๓) ผู้ว่าราชการจังหวัด สำหรับการอนุญาตขายยาในจังหวัดที่อยู่ในเขตอำนาจนอกจากกรุงเทพมหานคร
- “คณะกรรมการ” หมายความว่า คณะกรรมการยาตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐
- “พนักงานเจ้าหน้าที่” หมายความว่า ผู้ซึ่งรัฐมนตรีแต่งตั้งให้ปฏิบัติการตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐
- “รัฐมนตรี” หมายความว่า รัฐมนตรีผู้รักษาการตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐

ขนาดยา (Dose)

หมายความว่า ปริมาณยาในปริมาณที่มีการควบคุมเพื่อให้กับผู้ป่วย หรือปริมาณยาที่มีการควบคุมเพื่อใช้สำหรับการรักษาตามข้อบ่งใช้ หรือปริมาณยาที่มีการควบคุมที่ให้ผลต่อการรักษาโรคตามข้อบ่งใช้ยา

ผลิตภัณฑ์ยา (Medicinal products)

หมายความว่า ยาตามกฎหมายว่าด้วยยา

การอนุมัติ (Approval) (ของหน่วยงานที่มีหน้าที่พิจารณาทะเบียนตำรับยา)

หมายความว่า การอนุมัติของคณะกรรมการในหน่วยงานที่มีบทบาทหน้าที่สำหรับการพิจารณาทะเบียนตำรับยา หลังจากผู้รับอนุญาตยื่นเอกสารในการขึ้นทะเบียนตำรับยาตามข้อกำหนดของหน่วยงานผู้พิจารณา และทะเบียนตำรับยานั้นผ่านการพิจารณาแล้ว ซึ่งอาจดำเนินการได้ ณ หน่วยงานนั้น ๆ ภายใต้กรอบข้อกำหนดของคณะกรรมการผู้พิจารณาทะเบียนตำรับยา และข้อกำหนดของระเบียบกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

โครงการวิจัย (Protocol)

หมายความว่า เอกสารซึ่งระบุวัตถุประสงค์ การวางรูปแบบการวิจัยระเบียบวิธีวิจัย การคำนวณทางสถิติและการบริหารจัดการการวิจัย, โครงการวิจัยมีระบุความเป็นมาและเหตุผลของการวิจัย แต่อาจระบุในเอกสารอ้างอิงอื่น ๆ ได้ ในแนวปฏิบัติ ICH GCP เล่มนี้ คำว่า “โครงการวิจัย” จะรวมทั้งโครงการวิจัยและส่วนแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย

ส่วนแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย (Protocol Amendment)

หมายความว่า การเปลี่ยนแปลงและการอธิบายรายละเอียดเพิ่มเติมอย่างเป็นทางการของโครงการวิจัยโดยกระทำเป็นลายลักษณ์อักษร

การประกันคุณภาพ (Quality Assurance: QA)

หมายความว่า กระบวนการทั้งปวงที่มีการวางแผนและดำเนินการอย่างเป็นระบบเพื่อสร้างความมั่นใจว่า การดำเนินการวิจัย ตลอดจนการเก็บ (generated) การบันทึกและการรายงานข้อมูล เป็นไปตาม GCP และข้อกำหนดของระเบียบกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

การควบคุมคุณภาพ (Quality Control)

หมายความว่า เทคนิคการปฏิบัติและกิจกรรมที่เกี่ยวข้องในระบบประกันคุณภาพเพื่อยืนยันว่า การดำเนินการต่างๆ เกี่ยวกับการวิจัยทางคลินิกมีคุณภาพตามเกณฑ์ที่กำหนด

ข้อกำหนด (Specification)

หมายความว่า เอกสารที่แสดงรายละเอียดความต้องการของผลิตภัณฑ์ หรือวัตถุดิบ หรือวัสดุการบรรจุที่ใช้หรือได้ ระหว่างการผลิต มีความถูกต้องตรงกับที่กำหนดไว้ ข้อกำหนดนี้จะใช้เป็นเกณฑ์ในการประเมินคุณภาพ

การตรวจสอบความถูกต้อง (Validation)

หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าวิธีการปฏิบัติ กระบวนการ เครื่องมือ วัตถุ กิจกรรม หรือระบบ จะได้ผลตามที่คาดหวัง และเป็นไปตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา (ดูหัวข้อ การตรวจรับรอง ประกอบ)

การสุ่มตัวอย่าง (Randomization)

หมายความว่า กระบวนการที่ใช้กำหนดว่าอาสาสมัครแต่ละคนจะอยู่ในกลุ่มการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัยหรือกลุ่มควบคุม โดยอาสาสมัครมีโอกาสเท่าเทียมกันในการถูกเลือกให้รับการรักษาอย่างใดอย่างหนึ่งเพื่อลดอคติ

หน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย (Regulatory Authorities)

