



การพัฒนาแนวทาง การทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญ ด้านคุณภาพสู่มาตรฐานอาเซียน

DEVELOPMENT OF RE-EVALUATION GUIDANCE
FOR GERNERIC DRUGS TOWARDS
ASEAN STANDARD

ยุพดี จารุ่งฤทธิ์
วรสุตา ยุงทอง

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

บทคัดย่อ

ประเทศไทยได้รับข้อตกลงอาเซียนด้านคุณภาพมาตรฐานและชุดเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยามาใช้ในการขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อเป็นหลักประกันด้านคุณภาพยา ซึ่งสอดคล้องกับนโยบายแห่งชาติด้านยา พ.ศ. 2554 ที่มุ่งทบทวนทะเบียนตำรับยาที่มีผลกระทบสูงต่อผู้บริโภคและสังคม การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงคุณภาพโดยการทบทวนวรรณกรรมและการประชุมกลุ่ม ผลการศึกษาพบว่ามาตรฐานและข้อกำหนดเอกสารทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพมีความแตกต่างกับมาตรฐานอาเซียน ซึ่งสะท้อนถึงความแตกต่างและความไม่ครบถ้วนของข้อมูลในตำรับยาเหล่านั้น ซึ่งระดับความแตกต่างแปรผันตรงกับช่วงเวลาที่ได้รับขึ้นทะเบียนตำรับยา ด้วยข้อตกลงอาเซียนจัดทำขึ้นเพื่อใช้กับการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาจึงจำเป็นต้องปรับปรุงข้อกำหนดให้เหมาะสมสำหรับการทบทวนทะเบียนตำรับยา การทบทวนทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพที่สามารถบรรลุผลสัมฤทธิ์ได้ในทางปฏิบัติต้องมีความพร้อมในด้านการบริหารและวิชาการ โดยมีการจัดลำดับความเร่งด่วนตามความเสี่ยงและความพร้อมในระยะสั้นและระยะยาว

คำสำคัญ : การทบทวนทะเบียนตำรับยา, คุณภาพ, มาตรฐานอาเซียน, ยาสามัญ

ABSTRACT

Thailand had adopted and implemented the ASEAN harmonization on Standard of Quality and Common Technical Dossier for registration of drugs, aiming to ensure the drug's quality. This adoption is also in-line with National Drug Policy B.E.2554, in emphasizing a re-evaluation of drugs causing a great impact on patients and public. This study was a qualitative research by two major methodologies, literature review and focus group meetings. Results shown that the Standard and Requirement on Registration Dossier-Quality part differed from the ASEAN Standard hence reflected differences and inadequacy of quality data in those dossiers. The study also found that the differences were directly dependent on timeframe of the

registration. Since ASEAN harmonization had designed for registration of drugs, it is essential to develop a proper standard and requirement and for re-evaluation of existing drug dossiers. Re-evaluation of Generic drugs towards ASEAN Standard, aiming at a practical achievement on its implementation, needs readiness on both administrative and technical aspects, risk-based priority setting, as well as short and long term plans in implementation.

Keywords: Re-evaluation of registered drugs, Quality, ASEAN Standard, Generic drug

บทนำ

การควบคุมคุณภาพยาให้ได้ตามมาตรฐานเป็นมาตรการสำคัญอย่างหนึ่งที่มีความจำเป็นเพื่อสร้างหลักประกันว่ายานั้นคงไว้ซึ่งคุณภาพอันส่งผลถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยต่อผู้บริโภคซึ่งเป็นหน้าที่ของภาครัฐในการกำกับดูแล จึงจำเป็นต้องจัดระบบที่เหมาะสมในการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของยาตลอดช่วงอายุของผลิตภัณฑ์ยา อย่างไรก็ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม⁽¹⁾ กำหนดให้ทะเบียนตำรับยาที่มีอายุใช้ได้ตลอดชีพ ขณะที่ตำรับยาจำนวนมากยังไม่ได้รับการทบทวนตามเกณฑ์ปัจจุบัน จึงอาจส่งผลต่อความเชื่อมั่นในคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา

โดยภาพรวมผลการเฝ้าระวังคุณภาพยาแผนปัจจุบันของประเทศพบปัญหาสำเร็จรูปผิดมาตรฐาน มีแนวโน้มไม่แตกต่างกันในปี 2545-2547⁽²⁾ และปี 2549-2551^(3,4,5) คือ ร้อยละ 13.1 และร้อยละ 10.49⁽⁶⁾ ตามลำดับ ส่งผลต่อความปลอดภัยของผู้ป่วย เศรษฐกิจ และสังคม นโยบายแห่งชาติด้านยา พ.ศ. 2554 จึงกำหนดยุทธศาสตร์ให้มีการส่งเสริมการผลิตและประกันคุณภาพยาชื่อสามัญ การพัฒนาศักยภาพระบบการควบคุมยาให้มีประสิทธิภาพ โปร่งใสตามหลักธรรมาภิบาล และทบทวนทะเบียนตำรับยาที่มีผลกระทบสูงต่อผู้บริโภคและสังคม กอปรกับประเทศไทยได้รับข้อตกลงอาเซียนในการจัดทำข้อกำหนดด้านคุณภาพมาตรฐาน และชุดเอกสารการขึ้นทะเบียนให้เป็นไปตาม ASEAN Common Technical Dossier (ACTD) และแนวทางเทคนิคด้านคุณภาพคือ ASEAN guideline for validation of analytical procedures, ASEAN guideline for the conduct of Bioavailability and Bioequivalence studies, ASEAN guideline on submission of manufacturing process validation data for drug registration และ

ASEAN guideline on stability study of drug product⁽⁷⁾ ส่งผลให้ต้องขึ้นทะเบียนตามหลักเกณฑ์ ACTD ตั้งแต่ 1 มกราคม 2552 ส่วนกรณียาที่ได้ทะเบียนไปก่อนหน้านี้ให้ต่อทะเบียนใหม่ตามหลักเกณฑ์ ACTD และแนวทางเทคนิคด้านคุณภาพ ภายใน 1 มกราคม 2555⁽⁸⁾ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ปฏิบัติตามข้อตกลงดังกล่าวด้านการขึ้นทะเบียนตำรับยาไปแล้ว ส่วนการทบทวนทะเบียนตำรับยาได้ดำเนินการไปแล้วบางส่วน สำหรับการทบทวนทะเบียนตำรับยาให้บรรลุข้อตกลงอาเซียนนั้นควรมุ่งเน้นที่ยาสามัญ เนื่องจากยาใหม่มีข้อกำหนดด้านคุณภาพที่ยอมรับได้มากกว่า เพราะใกล้เคียงกับมาตรฐานอาเซียนแล้ว

จากสถานการณ์ข้างต้นการพัฒนาแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพสู่มาตรฐานอาเซียนจึงมีความสำคัญ โดยศึกษาความแตกต่างที่สำคัญของมาตรฐานและข้อกำหนดเอกสารทะเบียนตำรับยา ด้านคุณภาพเทียบกับมาตรฐานอาเซียน และสถานการณ์ของทะเบียนตำรับยาตามช่วงเวลาที่ได้รับขึ้นทะเบียนตำรับยา เพื่อเสนอแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพที่สามารถบรรลุผลสัมฤทธิ์ในทางปฏิบัติทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพสู่มาตรฐานอาเซียน

ขอบเขตการวิจัย

ศึกษาเฉพาะทะเบียนตำรับยาสามัญสำหรับมนุษย์ เฉพาะยาเคมีในด้านคุณภาพ ตั้งแต่เดือนมกราคม 2552 ถึงเดือนสิงหาคม 2555

วิธีการวิจัย

เป็นการศึกษาเชิงคุณภาพ ขั้นตอนการศึกษามีดังนี้

1. ศึกษาวิเคราะห์ความแตกต่างของข้อกำหนดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญในประเทศไทย ด้านคุณภาพก่อนและหลังข้อตกลงอาเซียน โดยทบทวนวรรณกรรมและเอกสารที่เกี่ยวข้อง

2. ศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของเอกสารทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพในช่วงเวลาต่างๆ กับมาตรฐานอาเซียน โดยผู้ลงทะเบียนตำรับยาเดี่ยวหนึ่งชนิดแบบเฉพาะเจาะจงที่มีจำนวนทะเบียนค่อนข้างมาก และมีความสำคัญในการรักษาโรคที่เป็นปัญหาสาธารณสุขของประเทศไทยคือทะเบียนตำรับยาไพรพมิซินทุกตำรับ โดยทบทวนวรรณกรรมและเอกสารที่เกี่ยวข้อง

3. นำสภาพปัญหาที่ได้มาวิเคราะห์โอกาสในการปรับปรุงตามประเด็นสำคัญในการประกันคุณภาพยา

พร้อมความเป็นไปได้และลำดับความสำคัญในการนำไปสู่การปฏิบัติให้ได้แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพสู่มาตรฐานอาเซียน รวมทั้งแนวทางการนำสู่การปฏิบัติทั้งในระยะสั้นและระยะยาว โดยการวิจัยเอกสารและการสนทนากลุ่ม (focus group)

ผลการศึกษา

1. ความแตกต่างของข้อกำหนดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญก่อนและหลังข้อตกลงอาเซียนด้านคุณภาพ

