

รายงานการทบทวนองค์ความรู้และประสบการณ์ของต่างประเทศ
และประเทศไทยในการทบทวนทะเบียนตำรับยา
และระบบกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

ภายใต้โครงการวิจัยเรื่อง การพัฒนาระบบทบทวนทะเบียนตำรับยา

ได้รับทุนสนับสนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)

โดย

หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

รายงานการทบทวนองค์ความรู้และประสบการณ์ของต่างประเทศและประเทศไทยในการทบทวนทะเบียนตำรับยาและระบบกฎหมายที่เกี่ยวข้องฉบับนี้ เป็นส่วนหนึ่งของโครงการวิจัยเรื่อง การพัฒนาระบบทบทวนทะเบียนตำรับยา โดยมีสาระสำคัญแบ่งเป็น 3 ส่วน คือ

1. ทบทวนองค์ความรู้และประสบการณ์ของต่างประเทศในการทบทวนทะเบียนตำรับยาและระบบกฎหมายที่เกี่ยวข้อง
2. ทบทวนองค์ความรู้และประสบการณ์ของประเทศไทยในการทบทวนทะเบียนตำรับยาและระบบกฎหมายที่เกี่ยวข้อง
3. ข้อเสนอแนะทางการวางระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาแบบต่อเนื่องของประเทศไทย

การเก็บข้อมูลในส่วนของระบบการทบทวนยาในต่างประเทศใช้วิธีการศึกษาเชิงเอกสารเป็นวิธีการหลัก และในส่วนของการเก็บข้อมูลการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยได้ใช้การเก็บข้อมูลโดยการศึกษาระดับเอกสาร จากการสังเกตการณ์การประชุมของคณะทำงานเกี่ยวกับการทบทวนทะเบียนตำรับยาของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และการสัมภาษณ์ผู้ที่เกี่ยวข้อง

ข้อเสนอแนะทางการวางระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาแบบต่อเนื่องของประเทศไทย ผู้วิจัยได้ทำการสังเคราะห์จากข้อค้นพบจากการงานสองส่วนแรก ประกอบกับข้อมูลที่ได้จากการสัมภาษณ์ผู้เกี่ยวข้องได้แก่ เจ้าหน้าที่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เกษตรกรที่ปฏิบัติงานที่โรงพยาบาล และผู้แทนจากบริษัทยาที่รับผิดชอบงานเกี่ยวกับการขึ้นทะเบียนยา

การทำให้เกิดนโยบายการทบทวนทะเบียนยาที่เป็นระบบ ตั้งแต่การกำหนดเป็นกฎหมายหรือกฎกระทรวงสาธารณสุข เพื่อให้เกิดโครงสร้าง และกระบวนการดำเนินการที่เป็นรูปธรรม เป็นสิ่งที่ต้องคำนึงถึง รวมถึงการพัฒนาระบบผู้เชี่ยวชาญในการทบทวนทะเบียนยาเป็นสิ่งที่ควรให้ความสำคัญ

สารบัญ

	หน้า
บทสรุปผู้บริหาร	
ความหมายของการทบทวนทะเบียนตำรับยา	1
ทบทวนองค์ความรู้และประสบการณ์ของต่างประเทศ ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาและระบบกฎหมายที่เกี่ยวข้อง	4
สหรัฐอเมริกา	5
อังกฤษ	20
ญี่ปุ่น	30
ทบทวนองค์ความรู้และประสบการณ์ของประเทศไทย ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาและระบบกฎหมายที่เกี่ยวข้อง	46
แนวทางการวางระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาแบบต่อเนื่องของประเทศไทย	61
เอกสารอ้างอิง	63
ภาคผนวก รายชื่อผู้เชี่ยวชาญในการทำ DESI ของสหรัฐอเมริกา	64

ความหมายของการทบทวนทะเบียนยา

ความหมายของคำว่า การทบทวนทะเบียนยาทั้งระบบ (Re-evaluation) และการทบทวนทะเบียนตำรับยาอย่างต่อเนื่อง (Periodic review หรือ Re-examination)

โดยทั่วไปมีการกำหนดความหมายของคำว่า ‘ทบทวนทะเบียนตำรับยา’ ได้ 2 ลักษณะ โดย **ความหมายแรก** หมายถึงการดำเนินการทบทวนที่ทำไปอย่างต่อเนื่องสำหรับยาที่มีจำหน่ายอยู่ในท้องตลาด ส่วนใหญ่เพื่อวัตถุประสงค์เรื่องความปลอดภัยเป็นหลัก โดยผ่านระบบการติดตามยาหลังออกสู่ตลาด (Post Marketing Surveillance, PMS) หรือเรียกอีกอย่างว่า Pharmacovigilance กระบวนการทบทวนแบบนี้จำเป็นที่จะต้องทำต่อเนื่องตลอดไป หลังจากที่มีการทบทวนยาเก่า (Old drugs) ผ่านไปเรียบร้อยแล้ว และมีการขึ้นทะเบียนแบบยาใหม่ที่ครบวงจร การทบทวนแบบนี้เราเรียกว่า **ทบทวนตำรับยาอย่างต่อเนื่อง (periodic review)** หรือบางประเทศอาจกำหนดให้มีการทบทวนใหญ่เป็นระยะ เช่น re-examination

ส่วนการทบทวนแบบที่สองที่เรียกว่า **การทบทวนซ้ำ (re-evaluation)** นี้ได้มีการดำเนินการแล้วในหลายประเทศ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนยาที่มีการขึ้นทะเบียนแต่ไม่ได้กำหนดการประเมินหลักฐานสรรพคุณยาที่ครบถ้วนและเข้มข้น หรือต้องการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาที่มีสถานการณ์ข้อมูลที่เปลี่ยนไปจากในระยะเวลาที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้ การทบทวนแบบนี้อาจไม่ใช่สิ่งที่จะต้องทำได้ในบางประเทศ แต่มีการดำเนินการเพียงครั้งเดียวเพื่อกำจัดยาที่มีลักษณะล้าสมัย ไม่มีสรรพคุณ มีอันตราย หรือมีคุณภาพลักษณะที่ไม่เหมาะสม ก่อนที่จะเริ่มการขึ้นทะเบียนยาด้วยระบบใหม่ เมื่องานทบทวนทะเบียนตำรับยานี้เสร็จสิ้นก็หยุดกระบวนการนี้ ในบางประเทศมีการนำระบบการทบทวนซ้ำ re-evaluation มาใช้เพื่อทบทวนยาที่มีมานานโดยผนวกต่อจากระบบทบทวนตำรับยาอย่างต่อเนื่อง (periodic review) และ re-examination

ความจำเป็นในการทบทวนทะเบียนตำรับยา

ในประเทศพัฒนาแล้วการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบยาใหม่เพิ่งเริ่มดำเนินการในช่วงพ.ศ. 2500 เป็นต้นมา ส่วนในประเทศกำลังพัฒนาเริ่มดำเนินการต่อมาในภายหลัง ยาที่มีการขึ้นทะเบียนก่อนหน้านี้ทำไปด้วยวิธีการทางธุรการหรือการประเมินความปลอดภัยอย่างง่าย ๆ เท่านั้น ดังนั้นจึงมีความ

จำเป็นที่จะต้องประเมินซ้ำอีกครั้งด้วยความรู้ใหม่ทางด้านเภสัชวิทยาคลินิก และจากข้อมูลใหม่ ๆ ที่ได้มี การสะสมมา การประเมินซ้ำแบบนี้เป็นสิ่งที่ไม่ได้พบได้ง่าย ๆ แม้ในประเทศพัฒนาแล้ว และยิ่งพบยาก ยิ่งกว่าในประเทศกำลังพัฒนาทั้งหลาย ที่มียาที่ขึ้นทะเบียนแบบเก่า หรือ เรียกอีกอย่างว่า ยาแบบ โบราณ (grandfather drug) อยู่มากมาย

ทบทวนทะเบียนตำรับยากับการขึ้นทะเบียนตำรับยา

การทบทวนทะเบียนตำรับยามีความสัมพันธ์เกี่ยวเนื่องกับการขึ้นทะเบียนยาเป็นอย่างยิ่ง เมื่อมี การกำหนดนโยบายให้มีการขึ้นทะเบียนยาใหม่แล้ว จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องกำหนดให้มีการทบทวน ทะเบียนตำรับยาที่ได้เคยขึ้นทะเบียนไปแล้วตามระบบเก่า ณ เวลานั้น ยาที่ขึ้นทะเบียนต้องผ่านระบบ ใหม่ด้วยการกำหนดหลักฐานที่ชัดเจนในการสนับสนุนสรรพคุณตามอ้าง และมีข้อมูลอื่น ๆ ที่ครบถ้วน ดังนั้นหลักการของการประเมินยาซ้ำของการทบทวนทะเบียนตำรับยาจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องใช้ หลักการเดียวกันของการขึ้นทะเบียนยาใหม่ เพื่อให้ยาทั้งหมดในประเทศมีมาตรฐานเดียวกัน ไม่ว่าจะเป็น เป็นเรื่องสรรพคุณ ความปลอดภัย คุณภาพ มิฉะนั้นจะก่อให้เกิดยาสองมาตรฐานขึ้นได้

ขอบเขตของการศึกษาครั้งนี้

การศึกษาการทบทวนทะเบียนยาทั้งระบบ (Re-evaluation) และ การทบทวนทะเบียนตำรับยา อย่างต่อเนื่อง (Periodic review หรือ Re-examination) ครั้งนี้ ได้ศึกษาข้อมูลจากบทความทางวิชาการ รายงานการวิจัย และจากเอกสารที่เกี่ยวข้องต่างๆ นอกจากนี้ในส่วนของประเทศไทยยังได้ข้อมูล เพิ่มเติมจากการสังเกตการณ์การประชุมคณะทำงานพัฒนาระบบทบทวนทะเบียนตำรับยา ซึ่ง ดำเนินงานแบบ Action Research คู่ขนานไปกับการศึกษานี้ และข้อมูลบางส่วนได้มาจากการ สัมภาษณ์บุคคลที่เกี่ยวข้องกับระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย

ระบบการทบทวนทะเบียนยาของต่างประเทศที่ได้ทำการศึกษา ได้แก่

1. ประเทศสหรัฐอเมริกา
2. ประเทศอังกฤษ
3. ประเทศญี่ปุ่น

โดยในแต่ละประเทศรวมถึงประเทศไทยผู้วิจัยได้ทำการศึกษากระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยาใช้กรอบการพิจารณา Input- process-output ในประเด็น ต่อไปนี้

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

ระยะเวลาที่ศึกษา 8 เดือน คือ พฤศจิกายน 2551 ถึง เมษายน 2552 (ขอขยายเวลาถึง 31 พฤษภาคม 2552 เนื่องจากมีความล่าช้าในการประสานงานในระยะแรกของการดำเนินการและผู้วิจัยมีข้อขัดข้องบางประการในช่วงท้ายของการศึกษา)

ทบทวนองค์ความรู้และประสบการณ์ของต่างประเทศ ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาและระบบกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

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

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

รายละเอียดการดำเนินการในแต่ละประเทศเป็นดังนี้

ประเทศสหรัฐอเมริกา

จากการทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้องกับระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศสหรัฐอเมริกาสามารถลำดับเหตุการณ์สำคัญเกี่ยวข้องสรุปได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลำดับเหตุการณ์การดำเนินงานที่สำคัญของประเทศสหรัฐอเมริกาเกี่ยวกับการทบทวนทะเบียนยาทั้งระบบ (Re-evaluation) และ การทบทวนทะเบียนตำรับยาอย่างต่อเนื่อง (Periodic review หรือ Re-examination)

พ.ศ.	การดำเนินงาน	ผลการดำเนินงาน
2481	มีกฎหมายกำหนดให้ยาใหม่ทุกชนิดต้องได้รับการตรวจสอบ composition, quality, labeling, safety ก่อนได้รับทะเบียน	ยาใหม่ทุกชนิดต้องได้รับการตรวจสอบ composition, quality, labeling, safety ก่อนได้รับทะเบียน
2504 12 เมษายน	เริ่มนำเสนอกฎหมาย Kefauver-Harris	
2505	เริ่มจากพบปัญหา phocomelia จากการใช้ยา Thalidomide ทำให้มีการปรับปรุง กฎหมาย ยา (Kefauver-Harris Amendments October, 10, 1962) กำหนดให้ยาใหม่ทุกชนิดต้องได้รับการตรวจสอบ ทั้ง composition, quality, labeling, safety และ เพิ่มเรื่อง effectiveness ก่อนได้รับทะเบียน	เกิด Efficacy Study Implementation Programme (DESI) ให้ทบทวนทะเบียนตำรับยา (reexamination) ที่ขึ้นทะเบียนระหว่าง พ.ศ.2481-2505 (ยาที่เป็น “no longer new drug”)
2509 17 มีย.	เริ่มดำเนินการ Efficacy Study Implementation Programme (DESI)	องค์กรทบทวน คือ สถาบันวิทยาศาสตร์แห่งชาติ (National Academy of Sciences-National Research Council: NAS-NRC, Division of Medical Science,) โดยมีคณะกรรมการ 30 ชุด เป็นผู้เชี่ยวชาญ 200 คน ยาระหว่างปี 2481-2505 มีประมาณ 7000 ตำรับ โดยในนี้มี 4000 ตำรับที่เป็นตัวยาต่างๆ กัน 300 ชนิด ที่ยังอยู่ในท้องตลาด
2511	องค์การอาหารและยา เริ่มดำเนินการตามผลการศึกษา ของ DESI	ช่วงแรกมียาที่ถูกประเมินว่า “effective” จำนวน 1,706 รายการ มีมากกว่า 1,200 ผลิตภัณฑ์ที่ไม่มีประสิทธิผล

พ.ศ.	การดำเนินงาน	ผลการดำเนินงาน
2512 30 มิย.	NAS-NRC ส่งรายงานสรุปผลดำเนินการ DESI	มีข้อเสนอแนะเชิงนโยบายที่เกิดขึ้นหลายประการ
2513	องค์การอาหารและยาถูกฟ้องว่าทำการทบทวนทะเบียนตำรับยาล่าช้า โดย American Public Health Association และ National Council of Senior Citizens	
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 สิงหาคม	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%)
2527	เกิด Abbreviated New Drug Application (ANDA)	ยาสามัญที่ขึ้นทะเบียนต้องทำ Bioequivalence เทียบกับยาต้นแบบ

สาระสำคัญของการทบทวนทะเบียนตำรับยา DESI ในประเทศสหรัฐอเมริกา

การทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศสหรัฐอเมริกาที่จัดเป็นการดำเนินงานที่เป็นระบบชัดเจนคือ ในปี 2505 กฎหมาย Kefauver-Harris กำหนดให้ยาใหม่ทุกชนิดต้องได้รับการตรวจสอบทั้ง 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

ขั้นตอนการดำเนินงานที่สำคัญของ DESI คือ

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

- มีการประชุมปรึกษาหารือเพื่อให้ผู้เกี่ยวข้องแสดงความเห็นและปรับแก้ guidelines ก่อนเริ่มใช้จริง โดยมีคนจากทุกส่วนที่เกี่ยวข้อง คือ ภาครัฐ อุตสาหกรรมยา บุคลากรทางการแพทย์ และสถาบันการศึกษาทางการแพทย์ เข้าร่วมให้ความเห็น เมื่อได้มีการปรับแก้ guidelines แล้วจึงทำการเผยแพร่ให้ผู้เกี่ยวข้องได้รับทราบต่อไป

- องค์กรที่ทำหน้าที่ทบทวน คือ สถาบันวิทยาศาสตร์แห่งชาติ (National Research Council, Division of Medical Science) โดยมีคณะทำงาน 30 ชุดๆละ 6 คน แบ่งทบทวนยาตามการออกฤทธิ์ต่อระบบอวัยวะและกลุ่มโรค รวมเป็นผู้เชี่ยวชาญ 200 คน ซึ่งส่วนใหญ่เป็นแพทย์ เสนอไขผู้เชี่ยวชาญที่ถูกกำหนดไว้ในกฎหมาย คือ “ต้องผ่านการอบรมและมีประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับยา” มีการจ้างแพทย์ 10 คน เป็นทีมเลขานุการของคณะทำงาน และจ้างเพิ่มอีก 1 คน แพทย์ทั้งหมดมาจากหน่วยที่

ให้บริการทางการแพทย์ (Public Health Service) แต่ละทีมคณะทำงานได้ประเมินยาจำนวน 50-200 รายการ หรือในบางคณะทำงานประเมินยาถึง 300 รายการ ข้อมูลที่นำมาใช้ในการพิจารณาของคณะทำงานมาจาก 4 แหล่ง คือ

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

เอกสารที่ใช้เป็นข้อมูลพิจารณา เช่น package insert, promotional labeling, promotional material ได้แก่ แผ่นพับ เอกสารส่งทางไปรษณีย์ การโฆษณาในวารสารต่างๆ บริษัทฯสามารถส่งเอกสารที่ไม่มีการตีพิมพ์อันแสดงผลของยาตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ได้อีกด้วย

คณะทำงานแต่ละชุดส่งสรุปผลการทบทวนพร้อมความเห็นให้กับ PAC เพื่อสรุปเป็นรายงานเสนอต่อองค์การอาหารและยาต่อไป มีการพิมพ์ผลการศึกษาใน *Federal Register* และ รายงานการทบทวนเก็บอยู่ที่ offices of the DES และที่ Division of Medical Sciences (ความหนาของเอกสารทั้งหมดประมาณ 3.5 ฟุต)

