

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เรื่อง เอกสารหลักฐานการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ตามที่กระทรวงสาธารณสุขได้มีประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดแบบคำขอและใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยตามความในข้อ ๒ ของประกาศฉบับดังกล่าว กำหนดให้ผู้รับอนุญาตที่ประสงค์จะขึ้นทะเบียนตำรับยา ให้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามแบบ ย.๑ พร้อมด้วยเอกสารและหลักฐานตามที่ระบุไว้ในแบบ ย.๑ รวมทั้งคำรับรองของผู้รับอนุญาตตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด

ดังนั้น เพื่อให้การขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงเป็นไปตามข้อมูลวิชาการที่เหมาะสมตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดแบบคำขอและใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา และเป็นการคุ้มครองผู้บริโภค เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยาจึงออกประกาศ ดังต่อไปนี้

- ข้อ ๑ ประกาศนี้ให้ใช้บังคับภายใน ๓๐ วัน นับแต่วันที่ประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป
- ข้อ ๒ ตามประกาศฉบับนี้

“ยาชีววัตถุคล้ายคลึง” หมายถึง ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในแง่คุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วอย่างเต็มรูปแบบ

ข้อ ๓ ผู้รับอนุญาตที่ประสงค์จะขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง ให้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา พร้อมด้วยเอกสารและหลักฐานตามคู่มือและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars) แนบท้ายประกาศนี้

ประกาศ ณ วันที่ ๒๒ ตุลาคม พ.ศ. ๒๕๕๖

บุญชัย สมบูรณ์สุข

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

คู่มือและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง
(Biosimilars)

สำนักยา
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

สารบัญ

บทนำ	๑
ขอบเขต	๑
นิยาม “ยาชีววัตถุคล้ายคลึง” (Biosimilars)	๒
การกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึง	๒
ขั้นตอนการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง	๒
เอกสารที่ใช้ในการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง	๓
การจัดเตรียมเอกสารและการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง	๕

ภาคผนวก

- ภาคผนวก ๑
 - การกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึง
- ภาคผนวก ๒
 - แบบคำขออนุญาตผลิตยาตัวอย่างเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา(แบบ ผ.ย.๘)
 - แบบคำขออนุญาตนำเข้าหรือส่งยาตัวอย่างเข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ น.ย.๘)
 - แบบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ย.๑)
- ภาคผนวก ๓
 - รูปแบบหนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ยา (Model Certificate of a Pharmaceutical Product)
 - ข้อกำหนดเกี่ยวกับหนังสือรับรองการจำหน่าย (Certificate of Free Sale)
- ภาคผนวก ๔
 - การจัดทำฉลากและเอกสารกำกับยาเพื่อประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง
- ภาคผนวก ๕
 - ตัวอย่างคำรับรองต่างๆ
- ภาคผนวก ๖
 - รายการเอกสารประกอบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

คู่มือและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars)

บทนำ

ปัจจุบันความก้าวหน้าทางด้านเทคโนโลยีชีวภาพ ส่งผลให้มีการผลิตยาชีววัตถุขึ้นเป็นจำนวนมาก และเมื่อสิทธิบัตรของยาชีววัตถุนี้สิ้นสุดลง จึงมีการผลิตยาโดยผู้ผลิตรายอื่น ซึ่งต่อจากนี้จะเรียกยาเหล่านี้ว่า “ยาชีววัตถุคล้ายคลึง” (Biosimilars) แต่เนื่องจากยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีกระบวนการผลิต และโครงสร้างของโมเลกุลที่ซับซ้อน ส่งผลให้การควบคุมคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยแตกต่างจากยาเคมี (ยาสามัญใหม่) ซึ่งไม่สามารถใช้วิธีการศึกษาชีวสมมูลเพื่อยืนยันถึงความคล้ายคลึงของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาต้นแบบได้ แต่วิธีที่เป็นที่ยอมรับในสากลได้แก่ “การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน” (comparability exercise)

การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน (comparability exercise) โดยผ่านการศึกษาคำเปรียบเทียบโดยตรง (head-to-head) เพื่อเปรียบเทียบในด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย ขั้นตอนแรก ผู้ผลิตจำเป็นต้องเปรียบเทียบความคล้ายคลึงในด้านคุณภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึง ซึ่งประกอบด้วย กระบวนการผลิต วิธีวิเคราะห์และข้อกำหนดมาตรฐาน เป็นการยืนยันถึงความคล้ายคลึงในด้านเคมีกายภาพ ฤทธิ์ทางชีววิทยา ความบริสุทธิ์และสิ่งปนเปื้อน ในขั้นตอนต่อมาจึงทำการศึกษาคำเปรียบเทียบความคล้ายคลึงในการศึกษา Non-clinic และ Clinic ตามลำดับ เพื่อยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัย

การศึกษา Non-clinic และ Clinic ผู้ผลิตจำเป็นต้องเปรียบเทียบความคล้ายคลึง ทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic) และเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic) โดยผ่านการศึกษาคำเปรียบเทียบโดยตรง (head-to-head) เพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัย ซึ่งยาชีววัตถุส่วนใหญ่สามารถเหนี่ยวนำให้ร่างกายสร้างสารภูมิคุ้มกันที่ต่อต้านยา (Anti-drug antibody) โดยส่งผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัย ดังนั้นการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง

การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา (Pharmacovigilance) สำหรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง ควรมีการติดตามตลอดช่วงอายุของยาที่วางจำหน่าย เพื่อให้สามารถตรวจสอบย้อนกลับถึงที่มาของข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse event) เนื่องจากผลการศึกษาทาง Clinic อาจไม่เพียงพอที่จะแสดงถึงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถทำนายได้

ดังนั้นเพื่อให้การกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับสากล สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จึงได้จัดทำคู่มือและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars) ขึ้นมาเพื่อเป็นแนวทางให้ผู้ประกอบการสามารถจัดเตรียมเอกสารประกอบคำขอขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึง ทั้งนี้การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงแต่ละผลิตภัณฑ์ จะอ้างอิงตามข้อกำหนดมาตรฐานเฉพาะของแต่ละผลิตภัณฑ์ ซึ่งจะมีการประกาศและกำหนดต่อไป

ขอบเขต

คู่มือและหลักเกณฑ์นี้ใช้กับยาชีววัตถุที่เป็นโปรตีนที่ได้จากการตัดต่อทางพันธุกรรมด้วยกระบวนการทางเทคโนโลยีชีวภาพ โดยเป็นยาที่ได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลาย และผ่านการตรวจสอบลักษณะอย่างดี (Well-established and well-characterized biological medicinal products) ทั้งนี้ไม่รวมถึง วัคซีน ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากพลาสมา และอนาล็อกของวัคซีนหรือพลาสมาที่ได้จากการตัดต่อทางพันธุกรรม (Recombinant analogues)

นิยาม

"ยาชีววัตถุคล้ายคลึง" (Biosimilars) หมายถึง ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในแง่คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วอย่างเต็มรูปแบบ

การกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึง

แนวทางการกำกับดูแล และการพิจารณาขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย (ดูภาคผนวก ๑)

ขั้นตอนการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง แบ่งเป็น ๒ ขั้นตอน คือ

ขั้นตอนที่ ๑ : การยื่นคำขออนุญาตผลิตยาตัวอย่าง/นำหรือส่งยาตัวอย่างเข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

๑) ผู้มีสิทธิยื่นคำขอคือ ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน / ผู้รับอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

๒) ขั้นตอนการดำเนินการ มีดังต่อไปนี้

๒.๑) ยื่นคำขออนุญาตผลิตยาตัวอย่างเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามแบบ ผ.ย.๘ / นำหรือส่งยาตัวอย่างเข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามแบบ น.ย.๘ โดยกรอกรายละเอียดและแนบหลักฐานตามที่ระบุไว้ในข้อ ๓) ให้ครบถ้วน และยื่นคำขอ ณ ศูนย์บริการผลิตภัณฑ์สุขภาพเบ็ดเสร็จ (One Stop Service Center) สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และรอการพิจารณาอนุญาต

๒.๒) เมื่อเจ้าหน้าที่พิจารณาและอนุญาตแล้ว จะมอบแบบ ผ.ย.๘ / แบบ น.ย.๘ ที่ได้รับอนุญาตให้แก่ผู้ยื่นคำขोजำนวน ๑ ชุด เพื่อให้ผู้ยื่นคำขอใช้เป็นหลักฐานในการผลิต/นำหรือส่งยาตัวอย่างเข้ามาในราชอาณาจักร และนำยาตัวอย่างพร้อมทั้งแบบ ผ.ย.๘ / แบบ น.ย.๘ ที่ได้รับอนุญาต ยื่นพร้อมคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามขั้นตอนต่อไป

๓) เอกสารที่ใช้

๓.๑) แบบ ผ.ย. ๘ หรือ แบบ น.ย. ๘ จำนวน ๒ ชุด (ดูภาคผนวก ๒)

๓.๒) ฉลากยาทุกขนาดบรรจุ

๓.๓) เอกสารกำกับยา

๓.๔) สำเนาใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน หรือ สำเนาใบอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

ขั้นตอนที่ ๒ : การยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

๑) ผู้มีสิทธิยื่นคำขอคือ ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน / ผู้รับอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักรที่ได้รับอนุญาตให้ผลิตหรือนำส่งยาตัวอย่างแล้ว

๒) ขั้นตอนดำเนินการ มีดังต่อไปนี้

๒.๑) ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามแบบ ย.๑ พร้อมทั้งเอกสารหลักฐานต่างๆ ตามที่ระบุไว้ในหัวข้อ "เอกสารที่ใช้ในการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง" โดยยื่นเอกสาร จำนวน ๑ ชุด (ชุด ก) ณ ศูนย์บริการผลิตภัณฑ์สุขภาพเบ็ดเสร็จ (One Stop Service Center) สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เจ้าหน้าที่จะออกเลขรับชั่วคราวให้แก่ผู้ยื่นคำขอ

๒.๒) ติดตามผลการพิจารณาตรวจรับคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา และรับสำเนาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาที่ออกเลขรับ (ถาวร) เรียบร้อยแล้ว ณ งานประเมินทะเบียนยาชีววัตถุ กลุ่มกำกับดูแลก่อนออกสู่ตลาด สำนักงานยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เอกสารที่ใช้ในการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

เอกสารที่ใช้ในการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง ประกอบด้วย ๕ ส่วน (Parts) ดังนี้ (รายละเอียดตามภาคผนวก ๖)

- | | |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ส่วนที่ ๑ (Part 1) | เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (ADMINISTRATIVE DATA AND PRODUCT INFORMATION) |
| ส่วนที่ ๒ (Part 2) | เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลด้านคุณภาพของยา (QUALITY DOCUMENT) |
| ส่วนที่ ๓ (Part 3) | เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (NON-CLINICAL DOCUMENT) |
| ส่วนที่ ๔ (Part 4) | เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลด้านการศึกษาทางคลินิก (CLINICAL DOCUMENT) |
| ส่วนที่ ๕ (Part 5) | เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลด้านการติดตามความปลอดภัยและแผนจัดการความเสี่ยงด้านยา (PHARMACOVIGILANCE AND RISK MANAGEMENT PLAN DOCUMENT) |

เอกสารส่วนที่ ๑ (Part 1) : เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (ADMINISTRATIVE DATA AND PRODUCT INFORMATION)

เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย ๓ ตอน (Section) ได้แก่ ตอนที่ A, B และ C

ตอนที่ A : คำนำ (Introduction)

เป็นการกล่าวนำเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ยาที่จะขอขึ้นทะเบียน ให้ใช้ข้อความดังนี้
 “เอกสารส่วนนี้เป็นข้อมูลทั่วไปและข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาซึ่งใช้ประกอบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาของผลิตภัณฑ์ยาชื่อ เลขรับที่.....”

ตอนที่ B : สารบัญ (Table of Contents)

เป็นสารบัญเอกสารทั้งหมดที่ยื่นในส่วนที่ ๑

ตอนที่ C : เอกสารที่ยื่นประกอบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาในส่วนข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (Documents required for registration) มีดังนี้

๑. แบบฟอร์มคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (ดูภาคผนวก ๒) ได้แก่
 - ๑.๑ แบบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา แบบ ย.๑
 - ๑.๒ รูปถ่ายยาที่ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาซึ่งแสดงรูปร่างลักษณะและสียาที่ชัดเจน
ข้อความที่กรอกในแบบฟอร์มให้ใช้ภาษาไทย/ภาษาอังกฤษ โดยใช้ภาษาไทยเป็นหลัก
๒. หนังสือรับรองต่าง ๆ (Certificates)
 - ๒.๑ กรณีที่ผลิตภัณฑ์ ผลิตภายในประเทศ ได้แก่
 - สำเนาใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน
 - สำเนาหนังสือรับรอง GMP ของสถานที่ผลิต
 - ๒.๒ กรณีที่ผลิตภัณฑ์นำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักร
 - สำเนาใบอนุญาตนำเข้าหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

- หนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ยา (Certificate of Pharmaceutical Product) ตามรูปแบบที่แนะนำโดยองค์การอนามัยโลก หรือหนังสือรับรองการจำหน่าย (Certificate of Free Sale) หรือหนังสือรับรองรูปแบบอื่นที่มีเนื้อหาตามข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ยกเว้นในกรณีที่การจำหน่ายยานั้นในครั้งแรกได้กระทำขึ้นในราชอาณาจักรและไม่เคยมีการจำหน่ายในประเทศอื่นมาก่อน (ดูภาคผนวก ๓)

- สำเนาหนังสือรับรองสถานที่ผลิต (GMP) หรือออกระบุการรับรองสถานที่ผลิต (GMP) รวมอยู่ในหนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ยาหรือหนังสือรับรองการจำหน่าย

๓. ฉลาก (Labeling) ต้องมีข้อความครบถ้วนตามที่กำหนดไว้ (ดูภาคผนวก ๔)

๔. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (Product Information) ได้แก่ (ดูภาคผนวก ๔)

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

๔.๒ เอกสารกำกับยา (Package Insert, PI)

๔.๓ เอกสารข้อมูลสำหรับผู้ป่วย (Patient Information Leaflet, PIL)

แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยา

ผู้ยื่นคำขอสามารถเลือกใช้ SPC หรือ PI เป็นเอกสารกำกับยาก็ได้ และอาจใช้ PIL เป็นเอกสารกำกับยาร่วมกับ SPC/PI

๕. แบบ ผ.ย. ๘ หรือ แบบ น.ย. ๘ ที่ได้รับอนุญาตแล้ว

๖. คำรับรองผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียน (Applicant declaration) (ดูภาคผนวก ๕) ได้แก่

๖.๑ คำรับรองผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

๖.๒ คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

๖.๓ คำรับรองการแจ้งข้อมูลการขึ้นทะเบียนยาในประเทศต่างๆ

๖.๔ คำรับรองการควบคุมการจัดส่งและการจัดเก็บยาชีววัตถุคล้ายคลึง

๖.๕ คำรับรองอื่นๆ (ถ้ามี) เช่น

- คำรับรองเงื่อนไขในการขึ้นทะเบียนตำรับยาเฉพาะกลุ่ม (กรณียาที่จำหน่ายได้เฉพาะในโรงพยาบาล / สถานพยาบาล)

- หนังสือมอบอำนาจ

๗. แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลทะเบียนตำรับยา

๘. ผลวิเคราะห์จากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ หรือหน่วยงานที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยารับรอง

เอกสารส่วนที่ ๒ (Part 2) : เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลด้านคุณภาพของยา (Quality Document)

เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย ๔ ตอน (Section) ได้แก่ ตอนที่ A, B, C และ D

ตอนที่ A : สารบัญญ (Table of Contents)

เป็นสารบัญญเอกสารทั้งหมดที่ยื่นในส่วนที่ ๒

ตอนที่ B : บทสรุปโดยรวมด้านคุณภาพ (Quality Overall Summary)

ตอนที่ C : เนื้อหาข้อมูลด้านคุณภาพ (Body of Quality Data)

ตอนที่ D : เอกสารอ้างอิงที่สำคัญซึ่งได้รับการตีพิมพ์ (Key Literature References)

**เอกสารส่วนที่ ๓ (Part 3) : เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์
(Non-clinical Document)**

เอกสารส่วนนี้ ประกอบด้วย ๖ ตอน (Section) ได้แก่ ตอนที่ A, B, C, D, E และ F

ตอนที่ A : สารบัญ (Table of Contents)

เป็นสารบัญเอกสารทั้งหมดที่ยื่นในส่วนที่ ๓

ตอนที่ B : ภาพรวมของข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (Non-clinical Overview)

ตอนที่ C : บทสรุปของข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ ในลักษณะคำบรรยายและตาราง (Non-clinical Summary : Written and Tabulated)

ตอนที่ D : รายงานการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (Non-clinical Study Report)

ตอนที่ E : การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Immunogenicity)

ตอนที่ F : รายการเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (List of Key Literature References)

เอกสารส่วนที่ ๔ (Part 4) : เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลด้านการศึกษาทางคลินิก (Clinical Study Document)

เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย ๗ ตอน (Section) ได้แก่ ตอนที่ A, B, C, D, E, F และ G

ตอนที่ A : สารบัญ (Table of Contents)

เป็นสารบัญเอกสารทั้งหมดที่ยื่นในส่วนที่ ๔

ตอนที่ B : ภาพรวมของข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิก (Comparability Clinical Study Overall)

ตอนที่ C : บทสรุปของข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิก (Comparability Clinical Study Summary)

ตอนที่ D : ตารางรายการของการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงทางคลินิกทั้งหมด (Tabular Listing of All Comparability Clinical Exercise)

ตอนที่ E : รายงานการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงทางคลินิก (Comparability Clinical Study Reports)

