

แนวทางการจัดทำแผนจัดการความเสี่ยงด้านยาสำหรับยาชีววัตถุ

# สารบัญ

	หน้า
1. บทนำ	1
2. วัตถุประสงค์	2
3. ขอบเขต	2
4. นิยามศัพท์	2
5. องค์ประกอบหลักการจัดทำ RMP	3
5.1 กำหนดคุณลักษณะด้านความปลอดภัยของยา (safety specification)	3
5.2 จัดทำแผนเฝ้าระวังความปลอดภัย (pharmacovigilance plan)	3
5.3 จัดทำแผนลดความเสี่ยง (risk minimization plan)	4
5.4 ทบทวนแผนจัดการความเสี่ยง (review RMP)	4
6. รูปแบบการจัดทำ RMP	5
ภาคผนวก 1	
เอกสารที่ใช้จัดทำ RMP เปรียบเทียบกับ ACTD, ICH-CTD	6
ภาคผนวก 2	
รูปแบบการจัดทำ Thai – RMP	9
ภาคผนวก 3	
รายการเอกสารประกอบการจัดทำแผนจัดการความเสี่ยงด้านยา (Checklist of Common Technical Document : Part Risk Management Plan)	18

## 1. บทนำ

ยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนและจำหน่ายออกสู่ท้องตลาดย่อมมีคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย อย่างไรก็ตามยาที่มีความเสี่ยงที่ไม่สามารถค้นพบได้ในช่วงแรกของการพัฒนาหรือในขั้นตอนก่อนได้รับอนุมัติทะเบียน เนื่องจากระยะเวลาที่ทำการศึกษาน้อยและไม่ได้ศึกษากับประชากรบางกลุ่ม การประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของยาจึงจำเป็นต้องทำอย่างต่อเนื่องแม้ภายหลังจากยาออกสู่ตลาดให้ครอบคลุมวงจรชีวิตของยา โดยเครื่องมือสำคัญที่ช่วยเพิ่มความมั่นใจว่ายา ยังคงมีสมดุลระหว่างประโยชน์และความเสี่ยงที่เหมาะสมภายหลังจากยาออกสู่ตลาดแล้ว คือ แผนจัดการความเสี่ยงด้านยา (risk management plan; RMP) (รูปที่ 1) ที่จัดทำพร้อมกับขั้นตอนการขออนุมัติทะเบียนหรือกรณีที่เกิดผลิตภัณฑ์มีข้อกังวลด้านความปลอดภัยใหม่ โดยกำหนดแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยและแผนลดความเสี่ยงตามข้อมูลที่พบในช่วงก่อนยาออกสู่ตลาด หรือกรณีที่พบข้อมูลความปลอดภัยใหม่ภายหลังจากยาออกสู่ตลาดและต้องมีการปรับปรุง RMP ตามความเสี่ยงที่พบอย่างเหมาะสม

ปัจจุบันการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาของโลกมีแนวโน้มการทำ RMP เพื่อประกอบการขึ้นทะเบียนยาใหม่ หรือยาชีววัตถุกันมากขึ้น โดยแนวคิดของการจัดทำ RMP ของแต่ละประเทศส่วนใหญ่มีความสอดคล้องกันคือ ค้นหาลักษณะข้อมูลความปลอดภัยของยา กำหนดแผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยและมาตรการลดความเสี่ยงที่เหมาะสม RMP ของแต่ละประเทศอาจมีชื่อเรียกและรูปแบบที่แตกต่างกัน ตัวอย่างเช่น ประเทศสหรัฐอเมริกา มี RMP เรียกว่า Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) ไม่บังคับให้ผู้รับอนุญาตต้องยื่น RMP กับยาทุกตัว ขึ้นกับดุลยพินิจของหน่วยงาน สหภาพยุโรปมี RMP เรียกว่า EU – RMP บังคับให้ยื่น RMP กับยาใหม่ทุกตัวที่ต้องการขออนุมัติขึ้นทะเบียน ประเทศญี่ปุ่นจัดทำ RMP เรียกว่า J-RMP ซึ่งเป็นกฎหมายบังคับให้ผู้รับอนุญาตต้องจัดทำและยื่นประกอบการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilars) และยาชีววัตถุ และประเทศสิงคโปร์กำหนดให้ผู้รับอนุญาตยื่น RMP ของยาใหม่ ยาชีวภาพ (biotechnology products) และผลิตภัณฑ์จากเลือด