คณะผู้วิจัยได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับข้อกำหนดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพฉบับก่อน^(9, 10) และหลังข้อตกลงอาเซียน^(11, 12) โดยแบ่งตามประเด็นสำคัญในการประกันคุณภาพยา และช่วงเวลาสำคัญที่มีการเปลี่ยนแปลงกฎระเบียบด้านข้อกำหนดเอกสารคุณภาพ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความแตกต่างของข้อกำหนดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญก่อนและหลังข้อตกลงอาเซียน* ด้านคุณภาพ แยกตามประเด็นสำคัญในการประกันคุณภาพยาในแต่ละช่วงเวลา^(9, 10-15)

ปีที่คาดการณ์	ก่อนอาเซียน			หลังอาเซียน*
	พ.ศ. 2526-2533	พ.ศ. 2533-2542	พ.ศ. 2543-2551	
1. ด้านสถานที่ผลิต	หลักฐานการตรวจรับรองมาตรฐานโรงงานเฉพาะที่ไม่เคยขอขึ้นทะเบียน	หลักฐานการตรวจรับรองมาตรฐานโรงงาน เฉพาะที่ไม่เคยขอขึ้นทะเบียน	หนังสือรับรอง GMP ณ วันที่ยื่นคำขอเฉพาะกรณีผู้ผลิตต่างประเทศที่ยังไม่เคยส่งยามาจำหน่าย	หนังสือรับรอง GMP ณ วันที่ยื่นคำขอ
2. ด้านวัตถุดิบ ตัวยาสำคัญ	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	กำหนดให้ส่งเอกสารบางส่วนตามหลักเกณฑ์ ACTD	กำหนดให้ส่งเอกสารบางส่วนตามหลักเกณฑ์ ACTD	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์ ACTD
3. ด้านการพัฒนา สูตรตำรับ	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์ ACTD
4. ด้านกระบวนการ การผลิต	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	กำหนดให้ส่งเอกสารบางส่วนตามหลักเกณฑ์ ACTD	กำหนดให้ส่งเอกสารบางส่วนตามหลักเกณฑ์ ACTD	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์ ACTD
5. ด้านยาสำเร็จรูป	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	กำหนดให้ส่งเอกสารบางส่วนตามหลักเกณฑ์ ACTD	กำหนดให้ส่งเอกสารบางส่วนตามหลักเกณฑ์ ACTD	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์ ACTD
6. ด้านการศึกษา ชีวสมมูล	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	กำหนดให้ส่งเอกสารสำหรับยาสามัญใหม่**	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์ BE ที่กำหนดสำหรับยาสามัญใหม่**	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์ ACTD เฉพาะยาสามัญใหม่**

หมายเหตุ: * เริ่มใช้หลักเกณฑ์ ACTD ตั้งแต่ 1 มกราคม 2552, **ยาสามัญใหม่ หมายถึง ยาสามัญที่มีตัวยาสำคัญ ความแรง และรูปแบบยาเหมือนยาต้นแบบที่เป็นยาใหม่ทุกประการ ซึ่งได้รับอนุมัติขึ้นทะเบียนตั้งแต่ปี พ.ศ. 2534

เพื่อยืนยันผลการวิเคราะห์ความแตกต่างในตารางที่ 1 จึงศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของเอกสารทะเบียนตำรับยาโรแพมพิซิน ระหว่าง พ.ศ. 2526-2551 กับหลักเกณฑ์ ACTD พบว่าทะเบียนตำรับยาจำนวน 58 ตำรับ มี 8 ตำรับ (ร้อยละ 13.8) ที่เอกสารเป็นไปตามข้อกำหนดล่าสุดก่อนใช้หลักเกณฑ์ ACTD และมี 50 ตำรับ (ร้อยละ 86.2) มีเพียงข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปและวิธีควบคุมคุณภาพบางส่วน และไม่มีเอกสารตามหลักเกณฑ์ ACTD ด้านยาสำเร็จรูป ได้แก่ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือการประเมินผล สารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์ หรือสัตว์ การวิเคราะห์ฐานการผลิต การตรวจลักษณะเฉพาะของสารเจือปน การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน และระบบปิดของภาชนะบรรจุ

2. แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพสู่มาตรฐานอาเซียน

คณะผู้วิจัยได้นำผลการศึกษาทั้งข้อกำหนดเอกสารและเอกสารทะเบียนตำรับยาโรแพมพิซินมาสนทนากลุ่มกับผู้เชี่ยวชาญประเมินตำรับยาด้านคุณภาพและเจ้าหน้าที่สำนักงานที่เกี่ยวข้อง เพื่อพิจารณาแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพ พบว่าข้อตกลงอาเซียนมุ่งหมายสำหรับการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นสำคัญ ดังนั้นจึงควรต้องมีการจัดทำแนวทาง การทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพเป็นการเฉพาะ โดยให้ยังคงสอดคล้องกับมาตรฐานอาเซียนเพื่อให้เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สถานการณ์เอกสารทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพและแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญ ด้านคุณภาพตามมาตรฐานอาเซียน