ตอนที่ F : การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Immunogenicity)

ตอนที่ G : รายการของเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (List of Key Literature References)

**เอกสารส่วนที่ ๕ (Part 5) : เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลด้านการติดตามความปลอดภัยและแผนจัดการ
ความเสี่ยงด้านยา (Pharmacovigilance and Risk Management Plan Document)**

เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย ๒ ตอน (Section) ได้แก่ ตอนที่ A และ B

ตอนที่ A : สารบัญ (Table of Contents)

ตอนที่ B : การติดตามความปลอดภัยและแผนจัดการความเสี่ยง (Pharmacovigilance and Risk Management Plan)

การจัดเตรียมเอกสารและการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

การจัดเตรียมเอกสารและการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ให้ดำเนินการดังต่อไปนี้

๑. ในการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาให้ใช้แบบฟอร์มรายการเอกสาร (Checklist) ดังต่อไปนี้

๑.๑ **แบบ ชค.๑ (FORM-SBP 1)** : รายการเอกสารประกอบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ใช้สำหรับมนุษย์ ให้แนบไว้หน้าแรกของเอกสารส่วนที่ ๑ (Part ๑) เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (Administrative data and Product information)

๑.๒ **แบบ ชค.๒ (FORM-SBP 2)** : รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านคุณภาพยา (Checklist of Common Technical Document : Part Quality) ให้แนบไว้หน้าแรกของเอกสารส่วนที่ ๒ (Part 2) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลด้านคุณภาพของยา (Quality Document)

๑.๓ **แบบ ชค.๓ (FORM-SBP 3)** : รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (Checklist of Common Technical Document : Part Non-clinical) ให้แนบไว้หน้าแรกของเอกสารส่วนที่ ๓ (Part 3) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (Non-clinical Document)

๑.๔ **แบบ ชค.๔ (FORM-SBP 4)** : รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านการศึกษาทางคลินิก (Checklist of Common Technical Document : Part Clinical) ให้แนบไว้หน้าแรกของเอกสารส่วนที่ ๔ (Part 4) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Study Document)

๑.๕ **แบบ ชค.๕ (FORM-SBP 5)** : รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านการติดตามความปลอดภัยและแผนจัดการความเสี่ยงด้านยา (Checklist of Common Technical Document : Part Pharmacovigilance and Risk Management Plan) ให้แนบไว้หน้าแรกของเอกสารส่วนที่ ๕ (Part 5) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลด้านการติดตามความปลอดภัยและแผนจัดการความเสี่ยงด้านยา (Pharmacovigilance and Risk Management Plan Document)

แบบ ชค.๑, ชค.๒, ชค.๓, ชค.๔ และ ชค.๕ (ดูภาคผนวก ๖)

๒. การจัดชุดเอกสาร ประกอบด้วย ชุด ก. ข. ค. และ ง. ดังนี้

ชุดเอกสาร	เอกสารเรียงตามลำดับ ดังต่อไปนี้
ชุด ก	๑. ชค. ๑ และเอกสารส่วนที่ ๑ (Part 1) ๒. ชค. ๒ และเอกสารส่วนที่ ๒ (Part 2) ๓. ชค. ๓ และเอกสารส่วนที่ ๓ (Part 3) ๔. ชค. ๔ และเอกสารส่วนที่ ๔ (Part 4) ๕. ชค. ๕ และเอกสารส่วนที่ ๕ (Part 5)
ชุด ข	๑. แบบ ย.๑ ๒. สำเนาหนังสือรับรองการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ ๓. ฉลาก (Labeling) ๔. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (Product Information) ๕. คำรับรองการแจ้งข้อมูลการขึ้นทะเบียนยาในประเทศต่างๆ ๖. ชค. ๒ และเอกสารส่วนที่ ๒ (Part 2)
ชุด ค	๑. แบบ ย.๑ ๒. สำเนาหนังสือรับรองการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ ๓. ฉลาก (Labeling) ๔. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (Product Information) ๕. คำรับรองการแจ้งข้อมูลการขึ้นทะเบียนยาในประเทศต่างๆ ๖. ชค. ๓ และเอกสารส่วนที่ ๓ (Part 3)
ชุด ง	๑. แบบ ย.๑ ๒. สำเนาหนังสือรับรองการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ ๓. ฉลาก (Labeling) ๔. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (Product Information) ๕. คำรับรองการแจ้งข้อมูลการขึ้นทะเบียนยาในประเทศต่างๆ ๖. ชค. ๔ และเอกสารส่วนที่ ๔ (Part 4) ๗. ชค. ๕ และเอกสารส่วนที่ ๕ (Part 5)

๓. จำนวนชุดเอกสารที่ต้องยื่น ดังนี้

๓.๑ เอกสารชุด ก	จำนวน ๑ ชุด
๓.๒ เอกสารชุด ข	จำนวน ๒ ชุด
๓.๓ เอกสารชุด ค	จำนวน ๒ ชุด
๓.๔ เอกสารชุด ง	จำนวน ๒ ชุด

๔. ให้ผู้ยื่นคำขอยื่นเอกสารชุด ก. พร้อมตัวอย่างยาที่ศูนย์บริการผลิตภัณฑ์สุขภาพเบ็ดเสร็จ (One Stop Service Center) สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อออกเลขรับชั่วคราวให้แก่ผู้ยื่นคำขอ

๕. ผู้ยื่นคำขอสามารถติดตามผลการพิจารณาตรวจรับคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาได้ที่ งานประเมินทะเบียนยาชีววัตถุ กลุ่มกำกับดูแลก่อนออกสู่ตลาด สำนักยา เมื่อเจ้าหน้าที่ตรวจสอบและพิจารณาแล้วเห็นว่าเอกสารชุด ก. ครบถ้วนถูกต้อง เจ้าหน้าที่จะแจ้งผู้ยื่นคำขอให้ส่งเอกสาร ชุด ข ค และ ง เพื่อออกเลขรับ (ถาวร) ต่อไป

ภาคผนวก ๑

การกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึง

สารบัญ

บทนำ	๑-๑
นิยามศัพท์	๑-๒
หลักการสำคัญ	๑-๔
ประเด็นสำคัญสำหรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง	๑-๕
๑. การเลือกยาชีววัตถุอ้างอิง	๑-๕
๒. การควบคุมคุณภาพ	๑-๖
๓. การศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์	๑-๑๐
๔. การศึกษาทางคลินิก	๑-๑๑
๕. การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา	๑-๑๓
๖. การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน	๑-๑๔
เอกสารอ้างอิง	๑-๑๖

บทนำ

ปัจจุบันความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีส่งเสริมให้การรักษาโรคในมนุษย์มีประสิทธิภาพมากขึ้น ซึ่งรวมถึงกระบวนการพัฒนายาใหม่ด้วยชีวเทคโนโลยี ส่งผลให้เกิดการผลิตยาชีววัตถุเพื่อใช้รักษาโรคที่เป็นอันตรายถึงชีวิตและโรคเรื้อรัง เมื่อสิทธิบัตรหรือสิทธิพิเศษทางการตลาดอื่นๆ ของยาชีววัตตุนี้อายุสั้นลง จึงเปิดโอกาสให้ผู้ผลิตรายอื่นสามารถผลิตและจำหน่ายยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุต้นแบบเหล่านี้ได้ ซึ่งต่อไปจะเรียกยากกลุ่มนี้ว่า “ยาชีววัตถุคล้ายคลึง”

เนื่องจากยาชีววัตถุประกอบด้วยโปรตีนที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่และซับซ้อนทำให้บ่งบอกถึงคุณลักษณะที่ชัดเจนของตัวยาค่อนข้างต่างจากยาสามัญที่เป็นยาเคมี รวมถึงกระบวนการผลิตที่แตกต่างกันของแต่ละผลิตภัณฑ์อาจส่งผลให้เกิดความแตกต่างในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชีววัตถุเหล่านั้น การแสดงความคล้ายคลึงของยาชีววัตถุจึงจำเป็นต้องมีการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงทั้งในด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย และยาชีววัตถุคล้ายคลึงควรมี International Non-Proprietary Name เดียวกันกับยาชีววัตถุอ้างอิง

แม้ว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงจะเป็นยาที่มี International Non-Proprietary Name เดียวกันกับยาชีววัตถุอ้างอิง แต่เนื่องจากยาชีววัตถุประกอบด้วยโปรตีนที่มีความซับซ้อน วิธีการวิเคราะห์ที่มีความเหมาะสมที่สุดที่มีในปัจจุบันอาจยังไม่สามารถระบุความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงได้ทั้งหมด นอกจากนี้ผลการศึกษาด้านคลินิกที่มีอยู่ อาจไม่สามารถบ่งบอกถึงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยในทุกๆ รายได้ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องมีการติดตามความปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาชีววัตถุคล้ายคลึง โดยผู้รับอนุญาตต้องจัดให้มีแผนจัดการความเสี่ยงของยาชีววัตถุคล้ายคลึงในแต่ละชื่อผลิตภัณฑ์นั้นๆ

ตามที่ได้กล่าวมาข้างต้นว่ายาชีววัตถุประกอบด้วยโปรตีนที่ซับซ้อนต่างจากยาสามัญที่เป็นยาเคมี และอาจมีความแตกต่างกันระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง หรือระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงด้วยกันเอง ซึ่งความแตกต่างนี้อาจส่งผลให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกัน ดังนั้นการเปลี่ยนใช้ยาที่มีชื่อการค้าต่างกันจึงควรอยู่ในดุลยวิญจของแพทย์ผู้สั่งใช้ยา เพื่อให้การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและสามารถคาดเดาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้

ปัจจุบันการรักษาโรคด้วยยาชีววัตถุมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น กอปรกับสิทธิพิเศษทางการตลาดของยาชีววัตถุต้นแบบหมดลง จึงส่งผลให้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีบทบาทในการรักษาเพิ่มมากขึ้น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในฐานะหน่วยงานที่รับผิดชอบการอนุญาตทะเบียนตำรับยาเล็งเห็นถึงความปลอดภัยของผู้บริโภคในการได้รับยา จึงได้กำหนดแนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทยขึ้น เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย เพื่อให้ได้ยาที่มีคุณภาพ ประสิทธิภาพและมีความปลอดภัย

วัตถุประสงค์ เพื่อใช้เป็นแนวทางการควบคุม กำกับดูแล และการพิจารณาขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย

ขอบเขต แนวทางนี้ใช้กับยาชีววัตถุที่เป็นโปรตีนที่ได้จากการตัดต่อทางพันธุกรรมด้วยกระบวนการทางเทคโนโลยีชีวภาพ โดยเป็นยาที่ได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลาย และผ่านการตรวจสอบลักษณะอย่างดี (well-established and well-characterized biological medicinal products) ทั้งนี้ไม่รวมถึงวัคซีนผลิตภัณฑ์ที่ได้จากพลาสมาและอนุภาคของวัคซีนหรือพลาสมาที่ได้จากการตัดต่อทางพันธุกรรม (recombinant analogues)

การเตรียมเอกสารสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง อยู่ใน “คู่มือและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง”

นิยามศัพท์

"ยาชีววัตถุคล้ายคลึง" (biosimilars)

หมายถึง ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วอย่างเต็มรูปแบบ

"ยาชีววัตถุ"

หมายถึง ยาแผนปัจจุบันซึ่งผลิตจากสิ่งมีชีวิตโดยกระบวนการเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์หรือเซลล์ชั้นสูง(eukaryotic cells) การสกัดสารจากเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิตทั้งมนุษย์ สัตว์ และพืช [extraction of substances from biological tissues including human, animal, and plant tissues (allergens)] เทคนิคดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA or rDNA techniques) เทคนิคการผสมต่างพันธุ์ (hybridoma techniques) การขยายพันธุ์จุลินทรีย์ในตัวอ่อนหรือในสัตว์ (propagation of microorganisms in embryo or animals) การสกัดหรือแยกจากเลือดและพลาสมา (derived from blood and plasma) หรือกระบวนการอื่นที่รัฐมนตรีกำหนดเพิ่มเติมโดยประกาศในราชกิจจานุเบกษา¹

"ยาชีววัตถุที่ยอมรับอย่างแพร่หลาย" (well-established biological medicinal products)

หมายถึง ยาชีววัตถุที่ได้รับการขึ้นทะเบียนและวางจำหน่ายมาแล้วระยะเวลาหนึ่ง โดยได้รับการพิสูจน์ในด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย

"ยาชีววัตถุต้นแบบ" (originator product)

หมายถึง ยาชีววัตถุที่ได้รับการขึ้นทะเบียนภายใต้เงื่อนไขการขึ้นทะเบียนด้วยเอกสารอย่างเต็มรูปแบบทั้งด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ โดยเป็นผลิตภัณฑ์แรกในโลก

"ยาชีววัตถุอ้างอิง" (reference biological medicinal product: RBP)

หมายถึง ยาชีววัตถุที่นำมาใช้อ้างอิงในการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันกับยาชีววัตถุคล้ายคลึงโดยตรง และเป็นยาชีววัตถุต้นแบบที่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยอย่างเต็มรูปแบบ หรือตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด

"การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน" (comparability exercise)

หมายถึง การนำยาชีววัตถุคล้ายคลึงมาเปรียบเทียบโดยตรง (head-to-head) กับยาชีววัตถุอ้างอิง เพื่อพิสูจน์ความคล้ายคลึงกันในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ โดยเป็นการเปรียบเทียบในการศึกษาเดียวกัน ด้วยวิธีการศึกษาที่เหมือนกัน

"การเปรียบเทียบโดยตรง" (head-to-head comparison)

หมายถึง การเปรียบเทียบคุณสมบัติของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงโดยตรงในการศึกษาเดียวกัน

"สมมูล" (equivalent)

หมายถึง ความเทียบเท่าหรือเหมือนกันของตัวแปรที่ใช้ศึกษา

"ประสิทธิภาพที่สมมูลกัน" (equivalent efficacy)

หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาทั้งสองมีประสิทธิภาพคล้ายคลึงกัน (ไม่เหนือกว่าและไม่ด้อยกว่า) และความแตกต่างใดๆ ที่สังเกตได้ไม่มีผลทางคลินิก

¹ กฎกระทรวงว่าด้วยการรับรองรุ่งการผลิตยาแผนปัจจุบันที่เป็นยาชีววัตถุ พ.ศ. 2553

“การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน” (immunogenicity)

หมายถึง ความสามารถของสารในการเหนี่ยวนำหรือกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันหรือปฏิกิริยา เช่น การเกิดแอนติบอดี (antibody) ที่เฉพาะเจาะจง การตอบสนองของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดทีเซลล์ ปฏิกิริยาภูมิแพ้หรือแอนาฟิแล็กซิส (anaphylaxis)

“สิ่งปนเปื้อน” (impurity)

หมายถึง ส่วนประกอบใดๆ อันไม่พึงประสงค์ ที่พบอยู่ในตัวยาสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ยาหรือสารที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์หรือกระสายยารวมทั้งส่วนประกอบของสารละลายบัฟเฟอร์ โดยอาจเกิดจากกระบวนการผลิต

“ไม่ด้อยกว่า” (non-inferior)

หมายถึง ความไม่ด้อยกว่าของตัวแปรที่ศึกษา เมื่อเปรียบเทียบกับกันระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง

“การเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา” (pharmacovigilance)

หมายถึง กิจกรรมต่างๆ หรือข้อมูลทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับการตรวจหา การประเมิน การค้นหาสาเหตุและการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ หรือปัญหาอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับยา

“ความคล้ายคลึงกัน” (similarity)

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในตัวแปรที่ศึกษา

หลักการสำคัญ

ความสำเร็จของการพัฒนา ยาชีววัตถุคล้ายคลึงขึ้นอยู่กับความสามารถในการแสดงคุณสมบัติของยาชีววัตถุคล้ายคลึงว่ามีความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ สิ่งที่ต้องนำมาพิจารณาในการเปรียบเทียบระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ได้แก่

(๑) ยาชีววัตถุมีโครงสร้างของโมเลกุลซับซ้อน และคุณสมบัติของยาชีววัตถุยังขึ้นอยู่กับตัวแปรสำคัญ เช่น โครงสร้าง ๓ มิติ, ปริมาณสัดส่วนความหลากหลายของไอโซฟอร์ม (isoform) หรือการดัดแปลงโมเลกุลโปรตีนหลังแปลรหัส (post-translational modifications) เช่น การเติมหมู่น้ำตาลให้กับโปรตีน (glycosylation) เป็นต้น ทำให้การตรวจสอบคุณลักษณะยากกว่ายาทั่วไปที่เป็นผลิตภัณฑ์เคมี

(๒) ยาชีววัตถุคล้ายคลึงไม่ใช่ยาสามัญทั่วไปที่เป็นยาเคมี ยาชีววัตถุคล้ายคลึงอาจแตกต่างจากยาชีววัตถุอ้างอิงหรือยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ผลิตจากผู้ผลิตต่างรายกันอาจไม่สามารถระบุความแตกต่างได้อย่างชัดเจนจนกว่าจะมีการนำไปใช้อย่างแพร่หลาย

ดังนั้น ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่จะให้แก่ผู้ป่วยควรมีข้อมูลรายละเอียดของผลิตภัณฑ์ยานั้นอย่างครบถ้วน เพื่อให้การติดตามเฝ้าระวังการใช้ยาชีววัตถุเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ

(๓) เนื่องจากยาชีววัตถุมีความซับซ้อน การเปรียบเทียบระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงโดยวิธีการศึกษาชีวสมมูล (bioequivalence) จึงไม่เพียงพอแต่ควรใช้การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน (comparability exercise) ซึ่งมีความเหมาะสมมากกว่า