หมายความว่า องค์กรต่างๆ ที่มีอำนาจในการควบคุมบังคับใช้ระเบียบหรือกฎหมาย ในแนวปฏิบัติ GCP เล่มนี้ คำว่า “หน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย” หมายความว่ารวมถึง องค์กรที่ทำหน้าที่พิจารณาทบทวนข้อมูลทางคลินิกที่ได้รับ และองค์กรที่ทำหน้าที่ตรวจตราการวิจัย (ดูข้อ ๑.๒๙) องค์กรเหล่านี้บางกรณีหมายถึงพนักงานเจ้าหน้าที่ (competent authorities)

อาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse Drug Reaction : ADR)

หมายความว่า ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจและเป็น อันตรายต่อร่างกายมนุษย์ โดยเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติ เพื่อป้องกันวินิจฉัยบำบัดรักษาโรค หรือเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของร่างกาย ทั้งนี้ไม่รวมปฏิกริยาที่เกิดจากการใช้ยาเกินขนาด โดยอุบัติเหตุหรือตั้งใจตลอดจนการใช้ยาในทางที่ผิดและผิดวิธีอาจเป็นปฏิกริยาที่เกิดขึ้นจากฤทธิ์ ทางเภสัชวิทยาของยา (type A ADR) หรืออาจเกิดจากปฏิกริยาภูมิแพ้(allergic reaction) หรือ ปฏิกริยาที่ไม่สามารถอธิบายกลไกการเกิดได้(type BADR/ patient reaction) รวมถึงการเกิด อันตรกิริยาต่อกันของยา (drug interaction) แต่ในการวิจัยทางคลินิกก่อนอนุมัติทะเบียน ICH E๒A ได้ให้ความหมายที่ครอบคลุมถึงปฏิกริยาที่เป็นอันตรายและเกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจที่มี ความสัมพันธ์เชิงสาเหตุกับการใช้ยาในระดับที่อาจจะใช้ (possible) ขึ้นไปไม่ว่าเกิดในขนาดใดก็ตามให้จัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยา

อาการข้างเคียงจากยา (Side Effect)

หมายความว่า ผลที่เกิดขึ้นโดยมิได้ตั้งใจเมื่อใช้ยาในขนาดปกติที่ เกี่ยวข้องกับคุณสมบัติของยา โดยสรุปอาการข้างเคียงคือ ADR ประเภท type A เกี่ยวข้องกับ ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในขณะที่ ADR คือ AE ที่มีความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างยาที่ใช้กับเหตุการณ์ ที่เกิดในระดับอาจจะใช่ (possible) ขึ้นไปอย่างไรก็ตามหากเป็นการรายงานที่ได้รับผ่านระบบ spontaneous report ซึ่งผู้รายงานสงสัยว่ายาที่ใช้เป็นสาเหตุของ AE ที่เกิดขึ้นก็จะถือว่าเหตุการณ์ดังกล่าวเป็น ADR แม้ผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุอาจจะอยู่ในระดับไม่น่า ใช่/สงสัย (unlikely/doubtful) หรือไม่สามารถจัดระดับได้(unclassified) หรือข้อมูลที่มีอยู่ไม่ พอที่จะประเมิน (un-assessable) ก็ตามให้รายงานเป็น ADR พร้อมระบุผลการประเมินดังกล่าว ข้างต้นได้อันหนึ่งในกรณีที่สามารถระบุสาเหตุการเกิดได้ชัดเจนว่าไม่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาของยาก็ให้ รายงานเป็นสาเหตุอื่น (other problem) พร้อมระบุสาเหตุการเกิดเช่น medication error, misuse

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse Event : AE)

หมายความว่า อาการหรือผลทาง การแพทย์ที่เกิดขึ้นระหว่างการใช้ผลิตภัณฑ์ยาซึ่งไม่เป็นที่ต้องการหรืออาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย โดยไม่จำเป็นต้องมีความสัมพันธ์เชิงสาเหตุกับการใช้ผลิตภัณฑ์ยานั้น แต่ต้องมีความสัมพันธ์ด้านเวลากล่าวคือ ต้องเกิดขึ้นในระหว่างที่ใช้ยาหรือภายหลังจากการใช้ยานั้นๆ

การศึกษาวิจัยที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (Nonclinical Study)

หมายความว่า การศึกษาทางชีวการแพทย์ซึ่งไม่ได้กระทำในมนุษย์

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (Serious Adverse Event : SAE) หรือ อาการไม่พึงประสงค์จากยาชนิดร้ายแรง (Serious Adverse Drug Reaction :Serious ADR)

หมายความว่า เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใด ๆ ทางการแพทย์ ที่เกิดขึ้นเมื่อได้รับยาขนาดใด ๆ ก็ตาม แล้วทำให้ (๑) เสียชีวิต, (๒) เป็นอันตรายคุกคามต่อชีวิต, (๓) ต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือ ต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น, (๔) เกิดความพิการ/ทุพพลภาพที่สำคัญอย่างถาวร หรือ (๕) เกิดความพิการ/ความผิดปกติแต่กำเนิด

