

การพัฒนาหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยงในประเทศไทย

วิมล สุวรรณเกษางษ์ และพัทธริยา โภคะกุล

บทคัดย่อ

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยงของยาในประเทศไทย **วิธีวิจัย** เป็นการศึกษาวิจัยเชิงปฏิบัติการ โดยการทบทวนเอกสารวิชาการที่เกี่ยวข้องประชุมกลุ่มในรูปของคณะทำงานซึ่งมีองค์ประกอบครอบคลุมผู้ที่เกี่ยวข้องที่คัดเลือกแบบเฉพาะเจาะจง รับฟังความเห็นจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย และเสนอคณะกรรมการที่เกี่ยวข้องให้ความเห็นชอบก่อนออกประกาศบังคับใช้ ดำเนินการวิจัยระหว่างปี พ.ศ. 2559-2560 มีขอบเขตครอบคลุมประเด็นการจำแนกระดับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ วิธีการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (pharmacovigilance method) และกิจกรรมเสริมเพิ่มเติมด้านความปลอดภัย **ผลการวิจัย** จำแนกยาใหม่ซึ่งครอบคลุมชีววัตถุใหม่และวัคซีนที่ใช้ในมนุษย์ ตามระดับความเสี่ยงที่พิจารณาจาก ความครบถ้วนสมบูรณ์ของข้อมูลการศึกษาวิจัยทางคลินิก ข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ยาในคนไทย และ ประสิทธิภาพการใช้ยาทั้งในและต่างประเทศ ออกเป็น 4 ประเภท ดังนี้ (1) ยาความเสี่ยงระดับ 1 (สูงสุด) คือ ผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อมูลการทดลองทางคลินิกไม่สมบูรณ์ ต้องติดตามความปลอดภัยลักษณะเชิงรุกในผู้ป่วยทุกราย ที่ใช้ยาเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 2 ปี หรือจนกว่ามีข้อมูลด้านความปลอดภัยสนับสนุนเพียงพอ (2) ยาความเสี่ยงระดับ 2 คือ ผลิตภัณฑ์ยาที่ประกอบด้วยยาสำคัญเป็นสารเคมีใหม่หรืออนุพันธ์ใหม่หรือมีข้อบ่งใช้ใหม่ หรือสูตร ส่วนผสมใหม่ หรือเป็นตำรับชีววัตถุใหม่ ต้องติดตามความปลอดภัยแบบ intensified spontaneous reporting เป็นระยะเวลา 2 ปี (3) ยาความเสี่ยงระดับ 3 คือ ผลิตภัณฑ์ยาที่มีระบบการนำส่งยาแบบใหม่ หรือช่องทางการ ให้แบบใหม่ หรือรูปแบบใหม่หรือความแรงใหม่ ต้องติดตามความปลอดภัยในลักษณะเช่นเดียวกับความเสี่ยงระดับ 2 แต่ระยะเวลาเพียง 1 ปี (4) ยาความเสี่ยงระดับ 4 คือ ผลิตภัณฑ์ยาที่มีตัวยาสำคัญเหมือนยาใหม่ที่ได้รับ ทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข (ยาปลด SMP) หรือมีประสบการณ์การใช้นาน หรือเป็นยาจำเป็น โดยมีเงื่อนไขตามที่ อย.กำหนด ทั้งนี้ ผลิตภัณฑ์ยาความเสี่ยงระดับ 1-3 ต้องกำหนดผู้รับผิดชอบหลักในการประสานงานด้านการติดตาม ความปลอดภัย ระบุความเสี่ยงที่ต้องติดตาม สื่อสารความเสี่ยงดังกล่าวให้บุคลากรทางการแพทย์ในช่วงแรกของการออกสู่ตลาด **สรุป** ผลิตภัณฑ์ยาใหม่แต่ละชนิดมีวิธีการและเงื่อนไขการติดตามความปลอดภัยที่แตกต่างกันตามความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์นั้น ๆ ซึ่งแบ่งเป็น 4 ประเภท ตามความครบถ้วนสมบูรณ์ของข้อมูลการศึกษาวิจัยทางคลินิก ข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ยาในคนไทย ประสิทธิภาพการใช้ยาและความจำเป็น

คำสำคัญ : ยาใหม่ ความเสี่ยงที่ต้องติดตาม การติดตามความปลอดภัยของยา ลักษณะความเสี่ยง

รับต้นฉบับ : 17 พฤษภาคม 62 ฉบับปรับปรุง 24 มิถุนายน 62 รับผิดชอบ 5 กรกฎาคม 62

ผู้พิมพ์ : สังกัดกองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

wimon@fda.moph.go.th

Development of Risk-Based Approach for Safety Monitoring Program of New Drug in Thailand

Wimon Suwankesawong, and Patthareya Pokhakul

Technical and Planning Division, Food and Drug Administration

Abstract

The study aimed to develop the safety monitoring program (SMP) regulatory guidelines of new marketed therapeutic medicinal products by risk-based approach in Thailand. **Methods:** An action research to develop the regulatory guidelines was conducted from the relevant academic documents, focus group discussion in working group which composed of relevant purposive participants, public consultation and proposed to relevant committees to adopt before deciding the enforcement notice. The study was undergone during year 2016-2017. It covered the risk categorization of medicinal products' issues, pharmacovigilance methods and additional safety activities. **Results:** We stratified the risk based assessment of new drug, including new biological product and vaccine for human use, applications approval and categorized into 4 classes by levels of evidence; (1) High-Risk Class I: product with incomplete clinical trials or uncertain scientific support application should perform 2 years active vigilance until strong sufficient scientific support (2) Risk Class II: new chemical entities including new derivatives new derivatives, new indications or new combinations application should perform 2 years intensified monitoring scheme (3) Risk Class III: new route of administration, new dosage form or new drug strength application should perform 1 years intensive monitoring scheme (4) Risk Class IV: new generic drugs containing active ingredient of unconditional approval new drug must mandatorily perform spontaneous reporting system. In addition, new drug applications class I-III have been compulsorily appointed contact person for PV: identify and communicate their risk to healthcare professionals at their initial marketing. **Conclusion:** Each new drug has Risk-Based Approach Safety Monitoring Program in 4 classes which related to the completeness of clinical study research, safety profile in Thai patients and experience or necessity of use submitted