ผลการดำเนินงาน DESI

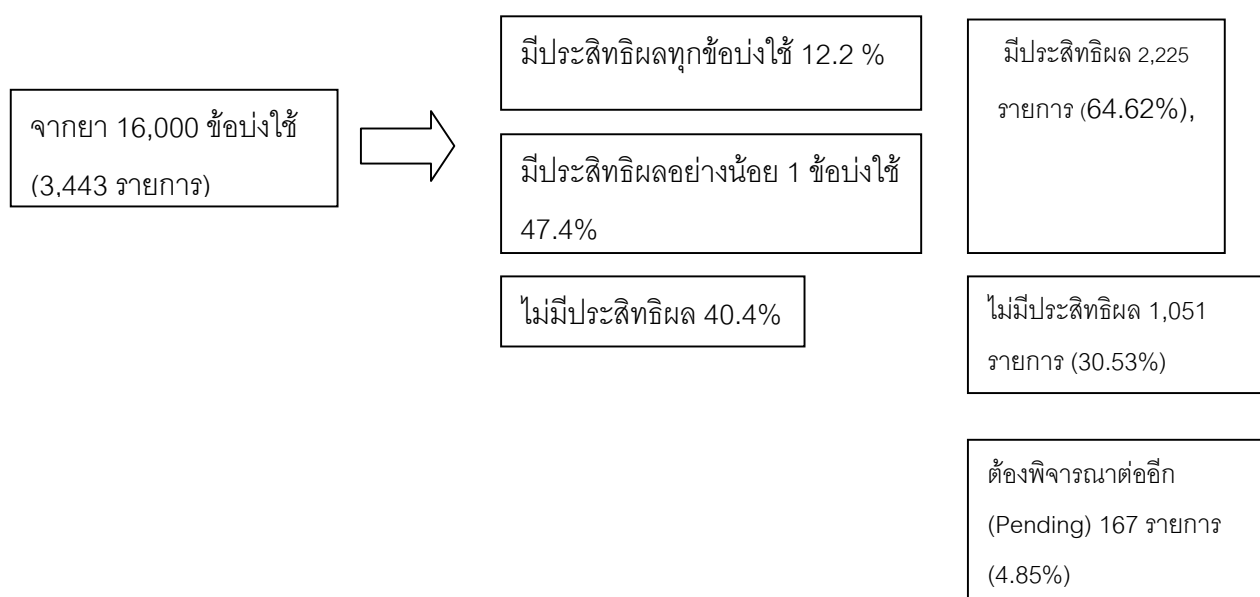
- มีบริษัทฯยื่นเอกสารเพื่อขอทบทวนทั้งสิ้น 237 บริษัท เป็นสูตรยาจำนวน 2,824 ตำรับ (Preparation) ต่อมาเป็น 4000 สูตรตำรับ (Formulation) ส่วนใหญ่เป็นยาที่จ่ายโดยใบสั่งยาอีก 15 % เป็นยา OTC สองในสามเป็นยาเดี่ยว 20% ที่เป็นยาสูตรผสมของยา 2 ชนิด และที่เหลือเป็นยาสูตรผสมที่มีตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป มียาสูตรเดียวกันที่ผลิตโดยต่างบริษัท 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% ของยาถูกประเมินโดยคณะทำงานตั้งแต่ 3 ชุด ขึ้นไป มียากลุ่ม corticosteroid บางชนิดที่ถูกประเมินโดยคณะทำงานถึง 15 ชุด

- **จำนวนรายการยาที่ทบทวน**

รายงานการทบทวนยาได้เริ่มเสนอต่อ องค์การอาหารและยา ในปี 2511 และมีระยะเวลาดำเนินการยาวนานมาก ในที่สุดปี 2527 มีผลการทบทวนตำรับยาระหว่างปี 2509-2527 ว่าสามารถทบทวนยาได้จำนวน 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 ผลการดำเนินงานทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศสหรัฐอเมริกาปี 2509-2527



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

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

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

ต่อมาเมื่อดำเนินการไปสักระยะพบปัญหาในเรื่องของการจัดลำดับความมีประสิทธิภาพทำให้มีการเพิ่มเกณฑ์ อีก 2 เกณฑ์ คือ

1. Effective, but.....
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 และมียาบางรายการที่แม้ไม่มีหลักฐานตามที่กำหนดนี้แต่พบว่าในความเป็นจริงมีการใช้ทั่วไปโดยแพทย์ 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 มีการดำเนินการเป็น 3 ระยะ โดยผลของการดำเนินการแต่ละระยะได้มีการนำเสนอใน *Federal Register* การทบทวนนี้เกิดหลังจากการทำ DESI โดยนำประสบการณ์ที่ได้จากการทำ DESI มาใช้ปรับปรุงวิธีการทำงานทบทวนยา OTC ซึ่งสรุปการดำเนินการได้ดังนี้

ในระยะแรก คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ (ส่วนใหญ่จากภายนอก เจ้าหน้าที่ภายในเป็นผู้อำนวยการ) 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 ประชาชนที่ถูกละเลือกมา 1 คน ผู้แทนอุตสาหกรรมยาที่ถูกละเลือกมา 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 ใช้อบ่งใช้ไม่เป็นที่ยอมรับ

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

ระยะเวลาดำเนินการทบทวนนานถึง 10 ปี (ซึ่งองค์การอาหารและยาคาดประมาณปริมาณงานผิดพลาดไป) มีการทบทวนยา OTC จำนวน 722 ตัวยา จากประมาณการผลิตภัณฑ์ OTC ที่มีอยู่ 300,000 ผลิตภัณฑ์ ที่มีตัวยาออกฤทธิ์ 1,454 ชนิด ผู้เชี่ยวชาญทบทวนข้อมูลไปมากกว่า 14,000 ชุด และข้อมูลทางวิทยาศาสตร์อื่นๆอีกจำนวนมากที่ส่งมาจากผู้ผลิต ผู้บริโภค เภสัชกร และองค์กรที่สนใจอื่นๆ ในที่สุดแล้ว

ผู้เชี่ยวชาญต้องเวลาดำเนินการ มากกว่า 1,050 วัน (ตามปฏิทิน) และต้องขยายเวลาการทำงานออกไปอีกโดยเฉลี่ยเป็นคนละ 4.5 ปี

ผลการดำเนินการรอบแรก ผู้เชี่ยวชาญส่งรายงานจำนวน 58 ฉบับต่อองค์การอาหารและยา ซึ่งมี Monograph ที่เสนอแนะจากผู้เชี่ยวชาญ และมีสรุปข้อเสนอแนะจากผู้เชี่ยวชาญด้วย

ระหว่างที่ดำเนินการทบทวนทะเบียนยา OTC นั้น ผู้ผลิตได้ร่วมมือดำเนินการปรับปรุงสูตรตำรับและฉลากยาตามข้อเสนอแนะของผู้เชี่ยวชาญ เป็นผลให้เกิดประโยชน์ต่อประชาชนและสาธารณะได้ในทันทีก่อนที่จะประกาศบังคับทางกฎหมายซึ่งปกติหลังการประกาศกฎหมายผู้ผลิตยาจะต้องใช้เวลาดำเนินการอีกระยะหนึ่งก่อน

ระยะที่สอง ของการทบทวนทะเบียนยา OTC

องค์การอาหารและยานำข้อเสนอแนะจากผู้เชี่ยวชาญ ข้อคิดเห็นจากสาธารณะ และข้อมูลที่ได้รับใหม่ ตีพิมพ์แนวโน้มนำสรุป ที่จะมีผลบังคับใช้ในอนาคต (tentative final monograph) สู่สาธารณะ โดยให้เวลาในการรับข้อมูลเพิ่มเติมหรือรับข้อเสนอแนะเพิ่มจากสาธารณะ

มีการทำประชาพิจารณ์ (Oral administrative hearing) เพื่อรับฟังข้อเสนอแนะจากสาธารณะด้วย

ระยะที่สาม ของการทบทวนทะเบียนยา OTC

องค์การอาหารและยาสรุปเป็น Final Monograph มีการกำหนดสารห้ามใช้ ข้อบ่งใช้ที่กฎหมายห้ามระบุไว้ในฉลาก โดยให้ระยะเวลา 1 ปี หลังจากตีพิมพ์ใน Federal Register ในการถือปฏิบัติตามกฎหมาย

ข้อดีที่พบจากการทบทวนยา OTC โดยมีผู้เชี่ยวชาญจากบริษัทและประชาชน คือ ทำให้เกิดความร่วมมือและการประสานงานจากบริษัท สามารถพบปัญหาตั้งแต่ในระยะแรก และลดข้อขัดแย้งได้ และมีการเปิดเผยตนเองของกรรมการในเรื่องของ Conflict of interest ซึ่งต่างจากการดำเนินงาน DESI

หลังจากการทบทวนทะเบียนยา มีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นหลายประการ เช่น

- **เกิดระบบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์**

ในปี 2505 (ค.ศ. 1962) องค์การอาหารและยาได้กำหนดข้อบังคับเพิ่มเติม คือ มีการกำหนดให้บริษัทผู้ผลิตยาจะต้องรายงานอาการไม่พึงประสงค์ต่อองค์การอาหารและยา ภายหลังจากการไม่อนุญาตให้จำหน่ายยา Thalidomide ซึ่งเป็นยาที่ได้รับการอนุญาตให้จำหน่ายในประเทศยุโรป

และต่อมาพบว่ายานี้ทำให้เกิดความพิการ (phocomelia) ในเด็กที่เกิดมาจากการรับประทานยานี้ ในระหว่างการตั้งครรภ์ (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 เพื่อพิสูจน์ให้ได้ว่ายาสามัญใหม่นี้มีประสิทธิผลเหมือนยาต้นแบบโดยข้อมูลยาทั้งหมดจะอยู่ใน Orange Book (FDA's Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations)

- **เกิด Advisory Committee** ในระยะต่อมาของการดำเนินการเกี่ยวกับระบบควบคุมยา

ระบบการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาในปัจจุบัน

ในระบบปัจจุบัน 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 ก็จะได้รับทะเบียนและอนุญาตให้วางจำหน่ายในท้องตลาดได้ และต้องทำการติดตามการใช้ยาหลังยาออกวางจำหน่าย (Strom, 2006)

ในการอนุญาตให้วางจำหน่ายผลิตภัณฑ์สุขภาพ และยานั้น องค์การอาหารและยาไม่ได้ทำการพิสูจน์หรือทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์นั้นๆ ด้วยตนเอง แต่จะทำการพิจารณา และทบทวนจากผลทางห้องปฏิบัติการ ผลการทดลองทางคลินิกทั้งในสัตว์ทดลองและมนุษย์ ที่บริษัทายื่นเสนอเข้ามาให้พิจารณา ประกอบกับข้อจำกัดของการศึกษาเชิงทดลองทางคลินิก (Clinical controlled trial) ที่ใช้ในการประเมินประสิทธิภาพ และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาก่อนวางจำหน่าย ได้แก่ ข้อจำกัดในการนำยานั้นไปทดลองใช้กับกลุ่มประชากรเฉพาะกลุ่ม จำนวนคนน้อย และใช้เวลาในการประเมินผลสั้นๆ ดังนั้นองค์การอาหารและยาจึงต้องเฝ้าระวังและติดตาม

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจจะเกิดขึ้นได้ภายหลังผลิตภัณฑ์สุขภาพวางจำหน่ายในตลาด เพื่อที่จะได้ดำเนินการให้ผลิตภัณฑ์สุขภาพและยานั้นมีความปลอดภัยต่อผู้บริโภคได้อย่างทันท่วงทีหากมีปัญหาเกิดขึ้น (Marks, 2008)

การเฝ้าระวังติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพหลังวางจำหน่ายในตลาด (Postmarketing Monitoring for Safety)

ในแต่ละปีมีรายงานผู้เสียชีวิตจากความผิดพลาดทางยาไม่ต่ำกว่า 700 ราย มีผู้ป่วยที่ต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลประมาณร้อยละ 5-25 ที่เป็นผลมาจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และผลิตภัณฑ์สุขภาพ และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในบางรายสามารถป้องกันและหลีกเลี่ยงได้ หากมีการติดตามการใช้ยาอย่างระมัดระวัง (US FDA, 2008)

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

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

องค์การอาหารและยาไม่ได้มีข้อบังคับสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ในการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ดังนั้นการรายงานอาการไม่พึงประสงค์โดยบุคลากรทางการแพทย์สำหรับผลิตภัณฑ์ยา ยกเว้นวัคซีนจึงเป็นไปด้วยความสมัครใจ การรายงานอาการไม่พึงประสงค์และความผิดพลาดจากการใช้ยาโดยบุคลากรทางการแพทย์ เช่น แพทย์ เภสัชกร และพยาบาล และจากผู้บริโภค เช่น ผู้ป่วย ครอบครัวผู้ป่วย และนักกฎหมาย สามารถรายงานโดยตรงไปยังสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หรือบุคลากรทางการแพทย์และผู้บริโภคอาจทำการรายงานไปยังบริษัทผู้ผลิตยา บริษัทยาดังกล่าวจะต้องส่งต่อข้อมูลให้องค์การอาหารและยาตามข้อบังคับทางกฎหมาย (Marks, 2008; US FDA, 2008)

องค์การอาหารและยาได้จัดตั้ง MedWatch programs ขึ้นมาโดยมีวัตถุประสงค์ คือ ให้ความรู้ทั้งบุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วยให้เห็นความสำคัญในการรายงานอาการไม่พึงประสงค์

และกระตุ้นให้มีการรายงานอาการไม่พึงประสงค์เข้ามาในองค์การอาหารและยา ผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่ที่มีรายงานเข้ามา ได้แก่ ยา ผลิตภัณฑ์ชีวภาพ เครื่องมือแพทย์ เครื่องสำอาง และผลิตภัณฑ์ที่ให้อาหารพิเศษ 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

การนำข้อมูลที่ได้จากระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยมาใช้ในระบบทะเบียนยา

เมื่อมีการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และความผิดพลาดจากการใช้ยาเข้ามาใน AERS ผู้มีหน้าที่ในการประเมิน และติดตามความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ได้แก่ clinical reviewers ใน the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) และ the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) และหากมีอาการไม่พึงประสงค์ใดที่ควรเฝ้าติดตามเพิ่มเติม อาจมีการประเมินต่อโดยการศึกษาทางระบาดวิทยา และองค์การอาหารและยาอาจดำเนินการตามกฎหมายเพื่อให้ผลิตภัณฑ์ยานั้นปลอดภัยยิ่งขึ้น และเป็นการคุ้มครองผู้บริโภค เช่น ให้ปรับข้อมูลบนฉลากยาให้ทันสมัย ถูกต้อง จำกัดการใช้ยา สื่อสารข้อมูลความปลอดภัยต่อสาธารณสุข และท้ายที่สุดอาจมีการให้ถอนยานั้นออกจากการวางจำหน่ายในตลาด

Depakote เป็นตัวอย่างยาที่ถึงแม้จะมีการใช้มานานแล้วประมาณ 20 ปี แต่ในปี 2543 (ค.ศ. 2000) พบข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รายงานด้วยความสมัครใจโดยบุคลากรทางการแพทย์ จำนวนหลายครั้งว่ายา Depakote ทำให้เกิดภาวะ Pancreatitis ได้ เมื่อใช้ในการรักษาโรคไมเกรน ภาวะเครียด และอาการชัก องค์การอาหารและยาจึงได้เพิ่มข้อมูลความปลอดภัยของยานี้ต่อผู้บริโภค ช่วยทำให้ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยามากขึ้น โดย (Marks, 2008)

แนวทางในการแก้ไขสถานการณ์ในการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาในปัจจุบันสามารถสรุปได้ 3 ส่วนคือ (Strom, 2006)

1. สร้างเงื่อนไขเพิ่มเติมก่อนอนุญาตทะเบียนยาให้วางจำหน่ายในตลาด โดยเพิ่มระยะที่เรียกว่า “conditional drug approval” ก่อนที่จะเข้าสู่ช่วง “full drug approval” ซึ่งระบบที่ให้อยู่ใน

- ปัจจุบันยังไม่มี โดยระยะเวลาการอนุญาตให้วางจำหน่ายยาในตลาดแบบมีเงื่อนไขนี้ไม่ควรอนุญาตให้มีการโฆษณาโดยตรงต่อผู้บริโภค และฉลากยาก็ควรเขียนให้ชัดเจนว่า “ยาได้รับการอนุญาตให้วางจำหน่ายแบบมีเงื่อนไข” และยาที่วางจำหน่ายในระยะ “conditional drug approval” จะถูกปรับให้อยู่ในระยะ “full drug approval” ได้เมื่อ 1) มีการศึกษาความปลอดภัยในผู้ใช้งานจำนวนมากว่า 300,000 คน เพื่อค้นหาอาการไม่พึงประสงค์ที่มักจะเกิดขึ้นน้อยจากการใช้ยา (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) องค์การอาหารและยาได้ทำการทบทวนทะเบียนยา และถอนรายการยาจำนวน 5 รายการ ออกจากท้องตลาดเนื่องจากพบอาการไม่พึงประสงค์ โดยมีรายละเอียดดังนี้ (Friedman & et al., 1999)

1. การถอนทะเบียนยา 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) บริษัทยาได้ผลิตยาชนิดเม็ดสูตรผสมระหว่าง Fenfluramine และ Phentermine ซึ่งรู้จักกันในนาม fen-phen และนำมาใช้เป็นยาลด

ความอ้วนกันอย่างแพร่หลาย และก่อนที่จะพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Fenfluramine องค์การอาหารและยาได้ถอนอนุมัติให้ยา 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. การถอนทะเบียนยา 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 ดังนั้นองค์การอาหารและยาจึงเสนอให้บริษัท Hoechst ถอนยา Terfenadine ออกจากท้องตลาดเนื่องจากมียาที่มีประสิทธิภาพเท่ากัน และมีความปลอดภัยมากกว่ามาทดแทน ซึ่งบริษัทยาได้ทำการถอนยา Terfenadine ออกจากตลาดยาในที่สุด

