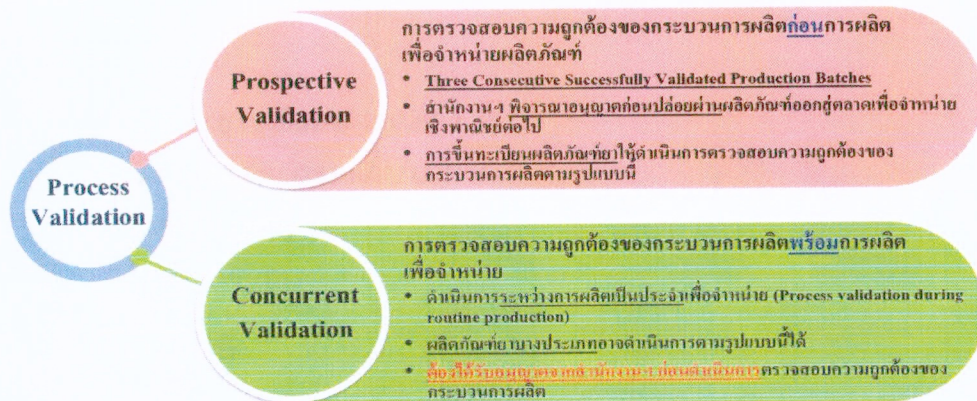


การดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต



Ref. กลุ่มงานยาเคมี กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

4

การดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (๒)

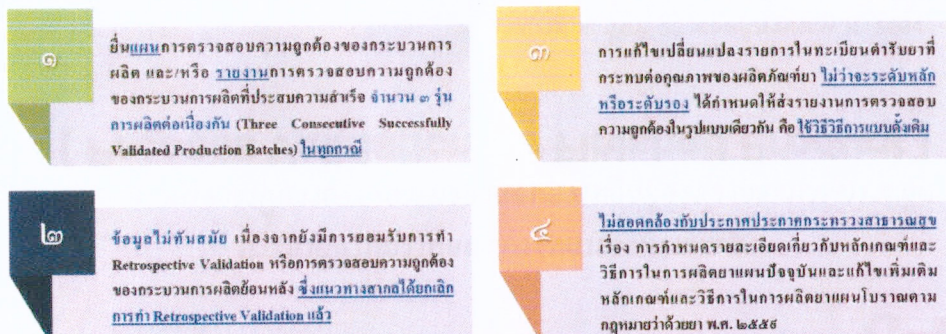


Retrospective Validation หรือ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตย้อนหลัง หมายถึง การดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีการผลิตเพื่อจำหน่ายแล้ว โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลของการผลิต การควบคุม และการควบคุมระหว่างการผลิตของผลิตภัณฑ์ยา¹ การผลิตที่มีมาก่อน ปัจจุบันรูปแบบนี้เป็นวิธีการที่ไม่เป็นที่ยอมรับอีกต่อไป

Ref. กลุ่มงานยาเคมี กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

5

ปัญหาที่พบ : แนวทางการยื่นเสนอรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตประกอบ การขึ้นทะเบียนและแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อมูลในคำรับยา ตามหลักเกณฑ์ ASEAN Guideline on Submission of Manufacturing Process Validation Data for Drug Registration ซึ่งมีข้อจำกัดและไม่ยืดหยุ่น ดังนี้



Ref. กลุ่มงานยาเคมี กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

6

เหตุผลในการออกประกาศฯ

๑. ข้อจำกัดของหลักเกณฑ์ ASEAN Guideline on Submission of Manufacturing Process Validation Data for Drug Registration

๒. หน่วยงานกำกับดูแลด้านยาสหภาพยุโรป (European Medicines Agency, EMA) ได้ออกหลักเกณฑ์ที่นำวิธีการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพมาใช้ตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา และสอดคล้องกับประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันและแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๕ ซึ่งเป็นหลักเกณฑ์ที่ทันสมัย มีความชัดเจนในขั้นตอนการปฏิบัติ สอดคล้องกับมาตรฐานสากล

Ref. กลุ่มงานยาเคมี กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

7

สาระสำคัญ

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการยื่นรายการการตรวจสอบความถูกต้องของ กระบวนการผลิต (Process Validation for Finished Products)