Keywords : new drug, watch list, safety monitoring program, risk-based approach

บทนำ

การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (Safety Monitoring Program: SMP) ได้กำหนดขึ้นเป็นเงื่อนไขของการอนุมัติทะเบียนตำรับยาใหม่ ในปี พ.ศ. 2532 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ได้ปรับปรุงกระบวนการขึ้นทะเบียนตำรับ “ยาใหม่” ขึ้น กำหนดให้การขึ้นทะเบียนตำรับ “ยาใหม่” ที่เป็นต้นตำรับ (original product) ตามนิยามที่กำหนด ต้องขอรับอนุมัติทะเบียนตำรับยา เป็น 2 ระยะ ระยะแรกเป็นขั้นตอนการขออนุมัติทะเบียนตำรับแบบมีเงื่อนไข ซึ่งต้องมีการพิจารณาเอกสารวิชาการจำนวนที่มากกว่ายาทั่วไป ครอบคลุมข้อมูลด้านคุณภาพ ด้านความปลอดภัย และด้านประสิทธิภาพของยา ทั้งนี้ เพื่อยืนยันคุณภาพความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา ยาที่ผ่านการประเมินในขั้นตอนแรกนี้ จะได้รับอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข (conditional approval) ซึ่งผู้รับอนุญาตต้องให้คำรับรองว่าจะดำเนินการตามหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ ตามที่ อย. กำหนดเป็นระยะเวลา 2 ปี หรือจนกว่ามีข้อมูลเพียงพอที่จะมั่นใจในความปลอดภัยของยาดังกล่าว ระยะที่ 2 เป็นขั้นตอนการขอรับอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบไม่มีเงื่อนไข เมื่อ อย. พิจารณาอนุมัติเพราะเห็นว่ายาดังกล่าวมีข้อมูลด้านความปลอดภัยเพียงพอ ซึ่งภายหลังการอนุมัตินี้ ผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวจะถูกเฝ้าระวังติดตามความปลอดภัย โดยระบบการรายงานแบบ spontaneous reporting ตามแนวทางที่ อย. กำหนด⁽¹⁻²⁾

การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ กำหนดขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อยืนยันความปลอดภัยของการใช้ยาใหม่ในคนไทย ป้องกันและควบคุมการใช้ยาใหม่ให้มีความรัดกุมยิ่งขึ้น ผ่านเงื่อนไข

การจำกัดการใช้ยาเฉพาะในสถานพยาบาล แสดงสัญลักษณ์ยาต้องติดตามบนฉลาก และติดตามความปลอดภัยตามแบบแผนและขั้นตอนการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (SMP protocol) ที่ อย. กำหนด⁽³⁻⁴⁾ ตั้งแต่มีการกำหนด SMP และมีการดำเนินการครั้งแรกใน ปี พ.ศ. 2534 จนถึงปัจจุบัน (พ.ศ. 2559) แม้ว่าจะมีการปรับปรุงมาเป็นระยะ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและให้สอดคล้องกับบริบทงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (pharmacovigilance:PV) ของประเทศและระดับสากล มีการปรับจากเดิมที่ให้ติดตามผู้ป่วยทุกรายที่มีการใช้ยาใหม่ที่ได้รับทะเบียนแบบมีเงื่อนไข และรายงานผลการติดตามให้ อย. ทราบ ปรับเป็นให้ติดตามและรายงานผลเฉพาะผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาโดยไม่มีการปรับแก้ไขให้ SMP protocol ที่ใช้ต้องมีรูปแบบการติดตามที่แตกต่างตามความเสี่ยงของยาแต่ละชนิด⁽⁵⁾

ยาใหม่ทุกชนิดที่มีเงื่อนไขต้องติดตาม SMP ใช้ SMP protocol แบบเดียวกันไม่ว่าจะเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูง หรือความเสี่ยงต่ำ ยาบางกลุ่มที่เข้าข่ายสามารถขอรับการประเมินในลักษณะพิเศษ (priority review) เช่น ยารักษาโรคเอดส์ ยารักษาโรคเมเร็ง ยารักษาวัณโรค ยารักษามาลาเรีย ที่มีความจำเป็นอาจขอยื่นผ่อนผันการยื่นข้อมูลการศึกษาวิจัยทางคลินิก ระยะที่ 3 โดยให้ยื่นภายหลังจากที่อนุมัติทะเบียนตำรับยาแล้วได้⁽⁶⁾ การติดตามความปลอดภัยของยา กลุ่มดังกล่าวในช่วงที่ยังไม่ยื่นข้อมูลการศึกษาวิจัยทางคลินิก ระยะที่ 3 มีลักษณะเช่นเดียวกับยาอื่นๆ ที่มีความเสี่ยงต่ำ หรือมีข้อมูลครบถ้วนขณะขึ้นทะเบียนตำรับ คือ ติดตามความปลอดภัยด้วยวิธี spontaneous reporting ซึ่งเป็นวิธีที่พบปัญหาเรื่องการรายงานต่ำกว่าเหตุการณ์

ที่เกิดขึ้นจริง (under-report)⁽⁷⁾ ทำให้ไม่สามารถสะท้อนข้อมูลความปลอดภัยที่แท้จริงและไม่สามารถนำมาประเมินความสัมพันธ์อื่นต่อได้ นอกจากนี้ ยังเป็นแนวทางการเฝ้าระวังที่ไม่สอดคล้องการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพในปัจจุบัน ทั้งในระดับประเทศและระดับสากล ที่เน้นการกำกับดูแลตามความเสี่ยงยาใหม่แต่ละชนิดจะมีวิธีการติดตามความปลอดภัยที่แตกต่างตามแผนจัดการความเสี่ยงของยาชนิดนั้น ๆ เช่น สหภาพยุโรปกำหนดให้ยาใหม่ทุกตำรับต้องยื่นแผนจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan: RMP) ประกอบการขอประเมินทะเบียนตำรับ ซึ่งในแผนดังกล่าวจะต้องระบุแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (pharmacovigilance plan) และแผนลดความเสี่ยง (risk minimization plan) ที่มีความแตกต่างกันในแต่ละตำรับตามลักษณะความเสี่ยงของยา (risk specification)⁽⁸⁻¹²⁾ ดังนั้น เพื่อให้หลักเกณฑ์ SMP ที่กำหนดสอดคล้องกับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ จึงได้ทำการศึกษาขั้นต้นโดยมีวัตถุประสงค์ดังนี้

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาใหม่รวมถึงชีววัตถุใหม่ และวัคซีนสำหรับมนุษย์

ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยนี้ครอบคลุมหลักเกณฑ์และเงื่อนไขที่เกี่ยวข้องกับการจำแนกระดับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่ (new drugs) รวมถึง