(๔) ยาชีววัตถุที่จะได้รับการพิจารณาว่ามีความเหมาะสมเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงขึ้นอยู่กับวิธีการวิเคราะห์ กระบวนการผลิต และการควบคุมคุณภาพที่เหมาะสมที่สุดเท่าที่มีในปัจจุบัน (state-of-the-art) โดยต้องพัฒนาให้ได้กระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพจนเกิดความสม่ำเสมอในกระบวนการเหล่านั้น รวมทั้งประสบการณ์ทางคลินิกและการกำกับดูแล

(๕) การพิจารณาเรื่องความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และ คุณภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงจำเป็นต้องมีข้อมูลครบถ้วนสมบูรณ์ตรงตามข้อกำหนดเฉพาะของยาแต่ละชนิด (monograph) ที่ระบุในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศรวมถึงข้อกำหนดเพิ่มเติมตามที่ระบุไว้ในแนวทางปฏิบัติระดับสากล เช่น International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) หรือ European Medicines Agency (EMA) , World Health Organization (WHO)

(๖) ผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงจะต้องจัดทำรายละเอียด “การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน” (comparability exercise) ที่เพียงพอเพื่อสนับสนุนว่ามีความคล้ายคลึงกันกับยาชีววัตถุอ้างอิง

ประเด็นสำคัญสำหรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

๑. การเลือกยาชีววัตถุอ้างอิง

๑.๑ ควรเลือกยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยด้วยเอกสารอย่างเต็มรูปแบบ หรือตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด ยาชีววัตถุคล้ายคลึงไม่สามารถใช้เป็นยาชีววัตถุอ้างอิงได้

๑.๒ ยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องมีตัวยาสำคัญที่มีความคล้ายคลึงกับตัวยาสำคัญของยาชีววัตถุอ้างอิงทั้งในระดับโมเลกุลและชีวภาพ

๑.๓ ยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องมีรูปแบบยา ขนาดความแรง และวิธีบริหารยาเหมือนกับยาชีววัตถุอ้างอิง หากยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีรูปแบบยา ขนาดความแรงและวิธีบริหารยาที่แตกต่างไปจากยาชีววัตถุอ้างอิง จำเป็นต้องมีข้อมูลสนับสนุนเพิ่มเติม เพื่อพิสูจน์ความคล้ายคลึงระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง

๑.๔ การเปรียบเทียบยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงต้องเปรียบเทียบทั้งยาสำเร็จรูป (finished product) และตัวยาสำคัญในผลิตภัณฑ์

๑.๕ ต้องมีการพิจารณาอย่างเป็นขั้นตอนเพื่อประเมินความแตกต่างในด้านคุณภาพที่เกิดขึ้นว่ามีผลต่อความปลอดภัย และประสิทธิภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงเมื่อเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง

๑.๖ ต้องระบุชื่อการค้า รูปแบบยา สูตรตำรับและขนาดความแรงของยาชีววัตถุอ้างอิงที่ใช้ในการศึกษาเปรียบเทียบให้ชัดเจน

๑.๗ ในการศึกษาการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน ควรพิจารณาถึงอายุยา (shelf-life) และปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของยาชีววัตถุอ้างอิง

๒. การควบคุมคุณภาพ

ผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงจำเป็นต้องจัดทำรายละเอียดการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง โดยการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันต้องเป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะของยาแต่ละชนิดที่ระบุในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ และตามหลักเกณฑ์เฉพาะของยาแต่ละชนิด รวมถึงข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ที่ได้รับการยอมรับ

หลักการด้านคุณภาพประกอบด้วยเนื้อหาหลัก ๆ ๓ ส่วน ได้แก่

๒.๑ กระบวนการผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึง

๒.๒ การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณภาพกับยาชีววัตถุอ้างอิง

๒.๒.๑ การเปรียบเทียบตัวยาสำคัญ

๒.๒.๒ วิธีวิเคราะห์

๒.๒.๒.๑ หลักการพิจารณาเลือกวิธีวิเคราะห์

๒.๒.๒.๒ คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ

๒.๒.๒.๓ ฤทธิ์ทางชีวภาพ

๒.๒.๒.๔ ความบริสุทธิ์และสิ่งปนเปื้อน

๒.๓ ข้อกำหนดมาตรฐาน

๒.๑ กระบวนการผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึง

เนื่องจากกระบวนการผลิตส่งผลต่อคุณลักษณะเฉพาะระดับโมเลกุลของตัวยาสำคัญและสิ่งปนเปื้อน/สารที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ (product-related substances) ซึ่งคุณลักษณะเฉพาะระดับโมเลกุลดังกล่าวเป็นสิ่งบ่งบอกถึงคุณลักษณะเฉพาะของยาชีววัตถุคล้ายคลึง นอกจากนี้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงยังมีกระบวนการผลิตตัวยาสำคัญและยาสำเร็จรูปเฉพาะของตนเอง ดังนั้นกระบวนการผลิตควรได้รับการปรับให้เหมาะสมโดยอาศัยข้อมูลการผลิตที่ทันสมัย ได้แก่ expression system , เซลล์สับสเตรท (cell substrate) , การเพาะเลี้ยง (culture) , การทำให้บริสุทธิ์ (purification) , ความปลอดภัยจากไวรัส (viral safety) , สารปรุงแต่งยา (excipient) , การตั้งตำรับ (formulation) , ปฏิกิริยาของบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสโดยตรงกับยา และอื่นๆ ซึ่งเป็นหน้าที่ของผู้ผลิตที่ต้องแสดงให้เห็นว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงผลิตด้วยกระบวนการผลิตที่มีความสม่ำเสมอและมีการพัฒนาจนเกิดความเชื่อมั่นในกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพเป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่ดีในการผลิตยาชีววัตถุ

นอกจากนี้ควรมีการศึกษาสูตรตำรับในกระบวนการพัฒนาการผลิตยา เพื่อหารูปแบบยาที่เหมาะสม ถึงแม้ว่าสารช่วยอื่น ๆ จะมีคุณสมบัติและปริมาณเช่นเดียวกับยาชีววัตถุอ้างอิงก็ตาม การศึกษานี้ควรแสดงให้เห็นถึงความเหมาะสมของการตั้งสูตรตำรับโดยคำนึงถึงความคงตัวหรือคงสภาพ ความเข้ากันได้ (เช่น ความเข้ากันได้กับสารปรุงแต่งอื่น ตัวทำเจือจาง และวัสดุบรรจุภัณฑ์) และความสมบูรณ์ (integrity) ของตัวยาสำคัญทั้งทางชีวภาพและทางเคมีกายภาพ

เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตตัวยาสำคัญหรือยาสำเร็จรูป ผู้ผลิตควรดำเนินการเปรียบเทียบให้เป็นไปตามแนวทางปฏิบัติระดับสากล เช่น ICH Q5E² เพื่อแสดงว่าการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่ส่งผลกระทบต่อ คุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึง โดยทำการพิสูจน์เปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ถูกผลิตโดยวิธีใหม่กับยาชีววัตถุอ้างอิง และควร

² ICH Q5E : Note For Guidance Biotechnological/Biological Products Subjects to Changes in Their Manufacturing Process (CHMP/ICH/5721/03)

เริ่มต้นการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณภาพ (quality) ก่อน ซึ่งหากผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถพิสูจน์ยืนยันได้ว่าข้อมูลด้านคุณภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ถูกผลิตโดยวิธีใหม่มีความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ก็อาจจะไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงในการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์และทางคลินิกได้

๒.๒ การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณภาพกับยาชีววัตถุอ้างอิง

การศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณภาพกับยาชีววัตถุอ้างอิงเป็นข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นที่ใช้ประเมินความเหมือนหรือความแตกต่างด้านคุณภาพระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องแสดงให้เห็นถึงข้อมูลด้านคุณภาพที่คล้ายคลึงอย่างมากกับยาชีววัตถุอ้างอิง ซึ่งหากพบความแตกต่างด้านคุณภาพจำเป็นต้องแสดงให้เห็นว่าความแตกต่างดังกล่าวไม่ส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยา

ยาชีววัตถุที่นำมาใช้ในการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันต้องแจ้งรายละเอียดให้ชัดเจน เช่น ชื่อยา รูปแบบยา สูตรยา ขนาดความแรง วิธีบริหารยา เลขรุ่นการผลิต อายุของยา เป็นต้น

๒.๒.๑ การเปรียบเทียบตัวยาสำคัญ

เพื่อเป็นการประกันว่าโครงสร้างโมเลกุลของตัวยาสำคัญในยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถเปรียบเทียบได้กับโครงสร้างโมเลกุลของตัวยาสำคัญในยาชีววัตถุอ้างอิง จึงจำเป็นต้องมีการตรวจวิเคราะห์เปรียบเทียบตัวยาสำคัญ

ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบลักษณะเชิงคุณภาพ (quality attributes) ของตัวยาสำคัญ หากผู้ผลิตสามารถวิเคราะห์ตัวยาสำคัญในยาสำเร็จรูปได้ก็ไม่จำเป็นต้องทำการแยกตัวยาสำคัญออกมา

ในกรณีที่ไม่สามารถวิเคราะห์ตัวยาสำคัญในยาสำเร็จรูปได้โดยตรง ผู้ผลิตอาจใช้วิธีแยกตัวยาสำคัญที่เป็นส่วนประกอบในยาชีววัตถุอ้างอิง เพื่อนำมาใช้ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบตัวยาสำคัญ โดยวิธีการแยกตัวยาสำคัญนั้นต้องเหมาะสม และได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง เพื่อเป็นการประกันว่าวิธีการแยกตัวยาสำคัญนั้นไม่ส่งผลกระทบต่อ product heterogeneity และส่วนที่ออกฤทธิ์ในโมเลกุลของตัวยาสำคัญ

การใช้สารอ้างอิงมาตรฐาน (reference standard) เพื่อยืนยันความคล้ายคลึงของตัวยาสำคัญในยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงอาจไม่เพียงพอ เนื่องจากสารอ้างอิงมาตรฐานดังกล่าวไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ

๒.๒.๒ วิธีวิเคราะห์

ควรใช้วิธีการวิเคราะห์ที่เหมาะสมที่สุดเท่าที่มีในปัจจุบัน (state-of-the-art) ในการศึกษาคุณลักษณะเฉพาะของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง โดยศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงในแบบคู่ขนานทั้งในระดับตัวยาสำคัญและยาสำเร็จรูปเพื่อแสดงว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงมีคุณภาพเทียบเคียงได้กับยาชีววัตถุอ้างอิง

๒.๒.๒.๑ หลักการพิจารณาเลือกวิธีวิเคราะห์ มีข้อควรตระหนัก ได้แก่

(๑) ความเหมาะสมของวิธีวิเคราะห์

เนื่องจากโมเลกุลของยาชีววัตถุมีความซับซ้อนและมีความผันแปรของโครงสร้างโมเลกุลตามธรรมชาติ จึงควรใช้วิธีการวิเคราะห์ที่เหมาะสมที่มีในปัจจุบันเพื่อสามารถตรวจพบความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง

(๒) การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

ควรมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ในการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงในด้านคุณภาพแม้ว่าการวิเคราะห์ที่ใช้ในการศึกษาคุณลักษณะเฉพาะไม่จำเป็นต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแต่ต้องเป็นวิธีที่ได้รับการยอมรับและมีความน่าเชื่อถือ สำหรับการวิเคราะห์ที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพของรุ่นการผลิตที่จะนำไปศึกษาทางคลินิกต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้องให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่เกี่ยวข้อง ซึ่งผู้ผลิตควรจะอธิบายเทคนิคการวิเคราะห์สำหรับรุ่นการผลิตที่จะนำไปศึกษาทางคลินิก และการวิเคราะห์ที่ใช้ในการศึกษาคุณลักษณะเฉพาะในเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาด้วย

หากมีสารมาตรฐานหรือสารอ้างอิง(เช่น สารมาตรฐานตามEuropean Pharmacopoeia หรือตามองค์การอนามัยโลก) ควรนำมาใช้เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์นั้น

๒.๒.๒.๒ คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ

การเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ประกอบด้วย การประเมินพารามิเตอร์ทางเคมีกายภาพและการตรวจเอกลักษณ์ทางโครงสร้างโมเลกุลระดับปฐมภูมิและโครงสร้างระดับที่สูงขึ้นของตัวยาสำคัญ สารที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ และสิ่งปนเปื้อน รวมทั้งการสลายตัว โดยศึกษาความคงสภาพในสภาวะกีดกันและในสภาวะเร่ง

ความผันแปรของโครงสร้างโมเลกุลตามธรรมชาติของยาชีววัตถุที่เกิดจากกระบวนการชีวสังเคราะห์และการดัดแปลงหลังแปลรหัส อาจทำให้ยาชีววัตถุประกอบด้วยส่วนผสมของโปรตีนในรูปแบบที่ต่างกัน ดังนั้นจึงต้องมีการตรวจพิสูจน์ส่วนผสมเหล่านั้นด้วย

๒.๒.๒.๓ ฤทธิ์ทางชีวภาพ

การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันต้องประเมินฤทธิ์ทางชีวภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง โดยใช้วิธีทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ และกรณีที่ใช้วิธีทดสอบที่แตกต่างไปจากในตำรายา ผู้ผลิตต้องทำ method validation เพื่อยืนยันว่าวิธีทั้งสองให้ผลไม่แตกต่างกัน

การวัดปริมาณของฤทธิ์ทางชีวภาพ (potency) ที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ควรระบุอยู่ในข้อกำหนดมาตรฐาน (specification) ของตัวยาสำคัญและ/ยาสำเร็จรูป ผลการวิเคราะห์ทางชีวภาพควรแสดงเป็นหน่วยทางชีวภาพที่เป็นที่ยอมรับตามมาตรฐานสากล (international unit) หรือมาตรฐานของประเทศตามความเหมาะสม

๒.๒.๒.๔ ความบริสุทธิ์และสิ่งปนเปื้อน

ผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องจัดทำรายละเอียดเกี่ยวกับความบริสุทธิ์และสิ่งปนเปื้อนของตัวยาสำคัญและยาสำเร็จรูปทั้งในยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง

ผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องบ่งชี้และเปรียบเทียบสารที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ และสิ่งปนเปื้อนในยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง โดยใช้วิธีการที่เหมาะสมที่สุดที่มีในปัจจุบัน รวมถึงการวิเคราะห์ตัวอย่างภายใต้สภาวะกีดกันที่เร่งให้เกิดการสลายตัว เช่น การสลายตัวที่เกิดจากกระบวนการออกซิเดชัน หรือไดเมอร์ไรเซชัน (dimerisation)

ผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องแสดงรายละเอียดของสิ่งปนเปื้อนที่เกิดขึ้นในกระบวนการผลิต เช่น Host cell protein, Host cell DNA และสิ่งปนเปื้อนที่เกิดจากกระบวนการช่วง Downstream จากกระบวนการหนึ่งสู่กระบวนการหนึ่ง โดยใช้วิธีการที่เหมาะสมที่สุดที่มีในปัจจุบัน

๒.๓ ข้อกำหนดมาตรฐาน

การเลือกการทดสอบผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเทคโนโลยีชีวภาพ ควรเป็นไปตามข้อกำหนดของยาแต่ละชนิด และแนวทางปฏิบัติตามระดับสากล เช่น ICH Q6B³ การกำหนดช่วงของการยอมรับ (range of acceptance criteria) ในข้อกำหนดมาตรฐาน ควรกำหนดจากข้อมูลที่ได้จากรุ่นการผลิตที่จะนำไปใช้ในการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์และการศึกษาทางคลินิก ซึ่งเป็นรุ่นการผลิตที่มีความสม่ำเสมอในการผลิต หรือข้อมูลจากการศึกษาความคงสภาพ ข้อมูลในกระบวนการพัฒนายา และข้อมูลจากการดำเนินการทดสอบความเปรียบเทียบกับได้ด้านคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพ

หากไม่มีเหตุผลอื่นใด การกำหนดช่วงของการยอมรับในข้อกำหนดมาตรฐานของยาชีววัตถุคล้ายคลึงไม่ควรกว้างกว่าช่วงของความแปรปรวนของยาชีววัตถุอ้างอิง หากกว้างกว่าต้องพิสูจน์ได้ว่าไม่มีผลกระทบต่อทางคลินิก

³ Q6B :Note for Guidance on Specification : Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products

๓. การศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์

ก่อนจะเริ่มการศึกษาทางคลินิก ควรทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงในการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ก่อน (non-clinical study) โดยออกแบบระเบียบวิธีการศึกษาให้สามารถตรวจพบความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงได้ โดยอาศัยผลจากการศึกษาทางเคมีกายภาพและคุณลักษณะเฉพาะทางชีวภาพในจุดที่อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัย โดยเลือกใช้วิธีที่เหมาะสมที่ใช้เทคโนโลยีใหม่ และเป็นที่ยอมรับ ในการชี้บ่งถึงความเหมือนและความแตกต่าง ทางด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง นอกจากนี้ควรพิจารณาใช้เทคโนโลยีใหม่ๆ เช่น *in vitro* real-time binding assay, *in vivo* genomic/proteomic microarray เป็นต้น

การศึกษากายนอกร่างกาย (*in vitro* studies)

ในปัจจุบันมีวิธีการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพหลายวิธี แนะนำให้ใช้วิธีการศึกษาการจับกับรีเซพเตอร์ และ/หรือ การตรวจวิเคราะห์โดยอาศัยเซลล์ (cell-based assay) เพื่อศึกษาเปรียบเทียบฤทธิ์ทางชีวภาพ และหาปัจจัยที่เป็นสาเหตุของความแตกต่าง

การศึกษากายในร่างกาย (*in vivo* studies)

ควรออกแบบการศึกษาในสัตว์ทดลองเพื่อให้ได้ข้อมูลมากที่สุดและเพื่อเปรียบเทียบยาชีววัตถุอ้างอิงกับยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่จะนำไปศึกษาทางคลินิก ควรเลือกใช้ชนิดของสัตว์ทดลองที่เหมาะสมและใช้วิธีที่ทันสมัยที่สามารถติดตามจุดยุติ เช่น