การใช้ยาชีววัตถุเพื่อรักษาโรคต่าง ๆ มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น เช่น ยารักษาโรคมะเร็ง อินซูลิน โกรทฮอร์โมน ยาชีววัตถุมีคุณลักษณะเฉพาะที่แตกต่างจากยาเคมีคือโครงสร้างส่วนใหญ่เป็นโปรตีนหรือไกลโคโปรตีน หรือสารทางพันธุกรรม มีขนาดโมเลกุลใหญ่กว่ายาเคมี 10-1000 เท่า กระบวนการผลิตมีความยุ่งยากซับซ้อนกว่า การเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยมีโอกาสกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายให้สร้างแอนติบอดีที่จำเพาะต่อยาที่ได้รับ ซึ่งอาจก่อให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงต่อผู้ป่วยตามมาได้ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อความปลอดภัย เช่น การแก้ไขเปลี่ยนแปลงการผลิต ความคงสภาพและระบบปลูกไข่มเย็นและการตรวจสอบย้อนกลับของผลิตภัณฑ์ ดังนั้น ยาชีววัตถุจำเป็นต้องมีแผนจัดการความเสี่ยงด้านยาที่เหมาะสมเพื่อเป็นการคุ้มครองผู้บริโภคที่ได้รับยาที่มีคุณภาพและปลอดภัย ซึ่งเป็นความรับผิดชอบร่วมกันของทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้องโดยเฉพาะเจ้าของผลิตภัณฑ์ในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์ของตนเอง



รูปที่ 1 แนวคิดการจัดทำแผนจัดการความเสี่ยงด้านยา

## 2. วัตถุประสงค์

เพื่อเป็นแนวทางสำหรับผู้รับอนุญาตในการจัดทำ RMP ของผลิตภัณฑ์ยาได้อย่างครบถ้วนและมีประสิทธิภาพเพื่อใช้ประกอบการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ หรือกรณีที่พบข้อมูลด้านความปลอดภัยใหม่ของยาชีววัตถุ หรือกรณียาชีววัตถุที่ได้รับทะเบียนแล้ว เนื้อหาหลักของการจัดทำ RMP ประกอบด้วยข้อมูลความปลอดภัยของยา แผนเฝ้าระวังความปลอดภัยและมาตรการลดความเสี่ยงของยาภายหลังออกสู่ตลาด

## 3. ขอบเขต

เอกสารฉบับนี้เป็นแนวทางการจัดทำ RMP ของยาชีววัตถุตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดซึ่งจะครอบคลุมยาที่ขอขึ้นทะเบียนใหม่รวมทั้งยาที่ได้รับทะเบียนแล้ว เช่น biosimilars, botulinum toxin และ epoetin

## 4. นิยามศัพท์

**แผนจัดการความเสี่ยง (risk management plan : RMP)** ในที่นี้ หมายถึง แผนการจัดการความเสี่ยงด้านยาที่จัดทำเป็นเอกสารโดยผู้รับอนุญาตตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด

**ยาชีววัตถุ (biological products)** หมายถึง ยาแผนปัจจุบันซึ่งผลิตจากสิ่งมีชีวิตโดยกระบวนการดังต่อไปนี้

- (1) การเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์หรือเซลล์ชั้นสูง (eukaryotic cells)
- (2) การสกัดสารจากเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิตทั้งมนุษย์ สัตว์และพืช (extraction of substances from biological tissues including human, animal and plant tissue (allergen))
- (3) เทคนิคดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA or rDNA techniques)
- (4) เทคนิคการผสมต่างพันธุ์ (hybridoma technique)

(5) การขยายพันธุ์จุลินทรีย์ในตัวอ่อนหรือในสัตว์ (propagation of microorganisms in embryo or animals) การสกัดหรือแยกจากเลือดและพลาสมา (derived from blood and plasma)

(6) กระบวนการอื่นๆ ตามที่รัฐมนตรีประกาศ

**ความเสี่ยงที่สำคัญ (important risks)** หมายถึง ความเสี่ยงที่อาจมีผลต่อสมดุลระหว่างประโยชน์และความเสี่ยงของยา หรือความเสี่ยงที่อาจทำให้เกิดหรืออันตรายเพิ่มขึ้นต่อสาธารณสุข

## 5. องค์ประกอบหลักการจัดทำ RMP

ผู้รับอนุญาตต้องดำเนินการจัดทำ RMP ดังนี้

### 5.1 กำหนดคุณลักษณะด้านความปลอดภัยของยา (safety specification)

ประกอบด้วยข้อมูลที่สำคัญ 3 ส่วน ได้แก่

(1) ความเสี่ยงสำคัญที่ระบุได้ชัดเจน (important identified risks) เช่น อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยา (adverse drug reactions : ADRs) ที่พบในการทดลองทางคลินิกหรือในการศึกษาทางระบาดวิทยา หรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ได้จากรายงานแบบ spontaneous จำนวนมากภายหลังยาออกสู่ตลาด