ยาสามัญใหม่ (new generic drugs) ที่ยาต้นแบบยังเป็นยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข และยาชีววัตถุใหม่ (new biological products) ครอบคลุมวัคซีนสำหรับมนุษย์ และวิธีการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาและกิจกรรมเสริมด้านความปลอดภัย

นิยามศัพท์

1. Intensified/Stimulated Reporting หมายถึง วิธีการเฝ้าระวังความปลอดภัยแบบ spontaneous reporting แต่มีการดำเนินกิจกรรมบางอย่างเพิ่มเติม เพื่อกระตุ้นหรืออำนวยความสะดวกในการรายงานผลิตภัณฑ์ใหม่ que เริ่มจำหน่ายในตลาด

2. Mandatory Spontaneous Reporting หมายถึง วิธีการเฝ้าระวังความปลอดภัยแบบ spontaneous reporting โดยผู้รับอนุญาตต้องดำเนินการตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง กำหนดคำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวมถึงวัคซีน ประกาศ ณ วันที่ 5 กุมภาพันธ์ 2559

3. ความเสี่ยงที่ต้องติดตาม (Watch list) หมายถึง รายการความเสี่ยงสำคัญหรือที่สนใจ หรือความเสี่ยงที่ร้ายแรงที่พบในขั้นตอนก่อนยาออกสู่ตลาดที่ต้องระบุและติดตามภายหลังยาออกสู่ตลาด

วิธีการวิจัย

เป็นการวิจัยเชิงปฏิบัติการ (action research) ซึ่งดำเนินการในระหว่างปี พ.ศ. 2559-2560 และมีขั้นตอนการดำเนินการ ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง การเก็บข้อมูล และการวิเคราะห์ข้อมูล ดังนี้

ขั้นตอนการดำเนินการ

1. ทบทวนวรรณกรรมและเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาใหม่ รวมถึงเงื่อนไขการอนุญาตยาใหม่ของทั้งในและต่างประเทศ
2. วิเคราะห์ข้อมูลและพัฒนาจัดทำ (ร่าง) หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาตามลักษณะความเสี่ยง เสนอคณะกรรมการจัดทำหลักเกณฑ์การจัดการความปลอดภัยยาใหม่
3. นำ (ร่าง) หลักเกณฑ์ที่ปรับแก้ไขตามมติ คณะทำงานฯ เสนอรับฟังความคิดเห็นจากสาธารณชน (public consultation)
4. สรุปความคิดเห็นที่ได้รับเสนอคณะกรรมการพิจารณาการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบัน สำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่พิจารณาให้ความเห็นชอบ กรณีผลการรับฟังความเห็นส่วนใหญ่เห็นด้วยในหลักการ
5. เสนอ อย. อนุมัติออกประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาตามลักษณะความเสี่ยง (Risk-Based Approach Safety Monitoring Program) เมื่อได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการฯ

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียกับการปฏิบัติตาม (ร่าง) หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ทั้งจากภาครัฐและเอกชน ประกอบด้วย ผู้ประกอบการธุรกิจยาซึ่งเป็นผู้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาที่มีหน้าที่ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์

ที่กำหนด เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับการขึ้นทะเบียนตำรับยา/เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา แพทย์และเภสัชกร โดยมีการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างดังนี้

1) การประชุมกลุ่ม มีวิธีการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างด้วยวิธีแบบเฉพาะเจาะจง ร่วมให้ความคิดเห็นในรูปแบบของคณะทำงานจัดทำหลักเกณฑ์การจัดการความปลอดภัยยาใหม่ (ทีมผู้วิจัยเป็นส่วนหนึ่งของคณะทำงานฯ ทำหน้าที่ผู้ทำงานและเลขานุการของคณะทำงานฯ) ซึ่งมีองค์ประกอบรวมทั้งสิ้น 15 คน ครอบคลุมผู้แทนจาก

(1) สมาคมผู้ประกอบการธุรกิจด้านยาทั้งด้านการผลิต/การนำเข้ายา และสมาคมเภสัชกรรมทะเบียนและกฎหมายผลิตภัณฑ์

(2) เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องจากสำนักงานและศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา แพทย์ เภสัชกร ผู้ทรงคุณวุฒิจากคณะแพทยศาสตร์และคณะเภสัชศาสตร์

2) การรับฟังความคิดเห็น แจ่งเวียน (ร่าง) ประกาศ หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาตามลักษณะความเสี่ยง (Risk-Based Approach SMP) ไปยังหน่วยงานที่เกี่ยวข้องประกอบด้วย สมาคมผู้ประกอบการธุรกิจด้านยา (3 แห่ง) คณะแพทยศาสตร์ทุกแห่ง (25 แห่ง) คณะเภสัชศาสตร์ทุกแห่ง (19 แห่ง) ราชวิทยาลัยทางการแพทย์ทุกแห่ง (15 แห่ง) ผู้รับอนุญาตผลิต/นำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันยาใหม่/ชีววัตถุใหม่) เข้ามาในราชอาณาจักรทุกแห่ง (363 แห่ง) รวมทั้งสิ้น 425 แห่ง (ข้อมูล ณ กุมภาพันธ์ ปี พ.ศ. 2560)

การเก็บข้อมูล

1. สืบค้นข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการกำกับดูแลและการเฝ้าระวังยาใหม่ ผ่านทางเว็บไซต์ของหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาของทั้งในและต่างประเทศ และ

องค์กรที่เกี่ยวข้อง เช่น สหภาพยุโรป สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น องค์การอนามัยโลก สำนักยา ออย. เป็นต้น ที่เผยแพร่และปรับปรุงล่าสุดภายในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2559

2. สืบค้นเอกสารวิชาการและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง โดยคำที่ใช้ในการสืบค้นคือ “new drug” “drug monitoring” “pharmacovigilance plan” “drug regulation” “risk management plan” “early phase monitoring”

3. ประชุมอภิปรายกลุ่ม (คณะทำงานจัดทำหลักเกณฑ์การจัดการความปลอดภัยยาใหม่) รวม 3 ครั้ง

4. รับฟังความคิดเห็น ผ่านระบบสารสนเทศทางเว็บไซต์สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และผ่านทางไปรษณีย์โดยการส่งหนังสืออย่างเป็นทางการไปยังหน่วยงานที่เกี่ยวข้องในระหว่างเดือนกุมภาพันธ์-มีนาคม พ.ศ. 2560