(ดูรายละเอียดใน “แนวทาง ICH เรื่อง การบริหารจัดการข้อมูลความปลอดภัยทางคลินิก : ค่าจำกัดความและมาตรฐาน การรายงานเร่งด่วน”)

อาการไม่พึงประสงค์ชนิดไม่ร้ายแรง (Non Serious Adverse Drug Reaction)

หมายความว่า อาการ/เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นไม่เข้าเกณฑ์ของอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง

อาการไม่พึงประสงค์ที่ระบุบนฉลาก (labeled ADR)/ ไม่ได้ระบุบนฉลาก (non-labeled ADR)

หมายความว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่แสดงไว้/ ไม่แสดงตามที่ได้รับอนุญาตในประเทศหรือขึ้น ทะเบียนนั้น

ผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ (Comparator)

หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่อยู่ในขั้นการวิจัยหรือผลิตภัณฑ์ที่จำหน่ายในตลาดแล้ว (นั่นคือ กรณีเปรียบเทียบกับ สารมีฤทธิ์) หรือยาหลอก (placebo) ซึ่งใช้เป็นตัวเปรียบเทียบในการวิจัยทางคลินิก

การปฏิบัติตามข้อกำหนด (ในการวิจัยทางคลินิก) (Compliance)

หมายความว่า การปฏิบัติอย่างเคร่งครัดตามข้อกำหนดทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย, GCP, และข้อกำหนดของ ระเบียบกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

เอกสารสำคัญ (Essential Documents)

หมายความว่า เอกสารซึ่งไม่ว่าจะพิจารณาแยกกันหรือรวมกันช่วยให้สามารถวัดผลการวิจัยและคุณภาพของข้อมูล จากการวิจัย [(ดูรายละเอียดข้อ ๘ เรื่อง “เอกสารสำคัญสำหรับการดำเนินการวิจัยทางคลินิก” (Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial)]

สถาบัน (Institution)

หมายความว่า หน่วยงานไม่ว่าจะเป็นส่วนราชการหรือภาคเอกชนทั้งสถาบันทางการแพทย์ หรือทางทันตกรรม ที่มีการดำเนินการวิจัยทางคลินิก

รายงานผลระหว่างการศึกษาวิจัย (Interim Clinical Trial/Study Report)

หมายความว่า รายงานผลการวิจัยที่ดำเนินการแล้วบางส่วน และการประเมินผลการวิจัยโดยการวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้มาระหว่างที่การวิจัยดำเนินอยู่

ผู้วิจัย (Investigator)

หมายความว่า บุคคลที่รับผิดชอบการดำเนินการวิจัยทางคลินิก ณ สถานที่วิจัยถ้าการวิจัยดำเนินการโดยทีมงานหลายคน ผู้วิจัยที่รับผิดชอบเป็นหัวหน้าทีมอาจเรียกว่าผู้วิจัยหลัก [ดูรายละเอียดหัวข้อ “ผู้รับช่วงวิจัย” (Sub investigator)]

ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัย (Investigational Product)

หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสารออกฤทธิ์หรือยาหลอก ที่ใช้ทดสอบหรือใช้เป็นตัวเปรียบเทียบในการวิจัย ซึ่งรวมถึงผลิตภัณฑ์ ที่ได้รับอนุมัติให้จำหน่ายในตลาดแล้ว แต่นำมาใช้หรือเปลี่ยนแปลงสูตรตำรับหรือนำมาบรรจุในรูปแบบที่ต่างจากที่อนุมัติ หรือนำมาใช้ในข้อบ่งใช้ใหม่ที่ยังไม่อนุมัติ หรือนำมาศึกษาหาข้อมูลเพิ่มเติมตามข้อบ่งใช้ที่อนุมัติแล้ว

วิธีดำเนินการมาตรฐาน (Standard Operation Procedures: SOPs)

หมายถึง คาแนะนำที่เป็นลายลักษณ์อักษรโดยละเอียด เพื่อให้การปฏิบัติหน้าที่ที่กำหนดเป็นไปในรูปแบบเดียวกัน

อาสาสมัคร (Subject/Trial Subject)

หมายถึง บุคคลผู้เข้าร่วมการวิจัยทางคลินิก ไม่ว่าจะเป็นผู้ได้รับผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัยหรืออยู่ในกลุ่มเปรียบเทียบก็ตาม

อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ไม่คาดคิดมาก่อน (Unexpected Adverse Drug Reaction)

หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ซึ่งลักษณะหรือความรุนแรงไม่เป็นไปตามข้อมูลผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้อง (เช่น ข้อมูลในเอกสารคู่มือผู้วิจัยสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัยซึ่งยังไม่อนุญาตให้ขึ้นทะเบียน หรือเอกสารกำกับยา/บทสรุปข้อมูลผลิตภัณฑ์ที่ขึ้นทะเบียนแล้ว)