- ผลทางเภสัชพลศาสตร์/การออกฤทธิ์ที่สัมพันธ์กับการนำไปใช้ทางคลินิก
- การศึกษาพิษวิทยาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ ควรทำการศึกษาความเป็นพิษจากการให้ยาซ้ำ (repeated dose toxicity) อย่างน้อย ๑ การศึกษาซึ่งสามารถผนวกการศึกษาพิษจลนศาสตร์ (toxicokinetics) ซึ่งควรรวมถึงการกำหนดแอนติบอดีไต่อรงครว cross reactivity และ neutralizing capacity นอกจากนี้ระยะเวลาในการศึกษาควรจะนานเพียงพอที่สามารถตรวจสอบพบความแตกต่างด้านความเป็นพิษ และ/หรือการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงได้
- ในกรณีมีประเด็นข้อสงสัยเกี่ยวกับความปลอดภัยของยา อาจต้องมีการศึกษาความเป็นพิษเพิ่มเติมจากการให้ยาซ้ำ เช่น การศึกษาความทนต่อยาเฉพาะที่ (local tolerance) เป็นต้น

หากไม่พบการเกิดพิษจากการให้ยาซ้ำ ผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงอาจไม่จำเป็นต้องนำเสนอผลการทดสอบพิษวิทยาพิเศษ (special toxicity tests) เช่น เภสัชวิทยาต้านความปลอดภัย ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ การก่อกลายพันธุ์ และการก่อมะเร็ง

4. การศึกษาทางคลินิก

ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่จะนำมาศึกษาวิจัยทางคลินิกต้องเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพเดียวกันกับผลิตภัณฑ์ที่จะผลิตเพื่อจำหน่าย

นอกจากนี้การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงทางคลินิกควรจะเป็นขั้นตอน โดยเริ่มจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ แล้วจึงตามด้วยการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาทางคลินิก หรือในบางกรณีผลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ อาจใช้เพื่อแสดงความเท่าเทียมกันของผลทางคลินิก เพราะฉะนั้น ข้อกำหนดในการศึกษาทางคลินิกจึงขึ้นกับองค์ความรู้ที่มีอยู่ของยาชีววัตถุอ้างอิงและข้อบ่งใช้ของยา รวมทั้งแนวทางในการรักษาโรคด้วยยานั้นๆ

หากมีการเปลี่ยนแปลงในกระบวนการผลิต จะต้องมีข้อมูลสนับสนุนเพิ่มเติมเพื่อประกอบการพิจารณา

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์

เพื่อแสดงความคล้ายคลึงกันควรทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยใช้พารามิเตอร์หลักทางเภสัชจลนศาสตร์ในการเปรียบเทียบ ได้แก่ การดูดซึม หรือชีวประสิทธิผล รวมทั้งค้นหาความแตกต่างในการกำจัดยาโดยคำนึงถึงคุณลักษณะทางธรรมชาติของโปรตีน⁴

ผู้ผลิตควรพิจารณาออกแบบการศึกษาที่เหมาะสม เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยาครั้งเดียว การให้ยาจนระดับยาในเลือดคงที่และการให้ยาซ้ำ ทั้งนี้การศึกษาแบบข้ามสลับกลุ่ม (crossover) ไม่เหมาะสมสำหรับยาชีววัตถุที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว [เช่น แอนติบอดีที่ใช้รักษา (therapeutic antibodies) , โปรตีนที่ผ่านกระบวนการเพกกีเลชัน (pegylated protein)] หรือโปรตีนที่เหนี่ยวนำการสร้างแอนติบอดีต่อต้านยา (anti-drug antibodies)

การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic)

ควรเลือกตัวบ่งชี้ (marker) ทางเภสัชพลศาสตร์ที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษาของยาชีววัตถุคล้ายคลึง การออกแบบและระยะเวลาของการศึกษาจะต้องเหมาะสม (กลุ่มประชากรที่นำมาศึกษาต้องมีความเหมาะสม เพื่อให้สามารถเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงได้) การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์รวมกันอาจให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ซึ่งแสดงความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาและผลของยา ขนาดยาที่เลือกมาศึกษาควรอยู่ในส่วนชัน (steep slope) ของกราฟความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับการตอบสนอง (dose-response curve) ในกรณีที่มีความจำเป็นควรทำการศึกษาผลของยาชีววัตถุคล้ายคลึงโดยใช้ขนาดยา (dose) ที่มากกว่าหนึ่งขนาด

การศึกษาเพื่อยืนยันเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์

โดยทั่วไปการศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิกจำเป็นสำหรับแสดงความเท่าเทียมกันของผลทางคลินิก ในบางกรณีการศึกษาเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์หรือเภสัชพลศาสตร์ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงอาจเพียงพอที่จะแสดงความเท่าเทียมกันของผลทางคลินิกได้ เมื่อมีข้อกำหนดครบถ้วนทั้ง ๔ ข้อต่อไปนี้

- (๑) มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาชีววัตถุอ้างอิงซึ่งเป็นที่ยอมรับ

⁴ ข้อพิจารณาคุณลักษณะทางธรรมชาติของโปรตีน ดูใน Guideline on clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins (EMEACHMP/89249/2004/in prep)

(๒) มีข้อมูลเพียงพอเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของยาชีววัตถุอ้างอิง ซึ่งรวมถึงการจับกับ Target receptor(s) และ Intrinsic activity ในบางครั้งต้องมีข้อมูลกลไกการออกฤทธิ์ในการรักษาเฉพาะโรคของยาชีววัตถุ

(๓) มีข้อมูลการศึกษาที่เพียงพอเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับการตอบสนองหรือประสิทธิภาพของยาชีววัตถุอ้างอิง มีกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นที่ใช้ในการรักษาและการตอบสนอง และ

(๔) มีตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์อย่างน้อยหนึ่งตัวที่ได้รับการยอมรับโดยมาตรฐานสากล เช่น EMA WHO กรณีที่ต้องใช้ตัวบ่งชี้แทน (surrogate marker) จะต้องเป็นตัวบ่งชี้แทน ที่บ่งบอกประสิทธิภาพของยาชีววัตถุได้ ในการศึกษาเภสัชพลศาสตร์หรือเภสัชจลนศาสตร์ควรเลือกตัวบ่งชี้แทนที่สามารถสะท้อนให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาที่ใช้กับผลการรักษาทางคลินิกได้อย่างชัดเจน ตัวอย่างเช่น การวัดจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (absolute neutrophil count) เพื่อประเมินผลของ Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) การวัดจำนวนไวรัสในเลือดของผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีชนิดเรื้อรัง เพื่อประเมินผลของยาชีววัตถุแอลฟาอินเตอร์เฟอรอน เป็นต้น นอกจากนี้ควรพิจารณาและกำหนดช่วงของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์เพื่อบ่งชี้ความเท่าเทียมกันก่อนการศึกษา

การแสดงผลประสิทธิภาพทางคลินิก

การศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิกเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อแสดงความเท่าเทียมกันทางคลินิกระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ก่อนทำการศึกษาคควรพิจารณาและกำหนดขอบเขตเพื่อประเมินความเท่าเทียมทางคลินิกโดยอาศัยหลักการทางคลินิก และรูปแบบการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงทางคลินิกที่ใช้ต้องมั่นใจว่ามีความไวเพียงพอที่สามารถจำแนกความแตกต่างของระดับผลการรักษาได้

ตามหลักการ การศึกษาความเท่าเทียมกัน (equivalence trial) เป็นรูปแบบการศึกษาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงในด้านประสิทธิภาพและ ความปลอดภัย ซึ่งจำเป็นต้องกำหนดขอบเขตต่ำสุดและขอบเขตสูงสุด แต่ในบางกรณีการศึกษาความไม่ด้อยกว่า (non-inferiority trial) สามารถนำมาใช้เพื่อยืนยันประสิทธิภาพของความไม่ด้อยกว่าของยาชีววัตถุคล้ายคลึงได้ เช่น ใช้สำหรับยาชีววัตถุที่มีช่วงความปลอดภัยกว้าง เป็นต้น การศึกษาความไม่ด้อยกว่าจำเป็นต้องใช้รูปแบบการศึกษาแบบการเปรียบเทียบโดยตรง (head-to-head) ระหว่างยาชีววัตถุอ้างอิงและยาชีววัตถุคล้ายคลึง โดยการบริหารยาต้องเป็นแบบเดียวกัน

ในกรณีที่พบความเป็นไปได้ของประสิทธิภาพที่เหนือกว่า (superiority) ของยาชีววัตถุคล้ายคลึง และต้องการพิสูจน์ทางสถิติที่เหนือกว่านี้ในภายหลัง (post-hoc) จะทำได้ยาก และถ้าความเหนือกว่าทางประสิทธิภาพส่งผลต่อความปลอดภัยทางคลินิกด้วย จะถือว่ายาชีววัตถุนั้นไม่มีความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง

๕. การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา

แม้ว่าผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีข้อมูลที่ยืนยันได้ว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงที่จะนำมาขอขึ้นทะเบียนมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับยาชีววัตถุอ้างอิง แต่อาจมีความแตกต่างกันในด้านความปลอดภัย (ในด้านอาการแสดง ความรุนแรง หรืออุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์) ดังนั้นก่อนได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาควรมีข้อมูลความปลอดภัยที่รวบรวมจากผู้ป่วยจำนวนมากพอ เพื่อใช้ระบุอาการไม่พึงประสงค์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและชีววัตถุอ้างอิง นอกจากนี้ควรเปรียบเทียบข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างรอบคอบถึงชนิด ความรุนแรง และความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง

เนื่องจากข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกก่อนได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาอาจไม่เพียงพอที่จะแสดงถึงความแตกต่างทั้งหมดที่มีผลต่อความปลอดภัยทางคลินิกได้ ดังนั้นจำเป็นต้องติดตามความปลอดภัยทางคลินิกของยาชีววัตถุคล้ายคลึงอย่างใกล้ชิดหลังได้รับอนุญาต ซึ่งรวมถึงการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของการใช้ยาด้วย

บริษัทผู้ผลิตยาชีววัตถุต้องระบุข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงของการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงในชุดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียน ซึ่งรวมถึงการอธิบายถึงประเด็นความเสี่ยงที่มีสาเหตุจากกระบวนการผลิตที่ต่างไปจากยาชีววัตถุอ้างอิง และข้อมูลความเสี่ยงที่เกิดในระหว่างการพัฒนา และแสดงแผนจัดการความเสี่ยงหรือแผนการติดตามการใช้ยาให้เป็นไปตามกฎหมายหรือหลักเกณฑ์การติดตามการใช้ยา รวมถึงมีการติดตามความเสี่ยงเฉพาะเจาะจงที่พบในยาชีววัตถุอ้างอิงไว้ในระบบด้วย

เมื่อได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาแล้วต้องมีระบบและขั้นตอน (รวมถึงความสามารถติดตามร่องรอย) การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาให้เป็นไปตามแผนการจัดการความเสี่ยงที่ได้รับอนุมัติแล้ว

ผู้รับอนุญาตต้องจัดทำรายงานและข้อมูลอื่นที่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึง โดยรายงานเหล่านี้ผู้รับอนุญาตต้องประเมินข้อมูลตามหลักวิทยาศาสตร์โดยประเมินสาเหตุของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ อาการไม่พึงประสงค์และความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

6. การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

๖.๑ ปัจจัยที่ส่งผลต่อภูมิคุ้มกัน

เมื่อให้ยาชีววัตถุที่เป็นสารจำพวกโปรตีนและเปปไทด์แก่ผู้ป่วย อาจมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง que สร้างแอนติบอดีต่อต้านยา ซึ่งการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อโปรตีนสำหรับยาชีววัตถุที่ต่างกันเนื่องจากมีหลายปัจจัยส่งผลต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน เช่น ธรรมชาติของตัวยาสาคัญ สารปนเปื้อนที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์และจากกระบวนการผลิต (product- and process- related impurities) สารปรุงแต่งยาและความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ วิธีบริหารยา ขนาดการใช้ยาและกลุ่มผู้ป่วยเป้าหมาย ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่มีพื้นฐานจากความแตกต่างของลักษณะทางพันธุกรรม (เช่น การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติจากการเหนี่ยวนำโดยโปรตีนปกติภายในร่างกาย) หรือภาวะภูมิคุ้มกันถูกกดเนื่องจากโรค หรือได้รับยา และควรพิจารณาความแตกต่างในการสร้างแอนติบอดีของแต่ละบุคคล ทั้งในแง่ประเภท ความชอบจับ (affinity) และความจำเพาะ (specificities) ของแอนติบอดี ดังนั้นควรมีการเก็บข้อมูลผู้ป่วยจำนวนมากเพียงพอที่จะแสดงความแตกต่างในการตอบสนองของแอนติบอดีเหล่านั้น

๖.๒ ผลของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

ยาชีววัตถุจะทำให้เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแตกต่างกัน ตั้งแต่ไม่ส่งผลกระทบต่อการรักษา จนถึงระดับเสียชีวิต และมีผลต่อการสร้างแอนติบอดีทำลายฤทธิ์ยา เภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ ดังนั้นผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องให้ความสำคัญเกี่ยวกับการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันตั้งแต่ขั้นตอนการพัฒนาจนถึงการขออนุญาตขึ้นทะเบียนตำรับยา

๖.๓ หลักการสำหรับการประเมินการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

เนื่องจากโดยปกติไม่สามารถนำผลการศึกษาในสัตว์ทดลองมาทำนายการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในมนุษย์ได้ ดังนั้นผู้ผลิตต้องทำการประเมินความสามารถการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของยาชีววัตถุคล้ายคลึง

การประเมินความสามารถในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันประกอบด้วย

(๑) การเลือกวิธีทดสอบแอนติบอดีที่เหมาะสม

(๒) การหาคุณลักษณะเฉพาะของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

(๓) การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างแอนติบอดีและเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในประเด็นที่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยทางคลินิกและประสิทธิภาพในทุก ๆ ด้าน

(๔) การพิจารณาความเสี่ยงของการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในแต่ละข้อบ่งใช้ของยา

๖.๔ การทดสอบการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

ผู้ผลิตต้องเลือกวิธีทดสอบการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่มีความจำเพาะและความไว โดยใช้วิธีการวิเคราะห์ที่เหมาะสมที่สุดเท่าที่มีในปัจจุบัน รวมทั้งการตรวจคัดกรองควรได้รับการตรวจสอบความถูกต้องและให้มีความไวเพียงพอที่จะตรวจปริมาณแอนติบอดีในระดับต่ำ และแอนติบอดีที่มีความชอบในการจับต่ำได้ (low titre and low affinity antibodies)

เมื่อตรวจพบแอนติบอดี ต้องพิสูจน์ว่าเป็นชนิดที่ทำลายฤทธิ์ยาหรือไม่ โดยให้ใช้วิธีมาตรฐานและข้อกำหนดมาตรฐานสากล นอกจากนี้ควรพิจารณาความเหมาะสมของระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาจนถึงการเก็บตัวอย่างเพื่อตรวจหาแอนติบอดีด้วย

ในกรณีที่ไม่สามารถทำนายเวลาที่เริ่มตรวจพบแอนติบอดี และอุบัติการณ์เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน จะต้องกำหนดช่วงเวลาการตรวจสอบแอนติบอดีในระยะยาวไว้ล่วงหน้า ในกรณีที่ต้องใช้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ต้องมีข้อมูลการติดตามในระยะเวลาไม่น้อยกว่าหนึ่งปีก่อนได้รับอนุญาต

ผู้ผลิตควรคำนึงถึงความเป็นไปได้ของการเกิดแอนติบอดีต่อสารปนเปื้อนอันเนื่องมาจากกระบวนการผลิต

๖.๕ การประเมินนัยสำคัญทางคลินิกของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

ถ้าพบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อยาชีววัตถุคล้ายคลึงแตกต่างจากที่พบในยาชีววัตถุอ้างอิง จะต้องมีการวิเคราะห์คุณลักษณะของแอนติบอดีนั้น และผลที่มีต่อความปลอดภัยทางคลินิก ประสิทธิภาพ และพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ควรพิจารณาเป็นพิเศษสำหรับยาชีววัตถุที่มีโอกาสทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ส่งผลกระทบต่อโปรตีนในร่างกาย และรวมถึงการทำหน้าที่เฉพาะทางชีวภาพของโปรตีนนั้นๆ ด้วย การทดสอบแอนติบอดีควรเป็นส่วนหนึ่งของการทดลองทางคลินิก ผู้รับอนุญาตต้องคำนึงถึงบทบาทของการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในบางสถานะ เช่น ภาวะภูมิไวเกิน ปฏิกริยาหรืออาการที่เกิดจากการหยุดยา เข้าหลอดเลือด ภาวะแพ้ภูมิตนเอง และการสูญเสียประสิทธิภาพของยา

เอกสารอ้างอิง

๑. European Medicines Agency. Annex C : Template For EU Risk Management Plan (EU-RMP). September ๒๐๐๖.
๒. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. CHMP/๔๓๗/๐๔. October ๒๐๐๕.
๓. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance : Non-Clinical and Clinical Issues. CHMP/BMWP/๔๒๘๓๒/๒๐๐๕. February ๒๐๐๖.
๔. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance : Quality Issues. CHMP/BWP/๔๙๓๔๘/๒๐๐๕. February ๒๐๐๖.
๕. World Health Organization. Guideline on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). ๒๐๐๙.

ภาคผนวก ๒

- แบบคำขออนุญาตผลิตยาตัวอย่างเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ผ.ย.๘)
- แบบคำขออนุญาตนำหรือส่งยาตัวอย่างเข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ น.ย.๘)
- แบบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ย.๑)

เลขรับที่

วันที่

ลงชื่อผู้รับคำขอ

คำขออนุญาตผลิตยาตัวอย่างเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา

เขียนที่

วันที่เดือน พ.ศ.