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์เนื้อหาข้อค้นพบ (content analysis) และการแจกแจงข้อค้นพบที่สำคัญเชิงอธิบายความ

ผลการวิจัย

ผลจากการทบทวนการติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาใหม่จากทั้งในและต่างประเทศ สรุปได้ตารางที่ 1 คณะผู้วิจัยได้จัดทำแบ่งประเภทผลิตภัณฑ์ยาโดยพิจารณาจากเกณฑ์ความครบถ้วนสมบูรณ์ของข้อมูลการศึกษาวิจัยทางคลินิก ข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ยาในประชากรไทย ประสบการณ์การใช้ยาและความจำเป็นซึ่งผลการพิจารณาของคณะทำงานฯ ได้ข้อสรุปให้แบ่งประเภทผลิตภัณฑ์ที่ยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับ ยาใหม่/ชีววัตถุใหม่เป็น 4 ประเภทตามระดับความเสี่ยง โดยแต่ละประเภทจะมีวิธีการติดตามความปลอดภัย และหลักเกณฑ์ เงื่อนไข กิจกรรมเสริมด้านความปลอดภัยเพิ่มเติมตารางที่ 2 และ 3

ตารางที่ 1 หลักเกณฑ์การเฝ้าระวังและติดตามความปลอดภัยยาใหม่ของต่างประเทศและประเทศไทย

หน่วยงาน	ขอบเขต (scope)	การเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (pharmacovigilance (PV) activities)	เงื่อนไข/กิจกรรมด้านความปลอดภัย (additional requirement)
สหภาพยุโรป ^(9,10)	ยา/ชีววัตถุใหม่ทุกตำรับ*	- ยาทุกตำรับต้องเฝ้าระวังแบบงานประจำ (routine PV) ได้แก่ การรายงาน ADR โดยวิธี spontaneous reporting และกิจกรรมอื่นที่เกี่ยวข้อง - ยาที่มีข้อกังวลด้านความปลอดภัย อาจต้องดำเนินเฝ้าระวังเพิ่มเติม (additional PV) ตามแผนจัดการความเสี่ยงที่ได้รับการอนุมัติ เช่น การศึกษาวิจัยหรือเฝ้าระวังภายหลังยาได้รับอนุมัติทะเบียน (post authorization safety study; PASS)	- กำหนดบุคคลผู้มีคุณสมบัติการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (qualified person for PV) - แสดงเครื่องหมาย สามเหลี่ยมหัวกลับ สีดำ ▼ เพื่อระบุอายุระหว่างการติดตาม (additional monitoring) บนเอกสารกำกับยา

*หมายเหตุ : ตั้งแต่ปี ค.ศ.2012 ครอบคลุมยาจดตำรับที่ขึ้นทะเบียนตำรับใหม่

ตารางที่ 1 (ต่อ)

หน่วยงาน	ขอบเขต (scope)	กิจกรรมการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (PV activities)	เงื่อนไข/กิจกรรมเสริมด้านความปลอดภัย (additional safety requirement)
ประเทศสหรัฐอเมริกา ⁽¹¹⁾	ยาใหม่บางรายการ ขึ้นกับดุลพินิจของ US.FDA	- ยาทุกตัวต้องเฝ้าระวังแบบงานประจำ (routine PV) ด้วย FDA adverse event reporting system (FAERS) - ยาที่ US. FDA กำหนดให้จัดทำ REMS ต้องเพิ่มกิจกรรมเฝ้าระวังเพิ่มเติม เพื่อประกันความปลอดภัยในการใช้ (elements to assure safe use; ETASU) เช่น การติดตามผู้ป่วยแต่ละราย หรือ ลงทะเบียนผู้ป่วย	ยาที่ต้องจัดทำ REMS ต้องดำเนินการ - จัดทำ medication guides สำหรับผู้ป่วย - จัดทำ communication plan สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ - ETASU เช่น จำกัดสถานบริการ หรือ แพทย์หรือเภสัชกร หรือผู้ป่วยกลุ่มเป้าหมายตามเงื่อนไขที่กำหนด
ประเทศญี่ปุ่น ^(12,13)	ยา/ชีววัตถุใหม่ ทุกตัวรับ	- ยาใหม่ทุกตัวต้องเฝ้าระวังแบบงานประจำ (routine PV) อำนาจความสะดวกในการรายงาน ADR รวมถึงเก็บข้อมูลรายงาน ADR ตามข้อกำหนดของ early-phase post marketing vigilance (EPPV) ภายในระยะเวลา 6 เดือน และสรุปรายงาน EPPV ส่งภายใน 2 เดือน หลังสิ้นสุดระยะ EPPV - ยาบางรายการที่มีข้อกังวลด้านความปลอดภัย อาจต้องดำเนินเฝ้าระวังเพิ่มเติม (additional PV) ตามแผนจัดการความเสี่ยงที่ได้รับการอนุมัติ	- ยาใหม่ทุกตัวต้องให้ข้อมูลยาและการใช้ยาที่เหมาะสมก่อนยาออกสู่ตลาด (early inform physicians) แก่บุคลากรทางการแพทย์และหลังจากการกระจายยาสู่โรงพยาบาลแล้ว ทุก 2 สัปดาห์ ในช่วง 2 เดือนแรกและเดือนละครั้งหลังจากนั้น ต้องยื่นเตือนและขอความร่วมมือในการใช้ยาอย่างเหมาะสมจากทางโรงพยาบาล
องค์การอนามัยโลก ⁽¹⁴⁾	ยาที่แก้ปัญหา สาธารณสุข เช่น ยารักษาวัณโรค ชนิดใหม่ สูตร ผสมใหม่ (new regimen)	- ยาใหม่ในการรักษาวัณโรค (new TB drugs) ต้องดำเนินการเฝ้าระวังเชิงรุก แบบ Active TB drug-safety monitoring and management (aDSM) ซึ่งเป็นวิธีการเฝ้าระวังและประเมินผลการวินิจฉัยทางคลินิกและผลทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่ใช้ยาทุกราย เช่น การติดตามการใช้ยา bedaquiline	- ยาคควบคุมพิเศษเท่านั้น
ประเทศไทย ^(5,15)	ยาใหม่/ชีววัตถุใหม่ ทุกตัวรับ	- ยาใหม่/ชีววัตถุใหม่ทุกตัวต้องเฝ้าระวังความปลอดภัยด้วยวิธีพื้นฐาน (routine PV) และมีผู้อนุญาตทำหน้าที่อำนวยความสะดวกในการรายงาน ADR ตามหลักเกณฑ์แนวทางที่ อย. กำหนด	- จำหน่ายเฉพาะสถานพยาบาล ยกเว้นยาที่มีเงื่อนไขพิเศษกำหนดให้จำหน่ายเฉพาะโรงพยาบาล - แสดงเครื่องหมาย △ ระบุข้อความต้องติดตาม ใช้เฉพาะสถานพยาบาล หรือใช้เฉพาะโรงพยาบาลแสดงเลขทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไข เช่น NC หรือ NBC