(2) ความเสี่ยงสำคัญที่มีโอกาสเกิดขึ้น (important potential risks) เช่น เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events : AEs) ที่เกิดจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาแต่ไม่พบในการทดลองทางคลินิก หรือ AEs ที่เป็นสัญญาณความเสี่ยง (signal) จากรายงานแบบ spontaneous แต่ความสัมพันธ์เชิงเหตุผลกับยายังไม่ชัดเจน หรือ ADRs ที่พบจากยาตัวอื่นที่อยู่ในกลุ่มเดียวกันและมีข้อบ่งใช้เหมือนกัน หรือ อันตรายที่อาจเกิดจากการใช้ยาเกินขนาด ความเสี่ยงที่อาจเกิดจากความคลาดเคลื่อนทางยา การติดเชื้อโรค หรือการใช้ยาไม่ตรงตามฉลาก

(3) ข้อมูลสำคัญที่ขาดหายไป (important missing information) เช่น ข้อมูลของประชากรที่ไม่ได้

ผู้รับอนุญาตต้องระบุเหตุผลหรือหลักฐานที่บ่งชี้ถึงความเสี่ยงดังกล่าว

การกระตุ้นการตอบสนองภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) อาจเกิดขึ้นระหว่างวงจรชีวิตของยาชีววัตถุ และหลังจากพิจารณาแล้วพบว่าเป็นความเสี่ยงที่สำคัญ หรือเป็นข้อมูลสำคัญที่ขาดหายไป ควรระบุให้ถูกต้องและชัดเจนเพื่อกำหนดมาตรการเฝ้าระวังความปลอดภัยได้อย่างมีคุณภาพและเหมาะสม

### 5.2 จัดทำแผนเฝ้าระวังความปลอดภัย (pharmacovigilance plan)

การจัดทำแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยเป็นการรวบรวมข้อมูลความเสี่ยงของยาภายหลังออกสู่ตลาด ผู้รับอนุญาตต้องประเมินคุณลักษณะความปลอดภัยของยาตามที่พบในข้อ 5.1 ว่าจำเป็นต้องมีแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาเพิ่มเติมนอกเหนือจากแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยที่ดำเนินการประจำ (routine pharmacovigilance activities) อีกหรือไม่ หากจำเป็นต้องมีแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยเพิ่มเติม ให้กำหนดกิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัยเพิ่มเติม (additional activities) ที่สามารถลดหรือควบคุมความเสี่ยงได้ ตัวอย่างแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยที่ดำเนินการประจำและที่เพิ่มเติม ได้แก่

(1) กิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัยที่ดำเนินการอยู่หรือทำประจำ (routine pharmacovigilance activities) เช่น เก็บรวบรวมรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events spontaneous reporting) ยาชีววัตถุอาจมีการดำเนินการที่เฉพาะ เช่น ระบุชื่อผลิตภัณฑ์และรุ่น

การผลิตในรายงาน ตรวจจับสัญญาณความเสี่ยง (signal detection) จำเพาะรู้การผลิตที่มีปัญหาด้านความปลอดภัย ระบุเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สนใจพิเศษเป็น important potential risk เพื่อเฝ้าระวังความปลอดภัยอย่างถูกต้องเหมาะสม

- (2) กิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัยเพิ่มเติม (additional pharmacovigilance activities) เช่น  
สำรวจการใช้ยา (use-results survey) ศึกษาทางคลินิกภายหลังออกสู่ตลาด (post-marketing clinical study) ศึกษาทางเภสัชระบาดวิทยา (pharmacoepidemiology study) จัดทำ  
มาตรการตรวจสอบย้อนกลับของผลิตภัณฑ์ เช่น ตีฉลาก บาร์โค้ด หาอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่  
พึงประสงค์ที่สนใจตามข้อบ่งใช้หรือตามกลุ่มอายุเป้าหมาย

### 5.3 จัดทำแผนลดความเสี่ยง (risk minimization plan)

การจัดทำแผนลดความเสี่ยงเป็นการกำหนดมาตรการความปลอดภัยเพื่อลดความเสี่ยงของยา ผู้รับอนุญาตต้องระบุแผนเพื่อลดหรือควบคุมความเสี่ยงที่พบซึ่งได้แก่ความเสี่ยงที่ระบุได้ชัดเจนที่สำคัญ (important identified risks) ความเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดขึ้นที่สำคัญ (important potential risks) และข้อมูลสำคัญที่ขาดหายไป (important missing information) โดยต้องมีแผนลดความเสี่ยงที่ดำเนินการอยู่หรือทำประจำ (routine actions) และหากจำเป็นต้องกำหนดแผนลดความเสี่ยงเพิ่มเติม (additional actions) ดังตัวอย่าง ต่อไปนี้