ข้าพเจ้า ซึ่งมีผู้ดำเนินการชื่อ

(ชื่อผู้รับอนุญาต)

ได้รับอนุญาตให้ผลิตยาแผนปัจจุบันตามใบอนุญาตที่ ณ สถานที่ผลิตยา

ชื่อ อยู่เลขที่ ตรอก / ซอย

ถนน หมู่ที่ ตำบล / แขวง

อำเภอ / เขต จังหวัด โทรศัพท์

ขออนุญาตผลิตยาตัวอย่างเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ

รายการละเอียดของยาที่ผลิต

ลักษณะและสีของยา

จำนวนหรือปริมาณที่จะผลิต

ปริมาณของวัสดุส่วนประกอบของยา ต้องแจ้งเป็นมาตราเมตริกใน ๑ หน่วย หรือเป็นร้อยละ

ขนาดบรรจุ (รายละเอียดของการบรรจุ)

สำหรับ () การศึกษาวิจัยในมนุษย์ () กรณีอื่น ๆ นอกเหนือจากการศึกษาวิจัยในมนุษย์

(ระบุ)

ข้าพเจ้าได้แนบเอกสาร/หลักฐานมาด้วยจำนวน ๒ ชุด คือ

(๑) ฉลากยา

(๒) เอกสารกำกับยา

(๓) เอกสารอื่น ๆ (กรณีการผลิตยาตัวอย่างเพื่อการศึกษาวิจัยในมนุษย์ สำหรับประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยา ให้เป็นไปตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด)

(ลายมือชื่อ) ผู้รับอนุญาต

(ลายมือชื่อ) ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ

หมายเหตุ ใส่เครื่องหมาย ลงในช่อง () หน้าข้อความที่ต้องการ

เลขรับที่
วันที่
ลงชื่อ ผู้รับคำขอ

คำขออนุญาตนำเข้าหรือส่งยาตัวอย่างเข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา

เขียนที่

วันที่ เดือน พ.ศ.

ข้าพเจ้า ซึ่งมีผู้ดำเนินการชื่อ

(ชื่อผู้รับอนุญาต)

ได้รับอนุญาตให้นำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักรตามใบอนุญาตที่

อยู่เลขที่ ตรอก / ซอย ถนน

หมู่ที่ ตำบล / แขวง อำเภอ / เขต

จังหวัด โทรศัพท์ ขออนุญาตขออนุญาตนำเข้าหรือส่งยาตัวอย่าง

เข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ

รายการละเอียดของยาที่นำเข้าหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักร

ปริมาณของวัตถุดิบประกอบของยาต้องแจ้งเป็นมาตราเมตริกใน ๑ หน่วย หรือเป็นร้อยละ

ขนาดบรรจุ

(รายละเอียดของการบรรจุ)

ข้าพเจ้าได้แนบหลักฐานมาด้วย จำนวน ๒ ชุด คือ

(๑) ฉลากทุกขนาดบรรจุ

(๒) เอกสารกำกับยา

(ลายมือชื่อ) ผู้ยื่นคำขอ

(ลายมือชื่อ) ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ

ตั้งแต่วันที่ ใช้ได้ครั้งเดียวเท่านั้น

เลขรับที่
วันที่
ลงชื่อผู้รับคำขอ

คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา

ประเภท [] ยาแผนปัจจุบัน [] ยาแผนโบราณ
[] ผลิต [] แบ่งบรรจุ [] นำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักร

ใบอนุญาตเลขที่

๑. รายละเอียดของผู้ยื่นคำขอและผู้ผลิต

๑.๑ ชื่อและที่อยู่ของผู้ยื่นคำขอ (ผู้รับอนุญาตผลิต หรือ ผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร)

ชื่อผู้รับอนุญาต

อยู่เลขที่ ตรอก/ซอย ถนน

หมู่ที่ ตำบล/แขวง อำเภอ/เขต

จังหวัด ประเทศ โทรศัพท์/โทรสาร

๑.๒ ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป

ชื่อผู้ผลิตยาสำเร็จรูป

อยู่เลขที่ ตรอก/ซอย ถนน

หมู่ที่ ตำบล/แขวง อำเภอ/เขต

จังหวัด/เมือง ประเทศ

๑.๓ ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตที่ทำหน้าที่แบ่งบรรจุ

ชื่อผู้แบ่งบรรจุ

อยู่เลขที่ ตรอก/ซอย ถนน

หมู่ที่ ตำบล/แขวง อำเภอ/เขต

จังหวัด/เมือง ประเทศ

๑.๔ ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตที่รับผิดชอบในการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย

ชื่อผู้ผลิตที่รับผิดชอบในการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย

อยู่เลขที่ ตรอก/ซอย ถนน

หมู่ที่ ตำบล/แขวง อำเภอ/เขต

จังหวัด/เมือง ประเทศ

๑.๕ รายละเอียดผู้ผลิตที่เกี่ยวข้อง

ชื่อและที่อยู่	หน้าที่รับผิดชอบในขั้นตอนการผลิต**

** ตัวอย่างเช่น การเตรียมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป, การบรรจุผลิตภัณฑ์, การทำ granulation, ผู้ผลิต bulk finished dosage form เป็นต้น

๒. รายละเอียดของผลิตภัณฑ์

๒.๑ ชื่อยา รูปแบบยา ความแรงและขนาดบรรจุ

ชื่อยา

รูปแบบยา

ความแรง

ขนาดบรรจุ

๒.๒ ลักษณะยา

๒.๓ ชื่อและปริมาณของตัวยาสำคัญและส่วนประกอบในตำรับยา

ชื่อสามัญ/ชื่อวัตถุ	เอกสารอ้างอิง	ปริมาณต่อหน่วย (.....)
ตัวยาสำคัญ		
ส่วนประกอบ		

๓. ยาตัวอย่าง
๔. หลักฐานแสดงข้อมูลด้านวิชาการของตำรับยา
 - ๔.๑ เอกสารด้านคุณภาพ
 - ๔.๒ เอกสารด้านความปลอดภัย
 - ๔.๓ เอกสารด้านประสิทธิภาพ
๕. ฉลากและเอกสารกำกับยา
๖. หนังสือรับรองเกี่ยวกับผู้ผลิตและการจำหน่ายผลิตภัณฑ์สำหรับกรณีที่เป็นยานำเข้า อย่างน้อยต้องประกอบด้วย
หนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตหรือเอกสารอื่นที่เกี่ยวข้อง หนังสือรับรองการจำหน่าย
๗. หลักฐานอื่น ๆ ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด

(ลายมือชื่อ)ผู้รับอนุญาต

(.....) (ตัวบรรจง)

หมายเหตุ : (๑) ใส่เครื่องหมาย ✓ ในช่อง [] ที่ต้องการ

(๒) กรณีเป็นทะเบียนตำรับยาที่ผลิตหรือแบ่งบรรจุภายในราชอาณาจักร ผู้ยื่นคำขอตามข้อ ๑.๑ ต้องเป็นผู้รับอนุญาตผลิตยาเท่านั้น

(๓) กรณีเป็นทะเบียนตำรับยาที่นำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักร ผู้ยื่นคำขอตามข้อ ๑.๑ ต้องเป็นผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรเท่านั้น

(๔) ชื่อของผู้ผลิตตามข้อ ๑.๑ - ๑.๔ ในบางกรณีอาจหมายถึงความรวมถึงชื่อสถานที่ผลิตด้วยก็ได้

ภาคผนวก ๓

- รูปแบบหนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ยา
(Model Certificate of a Pharmaceutical Product)
- ข้อกำหนดเกี่ยวกับหนังสือรับรองการจำหน่าย
(Certificate of Free Sale)

Model Certificate of a Pharmaceutical Product

Certificate of a Pharmaceutical Product¹

This certificate conforms to format recommended by the World Health Organization (general instructions and explanatory notes attached).

Certificate No : _____

Exporting (certifying) country : _____

Importing (requesting) country : _____

1. Name and dosage form product :

1.1 Active ingredient(s)² and amount(s)³ per unit dose :

For complete composition including excipients, see attached.⁴

1.2 Is this product licensed to be placed on the market for use in the exporting country?⁵

Yes

No

1.3 Is this product actually on the market in the exporting country?

Yes

No

unknown

If the answer to 1.2 is yes, continue with section 2A and omit section 2B.

If the answer to 1.2 is no, omit section 2A and continue with section 2B.⁶

2A.1 Number of product license⁷ and date of issue :

2A.2 Product-license holder (name and address) :

Name : _____

Address : _____

2A.3 Status of product-license holder :⁸

a

b

c

2A.3.1 For categories b and c the name and address of the manufacturer producing the dosage form are :⁹

Name : _____

Address : _____

2A.4 Is Summary Basis of Approval appended?¹⁰

Yes No

2A.5 Is the attached, officially approved product information complete and consonant with the license?¹¹(yes/no/not provided)

Yes No Not provided

2A.6 Applicant for certificate, if different from license holder (name and address) :¹²

Name : _____

Address : _____

2B.1 Applicant for certificate (name and address) :

Name : _____

Address : _____

2B.2 Status of applicant :⁸

a b c

2B.2.1 For categories b and c the name and address of the manufacturer producing the dosage form are :⁹

Name : _____

Address : _____

2B.3 Why is marketing authorization lacking?

not required under consideration
 not requested refused

2B.4 Remarks :¹³

3. Does the certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing plant in which the dosage form is produced?¹⁴

Yes No N/A

If no or not applicable proceed to question 4.

3.1 Periodicity of routine inspections (years) : _____

3.2 Has the manufacture of this type of dosage form been inspected?

Yes No

3.3 Do the facilities and operations conform to GMP as recommended by the World Health Organization?¹⁵

Yes No N/A

4. Dose the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product?¹⁶

If no explain : _____

Address of certifying authority :

Telephone number : _____

Fax number : _____

Name of authorized person :

Signature of authorized person :

Stamp and date :

Explanatory notes

1. This certificate, which is in the format recommended by WHO, establishes the status of the Pharmaceutical product and of the applicant for the certificate in the exporting country. It is for a single product only since manufacturing arrangements and approved information for different dosage forms and different strengths can vary.
2. Use, whenever possible, International Nonproprietary Names (INNs) or national nonproprietary names.
3. The formula (complete composition) of the dosage form should be given on the certificate or be appended.
4. Details of quantitative composition are preferred, but their provision is subject to the agreement of the product-license holder.
5. When applicable, append details of any restriction applied to the sale, distribution or administration of the product that is specified in the product license.
6. Sections 2A and 2B are mutually exclusive.
7. Indicate, when applicable, if the license is provisional, or the product has not yet been approved.
8. Specify whether the person responsible for placing the product on the market :
 - (a) manufactures the dosage form;
 - (b) packages and/or labels a dosage form manufactured by an independent company; or
 - (c) is involved in none of the above.
9. The information can be provided only with the consent of the product-license holder or, in the case of non- registered products, the applicant. Non-completion of this section indicates that the party concerned has not agreed to inclusion of this information.

It should be noted that information concerning the site of production is part of the product license. If the production site is changed, the license must be updated or it will cease to be valid.
10. This refers to the document, prepared by some national regulatory authorities, that summarizes the technical basis on which the product has been licensed.

11. This refers to product information approved by the competent national regulatory authority, such as
 - a Summary of Product Characteristics (SPC).

12. In this circumstance, permission for issuing the certificate is required from the product-license holder. This Permission must be provided to the authority by the applicant.

13. Please indicate the reason that the applicant has provided for not requesting registration :
 - (a) the product has been developed exclusively for the treatment of conditions – particularly tropical diseases – not endemic in the country of export;
 - (b) the product has been reformulated with a view to improving its stability under tropical conditions;
 - (c) the product has been reformulated to exclude excipients not approved for use in pharmaceutical products in the country of import;
 - (d) the product has been reformulated to meet a different maximum dosage limit for an active ingredient;
 - (e) any other reason, please specify.

14. Not applicable means that the manufacture is taking place in a country other than that issuing the Product certificate and inspection is conducted under the aegis of the country of manufacture.

15. The requirements for good practices in the manufacture and quality control of drugs referred to in the certificate are those included in the thirty-second report of the Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (WHO) Technical Report Series, No. 823, 1992, Annex 1). Recommendations specifically applicable to biological products have been formulated by the WHO Expert Committee on Biological Standardization (WHO Technical Report Series, No. 822, 1992, Annex 1).

16. This section is to be completed when the product-license holder or applicant conforms to status (b) or (c) described in note 7 above. It is of particular importance when foreign contractors are involved in the manufacture of the product. In these circumstances the applicant should supply the certifying authority with information to identify the contracting parties responsible for each stage of manufacture of the finished dosage form, and the extent and nature of any controls exercised over each of these parties.

**United States Food and Drug Administration
Certificated of a Pharmaceutical Product**

Certificate No.
(conforms to WHO format revised 10/1/97)

Exporting Country : United States of America
Importing Country :

1. International or National Nonproprietary Names(if applicable) and dosage form :
- 1.1 Active Ingredient(s) and amount(s) per unit dose(complete quantitative composition is preferred) : **SEE ATTACHMENTS**
- 1.2 Is this product licensed to be placed on the market for use in the exporting country? **YES-See Block A** **NO-See Block B**
- 1.3 Is this product actually on the market in the exporting country? **YES**

A	B
2A.1 Number of product-license and date of issue :	2B.1 Applicant for certificate(name and address) :
2A.2 Product-license holder :	2B.2 Status of Applicant :
2A.3 Status of product-license holder :	2B.3 Why is authorization lacking? not not under requested requested consideration refused
2A.4 Is approved summary basis appended? No	2A.3.1 or 2B.2.1 MFR : Remarks :
2A.5 Is the attached product information complete and consonant with the license? Yes	
2A.6 Applicant for certificate if different from the license holder(name and address) :	

3. Does the certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing plant in which the dosage form is produced? **Yes**
- 3.1 Periodicity of routine inspection(year) : **2 years per U.S.A. regulations**
- 3.2 Has the manufacture of this type of dosage form been inspected : **Yes**
- 3.3 Do the facilities and operations confirm to GMP as recommended by the World Health Organization?
inspection **Yes, at time of**
4. Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product undertaken by another party? **Yes**

Address of certifying authority :

U.S. Food and Drug Administration

7520 Standish Place

Rockville, MD 20855, USA

(301) 594-0063 FAX (301) 594-0165

Bradford W. Williams, Director

Division of Labeling and

Nonprescription Drug Compliance

Office of Compliance

Center for Drug Evaluation and Research

Telephone :

State of Maryland Sworn and subscribed to before me this _____ day of _____ 1997.

Country of Montgomery

This certificate expires 36 months from the date notarized.

Notary Public

ข้อกำหนดเกี่ยวกับหนังสือรับรองการจำหน่าย (Certificate of Free Sale)

๑. หนังสือ CFS ต้องออกโดยประเทศผู้ผลิตหรือประเทศผู้จำหน่ายที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
รับรอง หนังสือ CFS ที่ออกโดยประเทศผู้จำหน่ายที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยารับรองได้แก่
กรณีต่อไปนี้
 - ๑.๑ ประเทศผู้จำหน่ายเป็นเจ้าของผลิตภัณฑ์ซึ่งได้ว่าจ้างให้ประเทศผู้ผลิตเป็นผู้ผลิตแทน
 - ๑.๒ ประเทศผู้ผลิตไม่มีการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ดังกล่าวเนื่องจากไม่มีกรณีที่จะต้องใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวหรือ
 - ๑.๓ กรณีอื่นๆ ตามที่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
๒. ในกรณีที่หนังสือ CFS ต้องออกโดยประเทศผู้จำหน่าย ต้องแนบเอกสารเพิ่มเติม ดังนี้
 - ๒.๑ หนังสือรับรองแหล่งผลิตจากประเทศผู้ผลิต
 - ๒.๒ สำหรับผลิตภัณฑ์ยาและอาหารให้แนบเอกสาร ดังต่อไปนี้
 - ๒.๒.๑ หนังสือรับรองจากประเทศผู้ผลิต ที่ระบุข้อความรับรองคุณภาพแหล่งผลิตตามมาตรฐานสากล
 - ๒.๒.๒ หนังสือรับรองมาตรฐานผลิตภัณฑ์ว่ามีคุณภาพระดับเดียวกับผลิตภัณฑ์ที่จำหน่ายในประเทศผู้
ออกหนังสือ CFS
๓. CFS ตามข้อ ๑ และหนังสือรับรองตามข้อ ๒.๑ และข้อ ๒.๒.๑ ต้องออกหรือรับรองข้อความโดยหน่วยงาน
ของรัฐที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพชนิดนั้นๆ หรือหน่วยงานเอกชนที่รัฐรับรอง
๔. หนังสือ CFS ต้องระบุรายละเอียดต่อไปนี้
 - ๔.๑ ชื่อผลิตภัณฑ์
 - ๔.๒ ชื่อผู้ผลิต และสถานที่ตั้ง
 - ๔.๓ ข้อความที่มีความหมายรับรองว่า “จำหน่ายได้ในประเทศผู้ส่งออกหนังสือ”
 - ๔.๔ ข้อความอื่นๆ ตามที่แต่ละกองผลิตภัณฑ์กำหนดเช่น
 - ผลิตภัณฑ์ยาให้ระบุส่วนประกอบตัวยาสำคัญและปริมาณด้วย
 - เครื่องมือแพทย์ให้ระบุรุ่น (model) หรือ individual products ด้วย
๕. ข้อความในหนังสือ CFS ถ้าเป็นภาษาอื่น นอกจากภาษาอังกฤษให้แปลเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ โดย
มีหน่วยงานที่เชื่อถือได้รับรอง
๖. ในกรณีที่ใช้สำเนา CFS แทนฉบับจริง ต้องได้รับการรับรองข้อความจากหน่วยงานของรัฐหรือหน่วยงาน
เอกชน หรือบุคคลที่รัฐรับรอง
๗. ในกรณีเป็นผลิตภัณฑ์หลายรายการแต่ใช้ CFS ฉบับเดียวกัน ต้องยื่น CFS ฉบับจริงพร้อมสำเนาให้
เจ้าหน้าที่ตรวจสอบการรับรองสำเนา
๘. ให้ CFS มีอายุการใช้ภายในระยะเวลาที่กำหนดใน CFS นั้น และในกรณีที่มิได้ระบุอายุการใช้ให้ยื่น CFS
ภายในระยะเวลา ๒ ปี นับแต่วันที่ออก CFS