3. การถอนทะเบียนยา Mibefradil

ยา Mibefradil (Posicor) เป็นยาในกลุ่ม Calcium-channel blocker ผลิตโดยบริษัท Hoffman LaRoche Laboratories, Nutley, NJ ได้รับอนุญาตให้วางจำหน่ายในตลาดยาโดยมีข้อบ่ง

ใช้เพื่อรักษาโรคความดันโลหิตสูง 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. การถอนทะเบียนยา Bromfenac Sodium

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

ก่อนหน้านี้ในการศึกษาทางคลินิกก่อนยารวบรวมจำหน่ายในตลาดยา ไม่พบว่ายานทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับถึงแม้ว่ายานจะถูกสั่งใช้เป็นระยะเวลานาน 6 หรือ 12 เดือนในผู้ป่วย osteoarthritis และ rheumatoid arthritis แต่ในรายงานวิจัยพบว่ายาน Bromfenac ทำให้ระดับ hepatic transaminases สูงขึ้นในผู้ป่วยบางรายภายหลังจากใช้ยามานานกว่า 35 วัน ดังนั้นองค์การอาหารและยาจึงให้บริษัท ยาระบุในฉลากว่ายานนี้ใช้ระงับอาการปวดในระยะสั้น แจ้งคำเตือนว่ายานนี้ทำให้เกิดพิษต่อตับได้ และผู้ที่ใชยานี้ต้องติดตามการทำงานของเอนไซม์ตับเมื่อใช้ยานานกว่า 4 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามเมื่อทำการศึกษาถึงประสิทธิผลของยา ก็พบว่ายาไม่ได้มีประสิทธิผลเหนือกว่ายาอื่นๆ บริษัทยาจึงได้ตัดสินใจถอนยาตัวนี้ออกจากตลาดยา

ประเด็นที่น่าสนใจของการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศสหรัฐอเมริกา

- การทำ DESI มีกระบวนการทำงานที่ชัดเจนซึ่งเป็นผลจากการมีนโยบายที่ชัดเจน โดยใช้กฎหมายเป็นกลไกในการขับเคลื่อนที่สำคัญ ทำให้เกิดโครงสร้างการทำงาน มีคู่มือแนวทาง

- ปฏิบัติชัดเจน มีการสื่อสารข้อมูลไปยังผู้เกี่ยวข้องอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ระยะเริ่มแรก (มีการทำประชาพิจารณ์คู่มือแนวทางปฏิบัติกับผู้เกี่ยวข้อง) ไปจนถึงสิ้นสุดโครงการ
- ให้ความสำคัญกับการเลือก**ทีมงาน** และ**แนวทางการประเมิน**ก่อนลงมือดำเนินการจริง และขณะทำงานจะมีการแก้ปัญหาร่วมกันระหว่างตัวแทนองค์การอาหารและยาและทีมงานทบทวนเป็นระยะๆ
 - มีประเด็นเกี่ยวกับการ**จัดระดับความมีประสิทธิภาพของยา**และ ประเด็น “ความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และผลการรักษาเทียบกับยาต้นแบบ” ของยาสามัญ ซึ่งนำมาสู่กระบวนการปรับเปลี่ยนในกระบวนการทำงานขององค์การอาหารและยาและอุตสาหกรรมยาในระยะต่อมา
 - การทบทวนทะเบียนยา OTC ใช้กระบวนการที่ต่างไปจาก DESI ได้แก่ การตั้งคณะทำงานโดยองค์การอาหารและยา และใช้ผู้แทนจากบริษัทยา และผู้บริโภค **การทบทวนโดยพิจารณาที่ตัวยาสาคัญมิใช่ทะเบียนตำรับ** ยา grandfather drug คือยาที่มีก่อนปี 2481 มิได้นำมาพิจารณาทบทวนด้วย มีการเปิดเผยตนเองของกรรมการในเรื่องของ Conflict of interest ซึ่งต่างจากการดำเนินงานDESI มีการสื่อสารกันระหว่าง เจ้าหน้าที่องค์การอาหารและยาและบริษัทยาระหว่างขั้นตอนการทบทวน
 - ต่อมาเกิดการปรับเปลี่ยนหลายประการใน**ระบบการขึ้นทะเบียนยา**ของประเทศสหรัฐอเมริกา มีการทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่มีมาตรฐานมากขึ้น มีการสื่อสารข้อมูลระหว่างผู้เกี่ยวข้อง มีระบบการติดตามความปลอดภัยฯ
 - บทบาทภาคประชาชน ภาคอุตสาหกรรม และวิชาชีพด้านสาธารณสุข **มีส่วนร่วม**ในการดำเนินการ

ปัจจัยที่ทำให้สำเร็จ ที่นำไปสู่การปฏิบัติได้

1. มีนโยบายที่ชัดเจน โดยใช้กฎหมายเป็นกลไกในการขับเคลื่อนที่สำคัญ
2. การที่ภาคประชาชนมีส่วนรับรู้มาโดยตลอดทำให้เข้ามาเป็นตัวกระตุ้นให้สำเร็จได้ในตอนท้ายของการดำเนินการ (DESI)
3. งบประมาณและกำลังคนมีสนับสนุนเพียงพอ
4. มีกระบวนการเรียนรู้จากการทำงานDESI มาปรับใช้ในการดำเนินการทบทวนยา OTC ซึ่งทำให้เกิดผลดีต่อการดำเนินงานในการทบทวน บริษัทยาและประชาชน

ประเทศอังกฤษ

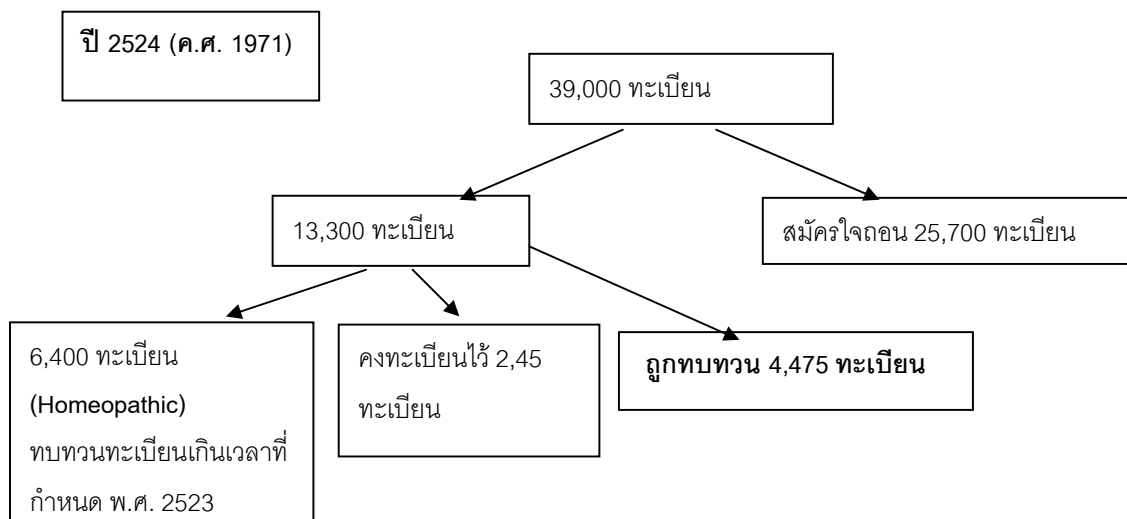
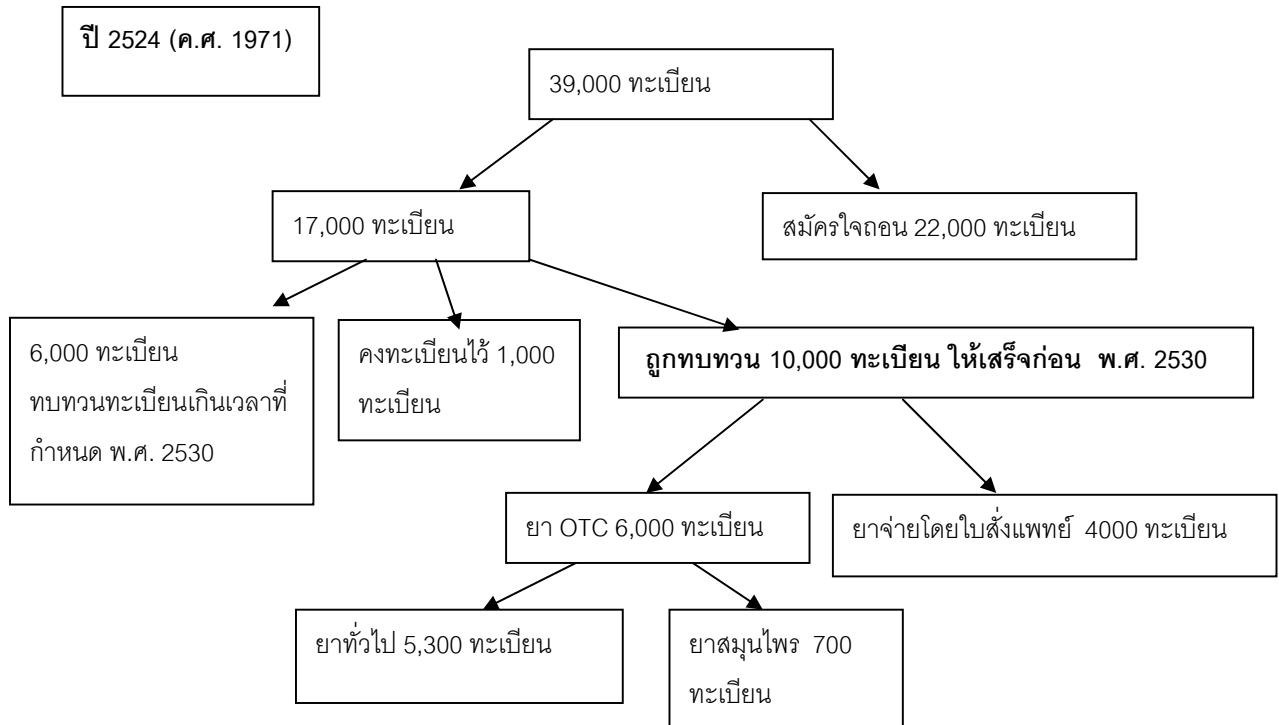
จากการทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้องกับระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศอังกฤษ สามารถลำดับเหตุการณ์สำคัญเกี่ยวข้องสรุปได้ดังตารางที่ 3

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

พ.ศ.	การดำเนินงาน	ผลการดำเนินงาน
2510	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)
2508-18	– กำหนดนโยบายให้ยาที่จำหน่ายในประเทศประชาคมยุโรปก่อน 22 พฤศจิกายน 2519 ควรได้รับการทบทวนทะเบียนตำรับ ภายใน 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 รวมถอนทะเบียนตำรับยาทั้งสิ้น 23,000 ทะเบียน
2532	กำหนดเงื่อนไขเพิ่มเติม สำหรับผลิตภัณฑ์ทางภูมิคุ้มกันวิทยา (วัคซีน, toxin, ซีรัม และสารก่อภูมิแพ้) เกสซ์ภัณฑ์กัมมันตรังสี และผลิตภัณฑ์จากเลือดหรือพลาสมาของคน	ข้อ กำหนดเงื่อนไขเพิ่ม สำหรับผลิตภัณฑ์ทางภูมิคุ้มกันวิทยา (วัคซีน, toxin, ซีรัม และสารก่อภูมิแพ้) เกสซ์ภัณฑ์กัมมันตรังสี และผลิตภัณฑ์จากเลือดหรือพลาสมาของคน
ปลาย 2533	ทบทวนทะเบียนต่อเนื่องมียาเหลืออยู่ไม่ถึง 5,300 ทะเบียน ซึ่งในนี้มี 3,000 ทะเบียนที่ประเมินซ้ำใน ช่วง 4 ปี สุดท้าย	ดำเนินการทบทวนทะเบียนต่อเนื่อง มียาเหลืออยู่ไม่ถึง 5,300 ทะเบียน ซึ่งในนี้มี 3,000 ทะเบียนที่ถูกประเมินซ้ำในช่วง 4 ปี สุดท้าย
2535	ทบทวนทะเบียนยาเสร็จสิ้น	ทบทวนทะเบียนยาเสร็จสิ้น ซึ่งล่าช้ากว่ากำหนด 2 ปี

พ.ศ.	การดำเนินงาน	ผลการดำเนินงาน
	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) ซึ่งเป็นยาเสพติด ค่อนข้าง ปลอดภัย ถูกถอน ออกจากตลาดในสหราชอาณาจักร หลังจากพบว่า risk มี มากกว่า benefit โดยยานี้มีการใช้ขนาดยาเกินจนเป็น อันตรายถึงชีวิตทั้งแบบตั้งใจและไม่ตั้งใจปีละ 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. Non-Prescription Drugs, 2nd edition 1990
 Blackwell Scientific Publications)



ระบบและกลไกการทบทวนทะเบียนยาในปัจจุบัน

วิธีดำเนินการบังคับเพิกถอน แพ็ก และเปลี่ยนแปลงใบอนุญาตทะเบียนยา ได้มีการกล่าวถึงไว้ในพระราชบัญญัติยา 2509 (ค.ศ. 1968) การดำเนินการยึดหลักด้านความปลอดภัยเนื่องจากมีการอนุมัติด้านประสิทธิผลจากข้อมูลการทดลองทางคลินิกไปแล้วตั้งแต่ก่อนออกใบอนุญาต 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 ซึ่งถ้าสำเร็จผลิตภัณฑ์จะยังคงมีใบอนุญาตเดิม แต่ถ้าการอุทธรณ์ล้มเหลวบริษัทสามารถอุทธรณ์ขั้นตอนต่อไปต่อคณะกรรมการยา รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขเป็นผู้ตัดสินใจขั้นสุดท้าย 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 แต่หน้าที่การทบทวนข้อมูลใหม่ของยาในท้องตลาดที่ได้รับอนุมัติผ่านระบบ mutual

recognition procedure หรือ centralized procedure ของ EMEA เป็นหน้าที่ของหน่วยงาน ภาครัฐ (องค์การอาหารและยา) ของประเทศที่บริษัทฯ ได้ยื่นขออนุมัติทะเบียนยาใหม่หรือที่ เรียกว่า reference member state

- หน่วยงานควบคุมยาและผลิตภัณฑ์ดูแลสุขภาพ (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) ของประเทศอังกฤษ ทำหน้าที่เสมือนองค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration, FDA) ของสหรัฐอเมริกา หน้าที่ประการหนึ่งคือ ทบทวน หลักฐานใหม่ที่สำคัญของยา โดย MHRA สนับสนุนให้ทั้งผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ รายงานอาการไม่พึงประสงค์ของยาผ่านทางระบบบัตรเหลือง (Yellow Card scheme) MHRA จะวิเคราะห์รายงานดังกล่าวร่วมกับข้อมูลจากแหล่งอื่นเพื่อตัดสินว่าต้องดำเนินการใด หรือไม่

ระบบบัตรเหลือง (Yellow Card Scheme)

ระบบบัตรเหลืองเริ่มใช้ในปี พ.ศ. 2507 เพื่อเป็นช่องทางที่แพทย์หรือทันตแพทย์จะใช้รายงาน โดยตรงว่ายาตัวหนึ่งๆ อาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย เซอร์เดอริก ดันลอป (Sir Derrick Dunlop) ซึ่งเป็น ประธานคณะกรรมการความปลอดภัยด้านยา (Committee on Safety of Drugs, CSD) โดย วัตถุประสงค์ของระบบนี้ คือ เพื่อรวบรวมรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่สงสัยของยาโดยไม่จำเป็นต้อง มีข้อพิสูจน์ หลักการพื้นฐานของระบบนี้มีดังนี้

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

ข้อมูลที่พบจากระบบรายงานความปลอดภัยนี้นำไปสู่การทบทวนทะเบียนยาและเกิดการ เปลี่ยนแปลงหลายรายการตัวอย่าง ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 เหตุการณ์เกี่ยวกับความปลอดภัยด้านยาซึ่งพบจากระบบบัตรเหลือง

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

* Sertindole อนุญาตให้ใช้ได้อีกครั้งใน พ.ศ. 2545 โดยเพิ่มคำเตือน

** ปัจจุบันยกเลิกใบอนุญาตทะเบียน 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
- โดยปรกติแพทย์จะเป็นผู้สั่งให้ใช้ด้วยวิธีการฉีด

● เกณฑ์สำหรับเปลี่ยนจาก P เป็น GSL

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

วิธีดำเนินการเปลี่ยนประเภทของยา

โดยปกติยาใหม่จะได้รับอนุญาตให้ใช้ในฐานะ POM หลังจากใช้ไปหลายปีแล้วถ้ามีอาการไม่พึงประสงค์น้อย และไม่รุนแรง ก็เป็นไปได้ว่าอาจใช้นั้นได้อย่างปลอดภัยโดยไม่ต้องมีแพทย์ดูแล 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 โดยสามารถยื่นแสดงความจำนงค์ได้ตลอดทั้งปี

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

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

รัฐบาลอังกฤษสนับสนุนให้มีการขออนุญาตทะเบียนยาได้โดยสะดวกถ้ามีหลักฐานด้านความปลอดภัยในการใช้อย่างเพียงพอ 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 ทำหน้าที่ดูแลตรวจตรา แนะนำและประกันคุณภาพของการตัดสินใจ

ตามกฎหมายแล้ว การตัดสินใจของ MHRA ถือเป็นการตัดสินใจของรัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข นอกจากนี้รัฐมนตรียังตัดสินใจในเรื่องที่เป็นที่สนใจของสาธารณชนที่สำคัญเป็นครั้งคราวด้วยโดยได้รับคำแนะนำจาก MHRA และคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญของ MHRA