Ref. กลุ่มงานยาเคมี กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

8

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการยื่นรายการการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation)

เพื่อให้การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องตามภาคผนวก ๑๔ เรื่อง การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Qualification and validation) เป็นไปตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขฯข้างต้น และมีการปฏิบัติเป็นมาตรฐานไปในแนวทางเดียวกัน เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา จึงออกประกาศ ดังต่อไปนี้

๑. ให้ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันและผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบัน ดำเนินการและปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

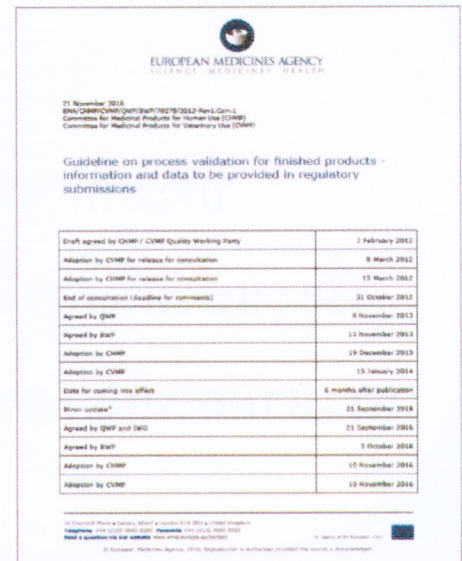
Ref. กลุ่มงานยาเคมี กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

9

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เรื่อง แนวทางการยื่นรายการการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation) (๒)

๒. แนวทางการยื่นเสนอรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต ประกอบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา นอกเหนือจากการยื่นรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตตาม ASEAN Guideline on Submission of Manufacturing Process Validation Data for Drug Registration แล้ว ผู้รับอนุญาตยังสามารถยื่นรายงานการศึกษาที่ดำเนินการตามหลักเกณฑ์ Guideline on process validation for finished products information and data to be provided in regulatory submissions (EMA/CHMP/CVMP/QWP/749073/2016) ของหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาสหภาพยุโรป (European Medicines Agency, EMA) ได้ ตามแนบท้ายประกาศนี้



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE. MEDICINES. HEALTH.

21 November 2016
EMA/CHMP/CVMP/QWP/749073/2016 Rev.1.GEN-1
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

Guideline on process validation for finished products -
information and data to be provided in regulatory
submissions

Draft agreed by CHMP / CVMP Quality Working Party	2 February 2012
Adoption by CHMP for release for consultation	9 March 2012
Adoption by CHMP for release for consultation	15 March 2012
End of consultation (closing for comments)	31 October 2012
Agreed by CHMP	8 November 2012
Agreed by EMU*	13 November 2012
Adoption by CHMP	19 December 2012
Adoption by CVMP	15 January 2014
Date for coming into effect	6 months after publication
Minor updates*	21 September 2016
Agreed by CHMP and EMU	21 September 2016
Agreed by EMU*	5 October 2016
Adoption by CHMP	10 November 2016
Adoption by CVMP	10 November 2016

© European Union. This is a summary of the EMA/CHMP/CVMP/QWP/749073/2016 Rev.1.GEN-1 Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions. It is not a legal document. The full text of the Guideline is available on the EMA website. The EMA website is the authoritative source of the Guideline. The EMA website is the authoritative source of the Guideline.

Ref. กลุ่มงานยาเคมี กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

10

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เรื่อง แนวทางการยื่นรายการการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation) (๓)

๒. แนวทางการยื่นเสนอรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต ตามแนบท้ายประกาศนี้ มี ๒ รูปแบบ ดังต่อไปนี้

รูปแบบที่ ๑ กรณี ยื่นแผนและรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต ที่ประสบความสำเร็จ อย่างน้อยจำนวน 3 รุ่นการผลิตต่อเนื่องกัน (Three Consecutive Successfully Validated Production Batches) สำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ, ผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตโดยกระบวนการผลิตที่จัดว่า ไม่ใช่วิธีการมาตรฐาน (Non-standard) เช่น ผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อย