ตารางที่ 2 ประเภทยา/ชีววัตถุใหม่ตามระดับความเสี่ยงและวิธีการติดตามความปลอดภัยด้านยา

ความเสี่ยง	ลักษณะประเภทยา/ชีววัตถุ	วิธีการติดตามความปลอดภัย
ระดับ 1	ตำรับยาที่มีข้อมูลการทดลองทางคลินิกไม่สมบูรณ์ เช่น ไม่มีข้อมูลการทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 แต่มีความจำเป็นต้องใช้เพื่อแก้ไขปัญหาด้านสาธารณสุขตามข้อกำหนดเกี่ยวกับการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่อย. กำหนด	เฝ้าระวังเชิงรุก (active vigilance) โดยการติดตามทุกราย เป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 2 ปี หรือจนกว่ามีข้อมูลด้านความปลอดภัยสนับสนุนเพียงพอ ซึ่งพิจารณาโดยคณะกรรมการพิจารณาการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่

ตารางที่ 2 (ต่อ)

ความเสี่ยง	ลักษณะประเภทยา/ชีววัตถุ	วิธีการติดตามความปลอดภัย
ระดับ 2	ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญเป็นสารเคมีใหม่หรืออนุพันธ์ใหม่ (chemical entities/new derivatives) หรือมีข้อบ่งใช้ใหม่ หรือเป็นสูตรผสมใหม่ หรือเป็นตำรับชีววัตถุใหม่	เฝ้าระวังแบบ intensified spontaneous reporting* เป็นเวลา 2 ปี
ระดับ 3	ตำรับยาที่มีระบบการนำส่งยาแบบใหม่ (new delivery system) หรือ ช่องทางการให้แบบใหม่ (new route of administration) หรือ รูปแบบใหม่ (new dosage form) หรือ ความแรงใหม่ (new strength)	เฝ้าระวังแบบ intensified spontaneous reporting* เป็นเวลา 1 ปี
ระดับ 4	- ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญเหมือนกับตัวยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข (ไม่ครอบคลุมยาชีววัตถุใหม่[†]) และ - มีรูปแบบการให้ยา/ช่องทางการให้ยาเหมือนกัน หรือแตกต่างกัน แต่ไม่ทำให้เกิด ADR แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ หรือ - มีความแรงเหมือนกัน หรือต่างกันแต่ยังอยู่ใน therapeutic dose หรือ - ข้อบ่งใช้เดียวกัน หรือข้อบ่งใช้ใหม่แต่มีขนาดยาต่อวัน (daily dose) เท่ากันหรือน้อยกว่าในกลุ่มผู้ป่วยวัยเดียวกัน - ตำรับยาที่มีการเปลี่ยนแปลงแหล่งผลิต/ผู้นำเข้า/ผู้แบ่งบรรจุ จากทะเบียนตำรับยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไขแล้ว - ตำรับยาที่มีการแบ่งบรรจุจากทะเบียนตำรับยานำเข้า/ผลิตจากทะเบียนตำรับยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไขแล้ว - ตำรับยาที่เข้านิยามยาใหม่ที่ยื่นทะเบียนในต่างประเทศแล้วเกินกว่า 10 ปี และมีการใช้อย่างแพร่หลายทั่วโลก พร้อมมีหลักฐานปรากฏชัดแจ้งแล้วว่า มีประสิทธิภาพและปลอดภัย - ตำรับยากำพร้า ตามประกาศ อย. - ผลิตภัณฑ์อื่นๆ ซึ่ง อย.พิจารณาแล้วเห็นสมควร เช่น เซรั่มแก้มพิษงู ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเลือดหรือพลาสมาของมนุษย์บางชนิด	เฝ้าระวังแบบ mandatory spontaneous reporting [‡] ตามแนวทางที่ อย. กำหนด ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾

* การเฝ้าระวังความปลอดภัยแบบ spontaneous reporting แต่มีการทำกิจกรรมบางอย่างเพิ่มเติม เพื่อกระตุ้นหรืออำนวยความสะดวกในการรายงานผลิตภัณฑ์ใหม่ที่มีเริ่มจำหน่ายในตลาด

[†] ยาชีววัตถุจัดเป็นผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 2

[‡] การเฝ้าระวังความปลอดภัยแบบ spontaneous reporting โดยผู้รับอนุญาตต้องดำเนินการส่งรายงานอาการไม่พึงประสงค์ตามที่ อย. กำหนด

ตารางที่ 3 หลักเกณฑ์/เงื่อนไขเพิ่มเติม จำแนกตามระดับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยา

หลักเกณฑ์/เงื่อนไข	ผลิตภัณฑ์ยา	
	ความเสี่ยงระดับ 1-3	ความเสี่ยงระดับ 4
1. ประเภทยา	- ยาควบคุมพิเศษ ⁽¹⁵⁾	- ตามที่ อย.พิจารณา
2. การจำกัดการจำหน่าย	- จำหน่ายเฉพาะในสถานพยาบาล ยกเว้น กำหนดให้จำหน่ายเฉพาะโรงพยาบาล	- ตามที่ อย.พิจารณา
3. การแสดงฉลาก	- แสดงข้อความครบถ้วนตามมาตรา 27 (3) และ 25 (3) แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม - แสดงเครื่องหมาย △ และระบุข้อความต้องติดตาม ใช้เฉพาะสถานพยาบาล หรือเฉพาะโรงพยาบาลตามที่ อย. กำหนด - แสดงเลขทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไข เช่น NC หรือ NBC	- แสดงข้อความครบถ้วนตามมาตรา 27 (3) และ 25 (3) แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม
4. ผู้รับผิดชอบด้านการเฝ้าระวัง	- กำหนด อย่างน้อย 1 คน แจ้งให้ อย.ทราบ เพื่อการประสานงาน	-
ความปลอดภัยด้านยา		
5. ความเสี่ยงสำคัญที่ต้องติดตาม	- กำหนด watch list ของยาใหม่	-