หมายเหตุ ตามคำสั่งสำนักงานฯ ฉบับที่ ๓๙๘/๒๕๔๔ ลงวันที่ ๔ ตุลาคม ๒๕๔๔ แก้ไขเพิ่มเติมตามคำสั่ง
สำนักงานฯ ฉบับที่ ๑๒๒/๒๕๔๘ ลงวันที่ ๒๕ กุมภาพันธ์ ๒๕๔๘ และแก้ไขเพิ่มเติมตามคำสั่งสำนักงานฯ ฉบับที่
๔๔๗๗/๒๕๔๙ ลงวันที่ ๒๙ กันยายน ๒๕๔๙

ภาคผนวก ๔

การจัดทำฉลากและเอกสารกำกับยาเพื่อประกอบการขึ้นทะเบียน
ตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars)

**การจัดทำฉลากและเอกสารกำกับยาเพื่อประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยา
ฉลากยา (LABELLING)**

ฉลากยาตามแบบ ACTD แบ่งเป็น ๓ แบบ คือ Unit Carton, Inner Label และ Blister/Strips แต่ละแบบแสดงข้อความดังต่อไปนี้

ข้อกำหนดของฉลากบนกล่องบรรจุยา (UNIT CARTON)

๑. ชื่อยา (Product name)
๒. รูปแบบยา (Dosage form)
๓. ชื่อของตัวยาสำคัญ (Name of Active Ingredient(s))
๔. ความแรงของตัวยาสำคัญ (Strength of Active ingredient(s))
๕. รุ่นการผลิต (Batch number)
๖. วันผลิต (Manufacturing date)
๗. วันสิ้นอายุ (Expiration date) ต้องแสดงคำว่า “ยาสิ้นอายุ”
๘. วิธีการให้ยา (Route of Administration)
๙. สภาพการเก็บรักษา (Storage condition)
๑๐. เลขทะเบียนตำรับยา (Country's Registration Number)
๑๑. ชื่อและที่อยู่ของผู้รับอนุญาตผลิต หรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร (Name and address of Marketing Authorization Holder)
๑๒. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตในต่างประเทศ (ในกรณีนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร (Name and address of manufacturer)
๑๓. ข้อความพิเศษบนฉลาก (special labeling) เช่น ยาใช้ภายนอก ยาใช้เฉพาะที่ ยาอันตราย ยาควบคุมพิเศษ ปริมาณแอลกอฮอล์ เป็นต้น
๑๔. ปริมาณยาที่แนะนำในแต่ละวันสำหรับยากลุ่มวิตามินและเกลือแร่ (Recommended Daily Allowance)
๑๕. คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข (Warning)
๑๖. ขนาดบรรจุ (Pack sizes)

แนวทางปฏิบัติ

๑. ฉลากแบบ Unit Carton ใช้กับฉลากของภาชนะบรรจุภายนอก เช่น ฉลากกล่องบรรจุขวด กล่องบรรจุกระป๋อง กล่องบรรจุแผงยา เป็นต้น
๒. มีข้อมูลที่เพิ่มเติมจากปัจจุบัน คือ Dosage Form และ Route of Administration
 - ๒.๑ การแจ้ง Dosage form อาจแจ้งโดดๆ เช่น ยาชนิดเม็ด ยาชนิดฉีด Tablet Suppository เป็นต้น หรืออาจแจ้งเป็นส่วนหนึ่งของชื่อยาก็ได้ เช่น XYZ Capsule เป็นต้น
 - ๒.๒ การแจ้ง Route of administration อาจแจ้งโดดๆ เช่น IM IV เป็นต้น หรืออาจแจ้งอยู่ในวิธีการใช้ยา ก็ได้ เช่น รับประทานครั้งละ ๑ เม็ด วันละ ๓ ครั้ง หลังอาหาร หรือใช้ทาตามทีระบุไว้ในเอกสารกำกับยา เป็นต้น
๓. การแจ้ง Recommended Daily Allowance ให้แจ้งเป็น % RDA กล่าวคือให้แจ้งว่าปริมาณ vitamins และ minerals ที่มีอยู่ในสูตรตำรับยานั้น เป็นกี่ % ของ RDA สำหรับค่า RDA จะใช้ตามมาตรฐานสากลที่ปรากฏในตำรายาต่างๆ หรือใช้ตาม Thai RDA ก็ได้ ทั้งนี้ให้ส่งเอกสารอ้างอิงของ RDA นั้นๆ มาประกอบการพิจารณาด้วย

๔. Marketing Authorization Holder ในข้อ ๑๑ หมายถึง ผู้รับอนุญาตผลิต หรือผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร แล้วแต่กรณี

ข้อกำหนดฉลากยาใน INNER LABEL

๑. ชื่อยา (Product name)
๒. รูปแบบยา* (Dosage form)
๓. ชื่อของตัวยาสำคัญ (Name of Active Ingredient(s))
๔. ความแรงของตัวยาสำคัญ (Strength of Active ingredient(s))
๕. รุ่นการผลิต (Batch number)
๖. วันผลิต* (Manufacturing date)
๗. วันสิ้นอายุ (Expiration date)
๘. วิธีการให้ยา (Route of Administration)
๙. สภาพการเก็บรักษา* (Storage condition)
๑๐. เลขทะเบียนตำรับยา* (Country's Registration Number)
๑๑. ชื่อและที่อยู่ของผู้รับอนุญาตผลิต หรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร* (Name and address of Marketing Authorization Holder)
๑๒. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตในต่างประเทศ (ในกรณีนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร* (Name and address of manufacturer)
๑๓. ข้อความพิเศษบนฉลาก* (special labeling) เช่น ยาใช้ภายนอก ยาใช้เฉพาะที่ ยาอันตราย ยาควบคุมพิเศษ , ปริมาณแอลกอฮอล์ เป็นต้น
๑๔. ปริมาณยาที่แนะนำในแต่ละวันสำหรับยากลุ่มวิตามินและเกลือแร่* (Recommended Daily Allowance)
๑๕. คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข* (Warning)
๑๖. ขนาดบรรจุ (Pack sizes)

หมายเหตุ * หมายถึง exempted for small ampoule and vial

แนวทางปฏิบัติ

๑. ฉลากแบบ Inner Label ใช้กับฉลากภาชนะบรรจุภายใน เช่น ขวด กระจก เป็นต้น
๒. ข้อยกเว้นสำหรับ small ampoule and vial นั้น ให้หมายความรวมถึงฉลากยาขนาดเล็กซึ่งมีพื้นที่ไม่เกิน ๓ ตารางนิ้ว ของภาชนะบรรจุทุกประเภท

ข้อกำหนดฉลากยานบลิสเตอร์หรือสตริป (BLISTER/STRIPS)

๑. ชื่อยา (Product name)
๒. ชื่อของตัวยาสำคัญ # (Name of Active Ingredient(s))
๓. ความแรงของตัวยาสำคัญ # (Strength of Active ingredient(s))
๔. รุ่นการผลิต (Batch number)
๕. วันสิ้นอายุ (Expiration date)
๖. ชื่อ/สัญลักษณ์ของผู้ผลิต /เจ้าของผลิตภัณฑ์ /ผู้รับอนุญาตหรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร (country specific)
๗. เลขทะเบียนตำรับยา (Country's Registration Number)

หมายเหตุ # หมายถึง ไม่ต้องระบุในกรณีผลิตภัณฑ์ที่มีตัวยาสำคัญ มากกว่า ๓ ชนิดขึ้นไป

ตัวอย่างเช่น ยากลุ่มวิตามินรวม และเกลือแร่ แนะนำให้ระบุบนฉลากว่า วิตามินรวมและเกลือแร่ หรือ multivitamins and multiminerals

แนวทางปฏิบัติ

๑. ข้อกำหนดตามข้อ ๖ ให้แสดงอย่างใดอย่างหนึ่ง
๒. ข้อกำหนดตามข้อ ๗ จะแสดงหรือไม่ก็ได้

- หมายเหตุ**
๑. กรณียาที่มีเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนเพิ่มเติมซึ่งปฏิบัติอยู่ในปัจจุบัน ให้ปฏิบัติเช่นเดิม เช่น ยา
 ๒. กรณีที่เป็นข้อความที่พระราชบัญญัติยากำหนด เช่น คำว่า ยาอันตราย ยาใช้ภายนอก เป็นต้น จะต้องแสดงตามที่พระราชบัญญัติยากำหนด ยกเว้นฉลากขนาดเล็กซึ่งมีพื้นที่ไม่เกิน ๓ ตารางนิ้ว และแผงยา (Blister/Strips) ให้ใช้คำว่า “Expiry date” หรือ “Exp” แทนคำว่า “ยาสิ้นอายุ” ได้
 ๓. ผู้ประกอบการสามารถขอเพิ่มฉลากยาเพื่อการส่งออกได้

ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (PRODUCT INFORMATION) หรือเอกสารกำกับยา

แบ่งเป็น ๓ แบบ คือ

๑. Package insert
๒. Summary of Product Characteristics หรือ Product Data Sheet
๓. Patient Information Leaflet (PIL)

ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาแต่ละแบบกำหนดให้มีหัวข้อต่างๆ ดังต่อไปนี้

Package insert

๑. ชื่อผลิตภัณฑ์ (Product name)
๒. ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ (Name and strength of active ingredient (s))
๓. ลักษณะของผลิตภัณฑ์ (Product description)
๔. เภสัชพลศาสตร์ /เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacodynamic/Pharmacokinetics)
๕. ข้อบ่งใช้ (Indication)
๖. ขนาดยาที่แนะนำ (Recommended Dose)
๗. วิธีการใช้ยา (Mode of Administration)
๘. ข้อห้ามใช้ (Contraindication)
๙. คำเตือนและข้อควรระวัง (Warning and Precaution)
๑๐. อันตรกิริยากับยาอื่นๆ (Interactions with Other Medicaments)
๑๑. สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร (Pregnancy and Lactation)
๑๒. อาการไม่พึงประสงค์ (Undesirable Effects)
๑๓. การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา (Overdose and Treatment)
๑๔. สภาวะการเก็บรักษา (Storage Condition)
๑๕. รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย (Dosage Forms and Packaging Available)
๑๖. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต หรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร (Name and Address of Manufacturing / Marketing Authorization Holder)
๑๗. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร (Date of revision of package insert)

Summary of Product Characteristics หรือ Product Data Sheet

๑. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา Name of the Medicinal Product
 - ๑.๑ ชื่อยา (Product name)
 - ๑.๒ ความแรง (Strength)
 - ๑.๓ รูปแบบของยา (Pharmaceutical Dosage Form)
๒. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ (Qualitative Declaration)
 - ๒.๑ คุณสมบัติตัวยาสำคัญ (Qualitative Declaration)

ควรแจ้งรายละเอียดตัวยาสำคัญ เช่น ชื่อตามINN รวมทั้ง รูป เกล็ด และ hydrate form ที่เกี่ยวข้อง
 - ๒.๒ ปริมาณตัวยาสำคัญ (Qualitative Declaration)

แจ้งรายละเอียดปริมาณตัวยาสำคัญ ต่อ ๑ หน่วยของรูปแบบยา (per dosage unit) เช่น ต่อหน่วยปริมาตรหรือหน่วยน้ำหนัก กรณียาที่ใช้สูดดม ให้แจ้งเป็นจำนวนปริมาณยาต่อการสูดดมแต่ละครั้ง (For metered dose inhalation product, per puff)

๓. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Form)
 แจ้งตามลักษณะภายนอกที่เห็น ด้วยตาเปล่า เช่น สี เครื่องหมายบนเม็ดยา เป็นต้น ตัวอย่าง เช่น เม็ดสีขาว กลมแบน มีขอบลาดเอียง มีเครื่องหมาย ๑๐๐ บนด้านหนึ่งของเม็ดยา
๔. คุณสมบัติทางคลินิก (Clinical Particulars)
 - ๔.๑ ข้อบ่งใช้ในการรักษา (Therapeutic indication)
 - ๔.๒ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา (Posology and method of administration)
 - ๔.๓ ข้อห้ามใช้ (Contraindication)
 - ๔.๔ คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา (Special warning and precautions for use)
 - ๔.๕ อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ (Interaction with other medicinal products and other forms of interactions)
 - ๔.๖ การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร (Pregnancy and lactation)
 - ๔.๗ ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร (Effects on ability to drive and use machine)
 - ๔.๘ อาการไม่พึงประสงค์ (Undesirable effects)
 - ๔.๙ การได้รับยาเกินขนาด (Overdose)
๕. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (Pharmacological Properties)
 - ๕.๑ คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic Properties)
 - ๕.๒ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic properties)
 - ๕.๓ ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก (Preclinical Safety data)
๖. รายละเอียดทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Particulars)
 - ๖.๑ รายการตัวยาไม่สำคัญ (List of excipient)
 - ๖.๒ ความไม่เข้ากันของยา (Incompatibilities)
 - ๖.๓ อายุของยา (Shelf life) ได้แก่ อายุยาเมื่อบรรจุในภาชนะเพื่อจำหน่าย อายุยาหลังจากที่ผสมเจือจางแล้วตามที่กำหนด อายุยาหลังจากที่เปิดใช้ยาครั้งแรก
 - ๖.๔ ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา (Special precautions for storage)
 - ๖.๕ ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ (Nature and contents of container)
๗. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำเข้าหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร (Marketing Authorization Holder)
๘. เลขทะเบียนตำรับยา (Marketing Authorization Number)
๙. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา (Date of authorization)
๑๐. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร (Date of revision of the text)

Patient Information Leaflet หรือ PIL

๑. ชื่อยา (Name of Product)
๒. ลักษณะยา (Description of Product)
๓. ส่วนประกอบของยา (What is in the medicine?)
๔. ความแรงของยา (Strength of the medicine)
๕. ยานี้ใช้เพื่ออะไร (What is this medicine use for?)
๖. คุณควรใช้ยา ปริมาณเท่าไร และบ่อยเพียงใด (How much and how often should you use this medicine?)

๗. เมื่อไรคุณไม่ควรใช้ยานี้ (What is in the medicine?)
๘. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Undesirable effects)
๙. ขณะใช้ยานี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาหรือรับประทานอาหารประเภทใด (What other medicine or food should be avoided whilst taking this medicine?)
๑๐. คุณควรทำอย่างไรถ้าคุณลืมใช้ยาตามเวลาที่กำหนด (What should you do if you miss a dose?)
๑๑. คุณควรเก็บรักษายาอย่างไร (How should you keep this medicine?)
๑๒. ลักษณะและอาการเมื่อได้รับยาเกินขนาด (Sign & Symptom of over dosages)
๑๓. คุณควรทำอย่างไรถ้าใช้ยาเกินขนาดที่แนะนำ (What to do when you taken more than the recommended dosage?)
๑๔. ชื่อ/สัญลักษณ์ของผู้ผลิต / เจ้าของผลิตภัณฑ์/ผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร (Name / logo of manufacturer/ importer/ marketing authorization)
๑๕. ข้อควรปฏิบัติในระหว่างใช้ยา (Care that should be taken when taking this medicine?)
๑๖. เมื่อไรคุณควรปรึกษาแพทย์ (When should you consult your doctor?)
๑๗. วันที่แก้ไขปรับปรุงเอกสาร (Date of revision of PIL)

ภาคผนวก ๕

ตัวอย่างคำรับรองต่างๆ

คำรับรองผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ข้าพเจ้า

ผู้รับอนุญาตผลิตยาฯ

ผู้รับอนุญาตนำหรือส่งยาฯ

ในนามของ.....

ตามใบอนุญาตเลขที่ ซึ่งเป็นผู้ยื่นคำขอขึ้น

ทะเบียนตำรับยาชื่อ เลขรับที่

.....ขอให้คำรับรองดังนี้

ข้าพเจ้าได้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาพร้อมด้วยหลักฐานครบถ้วนตามที่ระบุไว้ในคู่มือและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาและส่งมอบยาบรรจุเสร็จตามตำรับที่ขึ้นทะเบียนฯ มาเป็นตัวอย่างจำนวน ๑ หน่วยบรรจุให้กับสำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้ให้ข้าพเจ้านำตัวอย่างยาตามข้อ ๑. มาเก็บไว้ในสถานที่เก็บยาของบริษัทฯ ในสภาพเดิม ซึ่งตั้งอยู่ ณ เลขที่

ตรอก/ซอย ถนน แขวง/ตำบล

เขต/อำเภอ จังหวัด

โทรศัพท์ โทรสาร

ตัวอย่างยาที่คืนให้กับข้าพเจ้าทำเครื่องหมาย.....กำกับไว้

ข้าพเจ้ายินดีส่งมอบตัวอย่างยาให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อประกอบการพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาได้ทุกเวลา

ข้าพเจ้าจะปฏิบัติตามคำรับรองที่ให้ไว้ทุกประการ หากข้าพเจ้าไม่ปฏิบัติตามไม่ว่ากรณีใดๆ ข้าพเจ้ายินยอมให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยายกเลิกคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาหรือทะเบียนตำรับยาที่ได้รับขึ้นทะเบียนแล้วของคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาดังกล่าวข้างต้น

จึงลงชื่อไว้เป็นสำคัญต่อพนักงานเจ้าหน้าที่

ลงชื่อ.....ผู้รับอนุญาต

(.....)

วันที่ เดือน พ.ศ.

ลงชื่อ.....พนักงานเจ้าหน้าที่

(.....)

วันที่ เดือน พ.ศ.

คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars Products)

เขียนที่

วันที่ เดือน พ.ศ.

ข้าพเจ้า ผู้รับอนุญาต

นำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

ผู้รับอนุญาตผลิตยาฯ

โดยมีผู้ดำเนินการชื่อ

ซึ่งเป็นผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงชื่อ เลขรับที่

ยาชีววัตถุอ้างอิงที่ใช้ในการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันชื่อ เลขทะเบียนที่

ขอให้คำรับรองต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในการขึ้นทะเบียนตำรับยาข้างต้นดังต่อไปนี้

๑. จะดำเนินการติดตามความปลอดภัยของยานี้ และรวบรวมข้อมูลนำเสนอสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทุก เดือน โดยดำเนินการให้เป็นไปตามแผนการติดตามความปลอดภัยที่ยื่นและได้รับอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

๒. เมื่อนำส่งยาเข้ามาฯ หรือผลิต หรือแบ่งบรรจุแล้ว จะแจ้งปริมาณการนำส่ง หรือผลิต หรือแบ่งบรรจุ (แล้วแต่กรณี) รวมทั้งสถานที่เก็บยา ต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทุกครั้ง ซึ่งเจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจมาตรวจได้ทุกโอกาส

หากข้าพเจ้าไม่ปฏิบัติตามเงื่อนไขดังกล่าวข้างต้นแล้ว ข้าพเจ้ายินยอมให้กระทรวงสาธารณสุขเพิกถอนทะเบียนตำรับยาดังกล่าวได้ ในฐานะเป็นยาที่ไม่ปลอดภัยในการใช้ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยพระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ ๕) พ.ศ. ๒๕๓๐

จึงลงชื่อไว้เป็นสำคัญต่อพนักงานเจ้าหน้าที่

ลงชื่อ ผู้รับอนุญาต

(.....)

วันที่ เดือน พ.ศ.

ลงชื่อ พนักงานเจ้าหน้าที่

(.....)

วันที่ เดือน พ.ศ.

คำรับรองการควบคุมการจัดส่งและการจัดเก็บยาชีววัตถุคล้ายคลึง

เขียนที่

วันที่ เดือน พ.ศ.

ข้าพเจ้า ผู้รับอนุญาต

นำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร ผู้รับอนุญาตผลิตยาฯ

โดยมีผู้ดำเนินการชื่อ

ซึ่งเป็นผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงชื่อ เลขรับที่

ยาชีววัตถุอ้างอิงที่ใช้ในการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันชื่อ เลขทะเบียนที่

ขอให้คำรับรองต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในการขึ้นทะเบียนตำรับยาข้างต้นไว้ว่า

จะดำเนินการควบคุมการจัดส่งและการจัดเก็บยาชีววัตถุคล้ายคลึงข้างต้นนี้ ให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดส่งยา (Guide to Good Distribution Practice ; GDP) และหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดเก็บยา (Guide to Good Storage Practice ; GSP) ขององค์การอนามัยโลก

หากข้าพเจ้าไม่ปฏิบัติตามเงื่อนไขดังกล่าวข้างต้นแล้ว ข้าพเจ้ายินยอมให้กระทรวงสาธารณสุขเพิกถอนทะเบียนตำรับยาดังกล่าวได้ ในฐานะเป็นยาที่ไม่ปลอดภัยในการใช้ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยพระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ ๕) พ.ศ. ๒๕๓๐

จึงลงชื่อไว้เป็นสำคัญต่อพนักงานเจ้าหน้าที่

ลงชื่อ ผู้รับอนุญาต

(.....)

วันที่ เดือน พ.ศ.

ลงชื่อ พนักงานเจ้าหน้าที่

(.....)

วันที่ เดือน พ.ศ.

คำรับรองการแจ้งข้อมูลการขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศต่าง ๆ

ตำรับยาชื่อ เลขรับที่

สูตรตำรับยาสำคัญ

รายชื่อประเทศที่ยานี้ได้รับอนุญาตให้จำหน่ายได้

Country	Approval Date	Category / Condition of Approval	Indication	Registration Name	Remark
ประเทศผู้ผลิต (.....)
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

ให้ระบุในช่อง Remark ดังนี้

- Non Approval กรณีไม่มีจำหน่ายเนื่องจากไม่ได้รับอนุญาตให้จดทะเบียน
- Non Application กรณีไม่มีจำหน่ายเนื่องจากไม่ได้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียน

ลงชื่อ ผู้รับอนุญาต
(.....)

วันที่ เดือน พ.ศ.

คำรับรองการแจ้งข้อมูลสิทธิบัตรยา
หากไม่แจ้งข้อมูลใดๆ จะถือว่ายาไม่มีสิทธิบัตร

ตำรับยาชื่อ เลขรับที่

สูตรตัวยาสำคัญ

รายชื่อประเทศที่ยานี้ได้จดทะเบียนสิทธิบัตร

Country	Application Date	Date of Patent granted	Term of Protection (Expiry Date)
ประเทศแรกที่ยานี้ได้รับ จดทะเบียนสิทธิบัตร (.....) ไทย ประเทศอื่น ๆ
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

ลงชื่อ.....ผู้รับอนุญาต
(.....)

วันที่เดือนพ.ศ.

ลงชื่อ.....ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ
(.....)

วันที่เดือนพ.ศ.

หมายเหตุ

๑. ต้องมีการรับรองความถูกต้องและความเป็นจริงของข้อมูลที่แจ้งโดยผู้รับอนุญาตฯ เป็นผู้ยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยา
๒. กรณีได้รับสิทธิบัตรในประเทศอื่นๆ ที่เป็นประเทศแรกในระหว่างวันที่ ๑ มกราคม ๒๕๒๙ – ๓๐ กันยายน ๒๕๓๔ และประสงค์ขอดำเนินการติดตามความปลอดภัยตามมาตราการชั่วคราวต้องส่งเอกสารหลักฐานแสดงการจดสิทธิบัตรในประเทศแรกพร้อมรายละเอียด การประดิษฐ์ซึ่งรับรองความถูกต้องของเอกสารโดยหน่วยงานที่รับผิดชอบในการจดสิทธิบัตร
๓. กรณีได้รับสิทธิบัตรในประเทศไทยให้ส่งเอกสารหลักฐานการจดสิทธิบัตรพร้อมรายละเอียดการ ประดิษฐ์รับรองความถูกต้องของเอกสารโดยผู้รับอนุญาตฯ ซึ่งเป็นผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา

คำรับรองในการส่งเอกสารเพิ่มเติมในการศึกษาความคงสภาพของยา

ข้าพเจ้าขอรับรองว่าจะมอบข้อมูลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวในสภาวะที่ระบุไว้ตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา ชื่อ เลขรับที่ ของบริษัทฯ / ห้างฯ

เพื่อสนับสนุนการกำหนดอายุการใช้ตามที่ขออนุมัติไว้ และภายหลังจากได้ทะเบียนตำรับยาแล้ว หากพบว่ามียารุ่นหนึ่งรุ่นใดไม่เข้ามามาตรฐานตามกำหนด อันเนื่องมาจากความไม่คงสภาพของตัวยาตามที่สภาวะที่ระบุไว้ผู้ผลิตจะต้องเรียกเก็บยาคืนจากท้องตลาด และรายงานต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ลงชื่อ ผู้รับอนุญาต
(.....)

วันที่ เดือน พ.ศ.

ลงชื่อ พนักงานเจ้าหน้าที่
(.....)

วันที่ เดือน พ.ศ.

คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อการส่งออกต่างประเทศ

เขียนที่

วันที่เดือนพ.ศ.

ข้าพเจ้า (ชื่อผู้รับอนุญาต)

ซึ่งมีผู้ดำเนินกิจการชื่อ ได้รับใบอนุญาต

ใบอนุญาตที่ ณ สถานที่ชื่อ

ขอรับรองว่า ตามที่ข้าพเจ้าได้ยื่นทะเบียนตำรับยาชื่อ

เลขรับที่ เพื่อให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พิจารณาทะเบียนตำรับยาเพื่อการ

ส่งออกต่างประเทศอย่างเร่งด่วนนั้น ข้าพเจ้าจะส่งรายงานว่ามีการส่งยาออกจำหน่ายในประเทศพร้อมทั้งแนบ

หลักฐานแสดงการส่งออกภายในเวลาเดือน หลังจากได้รับอนุมัติเลขทะเบียนของตำรับยานี้แล้ว

ในกรณีที่ข้าพเจ้าไม่ปฏิบัติหรือดำเนินการดังกล่าวข้างต้น ข้าพเจ้ายินยอมให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาระงับการให้สิทธิ์ในการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อการส่งออกต่างประเทศอย่างเร่งด่วนในคำขอทะเบียนต่อไป

ลงชื่อผู้รับอนุญาต
(.....)

ลงชื่อพนักงานเจ้าหน้าที่
(.....)

ลงชื่อพยาน
(.....)

ลงชื่อพยาน
(.....)

ภาคผนวก ๖

รายการเอกสารประกอบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

- แบบ ชค.๑ (FORM-SBP 1): รายการเอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (Administrative data and product information)
- แบบ ชค.๒ (FORM-SBP 2): รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านคุณภาพ (Quality Document)
- แบบ ชค.๓ (FORM-SBP 3): รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (Non-clinical document)
- แบบ ชค.๔ (FORM-SBP 4): รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านการศึกษาทางคลินิก (Clinical document)
- แบบ ชค.๕ (FORM-SBP 5): รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านการติดตามความปลอดภัยและแผนจัดการความเสี่ยงด้านยา (Pharmacovigilance and risk management plan)

รายการเอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (Administrative data and product information)

๑. ชื่อยาชีววัตถุคล้ายคลึง _____

๒. ชื่อยาชีววัตถุอ้างอิง _____

๓. ยาชีววัตถุคล้ายคลึงเป็น ยาเดี่ยว

ยาผสม

๔. รายการเอกสารอื่นที่ยื่น

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
ส่วนที่ ๑ (Part ๑) : เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลผลิตภัณฑ์ (ADMINISTRATIVE DATA AND PRODUCT INFORMATION)				
ตอนที่ A (Section A) : คำนำ (Introduction)				
ตอนที่ B (Section B) : สารบัญ (Table of Contents)				
ตอนที่ C (Section C) : เอกสารที่ยื่น				
๑. แบบฟอร์มคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา				
๑.๑ แบบฟอร์มคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ย.๑)				
๑.๒ รูปถ่ายยาที่ขอขึ้นทะเบียน				
๒. หนังสือรับรองต่างๆ (Certificates)				
๒.๑ กรณีที่ผลิตภัณฑ์ผลิตภายในประเทศ				
๒.๑.๑ สำเนาใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน				
๒.๑.๒ หนังสือรับรอง GMP ของสถานที่ผลิต				
๒.๑.๓ Certificate of Origin ของ active ingredient raw material				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
๒.๒ กรณีที่ผลิตภัณฑ์นำเข้าหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักร				
๒.๒.๑ สำเนาใบอนุญาตนำเข้าหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร				
๒.๒.๒ หนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ยา (Certificate of Pharmaceutical Product) ยกเว้นในกรณีที่จะนำมาขึ้นทะเบียนในประเทศไทยประเทศแรก				
๒.๒.๓ สำเนาหนังสือรับรอง GMP ของผู้ผลิตต่างประเทศ				
๓. ฉลาก (Labelling)				
๔. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (Product Information)				
๔.๑ ข้อมูลโดยสรุปของผลิตภัณฑ์ตามแบบ Summary of Product Characteristics (SPC) หรือ Product Data Sheet				
๔.๒ เอกสารกำกับยา (Package Insert, PI)				
๔.๓ เอกสารข้อมูลสำหรับผู้ป่วย (Patient Information Leaflet, PIL)*				
๕. คำขออนุญาตผลิต/นำส่งยาตัวอย่าง				
๕.๑ คำขออนุญาตผลิตยาตัวอย่างเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ผ.ย.๘) ที่ได้รับอนุญาตแล้ว				
๕.๒ คำขออนุญาตนำเข้าหรือส่งยาตัวอย่างเข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ น.ย.๘) ที่ได้รับอนุญาตแล้ว				
๖. คำรับรองผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียน (Applicant Declaration)				
๖.๑ คำรับรองผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง				
๖.๒ คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
๖.๓ คำรับรองการแจ้งข้อมูลการขึ้นทะเบียนยาในประเทศต่างๆ				
๖.๔ คำรับรองการควบคุมการจัดส่งและการจัดเก็บยาชีววัตถุคล้ายคลึง				
๖.๕ คำรับรองอื่นๆ (ถ้ามี)				
๖.๕.๑ คำรับรองในการส่งเอกสารเพิ่มเติมในการศึกษาความคงสภาพของยา				
๖.๕.๒ คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาเฉพาะกลุ่ม (กรณียาจำหน่ายได้เฉพาะใน โรงพยาบาล / สถานพยาบาล)				
๖.๕.๓ คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อการส่งออก (แบบ ส.อ.๑)				
๖.๕.๔ หนังสือแจ้งชื่อยาสำหรับส่งออก (กรณีที่มีชื่อยาสำหรับส่งออกไม่ตรงกับชื่อยาที่จำหน่าย ในประเทศ)				
๖.๕.๕ หนังสือติดต่อบริษัทระหว่างประเทศคู่ค้า หรือ Invoice หรือ Proforma Invoice หรือ Letter of Credit (กรณีส่งออก)				
๖.๕.๖ หนังสือมอบอำนาจฉบับลงวันที่ _____				
๗. แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลทะเบียนตำรับยา				
๘. ผลวิเคราะห์ยาจากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ หรือหน่วยงานที่ อย.รับรอง (ผลวิเคราะห์ Comparability Exercise แบบ Head to head ใน Part Quality)				
ส่วนที่ ๒ (Part ๒) : เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลด้านคุณภาพของยา (QUALITY DOCUMENT)				
ส่วนที่ ๓ (Part ๓) : เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลความปลอดภัยของยา : ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษา ทางคลินิก (SAFETY: NONCLINICAL DOCUMENT)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
ส่วนที่ ๔ (Part ๔) : เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา : ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (SAFETY & EFFICACY : CLINICAL DOCUMENT)				
ส่วนที่ ๕ (Part ๕): เอกสารหลักฐานแสดงแผนประกอบข้อมูลด้านการติดตามความปลอดภัยและแผนจัดการความเสี่ยงด้านยา (Pharmacovigilance and Risk Management Plan)				

* ยื่นเอกสารเพิ่มเติมในกรณีร้องขอ **เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานเฉพาะของแต่ละผลิตภัณฑ์

รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านคุณภาพ (Checklist of Common Technical Document : Part Quality)

๑. ชื่อยาชีววัตถุคล้ายคลึง _____
๒. ชื่อยาชีววัตถุอ้างอิง _____
๓. ยาชีววัตถุคล้ายคลึงเป็น ยาเดี่ยว ยาผสม
๔. รายการเอกสารอื่นที่ยื่น

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
ตอนที่ A (Section A) : สารบัญญ (Table of Contents)				
ตอนที่ B (Section B) : บทสรุปโดยรวมด้านคุณภาพ (Quality Overall Summary)				
S วัตถุตีบตัวยาสำคัญ (Drug Substance)				
S1 ข้อมูลทั่วไป (General Information)				
1.1 ชื่อ (Nomenclature)				
1.2 โครงสร้าง (Structure)				
1.3 คุณสมบัติทั่วไป (General Properties)				
S2 การผลิต (Manufacture)				
2.1 ผู้ผลิต (อาจมีมากกว่าหนึ่ง) (Manufacturer(s))				
2.2 คำอธิบายกระบวนการผลิตและวิธีควบคุมกระบวนการผลิต (Description of Manufacturing Process and Process Controls)				
2.3 การควบคุมวัตถุดิบ (Control of Materials)				
2.4 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญ และ สารมัธยันตร์ (Control of Critical Steps and Intermediates)				
2.5 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
2.6 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)				
S3 การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterization)				
3.1 การแสดงโครงสร้างและลักษณะเฉพาะอื่นๆ(Elucidation of Structure and other characteristics)				
3.2 สิ่งปนเปื้อน (Impurities)				
S4 การควบคุมวัตถุอันตรายสำคัญ (Control of Drug Substance)				
4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)				
4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures ; State of the art technology)				
4.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)				
4.4 การวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น (Batch Analyses)				
4.5 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)				
S5 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)				
S6 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)				
S7 ความคงสภาพ (Stability)				
S8 การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณลักษณะ				
8.1 คุณลักษณะเฉพาะ (Characterization)				
8.2 สิ่งปนเปื้อน (Impurity)				
8.3 ความคงสภาพ (Stability) : สภาวะกีดกัน และสภาวะเร่ง				
8.4 อื่นๆ (ถ้ามี)				
P ผลิตภัณฑ์ยา (Drug Product)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
P1 ลักษณะยาและส่วนประกอบ (Description and Composition)				
P2 การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)				
2.1 ข้อมูลการศึกษาพัฒนา (Information on Development Studies)				
2.2 ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Components of the Drug Product)				
2.3 ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished Product)				
2.4 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)				
2.5 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)				
2.6 ฤทธิ์ทางชีวภาพ (Biological activity)				
2.7 ความเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์ (Compatibility)				
P3 การผลิต (Manufacture)				
3.1 สูตรยาต่อรุ่นการผลิต (Batch Formula)				
3.2 กระบวนการผลิตและวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต (Manufacturing Process and Process Control)				
3.3 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญ และ สารมัธยันตร์ (Control of Critical Steps and Intermediates)				
3.4 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ และ/หรือ การประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)				
P4 การควบคุมสารปรุงแต่ง (Control of excipients)				
4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)				
4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)				
4.3 สารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ (Excipient of Human or Animal Origin)				
4.4 สารปรุงแต่งที่เป็นสารชนิดใหม่ (Novel Excipients)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
P5 การควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Control of Finished Product)				
5.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)				
5.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)				
5.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)				
5.4 การวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น (Batch Analyses)				
5.5 การตรวจลักษณะเฉพาะของสารเจือปน (Characterization of Impurities)				
5.6 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)				
P6 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)				
P7 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)				
P8 ความคงสภาพ (Stability)				
P9 การเปรียบเทียบความคล้ายคลึง (Comparability exercise) ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง				
9.1 การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterization)				
9.2 คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ (Physicochemical properties)				
9.3 ฤทธิ์ทางชีวภาพ (Biological activity)				
ตอนที่ C (Section C) : เนื้อหาข้อมูลด้านคุณภาพ (Body of Quality Data)				
S วัตถุตีบด้วยยาสำคัญ (Drug Substance)				
S1 ข้อมูลทั่วไป (General Information)				
1.1 ชื่อ (Nomenclature)				
1.2 โครงสร้าง (Structure)				
1.3 คุณสมบัติทั่วไป (General Properties)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
S2 การผลิต (Manufacture)				
2.1 ผู้ผลิต (อาจมีมากกว่าหนึ่ง) (Manufacturer(s))				
2.2 คำอธิบายกระบวนการผลิตและวิธีควบคุมกระบวนการผลิต (Description of Manufacturing Process and Process Controls)				
2.3 การควบคุมวัตถุดิบ (Control of Materials)				
2.4 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญ และ สารมัธยันตร์ (Control of Critical Steps and Intermediates)				
2.5 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)				
2.6 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)				
S3 การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterization)				
3.1 การแสดงโครงสร้างและลักษณะเฉพาะอื่นๆ(Elucidation of Structure and other characteristics)				
3.2 สิ่งปนเปื้อน (Impurities)				
S4 การควบคุมวัตถุดิบตัวยาสสำคัญ (Control of Drug Substance)				
4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)				
4.2 วิธีวิเคราะห์ (Analytical Procedures)				
4.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)				
4.4 การวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น (Batch Analyses)				
4.5 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)				
S5 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)				
S6 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)				
S7 ความคงสภาพ (Stability)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
S8 การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณลักษณะ				
8.1 คุณลักษณะเฉพาะ (Characterization)				
8.2 สิ่งปนเปื้อน (Impurity)				
8.3 ความคงสภาพ (Stability) : สภาวะก่ดต้น และสภาวะเร่ง				
8.4 อื่นๆ (ถ้ามี)				
P ผลิตภัณฑ์ยา (Drug Product)				
P1 ลักษณะยาและส่วนประกอบ (Description and Composition)				
P2 การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)				
2.1 ข้อมูลการศึกษาพัฒนา (Information on Development Studies)				
2.2 ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Components of the Drug Product)				
2.3 ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished Product)				
2.4 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)				
2.5 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)				
2.6 ฤทธิ์ทางชีวภาพ (Biological activity)				
2.7 ความเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์ (Compatibility)				
P3 การผลิต (Manufacture)				
3.1 สูตรยาต่อรุ่นการผลิต (Batch Formula)				
3.2 กระบวนการผลิตและวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต (Manufacturing Process and Process Control)				
3.3 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญ และ สารมัธยันตร์ (Control of Critical Steps and Intermediates)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
3.4 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ และ/หรือ การประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)				
P4 การควบคุมสารปรุงแต่ง (Control of excipients)				
4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)				
4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)				
4.3 สารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ (Excipient of Human or Animal Origin)				
4.4 สารปรุงแต่งที่เป็นสารชนิดใหม่ (Novel Excipients)				
P5 การควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Control of Finished Product)				
5.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)				
5.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)				
5.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)				
5.4 การวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น (Batch Analyses)				
5.5 การตรวจลักษณะเฉพาะของสารเจือปน (Characterization of Impurities)				
5.6 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)				
P6 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)				
P7 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)				
P8 ความคงสภาพ (Stability)				
P9 การเปรียบเทียบความคล้ายคลึง (Comparability exercise) ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง				
9.1 การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterization)				
9.2 คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ (Physicochemical properties)				
9.3 ฤทธิ์ทางชีวภาพ (Biological activity)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
ตอนที่ D (Section D) : เอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (Key Literature Reference)				

* ยื่นเอกสารเพิ่มเติมในกรณีร้องขอ **เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานเฉพาะของแต่ละผลิตภัณฑ์

รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (Checklist of Common Technical Document : Part Non-clinical)

๑.ชื่อยาชีววัตถุคล้ายคลึง _____

๒.ชื่อยาชีววัตถุอ้างอิง _____

๓.ยาชีววัตถุคล้ายคลึงเป็น ยาเดี่ยว ยาผสม

๔.รายการเอกสารอื่นที่ยื่น

รายการเอกสาร	เพิ่มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
ตอนที่ A (Section A) : สารบัญญ (Table of Contents)				
ตอนที่ B (Section B) : ภาพรวมของส่วนข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (Nonclinical Overall)				
๑. เถนทีโดยทั่วไป (General Aspect)				
๒. เนื้อหาและรูปแบบโครงสร้าง (Content and structural format)				
ตอนที่ C (Section C) : บทสรุปของข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ในลักษณะคำบรรยายและตาราง (Nonclinical Summary : Written and Tabulated)				
๑. บทสรุปของข้อมูลที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิกในลักษณะคำบรรยาย (Nonclinical Written Summary)				
๑.๑ เภสัชวิทยา (Pharmacology)				
๑.๑.๑ เภสัชพลศาสตร์ปฐมภูมิ (Primary Pharmacodynamics)				
๑.๑.๒ เภสัชพลศาสตร์ทุติยภูมิ (Secondary Pharmacodynamics)				
๑.๑.๓ เภสัชวิทยาความปลอดภัย (Safety Pharmacology)				
๑.๑.๔ อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics Drug Interactions)				
๑.๒ เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)				
๑.๒.๑ การดูดซึม (Absorption)				
๑.๒.๒ การกระจายยา (Distribution)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
๑.๒.๓ การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism)				
๑.๒.๔ การกำจัดยา (Excretion)				
๑.๓ พิษวิทยา (Toxicology)				
๑.๓.๑ ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาครั้งเดียว (Single dose toxicity)				
๑.๓.๒ ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำๆ (Repeat dose toxicity)				
๑.๓.๓ การก่อมะเร็ง (Carcinogenicity)*				
๑.๓.๔ ความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อน* (Reproductive and developmental toxicity)				
๑.๓.๔.๑ ความสามารถในการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อนในระยะแรก* (Fertility and early embryonic development)				
๑.๓.๔.๒ พัฒนาการของเอ็มบริโอ-ตัวอ่อนในครรภ์* (Embryo-fetal development)				
๑.๓.๔.๓ พัฒนาการของตัวอ่อนทั้งก่อนคลอดหรือหลังคลอดรวมทั้งหน้าที่ของตัวแม่* (Prenatal and postnatal development)				
๑.๓.๕ ความทนเฉพาะที่ (Local tolerance)				
๑.๓.๖ พิษจลนศาสตร์ (Toxicokinetics)*				
๑.๔ การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน				
๑.๔.๑ เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic)				
๑.๔.๒ เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)				
๑.๔.๓ พิษวิทยา (Toxicology)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
๒. บทสรุปของข้อมูลที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิกในลักษณะตาราง(Nonclinical Tabulated Summary)				
ตอนที่ D (Section D) : รายงานการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (Nonclinical Study Report)				
๑. สารบัญญ (Table of Contents)				
๒. เภสัชวิทยา (Pharmacology)				
๒.๑ เภสัชพลศาสตร์ปฐมภูมิ (Primary Pharmacodynamics)				
๒.๒ เภสัชพลศาสตร์ทุติยภูมิ (Secondary Pharmacodynamics)				
๒.๓ เภสัชวิทยาความปลอดภัย (Safety Pharmacology)				
๒.๔ อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics Drug Interactions)				
๓. เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)				
๓.๑ การดูดซึม (Absorption)				
๓.๒ การกระจายยา (Distribution)				
๓.๓ การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism)				
๓.๔ การกำจัดยา (Excretion)				
๔. พิษวิทยา (Toxicology)				
๔.๑ ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาครั้งเดียว (Single dose toxicity)				
๔.๒ ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำๆ (Repeat dose toxicity)				
๔.๓ การก่อมะเร็ง (Carcinogenicity) *				
๔.๓.๑ การศึกษาในระยะยาว (Long term studies) *				
๔.๓.๒ การศึกษาในระยะสั้นหรือในระยะปานกลาง (Short or medium term studies) *				
๔.๓.๓ การศึกษาอื่นๆ (Other studies) *				
๔.๔ ความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อน*(Reproductive and developmental toxicity)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
๔.๔.๑ ความสามารถในการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อนในระยะแรก * (Fertility and early				
๔.๔.๒ พัฒนาการของเอมบริโอ-ตัวอ่อนในครรภ์ (Embryo-fetal development) *				
๔.๔.๓ พัฒนาการของตัวอ่อนทั้งก่อนคลอดหรือหลังคลอดรวมทั้งหน้าที่ของตัวแม่* (Prenatal and postnatal development including Maternal Function)				
๔.๔.๔ การศึกษาในลูกสัตว์ที่ได้รับยา และ/หรือ ได้รับการประเมินเพิ่มเติม * (Studies in which the offspring are dosed and/or further evaluated)				
๔.๕ ความทนเฉพาะที่ (Local tolerance)				
๔.๖ การศึกษาพิษวิทยาอื่นๆ* (Other toxicity studies, if available)				
๔.๖.๑ การก่อภูมิคุ้มกัน (Antigenicity)				
๔.๖.๒ พิษต่อระบบภูมิคุ้มกัน (Immunotoxicity)				
๔.๖.๓ การติดยา* (Dependence)				
๔.๖.๔ เมแทบอไลต์* (Metabolites)				
๔.๖.๕ สารเจือปน* (Impurities)				
๔.๖.๖ อื่นๆ* (Other)				
๕ การทดสอบความเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน				
๕.๑ เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic)				
๕.๒ เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)				
๕.๓ พิษวิทยา (Toxicology)				
ตอนที่ E (Section E) : การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Immunogenicity)**				
ตอนที่ F (Section F) : เอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (List of Key Literature Reference)				

* ยื่นเอกสารเพิ่มเติมในกรณีร้องขอ **เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานเฉพาะของแต่ละผลิตภัณฑ์

รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านการศึกษาทางคลินิก (Checklist of Common Technical Document : Part Clinical)

๑.ชื่อยาชีววัตถุคล้ายคลึง _____

๒.ชื่อยาชีววัตถุอ้างอิง _____

๓.ยาชีววัตถุคล้ายคลึงเป็น ยาเดี่ยว ยาผสม

๔.รายการเอกสารอื่นที่ยื่น

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
ตอนที่ A (Section A) : สารบัญญ (Table of Contents)				
ตอนที่ B (Section B) : ภาพรวมข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิก (Comparability Clinical Study Overall)				
๑. ภาพรวมของชีวเภสัชกรรม (Overview of Biopharmaceutics)				
๒. ภาพรวมของเภสัชวิทยาทางคลินิก (Overview of Clinical Pharmacology)				
๓. ภาพรวมด้านประสิทธิภาพในการรักษา (Overview of Efficacy)				
๔. ภาพรวมด้านความปลอดภัย (Overview of Safety)				
ตอนที่ C (Section C) : บทสรุปของข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิก (Comparability Clinical Study Summary)				
๑. บทสรุปของการศึกษาทางชีวเภสัชกรรมและวิธีวิเคราะห์ที่เกี่ยวข้อง (Summary of Biopharmaceutical Studies and Associated Analytical Method)				
๑.๑ ความเป็นมาและภาพรวม (Background and Overview)				
๑.๒ บทสรุปของผลการศึกษาแต่ละการศึกษา (Summary of Results of Individual Studies)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
๑.๓ การเปรียบเทียบและวิเคราะห์ผลของการศึกษาต่างๆ (Comparison and Analyses of Results Across Studies)				
๒. บทสรุปของการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านเภสัชวิทยาทางคลินิก(Summary of Clinical Pharmacology Comparability Exercise)				
๒.๑ ความเป็นมาและภาพรวม (Background and Overview)				
๒.๒ บทสรุปของผลการศึกษาแต่ละการศึกษา (Summary of Results of Individual Studies)				
๒.๓ การเปรียบเทียบและวิเคราะห์ผลของการศึกษาต่างๆ (Comparison and Analyses of Results Across Studies)				
๒.๔ การศึกษาพิเศษต่างๆ (Special Studies)				
๓. บทสรุปการศึกษาเปรียบเทียบด้านประสิทธิภาพทางคลินิก (Summary of Clinical Efficacy Comparability Exercise)				
๓.๑ ความเป็นมาและภาพรวมของประสิทธิภาพทางคลินิก (Background and Overview)				
๓.๒ บทสรุปของผลการศึกษาแต่ละการศึกษา (Summary of Results of Individual Studies)				
๓.๓ การเปรียบเทียบและวิเคราะห์ผลของการศึกษาต่างๆ (Comparison and Analyses of Results Across Studies)				
๓.๔ การวิเคราะห์ข้อมูลทางคลินิกที่สัมพันธ์กับขนาดยาที่แนะนำ (Analysis of Clinical Information Relevant to Dosing Recommendations)				
๓.๕ ความต่อเนื่องของประสิทธิผลและ/หรือ ความทนต่อยา(Persistence of Efficacy and/or Tolerance Effects)				
ภาคผนวก ๓ (Appendix ๓)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
๔. บทสรุปการศึกษาเปรียบเทียบด้านความปลอดภัยทางคลินิก (Summary of Clinical Safety Comparability Exercise)				
๔.๑ การได้รับยา (Exposure to the Drug)				
๔.๒ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่างๆ (Adverse Events)				
๔.๓ การประเมินผลทางคลินิกจากห้องปฏิบัติการ (Clinical Laboratory Evaluations)				
๔.๔ สัญญาณชีพ, สิ่งที่ได้จากการตรวจร่างกาย, และข้อสังเกตอื่นๆ ที่เกี่ยวกับความปลอดภัย (Vital Signs, Physical Findings, and Other Observations Related to Safety)				
๔.๕ ความปลอดภัยในกลุ่มพิเศษ และในสถานการณ์พิเศษ(Safety in Special Groups and Situations)				
๔.๖ ข้อมูลหลังจากการจำหน่ายยา (Post-marketing Data)				
๕. บทความย่อของแต่ละการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึง (Synopsis of Individual Comparability Exercise)				
ตอนที่ D (Section D) : ตารางรายการของการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงทางคลินิกทั้งหมด (Tabular Listing of All Clinical Comparability Exercise)				
ตอนที่ E (Section E) : รายงานการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงทางคลินิก (Comparability Clinical Study Reports)**				
๑. ด้านชีวเภสัชกรรม (Biopharmaceutical Studies)				
๒. ด้านเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic Studies)				
๔. ด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacokinetic Studies)				
๕. ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย (Efficacy and Safety Studies)				
๖. รายงานของประสบการณ์หลังจากการจำหน่าย (Post-marketing experience)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
๗. แบบฟอร์มรายงานของผู้รับการทดลองกรณีต่างๆ และผู้ป่วยที่มีการกล่าวถึงแต่ละราย (Case Report Forms and Individual Patient Listing)				
ตอนที่ F (Section F) : การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Immunogenicity)**				
ตอนที่ G (Section G) : เอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (List of Key Literature Reference)				

* ยื่นเอกสารเพิ่มเติมในกรณีร้องขอ **เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานเฉพาะของแต่ละผลิตภัณฑ์

รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านแผนการติดตามความปลอดภัยและแผนจัดการความเสี่ยงด้านยา
(Checklist of Common Technical Document :Part Pharmacovigilance and Risk Management Plan)

๑.ชื่อยาชีววัตถุคล้ายคลึง _____

๒.ชื่อยาชีววัตถุอ้างอิง _____

๓.ยาชีววัตถุคล้ายคลึงเป็น ยาเดี่ยว ยาผสม

๔.รายการเอกสารอื่นที่ยื่น

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
ตอนที่ A (Section A) : สารบัญญ (Table of Contents)				
ตอนที่ B (Section B) : แผนการจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan)				
๑. Safety specification				
๑.๑ Non-Clinical				
๑.๒ Clinical				
- Limitations of the human safety database				
- Populations not studied in the pre-authorisation phase				
- Post authorisation experience				
- Adverse events/Adverse reactions				
- Identified and potential interactions with other medicinal products, food and other substances				
- Epidemiology of the indication(s) and important adverse events				
- Pharmacological class effects				
- Additional requirements				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า(Page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
- Summary-Ongoing dsafety concerns				
๒. Pharmacovigilance plan				
- Routine pharmacovigilance practices				
- Summary of safety concern and planned pharmacovigilance actions				
- Detailed action plan for specific safety concerns				
- Overview of study protocols for the pharmacovigilance plan				
- Summary of outstanding actions, including milestones				
๓. Evaluation of the need for risk minimisation activities				
- Potential for medication errors				
๔. Risk Minimisation Plan				
๕. Summary of the Risk Management Plan				
๖. Contact person details				

* ยื่นเอกสารเพิ่มเติมในกรณีร้องขอ **เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานเฉพาะของแต่ละผลิตภัณฑ์

สรุปผลการตรวจเอกสาร

เจ้าหน้าที่ ณ ศูนย์ One Stop Service

- ครบถ้วน ออกเลขรับชั่วคราวเลขที่ _____ วันที่ _____
- ไม่ครบถ้วน คืบเรื่อง เหตุผล _____

ลงนาม _____ ผู้ตรวจรับคำขอ

(_____)

วันที่ _____

เจ้าหน้าที่งานประเมินทะเบียนยาชีววัตถุ

- รับ ออกเลขรับเลขที่ _____ วันที่ _____
- ไม่รับ คืบเรื่อง _____

ลงนาม _____ ผู้ตรวจรับคำขอ

(_____)

วันที่ _____