- (1) แผนลดความเสี่ยงที่ดำเนินการอยู่ (routine minimization plan) เช่น สื่อสารความเสี่ยงผ่านเอกสารกำกับยา (package insert) จัดทำเอกสารข้อมูลผลิตภัณฑ์ (summary of product characteristics) จัดทำคำแนะนำการใช้ยาสำหรับผู้ป่วย (drug guide for patients) และการควบคุมความคงตัวและห่วงโซ่ความเย็น (stability and cold chain)
- (2) แผนลดความเสี่ยงเพิ่มเติม (additional minimization plan) เช่น จัดทำคู่มือการสั่งใช้ยาสำหรับแพทย์ (drug guide for physicians) กำหนดเงื่อนไขการใช้ยา (establishment of conditions of the drug use) การขึ้นทะเบียนแพทย์ (registration of physicians who can use the drug) และการลงทะเบียนผู้ป่วย (patient registries)

### 5.4 ทบทวนแผนจัดการความเสี่ยง (review RMP)

ผู้รับอนุญาตต้องติดตามและทบทวน RMP ที่จัดทำขึ้นเป็นระยะตามข้อมูลความเสี่ยงใหม่ที่พบ เช่น การเพิ่มข้อมูลความเสี่ยงใน safety specification เนื่องจากพบ new adverse reactions จากการเก็บข้อมูลหรือพบข้อมูลใหม่จากการสำรวจหรือการศึกษา และอาจต้องปรับปรุงแผนเฝ้าระวังความปลอดภัย (pharmacovigilance plan) และมาตรการลดความเสี่ยง (risk minimization measures) ให้สอดคล้องกับข้อมูลใหม่ที่พบ ซึ่งเป็นวงจรของการจัดทำ RMP

กรณีแก้ไขเปลี่ยนแปลงการผลิตยาชีววัตถุที่มีโอกาสส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยอย่างมีนัยสำคัญ ผู้รับอนุญาตต้องทบทวน RMP และปรับปรุง RMP ใหม่หากจำเป็น โดยผู้รับอนุญาตต้องเสนอ RMP ที่ได้รับการปรับปรุง (updated RMP) ต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อประเมินก่อนดำเนินการทุกครั้ง

ผู้รับอนุญาตสามารถใช้ข้อมูลจากเอกสารประกอบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาของผลิตภัณฑ์แบบ ASEAN harmonization (ACTD) หรือแบบ ICH-CTD เพื่อจัดทำ RMP ได้ (ภาคผนวก 1)

## 6. รูปแบบการจัดทำ RMP

ผู้รับอนุญาตสามารถเลือกรูปแบบ RMP ยื่นต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้อย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้

6.1 รูปแบบที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด ได้แก่ Thai - RMP ซึ่งส่วนใหญ่ประยุกต์จากรูปแบบของ J-RMP ประเทศญี่ปุ่น กำหนดให้แสดงข้อมูลสำคัญของการเฝ้าระวังความปลอดภัยต่อยาชีววัตถุ ครอบคลุมความปลอดภัยของยา แผนเฝ้าระวังความปลอดภัยและการจัดการลดความเสี่ยงของยา มีรูปแบบง่ายและชัดเจนเพื่อให้ผู้รับอนุญาตสามารถจัดทำขึ้นได้อย่างครบถ้วนสะดวกและถูกต้อง ตามภาคผนวก 2

6.2 รูปแบบของ European - RMP หรือ United States - Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) ฉบับล่าสุด พร้อมสรุปแผนจัดการความเสี่ยงที่จะดำเนินการในประเทศไทย ซึ่งประกอบด้วยแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยและแผนลดความเสี่ยง รวมทั้งตัวอย่างมาตรการลดความเสี่ยงที่จะดำเนินการในประเทศไทย เช่น เอกสารกำกับยาภาษาไทยที่ระบุความเสี่ยงที่สำคัญ (ร่าง) คู่มือการสั่งใช้ยาสำหรับแพทย์ (ร่าง) การศึกษาภายหลังออกสู่ตลาดในประเทศไทย

## ภาคผนวก 1

### เอกสารที่ใช้จัดทำ RMP เปรียบเทียบกับ ACTD, ICH-CTD

(ASEAN-Common Technical Document; ACTD  
International Conference on Harmonization-Common Technical  
Document; ICH-CTD)



