



รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์
เรื่องการพัฒนารูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาและ
การนำไปสู่การปฏิบัติ

The development of re-evaluation model on marketed drugs
and implementations

ภายใต้โครงการวิจัยเรื่อง การพัฒนาระบบทบทวนทะเบียนตำรับยา

คณะผู้วิจัย

ภก.วินิต อัสวากิจวิรี

ภญ.วรสุดา ยุงทอง

ภก.ดร.อนันต์ชัย อัสวเมชิน

ภญ.อัญชลี จิตรรกนที

ภญ.สุจิตรา นิพัทธพิมพ์ใจ

สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

Bureau of Drug Control, The Food and Drug Administration

“โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)” ความเห็นและ
ข้อเสนอแนะที่ปรากฏในเอกสารนี้เป็นของผู้วิจัย มิใช่ความเห็นของสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

ณ เดือนกันยายน 2555

คำนำ

การขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นระบบการคัดเลือกยาเข้าสู่ประเทศไทยที่มีความสำคัญ โดยเป็นระบบที่จัดขึ้นเพื่อให้เกิดความมั่นใจได้ว่าผู้บริโภคจะได้รับยาที่มีประสิทธิภาพ ปลอดภัย และได้คุณภาพมาตรฐาน ประเทศไทยมีประสบการณ์ในการขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นเวลายาวนาน นับตั้งแต่ปี พ.ศ. 2493 ได้เริ่มมีพระราชบัญญัติการขายยาเพื่อควบคุมการขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นครั้งแรก จนถึงปี พ.ศ. 2551 ได้มีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญหลายครั้ง โดยมีการพัฒนาในช่วงเวลาต่างๆ เป็นลำดับ อาทิ การจัดให้มีระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ การจัดให้มีระบบการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญใหม่ที่จะต้องศึกษาชีวสมมูลของยา การพัฒนาความตกลงด้านการขึ้นทะเบียนตำรับยาของอาเซียน เป็นต้น อย่างไรก็ตาม การพัฒนาดังกล่าวไม่ได้มีผลย้อนหลังขณะที่ทะเบียนตำรับยามีอายุใช้ได้ตลอดเวลาที่ใบอนุญาตยายังมีผลบังคับใช้ตามกฎหมาย ส่งผลให้ทะเบียนตำรับยาที่รับขึ้นทะเบียนตั้งแต่ พ.ศ. 2526 ยังคงอยู่ตลอดที่ใบอนุญาตผลิต/นำเข้าหรือส่งยาฯ ยังไม่หมดอายุ ขณะที่การทบทวนทะเบียนตำรับยายังคงทำได้อย่างจำกัดเมื่อเทียบกับยาที่จำเป็นต้องทบทวนซ้ำให้สอดคล้องกับแนวทางและการพัฒนาองค์ความรู้ในปัจจุบัน การทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบเป็นการดำเนินการที่มีความซับซ้อน ยุ่งยาก เกี่ยวพันทั้งในด้านนโยบาย วิชาการ ข้อกฎหมาย ต้องใช้เวลาและทรัพยากรเป็นจำนวนมาก ดังเช่น ประสบการณ์ของประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร และญี่ปุ่น ที่ต้องเผชิญกับปัญหามากมาย แต่เมื่อได้มุ่งมั่นดำเนินการอย่างต่อเนื่องได้ส่งผลให้ตำรับยาที่มีปัญหาหมดไปและมีคุณสมบัติต่อการพัฒนาระบบการควบคุมยาของโลก และช่วยให้ระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาของประเทศที่ผ่านกระบวนการดังกล่าว มีการพัฒนาก้าวกระโดดไปอย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย

คณะผู้วิจัยเล็งเห็นว่าการวิจัยเพื่อพัฒนาระบบทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ในระยะสั้นและระยะยาว มีความสำคัญต่อการคุ้มครองผู้บริโภคให้ได้รับยาที่มีประสิทธิภาพ ปลอดภัย และมีคุณภาพมาตรฐาน จึงจำเป็นต้องดำเนินโครงการวิจัยเรื่องการพัฒนาระบบทบทวนทะเบียนตำรับยา ในลักษณะการวิจัยเชิงปฏิบัติการ (action research) เพื่อให้สามารถสามารถนำระบบไปสู่การปฏิบัติให้เป็นผลได้จริง และเตรียมการสำหรับอนาคตในการพัฒนาและปรับปรุงรูปแบบและระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาในอนาคตให้มีความเหมาะสมเพิ่มขึ้น

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

ด้วยทะเบียนตำรับยาที่มีอายุใช้ได้นานส่งผลให้มียาจำนวนหนึ่งที่อาจมีสมมูลของประโยชน์กับความเสี่ยงแตกต่างจากเดิม สาเหตุหนึ่งเกิดจากการมีวิธีการขึ้นทะเบียนแตกต่างจากสากล เพื่อเป็นการคุ้มครองผู้บริโภคจึงจำเป็นต้องมีการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบโดยมีการจัดลำดับความสำคัญตามระดับความเสี่ยงของยา และให้เป็นไปตามวิธีการขึ้นทะเบียนตามแต่ประเภทของยาที่แยกกันระหว่างยาชีววัตถุและยาเคมี ในกรณียาชีววัตถุแบ่งเป็นยาชีววัตถุใหม่และยาชีววัตถุคล้ายคลึง ส่วนยาเคมีจำแนกเป็นยาใหม่ ยาสามัญ และยาที่เป็น well-established product

คณะผู้วิจัยเสนอรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่มีองค์ประกอบทางวิชาการ โดยพัฒนาหลักเกณฑ์และแนวทางการประเมินที่สำคัญ โดยเฉพาะแนวทางการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยา ซึ่งต้องมีการประกาศกระบวนการให้มีความชัดเจนเกี่ยวกับขั้นตอน บทบาทของภาคส่วนต่างๆ กรอบระยะเวลา และการเผยแพร่ข้อมูลข่าวสารสู่สาธารณะเป็นระยะตลอดกระบวนการ ซึ่งต้องมีความเหมาะสมและสอดคล้องกับกฎหมายที่เกี่ยวข้อง แต่การแก้ไขกฎหมายใช้เวลานาน จึงอาศัยข้อตกลงความร่วมมือด้านการค้าของประชาคมเศรษฐกิจอาเซียนเกี่ยวกับการขึ้นทะเบียนตำรับยาซึ่งเป็นนโยบายของรัฐบาล มาสนับสนุนการออกกฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. ซึ่งกำหนดให้ต้องมีการแสดงหลักฐานข้อมูลคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยาตามหลักเกณฑ์ที่กำหนดใหม่ จึงสามารถออกคำสั่งแก้ไขทะเบียนตำรับยาให้สอดคล้องกับหลักเกณฑ์ใหม่

ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่เสนอแบ่งเป็น 2 ระยะ คือ (1) ระยะสั้น การเตรียมความพร้อมก่อนทบทวนทั้งระบบ โดยเตรียมองค์ประกอบด้านวิชาการและด้านบริหารเป็นเวลา 2 ปี ใน พ.ศ. 2555-2556 แล้วนำมาทดลองใช้กับยา epoetin และยาที่มีความเร่งด่วนในการทบทวนให้แล้วเสร็จภายใน 1-2 ปี (2) ระยะยาวการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบ โดยแต่งตั้งคณะทำงานจากภายนอกมาช่วยดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งหมดให้เสร็จสิ้นภายใน 10 ปี ซึ่งในช่วงเวลานี้จะต้องระดมทรัพยากรทั่วประเทศเพื่อร่วมกันดำเนินการ

สำหรับระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาในอนาคตจำเป็นต้องมีการพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาให้เชื่อมโยงกันเป็นระบบเดียวด้วยระบบการจัดการความเสี่ยง เพื่อให้การประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาได้อย่างต่อเนื่องตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีด้วยความร่วมมือจากหลายฝ่าย

ขอขอบคุณในความร่วมมือและการอุทิศเวลา การสนับสนุน ข้อคิดเห็น และคำแนะนำที่เป็นประโยชน์ ของคณะผู้ดำเนินวิจัยในชุดโครงการย่อย และบุคคลต่อไปนี้

ขอขอบคุณ ญญ.สำลี ใจดี พญ.วันดี โภคะกุล ญญ.นิยดา เกียรติยิ่งอังศุลี ญญ.จิราพร ลัมปานานนท์ ผศ.นพ.พิสนธิ์ จงตระกูล ญญ.วิไล บัณฑิตานุกุล ญญ.ดร.ยุพดี จารุ่งฤทธิ์ ผศ.ดร.นันทวรรณ กิตติกรรณกรณ์ ญญ.ดร.โพยม วงศ์ภูวรักษ์ ญญ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์ ญญ.ดร.ณัฐฐาศิริ ฐานะวุฒม์ ญญ.ดร.นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์ ญญ.ดร.ณิราวรรณ กิจประไพอำพล ญญ.สุกัญญา เจียรพะพงษ์ ญญ.ประภัสสร ธนะผลเลิศ ญญ.วิชชุดา จริยะพันธุ์ ญญ.ศิริวรรณ ชัยสมบุญพันธุ์ ภก.ไพศาล พังจุนันท์ ญญ.สายวรุฬ จตุรกิตตินันท์ Dr.Manfred Hass ญญ.ดร.ธารกมล จันทร์ประภาพ ภก.กิตติ สุคันโธ ญญ.ดร.นิธิตา สุ่มประดิษฐ์ ญญ.วรรณนิษา เกียรติทวี ภก.นิพัทธ์ สุขแสนสำราญ ญญ.นันทินี หงส์วานิช ญญ.สุมิตรา หาญภาสุพงษ์ ญญ.กนกวรรณ แสงห้าว ญญ.ปฐวิดี ออคุณสวัสดิ์ ญญ.วรรณชนม อ่อนดี น.ส.จารุลักษณ์ พัชรปะลา และนางจุฑามาศ สุพรรณชัย ที่ได้ให้การสนับสนุน ข้อคิดเห็น และกรุณาให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ที่ได้ให้การสนับสนุน ข้อคิดเห็น และกรุณาให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์

ขอขอบคุณ ข้าราชการและลูกจ้างของสำนักงานประสานการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติทุก ท่านที่ได้ใช้ความวิริยะอุตสาหะในการเป็นผู้ช่วยวิจัยในการจัดทำอย่างต่อเนื่องจนสำเร็จลุล่วง รวมทั้งขอขอบคุณเจ้าหน้าที่สำนักยา ทุกท่านที่ได้ให้ความร่วมมือและความอนุเคราะห์ข้อมูลในส่วนที่เกี่ยวข้องมาโดยตลอดอย่างเต็มความสามารถ

สุดท้ายขอขอบคุณผู้วิจัยขอขอบคุณสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข องค์การอนามัยโลก และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาที่ได้ให้ทุนสนับสนุนการวิจัยนี้

คณะผู้วิจัย

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	i
บทสรุปสำหรับผู้บริหาร	ii
กิตติกรรมประกาศ	iv
สารบัญ	ก
สารบัญรูปภาพ	จ
สารบัญตาราง	ฉ
บทที่ 1 บทนำ	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
กรอบแนวคิดของงานวิจัย	2
ขอบเขตงานวิจัย	3
วัตถุประสงค์	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	4
1. หลักการควบคุมยา	5
2. ปัจจัยในการควบคุมยาที่มีประสิทธิภาพและหลักปฏิบัติที่ดีด้านกฎระเบียบ (Good Regulatory Practice: GRP)	10
3. สถานการณ์และปัญหาการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย	17
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการศึกษา	21
ภาพรวมของการศึกษา	21
รายละเอียดขั้นตอนการศึกษา	22
ส่วนที่ 1 การพัฒนารูปแบบทบทวนทะเบียนตำรับยา (Model development)	22
ส่วนที่ 2 การกำหนดรายละเอียดของรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อ นำสู่การปฏิบัติ (Model refinement for implementation)	23

บทที่ 4 ผลการศึกษา	26
การศึกษาส่วนที่ 1 การพัฒนารูปแบบทบทวนทะเบียนตำรับยา (Model development)	26
1. องค์ประกอบหลักในการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่มีประสิทธิภาพ	26
1.1 องค์ประกอบหลักของการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ประสบความสำเร็จจากสถานการณ์ของประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร และญี่ปุ่น	26
1.2 องค์ประกอบในการควบคุมยาที่มีประสิทธิภาพขององค์การอนามัยโลก	38
2. สถานการณ์ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย	44
2.1 สถานการณ์การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา	44
2.2 สภาพปัญหาของทะเบียนตำรับยา	61
2.2.1 สภาพปัญหาของทะเบียนตำรับยา	61
2.2.2 ความสูญเสียทางเศรษฐกิจของรัฐจากการขึ้นทะเบียนตำรับยา	63
2.3 ความแตกต่างของสถานการณ์ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย ตามองค์ประกอบหลัก และแนวทางการพัฒนา	65
3. รูปแบบระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย	79
4. การพัฒนานโยบายและขั้นตอนการทบทวนทะเบียนตำรับยา รวมทั้ง เกณฑ์จริยธรรมและการแสดงการมีส่วนร่วมได้ส่วนเสีย	81
5. การพัฒนากฎหมาย	84
การศึกษาส่วนที่ 2 การกำหนดรายละเอียดของรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อไปสู่การปฏิบัติ (Model refinement for implementation)	85
1. รายละเอียดรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ	86
1.1 สถานการณ์การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุของประเทศไทย	86
1.2 ความแตกต่างของแนวทางการประเมินทะเบียนตำรับยาชีววัตถุในประเทศไทยกับแนวทางสากล	92
1.3 ความแตกต่างในการประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin และยา IVIg กับแนวทางสากล	95
1.4 ประเด็นสำคัญในการประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin และยา IVIg และแนวทางการพัฒนา	97
1.4.1 การวิเคราะห์ประเด็นสำคัญในการประเมินทะเบียนตำรับยา	97

epoetin ที่ผ่านมาและแนวทางการพัฒนา	
1.4.2 การวิเคราะห์ประเด็นสำคัญในการประเมินทะเบียนตำรับยา IVIg ที่ผ่านมาและแนวทางการพัฒนา	107
1.5 การพัฒนาองค์ประกอบด้านกระบวนการและเทคนิคของการขึ้นทะเบียน และทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุในประเทศไทย	113
2. รายละเอียดรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาเคมี	119
2.1 สถานการณ์การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาเคมีของประเทศไทย	119
2.2 ความแตกต่างของแนวทางการประเมินทะเบียนตำรับยาสามัญเมื่อเทียบกับแนวทางสากล	122
2.3 แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพสู่การปฏิบัติ	130
3. การพัฒนาแนวทางทางวิชาการที่สำคัญในการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อนำสู่การปฏิบัติ	132
3.1 การจัดทำกรอบรายการและจัดลำดับความสำคัญในการทบทวนทะเบียนตำรับยา	133
3.2 การศึกษาแนวทางพัฒนาระบบความโปร่งใสในกระบวนการทบทวนและขึ้นทะเบียนตำรับยา	134
3.3 การจัดทำหลักการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยา	135
3.4 การจัดทำมาตรฐานในการแสดงข้อบ่งใช้ของยา แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน รวมทั้งแนวทางการแสดงหลักฐานทางวิชาการในการพิจารณาอนุญาตข้อบ่งใช้ของยา	136
3.5 การจัดทำแนวทางทั่วไปในการทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง และแนวทางเฉพาะในการทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin	136
3.6 การทบทวนตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ	137

บทที่ 5 บทสรุปและข้อเสนอแนะ	139
สรุปผลการศึกษา	139
ข้อเสนอแนะ	142
1. การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยา	142
2. ระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาในอนาคต	146
3. แผนการทบทวนทะเบียนตำรับยา	149
4. การเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมยาตามหลักวิธีการปฏิบัติที่ดีในการควบคุมยา (Good Regulatory Practice, GRP)	150
เอกสารอ้างอิง	151
ภาคผนวก	161

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 1-1	กรอบแนวคิดของงานวิจัย
รูปที่ 2-1	องค์ประกอบสำคัญของการควบคุมยา
รูปที่ 3-1	ภาพรวมของการศึกษา
รูปที่ 4-1	สถานการณ์ระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย
รูปที่ 4-2	แสดงรูปแบบระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย
รูปที่ 4-3	วิธีการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุในอนาคต
รูปที่ 4-4	รูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุในอนาคต
รูปที่ 4-5	วิธีการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาเคมีในอนาคต
รูปที่ 4-6	รูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาเคมีในอนาคต
รูปที่ 5-1	รูปแบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาเคมี
รูปที่ 5-2	รูปแบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุและยาชีววัตถุที่ใช้เทคโนโลยีชีวภาพ
รูปที่ 5-3	รูปแบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง
รูปที่ 5-4	ระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาในอนาคต

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 4-1	การดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบของสหรัฐอเมริกา 26
ตารางที่ 4-2	การดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบของประเทศสหราชอาณาจักร 30
ตารางที่ 4-3	การพัฒนาระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาในญี่ปุ่นที่ผ่านมา 31
ตารางที่ 4-4	ประเด็นสำคัญในระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาในในประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักรและญี่ปุ่น 34
ตารางที่ 4-5	องค์ประกอบหลักของการทบทวนทะเบียนตำรับยาจากประสบการณ์ของประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร และญี่ปุ่น 36
ตารางที่ 4-6	การเปรียบเทียบองค์ประกอบหลักในการควบคุมยาที่เกี่ยวข้องกับการทบทวนทะเบียนตำรับยาตามแนวทาง WHO กับองค์ประกอบหลักของการทบทวนทะเบียนตำรับยาจากประสบการณ์ของประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร และญี่ปุ่น 43
ตารางที่ 4-7	สถานการณ์การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยตั้งแต่อดีตถึง พ.ศ. 2553 46
ตารางที่ 4-8	รูปแบบและประสบการณ์การทบทวนทะเบียนตำรับยา 58
ตารางที่ 4-9	จำนวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ 61
ตารางที่ 4-10	จำนวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์แยกตามยาที่อยู่ในและนอกตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ ระหว่างปี 2526 – 2552 (ข้อมูลสำนักยา ณ วันที่ 27 พฤศจิกายน 2552) 62
ตารางที่ 4-11	จำนวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่มีมูลค่าต่อปีน้อยกว่า 10,000, 50,000 และ 100,000 บาท ในปี 2539 - 2542 และ 2551 64
ตารางที่ 4-12	สถานการณ์ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย ตามองค์ประกอบหลักและแนวทางการพัฒนา 67
ตารางที่ 4-13	สถานการณ์การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยตั้งแต่ พ.ศ. 2526 ถึง พ.ศ. 2553 87
ตารางที่ 4-14	สภาพปัญหาของทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ 91

ตารางที่ 4-15	ผลการวิเคราะห์ความแตกต่างของแนวทางการประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin ในประเทศไทยก่อนและหลังความตกลงอาเซียน (ACTD) กับแนวทางสากล	92
ตารางที่ 4-16	ผลการวิเคราะห์ความแตกต่างของแนวทางการประเมินทะเบียนตำรับยา IVIG ในประเทศไทยก่อนและหลังความตกลงอาเซียน (ACTD) กับแนวทางของ EMA	94
ตารางที่ 4-17	ผลการวิเคราะห์ประเด็นสำคัญในการประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin ที่ผ่านมาและแนวทางการพัฒนา	97
ตารางที่ 4-18	ผลการวิเคราะห์ประเด็นสำคัญในการประเมินทะเบียนตำรับยา IVig ที่ผ่านมาและแนวทางการพัฒนา	107
ตารางที่ 4-19	ความแตกต่างของข้อกำหนดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญก่อนและหลังข้อตกลงอาเซียน แยกตามประเด็นสำคัญด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในแต่ละช่วงเวลา	120
ตารางที่ 4-20	สถานการณ์ทะเบียนตำรับยาสามัญตามประเด็นสำคัญด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย โดยใช้แอสไพรินและไโรแฟมพิซินเป็นกรณีศึกษา และแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญ	123

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

การควบคุมยาเป็นนโยบายสาธารณะซึ่งกำหนดขึ้นตามความจำเป็นและปัญหาทางสังคมของแต่ละประเทศ โดยจำกัดการดำเนินกิจกรรมของเอกชนเพื่อให้บรรลุเป้าหมายทางสังคมของประเทศ เครื่องมือที่ใช้ ได้แก่ การบริหาร (administrative) และเทคนิควิชาการ (technical) เพื่อให้มั่นใจได้ว่ายาที่มีความปลอดภัย มีประสิทธิภาพและได้คุณภาพมาตรฐาน ตลอดจน เอกสารกำกับยาและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยาที่มีความถูกต้องเหมาะสม เครื่องมือดังกล่าวต้องได้รับการพัฒนาให้ทันสมัย เหมาะสมกับสถานการณ์ของประเทศอยู่เสมอ โดยเฉพาะเครื่องมือการบริหารด้านกฎหมายซึ่งเป็นรากฐานของการควบคุมยา หลักการควบคุมยาหนึ่งที่สำคัญและพัฒนาขึ้นมากในปัจจุบันคือ การผนวกรวมการบริหารจัดการและลดความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาที่ทำหลังยาสู่ตลาดเข้าไว้ด้วยกันกับกิจกรรมกำกับดูแลยาก่อนสู่ตลาด^(1,2)

การควบคุมยาประกอบด้วยกิจกรรมหลักได้แก่ การออกใบอนุญาตสถานที่และการประกอบการ การตรวจสอบสถานประกอบการ การประเมินและขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยา การตรวจสอบติดตามคุณภาพยา การควบคุมการส่งเสริมการขายและโฆษณา และการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยการขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นองค์ประกอบสำคัญในการควบคุมยา เพราะยาทุกชนิดที่จำหน่ายและใช้ในประเทศต้องผ่านการขึ้นทะเบียนตำรับยาจากองค์กรควบคุมยาของประเทศนั้นๆ โดยการประเมินตามหลักวิทยาศาสตร์ก่อนที่จะอนุมัติทะเบียนตำรับยาเพื่อให้เชื่อมั่นได้ว่ายามีคุณภาพ ประสิทธิภาพและปลอดภัย แต่เนื่องจากประโยชน์กับความเสี่ยงของยาเปลี่ยนแปลงไปตามเวลาตามองค์ความรู้เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ยา รวมทั้ง ความก้าวหน้าขององค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับยาและโรคหรือข้อบ่งใช้ของยา รัฐจึงต้องจัดระบบที่เหมาะสมในการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาตลอดช่วงอายุของผลิตภัณฑ์ยา อย่างไรก็ตาม พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 ที่แก้ไขเพิ่มเติมโดย พระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2522 กำหนดให้ทะเบียนตำรับยามีอายุใช้ได้ตลอดเวลาที่ใบอนุญาตยายังมีผลบังคับใช้ตามกฎหมาย ส่งผลให้ทะเบียนตำรับยาที่อนุญาตด้วยเกณฑ์การพิจารณาและหลักฐานในอดีตมีความแตกต่างจากเกณฑ์สากลและความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์และการแพทย์ ขณะที่ตำรับยาจำนวนมากยังไม่ได้รับการทบทวนซ้ำตามเกณฑ์ปัจจุบัน จึงอาจส่งผลต่อความเชื่อมั่นในคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา

กรอบแนวคิดของงานวิจัย

ที่ผ่านมา มีการดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยา มีการดำเนินการในหลายรูปแบบแต่ยังไม่ประสบความสำเร็จเท่าที่ควร โดยมุ่งทบทวนด้านความปลอดภัยเป็นหลัก จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า มีผู้เสนอแนวทางในการทบทวนทะเบียนตำรับยาไว้หลายฉบับ^(3,4,5) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นข้อเสนอที่ไม่มียุทธศาสตร์ชัดเจนในการที่จะนำไปสู่การปฏิบัติ การทบทวนทะเบียนตำรับยา มีความซับซ้อน ยุ่งยาก เกี่ยวพันทั้งในด้านนโยบาย วิชาการ ข้อกฎหมาย มีการโต้แย้งสูงจากผู้มีส่วนได้เสีย ต้องใช้เวลาและทรัพยากรเป็นจำนวนมาก รวมทั้งยังไม่มีแนวทางสากลเกี่ยวกับการทบทวนทะเบียนตำรับยา อย่างไรก็ตาม มีตัวอย่างในต่างประเทศซึ่งมีระบบการควบคุมยาที่ดีและประสบความสำเร็จในการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่สำคัญ เช่น ประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร ญี่ปุ่น นอกจากนี้ ในปัจจุบัน องค์การอนามัยโลกได้เสนอองค์ประกอบในการควบคุมยาที่มีประสิทธิภาพ⁽¹⁾ หลักปฏิบัติที่ดีด้านกฎระเบียบ (Good Regulatory Practice: GRP)⁽⁶⁾ และเครื่องมือการประเมินระบบการควบคุมยา^(2,7) เพื่อใช้ในการแนะนำองค์การควบคุมยาของประเทศสมาชิกในการพัฒนาระบบการควบคุมยาให้เป็นไปอย่างต่อเนื่อง เหมาะสมกับบริบทของแต่ละประเทศ ผู้วิจัยจึงได้จัดทำกรอบแนวคิดของงานวิจัยตามรูปที่ 1-1



รูปที่ 1-1 กรอบแนวคิดของงานวิจัย

ขอบเขตงานวิจัย

จากกรอบแนวคิดของงานวิจัย ผู้วิจัยจึงได้ศึกษาวิจัยเชิงปฏิบัติการเพื่อพัฒนารูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ปฏิบัติได้จริงและครอบคลุมชนิดของยาทั้งในด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย แบ่งเป็น 2 ส่วน การวิจัยส่วนแรกเป็นการพัฒนารูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาโดยถอดบทเรียนองค์ประกอบสำคัญที่นำไปสู่ความสำเร็จของระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาในต่างประเทศ มาวิเคราะห์หรือรวมเข้าด้วยกัน กับองค์ประกอบในการควบคุมยาที่มีประสิทธิภาพที่เสนอโดยองค์การอนามัยโลก เพื่อวิเคราะห์ความแตกต่างสำคัญกับองค์ประกอบในการทบทวนทะเบียนตำรับยาของไทย การวิจัยส่วนที่สองเป็นการกำหนดรายละเอียดในรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อนำสู่การปฏิบัติ โดยศึกษาเฉพาะกรณี (case study) แยกกันระหว่างยาชีววัตถุและยาเคมี เพื่อกำหนดรายละเอียดเฉพาะด้านวิชาการ (technical element) ให้สามารถนำสู่การปฏิบัติได้จริงในปัจจุบันและในอนาคต

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนารูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ปฏิบัติได้จริงและครอบคลุมชนิดของยาทั้งในด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เข้าใจปัญหาและสาเหตุของการล้มเหลวในการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ผ่านมา และมีรูปแบบในการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่เหมาะสมที่สามารถปฏิบัติได้จริง

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

การควบคุมยาแผนปัจจุบันได้เริ่มขึ้นในศตวรรษที่ 19 หลังวิทยาศาสตร์ชีวภาพมีความก้าวหน้าอย่างก้าวกระโดด โดยเฉพาะความเจริญด้านเคมี สรีรวิทยาและเภสัชวิทยา ซึ่งเป็นรากฐานสำคัญของการวิจัยและพัฒนา ยาแผนปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม อันตรายจากการใช้ยาเป็นปัจจัยสำคัญที่กระตุ้นให้เกิดการพัฒนาการควบคุมยามากกว่าความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์ ในปี พ.ศ. 2480 คนอเมริกัน 107 คน เสียชีวิตหลังกินยา sulfanilamide elixir จากพิษของสาร ethylene glycol ซึ่งใช้เป็นตัวทำละลายในสูตรตำรับโดยไม่ได้ทดสอบความปลอดภัย สหรัฐอเมริกาจึงออกกฎหมาย Federal Food, Drug, and Cosmetic Act 1938 ให้ผู้ผลิตยาต้องทดสอบความปลอดภัยของยา มีการตรวจโรงงานและจับกุมผลิตภัณฑ์ที่ผิดกฎหมาย^(8,9)

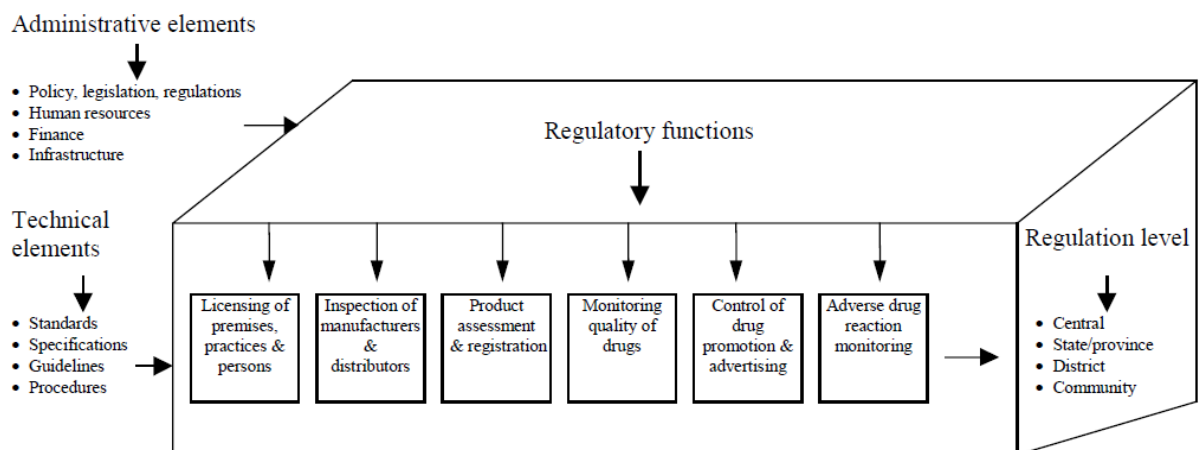
การพัฒนาการควบคุมยาทั่วโลกเริ่มขึ้นอย่างจริงจังเมื่อเกิดเหตุการณ์ทารกวิรูปจากยานอนหลับ ชื่อ thalidomide ซึ่งเข้าสู่ตลาดในปี 2499 และในปี 2501-2503 จำหน่ายใน 46 ประเทศ ส่งผลให้ทารกที่เกิดจากมารดาที่ได้รับยาดังกล่าวประมาณ 10,000 ราย มีทารกวิรูปที่แขนหรือขา (phocomelia) และอื่นๆ⁽¹⁾ เหตุการณ์ดังกล่าวส่งผลให้มีการพัฒนาระบบการควบคุมยาโดยเฉพาะยาตามใบสั่งแพทย์และข้อกำหนดในการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาในสหรัฐอเมริกาและยุโรป⁽²⁾ ในปี 2506 สหราชอาณาจักรแต่งตั้ง Committee on the Safety of Drugs และในปีต่อมาได้เริ่มระบบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์โดยสมัครใจ (Yellow Card Scheme) ประเทศสหรัฐอเมริกาได้ออกกฎหมาย Drugs Amendments Act of 1962 กำหนดให้ยาใหม่ต้องผ่านการพิสูจน์ว่ามีประสิทธิภาพและปลอดภัย และกำหนดให้ผู้ผลิตยาต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา และสหภาพยุโรปได้ตรา EEC Directive 65/66/EEC ในการควบคุมยา⁽⁸⁾

ในปัจจุบันองค์กรควบคุมยาของประเทศต่างๆ ทั่วโลก ดำเนินการคุ้มครองประชาชนให้ได้รับยาที่มีประสิทธิผล ปลอดภัย และได้คุณภาพ โดยทำหน้าที่ดูแลยาทั้งก่อนและหลังออกสู่ตลาด ตั้งแต่การอนุญาตสถานที่ การขึ้นทะเบียนตำรับยา การเฝ้าระวังอันตรายจากการใช้ยา การตรวจสอบและเฝ้าระวังสถานที่ คุณภาพผลิตภัณฑ์ยาและการโฆษณา และการให้ข้อมูลยาที่เป็นกลางสู่สาธารณะ การประเมินผลิตภัณฑ์ยามุ่งประเมินความปลอดภัย ประสิทธิภาพและคุณภาพของยา โดยกำกับดูแลให้ยาที่มีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงตลอดจนวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยาตั้งแต่เริ่มวิจัย ขึ้นทะเบียน และหลังการจำหน่ายตามองค์ความรู้และเทคโนโลยีที่เปลี่ยนแปลงไป

1. หลักการควบคุมยา

การควบคุมยาเป็นนโยบายสาธารณะซึ่งกำหนดขึ้นตามความจำเป็นและปัญหาทางสังคมของแต่ละประเทศ โดยจำกัดการดำเนินกิจกรรมของเอกชนเพื่อให้บรรลุเป้าหมายทางสังคมของประเทศ เครื่องมือที่ใช้ ได้แก่ การบริหาร (administrative) และเทคนิควิชาการ (technical) เพื่อให้มั่นใจได้ว่ายา มีความปลอดภัย มีประสิทธิภาพและได้คุณภาพมาตรฐาน ตลอดจน เอกสารกำกับยาและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยา มีความถูกต้องเหมาะสม เครื่องมื่อดังกล่าวต้องได้รับการพัฒนาให้ทันสมัย เหมาะสมกับสถานการณ์ของประเทศอยู่เสมอ โดยเฉพาะเครื่องมือการบริหารด้านกฎหมายซึ่งเป็นรากฐานของการควบคุมยา หลักการควบคุมยาหนึ่งที่สำคัญและพัฒนาขึ้นมากในปัจจุบันคือ การผนวกกระบวนการบริหารจัดการและลดความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาที่ทำหลังยาเข้าสู่ตลาดเข้าไว้ด้วยกันกับกิจกรรมกำกับดูแลยาก่อนออกสู่ตลาด^(1,2)

องค์ประกอบของการควบคุมยามี 4 ด้าน ได้แก่ การบริหารจัดการ หน้าที่การควบคุมยา วิชาการ และระดับการควบคุมยา⁽¹⁾ ดังรูปที่ 2-1



รูปที่ 2-1 องค์ประกอบสำคัญของการควบคุมยา

1) องค์ประกอบด้านการบริหารจัดการ

เป็นปัจจัยนำเข้าในการทำหน้าที่ควบคุมยา ได้แก่ นโยบาย กฎหมาย (legislation) และ ข้อบังคับ (regulation) โครงสร้างองค์กร ทรัพยากรบุคคลและงบประมาณ กลไกการวางแผน ติดตาม และประเมินผล

2) องค์ประกอบด้านหน้าที่ในการควบคุมยา

ยาจะใช้ชื่อ International Nonproprietary Names (INNs) ซึ่งตั้งโดย WHO และในปัจจุบันครอบคลุมยาชีววัตถุด้วย โดยทั่วไปประเทศต่างๆ จะบังคับให้ใช้ชื่อ INN ในการแสดงฉลากและข้อมูลยา

การประเมินคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยามีความสำคัญไม่แตกต่างกันกับการประเมินความถูกต้องและเหมาะสมของข้อความในฉลากและเอกสารกำกับยา และต้องมีการพิจารณาอนุมัติข้อมูลทางคลินิกของยาในแต่ละข้อบ่งใช้ การใช้ยาในข้อบ่งใช้ที่ไม่ได้รับอนุมัติ (off-label use) ไว้ในทะเบียนตำรับยาหมายถึงการที่ยาบัญชียังไม่ได้รับการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยตามข้อบ่งใช้นั้น การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ที่พบบ่อยมากที่สุดคือการใช้ยาในเด็ก

ข้อกำหนดทั่วไปในการขึ้นทะเบียนตำรับยา แบ่งเป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ ยาต้นแบบและยาสามัญ

1) การขึ้นทะเบียนตำรับยาต้นแบบ (Innovative Medicines)

ยาต้นแบบคือยาที่เป็นสิ่งประดิษฐ์ใหม่กล่าวคือเป็นยาใหม่ที่ไม่เคยใช้กับมนุษย์มาก่อน โดยทั่วไปยาเหล่านี้จะได้รับอนุมัติครั้งแรกในประเทศที่พัฒนาแล้วตามข้อกำหนดของ International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ที่เป็นการตกลงร่วมกันระหว่างสหภาพยุโรป สหรัฐอเมริกา และญี่ปุ่น ซึ่งส่งผลให้มีการยอมรับซึ่งกันและกันในด้านการวิจัยและพัฒนา รวมทั้งการคุ้มครองผู้บริโภคและการสาธารณสุข แนวทางของ ICH ไม่ได้เป็นแนวทางบังคับ ความเข้มแข็งของกระบวนการของ ICH ขึ้นอยู่กับความมุ่งมั่นในการนำไปใช้ของประเทศในกลุ่ม ICH

เนื่องจาก มากกว่าร้อยละ 95 ของยาใหม่พัฒนาขึ้นในกลุ่มประเทศ ICH ดังนั้น ข้อกำหนดของยาใหม่จึงใช้แนวทาง ICH เป็นหลักในการประเมินคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย สำหรับการยื่นเอกสารต้องเป็นไปตามข้อกำหนด common technical document (CTD) ส่งผลให้โครงสร้างและรูปแบบของคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นไปในแนวทางเดียวกัน

ในประเทศที่มีทรัพยากรน้อย การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่มักยึดหลักว่ายานี้ต้องได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาจากประเทศสหรัฐอเมริกา หรือสหภาพยุโรป ดังนั้นแนวทาง ICH จึงมีผลกระทบอย่างสำคัญต่อการอนุมัติทะเบียนตำรับยาใหม่ของประเทศนอกกลุ่ม ICH นอกจากนั้นแนวทาง ICH หลายฉบับโดยเฉพาะแนวทางการวิจัยพรีคลินิกและคลินิก ยังเป็นที่สนใจในวงการวิจัย และสามารถนำมาใช้เป็นเครื่องมือในการเรียนการสอนได้ด้วย

2) การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ (Generic drugs)

ยาสามัญจะผลิตได้ก็ต่อเมื่อระยะเวลาการคุ้มครองสิทธิบัตรหรือข้อมูลทดสอบยา (data exclusivity) ของยาต้นแบบหมดอายุลง ซึ่งจะทำให้เกิดการแข่งขันในตลาดยา ส่งผลให้ราคายาลดลง และเพิ่มการเข้าถึงยาจำเป็นของประชาชน หลักสำคัญของการควบคุมยาสามัญคือการพิสูจน์ความเท่าเทียมกันด้านผลการรักษาว่าไม่แตกต่างกับยาต้นแบบ ยาสามัญจึงต้องมีความเท่าเทียมทางเภสัช

กรรม (มีตัวยาสำคัญ ความแรงและรูปแบบยาเหมือนกับยาต้นแบบ หรือ pharmaceutical equivalence) และมีชีวสมมูล (Bioequivalence) หรือชีวประสิทธิผลที่เท่ากัน (Comparable bioavailability) กับยาต้นแบบ การประเมินความเท่าเทียมกัน (Equivalence studies) โดยทั่วไปต้องทำการศึกษาในมนุษย์ (in vivo studies) แต่ในบางกรณีสามารถยกเว้นการศึกษาในมนุษย์ได้เช่น การยกเว้นโดยพิจารณาจากหลักเกณฑ์“Biopharmaceutics Classification System (BCS)” โดยทั่วไปสามารถพิจารณาได้จากหลักเกณฑ์สากล เช่น แนวทางของ WHO เป็นต้น สำหรับประเทศไทยใช้แนวทางการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาของอาเซียน ในประเทศที่มีทรัพยากรมากเพียงพอมีข้อกำหนดในการควบคุมยาสามัญดังนี้ ยาสามัญต้อง (1) มีตัวยาสำคัญเดียวกับยาต้นแบบ (2) มีความแรง รูปแบบยา และวิธีบริหารยา เหมือนยาต้นแบบ (3) มีข้อบ่งใช้เดียวกัน (4) มีชีวสมมูลเท่ากับยาต้นแบบ (5) ข้อกำหนดมาตรฐานของยาแต่ละรุ่นการผลิต ได้แก่ การพิสูจน์เอกลักษณ์ ความแรง ความบริสุทธิ์และคุณภาพ เหมือนยาต้นแบบ (6) มีการผลิตตามมาตรฐาน GMP ที่ไม่ต่างกับยาต้นแบบ

ตำรายา (pharmacopoeia) มีความสำคัญในการกำกับดูแลยาสามัญ ซึ่งโดยทั่วไปตำรายามีผลผูกพันทางกฎหมาย เนื้อหาในตำรายาจะแนะนำข้อกำหนดมาตรฐานด้านคุณภาพในการวิเคราะห์และตรวจสอบตัวยาสำคัญ รูปแบบยา ตัวยาไม่สำคัญและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป มาตรฐานคุณภาพยาประกอบด้วยชุดการทดสอบที่เหมาะสมในการพิสูจน์เอกลักษณ์ ความบริสุทธิ์ ตรวจสอบความแรงหรือปริมาณของตัวยาสำคัญ รวมทั้งคุณสมบัติเฉพาะ ตำรายังให้ข้อมูลเกี่ยวกับข้อกำหนดทั่วไปที่มีความสำคัญกับคุณภาพยา เช่น ความบริสุทธิ์ทางจุลชีววิทยา การทดสอบการละลาย และความคงสภาพของยา หลักการพื้นฐานที่รองรับข้อกำหนดในตำรายา คือ สถานที่ผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปควรมีเครื่องมือเพียงพอ และผลิตตามหลักวิชาการ โดยบุคลากรที่มีคุณสมบัติเหมาะสม สถานที่ผลิตยาต้องเป็นได้มาตรฐานการผลิตยาที่ดีตามมาตรฐานสากล เช่น มาตรฐานขององค์การอนามัยโลกหรือสหภาพยุโรป เป็นต้น มาตรฐาน GMP นับเป็นหัวใจสำคัญของคุณภาพยาทั้งยาต้นแบบ ยาสามัญ วัตถุดิบตัวยาสำคัญ ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป รวมทั้ง ยาที่อยู่ระหว่างการทดลอง การผลิตยาที่ไม่ได้มาตรฐาน GMP จะส่งผลให้ไม่สามารถประกันความสม่ำเสมอในการผลิตและผลการรักษาของยานั้นๆ

ในทางปฏิบัติ ข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปตามตำรายาและข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปในการปล่อยผ่านยาเพื่อจำหน่ายของผู้ผลิต (manufacturers' release specification) จะประกอบด้วยชุดของการทดสอบที่สอดคล้องกัน แต่ข้อกำหนดในการปล่อยยาของผู้ผลิตจะใช้ ณ เวลาที่ผลิตยา เพื่อยืนยันคุณภาพมาตรฐานของยา ขณะเดียวกันก็จำเป็นต้องมีข้อกำหนดเฉพาะที่ใช้เป็นมาตรฐานของยาในตลอดอายุของยาสำเร็จรูปนั้น ซึ่งโดยทั่วไปคือข้อกำหนดในตำรายา โดยทั่วไป

เอกสารเฉพาะเรื่องในตำรายา (pharmacopoeial monograph) ของยาหลายชนิดพัฒนาขึ้นจากผู้ผลิตยาต้นแบบ

ข้อกำหนดเฉพาะในตำรายาไม่ใช่สิ่งที่จำเป็นต้องมีในขณะที่พิจารณาอนุญาตยาต้นแบบ เนื่องจากองค์กรควบคุมยาได้ผ่านการประเมินทางวิทยาศาสตร์อย่างเคร่งครัดเพื่อพิสูจน์ข้อกำหนดเฉพาะด้านคุณภาพยา ร่วมกับข้อมูลพรีคลินิกและคลินิก เพื่อพิจารณาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันวงการควบคุมยาได้เปลี่ยนการให้ความสำคัญจากผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปมาเป็นการควบคุมกระบวนการและขั้นตอนในการผลิตตลอดกระบวนการ ทั้งในการผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป

ในปัจจุบันการอนุมัติทะเบียนตำรับยามุ่งการพิจารณาให้แน่ใจได้ว่าผู้ผลิตได้สร้างคุณภาพไว้ในผลิตภัณฑ์ตลอดกระบวนการ ตั้งแต่ขั้นตอนแรกถึงขั้นตอนสุดท้าย สำหรับในกรณียาสามัญข้อกำหนดตามเอกสารเฉพาะเรื่องในตำรายา (pharmacopoeial monograph) มีความสำคัญมากกว่าเนื่องจากมาตรฐานในตำรายาช่วยให้ผู้ผลิตไม่ต้องผ่านกระบวนการที่ซับซ้อนในการพัฒนาข้อกำหนดเฉพาะของวัตถุดิบตัวยาสำคัญและยาสำเร็จรูปเอง อย่างไรก็ตาม ตำรายาบางเล่มไม่ได้บรรจุข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปเอาไว้

มาตรฐานในตำรายามีข้อจำกัดบางประการ เช่น วิธีการทดสอบในตำรายาไม่จำเป็นต้องตรวจสอบสิ่งปนเปื้อนอันตรายทุกชนิดที่เป็นไปได้ทั้งหมด การทดสอบทางตำรายามักออกแบบเพื่อตรวจสอบสิ่งปนเปื้อนที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างขั้นตอนการสังเคราะห์ (route of synthesis) ตัวยาชองยาต้นแบบ ในกรณีที่ยามีขั้นตอนการสังเคราะห์แตกต่างไปจากยาต้นแบบหรือมีอุบัติเหตุปนเปื้อนสารเคมีอื่นๆ วิธีการทดสอบในตำรายาอาจไม่สามารถที่จะตรวจพบสารปนเปื้อนดังกล่าวได้แม้จะเป็นสารที่มีอันตรายต่อสุขภาพ ดังนั้น ในปัจจุบันองค์กรควบคุมยาของประเทศที่มีทรัพยากรมากจะไม่พิจารณาขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญบนพื้นฐานของข้อกำหนดเฉพาะในการทดสอบและควบคุมคุณภาพตามตำรายาเท่านั้น จึงลดความสำคัญของการควบคุมคุณภาพยาก่อนออกตลาดลง โดยได้ให้ความสำคัญกับการตรวจสอบและเฝ้าระวังยาหลังการอนุญาตให้เข้าสู่ตลาดมากขึ้น

นอกจาก ข้อกำหนดตามเอกสารเฉพาะเรื่องในตำรายา (pharmacopoeial monograph) จะช่วยพิสูจน์คุณภาพยา แต่อาจใช้ในการชี้ถึงความเท่าเทียมกันของยาสามัญกับยาต้นแบบและการใช้แทนกันได้ อย่างไรก็ตาม ข้อกำหนดดังกล่าวอาจมีข้อจำกัดหลายประการในการพิสูจน์ความเท่าเทียมกันการรักษาที่ใช้แทนกันได้ ซึ่งเป็นสิ่งที่สำคัญมากต่อผลการรักษาของยาในทางคลินิก

โดยสรุป ควรนำมาตรฐานของตำรายามาใช้ในการดำเนินงานควบคุมยาในทุกกระบวนการ เช่น การตรวจมาตรฐาน GMP ในการผลิตตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป การประเมินตามหลักวิทยาศาสตร์ในข้อกำหนดคุณภาพทุกรายการ การใช้แทนกันได้ของยาสามัญกับยาต้นแบบ และ

ข้อมูลในฉลากยา คุณประโยชน์ที่สำคัญที่สุดของตำรายาคือการเฝ้าระวังคุณภาพของยาสามัญหลังออกสู่ตลาดของคุณภาพยาสามัญ

2. ปัจจัยในการควบคุมยาที่มีประสิทธิภาพและหลักปฏิบัติที่ดีด้านกฎระเบียบ (Good Regulatory Practice: GRP)

องค์การอนามัยโลกแนะนำปัจจัยในการควบคุมยาที่มีประสิทธิภาพ⁽¹⁰⁾ ไว้ดังนี้
ปัจจัยทั่วไป

- 1) เจตจำนงและข้อผูกมัดทางการเมือง (Political will and commitment) ต่อการควบคุมยา
- 2) มียาในปริมาณที่เพียงพอและราคาเหมาะสมกับความสามารถในการจ่าย
- 3) แรงสนับสนุนจากสาธารณะต่อการควบคุมยาอยู่ในระดับสูง
- 4) การประสานงานที่มีประสิทธิภาพระหว่างองค์กรควบคุมยาและองค์กรของรัฐอื่นๆ ที่มี

อำนาจควบคุมให้เป็นไปตามกฎหมาย เช่น ศาลากร ตำรวจ เป็นต้น

- 5) บุคลากรด้านยาและวิชาชีพอื่นที่เกี่ยวข้องมีคุณภาพและประสบการณ์เพียงพอ
- 6) สิ่งแวดล้อมทางการเมืองที่เอื้อต่อการตัดสินใจในทางวิชาการได้อย่างอิสระ
- 7) การควบคุมการส่งออกยาและการพาณิชย์อิเล็กทรอนิกส์ (e-commerce) ที่เกี่ยวข้องกับ

ยา

ปัจจัยภายในองค์กรควบคุมยา

- 8) ภาระหน้าที่ (mission) มีความชัดเจน
- 9) กฎหมาย (legislation) และกฎระเบียบ (regulation) ด้านยา ที่เพียงพอ
- 10) โครงสร้างองค์กรและสิ่งจำเป็นในการปฏิบัติงานที่เหมาะสม
- 11) บทบาทและหน้าที่ที่ชัดเจน
- 12) มีงบประมาณที่เพียงพอและต่อเนื่อง รวมถึงงบประมาณในการรักษาและพัฒนา

เจ้าหน้าที่ขององค์กร

13) มีเครื่องมือที่เหมาะสม เช่น มาตรฐาน (standard) แนวทาง (guideline) และวิธีดำเนินการ (procedure)

14) การร่วมมือ (cooperation) และการทำงานร่วมกัน (collaboration) ระหว่างองค์กรควบคุมยาและผู้มีส่วนได้เสีย (stakeholder)

15) ภาระรับผิดชอบ* (accountability) และความโปร่งใส

16) ระบบการบริหารจัดการที่ดี (good management system)

นอกจากนั้น ในปัจจุบันหลักปฏิบัติที่ดีด้านกฎระเบียบนับว่ามีความสำคัญเพิ่มขึ้นในการควบคุมยาที่มีประสิทธิภาพซึ่งเป็นที่ยอมรับในระดับสากลและอาเซียน

หลักปฏิบัติที่ดีด้านกฎระเบียบ (Good Regulatory Practice: GRP)

เมื่อปี 2005 การประชุมรัฐมนตรีเศรษฐกิจอาเซียน (ASEAN Economic Ministers) ได้รับรองแนวทางนโยบายอาเซียนด้านมาตรฐานและความสอดคล้อง (ASEAN Policy Guideline on Standards and Conformance) ซึ่งได้นำหลักปฏิบัติที่ดีด้านกฎระเบียบรวมไว้ด้วย และขอให้ประเทศสมาชิกอาเซียนแจ้งให้รับรู้ในประชาคมเศรษฐกิจอาเซียน (AEC) ในปี 2020⁽¹¹⁾

หลักปฏิบัติที่ดีด้านกฎระเบียบของอาเซียน (ASEAN GRP) มุ่งเน้นแนวทางการจัดการด้านกฎระเบียบให้สอดคล้องกันภายในสมาชิกอาเซียน ครอบคลุมการจัดเตรียม การปฏิบัติและการทบทวนกฎระเบียบทางเทคนิค เพื่อช่วยผู้ออกกฎระเบียบในประเทศสมาชิกอาเซียนให้บริหารจัดการด้านกฎระเบียบได้อย่างมีประสิทธิภาพ โปร่งใสและเป็นบรรทัดฐานเดียวกัน เพื่อลดข้อกฎหมายที่เป็นข้อกีดกันทางการค้า และช่วยส่งเสริมประเทศสมาชิกให้บรรลุระเบียบข้อบังคับสากลภายใต้ข้อตกลงว่าด้วยอุปสรรคทางเทคนิคต่อการค้าขององค์การการค้าโลก (WTO/TBT Agreement) และข้อผูกพันของประเทศสมาชิกภายใต้ปฏิญญาว่าด้วยความร่วมมือในอาเซียนฉบับที่ 2 (Bali Concord II) และกรอบข้อตกลงในการรวมกลุ่มสาขาสำคัญของอาเซียน (ASEAN Framework Agreement for the Integration of the Priority Sectors)⁽¹¹⁾

ดังนั้น ในปีงบประมาณ 2552 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงได้เริ่มเตรียมการพัฒนาระบบคุณภาพเพื่อยกระดับของการดำเนินการด้านกฎระเบียบทางเทคนิคให้เป็นไปตามแนวทางหลักปฏิบัติที่ดีด้านกฎระเบียบของอาเซียน โดยเริ่มจากการให้ความรู้แก่บุคลากรที่เกี่ยวข้องและการประเมินสถานะเบื้องต้น เพื่อวิเคราะห์ช่องว่างระหว่างการปฏิบัติงานจริงในปัจจุบันและ

* ความหมายของภาระรับผิดชอบ มีผู้อธิบายไว้ดังนี้

1. accountability เป็นหลักของธรรมาภิบาล คือการรับผิดชอบต่อผลของการกระทำ การดำเนินการ และการรับผลที่จะตามมาที่เป็นได้ทั้งในทางบวกและในทางลบของการตัดสินใจและการกระทำของตน รวมความหมายถึง การตอบสนองต่อสาธารณะ ความพร้อมที่จะถูกตรวจสอบ
2. Accountability เป็นแนวทาง กลไก และ ข้อปฏิบัติ ซึ่งผู้ที่มีส่วนได้เสียในบริการสาธารณะใช้เพื่อประกันผลการปฏิบัติงาน ในระดับที่พอใจ ซึ่งผู้มีส่วนได้ส่วนเสียประกอบไปด้วยบุคคล 3 กลุ่ม คือ 1. สาธารณชนและประชาชน ซึ่งเป็นผู้รับบริการจากระบบราชการ และมีความคาดหวังว่าจะได้รับสิ่งดีจากการจัดการของระบบราชการ 2. ผู้นำทางการเมืองและผู้บริหารองค์กร 3. ผู้ให้บริการ (ข้าราชการ)
3. Accountability = responsible for the effects of your actions and willing to explain or be criticized for them

แนวทางตามหลักสากล และโอกาสในการปรับปรุงเกี่ยวกับหลักปฏิบัติที่ดีด้านกฎระเบียบ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการวางแผนพัฒนาระบบในระยะยาวต่อไป⁽¹²⁾

17) ระบบการบริหารจัดการที่ดี (good management system)

นอกจากนั้น ในปัจจุบันหลักปฏิบัติที่ดีด้านกฎระเบียบนับว่ามีความสำคัญเพิ่มขึ้นในการควบคุมยาที่มีประสิทธิภาพซึ่งเป็นที่ยอมรับในระดับสากลและอาเซียน

หลักปฏิบัติที่ดีด้านกฎระเบียบ (Good Regulatory Practice: GRP)

เมื่อปี 2005 การประชุมรัฐมนตรีเศรษฐกิจอาเซียน (ASEAN Economic Ministers) ได้รับรองแนวทางนโยบายอาเซียนด้านมาตรฐานและความสอดคล้อง (ASEAN Policy Guideline on Standards and Conformance) ซึ่งได้นำหลักปฏิบัติที่ดีด้านกฎระเบียบรวมไว้ด้วย และขอให้ประเทศสมาชิกอาเซียนแจ้งให้รับรู้ในประชาคมเศรษฐกิจอาเซียน (AEC) ในปี 2020⁽¹¹⁾

หลักปฏิบัติที่ดีด้านกฎระเบียบของอาเซียน (ASEAN GRP) มุ่งเน้นแนวทางการจัดการด้านกฎระเบียบให้สอดคล้องกันภายในสมาชิกอาเซียน ครอบคลุมการจัดเตรียม การปฏิบัติและการทบทวนกฎระเบียบทางเทคนิค เพื่อช่วยผู้ออกกฎระเบียบในประเทศสมาชิกอาเซียนให้บริหารจัดการด้านกฎระเบียบได้อย่างมีประสิทธิภาพ โปร่งใสและเป็นบรรทัดฐานเดียวกัน เพื่อลดข้อกฎหมายที่เป็นข้อกีดกันทางการค้า และช่วยส่งเสริมประเทศสมาชิกให้บรรลุระเบียบข้อบังคับสากลภายใต้ข้อตกลงว่าด้วยอุปสรรคทางเทคนิคต่อการค้าขององค์การการค้าโลก (WTO/TBT Agreement) และข้อผูกพันของประเทศสมาชิกภายใต้ปฏิญญาว่าด้วยความร่วมมือในอาเซียนฉบับที่ 2 (Bali Concord II) และกรอบข้อตกลงในการรวมกลุ่มสาขาสำคัญของอาเซียน (ASEAN Framework Agreement for the Integration of the Priority Sectors)⁽¹¹⁾

ดังนั้น ในปีงบประมาณ 2552 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงได้เริ่มเตรียมการพัฒนาระบบคุณภาพเพื่อยกระดับของการดำเนินการด้านกฎระเบียบทางเทคนิคให้เป็นไปตามแนวทางหลักปฏิบัติที่ดีด้านกฎระเบียบของอาเซียน โดยเริ่มจากการให้ความรู้แก่บุคลากรที่เกี่ยวข้องและการประเมินสถานะเบื้องต้น เพื่อวิเคราะห์ช่องว่างระหว่างการปฏิบัติงานจริงในปัจจุบันและแนวทางตามหลักสากล และโอกาสในการปรับปรุงเกี่ยวกับหลักปฏิบัติที่ดีด้านกฎระเบียบ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการวางแผนพัฒนาระบบในระยะยาวต่อไป⁽¹²⁾

การพัฒนาระบบงานตามหลักปฏิบัติที่ดีด้านกฎระเบียบมีหลักการดังนี้

1) กำหนดนโยบายของวัตถุประสงค์อย่างชัดเจนและความสามารถในการบรรลุวัตถุประสงค์อย่างมีประสิทธิภาพ อยู่บนพื้นฐานของกฎหมายและหลักการที่ชัดเจน

2) สร้างประโยชน์ โดยมีค่าใช้จ่ายที่เหมาะสม และคำนึงถึงผลกระทบในวงกว้างแก่ชุมชน เพิ่มต้นทุนให้น้อยที่สุดและส่งผลการบิดเบือนตลาดต่ำ

3) ตั้งอยู่บนพื้นฐานของมาตรฐานสากล หรือระดับชาติที่สอดคล้องกับ มาตรฐานสากล เว้นแต่มีเหตุผลที่สมควรที่ต้องเบี่ยงเบนไปจากมาตรฐานสากล

4) สร้างข้อจำกัดทางการให้น้อยที่สุดแต่ยังคงวัตถุประสงค์ที่ต้องการ ตั้งอยู่บน พื้นฐานของ “ผลที่ต้องการ performance based” มากกว่า “วิธีการ prescriptive based”

5) ความเสมอภาคของการดำเนินการกรณีผลผลิตที่ผลิตในประเทศปฏิบัติ เช่นเดียวกับผลผลิตที่นำเข้ามาจากประเทศสมาชิก

ผลการประเมินความสอดคล้องของการปฏิบัติตาม ASEAN GRP พบว่าสำนักงาน คณะกรรมการอาหารและยา ได้ปฏิบัติตาม ASEAN GRP ในทุกกระบวนการเป็นบางส่วนแล้ว โดยใน กระบวนการของการประเมินผลกระทบของกฎระเบียบ (RIA) กระบวนการในการจัดทำแถลงการณ์ ผลกระทบทางกฎหมายและกระบวนการติดตามและทบทวน ยังเป็นจุดอ่อนที่หน่วยงานส่วนใหญ่ยัง ดำเนินการได้ไม่สมบูรณ์ ส่วนกระบวนการอื่นๆ จะเห็นได้ว่าการปฏิบัติโดยส่วนใหญ่แล้ว⁽¹²⁾

ในด้านการควบคุมยา องค์การอนามัยโลกแนะนำให้องค์กรควบคุมยากำหนดหลักปฏิบัติที่ดี ด้านกฎระเบียบของตน และเผยแพร่ประกาศ GRP เป็นลายลักษณ์อักษรให้ทราบทั่วกัน เพื่อเพิ่ม ประสิทธิภาพและประสิทธิผลของทั้งองค์กรและเจ้าหน้าที่ควบคุมยา⁽⁶⁾

GRP ของแต่ละองค์กรควบคุมยาอาจประกอบด้วยองค์ประกอบดังต่อไปนี้

- การกำหนดพันธกิจ วิสัยทัศน์และหน้าที่ขององค์กร
- กลไกที่ทำให้เชื่อมั่นได้ว่าองค์กรควบคุมยามีภาระรับผิดชอบ (accountability) ต่อ รัฐบาล ผู้ปฏิบัติ/ผู้ประกอบธุรกิจ และสาธารณะ
- ความเป็นไปได้ในการประเมินการบรรลุผลตามวัตถุประสงค์ที่ตั้งไว้
- กลไกที่ทำให้เชื่อมั่นได้ว่าผลการปฏิบัติงานเป็นไปอย่างโปร่งใสทั้งต่อผู้ยื่นคำขอ ผู้ประกอบวิชาชีพด้านสุขภาพ และสาธารณะ
- มีข้อผูกมัด (commitment) ด้านความเที่ยงธรรม (equity)
- เผยแพร่คำแถลงการณ์ (argument) ให้เหตุผลในการตัดสินใจต่อสาธารณะ
- ระยะเวลาที่ใช้ประเมินทะเบียนตำรับยาสมเหตุผล โดยไม่มีผลต่อคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิผล
- มีช่องทางพิเศษเร่งด่วนในการประเมินยากำพร้าและยาที่มีความสำคัญมากต่อ สาธารณสุข
- มีบทบัญญัติ/ข้อกำหนด (provision) ในการอุทธรณ์ (appeal) และร้องทุกข์ (complaint)

- เจ้าหน้าที่ปฏิบัติงานมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้ มีคุณสมบัติที่เหมาะสม มีสถานที่ทำงานที่มีมาตรฐานสูง มีกลไกในการแต่งตั้งที่เป็นธรรมและโปร่งใส รวมทั้งมีความซื่อสัตย์สุจริต (integrity) สูง
- มีแผนพัฒนาบุคลากร
- มีกลไกให้ประชาชนอุทธรณ์และร้องเรียน
- เจ้าหน้าที่ในองค์กรควบคุมยาเข้าถึงข้อมูลและความรู้ทางวิชาการที่เหมาะสม
- จัดให้มีข้อมูลข่าวสารด้านยาที่เหมาะสมและถูกต้องสำหรับประชาชน
- กลไกที่สามารถเชื่อมั่นในระบบคุณภาพของกระบวนการปฏิบัติงาน (quality of operating procedures)

องค์ประกอบของ GRP ที่มีความสำคัญในการพัฒนาทบทวนทะเบียนตำรับยา คือ ภาระรับผิดชอบ (accountability) และความโปร่งใส (transparency) องค์ประกอบที่เกี่ยวข้องอื่นๆ คือ ความเที่ยงธรรม (equity) การอุทธรณ์ (appeal) และร้องทุกข์ (complaint)

ภาระรับผิดชอบ (accountability)

ภาระรับผิดชอบหมายถึงการรับถึงผลของการกระทำที่เกิดขึ้นจากการกระทำของตนต่อบุคคลหรือกลุ่มคนซึ่งส่งผลกระทบต่อสาธารณะ ภาระรับผิดชอบอาจมีทั้งในระดับบุคคลและองค์กร ภาระรับผิดชอบและความโปร่งใสมีบางส่วนที่ทับซ้อนกัน

ยาเป็นธุรกิจที่มีการแข่งขันสูง ทำให้มีการวิ่งเต้นของผู้มีส่วนได้เสียจากหลายระดับซึ่งสร้างแรงกดดันอย่างมากต่อองค์กรควบคุมยา ภาระรับผิดชอบในระบบการควบคุมยาเป็นสิ่งจำเป็นในการจัดการกับแรงกดดันดังกล่าว โดยทั่วไปองค์กรควบคุมยามีภาระรับผิดชอบต่อผู้บริหารระดับสูง (เช่น รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข) หรือรัฐสภา รวมทั้ง ภาระรับผิดชอบต่อสาธารณะ

กลไกที่สร้างให้เกิดภาระรับผิดชอบ มีดังนี้

- 1) การกำหนดให้มีการจัดทำรายงานต่อสาธารณะเป็นระยะๆ เช่น รายงานประจำปี
- 2) การเผยแพร่นโยบาย กระบวนการ และการตัดสินใจ ที่เป็นลายลักษณ์อักษร
- 3) การจัดให้มีกลไกทางกฎหมายในการอุทธรณ์ผลการตัดสินใจขององค์กรควบคุมยา
- 4) การจัดให้มีกระบวนการร้องทุกข์ต่อกระทำขององค์กรควบคุมยาและเจ้าหน้าที่แต่ละคน
- 5) เกณฑ์จริยธรรมของเจ้าหน้าที่ในองค์กรควบคุมยา
- 6) เจ้าหน้าที่ระดับอาวุโสเข้าร่วมในการเปิดรับฟังความคิดเห็นของรัฐอย่างสม่ำเสมอ
- 7) จัดให้มีกลไกที่เป็นทางการในการปรึกษาผู้เชี่ยวชาญอิสระ

8) การเปิดรับฟังความคิดเห็นต่อนโยบายใหม่ คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่หรือตัวยาสำคัญชนิดใหม่ อย่างไรก็ตาม การรับฟังความคิดเห็นอาจต้องใช้เวลาและมีค่าใช้จ่ายสูง

9) การสร้างเว็บไซต์ในการเผยแพร่ข้อมูลข่าวสารขององค์กรควบคุมยา รวมทั้งกิจกรรมและผลการปฏิบัติงาน

องค์กรควบคุมยาควรเลือกกลไกข้างต้นมาปฏิบัติให้เหมาะสมกับสถานการณ์โดยการประกาศเป็นลายลักษณ์อักษร แต่ไม่จำเป็นต้องนำกลไกทุกข้อมาปฏิบัติ

แม้การประเมินองค์กรควบคุมยาด้านผลกระทบต่อสาธารณสุขจะมีความสำคัญ แต่ในปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การประเมิน การประเมินผลจึงใช้สถิติในการประเมินผลการปฏิบัติงานแทน โดยอาจวัดจากเกณฑ์ต่อไปนี้

- 1) การกำหนดระยะเวลาในการปฏิบัติงานต่างๆ เช่น ระยะเวลาในการพิจารณาคำขอต่างๆ
- 2) ข้อกำหนดเอกสารและข้อมูลในการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาซึ่งต้องเพียงพอที่จะเชื่อมั่นได้ว่ายามีคุณภาพ ประสิทธิภาพและปลอดภัยตลอดช่วงอายุของผลิตภัณฑ์ยา
- 3) ข้อกำหนดด้านข้อมูลยาที่เป็นลายลักษณ์อักษรซึ่งเผยแพร่โดยองค์กรควบคุมยาควบคู่กับการอนุมัติทะเบียนตำรับยา มีความเพียงพอในการส่งเสริมให้มีการใช้ยาอย่างสมเหตุผล
- 4) ข้อกำหนดในการตรวจสอบสถานที่ผลิตในประเทศอย่างน้อยทุกสองปี ส่วนสถานที่ผลิตที่มีรายงานว่ามีมาตรฐานไม่ดีตามเกณฑ์ GMP ให้ตรวจถี่ขึ้น เช่นตรวจซ้ำภายในหกอาทิตย์
- 5) ข้อกำหนดระยะเวลาในการตรวจวิเคราะห์คุณภาพยาของห้องปฏิบัติการ เช่นภายในสองอาทิตย์หลังได้รับตัวอย่างยา
- 6) ข้อกำหนดให้มีการตรวจสอบอย่างเหมาะสมต่อเรื่องร้องทุกข์/ร้องเรียนเกี่ยวกับปัญหาคูณภาพ ประสิทธิภาพหรือความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยา และมีกำหนดระยะเวลาที่เหมาะสมในการจัดทำรายงานผลการตรวจสอบ
- 7) ข้อกำหนดเป้าหมายจำนวนเรื่องร้องทุกข์ต่อการปฏิบัติงานขององค์กรควบคุมยาในแต่ละปี ให้ไม่เกินจำนวนที่ยอมรับได้

เป้าหมายการปฏิบัติงานที่เหมาะสมจะต้องสมเหตุผลและมีความเป็นไปได้ที่จะบรรลุผลสัมฤทธิ์เมื่อพิจารณาตามทรัพยากรที่มีอยู่ เป้าหมายควรสอดคล้องกับวิสัยทัศน์ พันธกิจและอำนาจหน้าที่ขององค์กรควบคุมยา ข้อกำหนดระยะเวลาไม่ควรนานเกินไป แต่ควรสอดคล้องกับระยะเวลาที่จำเป็นในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาให้มีคุณภาพ ประสิทธิภาพและปลอดภัยตามทรัพยากรที่มีอยู่

หลังจากการอนุมัติทะเบียนตำรับยา บางประเทศจะมีการประเมินคุณค่าและความเหมาะสมของผลิตภัณฑ์ยานั้นในการเบิกจ่ายค่ายา เรียกว่า การประเมินด้านเภสัชเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข หรือการประเมินการเบิกจ่ายค่ายา ผลการประเมินจะเป็นข้อมูลให้กับผู้ใช้จ่ายเกี่ยวกับคุณค่าของยานั้น ซึ่งเป็นข้อมูลที่เสริมกันกับการประเมินทะเบียนตำรับยาขององค์กรควบคุมยา ในประเทศที่ไม่มีการ

ประเมินดังกล่าว องค์การควบคุมยาควรพิจารณาว่าควรรวมการประเมินคุณค่าไว้ในงานการประเมินของตน หรือใช้ผลการประเมินของประเทศอ้างอิง หรือให้เป็นหน้าที่ของผู้สั่งใช้ยาในการพิจารณาคัดสินใจเลือกยาที่ผ่านการอนุมัติทะเบียนตำรับยา

ความโปร่งใส (transparency)

ความโปร่งใสหมายถึง (1) นโยบายและกระบวนการที่มีการพิมพ์เผยแพร่เป็นลายลักษณ์อักษร และ (2) การให้เหตุผลในการตัดสินใจแก่ภาคส่วนที่เกี่ยวข้อง เช่น ในจดหมายแจ้งไม่รับคำขอควรระบุเหตุผล

องค์การควบคุมยาควรมีนโยบายความโปร่งใสเพราะเป็นการบริหารจัดการที่ทำได้ง่าย มีประสิทธิภาพสูง และเอื้อต่อคุณภาพในระบบงานการควบคุมยา ในหลายประเทศยังพิจารณาด้วยว่าประชาชนและผู้ประกอบวิชาชีพต่างก็มีสิทธิในฐานะผู้บริโภคที่จะได้รับข้อมูลที่เหมาะสมและถูกต้องของยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับในประเทศ

ในบางกรณีอาจจำเป็นต้องจำกัดการเผยแพร่เอกสารบางฉบับเช่น เอกสารเชิงนโยบายที่อยู่ระหว่างการพัฒนา การเผยแพร่เอกสารดังกล่าวควรกระทำเมื่อเนื้อหาของเอกสารมีการพัฒนาจนสมบูรณ์ใกล้ขั้นสุดท้าย โดยควรเผยแพร่แก่เจ้าหน้าที่ในองค์การควบคุมยา อุตสาหกรรมยา รัฐสภาและสาธารณชนทั่วไป

โดยทั่วไปการดำเนินนโยบายความโปร่งใสมักเกี่ยวข้องกับการพิมพ์เผยแพร่เอกสารสำคัญดังต่อไปนี้

- 1) กฎหมาย นโยบาย แนวทาง แบบฟอร์มคำขอ มาตรฐานการปฏิบัติงาน (standard operating procedure) การตัดสินใจ เป็นต้น
- 2) ข้อกำหนดข้อมูลที่ใช้ขึ้นทะเบียนตำรับยา และรูปแบบมาตรฐานในการประเมินและจัดทำรายงาน
- 3) เหตุผลในการตัดสินใจเกี่ยวกับการควบคุมยาทั้งในปัจจุบันและที่ผ่านมา
- 4) บทบัญญัติ/ข้อกำหนด (provision) ในการอุทธรณ์ (appeal) และร้องทุกข์ (complaint) ของผู้มีส่วนได้เสีย
- 5) ผลการปฏิบัติงานขององค์การควบคุมยา ที่ประเมินตามตัวชี้วัดที่ได้กำหนดไว้ล่วงหน้า
- 6) กระบวนการในการแต่งตั้งเจ้าหน้าที่ รวมถึงการประชาสัมพันธ์ตำแหน่งที่ว่างต่อสาธารณะและเกณฑ์ในการแต่งตั้งเจ้าหน้าที่
- 7) สถิติที่เกี่ยวข้องกับการปฏิบัติหน้าที่และอื่นๆ โดยทั่วไปควรมีสถิติดังต่อไปนี้
 - จำนวนคำขอที่อยู่ระหว่างกระบวนการแยกตามประเภท
 - ระยะเวลาที่ใช้ในการพิจารณาคำขอแต่ละประเภท

- จำนวนตัวอย่างที่ทดสอบและจำนวนตัวอย่างที่ไม่ผ่านข้อกำหนด พร้อมระบุเหตุผล
- จำนวนครั้งและประเภทการตรวจสถานที่ (เช่น GMP, GLP) ทั้งในและต่างประเทศ
- จำนวนรายงานอาการไม่พึงประสงค์แยกตามประเภท
- รายละเอียดกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผลและการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยา (drug utilization study)

ความเที่ยงธรรม (equity)

หลักสำคัญในการดำเนินการกิจการสาธารณะคือการให้ความเป็นธรรมและเท่าเทียมกันของบุคคลและองค์กรทุกส่วนฝ่าย ชำราชการไม่ควรเลือกปฏิบัติ หากรัฐบาลได้ออกกฎหมายที่ปฏิบัติต่อบริษัทในและต่างประเทศแตกต่างกัน ชำราชการก็ต้องถือปฏิบัติตามนั้น เนื่องจากประเด็นกฎหมายดังกล่าวได้ผ่านกระบวนการโต้แย้งและตัดสินใจโดยสาธารณะมาก่อนแล้ว แต่ชำราชการไม่ควรปฏิบัติกับบุคคลและบริษัทแตกต่างกันเพิ่มเติมไปจากที่กฎหมายกำหนด

การอุทธรณ์ (appeal) และร้องทุกข์ (complaint)

กฎหมายควรบัญญัติกระบวนการอุทธรณ์ไว้ และควรกำหนดรายละเอียดการดำเนินการกระบวนการไว้ในแนวทางสำหรับผู้ยื่นคำขอและเผยแพร่ในเว็บไซต์ นอกจากนั้น กลไกการอุทธรณ์/ร้องทุกข์อย่างไม่เป็นทางการก็สามารถกระทำได้และควรระบุไว้ในเอกสารนโยบาย กลไกดังกล่าวนี้โดยทั่วไปเกิดผลดีและช่วยให้ไม่ต้องมีการดำเนินการตามกระบวนการของกฎหมาย หากจำเป็นอาจจัดให้มีการประชุมเพื่อชี้แจงประเด็นปัญหาก่อนที่จะมีการอุทธรณ์เป็นทางการ ในบางกรณีการไกล่เกลี่ยโดยมืออาชีพอาจช่วยหลีกเลี่ยงกระบวนการในทางกฎหมาย

3. สถานการณ์และปัญหาการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย

การขึ้นทะเบียนตำรับยาและการทบทวนทะเบียนตำรับยาเป็นระบบสำคัญของประเทศเพื่อให้มั่นใจว่าผู้บริโภคจะได้รับยาที่มีประสิทธิผล ปลอดภัย และได้คุณภาพมาตรฐาน ประเทศไทยมีประสบการณ์ในการขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นเวลายาวนาน นับตั้งแต่ปี พ.ศ. 2493 ได้เริ่มมีพระราชบัญญัติการขายยาเพื่อควบคุมการขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นครั้งแรก จนถึง พ.ศ. 2552 ได้มีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญหลายครั้ง โดยมีการพัฒนาในช่วงเวลาต่างๆ เป็นลำดับ อาทิ การจัดให้มีระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ การจัดระบบการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ การขึ้นทะเบียนตำรับ

ยาสามัญใหม่ที่ต้องศึกษาชีวสมมูลของยา และการดำเนินการตามข้อตกลงอาเซียน (ASEAN Harmonization) ด้านการขึ้นทะเบียนตำรับยา เป็นต้น

อย่างไรก็ตาม พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 ได้มีการแก้ไขเพิ่มเติมโดย พ.ร.บ.ยา (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2522 กำหนดให้ทะเบียนตำรับยามีอายุใช้ได้ตลอดเวลาที่ใบอนุญาตยายังมีผลบังคับใช้ตามกฎหมาย ส่งผลให้ทะเบียนตำรับยาที่รับขึ้นทะเบียนตามพระราชบัญญัติยา ตั้งแต่ปี 2526 เป็นทะเบียนที่ยังคงอยู่ตลอดที่ใบอนุญาตผลิต/นำเข้าหรือส่งยาฯ ยังไม่หมดอายุ การรับขึ้นทะเบียนตำรับยาด้วยเกณฑ์การพิจารณาและหลักฐานในอดีต จึงอาจไม่เพียงพอเมื่อพิจารณาตามเกณฑ์สากลและความก้าวหน้าขององค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์ด้านยาและการแพทย์ในปัจจุบัน ขณะที่ทะเบียนตำรับยาจำนวนมากที่ยังไม่ได้รับการทบทวนตามเกณฑ์ปัจจุบัน ส่งผลให้มียาดังกล่าวคงอยู่ในท้องตลาดอยู่จำนวนหนึ่งซึ่งอาจส่งผลความเชื่อมั่นในคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ตัวอย่างของรายงานปัญหาที่สำคัญเช่น ความไม่เหมาะสมของสูตรตำรับยาโดยเฉพาะยาสูตรผสมหรือยาที่ทราบแน่ชัดว่ามีอันตรายหรือไม่มีประสิทธิผล ความแรงหรือรูปแบบของยาไม่เหมาะสม ขนาดการใช้ยาไม่เหมาะสม ขอบ่งใช้ไม่เหมาะสม ปัญหาความไม่คงสภาพของยา ปัญหาการละลาย การปนเปื้อนของยาสำหรับรูป เป็นต้น⁽¹³⁾

การดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาได้มีความพยายามในหลายรูปแบบ ทั้งการทบทวนเมื่อต่ออายุใบสำคัญ การทบทวนอย่างเป็นระบบ และการทบทวนตำรับยาเข้าทั้งระบบโดยการสนับสนุนการทบทวนข้อมูลทางวิชาการจากภาคมหาวิทยาลัย อย่างไรก็ตาม การทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ผ่านมายังไม่ประสบความสำเร็จเท่าที่ควร และส่วนใหญ่มุ่งการทบทวนด้านความปลอดภัยเป็นสำคัญ จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีผู้เสนอแนวทางในการทบทวนทะเบียนตำรับยาไว้หลายฉบับสรุปได้ดังนี้

ในการประชุมสัมมนาเรื่องการปฏิรูประบบทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยเมื่อวันที่ 29 ธันวาคม 2537 ที่ประชุมเสนอให้ทบทวนทะเบียนตำรับยาให้ครบทุกกลุ่มยา ไปพร้อมกัน โดยแต่งตั้งคณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาตามจำนวนกลุ่มยา แล้วแยกกันพิจารณาแยกเป็นตำรับยาแต่ละกลุ่ม และเพื่อแก้ไขปัญหาการขาดแคลนกำลังคนควรเชิญคณาจารย์จากคณะเภสัชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์และสถาบันต่างๆ เข้ามารับผิดชอบในคณะกรรมการฯ ส่วนการจัดองค์กรใหม่หรือสถาบันพิเศษนั้นควรศึกษาความเป็นไปได้ในระยะยาวต่อไป สำหรับเกณฑ์การประเมินควรกำหนดให้ภาระพิสูจน์ประสิทธิผลของยาเป็นของผู้ผลิต และใช้เกณฑ์การประเมินเช่นเดียวกับการคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติและการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ โดยเน้นประเมินด้านความปลอดภัย สรรพคุณและประสิทธิผล ราคา รูปแบบยา ความคงตัว ชีวสมมูล การบรรจุและฉลากยา การดำเนินการดังกล่าวควรมีการจัดทำแผนในเชิงรุกที่ชัดเจนทั้งมาตรการทางกฎหมายและมาตรการสังคม มีการจัดลำดับความสำคัญ และควรศึกษาวิจัยเพื่อวิเคราะห์ปัญหา กลวิธีและมาตรการในการ

ดำเนินการแล้วเสนอแผนการทบทวนทะเบียนตำรับยาโดยละเอียด ทั้งโครงสร้างองค์กร ขอบเขต ระยะเวลาดำเนินการ วิธีดำเนินการ เป็นต้น⁽³⁾

ปราณี ธนสิทธิ์⁽⁴⁾ เสนอให้พัฒนาระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาเริ่มต้นที่หน่วยงานที่รับผิดชอบโดยตรง ในการตระหนักถึงความสำคัญและเร่งประเมินซ้ำตำรับยาที่มีอยู่ทั้งหมดให้เสร็จสิ้นโดยเร็ว การดำเนินการทุกขั้นตอน ต้องมีความโปร่งใส ตรวจสอบได้ โดยสาธารณชน และผู้ที่เกี่ยวข้องทุกฝ่ายมีสิทธิที่จะขอทราบข้อมูล ความคืบหน้า ผลการพิจารณาและเหตุผล สำหรับขั้นตอนการดำเนินการนั้นมีข้อเสนอดังนี้

1) ให้มีการจัดประชุมอย่างเป็นทางการระหว่างสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา องค์กรคุ้มครองผู้บริโภค สมาคม/สภาวิชาชีพ นักวิชาการและผู้ประกอบธุรกิจ เพื่อให้ได้ข้อตกลงร่วมกันในรายละเอียดของการดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยา อาทิ ขั้นตอนการดำเนินการ ชนิดของข้อมูลที่จะพิจารณา ผู้ที่รับภาระรวบรวมข้อมูล หลักเกณฑ์การพิจารณา และมาตรการต่อทะเบียนตำรับยาที่ผ่านการประเมินซ้ำแล้ว

2) สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาควรแสวงความร่วมมือจากสถาบันการศึกษา สถาบันการวิจัยและสมาคมวิชาชีพในการพิจารณาทบทวนยา

3) เปิดโอกาสให้บุคลากรทางสาธารณสุขโดยทั่วไปแสดงความคิดเห็น ในกรณีที่ผู้ประกอบธุรกิจไม่เห็นด้วยกับผลการพิจารณาในขั้นต้นก็สามารถอุทธรณ์พร้อมกับเอกสารสนับสนุนได้ โดยกำหนดระยะเวลาไว้อย่างแน่ชัด

4) จัดให้มีการพัฒนากิจกรรมที่เกี่ยวข้องเนื่องกับการทบทวนทะเบียนตำรับยา เช่น กระบวนการในระบบการเฝ้าระวังอันตรายจากการใช้ยาและคุณภาพยา ปรับปรุงการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลข่าวสารของประเทศอย่างจริงจัง สนับสนุนการวิจัยที่สามารถนำผลมาใช้ทบทวนทะเบียน ปรับปรุงกฎหมายในกรณีที่มีความจำเป็น

5) สนับสนุนการดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาในกรอบความร่วมมือทางวิชาการในกลุ่มประเทศอาเซียน

6) จัดทำแผนปฏิบัติการด้านยาตามนโยบายแห่งชาติด้านยา ให้บรรจุกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการทบทวนทะเบียนตำรับยาไว้อย่างชัดเจน

ในปี 2543 กลุ่มศึกษาปัญหาฯ ได้มีหนังสือลงวันที่ 12 ธันวาคม 2543 ถึงปลัดกระทรวงสาธารณสุข ประธานคณะกรรมการยา เสนอแนวทางการพัฒนาระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยา โดยให้มีการแก้ไขกฎหมายให้ทะเบียนยามีอายุไม่เกิน 5 ปี เพื่อเอื้อโอกาสต่อการประเมินตำรับยาอย่างต่อเนื่อง ทบทวนเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยา และทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งหมดอย่างเป็นระบบ

ในปี 2545 คณะกรรมการโครงการศึกษาวิเคราะห์ระบบยาของประเทศไทยซึ่งแต่งตั้งโดยกระทรวงสาธารณสุข ได้มีข้อเสนอแนะต่อการทบทวนทะเบียนตำรับยาในทำนองเดียวกับที่ผ่านมา

กล่าวคือ ควรมีการแก้ไขกฎหมาย ออกระเบียบหรือกฎกระทรวงเกี่ยวกับเรื่องนี้ มีแผนงานและการจัดสรรงบประมาณ รวมทั้งกำลังคนอย่างชัดเจน โดยใช้มาตรการเชิงรุกและกระตุ้นให้ประชาชนตื่นตัว ควรส่งเสริมการมีส่วนร่วมของประชาชนและองค์กรพัฒนาเอกชนในการใช้มาตรการทางสังคมในการคุ้มครองผู้บริโภคด้านยา สำหรับกลไกในการทบทวนทะเบียนตำรับยามี 3 ทางเลือกคือ การแต่งตั้งคณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพิ่มขึ้นหลายคณะ โดยจำแนกตามประเภทของกลุ่มยาที่จะทบทวน หรือ การแต่งตั้งคณะทำงานชุดต่างๆ โดยจำแนกตามประเภทของกลุ่มยา หรือ การตั้งองค์กรหรือสถาบันวิชาการที่รับผิดชอบงานด้านนี้โดยตรง การแต่งตั้งคณะกรรมการหลายคณะเป็นทางเลือกที่ดี เนื่องจากเป็นรูปแบบที่ดำเนินการอยู่แล้วในประเทศอื่น เช่น สหรัฐอเมริกามีคณะกรรมการ 30 ชุดประกอบด้วยผู้เชี่ยวชาญ 200 คน หรืออาจเป็นองค์กรอิสระในการดำเนินงานและประสานงานให้เกิดการทบทวนทะเบียนตำรับยาอย่างเป็นระบบ⁽¹³⁾

จากข้อมูลข้างต้นสรุปได้ว่า การที่กฎหมายกำหนดให้ทะเบียนตำรับยาอายุใช้ได้ตลอดเวลาที่ใบอนุญาตยายังมีผลบังคับใช้ตามกฎหมาย ขณะที่หลักของการควบคุมยาให้มั่นใจได้ว่าประโยชน์เหนือความเสี่ยงนั้น ขึ้นกับความก้าวหน้าขององค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับยาและโรคหรือข้อบ่งใช้ของยาที่เปลี่ยนแปลงไป รัฐจึงจำเป็นต้องมีการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบ โดยจัดให้ผู้รับอนุญาตแสดงหลักฐานด้านประสิทธิผล ความปลอดภัยและคุณภาพมาตรฐานของยา ตามองค์ความรู้ที่พัฒนาไปในปัจจุบัน เพื่อทำการประเมินซ้ำว่ายามีหลักฐานที่น่าเชื่อถือสนับสนุนอย่างเพียงพอว่า การใช้ยาตามสรรพคุณที่ขึ้นทะเบียนไว้มีประโยชน์เหนือความเสี่ยงจากการใช้ยา จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนารูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่เหมาะสมกับประเทศไทย การพัฒนาระบบดังกล่าวมีความซับซ้อนทั้งทางด้านนโยบาย วิชาการและการบริหาร โดยการประเมินองค์ประกอบสำคัญของการควบคุมยาและหลักปฏิบัติที่ดีด้านกฎระเบียบ

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการศึกษา

ภาพรวมของการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงปฏิบัติการ (action research) ซึ่งเน้นการรับรองโดยคณะกรรมการหรือคณะกรรมการตามกฎหมาย หรือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแล้วแต่กรณี โดยการศึกษาเชิงคุณภาพ (qualitative research) เฉพาะยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ มีระยะเวลาการวิจัยตั้งแต่เดือนกันยายน 2551 ถึงธันวาคม 2554 รวม 3 ปี 4 เดือน จากกรอบแนวคิดตามรูปที่ 1-1 ผู้วิจัยได้แบ่งการศึกษานี้ออกเป็น 2 ส่วน ดังนี้

1. การพัฒนารูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยา (Model development)
2. การกำหนดรายละเอียดในรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อนำสู่การปฏิบัติ

(Model refinement for implementation)

โดยมีภาพรวมของการศึกษาตามรูปที่ 3-1

ภาพรวมการศึกษา

ขั้นตอนการศึกษา	ส่วนที่ 1		ส่วนที่ 2	
	การพัฒนารูปแบบทบทวนทะเบียนตำรับยา (Model development)		การกำหนดรายละเอียดในรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อนำสู่การปฏิบัติ (Model refinement for implementation)	
ระเบียบวิธีและขั้นตอนการวิจัย	Situation analysis, Gap analysis, การวิจัยเอกสาร	1. วิเคราะห์องค์ประกอบหลักในการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่มีประสิทธิภาพจาก Focus group - องค์ประกอบหลักของการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ประสบความสำเร็จของสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร และ ญี่ปุ่น - องค์ประกอบในการควบคุมยาที่มีประสิทธิภาพของ WHO	1. การศึกษาเฉพาะกรณีตำรับยาชีววัตถุ - ศึกษาวิเคราะห์สถานการณ์และความแตกต่างของแนวทางการประเมินทะเบียนตำรับยาชีววัตถุในประเทศไทยกับแนวทางสากล และกรณีศึกษาทะเบียนตำรับยา Epoetin และ IVIg - วิเคราะห์ประเด็นสำคัญในการประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin และยา IVIg ที่ผ่านมาและเสนอ แนวทางการพัฒนาการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา ชีววัตถุ - พัฒนาองค์ประกอบด้านกระบวนการและเทคนิคของการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุในประเทศไทย	Case Study
		2. วิเคราะห์สถานการณ์ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย - สถานการณ์พัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาตั้งแต่อดีตถึง พ.ศ. 2553 - สภาพปัญหาของทะเบียนตำรับยาและความสูญเสียทางเศรษฐกิจของรัฐบาลจากการขึ้นทะเบียนตำรับยา - ความแตกต่างของสถานการณ์ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย ตามองค์ประกอบหลักและแนวทางพัฒนา	2. การศึกษาเฉพาะกรณีตำรับยาเคมี - วิเคราะห์โอกาสในการปรับปรุงและความเป็นไปได้ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพสู่การปฏิบัติทั้งในระยะสั้นและระยะยาว - ศึกษาสถานการณ์และวิเคราะห์ความแตกต่างของแนวทางการประเมินทะเบียนตำรับยาสามัญเทียบกับแนวทางสากล ได้แก่แนวทางอาเซียนและองค์การอนามัยโลก โดยใช้อยาแอสไพรินและยาไรแฟมพิซินเป็นกรณีศึกษา	Case Study
	Focus group	3. เสนอรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยา 4. เสนอนโยบายการทบทวนทะเบียนตำรับยาและขั้นตอนการทบทวนทะเบียนตำรับยา รวมทั้ง เกณฑ์จริยธรรมและการแสดงการมีส่วนได้เสีย 5.เสนอให้มีการแก้ไขกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการทบทวนทะเบียนตำรับยาและการขึ้นทะเบียนตำรับยา	3. การพัฒนาแนวทางทางวิชาการที่สำคัญในการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อนำสู่การปฏิบัติ - ด้านกระบวนการ - ด้านวิชาการ	Focus group

รูปที่ 3-1 ภาพรวมของการศึกษา

รายละเอียดขั้นตอนการศึกษามีดังนี้

ส่วนที่ 1 การพัฒนารูปแบบทบทวนทะเบียนตำรับยา (Model development)

1. วิเคราะห์องค์ประกอบหลักในการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่มีประสิทธิภาพ

1.1 วิเคราะห์องค์ประกอบหลักของการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ประสบความสำเร็จจากสถานการณ์การทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร และญี่ปุ่น โดยสืบค้นและรวบรวมข้อมูลอย่างเป็นระบบ ได้แก่ รายงานการวิจัย หนังสือ คู่มือ เอกสารวิชาการ แล้วทำการวิเคราะห์เชิงเนื้อหา (content analysis) เพื่อเสนอองค์ประกอบหลัก

1.2 วิเคราะห์องค์ประกอบในการควบคุมยาที่มีประสิทธิภาพขององค์การอนามัยโลกเพื่อเสนอองค์ประกอบหลักของการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่มีประสิทธิภาพ แล้วนำองค์ประกอบหลักในข้อ 1.1 มารวมเข้าด้วยกัน (consolidation) เพื่อให้ได้องค์ประกอบที่สมบูรณ์มากขึ้น

2. วิเคราะห์สถานการณ์ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย

2.1 วิเคราะห์สถานการณ์การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา โดยสืบค้นและรวบรวมข้อมูลอย่างเป็นระบบแบบย้อนกลับตั้งแต่อดีตถึง พ.ศ. 2553 ได้แก่ รายงานการวิจัย หนังสือ คู่มือ เอกสารวิชาการ แล้วทำการวิเคราะห์เชิงเนื้อหา (content analysis) ตามองค์ประกอบของระบบการควบคุมยา

2.2 วิเคราะห์สภาพปัญหาของทะเบียนตำรับยา

2.2.1 สภาพปัญหาของทะเบียนตำรับยาโดยการสำรวจและวิจัยเอกสาร มีขั้นตอนดังนี้

(1) จัดทำหลักเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาโดยคณะทำงานจัดทำกระบวนการและลำดับความเร่งด่วนของการทบทวนทะเบียนตำรับยา ภายใต้คณะกรรมการทบทวนฯ แล้วเสนอตามขั้นตอนให้มีการรับรองจากคณะกรรมการยา

(2) รวบรวมรายการยาที่ขึ้นทะเบียนไว้ในประเทศไทย ณ พ.ศ.2553 ระบุเป็นชื่อสามัญยาโดยแยกรูปแบบยา และแบ่งกลุ่มเรียงตามกลุ่มยาในระบบ ATC

(3) รวบรวมรายการยาที่มีการเพิกถอนทะเบียนตำรับยาหรือจำกัดการใช้ในต่างประเทศ โดยการทบทวนวรรณกรรม

(4) สรุปรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ เห็นควรพิจารณาทบทวนทะเบียนตำรับยาโดยพิจารณา ตามหลักเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่กำหนด

(5) รวบรวมผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาตามโครงการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจัดจ้างภาคมหาวิทยาลัยในช่วง พ.ศ. 2544-2547 แล้วนำมาวิเคราะห์เพื่อจัดทำรายการยาที่เป็นไปตามหลักเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่กำหนด

2.2.2 วิเคราะห์ความสูญเสียทางเศรษฐกิจของรัฐจากการขึ้นทะเบียนตำรับยาโดยรวมข้อมูลทะเบียนตำรับยาและมูลค่าการผลิตนำเข้า ในปี 2539-2542 และปี 2551 แยกตามปี แล้ววิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา

2.3 วิเคราะห์ความแตกต่างของสถานการณ์ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย ตามองค์ประกอบหลักที่ได้จากข้อ 1 โดยใช้เครื่องมือในการประเมินระบบการควบคุมยาขององค์การอนามัยโลก^(2,7) มาประยุกต์ใช้แล้ววิเคราะห์ข้อเสนอแนะทางการพัฒนา

1) เสนอรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยา แล้วนำมาตรวจสอบความน่าเชื่อถือถือในการวิเคราะห์ข้อมูลโดยการประชุม focus group 1 ครั้ง (ผู้อำนวยการสำนักยา ผู้เชี่ยวชาญในระบบยาจากภาคมหาวิทยาลัยและกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เจ้าหน้าที่ผู้รับผิดชอบงานทบทวนทะเบียนตำรับยารวม 10 คน) จากนั้นเสนอต่อคณะกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์และคณะกรรมการยา เพื่อให้การรับรอง รวมทั้ง การประชุมเชิงปฏิบัติการผู้เชี่ยวชาญในวงกว้าง

2) เสนอนโยบายการทบทวนทะเบียนตำรับยาและขั้นตอนการทบทวนทะเบียนตำรับยารวมทั้ง เกณฑ์จริยธรรมและการแสดงการมีส่วนได้ส่วนเสีย โดยการทบทวนวรรณกรรมและจัดประชุมกลุ่ม (focus group) ผู้เชี่ยวชาญระบบยา แล้วเสนอต่อคณะกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์และคณะกรรมการยา เพื่อให้การรับรอง รวมทั้ง การประชุมเชิงปฏิบัติการผู้เชี่ยวชาญในวงกว้าง จากนั้นนำไปเผยแพร่สู่สาธารณะ

3) เสนอให้มีการแก้ไขกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการทบทวนทะเบียนตำรับยาและการขึ้นทะเบียนตำรับยา

ส่วนที่ 2 การกำหนดรายละเอียดของรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อนำสู่การปฏิบัติ (Model refinement for implementation)

กำหนดรายละเอียดในรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาเฉพาะด้านวิชาการ (technical element) โดยศึกษาเฉพาะกรณี (case study) แยกกันระหว่างยาชีววัตถุและยาเคมี รวมทั้ง การพัฒนาแนวทางทางวิชาการที่สำคัญและการจัดลำดับความสำคัญในการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อให้สามารถนำสู่การปฏิบัติได้จริงในปัจจุบันและอนาคต ดังนี้

1. รายละเอียดรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ

1.1 ศึกษาสถานการณ์การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุของประเทศไทย โดยการวิจัยเอกสาร โดยนำผลจากการศึกษาส่วนที่ 1 มาใช้

1.2 ศึกษาวิเคราะห์ความแตกต่างของแนวทางการประเมินทะเบียนตำรับยาชีววัตถุในประเทศไทยกับแนวทางสากลโดยทบทวนวรรณกรรมและเอกสารที่เกี่ยวข้อง โดยใช้ยา epoetin และ

ยาอิมมูโนโกลบูลินชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous immunoglobulin : IVIg) เป็นกรณีศึกษา ซึ่งเป็นตัวแทนของยาชีววัตถุ (ประเทศไทยเรียก “ยาชีววัตถุใหม่”) และยาชีววัตถุคล้ายคลึง ตามลำดับ

1.3 เปรียบเทียบความแตกต่างในการประเมินทะเบียนตำรับยากับแนวทางสากลด้านคุณภาพ พรีคลินิก และคลินิก โดยสุ่มตัวอย่างทะเบียนตำรับยา epoetin alfa และยา IVIg อย่างละ 5 ตำรับโดยเลือกยาที่เป็นเจ้าของนวัตกรรม ยาที่มีเลขทะเบียนตำรับยาเก่าที่สุดและใหม่ที่สุด ยาที่นำเข้าจากเอเชีย และยาที่มีมูลค่านำเข้าสูง ส่วนรายงานการศึกษาทางคลินิกได้ศึกษาในทะเบียนตำรับยา epoetin และ IVIg ทุกตำรับ (ณ ปี พ.ศ. 2552) โดยใช้ Jadad score ในการเปรียบเทียบคุณภาพของเอกสารงานวิจัยของยา epoetin สำหรับยา IVIg ใช้แนวทางเฉพาะของ EMA

1.4 วิเคราะห์ประเด็นสำคัญในการประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin และยา IVIg ที่ผ่านมา และเสนอ แนวทางการพัฒนาการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin ยา IVIg ยาชีววัตถุคล้ายคลึง และผลิตภัณฑ์ที่ได้จากพลาสมาของมนุษย์ สำหรับยา epoetin ได้นำมาเสนอเป็นมาตรการในการทบทวนทะเบียนตำรับยาแล้วเสนอคณะกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์และคณะกรรมการยาเพื่อให้การรับรองและออกเป็นกฎหมายต่อไป

1.5 พัฒนาองค์ประกอบด้านกระบวนการและเทคนิคของการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุในประเทศไทย โดยใช้ยา epoetin และยา IVIg เป็นกรณีศึกษา โดยการประชุมระดมสมองและทบทวนวรรณกรรม รวมทั้งการทบทวนวรรณกรรมของยาวัคซีนประกอบการวิเคราะห์ด้วย

2. รายละเอียดรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาเคมี

2.1 ศึกษาสถานการณ์การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาเคมีของประเทศไทย โดยการวิจัยเอกสาร โดยนำผลจากการศึกษาส่วนที่ 1 มาใช้ รวมทั้ง ศึกษาวิเคราะห์ความแตกต่างของข้อกำหนดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญในประเทศไทยด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยก่อนและหลังข้อตกลงอาเซียน โดยทบทวนวรรณกรรมและเอกสารที่เกี่ยวข้อง

2.2 ศึกษาวิเคราะห์ความแตกต่างของแนวทางการประเมินทะเบียนตำรับสามัญเทียบกับแนวทางสากล ได้แก่แนวทางอาเซียนและองค์การอนามัยโลก⁽⁶⁾ (Gap Analysis) เพื่อเสนอแนวทางการพัฒนาในภาพรวม โดยสุ่มทะเบียนตำรับยาสองชนิดแบบเฉพาะเจาะจง ที่มีจำนวนทะเบียนค่อนข้างมาก และมีความสำคัญต่อปัญหาสาธารณสุขของไทย คือทะเบียนตำรับยาแอสไพรินและไพรฟเมพิซินทุกตำรับ เพื่อใช้เป็นกรณีศึกษา โดยการวิจัยเอกสารและการสนทนากลุ่ม (focus group)

2.3 วิเคราะห์โอกาสในการปรับปรุงและความเป็นไปได้ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพสู่การปฏิบัติทั้งในระยะสั้นและระยะยาว โดยการวิจัยเอกสารและการสนทนากลุ่ม (focus group)

3. การพัฒนาแนวทางทางวิชาการที่สำคัญในการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อนำสู่การปฏิบัติ โดยได้ดำเนินการจัดทำแนวทางทั้งด้านกระบวนการและด้านวิชาการ ดังนี้

ด้านกระบวนการ

3.1 การจัดทำกรอบรายการและจัดลำดับความสำคัญในการทบทวนทะเบียนตำรับยา

3.2 การศึกษาแนวทางพัฒนาระบบความโปร่งใสในกระบวนการทบทวนและขึ้นทะเบียนตำรับยา

ด้านวิชาการ

3.3 การจัดทำหลักการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยา

3.4 การจัดทำมาตรฐานในการแสดงข้อบ่งใช้ของยา แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน รวมทั้งแนวทางการแสดงหลักฐานทางวิชาการในการพิจารณาอนุญาตข้อบ่งใช้ของยา

3.5 การจัดทำแนวทางทั่วไปในการทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงและแนวทางเฉพาะในการทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin

3.6 การทบทวนตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ

บทที่ 4

ผลการศึกษา

การศึกษาส่วนที่ 1 การพัฒนารูปแบบทบทวนทะเบียนตำรับยา (Model development)

1. องค์ประกอบหลักในการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่มีประสิทธิภาพ

1.1 องค์ประกอบหลักของการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ประสบความสำเร็จจากสถานการณ์ของประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร และญี่ปุ่น

จากการทบทวนวรรณกรรมในชุดโครงการวิจัยที่ 1 (ภาคผนวก 1) การทบทวนทะเบียนตำรับยาในต่างประเทศมีความซับซ้อน ยุ่งยาก ทั้งด้านนโยบาย วิชาการ ข้อกฎหมาย ต้องใช้เวลาและทรัพยากรเป็นจำนวนมาก สรุปประสบการณ์และรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร และญี่ปุ่น ได้ดังนี้

◆ ประสบการณ์และรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศสหรัฐอเมริกา

สหรัฐอเมริกา (US) ดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบ โดยแบ่งเป็น 2 โครงการคือ โครงการตรวจสอบประสิทธิภาพของยา (Drug Efficacy Study Implementation Program, DESI) และโครงการทบทวนยาที่จำหน่ายโดยไม่ต้องใช้ใบสั่งแพทย์ (OTC Drug Review Program) รายละเอียดดังตารางที่ 4-1

ตารางที่ 4-1 การดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบของสหรัฐอเมริกา

ระยะ	DESI Program	OTC Drug Review Program
กฎหมาย DESI & OTC	- พ.ศ. 2449 Pure Food and Drug Act of 1906 เป็นกฎหมายยาฉบับแรก ควบคุมความแรงของตัวยาและความบริสุทธิ์^(14,15) - พ.ศ. 2481 Federal Food, Drug, and Cosmetic Act 1938 เริ่มควบคุมความปลอดภัยของยา โดยการขึ้นทะเบียนแบบยาใหม่ - พ.ศ. 2505 Drugs Amendments Act of 1962 (Kefauver-Harris Amendments) กำหนดให้ยาใหม่ต้องมีหลักฐานสนับสนุนประสิทธิภาพและปลอดภัย และมีผลย้อนหลังถึงยาที่อนุญาตตั้งแต่ พ.ศ. 2481	
การขึ้น ทะเบียน ตำรับยา	- พ.ศ. 2505 แก้กฎหมายให้ยาใหม่ต้องมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์เพียงพอ (substantial scientifically sound evidence) สนับสนุนว่ายามีประสิทธิภาพและปลอดภัย	

ระยะ	DESI Program	OTC Drug Review Program
DESI & OTC	- พ.ศ. 2527 เกิด Abbreviated New Drug Application ให้อยาสยามัณต้องทำ bioequivalence เทียบกับยาต้นแบบ	
การทบทวน ทะเบียน ตำรับยา	-พ.ศ.2505 เริ่มพบปัญหาสารทกริรูปที่ แขนง/ขา จากการใช้ยา thalidomide -พ.ศ.2505 แก้กฏหมายให้ยาที่อนุญาต ตั้งแต่ พ.ศ. 2481 เป็นต้นมาต้องมี หลักฐานว่าปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ ส่วนยาที่อนุญาตก่อน พ.ศ. 2481 ยังจำ หน่ายได้ต่อไป หากเป็นยาที่ยอมรับ โดยทั่วไปว่ามีความปลอดภัยและมี ประสิทธิภาพ (generally recognized as safe and effective)โดยไม่มี หลักฐานขัดแย้ง - พ.ศ. 2509 เริ่มโครงการ DESI ประเมิน ประสิทธิผลรายผลิตภัณฑ์ - ผลการทบทวนทะเบียนตำรับยา พ.ศ. 2509-2527 รวม 18 ปี สามารถทบทวน ยา 3,443 รายการ หรือ 16,000 ทะเบียน โดยเป็นทะเบียนยาที่ไม่มี ประสิทธิผล 40.4% มีประสิทธิผลทุก ข้อบ่งใช้ 12.2 % มีประสิทธิผลอย่าง น้อย 1 ข้อบ่งใช้ 47.4% หรือหาก พิจารณาจาก 3,443 รายการ พบว่า เป็นยาที่ไม่มีประสิทธิผล 1051 รายการ (30.53%) มีประสิทธิผล 2,225 รายการ (64.62%) และต้องพิจารณา ต่ออีก (Pending) 167 รายการ (4.85%)	-พ.ศ.2515 เริ่มทบทวนทะเบียนยา OTC พิจารณาเฉพาะตัวยาสำคัญ และแบ่งกลุ่ม ตามวัตถุประสงค์ในการนำไปใช้รักษา - ผลการทบทวนทะเบียนตำรับยา พ.ศ. 2515-2525 รวม 10 ปี คณะทำงานได้ ตีพิมพ์รายงาน 58 ฉบับ พร้อม monograph และข้อเสนอแนะ โดยมีตัวยา สำคัญที่ทบทวนรวม 722 ชนิด ตัวยามี มากกว่าหนึ่งข้อบ่งใช้ทำให้มีปริมาณมาก เป็น 1,454 รายการเมื่อแยกตามข้อบ่งใช้ ประมาณ 1 ใน 3 ของตัวยาทั้งหมดเป็นยา ที่ไม่มีประสิทธิภาพ และส่วนหนึ่งเป็น อันตรายร้ายแรง และถูกเพิกถอนออกจาก ท้องตลาด มียาประมาณ 1 ใน 3 ที่ต้องการ ข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อแสดงถึงความปลอดภัย และประสิทธิภาพ และหลายชนิดได้รับการ เลื่อนระดับไปเป็นยาที่มีประสิทธิผลและ ปลอดภัยเมื่อมีข้อมูลใหม่หรือมีการ ศึกษาวิจัยเพิ่มเติม - ข้อดีของการทบทวนยา OTC โดยมี ผู้เชี่ยวชาญจากบริษัทยาและประชาชนใน คณะทำงาน มีข้อดีคือ ทำให้เกิดความ ร่วมมือและการประสานงานจากบริษัทยา สามารถพบปัญหาแต่แรกและลดข้อ ขัดแย้งได้ และมีการเปิดเผย Conflict of interest ของกรรมการ
ทะเบียน ตำรับยา	ยาที่ขึ้นทะเบียนระหว่าง พ.ศ. 2481- 2505	ยาที่ขึ้นทะเบียนก่อน พ.ศ.2505

ระยะ	DESI Program	OTC Drug Review Program
เป้าหมาย		
องค์กร ทบทวน	สถาบันวิทยาศาสตร์แห่งชาติ (National Research Council: NRC) โดยมี คณะทำงาน 30 ชุดๆละ 6 คน แบ่งตาม ระบบอวัยวะและกลุ่มโรค รวม 200 คน	องค์การอาหารและยา โดยคณะทำงาน 17 ชุด แบ่งตามกลุ่มยา รวม 185 คน คณะทำงานแต่ละชุด ประกอบด้วย ประชาชนที่ถูกเลือกมา 1 คน ผู้แทน อุตสาหกรรมยาที่ถูกเลือกมา 1 คน ผู้เชี่ยวชาญด้านวิทยาศาสตร์ที่ได้รับการ เสนอชื่อ 7 คน (ส่วนใหญ่จากภายนอก เจ้าหน้าที่ภายในเป็นผู้ประสานงาน)และยัง มีผู้เชี่ยวชาญที่เป็นผู้ช่วยอีก 74 คน ทุกคน ได้รับการจ้างเป็นพิเศษจากภาครัฐ
วิธีทบทวน	- มีการจัดตั้ง PAC (The Policy Advisory Committee) เพื่อวางนโยบาย สร้าง guidelines คัดเลือกผู้เชี่ยวชาญ ตามกลุ่มยา - ประชุมปรึกษาหารือเพื่อให้ทุกภาค ส่วนที่เกี่ยวข้องแสดงความเห็นและ ปรับแก้ guidelines ก่อนใช้จริง เมื่อ ปรับแก้ guidelines แล้วจึงเผยแพร่ ต่อไป - ข้อมูลที่ใช้พิจารณาของคณะทำงานมา จาก เอกสารสรุปจากบริษัทยา (ใช้เวลา 2 เดือน แต่ดำเนินการจริงใช้เวลา ประมาณ 11 เดือน) หลักฐานเพิ่มเติมที่ ขอจากบริษัทยา เอกสารขององค์การ อาหารและยา หลักฐานทางวิชาการที่ ค้นคว้าโดยคณะทำงานและผู้เชี่ยวชาญ ภายนอก - คณะทำงานส่งสรุปผลการทบทวน พร้อมความเห็นให้ PAC เพื่อสรุปเป็น	- ระยะแรก คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ ประเมินยาตามกลุ่มยารวม 27 กลุ่ม โดย การทบทวนเอกสาร ข้อมูล และการศึกษา ต่างๆ ว่ายาเป็น “Generally recognized as safe and effective; GRASE” หรือไม่ แล้วตีพิมพ์ Monograph ของยาตาม ข้อเสนอแนะของผู้เชี่ยวชาญ ยาบางกลุ่ม หรือบางชนิดไม่สามารถแสดงว่ามีความ ปลอดภัย หรือประสิทธิภาพ หรือ ไม่ทำให้ ประโยชน์เหนือความเสี่ยง จะจัดอยู่ในกลุ่ม nonmonographs - ระยะที่สอง องค์การอาหารและยานำ ข้อเสนอแนะจากผู้เชี่ยวชาญ ข้อคิดเห็น จากสาธารณะและข้อมูลที่ได้รับใหม่ ตีพิมพ์แนบโน้มนำข้อสรุปที่จะมีผลบังคับใช้ใน อนาคต (tentative final monograph) ส่ง สาธารณะ โดยให้เวลาในการรับข้อมูลหรือ ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม และทำประชา พิจารณ์ (Oral administrative hearing)

ระยะ	DESI Program	OTC Drug Review Program
	รายงานเสนอต่อองค์การอาหารและยา และพิมพ์ผลการศึกษาใน Federal Register - องค์การอาหารและยาเริ่มดำเนินการตามผลของ DESI	ด้วย - ระยะที่สาม องค์การอาหารและยาสรุปเป็น Final Monograph มีการกำหนดสารห้ามใช้ ขอบ่งใช้ที่กฎหมายห้ามระบุไว้ในฉลาก โดยให้ระยะเวลา 1 ปี หลังจากตีพิมพ์ใน Federal Register

จากการดำเนินงานตามโครงการ DESI ส่งผลให้มีหลักเกณฑ์ตรวจสอบรายงานประสิทธิผลของยา⁽¹⁶⁾ โดยใน พ.ศ. 2513 ได้มีการจัดทำและเผยแพร่คำอธิบายลักษณะของการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมที่ดี (well-controlled study) เพื่อช่วยตัดสินใจความน่าเชื่อถือของรายงานผลการทดลองที่รับจากผู้ผลิต ดังนี้

- 1) การทดลองจะต้องมีวัตถุประสงค์ของการศึกษาที่ชัดเจน
- 2) วิธีการคัดเลือกตัวอย่างต้องมีความเหมาะสมกับเป้าหมายที่ศึกษา และจะต้องมีอคติต่อการศึกษาน้อยที่สุด มีการเปรียบเทียบผลการศึกษาทั้งของกลุ่มตัวอย่างและกลุ่มควบคุมตรงกับตัวแปรที่ทำการศึกษา เช่น อายุ เพศ ความรุนแรง และระยะเวลาของโรค ตลอดจน มีวิธีการปฏิบัติตรงกับการใช้ยานั้นจริง
- 3) คำอธิบาย วิธีสังเกต และการจัดบันทึกผลการทดลอง ตลอดจนการวัดตัวแปร การประเมินผลการตอบสนองของตัวอย่าง ทุกขั้นตอนจะต้องมีข้อผิดพลาดจากอคติทั้งจากตัวอย่างและผู้สังเกตน้อยที่สุด
- 4) การวิเคราะห์เปรียบเทียบผลระหว่างกลุ่มตัวอย่างกับกลุ่มควบคุมมีหลายแบบ วิธีที่ดีที่สุดคือวิธีที่มีข้อผิดพลาดจากอคติของผู้สังเกตและจากข้อมูลน้อยที่สุด ถ้าการทดลองเป็นแบบไม่ให้ผู้ทดลองหรือผู้ถูกทดลองรู้ตัว (blind) จะทำให้การทดลองนั้นได้รับการยอมรับมากยิ่งขึ้น การเปรียบเทียบการทดลองกับกลุ่มควบคุมมี 4 แบบ คือ
 - 4.1) แบบไม่มีกลุ่มควบคุม ใช้ในกรณีที่มีการทดลองนั้นเป็นที่รู้จักกันโดยทั่วไป
 - 4.2) แบบกลุ่มควบคุมใช้ยาหลอก (placebo)
 - 4.3) แบบกลุ่มควบคุมที่รักษาโดยยาปกติ ใช้ในกรณีที่มีการทดลองนั้นไม่สามารถให้ยาหลอกกับผู้ป่วยได้
 - 4.4) แบบกลุ่มควบคุมการใช้ข้อมูลเก่าจากอดีต (historical control) ซึ่งโครงการ DESI ไม่ยอมรับการควบคุมแบบนี้
- 5) การวิเคราะห์ข้อมูลจะต้องใช้หลักเกณฑ์ทางสถิติ

ใน พ.ศ. 2514 ได้กำหนดนโยบายแบบแผนการปฏิบัติต่อยาสูตรผสม(16) คือ “ยาสูตรผสมสองตัวหรือมากกว่า จะต้องผสมอยู่ในรูปแบบที่มีสูตรตำรับหรือส่วนประกอบของยาแต่ละตัวในจำนวนขนาดที่คงที่” และยาสูตรผสมจะต้องมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษาตรงตามที่ระบุไว้ จากผลการตรวจสอบพบว่ามียาสูตรผสมเป็นจำนวนมากที่ผู้ผลิตไม่สามารถแสดงให้เห็นว่า ส่วนผสมของยาแต่ละตัวออกฤทธิ์ร่วมกันให้ผลการรักษาตามที่ระบุไว้ ดังนั้นยาสูตรผสมเกือบทั้งหมดจึงถูกเพิกถอนภายใต้โครงการ DESI

◆ ประสพการณ์และรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศสหราชอาณาจักร

สหราชอาณาจักร (UK) เริ่มทบทวนทะเบียนตำรับยาตั้งแต่ พ.ศ. 2510 และทบทวนเสร็จสิ้นในปี พ.ศ. 2535 รวมระยะเวลา 25 ปี การกำหนดโดยกำหนดนโยบายให้ยาที่จำหน่ายในประเทศประชาคมยุโรปก่อน 22 พฤศจิกายน 2519 ควรได้รับการทบทวนทะเบียนตำรับ ภายใน 20 พฤษภาคม 2533 จำนวนทะเบียนตำรับยาเป้าหมายมีจำนวน 39,035 ตำรับ ดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาภายใต้กฎหมายยา ค.ศ. 1968 (พ.ศ 2511) โดยคณะกรรมการความปลอดภัยของยา (Committee of the Safety of Medicines, CSM) ใช้เวลาดำเนินการทั้งสิ้น 25 ปี รายละเอียดดังตารางที่ 4-2

ตารางที่ 4-2 การดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบของประเทศสหราชอาณาจักร

กฎหมายและข้อตกลงระหว่างประเทศ	- กฎหมายยา ค.ศ. 1968 (พ.ศ 2511) - ข้อตกลงของประชาคมยุโรป: ในช่วง พ.ศ. 2508-2518 กำหนดนโยบายให้ยาที่จำหน่ายในประเทศประชาคมยุโรปก่อน 22 พฤศจิกายน 2519 ควรได้รับการทบทวนทะเบียนตำรับ ภายใน 20 พฤษภาคม 2533
การทบทวนทะเบียนตำรับยา	- พ.ศ. 2510 ประเมินประสิทธิผลทางการรักษาของยาที่มีอยู่ โดยคณะทำงาน 2 ชุด แยกให้เห็นคู่ขนานกัน พบว่ามีความเห็นตรงกัน 2,241 รายการ แบ่งเป็น 4 ประเภทคือ A มีประสิทธิผล 50% (1,131 รายการ) B ยาผสมที่สมเหตุสมผล 8% (173 รายการ) C. ยังจำแนกไม่ได้ 7% (155 รายการ) และ D ยาที่ไม่เหมาะสม 35% (782 รายการ) - พ.ศ. 2508-2518 แต่งตั้ง Committee of the Safety of Medicines (CSM) ภายใต้ กม. ยา ค.ศ. 1968 (พ.ศ 2511) ทบทวน 39,035 ทะเบียน ยกเว้นไม่ทบทวน 6,000 ทะเบียน เช่น ยาสมุนไพร ผลิตภัณฑ์จากเลือด วัคซีน ซีรัม และสารกัมมันตรังสี เมื่อนับถึงปี พ.ศ. 2525 ถอนทะเบียนตำรับยาได้รวม 23,000 ทะเบียน ต่อมาใน พ.ศ.2532 มีการกำหนดเงื่อนไขเพิ่มเติม สำหรับผลิตภัณฑ์ทางภูมิคุ้มกันวิทยา (วัคซีน, toxin, ซีรัม และสารก่อภูมิแพ้) ผลิตภัณฑ์กัมมันตรังสี

	และผลิตภัณฑ์จากเลือดหรือพลาสมาของคน ต่อมาได้ทบทวนทะเบียนต่อเนื่องในช่วงปลาย พ.ศ. 2533 มียาเหลือไม่ถึง 5,300 ทะเบียน ซึ่งในนี้มี 3,000 ทะเบียนที่ถูกประเมินซ้ำในช่วง 4 ปี สุดท้าย และทบทวนทะเบียนยาเสร็จสิ้นใน พ.ศ. 2535 ล้ำช้ากว่ากำหนด 2 ปี รวมเวลาที่ใช้ทบทวนทั้งหมด 25 ปี
ทะเบียนตำรับยาเป้าหมาย	39,035 ทะเบียน
องค์กรทบทวน	Committee of the Safety of Medicines ภายใต้ กม. ยา ค.ศ. 1968 (พ.ศ 2511)

◆ ประสพการณ์และรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศญี่ปุ่น

การทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศญี่ปุ่นเป็นการพิจารณาซ้ำเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาที่ได้รับการรับรองทะเบียนแล้ว มีพัฒนาแบ่งเป็น 3 ระยะ คือ ระยะแรก การทบทวนตามแนวทางการบริหาร (Reevaluation under administrative system, 1st round) ระยะที่ 2 การทบทวนตามกฎหมาย (Reevaluation under Pharmaceutical Affairs Law, 2nd round) และระยะที่ 3 การทบทวนระบบใหม่เรียกว่า “New reevaluation system” (เริ่มเมื่อปี 2531 และปรับปรุงเมื่อเดือนกุมภาพันธ์ 2533)⁽¹⁷⁾ รายละเอียดดังตารางที่ 4-3

ตารางที่ 4-3 การพัฒนาระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาในญี่ปุ่นที่ผ่านมา^(4,17-22)

ระยะที่	1. ทบทวนตามแนวทางการบริหาร	2. ทบทวนตามกฎหมาย	3. ระบบใหม่
กฎหมาย	- พ.ศ.2503 เริ่ม Pharmaceutical Affairs Law ประเมินยาจากประสิทธิผลเป็นหลัก - กฎกระทรวงที่ 589 (29 มิ.ย. 2514) กำหนดให้มีโครงการทบทวนการประเมินยาที่จำหน่ายในท้องตลาด	พ.ศ. 2522 แก้ไข Pharmaceutical Affairs Law ประเมินยาโดยใช้ ประสิทธิผล ความปลอดภัยและคุณภาพ และทบทวนยาที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วให้มีมาตรฐานเดียวกัน	Pharmaceutical Affairs Law
การขึ้นทะเบียนตำรับยา	- ช่วงแรกอนุมัติทะเบียนจากประสิทธิผลของยาเป็นหลัก - 1 ตุลาคม 2510 เริ่มระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ ⁽¹⁸⁾	พ.ศ. 2522 แก้กฎหมาย ดังนี้ - มาตรฐานการขึ้นทะเบียนตำรับยาอยู่บนพื้นฐาน	- มาตรฐานการขึ้นทะเบียนตำรับยาอยู่บนพื้นฐานความปลอดภัยและประสิทธิภาพและ

ระยะที่	1. ทบทวนตามแนวทางการบริหาร	2. ทบทวนตามกฎหมาย	3. ระบบใหม่
		ความปลอดภัย ประสิทธิภาพและคุณภาพ -ยาที่มีชื่อสามัญเหมือนยา ต้นแบบต้องมีข้อมูลชีวสมมูลเทียบเท่ากับยาต้นแบบ - มีระบบการตรวจสอบการผลิตยาที่ดีของโรงงานผลิตยา	คุณภาพ - พ.ศ.2540 มีแนวทางการศึกษา bioequivalence และปรับปรุงจนสมบูรณ์ในปี พ.ศ. 2549
การ ทบทวน ทะเบียน ตำรับยา	- พ.ศ. 2512 เกิดเหตุการณ์ SMON จากการใช้ยา clioquinol - การประชุมระหว่างรัฐมนตรีกับผู้อำนวยการทางการแพทย์และเภสัชศาสตร์ในเดือนกรกฎาคม 2514 - พ.ศ. 2514 เริ่มระบบทบทวนทะเบียนตำรับยา โดยอำนาจการบริหาร และแต่งตั้ง Committee of Drug Reevaluation ขึ้นภายใต้ Central Pharmaceutical Affairs Council, CPAC) โดยเริ่มทบทวนทะเบียนยาที่ต้องใช้ใบสั่งแพทย์ ในเดือนธันวาคม 2514 และกำหนดให้เสร็จภายในปี 2535 ต่อมา พ.ศ. 2521 ทบทวนทะเบียนยาที่จำหน่ายโดยไม่ต้องใช้ใบสั่งแพทย์ โดยทบทวนเป็นกลุ่มตามฤทธิ์ในการ	พ.ศ. 2522 แก้กฎหมายดังนี้ -ทบทวนทะเบียนตำรับยาให้มีมาตรฐานความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และคุณภาพเช่นเดียวกับการขึ้นทะเบียนใหม่ -มีการตรวจสอบคุณค่ายาที่ได้รับอนุมัติให้จำหน่ายแล้วทุก 4-6 ปี - ยกเลิกทะเบียนยาใหม่ที่ไม่มีการขายในระยะเวลา 2 ปี หรือเมื่อเกิดฤทธิ์อันไม่พึงประสงค์ของยา - ยาใหม่จะถูกเรียกคืนหากเกิดความสงสัยในอาการไม่ประสงค์จากยา - รัฐต้องจัดระบบการติดตามความปลอดภัยหลังออกสู่ตลาดแล้วอย่าง	- พ.ศ. 2523 เริ่มระบบ re-examination ในยาใหม่ ⁽¹⁹⁾ - พ.ศ.2531 เริ่ม “New reevaluation system” ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาที่ต้องใช้ใบสั่งแพทย์ทั้งหมดทุก 5 ปี โดยแบ่งยาเป็นกลุ่มตามปี (ทำได้ 5 ปี จึงเปลี่ยนเป็นแบ่งตามประโยชน์การรักษา) แล้วประเมินเป็นระยะ (Periodic review) ในระบบ reexamination และ reevaluation รวมทั้ง ทบทวนแบบเฉพาะกิจ เมื่อมีปัญหาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัย

ระยะที่	1.ทบทวนตามแนวทางการบริหาร	2. ทบทวนตามกฎหมาย	3. ระบบใหม่
	รักษา - การทบทวนได้รับการรับรองตามกฎหมายโดยการแก้ไข Pharmaceutical Affairs Law ในปี พ.ศ. 2522⁽¹⁸⁾ - ผลการทบทวนทะเบียนยา 2515 ถึง 2535 รวม 20 ปี สามารถทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ต้องใช้ใบสั่งแพทย์ 19,620 ชนิด (ยาเดี่ยว 18,155 ชนิด มี 1,156 ตัวยา และยาผสม 1,465 ชนิด มี 648 สูตร) โดยร้อยละ 5 ของยาเดี่ยว และร้อยละ 15 ของยาผสม เป็นยาที่ไม่มีหลักฐานว่ามีประโยชน์	ต่อเนื่อง -ต้องมีรายละเอียดการขยายยาทุกตัว	ระบบมีการปรับปรุงเมื่อ กุมภาพันธ์ 2533 -พ.ศ. 2540 ยาทุกตัว ต้องทำการควบคุมคุณภาพซ้ำ และต้องทำ dissolution test เป็นประจำ - พ.ศ.2542 เผยแพร่ public dissolution test ใน Pharmaceutical codex ของประเทศญี่ปุ่น - พ.ศ.2542 ตีพิมพ์ orange book ของญี่ปุ่น
ทะเบียนตำรับยาเป้าหมาย	ยาที่อนุมัติทะเบียนก่อนวิธีการขึ้นทะเบียนแบบยาใหม่ (ก่อน 30 ก.ย.2510) ทบทวนทุกรายการ	ยาที่อนุมัติทะเบียนก่อนระบบ reexamination (1 ต.ค.2510 – 31 มี.ค. 2523) คัดเลือกยาที่จำเป็นต้องทบทวน	ยาที่อนุมัติทะเบียนหลังระบบ reexamination (ตั้งแต่ 1 เม.ย.2523) ประเมินยาที่ต้องใช้ใบสั่งแพทย์ทั้งหมดทุก 5 ปี
วิธีทบทวน	1.รัฐมนตรีประกาศยาที่จะทบทวนโดยระบุชนิด/ขอบเขตของยาที่จะทบทวน ข้อมูลที่จะต้องนำเสนอ และกำหนดเวลาการเสนอข้อมูล 2. กำหนดเงื่อนไขให้ธุรกิจยาเสนอข้อมูล 3. พิจารณาทบทวนทะเบียนตำรับยา โดยคณะกรรมการ	1. คัดเลือกเบื้องต้นว่าเป็นยาที่จำเป็นต้องทบทวนหรือไม่ 2. พิจารณาทบทวนจากข้อมูลพื้นฐานที่ได้จากการสำรวจ	1.สำรวจเอกสารโดย MHW และองค์กรอื่นที่เกี่ยวข้อง 2. CPAC ประเมินข้อมูล 3. หากจำเป็นขอเอกสารเพิ่มจากผู้ผลิตได้ ตามกฎหมาย

ระยะที่	1. ทบทวนตามแนวทางการบริหาร	2. ทบทวนตามกฎหมาย	3. ระบบใหม่
	เฉพาะกิจ 22 ชุด ที่ CPAC แต่งตั้ง แต่ละชุดประกอบด้วย ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะกลุ่มยานั้นๆ		

MHW: Ministry of Health and Welfare, SMON; subacute myelo-optic neuropathy

มาตรการทางกฎหมายในการทบทวนทะเบียนตำรับยาตาม Pharmaceutical Affairs Law ที่แก้ไขในปี พ.ศ. 2522⁽²¹⁾ กำหนดดังนี้

1) รัฐมนตรีประกาศยาที่จะทบทวนทะเบียนตำรับโดยระบุชนิด/ขอบเขตของยาที่จะทบทวนข้อมูลที่จะต้องนำเสนอ และกำหนดเวลาในการเสนอข้อมูล

2) กำหนดเงื่อนไขให้ธุรกิจยาเสนอข้อมูล

3) กฎหมายกำหนดเงื่อนไขการเพิกถอนทะเบียนดังนี้

3.1) ยานี้ไม่มีข้อบ่งใช้ ประสิทธิภาพ หรือคุณสมบัติ ดังที่ระบุไว้

3.2) ยานี้ไม่มีคุณค่าเป็นยา เพราะออกฤทธิ์ก่อให้เกิดอันตรายเมื่อเทียบกับข้อบ่งใช้ ประสิทธิภาพหรือคุณสมบัติ

3.3) คุณสมบัติหรือคุณภาพยาไม่เหมาะสมอย่างยิ่ง เมื่อเทียบกับความปลอดภัยของสุขภาพและอนามัย

4) มาตรการที่ใช้หลังการทบทวนทะเบียนตำรับยาเสร็จสมบูรณ์

4.1) เพิกถอนทะเบียนตำรับยานั้น

4.2) ทำการทบทวนใหม่อีกครั้งหนึ่งสำหรับตำรับยาที่ถูกเพิกถอน

4.3) สั่งให้มีการเปลี่ยนแปลงหรือปรับปรุงสูตรตำรับยานั้น

จากการวิเคราะห์ประสบการณ์ในประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักรและญี่ปุ่น ข้างต้นมีประเด็นสำคัญดังตารางที่ 4 - 4

ตารางที่ 4-4 ประเด็นสำคัญในระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาในในประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักรและญี่ปุ่น

สหรัฐอเมริกา	สหราชอาณาจักร	ญี่ปุ่น
โครงการ DESI มีกระบวนการทำงานที่ชัดเจนซึ่งเป็นผลจากการมีนโยบายที่ชัดเจน โดยใช้กฎหมายเป็นกลไกใน	การทบทวนทะเบียนตำรับยา มีกระบวนการทำงานที่ชัดเจนซึ่งเป็นผล	การทบทวนทะเบียนตำรับยา มีกระบวนการทำงานที่ชัดเจนซึ่งเป็นผล

สหรัฐอเมริกา	สหราชอาณาจักร	ญี่ปุ่น
การขับเคลื่อนที่สำคัญ ทำให้เกิดโครงสร้างการทำงาน มีคู่มือแนวทางปฏิบัติชัดเจน มีการสื่อสารข้อมูลไปยังผู้เกี่ยวข้องอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ระยะเริ่มแรก (มีการทำประชาพิจารณ์คู่มือแนวทางปฏิบัติกับผู้เกี่ยวข้อง) จนถึงสิ้นสุดโครงการ ● ให้ความสำคัญกับการเลือกทีมงานและแนวทางการประเมินก่อนดำเนินการจริง ขณะทำงานมีการแก้ปัญหาร่วมกันระหว่างตัวแทนองค์การอาหารและยาและทีมงาน ทบทวนเป็นระยะๆ มีประเด็น “ความปลอดภัย ประสิทธิภาพและผลการรักษาเทียบกับยาต้นแบบ” ของยาสามัญ ซึ่งนำมาสู่การพัฒนากระบวนการขึ้นทะเบียนในระยะต่อมา ● มีการนำกระบวนการเรียนรู้จากการทำงาน DESI มาปรับใช้ในการทบทวนยา OTC ทำให้เกิดผลดีต่อการดำเนินงาน โดยการทบทวนทะเบียนยา OTC ให้กระบวนการต่างไปจาก DESI ได้แก่ การตั้งคณะทำงานโดยองค์การอาหารและยา โดยมีผู้แทนจากบริษัทยาและผู้บริโภคเข้าร่วมด้วย การทบทวนโดยพิจารณาที่ตัวยาสำคัญมิใช่ทะเบียนตำรับ มีการเปิดเผย Conflict of interest ของกรรมการ มีการสื่อสารกันระหว่างเจ้าหน้าที่องค์การอาหารและยาและบริษัทยาระหว่างขั้นตอน	จากการมีนโยบายที่ชัดเจน โดยใช้กฎหมายเป็นกลไกในการขับเคลื่อนที่สำคัญ ● อิทธิพลของการรวมตัวกันในกลุ่มประเทศประชาคมยุโรป ทำให้เกิดกฎระเบียบที่จะต้องบังคับใช้ร่วมกันทุกประเทศในกลุ่ม เพื่อให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน เกิดการเปลี่ยนแปลงระบบการควบคุมยาทั้งหมดของประเทศ ตั้งแต่ระดับอุตสาหกรรมยาจนถึงระดับการใช้ยา มีการปรับเปลี่ยนหลายประการในระบบการขึ้นทะเบียนยาของประเทศสหราชอาณาจักร	จากการมีนโยบายที่ชัดเจน โดยใช้กฎหมายเป็นกลไกในการขับเคลื่อนที่สำคัญ ● อิทธิพลของความร่วมมือกันเป็น ICH ทำให้เกิดกฎระเบียบที่จะต้องบังคับใช้ร่วมกันทุกประเทศในกลุ่มที่ร่วมมือ เกิดการเปลี่ยนแปลงระบบการควบคุมยาที่เป็นมาตรฐานมากขึ้นทั้งหมดของประเทศ ตั้งแต่ระดับอุตสาหกรรมยาจนถึงการใช้ยา มีการปรับเปลี่ยนหลายประการในระบบการขึ้นทะเบียนยาของประเทศญี่ปุ่น ● กำหนดระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาไว้ตั้งแต่แรกที่ยาแต่ละชนิดขึ้นทะเบียน โดยแบ่งประเภทตามกลุ่มยาอย่างชัดเจน

สหรัฐอเมริกา	สหราชอาณาจักร	ญี่ปุ่น
การทบทวน ● ต่อมาเกิดการปรับเปลี่ยนหลายประการในระบบการขึ้นทะเบียนยา มีการทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่มีมาตรฐานมากขึ้น มีการสื่อสารข้อมูลระหว่างผู้เกี่ยวข้อง มีระบบการติดตามความปลอดภัย		

จากการวิเคราะห์ประสบการณ์การทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักรและญี่ปุ่น สามารถวิเคราะห์องค์ประกอบหลักที่ทำให้การทบทวนทะเบียนตำรับยาประสบความสำเร็จ ดังตารางที่ 4-5

ตารางที่ 4-5 องค์ประกอบหลักของการทบทวนทะเบียนตำรับยาจากประสบการณ์ของประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร และญี่ปุ่น

องค์ประกอบ	สหรัฐฯ	สหราชอาณาจักร	ญี่ปุ่น
1. เจตจำนงทางการเมือง (Political will) ทำให้มีกฎหมายและกฎต่างๆ ที่ปฏิบัติจริง	เป็นกฎหมายบังคับ ระบุโครงสร้างชัดเจน	เป็นกฎหมายบังคับ ระบุโครงสร้างชัดเจน	เป็นกฎหมายบังคับ โครงสร้างชัดเจน ระบุบริษัท ยาต้องมี safety management department เป็นอิสระจากฝ่ายขายของบริษัทหรือฝ่ายอื่นๆ และระบุผู้รับผิดชอบ (Safety management supervisor) และหน้าที่ชัดเจน ครอบคลุมถึงประสบการณ์การทำงานเกี่ยวกับระบบความปลอดภัย ไม่น้อยกว่า 3 ปี
2. กระบวนการปฏิบัติเชิงรุก มีกติกาส่งเสริม	มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจนทั้งภาครัฐ อุตสาหกรรม และประชาชน	มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจน	มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจน มีข้อมูลเฉพาะส่วนของภาครัฐ และอุตสาหกรรม

องค์ประกอบ	สหรัฐฯ	สหราชอาณาจักร	ญี่ปุ่น
3.กระบวนการทำงานเชื่อมโยงประสานกันระหว่างการกำกับดูแลก่อนและหลังออกตลาด	- กระบวนการทำงานเชื่อมโยงประสานกันระหว่างการกำกับดูแลก่อนและหลังออกตลาด - มีการพัฒนาการขึ้นทะเบียนตำรับยาควบคู่กับการทบทวนทะเบียนตำรับยา ให้มีมาตรฐานเดียวกันตามองค์ความรู้ที่เป็นปัจจุบัน	- กระบวนการทำงานเชื่อมโยงประสานกันระหว่างการกำกับดูแลก่อนและหลังออกตลาด - มีการพัฒนาการขึ้นทะเบียนตำรับยาควบคู่กับการทบทวนทะเบียนตำรับยา ให้มีมาตรฐานเดียวกันตามองค์ความรู้ที่เป็นปัจจุบัน	- กระบวนการทำงานเชื่อมโยงประสานกันระหว่างการกำกับดูแลก่อนและหลังออกตลาด - มีการพัฒนาการขึ้นทะเบียนตำรับยาควบคู่กับการทบทวนทะเบียนตำรับยา ให้มีมาตรฐานเดียวกันตามองค์ความรู้ที่เป็นปัจจุบัน
4 มีงบประมาณสนับสนุน	มีงบประมาณสนับสนุนเพียงพอ และบริษัทยาต้องมีงบสนับสนุนงานส่วนนี้ด้วย	มีงบประมาณสนับสนุนเพียงพอ และบริษัทยาต้องมีงบสนับสนุนงานนี้ด้วย	มีงบประมาณสนับสนุนเพียงพอ และบริษัทยาต้องมีงบสนับสนุนงานนี้ด้วย
5.เปิดโอกาสให้ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเข้ามามีส่วนร่วม	- กฎหมายระบุบทบาทของผู้มีส่วนได้ส่วนเสียไว้ชัดเจน - มีการทำประชาพิจารณ์	- กฎหมายระบุบทบาทของผู้มีส่วนได้ส่วนเสียไว้ชัดเจน - มีการทำประชาพิจารณ์	กฎหมายระบุให้บริษัทยาได้รับโอกาสเข้ามามีส่วนร่วมรับผิดชอบ
6 จำนวนและความเชี่ยวชาญของเจ้าหน้าที่	มีจำนวนและความเชี่ยวชาญเพียงพอ	มีจำนวนและความเชี่ยวชาญเพียงพอ	มีจำนวนและความเชี่ยวชาญเพียงพอ
7 ความตื่นตัวของประชาชน (Public awareness)	ประชาชนมีส่วนร่วมและตื่นตัวในการพิทักษ์สิทธิและประโยชน์ของตนเอง	ประชาชนมีส่วนร่วมและตื่นตัวในการพิทักษ์สิทธิและประโยชน์ของตนเองผ่านโครงสร้างทาง	ประชาชนมีส่วนร่วมและตื่นตัวในการพิทักษ์สิทธิและประโยชน์

องค์ประกอบ	สหรัฐฯ	สหราชอาณาจักร	ญี่ปุ่น
กลุ่มผู้บริโภค ร้องเรียนได้ อย่างเปิดเผย	ผ่านโครงสร้างทาง กฎหมาย และกลไก ภาคประชาชนที่มีอยู่ ทำให้การดำเนินการ เป็นไปอย่างต่อเนื่อง (ภาคประชาชนมีส่วน รับรู้มาแต่ต้นจึงมา กระตุ้นให้โครงการ DESI สำเร็จได้ใน ตอนท้าย)	กฎหมาย และกลไกภาค ประชาชนที่มีอยู่ทำให้เกิด การดำเนินการที่ต่อเนื่อง	
8 ข้อตกลง ระหว่าง ประเทศด้าน เศรษฐกิจ	ICH	การรวมตัวเป็นประชาคม เศรษฐกิจยุโรป	ICH
9. กฎหมาย Product Liability	ช่วยให้เกิดระบบการ ตรวจสอบซึ่งกันและ กันในผู้มีส่วนเกี่ยวข้อง โดยประชาชนเป็นผู้ ได้รับประโยชน์	ช่วยให้เกิดระบบการ ตรวจสอบซึ่งกันและกัน ในผู้มีส่วนเกี่ยวข้อง โดย ประชาชนเป็นผู้ได้รับ ประโยชน์	ช่วยทำให้เกิดระบบการ ตรวจสอบซึ่งกันและกันในผู้มี ส่วนเกี่ยวข้อง โดยประชาชน เป็นผู้ได้รับประโยชน์

ICH: The International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)

1.2 องค์ประกอบในการควบคุมยาที่มีประสิทธิภาพขององค์การอนามัยโลก

เพื่อให้องค์ประกอบข้างต้นมีความครอบคลุมมากขึ้น คณะผู้วิจัยได้ทบทวนวรรณกรรมเพิ่มเติมในองค์ประกอบที่องค์การอนามัยโลก (WHO) แนะนำ เนื่องจาก WHO มีการวิจัยและพัฒนา ระบบการประเมินระบบการควบคุมยาและเครื่องมือในการประเมินที่ผ่านการทดสอบและนำมาใช้จริง อย่างกว้างขวางจนมีความน่าเชื่อถือและเป็นที่ยอมรับ^(2,10) ซึ่งคณะผู้วิจัยได้วิเคราะห์เฉพาะ องค์ประกอบที่เกี่ยวข้องกับการทบทวนทะเบียนตำรับยาได้ดังนี้

องค์ประกอบหลักในการควบคุมยาที่เกี่ยวข้องกับการทบทวนทะเบียนตำรับยาตาม แนวทาง WHO⁽¹⁰⁾

1) เจตจำนงทางการเมืองที่แข็งแกร่งและมุ่งมั่น (Strong political will and commitment)

ประเทศที่ขาดเจตจำนงทางการเมืองในการควบคุมยา จะส่งผลให้องค์การควบคุมยาไม่ได้รับการสนับสนุนทรัพยากรบุคคลและงบประมาณอย่างเพียงพอและต่อเนื่อง ขาดเครื่องมือในการปฏิบัติงานและอำนาจในการบังคับใช้กฎหมายให้เป็นไปอย่างเข้มแข็ง รวมทั้ง มีความเสี่ยงต่ออิทธิพลจากภายนอก เช่น ผู้ประกอบการที่มีอิทธิพลทางการเมืองสูงอาจมีอิทธิพลต่อการตัดสินใจที่เอื้อประโยชน์ต่อธุรกิจยานั้นๆ

องค์การควบคุมยาควรสร้างความตระหนักของรัฐบาลในความสำคัญและผลกระทบทางลบของการควบคุมยาที่ไม่มีประสิทธิภาพ รวมทั้ง ภัยคุกคามของยาที่ไม่มีประสิทธิภาพ ไม่ปลอดภัยและไม่ได้มาตรฐาน

2) กฎหมาย (legislation) และกฎระเบียบ (regulation) ด้านยา ที่เหมาะสมและเพียงพอ

กฎหมายและกฎระเบียบด้านยาควรมีการปรับปรุงให้ทันสมัยสอดคล้องกับสถานการณ์ด้านยาอยู่เสมอ และมีความยืดหยุ่นเพียงพอในการให้อำนาจแก่องค์การควบคุมยา การนำกฎหมายและกฎระเบียบด้านยาสู่การปฏิบัตินั้นต้องอาศัยเครื่องมือในการควบคุมยาเช่น มาตรฐาน แนวทาง เป็นต้น ซึ่งควรจัดทำเครื่องมือดังกล่าวเป็นลายลักษณ์อักษรและเผยแพร่สู่สาธารณะแก่ทุกภาคส่วนเพื่อให้กระบวนการควบคุมยามีความโปร่งใส

คุณลักษณะที่ดีของกฎหมายและกฎระเบียบด้านยา

- (1) กำหนดวัตถุประสงค์ของการควบคุมยา
- (2) กำหนดประเภทของยาและกิจกรรมในการควบคุมยา
- (3) มีบทบัญญัติทางกฎหมายในการจัดตั้งองค์การควบคุมยา
- (4) กำหนดบทบาท ความรับผิดชอบ สิทธิและหน้าที่ของทุกภาคส่วนที่เกี่ยวข้องในการผลิต จำหน่ายและใช้ยา
- (5) กำหนดคุณสมบัติและมาตรฐานของบุคคลที่เกี่ยวข้องกับยา
- (6) กำหนดบรรทัดฐาน (norm) มาตรฐาน (standard) และข้อกำหนด (specification) ด้านยา
- (7) ระบุข้อกำหนดและเงื่อนไขในการพักไว้ (suspend) เพิกถอน (revoke) ยกเลิก ระงับการจำหน่ายของผลิตภัณฑ์ยาหรือกิจกรรมเกี่ยวกับยา
- (8) กำหนดข้อห้าม (prohibition) ความผิด (offence) เบี่ยงปรับหรือการลงโทษ (penalty) และวิธีการบังคับให้เป็นไปตามกฎหมาย (legal sanction)
- (9) สร้างกลไกให้เกิดความโปร่งใสและภาระรับผิดชอบ (accountability) ในการควบคุมยา

(10) สร้างกลไกให้รัฐบาลควบคุมดูแลให้มีการประเมินผลการปฏิบัติงานด้านการควบคุมยา

3) แรงสนับสนุนที่แข็งแกร่งจากสาธารณะ (Strong public support)

ประสบการณ์ในหลายประเทศ เช่น ออสเตรเลีย แคนาดา ฝรั่งเศส สหราชอาณาจักรและสหรัฐอเมริกา ชี้ว่าการมีส่วนร่วมของผู้บริโภคและกลุ่มผลประโยชน์สาธารณะ (public interest group) ต่อการควบคุมยา จะช่วยให้เกิดการสนับสนุนทางการเมืองต่อกระบวนการควบคุมยา ส่งเสริมความโปร่งใสและการรับผิดชอบ (accountability) ขององค์กรควบคุมยา และป้องกันองค์กรควบคุมยาจากอิทธิพลทางลบจากภายนอก รวมทั้ง ช่วยลดผลประโยชน์ขัดกัน (conflict of interest) และการทุจริต (corruption) ลงได้

องค์กรควบคุมยาควรมีบทบาทในการหาแรงสนับสนุนจากสาธารณะ โดยสนับสนุนการรณรงค์ (advocacy campaign) เพื่อกระตุ้นให้ภาคส่วนสาธารณะต่างๆ เข้ามาร่วมกลุ่มกันเพื่อให้ความเห็นและข้อเสนอต่อภาคการเมืองในมุมมองที่เป็นปัญหาสุขภาพของประชาชน รัฐบาลควรส่งเสริมให้มีการรวมกลุ่มกันของผู้บริโภคและกลุ่มผลประโยชน์สาธารณะ พร้อมกับการสร้างกลไกในการชักนำกลุ่มต่างๆ เหล่านั้น ให้เข้ามามีส่วนร่วมในการควบคุมยา

4) ภาระหน้าที่ (mission) และเป้าหมายที่ชัดเจน

คำแถลงที่ชัดเจนถึงภาระหน้าที่และเป้าหมายขององค์กรควบคุมยานับเป็นสิ่งจำเป็นในการปฏิบัติงานขององค์กรควบคุมยา ซึ่งโดยทั่วไปมีเป้าหมายในการคุ้มครองประชาชนให้ได้รับยาที่มีประสิทธิภาพ ปลอดภัย ได้คุณภาพมาตรฐาน มีการใช้ยาอย่างสมเหตุผล และข้อมูลยามีความเหมาะสมทั้งข้อมูลที่เผยแพร่ต่อสาธารณชนและผู้ประกอบวิชาชีพ

ในบางประเทศองค์กรควบคุมยามีภาระหน้าที่อื่นนอกจากการควบคุมยาด้วย เช่น การจัดหาเวชภัณฑ์ เป็นต้น หน้าที่ดังกล่าวจะลดประสิทธิภาพขององค์กรควบคุมยาเพราะไม่สามารถมุ่งในงานควบคุมยาเพียงอย่างเดียว การมอบหมายภาระหน้าที่ที่หลากหลายและมีวัตถุประสงค์ที่ขัดแย้งกันจะนำไปสู่ปัญหาในการจัดสรรงบประมาณ การจัดลำดับความสำคัญของงาน หรือผลประโยชน์ขัดกัน

รัฐบาลควรจัดการให้เชื่อมั่นได้ว่าองค์กรควบคุมยามีโครงสร้างที่เป็นอิสระจากระบบการทยาของประเทศและควบคุมภาครัฐและเอกชนอย่างเสมอภาค และใช้มาตรฐานเดียวกันในการควบคุมยาที่ใช้ในประเทศและส่งออก

5) โครงสร้างองค์กรที่เหมาะสม

โครงสร้างขององค์กรที่ดีมักอยู่ในรูปของคณะกรรมการ สำนักงานหรือองค์กรที่จัดตั้งโดยกฎหมาย ซึ่งได้รับอำนาจจากรัฐบาลในการใช้ทรัพยากรของรัฐ การแต่งตั้ง/เลิกจ้างเจ้าหน้าที่ และความอิสระในการตัดสินใจ

6) ทรัพยากรบุคคลที่เหมาะสมเพียงพอและยั่งยืน

ปัญหาสำคัญหนึ่งขององค์กรควบคุมยาคือการขาดแคลนบุคลากรที่มีคุณภาพ การแก้ไขปัญหานี้ทำได้ดังนี้

6.1) บทบาทของรัฐบาล

6.1.1) ทบทวนเงินเดือนเพื่อให้เกิดการแข่งขันของเจ้าหน้าที่

6.1.2) คัดเลือกเจ้าหน้าที่เข้าทำงานและเลื่อนตำแหน่งโดยกระบวนการที่ยืดหยุ่นและดึงดูดใจ

6.1.3) จัดให้มีโครงสร้างความก้าวหน้าของงานและผลตอบแทนที่ดึงดูดใจเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการหมุนเปลี่ยน/ลาออกของเจ้าหน้าที่ในอัตราที่สูง

6.1.4) เพิ่มความรู้และทักษะของเจ้าหน้าที่โดยการอบรมที่จัดเองในองค์กรหรือหน่วยงานภายนอก

6.2) บทบาทขององค์กรควบคุมยา

6.2.1) ประสานกับผู้เชี่ยวชาญในสถาบันการศึกษา สถาบันวิจัย สมาคมวิชาชีพ เป็นต้น ให้มาช่วยปฏิบัติงานการควบคุมยา

6.2.2) จัดกระบวนการทำงานให้คล่องตัว (streamline) มีการจัดลำดับความสำคัญ และใช้คอมพิวเตอร์มาช่วยปฏิบัติงาน

6.2.3) อบรมเจ้าหน้าที่ให้มีทักษะในการปฏิบัติงานควบคุมยาที่หลากหลาย

6.2.4) จัดให้มีการทำงานเป็นทีมหรือมีการหมุนเวียนหน้าที่ของเจ้าหน้าที่เพื่อหลีกเลี่ยงการติดต่อกันเป็นประจำกับผู้ประกอบการ (อาจนำไปสู่การทุจริต)

6.2.5) ใช้ข้อมูลการตัดสินใจขององค์กรควบคุมยาที่น่าเชื่อถือมาพื้นฐานในการตัดสินใจ

6.2.6) เข้าร่วมในการดำเนินงานระดับภูมิภาคด้านการควบคุมยาเพื่อลดการทำงานซ้ำซ้อน ลดปริมาณงานและประหยัดทรัพยากร เช่น ข้อตกลงร่วมเพื่อปรับกระบวนการและมาตรฐานการควบคุมยาให้สอดคล้องกัน (harmonization of regulatory processes and standards) การยอมรับการตัดสินใจซึ่งกันและกันด้านการควบคุมยา (mutual recognition)

6.2.7) การสร้างเครือข่ายและการแลกเปลี่ยนข้อมูลระหว่างกันขององค์กรควบคุมยา

7) การสนับสนุนงบประมาณอย่างเพียงพอและต่อเนื่อง

องค์กรควบคุมยาในประเทศที่พัฒนาแล้วมีงบประมาณที่ได้จากค่าธรรมเนียมเป็นสำคัญ โดยมีอัตราค่าธรรมเนียมที่สูงกว่าและสะท้อนต้นทุนที่แท้จริงมากกว่าประเทศที่กำลังพัฒนา รวมทั้งมีอำนาจในการควบคุมและใช้งบประมาณดังกล่าว ส่วนประเทศที่กำลังพัฒนามักต้องส่งรายได้จากค่าธรรมเนียมคืนกระทรวงการคลัง จากประสบการณ์ที่ผ่านมาพบว่างบประมาณของรัฐบาลเพียงแหล่งเดียวนั้นไม่เพียงพอในการควบคุมยาให้เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและยั่งยืน

ดังนั้น รัฐบาลต้องแก้ไขกฎหมายให้มีการนำระบบค่าธรรมเนียมที่สะท้อนต้นทุนที่แท้จริงมาใช้ อย่างไรก็ตาม ควรพิจารณาลดหรือยกเว้นค่าธรรมเนียมของยาจำเป็น งบประมาณขององค์กรควบคุมยาไม่ควรมาจากค่าธรรมเนียมเท่านั้น แต่ควรได้รับจากแหล่งเงินทุนอื่นๆ ของรัฐด้วย

8) องค์กรควบคุมยาและผู้มีส่วนได้เสีย (stakeholder) ให้ความร่วมมือ (cooperation) และทำงานร่วมกัน (collaboration) เป็นอย่างดี

การบังคับใช้กฎหมายด้านยาให้เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ จำเป็นต้องอาศัยการทำงานร่วมกันระหว่างองค์กรควบคุมยาและหน่วยงานรัฐอื่นที่มีหน้าที่ในการบังคับใช้กฎหมายเช่น ศาลการตำรวจ เป็นต้น องค์กรควบคุมยาควรแสวงหาช่องทางในการสร้างความร่วมมือจากองค์กรวิชาชีพด้านสุขภาพ สมาคมผู้บริโภค สมาคมยาและภาคส่วนอื่นที่เกี่ยวข้อง

9) ภาระรับผิดชอบ (accountability) และความโปร่งใส (transparency)

องค์กรควบคุมยาหลายแห่งไม่ได้เผยแพร่นโยบายการควบคุมยา กระบวนการบริหารจัดการแนวทาง (guideline) และเกณฑ์ในการตัดสินใจ ให้สาธารณะและผู้มีส่วนได้เสียได้รับทราบ นอกจากนั้น ยังไม่ต้องยื่นรายงานผลงานต่อสาธารณะหรือองค์กรที่กำกับดูแลองค์กรควบคุมยาบ่อยครั้งไม่ได้อธิบายผลการตัดสินใจต่างๆ แก่ผู้รับบริการเป็นลายลักษณ์อักษร อีกทั้งผู้รับบริการอาจเข้าไม่ถึงระบบการอุทธรณ์ผลการตัดสินใจ

การขาดภาระรับผิดชอบและความไม่โปร่งใสหมายถึง การสื่อสารระหว่างองค์กรควบคุมยากับผู้รับบริการ องค์กรรัฐอื่นและสาธารณชน มีน้อย ส่งผลให้ผู้รับบริการไม่เข้าใจผลการตัดสินใจขององค์กรควบคุมยา องค์กรรัฐที่เกี่ยวข้องไม่เข้าใจถึงขอบเขตและความสำคัญของการดำเนินการขององค์กรควบคุมยา นอกจากนั้นสาธารณะไม่สามารถตรวจสอบการปฏิบัติงานควบคุมยาเพราะขาดความไม่เข้าใจในองค์ประกอบและวิธีการการควบคุมยา

องค์กรควบคุมยาสามารถสร้างแรงสนับสนุนในการควบคุมยาผ่านการสร้างความสัมพันธ์กับผู้มีส่วนได้เสียและการสร้างความเชื่อมั่นของสาธารณะ โดยดำเนินการดังนี้

- จัดพิมพ์และเผยแพร่นโยบายการควบคุมยา วิธีดำเนินการ (procedure) และเกณฑ์การตัดสินใจให้ผู้มีส่วนได้เสียทั้งหมดได้รับทราบ
- เปิดอภิปรายกับผู้มีส่วนได้เสียในเรื่องที่เป็นความสนใจร่วมกัน
- จัดพิมพ์แนวทาง (guideline) เพื่อสร้างความเข้าใจเกี่ยวกับการควบคุมยาและช่วยในการนำไปสู่การปฏิบัติ
- จัดทำรายงานผลการดำเนินการต่อองค์กรที่กำกับดูแลองค์กรควบคุมยาและสาธารณะ
- สร้างระบบการอุทธรณ์ที่มีความเป็นอิสระ
- สร้างกลไกการดำเนินงานกับเรื่องร้องเรียนที่ได้รับมาจากสาธารณะ

10) การบริหารจัดการที่ดี

โดยส่วนใหญ่องค์กรควบคุมยาของประเทศกำลังพัฒนา มีศักยภาพในการบริหารจัดการต่ำ และไม่มีแนวทางเกี่ยวกับหลักการ แนวปฏิบัติและวิธีการ ที่เป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับเจ้าหน้าที่นำไปใช้ปฏิบัติ การดำเนินงานส่วนใหญ่ยังไม่ได้มีการวางแผน รวมทั้ง ไม่ได้สร้างและเผยแพร่เครื่องมือในการทำงาน เช่น แนวทางและมาตรฐานการปฏิบัติงาน (standard operating procedure) ให้ผู้มีส่วนได้เสียได้รับทราบ การติดตามและประเมินผลการปฏิบัติงานมีน้อยและเป็นไปได้ยากเพราะขาดข้อมูลเกี่ยวกับกิจกรรมและผลลัพธ์ในการควบคุมยา รวมทั้งมีการบริหารจัดการข้อมูลไม่ดี

องค์กรควบคุมยาต้องมีการพัฒนาแผนงานที่ชัดเจน มีวัตถุประสงค์ กิจกรรม เวลาและผลที่คาดว่าจะได้รับ รวมทั้ง การสร้างแผนงานในการประเมินตนเองไว้ในระบบบริหารเพื่อค้นหาและจัดการแก้ไขจุดอ่อนได้อย่างรวดเร็ว

เมื่อเปรียบเทียบองค์ประกอบหลักในการควบคุมยาที่เกี่ยวข้องกับการทบทวนทะเบียนตำรับยาตามแนวทาง WHO กับองค์ประกอบหลักของการทบทวนทะเบียนตำรับยาจากประสบการณ์ของประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร และญี่ปุ่น จะเห็นได้ว่ามีความสอดคล้องกันและได้ องค์ประกอบที่สมบูรณ์มากขึ้น ดังตารางที่ 4-6 ซึ่งพร้อมที่จะนำไปใช้ในการวิเคราะห์ความแตกต่างของสถานการณ์ทะเบียนตำรับยาและระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย เพื่อนำเสนอแนวทางการพัฒนาโดยการประเมินตามองค์ประกอบหลักดังกล่าว

ตารางที่ 4-6 การเปรียบเทียบองค์ประกอบหลักในการควบคุมยาที่เกี่ยวข้องกับการทบทวนทะเบียนตำรับยาตามแนวทาง WHO กับองค์ประกอบหลักของการทบทวนทะเบียนตำรับยาจากประสบการณ์ของประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร และญี่ปุ่น

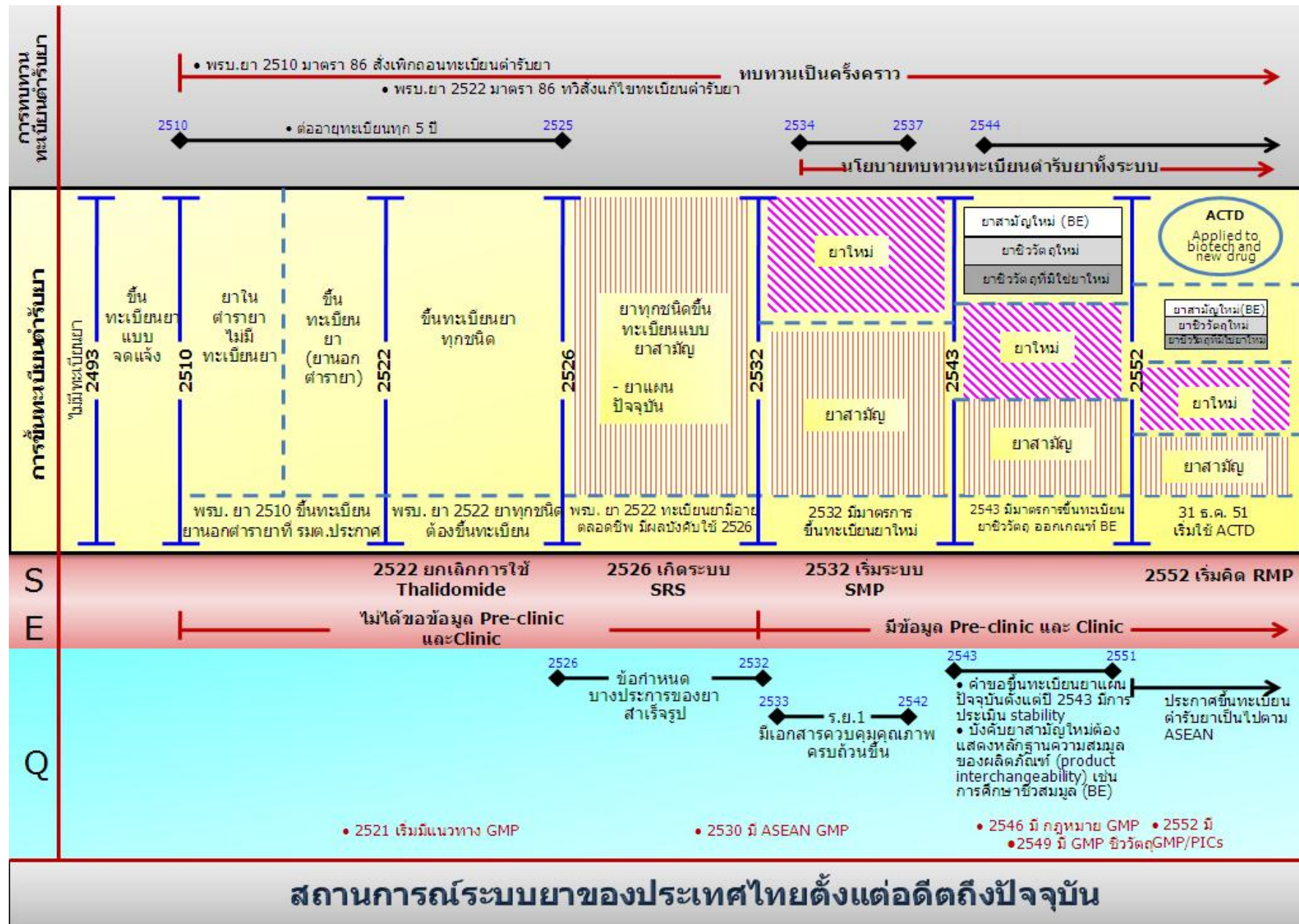
องค์ประกอบหลักตามแนวทาง WHO	องค์ประกอบหลักจากประสบการณ์ของสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร และญี่ปุ่น
1. เจตจำนงทางการเมืองที่แข็งแกร่งและมุ่งมั่น (Strong political will and commitment)	เจตจำนงทางการเมือง (Political will)
2. กฎหมาย (legislation) และกฎระเบียบ (regulation) ด้านยาที่เหมาะสมและเพียงพอ	- มีกฎหมายและกฎต่างๆ ที่ปฏิบัติจริง - มีข้อตกลงระหว่างประเทศด้านเศรษฐกิจ - มีกฎหมาย Product Liability (PL Law) - มีกระบวนการปฏิบัติเชิงรุก มีกติกาชัดเจน - มีกระบวนการทำงานเชื่อมโยงประสานกัน ระหว่างการทำกับดักและยา ก่อนและหลังออกตลาด
3. แรงสนับสนุนที่แข็งแกร่งจากสาธารณะ	ความตื่นตัวของประชาชน (Public awareness)

องค์ประกอบหลักตามแนวทาง WHO	องค์ประกอบหลักจากประสบการณ์ของสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร และญี่ปุ่น
(Strong public support)	กลุ่มผู้บริโภคร้องเรียนได้อย่างเปิดเผย
4.ภาระหน้าที่ (mission) และเป้าหมายที่ชัดเจน	
5, โครงสร้างองค์กรที่เหมาะสม	
6, ทรัพยากรบุคคลที่เหมาะสมเพียงพอและยั่งยืน	จำนวนและความเชี่ยวชาญของเจ้าหน้าที่
7, การสนับสนุนงบประมาณอย่างเพียงพอและต่อเนื่อง	มีงบประมาณสนับสนุน
8, องค์กรควบคุมและผู้มีส่วนได้เสีย (stakeholder) ให้ความร่วมมือ (cooperation) และทำงานร่วมกัน (collaboration) เป็นอย่างดี	เปิดโอกาสให้ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเข้ามามีส่วนร่วม
9, ภาระรับผิดชอบ (accountability) และความโปร่งใส (transparency)	เปิดโอกาสให้ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเข้ามามีส่วนร่วม
10, การบริหารจัดการที่ดี	

2. สถานการณ์ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย

2.1 สถานการณ์การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา

การขึ้นทะเบียนตำรับยาและการทบทวนทะเบียนตำรับยาเป็นกลไกสำคัญให้มั่นใจได้ว่า ผู้บริโภคได้รับยาที่มีประสิทธิภาพ ปลอดภัย และได้คุณภาพมาตรฐาน ประเทศไทยมีประสบการณ์ในการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยามาเป็นเวลานาน การวิเคราะห์การพัฒนาที่ผ่านมาจึงเป็นประโยชน์ในการวิเคราะห์สภาพปัญหาและปัจจัยสำคัญในการพัฒนาระบบต่อไป ผู้วิจัยจึงทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องตั้งแต่อดีตจนถึงปี พ.ศ. 2553 แล้ววิเคราะห์สถานการณ์การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย แยกตามช่วงเวลาที่มีการพัฒนาที่สำคัญ สรุปได้ตามรูปที่ 4-1 หน้า 45 และมีรายละเอียดสถานการณ์การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยตั้งแต่อดีตถึง พ.ศ. 2553 ดังตารางที่ 4-7 หน้า 46 - 52



รูปที่ 4-1 สถานการณ์ระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย

ตารางที่ 4-7 สถานการณ์การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยตั้งแต่อดีตถึง พ.ศ. 2553 ^(4,5,13,18,23-32)

สถานการณ์	ก่อน ปี 2510	ปี 2510 - 2525	ปี 2526 - 2531	ปี 2532 – 2540	ปี 2541 - 2551	ตั้งแต่วันที่ 31 ธ.ค. 2551 - 2553
1.กฎหมาย ยาและ ข้อตกลง ระหว่าง ประเทศ	-พรบ.ขายยา พ.ศ. 2479 เป็น กม.ยา ฉบับแรก -พรบ.การขาย ยา พ.ศ.2493	พรบ.ยา พ.ศ. 2510 และแก้ไขเพิ่มเติม พ.ศ. 2518, 2522 และ 2527	พรบ.ยา พ.ศ. 2510 และแก้ไข เพิ่มเติม พ.ศ. 2518 2522 2527และ 2530	-พรบ.ยา พ.ศ. 2510 และฉบับ แก้ไขเพิ่มเติม - พรบ.สิทธิบัตร พ.ศ. 2522 และ พ.ศ.2535 และมาตรการ คุ้มครองยาที่ได้รับสิทธิบัตรใน ต่างประเทศและไม่เคย จำหน่ายในไทย (pipeline protection)	พรบ.ยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไข เพิ่มเติม	- พรบ.ยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม - ข้อตกลงอาเซียนในการจัดทำข้อกำหนดด้าน คุณภาพมาตรฐานและชุดเอกสารการขึ้นทะเบียน ส่งผลให้ต้องขึ้นทะเบียนตาม ACTD, ACTR ตั้งแต่ 31 ธันวาคม 2511 และยาที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วต้อง แก้ไขให้เป็นตามแนวทางเดียวกันภายใน 2555
2. มาตรฐาน สถานที่ผลิต ยา	-	พ.ศ.2521 เริ่มมี แนวทาง GMP	พ.ศ. 2530 แนวทาง ASEAN GMP	ใช้มาตรการทางรัฐศาสตร์ใน การส่งเสริมการปฏิบัติตาม แนวทาง GMP	พ.ศ. 2546 เกณฑ์ GMP เป็น กฎหมาย ⁽²⁸⁾ และพ.ศ. 2549 มีเกณฑ์ GMP ยาชีววัตถุ ⁽²⁹⁾ ตามแนวทาง WHO	พ.ศ. 2552 แก้กฎหมายเป็นเกณฑ์GMP/PICs ตามแนวทาง ASEAN
3. ระบบขึ้น ทะเบียนยา	พ.ศ. 2493 มี ทะเบียนยา ครั้งแรก แบบ จดแจ้ง ตาม พรบ.การขาย ยา พ.ศ.2493	ขึ้นทะเบียนเฉพาะ ยานอกตำรายาที่ รัฐมนตรีประกาศ ต่อมา ยาทุกชนิด ต้องขึ้นทะเบียน และมีอายุ 5 ปี ตาม พรบ.ยา พ.ศ. 2522	เริ่มทะเบียนยา ตลอดชีพ	พ.ศ. 2532 เริ่มพัฒนาระบบ การขึ้นทะเบียนยาใหม่ และ การขึ้นทะเบียนยาสามัญใหม่ ซึ่งต้องศึกษาชีวสมมูลเทียบกับ ยาต้นแบบ พ.ศ. 2534 อนุมัติทะเบียนยา ใหม่ครั้งแรก	- ปลายปี พ.ศ. 2540 แยกการขึ้น ทะเบียนตำรับยาชีววัตถุออกจากยา เคมี ตามนโยบายกระทรวง สาธารณสุขให้แยกหน่วยงานและ ห้องปฏิบัติการระดับชาติที่ทำหน้าที่ ควบคุมยาชีววัตถุ ออกจากยาอื่น ตามที่ WHO แนะนำ - พ.ศ. 2542 อนุมัติทะเบียนตำรับยา สามัญใหม่ครั้งแรก	- เริ่มใช้แนวทาง ACTD ตามความตกลงอาเซียน ตั้งแต่ 31ธันวาคม 2551 - ปรับระบบการขึ้นทะเบียนวัคซีนตามระบบสากล โดยการสนับสนุนจาก WHO - ออกกฎกระทรวงว่าด้วยการรับรองรุ่นการผลิตยา แผนปัจจุบันที่เป็นยาชีววัตถุ พ.ศ. 2553

สถานการณ์	ก่อน ปี 2510	ปี 2510 - 2525	ปี 2526 - 2531	ปี 2532 – 2540	ปี 2541 - 2551	ตั้งแต่วันที่ 31 ธ.ค. 2551 - 2553
					- พ.ศ. 2543 ออกประกาศกระทรวงสาธารณสุขกำหนดให้ยาแผนปัจจุบันทุกชนิดเป็นยาที่ต้องแจ้งกำหนดสิ้นอายุไว้ในฉลาก	
3.1 วิธีการขึ้นทะเบียน	จดแจ้ง	-	ยาแผนปัจจุบัน ^(f)	ยาใหม่ ^(a) ยาสามัญใหม่ ^(b) และยาสามัญ ^(c)	1. ยาเคมี ได้แก่ ยาใหม่ ^(a) ยาสามัญใหม่ ^(b) และยาสามัญ ^(c) 2. ยาชีววัตถุ ได้แก่ ยาชีววัตถุใหม่ ^(a) และยาชีววัตถุที่มีใช้ยาใหม่ ^(f)	1. ยาเคมี ได้แก่ ยาใหม่ ^(a) ยาสามัญใหม่ ^(b) และยาสามัญ ^(c) 2. ยาชีววัตถุ ได้แก่ ยาชีววัตถุใหม่ ^(e) และยาชีววัตถุที่มีใช้ยาใหม่ ^(f)
3.2 เอกสารคำขอขึ้นทะเบียน						
3.2.1 ฉลากและเอกสารกำกับยา		ตามที่กำหนดในกฎหมาย	ตามที่กำหนดในกฎหมาย	ตามที่กำหนดในกฎหมาย	ตามที่กำหนดในกฎหมาย	ตามแนวทาง ACTD และยา OTC ต้องมีเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน
3.2.2 ด้านสถานที่ผลิตยานำเข้า	-	-	หลักฐานการตรวจรับรองมาตรฐานโรงงาน เฉพาะที่ไม่เคยขอขึ้นทะเบียน	หลักฐานการตรวจรับรองมาตรฐานโรงงาน เฉพาะที่ไม่เคยขอขึ้นทะเบียน	หนังสือรับรอง GMP ณ วันที่ยื่นคำขอเฉพาะกรณีผู้ผลิตต่างประเทศที่ยังไม่เคยส่งยามาจำหน่าย	หนังสือรับรอง GMP ณ วันที่ยื่นคำขอ
3.2.3 ด้านคุณภาพ	-	-	ข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีทดสอบยา สำเร็จรูปบางส่วน	- เอกสารด้านการควบคุมคุณภาพและมาตรฐานยา ครอบคลุมการควบคุมวัตถุดิบ วิธีการผลิต การควบคุมกระบวนการผลิต การควบคุม	- เอกสารด้านการควบคุมคุณภาพและมาตรฐานยาครอบคลุมการควบคุมวัตถุดิบ วิธีการผลิต การควบคุมกระบวนการผลิต การควบคุมมาตรฐานยาสำเร็จรูป วัสดุบรรจุภัณฑ์	- ตามแนวทาง ACTD - ยาสามัญใหม่ต้องแสดงหลักฐานความเท่าเทียมกันทางประสิทธิผลการรักษากับยาต้นแบบ ส่วนยาสามัญแสดงหลักฐานเฉพาะยาคุมกำเนิด ดุกเงิน ยา AZT ยา SR และยาอื่นที่ประกาศใน

สถานการณ์	ก่อน ปี 2510	ปี 2510 - 2525	ปี 2526 - 2531	ปี 2532 – 2540	ปี 2541 - 2551	ตั้งแต่วันที่ 31 ธ.ค. 2551 - 2553
				มาตรฐานยาสำเร็จรูป วัสดุบรรจุภัณฑ์ และยาบางกลุ่ม ต้องศึกษาความคงสภาพ - ยาสามัญใหม่ต้องแสดงหลักฐานความเท่าเทียมกันทางประสิทธิภาพการรักษากับยาต้นแบบ	และการศึกษาความคงสภาพ - ยาสามัญใหม่ต้องแสดงหลักฐานความเท่าเทียมกันทางประสิทธิภาพการรักษากับยาต้นแบบ ส่วนยาสามัญแสดงหลักฐานเฉพาะยาคุมกำเนิด ฉุกเฉิน ยา AZT และยาออกฤทธิ์นาน (SR) รวมทั้ง In Vitro - In Vivo correlation ของยา SR - ยาชีววัตถุที่มีใช้ยาใหม่มีผลวิเคราะห์ชีววัตถุจาก กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ยกเว้น ฮอโมนและเอนไซม์ - ผู้ผลิต/นำเข้าต้องยื่นขอหนังสือรับรองการผลิตยาชีววัตถุก่อนจำหน่ายหรือส่งมอบให้ผู้ให้	ภายหลัง รวมทั้ง In Vitro - In Vivo correlation ของยา SR - ผู้ผลิต/นำเข้าต้องยื่นขอหนังสือรับรองการผลิตยาชีววัตถุก่อนจำหน่ายหรือส่งมอบให้ผู้ให้
3.2.4 ด้านประสิทธิภาพ	-	-	ไม่มีข้อกำหนดที่ชัดเจน	- ยาใหม่แสดงหลักฐานข้อมูลทางคลินิก - ยาสามัญแสดงเอกสารอ้างอิงเฉพาะกรณีมีข้อสงสัย	-ยาใหม่ ยาชีววัตถุใหม่และยาชีววัตถุที่มีใช้ยาใหม่แสดงหลักฐานข้อมูลทางคลินิก - ยาสามัญและยาสามัญใหม่แสดงเอกสารอ้างอิงข้อความบนฉลากและเอกสารกำกับยา	ตามแนวทาง ACTD -ยาใหม่ ยาชีววัตถุใหม่และวัคซีน แสดงหลักฐานข้อมูลทางคลินิก - ยาสามัญและยาสามัญใหม่แสดงเอกสารอ้างอิงข้อความบนฉลากและเอกสารกำกับยา

สถานการณ์	ก่อน ปี 2510	ปี 2510 - 2525	ปี 2526 - 2531	ปี 2532 – 2540	ปี 2541 - 2551	ตั้งแต่วันที่ 31 ธ.ค. 2551 - 2553
3.2.5 ด้านความปลอดภัย	-	-	ไม่มีข้อกำหนดที่ชัดเจน	- ยาใหม่แสดงหลักฐานข้อมูลความปลอดภัยทั้งพรีคลินิกและคลินิก - ยาสามัญแสดงเอกสารอ้างอิงเฉพาะกรณีมีข้อสงสัย	- ยาใหม่ ยาชีววัตถุใหม่และยาชีววัตถุที่มีไซยาใหม่แสดงหลักฐานความปลอดภัยพรีคลินิกและคลินิก - ยาสามัญแสดงเอกสารสนับสนุนสรรพคุณและความปลอดภัย และ/หรือ เอกสารอ้างอิงข้อความบนฉลากและเอกสารกำกับยา - ยาสามัญใหม่แสดงเอกสารอ้างอิงสนับสนุนประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาที่ดีพิมพ์เผยแพร่แล้ว	ตามแนวทาง ACTD - ยาใหม่ ยาชีววัตถุใหม่และวัคซีน แสดงหลักฐานข้อมูลความปลอดภัยทั้งพรีคลินิกและคลินิก - ยาที่มีไซยาชีววัตถุใหม่ไม่กำหนดให้แสดงข้อมูลด้านพรีคลินิก - ยาสามัญเอกสารสนับสนุนสรรพคุณและความปลอดภัย และ/หรือ เอกสารอ้างอิงข้อความบนฉลากและเอกสารกำกับยา - ยาสามัญใหม่แสดงเอกสารอ้างอิงสนับสนุนประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาที่ดีพิมพ์เผยแพร่แล้ว
3.3 หลักเกณฑ์/แนวทาง	-	-	-	<u>ด้านบริหาร</u> - แนวทางการยื่นคำขอขึ้นทะเบียน <u>ด้านวิชาการ</u> - หลักเกณฑ์และแนวทางการศึกษาความคงสภาพของยา - หลักเกณฑ์การพิจารณาอื่นๆ เป็นเอกสารภายในและไม่เผยแพร่	<u>ด้านบริหาร</u> - คู่มือสำหรับผู้ประกอบการการขึ้นทะเบียนตำรับยาแยกตามวิธีการขึ้นทะเบียน และคู่มือการแก้ไขรายการในทะเบียนตำรับยา พ.ศ.2547-2548 - แนวทางขั้นตอนการพิจารณาทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบัน (เผยแพร่เฉพาะเจ้าหน้าที่) <u>ด้านวิชาการ</u> - หลักเกณฑ์การศึกษาชีวสมมูล เมื่อวันที่ 29 มิถุนายน	<u>ด้านบริหาร</u> - คู่มือ / หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับ แบบ ASEAN HARMONIZATION แยกตามวิธีการขึ้นทะเบียน - จัดทำระบบคุณภาพและมี SOP <u>ด้านวิชาการ</u> - จัดทำแนวทางของอาเซียนในการพิจารณาทางด้านคุณภาพ 4 เรื่อง⁽⁹⁾ และตกลงใช้ ICH guideline ด้านความปลอดภัย 16 เรื่อง และประสิทธิภาพ 11 เรื่อง (E1, 2A, 2C, 3, 4, 6-11)