รูปแบบที่ ๒ กรณี ยื่นรายงานเภสัชกรรมเชิงการพัฒนา (Development Pharmaceutical Report), แผนการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต ของขนาดรุ่นการผลิตที่จะดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต, และรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของรุ่นการผลิตนำร่อง ๑ รุ่นการผลิต สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตโดยกระบวนการผลิตที่เป็น standard โดยต้องทำคำรับรองว่าจะดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตที่ประสบความสำเร็จ อย่างน้อยจำนวน 3 รุ่นการผลิตต่อเนื่องกัน และจัดทำรายงานให้พร้อมเมื่อมีการตรวจประเมินสถานที่ผลิตยา (GMP)

Ref. กลุ่มงานยาเคมี กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

11

คำรับรองว่าจะดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตที่ประสบความสำเร็จ
อย่างน้อยจำนวน 3 รุ่นการผลิตต่อกัน (ตามรูปแบบที่ ๒)

[illegible]

- It is possible for the applicant to justify that the product process can be considered standard for a particular manufacturer / site taking into account the risk to the patient of failure of the product or process.
- Such justifications are assessed on a case-by-case basis, but the information provided by the applicant (for each manufacturing site) should include:
 - Experience with the same or essentially similar product or process
 - Amount of knowledge gained during the development of the product
 - History of GMP compliance of manufacturing sites for that type of process.

Non-standard methods of manufacturer

- Biological products
- The manufacture of specialized pharmaceutical dose forms
- The incorporation of some new technology into a conventional process
- (Highly) Specialized processes involving new technologies or an established process known, or likely, to be complex and therefore to require particular care
- Non-standard methods of sterilization

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เรื่อง แนวทางการยื่นรายการการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation) (๔)

๓. การดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต สามารถกระทำได้ ๒ แนวทาง คือ

๓.๑ Prospective Validation

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต
ก่อนการผลิตเพื่อจำหน่ายผลิตภัณฑ์ อย่างน้อยจำนวน
๓ รุ่นการผลิต ที่ประสบความสำเร็จต่อเนื่องกัน
(Three Consecutive Successfully Validated Production
Batches)

การขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาให้
ดำเนินการตรวจสอบความถูกต้อง
ของกระบวนการผลิตตามรูปแบบนี้

๓.๒ Concurrent Validation

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต
ที่ดำเนินการระหว่างการผลิตเป็นประจำเพื่อจำหน่าย
(Process validation during routine production) กล่าวคือ
ตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตทีละ
รุ่นการผลิตที่ประสบความสำเร็จก่อนปล่อยผลิตภัณฑ์
สู่ท้องตลาด

- ผลิตภัณฑ์ที่มีปริมาณการผลิตน้อย เช่น ยาฉีดพ่น
 - ผลิตภัณฑ์ที่มีการสลายตัวเร็ว เช่น เกล็ดแข็ง
 - ผลิตภัณฑ์ที่มีความจำเป็นเร่งด่วนทางด้านสาธารณสุข
หรือผลิตภัณฑ์อื่นตามที่สำนักงานฯ กำหนด
- ทั้งนี้ การดำเนินการดังกล่าวต้องได้รับอนุญาตจาก
สำนักงานฯ ก่อนดำเนินการเสมอ

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เรื่อง แนวทางการยื่นรายการการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation) (๕)

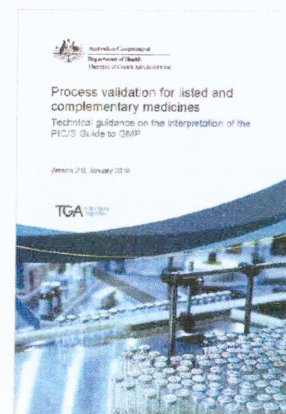
๔. การยื่นแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาที่ต้องส่งข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต ให้ดำเนินการเช่นเดียวกับคำขอขึ้นทะเบียน

๕. กรณีผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงต่ำที่มีรูปแบบยาเดียวกัน มีกระบวนการผลิตเหมือนกัน ใช้อุปกรณ์ในการผลิตเหมือนกัน และผลิตขึ้นภายในสถานที่ผลิตกันยาแห่งเดียวกัน อาจดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของการผลิตแบบกลุ่มได้ ทั้งนี้ ให้แสดงเหตุผลทางวิชาการสนับสนุนการดำเนินการดังกล่าว ด้วย

Ref. กลุ่มงานยาเคมี กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

16

ตัวอย่าง แนวทางการดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของการผลิตแบบกลุ่ม



Grouping

A grouping approach can be undertaken with process validation for listed and complementary medicines, because of the lower risk generally associated with these medicines. Document the scientific justification of the rationale used to establish product groupings.