ตารางที่ 3 (ต่อ)

หลักเกณฑ์/เงื่อนไข	ผลิตภัณฑ์ยา	
	ความเสี่ยงระดับ 1-3	ความเสี่ยงระดับ 4
6. ให้ข้อมูลช่วงแรกของยาออกสู่ตลาด	- ให้ข้อมูลความปลอดภัยที่สำคัญ แก่บุคลากรทางการแพทย์ 1 เดือน ก่อนยาใหม่จำหน่ายและ ยาเตือนทุก 2 เดือน ภายใน 6 เดือน หลังออกจำหน่าย - อำนวยความสะดวกในการรายงาน ADR ให้บุคลากรทางการแพทย์ - จัดทำและส่งสรุปผลการดำเนินการที่เกิดขึ้นภายใน 8 เดือน	-
7. การรายงาน	- รายงานปริมาณการผลิต/การแบ่งบรรจุ/การนำหรือส่งยาตามแบบฟอร์มและระยะเวลาที่กำหนด - รายงานข้อมูลความปลอดภัยตามแนวทางสำหรับผู้รับอนุญาตในการรายงานความปลอดภัยของยาที่ ออย. กำหนด	- รายงานข้อมูลความปลอดภัยตามแนวทางสำหรับผู้รับอนุญาตในการรายงานความปลอดภัยที่ ออย. กำหนด

ผลการรับฟังความเห็นจากสาธารณชน ผ่านทางเว็บไซต์สำนักยา ออย. และแจ้งเวียนโดยการส่งทางไปรษณีย์ ผู้ที่เกี่ยวข้องทั้งภาครัฐและเอกชน ได้รับข้อคิดเห็นรวม 8 แห่ง (จากมหาวิทยาลัย 3 แห่ง สมาคม 2 แห่ง ผู้รับอนุญาตผลิต นำเข้ายา คณะแพทยศาสตร์และคณะเภสัชศาสตร์อย่างละ 1 แห่ง) หน่วยงานส่วนใหญ่เห็นด้วยในหลักการกับข้อเสนอติดตามความปลอดภัยตามความเสี่ยง แต่มีประเด็นความคิดเห็นที่เป็นสาระสำคัญ คือ ภาคเอกชนมีข้อกังวลในทางปฏิบัติตามการติดตามความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 1 ที่กำหนดให้การติดตามความปลอดภัยเชิงรุกในผู้ป่วยทุกราย ในขณะที่ภาคการศึกษาเสนอให้ยาที่มีระบบนำส่งยาแบบใหม่ (new delivery system) ที่ทำให้ bioavailability ของยาแตกต่างไปจากเดิม แต่เป็นช่วงการรักษาแคบเป็นผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 2 แทนความเสี่ยงระดับ 3 และยังเสนอให้กำหนดระยะเวลาการรายงานโดยเฉพาะอาการไม่พึงประสงค์จากยาชนิดร้ายแรง (รายละเอียดดังตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ผลการรับฟังความคิดเห็นจำแนกตามประเด็นและหน่วยงาน

ประเด็น	ความเห็น	หน่วยงาน
1. การแบ่งประเภทผลิตภัณฑ์		
ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 1	- นิยามศัพท์ ควรเพิ่ม “หรือตามผู้เชี่ยวชาญมีมติว่ายังขาดข้อมูลทางคลินิกที่สมบูรณ์”	ภาคการศึกษา
	- เสนอให้ปรับลดเป็นผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 2 หากยาได้ทำการวิจัย clinical trial phase 3	ภาคเอกชน
ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 3	- เสนอให้ยาที่มี new delivery system แต่เป็นช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) เป็นผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 2 เนื่องจากการเปลี่ยนแปลง bioavailability ของยากลุ่มนี้ อาจทำให้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น	ภาคการศึกษา
2. กิจกรรมการติดตามความปลอดภัยด้านยา		
ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 1	- ขอให้ ออย. ช่วยสนับสนุนให้เกิดความเข้าใจและความร่วมมือจากบุคลากรทางการแพทย์ เนื่องจาก	ภาคเอกชน
การติดตามผู้ป่วยทุกราย	ต้องได้รับความยินยอมจากแพทย์รวมถึงผู้ป่วยที่ต้องได้รับยา	
	- ควรอยู่ในความรับผิดชอบของบุคลากรทางการแพทย์ในรพ. หรือคลินิกมากกว่า เพราะบริษัทไม่สามารถติดต่อผู้ป่วยหรือดูข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วยได้โดยตรง	ภาคเอกชน
	- คำว่า มีข้อมูลสนับสนุน “เพียงพอ” ควรมีการกำหนดให้ชัดเจน หรือกำหนดว่าหน่วยงานใดเป็นผู้ตัดสินใจว่าข้อมูลความปลอดภัยเพียงพอ	ภาคการศึกษา

ตารางที่ 4 (ต่อ)

ประเด็น	ความเห็น	หน่วยงาน
ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 4	- เสนอให้รายงานเป็นแบบ spontaneous reporting ตามแนวทางที่ อย.กำหนด โดยไม่ใช้การรายงานแบบบังคับ (mandatory)	ภาคเอกชน
3. เจือปน กิจกรรมเสริม ด้านความปลอดภัย		
- ให้ข้อมูลช่วงแรกของยาออกสู่ตลาด	- เสนอให้ดำเนินการเฉพาะกับผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 1 และ 2 เท่านั้น	ภาคเอกชน
- การรายงาน	- ให้ถือว่าข้อมูลเหล่านี้ไม่ใช่การส่งเสริมการขาย ที่ไม่ต้องขออนุมัติก่อนสื่อสาร	ภาคเอกชน
4. ความเห็นอื่นๆ		
- การบังคับใช้	- ควรกำหนดระยะเวลาในการรายงาน ADR โดยเฉพาะกรณีพบ ADR ที่ร้ายแรง	ภาคการศึกษา
	- ควรบังคับใช้ภายหลังประกาศประมาณ 3 เดือน	ภาคเอกชน

คณะกรรมการพิจารณาการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่ ได้พิจารณาเห็นชอบรูปแบบการเฝ้าระวังการติดตามความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาตามลักษณะความเสี่ยงที่แบ่งผลิตภัณฑ์ตามระดับความเสี่ยงเป็น 4 ระดับ และเงื่อนไขการติดตามความปลอดภัยตามลักษณะความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยา ตามที่คณะทำงานฯ เสนอตามตารางที่ 2 โดยไม่ปรับแก้ไข เนื่องจากไม่มีเหตุผลเพียงพอให้การปรับแก้ไขตามข้อเสนอของภาคเอกชน และมีข้อสังเกตว่าผู้ประกอบการต้องระบุความเสี่ยงที่ต้องติดตาม (watch list) ที่เหมือนกับของต่างประเทศ และควรได้รับการอนุมัติ (approved) พร้อมกับการยื่นขอทะเบียนตำรับยาใหม่