แนวทางการจัดเอกสารที่ใช้จัดทำ RMP ที่ใช้เปรียบเทียบกับเอกสารจัดทำ ACTD หรือ ICH-CTD

RMP	ACTD	ICH-CTD
1. ข้อมูลทั่วไปของยา (product overview)	เอกสารส่วนที่ 1 (part 1) เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลผลิตภัณฑ์ (administrative data and product information)	Module 2.3 Quality overall summary Module 3 Quality
2. ข้อมูลความปลอดภัยของยา (safety specification)		
2.1 ข้อมูลความปลอดภัยที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (non-clinical part of safety specification)	เอกสารส่วนที่ 3 (part 3) เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลความปลอดภัยของยา : ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (safety: nonclinical document)	Module 2.4 Non-clinical overview Module 2.6 Non-clinical written and tabulated summaries
2.1.1 ความเป็นพิษ (toxicity)	ตอนที่ C (section C) : บทสรุปของข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ในลักษณะคำบรรยายและตาราง (nonclinical summary : written and tabulate)	Module 4 Non-clinical study reports
2.1.2 เกล็ดชีวิตยาความปลอดภัยทั่วไป (general safety pharmacology)	ตอนที่ D (section D) : รายงานการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (non-clinical study report)	
2.1.3 ปฏิกริยาของยา (drug interactions)		
2.1.4 ข้อมูลพิษวิทยาอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง (other toxicity-related information or data)		
2.2 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาทางคลินิก (clinical part of safety specification)	เอกสารส่วนที่ 4 (part 4) เอกสารหลักฐานแสดงประสิทธิภาพของยา : ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (efficacy : clinical document)	Module 2.7 Clinical summary – briefly Module 5 Clinical study reports
2.2.1 ความเสี่ยงที่ระบุได้ที่สำคัญ (important identified risks)	ตอนที่ B (section B) ภาพรวมของข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (clinical overview)	Module 2.5 Clinical overview (including benefit risk conclusion) Module 2.7 Clinical summary (SPC)
2.2.2 ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นที่สำคัญ (important potential risks)	ตอนที่ C (section C) บทสรุปของข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (clinical summary)	Module 2.5 Clinical overview (including benefit risk conclusion) Module 2.7 Clinical summary (SPC)
2.2.3 ข้อมูลสำคัญที่ขาดหายไป (important missing information)	ตอนที่ B (section B) ภาพรวมของข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (clinical overview)	Module 2.5 Clinical overview
3. แผนเฝ้าระวังความปลอดภัย (pharmacovigilance plan)	เอกสารส่วนที่ 4 (part 4) เอกสารหลักฐานแสดงประสิทธิภาพของยา : ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (efficacy : clinical document)	Module 2.5 Clinical overview Module 2.7 Clinical summary
3.1 กิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัยที่ดำเนินการอยู่ (routine pharmacovigilance activities)	ตอนที่ B (section B) ภาพรวมของข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (clinical overview)	
3.2 กิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัยเพิ่มเติม (additional)		

RMP	ACTD	ICH-CTD
pharmacovigilance activities)	ตอนที่ C (section C) บทสรุปของ ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (clinical summary) กรณี New vaccine : เอกสารข้อ 7.4.2.2.6 Phase IV studies กรณี ยาชีววัตถุคล้ายคลึง : เอกสาร ส่วนที่ 5 (part 5) เอกสารหลักฐาน แสดงแผนประกอบข้อมูลด้านความ ปลอดภัยและแผนจัดการความเสี่ยง ด้านยา	
<b>4. แผนลดความเสี่ยง (minimization plan)</b>		
4.1 แผนลดความเสี่ยงที่ดำเนินการ อยู่หรือทำประจำ (routine minimization plan)	เอกสารส่วนที่ 1 (part 1) เอกสาร ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลผลิตภัณฑ์ (administrative data and product information) ข้อ 3. ฉลาก (labeling) ข้อ 4. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (product information)	Module 2.5 Clinical overview Module 2.7 Clinical summary
4.2 แผนลดความเสี่ยงเพิ่มเติม (additional minimization plan)	เอกสารส่วนที่ 4 (part 4) เอกสาร หลักฐานแสดงประสิทธิภาพของยา : ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (efficacy : clinical document) ตอนที่ B (section B) ภาพรวมของ ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (clinical overview) ตอนที่ C (section C) บทสรุปของ ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (clinical summary)	
<b>5. สรุปแผนจัดการความเสี่ยง (summary of RMP)</b>	สรุปจากเอกสาร RMP ข้อ 2-4	สรุปจากเอกสาร RMP ข้อ 2-4
5.1 กิจกรรมเฝ้าระวังความ ปลอดภัยที่ดำเนินการอยู่หรือทำประจำ (routine PV activities)		
5.2 กิจกรรมเฝ้าระวังความ ปลอดภัยเพิ่มเติม (additional PV activities)		
5.3 แผนลดความเสี่ยงที่ดำเนินการ อยู่ (routine minimization plan)		
5.4 แผนลดความเสี่ยงเพิ่มเติม (additional minimization plan)		

## ภาคผนวก 2

รูปแบบการจัดทำ Thai - RMP

## แผนจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan)

ฉบับที่.....