The whole group must be manufactured at the same plant for process validation.

Base your justifications for grouping on the products having the same dosage form and a similar method of manufacture using a similar equipment train at the same manufacturing plant.

Ref. กลุ่มงานยาเคมี กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

17

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เรื่อง แนวทางการยื่นรายการการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation) (๖)

๖. การขอย้ายสถานที่ผลิตยาซึ่งตั้งอยู่ในประเทศในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ ในกรณีการย้ายไปยังสถานที่ผลิตแห่งใหม่ภายในประเทศซึ่งก่อสร้างหรือปรับปรุงสถานที่ใหม่เพื่อให้มาตรฐานการผลิตให้เป็นไปตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.๒๕๕๕ ลงวันที่ ๑๘ พฤษภาคม พ.ศ.๒๕๕๕ ผู้รับอนุญาตจะขอให้กองยาประเมินข้อมูลทางวิชาการในภาพรวมตามรายการหมวดการผลิตได้ ทั้งนี้ ทะเบียนตำรับยาที่จะให้ประเมินข้อมูลทางวิชาการในภาพรวมของหมวดการผลิต (ตำรับยาตัวแทน) ต้องดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต จำนวน ๓ รุ่นการผลิตที่ประสบความสำเร็จต่อเนื่องกัน (Three Consecutive Successfully Validated Production Batches) ขึ้นพร้อมกับการขอประเมินข้อมูลทางวิชาการในภาพรวมตามรายการหมวดการผลิต สำหรับผลิตภัณฑ์รายการอื่นๆ ในหมวดเดียวกัน ต้องทำคำรับรองว่าจะดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตที่ประสบความสำเร็จอย่างน้อย จำนวน 3 รุ่นการผลิตต่อเนื่องกันและจัดทำรายงานให้พร้อมเมื่อมีการตรวจประเมินสถานที่ผลิตยา (GMP)

Ref. กลุ่มงานยาเคมี กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

18

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เรื่อง แนวทางการยื่นรายการการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation) (๗)

๗. บรรดาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาและคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับยาที่ยื่นมาก่อนประกาศนี้มีผลบังคับใช้และอยู่ระหว่างการพิจารณา หากผู้รับอนุญาตผลิตมีความประสงค์จะดำเนินการตามประกาศนี้ให้แจ้งความประสงค์ต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

๘. ผู้อนุญาตจะแสดงการอนุญาตไว้ในคำขอหรือจะออกหนังสืออนุญาต โดยมีเงื่อนไขหรือเงื่อนไข หรือมีทั้งเงื่อนไขและเงื่อนไขไว้ด้วยกันก็ได้

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

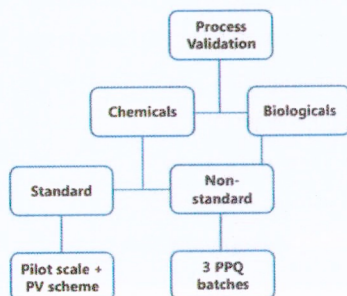
ประกาศ ณ วันที่ ๒๖ พฤศจิกายน พ.ศ. ๒๕๖๔

Ref. กลุ่มงานยาเคมี กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

19

แนวทางการยื่นรายการการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation)