ประเด็นสำคัญ	สถานการณ์ก่อนข้อตกลงอาเซียน*	แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญ
1. ด้านสถานที่ผลิต	- มีใบรับรอง GMP จากหน่วยงานควบคุมยาของประเทศผู้ผลิต ณ วันที่ยื่นคำขอ - ตรวจมาตรฐาน GMP ณ สถานที่ผลิตยาเฉพาะผู้ผลิตในประเทศ	- ให้ส่งใบรับรอง GMP ที่เป็นปัจจุบัน ตามระยะเวลาที่กำหนด - ตรวจมาตรฐาน GMP ณ สถานที่ผลิตทั้งในและต่างประเทศ เฉพาะยาบางรายการที่ประกาศรายชื่อตามระบบการจัดลำดับความสำคัญในการคัดเลือกสถานที่ผลิตที่ต้องทำการตรวจประเมิน GMP เว้นแต่มีผลการตรวจมาตรฐาน GMP ของหน่วยงานควบคุมยาที่เป็นสมาชิก PIC/S, ที่ได้รับการรับรองโดยอาเซียน (Listed ASEAN Inspectorate Unit), หรือที่ผ่านการรับรอง โดยองค์การอนามัยโลกในโครงการ Pre-qualification Programme (PQP)
2. ด้านวัตถุดิบตัวยาสําคัญ	- มีข้อกำหนดมาตรฐานตัวยาสําคัญและวิธีวิเคราะห์ใบรับรองผลการวิเคราะห์และข้อมูลการวิเคราะห์ - มีข้อกำหนดมาตรฐานตัวยาไม่สำคัญใบรับรองผลการวิเคราะห์และอื่นๆ	- ควรให้แจ้งแหล่งผลิตตัวยาสําคัญและข้อมูลความคงสภาพของตัวยาสําคัญ - ให้ปรับข้อกำหนดมาตรฐานตัวยาสําคัญและวิธีวิเคราะห์ ให้เป็นไปตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือฉบับที่ใหม่กว่า - ยื่นข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของการวิเคราะห์เฉพาะวิธีนอกตำรายา - ให้ข้อมูลสารมาตรฐานอ้างอิง
3. ด้านการพัฒนาสูตรตำรับ	ไม่มีข้อกำหนดเรื่องการพัฒนา สูตรตำรับยา	ให้แสดงข้อมูลตามหลักเกณฑ์ ACTD

ตารางที่ 2 สถานการณ์เอกสารทะเบียนตำรับยาต้านคุณภาพและแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญ ด้านคุณภาพตามมาตรฐานอาเซียน (ต่อ)

ประเด็นสำคัญ	สถานการณ์ก่อนข้อตกลงอาเซียน*	แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญ
4. ด้านกระบวนการผลิต	- มีข้อกำหนดไม่สอดคล้องกับหลักเกณฑ์ ACTD	ให้แสดงข้อมูลตามหลักเกณฑ์ ACTD และแนวทางเทคนิค
5. ด้านยาสำเร็จรูป	- ไม่กำหนดให้ส่งข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของการผลิต - มีข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปและวิธีควบคุมคุณภาพบางส่วนเท่านั้น - ยาที่ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาก่อน พ.ศ. 2543 ไม่กำหนดให้มีการศึกษาทดสอบความคงสภาพของยา	- ปรับปรุงข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปและวิธีการวิเคราะห์ให้เป็นไปตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือใหม่กว่า สำหรับยานอกตำรายาฯ ต้องมีหัวข้อทดสอบเทียบเท่าหรือมากกว่าตามที่ปรากฏในตำรายาฯ และให้ชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ - ให้แสดงการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการวิเคราะห์ - ให้ระบุข้อกำหนดสารมาตรฐานอ้างอิงและสารอ้างอิงทั่วไปที่ใช้ทดสอบยาสำเร็จรูป - ให้แสดงข้อกำหนดเฉพาะและการควบคุมวัสดุของภาชนะบรรจุที่สัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ยาและที่ได้สัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ยา - ให้แสดงรายงานผลการศึกษาความคงสภาพของยาสำเร็จรูประยะยาวตามแนวทางอาเซียน โดยอาจใช้ข้อมูลย้อนหลังได้ - ให้แสดงข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต - ให้แสดงข้อมูลสารปรุงแต่งที่มีแหล่งผลิตจากมนุษย์หรือสัตว์
6. ด้านการศึกษาชีวสมมูล	- ยาที่ได้ทะเบียนตำรับก่อน พ.ศ. 2532 ทุกประเภทไม่มีข้อกำหนดให้ส่งเอกสาร - นับแต่ พ.ศ. 2532 กำหนดให้ส่งเอกสารสำหรับยาสามัญใหม่ - พ.ศ. 2543 ประกาศหลักเกณฑ์ BE	- กำหนดให้ยาในกลุ่มเสี่ยงต้องส่งหลักฐานการศึกษาชีวสมมูล - ออกประกาศรายชื่อยาในกลุ่มเสี่ยง โดยเริ่มกับยาที่มีดัชนีการรักษา (therapeutic index) แคบ - ยอมรับผลการศึกษาชีวสมมูลจากศูนย์ศึกษาที่ได้มาตรฐานสากล (ISO/IEC 17025 และ/หรือ GLP) ทั้งในและต่างประเทศ