สถานการณ์	ก่อน ปี 2510	ปี 2510 - 2525	ปี 2526 - 2531	ปี 2532 – 2540	ปี 2541 - 2551	ตั้งแต่วันที่ 31 ธ.ค. 2551 - 2553
					2543	<u>ด้านยาวัคซีน</u> - จัดทำกระบวนการพิจารณาขึ้นทะเบียนยาวัคซีนและแนวทางการประเมินยาวัคซีนของประเทศไทย 2 ฉบับ ^(h)
3.4 กระบวนการพิจารณาและการตัดสินใจ	-	คณะกรรมการยาและคณะกรรมการที่คณะกรรมการแต่งตั้ง	คณะกรรมการและคณะกรรมการที่คณะกรรมการแต่งตั้ง	คณะกรรมการยาและคณะกรรมการที่คณะกรรมการแต่งตั้ง หรือ ผู้เชี่ยวชาญที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแต่งตั้ง หรือ ข้าราชการที่ได้รับมอบหมาย	คณะกรรมการยาและคณะกรรมการที่คณะกรรมการแต่งตั้ง หรือ ผู้เชี่ยวชาญที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแต่งตั้ง หรือ ข้าราชการที่ได้รับมอบหมาย	คณะกรรมการยาและคณะกรรมการที่คณะกรรมการแต่งตั้ง หรือ ผู้เชี่ยวชาญที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแต่งตั้ง หรือ ข้าราชการที่ได้รับมอบหมาย
4. ระบบเฝ้าระวังอันตรายจากการใช้ยา	-	-พ.ศ. 2522 ยกเลิกยา thalidomide - พ.ศ. 2523 เริ่มระบบ SRS และจัดตั้งศูนย์ ADR	-ระบบ SRS - พ.ศ. 2530-2534 เริ่มจัดตั้งศูนย์ ADR เครือข่าย	- ระบบ SRS - เริ่มระบบ SMP - เริ่มศูนย์ APR เพื่อขยายสู่ผลิตภัณฑ์สุขภาพอื่น	- ระบบ SRS - ระบบ SMP	- ระบบ SRS - ระบบ SMP
5. ระบบทบทวนทะเบียนยา	-	- ตรามาตรา 86 สิ่งเพิกถอนทะเบียนตำรับยา - ทบทวนเฉพาะกิจ - ทบทวนเมื่อต่ออายุทุก 5 ปี	- ตรามาตรา 86 ทวิ สิ่งแก้ไขทะเบียนตำรับยา - ทบทวนเฉพาะกิจ - ไม่มีระบบ	- พ.ศ. 2534 เริ่มมีนโยบายทบทวนทะเบียนตำรับยาเป็นระบบ โดยแต่งตั้งคณะกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์มาทำหน้าที่โดยเฉพาะ	-พ.ศ. 2544 นโยบายทบทวนตำรับยาทั้งระบบ และมีการจัดทำหลักเกณฑ์ วิธีการและประกาศให้หน่วยงานภายนอกมาทบทวนประสิทธิผลและความปลอดภัยของตัวยาสำคัญในช่วงปี 2544-2547	-นโยบายแห่งชาติด้านยา พ.ศ. 2554 มีกลยุทธ์ทบทวนตำรับยาที่เป็นปัญหาสำคัญ - ข้อตกลงอาเซียนกำหนดให้แก้ไขตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วให้เป็นไปตามข้อตกลงการขึ้นทะเบียนตำรับยา ภายในปี 2555 - ทบทวนเฉพาะกิจ

สถานการณ์	ก่อน ปี 2510	ปี 2510 - 2525	ปี 2526 - 2531	ปี 2532 – 2540	ปี 2541 - 2551	ตั้งแต่วันที่ 31 ธ.ค. 2551 - 2553
			ทบทวนทะเบียน ตำรับยาเป็นการ เฉพาะ	- นโยบายแห่งชาติด้านยา พ.ศ. 2536 มีกลยุทธ์ทบทวน ทะเบียนตำรับยา - ทบทวนเฉพาะกิจ	- พ.ศ. 2548-51 กำหนดให้มี เจ้าหน้าที่รับผิดชอบทบทวนทะเบียน ยาที่เป็นผลการทบทวนจากการจ้าง หน่วยงานภายนอก	- ดำเนินการวิจัยรูปแบบที่เหมาะสมในการทบทวน ทะเบียนตำรับยาและการนำไปสู่การปฏิบัติ (ซึ่ง ผลสรุปในรายงานบทต่อไปของการศึกษานี้
6. คำสั่งแก้ไข หรือเพิกถอน ทะเบียน ตำรับยาที่ เป็นผลงาน ของ คณะอนุกรม การทบทวนฯ หรือการต่อ อายุใบสำคัญ	-	มีคำสั่ง/ประกาศ กระทรวงฯ จำนวน น้อยที่เกิดจากการ พิจารณาคำขอขึ้น ทะเบียนยาที่มาต่อ อายุ	-	-2534-37 คำสั่งแก้ไขทะเบียน ตำรับยา 5 ฉบับ ส่วนยาสูตร ผสมกลุ่มหัดไอยังไม่บรรลุผล - 2538-2543 ไม่มีการประชุม คณะอนุกรรมการทบทวน ทะเบียนฯ	พ.ศ. 2548-51 รวม 15 ฉบับดังนี้ - 2548 คำสั่งเพิกถอนฯ 1 ฉบับ - 2549 รวม 6 ฉบับ (เพิกถอน 5 แก้ไข 1 ฉบับ) - 2550 รวม 6 ฉบับ (เพิกถอน 4 แก้ไข 2 ฉบับ) - 2551 คำสั่งแก้ไขฯ 2 ฉบับ	พ.ศ. 2552-2553 รวม 9 ฉบับ - 2552 รวม 6 ฉบับ (เพิกถอน 5 แก้ไข 1 ฉบับ) - 2553 รวม 3 ฉบับ (เพิกถอน 2 แก้ไข 1 ฉบับ)

หมายเหตุ

(a) ยาใหม่และยาชีววัตถุใหม่ (ก่อน ACTD) หมายถึง ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่ซึ่ง ครอบคลุมดังนี้

1. ตำรับยาที่มีตัวยาสาคัญเป็นตัวยาใหม่ (New Chemical Entities) หรืออนุพันธ์ใหม่ ซึ่งหมายถึงตัวยาที่ไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อน
2. ยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ (New Indication) ตำรับยาที่เป็นสูตรผสมใหม่ (New Combination) หรือยาที่มีรูปแบบใหม่ของการให้ยา (New Delivery System) ซึ่งต้องเป็นการนำยาเข้าสู่ร่างกายโดยวิธีการใหม่ที่แตกต่างจากเดิม โดยมีนัยสำคัญถึงขั้นที่จะทำให้ Bioavailability ของยาแตกต่างไป

(b) ยาสามัญใหม่ หมายถึง ยาสามัญที่มีตัวยาสาคัญ ความแรง และรูปแบบยาเหมือนยาดั้งเดิมที่เป็นยาใหม่ ซึ่งได้รับอนุมัติขึ้นทะเบียนตั้งแต่ปี พ.ศ.2534 ทุกประการ

(c) ยาสามัญ หมายถึง ยาที่มีสูตรตัวยาสาคัญและรูปแบบยาเหมือนกับยาที่เคยขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้เป็นยาสามัญ หรือ ยาจำพวกวิตามินและเกลือแร่ ซึ่งไม่มีตัวยาสาคัญใหม่ ทั้งนี้ยาดังกล่าวต้องไม่มีข้อบ่งใช้ใหม่

(d) ยาชีววัตถุที่มีไซยาใหม่ หมายถึง ยาชีววัตถุที่ยาต้นแบบขึ้นทะเบียนก่อนมีระบบการขึ้นทะเบียนแบบยาใหม่

(e) ยาชีววัตถุใหม่ (หลัง ACTD) หมายถึง ยาชีววัตถุ ซึ่ง

1. ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญเป็นตัวยาใหม่ (New Biological Active Pharmaceutical Ingredients) หรืออนุพันธ์ใหม่(New Derivatives) รวมถึงสารประกอบเชิงซ้อนใหม่(New Complex Substances) เอสเทอร์ใหม่ (New Ester) เกลือใหม่(New Salt) หรือสายพันธุ์ใหม่(New Strain) ที่ไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อน
2. ตำรับยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ (New Indication)
3. ตำรับยาที่เป็นสูตรผสมใหม่ (New Combination) ซึ่งหมายถึง ตำรับยาผสมที่ประกอบด้วยตัวยาใหม่และ /หรือ ตัวยาสำคัญที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วตั้งแต่ 2 ชนิดผสมกันแต่ไม่ซ้ำกับตำรับยาผสมที่ขึ้นทะเบียนแล้ว
4. ตำรับยาที่มีช่องทางการให้ยาแบบใหม่ (New Route of Administration)
5. ตำรับยาที่มีรูปแบบใหม่ (New Dosage Form) ของยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว
6. ตำรับยาที่มีความแรงใหม่ (New strength) ของยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว
7. ตำรับยาที่มีวิธีการผลิตโดยวิธีทางพันธุวิศวกรรมหรือวิธีทางเทคโนโลยีชีวภาพใหม่(Genetic engineering or Other newer biotechnological techniques)
8. ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญได้มาจากแหล่งกำเนิดใหม่(New Source of Origin)
9. ตำรับยาที่มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของตัวยาสำคัญจากเชื้อตายมาเป็นเชื้อเป็น หรือจากเชื้อเป็นมาเป็นเชื้อตาย

(f) ยาแผนปัจจุบัน หมายถึง ยาเคมีและยาชีววัตถุที่ขึ้นทะเบียนในปี 2526-2531 โดยมีวิธีขึ้นทะเบียนแบบยาสามัญซึ่งไม่ต้องศึกษาชีวสมมูลเทียบกับยาต้นแบบ

(g) แนวทางการพิจารณาด้านคุณภาพ ได้แก่ ASEAN guideline on stability of drug product, ASEAN guideline for validation of analytical procedure, ASEAN guideline on process validation และ ASEAN guideline on Bioequivalence study และหลักเกณฑ์การศึกษาชีวสมมูล พ.ศ. 2552 ตามแนวทาง ASEAN

(h) Guideline on procedural aspects regarding MA of vaccines in Thailand TFDA 2009 First Revision Jan.09 และ Guideline on quality, non-clinical and clinical assessment of vaccines in Thailand (December 2008)

คำสำคัญ

ระบบการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยสมัครใจ : ระบบ SRS, ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา : ศูนย์ ADR, ระบบการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ :ระบบ SMP, Good Manufacturing Practice : GMP, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme : PIC/S, Asean Common Technical Dossier :ACTD, Spontaneous Reporting System : SRS, Safety Monitoring Program : SMP, Over the counter : OTC

จากตารางที่ 4-7 การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนตำรับยาแบ่งเป็นยุค ได้ดังนี้

1) ยุคทะเบียนตำรับยาแบบจดแจ้ง (พ.ศ. 2493-2509)

ประเทศไทยเริ่มมีการควบคุมยาครั้งแรกใน พ.ศ. 2479 พระราชบัญญัติควบคุมการขายยา พ.ศ. 2479 ตราขึ้นเพื่อให้มีการควบคุมการขายยา โดยกำหนดให้การขายยาต้องขอใบอนุญาต เพื่อลดปัญหาจากการขายยาโดยเฉพาะการขายยาไว้ในรูปแบบต่างๆ ต่อมาใน พ.ศ. 2493 จึงเริ่มมีการควบคุมการผลิตและนำเข้ายา ผู้ที่จะผลิตหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรต้องนำยานั้นมาขึ้นทะเบียนตำรับยาก่อนผลิตหรือนำเข้ายา การขึ้นทะเบียนตำรับยาในยุคนี้เป็นแบบจดแจ้ง ไม่มีการประเมินความปลอดภัย ประสิทธิภาพและคุณภาพยา⁽³⁰⁾

2) ยุคทะเบียนตำรับยาต่ออายุทุก 5 ปี (พ.ศ.2510-2525)

ประเทศไทยได้ยกเลิกพระราชบัญญัติการขายยา พ.ศ.2493 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม แล้วตรา “พระราชบัญญัติยา พ.ศ.2510” เนื่องจากขณะนั้นมีการแพร่ระบาดของยาปลอมเป็นจำนวนมากทั่วประเทศ ทำให้ผู้บริโภคได้รับอันตรายจากยาปลอมมาก กฎหมายฉบับนี้กำหนดให้มี “คณะกรรมการยา” ทำหน้าที่ให้คำแนะนำในเรื่องการกำหนดหลักการ วิธีการ และเงื่อนไขเกี่ยวกับการผลิตยา การขายยา การนำเข้าหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร การพักใช้ใบอนุญาต การเพิกถอนใบอนุญาต และเพิกถอนทะเบียนตำรับยา รวมทั้งการอนุญาตประกอบธุรกิจเกี่ยวกับยาทุกประเภท ในช่วงเวลานี้มีการขึ้นทะเบียนตำรับยาเฉพาะยาที่มีชื่อหรือตำรับยาอยู่นอกตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ ซึ่งเป็นไปตามมาตรา 79 ที่บัญญัติว่า “ผู้รับอนุญาตผลิตยาหรือผู้รับอนุญาตให้นำหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรผู้ใดประสงค์จะผลิตหรือนำหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักรซึ่งยาที่มีชื่อหรือตำรับยาอยู่นอกตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศตามมาตรา 76 (1) ต้องนำตำรับยานั้นมาขอขึ้นทะเบียนต่อพนักงานเจ้าหน้าที่เสียก่อน และเมื่อได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว จึงจะผลิตยาหรือนำหรือส่งยานั้นเข้ามาในราชอาณาจักรได้ ...” และทะเบียนตำรับยามีอายุ 5 ปี^(30,31)

ต่อมาพระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2522 ได้แก้ไขมาตรา 79 ให้ยาทุกชนิดต้องขึ้นทะเบียนตำรับยาและกำหนดให้ทะเบียนตำรับยามีอายุใช้ได้ตลอดเวลาที่ใบอนุญาตยายังมีผลบังคับใช้ตามกฎหมาย ส่งผลให้ทะเบียนตำรับยาที่รับขึ้นทะเบียนตามพระราชบัญญัติยา ตั้งแต่ พ.ศ. 2526 เป็นทะเบียนที่ยังคงอยู่ตลอดที่ใบอนุญาตผลิต/นำเข้าหรือส่งยาฯ ยังไม่หมดอายุ⁽³¹⁾

ในยุคนี้เกิดความตื่นตัวอย่างมากเกี่ยวกับพิษภัยของยา เมื่อในต่างประเทศพบว่า ยาทาลิโดไมด์ ซึ่งเดิมผลิตขึ้นเพื่อรักษาโรคเรื้อน แต่ด้วยคุณสมบัติบางประการ แพทย์จึงนำมาใช้กับหญิงมีครรภ์ เพื่อบรรเทาอาการแพ้ท้องอย่างแพร่หลาย ส่งผลให้เกิดทารกวิรูป ใน พ.ศ.2522 จึงได้มีประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาอันตราย และยกเลิกการใช้ยาทาลิโดไมด์ จากปัญหาดังกล่าวกระทรวงสาธารณสุขจึงมอบหมายให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจัดตั้งระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา โดยการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งต่อมาใน พ.ศ. 2526 กระทรวง

สาธารณสุขได้จัดตั้ง ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา แบบสมัครใจ (Spontaneous Reporting System) ภายใต้ความรับผิดชอบของ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา⁽³⁰⁾

แม้ในยุคนี้ กฎหมายให้อำนาจในการพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่อีกครั้ง⁽²⁸⁾ หลังใบสำคัญหมดอายุลง แต่มีประกาศ/คำสั่งกระทรวงสาธารณสุขจำนวนน้อยที่เป็นผลจากการพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาที่หมดอายุลง⁽⁴⁾

3) ยุคเริ่มทะเบียนตำรับยาไม่มีกำหนดวันหมดอายุ (พ.ศ.2526-2531)

ในช่วงนี้ได้มีการแก้ไขกฎหมายเพิ่มเติมมาตรา 86 ทวิ ให้อำนาจรัฐมนตรีโดยคำแนะนำของคณะกรรมการยาในการสั่งแก้ไขทะเบียนตำรับยาได้เมื่อยาตามตำรับยาที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้ ไม่ปลอดภัยแก่ผู้ใช้ หรือไม่มีสรรพคุณตามที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้ หรือเมื่อมีความจำเป็นอื่นๆ เพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของผู้ใช้ยา ในยุคนี้นายาแผนปัจจุบันทุกชนิดขึ้นทะเบียนตำรับยาโดยใช้วิธีเดียวกันคือ “ยาแผนปัจจุบัน”⁽³⁵⁾ เอกสารด้านคุณภาพในช่วงนั้นมีการทดสอบมาตรฐานยาสำเร็จรูปบางประการสำหรับเอกสารด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพไม่มีข้อกำหนดที่ชัดเจน

สำหรับการทบทวนทะเบียนตำรับยายังไม่มีกลไกที่ชัดเจน นอกจากนั้น ในช่วงปี พ.ศ. 2527-2530 การพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาที่หมดอายุลงคงค้างจำนวนมาก จึงมีนโยบายเร่งรัดการพิจารณา ทำให้การทบทวนตำรับยาที่มาต่ออายุใบสำคัญในระยะเวลาดังกล่าว รวมถึงการพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ อาจไม่สามารถดำเนินการได้อย่างมีประสิทธิภาพเท่าที่ควร ข้อจำกัดดังกล่าวส่งผลให้ยังมีตำรับยาที่ยังไม่เหมาะสมจำนวนหนึ่ง⁽⁴⁾ ยาที่ขึ้นทะเบียนในช่วงเวลานี้บางส่วนจึงเป็นยาที่ขึ้นทะเบียนตามหลักเกณฑ์และข้อมูลในยุคนั้น

4) ยุคเริ่มระบบทะเบียนตำรับยาใหม่และยาสามัญที่ต้องศึกษาชีวสมมูล (พ.ศ.2532-2540)

ใน พ.ศ. 2532 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ปรับระบบในทางบริหารให้มีระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ตามหลักสากลและกำหนดให้มีการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (Safety Monitoring program: SMP) โดยบังคับให้ผู้รับอนุญาตยาติดตามและรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ผ่านเงื่อนไขการอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไข คือต้องทำการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ก่อน จึงมีสิทธิได้รับทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข และได้อนุมัติทะเบียนยาใหม่ตามระบบนี้เป็นครั้งแรกใน พ.ศ. 2534⁽²⁹⁾

เนื่องจากพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2532 ได้ให้ความคุ้มครองความใหม่ของสิ่งประดิษฐ์เฉพาะกระบวนการผลิต และพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2535 ได้ขยายการคุ้มครองทั้งกระบวนการและผลิตภัณฑ์ แต่ไม่ได้ให้ความคุ้มครองย้อนหลังรวมทั้งไม่คุ้มครองยาที่ไม่มีความใหม่อย่างแท้จริง สหรัฐอเมริกาจึงเรียกร้องการผูกขาดผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่ได้รับการคุ้มครองหรือไม่สามารถจดสิทธิบัตรในประเทศไทยได้ ได้แก่ ยาที่ผ่านการวิจัยและพัฒนาแล้ว และอยู่ระหว่างขั้นตอนการขึ้นทะเบียนยาหรือ

ได้รับอนุญาตจำหน่ายในต่างประเทศ ข้อเรียกร้องดังกล่าวส่งผลให้มีการนำ SMP และข้อกำหนดในการศึกษาชีวสมมูลมาใช้เป็นมาตรการคุ้มครองยาที่ได้รับสิทธิบัตรในต่างประเทศและไม่เคยจำหน่ายในไทย (pipeline protection) กล่าวคือ ประเทศไทยได้จัดให้มีระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่และการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ ตามมติคณะรัฐมนตรีเมื่อวันที่ 13 กรกฎาคม 2536 และ 21 กันยายน 2536 มาตรการดังกล่าวกำหนดให้เริ่มการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญเทียบกับยาดั้งเดิมตามโครงการที่ได้รับอนุมัติ เมื่อการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ต้นแบบได้ดำเนินการครบ 2 ปีแล้ว หรือเริ่มต้นได้เมื่ออายุสิทธิบัตรของยาใหม่ต้นแบบได้รับจดสิทธิบัตรครั้งแรกสุดในต่างประเทศได้สิ้นสุดลงแล้ว แล้วแต่ระยะเวลาใดสั้นสุดก่อน⁽²⁹⁾ ต่อมาใน พ.ศ. 2537 สำนักงานฯ ได้ประกาศให้ผู้ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อสามัญใหม่ต้องทำการศึกษาชีวสมมูล แต่สำนักงานฯ ได้จัดทำหลักเกณฑ์การศึกษาชีวสมมูล เมื่อวันที่ 29 มิถุนายน 2543 โดยมีทะเบียนตำรับยาที่ได้รับอนุมัติด้วยวิธีนี้ครั้งแรกในปี 2542

จากเหตุผลดังกล่าว จึงมีการปรับระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาให้เป็นสากลเพิ่มขึ้น โดยมีวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยาดังนี้ “ยาใหม่” “ยาสามัญใหม่” และ “ยาสามัญ” ยาสามัญใหม่หมายถึงยาสามัญที่มีตัวยาสำคัญ ความแรง และรูปแบบยาเหมือนยาดั้งเดิมที่เป็นยาใหม่ ซึ่งได้รับอนุมัติขึ้นทะเบียนแบบยาใหม่ ทุกประการ และต้องแสดงหลักฐานความเท่าเทียมกันทางประสิทธิภาพการรักษากับยาดั้งเดิม ยาใดที่เคยขึ้นทะเบียนครั้งแรกไว้ก่อนปี พ.ศ. 2534 สามารถขึ้นทะเบียนในวิธี “ยาสามัญ” ได้โดยไม่ต้องแสดงหลักฐานความเท่าเทียมกันกับยาดั้งเดิม อย่างไรก็ตาม การพัฒนาหลักเกณฑ์การศึกษาชีวสมมูลเสร็จสิ้นลงเมื่อ พ.ศ. 2543 จึงมีจำนวนน้อยที่ขึ้นทะเบียนแบบยาสามัญใหม่ในยุคนั้น นอกจากนั้น ในยุคนี้นี้มีการพัฒนาข้อกำหนดเอกสารด้านควบคุมคุณภาพให้ครอบคลุมมากขึ้น และเริ่มกำหนดให้ยาบางกลุ่มต้องศึกษาความคงสภาพ เช่น ยาปราศจากเชื้อ เป็นต้น

สำหรับการทบทวนทะเบียนตำรับยาได้ริเริ่มให้มีการทบทวนทะเบียนตำรับยาแบบเป็นระบบในช่วงปี 2534-2537 แต่ก็พบว่าไม่บรรลุผลเท่าที่ควร

5) ยุคเริ่มระบบการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุ (พ.ศ.2541-2551)

ในอดีต การควบคุมผลิตภัณฑ์ชีววัตถุเป็นส่วนหนึ่งและใช้ระบบเดียวกันกับการควบคุมยาทั่วไป จนในปี พ.ศ. 2540 กระทรวงสาธารณสุขมีนโยบายให้จัดตั้งและแยกหน่วยงานควบคุมยาและห้องปฏิบัติการระดับชาติที่ทำหน้าที่ควบคุมยาชีววัตถุ (National Control Authority และ National Control Laboratory) ออกจากยาอื่น ตามข้อเสนอขององค์การอนามัยโลก สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงจัดตั้งงานชีววัตถุขึ้นและปรับวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุแยกออกจากยาเคมี⁽¹³⁾ โดยเริ่มรับขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุแยกจากยาเคมี⁽¹³⁾ เป็นครั้งแรกในเดือนพฤศจิกายน 2540 วิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ แบ่งเป็น “ยาชีววัตถุใหม่” และ “ยาชีววัตถุที่มีใช้ยาใหม่” ในยุคนี้นี้ “ยาชีววัตถุใหม่” มีคำจำกัดความเช่นเดียวกับ “ยาใหม่” กล่าวคือ ยาชีววัตถุที่มีตัวยาสำคัญชนิดใหม่

ข้อบ่งใช้ใหม่ สูตรผสมใหม่ หรือรูปแบบของการให้ยาแบบใหม่ ส่งผลให้ยาหลายชนิดที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนไว้ก่อนปี พ.ศ. 2534 เช่น ยาที่ผลิตโดยใช้เทคโนโลยีชีวภาพ ผลิตภัณฑ์ยาที่ได้จากพลาสมาของมนุษย์ วัคซีน ขึ้นทะเบียนโดยวิธียาชีววัตถุที่มีใช้ยาใหม่ ซึ่งมีข้อกำหนดเอกสารเช่นเดียวกับยาเคมีที่ขึ้นทะเบียนโดยวิธี “ยาสามัญ”

ในช่วงนี้มีการพัฒนาที่สำคัญคือหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันเป็นกฎหมายตามกฎหมายกระทรวงเรื่องกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการผลิตยาแผนปัจจุบัน พ.ศ. 2546 และได้มีการออกประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2546 และประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา แผนปัจจุบัน สำหรับยาชีววัตถุ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2549 นอกจากนี้ ใน พ.ศ. 2543 ได้มีการออกประกาศกระทรวงสาธารณสุขกำหนดให้ยาแผนปัจจุบันทุกชนิดเป็นยาที่ต้องแจ้งกำหนดสิ้นอายุไว้ในฉลาก ส่งผลให้ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ทุกชนิดต้องทำการศึกษาความคงสภาพ นับเป็นก้าวสำคัญในการพัฒนาคุณภาพมาตรฐานยา โดยผู้ผลิตได้ตื่นตัวในการทำการศึกษาคงสภาพอย่างกว้างขวาง นอกจากนั้นในปี พ.ศ. 2544 คณะกรรมการยาได้อนุมัติให้บริษัทที่จะผลิตยาสามัญในประเทศมีสิทธิยื่นเสนอการทดสอบชีวสมมูลก่อนยาต้นแบบครบกำหนด SMP ได้ ซึ่งเป็นประโยชน์ให้เกิดการเข้าถึงยาเพิ่มขึ้น เนื่องจากการลดการผูกขาดยาลง⁽¹³⁾

สำหรับการทบทวนทะเบียนตำรับยา คณะกรรมการยาได้มีนโยบายให้หน่วยงานภาคมหาวิทยาลัยรับไปดำเนินการเมื่อ พ.ศ. 2544 ซึ่งใช้เวลานานถึงปี 2547 หลังจากนั้นก็ได้มีการนำผลมาใช้ทบทวนในระดับหนึ่ง อย่างไรก็ตาม ยังคงมีข้อจำกัดในการนำผลที่ได้ไปใช้ จึงจำเป็นต้องทบทวนข้อมูลเพิ่มเติมก่อนการพิจารณาของคณะอนุกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาฯ

6) ยุคทะเบียนตำรับยาตามข้อตกลงของอาเซียน (ตั้งแต่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2551)

ประเทศไทยได้เข้าร่วมในคณะทำงานด้านผลิตภัณฑ์ยาของอาเซียน (Pharmaceutical Product Working Group; PPWG) ซึ่งอยู่ภายใต้คณะกรรมการที่ปรึกษาอาเซียนว่าด้วยมาตรฐานและคุณภาพ (ASEAN Consultative Committee on Standards and Quality; ACCSQ) ได้มีข้อตกลงร่วมในการจัดทำข้อกำหนดด้านคุณภาพมาตรฐานและชุดเอกสารการขึ้นทะเบียน (ASEAN Common Technical Dossier: ACTD) เพื่อให้การขึ้นทะเบียนตำรับยาในภูมิภาคอาเซียนมีความสอดคล้องกัน (harmonization) โดยมีมติให้บังคับใช้อย่างเต็มรูปแบบตั้งแต่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2551 สำหรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วให้ปรับปรุงแก้ไขให้เป็นไปตามแนวทางเดียวกันภายใน พ.ศ. 2555⁽³²⁾ ส่งผลให้ข้อกำหนดในการขึ้นทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยเป็นไปตามแนวทางสากลมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ข้อตกลงดังกล่าวมีกรอบการดำเนินการเฉพาะยาใหม่ ยาที่ผลิตโดยใช้เทคโนโลยีชีวภาพ และยาสามัญเท่านั้น ยังไม่รวมยาชีววัตถุประเภทอื่น นอกจากนั้น ได้มีการพัฒนาแนวทางวิชาการในการประเมินยา

ด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาไว้บางส่วนแล้วทั้งที่เป็นแนวทางของอาเซียนเอง หรือการนำแนวทางของ ICH มาใช้ สำหรับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันได้มีการปรับปรุงให้เป็นไปตามแนวทางของ Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme : PIC/S เพื่อให้เป็นไปตามข้อตกลงอาเซียน โดยออกประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนด รายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2554

ในช่วงปี พ.ศ. 2551 ได้มีการพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาวัคซีนให้เป็นไปตามหลักสากล โดยการส่งเสริมและสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลก ส่งผลให้มีการพัฒนาแนวทางการประเมินยาวัคซีนและกระบวนการพิจารณาของประเทศไทยเป็นครั้งแรกตามแนวทางสากล นอกจากนั้น ได้มีการพัฒนาผู้ประเมินภายในในการนำไปสู่การปฏิบัติ

วิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยยังไม่ได้ปรับเปลี่ยนจากยุคก่อน แต่มีการปรับปรุง คำจำกัดความยาชีววัตถุใหม่ ให้เหมาะสมยิ่งขึ้น กล่าวคือ ได้เพิ่มยาที่ผลิตโดยวิธีทางพันธุวิศวกรรม หรือวิธีทางเทคโนโลยีชีวภาพใหม่ (Genetic engineering or Other newer biotechnological techniques) ตำรับยาที่มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของตัวยาสำคัญจากเชื้อตายมาเป็นเชื้อเป็น หรือจากเชื้อเป็นมาเป็นเชื้อตาย ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญได้มาจากแหล่งกำเนิดใหม่ (New Source of Origin) และตำรับยาที่มีรูปแบบใหม่ (New Dosage Form) หรือมีความแรงใหม่ (New strength) ของยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว อย่างไรก็ตาม เนื่องจากข้อตกลงอาเซียนไม่ได้ครอบคลุมยาชีววัตถุในภาพรวม คำจำกัดความดังกล่าวจึงอาจไม่ได้ผนวกยาชีววัตถุบางชนิดที่ควรมีวิธีการขึ้นทะเบียนแบบยาใหม่เท่านั้นเอาไว้ด้วย

จากข้อมูลข้างต้น ผู้วิจัยได้วิเคราะห์ข้อมูลแล้วสรุปได้ว่า การควบคุมยาของประเทศไทยมีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญหลายครั้ง โดยมีการพัฒนาในช่วงเวลาต่างๆ เป็นลำดับ การพัฒนาที่สำคัญเกิดจากการปรับปรุงกฎหมายและข้อตกลงระหว่างประเทศ การพัฒนาดังกล่าวส่งผลต่อวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยา ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญต่อการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยา อย่างไรก็ตาม ในการเปลี่ยนผ่านแต่ละยุคเป็นการพัฒนาไปข้างหน้า ขณะที่การทบทวนทะเบียนตำรับยาสำเร็จได้ระดับหนึ่ง แต่ยังไม่สามารถทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งหมดที่ได้รับอนุมัติในยุคก่อนๆ ให้เป็นตามองค์ความรู้และเกณฑ์สากลที่ได้พัฒนาก้าวหน้าไปอย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้ทะเบียนตำรับยาที่รับขึ้นทะเบียนด้วยเกณฑ์ในอดีต อาจมีสมมูลของประโยชน์กับความเสี่ยงแตกต่างไปจากเดิม เมื่อประเมินด้วยหลักฐานเชิงประจักษ์และองค์ความรู้ในปัจจุบัน ผลิตภัณฑ์ยาจำนวนหนึ่งจึงยังคงอยู่ในท้องตลาด ซึ่งอาจส่งผลความเชื่อมั่นในความปลอดภัย ประสิทธิภาพและคุณภาพของยา สำหรับรูปแบบและประสิทธิภาพการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ผ่านมาสรุปลำดับที่ 4-8

ตารางที่ 4-8 รูปแบบและประสิทธิภาพการทบทวนทะเบียนตำรับยา

	ทบทวนเฉพาะกรณี	ทบทวนเมื่อต่ออายุใบสำคัญ	ทบทวนอย่างเป็นระบบ	ทบทวนทั้งระบบ
ช่วงเวลา	2526-ปัจจุบัน	ก่อนปี 2526	2534-2537	2548-2551
นโยบาย	-	ไม่มีนโยบายในการประเมินใหม่เมื่อต่ออายุ	สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา มีนโยบายชัดเจนในการทบทวนทะเบียนตำรับยา	สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา มีนโยบายชัดเจนในการทบทวนทะเบียนตำรับยา
กฎหมาย	พรบ.ยา พ.ศ. 2510 และแก้ไขเพิ่มเติม ให้อำนาจในการสั่งแก้ไขและเพิกถอนทะเบียนตำรับยา	พรบ.ยา พ.ศ. 2510 กำหนดอายุใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา ไว้ 5 ปี	-พรบ.ยา แก้ไขโดย พรบ.ยา(ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2522 ให้ทะเบียนไม่มีกำหนดหมดอายุ และให้อำนาจในการสั่งแก้ไขหรือเพิกถอนทะเบียนตำรับยา -กฎหมายนี้ส่งผลให้ขอบเขตการดำเนินการจำกัดลงกว่าระบบการต่ออายุ	
รูปแบบ	ทบทวนเมื่อได้รับรายงานความไม่ปลอดภัยหรือความไม่เหมาะสมของตำรับยาจากองค์กรในและต่างประเทศ	เมื่อใบสำคัญหมดอายุต้องยื่นคำขอขึ้นทะเบียนซ้ำอีก	-ทบทวนอย่างเป็นระบบตามกลุ่มของผลิตภัณฑ์ กำหนดแผนและมีการจัดลำดับความสำคัญของการพิจารณาแต่ละกลุ่ม และแต่งตั้งคณะอนุกรรมการเพื่อทำหน้าที่นี้โดยเฉพาะ -คณะอนุกรรมการทำหน้าที่โดยศึกษา รวบรวมข้อมูลที่ใช้ใน	-ในปี 2544-2547 ให้หน่วยงานภาคมหาวิทยาลัยรับไป ทบทวนตัวยาสำคัญที่เป็นไม่ใช้ยาสามัญประจำบ้านหรือยาในบัญชียาหลักฯ โดยมีข้อกำหนดและแผนงานชัดเจน -เจ้าหน้าที่นำผลการทบทวนของยา

	ทบทวนเฉพาะ กรณี	ทบทวนเมื่อต่อ อายุใบสำคัญ	ทบทวนอย่างเป็น ระบบ	ทบทวนทั้งระบบ
			การพิจารณาทั้งหมด เมื่อมีมติแล้วจึงได้ สวนสาธารณะ แล้ว นำมาพิจารณาก่อน เสนอคณะกรรมการยา ต่อไป	บางส่วนที่มีผลการ ประเมินชัดเจนว่ามี ความเสี่ยงสูงมารับ ฟังความคิดเห็นจาก สาธารณะ -เจ้าหน้าที่ศึกษา รวบรวมข้อมูล เพิ่มเติมใหม่ก่อน เสนอ คณะอนุกรรมการ พิจารณาแล้วเสนอ คณะกรรมการยา ต่อไป
ระยะเวลา	ทบทวนเมื่อได้รับ รายงาน ไม่มีกรอบ เวลาชัดเจน	กำหนดเวลาการ ทบทวนตำรับยาที่ แน่นอนทุก 5 ปี	ไม่มีกรอบเวลาชัดเจน	ไม่มีกรอบเวลา ชัดเจน
ผลการ ดำเนินการ	ประกาศ/คำสั่ง กระทรวง สาธารณสุขส่วน ใหญ่เป็นผลจาก การทบทวนเฉพาะ กรณี	มีประกาศ/คำสั่ง กระทรวง สาธารณสุขจำนวน น้อยที่เป็นผลจาก การพิจารณาคำขอ ขึ้นทะเบียนตำรับ ยาที่หมดอายุลง	มีคำสั่งกระทรวง สาธารณสุขแก้ไข ทะเบียนตำรับยา ใน พ.ศ. 2535-2537 รวม 5 ฉบับ	มีคำสั่งกระทรวง สาธารณสุขเพิกถอน/ แก้ไขทะเบียนตำรับ ยา ใน พ.ศ. 2548-51 รวม 15 ฉบับ

จากตารางการพัฒนากการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยที่ผ่านมายังคงเป็นการทบทวนทะเบียนตำรับยาแบบเฉพาะกรณีเป็นหลัก สำหรับการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบประเทศไทยได้มีประสบการณ์ที่แตกต่างกันไปในแต่ละช่วงเวลา ในช่วงก่อนปี พ.ศ. 2526 กฎหมายได้กำหนดอายุทะเบียนตำรับยาไว้ จึงเชื่อให้สามารถทบทวนตามหลักเกณฑ์ที่ทันสมัยได้ เมื่อต้องต่ออายุทะเบียนตำรับยา อย่างไรก็ตาม ในช่วงปี พ.ศ. 2527-2530 การพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาที่

หมดอายุลงคงค้างจำนวนมาก จึงมีนโยบายเร่งรัดการพิจารณา ทำให้การทบทวนตำรับยาที่มาต่ออายุใบสำคัญในระยะเวลาดังกล่าวและยาที่ขอขึ้นทะเบียนใหม่ไม่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร ยาที่อนุมัติทะเบียนในช่วงก่อนปี 2526 จึงยังไม่ได้รับการทบทวนตามองค์ความรู้ใหม่⁽⁴⁾ ดังนั้น การแก้กฎหมายที่เป็นหนึ่งในองค์ประกอบหลักในการทบทวนทะเบียนตำรับยานั้นก็ไม่สามารถนำไปสู่ความสำเร็จได้ หากไม่มีความพร้อมในองค์ประกอบด้านอื่นๆ ควบคู่ไปด้วย สำหรับการทบทวนทะเบียนตำรับยาในช่วงปี พ.ศ. 2534-2537 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยามีนโยบายทบทวนทะเบียนตำรับยาที่เป็นระบบ และมีการแต่งตั้งคณะกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ รวมทั้ง มีเจ้าหน้าที่รับผิดชอบและงบประมาณสนับสนุน อย่างไรก็ตาม ผู้ประกอบการได้มีข้อคัดค้าน และได้แย้งมากซึ่งสร้างแรงกดดันให้กับองค์การควบคุมยาอย่างมาก จึงไม่สามารถดำเนินการจนบรรลุผลให้มีการสั่งเพิกถอนหรือแก้ไขทะเบียนตำรับยา ต่อมาในปี พ.ศ. 2544 กระทรวงสาธารณสุขมีนโยบายชัดเจนในการทบทวนทะเบียนตำรับยา มีการประสานความร่วมมือกับภาคมหาวิทยาลัยในการทบทวนทะเบียนตำรับยาทุกรายการที่ไม่ใช่ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติและยาสามัญประจำบ้าน และมีงบประมาณสนับสนุนจำนวน 5 ล้านบาท ในการจัดจ้างภาคมหาวิทยาลัยให้รับไปดำเนินการให้ทบทวนเฉพาะในประเด็นประสิทธิผลและความปลอดภัยของตัวยาสำคัญในตำรับยา อย่างไรก็ตาม การนำผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่จัดจ้างภาคมหาวิทยาลัยในช่วงปี พ.ศ. 2544 ถึง 2546 มาสู่การปฏิบัติพบว่า ในภาพรวมยังนำไปใช้ประโยชน์ได้จำกัด รายงานดังกล่าวชี้ถึงปัญหาของตัวยาหรือสูตรยาบางส่วนเท่านั้น ซึ่งไม่เพียงพอที่จะนำไปใช้เป็นวาระเพิกถอนหรือแก้ไขทะเบียนยาได้ กล่าวคือหลังการจัดจ้างของกองควบคุมยาได้คัดเลือกยาที่มีปัญหาค่อนข้างชัดจากรายงานบางส่วน ได้แก่ ยากลุ่มโรคผิวหนัง หรือยากลุ่มกระดูกและกล้ามเนื้อ (drugs for musculoskeletal conditions) มาใช้ประโยชน์ แต่ก็พบว่าจำเป็นต้องทบทวนหลักฐานประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพิ่มเติมอีกมาก รวมทั้ง การศึกษารายละเอียดเฉพาะรายตำรับยาและการพิจารณาความเป็นไปได้ในการทบทวนตามกรอบกฎหมายในปัจจุบัน จึงจะเพียงพอในการเปรียบเทียบประโยชน์กับความเสี่ยงจากการใช้ยาที่เกิดผลให้เพิกถอนหรือแก้ไขทะเบียนตำรับยาได้ แม้ในทางทฤษฎีผู้ประกอบการควรจะเป็นผู้พิสูจน์ประสิทธิภาพและความปลอดภัย แต่หลังได้รับทะเบียนตำรับยาไปแล้วกลับไม่มีแนวทางและหลักเกณฑ์ที่ชัดเจนซึ่งมีกฎหมายรองรับ ส่งผลให้วาระดังกล่าวเป็นของกองควบคุมยาเป็นหลัก

โดยทั่วไปการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ผ่านมา มุ่งเน้นเฉพาะการทบทวนความปลอดภัยและประสิทธิผลของตัวยาสำคัญ จึงไม่ครอบคลุมทุกองค์ประกอบของทะเบียนตำรับยาที่ต้องมีการปรับปรุงให้ทันสมัย ถูกต้องครบถ้วน กล่าวคือ 1) ประสิทธิภาพของตัวยาสำคัญ 2) ความปลอดภัยของตัวยาสำคัญ 3) ประสิทธิภาพของตัวยาไม่สำคัญ 4) ความปลอดภัยของตัวยาไม่สำคัญ 5) การแสดงฉลากยา 6) การแสดงเอกสารกำกับยา 7) การควบคุมคุณภาพมาตรฐาน 8) ค่าเตือน 9) สถานะตามกฎหมายของยา เช่น ยาอันตราย 10) สูตรตำรับ (formulation) และวิธีการผลิต

2.2 สภาพปัญหาของทะเบียนตำรับยา

2.2.1 สภาพปัญหาของทะเบียนตำรับยา

เพื่อสะท้อนปัญหาของทะเบียนตำรับยา คณะผู้วิจัยได้รวบรวมจำนวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ พบว่ามีทะเบียนตำรับยาจำนวน 23,956 ตำรับ เมื่อนับแยกตามสูตรยามีจำนวน 2,416 รายการ นับแยกตามสูตรยาและรูปแบบยามีจำนวน 4,024 รายการ รายละเอียดดังตารางที่ 4-9

ตารางที่ 4-9 จำนวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์

1. จำนวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ ณ 23 พฤษภาคม 2551	23,956 ตำรับ
1.1 สูตรยาเดี่ยว	18,436 ตำรับ
1.2 สูตรยาผสม	5,520 ตำรับ
2. จำนวนสูตรยา นับจากทะเบียนปี 2526 – 2549	2,416 รายการ
2.1 สูตรยาเดี่ยว	1,113 รายการ
2.2 สูตรยาผสม	1,303 รายการ
3. จำนวนสูตรยาแยกตามรูปแบบยา นับจากทะเบียนปี 2526 – 2549	4,024 รายการ
3.1 สูตรยาเดี่ยว	2,280 รายการ
3.2 สูตรยาผสม	1,744 รายการ

จากตารางที่ 4-9 จะเห็นได้ว่ามีทะเบียนตำรับยาตลอดชีพจำนวนมากที่อนุมัติทะเบียนตำรับยาโดยระบบในอดีตที่มีความรัดกุมน้อย (เริ่มปรับระบบเอกสารควบคุมคุณภาพ และจัดระบบทะเบียนตำรับยาใหม่ ซึ่งมีความรัดกุมมากขึ้นในปี 2532) เมื่อเทียบกับวิทยาการในปัจจุบัน ทั้งในเรื่องเอกสารหลักฐานที่ใช้สนับสนุนประสิทธิผลและความปลอดภัยในข้อบ่งใช้ที่อนุญาต และในด้านการควบคุมคุณภาพ (ในอดีตมุ่งเน้นเฉพาะการดูแลปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับยา โดยไม่ต้องแสดงการศึกษาความคงสภาพของยา เป็นต้น) อย่างไรก็ตาม ภายใต้กระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยาในปัจจุบันยังไม่สามารถรองรับงานจำนวนดังกล่าวได้อย่างมีประสิทธิภาพ ทำให้ตำรับยาตลอดชีพส่วนใหญ่ยังคงไม่ได้รับการทบทวนทั้งในด้านประสิทธิผล ความปลอดภัยและคุณภาพมาตรฐาน ทำให้การสร้าง ความมั่นใจในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาทำได้ในวงจำกัด

เมื่อทำการวิเคราะห์จำนวนทะเบียนตำรับยาที่ควรได้รับการทบทวนทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพให้เป็นไปตามมาตรฐานอาเซียน พบว่า มีจำนวนทะเบียนตำรับยาที่เข้าข่ายต้องทบทวนแยกตามตำรับยาที่มีอยู่ในตำราและนอกตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ โดยแบ่งตามยุคเพื่อให้เห็นปริมาณและขนาดปัญหาที่มีความซับซ้อนแตกต่างในด้านข้อกำหนดมาตรฐานและการประเมินที่ส่งผลต่อความเป็นไปได้ ระยะเวลาและทรัพยากรที่ต้องใช้ในการทบทวนทะเบียนตำรับยา ดังตารางที่ 4-10

ตารางที่ 4-10 จำนวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์แยกตามยาที่อยู่ในและนอกตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ ระหว่างปี 2526 – 2552 (ข้อมูลสำนักยา ณ วันที่ 27 พฤศจิกายน 2552)

ปีที่อนุมัติทะเบียน	ยาเดี่ยว	ยาผสม	ทั้งหมด
ยาตามตำรายา			
2526 – 2532	4003	868	4,871
2533 – 2543	4746	590	5,336
2544 – 2552	5129	898	6,027
ยานอกตำรายา			
2526 – 2532	562	1090	1652
2533 – 2543	1543	904	2447
2544 – 2552	2799	1270	4069

สำหรับด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย ได้ทำการวิเคราะห์จำนวนทะเบียนตำรับยาที่ควรได้รับการทบทวนทะเบียนตำรับยาตามหลักเกณฑ์ทางวิชาการในการคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยา เพื่อให้เห็นประเด็นปัญหา ปริมาณและขนาดของปัญหาตามความเสี่ยงของยาเหล่านี้ นอกจากนี้มีรายงานการวิจัยระบุว่าเอกสารกำกับยาในประเทศไทยเกือบทั้งหมดมีข้อมูลยาน้อยกว่าคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก^(33,34)

หลักเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยา

คณะทำงานจัดทำกระบวนการและลำดับความเร่งด่วนของการทบทวนทะเบียนตำรับยาภายใต้คณะกรรมการทบทวนฯ ได้จัดทำข้อเสนอหลักเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยา ซึ่งผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์และคณะกรรมการยาแล้ว ดังนี้

- (1) ยาที่มีหลักฐานความไม่ปลอดภัย เช่น ยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ เป็นต้น หรือยาที่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีความปลอดภัย
- (2) ยาที่มีหลักฐานว่าไม่มีประสิทธิผล หรือ ยาที่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล เช่น ยาที่อยู่ในรูปแบบยาที่ไม่มีประสิทธิผล ขนาดยาไม่ถึงขนาดการรักษา เป็นต้น
- (3) ยาที่มีการแสดงข้อบ่งใช้ที่ไม่ระบุชัดเจน ตามคุณสมบัติของข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนที่กำหนด ทั้งนี้ “ข้อบ่งใช้ (indications)” ที่ขึ้นทะเบียน หมายถึง การใช้หรือวัตถุประสงค์ของผลิตภัณฑ์ที่ต้องชัดเจนว่ามุ่งหมายเพื่อใช้เพื่อการรักษา บำบัด บรรเทาหรือวินิจฉัยโรคโดยระบุชื่อโรคไว้อย่าง

ชัดเจน โดยต้องมีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือสนับสนุนอย่างเพียงพอ (supported by substantial evidence)

(4) ยาที่มีปัญหาด้านคุณภาพมาตรฐาน หรือยาที่มีสูตรตำรับไม่เหมาะสมในการออกฤทธิ์ของยาหรืออาจทำให้ไม่ปลอดภัย หรือมีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา

(5) ตำรับยาสูตรผสมที่มีเหตุผลในการผสมยาที่ไม่เหมาะสมดังต่อไปนี้

(5.1) ยาที่เข้ากันไม่ได้ในทางเภสัชกรรม (pharmaceutics) เช่น ยาที่ผสมกันแล้วเกิดตะกอน/ทำให้สีเปลี่ยน ส่งผลให้ได้สารที่ไม่ออกฤทธิ์ ทำให้ยาเสื่อม หรือเป็นพิษ เป็นต้น

(5.2) ยาที่เข้ากันไม่ได้ทางเภสัชวิทยา (pharmacology) เช่น

(5.2.1) สูตรยาที่นำตัวยาสำคัญที่ใช้รักษาโรคที่ต่างกันมาผสมรวมกัน มาใช้ในการป้องกัน รักษา หรือบรรเทาอาการหลายอาการของโรคหนึ่ง ๆ ที่มักจะไม่ได้เกิดร่วมกัน หรือมีตัวยาสำคัญบางชนิดในสูตรที่ไม่มีประสิทธิผลในข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนไว้

(5.2.2) ยาที่ตัวยาสำคัญมีปฏิกิริยาระหว่างกัน (drug interaction) ในทางที่ทำให้เกิดพิษเพิ่มขึ้น หรือออกฤทธิ์เลวลง หรือต้านฤทธิ์กัน

(5.3) ขนาดของตัวยาแต่ละชนิดในสูตรผสม ไม่สามารถปรับขนาดของตัวยาทุกชนิดให้เหมาะสมกับผู้ป่วยได้

(5.4) ตัวยาในสูตรผสมมี Margin of Safety แคบ เช่น theophylline, phenytoin, digoxin, warfarin, heparin เป็นต้น

ทะเบียนตำรับยาที่เข้าข่ายต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาตามหลักเกณฑ์ มีดังนี้

ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ทั้งหมดที่ขึ้นทะเบียนในไทย ณ ปีพ.ศ.2553 มีจำนวน 2,210 รายการ เป็นตำรับยาเดี่ยวจำนวน 1,288 รายการ และตำรับยาสูตรผสม 922 รายการ เมื่อพิจารณาตามหลักเกณฑ์ข้างต้นพบว่า มีรายการยาที่เข้าข่ายต้องทบทวนจำนวน 990 รายการ ประกอบด้วยรายการยาที่มีรายงานการเพิกถอนทะเบียนตำรับยาหรือจำกัดการใช้ในต่างประเทศจำนวน 193 รายการ รายการยาจากการว่าจ้างคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยต่างๆ ซึ่งเคยทบทวนทะเบียนตำรับยา ปี 2545-2547 จำนวน 671 รายการ และรายการยาจากที่ทุกภาคส่วน (สำรวจจากภาคส่วนต่างๆ จำนวน 1,764 แห่ง ได้รับการตอบรับ 97 แห่ง) ได้เสนอว่าควรพิจารณาทบทวนทะเบียนตำรับยา จำนวน 126 รายการ

2.2.2 ความสูญเสียทางเศรษฐกิจของรัฐจากการขึ้นทะเบียนตำรับยา

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลทะเบียนตำรับยาและมูลค่าการผลิตนำเข้า ในปี 2539-2542 และปี 2551 แยกตามปี ดังตารางที่ 4-11

ตารางที่ 4-11 จำนวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบัน*ที่มีมูลค่าต่อปี** น้อยกว่า 10,000, 50,000 และ 100,000 บาท ในปี 2539 - 2542 และ 2551

มูลค่า**	จำนวน*	มูลค่าต่อปี <10,000 บาท		มูลค่าต่อปี <50,000 บาท		มูลค่าต่อปี < 100,000 บาท	
ในปี พ.ศ.	ทะเบียน (ตำรับ)	จำนวน (ตำรับ)	ร้อยละ	จำนวน (ตำรับ)	ร้อยละ	จำนวน (ตำรับ)	ร้อยละ
2539	36,463	24,655	67.62	26,424	72.47	27,891	76.49
2540	39,111	26,046	66.60	28,076	71.79	29,593	75.66
2541	42,011	28,517	67.88	30,661	72.98	32,291	76.86
2542	44,110	29,345	66.53	31,667	71.79	33,359	75.63
2551	61,942	47,376	76.48	49,520	79.95	51,061	82.43

* จำนวนทะเบียน แสดงปริมาณทะเบียนยาทั้งหมดตั้งแต่ พ.ศ. 2526 ซึ่งทะเบียนยาเริ่มมีอายุตลอดชีพ จนถึงปี พ.ศ. ที่คำนวณมูลค่า คือ 2539 2540 2541 2542 หรือ 2551 แล้วแต่กรณี

** มูลค่าจากรายงานการผลิต/นำเข้าหรือส่งยาประจำปีที่ผู้ผลิตหรือผู้นำเข้ายารายงานต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510

ที่มา: กองควบคุมยา

จากตารางที่ 4-11 จะเห็นได้ว่าในปี พ.ศ. 2551 มียาที่มีมูลค่าต่อปีน้อยกว่า 10,000 บาท 50,000 บาท และ 100,000 บาท อยู่ร้อยละ 76.48, 79.95 และ 82.43 ตามลำดับ ซึ่งมีแนวโน้มสอดคล้องกับปีอื่นๆ จึงอาจกล่าวได้ว่าทะเบียนตำรับยาประมาณร้อยละ 70 เป็นยาที่มีการผลิตและนำเข้าจำนวนน้อยหรือรักษาทะเบียน ส่งผลเป็นภาระการตรวจสอบกำกับดูแลของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาและทำให้เกิดการสูญเสียทางเศรษฐกิจของรัฐโดยไม่จำเป็น และส่งผลกระทบต่อสังคม เมื่อนำข้อมูลดังกล่าวมาประชุมร่วมกับผู้รับอนุญาตพบว่าผู้ผลิตและผู้นำเข้ายาเห็นว่าทะเบียนตำรับยาดังกล่าวเป็นทรัพย์สินของตน ขณะที่อาจไม่ได้เกิดประโยชน์และเป็นภาระงานและงบประมาณของภาครัฐในการควบคุมดูแลดังกล่าว อีกทั้งไม่ได้เกิดประโยชน์ต่อประชาชนและผู้ใช้ยา ขณะที่อัตราค่าธรรมเนียมใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาดำเนินการขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา และค่ารักษาทะเบียน ส่งผลให้ทะเบียนยามากเกินความเป็นจริงและสูญเสียบุคลากรและงบประมาณโดยไม่จำเป็น

2.3 ความแตกต่างของสถานการณ์ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย ตามองค์ประกอบหลัก และแนวทางการพัฒนา

จากการศึกษาสถานการณ์และสภาพปัญหาของการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยที่ยังไม่สามารถบรรลุผลสำเร็จและยังมียาที่ยังต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยอีกเป็นจำนวนมาก ซึ่งคาดว่าจะมีสาเหตุดังนี้

1) ระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยา

ระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่มีประสิทธิภาพและเป็นไปตามหลักสากลจะช่วยลดขนาดของปัญหาทะเบียนตำรับยาที่ต้องทบทวนลง อย่างไรก็ตาม ระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยยังอยู่ระหว่างการพัฒนาให้อยู่ในระดับสากล ซึ่งควรมีหลักเกณฑ์ แนวทางและกระบวนการในการประเมินเป็นลายลักษณ์อักษร เชื่อมต่อการตัดสินใจโดยใช้หลักฐานเชิงประจักษ์และข้อมูลทางวิชาการ

นอกจากนั้น การพัฒนาการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่ไม่ได้มีผลย้อนหลังกับยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนไปแล้ว และการยกเว้นข้อกำหนดใหม่กับการพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนที่มีตัวยาสำคัญหรือรูปแบบเช่นเดียวกับยาที่เคยอนุมัติไว้แบบยาสามัญ ส่งผลให้ปริมาณทะเบียนตำรับยาที่ต้องทบทวนเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง

2) ปริมาณทะเบียนตำรับยาและข้อบ่งใช้ของยาที่ต้องทบทวนมีจำนวนมาก

มีทะเบียนตำรับยาจำนวนมากที่อนุมัติทะเบียนตำรับยาโดยระบบในอดีตที่อาจมีความรัดกุมน้อย เมื่อเทียบกับวิทยาการในปัจจุบัน ทั้งในเรื่องเอกสารหลักฐานที่ใช้สนับสนุนประสิทธิผลและความปลอดภัยในข้อบ่งใช้ที่อนุญาต และในด้านการควบคุมคุณภาพ (ในอดีตมุ่งเน้นเฉพาะการดูแลปริมาณสารสำคัญในตำรับยา โดยไม่ต้องแสดงการศึกษาความคงสภาพของยา เป็นต้น) อย่างไรก็ตาม ภายใต้กระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยาในปัจจุบัน ยังไม่สามารถรองรับงานจำนวนดังกล่าวได้อย่างมีประสิทธิภาพ ทำให้ตำรับยาส่วนใหญ่ยังคงไม่ได้รับการทบทวนทั้งในด้านประสิทธิผล ความปลอดภัยและคุณภาพมาตรฐาน

อย่างไรก็ตาม ทะเบียนตำรับยาประมาณร้อยละ 70 เป็นยาที่มีการผลิตและนำเข้าจำนวนน้อย หรือรักษาทะเบียน ส่งผลเป็นภาระการตรวจสอบกำกับดูแลของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และทำให้เกิดการสูญเสียทางเศรษฐกิจของรัฐโดยไม่จำเป็น และส่งผลกระทบต่อสังคม

3) กระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยายังดำเนินการในลักษณะรายตำรับ ไม่มีโครงสร้างหรือบุคลากรรองรับชัดเจน

การดำเนินการส่วนใหญ่เป็นการดำเนินงานตามนโยบาย โดยไม่มีกำหนดในกฎหมาย ไม่มีโครงสร้างหรือบุคลากรรองรับชัดเจน และไม่ต่อเนื่อง การจัดโครงสร้างและทรัพยากรยังไม่เอื้อและเพียงพอในการทบทวนให้สำเร็จ

4) กฎหมายที่ใช้ไม่เอื้อต่อการทบทวนทะเบียนตำรับยา และการขาดองค์ความรู้ในการดำเนินการภายใต้กรอบกฎหมายในปัจจุบัน เช่น การที่กฎหมายไม่มีบทบัญญัติให้มีการต่ออายุใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาทำให้ขอบเขตในการดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาให้เป็นไปตามเกณฑ์สากล เป็นไปได้โดยจำกัด กรณียาสูตรผสมที่ค้นแล้วไม่พบข้อมูลในแหล่งใด แต่ภาวะพิสูจน์ไม่มีกฎหมายระบุไว้ชัดเจน กรณีขาดข้อกฎหมายสนับสนุนการเพิกถอนทะเบียนยาผสมที่มีสูตรไม่เหมาะสม กรณีการตีความมาตรา 86 ที่ระบุให้ถอนทะเบียนยาที่ไม่มีสรรพคุณตามที่ขึ้นทะเบียนไว้โดยไม่มีการตีความไว้ให้ชัดเจน และนำไปปฏิบัติได้ ตลอดจนความรู้เกี่ยวกับกฎหมายการปกครอง และขั้นตอนการปกครองที่เหมาะสมกับการใช้มาตรา 86 แห่งพระราชบัญญัติยา

5) การทบทวนทะเบียนตำรับยาส่งผลต่อผู้ประกอบการธุรกิจยา จึงมีการคัดค้าน ได้แย้งมาก มีผู้ประกอบการบางรายมีการฟ้องร้องหน่วยงานรัฐตามกฎหมายปกครอง

6) แม้มีนโยบาย อย. มีหน่วยงานภายนอกดำเนินการ และมีงบประมาณสนับสนุน แต่ก็ไม่สามารถนำผลที่ได้มาใช้ทบทวนได้จริง

การนำผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่จัดจ้างภาคมหาวิทยาลัยในช่วงปี พ.ศ. 2544 ถึง 2546 มาสู่การปฏิบัติพบว่า ในภาพรวมยังนำไปใช้ประโยชน์ได้จำกัด รายงานดังกล่าวชี้ถึงปัญหาของตัวยาหรือสูตรยาบางส่วนเท่านั้น ซึ่งไม่เพียงพอที่จะนำไปใช้เป็นวาระเพิกถอน/แก้ไขทะเบียนยาได้ กล่าวคือหลังการจัดจ้างของกองควบคุมยาได้คัดเลือกยาที่มีปัญหาค่อนข้างชัดจากรายงานบางส่วน ได้แก่ ยากลุ่มโรคผิวหนัง หรือยากลุ่ม musculoskeletal มาใช้ประโยชน์ แต่ก็พบว่าจำเป็นต้องทบทวนหลักฐานประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพิ่มเติมอีกมาก (รวมทั้ง การศึกษารายละเอียดเฉพาะรายตำรับยา และการพิจารณาความเป็นไปได้ในการทบทวนตามกรอบกฎหมายในปัจจุบัน) จึงจะเพียงพอที่จะชี้แจงน้ำหนักระหว่างประโยชน์กับความเสี่ยงจากการใช้ยาที่เกิดผลให้เพิกถอน/แก้ไขทะเบียนตำรับยาได้ แม้ในทางทฤษฎีผู้ประกอบการควรจะเป็นผู้พิสูจน์ประสิทธิภาพและความปลอดภัย แต่หลังได้รับทะเบียนตำรับยาไปแล้วกลับไม่มีแนวทางและหลักเกณฑ์ที่ชัดเจนซึ่งมีกฎหมายรองรับส่งผลให้การดังกล่าวเป็นของเจ้าหน้าที่ของรัฐเป็นหลัก

7) ขั้นตอนการดำเนินงานของอนุกรรมการต่างๆ และคณะกรรมการยา ไม่เชื่อมโยงประสานใช้เวลานานและเน้นการพิสูจน์หลักฐาน

อนุกรรมการต่างๆ ภายใต้คณะกรรมการยา ต้องพิจารณาลักษณะความไม่เหมาะสมของยาที่พบปัญหาก่อนซึ่งต้องใช้เวลาการพิจารณานานกว่าจะเสนอเรื่องต่อคณะกรรมการยาพิจารณา และกรณีถอนทะเบียนตำรับยาเนื่องจากกรณีความปลอดภัย ยาไม่มีสรรพคุณหรือยาไม่ปลอดภัยนั้น คณะกรรมการยาต้องเสนอความเห็นไปยังรัฐมนตรีกระทรวงสาธารณสุขก่อนจึงจะทำประกาศเพิกถอนทะเบียนในราชกิจจานุเบกษาได้ สาเหตุดังกล่าวมาจากโครงสร้างที่กำหนดโดยกฎหมายนั้นไม่เอื้อให้เกิดการปฏิบัติได้คล่องตัว

8) ระบบการเฝ้าระวังการใช้ยาหลังออกสู่ตลาด

ระบบการเก็บและการนำข้อมูลความปลอดภัยของยาไปใช้ยังไม่เข้มแข็งเพียงพอ การทบทวนทะเบียนตำรับยาและการเพิกถอนทะเบียนยาส่วนใหญ่จึงเกิดจากข้อมูลจากต่างประเทศหรือการถอนทะเบียนโดยสมัครใจของผู้ประกอบการเอง ระบบงานและโครงสร้างภายในยังไม่สามารถทำให้ข้อมูลยาที่ควรจะต้องเชื่อมโยงเป็นวงจรต่อเนื่องจาก การตรวจสอบความปลอดภัยและประสิทธิภาพในขั้นตอนขึ้นทะเบียน (Pre-marketing) ไปสู่การติดตามความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาหลังจากสู่ท้องตลาดแล้ว (Post-marketing) และนำข้อมูลที่ได้จาก Post-marketing ไปใช้ปรับปรุงหรือแก้ไขทะเบียนตำรับยาต่อไปได้อย่างมีประสิทธิภาพ

9) ศักยภาพของเจ้าหน้าที่

ยังไม่สามารถใช้ศักยภาพด้านวิชาการได้อย่างเต็มที่ ต้องใช้เวลาในการทำงานเชิงธุรการมากกว่าเชิงวิชาการ

10) ระบบข้อมูล

ระบบข้อมูลที่จำเป็นและเกี่ยวข้อง ไม่มีเอื้อต่อการนำไปใช้

คณะผู้วิจัยได้วิเคราะห์สถานการณ์ที่เกี่ยวข้องกับระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพิ่มเติม โดยเปรียบเทียบกับองค์ประกอบหลักในการควบคุมยาที่เกี่ยวข้องกับการทบทวนทะเบียนตำรับยาตามแนวทาง WHO กับองค์ประกอบหลักของการทบทวนทะเบียนตำรับยาจากประสบการณ์ของประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร และญี่ปุ่น เพื่อนำเสนอแนวทางการพัฒนาโดยการประเมินตามองค์ประกอบหลักดังกล่าวตามตารางที่ 4-12

ตารางที่ 4-12 สถานการณ์ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย ตามองค์ประกอบหลักและแนวทางการพัฒนา

องค์ประกอบหลัก	สถานการณ์	แนวทางการพัฒนา
1. เจตจำนงทางการเมืองที่แข็งแกร่งและมุ่งมั่น	ผู้นำองค์กรควบคุมยายังไม่สามารถนำการทบทวนทะเบียนตำรับยาเป็นนโยบายสำคัญของรัฐบาลหรือวาระแห่งชาติได้	สร้างความตระหนักต่อความปลอดภัยของยาที่ส่งผลกระทบต่อระบบสาธารณสุขและการประกันสุขภาพ ให้รัฐบาลเห็นความสำคัญของการทบทวนทะเบียนตำรับยา
2. กฎหมาย (legislation) กฎระเบียบ(regulation) และแนวทาง (guideline) ด้านยาที่		

องค์ประกอบหลัก	สถานการณ์	แนวทางการพัฒนา
เหมาะสมและเพียงพอ		
2.1 กฎหมาย กฎระเบียบและข้อตกลงระหว่างประเทศด้านยา	- กฎหมายและกฎระเบียบต่างๆ ด้านยายังต้องใช้เวลานานในการปรับปรุงให้ทันสมัย - ข้อตกลงระหว่างประเทศด้านเศรษฐกิจโดยเฉพาะข้อตกลงอาเซียนส่งผลอย่างสำคัญในการปรับกฎระเบียบด้านยา	ในภาพรวมกฎหมายและกฎระเบียบด้านยาควรมีการปรับปรุงให้ทันสมัยสอดคล้องกับสถานการณ์ด้านยาอยู่เสมอ และมีความยืดหยุ่นเพียงพอในการให้อำนาจแก่องค์กรควบคุมยา
2.1.1 กฎหมายระบุข้อกำหนดและเงื่อนไขในการพักไว้ (suspend) เพิกถอน (revoke) ยกเลิก ระวังการจำหน่ายของผลิตภัณฑ์ยาหรือกิจกรรมเกี่ยวกับยา	- พระราชบัญญัติยาไม่ได้ให้อำนาจในการระงับการจำหน่ายของผลิตภัณฑ์ยาไว้ชัดเจน	- แก้ไขกฎหมายในการให้อำนาจสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในการระงับการจำหน่ายของผลิตภัณฑ์ยาให้ชัดเจนเพื่อต่อการทบทวนทะเบียนตำรับยา
2.1.2 กฎหมายกำหนดหน้าที่รับผิดชอบของผู้เกี่ยวข้องต่อการติดตามความปลอดภัยของยาหลังสู่ตลาด	- พระราชบัญญัติยาไม่ได้ระบุไว้ชัดเจนแต่จัดให้มีข้อกำหนดในการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ไว้ในกระบวนการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ - อยู่ระหว่างการแก้ไขพระราชบัญญัติยากำหนดให้การติดตามความปลอดภัยของยาหลังสู่ตลาดเป็นหน้าที่ของผู้รับอนุญาตยา แต่การปรับปรุงไม่สามารถบรรลุผลในเวลาอันสั้น	- แก้ไขกฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยาให้เอื้อต่อการกำหนดให้ผู้รับอนุญาตยามีหน้าที่ในการติดตามและรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ให้สอดคล้องกันทั้งการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา (ดูข้อ 5) - แก้ไขพระราชบัญญัติยา

องค์ประกอบหลัก	สถานการณ์	แนวทางการพัฒนา
2.1.3 กฎหมายกำหนดให้องค์กรควบคุมยาที่มีอำนาจในการเก็บค่าธรรมเนียมในการบริการด้านการควบคุมยา	- ค่าธรรมเนียมด้านยาไม่สะท้อนต้นทุนที่แท้จริงในการดำเนินการควบคุมยา ส่งผลให้ทะเบียนตำรับยาประมาณร้อยละ 70 เป็นยาที่มีการผลิตและนำเข้าจำนวนน้อยหรือรักษาทะเบียน ส่งผลเป็นภาระการตรวจสอบกำกับดูแลและทบทวนทะเบียนตำรับยา - ต้องนำส่งค่าธรรมเนียมต่างๆ เป็นรายได้แผ่นดิน โดยไม่มีอำนาจในการนำค่าธรรมเนียมมาใช้ในการบริหารจัดการและใช้เป็นงบประมาณรายจ่ายได้เอง	- แก้ไขกฎหมายยาให้มีการนำระบบค่าธรรมเนียมที่สะท้อนต้นทุนที่แท้จริง - แก้ไขกฎหมายยาให้มีการนำระบบค่าธรรมเนียมที่สะท้อนต้นทุนที่แท้จริงและสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาสามารถนำมาใช้เป็นค่าใช้จ่ายในการควบคุมยาได้เอง
2.1.4 กฎหมายให้อำนาจองค์กรควบคุมยาในการออกประกาศแนวทางที่เหมาะสมสำหรับผู้ประกอบการ	- พระราชบัญญัติยาไม่ได้ระบุไว้ชัดเจน	- สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาออกประกาศแนวทางที่เหมาะสมสำหรับผู้ประกอบการที่เกี่ยวข้องกับอำนาจหน้าที่ตามกฎหมายแทนได้ - พัฒนาการออกประกาศหรือคำสั่งที่ออกตามพระราชบัญญัติยาให้อำนาจสำนักงานฯ ในการออกประกาศแนวทางที่เหมาะสมสำหรับผู้ประกอบการ
2.1.5 กฎหมายกำหนดอายุของทะเบียนตำรับยาและการทบทวน	- กฎหมายไม่ระบุชัดเจนให้มีการทบทวนทะเบียนตำรับยา	- นำบทบัญญัติบางมาตราของพระราชบัญญัติยาที่สามารถ

องค์ประกอบหลัก	สถานการณ์	แนวทางการพัฒนา
ทะเบียนตำรับยาเป็นระยะ (periodic reviews)	เป็นระยะ แต่มีบทบัญญัติ บางมาตราของ พระราชบัญญัติยาที่สามารถ นำไปสู่การปฏิบัติได้ เช่น มาตรา 86, 86 ทวิ - อยู่ระหว่างการแก้ไข กฎหมาย ให้กำหนดอายุ ทะเบียนตำรับยา แต่การ ปรับปรุงไม่สามารถบรรลุผล ในเวลาอันสั้น	นำไปสู่การปฏิบัติได้ เช่น มาตรา 86, 86 ทวิ - แก้ไขกฎกระทรวงว่าด้วยการ ขึ้นทะเบียนตำรับยาให้เอื้อต่อ การทบทวนทะเบียนตำรับยา ให้สอดคล้องกับหลักเกณฑ์การ ขึ้นทะเบียนตำรับยาในปัจจุบัน (ดูข้อ 5)
2.1.6 มีข้อกำหนดทางกฎหมายให้ แสดงหลักฐานผลการรักษาเท่า เทียมกันระหว่างยาสามัญใหม่* กับ ยาต้นแบบ	ในการขึ้นทะเบียนตำรับยามี ข้อกำหนดให้แสดงหลักฐาน ผลการรักษาเท่าเทียมกัน ระหว่างยาสามัญใหม่* กับยา ต้นแบบ	แก้ไขกฎกระทรวงว่าด้วยการ ขึ้นทะเบียนตำรับยาให้เอื้อต่อ การทบทวนทะเบียนตำรับยา ให้สอดคล้องกับหลักเกณฑ์การ ขึ้นทะเบียนตำรับยาในปัจจุบัน (ดูข้อ 5)
2.2 แนวทางด้านกระบวนการ		
2.2.1 แนวทางด้านกระบวนการที่ เป็นลายลักษณ์อักษรเกี่ยวกับการ ประเมินเอกสารแต่ละส่วนของคำ ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เหมาะสม กับชนิดของผลิตภัณฑ์และวิธีการ ขึ้นทะเบียนตำรับยา	การประเมินเอกสารแต่ละ ส่วนของคำขอขึ้นทะเบียน ตำรับยายังมีบางส่วนที่ไม่ เหมาะสมกับชนิดของ ผลิตภัณฑ์และวิธีการขึ้น ทะเบียนตำรับยา	พัฒนาวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับ ยาให้เหมาะสมกับชนิดของยา เพื่อพัฒนาแนวทางด้าน กระบวนการและวิชาการ รวมทั้งหลักฐานที่เหมาะสมใน การประเมินหรือทบทวน ทะเบียนตำรับยา
2.2.2 แนวทางด้านกระบวนการที่ เป็นลายลักษณ์อักษรเกี่ยวกับการ ทบทวนทะเบียนตำรับยาเป็นระยะ อย่างต่อเนื่อง	ยังไม่มีแนวทางด้าน กระบวนการที่เป็นลายลักษณ์ อักษรเกี่ยวกับการทบทวน ทะเบียนตำรับยาเป็นระยะ อย่างต่อเนื่อง	มีแผนการทบทวนทะเบียน ตำรับยาที่ระบุชนิดของยา ระยะเวลา เป็นลายลักษณ์ อักษร ทั้งนี้ให้เหมาะสม ตามลำดับความสำคัญ
2.2.3 แนวทางด้านกระบวนการที่	มีแนวทางด้านกระบวนการ	พัฒนาแนวทางด้าน

องค์ประกอบหลัก	สถานการณ์	แนวทางการพัฒนา
เป็นลายลักษณ์อักษรเกี่ยวกับ แบบฟอร์มมาตรฐานในการประเมิน และจัดทำรายงานการประเมิน ตำรับยา	บางส่วนที่เป็นลายลักษณ์ อักษรเกี่ยวกับแบบฟอร์ม มาตรฐานในการประเมินและ จัดทำรายงานการประเมิน ตำรับยาบางประเภท เช่น ยา วัคซีน การประเมินการศึกษา ชีวสมมูล เป็นต้น	กระบวนการที่เป็นลายลักษณ์ อักษรเกี่ยวกับแบบฟอร์ม มาตรฐานในการประเมินและ จัดทำรายงานการประเมิน ตำรับยาให้ครอบคลุมครบถ้วน
2.2.4 จัดให้มีการอนุมัติแผนการ จัดการความเสี่ยงของยา และ แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัย จากการใช้ยา (pharmacovigilance plan) ไว้เป็น ส่วนหนึ่งของกระบวนการพิจารณา ทะเบียนตำรับยา	กระบวนการพิจารณา ทะเบียนตำรับยายังไม่ได้ กำหนดให้ผู้รับอนุญาตต้องส่ง แผนการจัดการความเสี่ยง ของยา และแผนการเฝ้าระวัง ความปลอดภัยจากการใช้ยา	พัฒนาระบบงานให้นำหลักของ การประเมินความเสี่ยง การ จัดทำแผนการจัดการความ เสี่ยงของยา และแผนการเฝ้า ระวังความปลอดภัยจากการใช้ ยาไว้เป็นส่วนหนึ่งของ กระบวนการขึ้นทะเบียนและ ทบทวนทะเบียนตำรับยา
2.2.5 แนวทางด้านกระบวนการที่ เป็นลายลักษณ์อักษรเกี่ยวกับการ ติดตามผลการดำเนินการตาม แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัย จากการใช้ยา (pharmacovigilance plan)	มีแนวทางด้านกระบวนการใน การติดตามความปลอดภัย จากการใช้ยาใหม่ (SMP) แต่ ยังไม่มีข้อกำหนดให้การขึ้น ทะเบียนตำรับยาต้องยื่น แผนการเฝ้าระวังความ ปลอดภัยจากการใช้ยา	พัฒนาระบบงานให้มีการผนวก แผนการเฝ้าระวังความ ปลอดภัยจากการใช้ยาไว้เป็น ส่วนหนึ่งของกระบวนการขึ้น ทะเบียนและทบทวนทะเบียน ตำรับยา เพื่อให้ระบบการเฝ้า ระวังยาหลังออกตลาด เชื่อมโยงกับการขึ้นทะเบียน ตำรับยามากขึ้น
2.2.6 แนวทางด้านกระบวนการที่ เป็นลายลักษณ์อักษรเกี่ยวกับการ ควบคุมคุณภาพของกระบวนการ ประเมินทะเบียนตำรับยา	ยังไม่มีแนวทางด้าน กระบวนการที่เป็นลายลักษณ์ อักษรเกี่ยวกับการควบคุม คุณภาพของกระบวนการ ประเมินทะเบียนตำรับยา	พัฒนาแนวทางด้าน กระบวนการที่เป็นลายลักษณ์ อักษรเกี่ยวกับการควบคุม คุณภาพของกระบวนการ ประเมินและทบทวนทะเบียน ตำรับยา

องค์ประกอบหลัก	สถานการณ์	แนวทางการพัฒนา
2.2.7 แนวทางด้านกระบวนการในการตัดสินใจที่เป็นลายลักษณ์อักษร	ยังไม่มีแนวทางด้านกระบวนการในการตัดสินใจที่เป็นลายลักษณ์อักษร	พัฒนาแนวทางด้านกระบวนการและเครื่องมือที่ช่วยในการตัดสินใจอย่างเป็นระบบ ที่เป็นลายลักษณ์อักษร โดยเฉพาะการตัดสินใจเปรียบเทียบประโยชน์กับความเสี่ยงของยา
2.2.8 กระบวนการในการประเมินภาพรวมของประโยชน์กับความเสี่ยงของยาซึ่งพิจารณาเอกสารทุกส่วนร่วมกัน	กระบวนการในการประเมินภาพรวมของประโยชน์กับความเสี่ยงของยาซึ่งพิจารณาเอกสารทุกส่วนร่วมกันใช้ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญหรือคณะอนุกรรมการฯ หรือเจ้าหน้าที่ผู้รับผิดชอบ	ควรพัฒนาแนวทางด้านกระบวนการในการประเมินภาพรวมของประโยชน์กับความเสี่ยงของยาซึ่งพิจารณาเอกสารทุกด้าน ให้มีความชัดเจน เป็นรูปธรรม
2.2.9 แนวทางด้านกระบวนการที่เป็นลายลักษณ์อักษรเกี่ยวกับการทำงานเชื่อมโยงกันระหว่างผู้ประเมินทะเบียนตำรับยา ห้องปฏิบัติการทดสอบคุณภาพยา และเจ้าหน้าที่ตรวจสอบสถานที่ประกอบการ	ยังไม่มีแนวทางด้านกระบวนการที่เป็นลายลักษณ์อักษรเกี่ยวกับการทำงานเชื่อมโยงกันระหว่างผู้ประเมินทะเบียนตำรับยา ห้องปฏิบัติการทดสอบคุณภาพยา และเจ้าหน้าที่ตรวจสอบสถานที่ประกอบการ	- พัฒนาระบบการทำงานเชื่อมโยงประสานกันระหว่างงานกำกับดูแลยาก่อนและหลังออกสู่ตลาด โดยพัฒนาแนวทางด้านกระบวนการที่เป็นลายลักษณ์อักษร
2.3 แนวทางวิชาการ		
2.3.1 แนวทางวิชาการเกี่ยวกับเนื้อหาของเอกสารกำกับยา บรรจุภัณฑ์และฉลาก	มีข้อกำหนดหัวข้อในฉลากและเอกสารกำกับยา สำหรับเนื้อหาข้อมูลพิจารณาให้สอดคล้องกับหัวข้อนั้นๆ	-พัฒนาแนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน ให้มีข้อกำหนดในรายละเอียดของเนื้อหาในแต่ละหัวข้อ

องค์ประกอบหลัก	สถานการณ์	แนวทางการพัฒนา
		-พัฒนาแนวทางการจัดทำ ฉลาก ยาและข้อกำหนดบรรจุภัณฑ์ ให้มีข้อกำหนดในรายละเอียด ของเนื้อหาในแต่ละหัวข้อ
2.3.2 แนวทางวิชาการการประเมิน เปรียบเทียบประโยชน์กับความ เสี่ยงของยา	การประเมินประโยชน์กับ ความเสี่ยงของยาอาศัย ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ ภายนอกเป็นหลัก	พัฒนาแนวทางการประเมิน เปรียบเทียบประโยชน์กับความ เสี่ยงของยา
2.3.3 แนวทางวิชาการในการ จัดการและประเมินความเสี่ยงของ ยา เพื่อพัฒนาแผนเฝ้าระวังความ ปลอดภัยจากการใช้ยา (pharmacovigilance plan)	การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ มีข้อกำหนดให้มีการส่ง รายงานประสบการณ์ หลังจากการจำหน่ายยา (Reports of Post-Marketing Experience) และการจัดให้มี การติดตามความปลอดภัย อาการไม่พึงประสงค์ของยา ใหม่ (Safety monitoring program)	พัฒนาแนวทางการจัดการและ ประเมินความเสี่ยงของยา เพื่อ พัฒนาแผนเฝ้าระวังความ ปลอดภัยจากการใช้ยา
3. แรงสนับสนุนที่แข็งแกร่งจาก สาธารณะ (Strong public support)	- ภาคประชาชนมีแนวโน้มมี ความสนใจเพิ่มขึ้นแต่ยังไม่ได้ แสดงออกชัดเจน จนเข้ามามี ส่วนร่วมและตื่นตัวในการ พิทักษ์สิทธิและประโยชน์ของ ตนเอง ผ่านโครงสร้างทาง กฎหมาย และกลไกภาค ประชาชนที่มีอยู่ - องค์การภาคประชาชนที่ไม่ มุ่งหวังผลกำไร มีความ ตระหนักและตื่นตัวพอสมควร	- รณรงค์เพื่อกระตุ้นให้ภาค ส่วนสาธารณะต่างๆ เข้า มาร่วมกลุ่มกันเพื่อให้ความเห็น และข้อเสนอต่อภาคการเมือง เกี่ยวกับประโยชน์ของการ ทบทวนทะเบียนตำรับยา - ส่งเสริมให้มีการรวมกลุ่มกัน ของผู้บริโภคและกลุ่ม ผลประโยชน์สาธารณะ พร้อม กับการสร้างกลไกในการชักนำ กลุ่มต่างๆ เหล่านั้น ให้เข้ามามี

องค์ประกอบหลัก	สถานการณ์	แนวทางการพัฒนา
		ส่วนร่วมในการทบทวน ทะเบียนตำรับยา
4. ภาระหน้าที่ (mission) และ เป้าหมายที่ชัดเจน	สำนักงานคณะกรรมการ อาหารและยามีภาระหน้าที่ และเป้าหมายที่ชัดเจน	-
5. โครงสร้างองค์กรที่เหมาะสม	สำนักงานคณะกรรมการ อาหารและยาเป็นองค์กรที่ จัดตั้งโดยกฎหมาย ซึ่งได้รับ อำนาจจากรัฐบาลในการใช้ ทรัพยากรของรัฐ การแต่งตั้ง/ เลิกจ้างเจ้าหน้าที่	-
6. ทรัพยากรบุคคลที่เหมาะสม เพียงพอและยั่งยืน	- ปริมาณทะเบียนตำรับยาที่ต้องทบทวนมีจำนวนมาก - เจ้าหน้าที่ภายในองค์กรมีความตั้งใจและพยายามในการทำงานแม้มีจำนวนไม่เพียงพอ โดยเจ้าหน้าที่ส่วนใหญ่ยังไม่ได้ทำหน้าที่เป็นผู้ประเมินภายใน - มีการประสานความร่วมมือกับภาคมหาวิทยาลัยเพื่อเป็นผู้เชี่ยวชาญภายนอกในการประเมินและทบทวนทะเบียนตำรับยา แต่ยังมีประสบการณ์จำกัดในการทบทวนทะเบียนตำรับยา	- พัฒนาเจ้าหน้าที่ภายในองค์กรให้- สามารถปฏิบัติงานเป็นผู้ประเมินภายในโดยแผนการพัฒนานุเคราะห์ที่ชัดเจน และมีหลักสูตรอบรมโดยเรียนรู้จากการปฏิบัติจริงอย่างต่อเนื่อง - สร้างเครื่องมือทางกระบวนการและวิชาการในการทบทวนทะเบียนตำรับยารวมทั้ง มาตรฐานและขั้นตอนการปฏิบัติงาน เพื่อประสานและทำความเข้าใจให้ตรงกันกับผู้เชี่ยวชาญภายนอก - ระดมทรัพยากรบุคคลในการทบทวนทะเบียนตำรับยาโดยการสร้างเครือข่ายด้านวิชาการระดับชาติในการทบทวนทะเบียนตำรับยาและเป็นศูนย์

องค์ประกอบหลัก	สถานการณ์	แนวทางการพัฒนา
		ฝึกอบรม
7. การสนับสนุนงบประมาณอย่างเพียงพอและต่อเนื่อง	- มีงบประมาณจำกัด และ เป็นงบประมาณของรัฐ	- มีงบประมาณสนับสนุน เพียงพอ และบริษัทฯ ต้องมีงบ สนับสนุนงานส่วนนี้ของ ผลิตภัณฑ์ตนเองด้วย
8. องค์การควบคุมยาและผู้มีส่วนได้เสีย (stakeholder) ให้ความร่วมมือ (cooperation) และทำงานร่วมกัน (collaboration) เป็นอย่างดี	มีการทำงานร่วมกันระหว่าง องค์การควบคุมยาและ หน่วยงานรัฐอื่นที่มีหน้าที่ใน การบังคับใช้กฎหมาย และ ความร่วมมือจากองค์กร วิชาชีพด้านสุขภาพ สมาคม ผู้บริโภค สมาคมยาและภาค ส่วนอื่นที่เกี่ยวข้อง	ควรเพิ่มโอกาสให้ผู้มีส่วนได้ เสียเข้ามามีส่วนร่วมในการ ทบทวนทะเบียนตำรับยา
9. ภาระรับผิดชอบ (accountability) และความโปร่งใส (transparency)		
9.1 นโยบายการมีส่วนได้เสียของผู้เชี่ยวชาญภายนอกและคณะกรรมการที่ปรึกษา	สำนักงานคณะกรรมการ อาหารและยา มีนโยบายการมี ส่วนได้เสียของผู้เชี่ยวชาญ ภายนอกและคณะกรรมการที่ ปรึกษาโดยระบุไว้ใน มาตรฐานระบบคุณภาพของ สำนักงานฯ	-
9.2 นโยบายเป็นลายลักษณ์อักษรเกี่ยวกับการรักษาความลับและเกณฑ์จริยธรรมของผู้เชี่ยวชาญภายนอกและคณะกรรมการที่ปรึกษา	สำนักงานคณะกรรมการ อาหารและยา มีนโยบายเป็น ลายลักษณ์อักษรเกี่ยวกับการ รักษาความลับและเกณฑ์ จริยธรรมของผู้เชี่ยวชาญ ภายนอกและคณะกรรมการที่ ปรึกษา	-

องค์ประกอบหลัก	สถานการณ์	แนวทางการพัฒนา
9.3 นโยบายเป็นลายลักษณ์อักษรเกี่ยวกับการเปิดเผยข้อมูลข่าวสารสาธารณะ รวมทั้งการไม่เปิดเผยข้อมูล	สำนักงาน ฯ มีนโยบายเป็นลายลักษณ์อักษรเกี่ยวกับการเปิดเผยและไม่เปิดเผยข้อมูลข่าวสารของทางราชการต่อสาธารณะ ตาม พ.ร.บ. ข้อมูลข่าวสาร พ.ศ. 2550	-
9.4 การเผยแพร่ข้อมูลข่าวสารเกี่ยวกับกฎหมาย กฎระเบียบ ขั้นตอนการปฏิบัติงาน และแนวทางเป็นลายลักษณ์อักษรสู่สาธารณะ และปรับปรุงให้เป็นปัจจุบัน	มีการเปิดเผยข้อมูลข่าวสารเกี่ยวกับกฎหมาย กฎระเบียบ ขั้นตอนการปฏิบัติงาน และแนวทางที่เป็นลายลักษณ์อักษรสู่สาธารณะ ซึ่งมีการปรับปรุงให้เป็นปัจจุบันโดยปรับปรุงเว็บไซต์ด้านกฎหมายและกฎระเบียบทุกเดือน	-
9.5 การเผยแพร่เกณฑ์และกระบวนการในการตัดสินใจสู่สาธารณะ	ยังไม่มีการเผยแพร่เกณฑ์และกระบวนการในการตัดสินใจสู่สาธารณะ	ควรพัฒนาและเผยแพร่เกณฑ์และกระบวนการในการตัดสินใจสู่สาธารณะ
9.6 การเผยแพร่ข้อมูลข่าวสารในการตัดสินใจสู่สาธารณะ รวมทั้งการไม่อนุญาต/การปฏิเสธ ภายในระยะเวลาที่เหมาะสม	มีการเผยแพร่รายการยาที่ได้รับอนุญาตใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนตามวิธีการขึ้นทะเบียนยาใหม่และยาชีววัตถุใหม่ สู่สาธารณะทางเว็บไซต์ โดยมีการปรับปรุงทุก 3 เดือน ส่วนยาอื่นๆ เผยแพร่เป็นปัจจุบันตลอดเวลาโดยเชื่อมโยงกับระบบสำนักงานอัตโนมัติ	- ควรเผยแพร่ข้อมูลข่าวสารในการตัดสินใจสู่สาธารณะ ให้ครอบคลุมมากขึ้นรวมทั้งการไม่อนุญาต/ปฏิเสธ - ควรเผยแพร่ข้อมูลข่าวสารในระหว่างขั้นตอนการประเมินเพิ่มเติมเป็นระยะอย่างเหมาะสม
9.7 แนวทางการอุทธรณ์และ	มีแนวทางการปฏิบัติงานของ	พัฒนาแนวทางและ

องค์ประกอบหลัก	สถานการณ์	แนวทางการพัฒนา
ร้องเรียนต่อการตัดสินใจด้าน ควบคุมยา	เจ้าหน้าที่ในการจัดการเรื่อง อุทธรณ์และร้องเรียน รวมทั้ง ประชาสัมพันธ์ ช่องทางในการอุทธรณ์และ ร้องเรียน แต่ไม่มีช่องทาง เฉพาะของการทบทวน ทะเบียนตำรับยา	กระบวนการสำหรับผู้มีส่วนได้ เสียในการอุทธรณ์และ ร้องเรียนเกี่ยวกับทบทวน ทะเบียนตำรับยา รวมทั้ง แนว ทางการปฏิบัติงานของ เจ้าหน้าที่ในการจัดการเรื่อง อุทธรณ์และร้องเรียนดังกล่าว
9.8 กระบวนการที่เป็นลายลักษณ์ อักษรเกี่ยวกับการรับคำปรึกษา รวบรวมและพิจารณาความเห็นใน ระหว่างกระบวนการพัฒนา แนวทางด้านวิชาการหรือ กระบวนการ	ยังไม่มีกระบวนการที่เป็นลาย ลักษณ์อักษรเกี่ยวกับการรับ คำปรึกษา รวบรวมและ พิจารณาความเห็นในระหว่าง กระบวนการพัฒนาแนวทาง ด้านวิชาการหรือกระบวนการ	พัฒนากระบวนการที่เป็นลาย ลักษณ์อักษรเกี่ยวกับการรับ คำปรึกษา รวบรวมและ พิจารณาความเห็นในระหว่าง กระบวนการพัฒนาแนวทาง ด้านวิชาการหรือกระบวนการ
9.9 การเผยแพร่ข้อมูลการมีส่วนได้ เสียสู่สาธารณะ ที่ผู้เชี่ยวชาญ ภายในและภายนอก คณะกรรมการ คณะอนุกรรมการทางวิชาการหรือ คณะกรรมการที่ปรึกษา ได้แจ้งไว้	ยังไม่มีเผยแพร่ข้อมูลการมีส่วน ได้เสียสู่สาธารณะ	พัฒนาแนวทางที่ชัดเจนในการ เผยแพร่ข้อมูลการมีส่วนได้เสีย สู่สาธารณะ
9.10 ผู้แทนของภาคอุตสาหกรรม ผู้บริโภคและผู้ป่วยได้เข้ามาเป็นผู้ สังเกตการณ์ในการประชุม คณะกรรมการวิชาการ/ คณะกรรมการที่ปรึกษา	ผู้แทนของภาคอุตสาหกรรม ผู้บริโภคและผู้ป่วยได้เข้ามา เป็นผู้สังเกตการณ์ในการ ประชุมบางส่วน	พัฒนาแนวทางทั่วไปในการ พิจารณาให้บุคคลเข้าร่วม สังเกตการณ์ในการประชุมที่ เกี่ยวข้องกับการทบทวน ทะเบียนตำรับยา
9.11 มีการพิมพ์เผยแพร่วาระการ ประชุมคณะกรรมการวิชาการ/ คณะกรรมการที่ปรึกษาเป็นการ ล่วงหน้าต่อสาธารณะ และเผยแพร่ รายงานการประชุมต่อสาธารณะ	ยังไม่มีมีการพิมพ์เผยแพร่วาระ การประชุมคณะกรรมการ วิชาการ/คณะกรรมการที่ ปรึกษาเป็นการล่วงหน้าต่อ สาธารณะ และเผยแพร่ รายงานการประชุมต่อ สาธารณะ	พัฒนาแนวทางที่เหมาะสมใน การเผยแพร่วาระการประชุม คณะกรรมการวิชาการ/ คณะกรรมการที่ปรึกษาเป็น การล่วงหน้าต่อสาธารณะ และ เผยแพร่รายงานการประชุมต่อ สาธารณะ ซึ่งควรพิจารณาให้

องค์ประกอบหลัก	สถานการณ์	แนวทางการพัฒนา
		สอดคล้องกับความสำคัญของการประชุมและทรัพยากรที่มีอยู่
9.12 มีเกณฑ์จริยธรรมของเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับการปฏิบัติงานด้านควบคุมยา	มีเกณฑ์จริยธรรมของเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับการปฏิบัติงานด้านควบคุมยา	-
9.13 มีนโยบายภายในองค์กรเรื่องความไม่มีส่วนได้เสียของเจ้าหน้าที่	มีนโยบายของสำนักงานฯ เรื่องความไม่มีส่วนได้เสียของเจ้าหน้าที่ โดยกำหนดในมาตรฐานระบบคุณภาพของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	-
9.14 มีแบบฟอร์มการแสดงความไม่มีส่วนได้เสีย	มีแบบฟอร์มการแสดงความไม่มีส่วนได้เสีย	-
9.15 มีนโยบายหรือกระบวนการที่เป็นลายลักษณ์อักษรเพื่อหลีกเลี่ยงไม่ให้เจ้าหน้าที่ด้านทะเบียนตำรับยา การจัดหาหรือการพิจารณาเบิกจ่ายค่ายา ปฏิบัติหน้าที่เดิมเป็นระยะเวลานาน	- มีประกาศสำนักงานฯ มอบอำนาจให้เจ้าหน้าที่ทำหน้าที่แทนเลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยาในฐานะพนักงานเจ้าหน้าที่ - มีนโยบายของสำนักงานในการหมุนเวียนหน้าที่รับผิดชอบของเจ้าหน้าที่	-
9.16 มีการเผยแพร่รายงานสรุปผลการประเมินตำรับยาที่เกี่ยวข้องการตัดสินใจหรือปฏิเสธ ต่อสาธารณะ	ยังไม่มี การเผยแพร่รายงานสรุปผลการประเมินตำรับยาที่เกี่ยวข้องการตัดสินใจหรือปฏิเสธ ต่อสาธารณะ	พัฒนาแนวทางการจัดทำรายงานผลการประเมินและทบทวนตำรับยาต่อสาธารณะ ซึ่งได้มีการพิจารณานำข้อมูลส่วนบุคคลและความลับทางการค้าออกจากรายงานการประเมินก่อนเผยแพร่
10. การบริหารจัดการที่ดี	-มีนโยบายและการจัดทำ	- พัฒนาแผนงานที่ชัดเจนใน

องค์ประกอบหลัก	สถานการณ์	แนวทางการพัฒนา
	ระบบการบริหารคุณภาพในการควบคุมยา และนำมาใช้ปฏิบัติแล้วบางส่วน และยังไม่ครอบคลุมกิจกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยา - ยังไม่มีแผนการประเมินตนเองด้านการควบคุมยาอย่างสม่ำเสมอและเป็นระบบ	การทบทวนทะเบียนตำรับยาโดยกำหนดวัตถุประสงค์กิจกรรม เวลาและผลที่คาดว่าจะได้รับ - กำหนดแผนงานในการประเมินตนเองไว้ในระบบบริหารอย่างสม่ำเสมอและเป็นระบบ เพื่อค้นหาและจัดการแก้ไขจุดอ่อนได้อย่างรวดเร็วในทุกด้านของระบบควบคุมยา

*ยาสามัญใหม่ หมายถึง ยาสามัญที่มีตัวยาสำคัญ ความแรง และรูปแบบยาเหมือนยาต้นแบบที่เป็นยาใหม่ทุกประการ ซึ่งได้รับอนุมัติขึ้นทะเบียนตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2534

จากตารางที่ 4-12 จะเห็นได้ว่า มีความแตกต่างของระบบในปัจจุบันกับองค์ประกอบหลักที่นำไปสู่ความสำเร็จและระบบที่มีประสิทธิภาพ อยู่หลายส่วน ซึ่งต้องเร่งพัฒนาองค์ประกอบด้านการบริหารจัดการและวิชาการ โดยเฉพาะการพัฒนากฎหมาย (legislation) กฎระเบียบ (regulation) แนวทาง (guideline) ทรัพยากรบุคคล ภาวะรับผิดชอบ (accountability) และความโปร่งใส เพื่อนำไปพัฒนารูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่มีประสิทธิภาพต่อไป

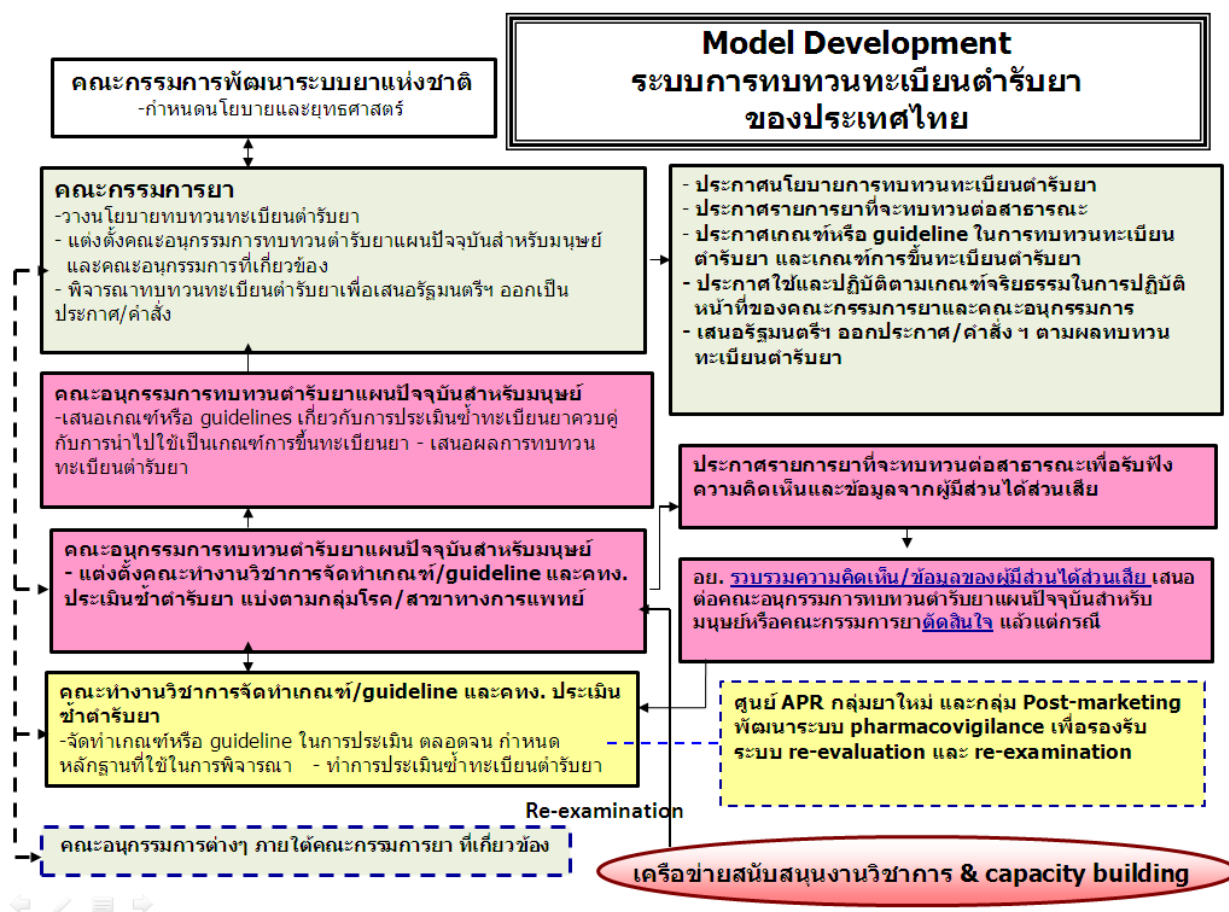
3. รูปแบบระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย

เมื่อวิเคราะห์องค์ประกอบหลักในการทบทวนทะเบียนตำรับยาและแนวทางการพัฒนาที่ได้ จึงเสนอรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาซึ่งต้องมีกฎหมายรองรับดำเนินการอย่างเป็นต่อระบบและต่อเนื่อง มีนโยบายชัดเจน มีโครงสร้างรองรับ มีการกำหนดกระบวนการและแนวทางดำเนินงานทั้งด้านการบริหารและวิชาการอย่างชัดเจน

รูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่เสนอประกอบด้วย การวางนโยบาย การจัดทำเกณฑ์และแนวทางในการทำงานและประเมินทะเบียนตำรับยา โดยเน้นการมีส่วนร่วมและการสื่อสารสู่สาธารณะ การพัฒนาระบบการติดตามการใช้ยาหลังออกสู่ตลาดเพื่อเป็นข้อมูลสำคัญในการดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาซ้ำทั้งระบบ (re-evaluation) และการทบทวนเป็นระยะ (re-examination) ในอนาคต องค์การประเมินเข้าทะเบียนตำรับยาคือคณะกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ ซึ่งดำเนินงานโดยการแต่งตั้งคณะทำงานวิชาการมารองรับเพื่อจัดทำ

หลักเกณฑ์และแนวทางการประเมิน และดำเนินการทบทวนตำรับยา โดยมีเครือข่ายจากภาคมหาวิทยาลัยในการสนับสนุนวิชาการและช่วยปฏิบัติงาน ตลอดจนพัฒนาศักยภาพเจ้าหน้าที่ภายในสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ดังรูปที่ 4-2 การดำเนินการตามรูปแบบดังกล่าวจำเป็นต้องดำเนินการแยกกันระหว่างยาเคมีและยาชีววัตถุ เนื่องจากยาชีววัตถุแตกต่างจากยาทั่วไปเพราะได้มาจากสิ่งมีชีวิต ต้องใช้เทคโนโลยีขั้นสูง ยาที่ได้จึงอาจมีความแตกต่างกันทั้งในด้านขนาดโมเลกุลของโปรตีน และความซับซ้อนของการเรียงตัวของโปรตีนที่ประกอบเป็นยาชีววัตถุนั้น และมีรายงานการศึกษาหลายฉบับพบว่ายาชีววัตถุเหล่านี้มีผลต่อผู้ป่วยไม่เหมือนกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน (immunogenicity)⁽³⁵⁾ และในสากลได้แยกระบบการควบคุมยาเคมีและชีววัตถุออกจากกันให้เหมาะสมกับคุณสมบัติที่แตกต่างกันดังกล่าว

รูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยานี้จัดทำโดยการจัดประชุม focus group ผู้เชี่ยวชาญและเจ้าหน้าที่ที่รับผิดชอบ ซึ่งผ่านการรับรองจากคณะกรรมการกำกับทิศทางวิจัยและพัฒนาของประเทศไทย คณะทำงานจัดทำกระบวนการและลำดับความเร่งด่วนของการทบทวนทะเบียนตำรับยา คณะอนุกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ และคณะกรรมการยา รวมทั้งการจัดประชุมเชิงปฏิบัติการเพื่อรับฟังความคิดเห็นจากภาคส่วนต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง



รูปที่ 4-2 แสดงรูปแบบระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย

4. การพัฒนานโยบายและขั้นตอนการทบทวนทะเบียนตำรับยา รวมทั้ง เกณฑ์ จริยธรรมและการแสดงการมีส่วนร่วมได้ส่วนเสีย

จากรูปแบบระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย มีกิจกรรมสำคัญที่ควร ดำเนินการในช่วงแรกก่อนคือ การประกาศนโยบายและขั้นตอนการทบทวนทะเบียนตำรับยา คณะผู้วิจัยได้พัฒนาแนวปฏิบัติในการทบทวนทะเบียนตำรับยา และเกณฑ์จริยธรรมในการปฏิบัติ หน้าที่ของคณะกรรมการยาและคณะอนุกรรมการ โดยการทบทวนวรรณกรรมและการประชุมกลุ่มย่อย กับนิติกร กรรมการผู้ทรงคุณวุฒิด้านกฎหมายของคณะกรรมการยา ผู้บริหารและเจ้าหน้าที่ ผู้รับผิดชอบ แล้วเสนอคณะกรรมการยาให้ความเห็นชอบ แนวปฏิบัติและเกณฑ์จริยธรรมที่ผ่านความเห็นชอบมีรายละเอียดดังนี้

1) แนวปฏิบัติในการทบทวนทะเบียนตำรับยา โดยไม่หมายรวมถึงกรณีเร่งด่วน (ตามมติ คณะกรรมการยาในการประชุมครั้งที่ 6/2552 เมื่อวันที่ 9 ธันวาคม 2552) มีดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 ประกาศนโยบายการทบทวนทะเบียนตำรับยา

ทั้งนี้ การประกาศนโยบายการทบทวนทะเบียนตำรับยา เป็นไปเพื่อให้ผู้เกี่ยวข้องได้รับทราบ และเข้าใจถึงหลักการและแนวปฏิบัติในภาพรวม

ขั้นตอนที่ 2 ประกาศรายการยาที่จะทบทวนต่อสาธารณะเพื่อรับฟังความคิดเห็นและข้อมูล จากผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย

ทั้งนี้ให้แจ้งรายการยาที่กำลังจะทบทวน พร้อมเกณฑ์การเลือกตัวยาและเหตุผล จากนั้นจึง แจ้งผู้เกี่ยวข้องให้ทราบล่วงหน้าเป็นลายลักษณ์อักษร เช่น หนังสือเวียน รวมทั้งการแจ้งผ่านทาง ช่องทางอื่นๆ เช่น อินเทอร์เน็ต เป็นต้น เพื่อเปิดโอกาสให้สามารถแสดงความเห็นและข้อมูลเพิ่มเติมต่อ รายการยาดังกล่าวเป็นลายลักษณ์อักษร ภายในระยะเวลาที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กำหนด ทั้งนี้ต้องไม่เกิน 30 วัน เว้นแต่มีเหตุจำเป็นอันสมควรอาจขยายเวลาได้ตามความเหมาะสม

ขั้นตอนที่ 3 รวบรวม วิเคราะห์ความคิดเห็นและข้อมูลทางวิชาการของทุกภาคส่วน

ขั้นตอนที่ 4 คณะอนุกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์พิจารณา ทบทวนทะเบียนตำรับยา

ขั้นตอนที่ 5 คณะกรรมการยาพิจารณาทบทวนทะเบียนตำรับยาเสนอรัฐมนตรีฯ ออกเป็น ประกาศหรือคำสั่ง ซึ่งผู้ที่ได้รับผลกระทบสามารถยื่นคำร้องต่อศาลตามกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

แนวปฏิบัติดังกล่าวได้ผ่านกระบวนการรับฟังความคิดเห็นโดยเผยแพร่ผ่านทางเว็บไซต์ของ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และการประชุมระดมสมองกับภาคส่วนที่เกี่ยวข้อง ปรากฏว่า ไม่มีผู้ขอแก้ไข จึงจัดทำประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาและเผยแพร่ให้เป็นที่ยอมรับ ทั่วกัน รายละเอียดในภาคผนวก 2

2) เกณฑ์จริยธรรมในการปฏิบัติหน้าที่ของคณะกรรมการยาและคณะกรรมการ (ตามมติคณะกรรมการยาในการประชุมครั้งที่ 1/2553 เมื่อวันที่ 29 เมษายน 2553)

ข้อกำหนดของคณะกรรมการยาว่าด้วยการมีส่วนร่วมได้ส่วนเสียของคณะกรรมการยาและคณะกรรมการที่คณะกรรมการยาแต่งตั้ง รวมทั้งแบบแสดงการมีส่วนร่วมได้ส่วนเสีย มีรายละเอียดตาม ภาคผนวก 2 ข้อกำหนดดังกล่าวพัฒนาโดยอาศัยข้อกฎหมาย ดังนี้

(1) มาตรา 3 และมาตรา 12 แห่งพระราชบัญญัติวิธีปฏิบัติราชการทางปกครอง พ.ศ.2539⁽³⁶⁾ ซึ่งบัญญัติว่า

“มาตรา 3 วิธีปฏิบัติราชการทางปกครองตามกฎหมายต่าง ๆ ให้เป็นไปตามที่กำหนดในพระราชบัญญัตินี้ เว้นแต่ในกรณีที่กฎหมายใดกำหนดวิธีปฏิบัติราชการทางปกครองเรื่องใดไว้โดยเฉพาะและมีหลักเกณฑ์ที่ประกันความเป็นธรรมหรือมีมาตรฐานในการปฏิบัติราชการไม่ต่ำกว่าหลักเกณฑ์ที่กำหนดในพระราชบัญญัตินี้ความในวรรคหนึ่งมิให้ใช้บังคับกับขั้นตอนและระยะเวลา อุทธรณ์หรือโต้แย้งที่กำหนดในกฎหมาย”

“มาตรา 12 คำสั่งทางปกครองจะต้องกระทำโดยเจ้าหน้าที่ซึ่งมีอำนาจหน้าที่ในเรื่องนั้น”

(2) มาตรา 8 แห่งพระราชกฤษฎีกาว่าด้วยหลักเกณฑ์และวิธีการบริหารกิจการบ้านเมืองที่ดี พ.ศ.2546⁽³⁷⁾ ซึ่งบัญญัติว่า

“มาตรา 8 ในการบริหารราชการเพื่อประโยชน์สุขของประชาชน ส่วนราชการจะต้องดำเนินการโดยถือว่าประชาชนเป็นศูนย์กลางที่จะได้รับการบริการจากรัฐ และจะต้องมีแนวทางการบริหารราชการดังต่อไปนี้

(1) การกำหนดภารกิจของรัฐและส่วนราชการต้องเป็นไปเพื่อวัตถุประสงค์ตามมาตรา 7 และสอดคล้องกับแนวนโยบายแห่งรัฐและนโยบายของคณะรัฐมนตรีที่แถลงต่อรัฐสภา

(2) การปฏิบัติภารกิจของส่วนราชการต้องเป็นไปโดยซื่อสัตย์สุจริต สามารถตรวจสอบได้และมุ่งให้เกิดประโยชน์สุขแก่ประชาชนทั้งในระดับประเทศและท้องถิ่น

(3) ก่อนเริ่มดำเนินการ ส่วนราชการต้องจัดให้มีการศึกษาวิเคราะห์ผลดีและผลเสียให้ครบถ้วนทุกด้าน กำหนดขั้นตอนการดำเนินการที่โปร่งใส มีกลไกตรวจสอบการดำเนินการในแต่ละขั้นตอน ในกรณีที่ภารกิจใดจะมีผลกระทบต่อประชาชน ส่วนราชการต้องดำเนินการรับฟังความคิดเห็นของประชาชนหรือชี้แจงทำความเข้าใจเพื่อให้ประชาชนได้ตระหนักถึงประโยชน์ส่วนรวมจะได้รับจากภารกิจนั้น

(4) ให้เป็นหน้าที่ของข้าราชการที่จะต้องคอยรับฟังความคิดเห็นและความพึงพอใจของสังคมโดยรวมและประชาชนผู้รับบริการ เพื่อปรับปรุงหรือเสนอแนะต่อผู้บังคับบัญชาเพื่อให้มีการปรับปรุงวิธีการปฏิบัติราชการให้เหมาะสม

(5) ในกรณีที่เกิดปัญหาและอุปสรรคจากการดำเนินการ ให้ส่วนราชการดำเนินการ แก้ไขปัญหาและอุปสรรคนั้นโดยเร็ว ในกรณีที่ปัญหาหรืออุปสรรคนั้นเกิดขึ้นจากส่วนราชการอื่นหรือ ระเบียบข้อบังคับที่ออกโดยส่วนราชการอื่น ให้ส่วนราชการแจ้งให้ส่วนราชการที่เกี่ยวข้องทราบเพื่อ ดำเนินการแก้ไขปรับปรุงโดยเร็วต่อไป และแจ้งให้ ก.พ.ร. ทราบด้วย

การดำเนินการตามวรรคหนึ่ง ให้ส่วนราชการกำหนดวิธีปฏิบัติให้เหมาะสมกับภารกิจแต่ ละเรื่องทั้งนี้ ก.พ.ร. จะกำหนดแนวทางการดำเนินการทั่วไปให้ส่วนราชการปฏิบัติให้เป็นไปตามมาตรานี้ด้วยก็ได้”

ในปัจจุบันเกณฑ์จริยธรรมดังกล่าวได้ส่งผลให้เกิดความโปร่งใสตามหลักธรรมาภิบาลโดย คณะกรรมการและคณะอนุกรรมการแสดงการมีส่วนร่วมได้ส่วนเสียในการประชุมทุกครั้ง นอกจากนั้น ยัง ส่งผลให้มีการดำเนินการในลักษณะเดียวกันกับงานอื่นๆ ของคณะกรรมการยาและคณะอนุกรรมการฯ ที่แต่งตั้งตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 นอกจากนั้น คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติก็ได้ ให้ความเห็นชอบในหลักการดังกล่าวเช่นเดียวกัน ทำให้คณะอนุกรรมการฯ ภายใต้คณะกรรมการฯ นำ ร่างข้อกำหนดของคณะกรรมการยาว่าด้วยการมีส่วนร่วมได้ส่วนเสียของคณะกรรมการฯ มาใช้ในการ ปฏิบัติงาน

ตามแนวปฏิบัติในการทบทวนทะเบียนตำรับยากำหนดให้การประกาศนโยบายการทบทวน ทะเบียนตำรับยาเป็นขั้นตอนแรกที่ต้องดำเนินการ เพื่อให้ผู้เกี่ยวข้องได้รับทราบและเข้าใจหลักการและ แนวปฏิบัติในภาพรวม ผู้วิจัยจึงได้ศึกษาและวิเคราะห์สถานการณ์ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยา ในประเทศแล้วเสนอต่อคณะอนุกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ ซึ่ง คณะอนุกรรมการฯ ได้ให้ความเห็นชอบโดยมีข้อแก้ไข จากนั้นได้เสนอคณะกรรมการยา ในการประชุม ครั้งที่ 2/2553 วันที่ 23 กันยายน 2553 รับทราบไปแล้ว นโยบายการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ผ่าน ความเห็นชอบ มีดังนี้

3) นโยบายการทบทวนทะเบียนตำรับยา

ด้วยพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 ได้มีการแก้ไขเพิ่มเติมโดย พรบ.ยา (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2522 กำหนดให้ทะเบียนตำรับยามีอายุใช้ได้ตลอดเวลาที่ใบอนุญาตยายังมีผลบังคับใช้ตามกฎหมาย ขณะที่ หลักของการควบคุมยาให้มั่นใจได้ว่าประโยชน์เหนือความเสี่ยงนั้น ขึ้นกับความก้าวหน้าขององค์ ความรู้ทางวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับยาและโรคหรือข้อบ่งใช้ของยาที่เปลี่ยนแปลงไป จึงกำหนดนโยบาย ดังนี้

1. ให้มีการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบ (re-evaluation) โดยจัดให้ผู้รับอนุญาตแสดง หลักฐานทั้งด้านประสิทธิผล ความปลอดภัยและคุณภาพมาตรฐานของยา ตามองค์ความรู้ที่พัฒนาไป

ในปัจจุบัน เพื่อทำการทบทวนว่ายาที่มีหลักฐานที่น่าเชื่อถือสนับสนุนอย่างเพียงพอว่า การใช้ยาตามสรรพคุณที่ขึ้นทะเบียนไว้มีประโยชน์เหนือความเสี่ยงจากการใช้ยา

2. พัฒนาระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยา เพื่อเป็นแนวทางพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่สอดคล้องกัน เป็นการลดปัญหาที่จะเกิดขึ้นในอนาคต

โดยดำเนินการดังนี้

(1) เร่งดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่มีความเสี่ยงสูงหรือเป็นปัญหาสำคัญ ควบคู่กับการพัฒนาระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยา

(2) จัดทำหลักเกณฑ์และแนวทางในการทบทวนทะเบียนตำรับยา และเสนอต่อคณะกรรมการยานำไปปรับใช้เป็นเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาตามความเหมาะสม

(3) จัดทำแผนปฏิบัติการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบ

นโยบายดังกล่าวได้นำไปผ่านกระบวนการรับฟังความคิดเห็นโดยการเผยแพร่ผ่านทางเว็บไซต์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และการประชุมระดมสมองกับภาคส่วนที่เกี่ยวข้อง ปรากฏว่าไม่มีผู้ขอแก้ไขนโยบายดังกล่าว จึงได้นำไปจัดทำประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาให้เป็นที่ทราบโดยทั่วกัน รายละเอียดในภาคผนวก 2

5. การพัฒนากฎหมาย

จากการวิเคราะห์สถานการณ์และความแตกต่างตามองค์ประกอบด้านกฎหมาย กฎระเบียบ และแนวทาง คณะผู้วิจัยได้เสนอแนวทางการพัฒนาไว้หลายประการ เช่น การพัฒนากฎหมายให้เอื้อต่อการทบทวนทะเบียนตำรับยาให้สอดคล้องกับหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาในปัจจุบัน การกำหนดหน้าที่รับผิดชอบของผู้เกี่ยวข้องต่อการติดตามความปลอดภัยของยาหลังสู่ตลาด การให้ผู้รับอนุญาตยามีหน้าที่ติดตามและรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การกำหนดแนวทางด้านวิชาการและแนวทางด้านกระบวนการ เป็นต้น

การดำเนินการพัฒนากฎหมายในงานวิจัยนี้ได้อาศัยข้อตกลงความร่วมมือด้านการค้าของประชาคมเศรษฐกิจอาเซียนเกี่ยวกับการขึ้นทะเบียนตำรับยาซึ่งเป็นนโยบายของรัฐบาล มาช่วยสนับสนุนการดำเนินการร่างกฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. เพื่อใช้แทนกฎกระทรวง ฉบับที่ 18 (พ.ศ. 2525) ออกตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 แล้วนำมาประชุมกลุ่มย่อย และดำเนินการตามขั้นตอนทั่วไปในการพัฒนากฎหมาย

ในด้านการทบทวนทะเบียนตำรับยา เมื่อมีการออกกฎกระทรวงฯ กำหนดให้ต้องมีการแสดงหลักฐานข้อมูลคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยาตามหลักเกณฑ์ที่กำหนดใหม่ ทะเบียนตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้ก่อนก็จะต้องมีการแก้ไขให้สอดคล้องกับทะเบียนตำรับยาที่มีการขึ้นทะเบียนใหม่ ทั้งนี้ สามารถออกคำสั่งให้มีการแก้ไขทะเบียนตำรับยาได้ตามมาตรา 86 ทวิ

สำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยา มีสาระสำคัญคือ การกำหนดให้การยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาต้องมีเอกสารหรือหลักฐานตามที่ระบุไว้ในแบบคำขอและตามที่กำหนดไว้ รวมถึง หลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา รวมทั้ง การให้อำนาจพนักงานเจ้าหน้าที่ในการกำหนดให้ผู้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา งดเว้นการกระทำ หรือต้องมีภาระหน้าที่หรือยอมรับภาระหน้าที่หรือความรับผิดชอบบางประการเท่าที่จำเป็นเพื่อการคุ้มครองผู้บริโภค ได้แก่ (1) กำหนดช่องทางการจำหน่าย (2) รายงานอาการอันไม่พึงประสงค์ (3) แสดงข้อความหรือสัญลักษณ์บนฉลากหรือเอกสารกำกับยา (4) กำหนดรูปแบบของยาหรือขนาดบรรจุของยา (5) แสดงสัญลักษณ์กำกับไว้บนเม็ดยาหรือแคปซูล รายละเอียดร่างกฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา ... ตามภาคผนวก 2

ในปัจจุบันร่างกฎกระทรวงดังกล่าวได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะรัฐมนตรีแล้วตามมติเมื่อวันที่ 7 สิงหาคม 2555 และอยู่ระหว่างการเสนอกฎกระทรวงเพื่อลงนาม ซึ่งมีผลบังคับเมื่อพ้นกำหนดหนึ่งร้อยแปดสิบวันนับแต่วันประกาศในราชกิจจานุเบกษา

การศึกษาส่วนที่ 2 การกำหนดรายละเอียดของรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อนำสู่การปฏิบัติ (Model refinement for implementation)

คณะผู้วิจัยได้วิเคราะห์เพิ่มเติมเพื่อกำหนดรายละเอียดในรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาเฉพาะด้านวิชาการ (technical element) โดยศึกษาเฉพาะกรณี (case study) แยกกันระหว่างยาชีววัตถุและยาเคมี รวมทั้ง การพัฒนาแนวทางทางวิชาการที่สำคัญและการจัดลำดับความสำคัญในการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อให้สามารถนำสู่การปฏิบัติได้จริงในปัจจุบันและอนาคต

จากการทบทวนวรรณกรรมแล้วนำมาวิเคราะห์เพื่อกำหนดกรณีศึกษาที่สะท้อนภาพรวมของระบบ คณะผู้วิจัยได้คัดเลือกกรณีศึกษาในการนำรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาสู่การปฏิบัติในยา 4 ชนิดคือ ยาอิมมูโนโกลบูลินชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (Intravenous immunoglobulin, IVIg) ยา epoetin ยาแอสไพริน และยาไรแฟมพิซิน

กรณีศึกษาในงานวิจัยนี้คัดเลือกจากยาชีววัตถุทั้งหมดอายุคุ้มครองตามสิทธิบัตร รวม 2 ชนิด ชนิดแรกคือยาอิมมูโนโกลบูลินชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (Intravenous immunoglobulin, IVIg) เพื่อเป็นตัวแทนของผลิตภัณฑ์ยาที่ได้จากพลาสมาของมนุษย์ ซึ่งเป็นยาชีววัตถุที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่ มีผลิตภัณฑ์ที่นำเข้ามาจากหลายแหล่ง และเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติที่มีราคาแพง ชนิดที่สองคือยา epoetin เพื่อเป็นตัวแทนของยาที่ได้จากเทคโนโลยีชีวภาพ (biotechnology product) เนื่องจากเป็นยาที่มีผลิตภัณฑ์ที่นำเข้ามาจากหลายแหล่ง เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติที่มีค่าใช้จ่ายสูง และมีส่วนกังวลด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาเนื่องจากมีรายงานการศึกษาเบื้องต้นพบอุบัติการณ์ของการ

เกิดภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดงถาวร ที่เรียกว่า Pure red cell aplasia (PRCA) ของประเทศไทยประมาณ 1:2608⁽³⁸⁾ ซึ่งมากกว่าในต่างประเทศประมาณ 50 เท่า แต่ยังไม่สามารถระบุสาเหตุที่แน่ชัดได้ อย่างไรก็ตาม มีการคาดการณ์ว่าปัจจัยหนึ่งที่เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด PRCA คือความแปรผันของกระบวนการผลิตยาชีววัตถุ^(39,40) ทำให้เกิดความแตกต่างกันในโมเลกุลของยา และเสนอว่าการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องมีหลักฐานการผลิต การควบคุมคุณภาพ ข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์โดยเปรียบเทียบกับยาดั้งเดิม⁽⁴¹⁾ สำหรับยาเคมีคัดเลือดยาแอสไพรีนเป็นกรณีศึกษา เนื่องจากยาแอสไพรีนสามารถเป็นตัวแทนได้ทั้งด้านความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และคุณภาพมาตรฐาน โดยเป็นยาที่ใช้กันอย่างกว้างขวางและมีประโยชน์ทางการแพทย์หลายหลาย แต่มีข้อกังวลในเรื่องความปลอดภัยจากอันตรายจาก Rye's syndrome และพบปัญหาด้านคุณภาพมาตรฐานมาก ส่วนยาไรแฟมพิซินคัดเลือกเพราะเป็นยาที่มีความสำคัญในการรักษาวัณโรคซึ่งเป็นปัญหาสาธารณสุขของประเทศ

1. รายละเอียดรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ

1.1 สถานการณ์การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุของประเทศไทย

การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุในประเทศไทยได้มีการพัฒนามาอย่างต่อเนื่อง โดยได้มีการแยกการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุออกจากยาเคมีเมื่อปลายปี พ.ศ. 2540 โดยมีวิธีการขึ้นทะเบียนเป็น “ยาชีววัตถุใหม่” และ “ยาชีววัตถุที่มีใช้ยาใหม่” ในแต่ละช่วงเวลามีการพัฒนาข้อกำหนดตามวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยา ส่งผลให้ทะเบียนตำรับยามีเอกสารด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยแตกต่างกัน ดังตารางที่ 4 -13

ตารางที่ 4-13 สถานการณ์การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยตั้งแต่ พ.ศ. 2526 ถึง พ.ศ. 2553 ^(24-29, 42-44)

สถานการณ์	ปี 2526 - 2531	ปี 2532 – 2540	ปี 2541 - 2551	ตั้งแต่วันที่ 31 ธ.ค. 2551 - 2553
วิธีการขึ้นทะเบียน	ยาแผนปัจจุบัน	ยาใหม่ ยาสามัญใหม่ และยาสามัญ	1. ยาเคมีได้แก่ ยาใหม่ ยาสามัญใหม่ และยาสามัญ 2. ยาชีววัตถุ ได้แก่ ยาชีววัตถุใหม่ และยาชีววัตถุที่มีใช้ยาใหม่	1. ยาเคมีได้แก่ ยาใหม่ ยาสามัญใหม่ และยาสามัญ 2. ยาชีววัตถุ ได้แก่ ยาชีววัตถุใหม่ และยาชีววัตถุที่มีใช้ยาใหม่
ฉลากและเอกสารกำกับยา	ตามที่กำหนดในกฎหมาย	ตามที่กำหนดในกฎหมาย	ตามที่กำหนดในกฎหมาย	ตามแนวทาง ACTD และยา OTC ต้องมีเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน
ด้านสถานที่ผลิตยานำเข้า	หลักฐานการตรวจรับรองมาตรฐานโรงงาน เฉพาะที่ไม่เคยขอขึ้นทะเบียน	หลักฐานการตรวจรับรองมาตรฐานโรงงาน เฉพาะที่ไม่เคยขอขึ้นทะเบียน	หนังสือรับรอง GMP ณ วันที่ยื่นคำขอ เฉพาะกรณีผู้ผลิตต่างประเทศที่ยังไม่เคยส่งยามาจำหน่าย	หนังสือรับรอง GMP ณ วันที่ยื่นคำขอ
ด้านคุณภาพ	มีข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีทดสอบยาสำเร็จรูปบางส่วน	- เอกสารด้านการควบคุมคุณภาพและมาตรฐานยา - ครอบคลุมการควบคุมวัตถุดิบ วิธีการผลิต การควบคุมกระบวนการผลิตการควบคุมมาตรฐานยาสำเร็จรูป วัสดุบรรจุภัณฑ์ และยาบางกลุ่มต้องศึกษาความคงสภาพ - ยาสามัญใหม่ต้องแสดง	- เอกสารด้านการควบคุมคุณภาพและมาตรฐานยาครอบคลุมการควบคุมวัตถุดิบ วิธีการผลิต การควบคุมกระบวนการผลิตการควบคุมมาตรฐานยาสำเร็จรูป วัสดุบรรจุภัณฑ์ และการศึกษาความคงสภาพ - ยาสามัญใหม่ต้องแสดงหลักฐานความเท่าเทียมกันทางประสิทธิผลการรักษากับยาต้นแบบส่วนยาสามัญแสดงหลักฐานเฉพาะยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน ยา AZT และ	- ตามแนวทาง ACTD - ยาสามัญใหม่ต้องแสดงหลักฐานความเท่าเทียมกันทางประสิทธิผลการรักษากับยาต้นแบบส่วนยาสามัญแสดงหลักฐานเฉพาะยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน ยา AZT ยา SR และยาอื่นที่ประกาศในภายหลังรวมทั้ง In Vitro - In Vivo correlation ของยา SR - ผู้ผลิต/นำเข้าต้องยื่นขอหนังสือรับรองรุ่นการผลิตยาชีววัตถุก่อนจำหน่ายหรือส่งมอบให้ผู้ใช้

สถานการณ์	ปี 2526 - 2531	ปี 2532 – 2540	ปี 2541 - 2551	ตั้งแต่วันที่ 31 ธ.ค. 2551 - 2553
		หลักฐานความเท่าเทียมกันทางประสิทธิภาพการรักษากับยาต้นแบบ	ยาออกฤทธิ์นาน (SR) รวมทั้ง In Vitro - In Vivo correlation ของยา SR - ผู้ผลิต/นำเข้าต้องยื่นขอหนังสือรับรองรุ่นการผลิตยาชีววัตถุก่อนจำหน่ายหรือส่งมอบให้ผู้ซื้อ	
ด้านประสิทธิภาพ	ไม่มีข้อกำหนดที่ชัดเจน	- ยาใหม่แสดงหลักฐานข้อมูลทางคลินิก - ยาสามัญแสดงเอกสารอ้างอิงเฉพาะกรณีมีข้อสงสัย	-ยาใหม่ ยาชีววัตถุใหม่และยาชีววัตถุที่มีใช้ยาใหม่แสดงหลักฐานข้อมูลทางคลินิก - ยาสามัญและยาสามัญใหม่แสดงเอกสารอ้างอิงข้อความบนฉลากและเอกสารกำกับยา	ตามแนวทาง ACTD -ยาใหม่ ยาชีววัตถุใหม่และวัคซีน แสดงหลักฐานข้อมูลทางคลินิก - ยาสามัญและยาสามัญใหม่แสดงเอกสารอ้างอิงข้อความบนฉลากและเอกสารกำกับยา
ด้านความปลอดภัย	ไม่มีข้อกำหนดที่ชัดเจน	- ยาใหม่แสดงหลักฐานข้อมูลความปลอดภัยทั้งพรีคลินิกและคลินิก - ยาสามัญแสดงเอกสารอ้างอิงเฉพาะกรณีมีข้อสงสัย	- ยาใหม่ ยาชีววัตถุใหม่และยาชีววัตถุที่มีใช้ยาใหม่แสดงหลักฐานความปลอดภัยพรีคลินิกและคลินิก - ยาสามัญแสดงเอกสารสนับสนุนสรรพคุณและความปลอดภัย และ/หรือเอกสารอ้างอิงข้อความบนฉลากและเอกสารกำกับยา - ยาสามัญใหม่แสดงเอกสารอ้างอิงสนับสนุนประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาที่ตีพิมพ์เผยแพร่แล้ว	ตามแนวทาง ACTD -ยาใหม่ ยาชีววัตถุใหม่และวัคซีน แสดงหลักฐานข้อมูลความปลอดภัยทั้งพรีคลินิกและคลินิก -ยาที่มีใช้ยาชีววัตถุใหม่ไม่กำหนดให้แสดงข้อมูลด้านพรีคลินิก - ยาสามัญเอกสารสนับสนุนสรรพคุณและความปลอดภัย และ/หรือ เอกสารอ้างอิงข้อความบนฉลากและเอกสารกำกับยา - ยาสามัญใหม่แสดงเอกสารอ้างอิงสนับสนุนประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาที่

สถานการณ์	ปี 2526 - 2531	ปี 2532 – 2540	ปี 2541 - 2551	ตั้งแต่วันที่ 31 ธ.ค. 2551 - 2553
				ตีพิมพ์เผยแพร่แล้ว
หลักเกณฑ์/ แนวทาง	-	<u>ด้านการบริหาร</u> - แนวทางการยื่นคำขอขึ้นทะเบียน <u>ด้านวิชาการ</u> - หลักเกณฑ์และแนวทางการศึกษาความคงสภาพของยา - หลักเกณฑ์การพิจารณาอื่นๆ เป็นเอกสารภายในและไม่เผยแพร่	<u>ด้านการบริหาร</u> - คู่มือสำหรับผู้ประกอบการการขึ้นทะเบียนตำรับยาแยกตามวิธีการขึ้นทะเบียน และคู่มือการแก้ไขรายการในทะเบียนตำรับยา พ.ศ.2547-2548 - แนวทางขั้นตอนการพิจารณาทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบัน (เผยแพร่เฉพาะเจ้าหน้าที่) <u>ด้านวิชาการ</u> - หลักเกณฑ์การศึกษาชีวสมมูล เมื่อวันที่ 29 มิถุนายน 2543	<u>ด้านการบริหาร</u> - คู่มือ / หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับแบบ ASEAN HARMONIZATION แยกตามวิธีการขึ้นทะเบียน - จัดทำระบบคุณภาพและมี SOP <u>ด้านวิชาการ</u> - จัดทำแนวทางของอาเซียนในการพิจารณาทางด้านคุณภาพ 4 เรื่อง ^(a) และตกลงใช้ ICH guideline ด้านความปลอดภัย 16 เรื่องและประสิทธิภาพ 11 เรื่อง (E1, 2A, 2C, 3, 4, 6-11) <u>ด้านยารักษายา</u> - จัดทำกระบวนการพิจารณาขึ้นทะเบียนตำรับยารักษายาและแนวทางการประเมินยารักษายาของประเทศไทย 2 ฉบับ ^(b)
กระบวนการพิจารณาและการตัดสินใจ	คณะกรรมการยาและคณะอนุกรรมการที่คณะกรรมการแต่งตั้ง	คณะกรรมการยาและคณะอนุกรรมการที่คณะกรรมการแต่งตั้ง หรือผู้เชี่ยวชาญที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	คณะกรรมการยาและคณะอนุกรรมการที่คณะกรรมการแต่งตั้ง หรือผู้เชี่ยวชาญที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแต่งตั้ง หรือข้าราชการที่ได้รับมอบหมาย	คณะกรรมการยาและคณะอนุกรรมการที่คณะกรรมการแต่งตั้ง หรือผู้เชี่ยวชาญที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแต่งตั้ง หรือข้าราชการที่ได้รับมอบหมาย

สถานการณ์	ปี 2526 - 2531	ปี 2532 – 2540	ปี 2541 - 2551	ตั้งแต่วันที่ 31 ธ.ค. 2551 - 2553
		แต่งตั้ง หรือ ข้าราชการที่ ได้รับมอบหมาย		
ระบบเฝ้าระวัง อันตรายจากการ ใช้ยา	-ระบบ SRS - พ.ศ. 2530- 2534 เริ่มจัดตั้ง ศูนย์ ADR เครือข่าย	- ระบบ SRS - เริ่มระบบ SMP - เริ่มศูนย์ APR เพื่อขยายสู่ ผลิตภัณฑ์สุขภาพอื่น	- ระบบ SRS - ระบบ SMP	- ระบบ SRS - ระบบ SMP

หมายเหตุ

- (a) แนวทางการพิจารณาด้านคุณภาพ ได้แก่ ASEAN guideline on stability of drug product, ASEAN guideline for validation of analytical procedure, ASEAN guideline on process validation และ ASEAN guideline on Bioequivalence study และหลักเกณฑ์การศึกษาชีวสมมูลพ.ศ. 2552 ตามแนวทาง ASEAN
- (b) Guideline on procedural aspects regarding MA of vaccines in Thailand TFDA 2009 First Revision Jan.09 และ Guideline on quality, non-clinical and clinical assessment of vaccines in Thailand (December 2008)

จากตารางที่ 4-13 คณะผู้วิจัยได้วิเคราะห์สภาพปัญหาของทะเบียนตำรับยาชีววัตถุที่ขึ้นทะเบียนในแต่ละยุค พบว่าสภาพปัญหามีความแตกต่างกันตามการพัฒนาวิธีการขึ้นทะเบียนและข้อกำหนดในการพิจารณาทะเบียนตำรับยา รายละเอียดดังตารางที่ 4-14

ตารางที่ 4-14 สภาพปัญหาของทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ

ช่วงเวลาที่อนุมัติทะเบียน ตำรับยา	สภาพปัญหาสำคัญ
1.ทะเบียนตำรับยาชีววัตถุที่ อนุมัติทะเบียนใน พ.ศ. 2526- 2533	- ยาชีววัตถุทุกชนิดขึ้นทะเบียนแบบยาเคมี กำหนดให้มีการส่งเอกสารสนับสนุนความปลอดภัยและประสิทธิภาพเมื่อคณะอนุกรรมการพิจารณาตำรับมีข้อสงสัย โดยไม่มีข้อกำหนดที่ชัดเจนในการยื่นเอกสารด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ⁽⁴³⁾ ส่วนเอกสารด้านคุณภาพมีข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีทดสอบยาสำเร็จรูปบางส่วน - ในช่วงปี พ.ศ. 2527-2530 การพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาทั้งหมดอายุลงคงค้างจำนวนมาก จึงมีนโยบายเร่งรัดการพิจารณาทำให้การทบทวนตำรับยาที่ματο่ออายุใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาในระยะเวลาดังกล่าวและการพิจารณาที่ยาที่ขอขึ้นทะเบียนใหม่ไม่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร ยาที่อนุมัติทะเบียนในช่วงก่อนปี 2526 จึงยังไม่ได้รับการทบทวนตามองค์ความรู้ใหม่ ณ เวลานั้น⁽⁴⁾
2. ทะเบียนตำรับยาชีววัตถุที่ อนุมัติทะเบียนระหว่างปี พ.ศ. 2534 ถึง 30 ธันวาคม 2551	- ก่อนปี พ.ศ. 2541 ยาชีววัตถุทุกชนิดที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนตามวิธีการขึ้นทะเบียนแบบ “ยาใหม่” จะมีข้อกำหนดเอกสารและวิธีการพิจารณาแบบยาสามัญ ซึ่งกำหนดให้ส่งเอกสารสนับสนุนความปลอดภัยและประสิทธิภาพเมื่อคณะอนุกรรมการพิจารณาตำรับมีข้อสงสัย โดยไม่มีข้อกำหนดที่ชัดเจนในการยื่นเอกสารด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ⁽⁴³⁾ ส่วนเอกสารด้านคุณภาพไม่ได้มีการกำหนดรายละเอียดที่แตกต่างจากยาเคมี ต่อมาใน พ.ศ. 2541 จึงเริ่มมีการพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุขึ้นเป็นการเฉพาะ - ยาใดที่มีตัวยาสสำคัญและรูปแบบเหมือนกับยาชีววัตถุที่เคยขึ้นทะเบียนแบบยาสามัญ จะได้รับการยกเว้นไม่ต้องขึ้นทะเบียนตามวิธีการขึ้นทะเบียนแบบยาชีววัตถุใหม่

1.2 ความแตกต่างของแนวทางการประเมินทะเบียนตำรับยาชีววัตถุในประเทศไทยกับแนวทางสากล

คณะผู้วิจัยได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับแนวทางสากลในการประเมินทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ ยาชีววัตถุคล้ายคลึง ยา epoetin และยา IVIg รวมทั้งแนวทางการประเมินทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยก่อนและหลังความตกลงด้านการขึ้นทะเบียนตำรับยาของอาเซียน พบว่าแนวทางสากลในการประเมินทะเบียนตำรับยาชีววัตถุที่สำคัญได้แก่ แนวทางของ ICH EMA WHO และองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration : US FDA) แต่แนวทางสากลในการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีแนวทางของ EMA และ WHO เท่านั้น ซึ่งประเทศอื่นๆ ได้มีการนำแนวทางดังกล่าวไปปรับใช้ตามความเหมาะสม สำหรับประเทศไทยมีการพัฒนาเป็นลำดับ ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงอย่างสำคัญหลังความตกลงด้านการขึ้นทะเบียนตำรับยาของอาเซียน

คณะผู้วิจัยจึงได้ศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของแนวทางการประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin ในประเทศไทยก่อนและหลังความตกลงอาเซียนกับแนวทางของ EMA และ WHO ดังแสดงในตารางที่ 4-15

ตารางที่ 4-15 ผลการวิเคราะห์ความแตกต่างของแนวทางการประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin ในประเทศไทยก่อนและหลังความตกลงอาเซียน (ACTD) กับแนวทางสากล

แนวทางการประเมิน	ก่อน ACTD	หลัง ACTD*	EMA		WHO
ประเภทยา	ยาสามัญ	ยาชีววัตถุใหม่	ยาชีววัตถุใหม่	ยาชีววัตถุคล้ายคลึง	ยาชีววัตถุคล้ายคลึง
ด้านการตรวจสอบสถานที่ผลิต	ใช้ใบรับรอง GMP ของประเทศผู้ผลิต	ใช้ใบรับรอง GMP ของประเทศผู้ผลิต	ตรวจ GMP ณ สถานที่ผลิตยาตามมาตรฐานของ ICH	ตรวจ GMP ณ สถานที่ผลิตยาตามมาตรฐานของ ICH	ตรวจ GMP ณ สถานที่ผลิตยาตามมาตรฐานของ WHO
ด้านคุณภาพ	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์	กำหนดให้ส่งเอกสารตาม ACTD	ใช้แนวทางยาชีววัตถุของ EMA	ใช้แนวทางยาชีววัตถุคล้ายคลึงของ EMA ซึ่งต้องศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ	ใช้แนวทาง WHO SBP (ซึ่งในหลักการไม่ต่างกับ EMA)

แนวทางการประเมิน	ก่อน ACTD	หลัง ACTD*	EMA		WHO
ประเภทยา	ยาสามัญ	ยาชีววัตถุใหม่	ยาชีววัตถุใหม่	ยาชีววัตถุคล้ายคลึง	ยาชีววัตถุคล้ายคลึง
ด้านพรีคลินิก	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	กำหนดให้ส่งเอกสารตาม ACTD	ใช้แนวทางยาชีววัตถุของ EMA	ใช้แนวทางยาชีววัตถุคล้ายคลึงและแนวทางเฉพาะของ epoetin ของ EMA ซึ่งต้องศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ	ใช้แนวทาง WHO SBP ซึ่งข้อกำหนดขึ้นอยู่กับผลการเปรียบเทียบด้านคุณภาพกับยาต้นแบบ
ด้านคลินิก	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	กำหนดให้ส่งเอกสารตาม ACTD	ใช้แนวทางยาชีววัตถุของ EMA	ใช้แนวทางยาชีววัตถุคล้ายคลึงและแนวทางเฉพาะของ epoetin ของ EMA ซึ่งศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ	ใช้แนวทาง WHO SBP ซึ่งข้อกำหนดขึ้นอยู่กับผลการเปรียบเทียบด้านคุณภาพกับยาต้นแบบ
ด้านความปลอดภัย	ใช้ระบบเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาหลังออกสู่ตลาด (Spontaneous ADR reporting system)	กำหนดให้ส่งเอกสารตาม ACTD และระบบการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (Safety Monitoring Program; SMP)	ใช้แนวทางการเฝ้าระวังความปลอดภัยตามแนวทางของ EMA ซึ่งอ้างอิง ICH และต้องมีแผนการจัดการความเสี่ยง	ใช้แนวทางการเฝ้าระวังความปลอดภัยตามแนวทางของ EMA ซึ่งอ้างอิง ICH และต้องมีแผนการจัดการความเสี่ยงที่แสดงถึงปัจจัยเสี่ยงที่สอดคล้องกับยาต้นแบบ	ใช้แนวทาง WHO SBP ซึ่งข้อกำหนดอ้างอิง ICH

* บังคับใช้ความตกลงอาเซียนตั้งแต่ 31 ธันวาคม 2551; GMP (Good Manufacturing Practice), ICH (The International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)

ตารางที่ 4-15 พบว่า แนวทางของ EMA และ WHO มีการขึ้นทะเบียนตามประเภทยา คือ ยาชีววัตถุใหม่และยาชีววัตถุคล้ายคลึง ซึ่งมีความเหมือนกันในหลักการประเมิน แต่ยาชีววัตถุคล้ายคลึงพัฒนาหลังยาต้นแบบหมดสิทธิบัตร จึงสามารถยกเว้นการศึกษาบางส่วนได้ ดังนั้น การขึ้นทะเบียนจึงต้องแสดงหลักฐานความคล้ายคลึงเปรียบเทียบกับยาต้นแบบตลอดกระบวนการทั้งด้าน

การผลิต การควบคุมคุณภาพ พรีคลินิก คลินิก และความปลอดภัย เมื่อนำแนวทางข้างต้นมาเปรียบเทียบกับแนวทางของประเทศไทยในปัจจุบันพบว่า ประเทศไทยใช้แนวทางการประเมินยาชีววัตถุใหม่ตามแนวทาง ACTD โดยยังไม่ได้นำแนวทางแบบยาชีววัตถุคล้ายคลึงมาใช้ สำหรับการขึ้นทะเบียนก่อนความตกลงอาเซียนนั้น ไม่ได้ใช้แนวทางการประเมินยาชีววัตถุใหม่และยาชีววัตถุคล้ายคลึง

สำหรับการศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของแนวทางการประเมินทะเบียนตำรับยา IVIG ในประเทศไทยก่อนและหลังความตกลงอาเซียนกับแนวทางของ EMA ดังแสดงในตารางที่ 4-16

ตารางที่ 4-16 ผลการวิเคราะห์ความแตกต่างของแนวทางการประเมินทะเบียนตำรับยา IVIG ในประเทศไทยก่อนและหลังความตกลงอาเซียน (ACTD) กับแนวทางของ EMA

แนวทางการประเมิน	ก่อน ACTD ^{*(45)}	หลัง ACTD ^{** (27)}	EMA ^(46,47,48)
ประเภทยา	ยาชีววัตถุที่ไม่ใช่ยาใหม่	ยาชีววัตถุที่ไม่ใช่ยาใหม่	ยาชีววัตถุใหม่
ด้านการตรวจสอบสถานที่ผลิต	ใช้ใบรับรอง GMP ของประเทศผู้ผลิต	ใช้ใบรับรอง GMP ของประเทศผู้ผลิต	ตรวจ GMP ณ สถานที่ผลิตตามมาตรฐานของ ICH
ด้านคุณภาพ	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์	ใช้แนวทางยาชีววัตถุและแนวทางเฉพาะของ EMA
ด้านพรีคลินิก	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	ใช้แนวทางยาของ ICH และ OECD
ด้านคลินิก	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์	ใช้แนวทางยาชีววัตถุและแนวทางเฉพาะของ EMA
ด้านความปลอดภัย	ใช้ระบบเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาหลังออกสู่ตลาด (Spontaneous ADR reporting system)	ใช้ระบบเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาหลังออกสู่ตลาด (Spontaneous ADR reporting system)	ใช้แนวทางการเฝ้าระวังความปลอดภัยตามแนวทางของ EMA ซึ่งอ้างอิง ICH และต้องมีแผนการจัดการความเสี่ยง

* พ.ศ. 2547-2551

** บังคับใช้ความตกลงอาเซียนตั้งแต่ 31 ธันวาคม 2551; GMP (Good Manufacturing Practice), ICH (The International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)

จากตารางที่ 4-15 พบว่า EMA จัดยา IVIG เป็นยาใหม่ ขณะที่ประเทศไทยจัดเป็นยาชีววัตถุที่ไม่ใช่ยาใหม่ จึงไม่มีการติดตามความปลอดภัยตามระบบ SMP เมื่อเปรียบเทียบข้อกำหนดเอกสารหลัง ACTD (Checklist of ASEAN Common Technical Document: Part Administrative หรือ แบบขทย. B1)⁽²⁷⁾ มาเทียบกับแนวทางของ EMA(48) พบความแตกต่างที่สำคัญดังนี้ ด้านการควบคุมตัวยา

ไม่สำคัญ (Control of excipients) ในประเด็น Validation of Analytical Procedures และ Justification of Specifications ด้านเภสัชจลนศาสตร์ในประเด็น Analytical Methods and Validation Reports ด้านพิษวิทยาในประเด็นการศึกษาใน offspring (juvenile animals) และ Mechanistic studies รายงานการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในมนุษย์ ข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากพลาสมาและ Plasma Master File นอกจากนั้น ข้อกำหนดหลัง ACTD มีรายละเอียดหัวข้อเอกสารที่ต้องยื่นขึ้นทะเบียน โดยไม่มีคำอธิบายของแต่ละหัวข้อ แต่ข้อกำหนดของ EU มีการอธิบายความหมายของแต่ละหัวข้อเอกสารที่ต้องการให้ยื่น ทำให้เข้าใจได้ชัดเจนถึงความหมายและข้อกำหนดของแต่ละหัวข้อ นอกจากนั้น ข้อกำหนดหลัง ACTD มีแนวทางวิชาการ คือ stability guideline, process validation, analytical validation และ GMP inspection harmonization แต่ไม่มีแนวทางการขึ้นทะเบียนในหัวข้ออื่นๆ ซึ่งปรากฏอยู่ในข้อกำหนดของ EU เช่น แนวทางเฉพาะในการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ แนวทางเกี่ยวกับการประเมินผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่ได้จากพลาสมา รวมถึงยา IVIg

สำหรับยา epoetin และยา IVIg มีการขึ้นทะเบียนตำรับยาทั้งก่อนและหลังมีการขึ้นทะเบียนตามแบบยาชีววัตถุใหม่ จึงควรศึกษาเปรียบเทียบการประเมินทะเบียนตำรับยาทั้งสองชนิดเพื่อให้เห็นสภาพปัญหาและความแตกต่างในการประเมินเพื่อใช้เป็นมาตรการหนึ่งในการควบคุมความเสี่ยง และเป็นกรณีศึกษาเพื่อพัฒนาระบบการทบทวนและขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ ทั้งยาชีววัตถุใหม่และยาชีววัตถุคล้ายคลึงในภาพรวมต่อไป

1.3 ความแตกต่างในการประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin และยา IVIg กับแนวทางสากล

คณะผู้วิจัยได้เปรียบเทียบความแตกต่างในการประเมินทะเบียนตำรับยากับแนวทางสากลด้านคุณภาพ พรีคลินิก และคลินิก โดยสุ่มตัวอย่างทะเบียนตำรับยา epoetin alfa และยา IVIg อย่างละ 5 ตำรับโดยเลือกยาที่เป็นเจ้าของนวัตกรรม ยาที่มีเลขทะเบียนตำรับยาเก่าที่สุดและใหม่ที่สุด ยาที่นำเข้าจากเอเชีย และยาที่มีมูลค่านำเข้าสูง ส่วนรายงานการศึกษาทางคลินิกได้ศึกษาในทะเบียนตำรับยา epoetin และ IVIg ทุกตำรับ (ณ ปี พ.ศ. 2552) โดยใช้ Jadad score ในการเปรียบเทียบคุณภาพของเอกสารงานวิจัยของยา epoetin สำหรับยา IVIg ใช้แนวทางเฉพาะของ EMA

ยา epoetin มีการขึ้นทะเบียนทั้งก่อนและหลังมีการขึ้นทะเบียนแบบยาชีววัตถุใหม่จึงควรศึกษาเปรียบเทียบการประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin เพื่อให้เห็นสภาพปัญหาและความแตกต่างในการประเมินเพื่อใช้เป็นมาตรการหนึ่งในการควบคุมความเสี่ยงจากการเกิด PRCA และเป็นกรณีศึกษาเพื่อพัฒนาระบบการทบทวนและขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุทั้งยาชีววัตถุใหม่และยาชีววัตถุคล้ายคลึงในภาพรวมต่อไป

คณะผู้วิจัยได้ศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของทะเบียนตำรับยา epoetin alfa 5 ตำรับในด้านการตรวจสอบที่ผลิต คุณภาพ พรีคลินิก คลินิกและความปลอดภัย พบว่าในภาพรวมเอกสารของทะเบียนตำรับยาดังกล่าวมีรายการเอกสารสอดคล้องกับ ACTD พอสมควร แต่รายละเอียดของเอกสารยังไม่เพียงพอในการประเมินตามแนวทางสากล แต่เนื่องจากหลักฐานทางคลินิกมีความสำคัญต่อการแสดงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชีววัตถุเป็นอย่างมาก จึงได้ศึกษาเพิ่มเติมถึงคุณภาพรายงานการวิจัยทางคลินิกของยา epoetin alfa (58 ตำรับ) และ beta (5 ตำรับ) ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย (63 ตำรับ ณ ปี พ.ศ. 2552) ผลการศึกษามีดังนี้

1. ทะเบียนตำรับยาจำนวน 10 ตำรับไม่มีเอกสารทางคลินิก มี 1 ตำรับที่มีเอกสารทางคลินิกซึ่งไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ตนเอง และ 52 ตำรับมีเอกสารทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ตนเองแต่มีบางตำรับที่ใช้การศึกษาร่วมกันจึงมีรายงานการศึกษารวม 38 ฉบับ และเมื่อจำแนกตามข้อบ่งใช้มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยดังนี้ ภาวะโลหิตจางจากผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจำนวน 26 เรื่อง (68%) ภาวะโลหิตจางจากสาเหตุอื่นๆ จำนวน 12 เรื่อง (32%) ได้แก่ โรคติดเชื้อเอชไอวีในผู้ที่ได้รับยา zidovudine โรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือรังสีบำบัด โรคหัวใจล้มเหลวหรือหัวใจขาดเลือดและผู้ที่กำลังจะผ่าตัด

2. เมื่อพิจารณาวิธีการวิจัยของการศึกษาทั้ง 38 ฉบับ พบว่าเป็น randomized controlled trial (RCT) 15 เรื่อง (39%) แบ่งเป็น double-blinded 6 เรื่อง (40%) single-blinded 1 เรื่อง (7%) open labeled 3 เรื่อง (20 %) และไม่ระบุ 5 เรื่อง (33%) ส่วนการศึกษาอีก 23 เรื่องเป็นการศึกษาที่ไม่ใช่ RCT เมื่อประเมินคุณภาพการศึกษาทางคลินิกด้วย Jadad score มีคุณภาพระดับ poor (0-2 คะแนน) จำนวน 33 เรื่อง (87%) ระดับ good (3-4 คะแนน) จำนวน 5 เรื่อง (13%) และไม่มีการศึกษาใดที่มีคุณภาพระดับ excellent (5 คะแนน)

สำหรับยา IVIg ได้ศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของทะเบียนตำรับยา IVIg 5 ตำรับ ในด้านการตรวจสอบที่ผลิต คุณภาพ พรีคลินิก คลินิกและความปลอดภัย พบว่าในภาพรวมเอกสารของทะเบียนตำรับยาดังกล่าวมีรายการเอกสารสอดคล้องกับ ACTD พอสมควร แต่รายละเอียดของเอกสารยังไม่เพียงพอในการประเมินตามแนวทางสากล และเนื่องจากหลักฐานทางคลินิกมีความสำคัญต่อการแสดงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชีววัตถุเป็นอย่างมาก จึงได้ศึกษาเพิ่มเติมถึงคุณภาพรายงานการวิจัยด้านคลินิกของยา IVIg ทั้งหมด 11 ตำรับ ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย (ข้อมูล ณ ปี พ.ศ.2552) ผลการศึกษาพบว่ามี 5 ตำรับที่ไม่มีเอกสารการศึกษาทางคลินิก มี 3 ตำรับที่ยื่นเอกสารทางคลินิกของผลิตภัณฑ์อื่น ส่วนอีก 3 ตำรับมีเอกสารวิจัยทางคลินิกที่ศึกษาในผลิตภัณฑ์ของตนเอง และส่วนใหญ่ไม่มีการศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์หรือเภสัชจลนศาสตร์ สำหรับ

การวิจัยทางคลินิก^{†(47)} พบว่า มี 2 ตำรับที่มีการศึกษาในผู้ป่วย idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) และมี 1 ตำรับที่มีการศึกษาทั้งผู้ป่วย primary immune deficiency (PID) และ ITP อย่างไรก็ตาม คุณภาพของเอกสารที่ยื่นมานั้นยังไม่สอดคล้องตามแนวทางของ EMA และไม่ครอบคลุมข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน

1.4 ประเด็นสำคัญในการประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin และยา IVIg และแนวทางการพัฒนา

1.4.1 การวิเคราะห์ประเด็นสำคัญในการประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin ที่ผ่านมาและแนวทางการพัฒนา

เมื่อพิจารณาผลการศึกษาเกี่ยวกับแนวทางการประเมินยาและคุณภาพของเอกสารที่ใช้ในการขึ้นทะเบียนตำรับยา epoetin ทั้งหมด และรายงานการเกิด PRCA ที่สูงกว่าประเทศอื่น ซึ่งยังหาสาเหตุไม่ได้ คณะผู้วิจัยจึงได้จัดประชุมระดมสมองเพื่อพัฒนามาตรการควบคุมความเสี่ยงจากการใช้ยา epoetin โดยเชิญผู้เชี่ยวชาญ ผู้ประเมินตำรับยา และเจ้าหน้าที่สำนักงานที่เกี่ยวข้อง เพื่อระบุประเด็นสำคัญเกี่ยวกับการประเมินคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของทะเบียนตำรับยา epoetin ที่ผ่านมา เปรียบเทียบกับแนวทางสากลของยาชีววัตถุใหม่และยาชีววัตถุคล้ายคลึง แล้วจัดทำข้อเสนอแนวทางการพัฒนาการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin และยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย สรุปดังตารางที่ 4-17

ตารางที่ 4-17 ผลการวิเคราะห์ประเด็นสำคัญในการประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin ที่ผ่านมาและแนวทางการพัฒนา

ประเด็นสำคัญ	สถานการณ์ยา epoetin	แนวทางการพัฒนา
1. ประเภทยา	ยาสามัญ	กำหนดเป็นยาชีววัตถุใหม่หรือยาชีววัตถุคล้ายคลึง ⁽⁴⁹⁾
2. เอกสารด้านคุณภาพ		

[†]งานวิจัยในผู้ป่วย PID เป็นข้อมูลสำคัญที่สามารถใช้อ้างอิงไปยังข้อบ่งใช้อื่นที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันบกพร่อง ได้แก่ chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma, congenital AIDS และผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไขกระดูก
งานวิจัยในผู้ป่วย ITP เป็นข้อมูลสำคัญสำหรับโรคที่ต้องปรับสมดุลระบบภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory effect) หากตำรับยา IVIg มีข้อมูลงานวิจัยทั้ง PID และ ITP แล้ว สามารถใช้อ้างอิงไปยังข้อบ่งใช้อื่น ได้แก่ Guillain-Barre' Syndrome, Kawasaki's disease และอาจรวมถึง multifocal motor neuropathy, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, myasthenia gravis exacerbation (3 โรคหลังจำเป็นต้องมีข้อมูลบางส่วนเพิ่มเติม)

ประเด็นสำคัญ	สถานการณ์ยา epoetin	แนวทางการพัฒนา
2.1 GMP	มีใบรับรอง GMP จากหน่วยงาน ควบคุมยาของประเทศผู้ผลิต	ควรเป็นไปตามมาตรฐาน WHO ⁽⁵⁰⁾ หรือ PIC/S ^{*(51)} และให้ส่งใบรับรอง GMP ใหม่ตาม ระยะเวลาที่กำหนด
2.2 การเลี้ยงเซลล์	ข้อมูลความเสถียรทางพันธุกรรม (genetic stability) และการทดสอบ การปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ ในกระบวนการ เลี้ยงเซลล์ ยังไม่เพียงพอ	ควรกำหนดให้ยื่นเอกสารความเสถียรทาง พันธุกรรม และการทดสอบการปนเปื้อนเชื้อจุลิน ทรีย์ ให้ครบถ้วนและถูกต้องตามแนวทาง ACTD ⁽⁵²⁾ , ICH ⁽⁵³⁾ และ WHO ⁽⁵⁴⁾
2.3 กระบวนการผลิต และทำให้บริสุทธิ์	ข้อมูลการควบคุมการผลิตและการ ตรวจสอบความถูกต้องของการผลิต ไม่สอดคล้องกับเกณฑ์สากล	ใช้แนวทาง EMA ด้านกระบวนการผลิตและทำ ให้บริสุทธิ์ ในการขึ้นทะเบียนและทบทวน ทะเบียน ⁽⁵⁵⁾
2.4 สารมัธยันตร์ (Intermediate) และยา ในระหว่างการผลิต (Bulk, Final bulk)	- ข้อมูลคุณลักษณะของ epoetin และ รูปแบบในการเติมหมุ่ น้ำตาล ยังไม่ เพียงพอ - มาตรฐานยาในระหว่างผลิต ยัง ไม่ได้ทำการเปรียบเทียบและทดสอบ ความถูกต้องกับสารมาตรฐานของ WHO - การศึกษาความคงสภาพไม่เป็นไป ตามเกณฑ์ ICH	- ต้องมีข้อกำหนดในการแสดงข้อมูล คุณลักษณะของ epoetin และรูปแบบการเติม หมุ่ น้ำตาล อย่างครบถ้วน สมบูรณ์ ซึ่งรวมถึง ข้อมูลดิบจากการวิเคราะห์ด้วย ⁽⁵³⁾ - ให้ใช้สารมาตรฐานหรือสารอ้างอิงสำหรับ เปรียบเทียบคุณลักษณะของ epoetin และ ตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ ⁽⁵³⁾ - การศึกษาความคงสภาพจำเป็นต้องใช้ เทคโนโลยีที่ทันสมัยที่สุด
2.5 ผลิตภัณฑ์ สำเร็จรูป	- วิธีการทดสอบนอกตำรา ยา ยังไม่ได้ รับการตรวจสอบความถูกต้อง - การศึกษาความคงสภาพ ไม่เป็นไป ตามเกณฑ์ ICH - ข้อมูลคุณลักษณะของภาชนะบรรจุ และระบบปิดภาชนะบรรจุ ยังไม่ สมบูรณ์และไม่มีการตรวจสอบความ ถูกต้องของการขนส่ง	- ต้องตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบ นอกตำรา ยา โดยใช้ข้อกำหนดตามตำรา ยาฉบับ ปัจจุบัน ⁽⁵³⁾ - การศึกษาความคงสภาพจำเป็นต้องใช้ เทคโนโลยีที่ทันสมัยที่สุด ⁽⁵³⁾ - ควรทดสอบภาชนะบรรจุและระบบปิดภาชนะ บรรจุ ตามข้อกำหนดในตำรา ยา เพื่อแสดงความ เหมาะสมต่อการเก็บรักษาและการขนส่ง และ ต้องมีข้อกำหนดในการตรวจสอบความถูกต้อง ของการขนส่ง
3. เอกสารด้านฟรี	ส่วนใหญ่เอกสารด้านฟรีคลินิกยังไม่	ต้องมีการศึกษาด้านฟรีคลินิกของผลิตภัณฑ์

ประเด็นสำคัญ	สถานการณ์ยา epoetin	แนวทางการพัฒนา
คลินิก	ครบถ้วน	ตนเอง โดยอาจศึกษาเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ต้นแบบ ^(56, 53, 57, 58)
4. เอกสารด้านคลินิก		
4.1 ข้อบ่งใช้และการวิจัยทางคลินิก	ข้อบ่งใช้สนับสนุนโดยหลักฐานการวิจัยทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ของตนเอง หรือ อ้างอิงผลิตภัณฑ์ต้นแบบ อย่างไรก็ตาม บางข้อบ่งใช้ไม่มีหลักฐานดังกล่าว	ข้อบ่งใช้ต้องมีหลักฐานการวิจัยทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ตนเองมาสนับสนุนเพียงพอ โดยอาจศึกษาเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ต้นแบบ ^(59,56,53, 57, 60)
4.2 เอกสารกำกับยา	เอกสารกำกับยาเป็นไปตามองค์ความรู้และเทคโนโลยี ณ เวลาที่อนุมัติ	ต้องทบทวนเอกสารกำกับยาให้เป็นไปตามแนวทางในปัจจุบัน ⁽⁶¹⁻⁶²⁾
5. การติดตามความปลอดภัยหลังออกสู่ตลาด	ไม่มีข้อกำหนดในการติดตามความปลอดภัย	-ออกกฎหมายให้มีระบบการติดตามความปลอดภัยของยาหลังออกสู่ตลาดและระบบการจัดการความเสี่ยง -กำหนดให้ยา epoetin ที่ขอขึ้นทะเบียนและที่ได้รับอนุมัติแล้วต้องติดตามความปลอดภัยหลังออกสู่ตลาด และมีระบบการจัดการความเสี่ยง ^(27,53, 57, 63)

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

คณะผู้วิจัยได้นำผลการเปรียบเทียบทะเบียนตำรับยา epoetin 5 ตำรับกับแนวทางสากลผลการประเมินเอกสารการศึกษาทางคลินิกของทะเบียนตำรับยา epoetin ทุกตำรับโดยใช้แนวทางสากลและผลการวิเคราะห์ประเด็นสำคัญในการประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin ที่ผ่านมาและแนวทางการพัฒนาตามตารางที่ 9 มาวิเคราะห์เพิ่มเติมตามองค์ความรู้และความก้าวหน้าทางวิทยาการในปัจจุบันแล้วสรุปว่า ข้อมูลบางส่วนในทะเบียนตำรับยา epoetin มีหลักฐานไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนประสิทธิผล ความปลอดภัยและคุณภาพมาตรฐานตามเกณฑ์สากล ทั้งในส่วนของยาต้นแบบ และยาที่ขึ้นทะเบียนหลังยาต้นแบบหมดอายุตามสิทธิบัตร

หลักฐานดังกล่าวมีความสำคัญต่อความปลอดภัยจากการใช้ยา กล่าวคือผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุแตกต่างจากยาทั่วไปเพราะอาจมีความแตกต่างกันได้ทั้งในด้านขนาดโมเลกุลของโปรตีน และความ

ซับซ้อนของการเรียงตัวของโปรตีนที่ประกอบเป็นยาชีววัตถุนั้น และมีผลต่อผู้ป่วยไม่เหมือนกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งความสามารถในการเป็นสารก่อภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ตัวอย่างที่สำคัญและเป็นอันตรายต่อชีวิตผู้ป่วย คือการเกิด PRCA หลังได้รับยา epoetin ดังนั้น ในสากลจึงได้พัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่สอดคล้องและเหมาะสมกับยาชีววัตถุดังกล่าว ตัวอย่างประเด็นสำคัญที่ต้องพิจารณาเป็นพิเศษในกรณียา epoetin เช่น

(1) รูปแบบการเกาะของหมู่น้ำตาล (glycosylation pattern) มีผลต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ และอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัย

เนื่องด้วยยา epoetin ทุกชนิดที่ขึ้นทะเบียนไว้ (ยกเว้น darbepoetin) มีลำดับของกรดอะมิโนในสาย polypeptide เหมือนกับ erythropoietin ที่ผลิตในร่างกายมนุษย์ แต่แตกต่างกันที่ glycosylation pattern ซึ่ง glycosylation มีผลต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยรวมถึงความสามารถในการเป็นสารก่อภูมิคุ้มกัน แต่ยา epoetin ที่ขึ้นทะเบียนไว้ยังมีข้อสงสัยใน glycosylation pattern จึงจำเป็นต้องมีการแสดงหลักฐานเพิ่มเติมให้เพียงพอที่จะแสดง glycosylation pattern ของแต่ละผลิตภัณฑ์ โดยวิธีทางฟิสิกส์เคมี และวิธีทางชีววิทยาที่เชื่อถือได้

(2) มาตรฐานการผลิตยาชีววัตถุมีความสำคัญต่อการประกันคุณภาพยา epoetin ที่ได้มาตรฐาน

เอกสารรับรองมาตรฐานการผลิตยา ณ เวลาที่ขึ้นทะเบียนอาจไม่เป็นไปตามเกณฑ์สากลในปัจจุบัน จึงจำเป็นต้องมีการแสดงหลักฐานเพิ่มเติมที่แสดงว่าโรงงานผู้ผลิตยา epoetin ได้มาตรฐาน GMP ตามเกณฑ์สากลในปัจจุบัน

(3) กระบวนการผลิตที่แตกต่างกันแม้เพียงเล็กน้อยอาจส่งผลให้คุณสมบัติทางด้านเภสัชพลศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์ ประสิทธิภาพ และ/หรือความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ epoetin ทั้งที่เป็นผลิตภัณฑ์ต้นแบบและยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ยา epoetin บางส่วนที่ขึ้นทะเบียนนั้น หลักฐานด้านกระบวนการผลิต ซึ่งใช้การเพาะเลี้ยงเซลล์ (cell culture) ข้อมูลเกี่ยวกับความเสถียรทางพันธุกรรม (genetic stability) การทดสอบการปนเปื้อนของจุลชีพและไวรัสในธนาคารเซลล์ต้นแบบ (master cell bank) และธนาคารเซลล์ทำงาน (working cell bank) ข้อมูลการควบคุมในกระบวนการผลิต (in-process control) การแยกสารให้บริสุทธิ์ (purification) และการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (process validation) ยังไม่เพียงพอตามมาตรฐานสากลในปัจจุบัน

ดังนั้น ผู้วิจัยจึงมีข้อเสนอต่อการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin ให้สอดคล้องกัน ดังนี้

(1) จัดทำหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยา epoetin และข้อกำหนดเอกสารในการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ทั้งกรณีประสงค์ยื่นแบบยาชีววัตถุใหม่ หรือยาชีววัตถุคล้ายคลึง เพื่อออกประกาศต่อไป

(2) ทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin โดยให้ผู้ประกอบการยื่นแก้ไขทะเบียนตำรับยา โดยยื่นเอกสารแบบยาชีววัตถุใหม่ ตามแนวทางของ ICH หรือแบบยาชีววัตถุคล้ายคลึงตามเกณฑ์เฉพาะ ซึ่งพัฒนามาจากเกณฑ์ EMA biosimilar 2010⁽⁴³⁾ WHO SBP 2009⁽⁴⁶⁾ และบทความทางวิชาการ แนวทางที่พัฒนานี้ได้กำหนดให้ผู้ประกอบการเสนอแผนการจัดการความเสี่ยง (Risk management plan) เพื่อเก็บข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยเป็นระยะตามเวลาที่กำหนด เพื่อนำข้อมูลมาทบทวนประเมินประโยชน์เทียบกับความเสี่ยง ซึ่งเป็นกลไกใหม่ในการกำกับดูแลยาชีววัตถุ

ผลการทบทวนทะเบียนตำรับยากำหนดให้มีการแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ทุกตำรับในประเด็น ดังต่อไปนี้

(1) หนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิต (Certificate of Good Manufacturing Practice) ที่แสดงไว้ในทะเบียนตำรับยาต้องมีมาตรฐานอย่างน้อยเทียบเท่ากับมาตรฐาน GMP ขององค์การอนามัยโลก⁽⁶⁴⁾ หรือ Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)⁽⁵⁶⁾ โดยใบรับรองต้องไม่หมดอายุตลอดเวลาที่ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยายังมีผล

ในกรณีที่ตำรับยาใดมีหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตที่หมดอายุ จะให้ยื่นหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตฉบับใหม่ ถ้าหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตไม่มีการกำหนดอายุไว้ ให้ยื่นหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตฉบับใหม่เมื่อมีอายุเกิน 2 ปี นับจากวันที่ออกหนังสือรับรอง

(2) ให้ผู้รับอนุญาตแก้ไขเพิ่มเติมเอกสารกระบวนการผลิต (manufacturing process) ให้เป็นไปตามแนวทางที่กำหนดไว้ในเอกสารตำรับที่รัฐมนตรีประกาศหรือฉบับใหม่กว่า และแนวทางอื่นๆ ตามที่กำหนดคือ

(2.1) ข้อมูลรายละเอียดและการควบคุมคุณภาพของเซลล์ที่ใช้ในการผลิตต้องเป็นไปตามข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลก Annex 1: Requirements for the use of animal cells as *in vitro* substrates for the production of biologicals^(52,53,57) หรือข้อกำหนดของ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH): ได้แก่ Quality of biotechnological products: Analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products Q5B⁽⁴⁷⁾ รวมทั้งต้องแสดงข้อมูลความปลอดภัยในด้านไวรัสตามแนวทาง Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin Q5A (R1)⁽⁵⁸⁾

(2.2) ข้อมูลขั้นตอนการผลิตและการแยกสารให้บริสุทธิ์ ให้เป็นไปตาม Production and quality control of medicinal products derived by recombinant DNA technology 1995⁽⁶⁵⁾

(3) ให้ผู้รับอนุญาตแสดงหลักฐานที่ระบุ glycosylation pattern ของ epoetin (epoetin alfa, epoetin beta เป็นต้น) ซึ่งรับรองโดยหน่วยงานหรือองค์กรที่เป็นที่ยอมรับ

(4) ให้ผู้รับอนุญาตแก้ไขเพิ่มเติมเอกสารด้านคุณภาพและความคงสภาพของตัวยาสำคัญ และตัวยาสำเร็จรูป ให้เป็นไปตามแนวทางของ ICH คือ

(4.1) ข้อกำหนดมาตรฐานด้านวิธีการทดสอบและเกณฑ์การยอมรับของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ (Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products Q6B)⁽⁶⁶⁾

(4.2) คุณภาพของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุด้านการทดสอบความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุและการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุตามแนวทาง Quality of biotechnological products: Stability testing of biotechnological/biological products Q5C⁽⁵⁰⁾

(5) ให้ผู้รับอนุญาตแสดงหลักฐานวิธีการขนส่งและการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ยา (Good distribution practice) ซึ่งมีมาตรฐานการขนส่งตามแนวทางสากล พร้อมทั้งวิธีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการขนส่ง (shipping validation) ดังกล่าว อาทิเช่น หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการกระจายยาของยุโรป⁽⁵⁸⁾ หรือหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการกระจายยาขององค์การอนามัยโลก⁽⁶⁷⁾

(6) ให้ผู้รับอนุญาตเพิ่มเติมเอกสารการศึกษาพรีคลินิกของแต่ละผลิตภัณฑ์ซึ่งต้องทำการศึกษาตามวิธีปฏิบัติที่ดีในการทดลองทางห้องปฏิบัติการ (Good Laboratory Practice: GLP) ทั้งนี้ให้เป็นไปตามแนวทางต่อไปนี้

(6.1) วิธีปฏิบัติที่ดีในการทดลองทางห้องปฏิบัติการตาม OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring: Number 1 OECD principles on good laboratory practice (as revised in 1997)⁽⁵⁴⁾

(6.2) ข้อมูลการศึกษาพรีคลินิกตาม Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived protein as active substance: Non-clinical and clinical issues guidance on similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietin⁽⁵⁵⁾ หรือ ICH: Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceutical S6⁽⁶⁸⁾ หรือแนวทางการประเมิน similar biotherapeutic products ขององค์การอนามัยโลก⁽⁵⁹⁾

(7) ข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนไว้ต้องมีเอกสารหลักฐานการวิจัยทางคลินิกของแต่ละผลิตภัณฑ์มาสนับสนุนโดยต้องทำการศึกษาตามวิธีปฏิบัติที่ดีในการวิจัยทางคลินิก กรณีที่ข้อบ่งใช้ใดไม่มีข้อมูลทาง

วิชาการมาสนับสนุน ให้ตัดข้อบ่งใช้นั้นออกจากฉลากและเอกสารกำกับยาทั้งนี้ให้เป็นไปตามแนวทางที่กำหนด คือ

(7.1) วิธีปฏิบัติที่ดีในการวิจัยทางคลินิกตามแนวทาง ICH: Guideline for good clinical practice E6(R1)⁽⁷¹⁾

(7.2) ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกตาม Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived protein as active substance: Non-clinical and clinical issues guidance on similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietin⁽⁵⁵⁾ หรือแนวทางการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงขององค์การอนามัยโลก⁽⁵⁹⁾

(7.3) การศึกษาวิจัยทางคลินิกที่ใช้สนับสนุนตามข้อ (7.2) ให้ใช้แนวทาง General considerations for clinical trials E8⁽⁶¹⁾ และ Statistical principles for clinical trials E9⁽⁶²⁾

(8) ให้ผู้รับอนุญาตแก้ไขเพิ่มเติมเอกสารกำกับยา ดังนี้

(8.1) ข้อความเอกสารกำกับยา (summary of product characteristics: SPC) ให้มีหัวข้อเป็นไปตามข้อตกลงของอาเซียน⁽²⁷⁾

(8.2) ในแต่ละหัวข้อ ให้แสดงข้อความตามแนวทางที่เป็นที่ยอมรับ เช่น Notice to applicants: A guideline on summary products characteristics October 2005⁽⁶³⁾

(9) ให้ผู้รับอนุญาตแสดงรายงานความปลอดภัยของยา epoetin แต่ละผลิตภัณฑ์ที่เป็นปัจจุบัน (ทั้งในประเทศและต่างประเทศ) และเอกสารแบบแผนการติดตามความปลอดภัยของยา epoetin แต่ละผลิตภัณฑ์ในประเทศไทยโดยต้องติดตามในผู้ป่วยทุกรายแล้วดำเนินการติดตามความปลอดภัยและรายงานผลการเฝ้าระวังความปลอดภัยของแต่ละผลิตภัณฑ์ในประเทศไทย ทั้งนี้ให้เป็นไปตามแนวทางที่กำหนด คือ

(9.1) แผนการจัดการความเสี่ยง (Risk management plan: RMP) ให้เป็นไปตามแนวทาง Guideline on risk management systems for medicinal products for human use⁽⁶⁹⁾

(9.2) การรายงานข้อมูลความปลอดภัยทั้งในประเทศและต่างประเทศตามแนวทาง ICH; E2C(R1): Clinical Safety Data Management : Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs⁽⁷⁰⁾

คณะผู้วิจัยได้นำผลการทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin ข้างต้น ไปรับฟังความคิดเห็นจากหน่วยงานภาครัฐ ภาควิชาวิทยาลัย สมาคมหรือชมรมทางการแพทย์ และเจ้าของผลิตภัณฑ์ทุกราย รวมทั้งเผยแพร่ทางสื่ออินเทอร์เน็ต หลังจากนั้นได้รวบรวมผลการรับฟังความเห็นมาพิจารณาระดมความคิดเห็น โดยจัดประชุมเชิงปฏิบัติการ “Re-evaluation of recombinant human erythropoietin (EPO)” ในวันที่ 14-16 กันยายน 2552 มีผู้เข้าร่วมประชุมจาก (1) หน่วยงานควบคุมยา ได้แก่ ศูนย์เฝ้า

ระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ กองชีววัตถุ สำนักงานและวัตถุเสพติด กองควบคุมยา (2) นักวิชาการจากภาคมหาวิทยาลัย (3) ผู้เชี่ยวชาญประเมินทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพ พรีคลินิก และคลินิกของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผู้เชี่ยวชาญด้านเลือดและผลิตภัณฑ์จากเลือด จากสหภาพยุโรป (4) ผู้ทรงคุณวุฒิ แพทย์ เกษตรกร ผู้บริหาร เป็นต้น โดยมีผู้แทนเครือข่ายผู้ป่วยโรคไต เข้าร่วมสังเกตการณ์ ผลการรับฟังความคิดเห็นด้านคุณภาพ พรีคลินิกคลินิกและความปลอดภัย มีข้อสรุปว่าสมควรให้ทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin ตามข้อเสนอข้างต้น

การนำผลการทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin สู่การปฏิบัติ

คณะผู้วิจัยได้รวบรวมผลการทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin และผลการรับฟังความคิดเห็นข้างต้นเสนอต่อคณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ รวมทั้งเสนอให้มีการพัฒนาระบบและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยา epoetin โดยแบ่งวิธีการขึ้นทะเบียนเป็นแบบยาชีววัตถุใหม่และยาชีววัตถุคล้ายคลึง ควบคู่ไปด้วยเพื่อเป็นการป้องกันปัญหาที่อาจเกิดขึ้นได้ในอนาคต ซึ่งคณะกรรมการฯ ในการประชุมครั้งที่ 2/2553 เมื่อวันที่ 25 พฤศจิกายน 2553 ได้พิจารณาแล้วมีมติเห็นชอบให้แก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin alfa และ beta โดยส่งเอกสารหลักฐานเพิ่มเติมตามเกณฑ์ที่กำหนด และให้มีการพัฒนาระบบและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยา epoetin โดยแบ่งวิธีการขึ้นทะเบียนเป็นแบบยาชีววัตถุใหม่และยาชีววัตถุคล้ายคลึง อย่างไรก็ตาม เกณฑ์การทบทวนทะเบียนดังกล่าวพัฒนาจากองค์ความรู้ใหม่ให้มา มีผลย้อนหลังกับทะเบียนตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้ว ซึ่งอาจมีปัญหาในทางปฏิบัติ จึงให้แต่งตั้งคณะทำงานเฉพาะกิจ 2 คณะเพื่อพิจารณาเสนอแนวทางการนำผลการทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin ไปสู่การปฏิบัติและจัดทำหลักเกณฑ์เฉพาะในการประเมินยา epoetin ในลักษณะยาชีววัตถุคล้ายคลึง

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงมีคำสั่งที่ 153/2554 แต่งตั้งคณะทำงานเฉพาะกิจ ทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin ด้านการผลิตและคุณภาพยา เพื่อพิจารณารายละเอียดในการนำผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาไปสู่การปฏิบัติ และจัดทำหลักเกณฑ์เฉพาะในการประเมินยา epoetin ต่อมาได้มีคำสั่งที่ 258/2554 ปรับปรุงองค์ประกอบและหน้าที่ของคณะทำงานให้ครอบคลุมในด้านคลินิกและพรีคลินิกด้วย ผลการดำเนินการของคณะทำงานฯ สรุปคือ

(1) การทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin

(1.1) ให้ผู้รับอนุญาตต้องส่งเอกสารเพิ่มเติมเพื่อประกอบการพิจารณาทบทวนยาแต่ละตำรับ โดยต้องส่งเอกสารหรือหลักฐานตามข้อเสนอข้างต้น โดยมีการแก้ไขเพิ่มเติมดังนี้