Current process validation requirements



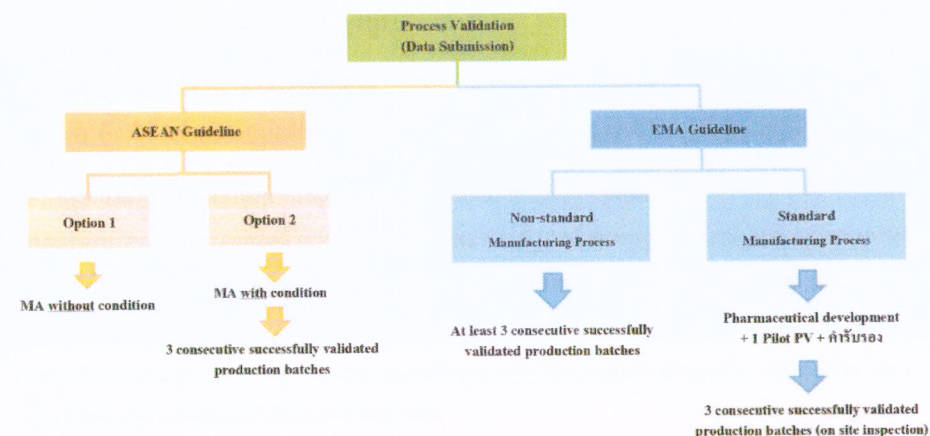
- In Europe, for chemical products which use “standard” methods of manufacture, process validation data from the commercial scale process is not required to be included in the dossier
- A process validation scheme can be submitted instead (data available on inspection)
- Non-standard manufacture (which includes biologicals) require PV data pre-approval.
- However, it is possible for the applicant to justify that the process can be considered standard for a particular manufacturer / site taking into account the risk to the patient of failure of the product or process

https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-session-2-process-validation-accelerated-access-stakeholder-workshop-support-quality_en-0.pdf

Ref. กลุ่มงานยาเคมี กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

20

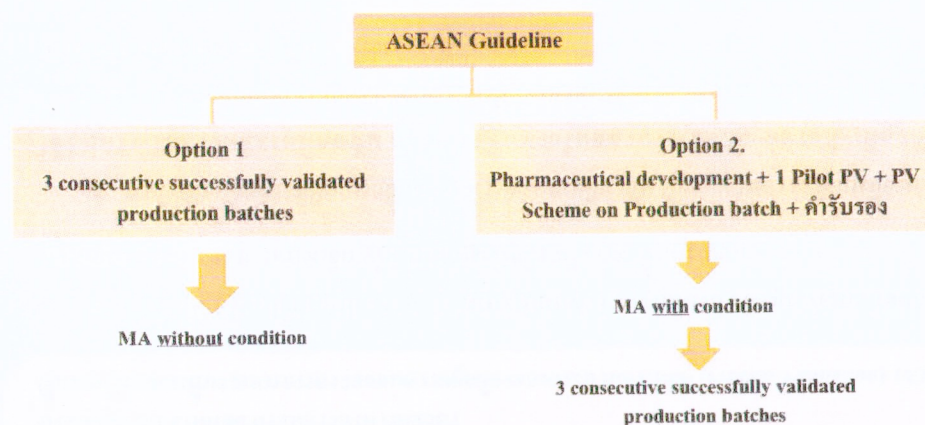
แนวทางการยื่นรายการการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation)



Ref. กลุ่มงานยาเคมี กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

21

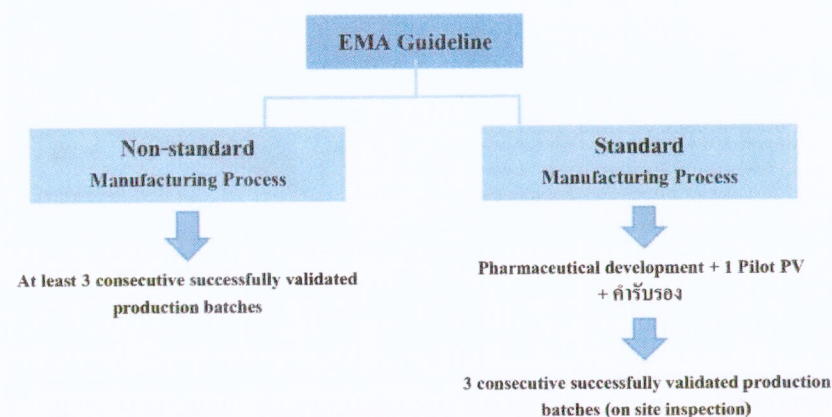
แนวทางการยื่นรายการการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation)



Ref. กลุ่มงานยาเคมี กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

22

แนวทางการยื่นรายการการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation)



Ref. กลุ่มงานยาเคมี กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

23