วัน เดือน ปี.....

บริษัท.....

ผู้ยื่น RMP.....

### ข้อมูลทั่วไปของยา

1. ชื่อสามัญของยา (active substance)	
2. ชื่อการค้า (brand name)	
3. เลขทะเบียนยา (registration number)	
4. กลุ่มยา (pharmaco-therapeutic group, ATC code)	
5. ขนาดยา (strength)	
6. รูปแบบยา (dosage form)	
7. ขนาดและวิธีใช้ยา (dosage and administration)	
8. ข้อบ่งใช้ (indication)	
9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนครั้งแรก/ในประเทศไทย (date of first authorization worldwide/Thailand)	

## 1. ข้อมูลความปลอดภัยของยา (safety specification)

### 1.1 ข้อมูลความปลอดภัยที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (non-clinical part of safety specification)

#### 1.1.1 พิษวิทยา (toxicity)

พิษวิทยา (toxicity) เช่น	เหตุผลหรือหลักฐานที่บ่งชี้ถึงความเป็นพิษดังกล่าว	กิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัยและเหตุผล	กิจกรรมลดหรือควบคุมความเสี่ยงและเหตุผล
1. ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาครั้งเดียวหรือให้ยาซ้ำ ๆ (single or repeat-dose toxicity)	1. 2.	1. 2.	1. 2.
2. การก่อมะเร็ง (ถ้ามี) (carcinogenicity)	1. 2.	1. 2.	1. 2.
3. ความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อน (reproductive and developmental toxicity)	1. 2.	1. 2.	1. 2.
4. อื่น ๆ . .	. . .	. . .	. . .

#### 1.1.2 เกสัชวิทยาความปลอดภัยทั่วไป (general safety pharmacology)

เกสัชวิทยาความปลอดภัยทั่วไป (general safety pharmacology) เช่น	เหตุผลหรือหลักฐานที่บ่งชี้ถึงความเสี่ยงดังกล่าว	กิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัยและเหตุผล	กิจกรรมลดหรือควบคุมความเสี่ยงและเหตุผล
1. ระบบหลอดเลือดหัวใจ เช่น QT interval prolongation, arrhythmia)	1. 2.	1. 2.	1. 2.
2. ระบบประสาท	1. 2.	1. 2.	1. 2.
3.	1. 2.	1. 2.	1. 2.
4. อื่น ๆ . .	. . .	. . .	. . .

1.1.3 ปฏิกริยาของยา (drug interactions)

ปฏิกริยาของยา (drug interactions)	เหตุผลหรือหลักฐานที่บ่งชี้ถึงความเสี่ยงดังกล่าว	กิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัยและเหตุผล	กิจกรรมลดหรือควบคุมความเสี่ยงและเหตุผล
1.	1. 2.	1. 2.	1. 2.
2.	1. 2.	1. 2.	1. 2.
3.	1. 2.	1. 2.	1. 2.
4. อื่น ๆ . . .	. . . .	. . . .	. . . .

1.1.4 ข้อมูลพิษวิทยาอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง (other toxicity-related information or data)

ข้อมูลพิษวิทยาอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง (other toxicity-related information or data) (ถ้ามี)	เหตุผลหรือหลักฐานที่บ่งชี้ถึงความเสี่ยงดังกล่าว	กิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัยและเหตุผล	กิจกรรมลดหรือควบคุมความเสี่ยงและเหตุผล
1. การก่อภูมิคุ้มกัน (antigenicity)	1. 2.	1. 2.	1. 2.
2. การกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immunogenicity)	1. 2.	1. 2.	1. 2.
3.	1. 2.	1. 2.	1. 2.
4. อื่น ๆ . . .	. . . .	. . . .	. . . .