(1.1.1) **ด้านคุณภาพ** ให้มีหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตของสถานที่ผลิตตามเกณฑ์สากล, เอกสารด้านวัตถุอันตรายสำคัญได้แก่ข้อมูลทั่วไป การผลิต การตรวจลักษณะเฉพาะ การควบคุมวัตถุอันตรายสำคัญ สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน ระบบปิดของ

ภาชนะบรรจุ ความคงสภาพ, เอกสารด้านผลิตภัณฑ์ยาได้แก่ลักษณะยาและส่วนประกอบ การพัฒนาทางเภสัชกรรม การผลิต การควบคุมสารปรุงแต่ง การควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน ระบบปิดของภาชนะบรรจุ ความคงสภาพ ในกรณีเลือกยื่นเอกสารแบบยาชีววัตถุ คล้ายคลึงให้มีหลักฐานแสดงความเท่าเทียมกันในการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์ด้วย

(1.1.2) **ด้านพรีคลินิก** ให้มีเอกสารตามข้อกำหนดชุดเอกสารการขึ้นทะเบียนของอาเซียนประเภทยาชีววัตถุใหม่ที่ใช้เทคโนโลยีชีวภาพ หรือในกรณีเลือกยื่นเอกสารแบบยาชีววัตถุ คล้ายคลึงให้มีเอกสารการศึกษาในหลอดทดลองเพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างในการตอบสนองต่อ ยาชีววัตถุคล้ายคลึงและสารมาตรฐานที่กำหนดไว้ในตำรายา การศึกษาในสัตว์ทดลองเพื่อ เปรียบเทียบผลการเพิ่มปริมาณเม็ดเลือดแดงของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง การศึกษา ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำๆ ในสัตว์สายพันธุ์ที่เหมาะสม และการศึกษาความทนเฉพาะที่ใน สัตว์ทดลองอย่างน้อย 1 สายพันธุ์ ส่วนการศึกษาอื่นอาจให้ส่งข้อมูลในบางกรณีที่เป็น

(1.1.3) **ด้านคลินิก** ให้มีเอกสารหลักฐานการวิจัยทางคลินิกของแต่ละผลิตภัณฑ์ที่ สนับสนุนข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนไว้ รวมทั้งให้แก้ไขเพิ่มเติมเอกสารกำกับยาตามแนวทางของอาเซียน รายงานความปลอดภัยของยา epoetin แต่ละผลิตภัณฑ์ในปัจจุบัน และเอกสารแบบแผนการติดตาม ความปลอดภัยของยา epoetin แต่ละผลิตภัณฑ์ ซึ่งรวมถึง แผนการจัดการความเสี่ยงด้วย

ทั้งนี้เอกสารหลักฐานการวิจัยทางคลินิก ให้มีเอกสารตามข้อกำหนดชุดเอกสารการขึ้น ทะเบียนของอาเซียน ประเภทยาชีววัตถุใหม่ที่ใช้เทคโนโลยีชีวภาพ หรือในกรณีเลือกยื่นเอกสารแบบ ยาชีววัตถุคล้ายคลึง ให้มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ การศึกษาเภสัชพลศาสตร์ และการศึกษา กลุ่ม คู่ขนานแบบสุ่ม (randomized, parallel group) เปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาระหว่างยาชีววัตถุ คล้ายคลึงกับยาดั้งเดิม โดยศึกษาแยกกันระหว่างการฉีดเข้าหลอดเลือดดำและฉีดใต้ผิวหนัง

ในกรณียาชีววัตถุคล้ายคลึงการยื่นเอกสารตามข้อ (1.1.1) ถึง (1.1.3) ให้พิจารณาจัดเตรียม เอกสารตามแนวทางเฉพาะในการประเมินยา epoetin แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง

(2) การจัดทำแนวทางเฉพาะในการประเมินยา epoetin แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง

คณะผู้วิจัยได้จัดทำข้อเสนอแนวทางเฉพาะในการประเมินยา epoetin แบบยาชีววัตถุ คล้ายคลึงเพื่อใช้ในการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin โดยพัฒนามาจากเกณฑ์ EMA biosimilar 2010⁽⁴⁹⁾ WHO SBP 2009⁽⁴¹⁾ และบทความทางวิชาการ^(38, 40, 71, 72-74) โดยการจัดทำได้ ปรับปรุงเพื่อให้เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย มีรายละเอียดเพียงพอในการนำไปปฏิบัติ และการ พัฒนาเทคโนโลยีที่มีความก้าวหน้ามากขึ้น แนวทางที่พัฒนานี้ได้กำหนดให้ผู้ประกอบการเสนอ แผนการจัดการความเสี่ยง เพื่อเก็บข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยที่ยังไม่เพียงพอมา ทบทวนประเมินประโยชน์เทียบกับความเสี่ยงเป็นระยะตามเวลาที่กำหนด ซึ่งเป็นกลไกใหม่ในการ

กำกับดูแลยาชีววัตถุ ข้อเสนอแนะเฉพาะในการประเมินยา epoetin แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง มีหัวข้อดังนี้

แนวทางเฉพาะในการประเมินยา epoetin แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง

- 1) ข้อมูลทั่วไป
- 2) การพิจารณาด้านการผลิต
- 3) ด้านพรีคลินิก
 - 3.1) การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์
 - 3.2) การศึกษาพิษวิทยา
- 4) การศึกษาทางคลินิก
 - 4.1) การศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์
 - 4.2) การศึกษาด้านเภสัชพลศาสตร์
 - 4.3) การศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิก
 - 4.4) ความปลอดภัยทางคลินิก
 - 4.5) แผนการจัดการความเสี่ยง (Risk management plan: RMP)

รายละเอียดของแนวทางดังกล่าวในรายงานการพัฒนาระบบการกำกับดูแลยาชีววัตถุในประเทศไทยกรณีศึกษา epoetin

สำนักงานได้นำผลจากคณะทำงานฯ ข้างต้นมาปรับปรุงความคิดเห็นจากมีผู้ที่เกี่ยวข้องอีกครั้ง แล้วมาปรับปรุงเสนอคณะกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ในการประชุมครั้งที่ 1/2555 เมื่อวันที่ 9 มีนาคม 2555 แล้วมีมติ⁽⁷⁵⁾

1) ให้แก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ชนิด alfa และ beta โดยให้ผู้รับอนุญาตต้องส่งข้อมูลด้านคุณภาพและแผนบริหารจัดการความเสี่ยง ภายใน 60 วัน สำหรับรายงานการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและรายงานการศึกษาทางคลินิก ให้ส่งข้อมูลภายใน 1 ปี และให้เสนอคณะกรรมการยาเพื่อให้ความเห็นชอบต่อไป

2) ให้การยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา epoetin ได้ 2 ช่องทาง คือ แบบยาชีววัตถุใหม่ และแบบผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึง โดยรายการเอกสารที่ใช้ประกอบการยื่นคำขอเป็นไปตามที่กำหนด และให้พิจารณาผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึง ตามแนวทางเฉพาะที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด

ต่อมาคณะกรรมการยาในการประชุมครั้งที่ 1/2555 เมื่อวันที่ 9 มีนาคม 2555 ได้ให้ความเห็นชอบตามมติของคณะกรรมการฯ ข้างต้น

1.4.2 การวิเคราะห์ประเด็นสำคัญในการประเมินทะเบียนตำรับยา IVIg ที่ผ่านมาและแนวทางการพัฒนา

เมื่อพิจารณาผลการศึกษาข้างต้นเกี่ยวกับแนวทางการประเมินยาและคุณภาพของเอกสารที่ใช้ในการขึ้นทะเบียนตำรับยา IVIg ทั้งหมด คณะผู้วิจัยจึงได้จัดประชุมระดมสมองเพื่อพัฒนามาตรการควบคุมความเสี่ยงจากการใช้ยา IVIg โดยเชิญผู้เชี่ยวชาญ ผู้ประเมินตำรับยา และเจ้าหน้าที่ควบคุมยาที่เกี่ยวข้อง เพื่อระบุประเด็นสำคัญเกี่ยวกับการประเมินคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของทะเบียนตำรับยา IVIg ที่ผ่านมา เปรียบเทียบกับแนวทางสากล แล้วจัดทำข้อเสนอแนวทางการพัฒนาการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา IVIg สรุปดังตารางที่ 4-18

ตารางที่ 4-18 ผลการวิเคราะห์ประเด็นสำคัญในการประเมินทะเบียนตำรับยา IVIg ที่ผ่านมาและแนวทางการพัฒนา

ประเด็นสำคัญ	สถานการณ์ยา IVIg ⁽²⁷⁾	แนวทางการพัฒนา
1. ประเภทยา	ยาชีววัตถุที่ไม่ใช่ยาชีววัตถุใหม่	กำหนดเป็นยาชีววัตถุใหม่ ⁽⁴⁶⁾
2. เอกสารด้านคุณภาพ		
2.1 GMP	มีใบรับรอง GMP จากหน่วยงานควบคุมยาของประเทศผู้ผลิต	ควรเป็นไปตามมาตรฐาน WHO ⁽⁶⁴⁾ หรือ PIC/S ⁽⁵⁶⁾ และให้ส่งใบรับรอง GMP ใหม่ตามระยะเวลาที่กำหนด
2.2 การกำจัดไวรัสหรือทำให้ไวรัสหมดฤทธิ์	- มีเพียงข้อมูลโดยสรุป แต่ไม่มีรายละเอียดที่เพียงพอ - ไม่มีข้อมูลของผลิตภัณฑ์ตนเอง - ไม่มีข้อมูลการทดสอบความถูกต้องของการกำจัดไวรัสหรือทำให้ไวรัสหมดฤทธิ์	ให้มีข้อมูลของผลิตภัณฑ์ตนเอง ซึ่งมีรายละเอียดเพียงพอในการประเมินตามมาตรฐานของ WHO ⁽⁷⁶⁾ หรือ EMA ^(77, 46)
2.3 การป้องกันเชื้อไวรัสหรือโปรตีนที่แพร่กระจายทางเลือดและผลิตภัณฑ์จากเลือด	- มีข้อมูลเกี่ยวกับการป้องกันเชื้อไวรัสหรือโปรตีนที่แพร่กระจายทางเลือดและผลิตภัณฑ์จากเลือด เช่น TSE, CJD, vCJD ไม่ครบถ้วน - ไม่มีข้อมูลการป้องกันหรือลดความเสี่ยงจากเชื้อประจำถิ่น (เช่น West-Nile virus) ซึ่งอาจแพร่กระจายทางเลือดหรือผลิตภัณฑ์จากเลือด	ให้ผู้รับอนุญาตแก้ไขเพิ่มเติมเอกสารการป้องกันหรือลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนเชื้อตามแนวทางสากล เช่น WHO ⁽⁷⁸⁾ , US FDA ^(79, 80) , EMA ⁽⁸¹⁾ เป็นต้น

ประเด็นสำคัญ	สถานการณ์ยา IVIg ⁽²⁷⁾	แนวทางการพัฒนา
2.4 กระบวนการผลิต	มีเพียงข้อมูลโดยสรุป แต่ไม่มีรายละเอียดที่เพียงพอ	ให้มีข้อมูลรายละเอียดที่เพียงพอในการประเมินตามมาตรฐานของ WHO ⁽⁸²⁾ หรือ EMA ⁽⁴⁶⁾
2.5 วิธีการทดสอบความถูกต้องของวิธีตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ	ไม่มีข้อมูล	ให้มีข้อมูลรายละเอียดที่เพียงพอในการประเมินตามมาตรฐานของ WHO ⁽⁸²⁾ หรือ EMA ⁽⁴⁶⁾
2.6 การควบคุมวัตถุดิบตัวยาสำคัญ	- ไม่มีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ - มี 2 ตำรับ จาก 4 ตำรับ ไม่มีการวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น	ให้มีข้อมูลรายละเอียดที่เพียงพอในการประเมินตามมาตรฐานของ WHO ⁽⁸²⁾ หรือ EMA ⁽⁴⁶⁾
2.7 เอกสาร plasma master file (PMF)	- บางตำรับไม่มีเอกสาร PMF - ไม่มีการปรับปรุง PMF ให้เป็นปัจจุบัน	ให้มีเอกสาร PMF ตามแนวทางสากล เช่น EMA ⁽⁸³⁾
3. เอกสารด้านพรีคลินิก	ไม่มีเอกสารด้านพรีคลินิก	ให้มีการศึกษาด้านพรีคลินิกของผลิตภัณฑ์ตนเอง ตามแนวทาง ICH S6 ⁽⁶⁸⁾ โดยมีวิธีปฏิบัติที่ดีตามแนวทาง OECD ⁽⁵⁴⁾
4. เอกสารด้านคลินิก		
4.1 ขอบ่งใช้และการวิจัยทางคลินิก	บางตำรับไม่มีเอกสารด้านคลินิก และบางตำรับอ้างอิงงานวิจัยที่ไม่ได้ศึกษาในผลิตภัณฑ์ตนเอง	ให้ม้งานวิจัยทางคลินิกตามแนวทางเฉพาะของ EMA ⁽⁴⁷⁾ ซึ่งวิจัยด้วยผลิตภัณฑ์ของตนเอง
4.2 เอกสารกำกับยา	เอกสารกำกับยาเป็นไปตามองค์ความรู้และเทคโนโลยี ณ เวลาที่อนุมัติ	ต้องทบทวนเอกสารกำกับยาให้ เป็นไปตามแนวทางในปัจจุบัน ^(84, 85)
5. การติดตามความปลอดภัยหลังออกสู่ตลาด	ไม่มีข้อกำหนดในการติดตามความปลอดภัย	-ออกกฎหมายให้มีระบบการติดตามความปลอดภัยของยาหลังออกสู่ตลาดและระบบการจัดการความเสี่ยง -กำหนดให้ยา IVIg ทั้งที่ขอขึ้น

ประเด็นสำคัญ	สถานการณ์ยา IVIg ⁽²⁷⁾	แนวทางการพัฒนา
		ทะเบียนและที่ได้รับอนุมัติแล้วต้องมีระบบการจัดความเสี่ยง ^(86, 87)

หมายเหตุ: PIC/S: Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, TSE: Transmissible Spongiform Encephalopathy, CJD: Creutzfeldt-Jakob Disease, vCJD: variant Creutzfeldt-Jakob Disease

คณะผู้วิจัยได้นำผลการประเมินตามตารางที่ 4-18 มาใช้ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาตามองค์ความรู้และความก้าวหน้าทางวิทยาการในปัจจุบันแล้วพบว่า มีหลักฐานไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนประสิทธิผล ความปลอดภัยและคุณภาพมาตรฐานตามเกณฑ์สากล จึงมีข้อเสนอต่อการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา IVIg ให้สอดคล้องกัน ดังนี้

1) จัดทำหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยา IVIg และข้อกำหนดเอกสารในยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบยาชีววัตถุใหม่ เพื่อออกประกาศต่อไป

2) ทบทวนทะเบียนตำรับยา IVIg โดยให้ผู้ประกอบการยื่นแก้ไขทะเบียนตำรับยา โดยยื่นเอกสารแบบยาชีววัตถุใหม่ ตามแนวทางของ EMA หรือแนวทางตามเกณฑ์เฉพาะ ซึ่งพัฒนามาจากเกณฑ์ EMA, WHO, US FDA, ICH และบทความทางวิชาการ แนวทางที่พัฒนานี้ได้กำหนดให้ผู้ประกอบการเสนอแผนการจัดการความเสี่ยง (Risk Management plan) เพื่อเก็บข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยที่ยังไม่เพียงพอมาทบทวนประเมินประโยชน์เทียบกับความเสี่ยงเป็นระยะตามเวลาที่กำหนดซึ่งเป็นกลไกใหม่ในการคุ้มครองผู้บริโภค

ผลการทบทวนทะเบียนตำรับยา IVIg สรุปว่า เมื่อทบทวนทะเบียนตำรับยา IVIg ตามเกณฑ์มาตรฐานสากลในปัจจุบันปรากฏว่า ทะเบียนตำรับยาบางส่วนอาจต้องมีข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อสนับสนุนความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และคุณภาพมาตรฐาน เช่น การคัดกรองผู้บริจาคโลหิตเพื่อลดความเสี่ยงการติดเชื้อจากผลิตภัณฑ์ กระบวนการการกำจัดไวรัสหรือทำให้ไวรัสหมดฤทธิ์และการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการดังกล่าว เป็นต้น ดังนั้น เพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของผู้ใช้ยา สำนักงานอยู่ระหว่างดำเนินการพิจารณาให้มีการแก้ไขทะเบียนตำรับยา human normal Intravenous Immunoglobulin ในประเด็น ดังต่อไปนี้

1) หนังสือรับรองการผลิตตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต (Certificate of Good Manufacturing Practice) ที่แสดงไว้ในทะเบียนตำรับยา ต้องมีมาตรฐานอย่างน้อยเทียบเท่ากับมาตรฐาน GMP ขององค์การอนามัยโลก⁽⁶⁴⁾ หรือ Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)⁽⁵⁶⁾ โดยใบรับรองต้องไม่หมดอายุตลอดเวลาที่ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาไม่เป็นสิ้นสุดหรือเป็นอันยกเลิกตามกฎหมาย

ในกรณีที่ได้รับยาใด มีหนังสือรับรองการผลิตตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตที่หมดอายุแล้ว ให้ยื่นหนังสือรับรองการผลิตตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตฉบับใหม่ ถ้าหนังสือรับรองการผลิตตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตไม่มีการกำหนดอายุไว้ ให้ยื่นหนังสือรับรองการผลิตตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตฉบับใหม่เมื่อมีอายุเกิน 2 ปี นับจากวันที่ออกหนังสือรับรอง

2) ให้ผู้รับอนุญาตแก้ไขเพิ่มเติมเอกสาร Plasma master file ให้เป็นไปตามแนวทางที่กำหนด คือ EMEA guideline : Guideline on the scientific data requirements for a plasma master file (EMA/CHMP/BWP/3794/03: Rev.1)⁽⁸³⁾ หรือ WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation⁽⁸²⁾

3) ให้ผู้รับอนุญาตแก้ไขเพิ่มเติมเอกสารกระบวนการผลิต (manufacturing process) ให้เป็นไปตามแนวทางที่กำหนดไว้ในเอกสารที่รัฐมนตรีประกาศหรือฉบับใหม่กว่า และแนวทางอื่นๆ ตามที่กำหนด คือ EMEA guideline: Note for guidance on plasma-derived medicinal products (CPMP/BWP/269/95 rev.3)⁽¹⁰³⁾ หรือ WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation⁽⁸²⁾

4) ให้ผู้รับอนุญาตแก้ไขเพิ่มเติมเอกสารด้านคุณภาพและความคงสภาพของ Intermediates, bulk สารพร้อมแบ่งบรรจุ (Final bulk) และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished products) ให้เป็นไปตามแนวทางที่กำหนดไว้ในเอกสารที่รัฐมนตรีประกาศหรือฉบับใหม่กว่า และแนวทางอื่นตามที่กำหนด คือ ICH : Q5C Note For Guidance on Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.⁽¹⁰³⁾

5) ให้ผู้รับอนุญาตแก้ไขเพิ่มเติมเอกสารวิธีการกำจัดไวรัสหรือทำให้ไวรัสหมดฤทธิ์ (viral inactivation/removal procedures) ของผลิตภัณฑ์ในทุกขั้นตอนของการผลิต พร้อมทั้งผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการดังกล่าว ตามแนวทางที่กำหนด คือ EMEA Guideline: note for guidance “Virus validation studies (revised)” (CPMP/BWP/268/95)⁽⁷⁷⁾ หรือ WHO Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. www.who.int, Geneva, 2003. I + II (WHO TRS 924, 2004, Annex4)⁽⁸⁸⁾

6) ให้ผู้รับอนุญาตแก้ไขเพิ่มเติมเอกสารการป้องกันหรือลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนเชื้อ Transmissible Spongiform Encephalitis (TSE) และ variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) ทั้งนี้ให้เป็นไปตามแนวทางที่กำหนด คือ TSE ให้เป็นไปตามแนวทาง WHO Guidelines on Transmissible Spongiform Encephalopathies in relation to Biological and Pharmaceutical Products 2003.⁽⁷⁸⁾ และ การป้องกันความเสี่ยงของการปนเปื้อนเชื้อ vCJD ให้เป็นไปตามแนวทาง Guidance for Industry Revised Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of

Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by Blood and Blood Products U.S. (CBER) January 2002.⁽⁷⁹⁾

ในกรณีแหล่งที่มาของวัตถุดิบมีเชื้อประจำถิ่นซึ่งก่อโรคและเสี่ยงต่อการแพร่กระจาย ต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมตามหลักเกณฑ์สากล อาทิ Guidance for Industry Use of Nucleic Acid Tests to Reduce the Risk of Transmission of West Nile Virus from Donors of Whole Blood and Blood Components Intended for Transfusion and Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/PS)⁽⁸⁰⁾ เป็นต้น เพื่อป้องกันหรือลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนเชื้อ

7) ให้ผู้รับอนุญาตแสดงหลักฐานวิธีการขนส่งและการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ยา (Good distribution practice) ซึ่งมีมาตรฐานการขนส่งตามแนวทางสากล พร้อมทั้งวิธีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการขนส่ง (shipping validation) ดังกล่าว อาทิเช่น หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการกระจายยาของยุโรป⁽⁵¹⁾ หรือหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการกระจายยาขององค์การอนามัยโลก⁽⁶⁷⁾

8) ให้ผู้รับอนุญาตเพิ่มเติมเอกสารการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก (non-clinic) ของแต่ละผลิตภัณฑ์ ซึ่งต้องทำการศึกษาตามวิธีปฏิบัติที่ดีในการทดลองทางห้องปฏิบัติการ (Good Laboratory Practice: GLP) ทั้งนี้ให้เป็นไปตามแนวทางที่กำหนด คือ

8.1) วิธีปฏิบัติที่ดีในการทดลองทางห้องปฏิบัติการตาม OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring: Number 1 OECD principles on good laboratory practice (as revised in 1997)⁽⁵⁴⁾

8.2) ข้อมูลในหัวข้อการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก ให้เป็นไปตามแนวทาง ICH: Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceutical S6.⁽⁶⁸⁾ และ European Parliament and of the Council, 2001L0083— EN— 30.12.2008 — 006.001, p 90-93) Module 4: Non-clinical reports Annex I⁽⁴⁸⁾

9) ขอบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนไว้ ต้องมีเอกสารการวิจัยทางคลินิกของแต่ละผลิตภัณฑ์มาสนับสนุนโดยต้องทำการศึกษาตามวิธีปฏิบัติที่ดีในการวิจัยทางคลินิก ในกรณีที่ขอบ่งใช้ใดไม่มีข้อมูลทางวิชาการมาสนับสนุน ให้ตัดขอบ่งใช้ออกจากฉลากและเอกสารกำกับยา ทั้งนี้ให้เป็นไปตามแนวทางที่กำหนด คือ

9.1) การศึกษาวิจัยทางคลินิกที่ใช้สนับสนุนขอบ่งใช้ให้เป็นไปตามแนวทาง ICH: Guideline for good clinical practice E6(R1)⁽⁶⁰⁾,

9.2) ข้อมูลในหัวข้อนี้ให้เป็นไปตามแนวทาง EMEA guideline: Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) (CHMP/BPWG/388/95 rev.2)⁽⁸⁹⁾, EMEA guideline: Draft Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) (CPMP/BPWG/859/95 rev. 3)⁽⁹⁰⁾,

Module 5: Clinical reports Annex I (Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, 2001L0083— EN— 30.12.2008 — 006.001,p 94-98)⁽⁴⁸⁾

9.3) การศึกษาวิจัยทางคลินิกที่ใช้สนับสนุนตามข้อ 9.2 ต้องเป็นไปตามแนวทาง General considerations for clinical trials E8⁽⁶¹⁾ และ Statistical principles for clinical trials E9⁽⁸⁰⁾

10) ให้ผู้รับอนุญาตแก้ไขเพิ่มเติมเอกสารกำกับยาให้มีรูปแบบและข้อความเป็นไปตามแนวทางที่กำหนด คือ

10.1) ข้อความเอกสารกำกับยา (summary of product characteristics: SPC) ให้มีหัวข้อเป็นไปตามข้อแนะนำของ ASEAN CTD⁽²⁷⁾

10.2) ในแต่ละหัวข้อ ให้แสดงข้อความตามแนวทางที่กำหนด คือ EMEA guideline: Draft Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) (CPMP/BPWG/859/95 rev.3). London 2006: 4-12⁽⁹⁰⁾

11) ให้ผู้รับอนุญาตแสดงรายงานความปลอดภัยของ IVIg แต่ละผลิตภัณฑ์ในปัจจุบัน (ทั้งในประเทศและต่างประเทศ) และเอกสารแบบแผนการติดตามความปลอดภัยของ IVIg แต่ละผลิตภัณฑ์แล้วดำเนินการติดตามความปลอดภัย และรายงานผลการเฝ้าระวังความปลอดภัยของแต่ละผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ให้เป็นไปตามแนวทางที่กำหนด คือ

11.1) แผนการจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan: RPM) ให้เป็นไปตามแนวทาง Guideline on risk management systems for medicinal products for human use (EMA/CHMP/96268/2005)⁽⁹²⁾

11.2) การรายงานข้อมูลความปลอดภัยทั้งในประเทศและต่างประเทศตามแนวทาง ICH; E2C(R1): Clinical Safety Data Management : Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs⁽⁷⁰⁾

11.3) รูปแบบวิธีการรายงานความปลอดภัย ให้เป็นไปตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด

คณะผู้วิจัยได้นำผลการทบทวนทะเบียนตำรับยา IVIg ข้างต้น ไปปรับปรุงความคิดเห็นจากหน่วยงานภาครัฐ ภาควิทยาลัย สมาคมหรือชมรมทางการแพทย์ และเจ้าของผลิตภัณฑ์ทุกราย รวมทั้งเผยแพร่ทางสื่ออินเทอร์เน็ต หลังจากนั้นได้รวบรวมผลการรับฟังความเห็นมาพิจารณาระดมความคิดเห็น โดยจัดประชุมเชิงปฏิบัติการ “Re-evaluation of recombinant human erythropoietin (EPO)” ในวันที่ 14-16 กันยายน 2552 มีผู้เข้าร่วมประชุมจาก (1) หน่วยงานควบคุมยา ได้แก่ ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ กองชีววัตถุ สำนักยาและวัตถุเสพติด กองควบคุมยา (2) นักวิชาการจากภาควิทยาลัย (3) ผู้เชี่ยวชาญประเมินทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพ พรีคลินิก และคลินิกของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผู้เชี่ยวชาญด้านเลือดและผลิตภัณฑ์จากเลือด

จากสหภาพยุโรป (4) ผู้ทรงคุณวุฒิ แพทย์ เภสัชกร ผู้บริหาร เป็นต้น โดยมีผู้แทนเครือข่ายผู้ป่วยโรคไต เข้าร่วมสังเกตการณ์ ผลการรับฟังความคิดเห็นด้านคุณภาพ พรีคลินิก คลินิกและความปลอดภัย มีข้อสรุปว่าสมควรให้ทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin ตามข้อเสนอข้างต้น

โดยสรุป คณะผู้วิจัยได้ศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา IVIg ด้านความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และคุณภาพยา ตามองค์ความรู้และเกณฑ์ปัจจุบัน เพื่อใช้เป็นกรณีศึกษาสำหรับการพัฒนาการทบทวนทะเบียนตำรับยาของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากพลาสมาของมนุษย์และยาชีววัตถุในภาพรวมโดยการวิจัย เอกสาร การประชุมกลุ่ม และการสัมภาษณ์ ผลการศึกษาสรุปว่าทะเบียนตำรับยา IVIg ที่ได้รับอนุมัติ ก่อน 31 ธันวาคม 2551 เมื่อประเมินเทียบกับข้อกำหนดของอาเซียนและ EU พบว่า มีความแตกต่างสำคัญคือการขึ้นทะเบียนตำรับยา IVIg ใช้วิธีการขึ้นทะเบียนแบบยาสามัญ ขณะที่แนวทางของ EU เป็นแบบยาชีววัตถุใหม่ ส่งผลให้เมื่อตรวจสอบทะเบียนตำรับยา IVIg ที่ขึ้นทะเบียนไว้ 11 ตำรับ มีเอกสารพรีคลินิกและเอกสารทางคลินิกที่ยังไม่เพียงพอ สำหรับเอกสารด้านคุณภาพพบว่า ทะเบียนตำรับยา IVIg ที่สุ่มมาจำนวน 5 ตำรับ มีรายละเอียดไม่เพียงพอตามเกณฑ์ของ EU และมีข้อเสนอแนะจากการวิจัยดังกล่าวว่าให้มีการปรับปรุงเกณฑ์การยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยา IVIg ทุกตำรับให้ต้องขึ้นทะเบียนแบบยาชีววัตถุใหม่และควรจัดทำแนวทาง (guideline) และรูปแบบในการประเมิน (template for assessment) ทะเบียนตำรับยา IVIg เป็นการเฉพาะแยกจากผลิตภัณฑ์ชีววัตถุทั่วไป และเสนอให้มีการพัฒนาหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุที่ได้มาจากพลาสมาของมนุษย์ทุกชนิดในทำนองเดียวกันกับยา IVIg โดยควรให้ขึ้นทะเบียนแบบยาใหม่ และควรมีการจัดทำแนวทางและรูปแบบการประเมินทะเบียนตำรับยากลุ่มนี้ให้เหมาะสมตามแต่ชนิดของแต่ละผลิตภัณฑ์ สำหรับในด้านคุณภาพอาจใช้หลักเกณฑ์ร่วมกันกับผลิตภัณฑ์ที่ได้มาจากพลาสมาของมนุษย์ เนื่องจากได้จากระบวนการแยกพลาสมาและทำให้บริสุทธิ์เช่นเดียวกันจึงสามารถใช้หลักเกณฑ์ทั่วไปในการผลิตและควบคุมคุณภาพร่วมกันได้

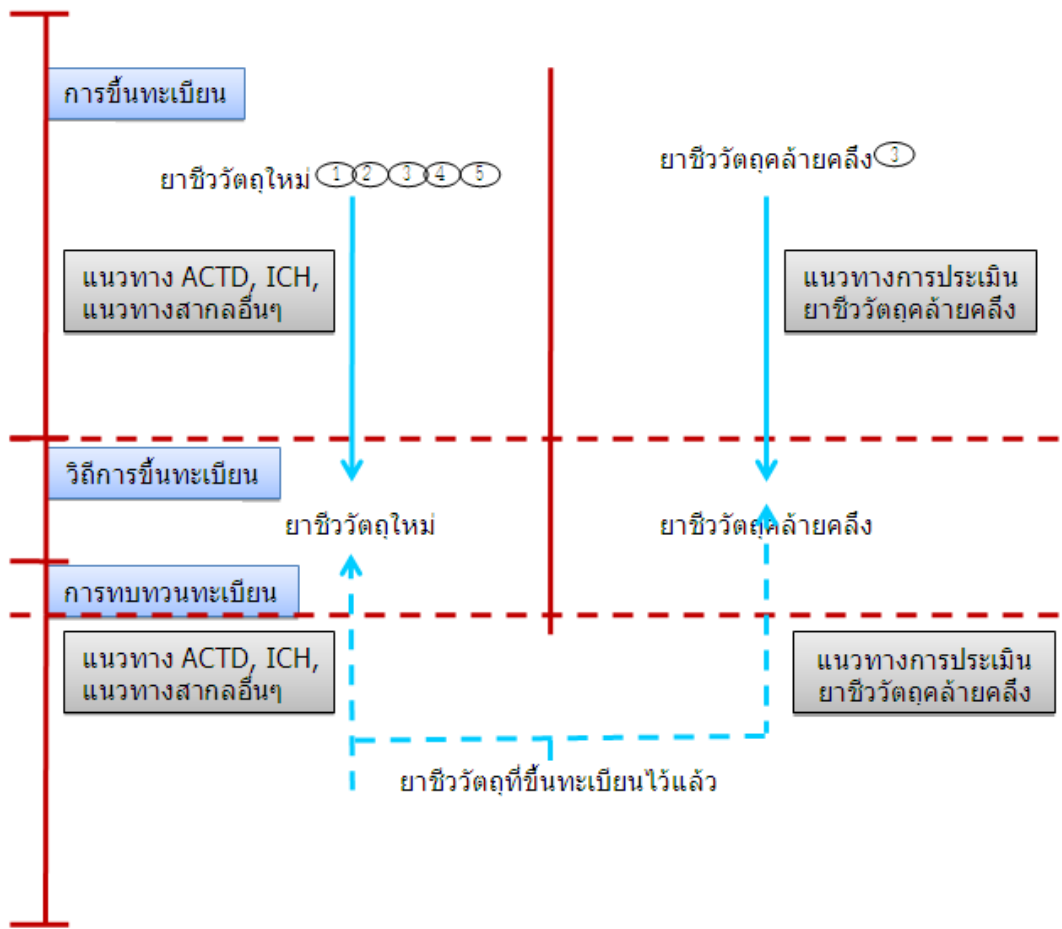
1.5 การพัฒนาองค์ประกอบด้านกระบวนการและเทคนิคของการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุในประเทศไทย

จากกรณีศึกษา epoetin และ IVIg พบว่าปัจจัยที่เป็นปัญหาสำคัญทำให้ข้อมูลยังไม่เพียงพอ เกิดจากการแบ่งวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยา ซึ่งในทางปฏิบัติมีการจัดประเภทผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุแต่ละชนิดยังไม่เหมาะสม จึงควรทบทวนการจัดประเภทของยาชีววัตถุดังกล่าวให้ชัดเจน คณะผู้วิจัยจึงได้ทบทวนวรรณกรรมเพิ่มเติมเกี่ยวกับระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาวัคซีนในประเทศไทย⁽⁶⁰⁾ สรุปว่ายาวัคซีนได้มีการปรับปรุงให้การขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุใหม่ ใน พ.ศ. 2552 ไปแล้วโดยการสนับสนุนขององค์การอนามัยโลกในการจัดทำ Guideline on quality, non-clinical and clinical assessment of

vaccines in Thailand และ Guideline on procedural aspects regarding MA of vaccines in Thailand

จากกรณีศึกษา epoetin และยา IVIg และการทบทวนวรรณกรรมเพิ่มเติมเกี่ยวกับระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาวัคซีนในประเทศไทย⁽⁶⁰⁾ ซึ่งยาเหล่านี้เป็นตัวแทนหลักของยาชีววัตถุในภาพรวม ได้แก่ ยาชีววัตถุที่ใช้เทคโนโลยีชีวภาพ ยาชีววัตถุที่ได้จากพลาสมาของมนุษย์ และวัคซีน จึงควรพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุโดยจำแนกเป็น 2 วิธี คือ วิธียาชีววัตถุใหม่ และวิธียาชีววัตถุคล้ายคลึง ตามความแตกต่างในกระบวนการวิจัยและพัฒนา โดยยาชีววัตถุใหม่ควรหมายถึงยาชีววัตถุที่ไม่ใช่ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (ดูรายละเอียดประเภทยาชีววัตถุในรูปที่ 4-3) และควรทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุอื่นๆ ที่ขึ้นทะเบียนไว้ตามแนวทางเดียวกัน และมีการพัฒนาหลักเกณฑ์การประเมินยาชีววัตถุใหม่และยาชีววัตถุคล้ายคลึงของประเทศขึ้นใหม่ รวมทั้งแนวทางเฉพาะของยาชีววัตถุบางชนิด ซึ่งอิงตามแนวทางสากลที่มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง สำหรับการทบทวนทะเบียนตำรับยา อาจให้แสดงหลักฐานเพิ่มเติมเฉพาะในส่วนที่ยังมีข้อกังวลในด้านประสิทธิภาพ คุณภาพหรือความปลอดภัย

การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุตามแนวสากลควบคู่ไปกับการทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุทุกชนิดที่อนุมัติตามระบบเดิม จะส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญของระบบการกำกับดูแลยาชีววัตถุของประเทศไทย โดยระบบในอนาคตสรุปได้ดังรูปที่ 4-3



ประเภทยาชีววัตถุ

- ① วัคซีน
- ② ผลิตภัณฑ์ยาที่ได้จากพลาสมาของมนุษย์
- ③ ยาชีววัตถุที่ใช้เทคโนโลยีชีวภาพ
- ④ สารก่อภูมิแพ้ แอนติเจน ฮอร์โมน ไซโตไคน์ เอนไซม์ ผลิตภัณฑ์จากเซลล์ต้นกำเนิด ผลิตภัณฑ์จากเนื้อเยื่อ อิมมูโนโกลบูลิน แอนติบอดีที่ได้จากกลุ่มของเซลล์ที่เกิดจากเซลล์เดียว ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการหมักหรือจากดีเอ็นเอสายผสม สารช่วยในการพิเคราะห์โรคที่ใช้โดยตรงกับมนุษย์หรือสัตว์

⑤

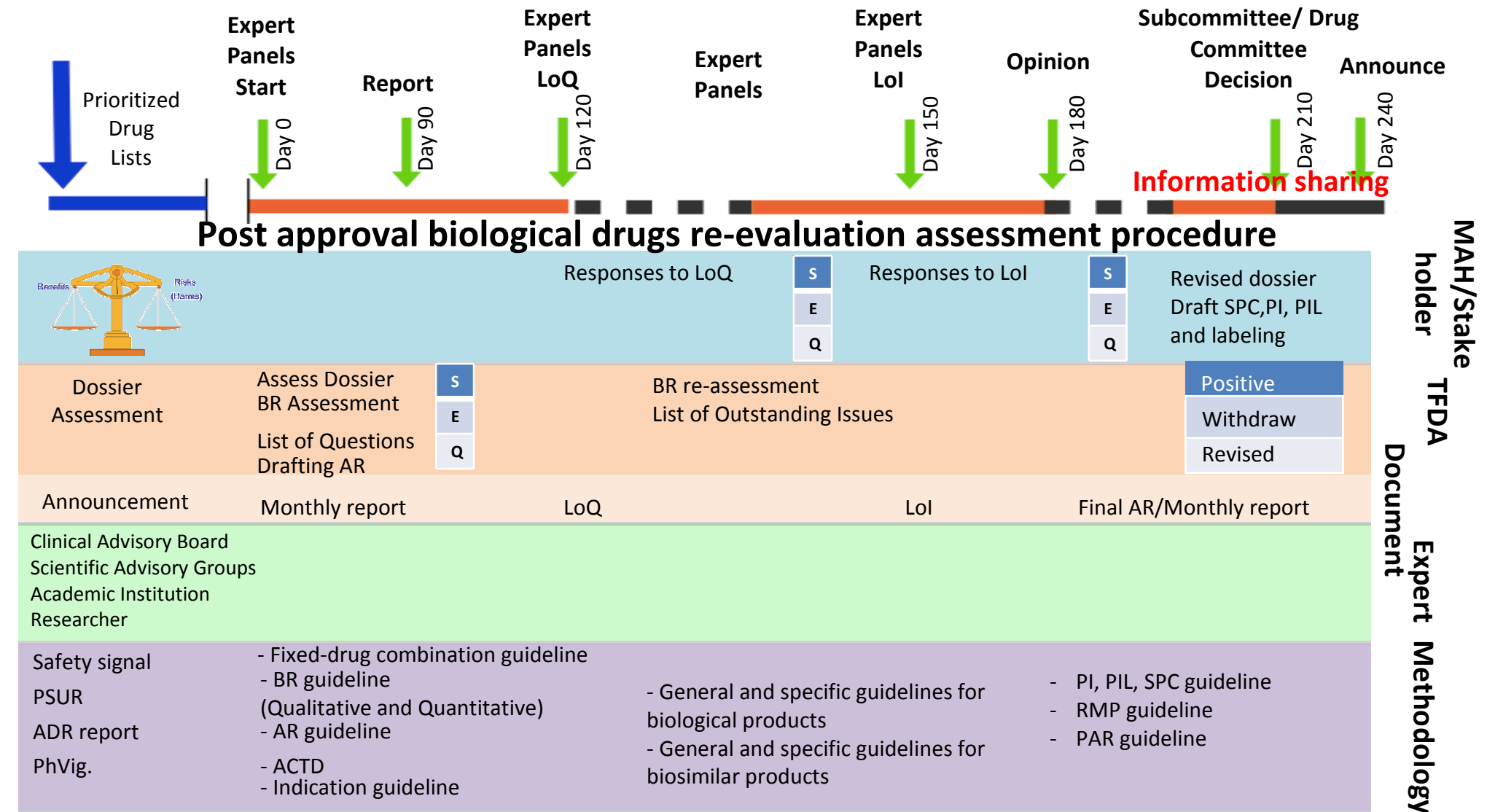
ยาชีววัตถุ ต่อไปนี้

1. ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญเป็นตัวยาใหม่ (New biological active pharmaceutical ingredients) หรืออนุพันธ์ใหม่ (New derivatives) รวมถึงสารประกอบเชิงซ้อนใหม่ (New complex substances) เอสเทอร์ใหม่ (New ester) เกลือใหม่ (New salt) หรือสายพันธุ์ใหม่ (New strain) ที่ไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อน
2. ตำรับยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ (New indication)
3. ตำรับยาที่เป็นสูตรผสมใหม่ (New combination) ซึ่งหมายถึงตำรับยาผสมที่ประกอบด้วยตัวยาใหม่และ/หรือตัวยาสำคัญที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วตั้งแต่ 2 ชนิดผสมกันแต่ไม่ซ้ำกับตำรับยาผสมที่ขึ้นทะเบียนแล้ว
4. ตำรับยาที่มีช่องทางการให้ยาแบบใหม่ (New route of administration)
5. ตำรับยาที่มีรูปแบบใหม่ (New dosage form) ของยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว
6. ตำรับยาที่มีความแรงใหม่ (New strength) ของยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว
7. ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญได้มาจากแหล่งกำเนิดใหม่ (New source of origin)
8. ตำรับยาที่มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของตัวยาสำคัญจากเชื้อตายมาเป็นเชื้อเป็นหรือจากเชื้อเป็นมาเป็นเชื้อตาย

รูปที่ 4-3 วิธีการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุในอนาคต

จากรูปที่ 4- 3 ผลิตภัณฑ์หลายชนิดต้องมีการปรับมาอยู่ในวิธียาชีววัตถุใหม่ได้แก่ ยาชีววัตถุที่ใช้เทคโนโลยีชีวภาพ วัคซีน ยาชีววัตถุที่ได้จากพลาสมาของมนุษย์ สารก่อภูมิแพ้ แอนติเจน ฮอริโมน ไซโตไคน์ เอนไซม์ ผลิตภัณฑ์จากเซลล์ต้นกำเนิด ผลิตภัณฑ์จากเนื้อเยื่อ อิมมูโนโกลบูลิน แอนติบอดีที่ได้จากกลุ่มของเซลล์ที่เกิดจากเซลล์เดียว ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการหมักหรือจากดีเอ็นเอสายผสม สารช่วยในการพิเคราะห์โรคที่ใช้โดยตรงกับมนุษย์หรือสัตว์ ยาในกลุ่มนี้บางตำรับเคยขึ้นทะเบียนไว้ในอดีตตามวิธียาสามัญหรือยาชีววัตถุที่มีใช้อยู่ใหม่ การทบทวนทะเบียนตำรับยาดังกล่าวจำเป็นต้องพิจารณาจากหลักฐานการศึกษาของแต่ละผลิตภัณฑ์ ตามแนวทาง ACTD, ICH และแนวทางสากลอื่นๆ สำหรับการพิจารณาโดยใช้แนวทางตามวิธียาชีววัตถุคล้ายคลึงควรดำเนินการกับผลิตภัณฑ์ที่มีการพัฒนาเฉพาะไว้แล้ว เช่น filgrastims, insulins, growth hormones, alfa interferons, monoclonal antibodies, beta interferons, follitropins, low-molecular weight heparins (LMWH) นอกจากนี้ ควรปรับปรุงคำนิยามของยาชีววัตถุใหม่ให้เป็นไปตามแนวทางสากล โดยผนวกวัคซีน ยาที่ได้จากพลาสมาของมนุษย์ สารก่อภูมิแพ้ แอนติเจน ฮอริโมน ไซโตไคน์ เอนไซม์ ผลิตภัณฑ์จากเซลล์ต้นกำเนิด ผลิตภัณฑ์จากเนื้อเยื่อ อิมมูโนโกลบูลิน แอนติบอดีที่ได้จากกลุ่มของเซลล์ที่เกิดจากเซลล์เดียว ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการหมักหรือจากดีเอ็นเอสายผสม และสารช่วยในการพิเคราะห์โรคที่ใช้โดยตรงกับมนุษย์หรือสัตว์ ไว้ในคำนิยามด้วย

นอกจากการจัดกลุ่มทะเบียนตำรับยาตามวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยาในสากลเพื่อให้เกิดความชัดเจนในแนวทางการประเมินและหลักฐานที่ต้องใช้แล้ว จะต้องจัดให้มีการดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาอย่างเป็นระบบ ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุในภาพรวมเป็นดังรูปที่ 4-4



Active time: evaluation
Clock Stop: i.e. time for the applicant to prepare responses

ACTD: Asean Common Technical Dossier, AR: Assessment report, BR: Benefit-risk, E: Efficacy, LoI: List of outstanding issues, LoQ: List of questions, MAH: Marketing Authorization Holder (ผู้รับอนุญาต), PAR: Public assessment report, PhVig.: Pharmacovigilance, PSUR: Periodic safety update report, PI: Product information, PIL: Patient information leaflet, Q: Quality, RMP: Risk management plan, SPC: Summary of product characteristics, S: Safety, TFDA: Thai Food And Drug Administration (สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา)

หมายเหตุ Day the example of estimated time.
It will be further determined before
implementation

รูปที่ 4-4 รูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุในอนาคต

จากรูปที่ 4-4 ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุประกอบด้วยองค์ประกอบทางวิชาการทั้งในด้านการประเมินและด้านกระบวนการ ระบบดังกล่าวควรจัดทำขึ้นแบบมีส่วนร่วมและผ่านกระบวนการรับฟังความคิดเห็นจากทุกภาคส่วนที่เกี่ยวข้อง ในช่วงแรกของการพัฒนาต้องพัฒนาหลักเกณฑ์และแนวทางการประเมินที่สำคัญก่อนเพื่อให้ผู้ประเมินภายนอกและภายใน เจ้าหน้าที่ นักวิชาการ ผู้ประกอบการ ตลอดจนผู้มีส่วนได้เสียที่เกี่ยวข้อง ได้รับทราบและทำความเข้าใจร่วมกัน และเกิดความยอมรับ ทั้งนี้โดยผ่านกระบวนการรับฟังความคิดเห็นก่อนประกาศใช้เป็นลายลักษณ์อักษร โดยเฉพาะเกณฑ์ที่ใช้ในการตัดสินใจและประเมินเปรียบเทียบประโยชน์กับความเสี่ยงของยา (Risk-benefit assessment) ซึ่งนับเป็นหัวใจของระบบการควบคุมยา หลักเกณฑ์หรือแนวทางอื่นที่สำคัญ เช่น แนวทางการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง (Risk management plan) เกณฑ์ข้อบ่งใช้ของยา แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพและเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน เป็นต้น

นอกจากแนวทางการประเมินแล้วจะต้องมีการจัดกระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยาให้มีความชัดเจน ให้แต่ละฝ่ายทราบขั้นตอน บทบาทหน้าที่ของภาคส่วนต่างๆ กรอบระยะเวลา หลักเกณฑ์ และแนวทางการพิจารณา และการเผยแพร่ข้อมูลข่าวสารสู่สาธารณะเป็นระยะตลอดกระบวนการ การจัดกระบวนการอย่างเป็นระบบดังกล่าวจะเอื้อให้มีการถ่วงดุลที่เหมาะสม โปร่งใส เป็นธรรมและตรวจสอบได้ เครื่องมือที่สำคัญได้แก่การจัดทำรายงานผลการประเมินทะเบียนตำรับยา (Assessment Report) แล้วปรับปรุงเป็นรายงานผลต่อสาธารณะ (Public Assessment Report) เพื่อเผยแพร่เป็นระยะระหว่างกระบวนการและหลังสิ้นสุดกระบวนการพิจารณา การจัดทำรายงานดังกล่าวจะต้องมีการกำหนดแนวทางที่มีความเหมาะสมและสอดคล้องกับกฎหมายที่เกี่ยวข้องเช่น พรบ.ข้อมูลข่าวสารของราชการ พ.ศ. 2540 และพระราชบัญญัติความลับทางการค้า พ.ศ. 2545

จากรูปที่ 4-4 หลังการประกาศรายการยาที่จะทบทวนสู่สาธารณะเป็นระยะๆ พร้อมเหตุผลสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะเป็นผู้ดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาโดยแต่งตั้งคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญมาร่วมกันประเมินข้อมูลและหลักฐานทางวิชาการตามแนวทางและหลักเกณฑ์ที่วางไว้

คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญมีองค์ประกอบตามความเหมาะสมโดยมีเจ้าหน้าที่ของสำนักงานฯ เป็นฝ่ายเลขานุการ ในระหว่างการประเมินจะมีการเผยแพร่คำถามที่จะประเมินและรายการปัญหาสำคัญที่จะทบทวน เพื่อรับฟังความคิดเห็นและหลักฐานเพิ่มเติมก่อนสรุปผลการประเมินเสนอต่อคณะกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์และคณะกรรมการยาตามขั้นตอนของกฎหมายต่อไป

เนื่องจากการทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุต้องพิจารณาเป็นรายผลิตภัณฑ์ดังนั้นโดยทั่วไปหลังจากทบทวนตำรับยาในภาพรวมแล้ว ผู้รับอนุญาตจะต้องยื่นเอกสารหลักฐานของแต่ละตำรับ

เพิ่มเติมตามที่กำหนดจากนั้นจึงนำมาประเมินเป็นรายผลิตภัณฑ์เพื่อตัดสินประโยชน์กับความเสี่ยงของยา ในระหว่างที่มีการทบทวนทะเบียนตำรับยาในขั้นนี้ก็จะมีการประเมินคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาที่ยื่นใหม่โดยใช้แนวทางเดียวกับทะเบียนตำรับยาที่อยู่ระหว่างการทบทวน

2. รายละเอียดรูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาเคมี

เนื่องจากทะเบียนตำรับยาส่วนใหญ่เป็นยาสามัญหรือมีการพิจารณาตามวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบยาสามัญ และมีปริมาณงานจำนวนมาก คณะผู้วิจัยจึงมุ่งคัดเลือกกรณีศึกษาของยาสามัญเป็นสำคัญ ผลการศึกษาในแต่ละขั้นตอนมีดังนี้

2.1 สถานการณ์การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาเคมีของประเทศไทย

การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาเคมีในประเทศไทยได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องโดยมีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญให้เป็นไปตามแนวทางสากลมากขึ้นใน 2 ช่วงเวลา ช่วงแรกเกิดขึ้นในปี พ.ศ. 2532 ได้มีการแยกการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ออกจากยาสามัญ โดยปรับวิธีการขึ้นทะเบียนจากวิธียาแผนปัจจุบันอย่างเดียว ให้เป็น 3 วิธี คือ วิธียาใหม่ วิธียาสามัญใหม่ และวิธียาสามัญ การขึ้นทะเบียนตำรับตามวิธียาใหม่ มีข้อกำหนดให้ส่งเอกสารด้านคุณภาพ ฟรีคลินิก และคลินิก และผู้รับอนุญาตต้องติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (Safety Monitoring program: SMP) รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ทั้งนี้มีการอนุมัติใบสำคัญทะเบียนตำรับยาตามวิธีนี้เป็นครั้งแรกใน พ.ศ. 2534 สำหรับวิธียาสามัญใหม่ ใช้กับการขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญที่มีตัวยาสำคัญ ความแรง และรูปแบบยาเหมือนยาต้นแบบซึ่งได้รับอนุมัติขึ้นทะเบียนตามวิธียาใหม่ และต้องแสดงหลักฐานความเท่าเทียมกันทางประสิทธิผลการรักษากับยาต้นแบบ ยาใดที่เคยขึ้นทะเบียนครั้งแรกไว้ก่อนปี พ.ศ. 2534 สามารถขึ้นทะเบียนในวิธียาสามัญได้โดยไม่ต้องแสดงหลักฐานความเท่าเทียมกันกับยาต้นแบบ

ช่วงที่สองเกิดขึ้นตั้งแต่เริ่มใช้ข้อตกลงอาเซียนเมื่อวันที่ 31 ธันวาคม 2552 ต่อมาในประเทศไทยได้เข้าร่วมในคณะทำงานด้านผลิตภัณฑ์ยาของอาเซียน (Pharmaceutical Product Working Group; PPWG) ซึ่งอยู่ภายใต้คณะกรรมการที่ปรึกษาอาเซียนว่าด้วยมาตรฐานและคุณภาพ (ASEAN Consultative Committee on Standards and Quality; ACCSQ) ได้มีข้อตกลงร่วมในการจัดทำข้อกำหนดด้านคุณภาพมาตรฐานและชุดเอกสารการขึ้นทะเบียน (ASEAN Common Technical Dossier: ACTD) เพื่อให้การขึ้นทะเบียนตำรับยาในภูมิภาคอาเซียนมีความสอดคล้องกัน (harmonization) โดยมีมติให้บังคับใช้อย่างเต็มรูปแบบตั้งแต่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2551 สำหรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วให้ปรับปรุงแก้ไขให้เป็นไปตามแนวทางเดียวกันภายใน พ.ศ. 2555⁽³²⁾ ส่งผลให้ข้อกำหนดในการขึ้นทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยเป็นไปตามแนวทางสากลมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ข้อตกลงดังกล่าวมีกรอบการดำเนินการเฉพาะยาใหม่ ยาที่ผลิตโดยใช้เทคโนโลยีชีวภาพ และยาสามัญเท่านั้น ยังไม่รวมยาชีววัตถุประเภทอื่น

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลในตารางที่ 4-13 หน้า 87 พบว่า ในแต่ละช่วงเวลามีการพัฒนาข้อกำหนดตามวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยาซึ่งส่งผลให้ทะเบียนตำรับยามีเอกสารด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยแตกต่างกัน

จากข้อมูลข้างต้นคณะผู้วิจัยได้วิเคราะห์สภาพปัญหาของทะเบียนตำรับยาเคมีที่ขึ้นทะเบียนในแต่ละยุค พบว่าสภาพปัญหาที่มีความแตกต่างกันตามการพัฒนาวิธีการขึ้นทะเบียนและข้อกำหนดเอกสารในการพิจารณาทะเบียนตำรับยา รายละเอียดดังตารางที่ 4-19

ตารางที่ 4-19 ความแตกต่างของข้อกำหนดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ* ก่อนและหลังข้อตกลงอาเซียน แยกตามประเด็นสำคัญด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในแต่ละช่วงเวลา^(13,18,25,26,93-96)

ข้อกำหนด	ก่อนอาเซียน			หลังอาเซียน**
	พ.ศ. 2526-2533	พ.ศ. 2533-2542	พ.ศ. 2543-2551	
1. ด้านสถานที่ผลิต	หลักฐานการตรวจรับรองมาตรฐานโรงงาน เฉพาะที่ไม่เคยขอขึ้นทะเบียน	หลักฐานการตรวจรับรองมาตรฐานโรงงาน เฉพาะที่ไม่เคยขอขึ้นทะเบียน	หนังสือรับรอง GMP ณ วันที่ยื่นคำขอเฉพาะกรณีผู้ผลิตต่างประเทศที่ยังไม่เคยส่งยามาจำหน่าย	หนังสือรับรอง GMP ณ วันที่ยื่นคำขอ
2. ด้านวัตถุุดิบตัวยาสําคัญ	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	กำหนดให้ส่งเอกสารบางส่วนตามหลักเกณฑ์ ACTD	กำหนดให้ส่งเอกสารบางส่วนตามหลักเกณฑ์ ACTD	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์ ACTD
3. ด้านการพัฒนาสูตรตำรับ	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์ ACTD
4. ด้านกระบวนการผลิต	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	กำหนดให้ส่งเอกสารบางส่วนตามหลักเกณฑ์ ACTD	กำหนดให้ส่งเอกสารบางส่วนตามหลักเกณฑ์ ACTD	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์ ACTD
5. ด้านยาสําเร็จรูป	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	กำหนดให้ส่งเอกสารบางส่วนตามหลักเกณฑ์ ACTD	กำหนดให้ส่งเอกสารบางส่วนตามหลักเกณฑ์ ACTD	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์ ACTD

ข้อกำหนด	ก่อนอาเซียน			หลังอาเซียน**
	พ.ศ. 2526-2533	พ.ศ. 2533-2542	พ.ศ. 2543-2551	
6. ด้านการศึกษา ชีวสมมูล	ไม่กำหนดให้ส่ง เอกสาร	กำหนดให้ส่งเอกสาร สำหรับยาสามัญ ใหม่†	กำหนดให้ส่ง เอกสารตาม หลักเกณฑ์ BE ที่ กำหนดสำหรับยา สามัญใหม่	กำหนดให้ส่งเอกสาร ตามหลักเกณฑ์ ACTD เฉพาะยาสามัญใหม่
7. ด้าน ประสิทธิภาพและ ความปลอดภัย	กำหนดให้ส่งเอกสาร สนับสนุนความ ปลอดภัยและ ประสิทธิภาพเมื่อมี ข้อสงสัย โดยไม่มี ข้อกำหนดที่ชัดเจน	กำหนดให้ส่งเอกสาร สนับสนุนความ ปลอดภัยและ ประสิทธิภาพเมื่อมีข้อ สงสัย โดยไม่มี ข้อกำหนดที่ชัดเจน	กำหนดให้ส่ง เอกสารสนับสนุน สรรพคุณและความ ปลอดภัย และ/หรือ เอกสารอ้างอิง ข้อความบนฉลาก และเอกสารกำกับ ยา	กำหนดให้ส่ง เอกสารอ้างอิงการเป็น ยาสามัญและ เอกสารอ้างอิงข้อมูล บนเอกสารกำกับยา
8. ด้านฉลาก† และเอกสารกำกับ ยา	ตามที่กำหนดใน กฎหมาย	ตามที่กำหนดใน กฎหมาย	ตามที่กำหนดใน กฎหมาย	ตามแนวทาง ACTD ซึ่งมีการกำหนดหัวข้อ ในฉลากและเอกสาร กำกับยาเพิ่มเติมจากที่ กฎหมายกำหนด และ ยา OTC ต้องมีเอกสาร กำกับยาสำหรับ ประชาชน

* ยาสามัญ (generic drugs) หมายถึง ยาเคมีทุกชนิดที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2526 ถึงก่อนปี พ.ศ. 2534 รวมทั้ง ยาที่มีตัวยาสำคัญ ความแรง และรูปแบบยาเหมือนยาดั้งเดิมที่เป็นยาใหม่ทุกประการ ซึ่งได้รับอนุมัติขึ้นทะเบียนตั้งแต่ปี พ.ศ. 2534

** เริ่มใช้หลักเกณฑ์ ACTD ตั้งแต่ 1 มกราคม 2552

† ยาสามัญใหม่ หมายถึง ยาสามัญที่มีตัวยาสำคัญ ความแรง และรูปแบบยาเหมือนยาดั้งเดิมที่เป็นยาใหม่ทุกประการ ซึ่งได้รับอนุมัติขึ้นทะเบียนตำรับยาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2534

‡ หัวข้อในฉลากยาที่เพิ่มจากที่ระบุในกฎหมายคือรูปแบบยา วิธีบริหารยา และการแจ้งปริมาณวิตามินและเกลือแร่ในสูตรตำรับยา (ร้อยละของ Recommended Daily Allowance: % RDA), OTC: Over the counter ส่วนเอกสารกำกับยามีการกำหนดหัวข้อในเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน, BE: Bioequivalence guidelines

2.2 ความแตกต่างของแนวทางการประเมินทะเบียนตำรับยาสามัญเมื่อเทียบกับแนวทางสากล

คณะผู้วิจัยได้วิเคราะห์ข้อมูลทะเบียนตำรับยาแอสไพรินระหว่าง พ.ศ. 2526 ถึงมิถุนายน 2549 จำนวน 184 ตำรับและยาโรเฟมพิซิน ระหว่าง พ.ศ. 2526-2551 จำนวน 58 ตำรับ ผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของเอกสารทะเบียนตำรับยาโรเฟมพิซินในด้านคุณภาพ 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 สารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ การวิเคราะห์รุ่นการผลิต การตรวจลักษณะเฉพาะของสารเจือปน การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน และระบบปิดของภาชนะบรรจุ

สำหรับยาแอสไพรินได้ทำการประเมินในด้านคุณภาพมาตรฐานพบว่า ผลการประเมินและการเฝ้าระวังคุณภาพแอสไพรินในท้องตลาดของกระทรวงสาธารณสุข พบปัญหาคุณภาพของยาแอสไพรินในระดับสูง แม้ยามีอายุเพียง 2-3 ปี และจากผลการทบทวนเอกสารควบคุมคุณภาพในทะเบียนยาแอสไพริน (เช่น กระบวนการผลิต มาตรฐานยาสำเร็จรูป/วัตถุดิบตัวยาคำคัญ หลักฐานแสดงความคงสภาพของยา คุณภาพของบรรจุภัณฑ์) พบว่ามีข้อมูลด้านคุณภาพมาตรฐานไม่เพียงพอที่ยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาแอสไพรินได้ ส่วนใหญ่มาตรฐานผลิตภัณฑ์ยาแอสไพรินสำเร็จรูปเป็นมาตรฐานที่กำหนดเองไม่เป็นไปตามเภสัชตำรับหรือใช้วิธีตามเภสัชตำรับที่เก่ามาก ส่วนใหญ่ไม่มีเอกสารความคงสภาพ ไม่มีตำรับใดที่มีการศึกษาความคงสภาพในระยะยาว ส่วนใหญ่ไม่แจ้งวิธีการผลิตและรายละเอียดของวัสดุที่ใช้เป็นบรรจุภัณฑ์

ในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยพบว่า ทะเบียนตำรับยาแอสไพรินหลายตำรับมีข้อบ่งใช้ที่ไม่สอดคล้องกับข้อมูลทางวิชาการในปัจจุบัน ความแรงและรูปแบบยาที่อนุญาตไว้ในบางข้อบ่งใช้นั้น ไม่มีหลักฐานสนับสนุนประสิทธิภาพ ความปลอดภัย หรือไม่เหมาะสม หรือไม่สนับสนุนให้เกิดการใช้ยาที่ถูกต้อง สำหรับการแสดงฉลากยาและข้อความในเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ มีความหลากหลาย มีข้อความไม่สมบูรณ์เพียงพอที่จะทำให้เกิดการใช้ยาได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย และไม่มีเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน ที่จะให้ข้อมูลที่เข้าใจง่ายเหมาะสมกับประชาชนทั่วไป (ดูเพิ่มเติมใน รายงานการพัฒนากฎหมายทะเบียนตำรับยากรณีศึกษาแอสไพริน)

เมื่อนำผลการศึกษาที่ได้จากกรณีศึกษาข้างต้นมาวิเคราะห์ความแตกต่างที่สำคัญเมื่อเทียบกับแนวทางสากล ได้แก่ ACTD และองค์การอนามัยโลก เพื่อจัดทำข้อเสนอแนวทางการพัฒนาการ

ทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญ แล้วนำมาสนทนากลุ่มกับผู้เชี่ยวชาญและเจ้าหน้าที่กองควบคุมยาที่เกี่ยวข้อง เพื่อพิจารณาแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญ ให้เหมาะสมกับบริบทของประเทศ ไทยและสอดคล้องกับมาตรฐานอาเซียน ดังตารางที่ 4-20

ตารางที่ 4-20 สถานการณ์ทะเบียนตำรับยาสามัญตามประเด็นสำคัญด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย โดยใช้แอสไพรินและไพรเฟมพิซินเป็นกรณีศึกษา และแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญ

ประเด็นสำคัญ	สถานการณ์ทะเบียนตำรับยา	แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญ
1. ด้านสถานที่ผลิต	- มีใบรับรอง GMP จากหน่วยงานควบคุมยาของประเทศผู้ผลิต ณ วันที่ยื่นคำขอ - ตรวจมาตรฐาน GMP ณ สถานที่ผลิตเฉพาะผู้ผลิตในประเทศ	- 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. ด้านวัตถุดิบตัวยาลำคัญ	- มีข้อกำหนดมาตรฐานตัวยาลำคัญและวิธีวิเคราะห์ใบรับรองผลการวิเคราะห์และข้อมูลการวิเคราะห์ - มีข้อกำหนดมาตรฐานตัวยาไม่สำคัญ ใบรับรองผลการวิเคราะห์และอื่นๆ	- ควรให้แจ้งแหล่งผลิตตัวยาลำคัญและข้อมูลความคงสภาพของตัวยาลำคัญ - ให้ปรับข้อกำหนดมาตรฐานตัวยาลำคัญและวิธีวิเคราะห์ให้เป็นไปตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือฉบับที่ใหม่กว่า - ยื่นข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของการวิเคราะห์เฉพาะวิธีนอกตำรายาฯ - ให้ข้อมูลสารมาตรฐานอ้างอิง
3. ด้านการพัฒนาสูตรตำรับ	ไม่มีข้อกำหนดเรื่องการพัฒนาสูตรตำรับยา	ให้แสดงข้อมูลตามหลักเกณฑ์ ACTD
4. ด้านกระบวนการผลิต	- มีข้อกำหนดไม่สอดคล้องกับหลักเกณฑ์ ACTD	ให้แสดงข้อมูลตามหลักเกณฑ์ ACTD และแนวทางเทคนิค

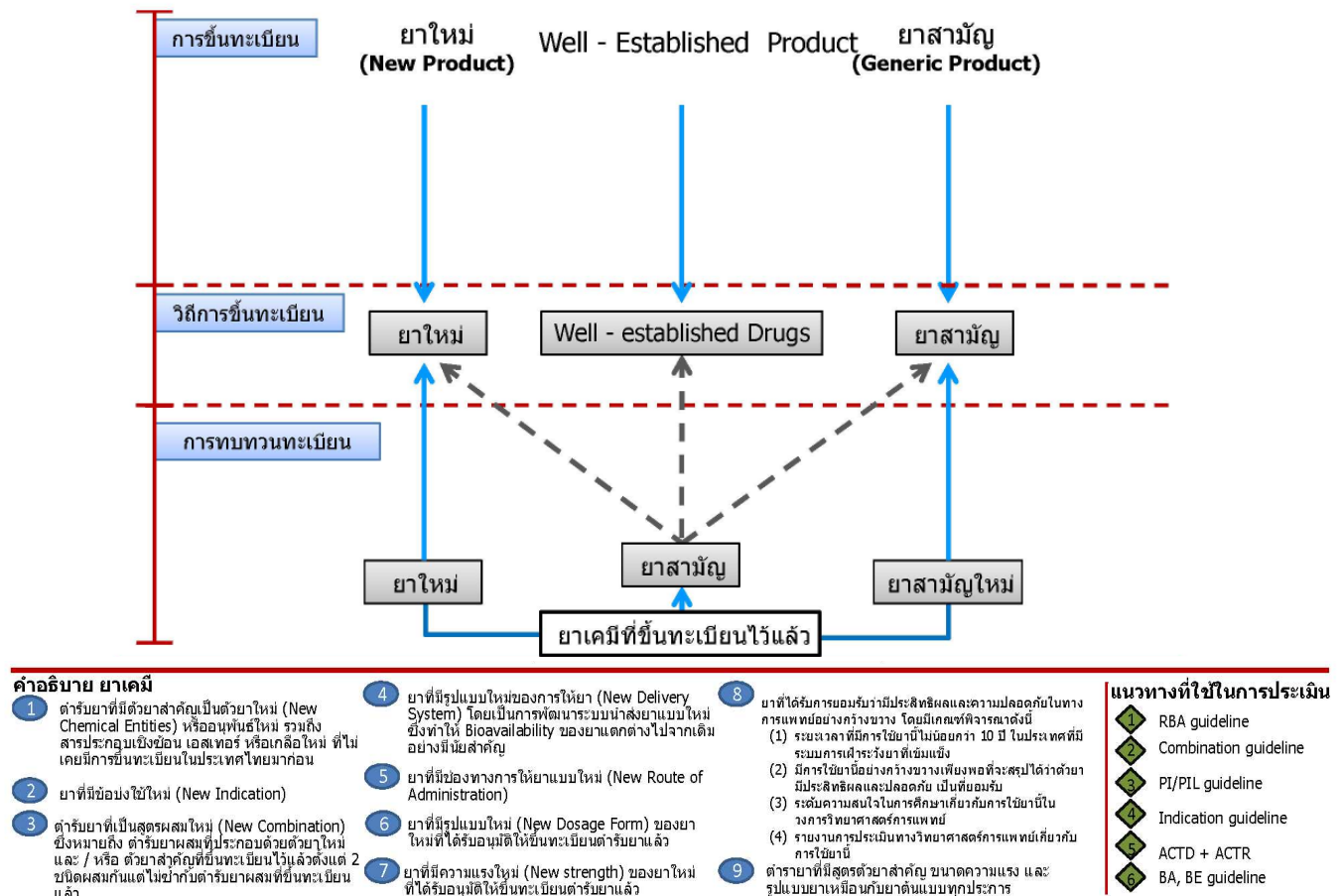
ประเด็นสำคัญ	สถานการณ์ทะเบียนตำรับยา	แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญ
	- ไม่กำหนดให้ส่งข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของการผลิต	
5. ด้านยาสำเร็จรูป	- มีข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปและวิธีควบคุมคุณภาพบางส่วนเท่านั้น - ยาที่ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาก่อน พ.ศ. 2543 ไม่กำหนดให้มีการศึกษาทดสอบความคงสภาพของยา	- 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	- กำหนดให้ยากลุ่มเสี่ยงต้องส่งหลักฐานการศึกษาชีวสมมูล - ออกประกาศรายชื่อยากลุ่มเสี่ยง โดยเริ่มกับยาที่มีดัชนีการรักษา (therapeutic index) แคบ - ยอมรับผลการการศึกษาชีวสมมูลจากศูนย์ศึกษาที่ได้มาตรฐานสากล (ISO/IEC17025 และ/หรือ GLP) ทั้งในและต่างประเทศ
7. ด้านประสิทธิภาพและความ	- ข้อบ่งใช้บางส่วนมีหลักฐานสนับสนุนไม่เพียงพอ หรือไม่มีข้อมูลในการกำหนดขนาดและ	- พัฒนาแนวทางการแสดงข้อบ่งใช้และหลักฐานที่ใช้สนับสนุน (Guideline for Indication and evidence requirement to support claims)

ประเด็นสำคัญ	สถานการณ์ทะเบียนตำรับยา	แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญ
ปลอดภัย	วิธีการใช้ยา - ยาสูตรผสมบางส่วนไม่มีหลักฐานเพียงพอในการสนับสนุนประสิทธิภาพและความปลอดภัย - ข้อบ่งใช้บางส่วนไม่เหมาะสม เช่น การระบุข้อความที่ไม่ใช่ข้อบ่งใช้ ข้อบ่งใช้ที่ระบุอย่างกว้างขวาง - ในภาพรวมข้อบ่งใช้ที่อนุมัติมีความหลากหลาย - รูปแบบยาที่อนุมัติบางส่วนไม่เหมาะสมกับข้อบ่งใช้ส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการรักษา - ความแรงของยาที่อนุมัติบางส่วนไม่ใช่ความแรงที่มีหลักฐานการวิจัยสนับสนุน	- พัฒนาแนวทางการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของยา (Risk-benefit assessment guideline: RBA) - พัฒนาแนวทางยาสูตรผสม (Combination guideline) - กำหนดความแรงมาตรฐานในการอนุมัติทะเบียนตำรับยาตามระบบสากล
8. ด้านฉลากและเอกสารกำกับยา	- ฉลากมีข้อมูลตามหัวข้อที่กฎหมายกำหนด - เอกสารกำกับยาภาษาไทยมีหัวข้อและเนื้อหาที่มีความหลากหลายตามแต่ละผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้มีข้อมูลไม่ครบถ้วนตามหัวข้อใน ACTD	- พัฒนาแนวทางการแสดงฉลากยาให้มีข้อมูลที่จำเป็นในการคุ้มครองผู้บริโภค ซึ่งมีรูปแบบและระเบียบข้อข้อมูลที่หาง่ายและอ่านได้ชัดเจน - พัฒนาแนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ (Product information for health professionals guideline: PI guideline) และเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน (Patient information leaflet guideline: PIL guideline)

หมายเหตุ: PIC/S: Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (เริ่มตั้งแต่ 1 มกราคม 2552)

จากกรณีศึกษาและผลการทบทวนวรรณกรรมพบว่า วิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นพื้นฐานของการจัดระบบการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของยาที่เหมาะสม ดังนั้น ในภาพรวมการทบทวนทะเบียนตำรับยาจึงควรจัดผลิตภัณฑ์ที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วตามวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่ใช้ในสากลแล้วกำหนดหลักเกณฑ์ แนวทางและเอกสารที่จำเป็นในการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งด้านประสิทธิภาพ ปลอดภัยและคุณภาพมาตรฐาน ให้สอดคล้องกับความก้าวหน้าขององค์ความรู้และแนวทางการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของยาตามหลักสากล โดยดำเนินการควบคู่ไปกับการ

พัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาเคมี โดยกำหนดกระบวนการให้ส่งเอกสารตามวิธีที่เหมาะสมซึ่งแบ่งเป็น 3 วิธี คือ ยาใหม่ ยาสามัญ และยาที่เป็น well-established product ผู้วิจัยได้วิเคราะห์ประเภทของยาเคมีแต่ละชนิดตามองค์ความรู้และระบบสากลเพื่อกำหนดแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่เหมาะสม รายละเอียดดังรูปที่ 4-5



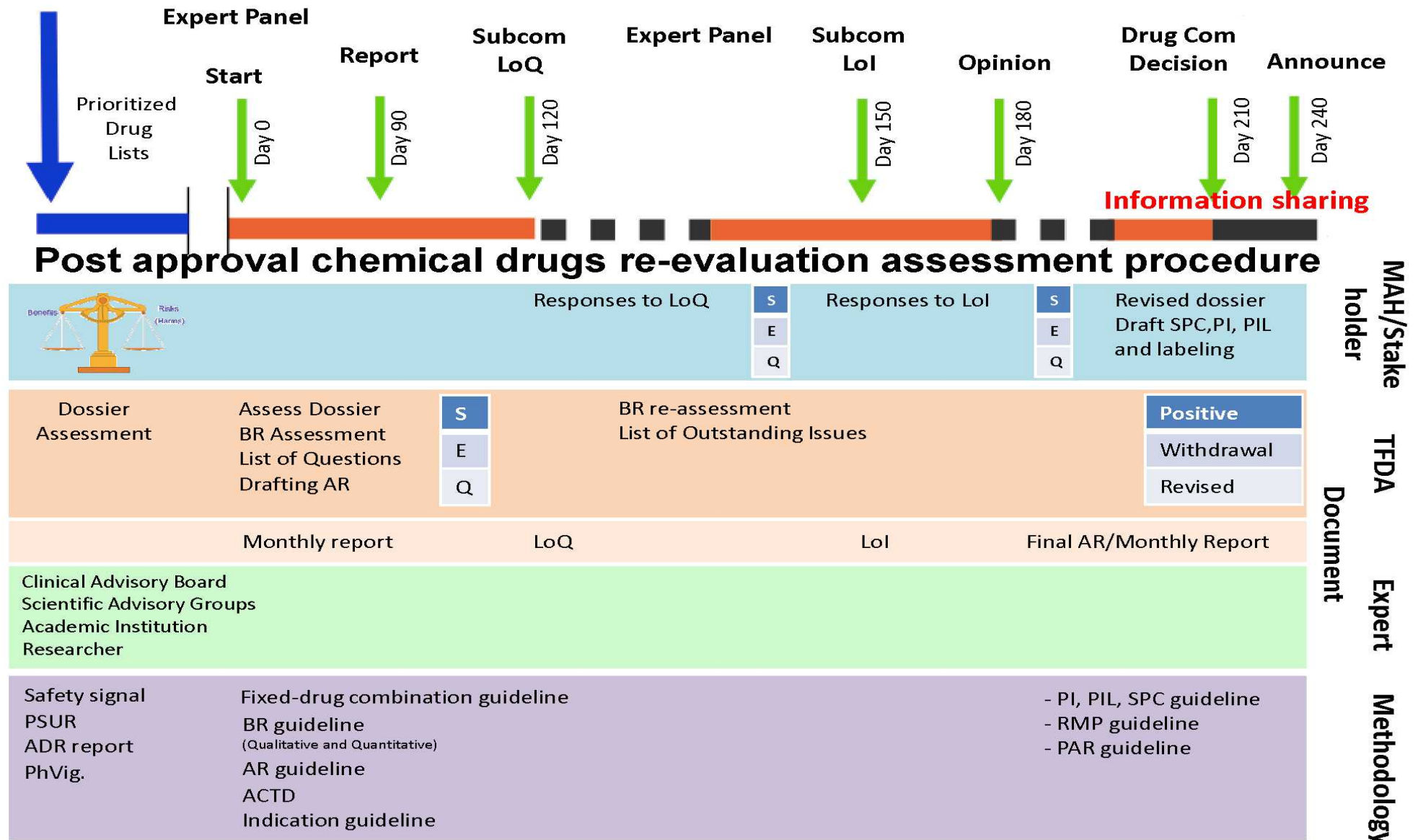
รูปที่ 4-5 วิธีการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาเคมีในอนาคต

จากรูปที่ 4-5 ควรมีการจัดผลิตภัณฑ์หลายชนิดมาอยู่ในกลุ่มที่มีวิธีการขึ้นทะเบียนที่เหมาะสม โดยยาที่จัดในวิธี well-established product ได้แก่ ยาที่เมื่อทบทวนทะเบียนตำรับยาแล้วพบว่ามีหลักฐานแสดงว่าได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในทางการแพทย์อย่างกว้างขวาง โดยมีเกณฑ์พิจารณาดังนี้ (1) ระยะเวลาที่มีการใช้ยานี้ไม่น้อยกว่า 10 ปี ในประเทศที่มีระบบการเฝ้าระวังยาที่เข้มแข็ง (2) มีการใช้ยาน้อย่างกว้างขวางเพียงพอที่จะสรุปได้ว่าตัวยามีประสิทธิผลและปลอดภัยเป็นที่ยอมรับ (3) ระดับความสนใจในการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยานี้ในวงการวิทยาศาสตร์การแพทย์ (4) รายงานการประเมินทางวิทยาศาสตร์การแพทย์เกี่ยวกับการใช้ยานี้ สำหรับยาที่จัดอยู่ในกลุ่ม “วิทยาศาสตร์ยาสามัญ” ซึ่งปรับชื่อจาก “วิทยาศาสตร์ยาสามัญใหม่” ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันเพื่อให้สอดคล้อง

กับหลักสากล ยาเหล่านี้ได้แก่ตำรับยาที่มีสูตรตัวยาสำคัญ ขนาดความแรง และรูปแบบยาเหมือนกับยาต้นแบบทุกประการ การทบทวนความสมดุลของผลิตภัณฑ์ยาของยาตามวิธี well-established product และยาสามัญควรกำหนดนโยบายให้เหมาะสมตามความเสี่ยงของยาและความพร้อมของระบบ จากนั้นกำหนดกรอบการดำเนินงานล่วงหน้าอย่างชัดเจน ในช่วงแรกควรทบทวนประโยชน์กับความเสี่ยงของทะเบียนตำรับยาที่มี therapeutic index แคบก่อน เช่น ciclosporin, warfarin, phenytoin เป็นต้น

การทบทวนทะเบียนตำรับยาเคมีในทุกวิธีจำเป็นต้องพิจารณาจากหลักฐานตามแนวทางสากล เพื่อให้สามารถกำหนดหลักเกณฑ์ แนวทางและเอกสารที่จำเป็นในการประเมินประสิทธิภาพความปลอดภัยและคุณภาพมาตรฐาน ซึ่งควรมีการจัดทำและประกาศใช้เป็นทางการ

นอกจากการจัดกลุ่มทะเบียนตำรับยาตามวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยาในสากลเพื่อให้เกิดความชัดเจนในแนวทางการประเมินและหลักฐานที่ต้องใช้แล้ว จะต้องจัดให้มีการดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาอย่างเป็นระบบ ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาในภาพรวมเป็นดังรูปที่ 4-6



หมายเหตุ Day the example of estimated time.
It will be further determined before
implementation

รูปที่ 4-6 รูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาเคมีในอนาคต

จากรูปที่ 4-6 ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาประกอบด้วยองค์ประกอบทางวิชาการทั้งในด้านการประเมินและด้านกระบวนการ ระบบดังกล่าวควรจัดทำขึ้นแบบมีส่วนร่วมและผ่านกระบวนการรับฟังความคิดเห็นจากทุกภาคส่วนที่เกี่ยวข้อง ผู้วิจัยพบว่าการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ผ่านมา มีการจัดทำแนวทางการประเมินทางวิชาการไว้บ้างแต่ไม่ได้มีการจัดทำเป็นลายลักษณ์อักษร ดังนั้นในช่วงแรกของการพัฒนาจึงจำเป็นต้องพัฒนาหลักเกณฑ์และแนวทางการประเมินที่สำคัญก่อน เพื่อให้ผู้ประเมินภายนอกและภายใน เจ้าหน้าที่ นักวิชาการ ผู้ประกอบการ ตลอดจนผู้มีส่วนได้เสียที่เกี่ยวข้อง ได้รับทราบและทำความเข้าใจร่วมกันและเกิดความยอมรับ ทั้งนี้โดยผ่านกระบวนการรับฟังความคิดเห็นก่อนประกาศใช้เป็นลายลักษณ์อักษร โดยเฉพาะเกณฑ์ที่ใช้ในการตัดสินใจและประเมินเปรียบเทียบประโยชน์กับความเสียหายของยา (Risk-benefit assessment) ซึ่งนับเป็นหัวใจของระบบการควบคุมยา หลักเกณฑ์หรือแนวทางอื่นที่สำคัญ เช่น แนวทางการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง (Risk management plan) เกณฑ์ยาสูตรผสม เกณฑ์ข้อบ่งใช้ของยา แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพและเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน เป็นต้น

นอกจากแนวทางการประเมินแล้วจะต้องมีการจัดกระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยาให้มีความชัดเจน ให้แต่ละฝ่ายทราบขั้นตอน บทบาทหน้าที่ของภาคส่วนต่างๆ กรอบระยะเวลา หลักเกณฑ์และแนวทางการพิจารณา และการเผยแพร่ข้อมูลข่าวสารสู่สาธารณะเป็นระยะตลอดกระบวนการ การจัดกระบวนการอย่างเป็นระบบดังกล่าวจะเอื้อให้มีการถ่วงดุลที่เหมาะสม โปร่งใส เป็นธรรมและตรวจสอบได้ เครื่องมือที่สำคัญได้แก่การจัดทำรายงานผลการประเมินทะเบียนตำรับยา (Assessment Report) แล้วปรับปรุงเป็นรายงานผลต่อสาธารณะ (Public Assessment Report) เพื่อเผยแพร่เป็นระยะระหว่างกระบวนการและหลังสิ้นสุดกระบวนการพิจารณา การจัดทำรายงานดังกล่าวจะต้องมีการกำหนดแนวทางที่มีความเหมาะสมและสอดคล้องกับกฎหมายที่เกี่ยวข้องเช่น พรบ.ข้อมูลข่าวสารของราชการ พ.ศ. 2540 และพรบ.ความลับทางการค้า พ.ศ. 2545

จากรูปที่ 4-6 หลังการประกาศรายการยาที่จะทบทวนสู่สาธารณะเป็นระยะๆ พร้อมเหตุผลสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะเป็นผู้ดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาโดยแต่งตั้งคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญมาร่วมกันประเมินข้อมูลและหลักฐานทางวิชาการตามแนวทางและหลักเกณฑ์ที่วางไว้

คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญมีองค์ประกอบตามความเหมาะสมโดยมีเจ้าหน้าที่ของสำนักงานฯ เป็นฝ่ายเลขานุการ ในระหว่างการประเมินจะมีการเผยแพร่คำถามที่จะประเมินและรายการปัญหาสำคัญที่จะทบทวน เพื่อรับฟังความคิดเห็นและหลักฐานเพิ่มเติมก่อนสรุปผลการประเมินเสนอต่อคณะกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์และคณะกรรมการยาตามขั้นตอนของกฎหมายต่อไป

เนื่องจากจำนวนทะเบียนตำรับยาเคมีมีจำนวนมากจึงจำเป็นต้องมีการจัดลำดับความสำคัญอย่างเป็นระบบตามความเสี่ยงของยา ในภาพรวมคณะผู้วิจัยจึงได้จัดทำกรอบรายการและจัดลำดับความสำคัญในการทบทวนทะเบียนตำรับยา (ดูเพิ่มเติมในข้อ 3 การพัฒนาแนวทางทางวิชาการที่สำคัญในการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อนำสู่การปฏิบัติ ในหน้า 132)

2.3 แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพสู่การปฏิบัติ

จากตารางที่ 4-20 คณะผู้วิจัยได้เสนอแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพตามมาตรฐานอาเซียน ซึ่งสังเคราะห์ขึ้นจากผลการวิเคราะห์โอกาสในการปรับปรุงประเด็นสำคัญในการประกันคุณภาพ ความเป็นไปได้ และลำดับความสำคัญในการนำไปสู่การปฏิบัติ โดยยึดตามมาตรฐานอาเซียนเป็นสำคัญ ในการนี้ หลักการสำคัญของแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยา คือคุณภาพมาตรฐานสากลที่เป็นปัจจุบัน ดังนั้นจึงขอเน้นการทบทวนในสองส่วนสำคัญ ได้แก่ มาตรฐานสถานที่ผลิต และเอกสารด้านคุณภาพของทะเบียนตำรับยา

ในด้านมาตรฐานสถานที่ผลิตโดยทั่วไปกำหนดให้แสดงใบรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์ และวิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good Manufacturing Practice: GMP) ที่เป็นปัจจุบันทุกๆ 2 ปี ยกเว้นยาบางกลุ่มที่จำเป็นต้องตรวจมาตรฐาน GMP ณ สถานที่ผลิต ได้แก่ ยาจากโรงงานผลิตยาที่ไม่เคยตรวจสอบมาก่อน ยาที่ผลิตเป็นกลุ่มยาที่สร้างปัญหาสาธารณสุข (เช่น ยาที่มีข้อบ่งใช้สำหรับโรคที่มีภาวะโรคสูง 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 เพื่อแสดงและยืนยันว่ายามีคุณภาพคงที่และในระดับที่ยอมรับได้ ควร มีข้อมูลแสดงความเท่าเทียมกับยาต้นแบบ และควรต้องมีข้อมูลอื่นๆ ของยาที่ถูกต้องและเป็นประโยชน์ กล่าวคือเอกสารควรนำเสนอข้อมูลคุณภาพทั้งหมดเต็มรูปแบบ⁽¹⁶⁾ ดังนั้นแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับในส่วนเอกสารด้านคุณภาพจึงเห็นควรให้การจัดเอกสารข้อมูลสำคัญซึ่งเป็นหลักประกันด้านคุณภาพในส่วนวัตถุดิบสำคัญทางยา การพัฒนาสูตรตำรับ กระบวนการผลิต ยาสำเร็จรูป และการศึกษาชีวสมมูล ตามแนวทางที่แสดงในตารางที่ 2 ข้างต้น

สำหรับการนำแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพสู่การปฏิบัติ นั้น ตาม ข้อตกลงอาเซียนประเทศสมาชิกต้องดำเนินการกับยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาไปก่อนบรรลุ ข้อตกลงให้ได้คุณภาพสอดคล้องไปในแนวทางเดียวกับยาที่ขึ้นทะเบียนใหม่ตามมาตรฐานอาเซียน ทั้งนี้ภายใน 1 มกราคม 2555 ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงวิเคราะห์ความเป็นไปได้ในการทบทวนทะเบียน ตำรับยาสามัญก่อนอาเซียนทั้งหมด ตามแนวทางที่เสนอในตารางที่ 4-20 โดยการสนทนากลุ่มกับ หน่วยงานที่มีหน้าที่รับผิดชอบในการพิจารณาเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพมาตรฐาน เช่น เจ้าหน้าที่ของสำนักงานและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เป็นต้น เมื่อ พ.ศ. 2552 ได้ ข้อสรุปว่าในทางปฏิบัติการนำข้อตกลงอาเซียนด้านคุณภาพมาใช้ในการทบทวนทะเบียนตำรับยา ทั้งหมดเป็นไปได้อย่างยากด้วยข้อจำกัดของผู้ประกอบการและผู้ประเมิน จึงเสนอมาตรการระยะสั้นซึ่งมีความสำคัญและมีความพร้อมสู่การปฏิบัติได้จริงก่อน กล่าวคือให้แก้ไขข้อกำหนดเฉพาะของยา สำเร็จรูปและวิธีการวิเคราะห์ให้เป็นไปตามมาตรฐานของตำรายาที่ทันสมัย ส่วนการทบทวนทะเบียน ตำรับยาตามข้อตกลงอาเซียนควรพิจารณาเป็นมาตรการในระยะยาวต่อไป

ในระยะสั้น คณะผู้วิจัยได้ทำการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเด็นผลกระทบของข้อกำหนด เฉพาะของ ยาสำเร็จรูปต่อความปลอดภัยของผู้บริโภค โดยเลือกยา 3 ชนิด ที่มีรายงานผลการเฝ้า ระวังหรือรายงานการวิจัยว่ามีปัญหาผิดมาตรฐานคือ ยาโรเฟมพิซิน ยาคอลชิซิน และยาบิสซาโคดิล ผลการศึกษาพบว่ามีปัญหาสำคัญ 5 ประเด็น คือ มาตรฐานไม่เป็นไปตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ การผิดมาตรฐานการละลายของตัวยาสำคัญ การผิดมาตรฐาน ด้านสารที่เกี่ยวข้อง (Related substances)[†] การผิดมาตรฐานสารเจือปน (Impurities) และการอ้างอิงมาตรฐานตำรายาหลายแหล่ง ปะปนกัน ปัญหาดังกล่าวส่งผลต่อคุณภาพของยาและความปลอดภัยของผู้บริโภค จึงควรปรับปรุง แก้ไขมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ในทะเบียนตำรับยาทุกตำรับที่อ้างมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ตามตำรา ยาให้เป็นปัจจุบัน ตามตำรายาฉบับที่รัฐมนตรีประกาศหรือฉบับที่ใหม่กว่า หรือเป็นไปตามข้อกำหนด มาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ของผู้ผลิตยาที่มีข้อมูลสนับสนุนว่าเทียบเท่ากัน และได้นำเสนอตาม ขั้นตอนจนมีคำสั่งกระทรวงสาธารณสุขที่ 2131/2553 ลง ณ วันที่ 25 พฤศจิกายน 2553 โดยภายใน 2 ปี หลังคำสั่งดังกล่าวมีผลบังคับใช้ มีตำรับยาสำหรับมนุษย์ที่เข้าข่าย ต้องมาดำเนินการตามคำสั่ง ดังกล่าวทั้งสิ้น 16,242 ตำรับ จากทะเบียนตำรับยาทั้งหมด 24,419 ตำรับ (คิดเป็นร้อยละ 66.51)

สำหรับในระยะยาว คณะผู้วิจัยได้วิเคราะห์ความเป็นไปได้ในการทบทวนทะเบียนตำรับ ยาสามัญก่อนอาเซียนทั้งหมดโดยการสนทนากลุ่มกับผู้แทนภาคเอกชน นักวิชาการจากคณะ

[†] 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 ในการหมักไม่จัดเป็น Related substances)

เภสัชศาสตร์ เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องจากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และได้สนทนาเชิงลึกกับผู้บริหารที่เกี่ยวข้อง มีข้อสรุปว่าการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพให้บรรลุผลสัมฤทธิ์ ตามมาตรฐานอาเซียน ควรมีแผนการดำเนินการโดยกำหนดมาตรการตามความเสี่ยงของยา กล่าวคือให้ใช้มาตรการ ทางกฎหมายเพื่อสั่งแก้ไขทะเบียนตำรับยากับยากลุ่มเสี่ยง สำหรับยากลุ่มอื่นๆ ให้ใช้มาตรการทางรัฐศาสตร์จูงใจ ให้ผู้ประกอบการแก้ไขทะเบียนตำรับยาโดยสมัครใจ

การพิจารณายากลุ่มเสี่ยงให้เป็นไปตามเกณฑ์พิจารณา ดังนี้

- 1) วัตถุอันตรายสำคัญที่มีคุณสมบัติเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ และ/หรือ มีปัญหาความคงสภาพ
- 2) เป็นยาที่มีปัญหาด้านคุณภาพจากผลการเฝ้าระวังคุณภาพยาหลังออกสู่ตลาด
- 3) เป็นกลุ่มยาที่มีรายงานการเกิดเชื้อดื้อยาที่สำคัญของประเทศไทย
- 4) เป็นกลุ่มยาที่ความแตกต่างอย่างสูงในข้อกำหนดที่รับขึ้นทะเบียนกับมาตรฐานอาเซียน
- 5) เป็นกลุ่มยาที่มีความสำคัญด้านสาธารณสุขของประเทศ เช่น ยาที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคที่มีภาวะโรคสูง หรือโรคที่มีภาวะคุกคามต่อชีวิต เป็นต้น

ทั้งนี้ให้พิจารณารายชื่อยาในกลุ่มเสี่ยงตามเกณฑ์พิจารณาข้างต้น แล้วประกาศต่อสาธารณะเพื่อรับฟังความคิดเห็นก่อนออกคำสั่งกระทรวงสาธารณสุขเรื่องแก้ไขทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพ มาตรฐานให้ผู้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยากลุ่มเป้าหมายมาดำเนินการแก้ไขตามแนวทางที่เสนอในตารางที่ 4-20 หากไม่ปฏิบัติตามคำสั่งฯ ให้ดำเนินการสั่งเพิกถอนทะเบียนตำรับยาตามกฎหมายต่อไป

3. การพัฒนาแนวทางทางวิชาการที่สำคัญในการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อนำสู่การปฏิบัติ

จากรูปภาพที่ 4-4 และ 4-6 จำเป็นต้องพัฒนาเครื่องมือในการทบทวนทะเบียนตำรับยา คณะผู้วิจัยได้พัฒนาแนวทางทั้งด้านกระบวนการและวิชาการ ซึ่งมุ่งหมายให้พัฒนาควบคู่กับแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาให้สอดคล้องกัน ดังนี้

ด้านกระบวนการ

- 3.1 การจัดทำกรอบรายการและจัดลำดับความสำคัญในการทบทวนทะเบียนตำรับยา
- 3.2 การศึกษาแนวทางพัฒนาระบบความโปร่งใสในกระบวนการทบทวนและขึ้นทะเบียนตำรับยา

ด้านวิชาการ

- 3.3 การจัดทำหลักการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยา

3.4 การจัดทำมาตรฐานในการแสดงข้อบ่งใช้ของยา แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยา สำหรับบุคลากรทางการแพทย์และเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน รวมทั้งแนวทางการแสดงหลักฐานทางวิชาการในการพิจารณาอนุญาตข้อบ่งใช้ของยา

3.5 การจัดทำแนวทางทั่วไปในการทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงและแนวทางเฉพาะในการทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin

3.6 การทบทวนตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ

3.1 การจัดทำกรอบรายการและจัดลำดับความสำคัญในการทบทวนทะเบียนตำรับยา

ในด้านกระบวนการ คณะผู้วิจัยเห็นถึงความสำคัญของปัญหาจำนวนทะเบียนตำรับยาที่ต้องทบทวนมีจำนวนมาก จึงได้พัฒนาแนวทางการจัดทำกรอบรายการและจัดลำดับความสำคัญในการทบทวนทะเบียนตำรับยา แล้วเสนอคณะกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์และคณะกรรมการยา

หลักเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ผ่านการรับรองมีดังนี้

(1) ยาที่มีหลักฐานความไม่ปลอดภัย เช่น ยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ เป็นต้น หรือยาที่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีความปลอดภัย

(2) ยาที่มีหลักฐานว่าไม่มีประสิทธิผล หรือ ยาที่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล เช่น ยาที่อยู่ในรูปแบบยาที่ไม่มีประสิทธิผล ขนาดยาไม่ถึงขนาดการรักษา เป็นต้น

(3) ยาที่มีการแสดงข้อบ่งใช้ที่ไม่ระบุชัดเจน ตามคุณสมบัติของข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนที่กำหนด

“ข้อบ่งใช้ (indications)” ที่ขึ้นทะเบียน หมายถึง การใช้หรือวัตถุประสงค์ของผลิตภัณฑ์ซึ่งต้องชัดเจนว่ามุ่งหมายเพื่อใช้เพื่อการรักษา บำบัด บรรเทาหรือวินิจฉัยโรคโดยระบุชื่อโรคไว้อย่างชัดเจน โดยต้องมีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือสนับสนุนอย่างเพียงพอ (supported by substantial evidence)

(4) ยาที่มีปัญหาด้านคุณภาพมาตรฐาน หรือยาที่มีสูตรตำรับไม่เหมาะสมในการออกฤทธิ์ของยาหรืออาจทำให้ไม่ปลอดภัย หรือมีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา

(5) ตำรับยาสูตรผสมที่มีเหตุผลในการผสมยาที่ไม่เหมาะสมดังต่อไปนี้

(5.1) ยาที่เข้ากันไม่ได้ในทางเภสัชกรรม (pharmaceutics) เช่น ยาที่ผสมกันแล้วเกิดตะกอน/ทำให้สีเปลี่ยน ส่งผลให้ได้สารที่ไม่ออกฤทธิ์ ทำให้ยาเสื่อม หรือเป็นพิษ เป็นต้น

(5.2) ยาที่เข้ากันไม่ได้ทางเภสัชวิทยา (pharmacology) เช่น

(5.2.1) สูตรยาที่นำตัวยาสำคัญที่ใช้รักษาโรคที่ต่างกันมาผสมรวมกัน มาใช้ในการป้องกัน รักษา หรือบรรเทาอาการหลายอาการของโรคหนึ่ง ๆ ที่มักจะไม่เกิดร่วมกัน หรือมีตัวยาสำคัญบางชนิดในสูตรที่ไม่มีประสิทธิผลในข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนไว้

(5.2.2) ยาที่ตัวยาสำคัญมีปฏิกิริยาระหว่างกัน (drug interaction) ในทางที่ทำให้เกิดพิษเพิ่มขึ้น หรือออกฤทธิ์เลวลง หรือต้านฤทธิ์กัน

(5.3) ขนาดของตัวยาแต่ละชนิดในสูตรผสม ไม่สามารถปรับขนาดของตัวยาทุกชนิดให้เหมาะสมกับผู้ป่วยได้

(5.4) ตัวยาในสูตรผสมมี Margin of Safety แคบ เช่น theophylline, phenytoin, digoxin, warfarin, heparin เป็นต้น

สำหรับการจัดลำดับความสำคัญรายการยาที่มีคุณสมบัติตามหลักเกณฑ์ข้างต้น มีเกณฑ์ดังนี้ เป็นยาที่จะทบทวนตำรับยาเป็นลำดับแรกที่ต้องทบทวนให้แล้วเสร็จใน 1-2 ปี ได้แก่ รายการยาที่ขึ้นทะเบียนครั้งแรกก่อนปีพ.ศ.2531 ซึ่งมีรายงานการเพิกถอนทะเบียนตำรับยาหรือจำกัดการใช้ในต่างประเทศ และรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ เห็นควรพิจารณาทบทวนทะเบียนตำรับยา

คณะผู้วิจัยได้จัดทำข้อเสนอรายการยาตามหลักเกณฑ์ข้างต้นร่วมกับคณะทำงานที่เกี่ยวข้อง โดยเลือกรายการยาที่ข้อมูลการเพิกถอนในต่างประเทศ ด้วยหลักฐานความไม่ปลอดภัยหรือความไม่มีประสิทธิภาพ เป็นยาที่มีความจำเป็นเร่งด่วนซึ่งต้องทำการทบทวนเป็นอันดับแรก ซึ่งได้ผ่านความเห็นชอบ คณะอนุกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ในการประชุมครั้งที่ 2/2554 เมื่อวันที่ 29 มิถุนายน 2554 และนำไปสู่การประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง รายการยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยา ครั้งที่ 1 จำนวน 37 รายการ เมื่อวันที่ 4 มกราคม 2555

รายละเอียดในภาคผนวกที่ 3

3.2 การศึกษาแนวทางพัฒนาระบบความโปร่งใสในกระบวนการทบทวนและขึ้นทะเบียนตำรับยา

การพัฒนาระบบความโปร่งใสช่วยเพิ่มระดับความน่าเชื่อถือให้องค์กรและหน่วยงาน กระบวนการความโปร่งใสเป็นหนึ่งในลักษณะของการบริหารจัดการที่ดี และช่วยเอื้อต่อการตรวจสอบจากภาคส่วนภายในและภายนอกองค์กร ทำให้เห็นความชัดเจนในการบริหารจัดการและกระบวนการทำงานต่างๆ และช่วยให้มีการกระจายข้อมูลความรู้เกี่ยวกับยาที่ได้รับการอนุญาตไปสู่วิชาชีพต่างๆ กลุ่มผู้ป่วย และสาธารณชนทั่วไป

คณะผู้วิจัยจึงได้ทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับระบบความโปร่งใสของสหภาพยุโรปและสหรัฐอเมริกา ตลอดจนกฎหมายของไทยที่เกี่ยวข้องสรุปได้ว่า การพัฒนาระบบความโปร่งใสในกระบวนการทบทวนและขึ้นทะเบียนตำรับยาควรดำเนินการดังนี้

1) การเปิดเผยข้อมูลตัวบุคคลและผลประโยชน์ทับซ้อนของผู้ที่มีอำนาจในการตัดสินใจ

เช่น สหภาพยุโรปเปิดเผยรายชื่อคณะกรรมการทั้งหมดของ EMA ทางเว็บไซต์ พร้อมคำประกาศผลประโยชน์ (declarations of interest) โดยทางตรงและทางอ้อม

2) การเปิดเผยข้อมูลวาระและบันทึกการประชุมต่อสาธารณะ

ต้องพิจารณาใน 2 ประเด็นคือ ระยะเวลาในการเปิดเผยข้อมูลของวาระ เช่น รายงานประจำทุกเดือน ซึ่งไม่นานเกินไปจนเป็นอุปสรรคของกระบวนการความโปร่งใส และระดับความละเอียดข้อมูลของวาระ เช่น การไม่เปิดเผยข้อมูลที่เฉพาะเจาะจงในรายงานประจำเดือน แต่ให้ข้อมูลกระบวนการประเมิน รายการยาที่ประเมิน กลุ่มบุคคลที่เกี่ยวข้อง กระบวนการประกาศต่างๆ เป็นต้น ในกรณีการอนุญาตหรือถอนทะเบียน ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับยาแต่ละชนิด การรายงานต่างกันตามผลการประเมิน ผลเชิงบวกเผยแพร่ในรูปแบบสรุปความเห็น (summary of opinions) ทางเว็บไซต์ ส่วนผลเชิงลบหรือถอนทะเบียน รายงานในรูปแบบถาม-ตอบ เพื่อตอบข้อสงสัยและคำถามต่างๆ

3) การเปิดเผยข้อมูลการลงคะแนนเสียงและความคิดเห็นของฝ่ายเสียงข้างน้อย

ในกรณีที่การตัดสินใจไม่สามารถเป็นเอกฉันท์ได้ ควรเผยแพร่ผลของการลงคะแนนเสียง โดยการเปิดเผยเหตุผลแห่งการตัดสินใจ ความคิดเห็นของฝ่ายเสียงข้างน้อย และผลลัพธ์ของการลงคะแนนเสียง

4) การจัดทำและเผยแพร่รายงานผลการประเมินทะเบียนตำรับยาต่อสาธารณะ (public assessment reports, PAR)

เช่น PAR ของสหภาพยุโรปประกอบด้วยข้อสรุปการประเมินยาสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพและบุคคลทั่วไป แสดงข้อมูลสำคัญต่างๆ ได้แก่ คำอธิบายทั่วไปของยา ชื่อยา ข้อบ่งใช้ ข้อควรระวัง คำอธิบายขั้นตอนการพิจารณา ยา กระบวนการตัดสินใจ ผลการตัดสินใจและข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการพิจารณา โดยคัดข้อมูลที่เป็นความลับทางการค้าออกไปแล้ว

รายละเอียดตามภาคผนวกที่ 4

3.3 การจัดทำหลักการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยา

จากผลการศึกษาในส่วนที่ 1 และ 2 ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาต้องมีองค์ประกอบทางวิชาการ โดยพัฒนาหลักเกณฑ์และแนวทางการประเมินที่สำคัญ โดยเฉพาะแนวทางการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยา ดังนั้นผู้เกี่ยวข้องในระบบยาจึงควรมีความเข้าใจที่ตรงกันถึงหลักการความหมายของประโยชน์ ความเสี่ยง และสมดุลระหว่างประโยชน์กับความเสี่ยง (benefit-risk

balance) คณะผู้วิจัยจึงได้จัดทำร่างหลักการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยา แล้วเสนอในการประชุมกลุ่มย่อยของผู้เชี่ยวชาญและเจ้าหน้าที่ผู้ปฏิบัติงานของสำนักงาน หลักการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาซึ่งที่ประชุมได้ให้ความเห็นชอบ มีรายละเอียดตามภาคผนวกที่ 5

3.4 การจัดทำมาตรฐานในการแสดงข้อบ่งใช้ของยา แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน รวมทั้งแนวทางการแสดงหลักฐานทางวิชาการในการพิจารณาอนุญาตข้อบ่งใช้ของยา

จากผลการวิจัยในส่วนที่ 1 มีรายงานการวิจัยระบุว่าเอกสารกำกับยาในประเทศไทยเกือบทั้งหมดมีข้อมูลยาน้อยกว่าคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก^(33,34) ประกอบกับตามข้อตกลงร่วมในการจัดทำข้อกำหนดด้านคุณภาพมาตรฐานและชุดเอกสารการขึ้นทะเบียนของอาเซียน (ASEAN Common Technical Dossier: ACTD) มีข้อกำหนดเฉพาะหัวข้อของเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนซึ่งมีข้อกำหนดเฉพาะหัวข้อ ส่วนรายละเอียดในแต่ละหัวข้อให้แต่ละประเทศพิจารณาเอง⁽²⁸⁾

คณะผู้วิจัยจึงได้จัดทำข้อเสนอการจัดทำมาตรฐานในการแสดงข้อบ่งใช้ของยา แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน รวมทั้งแนวทางการแสดงหลักฐานทางวิชาการในการพิจารณาอนุญาตข้อบ่งใช้ของยา แล้วเสนอในการประชุมกลุ่ม (focus group) คือคณะทำงานพัฒนาหลักเกณฑ์และจัดทำเอกสารกำกับยาและฐานข้อมูล ซึ่งแต่งตั้งโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา รายละเอียดร่างแนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน ตามภาคผนวกที่ 6 สำหรับมาตรฐานในการแสดงข้อบ่งใช้ได้ผนวกรวมไว้ในหัวข้อ “ข้อบ่งใช้” ของแนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

3.5 การจัดทำแนวทางทั่วไปในการทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงและแนวทางเฉพาะในการทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin

เพื่อให้การทบทวนและขึ้นทะเบียนตำรับยามีความเหมาะสมกับวิถีการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุที่เสนอในการวิจัยนี้คือ วิถียาชีววัตถุใหม่และวิถียาชีววัตถุคล้ายคลึง คณะผู้วิจัยจึงได้ศึกษาแนวทางทั่วไปในการทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงในระดับสากลโดยนำแนวทางขององค์การอนามัยโลกคือ Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products ฉบับปี ค.ศ. 2009⁽⁴¹⁾ และแนวทางของ EMA biosimilar 2010⁽⁴³⁾ มาปรับใช้ให้เหมาะสมในประเทศไทย⁽⁹⁷⁾ โดยพิจารณาร่วมกับผลการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการและแนวปฏิบัติในการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่มีประสิทธิผลการจริงในต่างประเทศ คณะผู้วิจัยได้นำข้อเสนอดังกล่าวเสนอในการประชุม

คณะทำงานที่เกี่ยวข้องของสำนักงานเพื่อร่วมยกร่างแนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย ก่อนเสนอคณะกรรมการทั่วไปกรรมการยาตามขั้นตอนเพื่อใช้ในการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาต่อไปรายละเอียดของแนวทางดังกล่าว ในภาคผนวกที่ 7

สำหรับแนวทางเฉพาะในการประเมินยา epoetin แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึงเพื่อใช้ในการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin พัฒนามาจากเกณฑ์ EMA biosimilar 2010⁽⁴⁹⁾ WHO SBP 2009⁽⁴¹⁾ และบทความทางวิชาการ^(38,40,71-74) โดยปรับปรุงให้เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย มีรายละเอียดเพียงพอในการนำไปปฏิบัติ และการพัฒนาเทคโนโลยีที่มีความก้าวหน้ามากขึ้น รายละเอียดของแนวทางดังกล่าวในรายงานการพัฒนาระบบการกำกับดูแลยาชีววัตถุในประเทศไทย กรณีศึกษา epoetin

3.6 การทบทวนตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ

ตำรายา (pharmacopoeia) มีความสำคัญในการกำกับดูแลยาโดยเฉพาะยาสามัญซึ่งข้อกำหนดตามเอกสารเฉพาะเรื่องในตำรายา (pharmacopoeial monograph) มีความสำคัญมากเนื่องจากมาตรฐานในตำรายาช่วยให้ผู้ผลิตไม่ต้องผ่านกระบวนการที่ซับซ้อนในการพัฒนาข้อกำหนดเฉพาะของวัตถุดิบตัวยาสสำคัญและยาสำเร็จรูปเอง ตำรายาตามข้อตกลงอาเซียนกำหนดให้ใช้มาตรฐานและวิธีการวิเคราะห์ยาเป็นไปตามที่แต่ละประเทศกำหนด สำหรับประเทศไทยใช้ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องระบุดำรยา ตำรายาในประกาศฉบับปัจจุบัน เช่น ตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา ฉบับแก้ไขครั้งที่ 27 (ค.ศ.2004) และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม และการประกาศตำราบริติชฟาร์มาโคเปีย ฉบับ ค.ศ.2004 เล่มที่ 1-4 และฉบับเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ตำรายาของต่างประเทศที่เราใช้อ้างอิงในการตรวจสอบคุณภาพยามีการพัฒนาเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลาตามเทคโนโลยีที่ก้าวหน้า จึงควรทบทวนตำรายาเป็นระยะๆ อย่างต่อเนื่อง

ในปัจจุบันมีตำรายาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่ใช้แพร่หลายในสากลหลายฉบับและมีการปรับปรุงอย่างต่อเนื่อง คณะผู้วิจัยจึงได้ศึกษาทบทวนตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศดังกล่าว รายละเอียดรายงานการศึกษาดังในรายงานการทบทวนตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ ซึ่งผลการศึกษารูปได้ดังนี้

1. ผลการศึกษาความแตกต่างของตำรายา USP28NF23 USP29NF24 USP30NF25 USP31NF26 USP32NF27 USP33NF28 USP34NF29 รวม 7 ฉบับ โดยเปรียบเทียบแต่ละฉบับกับฉบับก่อนหน้า พบว่ามีความแตกต่างที่สำคัญคือ การเพิ่มจำนวน monograph ให้ครอบคลุมตัวยามากขึ้น จึงเสนอให้ประกาศตำรายา USP34NF29

2. ผลการศึกษาความแตกต่างของตำรายา BP2005-2011 รวม 6 ฉบับ โดยเปรียบเทียบแต่ละฉบับกับฉบับก่อนหน้า พบว่ามีความแตกต่างที่สำคัญคือ การเพิ่มจำนวน monograph ทำให้

ครอบคลุมตัวยามากขึ้น และการแก้ไขเพิ่มเติมในหัวข้อ related substances จึงเสนอให้ประกาศตำรายา BP2011

3. ผลการศึกษาตำราฟาร์มาโคเปียของสหภาพยุโรป (European Pharmacopoeia, EP) ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 5-7 รวม 3 ฉบับพบว่าในภาพรวมตำรายา EP เป็นตำราสำคัญในการอ้างอิง โดยเฉพาะยาชีววัตถุ มียาหลายรายการที่อ้างอิงเฉพาะ EP และประเทศไทยมีการนำเข้ายาและเวชภัณฑ์จำนวนมากจากประเทศในสหภาพยุโรป การให้ EP เป็นตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศฯ จะทำให้มีมาตรฐานครอบคลุมรายการยามากขึ้น และผู้ผลิตยามีทางเลือกเพิ่มขึ้นในการควบคุมคุณภาพยา เมื่อศึกษาเปรียบเทียบตำราฟาร์มาโคเปียของสหภาพยุโรปฉบับที่ 5-7 โดยเปรียบเทียบแต่ละฉบับกับฉบับก่อนหน้าพบว่ามีความแตกต่างสำคัญคือ การเพิ่มจำนวน monograph ทำให้ครอบคลุมตัวยามากขึ้น จึงเสนอให้ประกาศตำราฟาร์มาโคเปียของสหภาพยุโรปฉบับพิมพ์ครั้งที่ 7 และฉบับเพิ่มเติม (ค.ศ.2010)

สำนักยาพิจารณาผลการศึกษาร่วมกับผู้แทนกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์แล้วเห็นควรแก้ไขเพิ่มเติมตำรายาแผนปัจจุบันที่รัฐมนตรีประกาศให้ทันสมัยและเหมาะสมกับการคุ้มครองผู้บริโภคมากขึ้นดังนี้

1. เพิ่มเติมตำรายา 1 ฉบับได้แก่ ตำราฟาร์มาโคเปียของสหภาพยุโรปฉบับพิมพ์ครั้งที่ 7 และฉบับเพิ่มเติม (ค.ศ.2010) (The 7th edition of the European Pharmacopoeia and Supplements)
2. ปรับปรุงตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกาและตำราบริติชฟาร์มาโคเปียให้ทันสมัยขึ้น โดยยกเลิกการประกาศตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา ฉบับแก้ไขครั้งที่ 27 (ค.ศ.2004) และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม และการประกาศตำราบริติชฟาร์มาโคเปีย ฉบับ ค.ศ.2004 เล่มที่ 1-4 และฉบับเพิ่มเติม และประกาศตำรายาต่อไปนี้แทน

2.1 ฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกาฉบับพิมพ์ครั้งที่ 34 (ค.ศ.2011) และฉบับเพิ่มเติม (The 34th revision of the United States Pharmacopoeia (USP34) and the 29th edition of the National Formulary (NF29) and Supplements)

2.2 ตำราบริติชฟาร์มาโคเปีย ฉบับ ค.ศ.2011 เล่มที่ 1-5 และฉบับเพิ่มเติม (British Pharmacopoeia 2011 Volume 1-5 and Addenda)

บทที่ 5

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการศึกษา

ด้วยทะเบียนตำรับยาที่มีอายุใช้ได้ตลอดเวลาที่ใบอนุญาตยายังมีผลบังคับใช้ตามกฎหมาย ส่งผลให้ทะเบียนตำรับยาที่รับขึ้นทะเบียนด้วยเกณฑ์ในอดีต อาจมีสมมูลของประโยชน์กับความเสี่ยง แตกต่างจากเดิมเมื่อประเมินด้วยหลักฐานเชิงประจักษ์และองค์ความรู้ในปัจจุบัน ผลิตภัณฑ์ยาจำนวนหนึ่งจึงยังคงอยู่ในท้องตลาดซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อความปลอดภัย ประสิทธิภาพและคุณภาพของยา ปัญหาลำดับต้นมีสาเหตุสำคัญจากระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่ยังมีวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่แตกต่างจากแนวทางสากล หลักเกณฑ์และแนวทางในการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่ส่วนใหญ่กำหนดเป็นหัวข้อหรือรายการของเอกสารแต่ไม่มีแนวปฏิบัติหรือหลักเกณฑ์ที่ชัดเจน การประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงในการอนุมัติทะเบียนยาอาศัยความเห็นของผู้เชี่ยวชาญภายนอกหรือคณะอนุกรรมการฯ เป็นหลักขณะที่หลักเกณฑ์และแนวทางการพิจารณาไม่ปรากฏเป็นลายลักษณ์อักษร และอัตราค่าธรรมเนียมใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาต่ำทำให้มีทะเบียนยามากเกินความเป็นจริงประมาณร้อยละ 70

แม้การควบคุมยาของประเทศไทยมีการพัฒนาที่สำคัญหลายครั้งจากการปรับปรุงกฎหมายและข้อตกลงระหว่างประเทศ แต่การเปลี่ยนผ่านแต่ละยุคเป็นการพัฒนาไปข้างหน้า ขณะที่การทบทวนทะเบียนตำรับยาสำเร็จได้ระดับหนึ่ง โดยยังไม่สามารถทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งหมดให้เป็นตามองค์ความรู้และเกณฑ์สากลที่ได้พัฒนาก้าวหน้าไปอย่างต่อเนื่อง ปัญหาอุปสรรคสำคัญในการทบทวนทะเบียนตำรับยา คือ กระบวนการทบทวนในลักษณะรายตำรับและเป็นการดำเนินงานตามนโยบายโดยไม่ได้กำหนดไว้ในกฎหมาย ไม่มีโครงสร้างหรือบุคลากรรองรับชัดเจน กฎหมายไม่เอื้อต่อการทบทวนทะเบียนตำรับยา การทบทวนทะเบียนตำรับยามีผลกระทบต่อผู้ประกอบการธุรกิจยามากจึงมีการคัดค้านโต้แย้งหรือฟ้องร้อง ระบบการเฝ้าระวังการใช้ยาหลังออกสู่ตลาดยังไม่ครอบคลุมเพียงพอต่อการได้มาซึ่งข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพที่เชื่อมโยงกันระหว่างกระบวนการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา

จากผลการวิจัยนี้ชี้ว่าการขึ้นทะเบียนตำรับยา การทบทวนทะเบียนตำรับยาและการเฝ้าระวังการใช้ยาหลังออกสู่ตลาดเป็นกลไกการควบคุมยาที่สำคัญซึ่งต้องการการบูรณาการอย่างเป็นระบบและเชื่อมโยงกันทั้งในด้านนโยบาย กฎหมาย การบริหารและวิชาการ อย่างไรก็ตาม การแก้ไขกฎหมายของประเทศไทยใช้เวลานาน โดยเฉพาะร่างพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ซึ่งไม่สามารถคาดการณ์เวลาในการออกกฎหมายฉบับใหม่ได้ ในงานวิจัยนี้จึงอาศัยข้อตกลงความร่วมมือด้านการค้าของประชาคมเศรษฐกิจอาเซียนเกี่ยวกับการขึ้นทะเบียนตำรับยาซึ่งเป็นนโยบายของรัฐบาล มาช่วยสนับสนุนการ

ดำเนินการร่างกฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. เพื่อใช้แทนกฎกระทรวง ฉบับที่ 18 (พ.ศ. 2525) ซึ่งอยู่ระหว่างลงประกาศในราชกิจจานุเบกษา (ณ กันยายน 2555) สำคัญที่เกี่ยวกับการทบทวนทะเบียนตำรับยา คือการให้อำนาจพนักงานเจ้าหน้าที่ในการสั่งแก้ไขเพิ่มเติมทะเบียนตำรับยาให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์ในปัจจุบัน ซึ่งเป็นอุปสรรคสำคัญต่อการทบทวนทะเบียนตำรับยา เช่น การแก้ไขทะเบียนตำรับยาที่อนุมัติไว้แล้วให้มีรายการเอกสารและข้อกำหนดที่สอดคล้องกับข้อตกลงอาเซียน สำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาได้ให้อำนาจแก่รัฐมนตรีประกาศกำหนดเอกสารหรือหลักฐานเกี่ยวกับรายละเอียดของยาเพื่อขออนุญาตขึ้นทะเบียนตำรับยา ซึ่งเอื้อต่อการออกประกาศปรับปรุงข้อกำหนดรายการเอกสารหรือหลักฐานในการขึ้นทะเบียนตำรับยา และการกำหนดรายละเอียดทางวิชาการ เพื่อใช้ปฏิบัติต่อไป นอกจากนี้ ยังเอื้อต่อการออกมาตรการในการจัดการความเสี่ยง โดยให้อำนาจพนักงานเจ้าหน้าที่ในการกำหนดให้ผู้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา งดเว้นการกระทำ หรือต้องมีภาระหน้าที่หรือยอมรับภาระหน้าที่หรือความรับผิดชอบบางประการเท่าที่จำเป็นเพื่อการคุ้มครองผู้บริโภค ได้แก่ (1) กำหนดช่องทางการจำหน่าย (2) รายงานอาการอันไม่พึงประสงค์ (3) แสดงข้อความหรือสัญลักษณ์บนฉลากหรือเอกสารกำกับยา (4) กำหนดรูปแบบของยา หรือขนาดบรรจุของยา (5) แสดงสัญลักษณ์กำกับไว้บนเม็ดยาหรือแคปซูล กฎกระทรวงดังกล่าวจะเป็นปัจจัยสำคัญในการพัฒนาองค์ประกอบด้านวิชาการและกระบวนการที่เป็นลายลักษณ์อักษร ส่งผลให้การทบทวนทะเบียนตำรับยาประสบความสำเร็จได้ในอนาคต

รูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะผู้วิจัยเสนอประกอบด้วย การวางนโยบาย การประกาศรายการยาที่จะทบทวน การจัดทำเกณฑ์และแนวทางในการทำงานและประเมินทะเบียนตำรับยา โดยเน้นการมีส่วนร่วมและการสื่อสารสู่สาธารณะ การพัฒนาระบบการติดตามการใช้ยาหลังออกสู่ตลาดเพื่อเป็นข้อมูลสำคัญในการทบทวนทะเบียนตำรับยาซ้ำทั้งระบบ (re-evaluation) และการทบทวนเป็นระยะ (re-examination) องค์การประเมินซ้ำทะเบียนตำรับยาคือคณะอนุกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ ซึ่งดำเนินงานโดยการแต่งตั้งคณะทำงานวิชาการมารองรับเพื่อจัดทำหลักเกณฑ์และแนวทางการประเมินและดำเนินการทบทวนตำรับยา โดยมีเครือข่ายจากภาคมหาวิทยาลัยในการสนับสนุนวิชาการและช่วยปฏิบัติงาน ตลอดจนพัฒนาศักยภาพเจ้าหน้าที่ภายในสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาจำเป็นต้องแยกระบบยาชีววัตถุออกจากยาเคมี เนื่องจากการทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุจำเป็นต้องประเมินรายผลิตภัณฑ์ ส่วนยาเคมีสามารถประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยตามตัวยาสำคัญได้ โดยกำหนดกระบวนการให้มีการส่งเอกสารตามวิธีการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุในสากล คือวิธียาชีววัตถุใหม่และวิธียาชีววัตถุคล้ายคลึง สำหรับยาเคมีควรกำหนดกระบวนการให้มีการส่งเอกสารตามวิธีที่เหมาะสมซึ่งแบ่งเป็น 3 วิธี คือ ยาใหม่ ยาสามัญ และยาที่เป็น well-established product

รูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาประกอบด้วยองค์ประกอบทางวิชาการทั้งในด้านการประเมินและด้านกระบวนการ รูปแบบดังกล่าวควรจัดทำขึ้นแบบมีส่วนร่วมและผ่านกระบวนการรับฟังความคิดเห็นจากทุกภาคส่วนที่เกี่ยวข้อง โดยต้องพัฒนาหลักเกณฑ์และแนวทางการประเมินที่สำคัญก่อนเพื่อให้ผู้ประเมินและผู้เกี่ยวข้อง ได้ทำความเข้าใจร่วมกันและเกิดความยอมรับ โดยเฉพาะเกณฑ์ที่ใช้ในการตัดสินใจและประเมินเปรียบเทียบประโยชน์กับความเสี่ยงของยา (Risk-benefit assessment) ซึ่งนับเป็นหัวใจของระบบการควบคุมยา หลักเกณฑ์หรือแนวทางอื่นที่สำคัญ เช่น แนวทางการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง (Risk management plan) เกณฑ์ยาสูตรผสม เกณฑ์ข้อบ่งใช้ของยา แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพและเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน เป็นต้น นอกจากนี้แนวทางการประเมินแล้วจะต้องจัดกระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยาให้มีความชัดเจน ให้แต่ละฝ่ายทราบขั้นตอน บทบาทหน้าที่ของภาคส่วนต่างๆ กรอบระยะเวลา หลักเกณฑ์และแนวทางการพิจารณา และการเผยแพร่ข้อมูลข่าวสารสู่สาธารณะเป็นระยะตลอดกระบวนการ การจัดกระบวนการอย่างเป็นระบบดังกล่าวจะเอื้อให้มีการถ่วงดุลที่เหมาะสม โปร่งใส เป็นธรรมและตรวจสอบได้ เครื่องมือที่สำคัญได้แก่การจัดทำรายงานผลการประเมินทะเบียนตำรับยา (Assessment Report) แล้วปรับปรุงเป็นรายงานผลต่อสาธารณะ (Public Assessment Report) เพื่อเผยแพร่เป็นระยะระหว่างกระบวนการและหลังสิ้นสุดกระบวนการพิจารณา ซึ่งต้องมีความเหมาะสมและสอดคล้องกับกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

ระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาควรพัฒนาให้เชื่อมโยงกันเป็นระบบเดียวด้วยระบบการจัดการความเสี่ยงหรือแผนจัดการความเสี่ยง ซึ่งสามารถใช้เป็นกลไกในการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาได้อย่างต่อเนื่องตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา และเอื้อต่อการให้ผู้ที่เกี่ยวข้องในระบบยามีบทบาทในการควบคุมให้ยามีประโยชน์เหนือกว่าความเสี่ยงตั้งแต่การวิจัย พัฒนา ทดสอบ ผลิต การสั่งใช้ยา การจ่ายยา และการใช้ยา

ผู้วิจัยได้วิเคราะห์ปัจจัยสำคัญสู่ความสำเร็จของการนำรูปแบบทบทวนทะเบียนตำรับยาไปสู่การปฏิบัติ ซึ่งจะต้องประกอบด้วยองค์ประกอบด้านวิชาการ (technical elements) และด้านการบริหาร (Administrative element) องค์ประกอบด้านวิชาการได้แก่ มาตรฐาน (standards) ข้อกำหนดมาตรฐาน (specification) แนวทาง (guidelines) และกระบวนการ (procedure) องค์ประกอบด้านการบริหารได้แก่ นโยบาย กฎหมาย ทรัพยากรบุคคล งบประมาณ และโครงสร้างพื้นฐาน เพื่อให้ยาทุกชนิดมีการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยา (Benefit-Risk assessment) ตามองค์ความรู้และเกณฑ์ในปัจจุบัน สำหรับระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาก็มีปัจจัยสำคัญสู่ความสำเร็จเช่นเดียวกับระบบทบทวนทะเบียนตำรับยา

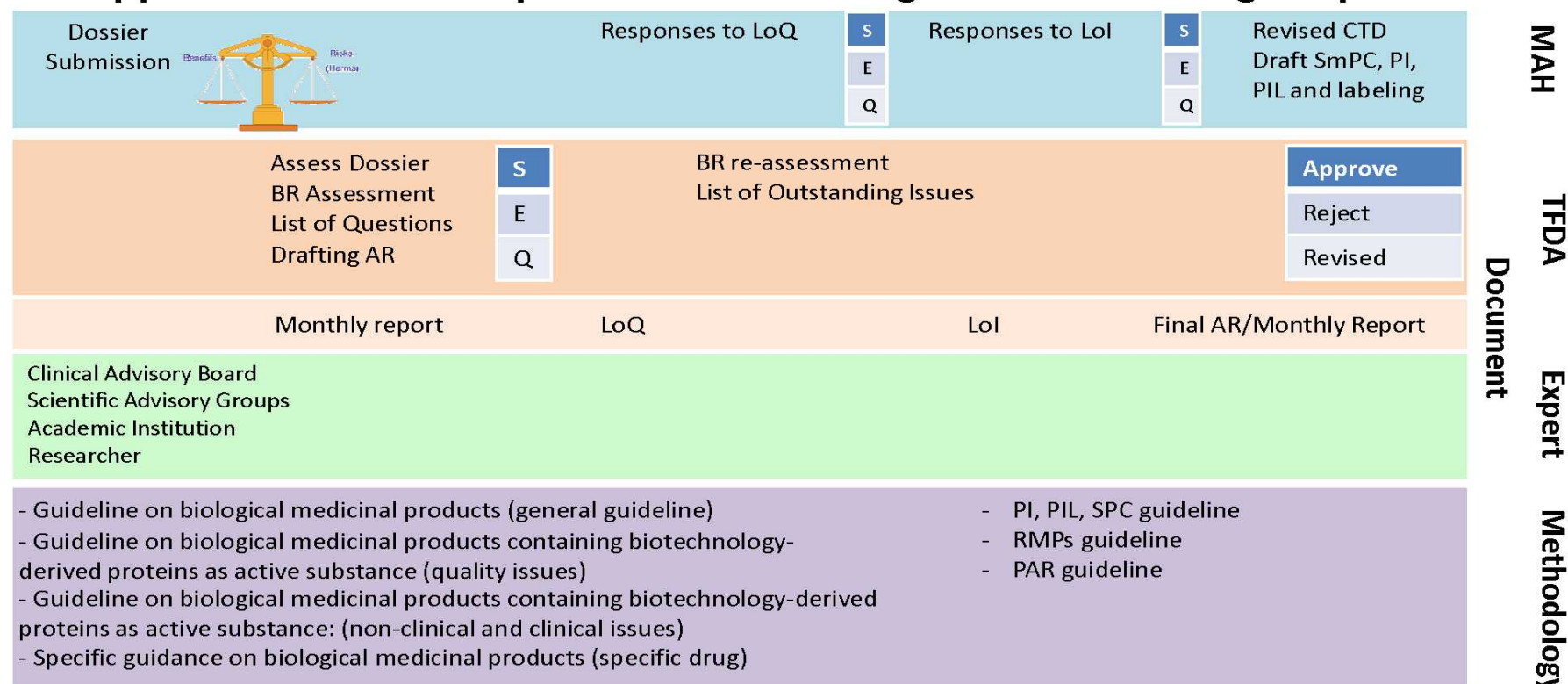
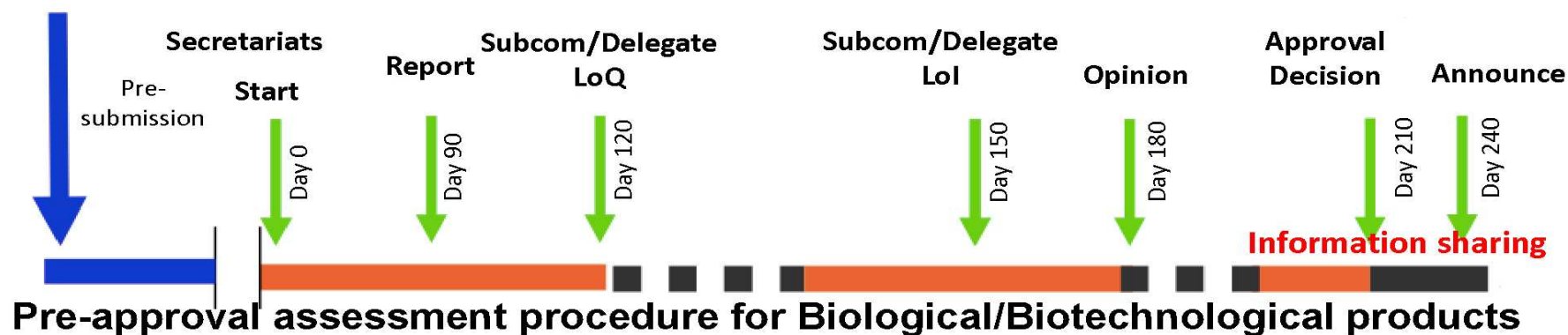
การทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบจำเป็นจะต้องมีการจัดทำแผนปฏิบัติการโดยมีการจัดลำดับความเร่งด่วนอย่างเป็นระบบโดยมีหลักเกณฑ์และกระบวนการที่ชัดเจนในการพิจารณา

คัดเลือกยาที่จะต้องทบทวนทะเบียนตำรับยา จากผลการวิจัยได้จัดลำดับความเร่งด่วนของยาเคมีที่จะทบทวนเป็น 4 ระดับคือ (1) ยาที่มีความเร่งด่วนในการทบทวนให้แล้วเสร็จภายใน 1-2 ปี ได้แก่ทะเบียนตำรับยาที่ข้อมูลการเฟกตอนในต่างประเทศด้วยหลักฐานความไม่ปลอดภัยหรือความไม่มีประสิทธิภาพ และขึ้นทะเบียนตำรับยาครั้งแรกในปี พ.ศ. 2526 – 2530 จำนวน 37 รายการ (2) ยาที่มีความเร่งด่วนในการทบทวนให้แล้วเสร็จภายใน 5 ปี ได้แก่รายการยาที่ถูกเฟกตอนในต่างประเทศหรือมีผู้เสนอให้เฟกตอน ที่นอกเหนือจากรายการยาที่จะทบทวนใน 1-2 ปี จำนวน 190 รายการ (3) ยาที่ควรพิจารณาทบทวนให้แล้วเสร็จภายใน 10 ปี ได้แก่ รายการยาที่เป็นไปตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่จะทบทวน จำนวน 763 รายการ จากนั้นจึงดำเนินการทบทวนยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ทั้งหมดที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยที่เหลือ สำหรับยาชีววัตถุควรทบทวนรายการยาในกลุ่มที่มียาชีววัตถุคล้ายคลึงและผลิตภัณฑ์ที่ได้จากพลาสมาของมนุษย์ก่อน

ข้อเสนอแนะ

1. การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยา

เนื่องจากระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาควรพัฒนาควบคู่กับการทบทวนทะเบียนตำรับยา ผู้วิจัยจึงได้นำระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ได้มาวิเคราะห์เพื่อเสนอระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาให้สอดคล้องกัน ระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยามีองค์ประกอบทางวิชาการเป็นองค์ประกอบสำคัญ ซึ่งต้องมีความชัดเจนทั้งในด้านการประเมินทางวิชาการและการจัดกระบวนการ โดยเปิดโอกาสให้ภาคส่วนที่เกี่ยวข้องเข้ามามีส่วนร่วมและผ่านกระบวนการรับฟังความคิดเห็น ในระบบใหม่นี้ มีการจัดแบ่งวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยาขึ้นใหม่ตามข้อเสนอที่ได้กล่าวไปแล้วในหัวข้อการพัฒนารูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ หลังจากจัดประเภทของยาให้เหมาะสมกับวิธีการขึ้นทะเบียนแล้ว ผู้รับอนุญาตจะต้องยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามแนวทาง ACTD และต้องยื่นแผนการจัดความเสี่ยงด้วยในกรณีที่ยานั้นจัดเป็นยาใหม่ ยาชีววัตถุใหม่ ยาชีววัตถุคล้ายคลึง ยาสามัญซึ่งยาต้นแบบต้องทำแผนการลดความเสี่ยงจากการใช้ยาและยาที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างสำคัญจากยาที่ได้เคยอนุมัติไว้แล้ว เช่น กระบวนการใหม่ในการผลิตยาชีววัตถุที่ใช้เทคโนโลยีชีวภาพ ข้อบ่งใช้สำหรับเด็ก เป็นต้น จากนั้นจึงนำสู่กระบวนการพิจารณาตามรูปแบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาเคมี ดังรูปที่ 5-1 สำหรับยาชีววัตถุควรพิจารณาตามรูปแบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาดังรูปที่ 5-2 ในกรณียาชีววัตถุคล้ายคลึงควรมีรูปแบบดังรูปที่ 5-3

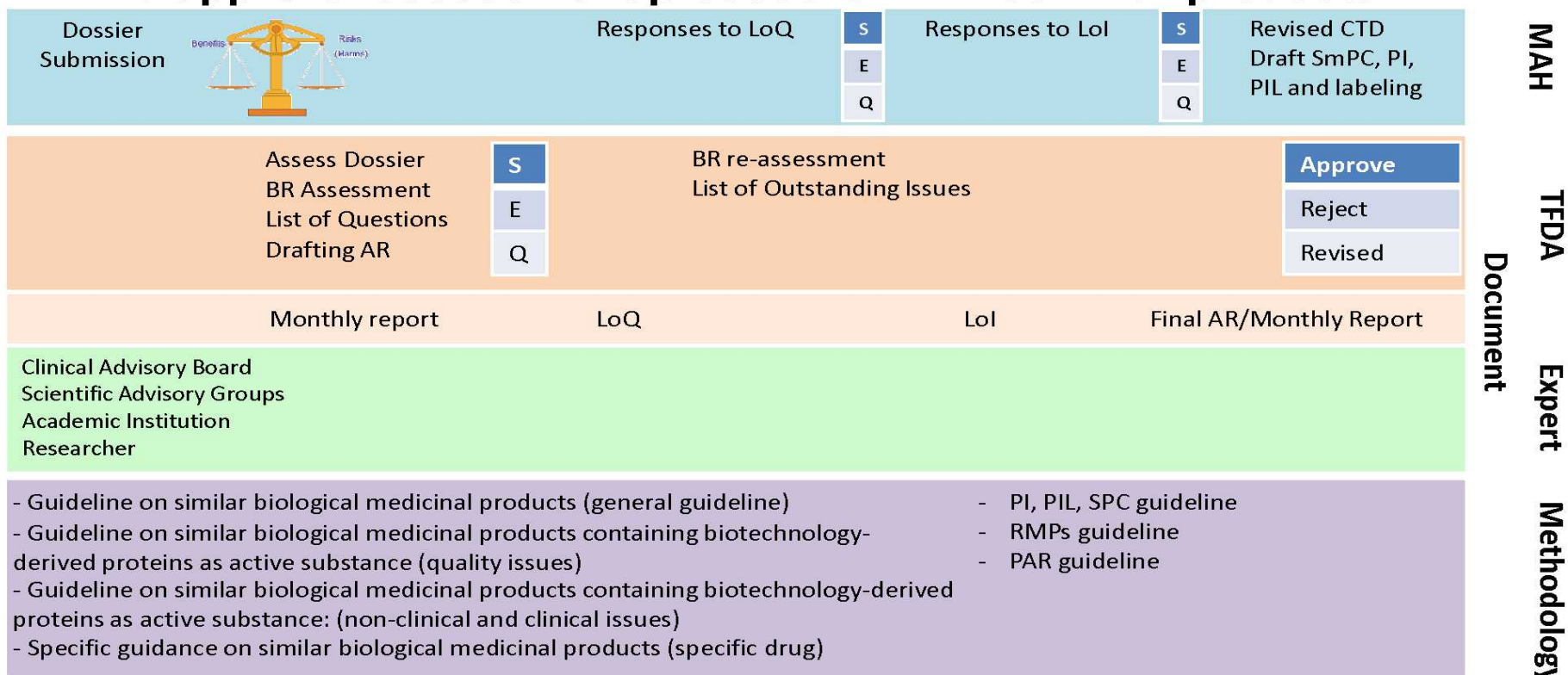
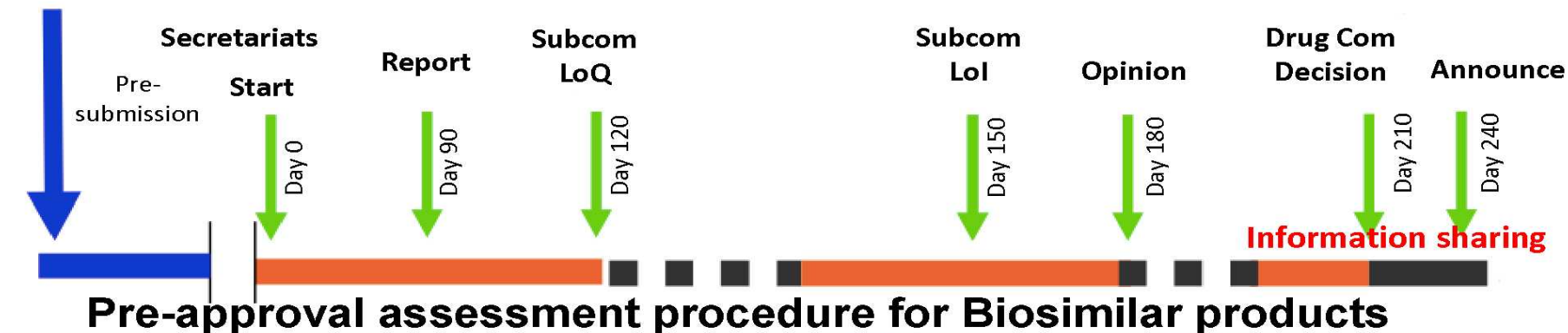


■ Active time: evaluation
■ ■ ■ Clock Stop: i.e. time for the applicant to prepare responses

หมายเหตุ Day the example of estimated time.
 It will be further determined before implementation

ACTD: Asean Common Technical Dossier, AR: Assessment report, BR: Benefit-risk, E: Efficacy, LoI: List of outstanding issues, LoQ: List of questions, MAH: Marketing Authorization Holder (ผู้รับอนุญาต), PAR: Public assessment report, PhVig.: Pharmacovigilance, PSUR: Periodic safety update report, PI: Product information, PIL: Patient information leaflet, Q: Quality, RMP: Risk management plan, SPC: Summary of product characteristics, S: Safety, TFDA: Thai Food And Drug Administration (สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา)

รูปที่ 5-2 รูปแบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุและยาชีววัตถุที่ใช้เทคโนโลยีชีวภาพ



Active time: evaluation

Clock Stop: i.e. time for the applicant to prepare responses

หมายเหตุ Day the example of estimated time.
It will be further determined before implementation

ACTD: Asean Common Technical Dossier, AR: Assessment report, BR: Benefit-risk, E: Efficacy, LoI: List of outstanding issues, LoQ: List of questions, MAH: Marketing Authorization Holder (ผู้รับอนุญาต), PAR: Public assessment report, PhVig.: Pharmacovigilance, PSUR: Periodic safety update report, PI: Product information, PIL: Patient information leaflet, Q: Quality, RMP: Risk management plan, SPC: Summary of product characteristics, S: Safety, TFDA: Thai Food And Drug Administration (สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา)

รูปที่ 5-3 รูปแบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

จากรูปที่ 5-1 , 5-2 และ 5-3 หลังจากรับคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะเป็นผู้ดำเนินการพิจารณาประเมินคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาโดยแต่งตั้งคณะกรรมการหรือผู้เชี่ยวชาญทั้งภายในและภายนอก มาร่วมกันประเมินข้อมูลและหลักฐานทางวิชาการตามแนวทางและหลักเกณฑ์ที่วางไว้ คณะกรรมการมีองค์ประกอบและความเชี่ยวชาญตามความเหมาะสมเป็นไปตามเกณฑ์จริยธรรมตามที่คณะกรรมการยากำหนด จากนั้นจัดทำรายการคำถามหรือข้อสงสัยส่งไปยังผู้รับอนุญาตเพื่อชี้แจงหรือส่งเอกสารเพิ่มเติม หลังจากนั้นหากมีประเด็นสำคัญเพิ่มเติมก็จะแจ้งผู้รับอนุญาตให้ส่งเอกสารได้อีกครั้งก่อนสรุปผลการประเมินเสนอสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในฐานะพนักงานเจ้าหน้าที่หรือคณะกรรมการที่เกี่ยวข้องหรือคณะกรรมการยาเพื่อพิจารณาอนุมัติหรือที่เกี่ยวข้อง พิจารณาตัดสินว่ายาที่มีประโยชน์เหนือความเสี่ยงหรือไม่ก่อนการอนุมัติทะเบียนตำรับยาตามขั้นตอนของกฎหมายต่อไป หลังการอนุมัติทะเบียนตำรับยา ผู้รับอนุญาตจะต้องดำเนินการตามแผนการจัดการความเสี่ยงที่ได้รับอนุมัติ โดยมีการรายงานและปรับปรุงเป็นระยะๆ อย่างต่อเนื่องต่อไป

2. ระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาในอนาคต

ผู้วิจัยได้นำผลการทบทวนวรรณกรรมและผลการวิจัยทั้งสามส่วนแรกมาวิเคราะห์แล้วมีข้อเสนอการพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาในอนาคตดังนี้

1) การเชื่อมโยงระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาด้วยระบบการจัดการความเสี่ยง (risk management system) เพื่อให้สามารถประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาได้อย่างต่อเนื่องตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา (On going benefit-risk assessment through drug life cycle)

การประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาเป็นหลักการสำคัญในการควบคุมยา โดยผลิตภัณฑ์ยาที่ปลอดภัยหมายถึงการที่ยามีความเสี่ยงในระดับที่เหมาะสมกับประโยชน์ที่จะได้รับ แต่สมดุลของประโยชน์กับความเสี่ยงอาจเปลี่ยนแปลงไปตามปัจจัยและองค์ความรู้ที่เพิ่มขึ้น เมื่อใช้ข้อมูลใหม่มาประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงอาจพบว่ามีจำเป็นต้องดำเนินการเพื่อเพิ่มประโยชน์จากการใช้ยาโดยส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล หรือลดความเสี่ยงโดยการจำกัดการใช้ยา หรือถอนยาออกจากตลาด ดังนั้น จึงต้องพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาให้เชื่อมโยงกันเป็นระบบเดียวด้วยระบบการจัดการความเสี่ยงหรือแผนจัดการความเสี่ยง ซึ่งสามารถใช้เป็นกลไกในการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาอย่างต่อเนื่องตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา และเอื้อต่อการให้ผู้ที่เกี่ยวข้องในระบบยามีบทบาทในการควบคุมให้ยาที่มีประโยชน์เหนือกว่าความเสี่ยงตั้งแต่การวิจัยพัฒนา ทดสอบ ผลิต การสั่งใช้ยา การจ่ายยา และการใช้ยา

ระบบการจัดการความเสี่ยงหรือแผนการจัดการความเสี่ยง เป็นชุดของกิจกรรมในการเฝ้าระวังอันตรายจากการใช้ยาและมาตรการในการค้นหา ตรวจสอบและจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยา รวมถึงการตรวจสอบประสิทธิภาพของยา แผนการจัดการความเสี่ยงประกอบด้วยข้อมูลความปลอดภัยในภาพรวมของยา แผนการเฝ้าระวังอันตรายจากการใช้ยา (pharmacovigilance plan) และแผนการลดความเสี่ยงจากการใช้ยา (risk minimization plan) ซึ่งต้องทำตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา ผู้รับอนุญาตผลิต/นำเข้าหรือส่งยาฯ จะต้องยื่นแผนการจัดการความเสี่ยงและดำเนินการตามแผนที่ได้รับอนุมัติทั้งในการขึ้นทะเบียนตำรับยาและหลังได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยต้องปรับปรุงให้เป็นปัจจุบันเป็นระยะตามองค์ความรู้ใหม่ที่เกี่ยวข้องกับประโยชน์กับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยานั้น ข้อมูลที่ได้จะนำมาใช้เป็นข้อมูลในการทบทวนทะเบียนตำรับยา (re-examination) รวมทั้งใช้ในกระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบ

โดยทั่วไปผู้รับอนุญาตจะต้องยื่นแผนการจัดการความเสี่ยงในกรณีต่อไปนี้

- การยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ ยาชีววัตถุใหม่ ยาชีววัตถุคล้ายคลึง ยาสามัญที่ยาต้นแบบต้องทำแผนการลดความเสี่ยงจากการใช้ยา ยาที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างสำคัญจากยาที่ได้เคยอนุมัติไว้แล้ว เช่น กระบวนการใหม่ในการผลิตยาชีววัตถุที่ใช้เทคโนโลยีชีวภาพ ขอบ่งใช้สำหรับเด็ก
- เมื่อผู้รับอนุญาตเห็นว่ามีความกังวลด้านความปลอดภัยของยาที่สำคัญ
- เมื่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาหรือคณะกรรมการยาเห็นสมควรว่าจำเป็นต้องจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงเพื่อความปลอดภัยของผู้ใช้ยา

2) การพัฒนาวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยา (Registration pathway) ให้สอดคล้องกับระบบสากล โดยนำระบบเดียวกันมาใช้ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาด้วย ดังได้กล่าวไว้แล้วในผลการศึกษาส่วนที่ 2

3) การพัฒนาเครื่องมือด้านการบริหาร (Administrative element) ได้แก่ นโยบาย กฎหมาย โครงสร้างองค์กร ทรัพยากรบุคคลและงบประมาณ การกลไกในการวางแผนและติดตามประเมินผลระบบงานเป็นระยะ การพัฒนาเครื่องมือดังกล่าวให้เหมาะสมจะเป็นปัจจัยนำเข้าสำคัญที่จะทำให้ระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา รวมทั้ง กิจกรรมการควบคุมยาอื่นๆ ให้เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ

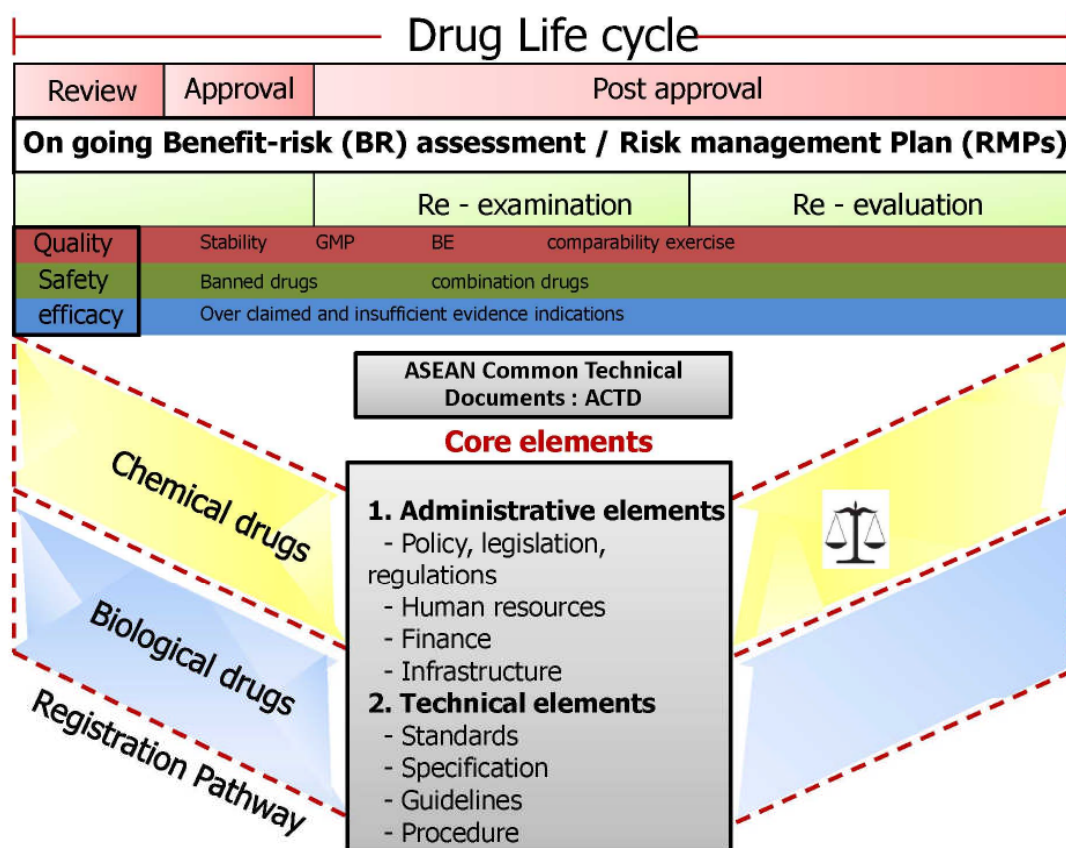
4) การพัฒนาเครื่องมือทางวิชาการ ได้แก่ มาตรฐาน ข้อกำหนดมาตรฐาน หลักเกณฑ์แนวทางและกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาให้มีการพัฒนาควบคู่กันไป

เครื่องมือทางวิชาการนับเป็นปัจจัยหลักที่ต้องเร่งดำเนินการ โดยจัดทำหลักเกณฑ์และแนวทางการพิจารณาทะเบียนตำรับยาให้ครอบคลุมแนวทางสำคัญในการประเมินทะเบียนตำรับยาซึ่งควร

สอดคล้องกับแนวทางสากล และผ่านกระบวนการรับฟังความคิดเห็นจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสียก่อน ประกาศใช้เป็นลายลักษณ์อักษร รวมทั้ง การปรับปรุงข้อกำหนดมาตรฐานด้านควบคุมคุณภาพให้ทันสมัย เช่น การปรับปรุงตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ เป็นต้น แนวทางในการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาควรสอดคล้องกันหรือใช้แนวทางเดียวกัน

ในด้านกระบวนการนั้นควรมีการพัฒนากระบวนการขึ้นทะเบียนตำรับยาให้เป็นลายลักษณ์อักษร แล้วเผยแพร่ข้อมูลในแต่ละกระบวนการสู่สาธารณะ ที่สำคัญได้แก่ การจัดทำรายงานผลการประเมินค่าขอทะเบียนตำรับยา (Assessment Report) แล้วปรับปรุงเป็นรายงานผลต่อสาธารณะเพื่อเผยแพร่หลังสิ้นสุดกระบวนการพิจารณา ขบวนการสรรหาผู้เชี่ยวชาญที่อาศัย Peer review และไม่มี Conflict of interest การพัฒนาระบบคุณภาพในการประเมินทะเบียนตำรับยา การพัฒนามาตรฐานกระบวนการประเมินตำรับยา (SOPs for assessments) สำหรับผู้ประเมินภายในและภายนอกที่เน้นการตัดสินใจตามหลักฐานทางวิชาการ การกำหนดช่วงเวลาทบทวนทะเบียนที่ได้รับอนุมัติใหม่ให้สอดคล้องกับความเสี่ยงของยาแต่ละชนิดหรือแต่ละกลุ่ม

จากข้อเสนอข้างต้น ระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนในอนาคตจะเป็นดังรูปที่ 5-4



รูปที่ 5-4 ระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาในอนาคต

3. แผนการทบทวนทะเบียนตำรับยา

จากการวิจัยนี้ได้จัดทำองค์ประกอบด้านวิชาการและบริหารไปแล้วบางส่วนเพื่อให้เกิดผลสัมฤทธิ์ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบ จึงเสนอให้มีการพัฒนาแผนปฏิบัติการที่สอดคล้องกับนโยบายแห่งชาติด้านยา พ.ศ. 2554 ยุทธศาสตร์การพัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ. 2555-2559 และข้อตกลงอาเซียนในการจัดทำข้อกำหนดด้านคุณภาพมาตรฐานและชุดเอกสารการขึ้นทะเบียน ซึ่งส่งผลให้ต้องแก้ไขยาที่ขึ้นทะเบียนไว้ให้เป็นตามแนวทางอาเซียนภายในปี พ.ศ. 2555 เพื่อเตรียมความพร้อมในการก้าวสู่ประชาคมอาเซียน โดยดำเนินการเป็น 2 ระยะคือ (1) ระยะสั้น การเตรียมความพร้อมก่อนทบทวนทั้งระบบ โดยเตรียมองค์ประกอบด้านวิชาการและด้านบริหารเป็นเวลา 2 ปี ใน พ.ศ. 2555-2556 แล้วนำมาทดลองใช้กับยา epoetin และยาที่มีความเร่งด่วนในการทบทวนให้แล้วเสร็จภายใน 1-2 ปี (2) ระยะยาวการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบ โดยแต่งตั้งคณะทำงานจากภายนอกมาช่วยดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งหมดให้เสร็จสิ้นภายใน 10 ปี ซึ่งในช่วงเวลานี้จะต้องระดมทรัพยากรทั่วประเทศเพื่อร่วมกันดำเนินการ

การเตรียมความพร้อมก่อนทบทวนทั้งระบบ ในช่วง 2 ปีแรก มุ่งเตรียมความพร้อมเพื่อให้มีแนวทางด้านวิชาการและกระบวนการที่ชัดเจนในการทบทวนทะเบียนตำรับยา กิจกรรมที่สำคัญมีดังนี้

1) จัดทำมาตรฐาน (standards) ข้อกำหนดมาตรฐาน (specification) แนวทาง (guidelines) และกระบวนการ (procedure) ที่เกี่ยวข้องกับทบทวนทะเบียนตำรับยาที่สำคัญ โดยผ่านกระบวนการมีส่วนร่วมของทุกภาคส่วนให้แล้วเสร็จ โดยเฉพาะแนวทางการตัดสินใจและประเมินเปรียบเทียบประโยชน์กับความเสี่ยงของยา การจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง การรายงานผลการประเมินทะเบียนตำรับยาต่อสาธารณะ (Public Assessment Report) โดยแต่งตั้งคณะทำงานซึ่งมีองค์ประกอบจากผู้เชี่ยวชาญจากภายนอกและมีเจ้าหน้าที่สำนักงานเป็นฝ่ายเลขานุการ

2) พัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาและทบทวนทะเบียนตำรับยาให้เชื่อมโยงกันเป็นระบบเดียวด้วยระบบการจัดการความเสี่ยงหรือแผนจัดการความเสี่ยง รวมถึงการปรับปรุงวิธีการขึ้นทะเบียน โดยเริ่มทดสอบระบบกับยา epoetin และยาที่มีความเร่งด่วนในการทบทวนให้แล้วเสร็จภายใน 1-2 ปี แล้วนำมาเปิดรับฟังความคิดเห็นจากเจ้าหน้าที่ควบคุมยา ผู้ประกอบการ ภาคประชาชน ผู้ใช้ยาและผู้เกี่ยวข้อง แล้วปรับปรุงก่อนนำมาสู่การปฏิบัติ

3) ทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin และยาที่มีความเร่งด่วนในการทบทวนให้แล้วเสร็จภายใน 1-2 ปี โดยแต่งตั้งคณะทำงาน/คณะอนุกรรมการซึ่งมีองค์ประกอบจากผู้เชี่ยวชาญจากภายนอกและมีเจ้าหน้าที่สำนักงานเป็นฝ่ายเลขานุการ รวมทั้ง การเพิ่มศักยภาพของการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางเทคโนโลยีชีวภาพในการตรวจสอบและเฝ้าระวังคุณภาพมาตรฐานของยาชีววัตถุ

4) การเตรียมความพร้อมของผู้ประกอบการและเจ้าหน้าที่โดยการจัดประชุมเชิงปฏิบัติการเกี่ยวกับระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยา รวมทั้ง แนวทางการประเมินและกระบวนการที่พัฒนาขึ้นใหม่

4. การเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมยาตามหลักวิธีการปฏิบัติที่ดีในการควบคุมยา (Good Regulatory Practice, GRP)

1) การพัฒนานโยบายกฎหมาย ได้แก่ การกำหนดอายุทะเบียนตำรับยาแทนทะเบียนยาแบบตลอดชีพ การกำหนดค่าธรรมเนียมการขึ้นทะเบียนยาที่สอดคล้องกับค่าใช้จ่ายในการดำเนินงานและลดการสูญเสียของรัฐในการพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาให้มีเพียงคำขอที่มีนโยบายที่จะจำหน่ายจริงในท้องตลาด

2) การเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมยาของประเทศ โดยวางระบบให้มุ่งไปยังผลิตภัณฑ์หรือปัญหาที่มีความเสี่ยงสูงในประเทศไทย และลดการทำงานที่ไม่จำเป็นลงผ่านการพัฒนาเครือข่ายความร่วมมือการพิจารณาทะเบียนตำรับยาและมาตรฐานการผลิตร่วมกับต่างประเทศที่มีระบบการควบคุมยาที่เข้มแข็งและอาเซีย โดยพัฒนาการ harmonization, Mutual Recognition Agreement เพื่อใช้ทรัพยากรร่วมกันและลดการทำงานซ้ำซ้อนของหน่วยงานควบคุมยาแต่ละประเทศ

3) การพัฒนาทรัพยากรรองรับระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยา (Human Resources Development for drug registration) โดย

3.1) การพัฒนาผู้ประเมินภายใน (Internal Assessor)

3.2) การพัฒนาบุคลากรผ่านกระบวนการ harmonization, Mutual Recognition Agreement

3.3) การพัฒนาระบบข้อมูลข่าวสารในการประเมินตำรับยา โดยจัดระบบฐานข้อมูลทางด้านยาและการแพทย์ที่ทันสมัย เพื่อให้ผู้ประเมินสามารถเข้าถึง primary evidence ที่เป็นรายงานฉบับเต็ม และเข้าถึงฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ด้านยาและการแพทย์ที่เป็น evidence-based database ได้อย่างกว้างขวาง

3.4) การพัฒนาบุคลากรทางวิชาการในกลุ่มกำกับดูแลยาก่อนออกสู่ตลาดให้สามารถประเมินทะเบียนตำรับยาขั้นพื้นฐานได้ทุกคน

3.5) การพัฒนาผู้ประกอบการให้มีความรู้และความเข้าใจ

เอกสารอ้างอิง

1. Sauwakon Ratanawijitrasin, Eshetu Wondemagegnehu. Effective Drug Regulation : A Multicountry Study 2002. Malta; 2002.
2. Alain Prat. Practical Guidance for Conducting a Review (based on the WHO Data Collection Tool for the Review of Drug Regulatory Systems) WHO Guidance for the assessment of drug regulatory systems 2007.
3. การปฏิรูประบบทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย. การสัมมนาโครงการพัฒนากลุ่มผู้วิจัยด้านกฎหมายและสุขภาพครั้งที่ 6 คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 29 ธันวาคม 2537.
4. ปราณี ธนสิทธิ์. การศึกษาเพื่อพัฒนาระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย เอกสารวิชาการ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา 2539.
5. กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2546 [Online]. 2546 [ค้นวันที่ 5 มกราคม 2555];ที่มา:URL:http://wwwapp1.fda.moph.go.th/drug/zone_law/files/law002_03.zip
6. World Health Organization. Marketing Authorization of Pharmaceutical Product with Special Reference to Multisource (Generic) Product : A manual for Nation Medicines Regulatory Authorities (NMRAs). Spain: paprika-annecy.com; 2011.
7. World Health Organization. WHO Data Collection Tool for the Review of Drug Regulatory Systems (to be used jointly with the Practical Guidance for Conducting a Review) [Online]. 2007 [cited 2012 Jan 6]; Available from: URL: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/ENdatacollectiontool.pdf
8. Lembit Rāgo, Budiono Santosoln. Drug Regulation: History, Present and Future In: C.J. van Boxtel, B. Santoso and I.R. Edwards, editors. Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology, 2nd ed. United Kingdom: John Wiley & Sons, Ltd.; 2009.
9. Filip Mussen, Sam Salek, Stuart Walker. Benefit-Risk Appraisal of Medicines. John Wiley & Sons, Ltd.; 2009.

10. World Health Organization. Effective medicines regulation: ensuring safety, efficacy and quality. WHO Policy Perspectives on Medicines - Effective medicines regulation: ensuring safety, efficacy and quality November 2003.
11. ASEAN GOOD REGULATORY PRACTICE (GRP) GUIDE. The 2/40 SEOM Meeting; 2009 Feb 2-4; Bangkok, Thailand.
12. รายงานการประชุมสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ครั้งที่ 10/2552 เมื่อวันที่ 26 ตุลาคม 2552
13. คณะกรรมการโครงการศึกษาวิเคราะห์ระบบยาของประเทศไทย, สุวิทย์ วิบุลผลประเสริฐ, วิชัย โชควิวัฒน์ และศรีเพ็ญ ตันติเวชส. บรรณาธิการ. ระบบยาของประเทศไทย. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2545
14. Public Health Service, Food and Drug Administration. From test Tube to Patient: New Drug Development in the United States. Maryland, U.S.A; 1990.
15. American Pharmaceutical Association. The National Professional Society of Pharmacists. Handbook of Nonprescription Drugs. In: William E.Gilbertson, T.R.Cavington, Laura C.Lauson. et al., editors. FDA's Review of OTC Drugs. 10th ed. Washington DC, U.S.A.; 1993.
16. สถิตย์พงศ์ ธนวิริยะกุล, จิราพร ลิ้มปานานนท์. การฝึกอบรมเชิงปฏิบัติการเรื่อง การเสริมสร้างกลวิธี การประเมินผลและทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย. โปรแกรมตรวจสอบประสิทธิผลของยาประเทศสหรัฐอเมริกา (Drug Efficacy Study Implementation Programme, DESI); วันที่ 20-22 กุมภาพันธ์ 2538; ณ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา.
17. Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health and Welfare. Drug Registration Requirements in Japan, Tokyo, Japan: Yakuji Nippo, Ltd.; 1988.
18. คณะทำงานเพื่อการศึกษาวิเคราะห์ระบบยาของประเทศไทย สถาบันวิจัยสาธารณสุขไทย มูลนิธิสาธารณสุขแห่งชาติ, สุวิทย์ วิบุลผลประเสริฐ, บรรณาธิการ. ระบบยาของประเทศไทย. กรุงเทพฯ : อรุณการพิมพ์; 2537.
19. หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. รายงานการทบทวนองค์ความรู้และประสบการณ์ของต่างประเทศและประเทศไทยในการทบทวนทะเบียนตำรับยาและระบบกฎหมายที่เกี่ยวข้อง 2552

20. สถิตย์พงศ์ ธนวิริยะกุล. การประชุมสัมมนาเรื่อง การปฏิรูประบบทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย. การทบทวนทะเบียนตำรับยา : บทเรียนจากต่างประเทศและข้อเสนอแนะสำหรับประเทศไทย; วันที่ 29 ธันวาคม พ.ศ. 2537
21. สถิตย์พงศ์ ธนวิริยะกุล, จิราพร ลิ้มปานานนท์. การฝึกอบรมเชิงปฏิบัติการเรื่อง การเสริมสร้างกลวิธีการประเมินผลและทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย. ระบบการควบคุมยาของประเทศไทย; วันที่ 20-22 กุมภาพันธ์ 2538; ณ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา.
22. Japan Medical Products International Trade Association. Japan Pharmaceutical Reference, Third edition. Tokyo, Japan: Tanaka Printing Co.,Ltd.; 1993.
23. กระทรวงสาธารณสุข. 2549. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา แผนปัจจุบัน สำหรับยาชีววัตถุ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2549 [Online]. 2549 [ค้นวันที่ 5 มกราคม 2555]; ที่มา: URL: http://www.app1.fda.moph.go.th/drug/zone_law/files/Biological_products_law.pdf
24. กลุ่มยาใหม่ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือ / หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) แบบ ASEAN HARMONIZATION ฉบับที่ 1. กันยายน 2550
25. กลุ่มยาใหม่ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญใหม่ (New Generic Drugs) แบบ ASEAN HARMONIZATION ฉบับที่ 1. กันยายน 2550.
26. กลุ่มยาสามัญ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ (Generic Drugs) แบบ ASEAN HARMONIZATION.
27. กลุ่มชีววัตถุ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุสำหรับมนุษย์ (biological products) แบบ ASEAN harmonization.
28. วิไล บัณฑิตานุกุล, อภินิษฐ์ เวฬุตติกร, เยาวภา หิรัญบุรณะ, ปารวี แก้วสะอาด, เสาวภาคย์ ประโหิตานนท์, ยุพดี จาวรุ่งฤทธิ์, et al. ข้อกำหนดด้านคุณภาพมาตรฐานและชุดเอกสารการขึ้นทะเบียนสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาในภูมิภาคอาเซียน (ACTR and ACTD for pharmaceutical registration of ASEAN) ฉบับปรับปรุง กันยายน 2548. นนทบุรี: กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2548.
29. วรสุดา ยุงทอง. เอกสารวิชาการเรื่อง การคุ้มครองความปลอดภัยด้านยา: การพัฒนาเชิงระบบและกฎหมาย Pharmacovigilance: System and regulation development. นนทบุรี: กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2543.

30. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. บันทึก 4 ทศวรรษ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา : กว่า 40 ปี แห่งการก้าวอย่าง บนเส้นทางคุ้มครองผู้บริโภคด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ.
31. เสถียร วิชัยลักษณ์ และ สืบวงศ์ วิชัยลักษณ์. พระราชบัญญัติยา พ.ศ.2510 พร้อมด้วยพระราชบัญญัติและประกาศของคณะปฏิวัติแก้ไขเพิ่มเติม กฎกระทรวงและประกาศกระทรวงสาธารณสุข ออกตามความในพระราชบัญญัตินี้. นิตินเวช; 2526.
32. REPORT OF THE THIRTEENTH MEETING OF THE ASEAN CONSULTATIVE COMMITTEE FOR STANDARDS AND QUALITY PHARMACEUTICAL PRODUCT WORKING GROUP. 2007 July 25-27; Kuala Lumpur, Malaysia.
33. สิริพร นูรพาเดชะ.การอ่านและความเข้าใจเอกสารกำกับยาของผู้บริโภคเยาวชนและปัจจัยกำหนด. [วิทยานิพนธ์]. เชียงใหม่: มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2546.
34. ทิพย์วรรณ ชิมทิม. 2547. ปัจจัยกำหนดการอ่านฉลากและเอกสารกำกับยาของวัยรุ่น อำเภอสันกำแพง จังหวัดเชียงใหม่. การค้นคว้าแบบอิสระสาขารัฐศาสตร์มหาบัณฑิต มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
35. World Health Organization. Annex 2: Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. WHO Technical Report Series. 1992; 822: 31-46
36. สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา. พระราชบัญญัติวิธีปฏิบัติราชการทางปกครอง พ.ศ.๒๕๓๙ [Online]. n.d. [ค้นวันที่ 5 มกราคม 2555]; ที่มา: URL: <http://www.alro.go.th/alro/files/sentence/Files/A-Law/document/02-4.pdf>
37. พระราชกฤษฎีกาว่าด้วยหลักเกณฑ์และวิธีการบริหารกิจการบ้านเมืองที่ดี พ.ศ.๒๕๔๖. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 120 ตอนที่ 110 ก. (ลงวันที่ 9 ตุลาคม 2546)
38. Praditpornsilpa K, Tiranathanagul K, Kupatawintu P, Jootar S, Intragumtornchai T, Tungsanga K, et al. Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. Kidney Int. 2011;80(1):88-92.
39. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH guidelines [online]. 2012 [cited 2012 Jan 12]; Available from: URL: <http://www.ich.org/products/guidelines.html>.
40. Keithi-Reddy SR, Kandasamy S, Singh AK. Pure red cell aplasia due to follow-on epoetin. Kidney Int. 2008; 74: 1677-22.
41. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). WHO/ BS/09.2110 2009.

42. Praditpornsilpa K. A prospective, immunogenicity surveillance registry of erythropoiesis stimulating agent (ESA) with subcutaneous exposure in Thailand [online]. 2012 [cited 2012 Mar 12]; Available from: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00799019>.
43. อรพรรณ มาตังคสมบัติ, ทิพาพร สิตปรีชา, กาญจนา เกษสะอาด และคณะ. ระบบการคัดเลือกยา. ใน: สุวิทย์ วิบุลผลประเสริฐ, ยุพิน ลาวัณย์ประเสริฐ, รัตนาดี ชูติกุล และคณะ. บรรณาธิการ. ระบบยาของประเทศไทย. มูลนิธิสาธารณสุขแห่งชาติ. ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ : อรุณการพิมพ์, 2537: 223-241.
44. Jadad R, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds D, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Control Clinical Trials. 1996; 17(1): 1-12.
45. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือสำหรับผู้ประกอบการเรื่องการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุที่ไม่ใช่ยาชีววัตถุใหม่ (Biological Products). 2547.
46. European Medicine Agency, Committee for medicinal products for human use. Guideline on plasma-derived medicinal products. EMA/CHMP/BWP/706271/2010 2011 July 21.
47. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 2. London: 2010.
48. The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use (2001L0083— EN— 30122008 — 006001— 8) London; 2001.
49. European Medicine Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision). (EMA/CHMP/BMWP/301636/2008 Corr.*). London; 2010.
50. International Conference Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: Quality of biotechnological products: Stability testing of biotechnological/biological products Q5C. 1995.

51. Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (94/C 63/03). 2003 [cited 2009 5 Aug]; Available from: URL:<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/docs/doc2001/may/gdpguidelines1.pdf>.
52. World Health Organization, Organisation Mondiale De La Sante. Draft: Requirement of the use of animal cells as in vitro substrates for the production for biologicals (Addendum 2003). 2003.
53. World Health Organization. Annex 1: Requirements for the use of animal cells as in vitro substrates for the production of biologicals. WHO Technical Report Series 1998; 878: 19-56.
54. Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring: Number 1 OECD principles on good laboratory practice (as revised in 1997). Paris: OECD Environment Directorate, Environmental Health and Safety Division 1998.
55. European Medicine Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietin. (EMA/CHMP/BMWP/94526/2005 Corr.). London; 2006.
56. Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Guide to good manufacturing practice for medicinal products annexes (PE 009-8). Secretariat PS, editor. Geneva; 2009.
57. World Health Organization. Annex 4: Requirements for the use of animal cells as in vitro substrates for the production of biologicals (Addendum 2003). WHO Technical Report Series 2005; 927: 135-7.
58. International Conference Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin Q5A(R1). 1999.
59. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา (National Drug Committee). บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๕๑ National list of essential medicines 2008. กรุงเทพฯ: ชุมชนเภสัชกรการเกษตรแห่งประเทศไทย; 2551.

60. International Conference Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: Guideline for good clinical practice E6(R1). 1996.
61. International Conference Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: General considerations for clinical trials E8. 1997.
62. International Conference Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: Statistical principles for clinical trials E9. 1998.
63. European Commission, Enterprise and Industry Directorate-General, Consumer Goods, Pharmaceuticals. Notice to applicants: A guideline on summary products characteristics. October 2005.
64. World Health Organization. Annex 1: Good manufacturing practices for biological products. WHO Technical Report Series 1992; 822: 20-30.
65. International Conference Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: Quality of biotechnological products: Analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products Q5B 1995.
66. International Conference Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/ biological products Q6B. 1999.
67. World Health Organization. Good distribution practices (GDP) for pharmaceutical products (QAS/04.068/Rev.2). Geneva: World Health Organization; 2005.
68. International Conference Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceutical S6. 1997.
69. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on risk management systems for medicinal products for human use (EMA/CHMP/96268/2005). London; 2005.