สำหรับข้อเสนอของภาคการศึกษา (รวมโรงพยาบาลภายใต้คณะแพทยศาสตร์) ในประเด็นยาที่มีระบบนำส่งยาแบบใหม่แม้ช่วงการรักษาแคบแต่เคยมีการติดตามความปลอดภัยในประชากรมาก่อน จึงให้คงเป็นผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 3 สำหรับระยะเวลาการรายงาน ADR นั้น อย. ได้มีประกาศและแนวทางการติดตามความปลอดภัยสำหรับผู้รับอนุญาตภายหลังจากออกสู่ตลาด ซึ่งมีกำหนดระยะเวลาการรายงานอาการไม่พึงประสงค์แต่ละชนิดอยู่แล้ว^(16,17)

อย. ได้มีประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาตามลักษณะความเสี่ยง (Risk-Based Approach Safety Monitoring Program) เมื่อวันที่ 9 ตุลาคม พ.ศ. 2560 โดยมีสาระสำคัญของหลักเกณฑ์และเงื่อนไขที่เกี่ยวข้องกับการจำแนกระดับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยา วิธีการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา และกิจกรรมเสริมด้านความปลอดภัย เป็นไปตามผลการศึกษานี้ และมีผลบังคับใช้กับโครงการติดตามความปลอดภัยที่ยื่นตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561⁽¹⁸⁾ และจัดประชุมชี้แจงผู้รับอนุญาตตามข้อเสนอจากการรับฟังความคิดเห็น

สรุปและอภิปรายผล

หลักเกณฑ์การเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาใหม่ที่พัฒนาขึ้น เป็นการประยุกต์หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของต่างประเทศ และปรับเปลี่ยนให้สอดคล้องกับบริบทของประเทศไทย ทั้งด้านกฎระเบียบ และระบบสาธารณสุข โดยแบ่งประเภทยาและการติดตามความปลอดภัยตามลักษณะความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งพิจารณาจากความครบถ้วน

สมบูรณ์ของข้อมูลการศึกษาวิจัยทางคลินิก ข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ยาในคนไทย และประสบการณ์การใช้ยาทั้งในและต่างประเทศ เรียงจากความเสี่ยงสูงสุดไปต่ำสุดเป็น 4 ระดับ

ผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงสูงระดับที่ 1 เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีข้อกังวลเรื่องความปลอดภัยเนื่องจากข้อมูลก่อนการอนุมัติทะเบียนไม่สมบูรณ์ แต่มีความจำเป็นต้องใช้ยาดังกล่าว กำหนดให้ต้องมีการเฝ้าระวังที่เข้มงวดโดยการติดตามผู้ป่วยทุกราย ซึ่งเป็นหลักเกณฑ์ที่สอดคล้องกับแนวคิดการเฝ้าระวังเชิงรุกสำหรับยารักษาโรคชนิดใหม่ที่ต้องติดตามแบบ aDSM⁽¹⁴⁾ ทั้งนี้เพื่อให้ได้ข้อมูลความปลอดภัยของยา (drug safety profile) ที่มากขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งในประชากรไทย ทำให้สามารถประเมินและจัดการความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นได้รวดเร็วทันต่อเหตุการณ์ สำหรับผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 2 และ 3 เป็นการปรับหลักเกณฑ์ SMP ที่ใช้ในปัจจุบันใหม่ โดยการแบ่งยาเป็น 2 กลุ่มและปรับระยะเวลาการติดตามให้สอดคล้องกับประสบการณ์และข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ยาที่มีในประเทศ กล่าวคือ ปรับลดยาใหม่ที่ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ที่มีตัวยาสำคัญใหม่ซึ่งมีประสบการณ์และข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ยาในประเทศไทยมาก่อน เป็นผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับที่ 3 และลดระยะเวลาการติดตามลงเหลือเพียง 1 ปี เนื่องจากยาในกลุ่มนี้เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีตัวยาสำคัญเหมือนผลิตภัณฑ์ที่เคยขึ้นทะเบียนและมีการติดตามความปลอดภัยมาก่อนจนได้รับอนุมัติทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข ในส่วนของผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 4 นั้นเป็นรายการตำรับยาที่มีรายงานข้อมูลความปลอดภัยที่มากเพียงพอในระดับหนึ่ง เนื่องจากผ่านการประเมินความปลอดภัยของตัวยาสำคัญมาก่อนทั้งจากในและ

ต่างประเทศ เป็นไปตามแนวทางปฏิบัติที่ อย. เป็นการตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 เรื่องยาที่รับการยกเว้นไม่ต้องติดตาม SMP จึงกำหนดให้การติดตามความปลอดภัยเช่นเดียวกับยาทั่วไป คือ เฝ้าระวังแบบ mandatory spontaneous reporting ซึ่งเป็นไปตามประกาศ อย. ที่กำหนดให้ยาทุกชนิดมีเงื่อนไขต้องติดตามความปลอดภัยตามแนวทางที่กำหนด^(16,17)

กรณีเงื่อนไขการติดตามความปลอดภัยนั้นยังคงเงื่อนไขตาม SMP เดิม เนื่องจากยังสอดคล้องกับเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยในระดับนานาชาติ เช่น การแสดงสัญลักษณ์ที่บ่งชี้ว่าเป็นยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไขที่ต้องติดตามความปลอดภัย สอดคล้องกับการกำหนดให้ยาใหม่ต้องแสดงสัญลักษณ์ additional monitoring และต้องติดตามรายงาน ADR ทุกชนิด ของสหภาพยุโรป⁽¹⁰⁾ การจำกัดการสั่งใช้/จำหน่ายยา สอดคล้องกับแนวคิดของสหรัฐอเมริกาที่กำหนดยาที่ต้องจัดทำ REMS ต้องมีมาตรการจำกัดการใช้/กระจายยา เพื่อประกันความปลอดภัยการใช้ยา⁽¹¹⁾ นอกจากนี้ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการติดตามความปลอดภัย ได้เพิ่มเงื่อนไข 3 ประเด็น ได้แก่ (1) การให้ระบุผู้รับผิดชอบด้านการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (contact person for PV) อย่างน้อย 1 คน ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับสหภาพยุโรปที่กำหนดให้ผู้รับอนุญาตต้องมี qualified person for PV (QPPV) รับผิดชอบงานด้านนี้⁽⁸⁾ (2) การกำหนดรายการความเสี่ยงสำคัญที่ต้องติดตาม (watch list) และ (3) การให้ข้อมูลช่วงแรกของยาออกสู่ตลาด (early inform physicians) เพื่อเพิ่มโอกาสการเข้าถึงข้อมูลความเสี่ยงของยาของบุคลากรทางการแพทย์ก่อนการสั่งใช้ยา ซึ่งประยุกต์จาก Early Phase Post-Marketing Vigilance (EPPV) ของประเทศญี่ปุ่น⁽¹³⁾

ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยง พัฒนาขึ้นโดยกรอบแนวคิดที่แตกต่างจากเดิม แบบแผนขั้นตอนการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (SMP protocol) ของยาแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันตามระดับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยานั้น การบรรลุเป้าหมายของ Risk-based SMP ที่พัฒนานี้ ขึ้นกับความเข้าใจและการยอมรับของทุกภาคส่วนที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ผู้ประกอบการ เจ้าหน้าที่ อย. และบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง ดังนั้น อย. ควร

1. ประชุมชี้แจงกรอบแนวคิด วัตถุประสงค์ และแนวทางปฏิบัติให้กับผู้เกี่ยวข้องในทุกภาคส่วน
2. พัฒนาศักยภาพผู้รับอนุญาตให้เข้าใจหลักการและวิธีการจัดทำ SMP protocol ตามหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยงของยา โดยเฉพาะประเด็นที่เป็นเงื่อนไขเพิ่มเติมใหม่
3. พัฒนาศักยภาพเจ้าหน้าที่ของ อย. ให้มีความพร้อมในการประเมิน ตรวจสอบ ติดตามข้อมูลความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาใหม่ได้อย่างเชี่ยวชาญและมีประสิทธิภาพ
4. ติดตามและประเมินผลการออกหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยง พบปัญหาหรืออุปสรรคในการดำเนินงานทั้งในส่วนของผู้รับอนุญาตและในส่วนของ อย. หรือไม่ เพื่อเป็นข้อมูลในการพัฒนาการเฝ้าระวังติดตามความปลอดภัยยาใหม่ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผศ.ภญ.ดร.ร.ต.ท.หญิง ฐรี อนันตโชติ ที่แนะนำวิธีการศึกษางานวิจัย และทีมงานที่ให้ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. ยุวดี พัฒนวงศ์. แนวทางการพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับ "ยาใหม่". นนทบุรี: กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, 2535.
2. นิยดา เกียรติยิ่งอังศุลี. ความปลอดภัยของยาใหม่: สิ่งที่คุณไทยควรใส่ใจ สมดุลระหว่างประโยชน์ที่ได้ กับความเสี่ยงด้านความปลอดภัย. ยาวิพากษ์ 2554; 3 (11) : 3-7.
3. ยุวดี พัฒนวงศ์. คู่มือหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่.นนทบุรี: กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, 2538.
4. Amrumpai Y, Kiatying-Angsulee N, and Chamroonsawasdi K. Identifying Safety Indicators of New Drug Safety Monitoring Programme(SMP) in Thailand. [cited April 6, 2019]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/009286150704100609>
5. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การปรับปรุงคู่มือ/หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (Safety Monitoring Program). 2555. ลงวันที่ 6 กรกฎาคม 2555.

6. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) ชีววัตถุใหม่ (New Biological Products) และ วัคซีนสำหรับมนุษย์. ลงวันที่ 24 พฤษภาคม พ.ศ. 2561 [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 28 เมษายน 2562]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law04-Notification-ThFDA/FDA-20180528-n.pdf>
7. Eland IA, Belton KJ, van Grootheest AC, Meiners AP, Rawlins MD, Stricker BH. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48(4):623–627. doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00060.x
8. European Medical Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems. [updated Jun 22, 2012; cited May 1, 2019]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-i-pharmacovigilance-systems-their-quality_en.pdf
9. European Medical Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2) [updated Feb 24, 2016; cited March 15, 2019]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf
10. European Medical Agency Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module X – Additional monitoring. [updated April 19, 2013; cited March 15, 2019]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-x-additional-monitoring_en.pdf
11. U.S. Food and Drug Administration. Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). [updated February 02, 2018; cited April 6, 2019]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/REMS/default.htm>
12. Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. Risk Management Plan Guidance. [updated April 11, 2012; cited March 16, 2019]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000153333.pdf>
13. Ministry of Health, Labour and Welfare. Implementation Methods, etc. of Early Post-marketing Phase Vigilance for Prescription Drugs. [updated March 24, 2006; cited April 6, 2019]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000209204.pdf>
14. World Health Organization. Active TB drug-safety monitoring and management (aDSM). [published 2015, cited March 16, 2017]. Available from: <https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/pharmacovigilance/en/>

15. ประกาศประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาควบคุมพิเศษ ฉบับที่ 23 ลงวันที่ 30 กรกฎาคม พ.ศ. 2544. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 30 มีนาคม 2562]. เข้าถึงได้จาก: [http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law03TheMinistryOfHealth/SPC\(2\).PDF](http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law03TheMinistryOfHealth/SPC(2).PDF)
16. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง กำหนดคำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวมถึงวัคซีน ประกาศ ณ วันที่ 5 กุมภาพันธ์ 2559 [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 30 มีนาคม 2562]. เข้าถึงได้จาก: http://drug.fda.moph.go.th/zone_law/files/Condition-MA-AE-Report.p
17. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางสำหรับผู้รับอนุญาตในการรายงานความปลอดภัยของยาที่ใช้ในมนุษย์ ยาเสพติดและวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทที่ใช้ทางการแพทย์ ภายหลังออกสู่ตลาด ประกาศ ณ วันที่ 18 ธันวาคม 2558 [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 30 มีนาคม 2562]. เข้าถึงได้จาก: http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/NewsAdr/uploads/hpvc_437.pdf
18. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาตามลักษณะความเสี่ยง (Risk-Based Approach Safety Monitoring Program) ประกาศ ณ วันที่ 9 ตุลาคม 2560 [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 30 มีนาคม 2562]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law04-Notification-ThFDA/risk-based-approach-safety-monitoring-program.pdf>