## 1.2 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาทางคลินิก (clinical part of safety specification)

### 1.2.1 ความเสี่ยงที่ระบุได้ที่สำคัญ (important identified risks)

ความเสี่ยงที่ระบุได้ที่สำคัญ (important identified risks) เช่น	เหตุผลหรือหลักฐานที่ บ่งชี้ถึงความเสี่ยง ดังกล่าว	กิจกรรมเฝ้าระวัง ความปลอดภัยและ เหตุผล	กิจกรรมลดหรือ ควบคุมความเสี่ยง และเหตุผล
1. อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นใน การศึกษาทางคลินิก	1. 2.	1. 2.	1. 2.
2. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น จากรายงานแบบ spontaneous จำนวนมาก	1. 2.	1. 2.	1. 2.
3.	1. 2.	1. 2.	1. 2.
4. อื่น ๆ . .	. . .	. . .	. . .

### 1.2.2 ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นที่สำคัญ (important potential risks)

ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นที่สำคัญ (important potential risks) เช่น	เหตุผลหรือหลักฐานที่ บ่งชี้ถึงความเสี่ยง ดังกล่าว	กิจกรรมเฝ้าระวัง ความปลอดภัยและ เหตุผล	กิจกรรมลดหรือ ควบคุมความเสี่ยง และเหตุผล
1. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ ทำนายจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา	1. 2.	1. 2.	1. 2.
2. เหตุการณ์ที่สังเกตจากยาที่อยู่ใน กลุ่มเดียวกันและมีข้อบ่งใช้ เหมือนกัน	1. 2.	1. 2.	1. 2.
3.	1. 2.	1. 2.	1. 2.
4. อื่น ๆ . .	. . .	. . .	. . .

1.2.3 ข้อมูลสำคัญที่ขาดหายไปจากการศึกษาทางคลินิก (important missing information)

ข้อมูลสำคัญที่ขาดหายไป (important missing information) เช่น	เหตุผลหรือหลักฐานที่บ่งชี้ถึงความเสี่ยงดังกล่าว	กิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัยและเหตุผล	กิจกรรมลดหรือควบคุมความเสี่ยงและเหตุผล
1. วัยเด็ก เช่น เด็กแรกเกิด ทารก เด็ก และวัยสูงอายุ	1. 2.	1. 2.	1. 2.
2. สตรีตั้งครรภ์ หรือสตรีให้นมบุตร	1. 2.	1. 2.	1. 2.
3. การติดตามการเกิด immunogenicity หลังการเปลี่ยนแปลงแก้ไขการผลิต	1. 2.	1. 2.	1. 2.
4. อื่น ๆ . .	. . .	. . .	. . .

1.3 ความปลอดภัยที่จำเพาะต่อยาชีววัตถุ (PV aspects specific to biological products)

ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นที่จำเพาะของยาชีววัตถุ	กิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัย เช่น	กิจกรรมลดหรือควบคุมความเสี่ยง เช่น
1. immunogenicity	- follow up on case reports to obtain information on product name and batch name - observational epidemiological approaches	patient registries
2. manufacturing variability	monitor and report serious AEs/batch-specific evaluation	-risk analysis - updated RMP
3. stability and cold chain	monitor and report serious AEs/batch-specific evaluation	GDP, patient guide
4. product traceability	monitor and report serious AEs/batch-specific evaluation	sticky, label, bar coding



## 2. แผนเฝ้าระวังความปลอดภัย (pharmacovigilance plan)

2.1 การเฝ้าระวังความปลอดภัยที่ดำเนินการอยู่หรือทำประจำ (routine pharmacovigilance activities)

### กิจกรรมเฝ้าระวังที่ดำเนินการอยู่หรือทำประจำ เช่น

1. เก็บรวบรวมรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events spontaneous reporting) พร้อมระบุชื่อผลิตภัณฑ์และรุ่นการผลิต
2. ระบุเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สนใจพิเศษเป็น important potential risk เพื่อเฝ้าระวังความปลอดภัยอย่างถูกต้องเหมาะสม
3. ตรวจจับสัญญาณความเสี่ยง (signal detection) จำเพาะรุ่นการผลิตที่มีปัญหาด้านความปลอดภัย
4. อื่น ๆ

2.2 การเฝ้าระวังความปลอดภัยเพิ่มเติม (additional pharmacovigilance activities)

กิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัยเพิ่มเติม เช่น	เป้าหมาย (milestones for the number of cases/Target number of cases)	การประเมินผลกิจกรรม (milestones for evaluation of the activities)	สถานะดำเนินการ	วันที่ครบกำหนดในการรายงานผล
1. การศึกษาทางระบาดวิทยา (observational epidemiological approaches)				
2. จัดทำมาตรการตรวจสอบย้อนกลับผลิตภัณฑ์ เช่น ติดฉลากบาร์โค้ด				
3.				
4. อื่น ๆ				

### 3. แผนลดความเสี่ยง (risk minimization plan)

#### 3.1 มาตรการลดความเสี่ยงที่ดำเนินการอยู่หรือทำประจำ (routine risk minimization activities)

##### กิจกรรมลดความเสี่ยงที่ดำเนินการอยู่หรือทำประจำ เช่น

1. จัดทำเอกสารกำกับยา (package insert)

2. การควบคุมความคงตัวและห่วงโซ่ความเย็น (stability and cold chain)

3.