นอก MHRA

- ประเทศสมาชิกของสหภาพยุโรป และ EMEA
- คณะกรรมการจริยธรรม ทำหน้าที่อนุมัติการทดลองทางคลินิกของผลิตภัณฑ์
- ผู้ป่วย และบุคลากรทางการแพทย์ ดังที่กล่าวข้างต้น

ประเด็นที่น่าสนใจของการทบทวนทะเบียนตำรับยาในภาษาอังกฤษ

- การทบทวนทะเบียนตำรับยา มีกระบวนการทำงานที่ชัดเจนซึ่งเป็นผลจากการมีนโยบายที่ชัดเจน โดยใช้กฎหมายเป็นกลไกในการขับเคลื่อนที่สำคัญ
- อิทธิพลของการรวมตัวกันในกลุ่มประเทศประชาคมยุโรป ทำให้เกิดกฎระเบียบที่จะต้องบังคับใช้ร่วมกันทุกประเทศในกลุ่ม เพื่อให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน เกิดการเปลี่ยนแปลงระบบการควบคุมยาทั้งหมดของประเทศ ตั้งแต่ระดับอุตสาหกรรมยาไปจนถึงระดับการใช้ยา มีการปรับเปลี่ยนหลายประการในระบบการขึ้นทะเบียนยาของประเทศอังกฤษ

ปัจจัยที่ทำให้สำเร็จ ที่นำไปสู่การปฏิบัติได้

1. มีนโยบายที่ชัดเจน โดยใช้กฎหมายเป็นกลไกในการขับเคลื่อนที่สำคัญ
2. งบประมาณและกำลังคนมีสนับสนุนเพียงพอ
3. การพัฒนาอุตสาหกรรมยาในกลุ่มประเทศยุโรปก่อให้เกิดการขับเคลื่อน

ประเทศญี่ปุ่น

จากการทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้องกับระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศญี่ปุ่น สามารถลำดับเหตุการณ์สำคัญเกี่ยวข้องสรุปได้ดังตารางที่ 5

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

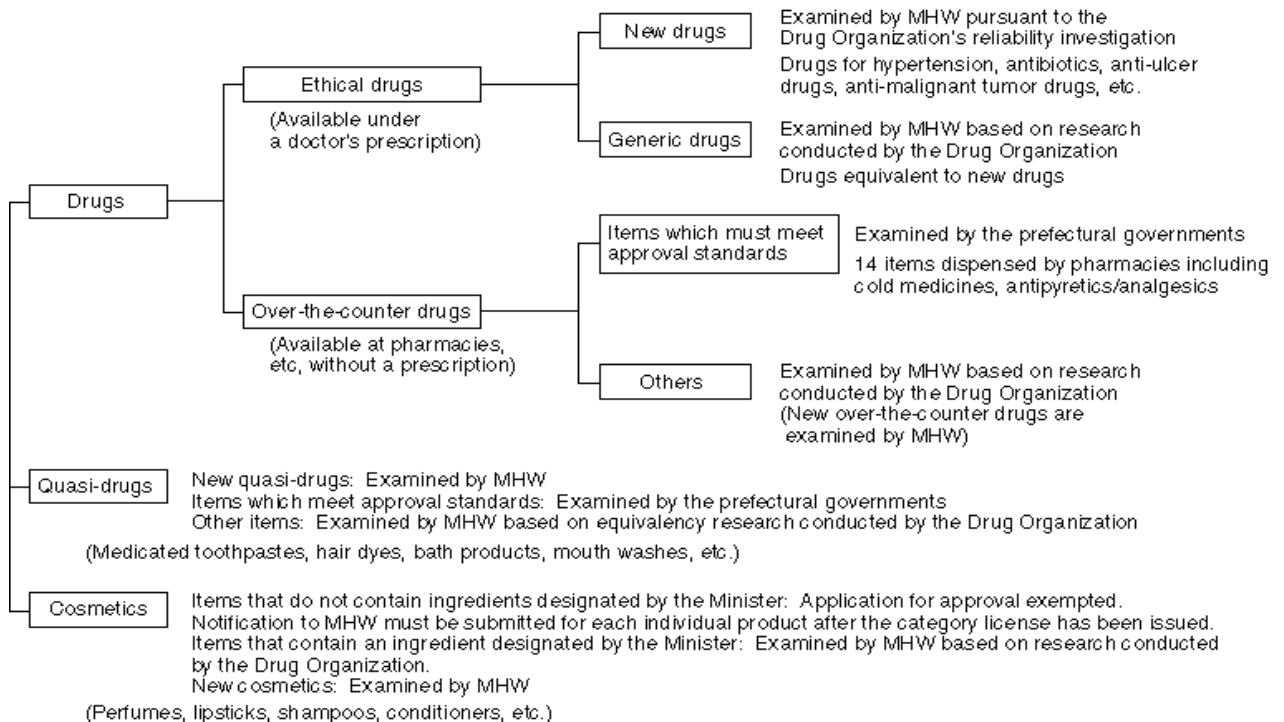
พ.ศ.	การดำเนินงาน	ผลการดำเนินงาน
2510	มีระบบการขึ้นทะเบียนยาใหม่	ยาทุกทะเบียนก่อน พ.ศ. 2510 ต้องถูกทบทวน
2514	ปรับปรุง กฎหมายยา	ทบทวนยา 16,079 ทะเบียน ซึ่งต้องดำเนินการให้แล้วเสร็จ ปี 2535
2536 1 เม.ย	ระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยยาที่ออกสู่ตลาด	กฎหมายกำหนด ให้ทำ Good Post-marketing Surveillance Practice (GPMSP)
2540	ปรับปรุงกฎหมายเกี่ยวกับระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยยาที่ออกสู่ตลาด	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 และการพิจารณาข้อมูล ที่เกี่ยวกับมาตรการความปลอดภัย 2. ส่วนของการทดสอบและการเฝ้าระวังเพื่อเก็บรวบรวม ข้อมูล 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 โดยยาที่ต้องสั่งใช้โดยแพทย์นั้น แบ่งออกเป็น 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) ประเทศไทยมีการผลิตยาที่ต้องสั่งใช้โดยแพทย์ จำนวน 1,698 ทะเบียน และ ยาที่จำหน่ายได้โดยไม่ต้องใช้ใบสั่งแพทย์ 981 ทะเบียน และการนำยาเข้าประเทศยาที่ต้องสั่งใช้โดยแพทย์ จำนวน 514 ทะเบียน และ ยาที่จำหน่ายได้โดยไม่ต้องใช้ใบสั่งแพทย์ 44 ทะเบียน รายละเอียดดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 จำนวนทะเบียนที่ได้รับ 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) มีจำนวนผู้ผลิตยาในประเทศ 2,364 แห่ง และเป็นผู้นำเข้ายาเข้าประเทศจำนวน 759 แห่ง ดังตารางที่ 7

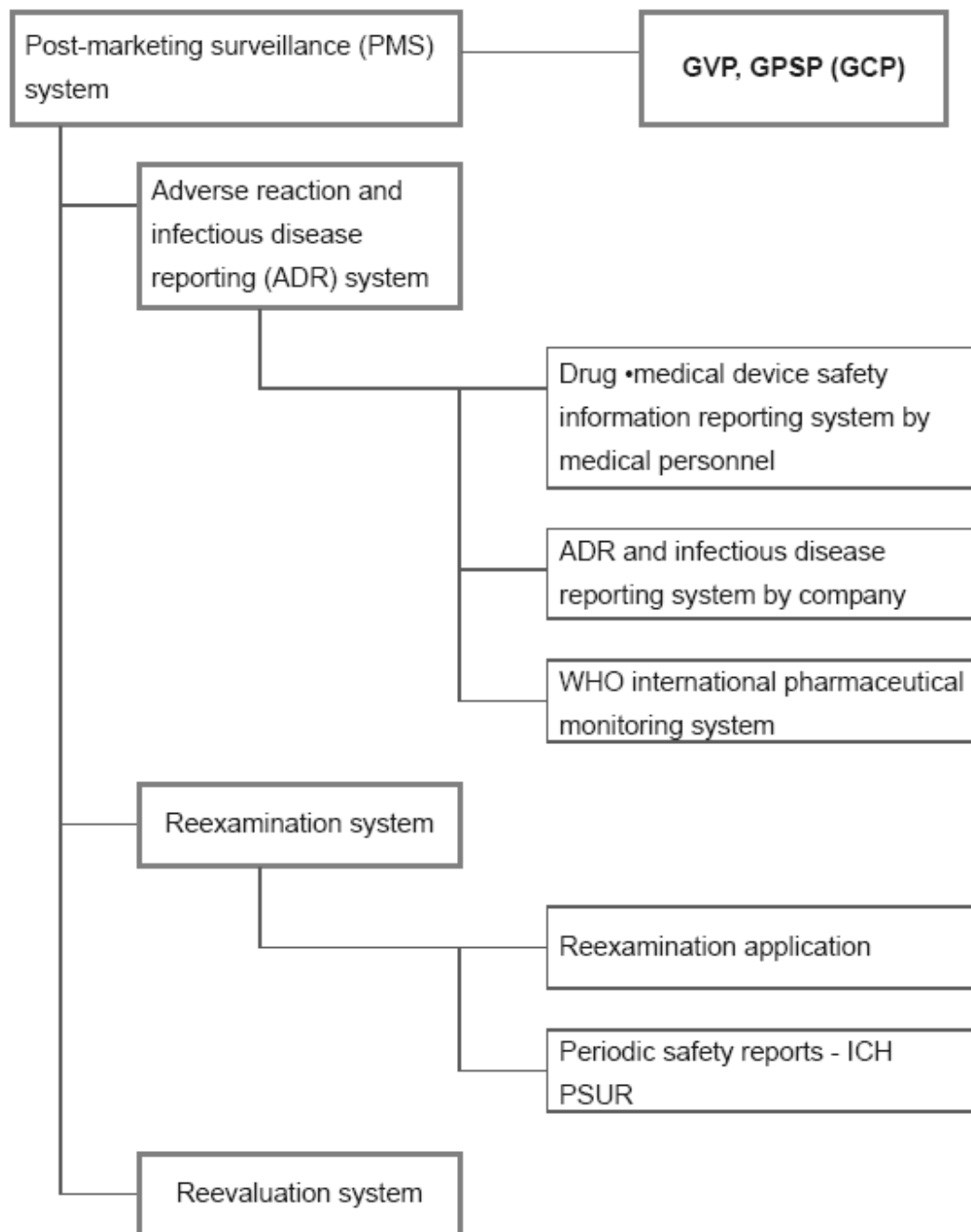
ตารางที่ 7 จำนวนผู้ผลิต และทะเบียนยาที่นำเข้า

(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



ระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาในประเทศญี่ปุ่น

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

และมีการปรับปรุงบางส่วนเมื่อ 27 ธันวาคม 2543 โดยกำหนดให้มีการติดตามความปลอดภัยในยาใหม่ (Early Post-Marketing Surveillance) ในส่วนของ reexamination มีการปรับปรุงอีกครั้งเมื่อ 1 ตุลาคม 2544 และต่อมาได้มีการปรับปรุงกฎหมายยาในวันที่ 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) GPMS 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 ไม่มีการพิจารณาเงื่อนไขของผู้ป่วยที่ช้ยา
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

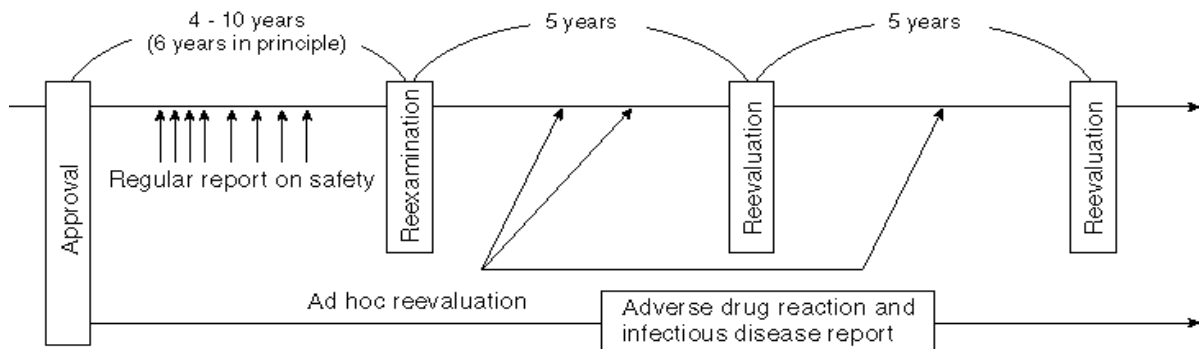
เอกสารการทำ reexamination และ reevaluation จะต้องถูกเก็บไว้นาน 5 ปี นับจากการ ทบทวนเสร็จสิ้น เอกสารอื่นๆ จะต้องถูกเก็บไว้นาน 5 ปี นับจากไม่มีการใช้เอกสารหรือมีการนำ เอกสารเข้ามา

การทำ compliance survey ที่เกี่ยวข้องกับ reexamination และ reevaluation เริ่ม ดำเนินการเมื่อ 30 มีนาคม 2548 กลุ่มที่ดำเนินการคือ เจ้าหน้าที่ของ PMDA ตามกฎ (สำหรับ reexamination) และ เจ้าหน้าที่ของ PMDA ตามที่ระบุไว้ในแนวปฏิบัติ (สำหรับ reevaluation) เพื่อ ประเมินการปฏิบัติของบริษัทฯ โดยตรวจสอบความน่าเชื่อถือของข้อมูลที่บริษัทเก็บรวบรวมและ ข้อมูลที่ส่งให้กระทรวงสาธารณสุขเพื่อรายงานอาการไม่พึงประสงค์และรายงานการติดเชื้อ รายงาน การดำเนินการจัดทำโดยทีมตรวจสอบแต่ละชุด 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 จุลายา การเฝ้า ระวังความปลอดภัย ไปจนถึงกระบวนการ reexamination และ reevaluation และมีการปรับปรุง เพิ่มเติมคำศัพท์ที่เกี่ยวข้อง ปีละ 2 ครั้ง โดยมี Maintenance and Support Organization (MSSO)

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



ระบบ reexamination เกิดจากข้อจำกัดทั้งด้านปริมาณและคุณภาพของข้อมูลทางคลินิกที่เสนอขอทะเบียนขอทะเบียนตำรับยา เริ่มเมื่อ เดือนเมษายน 1980 (พ.ศ.2523) และมีการปรับปรุงอีกเมื่อเดือนตุลาคม 1993 (พ.ศ.2536) ให้ยากำพร้า (Orphan drug) ต้องอยู่ในระบบนี้นานมากที่สุด 10 ปี

จากการปรับปรุงกฎหมายใน เดือนเมษายน 1997 (พ.ศ. 2540) บริษัทยาในประเทศญี่ปุ่น จะต้องทำ 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 ทั้งนี้หากมีการนำไปใช้ในเด็กระยะเวลาที่จะต้องทำreexamination ก็จะยาวนาน (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 ยาที่มีส่วนประกอบใหม่ (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 กำหนดให้มีการประกาศเป็นกฎหมายในคราวเดียวกับที่ปรับปรุงกฎหมายในเดือน เมษายน 1997 (พ.ศ. 2540) และเรียกว่า Periodic Safety Report วันเริ่มต้นในการนับระยะเวลาที่รายงานคือ วันที่ได้รับทะเบียนยา บริษัทจะต้องรายงานความปลอดภัยของยาในรอบ 6 เดือนในช่วง 2 ปีแรกของระยะเวลาที่ทำ reexamination หลังจากนั้นจะรายงานปีละ 1 ครั้ง จนครบกำหนด reexamination

ข้อมูลความปลอดภัยที่พบในต่างประเทศจากการใช้ยาที่ไปจำหน่ายในต่างประเทศรวมถึงมาตรการทางกฎหมายที่ดำเนินการในแต่ละประเทศเกี่ยวกับยาดังกล่าวต้องถูกรายงานด้วย 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. คู่มือการของอาการไม่พึงประสงค์จำแนกตามชนิดอาการ
7. รายการแสดงผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์
8. มาตรการที่ใช้เพื่อให้เกิดการใช้ยาที่เหมาะสม เช่น การปรับปรุงคำเตือน
9. เอกสารกำกับยา
10. แผนดำเนินการเกี่ยวกับความปลอดภัยโดยใช้ข้อมูลจากการเฝ้าระวัง