หมายเหตุ: PIC/S: Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme,

* เริ่มตั้งแต่ 1 มกราคม 2552

จากตารางที่ 2 คณะผู้วิจัยได้เสนอแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพตามมาตรฐานอาเซียน ซึ่งสังเคราะห์ขึ้นจากผลการวิเคราะห์โอกาสในการปรับปรุงประเด็นสำคัญในการประกันคุณภาพความเป็นไปได้และลำดับความสำคัญในการนำไปสู่การปฏิบัติ ทั้งนี้โดยยึดโยงกับมาตรฐานอาเซียนเป็นสำคัญ ในการนี้หลักการสำคัญของแนวทางการทบทวนคือ คุณภาพมาตรฐานสากลที่เป็นปัจจุบัน ดังนั้นจึงขอเน้นการทบทวนในสองส่วนสำคัญ ได้แก่ มาตรฐานสถานที่ผลิต และเอกสารด้านคุณภาพของทะเบียนตำรับยา

ในด้านมาตรฐานสถานที่ผลิตโดยทั่วไปกำหนดให้แสดงใบรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์ และวิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good Manufacturing Practice : GMP) ที่เป็นปัจจุบันทุกๆ 2 ปี ยกเว้นยาบางกลุ่มที่จำเป็นต้องตรวจมาตรฐาน GMP ณ สถานที่ผลิต ได้แก่ ยาจากโรงงานผลิตยาที่ไม่เคยตรวจสอบมาก่อน กลุ่มยาที่มีความสำคัญ ด้านสาธารณสุข

(เช่นยาที่มีข้อบ่งใช้สำหรับโรคที่มีภาวะโรคสูง หรือโรคที่มีภาวะคุกคามต่อชีวิต เป็นต้น) หรือเป็นยาที่มีความเสี่ยง (เช่น กลุ่มยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ ยาปฏิชีวนะ ยาที่มีปัญหาความคงสภาพ) หรือยาที่มีปัญหาด้านคุณภาพจากระบบการเฝ้าระวังยาหลังออกสู่ตลาด หรือเป็นยาจากโรงงานที่มีประวัติการผลิตยาที่ตกมาตรฐานหรือฝ่าฝืนข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา อย่างไรก็ตามหากมีผลการตรวจมาตรฐาน GMP ของหน่วยงานควบคุมยาที่เป็นสมาชิก PIC/S ที่ได้รับการรับรองโดยอาเซียน (Listed ASEAN Inspectorate Unit) หรือที่ผ่านการรับรองโดยองค์การอนามัยโลกในโครงการ Pre-qualification Programme (PQP) ก็ไม่จำเป็นต้องตรวจมาตรฐาน GMP ณ สถานที่ผลิตยาอีก

สำหรับในส่วนเอกสารด้านคุณภาพของทะเบียนตำรับยานั้นเป็นสิ่งสำคัญที่ต้องเสนอข้อมูลที่เกี่ยวข้องอย่างครบถ้วน เพื่อแสดงและยืนยันว่ามีคุณภาพคงที่และในระดับที่ยอมรับได้ ควรมีข้อมูลแสดงความเท่าเทียมกับยาต้นแบบ และควรมีข้อมูลอื่นๆ ของยาที่ถูกต้องและเป็นประโยชน์ กล่าวคือเอกสารควรนำเสนอข้อมูลคุณภาพทั้งหมดเต็มรูปแบบ⁽¹⁶⁾ ดังนั้นแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับในส่วนเอกสารด้านคุณภาพ จึงควรกำหนดให้จัดเอกสารข้อมูลสำคัญซึ่งเป็นหลักประกันด้านคุณภาพในส่วนวัตถุดิบสำคัญทางยา การพัฒนาสูตรตำรับ กระบวนการผลิต ยาสำเร็จรูป และการศึกษาชีวสมมูล ตามแนวทางที่แสดงในตารางที่ 2 ข้างต้น

3. การนำแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาตามคุณภาพสู่การปฏิบัติ

ตามข้อตกลงอาเซียนประเทศสมาชิกต้องดำเนินการกับยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาไปก่อนบรรลุข้อตกลงให้ได้คุณภาพสอดคล้องไปในแนวทางเดียวกับยาที่ขึ้นทะเบียนใหม่ตามมาตรฐานอาเซียน ทั้งนี้ภายใน 1 มกราคม 2555 ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงวิเคราะห์ความเป็นไปได้ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญก่อนอาเซียนทั้งหมด ตามแนวทางที่เสนอในตารางที่ 2 โดยการสนทนากลุ่มกับหน่วยงานที่มีหน้าที่รับผิดชอบในการพิจารณาเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยาตามคุณภาพมาตรฐาน เช่น เจ้าหน้าที่ของสำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เป็นต้น เมื่อ พ.ศ. 2552 ได้ข้อสรุปว่าในทางปฏิบัติการนำข้อตกลงอาเซียนด้านคุณภาพมาใช้ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งหมดเป็นไป

ได้ยากด้วยข้อจำกัดของผู้ประกอบการและผู้ประเมิน จึงเสนอมาตรการระยะสั้นซึ่งมีความสำคัญและมีความพร้อมสู่การปฏิบัติได้จริงก่อน กล่าวคือให้แก้ไขข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปและวิธีการวิเคราะห์ให้เป็นไปตามมาตรฐานของตำรายาที่ทันสมัย ส่วนการทบทวนทะเบียนตำรับยาตามข้อตกลงอาเซียนควรพิจารณาเป็นมาตรการในระยะยาวต่อไป

ในระยะสั้น คณะผู้วิจัยได้ทำการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเด็นผลกระทบของข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปต่อความปลอดภัยของผู้บริโภค โดยเลือกยา 3 ชนิดที่มีรายงานผลการเฝ้าระวังหรือรายงานการวิจัยว่ามีปัญหาผิดมาตรฐาน คือ ยาโรเฟมพิซิน ยาโคลชิซิน และยาบิสซาคอดิล ผลการศึกษาพบว่ามีปัญหาสำคัญ 5 ประเด็น คือ มาตรฐานไม่เป็นไปตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ การผิดมาตรฐาน การละลายของตัวยาสำคัญ การผิดมาตรฐานด้านสารที่เกี่ยวข้อง (Related substances)[†] การผิดมาตรฐาน สารเจือปน (Impurities) และการอ้างอิงมาตรฐานตำรายาหลายแหล่งปะปนกัน ปัญหาดังกล่าวส่งผลต่อคุณภาพของยาและความปลอดภัยของผู้บริโภค จึงควรปรับปรุงแก้ไขมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ในทะเบียนตำรับยาทุกตำรับที่อ้างอิงมาตรฐาน และวิธีวิเคราะห์ตามตำรายาให้เป็นปัจจุบันตามตำรายาฉบับที่รัฐมนตรีประกาศหรือฉบับที่ใหม่กว่าหรือเป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ยาของผู้ผลิตยาที่มีข้อมูลสนับสนุนว่าเทียบเท่ากัน และได้นำเสนอตามขั้นตอนจนมีคำสั่งกระทรวงสาธารณสุขที่ 2131/2553 สั่ง ณ วันที่ 25 พฤศจิกายน 2553 โดยภายใน 2 ปี หลังคำสั่งดังกล่าวมีผลบังคับใช้มีตำรับยาสำหรับมนุษย์ที่เข้าข่าย ต้องมาดำเนินการตามคำสั่งดังกล่าวทั้งสิ้น 16,242 ตำรับ จากทะเบียนตำรับยาทั้งหมด 24,419 ตำรับ (คิดเป็นร้อยละ 66.51)

สำหรับในระยะยาว คณะผู้วิจัยได้วิเคราะห์ความเป็นไปได้ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญก่อนอาเซียนทั้งหมดโดยการสนทนากลุ่มกับผู้แทนภาคเอกชน นักวิชาการจากคณะเภสัชศาสตร์ เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องจากกรม-

[†] Related substances คือ สารละลายตัวหรือสาร intermediates และ by-product ที่ได้จากการสังเคราะห์สารอินทรีย์ รวมถึงสาร co-extracted substances จากสารธรรมชาติสมุนไพร รวมทั้ง degradation products ของสารหรือตัวยา (residual organics, solvents, น้ำ และ inorganic anions/cations สิ่งตกค้างจากเซลล์, จุลินทรีย์และอาหารเลี้ยงเชื้อ ในการหมัก ไม่จัดเป็น Related substances)