4. อื่น ๆ

.

.

#### 3.2 มาตรการลดความเสี่ยงเพิ่มเติม (additional risk minimization activities)

ชื่อกิจกรรม เช่น	การประเมินผลกิจกรรม (milestones for evaluation of the activities)	สถานะดำเนินการ
1. การลงทะเบียนผู้ป่วย (patient registries)		
2.		
3.		
4. อื่น ๆ		
.		
.		

4. สรุปแผนจัดการความเสี่ยง (summary risk management plan)

ความเสี่ยงตาม safety specification	แผนเฝ้าระวังความปลอดภัย	แผนลดหรือควบคุมความเสี่ยง
1.	1. กิจกรรมเฝ้าระวังที่ดำเนินการอยู่/ ทำประจำ 2. กิจกรรมเฝ้าระวังที่ดำเนินการ เพิ่มเติม	1. กิจกรรมลดความเสี่ยงที่ดำเนินการ อยู่/ทำประจำ 2. กิจกรรมลดความเสี่ยงเพิ่มเติม
2.	1. 2.	1. 2.
3.	1. 2.	1. 2.
4. อื่น ๆ . .		

### ภาคผนวก 3

รายการเอกสารประกอบการจัดทำแผนจัดการความเสี่ยงด้านยา

(Checklist of Common Technical Document :

Part Risk Management Plan)

**รายการเอกสารประกอบการจัดทำแผนจัดการความเสี่ยงด้านยา**  
(Checklist of Common Technical Document : Part Risk Management Plan)

ชื่อยา.....เลขรับที่.....

ยาเดี่ยว

ยาผสม

ยาชีววัตถุใหม่ (New Biological Products)

Biotechnological product (Biotech)

Others

New Biological Active Pharmaceutical Ingredients (NBAPI)

New Indication (NI)

New Combination (NCO)

New Route of Administration (NR)

New Dosage Form (NDOS)

New Strength of Approved New Biological Active Pharmaceutical Ingredients (NS)

New Source of Origin

Vaccine สำหรับมนุษย์

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
ตอนที่ A (Section A) : สารบัญ (Table of Contents)				
ตอนที่ B (Section B) : แผนจัดการความเสี่ยง (risk management plan)				
1. ข้อมูลความปลอดภัยของยา (Safety Specification)				
1.1 ข้อมูลความปลอดภัยที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (non-clinical part)				
1.1.1 พิษวิทยา (toxicity)				
1.1.2 เภสัชวิทยาความปลอดภัยทั่วไป (general safety pharmacology)				
1.1.3 อันตรกิริยา (drug interactions)				
1.1.4 ความเป็นพิษอื่น ๆ (other toxicity) เช่น antigenicity, immunogenicity				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (page)	ผลการตรวจรับคำขอ สำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
1.2 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาทางคลินิก (clinical part)				
1.2.1 ความเสี่ยงที่ระบุได้ที่สำคัญ (important identified risks)				
1.2.2 ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นที่สำคัญ (important potential risks)				
1.2.3 ข้อมูลสำคัญที่ขาดหายไปจากการศึกษา ทางคลินิก (important missing information)				
1.3 ความปลอดภัยที่จำเพาะต่อยาชีววัตถุ (PV aspects specific to biologicals)				
<b>2. การเฝ้าระวังความปลอดภัย (pharmacovigilance activity)</b>				
2.1 การเฝ้าระวังความปลอดภัยที่ดำเนินการประจำ (routine pharmacovigilance activities)				
2.2 การเฝ้าระวังความปลอดภัยที่ดำเนินการเพิ่มเติม (additional pharmacovigilance activities)				
<b>3. แผนการลดความเสี่ยง (risk minimization plan)</b>				
3.1 แผนลดความเสี่ยงที่ดำเนินการประจำ (routine minimization plan)				
3.2 แผนลดความเสี่ยงที่ดำเนินการเพิ่มเติม (additional minimization plan)				
<b>4. สรุปแผนการจัดการความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ (summary risk management plan)</b>				

### **บรรณานุกรม**

1. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev2). EMA/838713/2011 Rev 2 24 February 2016.
2. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products EMA/168402/2014 4 August 2016.
3. Pharmaceutical and Medical Devices Agency. Risk Management Plan templates and instructions for authors. April 26, 2012