ข้อมูลในการขอดำเนินการทำ reexamination และ ขั้นตอนการทำ reexamination

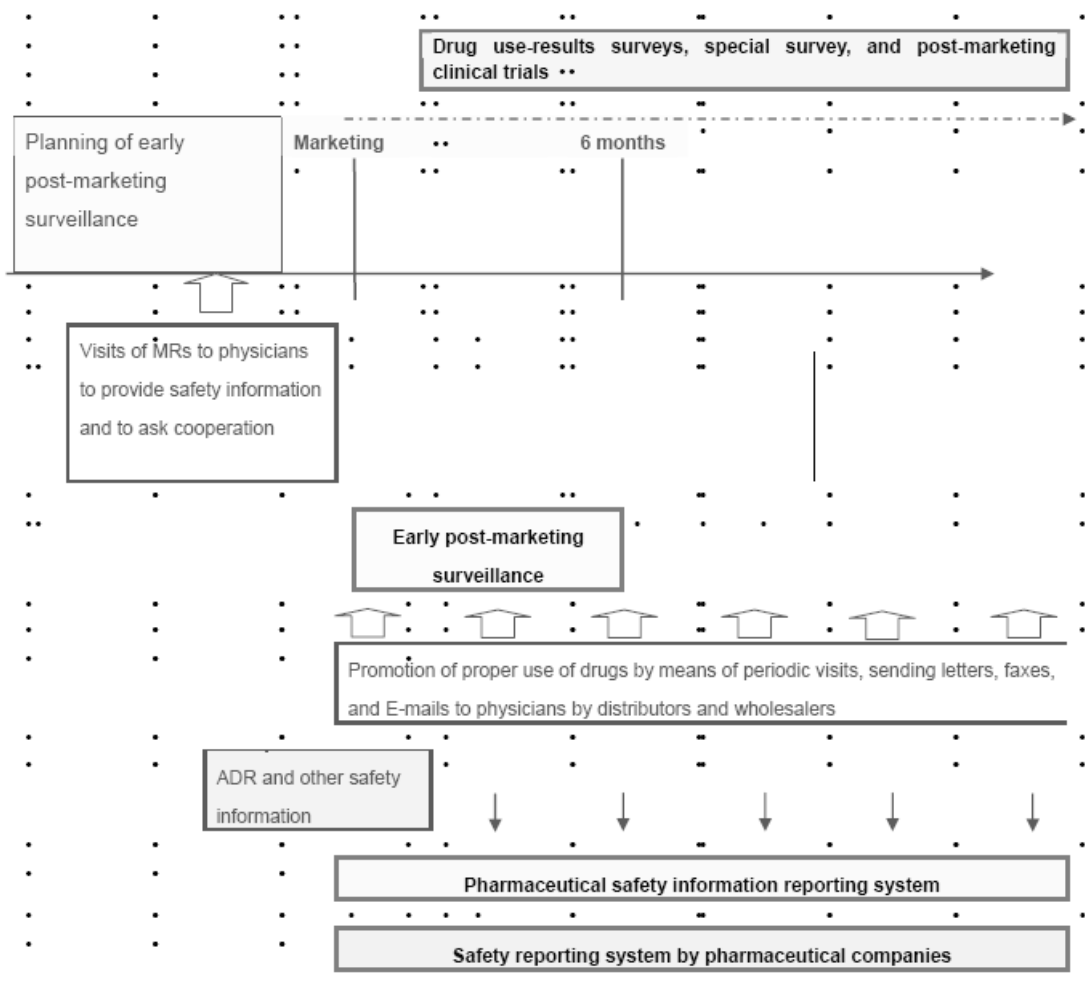
ข้อมูลจาก Drug use-results survey , special drug use-results survey , การทดลองหลังยาออกสู่ตลาด จะต้องเสนอต่อกระทรวงฯตามข้อกำหนด GPSP ใบสมัครเพื่อทำ reexamination จะต้องยื่นภายใน 3 เดือนหลังจากวันที่ยาได้รับทะเบียน นอกจากนี้ข้อมูลงานวิจัยที่เกิดขึ้นภายหลังจากยาได้ทะเบียนที่เกี่ยวข้องกับสรรพคุณ และ/หรือ ความปลอดภัยจะต้องถูกยื่นใกล้กับวันที่ยื่นใบสมัครเพื่อทำ reexamination

ข้อมูลที่ยื่นขอดำเนินการ reexamination ประกอบด้วย

1. ข้อมูลสรุปเพื่อยื่นขอทำ reexamination (ข้อมูลสรุปของยา, ปริมาณและมูลค่าของยาที่เข้ามาและจำนวนคาดการณ์ของผู้ที่ได้รับยานั้น, สถานะของทะเบียนยาที่ได้, ปริมาณที่จำหน่ายในต่างประเทศ, สรุปผลการเฝ้าระวัง, ข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพ, เอกสารอ้างอิง)
2. เอกสารแนบในการสมัคร reexamination (สรุป Drug use-results survey, รายงาน special drug use-results survey, รายงานการวิจัยหลังยาออกสู่ตลาด, ข้อมูลผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือเกิดการติดเชื้อ, ข้อมูลจากงานวิจัย, มาตรการที่ใช้ในประเทศญี่ปุ่นและในต่างประเทศ, รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง)
3. ข้อมูล compliance survey ตามกำหนดใน GPSP, GCP และหรือ GLP

4. ข้อมูลอ้างอิง เช่น แบบรายงานที่ใช้ใน drug use-results survey เอกสารกำกับยาในช่วงที่ยื่นขอทำ reexamination ฯ

ภาพที่ 6 ผังการดำเนินงานของผู้เกี่ยวข้องในระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา



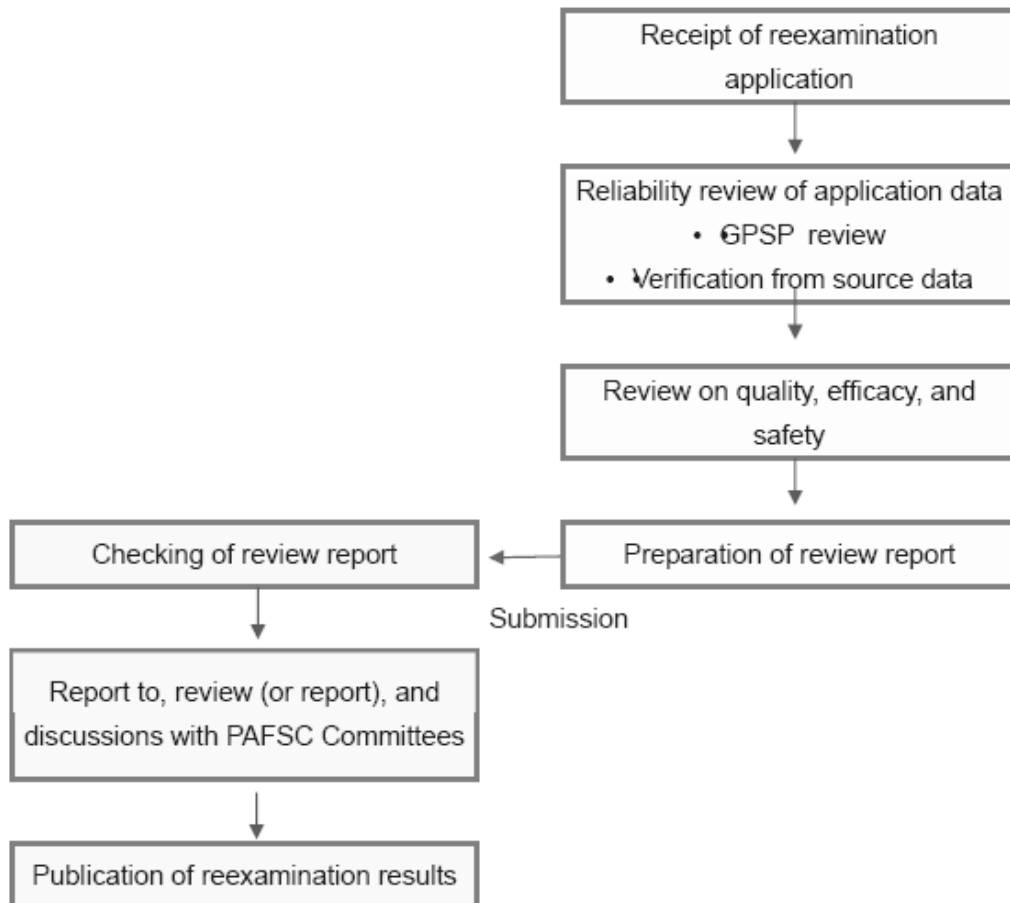
ขั้นตอนการดำเนินการ reexamination เป็นดั่งผังภาพด้านล่าง ผลของการทำ reexamination เป็นได้โดยใดอย่างหนึ่งใน 3 แบบ ต่อไปนี้ คือ

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

ภาพที่ 7 ผังการดำเนินการ reexamination ของประเทศญี่ปุ่น

(MHLW)

• •PMDA [KIKO] • •



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

ตารางที่ 9 จำนวนยาที่ถูกทบทวนโดยทำ Reexaminations ของประเทศญี่ปุ่น (ข้อมูลถึง 31 ธันวาคม 2540)

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

ที่มา Pharmaceutical Safety Bureau, กระทรวงสาธารณสุขและสวัสดิการสังคม ประเทศญี่ปุ่น

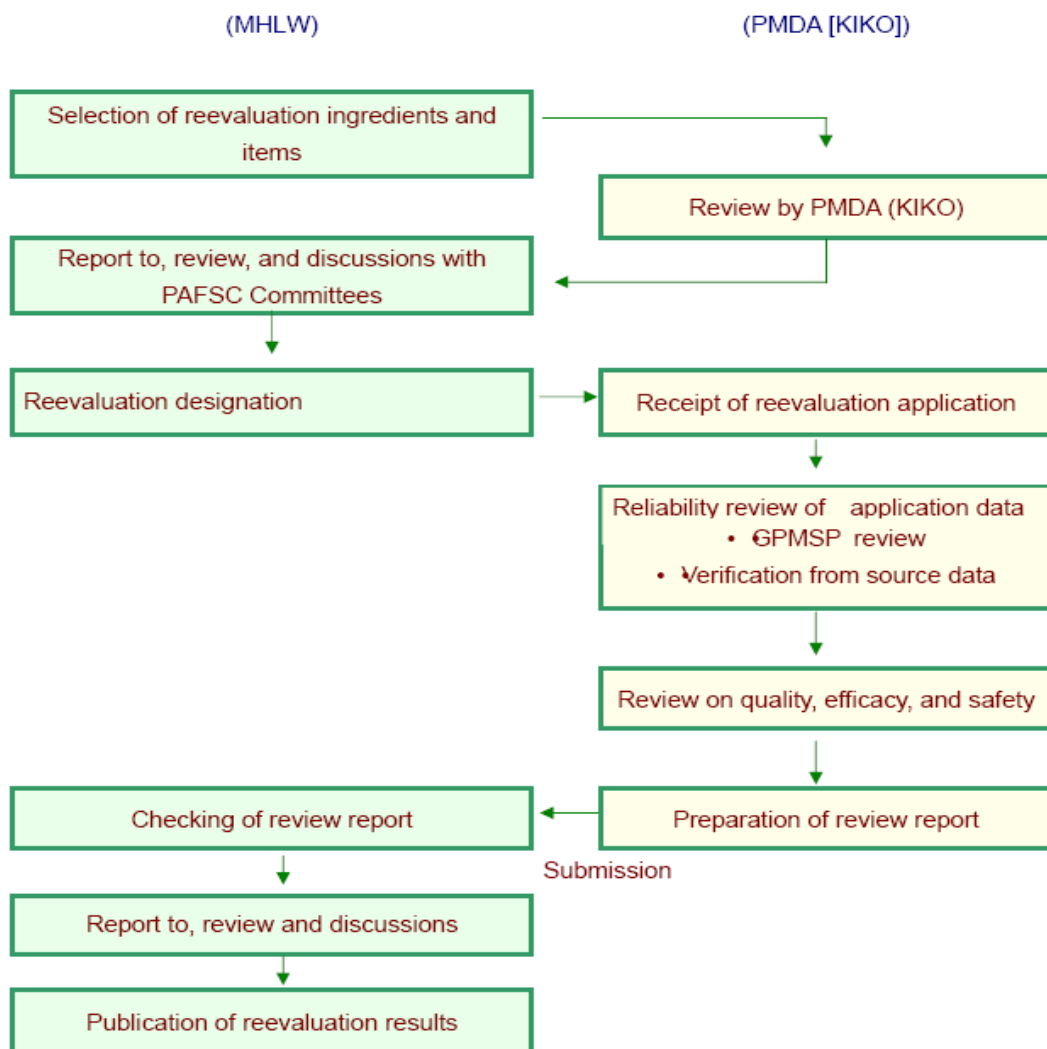
การดำเนินการ reevaluation

เป็นการพิจารณาซ้ำเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาที่ได้รับการรับรองทะเบียนแล้ว โดยใช้ข้อมูลทางการแพทย์และเภสัชกรรมที่เป็นปัจจุบัน ระบบนี้เริ่มในเดือนธันวาคม 1971 (พ.ศ.2514) โดยเป็นการดำเนินการตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดขึ้น ต่อมาในเดือนมกราคม 1985 (พ.ศ. 2528) จึงเป็นการปฏิบัติตามกฎหมาย และระบบใหม่มีการใช้ในเดือนพฤษภาคม 1988 (พ.ศ. 2531) และมีการปรับปรุงในเดือนกุมภาพันธ์ 1990 (พ.ศ. 2533) โดยระบบนี้มีการดำเนินการดังผังภาพข้างล่าง PAFSC จะเป็นผู้เริ่มพิจารณายาที่จะต้องทบทวน และเมื่อกรรมการต้องการ Literature survey เพิ่มเติมจากบริษัทฯ บริษัทาก็ต้องทำ Literature survey ตามที่กำหนดไว้ในกฎหมาย

กระทรวงฯมีมาตรการหลายอย่างที่เกี่ยวข้องกับยาสามัญ 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 ขั้นตอนนี้เป็นทำให้เกิดความมั่นใจในคุณภาพของยาสามัญโดยยืนยัน 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



ประเทศไทยมีการดำเนินการทบทวนทะเบียนยาแบบ reevaluation ครั้งใหญ่ 3 ครั้ง โดยพบว่าจนถึง 31 ธันวาคม 2540 ยาที่ถูกทบทวนโดยการทำ re-evaluation ในประเทศไทย พบว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพ และปลอดภัย 11,658 รายการ เป็นยาที่ยังต้องถูกทบทวนประสิทธิภาพ และปลอดภัยอีก 11,297 รายการ เป็นยาที่ไม่มีประสิทธิภาพและไม่ปลอดภัย 1,211 รายการ และเมื่อทำการทบทวนยาที่สงสัยในประสิทธิภาพซ้ำอีกพบว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัย 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 ประเทศไทย

() 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 เช่นเดียวกับสหรัฐอเมริกาและอังกฤษ
- อิทธิพลของความร่วมมือกันเป็น ICH ทำให้เกิดกฎระเบียบที่ต้องบังคับใช้ร่วมกันทุกประเทศในกลุ่มที่ร่วมมือ เกิดการเปลี่ยนแปลงระบบการควบคุมยาที่เป็นมาตรฐานมากขึ้นทั้งหมดของประเทศ ตั้งแต่ระดับอุตสาหกรรมยาไปจนถึงการให้ยา มีการปรับเปลี่ยนหลายประการในระบบการขึ้นทะเบียนยาของประเทศญี่ปุ่น
- ระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาถูกกำหนดไว้ตั้งแต่แรกที่ยาแต่ละชนิดขึ้นทะเบียน โดยแบ่งประเภทตามกลุ่มยาอย่างชัดเจน

ปัจจัยที่ทำให้สำเร็จ ที่นำไปสู่การปฏิบัติได้

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

การทบทวนองค์ความรู้และประสบการณ์ของประเทศไทย ในการทบทวนทะเบียน ตำรับยาและระบบกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

จากการทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้องกับระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย
สามารถลำดับเหตุการณ์สำคัญเกี่ยวข้องสรุปได้ดังตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ลำดับเหตุการณ์การดำเนินงานที่สำคัญของประเทศไทยเกี่ยวกับการทบทวน
ทะเบียนยาทั้งระบบ (Re-evaluation) และ การทบทวนทะเบียนตำรับยาอย่างต่อเนื่อง (Periodic
review หรือ Re-examination)

พ.ศ.	การดำเนินงาน	ผลการดำเนินงาน
2493	พ.ร.บ. การขายยา	มีควบคุมการขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นครั้งแรก
2510	พ.ร.บ. ยา มาตรา 86 การสั่งเพิกถอนทะเบียน ตำรับยา ทะเบียนยาที่มีอายุ 5 ปี	ทะเบียนยาที่มีอายุ 5 ปี การทบทวนทะเบียนยาใช้ข้อมูลความไม่ปลอดภัยจากในประเทศ และต่างประเทศ
2526	สืบเนื่องจาก พ.ร.บ. ยา 2522 เพิ่มเรื่องการ แก้ไขทะเบียนตำรับยา ใน 86 ทวิ มี กฎกระทรวงสาธารณสุขให้ทะเบียนตำรับยา อายุตลอดชีพ	ยาที่ขึ้นทะเบียนตั้งแต่ปี 2526 เป็นต้นไปจะได้รับทะเบียนยา อายุตลอดชีพ ยกเว้นยาที่รายงานหรือร้องเรียน ไม่มีระบบการทบทวนทะเบียนยา
2532	มีระบบการขึ้นทะเบียนยาสำหรับยาใหม่ (Safety Monitoring Programme: SMP)	ยาใหม่ที่ขึ้นทะเบียนตั้งแต่ปี 2532 เป็นต้นมา ต้องขึ้นทะเบียน ด้วยวิธีนี้ ซึ่งจะได้รับทะเบียนแบบมีเงื่อนไข ใช้ได้เฉพาะใน สถานพยาบาลที่มีแพทย์เป็นผู้สั่งใช้และควบคุมเท่านั้น เป็น เวลานาน 2 ปี และระหว่างนี้บริษัทยาจะต้องรายงานอาการไม่ พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นทั้งในไทยและต่างประเทศเป็นระยะตาม ข้อกำหนด รวมทั้งข้อมูลการกระจายยาในประเทศ เมื่อครบ 2 ปี บริษัทจะยื่นเอกสารขอเปลี่ยนทะเบียนยาเป็นแบบไม่มีเงื่อนไขได้ หากประเมินว่ายามีความปลอดภัยก็จะสามารถได้รับทะเบียน แบบไม่มีเงื่อนไขได้ สามารถจำหน่ายได้ตามช่องทางที่ยานั้น อนุญาตให้จำหน่ายได้
2532 12-13 ธ.ค	สัมมนาการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมและระบบ ควบคุมยา ที่คณะเภสัชศาสตร์ มหิดล โดย คณัฏฐกร กรมการการจัดสัมมนา	เชื่อมโยงสภาพปัญหาการใช้ยาไม่เหมาะสม การขึ้นทะเบียน การ ถอนทะเบียน การปรับขั้นตอนการขึ้นทะเบียนยาใหม่ (SMP) เพื่อ หามาตรการที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย

พ.ศ.	การดำเนินงาน	ผลการดำเนินงาน
	มหาวิทยาลัยมหิดล เรื่อง สิทธิบัตรยา และกองแผนงาน มหาวิทยาลัยมหิดล	
2534	คณะกรรมการยามีนโยบายการทบทวนทะเบียนตำรับยาอย่างเป็นระบบ โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	แต่งตั้งคณะกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ ประกอบด้วย แพทย์ เภสัชกร และนักวิทยาศาสตร์ มีการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่เป็นระบบ คือ - ทะเบียนยาสูตรผสมกลุ่ม ไอ หัวัด โดยพิจารณาในประเด็น ประสิทธิภาพ ความปลอดภัยและความเหมาะสมของตำรับ รวม 14 สูตรยา ยาสูตรไอ หัวัด พิจารณาทบทวนยาสูตรผสม 36 สูตร เหลือ 6 สูตร - ทะเบียนยาสูตรแก้ท้องเสีย มีการนำวาระเข้าสู่การพิจารณาของคณะกรรมการยาแต่ไม่มีการสั่งเพิกถอนหรือแก้ไขทะเบียนตำรับยา - Aminophylline ให้แจ้งวันหมดอายุที่ฉลาก และแก้ไขข้อกำหนดให้เป็นไปตามตำรับยาล่าสุด - ทบทวนยาขับเสมหะและละลายเสมหะ และจัดทำมาตรฐานฉลากและเอกสารกำกับยา - ทบทวนยาฮอร์โมนคุมกำเนิดและจัดทำมาตรฐานฉลากและเอกสารกำกับยา - ทบทวนยาฮอร์โมนเพศบำรุงร่างกายและ/หรือเสริมฮอร์โมนเพศ - ทบทวนยาสูตรผสมแก้แพ้ท้อง
2536	มีการกำหนดกลยุทธ์เกี่ยวกับการทบทวนทะเบียนตำรับยา ในนโยบายแห่งชาติทางด้านยา ฉบับที่สอง	
2537 29 ธค.	หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม (ภสส.) คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จัดสัมมนา “การปฏิรูประบบทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย” ภายใต้โครงการพัฒนากลุ่มผู้วิจัยด้านกฎหมายยา และสุขภาพ ฝ่ายวิจัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ได้ข้อเสนอจากการสัมมนา คือ - เสนอให้ดำเนินโครงการปฏิรูประบบทบทวนทะเบียนตำรับยาควบคู่ไปกับการลดจำนวนสูตรตำรับยาที่ไม่เหมาะสม - องค์กรรับผิดชอบ คือ แต่งตั้งอนุกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาเป็นหลายคณะ โดยแบ่งตามกลุ่มยา ปรับปรุงองค์กรที่อยู่เดิมให้เป็นคณะทำงานดำเนินการชุด

พ.ศ.	การดำเนินงาน	ผลการดำเนินงาน
		ต่างๆ จัดตั้งองค์กรใหม่เข้ามารับผิดชอบงานนี้โดยตรง สรุปจากสัมมนาเสนอแนวทางที่เป็นไปได้คือ ระยะสั้น ให้แต่งตั้งอนุกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาเป็นหลายคณะโดยแบ่งตามกลุ่มยา และควรเชิญอาจารย์จากคณะเภสัชศาสตร์ และแพทยศาสตร์ ต่างๆ เข้าร่วม ระยะยาว ให้จัดตั้งองค์กรใหม่เพื่อทำหน้าที่นี้โดยเฉพาะ 3. จัดทำแผน/โครงการเชิงรุก คือ ให้วิเคราะห์สถานการณ์(Situation analysis) เพื่อจัดลำดับปัญหาโดยมีประเด็นที่ศึกษา คือ ตำรับยาที่ต้องทบทวน ลักษณะปัญหาของกลุ่มยา กลวิธี/มาตรการดำเนินการ แผน/โครงการทบทวนทะเบียนตำรับยาโดยละเอียด ทั้งนี้อาจให้อนุกรรมการทบทวนฯ หรืออาจตั้งอนุกรรมชุดใหม่เพื่อดำเนินการ แต่ควรดำเนินการให้เสร็จภายใน 3-6 เดือน 4. เกณฑ์การประเมิน ใช้เกณฑ์เกี่ยวกับการคัดเลือกยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติและการขึ้นทะเบียนยาใหม่ คือ เน้นมาตรฐานด้านความปลอดภัยสรรพคุณและประสิทธิผล bioequivalence ราคา รูปแบบผลิตภัณฑ์ ความคงตัว การบรรจุ ฉลากยา 5. ด้านกฎหมาย เสนอให้จัดทำโครงการทบทวนทะเบียนฯ โดยกำหนดให้ภาระการพิสูจน์เป็นของผู้ผลิต แก้ไขเกณฑ์การขึ้นทะเบียนยาให้เหมาะสมและรัดกุมเพื่อใช้เป็นมาตรฐานเดียวกันในการทบทวนทะเบียนฯ ควรเน้นยาสูตรผสมและยาที่มีแนวโน้มของพฤติกรรมการใช้ที่ผิด (Drug abuse) การขึ้นทะเบียนยาตลอดชีพ ควรนำระบบและกลไกที่เหมาะสมมาใช้ เช่น - ระบบของประเทศญี่ปุ่น คือ ทบทวนยาใหม่หลังจากจำหน่ายแล้ว 4-6 ปี (Re-examination) และทบทวนยาเก่าในทันทีที่สงสัยว่าอาจไม่มีประสิทธิผล (Re-evaluation)

พ.ศ.	การดำเนินงาน	ผลการดำเนินงาน
		- กรณีระบบการทบทวนยาเก่าไม่ดีพอต้องกำหนดให้มีการทบทวนการต่อทะเบียนยาทุกๆ 5 ปี - กรณีบุคลากรไม่เพียงพอ อาจกำหนดให้ทะเบียนยาบางกลุ่มเป็นทะเบียนยาตลอดชีพได้ เช่น ยาในบัญชียาหลักฯ และยาบางกลุ่มต้องมีการทบทวนทะเบียนยาทุกๆ 5 ปี 6. การกระตุ้นการมีส่วนร่วมจากผู้เกี่ยวข้อง เช่น การเสริมสร้างระบบการใช้ยาที่เหมาะสมโดยการปลูกจิตสำนึกบุคลากรสาธารณสุขและประชาชนให้เกิดการใช้ยาที่เหมาะสม กระตุ้นผู้ผลิต ให้มีส่วนร่วมในการทบทวนฯและการผลิตยาที่เหมาะสม
2540 ร.ค.	อย. จ้างคณะเภสัชศาสตร์ มหิดล ทบทวนทะเบียนตำรับยา	คณะเภสัชศาสตร์ มหิดล ทำโครงการทบทวนทะเบียนตำรับยาคาดลดจาก 20,000 เหลือ 10,000 ตำรับ เสนอใช้งบ 3 ล้านบาท โดยได้จากองค์การอนามัยโลก 1 ล้านบาท มุ่งเน้นยา 453 ตำรับที่ต้องติดตามความปลอดภัย (SMP)
2543 12 รค.	กลุ่มศึกษาปัญหายามีหนังสือถึงปลัดกระทรวงสาธารณสุข เรื่องการพัฒนาระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยา โดยเสนอให้ 1. แก้ไขกฎกระทรวงฯ ให้ยกเลิกทะเบียนยาตลอดชีพและให้กำหนดอายุทะเบียนยาไม่เกิน 5 ปี 2. ทบทวนเกณฑ์การขึ้นทะเบียนยาให้ตระหนักถึงความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และคุณภาพ กำหนดวันสิ้นอายุของยาทุกชนิด กำหนดข้อห้ามสามัญทางยาให้ได้มาตรฐานเดียวกัน และใช้ชื่อยาเป็นภาษาไทย 3. ทบทวนทะเบียนยาทั้งหมดอย่างเป็นระบบ	
2544	มติคณะกรรมการยาให้ทบทวนทะเบียนตำรับยาที่เป็นระบบ	อย.เสนอโดยกองควบคุมยา ตั้งคณะกรรมการพิจารณา ทบทวนทะเบียนตำรับยา และมีการจัดจ้างมหาวิทยาลัยให้ดำเนินการทบทวนทะเบียน

พ.ศ.	การดำเนินงาน	ผลการดำเนินงาน
		ตำรับยาโดยแบ่งกลุ่มยาตามบัญชียาหลักฯ ให้แต่ละมหาวิทยาลัยไปดำเนินการ โดยระยะแรก 4-5 เดือน ให้พิจารณาในประเด็นประสิทธิภาพและความปลอดภัยหรือประสิทธิผลของตัวยาสําคัญในตำรับเท่านั้น รวมทั้งความเหมาะสมของยาสูตรผสม โอกาสการนำมาใช้ในทางที่ผิดของยาเดี่ยวและยาสูตรผสม ทั้งนี้ให้ทบทวนยาที่อยู่ในบัญชียาหลัก 2542 และยาที่ไม่ใช่ยาสามัญประจำบ้าน ระยะที่2 เวลา 1 ปี ให้ทบทวนความเหมาะสมของยาสูตรตำรับ และประเมินคุณภาพยาที่มีข้อมูลว่ามีปัญหาด้านคุณภาพ ทบทวนข้อความในฉลากและเอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้
2546	มหาวิทยาลัยที่รับจ้างดำเนินการส่งผลการทบทวนทะเบียนตำรับยา (เฉพาะตัวยาสําคัญ)	-ผลการทบทวนซึ่งเฉพาะปัญหาของตัวยาสําคัญและสูตรยาได้บางส่วนจากทะเบียนตำรับที่ทบทวนทั้งหมด นำผลไปใช้เพิกถอนหรือแก้ไขทะเบียนตำรับยาได้บางส่วน
2547 ถึงปัจจุบัน	อย.นำผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาสู่การปฏิบัติแต่ยังไม่มีระบบใหม่รองรับ	กองควบคุมยา อย. ได้คัดเลือกยาที่มีปัญหาชัดเจน คือ 1. ยากลุ่มโรคผิวหนัง 2. ยากลุ่มกล้ามเนื้อและกระดูก โดยต้องหาหลักฐานทางวิชาการเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพิ่มเติมอีกมาก ยังคงมีการทบทวนทะเบียนตำรับยาอยู่แต่ยังผ่านระบบเดิมที่มีอยู่

งานวิจัยของนิยดา เกียรติยิ่งอังศุลี (2542) เป็นการวิจัยแรกที่ได้วิเคราะห์ระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยทั้งในส่วนของนโยบายการขึ้นทะเบียนตำรับยาและปัจจัยที่มีผลต่อกระบวนการตัดสินใจทางนโยบายการขึ้นทะเบียนตำรับยาซึ่งมีส่วนหนึ่งได้ศึกษาเรื่องการทบทวนทะเบียนตำรับยาไว้ด้วย โดยพบว่า การทบทวนทะเบียนตำรับยา (จนถึงระยะเวลาที่ศึกษา ถึง ปี 2542) ถือว่า **“ไม่ประสบผลสำเร็จในการทบทวน”** การยกเลิกอายุทะเบียนตำรับยา 5 ปี แล้วเปลี่ยนเป็นทะเบียนตำรับยาตลอดชีพด้วยเหตุผลว่ายาเคยผ่านการประเมินมาแล้วในอดีต สะท้อนให้เห็นถึงปัญหาในการดำเนินการในระบบยาได้อย่างเป็นรูปธรรม ดังนี้

นโยบาย นิยดา เกียรติยิ่งอังศุลี (2542) ได้สรุปลักษณะของนโยบายของระบบทะเบียนตำรับยาของไทยไว้ว่า “อ่อนแอ ไม่แน่นอน แรงขึ้นทะเบียนตำรับยา แต่แข็งแกร่งในการถอนทะเบียนตำรับ ขึ้นมาก ถอนน้อย ขึ้นง่าย ถอนยาก” มีความไม่แน่นอนหรือความไม่ต่อเนื่องของนโยบาย ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงผู้ดำรงตำแหน่งเลขาธิการ ออย หรือ เกิดจากความไม่สนใจต่อนโยบายเก่า หรือการตัดสินใจเดิม จากการที่กระบวนการทางนโยบายมีความอ่อนแอนี้ นำไปสู่การปฏิบัติตามนโยบายไม่เต็มที่ เกิดระบบสองมาตรฐานในการขึ้นทะเบียนตำรับยา และมีการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพียงเล็กน้อยและยังไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ ก่อให้เกิดปัญหาในอนาคตมากยิ่งขึ้น เมื่อมียาที่รับการขึ้นทะเบียนตำรับมากยิ่งขึ้นเรื่อย ๆ

ไม่มีโครงสร้างที่ชัดเจนของออย ที่เกี่ยวข้องกับการติดตามการใช้ยาภายหลังการอนุญาตให้มีในท้องตลาดเพื่อการประเมินยาได้ ด้วยเหตุผล 4 ประการ คือ

1. ออย.มิได้พัฒนาหลักการของการทบทวนทะเบียนตำรับยา ทำให้กำหนดกลยุทธ์ผิดพลาดได้
 2. มีการประสานและเชื่อมโยงระบบการติดตามการใช้ยาหลังออกสู่ตลาดในหน่วยงานย่อยของออย. ที่ยังไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ
 3. การสื่อสารข้อมูลสู่สาธารณะเกี่ยวกับการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งสองระบบ (การทบทวนทะเบียนตำรับยาเป็นระยะ และการทบทวนทะเบียนตำรับยาแบบเฉพาะ) ยังดำเนินการได้ไม่ชัดเจนเพียงพอ
ทำให้ขาดการรับรู้และขาดการมีส่วนร่วม
 4. การแก้ไขหรือถอนทะเบียนตำรับยามักเกิดจากการเสนอแนะของกลุ่มภายนอกออย. เช่น องค์การอนามัยโลก องค์การพัฒนาเอกชนคุ้มครองผู้บริโภค หรือสื่อมวลชน มากกว่าจากการเริ่มต้นของออย. ด้วยระบบปกติ
- ทั้งหมดนี้ นำไปสู่การถอนทะเบียนตำรับยาที่น้อยมากที่เกิดจากระบบติดตามยาหลังออกสู่ตลาด (PMS) และการดำเนินการนโยบายทบทวนทะเบียนตำรับยายังไม่สามารถกระทำได้ดี

ผู้มีส่วนร่วมในการดำเนินการผลักดันนโยบาย ผู้บริโภคที่เป็นผู้มีส่วนได้ประโยชน์โดยตรงยังไม่มีส่วนร่วมในการดำเนินการผลักดันนโยบายการทบทวนทะเบียนตำรับยา แต่ผู้มีส่วนผลักดันกลับเป็นกลุ่มอุตสาหกรรมยา ที่เป็นผู้รับรู้ข้อมูลและสนับสนุนการมีทะเบียนตำรับยาตลอดชีพ **คณะกรรมการยา** มีการพัฒนานโยบายทบทวนทะเบียนตำรับยา แต่ยังไม่มีโครงสร้างและกระบวนการที่จะติดตามความสำเร็จของการนำนโยบายนี้ไปสู่อำนาจปฏิบัติได้เต็มที่

กฎหมาย มีการระบุเรื่องทะเบียนยาตลอดชีพไว้ในกฎหมายยาแต่ไม่มีการระบุเรื่องการทบทวนทะเบียนตำรับยาไว้ให้ชัดเจน และการกำหนดหรือแก้ไขกฎหมายยาดำเนินการได้ยาก เนื่องจากระบบการเมืองไทยมีความไม่มั่นคง พระราชบัญญัติยาไม่ได้เกิดจากนักการเมืองโดยตรง แต่มักเริ่มหรือเตรียมการจากกระทรวงสาธารณสุขซึ่งก็คือเจ้าหน้าที่และบางวาระก็เป็นกรรมการยาอยู่ด้วย บุคคลหลักในการให้ความกระจ่างชัดของกฎหมายในชั้นการเตรียมกฎหมายนี้มักเป็นผู้แทนระดับเจ้าหน้าที่ของกระทรวงสาธารณสุขและสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และมีอิทธิพลจากภาคอุตสาหกรรมยาเข้ามาร่วมกำหนดการเปลี่ยนแปลงโดยเฉพาะในเรื่องของการปรับเรื่องนโยบายขึ้นทะเบียนยาตลอดชีพ

ระบบฐานข้อมูลที่ย่อแอ พบว่าการถอนทะเบียนตำรับยามีการใช้ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากระบบการติดตามภายในประเทศได้น้อย แต่การถอนทะเบียนยามักดำเนินการเพราะสาเหตุการไม่มีคุณภาพของยา การถอนทะเบียนในต่างประเทศ ส่วนผสมที่มีตัวยาไม่ทันสมัยไม่มีที่ใดใช้ สูตรยาไม่เหมาะสม จนถึงปี 2543 พบว่าการทบทวนทะเบียนตำรับยาไม่ได้ทำการทบทวนอย่างเป็นระบบ แต่เป็นการทบทวนแบบกระจายกระจายกับยาแต่ละชนิด

กระบวนการทำงานของ อย.นโยบาย ทบทวนทะเบียนตำรับยาไม่ได้มีการจัดทำเป็นเอกสารนโยบายที่แน่นอน (กำหนดวัตถุประสงค์ เป้าหมาย วิธีการ ฯลฯ) จึงทำให้ยากที่จะเกิดการดำเนินงานและยังขึ้นกับความรับรู้ทัศนคติของผู้นำอีกด้วย อย.มีการดำเนินงานแบบมุ่งเน้นเรื่องความลับของข้อมูลภาคอุตสาหกรรมไม่ให้รั่วไหลในทุกขั้นตอน ไม่มีการทำประชาพิจารณ์ในเรื่องการทบทวนทะเบียนตำรับยาเหมือนที่ดำเนินการในสหรัฐอเมริกา

การขาดผู้เชี่ยวชาญทางวิชาการ ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาหรือการขึ้นทะเบียนยา อย.ต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญทางวิชาการจากภายนอกเป็นหลัก ผู้เชี่ยวชาญภายใน อย.เอง มีจำนวนน้อยมาก และส่วนใหญ่ต้องทำงานเชิงธุรการมากกว่าที่จะใช้ศักยภาพด้านวิชาการที่มีอยู่ให้เต็มที่

นิตดา เกียรติยิ่งอังศุลี (2542) ได้เสนอแนะว่างานวิจัยที่ควรดำเนินการที่เกี่ยวข้องกับระบบการขึ้นทะเบียนยา คือ

“1. หลักเกณฑ์ทางวิชาการในการตัดสินใจขึ้นทะเบียนตำรับยา หรือถอนทะเบียนตำรับยา เพื่อลดการใช้วิจารณ์ญาณและลดการแทรกแซงจากอิทธิพลปัจจัยภายนอก

2. โครงสร้าง ระบบ และกระบวนการที่เหมาะสมในการขึ้นทะเบียนตำรับยา และการทบทวนทะเบียนตำรับยา ให้เป็นระบบที่มีประสิทธิภาพ โปร่งใส ตรวจสอบได้

3. การสร้างเนื้อหากฎหมายที่เหมาะสมต่อประเทศ สามารถให้การคุ้มครองสวัสดิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาของประชาชน ปกป้องการแสวงหาผลประโยชน์จากธุรกิจยาข้ามชาติ และให้เอื้อต่อการพัฒนาอุตสาหกรรมยาเพื่อการพึ่งตนเองของประเทศไทย โดยมีใช้เรื่องการขึ้นทะเบียน
ตำรับยาเท่านั้น."