วิทยาศาสตร์การแพทย์ และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และได้สนทนาเชิงลึกกับผู้บริหารที่เกี่ยวข้อง มีข้อสรุปว่าการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพให้บรรลุผลสัมฤทธิ์ตามมาตรฐานอาเซียน ควรมีแผนการดำเนินการโดยกำหนดมาตรการตามความเสี่ยงของยา กล่าวคือให้ใช้มาตรการทางกฎหมายเพื่อสั่งแก้ไขทะเบียนตำรับยากับยาในกลุ่มเสี่ยง สำหรับยากลุ่มอื่นๆ ให้ใช้มาตรการทางรัฐศาสตร์ จึงให้ผู้ประกอบการแก้ไขทะเบียนตำรับยาโดยสมัครใจ

การพิจารณายากลุ่มเสี่ยงให้เป็นไปตามเกณฑ์พิจารณา ดังนี้

1. วัตถุประสงค์ยาสำคัญที่มีคุณสมบัติเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ และ/หรือ มีปัญหาความคงสภาพ
2. เป็นยาที่มีปัญหาด้านคุณภาพจากผลการเฝ้าระวังคุณภาพยาหลังออกสู่ตลาด
3. เป็นกลุ่มยาที่มีรายงานการเกิดเชื้อดื้อยาที่สำคัญของประเทศไทย
4. เป็นกลุ่มยาที่มีความแตกต่างอย่างสูงในข้อกำหนดที่รับขึ้นทะเบียนกับมาตรฐานอาเซียน
5. เป็นกลุ่มยาที่มีความสำคัญด้านสาธารณสุขของประเทศ เช่น ยาที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรค ที่มีภาวะโรคสูง หรือโรคที่มีภาวะคุกคามต่อชีวิต เป็นต้น

ทั้งนี้ให้พิจารณารายชื่อยาในกลุ่มเสี่ยงตามเกณฑ์พิจารณาข้างต้น แล้วประกาศต่อสาธารณะเพื่อรับฟังความคิดเห็นก่อนออกคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข เรื่องแก้ไขทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพมาตรฐาน โดยให้ผู้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยากลุ่มเป้าหมายมาดำเนินการแก้ไขตามแนวทางที่เสนอในตารางที่ 2 หากไม่ปฏิบัติตามคำสั่งฯ ให้ดำเนินการสั่งเพิกถอนทะเบียนตำรับยาตามกฎหมายต่อไป

วิจารณ์และข้อเสนอแนะ

เพื่อให้สามารถนำแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพและการจัดลำดับความสำคัญที่เสนอในการวิจัยนี้ไปปฏิบัติให้เกิดผลสัมฤทธิ์ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพตามมาตรฐานอาเซียนจำเป็นต้องเตรียมความพร้อมทั้งด้านบริหารและวิชาการ การพัฒนาความพร้อมในด้านการบริหาร ได้แก่ กฎหมาย ทรัพยากรมนุษย์ งบประมาณ โครงสร้างพื้นฐาน และด้านวิชาการ ได้แก่

แนวทางทางวิชาการ กระบวนการ ทบทวนทะเบียนตำรับยา และการเผยแพร่ผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาสู่สาธารณะอย่างต่อเนื่อง

แนวทางทางวิชาการที่ควรพัฒนาเพิ่มเติมที่สำคัญ ได้แก่ คู่มือสำหรับผู้ประกอบการในการจัดเตรียมเอกสารด้านคุณภาพเพื่อการทบทวนทะเบียนตำรับยาตามมาตรฐานอาเซียน คู่มือสำหรับเจ้าหน้าที่และผู้ประเมินภายนอกในการประเมินเอกสารด้านคุณภาพ โดยผ่านกระบวนการรับฟังความคิดเห็นจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสียก่อนประกาศใช้เป็นลายลักษณ์อักษร

สำหรับกระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยาในภาพรวมควรจัดทำคู่มือขั้นตอนการปฏิบัติงาน (Standard Operating Procedure) ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพให้สอดคล้องกับแนวทางที่เสนอแล้วเผยแพร่ข้อมูลในแต่ละกระบวนการสู่สาธารณะ ที่สำคัญได้แก่ การจัดทำรายงานผลการทบทวนทะเบียนตำรับยา การจัดทำรายงานผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาต่อสาธารณะ การพัฒนาระบบคุณภาพในการทบทวนทะเบียนตำรับยา การพัฒนามาตรฐานกระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยาสำหรับผู้ประเมินภายในและภายนอก ในด้านทรัพยากรบุคคลควรพัฒนาความร่วมมือกับกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์และภาคการศึกษาในการเข้าร่วมเป็นศูนย์การทบทวนทะเบียนตำรับยา และเป็นศูนย์ฝึกอบรมเจ้าหน้าที่และผู้ประกอบการให้มีศักยภาพและมีความเข้าใจในการประกันคุณภาพยาสามัญ ด้านงบประมาณควรวางแผนให้ชัดเจนและสอดคล้องกับปริมาณงานในแต่ละปี พร้อมจัดสรรงบประมาณสนับสนุนอย่างเพียงพอเหมาะสม

ในอนาคตควรมีการผนวกรวมการบริหารจัดการและลดความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาที่ทำหลังยาสู่ตลาดเข้าไว้ด้วยกันกับกิจกรรมกำกับดูแลก่อนสู่ตลาดที่เน้นความเชื่อมโยงของระบบเฝ้าระวังคุณภาพยา และระบบเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเข้าไว้ด้วยกันกับการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา รวมทั้งขยายกรอบการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาให้ครอบคลุมประเด็นคุณภาพยาที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผู้ใช้ยาด้วย นอกจากนี้ควรปรับปรุงหลักสูตรการเรียนการสอนด้านเภสัชศาสตร์ให้รองรับระบบการควบคุมยาของประเทศ

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข และความร่วมมือในการแก้ไขและให้ความเห็นในบทความวิจัยนี้จาก ภก.ดร.อนันต์ชัย อัศวเมฆิน ภญ.สุจิตรา นิพัทธพิมพ์ใจ และ ภญ.ณิรารวรรณ กิจประไพอำพล

เอกสารอ้างอิง

1. เสถียร วิชัยลักษณ์ และ สืบวงศ์ วิชัยลักษณ์. พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 พร้อมด้วยพระราชบัญญัติและประกาศของคณะปฏิวัติแก้ไขเพิ่มเติม กฎกระทรวงและประกาศกระทรวงสาธารณสุข ออกตามความในพระราชบัญญัตินี้ : นิตยสาร; 2526.
2. เอกสารประกอบการประชุมกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง โครงการประกันคุณภาพยา พ.ศ. 2549-2551. (กุมภาพันธ์ 2549).
3. กระทรวงสาธารณสุข. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. รายงานประจำปีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2549. หน้า 106.
4. กระทรวงสาธารณสุข. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. รายงานประจำปีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2550. หน้า 51.
5. กระทรวงสาธารณสุข. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. รายงานประจำปีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2551. หน้า 66.
6. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. สำนักยา. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. 2554. นโยบายแห่งชาติด้านยา พ.ศ. 2555 และยุทธศาสตร์การพัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ. 2555-2559. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย.
7. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาตามข้อตกลง ASEAN Harmonization Product on Pharmaceutical Registration (26 ธันวาคม 2551).
8. Report of the thirteenth meeting of the ASEAN consultative committee for standards and quality pharmaceutical product working group. Kuala Lumpur; 2007 Jul 25-27.
9. กลุ่มยาสามัญ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือสำหรับผู้ประกอบการ เรื่องการขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ 2547.
10. กลุ่มยาสามัญ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือสำหรับผู้ประกอบการ เรื่องการขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญใหม่ (New Generic Drugs) 2547.
11. กลุ่มยาสามัญ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ (Generic Drugs) แบบ ASEAN Harmonization.
12. กลุ่มยาใหม่ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. กันยายน 2550. คู่มือ/หลักเกณฑ์ การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญใหม่ (New Generic Drugs) แบบ ASEAN HARMONIZATION ฉบับที่ 1.
13. อรรถพรณ มาตังคสมบัติ, ทิพาพร สติปรีชา, กาญจนา เกษสะอาด และคณะ. ระบบการคัดเลือกยา. ใน: สุวิทย์ วิบุลผลประเสริฐ, ยุพิน ลาวัณย์ประเสริฐ, รัตนาดี ชูติกุล และคณะ. บรรณาธิการ. ระบบยาของประเทศไทย. มูลนิธิสาธารณสุขแห่งชาติ. ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ : อรุณการพิมพ์, 2537: 223-241.
14. นิยดา เกียรติยิ่งอังคาส, เฉลิมศรี ภูมิมางกูร, สุภิญญา เจริญพงษ์ และคณะ. การคัดเลือกยา. ใน: สุวิทย์ วิบุลผลประเสริฐ, วิชัย โชควิวัฒน์ และศรีเพ็ญ ดันติเวสส. บรรณาธิการ. ระบบยาของประเทศไทย. สำนักงานนโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ. ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2545 : 38-56.
15. กลุ่มต่างประเทศและยาวิจัยทางคลินิก กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. กันยายน 2550. ASEAN Harmonized Products ACTR & ACTD on Quality.
16. World Health Organization “Review of Applications for Marketing Authorization of Multisource (Generic) Pharmaceutical Products” in the Blue Book-Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products: Printed in Spain, 2011:29-35.