70. International Conference Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: Clinical safety data management : Periodic safety update reports for marketed drugs E2C(R1). 2005.
71. Girarda M, Puertab A, Diez-Masab JC, Frutos Md. High resolution separation methods for the determination of intact human erythropoiesis stimulating agents. A review. *Analytica Chimica Acta*. 2012; 713: 7-22.
72. Brockmeyer C, Seidl A. Binocrit: assessment of quality, safety and efficacy of biopharmaceuticals. *Eur J Hosp Pharm Pract*. 2009;15(2): 34-40.
73. McCamish M, Woollett G. The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 91(3): 415-7.
74. Ebberts HC, Mantel-Teeuwisse AK, Moors EHM, Schellekens H, Leufkens HG. Today's challenges in pharmacovigilance what can we learn from epoetins? *Drug Saf*. 2011; 34(4): 273-87.
75. รายงานการประชุมคณะกรรมการ ครั้งที่ 1/2555 สำนักคณะกรรมการอาหารและยา; วันที่ 9 มีนาคม 2555; ณ ห้องประชุมชัชวาทินเรนทร.
76. World Health Organization. Annex 4: guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. WHO Technical Report, Series 2004; 924: 150-224.
77. European Medicine Agency (EMA), Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Guideline: note for guidance "virus validation studies" the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses. (CPMP/BWP/268/95). London; 1996.
78. World Health Organization. Guidelines on Transmissible Spongiform Encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products. Geneva: World Health Organization, Blood Safety and Clinical Technology Department, Health Technology and Pharmaceuticals Cluster 2003.
79. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry revised preventive measures to reduce the possible risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and variant

- Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by blood and blood products. Rockville, Maryland: Office of Communications, Training and Manufacturers Assistance (HFM-40). 2002.
80. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry use of nucleic acid tests to reduce the risk of transmission of West Nile Virus from donors of whole blood and blood components intended for transfusion and donors of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps) 2008: Draft guidance. Rockville, Maryland: Office of Communication, Training and Manufacturers Assistance (HFM-40). 2008.
 81. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products (EMA/CHMP/BWP/303353/2010). London: European Medicine Agency; 2010.
 82. World Health Organization. Annex 4: WHO recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation (Adopted by 56th meeting, 2005). Geneva: World Health Organization; 2005.
 83. European Medicine Agency (EMA), Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Guideline on the scientific data requirements for a plasma master file. (EMA/CHMP/BWP/3794/03: Rev.1) London;. 2004.
 84. European Commission. A guideline on summary of product characteristics 2005. (22)
 85. U.S. Food and Drug Administration. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [online]. 2011 [updated 2011 Apr 1; cited 2012 Jan 10]; Available from: URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=201>.
 86. European Medicine Agency (EMA). ICH topic E 2 E pharmacovigilance planning (Pvp) step 5 note for guidance on planning pharmacovigilance activities. (CPMP/ICH/5716/03) London; 2005.
 87. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Draft guidance for industry: Post marketing safety reporting for human drug and biological products including vaccine. Rockville, Maryland; 2001

88. World Health Organization. Annex 4: guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. WHO Technical Report, Series 2004; 924: 150-224.
89. European Medicine Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) (CPMP/BPWG/388/95 rev. 2) London; 2009
90. European Medicine Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Draft: Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) (CPMP/BPWG/859/95 rev.3) London; 2009.
91. International Conference Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: Statistical principles for clinical trials E9. 1998.
92. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on risk management systems for medicinal products for human use (EMA/CHMP/96268/2005). 2005
93. กลุ่มยาสามัญ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือสำหรับผู้ประกอบการ เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ 2547.
94. กลุ่มยาสามัญ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือสำหรับผู้ประกอบการ เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญใหม่ (New Generic Drugs) 2547.
95. กลุ่มต่างประเทศและยาวิจัยทางคลินิก กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ASEAN Harmonized Products ACTR & ACTD on Quality. กันยายน 2550.
96. 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. Spain; 2011:29-35.
97. European Medicine Agency. Biosimilar medical products [Online]. 2011 [cite 2012 Mar 12]; Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2011/03/WC500104228.pdf

ทบทวนองค์ความรู้และประสบการณ์ของต่างประเทศ ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาและระบบกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนองค์ความรู้และประสบการณ์ของต่างประเทศในการทบทวนทะเบียนตำรับยาและระบบกฎหมายที่เกี่ยวข้อง ได้มีการทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้องกับระบบนี้ 3 ประเทศ คือ ประเทศสหรัฐอเมริกา อังกฤษ และญี่ปุ่น ใช้กรอบการพิจารณา Input- process-output ในประเด็นต่อไปนี้

- ลำดับเหตุการณ์เกี่ยวกับเคลื่อนไหวด้านการทบทวนทะเบียนยาที่เกิดขึ้นในประเทศ
- ระบบและกลไกปัจจุบัน เช่น นโยบาย โครงสร้างของหน่วยงานที่ดำเนินงาน องค์ประกอบขององค์กร ขั้นตอนการดำเนินงาน รูปแบบการดำเนินงาน กฎหมาย หรือระเบียบต่างๆที่เกี่ยวข้อง
- บทบาทและหน้าที่ของภาคส่วนต่างๆที่เกี่ยวข้อง เช่น กระทรวงสาธารณสุข สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา สมาคมวิชาชีพต่างๆ บริษัทยา สถาบันการศึกษา องค์กรเอกชน (NGO)ฯ
- ทรัพยากรที่ใช้ ได้แก่ บุคคล งบประมาณ ระบบข้อมูล
- ระยะเวลาที่ใช้ในการดำเนินการ
- ผลการดำเนินงาน เช่น จำนวนทะเบียนตำรับ/รายการ/ชนิด/กลุ่มของยา ที่ผ่านการทบทวน
- ปัจจัยที่ทำให้สำเร็จและปัจจัยที่ทำให้ล้มเหลว ที่นำไปสู่การปฏิบัติ/ไม่ปฏิบัติ

รายละเอียดการดำเนินการในแต่ละประเทศเป็นดังนี้

ประเทศสหรัฐอเมริกา

จากการทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้องกับระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศ
สหรัฐอเมริกาสามารถลำดับเหตุการณ์สำคัญเกี่ยวข้องของสรุปได้ดังตารางที่ 1

**ตารางที่ 1 ลำดับเหตุการณ์การดำเนินงานที่สำคัญของประเทศสหรัฐอเมริกาเกี่ยวกับการ
ทบทวนทะเบียนยาทั้งระบบ (Re-evaluation) และ การทบทวนทะเบียนตำรับยาอย่าง
ต่อเนื่อง (Periodic review หรือ Re-examination)**

พ.ศ.	การดำเนินงาน	ผลการดำเนินงาน
2481	หลังพบปัญหาจากยา sulfanilamide ในปี 2480 มีกฎหมาย The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938 กำหนดให้ยาใหม่ทุกชนิดต้องได้รับการตรวจสอบ composition, quality, labeling, safety ก่อนได้รับทะเบียน	ยาใหม่ทุกชนิดต้องได้รับการตรวจสอบ composition, quality, labeling, safety ก่อนได้รับทะเบียน และออกสู่ตลาด
2504 12 เมษายน	เริ่มนำเสนอกฎหมาย Kefauver-Harris (Drug Amendments of 1962)	
2505	เริ่มจากพบปัญหา phocomelia จากการใช้ยา Thalidomide ในปี 2502-2504 ทำให้มีการปรับปรุง กฎหมายยา (Kefauver-Harris Amendments October, 10, 1962) กำหนดให้ยาใหม่ทุกชนิดก่อนได้รับทะเบียนต้องได้รับการตรวจสอบ นอกจากตรวจสอบเรื่อง composition, quality, labeling, safety แล้ว ให้เพิ่มเรื่อง effectiveness ตาม indication ที่แจ้งไว้เข้ามาด้วย	กรรมการยา (Commissioner of Food and Drugs) ให้ดำเนินการ Efficacy Study Implementation Programme (DESI) ให้บททบทวนทะเบียนตำรับยา (reexamination) ที่ขึ้นทะเบียนระหว่าง พ.ศ.2481-2505 (ยาที่เป็น “no longer new drug”)
2509 17 มิย.	เริ่มดำเนินการ Efficacy Study Implementation Programme (DESI)	ปกติมียาใหม่ขึ้นทะเบียนปีละ 100-200 ทะเบียน ซึ่งเป็นงานที่เต็มกำลังของเจ้าหน้าที่ของ USFDA จึงทำให้ต้องหาทีมงานมาช่วยดำเนินการทบทวนทะเบียนยา ในที่สุดองค์กรที่รับผิดชอบการทบทวนทะเบียนยา คือ สถาบันวิทยาศาสตร์แห่งชาติ (National Academy of Sciences-National Research Council: NAS-NRC, Division of Medical Science,) โดยมีคณะกรรมการ 30 ชุด เป็นผู้เชี่ยวชาญ 200 คน

พ.ศ.	การดำเนินงาน	ผลการดำเนินงาน
		ยาระหว่างปี 2481-2505 มีประมาณ 7000 ตำรับ โดยในนี้มี 4,000 ตำรับ ที่เป็นตัวยาต่างๆ กัน 300 ชนิด ที่ยังอยู่ในท้องตลาด
2511	องค์การอาหารและยา (US FDA) เริ่มดำเนินการตามผลการศึกษา ของ DESI	ช่วงแรกมียาที่ถูกประเมินว่า “effective” จำนวน 1,706 รายการ มีมากกว่า 1,200 ผลิตภัณฑ์ที่ไม่มีประสิทธิผล
2512 30 มีย.	NAS-NRC ส่งรายงานสรุปผลดำเนินการ DESI ต่อ The Commissioner of Food and Drugs, US FDA	มีข้อเสนอแนะเชิงนโยบายที่เกิดขึ้นหลายประการ
2513	American Public Health Association และ National Council of Senior Citizens ฟ้ององค์การอาหารและยาว่าทำการทบทวนทะเบียนตำรับยาล่าช้า	
2515	ยาที่ DESI ประเมินว่า ไม่มีประสิทธิผล 1,200 รายการ มีการดำเนินการโดยองค์การอาหารและยาเป็นลำดับแรก และลำดับต่อไปดำเนินการกับยาที่เป็น “related drug”	
2515	เริ่มดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยา OTC	ดำเนินการโดยคณะทำงานขององค์การอาหารและยาเอง เน้นตัวยา (ingredients) ไม่ใช่แต่ละตัวผลิตภัณฑ์ ดำเนินการใน Mouthwash and gargle และ Throat lozenges
2515	ศาลสั่งให้องค์การอาหารและยาดำเนินการ DESI ให้เสร็จสิ้นภายใน เดือนตุลาคม 2519	
2519	Public Citizen’s Litigation Group ฟ้องต่อศาลว่าองค์การอาหารและยายังดำเนินการ DESI ไม่เสร็จ	ในที่สุดศาลสั่งให้องค์การอาหารและยา ดำเนินการกับยา ที่เหลือ อีก 422 รายการ ให้เสร็จภายในเดือนกันยายน 2527
2527	ทบทวนทะเบียนตำรับยาตาม DESI เสร็จสิ้น	ผลการทบทวนตำรับยาระหว่างปี 2509-2527 สามารถทบทวนยาจำนวน 3,443 รายการ หรือ 16,000 ทะเบียน โดยเป็นทะเบียนยาที่ไม่มีประสิทธิผล 40.4% , มีประสิทธิผลทุกข้อบ่งใช้ 12.2 % , มีประสิทธิผลอย่างน้อย 1 ข้อบ่งใช้ 47.4% หรือหากพิจารณาจาก 3,443 รายการ พบว่าเป็นยาที่ไม่มีประสิทธิผล 1051 รายการ (30.53%), มีประสิทธิผล 2,225 รายการ (64.62%), และ ต้องพิจารณาต่ออีก (Pending) 167 รายการ (4.85%)

พ.ศ.	การดำเนินงาน	ผลการดำเนินงาน
2527	เกิด Abbreviated New Drug Application (ANDA)	ยาสามัญที่ขึ้นทะเบียนต้องทำ Bioequivalence เทียบกับยาต้นแบบ
2535	มีกฎหมาย the Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) of 1992	ระบบการเงินสนับสนุนในการพิจารณาทะเบียนยา ทำให้เวลาของการได้รับทะเบียนยามีแนวโน้มเร็วขึ้น แต่ทั้งนี้ส่วนหนึ่งเป็นผลจากการปรับกระบวนการทำงานขององค์การอาหารและยา ที่ดำเนินการมาก่อนหน้านี้แล้ว

สาระสำคัญของการทบทวนทะเบียนตำรับยา DESI ในประเทศสหรัฐอเมริกา

การทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยที่จัดเป็นการดำเนินงานที่เป็นระบบชัดเจนคือ ในปี 2505 กฎหมาย Kefauver-Harris กำหนดให้ยาใหม่ทุกชนิดต้องได้รับการตรวจสอบ ทั้ง composition, quality, labeling, safety และเพิ่มเรื่อง effectiveness ก่อนได้รับทะเบียน จึงทำให้มีการดำเนินการ Efficacy Study Implementation Programme (DESI) เพื่อทบทวนทะเบียนตำรับยา (reexamination) ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศระหว่าง พ.ศ.2481-2505

- เริ่มสัญญา 17 มิ.ย.2509 ในสัญญาระบุว่าควรดำเนินการให้แล้วเสร็จใน 18 เดือน แต่จากการดำเนินงานจริงต้องขยายเวลาเป็น 3 ปี คือ ดำเนินการเสร็จเมื่อ 30 มิ.ย.2512
- ใช้เงินดำเนินการทั้งสิ้น US\$ 834,000 (ตามที่ระบุในสัญญา)

ขั้นตอนการดำเนินงานที่สำคัญของ DESI คือ

- มีการจัดตั้ง PAC (The Policy Advisory Committee) ซึ่งประกอบด้วย แพทย์จากสถาบันการศึกษาและแพทย์ผู้ปฏิบัติวิชาชีพ และผู้เชี่ยวชาญสาขาต่างๆ เช่น เกษตรวิทยา อุตสาหกรรม และสังคมวิทยาทางการแพทย์ (medical sociology) เพื่อวางนโยบาย สร้าง guidelines คัดเลือกผู้เชี่ยวชาญตามกลุ่มยา (ส่วนใหญ่ผู้เชี่ยวชาญเป็นแพทย์ สอดคล้องกับคุณสมบัติผู้เชี่ยวชาญที่ระบุไว้ในกฎหมาย.)

- มีการประชุมปรึกษาพิจารณาเพื่อให้ผู้เกี่ยวข้องแสดงความเห็นและปรับแก้ guidelines ก่อนเริ่มใช้จริง โดยมีคนจากทุกส่วนที่เกี่ยวข้อง คือ ภาครัฐ อุตสาหกรรมยา บุคลากรทางการแพทย์ และ สถาบันการศึกษาทางการแพทย์ เข้าร่วมให้ความเห็น เมื่อได้มีการปรับแก้ guidelines แล้วจึงทำการเผยแพร่ให้ผู้เกี่ยวข้องได้รับทราบต่อไป

- องค์กรที่ทำหน้าที่ทบทวน คือ สถาบันวิทยาศาสตร์แห่งชาติ (National Research Council, Division of Medical Science) โดยมีคณะทำงาน 30 ชุดๆละ 6 คน แบ่งทบทวนยาตามการออกฤทธิ์ต่อระบบอวัยวะและกลุ่มโรค รวมเป็นผู้เชี่ยวชาญ 200 คน ซึ่งส่วนใหญ่เป็นแพทย์ เจื่อนไขผู้เชี่ยวชาญที่ถูกกำหนดไว้ในกฎหมาย คือ **“ต้องผ่านการอบรมและมีประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับยา”** มีการจ้างแพทย์ 10 คน เป็นทีมเลขานุการของคณะทำงาน และจ้างเพิ่มอีก 1 คน แพทย์ทั้งหมดมาจากหน่วยที่ให้บริการทางการแพทย์ (Public Health Service) แต่ละทีมคณะทำงานได้ประเมินยาจำนวน 50-200 รายการ หรือในบางคณะทำงานประเมินยาถึง 300 รายการ ข้อมูลที่นำมาใช้ในการพิจารณาของคณะทำงานมาจาก 4 แหล่ง คือ

1. เอกสารสรุปจากบริษัทฯ โดยใช้เวลาบริษัทฯจัดเตรียมข้อมูล 2 เดือน แต่ดำเนินการจริงใช้เวลาประมาณ 11 เดือน
2. หลักฐานเพิ่มเติมที่ขอจากบริษัทฯ
3. เอกสารขององค์การอาหารและยา
4. หลักฐานทางวิชาการที่ค้นคว้าโดยคณะทำงาน และผู้เชี่ยวชาญภายนอก

เอกสารที่ใช้เป็นข้อมูลพิจารณา เช่น package insert, promotional labeling, promotional materialได้แก่ แผ่นพับ เอกสารส่งทางไปรษณีย์ การโฆษณาในวารสารต่างๆ บริษัทฯสามารถส่งเอกสารที่ไม่มีการตีพิมพ์อันแสดงผลของยาตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ได้อีกด้วย

คณะทำงานแต่ละชุดส่งสรุปผลการทบทวนพร้อมความเห็นให้กับ PAC เพื่อสรุปเป็นรายงานเสนอต่อ องค์การอาหารและยาต่อไป มีการพิมพ์ผลการศึกษาใน Federal Register และ รายงานการทบทวนเก็บอยู่ที่ Offices of the DES และที่ Division of Medical Sciences (ความหนาของเอกสารทั้งหมด ประมาณ 3.5 ฟุต)

ผลการดำเนินงาน DESI

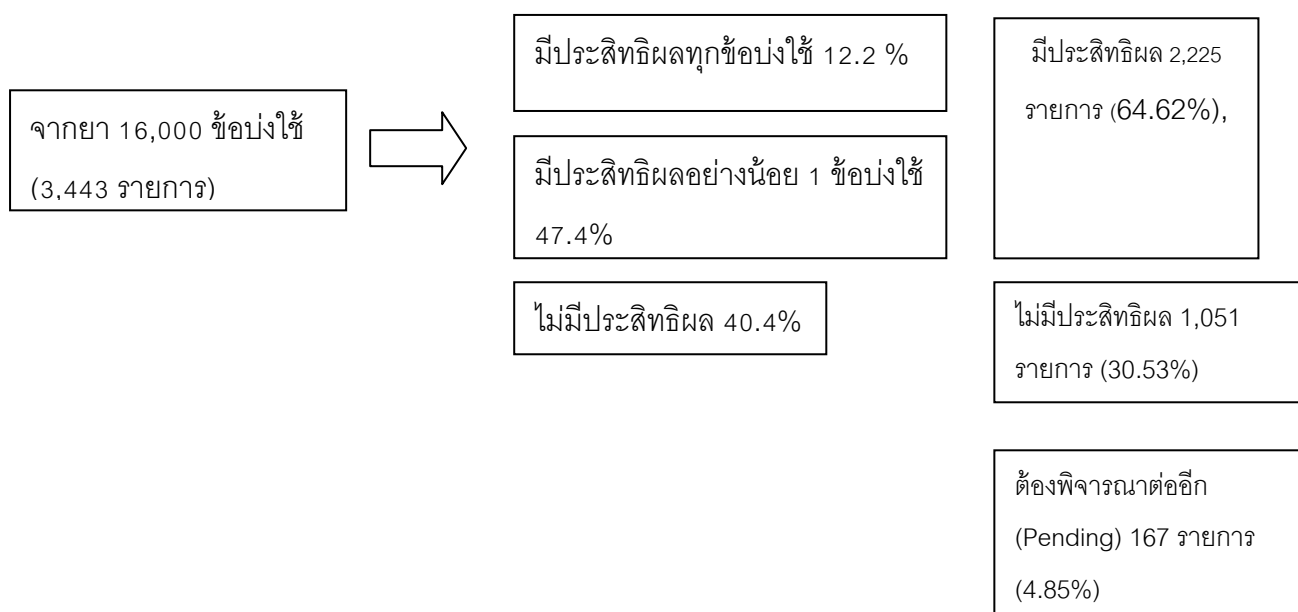
- มีบริษัทฯยื่นเอกสารเพื่อขอทบทวนทั้งสิ้น 237 บริษัท เป็นสูตรยาจำนวน 2,824 ตำรับ (Preparation) ต่อมาเป็น 4000 สูตรตำรับ (Formulation) ส่วนใหญ่เป็นยาที่จ่ายโดยใบสั่งยาอีก 15 % เป็นยา OTC สองในสามเป็นยาเดี่ยว 20% ที่เป็นยาสูตรผสมของยา 2 ชนิด และที่เหลือเป็นยาสูตรผสมที่มีตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป มียาสูตรเดียวกันที่ผลิตโดยต่างบริษัท เช่น ยา antibiotics antihistamine antihypertensive ตัวอย่าง เช่น ยา reserpine มีถึง 140 ตำรับที่ยื่นขอทบทวน โดยเป็นยาที่จำหน่ายมาแล้ว 5-30 ปี

- แต่ละคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญใช้เวลาประเมินรอบแรกนาน 10 สัปดาห์ เพื่อพิจารณาข้อมูลเบื้องต้นที่ส่งมาจากบริษัทฯ พบว่า 58% ของยาที่ทบทวนเป็นยาที่มี indication หลายอย่างถูกประเมินไม่ผ่าน 25% ถูกประเมินโดยคณะทำงาน 2 ชุด 17% ของยาถูกประเมินโดยคณะทำงาน ตั้งแต่ 3 ชุด ขึ้นไป มียากลุ่ม corticosteroid บางชนิดที่ถูกประเมินโดยคณะทำงานถึง 15 ชุด

● จำนวนรายการยาที่ทบทวน

รายงานการทบทวนยาได้เริ่มเสนอต่อ องค์การอาหารและยา ในปี 2511 และมีความะยะเวลาดำเนินการยาวนานมาก ผลการทบทวนตำรับยาระหว่าง พ.ศ. 2509-2527 พบว่าสามารถทบทวนยาได้จำนวน 3,443 รายการ หรือ 16,000 ทะเบียน โดยเป็นยาที่ไม่มีประสิทธิผล 40.4% เป็นยาที่มีประสิทธิผลทุกข้อบ่งใช้ 12.2 % เป็นยาที่มีประสิทธิผลอย่างน้อย 1 ข้อบ่งใช้ 47.4% หากพิจารณาจาก 3,443 รายการ พบว่าเป็นยาที่ไม่มีประสิทธิผล 1,051 รายการ (30.53%) มีประสิทธิผล 2,225 รายการ (64.62%) และ ต้องมีการพิจารณาต่ออีก (Pending) 167 รายการ (4.85%) สรุปได้ดังภาพที่ 1 และตารางที่ 2

ภาพที่ 1 ผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศสหรัฐอเมริการะหว่าง พ.ศ.2509-2527



ปัญหาอุปสรรคในการทบทวน

- ในการทบทวนพบปัญหาอุปสรรคส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับการบริหารจัดการและข้อจำกัดของกฎหมาย (administrative and legal constraints) ได้แก่ การจัดระดับการมีประสิทธิภาพของยาตามที่กฎหมายระบุ “substantial evidence of effectiveness” และ ประเด็น “ความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และผลการรักษาเทียบกับยาต้นแบบ” ของยาสามัญ

การจัดลำดับการมีประสิทธิภาพของยาตามที่กฎหมายระบุ “substantial evidence of effectiveness” ในระยะแรกมีการกำหนดเกณฑ์ที่จะใช้ประเมิน effectiveness ไว้เป็น 4 ระดับ คือ

1. Effective
2. Probably effective
3. Possible effective
4. Ineffective

ต่อมาเมื่อดำเนินการทบทวนรายการยาไปสักระยะพบปัญหาในเรื่องของการจัดลำดับการมีประสิทธิภาพทำให้มีการเพิ่มเกณฑ์ อีก 2 เกณฑ์ คือ

1. Effective, but...(ระบุเหตุผล).....
2. Ineffective as a fixed combination

“ความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และผลการรักษาเทียบกับยาต้นแบบ” ของยาสามัญ พบว่าหลักฐานส่วนใหญ่ขาด “Well-controlled investigation.. by experts qualified by scientific training and experience to evaluate the effectiveness of the drug involved” ตามที่ระบุไว้ในกฎหมาย และมีบางรายการที่แม้ไม่มีหลักฐานตามที่กำหนดนี้แต่พบว่าในความเป็นจริงมีการใช้ทั่วไปโดยแพทย์ กรณีนี้จะจัดเป็น Probably effective หรือ Possible effective ในการประเมินรอบแรก พบว่ามียาเพียง 12% ที่มีประสิทธิภาพตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนไว้ ที่เหลือได้เปิดโอกาสให้บริษัทยาเสนอข้อมูลเพิ่มเติม โดยใช้เวลา 1 เดือนสำหรับยาที่ถูกประเมินว่า “ineffective” เวลา 6 เดือนสำหรับยาที่ถูกประเมินว่า “possibly effective” และ 12 เดือนสำหรับยาที่ถูกประเมินว่า “probably effective”

ตารางที่ 2 ผลการดำเนินการ DESI (ถึงเดือนมกราคม 2527)

ระดับประสิทธิผล	ประเมินรอบแรก	ร้อยละ	ประเมินสุดท้าย ไม่มี efficacy	ประเมินสุดท้าย มี efficacy	ร้อยละของผล ที่เปลี่ยนไป	ยังสรุปไม่ได้
Ineffective	524	15.3	470	16	3.0	38
Possibly effective	666	19.3	456	119	17.9	91
Probably effective	201	5.8	115	79	39.9	7
Effective for all indication	419	12.2	0	419		0
Effective for more than one indication	1,633	47.4	10	1,592	97.5	31
รวมทั้งหมด	3,443	100	1,051 (30.53%)	2,225 (64.62%)		167 (4.85%)

การทบทวนทะเบียนตำรับยา OTC ในประเทศสหรัฐอเมริกา

การทบทวนทะเบียนตำรับยา OTC เกิดภายหลังจากการทำ DESI โดยนำประสบการณ์ที่ได้จากการทำ DESI มาใช้ปรับปรุงวิธีการทำงานทบทวนยา OTC มีการดำเนินงานทบทวนยา OTC เป็น 3 ระยะ โดยผลของการดำเนินการแต่ละระยะได้มีการนำเสนอใน Federal Register ซึ่งสรุปการดำเนินการได้ดังนี้

ในระยะที่หนึ่ง คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ (ส่วนใหญ่จากภายนอก เจ้าหน้าที่ภายในเป็นผู้ประสานงาน) จำนวน 17 ชุด จะประเมินยาตามกลุ่มยา โดยการทบทวนเอกสาร ข้อมูลต่างๆ และการศึกษาที่มีอยู่ โดยประเมินว่ายาเป็น “Generally recognized as safe and effective; GRASE” หรือไม่ แบ่งยา OTC เป็น 27 กลุ่ม ซึ่งตีพิมพ์ Monograph ของยาตามข้อเสนอแนะของผู้เชี่ยวชาญ เพื่อให้บริษัทยาพิจารณาและให้ข้อเสนอแนะกลับมา แล้วจึงพิมพ์ Final Monograph

คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแต่ละชุด ประกอบด้วย ประชาชนที่ถูกเลือกมา 1 คน ผู้แทนอุตสาหกรรมยาที่ถูกเลือกมา 1 คน ผู้เชี่ยวชาญด้านวิทยาศาสตร์ที่ได้รับการเสนอชื่อ 7 คน โดยใน 7 คนนี้ ประกอบด้วย แพทย์ นักเภสัชวิทยา นักพิษวิทยา อาจารย์แพทย์ที่ยังทำเวชปฏิบัติซึ่งเป็นแพทย์เฉพาะทางตามกลุ่มยา รวมผู้เชี่ยวชาญทั้งหมด 185 คน และยังมีผู้เชี่ยวชาญที่เป็นผู้ช่วยอีก 74 คน ทุกคนได้รับการจ้างเป็นพิเศษจากภาครัฐ

แบ่งกลุ่มยา OTC เป็น 3 กลุ่ม คือ

Category I: generally recognised as safe and effective (GRASE) for the claimed therapeutic indication: ปลอดภัยและมีประสิทธิผล

Category II: not generally recognised as safe and effective (NRASE) or having

unacceptable indications: ไม่ปลอดภัยและไม่มีประสิทธิผล หรือ ขอบ่งใช้ไม่เป็นที่
ยอมรับ

Category III: insufficient data available to permit final classification; ข้อมูลไม่เพียงพอ

ระยะเวลาดำเนินการทบทวนนานถึง 10 ปี (ซึ่งองค์การอาหารและยาขาดประมาณปริมาณงาน
ผลิตออกไป) มีการทบทวนยา OTC จำนวน 722 ตัวยา จากประมาณการผลิตภัณฑ์ OTC ที่มีอยู่ 300,000
ผลิตภัณฑ์ ที่มีตัวยาออกฤทธิ์ 1,454 ชนิด ผู้เชี่ยวชาญทบทวนข้อมูลไปมากกว่า 14,000 ชุด และข้อมูล
ทางวิทยาศาสตร์อื่นๆอีกจำนวนมากที่ส่งมาจากผู้ผลิต ผู้บริโภค เกษตรกร และองค์กรที่สนใจอื่นๆ ในที่สุด
แล้วผู้เชี่ยวชาญต้องใช้เวลาดำเนินการ มากกว่า 1,050 วัน (ตามปฏิทิน) และต้องขยายเวลาการทำงาน
ออกไปอีกโดยเฉลี่ยเป็นคนละ 4.5 ปี

ผลการดำเนินการรอบแรก ผู้เชี่ยวชาญส่งรายงานจำนวน 58 ฉบับต่อองค์การอาหารและ
ยา ซึ่งมี Monograph ของยาที่เสนอแนะจากผู้เชี่ยวชาญ และมีสรุปข้อเสนอแนะจากผู้เชี่ยวชาญ
ด้วย

ระหว่างที่ดำเนินการทบทวนทะเบียนยา OTC นั้น ผู้ผลิตได้ร่วมมือดำเนินการปรับปรุงสูตร
ตำรับและฉลากยาตามข้อเสนอแนะของผู้เชี่ยวชาญ เป็นผลให้เกิดประโยชน์ต่อประชาชนและ
สาธารณะได้ในทันทีก่อนที่จะประกาศบังคับทางกฎหมายซึ่งปกติหลังการประกาศกฎหมายผู้ผลิต
ยาจะต้องใช้เวลาดำเนินการปรับปรุงดังกล่าวอีกระยะหนึ่งก่อน

ระยะที่สอง ของการทบทวนทะเบียนยา OTC

องค์การอาหารและยานำข้อเสนอแนะจากผู้เชี่ยวชาญ ข้อคิดเห็นจากสาธารณะ และ
ข้อมูลที่ได้รับใหม่ ตีพิมพ์แนวโน้มข้อสรุป ที่จะมีผลบังคับใช้ในอนาคต (tentative final
monograph) สู่สาธารณะ โดยให้เวลาในการรับข้อมูลเพิ่มเติมหรือรับข้อเสนอแนะเพิ่มจาก
สาธารณะ

มีการทำประชาพิจารณ์ (Oral administrative hearing) เพื่อรับฟังข้อเสนอแนะจาก
สาธารณะด้วย

ระยะที่สาม ของการทบทวนทะเบียนยา OTC

องค์การอาหารและยาสรุปเป็น Final Monograph มีการกำหนดสารห้ามใช้ ขอบ่งใช้ที่
กฎหมายห้ามระบุไว้ในฉลาก โดยให้ระยะเวลา 1 ปี หลังจากตีพิมพ์ใน Federal Register ในการ
ถือปฏิบัติตามกฎหมาย

ข้อดีที่พบจากการทบทวนยา OTC โดยมีผู้เชี่ยวชาญจากบริษัทยาและประชาชน คือ ทำให้
เกิดความร่วมมือและการประสานงานจากบริษัทยา สามารถพบปัญหาตั้งแต่ในระยะแรก และ

ลดข้อขัดแย้งได้ และมีการเปิดเผยตนเองของกรรมการในเรื่องของ Conflict of interest ซึ่งต่างจากการดำเนินงาน DESI

หลังจากการทบทวนทะเบียนยาที่มีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นหลายประการ เช่น

- **เกิดระบบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์**

ในปี 2505 (ค.ศ. 1962) องค์การอาหารและยาได้กำหนดข้อบังคับเพิ่มเติม คือ มีการกำหนดให้บริษัทผู้ผลิตยาจะต้องรายงานอาการไม่พึงประสงค์ต่อองค์การอาหารและยา ภายหลังจากการไม่อนุญาตให้จำหน่ายยา Thalidomide ซึ่งเป็นยาที่ได้รับอนุญาตให้จำหน่ายในประเทศยุโรป และต่อมาพบว่ายานี้ทำให้เกิดความพิการ (phocomelia) ในเด็กที่เกิดมาจากการรับประทานยานี้ในระหว่างการตั้งครรภ์ (Marks, 2008) ระบบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องมาจนถึงปัจจุบัน

- **เกิดระบบการขึ้นทะเบียนยาสามัญ**

ในปี 2527 มีการออกกฎหมาย (the Hatch-Waxman Act; or the Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act) เกิด Abbreviated New Drug Application (ANDA) ซึ่งเป็นมาตรการขึ้นทะเบียนยาสามัญ (generic drug) ที่ต้องแสดงคุณสมบัติว่ายานี้มีความปลอดภัย มีประสิทธิผล และเป็นทางเลือกที่มีราคาถูกกว่ายาต้นแบบ (Innovator drug) ที่มีทะเบียนอยู่แล้ว เงื่อนไขที่สำคัญของยาสามัญที่จะขึ้นทะเบียน คือ เนื่องจากบริษัทยาเหล่านี้ไม่ต้องทำ clinical Trial จึงต้องทำการศึกษา Bioequivalence ในคนสุขภาพดี 24-36 คน เพื่อพิสูจน์ให้ได้ว่ายาสาสามัญใหม่นี้มีประสิทธิผลเหมือนยาต้นแบบโดยข้อมูลยาทั้งหมดจะอยู่ใน Orange Book (FDA's Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations)

- **เกิด Advisory Committee** ในระยะต่อมาของการดำเนินการเกี่ยวกับการขึ้นทะเบียนตำรับยา

ระบบการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาในปัจจุบัน

ในระบบยาปัจจุบัน ผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับอนุญาตให้วางจำหน่ายในตลาดได้นั้น ยาจะต้องผ่านการศึกษาก่อนการศึกษาทางคลินิก (Pre-clinical study) และการศึกษาทางคลินิก 3 ระยะ คือ ระยะที่ 1 ถึง ระยะที่ 3 (Phase 1-3) ซึ่งมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการศึกษาในแต่ละระยะต่างกัน ระยะที่ 1 ทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างจำนวนไม่เกิน 100 คน ระยะที่ 2 ทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 100-500 คน และ ระยะที่ 3 ทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 500-3,000 คน เมื่อผ่านการศึกษาทั้ง 3 ระยะแล้วพบว่ายามีความปลอดภัยเพียงพอ ก็จะ

ได้รับทะเบียนและอนุญาตให้วางจำหน่ายในท้องตลาดได้ และต้องทำการติดตามการใช้ยาหลังยาออกวางจำหน่าย (Strom, 2006)

ในการอนุญาตให้วางจำหน่ายผลิตภัณฑ์สุขภาพ และยานั้น องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาไม่ได้ทำการพิสูจน์หรือทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์นั้นๆ ด้วยตนเอง แต่จะทำการพิจารณา และทบทวนจากรายงานผลการศึกษาทางห้องปฏิบัติการ ผลการทดลองทางคลินิกทั้งในสัตว์ทดลองและมนุษย์ ที่บริษัทยาขึ้นเสนอเข้ามาให้พิจารณา ประกอบกับข้อจำกัดของการศึกษาเชิงทดลองทางคลินิก (Clinical controlled trial) ที่ใช้ในการประเมินประสิทธิภาพ และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาก่อนวางจำหน่าย ได้แก่ ข้อจำกัดในการนำยานั้นไปทดลองใช้กับกลุ่มประชากรเฉพาะกลุ่ม จำนวนคนน้อย และใช้เวลาในการประเมินผลสั้นๆ ดังนั้นองค์การอาหารและยาจึงต้องเฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้ภายหลังผลิตภัณฑ์สุขภาพวางจำหน่ายในตลาด เพื่อที่จะได้ดำเนินการให้ผลิตภัณฑ์สุขภาพและยานั้นมีความปลอดภัยต่อผู้บริโภคได้อย่างทันทั่วทั้งที่หากมีปัญหากเกิดขึ้น (Marks, 2008)

การเฝ้าระวังติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพหลังวางจำหน่ายในตลาด (Postmarketing Monitoring for Safety)

ในแต่ละปีมีรายงานผู้เสียชีวิตจากความผิดพลาดทางยา (medical errors) ไม่ต่ำกว่า 700 ราย มีผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลประมาณร้อยละ 5-25 ที่เป็นผลมาจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และผลิตภัณฑ์สุขภาพ และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในบางรายสามารถป้องกันและหลีกเลี่ยงได้หากมีการติดตามการใช้ยาอย่างระมัดระวัง (US FDA, 2008)

การประเมินความปลอดภัยหลังยาวางจำหน่ายในท้องตลาด โดยปกติจะทำการประเมินจากการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ (Spontaneous case reports) ข้อมูลจากเวชระเบียนคนไข้ ข้อมูลจากฐานข้อมูลทางคอมพิวเตอร์ และ จากการศึกษาวิจัย (Strom, 2006) ต่อมาได้พัฒนาเป็นระบบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยใช้ระบบคอมพิวเตอร์เข้ามาช่วยในการดำเนินการ

ระบบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ที่นำมาใช้ในการสนับสนุนการติดตามเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาหลังออกวางตลาด องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาใช้ระบบ Adverse Event Reporting System, AERS ในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ใหม่ และติดตามความผิดพลาดจากการใช้ยาซึ่งอาจเกิดขึ้นได้หลังจากยาได้รับอนุญาตให้วางจำหน่ายในตลาด (US FDA, 2008)

องค์การอาหารและยาไม่ได้มีข้อบังคับสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ในการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ดังนั้นการรายงานอาการไม่พึงประสงค์โดยบุคลากรทาง

การแพทย์สำหรับผลิตภัณฑ์ยา ยกเว้นวัคซีนจึงเป็นไปด้วยความสมัครใจ การรายงานอาการไม่พึงประสงค์และความผิดพลาดจากการใช้ยาโดยบุคลากรทางการแพทย์ เช่น แพทย์ เภสัชกร และพยาบาล และจากผู้ป่วยโรค เช่น ผู้ป่วย ครอบครัวผู้ป่วย และนักกฎหมาย สามารถรายงานโดยตรงไปยังสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หรือบุคลากรทางการแพทย์และผู้บริโภคอาจทำการรายงานไปยังบริษัทผู้ผลิตยา บริษัทยาดังกล่าวจะต้องส่งต่อข้อมูลให้องค์กรอาหารและยาตามข้อบังคับทางกฎหมาย (Marks, 2008; US FDA, 2008)

องค์การอาหารและยาได้จัดตั้ง MedWatch programs ขึ้นมาโดยมีวัตถุประสงค์ คือ ให้ความรู้ทั้งบุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วยให้เห็นความสำคัญในการรายงานอาการไม่พึงประสงค์และกระตุ้นให้มีการรายงานอาการไม่พึงประสงค์เข้ามาในองค์การอาหารและยา ผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่ที่มีรายงานเข้ามา ได้แก่ ยา ผลิตภัณฑ์ชีวภาพ เครื่องมือแพทย์ เครื่องสำอาง และผลิตภัณฑ์ที่ให้สารอาหารพิเศษ เช่น ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร และ อาหารทางการแพทย์ เป็นต้น สามารถรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นผ่าน MedWatch ได้โดยตรง และสำหรับวัคซีน หากพบอาการไม่พึงประสงค์จะมีระบบในการรายงานเฉพาะ ได้แก่ VAERS, the Vaccine Adverse Event Reporting System (Marks, 2008)

นับตั้งแต่ปี 2541 (ค.ศ. 1998) การรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพสามารถรายงานผ่านทาง MedWatch website, www.fda.gov/medwatch ได้นอกเหนือจากการรายงานผ่านทางไปรษณีย์ โทรสาร หรือ ทางโทรศัพท์

การนำข้อมูลที่ได้จากระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยมาใช้ในระบบทะเบียนตำรับยา

เมื่อมีการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และความผิดพลาดจากการใช้ยาเข้ามาใน AERS ผู้มีหน้าที่ในการประเมิน และติดตามความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ ได้แก่ clinical reviewers ใน the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) และ the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) และหากมีอาการไม่พึงประสงค์ใดที่ควรเฝ้าติดตามเพิ่มเติม อาจมีการประเมินต่อโดยการศึกษาระบาดวิทยา และองค์การอาหารและยาอาจดำเนินการตามกฎหมายเพื่อให้ผลิตภัณฑ์ยานั้นมีความปลอดภัยยิ่งขึ้น และเป็นการคุ้มครองผู้บริโภค เช่น ให้ปรับข้อมูลบนฉลากยาให้ทันสมัย ถูกต้อง จำกัดการใช้ยา สื่อสารข้อมูลความปลอดภัยต่อสาธารณชน และท้ายที่สุดอาจมีการให้ถอนยานั้นออกจากกรวางจำหน่ายในตลาด

Depakote เป็นตัวอย่างยาที่ถึงแม้จะมีการใช้มานานแล้วประมาณ 20 ปี แต่ในปี 2543 (ค.ศ. 2000) พบข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รายงานด้วยความสมัครใจโดยบุคลากรทางการแพทย์จำนวนหลายครั้งว่ายา Depakote ทำให้เกิดภาวะ Pancreatitis ได้ เมื่อใช้ในการรักษา

โรคไมเกรน ภาวะเครียด และอาการชัก องค์การอาหารและยาจึงได้เพิ่มข้อมูลความปลอดภัยของยานี้ต่อผู้บริโภค ช่วยทำให้ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยามากขึ้น (Marks, 2008)

แนวทางในการแก้ไขสถานการณ์ในการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาในปัจจุบันสามารถสรุปได้ 3 ส่วนคือ (Strom, 2006)

1. สร้างเงื่อนไขเพิ่มเติมก่อนอนุญาตทะเบียนยาให้วางจำหน่ายในตลาด โดยเพิ่มระยะที่เรียกว่า “conditional drug approval” ก่อนที่จะเข้าสู่ช่วง “full drug approval” ซึ่งระบบที่ใช้อยู่ในปัจจุบันยังไม่มี โดยระยะเวลาการอนุญาตให้วางจำหน่ายยาในตลาดแบบมีเงื่อนไขนี้ไม่ควรอนุญาตให้มีการโฆษณาขายโดยตรงต่อผู้บริโภค และฉลากยาควรเขียนให้ชัดเจนว่า “ยาได้รับการอนุญาตให้วางจำหน่ายแบบมีเงื่อนไข” และยาที่วางจำหน่ายในระยะ “conditional drug approval” จะถูกปรับให้อยู่ในระยะ “full drug approval” ได้เมื่อ 1) มีการศึกษาความปลอดภัยในผู้สูงอายุจำนวนมากว่า 300,000 คน เพื่อค้นหาอาการไม่พึงประสงค์ที่มักจะเกิดได้น้อยจากการใช้ยา (rare adverse effects) และ 2) ข้อเสนอทุกประเด็นในเรื่องความปลอดภัยในระยะก่อนวางจำหน่ายตลาดมีคำตอบทุกประเด็น
2. องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาควรเพิ่มมาตรการในการกำกับดูแลการศึกษาวิจัยหลังยาออกวางตลาด (post-marketing studies) และมีมาตรการบังคับให้บริษัทยาทำการเปลี่ยนแปลงฉลากในกรณีที่มีความจำเป็นต้องแก้ไข
3. ควรมีการจัดตั้งองค์กรอิสระ (non-governmental organization) เพื่อดำเนินกิจกรรมที่ไม่เกี่ยวข้องกับการบังคับทางกฎหมาย เช่น ความพยายามในการเปลี่ยนแปลงการจ่ายยาของแพทย์ การตรวจสอบภายหลังจากมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และพัฒนาวิธีการศึกษาทางระบาดวิทยา เป็นต้น

ตัวอย่างการทบทวนทะเบียนยา และถอนรายการยาในระยะหลัง

ในช่วง ปี 2540-41 (ค.ศ. 1997 – 1998) องค์การอาหารและยา (Friedman & et al., 1999) ได้ทำการทบทวนทะเบียนยา และถอนรายการยาจำนวน 5 รายการ ออกจากท้องตลาดเนื่องจากพบอาการไม่พึงประสงค์ โดยมีรายละเอียดดังนี้

1. การถอนทะเบียนตำรับยา Fenfluramine และ Dexfenfluramine

ในเดือนกันยายน ปี 2541 (ค.ศ. 1997) บริษัท Wyeth-Ayerst Laboratories, St Davids, Pa และ Interneuron Pharmaceuticals, Lexington, Mass ได้ถอนยาลดความอ้วน 2 ชนิด คือ Fenfluramine (Pondimin) และ Dexfenfluramine (Redux) ออกจากท้องตลาด สาเหตุเนื่องมาจากมีรายงานการเกิดโรคลิ้นหัวใจผิดปกติ (cardiac valvular disease) ในคนที่ใช้ยากลุ่มนี้

ยา Fenfluramine ได้รับการอนุญาตให้ออกวางจำหน่ายได้ตั้งแต่ปี 2516 (ค.ศ. 1973) แต่ไม่เป็นที่นิยมใช้กันมากนัก จนกระทั่งในช่วงต้นปี 2533 (ค.ศ. 1990) บริษัทฯ ได้ผลิตยาชนิดเม็ดสูตรผสมระหว่าง Fenfluramine และ Phentermine ซึ่งรู้จักกันในนาม fen-phen และนำมาใช้เป็นยาลดความอ้วนกันอย่างแพร่หลาย และก่อนที่จะพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Fenfluramine องค์การอาหารและยาได้อนุมัติให้ยา Dexfenfluramine ออกวางจำหน่ายในท้องตลาดได้

ในเดือนกรกฎาคม 2541 (ค.ศ. 1997) นักวิจัยใน Mayo Clinic ได้รายงานการเกิดอาการผิดปกติของลิ้นหัวใจจากผู้ป่วยที่รับประทานยา Fen-phen จำนวน 24 ราย ซึ่งก็ยังไม่ยืนยันแน่ชัดว่าสาเหตุการเกิดนั้นเกิดมาจากการรับประทานยา Fen-phen ดังนั้นองค์การอาหารและยาจึงได้ทำการศึกษาทางระบาดวิทยาขึ้น เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะลิ้นหัวใจผิดปกติกับการรับประทานยา Fenfluramine หรือ Dexfenfluramine เดี่ยวๆ รวมถึงยาสูตรผสมกับ Phentermine ผลการศึกษาพบว่ายา Fenfluramine และ Dexfenfluramine มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะลิ้นหัวใจผิดปกติ ถึงแม้ว่ากลไกการเกิดโรคจะยังไม่สามารถอธิบายได้อย่างแน่ชัด ซึ่งในที่สุดก็มีการถอนยาลดความอ้วนสองชนิดนี้ออกจากท้องตลาดในประเทศสหรัฐอเมริกา

2. การถอนทะเบียนตำรับยา Terfenadine

ยา Terfenadine (Seldane) ผลิตโดยบริษัท Hoechst Marion Roussel ได้รับการอนุมัติให้จำหน่ายในตลาดยาตั้งแต่ปี 2528 (ค.ศ. 1985) เป็นยาในกลุ่ม antihistamine ที่สามารถเปลี่ยนเป็น active metabolite fexofenadine ได้อย่างรวดเร็ว เป็นยาที่ถือว่าปลอดภัยเมื่อมีการใช้เพียงชนิดเดียว ในช่วงแรกของการออกวางจำหน่ายยานี้ยังไม่ทราบว่ายาดังกล่าวมีอันตรกิริยากับยากลุ่มใดบ้าง อย่างไรก็ตามภายหลังพบว่าเมื่อใช้ยา Terfenadine ร่วมกับยากลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครม p450 เช่น ยา Erythromycin และ Ketoconazole พบว่ามีความสัมพันธ์ต่อการเกิด fatal cardiac arrhythmias

ต่อมา บริษัท Hoechst ได้พัฒนายาตัวใหม่คือ fexofenadine (Allegra) ซึ่งเป็น active metabolite ของ Terfenadine และพบว่ามีความปลอดภัยเมื่อใช้ร่วมกับยาตัวอื่น ดังนั้นองค์การ

อาหารและยาจึงเสนอให้บริษัท Hoechst ถอนยา Terfenadine ออกจากท้องตลาดเนื่องจากมียาที่มีประสิทธิภาพเท่ากัน และมีความปลอดภัยมากกว่ามาทดแทน ซึ่งบริษัทยาได้ทำการถอนยา Terfenadine ออกจากตลาดยาในที่สุด

3. การถอนทะเบียนยา Mibefradil

ยา Mibefradil (Posicor®) เป็นยาในกลุ่ม Calcium-channel blocker ผลิตโดยบริษัท Hoffman LaRoche Laboratories, Nutley, NJ ได้รับอนุญาตให้วางจำหน่ายในตลาดยาโดยมีข้อบ่งใช้เพื่อรักษาโรคความดันโลหิตสูง และโรคหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง ยา Mibefradil เมื่อใช้เดี่ยวๆ จะไม่ก่อให้เกิดพิษ แต่เมื่อใช้ร่วมกับยาอื่นจะเกิดอันตรกิริยาที่ร้ายแรง ในเดือนธันวาคม ปี 2540 (ค.ศ. 1997) องค์การอาหารและยาจึงได้ให้บริษัทยาเพิ่มเติมรายละเอียดในฉลากยา ประกาศเตือนไปยังสาธารณสุข และบริษัทยาได้ส่งจดหมายแจ้งไปยังบุคลากรทางการแพทย์

ปี 2541 (ค.ศ. 1998) มีรายงานการศึกษาอย่างไม่เป็นทางการที่พบว่าประสิทธิภาพของยา Mibefradil ไม่ต่างไปจากยาหลอก และประสิทธิภาพในการรักษาก็ไม่ได้ดีกว่ายาอื่นๆ ประกอบกับพบว่ายา Mibefradil เกิดอันตรกิริยากับยาอื่นๆ ถึง 26 ชนิด ดังนั้นทางองค์การอาหารและยาจึงได้พิจารณาและถอนยาชนิดนี้ออกจากตลาดยา

4. การถอนทะเบียนตำรับยา Bromfenac Sodium

ในเดือนมิถุนายน 2541 (ค.ศ. 1998) บริษัท Wyeth-Ayerst Laboratories ได้ถอนยา Bromfenac sodium (Duract) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม NSAIDs ออกจากตลาดยา ยาดังกล่าวได้รับการอนุญาตให้จำหน่ายได้ในเดือนกรกฎาคม 2540 (ค.ศ. 1997) สาเหตุที่ยาถูกถอนออกจากตลาดยาเนื่องมาจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้รับรายงานว่ายานี้ bromfenac sodium ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงต่อตับในผู้ป่วยถึง 20 ราย ผู้ป่วย 4 รายต้องเสียชีวิตจาก liver failure และ 8 รายต้องทำการปลูกถ่ายตับ

ก่อนหน้านี้ในการศึกษาทางคลินิกก่อนยาวางจำหน่ายในตลาดยา ไม่พบว่ายานี้ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับถึงแม้ว่ายานี้จะถูกสั่งใช้เป็นระยะเวลานาน 6 หรือ 12 เดือนในผู้ป่วย osteoarthritis และ rheumatoid arthritis แต่ในรายงานวิจัยพบว่ายา Bromfenac ทำให้ระดับ hepatic transaminases สูงขึ้นในผู้ป่วยบางรายภายหลังจากใช้ยามานานกว่า 35 วัน ดังนั้น องค์การอาหารและยาจึงให้บริษัทยาระบุในฉลากว่ายานี้ใช้ระงับอาการปวดในระยะสั้น แจ้งคำเตือนว่ายานี้ทำให้เกิดพิษต่อตับได้ และผู้ที่ใช้นี้ต้องติดตามการทำงานของเอนไซม์ตับเมื่อใช้นานกว่า 4 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามเมื่อทำการศึกษาถึงประสิทธิผลของยา ก็พบว่ายาไม่ได้มีประสิทธิผลเหนือกว่ายาอื่นๆ บริษัทยาจึงได้ตัดสินใจถอนยาดังกล่าวออกจากตลาดยา

ประเด็นที่น่าสนใจของการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศสหรัฐอเมริกา

- การทำ DESI มีกระบวนการทำงานที่ชัดเจนซึ่งเป็นผลจากการมี**นโยบายที่ชัดเจน** โดยใช้**กฎหมาย**เป็นกลไกในการขับเคลื่อนที่สำคัญ ทำให้เกิดโครงสร้างการทำงาน มีคู่มือแนวทางปฏิบัติชัดเจน มีการสื่อสารข้อมูลไปยังผู้เกี่ยวข้องอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ระยะเริ่มแรก (มีการทำประชาพิจารณ์คู่มือแนวทางปฏิบัติกับผู้เกี่ยวข้อง) ไปจนถึงสิ้นสุดโครงการ
- ให้ความสำคัญกับการเลือก**ทีมงาน** และ**แนวทางการประเมิน**ก่อนลงมือดำเนินการจริง และขณะทำงานจะมีการแก้ปัญหาร่วมกันระหว่างตัวแทนองค์การอาหารและยาและทีมงาน ทบทวนเป็นระยะๆ
- จากประเด็นเกี่ยวกับการ**จัดระดับความมีประสิทธิภาพของยา**และ ประเด็น “ความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และผลการรักษาเทียบกับยาต้นแบบ” ของยาสามัญ ซึ่งนำมาสู่กระบวนการปรับเปลี่ยนในกระบวนการทำงานขององค์การอาหารและยาและอุตสาหกรรมยาในระยะต่อมา
- การทบทวนทะเบียนยา OTC ใช้กระบวนการที่ต่างไปจาก DESI ได้แก่ การตั้งคณะทำงาน โดยองค์การอาหารและยา และใช้ผู้แทนจากบริษัทยา และผู้บริโภค **การทบทวนโดยพิจารณาที่ ด้วยยาสำคัญมีใช้ทะเบียนตำรับ** ยา grandfather drug คือยาที่มีก่อนปี 2481 มิได้นำมาพิจารณาทบทวนด้วย มีการเปิดเผยตนเองของกรรมการในเรื่องของ Conflict of interest ซึ่งต่างจากการดำเนินงาน DESI มีการสื่อสารกันระหว่าง เจ้าหน้าที่องค์การอาหารและยาและบริษัทยาระหว่างขั้นตอนการทบทวน
- ต่อมาเกิดการปรับเปลี่ยนหลายประการใน**ระบบการขึ้นทะเบียนยา**ของประเทศสหรัฐอเมริกา มีการทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่มีมาตรฐานมากขึ้น มีการสื่อสารข้อมูลระหว่างผู้เกี่ยวข้อง มีระบบการติดตามความปลอดภัย
- บทบาทภาคประชาชน ภาคอุตสาหกรรม และวิชาชีพด้านสาธารณสุข **มีส่วนร่วม**ในการดำเนินการ

ปัจจัยที่ทำให้สำเร็จ ที่นำไปสู่การปฏิบัติได้

1. มีนโยบายที่ชัดเจน โดยใช้กฎหมายเป็นกลไกในการขับเคลื่อนที่สำคัญ
2. การที่ภาคประชาชนมีส่วนรับรู้มาโดยตลอดทำให้เข้ามาเป็นตัวกระตุ้นให้สำเร็จได้ในตอนท้ายของการดำเนินการ (DESI)
3. งบประมาณและกำลังคนมีสนับสนุนเพียงพอ

4. มีกระบวนการเรียนรู้จากการทำงานDESI มาปรับใช้ในการดำเนินการทบทวนยา OTC ซึ่งทำให้เกิดผลดีต่อการดำเนินงานในการทบทวน บริษัทยาและประชาชน

ประเทศอังกฤษ

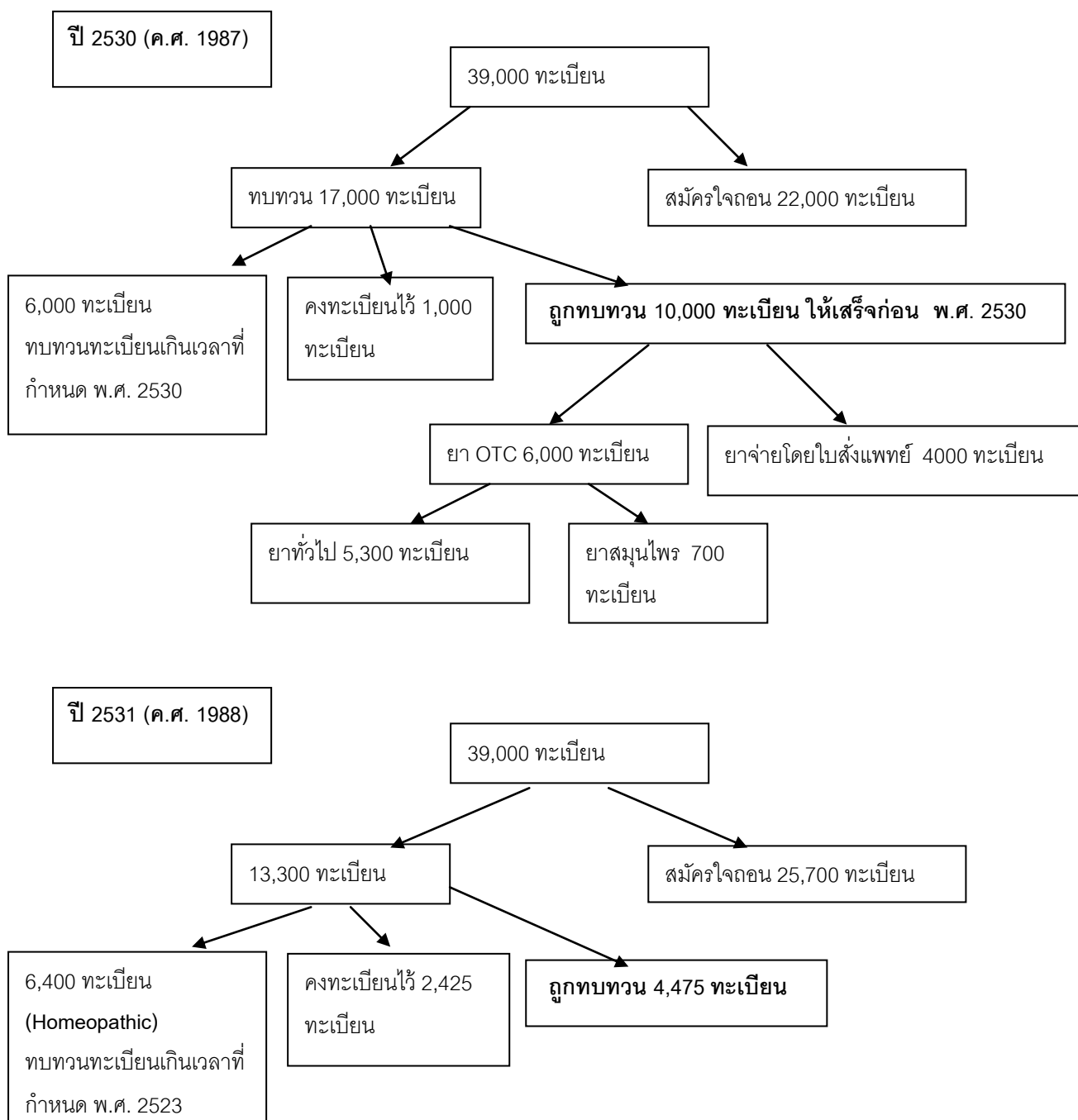
จากการทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้องกับระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศอังกฤษสามารถลำดับเหตุการณ์สำคัญเกี่ยวข้องสรุปได้ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ลำดับเหตุการณ์การดำเนินงานที่สำคัญของประเทศอังกฤษเกี่ยวกับการทบทวนทะเบียนยาทั้งระบบ (Re-evaluation) และ การทบทวนทะเบียนตำรับยาอย่างต่อเนื่อง (Periodic review หรือ Re-examination)

พ.ศ.	การดำเนินงาน	ผลการดำเนินงาน
2511	กฎหมายยา (the Medicines Act 1968) ระบุให้ทบทวนทะเบียนยา ภายใต้ข้อมูลความปลอดภัยของยาที่ได้มาจากรายงานอาการไม่พึงประสงค์	
	ประเมินประสิทธิผลทางการรักษาของยา	ดำเนินการประเมินประสิทธิผลทางการรักษาของยาที่มีอยู่ โดยคณะทำงาน 2 ชุด แยกให้ ความเห็นคู่ขนานกัน พบว่ามีความเห็นตรงกัน 2,241 รายการ แบ่งได้เป็น 4 ประเภท 1. A มีประสิทธิผล 50% (1,131 รายการ) 2. B ยามสมที่สมเหตุสมผล 8% (173 รายการ) 3. C ยังจำแนกไม่ได้ 7% (155 รายการ) 4. D ยาที่ไม่เหมาะสม 35% (782 รายการ)
2508-2518	– กำหนดนโยบายให้ยาที่จำหน่ายในประเทศประชาคมยุโรปก่อน 22 พฤศจิกายน 2519 ควรได้รับการทบทวนทะเบียนตำรับให้เสร็จสิ้นภายใน 20 พฤษภาคม 2533	แต่งตั้งคณะกรรมการความปลอดภัยของยา (Committee of the Safety of Medicines, CSM) ภายใต้ กม. ยา ค.ศ. 1968 (พ.ศ 2511) ทบทวน 39,035 ทะเบียน แต่ยกเว้นไม่ทบทวน 6,000 ทะเบียน เช่น ยาสมุนไพร ผลิตภัณฑ์จากเลือด วัคซีน ซีรัม และสารกัมมันตรังสี
2525	ดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับต่อเนื่อง	จนถึง พ.ศ. 2525 รวมถอนทะเบียนตำรับยา ทั้งสิ้น 23,000 ทะเบียน
2532	กำหนดเงื่อนไขเพิ่มเติม สำหรับผลิตภัณฑ์ทางภูมิคุ้มกันวิทยา (วัคซีน, toxin, ซีรัม และสารก่อภูมิแพ้) เกสซ์ภัณฑ์กัมมันตรังสี และผลิตภัณฑ์จากเลือดหรือพลาสมาของคน	ข้อ กำหนดเงื่อนไขเพิ่มเติม สำหรับผลิตภัณฑ์ทางภูมิคุ้มกันวิทยา (วัคซีน, toxin, ซีรัม และสารก่อภูมิแพ้) เกสซ์ภัณฑ์กัมมันตรังสี และผลิตภัณฑ์จากเลือดหรือพลาสมาของคน
ปลาย 2533	ทบทวนทะเบียนต่อเนื่องมียาเหลืออยู่ ไม่ถึง 5,300 ทะเบียน ซึ่งในนี้มี 3,000 ทะเบียนที่ประเมินซ้ำในช่วง 4 ปี สุดท้าย	ดำเนินการทบทวนทะเบียนต่อเนื่อง มียาเหลืออยู่ ไม่ถึง 5,300 ทะเบียน ซึ่งในนี้มี 3,000 ทะเบียนที่ถูกประเมินซ้ำในช่วง 4 ปี สุดท้าย

พ.ศ.	การดำเนินงาน	ผลการดำเนินงาน
2535	ทบทวนทะเบียนยาเสรีจีน	ทบทวนทะเบียนยาเสรีจีน ซึ่งล่าช้ากว่ากำหนด 2 ปี
	กำหนดเงื่อนไขเพิ่มเติมสำหรับผลิตภัณฑ์ homeopathic	กำหนดเงื่อนไขเพิ่มเติมสำหรับผลิตภัณฑ์ homeopathic
2548	กำหนดให้ใบอนุญาตทะเบียน จะมีผลใช้ได้ 5 ปี มีการกำหนดการทำ reexamination	การขึ้นทะเบียนยาอายุ 5 ปี หลังจากนั้น จะต้องทำ reexamination เพื่อพิจารณา เปรียบเทียบ risk กับ benefit ของยานั้น หากยา มี benefit มากกว่า risk จะได้รับทะเบียน ยาอายุตลอดชีพ แต่หากพบอาการไม่พึงประสงค์ (ADR) จะให้ต่อทะเบียนยาได้อีก 5 ปีเท่านั้น
2548	การถอนทะเบียนยา Co-proxamol (paracetamol ผสมกับ dextropropoxyphene)	การถอนทะเบียนยา Co-proxamol (paracetamol ผสมกับ dextropropoxyphene) ซึ่งเป็นยาระงับปวด ค่อยๆ ถูกลดออกจากตลาดในสหราชอาณาจักร หลังจากพบว่า risk มีมากกว่า benefit โดยยานี้มีการใช้ขนาดยาเกินจนเป็นอันตรายถึงชีวิตทั้งแบบตั้งใจและไม่ตั้งใจปีละ 300-400 ราย
2550	การถอนทะเบียนยา Lumiracoxib (Prexige®)	การถอนทะเบียนยา Lumiracoxib (Prexige®)

ภาพที่ 2 การทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศอังกฤษ ในปี 2530 (ค.ศ.1987) และ 2531 (ค.ศ.1988)
 (ที่มา Committee on Safety of Medicines Annually Report, Li Wan Po, A. in Non-Prescription Drugs, 2nd edition
 1990 Blackwell Scientific Publications)



ระบบและกลไกการทบทวนทะเบียนตำรับยาในปัจจุบัน

วิธีดำเนินการบังคับเพิกถอน พัก และเปลี่ยนแปลงใบอนุญาตทะเบียนยา ได้มีการกล่าวถึงไว้ในพระราชบัญญัติยา 2509 (ค.ศ. 1968) การดำเนินการยึดหลักด้านความปลอดภัย เนื่องจากมีการอนุมัติด้านประสิทธิภาพผลจากข้อมูลการทดลองทางคลินิกไปแล้วตั้งแต่ก่อนออกใบอนุญาต ข้อมูลจะมาจากการเฝ้าระวังหลังผลิตภัณฑ์ออกสู่ตลาด และระบบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของยา (ดูด้านล่าง) ในกรณีเร่งด่วน เจ้าหน้าที่ออกใบอนุญาตสามารถพักใบอนุญาตทะเบียนยาได้เพื่อความปลอดภัยโดยมีผลทันทีได้นานสูงสุด 3 เดือน โดยทั่วไป คณะกรรมการความปลอดภัยของยา (Committee of the Safety of Medicines, CSM) จะแจ้งเจตนาของตนพร้อมกับเหตุผลของการกระทำดังกล่าว และรอการอุทธรณ์ของบริษัทเป็นเวลา 3 เดือน ถ้าบริษัทสมัครใจที่จะถอนทะเบียนยาออกจากตลาด บริษัทก็จะแจ้งเจ้าหน้าที่หรือเพียงแต่รอให้ใบอนุญาตหมดอายุ

ระบบอุทธรณ์ประกอบด้วย 3 ขั้นตอน ขั้นแรกคือการอุทธรณ์ต่อคณะกรรมการความปลอดภัยของยา ซึ่งถ้าสำเร็จ ผลิตภัณฑ์จะยังคงมีใบอนุญาตเดิม แต่ถ้าการอุทธรณ์ล้มเหลวบริษัทสามารถอุทธรณ์ขั้นต่อไปต่อคณะกรรมการยา และต่อมารัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขจะเป็นผู้ตัดสินใจขั้นสุดท้าย อย่างไรก็ตาม บริษัทสามารถขอให้ศาลสูงพิจารณาทบทวนการตัดสินใจของผู้มีอำนาจได้ แต่กรณีเช่นนี้พบในอังกฤษไม่บ่อยเท่าในสหรัฐอเมริกา

นอกจากนี้ กฎหมายยาใหม่ซึ่งบังคับใช้ตั้งแต่วันที่ 30 ตุลาคม 2548 กำหนดว่า เอกสารอนุญาตให้จำหน่ายยา หรือที่เรียกว่าใบอนุญาต (ทะเบียนยา) จะมีผลใช้ได้ 5 ปี หลังจากนั้นอาจขอต่ออายุได้โดยอาศัยการประเมินความปลอดภัยเทียบกับประโยชน์ของยาซ้ำ เมื่อต่ออายุแล้วเอกสารอนุญาตให้จำหน่าย (ทะเบียนยา) จะมีผลใช้เป็นระยะไม่จำกัด ยกเว้นถ้าเกิดเหตุการณ์พบข้อมูลความปลอดภัยที่ได้จากระบบการเฝ้าระวังการใช้ยา ทะเบียนยานั้นจะต่ออายุให้ใช้ได้อีก 5 ปี

ระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา

หน่วยงานที่ทำหน้าที่เฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา (pharmacovigilance) สำหรับประเทศอังกฤษมีทั้งหน่วยงานของสหภาพยุโรปที่เป็นสมาชิกอยู่ และหน่วยงานในประเทศ

- European Medicines Evaluation Agency (EMA) ของสหภาพยุโรป 70% ของเงินสนับสนุนการดำเนินงานของ EMA มาจากค่าธรรมเนียมผู้ใช้ อีก 24% มาจากงบประมาณของสหภาพยุโรป หน้าที่ประการหนึ่งของ EMA คือ การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา แต่หน้าที่การทบทวนข้อมูลใหม่ขอยาในท้องตลาดที่ได้รับอนุมัติ

ผ่านระบบ mutual recognition procedure หรือ centralized procedure ของ EMEA เป็นหน้าที่ของหน่วยงานภาครัฐ (องค์การอาหารและยา) ของประเทศที่บริษัทฯ ได้ยื่นขออนุมัติทะเบียนยาใหม่หรือที่เรียกว่า reference member state

- หน่วยงานควบคุมยาและผลิตภัณฑ์ดูแลสุขภาพ (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) ของประเทศอังกฤษ ทำหน้าที่เสมือนองค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration, FDA) ของสหรัฐอเมริกา หน้าที่ประการหนึ่งคือ ทบทวนหลักฐานใหม่ที่สำคัญของยา โดย MHRA สนับสนุนให้ทั้งผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์รายงานอาการไม่พึงประสงค์ของยาผ่านทางระบบบัตรเหลือง (Yellow Card scheme) MHRA จะวิเคราะห์รายงานดังกล่าวร่วมกับข้อมูลจากแหล่งอื่นเพื่อตัดสินว่าต้องดำเนินการใดหรือไม่

ระบบบัตรเหลือง (Yellow Card Scheme)

ระบบบัตรเหลืองเริ่มใช้ในปี พ.ศ. 2507 เพื่อเป็นช่องทางที่แพทย์หรือทันตแพทย์จะใช้รายงานโดยตรงว่ายาตัวหนึ่งๆ อาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย เซอร์เดอริค ดันลอป (Sir Derrick Dunlop) ซึ่งเป็นประธานคณะกรรมการความปลอดภัยด้านยา (Committee on Safety of Drugs, CSD ต่อมาเปลี่ยนเป็น Committee on Safety of Medicines, CSM) โดยวัตถุประสงค์ของระบบนี้ คือ เพื่อรวบรวมรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่สงสัยของยาโดยไม่จำเป็นต้องมีข้อพิสูจน์หลักการพื้นฐานของระบบนี้มีดังนี้

- เป็นการรายงานโดยสมัครใจของผู้รายงาน
- เป็นการรายงานอาการไม่พึงประสงค์โดยไม่จำเป็นต้องพิสูจน์ว่ายานั้นเป็นสาเหตุจริงหรือไม่
- ผู้รายงานควรรายงานทันที
- MHRA และ CSM จะเก็บรายงานทั้งหมดไว้เป็นความลับอย่างยิ่ง
- จะไม่มีการใช้ข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวินัยหรือเพื่อสอบถามเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายในการสั่งยา

ข้อมูลที่พบจากระบบรายงานความปลอดภัยนี้นำไปสู่การทบทวนทะเบียนยาและเกิดการเปลี่ยนแปลงหลายรายการตัวอย่าง ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 เหตุการณ์เกี่ยวกับความปลอดภัยด้านยาซึ่งพบจากระบบบัตรเหลือง

พ.ศ.	ยา	อาการไม่พึงประสงค์	การดำเนินการที่ตามมา
2538	Tramadol	ปฏิกิริยาทางจิตเวช	เพิ่มค่าเตือน
2538	Cyproterone acetate	พิษต่อตับแบบสัมพันธ์กับขนาดยา	การจำกัดข้อบ่งใช้ การกำหนดให้ต้องตรวจติดตามการทำงานของตับ
2538	ยาปฏิชีวนะกลุ่ม quinolones	เอ็นก้ามเนื้ออักเสบ เอ็นก้ามเนื้อฉีกขาด	การปรับปรุงค่าเตือน
2538	Tacrolimus	โรคกล้ามเนื้อหัวใจโต	เพิ่มค่าเตือน การลดขนาดยา และการกำหนดให้ต้องตรวจติดตามการใช้ยา
2539	Alendronate	ปฏิกิริยารุนแรงทางหลอดเลือดอาหาร	เพิ่มค่าเตือน และบททวนวิธีใช้ยา
2540	Clozapine	การอุดตันทางเดินอาหาร	การปรับปรุงค่าเตือน
2540	กลุ่มสารยับยั้ง HIV protease	ไขมัน และภาวะสารไขมันสูงในเลือด	การปรับปรุงค่าเตือน และบททวนวิธีใช้ยา
2541	Isotretinoin	ปฏิกิริยาทางจิตเวช	การปรับปรุงค่าเตือน
2541	Sertindole	Sudden cardiac death	การถอนยา*
2542	Human clottable protein concentrate	ปฏิกิริยาพิษต่อระบบประสาทหลังจากใช้นอกเหนือจากที่ได้รับอนุญาตในศัลยกรรมประสาท	การปรับปรุงค่าเตือน
2542	<i>Aristolochia</i> ในยาสมุนไพรจีน	ไตวาย	ห้ามใช้ <i>Aristolochia</i>
2543	Cisapride	ปฏิกิริยารุนแรงทางหัวใจและหลอดเลือด	การพักใช้ cisapride ในสหราชอาณาจักร**
2544	Bupropion	การชัก	การปรับปรุงค่าเตือน และบททวนวิธีใช้ยา
2546	Kava-kava	พิษต่อตับ	ห้ามจำหน่าย Kava-kava ในสหราชอาณาจักร

* Sertindole อนุญาตให้ใช้ได้อีกครั้งใน พ.ศ 2545 โดยเพิ่มค่าเตือน

** ปัจจุบันยกเลิกใบอนุญาตทะเบียนตำรับยา cisapride แล้ว

สถานภาพหรือประเภทของยา

สถานภาพทางกฎหมายของผลิตภัณฑ์ยาเป็นส่วนประกอบหนึ่งของเอกสารอนุญาตให้จำหน่ายยา ผลิตภัณฑ์ที่จำหน่ายได้เมื่อมีใบสั่งยา [จัดเป็นประเภท prescription only medicine (POM)] ยาที่จำหน่ายได้ในร้านขายยาโดยไม่ต้องมีใบสั่งยา แต่ต้องอยู่ภายใต้การดูแลตรวจตราของเภสัชกร [ประเภท pharmacy (P)] หรือยาที่จำหน่ายได้ทั่วไป [ประเภท general sale list (GSL)] ใบสั่งยาอาจออกโดยแพทย์ ทันตแพทย์หรือผู้สั่งยาอื่นก็ได้ ยาสามารถเปลี่ยนประเภทได้โดยอาศัยเกณฑ์ดังนี้

● เกณฑ์สำหรับเปลี่ยนจาก POM เป็น P

ก่อนที่ยาจะเปลี่ยนจาก POM เป็น P ได้ รัฐมนตรีต้องมั่นใจว่ายานั้นจะปลอดภัยถ้าอนุญาตให้จำหน่ายได้โดยไม่ต้องมีใบสั่งยา หมายความว่า เป็นยาที่ไม่เข้าเกณฑ์ใดเกณฑ์หนึ่งต่อไปนี้ ตามพระราชบัญญัติยา 2509 (ค.ศ. 1968) มาตรา 58A

- มีแนวโน้มที่จะเป็นอันตรายโดยตรงหรือโดยอ้อมต่อสุขภาพของคนแม้จะใช้อย่างถูกต้องแต่ปราศจากการดูแลตรวจตราจากแพทย์
- มักจะใช้ผิด และทำให้มีแนวโน้มที่จะเป็นอันตรายโดยตรงหรือโดยอ้อมต่อสุขภาพของคน
- ประกอบด้วยสารซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยถึงฤทธิ์หรืออาการข้างเคียงเพิ่มเติม
- โดยปกติแพทย์จะเป็นผู้สั่งให้ใช้ด้วยวิธีการฉีด

● เกณฑ์สำหรับเปลี่ยนจาก P เป็น GSL

ในทำนองเดียวกัน ก่อนที่ยาจะเปลี่ยนจาก P เป็น GSL ได้ รัฐมนตรีต้องมั่นใจว่ายานั้นสามารถจำหน่ายได้ด้วยความปลอดภัยพอสมควรเมื่อไม่มีเภสัชกรดูแลตรวจตรา ตามพระราชบัญญัติยา 2509 (ค.ศ. 1968) มาตรา 51

วิธีดำเนินการเปลี่ยนประเภทของยา

โดยปกติยาใหม่จะได้รับอนุญาตให้ใช้ในฐานะ POM หลังจากใช้ไปหลายปีแล้วถ้ามีอาการไม่พึงประสงค์น้อย และไม่รุนแรง ก็เป็นไปได้ว่าอาจใช้ยานั้นได้อย่างปลอดภัยโดยไม่ต้องมีแพทย์ดูแล ถ้ามีหลักฐานด้านความปลอดภัยเพียงพอ ยานั้นก็อาจเปลี่ยนประเภทจาก POM เป็น P ได้

ยาประเภท P ที่ใช้อย่างปลอดภัยเป็นระยะเวลาหลายปีแล้วอาจเหมาะสมสำหรับจำหน่ายทั่วไป และอาจเปลี่ยนประเภทเป็น GSL ได้

การเปลี่ยนประเภทของยา ปกติจะเกิดขึ้นหลังจากที่บริษัทที่ได้รับเอกสารอนุญาตทะเบียนยานั้นร้องขอ แต่ผู้สนใจอื่นก็สามารถร้องขอได้ เช่น หน่วยงานวิชาชีพ หรือ MHRA เป็นผู้ริเริ่มได้

MHRA ได้นำกระบวนการใหม่มาใช้สำหรับการเปลี่ยนประเภทของยาจาก POM เป็น P และ P เป็น GSL โดยสามารถยื่นแสดงความจำนงได้ตลอดทั้งปี

สถานการณ์ที่พบน้อยกว่าคือ ยาที่เคยจัดเป็นประเภท P ถูกเปลี่ยนเป็น POM ได้ถ้ามีการระบุความเสี่ยงหรืออันตรายชนิดใหม่ซึ่งต้องอาศัยแพทย์ในการยืนยันการใช้ยาอย่างปลอดภัย ในทำนองเดียวกัน ยา GSL ก็สามารถเปลี่ยนประเภทเป็น P ได้ถ้ามีข้อมูลใหม่แสดงให้เห็นว่าไม่ปลอดภัยที่จะจำหน่ายอีกต่อไปถ้าไม่มีเภสัชกรตรวจสอบว่าเหมาะสมสำหรับผู้ป่วย

MHRA จะประเมินคำขอเปลี่ยนประเภทยาที่ได้รับคำแนะนำจากคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญที่เหมาะสมซึ่งปัจจุบัน คือ คณะกรรมการยาสำหรับมนุษย์ (Commission on Human Medicines, CHM) เท่าที่จำเป็น เมื่อพิจารณาแล้วเห็นว่าอาจเปลี่ยนประเภทตามที่เสนอนั้นได้อย่างปลอดภัยก็จะมีโอกาสให้มีการเสนอความเห็นสู่สาธารณะในวงกว้างผ่านทางเว็บไซต์ของ MHRA องค์การที่สนใจจะได้รับแจ้งเมื่อมีการขอเสนอความเห็นประเด็นใหม่เข้าไปในเว็บไซต์ MHRA จะประเมินความเห็นต่างๆที่เข้ามานั้น และจะขอคำแนะนำจากคณะกรรมการยาสำหรับมนุษย์ในกรณีที่พบประเด็นใหม่เกี่ยวกับความปลอดภัยขึ้นมาระหว่างการขอความเห็นจากสาธารณะดังกล่าว หลังจากการเปลี่ยนประเภทยาเสร็จแล้วผลิตภัณฑ์ที่ขอนั้นจะได้รับการเปลี่ยนสถานะของยาทางกฎหมาย ส่วนผลิตภัณฑ์อื่นทั้งหมดที่มีสารออกฤทธิ์ชนิดเดียวกันจะต้องยื่นเรื่องเสนอแยกดำเนินการเองต่างหาก

รัฐบาลอังกฤษสนับสนุนให้มีการขออนุญาตทะเบียนยาได้โดยสะดวกถ้ามีหลักฐานด้านความปลอดภัยในการใช้เพียงพอ MHRA ได้จัดพิมพ์แนวทางใหม่เกี่ยวกับวิธีการขอเปลี่ยนประเภทและการดำเนินการกับคำขอด้วย

สำหรับสมุนไพรที่ใช้ทำอาหารซึ่งนำมาใช้เป็นยาสมุนไพรนั้น หากใช้ในขนาดและวิธีให้ยาเหมือนกับที่ใช้เป็นอาหารก็ถือว่าปลอดภัย แต่ถ้าเจตนาให้ใช้ในขนาดสูงขึ้นเพื่อการรักษาก็ต้องทำ re-evaluation

สรุปบทบาทและหน้าที่ของภาคส่วนต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง

ผู้ที่ทำหน้าที่ตัดสินใจเกี่ยวกับการควบคุมยามีทั้งภายในและภายนอก MHRA

ใน MHRA

มีผู้ตัดสินใจเกี่ยวกับการควบคุมยาอยู่ 3 กลุ่ม

- คณะผู้ทำงานผู้เชี่ยวชาญของ MHRA ทำหน้าที่ตัดสินใจเกี่ยวกับความปลอดภัยและสมรรถนะของยาเป็นรายวัน

- คณะกรรมการที่ปรึกษา เป็นกลุ่มของผู้เชี่ยวชาญอิสระและตัวแทนผู้เชี่ยวชาญพิเศษหลายกลุ่ม ทำหน้าที่แนะนำว่ายามีประสิทธิภาพและปลอดภัยในระดับที่ยอมรับได้หรือไม่ โดยอาศัยการประเมินหลักฐานที่เกี่ยวข้องรวมทั้งหลักฐานจาก MHRA หนึ่งในคณะกรรมการที่ปรึกษานี้ก็คือ คณะกรรมการความปลอดภัยของยา ที่กล่าวถึงข้างต้น
- คณะผู้บริหาร MHRA ซึ่งส่วนใหญ่เป็นบุคคลภายนอก ทำหน้าที่ดูแลตรวจตราแนะนำ และประกันคุณภาพของการตัดสินใจ

ตามกฎหมายแล้ว การตัดสินใจของ MHRA ถือเป็นการตัดสินใจของรัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข นอกจากนี้รัฐมนตรียังตัดสินใจในเรื่องที่เป็นที่สนใจของสาธารณชนที่สำคัญเป็นครั้งคราวด้วยโดยได้รับคำแนะนำจาก MHRA และ คณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญของ MHRA

นอก MHRA

- ประเทศสมาชิกของสหภาพยุโรป และ EMEA
- คณะกรรมการจริยธรรม ทำหน้าที่อนุมัติการทดลองทางคลินิกของผลิตภัณฑ์
- ผู้ป่วย และบุคลากรทางการแพทย์ ดังที่กล่าวข้างต้น

ประเด็นที่น่าสนใจของการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศอังกฤษ

- การทบทวนทะเบียนตำรับยา มีกระบวนการทำงานที่ชัดเจนซึ่งเป็นผลจากการมีนโยบายที่ชัดเจน โดยใช้กฎหมายเป็นกลไกในการขับเคลื่อนที่สำคัญ และมีโครงสร้างรองรับที่ชัดเจน จัดระบบ และกฎเกณฑ์ กติการะเบียบ
- อิทธิพลของการรวมตัวกันในกลุ่มประเทศประชาคมยุโรป ทำให้เกิดกฎระเบียบที่จะต้องบังคับใช้ร่วมกันทุกประเทศในกลุ่ม เพื่อให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน เกิดการเปลี่ยนแปลงระบบการควบคุมยาทั้งหมดของประเทศ ตั้งแต่ระดับอุตสาหกรรมยาไปจนถึงระดับการใช้ยา มีการปรับเปลี่ยนหลายประการในระบบการขึ้นทะเบียนยาของประเทศอังกฤษ

ปัจจัยที่ทำให้สำเร็จ ที่นำไปสู่การปฏิบัติได้

1. มีนโยบายที่ชัดเจน โดยใช้กฎหมายเป็นกลไกในการขับเคลื่อนที่สำคัญ
2. งบประมาณและกำลังคนมีสนับสนุนเพียงพอ
3. การพัฒนาอุตสาหกรรมยาในกลุ่มประเทศยุโรปก่อให้เกิดการขับเคลื่อน

ประเทศญี่ปุ่น

จากการทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้องกับระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศญี่ปุ่นสามารถลำดับเหตุการณ์สำคัญเกี่ยวข้องสรุปได้ดังตารางที่ 5

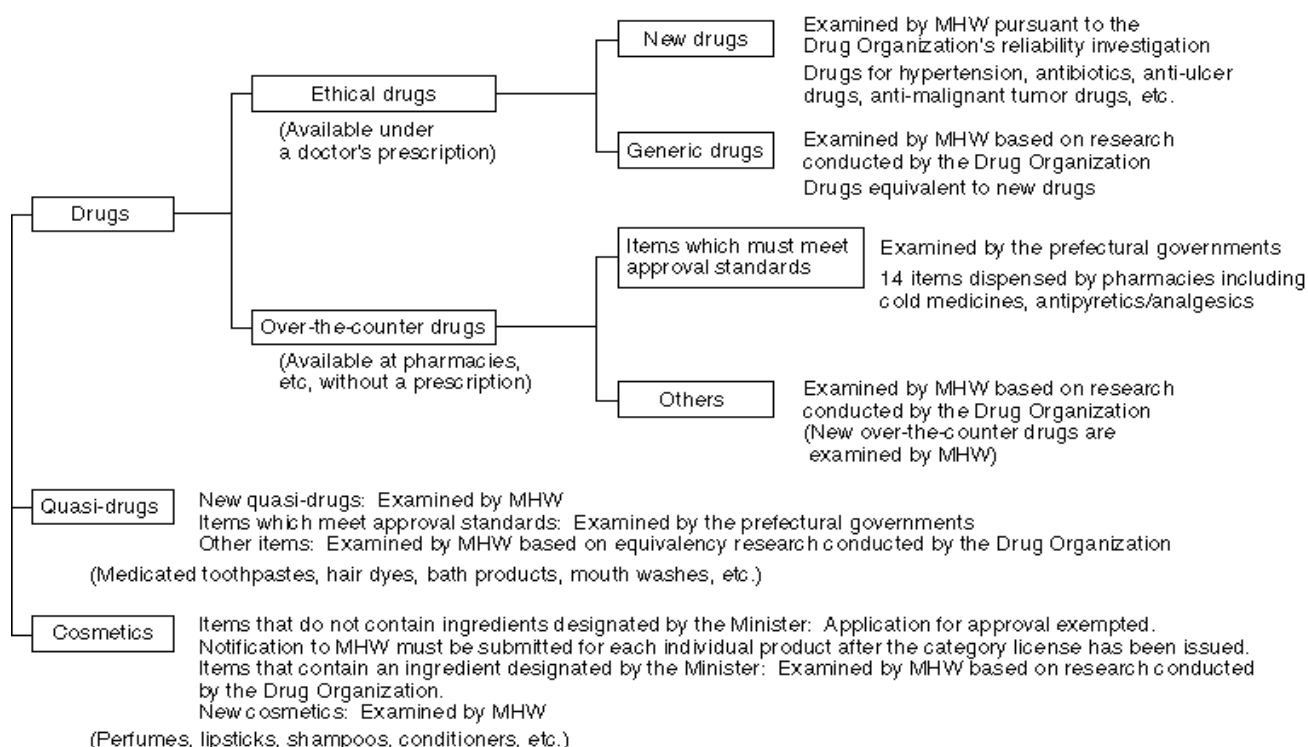
ตารางที่ 5 ลำดับเหตุการณ์การดำเนินงานที่สำคัญของประเทศญี่ปุ่นเกี่ยวกับการทบทวนทะเบียนยาทั้งระบบ (Re-evaluation) และ การทบทวนทะเบียนตำรับยาอย่างต่อเนื่อง (Periodic review หรือ Re-examination)

พ.ศ.	การดำเนินงาน	ผลการดำเนินงาน
2510	มีระบบการขึ้นทะเบียนยาใหม่	ยาทุกทะเบียนก่อน พ.ศ. 2510 ต้องถูกทบทวน
2514	ปรับปรุงกฎหมายยา	ทบทวนยา 16,079 ทะเบียน ซึ่งต้องดำเนินการให้แล้วเสร็จปี 2535
2536 1 เม.ย	ระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยยาที่ออกสู่ตลาด	กฎหมายกำหนด ให้ทำ Good Post-marketing Surveillance Practice (GPMSP)
2540	ปรับปรุงกฎหมายยาเกี่ยวกับระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยยาที่ออกสู่ตลาด	บังคับผู้ผลิตยา โรงพยาบาล ร้านยา ให้รายงานอาการไม่พึงประสงค์ บริษัทยาต้องยื่น Periodic safety report ต่อ กระทรวงฯ
2542	จัดทำ "Drug Information Offering System"	เพื่อนำข้อมูลจากบริษัทยาเกี่ยวกับยาล่าสุดนำเสนอไว้ในระบบ internet
2543	ให้ติดตามความปลอดภัยในยาใหม่ (Early Post-Marketing Surveillance)	
2543	ใช้ MedDRA ในทุกกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับยา	
2544, 2547	กำหนด แยกการดำเนินการเป็น 2 ส่วน ในการทำ reexamination และ reevaluation	1. การเก็บรวบรวมข้อมูล การเตรียม และการพิจารณาข้อมูลที่เกี่ยวข้องมาตรการความปลอดภัย 2. ส่วนของการทดสอบและการเฝ้าระวังเพื่อเก็บรวบรวมข้อมูล และ เตรียมเอกสารสำหรับการทำ reexamination และ reevaluation
2547	ยกเลิก Good Post-marketing Surveillance Practice (GPMSP)	
2548	เริ่มดำเนินการ compliance survey เกี่ยวกับ reexamination และ reevaluation	

การแบ่งประเภทยาของประเทศญี่ปุ่น

ในญี่ปุ่นมีการแบ่งผลิตภัณฑ์ด้านยาและเครื่องสำอางออกเป็น เป็น 3 ประเภทใหญ่ ๆ คือ ยา (drugs) Quasi-drugs และ เครื่องสำอาง (Cosmetics) ในส่วนของยาแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ ยาที่ต้องสั่งใช้โดยแพทย์ และ ยาที่จำหน่ายได้โดยไม่ต้องใช้ใบสั่งแพทย์ โดยยาที่ต้องสั่งใช้โดยแพทย์นั้นแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ ยาใหม่ และยาสามัญ ส่วนยาที่จำหน่ายได้โดยไม่ต้องใช้ใบสั่งแพทย์ นั้นแบ่งได้อีกเป็น 2 กลุ่ม คือ ยาที่ต้องผ่านมาตรฐานที่กำหนดโดยกระทรวงฯ และยาอื่นๆ

ภาพที่ 3 ผังการแบ่งผลิตภัณฑ์ด้านยาและเครื่องสำอางของประเทศญี่ปุ่น



Note: The Drug Organization stands for the Organization for Drug ADR Relief, R&D Promotion and Product Review. It started its research on equivalency in April 1994, and on reliability in April 1997.

จำนวนทะเบียนยาและผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการขึ้นทะเบียน

ในปี 2541 (ค.ศ. 1998) ประเทศญี่ปุ่นมีการผลิตยาที่ต้องสั่งใช้โดยแพทย์ จำนวน 1,698 ทะเบียน และ ยาที่จำหน่ายได้โดยไม่ต้องใช้ใบสั่งแพทย์ 981 ทะเบียน และการนำยาเข้าประเภทยาที่ต้องสั่งใช้โดยแพทย์ จำนวน 514 ทะเบียน และ ยาที่จำหน่ายได้โดยไม่ต้องใช้ใบสั่งแพทย์ 44 ทะเบียน รายละเอียดดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 จำนวนทะเบียนตำรับที่ได้รับ Approvals (Licenses) ในปี 2541

		Ethical drugs	OTC drugs	Quasi-drugs	Cosmetics
Manufacturing	Approval	914	687	1,924	492
	Approval of partial revision	784	294	266	117
	Total	1,698	981	2,190	609
Import	Approval	294	26	89	91
	Approval of partial revision	220	18	16	56
	Total	514	44	105	147

Source: Pharmaceutical Safety Bureau, MHW

สิ้นปี 2540 (ค.ศ.1997) มีจำนวนผู้ผลิตยาในประเทศญี่ปุ่น 2,364 แห่ง และเป็นผู้นำเข้ายาเข้าประเทศจำนวน 759 แห่ง ดังตารางที่ 7

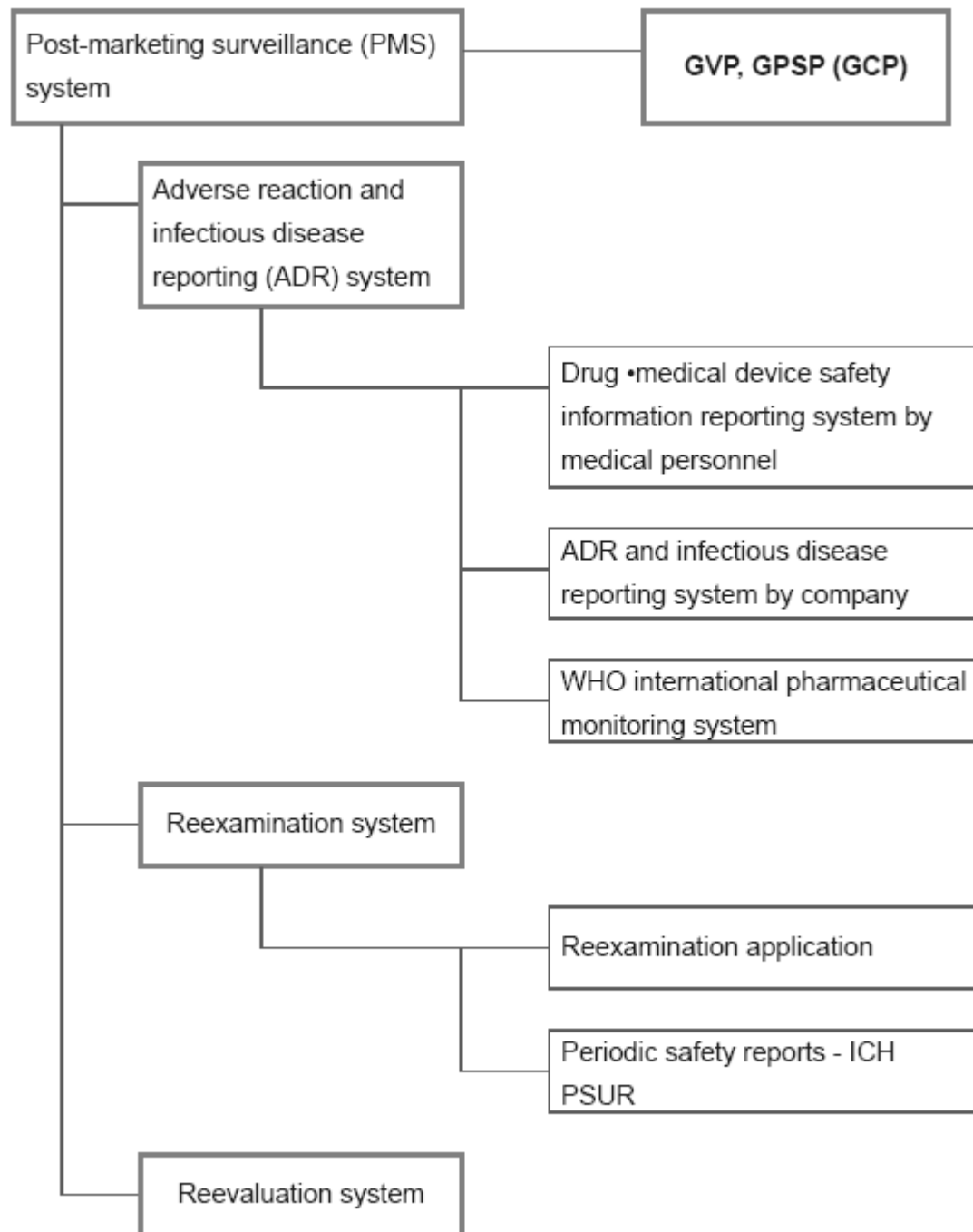
ตารางที่ 7 จำนวนผู้ผลิต และทะเบียนยาที่นำเข้าของญี่ปุ่น

(As of the end of 1997)

Classification	Drugs	Quasi-drugs	Cosmetics	Total
Manufacturing	2,364	1,077	1,548	4,989
Import	759	172	995	1,926
Total	3,123	1,249	2,543	6,915

Source: Pharmaceutical Safety Bureau, MHW

ภาพที่ 4 ระบบ Post-marketing surveillance ของยาในประเทศไทย



ระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาในประเทศไทย

ระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา (Post-marketing surveillance) ของประเทศไทย เรียกว่า Good Post-marketing Surveillance Practice (GPMSP) เริ่มดำเนินการเมื่อ 1 เมษายน 2536 และต่อมาได้มีการปรับปรุง ในกฎหมายยาโดยมีผลเมื่อ 1 เมษายน 2540 บังคับให้ผู้ผลิตยาต้องรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นไปยังกระทรวงฯ และในเดือนกรกฎาคมปีเดียวกันนั้นโรงพยาบาลและร้านยาก็ต้องรายงานอาการไม่พึงประสงค์เช่นเดียวกัน และในปี 2542 มีการจัดทำ "Drug Information Offering System" เพื่อนำข้อมูลจากบริษัทยาเกี่ยวกับยาล่าสุดนำเสนอไว้ในระบบ internet

และมีการปรับปรุงบางส่วนเมื่อ 27 ธันวาคม 2543 โดยกำหนดให้มีการติดตามความปลอดภัยในยาใหม่ (Early Post-Marketing Surveillance) ในส่วนของ reexamination มีการปรับปรุงอีกครั้งเมื่อ 1 ตุลาคม 2544 และต่อมาได้มีการปรับปรุงกฎหมายในวันที่ 1 เมษายน 2547 โดยให้แยกการดำเนินการเป็น 2 ส่วนคือ 1. การเก็บรวบรวมข้อมูล การเตรียม และการพิจารณาข้อมูลที่เกี่ยวข้องมาตรการความปลอดภัย และ 2. ส่วนของการทดสอบและการเฝ้าระวังเพื่อเก็บรวบรวมข้อมูล และ เตรียมเอกสารสำหรับการทำ reexamination และ reevaluation โดยส่วนแรก ถูกกำหนดใน GVP (Good Vigilance Practice) ส่วนที่ 2 ถูกกำหนดใน GPSP (Good Post-marketing Study Practice) GPMSP ถูกยกเลิกไปเมื่อ 20 ธันวาคม 2547

GPSP (Good Post-marketing Study Practice)

ในการดำเนินการ GPSP มีการกำหนดรายละเอียดที่บริษัทจะต้องดำเนินการเพื่อให้มีการเฝ้าระวังและการศึกษาความปลอดภัยของยาที่เหมาะสม และเพื่อให้เกิดความมั่นใจได้ว่าข้อมูลที่ถูกนำเสนอเพื่อขอรับ reexamination และ reevaluation เป็นข้อมูลที่เชื่อถือได้

ระบบนี้มีการดำเนินงานเพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ต่างกันไปใน 4 ลักษณะ คือ Post-marketing survey, Drug use-results survey, Special drug use-results survey และ Post-marketing clinical study รายละเอียดดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ลักษณะและวัตถุประสงค์ของการดำเนินงานของระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา

ลักษณะการดำเนินงาน	วัตถุประสงค์
1. Post-marketing survey	รวบรวม คัดกรอง ยืนยัน หรือตรวจสอบข้อมูลยาที่เกี่ยวข้องกับ คุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย
2. Drug use-results survey	คัดกรอง หรือ ยืนยันข้อมูลยาที่เกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ร่วมกับข้อมูล คุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย โดย ไม่มีการพิจารณาเงื่อนไขของผู้ป่วยที่ใช้ยา
3. Special drug use-results survey	คัดกรอง หรือ ยืนยันข้อมูลยาที่เกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ พิจารณาร่วมกับข้อมูล คุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยในกลุ่มผู้ป่วยเฉพาะ เช่น ผู้ป่วยเด็ก ผู้สูงอายุ หญิงตั้งครรภ์ ผู้ป่วยโรคไต และหรือ โรคตับ และผู้ป่วยที่มีการใช้ยาเป็นระยะเวลานาน
4. Post-marketing clinical study	การทดลองยาที่กระทำเพื่อตรวจสอบข้อมูลที่เกิดขึ้นเมื่อได้ผลการทดลองยา หรือ ผลของ drug-use survey หรือ ผลการศึกษาเพื่อรับรองรูปแบบยาและการบริหารยา และข้อบ่งใช้ยา โดยการทดลองนี้ เพื่อเก็บรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับ คุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยที่ไม่เคยพบมาก่อนในการใช้ยาทั่วไป

การดำเนินงานทั้ง 4 ลักษณะจะมีที่ปรึกษาในการดำเนินงานซึ่งจะไม่ใช่ผู้ทำงานเกี่ยวข้องทางการตลาดยา โดยมีหน้าที่ จัดเตรียมและเก็บเอกสารต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการทั้ง 4 ลักษณะ รวมถึงให้ความเห็นในการศึกษาความปลอดภัยของยาหลังวางตลาดต่อบริษัทฯ โดยบริษัทฯ จะต้องให้ความสำคัญต่อความเห็นของที่ปรึกษาเหล่านี้

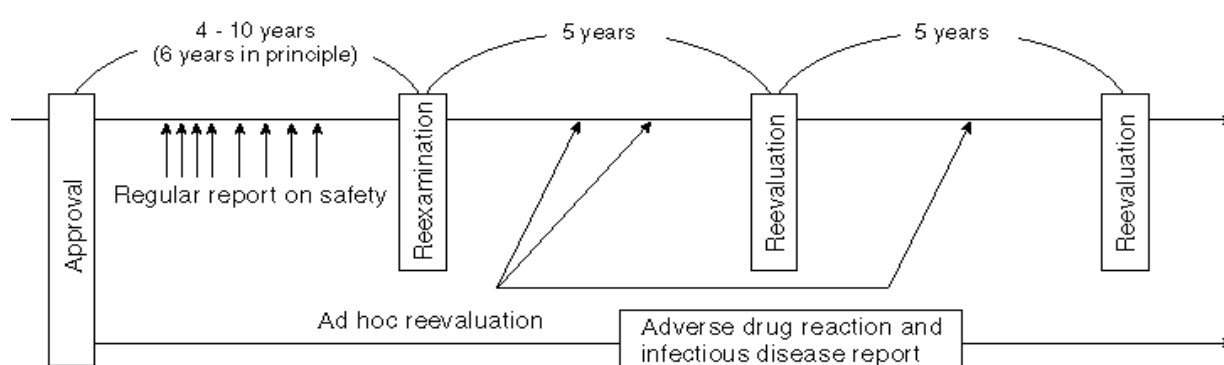
เอกสารการทำ reexamination และ reevaluation จะต้องถูกเก็บไว้นาน 5 ปี นับจากการพบทวนเสร็จสิ้น เอกสารอื่นๆ จะต้องถูกเก็บไว้นาน 5 ปี นับจากไม่มีการใช้เอกสารหรือมีการนำเอกสารเข้ามา

การทำ compliance survey ที่เกี่ยวข้องกับ reexamination และ reevaluation เริ่มดำเนินการเมื่อ 30 มีนาคม 2548 กลุ่มที่ดำเนินการคือ เจ้าหน้าที่ของ PMDA ตามกฎ (สำหรับ reexamination) และ เจ้าหน้าที่ของ PMDA ตามที่ระบุไว้ในแนวปฏิบัติ (สำหรับ reevaluation) เพื่อประเมินการปฏิบัติของบริษัทฯ โดยตรวจสอบความน่าเชื่อถือของข้อมูลที่บริษัทเก็บรวบรวม และข้อมูลที่ส่งให้กระทรวงสาธารณสุขเพื่อรายงานอาการไม่พึงประสงค์และรายงานการติดเชื้อ รายงานการดำเนินการจัดทำโดยทีมตรวจสอบแต่ละชุด และข้อมูล compliance survey จัดทำโดย PMDA และ Marketer's compliance survey จัดทำโดย MHLW ซึ่งจะระบุ ว่า compliance หรือ non-compliance และระบุวิธีการวัดที่จำเป็นไว้ด้วย

PMDA จัดทำเอกสารทบทวน compliance ของข้อมูลการทำ reexamination และ reevaluation ตามแนวทางที่มีการกำหนดไว้ในเดือนมีนาคม 2004 (พ.ศ. 2547)

มีการพัฒนาการใช้คำศัพท์ที่เป็นสากล คือ MedDRA จนในที่สุด ในปลายเดือนมีนาคม 2543 ในทุกๆกระบวนการมีการใช้ MedDRA ตั้งแต่การทดลองยา การขึ้นทะเบียนตำรับ ฉลากยา การเฝ้าระวังความปลอดภัย ไปจนถึงกระบวนการ reexamination และ reevaluation และมีการปรับปรุงเพิ่มเติมคำศัพท์ที่เกี่ยวข้อง ปีละ 2 ครั้ง โดยมี Maintenance and Support Organization (MSSO)

ภาพที่ 5 Flow of Post-marketing Surveys and Reexaminations/Reevaluations



ระบบ reexamination เกิดจากข้อจำกัดทั้งด้านปริมาณและคุณภาพของข้อมูลทางคลินิกที่เสนอขออนุญาตขึ้นทะเบียนตำรับยา เริ่มเมื่อ เดือนเมษายน 1980 (พ.ศ.2523) และมีการปรับปรุงอีก เมื่อเดือนตุลาคม 1993 (พ.ศ.2536) ให้ยากำพร้า (Orphan drug) ต้องอยู่ในระบบนี้นานมากที่สุด 10 ปี

จากการปรับปรุงกฎหมายยาในเดือนเมษายน 1997 (พ.ศ. 2540) บริษัทยาในประเทศญี่ปุ่นจะต้องทำ Post-marketing survey ของยาใหม่ทุกชนิดที่บริษัทนำออกจำหน่ายโดยข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาจะถูกประเมินอีกครั้งโดยระบบ Reexamination นี้โดย MHLW ในช่วงระยะเวลาที่กำหนด และยาที่ผ่านระบบ Reexamination ทุกชนิดจะถูกประเมินต่อโดยระบบ Reevaluation เพื่อประเมินประสิทธิภาพ (efficacy) ความปลอดภัย (safety) และคุณภาพ (quality) โดยนำข้อมูลทางการแพทย์และเภสัชกรรมที่เกิดขึ้นใหม่ๆ มาพิจารณาด้วย

บริษัทจะต้องยื่นข้อมูลพร้อมกับแบบฟอร์มการขอรับการประเมินในระบบ reexamination หรือ reevaluation โดยจัดทำตามข้อกำหนด GPSP

ระยะเวลาที่จะต้องทำ reexamination ของยาใหม่แต่ละชนิดจะถูกกำหนดไว้ตั้งแต่ที่ขึ้นทะเบียนยาแล้ว ทั้งนี้หากมีการนำไปใช้ในเคสระยะเวลาที่จะต้องทำ reexamination ก็จะยาวขึ้น (นานสุด คือ 10 ปี) รายละเอียดของระยะเวลาแตกต่างกันดังนี้

1. ระยะเวลา 10 ปี หลังจากยาได้รับทะเบียน คือ
 - 1.1 ยากำพร้า
 - 1.2 ยาที่ต้องมีระบบการตรวจสอบทางระบาดวิทยาที่ซับซ้อน
 - 1.3 ยาที่อยู่ระหว่างการทดลองหรือทดลองหลังยาออกสู่ตลาดเพื่อใช้กับเด็ก หรือยาที่กำลังอยู่ในระหว่างขั้นตอนขึ้นทะเบียนหรือหลังได้รับทะเบียน
2. ระยะเวลา 6 ปี หลังจากยาได้รับทะเบียน คือ
 - 2.2 ยาที่มีตัวยาออกฤทธิ์ชนิดใหม่ (new active ingredients)
 - 2.3 ยาที่มีส่วนผสมใหม่ (new combinations)
 - 2.4 ยาที่ใช้วิธีการบริหารยาใหม่ (new routes)
3. ระยะเวลา 4-6 ปี หลังจากยาได้รับทะเบียน คือ
 - 3.1 ยาที่มีสรรพคุณใหม่ (new indications)
 - 3.2 ยาที่มีรูปแบบยาใหม่ (new dosages)

ตั้งแต่ 1 เมษายน 2540 เป็นต้นมา บริษัทจะต้องยื่นรายงาน periodic safety report ให้กับกระทรวงฯ อย่างต่อเนื่องจนกว่าจะครบกำหนดการทำ reexamination และกระทรวงฯ อนุญาตให้ดำเนินการทำreexamination ได้

Periodic Safety Report เป็นการรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยของยาในลักษณะของ Use-Results survey โดยดำเนินการปีละ 1 ครั้ง ทุกปีต่อเนื่องตลอดช่วงระยะเวลาที่กำหนดให้ทำ reexamination ของยาแต่ละชนิด Periodic Safety Updated Report (PSUR) เป็นการดำเนินการเช่นเดียวกับที่ ICH กำหนดนี้มีการประกาศเป็นกฎหมายในคราวเดียวกับที่ปรับปรุงกฎหมายในเดือน เมษายน 1997 (พ.ศ. 2540) และเรียกว่า Periodic Safety Report วันเริ่มต้นในการนับระยะเวลาที่รายงานคือ วันที่ได้รับทะเบียนยา บริษัทจะต้องรายงานความปลอดภัยของยาในรอบ 6 เดือนในช่วง 2 ปีแรกของระยะเวลาที่ทำ reexamination หลังจากนั้นจะรายงานปีละ 1 ครั้ง จนครบกำหนด reexamination

ข้อมูลความปลอดภัยที่พบในต่างประเทศจากการใช้ยาที่ไปจำหน่ายในต่างประเทศ รวมถึงมาตรการทางกฎหมายที่ดำเนินการในแต่ละประเทศเกี่ยวกับยาดังกล่าวต้องถูกรายงานด้วย ยาของบริษัทต่างประเทศที่จำหน่ายในประเทศญี่ปุ่นก็ต้องจัดทำเป็น Japanese Periodic Safety Report พร้อมกับส่งข้อมูลจาก Drug use-results survey หรือ เรียบเรียงข้อมูลที่ได้ จาก PSUR ลงใน Japanese Periodic Safety Report และส่งให้กระทรวงฯ

รายงานสรุปที่ส่งกระทรวงฯ ประกอบด้วยข้อมูลต่อไปนี้

1. ระยะเวลาที่จัดทำ
2. จำนวน case
3. ปริมาณยาที่ขนส่งมา
4. สถานะของการทำ drug use-results survey
5. สรุปและวิเคราะห์ผลจากการเฝ้าระวัง
6. อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จำแนกตามชนิดอาการ
7. รายการแสดงผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์
8. มาตรการที่ใช้เพื่อให้เกิดการใช้ยาที่เหมาะสม เช่น การปรับปรุงคำเตือน
9. เอกสารกำกับยา
10. แผนดำเนินการเกี่ยวกับความปลอดภัยโดยใช้ข้อมูลจากการเฝ้าระวัง

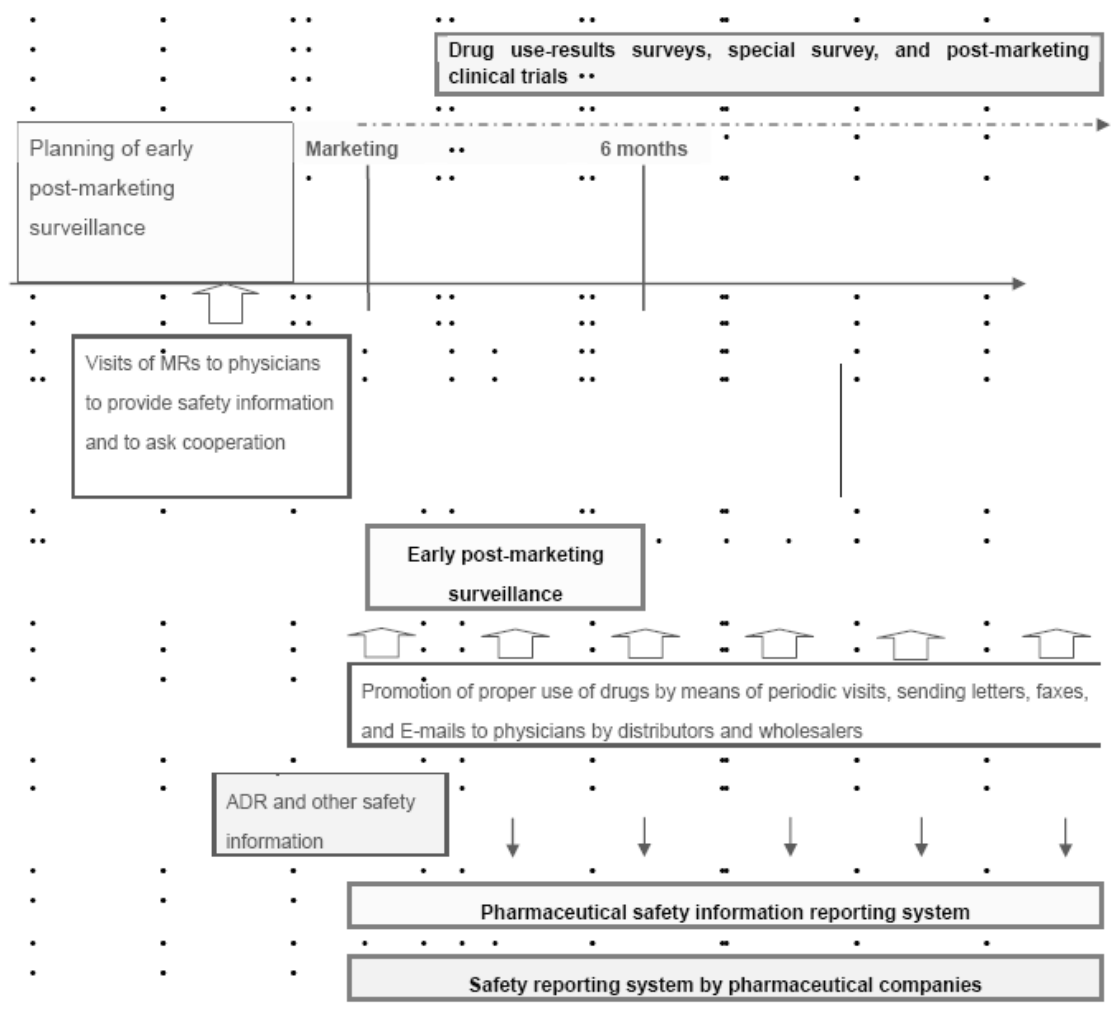
ข้อมูลในการขอดำเนินการทำ reexamination และ ขั้นตอนการทำ reexamination

ข้อมูลจาก Drug use-results survey , special drug use-results survey , การทดลอง
หลังยาออกสู่ตลาด จะต้องเสนอต่อกระทรวงฯตามข้อกำหนด GPSP ใบสมัครเพื่อทำ
reexamination จะต้องยื่นภายใน 3 เดือนหลังจากวันที่ยาได้รับทะเบียน นอกจากนี้ข้อมูลงานวิจัย
ที่เกิดขึ้นภายหลังจากยาได้ทะเบียนที่เกี่ยวข้องกับสรรพคุณ และ/หรือ ความปลอดภัยจะต้องถูกยื่น
ใกล้กับวันที่ยื่นใบสมัครเพื่อทำ reexamination

ข้อมูลที่ยื่นขอดำเนินการ reexamination ประกอบด้วย

1. ข้อมูลสรุปเพื่อยื่นขอทำ reexamination (ข้อมูลสรุปของยา, ปริมาณและมูลค่าของยาที่
เข้ามา และจำนวนคาดประมาณของผู้ที่ได้รับยานั้น, สถานะของทะเบียนยาที่ได้, ปริมาณ
ที่จำหน่ายในต่างประเทศ, สรุปผลการเฝ้าระวัง, ข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพ,
เอกสารอ้างอิง)
2. เอกสารแนบในการสมัคร reexamination (สรุป Drug use-results survey, รายงาน
special drug use-results survey, รายงานการวิจัยหลังยาออกสู่ตลาด, ข้อมูลผู้ที่เกิด
อาการไม่พึงประสงค์หรือเกิดการติดเชื้อ, ข้อมูลจากงานวิจัย, มาตรการที่ใช้ในประเทศ
ญี่ปุ่นและในต่างประเทศ, รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง
3. ข้อมูล compliance survey ตามกำหนดใน GPSP, GCP และหรือ GLP
4. ข้อมูลอ้างอิง เช่น แบบรายงานที่ใช้ใน drug use-results survey เอกสารกำกับยาในช่วง
ที่ยื่นขอทำ reexamination ฯ

ภาพที่ 6 ผังการดำเนินงานของผู้เกี่ยวข้องในระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา



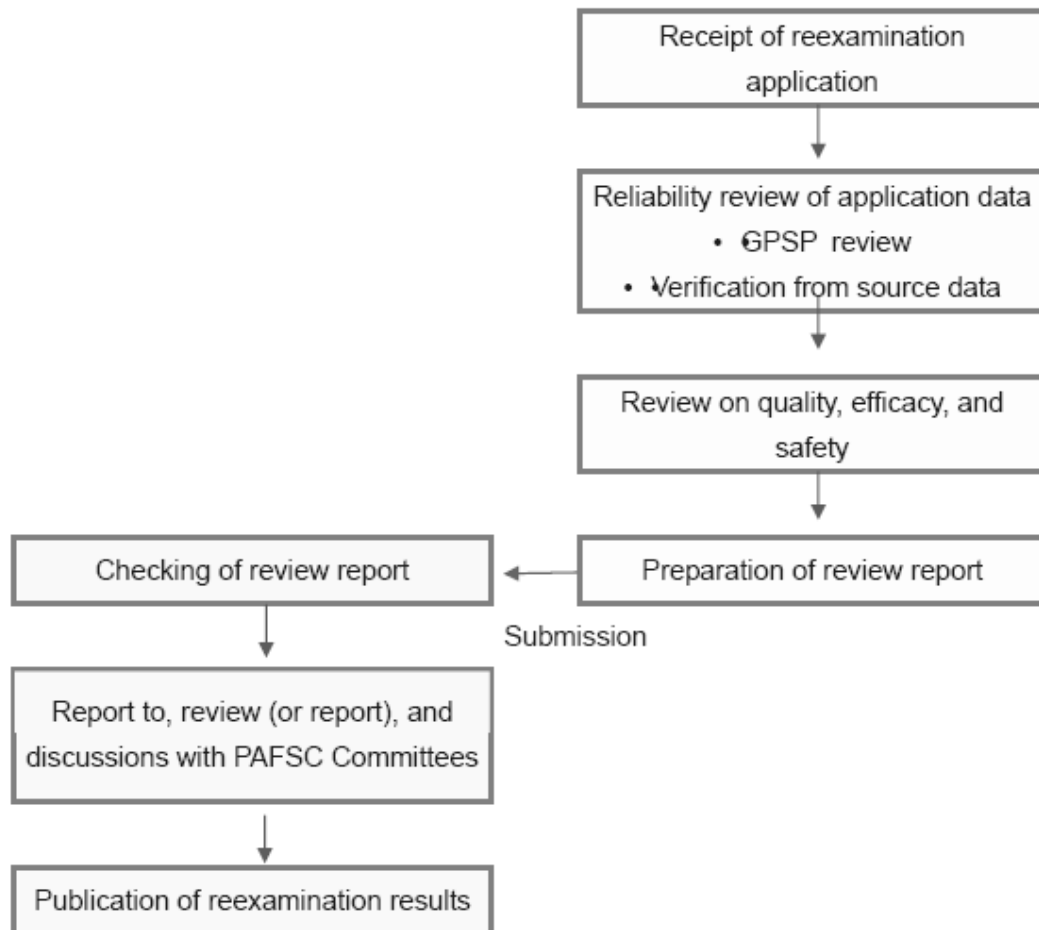
ขั้นตอนการดำเนินการ reexamination เป็นดังผังภาพด้านล่าง ผลของการทำ reexamination เป็นได้อย่างใดอย่างหนึ่งใน 3 แบบ ต่อไปนี้คือ

1. ยกเลิกการรับรองทะเบียน (ผู้ผลิตและผู้จำหน่ายถูกระงับ ยกเลิกทะเบียน)
2. เปลี่ยนแปลงการรับรองทะเบียน
3. รับรองทะเบียน (เหมือนกับที่ยื่นขอ reexamination)

ภาพที่ 7 ผังการดำเนินการ reexamination ของประเทศญี่ปุ่น

(MHLW)

• •PMDA [KIKO] • •



จนถึง 31 ธันวาคม 2540 ยาที่ถูกพบทวนโดยการทำ re-examination ในประเทศญี่ปุ่น พบว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพ และปลอดภัย 562 ชนิด หรือเป็นรายการยา 1,577 รายการ เป็นยาที่ยังต้องถูกพบทวนประสิทธิภาพ และปลอดภัยอีก 47 ชนิด หรือเป็นรายการยา 133 รายการ ไม่มียาที่ไม่มีประสิทธิภาพและไม่ปลอดภัย รายละเอียดดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 จำนวนยาที่ถูกทบทวนโดยทำ Reexaminations ของประเทศญี่ปุ่น (ข้อมูลถึง 31 ธันวาคม 2540)

ยาที่มีประสิทธิภาพ และปลอดภัย		ยาที่ยังต้องถูกทบทวน ประสิทธิภาพ และปลอดภัย		ยาที่ไม่มีประสิทธิภาพ และไม่ปลอดภัย	
สารออกฤทธิ์	รายการยา	สารออกฤทธิ์	รายการยา	สารออกฤทธิ์	รายการยา
562	1,577	47	133	0	0

ที่มา Pharmaceutical Safety Bureau, กระทรวงสาธารณสุขและสวัสดิการสังคม ประเทศญี่ปุ่น

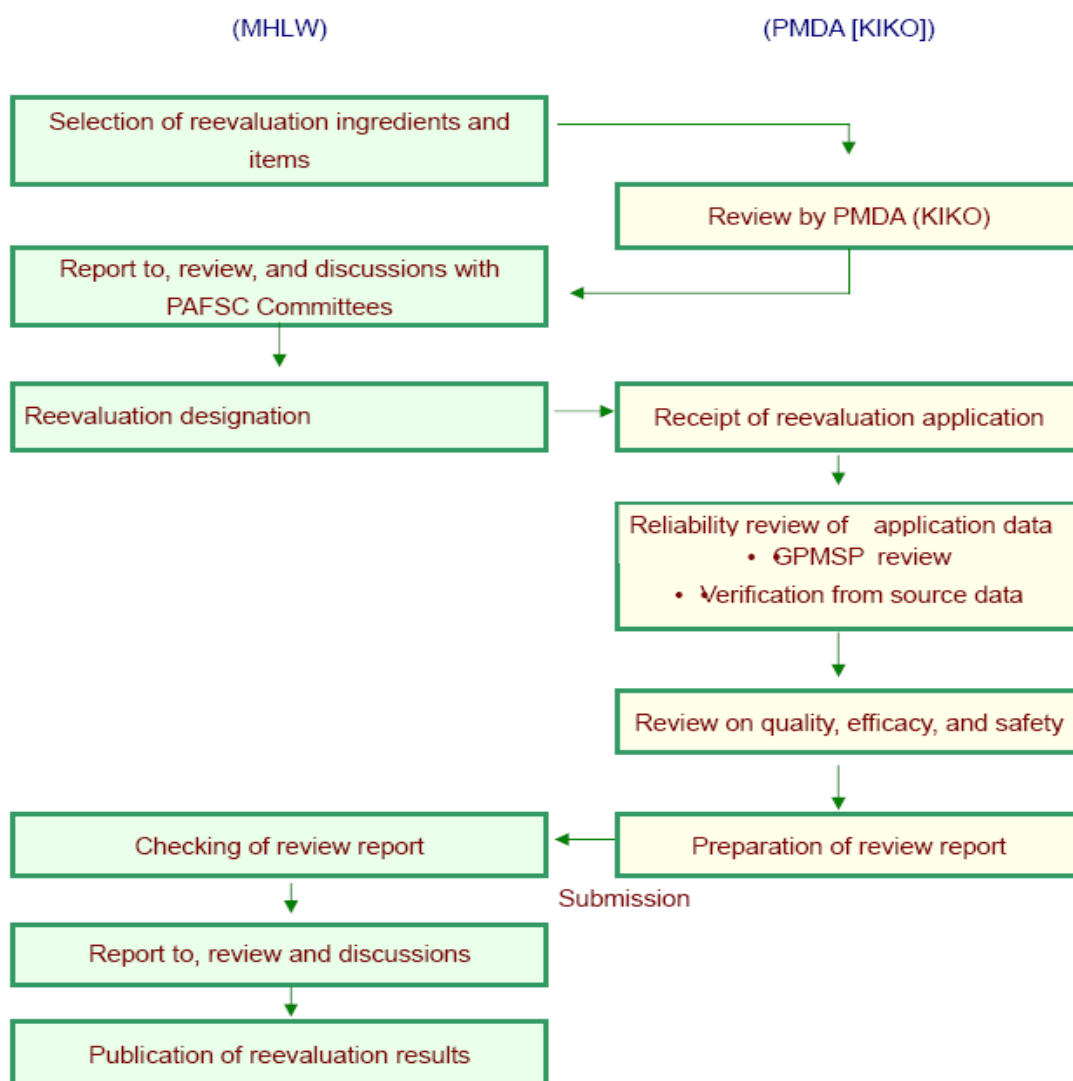
การดำเนินการ reevaluation

เป็นการพิจารณาซ้ำเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาที่ได้รับการรับรอง ทะเบียนแล้ว โดยใช้ข้อมูลทางการแพทย์และเภสัชกรรมที่เป็นปัจจุบัน ระบบนี้เริ่มในเดือน ธันวาคม 1971 (พ.ศ.2514) โดยเป็นการดำเนินการตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดขึ้น ต่อมาในเดือนมกราคม 1985 (พ.ศ. 2528) จึงเป็นการปฏิบัติตามกฎหมาย และระบบใหม่มีการใช้ในเดือน พฤษภาคม 1988 (พ.ศ. 2531) และมีการปรับปรุงในเดือนกุมภาพันธ์ 1990 (พ.ศ. 2533) โดยระบบนี้มีการดำเนินการดังภาพข้างล่าง PAFSC จะเป็นผู้เริ่มพิจารณาที่จะต้องทบทวน และเมื่อกรรมการต้องการ Literature survey เพิ่มเติมจากบริษัทฯ บริษัทาก็ต้องทำ Literature survey ตามที่กำหนดไว้ในกฎหมาย

กระทรวงมีมาตรการหลายอย่างที่เกี่ยวข้องกับยาสามัญ รายงานของกรรมการ วันที่ 28 พฤษภาคม 1993 (พ.ศ. 2536) ได้เสนอให้การควบคุมการผลิตยาและการควบคุมคุณภาพยาต้องกระทำทั้งยาสามัญและยาต้นแบบ ดังนั้นการทำ dissolution test ต้องทำเป็นประจำ ในเดือนกุมภาพันธ์ 1997 (พ.ศ. 2540) ยาทุกตัวต้องทำการควบคุมคุณภาพซ้ำ (quality reevaluation) เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพของยา สภาวะและข้อกำหนดในการทำ dissolution ได้ถูกจัดทำขึ้นสำหรับยาต้นแบบที่ไม่มีข้อกำหนดมาก่อน ขั้นตอนนี้เป็นการทำให้เกิดความมั่นใจในคุณภาพของยาสามัญโดยยืนยัน ผล bioequivalence ของยาสามัญกับยาต้นแบบ หลังจากนั้นในวันที่ 22 ธันวาคม 1997 (พ.ศ. 2540)จึงมีแนวทางการศึกษา bioequivalence ในยาสามัญขึ้น ซึ่งมีการปรับปรุงบางส่วนอีกในวันที่ 31 พฤษภาคม 2001 (พ.ศ. 2544) และมีความสมบูรณ์ในปี 2006 (พ.ศ. 2549)

สำหรับรายการยาที่ทำ dissolution หลังจากมีการควบคุมคุณภาพดังกล่าวแล้ว public dissolution test ถูกผนวกอยู่ในส่วนที่ 3 ของ Pharmaceutical codex ของประเทศญี่ปุ่น (พิมพ์ 23 มีนาคม 1999 (พ.ศ. 2542) วันที่ 31 พฤษภาคม 1999(พ.ศ. 2542) มีการตีพิมพ์ Orange book ของญี่ปุ่น เพื่อรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับความคุณภาพยาที่ได้รับการทำ reevaluation ของยาที่ต้องจ่ายตามใบสั่งแพทย์ รวมถึงข้อมูลความเคลื่อนไหว และได้ส่งให้กับผู้เกี่ยวข้องต่างๆ ปัจจุบันมี orange book ออกมาแล้ว 25 ฉบับ (ณ เดือน มีนาคม 2006, พ.ศ. 2549)

ภาพที่ 8 กระบวนการดำเนินการ re-evaluation



ประเทศญี่ปุ่นมีการดำเนินการทบทวนทะเบียนยาแบบ reevaluation ครั้งใหญ่ 3 ครั้ง โดยพบว่าจนถึง 31 ธันวาคม 2540 ยาที่ถูกทบทวนโดยการทำ re-evaluation ในประเทศญี่ปุ่น พบว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพ และปลอดภัย 11,658 รายการ เป็นยาที่ยังต้องถูกทบทวน ประสิทธิภาพ และปลอดภัยอีก 11,297 รายการ เป็นยาที่ไม่มีประสิทธิภาพและไม่ปลอดภัย 1,211 รายการ และเมื่อทำการทบทวนยาที่สงสัยในประสิทธิภาพซ้ำอีกพบว่า เป็นยาที่มีประสิทธิภาพและ ปลอดภัย 775 รายการ รายละเอียดดังตารางที่ 10

ตารางที่ 10 จำนวนยาที่ถูกทบทวนทะเบียนยา Reevaluation (ข้อมูลถึง 31 ธันวาคม 2540)

ครั้งที่ของการ ทบทวน	จำนวนยาที่ถูกทบทวนทะเบียน				
	ยาที่มีประสิทธิภาพ และปลอดภัย	ยาที่ยังต้องถูก ทบทวน ประสิทธิภาพ และ ความปลอดภัย	ยาที่ไม่มี ประสิทธิภาพ และ ไม่ปลอดภัย	ยาที่มีประสิทธิภาพ และ ปลอดภัยภายหลังการทบทวน ทะเบียน	รวม
ทบทวนครั้งที่ 1	11,098	7,330	1,116	305	19,849 (19,612)
ทบทวนครั้งที่ 2	105	1,579	42	134	1,860
ทบทวนรวม	455	2,388	53	336	3,232
รวมทั้งสิ้น	11,658	11,297	1,211	775	24,941

หมายเหตุ ที่มา Pharmaceutical Safety Bureau, กระทรวงสาธารณสุขและสวัสดิการสังคม ประเทศญี่ปุ่น

() ตัวเลขในวงเล็บเป็นการปรับจำนวนรายการที่มีการทำซ้ำสองครั้งหรือมากกว่า

ทบทวนครั้งที่ 1 การทบทวนทะเบียนยาที่ได้ทะเบียนก่อน 30 กันยายน พ.ศ. 2510

ทบทวนครั้งที่ 2 การทบทวนทะเบียนยาที่ได้ทะเบียนระหว่าง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2510 ถึง 31 มีนาคม 2523

ทบทวนรวม การทบทวนทะเบียนยารวมทุกทะเบียน

ประเด็นที่น่าสนใจของการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศญี่ปุ่น

- การทบทวนทะเบียนตำรับยา มีกระบวนการทำงานที่ชัดเจนซึ่งเป็นผลจากการมีนโยบายที่ชัดเจน โดยใช้กฎหมายเป็นกลไกในการขับเคลื่อนที่สำคัญ เช่นเดียวกับสหรัฐอเมริกา และอังกฤษ
- อิทธิพลของความร่วมมือกันเป็น ICH ทำให้เกิดกฎระเบียบที่จะต้องบังคับใช้ร่วมกันทุกประเทศในกลุ่มที่ร่วมมือ เกิดการเปลี่ยนแปลงระบบการควบคุมยาที่เป็นมาตรฐานมากขึ้น

ทั้งหมดของประเทศ ตั้งแต่ระดับอุตสาหกรรมยาไปจนถึงการใช้ยา มีการปรับเปลี่ยนหลายประการในระบบการขึ้นทะเบียนยาของประเทศญี่ปุ่น

- ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาถูกกำหนดไว้ตั้งแต่แรกที่ยาแต่ละชนิดขึ้นทะเบียน โดยแบ่งประเภทตามกลุ่มยาอย่างชัดเจน

ปัจจัยที่ทำให้สำเร็จ ที่นำไปสู่การปฏิบัติได้

1. มีนโยบายที่ชัดเจน โดยใช้กฎหมายเป็นกลไกในการขับเคลื่อนที่สำคัญ
2. งบประมาณและกำลังคนมีสนับสนุนเพียงพอ
3. การพัฒนาอุตสาหกรรมยาในกลุ่มประเทศยุโรปและการรวมกลุ่มกันเป็น ICH ก่อให้เกิดการขับเคลื่อนได้

ภาคผนวกที่ 2



ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
เรื่อง นโยบายการทบทวนทะเบียนตำรับยาและแนวปฏิบัติการทบทวน
ทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์

เพื่อให้การทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยามีการดำเนินการอย่างต่อเนื่อง และเพื่อเป็นการคุ้มครองความปลอดภัยแก่ผู้บริโภค คณะกรรมการยาในการประชุมครั้งที่ ๖/๒๕๕๒ เมื่อวันที่ ๙ ธันวาคม ๒๕๕๒ และการประชุมครั้งที่ ๒/๒๕๕๓ เมื่อวันที่ ๒๓ กันยายน ๒๕๕๓ จึงมีมติเห็นชอบนโยบายการทบทวนทะเบียนตำรับยาและแนวปฏิบัติในการทบทวนทะเบียนตำรับยา

ดังนั้น เพื่อให้เป็นไปตามมติคณะกรรมการยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จึงออกประกาศนโยบายและกำหนดแนวปฏิบัติในการทบทวนทะเบียนตำรับยา ดังนี้

๑. นโยบายการทบทวนทะเบียนตำรับยา

๑.๑ ให้มีการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบ (re-evaluation) โดยจัดให้ผู้รับอนุญาตแสดงหลักฐานทั้งด้านประสิทธิผล ความปลอดภัยและคุณภาพมาตรฐานของยา ตามองค์ความรู้ที่พัฒนาไปในปัจจุบัน เพื่อทำการทบทวนว่ายามีหลักฐานที่น่าเชื่อถือสนับสนุนอย่างเพียงพอว่า การใช้ยาตามสรรพคุณที่ขึ้นทะเบียนไว้มีประโยชน์เหนือความเสี่ยงจากการใช้ยา

๑.๒ พัฒนาระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยา เพื่อเป็นแนวทางพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่สอดคล้องกัน เป็นการลดปัญหาที่จะเกิดขึ้นในอนาคตโดยดำเนินการดังนี้

๑.๒.๑ เร่งดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่มีความเสี่ยงสูงหรือเป็นปัญหาสำคัญ ควบคู่กับการพัฒนาระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยา

๑.๒.๒ จัดทำหลักเกณฑ์และแนวทางในการทบทวนทะเบียนตำรับยา และเสนอต่อคณะกรรมการยาไปปรับใช้เป็นเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาตามความเหมาะสม

๑.๒.๓ จัดทำแนวปฏิบัติการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบ

๒. แนวปฏิบัติในการทบทวนทะเบียนตำรับยา โดยไม่หมายรวมถึงกรณีเร่งด่วน ดังนี้

ขั้นตอนที่ ๑ ประกาศนโยบายการทบทวนทะเบียนตำรับยา

ทั้งนี้ การประกาศนโยบายการทบทวนทะเบียนตำรับยา เป็นไปเพื่อให้ผู้เกี่ยวข้องได้รับทราบและเข้าใจถึงหลักการและแนวปฏิบัติในภาพรวม

ขั้นตอนที่ ๒ ประกาศรายการยาที่จะทบทวนต่อสาธารณะเพื่อรับฟังความคิดเห็นและข้อมูลจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย

ทั้งนี้ให้แจ้งรายการยาที่กำลังจะทบทวนพร้อมเกณฑ์การเลือกตัวยาและเหตุผล จากนั้นจึงแจ้งผู้เกี่ยวข้องให้ทราบล่วงหน้าเป็นลายลักษณ์อักษร เช่น หนังสือเวียน รวมทั้งการแจ้งผ่านทางช่องทางอื่นๆ เช่น อินเทอร์เน็ต เป็นต้น เพื่อเปิดโอกาสให้สามารถแสดงความคิดเห็นและข้อมูลเพิ่มเติมต่อรายการยาดังกล่าวเป็น

/ ลายลักษณ์ ...

ลายลักษณ์อักษร ภายในระยะเวลาที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด ทั้งนี้ต้องไม่เกิน ๓๐ วัน เว้นแต่มีเหตุจำเป็นอันสมควรอาจขยายเวลาได้ตามความเหมาะสม

ขั้นตอนที่ ๓ รวบรวม วิเคราะห์ความคิดเห็นและข้อมูลทางวิชาการของทุกภาคส่วน

ขั้นตอนที่ ๔ คณะอนุกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์พิจารณา
ทบทวนทะเบียนตำรับยา

ขั้นตอนที่ ๕ คณะกรรมการยาพิจารณาทบทวนทะเบียนตำรับยาเสนอรัฐมนตรีฯ ออกเป็น
ประกาศหรือคำสั่ง ซึ่งผู้ที่ได้รับผลกระทบสามารถยื่นคำร้องต่อศาลตามกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ ๑๕ ส.ค. ๒๕๕๕



(นายพิพัฒน์ ยิ่งเสรี)

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

(ร่าง) ข้อกำหนดของคณะกรรมการยา

ว่าด้วยการมีส่วนได้ส่วนเสียของคณะกรรมการยาและคณะอนุกรรมการที่คณะกรรมการยาแต่งตั้ง

พ.ศ. ...

โดยที่เป็นการสมควรวางข้อกำหนดหลักเกณฑ์และวิธีปฏิบัติในเรื่องการมีส่วนได้ส่วนเสียของคณะกรรมการ เพื่อให้การปฏิบัติหน้าที่ของกรรมการในคณะกรรมการยาและคณะอนุกรรมการในคณะอนุกรรมการที่คณะกรรมการยาแต่งตั้งเป็นไปตามมาตรา ๓ มาตรา ๑๒ และมาตรา ๑๓ แห่งพระราชบัญญัติวิธีปฏิบัติราชการทางปกครอง พ.ศ.๒๕๓๕ ประกอบกับมาตรา ๘ แห่งพระราชกฤษฎีกาว่าด้วยหลักเกณฑ์และวิธีการบริหารกิจการบ้านเมืองที่ดี พ.ศ.๒๕๔๖ และปฏิบัติหน้าที่ด้วยความระมัดระวังซื่อสัตย์สุจริต (fiduciary duties) ซึ่งต้องตัดสินใจโดยไม่มีส่วนได้ส่วนเสียไม่ว่าทางตรงหรือทางอ้อม ในเรื่องที่ตัดสินใจในการประชุมคณะกรรมการหรือคณะอนุกรรมการ

คณะกรรมการยาจึงมีมติในการประชุมครั้งที่/๒๕๕๓ เมื่อวันที่๒๕๕๓
ให้ออกข้อกำหนดไว้ดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ข้อกำหนดนี้ เรียกว่า “ข้อกำหนดของคณะกรรมการยาว่าด้วยการมีส่วนได้ส่วนเสียของคณะกรรมการยาและคณะอนุกรรมการที่คณะกรรมการยาแต่งตั้ง พ.ศ. ...”

ข้อ ๒ ข้อกำหนดนี้ให้ใช้บังคับตั้งแต่วันนี้เป็นต้นไป

ข้อ ๓ ในข้อกำหนดนี้

“กรรมการ” หมายความว่า กรรมการยาและให้หมายความรวมถึงอนุกรรมการที่คณะกรรมการยาแต่งตั้งขึ้นด้วย

“คณะกรรมการ” หมายความว่า คณะกรรมการยาและให้หมายความรวมถึงคณะอนุกรรมการที่คณะกรรมการยาแต่งตั้ง

“การมีส่วนได้ส่วนเสีย” หมายความว่า การมีส่วนได้ส่วนเสียเกี่ยวกับบุคคลดังต่อไปนี้

(๑) ผู้เป็นกรรมการเอง

(๒) ผู้เป็นคู่หมั้นหรือคู่สมรสของกรรมการ

(๓) ผู้เป็นญาติของกรรมการ คือ เป็นบุพการีหรือผู้สืบสันดานไม่ว่าชั้นใด ๆ หรือเป็นพี่น้องหรือลูกพี่ลูกน้องนับได้เพียงภายในสามชั้น หรือเป็นญาติเกี่ยวพันทางการแต่งงานนับได้เพียงสองชั้น

(๔) ผู้เป็นหรือเคยเป็นผู้แทนโดยชอบธรรมหรือผู้พิทักษ์หรือผู้แทนหรือตัวแทนของกรรมการ

(๕) ผู้เป็นเป็นเจ้าหน้าที่ ลูกหนี้ หรือนายจ้างของกรรมการ

(๖) การอื่นตามที่คณะกรรมการยากำหนด

ข้อ ๔ กำหนดให้ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียตามความในข้อ ๓ หมายความว่าถึง

- (๑) การเป็นเจ้าของ หุ้นส่วน ผู้บริหาร ลูกจ้างหรือที่ปรึกษาในธุรกิจนำเข้า ผลิตหรือตัวแทนจำหน่ายยาที่กำลังพิจารณาหรือเป็นคู่แข่งทางการค้า
- (๒) การเป็นผู้วิจัยหรือผู้ร่วมวิจัยหรือผู้ที่เกี่ยวข้องในการวิจัยหรือการทดลองทางคลินิกของยาที่กำลังพิจารณา
- (๓) การเป็นผู้ได้รับเงินสนับสนุนหรือผลตอบแทนจากบริษัทที่เป็นเจ้าของยาที่กำลังพิจารณา
- (๔) การอื่นใดที่เกี่ยวข้องกับยาที่กำลังพิจารณา

ข้อ ๕ ให้กรรมการผู้มีหรืออาจมีส่วนได้ส่วนเสียโดยตรงหรือโดยทางอ้อมในเรื่องที่คณะกรรมการจะพิจารณา แจ้งให้เลขานุการคณะกรรมการทราบก่อนการประชุม หรือแจ้งให้ที่ประชุมทราบก่อนวาระการประชุมเรื่องที่จะพิจารณา โดยกรอรายละเอียดตามแบบ ขก 1 ท้ายข้อกำหนดนี้

ข้อ ๖ ให้ที่ประชุมคณะกรรมการพิจารณาเรื่องการมีส่วนได้ส่วนเสียของกรรมการเป็นวาระเพื่อพิจารณาก่อนวาระการประชุมเรื่องเพื่อพิจารณาตามปกติแต่ละวาระ โดยให้กรรมการเป็นผู้แจ้งว่าตนมีส่วนได้ส่วนเสียในเรื่องที่จะพิจารณาชี้แจงข้อเท็จจริงและตอบข้อซักถามของคณะกรรมการแล้วต้องออกจากที่ประชุมเพื่อให้ที่ประชุมพิจารณาว่าสมควรให้กรรมการผู้นั้นปฏิบัติหน้าที่ต่อไปหรือไม่

หากที่ประชุมมีมติโดยวิธีลงคะแนนลับด้วยคะแนนเสียงไม่น้อยกว่าสองในสามของคณะกรรมการที่มีอยู่ในที่ประชุมให้กรรมการผู้นั้นปฏิบัติหน้าที่ต่อไปได้ก็ให้กรรมการผู้นั้นปฏิบัติหน้าที่ในการประชุมต่อไป

มติของคณะกรรมการให้เป็นที่สุด

ข้อ ๗ ในการประชุมคณะกรรมการในวาระเพื่อพิจารณา หากมีการคัดค้านก่อนการพิจารณาว่ากรรมการผู้หนึ่งผู้ใดมีส่วนได้ส่วนเสีย ไม่ว่าโดยตรงหรือโดยทางอ้อมในเรื่องที่คณะกรรมการจะพิจารณาให้คณะกรรมการพิจารณาเหตุคัดค้าน โดยให้ปฏิบัติตามขั้นตอนวิธีการตามข้อ ๖ โดยอนุโลม

ข้อ ๘ กรณีประธานกรรมการแจ้งการมีส่วนได้ส่วนเสียและต้องออกจากที่ประชุมให้ถือเป็นกรณีประธานกรรมการไม่อาจอยู่ในที่ประชุมให้กรรมการที่มาประชุมเลือกกรรมการคนหนึ่งเป็นประธานในที่ประชุม และให้ปฏิบัติตามขั้นตอนวิธีการตามข้อ ๖ โดยอนุโลม

ข้อ ๙ ให้บันทึกเรื่องการพิจารณาการมีส่วนได้ส่วนเสียกับการประชุมคณะกรรมการในรายงานการประชุมของคณะกรรมการทุกครั้ง รวมทั้งให้ระบุช่วงเวลาที่กรรมการผู้นั้นออกจากที่ประชุมและกลับเข้าที่ประชุมหลังจากเสร็จสิ้นการพิจารณาวาระเช่นนี้แล้ว

ข้อ ๑๐ ก่อนการประชุมคณะกรรมการทุกครั้งให้กรรมการทุกคนแสดงความบริสุทธิ์ใจในการปฏิบัติหน้าที่โดยกรอกราชเลียดตามแบบ ขก 1 ท้ายข้อกำหนดนี้

ข้อ ๑๑ กรณีบุคคลภายนอกที่คณะกรรมการเชิญมาเข้าร่วมประชุมในฐานะผู้เชี่ยวชาญ ชำนาญการหรือผู้แทนหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ให้ถือปฏิบัติตามข้อ ๕ ข้อ ๖ และข้อ ๑๐ โดยอนุโลม เว้นแต่เป็นผู้มีส่วนได้ส่วนเสียในเรื่องที่คณะกรรมการเชิญมาชี้แจงให้ข้อเท็จจริง

ข้อ ๑๒ ในกรณีมีปัญหาตามข้อกำหนดนี้ให้ประธานคณะกรรมการเป็นผู้วินิจฉัยชี้ขาด ปัญหาเกี่ยวกับการปฏิบัติตามข้อกำหนดนี้

ข้อ ๑๓ ให้ประธานคณะกรรมการเป็นผู้รักษาการตามข้อกำหนดนี้

ประกาศ ณ วันที่

แบบแสดงการมีส่วนได้ส่วนเสีย

ในการประชุม.....ครั้งที่ /..... วันที่.....

เพื่อแสดงความบริสุทธิ์ใจ โปร่งใส ตามหลักวิชาการและจริยธรรมในการปฏิบัติหน้าที่

ข้าพเจ้า (นาย/นาง/นางสาว/ยศ) ชื่อ..... สกุลกรรมการ / อนุกรรมการ/ผู้เข้าร่วม
ประชุม.....

☐ ข้อ 1 ขอยืนยันว่าข้าพเจ้าไม่มีส่วนได้ส่วนเสีย ไม่ว่าโดยทางตรงหรือโดยทางอ้อมในเรื่องที่
คณะกรรมการจะพิจารณา

☐ ข้อ 2 ข้าพเจ้ามีส่วนได้ส่วนเสีย ไม่ว่าโดยทางตรงหรือโดยทางอ้อมในเรื่องที่คณะกรรมการจะ
พิจารณาตามวาระเรื่อง..... ดังนี้

☐ เกี่ยวกับกรรมการเอง

☐ เกี่ยวกับคู่หมั้นหรือคู่สมรสของกรรมการ

☐ เกี่ยวกับญาติของกรรมการ คือ เป็นบุพการีหรือผู้สืบสันดานไม่ว่าชั้นใดๆ หรือเป็น
พี่น้องหรือลูกพี่ลูกน้องนับได้เพียงภายในสามชั้น หรือเป็นญาติเกี่ยวพันทางการแต่งงานนับได้เพียงสองชั้น

☐ เกี่ยวกับบุคคลที่กรรมการเป็นหรือเคยเป็นผู้แทนโดยชอบธรรมหรือผู้พิทักษ์หรือ
ผู้แทนหรือตัวแทนของบุคคลนั้น

☐ เกี่ยวกับบุคคลที่กรรมการเป็นเจ้าของหุ้น ลูกหนี้ หรือนายจ้าง

☐ อื่น ๆ (โปรดระบุ).....

☐ ข้อ 3 การมีส่วนได้ส่วนเสียตามข้อ 2 เป็นกรณีดังต่อไปนี้

☐ 3.1 เป็นเจ้าของ หุ้นส่วน ผู้บริหาร ลูกจ้างหรือที่ปรึกษาในธุรกิจนำเข้า ผลิตหรือตัวแทน
จำหน่ายยาที่กำลังพิจารณา หรือเป็นคู่แข่งทางการค้า

☐ 3.2 มีการวิจัยหรือการทดลองทางคลินิกในฐานะ

☐ ผู้วิจัย ☐ ผู้ร่วมทำวิจัย ☐ อื่นๆ (ระบุ).....

ช่วงเวลา ชื่อยา บริษัท

ช่วงเวลา ชื่อยา บริษัท

☐ 3.3 การได้รับเงินสนับสนุนหรือผลตอบแทน.....

ช่วงเวลา ชื่อยา..... บริษัท

ช่วงเวลา ชื่อยา..... บริษัท

☐ 3.4 อื่น ๆ (โปรดระบุ).....

ลงชื่อ

(.....)

วันที่ เดือน พ.ศ.

ร่างฯ ที่ สคก. ตรวจสอบแล้ว
เรื่องเสร็จที่ ๓๘/๒๕๕๓

บันทึกหลักการและเหตุผล
ประกอบร่างกฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา
พ.ศ.

หลักการ

ปรับปรุงกฎกระทรวง ฉบับที่ ๑๘ (พ.ศ. ๒๕๒๕) ออกตามความในพระราชบัญญัติยา
พ.ศ. ๒๕๑๐

เหตุผล

โดยที่กฎกระทรวง ฉบับที่ ๑๘ (พ.ศ. ๒๕๒๕) ออกตามความในพระราชบัญญัติยา
พ.ศ. ๒๕๑๐ ใช้บังคับมาเป็นเวลานานแล้ว ประกอบกับสมควรกำหนดเพิ่มเติมเกี่ยวกับการยื่น
หลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยาในการขอขึ้นทะเบียนตำรับยา
เพื่อให้สอดคล้องกับข้อตกลงความร่วมมือด้านการค้าของประชาคมเศรษฐกิจอาเซียนเกี่ยวกับ
การขึ้นทะเบียนตำรับยา จึงจำเป็นต้องออกกฎกระทรวงนี้



กฎกระทรวง
ว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา
พ.ศ.

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๕ มาตรา ๘๐ (๗) มาตรา ๘๒ และมาตรา ๘๗
วรรคสอง แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ อันเป็นกฎหมายที่มีบทบัญญัติบางประการเกี่ยวกับการจำกัด
สิทธิและเสรีภาพของบุคคล ซึ่งมาตรา ๒๙ ประกอบกับมาตรา ๓๓ มาตรา ๔๑ มาตรา ๔๓ และมาตรา ๔๕
ของรัฐธรรมนูญแห่งราชอาณาจักรไทย บัญญัติให้กระทำได้โดยอาศัยอำนาจตามบทบัญญัติแห่งกฎหมาย
รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขออกกฎกระทรวงไว้ดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ให้ยกเลิกกฎกระทรวง ฉบับที่ ๑๘ (พ.ศ. ๒๕๒๕) ออกตามความในพระราชบัญญัติยา
พ.ศ. ๒๕๑๐

ข้อ ๒ กฎกระทรวงนี้ให้ใช้บังคับเมื่อพ้นกำหนดหนึ่งร้อยแปดสิบวันนับแต่วันประกาศในราช
กิจจานุเบกษาเป็นต้นไป

ข้อ ๓ ผู้รับอนุญาตผลิตยาหรือผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรผู้ใดประสงค์
จะขึ้นทะเบียนตำรับยา ให้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาต่อพนักงานเจ้าหน้าที่พร้อมด้วยเอกสารหรือหลักฐาน
ตามที่ระบุไว้ในแบบคำขอและตามที่กำหนดไว้ ดังต่อไปนี้

- (๑) ยาตัวอย่าง
- (๒) หลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา
- (๓) ฉลากและเอกสารกำกับยา
- (๔) หนังสือรับรองเกี่ยวกับผู้ผลิตและการจำหน่ายผลิตภัณฑ์สำหรับกรณีที่เป็นยานำเข้ายกเว้น
ในกรณีการจำหน่ายยานั้นในครั้งแรกได้กระทำขึ้นในราชอาณาจักรและไม่เคยมีการจำหน่ายในประเทศอื่นมา
ก่อน

ข้อ ๔ การยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามข้อ ๓ ในกรุงเทพมหานครให้ยื่น ณ สำนักงาน
คณะกรรมการอาหารและยา สำหรับจังหวัดอื่นให้ยื่น ณ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดหรือสำนักงาน
คณะกรรมการอาหารและยา หรือวิธีการอื่นตามที่รัฐมนตรีกำหนดโดยประกาศในราชกิจจานุเบกษา

ข้อ ๕ เมื่อพนักงานเจ้าหน้าที่ได้รับคำขอพร้อมด้วยเอกสารหรือหลักฐานถูกต้องครบถ้วนตาม
ข้อ ๓ และตรวจประเมินคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของทะเบียนตำรับยาที่ขอขึ้นทะเบียนตำรับ
ยาดังกล่าวแล้ว หากไม่ปรากฏเหตุที่อาจทำให้พนักงานเจ้าหน้าที่ไม่อาจรับ ขึ้นทะเบียนตำรับยาได้ ให้พนักงาน
เจ้าหน้าที่ออกใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาแก่ผู้รับอนุญาต ผลิตยาหรือผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาเข้ามาใน
ราชอาณาจักร

ข้อ ๖ ... /

ข้อ ๖ พนักงานเจ้าหน้าที่อาจกำหนดให้ผู้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาตามข้อ ๕ กระทำการ งดเว้นการกระทำ หรือต้องมีภาระหน้าที่หรือยอมรับภาระหน้าที่หรือความรับผิดชอบบางประการ เท่าที่จำเป็นเพื่อการคุ้มครองผู้บริโภค ดังต่อไปนี้

- (๑) กำหนดช่องทางการจำหน่าย
- (๒) รายงานอาการอันไม่พึงประสงค์
- (๓) แสดงข้อความหรือสัญลักษณ์บนฉลากหรือเอกสารกำกับยา
- (๔) กำหนดรูปแบบของยาหรือขนาดบรรจุของยา
- (๕) แสดงสัญลักษณ์กำกับไว้บนเม็ดยาหรือแคปซูล

ข้อ ๗ ในกรณีที่ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาสูญหายหรือถูกทำลายในสาระสำคัญ ให้ผู้รับอนุญาตยื่นคำขอรับใบแทนใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาพร้อมด้วยเอกสารหรือหลักฐานตามที่ระบุไว้ในแบบคำขอนั้น

ใบแทนใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยารวบรวมหนึ่ง ให้ใช้แบบใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาและให้มีคำว่า “ใบแทน” กำกับไว้ด้วย

ข้อ ๘ ผู้รับอนุญาตผู้ใดประสงค์จะแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาให้ยื่นคำขอต่อพนักงานเจ้าหน้าที่พร้อมด้วยเอกสารหรือหลักฐานตามที่เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยากำหนดโดยประกาศในราชกิจจานุเบกษา

ข้อ ๙ บรรดาคำขอและใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาตามกฎหมายกระทรวงนี้ให้เป็นไปตามแบบที่รัฐมนตรีกำหนดโดยประกาศในราชกิจจานุเบกษา

ข้อ ๑๐ บรรดาคำขอใด ๆ ที่ได้ยื่นไว้ตามกฎหมายกระทรวง ฉบับที่ ๑๘ (พ.ศ.๒๕๒๕) ออกตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ และยังอยู่ในระหว่างการพิจารณา ให้ถือว่าเป็นคำขอตามกฎหมายกระทรวงนี้โดยอนุโลม และถ้าคำขอดังกล่าวมีข้อความแตกต่างไปจากคำขอตามกฎหมายกระทรวงนี้ พนักงานเจ้าหน้าที่มีอำนาจสั่งแก้ไขเพิ่มเติมคำขอเพื่อให้เป็นไปตามกฎหมายกระทรวงนี้

ให้ไว้ ณ วันที่

(นายวิทยา บุรณศิริ)

รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข

ภาคผนวกที่ 3

กรอบการดำเนินงานและกระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยา และการจัดลำดับความเร่งด่วนในการทบทวนทะเบียนตำรับยา

ตามนโยบายการทบทวนทะเบียนตำรับยาได้กำหนดให้มีการจัดทำแผนปฏิบัติการการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบ และแนวปฏิบัติในการทบทวนตำรับยากำหนดให้ต้องมีการประกาศรายการยาที่จะทบทวนต่อสาธารณะ ประกอบกับปริมาณทะเบียนตำรับยาที่ต้องทบทวนมีจำนวนมาก ผู้วิจัยจึงเสนอคณะกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ให้แต่งตั้งคณะทำงานจัดทำกระบวนการและลำดับความเร่งด่วนของการทบทวนทะเบียนตำรับยา เพื่อทำหน้าที่จัดทำข้อเสนอกลุ่มยาที่มีความเร่งด่วนในการทบทวนทะเบียนตำรับยา และพิจารณากำหนดกระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยา รวมทั้งแผนการดำเนินการเพื่อเสนอคณะกรรมการฯ ต่อไป

การจัดทำข้อเสนอกรอบดำเนินงานและกระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยา รวมทั้งการจัดลำดับความเร่งด่วนในการทบทวนทะเบียนตำรับยา มีขั้นตอนดังนี้

(1) คณะทำงานจัดทำกระบวนการและลำดับความเร่งด่วนของการทบทวนทะเบียนตำรับยา ภายใต้คณะกรรมการทบทวนฯ ดำเนินการจัดทำขั้นตอนการจัดทำกรอบรายการยาที่สมควรเร่งทบทวนทะเบียนตำรับยาและเกณฑ์การจัดลำดับความเร่งด่วนของการทบทวนทะเบียนตำรับยา

(2) รวบรวมรายการยาที่มีการเพิกถอนทะเบียนตำรับยาหรือจำกัดการใช้ในต่างประเทศ โดยการทบทวนวรรณกรรม

(3) สรุปรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ เห็นควรพิจารณาทบทวนทะเบียนตำรับยาโดยพิจารณาตามหลักเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาตามที่คณะกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด

(4) รวบรวมผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาตามโครงการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจัดจ้างภาคมหาวิทยาลัยในช่วงปี 2544-2547 แล้วนำมาวิเคราะห์เพื่อจัดทำรายการยาที่เป็นไปตามหลักเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาตามที่คณะกรรมการทบทวนฯ กำหนด

(5) คัดเลือกยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรกโดยคัดเลือกยาจากข้อ (3) (4) และ (5) ที่มีรายงานการเพิกถอนทะเบียนในต่างประเทศ หรือมีผู้เสนอให้เพิกถอนทะเบียนตำรับยา หรือเป็นยาที่มีหลักฐานน่าเชื่อถือว่ายาไม่มีความปลอดภัย หรือยานั้นไม่มีข้อมูลเพียงพอว่าปลอดภัย

(6) นำเสนอรายการยาที่เป็นไปตามหลักเกณฑ์เพื่อรับฟังความคิดเห็นโดยการประชุมเชิงปฏิบัติการกับภาคส่วนต่างๆ

(7) คณะกรรมการทบทวนฯ พิจารณาประกาศเป็นกลุ่มยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยา ซึ่งเป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด

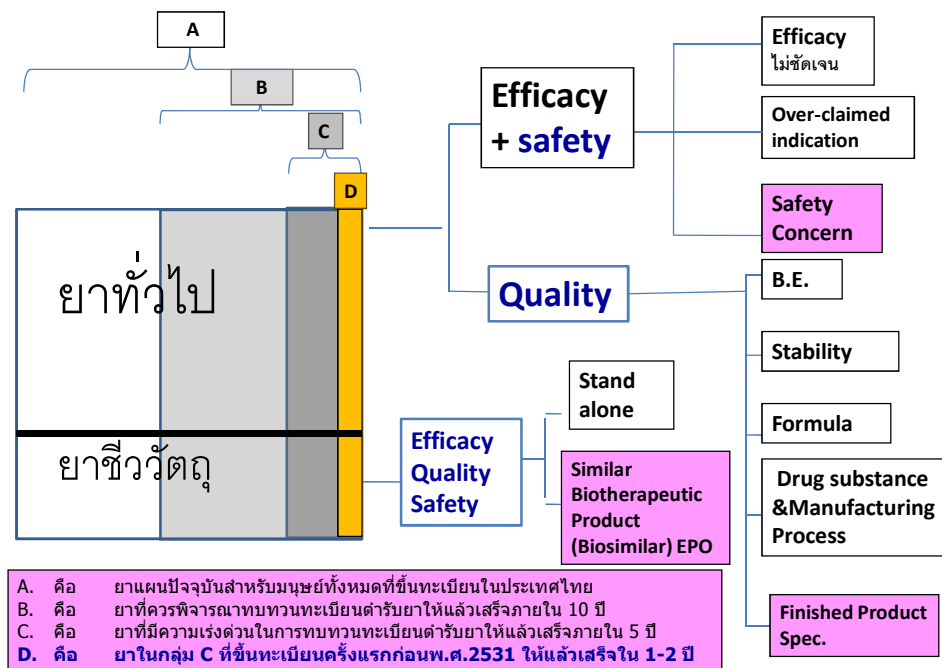
หลังจากดำเนินงานตามขั้นตอนดังกล่าวแล้วมีผลการศึกษาของคณะทำงานฯ ดังนี้

ก. กรอบดำเนินงานและกระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยา

เพื่อให้สอดคล้องกับหลักการทางวิชาการและความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติ จึงได้กำหนดกรอบดำเนินงานและกระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยา ดังรูปที่ 1 โดยแยกกระบวนการประเมินยาเคมีและยาชีววัตถุออกจากกัน การทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุจำเป็นต้องพิจารณาทบทวนเป็นรายผลิตภัณฑ์ และต้องพิจารณาทบทวนคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยไปพร้อมกัน ขณะที่ยาเคมีอาจเลือกพิจารณาประสิทธิภาพและความปลอดภัยโดยพิจารณาจากตัวยาสำคัญได้ แล้วประเมินคุณภาพมาตรฐานแยกตามผลิตภัณฑ์ก็ได้ ทั้งนี้เนื่องจากการพิสูจน์คุณลักษณะของยาชีววัตถุมักทำได้ยากกว่ายาเคมี และมีความซับซ้อนของโมเลกุลที่หลากหลายไปตามกลุ่มผลิตภัณฑ์ (เช่น กลุ่มที่ได้จากการตัดต่อทางพันธุกรรม กลุ่มเลือดหรือผลิตภัณฑ์จากเลือด กลุ่มสร้างภูมิคุ้มกัน กลุ่มพันธุกรรมและเซลล์บำบัด เป็นต้น) นอกจากนั้น ยังมีปัจจัยของโครงสร้างสามมิติ ปริมาณกรดหรือเบสที่เติมแปรผันไปหลังจากแปรรหัสพันธุกรรม เช่น glycosylation pattern ซึ่งเปลี่ยนไปได้อย่างชัดเจนด้วยกระบวนการผลิตที่ต่างออกไปแม้เพียงเล็กน้อย ดังนั้น ประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาชีววัตถุจึงขึ้นอยู่กับการควบคุมคุณภาพการผลิตเป็นสำคัญ ส่งผลให้รูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ ต้องอาศัยการพิจารณาเอกสารครบถ้วนทั้งในด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย

ส่วนยาเคมีมีโมเลกุลเล็กจึงสามารถประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยโดยมุ่งพิจารณาที่ตัวยาสำคัญได้ ซึ่งปัญหาที่พบแบ่งได้เป็น 3 ประเภทคือ ประสิทธิภาพไม่ชัดเจน การแสดงข้อบ่งใช้ที่กว้างเกินไปหรืออาจเกินจริง ยาที่อาจไม่ปลอดภัย สำหรับคุณภาพมาตรฐานขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง เช่น ส่วนประกอบในสูตรตำรับ สูตรตำรับ กระบวนการผลิต การควบคุมมาตรฐานการผลิต ความคงสภาพของยา การบรรจุและวิธีการเก็บรักษา การควบคุมมาตรฐานของวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ชีวสมมูลเมื่อเทียบกับยาดั้งเดิม เป็นต้น จึงควรแยกพิจารณา

เนื่องจากยาที่จะต้องทบทวนมีจำนวนมาก ผู้วิจัยจึงกำหนดให้มีการจัดกลุ่มยาเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ ยากลุ่ม A คือยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ทั้งหมดที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย ยากลุ่ม B คือยาที่ควรพิจารณาทบทวนให้แล้วเสร็จภายใน 10 ปี ยากลุ่ม C คือยาที่มีความเร่งด่วนในการทบทวนให้แล้วเสร็จภายใน 5 ปี สำหรับยากลุ่ม D เพิ่มเติมขึ้นภายหลังตามมติคณะกรรมการทบทวนฯ เพื่อให้มีแผนระยะสั้นที่ชัดเจน โดยยากลุ่ม D คือยาในกลุ่ม C ที่ขึ้นทะเบียนครั้งแรกก่อน พ.ศ. 2531 ให้แล้วเสร็จภายใน 1-2 ปี ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 กรอบดำเนินงานและกระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยา

ข. การจัดลำดับความเร่งด่วนของยาที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยา

ผู้วิจัยและคณะทำงานจัดทำกระบวนการและลำดับความเร่งด่วนของการทบทวนทะเบียนตำรับยา ได้ศึกษาเพื่อจัดลำดับความเร่งด่วนในการทบทวนทะเบียนตำรับยาอย่างเป็นระบบแล้วมีผลดังนี้

1. หลักเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยา มีดังนี้

(ภาคผนวก 3-1)

(1) ยาที่มีหลักฐานความไม่ปลอดภัย เช่น ยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ เป็นต้น หรือยาที่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีความปลอดภัย

(2) ยาที่มีหลักฐานว่าไม่มีประสิทธิผล หรือ ยาที่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล เช่น ยาที่อยู่ในรูปแบบยาที่ไม่มีประสิทธิผล ขนาดยาไม่ถึงขนาดการรักษา เป็นต้น

(3) ยาที่มีการแสดงข้อบ่งใช้ที่ไม่ระบุชัดเจน ตามคุณสมบัติของข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนที่กำหนด

“ข้อบ่งใช้ (indications)” ที่ขึ้นทะเบียน หมายถึง การใช้หรือวัตถุประสงค์ของผลิตภัณฑ์ซึ่งต้องชัดเจนว่ามุ่งหมายเพื่อใช้เพื่อการรักษา บำบัด บรรเทาหรือวินิจฉัยโรคโดยระบุชื่อโรคไว้อย่างชัดเจน โดยต้องมีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือสนับสนุนอย่างเพียงพอ (supported by substantial evidence)

(4) ยาที่มีปัญหาด้านคุณภาพมาตรฐาน หรือยาที่มีสูตรตำรับไม่เหมาะสมในการออกฤทธิ์ของยาหรืออาจทำให้ไม่ปลอดภัย หรือมีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา

(5) ตำรับยาสูตรผสมที่มีเหตุผลในการผสมยาที่ไม่เหมาะสมดังต่อไปนี้

(5.1) ยาที่เข้ากันไม่ได้ในทางเภสัชกรรม (pharmaceutics) เช่น ยาที่ผสมกันแล้วเกิดตะกอน/ทำให้สีเปลี่ยน ส่งผลให้ได้สารที่ไม่ออกฤทธิ์ ทำให้ยาเสื่อม หรือเป็นพิษ เป็นต้น

(5.2) ยาที่เข้ากันไม่ได้ทางเภสัชวิทยา (pharmacology) เช่น

(5.2.1) สูตรยาที่นำตัวยาสำคัญที่ใช้รักษาโรคที่ต่างกันมาผสมรวมกัน มาใช้ในการป้องกัน รักษา หรือบรรเทาอาการหลายอาการของโรคหนึ่ง ๆ ที่มักจะไม่เกิดร่วมกัน หรือมีตัวยาสำคัญบางชนิดในสูตรที่ไม่มีประสิทธิผลในข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนไว้

(5.2.2) ยาที่ตัวยาสำคัญมีปฏิกริยาระหว่างกัน (drug interaction) ในทางที่ทำให้เกิดพิษเพิ่มขึ้น หรือออกฤทธิ์เลวลง หรือต้านฤทธิ์กัน

(5.3) ขนาดของตัวยาแต่ละชนิดในสูตรผสม ไม่สามารถปรับขนาดของตัวยาทุกชนิดให้เหมาะสมกับผู้ป่วยได้

(5.4) ตัวยาในสูตรผสมมี Margin of Safety แคบ เช่น theophylline, phenytoin, digoxin, warfarin, heparin เป็นต้น

2. ขั้นตอนการจัดทำรายการยาที่สมควรเร่งทบทวนทะเบียนตำรับยา และการจัดลำดับความเร่งด่วนในการทบทวนทะเบียนตำรับยา ของยาทั่วไปด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย มีดังนี้

กลุ่ม A ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ทั้งหมดที่ขึ้นทะเบียนในไทย

นำรายการยาที่ขึ้นทะเบียนไว้ในประเทศไทย ณ ปีพ.ศ.2553 ระบุเป็นชื่อสามัญยาโดยแยกรูปแบบยา และแบ่งกลุ่มเรียงตามกลุ่มยาในระบบ ATC

กลุ่ม B ยาที่ควรพิจารณาทบทวนทะเบียนตำรับยาให้แล้วเสร็จภายใน 10 ปี

กลุ่ม B1 จัดทำรายการยาที่มีการเพิกถอนทะเบียนตำรับยาหรือจำกัดการใช้ในต่างประเทศ โดยการทบทวนวรรณกรรม (ดูรายละเอียด ภาคผนวก 3-2)

กลุ่ม B2 จัดทำรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ เห็นควรพิจารณาทบทวนทะเบียนตำรับยาโดยพิจารณา ตามหลักเกณฑ์การคัดเลือกยาที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด โดยฝ่ายเลขานุการจัดกระบวนการที่เหมาะสมเช่น ส่งหนังสือเวียนจัดประชุมกลุ่ม เป็นต้น

ภาคส่วนต่างๆ ได้แก่

1) หน่วยงาน/บุคคลในโครงการทบทวนทะเบียนตำรับยา ซึ่ง อย. จัดจ้างเมื่อปี 2547

2) คณะเภสัชศาสตร์/แพทยศาสตร์/ทันตแพทยศาสตร์ ทุกแห่ง

- 3) สมาชิวิชาชีพ เช่น แพทยสภา สมาเภสัชกรรม สมาภรพยาบาล ทันตแพทยสภา
- 4) โรงพยาบาลรัฐทุกแห่งในและนอกสังกัดกระทรวงสาธารณสุข
- 5) ราชวิทยาลัยทุกแห่ง ชมรม/สมาคมแพทย์
- 6) ชมรมเภสัชชนบท ชมรมแพทย์ชนบท
- 7) NGO ด้านการคุ้มครองผู้บริโภค เครือข่ายผู้ป่วย กพย. มูลนิธิเพื่อผู้บริโภค
- 8) สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล ชมรมต่างๆ เกี่ยวกับเภสัชกรรมชุมชน
- 9) สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดทั่วประเทศ
- 10) คณะทำงานฯ บัญชียาหลักๆ ทุกคณะ
- 11) กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
- 12) กองแผนงานวิชาการ กลุ่มงานต่างๆ ในสำนักยาและคบ.ทุกเขต

ในการได้ครอบรายการยาในกลุ่ม B2 คณะผู้วิจัย ได้การดำเนินงาน 2 วิธีคือ

- (1) รวบรวมรายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ คณะอนุกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด จากครอบรายการยาที่มาจาก รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547 (ดูรายละเอียด ภาคผนวก 3-3)
- (2) รวบรวมรายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ คณะอนุกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนดจากแบบเสนอรายการยาที่ ภาคส่วนต่างๆเห็นควรพิจารณาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ดูรายละเอียด ภาคผนวก 3-4)

กลุ่ม C ยาที่มีความเร่งด่วนในการทบทวนทะเบียนตำรับยาให้แล้วเสร็จภายใน 5 ปี

เนื่องจากกลุ่ม B ยาที่ควรพิจารณาทบทวนทะเบียนตำรับยาให้แล้วเสร็จภายใน 10 ปี มีจำนวน รายการมาก คณะทำงานจัดทำกระบวนการและลำดับความเร่งด่วนของการทบทวนทะเบียนตำรับยา จึง พิจารณาจัดลำดับความสำคัญโดยจำแนกเหตุผลที่เสนอออกเป็นกลุ่มยา 2 กลุ่ม คือ

- 1) กลุ่มยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก (First priority) มีแนวทางการพิจารณาดังนี้
 - ยาที่มีรายงานการเพิกถอนทะเบียนในต่างประเทศ
 - ยาที่มีผู้เสนอให้เพิกถอนทะเบียนตำรับยา (ผู้เสนอ ได้แก่ ผู้วิจัยตามโครงการทบทวนทะเบียนตำรับ ยาปี 2547 ผู้เสนอตามหนังสือเวียนของกองควบคุมยา มีผู้ทำหนังสือเสนอกระทรวงสาธารณสุข มีในรายงานการศึกษา/วารสาร/ฐานข้อมูล)
 - ยาที่มีหลักฐานน่าเชื่อถือว่ายามีความปลอดภัย
 - ยาที่ไม่มีข้อมูลเพียงพอว่าปลอดภัย

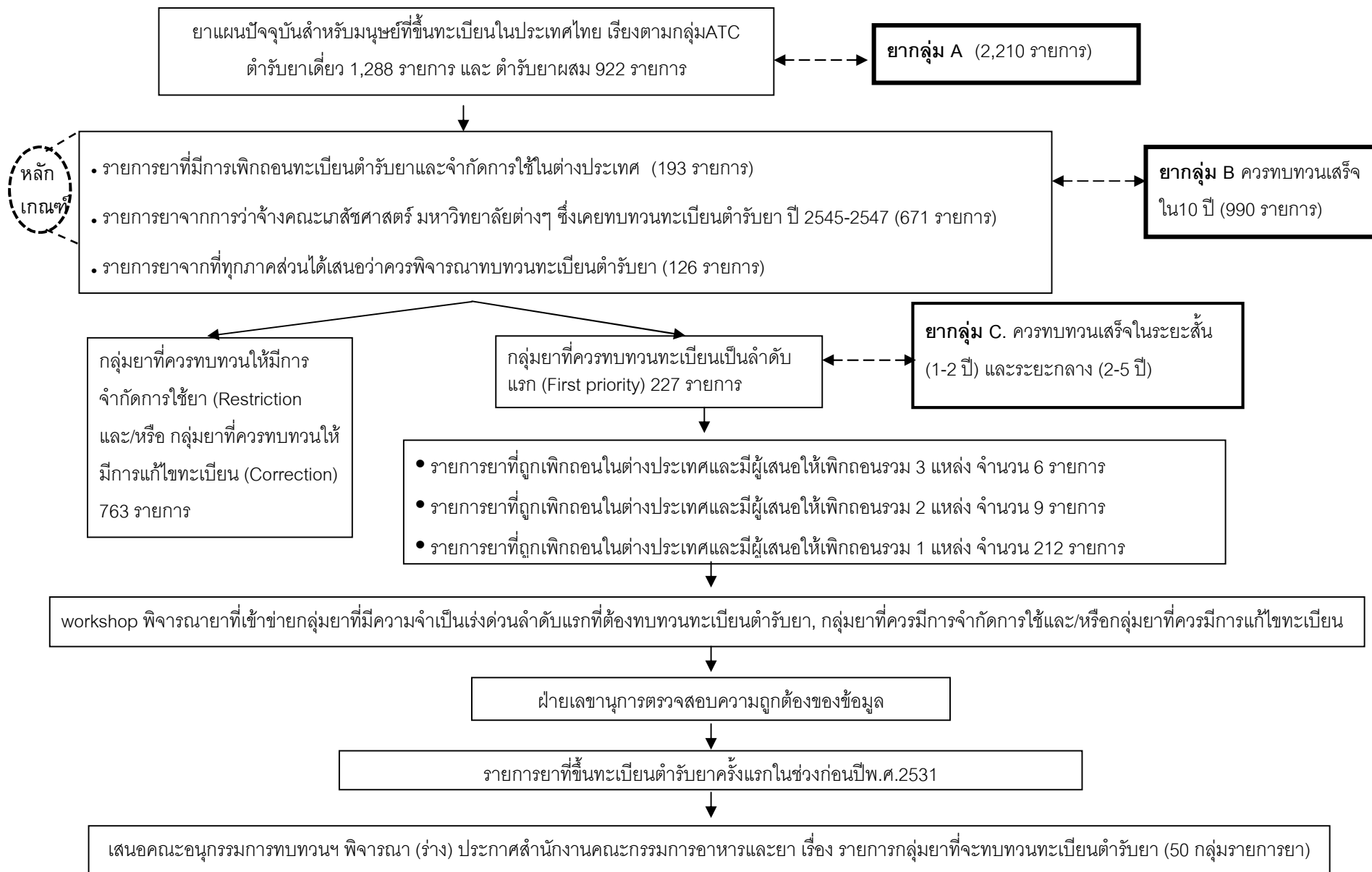
- ยาที่ไม่มีประสิทธิผลในทุกข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ยาที่ไม่มีประสิทธิผลเนื่องจากไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่เชื่อถือได้ สนับสนุนว่ายามีประสิทธิผลในการรักษา หรือยาที่มีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือว่ายาไม่มีประสิทธิผลในการรักษา

2) กลุ่มยาที่ควรทบทวนให้มีการจำกัดการใช้ยา (Restriction) และ/หรือ กลุ่มยาที่ควรทบทวนให้มีการแก้ไขทะเบียน (Correction) มีแนวทางการพิจารณาดังนี้

- ยาที่สมควรจำกัดการใช้เฉพาะใน specific population เช่น ยาที่ผสม pseudoephedrine ไม่ให้ใช้ในเด็กเล็กอายุต่ำกว่า 6 ปี หรือจำกัดการใช้ในผู้ที่มีโรคประจำตัวบางอย่าง เป็นต้น
- ยาที่เข้าข่ายต้องแก้ไขทะเบียนตำรับยา เช่น สูตร ฉลาก เอกสารกำกับยา
- ยาสูตรผสมที่ไม่เหมาะสม เช่น ยาผสม loperamide กับ simethicone มีสูตรไม่เหมาะสมเนื่องจากโดยธรรมชาติอาการท้องเสียไม่ได้เกิดขึ้นพร้อมกันกับท้องอืด การนำมารวมกันทำให้เพิ่มโอกาสการได้รับยาอีกชนิดโดยไม่จำเป็นและเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ เช่น เสพติดยา loperamide
- ข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนไว้อย่างน้อย 1 ข้อบ่งใช้ ไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสนับสนุนประสิทธิผล (Overclaimed indication) หมายถึง ข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนไว้อย่างน้อย 1 ข้อบ่งใช้นั้นๆ คาดว่ามีประสิทธิผล(probably effective) ,อาจจะมีประสิทธิผล(possibly effective) ,ไม่มีประสิทธิผลเนื่องจากไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่เชื่อถือได้ สนับสนุนว่ายามีประสิทธิผลในการรักษา หรือ มีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือว่ายาไม่มีประสิทธิผลในการรักษา

3. ผลการจัดลำดับความสำคัญของรายการยาทั่วไปด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของคณะกรรมการจัดทำกระบวนการและลำดับความเร่งด่วนของการทบทวนทะเบียนตำรับยา

ผลการจัดลำดับความสำคัญของรายการยาตามขั้นตอนข้างต้นของคณะกรรมการจัดทำกระบวนการและลำดับความเร่งด่วนของการทบทวนทะเบียนตำรับยา แสดงตามรูปที่ 2 ในหน้าที่ 219



รูปที่ 2 ผลการจัดทำกรอบรายการยาที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยาและการจัดลำดับความสำคัญ

จากรูปที่ 2 กลุ่มยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยามีดังนี้

1) กลุ่ม A ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ทั้งหมดที่ขึ้นทะเบียนในไทย

มีตำรับยาเดี่ยวจำนวน 1,288 รายการ และตำรับยาสูตรผสม 922 รายการ รวมเป็นตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ทั้งหมดที่ขึ้นทะเบียนในไทย ณ ปีพ.ศ.2553 ทั้งหมด 2,210 รายการ

2) กลุ่ม B ยาที่ควรพิจารณาทบทวนทะเบียนตำรับยาให้แล้วเสร็จภายใน 10 ปี (990 รายการ)

กลุ่ม B1 ผลการทบทวนวรรณกรรม Consolidated List of Products whose Consumption and/or Sale have been Banned, Withdrawn, Severely Restricted or Not Approved by Governments ปี ค.ศ.2001-2010 พบว่า มีรายการยาที่มีการเพิกถอนทะเบียนตำรับยาหรือจำกัดการใช้ในต่างประเทศจำนวน 193 รายการ

กลุ่ม B2 (797 รายการ)

- กลุ่ม B2 (1) รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547 เป็นจำนวนรายการยา 671 รายการ

- กลุ่ม B2 (2) รวบรวมรายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด จากแบบเสนอรายการยาที่ควรพิจารณาทบทวนทะเบียนตำรับยา ที่เวียนสอบถามจากภาคส่วนต่างๆ จำนวน 1,764 แห่ง ได้การตอบรับ 97 แห่ง เป็นจำนวนรายการยา 126 รายการ

3) กลุ่ม C ยาที่มีความเร่งด่วนในการทบทวนทะเบียนตำรับยาให้แล้วเสร็จภายใน 5 ปี

3.1) กลุ่มยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก (First priority) มีจำนวน 227 รายการ

3.2) กลุ่มยาที่ควรทบทวนให้มีการจำกัดการใช้ยา (Restriction) และ/หรือ กลุ่มยาที่ควรทบทวนให้มีการแก้ไขทะเบียน (Correction) มีจำนวน 671 รายการ

เมื่อได้รายการยาจำแนกตามกลุ่มข้างต้นแล้ว ผู้วิจัยได้คัดกรองรายการยาที่รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาปีพ.ศ.2547 และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ ว่ามีรายการยาใดที่ถูกเสนอให้เป็นยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก (First priority) ที่มาจากทั้ง 3 แหล่ง, จาก 2 ใน 3 แหล่ง และ จาก 1 ใน 3 แหล่ง ตามลำดับ ดังปรากฏเป็นร่าง รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนตำรับยา ที่เสนอในการประชุม “ก้าวใหม่สู่การขับเคลื่อนระบบทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย” เมื่อ วันที่ 31 มกราคม 2554 ณ โรงแรมนารายณ์ กรุงเทพฯ โดยมีการพิจารณารายการยาดังนี้ (ดูรายละเอียด ภาคผนวก 3-5)

(1) รายการยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศและมีผู้เสนอให้เพิกถอน รวม 3 แหล่ง จำนวน 6 รายการ

(2) รายการยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศและมีผู้เสนอให้เพิกถอน รวม 2 แหล่ง จำนวน 9 รายการ

(3) รายการยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศหรือมีผู้เสนอให้เพิกถอน 1 แหล่ง จำนวน 212 รายการ จากการประชุมเชิงปฏิบัติการ เรื่อง “ก้าวใหม่สู่การขับเคลื่อนระบบทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย” เมื่อ วันที่ 31 มกราคม 2554 ณ โรงแรมนารายณ์ กรุงเทพฯ ที่ประชุมได้มีความเห็นชอบต่อ ร่าง รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก โดยที่ประชุมเห็นชอบในหลักการแนวทางการจัดทำ รายการยา และกรอบรายการยา ตามที่คณะทำงานจัดทำกระบวนการและลำดับความเร่งด่วนของการ ทบทวนทะเบียนตำรับยาเสนอ โดยมีข้อสังเกตว่าควรปรับปรุงเหตุผลในการเสนอทบทวนของยาบาง รายการให้ชัดเจน และรับฟังความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญหรือผู้ขายเพิ่มเติมก่อนประกาศอีกครั้ง และในกรณี เพิกถอนทะเบียนให้คำนึงถึงทางเลือกอื่นในการรักษาร่วมด้วย

เนื่องจากยาที่เข้าข่ายต้องทบทวนเป็นลำดับแรกมีจำนวนมาก คณะทำงานจัดทำกระบวนการและ ลำดับความเร่งด่วนของการทบทวนทะเบียนตำรับยาได้พิจารณาจัดลำดับความสำคัญเพิ่มเติมโดย พิจารณาให้คะแนนตามเกณฑ์ดังนี้ (คะแนนรวมเต็ม 7 คะแนน)

a) Major criteria (คะแนนเต็ม 5 คะแนน)

1) มีความเสี่ยงสูงต่อความปลอดภัยของผู้ได้รับยาอย่างร้ายแรง (0-1 คะแนน)

- มี ADR ที่ร้ายแรงถึงขั้นเสียชีวิต หรือ ส่งผลต่อ organ damaged ชัดเจน ให้ 1 คะแนน
- มี ADR ที่ร้ายแรง แต่ไม่ถึงขั้นเสียชีวิต หรือ ผู้ป่วยทนยาได้น้อย ให้ 0.5 คะแนน
- มี ADR ที่ไม่รุนแรง หรือ ผู้ป่วยสามารถทนยาได้ ให้ 0 คะแนน

2) มีผลต่อปัญหาเชื้อดื้อยา (0-1 คะแนน)

- เป็นยาต้านจุลชีพ ให้ 1 คะแนน
- เป็นยากุ่มอื่น ให้ 0 คะแนน

3) ยาที่ถูกเสนอให้เพิกถอนทะเบียนตำรับยา (0-3 คะแนน)

- เป็นยาที่ถูกเสนอให้ควรทบทวนทะเบียนลำดับแรก (first priority) จากทั้ง 3 References** ให้ 3 คะแนน
- เป็นยาที่ถูกเสนอให้ควรทบทวนทะเบียนลำดับแรก (first priority) จาก 2 ใน 3 References** ให้ 2 คะแนน
- เป็นยาที่ถูกเสนอให้ควรทบทวนทะเบียนลำดับแรก (first priority) จาก 1 ใน 3 References** ให้ 1 คะแนน
- ไม่ได้เป็นยาที่ถูกเสนอให้ควรทบทวนทะเบียนลำดับแรก (first priority) จากทั้ง 3 References** ให้ 0 คะแนน

** รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวน ทะเบียนตำรับยา (ref2), แบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

b) Minor criteria (คะแนนเต็ม 2 คะแนน)

1) มีการใช้ไม่สมเหตุสมผลอย่างกว้างขวาง¹ (0-0.5 คะแนน)

- พิจารณาจากสถิติปริมาณการผลิตและนำเข้ายา ที่ทางสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้รวบรวมไว้ ของปีพ.ศ. 2552
- มีปริมาณการผลิตและนำเข้ายาร่วมกับการใช้ยาไม่สมเหตุสมผลอย่างกว้างขวาง มาก ให้ 0.5 คะแนน
- มีปริมาณการผลิตและนำเข้ายาร่วมกับการใช้ยาไม่สมเหตุสมผลอย่างกว้างขวางไม่ มาก ให้ 0 คะแนน