การทบทวนทะเบียนตำรับยาในปัจจุบัน

จนถึงปัจจุบันพบว่าระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยมีการพัฒนาไปบ้าง โดยการขับเคลื่อนหลักผ่านกลุ่มนักวิชาการบางกลุ่ม และเจ้าหน้าที่ภายใน อย. (สัมภาษณ์เจ้าหน้าที่
อย., เจ้าหน้าที่บริษัท)

การดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยา มีหน่วยงานหลักที่เกี่ยวข้องใน อย. 2 หน่วยงาน คือ กองควบคุมยา และกองแผนงานและวิชาการ และอีกส่วนหนึ่งคือ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่เป็นผู้ช่วยด้านการตรวจสอบคุณสมบัติของยา

ลักษณะการดำเนินงานของกองควบคุมยา มีการดำเนินการเป็น 2 ลักษณะ คือ การดำเนินการผ่านระบบการปรับหรือถอนทะเบียนตามขั้นตอนปกติ คือผ่านอนุกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยา ภายใต้คณะกรรมการยา ซึ่งมีกองควบคุมยาเป็นเลขานุการ และดำเนินการผ่านหน่วยงานของสำนักงานบัญชียาหลักแห่งชาติ โดยคนทำงานทั้งสองส่วนนี้ส่วนใหญ่เป็นเจ้าหน้าที่ใน อย. เอง โดยมีที่ปรึกษาวิชาการเป็นนักวิชาการจากภายนอก เช่น มหาวิทยาลัย

ลักษณะการดำเนินงานของกองแผนงานและวิชาการ มีการดำเนินการผ่านระบบการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ โดยศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (HVC) เป็นผู้ดำเนินการเสนอข้อมูลความปลอดภัยของยาต่ออนุกรรมการ ADR เพื่อบริหารความเสี่ยงที่เกิดขึ้นในลักษณะต่างๆ

การประสานข้อมูลกันระหว่างสองหน่วยงานยังทำได้ไม่เต็มที่ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะโครงสร้างหน่วยงานยังไม่เอื้อให้เกิดการปฏิบัติที่มีประสิทธิภาพได้มากขึ้น ประกอบกับการดำเนินงานที่ผ่านมาทำให้เกิดการคุ้นชินกับการมองแยกส่วนระหว่างงาน pre-marketing (งานขึ้นทะเบียนยา กองควบคุมยา) และงาน post-marketing (กองแผนงานและวิชาการ) ดังการศึกษาของ เยาวลักษณ์

อำราไฟ (2548) ที่ได้วิเคราะห์ระบบการควบคุมความปลอดภัยของยาใหม่ (Safety Monitoring Programme: SMP) พบว่าระบบส่งต่อข้อมูลด้านความปลอดภัยระหว่าง 2 หน่วยงานนี้มีการส่งต่อข้อมูลกันแต่ยังไม่อยู่ในลักษณะที่ผู้เกี่ยวข้องนำไปใช้ได้โดยสะดวก

ผลการทบทวนทะเบียนตำรับยังอยู่ในวงจำกัด โดยมีประกาศ/คำสั่งกระทรวงสาธารณสุขที่เกิดจากการทบทวนทะเบียนตำรับยาตามแผนงานที่กำหนดไว้ล่วงหน้า และแบบเป็นครั้งคราวในลักษณะ Ad hoc re-evaluation ดังตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ผลการดำเนินการจากการทบทวนทะเบียนตำรับยา

คำสั่ง/ประกาศ กระทรวงสาธารณสุข	ปี (ฉบับ)				
	2510-25	2526-33	2534-40	2541-44	2545-51
เพิกถอน	3	23	17	7	17
แก้ไข	1	3	12	1	5
ระบุ/แก้ไขข้อกำหนด	1	1	3	0	2
ระบุ/แก้ไขข้อบ่งใช้/คำเตือน	2	11	14	10	12
ระบุ/เปลี่ยนสถานภาพยา	12	11	18	6	17

สภาพปัญหาที่สำคัญสรุปได้ดังนี้

1. ปริมาณทะเบียนตำรับยาและข้อบ่งใช้ของยาที่ต้องทบทวนมีจำนวนมาก

มีทะเบียนตำรับยาตลอดชีพจำนวนมากที่อนุมัติทะเบียนตำรับยาโดยระบบในอดีตที่มีความรัดกุมน้อย เมื่อเทียบกับวิทยาการในปัจจุบัน ทั้งในเรื่องเอกสารหลักฐานที่ใช้สนับสนุนประสิทธิผลและความปลอดภัยในข้อบ่งใช้ที่อนุญาต และในด้านการควบคุมคุณภาพ (ในอดีตมุ่งเน้นเฉพาะการดูแลปริมาณสารสำคัญในตำรับยา โดยไม่ต้องแสดงการศึกษาความคงสภาพของยา เป็นต้น) อย่างไรก็ตาม ภายใต้กระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยาในปัจจุบัน ยังไม่สามารถรองรับงานจำนวนดังกล่าวได้อย่างมีประสิทธิภาพ ทำให้ตำรับยาตลอดชีพส่วนใหญ่ยังคงไม่ได้รับการทบทวนทั้งในด้านประสิทธิผล ความปลอดภัยและคุณภาพมาตรฐาน ทำให้การสร้างความมั่นใจในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาทำได้ในวงจำกัด

ตารางที่ 13 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

2. กระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยายังดำเนินการในลักษณะรายตำรับ มีการพัฒนาไปได้ช้า การดำเนินการส่วนใหญ่เป็นการดำเนินงานตามนโยบาย โดยไม่มีกำหนดในกฎหมาย ไม่มี

โครงสร้างเชิงระบบหรือบุคลากรรองรับชัดเจน และการทบทวนขาดความต่อเนื่อง การดำเนินการในภาพรวมจึงไม่เป็นรูปธรรมชัดเจน

3.กฎหมายที่ใช้ไม่เอื้อต่อการทบทวนทะเบียนตำรับยาและการขาดองค์ความรู้ในการดำเนินการภายใต้กรอบกฎหมายในปัจจุบัน

4.การทบทวนทะเบียนตำรับยาส่งผลกระทบต่อผู้ประกอบการธุรกิจยาอย่างมาก และถือว่าเป็นภาวะคุกคาม จึงมีการต่อต้าน ได้แย้งหรือฟ้องร้องในระดับสูง

5.การขาดการวิเคราะห์และการจัดการเชิงระบบ รวมทั้ง การจัดการความรู้ทั้งทางวิชาการ และข้อกฎหมายเพื่อนำมาใช้ในการพัฒนาระบบทบทวนทะเบียนตำรับยาให้เกิดขึ้นได้จริง

สรุปปัจจัยที่ส่งผลต่อความสำเร็จของระบบทบทวนทะเบียนตำรับยา

ปัจจัยที่ส่งผลต่อความสำเร็จ	สหรัฐฯ	ญี่ปุ่น	อังกฤษ	ไทย
1. เจตจำนงทางการเมือง (Political will) ทำให้มีกฎหมายและกฎต่างๆ ที่ปฏิบัติจริง	เป็นกฎหมายบังคับ ระบุโครงสร้างชัดเจน	เป็นกฎหมายบังคับ โครงสร้างชัดเจน ระบุบริษัทต้องมี Safety management department เป็นอิสระ จากฝ่ายขายของ บริษัทหรือฝ่ายอื่นๆ และระบุผู้รับผิดชอบ (Safety management supervisor) และ หน้าที่ชัดเจน รวบรวมถึง ประสบการณ์การทำงานเกี่ยวกับระบบ ความปลอดภัยไม่น้อยกว่า 3 ปี	เป็น ก ฎ ห ม า ย บังคับ ระบุ โครง ส ราง ชัดเจน	?
2. กระบวนการปฏิบัติเชิงรุก มีกติกาชัดเจน	มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจนทั้งภาครัฐ อุตสาหกรรม และ ประชาชน	มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจน มีข้อมูล เฉพาะส่วนของ ภา ค รั ฐ แ ล ะ อุตสาหกรรม	มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจน	?
3. กระบวนการทำงานเชื่อมโยงประสานกันระหว่าง pre และ postmarketing	กระบวนการทำงานเชื่อมโยงประสานกันระหว่าง pre และ post-marketing	กระบวนการทำงานเชื่อมโยงประสานกันระหว่าง pre และ post-marketing	ก ร ะ บ ว น ก า ร ทำงานเชื่อมโยง ป ร ะ ส า น กั น ระหว่าง pre และ post-marketing	?
4 มีงบประมาณสนับสนุน	มี ้ง บ ป ร ะ ม า ณ สนับสนุนเพียงพอ และบริษัทต้องมีงบ สนับสนุนงานส่วนนี้ด้วย	มี ้ง บ ป ร ะ ม า ณ สนับสนุนเพียงพอ และบริษัทต้องมี งบสนับสนุนงานส่วน นี้ด้วย	มี ้ง บ ป ร ะ ม า ณ สนับสนุนเพียงพอ และบริษัทต้องมี งบสนับสนุนงาน ส่วนนี้ด้วย	?

ปัจจัยที่ส่งผลต่อความสำเร็จ	สหรัฐฯ	ญี่ปุ่น	อังกฤษ	ไทย
5.เปิดโอกาสให้ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเข้ามามีส่วนร่วม	กฎหมายระบุบทบาทของผู้มีส่วนได้ส่วนเสียไว้ชัดเจน มีการทำประชาพิจารณ์	กฎหมายระบุให้บริษัทได้รับโอกาสในการเข้ามามีส่วนรับผิดชอบ	กฎหมายระบุบทบาทของผู้มีส่วนได้ส่วนเสียไว้ชัดเจน มีการทำประชาพิจารณ์	เริ่มมีในระยะหลังแต่ยังไม่มาก
6 เจ้าหน้าที่ อย.	มีจำนวนและความเชี่ยวชาญเพียงพอ	มีจำนวนและความเชี่ยวชาญเพียงพอ	มีจำนวนและความเชี่ยวชาญเพียงพอ	เจ้าหน้าที่มีความตั้งใจและพยายามในการทำงานแม้มีจำนวนไม่เพียงพอ
7 ความตื่นตัวของประชาชน (Public awareness) กลุ่มผู้บริโภคโรงเรียนได้เผยแพร่ออกอย่างเปิดเผย	ประชาชนมีส่วนร่วมและตื่นตัวในการพิทักษ์สิทธิและประโยชน์ของตนเองผ่านโครงสร้างทางกฎหมาย และกลไกภาคประชาชนที่มีอยู่ทำให้เกิดการดำเนินการที่ต่อเนื่อง	ประชาชนมีส่วนร่วมและตื่นตัวในการพิทักษ์สิทธิและประโยชน์	ประชาชนมีส่วนร่วมและตื่นตัวในการพิทักษ์สิทธิและประโยชน์ของตนเองผ่านโครงสร้างทางกฎหมาย และกลไกภาคประชาชนที่มีอยู่ทำให้เกิดการดำเนินการที่ต่อเนื่อง	?
8 ปัจจัยเสริมให้เกิดระบบทบทวน คือ การพัฒนาอุตสาหกรรมยาเพื่อส่งออกไปนานาชาติ	ICH	ICH	EU	ASEAN Harmonization PICs

ปัจจัยที่ส่งผลต่อความสำเร็จ	สหรัฐฯ	ญี่ปุ่น	อังกฤษ	ไทย
9. กฎหมาย Product Liability (PL Law)	PL Law เป็นกลไกที่ช่วยทำให้เกิดระบบการตรวจสอบซึ่งกันและกันของผู้มีส่วนเกี่ยวข้อง โดยประชาชนเป็นผู้ได้รับประโยชน์	PL Law เป็นกลไกที่ช่วยทำให้เกิดระบบการตรวจสอบซึ่งกันและกันของผู้มีส่วนเกี่ยวข้อง โดยประชาชนเป็นผู้ได้รับประโยชน์	PL Law เป็นกลไกที่ช่วยทำให้เกิดระบบการตรวจสอบซึ่งกันและกันของผู้มีส่วนเกี่ยวข้อง โดยประชาชนเป็นผู้ได้รับประโยชน์	PL Law เพิ่งเริ่มบังคับใช้ ผู้มีส่วนเกี่ยวข้องยังขาดความเข้าใจ? ยังไม่เกิดกลไกการคุ้มครองประชาชนและผู้บริโภคที่ดีพอ

ปัจจัยที่เป็นอุปสรรคต่อระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาของไทย

ปัจจัยที่เป็นอุปสรรค	การส่งผลกระทบต่อระบบทบทวน
ไม่มีเจตจำนงทางการเมืองที่ชัดเจน (Political will)	ทำให้มีกฎหมายและกฎต่างๆ ที่มีผลปฏิบัติไม่ดีเท่าที่ควร เนื่องจากขาดการกำหนดเชิงโครงสร้าง พ.ร.บ. ยา ที่ควรจะมีผลบังคับใช้ก็ยังไม่สามารถออกมาได้
วิสัยทัศน์ของผู้นำและ Advocacy	ผู้นำองค์กรที่สำคัญ คือ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และกระทรวงสาธารณสุข ยังไม่สามารถสร้างประเด็นนี้ให้เป็นวาระแห่งชาติได้ อาจด้วยอิทธิพลทางการเมืองหรืออิทธิพลอื่น
ขั้นตอนของระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยายุ่งยาก	เนื่องจากการขึ้นทะเบียนตำรับยาใช้เวลานานและขั้นตอนยุ่งยาก มาตรฐานการปฏิบัติไม่ชัดเจนพอและเป็นมาตรฐานเดียวกัน ทำให้เกิดการขึ้นทะเบียนยา "รักษาทะเบียนยาไว้" โดย ผู้ประกอบการยอมจ่ายเงินค่ารักษาทะเบียนยาไว้ทุกปี ทำให้มีทะเบียนยาจำนวนมาก ทั้งที่ยาบางทะเบียนไม่ได้มีการใช้จริงในประชาชน
ขั้นตอนของระบบการถอนทะเบียนตำรับยา	ระบบการเก็บและการนำข้อมูลความปลอดภัยของยาไปใช้ยังไม่เข้มข้นเพียงพอ การถอนทะเบียนยาส่วนใหญ่เกิดจากการถอนทะเบียนโดยสมัครใจของผู้ประกอบการเอง
ขั้นตอนการดำเนินงานของอนุกรรมการต่างๆ และ คณะกรรมการยา ไม่เชื่อมโยงประสาน ใช้เวลานานและ	อนุกรรมการต่างๆ ภายใต้คณะกรรมการยา ต้องพิจารณาลักษณะความไม่เหมาะสมของยาที่พบปัญหา

ปัจจัยที่เป็นอุปสรรค	การส่งผลต่อระบบทบทวน
เน้นการพิสูจน์หลักฐาน (แต่มีกบพหลักฐานไม่เพียงพอให้พิสูจน์)	ก่อนซึ่งต้องใช้เวลากการพิจารณานานกว่าจะเสนอเรื่องให้คณะกรรมการยาอนุมัติได้ และกรณีถอนทะเบียนตำรับเนื่องจากไม่มีการผลิตหรือนำเข้าเป็นเวลา 2 ปี ต่อเนื่องหรือกรณียาปลอม ยาไม่มีสรรพคุณหรือยาไม่ปลอดภัยนั้น คณะกรรมการยาต้องเสนอความเห็นไปยังรัฐมนตรีกระทรวงสาธารณสุขก่อนจึงจะทำประกาศเพิกถอนทะเบียนในราชกิจจานุเบกษาได้ สาเหตุดังกล่าวมาจาก โครงสร้างที่กำหนดโดยกฎหมายนั้น ไม่เอื้อให้เกิดการปฏิบัติได้คล่องตัว และโครงสร้างภายใน อย.เอง ก็ไม่สามารถทำให้ข้อมูลยาที่ควรจะต้องเชื่อมโยงเป็นวงจรต่อเนื่องจาก การตรวจสอบความปลอดภัยและประสิทธิภาพในขั้นตอนขึ้นทะเบียน (Pre-marketing) ไปสู่การติดตามความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาหลังจากสู่ท้องตลาดแล้ว (Post-marketing) และนำข้อมูลที่ได้จาก Post-marketing ไปใช้ปรับปรุงหรือแก้ไขทะเบียนตำรับยาต่อไป
ศักยภาพของเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง	เจ้าหน้าที่ อย.ยังไม่สามารถใช้ศักยภาพด้านวิชาการได้อย่างเต็มที่ ต้องใช้เวลาในการทำงานเชิงธุรการมากกว่าเชิงวิชาการ
ระบบข้อมูล	ระบบข้อมูลที่จำเป็นและเกี่ยวข้อง ไม่มีเชื่อมต่อการนำไปใช้

แนวทางการวางระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาแบบต่อเนื่องของประเทศไทย

ระบบทบทวนทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยควรจะเป็น อย่างไร

จากการสัมภาษณ์ผู้เกี่ยวข้อง ได้แก่ เจ้าหน้าที่ ออย. บริษัทฯ และนักวิชาการ ได้ข้อมูลเพื่อนำไปใช้พัฒนาระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ควรจะเป็นของประเทศไทย ดังนี้

การมีนโยบายที่ชัดเจน นโยบายการทบทวนต้องมีความชัดเจนทั้งในเชิงระบบและแนวทางปฏิบัติ โดยควรระบุไว้ในกฎหมายหรือในกฎกระทรวงสาธารณสุข เพื่อให้เกิดมาตรการการบังคับใช้ตั้งแต่ระดับบนจนถึงระดับล่าง และผู้เกี่ยวข้องทุกภาคส่วน

กำหนดอายุทะเบียนยา ใน พรบ. ยา ควรที่จะระบุอายุทะเบียนตำรับยา 5 ปี ไว้ในกฎหมายยา และกำหนดระบบการทบทวนทะเบียนตำรับได้ด้วย เหมือนที่ประเทศสหรัฐอเมริกาและญี่ปุ่นได้มีการกำหนดไว้

กำหนดเงื่อนไขการทบทวนไว้ตั้งแต่ขั้นตอนการขึ้นทะเบียน หากมีการกำหนดเงื่อนไขการทบทวนไว้ได้จะดีมาก โดยอาจกำหนดเป็นกฎหมาย หรือ กฎกระทรวงสาธารณสุข แต่ปัญหาคือจะใช้เกณฑ์หรือเงื่อนไขอะไรเป็นตัวกำหนดที่เหมาะสม ตัวอย่างเกณฑ์การทบทวนของญี่ปุ่นเป็นเกณฑ์ที่น่าสนใจอาจนำมาใช้เป็นแนวทางในการกำหนดประเภทยาที่ต้องทบทวนในระยะเวลาที่ต่างกันได้ แต่ทั้งนี้ต้องปรับให้สอดคล้องกับบริบทของประเทศไทยด้วย

ขั้นตอนการทบทวน โดยใช้กระบวนการคล้ายกับของญี่ปุ่นมีความเป็นไปได้มากน้อยเพียงไร เช่น การใช้ PSUR อาจดำเนินการได้แต่ไม่แน่ใจว่าคุณภาพของระบบการติดตามความปลอดภัย (ADR) ของประเทศไทยว่าจะพัฒนาเร็วขึ้นได้โดยควรเน้นให้เกิดความร่วมมือในการรายงานจากแพทย์ให้มากขึ้น การประสานงานกันระหว่างหน่วยงานภายใน ออย.เอง ควรจะมีการพัฒนาทั้งนี้ มีจุดที่น่าสนใจ คือเรื่องของการมีฐานข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ครบวงจร ตั้งแต่การขึ้นทะเบียน ไปจนถึงการถอนทะเบียน และควรคำนึงถึงระดับผู้ให้บริการเช่นที่ร้านยาหรือโรงพยาบาลด้วย เนื่องจากเป็นทั้งผู้รายงานข้อมูลและผู้ใช้ข้อมูลด้านยา สามารถใช้กลไกให้บริษัทฯ เป็นผู้เตรียมเอกสารที่จะยื่นขอทบทวนทั้งหมดก่อน (บริษัทระบุว่ายินดีทำ) แล้วมีระบบตรวจสอบและค้นข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ข้อมูลประกอบการตัดสินใจที่ดีขึ้น

การมีระบบให้ผู้เกี่ยวข้องมีส่วนร่วม หากทำได้จะดีมาก บริษัทฯ จะเป็นฝ่ายช่วยตรวจสอบกันเอง และควรดึงประชาชนและนักวิชาการเข้ามามีส่วนร่วมตรวจสอบด้วย

ควรทบทวนอะไรบ้างในทะเบียนตำรับยา หากทบทวนใหญ่ทั้งระบบควรทบทวนข้อมูลทุกส่วน เหมือนที่ในต่างประเทศดำเนินการ ได้แก่ ข้อมูลสูตรตำรับ วิธีการวิเคราะห์เก่าและใหม่ (updated) ข้อมูลความปลอดภัย ข้อมูลประสิทธิภาพตาม indication ฉลากยา เอกสารวิชาการต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง รวมถึงเอกสารการโฆษณาต่างๆ

ระบบผู้เชี่ยวชาญ มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องทำให้ อย.เกิดระบบความเชี่ยวชาญภายในอย.เอง แต่ในขณะเดียวกันก็ต้องประสานกับนักวิชาการภายนอกด้วย แต่ทั้งนี้ยังมีผู้ให้แนวคิดว่ ระบบผู้เชี่ยวชาญควรที่จะเป็นกลางไม่ตกอยู่ใต้อิทธิพลของผู้ใดทั้งรัฐและเอกชนซึ่งหากจัดตั้งเป็นองค์กรอิสระที่ทำหน้าที่เป็นนักวิชาการที่เป็นกลาง ก็อาจใช้องค์กรนี้ทำหน้าที่ทบทวนข้อมูลทางวิชาการของยาทุกชนิดที่เข้าสู่ระบบทบทวนทะเบียนยาของประเทศได้

เอกสารอ้างอิง

คณะกรรมการโครงการศึกษาวิเคราะห์ระบบยาของประเทศไทย: ระบบยาของประเทศไทย
นนทบุรี: สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ 2545

นิตยา เกียรติยิ่งอังคัลลี นโยบายการขึ้นทะเบียนตำรับยาของประเทศไทย: พัฒนาการและการ
ดำเนินงาน. สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข. 2543

Amrumpai Y. Analysis of Safety Monitoring Programme (SMP) in Thailand. 1998.

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. Official
journal of the European Communities 2001.

Japan Pharmaceutical Manufacturers Association. *Pharmaceutical Administration and
Regulations in Japan 2008*. www.jpma.or.jp/12english/index.html (accessed October,
2008)

Kiatying-Angsulee N. Review of medicines in the UK.

Kiatying-Angsulee N. Prescription and OTC Drugs Re-evaluation in the USA.

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Available from URL:
<http://www.mhra.gov.uk/index.htm>

Medicines Control Agency. Safety of herbal medicinal products. 2002.

National Academy of Sciences-National Research Council. Drug Efficacy Study Final
Report to Commissioner of Food and Drug, Food and Drug Administration. 1969.

US FDA <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/default.htm> accessed 20
May 2009

<http://www.mhlw.go.jp/english/wp/wp-hw/vol2/p2c5.html> accessed 10 Oct 2008

การสัมภาษณ์

Regulatory affairs original 1	พฤษภาคม 52
Marketing manger original 2	มิถุนายน 52
เจ้าหน้าที่ อย. 1	พฤษภาคม 52
เจ้าหน้าที่ อย. 2	พฤษภาคม 52
เภสัชกร โรงพยาบาลทั่วไป 1	พฤษภาคม 52

ภาคผนวก

FOLDER LIST in DESI Report

Series 1: DES

Ad hoc Committee on Drug Efficacy Review: Meeting: 20 Apr 1966

Agreement on Transmittal of New Drug Applications from FDA to NAS: 1966

Aid to FDA in Implementing Recommendations: 1967-1968

Beginning of Program: 1966

Categorization of Drugs: Aug 1966

Chronology: 1968

Committee on Drug Categorization: 1966

Conference on Guidelines: Assembly of Organizational Delegates: Proceedings: 1966

Conference on Guidelines: Report of Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA): 1966

Conference on Guidelines: General: 1966

Conference on Guidelines for Drugs Ranked "Effective, But": 5 Apr 1971

Contract: 1966-1968

Critiques of DES by Executive Secretaries: 1966-1968

"Drug Efficacy Study of the NAS-NRC": Smith R G [History of DES]: 1968

End of Program: 1969

FDA Interim Index to Evaluations Published in Federal Register for NAS-NRC Reviewed Prescription Drugs: 1974

General Statements: 1967-1968

Guidelines: 1966

Guidelines: General: 1966-1967

Ineffective Drugs: Roster: 1972

Ineffective Drugs: Roster: 1969-1971

Information Exchanges: Veterinary Drug Study: 1966-1968

Information Releases by FDA: 1967-1968

Invitations to Panel Members to Testify in Legal Proceedings: 1970

Invitations to Panel Members to Testify in Legal Proceedings [US Vitamin v Finch]: 1969

Invitations to Panel Members to Testify in Legal Proceedings [Bentyl]: 1968

Meetings: Listings: 1966-1968

Memoranda to Executive Secretaries: 1966-1968

Memoranda to Panel Chairmen & Members: 1966-1968

Memoranda to Policy Advisory Committee (PAC): 1966-1968

Organizing Committee: 1966

Policies: Panel Members Testifying in Legal Proceedings: 1968

Problems: Clarification of "Effective But" Ranking: 1971-1972

Problems: Clarification of "Effective But" Ranking: Meeting: 5 Apr 1971

Problems: Clarification of "Effective But" Ranking: Memorandum to Panel Chairmen: Jan 1971

Problems: Legal Status of Package Inserts [Modell Editorial "FDA Censorship"]: 1967

Problems: Therapeutic Equivalence of Generic Drugs: 1967-1969

Progress Reports: 1966-1969

Reporting Forms: 1966

Retention of Records: 1967-1968

Special Statements: 1967-1968

Speeches on History & Work of DES by Cannan Gilman & Trexler: 1966-1968

Staff Meetings: 1966-1968

Structure: 1966-1969

General: 1972-1974

General: 1966-1970

Series 2: DES PANELS

Administrative Procedures: 1966-1967

Allergy: Meetings: 1966-1968

Allergy: Membership: 1966

Allergy: General: 1966-1969

Anesthesia: Membership: 1966

Anesthesia: General: 1966-1969

Anti-Infectives (I): 1966-1969

Anti-Infectives (II): Consultants: 1967

Anti-Infectives (II): General: 1966-1968

Anti-Infectives (III): Membership: 1966

Anti-Infectives (III): General: 1966-1969

Anti-Infectives (IV): 1966-1969

Anti-Infectives (V): 1966-1968

Anti-Infectives: Membership: 1966-1967

Antineoplastic: Membership: 1966

Antineoplastic: General: 1966-1968

Anti-Parasitic: Membership: 1966

Anti-Parasitic: General: 1966-1968

Cardiovascular (I): Membership: 1966-1967

Cardiovascular (I): General: 1966-1968

Cardiovascular (II): Membership: 1967

Cardiovascular (II): General: 1967-1969

Chairmen: Rosters: 1966-1968

Chairmen's Meetings: First: 9 Sep 1966

Consultants: Surgery: 1967

Consultants: Urology: 1967-1969

Dentistry: Membership: 1966

Dentistry: General: 1966-1969

Dermatology (I): Membership: 1966-1969

Dermatology (I): General: 1966-1969

Dermatology (II): Membership: 1966-1967

Dermatology (II): General: 1966-1969

Dermatology (III): Membership: 1967

Dermatology (III): General: 1967-1969

Diagnostic Agents: Membership: 1966

Diagnostic Agents: General: 1966-1968

Endocrine Disturbances: Membership: 1966

Endocrine Disturbances: General: 1966-1968

Executive Secretaries: 1966-1968

Fluid & Electrolyte Imbalance: Membership: 1966-1967

Fluid & Electrolyte Imbalance: General: 1966-1968

Gastroenterology (I): Membership: 1966

Gastroenterology (I): General: 1966-1969

Gastroenterology (II): Membership: 1966-1967

Gastroenterology (II): General: 1966-1968

Hematology: Membership: 1966

Hematology: General: 1966-1969

Interviews with Chairmen: 1967

Meetings: Listings: 1966-1968

Membership: Comments on DES Experience: 1969

Membership: Comments on Topics for Final Report: 1969

Membership: Comments on Topics for Final Report: Excerpts: 1969

Membership: End of Term Letters: 1969

Membership: Nominations by Panel Chairmen: 1966

Membership: Nominations of Chairmen by Professional & Scientific Societies: 1966

Membership: Release of Names of Panel Members to Congress: 1968

Membership: General: 1966-1969

Metabolic: Membership: 1966

Metabolic: General: 1966-1968

Neurological: Membership: 1966-1967

Neurological: General: 1966-1969
Ophthalmology: Membership: 1966

Ophthalmology: General: 1966-1968

Psychiatric: Consultants: 1967-1968

Psychiatric: Membership: 1966-1967

Psychiatric: General: 1966-1971

Relief of Pain: Membership: 1966-1967

Relief of Pain: General: 1966-1968

Reproductive System: Membership: 1966

Reproductive System: General: 1966-1968

Respiratory Disturbances: Membership: 1966-1967

Respiratory Disturbances: General: 1966-1968

Rheumatic Diseases: Consultants: 1967

Rheumatic Diseases: Membership: 1966

Rheumatic Diseases: General: 1966-1969

Surgery: Establishment: 1967

Surgery: Membership: 1967-1968

Surgery: General: 1967-1969

General: 1966-1967

Series 3: DES POLICY ADVISORY COMMITTEE (PAC)

Executive Committee: Briefing for Pharmaceutical Manufacturers Association on Status of Drug Efficacy Study: 31 Oct 1967

Executive Committee: Meeting to Consider Classification of Anti-Infective Combination Drugs: 24 May 1968

Executive Committee: Meeting with Representatives of FDA: 30 Nov 1967

Meeting: Joint with Panel Chairmen: 17 May 1967

Meeting with FDA on Interpretation of DES Reports: 23 Jan 1969

Meetings: Fourth: 6 Mar 1969

Meetings: Third: 27 Mar 1968

Meetings: Second: 12 Jan 1967

Meetings: First [DES Meeting with Representatives of FDA]: 16 Dec 1966

Membership: Appointments: 1966-1968

Membership: General: 1966-1967

Resolution on Publications by Panel Members: 1968

General: 1966-1968

Series 4: DES REPORTS

Categorization of Final Reports: 1968

Final: 1969

Final: Distribution: 1969

Final: Preparation: 1968-1969

Final: Transmittal to Panel Members: 1969

Final: General: 1968-1970

Reevaluation of Drugs Ranked "Effective But": Allergy: 1971

Reevaluation of Drugs Ranked "Effective But": Anesthesia: 1971

Reevaluation of Drugs Ranked "Effective But": Anti-Infective: 1971

Reevaluation of Drugs Ranked "Effective But": Antineoplastic: 1971

Reevaluation of Drugs Ranked "Effective But": Antiparasitic: 1971

Reevaluation of Drugs Ranked "Effective But": Cardiovascular: 1971

Reevaluation of Drugs Ranked "Effective But": Dentistry: 1971

Reevaluation of Drugs Ranked "Effective But": Fluid & Electrolyte Imbalance: 1971

Reevaluation of Drugs Ranked "Effective But": Gastroenterologic: 1971

Reevaluation of Drugs Ranked "Effective But": Hematologic: 1971
Reevaluation of Drugs Ranked "Effective But": Metabolic: 1971
Reevaluation of Drugs Ranked "Effective But": Neurological: 1971
Reevaluation of Drugs Ranked "Effective But": Ophthalmologic: 1971
Reevaluation of Drugs Ranked "Effective But": Relief of Pain: 1971
Reevaluation of Drugs Ranked "Effective But": Reproductive System: 1971
Reevaluation of Drugs Ranked "Effective But": Respiratory Disturbances: 1971
Reevaluation of Drugs Ranked "Effective But": Rheumatic Diseases: 1971
Reevaluation of Drugs Ranked "Effective But": Surgery: 1971
Reevaluation of Drugs Ranked "Effective But": General: 1971
Release: 1967-1968
Submissions 1-6: 1968
Submissions 7-10: 1968
Submissions 11-15: 1968
Submissions 16-19: 1968
Submissions 20-25: 1968-1969
Summaries: 1968
White Papers: Anti-Infective Combinations: 1968-1969
General: 1967-1968

Series 5: DES NAME FILES

Cannan R K [Special Assistant to NAS President]: 1963-1968
De Haen P [Drugs in Use Index Card System]: 1964-1967
Gilman A [PAC Exec Com Member]: 1967-1968

Goddard J L [FDA Commissioner]: 1966-1968
Middleton W S [DES Chairman]: 1967-1968
Middleton W S [DES Chairman]: 1966

Middleton W S: Drug Research Board (DRB) Correspondence: 1965

Middleton W S: Drug Research Board (DRB) Correspondence: 1963-1964

Seevers M: 1967

Shirkey H C [PAC Member]: 1966-1969

Smith R G [FDA Liaison to NAS]: 1966-1968

Series 6: PRESS COVERAGE

Press Coverage: News Articles: 1969

Press Coverage: News Articles: 1968

Press Coverage: News Articles: 1966-1967

Press Coverage: General: 1967-1970