2) เป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ (0-0.5 คะแนน)

- เป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ ให้ 0.5 คะแนน
- เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ให้ 0 คะแนน

3) มีผลกระทบทางเศรษฐกิจสูง (0-0.5 คะแนน)

- พิจารณาจากสถิติมูลค่าการผลิตและนำเข้ายา ที่ทางสำนักงานคณะกรรมการอาหาร และ ยาได้รวบรวมไว้ ของปีพ.ศ. 2552 ซึ่งเมื่อเรียงลำดับมูลค่าจากมากไปน้อย ใน 100 อันดับ แรกพบว่า ยาลำดับที่ 100 ของมูลค่าการผลิตและนำเข้ายา อยู่ที่ 275 ล้านบาท
- เป็นยาที่มีมูลค่าการผลิตและนำเข้ายามากกว่า 275 ล้านบาท ให้ 0.5 คะแนน
- เป็นยาที่มีมูลค่าการผลิตและนำเข้ายาน้อยกว่า 275 ล้านบาท ให้ 0 คะแนน

4) มีโอกาสการนำยามาใช้ในทางที่ผิด¹ (Abuse/Misuse) (0-0.5 คะแนน)

- เป็นยาที่มีโอกาสการนำยามาใช้ในทางที่ผิด (Abuse/Misuse) มาก ให้ 0.5 คะแนน
- เป็นยาที่มีโอกาสการนำยามาใช้ในทางที่ผิด (Abuse/Misuse) น้อย ให้ 0 คะแนน

เนื่องจากการดำเนินการทบทวนข้อบ่งใช้ของยาจะดำเนินการโดยเริ่มจากยาที่ใช้ในเด็ก เป็นอันดับ แรกก่อน ในการพิจารณาจัดลำดับความสำคัญจึงได้พิจารณายาที่ใช้ในเด็กร่วมด้วย โดยยาที่ผู้เชี่ยวชาญ ทางกุมารแพทย์เห็นแล้วว่ามีการใช้ในเด็กจะให้คะแนนเพิ่มโดยการคูณปัจจัยร่วม (Factor = 1.2) โดยจะมี คะแนนรวมเต็มเมื่อคูณปัจจัยร่วมเป็น $7 \times 1.2 = 8.4$ คะแนน

อย่างไรก็ตามการให้คะแนนรายการยาขึ้นอยู่กับดุลพินิจของผู้เชี่ยวชาญจึงอาจไม่เหมาะสมที่จะ ประกาศรายการยาที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยาโดยจัดลำดับความสำคัญเรียงตามลำดับคะแนน ซึ่ง อาจจะส่งผลกระทบในวงกว้างได้

นอกจากนี้ยังมีรายการยาบางรายการที่คณะผู้วิจัยตรวจสอบอีกครั้งพบว่ามีความคลาดเคลื่อนใน การทำข้อมูลเช่น ยาได้ยกเลิกทะเบียนแล้ว หรือยาไม่เข้าเกณฑ์กลุ่มยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับ แรก (First priority) จึงได้คัดยาเหล่านี้ออกจากกลุ่มยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก

- **การนำผลการจัดลำดับความสำคัญของรายการยาทั่วไปด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยไปสู่การปฏิบัติ**

¹ ทั้งนี้ในการพิจารณายาตามเกณฑ์จำเป็นต้องอาศัยประสบการณ์การใช้ยาจากผู้เชี่ยวชาญในการพิจารณาร่วมด้วย

หลังจากคณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาฯ ได้ให้ความเห็นชอบต่อ**หลักเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยา** คณะทำงานฯ ได้เสนอร่างผลการจัดลำดับความสำคัญและกรอปรายการยาของคณะทำงานฯ เสนอผู้บริหารของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่งได้กำหนดนโยบายเพิ่มเติมว่าควรให้ความสำคัญกับระยะเวลาในการอนุมัติทะเบียนตำรับยา เนื่องจากทะเบียนตำรับยาที่อนุมัติมานานแล้วมีโอกาสที่ข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยจะเปลี่ยนแปลงไปมากขึ้น

ดังนั้น จึงนำเกณฑ์ดังกล่าวมาใช้ในการจัดลำดับความสำคัญด้วย โดยนำรายการยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาครั้งแรกในช่วงก่อนปีพ.ศ.2531 มาพิจารณาการทบทวนเป็นลำดับแรก สำนักงานฯ จึงได้ปรับปรุงข้อเสนอเป็นดังนี้

1. เกณฑ์การจัดลำดับความสำคัญ

ยาที่จะทบทวนตำรับยาเป็นลำดับแรก ได้แก่ รายการยาที่มีการเพิกถอนทะเบียนตำรับยาหรือจำกัดการใช้ในต่างประเทศ และรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ เห็นควรพิจารณาทบทวนทะเบียนตำรับยา (กลุ่ม D = ยาที่ขึ้นทะเบียนครั้งแรกก่อนปีพ.ศ.2531 ต้องทบทวนให้แล้วเสร็จใน 1-2ปี)

2. รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนตำรับยาควรประกาศเป็นกลุ่มยาแทนการประกาศแต่ละรายการ

นำยาตามข้อเสนอของคณะทำงานฯ มาจัดเป็นกลุ่มยา ได้เป็นจำนวน 10 กลุ่มรายการยา และได้จัดทำ (ร่าง) ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง รายการกลุ่มยาที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยาข้างต้น

ข้อเสนอข้างต้นได้นำเสนอในการประชุมคณะกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ในการประชุมครั้งที่ 1/2554 เมื่อวันที่ 15 มีนาคม 2554 และคณะกรรมการฯ ได้มีมติเห็นชอบต่อร่างประกาศรายการกลุ่มยาที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยาตามบัญชีรายการกลุ่มยาที่แนบท้ายประกาศฯ ทั้ง 10 กลุ่ม และมีมติให้ตั้งคณะทำงานเพื่อจัดทำบัญชีรายการยาที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยาตามกลุ่มยาดังกล่าว แล้วจึงนำเสนอบัญชีรายการยาให้คณะกรรมการฯ พิจารณาต่อไป

โดยคณะทำงานเพื่อจัดทำบัญชีรายการยา ได้พิจารณาคัดเลือกรายการยาที่จะทบทวนตามประกาศรายการกลุ่มยาฯ ที่เป็นยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาครั้งแรกไว้ในปี พ.ศ. 2526 - 2530 ตามหลักเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่จะทบทวนที่คณะกรรมการฯ กำหนด โดยเลือกรายการยาที่ข้อมูลการเพิกถอนในต่างประเทศ ด้วยหลักฐานความไม่ปลอดภัยหรือความไม่มีประสิทธิภาพ เป็นยาที่มีความจำเป็นเร่งด่วนซึ่งต้องทำการทบทวนเป็นอันดับแรก ซึ่งได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ในการประชุมครั้งที่ 2/2554 เมื่อวันที่ 29 มิถุนายน 2554 และนำไปสู่การประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง รายการยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยา ครั้งที่ 1 จำนวน 37 รายการ เมื่อวันที่ 4 มกราคม 2555

- **การเผยแพร่สู่สาธารณะ**

การดำเนินงานข้างต้นนอกจากจะดำเนินการแบบมีส่วนร่วมกับภาคส่วนต่างๆ แล้ว ยังมีการนำมาเผยแพร่สู่สาธารณะโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ออกประกาศดังต่อไปนี้

1. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง หลักเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่จะ ทบพทอนทะเบียนตำรับยา รายละเอียดในภาคผนวก 3-1

2. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง รายการกลุ่มยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ ที่จะทบพทอนทะเบียนตำรับยา รายละเอียดในภาคผนวก 3-6

3. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง รายการยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่จะ ทบพทอนทะเบียนตำรับยา รายละเอียดในภาคผนวก 3-7

ภาคผนวกที่ 3-1



ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง หลักเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยา

ด้วยคณะกรรมการยาในการประชุมครั้งที่ ๖/๒๕๕๒ และ ๒/๒๕๕๓ เมื่อวันที่ ๙ ธันวาคม ๒๕๕๒ และ วันที่ ๒๓ กันยายน ๒๕๕๓ ตามลำดับ ได้มีมติเห็นชอบตอนโยบายและแนวปฏิบัติในการ ทบทวนทะเบียนตำรับยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงได้ออกประกาศนโยบายและแนว ปฏิบัติฯ ตามมติคณะกรรมการยาดังกล่าว เพื่อให้การดำเนินการดังกล่าวเป็นไปตามนโยบาย คณะอนุกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ ในการประชุมครั้งที่ ๒/๒๕๕๓ เมื่อวันที่ ๒๕ พฤศจิกายน ๒๕๕๓ จึงได้จัดทำกรอบรายการยาที่สมควรเร่งทบทวนทะเบียนตำรับยาและ หลักเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยา

ดังนั้น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จึงขอประกาศหลักเกณฑ์การ พิจารณาคัดเลือกยาที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยา โดยนำรายการยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาครั้งแรกในช่วง ก่อนปีพ.ศ.๒๕๓๑ มาพิจารณาทบทวนทะเบียนตำรับยาตามเกณฑ์ดังนี้

๑. ยาที่มีหลักฐานความไม่ปลอดภัย เช่น ยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ เป็นต้น หรือ ยาที่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีความปลอดภัย

๒. ยาที่มีหลักฐานว่าไม่มีประสิทธิผล หรือ ยาที่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามี ประสิทธิภาพ เช่น ยาที่อยู่ในรูปแบบยาที่ไม่มีประสิทธิผล ขนาดยาไม่ถึงขนาดการรักษา เป็นต้น

๓. ยาที่มีการแสดงข้อบ่งใช้ที่ไม่ระบุชัดเจน ตามคุณสมบัติของข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนที่ กำหนด

“ข้อบ่งใช้ (indications)” ที่ขึ้นทะเบียน หมายถึง การใช้หรือวัตถุประสงค์ของผลิตภัณฑ์ซึ่ง ต้องชัดเจนว่ามุ่งหมายเพื่อใช้เพื่อการรักษา บำบัด บรรเทาหรือวินิจฉัยโรคโดยระบุชื่อโรคไว้อย่าง ชัดเจน โดยต้องมีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือสนับสนุนอย่างเพียงพอ (supported by substantial evidence)

๔. ยาที่มีปัญหาด้านคุณภาพมาตรฐาน หรือยาที่มีสูตรตำรับไม่เหมาะสมในการออก ฤทธิ์ของยาหรืออาจทำให้ไม่ปลอดภัย หรือมีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา

๕. ตำรับยาสูตรผสมที่มีเหตุผลในการผสมยาที่ไม่เหมาะสมดังต่อไปนี้

๕.๑ ยาที่เข้ากันไม่ได้ในทางเภสัชกรรม (pharmaceutics) เช่น ยาที่ผสมกัน แล้วเกิดตะกอน/ทำให้สีเปลี่ยน ส่งผลให้ได้สารที่ไม่ออกฤทธิ์ ทำให้ยาเสื่อม หรือเป็นพิษ เป็นต้น

๕.๒ ยาที่เข้ากันไม่ได้ทางเภสัชวิทยา (pharmacology) เช่น

๕.๒.๑ สูตรยาที่นำตัวยาสำคัญที่ใช้รักษาโรคที่ต่างกันมาผสมรวมกัน มาใช้ในการป้องกัน รักษา หรือบรรเทาอาการหลายอาการของโรคหนึ่ง ๆ ที่มักจะไม่เกิดร่วมกัน หรือมีตัวยาสำคัญบางชนิดในสูตรที่ไม่มีประสิทธิผลในข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนไว้

๕.๒.๒ ยาที่ตัวยาสําคัญมีปฏิกิริยาระหว่างกัน (drug interaction) ในทางที่ทำให้เกิดพิษเพิ่มขึ้น หรือออกฤทธิ์เลวลง หรือต้านฤทธิ์กัน

๕.๓ ขนาดของตัวยาแต่ละชนิดในสูตรผสม ไม่สามารถปรับขนาดของตัวยาทุกชนิดให้เหมาะสมกับผู้ป่วยได้

๕.๔ ตัวยาในสูตรผสมมี Margin of Safety แคบ เช่น theophylline, phenytoin, digoxin, warfarin, heparin เป็นต้น

จึงขอประกาศให้ทราบโดยทั่วกัน

ประกาศ ณ วันที่ ๑๖ มีนาคม ๒๕๕๔



รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
1	A	Anabolic steroids	Nandrolone	injection				y			The Medicines Agency has withdrawn from the market all injectable formulations of the anabolic steroid, following a routine re-evaluation of the benefit/risk ratio showing a lack of clinical data to support the efficacy of the product in the claimed indication (France April 1998)
2	A	Anabolic steroids	Anabolic steroids		y						with regard to the high prevalence of their abuse by athletes and high school children. (CAN 26 Jun 1992)
3	A	Antidiabetics	Repaglinide	tablet		y					Not to be used along with gemfibrozil since the blood glucose lowering effect of repaglinide maybe markedly enhanced and prolonged when administered together with gemfibrozil, with an increased risk of severe hypoglycaemia. (Europe 2003)
4	A	Antidiabetics	Thiazolidinedione antidiabetics	tablet			y				The US FDA, based on a review of postmarketing adverse events reports, has requested the addition of a boxed warning on the label about the risk of heart failure for all thiazolidinedione class of antidiabetic drugs. (USA 2007)
5	A	Antidiarrheals	Antidiarrhoeal/ (antibiotics) combinations		y			y			there is no satisfactory evidence that they are effective, they have occasionally been associated with severe adverse reactions and some promote the emergence of bacterial resistance (WHO Comment)
6	A	Antidiarrheals	Furazolidone	tablet	y						Animal tests have shown that this drug has carcinogenic potential and there are many preparations which are safer and more effective (PHL 1980)
7	A	Antidiarrheals	Kaolin combination					y			Kaolin has doubtful efficacy and its use may lead to increased salt and water loss (LKA 1 Jan 1992)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
8	A	Antidiarrheals	Kaolin and pectin	suspension				y			The Supreme Board of Drugs and Medical Devices has withdrawn the suspension formulation of the kaolin and pectin because of a lack of evidence of efficacy in the management of diarrhoea. (Yemen 1998)
9	A	Antidiarrheals	Sulfaguanidine		y			y			The Drug and Medical Technology Agency withdrew registration of the antidiarrhoeal drug sulgin because of increasing resistance to sulfonamides and also because nonabsorbable sulfonamides containing antidiarrhoeal products are not recommended in the treatment of diarrhoea. (Armenia July 2000)
10	A	Antidiarrheals	Dismectide (diosmectite)	powder		y					Dismectide sachets are to be used only in adults since there is not enough safety information related to their long term use. (Iraq January 2009)
11	A	Antiulcerants	Misoprostol	tablet		y					has rescheduled misoprostol as a non-psychotropic restricted controlled item because of international data concerning its potential abuse and risk of dependence (Oman Apr 2000)
12	A	Laxatives	Sodium phosphate	oral solution			y				Health Canada has warned the public against using over-the counter oral sodium phosphate products as bowel cleansers due to serious adverse effects, including electrolyte disturbances and kidney damage. However, these products are still considered to be safe and effective for laxative use. (Canada March 2009)
13	A	Propulsives	Cisapride		y						Cisapride has been voluntarily withdrawn from the market because of the risk of rare but serious cardiac events associated with the drug. These include heart rhythm disorders and deaths associated mostly with the use of the drug in people who are either taking certain other medications or who have certain underlying conditions that are known risk factors. (USA April 2000)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ	
					Safety(S)			Efficacy(E)				
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor		
14	A	Propulsives	Metoclopramide (paediatric)	syrup		y						Following an increase in the number of registered cases of extrapyramidal symptoms in children receiving metoclopramide, the Medicines Evaluation Board (MEB) in the Netherlands has restricted the use of metoclopramide in this population. The Board says metoclopramide should be used only in the treatment of severe nausea and vomiting of known origin, and only if treatment with other products is ineffective or is not possible. (The Netherlands February 2007)
15	A	Tonics	Products containing Ginseng				y					Labelling requirement for traditional medicines containing ginseng has been changed from "Continuous use exceeding three months not advisable" to "Safety on long-term use has not been established". (Malaysia June 2005)
16	A	Vitamins	Vitamin A			y						Vitamin A is not to be used in the first three months of pregnancy because of its teratogenic potential, and preferably not to be given to nursing mothers unless there is vitamin A deficiency. (Iraq January 2010)
17	A	Vitamins	vitamin B complex	injection				y				The use of vitamin B complex injection (i.m or slow i.v) has been banned because it is not effective in either therapeutic or preventive use. (Iraq September 2008)
18	A	Vitamins	Vitamin B12						y			Vitamin B12 is only to be used as hydroxycobalamine if used alone, and as cyanocobalamine if used in combination products. (Iraq September 2008)
19	A	Minerals	Cobalt combination		y			y				due to the lack of evidence of effectiveness in treating iron-deficiency anemia and on the basis of toxic effects in humans including liver damage, claudication, myocardial damage, thyroid hyperplasia, hypothyroidism, dermatitis, nausea and anorexia (USA Jul 1967)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
20	B	Erythropoietin	Epoetin alfa			y				Warning issued against subcutaneous administration in patients with chronic renal failure since it could precipitate pure red cell aplasia (PRCA) in these patients. (UK June 2002)	
21	B	Erythropoietin	Epoetin alfa and epoetin beta	injection		y				The Ministry of Health and Quality of Life has restricted the use of injections of epoetin alfa and beta, recombinant erythropoietins, used in the management of anaemia associates with chronic renal failure in patients requiring renal dialysis to use in hospitals and renal dialysis centres. This is in order to minimize the risk of abuse of the drug by athletes and for horse racing. (Mauritius 2000)	
22	B	Erythropoietin	Erythropoiesis-stimulating agents				y			The US FDA has informed health-care professionals of modifications to prescribing information for erythropoiesis stimulating agents (ESAs). The changes clarify the US FDA approved conditions for use of ESAs in patients with cancer and revise directions for dosing to state the haemoglobin level at which treatment with an ESA should be initiated. (USA 2008)	
23	B	Antithrombotics	Tinzaparin	injection		y				The US FDA has recommended the use of alternative treatments to tinzaparin sodium injection in elderly patients over 70 years of age with renal insufficiency and deep vein thrombosis, and/or pulmonary emboli due to the increased risk of death. (USA 2008)	
24	B	Antithrombotics	Warfarin				y			Products containing warfarin must bear a warning advising against the use during the first trimester of pregnancy, having regard to their teratogenic potential (EGY 1988)	
25	B	Blood coagulations	Factor IX		y					A manufacturer of Factor IX concentrate has withdrawn the product from the market following reports of infections with HIV (the AIDS virus) in three patients known to have been treated with the product (SWE)	

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
26	B	Iron preps	Iron sucrose		y						The use of Iron sucrose for injection is restricted for use in hospitals, for in-patients only. (Iraq November 2008)
27	B	Platelet aggregation inhibitors	Clopidogrel				y				The EMA recommended updating the existing warning over the concomitant use of clopidogrel-containing medicines and proton-pump inhibitors (PPIs). In May 2009, the Agency’s CHMP recommended that the product information for all clopidogrel-containing medicines be amended to discourage the concomitant use of PPIs and clopidogrel unless absolutely necessary. (European Union 2009)
28	C	ACEI/ARB	Angiotension Converting Enzyme (ACE) inhibitors and Angiotensin II receptor antagonists		y						ACE inhibitors (catopril, enalapril or quinapril) are not recommended in the first few weeks after delivery because of the possibility of profound neonatal hypotension; preterm babies may be at particular risk. ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists should not be used at any stage of pregnancy unless absolutely necessary. Angiotensin II is essential for normal kidney development, and the use of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in late pregnancy has been associated with adverse effects on the kidney and other congenital anomalies. (UK 2009)
29	C	Antiarrhythmics	Flecainide			y					Flecainide is not recommended for use in patients with chronic atrial fibrillation due to the risk of inducing 1:1 atrioventricular conduction, with a consequent paradoxical increase in ventricular rate when used to treat atrial flutter. (New Zealand 2009)
30	C	Antihypertensives and diuretics	Clopamide, reserpine and dihydroergocristine mesilate		y			y			The State Medicines Control Agency has not renewed marketing authorization for combination products containing clopamide, reserpine and dihydroergocristine mesilate on the grounds that safer and more effective medicinal products are available. (Lithuania May 2000)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
31	C	Calcium channel blockers	Amlodipine		y						All registered original and generic amlodipine containing products are contraindicated in patients with any of the following conditions: cardiogenic shock,clinically significant aortic stenosis, unstable angina pectoris (excluding Prinzmetal’s angina), as well as during lactation. (Serbia August 2006)
32	C	Renin-inhibitors	Aliskiren				y				The European Medicines Agency (EMA) has added contraindication to the Product Information for aliskiren, which states that it is not to be used in patients who have experienced angioedema when taking aliskiren in the past.The Agency has also recommended that patients who develop signs of angioedema should stop treatment and seek medical attention. (European Union 2009)
33	C	Statins	Statins		y						The pregnancy classification of the statins has been changed from category C to category D by the Australian Drug Evaluation Committee. The classification change for the statins, already contraindicated in pregnancy, comes after the publication of a series of cases of fetal malformation. (Australia 2005)
34	C	Peripheral vasodilators	Buflomedil				y				to strengthen the summary of product characteristics (SPC) for buflomedil 150mg. The Agency undertook a benefit-harm evaluation of buflomedil (used chiefly to treat peripheral vascular disease), following the results of two enquiries about cardiovascular and neurological toxicity in accidental or voluntary buflomedil overdoses. (France 2006)
35	C	Hemorrhoids	Phlebotonics (oral vascular disorder)					y			The Spanish Medicines Agency has withdrawn the marketing authorization for several oral vascular disorder therapies (phlebotonics) including those containing diosmin, horse chestnut extract, naftazone and troxerutin because of unfavourable risk-benefit profile. (Spain September 2002)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
36	C	Other cardiac preps	Camphor				y			The South African Medicines Control Council has removed camphor from all medicines unless efficacy data is submitted. (South Africa 1999)	
37	D	Anti-acne preps	Isotretinoin		y					As a result of its teratogenicity, isotretinoin is contraindicated in women of childbearing potential unless an extensive list of conditions for prescribing are met. Medsafe is currently assessing the risk mitigation strategies used by the manufacturers of isotretinoin products in New Zealand. (New Zealand 2009)	
38	D	Anti-acne preps	Tretinoin		y					Tretinoin in topical preparations for the treatment of acne has been reclassified from Restricted Medicine (an OTC classification, but may only be sold personally by a pharmacist) to Prescription Medicine because of its teratogenic potential (NZL 4 Nov 1993)	
39	D	Antiseptics	Hexachlorophene		y					use on grounds of teratogenicity, embryotoxicity, neurotoxicity, photosensitizing and allergic potential (SUN 25 Aug 1988)	
40	D	Antiseptics	Methylrosanilinium chloride (Gentian violet)		y					following reports of adverse reactions and toxicity such as buccal ulceration, stomatitis, kerato-conjunctivitis, irritation and sensitivity reactions encountered with the use of products containing this dye. Studies have shown methylrosanilinium chloride to be a carcinogen in mice and it has been labelled as a mutagen, a mitotic poison and a clastogen (Malaysia Apr 1998)	
41	D	Antiseptics	Phenol		y					Domestic manufacturers and importers have been requested to eliminate this ingredient from their marketed products since studies worldwide have shown that its antiseptic benefits do not outweigh the risks associated with use (DOM 1983)	

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
42	D	Antiseptics	Thiomersal		y						Products containing thiomersal are prohibited except those intended for vaccine conservation (Brazil June 2001)
43	D	Atopic dermatitis	Pimecrolimus			y					Pimecrolimus should only be used for short periods of time at the lowest amount possible. It should not be used in children younger than 2 years or in immunocompromised patients. (Mexico 2010)
44	D	Atopic dermatitis	Tacrolimus			y					Tacrolimus (topical preparation) should not be used in children younger than 2 years and in immunocompromised patients. It should only be used for short periods of time at the lowest amount possible. (Mexico 2010)
45	D	Topical anti-infectives	Gentamicin	topical preparations				y			The Drug and Medical Technology Agency withdrew registration of gentamicin ointment for 'in situ' treatment of minor infections because antibiotics that are also available for systemic use are not considered acceptable for topical use because of resistance development. (Armenia July 2000)
46	D	Topical corticosteroids	Betamethasone and other potent corticosteroids for topical use	topical preparations		y					Not indicated in children under the age of one year,and should not be used for longer than seven days without physician's monitoring. Contraindicated in treatment of acne rosacea, perioral dermatitis,perianal/genital pruritus, plaque psoriasis and tuberculosis of skin, primary bacterial and virus skin infections, mycosis, as well as in hypersensitive patients. Children's growth and development can be affected by chronic use of corticosteroid; therefore precaution is required for use in children under the age of two years. Administration on face is not recommended; if it is needed, careful use for up to five days is required. In case of irritation or hypersensitivity reactions, discontinuation of therapy is required. (Serbia July 2007)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
47	D	Topical antihistamines	Antihistamines	topical preparations				y			It considers that antihistamine cream is of no value in hypersensitive skin rashes and that the preparations can themselves induce such rashes (LKA 1 Jan 1992)
48	D	Other dermatologicals	Hydroquinone			y					The Federal Health Office has restricted the use of products containing hydroquinone to pathological hyperpigmentation. Children under 12 years of age should not be treated (DEU 1991)
49	D	Other dermatologicals	Podophyllum resin combination		y						Withdrawn from the market owing to the risk of teratogenicity (ITA 1970)
50	D	Other dermatologicals	Pyrrithione zinc		y						This follows concern raised by the FDA and Canada after closer analysis of the product revealed that it contained an (unlabelled) prescription strength corticosteroid (clobetasol) (United Arab Emirates 1997)
51	G	Antiandrogens	Cyproterone			y					The MHRA has advised health-care professionals that patients with existing meningioma or a history of meningioma must not be prescribed cyproterone acetate at doses of 25 mg per day or higher (Cyprostat-50, Cyprostat-100, or Androcur-50). The occurrence of (multiple) meningiomas has been reported in association with longer-term use (years) of cyproterone acetate at doses of 25 mg/day or higher. (UK 2009)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
52	G	Antiandrogens	Cyproterone acetate and ethinylestradiol		y						Health Canada has advised that ethinylestradiol/cyproterone (Diane-35) should not be used alone for contraception in women. These restrictions are based on evidence that women who used ethinylestradiol/cyproterone (Diane-35) appear to have a higher risk of blood clots than women who used combination oral contraceptives (Diane-35 is used in the treatment of acne). Health Canada advises that the product should be stopped 3–4 months after the complete resolution of the signs of acne. (Canada May 2005)
53	G	Antigonadotropins	Danazol		y						The use of danazol has been restricted to second-line therapy in endometriosis and benign fibrocystic breast disease due to the potential for an increase in the baseline risk of ovarian cancer in patients treated for endometriosis. (UK September 2003)
54	G	Erectile dysfunction	Sildenafil				y				The Public Health Institute of Chile modified the labels to include the information that a medical evaluation is needed before administering this medication (Chile September 2001)
55	G	Ergot alkaloids	Ergometrine					y			Tablets to be removed from the market because tablets are unstable in tropical countries under high temperature and humidity. Only the injection will be available. (Democratic Republic of Timor-Leste 2005)
56	G	Estrogens	Tibolone			y					Tibolone is contraindicated in women with known or suspected breast cancer and those with a history of breast cancer due to an increased risk for recurrence of breast cancer. (UK February 2009)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
57	G	Hormones	Ergot-derived dopamine agonists			y					The EMA has recommended revising the product information for ergot-derived dopamine agonists with new warnings and contraindications relating to the risk of fibrosis. Although the development of fibrosis symptoms is a known adverse effect of ergot-derived dopamine agonists, new data have suggested that fibrosis may start long before the onset of symptoms. (EU 2008)
58	G	Hormones	Estradiol-testosterone	injection	y						Discontinued as a hormone replacement therapy due to potential adverse effects such as endometrial hyperplasia or carcinoma, hirsutism, aggression and virilisation in women. (Canada 2005)
59	G	Hormones	ethinyl estradiol and methyltestosterone		y						Under the provisions of the Drugs (Control) Ordinance, combinations of ethinyl estradiol and methyltestosterone have been banned. It has been found to be a highly misused preparation with carcinogenic properties and side effects include menstrual irregularities,increased blood pressure, uterine bleeding and others (BGD 1982)
60	G	Hormones	Oxytocin			y					Oxytocin injections have been restricted for use only in public and private hospitals with maternity units and will no longer be available in retail pharmacies (Mauritius August 2001)
61	G	Prostaglandin E2	Dinoprostone	vaginal tab	y						a controlled-release pessary containing dinoprostone has been withdrawn by the manufacturer, having regard to reports of an unacceptable incidence of uterine hypertonia and foetal distress (GBR 19 Jul 1990)
62	G	Urinary antiseptics	Phenazopyridine		y						Withdrawn from the market having regard to its unacceptable benefit to risk ratio (carcinogenic potential) (GRC 1984)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
63	G	Urinary antiseptics	Potassium nitrate combination		y						Having regard to their obsolescence in clinical medicine and the potential carcinogenic risk attached to excessive use of nitrates, medicinal preparations of potassium nitrate were withdrawn from the market (FRA Jan 1981)
64	H	Antidiuretic hormones	Desmopressin	lingual tablet		y					Desmopressin acetate in lingual tablets is restricted to be used in primary enuresis, central diabetes insipidus, and enuresis in adults. It is not to be used by patients over the age of 65 years. (Iraq January 2008)
65	H	Antidiuretic hormones	Desmopressin	nasal spray		y					Desmopressin nasal spray products are no longer indicated in Primary Nocturnal Enuresis (PNE) (bedwetting). This measure was implemented by the UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) because the nasal formulations were associated with a majority of the adverse drug reactions occurring in PNE patients while the oral formulations had a more favourable risk-benefit profile. Rare, serious adverse reactions associated with nasal desmopressin included hyponatraemia, seizures and water intoxication. (Nasal desmopressin is still approved in cranial diabetes insipidus and multiple sclerosis-related nocturia). (UK April 2007)
66	H	Antithyroid preps	Propylthiouracil			y					Because of the risk of serious liver injury, including liver failure and death, with the use of propylthiouracil (PTU), it is recommended only as a second-line therapy; it should be reserved for patients who are intolerant to methimazole or patients with Grave's disease, who are in their first trimester of pregnancy, or who are allergic to or do not tolerate methimazole (MMI). It has also been advised that PTU should not be used in paediatric patients unless the patient is allergic to or does not tolerate MMI, and there are no other treatment options available. (USA 3 June 2009)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
67	H	Corticosteroids	Triamcinolone		y						Intravitreal and intraocular injection of triamcinolone is not authorized in Canada due to ocular adverse reactions including retinal detachment and vitreous hemorrhage, which can later progress into cataracts, steroid-induced glaucoma,and endophthalmitis. Currently, only intramuscular and intraarticular administration, or injection into tendon sheaths or ganglia are approved for use. (Canada July 2009)
68	H	Growth hormones	Somatropin (pituitary-derived)		y						following reports of death associated with their use (USA Aug 1985),following reports of Creutzfeldt-Jakob disease associated with their use (NLD May 1985)
69	J	Anti-Infective (Aminoglycosides)	Neomycin sulfate		y						All anti-diarrhoeal preparations for oral administration containing this product have been banned. Most cases of diarrhoea have been found to be resistant to the drug and its constant use promotes pseudomembranous colitis in infants and children. Neomycin can cause other serious adverse effects including renal damage, neuro-muscular blockage and ototoxicity, possibly leading to deafness in some patients (PHL Jul 1982)
70	J	Anti-Infective (Aminoglycosides)	Streptomycin		y						Antidiarrhoel products containing streptomycin were not accepted for registration (KOR May 1991)
71	J	Anti-Infective (Cephalosporins)	Ceftriaxone				y				Updates to the previous warning on potential interaction with calcium-containing intravenous solutions were incorporated in the package insert as follows. (Malaysia December 2009)
72	J	Anti-Infective (Chloramphenicol)	Chloramphenicol in combination		y						Registration of combination products containing chloramphenicol was disallowed because of the propensity of this drug to cause aplastic anaemia (ESP Mar 1985)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
73	J	Anti-Infective (Macrolides)	Erythromycin estolate		y						due to cases of severe cholestatic hepatitis and jaundice (SWE)
74	J	Anti-Infective (Macrolides)	Telithromycin			y					The Agency determined that the balance of benefits and risks no longer supported approval of telithromycin (Ketek) in the two indications. The antibacterial will remain on the market for the treatment of community-acquired pneumonia of mild-to-moderate severity. Additional changes include a boxed warning that telithromycin is contraindicated in patients with myasthenia gravis and a strengthened warning section regarding specific drug-related adverse events including visual disturbances and loss of consciousness.(USA February 2007)
75	J	Anti-Infective (Nitrofurans)	Nitrofurantoin (NITROFURANTOIN)		y						A nitrofurantoin compound withdrawn from all marketed preparations in Japan on the grounds that it had been superseded by safer and more effective preparations (JPN Jul 1977)
76	J	Anti-Infective (Penicillins)	Amoxicillin/ clavulanic acid			y					has restricted the indications for the combination antibiotic, amoxicillin/clavulanic acid, to bacterial infections likely or known to be caused by amoxicillin-resistant beta-lactamase producing strains. This action has been taken after reports were received of cholestatic jaundice occurring during or shortly after the use of this product (GBR May 1997)
77	J	Anti-Infective (Penicillins)	Ampicillin/cloxacillin					y			The Drug Control Authority has cancelled the registration of fixed-dose combination products containing ampicillin and cloxacillin because this combination does not meet the criteria set for combination products (MYS Jun 1995)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
78	J	Anti-Infective (Penicillins)	Penicillin/ streptomycin				y			has prohibited the manufacture and sale of parenteral preparations containing fixed dose combinations of streptomycin with penicillins because it has been concluded that fixed dose combinations of streptomycin with penicillins do not have the therapeutic value claimed or purported to be claimed for them.(India January 1998)	
79	J	Anti-Infective (Quinolone)	Quinolone antimicrobial agents				y			The Pharmaceutical Affairs Bureau has amended the product information for enoxacin,fleroxacin, norfloxacin, sparfloxacin and tosufloxacin tosilate to state that rhabdomyolysis may occur (JPN Oct 1994)	
80	J	Anti-Infective (Quinolone)	Gatifloxacin		y					Products containing gatifloxacin will not be registered since they are contraindicated in diabetic patients and due to cases of serious hypo-and hyperglycaemia that have been reported worldwide in patients receiving gatifloxacin. (Malaysia May 2006)	
81	J	Anti-Infective (Quinolone)	Moxifloxacin			y				Moxifloxacin-containing medicines for oral use should only be prescribed in the treatment of acute bacterial sinusitis, acute exacerbation of chronic bronchitis and community acquired pneumonia when other antibiotics cannot be used or have failed. The reason is increased risk of hepatic reactions. (European Union 2008)	
82	J	Anti-Infective (Quinolone)	Norfloxacin			y			y	The CHMP has advised against the use of oral norfloxacin containing medicines in the treatment of acute or chronic complicated pyelonephritis (kidney infection) due to its poorly established efficacy and high risk for adverse effects. This recommendation does not apply to the use of oral norfloxacin containing medicines in other types of infection. (European Union 2008)	

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
83	J	Anti-Infective (Tetracycline)	Minocycline		y						Products containing minocycline have been refused for registration, on the grounds that the associated adverse reactions tend to be more severe than those resulting from other tetracycline antibiotics (NOR 1989)
84	J	Anti-Infective (Tetracycline)	Tetracycline in combination		y						This combination, for oral and parenteral use, was withdrawn from the market (SWE 1971)
85	J	Anti-Infective (Tetracycline)	Doxycycline hydrochloride	capsules	y						The National Advisory Commission for Pharmacovigilance has suspended marketing authorization for all pharmaceutical products containing doxycycline in capsule form. There is evidence of a high risk of oesophageal damage with the administration of capsules of doxycycline. (Morocco May 2000)
86	J	Anti-Infective (Tetracycline)	Doxycycline gel		y						The gel form of doxycycline preparations remain suspended in France due to frequent associations of adverse effects on the oesophagus (France February 2001)
87	J	Sulfonamides	Sulfanilamide					y			The Scientific Centre of Drug and Medical Technology Expertise, Ministry of Health (SCDMTE MoH) has decided not to approve the marketing of sulfanilamide because of increasing bacterial resistance and due to the availability of other antibiotics.(Armenia 2006)
88	J	Sulfonamides	Sulfadimidine		y						This decision is based on a review carried out by the Advisory Panel for the Evaluation of Medicines which concluded that the benefit/risk ratio for these products is negative (DEU 1992)
89	J	Sulfonamides	Sulfaguanidine					y			because of increasing resistance to sulfonamides and also because nonabsorbable sulfonamides containing antidiarrhoeal products are not recommended in the treatment of diarrhoea (ARM Jul 2000)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
90	J	Sulfonamides	Sulfamerazine sodium combination		y						This decision is based on a review carried out by the Advisory Panel for the Evaluation of Medicines which concluded that the benefit/risk ratio for these products is negative (DFU 1992)
91	J	Sulfonamides	Sulfathiazole		y						Sulfathiazole has been withdrawn as an ingredient in products for systemic use due to the known serious hazards associated with this compound (USA Sep 1970)
92	J	Antifungal	Ketoconazole			y					Several therapeutic indications were removed due to the risk of serious hepatotoxicity. The Medicines and Heathcare prodcuts Regulatory Agency (MHRA) advises that oral ketoconazole should only be used for malassezia folliculitis, dermatophytosis and chronic candidosis, which cannot be treated topically. Ketoconazole should only be used in patients with infections resistant to fluconazole, terbinafine or itraconazole, or in patients who are intolerant to these drugs. (UK March 2008)
93	J	Antiviral	Oseltamivir			y					Not indicated for either treatment or prophylaxis of influenza in children under one year of age due to the uncertainty in predicting the oseltamivir exposure outcomes in infants with immature blood-brain barriers.(USA 2004)
94	J	Antiviral	Lamivudine			y					has restricted the use of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B to gastroenterologists only. This decision has been taken because prolonged treatment may result in the emergence of resistant strains. Furthermore post- treatment hepatitis that can be fatal in patients with poor hepatic function or cirrhosis has been observed in patients after withdrawal of therapy.

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
95	J	Anti-HIV	Antiretroviral agents		y				y		To avoid virologic failure and emergence of resistance, the co-administration of didanosine and tenofovir should be undertaken with caution; patients who are receiving both drugs should be monitored carefully for continued efficacy and for adverse events (AEs); and didanosine should be discontinued in patients who develop AEs associated with the drug.(Canada 2005)
96	J	Anti-HIV	Etravirine				y				The Spanish Regulatory Agency (AEMPS) had instructed the company to update the data sheet about severe rash and hypersensitivity reaction. The AEMPS recommended that health-care professionals strictly follow the recommendations of the technical specifications and discontinue treatment in cases of severe rash or hypersensitivity reaction. (Spain October 2009)
97	J	Anti-HIV	Nevirapine			y					Restriction of indication for product containing nevirapine due to risk of serious liver toxicity in patients with high CD4+ cell counts. (Malaysia March 2005)
98	J	IVIG	Human immune globulin			y					Due to rare but serious and sometime fatal adverse events of intravascular hemolysis (IVH) and its complications, human immune globulin is contraindicated for immune thrombocytopenic purpura (ITP) patients: (Canada 2010)
99	K	amino acid	L-Tryptophan combination		y						following their association with cases of eosinophilia-myalgia syndrome (ESP 1990)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
100	L	Antineoplastics	Anagrelide		y						Prescribers are advised against using the product in patients with severe hepatic impairment, and to reduce the dose in patients with moderate hepatic impairment. The advice is based on pharmacokinetic studies that revealed an eight-fold increase in total exposure to anagrelide in patients with moderate hepatic impairment. (USA January 2005)
101	L	Antineoplastics	Rituximab		y						The Medicines Control Agency has severely restricted the use of the monoclonal antibody used in the treatment of non-Hodgkin’s lymphoma. Treatment should now only be undertaken in a hospital environment under the close supervision of a specialist oncologist/haematologist who has access to full resuscitation facilities. This is because of a number of cases of serious infusion-related reactions reported worldwide including 8 with a fatal outcome. (UK February 1999)
102	L	Antineoplastics	Vincristine		y						Vincristine should only be administered intravenously and not by any other route. (Iraq May 2008)
103	L	Antineoplastics	Arsenic		y						carcinogenic potential of arsenic-containing compounds.(AUT)
104	L	Gonadotropin releasing hormone	Goserelin		y						Gosorelin (as acetate) implant, 10.8 mg in safe system syringe applicator is restricted to the use in prostate and breast cancers only. (Iraq January 2008)
105	L	Hormone antagonists	Bicalutamide		y						Withdrawn due to clinical trial data showing an increased number of deaths in patients with localized prostate cancer.(UK 28 October 2003)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
106	L	Hormone antagonists	Letrozole		y						Letrozole 205 mg tablets is restricted to be used in endometriosis and advanced breast cancer only.(Iraq September 2009)
107	L	Hormone antagonists	Toremifene		y						Due to the risk of QT-interval prolongation, toremifene is contraindicated in patients with an increased risk for this adverse event.(Switzerland 12 February 2009)
108	L	Immunosuppressants	Adalimumab		y						Label to contraindicate concurrent use of adalimumab and anakinra a Tumor Necrosis Factor (TNF)-blocking agent since serious infections were seen in clinical studies with the concurrent use of anakinra and another TNF blocking agent.(USA November 2004)
109	L	Immunosuppressants	Etanercept				y				The Public Health Institute of Chile has modified the labels to include warnings about the adverse reactions that affect the central nervous system and the haematological system(Chile October 2001)
110	L	Immunosuppressants	Muromonab-CD3		y						Not approved for paediatric use (age up to 17 years) due to risk of serious adverse reactions such as cerebral oedema and herniation in paediatric patients treated with this product.(Canada 2004)
111	L	Immunosuppressants	Mycophenolate mofetil		y						Due to serious side effects including possible loss of pregnancy, and higher risk of birth defects, serious infections and certain cancers, a medication guide for mycophenolate mofetil (CellCept) has been interoduced to provide important safety information for patients. Pharmacists are required to distribute a copy of the medication guide to every patient who fills a prescription of this product.(USA 2009)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
112	L	Immunosuppressants	Thalidomide		y						Thalidomide is used to treat multiple myeloma in combination with melphalan and prednisone in patients who have not been treated for multiple myeloma before.It is only to be used in patients aged over 65 years, and in younger patients if they cannot be treated with high-dose chemotherapy.Thalidomide must be prescribed and dispensed according to a special programme to prevent the exposure of unborn children to the medicine.(European Union January 2009)
113	M	Antigout prep	Allopurinol and Benzbromarone		y						This anti-gout preparation has been withdrawn in France due to associations of adverse hepatic effects with benzbromarone and toxic skin and hypersensitivity reactions with allopurinol (France February 2001)
114	M	Antigout prep	Benzbromarone		y						The hyperuricaemic product benzbromarone (Desuric) has been withdrawn in France following reports of serious liver damage associated with its use.(France April 2003)
115	M	Antigout prep	Colchicine			y					The US FDA has advised health-care professionals not to use P-glycoprotein or strong CYP3A4 inhibitors in patients with renal or hepatic impairment who are currently taking colchicine. Patients are advised to consult the Medication Guide for important safety information. The above advice has been issued because the US FDA has received reports of fatal colchicine toxicity in certain patients taking standard therapeutic doses of colchicine and concomitant medications that interact with colchicine, such as clarithromycin.(USA 2009)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
116	M	Bisphosphonates	Alendronic acid and other bisphosphonates		y						Due to risk of jaw osteonecrosis, precaution is required, especially in cancer patients treated with corticosteroids and chemotherapy, as well as in patients with tooth extraction or local infection. Dental examination and preventive measures before including bisphosphonates in therapy are recommended in patients with additional risk factors.(Serbia December 2006)
117	M	Coxibs	Celecoxib		y						The Market Authorization Holder for celecoxib (Celebrex) in the Republic of Turkey has voluntarily withdrawn celebrex from the Turkish market.(The Republic of Turkey November 2004)
118	M	Coxibs	Cyclo-oxygenase-2 (COX-2) Inhibitors				y				The package insert for this class of drugs is required to indicate that these products are contraindicated in patients with ischaemic heart disease (present or past) or cardiac insufficiency; that they should not be used in the immediate postoperative period following by-pass surgery; and to use with caution in patients with cardiovascular risks such as hypertension,hyperlipidemia, diabetes etc. These measures have been recommended because of adverse cardiovascular events that have been reported with COX-2 inhibitors.(Chile 8 June 2005)
119	M	Coxibs	Etoricoxib				y				The EMA recommended that the product information for etoricoxib-containing products should be updated concerning the risk of cardiovascular side effects. In addition, the CHMP recommended updating the existing contraindication in patients with hypertension that is not adequately controlled to state that patients whose blood pressure is persistently above 140/90 mmHg and has not been adequately controlled should not take etoricoxib.(European Union 2008)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
120	M	Coxibs	Parecoxib		y						Because of severe risk of adverse reactions, use not recommended in pain related to coronary bypass surgery.(Chile 17 December 2004)
121	M	Muscle relaxants	Tizanidine		y						Concomitant use of tizanidine with fluvoxamine or ciprofloxacin is contraindicated due to clinically significant interaction resulting in hypotension,somnolence, dizziness, decrease of psychomotor abilities. Concomitant use of tizanidine with antiarrhythmics (amiodarone, mexiletine, and propafenone), fluoroquinolones (enoxacin, perfloroxacin and norfloxacin), oral contraceptives and ticlopidine is not recommended.(Serbia January 2006)
122	M	NSAIDS	Bufexamac		y						The EMA’s CHMP has recommended that marketing authorizations for bufexamac-containing medicines be revoked throughout the European Union (EU). The risk of developing a contact allergic reaction to bufexamac is high,and the risk is even higher in patients with pre-disposing conditions, such as certain forms of eczema, for which bufexamac is frequently prescribed.(European Union 22 April 2010)
123	M	NSAIDS	Bromfenac		y						Wyeth Ayerst Laboratories have voluntarily withdrawn from the market capsules of bromfenac sodium. This action was taken on the basis of reports of severe hepatic failure resulting in four deaths and 8 liver transplants.(USA June 1998)
124	M	NSAIDS	Diclofenac sodium			y					Disapproved for use due to fear of exposure of young children to risks of agranulocytosis,leucopenia and thrombocytopenia (PHL Sep 1983)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
125	M	NSAIDS	Glucosamine sulphate		y						Preparations of glucosamine sulfate for intra-articular injection will not be considered for registration because of an unacceptable potential to cause allergic reactions (EGY 1987)
126	M	NSAIDS	Ketoprofen		y						AFSSAPS is suspending the market authorization for specialties containing ketoprofen gel for which the benefit/risk is now seen as negative because of the risk of adverse skin reactions in rare but serious photoallergy.(France 12 January 2010)
127	M	NSAIDS	Ketorolac		y						on the basis of a high number of reports of severe adverse reactions including renal failure, some of which were fatal (DEU Jun 1993)
128	M	NSAIDS	Loxoprofen sodium		y						The National Pharmaceutical Administration in the Ministry of Health has not approved loxoprofen sodium because of reports of colonic ulceration and death associated with its use (SGP)
129	M	NSAIDS	Meloxicam		y						Use of meloxicam is contraindicated in patients with gastrointestinal bleeding, recent cerebrovascular bleeding or other bleeding disorders, and in patients with severe uncontrolled heart failure. Warning has been issued regarding risk of masking symptoms of infectious disease by use of meloxicam, as well as interaction with angiotensin II receptor antagonists and Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitors leading to acute renal failure.(Serbia February 2006)
130	M	NSAIDS	Nimesulide		y						The Health Sciences Authority (HSA) concluded that the benefit-risk profile of nimesulide is unfavourable as there is an increased risk of liver toxicity. Sale of oral preparations containing nimesulide is suspended.(Singapore July 2008)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
131	M	NSAIDS	Non steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs)			y				has asked manufacturers of all marketed prescription non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including celecoxib (Celebrex),a cyclooxygenase-2 selective NSAID, to revise the labelling (package insert) for their products to include a boxed warning and a Medication Guide. The boxed warning will highlight the potential for increased risk of cardiovascular events (CV) with these drugs and the well-described, serious, and potentially life-threatening gastrointestinal (GI) bleeding associated with their use. (USA 2005)	
132	M	NSAIDS	NSAIDs combination		y					concurrent administration of such drugs potentiates adverse effects without increasing benefit.(DEU 1 Jan 1986)	
133	M	NSAIDS	Phenylbutazone		y					The Drug and Medical Technology Agency has suspended the marketing authorization of phenylbutazone for oral, parenteral and topical use because of its toxicity.(Armenia February 2000)	
134	M	NSAIDS	Piroxicam			y				Health Canada has recommended that piroxicam should no longer be used to treat acute or short-term pain and inflammation due to an increased risk of serious skin reactions and gastrointestinal problems relative to other similar drugs. Piroxicam can still be prescribed for the symptomatic relief of chronic pain and inflammation in patients suffering from certain types of chronic arthritis (osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis).(Canada 2009)	

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
135	N	ADHD	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) drugs			y				Health professionals have been advised that ADHD drugs should be started at the lowest dose and increased slowly,and should not be given to patients with a symptomatic heart disorder, advanced arteriosclerosis, hyperthyroidism,moderate to severe hypertension, or structural cardiac abnormalities; further cardiovascular (CV) system evaluation may be considered before starting ADHD drugs in patients with relevant risk factors, and patients who require long-term ADHD drugs should undergo periodic CV status evaluation. (Canada May 2006)	
136	N	Analgesics	Analgesics in combination			y				The Central Pharmaceutical Affairs Council issued an alert concerning analgesics and cold remedies containing antifever agents including acetylsalicylic acid, paracetamol and ibuprofen available for sale over- the- counter (OTC), after over 40 reports were received of severe adverse reactions necessitating hospitalization. In most cases, the patient had a history of hypersensitivity but ignored the warning in the package insert (JPN 28 Sep 1995)	
137	N	Analgesics	Acetylsalicylic acid (Aspirin)		y					has withdrawn all paediatric over-the-counter (OTC) medicinal preparations containing salicylates/acetylsalicylic acid (Aspirin) from the market.This measure has been undertaken to prevent the use of these products in children with viral fever due to the risk of Reye’s syndrome.(Spain June 2003)	
138	N	Analgesics	Tramadol			y				The Ministry of Health and Quality of Life has moved the product tramadol from Prescription-only status to Psychotropic in Schedule III of the New Dangerous Drugs Act based on 1988 Convention Classification. This is because of widespread abuse resulting from unsupervised sales in pharmacies.(Mauritius October 2000)	

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
139	N	Anesthetics	Lidocaine		y						Not to be used in children under the age of 12 years due to risk of lidocaine overdosage with nervous and cardiovascular system toxicity. This measure refers to all registered original and generic lidocaine containing products intended for local administration.(Serbia December 2005)
140	N	Anesthetics	Propofol		y						The State Medicines Control Agency of Lithuania (SMCA) has further extended the restrictions on the use of propofol. The agency has advised that propofol is not a recommended drug and should not be used for sedation in children below the age of 16 years (Lithuania March 2001)
141	N	Antidepressants	Antidepressants				y				Special warning has been issued concerning suicidal behaviours and aggression in children and adolescents under the age of 18 years using antidepressives.(Serbia August 2005)
142	N	Antidepressants	Doxepin			y					50 mg tablet formulation of doxepin may be prescribed only in hospitals and specialized clinics because of the toxic potential of this product and the risk of overdosage and suicide with the high dose formula (NOR 1992)
143	N	Antidepressants	Fluvoxamine		y						The Committee on Pharmaceuticals has refused to approve fluvoxamine for registration because animal experiments have shown teratogenicity and a potential to cause renal damage (ISL)
144	N	Antidepressants	Mianserin		y						Having regard to reported adverse effects, the Central Drug Committee has prohibited import and marketing of pharmaceutical products containing mianserin (OMN 27 Nov 1986)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
145	N	Antidepressants	Tianeptine		y						The Drug Control Directorate has classified tianeptine sodium under the 'special-drugs-under-controlled prescriptions' category due to increasing reports of misuse and abuse by patients (Bahrain August 2001)
146	N	Antidepressants	Trazodone		y						Not approved for registration because the results of a two-year study in rats gave rise to suspicion of a carcinogenic effect, and carcinogenic studies in another animal species were not submitted (NOR 1985)
147	N	Antidepressants	Venlafaxine			y					The MHRA has introduced a smaller pack size to minimize the risk of overdose with the product. This is in addition to previous regulatory measures when concerns about potential cardiotoxicity and toxicity in overdose with venlafaxine led to the drug being restricted to specialist initiation and contraindicated in patients with heart disease.(UK May 2006)
148	N	Antidepressants with psycholeptics	Fluphenazine and Nortriptyline		y						This combination was suspended due to unfavourable risk / benefit ratio; the combination of the neuroleptic agent and the antidepressant (France 2000)
149	N	Antiepileptic	Carbamazepine				y				The US FDA has modified the label to include a warning about the increase of risk of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis with this product in patients who are positive for the HLAB*1502 allele. The allele occurs exclusively in patients with Asian ancestry. Screening for this allele should be performed in the patients and treatment with carbamazepine should not be started in those testing positive for the allele. (USA December 2007)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
150	N	Antiepileptic	Lamotrigine		y						Due to risk of cleft lip and/or palate in neonates associated with mother’s use of lamotrigine during first trimester of pregnancy. If therapy with lamotrigine is necessary during pregnancy, if the lowest possible dose should be used. This measure refers to all registered original and generic products containing lamotrigine. (Serbia March 2007)
151	N	Antiepileptic	Valproic acid				y				The Public Health Institute of Chile has modified the labels to include warnings about the adverse reactions (pancreatitis and its symptoms) associated with the drug (Chile November 2001)
152	N	Antiepileptic	Vigabatrin					y			has refused an application of registration of the anticonvulsant, vigabatrin, on grounds that the product is not medically justified (NOR 1991)
153	N	Antipsychotics	Clozapine				y				In Malaysia, the clozapine label must include “For specialist’s use only” and the necessary warnings are related to hyperglycaemia and diabetes mellitus.(Malaysia 2010)
154	N	Antipsychotics	Risperidone and other atypical antipsychotics				y				Additional warning has been issued against the use of these products in elderly patients with dementia due to high incidence of cerebrovascular adverse reactions. Precaution required for the combined use of risperidone and furosemide due to interaction of unknown mechanism leading to increased mortality. For use of products containing risperidone or olanzapine, monitoring of patients is recommended due to risk of hyperglycaemia or diabetes exacerbation.(Serbia April 2006)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
155	N	Antipsychotics	Thioridazine		y						As of 30 September 2005, the sales of all thioridazine products have been discontinued in Canada, due to the lack of convincing benefit/harm information that support the continued safe use of the drug as an antipsychotic. Thioridazine will be available through the Special Access Programme in Canada for patients who cannot be adequately managed on alternative therapies. (Canada 30 September 2005)
156	N	Anxiolytics	Buspirone hydrochloride			y					The Ministry of Health and Quality of Life has rescheduled the antipsychotic agent buspirone into Schedule III of the consolidated Dangerous Drugs Act 2000 following observations of irrational use and emerging abuse. (Mauritius May 2000)
157	N	Psychostimulants	Strychnine		y						Registration of combination products containing strychnine are banned because of the potential to cause convulsions (Brazil February 2001)
158	N	Nootropics	Pyritinol		y			y			Under the provisions of the Drugs (Control) Ordinance, this product has been banned due to evidence of insufficient therapeutic value and risk of misuse (BGD 1982)
159	P	Anthelmintics	Ivermectin			y					Ivermectin has been restricted to be used in scabies complicated with hyperkeratotic crusted lesions only.(Iraq July 2008)
160	P	Anthelmintics	Piperazine		y						The Drug and Medical Technology Agency withdrew registration of the anthelmintic product, piperazine because of reports of questionable safety with detection of neurotoxicity,hypersensitivity and nitrosamine-generating ability.(Armenia July 2000)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
161	P	Anthelmintics	Santonin combination		y						Its use was associated with a range of adverse effects, mainly involving the sense organs and the central nervous system, some of which were fatal (SGP Oct 1978)
162	P	Antimalarials	Amodiaquine			y					Having regard to cases of agranulocytosis associated with prophylactic use of amodiaquine,the major manufacturer has removed malaria prophylaxis from the data sheet worldwide (@WD Jul 1986)
163	P	Antimalarials	Chloroquine		y						Chloroquine was voluntarily withdrawn from production and sale by the manufacturer due to the risk of retinopathy associated with its use at high doses in the treatment of rheumatoid arthritis and related diseases (JPN 1975)
164	P	Antimalarials	Quinine sulfate			y					Medsafe (Medicines and Medical Devices Safety Authority) under advice from the Medicines Adverse Reactions Committee (MARC) in New Zealand has ruled that quinine should no longer be used in treating nocturnal leg cramps. According to MARC, there is no evidence of efficacy of quinine for leg cramps, however there is sufficient evidence of harm due to unpredictable and potentially life threatening thrombocytopenia due to quinine. (New Zealand 2007)
165	P	Scabicides	Lindane(Gamma benzene hexachloride)		y						The marketing authorization for products containing lindane was withdrawn because of unacceptable potential to cause toxic effects (Brazil February 2001)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
166	R	Anti-asthma	Long-acting beta-agonists			y				A revised medication guide on the use of long-acting betaagonists (LABAs) was issued based on studies showing an increased risk of severe exacerbation of asthma symptoms,leading to hospitalizations in paediatric and adult patients as well as death in some patients using LABAs for the treatment of asthma.(USA February 2010)	
167	R	Anti-asthma	Salmeterol			y				The US FDA has advised that all drug products containing salmeterol should include new safety information and warnings about a small but significant number of reports of life-threatening asthma episodes or asthma-related deaths in patients taking these products. The FDA announcement is based on observations from the SMART study.(USA August 2003)	
168	R	Anti-asthma	Short acting beta-agonists (SABAs)			y				These products are contraindicated as tocolytic agents in patients with pre-existing ischaemic heart disease and in those with significant risk factors for ischaemic heart disease.For other patients who have Treatment should be discontinued if signs of myocardial ischaemia develop. Restrictions are based on the available evidence that SABAs can increase the risk of myocardial ischaemia.undergone tocolytic therapy with SABAs, a strengthened recommendation for cardiorespiratory function supervision, including ECG monitoring, has been issued.(Belarus February 2010)	
169	R	Anti-asthma	Tiotropium		y					Tiotropium solution for inhalation has been banned due to the lack of safety information.(Iraq March 2009)	
170	R	Anti-asthma	Aminophylline					y		Absorption rate from these formulations is slow and unpredictable (NLD May 1992)	

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
171	R	Anti-asthma	Fenoterol		y						have been restricted to the treatment of mild to moderate asthma, having regard to reports from New Zeland of an increased risk of death when fenoterol is used in patients with severe asthma (AUS 27 Mar 1990)
172	R	Bronchodilators	Isoprenaline (ISOPROTERENOL)		y						The Ministry of Health withdrew from sale inhalers containing the beta-adrenoreceptor agonist, isoprenaline, because of its potential to induce serious cardiovascular adverse effects (LKA 1 Jan 1992)
173	R	Sympatho mimetics	Epinephrine		y						The National Drugs Advisory Board has withdrawn from the market all local anesthetic preparations intended for infiltration anesthesia containing epinephrine 1:50,000 and norepinephrine 1:50,000 alone or in combination. This decision, reached in agreement with the Irish Dental Association, followed reports of serious cardiovascular and cerebrovascular reactions (IRL 1973)
174	R	Sympatho mimetics	Phenylephrine		y						The Department of Health and Social Security has refused to extend the product licence for eyedrops containing phenylephrine having regard to the possibility that use in the eye may result in delayed healing, reactive hyperaemia and the precipitation of closed angle glaucoma (GBR Jun 1987)
175	R	Throat preparations	Dequalinium chloride					y			Withdrawn from the market due to an unacceptable benefit to risk ratio (low efficacy/skin reactions) (GRC 1984)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
176	R	Throat preparations	Nasal/oropharyngeal antibiotics					y			The French medicines regulatory agency (AFSSAPS), has ordered that preparations of the antibiotics bacitracin, fusafungine, gramicidin or tyrothricin, which are locally administered (nasally or by oropharynx route) should be withdrawn from the market due to a lack of therapeutic efficacy. The Agency is of the opinion that such a move would also prevent the emergence of strains of antibioticresistant bacteria. These measures are consistent with AFSSAPS' recently completed review of locally administered antibiotics as part of a national and European action programme to promote the proper use of antibiotics. (France 30 September 2005)
177	R	Antihistamine	Carbinoxamine		y						Carbinoxamine has been banned because of high incidence of adverse drug reactions (ADRs) at therapeutic levels.(Iraq April 2008)
178	R	Antihistamine	Cyproheptadine		y						cyproheptadine was banned following unacceptable promotion encouraging its use as an appetite stimulant (BGD 1982)
179	R	Antihistamine	Desloratadine			y					As a precautionary measure, use not recommended during pregnancy although a causal relationship between hypospadias (a urogenital abnormality) and the use of products containing loratadine during pregnancy have not been confirmed or excluded. (Europe January 2003)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
180	R	Antihistamine	Loratadine		y						The European Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) has advised against the use of loratadine during pregnancy. This advice was issued as a precautionary measure following a EU-wide review that could neither confirm nor exclude a causal relationship between loratadine and hypospadias in new-born boys born to mothers receiving loratadine.(Europe November 2003)
181	R	Antihistamine	Promethazine		y						Due to the risks of of severe tissue injury, including gangrene,and subsequent amputation associated with intravenous administration of promethazine, the preferred route of administration for this product is deep intramuscular injection;subcutaneous injection is contraindicated.(USA 16 September 2009)
182	R	Antihistamine	Promethazine (Pediatric)	syrup	y						promethazine will now state: "Not for use in children under two years of age because safety of such use has not been established (GBR Oct 1994)
183	R	Antitussives	Dextromethorphan		y						All preparations containing dextromethorphan, either alone or in combination, have been classified as controlled non-psychoactive drugs. This action was taken to ensure that the drug is not misused,in view of a huge increase in its consumption in the form of cough preparations etc.(Oman June 2001)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
184	R	Cough and cold medicines	Cough and cold medicines				y			y	The MHRA has recommended that parents and carers should no longer use over-the-counter cough and cold medicines in children under 6 years of age, because there is no evidence that these medicines work and can cause side effects such as allergic reactions, effects on sleep or hallucinations. For 6 to 12 year-old children, these medicines will continue to be available but only in pharmacies.(UK 2009)
185	R	Cough and cold medicines	Loratadine and pseudoephedrine					y			The Department of Health Bureau of Food and Drugs has banned and withdrawn the fixed-dose combination, loratadine+pseudoephedrine. (Philippines 2000)
186	R	Decongestants	Nasal sprays			y					Nasal spray (oxymethazoline, xylomethazoline,ipratropiumbromide) use is restricted for children younger than 2 years of age.(Norway 19 November 2008)
187	R	Decongestants	Pseudoephedrine		y						Pseudoephedrine hydrochloride has been banned because of an increased risk of adverse reactions.(Iraq May 2008)
188	S	Eye prep	Boric acid and borate (eye solution)		y						because of the toxicity of boric acid (JPN Jul 1985)
189	V	Antidotes	Methylthioninium chloride (Methylene Blue)			y					Use of methylthioninium chloride is not approved in visualization in surgical procedures or in the management of intractable hypotension. The MHRA has provided an update on the risk of central nervous system (CNS) toxicity associated with an interaction between methylthioninium chloride (formerly called methylene blue) and serotonergics.(UK 2009)

รายการยาที่มีการถอนทะเบียนและจำกัดการใช้ยาในต่างประเทศ

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่ควร ทบทวนทะเบียนตำรับยา*						โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
					Safety(S)			Efficacy(E)			
					Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
190	V	Antidotes	Mesna ชนิด Bronchial instillation		y						Oral liquid dosage forms of preparations containing mesna were voluntarily withdrawn by the manufacturer because their use had been associated with hypersensitivity reactions of different degrees, including slight skin eruptions up to more serious anaphylactic reactions in patients with autoimmune conditions (DEU Apr 1991)
191	V	Contrast media	Gadoversetamide			y					Due to the risk of NSF in patients with renal impairment,gadoversetamide (Optimark) is contraindicated in patients with:acute or chronic severe renal insufficiency,acute renal insufficiency of any severity due to The hepatorenal syndrome or in the perioperative liver transplantation period. Gadoversetamide is not recommended for use in children below the age of two years because the safety and efficacy of gadoversetamide, as well as impact of use in patients with an immature kidney function have not been studied.(Canada 2010)
192	V	Contrast media	Ionic contrast media		y						has announced its intention to revoke the marketing authorizations for ionic contrast media containing lysine amidotriazoate,iotalamic acid or ioxitalamic acid, either alone or in combination, for intravasal administration, because their use has been associated with severe adverse reactions including GROUP PRODUCTS 39 hypotension, arrhythmias, pulmonary oedema and renal disorders.(Germany July 1998)
193	V	Iron chelating agents	Deferasirox			y					Canadian Product Monograph has been changed to include a contraindication in high risk myelodysplastic syndrome (MDS) patients and in those with advanced malignancies because these patients are not likely to benefit from iron chelation therapy due to the expected rapid progression of their disease.(Canada 2009)

ผลตรวจสอบรายการยา

Priority	ATC	ATC code	y1	y2	y1&y2	N	M	Total Items
***	ALIMENTARY TRACT& METABOLISM	A	4	14	1	8	3	30
	BLOOD &BLOOD FORMING ORGANS	B	0	3	0	6	0	9
	CARDIOVASCULAR SYSTEM	C	2	2	0	10	0	14
	DERMATOLOGICALS	D	1	8	0	9	0	18
	GENITO-URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	G	1	5	0	7	0	13
	SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS	H	1	0	0	0	0	1
**	GENERAL ANTI-INFECTIVES-SYSTEMIC	J	1	16	0	7	1	25
	HOSPITAL SOLUTIONS	K	1	1	0	1	0	3
	ANTINEOPLASTICS	L	0	2	0	3	0	5
	MUSCULO-SKELETAL SYSTEM	M	0	4	0	8	1	13
	CENTRAL NERVOUS SYSTEM	N	1	8	0	15	0	24
	PARASITOLOGY	P	1	4	0	3	0	8
	RESPIRATORY SYSTEM	R	0	9	0	2	0	11
	SENSORY ORGANS	S	0	2	0	0	0	2
	DIAGNOSTIC AGENTS	T	0	0	0	1	0	1
	VARIOUS: ยาไม่มีทะเบียนในประเทศไทย	V	14	19	4	1	14	52
tot								229

หมายเหตุ: รายการยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ จะใช้สัญลักษณ์ Y (Yes) โดยมีรายละเอียด ดังนี้

1. ถูกถอนในประเทศที่มีระบบการควบคุมที่เข้มแข็ง เช่น USA, Australia และสหภาพยุโรป ใช้สัญลักษณ์ Y1
2. ถูกถอนในประเทศอื่นที่ไม่ใช่ตามทีกล่าวข้างต้น ใช้สัญลักษณ์ Y2
3. ถูกถอนทั้งในประเทศ USA, Australia และสหภาพยุโรป และกลุ่มประเทศอื่นๆนอกเหนือจากนี้ ใช้สัญลักษณ์ Y1&Y2
4. ยาไม่ได้ถูกถอนออกจากตลาด แต่มีมาตรการควบคุมอื่นๆ เพิ่มเติม เช่น ปรับสถานะยา เป็นต้น ใช้สัญลักษณ์ N
5. ข้อมูลไม่ครบถ้วน ใช้สัญลักษณ์ M (Missing data)

: Priority ***>** ตามลำดับ

Priority	ATC	ATC code	Zone banned	Items	Medicines	Ref 2: Consolidated list of products final_United Nations	Ref 3: Safety withdrawal worldwide_Drug information journal. Vol. 35	Ref 4: Multi country survey on banned and restricted drugs_HAIAP 2008
***	ALIMENTARY TRACT& METABOLISM	A	y1	4	Cisapride	has been voluntarily withdrawn from the market because of the risk of rare but serious cardiac events associated with the drug (USA Apr 2000)		reports about long QT syndrome due to cisapride, which predisposes to arrhythmias (FDA Information)
					Cobalt	due to the lack of evidence of effectiveness in treating iron-deficiency anemia and on the basis of toxic effects in humans including liver damage, claudication, myocardial damage, thyroid hyperplasia, hypothyroidism, dermatitis, nausea and anorexia (USA Jul 1967)		
					Oxyphenisatine acetate (syn:ACETPHENOLISATIN)	was based on an increasing number of reports, including one fatality, implicating these compounds as a cause of acute and chronic liver disease (AUS 1972)	Hepatotoxicity (UK,US,GR,FR,A U 1971)	
					Phenolphthalein	on the genotoxic and carcinogenic potential of phenolphthalein (@EC 17 Dec 1997)		
			y2	14	Anabolic steroids	with regard to the high prevalence of their abuse by athletes and high school children. They are now subject to import/export permits, licensing and prescription control (CAN 26 Jun 1992)		
					Antidiarrhoeal/(antibiotics) combinations	there is no satisfactory evidence that they are effective, they have occasionally been associated with severe adverse reactions and some promote the emergence of bacterial resistance (WHO Comment)		

Priority	ATC	ATC code	Zone banned	Items	Medicines	Ref 2: Consolidated list of products final_United Nations	Ref 3: Safety withdrawal worldwide_Drug information journal. Vol. 35	Ref 4: Multi country survey on banned and restricted drugs_HAIAP 2008
					Atropine combination	Combinations of atropine sulfate with difenoxylate, furazolidone and dimethylpolysiloxane were withdrawn because of potential adverse reactions including dysuria (from atropine and furazolidone), tachycardia, palpitation and blurring of vision.(PHL Sep 1976)		
					Bismuth salts	were withdrawn due to a possible association with encephalopathy (EGY 1975)		because prolonged intake of high doses of bismuth salt were associated with cases of encephalopathy (WHO comments)
					Chenodeoxycholic acid	Chenodeoxycholic acid is not approved for registration on grounds of animal studies indicating a carcinogenic effect and because the risk of a cancer-promoting effect in man is considered significant (NOR 1987)		
					Furazolidone	Animal tests have shown that this drug has carcinogenic potential and there are many preparations which are safer and more effective (PHL 1980)		it was shown to have carcinogenic potential following long-term administration to experimental animals (WHO comments)
					Kaolin	Kaolin has doubtful efficacy and its use may lead to increased salt and water loss (LKA 1 Jan 1992)		
					Kaolin and pectin	because of a lack of evidence of efficacy in the management of diarrhoea (YEM 1998)		
					Metoclopramide (Paediatric solution)	has prohibited the use of metoclopramide in children less than 20 kg of weight because of reports of sensitivity reactions (SYR 1999)		

Priority	ATC	ATC code	Zone banned	Items	Medicines	Ref 2: Consolidated list of products final_United Nations	Ref 3: Safety withdrawal worldwide_Drug information journal. Vol. 35	Ref 4: Multi country survey on banned and restricted drugs_HAIAP 2008
					Nandrolone	following a routine re-evaluation of the benefit/risk ratio showing a lack of clinical data to support the efficacy of the product in the claimed indication (FRA Apr 1998)		
					Pectin	Pectin is of doubtful efficacy in the management of diarrhoea and its use may lead to increased salt and water loss (LKA 1 Jan 1992)		
					Phthalylsulfathiazole	It has been found to be of little or no therapeutic value, its side effects can be harmful, and it is subject to misuse (BGD 1982)		
					Potassium chloride	Having regard to their association with ulceration of the gastrointestinal tract, fast-acting tablet formulations of potassium salts, including potassium chloride, are prohibited. Sustained-release tablets, tablets intended to be dissolved and liquid formulations remain available. (BEL 1982)		
					Proglumide		Respiratory Reaction (GR 1989)	
			y1&y2	1	Clioquinol (A halogenated hydroxyquinoline derivative)	clioquinol might be one of the causes of subacute myelo-optic neuropathy (SMON) (JPN Sep 1970)	Neurotoxicity (UK,US,GR,FR,JP,MM 1973)	
**	GENERAL ANTI-INFECTIVES-SYSTEMIC	J	y1	1	Sulfathiazole	Sulfathiazole has been withdrawn as an ingredient in products for systemic use due to the known serious hazards associated with this compound (USA Sep 1970)		

Priority	ATC	ATC code	Zone banned	Items	Medicines	Ref 2: Consolidated list of products final_United Nations	Ref 3: Safety withdrawal worldwide_Drug information journal. Vol. 35	Ref 4: Multi country survey on banned and restricted drugs_HAIAP 2008
			y2	16	Ampicillin/cloxacillin	The Drug Control Authority has cancelled the registration of fixed-dose combination products containing ampicillin and cloxacillin because this combination does not meet the criteria set for combination products (MYS Jun 1995)		
					Chloramphenicol in combination	Registration of combination products containing chloramphenicol was disallowed because of the propensity of this drug to cause aplastic anaemia (ESP Mar 1985)		
					Erythromycin estolate	due to cases of severe cholestatic hepatitis and jaundice (SWE)		due to the higher incidence of hepatic toxicity that was associated with the estolate salt compared to the other salts (WHO comments)
					Minocycline	Products containing minocycline have been refused for registration, on the grounds that the associated adverse reactions tend to be more severe than those resulting from other tetracycline antibiotics (NOR 1989)		
268					Neomycin sulfate	All anti-diarrhoeal preparations for oral administration containing this product have been banned. Most cases of diarrhoea have been found to be resistant to the drug and its constant use promotes pseudomembranous colitis in infants and children. Neomycin can cause other serious adverse effects including renal damage, neuro-muscular blockage and ototoxicity, possibly leading to deafness in some patients (PHL Jul 1982)		

Priority	ATC	ATC code	Zone banned	Items	Medicines	Ref 2: Consolidated list of products final_United Nations	Ref 3: Safety withdrawal worldwide_Drug information journal. Vol. 35	Ref 4: Multi country survey on banned and restricted drugs_HAIAP 2008
					Nitrofurantoin (NITROFURAZONE)	A nitrofurantoin compound withdrawn from all marketed preparations in Japan on the grounds that it had been superseded by safer and more effective preparations (JPN Jul 1977)		
					Penicillin/streptomycin	Withdrawn from the market having regard to an unacceptable benefit-to-risk ratio (GRC 1978)		
					Streptomycin	Antidiarrhoeal products containing streptomycin were not accepted for registration (KOR May 1991)		
					Sulfadiazine	This decision is based on a review carried out by the Advisory Panel for the Evaluation of Medicines which concluded that the benefit/risk ratio for these products is negative (DEU 1992)		
					Sulfaguanidine	because of increasing resistance to sulfonamides and also because nonabsorbable sulfonamides containing antidiarrhoeal products are not recommended in the treatment of diarrhoea (ARM Jul 2000)		
					Sulfamerazine sodium	This decision is based on a review carried out by the Advisory Panel for the Evaluation of Medicines which concluded that the benefit/risk ratio for these products is negative (DEU 1992)		
					Sulfamethizole	Withdrawn following discussions between the manufacturer and the National Board of Health and Welfare. A combination of adverse reactions and low sales led to this decision (SWE 1 Feb 1984)		

Priority	ATC	ATC code	Zone banned	Items	Medicines	Ref 2: Consolidated list of products final_United Nations	Ref 3: Safety withdrawal worldwide_Drug information journal. Vol. 35	Ref 4: Multi country survey on banned and restricted drugs_HAIAP 2008
					Sulfamethoxypyridazine	Withdrawn following discussions between the manufacturer and the National Board of Health and Welfare. A combination of adverse reactions and low sales led to this decision (SWE 1 Feb 1984)		
					Sulfanilamide	This decision is based on a review carried out by the Advisory Panel for the Evaluation of Medicines which concluded that the benefit/risk ratio for these products is negative (DEU 1992)		
					Tetracycline in combination	This combination, for oral and parenteral use, was withdrawn from the market (SWE 1971)		
			y1&y2	0				

รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
กลุ่ม MUSCULO-SKELETAL SYSTEM										
1	M	Eperisone HCl	Oral				✓			1.ไม่มีประสิทธิภาพในทุกข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้
2	M	Ketorolac tromethamine	Oral	✓				✓		1.ตัวยาที่อาจไม่มีความปลอดภัย - ถูกถอนออกจากตลาดเยอรมนีและฝรั่งเศสใน ค.ศ.1993 2.ยาเดี่ยวที่มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด เนื่องจาก ทำให้เกิดภาวะเคลิ้มสุข (Drug Facts and Comparisons) 3.คาดว่าจะมีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ บรรเทาอาการปวดเฉียบพลันในระดับปานกลางถึงรุนแรงเมื่อกระดูกแตกหรือหัก 4.หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ -ใช้เป็นระยะเวลาสั้นๆเท่านั้น (ไม่เกิน 5 วัน) ดังนั้นสำหรับสภาวะปวดเรื้อรังแม้ว่าจะมีประสิทธิผลแต่ก็อาจไม่เหมาะสมที่จะใช้
3	M	Phenylbutazone	Oral	✓				✓		1.ตัวยาที่อาจไม่มีความปลอดภัย - ถูกถอนออกจากตลาดสหรัฐอเมริกาเนื่องจากมีผลิตภัณฑ์อื่นที่มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า และมีหลักฐานระดับ 2 แสดงว่าเกิดความเสียหายต่อ chromosome 2.คาดว่าจะมีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ รักษาปวดหลัง 3.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ รักษากล้ามเนื้ออักเสบ ปวดกล้ามเนื้อ รักษาโรคข้ออักเสบ 4.หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ - ไม่แนะนำให้ใช้ในสภาวะเรื้อรัง คือ ใช้ได้ไม่เกิน 1 สัปดาห์ และแนะนำให้ใช้เป็นการรักษาแรกไม่ว่าในสภาวะใด

รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
4	M	Phenylbutazone / phenylbutazone calcium + carisoprodol	Oral	✓					✓	1.อาจไม่มีความปลอดภัยเมื่อพิจารณาจาก phenylbutazone (Phenylbutazone ถูกถอนออกจากตลาดสหรัฐอเมริกาเนื่องจากมีผลข้างเคียงอื่นที่มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า) 2.ไม่มีประสิทธิผลสำหรับลดอาการอักเสบของกล้ามเนื้อ 3.ถ้ากำหนดให้รับประทานครั้งละ 2 เม็ด วันละ 3 ครั้งจะทำให้ขนาดของการใช้ของ phenylbutazone สูงเกินไป ในขณะที่ขนาดการใช้ของ carisoprodol ต่ำเกินไป
กลุ่ม NERVOUS SYSTEM										
1	N	Aminosalicylic acid				✓			✓	1. มีผลข้างเคียงรุนแรง จนมีรายงานการเสียชีวิตจากผลข้างเคียงของตัวยา 2. ตัวยาที่มีสรรพคุณไม่ตรงกับฉลากสรรพคุณที่ขึ้นทะเบียน Aminosalicylic acid ที่ได้ขึ้นทะเบียนสำหรับบำรุงสมองหรือใช้เป็นอาหารสมอง แต่ตัวยามีประสิทธิภาพในการใช้รักษาวัณโรคปอด 3.ขนาดของตัวยาที่ไม่เหมาะสมหรือไม่สะดวกในการใช้ Aminosalicylic acid ขนาดปกติที่ใช้รักษาวัณโรคในปอดของผู้ใหญ่ คือ 4 gm วันละ 3 เวลา และในเด็ก ไม่เกินวันละ 12 gm ดังนั้น ขนาดของตัวยา 250 mg ต่อ tablet จึงมีขนาดต่ำกว่าปกติ
2	N	Aspirin				✓				มีผลข้างเคียงรุนแรง จนมีรายงานการเสียชีวิตจากผลข้างเคียงของตัวยา

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรเบเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
3	N	Chloroform		✓						1.มีผลข้างเคียงรุนแรง จนมีรายงานการเสียชีวิตจากผลข้างเคียงของตัวยา 2.ถูกเพิกถอนหรือระงับการใช้ในต่างประเทศ 3.ตัวยายังคงได้ถูกนำมาใช้ในสัตว์ทดลอง 4.ขนาดของตัวยาที่ไม่สามารถประเมินได้ Chloroform ขนาดของยาสลบที่ใช้อยู่ในช่วง 20,000 ถึง 40,000 ppm แต่ขนาดของตัวยาที่ขึ้นทะเบียนระบุเพียง 100 ml จึงไม่สามารถประเมินได้ 5.ตัวยาที่มีรายงานในการนำมาใช้ในทางที่ผิด (misuse หรือ abuse)
4	N	Dipyrone		✓						1.มีผลข้างเคียงรุนแรง จนมีรายงานการเสียชีวิตจากผลข้างเคียงของตัวยา 2.ถูกเพิกถอนหรือระงับการใช้ในต่างประเทศ 3.ตัวยายังคงได้ถูกนำมาใช้ในสัตว์ทดลอง
5	N	Strychnine		✓						1.มีผลข้างเคียงรุนแรง จนมีรายงานการเสียชีวิตจากผลข้างเคียงของตัวยา 2.ถูกเพิกถอนหรือระงับการใช้ในต่างประเทศ 3.ตัวยาที่มีรายงานในการนำมาใช้ในทางที่ผิด (misuse หรือ abuse)
กลุ่ม SENSORY ORGANS										
1	S	Catalin sodium salt 0.85 mg./tablet	Sterile tablet for Ophthalmic	✓						ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัย
2	S	Chlortetracycline HCl /	Ointment ophthalmic	✓			✓			ยังไม่สามารถสรุปได้ว่า 1 % Chlortetracycline มีประสิทธิภาพต่อเชื้ออื่นๆ ยกเว้น Chlamydia ที่ตา ไม่พบข้อมูล effectiveness สำหรับยาตา ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัย
3	S	Docusate sodium 0.5 gm./100 ml.	Aqueous solution	✓						ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัย

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรบเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
4	S	Methylhydroxypropylcellulose(Hpm c 2906) 3.2mg./ml.	Liquid Ophthalmic	✓			✓			ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษาจากฐานข้อมูล และตำรายาหนังสืออ้างอิงบังคับทั้งหมด สำหรับประสิทธิผลในการรักษาตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน แต่พบ RCT 1ฉบับศึกษาในแง่การเป็น viscoelastic หลังผ่าตัด cataract ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัย
5	S	Metipranolol	Liquid Ophthalmic	✓						ตัวยานี้อาจไม่มีความปลอดภัย เนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง case report มีข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในต่างประเทศยาถูกถอนจาก UK เนื่องจากพบ granulomatous anterior uveitis , blepharoconjunctivitis , เพิ่ม IOP ในความเข้มข้น 0.1%,0.3%และ0.6% ข้อเสนอแนะ : ควรใช้ยาตัวนี้ภายใต้การดูแลของแพทย์เท่านั้น
6	S	Miranol 2 MCA Modified	Sterile Solution	✓			✓			ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษาในฐานข้อมูลและตำรายาอ้างอิงบังคับทั้งหมด ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัย
7	S	Nandrolone Monosodium Sulfate1 g./5 ml.	Liquid Ophthalmic	✓			✓			ตัวยานี้ไม่มีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษาจากฐานข้อมูลทั้งหมด ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัย ไม่ได้ใช้เลยในวงการจักษุแพทย์
8	S	Pirenexine/ 0.05mg/ml	Suspension	✓			✓			ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในสัตว์ทดลอง ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัย
9	S	Polyhexanide/0.001 mg/ml	Liquid Ophthalmic	✓					✓	Possibly effective (หลักฐานระดับ 3) ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัย

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
10	S	Polyvidone(polyvidoneK-25)	Liquid Ophthalmic	✓			✓			ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา หรือการนำมาใช้เกี่ยวกับด้าน Ophthalmicในฐานข้อมูลและตำรายา หนังสืออ้างอิงบังคับทั้งหมด ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัย
11	S	Polyvidone/5g/100 ml	Liquid Ophthalmic	✓			✓			ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา หรือการนำมาใช้เกี่ยวกับด้าน Ophthalmicในฐานข้อมูลและตำรายา หนังสืออ้างอิงบังคับทั้งหมด ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัย
12	S	Sodium dihydroazapentacene polysulfonate0.15 mg.ml.	Sterile solution	✓						ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัย
13	S	Yohimbine hydrochloride5.0 mg./tablet	Compress tablet				✓			ข้อมูลจากแพทย์ : ไม่มี indication ในการใช้ในจักษุ (ทำให้รูม่านตาขยาย) ข้อแนะนำ : ควรเปลี่ยนข้อบ่งใช้ของยา ไม่พบข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษาจากฐานข้อมูลและตำรายา หนังสืออ้างอิงบังคับทั้งหมด

รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
กลุ่ม MUSCULO-SKELETAL SYSTEM										
1	M	Aescin (escin)	Oral		✓				✓	1.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ บวมในข้อต่อหลังอุบัติเหตุโดยใช้ยาฉีด ฟกช้ำหลังอุบัติเหตุ ลดการบวมหลังผ่าตัด 2. หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ - มีความปลอดภัยแต่อาจไม่มีความปลอดภัยในเด็ก
2	M	Auranofin	Oral		✓			✓		1.คาดว่าไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ในเด็ก 2.หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ - มีความปลอดภัย แต่BNFไม่แนะนำให้ใช้ในเด็ก

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
3	M	Betamethasone	Oral		✓				✓	1.ยาเดียวที่มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด เนื่องจากทำให้เกิดภาวะเคลิ้มสุขซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ติดยา (BNF,AHFS DI) 2.ด้านความปลอดภัย ไม่อาจจัดเข้าประเภทใด 3.คาดว่าประสิทธิภาพในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ได้แก่ รักษาการทำงานของต่อมหมวกไตบกพร่องทั้งชนิดปฐมภูมิ (primary) หรือ ทุติยภูมิ (secondary) เมื่อใช้ร่วมกับ mineralocorticoids 4.หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ - ควรระบุในข้อบ่งใช้ให้เฉพาะเจาะจงว่าใช้ในการอักเสบชนิดใดของข้อได้บ้าง (ข้อบ่งใช้ระบุ บรรเทาอาการอักเสบของข้อ) - ควรระบุในข้อบ่งใช้ให้เฉพาะเจาะจงว่าใช้ในการอักเสบชนิดใดของเอ็นได้บ้าง (ข้อบ่งใช้ระบุ บรรเทาอาการอักเสบของเอ็น) - ควรระบุในข้อบ่งใช้ให้เฉพาะเจาะจงว่าใช้ในโรคหรือความผิดปกติของต่อมไร้ท่อชนิดใดเนื่องจากไม่รวมถึงโรคเบาหวาน , hyperthyroidism, การขาดฮอร์โมนของระบบสืบพันธุ์ ฯลฯ (ข้อบ่งใช้ระบุ รักษาโรคหรือความผิดปกติของต่อมไร้ท่ออื่นๆ) - ควรระบุในข้อบ่งใช้ให้เฉพาะเจาะจงว่าใช้ในโรคกล้ามเนื้อและกระดูกชนิดใดเพราะคำว่ากล้ามเนื้อและกระดูกมีความหมายกว้างมาก (ข้อบ่งใช้ระบุ รักษาโรคกล้ามเนื้อและกระดูก)
4	M	Cajuput oil	Topical						✓	1.ตัวยาที่อาจจะมีประสิทธิภาพในทุกข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน (ทาถูวนวดกล้ามเนื้อเพื่อบรรเทาอาการปวดเมื่อย) เพราะ เป็นส่วนประกอบในสูตรยาผสม methylsalicylate + camphor + racemic menthol + cajuput oil ซึ่งใช้ใน Drug Facts and Comparisons

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
5	M	Calcitriol	Oral			✓			✓	1.ด้านความปลอดภัย ไม่อาจจัดเข้าประเภทใด 2.หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ - ควรระบุว่า hypoparathyroidism ให้ชัดเจนในข้อบ่งใช้ ไม่ใช่ ภาวะแทรกซ้อน ใดก็ได้ (ในข้อบ่งใช้ที่ระบุว่า ผล แทรกซ้อนจากการผ่าตัดต่อมไทรอยด์)
6	M	Calcitriol	Parenteral			✓				1.ด้านความปลอดภัย ไม่อาจจัดเข้าประเภทใด
7	M	Celecoxib	Oral			✓				1.ตัวยาที่อาจไม่มีความปลอดภัย เนื่องจาก มีหลักฐานระดับ 2 ขึ้นไปแสดงว่าการเกิด aplastic anaemia, myocardial infarction, anaphylaxis
8	M	Counterirritant ต่าง ๆ ที่มี camphor เป็นส่วนประกอบ	Topical		✓					1.อาจไม่มีความปลอดภัยเมื่อพิจารณา camphor โดย camphor liniment (camphorated oil) ถูกถอนออกจาก ตลาดในสหราชอาณาจักรสหรัฐอเมริกา (ผลิตภัณฑ์ที่ความ เข้มข้นร้อยละ 11 ขึ้นไป) เนื่องจากอาจเกิดพิษ
9	M	Crystalline glucosamine sulphate	Oral							1. หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ -มีประสิทธิผลสำหรับOA ควรระบุในข้อบ่งใช้ให้ เฉพาะเจาะจงว่าใช้กับโรคข้ออักเสบชนิดใด (ในข้อบ่งใช้ ระบุ โรคข้ออักเสบ)
10	M	Crystalline glucosamine sulphate	Parenteral						✓	1.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ Cervical arthrosis, coxofemoral arthrosis, lumbago และ dorsal arthrosis ที่ไม่ใช่ OA 2.หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ - แม้จะมีหลักฐานระดับ2 ประเภท1 เพียง1ชั้น แต่เมื่อ พิจารณาร่วมกับหลักฐานงานวิจัยใน OA ก็สามารถสรุปได้ว่า มีประสิทธิผลสำหรับโรคกระดูกข้อต่อทั้งแบบปฐมภูมิและ ทุติยภูมิชนิด OA ดังนั้นไม่ควรระบุว่าใช้กับ โรคกระดูกข้อต่อ เพราะไม่ชัดเจน (ข้อบ่งใช้ระบุ โรคกระดูกข้อต่อทั้งแบบปฐม ภูมิและทุติยภูมิ)

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
11	M	Diacerein	Oral						✓	1.ไม่สามารถสรุปได้ในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ โรคอื่นๆ ที่เกี่ยวกับการเสื่อมของข้อต่อ กระดูก (ไม่ ทราบว่ายข้อบ่งใช้นี้หมายถึงอะไรนอกจาก OA)
12	M	Diclofenac diethylamide	Topical			✓			✓	1.ด้านความปลอดภัย ไม่อาจจัดเข้าประเภทใด 2.ตัวยาที่อาจจะมีประสิทธิผลในทุกข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน
13	M	Diclofenac diethylamine	Topical			✓			✓	1.ด้านความปลอดภัย ไม่อาจจัดเข้าประเภทใด 2.คาดว่าจะมีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ บรรเทาอาการอักเสบและอาการปวดในโรคเอ็นอักเสบ การบาดเจ็บของเข่าตอน 3.อาจจะมีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ รักษา OA ของกระดูกสันหลัง ข้อเพอร์เฟอรัล, บรรเทาอาการอักเสบอันเนื่องมาจาก RA ทั้งชนิดเฉียบพลันและ เรื้อรัง, บรรเทาอาการอักเสบและอาการปวดในโรคข้ออักเสบ อื่นๆ, รักษาการอักเสบจากการบาดเจ็บของข้อ, บรรเทา อาการอักเสบและอาการปวดในโรคกล้ามเนื้ออักเสบ การ บาดเจ็บของกล้ามเนื้อ, รักษากลุ่มอาการอักเสบและปวด บริเวณหัวไหล่-แขน, รักษาเอ็นโดวาใจในตีส เยื่อหุ้มอักเสบ เพอริอาร์โทรพาที การบาดเจ็บของลิเกเมนต์
14	M	Diclofenac diethylammonium	Topical			✓			✓	1.ด้านความปลอดภัย ไม่อาจจัดเข้าประเภทใด 2.อาจจะมีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ บรรเทาอาการอักเสบอันเนื่องมาจาก RA ทั้งชนิด เฉียบพลันและเรื้อรัง, บรรเทาอาการอักเสบและอาการปวดใน โรคข้ออักเสบอื่นๆ, รักษาการอักเสบจากการบาดเจ็บของข้อ, บรรเทาอาการอักเสบและอาการปวดในโรคกล้ามเนื้ออักเสบ การบาดเจ็บของกล้ามเนื้อ, รักษากลุ่มอาการอักเสบและปวด บริเวณหัวไหล่-แขน, บรรเทาอาการอักเสบและอาการปวดใน โรคเอ็นอักเสบ การบาดเจ็บของเข่าตอน, รักษาโหวาใจใน ตีส เยื่อหุ้มข้ออักเสบ เพอริอาร์โทรพาที การบาดเจ็บของลิเก เมนต์

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
15	M	Diclofenac potassium	Oral			✓			✓	1.ด้านความปลอดภัย ไม่อาจจัดเข้าประเภทใด 2.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ ใช้ร่วมเพื่อช่วยบรรเทาอาการปวดอย่างรุนแรงจากการติดเชื้อในหู คอ จมูก เช่น ฟาร์ริงโกทอนซิลไลติส, โอไทติส โดยใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะหรือการรักษาขั้นพื้นฐานอย่างเหมาะสมตามสาเหตุของโรค
16	M	Diclofenac sodium	Topical			✓				1.ด้านความปลอดภัย ไม่อาจจัดเข้าประเภทใด
17	M	Diclofenac sodium	Rectal			✓				1.ด้านความปลอดภัย ไม่อาจจัดเข้าประเภทใด
18	M	Diclofenac sodium	Oral			✓			✓	1.ด้านความปลอดภัย ไม่อาจจัดเข้าประเภทใด 2.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ ใช้ร่วมเพื่อช่วยบรรเทาอาการปวดอย่างรุนแรงจากการติดเชื้อในหู คอ จมูก เช่น ฟาร์ริงโกทอนซิลไลติส, โอไทติส โดยใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะหรือการรักษาขั้นพื้นฐานอย่างเหมาะสมตามสาเหตุของโรค
19	M	Diclofenac sodium	Oral (Sustained-release)			✓			✓	1.ด้านความปลอดภัย ไม่อาจจัดเข้าประเภทใด 2.คาดว่าประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ สปอนดิลอาร์ไทโรติส/อาการปวดของกระดูกสันหลัง, รักษาการอักเสบและการปวดในโรคกระดูก เอ็น กล้ามเนื้อ (ทั้งหมดนี้ยกเว้นกรณีเจ็บปวดเนื่องจากออกฤทธิ์ช้า) 3.หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ - ข้อบ่งใช้หนึ่งระบุว่าใช้ใน "อาการปวดข้อเนื่องจากมีการอักเสบที่ไม่ใช่เกิดจากโรครูมาติก" เป็นข้อบ่งใช้ที่ไม่สามารถประเมินได้เพราะไม่ทราบว่าหมายถึงสภาวะใด ("โรครูมาติก" ครอบคลุม สภาวะต่างๆที่เกี่ยวข้องกับข้ออยู่แล้ว)
20	M	Disodium clodronate	Parenteral			✓				1.ด้านความปลอดภัย ไม่อาจจัดเข้าประเภทใด (หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ - พบอาการไม่พึงประสงค์: ตาย ที่มาของหลักฐาน: CCIS หลักฐานระดับ: 2 ไม่แน่ใจว่าเป็น เพราะยาหรือมะเร็งที่เป็น)

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
21	M	Disodium clodronate tetrahydrate	Oral						✓	1.อาจจะมีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ รักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ชนิดอื่น ภาวะที่มีการสลายตัวของกระดูกในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ชนิดอื่น
22	M	Eucalyptus oil	Inhalation						✓	1.คาดว่าจะมีประสิทธิผลในทุกข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน (ข้อบ่งใช้ ระบุ บรรเทาอาการหวัด) 2. หมายเหตุ/ข้อเสนอนะ - ไม่เหมาะสำหรับรูป nasal spray เนื่องจากยับยั้งการ เคลื่อนไหวของขนเซลล์ (cilia) และอาจทำให้เกิด lipid pneumonia - ควรปรับข้อความในข้อบ่งใช้ให้เหมาะสม
23	M	Eucalyptus oil	Topical						✓	1.อาจจะมีประสิทธิผลในทุกข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน (ข้อบ่งใช้ ระบุ บรรเทาอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ) 2. หมายเหตุ/ข้อเสนอนะ - การใช้กับผิวหนังก็ไม่ควรใช้ Eucalyptus oil เดี่ยวๆ แต่ควร เจือจางใน carrier vegetable oil
24	M	Extractum capsin, capsicum oleoresin	Topical						✓	1.อาจจะมีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ Reflex sympathetic dystrophy syndrome, psoriasis, haemodialysis-associated itching และ vulvar vestibulitis 2. หมายเหตุ/ข้อเสนอนะ - ควรระบุให้ชัดเจนในข้อบ่งใช้ว่าใช้สำหรับอาการปวดใดได้ บ้าง (ยาทะเบียน 4401167 ข้อบ่งใช้ที่ระบุ ปวดผิวหนังบริเวณ ที่ปวดเนื่องจากสาเหตุอื่นๆ)

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดยุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
25	M	Fenbufen	Oral			✓			✓	1.ด้านความปลอดภัย ไม่อาจจัดเข้าประเภทใด 2.คาดว่ามึประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ บรรเทาอาการปวดหลังการผ่าตัด ผ่าฟัน 3.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก บรรเทาอาการปวดจากบาดแผล 4.หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ – OA ไม่ใช่ “กระดูกข้ออักเสบเรื้อรังที่ปลายกระดูกข้อโดย ไม่ทราบสาเหตุ” ดังที่ระบุในข้อบ่งใช้ (ยาทะเบียน 3400242)
26	M	Floctafenine	Oral							1.หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ - ควรระบุให้ชัดเจนในข้อบ่งใช้ว่าใช้สำหรับอาการปวดชนิด ใดบ้าง (ข้อบ่งใช้ระบุ บรรเทาอาการปวด)
27	M	Ibuprofen	Topical			✓			✓	1.ด้านความปลอดภัย ไม่อาจจัดเข้าประเภทใด 2.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก บรรเทาอาการปวดใน low pH-induced muscle pain, บรรเทาอาการปวดบวมอักเสบของแนวกระดูกสันหลัง คอและ บั้นเอวอันเนื่องจากการเป็นหมอนรองกระดูกสันหลังเสื่อม, บรรเทาอาการปวด ลดการอักเสบและบวมจากกระดูกสันหลัง อักเสบ

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
28	M	Ibuprofen	Oral			✓			✓	1.ตัวยาที่อาจไม่มีความปลอดภัย เนื่องจาก มีหลักฐานระดับ 2 ขึ้นไปแสดงว่ามีการเกิด congestive heart failure, left ventricular failure, อาการทางระบบทางเดินอาหาร (GI) ที่รุนแรง, renal failure เจ็บพลิ้น, interstitial nephritis, nephritic syndrome, papillary necrosis ซึ่งต้องเข้ารับการรักษารักษาในโรงพยาบาล 2.อาจจะมีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ การบาดเจ็บเฉียบพลันที่ข้อเท้า, posttraumatic osteitis เรื้อรัง, neuralgia อื่นๆ นอกเหนือจาก postherpetic neuralgia, อาการปวดฟัน 3.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ อาการเจ็บปวดจาก soft tissue trauma ที่เกี่ยวข้องกับการ forceps-assisted delivery, postherpetic neuralgia, orofacial muscle pain เรื้อรัง 4.หมายเหตุ/ข้อเสนอนะ - ข้อบ่งใช้ "เอ็นเยื่อข้ออักเสบ" ไม่สามารถประเมินได้ เนื่องจากไม่ทราบความหมายถึงความถึงอะไร - ควรระบุให้ชัดเจนในข้อบ่งใช้ว่าโรคกระดูกหมายถึงโรคใดบ้าง เนื่องจากประสิทธิผลต่างกันมากในโรคต่างๆของกระดูก นอกจากนี้ยังมีแนวโน้มเพิ่ม bone resorption ในมนุษย์ จึงอาจไม่เหมาะสมสำหรับภาวะกระดูกพรุนด้วย (ในข้อบ่งใช้ระบุ บรรเทาอาการปวดในโรคกระดูก)
29	M	Indomethacin	Oral			✓				1.ตัวยาที่อาจไม่มีความปลอดภัย เนื่องจาก มีหลักฐานระดับ 2 แสดงว่ามีการเกิด renal failure, ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) ในทารกแรกเกิดที่น้ำหนักแรกเกิดต่ำมาก, ductus arteriosus ตีบในเด็กทารกแรกเกิดที่ได้รับยาในไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์
30	M	Indomethacin	Topical						✓	1.อาจจะมีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ บรรเทาอาการปวดและอาการบวมที่เนื่องจากการอักเสบอันเนื่องมาจากการบาดเจ็บจากการเล่นกีฬาและอุบัติเหตุ (เช่น เคล็ด แผลง ข้ำ)

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
31	M	Ketoprofen	Oral (Sustained-release)						✓	1.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ ลดอาการอักเสบ บรรเทาปวดในรายที่เป็น acute articular disorders อื่นๆ , บรรเทาอาการปวดประจำเดือน (dysmenorrhoea)
32	M	Ketoprofen	Topical						✓	1.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ รักษาหลอดโลหิตดำอักเสบ เนื้อรอบเส้นโลหิตดำอักเสบ ต่อมหรือท่อน้ำเหลืองอักเสบ
33	M	Ketoprofen	Parenteral						✓	1.อาจจะไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ Neurlgia ชนิดอื่นๆ ที่ไม่ใช่ acute radicular, cervico-brachial, crural neuralgia 2.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ หลอดโลหิตดำอักเสบ 3.หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ -ในที่นี้ไม่ได้ประเมิน Ketoprofen ตามข้อบ่งใช้ที่ว่า “อาการปวดที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular affections)” (ยาทะเบียน 3500407) เนื่องจากความหมายกว้างมาก
34	M	Leflunomide	Oral		✓					1.ตัวยานี้อาจไม่มีความปลอดภัย-จัดอยู่ใน FDA Pregnancy Category X
35	M	Lornoxicam	Oral					✓		1.อาจจะมีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ รักษา ankylosing spondylitis, low back pain, อาการปวดชนิดไม่รุนแรงถึงปานกลางที่เกิดจากการอักเสบอื่นๆ 2.หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ - ไม่แนะนำให้ใช้กับผู้ป่วยสูงอายุเกิน 65 ปี - สำหรับยาในรูปแบบรับประทาน ควรระบุให้ชัดเจนในข้อบ่งใช้ว่าใช้สำหรับการอักเสบชนิดใดบ้างเนื่องจากยังมีอีกหลายชนิดที่ไม่มีข้อมูลประสิทธิผล

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
36	M	Loxoprofen sodium anhydrous	Oral			✓			✓	1.ตัวยาที่อาจไม่มีความปลอดภัย เนื่องจาก มีหลักฐานระดับ 2 แสดงว่ามีเลือดออกใน GI ซึ่งต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล 2.อาจจะมีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ บรรเทาอาการอักเสบและอาการปวดอันเนื่องมาจาก RA, กล้ามเนื้อหลังอักเสบ, ภาวะข้อและกระดูกหลังอักเสบ เช่น spondylosis, lumbar disc disease, low back pain และสำหรับโรคข้อเสื่อม 3.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ บรรเทาอาการอักเสบและอาการปวดอันเนื่องมาจากข้อไหล่ อักเสบ คอเคล็ด, บรรเทาอาการปวดและระงับการอักเสบ ภายหลังการผ่าตัด การเกิดบาดแผลหรือการถอนฟัน
37	M	Meglumine indomethacinate	Parenteral						✓	1.อาจจะมีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ Ureteral และ biliary pain เจ็บบพล้น 2.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ บรรเทาอาการโรคเกาต์
38	M	Menatetrenone	Oral						✓	1.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ มีผลช่วยลดอาการปวดหลังอันเนื่องจากโรคกระดูกพรุน (osteoporosis)
39	M	Mepirizole	Oral						✓	1.คาดว่าไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ OA, RA 2.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ บรรเทาความเจ็บปวดและการอักเสบภายหลังการผ่าตัด
40	M	Methocarbamol	Oral						✓	1.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ บรรเทาอาการปวดตามข้อต่อระหว่างกระดูก บรรเทาอาการปวดเนื่องจากการอักเสบของเยื่อหุ้มเอ็น

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
41	M	Methyl salicylate, wintergreen oil	Topical						✓	1.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ ใช้ทา ฤๅนวด บรรเทาอาการฟกช้ำดำเขียว 2.หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ - ใช้เมื่อผิวหนังไม่มีบาดแผล
42	M	Naproxen, naproxen sodium	Oral			✓			✓	1.ตัวยาที่อาจไม่มีความปลอดภัย เนื่องจาก มีหลักฐานระดับ 2 แสดงว่าการเกิด renal failure เฉียบพลัน 2.คาดว่ามึประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ การตรวจทางกระดูก, menorrhagia เนื่องจากห่วงคุมกำเนิด, ภาวะปวดจากการทำแท้งและภาวะปวดแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรังในระดับไม่รุนแรงถึงปานกลางที่มีการอักเสบร่วมด้วยอื่นๆ 3.อาจจะไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ Menorrhagia เนื่องจาก myoma 4.ไม่สามารถประเมินได้ในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ เส้นตึง (strains) (ไม่ทราบว่เส้นตึงหมายถึงสภาวะใด, strain หมายถึง การใช้งานมากเกินไป) 5.หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ - ควรระบุให้ชัดเจนในข้อบ่งใช้ว่เป็น menorrhagia จากสาเหตุใด (ข้อบ่งใช้ระบุ menorrhagia)
43	M	Nimesulide	Oral						✓	1.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ อาการปวดและการอักเสบที่เกี่ยวข้องกับกระดูก (ยกเว้นจะจัดรวมอยู่ในอาการปวดและการอักเสบที่เกี่ยวข้องกับข้อ) 2.หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ - ควรระบุในข้อบ่งใช้ให้ชัดเจนว่ใช้กับอาการปวดและอักเสบที่เกี่ยวข้องกับข้อสภาวะใดบ้างเนื่องจากข้ออักเสบมีอีกหลายสภาวะ เช่น Ankylosing spondylitis, gout, ข้ออักเสบใน SLE เป็นต้น (ข้อบ่งใช้ระบุ บรรเทาอาการปวดและการอักเสบที่เกี่ยวข้องกับข้อ เช่น อาการข้อแพลง)

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
44	M	Oil of turpentine	Topical			✓			✓	1.ด้านความปลอดภัย ไม่อาจจัดเข้าประเภทใด 2.คาดว่าไม่มีประสิทธิผลในทุกข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน เนื่องจาก Thai pharmacopoeia จัดอยู่ในกลุ่ม rubefacient
45	M	Piroxicam	Topical			✓				1.ด้านความปลอดภัย ไม่อาจจัดเข้าประเภทใด 2.หมายเหตุ/ข้อเสนอนแนะ - Piroxicam gel ที่ขึ้นทะเบียนมีความเข้มข้นต่างกันอย่างมาก คือ ตั้งแต่ร้อยละ 0.0005-50 - ตามข้อมูลจากระบบการรายงานปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ จากยาของ American Academy of Dermatology นั้น piroxicam มีอุบัติการณ์ปฏิกิริยาทางผิวหนังสูงสุดเมื่อเทียบกับ NSAIDS อื่น
46	M	Piroxicam	Parenteral			✓		✓		1.ด้านความปลอดภัย ไม่อาจจัดเข้าประเภทใด 2.หมายเหตุ/ข้อเสนอนแนะ - ไม่แนะนำให้ใช้ในเด็ก - ตามข้อมูลจากระบบการรายงานปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ จากยาของ American Academy of Dermatology นั้น piroxicam มีอุบัติการณ์ปฏิกิริยาทางผิวหนังสูงสุดเมื่อเทียบกับ NSAIDS อื่น
47	M	Piroxicam	Oral			✓			✓	1.ตัวยานี้ อาจไม่มีความปลอดภัย เนื่องจาก มีหลักฐานระดับ 2 แสดงว่ามีเลือดออกจากแผลเปื่อยเพปติก (peptic ulcer) ซึ่งต้องเข้ารับการรักษในโรงพยาบาล 2.คาดว่าไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ อาการปวดหลังผ่าตัดฟัน ผ่าตัดช่องปากและผ่าตัดต่อมลูกหมาก 3.หมายเหตุ/ข้อเสนอนแนะ - ตามข้อมูลจากระบบการรายงานปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ จากยาของ American Academy of Dermatology นั้น piroxicam มีอุบัติการณ์ปฏิกิริยาทางผิวหนังสูงสุดเมื่อเทียบกับ NSAIDS อื่น

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
48	M	Piroxicam beta cyclodextrin	Oral			✓			✓	1.ด้านความปลอดภัย ไม่อาจจัดเข้าประเภทใด 2.หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ - ควรระบุในข้อบ่งใช้ให้ชัดเจนว่าใช้แก้อาการปวดในกรณีใดได้บ้าง (ข้อบ่งใช้ระบุ แก้อาการปวดชนิดเฉียบพลัน) - คาดว่ามีอาการไม่พึงประสงค์ลักษณะใกล้เคียงกับ piroxicam
49	M	Proglumetacin dimaleate	Oral						✓	1.อาจจะมีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ บรรเทากระดูกสันหลังอักเสบ อาการปวดบวมตามข้อ ในโรคเกาต์ ,บรรเทาอาการปวดตามข้อในอาการบาดเจ็บสาหัส กระดูกเคลื่อนหรือหัก 2.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ บรรเทาอาการกล้ามเนื้ออักเสบ ปวดกล้ามเนื้อ อาการผิวหนังฟกช้ำ อาการภายหลังผ่าตัดกระดูก อาการเยื่อกล้ามเนื้ออักเสบ อาการคอเคล็ด อาการปวดประสาทไขอาตัก อาการปวดประสาทอื่นๆ อาการปวดกระดูกสันเอวหรือก้นกบ
50	M	Rofecoxib	Oral			✓				1.ด้านความปลอดภัย ไม่อาจจัดเข้าประเภทใด

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
51	M	Salcatonin (synthetic salmon calcitonin)	Nasal						✓	1.อาจจะมีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ ภาวะแคลเซียมสูงในเลือดและภาวะแคลเซียมในเลือดสูงอย่างวิกฤต (hypercalcaemia และ hypercalcaemia crisis) อันเนื่องมาจากมะเร็งกระดูกที่มีการละลายกระดูกที่เกิดจากมะเร็งของเต้านม ปอด ไต ไชกระดูกและอื่นๆ 2.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ ภาวะแคลเซียมสูงในเลือดและภาวะแคลเซียมในเลือดสูงอย่างวิกฤต (hypercalcaemia และ hypercalcaemia crisis) อันเนื่องมาจากต่อมพาราไธรอยด์ทำงานมากเกินไป เนื่องจากการเข้าเฟือก หรือเนื่องจากวิตามินดีเป็นพิษ, โรคปาล์กของกระดูก (Paget's disease) ในรายที่มีอาการแทรกซ้อนทางระบบประสาทหรือมีการเปลี่ยนแปลงของกระดูกเพิ่มขึ้นซึ่งแสดงโดยมีอัลคาไลน์ฟอสฟาเตส (alkaline phosphatase) เพิ่มขึ้นในซีรัมและการขับไฮดรอกซีโปรลีน (hydroxyproline) ในปัสสาวะมากขึ้น, การลุกลามของโรคในกระดูก, ความผิดปกติของระบบประสาท (neurodystrophic disorders หรือalgodystrophy หรือ Sudeck's disease) อันเกิดจากสาเหตุและปัจจัยเสริมต่างๆ เช่น โรคกระดูกฟุที่มีอาการปวดอย่างรุนแรงเกิดตามหลังการบาดเจ็บ ความผิดปกติของการตอบโต้กลับ (reflex dystrophy) shoulder-arm syndrome อาการปวดและร้อนวูบวาบตามวิถีประสาท (causalgia), ความผิดปกติทางระบบประสาทอันเป็นผลจากยา, ตับอ่อนอักเสบอย่างเฉียบพลัน, วิตามินดีเป็นพิษอันเกิดจากแคลเซียมสูงในเลือด

รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
52	M	Serratiopeptidase	Oral						✓	1.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ โรคฟัน, โรคทางเดินปัสสาวะ, กระเพาะปัสสาวะอักเสบ, รอบฟันอักเสบ เหงือกอักเสบในผู้ป่วยที่ไม่สามารถขับปัสสาวะได้เพียงพอ เช่น ผู้ป่วยด้วยโรคหลอดลมอักเสบ หอบหืด วัณโรคปอด (โดยใช้ร่วมกับยารักษาวัณโรค), รอบฟันอักเสบ เหงือกอักเสบหลังจากได้รับยาสลบ
กลุ่ม NERVOUS SYSTEM										
1	N	Biperiden							✓	1.ขนาดของตัวยาที่ไม่เหมาะสมหรือไม่สะดวกในการใช้ Biperiden ขนาดปกติที่ใช้ฉีดเข้าร่างกาย คือ 2 mg วันละ 3 ถึง 4 เวลา ในผู้ใหญ่ แต่ตัวยาที่ขึ้นทะเบียนในรูปยาฉีด (3000483) ได้กำหนดเพียง 5 mg ต่อ 1 ml จึงไม่เหมาะสมและไม่สะดวกในการใช้ 2.ตัวยาที่มีรายงานการเกิดอาการภายหลังการหยุดใช้ยา กระทันหัน (Withdrawal symptom)
2	N	Bromperidol				✓				มีผลข้างเคียงรุนแรง จนมีรายงานการเสียชีวิตจากผลข้างเคียงของตัวยา
3	N	Bupropion				✓				ตัวยาที่มีรายงานว่าอาจเกิดการติดยา (dependence)
4	N	Dihydroergotamine mesylate						✓		ตัวยาที่ควรทบทวนฉลากสรรพคุณ Dihydroergotamine mesylate ได้ระบุใช้ป้องกันและรักษาอาการปวดศีรษะ ไมเกรน อาการเจ็บของหลอดเลือด และผลข้างเคียง เช่น ความดันโลหิตต่ำ แต่ตัวยามีฤทธิ์ในการรักษาอาการปวดศีรษะ ไมเกรน และโรคปวดศีรษะชนิด cluster headache เท่านั้น

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
5	N	Diphenidol hydrochloride				✓				1.ตัวยาที่ไม่สามารถจัดอยู่ในกลุ่มปลอดภัย หรือไม่ปลอดภัย Diphenidol hydrochloride (อาการประสาทหลอน , สับสน , ปากแห้ง , ผื่น , ตาพร่า) 2.ตัวยาที่มีรายงานในการนำมาใช้ในทางที่ผิด (misuse หรือ abuse)
6	N	Donepezil				✓				1.มีผลข้างเคียงรุนแรง จนมีรายงานการเสียชีวิตจาก ผลข้างเคียงของตัวยา 2.ตัวยาที่มีรายงานการเกิดอาการภายหลังการหยุดใช้ยา กระทันหัน (Withdrawal symptom)
7	N	Dothiepin				✓				ตัวยาที่มีรายงานในการนำมาใช้ในทางที่ผิด (misuse หรือ abuse)
8	N	Enflurane							✓	ขนาดของตัวยาที่ไม่สามารถประเมินได้ Enflurane ขนาด ของตัวยาที่ใช้ดมยาจะมีขนาด 2 ถึง 4.5% และ 0.5 ถึง 3% (maintenance) ดังนั้นขนาดของตัวยาที่ขึ้นทะเบียน กำหนดที่ 250 ml ทั้ง 2 ตำรับ จึงไม่สามารถประเมินได้
9	N	Ethyl chloride	Tablet, Enema		✓				✓	1.ตัวยาที่ไม่ม่ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ 2.ตัวยาที่มีรายงานในการนำมาใช้ในทางที่ผิด (misuse หรือ abuse)
10	N	Flunarizine				✓				ตัวยาที่มีรายงานการเกิดอาการภายหลังการหยุดใช้ยา กระทันหัน (Withdrawal symptom)
11	N	Fluoxetine HCl				✓				1.ตัวยาที่มีผลข้างเคียงโดยมีความคิดฆ่าตัวตาย 2.ตัวยาที่มีรายงานการเกิดอาการภายหลังการหยุดใช้ยา กระทันหัน (Withdrawal symptom)
12	N	Fluvoxamine				✓				ตัวยาที่มีรายงานการเกิดอาการภายหลังการหยุดใช้ยา กระทันหัน (Withdrawal symptom)

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
13	N	Gamma aminobutyric acid หรือ GABA				✓			✓	1.ตัวยาที่ไม่มีข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ 2. ตัวยาที่มีสรรพคุณไม่ตรงกับฉลากสรรพคุณที่ขึ้นทะเบียน Gamma aminobutyric acid (GABA) ได้ขึ้นทะเบียนเพื่อใช้ บำรุงสมอง แต่ตัวยาถูกนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคลมชัก (epilepsy) หรือผู้ป่วยที่มีอาการ spasticity ของร่างกาย 3.ตัวยาที่ไม่สามารถจัดอยู่ในกลุ่มปลอดภัย หรือไม่ปลอดภัย Gamma aminobutyric acid (flushing , เคลิบเคลิ้ม , เพิ่มความดันโลหิต) 4.ตัวยาที่มีรายงานการเกิดอาการภายหลังการหยุดใช้ยา กระทันหัน (Withdrawal symptom)
14	N	Hydroxyzine				✓				ตัวยาที่มีรายงานการเกิดอาการภายหลังการหยุดใช้ยา กระทันหัน (Withdrawal symptom)
15	N	Isopropyl antitrypsin							✓	ตัวยาที่อาจจะมีประสิทธิผล
16	N	Lidocaine				✓				1.มีผลข้างเคียงรุนแรง จนมีรายงานการเสียชีวิตจาก ผลข้างเคียงของตัวยา 2.ขนาดของตัวยาที่ไม่สามารถประเมินได้ Lidocaine ขนาด ปกติที่ใช้เป็นยาชาเฉพาะที่ จะใช้ขนาด 7 mg ค่อนน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม หากใช้ฉีดเข้าไขสันหลัง จะใช้ขนาด 100 ถึง 300 mg ในความเข้มข้น 0.5% ถึง 1% ดังนั้น ขนาดของ ตัวยาที่ขึ้นทะเบียนกำหนด 9.6 gm ใน 100 gm (ทะเบียน 4400203) หรือ 100% ใน 1gm จึงไม่สามารถประเมินได้
17	N	Lisuride maleate				✓				ตัวยาที่มีรายงานในการนำมาใช้ในทางที่ผิด (misuse หรือ abuse)

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
18	N	Mirtazapine							✓	1.ขนาดของดวยาที่ไม่เหมาะสมหรือไม่สะดวกในการใช้ ขนาดดวยาที่ใช้รักษาโรคซึมเศร้าในผู้ใหญ่ คือ 15 mg ต่อ วัน แต่ขนาดที่ขึ้นทะเบียนมีขนาด 30 mg ต่อ tablet จึงมี ขนาดสูง และต้องนำมาแบ่งครึ่งก่อนใช้ จึงไม่สะดวกในการใช้ 2.ดวยาที่มีรายงานการเกิดอาการภายหลังการหยุดใช้ยา กระทันหัน (Withdrawal symptom)
19	N	Nefazodone				✓				ดวยาที่มีรายงานการเกิดอาการภายหลังการหยุดใช้ยา กระทันหัน (Withdrawal symptom)
20	N	Nicotine				✓				1.ดวยาที่มีรายงานการเกิดอาการภายหลังการหยุดใช้ยา กระทันหัน (Withdrawal symptom) 2.ดวยาที่มีรายงานว่าอาจเกิดการติดยา (dependence) 3.ดวยาที่มีรายงานในการนำมาใช้ในทางที่ผิด (misuse หรือ abuse)
21	N	Olanzapine				✓				มีผลข้างเคียงรุนแรง จนมีรายงานการเสียชีวิตจาก ผลข้างเคียงของดวยา
22	N	Olanzapine				✓				ดวยาที่มีรายงานการเกิดอาการภายหลังการหยุดใช้ยา กระทันหัน (Withdrawal symptom)
23	N	Oxybuprocaine HCl				✓				ดวยาที่มีรายงานในการนำมาใช้ในทางที่ผิด (misuse หรือ abuse)
24	N	Paracetamol				✓				มีผลข้างเคียงรุนแรง จนมีรายงานการเสียชีวิตจาก ผลข้างเคียงของดวยา
25	N	Paroxethine HCl				✓				ดวยาที่มีผลข้างเคียงโดยมีความคิดฆ่าตัวตาย
26	N	Phenytoin sodium				✓				มีผลข้างเคียงรุนแรง จนมีรายงานการเสียชีวิตจาก ผลข้างเคียงของดวยา

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
27	N	Pizotifen maleate						✓		ตัวยาคือควรทบทวนฉลากสรรพคุณ Pizotifen maleate ใช้ป้องกันอาการปวดศีรษะ ไมเกรน แต่ไม่ใช่รักษาอาการปวดศีรษะตามที่ระบุในฉลาก
28	N	Pridinol mesylate							✓	ตัวยาที่ไม่มีข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์
29	N	Pridinol mesylate				✓			✓	1.ตัวยาที่อาจจะมีประสิทธิผล 2.ตัวยาที่ไม่สามารถจัดอยู่ในกลุ่มปลอดภัย หรือไม่ เนื่องจากมีข้อมูลไม่เพียงพอ หรือมีผลข้างเคียงเกิดขึ้น แต่ผลข้างเคียงที่รุนแรงพบได้น้อยมาก
30	N	Prochlorperazine						✓		ตัวยาที่ควรทบทวนฉลากสรรพคุณ Prochlorperazine ใช้บรรเทาอาการเวียนศีรษะและคลื่นไส้อาเจียน แต่ไม่มีข้อมูลบรรเทาอาการเครียด
31	N	Pyritinol hydrochloride				✓				ตัวยาที่ไม่สามารถจัดอยู่ในกลุ่มปลอดภัย หรือไม่ เนื่องจากมีข้อมูลไม่เพียงพอ หรือมีผลข้างเคียงเกิดขึ้น แต่ผลข้างเคียงที่รุนแรงพบได้น้อยมาก
32	N	Salicylazosulfapyridine				✓				1.มีผลข้างเคียงรุนแรง จนมีรายงานการเสียชีวิตจากผลข้างเคียงของตัวยา 2.ตัวยาที่มีสรรพคุณไม่ตรงกับฉลากสรรพคุณที่ขึ้นทะเบียน Salicylazosulfapyridine ตัวยาถูกนำมาใช้รักษาการอักเสบของลำไส้ เช่น Crohn's disease , ulcerative colitis และ ileocolitis ดังนั้น ตัวยานี้ควรจัดอยู่ในกลุ่มยาทางเดินอาหาร Salicylazosulfapyridine ตัวยาถูกนำมาใช้รักษาการอักเสบของลำไส้ เช่น Crohn's disease , ulcerative colitis และ ileocolitis ดังนั้น ตัวยานี้ควรจัดอยู่ในกลุ่มยาทางเดินอาหาร

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
33	N	Sertraline HCl				✓				1.ตัวยาที่มีผลข้างเคียงโดยมีความคิดฆ่าตัวตาย 2.ตัวยาที่มีรายงานการเกิดอาการภายหลังการหยุดใช้ยา กระทั่งหัน (Withdrawal symptom)
34	N	Sulbutiamine							✓	1.ตัวยาที่จะมีประสิทธิผล 2.ตัวยาที่ไม่สามารถประเมินประสิทธิผลของตัวยา เนื่องจาก ข้อมูลไม่เพียงพอ
35	N	Sumatriptan succinate							✓	1.ขนาดของตัวยาที่ไม่เหมาะสมหรือไม่สะดวกในการใช้ Sumatriptan succinate ขนาดปกติที่ใช้ คือ 25 ถึง 100 mg โดยมีขนาดสูงสุด 200 mg ต่อวันในผู้ใหญ่ ดังนั้น ขนาดของตัวยาตามทะเบียน 37000011 ที่มีขนาด 140 mg ต่อ tablet จึงมีขนาดสูงกว่าขนาดปกติที่ใช้ จึงไม่สะดวกและมีโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยาเกินขนาด 2.ตัวยาที่มีรายงานในการนำมาใช้ในทางที่ผิด (misuse หรือ abuse)
36	N	Thioctic acid						✓		1.ตัวยาที่ไม่มีประสิทธิภาพ ในการบำรุงตับ 2.ตัวยาที่มีสรรพคุณไม่ตรงกับฉลากสรรพคุณที่ขึ้นทะเบียน 3.Thioctic acid ได้ขึ้นทะเบียนเพื่อใช้บำรุงตับ แต่ตัวยาถูกนำมาใช้ในการป้องกันเส้นประสาทส่วนปลายเสื่อมจาก โรคเบาหวาน (diabetic peripheral neuropathy)
37	N	Thiothixene						✓		ตัวยาที่ควรทบทวนฉลากสรรพคุณ Thiothixene ได้ขึ้นทะเบียนเพื่อใช้รักษาจิตประสาทชนิดแรง โรคจิตเภท และมีฤทธิ์สูงในการต้านการซึมเศร้า
38	N	Tolcapone				✓				1.มีผลข้างเคียงรุนแรง จนมีรายงานการเสียชีวิตจาก ผลข้างเคียงของตัวยา 2.ตัวยาที่มีรายงานการเกิดอาการภายหลังการหยุดใช้ยา กระทั่งหัน (Withdrawal symptom)

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
39	N	Trazodone				✓				ตัวยามีรายงานการเกิดอาการภายหลังการหยุดใช้ยา กระทันหัน (Withdrawal symptom)
40	N	Venlafaxine HCl				✓				1.ตัวยามีผลข้างเคียงโดยมีความคิดฆ่าตัวตาย 2.ตัวยามีรายงานการเกิดอาการภายหลังการหยุดใช้ยา กระทันหัน (Withdrawal symptom)
41	N	Vigabatrin				✓				1.มีผลข้างเคียงรุนแรง จนมีรายงานการเสียชีวิตจาก ผลข้างเคียงของตัวยา 2.ตัวยามีรายงานการเกิดอาการภายหลังการหยุดใช้ยา กระทันหัน (Withdrawal symptom)
กลุ่ม RESPIRATORY SYSTEM										
1	R	almitrine	tablet			✓				1.จากการสืบค้นข้อมูลจากทุกฐานข้อมูลที่กำหนดไว้ พบ ข้อมูลที่เป็นหลักฐานระดับที่ 1 ซึ่งกล่าวถึงประสิทธิผลของยา almitrine bismesylate และกล่าวถึงอาการไม่พึงประสงค์ ของยาที่ทำให้ผู้เข้าร่วมการทดลองออกจากการทดลอง และ พบข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยที่เป็นหลักฐานระดับที่ 2 จำนวน 1 บทความ รวมทั้งยังพบข้อมูลจากฐานข้อมูล CCIS ที่สอดคล้องกับข้อมูลจากบทความ จึงสามารถสรุปได้ว่ายา almitrine bismesylate มีประสิทธิผลในการรักษา chronic respiratory insufficiency ที่มีสาเหตุจาก chronic bronchitis และ emphysema แต่ยาอาจไม่มีความปลอดภัย เนื่องจากอาจทำให้เกิด peripheral neuropathy และความ ผิดปกติของการหายใจได้ จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ ความปลอดภัยของยา almitrine bismesylate

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
2	R	butamirate	SR tablet, syrup			✓			✓	1.ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยานี้ เนื่องจากข้อมูลที่มีไม่เพียงพอ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับยานี้ From all databases, the clinical information about the formulation containing butamirate citrate is insufficient. Consequently, the efficacy and safety of the mentioned formulation could not be concluded. Therefore, more information and further study were suggested. 2.ไม่มีข้อมูลทั้งในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย
3	R	Carbetapentane citrate (Pentoxyverine)	tablet			✓			✓	1.ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผล เนื่องจากข้อมูลที่มีไม่เพียงพอ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับยานี้ 2.ยานี้อาจไม่ปลอดภัย
4	R	carbinoxamine	tablet						✓	1.ยา Carbinoxamine maleate ส่วนใหญ่ใช้ในลักษณะของยาสูตรผสม และในการศึกษานี้พบเอกสารอ้างอิงจาก CCIS และหนังสือ 1 เล่ม (ซึ่งเป็นข้อมูลของยาสูตรผสม) และพบข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยานี้เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว แต่อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถสรุปได้ เนื่องจากข้อมูลไม่เพียงพอ2.ตัวยามีความปลอดภัย แต่ยังไม่มีความปลอดภัยที่จะสรุปประสิทธิภาพ
5	R	cetylpyridinium	lozenge, dental solutions						✓	1.ยังไม่พบหลักฐานทางวิชาการที่ยืนยันประสิทธิผล Cetylpyridinium chloride ที่เป็นรูปแบบ lozenge ในการนำมาใช้รักษาอาการติดเชื้อในช่องปากและลำคอ ยานี้มีความปลอดภัยในการใช้ There is no evidence supporting effectiveness of Cetylpyridinium chloride lozenges for the treatment of infections of the mouth and throat.

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
6	R	Colfosceril palmitate	Sterile powder			✓			✓	1.ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสูตรนี้ เนื่องจากไม่มีข้อมูลของยานี้อย่างเพียงพอ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับยานี้ From all databases, the clinical information about the colfosceril palmitate has not been reported. Consequently, the efficacy and safety of the mentioned formulation could not be concluded. Therefore, more information and further study were suggested.
7	R	dequalinium	lozenge						✓	1.ยังไม่พบหลักฐานทางวิชาการที่ยืนยันประสิทธิผลของยา Dequalinium chloride ที่เป็นรูปแบบ lozenge ในการนำมาใช้รักษาอาการติดเชื้อในช่องปากและลำคอ There is no evidence supporting effectiveness of Dequalinium chloride lozenges for the treatment of infections of the mouth and throat 2.ยานี้มีความปลอดภัย
8	R	Dextromethorphan	capsule		✓					1.ตัวยามีประสิทธิผลและความปลอดภัย2.มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด มีการศึกษาคนที่มีการใช้ยา Coricidin HBP cough and cold ซึ่งมียา dextromethorphan เป็นส่วนผสมหลัก พบว่า 33 คน ใน 47 คน (70%) ใช้ยาดังกล่าวเพื่อหวังผล euphoria และ 5 คนใน 47 คน (11%) หวังผลฆ่าตัวตายถึงแม้ข้อมูล surveillance ที่เกี่ยวกับ dextromethorphan abuse จะยังมีไม่เพียงพอ เจ้าหน้าที่ทางสาธารณสุข ควรตระหนักถึงการใช้อยา dextromethorphan ในทางที่ผิด (โดยเฉพาะในวัยรุ่น) เนื่องจาก สามารถหาซื้อยาสูตรผสมที่มี dextromethorphan ประกอบได้ไม่ยาก

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
9	R	diphenylpyraline	tablet			✓			✓	1.การจากสืบค้นข้อมูลจากทุกฐานข้อมูลที่กำหนด ไม่พบข้อมูลของยา Diphenylpyraline 8- chlorotheophyllinate
10	R	eucalyptus oil	oil solution			✓			✓	1.ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยานี้ เนื่องจากมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสรุปได้ของยาสูตรผสมนี้ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับยานี้
11	R	fluticasone	suspension (ความแรง 2.00 mg/1 nebule(2 ml)),nasal spray,inhaler,aerosol						✓	1.ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปประสิทธิผลของยา fluticasone propionate รูปแบบ suspension (ความแรง 2.00 mg/1 nebule(2 ml)) ในการรักษาโรคหอบหืด ควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อที่จะได้ผลสรุปของยาตัวนี้นี้ Information of fluticasone propionate suspension is not enough. Therefore we can not conclude efficacy and safety of this preparation. This medication should be further studied. 2.ยานี้มีความปลอดภัย
12	R	hexoprenaline	MDI,injection, tablet			✓				1.ยา hexoprenaline มีประสิทธิผลดีในการรักษา asthma ทำให้เกิด bronchodilation ในผู้ป่วยหอบหืด ค่อนข้างปลอดภัยในผู้ป่วยหอบหืดที่มี hypertension หรือ cardiac disease โดยไม่ทำให้เกิด adverse cardiovascular effects ควรระมัดระวังการใช้ยาดังนี้ร่วมกับยาในกลุ่ม monoamine oxidase inhibitors เนื่องจากจะเพิ่มโอกาสเสี่ยงของการเกิด tachycardia, agitation หรือ hypomania
13	R	lavender oil	soft capsule			✓			✓	1.ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Lavender ยังไม่สามารถสรุปได้ เนื่องจากข้อมูลไม่เพียงพอ จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่ควรจะมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม 2.ไม่มีข้อมูลทั้งในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
14	R	mebhydrolin	capsule						✓	1.mebhydrolin ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอด้านประสิทธิผล และ ข้อมูลเกี่ยวกับโอกาสการนำมายานี้ไปใช้ในทางที่ผิด 2.ยานี้มีความปลอดภัย

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
15	R	mometasone	nasal spray							1.จากการสืบค้นพบว่า Mometasone furoate nasal spray มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย seasonal allergic rhinitis และ perennial allergic rhinitis โดยให้ในขนาด 200 ไมโครกรัม/วัน โดยพ่นจมูกข้างละ 2 spray สำหรับการรักษา acute sinusitis มีการศึกษาในขนาด 200 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง และ 400 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง โดยจะให้ร่วมกับยาต้านจุลชีพ ผู้ป่วยที่ได้รับ Mometasone furoate ในขนาดดังกล่าวจะสามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ได้ โดยอาการไม่พึงประสงค์พบบ่อยได้แก่ headache, epistaxis nasal burning, nasal irritation และ pharyngitis Mometasone is a medium potency corticosteroid. Mometasone furoate nasal spray is effective in the treatment of seasonal and perennial allergic rhinitis. For treating for seasonal and perennial allergic rhinitis, the usual dose is 2 sprays (50 micrograms/spray) in each nostril once daily. Symptom improvement usually occurs 2 days after treatment, and maximum benefit occurs within 1 to 2 weeks. As adjunctive therapy to oral antibiotics treatment, mometasone furoate nasal spray at dose of 200 mcg or 400 mcg, twice daily, was well effective in reducing the symptoms of sinusitis. Treatment with mometasone furoate nasal spray was tolerated, and most adverse events that were reported were of mild or moderate intensity. Overall, the most commonly reported adverse events were headache, epistaxis nasal burning, nasal irritation and pharyngitis. 2.ตัวยานี้อาจจะมีประสิทธิผล (Possibly effective) (สำหรับ Acute sinusitis เนื่องจากไม่มีการศึกษาในยาเดี่ยว แต่มีการศึกษาร่วมกับยา antibiotics)

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
16	R	nikethamide	injection, oral solution			✓			✓	1.จากการสืบค้นข้อมูลจากทุกฐานข้อมูลที่กำหนดไว้ พบข้อมูลที่เป็นหลักฐานระดับที่ 2 จำนวน 3 บทความที่กล่าวถึงประสิทธิผลของยาที่แตกต่างกันคือ chronic respiratory failure, reversal of pentazocine และการยับยั้งฤทธิ์ของ morphine และ pethidine ซึ่งการรักษา chronic respiratory failure ไม่มีประสิทธิผลดีนัก ส่วนการยับยั้งฤทธิ์ morphine ก็มีเพียงระยะสั้นและการยับยั้งฤทธิ์ของ pethidine ก็ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การแก้ฤทธิ์ของ pentazocine ให้ประสิทธิผลตามบทความในขนาด 25% ปริมาตร 4 mL นอกจากนี้มีรายงานถึงอาการข้างเคียงในบทความที่เป็น case report กล่าวว่า ไม่ควรใช้ยา nikethamide ฉีดทาง umbilical cord และจากหนังสือหรือบทความพบอาการข้างเคียงต่าง ๆ แต่ทั้งความปลอดภัยและประสิทธิผลของยายังไม่มีข้อมูลเพียงพอจะสรุปผล จึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ nikethamide ต่อไป
17	R	pentoxyverine	tablet, syrup						✓	1.ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผล เนื่องจากข้อมูลที่มีไม่เพียงพอ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับยานี้ 2.ยานี้มีความปลอดภัย
18	R	Poractant alfa (Phospholipid from Porcine Lung Tissue)	suspension			✓			✓	1.ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสูตรนี้ เนื่องจากไม่มีข้อมูลของยานี้อย่างเพียงพอ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับยานี้ From all databases, the clinical information about the phospholipid fraction from porcine lung tissue has not been reported. Consequently, the efficacy and safety of the mentioned formulation could not be concluded. Therefore, more information and further study were suggested

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
19	R	promethazine	syrup, tablet, injection						✓	1.ยานี้อาจจะมีประสิทธิผลในการรักษา allergic reactions และมีความปลอดภัย แต่ยังไม่มีความปลอดภัยเกี่ยวกับโอกาสการนำมามาใช้ไปในทางที่ผิด
20	R	Spike lavender oil	soft capsule			✓			✓	1.ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยานี้ได้ เนื่องจากไม่มีข้อมูลของยานี้ ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับยานี้ From all databases, the clinical information about spike lavender oil has not been reported. Consequently, the efficacy and safety of this drug could not be concluded. However, more information and further study were suggested. 2.ไม่มีข้อมูลทั้งในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย
21	R	tyrothricin	tablet			✓			✓	1.ยังไม่พบหลักฐานทางวิชาการที่ยืนยันประสิทธิผลของยา Tyrothricin ในการนำมาใช้รักษาอาการติดเชื้อในช่องปากและลำคอ ยานี้อาจไม่มีความปลอดภัยในการใช้ There is no evidence supporting effectiveness of Tyrothricin for the treatment of infections of the mouth and throat.
กลุ่ม SENSORY ORGANS										
1	S	Brinzolamide/10.0mg/ml	Liquid Ophthalmic			✓			✓	ยามีประสิทธิภาพในการลด Intraocular pressure ในผู้ป่วย Open-angle glaucoma และ Ocular hypertension และมี comment ว่าอาการปวดแสบร้อน หลังจากหยอดตา ยามีความปลอดภัย side effect ที่พบบ่อยได้แก่ blurred vision , ocular discomfort และ abnormal taste อาการมักไม่รุนแรงและหายเองโดยไม่ต้องรักษา Precaution: อาจเกิด sensitization ทำให้ผู้ป่วยเมื่อได้รับ sulfonamide แล้วเกิดอาการ blood dyscrasia , Steven-Johnson syndrome ได้ ข้อเสนอแนะ : ควรมีคำเตือนในการใช้ยา

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
2	S	Dorzolamide hydrochloride 22.26 mg./ml.	Liquid Ophthalmic					✓		ด้วยมีความปลอดภัยมีรายงาน case report ของ thrombocytopenia 1 ราย และ cognitive change 1 ราย อาจเกิด sensitization ทำให้แพ้ sulfonamide ได้
3	S	Dorzolamide/22.26 mg/ml	Liquid Ophthalmic			✓			✓	Thrombocytopenia (1 case report) ,Cognitive change (1 case report) ,Precaution: อาจเกิด sensitization ทำให้แพ้ sulfonamide ได้ ข้อเสนอแนะ : ควรมีค่าเตือนในการใช้ยา
4	S	Ketorolac Tromethamine 5 mg./1 ml.	Liquid Ophthalmic			✓				postmarketing use มีรายงานถึง corneal erosion, corneal perforation, corneal thinning และ epithelial breakdown(CCIS)
5	S	Oxybuprocaine Hydrochloride (Benoxinate Hydrochloride) 4 mg./1 ml.	Liquid Ophthalmic			✓			✓	ยามีประสิทธิภาพสำหรับเป็นยาชาเฉพาะที่ โดยใช้ระยะสั้น เพื่อการตรวจ หรือ วินิจฉัยโรคมี case report 3 case candida keratitis มี potential จะทำให้เกิด severe corneal damage และ corneal morbidity การใช้ยาบ่อยหรือระยะยาว ทำให้เกิดการต้อตา, epithelial damage ควรใช้ยาระยะสั้น
6	S	Polyhexamethylene biguanide /0.0005mg/ml	sterile solution						✓	Possibly effective (หลักฐานระดับ 2 ประเภท 3 Multiple times series)
7	S	Proparacaine hydrochloride 5 mg./1 ml.	Liquid Ophthalmic		✓					แต่ไม่ควรใช้ยาในระยะยาว อาจทำให้กระจกตามัว มองไม่เห็น
8	S	Soluble pancreatin /1700 AU/100ml	Sterile Suspension						✓	Probably effective (หลักฐานระดับ 2 ประเภท 1 controlled trial without randomized)
9	S	Subtilisin A-Sorbital Microgranulate 1:20 1.2 mg./each.	Compressed Tablet						✓	Probably effective (หลักฐานระดับ 2 ประเภท 1 controlled trial without randomized)

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
10	S	Subtilisin A-Sorbital 0.4 mg./1 tablet.	Compressed Tablet						✓	Probably effective (หลักฐานระดับ 2 ประเภท 1 controlled trial without randomized)
11	S	Subtilisin Enzyme Power (Subtilisin A) 25 mg./tablet.	Effervescent Tablet						✓	Probably effective (หลักฐานระดับ 2 ประเภท 1 controlled trial without randomized)
12	S	Sulfacetamide sodium 10.0 gm./100 ml.			✓					ยามีหลักฐานการศึกษาแบบ Cohort study , Case control study หรือ Case series หรือหลักฐานระดับที่สูงกว่าที่ระบุ ซึ่งแสดงว่ามีการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (Serious adverse drug reaction) มีรายงานการเกิด erythma multiforme 1 ราย หลังการใช้ sulfacetamide sodium ophthalmic และมีรายงานการเกิด Steven-Johnson syndrome 1 ราย หลังการใช้ sulfacetamide ophthalmic

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรระบุเหตุผลผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
กลุ่ม MUSCULO-SKELETAL SYSTEM										
1	M	Dipyrone + chorzoxazone	oral	✓						1.อาจไม่มีความปลอดภัยเมื่อพิจารณาจาก dipyrone เนื่องจากองค์กรควบคุมยาของเยอรมนีกำหนดให้ผลิตภัณฑ์ dipyrone ทั้งหมดต้องใช้ใบสั่งแพทย์และจำกัดการใช้เฉพาะอาการเจ็บปวดรุนแรง ส่วนยาสูตรผสมที่มี dipyrone เป็นส่วนประกอบทั้งหมดถูกถอนออกจากตลาดยกเว้นผลิตภัณฑ์ที่มียาแก้อาการปวดเกร็งอยู่ (เช่น Baralgin/Baralgin) แต่ Hoechst ก็ถอน Baralgin ออกจากตลาดเยอรมนีโดยสมัครใจในช่วงต้น ค.ศ. 1987
2	M	Phenylbutazone / phenylbutazone sodium + dipyrone / dipyrone monohydrate	Oral	✓					✓	1. Phenylbutazone อาจไม่มีความปลอดภัย ถูกถอนออกจากตลาดสหรัฐอเมริกาเนื่องจากมีผลิตภัณฑ์อื่นที่มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า 2. dipyrone อาจไม่มีความปลอดภัย เนื่องจาก องค์กรควบคุมยาของเยอรมนีกำหนดให้ผลิตภัณฑ์ dipyrone ทั้งหมดต้องใช้ใบสั่งแพทย์และจำกัดการใช้เฉพาะอาการเจ็บปวดรุนแรง ส่วนยาสูตรผสมที่มี dipyrone เป็นส่วนประกอบทั้งหมดถูกถอนออกจากตลาดยกเว้นผลิตภัณฑ์ที่มียาแก้อาการปวดเกร็งอยู่ (เช่น Baralgin/Baralgin) แต่ Hoechst ก็ถอน Baralgin ออกจากตลาดเยอรมนีโดยสมัครใจในช่วงต้น ค.ศ. 1987 3.ไม่มีประสิทธิผลสำหรับกล้ามเนื้ออักเสบนอกจากบรรเทาอาการปวด
3	M	Phenylbutazone + dexamethasone + vitamin B12	Rectal	✓						1.อาจไม่มีความปลอดภัยเมื่อพิจารณาจาก Phenylbutazone (Phenylbutazone ถูกถอนออกจากตลาดสหรัฐอเมริกาเนื่องจากมีผลิตภัณฑ์อื่นที่มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า) 2.การใช้ NSAIDs ร่วมกับ corticosteroids เพิ่มความเสี่ยงของการมีเลือดออกใน GI ส่วนต้นอย่างมีนัยสำคัญ

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรเบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
4	M	Phenylbutazone + dimenhydrinate HCl หรือ thiamine HCl	Oral	✓					✓	1.อาจไม่มีความปลอดภัย เมื่อพิจารณาจาก Phenylbutazone (Phenylbutazone ถูกถอนออกจากตลาดสหรัฐอเมริกา เนื่องจากมีผลิตภัณฑ์อื่นที่มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า) 2. ไม่มีประสิทธิผลสำหรับกล้ามเนื้ออักเสบ 3. ไม่มีข้อมูลว่าดีกว่ายาเดี่ยว
5	M	Phenylbutazone + dried aluminum hydroxide gel	Oral	✓					✓	1.อาจไม่มีความปลอดภัยเมื่อพิจารณาจาก phenylbutazone (Phenylbutazone ถูกถอนออกจากตลาดสหรัฐอเมริกา เนื่องจากมีผลิตภัณฑ์อื่นที่มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า) 2. ขนาดของ aluminum hydroxide gel ใน 1 เม็ดต่ำกว่าขนาดที่ใช้ทั่วไป
6	M	Phenylbutazone + dried aluminum hydroxide gel + magnesium trisilicate	Oral	✓						1.อาจไม่มีความปลอดภัยเมื่อพิจารณาจาก Phenylbutazone (Phenylbutazone ถูกถอนออกจากตลาดสหรัฐอเมริกา เนื่องจากมีผลิตภัณฑ์อื่นที่มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า)
7	M	Phenylbutazone + indomethacin	Oral	✓					✓	1.อาจไม่มีความปลอดภัย พิจารณาจาก phenylbutazone และ indomethacin (Phenylbutazone ถูกถอนออกจากตลาดสหรัฐอเมริกา เนื่องจากมีผลิตภัณฑ์อื่นที่มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า) 2. การใช้กลุ่มยาด้านการอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) ร่วมกันไม่ได้ให้ therapeutic advantage แต่อาจเพิ่มอุบัติการณ์ของอาการข้างเคียงโดยเฉพาะการระคายเคือง และกีดร่อนกระเพาะอาหาร 3. คาดว่าจะเกิด interaction ทางเภสัชพลศาสตร์ เนื่องจากจับกับโปรตีน (protein) สูงทั้ง 2 ตัว และการกำจัดยาคลายกัน

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรเบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
8	M	Phenylbutazone + methocarbamol	Oral	✓					✓	1.อาจไม่มีความปลอดภัยเมื่อพิจารณาจาก phenylbutazone (Phenylbutazone ถูกถอนออกจากตลาดสหรัฐอเมริกา เนื่องจากมีผลิตภัณฑ์อื่นที่มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า) 2. ขนาดการใช้ของ methocarbamol ต่ำเกินไป 3. เวลาการใช้ยาขัดแย้งกัน
9	M	Phenylbutazone + propyphenazone	Oral	✓					✓	1.อาจไม่มีความปลอดภัยเมื่อพิจารณา phenylbutazone (Phenylbutazone ถูกถอนออกจากตลาดสหรัฐอเมริกา เนื่องจากมีผลิตภัณฑ์อื่นที่มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า) 2.การใช้ NSAIDs ร่วมกันไม่ได้ให้ therapeutic advantage แต่อาจเพิ่มอุบัติการณ์ของอาการข้างเคียงโดยเฉพาะการระคายเคืองและก่อกวนกระเพาะอาหาร 3.คาดว่าจะเกิด interaction ทางเภสัชศาสตร์ (pharmacokinetics) เนื่องจากการกำจัดยาคคล้ายกัน
กลุ่ม NERVOUS SYSTEM										
1	N	Dipyrone (Sulpyrin หรือ Metamizole ผสมกับ Potassium		✓					✓	1.Dipyrone (Sulpyrin หรือ Metamizole) มีประสิทธิผลไม่ต่างกับการนำไปผสมกับ Potassium citrate เนื่องจาก Potassium citrate ไม่มีคุณสมบัติในการลดไข้หรือบรรเทาอาการปวด (อย่างไรก็ตามด้วยยา Dipyrone มีผลข้างเคียงรุนแรงจนเสียชีวิตได้ จึงควรทบทวนการใช้ด้วยยา Dipyrone) 2.ยาสูตรผสมที่ควรทบทวนเนื่องจาก Dipyrone มีผลข้างเคียงที่รุนแรงจนเสียชีวิตจำนวนมาก

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรเบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
2	N	Haloperidol ผสมกับ Isopropamide			✓		✓			1.มีผลข้างเคียงที่รุนแรงและมีรายงานการเสียชีวิตของ Haloperidol 2. ยาสูตรผสมที่ควรทบทวน เนื่องจากไม่มีประสิทธิผลตามที่ขึ้นทะเบียนเพื่อใช้แก้อาการติ่งเครียดและวิตกกังวล ด้วยยา Haloperidol มีประสิทธิผลในการรักษาปัญหาพฤติกรรมของเด็ก และโรคจิตเวชทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ส่วน Isopropamide ไม่มีประสิทธิผลในการบรรเทาอาการติ่งเครียด
กลุ่ม RESPIRATORY SYSTEM										
1	R	chlorphenamine+calcium levulinate	injection	✓			✓			ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสูตรผสมนี้ เนื่องจากไม่มีการศึกษาของยานี้ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับยานี้
2	R	chlorpheniramine+terpin hydrate	Tablet				✓			ควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อให้ได้มาซึ่งข้อมูลด้านประสิทธิผลในการใช้ยาตำรับนี้ (ไม่พบข้อมูลที่ทำการศึกษาวงทางคลินิกถึงประสิทธิผลของยาผสม)
3	R	Dichlorobenzyl alcohol + amylmetacresol+ascorbic acid (vit C)	tablet, lozenge	✓			✓			จากฐานข้อมูลที่มีไม่มีข้อมูลของยา dichlorobenzyl alcohol และ amylmetacresol ทั้งในรูปยาเดี่ยว และยาผสม พบแต่ vitamin C ในรูปยาเดี่ยว จึงควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในด้านต่าง ๆ ข้างต้น
4	R	dichlorobenzyl alcohol+amylmetacresol	tablet, lozenge	✓			✓			จากฐานข้อมูลที่มีไม่มีข้อมูลของยาทั้งสองชนิดทั้งในรูปยาเดี่ยวและยาผสม ควรทำการศึกษาทางด้าน คลินิกเพื่อให้ได้มาซึ่งข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ยาตำรับนี้โดยเฉพาะการศึกษาในเด็ก เนื่องจากยาตำรับนี้มีข้อบ่งใช้ในเด็กด้วย
5	R	iodine+potassium iodide	solution				✓			ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับ efficacy ของยาสูตรผสมดังกล่าวได้ เนื่องจากไม่มีข้อมูล(ไม่พบข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสม) ยานี้มีความปลอดภัยในการใช้

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรเบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
6	R	pseudoephedrine+carbinoxamine	Tablet				✓			ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผล เนื่องจากไม่มีหลักฐานมาสนับสนุน
7	R	pseudoephedrine+guaifenesin	capsule, syrup, elixir				✓			ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ โอกาสใช้ทางที่ผิด และความเข้ากันของยาสูตรผสม Glyceryl guaiacolate and sulbutamol sulfate ในการใช้เพื่อขับเสมหะและบรรเทาอาการหอบหืดได้ จึงควรมี การทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในด้านต่างๆ ข้างต้น
กลุ่ม SENSORY ORGANS										
1	S	ยาสูตรผสม Acrifavine + Boric acid +Zinc sulfate	Liquid ophthalmic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
2	S	ยาสูตรผสม Bacitracin + Neomycin sulfate + Polymyxin B sulfate	Ointment ophthalmic	✓			✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - มีรายงานจาก Netherland Ministry of Health เพิกถอนตำรับยา Polyspectran ซึ่งประกอบด้วย Neomycin+Polymyxin B+Bacitracin/Gramicidin
3	S	ยาสูตรผสม Boric acid + Chlorbutanol + Sodium borate	Liquid Ophthalmic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
4	S	ยาสูตรผสม Boric acid + Catalin sodium salt + Potassium chloride	ยาอื่นๆ (tablet and solvent)			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
5	S	ยาสูตรผสม Boric acid + Chlorbutanol + Salicylic acid + Sodium borate	Liquid ophthalmic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
6	S	ยาสูตรผสม Boric acid + Phenazopyridine hydrochloride	Liquid ophthalmic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
7	S	ยาสูตรผสม Boric acid + Salicylic acid + Sodium borate + Zinc sulfate	Liquid ophthalmic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
8	S	ยาสูตรผสม Boric acid + Sodium borate + Phenylephrine hydrochloride	Liquid ophthalmic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
9	S	ยาสูตรผสม Boric acid + Taurine	Liquid ophthalmic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
10	S	ยาสูตรผสม Boric acid + Zinc sulfate	Liquid ophthalmic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
11	S	ยาสูตรผสม Calcium chloride (dihydrate) + Dextrose (anhydrous) + Dibasic sodium phosphate anhydrous + Glutathione dialdehyde + Magnesium chloride (hexahydrate) + Potassium chloride + Sodium bicarbonate + Sodium chloride	Liquid Ophthalmic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
12	S	ยาสูตรผสม Chloramphenicol + Lidocaine HCl monohydrate	Liquid Otic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
13	S	ยาสูตรผสม Chloramphenicol + Prednisolone	Liquid Otic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรเบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
14	S	ยาสูตรผสม Chloramphenicol + Prednisolone sodium phosphate	Liquid ophthalmic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
15	S	ยาสูตรผสม Chloramphenicol + Naphazoline hydrochloride + Prednisolone sodium phosphate	Liquid ophthalmic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
16	S	ยาสูตรผสม Chloramphenicol + Prednisolone aetate	Liquid ophthalmic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
17	S	ยาสูตรผสม Chloramphenicol+ Dexamethasone sodium phosphate+Tetrazoline hydrochloride	Liquid ophthalmic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
18	S	ยาสูตรผสม Deaxmethasone + Framycetin sulphate + Gramicidin	Liquid ophthalmic and Otic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
19	S	ยาสูตรผสม Dexamethasone + Framycetin sulphate + Gramicidin + Neomycin sulfate	Sterile Cream / Ointment			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
20	S	ยาสูตรผสม Dexamethasone sod. Phosphate + Neomycin sulfate + Polymixin B sulfate	Sterile solution			✓	✓			1. ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย 2. ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา 3. ในการใช้ระยะยาว มีโอกาสทำให้เกิด Ototoxicity ดังนั้น หากจำเป็นต้องใช้ยานี้ ควรใช้ระยะสั้น 7-10 วัน และควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น
21	S	ยาสูตรผสม Dexamethasone sodium phosphate + Neomycin sulfate	Liquid Otic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรบเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
22	S	ยาสูตรผสม Disodium edentate + Sorbic acid + Urea	Liquid ophthalmic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
23	S	ยาสูตรผสม Edetate sodium + Thimerosal	Sterile solution	✓			✓			- เกิด adverse reaction ของ thimerosal ได้แก่ ocular redness, irritation ,reduced lens tolerance and conjunctivitis -ฤทธิ์ของ thimerosal ลดลง เมื่อใช้ร่วมกับสารพวก edetates - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา - สรุป : ยาสูตรนี้ไม่น่านำมาใช้ต่อไป
24	S	ยาสูตรผสม Fludrocortisone acetate + Furaltadone HCl + Lidocaine HCl + Neomycin sulfate + Polymixin B sulfate	Liquid Otic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
25	S	ยาสูตรผสม Gentamicin sulfate + Prednisolone phosphate sodium	Liquid ophthalmic and Otic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
26	S	ยาสูตรผสม Hydrocortisone acetate + Naphazoline nitrate + Neomycin sulfate	Sterile suspension, Liquid			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
27	S	ยาสูตรผสม Hydrocortisone acetate + Neomycin sulfate	Ointment ophthalmic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
28	S	ยาสูตรผสม Hydroxy propyl methylcellulose + Polyvinyl alcohol	Sterile solution			✓	✓			1. ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย แต่ใน CCIS ได้ระบุภายใต้หัวข้อ "ข้อควรระวัง ไว้ว่า "Do not self-prescribe use as ocular lubricant for more than 3 days". 2. ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรเบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
29	S	ยาสูตรผสม Hydroxyalkyl phosphate + Poloxamine 1107 (Phenothiazinefree) + Polyaminopropyl biguanide hydrochloride 20% solution	Sterile solution			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
30	S	ยาสูตรผสม Isopropyl alcohol + Miranol H2M-conc. + Polyethelene – polypropylene glycol	Sterile solution			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
31	S	ยาสูตรผสม Miranol 2 MCA Modified + Phenylmercuric nitrate	Sterile solution			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
32	S	ยาสูตรผสม N-13-demethyl-amino-propyl-3-propionyl pheno thiazine phosphate	Sterile solution			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
33	S	ยาสูตรผสม Neomycin sulfate + Prednisolone sodium phosphate	Liquid ophthalmic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
34	S	ยาสูตรผสม Neomycin sulfate + Polymyxin B sulfate + Hydroxypropyl methyl cellulose	Liquid ophthalmic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
35	S	ยาสูตรผสม Phenylephrine hydrochloride + Zinc sulfate	Liquid ophthalmic			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนด จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
36	S	ยาสูตรผสม Sodium borate + Sorbic acid + Edetate disodium	Aqueous solution/ Sterile			✓	✓			- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
กลุ่ม MUSCULO-SKELETAL SYSTEM										
1	M	Ampoule A:phenylbutazone sodium + O-carbamoyphenoxycetic acid (sodium salt) + dexamethasone sodium phosphate + lidocaine HCl; Ampoule B: cyanocobalamin + lidocaine HCl	Parenteral			✓			✓	1.อาจไม่มีความปลอดภัยเมื่อพิจารณาจาก lidocaine HCI ซึ่งมีหลักฐานระดับ 2 ที่แสดงว่ามีการเกิดประสาทหลอน 2.อาจไม่มีความปลอดภัยเมื่อพิจารณาจาก phenylbutazone (Phenylbutazone ถูกถอนออกจากตลาดสหรัฐอเมริกา เนื่องจากมีผลิตภัณฑ์อื่นที่มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า) 3.การใช้ NSAIDs ร่วมกับ corticosteroids เพิ่มความเสี่ยงของการมีเลือดออกใน GI ส่วนต้นอย่างมีนัยสำคัญ 4.Lidocaine อาจจะถูกนำมาใช้ในทางที่ผิด 5.ไม่สะดวกถ้าต้องใช้ทุกวัน 6.ขนาดของการใช้ cyanocobalamin สูงเกินไปมากสำหรับรูปแบบ parenteral นี้ 7.ขนาดการใช้ของ lidoaine ต่ำกว่าที่ระบุใน Drug Facts & Comparisons
2	M	Benzbromarone + allopurinol	Oral			✓			✓	1.อาจไม่มีความปลอดภัยเมื่อพิจารณาจาก allopurinol ซึ่งมีหลักฐานระดับ 2 (ไม่ระบุวิธีบริหารยา) ที่แสดงว่ามีการเกิดภาวะเลือดจางเนื่องจากการสลายเม็ดเลือดแดง, Stevens Johnson syndrome 2. ผลของ allopurinol อาจลดลงเนื่องจาก oxipurinol ซึ่งเป็น metabolite หลักของ allopurinol ที่มีฤทธิ์ทางการรักษานั้นถูกขับถ่ายด้วยวิธีคล้ายกับ urate การขับถ่าย oxipurinol จึงเร็วขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยาขับ uric acid พบว่าความเข้มข้นในพลาสมาของ oxipurinol ลดลงร้อยละ 40 เมื่อใช้ allopurinol พร้อมกับ benzbromarone 3.หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ - Benzbromarone ห้ามใช้ขณะโรคเกาต์กำเริบเฉียบพลัน
3	M	Corpus collemplastri + resina pini + zinc oxydat + extract capsici	Topical			✓			✓	1.ไม่มีข้อมูลว่าดีกว่ายาเดี่ยว 2.ไม่มีข้อมูล corpus collemplastri, resina pini, zinc oxydat

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
4	M	Dexamethasone acetate + salicylamide + glycol monosalicylate + methyl nicotinamide	Topical			✓			✓	1. คาดว่ามีประสิทธิผลในรูป Topical 2. การใช้ NSAIDs ร่วมกับ corticosteroids เพิ่มความเสี่ยงของการมีเลือดออกใน GI ส่วนต้นอย่างมีนัยสำคัญ 3. ขนาดการใช้ของ dexamethasone ค่อนข้างต่ำเกินไป 4. หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ - ข้อบ่งใช้ควรตัดคำว่า "บาดแผล" ออก หรือระบุว่าเป็นแผลปิด - CCIS ระบุให้ใช้ 0.1% dexamethasone cream
5	M	Diclofenac sodium + misoprostol	Oral		✓			✓		1. อาจไม่มีความปลอดภัยเมื่อพิจารณาจาก misoprostol ซึ่งจัดอยู่ใน FDA Pregnancy Category X 2. Misoprostol อาจเพิ่มความรุนแรงของอาการปวดท้องที่เกี่ยวข้องกับ diclofenac ได้ การใช้ยาทั้งสองนี้ร่วมกันอาจทำให้อุบัติการณ์ของอาการข้างเคียงทาง GI สูงกว่าเมื่อใช้ diclofenac เดี่ยวๆ 3. Misoprostol อาจถูกนำมาใช้เพื่อวัตถุประสงค์ให้แท้ง (ปริมาณ misoprostol ในยาสูตรผสมเท่ากับในตำรับยาเดี่ยว)
6	M	Eucalyptus oil + colophony + camphor							✓	1. ไม่มีประสิทธิผลสำหรับแผลถลอกและบาดแผล(เปิด) แผลงสัตว์กัดต่อย อาการคัน
7	M	Glucosamine sulphate + fish oil	Oral			✓			✓	1. ไม่มีประสิทธิผลสำหรับ 'care of joints and muscles' อื่นๆ นอกจาก OA, RA 2. ไม่มีข้อมูลว่าดีกว่ายาเดี่ยว 3. ขนาดของ fish oil ต่ำกว่าที่ใช้กันใน RA 4. หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ - ข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนไว้(ทะเบียน 4400004) กว้างเกินไป - อาจไม่จำเป็นต้องทำยาสูตรผสมเนื่องจากตัวยาแต่ละตัวมีข้อบ่งใช้ต่างกัน
8	M	Ibuprofen + calcium pantothenate				✓			✓	1. อาจไม่มีความปลอดภัยเมื่อพิจารณาจาก ibuprofen 2. ขนาดการใช้ของ calcium pantothenate สูงเกินไปสำหรับ RA

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
9	M	Indomethacin + carisoprodol หรือ methocarbamol	Oral			✓				1.อาจไม่มีความปลอดภัยเมื่อพิจารณาจาก indomethacin
10	M	Indomethacin + dexamethasone + thiamine mononitrate + pyridoxine HCl + cyanocobalamin	Oral			✓				1.อาจไม่มีความปลอดภัย-เมื่อพิจารณาจาก indomethacin และ cyanocobalamin 2.การใช้ NSAIDs ร่วมกับ corticosteroids เพิ่มความเสี่ยงของการมีเลือดออกใน GI ส่วนต้นอย่างมีนัยสำคัญ
11	M	L-glutamine monofluorophosphate di-sodium chloride + calcium gluconate monohydrate + calcium citrate tetrahydrate	Oral			✓			✓	1.ไม่มีข้อมูลว่าดีกว่ายาเดี่ยว 2.ไม่มีข้อมูล L-glutamine monofluorophosphate di-sodium chloride
12	M	Lidocaine HCl + diclofenac sodium หรือ glucosamine sulphate หรือ phenylbutazone sodium	parenteral			✓			✓	1.อาจไม่มีความปลอดภัยเมื่อพิจารณาจาก lidocaine HCl 2.Lidocaine อาจจะถูกนำมาใช้ในทางที่ผิด 3.ไม่สะดวกถ้าต้องใช้ทุกวัน
13	M	L-menthol + glycol salicylate	topical			✓				1.ขนาดการใช้ของ L- menthol สูงกว่าที่ใช้กันทั่วไป, ไม่มีข้อมูลขนาดการใช้ของ glycol salicylate 2.หมายเหตุ/ข้อเสนอนะ – ใช้เมื่อไม่มีบาดแผล
14	M	Paracetamol + carisoprodol หรือ orphenadrine citrate หรือ chlorzoxazone หรือ phenylbutazone หรือ ibuprofen	Oral			✓				1.อาจไม่มีความปลอดภัยเมื่อพิจารณาจาก paracetamol, phenylbutazone หรือ ibuprofen 2.paracetamol อาจไม่มีความปลอดภัย เนื่องจาก มีหลักฐานระดับ 2 แสดงว่ามีการเกิดตับวาย , renal failure , หูหนวก/สูญเสียการได้ยิน และภาวะเลือดจางเนื่องจากมีการสลายเม็ดเลือดแดง โดยเฉพาะเมื่อใช้เป็นเวลานาน 3. Phenylbutazone อาจไม่มีความปลอดภัย ถูกถอนออกจากตลาดสหรัฐอเมริกาเนื่องจากมีผลิตภัณฑ์อื่นที่มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า

รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
15	M	Salicylic acid + mucopolysaccharide polysulphonic a. ester	Topical			✓			✓	1.ไม่มีข้อมูลว่าดีกว่ายาเดี่ยว 2.คาดว่าจะมีประสิทธิผล 3.หมายเหตุ/ข้อเสนอนะ - Salicylic acid มีฤทธิ์ทำให้หนังกำพร้าลอกหลุด (keratolytic) แม้ที่ความเข้มข้นต่ำ อาจไม่เหมาะสมสำหรับการใช้ตามที่ขึ้นทะเบียน
16	M	Suprarenal extract + salicylic acid + mucopolysaccharide polysulphonic a. ester	Topical			✓			✓	1.ไม่มีข้อมูลว่าดีกว่ายาเดี่ยว 2.คาดว่าจะมีประสิทธิผลสำหรับบรรเทาอาการปวด 3.หมายเหตุ/ข้อเสนอนะ - Salicylic acid มีฤทธิ์ทำให้หนังกำพร้าลอกหลุด (keratolytic) แม้ที่ความเข้มข้นต่ำ อาจไม่เหมาะสมสำหรับการใช้ตามที่ขึ้นทะเบียน
17	M	Tiocondramine (glucosamine sulphate) + iodocondramine	Parenteral			✓			✓	1.อาจไม่มีความปลอดภัยเมื่อพิจารณาจาก lidocaine /HCl 2.Lidocaine อาจจะถูกนำมาใช้ในทางที่ผิด 3.ขนาดของ lidocaine HCl ต่ำกว่าที่ใช้ทั่วไปสำหรับข้ออักเสบ
18	M	Trypsin crystallized + bromelin	Oral			✓			✓	1.ไม่มีข้อมูลว่าดีกว่ายาเดี่ยว 2.อาจจะมึประสิทธิผลสำหรับ inflammatory oedema
19	M	ยาสูตรผสมที่มี cinnamon oil เป็นส่วนประกอบ	Topical		✓					1.Cinnamon oil อาจจะถูกนำมาใช้ในทางที่ผิดแม้จะอยู่ในยาสูตรผสม
กลุ่ม NERVOUS SYSTEM										

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
1	N	Adrenalin ผสมกับ Noradrenalin และ Lidocaine				✓			✓	1. ยาผสม 3 ตัวยา จะพบว่า Noradrenalin และ Lidocaine เป็นตัวยาที่มีผลข้างเคียงรุนแรงจนเสียชีวิต 2.Lidocaine มีประสิทธิภาพในการใช้เป็นยาชาเฉพาะที่ จึงไม่จำเป็นต้องใช้ยาสูตรผสม 3 ตัวระหว่าง Norepinephrine , Vasopressin และ Lidocaine นอกจากนี้ไม่พบหลักฐานสนับสนุนการใช้ตัวยาทั้ง 3 รวมกันมีเพียงการใช้ Lidocaine ผสมกับ Adrenalin หรือ Mepivacaine เท่านั้น 3. Adrenalin ผสมกับ Noradrenlin และ Lidocaine พบว่าการใช้เพียง 2 ตัวยา คือ Adrenalin และ Lidocaine จะมีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ยาเดี่ยวเพียงอย่างเดียว แต่ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาสูตรผสมทั้ง 3 ตัวยา
2	N	Adrenalin+Bupivacaine				✓				1.มีปฏิกิริยาระหว่างตัวยาด้วยกันโดย Adrenalin จะไปลดขนาดและพิษของ Bupivacaine 2.มีผลข้างเคียงที่รุนแรงและมีรายงานการเสียชีวิตของ Bupivacaine
3	N	Aspirin ผสมกับ Paracetamol			✓					มีผลข้างเคียงที่รุนแรงและมีรายงานการเสียชีวิตของทั้ง 2 ตัวยา
4	N	Benzedrine ผสมกับ Mepivacaine และ Adrenalin				✓			✓	1.ยาผสม 3 ตัวยา จะพบว่า Benzedrine เป็นตัวยาที่มีผลข้างเคียงรุนแรงจนเสียชีวิต 2.ยาสูตรผสมที่มี Teratogenicity ใน Category เดียวกันจัดอยู่ใน category C 3. Benzedrine ผสมกับ Mepivacaine และ Adrenalin พบว่าการใช้ Mepivacaine กับ Adrenalin จะได้ผลดีกว่าการใช้ Mepivacaine เพียงอย่างเดียว แต่ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการนำตัวยาทั้ง 3 มาใช้ร่วมกัน นอกจากนี้ Benzedrine ยังมีผลข้างเคียงรุนแรง รวมทั้งการทำให้เกิดอาการติดยา อาการภายหลังการหยุดยาได้อีก

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
5	N	Carbidopa ผสมกับ Levodopa			✓					มีผลข้างเคียงที่รุนแรงและมีรายงานการเสียชีวิตของทั้ง 2 ตัวยา
6	N	Cetrimonium ผสมกับ Lidocaine				✓			✓	1.ไม่สามารถประเมินปฏิกริยาระหว่างกัน เนื่องจากขาดข้อมูล Cetrimonium, 2. มีผลข้างเคียงที่รุนแรงและมีรายงานการเสียชีวิตของ Lidocaine 3.Cetrimonium bromide ไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิผลปรากฏจึงไม่อาจประเมินประสิทธิผลของยาผสมได้ 4. Lidocaine เพียงอย่างเดียวน่าจะมีความปลอดภัยกว่าการใช้ยาสูตรผสมระหว่าง Cetrimonium chloride และ Lidocaine เนื่องจาก Cetrimonium chloride ไม่มีคุณสมบัติในการใช้เป็นยาชา และเป็นการลดความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงที่รุนแรงของ Cetrimonium ด้วย
7	N	Cetylpyridinium ผสมกับ Lidocaine				✓			✓	1.ไม่สามารถประเมินปฏิกริยาระหว่างกัน เนื่องจากขาดข้อมูล Cetylpyridium 2.มีผลข้างเคียงที่รุนแรงและมีรายงานการเสียชีวิตของ Lidocaine
8	N	Dipyrone (Sulpyrin หรือ Metamizole) ผสมกับ Lidocaine			✓				✓	1.มีผลข้างเคียงที่รุนแรงและมีรายงานการเสียชีวิตของทั้ง 2 ตัวยา 2.ยาสูตรผสมที่ควรทบทวนเนื่องจาก Dipyrone มีผลข้างเคียงที่รุนแรงจนเสียชีวิตจำนวนมาก 3. ยาสูตรผสมที่ควรทบทวน Lidocaine เมื่อใช้เป็นยาทาเฉพาะที่ น่าจะมีประสิทธิผลในการบรรเทาอาการปวดในช่องปากได้ เมื่อเทียบกับการใช้ยาสูตรผสมระหว่าง Dipyrone (หรือ Sulpyrin) กับ Lidocaine ในรูป sterile solution เนื่องจากมีความปลอดภัยมากกว่าและลดผลข้างเคียงที่รุนแรงของ Dipyrone ได้ อีกทั้งยาสูตรผสมนี้ไม่มีฤทธิ์ในการใช้ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
9	N	Dipyron (Sulpyrin) ผสมกับ Paracetamol			✓					1. มีผลข้างเคียงที่รุนแรงและมีรายงานการเสียชีวิตของทั้ง 2 ตัวยา 2. Paracetamol เพียงอย่างเดียวน่าจะบรรเทาอาการปวดและลดไข้ได้ปลอดภัยกว่าการใช้ยาสูตรผสมระหว่าง Paracetamol และ Dipyron เนื่องจาก Dipyron เป็นตัวยาที่มีผลข้างเคียงรุนแรงจนเสียชีวิตและยังถูกระงับการผลิตในบางประเทศ ถึงแม้ Dipyron จะมีประสิทธิภาพมากในการลดไข้ดีกว่า Paracetamol ก็ตาม 3. ยาสูตรผสมที่ควรทบทวนเนื่องจาก Dipyron มีผลข้างเคียงที่รุนแรงจนเสียชีวิตจำนวนมาก
10	N	Flupenthixol ผสมกับ Melitracen				✓				มีผลข้างเคียงที่รุนแรงและมีรายงานการเสียชีวิตของ Flupenthixol
11	N	Flupenthixol และ Melitracen จะเพิ่มความเข้มข้น (concentration) และความเป็นพิษระหว่างกัน				✓			✓	1. มีปฏิกิริยาระหว่างตัวยาด้วยกันโดย Flupenthixol และ Melitracen จะเพิ่มความเข้มข้น (concentration) และความเป็นพิษระหว่างกัน 2. Flupenthixol dihydrochloride มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการซึมเศร้า ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องใช้ยาสูตรผสมระหว่าง Flupenthixol และ Melitracen chloridium เนื่องจาก Melitracen อาจจะมีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการซึมเศร้า อีกทั้งเป็นการหลีกเลี่ยงปฏิกิริยาระหว่างตัวยาทั้ง 2 ซึ่งทำให้เสี่ยงต่อผลข้างเคียงที่อาจรุนแรงกว่าการใช้ Flupenthixol เพียงอย่างเดียว

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
12	N	Fluphenazine และ Nortriptyline				✓			✓	1.มีปฏิกิริยาระหว่างตัวยาดังกล่าวโดย Fluphenazine และ Nortriptyline จะเพิ่มความเข้มข้นและความเป็นพิษระหว่างกัน 2. Nortriptyline มีประสิทธิผลในการใช้บรรเทาอาการซึมเศร้า ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องใช้ยาสูตรผสมระหว่าง Nortriptyline และ Fluphenazine เนื่องจาก Fluphenazine มีประสิทธิผลในการรักษาโรคจิตเวช และห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ซึมเศร้าอย่างรุนแรง นอกจากนี้ยังเป็นการหลีกเลี่ยงปฏิกิริยาระหว่างตัวยาทัง 2 ด้วยกัน ซึ่งอาจทำให้เสี่ยงต่อผลข้างเคียงที่รุนแรงกว่าการใช้ Nortriptyline เพียงอย่างเดียว
13	N	Fluphenazine ผสมกับ Nortriptyline			✓					มีผลข้างเคียงที่รุนแรงและมีรายงานการเสียชีวิตของทั้ง 2 ตัวยา
14	N	Norepinephrine ผสมกับ Lidocaine และ Vasopressin				✓				ยาผสม 3 ตัวยา จะพบว่า Lidocaine และ Vasopressin เป็นตัวยาที่มีผลข้างเคียงรุนแรงจนเสียชีวิต
15	N	Paracetamol ผสมกับ Potassium citrate				✓			✓	1.มีผลข้างเคียงที่รุนแรงและมีรายงานการเสียชีวิตของ Paracetamol 2. Paracetamol เพียงอย่างเดียวมีประสิทธิผลไม่ต่างกับยาสูตรผสมระหว่าง Paracetamol และ Potassium citrate เนื่องจาก Potassium citrate ไม่มีคุณสมบัติในการบรรเทาอาการปวดหรือลดไข้แต่อย่างใด นอกจากนี้หากอยู่ในรูป syrup ตัวยา Potassium citrate อาจทำให้เกิดตะกอนขึ้นได้

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
16	N	Paracetamol ผสมกับ Lidocaine			✓				✓	1. มีผลข้างเคียงที่รุนแรงและมีรายงานการเสียชีวิตของทั้ง 2 ตัวยา 2. Paracetamol เพียงอย่างเดียวมีประสิทธิภาพบรรเทาอาการปวดและลดไข้ ภายหลังการฉีดวัคซีนได้เพียงพอ โดยไม่จำเป็นต้องใช้ยาสูตรผสมระหว่าง Paracetamol และ Lidocaine เนื่องจาก Lidocaine ไม่มีประสิทธิภาพในการลดไข้แต่อย่างใด ถึงแม้จะมีคุณสมบัติเป็นยาชาเฉพาะที่ก็ตาม นอกจากนี้การเสี่ยงใช้ยาสูตรผสมนี้ยังช่วยลดผลข้างเคียงของ Lidocaine ได้อีก
17	N	Paracetamol ผสมกับ Oxyphencyclimine				✓			✓	1. มีผลข้างเคียงที่รุนแรงและมีรายงานการเสียชีวิตของ Paracetamol 2. Paracetamol มีประสิทธิภาพในการลดไข้ และบรรเทาอาการปวด ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องใช้ยาสูตรผสมระหว่าง Paracetamol และ Oxyphencyclimine hydrochloride เนื่องจากตัวยา Oxyphencyclimine ไม่มีประสิทธิภาพในการแก้อาการปวดข้อหรือลดไข้ อีกทั้งสามารถหลีกเลี่ยงปฏิกิริยาระหว่างยาทั้ง 2 และยังลดความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงของ Oxyphencyclimine
18	N	Paracetamol+Oxyphencyclimine				✓				มีปฏิกิริยาระหว่างตัวยาด้วยกันโดย Paracetamol จะถูกดูดซึมช้าลงเมื่อใช้ร่วมกับ Oxyphencyclimine
19	N	Perphenazine ผสมกับ Amitriptyline				✓				มีผลข้างเคียงที่รุนแรงและมีรายงานการเสียชีวิตของ Amitriptyline
20	N	Perphenazine และ Amitriptyline				✓				มีปฏิกิริยาระหว่างตัวยาด้วยกันโดย Perphenazine และ Amitriptyline จะเพิ่มความเข้มข้นและพิษระหว่างกัน

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
21	N	Sodium salicylate ผสมกับ Sodium iodide							✓	Sodium salicylate มีประสิทธิผลในการบรรเทาอาการปวดข้อจาก rheumatoid arthritis หรืออาการปวดจากบางสถานะและลดไข้จึงไม่จำเป็นต้องใช้ Sodium iodide เนื่องจาก Sodium iodide ไม่มีสรรพคุณในการบรรเทาอาการปวดหรือลดไข้ อีกทั้งยังลดความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงของ Sodium iodide
22	N	ยาผสม Cetrimonium bromide , Cetylpyridinium chloride , Oxyphencyclimine , และ Sodium iodide							✓	ขาดข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์
23	N	ยาสูตรผสม Borneol , Camphor , Clove oil , Creosote และ Menthol			✓				✓	1.Borneol , Camphor , Clove oil , Creosote และ Menthol นั้น ตัวยาที่ไม่มีข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ Borneol ส่วนตัวยาอื่นจะมีข้อมูลที่จำกัด 2.ยาสูตรผสมที่ควรทบทวนเนื่องจากข้อมูลของทั้ง 5 ตัวยาไม่เพียงพอ อีกทั้งหลายตัวยามีผลข้างเคียงรุนแรงจนเสียชีวิตได้
24	N	ยาสูตรผสมระหว่าง Acetyl salicylic acid , Citric acid และ Sodium bicarbonate							✓	ยาสูตรผสมระหว่าง Acetyl salicylic acid , Citric acid และ Sodium bicarbonate จะพบว่า Sodium bicarbonate จะลดประสิทธิผลของ Acetyl salicylic acid
25	N	ยาสูตรผสมระหว่าง Acetyl salicylic acid , Citric acid และ Sodium bicarbonate				✓			✓	จะพบว่า Sodium bicarbonate จะลดประสิทธิผลของ Acetyl salicylic acid ยาผสม 3 ตัวยา จะพบว่า Acetylsalicylate เป็นตัวยาที่มีผลข้างเคียงรุนแรงจนเสียชีวิต
กลุ่ม RESPIRATORY SYSTEM										
1	R	ammonium bicarbonate+strong ammonia solution	elixir, solution			✓			✓	ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสูตรผสมนี้ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติม

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
2	R	ammonium chloride+guaifenesin	syrup, solution						✓	ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปประสิทธิผลของยาผสมระหว่าง Ammonium chloride and Glyceryl guaiacolate ในการบรรเทาอาการไอ , ขับเสมหะและทำให้ชุ่มคอ ควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อที่จะได้ผลสรุป
3	R	ammonium chloride+sodium citrate	syrup, solution						✓	ไม่สามารถสรุปเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้นควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว
4	R	amomum+aniseed+borneol+catechu+cinnamon+clove+licorice+menthol+saffron+saussurea	Tablet			✓			✓	เนื่องจากข้อมูลไม่เพียงพอจึงไม่สามารถสรุปข้อมูลด้านประสิทธิภาพความปลอดภัย โอกาสใช้ในทางที่ผิดและความเข้ากันของยาสูตรผสมนี้ ได้
5	R	antimony potassium tartrate+senega liquidextract+squill liquidextract+ammonium chloride+sodium citrate	syrup			✓			✓	ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสูตรผสมนี้ เนื่องจากไม่มีข้อมูลของยานี้ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติม
6	R	Bromhexine, Brompheniramine, d-isoephedrine hydrochloride (pseudoephedrine)	Syrup						✓	ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผล เนื่องจากไม่มีหลักฐานมาสนับสนุน
7	R	bromhexine+guaiacolsulfonate	syrup, elixir, solution			✓			✓	ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว
8	R	bromhexine+guaifenesin	tablet, syrup						✓	ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้น ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
9	R	brompheniramine+ascorbic acid	tablet, elixir						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ โอกาสใช้ในทางที่ผิด และความเข้ากันได้ของยาสูตรผสมนี้ เพื่อใช้บรรเทาอาการแพ้ และอาการคัน จึงควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในด้านต่าง ๆ ข้างต้น
10	R	brompheniramine+dextromethorphan+guaifenesin+terpin hydrate	Tablet						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลและโอกาสนำมาใช้ในทางที่ผิดของยาผสม brompheniramine, dextromethorphan hydrobromide, glyceryl guaiacolate และ terpin hydrate ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับยานี้
11	R	brompheniramine+dextromethorphan+terpin hydrate	Tablet		✓				✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ ของยาสูตรผสม brompheniramine maleate, dextromethorphan hydrobromide, terpin hydrate เพื่อใช้บรรเทาอาการไอจากคั่นคอ หลอดลมอักเสบ หวัด และขับเสมหะ จึงควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม ทั้งนี้มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด(dextromethorphan)
12	R	brompheniramine+paracetamol	tablet, capsule, suspension, solution, syrup						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ และโอกาสใช้ในทางที่ผิดของยาสูตรผสม brompheniramine maleate, paracetamol เพื่อใช้บรรเทาอาการหวัดที่มีอาการคัดจมูก น้ำมูกไหล แพ้อากาศ ปวดศีรษะและเป็นไข้เนื่องมาจากหวัด จึงควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในด้านต่าง ๆ ข้างต้น
13	R	brompheniramine+paracetamol +pseudoephedrine	tablet, syrup						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความเข้ากันได้ของยาผสม Brompheniramine maleate และ paracetamol และ pseudoephedrine ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
14	R	brompheniramine+paracetamol+dextromethorphan	tablet, syrup		✓				✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ ของยาสูตรผสม brompheniramine maleate, dextromethorphan hydrobromide, paracetamol เพื่อใช้ บรรเทาอาการ ใช้หวัดที่มีน้ำมูกไหล เป็นไข้ ปวด ศีรษะ อาการไอและแพ้ จึงควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม ทั้งนี้มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด(dextromethorphan)
15	R	brompheniramine+paracetamol+dextromethorphan+guaifenesin	Syrup		✓				✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาผสม acetaminophen, brompheniramine, dextromethorphan hydrobromide, glyceryl guaiacolate ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม ทั้งนี้มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด (dextromethorphan)
16	R	brompheniramine+paracetamol+phenylephrine	tablet, elixir, syrup						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ และโอกาสใช้ ในทางที่ผิดของยาสูตรผสม brompheniramine maleate, paracetamol, phenylephrine HCl เพื่อใช้บรรเทาอาการ หวัดที่มีอาการคัดจมูก น้ำมูกไหล แพ้อากาศ ปวดศีรษะและ เป็นไข้เนื่องมาจากหวัด จึงควรมีการศึกษาวิจัย เพิ่มเติมในด้านต่าง ๆ ข้างต้น
17	R	brompheniramine+paracetamol+phenylephrine+bromhexine+guaifenesin	capsule, syrup						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลและโอกาสนำมาใช้ ในทางที่ผิดของยาผสม bromhexine HCl, brompheniramine maleate, glyceryl guaiacolate, paracetamol and phenylephrine HCl ควรทำการศึกษา เพิ่มเติม
18	R	brompheniramine+paracetamol+phenylephrine+guaifenesin	tablet, capsule, suspension, syrup						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลและโอกาสนำมาใช้ ในทางที่ผิดของยาผสม brompheniramine maleate, glyceryl guaiacolate, paracetamol และ phenylephrine hydrochloride ควร ทำการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับยานี้

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
19	R	brompheniramine+paracetamol+salicylamide	Tablet						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ และโอกาสใช้ ในทางที่ผิดของยาสูตรผสม brompheniramine maleate, paracetamol, salicylamide เพื่อใช้บรรเทาอาการไข้หวัด จึงควรมีการ ทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในด้านต่าง ๆ ข้างต้น
20	R	brompheniramine+phenylephrine +dextromethorphan+ammonium chloride	syrup						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาผสม ammonium chloride, brompheniramine maleate, dextromethorphan hydrobromide และ phenylephrine hydrochloride ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม
21	R	brompheniramine+phenylephrine+ bromhexine+guaifenesin	tablet, capsule, syrup						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ และโอกาสใช้ ในทางที่ผิด ของยาสูตรผสม Bromhexine hydrochloride, Brompheniramine maleate, Glyceryl guaiacolate และ Phenylephrine hydrochloride เพื่อ ใช้บรรเทาอาการแพ้ เช่น หวัด แพ้อากาศ ลดอาการคัดจมูก ในจมูก จึงควรมีการ ทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในด้านต่าง ๆ ข้างต้น
22	R	brompheniramine+phenylephrine+ guaifenesin	tablet, syrup			✓			✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และโอกาสใช้ ในทางที่ผิดของยาสูตรผสม brompheniramine maleate, glyceryl guaiacolate, phenylephrine HCl เพื่อ ใช้ช่วยขับเสมหะ บรรเทาอาการ แพ้ ลดการคั่งของโลหิตบริเวณเยื่อโพรงจมูกและช่วยขยาย หลอดลม จึงควรมีการทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมใน ด้านต่าง ๆ ข้างต้น
23	R	brompheniramine+pseudoephedrine+ bromhexine	tablet, syrup						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลและโอกาสนำมาใช้ ในทางที่ผิดของยาผสม Bromhexine, Brompheniramine, pseudoephedrine hydrochloride ได้ ควรทำการศึกษา เพิ่มเติม

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
24	R	brompheniramine+pseudoephedrine+bromhexine	Syrup, tablet						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลและโอกาสนำมาใช้ ในทางที่ผิดของยาผสม Bromhexine, Brompheniramine, pseudoephedrine hydrochloride ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม
25	R	brompheniramine+pseudoephedrine+dextromethorphan	Syrup		✓				✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ ของยาสูตรผสม brompheniramine maleate, dextromethorphan hydrobromide, pseudoephedrine hydrochloride เพื่อใช้ ระวังอาการไอ การคัดคั่งใน จมูกและลำคอ สำหรับไอหวัด/ ไอในโรคใช้หวัดใหญ่ หลอดลมอักเสบ ไอจากการระคาย เคืองของโพรงจมูกและ คอ จากการแพ้ที่เกิดขึ้นทางระบบ ทางเดินหายใจ จึงควรมีการทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม ทั้งนี้มี โอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด(dextromethorphan)
26	R	camphorated opium tincture+ippecacuanha tincture	solution			✓			✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย ของ camphorated opium tincture and ippecacuanha tincture จึงควรมีการทำการศึกษาเพิ่มเติม
28	R	chlorpheniramine+ammonium chloride	syrup, solution						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ และโอกาสใช้ทาง ที่ผิด ของยาสูตรผสม Ammonium chloride and chlorpheniramine ในการใช้เพื่อสำหรับบรรเทาอาการไอ และขับเมหะ ได้ จึงควรมีการ ทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมใน ด้านต่างๆ ข้างต้น
29	R	chlorpheniramine+ammonium chloride+guaiacolsulfonate	Syrup			✓			✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผล, ความปลอดภัย และโอกาสนำมาใช้ ในทางที่ผิดของยาผสม Ammonium chloride, chlorpheniramine maleate, Potassium guaiacolsulfonate ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
30	R	chlorpheniramine+ammonium chloride+sodium citrate	syrup, solution						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลและโอกาสนำมาใช้ ในทางที่ผิดของยาผสม ammonium chloride, chlorpheniramine maleate และ sodium citrate ได้ ควร ทำการศึกษาเพิ่มเติม
31	R	chlorpheniramine+dextromethorphan	tablet		✓				✓	ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปประสิทธิผลของยาผสมระหว่าง dextromethorphan HBr และ chlorpheniramine maleate ในการแก้ไอ ระงับอาการไอทั้งชนิดเรื้อรังและเฉียบพลัน ระงับอาการไอหวัด ควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพิ่มเติม เพื่อที่จะได้ผลสรุปของยาตำรับนี้ พบว่าตัวยามีโอกาส นำไปใช้ในทางที่ผิด
32	R	chlorpheniramine+dextromethorphan +ammonium chloride	syrup						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาผสม ammonium chloride, chlorpheniramine maleate และ dextromethorphan hydrobromide ควรทำการศึกษา เพิ่มเติม
33	R	chlorpheniramine+dextromethorphan+ammonium chloride+sodium citrate	syrup						✓	ไม่สามารถสรุปเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้น ควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว
34	R	chlorpheniramine+dextromethorphan+guaifenesin	tablet, capsule, solution, syrup		✓				✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาผสม chlorpheniramine และ dextromethorphan และ glyceryl guaicolate ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม ทั้งนี้มีโอกาส นำไปใช้ในทางที่ผิด(dextromethorphan)
35	R	chlorpheniramine+dextromethorphan+guaifenesin+terpin hydrate	tablet, syrup		✓				✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาผสม chlorpheniramine maleate, dextromethorphan hydrobromide, terpin hydrate และ glyceryl guaiacolate ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม ทั้งนี้มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ ผิด(dextromethorphan)

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
36	R	chlorpheniramine+dextromethorphan+terpin hydrate	Tablet		✓				✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผล และความเข้ากันได้ของยาผสม chlorpheniramine และ dextromethorphan และ terpin hydrate ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับยานี้ ทั้งนี้พบว่าตัวยามีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด (dextromethorphan)
37	R	chlorpheniramine+guaifenesin	syrup						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ และโอกาสใช้ทางที่ผิดของยาสูตรผสม chlorpheniramine and glyceryl guaiacolate ในการใช้เพื่อสำหรับบรรเทาอาการไอและขับเสมหะได้ จึงควรมีการทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในด้านต่างๆ ข้างต้น
38	R	chlorpheniramine+guaifenesin+terpin hydrate	Tablet						✓	ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ เนื่องจากมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสรุปได้ของยาสูตรผสมนี้ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติม
39	R	chlorpheniramine+methylephedrine+dextromethorphan	injection			✓			✓	เนื่องจากข้อมูลไม่เพียงพอจึงไม่สามารถสรุปข้อมูลด้านประสิทธิภาพความปลอดภัย โอกาสใช้ในทางที่ผิดและความเข้ากันของยาสูตรผสมนี้ ได้
40	R	chlorpheniramine+paracetamol+phenylephrine	tablet, capsule, syrup, solution						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผล, โอกาสนำมาใช้ในทางที่ผิด, ความเข้ากันได้ของยาผสม chlorpheniramine maleate และ paracetamol และ phenylephrine HCL ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม
41	R	chlorpheniramine+paracetamol+pseudoephedrine	tablet, capsule, syrup, solution, suspension						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความเข้ากันได้ของยาผสม chlorpheniramine maleate และ paracetamol และ pseudoephedrine ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
42	R	chlorpheniramine+paracetamol+dextromethorphan	tablet, capsule, syrup		✓				✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผล และความเข้ากันได้ของยาผสม chlorpheniramine และ dextromethorphan และ paracetamol ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม ทั้งนี้มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด(dextromethorphan)
43	R	chlorpheniramine+paracetamol+dextromethorphan+guaifenesin	Syrup		✓				✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาผสม chlorpheniramine และ dextromethorphan และ paracetamol และ glyceryl guaiacolate ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม ทั้งนี้มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด(dextromethorphan)
44	R	chlorpheniramine+paracetamol+phenylephrine+dextromethorphan	tablet, capsule, syrup		✓				✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาผสม chlorpheniramine และ dextromethorphan และ paracetamol และ phenylephrin ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม ทั้งนี้มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด(dextromethorphan)
45	R	chlorpheniramine+paracetamol+phenylephrine+dextromethorphan+terpin hydrate	capsule						✓	ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว
46	R	chlorpheniramine+paracetamol+phenylephrine+guaifenesin	Syrup						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลและโอกาสนำมาใช้ในทางที่ผิดของยาผสม acetaminophen (paracetamol), chlorpheniramine maleate, phenylephrine hydrochloride, glyceryl guaiacolate ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม
47	R	chlorpheniramine+paracetamol+phenylephrine+potassium citrate	Syrup						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผล, โอกาสนำมาใช้ในทางที่ผิด, ความเข้ากันได้ของยาผสม chlorpheniramine, phenylephrine, potassium citrate และ paracetamol ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
48	R	chlorpheniramine+paracetamol+pseudoephedrine+dextromethorphan	tablet, capsule, syrup		✓				✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผล และ ความเข้ากันได้ของยาผสม acetaminophen, dextromethorphan hydrobromide, chlorpheniramine maleate, pseudoephedrine hydrochloride ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม ทั้งนี้มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด (dextromethorphan)
49	R	chlorpheniramine+paracetamol+salicylamide	capsule						✓	ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ เนื่องจากมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสรุปได้ของยาสูตรผสมนี้ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติม
50	R	chlorpheniramine+paracetamol+salicylamide+phenylephrine	tablet, capsule, elixir, syrup						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผล, โอกาสนำมาใช้ในทางที่ผิด, ความเข้ากันได้ของยาผสม chlorpheniramine, phenylephrine, salicylamide และ paracetamol ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม
51	R	chlorpheniramine+phenylephrine+ammonium chloride+sodium citrate	syrup						✓	ไม่สามารถสรุปเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้นควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว
52	R	chlorpheniramine+phenylephrine+dextromethorphan	syrup						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผล, ความเข้ากันได้ของยาผสม chlorpheniramine และ dextromethorphan และ Phenylephrine HCl ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม
53	R	chlorpheniramine+phenylephrine+dextromethorphan+guaifenesin	Syrup		✓				✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาผสม chlorpheniramine maleate, dextromethorphan hydrobromide, phenylephrine hydrochloride และ glyceryl guaiacolate ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม ทั้งนี้มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด(dextromethorphan)

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
54	R	chlorpheniramine+pseudoephedrine+dextromethorphan	tablet, syrup		✓				✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผล และ ความเข้ากันได้ของยาผสม chlorpheniramine และ dextromethorphan และ pseudoephedrine ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม ทั้งนี้มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด(dextromethorphan)
55	R	chlorpheniramine+pseudoephedrine+dextromethorphan+ammonium chloride	syrup						✓	ไม่สามารถสรุปเกี่ยวกับประสิทธิผลยาสูตรผสมนี้ ดังนั้นควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว
56	R	chlorpheniramine+pseudoephedrine+dextromethorphan+guaifenesin	solution, syrup		✓				✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาผสม chlorpheniramine maleate, dextromethorphan hydrobromide, pseudoephedrine hydrochloride และ glyceryl guaiacolate ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม ทั้งนี้มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด(dextromethorphan)
57	R	chlorpheniramine+pseudoephedrine+dextromethorphan+guaifenesin+sodium citrate	solution						✓	ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้น ควรมีการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว ยานี้มีความปลอดภัยในการใช้และมีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด
58	R	chlorpheniramine+salicylamide	tablet, capsule						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผล, โอกาสนำมาใช้ในทางที่ผิด, ความเข้ากันได้ของยานี้ ควร ทำการศึกษาเพิ่มเติม
59	R	chlorpheniramine+salicylamide+phenylephrine	tablet						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผล, โอกาสนำมาใช้ในทางที่ผิด , ความเข้ากันได้ของยาผสม chlorpheniramine maleate และ phenylephrine HCL และ salicylamide ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
60	R	chlorpheniramine+sodium salicylate+dextromethorphan+guaifenesin	Syrup		✓				✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาผสม chlorpheniramine maleate, dextromethorphan hydrobromide, sodium salicylate และ glyceryl guaiacolate ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม ทั้งนี้มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด(dextromethorphan)
62	R	cholinetheophyllinate(oxtriphylline) +guaifenesin	syrup			✓			✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย โอกาสใช้ทางที่ผิด และความเข้ากันของยา สูตรผสม Glyceryl guaiacolate and oxtriphylline ในการใช้เพื่อขับเสมหะและบรรเทาอาการหอบหืดได้ จึงควร มีการ ทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในด้านต่างๆ ข้างต้น
63	R	clemizole+paracetamol+salicylamide+phenylephrine	Tablet						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผล, โอกาสนำมาใช้ ในทางที่ผิด, ความเข้ากันได้ของยาผสม acetaminophen, clemizole hydrochloride, phenylephrine hydrochloride, salicylamide ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม
64	R	cyproheptadine+paracetamol+ammonium chloride+sodium citrate	syrup						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลและโอกาสนำมาใช้ ในทางที่ผิดของยาผสม ammonium chloride, cyproheptadine hydrochloride, paracetamol และ sodium citrate ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม
65	R	dextromethorphan+ammonium chloride	Syrup		✓				✓	ไม่สามารถสรุปเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้น ควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อหาข้อสรุป ทั้งนี้มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด(dextromethorphan)

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
66	R	dextromethorphan+ammonium chloride+panthenol	syrup						✓	ข้อมูลในการทดลองทางคลินิก รายงานคนไข้ และฐานข้อมูลอื่น ๆ บ่งชี้ว่า ยาสูตรผสม Ipratropium bromide 0.52 mg และ salbutamol sulphate 3.01 mg (per unit dose vial for nebulization) และ Ipratropium bromide 21 mcg และ salbutamol sulphate 120 mcg (per metered dose, MDI) มี ประสิทธิภาพในการรักษาอาการหลอดลมหดรัดเกร็ง ในผู้ป่วยโรค COPD ที่ใช้ยา beta-agonist อยู่แล้วและต้องการ ยายขยายหลอดลมชนิดที่สองเพื่อเพิ่มการควบคุมอาการหลอดลมหดรัดเกร็ง และอาจจะมีประสิทธิภาพใน acute asthma ยาสูตรผสมนี้มีความปลอดภัยสูงโดยที่อาการข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ อาการไอ, คลื่นไส้, tremor, nervousness, dizziness, และ ปวดหัว แต่มักไม่รุนแรงและไม่ต้องหยุดยา
67	R	dextromethorphan+glycyrrhiza fluidextract+ammonium carbonate+ipecacuanha tincture	syrup						✓	ไม่สามารถสรุปเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้นควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว
68	R	dextromethorphan+glycyrrhiza fluidextract+ipecacuanha tincture	syrup						✓	ยานี้มีความปลอดภัยในการใช้ แต่ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว
69	R	dextromethorphan+guaifenesin(Gly ceral guaiacolate)	tablet, capsule, syrup, solution		✓				✓	ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปประสิทธิภาพของยาผสมระหว่าง dextromethorphan HBr และ glyceryl guaiacolate ในการรักษาอาการไอและขับเสมหะ ควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อที่จะได้ผลสรุปของยา ตำรับนี้พบว่าด้วยมีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
70	R	dextromethorphan+guaifenesin+terpin hydrate	Tablet		✓				✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพของยาสูตรผสม dextromethorphan and glyceryl guaiacolate and terpin hydrate ในการใช้เพื่อ ช่วยขับเสมหะ บรรเทาอาการไอได้ จึงควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม ทั้งนี้มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด(dextromethorphan)
71	R	dextromethorphan+sodium citrate	syrup		✓				✓	ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสรุปด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย พบว่าตัวยามีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด ควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อให้ได้มาซึ่งข้อมูลด้าน ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาผสม ระหว่าง dextromethorphan กับ sodium citrate
72	R	dextromethorphan+terpin hydrate	tablet		✓				✓	ควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อให้ได้มาซึ่งข้อมูลด้าน ประสิทธิภาพในการใช้ยา ไม่พบข้อมูลที่ทำการศึกษากทาง คลินิก ยานี้มีความปลอดภัยในการใช้ พบว่าตัวยามีโอกาส นำไปใช้ในทางที่ผิด
73	R	Dichlorobenzyl alcohol	tablet, lozenge			✓			✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผล, ความปลอดภัย, โอกาสนำมาใช้ในทางที่ผิด, ความเข้ากัน ได้ของยาผสม amyl metacresol, 2 ,4-dichlorobenzyl alcohol, lidocaine ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม
76	R	diphenhydramine+ammonium chloride	elixir, syrup, solution						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผล, ความปลอดภัย, โอกาสนำมาใช้ในทางที่ผิด, ความเข้ากัน ได้ของยาผสม amylocaine HCl, bacitracin, neomycin sulfate ได้ ควร ทำการศึกษาเพิ่มเติม
77	R	diphenhydramine+bromhexine+guaifenesin	solution						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ และโอกาสใช้ ในทางที่ผิดของยาสูตรผสม bromhexine HCl, glyceryl guaiacolate, diphenhydramine เพื่อใช้บรรเทาอาการไอ และขับเสมหะ ลดอาการคัดจมูก น้ำมูก คั่งในโรคหลอดลม อักเสบ จึงควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในด้านต่าง ๆ ข้างต้น

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
78	R	diphenhydramine+dextromethorphan+ammonium chloride	syrup						✓	ไม่สามารถสรุปเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้นควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว
79	R	diphenhydramine+dextromethorphan+sodium citrate	Syrup		✓				✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผล, ความเข้ากันได้ของยาผสม dextromethorphan hydrobromide, diphenhydramine hydrochloride และ sodium citrate ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม ทั้งนี้พบว่าตัวยามีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด(dextromethorphan)
80	R	diphenhydramine+guaifenesin+sodium citrate	solution						✓	ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้น ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว
81	R	diphenhydramine+ipeccac tincture+ammonium chloride+potassium citrate	syrup						✓	ไม่สามารถสรุปเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้นควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว
82	R	diphenhydramine+paracetamol	tablet, syrup						✓	ไม่สามารถสรุปเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้นควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว
83	R	diphenhydramine+paracetamol+pseudoephedrine+guaifenesin	Syrup						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพของยาสูตรผสมนี้ในการใช้เพื่อบรรเทาอาการไข้หวัดที่มีอาการไอและคัดจมูกร่วมด้วยในเด็ก จึงควรมีการทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในด้านต่างๆ ข้างต้น
84	R	diphenhydramine+phenylephrine+dextromethorphan+ammonium chloride	solution						✓	ไม่สามารถสรุปเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้นควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว
85	R	diphenhydramine+pseudoephedrine+dextromethorphan	Syrup		✓				✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผล, ความเข้ากันได้ของยาผสม dextromethorphan hydrobromide, diphenhydramine hydrochloride และ pseudoephedrine hydrochloride ได้ควร ทำการศึกษาเพิ่มเติม ทั้งนี้พบว่าตัวยามีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด(dextromethorphan)

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
86	R	diphenhydramine+pseudoephedrine+dextromethorphan+guaifenesin	capsule		✓				✓	ไม่สามารถสรุปเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้นควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว ทั้งนี้มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด(dextromethorphan)
87	R	fenoterol+ipratropium bromide	inhaler, MDI, nebulising inhaler, solution							การใช้ยาผสม salmeterol xinafoate และ fluticasone propionate (50/250 □g) in a single inhaler สูดพ่นวันละ 2 ครั้ง มีประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยโรคหืดขั้นปานกลางถึงรุนแรงที่มีอายุตั้งแต่ 12-15 ปี และ ได้รับการรักษาด้วยยา inhaled corticosteroids ขนาดปานกลางด้วยมีประสิทธิภาพ และมีความปลอดภัย แต่ไม่สามารถสรุปข้อมูลโอกาสนำมาใช้ในทางที่ผิด
88	R	formoterol+budesonide	Inhaler							จากหลักฐานที่พบ สามารถสรุปว่ายาสูตรผสม budesonide 80 mcg and formoterol 4.5 mcg per inhalation เป็นสูตรยาที่มีประสิทธิผล (effective) ในการรักษาอาการหอบหืดชนิด mild และ moderate ที่ยังไม่สามารถควบคุมอาการได้ดีโดยใช้ ICS อย่างเดียว โดยมีขนาดใช้ 1 inhalation BID มี ข้อสังเกตว่า ผู้ป่วยที่เคยได้รับ ICS มาก่อนจะได้ประโยชน์เพิ่มจาก formoterol แต่ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้ ICS มาก่อน อาจจะไม่ได้ประโยชน์ของ formoterol เพิ่มจากการใช้ budesonide อย่างเดียว ในกรณี severe exacerbation การเพิ่มจำนวน inhalation เพื่อให้ได้ corticosteroid มากขึ้นจะทำให้ได้ยา formoterol ซึ่งเป็น long-acting beta-agonist มากเกิน จึงอาจมีความเหมาะสมที่จะใช้ยาผสมนี้ในกรณีที่คุมอาการ exacerbation ได้ดีพอควร แล้วในแง่ของความปลอดภัย ยาสูตรผสมนี้มีความปลอดภัยสูงในขนาดใช้ที่แนะนำ
89	R	glycyrrhiza fluidextract+ammonium carbonate+ipecacuanha tincture	solution, syrup						✓	ไม่สามารถสรุปเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้นควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
90	R	glycyrrhiza fluidextract+guaiacolsulfonate	solution			✓			✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย โอกาสใช้ทางที่ผิด และความเข้ากันของยา สูตรผสม Glycyrrhiza fluid extract and potassium guaiacolsulfonate ในการใช้เพื่อสำหรับรักษาอาการไอได้ จึงควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในด้านต่างๆ ข้างต้น
91	R	glycyrrhiza fluidextract+squill tincture+ipecac tincture+ammonium chloride	syrup			✓			✓	ไม่สามารถสรุปเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของ ยาสูตรผสมนี้ ดังนั้นควรทำการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกเพื่อหา ข้อสรุปดังกล่าว
92	R	guaiacolsulfonate+sodium citrate	syrup			✓			✓	ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัย ของยาสูตรผสมนี้ เนื่องจากไม่มีข้อมูลของยานี้ ควรมีการศึกษา เพิ่มเติม
94	R	liquorice+menthol+eucalyptus oil+capsicum	Tablet			✓			✓	ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปประสิทธิผลและความ ปลอดภัยของยาผสมระหว่าง eucalyptus oil BP., liquorice powder, menthol BP. and tincture capsicum ในข้อบ่ง ใช้ที่กำหนดในแต่ละรูปแบบได้
95	R	liquorice+peppermint oil	lozenge						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความเข้ากันได้ ของยาผสม dextromethorphan hydrobromide, phenylephrine hydrochloride ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม
96	R	naphazoline+chlorphenamine(chlor pheniramine)	nasal spray						✓	ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปประสิทธิผลของยาผสมระหว่าง chlorpheniramine maleate และ naphazoline HCl ใน การบรรเทาอาการคัดจมูก อันเนื่องจากหวัด ใช้ละอองพ่น ควรทำการศึกษาวินิจฉัยทาง คลินิกเพิ่มเติมเพื่อที่จะได้ผลสรุป ของยาดำรับนี้
97	R	neomycin+bacitracin+amylocaine	lozenge			✓			✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาผสม Ammonium chloride, dextromethorphan HBr, Panthenol ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
98	R	phenylephrine+chlorpheniramine	tablet, capsule, solution, syrup						✓	ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ เนื่องจากไม่มีการศึกษาของยานี้ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับยานี้
99	R	phenylephrine+chlorpheniramine +potassium citrate	solution						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผล, โอกาสนำมาใช้ ในทางที่ผิด ,ความเข้ากันได้ของยาผสม chlorpheniramine maleate และ phenylephrine HCL และ ยา Potassium citrate ได้ ควรทำการศึกษา เพิ่มเติม
100	R	phenylephrine+dextromethorphan	lozenge						✓	ไม่สามารถสรุปเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้น ควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว
101	R	phenylephrine+dextromethorphan+guaifenesin	Syrup		✓				✓	ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ เนื่องจากมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสรุปได้ของ ยาสูตรผสมนี้ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติม ทั้งนี้พบว่าตัวยามีโอกาสนำไปใช้ ในทางที่ผิด(dextromethorphan)
103	R	pseudoephedrine+chlorpheniramine	capsule, syrup, tablet						✓	ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปประสิทธิผลของยาผสมระหว่าง chlorpheniramine maleate และ pseudoephedrine HCl ในการบรรเทาอาการแพ้ เช่น หวัด แพ้อากาศ ลดอาการคัดจมูก ทำให้หายใจโล่ง ควร ทำการศึกษาวิจัยทางคลินิก เพิ่มเติมเพื่อที่จะได้ผลสรุปของยาดังนี้

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
104	R	pseudoephedrine+dextromethorphan+guaifenesin	capsule		✓				✓	ข้อมูลในการทดลองทางคลินิกบ่งชี้ว่า ยาสูตรผสม Dextromethorphan hydrobromide, guaifenesin และ pseudoephedrine hydrochloride อาจมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการไอ ระคายเคืองในลำคอ และหลอดลม อาการคัดจมูกและทำให้เสมหะในลำคอเหลวลง แต่อย่างไรก็ตามควรทำการศึกษาเพิ่มเติม เกี่ยวกับยาเพื่อยืนยัน ประสิทธิภาพของยา ทั้งนี้พบว่าตัวยามีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด(dextromethorphan)
105	R	pseudoephedrine+diphenhydramine	syrup						✓	ไม่สามารถสรุปเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้นควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว
107	R	pseudoephedrine+loratadine	SR tablet ,tablet, syrup						✓	มีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสรุปประสิทธิผลของยา
108	R	pseudoephedrine+triprolidine	capsule, solution, syrup, tablet							ยาผสมระหว่าง triprolidine และ pseudoephedrine มี ประสิทธิภาพในการรักษาอาการแพ้ได้แก่ sneezing, rhinorrhea, lacrimation และ eye's itching และลดอาการ nasal decongestion และมีความปลอดภัยในการใช้
109	R	salbutamol+beclometasone	MDI							ยาสูตรผสมระหว่าง salbutamol และ beclometasone รูปแบบ inhaler และ aerosol มีประสิทธิผลและ ปลอดภัย สำหรับยาสูตรผสมนี้ในรูปแบบ spray ยังไม่สามารถสรุปได้ เนื่องจากยังไม่มีข้อมูล
110	R	salbutamol+guaifenesin	tablet, syrup, dry syrup, solution			✓			✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ โอกาสใช้ทางที่ผิด และความเข้ากันของยาสูตรผสม Glyceryl guaiacolate and sulbutamol sulfate ในการใช้เพื่อขับเสมหะและบรรเทา อาการหอบหืดได้ จึงควรมี การทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมใน ด้านต่างๆ ข้างต้น

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
111	R	salbutamol+ipratropium bromide	inhaler							ไม่สามารถสรุปเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้น ควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว
112	R	salbutamol+theophylline	tablet			✓			✓	มีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสรุปประสิทธิผลของยา
113	R	salmeterol+fluticasone	inhaler, powder							ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้น ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว ยานี้มีความปลอดภัยในการใช้
114	R	sodium camphor sulfonate+thiamine (vit B1)	injection			✓			✓	ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา
115	R	terbutaline+guaifenesin	tablet, elixir, syrup, solution, suspension						✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ โอกาสใช้ทางที่ผิด และความเข้ากันของยาสูตรผสม Glyceryl guaiacolate and terbutaline sulfate ในการใช้เพื่อขยายหลอดลมและ ขับเสมหะในโรคหืด หลอดลมอักเสบที่มีอาการหืดเกร็งตัวของกล้ามเนื้อหลอดลมร่วมด้วย จึงควรมีการทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในด้านต่างๆ ข้างต้น
116	R	theophylline+chlorphenamine(chlorpheniramine)+phenylephrine	Tablet			✓			✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผล, ความปลอดภัย, โอกาสนำมาใช้ในทางที่ผิด, ความเข้ากันได้ของยาผสม chlorpheniramine maleate และ phenylephrine HCl และ theophylline ได้ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม
117	R	theophylline+guaifenesin	tablet, capsule, elixir, syrup, solution			✓			✓	ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย โอกาสใช้ทางที่ผิด และความเข้ากันของยา สูตรผสม Glyceryl guaiacolate and theophylline ในการใช้เพื่อ บรรเทาอาการหอบหืด เนื่องจากหลอดลมอักเสบ ช่วยขยายหลอดลมและขับเสมหะ จึงควรมีการทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในด้านต่างๆ ข้างต้น

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
118	R	triprolidine+pseudoephedrine+dextromethorphan	syrup		✓				✓	ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว
119	R	triprolidine+pseudoephedrine+guaifenesin	tablet, syrup						✓	ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสูตรผสมนี้ ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาข้อสรุปดังกล่าว
120	R	tyrothricin+benzethonium	lozenge			✓			✓	ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสูตรผสมนี้ เนื่องจากไม่มีข้อมูลของยานี้ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติม
121	R	tyrothricin+benzocaine	lozenge			✓			✓	ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสูตรผสมนี้ เนื่องจากไม่มีข้อมูลของยานี้ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติม
กลุ่ม SENSORY ORGANS										
1	S	ยาสูตรผสม Aatazoline hydrochloride + Tetrahydrozoline hydrochloride	Liquid ophthalmic					✓	✓	จากฐานข้อมูล CCIS ให้ใช้ในเด็กอายุมากกว่า 6 ปี โดยยามีประสิทธิภาพในการรักษา allergic conjunctivitis และไม่พบข้อมูลที่เป็นการ combination
2	S	ยาสูตรผสม Benzalkonium chloride + Boric acid + Sodium borate + Sodium chloride	Liquid ophthalmic			✓			✓	- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - อาจมีประสิทธิภาพในการรักษา เนื่องจากไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษาในฐานข้อมูล ตำรายา และหนังสืออ้างอิงบังคับทั้งหมด และถ้าพิจารณา ingredient แต่ละตัวในสูตรผสม ยาตำรับนี้ก็น่าจะมีประสิทธิภาพ สำหรับข้อบ่งใช้ที่ขอขึ้นทะเบียนไว้ ต้องศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมต่อไป
3	S	ยาสูตรผสม Benzalkonium chloride solution + Neomycin base (as sulfate) + Polymyxin B sulfate	Liquid ophthalmic						✓	ควรระวัง Allergy จาก Neomycin

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุนเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
4	S	ยาสูตรผสม Boric acid + Sodium borate + Sodium chloride	Sterile solution/ Liquid ophthalmic			✓			✓	- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - จาก CCIS มีรายละเอียดของยาซึ่งประกอบด้วย Boric acid + sodium borate+ sodium Chloride โดยเป็น sterile ophthalmic solution ใช้เพื่อ temporary relief of corneal edema แต่ไม่ได้สรุปว่ายาามีประสิทธิภาพหรือไม่
5	S	ยาสูตรผสม Boric acid + Phenylephrine hydrochloride	Liquid ophthalmic			✓			✓	- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - พบเฉพาะใน CCIS และ AHFS เป็นข้อมูลยาเดี่ยวของ Boric acid และ phenylephrine HCl ตามลำดับ
6	S	ยาสูตรผสม Boric acid + Sodium borate	Liquid ophthalmic			✓			✓	1. ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย 2. ไม่พบข้อมูลใน CCIS แต่พบ RCT 1 รายงาน ที่เปรียบเทียบการลดลงของ chemical conjunctivitis ในตาทารกแรกเกิด พบว่า sterile water ดีกว่า และพบข้อมูลยาผสมใน AHFS-DI สรุปได้ว่ายาน่าจะมีประสิทธิผลสำหรับข้อบ่งใช้ที่ขอขึ้นทะเบียน
7	S	ยาสูตรผสม Carbomer 980 + Cetrimide	Eye Gel			✓				อาการไม่พึงประสงค์ : ทำให้เกิด blurred vision, hyperemia, burning & itching และ discomfort ได้
8	S	ยาสูตรผสม Chloramphenicol + Sulfacetamide sodium	Liquid ophthalmic						✓	- พบเฉพาะข้อมูลยาเดี่ยว - ผลข้างเคียงที่รุนแรงที่สุดคือการเกิด bone marrow aplasia ซึ่งพบน้อยมากและเกิดจากการใช้ยาเป็นเวลานาน หรือ frequent intermittent use Sulfacetamide sodium - อาจมี drug interaction เมื่อใช้ร่วมกับ silver preparation
9	S	ยาสูตรผสม Chloramphenicol + Sulfacetamide sodium	Liquid ophthalmic			✓			✓	- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - พบเฉพาะข้อมูลยาเดี่ยว (Sulfacetamide sodium ophthalmic solution ในอเมริกามีความเข้มข้น 10,15,30 % ในแคนาดาจำหน่ายความเข้มข้น 10 และ 30 %)

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
10	S	ยาสูตรผสม Dexamethason + Neomycin base (as sulfate) + Polymyxin B sulfate	Ointment ophthalmic		✓					- ด้วยยาที่มีความปลอดภัยแต่การใช้ติดต่อกันนาน ๆ ทำให้เกิดการเพิ่ม IOP, glaucoma และ cataract - การใช้ยาสูตรผสมนี้ร่วมกันอาจกด sign ของการเกิด infection หรือเกิด hypersensitivity reaction จากยาปฏิชีวนะหรือส่วนประกอบอื่นในตำรับ
11	S	ยาสูตรผสม Dexamethasone + Neomycin sulfate + Polymyxin B sulfate	Liquid ophthalmic						✓	ควรแก้ไขข้อความข้อบ่งชี้ใช้จลลยาให้เฉพาะเจาะจงตามผลการศึกษา
12	S	ยาสูตรผสม Dexamethasone + Tobramycin	Liquid ophthalmic		✓					1. ด้วยยาที่มีความปลอดภัยแต่การใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ IOP 2. การใช้ยานี้ร่วมกัน (Fixed combination) อาจกด sign ของการเกิด infection หรือเกิด hypersensitivity reaction 3. จากยาปฏิชีวนะหรือส่วนประกอบอื่นในตำรับ ยาผสมจะลด resistant ต่อ bacteria ,รา , ไวรัส 4. แนะนำให้บรรจุ ขนาดไม่เกิน 20 ml และการ Refill ยา ควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์
13	S	ยาสูตรผสม Dexamethasone sodium phosphate + Neomycin sulfate	Sterile solution						✓	ข้อเสนอแนะ : ในการศึกษาไม่มี Indication ที่สอดคล้องกับยาดตา
14	S	ยาสูตรผสม Dexamethasone sodium phosphate + Neomycin sulfate	Liquid ophthalmic and Otic						✓	ข้อเสนอแนะ : ในการศึกษาไม่มี Indication ที่สอดคล้องกับยาดตา
15	S	ยาสูตรผสม Dextran 70 + Hydroxypropyl methylcellulose	Sterile solution						✓	พบเฉพาะข้อมูลยาเดี่ยว
16	S	ยาสูตรผสม Fluorometholone + Neomycin sulfate	Liquid ophthalmic						✓	ตัวยาที่คาดว่าจะมีประสิทธิผล (Probably effective) มีหลักฐานระดับ 2 ประเภท 1 : Controlled trial without randomization

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด
จากกรอบรายการยาที่มาจากรายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาของมหาวิทยาลัย เมื่อปี 2547**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
17	S	ยาสูตรผสม Fluorometholone + Tetracycline hydrochloride	Liquid ophthalmic			✓			✓	- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - พบข้อมูลประสิทธิภาพของยาเดี่ยว Fluorometholone เท่านั้น
18	S	ยาสูตรผสม Gentamicin sulfate + Disodium dexamethasone-21 phosphate	Sterile solution		✓	✓			✓	- ผลข้างเคียงของ Gentamicin ที่พบบ่อยคือ ocular burning, irritation - ห้ามใช้ Dexamethasone ในโรค Epithelial Herpes simplex Keratitis (Dendritic Keratitis), Mycobacterium infection of eye, fungal disease of eye, และการติดเชื้อที่ตาจาก vasculla, vacoinis - พบเฉพาะข้อมูลยาเดี่ยว
19	S	ยาสูตรผสม Hydrocortisone + Neomycin sulfate + Polymixin B sulfate	Aqueous solution			✓				ตัวยามีความปลอดภัย แต่การใช้ยาวนานเกิน 10 วัน ควรมีการ monitor IOP
20	S	ยาสูตรผสม Hydrocortisone acetate + Neomycin sulfate + Polymixin B sulfate	Aqueous solution			✓				ตัวยามีความปลอดภัย แต่การใช้ยาที่มีส่วนผสมของ steroid นานเกิน 10 วัน ควรมีการ monitor Intraocular Pressure
21	S	ยาสูตรผสม Phenylephrine hydrochloride + Pyrillamine maleate	Liquid ophthalmic						✓	พบเฉพาะข้อมูลยาเดี่ยว
22	S	ยาสูตรผสม Pilocarpine hydrochloride + Respond Salbutamol + Timolol maleate	Liquid ophthalmic			✓			✓	- ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษา
23	S	ยาสูตรผสม Sodium chloride+ Sodium hyaluronate	Sterile solution						✓	พบข้อมูลใน CCIS เท่านั้นและเป็นยาเดี่ยว (Sodium hyaluronate)
24	S	ยาสูตรผสม Tobramycin + Dexamethasone	Ointment ophthalmic					✓		- ตัวยามีประสิทธิภาพแต่ไม่พบการศึกษา efficacy ในเด็ก - ยาผสมนี้อาจบดบังอาการแสดงของการติดเชื้อแบคทีเรียราและไวรัส และบดบังการเกิด hypersensitivity ต่อยาปฏิชีวนะ - การใช้ติดต่อกันนาน ๆ เพิ่ม IOP , glaucoma, cataract

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนดจากแบบเสนอรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
1	J	Ampicillin	capsule			✓				ดูดซึมทาง GI tract ได้น้อย ยาที่มีสูตรตำรับไม่เหมาะสมในการออกฤทธิ์ของยาหรืออาจทำให้ไม่ปลอดภัย
2	G	ยาสูตรผสม KND ₃ methylene blue	tablets			✓			✓	ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา UTI และอาจเสี่ยงต่อภาวะเป็นพิษจากยาได้ ยาที่มีหลักฐานว่าไม่มีประสิทธิผล,ยาที่มีปัญหาด้านคุณภาพมาตรฐาน,ยาที่มีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
3	A	Cimetidine	tablets			✓				มีรายงาน drug Interaction และ CNS side effect มากกว่า H2 Receptor Blocker ตัวอื่น
4	A	Furazolidone + Neomycin + Kaolin	suspensions	✓					✓	ยาที่มีหลักฐานความไม่ปลอดภัย, ยาที่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล
5	J	Sulfamethoxazole Trimethoprim (plocanmed-M 600)	tablet			✓			✓	Look alike ยาที่มีการแสดงข้อบ่งใช้ไม่ชัดเจน ตามคุณสมบัติของข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนที่กำหนด ,ยาที่มีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
6	J	Penicillin V Potassium 400,000 iu	tablet			✓			✓	Look alike ยาที่มีการแสดงข้อบ่งใช้ไม่ชัดเจน ตามคุณสมบัติของข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนที่กำหนด ,ยาที่มีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
7	G	Tc mycin-250 mg (Tetracycline)	Capsule			✓				- การเลือกใช้ยาของผู้บริโภคไม่เหมาะสม - การบริโภค/บริหารยาไม่ต่อเนื่อง ครบระยะเวลาการรักษา เพิ่มโอกาสการดื้อยาปฏิชีวนะมีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
8	A	Tc mycin-500 mg (Tetracycline)	Capsule			✓				- การเลือกใช้ยาของผู้บริโภคไม่เหมาะสม
9	A	GANO-500 (Tetracycline)	Capsule			✓				- การเลือกใช้ยาของผู้บริโภคไม่เหมาะสม

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนดจากแบบเสนอรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรเบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
10	J	Heromycin (Tetracycline)	Capsule			✓				- การเลือกใช้อยาของผู้บริโภคไม่เหมาะสม
11	J	Penicillin V 500,000 iu	Tablet			✓				- การเลือกใช้อยาของผู้บริโภคไม่เหมาะสม
12	N	ท้มใจ (aspirin 162 mg)	Powder			✓				- การเลือกใช้อยาของผู้บริโภคไม่เหมาะสม
13	M	Glucosamine sulfate	Capsule, Sachet				✓			ไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่สนับสนุนที่เพียงพอ
14	C	Nifedipine inj 10mg	softgel capsule		✓				✓	มักถูกนำมาใช้ใน hypertensive emergency ซึ่งอันตราย
15	C	Flavonoid Extract	Tablet						✓	HEMORRHOIDS ยาที่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามี
16	C	Co-dergocrine Mesylate	Tablet						✓	MENTAL DETERIORATION IN AGING
17	A	Hepacap	Tablet						✓	บำรุงตับ ยาที่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล
18	A	Essential	Tablet						✓	บำรุงตับ ยาที่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล
19	V	Metadoxil	Tablet						✓	บำรุงตับ ยาที่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล
20	R	Theophylline	Tablet			✓			✓	margin of safety แคบ สามารถใช้ตัวอื่นรักษาหอบแทน
21	M	Glucosamine	cap, powder					✓		เสนอเป็นอาหารเสริม
22	A	Potassium Cl inj	Injection			✓				- เพิ่มฉลาก High alert drug ที่ Arnp
23	N	Aspirin	Powder			✓				พบการใช้ยาไม่เหมาะสมในชุมชน(ใช้ในเด็กทารก, ใช้แก้ปวดหลังการทำงานหนัก) โดยการแก้ไขด้วยการเพิ่มฉลากยาไม่ได้ผลในทางปฏิบัติมีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
24	J	Penicillin G	Tablet						✓	ยายังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล
25	J	Tetracycline	Copsule			✓			✓	ข้อบ่งใช้ทำให้ผู้บริโภคเข้าใจผิดและเกิดการใช้อยาไม่ถูกต้อง ยามีการแสดงข้อบ่งใช้ไม่ชัดเจน ตามคุณสมบัติของข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนที่กำหนดมีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
26	D	Diphenhydramine + Calamide	Topical form	✓						ยามีหลักฐานความไม่ปลอดภัย ทำให้เกิด Skin sensitization
27	C	ยารักษาโรคผิวหนัง+Antlibiotic	Suppository			✓			✓	- อาการ Hemorrhoid ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ ยามีสูตรตำรับไม่เหมาะสมในการออกฤทธิ์ของยาหรืออาจทำให้ไม่ปลอดภัย ตำรับยาสูตรผสมที่มีเหตุผลในการผสมยาที่ไม่เหมาะสม

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนดจากแบบเสนอรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
28	R	Bromhexine	tablet						✓	มีการสั่งจ่ายบ่อยๆ โดยแพทย์ แต่ประสิทธิภาพยังไม่ชัดเจน ยายังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล
29	M	Orphenadrine citrate 35 mg and Paracetamol 450/500 mg	tablet			✓			✓	Paracetamol induce hepatotoxicity - ซึ่งเป็นยาที่สั่งใช้ในโรงพยาบาล - ชาวบ้าน/ประชาชน ทั่วไปซื้อเพื่อใช้คลายอาการปวดกล้ามเนื้อจนเกิดความเคย ชินยามีสูตรตำรับไม่เหมาะสมในการออกฤทธิ์ของยาหรืออาจ ทำให้ไม่ปลอดภัย ตำรับยาสูตรผสมที่มีเหตุผลในการผสมยา ที่ไม่เหมาะสม
30	A	Acetylsalicylic acid (Aspirin) (ทั้งยาเดี่ยว/ยาผสม)	tab						✓	- ไม่ควรนำมาใช้ในการเป็นยากลุ่มลดไข้ - ยามีการแสดงข้อบ่งใช้ไม่ชัดเจน ตามคุณสมบัติของข้อบ่ง ใช้ที่ขึ้นทะเบียนที่กำหนด - ยามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
31	J	Ceftriaxone sodium 1 g	Powder injection							เนื่องจากบรรจุภัณฑ์ไม่เป็นไปตามมาตรฐาน
32	N	Flunarizine	capsule	✓						มี 5 ประเทศที่ถอนทะเบียนยานี้ออกแล้ว ยามีหลักฐานความไม่ปลอดภัย
33	A	potassium chloride	injection			✓				ยามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
34	A	Dipotassium Phosphate	injection			✓				ยามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
35	A	Magnesium sulfate	injection			✓				ยามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
36	B	Streptokinase	injection			✓				ยามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
37	B	Alteplase	injection			✓				ยามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
38	B	Heparin	injection			✓				ยามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
39	C	Nitroglycerin	injection			✓				ยามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
40	N	Nicardipine	injection			✓				ยามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
41	N	Pethidine	injection			✓				ยามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
42	N	Morphine	injection			✓				ยามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนดจากแบบเสนอรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
43	J	Amphotericin-B	injection			✓				ยามีความเสี่ยงต่อความผิดปกติของการได้รับยา
44	B	3% sodium chloride	injection			✓				ยามีความเสี่ยงต่อความผิดปกติของการได้รับยา
45	G	Cystocin	ยาเม็ด						✓	มีการใช้ยาในทางที่ผิดเป็นส่วนใหญ่ ยามีการแสดงข้อบ่งใช้ไม่ชัดเจน ตามคุณสมบัติของข้อบ่งใช้ ที่ขึ้นทะเบียนที่กำหนด ตำรับยาสูตรผสมที่มีเหตุผลในการ ผสมยาที่ไม่เหมาะสม
46	G	Uro-kidney	ยาเม็ด						✓	มีการใช้ยาในทางที่ผิดเป็นส่วนใหญ่ ยามีการแสดงข้อบ่งใช้ไม่ชัดเจน ตามคุณสมบัติของข้อบ่งใช้ ที่ขึ้นทะเบียนที่กำหนด ตำรับยาสูตรผสมที่มีเหตุผลในการ ผสมยาที่ไม่เหมาะสม
47	G	Phenazopyridine	tablet						✓	ยายังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล
48	I	Ganciclovir	Powder for injection							ขอเพิ่มยาคิดรับประทานด้วย โดยมีข้อบ่งใช้คือใช้เป็น sequential ต่อจากยาคิด
49	J	Cefuroxime	ยาฉีด ยาเม็ด ยาน้ำ						✓	ไม่ให้ใช้รักษาโรคหนองในแบบเฉียบพลัน ปากมดลูกอักเสบ
50	A	สูตรวิตามินและเกลือแร่หลายชนิดโดย เฉพาะที่มี ferrous,calcium เป็น ส่วนประกอบเช่น FBC	tablet						✓	ไม่มีหลักฐานว่าเกลือแร่ที่ใส่พร้อมกันหลายตัวจะสามารถดูด ซึมได้ดีหรือไม่ เพราะ ทางทฤษฎีเกลือแร่ หลายชนิดให้กิน พร้อมกันไม่ได้ เพราะทำให้เกิดปัญหาการดูดซึม ยามีสูตรตำรับไม่เหมาะสมในการออกฤทธิ์ของยาหรืออาจทำ ให้ไม่ปลอดภัย ตำรับยาสูตรผสมที่มีเหตุผลในการผสมยาที่ ไม่เหมาะสม
51	G	สูตรตำรับที่ทำให้เกิดสีในปัสสาวะมีข้อ บ่งชี้ในการใช้เพื่อล้างไต เช่น Cystocin,Zoro Kidney,Marvirtt	tablet						✓	- คุณสมบัติของตัวยาและข้อบ่งชี้ สรรพคุณยา ทำให้เกิด ความเข้าใจผิดแก่ประชาชนทั่วไปว่ามีหลักฐานว่าไม่มี ประสิทธิผล ยายังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล ยามีการแสดงข้อบ่งใช้ไม่ชัดเจนตามคุณสมบัติของข้อบ่งใช้ ที่ขึ้นทะเบียนที่กำหนด

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนดจากแบบเสนอรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรระบบเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
52	A	สูตรยาน้ำแก้ท้องเสียสำหรับเด็ก ที่มี furazolidone, kaolin, pectin เป็นส่วนประกอบ เช่น Disento, Cocilla	Suspension	✓						- ส่วนผสมของยา Kaolin pectin ทำให้เกิดความไม่ปลอดภัยสำหรับ กรณีที่มีการติดเชื้อในทางเดินอาหารซึ่งขัดแย้งกับข้อบ่งใช้ของยา - ยามีหลักฐานความไม่ปลอดภัย ยามีสูตรตำรับไม่เหมาะสมในการออกฤทธิ์ของยาหรืออาจทำให้ไม่ปลอดภัย
53	G	สูตรยาเหน็บช่องคลอดที่ส่วนผสมของ antibiotic & antifungal เช่น Nystatin+ Diodohydroxyquinolin+ chloramphenical สูตรยาผสมระหว่าง lidocaine	suppository	✓						- ตัวยาเป็น carcinogen ยามีหลักฐานความไม่ปลอดภัย ตำรับยาสูตรผสมที่มีเหตุผลในการผสมยาที่ไม่เหมาะสม
54	B	ASA 60 mg	tab						✓	มียา ขนาดอื่นที่ใช้แทนได้ (81 mg) ขนาดที่ยืนยันการใช้ช่วง 75-325 mg
55	A	Chlorpropamide 250 mg	tab			✓				อุบัติการณ์เกิด ADR hypoglycemia ป่อยและมียาอื่นที่ใช้แทนได้ ยามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
56	J	Penicillin 500000	เม็ด			✓	✓			กระตุ้นให้เกิดการแพ้ยา ยามีหลักฐานว่าไม่มีประสิทธิผล ยายังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล
57	R	สูตรลดอาการไอ+ขับเสมหะ	ยาเม็ด และ ยาน้ำ			✓			✓	ตำรับยาสูตรผสมที่มีเหตุผลในการผสมยาที่ไม่เหมาะสม
58	N	Cinnarizine	เม็ด			✓			✓	ใช้อย่างพราเปรื่อ, มีโอกาสเกิด EPS ยายังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล
59	M	Nidol	เม็ด	✓						มีพิษต่อตับ ยามีหลักฐานความไม่ปลอดภัย
60	A	Cisapride	เม็ด	✓						มีผลต่อหัวใจ ยามีหลักฐานความไม่ปลอดภัย
61	A	Cimetidine	เม็ด	✓						มีพิษต่อตับ ยามีหลักฐานความไม่ปลอดภัย
62	R	Dextromethrophan 5 mg	ยาอมแก้ไอ	✓						รูปแบบยาอม มีโอกาสที่ คนไข้จะได้รับยาเกินขนาด ยามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนดจากแบบเสนอรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
63	J	Procain Penicillin G suspension	ยาฉีดแขวนตะกอน	✓						รูปแบบยาฉีดแขวนตะกอนบรรจุใน Vial คนไข้นำไปรับประทาน ซึ่ง Pen G จะไม่ทนกรดในกระเพาะอาหาร แต่การนำไปใช้ในทางที่ผิดเป็นความผิดที่เกิดจากผู้ใช้เอง ไม่เกี่ยวกับตำรับหรือบริษัทผู้ผลิต เสนอว่า ควรสำรวจว่ายาตำรับดังกล่าวยังมีการใช้ในรูปแบบยาฉีด ใน โรงพยาบาล คลินิก หรือไม่ ถ้าไม่มีการใช้ฉีดแล้ว หรือมีน้อย เพราะปัจจุบันมียาทางเลือกอื่น คิดว่าน่าจะถอนออก เพราะ คนไข้จะได้ไม่นำไปใช้ผิดวิธีอีก
64	R	Bromhexine	tablet				✓			มีการส่งจ่ายบ่อยๆ โดยแพทย์ แต่ประสิทธิภาพยังไม่ชัดเจน ยายังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล
65	N	ยา aspirin ชนิดผง 75 , 375 mg	powder	✓						เสี่ยงต่อการใช้ยาผิดจนเกิดอันตรายโดยเฉพาะในเด็ก ยามีหลักฐานความไม่ปลอดภัย ยามีสูตรตำรับไม่เหมาะสมในการออกฤทธิ์ของยาหรืออาจทำให้ไม่ปลอดภัย ยามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
66	G	ยาแก้ทางเดินปัสสาวะ ที่มี methylene blue เป็นส่วนประกอบ	tab	✓			✓			ยามีหลักฐานความไม่ปลอดภัย ยามีหลักฐานว่าไม่มีประสิทธิผล ยามีการแสดงข้อบ่งใช้ไม่ชัดเจน ตามคุณสมบัติของข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนที่กำหนด
67	A	ตำรับที่มีการผสมเกลือแร่หลายชนิด เช่น ผสม iron, zinc, copper, magnesium ในรูปแบบยารับประทานในตำรับเดียวกัน							✓	ยายังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล ตำรับยาสูตรผสมที่มีเหตุผลในการผสมยาที่ไม่เหมาะสม
68	V	ยาสมุนไพร รางู	ผง						✓	มักมาถามซื้อในการขับเลือด ยามีการแสดงข้อบ่งใช้ไม่ชัดเจน ตามคุณสมบัติของข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนที่กำหนด
69	J	tetracycline (ขายเป็นยารับประทาน) เช่น TCmycin,GANO,Heromycin)	เม็ด แคปซูล			✓				เป็นยาปฏิชีวนะ ไม่ควรทำในรูปแบบยาผงบรรจุเสร็จ เสี่ยงต่อการแพ้ยาและดื้อยา ยามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนดจากแบบเสนอรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรระบบเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
70	J	kanamycin	เม็ด แคปซูล			✓			✓	ยายังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล ยามีสูตรตำรับไม่เหมาะสมในการออกฤทธิ์ของยาหรืออาจทำ ให้ไม่ปลอดภัย
71	M	glucosamine sulfate	sachet,capsule						✓	ควรจัดเป็นกลุ่มอาหารเสริม ยายังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่า มีประสิทธิผล
72	P	phenoptalline+nidosamide	Tablet			✓			✓	ควรแยกใช้จากกัน และมียาอื่นที่มีประสิทธิภาพดีกว่า niclosamide ยามีสูตรตำรับไม่เหมาะสมในการออกฤทธิ์ของยาหรืออาจทำ ให้ไม่ปลอดภัย ตำรับยาสูตรผสมที่มีเหตุผลในการผสมยาที่ไม่เหมาะสม
73	R	dextromethophan+glycerylguaiacolate	Tablet						✓	กลไกออกฤทธิ์ต่างกัน ตำรับยาสูตรผสมที่มีเหตุผลในการ ผสมยาที่ไม่เหมาะสม
74	A	furazolidone+neomycin	suspension	✓			✓			เชื่อคือยา , ยามีหลักฐานความไม่ปลอดภัย, ยามีหลักฐานว่า ไม่มีประสิทธิผล
75	A	furazolidone+kaolin+pectin	suspension	✓			✓			เชื่อคือยา , ยามีหลักฐานความไม่ปลอดภัย, ยามีหลักฐานว่า ไม่มีประสิทธิผล
76	R	paracetamol+CPM+dextrometroph an+phenylephredrine	syrup			✓			✓	ได้รับยาเกินความจำเป็น โดยไม่มีข้อบ่งใช้ ยามีสูตรตำรับไม่เหมาะสมในการออกฤทธิ์ของยาหรืออาจทำ ให้ไม่ปลอดภัย ยามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา ตำรับยาสูตรผสมที่มีเหตุผลในการผสมยาที่ไม่เหมาะสม
77	R	brompheniramine+phenylephredrin e+paracetamol+glycerylguaiacolate	syrup			✓			✓	ได้รับยาเกินความจำเป็น โดยไม่มีข้อบ่งใช้ ยามีสูตรตำรับไม่เหมาะสมในการออกฤทธิ์ของยาหรืออาจทำ ให้ไม่ปลอดภัย ยามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา ตำรับยา สูตรผสมที่มีเหตุผลในการผสมยาที่ไม่เหมาะสม

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนดจากแบบเสนอรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรูปเหตุการณ์สำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
78	M	orphenadrine+paracetamol	tab			✓			✓	ได้รับยาเกินความจำเป็น โดยไม่มีข้อบ่งชี้ ตำรับยาสูตรผสมที่มีเหตุผลในการผสมยาที่ไม่เหมาะสม
79	A	misoprostol	oral			✓			✓	ใช้ยาเพื่อการปรับ/เตรียมความพร้อมของปากมดลูก/ยุติการ ตั้งครรภ์ ยามีการแสดงข้อบ่งชี้ไม่ชัดเจน ตามคุณสมบัติของข้อบ่งชี้ ที่ขึ้นทะเบียนที่กำหนด
80	C	nifedipine	oral			✓			✓	ใช้ยาเพื่อระงับการหดตัวของมดลูกในกรณีเจ็บครรภ์ก่อน กำหนด ยามีการแสดงข้อบ่งชี้ไม่ชัดเจน ตามคุณสมบัติของข้อบ่งชี้ ที่ขึ้นทะเบียนที่กำหนด
81	N	Aspirin ชนิดผง 75-375 mg	Powder 75-375 mg		✓				✓	มีความเสี่ยงต่อการเกิด Reye's syndrome หากใช้ในเด็ก
82	G	ยาแก้ทางเดินปัสสาวะอักเสบ ขับ ปัสสาวะที่มี methylene blue เป็น ส่วนประกอบ					✓			เนื่องจาก ประสิทธิภาพไม่ชัดเจน ทั้งส่วนประกอบและสูตร ตำรับ และประชาชนมีการนำไปใช้ในทางที่ผิด
83	A	ยาแก้ท้องเสียสูตรผสม ที่มี Furazolidone และ/หรือ มียาปฏิชีวนะ เป็นส่วนประกอบ เช่น Disento Coccilla			✓		✓			เนื่องจากยาไม่มีประสิทธิภาพด้านการรักษา แต่อาจก่อให้เกิด อันตรายจากการแพ้ยา การดื้อยา และยังพบข้อมูลว่าสามารถ ก่อให้เกิดมะเร็งในสัตว์
84	J	ยา Amoxycillin powder 125 mg	powder			✓				รูปแบบยาไม่เหมาะสม มีโอกาสทำให้เกิดพฤติกรรมการใช้ยา ไม่เหมาะสม
85	C	ยาเหน็บทวารหนักสำหรับรักษา ริดสีดวงทวารที่มียาปฏิชีวนะเป็น ส่วนประกอบ	ยาเหน็บ						✓	จากรายงานการประชุมคณะทำงานคัดเลือกยาในบัญชียา หลักแห่งชาติ (ฉบับแก้ไข) สาขาโรกระบบทางเดินอาหาร ครั้งที่ 3/2550 พบว่า ยาเหน็บทวารหนักที่มียาปฏิชีวนะเป็น ส่วนประกอบเป็นสูตรยาที่ไม่เหมาะสม เนื่องจากสาเหตุของ โรคริดสีดวงทวารหนักไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ จึงได้ ดำเนินการทบทวนทะเบียนยาดังกล่าว
86	M	Muscle relaxant ได้แก่ tolperisone, methocarbamol, eperisone, baclofen, orphenadrine+/- paracetamol	ยารูปแบบรับประทาน			✓		✓		ขาดหลักฐานเชิงประจักษ์ยืนยันประสิทธิภาพของยา พบการ วิจัยในคนที่สนับสนุนประสิทธิภาพของยาจำนวนน้อยมาก และไม่ใช่งานวิจัยที่เป็น RCTs และอาจไม่ปลอดภัย

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนดจากแบบเสนอรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
87	R	ยา desloratadine	ยารูปแบบรับประทาน		✓					ทบทวนข้อบ่งใช้และขนาดการใช้ยาที่มี Desloratadine เป็นส่วนประกอบ : ด้วยคณะกรรมการยาในการประชุมครั้งที่ 4/2552 เมื่อวันที่ 12 มิถุนายน 2552 ได้พิจารณาการขออุทธรณ์คำเตือนของยา เดส-ลอราทาดีน (Desloratadine) ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา และข้อความของคำเตือน ฉบับที่ 28 ลงวันที่ 11 กุมภาพันธ์ 2546 ในข้อที่ 2 ซึ่งกำหนดว่า "2. ไม่ควรใช้ในสตรีมีครรภ์ระยะ 3 เดือนแรก สตรีที่ให้นมบุตร และเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี" โดยบริษัท เซอริง-พลาว จำกัด ได้ขออุทธรณ์ให้พิจารณาแก้ไขข้อความคำเตือนในข้อ 2 ของยา Desloratadine ให้มีข้อความคำเตือนดังต่อไปนี้ " 2. ไม่ควรใช้ในสตรีมีครรภ์ระยะ 3 เดือนแรก สตรีที่ให้นมบุตร และเด็กอายุต่ำกว่า 6 เดือน" แต่เนื่องจากเอกสารหลักฐานทางวิชาการที่ใช้ประกอบการพิจารณาไม่เพียงพอและไม่สอดคล้องกัน ที่ประชุมจึงมีมติให้กองควบคุมยาทำการศึกษาทบทวนข้อบ่งใช้และขนาดการใช้ยา Desloratadine เพิ่มเติมเพื่อให้การกำหนดคำเตือนของยา สอดคล้องกับข้อมูลทางวิชาการในปัจจุบัน แล้วจึงปรับคำเตือนตามประกาศกระทรวงฯ ให้มีความเหมาะสมต่อไป

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนดจากแบบเสนอรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
88	R	ยาที่ tyrothricin เป็นส่วนประกอบ	ยาอม	✓					✓	ในปัจจุบันมีหลักฐานชัดเจนที่ชี้ว่า ยา tyrothricin อาจไม่ปลอดภัย เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับและไต และการเกิด Stevens-Johnson syndrome ไม่พบข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ และประสิทธิภาพของยา tyrothricin อีกทั้งยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ทำให้เชื่อได้ว่า antiseptic รูปแบบ lozenges (เช่น สูตรตำรับยาที่มี tyrothricin เป็นส่วนประกอบ) มีประโยชน์ในการรักษาตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนไว้ นอกจากนี้ในบางกรณียังทำให้เกิดการระคายเคืองและทำให้เจ็บลิ้นและริมฝีปาก ทั้งนี้บางสูตรตำรับมักมีส่วนผสมของยาชาเฉพาะที่ (local anaesthetics เช่น benzocain) ซึ่งมีฤทธิ์บรรเทาอาการปวดแต่อาจก่อให้เกิดการทำให้แพ้ (sensitisation) ได้เช่นกัน และส่วนประกอบอื่นในสูตรตำรับ เช่น Dequalinium chloride ได้ถูกเพิกถอนยาออกจากตลาดในประเทศไทย เนื่องจากยามีความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์ (ประสิทธิภาพน้อย/เป็นสาเหตุของการเกิด skin reactions) ดังนั้นยาที่มี tyrothricin มีเป็นส่วนประกอบจึงมีความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์ที่ได้รับ และอาจไม่ปลอดภัยต่อผู้ช้ยา รวมถึงมีทางเลือกการรักษาอื่นที่มีประสิทธิผลและความปลอดภัยสูงกว่าใช้แทนได้อยู่แล้ว จึงควรเพิกถอนทะเบียนตำรับยาที่มี tyrothricin เป็นส่วนประกอบ

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ดองทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนดจากแบบเสนอรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
89	N	Paracetamol	injection			✓			✓	ยาไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและด้านความปลอดภัย (ไม่มีข้อมูลยาในรูปแบบนี้ใน Micromedex, BNF, Gold Standard's Clinical Pharmacology CD ROM, United States Pharmacopeia (USP) และ British Pharmacopoeia (BP)) ไม่มีข้อมูลด้านมาตรฐานการผลิตยา ไม่มีข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ตลอดจนข้อมูลด้านความคงตัวแม้ว่ายานี้เป็นรูปแบบฉีด และจากคุณสมบัติทางกายภาพของ paracetamol ที่ไม่ละลายในน้ำจึงไม่เหมาะสมในการเตรียมยาในรูปแบบ IM, มาตรการในต่างประเทศพบว่าไม่มีการใช้ในรูปแบบ IM (มีชนิด Oral liquid, Suppository, tablet และ intravenous) นอกจากนี้ในปัจจุบันมีวิธีการรักษามาตรฐานที่มีประสิทธิภาพดีและปลอดภัยกว่าใช้แทน
91	G	ยา dydrogesgterone, dydrogesterone + estradiol				✓			✓	มีข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา แต่ไม่พบหลักฐานเชิงประจักษ์ยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัย คือ ในรายที่ขาดฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (Progesterone deficiencies) ร่วมกับ 1. รายที่ขาดประจำเดือน (Secondary amenorrhoea) 2. รายที่รอบเดือนผิดปกติ (Irregular cycles) 3. รายที่เลือดออกทางช่องคลอด (Dysfunctional uterine bleeding) 4. รายที่มีอาการผิดปกติก่อนมีประจำเดือน (Pre-menstrual syndrome)
92	G	ยา medroxyprogesterone injection ในข้อบ่งใช้ป้องกันการแท้งบุตร							✓	

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนดจากแบบเสนอรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรบเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
93	L	Megestrol acetate	ยาเม็ด, ยาน้ำสำหรับฉีด			✓			✓	ยานี้ US FDA Approved แนะนำให้ใช้ในอาการเบื่ออาหารในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม มะเร็งเยื่อบุช่องปาก และผอมแห้ง หุ่นกระดูก (cachexia) เนื่องจากโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (AIDS) (Micomedex 2009) แต่ข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมีการใช้ยานี้เพื่อรักษาอาการเบื่ออาหารในผู้ป่วยมะเร็งซึ่งยังขาดหลักฐานเชิงประจักษ์ยืนยันประสิทธิผลและความปลอดภัยที่มากเพียงพอ ทั้งยังมีความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ได้แก่ Adrenal insufficiency, Anemia, Deep venous thrombosis, Pulmonary embolism และ Thrombophlebitis (Micomedex 2009)
94	L	ยา thymosin-alpha-1	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง			✓			✓	ประเด็นประสิทธิภาพและความปลอดภัย พบว่า การวิจัยในคนที่สนับสนุนประสิทธิภาพของยา Thymalfasin มีจำนวนน้อย จากการสืบค้นใน Pubmed นอกจากนี้ยังมีโอกาสในการใช้ยา Thymalfasin ในทางที่ไม่เหมาะสม เนื่องจากอยู่ระหว่างการค้นคว้าวิจัยใน Phase II และ III ดังนั้นการใช้ในหลายๆข้อบ่งใช้ที่กล่าวอ้างอาจยังขาดหลักฐานเชิงประจักษ์ยืนยันในประเด็นประสิทธิผลและความปลอดภัยในระยะยาว

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนดจากแบบเสนอรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
95	M	Serratiopeptidase (INN: Serrapeptase)					✓			ยานี้ไม่ได้รับการพิสูจน์จากงานวิจัยชนิด Randomized controlled trial (RCT), meta-analysis หรือ systematic review ที่มีคุณภาพและมีจำนวนผู้ป่วยมากพอ, มีหลักฐานไม่เพียงพอที่สนับสนุนข้อบ่งใช้จำนวนมากที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา จากการประเมินคุณภาพเอกสารและผลของงานวิจัยพบว่าไม่มีการทดลองยานี้ทางคลินิก นอกจากนี้การทดลองยังมีน้อยและมีระเบียบวิธีการวิจัยในระดับที่ไม่ดีพอ ส่วนหลักฐานจากแหล่งข้อมูลประเภทตำรา, drug database และ drug monograph หลายแหล่ง เช่น Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.10th ed., Basic and Clinical Pharmacology. 8th ed., Rang & Dale Pharmacology. 5th ed., Laurence & Brown Clinical Pharmacology. 9th ed. ไม่พบว่ามีข้อมูลของยานี้
96	N	Flunarizine HCl และยา Cinnarizine	รูปแบบรับประทาน		✓			✓		จากการสืบค้นฐานข้อมูลที่น่าเชื่อถือต่างๆ พบว่ามีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่สามารถยืนยันได้ว่ายา Flunarizine HCl และยา Cinnarizine มีความเสี่ยงต่อการทำให้เกิด Parkinsonism ได้ โดยหลักฐานแสดงว่าผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงคือ ผู้สูงอายุ ผู้มี อาการหรือมีประวัติว่ามีคนในครอบครัวมีอาการ essential tremor ผู้ที่มีประวัติเคยเกิด extrapyramidal effects หรือ มีประวัติการเป็นโรค Parkinson พบว่าปัจจัยต่างๆเหล่านี้เพิ่มความ เสี่ยงต่อการเกิด Flunarizine-induced parkinson ส่วน Cinnarizine มีข้อมูลว่าทำให้เกิด extrapyramidal symptoms ได้เช่นกัน โดยมักพบมากในผู้ป่วยที่เป็นผู้สูงอายุ และในผู้ป่วยที่ได้รับยามากกว่า 150 มิลลิกรัม/วัน นอกจากนี้ Parkinsonism ยังมีข้อมูลระบุว่าเกิดจากการใช้ยา Flunarizine และ Cinnarizine ติดต่อกันเป็นเวลานาน ดังนั้น ไม่ควรแนะนำให้มีการใช้ยาเหล่านี้ติดต่อกันเป็นเวลานานโดยไม่จำเป็น

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนดจากแบบเสนอรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
97	A	ยาที่มีส่วนประกอบของ Cobalt	(non-radioactive form)		✓			✓		ไม่มีหลักฐานสนับสนุนประสิทธิผลของยาในการรักษาโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก และอาจไม่ปลอดภัยจากการใช้ cobalt ในมนุษย์ กล่าวคือ liver damage, claudication, myocardial damage, thyroid hyperplasia, hypothyroidism, dermatitis, nausea and anorexia และเกิดผลข้างเคียงหากใช้ในขนาดสูงทำให้การผลิต erythrocytes ลดลง
98	A	Cisapride	Oral form		✓					ยานี้มีความเสี่ยงต่อการใช้ยาที่เป็นอันตรายถึงชีวิตที่พบได้บ่อยและป้องกันได้ยาก ยา cisapride มีอันตรกริยากับยาที่ผ่าน metabolism ที่ CYP-450 system ยาที่ต้องระวังการใช้ร่วมกันจึงมากกว่า 100 ชนิด เช่น macrolides antibiotics, azole antifungal drugs, HIV protease inhibitors ดังนั้นในข้อเท็จจริงการระมัดระวังการใช้ยาไม่ให้เกิดปัญหาอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงจากการใช้ยาอื่นร่วมกับ cisapride จึงทำได้ยาก นอกจากนี้ ในปัจจุบันยังมียารักษาและบรรเทาอาการโรค GERD ที่มีประสิทธิผลและปลอดภัยกว่าใช้แทนได้อยู่แล้ว ได้แก่ antacids, alginates (เช่น simeticone), Histamine H2-receptor antagonists, proton pump inhibitor และ metoclopramide
99	M	Ibuprofen ที่ใช้ในเด็ก	suspension		✓					ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก WHO Model Formulary for Children 2010 มีคำเตือนพิเศษ (Special notes) โดยจำกัดการใช้ ibuprofen (WHO age/weight restriction) ในเด็กอายุมากกว่า 3 เดือน ซึ่งการสืบค้นข้อมูลในแต่ละแหล่งพบว่ามีการจำกัดการใช้ยานี้ในเด็กอายุแตกต่างกัน เช่น ข้อมูลจาก MicroMedex 2010 แนะนำให้ใช้ในเด็กอายุตั้งแต่ 6 เดือนถึง 12 ปี, BNF for children 2010 ไม่อนุญาตให้ใช้ (Licensed use) ในเด็กอายุต่ำกว่า 3 เดือน หรือนานาหนักต่ำกว่า 5 กิโลกรัม

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ดองทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนดจากแบบเสนอรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรบเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
100	A	Furazolidone		✓						เนื่องจากมีการศึกษาในสัตว์ทดลองเมื่อใช้ยานี้เป็นระยะเวลานาน พบว่าเสี่ยงต่อการเกิด carcinogenic มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้ในมนุษย์อย่างจำกัด (Clinical Pharmacology 2.28) นอกจากนี้ยังมียาอื่นที่มีความปลอดภัยกว่าให้เลือกใช้
101	J	ยาสูตรผสม penicillin-streptomycin		✓			✓			ยาสูตรผสมนี้ไม่เข้าหลักเกณฑ์การทบทวนทะเบียนตำรับยาสูตรผสม เนื่องจากยาสูตรผสมนี้ไม่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยดีกว่ายาเดี่ยวแต่ละชนิด ยาสูตรผสมไม่มีประสิทธิผลและไม่มีข้อมูลทางคลินิกมาสนับสนุน ไม่สามารถสรุปประสิทธิผลและความเข้ากันได้ของยาสูตรผสม และยังไม่ได้ลดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของตัวยาในตำรับนั้น ในทางตรงกันข้ามกลับทำให้เกิดความเสี่ยงจากความไม่ปลอดภัยจากการใช้ยา ซึ่งปัญหาที่เกิดขึ้นยากต่อการตรวจสอบได้ว่าเกิดจากยาตัวใด นอกจากนั้น Penicillin เกิด drug interaction กับ Streptomycin โดยทำให้ประสิทธิภาพของ Streptomycin ลดลง(Micomedex 2009)
102	J	ยาสูตรผสม ampicillin-cloxacillin		✓					✓	1. ยาสูตรผสมไม่เข้าหลักเกณฑ์การทบทวนทะเบียนตำรับยาสูตรผสม เนื่องจากยาสูตรผสมนี้ไม่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยดีกว่ายาเดี่ยวแต่ละชนิด ยาสูตรผสมไม่มีประสิทธิผลและไม่มีข้อมูลทางคลินิกมาสนับสนุน ไม่สามารถสรุปประสิทธิผลและความเข้ากันได้ของยาสูตรผสม 2. มาเลเซีย มีมาตรการยกเลิกยาสูตรผสมสูตรนี้เนื่องจากไม่เข้าเกณฑ์การผสมยา (Reference: (MYSID) Berita Ubat-Ubat (Drug Information), 9(2): 3, , June 1995)

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ดองทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนดจากแบบเสนอรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรตรบเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
103	M	Phenylbutazone (สูตรยาเดี่ยว)		✓						ยานี้มีความเสี่ยงต่อการใช้ยาที่เป็นอันตรายถึงชีวิตมีหลักฐานแสดงว่าเกิดความเสียหายต่อ chromosome ถูกถอนออกจากตลาดประเทศสหรัฐอเมริกา และหลายประเทศทั่วโลก โดยเฉพาะประเทศในกลุ่มที่มีมาตรการเข้มแข็งได้เพิกถอนยานี้ออกจากตลาดเนื่องจากผลข้างเคียงรุนแรง เช่น aplastic anaemia, agranulocytosis (Clinical Pharmacology 2.28) นอกจากนั้นยังมีผลิตภัณฑ์อื่นที่มีความปลอดภัยกว่าและผลข้างเคียงน้อยกว่าให้เลือกใช้แล้ว
104	M	Ketorolac tromethamine			✓			✓		แม้ว่ายานี้มีข้อบ่งใช้เพื่อรักษาอาการปวดระดับปานกลางถึงขั้นรุนแรง แต่แนะนำให้ใช้ในระยะเวลาสั้นเท่านั้นเพราะเกิดความเสี่ยงต่อการเกิด heart attack, stroke และ high blood pressure จึงควรระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วย peptic ulcer disease, renal failure เป็นต้น ยานี้ทำให้เกิดผลข้างเคียงอย่างรุนแรงเช่น GI bleeding (Uptodate online version 17.2) นอกจากนั้นยานี้มีช่วงของการเกิดพิษแคบ (narrow therapeutic margin) ยานี้มีหลักฐานว่าเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงจนถึงมีรายงานการเสียชีวิต และมีการเพิกถอนในประเทศเยอรมันและฝรั่งเศสมีการระงับการจำหน่าย
105	M	Loxoprofen sodium			✓			✓		มีรายงานว่า การใช้ยาทำให้เกิดผลข้างเคียงรุนแรงว่ามีเลือดออกใน GI ซึ่งต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ในประเทศญี่ปุ่นยานี้ไม่ปรากฏว่ามีประสิทธิภาพอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลับมีพิษเหนือกว่ายาในกลุ่ม NSAIDs อื่นๆ ที่มีประสิทธิภาพ เช่น ibuprofen, etodolac, diclofenac ซึ่งมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกดีกว่ายาตัวอื่นๆ

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนดจากแบบเสนอรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
106	M	ยากลุ่ม SYSADOA (symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA))	ยากลุ่ม SYSADOA (symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA))						✓	ประเด็นประสิทธิภาพยา และ Overclaim indications ในข้อบ่งใช้ osteoarthritis
107	B	Epoetin alpha, Epoetin beta	Injection		✓					Epoetin induced pure red cell aplasia
108	J	Ampicillin + cloxacillin	Capsule				✓			Similar mechanism of action, no add on benefit of combination
109	A	Oral drugs contained <i>Cascara sagrada</i>	Tablet	✓						Carcinogenicity of Cascara extract
110	A	Colistin	Oral preparations						✓	Lack of supportive information indicated for diarrhea
111	R	Desloratadine	Oral preparations			✓				Lack of supportive information indicated for children age < 3 months
112	A	Oral drugs contained Iodoquinol or clioquinol	Oral preparations	✓						Drug induced Sub acute Myelo-Optic Neuropathy (SMON)
113	A	Oral drugs contained furazolidone and/or phthalylsulfathiazole and/or sulphasuccinylthiazole	Oral preparations						✓	- Lack of supportive information of combination indicated for diarrhea
114	M	Glucosamine	Powder, capsule, tablet				✓			- Well conducted RCTs indicate the lack of benefit in knee osteoarthritis - Lack of supportive information indicated for other osteoarthritis
115	J	Penicillin/streptomycin	injection			✓			✓	- No add on benefit of combination - Antibiotics induced superinfection
116	M	Serratiopeptidase	Tablet				✓			Well conducted RCTs indicate the lack of efficacy
117	A	Sodium phosphate	Oral solution	✓						Overdose associated with fatal cases

**รายการยาที่เข้าข่ายตามเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยาที่คณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
กำหนดจากแบบเสนอรายการยาที่ภาคส่วนต่างๆ**

No	ATC Code	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	Safety (S)			Efficacy (E)			โปรดระบุเหตุผลสำคัญ / หมายเหตุ
				Ban	Res	Cor	Ban	Res	Cor	
118	A	Vitamin A	Oral preparation		✓					The leaflets should warn the risk of birth defects by overdosage in pregnancy
119	D	Topical antimicrobial						✓		ควรมีการจัดประเภทใหม่ เป็นยาควบคุมพิเศษ เพื่อป้องกันการดื้อยา
120	J	ยาปฏิชีวนะ Antimicrobial						✓		ควรมีการจัดประเภทใหม่ เป็นยาควบคุมพิเศษ เพื่อป้องกันการดื้อยา
121	C	Daflon 500	tablet				✓			ไม่มีหลักฐานเพียงพอว่ามีประสิทธิผล
122	N	Tramadol injection	injection		✓					มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิดสูง
123	M	Piroxicam	capsule		✓			✓		มีโอกาสในการนำไปใช้ที่ไม่ตรงกับข้อบ่งใช้ ใช้พาราเพรือ
124	M	Diacerein ชนิดรับประทาน							✓	ข้อบ่งใช้ไม่ชัดเจน ทำให้สื่อสารต่อผู้ใช้ยาผิดพลาดได้
125	A	Nandrolone phenpropionate	injection		✓					มีโอกาสใช้ในทางที่ผิดในการเพิ่มน้ำหนักในเด็ก หรือกระตุ้นความอยากอาหาร ควรจัดเป็นยาควบคุมพิเศษที่ใช้ในโรงพยาบาลเท่านั้น
126	A	Nandrolone decanoate	injection		✓					มีโอกาสใช้ในทางที่ผิดในการเพิ่มน้ำหนักในเด็ก หรือกระตุ้นความอยากอาหาร ควรจัดเป็นยาควบคุมพิเศษที่ใช้ในโรงพยาบาลเท่านั้น

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
รายการยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศและมีผู้เสนอให้เพิกถอน รวม 3 แหล่ง จำนวน 6 รายการ					
1	A	Antidiarrheals	Antidiarrhoeal/(antibiotics) combinations เช่น furazolidone+kaolin+pectin(susp) furazolidone+neomycin(susp),Disento,Cocilla,Fu razolidone + Neomycin + Kaolin(susp)		ref1:there is no satisfactory evidence that they are effective, they have occasionally been associated with severe adverse reactions and some promote the emergence of bacterial resistance (WHO Comment) ref3:เชื่อดื้อยา , ยามีหลักฐานความไม่ปลอดภัย, ยามีหลักฐานว่าไม่มีประสิทธิผล
2	A	Antidiarrheals	ยาสูตรผสม Diodohydroxyquinoline , Furazolidone และ Sulphasuccinylthiazole	Tablet	ref2: 1. ตัวยาในยาสูตรผสมที่ถูกยกเลิกในบางประเทศ Diodohydroxyquinoline (ผสมกับ Furazolidone และ Sulphasuccinylthiazole) Diodohydroxyquinoline หากได้รับในปริมาณสูงมานานจะเกิดกลุ่มอาการ Subacute myelo-optic neuropathy (SMON) 2. ขนาดของยาสูตรผสมไม่เหมาะสม Diodochlorhydroxyquinoline , Furazolidone , Sulphasuccinylthiazole มีขนาดต่ำกว่าปกติ
3	A	Antidiarrheals	ยาสูตรผสม Furazolidone , Iodochlorhydroxyquin และ Phthalylsulfathiazole	Tablet	ref2: 1. ตัวยาในยาสูตรผสมที่ถูกยกเลิกในบางประเทศ Iodochlorhydroxyquin(ผสมกับ Furazolidone และ Phthalylsulfathiazole) 2. ขนาดของยาสูตรผสมไม่เหมาะสม Iodohydroxyquin , Furazolidone (ขนาดต่ำกว่า ปกติ) ผสมกับ Phthalylsulfathiazole
4	A	Propulsives	Cisapride	Tablet , Suspension	ref1:Cisapride has been voluntarily withdrawn from the market because of the risk of rare but serious cardiac events associated with the drug. These include heart rhythm disorders and deaths associated mostly with the use of the drug in people who are either taking certain other medications or who have certain underlying conditions that are known risk factors. (USA April 2000) ref2: 1. ยาที่มีผลข้างเคียงและมีรายงานการเสียชีวิต 2. ตัวยาที่ถูกกระ้งับการจำหน่ายในต่างประเทศ (ผลข้างเคียงที่รุนแรง ปัจจุบันใช้เพื่อการวิจัย เท่านั้น) ref3:มีผลต่อหัวใจ ยามีหลักฐานความไม่ปลอดภัย

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก

รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
5	M	NSAIDS	Phenylbutazone		ref1:The Drug and Medical Technology Agency has suspended the marketing authorization of phenylbutazone for oral, parenteral and topical use because of its toxicity.(Armenia February 2000) ref2: 1.ตัวยานี้อาจไม่มีความปลอดภัย - ถูกถอนออกจากตลาดสหรัฐอเมริกาเนื่องจากมีผลิตภัณฑ์อื่นที่มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า และมีหลักฐานระดับ 2 แสดงว่าเกิดความเสียหายต่อchromosome 2.คาดว่าจะมีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ รักษาปวดหลัง 3.ไม่มีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ รักษากล้ามเนื้ออักเสบ ปวดกล้ามเนื้อ รักษาโรคข้ออักเสบ 4.หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ - ไม่แนะนำให้ใช้ในสภาวะเรื้อรัง คือ ใช้ได้ไม่เกิน 1 สัปดาห์ และไม่แนะนำให้ใช้เป็นการรักษาแรกไม่ว่าในสภาวะใด ref3:ยานี้มีความเสี่ยงต่อการใช้ยาที่เป็นอันตรายถึงชีวิตมีหลักฐานแสดงว่าเกิดความเสียหายต่อ chromosome ถูกถอนออกจากตลาดประเทศสหรัฐอเมริกา และหลายประเทศทั่วโลก โดยเฉพาะประเทศในกลุ่มที่มีมาตรการเข้มแข็งได้เพิกถอนยานี้ออกจากตลาดเนื่องจากผลข้างเคียงรุนแรง เช่น aplastic anaemia, agranulocytosis (Clinical Pharmacology 2.28) นอกจากนั้นยังมีผลิตภัณฑ์อื่นที่มีความปลอดภัยกว่าและผลข้างเคียงน้อยกว่าให้เลือกใช้อยู่แล้ว
6	C	Capillary Stabilizing Agents	Phlebotonics (oral vascular disorder) เช่น -Daflon 500 tablet (Diosmin + hesperidin) - Flavonoid Extract tablet -Absorbable aescin(Reparil) -diosmin tablet -procyanidolic oligomers tablet -Tri-O-(beta-hydroxy ethyl)-rutosides(troxerutin) capsule		ref1:The Spanish Medicines Agency has withdrawn the marketing authorization for several oral vascular disorder therapies (phlebotonics) including those containing diosmin, horse chestnut extract, naftazone and troxerutin because of unfavourable risk-benefit profile. (Spain September 2002) ref3:ไม่มีหลักฐานเพียงพอว่ามีประสิทธิผล

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
รายการยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศและมีผู้เสนอให้เพิกถอน รวม 2 แห่ง จำนวน 9 รายการ					
1	A	Minerals	Cobalt combination		ref1:due to the lack of evidence of effectiveness in treating iron-deficiency anemia and on the basis of toxic effects in humans including liver damage,claudication, myocardial damage, thyroid hyperplasia, hypothyroidism, dermatitis, nausea and anorexia (USA Jul 1967) ref3:ไม่มีหลักฐานสนับสนุนประสิทธิผลของยาในการรักษาโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก และอาจไม่ปลอดภัยจากการใช้ cobalt ในมนุษย์ กล่าวคือ liver damage, claudication, myocardial damage, thyroid hyperplasia, hypothyroidism, dermatitis, nausea and anorexia และเกิดผลข้างเคียงหากใช้ในขนาดสูงทำให้การผลิต erythrocytes ลดลง
2	J	Anti-Infective (Penicillins)	Penicillin/ streptomycin		ref1:has prohibited the manufacture and sale of parenteral preparations containing fixed dose combinations of streptomycin with penicillins because it has been concluded that fixed dose combinations of streptomycin with penicillins do not have the therapeutic value claimed or purported to be claimed for them.(India January 1998) ref3:ยาสูตรผสมนี้ไม่เข้าหลักเกณฑ์การทบทวนทะเบียนตำรับยาสูตรผสม เนื่องจากยาสูตรผสมนี้ไม่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยดีกว่ายาเดี่ยวแต่ละชนิด ยาสูตรผสมไม่มีประสิทธิผลและไม่มีข้อมูลทางคลินิกมาสนับสนุน ไม่สามารถสรุปประสิทธิผลและความเข้ากันได้ของยาสูตรผสม และยังไม่ได้ลดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของตัวยาในตำรับนั้น ในทางตรงกันข้ามกลับทำให้เกิดความเสี่ยงจากความไม่ปลอดภัยจากการใช้ยา ซึ่งปัญหาที่เกิดขึ้นยากต่อการตรวจสอบได้ว่าเกิดจากยาตัวใด นอกจากนั้น Penicillin เกิด drug interaction กับ Streptomycin โดยทำให้ประสิทธิภาพของ Streptomycin ลดลง (Micomedex 2009)

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
3	M	NSAIDS	Ketorolac		ref1: on the basis of a high number of reports of severe adverse reactions including renal failure, some of which were fatal (DEU Jun 1993) ref2: 1.ตัวยานี้ อาจไม่มีความปลอดภัย - ถูกถอนออกจากตลาดเยอรมนีและฝรั่งเศสใน ค.ศ.1993 2.ยาเดี่ยวที่มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด เนื่องจาก ทำให้เกิดภาวะเคลิ้มสุข (Drug Facts and Comparisons) 3.คาดว่าจะมีประสิทธิผลในบางข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ ได้แก่ บรรเทาอาการปวดเฉียบพลันในระดับปานกลางถึงรุนแรงเมื่อกระตุกแตกหรือหัก 4.หมายเหตุ/ข้อเสนอแนะ -ใช้เป็นระยะเวลาสั้นๆเท่านั้น (ไม่เกิน 5 วัน) ดังนั้นสำหรับสภาวะปวดเรื้อรังแม้ว่าจะมีประสิทธิผลแต่ก็อาจไม่เหมาะสมที่จะใช้
4	A	Anabolic steroids	Anabolic steroids เช่น - Nandrolone decanoate(inj) - Nandrolone phenpropionate(inj) - Methandienon หรือ Methandrosterolone(tab)		ref1:with regard to the high prevalence of their abuse by athletes and high school children. (CAN 26 Jun 1992) ref2: 1. ไม่พบข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ 2 .ยาที่มีผลข้างเคียงและมีรายงานการเสียชีวิต 3. ตัวยาที่ถูกกระทำการจำหน่ายในต่างประเทศ (ถูกนำมาใช้เป็นสารกระตุ้นกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะนักกีฬา) ควรพิจารณาที่จะยกเลิกยาตัวรับนี้ในประเทศไทย 4. ตัวยาที่ไม่สามารถประเมินประสิทธิผล Methandienon หรือ Methandrosterolone ตัวยานี้ถูกนำไปใช้ในการเสริมหรือเพาะกล้ามเนื้อในนักกีฬา จึงได้ถูกยกเลิกในการใช้หลายประเทศ เนื่องจากความเสี่ยงของผลข้างเคียงที่สูง จึงไม่มีข้อมูลสนับสนุนสรรพคุณในการเสริมร่างกายรักษาโรคกระดูกผุ หรือหยุดการเจริญของต่อมได้ 5. ตัวยาที่มีรายงานใช้ในทางที่ผิด (misuse หรือ abuse) 6. ตัวยาที่มีรายงานการเกิดอาการภายหลังหยุดยา ref3:มีโอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิดในการเพิ่มน้ำหนักในเด็ก หรือกระตุ้นความอยากอาหาร ควรจัดเป็นยาควบคุมพิเศษที่ใช้ในโรงพยาบาลเท่านั้น

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก

รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
5	N	Analgesics	Acetylsalicylic acid (Aspirin) เช่น หัมใจ (aspirin 162 mg) powder		ref1:has withdrawn all paediatric over-the-counter (OTC) medicinal preparations containing salicylates/acetylsalicylic acid (Aspirin) from the market.This measure has been undertaken to prevent the use of these products in children with viral fever due to the risk of Reye's syndrome.(Spain June 2003) ref3:เสี่ยงต่อการใช้ยาผิดจนเกิดอันตรายโดยเฉพาะในเด็ก ยามีหลักฐานความไม่ปลอดภัย ยามีสูตรตำรับไม่เหมาะสมในการออกฤทธิ์ของยาหรืออาจทำให้ไม่ปลอดภัย ยามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
6	N	Psychostimulants	Strychnine		ref1: Registration of combination products containing strychnine are banned because of the potential to cause convulsions (Brazil February 2001) ref2: 1.มีผลข้างเคียงรุนแรง จนมีรายงานการเสียชีวิตจากผลข้างเคียงของตัวยา 2.ถูกเพิกถอนหรือระงับการใช้ในต่างประเทศ 3.ตัวยาที่มีรายงานในการนำมาใช้ในทางที่ผิด (misuse หรือ abuse)
7	A	Antidiarrheals	Furazolidone	tablet	ref1:Animal tests have shown that this drug has carcinogenic potential and there are many preparations which are safer and more effective (PHL 1980) ref3:เนื่องจากการศึกษาในสัตว์ทดลองเมื่อใช้ยานี้เป็นระยะเวลานาน พบว่าเสี่ยงต่อการเกิด carcinogenic มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้ในมนุษย์อย่างจำกัด (Clinical Pharmacology 2.28) นอกจากนี้ยังมียาอื่นที่มีความปลอดภัยกว่าให้เลือกใช้
8	M	NSAIDS	Nimesulide	tablet	ref1:The Health Sciences Authority (HSA) concluded that the benefit-risk profile of nimesulide is unfavourable as there is an increased risk of liver toxicity. Sale of oral preparations containing nimesulide is suspended.(Singapore July 2008) ref3:มีพิษต่อตับ ยามีหลักฐานความไม่ปลอดภัย

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
9	J	Anti-Infective (Penicillins)	Ampicillin/cloxacillin	capsules	ref1:The Drug Control Authority has cancelled the registration of fixed-dose combination products containing ampicillin and cloxacillin because this combination does not meet the criteria set for combination products (MYS Jun 1995) ref3:1. ยาสูตรผสมไม่เข้าหลักเกณฑ์การทบทวนทะเบียนตำรับยาสูตรผสม เนื่องจากยาสูตรผสมนี้ไม่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยดีกว่ายาเดี่ยวแต่ละชนิด ยาสูตรผสมไม่มีประสิทธิผลและไม่มีข้อมูลทางคลินิกมาสนับสนุน ไม่สามารถสรุปประสิทธิผลและความเข้ากันได้ของยาสูตรผสม 2. มาเลเซีย มีมาตรการยกเลิกยาสูตรผสมสูตรนี้เนื่องจากไม่เข้าเกณฑ์การผสมยา (Reference: (MYS DI) Berita Ubat-Ubatan (Drug Information), 9(2): 3, , June 1995)
รายการยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศหรือมีผู้เสนอให้เพิกถอน 1 แห่ง จำนวน 212 รายการ					
1	A	Anabolic steroids	Nandrolone	injection	The Medicines Agency has withdrawn from the market all injectable formulations of the anabolic steroid, following a routine re-evaluation of the benefit/risk ratio showing a lack of clinical data to support the efficacy of the product in the claimed indication (France April 1998)
2	A	Antidiarrheals	Colistin	Oral preps	ref3:Lack of supportive information indicated for diarrhea
3	A	Antidiarrheals	Kaolin and pectin	suspension	The Supreme Board of Drugs and Medical Devices has withdrawn the suspension formulation of the kaolin and pectin because of a lack of evidence of efficacy in the management of diarrhoea. (Yemen 1998)
4	A	Antidiarrheals	Kaolin combination		Kaolin has doubtful efficacy and its use may lead to increased salt and water loss (LKA 1 Jan 1992)
5	A	Antidiarrheals	Oral drugs contained Iodoquinol (diiodohydroxyquinoline) or clioquinol	Oral prepara	ref3:Drug induced Sub acute Myelo-Optic Neuropathy (SMON)
6	A	Antidiarrheals	Sulfaguanidine		The Drug and Medical Technology Agency withdrew registration of the antidiarrhoeal drug sulgin because of increasing resistance to sulfonamides and also because nonabsorbable sulfonamides containing antidiarrhoeal products are not recommended in the treatment of diarrhoea. (Armenia July 2000)

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก

รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
7	A	Antidiarrheals	ยาสูตรผสม Anise oil, Menthol และ Phenyl salicylate(หรือ Salol)	Suspension	ref2: 1. ตัวยาในยาสูตรผสมที่ถูกยกเลิกในบางประเทศ Phenyl salicylate (ผสมกับ Anise oil และ Menthol) Phenyl salicylate มีรายงานการเกิด contact dermatitis, ปัสสาวะเปลี่ยนสีและพิษจาก salicylate กับ phenyl เอง 2. ไม่สามารถประเมินด้านปฏิกิริยาระหว่างตัวยา เนื่องจากไม่มีข้อมูลปรากฏของบางตัวยา หรือทั้ง 3 ตัวยา 3. ยาสูตรผสมที่ขาดข้อมูลในการประเมินประสิทธิผล Phenyl salicylate ไม่มีข้อมูลในการรักษาอาการท้องเสีย (ใช้ร่วมกับ Anise oil และ Menthol ที่อาจมีผลในการขับลม)
8	A	Antidiarrheals	ยาสูตรผสม Bifidobacterium infantis และ Lactobacillus	Hard capsule	ref2: 1. ยาผสม 2 ตัว ไม่มีข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ จึงไม่สามารถประเมินด้านปฏิกิริยาระหว่างตัวยาได้ 2. ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับขนาดในการใช้ยา จึงไม่สามารถประเมินด้านความปลอดภัยได้ 3. เสนอให้มีการทบทวน เนื่องจากไม่มีหลักฐานในการป้องกันลำไส้อักเสบ หรือความผิดปกติในการย่อย
9	A	Antidiarrheals	ยาสูตรผสม Bismuth subnitrate และ Tincture Catechu	Suspension	ref2: 1. ตัวยาในยาผสม 2 ตัวยา มีรายงานการเสียชีวิตจากผลข้างเคียง Catechu (ซึ่งผสมกับ Bismuth) 2. เสนอให้มีการทบทวน เนื่องจากยาสูตรผสมไม่มีข้อมูลสนับสนุนในการรักษาอาการท้องเสีย
10	A	Antidiarrheals	ยาสูตรผสม Creosote และ Powdered Phellodendron bark	Tablet	ref2: 1. ยาผสม 2 ตัวยา ที่มีข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์เพียง 1 ตัวยา Creosote (มีข้อมูล), Phellodendron bark (ไม่มีข้อมูล) 2. ไม่สามารถประเมินด้านความปลอดภัยได้ 3. ไม่มีข้อมูลสนับสนุนในการนำมาลดกรด 4. เสนอให้มีการทบทวน เนื่องจากไม่มีประสิทธิผลในการรักษาท้องเสีย, ลดกรดตามสรรพคุณที่ขึ้นทะเบียน มีผลข้างเคียงค่อนข้างมากและรุนแรง
11	A	Antidiarrheals	ยาสูตรผสม Idochlorhydroxyquin (diiodohydroxyquinoline) และ Phthalylsulfathiazole	Tablet, Capsule	ref2: 1. ตัวยาในยาผสม 2 ตัวยา มีรายงานการเสียชีวิตจากผลข้างเคียง Idochlorhydroxyquin (ซึ่งผสมกับ Phthalylsulfathiazole) 2. ตัวยา Idochlorhydroxyquin ถูกกระبحการจำหน่ายในบางประเทศ
12	A	Antiulcerants	Cimetidine	tablet	ref3: มีพิษต่อตับ ยามีหลักฐานความปลอดภัย

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก

รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
13	A	Digestive enzymes	ยาสูตรผสม Pancreatin และ Proctase	Tablet, Capsule	ref2: 1. ยาผสม 2 ตัวยา ที่มีข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์เพียง 1 ตัวยา Pancreatin (มีข้อมูล), Proctase (ไม่มีข้อมูล) 2. เสนอให้มีการทบทวนสรรพคุณของยา เนื่องจากตัวยา Pancreatin ไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่รายงานว่าสามารถบรรเทาอาการปวด บวม อักเสบ สำหรับ Proctase ไม่มีข้อมูลเพียงพอในการประเมิน
14	A	Drugs for functional gastrointestinal disorders	ยาสูตรผสม Fenpiverinium bromide และ Pitofenone hydrochloride	Tablet, Capsule	ref2: 1.ยาผสม 2 ตัว ไม่มีข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ 2 ไม่มีข้อมูลสนับสนุนประสิทธิผลของยาทั้งสองตัว เสนอให้มีการทบทวน
15	A	Laxatives	Acetphenolisatin (oxyphenisatine)	tablet	ref2:1. ไม่พบข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ 2. ตัวยาที่ถูกระงับการจำหน่ายในต่างประเทศ Acetphenolisatin (มีพิษต่อดับมาก) 3. ตัวยาที่อาจจะจะมีประสิทธิผลตามสรรพคุณที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้
16	A	Laxatives	Sodium phosphate	oral soln	ref3:Overdose associated with fatal cases
17	A	Laxatives	ยาสูตรผสม Bile salt หรือ Ox bile และ Phenolphthalein	Tablet	ref2: 1. ยาผสม 2 ตัวยา ที่มีข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์เพียง 1 ตัวยา Phenolphthalein (มีข้อมูล), Bile salt หรือ Ox bile(ไม่มีข้อมูล) 2. ไม่มีข้อมูลของแต่ละตัวยาในยาสูตรผสม จึงไม่สามารถประเมินด้านปฏิกิริยาระหว่างตัวยาได้ 3. ยาสูตรผสม Phenolphthalein พบรายงานการติดยาหรือใช้ยาในทางที่ผิด 4. เสนอให้มีการทบทวน
18	A	Laxatives	ยาสูตรผสม Gentian , Phenolphthalein และ Rhubarb	Tablet	ref2: 1. มีรายงานการเสียชีวิตจากผลข้างเคียงของยา 2. ไม่สามารถประเมินด้านปฏิกิริยาระหว่างตัวยา เนื่องจากไม่มีข้อมูลปรากฏของบางตัวยา หรือทั้ง 3 ตัวยา 3. ไม่สามารถประเมินขอบเขตความปลอดภัยได้ เนื่องจากมีข้อมูลไม่เพียงพอ Rhubarb (ผสมกับ Gentian ขนาดต่ำมาก และ Phenolphthalein) 4. ยาสูตรผสมที่มียาที่ไม่มีประสิทธิผลรวมอยู่ Gentian ไม่มีคุณสมบัติใช้เป็นยาระบาย (ใช้ร่วมกับ Phenolphthalein และ Rhubarb)
19	A	Liver therapy	Essentiale	capsule	ref3:บำรุงตับ ยาที่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก

รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
20	A	Liver therapy	Hepacap	capsule	ref3: บำรุงตับ ยาที่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล
21	A	Minerals	Calcium levulinate 500 mg./10 ml.	Sterile solution	ref2: ไม่พบข้อมูลตามข้อบ่งใช้เรื่องช่วยเพิ่มธาตุแคลเซียมให้ร่างกาย
22	A	Minerals	ตำรับที่มีการผสมเกลือแร่หลายชนิด เช่น ผสม iron, zinc, copper, magnesium ในรูปแบบยา รับประทานในตำรับเดียวกัน	Oral preps	ref3: ยายังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล ตำรับยาสูตรผสมที่มีเหตุผลในการผสมยาที่ไม่เหมาะสม
23	A	Multivitamin and Minerals	สูตรวิตามินและเกลือแร่หลายชนิดโดยเฉพาะที่มี ferrous, calcium เป็นส่วนประกอบเช่น FBC	tablet	ref3: ไม่มีหลักฐานว่าเกลือแร่ที่ใส่พร้อมกันหลายตัวจะสามารถดูดซึมได้ดีหรือไม่ เพราะ ทางทฤษฎีเกลือแร่ หลายชนิดให้กินพร้อมกันไม่ได้ เพราะทำให้เกิดปัญหาการดูดซึม ยามีสูตรตำรับไม่เหมาะสมในการออกฤทธิ์ของยาหรืออาจทำให้ไม่ปลอดภัย ตำรับยาสูตร ผสมที่มีเหตุผลในการผสมยาที่ไม่เหมาะสม
24	A	Other drugs for peptic ulcer and GORD	Proglumide	Injection	ref2: 1. ด้วยยาที่ไม่มีสรรพคุณตามที่ขึ้นทะเบียน ด้วยยา Proglumide ไม่ได้มีการรับรอง จาก FDA ประเทศสหรัฐอเมริกา และไม่มีประสิทธิผลในการลดการหลั่งกรดในกระเพาะ อาหารรวมทั้งไม่มีประสิทธิผลในการรักษาแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ 2. ด้วยยาที่ไม่สามารถประเมินขนาดได้ เนื่องจากไม่มีข้อมูลเพียงพอ 3. ด้วยยาที่ควรมีการพิจารณาทบทวน Proglumide ด้วยยาไม่มีประสิทธิผลในการบรรเทาแผลในกระเพาะอาหารและ ลำไส้เล็กอีกเสบ ตามฉลากสรรพคุณ
25	A	Other stomach disorder preps	Phenyl salicylate	Susp, Emul	ref2: 1. ด้วยยาที่มีผลทาร์กิริยาในสัตว์ทดลอง 2. ด้วยยาที่อาจจะมีประสิทธิผลตามสรรพคุณที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้ 3. ด้วยยาจัดอยู่ในกลุ่มยาที่ไม่ปลอดภัย เนื่องจากมีรายงานการเสียชีวิตจาก dysarrhythmia และสมองบวม 4. ด้วยยาที่ควรมีการพิจารณาทบทวน Phenyl salicylate ขนาดของยาที่นำมาใช้ด้านเชื้อของลำไส้ มักมีขนาดสูง ทำให้เกิด ความเสี่ยงต่อผลข้างเคียง นอกจากนี้ด้วยยาไม่มีสรรพคุณในการบรรเทาอาการท้องอืด เพื่อ จุกเสียด แน่นท้อง ตามฉลากสรรพคุณแต่อย่างไร

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก

รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
26	A	Other stomach disorder preps	ยาสูตรผสม Camphor water solution , Sodium bicarbonate และ Tr.Rhei.Compound	Aqueous solution	ref2: 1. มีรายงานการเสียชีวิตจากผลข้างเคียงของยา 2. ไม่สามารถประเมินด้านปฏิกิริยาระหว่างตัวยา เนื่องจากไม่มีข้อมูลปรากฏของบางตัวยา หรือทั้ง 3 ตัวยา 3. ไม่สามารถประเมินขอบเขตความปลอดภัยได้ เนื่องจากมีข้อมูลไม่เพียงพอ Rhei (ผสม กับ Camphor และ Sodium bicarbonate) 4. ยาสูตรผสมที่ขาดข้อมูลในการประเมินประสิทธิผล Camphor และ Rhei ไม่มีข้อมูลใน การใช้แก้ท้องขึ้น ท้องเฟ้อ เรอเปรี้ยว (ใช้ร่วมกับ Sodium bicarbonate)
27	A	Vitamins	vitamin B complex	injection	The use of vitamin B complex injection (i.m or slow i.v) has been banned because it is not effective in either therapeutic or preventive use. (Iraq September 2008)
28	B	Antianemic preparations	Iron (Ferric Hydroxide Polymaltose complex)	aqueous solution	ref2: 1.จากการศึกษาว่าไม่มีประสิทธิผลเพียงพอ โดยผู้ป่วยเกือบไม่มีการเพิ่มขึ้นของ Hemoglobin 2.ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย 3.เสนอให้ ควรพิจารณายกเลิกทะเบียน
29	B	Antianemic preparations	Oral drugs contained Cascara sagrada	tablet	ref3:Carcinogenicity of Cascara extract
30	B	Blood coagulations	Factor IX		A manufacturer of Factor IX concentrate has withdrawn the product from the market following reports of infections with HIV (the AIDS virus) in three patients known to have been treated with the product (SWE)
31	B	Hemostatics (Vitamin K)	Menaphtone sodium bisulfite (Menadione sodium bisulfite)	tablet	ref2: 1.ไม่มีประสิทธิผลในการช่วยให้เลือดแข็งตัว เนื่องจากไม่พบหลักฐานทางวิชาการ เกี่ยวกับการใช้ในข้อบ่งใช้ดังกล่าว 2.ไม่พบข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ 3.เสนอให้ ควรพิจารณายกเลิกทะเบียน
32	B	Other hemostatics	Alumimim Chloride hexahydrate	Sterile solution	ref2: 1.ไม่พบการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ที่ขอขึ้นทะเบียนได้ 2.จากหนังสืออ้างอิง ไม่พบว่ามีข้อบ่งใช้ตามที่ได้อัปโหลดขึ้นทะเบียนไว้ 3.เสนอให้ ควรพิจารณายกเลิกทะเบียน

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
33	C	Anti-Hemorrhoids	Benzocaine + Hydrocortisone acetate + Zinc oxide	Rectal suppo	ref2: 1. ขอบ่งใช้ US FDA N/A 2. ขอบ่งใช้ ใช้ในริดสีดวงทวารทั้งภายในและภายนอก อาการคันของทวารหนัก ลดอาการระคายเคืองเนื่องจากริดสีดวงทวาร • Ineffective ไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือได้สนับสนุนว่ายามีประสิทธิผลในการรักษา • Safety - Inadequate data
34	C	Anti-Hemorrhoids	Bismuth oxide + Bismuth subgallate + Zinc oxide	Ointment	ref2: 1. ขอบ่งใช้ US FDA N/A 2. ขอบ่งใช้ ช่วยบรรเทาอาการอักเสบสำหรับริดสีดวงทวาร • Ineffective ไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือได้สนับสนุนว่ายามีประสิทธิผลในการรักษา • Safety - Inadequate data
35	C	Anti-Hemorrhoids	Bismuth subgallate + Bufexamac + Lidocaine	Ointment, Rectal suppo	ref2: 1. ขอบ่งใช้ US FDA N/A 2. ขอบ่งใช้ บรรเทาโรคริดสีดวงทั้งภายในและภายนอก รอยแยกของผิวหนังบริเวณทวารหนัก บรรเทาอาการคันและลดการอักเสบบริเวณทวารหนัก • Ineffective ไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือได้สนับสนุนว่ายามีประสิทธิผลในการรักษา • Unacceptable safety
36	C	Anti-Hemorrhoids	keratin+potassium bitartrate+senna+sulfur	tablet	ref2: 1. ขอบ่งใช้ US FDA N/A 2. ขอบ่งใช้ บรรเทาอาการของโรคริดสีดวงทวาร • Ineffective ไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือได้สนับสนุนว่ายามีประสิทธิผลในการรักษา • Safety - Inadequate data
37	C	Antihypertensives and diuretics	Clopamide, reserpine and dihydroergocristine mesilate		The State Medicines Control Agency has not renewed marketing authorization for combination products containing clopamide, reserpine and dihydroergocristine mesilate on the grounds that safer and more effective medicinal products are available. (Lithuania May 2000)
38	C	ANTIVARICOSE THERAPY	Heparin	cream	ref2: 1. ไม่มีข้อมูลที่จะประเมินเกี่ยวกับประสิทธิผล เนื่องจากไม่สามารถติดตามข้อมูลการวิจัยที่เคยทำเกี่ยวกับ heparin cream ได้ 2. เสนอให้ ควรพิจารณายกเลิกทะเบียน

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
39	C	CARDIAC THERAPY	Isosorbide dinitrate (ISDN)	Sterile solution	ref2:1. ขออนุมัติ US FDA : US FDA not approved for Myocardial infarction and Left ventricular failure 2. ขออนุมัติ Left ventricular failure • Effective in combination therapy with hydralazine or beta-blockers • Safety – Inadequate data on safety
40	C	Lipid modifying agents	Bezafibrate	Tablet	ref2: 1.ไม่พบข้อมูลทั้งในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย 2.เสนอให้ ควรพิจารณายกเลิกทะเบียน
41	C	Other cardiac preps	Camphor	sterile solution	ref1:The South African Medicines Control Council has removed camphor from all medicines unless efficacy data is submitted. (South Africa 1999) ref2:1. ขออนุมัติ US FDA ไม่มี 2. ขออนุมัติ Respiratory stimulant • Ineffective ไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือได้สนับสนุนว่ายามีประสิทธิผลในการ รักษา 3. ขออนุมัติ CNS stimulant in cerebral infarct • Possibly effective อาจจะมีประสิทธิผล
42	C	Other diuretics	Ext. Buchu+Gent sicc+magnesium oxide+Oil Junip+Potassium nitrate+Uvae Ursi	tablet	ref2: 1. ขออนุมัติ US FDA - 2. ขออนุมัติ Diuretics, relief of urinary tract infection • Ineffective ไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือได้สนับสนุนว่ายามีประสิทธิผลในการ รักษา • Safety - Inadequate data
43	C	Other diuretics	sodium chloride+fructose+glycerin	large volume parenteral	ref2:1. ขออนุมัติ US FDA N/A 2. ขออนุมัติ รักษาความดันโลหิตสูงภายในสมองและอาการ cerebral edema • Ineffective ไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือได้สนับสนุนว่ายามีประสิทธิผลในการ รักษา • Safety - Inadequate data
44	C	Peripheral vasodilators	ethamivan+etofylline+hexobendine	tablet	ref2: 1. ขออนุมัติ US FDA N/A 2. ขออนุมัติ ใช้รักษาอาการไหลเวียนของโลหิตในหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงสมองไม่พอ • Ineffective ไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือได้สนับสนุนว่ายามีประสิทธิผลในการ รักษา • Safety - Inadequate data

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
45	C	Peripheral vasodilators	protein hydrolysates (CEREBROLYSIN)	sterile solution	ref2: 1. ข้อบ่งใช้ US FDA : no data available 2. ข้อบ่งใช้ Vascular disease • Ineffective ไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือได้สนับสนุนว่ายามีประสิทธิผลในการ รักษา • Safety - Inadequate data
46	D	Antibiotics for topical use	Aminoacetic acid Bacitracin Clioquinol Gentamicin sulfate L-cystine L-threonine	powder	ref2: ไม่พบหลักฐานยืนยันประสิทธิภาพของยา combine Clioquinol มีผลข้างเคียงทำให้เกิด severe irritation,hypersensitivity ไม่แนะนำให้ใช้ในเด็ก ต่ำกว่า 2 ปี
47	D	Antibiotics for topical use	Bacitacin Clioquinol Neomycin sulfate	powder	ref2: ไม่พบหลักฐานยืนยันประสิทธิภาพของยา combine Clioquinol มีผลข้างเคียงทำให้เกิด severe irritation,hypersensitivity ไม่แนะนำให้ใช้ในเด็ก ต่ำกว่า 2 ปี
48	D	Antibiotics for topical use	Chloramphenicol Chlorotetracycline hydrochloride, Neomycin sulfate	ointment	ref2: ไม่พบหลักฐานยืนยันประสิทธิภาพของยา combine
49	D	Antibiotics for topical use	Neomycin sulfate Zinc oxide	cream	ref2: ไม่พบหลักฐานยืนยันประสิทธิภาพของยา combine
50	D	Antiseptics	Hexachlorophene		use on grounds of teratogenicity, embryotoxicity, neurotoxicity, photosensitizing and allergic potential (SUN 25 Aug 1988)
51	D	Antiseptics	Methylrosanilinium chloride (Gentian violet)		following reports of adverse reactions and toxicity such as buccal ulceration, stomatitis, kerato-conjunctivitis, irritation and sensitivity reactions encountered with the use of products containing this dye. Studies have shown methylrosanilinium chloride to be a carcinogen in mice and it has been labelled as a mutagen, a mitotic poison and a clastogen (Malaysia Apr 1998)
52	D	Antiseptics	Phenol		Domestic manufacturers and importers have been requested to eliminate this ingredient from their marketed products since studies worldwide have shown that its antiseptic benefits do not outweigh the risks associated with use (DOM 1983)

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
53	D	Antiseptics	Thiomersal		Products containing thiomersal are prohibited except those intended for vaccine conservation (Brazil June 2001)
54	D	Antiseptics and disinfectants	Merbromin Thimerosal	tincture	ref2: เนื่องจากไม่พบหลักฐานของยา combine และพบข้อมูลประสิทธิภาพการต้านเชื้อทั้งใน merbromin และ thimerosal ดังนั้น จึงควรเลือกใช้เพียงตัวใดตัวหนึ่ง
55	D	Other dermatologicals	Podophyllum resin combination		Withdrawn from the market owing to the risk of teratogenicity (ITA 1970)
56	D	Other dermatologicals	Pyrrithione zinc		This follows concern raised by the FDA and Canada after closer analysis of the product revealed that it contained an (unlabelled) prescription strength corticosteroid (clobetasol) (United Arab Emirates 1997)
57	D	Sulfonamides for topical use	Copper sulfate Sulfanilamide Sulphur Precipitate Zinc sulfate	powder	ref2: ไม่พบหลักฐานยืนยันประสิทธิภาพของยา combine
58	D	Sulfonamides for topical use	Precipitated sulfur Sufanilamide Zine Oxide	powder	ref2: ไม่พบหลักฐานยืนยันประสิทธิภาพของยา combine
59	D	Sulfonamides for topical use	Sulfadiazine Zinc oxide	powder	ref2: ไม่พบหลักฐานยืนยันประสิทธิภาพของยา combine
60	D	Sulfonamides for topical use	Sulfadimidine Tannic acid	powder	ref2: ไม่พบหลักฐานยืนยันประสิทธิภาพของยา combine
61	D	Sulfonamides for topical use	Sulfanilamide	Topical form	ref2: 1.ไม่มีข้อมูลยืนยันถึงผลการรักษาของ Sulfanilamide ก่อนแผลติดเชื้อ หรือ ลิวตามทีกส์ล่าง 2.ข้อบ่งชี้สำหรับยาทาที่ต่อโรคผิวหนังยังไม่ชัดเจน 3.จากฐานข้อมูลต่างๆ ไม่พบหลักฐานการศึกษาที่สนับสนุนประสิทธิผลของยา sulfanilamide ชนิด topical
62	D	Sulfonamides for topical use	sulfanilamide+tannin	powder	ref2: ไม่พบหลักฐานยืนยันประสิทธิภาพของยา combine

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
63	D	Topical antihistamines	Antihistamines -Diphenhydramine + Calamide	topical preps	ref1:It considers that antihistamine cream is of no value in hypersensitive skin rashes and that the preparations can themselves induce such rashes (LKA 1 Jan 1992) ref3:ยามีหลักฐานความไม่ปลอดภัย ทำให้เกิด Skin sensitization
64	D	Topical anti- infectives	Gentamicin	topical preps	The Drug and Medical Technology Agency withdrew registration of gentamicin ointment for 'in situ' treatment of minor infections because antibiotics that are also available for systemic use are not considered acceptable for topical use because of resistance development. (Armenia July 2000)
65	D	Topical corticosteroids combination	Betamethasone valerate Clioquinol Gentamicin sulfate Tolnaftate	cream	ref2: ไม่พบหลักฐานยืนยันประสิทธิภาพของยา combine
66	D	Topical corticosteroids combination	Hydrocortisone acetate Mepyramine maleate	cream	ref2: ไม่พบหลักฐานยืนยันประสิทธิภาพของยา combine ขาดข้อมูลที่ชัดเจนในประสิทธิภาพของการรักษาภาวะการติดเชื้อร่วมกับการอักเสบของ ผิวหนัง
67	D	Topical corticosteroids combination	Neomycin sulfate Fluocinolone acetonide	cream	ref2: ไม่พบหลักฐานยืนยันประสิทธิภาพของยา combine
68	G	Androgens	hypophyseos pars ant sicc, powder+lecithin+methyl testosterone+semen colae+testis sicc. Powder+yohimbine	Sugar coated tablet	ref2: - ยาผสม 6 ตัวยา ไม่มีข้อมูลประสิทธิผลของยาเดี่ยว - ไม่พบข้อมูลของยาทั้งหมดในรูปแบบ Combination ตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน - methyl testosterone : มีรายงานการนำมาใช้ในทางที่ผิด
69	G	Androgens and female sex hormones	Androstenediol +androstenedione+estrone+pregnenninolone+ testosterone+ thyroid	Sugar coated tablet	ref2: 1. ยาผสม 6 ตัวยา ไม่มีข้อมูลประสิทธิผลของยาเดี่ยว 2. ไม่พบข้อมูลของยาทั้งหมดในรูปแบบ Combination ตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน 3. androsterediol เป็นสารตั้งต้นของ testosterone จึงมีข้อห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์การใช้ thyroid hormone ระหว่างตั้งครรภ์ อาจทำให้ทารกเกิดคอกพอก asphyxiation และ เสียชีวิตได้ 4. มีโอกาสที่จะมีผู้นำไปใช้ในทางที่ผิด ในการทำแท้งได้

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก

รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
70	G	Androgens and female sex hormones	androstenedione+estrone+pregnenolone+testosterone + thyroid	Sugar coated tablet	ref2: - ยาผสม 5 ตัวยา ไม่มีข้อมูลประสิทธิผลของยาเดี่ยว - ไม่พบข้อมูลของยาทั้งหมดในรูปแบบ Combination ตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน - androsterediol เป็นสารตั้งต้นของ testosterone จึงมีข้อห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์ การใช้ thyroid hormone ระหว่างตั้งครรภ์ อาจทำให้ทารกเกิดคอกพอก asphyxiation และเสียชีวิตได้ - มีโอกาสที่จะมีผู้นำไปใช้ในทางที่ผิด ในการทำแท้งได้
71	G	Androgens and female sex hormones	estradiol valerate+testosterone enanthate	depot	ref2: - ยาผสม 2 ตัวยา ไม่มีข้อมูลประสิทธิผลของยาเดี่ยว - ไม่พบหลักฐานของการใช้ร่วมกันของยาทั้งสองใน Combination นี้
72	G	Drugs used in erectile dysfunction	Yohimbine hydrochloride 5.0 mg./tablet	Compress tablet	ref2: ข้อมูลจากแพทย์ : ไม่มี indication ในการใช้ในจักษุ (ทำให้รูม่านตาขยาย) ข้อแนะนำ : ควรเปลี่ยนข้อบ่งใช้ของยา ไม่พบข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษาจากฐานข้อมูลและตำรายา หนังสืออ้างอิงบังคับทั้งหมด
73	G	Ergot alkaloids	Ergometrine		Tablets to be removed from the market because tablets are unstable in tropical countries under high temperature and humidity. Only the injection will be available. (Democratic Republic of Timor-Leste 2005)
74	G	GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES	สูตรยาเหน็บช่องคลอดที่ส่วนผสมของ antibiotic & antifungal เช่น Nystatin+ Diodohydroxyquinolin+ chloramphenical	suppo	ref3: ตัวยาเป็น carcinogen ยามีหลักฐานความไม่ปลอดภัย ตำรับยาสูตรผสมที่มีเหตุผลในการผสมยาที่ไม่เหมาะสม
75	G	Gynecological anti-infectives	diiiodohydroxyquin+ nystatin	Vaginal tablet	ref2: - ยาผสม 2 ตัวยา มีข้อมูลประสิทธิผลของยาเดี่ยว - ไม่พบข้อมูลของยาทั้งหมดในรูปแบบ Combination ตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน - diiodohydroxyquin : ในประเทศญี่ปุ่นมีรายงานการเกิด subacute myelo-optic neuropathy (SMON) ที่พบว่าสัมพันธ์กับ hydroxyquinoline ในกรณี prolonged use และถูกถอนทะเบียน

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก

รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
76	G	Gynecological anti-infectives	Diiodohydroxyquinoline	Vaginal tablet	ref2: 1. Possibly effective: สำหรับการรักษา trichomonas vaginitis เมื่อใช้ร่วมกับ sulfadiazine และ diethylstilbestrol ใน product ที่เป็น vaginal table 2. ในประเทศญี่ปุ่นมีรายงานการเกิด subacute myelo-optic neuropathy (SMON) ที่พบว่าสัมพันธ์กับ hydroxyquinoline ในกรณี prolonged use 3. ถูกถอนทะเบียนในประเทศญี่ปุ่น
77	G	Gynecological anti-infectives	nystatin+chloramphenicol+diiodohydroxyquinoline	Vaginal tablet	ref2: - ยาผสม 3 ตัวยา มีข้อมูลประสิทธิผล 2 ตัวยา คือ nystatin และ diiodohydroxyquin - ไม่พบข้อมูลของยาทั้งหมดในรูปแบบ Combination ตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน - diiodohydroxyquin เป็น halogenated hydroxyquinoline ในประเทศญี่ปุ่นมีรายงานการเกิด subacute myelo-optic neuropathy (SMON) ที่พบว่าสัมพันธ์กับ hydroxyquinoline ในกรณี prolonged use และถูกถอนทะเบียนในประเทศญี่ปุ่น
78	G	Gynecological anti-infectives	nystatin+diiodohydroxyquin และ benzalkonium chloride	Vaginal tablet	ref2: - ยาผสม 3 ตัวยา มีข้อมูลประสิทธิผล 2 ตัวยา คือ nystatin และ diiodohydroxyquin - ไม่พบข้อมูลของยาทั้งหมดในรูปแบบ Combination ตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน - diiodohydroxyquin เป็น halogenated hydroxyquinoline ในประเทศญี่ปุ่นมีรายงานการเกิด subacute myelo-optic neuropathy (SMON) ที่พบว่าสัมพันธ์กับ hydroxyquinoline ในกรณี prolonged use และถูกถอนทะเบียนในประเทศญี่ปุ่น
79	G	Hormones	Estradiol-testosterone	injection	Discontinued as a hormone replacement therapy due to potential adverse effects such as endometrial hyperplasia or carcinoma, hirsutism, aggression and virilisation in women. (Canada 2005)
80	G	Hormones	ethinyl estradiol and methyltestosterone		Under the provisions of the Drugs (Control) Ordinance, combinations of ethinyl estradiol and methyltestosterone have been banned. It has been found to be a highly misused preparation with carcinogenic properties and side effects include menstrual irregularities, increased blood pressure, uterine bleeding and others (BGD 1982)
81	G	Other urologicals	buchu aqueous extract+aloin+aqueous extract of gentian+aqueous extract of urva ursi + potassium nitrate	Sugar coated tablet	ref2: - ยาผสม 5 ตัวยา ไม่มีข้อมูลประสิทธิผลของยาเดี่ยว - ไม่พบข้อมูลของยาทั้งหมดในรูปแบบ Combination ตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก

รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
82	G	Other urologicals	buchu aqueous extract+aqueous extract of uvaursi+capsicum+gentian+liquorice+methylene blue+oil of juniper+potassium nitrate + squill	Sugar coated tablet	ref2: - ยาผสม 9 ตัวยา มีข้อมูลประสิทธิผล 1 ตัวยา คือ methylene blue - ปัจจุบันมียาอื่นที่ได้ผลดีกว่า - ไม่พบข้อมูลของยาทั้งหมดในรูปแบบ Combination ตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน - methylene blue : มีข้อห้ามใช้กับผู้ป่วย severe renal insufficiency รวมทั้งห้ามใช้ในการรักษา methemoglobin ที่เกิดจาก cyanid poisoning นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิด hemolytic anemia ในผู้ที่ เป็น G6PD deficiency
83	G	Other urologicals	buchu fluidextract + cascara sagrada extract + methylene blue+ potassium nitrate + uva ursi fluidextract	Sugar coated tablet	ref2: - ยาผสม 5 ตัวยา มีข้อมูลประสิทธิผลเพียง 1ตัวยา methylene blue - ปัจจุบันมียาอื่นที่ได้ผลดีกว่า - ไม่พบข้อมูลของยาทั้งหมดในรูปแบบ Combination ตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน
84	G	Other urologicals	buchu fluidextract +capsicum+ colophony+ juniper oil+ linseed oil+ methylene blue+ podophyllum resin, potassium nitrate+ squill liquid extract+ turpentine oil+uva ursi fluidextractum	Sugar coated tablet	ref2: - ยาผสม 11 ตัวยา มีข้อมูลประสิทธิผลเพียง 1ตัวยา methylene blue - ปัจจุบันมียาอื่นที่ได้ผลดีกว่า - ไม่พบข้อมูลตามที่ระบุใน Indication ในฐานข้อมูลใดๆ
85	G	Other urologicals	buchu fluidextract+ capsicum powder+ colophony+ ext.scillae+ juniper oil+ methylene blue+ podophyllum resin, potassium nitrate+ turpentine oil + uva ursi fluidextractum	Sugar coated tablet	ref2: - ยาผสม 11 ตัวยา มีข้อมูลประสิทธิผลเพียง 1ตัวยา methylene blue - ปัจจุบันมียาอื่นที่ได้ผลดีกว่า - ไม่พบข้อมูลตามที่ระบุใน Indication ในฐานข้อมูลใดๆ
86	G	Other urologicals	buchu fluidextract+capsicum powder+juniper oil+linseed oil+methylene blue+potassium nitrate+squill liquid extract+turpentine oil + uva ursi fluidextractum	Sugar coated tablet	ref2: - ยาผสม 9 ตัวยา มีข้อมูลประสิทธิผลเพียง 1ตัวยา คือ methylene blue - ปัจจุบันมียาอื่นที่ได้ผลดีกว่า - ไม่พบข้อมูลของยาทั้งหมดในรูปแบบ Combination ตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน - methylene blue : มีข้อห้ามใช้กับผู้ป่วย severe renal insufficiency รวมทั้งห้ามใช้ในการรักษา methemoglobin ที่เกิดจาก cyanid poisoning นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิด hemolytic anemia ในผู้ที่ เป็น G6PD deficiency

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก

รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
87	G	Other urologicals	buchu fluidextract+capsicum+methylene blue+potassium nitrate+squill และ uva ursi fluidextractum	Sugar coated tablet	ref2: - ยาผสม 6 ตัวยา มีข้อมูลประสิทธิผลเพียง 1 ตัวยา คือ methylene blue - ปัจจุบันมียาอื่นที่ได้ผลดีกว่า - ไม่พบข้อมูลของยาทั้งหมดในรูปแบบ Combination ตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน - methylene blue : มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วย severe renal insufficiency รวมทั้งห้ามใช้ในการรักษา methemoglobin ที่เกิดจาก cyanidr poisoning นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิด hemolytic anemia ในผู้ที่ เป็น G6PD deficiency
88	G	Other urologicals	buchu fluidextract+cascara sagrada extract+extract of gentian+extract of uva ursi+methylene blue+oil junip+ potassium nitrate	Sugar coated tablet	ref2: - ยาผสม 7 ตัวยา มีข้อมูลประสิทธิผลเพียง 1 ตัวยา คือ methylene blue - ปัจจุบันมียาอื่นที่ได้ผลดีกว่า - ไม่พบข้อมูลของยาทั้งหมดในรูปแบบ Combination ตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน - methylene blue : มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วย severe renal insufficiency รวมทั้งห้ามใช้ในการรักษา methemoglobin ที่เกิดจาก cyanidr poisoning นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิด hemolytic anemia ในผู้ที่ เป็น G6PD deficiency
89	G	Other urologicals	buchu+uva ursi+methylene blue+potassium nitrate+capsicum+juniper+squill	Sugar coated tablet	ref2: - ยาผสม 7 ตัวยา มีข้อมูลประสิทธิผล 1 ตัวยา คือ methylene blue - ปัจจุบันมียาอื่นที่ได้ผลดีกว่า - ไม่พบข้อมูลของยาทั้งหมดในรูปแบบ Combination ตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน - methylene blue : มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วย severe renal insufficiency รวมทั้งห้ามใช้ในการรักษา methemoglobin ที่เกิดจาก cyanidr poisoning นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิด hemolytic anemia ในผู้ที่ เป็น G6PD deficiency
90	G	Other urologicals	buchu+uva ursi+methylene blue+potassium nitrate+cascara sagrada	Compressed tablet	ref2: - ยาผสม 5 ตัวยา มีข้อมูลประสิทธิผล 1 ตัวยา คือ methylene blue - ปัจจุบันมียาอื่นที่ได้ผลดีกว่า - ไม่พบข้อมูลของยาทั้งหมดในรูปแบบ Combination ตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน - methylene blue : มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วย severe renal insufficiency รวมทั้งห้ามใช้ในการรักษา methemoglobin ที่เกิดจาก cyanidr poisoning นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิด hemolytic anemia ในผู้ที่ เป็น G6PD deficiency

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
91	G	Other urologicals	buchu+uva ursi+methylene blue+potassium nitrate+hexamine	Sugar coated tablet	ref2: - ยาผสม 5 ตัวยา มีข้อมูลประสิทธิผล 1 ตัวยา คือ methylene blue - ปัจจุบันมียาอื่นที่ได้ผลดีกว่า - ไม่พบข้อมูลของยาทั้งหมดในรูปแบบ Combination ตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน - methylene blue : มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วย severe renal insufficiency รวมทั้งห้ามใช้ในการรักษา methemoglobin ที่เกิดจาก cyanid poisoning นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิด hemolytic anemia ในผู้ที่ เป็น G6PD deficiency
92	G	Other urologicals	ext. buchu sicc.+ext. casc. sag. sicc.+ext. uva urst sicc+methylene blue+oil of juniper+potassium nitrate	Sugar coated tablet	ref2: - ยาผสม 6 ตัวยา มีข้อมูลประสิทธิผล 1 ตัวยา คือ methylene blue - ปัจจุบันมียาอื่นที่ได้ผลดีกว่า - ไม่พบข้อมูลของยาทั้งหมดในรูปแบบ Combination ตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน - methylene blue : มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วย severe renal insufficiency รวมทั้งห้ามใช้ในการรักษา methemoglobin ที่เกิดจาก cyanid poisoning นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิด hemolytic anemia ในผู้ที่ เป็น G6PD deficiency
93	G	Other urologicals	Oral drugs contained Cascara sagrada	tablet	ref3:Carcinogenicity of Cascara extract
94	G	Other urologicals	ยาแก้ทางเดินปัสสาวะ ที่มี methylene blue เป็นส่วนประกอบ เช่น CYSTOSIN tab,ยาสูตรผสม KND3 methylene blue tab สูตรตำรับที่ทำให้เกิดสีในปัสสาวะมีข้อบ่งชี้ในการใช้เพื่อล้างไต เช่น Cystocin,Zoro Kidney,Marvirtt	tablet	ref3:ยามีหลักฐานความไม่ปลอดภัย ยามีหลักฐานว่าไม่มีประสิทธิผล ยามีการแสดงข้อบ่งใช้ไม่ชัดเจน ตามคุณสมบัติของข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนที่กำหนด ref3:เนื่องจาก ประสิทธิภาพไม่ชัดเจน ทั้งส่วนประกอบและสูตรตำรับ และประชาชนมีการนำไปใช้ในทางที่ผิด ref3:มีการใช้ยาในทางที่ผิดเป็นส่วนใหญ่ ยามีการแสดงข้อบ่งใช้ไม่ชัดเจน ตามคุณสมบัติของข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนที่กำหนด ตำรับยาสูตรผสมที่มีเหตุผลในการผสมยาที่ไม่เหมาะสม ref3:ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา UTI และอาจเสี่ยงต่อภาวะเป็นพิษจากยาได้ ยาที่มีหลักฐานว่าไม่มีประสิทธิผล,ยาที่มีปัญหาด้านคุณภาพมาตรฐาน,ยาที่มีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา ref3:คุณสมบัติของตัวยาและข้อบ่งชี้ สรรพคุณยา ทำให้เกิดความเข้าใจผิดแก่ประชาชน ทั่วไปยามีหลักฐานว่าไม่มีประสิทธิผล ยายังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล ยามีการแสดงข้อบ่งใช้ไม่ชัดเจนตามคุณสมบัติของข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนที่กำหนด
95	G	Progestogens and estrogens	norethisterone+estradiol	Tablet	ref2: - ยาผสม 2 ตัวยา ไม่มีข้อมูลประสิทธิผลของยาเดี่ยว - ไม่พบข้อมูลของยาทั้งหมดในรูปแบบ Combination ตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
96	G	Prostaglandin E2	Dinoprostone	vaginal tab	a controlled-release pessary containing dinoprostone has been withdrawn by the manufacturer, having regard to reports of an unacceptable incidence of uterine hypertonia and foetal distress (GBR 19 Jul 1990)
97	G	Urinary antiseptics	Phenazopyridine		Withdrawn from the market having regard to its unacceptable benefit to risk ratio (carcinogenic potential) (GRC 1984)
98	G	Urinary antiseptics	Potassium nitrate combination		Having regard to their obsolescence in clinical medicine and the potential carcinogenic risk attached to excessive use of nitrates, medicinal preparations of potassium nitrate were withdrawn from the market (FRA Jan 1981)
99	H	Corticosteroids	Triamcinolone	Tablet	ref2: 1.ไม่พบรายงานการวิจัยในรูปแบบยาเกิน tablet 2.อาจเกิดผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับ corticosteroid activity ได้แก่ adrenal suppression, iatrogenic Cushing's syndrome, posterior subcapsular cataracts และ glaucoma โดยเฉพาะในขนาดสูงหรือติดต่อกันเป็นเวลานาน การใช้ยาในรูปแบบรับประทานจึงควรใช้ตามความจำเป็นและอยู่ในความดูแลของแพทย์ อย่างใกล้ชิด 3.โอกาสนำไปใช้ในทางที่ผิด พบว่ามีการนำยาไปใช้ในโรคอื่นๆ ที่ไม่ใช่ข้อบ่งใช้ของยา
100	H	Growth hormones	Somatropin (pituitary-derived)		following reports of death associated with their use (USA Aug 1985),following reports of Creutzfeldt-Jakob disease associated with their use (NLD May 1985)
101	J	Anti-Infective (Aminoglycosides)	kanamycin	เม็ด แคปซูล	ref3:ยายังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล ยามีสูตรตำรับไม่เหมาะสมในการออกฤทธิ์ของยาหรืออาจทำให้ไม่ปลอดภัย
102	J	Anti-Infective (Aminoglycosides)	Neomycin sulfate		All anti-diarrhoeal preparations for oral administration containing this product have been banned. Most cases of diarrhoea have been found to be resistant to the drug and its constant use promotes pseudomembranous colitis in infants and children. Neomycin can cause other serious adverse effects including renal damage, neuro-muscular blockage and ototoxicity, possibly leading to deafness in some patients (PHL Jul 1982)

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก

รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
103	J	Anti-Infective (Aminoglycosides)	Streptomycin		Antidiarrhoeal products containing streptomycin were not accepted for registration (KOR May 1991)
104	J	Anti-Infective (Chloramphenicol)	Chloramphenicol in combination		Registration of combination products containing chloramphenicol was disallowed because of the propensity of this drug to cause aplastic anaemia (ESP Mar 1985)
105	J	Anti-Infective (Macrolides)	Erythromycin estolate		due to cases of severe cholestatic hepatitis and jaundice (SWE)
106	J	Anti-Infective (Nitrofurans)	Nitrofurantoin (NITROFURAZONE)		A nitrofurantoin compound withdrawn from all marketed preparations in Japan on the grounds that it had been superseded by safer and more effective preparations (JPN Jul 1977)
107	J	Anti-Infective (Penicillins)	Penicillin 500000	tablet	ref3:กระตุ้นให้เกิดการแพ้ยา ยายังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล
108	J	Anti-Infective (Penicillins)	Procain Penicillin G suspension	ยาฉีด แขวนตะกอน	รูปแบบยาฉีดแขวนตะกอนบรรจุใน Vial คนไข้นำไปรับประทาน ซึ่ง Pen G จะไม่ทนกรดในกระเพาะอาหาร แต่การนำไปใช้ในทางที่ผิดเป็นความผิดที่เกิดจากผู้ใช้เอง ไม่เกี่ยวกับตำรับหรือบริษัทผู้ผลิต เสนอว่า ควรสำรวจว่ายาตำรับดังกล่าวยังมีการใช้ในรูปแบบยาฉีด ในโรงพยาบาล คลินิก หรือไม่ ถ้าไม่มีการใช้ฉีดแล้ว หรือมีน้อย เพราะปัจจุบันมียาทางเลือกอื่น คิดว่าน่าจะถอนออก เพราะ คนไข้จะได้ไม่นำไปใช้ผิดวิธีอีก
109	J	Anti-Infective (Quinolone)	Gatifloxacin		Products containing gatifloxacin will not be registered since they are contraindicated in diabetic patients and due to cases of serious hypo- and hyperglycaemia that have been reported worldwide in patients receiving gatifloxacin. (Malaysia May 2006)
110	J	Anti-Infective (Tetracycline)	Doxycycline gel		The gel form of doxycycline preparations remain suspended in France due to frequent associations of adverse effects on the oesophagus (France February 2001)

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
111	J	Anti-Infective (Tetracycline)	Doxycycline hydrochloride	capsules	The National Advisory Commission for Pharmacovigilance has suspended marketing authorization for all pharmaceutical products containing doxycycline in capsule form. There is evidence of a high risk of oesophageal damage with the administration of capsules of doxycycline. (Morocco May 2000)
112	J	Anti-Infective (Tetracycline)	Minocycline		Products containing minocycline have been refused for registration, on the grounds that the associated adverse reactions tend to be more severe than those resulting from other tetracycline antibiotics (NOR 1989)
113	J	Anti-Infective (Tetracycline)	Tetracycline in combination		This combination, for oral and parenteral use, was withdrawn from the market (SWE 1971)
114	J	Sulfonamides	Sulfadimidine		This decision is based on a review carried out by the Advisory Panel for the Evaluation of Medicines which concluded that the benefit/risk ratio for these products is negative (DEU 1992)
115	J	Sulfonamides	Sulfadimidine	Tablet	ref2: 1. sulfadimidine สามารถนำมาใช้ในการรักษา urinary tract infection ได้เหมือนยาในกลุ่ม sulfa ตัวอื่น ๆ แต่ผลการรักษาดีกว่า nitrofurantoin 2. ไม่พบข้อมูลจาก Textbook หรือจากฐานข้อมูล MEDLINE/PUBMED ที่ระบุถึงประสิทธิผลในการรักษาโรคติดเชื้อต่าง ๆ ของยา sulfadimidine
116	J	Sulfonamides	Sulfaguanidine		because of increasing resistance to sulfonamides and also because nonabsorbable sulfonamides containing antidiarrhoeal products are not recommended in the treatment of diarrhoea (ARM Jul 2000)
117	J	Sulfonamides	Sulfamerazine sodium combination		This decision is based on a review carried out by the Advisory Panel for the Evaluation of Medicines which concluded that the benefit/risk ratio for these products is negative (DEU 1992)
118	J	Sulfonamides	Sulfanilamide		The Scientific Centre of Drug and Medical Technology Expertise, Ministry of Health (SCDMTE MoH) has decided not to approve the marketing of sulfanilamide because of increasing bacterial resistance and due to the availability of other antibiotics.(Armenia 2006)

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
119	J	Sulfonamides	Sulfathiazole		Sulfathiazole has been withdrawn as an ingredient in products for systemic use due to the known serious hazards associated with this compound (USA Sep 1970)
120	K	amino acid	L-Tryptophan combination		following their association with cases of eosinophilia-myalgia syndrome (ESP 1990)
121	L	Antineoplastics	Arsenic		carcinogenic potential of arsenic-containing compounds.(AUT)
122	L	Hormone antagonists	Bicalutamide		Withdrawn due to clinical trial data showing an increased number of deaths in patients with localized prostate cancer.(UK 28 October 2003)
123	M	Antigout prep	Allopurinol and Benzbromarone		This anti-gout preparation has been withdrawn in France due to associations of adverse hepatic effects with benzbromarone and toxic skin and hypersensitivity reactions with allopurinol (France February 2001)
124	M	Antigout prep	Benzbromarone		The hyperuricaemic product benzbromarone (Desuric) has been withdrawn in France following reports of serious liver damage associated with its use.(France April 2003)
125	M	Anti-inflammatory enzymes	Serratiopeptidase	tablet	ref3:Well conducted RCTs indicate the lack of efficacy ยานี้ไม่ได้รับการพิสูจน์จากงานวิจัยชนิด Randomized controlled trial (RCT), meta-analysis หรือ systematic review ที่มีคุณภาพและมีจำนวนผู้ป่วยมากพอ, มีหลักฐานไม่เพียงพอที่สนับสนุนข้อบ่งใช้จำนวนมากที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา จากการประเมินคุณภาพเอกสารและผลของงานวิจัย พบว่าไม่มีการทดลองยานี้ทางคลินิก นอกจากนี้การทดลองยังมีน้อยและมีระเบียบวิธีการวิจัยในระดับที่ไม่ดีพอ ส่วนหลักฐานจากแหล่งข้อมูลประเภทตำรา, drug database และ drug monograph หลายแหล่ง เช่น Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.10th ed., Basic and Clinical Pharmacology. 8th ed., Rang & Dale Pharmacology. 5th ed., Laurence & Brown Clinical Pharmacology. 9th ed. ไม่พบว่ามีข้อมูลของยานี้

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
126	M	Coxibs	Celecoxib		The Market Authorization Holder for celecoxib (Celebrex) in the Republic of Turkey has voluntarily withdrawn celebrex from the Turkish market.(The Republic of Turkey November 2004)
127	M	Muscle relaxants	Eperisone HCl	Oral	ref2: 1.ไม่มีประสิทธิผลในทุกข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้
128	M	NSAIDS	Bromfenac		Wyeth Ayerst Laboratories have voluntarily withdrawn from the market capsules of bromfenac sodium. This action was taken on the basis of reports of severe hepatic failure resulting in four deaths and 8 liver transplants.(USA June 1998)
129	M	NSAIDS	Bufexamac		The EMA's CHMP has recommended that marketing authorizations for bufexamac-containing medicines be revoked throughout the European Union (EU). The risk of developing a contact allergic reaction to bufexamac is high, and the risk is even higher in patients with pre-disposing conditions, such as certain forms of eczema, for which bufexamac is frequently prescribed.(European Union 22 April 2010)
130	M	NSAIDS	Glucosamine sulphate	Powder, capsule, tablet	ref3:- Well conducted RCTs indicate the lack of benefit in knee osteoarthritis - Lack of supportive information indicated for other osteoarthritis ref3: ยาที่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล ยาที่มีการแสดงข้อบ่งใช้ไม่ชัดเจนตามคุณสมบัติของข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนที่กำหนด
131	M	NSAIDS	Ketoprofen		AFSSAPS is suspending the market authorization for specialties containing ketoprofen gel for which the benefit/risk is now seen as negative because of the risk of adverse skin reactions in rare but serious photoallergy.(France 12 January 2010)
132	M	NSAIDS	Loxoprofen sodium		The National Pharmaceutical Administration in the Ministry of Health has not approved loxoprofen sodium because of reports of colonic ulceration and death associated with its use (SGP)

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
133	M	NSAIDS	Meloxicam		Use of meloxicam is contraindicated in patients with gastrointestinal bleeding, recent cerebrovascular bleeding or other bleeding disorders, and in patients with severe uncontrolled heart failure. Warning has been issued regarding risk of masking symptoms of infectious disease by use of meloxicam, as well as interaction with angiotensin II receptor antagonists and Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitors leading to acute renal failure.(Serbia February 2006)
134	M	NSAIDS	NSAIDs combination		concurrent administration of such drugs potentiates adverse effects without increasing benefit.(DEU 1 Jan 1986)
135	N	Antidepressants	Fluvoxamine		The Committee on Pharmaceuticals has refused to approve fluvoxamine for registration because animal experiments have shown teratogenicity and a potential to cause renal damage (ISL)
136	N	Antidepressants	Mianserin		Having regard to reported adverse effects, the Central Drug Committee has prohibited import and marketing of pharmaceutical products containing mianserin (OMN 27 Nov 1986)
137	N	Antidepressants	Trazodone		Not approved for registration because the results of a two-year study in rats gave rise to suspicion of a carcinogenic effect, and carcinogenic studies in another animal species were not submitted (NOR 1985)
138	N	Antidepressants with psycholeptics	Fluphenazine and Nortriptyline		This combination was suspended due to unfavourable risk / benefit ratio; the combination of the neuroleptic agent and the antidepressant (France 2000)
139	N	Antiepileptic	Vigabatrin		has refused an application of registration of the anticonvulsant, vigabatrin, on grounds that the product is not medically justified (NOR 1991)
140	N	Antiparkinson drugs (Dopamine agonists)	piribedil	sterile solution	ref2: 1. ข้อบ่งใช้ Vascular disease • Ineffective ไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือได้สนับสนุนว่ายามีประสิทธิผลในการรักษา

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
141	N	Antipsychotics	Thioridazine		As of 30 September 2005, the sales of all thioridazine products have been discontinued in Canada, due to the lack of convincing benefit/harm information that support the continued safe use of the drug as an antipsychotic. Thioridazine will be available through the Special Access Programme in Canada for patients who cannot be adequately managed on alternative therapies. (Canada 30 September 2005)
142	N	Antivertigo preparations	Flunarizine	capsule	มี 5 ประเทศที่ถอนทะเบียนยานี้ออกแล้ว ยามีหลักฐานความไม่ปลอดภัย
143	N	Nootropics	Pyritinol		Under the provisions of the Drugs (Control) Ordinance, this product has been banned due to evidence of insufficient therapeutic value and risk of misuse (BGD 1982)
144	P	Anthelmintics	Piperazine		The Drug and Medical Technology Agency withdrew registration of the anthelmintic product, piperazine because of reports of questionable safety with detection of neurotoxicity, hypersensitivity and nitrosamine-generating ability. (Armenia July 2000)
145	P	Anthelmintics	Santonin combination		Its use was associated with a range of adverse effects, mainly involving the sense organs and the central nervous system, some of which were fatal (SGP Oct 1978)
146	P	Antimalarials	Chloroquine		Chloroquine was voluntarily withdrawn from production and sale by the manufacturer due to the risk of retinopathy associated with its use at high doses in the treatment of rheumatoid arthritis and related diseases (JPN 1975)
147	P	Scabicides	Lindane(Gamma benzene hexachloride)		The marketing authorization for products containing lindane was withdrawn because of unacceptable potential to cause toxic effects (Brazil February 2001)
148	R	Anti-asthma	Aminophylline		Absorption rate from these formulations is slow and unpredictable (NLD May 1992)

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
149	R	Anti-asthma	Tiotropium		Tiotropium solution for inhalation has been banned due to the lack of safety information.(Iraq March 2009)
150	R	Antihistamine	Carbinoxamine		Carbinoxamine has been banned because of high incidence of adverse drug reactions (ADRs) at therapeutic levels.(Iraq April 2008)
151	R	Antihistamine	chlorphenamine+calcium levulinate	injection	ref2: ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสูตรผสมนี้ เนื่องจากไม่มีการศึกษาของยานี้ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับยานี้
152	R	Antihistamine	Cyproheptadine		cyproheptadine was banned following unacceptable promotion encouraging its use as an appetite stimulant (BGD 1982)
153	R	Antihistamine	Promethazine (Pediatric)	syrup	promethazine will now state: "Not for use in children under two years of age because safety of such use has not been established (GBR Oct 1994)
154	R	Antihistamine + Expectorant	chlorpheniramine+terpin hydrate	Tablet	ref2: ควรทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อให้ได้มาซึ่งข้อมูลด้านประสิทธิผลในการใช้ยาตำรับนี้ (ไม่พบข้อมูลที่ทำการศึกษาทางคลินิกถึงประสิทธิผลของยาผสม)
155	R	Antitussives	Dextromethorphan 5 mg	ยาอมแก้ไอ	ref3:รูปแบบยาอม มีโอกาสที่ คนไข้จะได้รับยาเกินขนาด ยามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดของการได้รับยา
156	R	Bronchodilators	Isoprenaline (ISOPROTERENOL)		The Ministry of Health withdrew from sale inhalers containing the beta-adrenoreceptor agonist, isoprenaline, because of its potential to induce serious cardiovascular adverse effects (LKA 1 Jan 1992)
157	R	Cough and cold medicines	Loratadine and pseudoephedrine		The Department of Health Bureau of Food and Drugs has banned and withdrawn the fixed-dose combination, loratadine+pseudoephedrine. (Philippines 2000)
158	R	Decongestant + Expectorant	pseudoephedrine+guaifenesin	capsule, syrup, elixir	ref2: ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ โอกาสใช้ทางที่ผิด และความเข้ากันของยาสูตรผสม Glyceryl guaiacolate and sulbutamol sulfate ในการใช้เพื่อขับเสมหะและบรรเทาอาการหอบหืดได้ จึงควรมี การทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในด้านต่างๆ ข้างต้น

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
159	R	Decongestants	Pseudoephedrine		Pseudoephedrine hydrochloride has been banned because of an increased risk of adverse reactions.(Iraq May 2008)
160	R	Decongestants+ Antihistamine	pseudoephedrine+carbinoxamine	Tablet	ref2: ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผล เนื่องจากไม่มีหลักฐานมาสนับสนุน
161	R	Mucolytic	Bromhexine	tablet	ref3:มีการสั่งจ่ายบ่อยๆ โดยแพทย์ แต่ประสิทธิภาพยังไม่ชัดเจน ยายังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่ามีประสิทธิผล
162	R	Sympatho mimetics	Epinephrine		The National Drugs Advisory Board has withdrawn from the market all local anesthetic preparations intended for infiltration anesthesia containing epinephrine 1:50,000 and norepinephrine 1:50,000 alone or in combination. This decision, reached in agreement with the Irish Dental Association, followed reports of serious cardiovascular and cerebrovascular reactions (IRL 1973)
163	R	Sympatho mimetics	Phenylephrine		The Department of Health and Social Security has refused to extend the product licence for eyedrops containing phenylephrine having regard to the possibility that use in the eye may result in delayed healing, reactive hyperaemia and the precipitation of closed angle glaucoma (GBR Jun 1987)
164	R	Throat preparations	Dequalinium chloride		Withdrawn from the market due to an unacceptable benefit to risk ratio (low efficacy/skin reactions) (GRC 1984)

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก

รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
165	R	Throat preparations	Nasal/oropharyngeal antibiotics -ยาที่ tyrothricin เป็นส่วนประกอบ		ref1:The French medicines regulatory agency (AFSSAPS), has ordered that preparations of the antibiotics bacitracin, fusafungine, gramicidin or tyrothricin, which are locally administered (nasally or by oropharynx route) should be withdrawn from the market due to a lack of therapeutic efficacy. The Agency is of the opinion that such a move would also prevent the emergence of strains of antibiotic-resistant bacteria. These measures are consistent with AFSSAPS' recently completed review of locally administered antibiotics as part of a national and European action programme to promote the proper use of antibiotics. ref3:ในปัจจุบันมีหลักฐานชัดเจนที่ชี้ว่า ยา tyrothricin อาจไม่ปลอดภัย เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับและไต และการเกิด Stevens-Johnson syndrome ไม่พบข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ และประสิทธิภาพของยา tyrothricin อีกทั้งยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ทำให้เชื่อได้ว่า antiseptic รูปแบบ lozenges (เช่น สูตรตำรับยาที่มี tyrothricin เป็นส่วนประกอบ) มีประโยชน์ในการรักษาตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนไว้ นอกจากนี้ในบางกรณียังทำให้เกิดการระคายเคืองและทำให้เจ็บลิ้นและริมฝีปาก ทั้งนี้บางสูตรตำรับมักมีส่วนผสมของยาชาเฉพาะที่ (local anaesthetics เช่น benzocain) ซึ่งมีฤทธิ์บรรเทาอาการปวดแต่อาจก่อให้เกิดการทำให้แพ้ (sensitisation) ได้เช่นกัน และส่วนประกอบอื่นในสูตร
166	R	Throat preparations (Antiseptics)	Dichlorobenzyl alcohol + amylmetacresol+ascorbic acid (vit C)	lozenge	ref2: จากฐานข้อมูลที่มีไม่มีข้อมูลของยา dichlorobenzyl alcohol และ amylmetacresol ทั้งในรูปยาเดี่ยว และยาผสม พบแต่ vitamin C ในรูปยาเดี่ยว จึงควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในด้านต่าง ๆ ข้างต้น
167	R	Throat preparations (Antiseptics)	dichlorobenzyl alcohol+amylmetacresol	lozenge	ref2: จากฐานข้อมูลที่มีไม่มีข้อมูลของยาทั้งสองชนิดทั้งในรูปยาเดี่ยวและยาผสม ควรทำการศึกษาทางด้าน คลินิกเพื่อให้ได้มาซึ่งข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ยาตำรับนี้โดยเฉพาะการศึกษาในเด็ก เนื่องจากยาตำรับนี้มีข้อบ่งใช้ในเด็กด้วย
168	R	Throat preparations (Antiseptics)	iodine+potassium iodide	paint	ref2: ไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับ efficacy ของยาสูตรผสมดังกล่าวได้ เนื่องจากไม่มีข้อมูล (ไม่พบข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาสูตรผสม) ยานี้มีความปลอดภัยในการใช้
169	S	Otological Anti- infectives	ยาสูตรผสม Chloramphenicol + Lidocaine HCl monohydrate	Liquid Otic	ref2: - ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก

รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
170	S	Otological Anti-infectives and Steroids	ยาสูตรผสม Dexamethasone sodium phosphate + Neomycin sulfate	Liquid Otic	ref2: - ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
171	S	Otological Anti-infectives and Steroids	ยาสูตรผสม Fludrocortisone acetate + Furaltadone HCl + Lidocaine HCl + Neomycin sulfate + Polymixin B sulfate	Liquid Otic	ref2: - ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
172	S	Antiglaucoma preparations and miotics	Metipranolol	Liquid Ophthalmic	ref2: ตัวยาที่อาจไม่มีความปลอดภัย เนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง case report มีข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในต่างประเทศยาถูกถอนจาก UK เนื่องจากพบ granulomatous anterior uveitis ,blepharoconjunctivitis , เพิ่ม IOP ในความเข้มข้น 0.1%,0.3%และ0.6% ข้อเสนอแนะ : ควรใช้ยาตัวนี้ภายใต้การดูแลของแพทย์เท่านั้น
173	S	artificial tears	Methylhydroxypropylcellulose(Hpmc 2906) 3.2mg./ml.	Liquid Ophthalmic	ref2:ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษาจากฐานข้อมูล และตำรายาหนังสืออ้างอิงบังคับทั้งหมด สำหรับประสิทธิผลในการรักษาตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน แต่พบ RCT 1ฉบับศึกษาในแง่การเป็น viscoelastic หลังผ่าตัดcataract ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัย
174	S	artificial tears	Polyvidone(polyvidoneK-25)	Liquid Ophthalmic	ref2: ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา หรือการนำมาใช้เกี่ยวกับด้าน Ophthalmicในฐานข้อมูลและตำรายาหนังสืออ้างอิงบังคับทั้งหมด ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัย
175	S	balanced salt solution (BSS)	ยาสูตรผสม Calcium chloride (dihydrate) + Dextrose (anhydrous) + Dibasic sodium phosphate anhydrous + Glutathione dialdehyde + Magnesium chloride (hexahydrate) + Potassium chloride + Sodium bicarbonate + Sodium chloride	Liquid Ophthalmic	ref2: - ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
176	S	cataract preparations	Catalin sodium salt (pirenoxine) 0.85 mg./tablet	Sterile tablet for Ophthalmic	ref2: ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในสัตว์ทดลอง ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัย

(ร่าง) รายการยาที่ควรพบทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก

รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
177	S	cataract preparations	Sodium dihydroazapentacene polysulfonate 0.15 mg.ml.	Sterile solution	ref2: ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัย
178	S	cataract preparations	ยาสูตรผสม Boric acid + Catalin sodium salt + Potassium chloride	ยาอื่นๆ (tablet and solvent)	ref2: - ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
179	S	contact lenses preparations	Polyhexanide/0.001 mg/ml	Liquid Ophthalmic	Possibly effective (หลักฐานระดับ 3) ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัย
180	S	contact lenses preparations	ยาสูตรผสม Hydroxyalkyl phosphate + Poloxamine 1107 (Phenothiazinefree) + Polyaminopropyl biguanide hydrochloride 20% solution	Sterile solution	ref2: - ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
181	S	contact lenses preparations	ยาสูตรผสม N-13-demethyl-amino-propyl-3-propionyl pheno thiazine phosphate	Sterile solution	ref2: - ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
182	S	Eye prep	Boric acid and borate (eye solution)		because of the toxicity of boric acid (JPN Jul 1985)
183	S	Ophthalmological Anti-infectives	Chlortetracycline HCl	Ointment ophthalmic	ref2: ยังไม่สามารถสรุปได้ว่า 1 % Chlortetracycline มีประสิทธิภาพต่อเชื้ออื่นๆ ยกเว้น Chlamydia ที่ตา ไม่พบข้อมูล effectiveness สำหรับยาตา ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัย
184	S	Ophthalmological Anti-infectives and Steroids	ยาสูตรผสม Chloramphenicol +Naphazoline hydrochloride + Prednisolone sodium phosphate	Liquid ophthalmic	ref2: - ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
185	S	Ophthalmological Anti-infectives and Steroids	ยาสูตรผสม Deaxmethasone + Framycetin sulphate + Gramicidin	Liquid ophthalmic and Otic	ref2: - ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก

รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
186	S	Ophthalmological Anti-infectives and Steroids	ยาสูตรผสม Dexamethasone sod. Phosphate + Neomycin sulfate + Polymixin B sulfate	Liquid ophthalmic	ref2: 1. ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย 2. ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา 3. ในการใช้ระยะยาว มีโอกาสทำให้เกิด Ototoxicity ดังนั้น หากจำเป็นต้องใช้ยานี้ ควรใช้ ระยะสั้น 7-10 วัน และควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น
187	S	Ophthalmological Anti-infectives and Steroids	ยาสูตรผสม Gentamicin sulfate + Prednisolone phosphate sodium	Liquid ophthalmic and Otic	ref2: - ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
188	S	Ophthalmological Anti-infectives and Steroids	ยาสูตรผสม Hydrocortisone acetate + Neomycin sulfate	Ointment ophthalmic	ref2: - ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
189	S	Ophthalmological Anti-infectives and Steroids	ยาสูตรผสม Neomycin sulfate + Prednisolone sodium phosphate	Liquid ophthalmic	ref2: - ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
190	S	Other Ophthalmological Anti-infectives	ยาสูตรผสม Acrifavine + Boric acid +Zinc sulfate	Liquid ophthalmic	ref2: - ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
191	S	Other Ophthalmological Anti-infectives	ยาสูตรผสม Boric acid + Chlorbutanol + Sodium borate	Liquid Ophthalmic	ref2: - ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
192	S	Other Ophthalmological Anti-infectives	ยาสูตรผสม Boric acid + Chlorbutanol + Salicylic acid + Sodium borate	Liquid ophthalmic	ref2: - ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
193	S	Other Ophthalmological Anti-infectives	ยาสูตรผสม Boric acid + Phenazopyridine hydrochloride	Liquid ophthalmic	ref2: - ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา
194	S	Other Ophthalmological Anti-infectives	ยาสูตรผสม Boric acid + Sodium borate + Phenylephrine hydrochloride	Liquid ophthalmic	ref2: - ไม่พบข้อมูลความปลอดภัย - ไม่พบว่ามีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษา

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
195	S	Other Otologicals	Docusate sodium 0.5 gm./100 ml.	Aqueous solution	ref2: ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัย
196	V	Allergen extracts	Beef 0.1 gm/ml	Sterile solution	ref2: ไม่พบข้อมูลตามข้อบ่งใช้ด้าน diagnostic allergenic extracts
197	V	Allergen extracts	Chicken 0.1gm/ml	Sterile solution	ref2: ไม่พบข้อมูลตามข้อบ่งใช้ด้าน diagnostic allergenic extracts
198	V	Allergen extracts	Corn Smut (Usilago Maydis) 0.1g/ml	Sterile solution	ref2: ไม่พบข้อมูลตามข้อบ่งใช้ด้านรักษาภูมิแพ้
199	V	Allergen extracts	Cow milk 0.1gm/ml	Sterile solution	ref2: ไม่พบข้อมูลตามข้อบ่งใช้ด้าน diagnostic allergenic extracts
200	V	Allergen extracts	Drechslera sorokiniana 0.1 gm./1 ml	Sterile solution	ref2: ไม่พบข้อมูลตามข้อบ่งใช้ด้านรักษาภูมิแพ้
201	V	Allergen extracts	Egg white 0.01g/ml	Sterile solution	ref2: ไม่พบข้อมูลตามข้อบ่งใช้ด้าน diagnostic allergenic extracts
202	V	Allergen extracts	Kapok 0.05gm/ml	Sterile solution	ref2: ไม่พบข้อมูลตามข้อบ่งใช้ด้าน diagnostic allergenic extracts
203	V	Allergen extracts	Kochia (Kochia scoparia) 0.05 gm./1 ml. , 0.1 gm./1 ml.	Sterile solution	ref2: ไม่พบข้อมูลตามข้อบ่งใช้ด้านรักษาภูมิแพ้
204	V	Allergen extracts	Mixed Aspergillus 0.1 g./1 ml	Sterile solution	ref2: ไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพ ประสิทธิผล ความปลอดภัย และอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ของตำรับสูตรผสม
205	V	Allergen extracts	Mixed Shell fish 0.1 G./1 ml.	Sterile solution	ref2: ไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพ ประสิทธิผล ความปลอดภัย และอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ของตำรับสูตรผสม
206	V	Allergen extracts	Orange 0.1gm/ml	Sterile solution	ref2: ไม่พบข้อมูลตามข้อบ่งใช้ด้าน diagnostic allergenic extracts
207	V	Allergen extracts	Peanut oil 0.1gm/ml	Sterile solution	ref2: ไม่พบข้อมูลตามข้อบ่งใช้ด้าน diagnostic allergenic extracts

(ร่าง) รายการยาที่ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก
รวบรวมจากรายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ (ref1), รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา (ref2) และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ (ref3)

ที่	Gr ATC	Group	รายการยา (Generic name)	รูปแบบยา (Dosage form)	เหตุผลสำคัญ
208	V	Allergen extracts	Rice 0.1gm/ml	Sterile solution	ref2: ไม่พบข้อมูลตามข้อบ่งใช้ด้าน diagnostic allergenic extracts
209	V	Allergen extracts	Soybean 0.1gm/ml	Sterile solution	ref2: ไม่พบข้อมูลตามข้อบ่งใช้ด้าน diagnostic allergenic extracts
210	V	Antidotes	Mesna ชนิด Bronchial instillation		Oral liquid dosage forms of preparations containing mesna were voluntarily withdrawn by the manufacturer because their use had been associated with hypersensitivity reactions of different degrees, including slight skin eruptions up to more serious anaphylactic reactions in patients with autoimmune conditions (DEU Apr 1991)
211	V	Contrast media	Ionic contrast media		has announced its intention to revoke the marketing authorizations for ionic contrast media containing lysine amidotriazoate, iotalamic acid or ioxitalamic acid, either alone or in combination, for intravascular administration, because their use has been associated with severe adverse reactions including GROUP PRODUCTS 39 hypotension, arrhythmias, pulmonary oedema and renal disorders. (Germany July 1998)
212	V	Low-energy diets	Aspartame 19 mg. , 20 mg., 38 mg	tablet	ref2: ไม่ค่อยปลอดภัยหากใช้เป็นเวลานานๆ เนื่องจากข้อมูลยังไม่เพียงพอควรมีทางเลือกใช้สารรสหวานตัวอื่นที่มีพิษน้อยกว่า

ภาคผนวกที่ 3-6



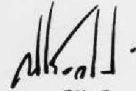
ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
เรื่อง รายการกลุ่มยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยา

ตามมติคณะกรรมการยาในการประชุม ครั้งที่ ๑/๒๕๕๓ เมื่อวันที่ ๒๙ เมษายน ๒๕๕๓ ได้แต่งตั้ง คณะอนุกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ คณะอนุกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบัน สำหรับมนุษย์ ในการประชุมครั้งที่ ๒/๒๕๕๓ เมื่อวันที่ ๒๕ พฤศจิกายน พ.ศ. ๒๕๕๓ จึงได้จัดกระบวนการจัดทำ กรอบรายการยาที่สมควรเร่งทบทวนทะเบียนตำรับยาโดยให้ภาคส่วนที่เกี่ยวข้องมีส่วนร่วมในการเสนอรายการยา ที่เห็นสมควรทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อเสนอคณะอนุกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ พิจารณา ทั้งนี้ คณะอนุกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ในการประชุมครั้งที่ ๑/๒๕๕๔ เมื่อ วันที่ ๑๕ มีนาคม พ.ศ. ๒๕๕๔ ได้พิจารณากรอบรายการยาที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งระบบตามหลักเกณฑ์ การพิจารณาคัดเลือกยาที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยากำหนดไว้ในประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่องหลักเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยา ลงวันที่ ๑๖ มีนาคม พ.ศ. ๒๕๕๔

ดังนั้นเพื่อให้เป็นไปตามแนวปฏิบัติการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ สำนักงาน คณะกรรมการอาหารและยา จึงขอประกาศรายการกลุ่มยาที่จะดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาให้แล้วเสร็จ ภายในปี พ.ศ. ๒๕๕๖ ตามบัญชีที่แนบท้าย ทั้งนี้กรณีรายการยาใดที่ถูกพิจารณาทบทวนและเสนอให้ดำเนินการ มาตรการใด ให้ดำเนินการรวมถึงทะเบียนตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้ทั้งหมดด้วย

จึงขอประกาศให้ทราบโดยทั่วกัน

ประกาศ ณ วันที่ ๒๘ เม.ย. ๒๕๕๔


นายพงศ์พันธ์ วงศ์มณี
รองเลขาธิการ ปฏิบัติราชการแทน
เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

บัญชีแนบท้ายประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เรื่อง รายการกลุ่มยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่จะพบทวนทะเบียนตำรับยา

๑. กลุ่มยาที่ใช้ในระบบทางเดินอาหารและเมตาบอลิซึม (ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM)
 - ๑.๑ ยาแก้ท้องเสียชนิดรับประทานที่มีส่วนผสมของยาด้านจุลชีพ
 - ๑.๒ ยาที่มีส่วนผสมของ anabolic steroids
 - ๑.๓ ยาฉีดที่มีส่วนผสมของ calcium levulinate
 - ๑.๔ ยาฉีดที่มีส่วนผสมของ proglumide
 - ๑.๕ ยาที่มีส่วนผสมของยา phenyl salicylate
 - ๑.๖ ยาสูตรผสมที่มี camphor water solution , sodium bicarbonate และ Tr.Rhei.Compound เป็นส่วนประกอบ
 - ๑.๗ ยาที่มีส่วนผสมของ cobalt
 - ๑.๘ ยาสูตรผสมที่มี fenpiverinium bromide และ pitofenone hydrochloride เป็นส่วนประกอบ
 - ๑.๙ ยาสูตรผสมที่มีเกลือแร่หลายชนิดเป็นส่วนประกอบ
 - ๑.๑๐ ยาระบายที่มีส่วนผสมของ acetphenolisatin (oxyphenisatine)
 - ๑.๑๑ ยาแก้ท้องเสียชนิดรับประทานที่มีส่วนผสมของ kaolin หรือ pectin หรือ Lactobacillus
 - ๑.๑๒ ยาที่ใช้บำรุงตับซึ่งมี essential phospholipids (EPL) เป็นส่วนประกอบ
๒. กลุ่มยาที่ใช้ในระบบเลือด (BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS)
 - ๒.๑ ยากลุ่ม antianemic preparations ที่มีส่วนผสมของ ferric hydroxide polymaltose complex หรือ Cascara sagrada
 - ๒.๒ ยาที่มีส่วนผสมของ L-tryptophan
๓. กลุ่มยาที่ใช้ในระบบหัวใจและหลอดเลือด (CARDIOVASCULAR SYSTEM)
 - ๓.๑ ยาฉีดที่มีส่วนผสมของ camphor
 - ๓.๒ ยาฉีดที่มีส่วนผสมของ piribedil
 - ๓.๓ ยาชนิดรับประทานที่มีส่วนผสมของ flunarizine
 - ๓.๔ ยาสำหรับริดสีดวงทวารหนัก
 - ๓.๕ ยาสำหรับรักษาเส้นเลือดอุดตัน
 - ๓.๖ ยาสูตรผสมที่มี clopamide, reserpine และ dihydroergocristine mesilate เป็นส่วนประกอบ
๔. กลุ่มยาที่ใช้ภายนอกหรือเฉพาะที่ในระบบผิวหนัง (DERMATOLOGICALS)
 - ๔.๑ ยาด้านจุลชีพที่มีส่วนผสมของ clioquinol
 - ๔.๒ ยาด้านจุลชีพที่มีส่วนผสมของ sulfonamides และ/หรือ astringents
 - ๔.๓ ยาด้านจุลชีพสูตรผสมที่มี chloramphenicol และ chlortetracycline และ neomycin เป็นส่วนประกอบ
 - ๔.๔ ยาด้านจุลชีพสูตรผสมที่มี neomycin และ zinc oxide เป็นส่วนประกอบ
 - ๔.๕ ยากลุ่ม antiseptics ที่มีส่วนผสมของ phenol หรือ hexachlorophene หรือ thiomersal
 - ๔.๖ ยาสูตรผสมของ corticosteroids ร่วมกับยา antimicrobials และ/หรือ antihistamines
 - ๔.๗ ยาใช้ภายนอกที่มีส่วนผสมของ antihistamines
๕. กลุ่มยาที่ใช้ในระบบสืบพันธุ์และระบบทางเดินปัสสาวะ และกลุ่มยาฮอร์โมนเพศ (GENITO-URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES)
 - ๕.๑ ยาชนิดรับประทานที่มีส่วนผสมของ potassium nitrate หรือ methylene blue หรือ Cascara sagrada หรือ phenazopyridine ที่ใช้ในระบบทางเดินปัสสาวะ



- ๕.๒ ยาสูตรผสมที่มีส่วนประกอบของ androgens และ/หรือ female sex hormones และ/หรือ yohimbine
๕.๓ ยาที่มีส่วนผสมของ ergometrine หรือ dinoprostone
๕.๔ ยาชนิดรับประทานที่มีส่วนผสมของ triamcinolone
๕.๕ ยาเหน็บช่องคลอดที่มีส่วนผสมของ diiodohydroxyquinoline
๖. กลุ่มยาด้านจุลชีพแบบ Systemic
- ๖.๑ ยาที่มีส่วนผสมของ kanamycin ชนิดรับประทาน
๖.๒ ยาสูตรผสมที่มี chloramphenicol เป็นส่วนประกอบ
๖.๓ ยาที่มีส่วนผสมของ erythromycin estolate ชนิดรับประทาน
๖.๔ ยาสูตรผสมที่มี penicillins และ streptomycin เป็นส่วนประกอบ
๖.๕ ยาสูตรผสมที่มี ampicillin และ cloxacillin เป็นส่วนประกอบ
๖.๖ ยาสูตรผสมที่มี tetracycline เป็นส่วนประกอบ
๖.๗ ยาที่มีส่วนผสมของ minocycline ชนิดรับประทาน
๖.๘ ยาที่มีส่วนผสมของ sulfadimidine หรือ sulfaguanidine หรือ sulfamerazine หรือ sulfathiazole ชนิดรับประทาน
๖.๙ ยาถ่ายพยาธิที่มีส่วนผสมของ piperazine หรือ santonin
๖.๑๐ ยาที่มีส่วนผสมของ procaine penicillin G ชนิดฉีด
๗. กลุ่มยาที่ใช้ในระบบกล้ามเนื้อและกระดูก (MUSCULO-SKELETAL SYSTEM)
- ๗.๑ ยากลุ่ม NSAIDS ที่มีส่วนผสมของ phenylbutazone หรือ ketoprofen
๗.๒ ยากลุ่มคลายกล้ามเนื้อ
๗.๓ ยากลุ่มเอนไซม์ที่มีส่วนผสมของ serratiopeptidase
๘. กลุ่มยาที่ใช้ในระบบประสาท (NERVOUS SYSTEM)
- ๘.๑ ยาที่มีส่วนผสมของ pyritinol หรือ strychnine
๙. กลุ่มยาที่ใช้ในระบบทางเดินหายใจ (RESPIRATORY SYSTEM)
- ๙.๑ ยาอมที่มีส่วนผสมของยาปฏิชีวนะ และ/หรือ dichlorobenzyl alcohol และ/หรือ amylmetacresol
๙.๒ ยาสูตรผสมแก้หืด ไอ สำหรับเด็ก
๙.๓ ยาที่มีส่วนผสมของ pseudoephedrine
๑๐. ยากลุ่มอื่นๆ
- ๑๐.๑ ยากลุ่ม Ionic contrast media

นค.ก.ก.



ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
เรื่อง รายการยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยา
ครั้งที่ ๑

ด้วยคณะอนุกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ ในการประชุมครั้งที่ ๒/๒๕๕๔ เมื่อวันที่ ๒๙ มิถุนายน ๒๕๕๔ ได้มีการพิจารณาแล้วเห็นควรให้กำหนดรายการยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่สมควรดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาโดยเร่งด่วน ด้วยเหตุผลความไม่ปลอดภัยต่อผู้ช้ยา

ดังนั้น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงออกประกาศให้รายการยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ตามบัญชีที่แนบท้ายนี้ เป็นรายการยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยา โดยให้ผู้รับอนุญาตจัดทำคำโต้แย้งพร้อมทั้งเอกสารวิชาการประกอบการโต้แย้ง เสนอสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อพิจารณาภายในสามสิบวัน นับแต่วันประกาศ

ทั้งนี้ กรณีรายการยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่ถูกพิจารณาทบทวนทะเบียนตำรับยา และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเสนอให้ดำเนินการมาตรการใด เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์รายการนั้น ให้ใช้บังคับกับทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่มีรายการยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์รายการนั้นเป็นส่วนประกอบอยู่ด้วยทั้งหมด

จึงขอประกาศให้ทราบโดยทั่วกัน

ประกาศ ณ วันที่ ๕ มกราคม พ.ศ. ๒๕๕๕

(นายพิพัฒน์ ยิ่งเสรี)

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา



บัญชีแนบท้ายประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยา
เรื่อง รายการยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยา ครั้งที่ 1

ลำดับ	ชื่อตัวยาสำคัญ	หน้า
1	acetphenolisatin (oxyphenisatine)	1
2	ampicillin และ cloxacillin	2
3	Bismuth subnitrate	3
4	camphor	4 - 5
5	carbinoxamine	6
6	chloramphenicol	7
7	chloramphenicol+antibiotics อื่นๆ	8
8	clioquinol	9
9	clopramide +reserpine	10
10	dequalinium chloride	11
11	erythromycin estolate	12
12	furazolidone	13
13	gentamicin	14
14	hexachlorophene	15
15	iodochlorhydroxyquin	16
16	iodoquinol (diiodohydroxyquinoline)	17
17	kaolin	18
18	ketoprofen	19
19	L-tryptophan	20
20	methylene blue	21
21	neomycin	22
22	nitrofurazone (nitrofurazone)	23
23	penicillin และ streptomycin	24
24	phenazopyridine	25
25	phenol	26
26	phenylbutazone	27
27	phthalylsulfathiazole	28
28	piperazine	29
29	potassium nitrate	30
30	streptomycin	31
31	strychnine	32
32	sulfadimidine	33
33	sulfaguanidine	34
34	sulfamerazine	35
35	sulfanilamide	36
36	sulfathiazole	37
37	tyrothricin	38


529

รายการยาที่		1
ชื่อยา		ยาระบายชนิดรับประทาน ดาร์รับยาเดี่ยวที่มีส่วนประกอบของ acetphenolisatin (oxyphenisatine)
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	acetphenolisatin (oxyphenisatine)
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	มีการเพิกถอน/ยกเลิกทะเบียนตำรับยาในประเทศอเมริกา นอร์เวย์ อิตาลี ออสเตรีย และคิวบา สำหรับตำรับยาที่ประกอบด้วย Oxyphenisatine และ อนุพันธ์ เนื่องจากพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคตับชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		2
ชื่อยา		ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน ดาร์รับยาผสมระหว่าง ampicillin และ cloxacillin
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	ampicillin + cloxacillin
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Efficacy
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	ประเทศมาเลเซียเพิกถอนทะเบียนตำรับยาผสมระหว่าง ampicillin และ cloxacillin เนื่องจากไม่เข้าหลักเกณฑ์การพิจารณาตำรับยาสูตรผสม (criteria set for combination products) นอกจากนี้ข้อมูลจาก WHO ระบุว่า ไม่มีตำรับยาสูตรผสมระหว่าง ampicillin และ cloxacillin (มีเฉพาะตำรับยาเดี่ยว) ใน the WHO Model List of Essential Drugs (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		3
ชื่อยา		ยาแก้ท้องเสียชนิดรับประทาน ดาร์รับยาผสมที่มีส่วนประกอบของ bismuth subnitrate
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	bismuth subnitrate + tincture Catechu
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	เอกสาร WHO ระบุว่า ผลิตภัณฑ์ยาที่ประกอบด้วยเกลือของ bismuth มีการเพิกถอน หรือจำกัดการใช้ในหลายประเทศ (ประเทศบังคลาเทศ ตุรกี อินเดีย เมอร์เซียมส์ กรีซ และออสเตรีย) เนื่องจากมีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่า การใช้ bismuth subgallate ในขนาดสูง และต่อเนื่องยาวนานมีผลสัมพันธ์กับการเกิด encephalopathy ในประเทศออสเตรเลีย และพบเหตุการณ์ที่คล้ายคลึงกันจาก bismuth subnitrate ในประเทศฝรั่งเศส (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		4
ชื่อยา		ยารักษาอาการปวดท้อง ท้องอืด ชนิดรับประทาน คาร์บิยาผสมที่มีส่วนประกอบของ camphor
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	camphor water solution + sodium bicarbonate + Tr.Rhei.Compound
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาทบทวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาทบทวน	1	ในประเทศฝรั่งเศส อียิปต์ และอิตาลี ระบุให้มีข้อห้ามใช้ ค่าเดือนในเด็กอายุน้อยกว่า 30 เดือนหรือ 2 ปี และควรระวังการใช้ยาในเด็กโต และเด็กที่มีประวัติเป็นโรคหลอดลมตีบ (laryngospasm) หรือชัก (convulsions) เนื่องจากมีรายงานการเกิดอาการชักที่สัมพันธ์กับการใช้ยาในรูปแบบยาใช้ภายนอก หรือยาสูดดม (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		5
ชื่อยา		ยากระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางชนิดฉีด คาร์บิยาเดี่ยวที่มีส่วนประกอบของ camphor
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	camphor
รูปแบบ		ยาฉีด
ประเด็นที่พิจารณาทบทวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาทบทวน	1	ในประเทศฝรั่งเศส อียิปต์ และอิตาลี ระบุให้มีข้อห้ามใช้ ค่าเดือนในเด็กอายุน้อยกว่า 30 เดือนหรือ 2 ปี และควรระวังการใช้ยาในเด็กโต และเด็กที่มีประวัติเป็นโรคหลอดลมตีบ (laryngospasm) หรือชัก (convulsions) เนื่องจากมีรายงานการเกิดอาการชักที่สัมพันธ์กับการใช้ยาในรูปแบบยาใช้ภายนอก หรือยาสูดดม (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		6
ชื่อยา		ยาแก้หวัดชนิดรับประทาน คาร์บิยาเดี่ยวและยาผสมที่มีส่วนประกอบของ carbinoxamine
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	carbinoxamine
	2	pseudoephedrine+carbinoxamine
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาทบทวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาทบทวน	1	มีการเพิกถอนทะเบียนตำรับยาในประเทศอิรัก เนื่องจากมีอุบัติการณ์การเกิดอาการข้างเคียงสูงจากการใช้ยาที่ระดับการรักษา (Ref. Iraq Pharmacovigilance Centre April 2008)

รายการยาที่		8
ชื่อยา		ยาแก้ท้องเสียชนิดรับประทาน ต่ำรับยาผสมที่มีส่วนประกอบของ chloramphenicol
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	chloramphenicol+streptomycin
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาทบทวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาทบทวน	1	ในประเทศอินเดียมีการกอนทะเบียนตำรับยารับประทานและยาฉีดที่มีส่วนประกอบของ chloramphenicol นอกจากนี้ในประเทศเบลเยียมและสเปนมีการห้ามใช้ และไม่อนุญาตให้มีการขึ้นทะเบียนตำรับยาดังกล่าวเนื่องจากเป็นสาเหตุทำให้เกิด aplastic anaemia และ cumulative toxicity ของยาปฏิชีวนะ 2 ตัว (ได้แก่ยาสูตรผสมของ chloramphenicol และ tetracyclin) ตามลำดับ ในหลายประเทศเช่น อียิปต์ ฟิลิปปินส์ แคนาดา เนเธอร์แลนด์ และสเปน มีการจำกัดการใช้สำหรับยาใช้ภายในเฉพาะการติดเชื้อชนิดรุนแรงที่เกิดจากเชื้อที่ไวต่อ chloramphenicol เมื่อใช้ยาอื่นที่อันตรายน้อยกว่าไม่ได้ผล หรือให้ระบุค่าเตือนว่าไม่ควรใช้ติดต่อกันเป็นเวลานานแม้ใช้เพียงปริมาณเล็กน้อย เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดพิษ เช่น bone marrow aplasia, acute leukaemia, developing agranulocytosis, aplastic anaemia เป็นต้น ข้อมูลจาก WHO ระบุว่า chloramphenicol เป็นสาเหตุให้เกิดการตาย และ blood dyscrasias ขึ้นรุนแรง แต่เนื่องจาก chloramphenicol มีประสิทธิภาพมากที่สุดตัวหนึ่งในการรักษาโรคไข้ไทฟอยด์, salmonellosis, rickettsioses บางชนิด และการติดเชื้อรุนแรงที่มีสาเหตุจาก Haemophilus influenzae หรือ anaerobic organisms ด้วยเหตุนี้ chloramphenicol จึงยังคงอยู่ใน the WHO Model List of Essential Drugs (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		9
ชื่อยา		ยาฆ่าเชื้อชนิดใช้ภายนอก ต่ำรับยาเดี่ยวและยาผสมที่มีส่วนประกอบของ clioquinol ทั้งสูตรเดี่ยวและสูตรผสม
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	clioquinol
	2	aminoacetic acid + bacitracin + clioquinol + gentamicin sulfate + L-cysteine + L-threonine
	3	bacitracin+ clioquinol + neomycin sulfate
	4	betamethasone valerate+clioquinol+gentamicin sulfate +tolnaftate
	5	betamethasone+clioquinol
	6	betamethasone+clioquinol+bismuth
	7	betamethasone+clioquinol+chlorocresol
รูปแบบ		ยาใช้ภายนอก
ประเด็นที่พิจารณาทบทวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาทบทวน	1	มีการเพิกถอน/ยกเลิกทะเบียนตำรับยาที่มีส่วนประกอบของ Clioquinol ในประเทศอาหรับเอมิเรต เนปาล บังคลาเทศ กานา ลิเบียอาหรับจามาฮิยา บาห์เรน นอร์เวย์ เดนมาร์ก อิตาลี และสเปน เนื่องจากยา Clioquinol ซึ่งเป็นยากลุ่ม halogenated hydroxyquinoline เป็นสาเหตุของการเกิด sub-acute myelo-optic neuropathy (SMON) (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		10
ชื่อยา		ยารับประทาน ดาร์บียาผสมที่มีส่วนประกอบของ clopamide, reserpine และ dihydroergocristine mesilate
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	clopamide, reserpine and dihydroergocristine mesilate
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Benefit/risk ratio for clopamide, reserpine and dihydroergocristine mesilate is negative
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	ประเทศลิทัวเนียไม่อนุญาตให้ต่อทะเบียนตำรับยาที่มีส่วนประกอบของ clopamide, reserpine และ dihydroergocristine mesilate เนื่องจากมียาที่มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพมากกว่ายาดังกล่าว (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		11
ชื่อยา		ยาอม ดาร์บียาเดี่ยวและยาผสมที่มีส่วนประกอบของ dequalinium chloride
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	dequalinium chloride
	2	dequalinium+benzocaine
	3	dequalinium+ascorbic acid (vit C)
	4	cetylpyridinium+dequalinium+ascorbic acid (vit C)
	5	tyrothricin+dequalinium
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Benefit/risk ratio for dequalinium chloride is negative
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	ในประเทศกรีซมีการยกเลิกทะเบียนตำรับยาดังกล่าวด้วยสาเหตุที่ยามีประสิทธิภาพต่ำ ในขณะที่มีอาการข้างเคียงทางผิวหนัง (skin reaction) ซึ่งรวมถึง necrotic lesions (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		12
ชื่อยา		ยาฆ่าเชื้อชนิดรับประทาน ดาร์บียาเดี่ยวที่มีส่วนประกอบของ erythromycin estolate
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	erythromycin estolate
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า erythromycin estolate มีอุบัติการณ์ทำให้เกิดพิษต่อตับได้สูงกว่าเกลือ และเอสเทอร์อื่นๆ ของ erythromycin แต่ยังมีข้อโต้แย้งว่า estolate ester แม้จะมีความเป็นพิษต่อตับสูงกว่าเกลืออื่น แต่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการรักษาโรค Legionnaire's disease ดังนั้นจึงยังคงมีการใช้กันอย่างกว้างขวาง ประเทศที่มีการเพิกถอน/ยกเลิกทะเบียนตำรับยาที่มีส่วนประกอบของ erythromycin estolate เช่น ประเทศสิงคโปร์ บังคลาเทศ สวีเดน และกรีซ แต่บางประเทศให้มีค่าเตือนในเอกสารกำกับยา เช่น ประเทศเปรู (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		13
ชื่อยา		ยาแก้ท้องเสียชนิดรับประทาน ตำรับยาเดี่ยวและยาผสมที่มีส่วนประกอบของ furazolidone
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	furazolidone
	2	furazolidone+neomycin
	3	furazolidone+neomycin+phthalylsulfathiazole+homatropine
	4	furazolidone+metronidazole+phthalylsulfathiazole
	5	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+phthalylsulfathiazole
	6	furazolidone+kaolin+pectin
	7	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+succinylsulfathiazole
	8	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+neomycin+phthalylsulfathiazole
	9	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+neomycin+phthalylsulfathiazole+kaolin
	10	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+neomycin+succinylsulfathiazole
	11	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+kaolin+pectin+atropine
	12	streptomycin+furazolidone+kaolin+pectin+belladonna+ipecacuanha
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณา		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาทบทวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า มีผลการทดลองในสัตว์พบว่า การให้ยา furazolidone เป็นระยะเวลานาน ทำให้เกิดการก่อมะเร็ง ซึ่งผลการทดลองดังกล่าวไม่สามารถใช้เป็นข้อสรุปสำหรับการใช้ยานี้ระยะสั้นในมนุษย์ได้ และการประเมิน risk-benefit ของยา furazolidone ยังมีความหลากหลาย ดังนั้น ในหลายประเทศยังคงใช้ยาดังกล่าวในการรักษาอาการท้องเสีย และลำไส้อักเสบ แต่อย่างไรก็ตามมีการเพิกถอน/ยกเลิกทะเบียนตำรับยาในประเทศเกาหลี ญี่ปุ่น อิรัก มาเลเซีย และเยเมน เนื่องจากเหตุผลดังกล่าวข้างต้น (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		14
ชื่อยา		ยาฆ่าเชื้อชนิดใช้ภายนอก ตำรับยาผสมที่มีส่วนประกอบของ gentamicin
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	betamethasone+gentamicin
	2	fluocinolone acetonide+gentamicin
รูปแบบ		ยาใช้ภายนอก
ประเด็นที่พิจารณาทบทวน		Safety (development of resistance)
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาทบทวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า หากมียาปฏิชีวนะที่อยู่ในรูปแบบยาใช้ภายนอกแล้ว ไม่จำเป็นต้องมียาใช้ภายนอก เนื่องจากทำให้เชื้อเกิดการดื้อยาได้ง่าย ซึ่ง gentamicin ในรูปแบบที่ใช้เฉพาะที่ (in situ preparation) ใช้สำหรับการรักษาการติดเชื้อที่ไม่รุนแรง และใน the WHO Model List of Essential drugs มียาในกลุ่ม aminoglycoside ในรูปแบบยาใช้ภายนอกได้แก่ neomycin ปรากฏอยู่แล้ว ดังนั้นจึงมีการยกเลิกทะเบียนตำรับยาชนิดใช้ภายนอกที่มีส่วนประกอบของ gentamicin ในบางประเทศ เช่น ออสเตรเลีย และเนเธอร์แลนด์ ส่วนประเทศมาเลเซียมีการจำกัดข้อบ่งใช้ของยานี้สำหรับการรักษาการติดเชื้อที่ผิวหนัง ได้แก่ impetigo, erythema and other localized primary bacterial skin infections with a Gram-negative component and also for secondary bacterial infections complication other pre-existing dermatoses (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		15
ชื่อยา		ยาฆ่าเชื้อชนิดใช้ภายนอก คำรับยาเดี่ยวที่มีส่วนประกอบของ hexachlorophene
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	hexachlorophene
รูปแบบ		ยาใช้ภายนอก
ประเด็นที่พิจารณาทบทวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาทบทวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า การใช้ Hexachlorophene ในเด็กทารก เป็นสาเหตุทำให้เกิด encephalopathy เนื่องจากการดูดซึมผ่านทางผิวหนัง มีข้อสังเกตว่าทำให้เกิดทารกวิรูปได้ ดังนั้นหน่วยงานของรัฐในหลายประเทศ จึงมีการจำกัดการใช้ทางยาและผลิตภัณฑ์สำหรับเด็กทารก อย่างไรก็ตามยังมีการใช้ยาดังกล่าวเป็นวัตถุกันเสียที่ความเข้มข้นต่ำๆ ในผลิตภัณฑ์ที่ใช้ทำความสะอาด ร่างกาย และปาร์กผิวที่ใช้ในห้องน้ำ (toiletries) เช่น สบู่ แชมพู เป็นต้น และเครื่องสำอาง มีการเพิกถอน/ยกเลิกผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของ Hexachlorophene เช่น แป้งสำหรับเด็กทารก และยาสีฟัน ในประเทศญี่ปุ่น ฟิลิปปินส์ และตุรกี เนื่องจากพบอุบัติการณ์การเกิดสมองบวมในสัตว์ทดลอง และเกิดผลข้างเคียงที่อันตราย (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		16
ชื่อยา		ยาแก้ท้องเสียที่มีส่วนผสมของ iodochlorhydroxyquin (clioquinol)
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	iodochlorhydroxyquin
	2	iodochlorhydroxyquin+phthalylsulfathiazole
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาทบทวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาทบทวน	1	มีการเพิกถอน/ยกเลิกทะเบียนคำรับยาในประเทศญี่ปุ่น ออสเตรเลีย แคนาดา นิวซีแลนด์ เนเธอร์แลนด์ อิตาลี สเปน บังคลาเทศ เนปาล ปากีสถาน กานา บาห์เรน และฟิลิปปินส์ เนื่องจากยา Clioquinol ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม halogenated hydroxyquinoline เป็นสาเหตุของการเกิด sub-acute myelo-optic neuropathy (SMON) อย่างไรก็ตามประเทศเซเชลลอนและกัมพูชา ยังคงมีการใช้ยาในกลุ่ม halogenated hydroxyquinoline อยู่เมื่อมีการระบาดของ amoebiasis แต่ใน the WHO Model List of Essential Drugs ระบุให้ใช้ยา amoebocides กลุ่มอื่น (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		17
ชื่อยา		ยาแก้ท้องเสียชนิดรับประทาน คำรับยาผสมที่มีส่วนประกอบของ diiodohydroxyquinoline (diiodohydroxyquinoline)
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	phthalylsulfathiazole+kaolin+dicyclomine+diiodohydroxyquin
	2	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+phthalylsulfathiazole
	3	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+neomycin+phthalylsulfathiazole
	4	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+neomycin+phthalylsulfathiazole+kaolin
	5	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+neomycin+succinylsulfathiazole
	6	diiodohydroxyquinoline+catechu+thymol
	7	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+kaolin+pectin+atropine
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาทบทวน		safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาทบทวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า โครงสร้างของ diiodohydroxyquinoline มีความคล้ายคลึงกับ clioquinol ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการเกิด sub-acute myelo-optic neuropathy (SMON) ดังนั้นจึงมีการเพิกถอน/ยกเลิกทะเบียนคำรับยาในประเทศตุรกี ออสเตรเลีย แคนาดา เนเธอร์แลนด์ กานา อิตาลี กรีซ ไชปรัส และฟิลิปปินส์ นอกจากนี้ WHO แนะนำว่ายาในกลุ่ม halogenated hydroxyquinoline ไม่ควรใช้รักษาอาการท้องเสียในเด็ก (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		18
ชื่อยา		ยาแก้ท้องเสียชนิดรับประทาน ดาร์รับยาผสมที่มีส่วนประกอบของ kaolin
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ ระหว่างปี 2526-2530	1	neomycin+kaolin+pectin
	2	phthalylsulfathiazole+kaolin+dicyclomine
	3	streptomycin+furazolidone+kaolin+pectin+belladonna+ippecacuanha
	4	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+kaolin+pectin+atropine
	5	kaolin + pectin
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาทบทวน		Efficacy
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาทบทวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า kaolin ทำให้มีการเปลี่ยนแปลง stool consistency เพียงเล็กน้อย และไม่มีหลักฐานที่แสดงว่าสามารถลดระยะเวลาหรือความรุนแรงของอาการท้องเสีย ไม่ช่วยลดการสูญเสียของเหลวและอิเล็กโทรไลต์ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ในการรักษาอาการท้องเสีย ซึ่งประเทศอินเดีย และศรีลังกา มีการการเพิกถอน หรือยกเลิกทะเบียนตำรับยาผสมที่มีส่วนประกอบของ Kaolin แล้วตามลำดับ (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		19
ชื่อยา		ยาต้านการอักเสบชนิดเจลสำหรับใช้ภายนอก ดาร์รับยาเดี่ยวที่มีส่วนประกอบของ ketoprofen
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ ระหว่างปี 2526-2530	1	ketoprofen
รูปแบบ		ยาใช้ภายนอก
ประเด็นที่พิจารณาทบทวน		Benefit/risk ratio for ketoprofen is negative
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาทบทวน	1	มีการยกเลิกทะเบียนตำรับยาในประเทศอียิปต์ และระงับการจำหน่ายในประเทศฝรั่งเศส สำหรับยาชนิดเจลสำหรับใช้ภายนอกที่มีส่วนประกอบของ Ketoprofen เนื่องจากมี benefit/risk ratio เป็นลบ เพราะทำให้เกิด serious photoallergy (Ref: WHO 2010)

รายการยาที่		20
ชื่อยา		ยาบำรุงร่างกายชนิดรับประทาน ดาร์รับยาผสมที่มีส่วนประกอบของ L-Tryptophan
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ ระหว่างปี 2526-2530	1	vitamin D2 (calciferol), calcium panthothenate, thiamine mononitrate, ascorbic acid, riboflavin, pyridoxine HCl, L-isoleucine, L-leucine, L-lysine hydrochloride, DL- methionine, L-phenylalanine, L-threonine, L-tryptophan, L-valine, vitamin A, tocopheryl acetate, folic acid, 5-hydroxyanthranilic acid hydrochloride, nicotinamide, cyanocobalamin
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาทบทวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาทบทวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า มีรายงานจากประเทศอเมริกาพบว่า การบริโภคผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของ L-Tryptophan มีความสัมพันธ์กับการเกิด eosiniphilla-myalgia syndrome (EMS) และมีบางรายงานพบการเสียชีวิต แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีความชัดเจนว่าเกิดจาก L-Tryptophan หรือสารปนเปื้อนอื่น (unidentified contaminant) แต่ L-Tryptophan ในรูปแบบ parenteral nutrition ยังคงมีการใช้ในเด็กที่มีภาวะ phenylketonuria ดังนั้นในหลายประเทศจึงมีการระงับการจำหน่าย (suspended) เพื่อทำการศึกษาเพิ่มเติม แต่สำหรับยาชนิดรับประทานมีการเพิกถอน/ยกเลิกทะเบียนตำรับยาในประเทศอังกฤษ สเปน ญี่ปุ่น มาเลเซีย อเมริกา และเบลเยียม และบางประเทศจำกัดการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของ L-Tryptophan (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		21
ชื่อยา		ยารักษาโรคทางเดินปัสสาวะชนิดรับประทาน ตำรับยาผสมที่มีส่วนผสมของ methylene blue
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	buchu fluidextract +capsicum+ colophony+ juniper oil+ linseed oil+ methylene blue+ podophyllum resin, potassium nitrate+ squill liquid extract+ turpentine oil+uva ursi fluidextractum
	2	buchu fluidextract+capsicum powder+juniper oil+linseed oil+methylene blue+potassium nitrate+squill liquid extract+turpentine oil + uva ursi fluidextractum
	3	buchu fluidextract+capsicum+methylene blue+potassium nitrate+squill และ uva ursi fluidextractum
	4	buchu+uva ursi+methylene blue+potassium nitrate+capsicum+juniper+squill
	5	buchu aqueous extract+aqueous extract of uvaursi+capsicum+gentian+liquorice+methylene blue+oil of juniper+potassium nitrate + squill
	6	buchu+uva ursi+methylene blue+potassium nitrate+hexamine
	7	buchu+uva ursi+methylene blue+gentian+juniper+cascara sagrada
	8	buchu+uva ursi+methylene blue+hexamine
	9	buchu+uva ursi+methylene blue+potassium nitrate+cascara sagrada
	10	buchu+uva ursi+methylene blue+potassium nitrate+gentian+juniper+cascara sagrada+hexamine
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	ข้อมูลจาก MHRA ระบุว่า การใช้ methylene blue ร่วมกับ serotonergic antidepressants เช่น SSRIs, clomipramine และ venlafaxin ทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดพิษในระบบประสาทส่วนกลาง (Ref: WHO 2010)
	2	คณะกรรมการพิจารณารายการยาที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยาพิจารณาแล้วว่า เนื่องจาก methylene blue ไม่มีผลต่อการรักษาอาการชักของทางเดินปัสสาวะ เป็นเพียงผลทางจิตวิทยาในการใช้ยาที่ทำให้ปัสสาวะเปลี่ยน จึงเห็นควรให้มีการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่มีส่วนผสมของ methylene blue
	3	ผู้ที่ใช้นี้อาจได้รับยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ serotonergic ที่ใช้รักษาโรคทางเดินปัสสาวะร่วมด้วยซึ่งอาจทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดพิษในระบบประสาทส่วนกลางได้

รายการยาที่		22
ชื่อยา		ยาแก้ท้องเสียชนิดรับประทาน ดาร์บียาเดี่ยวและยาผสมที่มีส่วนประกอบของ neomycin
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ ระหว่างปี 2526-2530	1	neomycin sulfate
	2	neomycin+kaolin+pectin
	3	furazolidone+neomycin+phthalylsulfathiazole+homatropine
	4	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+neomycin+phthalylsulfathiazole
	5	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+neomycin+phthalylsulfathiazole+kaolin
	6	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+neomycin+succinylsulfathiazole
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาทบทวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาทบทวน	1	เนื่องจากการใช้ neomycin เพื่อรักษาอาการท้องเสียอาจทำให้เกิดการดื้อยาและทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง เช่น ทำลายไต neuro-muscular blockage และเป็นพิษต่อหูถึงขั้นทำให้หูหนวกได้ โดยเฉพาะการเกิด psuedomembranous colitis ที่เกิดกับเด็กและทารก ส่งผลให้เกิดภาวะขาดสารอาหารในเด็กได้ ดังนั้นในประเทศบราซิลและฟิลิปปินส์ และไนจีเรียจึงเพิกถอน/ยกเลิกทะเบียนตำรับยาดังกล่าว ข้อมูลของ WHO ระบุว่า ประสิทธิภาพในการรักษาอาการท้องเสียของ neomycin ยังไม่ชัดเจน แต่ในบางประเทศมีการจำกัดการใช้ยา neomycin รูปแบบรับประทานสำหรับ bowel prior to surgery และ the management of hepatic coma (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		23
ชื่อยา		ยาฆ่าเชื้อชนิดใช้ภายนอก ดาร์บียาผสมที่มีส่วนประกอบของ nitrofurantoin(nitrofurazone)
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ ระหว่างปี 2526-2530	1	prednisolone+nitrofurantoin(nitrofurazone)
	2	sulfanilamide+nitrofurantoin
	3	prednisolone+nitrofurantoin(nitrofurazone)+lidocaine
รูปแบบ		ยาใช้ภายนอก
ประเด็นที่พิจารณาทบทวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาทบทวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า nitrofurantoin ทำให้เกิดการก่อกลายพันธุ์ในหลอดทดลอง และก่อมะเร็งในสัตว์ทดลอง ดังนั้นในประเทศเยอรมนีจึงจำกัดการใช้ยาชนิดใช้ภายนอกที่มีส่วนประกอบของ nitrofurantoin นอกจากนี้ประเทศญี่ปุ่นได้ยกเลิกทะเบียนตำรับยาที่มีส่วนประกอบดังกล่าวเพราะมียาอื่นที่มีประสิทธิภาพ และความปลอดภัยมากกว่า (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		24
ชื่อยา		ยาฆ่าเชื้อชนิดฉีด ตำรับยาผสมที่มีส่วนประกอบของ penicillin และ streptomycin
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	penicillin + streptomycin
รูปแบบ		ยาฉีด
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Efficacy
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	ประเทศไทยมีการยกเลิกทะเบียนเนื่องจาก benefit to risk ratio ไม่เป็นที่ยอมรับ สำหรับประเทศอินเดียห้ามไม่ให้มีการผลิตและจำหน่ายยาฉีดที่มีส่วนประกอบของ penicillin และ streptomycin เนื่องจากสูตรตำรับดังกล่าวไม่มีการรักษาตามที่กล่าวอ้าง นอกจากนี้ยังมียาปฏิชีวนะชนิดออกฤทธิ์กว้างอื่นๆที่ใช้รักษา enterococcal endocarditis หรือใช้สำหรับการฆ่าเชื้อก่อนการผ่าตัด ข้อมูลจาก WHO ระบุว่า ไม่มีตำรับยาสูตรผสมระหว่าง penicillin และ streptomycin (มีเฉพาะตำรับยาเดี่ยว) ใน the WHO Model List of Essential Drugs (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		25
ชื่อยา		ยารักษาโรคทางเดินปัสสาวะชนิดรับประทาน ตำรับยาเดี่ยวและยาผสมที่มีส่วนประกอบของ phenazopyridine
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	phenazopyridine
	2	phenazopyridine+sulfafurazole(sulfisoxazole)
	3	phenazopyridine+sulfamethizole+tetracycline
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า มีการยกเลิกทะเบียนตำรับยาที่มีส่วนประกอบของ phenazopyridine ในประเทศกรีซ เนื่องจากพบว่ายาดังกล่าวเป็นสาเหตุทำให้เกิดมะเร็ง แต่ในประเทศอื่นยังนิยมใช้เป็นส่วนประกอบของยาสูตรผสมอยู่ (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		26
ชื่อยา		ยาฆ่าเชื้อชนิดใช้ภายนอก ตำรับยาผสมที่มีส่วนประกอบของ phenol
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	phenol + resorcinol + salicylic acid
	2	phenol + salicylic acid
รูปแบบ		ยาใช้ภายนอก
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า phenol เป็นสารกัดกร่อน และสามารถซึมเข้าสู่ได้ผิวหนังได้ จึงทำให้เกิด serious systemic toxicity แต่ยังมีข้อจำกัดแพร่หลายสำหรับความเข้มข้น 1.4% ในการบรรเทาอาการเจ็บปากและคอ ซึ่งในประเทศสวิตเซอร์แลนด์ไม่อนุญาตให้มีการจำหน่าย Phenol aerosol เนื่องจากมียาอื่นที่มีความปลอดภัยมากกว่า (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		27
ชื่อยา		ยาต้านการอักเสบชนิดรับประทาน ดาร์บียาเดี่ยวที่มีส่วนประกอบของ phenylbutazone
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	phenylbutazone
รูปแบบ		รับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า Phenylbutazone เป็นสาเหตุของการเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง และอาจทำให้เสียชีวิต เนื่องจาก aplastic anaemia และ aganulocytosis ซึ่งหน่วยงานของรัฐในหลายประเทศแนะนำให้ใช้ยาอื่นในการรักษาการต้านการอักเสบแทนการใช้ Phenylbutazone ดังนั้นจึงมีการเพิกถอน/ยกเลิกทะเบียนตำรับยาในประเทศซิมบับเว จอร์แดน บาร์เรน ไซปรัส เนเธอร์แลนด์ ศรีลังกา อาหารับเอมิเรต บังคลาเทศ เอธิโอเปีย ตรุกี และกานา และบางประเทศมีการจำกัดการใช้สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ยาอื่น (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		28
ชื่อยา		ยาแก้ท้องเสียชนิดรับประทาน ดาร์บียาเดี่ยวและยาผสมที่มีส่วนประกอบของ phthalylsulfathiazole
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	phthalylsulfathiazole
	2	phthalylsulfathiazole+kaolin+dicyclomine+diiodohydroxyquin
	3	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+phthalylsulfathiazole
	4	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+neomycin+phthalylsulfathiazole
	5	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+phthalylsulfathiazole
	6	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+neomycin+phthalylsulfathiazole
	7	diiodohydroxyquinoline+furazolidone+neomycin+phthalylsulfathiazole+kaolin
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	มีการเพิกถอนทะเบียนตำรับยาในประเทศบังคลาเทศ เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการรักษาน้อย ผลข้างเคียงรุนแรง และพบว่ามีกรณีนำไปใช้ในทางที่ผิด (misuse) ข้อมูลของ WHO ระบุว่า Phthalylsulfathiazole เป็นยาในกลุ่ม sulfonamides ซึ่งยากลุ่มนี้ทำให้เกิดการดื้อยาของแบคทีเรียเพิ่มมากขึ้น จึงมีการใช้ยาปฏิชีวนะอื่นซึ่งมีประสิทธิภาพมากกว่า และมีพิษน้อยกว่าแทนยาในกลุ่ม sulfonamides ในบางประเทศไม่แนะนำให้ใช้ยา phthalylsulfathiazole เนื่องจากยาดังกล่าวดูดซึมในระบบทางเดินอาหารได้น้อย แต่บางประเทศยังคงมีการใช้ยาดังกล่าวในการรักษา local intestinal infections รวมถึงอาการท้องเสียเนื่องจากแบคทีเรีย และ pre-operative bowel preparation (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		29
ชื่อยา		ยาถ่ายพยาธิชนิดรับประทาน ตำรับยาเดี่ยวที่มีส่วนประกอบของ piperazine
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	piperazine
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า มีการยกเลิกทะเบียนยาถ่ายพยาธิที่มีส่วนประกอบของ piperazine เพราะมียาอื่นที่มีประสิทธิภาพ และความปลอดภัยมากกว่า แต่ในบางประเทศยังคงเป็น OTC drug ในขนาดที่ใช้ในการรักษาสามารถเหนี่ยวนำให้เกิด transient neurological signs ในบางครั้งยาอาจทำให้เกิด nitrosamine ปริมาณเล็กน้อยในกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตามขนาดยาปริมาณเล็กน้อยไม่น่าจะทำให้เกิดมะเร็งได้อย่างมีนัยสำคัญ มีการยกเลิกทะเบียนตำรับยาในประเทศอิตาลี สวีเดน เนเธอร์แลนด์ มาเลเซีย และอามีเนีย (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		30
ชื่อยา		ยารักษาโรคทางเดินปัสสาวะชนิดรับประทาน ตำรับยาผสมที่มีส่วนประกอบของ potassium nitrate
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	buchu aqueous extract+aloin+aqueous extract of gentian+aqueous extract of urva ursi + potassium nitrate
	2	buchu fluidextract+capsicum+ colophony+ juniper oil+ linseed oil+ methylene blue+ podophyllum resin, potassium nitrate+ squill liquid extract+ turpentine oil+uva ursi fluidextractum
	3	buchu fluidextract+capsicum powder+juniper oil+linseed oil+methylene blue+potassium nitrate+squill liquid extract+turpentine oil + uva ursi fluidextractum
	4	buchu fluidextract+capsicum+methylene blue+potassium nitrate+squill และ uva ursi fluidextractum
	5	buchu+uva ursi+methylene blue+potassium nitrate+capsicum+juniper+squill
	6	buchu aqueous extract+aqueous extract of uvaursi+capsicum+gentian+liquorice+methylene blue+oil of juniper+potassium nitrate + squill
	7	buchu+uva ursi+methylene blue+potassium nitrate+hexamine
	8	buchu+uva ursi+methylene blue+potassium nitrate+cascara sagrada
	9	buchu+uva ursi+methylene blue+potassium nitrate+gentian+juniper+cascara sagrada+hexamine
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า ในบางประเทศเพิกถอน/ยกเลิกทะเบียนตำรับยาที่มีส่วนประกอบของ potassium nitrate ได้แก่ ประเทศฝรั่งเศส ฮิอิปด์ และเวเนซุเอลา เพราะเป็นสาเหตุในการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งจากการได้รับ nitrates มากเกินไป และ nitrates เปลี่ยนเป็น nitrosamines (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		31
ชื่อยา		ยาแก้ท้องเสียชนิดรับประทาน คาร์บามาสีมที่มีส่วนประกอบของ streptomycin
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	streptomycin+furazolidone+kaolin+pectin+belladonna+ipecacuanha
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Efficacy
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า ไม่ควรใช้ streptomycin ในการรักษาอาการท้องเสียเนื่องจากไม่มีหลักฐานอ้างอิงถึงประสิทธิภาพในการรักษาอาการดังกล่าวและเป็นที่รู้กันว่าควรใช้ยาในกรณีที่มีการเกิดเชื้อดื้อยา มีการยกเลิกทะเบียนตำรับยารักษาอาการท้องเสีย ชนิดนี้สำหรับเด็กในประเทศเลบานอน (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		32
ชื่อยา		ยาชนิดรับประทานและชนิดฉีด คาร์บามาสีมที่มีส่วนประกอบของ strychnine
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	strychnine
	2	strychnine nitrate + mesterolone + nicotinic acid + thiamine hydrochloride+ vitamin e + yohimbine hydrochloride + sodium alpha-oxybenzyl phosphinic acid
รูปแบบ		ยารับประทาน และยาฉีด
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Safety
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า ในปัจจุบัน strychnine ยังไม่มีการประเมินคุณค่าของการรักษาในทางยา แต่ในหลายประเทศมีการใช้ strychnine เป็นยาเบื่อหนู และมีการจำกัดการใช้อย่างเข้มงวดตั้งแต่พบว่ามีการเสียชีวิตจากการรับประทานโดยไม่ตั้งใจ มีการเพิกถอน/ยกเลิกผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของ Strychnine (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		33
ชื่อยา		ยาฆ่าเชื้อชนิดรับประทาน คาร์บามาสีมที่มีส่วนประกอบของ sulfadimidine
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	sulfadimidine
	2	sulfadiazine+sulfamerazine+sulfadimidine
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Benefit/risk ratio for sulfadimidine is negative
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า ยาในกลุ่ม sulfonamide ทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง เช่น เป็นพิษต่อไตบางครั้งทำให้เสียชีวิตเนื่องจาก exfoliative dermatitis erythema multiforma agranulocytosis และ haemolytic หรือ aplastic anaemia นอกจากนี้ยังทำให้เกิดเชื้อดื้อยาเพิ่มมากขึ้นทำให้มีการใช้ยากลุ่มนี้ลดน้อยลง แต่อย่างไรก็ตามบางประเทศยังคงมีการใช้ Sulfadimidin รูปแบบยาฉีด หรือยารับประทานสำหรับด้านจุลชีพในการติดเชื้อที่ไวต่อยานี้ มีการยกเลิกทะเบียนตำรับยาในประเทศเยอรมันนี เนื่องจาก benefit/risk ratio เป็นลบ (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		34
ชื่อยา		ยาแก้ท้องเสียชนิดรับประทาน ต่ำรับยาเดี่ยวที่มีส่วนประกอบของ sulfaguandine
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	sulfaguandine
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Benefit/risk ratio for sulfaguandine is negative
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า ยาในกลุ่ม sulfonamide ทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง เช่น เป็นพิษต่อไตบางครั้งทำให้เสียชีวิตเนื่องจาก exfoliative dermatitis erythema multiforme agranulocytosis และ haemolytic หรือ aplastic anaemia นอกจากนี้ยังทำให้เกิดเชื้อดื้อยาเพิ่มมากขึ้นทำให้มีการใช้ยาในกลุ่มนี้ลดน้อยลง เนื่องจาก sulfaguandine มีการดูดซึมในระบบทางเดินอาหารได้น้อยในบางประเทศจึงไม่ใช้ยานี้ แต่ประเทศอื่นๆ ยังคงมีการใช้ยาดังกล่าวในการรักษา local intestinal infections รวมถึงอาการท้องเสียเนื่องจากแบคทีเรียและ pre-operative bowel preparation มีการเพิกถอน/ยกเลิกทะเบียนตำรับยาในประเทศอิหร่าน ตุรกี เนปาล เดนมาร์ก ออสเตรเลีย เนื่องจากเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงและทำให้เกิดเชื้อดื้อยา ข้อมูลจากประเทศโดมินิกันระบุว่า sulfaguandine ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา acute bacterial dysentery และไม่ช่วยลดระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ผาตัดลำไส้ จึงมีการห้ามนำเข้า ผลิต จำหน่ายยา sulfaguandine (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		35
ชื่อยา		ยาฆ่าเชื้อชนิดรับประทาน ต่ำรับยาผสมที่มีส่วนประกอบของ sulfamerazine
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	sulfadiazine+sulfamerazine+sulfadimidine
	2	sulfadiazine+sulfamerazine+sulfamethazine
	3	sulfadiazine+sulfamerazine+sulfathiazole
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Benefit/risk ratio for sulfamerazine is negative
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า ยาในกลุ่ม sulfonamide ทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง เช่น เป็นพิษต่อไตบางครั้งทำให้เสียชีวิตเนื่องจาก exfoliative dermatitis erythema multiforme agranulocytosis และ haemolytic หรือ aplastic anaemia นอกจากนี้ยังทำให้เกิดเชื้อดื้อยาเพิ่มมากขึ้นทำให้มีการใช้ยาในกลุ่มนี้ลดน้อยลง แต่อย่างไรก็ตามบางประเทศยังคงมีการใช้ Sulfamerazine ในตำรับยาผสมกับยาอื่นในกลุ่ม sulfonamides มีการยกเลิกทะเบียนตำรับยาในประเทศเยอรมันนี เนื่องจาก benefit/risk ratio เป็นลบ (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		36
ชื่อยา		ยาฆ่าเชื้อชนิดใช้ภายนอก ต่ำรับยาเดี่ยวและยาผสมที่มีส่วนประกอบของ sulfanilamide
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ระหว่างปี 2526-2530	1	sulfanilamide
	2	copper sulfate + sulfanilamide+ sulphur +precipitate zinc sulfate
	3	precipitated sulfur+ sulfanilamide +zinc Oxide
	4	sulfanilamide + tannin
รูปแบบ		ยาใช้ภายนอก
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Benefit/risk ratio for sulfanilamide is negative
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า ยาในกลุ่ม sulfonamide ทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง เช่น เป็นพิษต่อไตบางครั้งทำให้เสียชีวิตเนื่องจาก exfoliative dermatitis erythema multiforme agranulocytosis และ haemolytic หรือ aplastic anaemia นอกจากนี้ยังทำให้เกิดเชื้อดื้อยาเพิ่มมากขึ้นทำให้มีการใช้ยาในกลุ่มนี้ลดน้อยลง แต่อย่างไรก็ตามในบางประเทศยังคงมีการใช้ Sulfanilamide เป็น pessaries หรือ vaginal cream มีการยกเลิกทะเบียนตำรับยาในประเทศเยอรมันนี เนื่องจาก benefit/risk ratio เป็นลบ (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		37
ชื่อยา		ยาฆ่าเชื้อชนิดรับประทาน ดาร์รับยาเดี่ยวและยาผสมที่มีส่วนประกอบของ sulfathiazole
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ ระหว่างปี 2526-2530	1	sulfathiazole
	2	sulfadiazine+sulfamerazine+sulfathiazole
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Benefit/risk ratio for sulfathiazole is negative
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า ยาในกลุ่ม sulfonamide ทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง เช่น เป็นพิษต่อไตบางครั้งทำให้เสียชีวิตเนื่องจาก exfoliative dermatitis erythema multiforme agranulocytosis และ haemolytic หรือ aplastic anaemia นอกจากนี้ยังทำให้เกิดเชื้อดื้อยาเพิ่มมากขึ้นทำให้การใช้ยากลุ่มนี้ลดน้อยลง อย่างไรก็ตามบางประเทศยังคงมีการใช้ Sulfathiazole แต่หลายๆ ประเทศไม่มีการใช้ยาดังกล่าวแล้ว ประเทศอเมริกามีการยกเลิกทะเบียนตำรับยาสำหรับใช้ภายในที่มีส่วนประกอบของ Sulfathiazole เนื่องจาก benefit/risk ratio ไม่เป็นที่พอใจ และมียาอื่นในกลุ่ม sulfonamides ที่ให้ผลการรักษาเท่ากันแต่มีความเสี่ยงน้อยกว่า ประเทศโดมินิกันห้ามการใช้ และ/หรือจำหน่ายยาที่มีส่วนประกอบของ Sulfathiazole หรือ its susquihydrate หรือ monohydrate เนื่องจากพบอาการข้างเคียงที่รุนแรง และผลการรักษายังไม่ชัดเจน ประเทศฟิลิปปินส์ยกเลิกทะเบียนตำรับยาแก้ท้องเสียที่มีส่วนประกอบของ Sulfathiazole เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิด crystaluria (Ref: WHO 2005)

รายการยาที่		38
ชื่อยา		ยาอม ดาร์รับยาผสมที่มีส่วนประกอบของ tyrothricin
สูตรตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้ ระหว่างปี 2526-2530	1	tyrothricin+benzalkonium+benzocaine
	2	tyrothricin+benzethonium
	3	tyrothricin+benzethonium+benzocaine
	4	tyrothricin+benzocaine
	5	tyrothricin+dequalinium
รูปแบบ		ยารับประทาน
ประเด็นที่พิจารณาบททวน		Efficacy
เหตุผลและรายละเอียดที่พิจารณาบททวน	1	ข้อมูลของ WHO ระบุว่า การใช้ยาสูตรผสมระหว่าง Tyrothricin, gramacidin and tyrocidine รูปแบบยาใช้ภายในทำให้เกิดพิษต่อตับและไตมากขึ้น ประเทศฝรั่งเศสมีการยกเลิกทะเบียนตำรับยาที่มีส่วนผสมของ bacitracin, fusafungine, gramicidin หรือ tyrothricin รูปแบบ nasally or by oropharynx route เนื่องจากไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา และเพื่อป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยา (Ref: WHO 2005)

ภาคผนวกที่ 3-8

รายงานการประชุมเชิงปฏิบัติการ

เรื่อง “ก้าวใหม่สู่การขับเคลื่อนระบบทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย”

วันที่ 31 มกราคม 2554

ณ ห้องประชุมอยุธยา ชั้น 2 โรงแรมนารายณ์ ถนนสีลม กรุงเทพฯ

โดย

สำนักงานประสานการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ
กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เสนอ

สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)

ณ กุมภาพันธ์ 2554

บทสรุปผู้บริหาร

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้จัดการประชุมเชิงปฏิบัติการ เรื่อง “ก้าวใหม่สู่การขับเคลื่อนระบบทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย” โดยมีผู้เข้าร่วมประชุมทั้งสิ้น 66 ท่าน ซึ่งประกอบด้วย องค์กรประกอบ ได้แก่ คณะกรรมการยา คณะอนุกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยา คณะทำงานที่เกี่ยวข้อง ผู้แทนคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติในการจัดทำบัญชียาหลักแห่งชาติทั้ง 17 สาขา ผู้แทนราชวิทยาลัยทั้ง 14 สาขา แพทยสภา สมาเภสัชกรรม ชมรมแพทย์โรงพยาบาลศูนย์/โรงพยาบาลทั่วไป ชมรมแพทย์ชนบท ชมรมเภสัชชนบท ชมรมเภสัชกรโรงพยาบาลศูนย์/โรงพยาบาลทั่วไป สมาคมเภสัชกรรมชุมชน องค์กรพัฒนาเอกชนทางด้านคุ้มครองผู้บริโภค นักวิชาการจากคณะแพทยศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ ทั้งในกรุงเทพฯ และปริมณฑล และส่วนภูมิภาค ผู้แทนหน่วยงานที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเคยจัดจ้างทบทวนทะเบียนตำรับยา ผู้แทนเภสัชกรสำนักงานสาธารณสุขจังหวัด ผู้แทนเภสัชกรโรงพยาบาลชุมชน ผู้แทนเภสัชกรร้านยา สำนักงานประสานการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ คณะทำงานจัดประชุม และเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง เพื่อให้ภาคส่วนต่างๆ ได้มีส่วนร่วมในการให้ความเห็นต่อภาพรวมของระบบและกระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยา รายการยาที่ควรพิจารณาทบทวนทะเบียนตำรับยา รวมทั้งจัดลำดับความสำคัญของรายการยาที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยา และสร้างเครือข่ายนักวิชาการเพื่อดำเนินงานร่วมกันต่อไป

ผลการประชุม สรุปเป็น 4 ประเด็น ดังนี้

ประเด็นที่ 1 ภาพรวมการทบทวนทะเบียนตำรับยา

ที่ประชุมเห็นชอบตอนนโยบายและระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยา แผนการดำเนินงาน ตลอดจนกระบวนการและหลักเกณฑ์ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเสนอ (เอกสารหมายเลข 2-6 ที่แจกในการประชุม) โดยมีข้อเสนอแนะดังนี้

1. กระบวนการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา ควรมีความโปร่งใสและตรวจสอบได้
2. ไม่ควรให้มีทะเบียนตำรับยาแบบตลอดชีพ และควรกำหนดอายุทะเบียนตำรับยา
3. การทบทวนทะเบียนตำรับยา ควรครอบคลุมถึงการตั้งชื่อยา บรรจุภัณฑ์ ลักษณะเม็ดยา ที่มีความเสี่ยงต่อความปลอดภัยจากการใช้ยาอันเนื่องมาจากการรับรู้และพฤติกรรมของผู้บริโภค
4. ควรกำหนดระยะเวลาในการทบทวนทะเบียนตำรับยาให้ชัดเจนและมีการทบทวนทะเบียนตำรับยาซ้ำในระยะเวลาที่กำหนด เช่น ทบทวนซ้ำทุกๆ 5 ปี หรือกำหนดทบทวนซ้ำตามความเสี่ยงของยา/กลุ่มยา
5. เกณฑ์การพิจารณาขึ้นทะเบียนตำรับยาและทบทวนทะเบียนตำรับยาควรแยกระหว่างเคมีวัตถุและชีววัตถุ
6. ควรมีการพัฒนากลไกการเฝ้าระวังความปลอดภัยอย่างเข้มงวดตามความเสี่ยงของยา (Rigid Pharmacovigilance)

ประเด็นที่ 2 รายการยาที่ควรพิจารณาจัดลำดับทบทวนทะเบียนตำรับยา

คณะทำงานจัดทำกระบวนการและลำดับความเร่งด่วนของการทบทวนทะเบียนตำรับยา ได้จัดทำรายการยาที่สมควรทบทวนทะเบียนโดยรวมจาก รายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ โดยมีรายการยาที่เสนอให้ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก จำนวน 227 รายการ และรายการยาที่เสนอให้ทบทวนเพื่อจำกัดการใช้ (Restriction) หรือแก้ไขทะเบียน (Correction) จำนวน 763 รายการ ซึ่งที่ประชุมเห็นชอบในหลักการในการจัดทำกรอบรายการยาตามที่คณะทำงานฯ เสนอ โดยมีข้อสังเกตว่าควรปรับปรุงเหตุผลในการเสนอทบทวนของยาบางรายการให้ชัดเจนและรับฟังความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญและผู้เชี่ยวชาญเพิ่มเติมก่อนประกาศอีกครั้ง

ประเด็นที่ 3 เกณฑ์มาตรฐานการแสดงข้อบ่งใช้และการดำเนินการ

เมื่อพิจารณาข้อบ่งใช้ของยาที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย พบว่ายานิดเดียวกันที่ขึ้นทะเบียน มีบางส่วนที่มีปัญหาข้อบ่งใช้หลากหลาย ไม่เหมาะสม ไม่เป็นไปตามหลักวิชาการในปัจจุบัน จึงควรดำเนินการทบทวนข้อบ่งใช้ตามกลุ่ม ATC group โดยเริ่มจากยากลุ่มระบบหัวใจและหลอดเลือด (CARDIOVASCULAR SYSTEM) กลุ่มยารักษาโรคมะเร็ง (ANTINEOPLASTICS) กลุ่มยาที่ใช้ในเด็กเป็นอันดับแรก ซึ่งในที่ประชุมมีมติเห็นชอบต่อกระบวนการทบทวนทะเบียนยาด้านข้อบ่งใช้ของยาตามที่เสนอโดยเห็นควรว่าขอให้หาข้อสังเกตของที่ประชุมมาพิจารณาปรับปรุงเพิ่มเติมเพื่อให้กระบวนการมีความสมบูรณ์มากขึ้น นอกจากนี้มีข้อเสนอแนะอื่นๆ ดังนี้

1. ควรมีการกำหนดมาตรฐานของการอนุมัติข้อบ่งใช้ซึ่งต้องสอดคล้องกับยาที่ขึ้นทะเบียนใหม่และยาที่มีทะเบียนแล้ว
2. ข้อบ่งใช้ในเอกสารกำกับยาของยาที่มีชื่อยาสามัญเดียวกันควรจะเหมือนกัน ถ้าจะมีข้อบ่งใช้ที่แตกต่างไปจากนี้ ต้องมีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุน
3. การทบทวนข้อบ่งใช้ควรทำอย่างเป็นระบบ โดยยาที่ขอยื่นทะเบียนใหม่ให้ผู้ประกอบการเป็นผู้ดำเนินการตามเกณฑ์ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด ส่วนยาที่มีทะเบียนแล้วให้ผู้เชี่ยวชาญเป็นผู้พิจารณาทบทวนข้อบ่งใช้

ประเด็นที่ 4 เอกสารกำกับยามาตรฐานสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพและประชาชน(PI/PIL)

เอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้ในปัจจุบันส่วนใหญ่เป็นเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพ (PI) ซึ่งส่วนใหญ่มีข้อมูลไม่ทันสมัย และไม่เหมาะสมสำหรับประชาชน จึงควรจัดทำเอกสารกำกับยามาตรฐานสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพและประชาชน (PI/PIL) ขึ้น โดยที่ประชุมเห็นชอบการทบทวนการแสดงเอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้และเห็นควรจัดทำเอกสารกำกับยามาตรฐานสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพและประชาชน (PI/PIL) โดยมีข้อเสนอแนะดังนี้

1. ยาที่มีชื่อยาสามัญเดียวกันควรมีเอกสารกำกับยาที่มีข้อมูลและรูปแบบ(Format) เหมือนกัน

2. เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนควรเน้นให้อ่านง่าย ข้อความกระชับ ไม่ยาวเกินไป ง่ายแก่การเข้าใจ ตามหลัก “ประหยัด ประโยชน์ ปลอดภัย”
3. เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน (PIL) เพื่อให้ประชาชนเข้าถึงได้ ควรมีสองส่วน
 - ส่วนที่ 1 online document เพื่อให้สืบค้นและเข้าถึงได้ง่าย โดยสามารถ download รายละเอียดในรูปแบบเอกสารที่เป็นเล่ม)
 - ส่วนที่ 2 เอกสารที่โรงพยาบาลต้องแจกให้กับผู้ป่วย หรือสามารถสอบถามข้อมูลจาก Patient drug information center ในโรงพยาบาล

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
บทสรุปผู้บริหาร	ก-ค
1.หลักการและเหตุผลการจัดประชุม	1
2.วัตถุประสงค์ การจัดประชุม	1
3.รูปแบบการประชุม	2
4.วัตถุประสงค์ในการประชุมระดมสมอง	2
5. สรุปผลการประชุมระดมสมอง “ก้าวใหม่สู่การขับเคลื่อนระบบทบทวน ทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย” วันที่ 31 มกราคม 2554 ณ ห้องประชุมอยุธยา ชั้น 2 โรงแรมนารายณ์ ถนนสีลม กรุงเทพฯ	2-10

รายงานการประชุมเชิงปฏิบัติการ เรื่อง “ก้าวใหม่สู่การขับเคลื่อนระบบทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย”

วันที่ 31 มกราคม 2554

ณ ห้องประชุมอยุธยา ชั้น 2 โรงแรมนารายณ์ ถนนสีลม กรุงเทพฯ

1. หลักการและเหตุผลการจัดประชุม

ด้วยพระราชบัญญัติยา พ.ศ.2510 กำหนดให้ทะเบียนตำรับยามีอายุใช้ได้ตลอดเวลาที่ใบอนุญาตยายังมีผลบังคับใช้ตามกฎหมาย ซึ่งข้อมูลของตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้เดิม อาจไม่เป็นไปตามความก้าวหน้าขององค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับยาและโรคหรือข้อบ่งใช้ของยาที่เปลี่ยนแปลงไป ทำให้เกิดปัญหาการใช้ยาทั้งในสถานพยาบาลและชุมชน คณะกรรมการยา จึงได้กำหนดให้มีนโยบายทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ขึ้น

แต่เนื่องจากทะเบียนยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่ขึ้นทะเบียนทั้งหมดในปัจจุบันมีจำนวนมากถึง 20,000 ทะเบียนตำรับยา ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่ต้องมีการจัดลำดับความสำคัญของรายการยาที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยาและจัดทำแผนการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งในระยะสั้นและระยะยาว เพื่อให้ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาเป็นไปต่อเนื่อง และเป็นข้อมูลสำหรับนำไปปรับปรุงระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาต่อไป

นอกจากนี้ด้วยคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ ได้มีมติเห็นชอบต่อร่างนโยบายแห่งชาติด้านยาและยุทธศาสตร์การพัฒนาระบบยาแห่งชาติ ซึ่งยุทธศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับเรื่องดังกล่าวคือ ยุทธศาสตร์ด้านที่ 1 การใช้ยาอย่างสมเหตุผล ยุทธศาสตร์ย่อยที่ 2 การพัฒนาเภสัชภัณฑ์และเครื่องมือ เพื่อให้การใช้ยาอย่างสมเหตุผล โดยกลยุทธ์ข้อ 4 : ส่งเสริมให้มีฐานข้อมูลด้านยาและสุขภาพที่เป็นกลางสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพและประชาชนที่เป็นระบบ เข้าถึงได้ง่าย และเป็นปัจจุบัน

เนื่องด้วยเอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้ในปัจจุบันส่วนใหญ่เป็นเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพ (PI) ซึ่งส่วนใหญ่มีข้อมูลไม่ทันสมัย ไม่เหมาะสมสำหรับประชาชน หากจะเผยแพร่เอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้ จึงไม่เหมาะสม ต้องมีการคัดเลือกกลุ่มยามาทบทวนข้อมูลเอกสารกำกับยาก่อนการเผยแพร่ โดยแบ่งระดับข้อมูลตามกลุ่มเป้าหมาย จึงควรให้มีการพัฒนาระบบการทบทวนทะเบียนควบคู่กับการจัดทำเอกสารกำกับยามาตรฐาน

ดังนั้น เพื่อให้การดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและมีความโปร่งใส สำนักงานประสานการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงเห็นสมควรให้มีการประชุมเชิงปฏิบัติการเพื่อจัดลำดับความสำคัญของรายการยาที่เสนอทบทวนทะเบียนตำรับยา และจัดทำแผนการดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาขึ้น

2. วัตถุประสงค์การจัดประชุม

2.1 เพื่อจัดทำแผนการทบทวนทะเบียนตำรับยาและจัดลำดับความสำคัญของรายการยาที่จะทบทวนทะเบียนตำรับยาโดยการมีส่วนร่วมของทุกภาคส่วน

2.2 เพื่อสร้างเครือข่ายนักวิชาการเพื่อดำเนินการทบทวนข้อมูลทะเบียนตำรับยา

3.รูปแบบการประชุม

เป็นการประชุมระดมสมองโดยแบ่งกลุ่มย่อย 5 กลุ่ม กลุ่มละ 10-15 คน ตามความเชี่ยวชาญ/หน่วยงาน ใช้เวลาประมาณ 2 ชั่วโมง (13.00น.-15.00น.) และให้ในแต่ละกลุ่มอภิปรายในประเด็นที่ได้รับมอบหมาย

4.วัตถุประสงค์ในการประชุมระดมสมอง

เพื่อให้ความเห็นต่อภาพรวมระบบและกระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยา ข้อเสนอรายการยาที่ควรพิจารณาทบทวนทะเบียนตำรับยาตามหลักเกณฑ์การคัดเลือกยาที่ต้องทบทวนทะเบียนตำรับยา

5. สรุปผลการประชุมระดมสมอง “ก้าวใหม่สู่การขับเคลื่อนระบบทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย” วันที่ 31 มกราคม 2554 ณ ห้องประชุมอยุธยา ชั้น 2 โรงแรมนารายณ์ ถนนสีลม กรุงเทพฯ

ประเด็นที่ 1 ภาพรวมการทบทวนทะเบียนตำรับยา

ที่ประชุมเห็นชอบในหลักการตามร่างที่ทางสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเสนอ ในด้านนโยบาย ทบทวนฯ แนวปฏิบัติในการทบทวนฯ กรอบการดำเนินงาน กระบวนการ ระบบการทบทวนฯ หลักเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยา ขั้นตอนการจัดทำ แผนการดำเนินการทบทวนฯ ในภาพรวม โดยมีข้อเสนอแนะดังนี้

1. กระบวนการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนยาควรมีความโปร่งใส ตรวจสอบได้ เช่น
 - a. เปิดเผย Assessment Report* (เร่งด่วน)
 - b. ขบวนการสรรหาผู้เชี่ยวชาญควรทำโดย Peer review ซึ่งไม่มี Conflict of interest
2. ควรเร่งกฎหมายการแก้ไขเรื่องอายุทะเบียนตำรับยา ไม่ควรให้มีทะเบียนยาแบบตลอดชีพ
3. ยาแต่ละตัวหรือแต่ละกลุ่มมีความเสี่ยงต่อการใช้ยาไม่เท่ากัน ควรให้มีช่วงเวลาทบทวนทะเบียนที่สอดคล้องกับความเสี่ยงของยาแต่ละตัวหรือแต่ละกลุ่ม เช่น ยากลุ่ม digitalis กำหนดให้ทบทวนทะเบียนทุกๆ 10 ปี , ยา paracetamol กำหนดให้ทบทวนทะเบียนทุกๆ 20 ปี เป็นต้น
4. การทบทวนทะเบียนยา ให้ครอบคลุมการตั้งชื่อยา(ชื่อการค้า)และบรรจุภัณฑ์ด้วย โดยมีขนาดอักษรที่เด่นชัด เพื่อป้องกันปัญหา look alike sound alike (LASA) นอกจากนี้ยาสามัญต่างชนิดกัน ไม่ควรมีชื่อการค้าที่ซ้ำกัน อาจเกิดปัญหา Look twin sound twin ได้ ทำให้ผู้บริโภคเข้าใจผิดและเกิดอันตรายจากการใช้ยาได้ เช่น

- Recombinant Human Erythropoietin Injection®

- Trex 125® คือ Cotrimoxazole และ Trex 250® คือ Tetracycline ชื่อการค้าเหมือนกันแต่ความแรงไม่เท่ากันทำให้เข้าใจผิดว่าเป็นยาที่มีตัวยาเดียวกันแต่ความแรงไม่เท่ากันซึ่งก่อให้เกิดความเข้าใจผิดได้

- Chlorpromazine 25 mg. ที่กล่องเป็นรูปการ์ตูน อาจทำให้ผู้บริโภครู้เข้าใจผิดว่าเป็นยาคลายเครียดที่ไม่อันตราย สามารถซื้อทานเองได้

5. การทบทวนทะเบียนตำรับยานั้น ควรพิจารณาครอบคลุมถึงพฤติกรรมการใช้ในประชาชน เช่น การจำหน่ายยาแผนปัจจุบันบรรจุเสร็จ (ทิฟฟี่ ดีคอลเจน) ในร้านสะดวกซื้อ
6. เกณฑ์การพิจารณาขึ้นทะเบียนตำรับยาและทบทวนทะเบียนควรมีความชัดเจนแยกระหว่างเคมีวัตถุ และชีววัตถุ
7. กระบวนการทบทวนทะเบียนให้พิจารณาข้อมูลที่สะท้อนปัญหาจากพื้นที่ร่วมด้วย
8. ตำรับยาที่มีปัญหาชัดเจนและรุนแรงควรมีกระบวนการจัดการที่ชัดเจนและเร่งด่วน
9. ในทุกกระบวนการของการทบทวนทะเบียนต้องมีเป้าหมายเพื่อความปลอดภัยของผู้บริโภค
10. ควรตั้งคณะทำงานที่มีความเชี่ยวชาญมาดูแลกลุ่มยาบางชนิดที่มีการใช้เฉพาะทางหรือการใช้ยานอกข้อบ่งใช้
11. ในกรณีที่มีการเพิกถอน(withdraw) และ/หรือ พักใช้ (suspend) ยาในต่างประเทศ ให้ถือเป็นหน้าที่ของกองควบคุมยา ที่จะต้องดำเนินการโดยเร่งด่วน (ภายในระยะเวลา 6 เดือน)

ข้อเสนอเกี่ยวกับการรับขึ้นทะเบียนยาใหม่

1. ควรมีมาตรฐานเกี่ยวกับการเขียนชื่อ generic โดยมีขนาดอักษรที่เด่นชัด เพื่อป้องกันปัญหา look alike sound alike (LASA) และการใช้ชื่อ generic ไม่ควรซ้ำกัน ตลอดจนปัญหา Look twin sound twin เช่น TREX 120 (Cotrimoxazole) TREX 250 (Tetracycline)
2. สูตรตำรับยาแผนปัจจุบันตัวยาสาคัญต้องเป็น Pure Chemical (Active Ingredient = Pure Chemical) ไม่ใช่สมุนไพร หรือสารอื่น
3. การขึ้นทะเบียนยามีเกณฑ์ที่ชัดเจนในการประเมิน Efficacy ของยาที่ออกฤทธิ์เนิ่น (SR Tablet) ไม่ควรเอาข้อมูลของยาออกฤทธิ์เร็ว มาพิจารณาในการประเมิน
4. ควรจัดประชุมกับผู้ผลิตยาให้รับทราบถึงกฎเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบใหม่
5. เมื่อทำการทบทวนทะเบียนแล้วให้นำหลักเกณฑ์ดังกล่าว ไปใช้กับการพิจารณาขึ้นทะเบียนยา

ข้อเสนอทั่วไป

1. ให้มีกลไกเฝ้าระวังความปลอดภัยอย่างเข้มงวด ตามความเสี่ยงของยา (Rigid Pharmacovigilance) หรือยากกลุ่มที่มี Narrow therapeutic

2. มีการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากพื้นที่ที่มีปัญหา มีระบบที่รวดเร็วทันการณ์ผ่าน Network ต่าง ๆ เช่น อาจมีตำรวจคอยรายงานปัญหาที่พบเห็นในพื้นที่ผ่านทาง facebook เป็นต้น
3. ให้มีระบบ / กลไกติดตามความปลอดภัยของยา ให้เป็นที่รับทราบในระดับสาธารณะ
4. แก้ไขปัญหา enforcement ที่ไม่สามารถใช้ได้จริงในทางปฏิบัติ เช่น การเฝ้าระวัง ADR ทำอย่างไรไม่ให้เกิดการ under report, ยาที่อยู่ในโครงการเฝ้าระวังความปลอดภัย (Safety Monitoring Program, SMP) เป็นต้น
5. ควรมีการควบคุมการโฆษณา ยาที่สามารถโฆษณาได้กับยาที่ไม่สามารถโฆษณาได้ ไม่ควรใช้ชื่อเดียวกัน เช่น piroxicam cream (สามารถโฆษณาได้) กับ piroxicam แบบรับประทาน (ไม่สามารถโฆษณาได้) เป็นต้น
6. ควรผลิตลักษณะของเม็ดยาให้มีสัญลักษณ์เพื่อให้สามารถบ่งชี้ผู้ผลิตและ/หรือตัวยาได้
7. การมีกฎหมายห้ามโฆษณา จะมียกเว้นอย่างไรให้ประชาชนเข้าถึงข้อมูลได้

ประเด็นที่ 2 รายการยาที่ควรพิจารณาจัดลำดับทบทวนทะเบียนตำรับยา

ในการจัดทำรายการยาที่สมควรทะเบียนตำรับยา ทางคณะทำงานจัดทำกระบวนการและลำดับความเร่งด่วนของการทบทวนทะเบียนตำรับยา ได้รวบรวมรายการยาจาก 3 แหล่ง คือ รายงานยาที่ถูกเพิกถอนในต่างประเทศ รายงานการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยา และแบบเสนอรายการยาจากภาคส่วนต่างๆ โดยมีรายการยาที่ถูกเสนอให้ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก จำนวน 227 รายการ และรายการยาที่ถูกเสนอให้ทบทวนในด้านการจำกัดการใช้ (Restriction) หรือแก้ไขทะเบียน (Correction) อีก จำนวน 763 รายการ โดยที่ประชุมเห็นชอบในหลักการแนวทางการจัดทำรายการยา และกรอบรายการยา โดยมีข้อสังเกตว่าควรมีข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อสามารถอธิบายได้ชัดเจน และควรสอบถามผู้เชี่ยวชาญหรือผู้ใช้งานให้ความเห็นอีกครั้งหนึ่ง และในกรณีเพิกถอนทะเบียนให้คำนึงถึงทางเลือกอื่นในการรักษาด้วย ทั้งนี้ด้วยเวลาจำกัดจึงพิจารณารายการยาที่ถูกเสนอให้ควรทบทวนทะเบียนเป็นลำดับแรก จำนวน 227 รายการก่อน เมื่อแบ่งรายการยาออกตามกลุ่มยา ATC code จำแนกได้ดังนี้

A: ALIMENTARY TRACT& METABOLISM 34 รายการ

B : BLOOD &BLOOD FORMING ORGANS 5 รายการ

C : CARDIOVASCULAR SYSTEM 14 รายการ

D : DERMATOLOGICALS 22 รายการ

G : GENITO-URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES 31 รายการ

H : SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS 2 รายการ

J : GENERAL ANTI-INFECTIVES-SYSTEMIC 21 รายการ

K : HOSPITAL SOLUTIONS 1 รายการ

L : ANTINEOPLASTICS 2 รายการ

M : MUSCULO-SKELETAL SYSTEM 15 รายการ

N : CENTRAL NERVOUS SYSTEM 11 รายการ

P : PARASITOLOGY 4 รายการ

R : RESPIRATORY SYSTEM 21 รายการ

S : SENSORY ORGANS 27 รายการ

T : DIAGNOSTIC AGENTS 0 รายการ

V : VARIOUS 17 รายการ

ข้อสังเกตต่อรายการยาที่สมควรทบทวนทะเบียน

1. รายการยาที่ 3 Ketorolac มีข้อมูลว่าถูกใช้เป็นยาระงับปวดชนิดแรง แต่ในทางปฏิบัติไม่มีโรงพยาบาลใดใช้
2. รายการยาที่ 12 กรณียา cimetidine มีพิษต่อดับ ยาอื่นๆ ก็มีพิษต่อดับเช่นเดียวกัน จึงไม่น่าจะใช้เป็นเหตุผลที่เพียงพอ
3. รายการยาที่ 13 กรณียา pancreatin ให้เหตุผลการเพิกถอนกับการ claim indications ไม่ตรงกัน
4. รายการยาที่ 27 vitamin B complex injection ว่ายังคงมีความจำเป็นต้องใช้อยู่ สำหรับคนไข้ติด alcohol เนื่องจากหา Vitamin B1 injection ในท้องตลาดได้ยาก เสนอว่าหากทางสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จัดหาให้มี Vitamin B1 injection หรือ tablet ได้ จะไม่ต้องใช้ vitamin B complex
5. รายการยาที่ 51 Gentian violet ควรมีการคงทะเบียนตำรับไว้ ให้มีการ review evidence ทางวิชาการอีกครั้ง เนื่องจากยังมีการใช้อยู่
6. รายการยาที่ 55 Podophyllum resin combination ควรมีการคงทะเบียนตำรับไว้ เนื่องจากยังมีการใช้รักษาหูด
7. รายการยาที่ 74 สูตรยาเหน็บช่องคลอดที่ส่วนผสมของ antibiotic & antifungal ควรมีการคงทะเบียนตำรับไว้ เนื่องจากเป็นยาที่ใช้อย่าง ง่ายดายในผู้ป่วยในชนบทและเสนอให้ผู้เชี่ยวชาญ review ยานี้ด้วย
8. รายการยาที่ 102 neomycin sulfate oral ควรมีการคงทะเบียนตำรับไว้ เพราะยังมีใช้ทางการรักษา และเสนอให้ผู้เชี่ยวชาญ review ยานี้ด้วย
9. รายการยาที่ 111 Doxycycline ควรมีการคงทะเบียนตำรับไว้ เพราะจำเป็นในการรักษาโรคฉี่หนู แต่ให้ปรับค่าเตือนให้ดื่มน้ำตามมากๆ ให้ชัดเจน
10. รายการยาที่ 124 benzbromarone หากผู้ป่วยแพ้ allopurinol จะไม่มียาใช้ และมีความเสี่ยงน้อยกว่า Steven-Johnson's syndrome จาก allopurinol ควรมีการคงทะเบียนตำรับไว้ แต่ต้องระวัง Enzyme ตับของผู้ป่วย
11. รายการยาที่ 126 celecoxib มีเพียงประเทศเดียวในโลกคือ ตุรกี ที่ถอนทะเบียน อาจเสนอให้ราชวิทยาลัย orthopedics ได้พิจารณาเพิ่มเติม

12. รายการยาที่ 133 Meloxicam ควรมีการคงทะเบียนตำรับไว้ เพราะกลุ่ม NSAIDS ก็มี side effect GI เหมือนกัน ต้องทบทวนทั้งกลุ่ม
13. รายการยาที่ 135-138 ยาจิตเวช ควรมีการคงทะเบียนตำรับไว้ เพราะยังมีใช้ในการรักษาทางจิตเวช
14. รายการยาที่ 141 Thioridazine ควรมีการคงทะเบียนตำรับไว้ เพราะยังมีใช้ในการรักษาทางจิตเวช ควรมีการปรับเปลี่ยนคำเตือนเกี่ยวกับทาง cardiovascular
15. รายการยาที่ 142 Flunarizine ให้ทบทวนการเพิกถอนทะเบียน
16. รายการยาที่ 146 chloroquine ควรมีการคงทะเบียนตำรับไว้ เพราะยังมีความจำเป็นต้องใช้ในบางโรค เช่น rheumatoid หรือผิวน้ำ เป็นต้น ทั้งนี้ ควรกำกับไว้ในเอกสารกำกับยาว่า ให้ตรวจตาทุกครั้งด้วย อย่างไรก็ดี ยังมี hydroxychloroquine ที่ใช้แทนได้ โดยมีความปลอดภัยสูงกว่า
17. รายการยาที่ 147 lindane ควรมีการคงทะเบียนตำรับไว้ เพราะถ้าถอนทะเบียนออกแล้วจะไม่มียาใช้แทน
18. รายการยาที่ 147 Aminophylline ควรมีการคงทะเบียนตำรับไว้ เพราะถ้าถอนทะเบียนออกแล้วจะไม่มียาใช้แทน
19. รายการยาที่ 152 Cyproheptadine tablet ให้ทบทวนทะเบียนอีกครั้ง เพราะยังมีใช้ในการรักษาอาการเบื่ออาหาร
20. รายการยาที่ 159 pseudoephedrine ควรมีการคงทะเบียนตำรับไว้ เพราะยังมีใช้และมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการคัดจมูก
21. รายการยาที่ 161 ให้มีการหา evidence สนับสนุนว่าให้คงทะเบียนหรือถอนทะเบียน
22. รายการยาที่ 162 Epinephrine แก้ไขเป็นผสมยาชา คงทะเบียนยาเดี่ยว ยาผสม สอบถามเพิ่มเติม
23. รายการยาที่ 163 Phenylephrine ให้คงทะเบียนไว้ เนื่องจากยังมีใช้ในจักษุแพทย์ และให้หา evidence เพิ่ม
24. รายการยาที่ 173 ต้องแก้ไขรายการยาเป็น hydroxypropylmethylcellulose
25. รายการยาที่ 175 balanced salt ขณะนี้ยังมีในบัญชียาหลักแห่งชาติ และจักษุแพทย์ จำเป็นต้องใช้
26. รายการยาที่ 169 – 195 มอบจักษุแพทย์พิจารณาทบทวน
27. รายการยาที่ 196-209 Allergen extract มอบผู้เชี่ยวชาญพิจารณาทบทวน
28. รายการยาที่ 212 Aspartame ให้ไปอยู่เป็นอาหาร

ข้อเสนอต่อการจัดทำรายการยาที่สมควรทบทวนทะเบียน

1. ควรเสนอรายการที่ควรทบทวนจากรายการยาใน US FDA UK เพิกถอน เนื่องจากเป็นข้อมูลล่าสุดกว่ารายงานจากองค์การอนามัยโลก

2. กรณี WHO เห็นว่าควรเพิกถอน กองควบคุมยาจำเป็นต้องให้ความสำคัญอย่างยิ่ง และควรพิจารณาเป็นลำดับแรกๆ ทั้งนี้ ผู้เข้าร่วมประชุมมีความเห็นอยู่สองประเด็นคือ
 - (1) ควรรับมาปฏิบัติเลย
 - (2) ควรมีการพิจารณาในข้อมูลหลักฐานเพิ่มเติม รวมไปถึงกระบวนการรับฟังความเห็นทางสาธารณะ
3. ควรเรียงลำดับความน่าเชื่อถือของ Reference เช่น WHO ถัดมาได้แก่ กลุ่มประเทศที่มีความเข้มแข็งเช่น US, UK, EMEA, AUS และรองลงมาเป็นประเทศอื่นๆ
4. การเพิ่ม Reference ที่ 4 คือ ราชวิทยาลัย เข้าไปในกระบวนการทบทวนทะเบียนยา และเห็นควรให้พิจารณามากกว่าหนึ่งราชวิทยาลัย
5. ควรแสดงรายละเอียดของแหล่งข้อมูล เอกสารอ้างอิงที่ใช้ในการประกอบการพิจารณาให้ชัดเจน เช่น ประเทศที่เพิกถอนยา รูปแบบการทดลองยา เป็นต้น นอกจากนี้ควรมีเอกสารอ้างอิงที่เพียงพอประกอบการพิจารณาทบทวน
6. ควรให้มีกระบวนการสอบถามแพทย์ผู้ช้ยา หรือบุคลากรอื่นๆ ที่ช้ยาให้ครบถ้วน และมี feedback จากคนเหล่านั้นได้
7. หากเหตุผลที่เขียนไม่สมเหตุสมผล ทางสำนักกรรมการอาหารและยาจำเป็นต้องมีการพิจารณาหาข้อมูลหลักฐานเพิ่มเติม
8. ควรระบุ dosage form ให้ถูกต้อง ครบถ้วนทุกรายการ

ข้อเสนอต่อการพิจารณาการทบทวนทะเบียนยา

1. รายการยาส่วนที่ถูกเสนอให้มีการจำกัดการใช้หรือแก้ไขทะเบียน ให้ส่ง CD-ROM ไปทุกโรงพยาบาล, ราชวิทยาลัย, มหาวิทยาลัย ให้ความเห็นต่อรายการยาที่จะ เพิกถอนทะเบียนตำรับยา
2. ในการพิจารณารายการยาทั้ง 212 รายการ เห็นควรให้แยกรายการยาเป็นกลุ่มๆ แล้วเสนอไปยังราชวิทยาลัยที่เกี่ยวข้องเพื่อพิจารณา
3. กรณีรายการยาบางรายการที่มีการถอนทะเบียนจากเพียงประเทศเดียว ให้ใส่ไว้ในรายการ แต่นำมาพิจารณาอีกครั้ง

ข้อสังเกตต่อการพิจารณาด้าน efficacy

1. การกล่าวหาว่า “ช้ยาไม่ได้ผล” นั้นหมายถึงมีหลักฐานยืนยันว่า “ทดลองช้ยาแล้วไม่ได้ผล” หรือไม่ หรือสามารถใช้หลักฐานระดับใดได้ เช่น ทดสอบ sensitivity ของยา แล้วพบว่าช้ไม่ไวรับต่อยา ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องพิสูจน์ทางคลินิก
2. ควรมีระบบมาตรการในการจัดการยาที่มีหลักฐานข้อมูลสนับสนุนถึงประสิทธิผลการรักษาไม่แน่ชัด หรือไม่เพียงพอ แต่มีการช้ยาดังกล่าวมานาน เช่น danzen[®] เป็นต้น

ข้อเสนอต่อการพิจารณาด้านความปลอดภัย

1. การพิจารณาความปลอดภัยหรือไม่ปลอดภัย จำเป็นต้องพิจารณาควบคู่ไปกับประโยชน์ที่จะได้รับเสมอ เช่น กรณี fenoverine ทำให้เกิด rhabdomyolysis ได้ โดยเกิด 0.1%ของการใช้ยา ในขณะที่ยา antispasmodic อื่นๆ ไม่ทำให้เกิด rhabdomyolysis
2. การรอให้เกิด serious events ก่อน แล้วจึงค่อยแก้ปัญหาอาจไม่เหมาะสมในการทำงานคุ้มครองผู้บริโภค
3. หลักฐานที่กล่าวว่าไม่ปลอดภัย นั้นหมายถึงว่า “ใช้ครั้งเดียวแล้วไม่ปลอดภัยหรือไม่” หรือ “ใช้หลายครั้งแล้วไม่ปลอดภัย”
4. ควรมีเกณฑ์กำหนดความรุนแรงของด้านความปลอดภัยที่ใช้พิจารณารายการยาที่เสนอทบทวน เช่น ยา Cisapride พบว่า การใช้ยาดังกล่าวยังมีความปลอดภัย แต่ยาดังกล่าวสามารถเกิด drug interaction กับยาอื่นได้มากเท่านั้น เป็นต้น
5. หากมีการถอนยาออกไป เช่น ยาแก้ท้องเสีย ทำให้ประชาชนไม่มียาใช้ แล้วทำให้ประชาชนเข้าโรงพยาบาลมากขึ้น มากเกินไป หรือไม่ หรือประชาชนอาจไปใช้ยาอื่นที่มีอันตรายมากขึ้น

ข้อสังเกตต่อการพิจารณา yasutrasam

1. การประเมินยาผสม ตามเกณฑ์สากล พิจารณาจากความเป็นไปของการเกิดเหตุการณ์หลาย เหตุการณ์พร้อมกัน หากผสมยาอื่นๆ ที่ไม่จำเป็นต้องใช้นั้น จะมีความเหมาะสมหรือไม่
2. ยาผสมจำเป็นต้องมีข้อมูลสนับสนุนว่ามีหลักฐานข้อมูลยืนยันถึงประโยชน์ที่ได้จากการผสมกันหรือไม่
3. การพิจารณาประสิทธิภาพของยาผสมให้มีหลักเกณฑ์การพิจารณาเฉพาะเพราะ evidence น้อย และยาสูตรผสมมีความสะดวกการใช้

ข้อสังเกตทั่วไป

1. ประมาณ 170 รายการ เป็นยาที่ถอนทะเบียนตามข้อมูลขององค์การอนามัยโลก
2. ยังไม่เคยมีทะเบียนยาใดในไทยที่ถูกถอนทะเบียนด้วยข้อมูลของประเทศไทย
3. รายการยาที่ไม่มีใช้ใน US แต่มีใช้ในประเทศอื่นๆ มักจะไม่มีข้อมูล

หมายเหตุ ความเห็นต่อรายการยารายตัวมีรายละเอียดในภาคผนวก

ประเด็นที่ 3 เกณฑ์มาตรฐานการแสดงข้อบ่งใช้และการดำเนินการ

เมื่อพิจารณาข้อบ่งใช้ของยาที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย พบว่ายาชนิดเดียวกันที่ขึ้นทะเบียน มีบางส่วนที่มีปัญหาข้อบ่งใช้หลากหลาย ไม่เหมาะสม ไม่เป็นไปตามหลักวิชาการในปัจจุบัน จึงควรดำเนินการทบทวนข้อบ่งใช้ตามกลุ่ม ATC group โดยเริ่มจากยารักษาอาการโรคหัวใจและหลอดเลือด ยารักษาโรคเมเร็ง ยาที่ใช้ในเด็ก เป็นอันดับแรกก่อน ซึ่งในที่ประชุมมีมติเห็นชอบในหลักการและขั้นตอนที่

กำหนด และมีความเห็นต่อร่างกระบวนการทบทวนทะเบียนยาต้านข้อบ่งใช้ของยาโดยมีข้อเสนอแนะและแก้ไขเป็น

- 1) จัดทำรายละเอียดข้อบ่งใช้ของยาที่ขึ้นทะเบียนไว้
- 2) ทบทวนข้อมูลข้อบ่งใช้ที่ต่างประเทศอนุญาตให้ใช้จาก US, UK, EU
- 3) ทบทวนเกณฑ์การพิจารณาอนุญาตข้อบ่งใช้ของยาในต่างประเทศและเอกสารที่สนับสนุนพร้อมทำ SOP
- 4) พิจารณาจัดทำร่างข้อบ่งใช้ที่อนุญาต ข้อห้ามใช้ และข้อควรระวัง
- 5) คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญพิจารณาให้ความเห็น
- 6) คณะทำงานจัดทำร่าง ประชาพิจารณ์และเสนอคณะอนุกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยา
- 7) เปิดรับฟังความคิดเห็นจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย พร้อมให้ส่งหลักฐานสนับสนุนหรือโต้แย้งภายในระยะเวลาที่กำหนดตามมติคณะกรรมการยา ทั้งนี้ การส่งหลักฐานให้เป็นไปตามแนวทางที่คณะอนุกรรมการฯ กำหนด
- 8) คณะอนุกรรมการทบทวนฯ พิจารณาข้อบ่งใช้ที่อนุญาต ข้อห้ามใช้ และข้อควรระวัง ก่อนเสนอคณะกรรมการยาพิจารณาตามขั้นตอนต่อไป

ข้อเสนอแนะทั่วไป

1. ควรมีการกำหนดมาตรฐานของการอนุมัติข้อบ่งใช้
2. ข้อบ่งใช้ในเอกสารกำกับยาของยาที่มีชื่อยาสามัญเดียวกันควรจะเหมือนกัน ถ้าจะมีข้อบ่งใช้ที่แตกต่างกันไปจากนี้ ต้องมีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุน
3. ข้อบ่งใช้ที่เป็น Off-label indication ควรแนะนำให้ผู้ประกอบการมาขึ้นทะเบียนยาไว้โดยมีสิทธิประโยชน์ให้กับบริษัทที่จัดเป็นบริษัทแรก
4. การทบทวนข้อบ่งใช้ควรทำอย่างเป็นระบบ โดยยาที่ขอยื่นทะเบียนใหม่ให้ผู้ประกอบการเป็นผู้ดำเนินการ ส่วนยาที่มีทะเบียนแล้วให้ผู้เชี่ยวชาญเป็นผู้พิจารณาการทบทวนข้อบ่งใช้

ประเด็นที่ 4 เอกสารกำกับยามาตรฐานสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพและประชาชน(PI/PIL)

เอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้ในปัจจุบันส่วนใหญ่เป็นเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพ (PI) ซึ่งส่วนใหญ่มีข้อมูลไม่ทันสมัย และไม่เหมาะสมสำหรับประชาชน จึงควรจัดทำเอกสารกำกับยามาตรฐานสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพและประชาชน (PI/PIL) ขึ้น โดยที่ประชุม เห็นชอบให้จัดทำเอกสารกำกับยามาตรฐานสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพและประชาชน (PI/PIL) โดยมีข้อเสนอแนะดังนี้

1. เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน (PIL) เพื่อให้ประชาชนเข้าถึงได้ ควรมีสองส่วน
 - ส่วนที่ 1 online document เพื่อให้สามารถ download ได้, Patient drug information center ในโรงพยาบาล, เอกสารที่เป็นเล่ม(มีรายละเอียด) เพื่อให้ผู้ประกอบวิชาชีพและประชาชนสืบค้นและเข้าถึงได้ง่าย

- ส่วนที่ 2 เอกสารส่วนที่โรงพยาบาลต้องแจกให้กับผู้ป่วย
2. เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนไม่ควรมีความยาวเกิน 1 หน้ากระดาษ
 3. ขนาดตัวอักษร และรูปแบบอักษร ควรมีรูปแบบเหมือนกัน
 4. ควรระบุวันเดือนปีที่ผลิตและหมดอายุ เป็นปี พ.ศ.
 5. ข้อความเป็นภาษาไทยที่อ่านแล้วรู้เรื่องเข้าใจในทางเดียวกัน
 6. การ Code Reference ให้ระบุไว้ท้ายเฉพาะแต่ละเรื่อง ไม่รวมไปไว้ตอนท้ายทั้งหมดโดยเฉพาะเรื่อง “ข้อบ่งใช้”
 7. เสนอข้อ 17.ปรับปรุงแก้ไขล่าสุด มาไว้เป็นข้อ 1 แทน เพื่อผู้ประกอบการวิชาชีพและประชาชนจะได้ทราบวันที่ปรับปรุงเพื่อประกอบความน่าเชื่อถือของข้อมูล
 8. ความเห็นต่อ PIL : ควรเน้นให้อ่านง่าย ข้อความกระชับ ไม่ยาวเกินไป ง่ายแก่การเข้าใจ ตรงตาม concept “ประหยัด ประโยชน์ ปลอดภัย”
 9. ยา generic ชนิดเดียวกัน โดยมีข้อบ่งใช้หรือขนาดเดียวกัน ควรมีข้อความในเอกสารกำกับยาเหมือนกัน นอกจากนี้ยา generic ไม่ควรระบุข้อบ่งใช้มากกว่ายา original
 10. ควรเพิ่มหัวข้อการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยพิเศษเช่น ผู้สูงอายุ เด็ก ผู้ที่มีการทำงานของไตหรือตับบกพร่อง เป็นต้น
 11. ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ควรระบุเป็นเปอร์เซ็นต์
 12. ข้อความคำเตือน ควรทำเป็นอักษรหรือสีที่สามารถมองเห็นได้อย่างชัดเจน นอกจากนี้สีหรือขนาดตัวอักษรที่ใช้ในข้อความควรคำนึงถึงเพื่อผู้พิการทางสายตา อาจมีอักษรเบลล์ในบางรายการ เมื่อมีการร้องขอจากผู้ประกอบการวิชาชีพ

ข้อเสนอแนะทั่วไป

1. ข้อมูลการผสมยาในเอกสารกำกับยามักจะไม่มีให้ ดังนั้นแต่ละบริษัท ควรมี call center
2. ควรมีการรวบรวมทำเอกสารเป็นแบบรายปี (Annual) และสามารถค้นหาข้อมูลย้อนหลังได้
3. ควรแก้ไขความหมายของประเภทยาให้ชัดเจนหน้า 10. ในเอกสารหมายเลข 14 ให้เป็นไปตามพระราชบัญญัติยา

ภาคผนวกที่ 4

รายงานการศึกษาแนวทางพัฒนาระบบความโปร่งใสในกระบวนการทบทวน และขึ้นทะเบียนตำรับยา

1. หลักการและกระบวนการพัฒนาความโปร่งใส - บทสรุปจากสหภาพยุโรป

การพัฒนาระบบความโปร่งใสในกระบวนการทบทวนและขึ้นทะเบียนตำรับยาจะช่วยเพิ่มระดับความน่าเชื่อถือให้องค์กรและหน่วยงาน กระบวนการความโปร่งใสเป็นหนึ่งในลักษณะของการบริหารจัดการที่ดี และจะช่วยเอื้อต่อการตรวจสอบจากภาคส่วนภายในและภายนอกองค์กร ทำให้เห็นความชัดเจนในการบริหารจัดการและกระบวนการทำงานต่างๆ และยังช่วยให้มีการการกระจายข้อมูลความรู้เกี่ยวกับยาที่ได้รับการอนุญาตไปสู่วิชาชีพต่างๆ กลุ่มผู้ป่วย รวมทั้งสาธารณชนทั่วไป

1.1 ความโปร่งใสในกระบวนการทบทวนและขึ้นทะเบียนตำรับยาสามารถแบ่งได้เป็น 2 ส่วนตามกลไกการทำงานคือ

1.1.1 Administrative transparency หรือความโปร่งใสในการบริหารจัดการซึ่งประเด็นหนึ่งเกี่ยวข้องโดยตรงกับความเป็นอิสระจากผลประโยชน์ทับซ้อนทั้งด้านการเงินและด้านอื่นๆของเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับการทบทวนและขึ้นทะเบียนตำรับยาและผู้เชี่ยวชาญที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องในกระบวนการการตัดสินใจ และอีกประเด็นเกี่ยวข้องกับการเข้าถึงข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการทำงานขององค์กรหรือหน่วยงานโดยสาธารณะ เช่นระเบียบกระบวนการทำงาน วาระการประชุมและบันทึกการประชุม เป็นต้น ความโปร่งใสอีกส่วนคือ

1.1.2 Scientific transparency หรือความโปร่งใสในข้อมูลเชิงวิทยาศาสตร์ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเข้าถึงข้อมูลยาและข้อมูลอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับยา เช่นข้อมูล marketing authorization, summary of product characteristics, product leaflet และ public assessment reports (PARs) ของยาที่ได้รับอนุญาต เป็นต้น

1.2 ลักษณะความโปร่งใสยังสามารถแบ่งออกได้อีกเป็น 2 ประเภทคือตามทิศทางของข้อมูลคือ

1.2.1 Proactive transparency (Active transparency) หรือความโปร่งใสที่องค์กรหรือหน่วยงานเป็นผู้เปิดเผยข้อมูลสู่สาธารณะเอง โดยอาจเปิดเผยทางเว็บไซต์ การจัดทำฐานข้อมูลเพื่อการเข้าถึง และเอกสารตีพิมพ์ต่างๆ ซึ่งจะครอบคลุมทั้งข้อมูลด้านการบริหารจัดการและข้อมูลเชิงวิทยาศาสตร์

1.2.2 Reactive transparency (Passive transparency) หรือการเปิดเผยให้เข้าถึงข้อมูลโดยการร้องขอจากองค์กร หน่วยงานหรือบุคคลสาธารณะภายนอก ซึ่งมักจะเกี่ยวข้องกับร้องขอเอกสารภายใน เอกสารของบุคคลที่สามและข้อมูลที่ต้องพิจารณาเป็นพิเศษ

1.3 การพัฒนาระบบความโปร่งใสในกระบวนการทบทวนและขึ้นทะเบียนตำรับยาตามหลักของ Proactive transparency นั้นองค์กรและหน่วยงานที่เกี่ยวข้องจะต้องพัฒนาในกระบวนการดังต่อไปนี้

1.3.1 การเปิดเผยข้อมูลตัวบุคคลและผลประโยชน์ทับซ้อนของผู้ที่มีอำนาจในการตัดสินใจ (Disclosure of identity and conflicts of interest of decision makers)

สมาชิกของคณะกรรมการที่มีอำนาจการตัดสินใจจะต้องไม่มีผลประโยชน์ด้านการเงินที่เกี่ยวข้องกับบริษัทฯ หรือผลประโยชน์อื่นที่ทับซ้อนหรือขัดแย้งกับความรับผิดชอบในการตัดสินใจโดยสมาชิกเหล่านี้จะต้องรายงานคำรับรองถึงผลประโยชน์และความเกี่ยวข้องในการพัฒนาและการทำตลาดของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เป็นประจำทุกปี สำหรับตัวอย่างการจัดการ รายชื่อสมาชิกทั้งหมดของคณะกรรมการวิทยาศาสตร์ ของ EMEA (scientific committee) จะถูกโพสต์ลงในเว็บไซต์ พร้อมกับคำประกาศผลประโยชน์ (declarations of interest) ซึ่งวิธีนี้ได้ถูกนำไปใช้ในประเทศสมาชิกสหภาพยุโรปหลายประเทศ ซึ่งกระบวนการเปิดเผยข้อมูลนี้ไม่ได้เป็นการสร้างปัญหาใดๆ ให้แก่บุคคลซึ่งเป็นสมาชิก

โดยคำประกาศถึงผลประโยชน์โดยทางตรงและทางอ้อม จะประกอบไปด้วยข้อคำถามเพื่อให้รายละเอียดที่สำคัญดังนี้

- คุณสมบัติ (Composition)
 - ประวัติการทำงาน เช่น professional background การศึกษา areas of expertise และ research interests
- คำรับรองผลประโยชน์ (Declarations of interest)
 - งานหรือกิจกรรมที่ทำให้กับบริษัทฯ โดยให้รายละเอียดเป็นประเภท เช่น พนักงาน ผู้ให้คำปรึกษา ผู้วิจัย สมาชิกของ steering committee และ advisory board เป็นต้น รวมทั้งเวลาที่ทำเช่นปัจจุบัน ปีที่แล้ว สองถึงห้าปีที่แล้ว และมากกว่าห้าปี
 - หากพบว่ามีการกระทำใดๆ เกี่ยวข้องกับบริษัทฯ จะต้องมีการระบุเพิ่มเติมถึงรายละเอียดของกิจกรรม ระยะเวลาที่ชัดเจน ชื่อบริษัท ชื่อยาที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งระบุ therapeutic indication ด้วย
 - คำรับรองผลประโยชน์ด้านการเงินจากบริษัทฯ เช่น สองล้านบาท หรือไม่มี
 - คำรับรองผลประโยชน์อื่นๆ เช่น เป็นเจ้าของหรือได้ผลประโยชน์จากสิทธิบัตรยา
- บทบาทหน้าที่ (Role)
 - บทบาทและหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทบทวนและขึ้นทะเบียนตำรับยา

1.3.2 การเปิดเผยข้อมูลวาระและบันทึกการประชุม (Disclosure of agendas and records of meetings) วาระและบันทึกการประชุมของหน่วยงานที่เกี่ยวข้องจะต้องถูกจัดทำโดยให้สามารถเข้าถึงได้โดยสาธารณะ โดยจะมีประเด็นที่ต้องพิจารณาหลักสองเรื่องในข้อนี้คือ

1.3.2.1 ระยะเวลาในการเปิดเผยข้อมูลของวาระ โดยสามารถพิจารณาเปิดเผยข้อมูลวาระ เรื่องและผลการพิจารณาเป็นประจำทุกเดือน ซึ่งไม่นานเกินไปจนเป็นอุปสรรคของกระบวนการความโปร่งใส

1.3.2.2 ระดับความละเอียดข้อมูลของวาระ

ตัวอย่างเช่น CHMP (Committee for Medical Products for Human Uses) ภายใต้ EMEA จะมีการประชุมเดือนละครั้งเพื่อประเมินยาโดยผลการประชุมจะออกมาในรูปแบบ scientific opinion ว่าจะรับหรือปฏิเสธ marketing authorization ของยาดัชนี ซึ่ง CHMP จะมีรายงานผลการประเมินจากการประชุมเผยแพร่ทางเว็บไซต์เป็นประจำทุกเดือน รายงานประจำเดือนของ CHMP นั้น จะไม่มีรายละเอียดเกี่ยวกับการประเมินที่เฉพาะเจาะจง แต่จะแสดงข้อมูลกระบวนการประเมินเป็นหลัก รวมทั้งรายการของยาที่ประเมิน กลุ่มบุคคลที่เกี่ยวข้อง กระบวนการกระจายงาน หมายเหตุและประกาศองค์การ แต่ถ้าหากมีการอนุญาตหรือถอนทะเบียนนั้น ข้อมูลเกี่ยวกับยาแต่ละตัวในรายงานนั้นแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับประเมิน ถ้าผลประเมินออกมาในเชิงบวกเช่นขึ้นทะเบียนได้ รายงานจะออกมาในรูปแบบของ summary of opinions ในเว็บไซต์ แต่ถ้าหากผลการประเมินยาออกมาในเชิงลบ เช่นไม่ได้รับอนุญาตหรือถูกถอนทะเบียน รายงานจะออกมาในรูปแบบของ Question and Answer (Q&A) เพื่อตอบปัญหาประเด็นข้อสงสัยและคำถามต่างๆ ซึ่งยาแต่ละตัวควรจะมีบันทึกโดยจะต้องมีการแบ่งหมวดหมู่เรื่องที่พิจารณา ซึ่งการเปิดเผยข้อมูลแต่ละหมวดหมู่สามารถพิจารณาเปิดเผยเมื่อยาได้รับการอนุญาตขึ้นทะเบียนหรือวางจำหน่ายแล้ว อย่างไรก็ตาม ความสมดุลของความโปร่งใสและความลับทางการค้าจะต้องพิจารณาอยู่ภายในหลักของกฎหมาย โดยสมาชิกบางประเทศของสหภาพยุโรป ถ้ามีการกล่าวพาดพิงถึงยาจะมีการใช้ชื่อ Therapeutic class แทน ซึ่งจะทำให้ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ประชุมที่ออกสู่สาธารณะนั้นเป็นข้อมูลในเชิง

therapeutic class โดยรวม

1.3.3 การเปิดเผยผลการลงคะแนนเสียงและความคิดเห็นของฝ่ายเสียงข้างน้อย (Disclosure of voting results and minority views)

หากพิจารณาการตัดสินใจไม่สามารถเป็นเอกฉันท์ได้ การลงคะแนนเสียงอาจถูกนำมาใช้ในการตัดสินใจซึ่งจะต้องมีการบันทึกผลการลงคะแนนเสียงและเผยแพร่ผลของการลงคะแนนเสียง โดยความคิดเห็นของฝ่ายเสียงข้างน้อยที่ถูกอภิปรายจะต้องถูกบันทึกไว้และเผยแพร่เพื่อความโปร่งใสของกระบวนการตัดสินใจ การประชุมที่ใช้เวลาไม่นานมักจะมีมติเห็นของฝ่ายเสียงข้างน้อยออกมาเสมอ

เพราะการตัดสินใจที่เป็นเอกฉันท์มักต้องใช้เวลาในการประชุมอภิปรายที่ยาวนานกว่า โดยการเปิดเผยข้อมูลในข้อนี้จะต้องกล่าวถึง เหตุผลแห่งการตัดสินใจ ความคิดเห็นของฝ่ายเสียงข้างน้อย และผลลัพธ์ของการลงคะแนนเสียง

1.3.4 การจัดทำและเผยแพร่ public assessment reports (Publication of public assessment reports)

Public assessment reports ของสหภาพยุโรปประกอบด้วยข้อสรุปของการประเมินยา ทั้งข้อมูลในระดับผู้เชี่ยวชาญหรือวิชาชีพอ่าน และข้อมูลยาที่เป็นภาษาเขียนที่เข้าใจโดยบุคคลทั่วไปได้ง่าย มีการแสดงถึงข้อมูลที่สำคัญต่างๆ ได้แก่ข้อมูลคำอธิบายทั่วไปของยา ชื่อยา ข้อบ่งใช้ ข้อควรระวัง คำอธิบายในขั้นตอนการพิจารณาและกระบวนการตัดสินใจ รวมทั้งผลการตัดสินใจและข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการพิจารณา โดยเมื่อยาได้รับการขึ้นทะเบียน แล้ว PAR จะต้องถูกเผยแพร่ทันทีหลังจากทำการคัดข้อมูลที่เป็นความลับทางการค้าออกไปแล้ว สำหรับการ update PAR นั้น จำเป็นที่จะต้องมีการทำอย่างต่อเนื่อง เมื่อมีข้อมูลใหม่ที่สำคัญที่เกี่ยวข้องกับการประเมินยาเข้ามาเช่น คุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาที่เกี่ยวข้อง

2. ตัวอย่างการดำเนินงานโครงการด้านความโปร่งใสของประเทศสหรัฐอเมริกา

คณะกรรมการอาหารและยาสหรัฐอเมริกา(USFDA)ได้มีโครงการริเริ่ม FDA's Transparency Initiative ในเดือนมิถุนายน ปี 2009 ภายหลังการชนะการเลือกตั้งของประธานาธิบดีบารัค โอบามา โดย USFDA ได้แบ่งการดำเนินงานเกี่ยวกับนโยบายความโปร่งใสนี้เป็น 3 ระยะได้แก่

ระยะที่ 1 : FDA Basics – ในเดือนมกราคม ปี 2010 ทาง USFDA ได้ประกาศใช้และให้ข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับ USFDA ผ่านทางเว็บไซต์ที่เรียกว่า FDA Basics โดยเป็นการรวบรวมข้อมูลซึ่งเป็นข้อมูลพื้นฐานขององค์กรที่สามารถเข้าใจได้ง่ายโดยประชาชนเช่นโครงสร้างและหน้าที่ของแต่ละหน่วยงาน และกระบวนการทำงาน และผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งมีช่องทางการสื่อสารข้อคิดเห็นและติดต่อสอบถามเจ้าหน้าที่

ระยะที่ 2 : Public Disclosure – ในเดือนพฤษภาคม ปี 2010 คณะทำงานด้านความโปร่งใสได้เผยแพร่รายงานเรื่องความโปร่งใสของระยะที่สอง (Phase II Transparency Report) ซึ่งเน้นเกี่ยวกับการเปิดเผยข้อมูลบางประเภทเกี่ยวกับยาและภาคเอกชนดังต่อไปนี้

- Adverse Event Reports เนื่องจากถึงแม้ USFDA ที่ผ่านมาได้จัดให้มีระบบกลไกรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาเพื่อให้ข้อมูลแก่ประชาชน แต่ที่ผ่านมามีพบว่าข้อมูลไม่สามารถเข้าถึงได้โดยง่าย

- USFDA ประกาศปรับปรุงฐานข้อมูลเพื่อให้ประชาชนสามารถเข้าถึงข้อมูลของอาหารไม่พึงประสงค์จากยาให้มากขึ้น ในรูปแบบที่สามารถทำการค้นหาได้และช่วยให้ผู้ใช้สามารถเห็นรายงานสรุป (summary report) ซึ่งรวมถึง ชื่อการค้า ขนาดยา วิธีบริหารยา รายละเอียดของอาหารไม่พึงประสงค์และผลลัพธ์ทางสุขภาพที่ได้จากยา

- Enforcement Priority and Actions โดยทุกปี USFDA จะมี work plan หรือแผนการทำงานประจำปีซึ่งมีข้อมูลของงบประมาณ และข้อมูลกิจกรรมที่วางไว้ เช่น inspections ข้อมูลเหล่านี้ที่ผ่านมาไม่ได้ถูกเปิดเผยเพราะความกังวลว่าจะทำให้เกิดการสูญเสียให้หลีกเลี่ยงการตรวจสอบในภาคอุตสาหกรรมและการกระทำการตามกฎหมาย ส่วนเรื่องเกี่ยวกับคดีความทางกฎหมายนั้น แผนกฎหมายของ USFDA ได้ประกาศเรื่องที่ได้ทำการฟ้องร้องโดย USFDA และผลลัพธ์ทางเว็บไซต์ แต่ไม่ได้มีรายการคำสั่งศาลว่าให้บังคับทำอะไรบ้างในรายการที่ถูกฟ้องร้อง

- USFDA ให้มีแผนการเปิดเผยในรายงานประจำปีสัปดาห์ถึงคำสั่งศาลที่บังคับให้ดำเนินการปฏิบัติและผลสุดท้ายของการพิจารณาคดี

- USFDA ให้มีแผนการให้ข้อมูลของแผนการทำงานประจำปีทั้งหมดผ่านทางเว็บไซต์ซึ่งสามารถดูแผนงานย้อนหลังได้เป็นเวลา 5 ปี

- Importer โดยให้มีการเปิดเผยข้อมูลการประเมินผู้นำเข้า
- Inspections โดย USFDA ให้มีการเปิดเผยข้อมูลชื่อและที่อยู่ของที่ที่ถูกตรวจ สินค้าหรือชนิดสินค้าที่ถูกตรวจ รวมทั้งผลลัพธ์ของการตรวจและให้มีข้อมูลหลักปฏิบัติการตรวจลงในเว็บไซต์

- Product applications เนื่องจากตามปกติแล้ว USFDA ไม่ได้เปิดเผยข้อมูลการพิจารณาผลิตภัณฑ์ก่อนได้รับอนุญาต โดย USFDA ให้มีการเปิดเผยข้อมูลต่างๆที่อยู่ในขั้นตอนนี้มากขึ้น เช่นการเปิดข้อมูลการทบทวนเมื่อมีการร้องขอ

- Recalls เช่นให้มีกระบวนการแจ้งข้อมูลแก่ประชาชนหากบริษัททำการแก้ไขหรือเรียกคืนผลิตภัณฑ์ และหากมีการทำลายผลิตภัณฑ์ก็ควรมีการแจ้งให้ประชาชนรับทราบ

- Warnings หากผลิตภัณฑ์หรือบริษัทมีการละเมิดกฎหมาย ให้มีการโพสต์จดหมายเตือนนั้นลงในเว็บไซต์ด้วยนอกเหนือจากการแจ้งผู้ประกอบการ และให้ระบุสถานภาพว่ายังละเมิดอยู่หรือแก้ไขแล้ว

ระยะที่ 3 : Transparency to Regulated Industry – ในเดือนมกราคม ปี 2011 คณะทำงานด้านความโปร่งใสได้เผยแพร่รายงานเรื่องความโปร่งใสของระยะที่สาม (Phase III Transparency Report) ซึ่งเน้นเกี่ยวกับการเพิ่มความโปร่งใสของการปฏิบัติงานและการตัดสินใจของ USFDA

ในเดือนมกราคมปี 2011 USFDA ได้ออกรายงานถึงกระบวนการพัฒนาความโปร่งใสโดยจะได้มีการดำเนินการทั้งหมด 19 ข้อ ซึ่งอยู่ในหัวข้อดังต่อไปนี้

I. การสื่อสารข้อมูลเกี่ยวกับกระบวนการทำงานของหน่วยงาน (Communication Information about Agency Procedures)

1. ได้มีการจัดทำ FDA Basic สำหรับ ภาคอุตสาหกรรมเพื่อให้ข้อมูลพื้นฐานต่างๆเกี่ยวกับ regulatory process และจัดหาข้อมูลที่ได้รับการร้องขอบ่อยจากภาคอุตสาหกรรม
2. ให้มีการปรับปรุงแผนภูมิแสดงตัวบุคคลขององค์กรตามลำดับชั้นอย่างน้อยทุกไตรมาส
3. ทุกศูนย์ของ USFDA จะมีกระบวนการให้ภาคอุตสาหกรรมยื่น คำถามเกี่ยวกับ regulatory และมีการส่งต่อคำถามนั้นให้ผู้เชี่ยวชาญตอบถ้าจำเป็น โดยลิงค์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเหล่านี้จะต้องอยู่ในเว็บ FDA Basics
4. หากมีคำถามเกี่ยวกับ นโยบาย regulation หรือ regulatory process จะมีการตอบกลับภายใน 5 วันทำการหรือแจ้งผู้ถามให้รับรู้ว่าได้รับคำถามแล้วและมีการบอกกรอบเวลาในการตอบที่ชัดเจน โดยกระบวนการนี้ให้สามารถติดตามได้โดยเว็บ FDA track
5. ให้มีการรายงาน Strategic Priority ของ USFDA ออกสู่สาธารณะในเดือนมีนาคมปี 2011
6. ให้มีการโพสงานนำเสนอ (slide presentations) ของพนักงานที่นำเสนอต่อบุคคลภายนอกในเว็บของ USFDA

II. กระบวนการทบทวนและขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ (Product application review process)

7. ให้มีแนวทางปฏิบัติและวิธีดำเนินการมาตรฐานสำหรับพนักงาน USFDA ในการพบภาคเอกชนที่เกี่ยวข้องกับการขึ้นทะเบียนยาลงในเว็บไซต์ FDA Basic for Industry
8. ให้มีการแจ้งภาคอุตสาหกรรมถึงรายละเอียดแต่ละแบบการแจ้ง และให้ข้อมูลของผู้ที่สามารถติดต่อได้ในกรณีที่มีข้อปัญหาในการขึ้นทะเบียนยา และจะมีการให้ข้อมูลกระบวนการโดยรวมในการทบทวนยานั้น
9. USFDA ให้มีการสื่อสารทางเว็บไซต์ FDA Basics for Industry โดยการถามตอบ e-mail เกี่ยวข้องกับยาของผู้ผลิต จะต้องมีการเข้ารหัสจดหมายเพื่อความปลอดภัยของข้อมูล
10. USFDA ให้มีการแจ้งว่าการพิจารณาที่ขึ้นทะเบียนนั้นเป็นไปตามระยะเวลาของกระบวนการพิจารณาหรือไม่ และให้มีการสร้างและการอภิปรายระบบติดตามการขึ้นทะเบียนกับภาคอุตสาหกรรม

III. การพัฒนาการให้คำแนะนำ(Guidance development)

11. ให้มีการปรับปรุงระบบการแนะนำ (guidance system) เกี่ยวกับการขึ้นทะเบียนหรือการควบคุมยา โดยมีการจัดตั้งคณะทำงานร่วมของหน่วยงานต่างๆในองค์กร เพื่อตรวจสอบปรับปรุงกระบวนการทำงานในการแนะนำ
12. USFDA ให้มีแนวทางในการยื่นข้อคิดเห็นจากผู้ที่เกี่ยวข้องเกี่ยวกับ guidance system โดยสามารถดูข้อมูลได้จาก เว็บไซต์ FDA Basics for Industry

IV. การพัฒนากฎเกณฑ์ข้อบังคับ (Regulation development)

13. หลังจากมีการประกาศใช้กฎเกณฑ์การควบคุมผลิตภัณฑ์ หากมีผลเกี่ยวข้องกับกับผู้มีส่วนได้ส่วนเสียจะต้องมีการหารือเป็นส่วนหนึ่งของการดำเนินงาน
14. การเผยแพร่ว่าจะต้องมีการปรับปรุงเวลาการเผยแพร่ให้เที่ยงตรงยิ่งขึ้น

V. กระบวนการนำเข้า (Import Process)

15. ให้มีการเผยแพร่ข้อมูลการติดต่อของผู้จัดการนำเข้า โดยปรับปรุงอย่างสม่ำเสมอ
16. FDA ให้มีการแจ้งผู้สนใจทาง e-mail หากมีการนำเข้ายาหรือการปรับปรุงกรแจ้งการนำเข้า
17. ให้มีโครงการปรับปรุงกระบวนการนำเข้าให้เป็นกระบวนการที่มีลักษณะ Uniform process มากขึ้น
18. หากมีข้อคำถามเกี่ยวกับกระบวนการและนโยบายการนำเข้า จะมีการตอบกลับภายใน 5 วันทำการหรือแจ้งผู้ถามให้รับรู้ว่าได้รับคำถามแล้วและมีการบอกกรอบเวลาในการตอบที่ชัดเจน และจะมีการให้ข้อมูลถึงคำถาม-ตอบ ที่พบบ่อยผ่านทางเว็บไซต์
19. ให้มีกระบวนการปรับปรุงแก้ไขข้อมูลการนำเข้าให้ถูกต้อง

3. หลักการและขั้นตอนการทำ Public Assessment Report (PAR)

3.1 จุดประสงค์ของการทำ Public Assessment Report เอกสาร PAR เป็นเอกสารที่สำคัญในการให้คำอธิบายว่าทำไมคณะกรรมการอาหารและยาถึงมีการให้อนุญาตหรือ ปฏิเสธคำขอขึ้นทะเบียนยาในแต่ละ indications ที่ยื่นคำขออนุญาต รวมทั้งช่วยส่งเสริมกระบวนการตรวจสอบว่าทำไมยาจึงได้รับอนุญาต ปฏิเสธ หรือถูกเสนอขอถอน และยังช่วยให้รายละเอียด SmPC, PL และฉลากยา โดยรายงานนี้ควรมีรายละเอียดมากพอเพื่อให้ผู้เชี่ยวชาญอื่นๆสามารถทำการประเมินได้อีกทั้งรายงาน PAR นี้ยังส่งเสริมการทำงานอย่างมีประสิทธิภาพทั้งในระดับตัวองค์กรรวมทั้งการทำงานด้านการประเมินร่วมกับนานาชาติเช่น Asian Harmonization ในอนาคต

3.2 เนื้อหาของ Assessment report

โดยทั่วไป Assessment report จะต้องมีย่อประกอบหลัก 5 ข้อดังนี้

- i. Overview
- ii. Quality
- iii. Active substance Master File (ASMF)
- iv. Non clinical data
- v. Clinical data

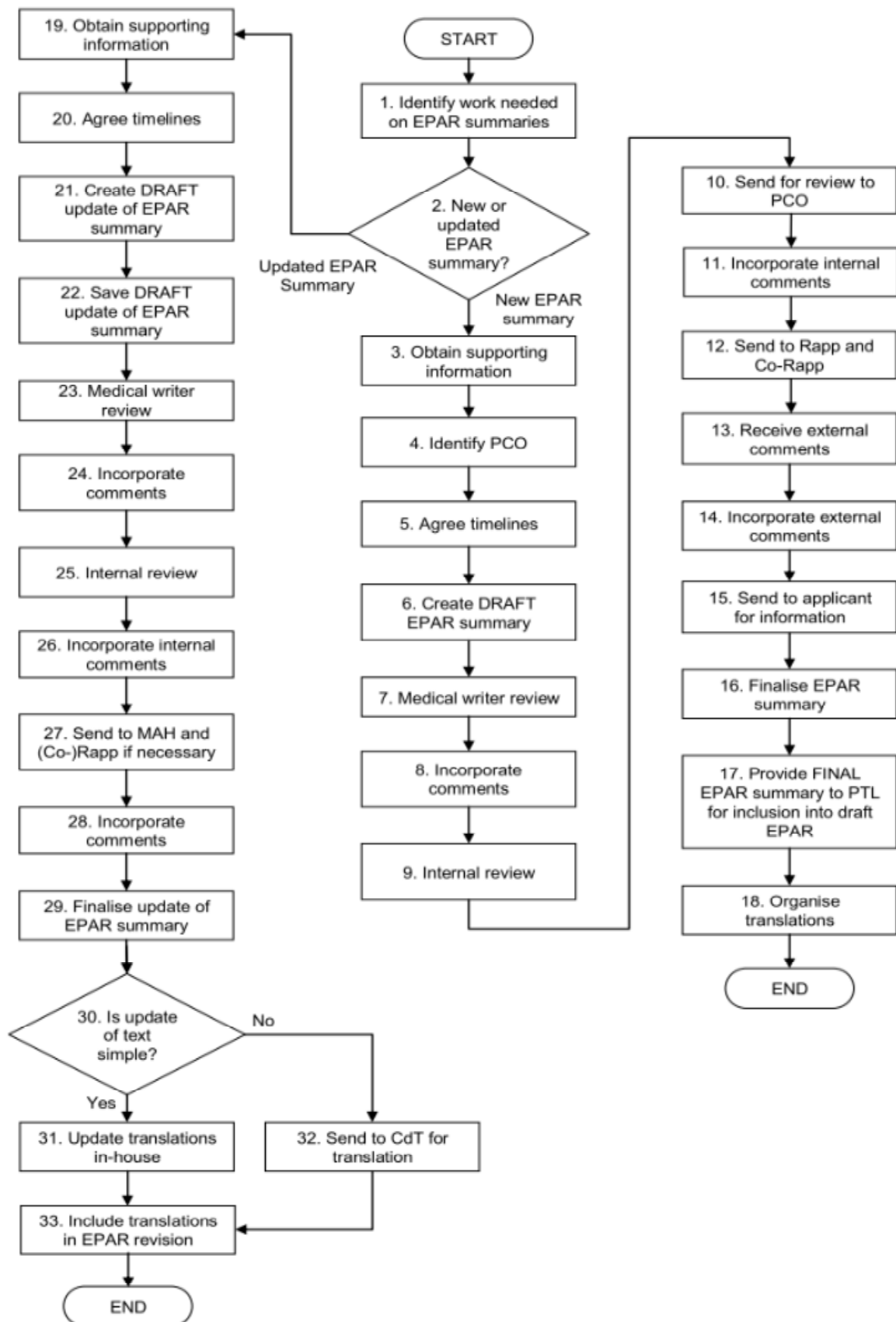
โดย Public assessment report จะถูกพัฒนาจากในส่วนของ Overview ของ Assessment report

โดย public assessment report

ตารางโครงสร้างเนื้อหาของ Public Assessment Report

ร่างโครงสร้างเนื้อหาของ Public Assessment Report
หน้าปก
1. คำแนะนำ (Recommendations)
2. บทสรุปผู้บริหาร (Executive summary)
2.1 Problem statement
2.2 เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ (About the product)
2.3 General comments on the submitted dossier
2.4 General comments on compliance with GMP, GLP, GCP and agreed ethical principles
3. ข้อมูลวิทยาศาสตร์และคำอภิปราย (Scientific overview and discussion)
3.1 ประเด็นเรื่องคุณภาพ (Quality aspects)
3.2 ประเด็นทางคลินิก (Clinical aspects)
3.3 ประเด็นนอกเหนือจากทางคลินิก (Non clinical aspects)
4. Benefit Risk Assessment
5. List of questions
6. ข้อเสนอแนะเงื่อนไขการอนุญาตและข้อมูลผลิตภัณฑ์ (Recommended conditions for marketing authorization and product information)
6.1 เงื่อนไขการอนุญาต (Conditions for marketing authorization)
6.2 Summary of Product Characteristics
6.3 Package and Leaflet and User Testing
6.4 Labeling
7. Appendix : QRD guidance and checklist for the review and product information

แผนภูมิแสดงขั้นตอนการทำ Public Assessment Report Summary



(ร่าง) ตารางขั้นตอนวิธีดำเนินการมาตรฐานของการทำ Public Assessment Report Summary

MedW = Medical Writer, PCO = Patients' and Consumers' Organization, PCOAd = Administrator for liaison with PCO

ขั้นตอน ที่	รายละเอียดงาน	ผู้รับผิดชอบ	วันที่
1	สรุปงานที่ต้องทำสำหรับทำ PAR Summary	MedW	1
2	เป็น PAR Summary ใหม่ หรือ Update PAR Summary ถ้าเป็น PAR Summary ใหม่ไป ข้อ 3 ถ้าเป็น Update PAR Summary ไปข้อ 19	MedW	
	*** ขั้นตอนหากต้องจัดทำ PAR Summary ใหม่ ***		
3	รวบรวมข้อมูลและเอกสารเพื่อร่าง PAR Summary	MedW	
4	ระบอบองค์กรผู้ป่วยและผู้บริโภคที่จะปรึกษา (PCO)	PCOAd	
5	ประเมินปรึกษาระยะเวลาการทำงานกับหัวหน้าทีม	MedW	
6	เขียนร่าง Draft PAR Summary	MedW	4
7	รื้อร่าง PAR Summary โดยกระจาย Draft ให้ MedWs คนอื่นๆ วนให้ comment	MedW	
8	รับข้อเสนอแนะและปรับแก้ เป็น Draft I	MedW	
9	รื้อ Draft I โดยคณะทำงานภายใน	MedW	8
10	ส่ง Draft I ให้ PCO รื้อ	PCOAd	11
11	รื้อข้อเสนอแนะโดยคณะทำงานภายในแล้วจัดทำ Draft II	MedW	
12	ส่ง Draft II ให้ Rapporteur ทำการ comment และตอบกลับ ภายใน 5 วัน	MedW	14
13	รับ comment กลับ	MedW	21
14	พิจารณา comment ที่ได้รับและร่าง Draft III	MedW	
15	ส่ง Draft III ให้กับผู้นัดแจ้ง/บริษัท เพื่อแจ้งข้อมูล และรับ comment	MedW	22
16	จัดทำ PAR Summary ฉบับจริง	MedW	
17	ส่ง PAR Summary ให้กับหัวหน้าทีม เพื่อบรรจุในร่าง PAR และส่ง PAR Summary บริษัทและ PCO พร้อม feedback ที่ได้จากการพิจารณา comment	MedW PCOAd	32
18	แปล EPAR summary (หากต้องใช้เพื่อ Harmonization)	เลขานุ หัวหน้าทีม	
	*** ขั้นตอนหากต้องปรับปรุงจัดทำ PAR Summary ***		
19	สืบค้นข้อมูลเพื่อที่จะ update PAR Summary	MedW	
20	ประเมินปรึกษาระยะเวลาการทำงานกับหัวหน้าทีม	MedW	
21	เขียนร่าง Draft update of PAR Summary	MedW	6
22	บันทึกร่าง Draft update of PAR Summary ลงในฐานข้อมูล	MedW	
23	รื้อร่าง Draft update of PAR Summary โดย MedWs คนอื่นๆ	MedW	
24	แก้ไขร่างจาก comment ที่ได้รับ และจัดทำ Draft I	MedW	
25	รื้อ Draft I โดยคณะทำงานภายใน	MedW	12
26	แก้ไข Draft I จาก comment ที่ได้รับจากคณะทำงานภายใน และจัดทำ Draft II	MedW	
27	ส่ง Draft II ให้กับผู้นัดแจ้ง/บริษัท เพื่อแจ้งข้อมูล และรับ comment รวมทั้งพิจารณาแจ้ง rapporteur หากจำเป็นเช่นการปรับเปลี่ยน indicataion ของยา	MedW	20
28	แก้ไขร่างจาก comment ที่ได้รับ	MedW	
29	จัดทำ update of PAR Summary ฉบับจริง	MedW	28
30-33	แปล update of PAR Summary หากแปลได้ยากให้สรรหาบุคคล มาแปล แล้วเผยแพร่	เลขานุ หัวหน้าทีม	44

4. หลักการของความลับทางการค้าและการพิจารณาเปิดเผยข้อมูล

การเปิดเผยข้อมูลและความโปร่งใสเป็นมาตรการที่สำคัญในการส่งเสริมสุขภาพของประชาชน อย่างไรก็ตามการเปิดเผยข้อมูลที่อยู่นอกกรอบผลประโยชน์ของประชาชนแล้ว จะต้องมีการปกปิด โดยเฉพาะความลับทางการค้า (Commercial Confidentiality) ที่ส่งผลกระทบต่อผลประโยชน์ด้านการค้าของบริษัทหรือบุคคล โดยทุกกิจกรรมของการควบคุมยาจะต้องตั้งอยู่ในหลักของกฎหมาย รวมทั้งการให้ข้อมูลและเอกสารต่างๆก็ต้องทำอยู่ภายใต้กรอบของกฎหมายที่เกี่ยวข้อง ซึ่งข้อมูลที่เป็นความลับทางการค้าแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทหลักดังนี้

I. ความลับทางทรัพย์สินทางปัญญา วิธีการและความลับทางการค้า ซึ่งรวมถึง สูตรต่างๆ กระบวนการหรือข้อมูลที่ถูกติดกับสินค้า เครื่องหมายทางการค้า สิทธิบัตร เป็นต้น

II. ความลับทางการค้า เช่น โครงสร้างและแผนการพัฒนาของบริษัท

โดยก่อนการเผยแพร่เอกสารใดๆออกไปจะต้องมีการพิจารณาตัดสินส่วนที่เป็นความลับทางการค้าออกไปดังข้อพิจารณาในตารางดังต่อไปนี้

ตารางแสดงประเภทข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับความลับทางการค้าและรายละเอียดการพิจารณา

ประเภทข้อมูล	รายละเอียด
ข้อมูลคุณภาพและการผลิตยา (Information on the quality and manufacturing of medicines)	หลักการโดยทั่วไปแล้วรายละเอียดระดับลึกของข้อมูลประเภทนี้ถือเป็นความลับ ส่วนรายละเอียดทั่วไปนั้นควรจะถูกเปิดเผย ● ส่วนประกอบและการพัฒนาผลิตภัณฑ์ ○ โดยทั่วไปข้อมูลการพัฒนาถือเป็นความลับทางการค้าซึ่งรวมถึงรายละเอียดของ active substance ที่เกี่ยวข้อง สูตร การผลิต และกระบวนการทดสอบและ validation ○ สูตรหรือส่วนประกอบที่เป็นข้อมูลแบบ qualitative นั้นไม่ถือเป็นความลับทางการค้า ○ โดยทั่วไปชื่อของผู้ผลิตหรือ supplier ของ active substance หรือส่วนผสมถือเป็นความลับทางการค้า ● Active substance ○ รายละเอียดของการสังเคราะห์ หรือการผลิต active substance ถือเป็นความลับทางการค้า ○ ข้อมูลโครงสร้าง (structure) ของ active substance ไม่ถือเป็นความลับทางการค้า ○ รายละเอียดเกี่ยวกับการศึกษาอนุภาคเช่น polymorphism หรือ

ประเภทข้อมูล	รายละเอียด
	ขนาดอนุภาคถือเป็นความลับทางการค้า อย่างไรก็ตามการอ้างถึงผลของการศึกษาโดยทั่วไปไม่ถือว่าเป็นความลับทางการค้า ○ การอธิบายวิธีการวิเคราะห์ specification โดยทั่วไปไม่ถือเป็นความลับทางการค้า แต่รายละเอียดวิธีวิเคราะห์และเกณฑ์เชิงปริมาณถือเป็นความลับทางการค้า ○ สำหรับ biotechnology product การอธิบายถึงประเภทของโมเลกุล โครงสร้างโดยทั่วไปและชนิดเซลล์ที่ใช้ผลิตและ cell bank รวมทั้งข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับ stability, fermentation, purification process และ statement confirm of validation ไม่ถือเป็นความลับทางการค้า ส่วนรายละเอียดการ validation ของกระบวนการต่างๆในการผลิต active substance และ ถือว่าเป็นความลับทางการค้า ○ ข้อมูลโดยทั่วไปเกี่ยวกับ characterization ของ active substance และ statement confirm ไม่ถือเป็นความลับทางการค้า แต่รายละเอียดของ characterization method ถือเป็นความลับทางการค้า ● Finished product ○ รายละเอียดคำอธิบายการผลิตและกระบวนการควบคุมของผลิตภัณฑ์ถือเป็นความลับทางการค้า ○ รายละเอียดของการ validation ของกระบวนการผลิตถือเป็นความลับทางการค้า ○ ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับ degradation ไม่ว่าเป็นข้อมูลเชิงปริมาณหรือคุณภาพถือเป็นความลับทางการค้า โดยยกเว้นหากเป็นการเปิดเผยเพื่อสุขภาพของสาธารณชน ○ ข้อมูลผลลัพธ์ของของ stability study ไม่ถือเป็นความลับทางการค้า
Non-Clinical and Clinical Information	● ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนายาทั้ง Non-clinical และ clinical และการประเมินของคณะกรรมการที่ทำหน้าที่ประเมินไม่ถือเป็นความลับทางการค้าจึงไม่จำเป็นต้องลบข้อมูลในส่วนนี้ แต่มีข้อยกเว้นเช่น specific details ของ method ที่ใช้ในการทดลองขึ้นอยู่กับการให้เหตุผลจากบริษัท ซึ่งอาจเป็นความลับทางการค้าได้ ● ข้อมูลที่บริษัทได้จากการเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์อื่น เช่น comparative study ไม่ถือเป็นความลับทางการค้า
ข้อมูลการตรวจสอบ	● ข้อมูลที่ได้จากการ inspections ไม่ถือเป็นความลับ อย่างไรก็ตามข้อมูล

ประเภทข้อมูล	รายละเอียด
(Information on Inspections)	เฉพาะเจาะจงเช่นข้อมูลของสถานที่และอุปกรณ์ถือเป็นความลับทางการค้า
ผลลัพธ์ของการอภิปรายเชิงวิทยาศาสตร์ (Outcome of the scientific discussion)	• ผลลัพธ์ของการอภิปรายหรือพิจารณาของคณะกรรมการที่ทำหน้าที่ประเมินโดยรวมทั้งการประเมินความเสี่ยงไม่ถือเป็นความลับทางการค้า • การอภิปรายถึงข้อมูลของบริษัทอื่นเพื่อให้ประเมินและผลงานตีพิมพ์ที่เกี่ยวข้องไม่ถือว่าเป็นความลับทางการค้า • ความเห็นที่แตกต่างในคณะกรรมการที่ทำหน้าที่ประเมิน รวมทั้งข้อมูลที่เกี่ยวข้องไม่ถือเป็นความลับทางการค้า

โดยเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการร้องขอโดยทั่วไปจะเป็นเอกสารดังต่อไปนี้

- เอกสารภายในองค์กรหรือหน่วยงานที่ทำหน้าที่
- เอกสารของฝ่ายบุคคลที่สาม
- เอกสารที่เป็นความลับบางส่วน

เมื่อพิจารณากฎหมายที่เกี่ยวข้องแล้วพบว่ามีความหมายที่เกี่ยวข้องอย่างน้อยสองฉบับคือ พรบ.ข้อมูลข่าวสารของราชการปีพ.ศ. 2540 และพรบ.ความลับทางการค้า พ.ศ. 2545 ซึ่งผู้ทำการศึกษาได้ระบุประเด็นที่มีความเกี่ยวข้องกับการขอข้อมูลสูงมาพอสังเขปดังนี้

ตารางข้อพิจารณาพรบ.ข้อมูลข่าวสารของราชการปีพ.ศ. 2540

หมวด ๑ การเปิดเผยข้อมูลข่าวสาร	มาตรา ๙ หน่วยงานของรัฐจะต้องจัดให้มีข้อมูลข่าวสารไว้ให้ประชาชนเข้าตรวจดูได้ • ผลการพิจารณาหรือคำวินิจฉัยที่มีผลโดยตรงต่อเอกชน รวมทั้งความเห็นแย้งและคำสั่งที่เกี่ยวข้องในการพิจารณาวินิจฉัยดังกล่าว • เอกสารสรุปอำนาจหน้าที่สำคัญและวิธีการดำเนินงาน • แผนงาน โครงการ และงบประมาณรายจ่ายของปีที่กำลังดำเนินการ
หมวด ๒ ข้อมูลข่าวสารที่ไม่ต้องเปิดเผย	มาตรา ๑๕ • การเปิดเผยที่ก่อให้เกิดความเสียหายต่อความมั่นคง ความสัมพันธ์ระหว่างประเทศ รวมทั้งความมั่นคงในทางเศรษฐกิจและการคลัง • รายงานทางการแพทย์หรือข้อมูลข่าวสารส่วนบุคคล

	ข้อมูลข่าวสารของราชการที่มีกฎหมายคุ้มครองมิให้เปิดเผย หรือข้อมูลข่าวสารที่มีผู้ให้มาโดยไม่ประสงค์ให้ทางราชการนำไปเปิดเผยต่อผู้อื่น
	มาตรา ๑๗ การเปิดเผยข้อมูลข่าวสารราชการใดอาจกระทบถึงประโยชน์ได้เสียของผู้ใด ให้เจ้าหน้าที่รัฐแจ้งให้ผู้นั้นเสนอคำคัดค้านในระยะเวลาที่กำหนด แต่ต้องให้เวลาอันสมควร ซึ่งต้องไม่น้อยกว่าสิบห้าวันนับตั้งแต่ที่ได้รับแจ้ง
	มาตรา ๑๘ หากมีการคัดค้านตามมาตรา ๑๗ ผู้ยื่นอุทธรณ์ต่อคณะกรรมการวินิจฉัยการเปิดเผยข้อมูลข่าวสาร

ตารางพรบ.ความลับทางการค้า พ.ศ. 2545

หมวด ๑ การคุ้มครองความลับทางการค้า	มาตรา ๖ การละเมิดสิทธิในความลับทางการค้าตามพระราชบัญญัตินี้ ได้แก่ การกระทำที่เป็นการเปิดเผย เอาไป หรือใช้ซึ่งความลับทางการค้าโดยไม่ได้รับความยินยอม จากเจ้าของความลับทางการค้านั้น อันมีลักษณะขัดต่อแนวทางปฏิบัติในเชิงพาณิชย์ที่สุจริตต่อกัน
	มาตรา ๗ การกระทำอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้แก่ความลับทางการค้า มิให้ถือว่าเป็นการละเมิดสิทธิในความลับทางการค้า - การเปิดเผยหรือใช้ซึ่งความลับทางการค้าโดยบุคคลที่ได้ความลับทางการค้านั้นมาโดยทางนิติกรรม โดยไม่รู้หรือไม่มีเหตุอันควรรู้ว่าความลับทางการค้านั้นคู่สัญญาอีกฝ่ายหนึ่งได้มาโดยการละเมิดสิทธิในความลับทางการค้าของบุคคลอื่น - การเปิดเผยหรือใช้ซึ่งความลับทางการค้าโดยหน่วยงานของรัฐซึ่งดูแลรักษาความลับทางการค้านั้นในกรณีดังต่อไปนี้ - ในกรณีจำเป็นเพื่อคุ้มครองสุขภาพอนามัยหรือความปลอดภัยของสาธารณชน หรือ - ในกรณีจำเป็นเพื่อประโยชน์สาธารณะอย่างอื่นซึ่งมิได้มีวัตถุประสงค์เพื่อการค้า

บรรณานุกรม

1. (ร่าง) ข้อกำหนดของคณะกรรมการยาว่าด้วยการมีส่วนร่วมได้ส่วนเสียของคณะกรรมการยาและคณะอนุกรรมการที่คณะกรรมการยาแต่งตั้ง
2. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh). BEST PRACTICE GUIDE ON THE ASSESSMENT REPORT FOR MUTUAL RECOGNITION AND DECENTRALISED PROCEDURES. Best Practice Guide on the Assessment Report in MRP and DCP July 2011
3. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh). CMD(h) BEST PRACTICE GUIDE FOR THE PUBLIC ASSESSMENT REPORT IN THE DECENTRALISED AND MUTUAL RECOGNITION PROCEDURES. CMD(h) BPG for the Public Assessment Report in the Decentralised and Mutual Recognition Procedures January 2006
4. Australian Government Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration (TGA). Australian Public Assessment Report (AusPAR); 2010
5. European Medicines Agency. Annex 3 EVALUATION OF CONFLICTS OF INTERESTS FORM(IN RELATION TO SPECIFIC EMEA ACTIVITY) [Online]. 2006 July [cited 2011 Dec 1]. Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2009/10/WC500005212.pdf
6. European Medicines Agency. PRINCIPLES TO BE APPLIED FOR THE DELETION OF COMMERCIALLY CONFIDENTIAL INFORMATION FOR THE DISCLOSURE OF EMEA DOCUMENTS. EMEA/45422/2006 2007.
7. The Mutual Recognition Facilitation Group. FLOW CHART OF THE DECENTRALISED PROCEDURE. Flow Chart of the Decentralised Procedure 2005 July 25
8. The Heads of Medicines Agencies (HMA), European Medicines Agency (EMA). DRAFT FOR PUBLIC CONSULTATION [Online] n.d. [cited 2011 Dec 1] Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/06/WC500106995.pdf
9. European Medicines Agency. REFLECTION PAPER : EPAR SUMMARY FOR THE PUBLIC EMEA/126757/2005, 2.0, CURRENT 2006
10. European Medicines Agency. European Public Assessment Reports [Online]. n.d. [cited 2011 Dec 1]. Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_000433.jsp&mid=
11. European Medicines Agency. EPAR summary for the public. Gardasil EMA/429427/2010
12. The Heads of Medicines Agencies (HMA), European Medicines Agency (EMA). HMA/EMA recommendations on transparency EMA/484118/2010 November 2010

13. Regine Lehnert. Training workshop: Regulatory requirements for registration of Artemisinin based combined medicines and assessment of data which are submitted to regulatory authorities, Information outcomes from regulatory processes World Health Organization; 2009 February; Kampala, Uganda
14. European Medicines Agency. Peer Review/Quality assurance of the Day 120 CHMP List of Questions and assessment reports. European Medicines Agency Standard Operating Procedure - PUBLIC SOP/H/3015 2008 OCT 02.
15. European Medicines Agency. Preparation and updates of EPAR summaries by the Medical Information Sector. Standard operating procedure - PUBLIC SOP/H/3131 2001-SEP-23
16. European Medicines Agency. Preparation of a European Public Assessment Report (EPAR) for a medicinal product following positive or negative opinion . Standard operating procedure - PUBLIC SOP/H/3003, 05-DEC-07
17. European Medicines Agency, Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. PROCEDURE FOR REVIEW OF INFORMATION ON MEDICINAL PRODUCTS BY PATIENTS' AND CONSUMERS' ORGANISATIONS. EMEA/279083/2006 Rev 1 2008 July 24
18. European Medicines Agency. REFLECTION PAPER : EPAR SUMMARY FOR THE PUBLIC. EMEA/126757/2005, 2.0, CURRENT 2006 January 26
19. European Medicines Agency. Handling of Requests for Access to Information. Standard operating procedure – PUBLIC SOP/EMA/0019 2011-AUG-26
20. Nicholas R. Kennedy. Taming the Perfect Poison: A Comparative Analysis of the EMEA's EPAR System and the FDA's Improved Warning Protocol. Boston College International and Comparative Law Review 2010-1-4; 33(2): 323-338
21. European Commission, Public Health. The Decentralised Procedure [Online]. n.d. [cited 2011 Dec 1]; Available form: URL: http://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-decentralised_en.htm
22. European Commission, Public Health. The Mutual Recognition Procedure [Online]. n.d. [cited 2011 Dec 1]; Available form: URL : http://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-mutual-recognition_en.htm
23. Nathalie Seigneuret, Paediatric section European Medicines Agency. Provision of information about “registered” medicines: European Public Assessment Reports: EPARs
24. พระราชบัญญัติ ข้อมูลข่าวสารของราชการ พ.ศ.๒๕๔๐
25. พระราชบัญญัติ ความลับทางการค้า พ.ศ.๒๕๔๕

ภาคผนวกที่ 5

หลักการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยา

หลักการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาเป็นหลักการสำคัญในการควบคุมยาที่กำหนดไว้ในกฎหมายทั่วโลก ซึ่งในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม ได้กำหนดไว้ในมาตรา 83 โดยบัญญัติห้ามมิให้พนักงานเจ้าหน้าที่รับขึ้นทะเบียนตำรับยาเมื่อกรณีปรากฏว่า คณะกรรมการยาเห็นว่าตำรับยาที่นำมาขึ้นทะเบียนนั้นมีลักษณะต้องห้ามตามมาตรา 83 และมาตรา 85 วรรคสอง เช่น ยาที่ขอขึ้นทะเบียนตามตำรับยานั้น ไม่สามารถเชื่อถือในสรรพคุณได้ หรืออาจไม่ปลอดภัยแก่ผู้ใช้ตามที่ระบุไว้ในมาตรา 83(3) สำหรับการสั่งเพิกถอนทะเบียนตำรับยาหรือแก้ไขทะเบียนตำรับยา ตามมาตรา 86 และมาตรา 86ทวิ ได้กำหนดให้กระทำได้แต่เฉพาะเมื่อยาตามตำรับยาที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้ อาจไม่ปลอดภัยแก่ผู้ใช้ หรือไม่มีสรรพคุณตามที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้ หรือเมื่อมีความจำเป็นอื่นๆ เพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของผู้ใช้ยา ดังนั้น การรับขึ้นทะเบียนยา การเพิกถอนหรือแก้ไขทะเบียนตำรับยา ตามกฎหมาย จึงกระทำได้โดยการประเมินประสิทธิภาพกับความปลอดภัยจากการใช้ยาตามที่กฎหมายได้ให้อำนาจไว้

อย่างไรก็ตามผลิตภัณฑ์ยาที่ขอขึ้นทะเบียนหรือขึ้นทะเบียนไว้แล้วก็มีทั้งประสิทธิภาพและความเสี่ยงจากการใช้ยา ยาที่ปลอดภัยมิได้หมายความว่ายานั้นปราศจากความเสี่ยง ผลิตภัณฑ์ยาที่ปลอดภัยหมายถึงการที่ยามีความเสี่ยงในระดับที่เหมาะสมกับประโยชน์ที่จะได้รับ ผู้เกี่ยวข้องในระบบยาทุกคนมีบทบาทสำคัญในการควบคุมให้ยาที่มีประโยชน์เหนือความเสี่ยงตั้งแต่การวิจัยพัฒนา ทดสอบ ผลิต การสั่งใช้ยา การจ่ายยาและการใช้ยา ดังนั้นผู้เกี่ยวข้องในระบบยาจึงควรมีความเข้าใจที่ตรงกันถึงหลักการ ความหมายของประโยชน์ ความเสี่ยง และสมดุลระหว่างประโยชน์กับความเสี่ยง (benefit-risk balance)

หลักการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยง (Concepts in benefit-risk assessment)

หลักการที่ 1 การประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงแยกกันในแต่ละข้อบ่งใช้ (A separate benefit-risk balance for each indication)

ควรประเมินแยกกัน เนื่องจากมีการทดสอบยาแยกกันในแต่ละข้อบ่งใช้ ประสิทธิภาพหรือประโยชน์ของยาในแต่ละข้อบ่งใช้มีความแตกต่างกัน และความปลอดภัยก็ไม่จำเป็นต้องเหมือนกัน ซึ่งเหตุผลหนึ่งที่อธิบายได้คือขนาดยาที่อาจแตกต่างกันในแต่ละข้อบ่งใช้

หลักการที่ 2 ควรนำข้อมูลที่มีทั้งหมดมาใช้ในการพิจารณาประเมินประโยชน์กับความเสี่ยง (All available data should be considered in benefit-risk assessment)

ควรนำข้อมูลที่มีทั้งหมดและข้อมูลที่เกี่ยวข้องมาใช้ในการพิจารณาประเมินประโยชน์กับความเสี่ยง ตัวอย่างเช่น คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ประกอบด้วยข้อมูลที่ครบถ้วนทั้งคุณภาพของตัวยาสำคัญ ตัวยาไม่สำคัญ และผลิตภัณฑ์ยา การศึกษาพรีคลินิก และการศึกษาทางคลินิก

หลักการที่ 3 ควรนำธรรมชาติของโรคมารวมใช้ในการพิจารณาประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยา (The nature of the disease should be taken into account for benefit-risk balance)

ความรุนแรงและพยากรณ์ (prognosis) ของโรคที่ใช้ยารักษา มีผลอย่างสำคัญต่อการพิจารณาเปรียบเทียบประโยชน์กับความเสี่ยงของยา ตัวอย่างเช่น ในโรคที่หายได้เอง เช่น การติดเชื้อ influenza อาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงจากการใช้ยามีแนวโน้มส่งผลให้ประโยชน์ที่ได้รับจากยาน้อยกว่าความเสี่ยง ในทางตรงกันข้ามโรคที่มีอัตรา

การเสียชีวิตสูง การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงจากการใช้ยาอาจยังน้อยกว่าประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ยา โดยทั่วไปความรุนแรงของโรคที่เพิ่มขึ้นจะทำให้ระดับการยอมรับความเสี่ยงจากการใช้ยาเพิ่มขึ้น ยิ่งโรครุนแรงน้อยลงเท่าใด ประโยชน์ที่ได้จากการใช้ยาก็ยิ่งต้องมากขึ้นเพื่อให้ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง

หลักการที่ 4 สมดุลของประโยชน์กับความเสี่ยงของยาเชิงสัมบูรณ์และเชิงสัมพัทธ์

(Absolute versus relative benefit–risk balance)

ควรพิจารณาประโยชน์กับความเสี่ยงเชิงสัมพัทธ์โดยเปรียบเทียบกับการรักษาอื่นเสมอ ตัวอย่างเช่น กฎหมายยาของประเทศเยอรมันกำหนดให้พิจารณาความเสี่ยงของแนวทางการรักษาอื่นได้แก่ ความเสี่ยงเมื่อไม่ได้รับการรักษา และสมดุลของประโยชน์กับความเสี่ยงของการรักษาด้วยวิธีอื่น (ถ้ามี)

หลักการที่ 5 สมดุลของประโยชน์กับความเสี่ยงของยานั้นเปลี่ยนแปลงได้ตามเวลา (The benefit-risk balance is dynamic and evolves over time)

สมดุลของประโยชน์กับความเสี่ยงของยานั้นเปลี่ยนแปลงได้ตามเวลาที่เปลี่ยนไป เนื่องจากข้อมูลใหม่มีเพิ่มขึ้นขณะวิจัยพัฒนายาใหม่ และข้อสรุปเกี่ยวกับสมดุลของประโยชน์กับความเสี่ยงของยาขณะขึ้นทะเบียนตำรับยา อาจเปลี่ยนแปลงไปหลังการจำหน่ายยา ทั้งนี้เนื่องจากเหตุผลหลัก 2 ประการคือ ข้อมูลใหม่ของยานั้น และปัจจัยภายนอกอื่น เช่น การมียาใหม่ชนิดอื่นเข้าสู่ตลาด ยาสูตรผสมหรือวิธีการรักษาอื่น

ความหมายของคำ “ประโยชน์ (benefit)” และ “ความเสี่ยง (risk)”

“ประโยชน์” หมายถึง ผลดีของยาในการรักษาที่ได้รับการพิสูจน์แล้ว

“ความเสี่ยง” หมายถึงความน่าจะเป็นในการเกิดอันตรายจากการใช้ยา

ความแตกต่างของประโยชน์กับความเสี่ยงของยาที่สำคัญคือ การที่ประโยชน์วัดได้ในเชิงปริมาณ ขณะที่ความเสี่ยงเป็นความน่าจะเป็นในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

องค์ประกอบของประโยชน์และความเสี่ยงของยา มีดังนี้

1. ผลที่พึงประสงค์ (Favourable effects) หมายถึง ผลใดๆ ที่เป็นประโยชน์ต่อกลุ่มประชากรเป้าหมาย และสัมพันธ์กับผลิตภัณฑ์ยา ผลดังกล่าวมักหมายถึงประโยชน์ (benefits) หรือประโยชน์ทางคลินิก (clinical benefits)

2. ผลที่ไม่พึงประสงค์ (Unfavourable effects) หมายถึง ผลใดๆ ที่ทำลายหรือทำให้เกิดอันตราย (detrimental effects) ที่เกิดจากผลิตภัณฑ์ยา ผลดังกล่าวมักหมายถึงความเสี่ยง (risk) หรืออันตราย (harm/hazard) จากการใช้ยาทั้งที่รู้หรือไม่รู้มาก่อน และยังหมายถึงผลของยาใดๆ ที่ทำให้เกิดข้อกังวลว่าจะทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ต่อสุขภาพของผู้ป่วย การสาธารณสุขหรือสิ่งแวดล้อม

3. ความไม่แน่นอน (uncertainty) ผลทั้งสองข้างต้นมีความไม่แน่นอนที่เกิดจากความแปรปรวน (variation) ของอคติจากปัจจัยบางประการ วิธีการวิจัยผิดพลาด ข้อจำกัดของข้อมูล เช่น ขนาดตัวอย่าง ระเบียบวิธีวิจัย หรือระยะเวลาในการติดตามผล

“สมดุลระหว่างประโยชน์กับความเสี่ยง (benefit-risk balance)” เป็นการเปรียบเทียบผลไม่พึงประสงค์กับผลที่พึงประสงค์โดยคำนึงถึงความไม่แน่นอนของผลดังกล่าว

เอกสารอ้างอิง

1. Filip Mussen, Sam Salek, Stuart Walker. Benefit-Risk Appraisal of Medicines : A systematic approach to decision-making. United Kingdom: Wiley-Blackwell; 2009.
2. The Uppsala Monitoring Centre (2002a) Benefit, harm, effectiveness and risk in medicine, in Viewpoint part I. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala.
3. CIOMS Working Group IV (1998) Benefit-risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals. CIOMS, Geneva.
4. Council of the European Union (2003) Amended proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. DG C I; 2003 June 12. File no. 10450/03.
5. European Medicines Agency Benefit-risk methodology project: Work package 2 report (EMA/549682/2010). London; 2010.
6. Arlett, P. (2001) Risk benefit assessment. *Pharmaceutical Physician*, 12, 12–17.
7. Spilker, B. (1994) Incorporating benefit-to-risk determinations in medicine development. *Drug News & Perspectives*, 7, 53–9.
8. Beckmann, J. (1999) Basic aspects of risk-benefit analysis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 25, 89–95.
9. Bass, R. (1987) Risk-benefit decisions in product license applications, in *Medicines and Risk/Benefit Decisions* (eds S.R. Walker and A.W. Asscher), MTP Press Limited, Lancaster, pp. 127–34.
10. Meyboom, R.H.B. and Egberts, A.C.G. (1999) Comparing therapeutic benefit and risk. *The.rapie*, 54, 29–34.
11. Schiller, L.R. and Johnson, D.A. (2008) Balancing drug risk and benefit: toward refining the process of FDA decisions affecting patient care. *American Journal of Gastroenterology*, 103, 815–19.
12. Miller, L.L. (1993) Risk/benefit assessment: the 'greased pig' of drug development. *Drug Information Journal*, 27, 1011–20.
13. Schosser, R. (2002) Risk/benefit evaluation of drugs: the role of the pharmaceutical industry in Germany. *European Surgical Research*, 34, 203–7.
14. Konstam, M. (2003) Matters of the heart: assessing the cardiovascular safety of new drugs. *American Heart Journal*, 146, 561–2.

ภาคผนวกที่ 6-1

(ร่าง)

แนวทางในการจัดทำคู่มือการทำเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

(Package Information; PI)

ก. ข้อกำหนดทั่วไปสำหรับการจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

1. หัวข้อในเอกสารกำกับยา PI ให้เรียงลำดับหัวข้อตาม ACTD (ห้ามสลับ) เพื่อให้สอดคล้องกับทาง US และ EU ซึ่งมีลำดับดังนี้
 - 1.1 ชื่อผลิตภัณฑ์
 - 1.2 ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ
 - 1.3 ลักษณะของผลิตภัณฑ์
 - 1.4 เกสซ์พลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์
 - 1.5 ข้อบ่งใช้
 - 1.6 ขนาดยาที่แนะนำ
 - 1.7 วิธีการบริหารยา
 - 1.8 ข้อห้ามใช้
 - 1.9 คำเตือนและข้อควรระวัง
 - 1.10 อันตรกิริยากับยาอื่น
 - 1.11 สตรีมีครรภ์และสตรีให้นมบุตร
 - 1.12 อาการไม่พึงประสงค์
 - 1.13 การได้รับยาเกินขนาดและวิธีรักษา
 - 1.14 สภาวะการเก็บรักษา
 - 1.15 รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย
 - 1.16 ชื่อและที่อยู่ผู้ผลิต/ผู้นำส่งฯ
 - 1.17 วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร
2. ยาที่มีตัวยาสำคัญเดียวกันแต่มีรูปแบบหรือความแรงต่างกัน ให้ใช้เอกสารกำกับยา PI แยกกัน ทั้งนี้ อาจสามารถรวมกันได้หากมีเหตุผลประกอบที่เหมาะสม
3. เอกสารกำกับยาภาษาไทย และภาษาต่างประเทศต้องมีเนื้อหาใจความสอดคล้องกัน เว้นแต่เอกสารกำกับยาเพื่อการส่งออกให้พิจารณาเป็นกรณีไป (รวมถึงฉลากยาด้วย)
4. ข้อความใด ๆ ในเอกสารกำกับยาที่เปรียบเทียบประสิทธิผล (effectiveness) หรือความปลอดภัยของการใช้ยานี้กับยาอื่นในข้อบ่งใช้เดียวกัน จะต้องมียุทธศาสตร์สนับสนุนอย่างเพียงพอ หลักฐานดังกล่าวต้องเป็นการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมซึ่งมีคุณภาพดี (adequate and well-controlled studies) ตามหลักเกณฑ์/แนวทางที่ประกาศกำหนด สำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุข้อความดังกล่าวจะต้องมีหลักฐานสนับสนุนอย่างเพียงพอ (substantial evidence)

ข. ข้อกำหนดเฉพาะในแต่ละหัวข้อสำหรับการจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

หัวข้อที่ 1 ชื่อผลิตภัณฑ์ [Product name]

1. แสดงข้อความตามรูปแบบดังนี้
 - **ชื่อสามัญทางยา** ลำดับการเขียน ให้เริ่มด้วยชื่อสามัญทางยาภาษาไทย และตามด้วย ชื่อสามัญทางยาภาษาอังกฤษ
 - <ชื่อสามัญทางยาเป็นภาษาไทย เกลือ/เอสเทอร์> <ชื่อสามัญทางยาภาษาอังกฤษ เกลือ/เอสเทอร์>
 - เช่น โคไทมอกซาโซล co-trimoxazole เป็นต้น

● **ชื่อการค้า** ระบุชื่อการค้าเป็นภาษาไทย เป็นอย่างน้อย โดยลำดับการเขียน ให้เริ่มด้วยชื่อการค้าภาษาไทย และตามด้วยชื่อการค้าภาษาอังกฤษ

<ชื่อการค้าภาษาไทย> <ชื่อการค้าภาษาอังกฤษ>

เช่น แบคตริม Bactrim

กรณีที่ขอใช้เอกสารกำกับยาฉบับเดียวกัน ให้ระบุชื่อยาแยกตามความแรงและรูปแบบยา บรรทัดละ 1 ชื่อ
เช่น

แบคตริม ยาน้ำเชื่อม Bactrim syrup

แบคตริม ยาเม็ด Bactrim tablet

แบคตริม ฟอर्ट Bactrim forte

แต่ไม่ควรนำ แบคตริม ยาน้ำปราศจากเชื้อสำหรับฉีด Bactrim sterile solution injection มารวมด้วย

2. ชื่อสามัญทางยาใช้ตามมาตรฐาน INN ในกรณีที่ชื่อ INN ไม่เป็นที่รู้จักให้วงเล็บชื่อสามัญอื่นไว้ทำชื่อ INN แต่หากไม่มีชื่อ INN ระบุไว้ ให้ใช้ชื่อสามัญทางยาตามที่อย.กำหนด โดยระบุชื่อให้ครบทั้งรูปแบบของเกลือหรือเอสเทอร์ของยานั้น เช่น อะม็อกซิซิลลินไตรไฮเดรต หรือ แอมพิซิลลินโซเดียม
3. ในกรณีที่เป็นยาสูตรผสมที่มากกว่า 4 ชนิดขึ้นไป ให้ใช้ชื่อสามัญทางยาที่เป็นที่รู้จักหรือมีเอกสารอ้างอิงแทน เช่น มัลติวิตามิน
4. ชื่อสามัญทางยาภาษาไทยให้เขียนตามหลักเกณฑ์วิธีการเขียนของราชบัณฑิต ดูตัวอย่างวิธีการเขียนชื่อสามัญทางยาได้จาก website ของบัญชียาหลักแห่งชาติ
5. แสดงเอกสารอ้างอิง เช่น
 - 5.1 Ref 01 OR YOR Approved Label เอกสารกำกับยาดั้งเดิม (original) ที่อย.อนุมัติ
 - 5.2 Ref 03 Label Information US FDA เอกสารกำกับยาที่ประเทศสหรัฐอเมริกาอนุมัติ
 - 5.3 Ref 04 SPC from the eMC เอกสารกำกับยาที่ประเทศสหราชอาณาจักรอนุมัติ
 - 5.4 Ref Martindale

ข้อสังเกตและข้อเสนอแนะ

1. ควรจัดทำแนวทางในการเขียนชื่อการค้าตามราชบัณฑิต เพื่อให้ผู้ประกอบการทำตามอย่างถูกต้องและควรประสานงานขอความช่วยเหลือจากราชบัณฑิต และหาแนวทางในการแก้ไขชื่อที่สะกดผิดแต่ได้ขึ้นทะเบียนไปแล้ว
2. ควรนำข้อมูลชื่อสามัญทางยาภาษาไทยที่ อย.ได้จัดจ้างผศ.ภญ. นารัต เกษตรทัต ขึ้นบน website ของบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อความสะดวกของผู้ที่จะรับทำ PI
3. การตรวจสอบความถูกต้องของการเขียนชื่อการค้าของยาเป็นหน้าที่ของเจ้าหน้าที่ อย. ที่ทำหน้าที่ตรวจสอบเอกสารกำกับยาก่อนการอนุญาตให้ผลิต โดยมีหลักการตรวจดังนี้คือ

ก. ชื่อการค้าภาษาไทยให้เขียนตามหลักเกณฑ์วิธีการเขียนของราชบัณฑิตและตรงกับข้อมูลที่ได้ขึ้นทะเบียนยาไว้

ข. หากข้อมูลที่ได้ขึ้นทะเบียนยาไว้ไม่ถูกต้องตามหลักเกณฑ์วิธีการเขียนของราชบัณฑิตให้แจ้งผู้ประกอบการ ให้แก้ไขชื่อที่ขึ้นทะเบียนให้ถูกต้องต่อไป

หัวข้อที่ 2 ตัวยาสำคัญและความแรง [Name and strength of active ingredient (s)]

1. แสดงข้อความตามรูปแบบดังนี้

ใน 1 <หน่วย> ประกอบด้วย <ตัวยาสำคัญภาษาอังกฤษหรือไทย พร้อมเกลือ/ไฮเดรต> <ความแรง>

เช่น ใน 1 เม็ด ประกอบด้วย sulfamethoxazole 400 มิลลิกรัม และ trimethoprim 80 มิลลิกรัม

2. สารอื่น ๆ ระบุชื่อเป็นภาษาอังกฤษ หรือภาษาไทย

เช่น โพวิโดน โซเดียมสเตียเรต โกลโคเลต แมกนีเซียมสเตียเรต ไดออกไซด์โซเดียม

3. ความแรง

3.1 ระบุหน่วยของปริมาณยาเป็นภาษาไทยด้วยคำเต็มตามระบบเมตริกไม่ใช่อักษรย่อ

3.2 ไม่ควรเขียนตัวเลขที่มีจุดทศนิยมโดยไม่จำเป็น เช่น 3 มิลลิกรัม ไม่ใช่ 3.0 มิลลิกรัม และไม่ใช่ 0.003 กรัม, หากเป็นขนาดยาตั้งแต่ 1 กรัม ควรระบุหน่วยเป็นกรัม เช่น 2 กรัม ไม่ใช่ 2000 มิลลิกรัม, ขนาดยาต่ำกว่า 1 กรัม ควรระบุหน่วยเป็นมิลลิกรัม เช่น 500 มิลลิกรัม ไม่ใช่ 0.5 กรัม, ขนาดยาต่ำกว่า 1 มิลลิกรัม ควรระบุหน่วยเป็นไมโครกรัม เช่น 300 ไมโครกรัม ไม่ใช่ 0.3 มิลลิกรัม, ถ้าจำเป็นต้องระบุหน่วยเป็นทศนิยม แต่ไม่มีตัวเลขหน้าจุดทศนิยม ควรเขียนเลขศูนย์หน้าจุดทศนิยมด้วย เช่น 0.5 มิลลิกรัม ไม่ใช่ .5 มิลลิกรัม

3.3 กรณีผลิตภัณฑ์มีหลายความแรง ให้ระบุความแรงและหน่วยไปในแนวทางเดียวกัน เช่น 250 มิลลิกรัม, 500 มิลลิกรัม, 750 มิลลิกรัม เป็นต้น (ไม่ใช่เขียนเป็น 250 มิลลิกรัม, 0.5 กรัม, 750 มิลลิกรัม)

4. แสดงเอกสารอ้างอิง เช่น

4.1 Ref 01 OR YOR Approved Label เอกสารกำกับยาต้นแบบ(original)ที่อย.อนุมัติ

4.2 Ref 03 Label Information US FDA เอกสารกำกับยาที่ประเทศสหรัฐอเมริกาอนุมัติ

4.3 Ref 04 SPC from the eMC เอกสารกำกับยาที่ประเทศสหราชอาณาจักรอนุมัติ

4.4 Ref Martindale

หัวข้อที่ 3 ลักษณะของผลิตภัณฑ์ [Product description]

1. แสดงข้อความตามรูปแบบดังนี้

<รูปแบบยา> <ลักษณะภายนอกที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า>

2. ระบุรูปแบบยาที่เป็นมาตรฐาน เช่น ยาเม็ด ยาเหน็บทวาร ยาหยอดตา

3. ระบุลักษณะภายนอกที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า เช่น รูปร่าง สี การเคลือบเม็ดยา ขนาด อักษรและเครื่องหมายบนเม็ดยา เป็นต้น

หมายเหตุ ให้ผู้ประกอบการแสดงข้อมูลให้สอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ของแต่ละบริษัท)

หัวข้อที่ 4 เภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ [Pharmacodynamic/Pharmacokinetics]

เภสัชพลศาสตร์

ข้อกำหนด ประกอบด้วยหัวข้อย่อยดังนี้

- 1.กลไกการออกฤทธิ์ของยา
- 2.ความสัมพันธ์ของขนาดยา ความเข้มข้น หรือเวลา กับการตอบสนองทางเภสัชพลศาสตร์ของยา (รวมทั้งการตอบสนองทางคลินิกในระยะสั้น)
- 3.กลไกการเกิดพิษของยา
4. ความไวของเชื้อในประเทศไทย (กรณีเป็นยาต้านจุลชีพ)

คำอธิบาย

1. เภสัชพลศาสตร์ในที่นี้หมายถึง กลไกการออกฤทธิ์ของยาในมนุษย์ที่สอดคล้องกับข้อบ่งใช้ของยา เป็นการอธิบายโดยสังเขป แสดงรายละเอียดไว้ในหัวข้อย่อย **กลไกการออกฤทธิ์ของยา**
2. ในบางกรณีอาจจะบอกกลไกการเกิดพิษหรือกลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ (ถ้ามี) โดยแสดงรายละเอียดไว้ในหัวข้อย่อย **กลไกการเกิดพิษของยา**
3. หากเป็นยาต้านจุลชีพ ให้ระบุรายละเอียดที่ยาออกฤทธิ์ได้ไว้ในหัวข้อย่อย **ความไวของเชื้อในประเทศไทย** และให้ระบุเชื้อที่ดื้อต่อยานั้นในประเทศไทย (in vitro) ไว้ด้วย โดยดูรายละเอียดตามข้อกำหนดเฉพาะ (ซึ่งจะมีการประชุมหารือต่อไป)
- 4.หากหัวข้อย่อยที่ 2 และ/หรือ 3 ไม่ทราบ หรือ ไม่มีข้อมูล ให้ระบุข้างใต้หัวข้อนั้นว่า “ไม่ทราบ” หรือ “ไม่มีข้อมูล” ไว้ด้วย

เภสัชจลนศาสตร์

ข้อกำหนด

- 1.เภสัชจลนศาสตร์ Pharmacokinetic properties
หมายถึงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยาที่สัมพันธ์กับขนาดยาที่แนะนำ ความแรง และสูตรตำรับยา หากไม่มีข้อมูลดังกล่าว อาจแสดงข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ในการบริหารยาดังวิธีอื่น รูปแบบยาอื่น หรือขนาดยาอื่นแทนได้
 - 2.ควรแสดงข้อมูลพารามิเตอร์พื้นฐานด้านเภสัชจลนศาสตร์ เช่น ชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (bioavailability) การชำระยา (clearance) และค่าครึ่งชีวิต (half-life) ซึ่งควรระบุเป็นค่าเฉลี่ยพร้อมค่าความแปรปรวน
 - 3.หัวข้อย่อยของเภสัชจลนศาสตร์ได้แก่ (หากเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์)
 - 3.1 ข้อมูลเบื้องต้นของผลิตภัณฑ์ยา ว่าเป็นยาโพร-ดรัก (pro-drug) หรือยาที่จะเปลี่ยนแปลงไปเป็นสารเมแทบอไลต์ที่มีฤทธิ์ (active metabolites), ไคแรลลิตี (chirality), หรือความสามารถในการละลาย เป็นต้น
 - 3.2 ลักษณะทั่วไปของสารออกฤทธิ์จากการบริหารยารูปแบบนี้
- ก.การดูดซึมยา :** ยาถูกดูดซึมได้สมบูรณ์หรือไม่สมบูรณ์, ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์หรือค่าเปรียบเทียบกับยาฉีด (absolute and/or relative bioavailability), ยาผ่านเข้าสู่ตับและถูกทำลายที่ตับก่อนเข้าสู่ระบบการไหลเวียนโลหิต (first pass effect), ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาจนถึงเวลาที่ระดับยาในพลาสมาสูงสุด (Tmax),

อิทธิพลของอาหารต่อค่าพารามิเตอร์ที่วัดได้ (influence of food), ในกรณีของการใช้ยาเฉพาะที่ต้องมีข้อมูลชีวปริมาณการออกฤทธิ์ของยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายด้วย

ข.การกระจายยา : การจับกับโปรตีนในพลาสมา (plasma protein binding), ปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution), ความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อและ/หรือในพลาสมา (tissue and/or plasma concentrations), หากยากระจายยาแบบ multi-compartment ให้แสดงข้อมูลพฤติกรรมที่ยากระจายแบบหลายห้อง (multi-compartment) ด้วย

ค.การเปลี่ยนแปลงยา : ระดับของเมแทบอลิซึม (degree of metabolism), สารเมแทบอลิต์ (metabolites), การออกฤทธิ์ของเมแทบอลิต์, เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในขบวนการเมแทบอลิซึม (enzymes involved in metabolism), ตำแหน่งที่เกิดเมแทบอลิซึม (site of metabolism), ผลการศึกษาอันตรกิริยาโดยการทดลองนอกร่างกาย (in vitro) ว่ายามีคุณสมบัติในการเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ในร่างกายที่ใช้ในขบวนการเมแทบอลิซึมหรือไม่

ง.การกำจัดยา : ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยา การชำระยาทั้งหมด ความแปรปรวนของระหว่างบุคคล และ/หรือในคนเดียวกันของการชำระยาทั้งหมด inter/intra-subject variability in total clearance อวัยวะที่ขับยาออกทั้งยาที่อยู่ในรูปเดิมและในรูปเมแทบอลิต์

จ.เภสัชจลนศาสตร์เชิงเส้นตรง/ไม่เป็นเชิงเส้นตรง : ให้ระบุว่าเป็นความสัมพันธ์แบบใดเมื่อพิจารณาตามขนาดยาหรือเวลา ถ้าหากความสัมพันธ์นั้นไม่เป็นเชิงเส้นตรงควรมีการอธิบายเหตุผลด้วย

3.3 ลักษณะของผู้ป่วยที่แตกต่างกัน

ก. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัจจัยที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ให้แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเหล่านั้นในเชิงปริมาณ เพิ่มเติมด้วย

ข. ปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ เช่น อายุ เพศ การสูบบุหรี่ การเปลี่ยนแปลงยาที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมที่มีความหลากหลายในกลุ่มประชากรต่าง ๆ (polymorphic metabolism) การมีสภาวะโรคอื่นร่วม เช่น ภาวะบกพร่องหรือล้มเหลวของไต ตับ รวมทั้งระดับความรุนแรงของความบกพร่องนั้น ๆ

ข้อมูลความปลอดภัยพรีคลินิก (เฉพาะกรณียาใหม่และยาชีววัตถุ)

ควรให้ข้อมูลผลการวิจัยพรีคลินิกของยานี้เฉพาะในส่วนที่ช่วยให้การสั่งใช้ยาตามข้อบ่งใช้เป็นไปอย่างปลอดภัย ควรสรุปผลการวิจัยโดยบรรยายให้กระชับ ดังเช่นข้อความต่อไปนี้

○ รายงานการวิจัยพรีคลินิกของยานี้ไม่แสดงว่ายานี้ทำให้เกิดอันตรายอย่างสำคัญต่อมนุษย์ รายงานการวิจัยดังกล่าวได้แก่ ผลการศึกษาด้านพิษวิทยา ความสามารถในการก่อกัมเริง ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ ความเป็นพิษต่อพันธุกรรม (genotoxicity)

○ ผลของยานี้ในการวิจัยพรีคลินิกพบเมื่อให้ยาในขนาดที่สูงกว่าขนาดยาสูงสุดที่มนุษย์เป็นอย่างมาก จึงชี้ว่าผลดังกล่าวมีความสัมพันธ์น้อยต่อการใช้ยาในทางคลินิก

○ อาการไม่พึงประสงค์นี้ไม่พบในการวิจัยทางคลินิก แต่พบในสัตว์ที่ได้รับยาในขนาดเดียวกับมนุษย์จึงเป็นไปได้ว่าอาการดังกล่าวอาจเกิดขึ้นได้เมื่อใช้ยาในทางคลินิก

ควรสรุปผลการประเมินความเสี่ยงต่อสิ่งแวดล้อมของผลิตภัณฑ์ยานี้ไว้ด้วย หากเกี่ยวข้องกับหัวข้อนี้

หัวข้อที่ 5 ข้อบ่งใช้ [Indication]

ข้อบ่งใช้ หมายถึง การใช้หรือวัตถุประสงค์ของผลิตภัณฑ์ซึ่งต้องชัดเจนว่ามุ่งหมายเพื่อการรักษา ป้องกัน บำบัด บรรเทาหรือวินิจฉัยโรคหรือสภาวะของโรค โดยระบุชื่อโรคหรือสภาวะของโรคเป้าหมายที่เฉพาะเจาะจงไว้อย่างชัดเจน ซึ่งต้องมีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือสนับสนุนอย่างเพียงพอ (supported by substantial evidence) ตามหลักเกณฑ์ที่ประกาศกำหนด และไม่อนุญาตให้ยาใดแสดงข้อบ่งใช้ที่ไม่จำเพาะเจาะจง หรือไม่มีข้อมูลที่เพียงพอในการกำหนดขนาดยา

ในกรณีของยาทั่วไป “หลักฐานดังกล่าว” หมายถึง การศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมซึ่งมีคุณภาพดี (adequate and well-controlled studies) หรือหลักฐานที่แสดงว่าเป็นยา well established medicine (ดูเกณฑ์ EU) ตามหลักเกณฑ์/แนวทางที่ประกาศกำหนด สำหรับยาสูตรผสมให้พิจารณาตามหลักเกณฑ์การพิจารณาสูตรผสมที่ประกาศกำหนดประกอบด้วย สำหรับยาชีววัตถุ ข้อบ่งใช้ทั้งหมดที่ระบุไว้จะต้องมีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือสนับสนุนอย่างเพียงพอ

ในเอกสารกำกับยาจะต้องไม่มีข้อความเกี่ยวกับข้อบ่งใช้หรือสรรพคุณที่นอกเหนือไปจากข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้ในหัวข้อนี้

หากข้อบ่งใช้ของยาเป็นที่เชื่อกันโดยทั่วไปว่าอาจมีประสิทธิภาพ หรือมีการใช้ยาในข้อบ่งใช้นั้นอย่างกว้างขวาง แต่ต่อมามีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงว่าข้อบ่งใช้นั้นไม่มีประสิทธิผลจริง หรือได้รับประโยชน์ไม่คุ้มกับความเสี่ยงจากการใช้ยาในข้อบ่งใช้ดังกล่าว สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจให้ผู้รับอนุญาตต้องระบุข้อความนี้ “ไม่ควรใช้ยานี้ในกรณี.....เพราะ.....” ตัวอย่างเช่น “ไม่ควรใช้ nifedipine แบบ immediate release ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง และควบคุมความดันโลหิตในระยะยาว เพราะเสี่ยงต่อผลไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือดที่รุนแรง”

ข้อบ่งใช้ (Indication) มีเนื้อหาเป็นไปตามข้อกำหนดเรื่อง “ข้อกำหนดทั่วไปสำหรับการจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ (PI)” และมีข้อกำหนดเพิ่มเติมดังต่อไปนี้

1) ให้ระบุข้อบ่งใช้ให้กระชับและชัดเจนว่าใช้ “รักษา” หรือ “ป้องกัน” หรือ “บรรเทาอาการ” หรือ “วินิจฉัย” โรคหรือสภาวะของโรคที่เป็นเป้าหมายของการใช้ยา ตัวอย่างเช่น รักษาโรคเบาหวานโดยควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด บรรเทาอาการปวด เป็นต้น

2) หากต้องการใช้คำว่า “รักษา” ควรมีความหมายถึง การรักษาโรคหรือขจัดโรคให้หายขาด หรือ ควบคุมการดำเนินของโรค (curative or modifying the evolution or progression of the disease)

3) ใช้คำว่า “ป้องกัน” ในบางกรณีที่จำเป็น โดยให้ระบุชัดเจนว่าเป็นการป้องกันแบบปฐมภูมิ หรือ ทุติยภูมิ (primary or secondary) ให้สอดคล้องกับหลักฐานทางการแพทย์

4) กรณียาที่ไม่ใช่ยาหลักในการรักษา แต่อาจให้เพิ่มเติมเข้าไปในกระบวนการรักษาหลัก (เช่น การควบคุมอาหาร การผ่าตัด การเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม หรือยาอื่น ๆ) โดยทั่วไปหมายถึงยาที่มีข้อบ่งใช้กับผู้ป่วยบางรายที่ใช้วิธีการรักษาหลักหรือยาหลักรักษาแล้วยังไม่ได้ผลตามที่ต้องการอาจระบุข้อบ่งใช้คือ **ใช้เป็นยาเสริม** (adjunct therapy) หมายถึง ยาเหล่านี้จำเป็นต้องมีกระบวนการรักษาอื่นร่วมด้วยเสมอ เช่น (ยาคลายกล้ามเนื้อ) ใช้เป็นยาเสริมร่วมกับการพักผ่อน กายภาพบำบัด และการรักษาอื่น ในการบรรเทาอาการเจ็บกล้ามเนื้อแบบ

เจ็บปวดจากโรคของกล้ามเนื้อโครงร่าง musculoskeletal condition, (ยาลดไขมัน) ใช้เป็นยาเสริมในการควบคุมระดับไขมันในเลือดร่วมกับการควบคุมอาหาร

5) ในบางกรณีอาจมีข้อบกพร่องเกี่ยวกับการระบุข้อบ่งชี้ด้วยคำว่า “รักษา” ตามความหมายในข้อ 2 เช่นระบุข้อบ่งชี้ว่า **ใช้รักษาประคับประคอง** (supporting treatment) ซึ่งหมายถึง การรักษาเพื่อคงสภาพความสมดุลของร่างกายในแง่ของชีวสัญญาณ (vital signs) และภาวะธำรงดุล (homeostasis) หรือในบางกรณีอาจระบุข้อบ่งชี้ว่า **ใช้ในกระบวนการรักษา** เช่น ใช้ในกระบวนการรักษา pancreatic fistula ซึ่งหมายถึง การรักษาทางยาที่เป็นส่วนหนึ่งของการรักษาที่ต้องใช้วิธีการรักษาหลายวิธีร่วมกัน

ข้อมูลต่อไปนี้จะต้องปรากฏในเอกสารกำกับยาภายใต้หัวข้อ “ข้อบ่งชี้” หากสามารถระบุได้

ก. ระบุให้ทราบว่ายานี้เป็นยาเสริมที่ใช้ร่วมกับการรักษาหลัก (ดูข้อ 4)

ข. หากมีหลักฐานสนับสนุนประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเฉพาะบางกลุ่มประชากร ให้ระบุให้ชัดเจนว่าข้อบ่งชี้ใช้นั้นใช้กับกลุ่มประชากรใด เช่น

- กลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคในระดับต่าง ๆ กัน เช่น ความรุนแรงน้อย ความรุนแรงในระดับปานกลาง

- เพศ : หากผลิตภัณฑ์นั้นมีข้อบ่งชี้ที่เจาะจงเฉพาะบางเพศ ให้ระบุเพศที่ชัดเจนไว้ด้วย

- กลุ่มอายุ : หากผลิตภัณฑ์นั้นมีข้อบ่งชี้ที่เจาะจงเฉพาะบางกลุ่มอายุ ให้ระบุช่วงอายุที่ชัดเจนไว้ด้วย เช่น ยา “ก” มีข้อบ่งชี้กับเด็ก หรือวัยรุ่น ที่มีอายุตั้งแต่ เดือน/...ปี

ค. ถ้าการทดสอบเฉพาะมีความจำเป็นสำหรับการตัดสินใจเลือกใช้ยาหรือการติดตามผู้ป่วย (เช่น การทดสอบความไวของเชื้อ) ให้ระบุลักษณะของการทดสอบดังกล่าว

ง. ถ้าข้อบ่งชี้แปรผันตามขนาดยาและระยะเวลาการใช้ ให้พิจารณาในหัวข้อขนาดและวิธีใช้ยา

จ. หากยาใดมีปัญหาด้านความปลอดภัยให้สำรองไว้ใช้ในกรณีที่จำเป็น (เช่น ในรายที่ไม่สามารถให้ยาอื่นรักษาได้) ให้ระบุข้อความว่า

“ควรพิจารณาความปลอดภัยของยานี้อย่างรอบคอบและควรสำรองยานี้ไว้ใช้ในกรณีที่จำเป็น”

ฉ. หากมีเงื่อนไขใดที่ต้องบรรลุหรือกระทำให้สำเร็จก่อนที่จะตัดสินใจใช้ยาในระยะยาว (เช่น ผู้ป่วยต้องตอบสนองต่อยาเมื่อทดลองใช้ในระยะสั้นก่อน จึงจะสามารถใช้ยาในระยะยาวต่อไปได้) ให้ระบุเงื่อนไขดังกล่าวไว้ด้วย ในกรณีที่ข้อบ่งชี้ในระยะสั้นและระยะยาวมีความแตกต่างกัน ให้ระบุข้อบ่งชี้ในแต่ละกรณีแยกออกจากกันอย่างชัดเจน

6) คำมาตรฐานด้านการวินิจฉัย คือ “ใช้วินิจฉัย”

7) คำที่ไม่อนุญาต เช่น ใช้บำรุง ใช้บำรุงร่างกาย

8) ในกรณีที่มุ่งหมายที่ใช้เสริมสารอาหาร(nutrient supplement) ให้ใช้คำว่า “ใช้เสริม...” “ เช่น วิตามิน เกลือแร่ โปรตีน กรดอะมิโน เป็นต้น

หัวข้อที่ 6 ขนาดยาที่แนะนำ [Recommended dose]

ข้อกำหนด

1. ขนาดยาให้ระบุนตามข้อบ่งใช้ที่ได้ระบุไว้ในหัวข้อ “5. ข้อบ่งใช้” เท่านั้น โดยระบุขนาดยา ความถี่ในการให้ยา และระยะเวลาในการให้ยาที่เหมาะสม
2. หากได้รับอนุมัติให้ใช้ยาในเด็ก ต้องระบุขนาดยาในเด็กไว้เป็นลำดับแรก ในหัวข้อ **ขนาดยาในเด็ก** โดยระบุเป็นขนาดยาต่อหน่วยน้ำหนักตัว (กิโลกรัม) หรือ พื้นที่ผิวของร่างกาย (ตารางเมตร)
3. กรณีขาดข้อมูลที่จะระบุในลักษณะข้างต้น จึงระบุขนาดยาตามช่วงอายุของเด็ก โดยแบ่งช่วงอายุของเด็กออกเป็นดังนี้
 - เด็กแรกเกิด
 - เด็กทารก
 - เด็กเล็ก
 - เด็กโต
4. ระบุระยะเวลาในการให้ยาภายใต้หัวข้อ **ระยะเวลาในการให้ยา**
5. ระบุขนาดยาในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ ควรระบุด้วยหน่วยน้ำหนัก (เช่น ใช้ยาในขนาด 500 มก.) มากกว่าที่จะระบุเป็นจำนวนเม็ด (เช่น ใช้ยาในขนาด 1-2 เม็ด) โดยระบุไว้ภายใต้หัวข้อ **ขนาดยาในผู้ใหญ่และวัยรุ่น** ตามด้วยหัวข้อ **ระยะเวลาในการให้ยา**
6. ระบุขนาดยาสูงสุดในผู้ป่วยกลุ่มอายุต่าง ๆ ได้แก่ ผู้ใหญ่ ผู้สูงอายุ วัยรุ่น และเด็ก ในหัวข้อ **ขนาดยาสูงสุด** สำหรับผู้ป่วยกลุ่มอายุต่าง ๆ
7. ระบุขนาดยาในผู้ป่วยพิเศษกลุ่มต่าง ๆ ในหัวข้อ **ขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ** โดยมีหัวข้อย่อยดังนี้
 - ขนาดยาในผู้สูงอายุ
 - ขนาดยาในผู้มีการทำงานของไตบกพร่อง
 - ขนาดยาในผู้มีการทำงานของตับบกพร่องและกลุ่มอื่น ๆ ที่ต้องปรับขนาดยา เช่น ขนาดยาในสตรีมีครรภ์ ขนาดยาในสตรีระหว่างให้นมบุตร ขนาดยาในผู้ทำการชำระเลือดผ่านไตเทียม ขนาดยาในกลุ่มที่มียีนเฉพาะ (genetics characteristics) เป็นต้น
8. ข้อมูลขนาดยาที่เป็นสารรังสี (radiation dosimetry) ต้องระบุให้ชัดเจนทั้งขนาดยาของผู้ป่วยและผู้ให้ยา
9. ระบุให้มีการเฝ้าติดตามระดับความเข้มข้นของยาระหว่างการรักษา (therapeutic drug concentration monitoring) ในกรณีที่ยา (หรือ เมแทบอลิต์) มีค่าดัชนีในการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) และผลนั้นมีความสำคัญในทางคลินิก
10. ระบุว่าควรกินยาขณะท้องว่าง พร้อมอาหาร หรือเวลาใด ๆ ซึ่งไม่สัมพันธ์กับมื้ออาหาร ไว้ในหัวข้อถัดไป (หัวข้อ 7. วิธีบริหารยา)

11. ระบุข้อมูลอื่น ๆ ที่ช่วยให้การให้ยาเป็นไปอย่างถูกต้อง เหมาะสม และสะดวก เช่น “ตารางที่เป็นแนวทางในการเทียบขนาดยาตามพื้นที่ผิวร่างกายในเด็ก” หรือ “ตารางที่แสดงแนวทางในการเทียบขนาดยาสูงสุดตามน้ำหนักตัวผู้ป่วย” หรือ “แนวทางที่เหมาะสมในการปรับขนาดยา (titrating dosage)” เป็นต้น

12. ข้อมูลต่าง ๆ อาจแสดงในรูปตารางเพื่อความสะดวกในการอ่านและทำความเข้าใจ

ข้อกำหนดด้านการอ้างอิงข้อมูล

1. ใช้ข้อมูลที่จะระบุไว้ในเอกสารของยาต้นแบบเป็นเกณฑ์ ได้แก่ข้อมูลจากแหล่งต่อไปนี้

- Ref 01 OR YOR Approved Label
- Ref 02 MIMS Monograph
- Ref 03 Label Information US FDA
- Ref 04 SPC from the eMC

2. ตรวจสอบข้อมูลกับเอกสารอ้างอิงหลักอื่น ๆ ได้แก่

- Ref 05 CP Monograph
- Ref 06 Micromedex Monograph
- Ref 07 BNF Monograph
- Ref 08 Mosby's Drug Consult
- Ref 09 LexiComp Drug Information

3. หากข้อมูลจากแต่ละแหล่งข้างต้นยังมีความไม่สอดคล้องกัน หรือมีข้อมูลไม่เพียงพอ ให้แสดงเอกสารอ้างอิงเพิ่มเติมจาก online textbook จาก UpToDate website โดยใช้ข้อมูลจากรายชื่อหนังสือ 9 อันดับแรกที่ปรากฏจากการค้นข้อมูล (ดูตัวอย่างของการค้นหาข้อมูลเกี่ยวกับขนาดยาของ aspirin ในตอนท้ายของเอกสารนี้)

4. ในบางกรณีขนาดยาอาจต้องได้รับการยืนยันจาก guidelines ที่เหมาะสม หรือข้อมูลจากแหล่งอื่นนอกเหนือจากที่กล่าวมาข้างต้น

หัวข้อที่ 7 วิธีการบริหารยา [Mode of Administration]

ข้อกำหนด

1. ให้ระบุว่าเป็นยากิน ยาฉีด ยาพ่นจมูก ยาเหน็บ ยาหยอดตา ฯลฯ ตามรูปแบบของการให้ยาที่เหมาะสม
2. หากเป็นยากิน ให้ระบุว่าควรกินยาขณะท้องว่าง พร้อมอาหาร หรือ ช่วงเวลาใด จึงจะเหมาะสม
3. หากเป็นยากิน ให้ระบุว่าควรหลีกเลี่ยงอาหารหรือยาใดที่มีผลต่อการดูดซึมยา
4. หากเป็นยาฉีดให้ระบุ วิธีการฉีดที่เหมาะสม ถูกต้องและปลอดภัย เช่น infusion อย่างช้า ๆ ไม่ต่ำกว่า 1 ชั่วโมง รวมทั้ง ระบุวิธีฉีดที่เป็นข้อห้ามหรือควรหลีกเลี่ยง เช่น “ห้ามฉีดแบบ IV push”
5. อธิบายวิธีการให้ยาที่มีวิธีการใช้พิเศษไว้โดยละเอียดในหัวข้อนี้ เช่น วิธีใช้ยาพ่นขยายหลอดลม
6. อาจมีรูปประกอบได้ตามความเหมาะสม เช่น รูปแสดงวิธีพ่นยา

7. ควรระบุวิธีใช้ยาที่ควรใส่ใจเป็นพิเศษสำหรับยาบางกลุ่ม บางชนิด เช่น ยาปฏิชีวนะควรกินจนครบตามระยะเวลาในการรักษาโรค ยาบางชนิดไม่ควรกินขณะอยู่ในท่านอน ยาบางชนิดควรเคี้ยวก่อนกลืน ยาบางชนิดห้ามเคี้ยว ยาบางชนิดควรดื่มน้ำตามมาก ๆ เป็นต้น
8. ควรระบุว่าหากผู้ป่วยลืมใช้ยาในบางครั้ง จะมีข้อแนะนำอย่างไร
9. ในหัวข้อนี้ต้องมีการระบุวิธีการเตรียมยาอย่างชัดเจนเป็นกรณี ๆ ไป เช่น การเจือจางยา การเตรียมยา (รวมทั้งความเข้มข้นสุดท้ายของสารละลาย เมื่อเตรียมตามขั้นตอนที่ได้ระบุไว้ หน่วยของสารละลายสุดท้ายควรอยู่ในรูปของ มิลลิกรัมของสารสำคัญออกฤทธิ์ต่อมิลลิลิตรของสารละลายสุดท้าย เว้นแต่หน่วยอื่นมีความเหมาะสมมากกว่า) และวิธีการบริหารยาในแต่ละรูปแบบของยา (เช่น อัตราการให้ยาทางหลอดเลือดดำต่อนาที, วิธีการเก็บยาหลังผสมแล้ว, ข้อมูลความเข้ากันได้ของยาเมื่อผสมกับยาหรือสารอื่น โดยเฉพาะข้อมูลที่สำคัญ), ในกรณียาฉีดให้ระบุว่า “ก่อนฉีดยาควรตรวจสอบด้วยสายตาว่าไม่มีสารอะไรเจือปนและสีต้องไม่เปลี่ยน”
10. ในกรณีที่ข้อมูลเฉพาะซึ่งมีความสำคัญในการเก็บรักษา และการขนส่ง การเตรียมยา หรือหีบห่อยา เช่น ยาเคมีบำบัด เป็นต้น ให้ระบุข้อมูลไว้ในหัวข้อนี้ด้วย
11. หากเป็นยาฉีดหรือยาที่ต้องผสมก่อนใช้ (reconstitute) ต้องระบุว่าเมื่อเปิดใช้แล้ว หากใช้ไม่หมดต้องเก็บอย่างไร อุณหภูมิเท่าไร เก็บได้กี่วัน สังเกตอย่างไรว่ายาเสื่อมสภาพ หากไม่มีข้อมูลเรื่องความคงสภาพของยาให้ระบุว่า “ไม่มีข้อมูลเรื่องความคงสภาพของยา”

1

8. ข้อห้ามใช้ [Contraindication]

ข้อกำหนด

1. ระบุข้อห้ามใช้ ที่เป็น absolute contraindications ไว้ในหัวข้อนี้ ข้อห้ามใช้ในกรณีนี้ หมายถึง ผู้ผลิตไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในกรณีต่าง ๆ ที่ระบุไว้เนื่องจากอันตรายจากการใช้ยามีมากกว่าประโยชน์ที่จะได้รับ (the risk clearly outweighs any possible therapeutic benefit – US FDA 201.57 (a) (9)) ส่วนข้อห้ามใช้ที่เป็น relative contraindications ให้เลือกที่จะใส่ไว้ในหัวข้อ warnings & precautions (ดูหัวข้อ 9.1) หรือในหัวข้อนี้ได้ตามความเหมาะสม (ดูหัวข้อ 9.4)
2. ให้ขึ้นต้นประโยคด้วยคำว่า “ห้ามใช้” ไม่ควรขึ้นต้นประโยคด้วยคำว่า “ไม่ควรใช้” หากต้องการขึ้นต้นประโยคด้วยคำว่า “ไม่ควรใช้” ควรนำไปใส่ไว้ในหัวข้อ “9. คำเตือนและข้อควรระวัง”
3. เขียนข้อห้ามแยกเป็นประเด็นต่าง ๆ อย่างชัดเจน ขึ้นบรรทัดใหม่ทุก ๆ ประเด็น
4. หากเป็นข้อห้ามใช้ที่มีข้อยกเว้นในกรณีที่จำเป็นหลีกเลี่ยงไม่ได้ ให้ระบุไว้ให้ชัดเจนในหัวข้อนี้ว่ากรณีใดที่จัดเป็นข้อยกเว้น เช่น ห้ามใช้โคไทมมอกซาโซลในทารกอายุน้อยกว่า 6 สัปดาห์ ยกเว้นกรณีรักษาหรือป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis carinii* เป็นต้น
5. อันตรกิริยาระหว่างยาใดที่จัดเป็น contraindications ให้ระบุไว้ในหัวข้อนี้ด้วย นอกเหนือจากการระบุไว้ในหัวข้อ 10. อันตรกิริยาระหว่างยา

6. ข้อห้ามใช้ใดที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยกลุ่มพิเศษเช่น สตรีมีครรภ์ สตรีระหว่างให้นมบุตร ทารกแรกเกิด ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรคตับ ผู้ป่วยโรคไต ผู้ป่วย G6PD ให้ระบุไว้ในหัวข้อนี้ด้วย นอกเหนือจากการระบุไว้ในหัวข้อ 9. คำเตือน และข้อควรระวัง หรือ 11. สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร
7. ควรอธิบายให้เข้าใจถึงเหตุผลในการห้ามใช้ยาเสมอ
8. ศัพท์ต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับผลข้างเคียง หากไม่มีคำไทยที่ใช้กันทั่วไปและเป็นที่เข้าใจตรงกันอย่างกว้างขวาง ให้ทับศัพท์ภาษาอังกฤษโดยไม่ต้องแปล เพื่อป้องกันความเข้าใจคลาดเคลื่อน
9. ระบุข้อห้ามใช้ทุกข้อของบริษัทเจ้าของผลิตภัณฑ์ ได้แก่ Ref01 ถึง Ref04 แล้วจึงเพิ่มเติมข้อห้ามใช้อื่น ๆ จากแหล่งข้อมูลอื่นที่มีหลักฐานอ้างอิงมากกว่า 1 แหล่ง
10. ข้อควรระวังใดที่ไม่สามารถระบุวิธีการในการระมัดระวัง หรือป้องกันอันตรายที่อาจเกิดขึ้น ซึ่งเป็นอันตรายที่รุนแรงหรือถึงแก่ชีวิต ให้จัดเป็น “ข้อห้ามใช้”

9. คำเตือนและข้อควรระวัง [Warning and precaution]

ข้อกำหนด

1. คำเตือน ควรปรากฏในอันดับแรก (ก่อนข้อควรระวัง) หรืออาจใส่ไว้ในกรอบเพื่อให้เห็นได้เด่นชัด คำเตือนอาจเป็นมาตรการที่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยจากการใช้ยา หรือเป็นคำเตือนเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา
 - 1.1 ให้ระบุคำเตือนตามกฎหมาย
 - 1.2 หากไม่มีคำเตือนตามกฎหมาย หรือควรมีคำเตือนเพิ่มเติมจากที่ประกาศกำหนดให้เพิ่มข้อความคำเตือนดังกล่าวและควรเสนอต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพิจารณาทบทวนประกาศต่อไป
2. ข้อควรระวัง หมายถึง กรณีต่าง ๆ ที่การใช้ยาอาจก่อให้เกิดอันตรายที่ร้ายแรงต่อผู้ป่วย จึงต้องพิจารณาเป็นพิเศษว่าควรใช้ยาในกรณีนั้น ๆ หรือไม่ หากมีการใช้ยาดังกล่าวต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง โดยมีมาตรการหรือข้อปฏิบัติต่าง ๆ ที่ช่วยป้องกันหรือลดอันตรายจากการใช้ยานั้น เช่น มีการตรวจติดตามระดับยาในเลือดเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมร่วมกับการเฝ้าติดตามอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด เป็นต้น ทั้งนี้หากมีการใช้ยาหมายถึงผู้ให้ยาต้องประเมินแล้วว่าประโยชน์ที่ได้รับมีเหนือกว่าอันตรายที่อาจเกิดขึ้น หากประเมินแล้วพบว่า ความคุ้มค่าไม่ชัดเจนหรือมีทางเลือกอื่นไม่ควรใช้ยาดังกล่าวเช่น ยาใน pregnancy category D เป็นต้น
3. ให้ระบุมาตรการหรือข้อปฏิบัติที่ควรกระทำร่วมด้วย หากต้องการใช้ยาในแต่ละกรณีของข้อควรระวัง เพื่อให้ผู้ใช้ยาสามารถลดความเสี่ยงจากอันตรายที่อาจเกิดขึ้นได้
4. หากไม่สามารถระบุมาตรการหรือข้อปฏิบัติในการหลีกเลี่ยงอันตรายที่อาจเกิดขึ้น ให้พิจารณานำ “ข้อควรระวัง” นั้น ไปไว้ใน “ข้อห้ามใช้”
- 5 ข้อควรระวังควรขึ้นต้นประโยคต่าง ๆ ด้วยคำต่อไปนี้
“ไม่ควรใช้” หรือ “ไม่ควรให้” เมื่อแปลจากคำว่า should not
“หลีกเลี่ยง” เมื่อแปลจากคำว่า avoid “ระมัดระวังการใช้” หรือ “ใช้ด้วยความระมัดระวัง” เมื่อแปลจากคำว่า use with caution

6. เขียนคำเตือนและข้อควรระวังแยกเป็นประเด็นต่าง ๆ อย่างชัดเจน ขึ้นบรรทัดใหม่ทุก ๆ ประเด็น ได้แก่ special population 7 กลุ่ม (หากมีข้อมูล) ได้แก่ เด็ก ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรคตับ ผู้ป่วยโรคไต สตรีมีครรภ์ สตรีให้นมบุตร และ Drug Interaction ที่ทำให้เกิดความไม่ปลอดภัยจากการใช้ยา
7. ควรอธิบายให้เข้าใจถึงเหตุผลในการเตือน รวมทั้งเหตุผลในแต่ละข้อควรระวัง
- 8 ศัพท์ต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับผลข้างเคียง หากไม่มีคำไทยที่ใช้กันทั่วไปและเป็นที่เข้าใจตรงกันอย่างกว้างขวาง ให้ทับศัพท์ภาษาอังกฤษโดยไม่ต้องแปล เพื่อป้องกันความเข้าใจคลาดเคลื่อน
9. ระบุคำเตือนและข้อควรระวังทุกข้อจากเอกสารของเจ้าของผลิตภัณฑ์ (Ref 01-04) แล้วจึงเพิ่มเติมคำเตือนและข้อควรระวังอื่น ๆ ที่มีเอกสารอ้างอิงมากกว่า 1 ฉบับ
10. หากตัดคำเตือนและข้อควรระวังใดออกจากเอกสารของเจ้าของผลิตภัณฑ์ต้นแบบให้ระบุเหตุผลที่ชัดเจน
11. ระบุข้อมูลเกี่ยวกับ “ผลต่อความสามารถในการขับขี่และการใช้เครื่องจักร”

- ผลต่อความสามารถในการขับขี่และการใช้เครื่องจักร

ให้พิจารณาข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ รายงานอาการไม่พึงประสงค์ และ/หรือรายงานการศึกษา ที่เกี่ยวข้องกับผลของยานี้ต่อความสามารถในการขับขี่และการใช้เครื่องจักร แล้วเลือกระบุข้อความข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- ก) ไม่มีผลหรือ แทบไม่มีผลต่อการขับขี่ยานยนต์หรือการใช้เครื่องจักร
- ข) มีผลน้อยหรือปานกลางต่อการขับขี่ยานยนต์หรือการใช้เครื่องจักร
- ค) มีผลมากต่อความสามารถในการขับขี่ยานยนต์หรือการใช้เครื่องจักร

หมายเหตุ

(1) ความหมายของข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ รายงานอาการไม่พึงประสงค์ และ/หรือรายงานการศึกษา ที่เกี่ยวข้องกับผลของยานี้ต่อความสามารถในการขับขี่และการใช้เครื่องจักร มีดังต่อไปนี้

- ก) หมายถึง ไม่ผ่าน blood brain barrier และ/หรือ ไม่มี pharmacodynamic effect ที่ทำให้ง่วงนอน (drowsiness) และ/หรือ เวียนศีรษะ(dizziness)
- ข) และ ค) ผ่าน blood brain barrier และ/หรือมี pharmacodynamic effect ที่ทำให้ง่วงนอน(drowsiness) และ/หรือ เวียนศีรษะ(dizziness)

(2) ให้พิจารณาจากความชุกเท่านั้น เนื่องจากรายงานไม่ได้กล่าวถึงอาการง่วงซึมและ/หรืออาการเวียนศีรษะ เช่น ง่วงมาก-น้อย เวียนศีรษะมาก-น้อย

(3) เมื่อพิจารณาถึงความชุก สามารถแบ่งออกมาตามความหมายของข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ รายงานอาการไม่พึงประสงค์ และ/หรือรายงานการศึกษา ที่เกี่ยวข้องกับผลของยานี้ต่อความสามารถในการขับขี่และการใช้เครื่องจักรได้ ดังนี้

- ข) หมายถึง ผลน้อยหรือปานกลาง = common (ตั้งแต่ 1:100 ไม่เกิน 1:10)
- ค) หมายถึง ผลมาก = very common (ตั้งแต่ 1:10 ขึ้นไป)

10. อันตรกิริยากับยาอื่น [Interactions with other medicaments]

ข้อกำหนด

ข้อมูลภายใต้หัวข้ออันตรกิริยากับยาอื่นต้องมีบทสรุปโดยย่อของ

1. ให้ระบุว่ายานี้เป็นยาที่เมแทบอลิซึมผ่านระบบใด โดยระบุสารตั้งต้น (substrate) และ ตัวยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้ในเมแทบอลิซึม (inhibitor) เช่น ออเฟนนาดรีน เป็น substrate รอง (minor) ของ CYP1A2, 2B6, 2D6 และ 3A4 ยับยั้งอย่างอ่อน (weak) ต่อ CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 และ 3A4
2. ให้ระบุข้อมูลรายการยา หรือกลุ่มยา หรืออาหาร หรือสมุนไพรที่มีอันตรกิริยากับยานี้ หรือคาดว่าจะมีอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกกับยานี้
3. คำแนะนำและข้อควรปฏิบัติเพื่อป้องกันหรือลดการเกิดอันตรกิริยานั้น ๆ
4. หากทราบกลไกของการเกิดอันตรกิริยาต้องบรรยายไว้โดยสรุป สำหรับอันตรกิริยาที่เป็นข้อห้ามใช้หรือข้อควรระวัง ต้องมาบรรยายในหัวข้อนี้เพิ่มเติม
5. ในกรณีที่ยามีอันตรกิริยาร่วมกับการทดสอบทางห้องปฏิบัติการซึ่งอาจทำให้การแปลผลคลาดเคลื่อน ให้ระบุแนวทางปฏิบัติที่ถูกต้องและข้อควรระวังที่จำเป็นได้ด้วย
6. ในกรณีที่ยามีอันตรกิริยาแล้วเป็นผลให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ให้มีการอ้างอิงถึงในหัวข้อ 12 เรื่องอาการไม่พึงประสงค์ ด้วย

แนวทางในการดำเนินการ

- ระบุชื่อยาที่มีอันตรกิริยาโดยดูจาก Ref 09 ก่อน และนำ Ref อื่น ๆ (ด้านล่าง) มาสนับสนุน
- เพิ่มเติมรายชื่อยาที่ไม่ปรากฏใน Ref 09 แต่มีใน Ref อื่น ๆ (ด้านล่าง)
- อาจข้ามยาบางชื่อไป หากเป็นยาที่ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย หรือเป็นยาที่ใช้้น้อยมาก
- ลำดับชื่อยาเรียงตามตัวอักษร A -> Z
- ระบุระดับความรุนแรงและระดับความน่าจะเป็น ในวงเล็บหลังชื่อยาด้วย
- อธิบายกลไก และผลที่เกิดขึ้นจาก interaction พร้อมข้อควรปฏิบัติ

แสดงเอกสารอ้างอิงชั้นต่ำดังต่อไปนี้

- Ref 01 OR YOR Approved Label
- Ref 02 MIMS monograph
- Ref 03 Label Information US FDA
- Ref 04 SPC from the eMC ,
- Ref 05 TGA
- Ref 05 CP Monograph
- Ref 06 Micromedex Monograph
- Ref 07 BNF
- Ref 09 LexiComp Drug Information
- Ref 10 Drug interaction fact

หัวข้อที่ 11 สตรีมีครรภ์และสตรีให้นมบุตร [Pregnancy and lactation]

ข้อกำหนด

1. ในหัวข้อนี้ประกอบด้วยหัวข้อย่อย 3 หัวข้อคือ สตรีตั้งครรภ์ สตรีระหว่างคลอดบุตร และสตรีให้นมบุตร
2. **สตรีตั้งครรภ์** : ต้องระบุข้อมูลในหัวข้อนี้ทุกครั้ง เว้นแต่ในกรณีที่ยานั้นไม่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายและไม่มีข้อมูลว่าทำให้เกิดอันตรายทางอ้อมต่อทารกในครรภ์ โดยต้องมีข้อมูลดังต่อไปนี้

2.1 การเกิดทารกวิรูป (Teratogenic effects) ระบุว่ายานั้นมีความปลอดภัยต่อการใช้ในสตรีตั้งครรภ์ระดับใด โดยพิจารณาตามหลักฐานวิชาการตามคำนิยามที่กำหนดดังนี้

- **Pregnancy Category A**

การศึกษาชนิดควบคุมการวิจัยในสตรีตั้งครรภ์ระยะไตรมาส 1 ไม่พบความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์ (และไม่พบหลักฐานว่ามีความเสี่ยงในไตรมาสต่อมา) มีความเป็นไปได้ต่ำที่ก่อให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์

- **Pregnancy Category B**

หมายถึงกรณีใดกรณีหนึ่งต่อไปนี้ การศึกษาในสัตว์ทดลองไม่พบความเสี่ยงต่อฟอสแต่ยังไม่มีการศึกษาชนิดควบคุมการวิจัยในสตรีตั้งครรภ์ หรือการศึกษาในสัตว์ทดลองพบอันตรายบางประการ (นอกเหนือไปจากความสามารถในการสืบพันธุ์ลดลง) แต่ไม่ได้รับการยืนยัน จากการศึกษาชนิดควบคุมการวิจัยในสตรีตั้งครรภ์ระยะไตรมาส 1 (และไม่พบหลักฐานว่ามีความเสี่ยงในไตรมาสต่อมา)

- **Pregnancy Category C**

หมายถึงกรณีใดกรณีหนึ่งต่อไปนี้ การศึกษาในสัตว์ ทดลองพบอันตรายบางประการ ได้แก่กำเนิดทารกวิรูป (teratogenic) ตัวอ่อนตาย (embryocidal) หรืออื่น ๆ และไม่มีการศึกษาชนิดควบคุมการวิจัยในสตรีตั้งครรภ์ หรือ ไม่มีการศึกษาทั้งในสตรีตั้งครรภ์และสัตว์ทดลอง ยาในกลุ่มนี้จึงควรใช้เฉพาะเมื่อประโยชน์ที่อาจได้รับคุ้มค่า กับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์

- **Pregnancy Category D**

พบหลักฐานจากประสบการณ์การใช้ยาในมนุษย์ว่ามีความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์ แต่การใช้ยานั้นกับสตรีตั้งครรภ์เป็นประโยชน์จึงอาจจำเป็นต้องยอมรับความเสี่ยงดังกล่าว(เช่น ใช้ยานั้นกับภาวะที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตหรือใช้ในโรคร้ายแรงซึ่งยาที่ปลอดภัยกว่าไม่สามารถใช้ได้หรือใช้ไม่ได้ผล)

- **Pregnancy Category X**

การศึกษาในสัตว์ทดลองหรือมนุษย์พบความผิดปกติต่อฟอสหรือต่อทารกในครรภ์ หรือมีหลักฐานถึงความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์จากประสบการณ์การใช้ยาในมนุษย์ หรือทั้งสองกรณีที่กล่าวมา และความเสี่ยงดังกล่าว มีมากกว่าประโยชน์ที่อาจได้รับอย่างชัดเจน ยาในกลุ่มนี้จึงห้ามใช้ในสตรีตั้งครรภ์หรือสตรีที่อาจจะตั้งครรภ์

2.2 ผลที่ไม่ใช่ทารกวิรูป (Nonteratogenic effects)

ระบุผลอื่นที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยานั้นในสตรีตั้งครรภ์หรือผลที่เกี่ยวกับการสืบพันธุ์ นอกจากนี้ให้ระบุผลอื่น ๆ ของยานี้ต่อทารกในครรภ์หรือทารกแรกเกิด (เช่น อาการถอน หรือภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เป็นต้น) ซึ่งอาการเหล่านั้นอาจเกิดจากการใช้ยาอย่างเป็นระยะเวลานานของสตรีตั้งครรภ์

3. สตรีระหว่างคลอดบุตร (Labor and delivery)

หากยานั้นมีการใช้ในช่วงการคลอดบุตร ไม่ว่าจะมีการระบุไว้ในข้อบ่งใช้หรือไม่ก็ตาม ในหัวข้อนี้ต้องมีการอธิบายถึงผลของยาที่มีต่อมารดาและทารก ระยะเวลาในการคลอด ผลต่อการใช้เครื่องมือในการทำคลอด หรือการช่วยชีวิตทารกแรกเกิด นอกจากนั้นให้ระบุผลของยาต่อการเจริญเติบโต และพัฒนาการของเด็กในอนาคต หากไม่ทราบข้อมูลดังกล่าว ต้องระบุให้ชัดเจนว่า ข้อมูลยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

4. สตรีให้นมบุตร Nursing mothers.

กรณียาดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (absorbed systemically) ให้ระบุข้อมูลการขับยาทางน้ำนมแม่และผลของยาต่อบุตร และระบุการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ดังนี้

4.1 ถ้ายาถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้และถูกขับออกทางน้ำนม ให้ระบุข้อความดังต่อไปนี้

4.1.1. หากยาทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงหรือยานั้นเป็นอาจทำให้เกิดเนื้องอกให้ระบุว่า “เนื่องจากยา [ชื่อตัวยาสำคัญ] ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (หรือเป็นยาที่อาจทำให้เกิดเนื้องอก) การใช้ยาในระหว่างการให้นมบุตรควรเลือกว่าจะหยุดการใช้ยานี้ หรือหยุดการให้นมมารดาแก่ทารกโดยคำนึงถึงประโยชน์ของยาที่มารดาต้องใช้ยา” หรือ

4.1.2. หากยาไม่ได้ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง และไม่ได้ทำให้เกิดเนื้องอก ให้ระบุว่า “ควรระวังเมื่อให้ยา [ชื่อยา] ต่อสตรีที่ให้นมบุตร”

4.2 หากยานั้นดูดซึมทั่วร่างกายแต่ไม่มีข้อมูลว่ายาถูกขับออกทางน้ำนม ให้ระบุดังนี้

4.2.1. หากยาทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงหรือยานั้นเป็นอาจทำให้เกิดเนื้องอกให้ระบุว่า “ไม่ทราบข้อมูลยาเกี่ยวกับการขับยาออกทางน้ำนม แต่เนื่องจากมียาหลายชนิดที่สามารถขับออกทางน้ำนมได้และยา [ชื่อตัวยาสำคัญ] ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (หรือเป็นยาที่อาจทำให้เกิดเนื้องอก) การใช้ยาในระหว่างการให้นมบุตรควรเลือกว่าจะหยุดการใช้ยานี้ หรือหยุดการให้นมมารดาแก่ทารกโดยคำนึงถึงประโยชน์ของยาที่มารดาต้องใช้ยา”

4.2.2. หากยาไม่ได้ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง และไม่ได้ทำให้เกิดเนื้องอก ให้ระบุว่า “ไม่ทราบข้อมูลยาเกี่ยวกับการขับยาออกทางน้ำนม แต่เนื่องจากมียาหลายชนิดที่สามารถขับออกทางน้ำนมได้จึงควรระวังเมื่อให้ยา [ชื่อตัวยาสำคัญ] ต่อสตรีที่ให้นมบุตร”

หมายเหตุ ในกรณีที่ยา มีผลต่อวัยเจริญพันธุ์และการคุมกำเนิด ให้ระบุข้อมูลไว้ในหัวข้อนี้ด้วย

ข้อเสนอเชิงนโยบาย

1. ควรประกาศให้ยาทุกชนิดที่อยู่ใน pregnancy category X มีข้อความคำเตือน “ห้ามใช้ในสตรีตั้งครรภ์”

2. สำหรับยา pregnancy category X ควรกำหนดให้มีสัญลักษณ์แสดงที่บรรจุภัณฑ์ เพื่อเป็นคำเตือนอีกครั้งว่า ห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์ โดยออกเป็นกฎหมายบังคับใช้ในทุกผลิตภัณฑ์ที่เป็น pregnancy category X

3. ควรมีการอธิบาย pregnancy category ต่าง ๆ โดยสังเขปเต็มลงในเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน (PIL) และ ทาง website อย.

4. ควรมีการเผยแพร่รายชื่อยา (ทะเบียนยา ชื่อการค้า) ที่เป็น pregnancy category X

หัวข้อที่ 12 อาการไม่พึงประสงค์ [Adverse Drug Reactions]

1. ให้ระบุอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่พบในการทดลองทางคลินิก การศึกษาหลังยาออกจำหน่าย หรือ รายงานอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยแต่ละราย อาการดังกล่าวต้องมีเหตุผลอันสมควรให้สงสัยได้ว่าเกิดจากการใช้ยา โดยประเมินจากหลักฐานที่ดีที่สุดที่มีอยู่และข้อเท็จจริงที่เกี่ยวข้องในการประเมินถึงสาเหตุ ความรุนแรง และความถี่ของอาการดังกล่าว ทั้งนี้ควรระบุอาการไม่พึงประสงค์ทุกอาการที่มีผลการประเมินตั้งแต่ระดับอาจจะใช่ (Possible) ขึ้นไปไว้ในเอกสารกำกับยา (Ref EU SPC) กรณีเป็นยาชื่อสามัญให้ระบุอาการไม่พึงประสงค์ตามผลิตภัณฑ์อ้างอิงหรือยาต้นแบบไว้อย่างครบถ้วน (Ref WHO blue book)

2. หากมีข้อมูลให้ระบุความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แต่ละอาการเสมอ การระบุความถี่อาจระบุเป็น ร้อยละ เป็น incidence หรือ ความถี่ในการเกิดเช่น common, rare เป็นต้น โดยเรียงจากความถี่ในการเกิดมากไปยังเกิดได้น้อย และให้มีคำจำกัดความของความถี่ดังกล่าวกำกับไว้ด้วย ดังคำแนะนำด้านล่าง การแสดงข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์อาจใช้ ADR terminology ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเป็นพจนานุกรมช่วยแปลศัพท์ดังกล่าวเป็นภาษาไทย

3. เนื้อหาควรกระชับและเจาะจง ไม่ควรระบุข้อความเชิงกล่าวอ้าง เช่น ยานี้ไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดหนึ่งชนิดใด ข้อความเชิงเปรียบเทียบความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์กับยาอื่น โดยทั่วไปผู้ป่วยจะทนต่อยาได้ดี โดยทั่วไปอาการไม่พึงประสงค์จากยานี้พบได้น้อย เป็นต้น (Ref EU SPC)

4. โครงสร้างของเนื้อหาในหัวข้อนี้นี้ควรประกอบด้วย 3 ส่วนคือ ข้อมูลสำคัญ และข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ ข้อมูลอื่นๆ

1) **ข้อมูลสำคัญ** : สรุปอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายถึงชีวิต (fatal) ไว้ในตอนต้นของหัวข้อนี้นี้ ตามด้วยสรุปอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายทำให้เกิดความพิการหรือต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

หากมีข้อมูลที่อธิบายกลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้ได้ให้อธิบายโดยย่อไว้ด้วย พร้อมเวลาที่อาจเกิด (onset) และ/หรือระยะเวลาที่คงอยู่ของการเกิดอาการนั้นๆ (duration) ถ้าอาการดังกล่าวเกิดขึ้นได้ทั้งกลุ่มยาให้ระบุชื่อกลุ่มยาไว้ด้วย

2) อาการไม่พึงประสงค์

แนะนำให้จำแนกอาการไม่พึงประสงค์ตาม ตามความถี่ดังนี้

2.1 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยมาก (พบ 1:10 ขึ้นไป) (very common)

2.2 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (พบตั้งแต่ 1:100 แต่ไม่ถึง 1:10) (common)

2.3 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (พบตั้งแต่ 1:1000 แต่ไม่ถึง 1:100) (uncommon)

2.4 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อย (พบตั้งแต่ 1:10,000 แต่ไม่ถึง 1:1000) (rare)

2.5 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยมาก (พบน้อยกว่า 1:10,000) (very rare)

2.6 อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รู้ความถี่ในการเกิด

โดยให้เขียนอาการไม่พึงประสงค์ในแต่ละหัวข้อย่อย (2.1-2.5) เรียงตามความถี่ที่เกิดขึ้น สำหรับในทางปฏิบัติให้ระบุอาการไม่พึงประสงค์โดยใช้ Ref 03 (Label Information US FDA) และ Ref 04 (SPC from the eMC) เป็นเกณฑ์ สำหรับอาการที่ serious, very common และ common ตาม Ref 06 (Micromedex Monograph) ควรแสดงให้ครบ

3 ข้อมูลอื่นๆ

3.1 อาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นผลโดยตรงจากการเกิดอันตรกิริยา ให้กล่าวไว้ในหัวข้อนี้ และอ้างถึงหัวข้อ 10 (อันตรกิริยา) ด้วย

3.2 ข้อควรปฏิบัติในการหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ หรือการปฏิบัติตนเมื่อมีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นแล้ว

หัวข้อที่ 13 การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา [Overdose and treatment]

ข้อกำหนด

1. ระบุขนาดยาสูงสุดต่อวันที่ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มอายุควรได้รับ
2. ระบุขนาดยาที่อาจเกิดพิษ
3. ระบุอาการและอาการแสดงของการได้รับยาเกินขนาดชนิดเฉียบพลัน
4. ระบุวิธีการรักษากรณีเกิดพิษแบบเฉียบพลัน
5. ระบุอาการและอาการแสดงของการได้รับยาเกินขนาดชนิดเรื้อรัง
6. ระบุวิธีการรักษากรณีเกิดพิษแบบเรื้อรัง

หัวข้อที่ 14 สภาวะการเก็บรักษา [Storage condition]

ข้อกำหนด

1. ระบุสภาวะการเก็บรักษาและอายุของยาตามข้อมูลผลการศึกษาคงสภาพของยาที่ขึ้นทะเบียนไว้ (รวมทั้งระบุสภาวะการเก็บรักษาในขณะขนส่งยา)
2. ระบุวิธีเก็บยาหลังเปิดใช้แล้วและสามารถเก็บได้กี่วัน
3. ในกรณีที่มีข้อมูลเฉพาะซึ่งมีความสำคัญในการเก็บรักษา และการขนส่ง การเตรียมยา หรือหยิบยา เช่น ยาเคมีบำบัด เป็นต้น ให้ระบุข้อมูลไว้ในหัวข้อนี้ด้วย

หัวข้อที่ 15 รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย [Dosage Forms and Packaging Available]

ข้อกำหนด

1. ระบุโดยบริษัทผู้ผลิตหรือผู้นำส่งฯ ตามความเหมาะสมที่สอดคล้องกับการขอขึ้นทะเบียนไว้กับ อย. และมีการจำหน่ายจริงหรือมีแผนในการจำหน่าย โดยให้มีหน่วยความแรงของยาสอดคล้องกับ หัวข้อที่ 2 ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ

2. ระบุลักษณะบรรจุภัณฑ์ เช่น บรรจุแผงฟอยล์สีเงิน แผงละ 10 เม็ด

หัวข้อที่ 16 ชื่อและที่อยู่ผู้ผลิต/ผู้นำส่งฯ [Name and Address of Manufacturing / Marketing Authorization Holder]

ข้อกำหนด

1. ชื่อและที่อยู่ผู้รับอนุญาตฯ

หัวข้อที่ 17 วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร [Date of revision of package insert]

ข้อกำหนด

1. ระบุวันที่มีการอนุมัติครั้งแรก แต่ในกรณีที่มีการแก้ไข ให้ระบุวันที่แก้ไขล่าสุด

แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน

Guideline for Development of Patient Information Leaflet (PIL)

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
ฉบับปรับปรุง สิงหาคม 2555

สารบัญ

	หน้า
ก. ข้อกำหนดในการทำเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน	1
ก-1 ข้อกำหนดในการทำเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน	1
ก-2 ข้อกำหนดด้านเนื้อหา (Contents)	1
ก-3 ข้อกำหนดด้านรูปแบบ (Format/Layout)	2
ก-4 ข้อกำหนดของข้อความที่ต้องระบุในเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนทุกชนิด	4
ก-5 ข้อกำหนดในการใช้เอกสารอ้างอิง	4
ก-6 ข้อกำหนดของหัวข้อในเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน เทียบกับ ACTD	6
ข. การเตรียม “ต้นฉบับเอกสารของเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน”	7
ข-1 หัวข้อพร้อมหมายเลขและลำดับ	7
ข-2 รายละเอียดการเตรียม “ต้นฉบับเอกสารของเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน” (เรียงตามลำดับ)	9
1. ส่วนต้นของเอกสาร: ชื่อยา ความแรง รูปแบบยา และชื่อการค้า	9
1. ยานี้คืออะไร	10
1.1 ยานี้มีชื่อสามัญทางยาว่าอะไร	10
1.2 ยานี้ใช้เพื่ออะไร	10
1.3 ให้ระบุข้อมูลสำคัญอื่นๆ (ตามความจำเป็น)	11
2. ข้อควรระวังก่อนใช้ยา	11
2.1 ห้ามใช้ยานี้เมื่อไร	11
2.2 ข้อควรระวังเมื่อใช้ยานี้	12
3. วิธีใช้ยา	13
3.1 ขนาดและวิธีใช้	13
3.2 หากลืมกินยาควรทำอย่างไร	15
3.3 ถ้ากินยานี้เกินขนาดที่แนะนำ ควรทำอย่างไร	15
4. ข้อควรปฏิบัติระหว่างใช้ยา	16
4.1 ระหว่างใช้ยานี้ควรปฏิบัติอย่างไร	16
4.2 เมื่อไรควรไปพบแพทย์	17
4.3 ห้ามแบ่งยานี้ให้ผู้อื่นใช้ แม้มีอาการเดียวกันเพราะอาจเกิดอันตราย	18
5. อันตรายที่อาจเกิดจากยา	18

5.1 อาการที่ต้องหยุดยาแล้วรีบไปพบแพทย์ทันที	18
5.2 อาการที่ไม่จำเป็นต้องหยุดยา หรือถ้ามีอาการรุนแรงให้ไปพบแพทย์ทันที	18
6. ควรเก็บยานี้อย่างไร	20
II. คำเตือนร่วมของยาทุกตัว	21
III. ผู้ผลิต/ผู้นำเข้า/ผู้แทนจำหน่าย	21
ข-3 ตัวอย่าง ต้นฉบับเอกสารของเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน	21
ค. การเตรียมเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน	25
ค-1 รายละเอียดการเตรียมเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน	25
ค-2 โครงร่างเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน	26
ค-3 ตัวอย่างเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน อะทอร์วาสแททินแคลเซียม	27
10 มิลลิกรัม ชนิดเม็ด	

-ก-

ข้อกำหนดในการทำเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน

ก - 1 ข้อกำหนดในการทำเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน

ให้ผู้ประกอบการเตรียมเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน 2 ส่วน ได้แก่

- 1) ต้นฉบับเอกสารของเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน (มีรายละเอียดตามข้อกำหนดและมีข้อมูลยาตามเอกสารอ้างอิงมาตรฐาน)
- 2) เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน (ใช้เผยแพร่สู่ประชาชน)

ก - 2 ข้อกำหนดด้านเนื้อหา (Contents)

- 1) จัดทำหัวข้อตามข้อกำหนดด้านมาตรฐานชุดเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยา ASEAN Common Technical Dossier (CTD) ทั้ง 17 หัวข้อ โดยจัดเป็นหมวดหมู่ปรับเป็น 6 หัวข้อใหญ่ เรียงตามลำดับของขั้นตอนการใช้ยา ได้แก่ ยานี้คืออะไร ข้อควรระวังก่อนใช้ยา วิธีใช้ยา ข้อควรปฏิบัติระหว่างการใช้ยา อันตรายที่อาจเกิดจากยา และควรเก็บยาอย่างไร โดยยังคงมีเนื้อหาครบถ้วนทุกหัวข้อ เนื่องจากเป็นการสื่อสารที่ง่ายต่อการเข้าใจสำหรับประชาชน นอกจากนั้นแนวทางนี้สอดคล้องกับหลักการที่ใช้ในสหภาพยุโรป สหรัฐอเมริกา และออสเตรเลีย
- 2) จัดทำข้อมูลยาแยกตามรูปแบบ และความแรงของยา เว้นแต่มีข้อมูลไม่แตกต่างกันในทุกหัวข้อ และให้เรียงข้อมูลตามลำดับหัวข้อที่กำหนด
- 3) เนื้อหาต้องชัดเจนว่าผู้ป่วยต้องปฏิบัติอย่างไร ด้วยภาษาไทยที่มีข้อความที่กระชับ เข้าใจง่าย เหมาะสำหรับประชาชน และใช้ภาษาพูด เช่น ใช้คำว่า “กิน” แทนคำว่า “ทาน” “รับประทาน” โดยทั่วไปไม่แนะนำให้ใช้ภาษาอังกฤษยกเว้นในกรณีที่น่าจะทำให้เกิดความสับสน ให้วงเล็บศัพท์ภาษาอังกฤษไว้
- 4) ต้องระบุข้อความร่วมสำหรับยาทุกชนิดตามที่กำหนดให้ระบุในเอกสารกำกับยา (รายละเอียดใน ก-4)
- 5) คำเตือนของยาตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข ให้กระจายเนื้อหาลงตามหัวข้อย่อยต่างๆตามความเหมาะสมโดยมีเนื้อความครบถ้วน
- 6) “ต้นฉบับเอกสารของเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน” ต้องจัดทำรายละเอียดที่มาของข้อมูลยาตามเอกสารอ้างอิงมาตรฐานที่ได้กำหนดไว้
- 7) ยาทุกชนิดในแต่ละความแรงและแต่ละรูปแบบ ควรใช้ PIL แยกกัน ยกเว้น ถ้ารวมกันแล้วไม่มีผลต่อหัวข้อใดๆ จึงอนุโลมให้ใช้ร่วมกันได้ (ยกตัวอย่าง paracetamol 500mg จะใช้ร่วมกับ paracetamol 650mg ไม่ได้ , simvastatin 20mg จะใช้ร่วมกับ simvastatin 80mg ไม่ได้)

ก – 3 ข้อกำหนดด้านรูปแบบ (Format/Layout)

1) การจัดเนื้อหา

- 1.1) “ต้นฉบับเอกสารของเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน” ให้จัดทำข้อมูลแนวตั้ง (portrait) แบบคอลัมน์เดียว บนกระดาษขนาด A4 (ดูตัวอย่างในส่วน ข – 3)
- 1.2) “เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน” ให้จัดทำข้อมูลแนวนอน (landscape) แบบ 3 คอลัมน์ บนกระดาษขนาด A4 (ดูตัวอย่างในส่วน ค - 2)

2) พิมพ์ข้อความด้วยตัวอักษรรูปแบบ Tahoma โดยขนาดตัวอักษรให้ดูตามข้อกำหนดในแต่ละหัวข้อ

- 2.1) **ส่วนต้นของเอกสาร :** ชื่อยา ความแรง รูปแบบยา และชื่อการค้า จัดพิมพ์ด้วยตัวอักษรรูปแบบ Tahoma ขนาดไม่น้อยกว่า 14 เป็นอักษรตัวหนา (bold) อยู่กึ่งกลางในกรอบสี่เหลี่ยม ส่วนแรกของเอกสาร
- 2.2) **หัวข้อใหญ่ทั้ง 6 หัวข้อ** จัดพิมพ์ข้อความด้วยตัวอักษรรูปแบบ Tahoma ขนาดไม่น้อยกว่า 14 เป็นอักษรตัวหนา (bold) อยู่กึ่งกลางในกรอบสี่เหลี่ยม
- 2.3) **หัวข้อย่อย** จัดพิมพ์ข้อความด้วยตัวอักษรรูปแบบ Tahoma ขนาดไม่น้อยกว่า 11 เป็นอักษรตัวหนา (bold) โดยจัดชิดขอบซ้ายของหน้ากระดาษ
- 2.4) **เนื้อหาในหัวข้อย่อย** จัดพิมพ์ข้อความด้วยตัวอักษรรูปแบบ Tahoma ขนาดไม่น้อยกว่า 11 อักษรตัวธรรมดา หรือตัวหนา ขึ้นอยู่กับข้อกำหนดในแต่ละข้อ
- 2.5) **คำเตือนร่วมของยาทุกตัว** จัดพิมพ์ด้วยตัวอักษรรูปแบบ Tahoma ขนาดไม่น้อยกว่า 11 และข้อความหัวข้อใช้อักษรตัวหนา (bold) ใส่ในกรอบสี่เหลี่ยม และเนื้อหาโดยทั่วไปให้อยู่ด้านบนสุดของเอกสาร ในส่วนคอลัมน์ด้านขวาสุด
- 2.6) **ผู้ผลิต/ผู้นำเข้า/ผู้แทนจำหน่าย** จัดพิมพ์ด้วยตัวอักษรรูปแบบ Tahoma ขนาดไม่น้อยกว่า 11 โดยให้จัดวางตำแหน่งอยู่ท้ายสุดของเอกสาร
- 2.7) **ดูตัวอย่างตามรูปที่ 1**

หัวข้อใหญ่
ตัวหนังสือ
ขนาด
Tahoma 14
เป็นตัวหนา (Bold)
อยู่กึ่งกลาง
กรอบสี่เหลี่ยม

ส่วนต้นของเอกสารตัวหนังสือขนาด **Tahoma 14** เป็นตัวหนา (Bold)
อยู่กึ่งกลางกรอบสี่เหลี่ยม

ชื่อสามัญทางยา XX (ไม่ใช่เกลือ) ความแรง XX
รูปแบบยา
[ชื่อการค้า]

1. ยานี้คือยาอะไร

1.2 ยานี้มีชื่อสามัญทางยาว่าอะไร

- รายละเอียด

1.1 ยานี้ใช้เพื่ออะไร

- รายละเอียด

2. ข้อควรรู้ก่อนใช้ยา

2.2 ห้ามใช้ยานี้เมื่อไร

- รายละเอียด

2.1 ข้อควรระวังเมื่อใช้ยานี้

- รายละเอียด

เนื้อหาหัวข้อย่อยตัวหนังสือ
ขนาด **Tahoma 11** จัด
ข้อความให้ชิดซ้าย
หน้ากระดาษ

3. วิธีใช้ยา

3.1 ขนาดและวิธีใช้

- รายละเอียด

3.2 หากลืม [วิธีใช้ยา] ควรทำอย่างไร [ยาที่ใช้ แบบ PRN ไม่ต้องมีหัวข้อนี้]

- รายละเอียด

3.3 ถ้ากินยานี้เกินขนาดที่แนะนำ ควรทำอย่างไร

- รายละเอียด

4. ข้อควรปฏิบัติระหว่างการ用药

4.3 ระหว่างใช้ยานี้ควรปฏิบัติอย่างไร

- รายละเอียด

4.1 เมื่อไรควรไปพบแพทย์

- รายละเอียด

4.2 ห้ามแบ่งยานี้ให้ผู้อื่น แม้มีอาการเดียวกัน เพราะอาจเกิดอันตรายได้

ตัวหนังสือขนาด **Tahoma 11**
จัดข้อความให้ชิดซ้าย
หน้ากระดาษ

คำเตือนรวม ขนาดอักษร **Tahoma 11** และ
ส่วนของหัวข้อกำหนดอักษรให้เป็นตัวหนา (Bold)

โปรดแจ้งให้แพทย์หรือเภสัชกรทราบว่าท่าน
• แพียอะไร หรือมีโรคประจำตัว
• กำลังใช้ยาสมุนไพร หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร
• กำลังตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร
• ดื่มสุรา หรือสูบบุหรี่

5. อันตรายที่อาจเกิดจากยา

5.2 อาการที่ต้องหยุดยาแล้วรีบไปพบ แพทย์ทันที

- รายละเอียด

5.1 อาการที่ไม่จำเป็นต้องหยุดยา แต่ถ้ามี อาการรุนแรงให้ไปพบแพทย์ทันที

- รายละเอียด

6. ควรเก็บยานี้อย่างไร

- รายละเอียด

ผู้ผลิต/ ผู้นำเข้า / ผู้แทนจำหน่าย
เอกสารนี้ปรับปรุงครั้งสุดท้ายเมื่อ.....
ดูรายละเอียดเพิ่มเติมได้ที่.....

- 3) ใช้ตัวเลขอารบิก
- 4) รูปหรือภาพประกอบต้องมีข้อความบรรยายร่วมด้วยเสมอ

ก - 4 ข้อกำหนดของข้อความร่วมที่ต้องระบุในเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนทุกชนิด

ให้จัดทำข้อความร่วมของยาทุกตัวที่ต้องระบุในเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน ดังนี้

ข้อความร่วม	ตำแหน่งของข้อความ ในเอกสารกำกับยา
โปรดแจ้งให้แพทย์ หรือเภสัชกรทราบว่าท่าน • แพ้ยา หรือมีโรคประจำตัว • กำลังใช้ยาสมุนไพร หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร • กำลังตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร • ดื่มสุรา หรือสูบบุหรี่	ในกรอบสี่เหลี่ยมด้านบนสุดของเอกสาร ในส่วนคอลัมน์ด้านขวาสุด
• “ควรใช้ยาตามคำแนะนำของแพทย์หรือเภสัชกรเท่านั้น เพราะขนาดและระยะเวลาในการใช้ยานี้ขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของโรค”	เป็นข้อย่อแรก ในหัวข้อ 3.1 ขนาดและวิธีใช้
• เมื่อมีอาการแพ้ยาหรืออาการข้างเคียงที่รุนแรง ดูรายละเอียดในหัวข้อ 5.1 (นำยาและเอกสารนี้ไปด้วย)	เป็นข้อย่อแรก ในหัวข้อ 4.2 เมื่อไรควรไปพบแพทย์
• ให้สังเกตอาการอย่างใกล้ชิด หากมีอาการผิดปกติที่รุนแรง ให้รีบนำส่งโรงพยาบาลทันที	เป็นข้อย่อของหัวข้อถ้าใช้ยานี้เกินขนาดที่แนะนำ ควรทำอะไร (ข้อ 3.3)
4.3 ห้ามแบ่งยานี้ให้ผู้อื่นใช้ แม้มีอาการเดียวกัน เพราะอาจเกิดอันตรายได้	เป็นหัวข้อบังคับ (ข้อ 4.3)
• บวมที่ใบหน้า เปลือกตา ริมฝีปาก ลมพิษ • หน้ามืด เป็นลม แน่นหน้าอก หายใจลำบาก • ผื่นแดง ตุ่มพอง ผิวหนังหลุดลอก มีไข้ตามผิวหนังหรือเลือดออกผิดปกติ	เป็นข้อย่อแรก ในหัวข้อ 5.1 อาการที่ต้องหยุดยาแล้วรีบไปพบแพทย์ทันที
• เก็บยาไว้ในภาชนะบรรจุเดิมตามที่ได้รับมา	เป็นข้อย่อแรก ในหัวข้อ 6. ควรเก็บยาอย่างไร

ก - 5 ข้อกำหนดในการใช้เอกสารอ้างอิง

ให้จัดทำเอกสารอ้างอิงเฉพาะในต้นฉบับเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน โดยจัดทำรายละเอียดที่มาของข้อมูลยาและกำหนดหมายเลขเอกสารอ้างอิงเรียงตามลำดับจากแหล่งอ้างอิง (ฉบับล่าสุด) อย่างน้อย 9 แหล่ง ดังนี้

	ชื่อฐานข้อมูล
Ref 01	PIL ของยาต้นแบบ (สามารถสืบค้นได้จาก http://emc.medicines.org.uk/emc/industry)
Ref 02	SPC ของยาต้นแบบสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

	(สามารถสืบค้นได้จาก http://emc.medicines.org.uk/emc/industry)
Ref 03	Clinical Pharmacology หรือ สืบค้นจาก MD consult
Ref 04	Micromedex (สืบค้นข้อมูลได้ที่ห้องสมุดสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา)
Ref 05	Uptodate Patient Drug หรือ Drug Information Handbook
Ref 06	Medscape Patient Education
Ref 07	MIMS Product Information หรือ เอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในไทย
Ref 08	USPDI Advice for the patient Drug Information in Lay language หรือ www.medscape.com
Ref 09	ADEC Pregnancy Categories (Australia) หรือ http://www.tg.org.au/etg_demo/tgc/plg/5a58609.htm
Ref...	แหล่งข้อมูลอื่นๆ เช่น BNF, AHFS, Drug fact and comparison

ก – 6 ข้อกำหนดของหัวข้อในเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน เทียบกับ ACTD

เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนจะมีหัวข้อครบตามข้อกำหนด ACTD แต่มีการจัดเรียงลำดับหัวข้อและหมายเลขหน้าหัวข้อใหม่ โดยลำดับตามความสำคัญและความเหมาะสมดังนี้

หัวข้อและลำดับ PIL ที่จะทำขึ้น	หัวข้อและลำดับตามหมายเลขของ ACTD
ชื่อยา ชื่อการค้า รูปแบบยา และความแรง	1. Name of product
	2. Description of product
	4. Strength of the medicine
1. ยานี้คืออะไร	
1.1 ยานี้มีชื่อสามัญทางยาว่าอะไร	3. What is in the medicine?
1.2 ยานี้ใช้เพื่ออะไร	5. What is this medicine used for?
2. ข้อควรระวังก่อนใช้ยา	
2.1 ห้ามใช้ยานี้เมื่อไร	7. When should you not take this medicine?
2.2 ข้อควรระวังเมื่อใช้ยานี้	9. What other medicines or food should be avoided whilst taking this medicine?
3. วิธีใช้ยา	
3.1 ขนาดและวิธีใช้	6. How much & how often should you use this medicine?
3.2 หากลืมกินยา ควรทำอย่างไร	10. What should you do if you miss a dose?
3.3 ถ้ากินยานี้เกินขนาดที่แนะนำ ควรทำอย่างไร	12. Sign & symptom of overdose? 13. What to do when you have taken more than the recommended dosage?
4. ข้อควรปฏิบัติระหว่างการใช้ยา	
4.1 ระหว่างใช้ยานี้ควรปฏิบัติอย่างไร	15. Care that should be taken when taking this medicine
4.2 เมื่อไรควรไปพบแพทย์	16. When should you consult your doctor?
4.3 ห้ามแบ่งยานี้ให้ผู้อื่นใช้ แม้มีอาการเดียวกันเพราะอาจเกิดอันตราย	ไม่ได้กำหนด
5. อันตรายที่อาจเกิดจากยา	
5.1 อาการที่ต้องหยุดยาแล้วรีบไปพบแพทย์ทันที	8. Undesirable effects
5.2 อาการที่ไม่จำเป็นต้องหยุดยา แต่ถ้ามีอาการรุนแรงให้ไปพบแพทย์ทันที	
6. ควรเก็บยานี้อย่างไร	11. How should you keep this medicine?
ผู้ผลิต/ผู้นำเข้า/ผู้แทนจำหน่าย	14. Name/ logo of manufacturer, importer, or Marketing Authorization Holder; MAH
ปรับปรุงครั้งล่าสุด	17. Date of revision of PIL

-๗-

การเตรียม

“ต้นฉบับเอกสารของเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน”

๗ - 1 หัวข้อพร้อมหมายเลขและลำดับ

ชื่อสามัญทางยา(ไม่ระบุรูปเกลือของยา) ความแรง รูปแบบยา
ชื่อการค้า

โปรดแจ้งให้แพทย์หรือเภสัชกรทราบว่าท่าน

- แพ้ยา หรือมีโรคประจำตัว
- กำลังใช้ยาสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร
- กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
- ดื่มสุราหรือสูบบุหรี่

1. ยานี้คืออะไร

1.1 ยานี้มีชื่อสามัญทางยาว่าอะไร

- รายละเอียด

1.2 ยานี้ใช้เพื่ออะไร

- รายละเอียด

2. ข้อควรระวังก่อนใช้ยา

2.1 ห้ามใช้ยานี้เมื่อไร

- รายละเอียด

2.2 ข้อควรระวังเมื่อใช้ยานี้

- รายละเอียด

3.วิธีใช้ยา

3.1 ขนาดและวิธีใช้

- รายละเอียด

3.2 หากลืม[วิธีใช้]ยาควรทำอย่างไร [ยาที่ใช้แบบ PRN ไม่ต้องมีหัวข้อนี้]

- รายละเอียด

3.3 ถ้า[วิธีใช้]ยานี้เกินขนาดที่แนะนำ ควรทำอย่างไร

- รายละเอียด

4. ข้อควรปฏิบัติระหว่างการใช้อยา

4.1 ระหว่างใช้อยานี้ควรปฏิบัติอย่างไร

- รายละเอียด

4.2 เมื่อไรควรไปพบแพทย์

- รายละเอียด

4.3 ห้ามแบ่งยานี้ให้ผู้อื่นใช้ แม้มีอาการเดียวกันเพราะอาจเกิดอันตรายได้

5. อันตรายที่เกิดจากยา

5.1 อาการที่ต้องหยุดยาแล้วรีบไปพบแพทย์ทันที

- รายละเอียด

5.2 อาการที่ไม่จำเป็นต้องหยุดยา แต่如果有อาการรุนแรงให้ไปพบแพทย์ทันที

- รายละเอียด

6. ควรเก็บยานี้อย่างไร

- รายละเอียด

ผู้ผลิต/ผู้นำเข้า/ผู้แทนจำหน่าย.....
เอกสารนี้ปรับปรุงครั้งล่าสุดเมื่อ.....
ดูรายละเอียดเพิ่มเติมได้ที่.....

ข – 2 รายละเอียดการเตรียม “ต้นฉบับเอกสารของเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน” (เรียงตามลำดับ)

1. ส่วนต้นของเอกสาร: ชื่อยา ความแรง รูปแบบยา และชื่อการค้า

คำอธิบาย:

(1) เป็นการระบุ ชื่อยา ความแรง รูปแบบยา และชื่อการค้า

(2) **ชื่อยา** <ปรับตามทะเบียนยา>

- ระบุชื่อสามัญทางยา (ตามมาตราฐาน INN แต่ ไม่ต้องระบุรูปเกลือของยา) และระบุชื่อพ้องของยา (ถ้ามี) ตามด้วย ความแรง และรูปแบบยา

3.1 ระบุหน่วยความแรง ด้วยข้อความภาษาไทยที่กำหนดดังรายละเอียดต่อไปนี้

หน่วย	ข้อความที่กำหนด
gram	กรัม
milligram	มิลลิกรัม
microgram	ไมโครกรัม
unit	ยูนิต

หน่วย	ข้อความที่กำหนด
liter	ลิตร
milliliter	มิลลิลิตร
microliter	ไมโครลิตร
grain	เกรน

3.2 ระบุรูปแบบยา ด้วยข้อความภาษาไทยที่กำหนดดังรายละเอียดต่อไปนี้

รูปแบบยา	ข้อความที่กำหนด
Capsule	แคปซูล
Cream	ครีม
Ear drop	หยอดหู
Emulsion	น้ำแขวนลอย
Eye drop	หยอดตา
Inhaler	สูดพ่นทางปาก
Injection	ฉีด
Liquid	น้ำ
Lotion	โลชั่น
Oral spray	ยาสูดพ่นทางปาก
Gel	เจล

รูปแบบยา	ข้อความที่กำหนด
Nasal drop	หยอดจมูก
Nasal spray	พ่นจมูก
Ointment	ขี้ผึ้ง
Rectal suppository	เหน็บทวาร
Suspension	น้ำแขวนตะกอน
Syrup	น้ำเชื่อม
Tablet	เม็ด
Vaginal tablet	เม็ดสอดช่องคลอด
Transdermal patch	แผ่นแปะผิวหนัง
Oral paste	ขี้ผึ้งป้ายปาก

หมายเหตุ

- (1) ข้อมูลความแรงและรูปแบบยาอื่นๆ นอกเหนือจากตัวอย่างที่กำหนดในตารางให้สอบถามรายละเอียดเพิ่มเติมจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
- (2) กรณี รูปแบบยาที่ยังไม่มีศัพท์บัญญัติชัดเจน หรือยาที่มีรูปแบบคล้ายกัน ซึ่งเมื่อแปลเป็นภาษาไทยแล้วอาจทำให้สับสน ให้วงเล็บคำภาษาอังกฤษของรูปแบบนั้นได้ เช่น ปลดปล่อยแบบทยอย (sustained release), ปลดปล่อยแบบทยอย (extended release), ปลดปล่อยแบบยืดระยะเวลา (extended release) เป็นต้น

- ระบุชื่อการค้า < ปรับตามทะเบียนยา >

1. ยานี้คืออะไร

1.1 ยานี้มีชื่อสามัญทางยาว่าอะไร

คำอธิบาย:

- 1) เป็นการระบุชื่อสามัญทางยาโดยใช้ชื่อตามมาตรฐาน INN
- 2) ให้ระบุข้อความดังต่อไปนี้
 - ชื่อสามัญทางยา ...(ใช้ตามมาตรฐาน INN).....

หมายเหตุ:

(1) ในกรณีที่ชื่อ INN ไม่เป็นที่รู้จัก ให้วงเล็บชื่อสามัญอื่นไว้ท้ายชื่อ INN แต่หากว่าไม่มีชื่อ INN ระบุไว้ ให้ใช้ชื่อสามัญทางยาตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด โดยระบุชื่อให้ครบทั้งรูปแบบของเกลือหรือเอสเทอร์ของยานั้นๆ เช่น อะม็อกซิซิลลินไตรไฮเดรต หรือ อะทอร์วาสแททินแคลเซียม เป็นต้น (ถ้า INN ไม่มีเกลือ ไม่ต้องใส่เกลือเพิ่มเอง)

(2) ในกรณีที่เป็นยาสูตรผสมที่มากกว่า 4 ชนิดขึ้นไป ให้ใช้ชื่อสามัญทางยาที่เป็นที่รู้จักหรือมีเอกสารอ้างอิงแทน เช่น มัลติวิตามิน

(3) ชื่อสามัญทางยาภาษาไทยให้เขียนตามหลักเกณฑ์วิธีการเขียนของราชบัณฑิต ดูตัวอย่างวิธีการเขียนชื่อสามัญทางยาได้จาก website ของบัญชียาหลักแห่งชาติ

- 3) ให้แสดงรายละเอียดข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงดังต่อไปนี้

Ref 01	PIL ของยาต้นแบบ
Ref 02	SPC ของยาต้นแบบสำหรับบุคลากรทางการแพทย์
Ref 07	MIMS Product Information หรือ เอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในไทย

1.2 ยานี้ใช้เพื่ออะไร

คำอธิบาย:

- 1) เป็นการระบุข้อบ่งใช้ของยา
- 2) ใช้ข้อความภาษาไทยที่เป็นใจความสรุป กระชับ สั้นได้ใจความ เข้าใจง่ายและเหมาะสมสำหรับประชาชน โดยให้ระบุข้อบ่งใช้ ที่มีหลักฐานทางวิชาการยืนยันที่เป็นจริงในปัจจุบันสำหรับประเทศไทย

- เพื่อ [ข้อบ่งใช้]

- 3) ให้แสดงรายละเอียดข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงดังต่อไปนี้

Ref 01	PIL ของยาต้นแบบ
Ref 02	SPC ของยาต้นแบบสำหรับบุคลากรทางการแพทย์
Ref 03	Clinical Pharmacology หรือ สืบค้นจาก MD consult
Ref 04	Micromedex (สืบค้นข้อมูลได้ที่ห้องสมุดสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา)
Ref 05	Uptodate Patient Drug หรือ Drug Information Handbook
Ref 06	Medscape Patient Education
Ref 07	MIMS Product Information หรือ เอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในไทย
Ref 08	USPDI Advice for the patient Drug Information in Lay language หรือ www.medscape.com

1.3 ให้ระบุข้อมูลสำคัญอื่นๆ (ตามความจำเป็น)

คำอธิบาย:

1) เป็นการระบุข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการใช้ยาอย่างสมเหตุผล หรือข้อมูลสำคัญอื่นๆเกี่ยวกับตัวยาที่ผู้ใช้ควรทราบและไม่สามารถใส่ไว้ในหัวข้ออื่นได้

เช่น ยาปฏิชีวนะ (Antibiotic) ระบุว่า

“ยานี้ไม่สามารถรักษาโรคติดเชื้อจากไวรัส เช่น หวัด ไข้หวัดใหญ่ หลอดลมอักเสบเฉียบพลัน ไอหรือเจ็บคอจากเชื้อไวรัส”

2. ข้อควรระวังก่อนใช้ยา

2.1 ห้ามใช้ยานี้เมื่อไร

คำอธิบาย:

1) เป็นการระบุข้อห้ามใช้ของยาที่เป็น Absolute Contraindication

2) ให้ระบุข้อห้ามใช้ ดังนี้

- เคยแพ้ยานี้ หรือยาอื่นในกลุ่ม XXX [ถ้ามีกลุ่มยา]
- เมื่อตั้งครรภ์ หรือวางแผนจะตั้งครรภ์ เพราะทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อทารก [กรณี จัดอยู่ใน US pregnancy category X]
- เมื่อให้นมบุตร เพราะทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อทารก [กรณีมีข้อมูลว่า **หญิงให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้**]
- เมื่อตั้งครรภ์ วางแผนจะตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร เพราะทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อทารก [กรณียาจัดอยู่ใน US pregnancy category X และมีข้อมูลว่า **หญิงให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้**]
- ห้ามใช้ร่วมกับ[ยา]....[อาหาร].....[สมุนไพร].... [ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร]..... [กรณียานี้มีอันตรกิริยาร่วมกับ ยา อาหาร สมุนไพร หรือ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ที่จัดเป็น Absolute Contraindication]
- เมื่อ xxx [ให้ระบุข้อห้ามเกี่ยวกับโรคหรือภาวะที่เป็น Absolute Contraindication]

3) ให้แสดงรายละเอียดข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงดังต่อไปนี้

Ref 01	PIL ของยาดัชนีแบบ
Ref 02	SPC ของยาดัชนีแบบสำหรับบุคลากรทางการแพทย์
Ref 03	Clinical Pharmacology หรือ สืบค้นจาก MD consult
Ref 04	Micromedex (สืบค้นข้อมูลได้ที่ห้องสมุดสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา)
Ref 05	Uptodate Patient Drug หรือ Drug Information Handbook
Ref 06	Medscape Patient Education
Ref 07	MIMS Product Information หรือ เอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในไทย
Ref 08	USPDI Advice for the patient Drug Information in Lay language หรือ www.medscape.com
Ref 09	ADEC Pregnancy Categories (Australia) หรือ http://www.tg.org.au/etg_demo/tgc/plg/5a58609.htm

2.2 ข้อควรระวังเมื่อใช้ยานี้

คำอธิบาย:

- 1) เป็นการระบุข้อควรระวังของยาที่เป็น warning/ precaution / caution อื่นๆที่ไม่ใช่ Absolute Contraindication ถ้าเป็น Absolute Contraindication ให้ระบุในข้อ 2.1 ห้ามใช้ยานี้เมื่อไร
- 2) ให้ระบุข้อควรระวัง ดังนี้
 - หญิงมีครรภ์ควรระมัดระวังการใช้ยานี้ [กรณียาจัดอยู่ใน US pregnancy category C]
 - หญิงมีครรภ์ให้หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้เพราะอาจมีอันตรายต่อทารกในครรภ์ได้ แต่แพทย์อาจพิจารณาสั่งใช้ยานี้ หากมีเหตุผลทางการแพทย์ [กรณียาจัดอยู่ใน US pregnancy category D]
 - หญิงให้นมบุตร ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ [ยกเว้นยาบางตัวที่มีหลักฐานชัดเจนว่าใช้ได้อย่างปลอดภัยหรือเป็นมาตรฐานการรักษาสำหรับหญิงให้นมบุตร ไม่ต้องระบุ]
 - ระมัดระวังการใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์หรือให้นมบุตร เนื่องจากไม่มีข้อมูลยืนยันความปลอดภัย [ในกรณีไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยในหญิงมีครรภ์หรือให้นมบุตร สำหรับรูปแบบยาและความแรงนั้นๆ]
 - ไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกับยา อาหาร สมุนไพร หรืออาหารเสริมบางชนิด เพราะอาจมีผลต่อการรักษาหรือเกิดอันตรายได้ เช่น[ยา]....[อาหาร]... [สมุนไพร]....[ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร].....[ให้ระบุยาหรือกลุ่มยา หรืออาหาร หรือสมุนไพร หรืออาหารเสริมบางชนิด ที่ควรหลีกเลี่ยง โดยระบุเฉพาะรายการที่สำคัญ และมีการใช้แพร่หลาย ที่เกิดอันตรกริยากับยานี้โดยมีหลักฐานชัดเจน ความรุนแรงมาก และเกิดบ่อย]
 - หากท่านมีภาวะต่อไปนี้ [ระบุข้อควรระวังที่เกี่ยวกับโรค หรือภาวะที่ต้องระวังเท่านั้น โดยเลือกมาเฉพาะที่เห็นว่าเหมาะสม]- xxx
- 3) ให้แสดงรายละเอียดข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงดังต่อไปนี้

Ref 01	PIL ของยาต้นแบบ
Ref 02	SPC ของยาต้นแบบสำหรับบุคลากรทางการแพทย์
Ref 03	Clinical Pharmacology หรือ สืบค้นจาก MD consult
Ref 04	Micromedex (สืบค้นข้อมูลได้ที่ห้องสมุดสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา)
Ref 05	Uptodate Patient Drug หรือ Drug Information Handbook
Ref 06	Medscape Patient Education
Ref 07	MIMS Product Information หรือ เอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในไทย
Ref 08	USPDI Advice for the patient Drug Information in Lay language หรือ www.medscape.com
Ref 09	ADEC Pregnancy Categories (Australia) หรือ http://www.tg.org.au/etg_demo/tgc/plg/5a58609.htm

หมายเหตุ:

- (1) หากไม่มีข้อมูลของUS Pregnancy category ให้อ้างอิงตาม ADEC (ถึงแม้คำนิยามในแต่ละPregnancy category ของ US และ ADEC มีความแตกต่างกัน)
- (2) ในกรณีที่มีการแบ่งระดับความเสี่ยงตามไตรมาสของการตั้งครรภ์ให้ระบุไตรมาสลงไปด้วย เช่น

Ibuprofen ไตรมาสที่ 1,2 จะเป็น pregnancy category B แต่ ไตรมาสที่ 3 จะเป็น pregnancy category D
Aspirin ไตรมาสที่ 1,2 จะเป็น pregnancy category C แต่ ไตรมาสที่ 3 จะเป็น pregnancy category D
ให้ระบุข้อความดังนี้

- Ibuprofen : หญิงมีครรภ์ให้หลีกเลี่ยงการใช้นี้ในการตั้งครรภ์เดือนที่ 7-9 เพราะอาจมีอันตรายต่อทารกในครรภ์ได้ แต่แพทย์อาจพิจารณาสั่งใช้นี้ หากมีเหตุผลทางการแพทย์
- Aspirin : หญิงมีครรภ์ควรระมัดระวังการใช้นี้ในการตั้งครรภ์เดือนที่ 1-6 และ หลีกเลี่ยงการใช้นี้ในการตั้งครรภ์เดือนที่ 7-9 เพราะอาจมีอันตรายต่อทารกในครรภ์ได้ แต่แพทย์อาจพิจารณาสั่งใช้นี้ หากมีเหตุผลทางการแพทย์

(3) ให้ระบุ pregnancy category ตามรูปแบบของยา

(4) กรณียาน้ำ ถึงแม้จะเป็นยาสำหรับเด็กแต่ผู้ใหญ่ก็สามารถใช้ได้ โดยให้ระบุเกี่ยวกับความเสี่ยงในหญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร ไว้ในหัวข้อ “ข้อควรระวังก่อนใช้ยา” ด้วย

3.วิธีใช้ยา

3.1 ขนาดและวิธีใช้

คำอธิบาย:

1) เป็นการระบุขนาดยาตามข้อบ่งใช้ และวิธีใช้ยาอย่างถูกต้อง

2) ขนาดยา ให้ระบุข้อความ ดังนี้

- “ควรใช้ยาตามคำแนะนำของแพทย์หรือเภสัชกรเท่านั้น เนื่องจากขนาดและระยะเวลาในการใช้นี้ขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของโรค”
- ขนาดยาตามข้อบ่งใช้นั้นๆ
 - โดยทั่วไปไม่แนะนำให้ระบุขนาดยา ยกเว้น ยาสามัญประจำบ้าน และยาบรรจุเสร็จที่ไม่ใช่ยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ
 - ไม่แนะนำให้ระบุขนาดของยาที่ใช้ในโรคที่ต้องได้รับการดูแลจากแพทย์เท่านั้น เช่น ยาลดความดันโลหิต ยาสำหรับโรคเบาหวาน ยาบางชนิดที่แม้ว่ามีชื่อสามัญทางยาและรูปแบบยาเดียวกันก็ตามแต่มีคุณสมบัติแตกต่างกันในเภสัชจลนศาสตร์หรือชีวสมมูล เป็นต้น
 - การระบุขนาดยา: ให้ระบุขนาดยา ความถี่ในการให้ยา และระยะเวลาในการให้ยาที่เหมาะสมตามข้อบ่งใช้ และกลุ่มอายุ
- วิธีใช้ยา ให้ระบุ ดังนี้
 - ระบุวิธีปฏิบัติอื่น ๆ ที่ช่วยลดผลข้างเคียงจากยาหรือเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาเพิ่มเติมหากจำเป็น โดยสรุปเป็นใจความสั้นกระชับ และเข้าใจง่าย เช่น การกินยาหลังอาหารทันที กินยาก่อนอาหาร เคี้ยวยานี้ก่อนกลืน ห้ามแบ่งเม็ดยาหรือบดยานี้ เป็นต้น
 - หากเป็นยาที่มีวิธีการใช้แบบพิเศษ เช่น ยาหยอดตา ยาเหน็บ ยาพ่น ให้อธิบายวิธีใช้ให้ชัดเจน

ตัวอย่าง การเขียนวิธีใช้ยา

- กินครั้งละ เม็ด
ตัวอย่าง: กินครั้งละ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหาร เข้า เย็น
กินครั้งละ ครั้ง เม็ด วันละ 3 ครั้ง หลังอาหาร เข้า กลางวัน เย็น
กินครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง พร้อมอาหาร เข้า เย็น
กินครั้งละ 2 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง
- อมใต้ลิ้นครั้งละ 1 เม็ด เมื่อมีอาการเจ็บค่อน้ำออก
- ป้ายตาข้างที่เป็น วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน
- ฟนใต้ลิ้น หรือกระพุ้งแก้มเวลาเจ็บหน้าอก
- ผสมน้ำถึงขีดกำหนด
- ทาผื่นคัน
- ทาบาง ๆ บริเวณที่เป็น
- เหน็บทวารหนัก/ช่องคลอด ครั้งละ เม็ด
- ทาบริเวณช่องคลอด วันละ.....ครั้ง
- หยอดจมูก/หู/ตาข้างที่เป็น หยด
- ฟนสูดเข้าคอครั้งละ ที (ใช้กับ metered dose inhaler)
- สูดเข้าคอครั้งละ ที (ใช้กับ dry powder inhaler เช่น turbuhaler, accuhaler)
- ฟนจมูกข้างที่เป็นข้างละ ... ที
ตัวอย่าง: ฟนจมูกทั้ง 2 ข้าง ข้างละ 1 ที วันละ 2 ครั้ง เข้า เย็น
- ฉีดใต้ผิวหนัง วันละ...ครั้ง ก่อนอาหาร... ยูนิต
ตัวอย่าง: ฉีดใต้ผิวหนัง วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า 10 ยูนิต ก่อนอาหารเย็น 10 ยูนิต

3) ให้แสดงรายละเอียดข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงดังต่อไปนี้

Ref 01	PIL ของยาต้นแบบ
Ref 02	SPC ของยาต้นแบบสำหรับบุคลากรทางการแพทย์
Ref 03	Clinical Pharmacology หรือ สืบค้นจาก MD consult
Ref 04	Micromedex (สืบค้นข้อมูลได้ที่ห้องสมุดสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา)
Ref 05	Uptodate Patient Drug หรือ Drug Information Handbook
Ref 06	Medscape Patient Education
Ref 07	MIMS Product Information หรือ เอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในไทย
Ref 08	USPDI Advice for the patient Drug Information in Lay language หรือ www.medscape.com

3.2 หากลิ้มกินยาควรทำอย่างไร [ปรับกริยาตามวิธีใช้ยา เช่น กิน ฟัน เหน็บ หยอด ทา ฯลฯ]

คำอธิบาย:

- 1) เป็นการระบุวิธีปฏิบัติตัวในกรณีที่ผู้ใช้ยาลืมใช้ยา
- 2) ให้แนะนำตามความเหมาะสม โดยระบุตามเอกสารอ้างอิงหรือยาต้นแบบ เช่น
 - “ให้กินยาทันทีที่นึกได้ แต่ถ้าใกล้เวลาของมื้อต่อไป ให้รอกินยาของมื้อต่อไป และห้ามกินยาเพิ่มเป็น 2 เท่า”
 - “กินยาทันทีที่นึกได้ แต่ถ้าลืมกินเกิน [x] ชั่วโมง ให้รอกินยาของมื้อต่อไป และห้ามกินยาเพิ่มเป็น 2 เท่า”
 - “ให้กินยาทันทีที่นึกได้ แต่ถ้าเหลือเวลาน้อยกว่า [x] ชั่วโมงก่อนถึงมื้อต่อไป ให้รอกินยาของมื้อต่อไป และห้ามกินยาเพิ่มเป็น 2 เท่า”
- 3) สำหรับยาที่มีวิธีใช้เป็นการเฉพาะ หรือไม่เหมาะสมให้ผู้ป่วยใช้ยาทันทีที่นึกได้ เช่น ยาคูมก้านาเนดชนิดรับประทาน ยา warfarin steroids metotrexate ยาที่กินวันเว้นวัน ยาที่กินเดือนละครั้ง เป็นต้น ให้ระบุว่า “ปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกรเมื่อลืมกินยานี้”
- 4) ให้แสดงรายละเอียดข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงดังต่อไปนี้

Ref 01	PIL ของยาต้นแบบ
Ref 02	SPC ของยาต้นแบบสำหรับบุคลากรทางการแพทย์
Ref 03	Clinical Pharmacology หรือ สืบค้นจาก MD consult
Ref 04	Micromedex (สืบค้นข้อมูลได้ที่ห้องสมุดสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา)
Ref 05	Uptodate Patient Drug หรือ Drug Information Handbook
Ref 06	Medscape Patient Education
Ref 07	MIMS Product Information หรือ เอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในไทย
Ref 08	USPDI Advice for the patient Drug Information in Lay language หรือ www.medscape.com

- 5) หากเป็นยาที่ใช้เมื่อมีอาการ (ยา PRN) ไม่ต้องมีหัวข้อย่อยนี้

3.3 ถ้ากินยานี้เกินขนาดที่แนะนำ ควรทำอย่างไร (ปรับกริยาตามรูปแบบยา เช่น กิน ฟัน เหน็บ หยอด ทา ฯลฯ)

คำอธิบาย

- 1) เป็นการระบุวิธีปฏิบัติตัวในกรณีที่ผู้ใช้ยา ได้รับยาเกินขนาดที่ระบุไว้ในข้อ 3.1 ขนาดและวิธีใช้
- 2) ยาทุกชนิดให้ระบุข้อความมาตรฐาน ดังนี้
 - “ให้สังเกตอาการอย่างใกล้ชิด หากมีอาการผิดปกติที่รุนแรง ให้รีบนำส่งโรงพยาบาลทันที”
- 3) ให้แสดงรายละเอียดข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงดังต่อไปนี้

Ref 01	PIL ของยาต้นแบบ
Ref 02	SPC ของยาต้นแบบสำหรับบุคลากรทางการแพทย์
Ref 03	Clinical Pharmacology หรือ สืบค้นจาก MD consult

Ref 04	Micromedex (สืบค้นข้อมูลได้ที่ห้องสมุดสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา)
Ref 05	Uptodate Patient Drug หรือ Drug Information Handbook
Ref 06	Medscape Patient Education
Ref 07	MIMS Product Information หรือ เอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในไทย
Ref 08	USPDI Advice for the patient Drug Information in Lay language หรือ www.medscape.com

4. ข้อควรปฏิบัติระหว่างใช้ยา

4.1 ระหว่างใช้นี้ควรปฏิบัติอย่างไร

คำอธิบาย:

- 1) เป็นการระบุวิธีการปฏิบัติตัวของผู้ใช้ยาในระหว่างที่ได้รับยานี้
- 2) สำหรับยาทั่วไป ให้ระบุข้อควรปฏิบัติที่สำคัญเพื่อเสริมผลการรักษา หรือป้องกันผลข้างเคียงจากยา เช่น
 - หลีกเลี่ยงการสูบบุหรี่และเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์
 - ระวังการรับประทานยาล้างท้อง หรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกลหรือในที่สูง
 - หลีกเลี่ยงการอยู่กลางแจ้งโดยตรง
 - ควบคุมอาหารและออกกำลังกายระหว่างการใช้นี้
 - แจ้งแพทย์หรือทันตแพทย์ว่ากำลังใช้นี้ หากต้องการผ่าตัดหรือทำฟัน
 - พบแพทย์ตามนัดอย่างสม่ำเสมอ เพื่อติดตามผลการรักษาหรืออันตรายจากยา (เช่น anticoagulant drug, statin)
- 3) สำหรับยาต้านจุลชีพ (Antimicrobial) นอกจากข้อควรปฏิบัติตามข้อ 2. แล้ว ให้ระบุ ข้อความดังนี้ด้วยในทุกตัวยา
 - ให้กินยานี้ติดต่อกันทุกวันจนครบตามคำแนะนำของแพทย์ หรือเภสัชกร แม้อาการจะดีขึ้นแล้วก็ตามิฉะนั้นเชื้อจะดื้อยา
- 4) สำหรับยาโรคเรื้อรัง นอกจากข้อควรปฏิบัติตามข้อ 2. แล้ว ให้ระบุ สองข้อความข้างล่างนี้ด้วยในทุกตัวยา
 - ให้กินยานี้อย่างต่อเนื่องตามคำแนะนำของแพทย์ หรือเภสัชกร
 - พบแพทย์ตามนัดอย่างสม่ำเสมอ เพื่อติดตามผลการรักษาหรืออันตรายจากยา

หมายเหตุ โรคที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเช่นโรคตับ โรคภูมิแพ้ ใสน้ำไประบุไว้ใน หัวข้อ"ข้อควรระวังก่อนใช้ยา"

- 5) ให้แสดงรายละเอียดข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงดังต่อไปนี้

Ref 01	PIL ของยาต้นแบบ
Ref 02	SPC ของยาต้นแบบสำหรับบุคลากรทางการแพทย์
Ref 03	Clinical Pharmacology หรือ สืบค้นจาก MD consult
Ref 04	Micromedex (สืบค้นข้อมูลได้ที่ห้องสมุดสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา)

Ref 05	Uptodate Patient Drug หรือ Drug Information Handbook
Ref 06	Medscape Patient Education
Ref 07	MIMS Product Information หรือ เอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในไทย
Ref 08	USPDI Advice for the patient Drug Information in Lay language หรือ www.medscape.com

4.2 เมื่อไรควรไปพบแพทย์

คำอธิบาย:

- 1) เป็นการระบุอาการที่ผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นในช่วงระหว่างที่ใช้ยา (ที่ไม่ใช่อาการไม่พึงประสงค์(ADR) จากยา) จนเป็นเหตุให้ต้องไปพบแพทย์
- 2) ยาทุกชนิด ให้ระบุข้อความมาตรฐานว่า
 - เมื่อมีอาการแพ้ยาหรืออาการข้างเคียงที่รุนแรง ดูรายละเอียดในหัวข้อ 5.1 (นำยาและเอกสารนี้ไปด้วย)
- 3) สำหรับยาทั่วไป ให้ระบุ
 - “อาการบวม แดง หรือไม่ดีขึ้นภายใน(ระบุจำนวนวัน ถ้ามีข้อมูลในเอกสารอ้างอิง).. วัน”
- 4) สำหรับยาบางชนิดที่ทำให้เกิดอาการจากการหยุดใช้ยากะทันหันในบางโรค หรือเกิดอาการแสดงเมื่อได้รับยาน้อยเกินไปหรือเกินขนาด ให้ระบุอาการผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นเท่าที่จำเป็น เช่น
 - กรณียาเบาหวาน ให้ระบุ
 - “มีอาการน้ำตาลในเลือดต่ำเกิดขึ้นหลายครั้งติดต่อกัน หรือมีอาการน้ำตาลในเลือดสูง เช่น ปัสสาวะบ่อย หิวบ่อย น้ำหนักตัวลดลงมากผิดปกติ”
 - กรณียาสเตียรอยด์ ให้ระบุ
 - “รู้สึกเหนื่อยหรืออ่อนเพลียอย่างมาก จุกเสียด ตัวสั่น หัวใจเต้นเร็ว จิตใจสับสน เหงื่อออก รู้สึกเวียนเวียนศีรษะ มีอาการรู้สึกง่วง รู้สึกไม่สบาย ปวดท้อง เบื่ออาหาร อาเจียน”
- 5) ให้แสดงรายละเอียดข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงดังต่อไปนี้

Ref 01	PIL ของยาต้นแบบ
Ref 02	SPC ของยาต้นแบบสำหรับบุคลากรทางการแพทย์
Ref 03	Clinical Pharmacology หรือ สืบค้นจาก MD consult
Ref 04	Micromedex (สืบค้นข้อมูลได้ที่ห้องสมุดสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา)
Ref 05	Uptodate Patient Drug หรือ Drug Information Handbook
Ref 06	Medscape Patient Education
Ref 07	MIMS Product Information หรือ เอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในไทย
Ref 08	USPDI Advice for the patient Drug Information in Lay language หรือ www.medscape.com

4.3 ห้ามแบ่งยานี้ให้ผู้อื่นใช้ แม้มีอาการเดียวกันเพราะอาจเกิดอันตราย

คำอธิบาย:

- 1) เป็นข้อความบังคับ ไม่มีเนื้อหาภายใต้หัวข้อย่อยนี้

5.อันตรายที่อาจเกิดจากยา

5.1 อาการที่ต้องหยุดยาแล้วรีบไปพบแพทย์ทันที

คำอธิบาย:

- 1) ให้ระบุนอาการแพ้ยาและอาการไม่พึงประสงค์(ADR) จากยาที่รุนแรง
- 2) ให้ระบุนอาการแพ้ยาและอาการข้างเคียงชนิดรุนแรงเท่านั้น โดย
 - 2.1) ให้ยาทุกชนิดระบุนอาการแพ้ยาโดยใช้ข้อความดังนี้
 - บวมที่ใบหน้า เปลือกตา ริมฝีปาก ลมพิษ
 - หน้ามืด เป็นลม แน่นหน้าอก หายใจลำบาก
 - ผื่นแดง ตุ่มพอง ผื่นหนังหลุดลอก มีจ้ำตามผื่นหรือเลือดออกผื่นปกติ
 - 2.2) ให้พิจารณาอาการข้างเคียงชนิดรุนแรง ที่พบในเอกสารอ้างอิงตั้งแต่ 3 แหล่งขึ้นไป แต่ถ้ามีเอกสารอ้างอิง 2 แหล่ง ให้ใช้ดุลพินิจของผู้จัดทำข้อมูล ตัวอย่างอาการข้างเคียงชนิดรุนแรง เช่น
 - ประสาทหลอน ชัก กระสับกระส่ายรุนแรง
 - ปวดศีรษะรุนแรง
 - รู้สึกอ่อนเพลียหรือเหน็ดเหนื่อยรุนแรง ใจสั่น หัวใจเต้นผิดปกติ เจ็บหน้าอก
 - ปัสสาวะลำบาก ปัสสาวะคั่ง

5.2 อาการที่ไม่จำเป็นต้องหยุดยา หรือถ้ามีอาการรุนแรงให้ไปพบแพทย์ทันที

คำอธิบาย:

- 1) ให้ระบุนอาการไม่พึงประสงค์(ADR) จากยาที่นอกเหนือจากข้อ 5.1
- 2) ให้ระบุนอาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรงตามดุลพินิจของผู้จัดทำข้อมูล ตัวอย่างอาการข้างเคียงชนิดไม่รุนแรง เช่น
 - ปากแห้ง จมูกแห้ง คอแห้ง ตาแห้ง ตาพร่า
 - ง่วงซึม นอนไม่หลับ ผื่นร้าย
 - คลื่นไส้ อาเจียน ปลายมือปลายเท้าเย็น ปวดมวนท้อง ท้องผูก ท้องร่วง
 - อยากอาหารเพิ่มขึ้น น้ำหนักเพิ่ม
 - ปัสสาวะหรืออุจจาระมีสีผิดปกติ เช่น ปัสสาวะมีสีส้มแดง อุจจาระมีสีดำ
- 3) หัวข้ออันตรายที่อาจเกิดจากยานี้ ให้แสดงรายละเอียดข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงดังต่อไปนี้

Ref 01	PIL ของยาต้นแบบ O ถ้าระบุเป็น Stop taking your tablets and seek medical attention immediately ให้พิจารณาเป็นข้อมูล ข้อ 5.1 (2.1 และ 2.2) O ถ้าระบุเป็น Tell your doctors as soon as possible อาจพิจารณาเป็นข้อมูล ข้อ 5.1 (2.2) และ 5.2 (2)
Ref 02	SPC ของยาต้นแบบสำหรับบุคลากรทางการแพทย์
Ref 03	Clinical Pharmacology หรือ สืบค้นจาก MD consult O ถ้าระบุเป็น Side effects that you should report to your prescriber or health care professional as soon as possible ให้พิจารณาเป็นข้อมูล ข้อ 5.1 (2.2) O ถ้าระบุเป็น Side effects that usually do not require medical attention (report to your prescriber or health care professional if they continue or are bothersome) ให้พิจารณาเป็นข้อมูล ข้อ 5.2 (2)
Ref 04	Micromedex (สืบค้นข้อมูลได้ที่ห้องสมุดสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา) O ถ้าระบุเป็น Call your doctor right away if you notice any of these side effects ให้พิจารณาเป็นข้อมูล ข้อ 5.1 (2.2) O ถ้าระบุเป็น If you notice these less serious side effects, talk with your doctor ให้พิจารณาเป็นข้อมูล ข้อ 5.2 (2)
Ref 05	Uptodate Patient Drug หรือ Drug Information Handbook O ถ้าระบุเป็น Reasons to call healthcare provider immediately ให้พิจารณาเป็นข้อมูล ข้อ 5.1 (2.2)
Ref 06	Medscape Patient Education
Ref 07	MIMS Product Information หรือ เอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในไทย
Ref 08	USPDI Advice for the patient Drug Information in Lay language หรือ www.medscape.com

6.เก็บยานี้อย่างไร

คำอธิบาย:

- 1) ให้ระบุวิธีการเก็บรักษายาอย่างถูกต้องรวมถึงอายุของยาในกรณีที่ยาที่มีอายุการใช้สั้นหลังจากเปิดใช้หรือผสมแล้ว
- 2) ระบุข้อความต่อไปนี้
 - เก็บยาไว้ในภาชนะบรรจุเดิมตามที่ได้รับมา
 - ระบุข้อความเกี่ยวกับวิธีใช้ยาในแต่ละครั้งให้สอดคล้องกับรูปแบบยาและบรรจุภัณฑ์ เช่น
 - หากเป็นยาเม็ดบรรจุแผง ให้ระบุว่า
 - แกะยาออกจากแผงเมื่อจะกินในแต่ละครั้งเท่านั้น
 - หากเป็นยาเม็ดบรรจุขวด ให้ระบุว่า
 - หยิบยาออกจากขวดเมื่อจะกินในแต่ละครั้งเท่านั้น
 - เก็บยาในที่แห้ง อย่าให้โดนแสงโดยตรง โดยทั่วไปควรเก็บที่อุณหภูมิ...[X] ...องศาเซลเซียส [ปรับตามทะเบียนยา] ไม่เก็บยาในที่ร้อนหรือชื้น เช่น ในรถ ห้องน้ำ ห้องครัว
 - เก็บยาทุกชนิดให้พ้นสายตาและมือเด็ก
 - สำหรับยาที่มีอายุการใช้สั้นหลังจากเปิดใช้หรือผสมแล้ว เช่น ยาตา ยาชนิดผงแห้งผสมน้ำ ให้ระบุวิธีการเก็บและอายุการใช้ของยาหลังจากเปิดใช้หรือผสมแล้วไว้ด้วย [ปรับตามทะเบียนยา]
เช่น Azithromycin dry powder for suspension ผสมแล้วเก็บในตู้เย็นได้ 1 สัปดาห์
- 3) ให้แสดงรายละเอียดข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงดังต่อไปนี้

Ref 01	PIL ของยาดัชนีแบบ
Ref 02	SPC ของยาดัชนีแบบสำหรับบุคลากรทางการแพทย์
Ref 03	Clinical Pharmacology หรือ สืบค้นจาก MD consult
Ref 04	Micromedex (สืบค้นข้อมูลได้ที่ห้องสมุดสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา)
Ref 05	Uptodate Patient Drug หรือ Drug Information Handbook
Ref 06	Medscape Patient Education
Ref 07	MIMS Product Information หรือ เอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในไทย
Ref 08	USPDI Advice for the patient Drug Information in Lay language หรือ www.medscape.com

II. คำเตือนร่วมของยาทุกตัว

คำอธิบาย:

- 1) เป็นการระบุข้อความบังคับที่ปรากฏในเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนทุกฉบับ
- 2) ระบุข้อความมาตรฐานดังนี้

โปรดแจ้งให้แพทย์หรือเภสัชกรทราบว่าท่าน

- แพ้ยา หรือมีโรคประจำตัว
- กำลังใช้ยาสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร
- กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
- ดื่มสุราหรือสูบบุหรี่

III. ผู้ผลิต/ผู้นำเข้า/ผู้แทนจำหน่าย

คำอธิบาย:

- 1) เป็นการระบุข้อมูลผู้ผลิต/ผู้นำเข้า/ผู้แทนจำหน่าย โดย
 - ชื่อและที่อยู่ของบริษัทที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ < ปรับตามทะเบียนยา >
 - (1) เจ้าของผลิตภัณฑ์ ระบุชื่อบริษัทและที่อยู่
 - (2) ผู้รับอนุญาตในประเทศไทย ระบุชื่อบริษัทและที่อยู่
 - (3) ผู้จัดจำหน่ายในประเทศไทย ระบุชื่อบริษัทและที่อยู่
 - เอกสารนี้ปรับปรุงครั้งสุดท้ายเมื่อ <ระบุโดย อย.>
 - ดูรายละเอียดเพิ่มเติมได้ที่เว็บไซต์ <ระบุโดย อย.>
- 2) ให้แสดงรายละเอียดข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงดังต่อไปนี้

Ref 01	PIL ของยาต้นแบบ
Ref 07	MIMS Product Information หรือ เอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในไทย

ท-3 ตัวอย่าง ต้นฉบับเอกสารของเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน

อะทอร์วาสแททิน 10 มิลลิกรัม ชนิดเม็ด

ชื่อการค้า

โปรดแจ้งให้แพทย์หรือเภสัชกรทราบว่าท่าน

- แพทย์ หรือมีโรคประจำตัว
- กำลังใช้ยาสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร
- กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
- ดื่มสุราหรือสูบบุหรี่

1. ยานี้คืออะไร

1.1 ยานี้มีข้อสมัญทางยาว่าอะไร

- อะทอร์วาสแททินแคลเซียม

1.2 ยานี้ใช้เพื่ออะไร

- เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมองในคนที่มีความเสี่ยงสูงและผู้ที่ป่วยเป็นโรคไขมันในเลือดสูงผิดปกติ โดยต้องควบคุมอาหาร ออกกำลังกายและควบคุมน้ำหนัก
รวมด้วย

2. ข้อควรรู้ก่อนใช้ยา

2.1 ห้ามใช้ยานี้เมื่อไร

- เคยแพ้ยานี้ หรือยาอื่นในกลุ่มสแททิน
- เมื่อตั้งครรภ์ วางแผนจะตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร เพราะทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อทารก
- เมื่อมีอาการโรคตับกำเริบ

2.2 ข้อควรระวังเมื่อใช้ยานี้

- **ไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกับ** ยา อาหาร สมุนไพร หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารบางชนิด เพราะอาจมีผลต่อการรักษาหรือเกิดอันตรายได้ เช่น ยารักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อราบาง

ชนิด ยาต้านเชื้อไวรัสเอดส์บางชนิด ยาลดไขมันในเลือดบางชนิด ยารักษาโรคหัวใจบางชนิด ยาคุมกำเนิดบางชนิด

- **หากท่านมีภาวะต่อไปนี้**
 - อายุมากกว่า 70 ปี
 - เป็นโรคไต โรคตับ ต่อมไทรอยด์ทำงานน้อยกว่าปกติ
 - เคยมีอาการปวดกล้ามเนื้อหลังจากใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด
 - มีคนในครอบครัวเคยเป็นโรคกล้ามเนื้อฝืดปกติ

3. วิธีใช้ยา

3.1 ขนาดและวิธีใช้

- **ควรใช้ยาตามคำแนะนำของแพทย์หรือเภสัชกรเท่านั้น** เพราะขนาดและระยะเวลาในการใช้ยานี้ขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของโรค

3.2 หากลืมกินยาควรทำอย่างไร

- กินยาทันทีที่นึกได้ แต่ถ้าลืมกินเกิน 12 ชั่วโมงให้รอกินยาของมือต่อไป และห้ามกินยาเพิ่มเป็น 2 เท่า

3.3 ถ้ากินยานี้เกินขนาดที่แนะนำ ควรทำอย่างไร

- ให้สังเกตอาการอย่างใกล้ชิด หากมีอาการผิดปกติที่รุนแรง ให้รีบนำส่งโรงพยาบาลทันที

4. ข้อควรปฏิบัติระหว่างการใช้ยา

4.1 ระหว่างใช้ยานี้ควรปฏิบัติอย่างไร

- กินยาอย่างต่อเนื่องตามคำแนะนำของแพทย์ หรือเภสัชกร
- พบแพทย์ตามนัดอย่างสม่ำเสมอ เพื่อติดตามผลการรักษาหรืออันตรายจากยา
- ควบคุมอาหารและออกกำลังกายระหว่างใช้ยานี้
- งดสูบบุหรี่และหลีกเลี่ยงเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์
- แจ้งแพทย์หรือทันตแพทย์ว่ากำลังใช้ยานี้หากต้องผ่าตัดหรือทำฟัน

4.2 เมื่อไรควรไปพบแพทย์

- เมื่อมีอาการแพ้ยาหรืออาการข้างเคียงที่รุนแรง ดูรายละเอียดในหัวข้อ 5.1 (นำยาและเอกสารนี้ไปด้วย)

4.3 ห้ามแบ่งยานี้ให้ผู้อื่นใช้ แม้มีอาการเดียวกันเพราะอาจเกิดอันตรายได้

5.อันตรายที่อาจเกิดจากยา

5.1 อาการที่ต้องหยุดยาแล้วรีบไปพบแพทย์ทันที

- บวมที่ใบหน้า เปลือกตา ริมฝีปาก ลมพิษ
- หน้ามืด เป็นลม แขนงอก หายใจลำบาก
- ผื่นแดง ตุ่มพอง ผิวหนังหลุดลอก มีจ้ำตามผิวหนังหรือเลือดออกผิปกติ
- ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ หลังหรือตามตัว กล้ามเนื้ออ่อนแรง กัดเจ็บ ปัสสาวะสีเข้มหรือสีน้ำตาล ถ่ายปัสสาวะลำบาก
- เลือดออกง่าย หรือมีจ้ำเลือด
- เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียนรุนแรง ปวดท้องรุนแรง อ่อนเพลียรุนแรง ตัวเหลือง ตาเหลือง อุจจาระมีสีซีด ปัสสาวะมีสีเข้มหรือสีน้ำตาล

5.2 อาการที่ไม่จำเป็นต้องหยุดยา แต่如果有อาการรุนแรงให้ไปพบแพทย์ทันที

- ปวดหัว มึนงง นอนไม่หลับ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องอืด ท้องผูก ท้องเสีย

6. ควรเก็บยานี้อย่างไร

- เก็บยาไว้ในภาชนะบรรจุเดิมตามที่ได้รับมา
- หากเป็นยาบรรจุแผงให้ระบุว่า "แกะยาออกจากแผงเมื่อจะกินในแต่ละครั้งเท่านั้น"
- เก็บยาในที่แห้ง อย่าให้โดนแสงโดยตรง โดยทั่วไปควรเก็บที่อุณหภูมิ[X] องศาเซลเซียส ไม่เก็บยาในที่ร้อนหรือชื้น เช่น ในรถ ห้องน้ำ ห้องครัว
- เก็บยาทุกชนิดให้พ้นสายตาและมือเด็ก

ผู้ผลิต/ผู้นำเข้า/ผู้แทนจำหน่าย.....<ปรับตามทะเบียนยา>.....

เอกสารนี้ปรับปรุงครั้งล่าสุดเมื่อ 15 สิงหาคม 2555

ดูรายละเอียดเพิ่มเติมได้ที่.....

-ค-

การเตรียม

“เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน”

ค – 1 รายละเอียดการเตรียม “เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน”

1. จัดทำหัวข้อพร้อมหมายเลขและลำดับตามการเตรียมต้นฉบับเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน
2. นำข้อมูลยาและคำเตือนร่วมจากต้นฉบับเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน (ไม่รวมเอกสารอ้างอิง) นำมาจัดเอกสารในรูปแบบแนวนอน (landscape) แบบ 3 คอลัมน์ (ดูตัวอย่างในส่วน ค-2 หน้า 26)

ชื่อสามัญทางยา XX (ไม่ใส่เกลือ) ความแรง XX
รูปแบบยา xx
[ชื่อการค้า]

1. ยานี้คืออะไร

1.1 ยานี้มีชื่อสามัญทางยาว่าอะไร

- XXX [ชื่อสามัญทางยาตามมาตรฐาน INN]

1.2 ยานี้ใช้เพื่ออะไร

- XXX

2. ข้อควรระวังก่อนใช้ยา

2.1 ห้ามใช้ยานี้เมื่อใด

- เคยแพ้ยานี้ หรือยาอื่นในกลุ่ม xxx [ถ้ามีกลุ่มยา]
- เมื่อตั้งครรภ์ หรือวางแผนจะตั้งครรภ์ เพราะทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อทารก [กรณี จัดอยู่ใน **US pregnancy category x**]
- เมื่อให้นมบุตร เพราะทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อทารก [กรณีมีข้อมูลว่า หญิงให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้]
- เมื่อตั้งครรภ์ วางแผนจะตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร เพราะทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อทารก [กรณียา จัดอยู่ใน **US pregnancy category x** และมีข้อมูลว่า หญิงให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้]
- ห้ามใช้ร่วมกับ xxx [กรณียานี้มี **Drug interaction** กับ ยา อาหาร สมุนไพร ที่จัดเป็น **Absolute Contraindication**]
- เมื่อ xxx [กรณีที่มีข้อห้ามเกี่ยวกับโรค หรือ ภาวะที่เป็น **Absolute Contraindication**]

2.2 ข้อควรระวังเมื่อใช้ยานี้

- **ไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกับ** ยา อาหาร สมุนไพร หรือ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารบางชนิด เพราะอาจมีผลต่อการรักษาหรือเกิดอันตรายได้ เช่น ยารักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อราบางชนิด ยาต้านเชื้อไวรัสเอดส์บางชนิด ยาลดไขมันในเลือดบางชนิด ยารักษาโรคหัวใจบางชนิด ยาคุมกำเนิดบางชนิด

- หากท่านมีภาวะต่อไปนี้
- xxx

3. วิธีใช้ยา

3.1 ขนาดและวิธีใช้

- ควรใช้ยาตามคำแนะนำของแพทย์หรือเภสัชกรเท่านั้น เพราะขนาดและระยะเวลาในการใช้ยานี้ ขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของโรค

3.2 หากลืม[วิธีใช้]ยาควรทำอย่างไร [ยาที่ใช้แบบ PRN ไม่ต้องมีหัวข้อนี้]

- xxx

3.3 ถ้ากินยานี้เกินขนาดที่แนะนำ ควรทำอย่างไร

- ให้สังเกตอาการอย่างใกล้ชิด หากมีอาการผิดปกติที่รุนแรง ให้รีบนำส่งโรงพยาบาลทันที

4. ข้อควรปฏิบัติระหว่างการใช้ยา

4.1 ระหว่างใช้ยานี้ควรปฏิบัติอย่างไร

- xxx

4.2 เมื่อไรควรไปพบแพทย์

- เมื่อมีอาการแพ้ยาหรืออาการข้างเคียงที่รุนแรง ดูรายละเอียดในหัวข้อ 5.1 (นายาและเอกสารนี้ไปด้วย)
- อาการป่วยแย่ลง หรือไม่ดีขึ้นภายใน xxx วัน [ถ้ามีข้อมูลในเอกสารอ้างอิง]
- xxx [สำหรับยาบางชนิดที่ทำให้เกิดอาการจากการหยุดใช้ยากะทันหันในบางโรค หรืออาการแสดงเมื่อได้รับยาน้อยเกินไปหรือเกินขนาด]

4.3 ห้ามแบ่งยานี้ให้ผู้อื่นใช้ แม้มีอาการเดียวกันเพราะอาจเกิดอันตรายได้

โปรดแจ้งให้แพทย์ หรือเภสัชกรทราบว่าท่าน

- แพ้ยา หรือมีโรคประจำตัว
- กำลังใช้ยาสมุนไพร หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร
- กำลังตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร
- ดื่มสุรา หรือสบบหรี่

5. อันตรายที่อาจเกิดจากยา

5.1 อาการที่ต้องหยุดยาแล้วรีบไปพบแพทย์ทันที

- บวมที่ใบหน้า เปลือกตาริมฝีปาก ลมพิษ
- หน้ามืด เป็นลม แขนขาอ่อนแรง หายใจลำบาก
- ผื่นแดง ตุ่มพอง ผิวหนังหลุดลอก
- xxx

5.2 อาการที่ไม่จำเป็นต้องหยุดยา แต่ถ้ามีอาการรุนแรงให้ไปพบแพทย์ทันที

- xxx

6. ควรเก็บยานี้อย่างไร

- เก็บไว้ในภาชนะบรรจุเดิมตามที่ได้รับมา
- xxx
- เก็บยาในที่แห้ง อย่าให้โดนแสงโดยตรง โดยทั่วไปควรเก็บที่อุณหภูมิ xx องศาเซลเซียส ไม่เก็บยาในที่ร้อนหรือชื้น เช่น ในรถ ห้องน้ำ ห้องครัว
- เก็บยาทุกชนิดให้พ้นสายตาและมือเด็ก

ผู้ผลิต/ผู้นำเข้า/ผู้แทนจำหน่าย.....
เอกสารนี้ปรับปรุงครั้งล่าสุดเมื่อ.....
ดูรายละเอียดเพิ่มเติมได้ที่.....

ตัวอย่างโครงสร้างเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน

อะทอร์วาสแททิน 10 มิลลิกรัม

ชนิดเม็ด
[ข้อควรระวัง]

1. ยานี้คืออะไร

1.1 ยานี้มีชื่อสามัญทางยาว่าอะไร

- อะทอร์วาสแททินแคลเซียม

1.2 ยานี้ใช้เพื่ออะไร

- เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมองในคนที่มีความเสี่ยงสูงและผู้ที่มีประวัติเป็นโรคไขมันในเลือดสูงผิดปกติ โดยต้องควบคุมอาหาร ออกกำลังกาย และควบคุมน้ำหนักตัว

2. ข้อควรระวังก่อนใช้ยา

2.1 ห้ามใช้ยานี้เมื่อไร

- เคยแพ้ยานี้ หรือยาอื่นในกลุ่มสเตติน
- เมื่อตั้งครรภ์ วางแผนจะตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร เพราะทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อทารก
- เมื่ออาการโรคตับกำเริบ

2.2 ข้อควรระวังเมื่อใช้ยานี้

- ไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกับ ยา อาหาร สมุนไพร หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารบางชนิด เพราะอาจมีผลต่อการรักษาหรือเกิดอันตรายได้ เช่น ยารักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อราบางชนิด ยาต้านเชื้อไวรัสเอดส์บางชนิด ยาลดไขมันในเลือดบางชนิด ยารักษาโรคหัวใจบางชนิด ยาคุมกำเนิดบางชนิด
- หากท่านมีภาวะต่อไปนี้
 - อายุมากกว่า 70 ปี
 - เป็นโรคไต โรคตับ ต่อมไทรอยด์ทำงานน้อยกว่าปกติ
 - เคยมีอาการปวดกล้ามเนื้อหลังจากใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด
 - มีคือนในครอบครัวเคยเป็นโรคกล้ามเนื้อผิดปกติ

3. วิธีใช้ยา

3.1 ขนาดและวิธีใช้

- ควรใช้ยาตามคำแนะนำของแพทย์หรือเภสัชกรเท่านั้น เพราะขนาดและระยะเวลาในการใช้ยานี้ขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของโรค

3.2 หากลืมกินยา ควรทำอย่างไร

- กินยาทันทีที่นึกได้ แต่ถ้าลืมกินเกิน 12 ชั่วโมงให้รอกินยาของมื้อต่อไป และห้ามกินยาเพิ่มเป็น 2 เท่า

3.3 ถ้ากินยานี้เกินขนาดที่แนะนำ ควรทำอย่างไร

- ให้สังเกตอาการอย่างใกล้ชิด หากมีอาการผิดปกติที่รุนแรง ให้รีบนำส่งโรงพยาบาลทันที

4. ข้อควรปฏิบัติระหว่างการใช้ยา

4.1 ระหว่างใช้ยานี้ควรปฏิบัติอย่างไร

- กินยาอย่างต่อเนื่องตามคำแนะนำของแพทย์ หรือเภสัชกร
- พบแพทย์ตามนัดอย่างสม่ำเสมอ เพื่อติดตามผลการรักษาหรืออันตรายจากยา
- ควบคุมอาหารและออกกำลังกายระหว่างใช้ยานี้
- งดสูบบุหรี่และหลีกเลี่ยงเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์
- แจ้งแพทย์หรือทันตแพทย์ว่ากำลังใช้ยานี้หากต้องผ่าตัดหรือทำฟัน

4.2 เมื่อไรควรไปพบแพทย์

- เมื่อมีอาการแพ้ยาหรืออาการข้างเคียงที่รุนแรง ดูรายละเอียดในหัวข้อ 5.1 (นายาและเอกสารนี้ไปด้วย)

4.3 ห้ามแบ่งยานี้ให้ผู้อื่นใช้ แม้มีอาการเดียวกันเพราะอาจเกิดอันตรายได้

โปรดแจ้งให้แพทย์ หรือเภสัชกรทราบว่าท่าน

- แพ้ยา หรือมีโรคประจำตัว
- กำลังใช้ยาสมุนไพร หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร
- กำลังตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร
- ดื่มสุรา หรือสูบบุหรี่

5. อันตรายที่อาจเกิดจากยา

5.1 อาการที่ต้องหยุดยาแล้วรีบไปพบแพทย์ทันที

- บวมที่ใบหน้า เปลือกตา ริมฝีปาก ลิ้นบวม
- หน้ามืด เป็นลม แน่นหน้าอก หายใจลำบาก
- ผื่นแดง ตุ่มพอง ผิวหนังหลุดลอก
- มีจ้ำตามผิวหนัง หรือเลือดออกผิดปกติ
- ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ นอนหลับไม่สนิท กล้ามเนื้ออ่อนแรง กัดเจ็บ ปัสสาวะสีเข้มหรือสีน้ำตาล ถ่ายปัสสาวะลำบาก
- เลือดออกง่าย หรือมีจ้ำเลือด
- เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียนรุนแรง ปวดท้องรุนแรง อ่อนเพลียรุนแรง ตัวเหลือง ตาเหลือง อุจจาระมีสีซีด ปัสสาวะมีสีเข้มหรือสีน้ำตาล

5.2 อาการที่ไม่จำเป็นต้องหยุดยา แต่มีอาการรุนแรงให้ไปพบแพทย์ทันที

- ปวดหัว มึนงง นอนไม่หลับ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องอืด ท้องผูก ท้องเสีย

6. ควรเก็บยานี้อย่างไร

- เก็บไว้ในภาชนะบรรจุเดิมตามที่ได้รับมา
- แกะยาออกจากแผงเมื่อจะกินในแต่ละครั้งเท่านั้น
- เก็บยาในที่แห้ง อบอุ่นให้โดนแสงโดยตรง โดยทั่วไปควรเก็บที่อุณหภูมิ 15-30 องศาเซลเซียส ไม่เก็บยาในที่ร้อนหรือชื้น เช่น ในรถ ห้องน้ำ ห้องครัว
- เก็บให้พ้นสายตาและมือเด็ก

ผู้ผลิต/ผู้นำเข้า/ผู้แทนจำหน่าย.....
เอกสารนี้ปรับปรุงครั้งล่าสุดเมื่อ 15 สิงหาคม 2555
ดูรายละเอียดเพิ่มเติมได้ที่.....

ตัวอย่างเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน อะทอร์วาสแททินแคลเซียม 10 มิลลิกรัม ชนิดเม็ด

ภาคผนวกที่ 7

บทนำ

ปัจจุบันความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีส่งเสริมให้การรักษาโรคในมนุษย์มี ประสิทธิภาพมากขึ้น ซึ่งรวมถึงกระบวนการพัฒนายาใหม่ด้วยชีวเทคโนโลยี ส่งผลให้เกิดการผลิตยาชีววัตถุเพื่อใช้รักษาโรคที่เป็นอันตรายถึงชีวิตและโรคเรื้อรัง เมื่อสิทธิบัตรหรือสิทธิพิเศษทางการตลาดอื่นๆ ของยาชีววัตถุนี้สิ้นสุดลง จึงเปิดโอกาสให้ผู้ผลิตรายอื่นสามารถผลิตและขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุต้นแบบเหล่านี้ได้ ซึ่งต่อไปจะเรียกยากลุ่มนี้ว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึง

เนื่องจากยาชีววัตถุประกอบด้วยโปรตีนที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่และซับซ้อนทำให้บ่งบอกถึงคุณลักษณะที่ชัดเจนของตัวยาได้ยากซึ่งต่างจากยาสามัญที่เป็นผลิตภัณฑ์เคมี รวมถึงกระบวนการผลิตที่แตกต่างกันของแต่ละผลิตภัณฑ์อาจส่งผลให้เกิดความแตกต่างในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชีววัตถุเหล่านั้น การแสดงความคล้ายคลึงของยาชีววัตถุจึงจำเป็นต้องมีการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงทั้งในด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงได้กำหนดแนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทยขึ้น เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย เพื่อให้ได้ยาที่มีคุณภาพ ประสิทธิภาพและมีความปลอดภัย

วัตถุประสงค์ เพื่อใช้เป็นแนวทางการควบคุม กำกับดูแล และการพิจารณาขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย

ขอบเขต แนวทางนี้ใช้กับยาชีววัตถุที่ได้จากระบวนการชีวเทคโนโลยีที่ยอมรับอย่างแพร่หลาย และผ่านการตรวจสอบลักษณะอย่างดี (well-established and well-characterized biological medicinal products) ทั้งนี้ ไม่รวมถึง วัคซีน ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากพลาสมา และอนุพันธ์ของวัคซีนหรือพลาสมาที่ได้จากการตัดต่อทางพันธุกรรม (recombinant analogues)

การเตรียมเอกสารสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง อยู่ใน “คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง” (SBP, SBP 1, SBP 2, SBP 3 SBP 4, SBP 5)

นิยามศัพท์

"ยาชีววัตถุคล้ายคลึง" (Similar Biological Medicinal Products)

หมายถึง ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วอย่างเต็มรูปแบบ โดยยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องมี International Nonproprietary Name (INN) เดียวกันกับ ยาชีววัตถุอ้างอิง ในที่นี้อาจเรียกโดยย่อว่า ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilars)¹

"ยาชีววัตถุ"

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

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

ความในวรรคหนึ่งไม่หมายความรวมถึง ยาปฏิชีวนะ และยาแผนปัจจุบัน ที่สามารถตรวจวิเคราะห์ความบริสุทธิ์ (purity) ความแรงสารออกฤทธิ์ (potency) และส่วนประกอบ (composition) ได้โดยวิธีทางเคมี (chemical) หรือ เคมีกายภาพ (physiochemical) ยกเว้นวัคซีน

"ยาชีววัตถุที่ยอมรับอย่างแพร่หลาย" (Well-established biological medicinal products)

¹ คำนี้อาจเรียกชื่อแตกต่างกันออกไปตามหน่วยของรัฐที่กำกับดูแลด้านยาของประเทศพัฒนาแล้ว เช่น สหรัฐอเมริกา ใช้คำว่า follow-on biologics แคนาดาใช้คำว่า subsequent-entry biologics ในสหภาพยุโรปใช้คำว่า similar biological medicinal products แต่เรียกโดยย่อว่า biosimilars สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเลือกใช้คำว่า similar biological medicinal products ตามสหภาพยุโรป แต่ก็ใช้คำเรียกโดยย่อที่เป็นที่รู้จักกันทั่วไปว่า biosimilars เช่นกัน

หมายถึง ยาชีววัตถุที่ได้รับการขึ้นทะเบียนและวางจำหน่ายมาแล้วระยะเวลาหนึ่ง โดยได้รับการพิสูจน์ในด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย

“ยาชีววัตถุอ้างอิง” (Reference biological medicinal product: RBP)

หมายถึง ยาชีววัตถุที่นำมาศึกษาเปรียบเทียบกับความคล้ายคลึงกันกับยาชีววัตถุคล้ายคลึงโดยตรง และต้องเป็นยาชีววัตถุต้นแบบที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยอย่างเต็มรูปแบบ ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด

“การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน” (Comparability exercise)

หมายถึง การนำยาชีววัตถุคล้ายคลึงมาเปรียบเทียบกับโดยตรง (head-to-head) กับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับอนุญาตแล้ว เพื่อพิสูจน์ความคล้ายคลึงกันในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ โดยเป็นการเปรียบเทียบในการศึกษาเดียวกัน ด้วยวิธีการศึกษาที่เหมือนกัน

“การเปรียบเทียบโดยตรง” (Head-to-head comparison)

หมายถึง การเปรียบเทียบคุณสมบัติของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงโดยตรงในการศึกษาเดียวกัน

“สมมูล” (Equivalent)

หมายถึง ความเทียบเท่าหรือเหมือนกันของตัวแปรที่สนใจ

“ประสิทธิภาพที่สมมูลกัน” (equivalent efficacy)

หมายถึง ผลลัพธ์ยาทั้งสองมีประสิทธิภาพคล้ายคลึงกัน (ไม่ดีกว่าและไม่ด้อยกว่า) และความแตกต่างใด ๆ ที่สังเกตได้ไม่มีผลทางคลินิก

“การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน” (Immunogenicity)

หมายถึง ความสามารถของสารในการเหนี่ยวนำหรือกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันหรือปฏิกิริยา เช่น การเกิดสารภูมิต้านทาน (antibody) ที่เฉพาะเจาะจง การตอบสนองของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดทีเซลล์ ปฏิกิริยาภูมิแพ้หรือแอนาฟิแล็กซิส

“สิ่งปนเปื้อน” (Impurity)

หมายถึง ส่วนประกอบใดๆอันไม่พึงประสงค์ ที่พบอยู่ในตัวยาสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ยาหรือสารที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์หรือกระสายยารวมทั้งส่วนประกอบของบัฟเฟอร์ โดยอาจเกิดจากกระบวนการผลิต

“ไม่ด้อยกว่า” (Non-inferior)

หมายถึง ความไม่ด้อยกว่าของตัวแปรที่ศึกษาทางคลินิก เมื่อเปรียบเทียบกับกันระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึง กับยาชีววัตถุอ้างอิง

“ยาชีววัตถุต้นแบบ” (originator product)

หมายถึง ยาชีววัตถุที่ได้รับการขึ้นทะเบียนภายใต้เงื่อนไขการขึ้นทะเบียนด้วยเอกสารอย่างเต็มรูปแบบ และเป็นผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับการจดสิทธิบัตร

“การเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา” (Pharmacovigilance)

หมายถึง หลักฐานทางวิทยาศาสตร์หรือกิจกรรมต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการตรวจหา การประเมิน การทำความเข้าใจ และการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ หรือปัญหาอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับยา

“ความเหมือนกัน” (Similarity)

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในตัวแปรที่สนใจ

หลักการสำคัญ

ความสำเร็จของการพัฒนายาชีววัตถุคล้ายคลึงขึ้นอยู่กับความสามารถในการแสดงคุณสมบัติของยาชีววัตถุคล้ายคลึงว่ามีความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ สิ่งที่ต้องนำมาพิจารณาเปรียบเทียบระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ได้แก่

(1) ยาชีววัตถุคล้ายคลึงไม่ใช่ยาสามัญทั่วไปที่เป็นยาเคมี ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ผลิตจากผู้ผลิตต่างกันอาจมีความแตกต่างกัน หรืออาจพบความแตกต่างเมื่อนำยาชีววัตถุเหล่านั้นมาเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง ซึ่งอาจไม่สามารถระบุความแตกต่างได้อย่างชัดเจน จนกว่าจะมีการนำยาชีววัตถุคล้ายคลึงเหล่านั้นไปใช้ในวงกว้าง ดังนั้น เพื่อสนับสนุนการติดตามเฝ้าระวังการใช้ยาชีววัตถุ ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุทุกชนิดที่นำมาใช้กับผู้ป่วยควรจะได้รับ การพิสูจน์อย่างชัดเจนก่อน

(2) ยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีโครงสร้างของโมเลกุลซับซ้อน คุณสมบัติของยาชีววัตถุคล้ายคลึงยังขึ้นอยู่กับตัวแปรสำคัญ เช่น โครงสร้าง 3 มิติ, ปริมาณสัดส่วนความหลากหลายของไอโซฟอร์ม (isoform) หรือการดัดแปลงโมเลกุลโปรตีนหลังแปลรหัส (Post-translational modifications) เช่น การเติมหมู่น้ำตาลให้กับโปรตีน (Glycosylation) เป็นต้น ทำให้การตรวจสอบคุณลักษณะยากกว่ายาทั่วไปที่เป็นผลิตภัณฑ์เคมี

(3) เนื่องจากยาชีววัตถุมีความซับซ้อน การเปรียบเทียบระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงโดยวิธีการศึกษาชีวสมมูลจึงไม่เหมาะสม แต่ควรใช้การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน (comparability exercise) ซึ่งมีความเหมาะสมมากกว่า

(4) ยาชีววัตถุที่จะได้รับการพิจารณาว่า มีความเหมาะสมเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึง ขึ้นอยู่กับวิธีการวิเคราะห์ขั้นสูงที่มีในปัจจุบัน (state-of-the-art) ความเข้มงวด (robustness) ในกระบวนการผลิต และการควบคุมคุณภาพ รวมถึงประสบการณ์ทางคลินิกและการกำกับดูแล

(5) การพิจารณาเรื่องความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และ คุณภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึง จำเป็นต้องมีข้อมูลครบถ้วนสมบูรณ์ตรงตามข้อกำหนดเฉพาะของแต่ละประเภทยา และข้อกำหนดรายละเอียดของยาตามแบบแผนที่กำหนด (monograph) ในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ รวมถึงข้อกำหนดเพิ่มเติมตามทุติยภูมิในแนวทางปฏิบัติระดับสากล เช่น International Conference Harmonization (ICH) หรือ European Medicines Agency (EMA) , WHO

(6) เนื่องจากผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงอาจไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลที่เป็นทั้งหมดของยาชีววัตถุอ้างอิงได้ ทำให้ผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงอาจไม่สามารถศึกษาเปรียบเทียบยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงได้อย่างครบถ้วน อย่างไรก็ตามผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงจะต้องจัดทำรายละเอียด “การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน” (Comparability exercise) ที่เพียงพอเพื่อสนับสนุนว่ามีความคล้ายคลึงกันกับยาชีววัตถุอ้างอิง

ประเด็นสำคัญสำหรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

1. การเลือกยาชีววัตถุอ้างอิง

- 1.1 ควรเลือกยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยด้วยเอกสารอย่างเต็มรูปแบบ ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด ยาชีววัตถุคล้ายคลึงไม่สามารถใช้เป็นยาชีววัตถุอ้างอิงได้
- 1.2 ยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องมีตัวยาสำคัญที่มีความคล้ายคลึงกับตัวยาสำคัญของยาชีววัตถุอ้างอิงทั้งในระดับโมเลกุลและชีวภาพ โดยพิสูจน์ได้ว่ามี International Nonproprietary Names (INN) เป็นชนิดเดียวกัน
- 1.3 ยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องมีรูปแบบยา ขนาดความแรง และวิธีบริหารยาเหมือนกับยาชีววัตถุอ้างอิง
- 1.4 การเปรียบเทียบยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงต้องเปรียบเทียบทั้งผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (finished product) และตัวยาสำคัญในผลิตภัณฑ์
- 1.5 ต้องมีการพิจารณาอย่างเป็นขั้นตอนเพื่อประเมินความแตกต่างในด้านคุณภาพที่เกิดขึ้นว่ามีผลต่อความปลอดภัย และประสิทธิภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงเมื่อเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง
- 1.6 ต้องระบุชื่อการค้า รูปแบบยา สูตรตำรับและขนาดความแรง ของยาชีววัตถุอ้างอิงที่ใช้ในการศึกษาเปรียบเทียบให้ชัดเจน
- 1.7 ในการศึกษาการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน ควรพิจารณาถึงอายุยา (shelf-life) ของยาชีววัตถุอ้างอิง และปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของยาชีววัตถุอ้างอิง

2. การควบคุมคุณภาพ

เป็นที่ทราบกันดีว่าผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลที่จำเป็นของยาชีววัตถุอ้างอิงได้ทั้งหมด อย่างไรก็ตาม ผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงจำเป็นต้องจัดทำรายละเอียดการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน (Comparability exercise) ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง การศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันควรเป็นไปตามข้อกำหนดรายละเอียดของยา (monograph) ที่ระบุในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ และตามหลักเกณฑ์เฉพาะของแต่ละผลิตภัณฑ์ รวมถึงข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ที่ได้รับการยอมรับ

ตามแนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาของยาชีววัตถุคล้ายคลึง ผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงจำเป็นต้องยื่นผลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์และการศึกษาทางคลินิก แต่ถ้าผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถพิสูจน์ความคล้ายคลึงระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงด้านคุณภาพได้ว่าไม่มีความแตกต่างที่ส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัย ผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถลดการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์และการศึกษาทางคลินิกในเรื่องที่เกี่ยวข้องนั้นๆ ได้

หลักการด้านคุณภาพประกอบด้วยเนื้อหาหลักๆ 3 ส่วน ได้แก่

- 2.1 กระบวนการผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึง
- 2.2 การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณภาพกับยาชีววัตถุอ้างอิง
 - 2.2.1 การเปรียบเทียบตัวยาสำคัญ
 - 2.2.2 วิธีวิเคราะห์
 - 2.2.2.1 หลักการพิจารณาเลือกวิธีวิเคราะห์
 - 2.2.2.2 คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ
 - 2.2.2.3 ฤทธิ์ทางชีววิทยา
 - 2.2.2.4 ความบริสุทธิ์และสิ่งปนเปื้อน
- 2.3 ข้อกำหนดมาตรฐาน

2.1 กระบวนการผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึง

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

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

ในระหว่างการพัฒนาขั้นตอนการผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึง เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตตัวยาสำคัญหรือยาสำเร็จรูป ผู้ผลิตควรดำเนินการเปรียบเทียบให้เป็นไปตามแนวทางปฏิบัติระดับสากล เช่น ICH Q5E² เพื่อแสดงว่าการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่ส่งผลกระทบต่อ คุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึง โดยทำการพิสูจน์เปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน (comparability exercise) ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ถูกผลิตโดยวิธีใหม่กับยาชีววัตถุอ้างอิง และควรเริ่มต้นการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณภาพ (Quality) ก่อน ซึ่งหากผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถพิสูจน์ยืนยันได้ว่าข้อมูลด้านคุณภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ถูกผลิตโดยวิธีใหม่มีความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ก็อาจจะไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงในการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์และทางคลินิกได้

2.2 การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณภาพกับยาชีววัตถุอ้างอิง

การศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณภาพกับยาชีววัตถุอ้างอิงเป็นข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นที่ใช้ประเมินความเหมือนหรือความแตกต่างด้านคุณภาพระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง เมื่อยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีความแตกต่างจากยาชีววัตถุอ้างอิงในคุณลักษณะด้านคุณภาพใดๆ ให้พิจารณาอย่างเป็นขั้นตอนว่าความแตกต่างเหล่านั้นส่งผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึงหรือไม่ โดยควรพิจารณาเป็นแต่ละกรณีไป

2.2.1 การเปรียบเทียบตัวยาสำคัญ

เพื่อเป็นการประกันว่าโครงสร้างโมเลกุลของตัวยาสำคัญในยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถเปรียบเทียบได้กับโครงสร้างโมเลกุลของตัวยาสำคัญในยาชีววัตถุอ้างอิง จึงจำเป็นต้องมีการตรวจวิเคราะห์เปรียบเทียบตัวยาสำคัญ ซึ่งในกรณีที่เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์หาคุณลักษณะเฉพาะไม่สามารถเปรียบเทียบโดยตรงระหว่างตัวยาสำคัญของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงได้ ผู้ผลิตอาจจะใช้วิธีการแยกตัวยาสำคัญที่เป็นส่วนประกอบในยาชีววัตถุอ้างอิงเพื่อนำมาใช้ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบตัวยาสำคัญต่อไป โดยควรมีการตรวจสอบกระบวนการเตรียมสารตัวอย่างว่ามีความเหมาะสม ไม่ส่งผลกระทบต่อความไม่เป็นเนื้อเดียวกันของโปรตีน (protein heterogeneity) และคุณสมบัติของโปรตีนในตัวยาสำคัญ

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

แต่ถ้าผู้ผลิตสามารถตรวจวิเคราะห์หาตัวยาสำคัญในยาสำเร็จรูปของยาชีววัตถุอ้างอิงได้ก็ไม่จำเป็นต้องทำการแยกตัวยาสำคัญออกมา

นอกจากนี้การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงของตัวยาสำคัญในยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับสารอ้างอิงมาตรฐาน (เช่น สารอ้างอิงมาตรฐาน European Pharmacopoeia หรือตามมาตรฐานองค์การอนามัยโลก เป็นต้น) โดยตรงนั้นไม่เหมาะสมที่จะนำมายืนยันความคล้ายคลึงของยาชีววัตถุคล้ายคลึง เนื่องจากสารอ้างอิงมาตรฐานดังกล่าวไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ

2.2.2 วิธีวิเคราะห์

ควรใช้เทคโนโลยีขั้นสูงที่มีความทันสมัยในการศึกษาคุณลักษณะเฉพาะของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง โดยศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงในแบบคู่ขนานทั้งในระดับตัวยาสำคัญและยาสำเร็จรูปเพื่อแสดงว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงมีคุณภาพเทียบเคียงได้กับยาชีววัตถุอ้างอิง

2.2.2.1 หลักการพิจารณาเลือกวิธีวิเคราะห์ มีข้อควรตระหนัก ได้แก่

(1) ความเหมาะสมของวิธีวิเคราะห์

เนื่องจากโมเลกุลของยาชีววัตถุมีความซับซ้อนและมีความผันแปรของโครงสร้างโมเลกุลตามธรรมชาติ จึงควรใช้เทคนิคการวิเคราะห์ขั้นสูงที่ทันสมัยเพื่อลดความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงที่ไม่สามารถตรวจพบได้และอาจส่งผลในทางคลินิกให้น้อยที่สุด

(2) การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

ควรมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ในการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงในด้านคุณภาพ แม้ว่าการวิเคราะห์ที่ใช้ในการศึกษาคุณลักษณะเฉพาะไม่จำเป็นต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแต่ต้องเป็นวิธีที่ได้รับการยอมรับและมีความน่าเชื่อถือ สำหรับการวิเคราะห์ที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพของรุ่นการผลิตที่จะนำไปศึกษาทางคลินิกต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้องให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่เกี่ยวข้อง ซึ่งผู้ผลิตควรจะอธิบายเทคนิคการวิเคราะห์สำหรับรุ่นการผลิตที่จะนำไปศึกษาทางคลินิก และการวิเคราะห์ที่ใช้ในการศึกษาคุณลักษณะเฉพาะในเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาด้วย

หากมีสารมาตรฐานหรือสารอ้างอิง (เช่น สารมาตรฐานตาม European Pharmacopoeia หรือตามองค์การอนามัยโลก) ควรนำมาใช้เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์นั้น

2.2.2.2 คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ

การเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ประกอบด้วยการประเมินพารามิเตอร์ทางเคมีกายภาพและการตรวจเอกลักษณ์ทางโครงสร้างโมเลกุลระดับ ปฐมภูมิและโครงสร้างระดับที่สูงขึ้นของตัวยาสำคัญ สารที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ และสิ่งปนเปื้อน รวมทั้ง การสลายตัว โดยศึกษาความคงสภาพในสภาวะก่ดตันและในสภาวะเร่ง

ความผันแปรของโครงสร้างโมเลกุลตามธรรมชาติของยาชีววัตถุที่เกิดจากกระบวนการชีว สังเคราะห์และการดัดแปลงหลังแปลรหัส อาจทำให้ยาชีววัตถุประกอบด้วยส่วนผสมของโปรตีนในรูปแบบที่ ต่างกัน ดังนั้น จึงต้องมีการตรวจพิสูจน์ส่วนผสมเหล่านั้นด้วย

2.2.2.3 ฤทธิ์ทางชีวภาพ

การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันควรรวมถึงการประเมินคุณสมบัติทางชีวภาพของยาชีว วัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง และควรพิจารณาใช้การวิเคราะห์ทางชีวภาพที่เหมาะสมในการทดสอบ ฤทธิ์ทางชีวภาพ

การวัดปริมาณของฤทธิ์ทางชีวภาพ (potency) ที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ควรระบุอยู่ในข้อกำหนดมาตรฐาน (specification) ของตัวยาสำคัญและ/ยาสำเร็จรูป ผลการวิเคราะห์ทาง ชีวภาพควรแสดงเป็นหน่วยทางชีวภาพที่เป็นที่ยอมรับตามมาตรฐานสากลหรือมาตรฐานของประเทศตาม ความเหมาะสม นอกจากนี้วิธีวิเคราะห์ควรเป็นไปตามข้อกำหนดของตำรายาหากวิธีดังกล่าวมีระบุไว้

2.2.2.4 ความบริสุทธิ์และสิ่งปนเปื้อน

ควรมีการประเมินความบริสุทธิ์และสิ่งปนเปื้อนทั้งในเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณของตัวยา สำคัญและยาสำเร็จรูปที่มีอยู่ในยาชีววัตถุอ้างอิงและยาชีววัตถุคล้ายคลึง โดยใช้วิธีการตรวจวิเคราะห์หลายวิธี ร่วมกัน

ผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงอาจไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลทั้งหมดของยาชีววัตถุอ้างอิงได้ แต่ผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องจัดทำรายละเอียดเกี่ยวกับความบริสุทธิ์และการปนเปื้อน

ควรมีการตรวจพิสูจน์สารที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ และสิ่งปนเปื้อนในยาชีววัตถุคล้ายคลึง และเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงด้วยเทคโนโลยีขั้นสูงที่ทันสมัย นอกจากนี้ควรมีข้อมูลการตรวจวิเคราะห์ ตัวอย่างภายใต้สภาวะก่ดตันที่เร่งให้เกิดการสลายตัว เช่น การสลายตัวที่เกิดจากกระบวนการออกซิเดชัน หรือไดเมอร์ไรเซชัน (dimerisation)

สิ่งปนเปื้อนที่เกิดขึ้นในกระบวนการผลิต [เช่น โปรตีนเซลล์เจ้าบ้าน (Host cell protein), ดีเอ็นเอเซลล์เจ้าบ้าน (Host cell DNA) , สารที่ใช้ในการวิเคราะห์ (reagent)หรือใช้ในการผลิต และสิ่งปนเปื้อนที่เกิดจากกระบวนการช่วง downstream] จากกระบวนการหนึ่งสู่กระบวนการหนึ่ง เป็นที่ คาดว่าสิ่งเหล่านี้จะทำให้คุณภาพแตกต่างกัน ดังนั้น ควรใช้เทคโนโลยีการวิเคราะห์ขั้นสูงที่ทันสมัยตาม หลักเกณฑ์และข้อกำหนดที่มีอยู่มาทำการวิเคราะห์และควรยืนยันผลกระทบของสิ่งปนเปื้อนจากกระบวนการ ผลิตด้วยการศึกษาที่เหมาะสม (ซึ่งอาจรวมถึงการศึกษาในสัตว์ทดลอง และการศึกษาทางคลินิก) อย่างไรก็ตาม

ตามการเปรียบเทียบเชิง “คุณภาพ” ของพารามิเตอร์เหล่านี้อาจไม่สัมพันธ์โดยตรงกับการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง

2.3 ข้อกำหนดมาตรฐาน

การเลือกการทดสอบผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเทคโนโลยีชีวภาพ ควรเป็นไปตามข้อกำหนดของแต่ละผลิตภัณฑ์ และแนวทางปฏิบัติตามระดับสากล เช่น ICH Q6B³ การกำหนดช่วงของการยอมรับ (range of acceptance criteria) ในข้อกำหนดมาตรฐาน ควรกำหนดจากข้อมูลที่ได้จากรุ่นการผลิตที่จะนำไปใช้ในการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์และการศึกษาทางคลินิก ซึ่งเป็นรุ่นการผลิตที่มีความสม่ำเสมอในการผลิตหรือข้อมูลจากการศึกษาความคงสภาพ ข้อมูลในกระบวนการพัฒนายา และข้อมูลจากการดำเนินการทดสอบความเปรียบเทียบกับได้ด้านคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพ

หากไม่มีเหตุผลอื่นใด การกำหนดช่วงของการยอมรับในข้อกำหนดมาตรฐานของยาชีววัตถุคล้ายคลึงไม่ควรกว้างกว่าช่วงของความแปรปรวนของยาชีววัตถุอ้างอิง

3. การศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์

ก่อนจะเริ่มการศึกษาทางคลินิก ควรทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงในการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ก่อน (Non-clinical study) โดยออกแบบระเบียบวิธีการศึกษาให้สามารถตรวจพบความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงได้ โดยอาศัยผลจากการศึกษาทางเคมีกายภาพและคุณลักษณะเฉพาะทางชีวภาพในจุดที่อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัย นอกจากนั้นควรพิจารณาใช้เทคโนโลยีใหม่ๆ เช่น *in vitro* real-time binding assay, *in vivo* genomic/proteomic microarray เป็นต้น

การศึกษายานอกร่างกาย (*in vitro* studies)

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

การศึกษายานในร่างกาย (*in vivo* studies)

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

ควรออกแบบการศึกษาในสัตว์ทดลองเพื่อให้ได้ข้อมูลมากที่สุดและเพื่อเปรียบเทียบยาชีววัตถุอ้างอิงกับยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่จะนำไปศึกษาทางคลินิก ควรเลือกใช้ชนิดของสัตว์ทดลองที่เหมาะสมและใช้วิธีที่ทันสมัยที่สามารถติดตามจุดยุติ เช่น

- ผลทางเภสัชพลศาสตร์/การออกฤทธิ์ที่สัมพันธ์กับการนำไปใช้ทางคลินิก
- การศึกษาพิษวิทยาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ ควรทำการศึกษาความเป็นพิษจากการให้ยาซ้ำอย่างน้อย 1 เรื่องการศึกษา ซึ่งรวมถึงการวัดพิษจลนศาสตร์ (toxicokinetics) ที่ประกอบด้วยการติดตามระดับไคเตอร์ของสารภูมิต้านทานที่ต่อต้านยา การเกิดปฏิกิริยาข้ามสายพันธุ์ (cross reactivity) และความสามารถในการทำลายฤทธิ์ (neutralizing capacity) นอกจากนี้ระยะเวลาในการศึกษาควรจะนานเพียงพอที่จะทำให้ตรวจสอบพบความแตกต่างด้านความเป็นพิษ และ/หรือการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงได้
- ถ้ามีประเด็นข้อสงสัยเกี่ยวกับความปลอดภัยของยา อาจต้องมีการศึกษาความเป็นพิษเพิ่มเติมจากการให้ยาซ้ำ เช่น ความทนต่อยาเฉพาะบริเวณ (local tolerance)

หากไม่มีข้อบ่งชี้จากการให้ยาซ้ำ ผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงอาจไม่จำเป็นต้องนำเสนอผลการศึกษาทางพิษวิทยาโดยทั่วไป เช่น เกล็ดวิชาด้านความปลอดภัย ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ การก่อกลายพันธุ์ และการก่อมะเร็ง

4. การศึกษาทางคลินิก

การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงทางคลินิกควรจะเป็นขั้นตอน โดยเริ่มจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ แล้วจึงตามด้วยการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาทางคลินิกหรือในบางกรณีผลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ อาจใช้เพื่อแสดงความเท่าเทียมกันของผลทางคลินิก เพราะฉะนั้น ข้อกำหนดในการศึกษาทางคลินิกจึงขึ้นกับองค์ความรู้ที่มีอยู่ของยาชีววัตถุอ้างอิงและข้อบ่งใช้ของยา รวมทั้งแนวทางในการรักษาโรคด้วยยานั้นๆ นอกจากนี้ ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่จะนำมาศึกษาวิจัยทางคลินิกต้องเป็นผลิตภัณฑ์ที่จะนำออกจำหน่าย

หากมีการเปลี่ยนแปลงในกระบวนการผลิต จะต้องมีข้อมูลสนับสนุนเพิ่มเติมเพื่อประกอบการพิจารณา

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์

ควรออกแบบการศึกษาการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อแสดงความเท่าเทียมกันในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิก เมื่อเปรียบเทียบระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและ

ยาชีววัตถุอ้างอิง โดยใช้พารามิเตอร์หลักทางเภสัชจลนศาสตร์ในการเปรียบเทียบ ได้แก่ การดูดซึม หรือชีวประสิทธิภาพ รวมทั้งค้นหาความแตกต่างในการกำจัดยาโดยคำนึงถึงคุณลักษณะทางธรรมชาติของโปรตีน⁴

ผู้ผลิตควรพิจารณาออกแบบการศึกษาที่เหมาะสม เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยาครั้งเดียว การให้ยาจนระดับยาในเลือดคงที่และการให้ยาซ้ำ การศึกษาแบบข้ามสลับกลุ่ม (crossover) ทั่วไปไม่เหมาะสมสำหรับยาชีววัตถุที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว [เช่น สารภูมิคุ้มกันที่ใช้รักษา (therapeutic antibodies) , โปรตีนที่ผ่านกระบวนการเพกกีเลชัน (pegylated protein)] หรือโปรตีนที่อาจสร้างสารภูมิคุ้มกันต่อต้านยา (anti-drug antibodies)

การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์

ควรเลือกตัวบ่งชี้ (marker) ทางเภสัชพลศาสตร์ที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษาของยาชีววัตถุคล้ายคลึง การออกแบบและระยะเวลาของการศึกษาจะต้องเหมาะสม (จำนวนประชากรที่นำมาศึกษาต้องมีจำนวนมากพอที่จะแสดงให้เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ ระหว่างการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง) การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์รวมกันอาจให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่อความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาและผลของยา ขนาดยาที่เลือกมาศึกษาควรอยู่ในส่วนชัน (Steep Slope) ของกราฟความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับการตอบสนอง การศึกษาผลของยาชีววัตถุคล้ายคลึงโดยใช้ความแรงของยามากกว่า 1 ขนาด อาจให้ประโยชน์มากขึ้น

การศึกษาเพื่อยืนยันเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

โดยทั่วไปการศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิกจำเป็นสำหรับแสดงความเท่าเทียมกันของผลทางคลินิก ในบางกรณีการศึกษาเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์หรือเภสัชพลศาสตร์ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงอาจเพียงพอที่จะแสดงความเท่าเทียมกันของผลทางคลินิกได้ เมื่อ

- (1) มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาชีววัตถุอ้างอิงซึ่งเป็นที่ยอมรับ
- (2) มีองค์ความรู้เพียงพอเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของยาชีววัตถุอ้างอิง ซึ่งรวมถึงการจับกับตัวรับเป้าหมาย และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ในบางครั้งต้องมีข้อมูลกลไกการออกฤทธิ์ในการรักษาเฉพาะโรคของยาชีววัตถุ
- (3) มีข้อมูลการศึกษาที่เพียงพอเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาหรือการได้รับยากับการตอบสนองหรือประสิทธิภาพของยาชีววัตถุอ้างอิง มีกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นที่ใช้ในการรักษาและการตอบสนอง
- (4) มีตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์อย่างน้อยหนึ่งตัวที่ได้รับการยอมรับว่าใช้เป็นตัวบ่งชี้แทน (surrogate marker) ที่บ่งบอกประสิทธิภาพของยาชีววัตถุได้ การเลือกตัวบ่งชี้แทนในการศึกษาเภสัช

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

พลศาสตร์หรือเภสัชจลนศาสตร์ควรได้รับการพิจารณาอย่างละเอียดรอบคอบ และความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาชีววัตถุหรือการได้รับยาชีววัตถุกับตัวบ่งชี้แทนต้องเป็นที่ทราบและยอมรับกันดี โดยตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์ที่จะใช้เป็นตัวบ่งชี้แทนได้ต้องสามารถอธิบายถึงผลการรักษาทางคลินิกได้อย่างชัดเจน ตัวอย่างเช่น การวัดจำนวนสัมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (absolute neutrophil count) เพื่อประเมินผลของ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) , การวัดจำนวนไวรัสในเลือดของผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง เพื่อประเมินผลของยาชีววัตถุแอลฟา อินเตอร์เฟอรอน เป็นต้น นอกจากนี้ควรพิจารณาและกำหนดช่วงของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์เพื่อบ่งชี้ความเท่าเทียมกันก่อนการศึกษา

การแสดงผลทางคลินิก

การศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิกเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อแสดงความเท่าเทียมกันทางคลินิกระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ก่อนทำการศึกษาควรพิจารณาและกำหนดขอบเขตเพื่อประเมินความเท่าเทียมทางคลินิกโดยอาศัยหลักการทางคลินิก และรูปแบบการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงทางคลินิกที่ใช้ต้องมั่นใจว่ามีความไวเพียงพอที่สามารถจำแนกความแตกต่างของระดับผลการรักษาได้

ตามหลักการ การศึกษาความเท่าเทียมกัน (equivalence trial) เป็นรูปแบบการศึกษาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ ซึ่งจำเป็นต้องกำหนดขอบเขตต่ำสุดและขอบเขตสูงสุด แต่ในบางกรณีการศึกษาความไม่ด้อยกว่า (Inferiority trial) สามารถนำมาใช้เพื่อยืนยันประสิทธิภาพที่ไม่ด้อยกว่าของยาชีววัตถุคล้ายคลึงได้ เช่น ใช้สำหรับยาชีววัตถุที่มีช่วงความปลอดภัยกว้าง โดยการศึกษาความไม่ด้อยกว่าจำเป็นต้องใช้รูปแบบการศึกษาแบบการเปรียบเทียบโดยตรง (head-to-head) ระหว่างยาชีววัตถุอ้างอิงและยาชีววัตถุคล้ายคลึง ซึ่งต้องพิจารณาจากการให้ยาในรูปแบบเดียวกัน และต้องพิจารณาถึงความเป็นไปได้ของประสิทธิภาพที่เหนือกว่าของยาชีววัตถุคล้ายคลึงด้วย ซึ่งการพิจารณาถึงประสิทธิภาพที่เหนือกว่าในทางสถิติในภายหลังของยาชีววัตถุคล้ายคลึงจะทำได้ยาก และถ้าส่งผลต่อประสิทธิภาพทางคลินิกจะถือว่ายาชีววัตถุนั้นไม่มีความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงแต่อย่างใด

ถ้าไม่สามารถออกแบบการทดลองเปรียบเทียบความคล้ายคลึงทางคลินิกได้ ควรค้นหารูปแบบการศึกษาอื่นทดแทน ภายใต้การทำงานร่วมกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

5. การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา

แม้ว่าผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีข้อมูลที่ยืนยันได้ว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงที่จะนำมาขอขึ้นทะเบียนมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับยาชีววัตถุอ้างอิง แต่อาจมีความแตกต่างกันในด้านความปลอดภัย (ในด้านอาการแสดง ความรุนแรง หรืออุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์) ดังนั้นก่อนได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยา ควรมีข้อมูลความปลอดภัยที่รวบรวมจากผู้ป่วยจำนวนมากพอ เพื่อใช้ระบุอาการไม่พึงประสงค์

ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและชีววัตถุอ้างอิง นอกจากนี้ควรเปรียบเทียบความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างรอบคอบถึงชนิด ความรุนแรง และความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง

เนื่องจากข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกก่อนได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาอาจไม่เพียงพอที่จะแสดงถึงความแตกต่างทั้งหมดที่มีผลต่อความปลอดภัยทางคลินิกได้ ดังนั้นจำเป็นต้องติดตามความปลอดภัยทางคลินิกของยาชีววัตถุคล้ายคลึงอย่างใกล้ชิดหลังได้รับอนุญาต ซึ่งรวมถึงการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของการใช้ยาด้วย

บริษัทผู้ผลิตยาชีววัตถุควรมีข้อกำหนดความเสี่ยงของการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงในชุดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียน ซึ่งรวมถึงการอธิบายถึงประเด็นความปลอดภัยที่มีสาเหตุจากกระบวนการผลิตที่ต่างไปจากยาชีววัตถุอ้างอิง และควรแสดงแผนจัดการความเสี่ยงหรือแผนการติดตามการใช้ยาให้เป็นไปตามกฎหมายหรือหลักเกณฑ์การติดตามการใช้ยา ซึ่งรวมถึงการติดตามความเสี่ยงที่เกิดในระหว่างการพัฒนา

เมื่อได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาแล้วต้องมีระบบและขั้นตอน (รวมถึงการสับย้อนกลับ) การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา และควรมีการติดตามความเสี่ยงเฉพาะเจาะจงที่พบในยาชีววัตถุอ้างอิงไว้ในระบบด้วย

ผู้รับอนุญาตต้องจัดทำรายงานและข้อมูลอื่นที่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึง โดยรายงานเหล่านี้ผู้รับอนุญาตต้องประเมินข้อมูลตามหลักวิทยาศาสตร์ โดยประเมินสาเหตุของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ อาการไม่พึงประสงค์และความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

6. การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

6.1 ปัจจัยที่ส่งผลต่อภูมิคุ้มกัน

เมื่อให้ยาชีววัตถุที่มีคุณสมบัติเป็นสารจำพวกโปรตีนและเปปไทด์แก่ผู้ป่วย จะมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่สร้างสารภูมิคุ้มกันต่อต้านยา ซึ่งการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อโปรตีนที่ใช้รักษาแตกต่างกันระหว่างผลิตภัณฑ์ เนื่องจากมีหลายปัจจัย ส่งผลต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน เช่น ธรรมชาติของตัวยาสสำคัญ สารปนเปื้อนที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์และสารปนเปื้อนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิต สารปรุงแต่งยาและความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ วิธีบริหารยา ขนาดการใช้ยาและกลุ่มผู้ป่วยเป้าหมาย ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่มีพื้นฐานจากความแตกต่างของลักษณะทางพันธุกรรม เช่น การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติจากการเหนี่ยวนำโดยโปรตีนปกติภายในร่างกาย หรือภาวะภูมิคุ้มกันถูกกดเนื่องจากโรค หรือได้รับยา และควรพิจารณาความแตกต่างในการสร้างสารภูมิคุ้มกันของแต่ละบุคคล ทั้งในแง่ประเภท ความชอบจับ (affinity) และความเฉพาะเจาะจง (specificities) ของสารภูมิคุ้มกัน ดังนั้นควรมีการเก็บข้อมูลผู้ป่วยจำนวนมากเพียงพอที่จะแสดงความแตกต่างในการตอบสนองของสารภูมิคุ้มกันเหล่านั้น

6.2 ผลของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

ผลจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอาจให้ผลต่างกันได้แต่ไม่เกี่ยวข้องกับการรักษาจนถึงระดับรุนแรงและเสียชีวิต ดังนั้นผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงจำเป็นต้องให้ความสำคัญเกี่ยวกับการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในขั้นตอนการพัฒนาและการขออนุญาตขึ้นทะเบียนตำรับยา การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อผลิตภัณฑ์อาจส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยและประสิทธิภาพทางคลินิก แม้ว่าจะมีเพียงสารภูมิต้านทานทำลายฤทธิ์เท่านั้นที่เปลี่ยนผลทางเภสัชพลศาสตร์ได้ แต่การจับของสารภูมิต้านทานบางอย่างอาจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อเภสัชพลศาสตร์ด้วย ดังนั้นหากคุณลักษณะของยาชีววัตถุคล้ายคลึงเปลี่ยนแปลงต่างไปจากยาชีววัตถุอ้างอิง อาจมีผลกระตุ้นให้เกิดการสร้างสารภูมิต้านทานที่ต่อต้านยา ซึ่งอาจส่งผลกระทบทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชวิทยา และความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึงชนิดนั้นได้

6.3 หลักการสำหรับการประเมินการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

จำเป็นต้องมีการตรวจสอบหาความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของยาชีววัตถุคล้ายคลึง ซึ่งโดยปกติไม่สามารถทำนายคุณสมบัติดังกล่าวในคนได้โดยอาศัยเพียงแต่ผลการศึกษาในสัตว์ทดลอง การประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันประกอบด้วย

- (1) วิธีทดสอบแอนติบอดีที่เหมาะสม
- (2) การหาคุณลักษณะเฉพาะของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน
- (3) การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างสารภูมิต้านทานและเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในประเด็นที่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยทางคลินิกและประสิทธิภาพในทุก ๆ ด้าน และสิ่งสำคัญในการประเมิน คือ
- (4) การพิจารณาความเสี่ยงของการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในแต่ละข้อบ่งใช้ของยา

6.4 การทดสอบการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

ผู้ผลิตควรแสดงให้เห็นว่าวิธีทดสอบสารภูมิต้านทานนั้นสมเหตุสมผล การทดสอบการกระตุ้นภูมิคุ้มกันควรใช้เทคโนโลยีขั้นสูงที่ทันสมัย ซึ่งมีความจำเพาะและความไวอย่างเหมาะสม การตรวจคัดกรองควรได้รับการตรวจสอบความถูกต้องและความไวเพียงพอที่จะตรวจปริมาณสารภูมิต้านทานในระดับต่ำ และสารภูมิต้านทานที่มีความชอบในการจับต่ำได้ เมื่อตรวจพบสารภูมิต้านทานต่างๆ จากการตรวจคัดกรองต้องมีวิธีการตรวจพิสูจน์ถึงการเป็นสารภูมิต้านทานทำลายฤทธิ์ต่อไป หากเป็นไปได้ ให้ใช้วิธีมาตรฐานและข้อกำหนดมาตรฐานสากล และคำนึงถึงแอนติเจนในกระแสเลือดที่ส่งผลกระทบต่อการศึกษาสารภูมิต้านทาน นอกจากนี้ควรพิจารณาความเหมาะสมของเวลาในการเก็บตัวอย่างเพื่อตรวจหาสารภูมิต้านทานด้วย

ในกรณีที่ไม่สามารถทำนายเวลาที่เริ่มตรวจพบสารภูมิต้านทาน และอุบัติการณ์เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน จะต้องกำหนดช่วงเวลาการติดตามสารภูมิต้านทานเป็นระยะยาว ไว้ล่วงหน้าการศึกษา ในกรณีที่ต้องใช้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ต้องมีข้อมูลการติดตามในระยะเวลาหนึ่งปีก่อนได้รับอนุญาต

ผู้ผลิตควรคำนึงถึงความเป็นไปได้ของการเกิดสารภูมิต้านทานอันเนื่องมาจากสารปนเปื้อนที่เกิดขึ้นในกระบวนการผลิต

6.5 การประเมินนัยสำคัญทางคลินิกของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

ถ้าพบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อยาชีววัตถุคล้ายคลึงแตกต่างจากที่พบในผลิตภัณฑ์ต้นแบบ จะต้องมีการวิเคราะห์คุณลักษณะของสารภูมิต้านทาน นั้น และผลที่มีต่อความปลอดภัยทางคลินิก ประสิทธิภาพและพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ควรพิจารณาเป็นพิเศษสำหรับยาชีววัตถุที่มีโอกาสทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ส่งผลกระทบต่อโปรตีนในร่างกาย และรวมถึงการทำหน้าที่เฉพาะทางชีวภาพของโปรตีนนั้นๆ ด้วย การทดสอบสารภูมิต้านทาน ควรเป็นส่วนหนึ่งของการทดลองทางคลินิก ผู้รับอนุญาตต้องคำนึงถึงบทบาทของการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในบางสภาวะ เช่น ภาวะภูมิไวเกิน ปฏิกริยาหรืออาการที่เกิดจากการหยดยาเข้าหลอดเลือด ภาวะแพ้ภูมิตนเอง และการสูญเสียประสิทธิผลของยา

ภาคผนวกที่ 8

คณะกรรมการฯ ที่เกี่ยวข้อง



คำสั่งคณะกรรมการทบทวนคำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์

ที่ ๑ /๒๕๕๓

เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำกระบวนการและลำดับความเร่งด่วนของการทบทวนทะเบียนคำรับยา

ด้วยเป็นการสมควรให้มีการจัดทำกระบวนการและลำดับความเร่งด่วนของการทบทวนทะเบียนคำรับยา คณะกรรมการทบทวนคำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ในการประชุมครั้งที่ ๑/๒๕๕๓ เมื่อวันที่ ๒๔ สิงหาคม ๒๕๕๓ จึงมีมติให้แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำกระบวนการและลำดับความเร่งด่วนของการทบทวนทะเบียนคำรับยา

ประธานคณะกรรมการทบทวนคำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ จึงมีคำสั่งดังนี้

ข้อ ๑. ให้แต่งตั้งคณะกรรมการขึ้นเรียกว่า "คณะกรรมการจัดทำกระบวนการและลำดับความเร่งด่วนของการทบทวนทะเบียนคำรับยา"

ข้อ ๒. ให้คณะกรรมการตามข้อ ๑. มีองค์ประกอบและหน้าที่ดังนี้

(๑) นางสาวยุพิน ลาวัณย์ประเสริฐ	ประธานคณะกรรมการ
(๒) นายพงศธร วิทยพิบูลย์	รองประธานคณะกรรมการ
(๓) นางวันดี ไกะกุล	ผู้ทำงาน
(๔) นายพิสนธิ์ จงตระกูล	ผู้ทำงาน
(๕) นางสาวสุศรี อึ้งบริบูรณ์ไพศาล	ผู้ทำงาน
(๖) ผู้อำนวยการกองควบคุมยาหรือผู้แทน	ผู้ทำงาน
(๗) นางสาวเยาวลักษณ์ อ่ำรำไพ	ผู้ทำงาน
(๘) นางสาวสุกัญญา เจียรพงษ์	ผู้ทำงาน
(๙) นายชนากร จงอักษร	ผู้ทำงาน
(๑๐) นางสาวอัญชลี จิตรักนที	ผู้ทำงานและเลขานุการ
(๑๑) นางนภภรณ์ ภูริปัญญานิษ	ผู้ทำงานและผู้ช่วยเลขานุการ
(๑๒) นายนิพัทธ์ สุขแสนสำราญ	ผู้ทำงานและผู้ช่วยเลขานุการ

หน้าที่ของคณะกรรมการมีดังนี้

(๑) จัดทำข้อเสนอกลุ่มรายการยาที่มีความเร่งด่วนในการทบทวนทะเบียนคำรับยา ตามหลักเกณฑ์ที่คณะกรรมการทบทวนคำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์กำหนด

/(๒) พิจารณา...

- (๒) พิจารณากำหนดกระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยาในด้านประสิทธิผล คุณภาพและความปลอดภัย รวมทั้งแผนการดำเนินการเพื่อเสนอคณะอนุกรรมการฯ
- (๓) อื่นๆ ตามที่คณะอนุกรรมการฯ มอบหมาย

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

สั่ง ณ วันที่ ๑๕ ตุลาคม ๒๕๕๓



(นายพิพัฒน์ ยิ่งเสรี)

ประธานคณะอนุกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์



คำสั่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ที่ ๖๕๓/๒๕๕๔

เรื่อง แต่งตั้งคณะทำงานเฉพาะกิจทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin ด้านการผลิตและคุณภาพยา

ตามที่คณะอนุกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ในการประชุม ครั้งที่ ๒/๒๕๕๓ เมื่อวันที่ ๒๕ พฤศจิกายน ๒๕๕๓ ที่ประชุมมีมติให้แต่งตั้งคณะทำงานเฉพาะกิจ ด้านการผลิตและคุณภาพยา Epoetin เพื่อพิจารณารายละเอียดในการนำผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาไปสู่การปฏิบัติ และหลักเกณฑ์เฉพาะในการประเมิน epoetin สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จึงมีคำสั่งดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ให้แต่งตั้งคณะทำงานขึ้นชุดหนึ่งเรียกว่า “คณะทำงานเฉพาะกิจทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin ด้านคุณภาพ”

ข้อ ๒ ให้คณะทำงานตามข้อ ๑ มีองค์ประกอบดังนี้

- | | |
|--|----------------------|
| ๑. นางวิไล บัณฑิตานกุล | ประธาน |
| ผู้เชี่ยวชาญด้านมาตรฐานยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | |
| ๒. ผู้อำนวยการสำนักยา หรือผู้แทน | ผู้ทำงาน |
| สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | |
| ๓. นาย.เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ | ผู้ทำงาน |
| คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | |
| ๔. นางมณีวรรณ สุขสมทิพย์ | ผู้ทำงาน |
| คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | |
| ๕. นายสิทธิรักษ์ รอยตระกูล | ผู้ทำงาน |
| สถาบันพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ | |
| ๖. นางสาวจุลรัตน์ คนศิลป์ | ผู้ทำงาน |
| คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น | |
| ๗. นางศิริวรรณ ชัยสมบูรณ์พันธ์ | ผู้ทำงาน |
| สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ | |
| ๘. นางสาวบุญทริกา บุญญาภิวัฒน์ | ผู้ทำงาน |
| สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ | |
| ๙. นายอนันต์ชัย อัครเมธิน | ผู้ทำงาน |
| สถาบันจีโนม ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ | |
| ๑๐. นางทัศนีย์ ล้อชัยเวช | ผู้ทำงาน |
| ๑๑. นางประภัสสร ธนะผลเลิศ | ผู้ทำงาน |
| ๑๒. นายปราโมทย์ อัครภานนท์ | ผู้ทำงาน |
| ๑๓. นางสาวอัญชลี จิตรภักดิ์ | ผู้ทำงานและเลขานุการ |

/๑๔. นาย...

๑๔. นายนิพัทธ์ สุขแสนสำราญ

ผู้ทำงานและผู้ช่วยเลขานุการ

๑๕. นางสาวณยา วงษ์พูน

ผู้ทำงานและผู้ช่วยเลขานุการ

ข้อ ๓ ให้คณะทำงานมีหน้าที่ดังต่อไปนี้

- (๑) จัดทำร่างหลักเกณฑ์เฉพาะในการทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin ชนิด alfa และ beta ด้านการผลิตและคุณภาพ เสนอต่อคณะกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์
- (๒) จัดทำข้อเสนอแนวทางการนำผลการทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin ชนิด alfa และ beta ตามมติคณะกรรมการฯ ไปสู่การปฏิบัติ
- (๓) อื่นๆ ที่ได้รับมอบหมาย

ทั้งนี้ตั้งแต่บัดนี้ เป็นต้นไป

สั่ง ณ วันที่ ๑๑ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๕๕

(นายพงศ์พันธ์ วงศ์ระณี)

รองเลขาธิการ ปฏิบัติราชการแทน
เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา



คำสั่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ที่ ๑๕๘/๒๕๕๔

เรื่อง แต่งตั้งคณะทำงานพัฒนาหลักเกณฑ์การจัดทำเอกสารกำกับยาและฐานข้อมูล

ตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาตามข้อตกลง ASEAN Harmonization Product on Pharmaceutical Registration เมื่อวันที่ ๒๖ ธันวาคม ๒๕๕๑ และกฎกระทรวง ว่าด้วยการขึ้นทะเบียนยา พ.ศ. ได้กำหนดให้มีเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม และเอกสาร กำกับยาสำหรับประชาชน ประกอบในการขึ้นทะเบียนตำรับยา และนโยบายแห่งชาติด้านยาและยุทธศาสตร์การ พัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๕๔ ได้กำหนดกลยุทธ์การส่งเสริมให้มีฐานข้อมูลด้านยาและสุขภาพที่เป็นกลาง สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพและประชาชนที่เป็นระบบ เข้าถึงได้ง่าย และเป็นปัจจุบัน

ดังนั้น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จึงเห็นสมควรแต่งตั้งคณะทำงานพัฒนาหลักเกณฑ์ การจัดทำเอกสารกำกับยาและฐานข้อมูล โดยมีองค์ประกอบและหน้าที่ดังต่อไปนี้

- | | |
|--|----------|
| ๑. นางวิไล บัณฑิตานกุล | ประธาน |
| ผู้เชี่ยวชาญด้านมาตรฐานยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | |
| ๒. ผู้อำนวยการสำนักยา หรือผู้แทน | ผู้ทำงาน |
| สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | |
| ๓. หัวหน้ากลุ่มงานกำกับยาก่อนออกตลาด หรือผู้แทน | ผู้ทำงาน |
| สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | |
| ๔. หัวหน้ากลุ่มงานพัฒนาระบบ หรือผู้แทน | ผู้ทำงาน |
| สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | |
| ๕. หัวหน้ากลุ่มงานกำหนดมาตรฐาน หรือผู้แทน | ผู้ทำงาน |
| สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | |
| ๖. หัวหน้ากลุ่มกฎหมายอาหารและยา หรือผู้แทน | ผู้ทำงาน |
| สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | |
| ๗. นางโพยม วงศ์ภูวรักษ์ | ผู้ทำงาน |
| คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ | |
| ๘. นางชะอรลิน สุขศรีวงศ์ | ผู้ทำงาน |
| คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล | |
| ๙. นางสาวนิธิมา สุ่มประดิษฐ์ | ผู้ทำงาน |
| สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ | |
| ๑๐. นางสาวสุมิตรา หาญพาสุพงศ์ | ผู้ทำงาน |
| สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | |

/๑๑.นางสาว...

๑๑. นางสาวอัญชลี จิตรกันที

ผู้ทำงานและเลขานุการ

สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

๑๒. เกสัชกรที่สำนักยามอบหมาย

ผู้ทำงานและผู้ช่วยเลขานุการ

สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

คณะทำงานมีหน้าที่ดังนี้

(๑) จัดทำหลักเกณฑ์และแนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยามาตรฐานสำหรับประชาชนและบุคลากรทางการแพทย์เพื่อเสนอสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาและคณะกรรมการยา

(๒) ศึกษาแนวทางการพิจารณาไปสู่การประยุกต์ใช้และการบังคับใช้ตามกฎหมายทั้งในส่วนคำขอใหม่และทะเบียนตำรับยาที่ได้รับอนุมัติไว้แล้ว

(๓) พิจารณาแนวทางการเผยแพร่ผลและเอกสารกำกับยาทางเว็บไซต์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ทั้งนี้ตั้งแต่บัดนี้ เป็นต้นไป

สั่ง ณ วันที่ ๑๑ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๕๕



(นายพงศ์พันธ์ วงศ์มณี)

รองเลขาธิการ ปฏิบัติราชการแทน

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

สำเนาฉบับ

คำสั่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ที่ ๒๕๒/๒๕๕๔

เรื่อง แต่งตั้งคณะทำงานพัฒนาหลักเกณฑ์การจัดทำเอกสารกำกับยาและฐานข้อมูล (เพิ่มเติม)

ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้มีคำสั่งที่ ๑๕๒/๒๕๕๔ ลงวันที่ ๑๑ พฤษภาคม ๒๕๕๔ แต่งตั้งคณะทำงานพัฒนาหลักเกณฑ์การจัดทำเอกสารกำกับยาและฐานข้อมูล เพื่อทำหน้าที่จัดทำหลักเกณฑ์และแนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยามาตรฐานสำหรับประชาชนและบุคลากรทางการแพทย์เพื่อเสนอสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เพื่อให้การปฏิบัติงานของคณะทำงานฯ เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ สมควรให้มีการปรับปรุงองค์ประกอบของคณะทำงานฯ ให้มีความเหมาะสมยิ่งขึ้น

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จึงมีคำสั่งดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ให้เพิ่มองค์ประกอบคณะทำงานพัฒนาหลักเกณฑ์การจัดทำเอกสารกำกับยาและฐานข้อมูล ตามคำสั่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ที่ ๑๕๒/๒๕๕๔ ลงวันที่ ๑๑ พฤษภาคม ๒๕๕๔ จำนวน ๓ ท่าน ดังนี้

(๑) นางสาวสุมาลี พรภิษฐ์ประสาน ผู้เชี่ยวชาญด้านพัฒนาระบบคุ้มครองผู้บริโภค ในส่วนภูมิภาคและท้องถิ่น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

(๒) นางสาวนันทวรรณ กิตติกรณากรณ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

(๓) นางณัฐาศิริ ฐานะวุฒม์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ทั้งนี้ตั้งแต่วันที่ เป็นต้นไป

สั่ง ณ วันที่ ๒๕ กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๕๔



(นายพงศ์พันธ์ วงศ์มณี)

รองเลขาธิการ ปฏิบัติราชการแทน

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

ร่าง
พิมพ์
ตรวจ

สำเนาฉบับ

คำสั่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ที่ ๒๔๓/๒๕๕๔

เรื่อง แต่งตั้งคณะทำงานพัฒนาหลักเกณฑ์การจัดทำเอกสารกำกับยาและฐานข้อมูล

ตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาตามข้อตกลง ASEAN Harmonization Product on Pharmaceutical Registration เมื่อวันที่ ๒๖ ธันวาคม ๒๕๕๑ และกฎกระทรวง ว่าด้วยการขึ้นทะเบียนยา พ.ศ. ได้กำหนดให้มีเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม และเอกสาร กำกับยาสำหรับประชาชน ประกอบในการขึ้นทะเบียนตำรับยา และนโยบายแห่งชาติด้านยาและยุทธศาสตร์การ พัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๕๔ ได้กำหนดกลยุทธ์การส่งเสริมให้มีฐานข้อมูลด้านยาและสุขภาพที่เป็นกลาง สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพและประชาชนที่เป็นระบบ เข้าถึงได้ง่าย และเป็นปัจจุบัน

ดังนั้น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จึงมีคำสั่งต่อไปนี้

ข้อ ๑ ให้ยกเลิกคำสั่งคณะกรรมการอาหารและยาที่ ๑๕๒/๒๕๕๔ ลงวันที่ ๑๑ พฤษภาคม ๒๕๕๔ เรื่อง แต่งตั้งคณะทำงานพัฒนาหลักเกณฑ์การจัดทำเอกสารกำกับยาและฐานข้อมูล

ข้อ ๒ ให้ยกเลิกคำสั่งคณะกรรมการอาหารและยาที่ ๒๔๓/๒๕๕๔ ลงวันที่ ๒๔ กรกฎาคม ๒๕๕๔ เรื่อง แต่งตั้งคณะทำงานพัฒนาหลักเกณฑ์การจัดทำเอกสารกำกับยาและฐานข้อมูล (เพิ่มเติม)

ข้อ ๓ ให้แต่งตั้งคณะทำงานชื่อว่า “คณะทำงานพัฒนาหลักเกณฑ์การจัดทำเอกสารกำกับยาและ ฐานข้อมูล” ประกอบด้วยบุคคลผู้ดำรงตำแหน่งหรือมีรายนามดังต่อไปนี้

- | | |
|---|----------|
| ๑. นางวิไล บัณฑิตานุกูล | ประธาน |
| ๒. นางสาวสุมาลี พรภิฑยประสาน | ผู้ทำงาน |
| ผู้เชี่ยวชาญด้านพัฒนาระบบคุ้มครองผู้บริโภค ในส่วนภูมิภาคและท้องถิ่น | |
| ๓. ผู้อำนวยการสำนักยา หรือผู้แทน | ผู้ทำงาน |
| สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | |
| ๔. หัวหน้ากลุ่มงานกำกับยาก่อนออกตลาด หรือผู้แทน | ผู้ทำงาน |
| สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | |
| ๕. หัวหน้ากลุ่มงานพัฒนาระบบ หรือผู้แทน | ผู้ทำงาน |
| สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | |
| ๖. หัวหน้ากลุ่มงานกำหนดมาตรฐาน หรือผู้แทน | ผู้ทำงาน |
| สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | |
| ๗. หัวหน้ากลุ่มกฎหมายอาหารและยา หรือผู้แทน | ผู้ทำงาน |
| สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | |
| ๘. นางชะอรสิน สุขศรีวงศ์ | ผู้ทำงาน |
| คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล | |

/๙.นางรุ่งเพชร...

- | | |
|--|-----------------------------|
| ๙. นางรุ่งเพชร สกุลบำรุงศิลป์
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | ผู้ทำงาน |
| ๑๐. นางโพยม วงศ์ภูวรักษ์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ | ผู้ทำงาน |
| ๑๑. นางณัฐศิริ ฐานะวุฒม์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ | ผู้ทำงาน |
| ๑๒. นางสาวนันทวรรณ กิตติกรณารักษ์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร | ผู้ทำงาน |
| ๑๓. นางสาวนิธิดา สุ่มประดิษฐ์
สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ | ผู้ทำงาน |
| ๑๔. นายอนันต์ชัย อัสวเมธิน
ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ | ผู้ทำงาน |
| ๑๕. นางสาวสมิตรา หาญพาสาพงศ์
สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | ผู้ทำงาน |
| ๑๖. นางสาวอัญชลี จิตร์กันที
สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | ผู้ทำงานและเลขานุการ |
| ๑๗. เกสัชกรที่สำนักยามอบหมาย
สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | ผู้ทำงานและผู้ช่วยเลขานุการ |

ข้อ ๔ ให้คณะทำงานมีหน้าที่ดังต่อไปนี้

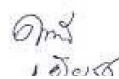
- (๑) จัดทำหลักเกณฑ์และแนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยามาตรฐานสำหรับประชาชนและบุคลากรทางการแพทย์เพื่อเสนอสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาและคณะกรรมการยา
- (๒) ศึกษาแนวทางการพิจารณาไปสู่การประยุกต์ใช้และการบังคับใช้ตามกฎหมายทั้งในส่วนคำขอใหม่และทะเบียนตำรับยาที่ได้รับอนุมัติไปแล้ว
- (๓) พิจารณาแนวทางการเผยแพร่ฉลากและเอกสารกำกับยาทางเว็บไซต์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
- (๔) จัดทำแนวทางเฉพาะในการแสดงข้อบ่งใช้และหลักฐานที่สนับสนุน
- (๕) งานอื่นๆ ที่ได้รับมอบหมาย

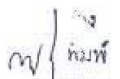
ทั้งนี้ตั้งแต่บัดนี้ เป็นต้นไป

สั่ง ณ วันที่ ๕ มิถุนายน พ.ศ. ๒๕๕๕


(นายพงศ์พันธ์ วงศ์มณี)

รองเลขาธิการ ปฏิบัติราชการแทน
เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา


๑๕ มิ.ย. ๕๕


พิมพ์



คำสั่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ที่ ๒๒๗/๒๕๕๕

เรื่อง แต่งตั้งคณะทำงานพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์

ด้วยนโยบายแห่งชาติด้านยา พ.ศ.๒๕๕๔ และยุทธศาสตร์การพัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๕๕ - ๒๕๕๙ ได้กำหนดยุทธศาสตร์ด้านการพัฒนาระบบการควบคุมยาเพื่อประกันคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา โดยดำเนินกลยุทธ์ในการพัฒนาศักยภาพองค์กรในการควบคุมยาของประเทศให้มีประสิทธิภาพเป็นที่ยอมรับในระดับสากล การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาให้มีประสิทธิภาพและโปร่งใส การพัฒนาระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่สอดคล้องกันและมีการสื่อสารสู่สาธารณะ ตลอดจนพัฒนาหลักเกณฑ์ในการกำกับดูแลยาให้มีความทันสมัยนั้น

เพื่อให้มีการดำเนินการเป็นไปตามนโยบายดังกล่าว จึงสมควรให้มีการพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ ทั้งในด้านกระบวนการ หลักเกณฑ์ และแนวทางการประเมินเพื่อขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา ให้เป็นไปตามแนวทางสากลเพื่อรองรับการเข้าสู่ประชาคมอาเซียน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงมีคำสั่งดังนี้

ข้อ ๑. ให้แต่งตั้งคณะทำงานขึ้นชุดหนึ่ง ชื่อว่า “คณะทำงานพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์”

ข้อ ๒. ให้คณะทำงานฯ ตามข้อ ๑ มีองค์ประกอบและอำนาจหน้าที่ดังนี้

- | | |
|---|----------|
| (๑) นางวิไล บัณฑิตานุกูล | ประธาน |
| (๒) ผู้อำนวยการสำนักยา หรือผู้แทน
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | ผู้ทำงาน |
| (๓) หัวหน้ากลุ่มกำกับดูแลก่อนออกตลาด หรือผู้แทน
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | ผู้ทำงาน |
| (๔) หัวหน้ากลุ่มพัฒนาระบบ หรือผู้แทน
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | ผู้ทำงาน |
| (๕) หัวหน้ากลุ่มกำหนดมาตรฐาน หรือผู้แทน
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | ผู้ทำงาน |
| (๖) นางโพนม วงศ์ภูวรักษ์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ | ผู้ทำงาน |
| (๗) นางศรีจันทร์ พรจิราศิลป์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล | ผู้ทำงาน |
| (๘) นายอนันต์ชัย อัสวเมธิน
ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ | ผู้ทำงาน |

(๙) นางประภัสสร...

(๙) นางประภัสสร ธนะผลเลิศ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	ผู้ทำงาน
(๑๐) นางธารกมล จันทร์ประภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	ผู้ทำงาน
(๑๑) นางสาวรสสุตา ยุงทอง สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	ผู้ทำงาน
(๑๒) นางสาวจารุณี กฤษณพันธ์ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	ผู้ทำงาน
(๑๓) นายปิยะ ฉิมมณีวงศ์ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	ผู้ทำงาน
(๑๔) นายกฤษดา ลิมนานนท์ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	ผู้ทำงาน
(๑๕) นางสาวสมิตรา หาญภาสุพงศ์ สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	ผู้ทำงานและเลขานุการ
(๑๖) เกสัชกรที่ผู้อำนวยการสำนักยา สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	ผู้ทำงานและผู้ช่วยเลขานุการ
(๑๗) เกสัชกรที่ผู้อำนวยการสำนักยา สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	ผู้ทำงานและผู้ช่วยเลขานุการ

มีอำนาจหน้าที่ดังต่อไปนี้

(๑) พัฒนาระบบการ หลักเกณฑ์และแนวทางการประเมินตำรับยาทั้งในการขึ้นทะเบียนและ
ทบทวนตำรับยา เพื่อเข้าสู่ระบบคุณภาพสากลและรองรับเข้าสู่ประชาคมอาเซียน เสนอสำนักงานคณะกรรมการ
อาหารและยา

(๒) พิจารณาแนวทางการนำกระบวนการ หลักเกณฑ์และแนวทางการประเมินตำรับยาสู่การปฏิบัติ

(๓) อื่นๆ ที่ได้รับมอบหมาย

ทั้งนี้ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

สั่ง ณ วันที่ ๑๙ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๕๕



(นายพิพัฒน์ ยิ่งเสรี)

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา