

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข

เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๙

อาศัยอำนาจตามความในข้อ ๕ ข้อ ๖ (๙) และ (๑๐) และข้อ ๗ (๔) ของกฎกระทรวง กำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการผลิตยาแผนปัจจุบัน พ.ศ. ๒๕๔๖ ออกตามความใน พระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ และข้อ ๖ ข้อ ๗ (๘) (๙) และ (๑๐) และข้อ ๑๒ (๔) ของกฎกระทรวง การขออนุญาตและการออกใบอนุญาตผลิต ขาย นำหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักรซึ่งยาแผนโบราณ พ.ศ. ๒๕๕๕ ออกตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยพระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ ๓) พ.ศ. ๒๕๒๒ และพระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ ๕) พ.ศ. ๒๕๓๐ รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข ออกประกาศไว้ ดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ ให้ใช้บังคับกับ

๑.๑ ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน และผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ผลิต ยาแผนปัจจุบัน ตั้งแต่วันถัดจากวันที่ประกาศในราชกิจจานุเบกษา

๑.๒ ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนโบราณ และผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ผลิต ยาแผนโบราณ ตามที่ได้กำหนดไว้ในข้อ ๔ และข้อ ๕ ของประกาศฉบับนี้ ตั้งแต่

(๑) วันที่ ๒๔ สิงหาคม พ.ศ. ๒๕๕๙ สำหรับผู้ได้รับใบอนุญาตผลิต ยาแผนโบราณ ตามความในประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์ และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๙ ลงวันที่ ๘ กุมภาพันธ์ พ.ศ. ๒๕๕๙

(๒) วันที่ ๑ ตุลาคม พ.ศ. ๒๕๖๐ สำหรับผู้ได้รับใบอนุญาตผลิตยาแผนโบราณ และผู้ขออนุญาตผลิตยาแผนโบราณตามความในข้อ ๗ และข้อ ๘ ของประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์ และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๙ ลงวันที่ ๘ กุมภาพันธ์ พ.ศ. ๒๕๕๙ แล้วแต่กรณี

ข้อ ๒ ให้ยกเลิก

๒.๑ ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับ หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน สำหรับยาชีววัตถุ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๔๙

๒.๒ ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์ และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๔

ข้อ ๓ ให้ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน และผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบัน ต้องดำเนินการและปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการผลิตยาที่แนบท้ายประกาศฉบับนี้

ข้อ ๔ ให้ยกเลิกความในข้อ ๓ ของประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๙ ลงวันที่ ๘ กุมภาพันธ์ พ.ศ. ๒๕๕๙ และให้ใช้ข้อความต่อไปนี้แทน

“ข้อ ๓ ให้ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนโบราณ และผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ผลิตยาแผนโบราณ ดังต่อไปนี้ ต้องดำเนินการและปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาเฉพาะในส่วนที่เกี่ยวข้อง ตามที่ระบุไว้ในประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันและแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๙

(๑) ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนโบราณที่เป็นยารับประทานที่ผลิตยาในรูปแบบ หรือใช้กรรมวิธีการผลิต ดังต่อไปนี้

- (ก) ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (Film Coated Tablet)
- (ข) ยาแคปซูลนิ่ม (Soft Capsule)
- (ค) ยาเม็ดเคลือบน้ำตาล (Sugar Coated Tablet)
- (ง) ยาที่ใช้กรรมวิธีการผลิตแบบ Spray Dry หรือ แบบ Freeze Dry
- (จ) ยาสกัดที่ใช้สารสกัดซึ่งไม่ใช่ น้ำหรือแอลกอฮอล์
- (ฉ) ยาที่ผลิตโดยใช้เภสัชเคมีภัณฑ์ชนิดที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด

เป็นสารช่วยในกระบวนการผลิต

(๒) ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนโบราณที่เป็นยารับประทาน นอกจากที่กล่าวไว้ตาม (๑) และมีการผลิตเป็นจำนวนมากโดยมีมูลค่าการผลิตต่อปีตั้งแต่ ๒๐ ล้านบาทขึ้นไป”

ข้อ ๕ ให้ยกเลิกความในข้อ ๖ วรรคแรก ของประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๙ ลงวันที่ ๘ กุมภาพันธ์ พ.ศ. ๒๕๕๙ และให้ใช้ข้อความต่อไปนี้แทน

“ข้อ ๖ ในกรณีที่สถานที่ผลิตยาแผนโบราณมีการผลิตยาตามข้อ ๓ ร่วมกับการผลิตยาตามข้อ ๔ หรือข้อ ๕ ให้ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนโบราณ และผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ผลิตยาแผนโบราณนั้น ต้องดำเนินการและปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาในส่วนที่เกี่ยวข้อง ตามที่ระบุไว้ในประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันและแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๙”

ประกาศ ณ วันที่ ๑๘ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๕๙

ปิยะสกล สกลสัตยาทร

รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

ท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา
แผนปัจจุบันและแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา
พ.ศ. ๒๕๕๙

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ประกอบด้วย

นิยามศัพท์

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๒

ภาคผนวก

ภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ

ภาคผนวก ๒ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุสำหรับใช้ในมนุษย์

ภาคผนวก ๓ การผลิตเภสัชภัณฑ์รังสี

ภาคผนวก ๔ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ที่ไม่ใช่ยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน

ภาคผนวก ๕ การผลิตผลิตภัณฑ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันสำหรับสัตว์

ภาคผนวก ๖ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพร

ภาคผนวก ๗ การสูมตัวอย่างวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุ

ภาคผนวก ๘ การผลิตยาน้ำ ครีม และขี้ผึ้ง

ภาคผนวก ๙ การผลิตยาเตรียมแโรโซลสำหรับสูดดมแบบกำหนดขนาดใช้

ภาคผนวก ๑๐ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

ภาคผนวก ๑๑ การใช้รังสีชนิดก่ไอออน (Ionising radiation) ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

ภาคผนวก ๑๒ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัย

ภาคผนวก ๑๓ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์

ภาคผนวก ๑๔ การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

ภาคผนวก ๑๕ การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก

ภาคผนวก ๑๖ ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน

นียมคัพท

แนบทำยประกาศกระทรวงสาธารณสุข
เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต
ยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต
ยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา
พ.ศ. ๒๕๕๙

นิยามศัพท์

ขีดจำกัดปฏิบัติการ (Action limit) หมายความว่า เกณฑ์หรือขอบเขตที่กำหนดขึ้น ซึ่งถ้าอยู่นอกเหนือจากเกณฑ์นี้ จะต้องได้รับการติดตามและปฏิบัติการแก้ไขโดยทันที

แอร์ล็อก (Air lock) หมายความว่า บริเวณปิดสนิทที่มีประตู ๒ ทางหรือมากกว่า ซึ่งกั้นกลางอยู่ระหว่างห้องหรือบริเวณที่มีระดับความสะอาดแตกต่างกัน เพื่อวัตถุประสงค์ในการควบคุมการไหลของอากาศระหว่างห้องหรือบริเวณเหล่านี้เมื่อมีการเปิดประตู แอร์ล็อกนี้จะออกแบบและใช้สำหรับเป็นทางเข้า-ออกของคนและสิ่งของ

ขีดจำกัดเตือน (Alert limit) หมายความว่า เกณฑ์หรือขอบเขตที่กำหนดขึ้นเพื่อเป็นการเตือนถึงแนวโน้มที่ค่าแสดงค่าเปลี่ยนแปลงจากสภาวะปกติ ซึ่งไม่จำเป็นต้องปฏิบัติการแก้ไข แต่ต้องมีการสืบสวนติดตามหาสาเหตุ

ผู้ที่ได้รับมอบหมาย (Authorised person) หมายความว่า บุคคลผู้ที่มีความรู้พื้นฐานทางวิทยาศาสตร์และเทคนิค และมีประสบการณ์ ที่ได้รับมอบหมายจากองค์กร ทั้งนี้ ให้ความความรวมถึงผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการตามที่กำหนดไว้ในกฎหมายว่าด้วยยา

รุ่นผลิต หรือครั้งที่รับ/ผลิต (Batch or lot) หมายความว่า ปริมาณที่กำหนดแน่นอนของวัตถุดิบตั้งต้น วัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์ซึ่งผลิตในหนึ่งกระบวนการหรือกระบวนการที่ต่อเนื่องกัน ดังนั้น จึงคาดว่าจะมีความสม่ำเสมอ

หมายเหตุ : เพื่อให้บางขั้นตอนในการผลิตสมบูรณ์ อาจจำเป็นต้องแบ่งรุ่นผลิตเป็นรุ่นย่อย ซึ่งต่อมากจะนำมารวมเข้าด้วยกันเป็นรุ่นเดียวกัน ที่มีความสม่ำเสมอในขั้นสุดท้าย หรือกรณีของการผลิตแบบต่อเนื่อง การกำหนดรุ่นผลิตจะเป็นส่วนหนึ่งของการผลิตที่กำหนดขึ้นโดยมีคุณลักษณะที่สม่ำเสมอ

สำหรับการควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป รุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์จะประกอบด้วยทุกหน่วยของเภสัชภัณฑ์ที่ผลิตจากวัตถุดิบตั้งต้นที่เหมือนกัน และผ่านขั้นตอนกระบวนการผลิตเดียวกัน หรือผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อครั้งเดียวกัน ในกรณีของกระบวนการผลิตแบบต่อเนื่อง ผลิตภัณฑ์ทุกหน่วยที่ผลิตในช่วงระยะเวลาที่กำหนดจะถือเป็นรุ่นเดียวกัน

หมายเลขรุ่นผลิต หรือหมายเลขครั้งที่รับ/ผลิต (Batch number or lot number) หมายความว่า หมายเลขหรือตัวอักษร หรือทั้งสองอย่างรวมกัน ซึ่งเป็นการชี้บ่งเฉพาะถึงรุ่นหรือครั้งที่รับ / ผลิต ได้อย่างชัดเจน

เครื่องเพาะชีวมวล (Biogenerator) หมายความว่า ระบบกักเก็บ เช่น ถังหมัก ที่นำสารชีววัตถุพร้อมกับวัสดุอื่นเข้าไปเพื่อให้สารชีววัตถุเพิ่มจำนวน หรือเพื่อผลิตสารอื่นโดยการทำปฏิกิริยากับวัตถุดิบ เครื่องเพาะชีวมวลทั่วไปจะติดตั้งกับอุปกรณ์สำหรับกำกับดูแล ควบคุม เชื่อมต่อ เติมนำวัตถุดิบออกจากถัง

สารชีววัตถุ (Biological agents) หมายความว่า จุลินทรีย์ รวมถึงจุลินทรีย์จากพันธุวิศวกรรม เซลล์เพาะเลี้ยง และเอนโดพาราไซต์ (endoparasites) ทั้งที่ก่อและไม่ก่อให้เกิดโรค

ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ (Bulk product) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการผลิตทุกขั้นตอนอย่างสมบูรณ์ แต่ยังไม่รวมถึงการบรรจุใส่ภาชนะสุดท้าย

การสอบเทียบ (Calibration) หมายความว่า การดำเนินการซึ่งกำหนดขึ้นภายใต้สภาวะที่กำหนด เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าที่ได้จากเครื่องวัด หรือระบบการวัดกับค่ามาตรฐานอ้างอิง

ธนาคารเซลล์ (Cell bank)

ระบบธนาคารเซลล์ (Cell bank system) หมายความว่า ระบบที่มีการผลิตหลายรุ่นผลิตภัณฑ์อย่างต่อเนื่องโดยเพาะเลี้ยงเซลล์ที่มาจากธนาคารเซลล์แม่บท (ผ่านการตรวจสอบลักษณะอย่างสมบูรณ์ในเอกลักษณ์และปราศจากการปนเปื้อน) ภาชนะบรรจุจำนวนมากจากธนาคารเซลล์แม่บทถูกนำมาใช้เตรียมธนาคารเซลล์ที่ใช้งาน ต้องตรวจสอบความถูกต้องของธนาคารเซลล์แม่บทสำหรับระดับการผ่านหรือจำนวนประชากรที่คูณที่เกินกว่าที่ได้จากการผลิตที่ทำประจำ

ธนาคารเซลล์แม่บท (Master cell bank) หมายความว่า การเพาะเลี้ยงเซลล์ที่มีการตรวจสอบลักษณะอย่างสมบูรณ์ที่แจกจ่ายในภาชนะบรรจุในการปฏิบัติงานเพียงครั้งเดียว และผ่านกระบวนการที่มั่นใจในความสม่ำเสมอและเก็บรักษาที่มั่นใจในความคงตัว ปกติเก็บรักษาที่อุณหภูมิ -๗๐ องศาเซลเซียส หรือต่ำกว่า

ธนาคารเซลล์ที่ใช้งาน (Working cell bank) หมายความว่า การเพาะเลี้ยงเซลล์ที่มาจากธนาคารเซลล์แม่บท และมีวัตถุประสงค์นำมาใช้เพื่อการผลิตเซลล์เพาะเลี้ยง ปกติเก็บรักษาที่อุณหภูมิ -๗๐ องศาเซลเซียส หรือต่ำกว่า

การเพาะเลี้ยงเซลล์ (Cell culture) หมายความว่า ผลที่ได้จากการเจริญเติบโตของเซลล์ภายนอก ร่างกายที่ถูกแยกออกมาจากสิ่งมีชีวิตหลายเซลล์

บริเวณสะอาด (Clean area) หมายความว่า บริเวณที่มีการควบคุมการปนเปื้อนของอนุภาคและจุลินทรีย์ในสภาวะแวดล้อมให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด การก่อสร้างและการใช้งานจะต้องทำในลักษณะที่ลดสิ่งปนเปื้อนที่จะนำเข้าไปที่จะเกิดขึ้น หรือที่ถูกกักอยู่ในบริเวณนั้น

หมายเหตุ : ระดับความแตกต่างในการควบคุมสิ่งแวดล้อมระบุอยู่ใน Supplementary Guidelines for the Manufacture of Sterile Medicinal Products

บริเวณสะอาด/กักเก็บ (Clean/ Contained area) หมายความว่า บริเวณที่สร้างขึ้นและใช้งานในลักษณะเพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ ทั้งเป็นบริเวณสะอาดและบริเวณกักเก็บในเวลาเดียวกัน

การกักเก็บ (Containment) หมายความว่า การจำกัดสารชีววัตถุหรือสารอื่นภายในบริเวณกำหนด

การกักเก็บปฐมภูมิ (Primary containment) หมายความว่า ระบบการกักเก็บซึ่งป้องกันการเล็ดลอดของสารชีววัตถุเข้าสู่สภาพแวดล้อมที่ปฏิบัติงาน ด้วยการใช้อาภาชนะปิดหรือตู้ชีวนิรภัยร่วมกับมีวิธีการปฏิบัติงานที่ปลอดภัย

การกักเก็บทุติยภูมิ (Secondary containment) หมายความว่า ระบบการกักเก็บที่ป้องกันการเล็ดลอดของสารชีววัตถุเข้าสู่สิ่งแวดล้อมภายนอก หรือเข้าสู่พื้นที่ปฏิบัติงาน ด้วยการใช้อาคารที่ได้รับการออกแบบมาเป็นพิเศษ มีระบบแอร์ล็อค และ/หรือเครื่องมือทำให้ปราศจากเชื้อบริเวณทางออกของวัตถุพร้อมกับมีวิธีปฏิบัติงานที่ปลอดภัย ในหลายกรณี อาจนำมาเพิ่มเติมเพื่อประสิทธิผลของการกักเก็บปฐมภูมิ

บริเวณกักเก็บ (Contained area) หมายความว่า บริเวณที่สร้างขึ้นและติดตั้งระบบอากาศ และการกรองอากาศที่เหมาะสม และใช้งานในลักษณะเพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ในการป้องกันสภาพแวดล้อมภายนอกจากการปนเปื้อนโดยสารชีววัตถุจากภายในบริเวณนั้น

บริเวณควบคุม (Controlled area) หมายความว่า บริเวณที่สร้างขึ้นและใช้งานในลักษณะเพื่อให้มีการควบคุมการนำเอาสิ่งปนเปื้อนเข้าไป โดยอากาศที่ให้เข้าไปที่เหมาะสมควรอยู่ในระดับ ดี (D) โดยประมาณ และควบคุมการปล่อยจุลินทรีย์ที่มีชีวิตออกมา ระดับการควบคุมจะขึ้นกับชนิดของจุลินทรีย์ที่ใช้ในกระบวนการ อย่างน้อยที่สุดบริเวณนี้จะต้องทำให้มีความดันในห้องต่ำกว่าสภาวะแวดล้อมภายนอกที่อยู่ติดกัน และให้มีประสิทธิภาพในการกำจัดสิ่งปนเปื้อน แม้มีปริมาณเล็กน้อยในอากาศ

ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ (Computerised system) หมายความว่า ระบบที่รวมถึงการป้อนข้อมูล เข้าไป กระบวนการทางอิเล็กทรอนิกส์และการให้ข้อมูลออกมาเพื่อใช้สำหรับการรายงาน หรือการควบคุมแบบ อัตโนมัติ

การปนเปื้อนข้าม (Cross contamination) หมายความว่า การปนเปื้อนของวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ ด้วยวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น

พืชสมุนไพร (Crude plant (vegetable drug)) หมายความว่า พืชทางยาหรือส่วนของพืชชนิด สดหรือแห้ง

ภาชนะแช่แข็ง (Cryogenic vessel) หมายความว่า ภาชนะที่ออกแบบเพื่อเก็บก๊าซเหลวที่อุณหภูมิ ต่ำมาก

ถังทรงกระบอก (Cylinder) หมายความว่า ภาชนะที่ออกแบบเพื่อเก็บก๊าซความดันสูง

สิ่งมีชีวิตสายพันธุ์แปลก (Exotic organism) หมายความว่า สารชีววัตถุซึ่งไม่มีโรคอยู่ในประเทศ หรือพื้นที่ทางภูมิศาสตร์ หรือมีโรคที่อยู่ภายใต้มาตรการป้องกันหรือแผนการกำจัดที่ดำเนินการอยู่ในประเทศ หรือพื้นที่ทางภูมิศาสตร์

ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished product) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาที่ผ่านทุกขั้นตอนของการ ดำเนินการผลิต รวมถึงการบรรจุใส่ภาชนะสุดท้าย

ผลิตภัณฑ์ยาสมุนไพร (Herbal medicinal products) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาที่ประกอบด้วย ตัวยาสำคัญที่เป็นวัตถุดิบจากพืชเท่านั้น และ/หรือผลิตภัณฑ์ยาเตรียมมาจากพืช

การติดเชื้อ (Infected) หมายความว่า การปนเปื้อนด้วยสารชีววัตถุที่ไม่พึงประสงค์ และทำให้เกิด การกระจายของการติดเชื้อ

การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต (In-process control) หมายความว่า การตรวจสอบ ระหว่างการดำเนินการผลิต เพื่อตรวจติดตามและปรับกระบวนการหากจำเป็น เพื่อให้แน่ใจว่าได้ผลิตภัณฑ์ ถูกต้องตรงตามข้อกำหนด การควบคุมสภาวะแวดล้อมหรือเครื่องมืออาจถือเป็นส่วนหนึ่งของการควบคุม ระหว่างกระบวนการ

ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต (Intermediate product) หมายความว่า วัตถุดิบที่ผ่านกระบวนการ บางส่วนแล้วซึ่งจะต้องผ่านขั้นตอนการผลิตต่อไปอีก ก่อนที่จะได้เป็นผลิตภัณฑ์บรรจุ

ก๊าซที่เป็นของเหลว (Liquifiable gases) หมายความว่า ก๊าซที่ยังเป็นของเหลวในกระบอกขณะบรรจุ ภายใต้อุณหภูมิและความดันปกติ

เครื่องมือเติมก๊าซหลายถัง (Manifold) หมายความว่า เครื่องมือหรืออุปกรณ์ที่ออกแบบให้สามารถ เติมก๊าซที่มาจากแหล่งเดียวกันลงในภาชนะบรรจุมากกว่าหนึ่งถังได้พร้อมกัน

การผลิต (Manufacture) หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการจัดซื้อวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ การดำเนินการผลิต การควบคุมคุณภาพ การปล่อยผ่าน การจัดเก็บ และการจัดส่งผลิตภัณฑ์ยา และการควบคุมอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

ผู้ผลิต (Manufacturer) หมายความว่า ผู้รับอนุญาตผลิตยา ตามกฎหมายว่าด้วยยา

มีเดียฟิลล์ (Media fill) หมายความว่า วิธีการประเมินกระบวนการปราศจากเชื้อ โดยใช้อาหารเพาะเชื้อ ซึ่งเป็นคำที่มีความหมายเดียวกับ Simulated product fills, broth trials, broth fills ฯลฯ

พืชทางยา (Medicinal plant) หมายความว่า พืชทั้งหมดหรือบางส่วนที่นำมาใช้เพื่อวัตถุประสงค์ทางยา

ผลิตภัณฑ์ยา (Medicinal products) หมายความว่า ยาตามกฎหมายว่าด้วยยา

การบรรจุ (Packaging) หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่าง ตั้งแต่การนำผลิตภัณฑ์รอบรรจุมาบรรจุใส่ภาชนะบรรจุปฐมภูมิและตติยภูมิ จนได้เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

หมายเหตุ : การบรรจุยาปราศจากเชื้อลงในภาชนะบรรจุปฐมภูมิ ไม่ถือเป็นส่วนของการบรรจุ แต่ถือว่าเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการผลิต

วัสดุการบรรจุ (Packaging material) หมายความว่า วัสดุที่ใช้ในการบรรจุผลิตภัณฑ์ยา อาจเป็นชนิดปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ ขึ้นกับว่ามีการสัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์หรือไม่ แต่ไม่รวมถึงวัสดุการบรรจุภายนอกที่ใช้ในการเคลื่อนย้ายหรือขนส่ง

วิธีการปฏิบัติ (Procedures) หมายความว่า คำอธิบายของการดำเนินการที่จะต้องปฏิบัติตาม ข้อควรระวังและมาตรการที่เกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาโดยทางตรงหรือทางอ้อม เป็นเอกสารที่แสดงวิธีการปฏิบัติงาน ตัวอย่างเช่น การทำความสะอาด การแต่งกาย การควบคุมสภาวะแวดล้อม การสวมตัวอย่าง การทดสอบ การใช้เครื่องมือ

การดำเนินการผลิต (Production) หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องในการเตรียมผลิตภัณฑ์ยา เริ่มจากการรับวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผ่านไปยังกระบวนการผลิต และการบรรจุจนเสร็จสมบูรณ์ ได้เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

การตรวจรับรอง (Qualification) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่า เครื่องมือต่าง ๆ มีการทำงานอย่างถูกต้องและได้ผลตามที่คาดหวัง คำว่า การตรวจสอบความถูกต้อง บางกรณี มีความหมายครอบคลุมถึงการตรวจรับรองได้ด้วย

การควบคุมคุณภาพ (Quality control) หมายความว่า ส่วนหนึ่งของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสุ่มตัวอย่าง ข้อกำหนด และการทดสอบ มีการทำงานร่วมกับหน่วยงานอื่นภายในองค์กร ในการดำเนินการด้านเอกสาร และวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่าน เพื่อให้มั่นใจได้ว่าไม่มีการปล่อยผ่านวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุเพื่อนำไปใช้ หรือไม่มีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่ายหรือจัดส่ง จนกว่าจะผ่านการตัดสินใจว่ามีคุณภาพเป็นที่น่าพอใจ

การกักกัน (Quarantine) หมายความว่า สถานะของวัตถุดิบหรือวัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ถูกจัดแยกไว้ต่างหากโดยวิธีการทางกายภาพ หรือวิธีการอื่นที่มีประสิทธิภาพ ในระหว่างรอการตัดสินใจเพื่อการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน

เภสัชภัณฑ์รังสี (Radiopharmaceutical) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาพร้อมใช้ที่มีนิวไคลด์กัมมันตรังสี (ไอโซโทปกัมมันตภาพรังสี) หนึ่งชนิดหรือมากกว่าหนึ่งชนิดที่นำมาใช้เพื่อวัตถุประสงค์ทางยา

การตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณ (Reconciliation) หมายความว่า การเปรียบเทียบระหว่างปริมาณของผลิตภัณฑ์ตามทฤษฎีกับที่ผลิตได้จริง หรือปริมาณของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุตามทฤษฎีกับที่ใช้ไปจริงว่าอยู่ในช่วงการแปรผันปกติที่ยอมรับได้

บันทึก (Record) หมายความว่า เอกสารที่แสดงประวัติของผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่น รวมถึงการจัดส่งผลิตภัณฑ์นั้น และข้อมูลทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์

การนำกลับมาใช้ใหม่ (Recovery) หมายความว่า การนำทั้งหมดหรือบางส่วนของรุ่นของผลิตภัณฑ์ที่ผ่านมา ที่มีคุณภาพตามข้อกำหนดมาผสมรวมในรุ่นอื่นของผลิตภัณฑ์เดียวกันในขั้นตอนที่กำหนดของการผลิต

การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม (Reprocessing) หมายความว่า การนำผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการผลิตหรือผลิตภัณฑ์รอบรรจุหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปของรุ่นหรือครั้งที่ผลิตที่มีคุณภาพไม่ตรงตามข้อกำหนดในขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่ง มาทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับเพื่อให้มีคุณภาพเป็นที่ยอมรับ

การคืนผลิตภัณฑ์ (Return) หมายความว่า การคืนผลิตภัณฑ์ ซึ่งอาจจะมีหรือไม่มีข้อบกพร่องในเรื่องคุณภาพกลับคืนมายังผู้ผลิตหรือผู้จัดจำหน่าย

รุ่นพันธุ์เชื้อ (Seed lot)

ระบบรุ่นพันธุ์เชื้อ (Seed lot system) หมายความว่า ระบบที่รุ่นผลิตผลิตภัณฑ์หลายรุ่นได้มาจากรุ่นพันธุ์เชื้อแม่บทเดียวกันในระดับการผ่านที่กำหนด สำหรับการผลิตที่ทำเป็นประจำ รุ่นพันธุ์เชื้อที่ใช้งานถูกเตรียมขึ้นจากรุ่นพันธุ์เชื้อแม่บท ผลิตภัณฑ์ขั้นสุดท้ายที่ได้จากรุ่นพันธุ์เชื้อที่ใช้งาน และไม่มีจำนวนการผ่านจากรุ่นพันธุ์เชื้อแม่บทมากกว่าวัคซินที่ได้ถูกแสดงให้เห็นในการทดลองทางคลินิกแล้วว่าเป็นที่พอใจในแง่ความปลอดภัยและประสิทธิผล ต้องบันทึกแหล่งกำเนิดและประวัติการผ่านของรุ่นพันธุ์เชื้อแม่บทและรุ่นพันธุ์เชื้อที่ใช้งาน

รุ่นพันธุ์เชื้อแม่บท (Master seed lot) หมายความว่า การเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ที่แจกจ่ายจากแหล่งเดียวลงสู่ภาชนะบรรจุย่อย ๆ ในการดำเนินงานเพียงครั้งเดียวในลักษณะเพื่อความมั่นใจในความสม่ำเสมอ เพื่อป้องกันการปนเปื้อน และเพื่อให้มั่นใจในความคงตัว รุ่นพันธุ์เชื้อแม่บทที่อยู่ในรูปของเหลวถูกเก็บรักษาที่อุณหภูมิต่ำกว่า -๗๐ องศาเซลเซียส แต่รุ่นพันธุ์เชื้อแม่บทที่อยู่ในรูปผงเยือกแห้งถูกเก็บรักษาในอุณหภูมิที่มั่นใจในความคงตัว

รุ่นพันธุ์เชื้อที่ใช้งาน (Working seed lot) หมายความว่า การเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ที่ได้จากรุ่นพันธุ์เชื้อแม่บทเพื่อนำมาใช้ในการผลิต รุ่นพันธุ์เชื้อที่ใช้งานอยู่ในภาชนะที่แจกจ่ายหรือเก็บรักษาตามที่มิคอาธิบายในรุ่นพันธุ์เชื้อแม่บท

ข้อกำหนด (Specification) หมายความว่า เอกสารที่แสดงรายละเอียดความต้องการของผลิตภัณฑ์หรือวัตถุดิบ หรือวัสดุการบรรจุที่ใช้หรือได้ระหว่างการผลิต มีความถูกต้องตรงกับที่กำหนดไว้ ข้อกำหนดนี้จะใช้เป็นเกณฑ์ในการประเมินคุณภาพ

วัตถุดิบ (Starting material) หมายความว่า สารที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา แต่ไม่รวมถึงวัสดุการบรรจุ

ความปราศจากเชื้อ (Sterility) หมายความว่า การไม่มีจุลินทรีย์ที่มีชีวิต เงื่อนไขในการทดสอบความปราศจากเชื้อเป็นไปตามที่ระบุในตำรา ยา วิธีการปฏิบัติและข้อควรระวังที่ใช้จะต้องให้ได้ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่พบจุลินทรีย์ที่มีชีวิตไม่เกินกว่าหนึ่งใน 10^6 หน่วย ตามทฤษฎี

การตรวจสอบความถูกต้อง (Validation) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าวิธีการปฏิบัติ กระบวนการ เครื่องมือ วัตถุ กิจกรรม หรือระบบ จะได้ผลตามที่คาดหวัง และเป็นไปตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา (ดูหัวข้อ การตรวจรับรอง ประกอบ)

อนึ่ง หากปรากฏว่ามีคำศัพท์เดียวกันที่บัญญัติไว้ในส่วนที่ ๒ หรือภาคผนวกด้วย ให้ยึดถือนิยามศัพท์ที่บัญญัติไว้ในส่วนที่ ๒ หรือภาคผนวกนั้นเป็นหลัก

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

ส่วนที่ ๑

แนบท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข
เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต
ยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต
ยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา
พ.ศ. ๒๕๕๙

หมวด ๑

การบริหารจัดการคุณภาพ

หลักการ

ผู้รับอนุญาตผลิตต้องทำการผลิตผลิตภัณฑ์ยาเพื่อให้มีความมั่นใจว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้มีความเหมาะสมสำหรับจุดมุ่งหมายในการใช้ มีความถูกต้องตรงตามข้อกำหนดของทะเบียนตำรับยา และไม่เกิดความเสียหายต่อผู้บริโภคอันเนื่องมาจากผลิตภัณฑ์มีคุณภาพ ประสิทธิภาพ หรือความปลอดภัยไม่เพียงพอ การบรรลุวัตถุประสงค์คุณภาพเป็นความรับผิดชอบของผู้บริหารระดับสูง ซึ่งต้องการการมีส่วนร่วมและความมุ่งมั่นจากบุคลากรทุกฝ่ายในทุกระดับขององค์กร รวมถึงผู้ส่งมอบและผู้จัดจำหน่ายเพื่อให้วัตถุประสงค์คุณภาพประสบความสำเร็จอย่างน่าเชื่อถือ ระบบของการประกันคุณภาพรวมถึงหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา และการควบคุมคุณภาพต้องมีการออกแบบให้มีรายละเอียดครบถ้วน ครอบคลุมอย่างเข้าใจและนำไปปฏิบัติอย่างถูกต้อง มีการกำหนดไว้เป็นเอกสารอย่างครบถ้วนและมีการตรวจติดตามอย่างมีประสิทธิภาพ ระบบการประกันคุณภาพทุกส่วนควรมีทรัพยากรเพียงพอและมีบุคลากรที่มีความสามารถ มีอาคารสถานที่ เครื่องมือ และสิ่งอำนวยความสะดวกที่เหมาะสมและเพียงพอ รวมถึงความรับผิดชอบทางกฎหมายสำหรับผู้รับอนุญาตผลิต และสำหรับผู้ที่ได้รับมอบหมาย

หลักการพื้นฐานของการประกันคุณภาพ หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต และการควบคุมคุณภาพจะมีความสัมพันธ์ระหว่างกัน ในหมวดนี้ได้อธิบายไว้เพื่อเน้นถึงความสัมพันธ์และความสำคัญต่อการดำเนินการผลิต และการควบคุมของผลิตภัณฑ์ยา

นอกเหนือจากการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ นี้แล้ว ให้ปฏิบัติตามภาคผนวกที่เกี่ยวข้องด้วย

การประกันคุณภาพ

ข้อ ๑ การประกันคุณภาพเป็นแนวคิดที่ครอบคลุมทุกอย่างที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ เป็นผลรวมของการบริหารจัดการที่มีวัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ยามีคุณภาพตามที่กำหนดสำหรับจุดมุ่งหมายในการใช้ ดังนั้นการประกันคุณภาพจึงเป็นการรวมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาและปัจจัยอื่นไว้ด้วยกัน

ผู้รับอนุญาตผลิตต้องจัดให้มีระบบการประกันคุณภาพที่เหมาะสมสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาดังนี้

๑.๑ ผลิตภัณฑ์ยาที่มีการออกแบบและพัฒนาโดยคำนึงถึงข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา และหลักเกณฑ์และวิธีการในห้องปฏิบัติการ

๑.๒ การดำเนินการผลิตและการควบคุมมีการกำหนดให้ชัดเจนโดยนำเอาหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยามาใช้

๑.๓ กำหนดความรับผิดชอบในการบริหารจัดการให้ชัดเจน

๑.๔ มีการจัดการผลิต การจัดหา การใช้วัตถุดิบตั้งต้นและวัสดุการบรรจุอย่างถูกต้อง

๑.๕ มีการควบคุมที่จำเป็นของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต มีการควบคุมระหว่างการผลิต และมีการตรวจสอบความถูกต้อง

๑.๖ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปผ่านกระบวนการผลิตและตรวจสอบอย่างถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้

๑.๗ ผลิตภัณฑ์ยาจะนำไปจำหน่ายหรือส่งมอบไม่ได้ถ้ายังไม่ผ่านการรับรองจากผู้ที่ได้รับมอบหมายว่ารุ่นผลิตภัณฑ์นั้นมีการผลิตและควบคุมอย่างถูกต้องตามทะเบียนตำรับยาและกฎเกณฑ์อื่นที่เกี่ยวข้องกับการผลิต การควบคุม และการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยา

๑.๘ มีการจัดการที่ดีเพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ยามีการจัดเก็บ การจัดส่ง และการจัดการที่ต่อเนื่อง เพื่อให้มีคุณภาพตลอดอายุการใช้

๑.๙ มีวิธีการปฏิบัติสำหรับการตรวจสอบตนเองและการตรวจติดตามคุณภาพซึ่งทำเป็นประจำ เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความสามารถในการปฏิบัติตามระบบประกันคุณภาพ

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

ข้อ ๒ หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตเป็นส่วนของการประกันคุณภาพ ซึ่งทำให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ผ่านขั้นตอนการผลิตและได้รับการควบคุมอย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้มีคุณภาพที่เหมาะสมสำหรับจุดมุ่งหมายการใช้ และตรงตามทะเบียนตำรับยาหรือข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตเกี่ยวข้องกับดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพ ข้อกำหนดพื้นฐานของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยามีดังนี้

๒.๑ มีการกำหนดกระบวนการผลิตทั้งหมดอย่างชัดเจน มีการทบทวนอย่างเป็นระบบโดยพิจารณาจากข้อมูลและประสบการณ์ที่ผ่านมา และแสดงให้เห็นว่ามีความสามารถในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาให้มีคุณภาพตามที่กำหนด และถูกต้องตามข้อกำหนดอย่างสม่ำเสมอ

๒.๒ มีการตรวจสอบความถูกต้องของขั้นตอนวิกฤตของกระบวนการผลิตและเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการอย่างมีนัยสำคัญ

๒.๓ จัดให้มีสิ่งอำนวยความสะดวกที่จำเป็นอย่างเพียงพอ ประกอบด้วย

- (๑) บุคลากรที่มีคุณสมบัติและผ่านการฝึกอบรมอย่างเหมาะสม
- (๒) สถานที่และเนื้อที่อย่างเพียงพอ
- (๓) เครื่องมือและการบริการที่เหมาะสม
- (๔) วัสดุ ภาชนะบรรจุ และฉลากถูกต้อง
- (๕) วิธีการปฏิบัติและคำแนะนำที่ผ่านการรับรอง
- (๖) การจัดเก็บและการขนย้ายที่เหมาะสม

๒.๔ มีคำแนะนำและวิธีการปฏิบัติซึ่งเขียนโดยใช้ภาษาที่ผู้ปฏิบัติเข้าใจได้ง่าย ไม่คลุมเครือ และมีความจำเพาะใช้ได้กับสิ่งอำนวยความสะดวกที่มี

๒.๕ ผู้ปฏิบัติงานได้รับการฝึกอบรมเกี่ยวกับวิธีการปฏิบัติอย่างถูกต้อง

๒.๖ มีการบันทึกระหว่างการผลิตเพื่อแสดงให้เห็นว่าทุกขั้นตอนที่กำหนดในวิธีการปฏิบัติและคำแนะนำที่ระบุไว้ได้มีการปฏิบัติจริง และปริมาณกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์เป็นไปตามที่คาดหวังไว้ ในกรณีที่มีความเบี่ยงเบนอย่างมีนัยสำคัญ ต้องบันทึกและสืบสวนหาสาเหตุ

๒.๗ บันทึกการผลิตและบันทึกการจำหน่ายต้องสามารถสอบกลับได้ถึงประวัติที่สมบูรณ์ของรุ่นผลิตภัณฑ์นั้น ต้องเก็บรักษาไว้ในรูปแบบที่เข้าใจได้และสามารถนำออกมาใช้ได้

๒.๘ การจัดส่งผลิตภัณฑ์ ต้องให้มีความเสี่ยงต่อคุณภาพน้อยที่สุด

๒.๙ มีระบบการเรียกเก็บคืนผลิตภัณฑ์จากการขายหรือการส่งมอบ

๒.๑๐ มีระบบการตรวจสอบข้อร้องเรียนเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ในท้องตลาด การสืบสวนหาสาเหตุของผลิตภัณฑ์ที่มีความบกพร่องด้านคุณภาพ และมีมาตรการที่เหมาะสมในการจัดการกับผลิตภัณฑ์ที่มีความบกพร่อง และมาตรการในการป้องกันการเกิดซ้ำ

การควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๓ การควบคุมคุณภาพเป็นส่วนของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาซึ่งเกี่ยวข้องกับการสุ่มตัวอย่าง ข้อกำหนด และการทดสอบ มีการทำงานร่วมกับหน่วยงานอื่นภายในองค์กร ในการดำเนินการด้านเอกสารและวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่าน เพื่อให้มั่นใจได้ว่าไม่มีการปล่อยผ่านวัตถุหรือวัสดุการบรรจุเพื่อนำไปใช้ หรือไม่มีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่ายหรือจัดส่ง จนกว่าจะผ่านการตัดสินว่ามีคุณภาพเป็นที่น่าพอใจ

ข้อกำหนดพื้นฐานของการควบคุมคุณภาพ ได้แก่

๓.๑ มีสิ่งอำนวยความสะดวกเพียงพอ มีผู้ปฏิบัติงานที่ผ่านการฝึกอบรม และมีวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการรับรองสำหรับการสุ่มตัวอย่าง การตรวจสอบและการทดสอบวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และการตรวจติดตามสถานะแวดล้อมตามความเหมาะสม เพื่อให้เป็นไปตามวัตถุประสงค์ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

๓.๒ การสุ่มตัวอย่างวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องปฏิบัติโดยผู้ปฏิบัติงานและด้วยวิธีการที่ผ่านการรับรองจากฝ่ายควบคุมคุณภาพ

๓.๓ มีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบ

๓.๔ มีการบันทึกเพื่อแสดงให้เห็นว่า วิธีการปฏิบัติในการสุ่มตัวอย่าง การตรวจสอบและการทดสอบได้มีการปฏิบัติจริงตามที่กำหนด หากเกิดความเบี่ยงเบนใดๆ ต้องมีการบันทึกและสืบสวน

๓.๕ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปมีปริมาณสารออกฤทธิ์ถูกต้อง และมีคุณภาพตรงตามทะเบียนตำรับยา มีความบริสุทธิ์ตามข้อกำหนดบรรจุในภาชนะที่เหมาะสมและปิดฉลากที่ถูกต้อง

๓.๖ มีการบันทึกผลของการตรวจสอบและการทดสอบวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป พร้อมทั้งนำไปประเมินเปรียบเทียบกับข้อกำหนด การประเมินผลิตภัณฑ์ประกอบไปด้วยการทบทวนและการประเมินการดำเนินการด้านเอกสารของการผลิต รวมถึงการประเมินความเบี่ยงเบนจากวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้

๓.๗ ไม่มีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์รุ่นใดเพื่อจำหน่ายหรือส่งมอบก่อนได้รับการรับรองโดยหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพหรือผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปว่าผลิตภัณฑ์มีความถูกต้องตรงตามทะเบียนตำรับยา

๓.๘ มีการเก็บรักษาตัวอย่างวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ไว้อ้างอิงในจำนวนที่เพียงพอ เพื่อการตรวจสอบผลิตภัณฑ์ในอนาคตหากจำเป็น และต้องเก็บรักษาในภาชนะบรรจุที่ส่งออกจำหน่าย นอกจากเป็นกรณีของการผลิตในภาชนะบรรจุขนาดใหญ่

การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์

ข้อ ๔ มีการทบทวนคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมดที่ขึ้นทะเบียนตำรับไว้ซึ่งรวมถึงผลิตภัณฑ์ยาสำหรับส่งออกด้วย โดยให้ทำเป็นระยะอย่างสม่ำเสมอหรือหมุนเวียนกันทำวัตถุประสงค์ในการทบทวนจะต้องครอบคลุมเรื่องความสม่ำเสมอของกระบวนการผลิตและการควบคุม ความเหมาะสมของข้อกำหนดที่ใช้ในปัจจุบันสำหรับวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป เพื่อพิจารณาแนวโน้มและเพื่อพัฒนาผลิตภัณฑ์และกระบวนการให้ดียิ่งขึ้นการทบทวนเหล่านี้ต้องทำเป็นลายลักษณ์อักษรเป็นประจำทุกปี โดยดูจากผลการทบทวนครั้งก่อนประกอบด้วย และอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๔.๑ การทบทวนเกี่ยวกับวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ โดยเฉพาะในกรณีของวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุที่มาจากแหล่งใหม่

๔.๒ การทบทวนเกี่ยวกับผลของการควบคุมระหว่างกระบวนการในส่วนที่เป็นจุดวิกฤตและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป

๔.๓ การทบทวนเกี่ยวกับทุกรุ่นผลิตที่พบว่าไม่ผ่านข้อกำหนดและการสืบสวนหาสาเหตุ

๔.๔ การทบทวนเกี่ยวกับทุกความเบี่ยงเบน หรือการไม่สอดคล้องตามข้อกำหนดที่มีนัยสำคัญ การสืบสวนหาสาเหตุ ประสิทธิภาพของปฏิบัติการแก้ไข และปฏิบัติการป้องกัน

๔.๕ การทบทวนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการหรือวิธีวิเคราะห์

๔.๖ การทบทวนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของการยื่นคำขออนุญาต การอนุญาต การปฏิเสธ เอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยา รวมถึงเอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับประเทศที่ ๓ ในกรณีของการส่งออก

๔.๗ การทบทวนเกี่ยวกับผลของการตรวจติดตามความคงสภาพ และแนวโน้มที่ไม่พึงประสงค์

๔.๘ การทบทวนเกี่ยวกับการคืนผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมด ข้อร้องเรียน และการเรียกเก็บยาคืนที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพผลิตภัณฑ์ รวมถึงการสืบสวนหาสาเหตุทันที

๔.๙ การทบทวนความเพียงพอของปฏิบัติการแก้ไขของกระบวนการหรืออุปกรณ์ที่เกิดขึ้นก่อนหน้า

๔.๑๐ กรณีของยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับใหม่ หรือมีการเปลี่ยนแปลงไปจากทะเบียนตำรับต้องทำการทบทวนเงื่อนไขหรือคำรับรองที่ได้ทำไว้เกี่ยวกับการตรวจสอบภายหลังที่ผลิตภัณฑ์ยาออกสู่ตลาดแล้ว

๔.๑๑ สถานะของการตรวจรับรองเครื่องมือและระบบสนับสนุนการผลิตที่เกี่ยวข้อง เช่น ระบบอากาศระบบน้ำ ก๊าซอัด และอื่นๆ

๔.๑๒ การทบทวนเกี่ยวกับข้อตกลงทางเทคนิค (Technical agreements) เพื่อให้แน่ใจว่ามีความทันสมัยอยู่เสมอ

ผู้รับอนุญาตผลิตต้องประเมินผลของการทบทวนนี้ และต้องนำมาประเมินว่า จะต้องมีการปฏิบัติแก้ไขและป้องกัน หรือการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำด้วยหรือไม่ เหตุผลสำหรับปฏิบัติแก้ไขนั้น ต้องทำเป็นลายลักษณ์อักษร ปฏิบัติการแก้ไขและปฏิบัติการป้องกันที่ตกลงกันได้ ต้องแล้วเสร็จทันเวลาที่กำหนดอย่างมีประสิทธิภาพ ต้องมีวิธีการปฏิบัติสำหรับการบริหารจัดการ ทั้งในเรื่องของการจัดการแบบต่อเนื่อง และการทบทวนวิธีการแก้ไขเหล่านั้น รวมถึงประสิทธิภาพของวิธีการปฏิบัติดังกล่าวต้องได้รับการทบทวนสอบในระหว่างการตรวจสอบตนเอง การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์อาจแบ่งเป็นกลุ่มตามประเภทของผลิตภัณฑ์ เช่น ยารูปแบบของแข็ง ยารูปแบบของเหลว ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ และอื่นๆ

ในกรณีที่เจ้าของทะเบียนตำรับยาไม่ใช่ผู้รับอนุญาตผลิต ต้องมีข้อตกลงทางเทคนิคระหว่างฝ่ายต่าง ๆ ซึ่งกำหนดหน้าที่ความรับผิดชอบที่เกี่ยวข้องในการจัดทำทบทวนคุณภาพ ผู้ที่ได้รับมอบหมายสำหรับการรับรองรุ่นผลิตสุดท้ายและเจ้าของทะเบียนตำรับยาต้องร่วมกันสร้างความมั่นใจว่ามีการทบทวนคุณภาพในเวลาที่กำหนดและถูกต้อง

การบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

ข้อ ๕ การบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพคือ กระบวนการที่เป็นระบบสำหรับการประเมิน การควบคุม การสื่อสาร และการทบทวนความเสี่ยงต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา โดยสามารถนำไปประยุกต์ได้ทั้งการเตรียมการล่วงหน้าและการทบทวนย้อนหลัง

ข้อ ๖ ระบบการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

๖.๑ การประเมินความเสี่ยงต่อคุณภาพต้องใช้พื้นฐานความรู้ทางวิทยาศาสตร์ ประสพการณ์เกี่ยวกับกระบวนการ และท้ายสุดต้องเชื่อมโยงไปสู่การคุ้มครองผู้ป่วย

๖.๒ ระดับของการบริหารจัดการ ระเบียบแบบแผน และเอกสารของกระบวนการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องสัมพันธ์กับระดับของความเสี่ยง

ตัวอย่างของกระบวนการต่าง ๆ และการประยุกต์การบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพอย่างน้อยสามารถหาได้จากภาคผนวก ๒๐ ของเอกสาร Guide to Good Manufacturing Practices for Medicinal Products PE009-12, issued date 1 October 2015

หมวด ๒

บุคลากร

หลักการ

การจัดทำและรักษาระบบประกันคุณภาพให้คงอยู่ได้และการผลิตผลิตภัณฑ์อย่างถูกต้องนั้นขึ้นอยู่กับผู้ปฏิบัติงาน ดังนั้น จึงเป็นความรับผิดชอบของผู้รับอนุญาตผลิตที่ต้องจัดหาบุคลากรที่มีคุณสมบัติเหมาะสมในจำนวนที่เพียงพอสำหรับการปฏิบัติงาน โดยแต่ละคนต้องเข้าใจในภาระหน้าที่อย่างชัดเจนและมีการบันทึกไว้ บุคลากรทุกคนต้องตระหนักในหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตและได้รับการฝึกอบรมก่อนปฏิบัติงาน มีการฝึกอบรมอย่างต่อเนื่อง รวมถึงมีคำแนะนำเรื่องสุขอนามัยที่เกี่ยวข้องกับงานที่ทำ

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๑ ผู้รับอนุญาตผลิตต้องจัดให้มีบุคลากรที่มีคุณสมบัติเหมาะสมและประสบการณ์ในจำนวนที่เพียงพอ ภาระหน้าที่ที่มอบหมายให้แต่ละบุคคลต้องไม่มากเกินไปจนเกิดความเครียดต่อคุณภาพ

ข้อ ๒ ผู้รับอนุญาตผลิตต้องมีผังองค์กร บุคลากรที่มีตำแหน่งรับผิดชอบต้องมีการกำหนดภาระหน้าที่เป็นลายลักษณ์อักษรในคำบรรยายลักษณะงาน (Job descriptions) และมีอำนาจหน้าที่เพียงพอในงานที่รับผิดชอบ อาจมีผู้ที่มีคุณสมบัติในระดับที่สามารถปฏิบัติหน้าที่แทนได้ บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาต้องไม่มีภาระหน้าที่ที่ซ้ำซ้อนหรือเกิดช่องว่างที่ไม่สามารถหาผู้รับผิดชอบได้

บุคลากรหลัก

ข้อ ๓ บุคลากรหลักประกอบด้วยหัวหน้าฝ่ายผลิตและหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ ต้องเป็นอิสระไม่ขึ้นต่อกัน หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพมีหน้าที่ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป หากองค์กรใดที่หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพมิได้รับผิดชอบปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป องค์กรต้องแต่งตั้งผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ทั้งนี้ หัวหน้าฝ่ายผลิต หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ และผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องเป็นเภสัชกรที่มีใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม และต้องเป็นตำแหน่งงานประจำเต็มเวลา

ข้อ ๔ หัวหน้าฝ่ายผลิตโดยทั่วไปมีความรับผิดชอบดังต่อไปนี้

๔.๑ ให้ความมั่นใจว่ามีการผลิตผลิตภัณฑ์และจัดเก็บอย่างถูกต้องตรงตามทีระบุไว้ในเอกสาร เพื่อให้ได้คุณภาพตามที่กำหนด

๔.๒ รับรองวิธีการปฏิบัติทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการผลิต และต้องมั่นใจว่ามีการนำไปปฏิบัติอย่างเคร่งครัด

๔.๓ ให้ความมั่นใจว่ามีการประเมินบันทึกการดำเนินการผลิตและลงลายมือชื่อโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายก่อนส่งไปยังฝ่ายควบคุมคุณภาพ

๔.๔ ตรวจสอบการบำรุงรักษาสถานที่และเครื่องมือในฝ่ายผลิต

๔.๕ ให้ความมั่นใจว่ามีการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม

๔.๖ ให้ความมั่นใจว่าบุคลากรในฝ่ายผลิตผ่านการฝึกอบรมก่อนปฏิบัติงานและมีการอบรมอย่างต่อเนื่องตามที่กำหนด โดยปรับใช้ให้เหมาะสมได้ตามความต้องการ

ข้อ ๕ หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพโดยทั่วไปมีความรับผิดชอบดังต่อไปนี้

๕.๑ รับรองหรือไม่รับรองผลการตรวจสอบวัตถุดิบตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

๕.๒ ประเมินบันทึกการผลิต

๕.๓ ให้ความมั่นใจว่ามีการทดสอบทุกอย่างที่จำเป็น

๕.๔ รับรองข้อกำหนด วิธีการสุ่มตัวอย่าง วิธีการทดสอบและวิธีปฏิบัติในการควบคุมคุณภาพ

๕.๕ รับรองและตรวจติดตามผู้รับจ้างวิเคราะห์ตามสัญญาการจ้างวิเคราะห์

๕.๖ ตรวจสอบการบำรุงรักษาสถานที่และเครื่องมือในฝ่ายควบคุมคุณภาพ

๕.๗ ให้ความมั่นใจว่ามีการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม

๕.๘ ให้ความมั่นใจว่าบุคลากรในฝ่ายควบคุมคุณภาพผ่านการฝึกอบรมก่อนปฏิบัติงานและมีการอบรมอย่างต่อเนื่องตามที่กำหนด โดยปรับใช้ให้เหมาะสมได้ตามความต้องการ

ข้อ ๖ หัวหน้าฝ่ายผลิตและหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพมีความรับผิดชอบร่วมกันในงานที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพ ดังต่อไปนี้

๖.๑ อนุมัติวิธีการปฏิบัติและเอกสารอื่น รวมถึงการแก้ไข

๖.๒ ตรวจติดตามและควบคุมสภาวะแวดล้อมในการผลิต

๖.๓ สุขลักษณะของสถานที่ผลิต

๖.๔ ตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

๖.๕ การฝึกอบรม

๖.๖ รับรองและตรวจติดตามผู้ส่งมอบวัตถุดิบวัสดุการบรรจุ

๖.๗ รับรองและตรวจติดตามผู้รับจ้างผลิตตามสัญญาการจ้างผลิต

๖.๘ กำหนดและตรวจติดตามสภาวะการเก็บรักษาวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์

๖.๙ เก็บรักษานบันทึก

๖.๑๐ ตรวจติดตามการปฏิบัติตามข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

๖.๑๑ ตรวจสอบ สืบสวน และเก็บตัวอย่าง เพื่อตรวจติดตามปัจจัยที่อาจมีผลต่อคุณภาพของ

ผลิตภัณฑ์

การฝึกอบรม

ข้อ ๗ ผู้รับอนุญาตผลิตต้องจัดให้มีการฝึกอบรมบุคลากรทุกคนที่มีหน้าที่เข้าไปในบริเวณการดำเนินการผลิตหรือห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ และบุคลากรอื่นที่มีกิจกรรมซึ่งมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ รวมถึงพนักงานเทคนิค พนักงานซ่อมบำรุง และพนักงานทำความสะอาดด้วย

ข้อ ๘ บุคลากรใหม่ต้องได้รับการฝึกอบรมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตฯ ทั้งด้านทฤษฎีและการปฏิบัติ รวมทั้งต้องได้รับการฝึกอบรมในหน้าที่ที่ได้รับมอบหมายต้องมีการฝึกอบรมอย่างต่อเนื่อง และมีการประเมินประสิทธิภาพในการปฏิบัติเป็นประจำ ต้องจัดให้มีการกำหนดการฝึกอบรมที่ผ่านการรับรองจากหัวหน้าฝ่ายผลิตหรือหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพแล้วแต่ความเหมาะสม และต้องเก็บรักษาบันทึกการฝึกอบรมไว้

ข้อ ๙ บุคลากรที่ทำงานในบริเวณที่มีการปนเปื้อนซึ่งก่อให้เกิดอันตราย เช่น บริเวณสะอาด หรือบริเวณที่มีสารออกฤทธิ์สูง สารที่เป็นพิษ สารที่ทำให้เกิดการติดเชื้อหรือทำให้เกิดการแพ้ ต้องได้รับการฝึกอบรมเฉพาะด้าน

ข้อ ๑๐ ผู้เยี่ยมชมหรือบุคลากรที่ไม่ผ่านการฝึกอบรมต้องไม่เข้าไปในบริเวณการดำเนินการผลิตและบริเวณควบคุมคุณภาพ แต่ถ้าหลีกเลี่ยงไม่ได้ ต้องให้ข้อมูลล่วงหน้าโดยเฉพาะเกี่ยวกับสุขอนามัยส่วนบุคคล และคำแนะนำในการสวมใส่เครื่องแต่งกายในการป้องกันการปนเปื้อน และต้องให้การดูแลอย่างใกล้ชิด

ข้อ ๑๑ แนวคิดของการประกันคุณภาพและมาตรการทุกอย่างที่ส่งเสริมความเข้าใจและการนำไปปฏิบัติต้องให้มีการอธิบายอย่างกว้างขวางในระหว่างการฝึกอบรม

สุขอนามัยส่วนบุคคล

ข้อ ๑๒ ต้องจัดทำรายละเอียดเกี่ยวกับสุขอนามัยและปรับให้เหมาะสมกับความต้องการที่แตกต่างกันภายในโรงงาน ซึ่งประกอบไปด้วยวิธีการปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ หลักปฏิบัติด้านสุขอนามัย และการแต่งกายของบุคลากร วิธีการปฏิบัติเหล่านี้ทุกคนที่มีหน้าที่ที่ต้องเข้าไปในบริเวณดำเนินการผลิตและบริเวณควบคุมต้องเข้าใจและปฏิบัติตามอย่างเข้มงวด รายละเอียดเกี่ยวกับสุขอนามัย ต้องได้รับการส่งเสริมโดยฝ่ายบริหาร และสนับสนุนให้มีการอธิบายอย่างกว้างขวางในระหว่างการฝึกอบรม

ข้อ ๑๓ บุคลากรทุกคนต้องได้รับการตรวจสุขภาพก่อนรับเข้าทำงาน เป็นความรับผิดชอบของผู้รับอนุญาตผลิตในการจัดให้มีคำแนะนำเกี่ยวกับสุขภาพที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ภายหลังจากได้รับการตรวจสุขภาพครั้งแรกแล้ว ต้องมีการตรวจซ้ำตามความจำเป็นให้เหมาะสมกับงานที่ทำและสุขภาพของบุคลากร

ข้อ ๑๔ ต้องมีขั้นตอนที่ทำให้มั่นใจได้ว่าผู้ที่มีโรคติดเชื้อหรือมีแผลเปิดบนผิวหนังของร่างกายจะไม่เกี่ยวข้องในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

ข้อ ๑๕ ทุกคนที่เข้าไปในบริเวณการผลิตต้องสวมใส่เครื่องแต่งกายตามความเหมาะสมกับงานที่ปฏิบัติ

ข้อ ๑๖ ห้ามรับประทานอาหาร ห้ามดื่มเครื่องดื่ม ห้ามเคี้ยวของขบเคี้ยว ห้ามสูบบุหรี่ หรือเก็บอาหาร เครื่องดื่ม บุหรี่ หรือยาประจำตัวในบริเวณดำเนินการผลิตและบริเวณจัดเก็บผลิตภัณฑ์ที่อยู่ระหว่างผลิต ต้องไม่มีการปฏิบัติที่ไม่ถูกสุขอนามัยในบริเวณการผลิตหรือบริเวณอื่น ซึ่งสิ่งดังกล่าวอาจมีผลไม่พึงประสงค์ต่อผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๗ ห้ามผู้ปฏิบัติงานใช้มือสัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ยา รวมถึงส่วนของวัสดุการบรรจุปฐมภูมิ และบริเวณของเครื่องมือที่มีการสัมผัสกับผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๘ บุคลากรต้องได้รับคำแนะนำการใช้สิ่งอำนวยความสะดวกในการล้างมือ

ข้อ ๑๙ ในกรณีที่มีข้อกำหนดเฉพาะสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์เฉพาะกลุ่ม เช่น การเตรียมยาปราศจากเชื้อ ให้ปฏิบัติตามข้อกำหนดเฉพาะด้วย

หมวด ๓ อาคารสถานที่และเครื่องมือ

หลักการ

อาคารสถานที่และเครื่องมือต้องอยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม มีการออกแบบ สร้าง ดัดแปลง และบำรุงรักษาให้เหมาะสมกับการใช้งาน การวางผังและออกแบบต้องมีจุดมุ่งหมายที่จะให้เกิดความเสี่ยงต่อความผิดพลาดน้อยที่สุด การทำความสะอาดและบำรุงรักษาต้องทำได้อย่างมีประสิทธิภาพเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม การสะสมของฝุ่นละออง และสิ่งอื่นใดที่จะมีผลไม่พึงประสงค์ต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

อาคารสถานที่

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๑ อาคารสถานที่ต้องตั้งอยู่ในสภาวะแวดล้อมซึ่งเมื่อพิจารณาพร้อมกับมาตรการอื่นในการปกป้องการผลิตแล้ว มีความเสี่ยงน้อยที่สุดที่จะเป็นสาเหตุในการปนเปื้อนของวัตถุและวัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒ อาคารสถานที่ต้องมีการบำรุงรักษาอย่างระมัดระวัง การซ่อมแซมและการบำรุงรักษาต้องมั่นใจว่าไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ต้องทำความสะอาดสถานที่และฆ่าเชื้อตามความเหมาะสม ตามรายละเอียดวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้

ข้อ ๓ ต้องมีแสงสว่าง อุณหภูมิ ความชื้น และการระบายอากาศอย่างเหมาะสม ไม่ก่อให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์ทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อผลิตภัณฑ์ ยาระหว่างการผลิตและการจัดเก็บ หรือมีผลต่อความแม่นยำของเครื่องมือ

ข้อ ๔ อาคารสถานที่ต้องออกแบบ ติดตั้งอุปกรณ์ป้องกันไม่ให้แมลงและสัตว์อื่นเข้ามาได้

ข้อ ๕ ต้องจัดให้มีขั้นตอนการป้องกันไม่ให้ผู้ที่ไม่มีหน้าที่เข้าไปในบริเวณดำเนินการผลิต คลังสินค้า และบริเวณการควบคุมคุณภาพ รวมถึงต้องไม่เป็นทางเดินผ่านของบุคลากรที่ไม่ได้ทำงานในบริเวณนั้น

บริเวณการดำเนินการผลิต

ข้อ ๖ ยาที่มีอันตรายร้ายแรง เช่น ยาที่ทำให้เกิดการแพ้สูง ได้แก่กลุ่มเพนิซิลลินกลุ่มเซฟาโลสปอรินหรือผลิตภัณฑ์ชีวภาพ (Biological preparation) ผลิตภัณฑ์จากจุลินทรีย์ที่มีชีวิต ผลิตภัณฑ์ยาปฏิชีวนะ ฮอร์โมน ยาที่เป็นพิษต่อเซลล์ ยาที่ออกฤทธิ์แรงตามการจัดประเภทโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาต้องแยกพื้นที่เฉพาะที่มีสิ่งอำนวยความสะดวกครบถ้วนสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าว เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดการปนเปื้อนข้าม (Cross contamination) ในบางกรณีผลิตภัณฑ์เหล่านี้อาจยอมรับให้ผลิตในบริเวณการผลิตเดียวกันกับการผลิตยาอื่นได้ ด้วยการใช้หลักการของการแยกเวลาผลิต (Campaign) และต้องจัดให้มีข้อควรระวังเฉพาะที่ต้องปฏิบัติ รวมถึงต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องตามความเห็นชอบของพนักงานเจ้าหน้าที่ผู้อนุญาตสำหรับการผลิตสารที่เป็นพิษ เช่น สารฆ่าสัตว์รบกวน (Pesticides) สารฆ่าวัชพืช (Herbicides) ไม่อนุญาตให้ทำการผลิตในอาคารสถานที่เดียวกับการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

ข้อ ๗ ต้องวางผังอาคารสถานที่ให้การดำเนินการผลิตต่อเนื่องไปตามลำดับของขั้นตอนการดำเนินการ และระดับความสะอาดที่กำหนด

ข้อ ๘ ต้องมีพื้นที่เพียงพอในการทำงานและการจัดเก็บระหว่างกระบวนการเพื่อให้มีการวางเครื่องมือและวัสดุต่าง ๆ อย่างเป็นระเบียบในตำแหน่งที่สมควร เพื่อให้เกิดความเสี่ยงน้อยที่สุดต่อการปะปนระหว่างผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันหรือส่วนประกอบต่างชนิดกัน รวมถึงเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม และให้เกิดความเสี่ยงน้อยที่สุดในการข้ามชั้นตอนหรือความผิดพลาดในขั้นตอนการผลิตหรือการควบคุม

ข้อ ๙ ในบริเวณที่วัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุปฐมภูมิ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือผลิตภัณฑ์รอบรรจุ มีการสัมผัสกับสภาวะแวดล้อม พื้นผิวภายในสถานที่ (ผนัง พื้น และเพดาน) ต้องเรียบ ปราศจากรอยแตกร้าวหรือรอยต่อที่เชื่อมไม่สนิท รวมทั้งไม่ปล่อยอนุภาค ต้องทำความสะอาดได้ง่ายและมีประสิทธิภาพ ในกรณีจำเป็นต้องสามารถทำการฆ่าเชื้อได้

ข้อ ๑๐ ท่อ หลอดไฟ จุกระบายอากาศ และงานบริการอื่น ต้องหลีกเลี่ยงการออกแบบและติดตั้งที่ทำให้มีขอกมซึ่งทำความสะอาดได้ยาก หากเป็นไปได้การบำรุงรักษาต้องทำได้จากภายนอกบริเวณการผลิต

ข้อ ๑๑ ท่อระบายน้ำให้มีขนาดเหมาะสม และมีที่ดักเพื่อป้องกันการย้อนกลับ หากเป็นไปได้ต้องไม่เป็นทางระบายน้ำที่เป็นระบบเปิด แต่ถ้าจำเป็น ต้องเป็นชนิดตันเพื่อให้ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อได้ง่าย

ข้อ ๑๒ บริเวณการดำเนินการผลิตต้องมีการถ่ายเทอากาศที่มีประสิทธิภาพ มีสิ่งอำนวยความสะดวกในการควบคุมอากาศ เช่น อุณหภูมิ ความชื้น และการกรองอากาศให้เหมาะสมทั้งต่อผลิตภัณฑ์ การดำเนินการที่ทำอยู่ภายในบริเวณนั้น และต่อสิ่งแวดล้อมภายนอก

ข้อ ๑๓ การซั่งวัตถุตั้งต้นต้องทำในห้องซั่งซึ่งแยกต่างหากที่มีการออกแบบสำหรับการซั่งเป็นการเฉพาะ

ข้อ ๑๔ ในกระบวนการที่มีการเกิดฝุ่น เช่น ระหว่างสูมตัวอย่าง ซั่ง ผสม ดำเนินการผลิต และบรรจุผลิตภัณฑ์ชนิดแห้ง ต้องให้ความสำคัญเป็นพิเศษเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้ามและให้ทำความสะอาดได้ง่าย

ข้อ ๑๕ อาคารสถานที่สำหรับการบรรจุผลิตภัณฑ์ยา ต้องออกแบบและวางผังเพื่อหลีกเลี่ยงการปะปน หรือการปนเปื้อนข้าม

ข้อ ๑๖ บริเวณการดำเนินการผลิตต้องมีแสงสว่างเพียงพอ โดยเฉพาะบริเวณที่มีการควบคุมด้วยสายตาในสายการผลิต

ข้อ ๑๗ การควบคุมระหว่างกระบวนการอาจทำภายในบริเวณการดำเนินการผลิตได้โดยมีเงื่อนไขว่าต้องไม่นำความเสี่ยงมาสู่การดำเนินการผลิต

บริเวณจัดเก็บ

ข้อ ๑๘ บริเวณจัดเก็บต้องมีพื้นที่เพียงพอในการจัดเก็บวัตถุดิบตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ผลิตภัณฑ์ในสถานะกักกัน ปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน ผลิตภัณฑ์ส่งคืน หรือผลิตภัณฑ์เรียกคืนได้อย่างเป็นระเบียบ

ข้อ ๑๙ บริเวณจัดเก็บต้องออกแบบหรือดัดแปลงให้อยู่ในสถานะที่ดีที่สุดสำหรับการจัดเก็บ โดยเฉพาะต้องสะอาดและแห้ง และรักษาอุณหภูมิให้อยู่ในขีดจำกัดที่ยอมรับ โดยเฉพาะในกรณีที่ต้องมีการจัดเก็บในสถานะพิเศษ เช่น อุณหภูมิ ความชื้น ต้องจัดให้มีสถานที่พร้อมทั้งต้องมีการตรวจสอบและตรวจติดตาม

ข้อ ๒๐ บริเวณรับและส่งสินค้าต้องสามารถป้องกันสินค้าจากสภาพอากาศ บริเวณรับสินค้าต้องออกแบบและติดตั้งอุปกรณ์ทำความสะอาดภาชนะบรรจุวัตถุดิบตั้งต้นและวัสดุการบรรจุที่ส่งเข้ามา ก่อนนำไปจัดเก็บ

ข้อ ๒๑ สินค้าในสถานะกักกันให้จัดเก็บในบริเวณแยกต่างหาก บริเวณนี้ต้องบ่งชี้ให้ชัดเจน และผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้นที่สามารถเข้าสู่บริเวณนี้ได้ ระบบอื่นที่ใช้แทนการกักกันทางกายภาพต้องให้ระดับการป้องกันที่เท่าเทียมกัน

ข้อ ๒๒ ต้องมีบริเวณแยกต่างหากสำหรับการสู่มตัวอย่างวัตถุตั้งต้น ถ้าทำการสู่มตัวอย่างในบริเวณจัดเก็บ ต้องทำโดยมีการป้องกันการปนเปื้อนและการปนเปื้อนข้าม

ข้อ ๒๓ ต้องมีบริเวณแยกต่างหากสำหรับการจัดเก็บวัตถุและวัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนด ผลิตภัณฑ์เรียกคืน หรือผลิตภัณฑ์ส่งคืน

ข้อ ๒๔ วัตถุหรือผลิตภัณฑ์ที่ออกฤทธิ์แรง ต้องจัดเก็บในบริเวณที่มีความปลอดภัยและมั่นคง

ข้อ ๒๕ วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ต้องมีความถูกต้องตรงกันกับผลิตภัณฑ์ยา และเก็บรักษาในบริเวณที่มีการรักษาความปลอดภัยที่แน่นอนหา

บริเวณควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๒๖ ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพต้องแยกจากบริเวณการดำเนินการผลิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพชีววัตถุ จุลชีววิทยา และไอโซโทปกัมมันตรังสี ซึ่งแต่ละห้องต้องแยกจากกันด้วย

ข้อ ๒๗ ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพต้องออกแบบให้เหมาะสมกับการดำเนินการ มีพื้นที่เพียงพอที่จะไม่ทำให้เกิดการปะปนและการปนเปื้อนข้าม มีบริเวณสำหรับจัดเก็บตัวอย่างและจัดเก็บบันทึกได้อย่างเหมาะสมเพียงพอ

ข้อ ๒๘ เครื่องมือที่มีความไวต่อการสั่นสะเทือน การรบกวนของกระแสไฟฟ้า ความชื้นและอื่น ๆ ต้องมีห้องแยกต่างหาก

ข้อ ๒๙ ต้องมีข้อกำหนดเฉพาะของห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการปฏิบัติกับตัวอย่างสารบางชนิด เช่น ตัวอย่างชีววัตถุ หรือตัวอย่างกัมมันตรังสี

บริเวณอื่น ๆ

ข้อ ๓๐ ห้องพักผ่อนต้องแยกออกจากบริเวณอื่น ๆ

ข้อ ๓๑ ห้องเปลี่ยนเสื้อผ้า อ่างล้างมือ และสุขา ต้องสามารถเข้าใช้ได้ง่ายและมีจำนวนเพียงพอสำหรับผู้ใช้ห้องสุขาต้องไม่อยู่ติดกับบริเวณการดำเนินการผลิตหรือบริเวณจัดเก็บ

ข้อ ๓๒ ห้องสำหรับงานซ่อมบำรุงต้องแยกจากบริเวณการดำเนินการผลิต หากเก็บอะไหล่หรืออุปกรณ์การบำรุงรักษาในบริเวณการดำเนินการผลิตต้องเก็บในห้องหรือตู้เก็บของที่จัดไว้เฉพาะ

ข้อ ๓๓ สถานที่เลี้ยงสัตว์ต้องแยกต่างหากจากบริเวณอื่น รวมถึงต้องมีทางเข้าของสัตว์และระบบอากาศแยกต่างหาก

เครื่องมือ

ข้อ ๓๔ เครื่องมือการผลิตต้องออกแบบ จัดวางและบำรุงรักษาให้เหมาะสมกับจุดมุ่งหมายการใช้

ข้อ ๓๕ การซ่อมแซมและบำรุงรักษาต้องไม่ทำให้เกิดอันตรายต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

ข้อ ๓๖ เครื่องมือการผลิตต้องออกแบบให้ล้างได้ง่ายและสะอาดอย่างทั่วถึง การทำความสะอาดต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ ภายหลังจากทำความสะอาดแล้วให้เก็บไว้ในสภาวะที่สะอาดและแห้ง

ข้อ ๓๗ ต้องเลือกใช้อุปกรณ์สำหรับการล้างและทำความสะอาดที่ไม่เป็นแหล่งกำเนิดของการปนเปื้อน

ข้อ ๓๘ ต้องติดตั้งเครื่องมือในลักษณะที่ป้องกันความเสี่ยงต่อความผิดพลาดหรือการปนเปื้อน

ข้อ ๓๙ เครื่องมือการผลิตต้องไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผลิตภัณฑ์ รวมถึงชิ้นส่วนของเครื่องมือที่ใช้ในการผลิตที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ต้องไม่เกิดปฏิกิริยา ปล่อยสาร หรือดูดซับสารจนเกิดผลต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ หรือทำให้เกิดอันตราย

ข้อ ๔๐ เครื่องชั่งและเครื่องวัดต้องมีช่วงการใช้งานและความแม่นยำที่เหมาะสมสำหรับการดำเนินการผลิตและการควบคุม

ข้อ ๔๑ เครื่องชั่งเครื่องวัด เครื่องบันทึก และเครื่องควบคุมต้องสอบเทียบและตรวจสอบในช่วงเวลาที่กำหนดไว้ด้วยวิธีที่เหมาะสมต้องมีการเก็บรักษาบันทึกการทดสอบไว้

ข้อ ๔๒ ท่อที่ติดตั้งไว้ต้องมีการบ่งชี้สิ่งที่อยู่ภายใน และทิศทางไหลให้ชัดเจน

ข้อ ๔๓ ท่อน้ำกลั่น ท่อน้ำบริสุทธิ์ และท่อน้ำชนิดอื่น ต้องมีการกำจัดเชื้อตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ ซึ่งต้องมีรายละเอียดของขีดจำกัดปฏิบัติการสำหรับการปนเปื้อนจุลินทรีย์ และมาตรการที่ต้องทำ

ข้อ ๔๔ เครื่องมือที่ชำรุด ต้องนำออกไปจากบริเวณการดำเนินการผลิตและบริเวณการควบคุมคุณภาพ หรืออย่างน้อยต้องติดป้ายให้ชัดเจนว่าชำรุด

หมวด ๔

การดำเนินการด้านเอกสาร

หลักการ

การดำเนินการด้านเอกสารที่ดีเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของระบบประกันคุณภาพ และเป็นกุญแจสำคัญในการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา เอกสารและสื่อประเภทต่าง ๆ ที่ใช้ต้องมีการกำหนดไว้อย่างครบถ้วนในระบบบริหารจัดการคุณภาพของผู้ผลิต อาจอยู่ในรูปแบบที่แตกต่างกัน ซึ่งรวมถึงสิ่งพิมพ์ สื่ออิเล็กทรอนิกส์ หรือภาพถ่าย ระบบเอกสารที่ใช้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อสร้าง ควบคุม ตรวจสอบและบันทึกกิจกรรมทั้งหมด ซึ่งส่งผลโดยตรงหรือทางอ้อมต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาในทุกด้าน ในระบบการบริหารจัดการคุณภาพ นอกจากนี้ต้องมีการบันทึกของกระบวนการต่าง ๆ และการประเมินผลของข้อสังเกตใด ๆ แล้วต้องมีรายละเอียดของคำแนะนำที่เพียงพอ เพื่อช่วยให้มีความเข้าใจในความต้องการหรือข้อกำหนดให้ตรงกัน และอาจแสดงถึงการดำเนินงานอย่างต่อเนื่องตามความต้องการหรือข้อกำหนดนั้น

เอกสารที่ใช้ในการจัดการและบันทึกการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา แบ่งได้เป็นสองประเภทหลัก คือ คำแนะนำ (แนวทาง ข้อกำหนด) และบันทึก/รายงาน ซึ่งต้องใช้หลักเกณฑ์และวิธีการในการดำเนินการด้านเอกสารตามประเภทของเอกสารตามความเหมาะสม

ต้องมีการควบคุมที่เหมาะสมเพื่อให้มั่นใจว่าเอกสารนั้นมีความถูกต้อง สมบูรณ์ ชัดเจน และพร้อมใช้งาน เอกสารประเภทคำแนะนำ ต้องไม่มีความผิดพลาด จัดทำเป็นลายลักษณ์อักษรพร้อมใช้งาน คำว่า "เขียน" หมายถึง การบันทึก หรือบันทึกบนสื่อใด ๆ ที่ข้อมูลอาจแสดงผลในรูปแบบที่สามารถอ่านได้

เอกสารจำเป็นที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา (แบ่งตามประเภท)

ข้อมูลแม่บทของสถานที่ผลิตยา : เอกสารที่ให้รายละเอียดของกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการผลิตตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

ประเภทของคำแนะนำ (แนวทางหรือข้อกำหนด) :

ข้อกำหนด : อธิบายรายละเอียดความต้องการที่ผลิตภัณฑ์ วัตถุดิบ หรือวัสดุการบรรจุ ที่ใช้หรือที่ได้รับในระหว่างการผลิตจะต้องปฏิบัติตาม ข้อกำหนดเหล่านี้เป็นพื้นฐานในการประเมินคุณภาพ

สูตรการผลิต คำแนะนำกระบวนการผลิต การบรรจุ และวิธีการทดสอบ : อธิบายรายละเอียดของวัตถุดิบตั้งต้น เครื่องมือ และระบบคอมพิวเตอร์ (ถ้ามี) ที่ใช้ทั้งหมด และให้ระบุถึงวิธีการดำเนินการทั้งหมดของกรรมวิธีการผลิต การบรรจุ การสูมตัวอย่าง และการทดสอบ ถ้ามีการควบคุมระหว่างขั้นตอนการผลิต และการใช้เทคโนโลยีการวิเคราะห์ให้ระบุตามความเหมาะสม รวมถึงเกณฑ์การยอมรับ

วิธีการปฏิบัติ : (หรือมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ หรือ SOPs) ให้คำอธิบายวิธีการดำเนินการในแต่ละการปฏิบัติงาน

โปรโตคอล (เกณฑ์วิธี) : ให้คำแนะนำในการปฏิบัติงานและการบันทึกอย่างรอบคอบในแต่ละการปฏิบัติงาน

สัญญาทางเทคนิค : เป็นสัญญาระหว่างผู้ว่าจ้างกับผู้รับจ้างสำหรับการดำเนินกิจกรรมโดยบุคคลภายนอก

ประเภทของบันทึก/รายงาน :

บันทึก : เป็นหลักฐานของการดำเนินการต่าง ๆ เพื่อแสดงว่ามีการปฏิบัติตามคำแนะนำ เช่น กิจกรรม เหตุการณ์ การสืบสวน รวมถึงบันทึกของการผลิตและการจำหน่ายของแต่ละรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ บันทึกให้รวมถึงข้อมูลที่ใช้ในการสร้างหรือทำให้เกิดบันทึกอื่น ๆ ด้วย สำหรับการบันทึกโดยวิธีอิเล็กทรอนิกส์ต้องระบุว่าใช้ข้อมูลใดในการทำบันทึกนั้น อย่างน้อยข้อมูลทั้งหมดที่ใช้ในการตัดสินใจด้านคุณภาพต้องได้รับการกำหนดให้เป็นข้อมูลดิบ

ใบรับรองผลการวิเคราะห์ : เป็นผลสรุปของการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ หรือวัสดุ วัสดุการบรรจุ พร้อมกับการประเมินความสอดคล้องกับข้อกำหนดที่ระบุไว้หรืออีกทางหนึ่ง การรับรองอาจขึ้นอยู่กับผลการประเมินข้อมูลตามเวลาจริง (real time) ไม่ว่าจะเป็นอย่างทั้งหมดหรือบางส่วน (บทสรุปหรือรายงานข้อยกเว้น) ที่มาจากรุ่นผลิตที่เกี่ยวข้องกับเทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ พารามิเตอร์ หรือเมตริกซ์ตามเอกสารทะเบียนตำรับยาที่ได้รับการอนุมัติ

รายงาน : เอกสารที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินกิจกรรม โครงการ หรือการสืบสวน พร้อมกับผลการดำเนินการ ข้อสรุป และข้อเสนอแนะ

การจัดทำและการควบคุมเอกสาร

ข้อ ๑ เอกสารทุกประเภทต้องมีการกำหนดไว้อย่างชัดเจนและต้องปฏิบัติตามข้อกำหนด ซึ่งบังคับใช้อย่างเท่าเทียมกันในเอกสารทุกรูปแบบและประเภทของสื่อ กรณีที่ใช้ระบบที่ซับซ้อน ต้องทำความเข้าใจ มีการบันทึก ตรวจสอบความถูกต้อง และมีระบบการควบคุมที่เหมาะสม เอกสารหลายประเภท (คำแนะนำและ/หรือบันทึก) อาจอยู่ในหลายรูปแบบ เช่น มีบางส่วนอยู่ในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์ และส่วนอื่น ๆ เป็นรูปแบบสิ่งพิมพ์ ความสัมพันธ์ และมาตรการการควบคุมของเอกสารต้นแบบ สำเนาอย่างเป็นทางการ การจัดเก็บข้อมูล และการบันทึกต้องมีการกำหนดไว้สำหรับระบบเอกสารที่ใช้สื่อชนิดเดียว และเอกสารที่ใช้สื่อหลายชนิดประกอบกัน ต้องมีการควบคุมเอกสารอิเล็กทรอนิกส์ที่เหมาะสม เช่น แม่แบบเอกสาร แบบฟอร์ม เอกสารต้นแบบ ที่ต้องมีการควบคุมที่เหมาะสมเพื่อให้มั่นใจในความถูกต้องสมบูรณ์ของบันทึกตลอดระยะเวลาการเก็บรักษา

ข้อ ๒ เอกสารต้องออกแบบจัดทำทบทวน และแจกจ่ายอย่างระมัดระวังมีความถูกต้อง หรือสอดคล้องตรงกับเอกสารในส่วนที่เกี่ยวข้องกับข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ การผลิตและทะเบียนตำรับยาตามความเหมาะสม การเตรียมเอกสารที่ใช้ในการทำงานต้องไม่ให้เกิดข้อผิดพลาดใด ๆ เกิดขึ้นในกระบวนการทำสำเนาจากเอกสารต้นแบบ

ข้อ ๓ เอกสารที่เกี่ยวข้องกับวิธีปฏิบัติต้องมีการรับรองลงลายมือชื่อและวันที่โดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย เอกสารต้องไม่มีข้อความที่คลุมเครือ เนื้อหาต้องระบุอย่างชัดเจน และต้องกำหนดวันที่มีผลบังคับใช้

ข้อ ๔ เอกสารที่เกี่ยวกับคำแนะนำการปฏิบัติต้องจัดรูปแบบให้เป็นระเบียบและตรวจสอบได้ง่าย ภาษาและรูปแบบของเอกสารต้องตรงตามวัตถุประสงค์การใช้งาน มาตรฐานวิธีการปฏิบัติ คำแนะนำและวิธีต่าง ๆ ต้องเขียนในลักษณะเป็นข้อบังคับ

ข้อ ๕ เอกสารในระบบบริหารจัดการคุณภาพต้องมีการทบทวนอย่างสม่ำเสมอและเป็นปัจจุบัน เมื่อมีการปรับปรุงเอกสารต้องมีระบบการดำเนินการเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการนำเอกสารที่ยกเลิกแล้วมาใช้

ข้อ ๖ เอกสารต้องไม่เขียนด้วยลายมือถ้าเอกสารที่ต้องการลงบันทึกข้อมูล ต้องเว้นช่องว่างสำหรับการลงบันทึกให้เพียงพอ

ข้อปฏิบัติที่ดีในการดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อ ๗ การลงบันทึกข้อมูลด้วยการเขียนให้ใช้หมึกถาวรเขียนให้ชัดเจนอ่านง่าย

ข้อ ๘ ต้องลงบันทึกให้สมบูรณ์เมื่อปฏิบัติงานแต่ละขั้นตอนเสร็จสิ้นการบันทึกกิจกรรมสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาต้องตรวจสอบกลับได้

ข้อ ๙ การแก้ไขบันทึกต้องลงลายมือชื่อและวันที่ทำการแก้ไขข้อมูลหลังแก้ไขแล้ว ต้องให้อ่านข้อมูลเดิมได้ ต้องบันทึกเหตุผลการแก้ไขไว้ด้วยตามความเหมาะสม

การเก็บรักษาเอกสาร

ข้อ ๑๐ ต้องระบุไว้อย่างชัดเจนว่า บันทึกใดเป็นบันทึกที่เกี่ยวข้องกับแต่ละกิจกรรมการผลิต รวมทั้งสถานที่ที่เก็บบันทึก และต้องมีระบบการควบคุมความปลอดภัยของเอกสารเพื่อให้มั่นใจว่าบันทึกมีความถูกต้องสมบูรณ์ตลอดช่วงเวลาเก็บรักษาและมีการตรวจสอบความถูกต้อง ตามความเหมาะสม

ข้อ ๑๑ มีข้อกำหนดเฉพาะสำหรับเอกสารที่เกี่ยวข้องกับรุ่นผลิตที่ต้องเก็บรักษาไว้ ๑ ปีหลังวันสิ้นสุดอายุของผลิตภัณฑ์รุ่นผลิตนั้น หรืออย่างน้อย ๕ ปีหลังจากผู้ที่ได้รับมอบหมายรับรองรุ่นผลิตนั้น โดยให้ยึดถือระยะเวลาที่นานกว่า เอกสารที่เกี่ยวข้องกับรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์วิจัย ต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย ๕ ปีหลังจากที่การทดลองทางคลินิกล่าสุดที่ใช้ผลิตภัณฑ์ยารุ่นผลิตนั้นได้เสร็จสิ้นหรือสิ้นสุดอย่างเป็นทางการ ข้อกำหนดอื่นที่เกี่ยวกับระยะเวลาการเก็บรักษาเอกสาร อาจมีการกำหนดไว้ในกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับประเภทของผลิตภัณฑ์เฉพาะนั้น เช่น ผลิตภัณฑ์ยาเพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products) และมีการกำหนดระยะเวลาการเก็บรักษาเอกสารบางประเภทนานกว่า

ข้อ ๑๒ ระยะเวลาการเก็บรักษาเอกสารสำหรับเอกสารประเภทอื่น ๆ ให้ขึ้นกับกิจกรรมทางธุรกิจที่เกี่ยวข้องกับเอกสารเหล่านั้น เอกสารสำคัญซึ่งรวมถึงข้อมูลดิบ (เช่น เอกสารที่เกี่ยวข้องกับการตรวจสอบความถูกต้อง หรือความคงตัว) ซึ่งเป็นข้อมูลที่ใช้สนับสนุนทะเบียนตำรับยาจะต้องเก็บรักษาไว้หากทะเบียนตำรับยานั้นยังมีผลบังคับใช้อยู่ อาจพิจารณายกเลิกเอกสารบางอย่าง (เช่น ข้อมูลดิบสำหรับสนับสนุนรายงานการตรวจสอบความถูกต้อง หรือความคงตัว) ถ้าข้อมูลเหล่านั้นถูกแทนที่ด้วยข้อมูลใหม่ทั้งหมด การยกเลิกเอกสารต้องให้เหตุผลและทำเป็นลายลักษณ์อักษร และต้องคำนึงถึงการเก็บรักษาเอกสารที่เกี่ยวข้องกับรุ่นผลิต เช่น ในกรณีของข้อมูลดิบของการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ จะต้องเก็บรักษาข้อมูลไว้เป็นระยะเวลาอย่างน้อยเท่ากับบันทึกของทุกรุ่นผลิตที่ปล่อยผ่านโดยใช้พื้นฐานของการตรวจสอบความถูกต้องนั้น

ข้อต่อไปนี้เป็นตัวอย่างของเอกสารที่จำเป็นบางอย่างในระบบการบริหารจัดการคุณภาพต้องระบุเอกสารที่จำเป็นทุกประเภท ทั้งนี้เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ และความปลอดภัยของผู้ป่วย

ข้อกำหนด

ข้อ ๑๓ ต้องมีข้อกำหนดที่ได้รับการอนุมัติและลงวันที่กำกับไว้สำหรับวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อกำหนดสำหรับวัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุ

ข้อ ๑๔ ข้อกำหนดสำหรับวัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุปฐมภูมิหรือวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว อย่างน้อยต้องประกอบด้วย หรือให้มีเอกสารอ้างอิง (ถ้ามี)

๑๔.๑ ข้อมูลของวัตถุและวัสดุการบรรจุ ประกอบด้วย

(๑) ชื่อที่กำหนดและรหัสอ้างอิง

(๒) เอกสารอ้างอิง เช่น หัวข้อ (โมโนกราฟ) ในตำรายา

(๓) ผู้ส่งมอบ (หมายถึงผู้ขายหรือผู้ให้บริการ) ที่ผ่านการรับรองหรือผู้ผลิตของวัตถุตั้งต้น และวัสดุการบรรจุตามความเหมาะสม หรือผู้ผลิตของผลิตภัณฑ์

(๔) ตัวอย่างของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว

๑๔.๒ วิธีการสุ่มตัวอย่างและการทดสอบ

๑๔.๓ ข้อกำหนดเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณพร้อมขีดจำกัดการยอมรับ

๑๔.๔ สภาวะการเก็บรักษาและข้อควรระวัง

๑๔.๕ ระยะเวลาที่นานที่สุดของการเก็บรักษาก่อนที่จะมีการตรวจสอบซ้ำ

ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ

ข้อ ๑๕ ต้องจัดทำข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์รอบบรรจุสำหรับขั้นตอนสำคัญ หรือในกรณีที่มีการซื้อเข้ามาหรือส่งออกขายข้อกำหนดนี้ต้องคล้ายคลึงกับข้อกำหนดของวัตถุตั้งต้นหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปตามความเหมาะสม

ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๑๖ ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปอย่างน้อยต้องประกอบด้วยหรือให้มีเอกสารอ้างอิง ดังต่อไปนี้

๑๖.๑ ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ใช้บนทะเบียน และรหัสอ้างอิง (ถ้ามี)

๑๖.๒ สูตรตำรับ

๑๖.๓ ข้อมูลลักษณะรูปแบบของเภสัชภัณฑ์และรายละเอียดของภาชนะหีบห่อ

๑๖.๔ วิธีการสุ่มตัวอย่างและการทดสอบ

๑๖.๕ ข้อกำหนดเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณ พร้อมด้วยขีดจำกัดการยอมรับ

๑๖.๖ สภาวะการเก็บรักษา และข้อควรระวังพิเศษ (ถ้ามี)

๑๖.๗ อายุการใช้

สูตรการผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิต

สูตรการผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิต ต้องจัดทำสำหรับแต่ละผลิตภัณฑ์ และแต่ละขนาดของรุ่นที่จะทำการผลิต เป็นเอกสารที่ต้องมีการอนุมัติอย่างเป็นทางการ เอกสารเหล่านี้มักรวมเป็นเอกสารชุดเดียวกัน

ข้อ ๑๗ สูตรการผลิต อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๑๗.๑ ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา และรหัสอ้างอิงของผลิตภัณฑ์ที่มีความสัมพันธ์กับข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์นี้

๑๗.๒ รูปแบบและลักษณะเภสัชภัณฑ์ ความแรงของผลิตภัณฑ์ และขนาดของรุ่นผลิต

๑๗.๓ รายการของวัตถุดิบตั้งต้นทุกชนิดที่ใช้ พร้อมทั้งปริมาณของแต่ละชนิด เขียนโดยใช้ชื่อที่กำหนดและรหัสอ้างอิงที่เฉพาะของวัตถุดิบตั้งต้นนั้น และต้องระบุด้วยว่าสารใดบ้างที่อาจหายไประหว่างกระบวนการผลิต

๑๗.๔ กำหนดผลผลิตที่คาดว่าจะได้พร้อมกับขีดจำกัดการยอมรับ และผลผลิตระหว่างการผลิต (ถ้ามี)

ข้อ ๑๘ คำแนะนำกระบวนการผลิต อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๑๘.๑ ระบุสถานที่ของกระบวนการผลิตและเครื่องมือหลักที่ใช้ในการผลิต

๑๘.๒ วิธีการหรืออ้างอิงวิธีการที่ใช้สำหรับการเตรียมเครื่องมือที่สำคัญ เช่น การทำความสะอาด การประกอบอุปกรณ์การสอบเทียบการทำให้ปราศจากเชื้อ

๑๘.๓ การตรวจสอบว่าเครื่องมือและสถานที่ผลิตปราศจากผลิตภัณฑ์ เอกสาร และวัตถุจากการผลิตครั้งก่อนหน้า และที่ไม่ต้องใช้ในการวางแผนกระบวนการผลิตครั้งนี้และเครื่องมือสะอาดเหมาะสมกับการใช้งาน

๑๘.๔ รายละเอียดขั้นตอนกระบวนการผลิตเช่น การตรวจสอบวัตถุดิบ การเตรียมขึ้นต้น ลำดับการเติมวัตถุดิบปารามิเตอร์ของกระบวนการวิกฤต (เช่น เวลา อุณหภูมิ)

๑๘.๕ การควบคุมระหว่างกระบวนการ พร้อมทั้งขีดจำกัดที่กำหนด

๑๘.๖ ข้อกำหนดการจัดเก็บผลิตภัณฑ์รอบรรจุ รวมถึงภาชนะ ฉลาก และสภาวะพิเศษของการเก็บรักษา (ถ้ามี)

๑๘.๗ ข้อควรระวังพิเศษ

คำแนะนำการบรรจุ

ข้อ ๑๙ ต้องมีคำแนะนำการบรรจุสำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดในเรื่องของขนาด และประเภทภาชนะบรรจุที่ได้รับการอนุมัติแล้ว ต้องประกอบด้วยหรือมีเอกสารอ้างอิงดังต่อไปนี้

๑๙.๑ ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยารวมถึงรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์รอบรรจุและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

๑๙.๒ รูปแบบและลักษณะเภสัชภัณฑ์ และความแรง(ถ้ามี)

๑๙.๓ ขนาดบรรจุแสดงเป็นจำนวน น้ำหนัก หรือปริมาตรของผลิตภัณฑ์ในภาชนะบรรจุสุดท้าย

๑๙.๔ รายการของวัสดุการบรรจุทั้งหมดที่ต้องการสำหรับขนาดของรุ่นผลิต รวมทั้งปริมาณ ขนาด และประเภท พร้อมทั้งรหัสหรือหมายเลขอ้างอิงที่มีความสัมพันธ์กับข้อกำหนดของวัสดุการบรรจุแต่ละชนิด

๑๙.๕ ตัวอย่างหรือสำเนาของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว และตัวอย่างที่ระบุตำแหน่งของการพิมพ์หมายเลขรุ่นและวันสิ้นอายุ

๑๙.๖ การตรวจสอบเครื่องมือและสถานที่ทำงานว่าต้องปราศจากผลิตภัณฑ์ เอกสาร หรือวัตถุหรือวัสดุการบรรจุจากการทำงานครั้งก่อนหน้า และที่ไม่ต้องใช้ในขั้นตอนของการบรรจุครั้งนี้ (line clearance) และเครื่องมือต้องสะอาดเหมาะสมกับการใช้งาน

๑๙.๗ สถานที่และเครื่องมือก่อนเริ่มการปฏิบัติงานต้องตรวจสอบอย่างระมัดระวังเป็นพิเศษว่าปราศจากสิ่งตกค้างหรือหลงเหลือจากการผลิตครั้งก่อน

๑๙.๘ การอธิบายวิธีการบรรจุรวมถึงขั้นตอนการดำเนินการย่อยที่มีนัยสำคัญและเครื่องมือที่จะนำมาใช้

๑๙.๙ รายละเอียดของการควบคุมระหว่างการบรรจุ พร้อมทั้งคำแนะนำสำหรับการสุ่มตัวอย่าง และขีดจำกัดที่ยอมรับ

บันทึกกระบวนการผลิต

ข้อ ๒๐ บันทึกกระบวนการผลิตต้องเก็บรักษาไว้สำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นที่ทำการผลิตซึ่งต้องมีข้อมูลที่เกี่ยวข้องตามสูตรตำรับและคำแนะนำกระบวนการผลิตที่ได้การรับรองครั้งสุดท้าย และต้องประกอบด้วยข้อมูลดังต่อไปนี้

๒๐.๑ ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาและรุ่นผลิต

๒๐.๒ วันและเวลา นับตั้งแต่เริ่มต้นการผลิต ขั้นตอนที่สำคัญระหว่างการผลิต จนกระทั่งการผลิตเสร็จสิ้นสมบูรณ์

๒๐.๓ ลายมือชื่อของผู้ปฏิบัติงานในแต่ละขั้นตอนสำคัญของกระบวนการผลิต และมีลายมือชื่อของผู้ตรวจสอบขั้นตอนเหล่านี้ตามความเหมาะสม

๒๐.๔ หมายเลขรุ่นหรือหมายเลขควบคุมการวิเคราะห์และปริมาณของวัตถุตั้งต้นแต่ละชนิดที่แท้จริง รวมถึงหมายเลขรุ่นและปริมาณของวัตถุตั้งต้นที่นำกลับมาใช้ใหม่หรือนำมาผ่านกระบวนการใหม่ที่ผสมเข้าไปด้วย

๒๐.๕ กระบวนการผลิตใด ๆ ที่เกี่ยวข้อง และเครื่องมือหลักที่ใช้

๒๐.๖ บันทึกของการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตและลายมือชื่อของผู้ปฏิบัติ และผลการควบคุมที่ได้

๒๐.๗ ปริมาณผลผลิตที่ได้ในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการผลิต

๒๐.๘ บันทึกปัญหาที่เกิดขึ้นพร้อมทั้งรายละเอียด และลายมือชื่อผู้อนุมัติความเบี่ยงเบนไปจากสูตรการผลิต และคำแนะนำกระบวนการผลิตในกรณีที่ยอมรับได้

๒๐.๙ อนุมัติโดยผู้รับผิดชอบในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการผลิต

หมายเหตุ : ในกรณีที่กระบวนการที่ถูกตรวจสอบความถูกต้องแล้วถูกตรวจติดตามและควบคุมอย่างต่อเนื่อง รายงานที่ออกโดยอัตโนมัติอาจถูกจำกัดให้มีเฉพาะรายงานบทสรุปการปฏิบัติตามข้อกำหนด และข้อยกเว้นหรือการไม่ผ่านข้อกำหนด (out-of-specification)

บันทึกการบรรจุ

ข้อ ๒๑ ต้องเก็บรักษาบันทึกการบรรจุของผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นหรือบางส่วนของรุ่นในกรณีที่มีการบรรจุไม่ต่อเนื่องกันตามคำแนะนำการบรรจุที่เกี่ยวข้อง

บันทึกการบรรจุของผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นต้องประกอบด้วยข้อมูลดังต่อไปนี้

๒๑.๑ ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาและรุ่นผลิต

๒๑.๒ วันและเวลาของการบรรจุ

๒๑.๓ ลายมือชื่อของผู้ปฏิบัติงานในแต่ละขั้นตอนสำคัญของการดำเนินการบรรจุ และมีลายมือชื่อของผู้ตรวจสอบขั้นตอนเหล่านี้ตามความเหมาะสม

๒๑.๔ บันทึกการตรวจสอบเอกลักษณ์และความถูกต้องตรงกันกับคำแนะนำการบรรจุ รวมถึงผลของการควบคุมระหว่างการบรรจุ

๒๑.๕ รายละเอียดของวิธีการบรรจุ เครื่องมือ และสายการบรรจุที่ใช้

๒๑.๖ ตัวอย่างของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ซึ่งระบุหมายเลขรุ่น วันสิ้นอายุ และอื่น ๆ ที่พิมพ์เพิ่มเติม

๒๑.๗ บันทึกปัญหาที่เกิดขึ้นพร้อมทั้งรายละเอียด และลายมือชื่อผู้อนุมัติความเบี่ยงเบนไปจากคำแนะนำการบรรจุ

๒๑.๘ ปริมาณและหมายเลขอ้างอิง หรือการบ่งชี้ของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วทุกชนิด และผลิตภัณฑ์หรือบรรจุภัณฑ์รับมาใช้ไปทำลายหรือส่งคืนคลัง เพื่อการตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณทั้งหมดกับปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่บรรจุได้ในกรณีที่ใช้ระบบอิเล็กทรอนิกส์ที่สมบูรณ์น่าเชื่อถือในการควบคุมการบรรจุอาจมีเหตุผลที่ไม่ต้องมีข้อมูลเหล่านี้

๒๑.๙ อนุมัติโดยผู้รับผิดชอบในการบรรจุ

วิธีการปฏิบัติและบันทึก

การรับ

ข้อ ๒๒ ต้องมีวิธีการปฏิบัติและบันทึกอย่างเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการรับแต่ละครั้งของวัตถุดิบ (รวมถึงผลิตภัณฑ์หรือบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป) วัสดุการบรรจุปฐมภูมิวัสดุการบรรจุทุติยภูมิ และวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว

ข้อ ๒๓ บันทึกการรับอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๒๓.๑ ชื่อของวัตถุ วัสดุการบรรจุในใบส่งของ และบนภาชนะบรรจุ

๒๓.๒ ชื่อที่กำหนด และ/หรือรหัสของวัสดุวัสดุการบรรจุ (ถ้าแตกต่างจากข้อ๒๓.๑)

๒๓.๓ วันที่รับ

๒๓.๔ ชื่อผู้ส่งมอบ และชื่อของผู้ผลิต

๒๓.๕ หมายเลขรุ่นผลิตของผู้ผลิต หรือหมายเลขอ้างอิง

๒๓.๖ ปริมาณทั้งหมด และจำนวนของภาชนะบรรจุที่รับ

๒๓.๗ หมายเลขรุ่นที่กำหนดหลังจากการรับ

๒๓.๘ ข้อสังเกตที่เกี่ยวข้อง

ข้อ ๒๔ ต้องมีวิธีการปฏิบัติอย่างเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการติดฉลาก การกักกัน และการจัดเก็บ วัสดุตั้งต้นวัสดุการบรรจุและวัสดุอื่นตามความเหมาะสม

การสุ่มตัวอย่าง

ข้อ ๒๕ ต้องมีวิธีการปฏิบัติอย่างเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการสุ่มตัวอย่าง ซึ่งประกอบด้วยวิธีการ สุ่มตัวอย่าง และอุปกรณ์ที่ใช้ ปริมาณตัวอย่างที่เก็บ และข้อควรระวังที่ต้องสังเกตเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อน หรือการเสื่อมคุณภาพของวัสดุและวัสดุการบรรจุ

การทดสอบ

ข้อ ๒๖ ต้องมีวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการทดสอบวัสดุ วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์ ในแต่ละขั้นตอนของการผลิต ซึ่งอธิบายถึงวิธีการและเครื่องมือที่ใช้รวมทั้งต้องบันทึกผลการทดสอบ

อื่น ๆ

ข้อ ๒๗ ต้องมีวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรในการปล่อยผ่านและไม่ผ่านสำหรับวัสดุและวัสดุการบรรจุ รวมถึงผลิตภัณฑ์โดยเฉพาะการออกเอกสารการจำหน่ายผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องออกโดยผู้ที่ได้รับ มอบหมายให้ทำหน้าที่นี้ บันทึกทั้งหมดต้องเก็บรักษาเพื่อให้ผู้ที่ได้รับมอบหมายเรียกใช้ได้ ต้องจัดให้มีระบบ แสดงผล เมื่อพบข้อสังเกตที่ผิดปกติและการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ในข้อมูลที่สำคัญ

ข้อ ๒๘ ต้องเก็บรักษาบันทึกของการจำหน่ายผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นเพื่อเป็นข้อมูลในกรณีมีเหตุจำเป็นที่ ต้องเรียกคืนผลิตภัณฑ์รุ่นนั้น

ข้อ ๒๙ ต้องมีนโยบาย วิธีการปฏิบัติ โปรโตคอล (เกณฑ์วิธี) รายงาน และบันทึกการดำเนินการที่ เกี่ยวข้อง หรือข้อสรุปที่ได้เป็นลายลักษณ์อักษรตามความเหมาะสม ดังตัวอย่างต่อไปนี้

๒๙.๑ การตรวจสอบความถูกต้องและการตรวจรับรองของกระบวนการ เครื่องมือ และระบบ

๒๙.๒ การประกอบเครื่องมือและการสอบเทียบ

๒๙.๓ การถ่ายทอดเทคโนโลยี

๒๙.๔ การบำรุงรักษาการทำความสะอาดและสุขอนามัย

๒๙.๕ เรื่องเกี่ยวกับบุคลากรซึ่งรวมถึงบัญชีลายมือชื่อ การฝึกอบรมที่เกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาและเรื่องทางเทคนิคการแต่งกาย สุขอนามัย และการตรวจสอบประสิทธิผลของการฝึกอบรม

๒๙.๖ การตรวจติดตามสถานะแวดล้อม

๒๙.๗ การควบคุมสัตว์และแมลง

๒๙.๘ ข้อร้องเรียน

๒๙.๙ การเรียกคืนผลิตภัณฑ์

๒๙.๑๐ การคืนผลิตภัณฑ์

๒๙.๑๑ การควบคุมการเปลี่ยนแปลง

๒๙.๑๒ การสืบสวนเมื่อพบความเบี่ยงเบน และผลที่ไม่สอดคล้องกัน

๒๙.๑๓ การตรวจสอบภายในด้านคุณภาพ หรือการตรวจประเมินการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

๒๙.๑๔ สรุบบันทึกต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง (เช่น การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์)

๒๙.๑๕ การตรวจประเมินผู้ผลิต/ผู้จัดจำหน่าย

ข้อ ๓๐ ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่ชัดเจนเกี่ยวกับการใช้เครื่องมือหลักของการผลิตและการทดสอบ

ข้อ ๓๑ ต้องจัดให้มีและเก็บรักษาสมุดบันทึกสำหรับเครื่องมือหลัก หรือเครื่องมือสำคัญที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์ การผลิต และพื้นที่ที่ใช้ทำงาน สมุดบันทึกต้องบันทึกโดยเรียงตามลำดับการใช้ตามความเหมาะสม การใช้งานใด ๆ ของพื้นที่เครื่องมือหรือวิธีทำการสอบเทียบการบำรุงรักษาการทำความสะอาดหรือการซ่อมแซมต้องมีการบันทึกลงลายมือชื่อผู้ปฏิบัติงานและวันที่กำกับ

ข้อ ๓๒ รายการของเอกสารในระบบการบริหารจัดการคุณภาพต้องเก็บรักษาไว้

หมวด ๕

การดำเนินการผลิต

หลักการ

การดำเนินการผลิตต้องทำตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้อย่างชัดเจน และต้องถูกต้องตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพตามที่กำหนดและเป็นไปตามทะเบียนตำรับยา

ข้อกำหนดทั่วไป

- ข้อ ๑ การดำเนินการผลิตต้องปฏิบัติและควบคุมโดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถ
- ข้อ ๒ การจัดการทุกอย่างเกี่ยวกับวัตถุดิบ การบรรจุและผลิตภัณฑ์ เช่น การรับ การกักกัน การสุ่ม ตัวอย่าง การเก็บรักษา การติดฉลาก การเบิกจ่าย กระบวนการผลิต การบรรจุ และการจำหน่าย ต้องทำตามวิธีการปฏิบัติหรือคำแนะนำที่เขียนไว้ และต้องมีการบันทึก
- ข้อ ๓ วัตถุดิบและวัสดุการบรรจุที่รับเข้ามาทุกครั้งต้องตรวจสอบให้แน่ใจว่าถูกต้องตรงกับที่สั่งซื้อ ภาชนะบรรจุต้องทำความสะอาดและมีฉลากที่มีข้อมูลตามที่กำหนด
- ข้อ ๔ ภาชนะบรรจุที่เสียหายและมีปัญหาอื่น ๆ ซึ่งอาจเกิดผลที่ไม่ต้องการต่อคุณภาพของวัตถุดิบ การบรรจุ ต้องสืบสวน บันทึก และรายงานให้ฝ่ายควบคุมคุณภาพทราบ
- ข้อ ๕ วัตถุดิบและวัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่รับเข้ามา ต้องกักกันไว้ทันทีหลังจากรับหรือผลิตเสร็จ จนกว่าจะมีการปล่อยผ่านให้นำไปใช้หรือจำหน่ายได้
- ข้อ ๖ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต (Intermediates) และผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ (Bulk products) ที่ซื้อเข้ามา ต้องมีการจัดการในการรับเข้ามาเช่นเดียวกับวัตถุดิบตั้งต้น
- ข้อ ๗ วัตถุดิบและวัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ทุกชนิด ต้องเก็บรักษาในสภาวะที่เหมาะสมตามที่ผู้ผลิตกำหนด และเก็บให้เป็นระเบียบ จัดแยกแต่ละรุ่น และสะดวกต่อการหมุนเวียนไปใช้
- ข้อ ๘ ต้องทำการตรวจสอบผลผลิตและตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณเมื่อจำเป็น เพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีความแตกต่างกันกว่าขีดจำกัดที่ยอมรับ
- ข้อ ๙ ต้องไม่ทำการผลิตผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันในห้องเดียวกันในเวลาเดียวกันหรือผลิตต่อเนื่องกัน นอกจากว่าไม่มีความเสี่ยงของการปะปนหรือการปนเปื้อนข้าม
- ข้อ ๑๐ ในทุกขั้นตอนของกระบวนการ ต้องมีการป้องกันผลิตภัณฑ์และวัตถุดิบจากการปนเปื้อนจุลินทรีย์ และสิ่งปนเปื้อนอื่น
- ข้อ ๑๑ ในการทำงานกับวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ชนิดแห้ง ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษเพื่อป้องกันการเกิดและการฟุ้งกระจายของฝุ่น โดยเฉพาะวัตถุดิบตั้งต้นที่ออกฤทธิ์แรงหรือทำให้เกิดการแพ้
- ข้อ ๑๒ ตลอดเวลาระหว่างกระบวนการผลิต วัตถุดิบทั้งหมด ภาชนะที่บรรจุผลิตภัณฑ์ในขั้นตอนต่าง ๆ เครื่องมือหลัก และห้องผลิตต้องติดฉลากหรือมีป้ายบ่งชี้ของผลิตภัณฑ์หรือวัตถุดิบที่กำลังอยู่ในกระบวนการต้องระบุความแรง หมายเลขรุ่น และขั้นตอนของการดำเนินการผลิตด้วย

ข้อ ๑๓ ฉลากที่ติดบนภาชนะบรรจุ เครื่องมือหรือสถานที่ต้องชัดเจน ไม่คลุมเครือ และมีรูปแบบตามที่ องค์การกำหนด ฉลากนอกจากจะมีข้อความแล้ว อาจใช้สีช่วยเพื่อบ่งชี้สถานะ เช่น กักกัน ปลดปล่อยผ่าน ไม่ผ่าน สะอาด

ข้อ ๑๔ ต้องมีการตรวจสอบเพื่อให้แน่ใจว่าท่อและชิ้นส่วนอื่นของเครื่องมือที่ใช้สำหรับการส่งลำเลียง ผลิตภัณฑ์จากบริเวณหนึ่งไปยังอีกบริเวณหนึ่ง มีการเชื่อมต่อในลักษณะที่ถูกต้อง

ข้อ ๑๕ ต้องหลีกเลี่ยงความเป็ยงเบนจากคำแนะนำหรือวิธีการปฏิบัติ ถ้ามีความเป็ยงเบนเกิดขึ้นต้อง รับรองเป็นลายลักษณ์อักษรโดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถ พร้อมทั้งการมีส่วนร่วมของฝ่ายควบคุมคุณภาพตาม ความเหมาะสม

ข้อ ๑๖ การเข้าไปในบริเวณการดำเนินการผลิต ต้องจำกัดเฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมาย

ข้อ ๑๗ ให้หลีกเลี่ยงการดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่ยาในบริเวณเดียวกันกับที่ใช้ในการผลิต ผลิตภัณฑ์ยา และไม่ใช้เครื่องมือที่ใช้สำหรับการดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

การป้องกันการปนเปื้อนข้ามในการดำเนินการผลิต

ข้อ ๑๘ ต้องหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนวัตถุดิบหรือการปนเปื้อนผลิตภัณฑ์จากวัตถุดิบหรือจากผลิตภัณฑ์ ชนิดอื่น ความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้ามโดยไม่ตั้งใจเกิดขึ้นจากการไม่มีการควบคุมการปล่อยฝุ่น ก๊าซ ไอ สเปรย์ หรือจุลินทรีย์จากวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต จากสิ่งที่ตกค้างบนเครื่องมือ และเสื้อผ้าของ ผู้ปฏิบัติงาน ความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้าม มีความสำคัญแปรผันตามประเภทของสิ่งปนเปื้อนและของ ผลิตภัณฑ์ที่เกิดการปนเปื้อนสิ่งปนเปื้อนที่มีอันตรายมากคือสารที่ทำให้เกิดการแพ้สูง ผลิตภัณฑ์ชีวภาพที่มี จุลินทรีย์ที่มีชีวิต ฮอริโมนบางชนิด สารที่เป็นพิษต่อเซลล์ และวัตถุที่ออกฤทธิ์แรงผลิตภัณฑ์ที่มีอันตรายมากที่สุด เมื่อมีการปนเปื้อน คือ ยาฉีด ยาใช้ในปริมาณมากต่อครั้ง หรือยาที่ใช้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลาานาน

ข้อ ๑๙ ต้องหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้ามโดยเทคนิคที่เหมาะสม หรือมีมาตรการในการจัดการเช่น

๑๙.๑ ดำเนินการผลิตในบริเวณแยกต่างหาก ซึ่งเป็นข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์พวก เพนิซิลลิน วัคซีนที่มีชีวิต ผลิตภัณฑ์แบคทีเรียที่มีชีวิต และผลิตภัณฑ์ชีววัตถุบางชนิด หรือทำการผลิตโดยการ แยกเวลาผลิต หลังจากนั้นให้ทำความสะอาดอย่างเหมาะสม

๑๙.๒ จัดให้มีแอร์ล็อก และการกำจัดอากาศตามความเหมาะสม

๑๙.๓ ให้มีการกรองอากาศที่หมุนเวียนหรืออากาศที่นำกลับเข้ามาใหม่เพื่อลดความเสี่ยงของ การปนเปื้อนจากอากาศ

๑๙.๔ เก็บเครื่องแต่งกายสำหรับใช้ปฏิบัติงานไว้ภายในบริเวณที่ทำการผลิตผลิตภัณฑ์ที่มี ความเสี่ยงเป็นพิเศษที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนข้าม

๑๙.๕ ใช้วิธีการทำความสะอาดและการกำจัดสิ่งปนเปื้อนที่มีประสิทธิผล เนื่องจากการทำ ความสะอาดเครื่องมือที่ไม่มีประสิทธิผลมักเป็นแหล่งเกิดการปนเปื้อนข้าม

๑๙.๖ ใช้ “ระบบปิด” ในการดำเนินการผลิต

๑๙.๗ มีการทดสอบสารตกค้างและใช้ฉลากแสดงสถานะสะอาดติดที่เครื่องมือที่ผ่านการทำ ความสะอาดแล้ว

ข้อ ๒๐ ต้องมีการตรวจสอบมาตรการและประสิทธิภาพในการป้องกันการปนเปื้อนข้ามเป็นระยะตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้

การตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๒๑ การศึกษาการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องปฏิบัติให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ รวมทั้งต้องมีการบันทึกและสรุปผลการศึกษา

ข้อ ๒๒ เมื่อมีสูตรการผลิตหรือวิธีการผลิตใหม่ต้องมีขั้นตอนที่แสดงให้เห็นว่ากระบวนการที่ทำเป็นประจำมีความเหมาะสม รวมถึงต้องแสดงให้เห็นว่ากระบวนการที่กำหนด การใช้วัตถุดิบและเครื่องมือตามที่ระบุจะให้ผลผลิตของผลิตภัณฑ์ที่มีความสม่ำเสมอและมีคุณภาพตามที่ต้องการ

ข้อ ๒๓ ในกรณีมีการเปลี่ยนแปลงแก้ไขที่สำคัญในกระบวนการผลิต รวมถึงการเปลี่ยนแปลงเครื่องมือวัตถุดิบซึ่งอาจมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ และ/หรือกระบวนการผลิตที่ทำซ้ำได้เหมือนเดิม ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๒๔ ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำของกระบวนการและวิธีการปฏิบัติเป็นระยะ เพื่อให้แน่ใจว่ายังคงมีความสามารถทำได้ผลตามที่ต้องการ

วัตถุดิบ (Starting Materials)

ข้อ ๒๕ การจัดซื้อวัตถุดิบเป็นการดำเนินการที่สำคัญต้องมีผู้ปฏิบัติงานที่มีความรู้โดยเฉพาะและมีรายละเอียดของผู้ส่งมอบ

ข้อ ๒๖ ต้องจัดซื้อวัตถุดิบจากผู้ส่งมอบที่ผ่านการรับรองและมีรายชื่ออยู่ในข้อกำหนดของวัตถุดิบชนิดนั้นซึ่งจัดทำโดยผู้ผลิตยาและต้องมีการพิจารณาร่วมกับผู้ส่งมอบเท่านั้น และต้องซื้อโดยตรงจากผู้ผลิตวัตถุดิบการผลิตและการควบคุมวัตถุดิบที่มีข้อสงสัยให้มีการพิจารณาร่วมกันระหว่างผู้ผลิตยาและผู้ส่งมอบ ประกอบด้วยข้อกำหนดสำหรับการจัดการ การติดฉลากและการบรรจุที่กำหนดรวมถึงวิธีการปฏิบัติสำหรับการจัดการกับข้อร้องเรียนและการไม่ยอมรับวัตถุดิบ

ข้อ ๒๗ การส่งมอบทุกครั้งต้องตรวจสอบความสมบูรณ์และการปิดผนึกของภาชนะบรรจุ รวมทั้งตรวจสอบความถูกต้องตรงกันระหว่างใบส่งของกับฉลากของผู้ส่งมอบ

ข้อ ๒๘ การส่งมอบวัตถุดิบแต่ละครั้งหากวัตถุดิบชนิดเดียวกันมีหลายรุ่นผลิต ต้องแยกการสุ่มตัวอย่าง การทดสอบและการปล่อยผ่านของแต่ละรุ่น

ข้อ ๒๙ วัตถุดิบที่จัดเก็บในบริเวณจัดเก็บต้องมีการติดฉลากที่เหมาะสม (ดูหมวด ๕ ข้อ ๑๓) ฉลากต้องมีข้อมูลอย่างน้อยดังต่อไปนี้

๒๙.๑ ชื่อที่กำหนดและรหัสอ้างอิง (ถ้ามี)

๒๙.๒ หมายเลขรุ่นที่กำหนดเมื่อมีการรับ

๒๙.๓ สถานะของวัตถุดิบเช่น กักกัน รอการทดสอบ ปล่อยผ่าน ไม่ผ่าน

๒๙.๔ วันสิ้นอายุ หรือวันครบกำหนดการทดสอบซ้ำ

ถ้าใช้ระบบที่ควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ในการจัดเก็บวัตถุดิบข้อมูลทั้งหมดไม่จำเป็นต้องอยู่ในรูปของฉลาก

ข้อ ๓๐ ต้องมีวิธีการปฏิบัติหรือมาตรการที่เหมาะสมเพื่อให้มั่นใจในเอกลักษณ์ของวัตถุดิบที่อยู่ในแต่ละภาชนะ รวมถึงต้องมีการบ่งชี้ภาชนะวัตถุดิบที่ถูกสุมตัวอย่าง

ข้อ ๓๑ วัตถุดิบที่มีการปล่อยผ่านโดยฝ่ายควบคุมคุณภาพและยังอยู่ภายในอายุการใช้เท่านั้นจึงจะนำไปใช้ได้

ข้อ ๓๒ วัตถุดิบต้องจ่ายโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น และปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้เพื่อให้แน่ใจว่าจ่ายวัตถุดิบที่ถูกต้อง มีการชั่งหรือตวงอย่างแม่นยำ บรรจุในภาชนะที่สะอาด และติดฉลากถูกต้อง

ข้อ ๓๓ ต้องมีการตรวจสอบชนิด และน้ำหนัก หรือปริมาตรของวัตถุดิบที่จ่ายโดยให้มีบุคคลที่สองทำการตรวจสอบซ้ำ และมีการบันทึกผล

ข้อ ๓๔ วัตถุดิบที่จ่ายสำหรับการผลิตแต่ละรุ่นต้องเก็บรวมไว้ด้วยกันและติดฉลากให้ชัดเจน

การดำเนินการกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิตและผลิตภัณฑ์รอบรรจุ

ข้อ ๓๕ ก่อนที่จะเริ่มดำเนินการกระบวนการผลิตต้องแน่ใจว่าบริเวณที่ทำงานและเครื่องมือมีความสะอาด ปราศจากวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ ผลิตภัณฑ์ตกค้างหรือเอกสารที่ไม่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการกระบวนการผลิตครั้งนี้หลงเหลืออยู่

ข้อ ๓๖ ผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิตและผลิตภัณฑ์รอบรรจุต้องเก็บภายใต้สภาวะที่เหมาะสม

ข้อ ๓๗ กระบวนการวิกฤตต้องตรวจสอบความถูกต้องตามที่กำหนดในภาคผนวก ๑๔ การตรวจรับรอง และการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๓๘ ต้องทำการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต และการควบคุมสภาวะแวดล้อมการผลิต รวมถึงมีการบันทึก

ข้อ ๓๙ ผลผลิตที่ได้ถ้ามีความเปียงเบนอย่างมีนัยสำคัญจากที่กำหนดไว้ ต้องมีการบันทึกและสืบสวนหาสาเหตุ

วัสดุการบรรจุ

ข้อ ๔๐ การจัดซื้อ การจัดการ และการควบคุมวัสดุการบรรจุปฐมภูมิและวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ต้องปฏิบัติเช่นเดียวกับวัตถุดิบ

ข้อ ๔๑ วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ต้องเก็บรักษาไว้ในสภาวะที่ปลอดภัยเพียงพอ เช่น ห้ามผู้ที่ไม่เกี่ยวข้องเข้าถึง ฉลากชนิดที่ตัดเสร็จเรียบร้อยแล้ว หรือวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วที่แยกเป็นชิ้น ต้องเก็บและขนย้ายในภาชนะปิดแยกกันเพื่อหลีกเลี่ยงการปะปน วัสดุการบรรจุที่จะนำไปใช้ต้องได้รับการอนุมัติจ่ายโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น และปฏิบัติตามเอกสารวิธีการปฏิบัติที่รับรองแล้ว

ข้อ ๔๒ วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วและวัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ส่งมอบทุกครั้งหรือทุกรุ่น ต้องให้หมายเลขอ้างอิงเฉพาะหรือเครื่องหมายบ่งชี้เฉพาะ

ข้อ ๔๓ วัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ล้าสมัยหรือเป็นรุ่นเก่าที่เลิกใช้งานแล้ว หรือวัสดุการบรรจุที่เหลือจากการใช้งานซึ่งพิมพ์หมายเลขรุ่นผลิตแล้ว ต้องนำไปทำลายและมีบันทึกการทำลาย

การดำเนินการบรรจุ

ข้อ ๔๔ ในการจัดกำหนดการสำหรับดำเนินการบรรจุ ต้องลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้าม การปะปน หรือการสลับกัน โดยต้องไม่ทำการบรรจุผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันในสถานที่ใกล้เคียงกัน นอกจากนี้มีการแยกทางกายภาพตามความเหมาะสม เช่น มีผนังกันเป็นสัดส่วน

ข้อ ๔๕ ก่อนเริ่มดำเนินการบรรจุหีบห่อต้องจัดให้บริเวณที่ทำงาน สายการบรรจุ เครื่องพิมพ์ และอุปกรณ์อื่นมีความสะอาดและปราศจากผลิตภัณฑ์อื่นใด วัสดุการบรรจุ หรือเอกสารของการบรรจุครั้งก่อนหลงเหลืออยู่ โดยต้องทำการตรวจสอบตามรายการตรวจสอบที่เหมาะสม

ข้อ ๔๖ ต้องแสดงชื่อและหมายเลขรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ที่กำลังบรรจุในแต่ละตำแหน่งหรือสายการบรรจุ

ข้อ ๔๗ ต้องตรวจสอบผลิตภัณฑ์และวัสดุการบรรจุทุกชนิดที่จะใช้ เมื่อมีการส่งมายังแผนกบรรจุว่ามีปริมาณ เอกลักษณะ และความถูกต้องตรงกับคำแนะนำการบรรจุ

ข้อ ๔๘ ภาชนะบรรจุก่อนการบรรจุต้องสะอาด และกำจัดสิ่งปนเปื้อน เช่น เศษแก้ว เศษโลหะ

ข้อ ๔๙ เมื่อบรรจุใส่ภาชนะและปิดผนึกแล้ว ต้องทำการติดฉลากให้เร็วที่สุด ถ้าไม่สามารถทำได้ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่เหมาะสมเพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีการปะปนหรือการติดฉลากผิด

ข้อ ๕๐ ต้องทำการตรวจสอบและบันทึกความถูกต้องของการพิมพ์ เช่น รุ่นผลิต วันสิ้นอายุไม่ว่าจะทำการพิมพ์แยกกันหรือพิมพ์ในระหว่างบรรจุ ในกรณีที่เป็นกรพิมพ์ด้วยมือต้องตรวจสอบซ้ำเป็นระยะ

ข้อ ๕๑ กรณีที่ใช้ฉลากที่ตัดเสร็จเรียบร้อยแล้วและมีการพิมพ์นอกสายการบรรจุ ต้องป้องกันมิให้มีการปะปนกัน หากเป็นไปได้ให้ใช้ฉลากชนิดม้วน

ข้อ ๕๒ ต้องมีการตรวจสอบเพื่อให้แน่ใจว่าเครื่องอิเล็กทรอนิกส์สำหรับอ่านรหัส เครื่องนับฉลาก หรืออุปกรณ์คล้ายกันมีการทำงานอย่างถูกต้อง

ข้อ ๕๓ ข้อมูลที่พิมพ์หรือประทับบนวัสดุการบรรจุ ต้องเห็นชัดเจนและทนทานไม่ลบเลือน

ข้อ ๕๔ การควบคุมผลิตภัณฑ์แบบออนไลน์ระหว่างการบรรจุ ต้องมีการตรวจสอบดังต่อไปนี้

๕๔.๑ ลักษณะทั่วไปของภาชนะบรรจุ

๕๔.๒ ความสมบูรณ์ของภาชนะบรรจุ

๕๔.๓ ความถูกต้องของผลิตภัณฑ์และวัสดุการบรรจุที่ใช้

๕๔.๔ ความถูกต้องของการพิมพ์

๕๔.๕ ความถูกต้องในการทำงานของอุปกรณ์ตรวจติดตามที่สายการบรรจุ

ตัวอย่างที่นำออกไปจากสายการบรรจุ ต้องไม่นำกลับคืนมาใช้

ข้อ ๕๕ ผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ที่ไม่ปกติ สามารถนำกลับคืนมาในกระบวนการได้หลังจากมีการตรวจสอบเป็นพิเศษ สืบสวน และผ่านการรับรองจากผู้ที่ได้รับมอบหมายแล้วเท่านั้น และต้องเก็บบันทึกรายละเอียดในการดำเนินการ

ข้อ ๕๖ การตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณผลิตภัณฑ์รอบรรจุและวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว กับจำนวนผลิตภัณฑ์ที่บรรจุได้ ถ้าพบว่ามีแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญหรือผิดปกติ ต้องสืบสวนสาเหตุและได้เหตุผลที่น่าพอใจก่อนจึงปล่อยผ่านได้

ข้อ ๕๗ หลังจากดำเนินการบรรจุเสร็จเรียบร้อยแล้ว วัสดุการบรรจุที่มีการพิมพ์หมายเลขรุ่นผลิตแล้ว ต้องนำไปทำลายและบันทึกการทำลาย ถ้ายังไม่มีมีการพิมพ์ให้ส่งกลับคืนคลังโดยทำตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้

ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๕๘ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องกักกันจนกว่าจะมีการปล่อยผ่านภายใต้เงื่อนไขที่กำหนดโดยผู้ผลิต

ข้อ ๕๙ ต้องมีการประเมินผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและเอกสารก่อนการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ไปจำหน่าย

ข้อ ๖๐ หลังจากปล่อยผ่าน ต้องเก็บรักษาผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปในคลังสินค้าภายใต้เงื่อนไขที่กำหนดโดยผู้ผลิต

วัตถุที่ไม่ผ่านข้อกำหนด วัตถุที่นำกลับมาใช้ใหม่ และวัตถุที่ส่งกลับคืน

ข้อ ๖๑ วัตถุและผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนดต้องทำเครื่องหมายให้ชัดเจนและเก็บแยกในบริเวณควบคุม อาจต้องส่งกลับคืนไปยังผู้ส่งมอบหรืออาจไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมหรือทำลายแล้วแต่ความเหมาะสม ไม่ว่าจะปฏิบัติการโดยวิธีใดต้องผ่านการรับรองและบันทึกโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย

ข้อ ๖๒ การนำผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนดไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมเป็นกรณีพิเศษ สามารถทำได้เมื่อไม่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์สุดท้าย มีความถูกต้องตรงตามข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ และถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดซึ่งได้รับอนุมัติภายหลังจากผ่านการประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งต้องเก็บรักษาบันทึกผลการดำเนินการดังกล่าวไว้

ข้อ ๖๓ การนำผลิตภัณฑ์ทั้งหมดหรือบางส่วนของรุ่นที่ผ่านมาที่มีคุณภาพตามข้อกำหนดกลับมาใช้ใหม่ โดยผสมกับอีกรุ่นหนึ่งของผลิตภัณฑ์ชนิดเดียวกันในขั้นตอนที่กำหนดของการผลิต ต้องถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดซึ่งได้รับการอนุมัติหลังจากผ่านการประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง รวมถึงผลที่อาจจะเกิดต่ออายุการใช้ของผลิตภัณฑ์ โดยต้องมีการบันทึกผลการดำเนินการดังกล่าวไว้

ข้อ ๖๔ ฝ่ายควบคุมคุณภาพต้องจัดให้มีการทดสอบเพิ่มเติมสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ได้มีการนำไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม หรือมีการนำผลิตภัณฑ์กลับมาใช้ใหม่ผสมรวมลงไป

ข้อ ๖๕ ผลิตภัณฑ์ที่ส่งคืนมาจากท้องตลาดซึ่งไม่อยู่ภายใต้การควบคุมของผู้ผลิตต้องนำไปทำลาย ยกเว้นในกรณีที่ผู้ผลิตพิจารณาแล้วว่า การนำไปจำหน่ายใหม่ นำไปติดฉลากใหม่ หรือนำกลับมาใช้ใหม่ร่วมกับรุ่นต่อไปได้ผ่านการประเมินอย่างเข้มงวดจากฝ่ายควบคุมคุณภาพตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ และพบว่าไม่มีข้อสงสัยในคุณภาพการประเมินนี้ต้องพิจารณาถึงประเภทของผลิตภัณฑ์ สภาวะพิเศษของการเก็บรักษาที่กำหนด สภาพและประวัติ และเวลาที่ผ่านไปหลังจากจำหน่ายถ้ามีข้อสงสัยในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ต้องไม่นำ

กลับมาจำหน่ายหรือนำกลับมาใช้ใหม่ แม้ว่าสามารถนำตัวยาสำคัญกลับคืนมาใช้ใหม่ได้ การปฏิบัติการทุกอย่าง
ต้องมีการบันทึกอย่างเหมาะสม

หมวด ๖

การควบคุมคุณภาพ

หลักการ

การควบคุมคุณภาพเป็นการดำเนินการที่เกี่ยวข้องกับการสุ่มตัวอย่าง ข้อกำหนดการทดสอบ และร่วมกับหน่วยงานอื่นภายในองค์กรในการบริหารจัดการระบบเอกสารและวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่าน เพื่อให้เกิดความมั่นใจว่าวัสดุการบรรจุได้รับการปล่อยผ่านไปใช้ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปได้รับการปล่อยผ่านไปจำหน่าย ต่อเมื่อมีการตัดสินใจแล้วว่าได้ผ่านการทดสอบที่จำเป็นและมีคุณภาพการควบคุมคุณภาพไม่ได้จำกัดเฉพาะการดำเนินการในห้องปฏิบัติการ แต่เกี่ยวข้องในการตัดสินใจทุกอย่างที่อาจเกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ความเป็นอิสระของการควบคุมคุณภาพจากการดำเนินการผลิตเป็นพื้นฐานที่สำคัญต่อการดำเนินการของการควบคุมคุณภาพ

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๑ ผู้รับอนุญาตผลิตยาต้องมีฝ่ายควบคุมคุณภาพที่เป็นอิสระจากฝ่ายอื่น บริหารจัดการโดยผู้ที่มีคุณสมบัติเหมาะสมและมีประสบการณ์ทำงานในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ รวมถึงต้องมีทรัพยากรอย่างเพียงพอในการจัดการควบคุมคุณภาพได้อย่างมีประสิทธิภาพและน่าเชื่อถือ

ข้อ ๒ หน้าที่หลักของหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพได้กำหนดไว้ในหมวด ๒ บุคลากร นอกจากนี้ฝ่ายควบคุมคุณภาพยังมีหน้าที่อื่นอีก เช่น การจัดทำวิธีการปฏิบัติในการควบคุมคุณภาพทั้งหมด การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการปฏิบัติเหล่านี้และการนำไปปฏิบัติ การเก็บตัวอย่างอ้างอิงของวัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ การควบคุมความถูกต้องของการติดตามลักษณะของภาชนะบรรจุ วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์ การควบคุมความถูกต้องของการตรวจติดตามความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ รวมถึงมีส่วนร่วมในการสืบสวนข้อร้องเรียนที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ฯลฯ การดำเนินการทั้งหมดเหล่านี้ ต้องดำเนินการให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรและทำการบันทึกไว้

ข้อ ๓ การประเมินผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องรวบรวมปัจจัยทุกอย่างที่เกี่ยวข้อง ซึ่งประกอบด้วยสถานะในการดำเนินการผลิต ผลของการทดสอบในระหว่างกระบวนการผลิต การทบทวนเอกสารบันทึกกระบวนการผลิต และเอกสารบันทึกการบรรจุ ความสอดคล้องกับข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและการตรวจสอบภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๔ บุคลากรฝ่ายควบคุมคุณภาพสามารถเข้าไปยังบริเวณการดำเนินการผลิตเพื่อทำการสุ่มตัวอย่าง และตรวจสอบตามความเหมาะสม

หลักเกณฑ์และวิธีการสำหรับห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๕ ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพและเครื่องมือต้องสอดคล้องกับข้อกำหนดทั่วไปและข้อกำหนดเฉพาะสำหรับบริเวณการควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๖ บุคลากร สถานที่ และเครื่องมือในห้องปฏิบัติการต้องเหมาะสมกับงานที่ทำ โดยลักษณะและขนาดของการผลิต การใช้ห้องปฏิบัติการภายนอกต้องดำเนินการให้สอดคล้องตามหลักการที่กำหนดไว้ในหมวด ๗ การจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ ทั้งนี้ การจ้างวิเคราะห์ อาจยอมรับได้สำหรับบางกรณีโดยได้รับความเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และต้องระบุไว้ในบันทึกการควบคุมคุณภาพ

การดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อ ๗ การจัดทำเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมคุณภาพสำหรับห้องปฏิบัติการต้องมีรายละเอียด ดังนี้

๗.๑ ข้อกำหนด

๗.๒ วิธีการปฏิบัติในการสุ่มตัวอย่าง

๗.๓ วิธีการปฏิบัติในการทดสอบและบันทึก ประกอบด้วยบันทึกการวิเคราะห์และสมุดบันทึก

๗.๔ รายงานการวิเคราะห์และใบรับรองการวิเคราะห์

๗.๕ ข้อมูลจากการตรวจติดตามสถานะแวดล้อมตามที่กำหนด

๗.๖ บันทึกการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบตามที่เกี่ยวข้อง

๗.๗ วิธีการปฏิบัติ บันทึกของการสอบเทียบและการบำรุงรักษาเครื่องมือ

ข้อ ๘ เอกสารการควบคุมคุณภาพที่เกี่ยวข้องกับบันทึกการผลิต ต้องเก็บรักษาไว้เป็นเวลายาวอย่างน้อย ๑ ปี หลังจากวันสิ้นอายุของผลิตภัณฑ์รุ่นนั้น

ข้อ ๙ ข้อมูลบางชนิด เช่น ผลการวิเคราะห์และการทดสอบ ผลผลิต การควบคุมสถานะแวดล้อม ต้องบันทึกในลักษณะที่สามารถประเมินแนวโน้มได้

ข้อ ๑๐ นอกจากข้อมูลที่เป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต ข้อมูลที่เป็นต้นฉบับอื่น เช่น สมุดบันทึกการปฏิบัติการและ/หรือบันทึกการปฏิบัติการ ต้องเก็บรักษาไว้และพร้อมให้ตรวจสอบได้

การสุ่มตัวอย่าง

ข้อ ๑๑ การสุ่มตัวอย่างต้องดำเนินการตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการอนุมัติซึ่งอธิบายถึง

๑๑.๑ วิธีการสุ่มตัวอย่าง

๑๑.๒ เครื่องมือที่ใช้

๑๑.๓ ปริมาณตัวอย่างที่สุ่ม

๑๑.๔ คำแนะนำสำหรับการแบ่งตัวอย่าง

๑๑.๕ ชนิดและสภาพของภาชนะบรรจุตัวอย่าง

๑๑.๖ การบ่งชี้ถึงภาชนะบรรจุที่ถูกสุ่มตัวอย่าง

๑๑.๗ ข้อควรระวังพิเศษที่ต้องสังเกต โดยเฉพาะการสุ่มตัวอย่างวัตถุที่ปราศจากเชื้อหรือที่

เป็นอันตราย

๑๑.๘ สภาวะการเก็บรักษา

๑๑.๙ ข้อเสนอแนะสำหรับการทำความสะอาด และการเก็บเครื่องมือที่ใช้ในการสุ่มตัวอย่าง

ข้อ ๑๒ ตัวอย่างอ้างอิง ต้องเป็นตัวแทนของรุ่นของวัตถุวัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์ที่สุ่มตัวอย่าง อาจมีการเก็บตัวอย่างอื่นเพิ่มเติม เพื่อตรวจติดตามขั้นตอนสำคัญของกระบวนการ เช่น ตอนเริ่มต้นหรือตอนสุดท้ายของกระบวนการผลิต

ข้อ ๑๓ ภาชนะบรรจุตัวอย่างต้องติดฉลากระบุถึงสิ่งที่บรรจุอยู่ภายใน รวมทั้งหมายเลขรุ่น วันที่สุ่มตัวอย่าง และสถานะที่ได้ทำการสุ่มตัวอย่างมา

ข้อ ๑๔ ตัวอย่างอ้างอิงจากผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปแต่ละรุ่นต้องเก็บรักษาไว้ในภาชนะบรรจุสุดท้ายและเก็บรักษาภายใต้สภาวะที่แนะนำไว้อย่างน้อย ๑ ปีหลังจากวันสิ้นอายุของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปตัวอย่างของวัตถุตั้งต้น(ยกเว้น ตัวทำละลาย ก๊าซ และน้ำ) ถ้ามีความคงสภาพดี ต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย ๒ ปีหลังจากปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ถ้าผลความคงสภาพตามที่ระบุในข้อกำหนดสั้นกว่า ระยะเวลาการเก็บอาจจะสั้นกว่านี้ ตัวอย่างอ้างอิงของวัตถุวัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องมีจำนวนเพียงพอที่จะทำการตรวจสอบอย่างสมบูรณ์ได้อย่างน้อยสองครั้ง

การทดสอบ

ข้อ ๑๕ วิธีการวิเคราะห์ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง การทดสอบทั้งหมดที่อธิบายไว้ในทะเบียนตำรับยาต้องดำเนินการตามวิธีการที่ได้รับอนุมัติ

ข้อ ๑๖ ต้องบันทึกและตรวจสอบผลการทดสอบที่ได้ในการคำนวณต้องตรวจสอบอย่างระมัดระวัง

ข้อ ๑๗ ต้องมีการบันทึกการทดสอบ ซึ่งบันทึกอย่างน้อยต้องประกอบด้วยข้อมูลดังต่อไปนี้

๑๗.๑ ชื่อของวัตถุวัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์และรูปแบบของเภสัชภัณฑ์

๑๗.๒ หมายเลขรุ่น ชื่อผู้ผลิตผู้ส่งมอบ ตามความเหมาะสม

๑๗.๓ การอ้างอิงถึงข้อกำหนดและวิธีการปฏิบัติที่เกี่ยวข้อง

๑๗.๔ ผลการทดสอบประกอบด้วยข้อสังเกต การคำนวณ และการอ้างอิงถึงใบรับรองผลการวิเคราะห์

๑๗.๕ วันที่ทำการทดสอบ

๑๗.๖ ลายมือชื่อของผู้ที่ทำการทดสอบ

๑๗.๗ ลายมือชื่อของผู้ที่ทำการทวนสอบการทดสอบและการคำนวณตามความเหมาะสม

๑๗.๘ ข้อความที่แสดงให้เห็นชัดเจนถึงการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน หรือสถานะการตัดสินใจอื่น และลายมือชื่อพร้อมวันที่ของผู้รับผิดชอบที่ได้รับมอบหมาย

ข้อ ๑๘ การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตทั้งหมดที่ทำในบริเวณการดำเนินการผลิตโดยบุคลากรฝ่ายผลิต ต้องดำเนินการตามวิธีการที่ได้รับการอนุมัติจากฝ่ายควบคุมคุณภาพ และมีการบันทึกผลการทดสอบไว้

ข้อ ๑๙ คุณภาพของสารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ เครื่องแก้วสำหรับตวงวัด และสารละลาย สารมาตรฐานอ้างอิง และอาหารเพาะเชื้อต้องทำการเตรียมให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้

ข้อ ๒๐ สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการที่จะเก็บไว้ใช้เป็นเวลานาน ต้องมีฉลากระบุวันที่ที่เตรียมและลายมือชื่อผู้เตรียม สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการที่ไม่คงตัวและอาหารเพาะเชื้อ ต้องระบุวันสิ้นอายุและสถานะการเก็บรักษาบนฉลากนอกจากนี้ สำหรับสารละลายที่ทราบความเข้มข้นแน่นอน ต้องระบุวันที่หาค่าความเข้มข้นครั้งสุดท้ายและค่าแพคเตอร์ล่าสุด

ข้อ ๒๑ ให้ระบุวันที่รับและเปิดใช้สารที่ใช้ในการทดสอบไว้บนภาชนะบรรจุ เช่น สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ สารมาตรฐานอ้างอิง และต้องปฏิบัติตามคำแนะนำในการใช้และการเก็บรักษาในบางกรณีสารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการอาจจำเป็นต้องทำการทดสอบพิสูจน์เอกลักษณ์และ/หรือการทดสอบอื่นภายหลังการรับหรือก่อนการใช้

ข้อ ๒๒ สัตว์ทดลองที่ใช้สำหรับทดสอบต้องกักกันไว้ก่อนนำมาใช้ตามความเหมาะสม สัตว์ทดลองเหล่านี้ต้องดูแลและควบคุมให้มีความเหมาะสมกับวัตถุประสงค์ที่จะใช้ นอกจากนี้ ต้องมีการบ่งชี้และบันทึกที่เพียงพอเพื่อแสดงประวัติของการใช้สัตว์ทดลองเหล่านี้

การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง

ข้อ ๒๓ ภายหลังปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ออกสู่ตลาด ต้องมีการตรวจติดตามความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ตามที่กำหนดไว้ในแผนอย่างต่อเนื่อง เพื่อให้สามารถตรวจหาปัญหาที่เกี่ยวกับความคงสภาพของสูตรตำรับในภาชนะบรรจุที่จำหน่าย เช่น การเปลี่ยนแปลงของระดับปริมาณสิ่งปนเปื้อน หรือข้อมูลการละลาย

ข้อ ๒๔ วัตถุประสงค์ของการศึกษาความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง เพื่อตรวจติดตามอายุการใช้ของผลิตภัณฑ์ยา และเพื่อพิจารณาว่าผลิตภัณฑ์นั้นมีคุณภาพและคาดว่าจะยังคงมีคุณภาพตามข้อกำหนดภายใต้สถานะการเก็บรักษาที่ระบุไว้บนฉลาก

ข้อ ๒๕ การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ให้ใช้กับผลิตภัณฑ์ยาที่บรรจุในภาชนะที่จำหน่ายสำหรับผลิตภัณฑ์บรรจุให้มีแผนการติดตามความคงสภาพด้วย เช่น เมื่อเก็บผลิตภัณฑ์บรรจุไว้เป็นเวลานานก่อนทำการบรรจุหรือรอการส่งต่อจากสถานที่ผลิตไปยังสถานที่บรรจุ ต้องมีการประเมินและศึกษาผลกระทบต่อความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ภายใต้สภาวะปกติ รวมถึงต้องติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่เก็บและรอใช้เป็นเวลานานหากมีการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ผสมน้ำหรือตัวทำละลายอื่นก่อนใช้ได้ศึกษาภายหลังการผสมตามช่วงเวลาต่างๆในระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์แล้ว ใน การตรวจติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว ไม่จำเป็นต้องตรวจในแต่ละช่วงเวลาภายหลังการผสม อย่างไรก็ตาม ยังคงแนะนำว่าหากสามารถทำได้ ต้องติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์ผสมน้ำหรือตัวทำละลายอื่นก่อนใช้ตามช่วงเวลาต่าง ๆ

ข้อ ๒๖ ต้องมีการเขียนโปรโตคอลและจัดทำรายงานผลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ตามหลักการที่กำหนดไว้ในหมวด ๔ การดำเนินการด้านเอกสารรวมทั้งต้องมีการตรวจรับรองและบำรุงรักษาเครื่องมือที่ใช้ในการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง เช่น ตู้สำหรับติดตามความคงสภาพที่สภาวะตามหลักการที่ระบุไว้ในหมวด ๓ อาคารสถานที่และเครื่องมือ และภาคผนวก ๑๔ การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๒๗ โพรโตคอลสำหรับการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ต้องครอบคลุมถึงวันสิ้นอายุการใช้ของผลิตภัณฑ์ยานั้น และอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๒๗.๑ จำนวนรุ่นผลิตสำหรับแต่ละความแรง และขนาดรุ่นผลิต (ถ้ามี)

๒๗.๒ วิธีการทดสอบทางกายภาพ เคมี จุลชีววิทยา และชีววิทยา

๒๗.๓ เกณฑ์การยอมรับ

๒๗.๔ อ้างอิงวิธีการทดสอบที่ใช้

๒๗.๕ รายละเอียดของระบบภาชนะบรรจุและการปิดผนึก

๒๗.๖ ช่วงเวลาการทดสอบที่เวลาต่างๆ

๒๗.๗ รายละเอียดของสภาวะการเก็บ โดยเฉพาะสภาวะในการทดสอบให้ใช้ตามประกาศของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

๒๗.๘ พารามิเตอร์ที่เฉพาะเจาะจงสำหรับแต่ละผลิตภัณฑ์ยา (ถ้ามี)

ข้อ ๒๘ โพรโตคอลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องอาจแตกต่างจากการศึกษาความคงสภาพแบบระยะยาวที่ได้ยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้ โดยมีข้อแม้ว่าต้องมีการให้เหตุผลที่สมควรและระบุไว้ในโปรโตคอล เช่น ความถี่ของการทดสอบ หรือปรับให้เป็นปัจจุบันตามประกาศของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ข้อ ๒๙ จำนวนรุ่นผลิตและความถี่ของการทดสอบ ต้องให้ข้อมูลเพียงพอสำหรับการวิเคราะห์แนวโน้ม นอกจากนี้เหตุผลเพียงพอ ให้ทำการติดตามความคงสภาพอย่างน้อย ๑ รุ่นผลิตต่อปี ในทุกความแรงและทุกประเภทของวัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ใช้ เว้นแต่ไม่มีการผลิตในระหว่างปี สำหรับผลิตภัณฑ์ที่การตรวจติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องซึ่งปกติทดสอบโดยใช้สูตรทดลองและไม่มีวิธีการอื่นที่เหมาะสมซึ่งผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ความถี่ของการทดสอบอาจจะพิจารณาจากความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องอาจนำหลักการของการออกแบบแบบเบรกเกตติง และการออกแบบแบบเมทริกซิงมาใช้ หากมีการระบุเหตุผลตามหลักวิทยาศาสตร์ในโปรโตคอล

ข้อ ๓๐ ในบางสถานการณ์ การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องอาจมีการเพิ่มจำนวนรุ่นผลิตที่ศึกษา เช่น เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงหรือมีความเบี่ยงเบนอย่างมีนัยสำคัญในกระบวนการหรือวัสดุการบรรจุ รวมถึงการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม หรือการนำกลับมาใช้ใหม่

ข้อ ๓๑ ผลของการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ต้องเสนอไปยังบุคลากรหลัก โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมายการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องที่สถานที่อื่นนอกเหนือจากสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์หรือบรรจุหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องมีข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษรระหว่างหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง รายงานผลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องให้มิเก็บไว้ที่สถานที่ที่ได้รับอนุญาตผลิตยา เพื่อให้ตรวจสอบได้

ข้อ ๓๒ การไม่ผ่านข้อกำหนด หรือแนวโน้มที่มีความผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ ต้องมีการสืบสวนหาสาเหตุการยืนยันผลของการไม่ผ่านข้อกำหนดหรือแนวโน้มเชิงลบที่มีนัยสำคัญต้องมีการรายงานต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาผลกระทบที่เป็นไปได้ต่อแต่ละรุ่นผลิตในท้องตลาดต้องพิจารณาตามที่ระบุไว้ในหมวด ๘ ข้อร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์และต้องแจ้งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ข้อ ๓๓ ผลสรุปของข้อมูลทั้งหมด รวมถึงผลสรุปแต่ละช่วงเวลาของแผนการติดตาม ต้องเขียนเป็นลายลักษณ์อักษรและเก็บรักษาไว้ ผลสรุปนี้ต้องมีการทบทวนเป็นระยะ

หมวด ๗

การจ้างการผลิตและการวิเคราะห์

หลักการ

การจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ต้องมีการกำหนดเงื่อนไข ข้อตกลง และการควบคุมให้ชัดเจนเพื่อหลีกเลี่ยงการเข้าใจผิดซึ่งจะส่งผลให้ผลิตภัณฑ์หรืองานที่ทำมีคุณภาพไม่เป็นที่น่าพอใจ โดยต้องทำสัญญาจ้างเป็นลายลักษณ์อักษรระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้างซึ่งกำหนดหน้าที่ของแต่ละฝ่ายให้ชัดเจน โดยสัญญาจ้างดังกล่าวต้องระบุถึงวิธีการและความรับผิดชอบของผู้ที่ได้รับมอบหมายปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นออกจำหน่ายให้ชัดเจน

หมายเหตุ : เนื้อหาในหมวดนี้เกี่ยวกับความรับผิดชอบของผู้รับอนุญาตผลิตที่มีต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาซึ่งเป็นผู้อนุญาตการผลิตและรับขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยไม่ครอบคลุมถึงความรับผิดชอบของผู้รับจ้างและผู้ว่าจ้างที่มีต่อผู้บริโภค

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๑ ต้องมีการจัดทำสัญญาจ้างเป็นลายลักษณ์อักษรครอบคลุมข้อตกลงของการผลิตการวิเคราะห์ รวมถึงข้อตกลงทางเทคนิคที่เกี่ยวข้องภายใต้สัญญาดังกล่าว

ข้อ ๒ ข้อตกลงทุกอย่างของสัญญาจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ รวมถึงข้อเสนอในการเปลี่ยนแปลงเทคนิคหรือข้อตกลงอื่น ต้องเป็นไปอย่างถูกต้องตรงตามทะเบียนตำรับยาของผลิตภัณฑ์นั้น

ผู้ว่าจ้าง

ข้อ ๓ ผู้ว่าจ้างต้องรับผิดชอบในการประเมินความสามารถของผู้รับจ้าง ในการทำงานให้สำเร็จคล่องตามที่ต้องการ และปฏิบัติตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาที่กำหนดไว้ในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้

ข้อ ๔ ผู้ว่าจ้างต้องจัดให้มีข้อมูลทุกอย่างที่จำเป็นแก่ผู้รับจ้างในการดำเนินการตามสัญญาจ้างอย่างถูกต้องตามทะเบียนตำรับยาและกฎเกณฑ์อื่นที่กำหนดผู้ว่าจ้างต้องแน่ใจว่าผู้รับจ้างมีความระมัดระวังต่อปัญหาทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์หรืองานที่ทำซึ่งอาจเกิดอันตรายต่ออาคารสถานที่ เครื่องมือ บุคลากร วัตถุอื่นหรือผลิตภัณฑ์อื่นของผู้รับจ้าง

ข้อ ๕ ผู้ว่าจ้างต้องทำให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์และวัตถุทุกอย่างที่ผู้รับจ้างส่งมอบมาให้ถูกต้องตรงกับข้อกำหนด หรือผลิตภัณฑ์ที่ส่งมอบมาให้นั้นได้มีการปล่อยผ่านโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย

ผู้รับจ้าง

ข้อ ๖ ผู้รับจ้างต้องมีอาคารสถานที่และเครื่องมือที่เพียงพอ มีความรู้และประสบการณ์ มีบุคลากรที่มีความสามารถทำงานตามที่ผู้ว่าจ้างสั่งทำ สัญญาจ้างการผลิตต้องทำกับผู้รับอนุญาตผลิตเท่านั้น

ข้อ ๗ ผู้รับจ้างต้องทำให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์หรือวัตถุดิบทุกอย่างที่ผู้ว่าจ้างส่งมอบมาให้ มีความเหมาะสมตามวัตถุประสงค์

ข้อ ๘ ผู้รับจ้างต้องไม่นำงานที่ได้รับมอบหมายให้ทำตามสัญญาจ้าง ไปมอบหมายต่อให้บุคคลที่สาม โดยไม่ได้รับการอนุมัติจากผู้ว่าจ้าง ข้อตกลงที่ทำระหว่างผู้รับจ้างและบุคคลที่สามต้องมีข้อมูลเกี่ยวกับการผลิตและการวิเคราะห์เหมือนกับที่ผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้างทำไว้แต่เดิม

ข้อ ๙ ผู้รับจ้างต้องไม่ทำกิจกรรมใด ๆ ที่อาจเกิดผลเสียต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตหรือวิเคราะห์ให้ผู้ว่าจ้าง

สัญญาจ้าง

ข้อ ๑๐ สัญญาจ้างต้องทำขึ้นระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้างซึ่งต้องกำหนดความรับผิดชอบของแต่ละฝ่ายที่เกี่ยวข้องกับการผลิตและการควบคุมผลิตภัณฑ์เกณฑ์ทางเทคนิคของสัญญาจ้างต้องทำขึ้นโดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถที่เหมาะสมในด้านเทคโนโลยีสารสนเทศ การวิเคราะห์ และหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต ข้อตกลงทุกอย่างสำหรับการผลิตและการวิเคราะห์ต้องถูกต้องตามระเบียบตำรับยาและเห็นพ้องกันทั้งสองฝ่าย

ข้อ ๑๑ สัญญาจ้างต้องกำหนดวิธีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นเพื่อจำหน่ายของผู้ที่ได้รับมอบหมายว่าแต่ละรุ่นได้ทำการผลิตและตรวจสอบว่าถูกต้องตามข้อกำหนดที่ระบุในระเบียบตำรับยา

ข้อ ๑๒ สัญญาจ้างต้องอธิบายอย่างชัดเจนว่าผู้ได้รับผิดชอบสำหรับการจัดซื้อ การทดสอบ และปล่อยผ่านวัตถุดิบตั้งต้นวัสดุการบรรจุ ผู้ได้รับผิดชอบในการดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพ รวมถึงการควบคุมระหว่างการผลิต ผู้ได้รับผิดชอบในการสุ่มตัวอย่างและวิเคราะห์กรณีของสัญญาจ้างการวิเคราะห์ ต้องกำหนดว่าผู้รับจ้างจะทำการสุ่มตัวอย่างที่สถานที่ของผู้ผลิตหรือไม่

ข้อ ๑๓ บันทึกการผลิต บันทึกการวิเคราะห์ บันทึกการจำหน่าย และตัวอย่างอ้างอิง ต้องเก็บหรือจัดให้มีโดยผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้างต้องมีบันทึกที่เกี่ยวข้องกับการประเมินคุณภาพผลิตภัณฑ์ ในกรณีของการร้องเรียนหรือสงสัยว่าบกพร่องให้ตรวจสอบได้ อีกทั้งต้องกำหนดวิธีการปฏิบัติในการดำเนินการกับข้อบกพร่องหรือการเรียกเก็บคืนของผู้ว่าจ้าง

ข้อ ๑๔ สัญญาจ้างต้องระบุให้ผู้ว่าจ้างสามารถเข้าตรวจสอบเยี่ยมสถานที่ปฏิบัติงานของผู้รับจ้างได้

ข้อ ๑๕ สัญญาจ้างการวิเคราะห์ ต้องระบุว่าผู้รับจ้างยินยอมให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเข้าไปตรวจสอบได้

หมวด ๘

ข้อร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

หลักการ

ข้อร้องเรียนทุกอย่างและข้อมูลอื่นที่เกี่ยวข้องกับความบกพร่องของผลิตภัณฑ์ที่อาจเกิดขึ้นต้องมีการทบทวนอย่างเอาใจใส่ตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ เพื่อให้มีความพร้อมสำหรับทุกอย่างที่อาจเกิดขึ้นได้ จึงต้องกำหนดให้มีระบบการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบกพร่องหรือสงสัยว่ามีข้อบกพร่องจากห้องตลาดอย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพ

ข้อร้องเรียน

ข้อ ๑ ต้องกำหนดผู้รับผิดชอบในการจัดการกับข้อร้องเรียน การหามาตรการแก้ไข รวมทั้งทีมงานสนับสนุนอย่างเพียงพอ ถ้าผู้รับผิดชอบไม่ใช่ผู้มีอำนาจในการตัดสินใจ ต้องมีการแจ้งให้ผู้ที่ได้รับมอบหมายทราบถึงข้อร้องเรียนที่เกิดขึ้น รวมถึงการสืบสวนหรือการเรียกเก็บคืน

ข้อ ๒ ต้องเขียนวิธีการปฏิบัติที่ระบุถึงการดำเนินการที่เกี่ยวข้องกับข้อร้องเรียน รวมถึงความจำเป็นที่ต้องมีการเรียกเก็บคืนในกรณีที่มีข้อร้องเรียนเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ที่บกพร่อง

ข้อ ๓ ต้องบันทึกรายละเอียดข้อร้องเรียนที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์บกพร่อง และการสืบสวนที่ดำเนินการทั้งหมด ผู้ที่รับผิดชอบในการควบคุมคุณภาพต้องมีส่วนร่วมในการศึกษาถึงปัญหาดังกล่าวด้วย

ข้อ ๔ ถ้าพบว่าผลิตภัณฑ์รุ่นใดบกพร่องหรือสงสัยว่าบกพร่อง ต้องพิจารณาตรวจสอบผลิตภัณฑ์รุ่นอื่นด้วย เพื่อตรวจสอบว่ามีผลด้วยหรือไม่ โดยเฉพาะต้องทำการสืบสวนผลิตภัณฑ์รุ่นที่นำเอาผลิตภัณฑ์รุ่นที่มีข้อบกพร่องมาทำซ้ำและผสมรวมเข้าไป

ข้อ ๕ ต้องบันทึกการตัดสินใจและมาตรการทุกอย่างที่ทำเนื่องจากผลของข้อร้องเรียน โดยมีการอ้างอิงถึงบันทึกการผลิตของรุ่นดังกล่าวด้วย

ข้อ ๖ บันทึกข้อร้องเรียนต้องมีการทบทวนเป็นประจำ สำหรับปัญหาเฉพาะหรือปัญหาที่เกิดขึ้นซ้ำกันหลายครั้งต้องให้ความสนใจเป็นพิเศษและอาจต้องเรียกเก็บผลิตภัณฑ์คืนจากห้องตลาด

ข้อ ๗ ต้องให้ความใส่ใจเป็นพิเศษต่อข้อร้องเรียนที่มีสาเหตุมาจากยาปลอม

ข้อ ๘ ผู้ผลิตต้องแจ้งให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบถึงแนวทางที่จะดำเนินการในกรณีที่พบข้อผิดพลาดร้ายแรงในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาเสื่อมคุณภาพ ตรวจพบยาปลอม หรือปัญหารุนแรงอื่นที่เกิดกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์

การเรียกคืนผลิตภัณฑ์

ข้อ ๙ ต้องกำหนดผู้รับผิดชอบในการดำเนินการและประสานงานในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ โดยต้องจัดให้มีทีมงานอย่างเพียงพอในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ตามระดับความเร่งด่วนอย่างเหมาะสมผู้รับผิดชอบต้องเป็นอิสระจากฝ่ายขายหรือฝ่ายการตลาด ถ้าผู้รับผิดชอบไม่ใช่ผู้ที่ได้รับมอบหมาย ต้องมีการแจ้งให้ผู้มีอำนาจตัดสินใจทราบถึงการดำเนินการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๐ กิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ต้องมีการกำหนดวิธีการปฏิบัติ รวมถึงมีการตรวจสอบและปรับปรุงให้เป็นปัจจุบันเป็นประจำตามความจำเป็น

ข้อ ๑๑ การดำเนินการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ต้องสามารถทำได้ทันทีและตลอดเวลา

ข้อ ๑๒ ถ้ามีการเรียกเก็บคืนผลิตภัณฑ์เนื่องจากมีข้อบกพร่องหรือสงสัยว่าบกพร่อง ต้องแจ้งให้หน่วยงานควบคุมยาของประเทศที่ผลิตภัณฑ์นั้นส่งไปทราบโดยทันที

ข้อ ๑๓ ผู้ที่รับผิดชอบในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ต้องได้รับบันทึกการจดจำหน้าที่มีข้อมูลอย่างเพียงพอของผู้ขายส่งและลูกค้าที่ได้รับผลิตภัณฑ์โดยตรง ซึ่งประกอบด้วยที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์โทรสารทั้งในเวลาและนอกเวลาทำการ รุ่นและปริมาณที่ส่งมอบ ทั้งนี้ รวมถึงผลิตภัณฑ์ที่มีการส่งออกและตัวอย่างสำหรับแพทย์ด้วย

ข้อ ๑๔ ผลิตภัณฑ์ที่เรียกคืนต้องมีการบ่งชี้และเก็บแยกต่างหากในพื้นที่ที่ปลอดภัยระหว่างการรอการตัดสินใจในการจัดการต่อไป

ข้อ ๑๕ ต้องมีการบันทึกความคืบหน้าในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์และจัดทำรายงานสรุป รวมถึงมีการตรวจสอบความสอดคล้องระหว่างปริมาณที่ส่งออกไปจำหน่ายกับปริมาณที่เรียกคืนมาได้

ข้อ ๑๖ ต้องประเมินประสิทธิผลของการจัดการในการเรียกคืนอย่างสม่ำเสมอ

หมวด ๙

การตรวจสอบตนเอง

หลักการ

ต้องทำการตรวจสอบตนเองเพื่อให้มีการตรวจติดตามการปฏิบัติว่ามีการดำเนินการอย่างถูกต้องเป็นไปตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา รวมถึงเพื่อเป็นการเสนอแนะมาตรการการแก้ไขที่จำเป็น

ข้อ ๑ ต้องมีการตรวจสอบบุคลากร อาคารสถานที่ เครื่องมือ การดำเนินการด้านเอกสาร การดำเนินการผลิต การควบคุมคุณภาพ การจำหน่ายผลิตภัณฑ์ การจัดการที่เกี่ยวข้องกับการร้องเรียนและการเรียกเก็บคืน และการตรวจสอบตนเองในช่วงเวลาตามที่มีการกำหนดไว้ล่วงหน้า เพื่อทวนสอบว่ามีความสอดคล้องกับหลักการของการประกันคุณภาพ

ข้อ ๒ การตรวจสอบตนเองต้องทำอย่างเป็นอิสระและดำเนินการตามรายละเอียดที่กำหนด โดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถที่ได้รับมอบหมายจากองค์กร หรืออาจตรวจสอบโดยผู้ตรวจประเมินอิสระที่เป็นผู้เชี่ยวชาญจากภายนอก

ข้อ ๓ การตรวจสอบตนเองต้องมีการบันทึก รายงานการตรวจสอบต้องประกอบด้วยข้อสังเกตระหว่างการตรวจสอบ และข้อเสนอแนะสำหรับมาตรการการแก้ไข (ถ้ามี) รวมถึงต้องมีการบันทึกรายการของวิธีปฏิบัติการแก้ไข (Corrective action) ที่ต้องทำต่อไปด้วย

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

ส่วนที่ ๒

แนบท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข
เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต
ยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต
ยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา
พ.ศ. ๒๕๕๙

หมวด ๑

บทนำ

วัตถุประสงค์

เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ใช้บังคับเป็นหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตสำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมภายใต้ระบบที่เหมาะสมในการบริหารจัดการคุณภาพ และเพื่อช่วยให้มั่นใจว่าสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมนั้นเป็นไปตามข้อกำหนดด้านคุณภาพและความบริสุทธิ์ที่กำหนด

เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ ไม่ครอบคลุมเรื่องความปลอดภัยของบุคลากรที่ปฏิบัติงานในสถานที่ผลิตยา รวมทั้งไม่ได้กำหนดวิธีการป้องกันสิ่งแวดล้อม โดยให้ไปอยู่ในการควบคุมภายใต้กฎหมายอื่นที่เกี่ยวข้อง

นอกจากนี้ เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ ไม่รวมถึงข้อกำหนดในการขึ้นทะเบียนตำรับยา หรือการปรับเปลี่ยนข้อกำหนดของตำรายา และไม่ส่งผลกระทบต่อหน่วยงานที่รับผิดชอบในการจัดทำข้อกำหนดเกี่ยวกับการขึ้นทะเบียนตำรับยา หรือออกใบอนุญาตผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม รวมทั้งข้อผูกพันทั้งหมดในเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับต้องเป็นไปตามเงื่อนไขที่ได้รับรองไว้

ขอบเขต

เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ใช้สำหรับการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้ในผลิตภัณฑ์ยาสำหรับมนุษย์และสัตว์ โดยใช้สำหรับการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมชนิดปราศจากเชื้อที่ทำให้ปราศจากเชื้อทันที ภายหลังการผลิตซึ่งการทำให้ปราศจากเชื้อและเทคนิคปราศจากเชื้อ สำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมปราศจากเชื้อให้ปฏิบัติตามหลักการและข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา รวมทั้ง ภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ

ในกรณีของสารฆ่าปรสิตภายนอกที่ใช้สำหรับสัตว์ อาจนำมาตรฐานอื่น ๆ นอกเหนือจากประกาศกระทรวงสาธารณสุขในส่วนนี้มาใช้ได้ หากสามารถทำให้มั่นใจว่าวัตถุดิบมีคุณภาพที่เหมาะสม

เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ไม่รวมถึงเลือดและพลาสมา เนื่องจากมีภาคผนวก ๑๓ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์ ซึ่งมีรายละเอียดข้อกำหนดในการเก็บตัวอย่าง และการทดสอบเลือดไว้แล้ว อย่างไรก็ตาม เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ให้ใช้บังคับกับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้เลือดหรือพลาสมาเป็นวัตถุดิบ แต่ไม่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่อยู่ในรูปผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ใช้บังคับกับวัตถุดิบตั้งต้นที่เป็นสารออกฤทธิ์อื่น ๆ ซึ่งอาจเกิดการเสื่อมสลายตามที่ระบุไว้ในภาคผนวกอื่น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ที่ระบุอยู่ในภาคผนวก ๒ การผลิตสารชีววัตถุออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุสำหรับใช้ในมนุษย์ จนถึงภาคผนวก ๖ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพร ซึ่งอาจมีข้อบังคับเสริมเพิ่มเติมสำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมบางชนิด

“วัตถุดิบตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม” คือ วัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้ในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมและเป็นโครงสร้างส่วนสำคัญของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม วัตถุดิบตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมสามารถที่จะจัดหาได้จากผู้ส่งมอบรายเดียวหรือหลายราย ภายใต้สัญญาหรือข้อตกลงทางการค้า หรือที่ผลิตขึ้นเอง โดยปกติ มีการกำหนดโครงสร้างและคุณสมบัติทางเคมีของวัตถุดิบตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมไว้

ผู้ผลิตต้องออกแบบและบันทึกเหตุผลสำหรับจุดเริ่มต้นของการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม สำหรับกระบวนการสังเคราะห์เป็นจุดที่สารตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมถูกนำเข้าสู่กระบวนการ สำหรับกระบวนการอื่น ๆ (เช่น การหมัก การสกัด การทำให้บริสุทธิ์) อาจพิจารณาเหตุผลเป็นกรณีไปตามตารางที่ ๑ แสดงถึงจุดที่สารตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมถูกนำเข้าสู่กระบวนการ

จากจุดดังกล่าว ต้องนำหลักเกณฑ์ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขในส่วนนี้มาใช้ในขั้นตอนของการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และ/หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม รวมถึงการตรวจสอบความถูกต้องของขั้นตอนของกระบวนการวิกฤตที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม อย่างไรก็ตาม ต้องทราบว่า ผู้ผลิตที่เลือกจะตรวจสอบความถูกต้องของขั้นตอนของกระบวนการอาจไม่กำหนดให้ขั้นตอนเหล่านั้นเป็นขั้นตอนวิกฤตก็ได้

โดยปกติจะนำหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ไปใช้กับขั้นตอนที่แสดงไว้ด้วยเครื่องหมายดอกจัน (*) ในตารางที่ ๑ แต่ตารางดังกล่าวไม่ได้แสดงขั้นตอนทั้งหมดอย่างครบถ้วนสมบูรณ์ ทั้งนี้ ความเข้มงวดในการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมจะต้องเพิ่มขึ้นจากขั้นตอนเริ่มต้นจนถึงขั้นตอนสุดท้ายของกระบวนการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม การทำให้บริสุทธิ์ และการบรรจุหีบห่อ กระบวนการทางกายภาพของการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม เช่น การทำแกรนูล การเคลือบ หรือวิธีการจัดการทางกายภาพของขนาดอนุภาค (เช่น การบด การลดขนาดอนุภาคให้เล็กลง) อย่างน้อยต้องปฏิบัติตามเอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้

เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ไม่บังคับใช้กับขั้นตอนก่อนที่จะนำ “วัตถุดิบตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม (API Starting Material)” เข้าสู่กระบวนการ

นอกเหนือจากการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๒ นี้แล้ว ให้ปฏิบัติตามภาคผนวกอื่นตามที่เกี่ยวข้องด้วย

ตารางที่ ๑ การใช้เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

รูปแบบของการผลิต	หลักเกณฑ์ในส่วนนี้ใช้บังคับกับขั้นตอนที่นำมาใช้ในการผลิตประเภทนี้				
การผลิตสารเคมี	การผลิตวัตถุดิบตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม	*การนำวัตถุดิบตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเข้าสู่กระบวนการ	*การผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต	*การแยก และการทำให้บริสุทธิ์	*กระบวนการทางกายภาพ และการบรรจุหีบห่อ
สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ได้จากสัตว์	การรวบรวม หรือ เก็บเกี่ยว อวัยวะของเหลว หรือ เนื้อเยื่อ	การตัด การผสม และ/หรือ กระบวนการเริ่มต้น	*การนำวัตถุดิบตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเข้าสู่กระบวนการ	*การแยก และการทำให้บริสุทธิ์	*กระบวนการทางกายภาพ และการบรรจุหีบห่อ
สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่สกัดจากพืช	การรวบรวม หรือ เก็บเกี่ยวพืช	การตัด และการสกัดเริ่มต้น	*การนำวัตถุดิบตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเข้าสู่กระบวนการ	*การแยก และการทำให้บริสุทธิ์	*กระบวนการทางกายภาพ และการบรรจุหีบห่อ
สารสกัดจากสมุนไพรที่ใช้เป็นสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม	การรวบรวม หรือ เก็บเกี่ยวพืช	การรวบรวม หรือ เก็บเกี่ยวพืช		*การตัด และการสกัดเริ่มต้น	*การสกัดในขั้นตอนต่อไป
กระบวนการทางกายภาพ และการบรรจุหีบห่อ	การรวบรวมพืช และ/หรือ การเพาะปลูก และการเก็บเกี่ยว	การตัด/การบด			*กระบวนการทางกายภาพ และการบรรจุหีบห่อ
เทคโนโลยีชีวภาพ : การหมัก/การเพาะเลี้ยงเซลล์	การจัดตั้งธนาคารเซลล์แม่บท และธนาคารเซลล์ที่ใช้งาน	*การบำรุงรักษาธนาคารเซลล์ที่ใช้งาน	*การเพาะเลี้ยงเซลล์ และ/หรือ การหมัก	*การแยก และการทำให้บริสุทธิ์	*กระบวนการทางกายภาพ และการบรรจุหีบห่อ
การหมักแบบดั้งเดิมเพื่อผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม	การจัดตั้งธนาคารเซลล์	การบำรุงรักษาธนาคารเซลล์	*การนำเซลล์เข้าสู่การหมัก	*การแยก และการทำให้บริสุทธิ์	*กระบวนการทางกายภาพ และการบรรจุหีบห่อ

หมวด ๒

การบริหารจัดการคุณภาพ

หลักการ

- ข้อ ๑ คุณภาพเป็นความรับผิดชอบของทุกคนที่เกี่ยวข้องกับการผลิต
- ข้อ ๒ ผู้ผลิตต้องจัดให้มีระบบ จัดทำเอกสาร และมีการใช้ระบบที่มีประสิทธิภาพสำหรับจัดการกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ซึ่งต้องอาศัยการมีส่วนร่วมอย่างเต็มที่ของบุคลากรด้านการบริหารจัดการ และบุคลากรด้านการผลิตอย่างเหมาะสม
- ข้อ ๓ ระบบสำหรับการจัดการคุณภาพต้องประกอบด้วยโครงสร้างขององค์กร วิธีการปฏิบัติ กระบวนการ และทรัพยากร รวมทั้งกิจกรรมที่จำเป็น เพื่อให้เกิดความเชื่อมั่นว่าสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเป็นไปตามข้อกำหนดด้านคุณภาพและความบริสุทธิ์ กิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพทั้งหมดต้องมีการกำหนด และจัดทำเป็นเอกสาร
- ข้อ ๔ ต้องจัดให้มีหน่วยงานคุณภาพที่แยกเป็นอิสระจากฝ่ายผลิต ซึ่งรับผิดชอบทั้งด้านการประกันคุณภาพและการควบคุมคุณภาพ อาจเป็นรูปแบบของหน่วยงานประกันคุณภาพ และหน่วยงานควบคุมคุณภาพแยกจากกัน หรือเป็นหน่วยงานเดียวหรือเป็นกลุ่มงาน ขึ้นกับขนาดและโครงสร้างขององค์กร
- ข้อ ๕ ต้องกำหนดบุคคลที่ได้รับมอบหมายให้ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม
- ข้อ ๖ ต้องมีการบันทึกทุกกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพขณะที่มีการปฏิบัติงาน
- ข้อ ๗ ความเบี่ยงเบนจากวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ต้องมีการบันทึกพร้อมคำอธิบาย ต้องมีการสืบสวนหาสาเหตุของความเบี่ยงเบนวิกฤต และบันทึกผลการสืบสวนพร้อมข้อสรุปไว้เป็นเอกสาร
- ข้อ ๘ ต้องไม่มีการปล่อยผ่าน หรือใช้วัตถุดิบ ใดๆ ก่อนที่หน่วยงานคุณภาพจะประเมินคุณภาพเสร็จสิ้น เว้นแต่มีระบบที่เหมาะสม (เช่น การปล่อยผ่านภายใต้การกักกันตามที่ระบุในหมวด ๑๐ หัวข้อ วิธีการปฏิบัติงานในการจัดส่ง ข้อ ๓ หรือการใช้วัตถุดิบ หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่รอการประเมินผลจนเสร็จสิ้น)
- ข้อ ๙ ต้องจัดให้มีวิธีการปฏิบัติในการแจ้งเรื่องจัดการเกี่ยวกับการตรวจประเมินข้อบกพร่องตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ปัญหาคุณภาพของผลิตภัณฑ์ และการดำเนินการต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง (เช่น ข้อร้องเรียนเกี่ยวกับคุณภาพ การเรียกคืนผลิตภัณฑ์ การดำเนินการตามกฎหมาย) ให้เป็นไปตามระยะเวลาที่กฎหมายกำหนด
- ข้อ ๑๐ เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์คุณภาพ ต้องมีการออกแบบ และใช้ระบบคุณภาพร่วมกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา การควบคุมคุณภาพ และการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพอย่างถูกต้อง

การบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

ข้อ ๑๑ การบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพ คือ กระบวนการที่เป็นระบบสำหรับการประเมินการควบคุม การสื่อสาร และการทบทวนความเสี่ยงต่อคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม โดยสามารถนำไปประยุกต์ได้ ทั้งการเตรียมการล่วงหน้า และการทบทวนย้อนหลัง

ข้อ ๑๒ ระบบการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องมั่นใจได้ว่า

๑๒.๑ การประเมินความเสี่ยงต่อคุณภาพต้องใช้พื้นฐานความรู้ทางวิทยาศาสตร์ ประสบการณ์ เกี่ยวกับกระบวนการ และต้องเชื่อมโยงไปสู่การคุ้มครองผู้ป่วยโดยผ่านการสื่อสารกับผู้ใช้สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๑๒.๒ ระดับของความพยายาม พิจารณา และเอกสารของกระบวนการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องสัมพันธ์กับระดับของความเสี่ยง

ตัวอย่างกระบวนการและการประยุกต์ใช้การบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ อาจ ปฏิบัติตามคำแนะนำ เรื่อง Quality risk management, Annex 20 ของ PIC/S GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS ANNEXES: PE 009-12 (Annexes) 1 October 2015 และฉบับที่แก้ไขเพิ่มเติม

ความรับผิดชอบของหน่วยงานคุณภาพ

ข้อ ๑๓ หน่วยงานคุณภาพต้องมีส่วนร่วมในทุกเรื่องที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพ

ข้อ ๑๔ หน่วยงานคุณภาพต้องทบทวน และอนุมัติเอกสารทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพที่เหมาะสม

ข้อ ๑๕ ความรับผิดชอบหลักของหน่วยงานคุณภาพที่เป็นอิสระต้องไม่มีการมอบหมายให้หน่วยงานอื่น ดำเนินการแทน โดยต้องกำหนดความรับผิดชอบทั้งหมดเป็นลายลักษณ์อักษร และอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๑๕.๑ ปล่องผ่าน หรือไม่ผ่านสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมทั้งหมด และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต สำหรับนำไปใช้นอกการควบคุมของผู้ผลิต

๑๕.๒ จัดให้มีระบบปล่องผ่านหรือไม่ผ่านวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต วัสดุการบรรจุ รวมทั้งฉลาก

๑๕.๓ ทบทวนขั้นตอนของกระบวนการวิกฤตต่าง ๆ ในบันทึกการดำเนินการผลิต และบันทึก การควบคุมคุณภาพที่เสร็จสิ้นแล้ว เพื่อที่จะปล่องผ่านสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมก่อนการจัดส่ง

๑๕.๔ สืบสวนหาสาเหตุความเบี่ยงเบนวิกฤตพร้อมดำเนินการแก้ไข

๑๕.๕ อนุมัติข้อกำหนด และคำแนะนำการดำเนินการผลิตทั้งหมด

๑๕.๖ อนุมัติวิธีปฏิบัติทั้งหมดที่มีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๑๕.๗ จัดให้มีการตรวจสอบตนเอง

๑๕.๘ อนุมัติการจ้างผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๑๕.๙ อนุมัติการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ที่มีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๑๕.๑๐ ทบทวน และอนุมัติโปรโตคอล และรายงานการตรวจสอบความถูกต้อง

๑๕.๑๑ สืบสวนหาสาเหตุของข้อร้องเรียนที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพ พร้อมดำเนินการแก้ไข

๑๕.๑๒ บำรุงรักษา และสอบเทียบเครื่องมือวิฤตโดยใช้ระบบที่มีประสิทธิภาพ

๑๕.๑๓ ทดสอบวัตถุด้วยวิธีที่เหมาะสม และจัดทำรายงานผลการทดสอบ

๑๕.๑๔ จัดให้มีข้อมูลความคงสภาพสำหรับสนับสนุนวันที่ทดสอบซ้ำ หรือวันสิ้นอายุ และสถานะการจัดเก็บของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

๑๕.๑๕ ดำเนินการทบทวนคุณภาพของผลิตภัณฑ์ (ตามที่ระบุในหัวข้อ การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์)

ความรับผิดชอบสำหรับกิจกรรมการดำเนินการผลิต

ข้อ ๑๖ ความรับผิดชอบต่อกิจกรรมการดำเนินการผลิตต้องกำหนดไว้เป็นลายลักษณ์อักษร และอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๑๖.๑ จัดทำ ทบทวน อนุมัติ และแจกจ่ายคำแนะนำสำหรับการดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้

๑๖.๒ ดำเนินการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตตามข้อแนะนำที่ได้รับการอนุมัติแล้ว

๑๖.๓ ทบทวนบันทึกการดำเนินการผลิตทั้งหมด และทำให้มั่นใจว่าบันทึกมีการลงข้อมูลพร้อมลายมือชื่อครบถ้วนสมบูรณ์

๑๖.๔ ทำให้มั่นใจว่ามีการประเมินและจัดทำรายงานความเบี่ยงเบนในการดำเนินการผลิตทั้งหมด และความเบี่ยงเบนวิฤตต้องสืบสวนหาสาเหตุและบันทึกสรุปผล

๑๖.๕ ทำให้มั่นใจว่าสิ่งอำนวยความสะดวกในการดำเนินการผลิตสะอาด และผ่านการกำจัดเชื้อที่เหมาะสม

๑๖.๖ สอบเทียบอุปกรณ์ที่จำเป็น และเก็บบันทึกไว้

๑๖.๗ บำรุงรักษาสถานที่และเครื่องมือ และเก็บบันทึกไว้

๑๖.๘ ทบทวนและอนุมัติโปรโตคอลและรายงานการตรวจสอบความถูกต้อง

๑๖.๙ ประเมินผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงในผลิตภัณฑ์ กระบวนการ หรือเครื่องมือ

๑๖.๑๐ ทำให้มั่นใจว่าการเปลี่ยนแปลงผลิตภัณฑ์ กระบวนการ เครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก และอุปกรณ์ที่ถูกดัดแปลงแก้ไข มีคุณสมบัติเหมาะสม

การตรวจสอบภายใน (การตรวจสอบตนเอง)

ข้อ ๑๗ เพื่อให้สอดคล้องตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตสำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องมีการตรวจสอบตนเองอย่างสม่ำเสมอตามระยะเวลาที่กำหนด ซึ่งผ่านการอนุมัติแล้ว

ข้อ ๑๘ ข้อบกพร่องที่ตรวจพบ และการดำเนินการแก้ไข ต้องจัดทำเป็นเอกสาร และนำเสนอให้ฝ่ายบริหารที่รับผิดชอบขององค์กรทราบ การดำเนินการแก้ไขที่ได้รับความเห็นชอบแล้วจะต้องดำเนินการให้แล้วเสร็จอย่างมีประสิทธิภาพในระยะเวลาที่กำหนด

การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๙ ต้องมีการทบทวนคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเป็นประจำทุกปี และเป็นลายลักษณ์อักษร โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนความสม่ำเสมอของกระบวนการ ซึ่งอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๑๙.๑ การทบทวนเกี่ยวกับผลของการควบคุมระหว่างกระบวนการที่เป็นจุดวิกฤต และผลการทดสอบสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมในหัวข้อที่วิกฤต

๑๙.๒ การทบทวนทุกรุ่นผลิตที่พบว่าไม่ผ่านข้อกำหนด

๑๙.๓ การทบทวนเกี่ยวกับทุกความเบี่ยงเบนวิกฤต หรือความไม่สอดคล้องตามข้อกำหนด และการสืบสวนหาสาเหตุที่เกี่ยวข้อง

๑๙.๔ การทบทวนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ หรือวิธีวิเคราะห์

๑๙.๕ การทบทวนเกี่ยวกับผลของการตรวจติดตามความคงสภาพ

๑๙.๖ การทบทวนเกี่ยวกับการคืนผลิตภัณฑ์ ข้อร้องเรียน และการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพทั้งหมด

๑๙.๗ การทบทวนความเหมาะสมเพียงพอของการดำเนินการแก้ไข

ข้อ ๒๐ ผลของการทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์ต้องมีการประเมิน และนำมาใช้พิจารณาว่าจะต้องมีดำเนินการแก้ไข หรือตรวจสอบความถูกต้องซ้ำหรือไม่ เหตุผลในการดำเนินการแก้ไขจะต้องจัดทำเป็นเอกสาร ดำเนินการแก้ไขที่ได้รับความเห็นชอบแล้ว ต้องดำเนินการให้แล้วเสร็จอย่างมีประสิทธิภาพในระยะเวลาที่กำหนด

หมวด ๓

บุคลากร

คุณสมบัติของบุคลากร

ข้อ ๑ ต้องมีจำนวนบุคลากรที่เพียงพอซึ่งผ่านการรับรองในด้านการศึกษา การฝึกอบรม และ/หรือ ประสบการณ์ ในการปฏิบัติงานและควบคุมการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๒ ความรับผิดชอบของบุคลากรทุกคนที่ร่วมในการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องระบุให้ชัดเจนเป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๓ ต้องดำเนินการฝึกอบรมอย่างสม่ำเสมอโดยบุคลากรที่มีคุณสมบัติเหมาะสม และอย่างน้อยต้อง ครอบคลุมงานที่รับผิดชอบ รวมทั้งหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตโดยต้องมีการเก็บรักษาบันทึกการฝึกอบรม และการฝึกอบรมต้องมีการประเมินเป็นระยะ ๆ

สุขอนามัยของบุคลากร

ข้อ ๔ บุคลากรต้องปฏิบัติตามหลักสุขอนามัยและสุขลักษณะที่ดี

ข้อ ๕ บุคลากรต้องสวมใส่เสื้อผ้าที่สะอาดเหมาะสมสำหรับกิจกรรมการผลิตในส่วนที่เกี่ยวข้อง และ ต้องมีการเปลี่ยนเสื้อผ้าตามความเหมาะสม หากจำเป็น ต้องมีการสวมเครื่องป้องกันเพิ่มเติม เช่น อุปกรณ์คลุมศีรษะ ใบหน้า มือ และแขน เป็นต้น เพื่อป้องกันการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๖ บุคลากรต้องหลีกเลี่ยงการสัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๗ การสูบบุหรี่ การรับประทานอาหาร การดื่มเครื่องดื่ม การเคี้ยวของขบเคี้ยว และการจัดเก็บอาหาร ต้องจำกัดไว้ในพื้นที่ที่กำหนดโดยแยกออกจากพื้นที่ผลิต

ข้อ ๘ บุคลากรที่ป่วยจากโรคติดเชื้อ หรือมีบาดแผลเปิดบนผิวหนังของร่างกาย ต้องไม่เข้าร่วม ในกิจกรรมที่อาจทำให้เกิดความเสียหายต่อคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม บุคลากรที่มีการเจ็บป่วย ที่ชัดเจน หรือเกิดบาดแผลเปิด (ไม่ว่าได้รับการวินิจฉัยทางการแพทย์ หรือจากการสังเกตการณ์ของหัวหน้างาน) ต้องไม่ให้ปฏิบัติหน้าที่ในกิจกรรมที่อาจมีผลเสียต่อคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม จนกว่าจะหาย เป็นปกติ หรือได้รับการวินิจฉัยจากบุคลากรทางการแพทย์แล้วว่า การเข้าร่วมกิจกรรมของบุคลากรนั้นจะไม่เกิด ความเสี่ยงต่อความปลอดภัย หรือคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ที่ปรึกษา

ข้อ ๙ ที่ปรึกษาที่ให้คำแนะนำเกี่ยวกับการผลิต และควบคุมของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือ สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องมีการศึกษา การฝึกอบรม และประสบการณ์ในสาขาที่เกี่ยวข้องอย่างเพียงพอ เพื่อให้คำแนะนำในเรื่องที่ได้รับการว่าจ้าง

ข้อ ๑๐ ต้องเก็บรักษาบันทึกโดยระบุชื่อ ที่อยู่ คุณสมบัติ และรูปแบบของการบริการของที่ปรึกษา

หมวด ๔

อาคารและสิ่งอำนวยความสะดวก

การออกแบบและการก่อสร้าง

ข้อ ๑ อาคารและสิ่งอำนวยความสะดวกที่ใช้ในการผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องกำหนดสถานที่ หรือตำแหน่งออกแบบ และสร้างขึ้นในลักษณะที่ง่ายต่อการทำความสะอาด การบำรุงรักษา และการดำเนินงาน ตามความเหมาะสมกับชนิดและขั้นตอนในการผลิต รวมทั้งต้องออกแบบสิ่งอำนวยความสะดวกเพื่อลดการปนเปื้อนที่อาจเกิดขึ้น ในกรณีที่มีข้อกำหนดทางจุลชีววิทยาสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องออกแบบสิ่งอำนวยความสะดวกต่าง ๆ เพื่อจำกัดการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ที่ไม่เป็นที่ยอมรับตามความเหมาะสม

ข้อ ๒ อาคารและสิ่งอำนวยความสะดวกต้องมีพื้นที่เพียงพอสำหรับการจัดวางเครื่องมือและวัตถุต่าง ๆ ให้เป็นระเบียบเรียบร้อย เพื่อป้องกันการปะปนและการปนเปื้อน

ข้อ ๓ หากตัวเครื่องมือมีระบบป้องกันวัตถุต่าง ๆ ที่เพียงพอ เช่น ระบบปิด หรือระบบกักเก็บ จึงจะสามารถตั้งเครื่องมือขึ้นไว้ภายนอกได้

ข้อ ๔ ทิศทางของวัตถุและบุคลากรภายในอาคาร หรือสิ่งอำนวยความสะดวก ต้องออกแบบเพื่อป้องกันการปะปนหรือการปนเปื้อน

ข้อ ๕ ต้องกำหนดพื้นที่ หรือมีระบบควบคุมอื่น ๆ สำหรับกิจกรรมต่อไปนี้

๕.๑ การรับสินค้า การพิสูจน์เอกลักษณ์ การสุ่มตัวอย่าง และการกักกันของวัตถุที่เข้ามา การรอการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน

๕.๒ การกักกันก่อนการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่านของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๕.๓ การสุ่มตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๕.๔ การกักวัตถุที่ไม่ผ่านก่อนที่จะทำลาย เช่น การส่งคืน การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม หรือการทำลาย เป็นต้น

๕.๕ การจัดเก็บวัตถุที่ปล่อยผ่านแล้ว

๕.๖ การดำเนินการผลิต

๕.๗ การดำเนินงานสำหรับการบรรจุหีบห่อ และการติดฉลาก

๕.๘ การดำเนินงานในห้องปฏิบัติการ

ข้อ ๖ ต้องจัดสิ่งอำนวยความสะดวกสำหรับการชำระล้าง และห้องสุขาที่สะอาด และเพียงพอสำหรับบุคลากร สิ่งอำนวยความสะดวกสำหรับการชำระล้างต้องติดตั้งระบบน้ำร้อนและน้ำเย็นอย่างเหมาะสม มีสบู่ หรือน้ำยาชำระล้าง มีเครื่องเป่าอากาศแห้งหรือกระดาษเช็ดมือที่ใช้ครั้งเดียว และต้องแยกสิ่งอำนวยความสะดวกสำหรับการชำระล้างและห้องสุขาออกจากพื้นที่ผลิตแต่ให้สามารถเข้าถึงได้ง่าย ต้องมีสิ่งอำนวยความสะดวกที่เพียงพอสำหรับการชำระร่างกาย หรือการเปลี่ยนเสื้อผ้า ตามความเหมาะสม

ข้อ ๗ บริเวณควบคุมคุณภาพ และการดำเนินงานในห้องปฏิบัติการต้องแยกออกจากบริเวณการดำเนินการผลิต กรณีการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต สามารถตั้งอยู่ในพื้นที่การดำเนินการผลิตได้ หากการดำเนินการผลิตไม่ส่งผลกระทบต่อความแม่นยำของการวัดทางห้องปฏิบัติการ และการดำเนินงานทางห้องปฏิบัติการต้องไม่ส่งผลกระทบต่อการทำงานการผลิต หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ระบบสนับสนุนการผลิต

ข้อ ๘ ระบบสนับสนุนการผลิตทั้งหมดที่อาจมีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ [เช่น ไอน้ำ ก๊าซอากาศอัด และระบบอากาศ (heating, ventilation and air conditioning)] ต้องมีการตรวจรับรอง และติดตามอย่างเหมาะสม และต้องมีการดำเนินการเมื่อเกินขีดจำกัด รวมถึงต้องจัดให้มีแผนผังของระบบสนับสนุนการผลิต

ข้อ ๙ ต้องมีระบบหมุนเวียนอากาศ ระบบกรองอากาศ และระบบระบายอากาศออกสู่ภายนอกที่เพียงพอตามความเหมาะสม ต้องออกแบบและสร้างระบบเหล่านี้เพื่อลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อน และการปนเปื้อนข้าม รวมถึงเครื่องมือสำหรับการควบคุมความดันอากาศ จุลินทรีย์ ฝุ่น ความชื้น และอุณหภูมิที่เหมาะสมกับขั้นตอนของการผลิต ต้องให้ความสนใจเป็นพิเศษกับบริเวณที่สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องสัมผัสกับสิ่งแวดล้อม

ข้อ ๑๐ อากาศที่หมุนเวียนกลับเข้าสู่บริเวณผลิตต้องมีการตรวจวัดที่เหมาะสม เพื่อควบคุมความเสี่ยงในการปนเปื้อน และการปนเปื้อนข้าม

ข้อ ๑๑ ท่อที่ติดตั้งถาวรต้องมีการบ่งชี้ที่เหมาะสม โดยใช้ระบบการควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ ระบบเอกสาร การบ่งชี้ท่อแต่ละสาย หรือใช้วิธีอื่น ๆ ต้องติดตั้งท่อในตำแหน่งที่หลีกเลี่ยงความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๑๒ ท่อระบายน้ำทิ้งต้องมีขนาดเพียงพอ และต้องติดตั้งอุปกรณ์ดักอากาศ หรืออุปกรณ์อื่นที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการไหลย้อนกลับ

น้ำ

ข้อ ๑๓ น้ำที่ใช้ในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องแสดงให้เห็นว่ามีความเหมาะสมสำหรับการใช้งาน

ข้อ ๑๔ น้ำที่ใช้ในกระบวนการ อย่างน้อยต้องเป็นไปตามเกณฑ์คุณภาพน้ำดื่มตามแนวทางปฏิบัติขององค์การอนามัยโลก เว้นแต่กรณีที่กำหนดเป็นอย่างอื่น

ข้อ ๑๕ หากการใช้น้ำดื่มไม่เพียงพอที่จะประกันคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และต้องการใช้ข้อกำหนดคุณภาพน้ำด้านเคมี หรือด้านจุลชีววิทยาที่เข้มงวดกว่า ต้องจัดทำข้อกำหนดที่เหมาะสมสำหรับคุณลักษณะทางกายภาพหรือเคมี ปริมาณจุลินทรีย์ สิ่งมีชีวิตที่ไม่เป็นที่ยอมรับ หรือเอนโดท็อกซิน

ข้อ ๑๖ กรณีน้ำที่ใช้ในกระบวนการได้รับการจัดการโดยผู้ผลิต เพื่อให้ผ่านเกณฑ์คุณภาพที่นิยามไว้ ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง และติดตามกระบวนการจัดการด้านคุณภาพภายใต้ขีดจำกัดปฏิบัติการอย่างเหมาะสม

ข้อ ๑๗ กรณีผู้ผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมชนิดไม่ปราศจากเชื้อทั้งที่ตั้งใจ หรือกล่าวอ้างว่าเหมาะสำหรับใช้ในกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ น้ำที่ใช้ในขั้นตอนการแยกและการทำให้บริสุทธิ์ในขั้นสุดท้าย ต้องมีการติดตามและควบคุมจำนวนจุลินทรีย์ทั้งหมด จุลินทรีย์ที่ไม่เป็นที่ยอมรับ และเอนโดท็อกซิน

การกักเก็บ

ข้อ ๑๘ ต้องมีบริเวณผลิตแยกเฉพาะ รวมถึงสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบอากาศ และเครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินการผลิตสารที่มีโอกาสเกิดการแพ้สูง เช่น เพนนิซิลลิน เซฟาโลสปอริน

ข้อ ๑๙ ต้องจัดให้มีบริเวณแยกเฉพาะหากมีการใช้วัตถุดิบที่มีเชื้อ หรือมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาสูง หรือมีพิษ (เช่น สเตียรอยด์บางชนิด หรือสารต้านมะเร็งชนิดเป็นพิษต่อเซลล์) เว้นแต่มีการจัดทำและบำรุงรักษาตามวิธีการปฏิบัติในการทำยาละลายฤทธิ์ และการทำความสะอาดที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๒๐ ต้องจัดทำ และดำเนินการมาตรการที่เหมาะสม เพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้ามที่เกิดจากการเคลื่อนย้ายบุคลากร และวัตถุ ฯลฯ จากบริเวณแยกเฉพาะแห่งหนึ่งไปยังอีกแห่งหนึ่ง

ข้อ ๒๑ การดำเนินการผลิต (รวมถึงการชั่ง การบด หรือการบรรจุ) ของวัตถุดิบไม่ใช่ยาที่มีความเป็นพิษสูง เช่น สารฆ่าวัชพืช และสารฆ่าสัตว์รบกวน ต้องไม่ดำเนินการในอาคารเดียวกัน หรือใช้เครื่องมือเดียวกันกับที่ใช้ในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม การดูแลและการเก็บรักษาวัตถุดิบไม่ใช่ยาที่มีความเป็นพิษสูงต้องแยกจากสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

แสงสว่าง

ข้อ ๒๒ ต้องมีแสงสว่างเพียงพอในทุกบริเวณ เพื่อสะดวกในการดำเนินงานในการทำความสะอาด การบำรุงรักษา และการดำเนินงานต่าง ๆ ได้อย่างเหมาะสม

สิ่งปนื้อกมลและขยะ

ข้อ ๒๓ สิ่งปนื้อกมล ขยะ และของเสียอื่น ๆ (เช่น ของแข็ง ของเหลว หรือก๊าซที่เกิดขึ้นจากการผลิต) ทั้งจากภายในอาคาร ตัวอาคาร และบริเวณโดยรอบต้องกำจัดทิ้งในลักษณะที่ปลอดภัย และถูกหลักสุขอนามัย ภายในระยะเวลาที่กำหนด ต้องแสดงสถานะของภาชนะและท่อสำหรับของเสียให้ชัดเจน

สุขอนามัยและการบำรุงรักษา

ข้อ ๒๔ อาคารที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องมีการบำรุงรักษาอย่างเหมาะสม รวมทั้งมีการซ่อมแซมและรักษาไว้ในสภาพที่สะอาด

ข้อ ๒๕ ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติ สำหรับการมอบหมายความรับผิดชอบด้านสุขอนามัย การกำหนดตารางการทำความสะอาด วิธีการ เครื่องมือ และวัตถุที่ใช้ในการทำความสะอาด ทั้งอาคาร และสิ่งอำนวยความสะดวกต่าง ๆ ไว้เป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๒๖ ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการใช้สารกำจัดหนู สารกำจัดแมลง สารฆ่าเชื้อรา สารรมควัน และสารทำความสะอาดและฆ่าเชื้อเพื่อป้องกันการปนเปื้อนเครื่องมือ วัตถุดิบ วัสดุ การบรรจุ ฉลากผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

หมวด ๕ เครื่องมือที่ใช้ในกระบวนการ

การออกแบบและการก่อสร้าง

ข้อ ๑ เครื่องมือที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องออกแบบอย่างเหมาะสม และมีขนาดเพียงพอ รวมถึงต้องจัดวางให้เหมาะสมสำหรับการใช้งาน การทำความสะอาด การฆ่าเชื้อ และการบำรุงรักษา

ข้อ ๒ พื้นผิวของเครื่องมือที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่สัมผัสเกินกว่าข้อกำหนดที่จัดทำขึ้นอย่างเป็นทางการ หรือข้อกำหนดอื่น

ข้อ ๓ ต้องใช้เครื่องมือสำหรับการดำเนินการผลิตตามช่วงการทำงานของเครื่องมือนั้น

ข้อ ๔ ต้องระบุเครื่องมือหลัก (เช่น เครื่องปฏิกรณ์ ภาชนะสำหรับจัดเก็บ) ที่ติดตั้งอย่างถาวรตามสายการผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๕ สารที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของเครื่องมือ เช่น สารหล่อลื่น ของเหลวร้อน หรือ สารหล่อเย็น ต้องไม่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม เนื่องจากอาจทำให้คุณภาพไม่เป็นไปตามข้อกำหนดที่จัดทำขึ้นอย่างเป็นทางการ หรือข้อกำหนดอื่น รวมทั้งต้องมีการประเมินความเสี่ยงแบบใด ๆ ที่เกิดขึ้น เพื่อให้มั่นใจว่าจะไม่มีผลเสียต่อวัตถุต่าง ๆ ทั้งนี้ อย่างน้อยต้องใช้สารหล่อลื่นและน้ำมันที่มีมาตรฐานเทียบเท่ากับที่ใช้ในอุตสาหกรรมอาหาร

ข้อ ๖ ต้องใช้เครื่องมือที่เป็นระบบปิด หรือระบบกักเก็บตามความเหมาะสม กรณีที่ใช้เครื่องมือระบบเปิด หรือมีการเปิดใช้เครื่องมือต้องปฏิบัติตามข้อควรระวังที่เหมาะสม เพื่อลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อน

ข้อ ๗ ต้องมีการเก็บรักษาแผนผังที่เป็นปัจจุบันสำหรับเครื่องมือ และการติดตั้งในส่วนของระบบวิกฤต (เช่น ระบบการทำงานของเครื่องมือ และระบบสนับสนุนการผลิต)

การบำรุงรักษาและการทำความสะอาดเครื่องมือ

ข้อ ๘ ต้องกำหนดตารางเวลาและวิธีการปฏิบัติ (รวมถึงการมอบหมายความรับผิดชอบ) สำหรับการบำรุงรักษาเครื่องมือเชิงป้องกัน

ข้อ ๙ ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการทำความสะอาดเครื่องมือ และการปล่อยผ่านเครื่องมือที่สะอาดแล้วดังกล่าวไปใช้ในการผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องมีรายละเอียดวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาดอย่างเพียงพอที่จะช่วยให้ผู้ปฏิบัติงานทำความสะอาดเครื่องมือแต่ละชนิดในลักษณะที่ทำซ้ำได้ และมีประสิทธิภาพ วิธีการปฏิบัติเหล่านี้อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๙.๑ การมอบหมายความรับผิดชอบในการทำความสะอาดเครื่องมือ

๙.๒ กำหนดเวลาการทำความสะอาด และการฆ่าเชื้อตามความเหมาะสม

๙.๓ คำอธิบายอย่างชัดเจนเกี่ยวกับวิธีการและวัตถุที่ใช้ รวมถึงวิธีการแจ้งข่าวสารทำความสะอาดที่ใช้ในการทำความสะอาดเครื่องมือ

๙.๔ คำแนะนำสำหรับการถอดและประกอบชิ้นส่วนของเครื่องมือแต่ละชิ้น เพื่อให้มั่นใจว่าจะสามารถทำความสะอาดได้อย่างเหมาะสม

๙.๕ ข้อแนะนำในการนำสิ่งที่บ่งชี้ถึงรุ่นผลิตก่อนหน้าออกจากเครื่องมือก่อนการทำความสะอาด

๙.๖ ข้อแนะนำในการป้องกันเครื่องมือที่ใช้ในการทำความสะอาดจากการปนเปื้อนก่อนใช้งาน

๙.๗ การตรวจสอบความสะอาดของเครื่องมือทันทีก่อนใช้งาน (หากสามารถทำได้)

๙.๘ การกำหนดระยะเวลาที่นานที่สุดที่ยอมรับได้ภายหลังเสร็จสิ้นกระบวนการผลิต จนถึงการทำทำความสะอาดเครื่องมือ

ข้อ ๑๐ ต้องทำความสะอาด จัดเก็บเครื่องมือและเครื่องใช้ และฆ่าเชื้อ หรือทำให้ปราศจากเชื้อ ตามความเหมาะสม เพื่อป้องกันการปนเปื้อนหรือตกค้างของวัตถุใด ๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเกินกว่าข้อกำหนดที่เป็นทางการหรือข้อกำหนดอื่นที่จัดทำไว้

ข้อ ๑๑ กรณีที่มีการใช้เครื่องมือในการดำเนินการผลิตแบบต่อเนื่อง (continuous) หรือแบบแยกเวลาผลิตในรุ่นผลิตติดต่อกันสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมชนิดเดียวกันต้องมีการทำความสะอาดเครื่องมือตามช่วงเวลาที่เหมาะสม เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการปนเปื้อน และการตกค้างของสารปนเปื้อน (เช่น สารเสื่อมสลาย หรือจุลินทรีย์ปนเปื้อนในระดับที่ไม่เป็นที่ยอมรับ)

ข้อ ๑๒ เครื่องมือที่ไม่ได้แยกใช้เฉพาะ ต้องมีการทำความสะอาดระหว่างการดำเนินการผลิตของวัตถุดิบที่ต่างชนิดกันเพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้าม

ข้อ ๑๓ ต้องกำหนดเกณฑ์การยอมรับสำหรับสารตกค้าง และการเลือกวิธีการทำความสะอาดและชนิดของสารทำความสะอาดไว้ให้ชัดเจน

ข้อ ๑๔ ต้องระบุส่วนประกอบ และสถานะความสะอาดของเครื่องมือด้วยวิธีการที่เหมาะสม

การสอบเทียบ

ข้อ ๑๕ เครื่องมือที่ใช้สำหรับการควบคุม การชั่ง การตวง การวัด การติดตาม และการทดสอบที่วิกฤต เพื่อประกันคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องสอบเทียบตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้เป็นลายลักษณ์อักษร และตามระยะเวลาที่กำหนดไว้

ข้อ ๑๖ การสอบเทียบเครื่องมือต้องดำเนินการโดยใช้มาตรฐานที่สืบย้อนกลับได้ถึงมาตรฐานที่ได้รับการรับรอง (ถ้ามี)

ข้อ ๑๗ ต้องเก็บรักษาบันทึกการสอบเทียบ

ข้อ ๑๘ ต้องแสดงสถานะการสอบเทียบที่เป็นปัจจุบันของเครื่องมือวิกฤต

ข้อ ๑๙ ต้องไม่ใช่เครื่องมือที่ไม่ผ่านเกณฑ์การสอบเทียบ

ข้อ ๒๐ ต้องมีการสืบสวนหาสาเหตุย้อนหลัง เพื่อพิจารณาผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเมื่อพบความเบี่ยงเบนจากมาตรฐานการสอบเทียบของเครื่องมือวิกฤต นับตั้งแต่ผลการสอบเทียบครั้งล่าสุดที่ผ่านเกณฑ์

ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

ข้อ ๒๑ ต้องตรวจสอบความถูกต้องของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ความลึก และขอบเขตของการตรวจสอบความถูกต้องขึ้นอยู่กับความหลากหลาย ความซับซ้อน และความวิกฤตของการประยุกต์ใช้คอมพิวเตอร์

ข้อ ๒๒ การตรวจรับรองการติดตั้ง และการตรวจรับรองการทำงานที่เหมาะสม ต้องแสดงให้เห็นถึงความเหมาะสมของฮาร์ดแวร์ และซอฟต์แวร์ของคอมพิวเตอร์ในการดำเนินงานที่ได้รับมอบหมาย

ข้อ ๒๓ ซอฟต์แวร์ที่จำหน่ายเชิงพาณิชย์ซึ่งได้รับการรับรองคุณภาพแล้ว ไม่จำเป็นต้องตรวจสอบในระดับเดียวกัน ถ้าระบบที่มีอยู่ไม่ได้ตรวจสอบความถูกต้องในขณะที่ทำการติดตั้ง สามารถทำการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังได้ หากมีการดำเนินการด้านเอกสารที่เหมาะสม

ข้อ ๒๔ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ต้องมีการควบคุมที่เพียงพอเพื่อป้องกันการเข้าถึง หรือการเปลี่ยนแปลงข้อมูลโดยผู้ที่ไม่ได้รับมอบหมาย ต้องมีการควบคุมเพื่อป้องกันการตกหล่นของข้อมูล (เช่น ระบบถูกปิด และข้อมูลที่ไม่ได้บันทึก) ต้องมีการบันทึกข้อมูลการเปลี่ยนแปลง คือ สิ่งที่เปลี่ยนแปลง การทำรายการก่อนหน้า ผู้ทำการเปลี่ยนแปลง และเวลาที่มีการเปลี่ยนแปลง

ข้อ ๒๕ ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการทำงาน และการบำรุงรักษาระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

ข้อ ๒๖ กรณีที่ทำรายการข้อมูลวิกฤตด้วยตนเองต้องมีการตรวจสอบเพิ่มเติมกับความถูกต้องของการทำรายการ ซึ่งสามารถทำได้โดยผู้ปฏิบัติงานคนที่สอง หรือโดยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๒๗ ต้องบันทึก และสืบสวนหาสาเหตุกรณีที่เกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม หรือความน่าเชื่อถือของข้อมูล หรือผลการทดสอบ

ข้อ ๒๘ การเปลี่ยนแปลงระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติสำหรับการเปลี่ยนแปลง และต้องได้รับการมอบหมายอย่างเป็นทางการ มีการบันทึกเป็นเอกสาร และได้รับการทดสอบ ต้องเก็บบันทึกการเปลี่ยนแปลงทั้งหมด รวมทั้งการดัดแปลง หรือการเพิ่มเติมที่เกิดขึ้นกับฮาร์ดแวร์ ซอฟต์แวร์ และส่วนประกอบที่วิกฤตอื่นของระบบ บันทึกเหล่านี้ต้องแสดงให้เห็นว่าระบบยังคงอยู่ในสถานะที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๒๙ หากระบบชำรุดเสียหาย หรือล้มเหลวอาจทำให้เกิดการสูญเสียข้อมูลอย่างถาวร ต้องมีระบบสำรองข้อมูลที่ทำให้มั่นใจในการปกป้องข้อมูลสำหรับระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ทั้งหมด

ข้อ ๓๐ การบันทึกข้อมูลสามารถใช้วิธีอื่นนอกเหนือจากระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ได้

หมวด ๖

การดำเนินการด้านเอกสารและการบันทึก

ระบบการดำเนินการด้านเอกสารและข้อกำหนด

ข้อ ๑ ต้องจัดทำ ทบทวน อนุมัติ และแจกจ่ายเอกสารทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ตามวิธีการปฏิบัติที่ระบุไว้เป็นลายลักษณ์อักษร เอกสารดังกล่าวสามารถอยู่ในรูปแบบกระดาษหรือรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์

ข้อ ๒ การจัดทำใหม่ การปรับปรุงแก้ไข การใช้แทน และการยกเลิกเอกสารทั้งหมด ต้องมีการควบคุมและเก็บรักษาประวัติการปรับปรุงไว้เป็นหลักฐาน

ข้อ ๓ ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติเพื่อรักษาเอกสารที่เหมาะสมทั้งหมด (เช่น รายงานประวัติเอกสาร รายงานการขยายขนาดการผลิต รายงานการถ่ายทอดเทคโนโลยี รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ บันทึกการฝึกอบรม บันทึกการดำเนินการผลิต บันทึกการควบคุม และบันทึกการจัดส่ง) ต้องมีการระบุระยะเวลาสำหรับการเก็บรักษาเอกสารเหล่านี้

ข้อ ๔ บันทึกการดำเนินการผลิต การควบคุม และการจัดส่งทั้งหมด ต้องเก็บรักษาเป็นเวลาอย่างน้อย ๑ ปี นับจากวันสิ้นสุดอายุของรุ่นผลิต สำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่กำหนดวันที่ทดสอบซ้ำต้องเก็บรักษาบันทึกไว้เป็นเวลาอย่างน้อย ๓ ปี หลังจากจำหน่ายหมด

ข้อ ๕ ต้องลงบันทึกอย่างถาวรให้สมบูรณ์เมื่อปฏิบัติงานแต่ละขั้นตอนเสร็จสิ้น ต้องระบุบุคคลที่ทำการบันทึก รวมถึงการแก้ไขในบันทึกต้องลงลายมือชื่อและวันที่กำกับการแก้ไข ต้องให้อ่านข้อมูลเดิมได้ หากจำเป็นต้องบันทึกเหตุการณ์แก้ไขไว้ด้วย

ข้อ ๖ ในระหว่างช่วงระยะเวลาการเก็บรักษาบันทึกต้นฉบับ หรือสำเนาของบันทึกต้องพร้อมใช้งานในสถานที่ที่มีกิจกรรมที่เกี่ยวข้องบันทึกต้องสามารถแสดงให้เห็นได้ทันทีจากที่ใด ๆ เช่น โดยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์

ข้อ ๗ ข้อกำหนด ข้อเสนอ วิธีการปฏิบัติ และบันทึกสามารถเก็บรักษาไว้เป็นต้นฉบับหรือสำเนาที่ถูกต้อง เช่น สำเนาภาพถ่าย ไมโครฟิล์ม หรือสำเนาต้นฉบับ หากใช้เทคนิคการลดขนาด เช่น การถ่ายภาพลงไมโครฟิล์มหรือบันทึกอิเล็กทรอนิกส์ ต้องมีเครื่องมือในการสืบค้นที่เหมาะสม และมีวิธีในการผลิตสำเนาถาวร

ข้อ ๘ ต้องจัดทำข้อกำหนดและบันทึกเป็นเอกสารสำหรับวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ฉลาก และวัสดุการบรรจุ รวมถึงอุปกรณ์ช่วย ปะเก็น วัตถุอื่น ๆ ที่ใช้ในกระบวนการผลิต ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีผลกระทบต่อคุณภาพต้องจัดทำเกณฑ์การยอมรับเป็นเอกสารสำหรับการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต

ข้อ ๙ หากใช้ลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์ในเอกสารต้องสามารถยืนยันตัวบุคคลได้ และมีระบบรักษาความปลอดภัย

เครื่องมือสำหรับทำความสะอาดและบันทึกการใช้งาน

ข้อ ๑๐ บันทึกการใช้เครื่องมือหลักต้องระบุการทำความสะอาด การกำจัดเชื้อ การทำให้ปราศจากเชื้อ และการบำรุงรักษา โดยแสดงวันและเวลาดำเนินการ นอกจากนี้ บันทึกต้องแสดงชื่อผลิตภัณฑ์ และหมายเลขรุ่นของแต่ละรุ่นที่ใช้เครื่องมือหลัก รวมทั้งผู้ที่ทำความสะอาดและบำรุงรักษา

ข้อ ๑๑ ในกรณีที่ใช้เครื่องมือแยกเฉพาะสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมแต่ละชนิด ไม่จำเป็นต้องจัดทำบันทึกการใช้เครื่องมือของแต่ละเครื่องมือ หากบันทึกการผลิตแต่ละรุ่นผลิตสามารถลำดับการตรวจสอบกลับได้ และสามารถบันทึกการทำความสะอาด การบำรุงรักษา และการใช้งานเป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต หรือบันทึกเก็บแยกไว้ต่างหาก

บันทึกของวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ฉลาก และวัสดุการบรรจุของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๑๒ ต้องเก็บรักษาบันทึกไว้ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

๑๒.๑ ชื่อผู้ผลิต เอกลักษณะ และปริมาณที่รับแต่ละครั้งของแต่ละรุ่นผลิตของวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือฉลาก และวัสดุการบรรจุของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม รวมทั้งชื่อผู้ส่งมอบ หมายเลขควบคุมของผู้ส่งมอบ (ถ้ามี) หมายเลขบ่งชี้อื่น ๆ จำนวนภาชนะบรรจุที่รับ และวันที่ได้รับ

๑๒.๒ ผลการทดสอบหรือตรวจสอบ และสรุปผล

๑๒.๓ บันทึกการสอบกลับของการใช้วัตถุ

๑๒.๔ เอกสารการตรวจสอบ และทบทวนความถูกต้องและสอดคล้องของฉลากและวัสดุการบรรจุของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๑๒.๕ ข้อสรุปเกี่ยวกับการไม่ผ่านของวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือฉลาก และวัสดุการบรรจุของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๑๓ ฉลากต้นฉบับที่ได้รับการรับรองต้องเก็บรักษาไว้สำหรับเปรียบเทียบกับฉลากที่นำมาใช้งาน

คำแนะนำการดำเนินการผลิตแม่บท (บันทึกการดำเนินการผลิตและการควบคุมแม่บท)

ข้อ ๑๔ ต้องจัดเตรียมเอกสารคำแนะนำการดำเนินการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมแต่ละชนิด ลงวันที่ และลงลายมือชื่อโดยบุคคลหนึ่ง และมีการตรวจสอบอย่างอิสระโดยบุคลากรที่อยู่ในหน่วยงานคุณภาพ เพื่อให้มั่นใจว่าทุกรุ่นผลิตมีความสม่ำเสมอ

ข้อ ๑๕ คำแนะนำการดำเนินการผลิตแม่บท อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๑๕.๑ ชื่อของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ผลิต และเอกสารระบุรหัสอ้างอิงของผลิตภัณฑ์ (ถ้ามี)

๑๕.๒ รายการของวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตทุกชนิดต้องเขียนโดยใช้ชื่อที่กำหนด และรหัสอ้างอิงที่เฉพาะของวัตถุดิบ

๑๕.๓ ปริมาณหรืออัตราส่วนของวัตถุดิบ หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตแต่ละชนิด รวมทั้งหน่วยวัดที่ใช้ต้องระบุให้ชัดเจน หากปริมาณที่ใช้ไม่แน่นอนต้องแสดงการคำนวณขนาดของแต่ละรุ่นผลิต หรืออัตราการดำเนินการผลิต และการปรับเปลี่ยนปริมาณต้องมีความถูกต้อง

๑๕.๔ สถานที่สำหรับการดำเนินการผลิต และเครื่องมือสำคัญที่ใช้ในการดำเนินการผลิต

๑๕.๕ คำแนะนำการดำเนินการผลิตโดยละเอียด อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

(๑) ลำดับขั้นตอนในการปฏิบัติงาน

(๒) ช่วงของพารามิเตอร์ของกระบวนการที่ใช้

(๓) คำแนะนำในการเก็บตัวอย่าง และการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต พร้อมกับเกณฑ์การยอมรับที่เหมาะสม

(๔) ระยะเวลาที่ใช้จนเสร็จสิ้นในแต่ละขั้นตอน หรือจนกระทั่งเสร็จสิ้นกระบวนการทั้งหมด

(๕) ช่วงของผลผลิตที่คาดว่าจะได้ในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการ หรือเวลาที่เหมาะสม

๑๕.๖ ข้อปฏิบัติพิเศษและข้อควรระวัง หรือการอ้างอิงอื่นที่เกี่ยวข้อง

๑๕.๗ คำแนะนำสำหรับการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม รวมถึงฉลากและวัสดุการบรรจุ และสภาวะการเก็บรักษาเฉพาะ (ถ้ามี) เพื่อให้มั่นใจว่ามีความเหมาะสมในการนำไปใช้งาน

บันทึกการดำเนินการผลิต (บันทึกการดำเนินการผลิตและการควบคุม)

ข้อ ๑๖ ต้องเตรียมบันทึกการดำเนินการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมแต่ละชนิด ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลที่สมบูรณ์เกี่ยวกับการดำเนินการผลิตและการควบคุมของแต่ละรุ่น และต้องตรวจสอบบันทึกการดำเนินการผลิตก่อนการอนุมัติให้นำไปใช้เพื่อให้มั่นใจว่าเป็นต้นฉบับและสำเนาที่แจกจ่ายอย่างถูกต้องตามระบบเอกสาร ถ้าจัดทำบันทึกการดำเนินการผลิตแยกต่างหากจากเอกสารแม่บทต้องมีการอ้างอิงถึงคำแนะนำการดำเนินการผลิตฉบับที่เป็นปัจจุบัน

ข้อ ๑๗ ต้องระบุหมายเลขรุ่นผลิตเฉพาะในบันทึกกระบวนการผลิต ลงวันที่ และลายมือชื่อก่อนแจกจ่าย ทั้งนี้ ในการดำเนินการผลิตที่ต่อเนื่องกันสามารถใช้รหัสผลิตภัณฑ์ ซึ่งระบุวันที่และเวลาร่วมด้วย จนกว่าจะมีการกำหนดหมายเลขสุดท้าย

ข้อ ๑๘ การดำเนินการด้านเอกสารเมื่อเสร็จสิ้นแต่ละขั้นตอนสำคัญในบันทึกการดำเนินการผลิต (บันทึกการดำเนินการผลิตและการควบคุม) ต้องประกอบด้วย

๑๘.๑ วันที่และเวลาตามความเหมาะสม

๑๘.๒ เครื่องมือหลักที่ใช้ (เช่น อุปกรณ์ทำปฏิกิริยา อุปกรณ์สำหรับทำให้แห้ง เครื่องบดย่อย)

๑๘.๓ เอกลักษณ์เฉพาะของแต่ละรุ่นผลิต รวมทั้งน้ำหนัก การตวง การวัด และหมายเลขรุ่นผลิตของวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารที่ถูกทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมในระหว่างการผลิต

๑๘.๔ ค่าพารามิเตอร์ของกระบวนการวิกฤตตามผลที่เกิดขึ้นจริง

๑๘.๕ การดำเนินการสุ่มตัวอย่าง

๑๘.๖ ลายมือชื่อของผู้ปฏิบัติงานในแต่ละขั้นตอนวิกฤต และต้องมีลายมือชื่อของผู้ตรวจสอบในแต่ละขั้นตอน

๑๘.๗ ผลการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต และผลทางห้องปฏิบัติการ

๑๘.๘ ปริมาณที่ผลิตได้จริงในแต่ละขั้นตอน หรือเวลาที่เหมาะสม

๑๘.๙ รายละเอียดของบรรจุภัณฑ์ และฉลากสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๑๘.๑๐ ตัวอย่างฉลากหรือวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วสำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหากผลิตเพื่อจำหน่าย

๑๘.๑๑ บันทึกความเบี่ยงเบน พร้อมทั้งรายละเอียดผลการประเมิน ผลการสืบสวน รวมถึงการอ้างอิงถึงการสืบสวนหาสาเหตุดังกล่าว

๑๘.๑๒ ผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๙ ต้องจัดทำและปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติสำหรับการสืบสวนหาสาเหตุของความเบี่ยงเบนวิกฤต หรือความล้มเหลวของรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องขยายการสืบสวนหาสาเหตุไปยังรุ่นผลิตอื่นที่อาจมีความเกี่ยวข้องกับความล้มเหลว หรือมีความเบี่ยงเบนดังกล่าว

บันทึกการควบคุมทางห้องปฏิบัติการ

ข้อ ๒๐ บันทึกการควบคุมทางห้องปฏิบัติการต้องประกอบด้วยข้อมูลที่ได้มาจากการทดสอบทั้งหมด เพื่อให้มั่นใจว่าผลลัพธ์ที่ได้ รวมทั้งการตรวจสอบและการตรวจวิเคราะห์สอดคล้องตามข้อกำหนดและมาตรฐานที่จัดทำขึ้น ดังต่อไปนี้

๒๐.๑ รายละเอียดของตัวอย่าง วัตถุที่นำมาทดสอบ อย่างน้อยต้องประกอบด้วยชื่อ หรือแหล่งที่มา หมายเลขรุ่นผลิต หรือรหัสอื่น ๆ วันที่สุ่มตัวอย่าง ปริมาณ และวันที่ได้รับตัวอย่างเพื่อทดสอบ

๒๐.๒ เอกสารอ้างอิงของแต่ละวิธีที่ใช้ในการทดสอบ

๒๐.๓ เอกสารข้อมูลการชั่ง การตวง หรือการวัดตัวอย่างที่ใช้สำหรับแต่ละการทดสอบตามวิธีการที่ระบุไว้ โดยมีข้อมูล หรือการอ้างอิงถึงการเตรียมและการทดสอบสำหรับสารมาตรฐานอ้างอิง สารที่ใช้ทำปฏิกิริยา และสารละลายมาตรฐาน

๒๐.๔ บันทึกข้อมูลดิบทั้งหมดที่เกิดขึ้นในระหว่างแต่ละการทดสอบ นอกจากนี้ หากผลการทดสอบอยู่ในรูปแบบกราฟ แผนภูมิ และสเปกตรัมที่ได้ผลจากการใช้เครื่องมือทางห้องปฏิบัติการต้องแสดงชื่อสารที่เฉพาะเจาะจง และรุ่นตัวอย่างที่ทำการทดสอบ

๒๐.๕ บันทึกการคำนวณทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบ รวมถึงหน่วยที่วัด ปัจจัยที่มีการเปลี่ยนแปลง และปัจจัยที่เทียบเท่า

๒๐.๖ รายงานผลการทดสอบ และการเปรียบเทียบกับเกณฑ์การยอมรับที่จัดทำขึ้น

๒๐.๗ ลายมือชื่อของผู้ที่ทำการทดสอบ และวันที่ทำการทดสอบในแต่ละครั้ง

๒๐.๘ วันที่และลายมือชื่อของผู้ทบทวน หรือตรวจสอบซ้ำเพื่อแสดงให้เห็นว่ามีการทบทวน ความถูกต้อง ครบถ้วน และสอดคล้องกับมาตรฐานที่ได้จัดทำไว้

ข้อ ๒๑ บันทึกที่สมบูรณ์ต้องประกอบด้วย

๒๑.๑ การปรับเปลี่ยนใด ๆ ของวิธีวิเคราะห์ที่ได้จัดทำขึ้น

๒๑.๒ การสอบเทียบเครื่องมือ อุปกรณ์ เครื่องมือวัด และเครื่องบันทึกที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ เป็นระยะ ๆ

๒๑.๓ ผลการทดสอบความคงสภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๒๑.๔ การสืบสวนหาสาเหตุกรณีผลการทดสอบไม่เป็นไปตามข้อกำหนด

การทบทวนบันทึกกระบวนการผลิต

ข้อ ๒๒ ต้องจัดทำ และปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติสำหรับการทบทวนและรับรองบันทึกกระบวนการผลิต และการควบคุมทางห้องปฏิบัติการ รวมทั้งวัสดุการบรรจุและฉลากเพื่อตรวจสอบความสอดคล้องกับ ข้อกำหนดที่จัดทำขึ้นของผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมก่อนการปล่อยผ่านหรือ จัดส่งรุ่นผลิต

ข้อ ๒๓ ต้องทบทวนและรับรองบันทึกกระบวนการผลิต และการควบคุมทางห้องปฏิบัติการของ ขั้นตอนต่าง ๆ ของกระบวนการวิกฤตโดยหน่วยงานคุณภาพก่อนการปล่อยผ่าน หรือจัดส่งรุ่นผลิตของสาร ออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม สำหรับกระบวนการที่ไม่วิกฤตสามารถทบทวนบันทึกการดำเนินการผลิต และการ ควบคุมทางห้องปฏิบัติการโดยบุคลากรฝ่ายผลิต หรือหน่วยงานอื่นที่ได้รับมอบหมายตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่าน การรับรองจากหน่วยงานคุณภาพ

ข้อ ๒๔ ต้องทบทวนรายงานความเบี่ยงเบน รายงานการสืบสวนหาสาเหตุ และรายงานสิ่งที่ไม่เป็นไป ตามข้อกำหนดทั้งหมด โดยเป็นส่วนหนึ่งของการทบทวนบันทึกรุ่นผลิตก่อนการปล่อยผ่านรุ่นผลิตนั้น

ข้อ ๒๕ หน่วยงานคุณภาพสามารถมอบหมายความรับผิดชอบ และอำนาจในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ ระหว่างผลิตไปยังหน่วยงานการดำเนินการผลิต ยกเว้นกรณีที่ส่งออกไปนอกการควบคุมของผู้ผลิต

หมวด ๗ การจัดการวัตถุ

การควบคุมทั่วไป

ข้อ ๑ ต้องมีวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรอธิบายเกี่ยวกับการรับสินค้า การพิสูจน์เอกลักษณ์ การกักกัน การจัดเก็บ การจัดการ การสุ่มตัวอย่าง การทดสอบ และการอนุมัติหรือการไม่ผ่านข้อกำหนดของวัตถุ

ข้อ ๒ ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และ/หรือ สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องมีระบบการประเมินผู้ส่งมอบวัตถุที่เป็นส่วนวิกฤต

ข้อ ๓ ต้องซื้อวัตถุตามข้อกำหนดที่ตกลงจากผู้ส่งมอบ หรือผู้ส่งมอบที่ผ่านการรับรองจากหน่วยงานคุณภาพ

ข้อ ๔ หากผู้ส่งมอบวัตถุวิกฤตไม่ได้เป็นผู้ผลิตเอง ต้องทราบชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๕ การเปลี่ยนแหล่งที่มาของการส่งมอบวัตถุวิกฤตให้ปฏิบัติตาม หมวด ๑๓ การควบคุมการเปลี่ยนแปลง

การรับและการกักกัน

ข้อ ๖ ก่อนรับวัตถุ ต้องตรวจสอบความถูกต้องของฉลากแต่ละภาชนะบรรจุ หรือกลุ่มภาชนะบรรจุ (รวมถึงความสัมพันธ์กันของชื่อที่ผู้ส่งมอบใช้ และชื่อที่ใช้ภายใน หากแตกต่างกัน) การแตกซารุด การปิดผนึก ความเสียหายของการปิดผนึก และหลักฐานของการปะปนและการปนเปื้อน ต้องกักกันวัตถุไว้จนกว่าจะถูกสุ่มตัวอย่างตรวจสอบ หรือทดสอบตามความเหมาะสม แล้วจึงปล่อยผ่านเพื่อนำไปใช้

ข้อ ๗ ก่อนที่จะนำวัตถุไปเก็บรวมกับของเดิม (เช่น ตัวทำละลาย หรือวัตถุที่ต้องเก็บในภาชนะขนาดใหญ่) ต้องตรวจสอบการบ่งชี้ให้ถูกต้อง ผ่านการทดสอบตามความเหมาะสม และมีการปล่อยผ่านแล้ว ต้องมีวิธีการปฏิบัติเพื่อป้องกันความผิดพลาดในการรับวัตถุเข้าไปเก็บรวมกับของเดิมที่มีอยู่

ข้อ ๘ หากมีการส่งมอบวัตถุในปริมาณมากโดยใช้ถังบรรจุที่ใช้ร่วมกันหลายผลิตภัณฑ์ ต้องมั่นใจว่าจะไม่เกิดการปนเปื้อนข้ามจากถังบรรจุ และอย่างน้อยต้องตรวจสอบได้จากวิธีใดวิธีหนึ่ง ดังนี้

๘.๑ ใบรับรองการทำความสะอาด

๘.๒ การทดสอบความไม่บริสุทธิ์ของสาร

๘.๓ การตรวจสอบผู้ส่งมอบ

ข้อ ๙ ต้องบ่งชี้สถานะของภาชนะจัดเก็บขนาดใหญ่ และชุดหัวจ่ายที่ติดมา เส้นทางถ่ายเข้าและเส้นทางปล่อยออกอย่างเหมาะสม

ข้อ ๑๐ ต้องมีการบ่งชี้สถานะของแต่ละภาชนะบรรจุ หรือกลุ่มของภาชนะบรรจุของวัตถุให้ชัดเจน โดยระบุรหัสอ้างอิง หมายเลขรุ่นที่รับ หรือหมายเลขรุ่นผลิตที่มีความแตกต่างกัน โดยหมายเลขดังกล่าวต้องถูกใช้ในการบันทึกการจัดการของแต่ละรุ่นผลิต

การสุ่มตัวอย่างและการทดสอบวัตถุดิบที่ใช้ในการดำเนินการผลิต

ข้อ ๑๑ ต้องทำการทดสอบเพื่อทวนสอบเอกลักษณ์ของวัตถุดิบแต่ละรุ่นผลิต อย่างน้อยหนึ่งการทดสอบ ยกเว้นวัตถุดิบที่ระบุไว้ในข้อ ๑๓ สามารถใช้ใบรับรองการวิเคราะห์ของผู้ส่งมอบแทนการทวนสอบดังกล่าว โดยมีเงื่อนไขว่าผู้ผลิตต้องมีระบบในการประเมินผู้ส่งมอบ

ข้อ ๑๒ การรับรองผู้ส่งมอบต้องมีหลักฐานเพียงพอ เช่น ประวัติคุณภาพที่ผ่านมา เพื่อให้ผู้ส่งมอบสามารถจัดหาวัตถุดิบที่เป็นไปตามข้อกำหนด การวิเคราะห์แบบเต็มรูปแบบต้องดำเนินการอย่างน้อย ๓ รุ่นผลิต ก่อนเลือกใช้การทดสอบที่กำหนดขึ้นเอง อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์แบบเต็มรูปแบบต้องดำเนินการเป็นระยะในช่วงเวลาที่เหมาะสมแล้วเปรียบเทียบกับใบรับรองการวิเคราะห์ และต้องตรวจสอบความน่าเชื่อถือของใบรับรอง ผลการวิเคราะห์อย่างสม่ำเสมอ

ข้อ ๑๓ วัตถุดิบที่ช่วยในกระบวนการผลิต วัตถุดิบที่เป็นอันตรายหรือเป็นพิษสูง วัตถุดิบพิเศษอื่น ๆ หรือ วัตถุดิบที่ถูกส่งต่อไปยังหน่วยงานอื่นภายใต้การควบคุมของผู้ผลิต ไม่จำเป็นต้องทำการทดสอบเอกลักษณ์ หากมีใบรับรองการวิเคราะห์ของผู้ผลิตซึ่งแสดงให้เห็นว่าวัตถุดิบเหล่านี้เป็นไปตามข้อกำหนดที่จัดทำขึ้น ต้องนำข้อมูลการตรวจสอบด้วยสายตาของภาชนะบรรจุ ฉลาก และบันทึกหมายเลขรุ่นผลิตมาประกอบการตรวจสอบเอกลักษณ์ ทั้งนี้ ต้องแสดงเหตุผลและลงบันทึกเป็นลายลักษณ์อักษรในกรณีที่ไม่มีการทดสอบดังกล่าวข้างต้น

ข้อ ๑๔ ตัวอย่างวัตถุดิบที่ถูกสุ่มต้องเป็นตัวแทนของทั้งรุ่นผลิต โดยวิธีการสุ่มตัวอย่างต้องระบุ หมายเลขภาชนะบรรจุที่ถูกสุ่มตัวอย่าง ตำแหน่งที่สุ่มตัวอย่าง และปริมาณของวัตถุดิบที่ถูกสุ่มตัวอย่างในแต่ละภาชนะบรรจุ จำนวนภาชนะบรรจุ และปริมาณของตัวอย่างที่ถูกสุ่มต้องขึ้นอยู่กับแผนการสุ่มตัวอย่างซึ่งพิจารณาจากความสำคัญ และความแปรปรวนของวัตถุดิบ ประวัติคุณภาพที่ผ่านมาของผู้ส่งมอบ และปริมาณที่ต้องการสำหรับการวิเคราะห์

ข้อ ๑๕ ต้องดำเนินการสุ่มตัวอย่างวัตถุดิบในสถานที่ที่กำหนด และปฏิบัติตามวิธีการที่ได้ถูกออกแบบเพื่อป้องกันการปนเปื้อน และการปนเปื้อนข้ามจากวัตถุดิบอื่น

ข้อ ๑๖ ภาชนะบรรจุที่ถูกสุ่มตัวอย่างต้องเปิดอย่างระมัดระวัง และปิดกลับคืนทันที และต้องทำเครื่องหมายเพื่อแสดงว่าได้สุ่มตัวอย่างแล้ว

การจัดเก็บ

ข้อ ๑๗ ต้องจัดการและจัดเก็บวัตถุดิบไว้ในลักษณะที่ป้องกันการเสื่อมสภาพ การปนเปื้อน และการปนเปื้อนข้าม

ข้อ ๑๘ วัตถุดิบบรรจุในถังไฟเบอร์ ฤง หรือกล่องต้องจัดเก็บไว้สูงจากพื้นตามความเหมาะสม มีระยะห่างที่เหมาะสมเพื่อให้ทำความสะอาดและเข้าไปตรวจสอบได้

ข้อ ๑๙ ต้องจัดเก็บวัตถุดิบในสภาวะที่กำหนด รวมถึงระยะเวลาในการจัดเก็บต้องไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของวัตถุดิบ และต้องมีการควบคุมวัตถุดิบโดยนำวัตถุดิบที่รับเข้ามาก่อนไปใช้งานก่อน

ข้อ ๒๐ วัตถุดิบที่จัดเก็บอยู่ในภาชนะบรรจุที่เหมาะสมสามารถจัดเก็บไว้ภายนอกอาคารได้ โดยต้องมีฉลากบ่งชี้ให้ชัดเจน และต้องมีการทำความสะอาดภาชนะบรรจุอย่างเหมาะสมก่อนการเปิดใช้

ข้อ ๒๑ วัตถุที่ไม่ผ่านข้อกำหนดต้องบ่งชี้สถานะ และควบคุมภายใต้ระบบการกักกันที่ถูกออกแบบ เพื่อป้องกันการนำไปใช้โดยไม่ได้รับอนุญาต

การประเมินซ้ำ

ข้อ ๒๒ ต้องประเมินวัตถุซ้ำตามความเหมาะสม เพื่อให้ตัดสินใจได้ว่ามีความเหมาะสมในการใช้ เช่น ในกรณีที่มีการจัดเก็บเป็นเวลานาน หรือสัมผัสกับความชื้นหรือความชื้น

หมวด ๘

การดำเนินการผลิตและการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต

การดำเนินการผลิต

ข้อ ๑ วัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องชั่ง ตวง หรือวัด ภายใต้สภาวะที่เหมาะสมซึ่งไม่ส่งผลกระทบต่อการใช้งาน อุปกรณ์การชั่ง ตวง หรือวัดต้องมีความแม่นยำอย่างเหมาะสมสำหรับการใช้งานตามความต้องการ

ข้อ ๒ หากมีการแบ่งใช้วัตถุเพื่อใช้ในการดำเนินการผลิต ภาชนะบรรจุที่ใช้บรรจุต้องเหมาะสม และต้องระบุข้อมูลอย่างน้อย ดังต่อไปนี้

๒.๑ ชื่อวัตถุ และ/หรือรหัสอ้างอิง

๒.๒ หมายเลขที่รับ หรือหมายเลขที่ควบคุม

๒.๓ น้ำหนัก หรือปริมาตรในภาชนะบรรจุใหม่

๒.๔ วันที่ประเมินซ้ำ หรือวันที่ทดสอบซ้ำ ตามความเหมาะสม

ข้อ ๓ การชั่ง ตวง วัด หรือแบ่งวัตถุดิบขึ้นต้นอนวิกฤตต้องมีพยาน หรือการควบคุมที่เทียบเท่า ก่อนนำไปใช้งานต้องทวนสอบว่าเป็นวัตถุที่ระบุไว้ในบันทึกการผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่จะผลิต

ข้อ ๔ กิจกรรมวิกฤตอื่น ๆ ต้องมีพยาน หรือมีการควบคุมที่เทียบเท่า

ข้อ ๕ ต้องเปรียบเทียบผลผลิตที่ได้จริงกับผลผลิตที่คาดว่าจะผลิตได้ในแต่ละขั้นตอนของการดำเนินการผลิต ต้องกำหนดช่วงผลผลิตที่คาดว่าจะผลิตได้ให้เหมาะสมบนพื้นฐานของข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ข้อมูลขนาดผลิตต้นแบบ (pilot scale) หรือข้อมูลการผลิตก่อนหน้า ต้องมีการสืบสวนหาสาเหตุของความเบี่ยงเบนของผลผลิตที่สัมพันธ์กับขั้นตอนวิกฤตของกระบวนการเพื่อตรวจสอบผลกระทบ หรือความรุนแรงของผลกระทบที่ส่งผลต่อคุณภาพของรุ่นผลิต

ข้อ ๖ ต้องบันทึกข้อมูลและอธิบายความเบี่ยงเบนใด ๆ ที่เกิดขึ้น และต้องดำเนินการสืบสวนหาสาเหตุในกรณีที่เกิดความเบี่ยงเบนวิกฤต

ข้อ ๗ ต้องบ่งชี้สถานะของเครื่องมือหลักแต่ละเครื่องที่ใช้ในกระบวนการ หรือโดยการจัดทำเอกสารระบบการควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ หรือทางเลือกอื่นที่เหมาะสม

ข้อ ๘ วัตถุที่นำไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม หรือทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ต้องได้รับการควบคุมอย่างเหมาะสมเพื่อป้องกันการนำไปใช้โดยไม่ได้รับอนุญาต

การกำหนดระยะเวลา

ข้อ ๙ หากมีการกำหนดระยะเวลาในแต่ละขั้นตอนของคำแนะนำในการดำเนินการผลิตแม่บท (ดูหมวด ๖ ข้อ ๑๕) ต้องมั่นใจได้ว่าผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมมีคุณภาพเป็นไป

ตามที่กำหนด โดยต้องบันทึกและประเมินความเบี่ยงเบนที่เกิดขึ้น ระยะเวลาที่กำหนดอาจไม่เหมาะสมในการที่จะได้ค่าตามเป้าหมาย เช่น การปรับค่าพีเอช ปฏิกริยาการเติมไฮโดรเจน การทำแห้ง ตามที่ได้กำหนดไว้

ข้อ ๑๐ ผลผลิตขั้นระหว่างผลิตที่เก็บไว้สำหรับใช้ในกระบวนการต้องเก็บภายใต้สภาวะที่เหมาะสม เพื่อให้มั่นใจว่าเหมาะสมในการนำไปใช้

การสุ่มตัวอย่างและการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต

ข้อ ๑๑ ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรเพื่อติดตามความก้าวหน้า และการควบคุมประสิทธิภาพของกระบวนการในแต่ละขั้นตอนที่อาจก่อให้เกิดความเบี่ยงเบนในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องกำหนดเกณฑ์การยอมรับสำหรับการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต โดยใช้พื้นฐานของข้อมูลที่เกิดขึ้นระหว่างขั้นตอนการพัฒนาหรือข้อมูลเดิม

ข้อ ๑๒ เกณฑ์การยอมรับ รูปแบบ และขอบเขตของการทดสอบต้องกำหนดตามคุณลักษณะทางธรรมชาติของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ผลิต กระบวนการทำปฏิกริยา หรือขั้นตอนของกระบวนการต้องมีความเข้มงวดเป็นพิเศษในขั้นตอนกระบวนการในช่วงท้าย เช่น ขั้นตอนการแยก และการทำให้บริสุทธิ์

ข้อ ๑๓ การควบคุมที่วิกฤตในระหว่างกระบวนการผลิต (และการติดตามในกระบวนการวิกฤต) รวมถึงจุดที่ควบคุมและวิธีการควบคุมต้องระบุเป็นลายลักษณ์อักษร และได้รับการรับรองจากหน่วยงานคุณภาพ

ข้อ ๑๔ การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตต้องดำเนินการโดยบุคลากรฝ่ายผลิตที่มีคุณสมบัติเหมาะสม และการปรับเปลี่ยนกระบวนการผลิตที่ไม่ผ่านการอนุมัติจากหน่วยงานคุณภาพสามารถกระทำได้ภายในขอบเขตที่หน่วยงานคุณภาพกำหนดไว้โดยการทดสอบ และผลการทดสอบทั้งหมดต้องบันทึกไว้ในบันทึกการผลิต

ข้อ ๑๕ ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับอธิบายวิธีการสุ่มตัวอย่างวัตถุในระหว่างการผลิต ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมในระหว่างกระบวนการผลิต แผนและวิธีการสุ่มตัวอย่างต้องอยู่บนพื้นฐานทางวิทยาศาสตร์

ข้อ ๑๖ การสุ่มตัวอย่างระหว่างกระบวนการผลิตต้องดำเนินการโดยใช้วิธีการปฏิบัติที่สามารถป้องกันการปนเปื้อน วัตถุที่ถูกสุ่มตัวอย่าง ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติเพื่อให้มั่นใจในความคงสภาพของตัวอย่างหลังจากเก็บ

ข้อ ๑๗ ในกรณีที่ผลการทดสอบในระหว่างกระบวนการผลิตเพื่อติดตาม และ/หรือการปรับกระบวนการไม่เป็นไปตามข้อกำหนดอาจไม่จำเป็นต้องทำการสืบสวนหาสาเหตุ

รุ่นผลิตผสมของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๑๘ การผสมตามหัวข้อนี้ หมายถึง กระบวนการผสมรวมผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีข้อกำหนดเดียวกัน เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่เป็นเนื้อเดียวกัน การผสมระหว่างกระบวนการผลิตของส่วนต่าง ๆ จากรุ่นผลิตเดียว (เช่น การจัดเก็บสารที่ได้จากการหมუნหลายครั้งจากรุ่นการผลิตเดียวกัน) หรือรวมส่วนต่าง ๆ จากหลายรุ่นผลิตเพื่อผ่านกระบวนการถัดไปถือเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการผลิต และไม่ถือเป็นการผสม

ข้อ ๑๙ รุ่นผลิตที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดต้องไม่นำไปผสมกับรุ่นผลิตอื่น ๆ เพื่อวัตถุประสงค์ให้เป็นไปตามข้อกำหนด แต่ละรุ่นที่นำมาผสมกันต้องถูกผลิตขึ้นโดยใช้กระบวนการที่กำหนด และต้องทดสอบแต่ละรุ่นซึ่งต้องเป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนดจึงจะนำมาผสมรวมกันได้

ข้อ ๒๐ การดำเนินการผสมที่ยอมรับได้ เช่น

๒๐.๑ การผสมของรุ่นผลิตขนาดเล็กเพื่อเพิ่มขนาดของรุ่นผลิต

๒๐.๒ การผสมเศษที่เหลือจากรุ่นผลิตอื่นของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมชนิดเดียวกัน

ข้อ ๒๑ กระบวนการผสมต้องถูกควบคุม และลงบันทึกในเอกสารอย่างเพียงพอ และต้องทดสอบรุ่นที่ผสมเพื่อให้สอดคล้องกับข้อกำหนดที่ได้จัดทำขึ้น

ข้อ ๒๒ วันที่รุ่นผลิตของกระบวนการผสมต้องสามารถสับย้อนกลับไปไปยังแต่ละรุ่นผลิตที่นำมาผสมได้

ข้อ ๒๓ ในกรณีที่ลักษณะทางกายภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมมีความวิกฤต (เช่น สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมสำหรับการใช้ในรูปแบบยารับประทานแบบของแข็ง หรือรูปแบบแขวนตะกอน) ต้องตรวจสอบความถูกต้องของการดำเนินการผสมเพื่อให้เป็นเนื้อเดียวกันของรุ่นที่ผสมกันแล้ว การตรวจสอบความถูกต้องรวมถึงการทดสอบของคุณลักษณะวิกฤต (เช่น การกระจายขนาดอนุภาค ความหนาแน่น) ที่อาจได้รับผลกระทบจากกระบวนการผสม

ข้อ ๒๔ หากการผสมส่งผลต่อความคงสภาพ ต้องทำการทดสอบความคงสภาพของรุ่นผลิตที่ผสมขั้นสุดท้าย

ข้อ ๒๕ วันสิ้นอายุ หรือวันที่ทดสอบซ้ำของรุ่นที่ผสมกันขึ้นอยู่กับวันที่ผลิตของเศษเหลือ หรือรุ่นผลิตที่เก่าที่สุดที่นำมาผสม

การควบคุมการปนเปื้อน

ข้อ ๒๖ สารที่เป็นเศษส่วนเหลือในการผลิตสามารถนำเข้าไปผสมกับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเดียวกันได้ หากมีการควบคุมอย่างเพียงพอ เช่น สารคงเหลือที่ติดอยู่กับผนังของเครื่องบดย่อยละเอียด ชั้นตกค้างของผลิตภัณฑ์ที่คงเหลืออยู่ในภาชนะของเครื่องหมุนเหวี่ยงแรงหนีศูนย์กลาง และของเหลว หรือผลึกจากอุปกรณ์ หรือภาชนะที่ถูกถ่ายไปยังขั้นตอนต่อไปของกระบวนการ ซึ่งต้องไม่มีการปนเปื้อนของสารละลายตัว หรือจุลินทรีย์ ซึ่งส่งผลเสียต่อค่าความไม่บริสุทธิ์ที่กำหนดของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๒๗ ต้องดำเนินการผลิตในลักษณะที่ป้องกันการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมจากวัตถุดิบอื่น ๆ

ข้อ ๒๘ ต้องดำเนินการตามข้อควรระวังเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อน เมื่อมีการจัดการสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมภายหลังการทำให้บริสุทธิ์

หมวด ๙

การบรรจุและการติดฉลากบ่งชี้สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

หลักการทั่วไป

ข้อ ๑ ต้องมีวิธีการปฏิบัติงานเป็นลายลักษณ์อักษรอธิบายการรับสินค้า การบ่งชี้ การกักกัน การสุ่ม ตัวอย่าง การตรวจสอบ และ/หรือการทดสอบ การปล่อยผ่าน และการจัดการวัสดุการบรรจุและฉลากต่าง ๆ

ข้อ ๒ วัสดุการบรรจุและฉลากต่าง ๆ ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดที่จัดทำขึ้น หากไม่เป็นไปตามข้อกำหนดต้องไม่ปล่อยผ่าน เพื่อป้องกันการนำไปใช้ในกระบวนการอย่างไม่เหมาะสม

ข้อ ๓ ต้องเก็บรักษาบันทึกของการจัดส่งฉลาก และวัสดุการบรรจุทุกครั้ง โดยแสดงใบรับสินค้า การตรวจสอบหรือการทดสอบทั้งที่ยอมรับ และที่ไม่ปล่อยผ่าน

วัสดุการบรรจุ

ข้อ ๔ ภาชนะบรรจุต้องมีการป้องกันที่เหมาะสมเพื่อป้องกันความเสื่อมสภาพ หรือการปนเปื้อนของ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการขนส่ง และการจัดเก็บตามข้อแนะนำ

ข้อ ๕ ภาชนะบรรจุต้องสะอาด และเป็นไปตามคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และทำให้ปราศจากเชื้อเพื่อมั่นใจว่าเหมาะสมตามวัตถุประสงค์ในการใช้ ภาชนะบรรจุต้องไม่ทำปฏิกิริยาจนทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมให้ไม่ผ่านข้อกำหนด

ข้อ ๖ หากนำภาชนะบรรจุมาใช้ซ้ำต้องทำความสะอาดตามเอกสารวิธีการปฏิบัติ และต้องนำฉลากเดิมออกไปทั้งหมด

การพิมพ์และการควบคุมฉลาก

ข้อ ๗ ต้องจำกัดการเข้าถึงสถานที่เก็บรักษาฉลาก โดยเข้าได้เฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น

ข้อ ๘ ต้องมีวิธีการปฏิบัติสำหรับฉลากในเรื่องความสอดคล้องของปริมาณ การเบิกจ่าย การใช้ และการคืนฉลาก ต้องมีการสืบสวนหาสาเหตุในกรณีพบจำนวนที่ติดอยู่บนภาชนะบรรจุ และที่จ่ายออกไม่สอดคล้องกัน โดยต้องทำการสอบสวน และอนุมัติจากหน่วยงานคุณภาพ

ข้อ ๙ วัสดุการบรรจุที่เหลือจากการใช้งานซึ่งพิมพ์หมายเลขรุ่นผลิตแล้ว ต้องนำไปทำลายทั้งหมด ฉลากที่ส่งคืนต้องแยกเก็บเป็นสัดส่วน เพื่อป้องกันการสับสนหรือปะปนกัน และต้องมีการบ่งชี้สถานะให้ถูกต้อง

ข้อ ๑๐ ฉลากที่เป็นรุ่นเก่าเลิกใช้งานแล้ว หรือที่ล้าสมัยต้องทำลายทิ้ง

ข้อ ๑๑ เครื่องมือที่ใช้ในการพิมพ์ฉลากต้องมีการควบคุมเพื่อให้มั่นใจว่าสิ่งที่พิมพ์ออกมาเป็นไปตามลักษณะที่ระบุไว้ในบันทึกการดำเนินการผลิต

ข้อ ๑๒ วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของข้อความให้เป็นไปตามที่กำหนดไว้ในบันทึกการดำเนินการผลิตแม่บท และต้องบันทึกผลการตรวจสอบไว้เป็นหลักฐาน

ข้อ ๑๓ ต้องแนบตัวอย่างฉลากที่พิมพ์แล้วไว้ในบันทึกการดำเนินการผลิต

การบรรจุและการติดฉลาก

ข้อ ๑๔ ต้องมีการจัดทำเอกสารวิธีการปฏิบัติงานเพื่อให้มั่นใจว่านำวัสดุการบรรจุ และฉลากที่ถูกต้องไปใช้

ข้อ ๑๕ การดำเนินการติดฉลากต้องออกแบบให้ป้องกันการปะปน ต้องมีการแบ่งแยกทางกายภาพ หรือเว้นระยะห่างจากการดำเนินการที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมอื่น

ข้อ ๑๖ ฉลากที่ติดบนภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องระบุชื่อ รหัส หมายเลขรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ และสถานะการจัดเก็บ เมื่อข้อมูลเหล่านี้เป็นข้อมูลวิกฤตที่ทำให้มั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๑๗ หากมีการเคลื่อนย้ายผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมออกจากกระบวนการควบคุมของระบบการบริหารจัดการของผู้ผลิต ต้องระบุชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต จำนวนหรือปริมาณ และสถานะการขนส่งพิเศษ รวมถึงข้อกำหนดพิเศษตามกฎหมายไว้บนฉลากด้วย สำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีวันสิ้นอายุต้องระบุวันสิ้นอายุไว้บนฉลากและใบรับรองผลการวิเคราะห์ กรณีที่ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีวันที่ทดสอบซ้ำต้องระบุวันที่ทดสอบซ้ำไว้บนฉลาก และ/หรือในใบรับรองผลการวิเคราะห์

ข้อ ๑๘ สิ่งอำนวยความสะดวกที่ใช้ในการบรรจุและติดฉลากต้องทำการตรวจสอบทันทีก่อนใช้ เพื่อให้มั่นใจว่าไม่มีวัสดุการบรรจุที่ไม่เกี่ยวข้องกับการบรรจุหลงเหลืออยู่ และต้องบันทึกผลการตรวจสอบไว้ในบันทึกการดำเนินการผลิต บันทึกการใช้สิ่งอำนวยความสะดวก หรือระบบเอกสารอื่น ๆ

ข้อ ๑๙ ต้องตรวจสอบวัสดุการบรรจุ และฉลากของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเพื่อให้มั่นใจว่าภาชนะบรรจุ และวัสดุการบรรจุในรุ่นผลิตมีฉลากถูกต้อง การตรวจสอบนี้เป็นส่วนหนึ่งของการดำเนินการบรรจุ ต้องบันทึกผลของการตรวจสอบไว้ในบันทึกดำเนินการผลิต หรือบันทึกการควบคุม

ข้อ ๒๐ ภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ทำการขนย้ายออกไปจากการควบคุมของผู้ผลิต ต้องปิดผนึกในลักษณะที่ทำให้สังเกตเห็นได้ว่าหากฉนวนหรือหายไป ผู้รับจะรับรู้ และระวังถึงความเป็นไปได้ที่สิ่งๆที่บรรจุอาจมีการเปลี่ยนแปลง

หมวด ๑๐

การจัดเก็บและการจัดส่ง

วิธีการปฏิบัติงานในสถานที่เก็บสินค้า

ข้อ ๑ ต้องมีสิ่งอำนวยความสะดวกสำหรับการจัดเก็บวัตถุต่าง ๆ ภายใต้สภาวะที่เหมาะสม เช่น การควบคุม อุณหภูมิ และความชื้นสัมพัทธ์ตามความจำเป็น ต้องเก็บรักษาบันทึกของสภาวะการจัดเก็บไว้ กรณีสภาวะการจัดเก็บเป็นสิ่งที่วิกฤตสำหรับการรักษาความคงสภาพ

ข้อ ๒ หากไม่มีระบบการควบคุมอื่นที่สามารถป้องกันการนำไปใช้โดยไม่ได้รับอนุญาต ต้องมีบริเวณ แยกต่างหากสำหรับการจัดเก็บวัตถุที่อยู่ในสถานะกักกัน ไม่ผ่านข้อกำหนด ถูกส่งกลับคืน และถูกเรียกเก็บคืน ให้เป็นสัดส่วนชัดเจน จนกว่าจะมีการตัดสินใจดำเนินการในขั้นตอนต่อไป

วิธีการปฏิบัติงานในการจัดส่ง

ข้อ ๓ ต้องปล่อยผ่านสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต เพื่อจัดส่งไปยังสถานที่อื่น โดยหน่วยงานคุณภาพ สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่เคลื่อนย้ายภายใต้สภาวะการ กักกันไปยังหน่วยงานอื่นของผู้ผลิตต้องได้รับการอนุมัติจากหน่วยงานคุณภาพ โดยมีระบบเอกสารและการ ควบคุมที่เหมาะสม

ข้อ ๔ ต้องเคลื่อนย้ายสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตในลักษณะที่ไม่ส่ง ผลกระทบต่อคุณภาพ

ข้อ ๕ ต้องระบุสภาวะพิเศษในการขนส่ง หรือจัดเก็บบนฉลากของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

ข้อ ๖ ผู้ผลิตต้องมั่นใจว่าผู้รับจ้างขนส่งสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ทราบ และปฏิบัติตามสภาวะการขนส่ง และการจัดเก็บที่เหมาะสม

ข้อ ๗ สถานที่ผลิตต้องมีระบบในการกระจายสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และ/หรือผลิตภัณฑ์ ระหว่างผลิตแต่ละรุ่นผลิตที่พร้อมสำหรับการเรียกเก็บคืน

หมวด ๑๑

การควบคุมในห้องปฏิบัติการ

การควบคุมทั่วไป

ข้อ ๑ หน่วยงานคุณภาพต้องมีสิ่งอำนวยความสะดวกที่เพียงพอสำหรับการกำจัดของเสียจากห้องปฏิบัติการ

ข้อ ๒ ต้องมีเอกสารวิธีการปฏิบัติที่เกี่ยวกับวิธีการสุ่มตัวอย่าง การทดสอบ การปล่อยผ่าน หรือการไม่ปล่อยผ่านของวัตถุต่าง ๆ รวมทั้งมีการบันทึก และการเก็บรักษาข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ โดยต้องเก็บรักษาบันทึกทางห้องปฏิบัติการตามหมวด ๖ หัวข้อ บันทึกควบคุมทางห้องปฏิบัติการ

ข้อ ๓ ข้อกำหนด แผนการสุ่มตัวอย่าง และวิธีทดสอบต้องเหมาะสมและเป็นไปตามหลักวิชาการ เพื่อให้มั่นใจว่าวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และวัสดุการบรรจุเป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนดด้านคุณภาพ และ/หรือความบริสุทธิ์ ข้อกำหนด และวิธีทดสอบต้องสอดคล้องกับข้อกำหนดตามตำราฯ และอาจมีข้อกำหนดเพิ่มเติมได้ ข้อกำหนด แผนการสุ่มตัวอย่าง และวิธีทดสอบ รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดต้องร่างโดยหน่วยงานที่เหมาะสม มีการทบทวน และอนุมัติโดยหน่วยงานคุณภาพ

ข้อ ๔ ต้องจัดทำข้อกำหนดที่เหมาะสมสำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมให้เป็นไปตามมาตรฐานที่ยอมรับ และมีความสอดคล้องกับกระบวนการผลิต โดยข้อกำหนดต้องรวมถึงสารไม่บริสุทธิ์ (เช่น สารไม่บริสุทธิ์ อินทรีย์ สารไม่บริสุทธิ์อนินทรีย์ และตัวทำละลายตกค้าง) ด้วย หากสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมมีข้อกำหนดด้านจุลชีววิทยา และเอ็นโดท็อกซิน ต้องกำหนดขีดจำกัดปฏิบัติการที่เหมาะสมของปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ เอ็นโดท็อกซิน และจุลินทรีย์อื่น ๆ ที่ปนเปื้อน

ข้อ ๕ การควบคุมทางห้องปฏิบัติการต้องปฏิบัติ และบันทึก ณ เวลาที่ปฏิบัติงาน หากมีวิธีการปฏิบัติที่แตกต่างจากที่กำหนดไว้ต้องบันทึก และอธิบายเหตุผล

ข้อ ๖ กรณีที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด ต้องสืบสวนหาสาเหตุ และบันทึกไว้ตามวิธีการที่กำหนด ซึ่งต้องมีการวิเคราะห์ข้อมูล ประเมินระดับของปัญหา กำหนดวิธีการแก้ไข และสรุปผล หากมีการสุ่มตัวอย่าง และ/หรือทดสอบซ้ำต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนด

ข้อ ๗ ต้องเตรียม และติดฉลากสารละลายมาตรฐานและสารเคมีที่ใช้ในการวิเคราะห์และทดสอบ ตามวิธีการที่กำหนดไว้ โดยต้องระบุวันสิ้นอายุไว้ตามความเหมาะสม

ข้อ ๘ ต้องจัดหาสารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิที่เหมาะสมสำหรับการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม พร้อมบันทึกแหล่งที่มา และต้องเก็บบันทึกเกี่ยวกับการใช้ และการเก็บรักษาสารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิ ตามคำแนะนำของผู้ส่งมอบ สารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิที่ได้จากแหล่งที่เชื่อถือได้ไม่จำเป็นต้องทดสอบก่อนใช้ หากจัดเก็บในสภาวะตามคำแนะนำของผู้ส่งมอบ

ข้อ ๙ หากสารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิไม่ได้มาจากแหล่งที่เชื่อถือได้ ต้องจัดทำข้อกำหนดมาตรฐานเบื้องต้นของผู้ผลิต และทำการทดสอบแบบสมบูรณในหัวข้อการพิสูจน์เอกลักษณ์ และความบริสุทธิ์ พร้อมเก็บบันทึกไว้

ข้อ ๑๐ สารมาตรฐานอ้างอิงทุติยภูมิต้องเตรียมพิสูจน์เอกลักษณ์ ทดสอบ อนุมัติ และจัดเก็บอย่างเหมาะสม ต้องประเมินความเหมาะสมของสารมาตรฐานอ้างอิงทุติยภูมิแต่ละรุ่นผลิตก่อนการใช้ครั้งแรก โดยสอบเทียบกับสารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิ และต้องมีการทดสอบซ้ำตามที่กำหนดไว้ในโปรโตคอล

การทดสอบผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๑๑ แต่ละรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องมีการทดสอบที่เหมาะสมตามมาตรฐานที่กำหนดไว้

ข้อ ๑๒ ต้องจัดทำข้อมูลของสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปน ทั้งที่สามารถและไม่สามารถพิสูจน์เอกลักษณ์ได้ที่เกิดขึ้นในระหว่างการดำเนินการผลิตโดยกระบวนการผลิตที่ควบคุมเป็นพิเศษสำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมแต่ละชนิด ข้อมูลของสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนต้องรวมถึงเอกลักษณ์ หรือการวิเคราะห์เชิงคุณภาพ ช่วงของการพบสารไม่บริสุทธิ์แต่ละชนิด และการจัดประเภทของสารไม่บริสุทธิ์ที่สามารถพิสูจน์เอกลักษณ์ได้ (เช่น สารอินทรีย์ สารอนินทรีย์ หรือตัวทำละลาย) ข้อมูลของสารไม่บริสุทธิ์ที่ขึ้นกับกระบวนการผลิต และแหล่งกำเนิดของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ไม่จำเป็นต้องจัดทำข้อมูลของสารไม่บริสุทธิ์สำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ได้จากแหล่งกำเนิดของพืชหรือเนื้อเยื่อของสัตว์ ในกรณีเทคโนโลยีชีวภาพให้ปฏิบัติตาม ICH Guideline Q6B

ข้อ ๑๓ ต้องมีการเปรียบเทียบข้อมูลของสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนกับข้อมูลที่กำหนดตามกฎหมายในช่วงเวลาที่เหมาะสม หรือเปรียบเทียบกับข้อมูลเดิมเพื่อตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม อันเนื่องมาจากการปรับเปลี่ยนวัตถุดิบ พารามิเตอร์การทำงานของเครื่องมือ หรือกระบวนการของการดำเนินการผลิต

ข้อ ๑๔ ถ้ามีการกำหนดคุณภาพทางจุลินทรีย์ ต้องทำการทดสอบทางจุลชีววิทยาที่เหมาะสมของแต่ละรุ่นผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (ดูหมวด ๑๒ การตรวจสอบความถูกต้อง)

ใบรับรองผลการวิเคราะห์

ข้อ ๑๕ การออกใบรับรองผลการวิเคราะห์ของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม แต่ละรุ่นผลิตต้องเป็นฉบับจริง หรือฉบับที่มีการรับรองที่น่าเชื่อถือ

ข้อ ๑๖ ใบรับรองผลการวิเคราะห์ของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องมีข้อมูลชื่อ เกรด หมายเลขรุ่นผลิต และวันปล่อยผ่าน สำหรับผลิตภัณฑ์ที่กำหนดวันสิ้นอายุต้องระบุวันสิ้นอายุไว้บนฉลาก และใบรับรองผลการวิเคราะห์ กรณีที่กำหนดวันที่ทดสอบซ้ำต้องระบุไว้บนฉลาก และ/หรือใบรับรองผลการวิเคราะห์

ข้อ ๑๗ ใบรับรองผลการวิเคราะห์ต้องระบุการทดสอบแต่ละรายการตามตำราฯ หรือตามข้อกำหนดของลูกค้า พร้อมทั้งขีดจำกัดการยอมรับ และผลที่เป็นค่าตัวเลข (หากผลการทดสอบเป็นแบบตัวเลข)

ข้อ ๑๘ ใบรับรองผลการวิเคราะห์ต้องระบุวันที่ และลงลายมือชื่อโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายจากหน่วยงานคุณภาพ และต้องแสดงชื่อ ที่อยู่ และหมายเลขโทรศัพท์ของผู้ผลิตเดิม หากใบรับรองผลการวิเคราะห์

ออกโดยผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ที่ทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมจะต้องแสดงชื่อ ที่อยู่ และหมายเลขโทรศัพท์ของผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ที่ทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม และการอ้างอิงถึงชื่อของผู้ผลิตเดิม

ข้อ ๑๙ หากใบรับรองผลการวิเคราะห์ใหม่ออกโดยผู้แบ่งบรรจุ ผู้ทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม ตัวแทนหรือนายหน้าต้องแสดงชื่อ ที่อยู่ และหมายเลขโทรศัพท์ของห้องปฏิบัติการที่ดำเนินการวิเคราะห์ และต้องมีการอ้างอิงถึงชื่อ ที่อยู่ของผู้ผลิตเดิม และใบรับรองรุ่นผลิตของผู้ผลิตเดิม พร้อมแนบสำเนาใบรับรองรุ่น การวิเคราะห์ของผู้ผลิตเดิม

การติดตามความคงสภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๒๐ ต้องจัดทำเอกสารแผนการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง เพื่อติดตามคุณลักษณะความคงสภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และต้องนำผลที่ได้มายืนยันสถานะการจัดเก็บที่เหมาะสม รวมทั้งวันที่ทดสอบซ้ำ หรือวันสิ้นอายุ

ข้อ ๒๑ ต้องตรวจสอบความถูกต้องวิธีการทดสอบที่ใช้ในการทดสอบความคงสภาพ และวิธีทดสอบต้องสามารถบ่งชี้ความคงสภาพได้

ข้อ ๒๒ ตัวอย่างที่ใช้ทดสอบความคงสภาพต้องจัดเก็บในภาชนะบรรจุที่มีลักษณะเหมือน หรือจำลองภาชนะบรรจุที่กำหนดในท้องตลาด เช่น หากสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมบรรจุในถุงที่อยู่ในถังไฟเบอร์ ตัวอย่างที่ใช้ทดสอบสามารถบรรจุในถุงที่เป็นวัสดุชนิดเดียวกัน และในถังที่ใช้วัสดุที่คล้ายคลึงหรือเหมือนกันกับที่กำหนดในท้องตลาดโดยใช้ขนาดที่เล็กกว่า

ข้อ ๒๓ ต้องทำการศึกษาความคงสภาพของรุ่นผลิตเพื่อจำหน่าย ๓ รุ่นแรก เพื่อยืนยันวันที่ทดสอบซ้ำ หรือวันสิ้นอายุ อย่างไรก็ตาม หากมีข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้านี้แสดงว่าสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมมีความคงสภาพอย่างน้อย ๒ ปี สามารถใช้ข้อมูลที่น้อยกว่า ๓ รุ่นผลิตได้

ข้อ ๒๔ ต้องมีการศึกษาความคงสภาพอย่างต่อเนื่องอย่างน้อยปีละ ๑ รุ่น เว้นแต่ไม่มีการผลิตในระหว่างปี

ข้อ ๒๕ สำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีอายุสั้นต้องทำการทดสอบถี่ขึ้น เช่น สารเทคโนโลยีชีวภาพ หรือชีววัตถุ และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมอื่นที่มีอายุ ๑ ปี หรือน้อยกว่า ต้องทำการทดสอบทุกเดือนในช่วง ๓ เดือนแรก หลังจากนั้นให้ทำการทดสอบทุก ๓ เดือน หากข้อมูลที่ได้ยืนยันว่าความคงสภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมไม่เสียหายสามารถพิจารณายกเลิกการทดสอบในช่วงระหว่างก่อนวันสิ้นอายุได้

ข้อ ๒๖ สถานะการจัดเก็บของการทดสอบความคงสภาพต้องสอดคล้องตามแนวทางปฏิบัติของการศึกษาความคงสภาพตามข้อแนะนำของ ICH (ICH guidelines on stability)

การกำหนดวันสิ้นอายุและวันที่ทดสอบซ้ำ

ข้อ ๒๗ หากมีการเคลื่อนย้ายผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตออกนอกการควบคุมของระบบการบริหารจัดการวัตถุของผู้ผลิต และมีการกำหนดวันสิ้นอายุหรือวันที่ทดสอบซ้ำต้องมีข้อมูลสนับสนุนความคงสภาพ (เช่น ข้อมูลที่ตีพิมพ์ ผลการทดสอบ)

ข้อ ๒๘ วันสิ้นอายุ หรือวันที่ทดสอบซ้ำของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องได้มาจากการประเมินข้อมูลที่ได้จากการศึกษาความคงสภาพ โดยทั่วไปจะกำหนดเป็นวันที่ทดสอบมากกว่าการกำหนดเป็นวันสิ้นอายุ

ข้อ ๒๙ ในเบื้องต้น การกำหนดวันสิ้นสุดอายุหรือวันที่ทดสอบซ้ำของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมสามารถใช้ข้อมูลจากรุ่นผลิตต้นแบบ ในกรณีดังต่อไปนี้

๒๙.๑ รุ่นผลิตต้นแบบใช้วิธีการผลิต และวิธีการปฏิบัติที่จำลองกระบวนการผลิตที่ใช้สำหรับการผลิตเพื่อการค้า

๒๙.๒ คุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเป็นตัวแทนของสารที่ผลิตเพื่อการค้า

ข้อ ๓๐ ต้องเก็บตัวอย่างที่สามารถเป็นตัวแทนสำหรับการทดสอบซ้ำ

ตัวอย่างสำรอง/ตัวอย่างเก็บกัน

ข้อ ๓๑ การบรรจุและการเก็บตัวอย่างสำรองมีวัตถุประสงค์เพื่อการประเมินคุณภาพของรุ่นผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมในอนาคต ไม่ใช่เพื่อการศึกษาความคงสภาพ

ข้อ ๓๒ ตัวอย่างสำรองของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมแต่ละรุ่นผลิตที่ได้รับการบ่งชี้ที่เหมาะสมแล้ว ต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย ๑ ปี หลังจากวันสิ้นสุดอายุที่กำหนดโดยผู้ผลิต หรือเก็บไว้อย่างน้อย ๓ ปี หลังจากการจำหน่าย โดยให้เลือกเวลานานกว่า สำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ระบุวันที่ทดสอบซ้ำต้องเก็บรักษาตัวอย่างสำรองอย่างน้อย ๓ ปี หลังจากการจำหน่ายรุ่นผลิตหมดแล้ว

ข้อ ๓๓ ต้องจัดเก็บตัวอย่างสำรองในระบบภาชนะบรรจุเดียวกับที่จัดเก็บสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม หรือในระบบการป้องกันที่ไม่ด้อยกว่าที่วางจำหน่ายในตลาด และต้องเก็บรักษาให้เพียงพอสำหรับการวิเคราะห์ครบถ้วนอย่างน้อย ๒ ครั้ง ตามวิธีวิเคราะห์ที่ระบุไว้ในตำรายา หรือตามวิธีวิเคราะห์ตามข้อกำหนดของผู้ผลิต หากไม่มีการระบุไว้ในตำรายา

หมวด ๑๒

การตรวจสอบความถูกต้อง

นโยบายการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๑ นโยบายในภาพรวมของผู้ผลิต เจตนารมณ์ และแนวทางการตรวจสอบความถูกต้อง รวมถึงการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการดำเนินการผลิต วิธีการปฏิบัติในการทำความสะอาด วิธีการวิเคราะห์ วิธีการปฏิบัติในการทดสอบระหว่างกระบวนการผลิต ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ และบุคลากรที่รับผิดชอบต่อการออกแบบ การทบทวน การอนุมัติ และการดำเนินการด้านเอกสารของการตรวจสอบความถูกต้องแต่ละระยะ ต้องจัดทำขึ้นเป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๒ ต้องมีการบ่งชี้พารามิเตอร์หรือลักษณะวิกฤตระหว่างการดำเนินการพัฒนา หรือจากข้อมูลเดิม และต้องกำหนดช่วงการยอมรับที่จำเป็นสำหรับการทำซ้ำได้ และต้องรวมถึง

๒.๑ การกำหนดลักษณะวิกฤตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๒.๒ การบ่งชี้พารามิเตอร์ของกระบวนการที่มีผลกระทบต่อลักษณะทางคุณภาพวิกฤตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๒.๓ การกำหนดช่วงการยอมรับของแต่ละพารามิเตอร์ของกระบวนการวิกฤตซึ่งคาดว่าจะถูกใช้ในระหว่างการผลิต และการควบคุมกระบวนการที่ดำเนินการตามปกติ

ข้อ ๓ การตรวจสอบความถูกต้อง ต้องครอบคลุมถึงกระบวนการวิกฤตที่ส่งผลต่อคุณภาพ และความบริสุทธิ์ของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

เอกสารการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๔ ต้องจัดทำโปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องเป็นลายลักษณ์อักษร ซึ่งระบุวิธีการในการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการพิเศษ ต้องทบทวนและอนุมัติโปรโตคอลโดยหน่วยงานคุณภาพ และหน่วยงานอื่นที่ได้รับมอบหมาย

ข้อ ๕ โปรโตคอลของการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องระบุขั้นตอนของกระบวนการวิกฤตและเกณฑ์การยอมรับ รวมทั้งชนิดของการตรวจสอบความถูกต้องที่ดำเนินการ (เช่น การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง การตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย) และจำนวนครั้งของกระบวนการ

ข้อ ๖ ต้องจัดทำรายงานการตรวจสอบความถูกต้องโดยอ้างอิงตามโปรโตคอลซึ่งประกอบด้วย รายงานผลที่ได้รับ ความเห็นเกี่ยวกับข้อเบี่ยงเบนที่พบ และการสรุปผลที่เหมาะสม รวมถึงคำแนะนำในการเปลี่ยนแปลงกระบวนการเพื่อแก้ไขข้อบกพร่อง

ข้อ ๗ การเปลี่ยนแปลงใด ๆ ไปจากโปรโตคอลของการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องทำเป็นเอกสาร พร้อมแสดงเหตุผลที่เหมาะสม

การตรวจรับรอง

ข้อ ๘ ก่อนเริ่มกิจกรรมการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ ต้องทำการตรวจรับรองความเหมาะสมของเครื่องมือวิฤต และระบบสนับสนุนให้สมบูรณ์ ซึ่งการตรวจรับรองนี้ประกอบด้วย การดำเนินกิจกรรม (ทั้งแบบแยกหรือแบบรวมกิจกรรม) ดังต่อไปนี้

๘.๑ การตรวจรับรองการออกแบบเป็นการพิสูจน์และจัดทำเป็นเอกสารเพื่อยืนยันว่าการออกแบบสถานที่ สิ่งอำนวยความสะดวก เครื่องมือ หรือระบบมีความเหมาะสมตามวัตถุประสงค์ที่ต้องการ

๘.๒ การตรวจรับรองการติดตั้งเป็นการพิสูจน์และจัดทำเป็นเอกสารเพื่อยืนยันว่าเครื่องมือหรือระบบที่ติดตั้งหรือดัดแปลง สอดคล้องกับการออกแบบที่ได้รับการรับรองตามคำแนะนำของผู้ผลิต และ/หรือตามความต้องการของผู้ใช้งาน

๘.๓ การตรวจรับรองการทำงานเป็นการพิสูจน์และจัดทำเป็นเอกสารเพื่อยืนยันว่าเครื่องมือหรือระบบที่ถูกติดตั้ง หรือดัดแปลงสามารถทำงานได้ตามวัตถุประสงค์ตลอดช่วงการทำงานที่กำหนดไว้

๘.๔ การตรวจรับรองสมรรถนะเป็นการพิสูจน์และจัดทำเป็นเอกสารเพื่อยืนยันว่าเครื่องมือและระบบที่เชื่อมต่อเข้าด้วยกันสามารถทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ และสามารถทำซ้ำได้ตามวิธีของกระบวนการ และข้อกำหนดที่ได้รับอนุมัติ

แนวทางการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

ข้อ ๙ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการเป็นเอกสารหลักฐานเพื่อพิสูจน์ว่ากระบวนการสามารถทำงานได้ตามพารามิเตอร์ที่กำหนดอย่างมีประสิทธิภาพ และสามารถทำซ้ำได้ เพื่อผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมได้ตามข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ และลักษณะคุณภาพที่กำหนดไว้ก่อนหน้านี้

ข้อ ๑๐ การตรวจสอบความถูกต้องมี ๓ แนวทาง โดยการตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่ายที่ควรดำเนินการมากกว่า แต่มีข้อยกเว้นหากวิธีการอื่นสามารถใช้แทนได้

ข้อ ๑๑ การตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย ปกติใช้กับทุกกระบวนการของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมตามที่นิยามไว้ในข้อ ๓ ซึ่งต้องดำเนินการให้เสร็จสมบูรณ์ก่อนจำหน่ายยาสำเร็จรูปที่ผลิตโดยใช้สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมในเชิงพาณิชย์

ข้อ ๑๒ การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย ดำเนินการในกรณีที่ไม่สามารถจัดหาข้อมูลจากการทำการผลิตซ้ำด้วยข้อจำกัดของจำนวนรุ่นผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ผลิตไม่บ่อย หรือรุ่นผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมนั้นผลิตจากกระบวนการตรวจสอบความถูกต้องที่ถูกดัดแปลง ดังนั้นก่อนที่กระบวนการตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่ายจะเสร็จสมบูรณ์ สามารถปล่อยผ่านสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมรุ่นผลิตนั้น และนำไปใช้ในการผลิตเป็นยาสำเร็จรูปในเชิงพาณิชย์ โดยต้องติดตามและทำการทดสอบรุ่นผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมอย่างละเอียด

ข้อ ๑๓ สามารถทำการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังได้ เมื่อกระบวนการผลิตไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญต่อคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม อันเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงของวัตถุดิบ เครื่องมือ ระบบ สิ่งอำนวยความสะดวก หรือกระบวนการผลิต การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังนำไปใช้ในกรณีต่อไปนี้

๑๓.๑ มีการบ่งชี้ลักษณะทางคุณภาพวิกฤต และพารามิเตอร์ของกระบวนการวิกฤต

๑๓.๒ มีการจัดทำเกณฑ์การยอมรับ และการควบคุมในระหว่างกระบวนการผลิตที่เหมาะสม

๑๓.๓ ไม่มีคุณลักษณะที่ล้มเหลวของกระบวนการและผลิตภัณฑ์อย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากความผิดพลาดของบุคลากรหรือเครื่องมือ ทั้งนี้ ไม่รวมถึงความเหมาะสมของเครื่องมือ

๑๓.๔ มีการจัดทำข้อมูลประวัติของสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปน หรือที่มีอยู่ในสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๑๔ รุ่งผลิตที่เลือกสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังต้องเป็นตัวแทนของทุกรุ่นผลิต ในช่วงของการทบทวนข้อมูล รวมทั้งรุ่นผลิตที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด และต้องมีจำนวนรุ่นที่มากพอที่จะ แสดงผลของความสม่ำเสมอของกระบวนการ ตัวอย่างเก็บกันสามารถนำมาใช้ทดสอบเพื่อใช้เป็นข้อมูลสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง

โปรแกรมการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

ข้อ ๑๕ จำนวนกระบวนการสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องขึ้นอยู่กับความซับซ้อน หรือระดับของการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการ สำหรับการตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย และพร้อม การผลิตเพื่อการจำหน่าย ต้องใช้อย่างน้อย ๓ รุ่นผลิตติดต่อกันหรืออาจมากกว่า ในสถานการณ์ที่ต้องพิสูจน์ ความสม่ำเสมอของกระบวนการ (เช่น กระบวนการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีความซับซ้อน หรือใช้ เวลานาน) สำหรับการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังให้ใช้ข้อมูลจาก ๑๐-๓๐ รุ่นผลิต ติดต่อกัน เพื่อประเมิน ความสม่ำเสมอของกระบวนการ แต่อาจใช้จำนวนรุ่นผลิตที่น้อยกว่าหากมีเหตุผลสนับสนุนที่เพียงพอ

ข้อ ๑๖ ต้องควบคุม และติดตามพารามิเตอร์ของกระบวนการวิกฤตในระหว่างการศึกษาการ ตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ สำหรับพารามิเตอร์ของกระบวนการที่ไม่เกี่ยวข้องกับคุณภาพ เช่น การปรับค่าเพื่อลดการใช้พลังงาน ไม่จำเป็นต้องระบุไว้ในการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

ข้อ ๑๗ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการต้องยืนยันได้ว่าข้อมูลสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนใน สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมอยู่ในขีดจำกัดที่กำหนด ข้อมูลของสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนต้องไม่มากกว่าข้อมูล ประวัติเดิม และประวัติสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนที่ได้จัดทำขึ้นจากการรวบรวมข้อมูลระหว่างพัฒนากระบวนการ หรือสำหรับรุ่นผลิตที่นำมาใช้ในการศึกษาหลักทางคลินิกและพิษวิทยา

การทบทวนระบบการตรวจสอบความถูกต้องเป็นระยะ

ข้อ ๑๘ ต้องมีการประเมินระบบและกระบวนการเป็นระยะ เพื่อพิสูจน์ให้เห็นว่าการดำเนินการยังคง เป็นไปอย่างถูกต้อง กรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างไม่มีนัยสำคัญเกิดขึ้นกับระบบหรือกระบวนการ และการ ทบทวนคุณภาพที่ยืนยันว่าระบบหรือกระบวนการยังผลิตสารที่เป็นไปตามข้อกำหนดอย่างสม่ำเสมอไม่จำเป็นต้อง ทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ

การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

ข้อ ๑๙ ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำความสะอาด โดยทั่วไปแล้วการตรวจสอบ ความถูกต้องของวิธีการทำความสะอาดขึ้นกับสถานการณ์ หรือขั้นตอนที่เครื่องมือหรืออุปกรณ์มีการสัมผัส สารหลายชนิดที่มีความเสี่ยงสูงสุดต่อคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม เช่น ในช่วงต้นของการ

ดำเนินการผลิต อาจไม่จำเป็นต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำความสะอาดเครื่องมือ ซึ่งสารตกค้าง ถูกกำจัดออกไปในขั้นตอนที่ทำให้บริสุทธิ์ขึ้นไป

ข้อ ๒๐ การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำความสะอาดต้องสะท้อนถึงรูปแบบการใช้งานของ เครื่องมือจริง หากสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตชนิดต่าง ๆ ผลิตโดยเครื่องมือ เดียวกัน และทำความสะอาดด้วยวิธีการเดียวกัน สามารถเลือกตัวแทนของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสาร ออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเพื่อนำมาใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาดได้ ซึ่งในการเลือกให้ ยึดหลักค่าการละลาย และความยากในการทำความสะอาด และการคำนวณค่าขีดจำกัดของสารตกค้าง ซึ่งขึ้นอยู่กับ ความแรง ความเป็นพิษ และความคงสภาพ

ข้อ ๒๑ โพรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำความสะอาดต้องอธิบายถึงเครื่องมือที่ถูก ทำความสะอาด วิธีการปฏิบัติ วัสดุที่ใช้ ระดับความสะอาดที่ยอมรับ พารามิเตอร์ที่จะตรวจสอบและควบคุม และวิธีการวิเคราะห์ โพรโตคอลต้องระบุชนิดของตัวอย่างที่เก็บ วิธีการที่เก็บ และการติดฉลาก

ข้อ ๒๒ การสุ่มตัวอย่างต้องรวมถึงการชะล้าง (swab) หรือวิธีการอื่น (เช่น การสกัดโดยตรง) ตาม ความเหมาะสม เพื่อตรวจสอบสารตกค้างที่ไม่ละลายน้ำและละลายน้ำ วิธีการสุ่มตัวอย่างที่ใช้ต้องสามารถวัด ระดับปริมาณของสารตกค้างที่เหลืออยู่บนพื้นผิวเครื่องมือหลังจากการทำความสะอาด การสุ่มตัวอย่างจากการ ชะล้างอาจทำได้ในเชิงปฏิบัติหากพื้นผิวที่สัมผัสผลิตภัณฑ์ไม่สามารถเข้าถึงได้ง่าย เนื่องจากการออกแบบ อุปกรณ์ หรือข้อจำกัดของกระบวนการ เช่น พื้นผิวด้านในของท่อสายยาง ท่อถ่ายโอน ถึงปฏิกิริยาที่มีช่อง ขนาดเล็ก หรือทำงานกับวัตถุมีพิษ และอุปกรณ์ที่ซับซ้อนขนาดเล็ก (เช่น เครื่องบดย่อยอนุภาคให้มีขนาดเล็ก)

ข้อ ๒๓ ต้องใช้วิธีวิเคราะห์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ที่มีความไวในการตรวจสอบสาร ตกค้างหรือสารปนเปื้อน ขีดจำกัดของการตรวจพบสำหรับแต่ละวิธีการของการตรวจวิเคราะห์ต้องมีความไว เพียงพอที่จะตรวจพบระดับการยอมรับที่กำหนดขึ้นของสารตกค้างหรือสารปนเปื้อน ขีดจำกัดของสารตกค้าง ต้องปฏิบัติได้ ได้ผลลัพธ์และตรวจพิสูจน์ได้ และขึ้นอยู่กับสารตกค้างที่เป็นอันตรายมากที่สุด ข้อจำกัดต่าง ๆ ต้องจัดทำขึ้นโดยอ้างอิงบนพื้นฐานของฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา พิษวิทยา หรือลักษณะทางกายภาพของสารออกฤทธิ์ ทางเภสัชกรรมเท่าที่ทราบ หรือส่วนประกอบที่เป็นอันตรายมากที่สุด

ข้อ ๒๔ การศึกษาเรื่องการทำความสะอาดและการฆ่าเชื้อของเครื่องมือ ต้องระบุเชื้อจุลินทรีย์ และ เอ็นโดท็อกซินที่ปนเปื้อนในกระบวนการต่าง ๆ ซึ่งจำเป็นต้องลดจำนวนจุลินทรีย์ หรือเอ็นโดท็อกซินในสาร ออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม หรือกระบวนการอื่นที่คำนึงถึงการปนเปื้อน (เช่น การใช้สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ที่ไม่ปราศจากเชื้อเพื่อผลิตผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ)

ข้อ ๒๕ ต้องตรวจสอบวิธีการทำความสะอาดในช่วงระยะเวลาที่เหมาะสมหลังจากการตรวจสอบความ ถูกต้อง เพื่อให้แน่ใจว่าวิธีปฏิบัติมีประสิทธิภาพเมื่อใช้ในการดำเนินการผลิตตามปกติ ความสะอาดของ เครื่องมือสามารถตรวจสอบได้โดยการวิเคราะห์ และการตรวจสอบด้วยสายตา ในกรณีการตรวจสอบการ ปนเปื้อนที่มีการปนเปื้อนในปริมาณมากในพื้นที่ขนาดเล็กซึ่งไม่สามารถตรวจสอบได้โดยการสุ่ม และ/หรือ การวิเคราะห์ให้ใช้การตรวจสอบด้วยสายตา

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

ข้อ ๒๖ ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ เว้นแต่เป็นวิธีที่ระบุไว้ในตำราฯหรือหนังสืออ้างอิงมาตรฐานอื่น ๆ ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนดความเหมาะสมของวิธีทดสอบทุกหัวข้อ ต้องทวนสอบภายใต้สภาวะที่แท้จริงของการใช้งาน และมีการบันทึกเป็นเอกสาร

ข้อ ๒๗ วิธีวิเคราะห์ต้องถูกตรวจสอบความถูกต้องโดยพิจารณาร่วมกับแนวทางปฏิบัติของ International Conference on Harmonization (ICH) guidelines โดยระดับของการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ต้องสะท้อนถึงวัตถุประสงค์ของการวิเคราะห์ และขั้นตอนของกระบวนการดำเนินการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๒๘ ต้องตรวจรับรองเครื่องมือวิเคราะห์ก่อนเริ่มต้นการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

ข้อ ๒๙ ต้องเก็บรักษาวิธีการวิเคราะห์ที่ถูกตรวจสอบความถูกต้องสมบูรณ์แล้ว และหากปรับเปลี่ยนวิธีวิเคราะห์ต้องระบุเหตุผลที่ปรับเปลี่ยน โดยมีข้อมูลสนับสนุนและทวนสอบผลของการปรับเปลี่ยนว่ามีความถูกต้องและน่าเชื่อถือ

หมวด ๑๓

การควบคุมการเปลี่ยนแปลง

ข้อ ๑ ต้องจัดทำระบบการควบคุมการเปลี่ยนแปลง เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดที่อาจส่งผลกระทบต่อ การดำเนินการผลิต และการควบคุมของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๒ ต้องมีวิธีการปฏิบัติสำหรับการบ่งชี้ การดำเนินการด้านเอกสาร การทบทวนที่เหมาะสม และการอนุมัติการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับวัตถุดิบ ข้อกำหนด วิธีการวิเคราะห์ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุน เครื่องมือ (รวมถึงฮาร์ดแวร์คอมพิวเตอร์) ขั้นตอนของกระบวนการ วัสดุการบรรจุและฉลาก และซอฟต์แวร์ของคอมพิวเตอร์

ข้อ ๓ ข้อเสนอสำหรับการเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาต้องได้รับการร่าง ทบทวน และอนุมัติโดยหน่วยงานตามโครงสร้างขององค์กรที่เหมาะสม และได้รับการทบทวนและอนุมัติโดยหน่วยงานคุณภาพ

ข้อ ๔ ต้องประเมินผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม การแบ่งประเภทของวิธีปฏิบัติจะช่วยให้ในการกำหนดระดับของการทดสอบ การตรวจสอบความถูกต้อง และการดำเนินการด้านเอกสารที่จำเป็นต้องตัดสินใจในการเปลี่ยนแปลงของ กระบวนการที่ได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว การแบ่งประเภทของการเปลี่ยนแปลงขึ้นอยู่กับลักษณะ และขอบเขตของการเปลี่ยนแปลง และอาจส่งผลกระทบต่อกระบวนการในการตัดสินใจ โดยอาศัยหลักวิชาการ ต้องพิจารณาถึงการทดสอบเพิ่มเติม และการศึกษาวิธีการตรวจสอบความถูกต้องที่เหมาะสม เพื่อตัดสินใจ ในการเปลี่ยนแปลงกระบวนการที่ได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๕ เมื่อเริ่มดำเนินการตามการเปลี่ยนแปลงที่ได้รับการอนุมัติ ต้องตรวจสอบเพื่อให้มั่นใจว่าเอกสาร ทั้งหมดที่ได้รับผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงได้รับการปรับปรุงแล้ว

ข้อ ๖ ภายหลังจากเริ่มดำเนินการตามการเปลี่ยนแปลง ต้องมีการประเมินผลจากรุ่นผลิตแรกที่ผลิต หรือ ทดสอบภายใต้การเปลี่ยนแปลงนั้น

ข้อ ๗ ต้องประเมินการเปลี่ยนแปลงวิกฤต ซึ่งมีแนวโน้มที่จะส่งผลกระทบต่อวันที่ต้องทดสอบซ้ำ หรือ วันสิ้นอายุที่กำหนดไว้ หากจำเป็น สามารถนำตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ที่ผลิตโดยกระบวนการที่มีการปรับเปลี่ยนไปศึกษาความคงสภาพในสภาวะเร่ง และ/หรือเพิ่มเติมเข้าไปใน โปรแกรมการติดตามความคงสภาพ

ข้อ ๘ ผู้ผลิตต้องแจ้งการเปลี่ยนแปลงจากวิธีการควบคุมกระบวนการ และการดำเนินการผลิตที่ได้ จัดทำไว้ ที่สามารถส่งผลกระทบต่อคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมให้ผู้เกี่ยวข้องทราบทุกครั้ง

หมวด ๑๔

การไม่ปล่อยผ่านและการนำวัตถุดิบมาใช้ใหม่

การไม่ปล่อยผ่าน

ข้อ ๑ ต้องทำการบ่งชี้และกักกันผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดไว้ สามารถนำผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมดังกล่าวไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม หรือทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ และต้องบันทึกวิธีการจัดการผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ไม่ปล่อยผ่าน

การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม

ข้อ ๒ สามารถนำผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ไม่เป็นไปตามมาตรฐานหรือข้อกำหนด ไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม โดยวิธีการตกผลึก หรือขั้นตอนการจัดการทางเคมีหรือกายภาพที่เหมาะสม (เช่น การกลั่น การกรอง โครมาโตกราฟี การบดละเอียด) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการผลิตที่ถูกกำหนดขึ้นได้ อย่างไรก็ตาม หากการทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมดังกล่าวถูกนำมาใช้เป็นประจำต้องเขียนวิธีการปฏิบัติเพิ่มเติมเป็นส่วนหนึ่งของมาตรฐานกระบวนการผลิต

ข้อ ๓ ในระหว่างกระบวนการผลิต หากมีการหยุดผลิตในขั้นตอนที่ยังไม่เสร็จสิ้น เช่น มีการทดสอบเพื่อควบคุมระหว่างกระบวนการ และมีการดำเนินการผลิตต่อ ถือว่าเป็นกระบวนการปกติ ไม่ถือว่าเป็นการทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม

ข้อ ๔ การนำสารที่ไม่ทำปฏิกิริยากลับเข้าสู่กระบวนการเพื่อทำปฏิกิริยาทางเคมีซ้ำ ถือเป็นการทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม เว้นแต่เป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการผลิตตามปกติที่ได้จัดทำไว้ ต้องประเมินผลกระทบการทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมดังกล่าวด้วยความระมัดระวัง เพื่อให้มั่นใจว่าคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม จะไม่ได้รับผลกระทบเนื่องมาจากการก่อตัวที่เกิดขึ้นของสารที่ไม่ต้องการ และสารที่เกิดจากการทำปฏิกิริยามากเกินไป

การทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่

ข้อ ๕ ต้องดำเนินการสืบสวนหาสาเหตุ ก่อนที่จะดำเนินการนำรุ่นผลิตที่ไม่เป็นไปตามมาตรฐานหรือข้อกำหนดไปทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่

ข้อ ๖ รุ่นผลิตที่ทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ต้องถูกประเมิน ทดสอบ และทดสอบความคงสภาพตามความจำเป็น และต้องมีเอกสารสนับสนุน เพื่อแสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์ที่มีการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่มีคุณภาพเช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ที่ผลิตโดยกระบวนการเดิมด้วยการตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย ควบคู่กับการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ โดยในโปรโตคอลต้องระบุวิธีปฏิบัติของการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ว่าจะดำเนินการอย่างไร พร้อมผลที่คาดว่าจะได้รับ ถ้ามีการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่เพียงหนึ่งรุ่นผลิตจะต้องทำเป็นรายงาน และการปล่อยผ่านรุ่นผลิตดังกล่าวจะกระทำต่อเมื่อคุณภาพเป็นที่ยอมรับ

ข้อ ๗ วิธีการปฏิบัติต้องเปรียบเทียบข้อมูลความไม่บริสุทธิ์ในแต่ละรุ่นผลิตที่ทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ เทียบกับรุ่นผลิตที่ดำเนินการตามกระบวนการที่กำหนด หากวิธีการวิเคราะห์ตามปกติไม่เพียงพอที่จะอธิบาย ลักษณะเฉพาะในรุ่นผลิตที่ทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ จะต้องเพิ่มเติมวิธีการวิเคราะห์

การนำสารหรือตัวทำละลายกลับมาใช้ใหม่

ข้อ ๘ การนำกลับมาใช้ใหม่ (เช่น สารละลายหลังการตกผลึก หรือสารละลายที่ผ่านการกรอง) ของ สารที่ใช้ทำปฏิกิริยา ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม สามารถทำได้หากดำเนินการตาม วิธีปฏิบัติที่ได้รับอนุมัติ และวัตถุที่นำกลับมาใช้ใหม่เป็นไปตามข้อกำหนดที่เหมาะสมตามวัตถุประสงค์ในการ นำไปใช้

ข้อ ๙ สามารถนำตัวทำละลายกลับมาใช้ใหม่ และนำมาใช้ซ้ำในกระบวนการเดียวกัน หรือในกระบวนการ ที่แตกต่างกันได้ หากมีการควบคุมและตรวจติดตาม เพื่อให้มั่นใจว่าตัวทำละลายเป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนด ก่อนนำไปใช้ หรือผสมร่วมกับสารที่ได้รับอนุมัติอื่น ๆ

ข้อ ๑๐ ตัวทำละลายใหม่ ตัวทำละลายที่นำกลับมาใช้ใหม่ และสารที่ใช้ทำปฏิกิริยาสามารถนำมาผสม รวมกันได้ในแต่ละกระบวนการผลิต หากมีผลการทดสอบที่เพียงพอ

ข้อ ๑๑ การใช้ตัวทำละลาย สารละลายหลังการตกผลึก และสารอื่นที่นำกลับมาใช้ใหม่ต้องมีการ บันทึกเป็นเอกสาร

ผลิตภัณฑ์ส่งคืน

ข้อ ๑๒ ต้องกักกัน และบ่งชี้เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ รับคืนกลับมา

ข้อ ๑๓ ต้องดำเนินการทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม ทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ หรือทำลายตามความเหมาะสม สำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่รับคืนกลับมา หากสถานะการเก็บรักษา สภาวะในระหว่างการขนส่ง หรือภาชนะที่ใช้ในการขนส่งมีข้อสงสัยเกี่ยวกับคุณภาพ

ข้อ ๑๔ ต้องเก็บรักษาบันทึกผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ถูกส่งคืนทุกครั้ง และบันทึกต้องประกอบด้วย

๑๔.๑ ชื่อและที่อยู่ของผู้ส่งคืน

๑๔.๒ ชื่อ หมายเลขรุ่นผลิต และปริมาณที่ส่งคืนของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ ทางเภสัชกรรม

๑๔.๓ เหตุผลในการส่งคืน

๑๔.๔ การใช้ หรือการกำจัดผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ส่งคืน

หมวด ๑๕

ข้อร้องเรียนและการเรียกคืน

ข้อ ๑ ข้อร้องเรียนทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพทั้งทางวาจา หรือเป็นลายลักษณ์อักษร ต้องบันทึกและสืบสวนตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้

ข้อ ๒ บันทึกข้อร้องเรียนต้องประกอบด้วย

๒.๑ ชื่อและที่อยู่ของผู้ร้องเรียน

๒.๒ ชื่อ (และตำแหน่ง ตามความเหมาะสม) และหมายเลขโทรศัพท์ของผู้ร้องเรียน

๒.๓ ลักษณะของข้อร้องเรียน (ระบุชื่อและรุ่นผลิตภัณฑ์ของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม)

๒.๔ วันที่ได้รับข้อร้องเรียน

๒.๕ การเริ่มดำเนินการ (รวมถึงวันที่และชื่อของผู้ที่ดำเนินการ)

๒.๖ การติดตามผลการดำเนินการ

๒.๗ การแจ้งผลต่อผู้ร้องเรียน (รวมถึงวันที่ส่งแจ้ง)

๒.๘ สรุปผลการดำเนินการขั้นสุดท้ายต่อรุ่นผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๓ ต้องเก็บบันทึกข้อร้องเรียนไว้เพื่อประเมินแนวโน้มของความถี่ และความรุนแรงของข้อร้องเรียน พร้อมทั้งข้อคิดเห็นในการดำเนินการแก้ไขเพิ่มเติม และในบางกรณีต้องดำเนินการแก้ไขและป้องกันไม่ให้เกิดปัญหาซ้ำในทันทีตามความเหมาะสม

ข้อ ๔ ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษร ซึ่งระบุถึงสถานการณ์ที่ต้องเรียกคืนผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๕ ต้องมีวิธีการปฏิบัติในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ซึ่งประกอบด้วย

๕.๑ ผู้รับผิดชอบในการประเมินข้อมูล

๕.๒ วิธีการเริ่มต้นในการเรียกคืน

๕.๓ ผู้ที่ต้องได้รับทราบข้อมูลการเรียกคืน

๕.๔ วิธีการจัดการกับสิ่งที่ถูกเรียกคืน

ข้อ ๖ ในกรณีที่เกิดอุบัติเหตุร้ายแรง หรือเป็นอันตรายถึงชีวิตต้องแจ้งให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และ/หรือหน่วยงานควบคุมยาของประเทศที่ผลิตภัณฑ์นั้นถูกส่งไปทราบโดยทันที

หมวด ๑๖

การจ้างผลิตและการจ้างวิเคราะห์

ข้อ ๑ ผู้รับจ้างผลิต และวิเคราะห์ต้องปฏิบัติตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตที่กำหนดไว้ในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ และต้องให้ความสำคัญเป็นพิเศษในการป้องกันการปนเปื้อนข้าม และการสอกลับได้

ข้อ ๒ ผู้ว่าจ้างต้องประเมินผู้รับจ้าง เพื่อให้มั่นใจว่าผู้รับจ้างปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต โดยเฉพาะในส่วนที่เกี่ยวข้องในสถานที่ของผู้รับจ้าง

ข้อ ๓ สัญญาจ้างต้องจัดทำขึ้นระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง ซึ่งต้องกำหนดความรับผิดชอบเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต รวมถึงมาตรการด้านคุณภาพของแต่ละฝ่าย

ข้อ ๔ สัญญาจ้างต้องระบุให้ผู้ว่าจ้างสามารถเข้าตรวจประเมินสถานที่ปฏิบัติงานของผู้รับจ้างได้ เพื่อให้แน่ใจว่าปฏิบัติได้สอดคล้องตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต รวมทั้งต้องระบุว่าผู้รับจ้างยินยอมให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เข้าไปตรวจสอบได้ด้วย

ข้อ ๕ ห้ามมิให้ผู้รับจ้างทำการจ้างบุคคลที่สามในงานที่ตนรับจ้างตามที่ระบุไว้ในสัญญา เว้นแต่จะมีการประเมินผล และการอนุมัติข้อตกลงโดยผู้ว่าจ้างก่อน

ข้อ ๖ ต้องเก็บบันทึกการผลิตและการวิเคราะห์ไว้ที่สถานที่ทำกิจกรรมนั้น ๆ และพร้อมให้ตรวจสอบได้

ข้อ ๗ ต้องไม่ทำการเปลี่ยนแปลงกระบวนการ เครื่องมือ วิธีการทดสอบ ข้อกำหนด หรือข้อตกลงอื่น ๆ ตามที่ระบุในสัญญา เว้นแต่ได้แจ้งผู้ว่าจ้าง และได้รับการอนุมัติการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว

หมวด ๑๗

ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ และผู้ติดฉลากใหม่

การบังคับใช้

ข้อ ๑ ในหัวข้อนี้จะใช้กับภาคส่วนที่ไม่ใช่ผู้ผลิตโดยตรง ซึ่งอาจทำธุรกิจการค้า และ/หรือเข้าไปมีกรรมสิทธิ์ในการแบ่งบรรจุ ติดฉลากใหม่ จัดการ จัดส่ง หรือจัดเก็บสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

ข้อ ๒ ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ทั้งหมดต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาที่กำหนดไว้ในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้

การตรวจสอบกลับได้ของการจัดส่งสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

ข้อ ๓ ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ต้องเก็บรักษาข้อมูลที่สามารถสอบกลับได้โดยสมบูรณ์ของการจัดส่งสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต โดยจัดทำ และเก็บเอกสารไว้ให้ตรวจสอบได้ ซึ่งข้อมูลประกอบด้วย

- ๓.๑ ชื่อผู้ผลิต
- ๓.๒ ที่อยู่ของผู้ผลิต
- ๓.๓ ใบสั่งซื้อ
- ๓.๔ เอกสารการจัดส่ง
- ๓.๕ เอกสารการรับสินค้า
- ๓.๖ ชื่อเดิมหรือชื่อที่ตั้งขึ้นใหม่ของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต
- ๓.๗ หมายเลขรุ่นผลิตของผู้ผลิต
- ๓.๘ วันที่ทำการขนส่งและการจัดส่ง
- ๓.๙ ใบรับรองผลการวิเคราะห์ทั้งหมด (รวมถึงจากผู้ผลิต) ที่เป็นฉบับจริง
- ๓.๑๐ วันที่ครบกำหนดการทดสอบซ้ำหรือวันสิ้นอายุ

การบริหารจัดการคุณภาพ

ข้อ ๔ ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ต้องจัดทำระบบเอกสาร และดำเนินการบริหารจัดการระบบคุณภาพอย่างมีประสิทธิภาพ ตามที่ระบุในหมวด ๒ การบริหารจัดการคุณภาพ

การแบ่งบรรจุ การติดฉลากใหม่ และการจัดเก็บสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

ข้อ ๕ การแบ่งบรรจุ การติดฉลากใหม่ และการจัดเก็บสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตที่กำหนดไว้ เพื่อหลีกเลี่ยงการปะปน และมีผลเสียต่อการบ่งชี้ หรือความบริสุทธิ์ของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

ข้อ ๖ การแบ่งบรรจุต้องดำเนินการภายใต้สภาวะแวดล้อมที่เหมาะสม เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนและการปนเปื้อนข้าม

ความคงสภาพ

ข้อ ๗ ต้องดำเนินการศึกษาความคงสภาพเพื่อกำหนดวันสิ้นอายุ หรือวันที่ครบกำหนดการทดสอบซ้ำ หากสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตถูกนำมาแบ่งบรรจุในภาชนะบรรจุที่ต่างชนิดกันกับของผู้ผลิต

การส่งต่อข้อมูล

ข้อ ๘ ตัวแทน นายหน้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ต้องแจ้งข้อมูลด้านคุณภาพ หรือข้อมูลที่กำหนดตามกฎหมายที่ได้รับจากผู้ผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตให้แก่ลูกค้า รวมทั้งจากลูกค้าให้ผู้ผลิต

ข้อ ๙ ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ต้องให้ข้อมูลชื่อผู้ผลิต และหมายเลขรุ่นผลิตที่ส่งมอบของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตแก่ลูกค้า

ข้อ ๑๐ ตัวแทนต้องแจ้งชื่อผู้ผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเมื่อมีการร้องขอ ผู้ผลิตสามารถแจ้งต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้โดยตรง หรือโดยผ่านผู้ได้รับการมอบอำนาจ ขึ้นอยู่กับความสัมพันธ์ทางกฎหมายระหว่างผู้ผลิต และผู้ได้รับการมอบอำนาจ

ข้อ ๑๑ ต้องปฏิบัติตามข้อแนะนำที่อยู่ในหมวด ๑๑ หัวข้อ ไบร่รับรองผลการวิเคราะห์

การจัดการข้อร้องเรียนและการเรียกเก็บคืน

ข้อ ๑๒ ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ต้องจัดเก็บบันทึกรายละเอียดของข้อร้องเรียน และการเรียกคืนทุกเรื่องตามหมวด ๑๕ ข้อร้องเรียนและการเรียกคืน

ข้อ ๑๓ หากมีเหตุอันสมควร ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ต้องร่วมกับผู้ผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตทำการทบทวนข้อร้องเรียนที่เกิดขึ้นเพื่อกำหนดมาตรการเพิ่มเติม ร่วมกับลูกค้า และ/หรือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา การสืบสวนหาสาเหตุของข้อร้องเรียนหรือการเรียกคืนต้องดำเนินการ และบันทึกโดยบุคคลที่เหมาะสม

ข้อ ๑๔ ในกรณีที่ข้อร้องเรียนเกี่ยวข้องกับผู้ผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต บันทึกลงต่าง ๆ ที่ถูกจัดเก็บโดยตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดตามใหม่ต้องมีข้อมูลที่มีการดำเนินการโดยผู้ผลิต (รวมถึงวันที่ และข้อมูลที่ดำเนินการ)

การจัดการผลิตภัณฑ์ที่ถูกส่งคืน

ข้อ ๑๕ ผลิตภัณฑ์ที่ถูกส่งคืนต้องถูกดำเนินการตามที่กำหนดไว้ในหมวด ๑๔ หัวข้อ ผลิตภัณฑ์ส่งคืน ข้อ ๑๔ ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดตามใหม่ต้องเก็บรักษาเอกสารของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่ถูกส่งคืน

หมวด ๑๘

ข้อกำหนดเฉพาะสำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ผลิตโดยวิธีการเพาะเลี้ยงเซลล์หรือการหมัก

หลักการทั่วไป

ข้อ ๑ ในข้อนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อกำหนดวิธีการควบคุมที่จำเพาะสำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่ผลิตโดยวิธีการเพาะเลี้ยงเซลล์ หรือการหมักโดยใช้สิ่งมีชีวิตธรรมชาติ หรือที่เป็นสายผสม หลักการในการหมักแบบดั้งเดิมสำหรับการผลิตโมเลกุลขนาดเล็ก และสำหรับกระบวนการที่ใช้สิ่งมีชีวิตธรรมชาติ หรือที่เป็นสายผสมในการผลิตโปรตีน และ/หรือโพลีเปปไทด์ จะใช้หลักการเดียวกัน แม้ว่าระดับการควบคุมจะแตกต่างกัน โดยทั่วไปกระบวนการทางเทคโนโลยีชีวภาพที่ใช้ในการผลิตโปรตีนและโพลีเปปไทด์จะมีระดับของการควบคุมมากกว่ากระบวนการหมักโดยวิธีการดั้งเดิม

ข้อ ๒ กระบวนการเทคโนโลยีชีวภาพ (ไบโอเทค) หมายถึง การใช้เซลล์หรือสิ่งมีชีวิตที่ถูกผลิตขึ้น หรือมีการดัดแปลงโดยเทคโนโลยีดีเอ็นเอสายผสม การผสมต่างพันธุ์ หรือเทคโนโลยีอื่น ๆ เพื่อผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ผลิตขึ้นโดยกระบวนการเทคโนโลยีชีวภาพจะประกอบด้วยสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น โปรตีนและโพลีเปปไทด์ ในส่วนของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก เช่น สารปฏิชีวนะ กรดอะมิโน วิตามิน และคาร์โบไฮเดรต สามารถผลิตได้ด้วยเทคโนโลยีดีเอ็นเอสายผสม ระดับการควบคุมของการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมดังกล่าวมีความคล้ายคลึงกับที่ใช้ในกระบวนการหมักโดยวิธีการดั้งเดิม

ข้อ ๓ การหมักโดยวิธีการดั้งเดิม หมายถึง กระบวนการที่ใช้จุลินทรีย์ที่มีอยู่ตามธรรมชาติ และ/หรือการดัดแปลงโดยวิธีการดั้งเดิม (เช่น การฉายรังสี หรือการทำให้เกิดการกลายพันธุ์โดยสารเคมี) เพื่อผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ผลิตโดยการหมักโดยวิธีการดั้งเดิมโดยทั่วไปจะเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก เช่น สารปฏิชีวนะ กรดอะมิโน วิตามิน และคาร์โบไฮเดรต

ข้อ ๔ การผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตจากการเพาะเลี้ยงเซลล์ หรือการหมักที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทางชีววิทยา เช่น การเพาะเลี้ยงเซลล์หรือการสกัด และการทำให้วัตถุที่ได้จากสิ่งมีชีวิตมีความบริสุทธิ์ วิธีดังกล่าวอาจมีกระบวนการเพิ่มเติม เช่น การดัดแปลงทางเคมีกายภาพซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการผลิต วัตถุดิบที่ใช้ (เช่น อาหารเพาะเลี้ยง ส่วนประกอบของบัฟเฟอร์) อาจทำให้เกิดการเจริญของจุลินทรีย์ที่ปนเปื้อนขึ้นอยู่กับแหล่งวัตถุดิบ วิธีการเตรียม และวัตถุประสงค์ในการนำไปใช้ของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต การควบคุมเชื้อที่มีอยู่ การปนเปื้อนไวรัสและ/หรือเอ็นโดท็อกซินในระหว่างการผลิต และการตรวจติดตามกระบวนการที่เหมาะสมในแต่ละขั้นตอนอาจเป็นสิ่งจำเป็น

ข้อ ๕ ต้องจัดให้มีการควบคุมที่เหมาะสมในทุกขั้นตอนของการผลิต เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และ/หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ครอบคลุมการเลี้ยงเซลล์และการหมัก โดยเริ่มต้นจากการนำขวดของธนาคารเซลล์มาใช้ในการผลิต แต่ทั้งนี้การเตรียมการก่อนปฏิบัติงานจริง (เช่น การทำธนาคารเซลล์) ต้องปฏิบัติภายใต้กระบวนการควบคุมที่เหมาะสม

ข้อ ๖ ต้องใช้อุปกรณ์การผลิต และมีการควบคุมสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสมเพื่อลดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนให้มึนน้อยที่สุด เกณฑ์การยอมรับด้านคุณภาพของสภาวะแวดล้อม และความรู้ในการติดตาม ต้องขึ้นอยู่กับขั้นตอนในการดำเนินการผลิต และสภาวะในการดำเนินการผลิต (เช่น ระบบเปิด ระบบปิด หรือระบบการกักเก็บ)

ข้อ ๗ ต้องมีการควบคุมกระบวนการ ดังนี้

๗.๑ การบำรุงรักษาอาคารเซลล์ที่ใช้งานอย่างเหมาะสม

๗.๒ การเพาะและขยายจำนวนเชื้ออย่างเหมาะสม

๗.๓ การควบคุมพารามิเตอร์วิกฤตระหว่างการหมักหรือการเพาะเลี้ยงเซลล์

๗.๔ การติดตามกระบวนการเติบโตและการอยู่รอดของเซลล์ (สำหรับกระบวนการเพาะเลี้ยงเซลล์) และผลผลิตตามความเหมาะสม

๗.๕ วิธีการปฏิบัติในการเก็บเกี่ยวและการทำให้บริสุทธิ์ในขั้นตอนแยกเซลล์ ซากเซลล์ และส่วนประกอบของอาหารเลี้ยงเซลล์ ในขณะเดียวกันต้องป้องกันผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมจากการปนเปื้อน (โดยเฉพาะการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์) และการสูญเสียคุณภาพ

๗.๖ การติดตามเชื้อที่มีอยู่และระดับเอ็นโดท็อกซิน (ถ้าจำเป็น) ให้อยู่ในระดับค่าที่เหมาะสมในขั้นตอนของการผลิต

๗.๗ ข้อคำนึงด้านความปลอดภัยจากการปนเปื้อนของเชื้อไวรัส ตามที่ระบุไว้ใน ICH Guideline Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin

ข้อ ๘ ต้องแสดงให้เห็นถึงความเหมาะสมในการกำจัดส่วนประกอบของอาหารเลี้ยงเชื้อ โปรตีนของเซลล์เจ้าบ้าน สารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ สารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ และสารปนเปื้อน

การเก็บรักษาอาคารเซลล์และการเก็บบันทึก

ข้อ ๙ ต้องจำกัดการเข้าถึงอาคารเซลล์เฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น

ข้อ ๑๐ ต้องจัดเก็บรักษาอาคารเซลล์ภายใต้สภาวะที่กำหนด เพื่อรักษาสภาพการรอดชีวิตของเซลล์ และการป้องกันการปนเปื้อน

ข้อ ๑๑ ต้องเก็บรักษาบันทึกการใช้ขวด (ไวแอล) จากอาคารเซลล์ และรักษาภาวะการจัดเก็บ

ข้อ ๑๒ ต้องมีการตรวจติดตามอาคารเซลล์เป็นระยะตามความเหมาะสม เพื่อตรวจว่ายังคงมีความเหมาะสมสำหรับใช้งาน

ข้อ ๑๓ ให้ปฏิบัติตามที่กำหนดไว้ใน ICH Guideline Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products for a more complete discussion of cell banking

การเพาะเลี้ยงเซลล์/การหมัก

ข้อ ๑๔ หากจำเป็นต้องใช้เทคนิคปราศจากเชื้อของซับสเตรตของเซลล์ (cell substrates) อาหารเลี้ยงเซลล์ บัฟเฟอร์ และก๊าซต้องใช้ระบบปิดหรือระบบกักเก็บ หากมีการเพาะเลี้ยงในภาชนะตั้งต้น การถ่ายเซลล์หรือการเติมสารเพิ่ม (เช่น อาหารเลี้ยงเซลล์ และบัฟเฟอร์) ในภาชนะเปิดต้องมีการควบคุม และมีวิธีการปฏิบัติเพื่อลดความเสี่ยงในการปนเปื้อน

ข้อ ๑๕ หากการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์มีผลต่อคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม การดำเนินการในภาชนะเปิดต้องดำเนินการในตู้ชีวนิรภัย หรือดำเนินการภายใต้สภาวะแวดล้อมที่มีการควบคุมในระดับเดียวกัน

ข้อ ๑๖ บุคลากรต้องแต่งกายให้เหมาะสม และระมัดระวังเป็นพิเศษในการเพาะเลี้ยงสิ่งมีชีวิต

ข้อ ๑๗ ต้องติดตามพารามิเตอร์วิกฤต (เช่น อุณหภูมิ ค่าความเป็นกรดต่าง อัตราเร็วในการคน การเติมก๊าซ ค่าความดัน) เพื่อให้มั่นใจในความสม่ำเสมอตามกระบวนการที่กำหนด ต้องติดตามการเติบโต การอยู่รอด และผลผลิตของเซลล์ (สำหรับกระบวนการเพาะเลี้ยงเซลล์) พารามิเตอร์วิกฤตจะแปรผันจากกระบวนการหนึ่งไปยังกระบวนการอื่น และสำหรับกระบวนการหมักโดยวิธีการดั้งเดิมบางพารามิเตอร์ (เช่น การอยู่รอดของเซลล์) อาจไม่จำเป็นต้องติดตาม

ข้อ ๑๘ เครื่องมือสำหรับเพาะเลี้ยงเซลล์ต้องทำความสะอาด และทำให้ปราศจากเชื้อภายหลังการใช้ ส่วนเครื่องมือสำหรับการหมักต้องทำความสะอาด กำจัดเชื้อ หรือทำให้ปราศจากเชื้อตามความเหมาะสม

ข้อ ๑๙ ก่อนการใช้อาหารเลี้ยงเชื้อต้องทำให้ปราศจากเชื้อตามความเหมาะสม เพื่อรักษาคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๒๐ ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติที่เหมาะสมสำหรับการตรวจสอบการปนเปื้อน และกำหนดวิธีการดำเนินการเพื่อจัดการปัญหาที่ตรวจพบ รวมถึงต้องมีวิธีการปฏิบัติในการพิจารณาผลกระทบของการปนเปื้อนต่อผลิตภัณฑ์ และในการกำจัดการปนเปื้อนของเครื่องมือก่อนนำไปใช้ในการผลิตรุ่นถัดไป หากพบสิ่งมีชีวิตแปลกปลอมในขั้นตอนของกระบวนการหมักต้องระบุชนิด และต้องประเมินผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์หากจำเป็น ผลการประเมินดังกล่าวต้องนำมาพิจารณาวิธีการในการจัดการกับปัญหาที่เกิดขึ้น

ข้อ ๒๑ ต้องเก็บรักษาบันทึกของการปนเปื้อนที่เกิดขึ้น

ข้อ ๒๒ หากมีการใช้เครื่องมือร่วมกันในการผลิตผลิตภัณฑ์หลายชนิด ต้องมีการทดสอบเพิ่มเติมตามความเหมาะสมภายหลังทำความสะอาด เพื่อลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้ามระหว่างการผลิตผลิตภัณฑ์อย่างต่อเนื่องแบบแยกตามเวลาผลิต (campaigns)

การเก็บเกี่ยว การคัดแยก และการทำให้บริสุทธิ์

ข้อ ๒๓ ขั้นตอนในการเก็บเกี่ยว การกำจัดเซลล์ หรือส่วนประกอบของเซลล์ หรือการเก็บส่วนประกอบของเซลล์หลังจากเซลล์แตก ต้องปฏิบัติงานในเครื่องมือและพื้นที่ที่ออกแบบเพื่อลดความเสี่ยงของการปนเปื้อน

ข้อ ๒๔ ต้องมีวิธีปฏิบัติงาน เรื่อง การเก็บเกี่ยว และการทำให้บริสุทธิ์โดยการกำจัดหรือทำลายฤทธิ์ของจุลินทรีย์ที่ใช้ในการผลิต เศษของเซลล์ และส่วนประกอบของอาหารเลี้ยงเชื้อ (ในขณะที่พยายามลด

การสลายตัว การปนเปื้อน และการสูญเสียคุณภาพ) ที่เพียงพอ เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ถูกนำกลับมาใช้ใหม่มีคุณภาพสม่ำเสมอ

ข้อ ๒๕ เครื่องมือและอุปกรณ์ต่าง ๆ ต้องทำความสะอาดอย่างถูกต้องตามความเหมาะสม มีการฆ่าเชื้อภายหลังการใช้ การผลิตต่อเนื่องหลายรุ่นผลิตโดยปราศจากการทำความสะอาดสามารถกระทำได้ หากไม่เกิดความเสียหาย หรือกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๒๖ หากมีการใช้ระบบเปิด การทำให้บริสุทธิ์ต้องปฏิบัติภายใต้สภาวะแวดล้อมที่เหมาะสม เพื่อการรักษาคุณภาพของผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒๗ การควบคุมเพิ่มเติมอื่น ๆ เช่น การใช้โครมาโตกราฟีชนิดเรซิน หรือการทดสอบเฉพาะเพิ่มเติม อาจมีความเหมาะสมหากต้องใช้เครื่องมือร่วมกันสำหรับผลิตภัณฑ์หลายชนิด

ขั้นตอนการกำจัด/การทำลายฤทธิ์ไวรัส

ข้อ ๒๘ ให้ปฏิบัติตามที่กำหนดไว้ใน ICH Guideline Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin for more specific information

ข้อ ๒๙ ขั้นตอนการกำจัด และการทำลายฤทธิ์ของเชื้อไวรัสเป็นขั้นตอนกระบวนการวิกฤตสำหรับบางกระบวนการ และต้องปฏิบัติตามพารามิเตอร์ที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๓๐ ต้องปฏิบัติตามข้อควรระวังที่เหมาะสม เพื่อป้องกันโอกาสที่ไวรัสจะปนเปื้อนนับตั้งแต่ช่วงก่อนถึงหลังขั้นตอนการกำจัดหรือทำลายฤทธิ์ไวรัส ดังนั้นกระบวนการของระบบเปิดต้องปฏิบัติในบริเวณที่เป็นสัดส่วนแยกจากกิจกรรมอื่น ๆ และมีการแยกระบบอากาศด้วย

ข้อ ๓๑ โดยปกติจะไม่ใช้เครื่องมือเดียวกันในขั้นตอนการทำให้บริสุทธิ์ที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม หากมีความจำเป็นต้องใช้เครื่องมือเดียวกัน ต้องทำความสะอาดเครื่องมือและฆ่าเชื้ออย่างเหมาะสมก่อนนำมาใช้ซ้ำ และต้องปฏิบัติตามข้อควรระวังที่เหมาะสมเพื่อป้องกันโอกาสที่เชื้อไวรัสถูกนำไปยังบริเวณอื่น ๆ (เช่น ผ่านทางเครื่องมือ หรือสิ่งแวดล้อม) จากขั้นตอนที่เกิดขึ้นก่อนหน้า

หมวด ๑๙

สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้ในการทดลองทางคลินิก

หลักการทั่วไป

ข้อ ๑ การควบคุมในข้ออื่น ๆ บางข้อก่อนหน้านี้อาจไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในระหว่างการพัฒนาในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมชนิดใหม่ที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิก

ข้อ ๒ การควบคุมที่ใช้ในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่นำมาใช้สำหรับการทดลองทางคลินิกต้องสอดคล้องกับขั้นตอนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่มีสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม กระบวนการผลิตและวิธีการทดสอบ ต้องมีความยืดหยุ่นเพื่อให้มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อมีความรู้ของกระบวนการเพิ่มขึ้นและการทดลองทางคลินิกของผลิตภัณฑ์มีความก้าวหน้าจากขั้นตอนก่อนการทดลองทางคลินิกจนถึงขั้นตอนการทดลองทางคลินิก เมื่อการพัฒนาดำเนินถึงขั้นตอนที่มีการนำสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมไปผลิตผลิตภัณฑ์ที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิก ผู้ผลิตต้องทำให้มั่นใจได้ว่าสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมถูกผลิตภายใต้อาคารสถานที่ สิ่งอำนวยความสะดวก การดำเนินการผลิต และการควบคุมที่เหมาะสม เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพ

คุณภาพ

ข้อ ๓ ต้องนำเอาหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตมาประยุกต์ใช้ให้เหมาะสมกับการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิก โดยใช้กลไกที่เหมาะสมในการปล่อยผ่านรุ่นผลิต

ข้อ ๔ ต้องมีหน่วยคุณภาพที่เป็นอิสระจากฝ่ายผลิต เพื่อทำหน้าที่ปล่อยผ่านหรือไม่ผ่านสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิกในแต่ละรุ่นผลิต

ข้อ ๕ หน้าที่ในการทดสอบบางขั้นตอนที่ปกติปฏิบัติโดยหน่วยงานคุณภาพ สามารถปฏิบัติโดยหน่วยงานอื่นขององค์กร

ข้อ ๖ มาตรการเชิงคุณภาพต้องรวมถึงระบบการทดสอบ วัตถุประสงค์ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๗ ต้องมีการประเมินผลปัญหาของกระบวนการและคุณภาพ

ข้อ ๘ การติดตามสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิกต้องได้รับการควบคุมอย่างเหมาะสม และต้องระบุว่าเป็นสารที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิก

เครื่องมือและสิ่งอำนวยความสะดวก

ข้อ ๙ ในระหว่างขั้นตอนของการพัฒนาทางคลินิก รวมถึงการใช้สิ่งอำนวยความสะดวก หรือห้องปฏิบัติการขนาดเล็กในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิก ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่มั่นใจได้ว่าเครื่องมือได้รับการสอบเทียบ สะอาด และเหมาะสมตามวัตถุประสงค์ของการใช้

ข้อ ๑๐ วิธีการปฏิบัติในการใช้สิ่งอำนวยความสะดวกต้องทำให้มั่นใจได้ว่าวัสดุได้รับการจัดการในลักษณะที่สามารถลดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนและการปนเปื้อนข้ามได้

การควบคุมวัตถุดิบ

ข้อ ๑๑ ต้องประเมินวัตถุดิบในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิก โดยการทดสอบ หรือการรับผลการวิเคราะห์จากผู้ส่งมอบ และมีการทดสอบเอกลักษณ์เพิ่มเติม หากวัตถุดิบเป็นสารอันตรายต้องมีข้อมูลผลการวิเคราะห์จากผู้ส่งมอบอย่างเพียงพอ

ข้อ ๑๒ ในบางกรณีการผลิตในขนาดเล็กต้องมีการประเมินความเหมาะสมของวัตถุดิบก่อนใช้ ร่วมกันกับการทดสอบและวิเคราะห์

การผลิต

ข้อ ๑๓ การผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิกต้องลงบันทึกในบันทึกของห้องปฏิบัติการและบันทึกการผลิต หรือวิธีการอื่นที่เหมาะสม โดยต้องลงบันทึกข้อมูลการใช้ วัตถุดิบที่ใช้ในการผลิต เครื่องมือ กระบวนการ และข้อสังเกต

ข้อ ๑๔ ผลผลิตที่คาดว่าจะได้จากการผลิตอาจมีความแตกต่างมากหรือน้อยกว่าผลผลิตที่คาดว่าจะได้ในกระบวนการผลิตเพื่อการค้า ซึ่งอาจไม่จำเป็นต้องสืบสวนหาสาเหตุ

การตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๑๕ โดยปกติกระบวนการตรวจสอบความถูกต้องของการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิกจะไม่มี ความเหมาะสม หากมีการผลิตเพียงหนึ่งรุ่นผลิต หรือมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการในระหว่างการพัฒนาสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ซึ่งทำให้กระบวนการการผลิตซ้ำกระบวนการเดิมทำได้ยาก การควบคุม การสอบเทียบ และการตรวจรับรองเครื่องมือตามความเหมาะสมจะประกันคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมในระหว่างขั้นตอนการพัฒนา

ข้อ ๑๖ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ ต้องดำเนินการตามข้อกำหนดในหมวด ๑๒ การตรวจสอบความถูกต้อง ในรุ่นผลิตเพื่อการค้า รุ่นผลิตในขนาดการผลิตต้นแบบ และรุ่นผลิตขนาดเล็ก

การเปลี่ยนแปลง

ข้อ ๑๗ การเปลี่ยนแปลงคาดว่าจะเกิดขึ้นได้ในระหว่างการพัฒนา เนื่องจากเกิดการเรียนรู้ และการขยายขนาดการผลิต การเปลี่ยนแปลงทุกอย่างที่เกิดขึ้นในกระบวนการผลิต ข้อกำหนด หรือวิธีการทดสอบ ต้องได้รับการบันทึกอย่างเหมาะสม

การควบคุมในห้องปฏิบัติการ

ข้อ ๑๘ หากวิธีวิเคราะห์ที่ใช้เพื่อประเมินผลรุ่นผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิกยังไม่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องมีเหตุผลถูกต้องทางวิชาการรองรับ

ข้อ ๑๙ ต้องมีระบบการเก็บกันตัวอย่างสำรองของทุกรุ่นผลิตเพื่อให้มั่นใจว่ามีจำนวนของแต่ละตัวอย่างสำรองเพียงพอถูกจัดเก็บตามระยะเวลาที่เหมาะสมหลังจากการอนุมัติ การยุติ หรือการหยุดการทดลองทางคลินิก

ข้อ ๒๐ การกำหนดวันสิ้นอายุ และวันที่ทดสอบซ้ำ ตามที่ระบุใน หมวด ๑๑ หัวข้อ การกำหนดวันสิ้นอายุ และวันที่ทดสอบซ้ำ ให้นำมาใช้กับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิก แต่จะไม่ถูกบังคับใช้สำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมชนิดใหม่ที่อยู่ในระยะเริ่มต้นของการทดลองทางคลินิก

การดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อ ๒๑ ต้องมีระบบที่มั่นใจได้ว่าข้อมูลที่เกิดขึ้นในระหว่างการพัฒนา และการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิกได้รับการบันทึกเป็นเอกสาร

ข้อ ๒๒ การพัฒนา และวิธีวิเคราะห์ที่ใช้เพื่อสนับสนุนการปล่อยผ่านของรุ่นผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิกต้องมีการบันทึกอย่างเหมาะสม

ข้อ ๒๓ ต้องจัดให้มีระบบการเก็บรักษาบันทึกการผลิตและการควบคุมที่มั่นใจได้ว่าข้อมูล และเอกสาร ถูกจัดเก็บตามระยะเวลาที่เหมาะสมหลังจากการปล่อยผ่าน

หมวด ๒๐

นิยามศัพท์

เกณฑ์การยอมรับ (Acceptance Criteria) หมายความว่า ชีตจำกัดที่เป็นตัวเลข ช่วง หรือค่าการตรวจวัดอื่น ๆ ที่เหมาะสมเพื่อใช้เป็นเกณฑ์ในการยอมรับผลการทดสอบ

สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม (หรือสารที่เป็นยา) [Active Pharmaceutical Ingredient (API) (or Drug Substance)] หมายความว่า สารเดี่ยวหรือสารผสมที่มีวัตถุประสงค์ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งสารดังกล่าวเป็นสารสำคัญที่มีการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหรือมีฤทธิ์ในการบำบัด บรรเทา รักษา ป้องกันโรค หรือทำให้เกิดผลกระทบแก่สุขภาพ โครงสร้าง หรือการทำหน้าที่ใด ๆ ของร่างกายมนุษย์หรือสัตว์ หรือเกิดผลกระทบในการวินิจฉัยโรค

วัตถุดิบตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม (API Starting Material) หมายความว่า วัตถุดิบผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้ในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และที่เป็นส่วนหนึ่งของโครงสร้างสำคัญของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมวัตถุดิบตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม อาจเป็นสารที่มีจำหน่ายทั่วไป หรือซื้อได้จากผู้ส่งมอบรายเดียวหรือหลายรายที่อยู่ภายใต้สัญญา หรือข้อตกลงทางการค้า หรือเป็นวัตถุดิบที่ผลิตขึ้นเอง โดยปกติ วัตถุดิบตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมจะมีการกำหนดคุณสมบัติทางเคมีและโครงสร้างไว้อย่างชัดเจน

รุ่นผลิต หรือครั้งที่รับ/ผลิต [Batch (or Lot)] หมายความว่า ปริมาณที่กำหนดแน่นอนของวัตถุดิบซึ่งผลิต ในหนึ่งกระบวนการหรือกระบวนการที่ต่อเนื่องกัน จึงคาดว่าจะจะเป็นเนื้อเดียวกันภายในขีดจำกัดที่กำหนด กรณีของการผลิตแบบต่อเนื่องอาจจำเป็นต้องแบ่งรุ่นผลิตเป็นรุ่นย่อยขนาดของรุ่นผลิตสามารถกำหนดโดยปริมาณที่แน่นอน หรือปริมาณการผลิตในช่วงเวลาที่แน่นอน

หมายเลขรุ่นผลิต (หรือหมายเลขครั้งที่รับ/ผลิต) [Batch Number (or Lot Number)] หมายความว่า หมายเลข ตัวอักษร และ/หรือสัญลักษณ์ ที่บ่งชี้รุ่นหรือครั้งที่รับหรือผลิตซึ่งสามารถใช้ติดตามข้อมูลประวัติการผลิตและการขนส่งได้

เชื้อที่มีอยู่ (Bioburden) หมายความว่า ระดับและชนิดของจุลินทรีย์ (เช่น จุลินทรีย์ที่ยอมรับหรือไม่ยอมรับ) ซึ่งอาจพบอยู่ในวัตถุดิบ วัตถุดิบตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม เชื้อที่มีอยู่ไม่จัดเป็นการปนเปื้อน ยกเว้นมีปริมาณเกินกำหนด หรือเป็นจุลินทรีย์ที่ไม่ยอมรับ

การสอบเทียบ (Calibration) หมายความว่า การแสดงให้เห็นว่าเครื่องมือหรืออุปกรณ์เฉพาะให้ผลการทำงานอยู่ในขีดจำกัดที่กำหนดโดยเปรียบเทียบกับมาตรฐานอ้างอิง หรือมาตรฐานที่ตรวจสอบกลับได้ในช่วงที่เหมาะสมสำหรับการวัด

ระบบคอมพิวเตอร์ (Computer System) หมายความว่า กลุ่มของส่วนประกอบฮาร์ดแวร์และซอฟต์แวร์ที่เกี่ยวข้อง ซึ่งได้รับการออกแบบและประกอบขึ้นเพื่อใช้ในการทำงาน หรือกลุ่มของการทำงาน

ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ (Computerized System) หมายความว่า กระบวนการหรือการดำเนินงานที่บูรณาการกับระบบคอมพิวเตอร์

การปนเปื้อน (Contamination) หมายความว่า การเกิดการปะปนจากสารไม่บริสุทธิ์ของสารเคมี จุลินทรีย์ตามธรรมชาติหรือสิ่งแปลกปลอมที่ปนเข้าสู่วัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมในระหว่างการดำเนินการผลิต การสู่มตัวอย่าง การบรรจุ การบรรจุหีบห่อใหม่ การจัดเก็บ หรือการขนส่ง

ผู้รับจ้างผลิต (Contract Manufacturer) หมายความว่า ผู้ผลิตที่ดำเนินการตามวิธีการผลิตบางส่วนในนามของผู้ผลิตเดิม

วิกฤต (Critical) หมายความว่า คำอธิบายถึงขั้นตอน และสถานะในกระบวนการผลิต ข้อกำหนดในการทดสอบ หรือพารามิเตอร์อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง หรือหัวข้ออื่นที่ต้องถูกควบคุมตามเกณฑ์ที่ได้กำหนดไว้ เพื่อมั่นใจได้ว่าสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมมีคุณภาพตรงตามข้อกำหนด

การปนเปื้อนข้าม (Cross-Contamination) หมายความว่า การปนเปื้อนของวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ โดยวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น

ความเบี่ยงเบน (Deviation) หมายความว่า ความแตกต่างจากคำแนะนำที่ได้รับการอนุมัติ หรือมาตรฐานที่กำหนดไว้

ผลิตภัณฑ์ยา [Drug (Medicinal) Product] หมายความว่า รูปแบบผลิตภัณฑ์ที่บรรจุอยู่ในวัสดุการบรรจุสุดท้ายสำหรับวางขายในท้องตลาด

สารที่เป็นยา (Drug Substance) หมายความว่า สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

วันสิ้นอายุ [Expiry Date (or Expiration Date)] หมายความว่า วันที่ระบุไว้บนภาชนะบรรจุ หรือฉลากของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่กำหนดช่วงเวลาที่ยังสามารถคาดหวังว่ายังคงมีคุณภาพมาตรฐานตามข้อกำหนดตามอายุการใช้ที่กำหนดไว้ หากจัดเก็บภายใต้เงื่อนไขที่ระบุ และต้องไม่นำมาใช้หลังจากวันที่ระบุไว้

สารไม่บริสุทธิ์ (Impurity) หมายความว่า ส่วนประกอบใดก็ตามที่ปรากฏอยู่ในผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมซึ่งไม่ประสงค์จะให้มียู

โปรไฟล์สารไม่บริสุทธิ์ (Impurity Profile) หมายความว่า ลักษณะของสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนอยู่ในสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ซึ่งสามารถพิสูจน์เอกลักษณ์และที่ไม่สามารถพิสูจน์เอกลักษณ์ได้

การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต (หรือ การควบคุมกระบวนการ) [In-Process Control (or Process Control)] หมายความว่า การตรวจสอบระหว่างการดำเนินการผลิตเพื่อตรวจติดตาม และหากเหมาะสม เพื่อปรับกระบวนการ และ/หรือเพื่อให้มั่นใจว่าได้ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมถูกต้องตามข้อกำหนด

ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต (Intermediate) หมายความว่า สารที่ผลิตขึ้นในระหว่างขั้นตอนของกระบวนการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมซึ่งได้มีการเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุล หรือการทำให้บริสุทธิ์ ก่อนที่จะเป็นสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ซึ่งผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตอาจจะถูกแยก หรือไม่ถูกแยกออกมา (หมายเหตุ ประกาศฯ ในส่วนนี้ ให้ใช้เฉพาะกับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่ถูกผลิตขึ้นหลังขั้นตอนที่ผู้ผลิตกำหนดให้เป็นจุดเริ่มต้นของการดำเนินการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม)

รุ่นผลิต หรือครั้งที่รับ/ผลิต (Lot) ดู รุ่นผลิต

หมายเลขรุ่นผลิต (Lot Number) ดู หมายเลขรุ่นผลิต

การผลิต (Manufacture) หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการรับวัตถุดิบ การดำเนินการผลิต การบรรจุ การบรรจุหีบห่อใหม่ การติดฉลาก การติดฉลากใหม่ การควบคุมคุณภาพ การปล่อยผ่าน การจัดเก็บ และการจัดส่งสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และการควบคุมอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

วัตถุดิบ (Material) หมายความว่า คำทั่วไปที่นำมาใช้แสดงถึงวัตถุดิบ (วัตถุดิบตั้งต้น สารที่ใช้ทำปฏิกิริยาตัวทำละลาย) สารช่วยในกระบวนการ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต วัสดุสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม วัสดุการบรรจุ และวัสดุทำฉลาก

สารละลายหลังตกผลึก (Mother Liquor) หมายความว่า ของเหลวส่วนที่เหลือหลังจากกระบวนการตกผลึกหรือกระบวนการแยกสาร สารละลายหลังตกผลึกอาจประกอบด้วยสารที่ไม่มีการทำปฏิกิริยา ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และ/หรือสารไม่บริสุทธิ์เจือปน สารละลายหลังตกผลึกอาจถูกนำไปใช้ในกระบวนการอื่น ๆ ต่อไป

วัสดุการบรรจุ (Packaging Material) หมายความว่า วัสดุใด ๆ ที่ใช้เพื่อป้องกันผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมในระหว่างการจัดเก็บ และการขนส่ง

วิธีการปฏิบัติ (Procedure) หมายความว่า เอกสารคำอธิบายสำหรับการปฏิบัติงาน ข้อควรระวัง และมาตรการที่ถูกลงไปใช้ทั้งทางตรงและทางอ้อมที่เกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

สารช่วยในกระบวนการ (Process Aids) หมายความว่า สาร (ยกเว้นตัวทำละลาย) ที่ใช้ช่วยในการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในการทำปฏิกิริยาทางเคมี หรือทางชีวภาพ (เช่น สารช่วยในการกรอง ผงถ่าน)

การควบคุมกระบวนการ (Process Control) คือ การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต

การดำเนินการผลิต (Production) หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องในการเตรียมสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม เริ่มจากการรับวัตถุดิบไปยังกระบวนการผลิต และการบรรจุสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

การตรวจรับรอง (Qualification) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าเครื่องมือ หรือระบบเสริมต่าง ๆ มีการติดตั้งอย่างเหมาะสม มีการทำงานอย่างถูกต้อง และได้ผลตามที่คาดหวัง การตรวจรับรองเป็นส่วนหนึ่งของการตรวจสอบความถูกต้อง แต่การตรวจรับรองในแต่ละขั้นตอนเดี่ยว ๆ ไม่ถือเป็นการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

การประกันคุณภาพ [Quality Assurance (QA)] หมายความว่า ผลรวมของการบริหารจัดการที่มีวัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจได้ว่าสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมมีคุณภาพตามการใช้งานที่กำหนด และยังคงไว้ซึ่งระบบคุณภาพ

การควบคุมคุณภาพ [Quality Control (QC)] หมายความว่า การตรวจสอบหรือทดสอบตามข้อกำหนด

หน่วยงานคุณภาพ [Quality Unit(s)] หมายความว่า หน่วยงานที่เป็นอิสระจากการดำเนินการผลิต มีหน้าที่ความรับผิดชอบ ครอบคลุมทั้งการประกันคุณภาพและการควบคุมคุณภาพ ซึ่งอาจแยกหน่วยประกันคุณภาพ และหน่วยควบคุมคุณภาพออกจากกันหรือรวมกัน ขึ้นอยู่กับขนาดและโครงสร้างขององค์กร

การกักกัน (Quarantine) หมายความว่า สถานะของวัตถุที่ถูกจัดแยกไว้ต่างหากโดยวิธีการทางกายภาพ หรือวิธีการอื่นที่มีประสิทธิผลในระหว่างรอการตัดสินใจเพื่อการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน

วัตถุดิบ (Raw Material) หมายความว่า คำทั่วไปที่แสดงถึงวัตถุดิบตั้งต้น สารที่ใช้ทำปฏิกิริยา และตัวทำละลายที่ใช้เพื่อการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

สารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิ (Reference Standard, Primary) หมายความว่า สารที่แสดงผลของการวิเคราะห์ และทดสอบว่าเป็นสารแท้ที่มีความบริสุทธิ์สูง ซึ่งอาจจะได้มาโดยวิธีการใดวิธีการหนึ่ง ดังนี้

- (๑) ได้มาจากแหล่งที่ได้รับการยอมรับอย่างเป็นทางการ
- (๒) จัดเตรียมขึ้นเองโดยการสังเคราะห์
- (๓) ได้มาจากการผลิตสารที่มีความบริสุทธิ์สูงที่มีอยู่แล้ว
- (๔) จัดเตรียมขึ้นโดยการทำให้สารที่มีการผลิตอยู่แล้วบริสุทธิ์ขึ้น

สารมาตรฐานอ้างอิงทุติยภูมิ (Reference Standard, Secondary) หมายความว่า สารที่มีคุณภาพและความบริสุทธิ์ตามที่กำหนด ซึ่งแสดงโดยการเปรียบเทียบกับสารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิ และใช้เป็นสารมาตรฐานอ้างอิงสำหรับการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการที่ทำเป็นประจำ

การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม (Reprocessing) หมายความว่า การนำผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีคุณภาพไม่ตรงตามมาตรฐานหรือข้อกำหนดกลับเข้าสู่กระบวนการ และทำซ้ำในขั้นตอนการตกผลึก หรือขั้นตอนอื่น ๆ ทางเคมีและทางกายภาพที่เหมาะสม [เช่น การกลั่น การกรอง การทำโครมาโตกราฟี (Chromatography) การบด] ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการผลิตที่กำหนดขึ้นแต่สำหรับขั้นตอนของกระบวนการที่ต่อเนื่อง ภายหลังจากทดสอบและควบคุมในระหว่างผลิต ซึ่งพบว่าขั้นตอนการผลิตไม่สมบูรณ์ถือเป็นขั้นตอนปกติไม่เป็นการทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม

วันที่ทดสอบซ้ำ (Retest Date) หมายความว่า วันที่วัตถุต้องได้รับการตรวจสอบซ้ำ เพื่อให้มั่นใจว่า ยังมีความเหมาะสมในการใช้

การทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ (Reworking) หมายความว่า การนำผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีคุณภาพไม่ตรงตามมาตรฐาน หรือข้อกำหนดผ่านกระบวนการผลิตที่ต่างจากกระบวนการเดิมในขั้นตอนใดหรือขั้นตอนหนึ่งหรือหลายขั้นตอน (เช่น การตกผลึกซ้ำด้วยตัวทำละลายที่ต่างจากเดิม) เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีคุณภาพเป็นที่ยอมรับ

ลายมือชื่อ (ลงลายมือชื่อ) [Signature (signed)] ดูคำนิยาม ลงลายมือชื่อ

ลงลายมือชื่อ (ลายมือชื่อ) [Signed (signature)] หมายความว่า บันทึกของแต่ละบุคคลที่ทำการปฏิบัติ หรือการทบทวนเรื่องใดเรื่องหนึ่งบันทึกนี้อาจเป็นคำย่อ ลายมือชื่อแบบเต็ม ตราประทับ หรือลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์ที่ถูกต้องและปลอดภัย

ตัวทำละลาย (Solvent) หมายความว่า ของเหลวนินทรีย์หรืออินทรีย์ที่ใช้เป็นตัวละลายสารสำหรับเตรียมสารละลาย หรือของเหลวแขวนตะกอนในการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อกำหนด (Specification) หมายความว่า รายการของการทดสอบที่อ้างอิงถึงวิธีวิเคราะห์และเกณฑ์การยอมรับที่เหมาะสมที่มีขีดจำกัดเป็นตัวเลข พิสัย หรือเกณฑ์อื่น ๆ สำหรับการทดสอบที่ระบุไว้ ข้อกำหนดเป็นตัวกำหนดชุดของหลักเกณฑ์ที่วัตถุต้องสอดคล้องเพื่อให้ถือว่ายอมรับได้กับวัตถุประสงค์ของการ

ใช้งาน คำว่า “ความสอดคล้องตามข้อกำหนด” หมายความว่า วัตถุเป็นไปตามเกณฑ์การยอมรับเมื่อทดสอบตามหัวข้อในวิธีการวิเคราะห์ที่กำหนดไว้

การตรวจสอบความถูกต้อง (Validation) หมายความว่า โปรแกรมที่จัดทำเป็นเอกสารแสดงให้เห็นว่า มีการประกันคุณภาพในระดับที่มีความเชื่อมั่นสูง ซึ่งกระบวนการ วิธีการ หรือระบบจะทำให้เกิดผลเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้อย่างสม่ำเสมอ

โปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้อง (Validation Protocol) หมายความว่า แผนการดำเนินการที่เป็นลายลักษณ์อักษรที่ระบุวิธีการตรวจสอบความถูกต้องและเกณฑ์การยอมรับ เช่น โปรโตคอลสำหรับกระบวนการผลิตที่ระบุถึงเครื่องมือที่ใช้ในกระบวนการ พารามิเตอร์ของกระบวนการวิกฤต/ช่วงการดำเนินงาน ลักษณะของผลิตภัณฑ์ การสุ่มตัวอย่าง การเก็บข้อมูลที่ทดสอบ จำนวนครั้งของการตรวจสอบความถูกต้อง และผลการทดสอบที่ยอมรับได้

ผลผลิตที่คาดว่าจะได้ (Yield, Expected) หมายความว่า ปริมาณของสาร หรือร้อยละของผลผลิตตามทฤษฎีที่คาดว่าจะได้ในขั้นตอนใด ๆ ที่เหมาะสมของการผลิต โดยขึ้นอยู่กับข้อมูลของห้องปฏิบัติการ ข้อมูลรุ่นผลิตภัณฑ์แบบ หรือข้อมูลการผลิต ที่ผ่านมา

ผลผลิตตามทฤษฎี (Yield, Theoretical) หมายความว่า ปริมาณที่จะผลิตได้ในขั้นตอนใด ๆ ที่เหมาะสมของการผลิต ซึ่งขึ้นอยู่กับปริมาณของสารที่จะนำมาใช้โดยไม่มีการสูญเสียหรือมีข้อผิดพลาดใด ๆ ในการผลิต

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

ภาคผนวก

แนบท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข
เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต
ยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต
ยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา

พ.ศ. ๒๕๕๙

ภาคผนวก ๑

การผลิตยาปราศจากเชื้อ

หลักการ

การผลิตยาปราศจากเชื้อต้องมีข้อกำหนดเพิ่มเติมเป็นพิเศษเพื่อให้มีความเสี่ยงน้อยที่สุดจากการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ อนุภาค และไพโรเจน (Pyrogen) โดยต้องเน้นที่ทักษะ การฝึกอบรม และทัศนคติที่ถูกต้องของบุคลากรที่เกี่ยวข้อง การประกันคุณภาพมีความสำคัญเป็นพิเศษ และการผลิตผลิตภัณฑ์ยาประเภทนี้ต้องปฏิบัติตามเคร่งครัดตามวิธีการเตรียมและวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ซึ่งผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ความน่าเชื่อถือในความปราศจากเชื้อหรือประเด็นอื่นเกี่ยวกับคุณภาพต้องไม่ขึ้นกับกระบวนการสุดท้ายของการผลิต หรือการทดสอบผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปแต่เพียงอย่างเดียว

หมายเหตุ : ข้อกำหนดในภาคผนวกนี้ไม่มีรายละเอียดวิธีการสำหรับตรวจหาจุลินทรีย์ และระดับความสะอาดของอากาศ พื้นผิวโดยให้อ้างอิงจากเอกสารอื่น เช่น มาตรฐานของ EN/ISO (International Organization for Standardization)

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อต้องทำในบริเวณสะอาด ทางเข้าสำหรับผู้ปฏิบัติงาน ทางเข้าสำหรับเครื่องมือ วัสดุตั้งต้นหรือวัสดุการบรรจุ ต้องผ่านแอร์ล็อก บริเวณสะอาดต้องดูแลรักษาให้มีมาตรฐานความสะอาดที่เหมาะสม และอากาศที่จ่ายเข้าต้องผ่านแผ่นกรองที่มีประสิทธิภาพเหมาะสม

ข้อ ๒ การปฏิบัติงานในการเตรียมส่วนประกอบ การเตรียมผลิตภัณฑ์ และการบรรจุต้องทำในบริเวณที่แยกกันเป็นสัดส่วนภายในบริเวณสะอาด การดำเนินการผลิตแบ่งเป็นสองประเภท ประเภทแรกเป็นการผลิตด้วยกระบวนการทำให้ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย (Terminally sterilised) และประเภทที่สองเป็นการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ (Conducted aseptically) ในบางขั้นตอน หรือทุกขั้นตอนการผลิต

ข้อ ๓ บริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อ แบ่งตามคุณลักษณะที่กำหนดของสภาวะแวดล้อม กระบวนการผลิตแต่ละขั้นตอนต้องการระดับความสะอาดของสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสมในสถานะกำลังปฏิบัติงาน เพื่อให้มีความเสี่ยงน้อยที่สุดในการปนเปื้อนของอนุภาคหรือจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์ วัตถุหรือวัสดุการบรรจุ

บริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อ ต้องออกแบบและผ่านการตรวจสอบว่าได้ระดับความสะอาดของอากาศตามที่กำหนดในสถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน (At rest)” เพื่อให้ได้สถานะ “กำลังปฏิบัติงาน (In operation)”

สถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” เป็นสถานะที่มีการติดตั้งระบบและเปิดใช้งาน พร้อมทั้งมีการทำงานของเครื่องมือผลิต แต่ไม่มีผู้ปฏิบัติงานอยู่ในบริเวณนั้น

สถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” เป็นสถานะที่มีการเปิดใช้งานระบบที่ติดตั้งไว้ตามวิธีการใช้ที่กำหนด พร้อมทั้งมีผู้ปฏิบัติงานกำลังปฏิบัติงานตามจำนวนที่ระบุ

ต้องมีการกำหนดสถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” และสถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” สำหรับห้องสะอาดแต่ละห้อง หรือกลุ่มของห้องสะอาด

บริเวณผลิตยาปราศจากเชื้อ แบ่งเป็น ๔ ระดับ

ระดับ เอ : เป็นบริเวณเฉพาะสำหรับการปฏิบัติงานที่มีความเสี่ยงสูง เช่น บริเวณบรรจุ บริเวณภาชนะสำหรับจุกยาง บริเวณที่แอมพูลและไวแอลเปิดอยู่ บริเวณการประกอบอุปกรณ์ปราศจากเชื้อ ตามปกติสถานะเช่นนี้ทำได้โดยใช้ลามินาร์แอร์โฟลว์ ระบบลามินาร์แอร์โฟลว์ (Laminar Air Flow) ต้องมีความเร็วลมอย่างสม่ำเสมอในช่วง ๐.๓๖ – ๐.๕๔ เมตร/วินาที ที่ตำแหน่งของการทำงาน โดยต้องแสดงให้เห็นถึงการรักษาสภาพการไหลของอากาศเป็นแนวขนานกันและมีการตรวจสอบความถูกต้อง

ไอโซเลเตอร์ (Isolators) และตู้ทำงานที่มีถุงมือ อาจใช้การไหลของอากาศไปในทิศทางเดียวกัน (Uni-directional air flow) และใช้ความเร็วที่ต่ำกว่า

ระดับ บี : เป็นบริเวณสถานะแวดล้อมสำหรับบริเวณระดับ เอ ที่ใช้สำหรับการเตรียม และการบรรจุ โดยกระบวนการปราศจากเชื้อ

ระดับ ซี และ ดี : เป็นบริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อในขั้นตอนที่มีความวิกฤตน้อยกว่า

การแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

ข้อ ๔ การแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด จำแนกตามมาตรฐาน EN/ISO 14644-1 โดยการจัดระดับความสะอาดต้องแยกชัดเจนจากการตรวจติดตามสถานะแวดล้อมในขณะกำลังปฏิบัติงาน จำนวนอนุภาคในอากาศที่ยอมให้มีได้สูงสุดในแต่ละระดับแสดงตามตารางนี้

ระดับ	จำนวนอนุภาคสูงสุดที่ยอมให้มีได้ในปริมาตรอากาศ ๑ ลูกบาศก์เมตร ที่มีขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่าที่ระบุ			
	ไม่มีการปฏิบัติงาน (at rest)		กำลังปฏิบัติงาน (in operation)	
	๐.๕ ไมโครเมตร	๕.๐ ไมโครเมตร	๐.๕ ไมโครเมตร	๕.๐ ไมโครเมตร
เอ	๓,๕๒๐	๒๐	๓,๕๒๐	๒๐
บี	๓,๕๒๐	๒๙	๓๕๒,๐๐๐	๒,๙๐๐
ซี	๓๕๒,๐๐๐	๒,๙๐๐	๓,๕๒๐,๐๐๐	๒๙,๐๐๐
ดี	๓,๕๒๐,๐๐๐	๒๙,๐๐๐	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ

ข้อ ๕ สำหรับการแบ่งประเภทในระดับ เอ ตัวอย่างปริมาตรอากาศต้องไม่น้อยกว่า ๑ ลูกบาศก์เมตรต่อตำแหน่งการสุ่มตัวอย่าง

ระดับ เอ ปริมาณอนุภาคในอากาศให้เป็นไปตามมาตรฐาน ISO 4.8 กำหนดโดยขีดจำกัดอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐ ไมโครเมตร

ระดับ บี (ไม่มีการปฏิบัติงาน) จำนวนอนุภาคในอากาศทั้งสองขนาด (๐.๕ และ ๕.๐ ไมโครเมตร) ให้เป็นไปตามมาตรฐาน ISO 5

ระดับ ซี (ไม่มีการปฏิบัติงานและกำลังปฏิบัติงาน) จำนวนอนุภาคในอากาศให้เป็นไปตามมาตรฐาน ISO 7 และ ISO 8 ตามลำดับ

ระดับ ดี (ไม่มีการปฏิบัติงาน) จำนวนอนุภาคในอากาศให้เป็นไปตาม ISO 8

สำหรับวัตถุประสงค์ในการแบ่งประเภทตามวิธีการในมาตรฐาน EN/ISO 14644-1 ที่ระบุทั้งจำนวนน้อยที่สุดของตำแหน่งการสุ่มตัวอย่างและขนาดตัวอย่าง ซึ่งขึ้นกับขีดจำกัดของขนาดอนุภาคที่ใหญ่ที่สุดในแต่ละระดับ และวิธีประเมินข้อมูลที่ได้

ข้อ ๖ การแบ่งประเภทห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด ควรใช้เครื่องตรวจนับอนุภาคชนิดเคลื่อนย้ายได้ที่มีความยาวท่อสุ่มตัวอย่างสั้น เนื่องจากระบบการสุ่มระยะไกลที่มีท่อยาวจะมีอัตราการตกค้างสูงของอนุภาคที่มีขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐ ไมโครเมตร ระบบที่มีการไหลของอากาศในทิศทางเดียวกัน ควรใช้หัวสุ่มตัวอย่างแบบไอโซไคเนติก (Isokinetic sample heads)

ข้อ ๗ การแบ่งประเภทในสถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” อาจแสดงให้เห็นระหว่างการปฏิบัติงานปกติ การจำลองการปฏิบัติงาน หรือระหว่างการทำมีเดียฟิลล์ โดยการจำลองกรณีแย่มากที่สุด ทั้งนี้ ข้อกำหนดในมาตรฐาน EN/ISO 14644-2 มีข้อมูลในการทดสอบเพื่อแสดงความสอดคล้องอย่างต่อเนื่องกับระดับความสะอาดที่กำหนด

การตรวจติดตามห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

ข้อ ๘ ต้องมีการตรวจติดตามห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาดเป็นประจำในขณะที่กำลังปฏิบัติงาน และตำแหน่งของการตรวจติดตามขึ้นกับการศึกษาวิเคราะห์ความเสี่ยง และผลที่ได้ระหว่างการแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

ข้อ ๙ สำหรับบริเวณระดับ เอ ต้องตรวจติดตามอนุภาคตลอดระยะเวลาของกระบวนการวิกฤต รวมถึงการประกอบเครื่องมือ ยกเว้นมีเหตุผลสนับสนุนว่ากรณีที่มีการปนเปื้อนในกระบวนการอาจทำให้เครื่องนับอนุภาคเสียหายหรือเกิดอันตราย เช่น อันตรายจากจุลินทรีย์ที่มีชีวิต และอันตรายจากรังสี ในกรณีเช่นนี้ ต้องตรวจติดตามระหว่างการประกอบเครื่องมือก่อนการเดินเครื่องก่อนที่จะสัมผัสกับความเสี่ยง ต้องทำการตรวจติดตามระหว่างการจำลองการปฏิบัติงานด้วยเช่นกัน โดยต้องกำหนดความถี่และขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมในการตรวจติดตามบริเวณระดับ เอ สำหรับเหตุการณ์ที่มีการขัดจังหวะการทำงาน เหตุการณ์ที่มีการติดขัดชั่วคราว เช่น ไฟฟ้าขัดข้อง และกรณีที่เกิดความเสียหาย ต้องมีการตรวจจับและส่งสัญญาณแจ้งเตือนในกรณีที่อนุภาคเกินขีดจำกัดเตือนในระหว่างการบรรจุอาจไม่สามารถควบคุมอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐ ไมโครเมตร ให้มีปริมาณต่ำที่ตำแหน่งบรรจุได้ เนื่องจากการเกิดอนุภาคหรือหยดของเหลวขนาดเล็กจากผลิตภัณฑ์เอง

ข้อ ๑๐ ให้ใช้ระบบที่คล้ายกันนี้ในการตรวจติดตามขนาดอนุภาคในบริเวณระดับ บี แม้ว่าความถี่ของการสุ่มตรวจอาจลดลง ความสำคัญของระบบการตรวจติดตามอนุภาคขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพของการแยกบริเวณระหว่างระดับ เอ และ บี ที่อยู่ติดกัน บริเวณระดับ บี ต้องตรวจติดตามด้วยความถี่และขนาดตัวอย่างที่เหมาะสม

ที่สามารถตรวจจับการเปลี่ยนแปลงของระดับการปนเปื้อนและความเสียหายของระบบ และการส่งสัญญาณแจ้งเตือน
ในกรณีที่อนุภาคเกินขีดจำกัดเตือน

ข้อ ๑๑ ระบบการตรวจติดตามอนุภาคในอากาศอาจประกอบด้วยอุปกรณ์ตรวจนับอนุภาคชนิดที่แยกเป็น
อิสระ หรือชนิดจุดสุ่มตัวอย่างเป็นเครือข่ายหลายชุดต่อเนื่องกันซึ่งเชื่อมต่อกับอุปกรณ์ตรวจนับอนุภาคเครื่องเดียว
หรือใช้ร่วมกันทั้งสองชนิด การเลือกระบบต้องให้เหมาะสมกับขนาดอนุภาคที่ต้องการตรวจวัด ในกรณีที่ใช้ระบบ
สุ่มตัวอย่างระยะไกลต้องพิจารณาถึงความยาว และรัศมีความโค้งงอของท่อ ซึ่งทำให้เกิดการตกค้างของอนุภาคในท่อ
การเลือกระบบตรวจติดตามให้คำนึงถึงความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากวัตถุตั้งต้นที่ใช้ในกระบวนการผลิต เช่น วัตถุตั้งต้น
ที่เกี่ยวข้องกับจุลินทรีย์ที่มีชีวิตหรือเภสัชภัณฑ์รังสี

ข้อ ๑๒ ขนาดตัวอย่างสำหรับการตรวจติดตามที่ใช้ระบบอัตโนมัติขึ้นอยู่กับอัตราการสุ่มตัวอย่างของระบบ
ที่ใช้อยู่ ปริมาตรของตัวอย่างที่สุ่มไม่จำเป็นต้องเท่ากับปริมาตรที่ใช้ในการแบ่งประเภทของห้องสะอาด และ
อุปกรณ์อากาศสะอาด

ข้อ ๑๓ ในบริเวณระดับ เอ และ บี การตรวจติดตามจำนวนอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐
ไมโครเมตร เป็นตัวชี้บ่งที่สำคัญที่บ่งถึงความล้มเหลวของระดับความสะอาดแต่เนิ่น ๆ บางครั้งผลการตรวจ
จำนวนอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐ ไมโครเมตรอาจผิดพลาด เนื่องจากสัญญาณรบกวนทางไฟฟ้า
ความผิดปกติของลำแสง หรือการรวมตัวของอนุภาคขนาดเล็ก การตรวจพบอนุภาคปริมาณน้อยอย่างต่อเนื่องหรือ
เป็นประจำเป็นตัวบ่งบอกความเป็นไปได้ในการปนเปื้อน และต้องสืบสวนหาสาเหตุ กรณีดังกล่าวอาจชี้บ่งถึงความ
ล้มเหลวของระบบอากาศ ความล้มเหลวของเครื่องบรรจุ หรือการปฏิบัติที่ไม่เหมาะสมระหว่างการตั้งเครื่องและ
การปฏิบัติงานประจำ

ข้อ ๑๔ หลังจากปฏิบัติงานเสร็จ และในบริเวณนั้นไม่มีผู้ปฏิบัติงาน จำนวนอนุภาคต้องกลับคืนสู่สถานะ
“ไม่มีการปฏิบัติงาน” ตามที่กำหนดในตาราง ภายในช่วงเวลา ๑๕ – ๒๐ นาที (Clean up period)

ข้อ ๑๕ การตรวจติดตามในบริเวณระดับ ซี และ ดี ขณะกำลังปฏิบัติงาน ให้ดำเนินการโดยคำนึงถึง
หลักการของการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพ ข้อกำหนด ชีดจำกัดเตือนและขีดจำกัดปฏิบัติการขึ้นกับลักษณะ
การปฏิบัติงาน แต่ต้องสามารถกลับคืนสู่สถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” ภายในเวลา ๑๕ – ๒๐ นาที (Clean up
period)

ข้อ ๑๖ การกำหนดคุณลักษณะอื่น เช่น อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ ขึ้นอยู่กับผลิตภัณฑ์และลักษณะ
การปฏิบัติงาน โดยพารามิเตอร์เหล่านี้ต้องไม่ส่งผลกระทบต่อมาตรฐานความสะอาดที่กำหนด

ข้อ ๑๗ การปฏิบัติงานในแต่ละระดับความสะอาด แสดงตามตารางข้างล่าง

ระดับ	การปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย
เอ	บรรจุผลิตภัณฑ์เมื่อมีความเสี่ยงกว่าปกติ
ซี	เตรียมสารละลายเมื่อมีความเสี่ยงกว่าปกติ และการบรรจุผลิตภัณฑ์
ดี	เตรียมสารละลายและส่วนประกอบสำหรับการบรรจุ

ระดับ	การปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ
เอ	เตรียมและบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ
ซี	เตรียมสารละลายก่อนทำการกรอง
ดี	การดำเนินการกับส่วนประกอบหลังการล้าง

ข้อ ๑๘ การปฏิบัติงานโดยกิจกรรมปราศจากเชื้อต้องทำการตรวจติดตามเป็นประจำ ซึ่งสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การวางจานอาหารเพาะเชื้อ การสู่มตัวอย่างอากาศ และการสู่มตัวอย่างพื้นผิว เช่น วิธีสวอป (Swabs) และการใช้จานสัมผัส

วิธีการสู่มตัวอย่างที่ใช้ต้องไม่ส่งผลกระทบต่อระดับความสะอาดของบริเวณที่สู่ม ผลที่ได้จากการตรวจติดตามต้องนำมาพิจารณาเมื่อทำการทบทวนบันทึกการผลิตสำหรับปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป ต้องตรวจติดตามบริเวณพื้นผิวและผู้ที่ปฏิบัติงานภายหลังจากปฏิบัติงานในส่วนที่วิกฤต และต้องมีการตรวจติดตามจุลินทรีย์เพิ่มเติมนอกเหนือจากการปฏิบัติงานการผลิต เช่น หลังจากการตรวจสอบความถูกต้องของระบบ การทำความสะอาด และการกำจัดเชื้อ

ข้อ ๑๙ ขีดจำกัดสำหรับการตรวจติดตามจุลินทรีย์ของบริเวณสะอาดระหว่างปฏิบัติงาน

ขีดจำกัดสำหรับการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ ^(ก)				
ระดับ	การสู่มตัวอย่างอากาศ โคโลนี/ลูกบาศก์เมตร	การวางจานอาหาร เพาะเชื้อ (เส้นผ่านศูนย์กลาง ๙๐ มิลลิเมตร) โคโลนี/๔ ชั่วโมง ^(ข)	จานสัมผัส (เส้นผ่านศูนย์กลาง ๕๕ มิลลิเมตร) โคโลนี/จาน	พิมพ์ถุงมือ จำนวน ๕ นิ้ว โคโลนี/ถุงมือ
เอ	<๑	<๑	<๑	<๑
บี	๑๐	๕	๕	๕
ซี	๑๐๐	๕๐	๒๕	-
ดี	๒๐๐	๑๐๐	๕๐	-

หมายเหตุ

(ก) เป็นค่าเฉลี่ย

(ข) อากาศวางจานอาหารเพาะเชื้อแต่ละจานให้สัมผัสอากาศน้อยกว่า ๔ ชั่วโมง

ข้อ ๒๐ ต้องกำหนดขีดจำกัดเตือน และขีดจำกัดปฏิบัติการที่เหมาะสมสำหรับผลการตรวจติดตามอนุภาค และจุลินทรีย์ ถ้าขีดจำกัดเหล่านี้มีค่าเกินกว่าที่กำหนด ต้องระบุวิธีปฏิบัติการแก้ไข

เทคโนโลยีไอโซเลเตอร์ (Isolator Technology)

ข้อ ๒๑ การใช้เทคโนโลยีไอโซเลเตอร์เพื่อลดการที่ผู้ปฏิบัติงานต้องเข้าไปอยู่ในบริเวณของกระบวนการผลิต ซึ่งมีผลทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ สามารถลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อนจุลินทรีย์จากสิ่งแวดล้อมอย่างมีนัยสำคัญ ไอโซเลเตอร์และอุปกรณ์สำหรับส่งวัตถุดิบเข้าและออกจากไอโซเลเตอร์เพื่อลดการปนเปื้อนมีหลายแบบ ไอโซเลเตอร์และสภาวะแวดล้อมโดยรอบต้องออกแบบเพื่อให้คุณภาพของอากาศสอดคล้องกับข้อกำหนดของบริเวณดังกล่าว ไอโซเลเตอร์ทำจากวัสดุหลายชนิดที่อาจปรับแต่งและรั่วได้มากน้อยต่างกัน อุปกรณ์สำหรับส่งวัตถุดิบเข้าและออกจากไอโซเลเตอร์มีได้หลายแบบ ตั้งแต่ประตูเดียวจนถึงสองประตูที่ออกแบบให้เป็นระบบปิดสนิท พร้อมทั้งมีกลไกการทำงานที่ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๒๒ ต้องระมัดระวังการชนถ่ายของเข้าและออกไอโซเลเตอร์ ซึ่งเป็นหนึ่งในสาเหตุของการปนเปื้อนได้มากที่สุด โดยทั่วไปบริเวณภายในไอโซเลเตอร์เป็นบริเวณสำหรับการปฏิบัติงานที่มีความเสี่ยงสูง เนื่องจากบริเวณทำงานของอุปกรณ์ทั้งหมดนี้อาจมีการไหลของอากาศที่ไม่เป็นลามินาร์ (Laminar)

ข้อ ๒๓ ระดับความสะอาดของอากาศสำหรับสภาวะแวดล้อมที่ไอโซเลเตอร์ตั้งอยู่ขึ้นอยู่กับ การออกแบบและการใช้งานของไอโซเลเตอร์ ซึ่งต้องมีการควบคุมโดยเฉพาะ สำหรับไอโซเลเตอร์ในกระบวนการปราศจากเชื้อ ต้องตั้งในบริเวณที่มีความสะอาดอย่างน้อยระดับ ดี (D)

ข้อ ๒๔ การใช้ไอโซเลเตอร์ต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม โดยให้พิจารณาถึงปัจจัยวิกฤตทั้งหมดของเทคโนโลยีไอโซเลเตอร์ เช่น คุณภาพอากาศภายในและภายนอกของไอโซเลเตอร์ การกำจัดเชื้อของไอโซเลเตอร์ กระบวนการชนถ่าย และความสมบูรณ์ของไอโซเลเตอร์

ข้อ ๒๕ ต้องทำการตรวจติดตามการใช้งานของไอโซเลเตอร์เป็นประจำ และต้องมีการทดสอบการรั่วของไอโซเลเตอร์และระบบถุงมืออย่างสม่ำเสมอ

เทคโนโลยีการเป่าขึ้นรูป การบรรจุ และการปิดผนึก

ข้อ ๒๖ เครื่องเป่าขึ้นรูปบรรจุปิดผนึก เป็นเครื่องจักรที่สร้างขึ้นเพื่อวัตถุประสงค์ให้มีการปฏิบัติงานต่อเนื่องกันภายในเครื่องเดียว ตั้งแต่การนำเม็ดของเทอร์โมพลาสติกมาเป่าขึ้นรูปเป็นภาชนะบรรจุแล้วทำการบรรจุและปิดผนึก ทั้งหมดทำงานโดยเครื่องจักรอัตโนมัติเครื่องเดียว

เครื่องเป่าขึ้นรูปบรรจุปิดผนึกที่ใช้สำหรับการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อซึ่งมีฝักบัวพ่นอากาศซึ่งมีประสิทธิภาพในระดับ เอ อาจติดตั้งในห้องที่มีความสะอาดอย่างน้อยระดับ ซี โดยผู้ปฏิบัติงานให้ใช้เครื่องแต่งกายที่ใช้สำหรับระดับ เอ หรือ บี จำนวนเชื้อและอนุภาคในสภาวะแวดล้อมขณะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” ต้องอยู่ในขีดจำกัดที่กำหนด สำหรับสภาวะแวดล้อมขณะ “กำลังปฏิบัติงาน” เฉพาะจำนวนเชื้อเท่านั้น ต้องอยู่ในขีดจำกัดที่กำหนด เครื่องเป่าขึ้นรูปบรรจุปิดผนึกที่ใช้สำหรับการผลิตโดยการทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย ต้องติดตั้งในห้องที่มีความสะอาดอย่างน้อยระดับ ดี

ข้อ ๒๗ เทคโนโลยีการเป่าขึ้นรูป การบรรจุ และการปิดผนึก ต้องดำเนินการอย่างน้อยในเรื่องดังต่อไปนี้

๒๗.๑ การออกแบบและการตรวจรับรองของเครื่องมือ

๒๗.๒ การตรวจสอบความถูกต้องและความสามารถในการทำซ้ำได้ของการทำความสะอาดที่จุดใช้งาน (Clean-in-place) และการทำให้ปราศจากเชื้อที่จุดใช้งาน (Sterile-in-place)

๒๗.๓ สภาวะแวดล้อมของห้องสะอาดที่เครื่องมือตั้งอยู่

๒๗.๔ การฝึกอบรมและเครื่องแต่งกายของผู้ปฏิบัติงาน

๒๗.๕ ตรวจสอบการขัดจังหวะการทำงานในบริเวณวิกฤตของเครื่องมือ รวมถึงการประกอบชิ้นส่วนโดยวิธีปราศจากเชื้อก่อนเริ่มการบรรจุ

ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย

ข้อ ๒๘ การเตรียมส่วนประกอบและผลิตภัณฑ์โดยส่วนใหญ่ต้องทำในสภาวะแวดล้อมอย่างน้อยระดับ ดี เพื่อให้มีความเสี่ยงน้อยในการปนเปื้อนจุลินทรีย์และอนุภาค รวมถึงมีความเหมาะสมสำหรับการกรองและการทำให้ปราศจากเชื้อต่อไป

ถ้าผลิตภัณฑ์มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนจุลินทรีย์มากกว่าปกติ เช่น ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้จุลินทรีย์เติบโตได้ง่าย หรือต้องเก็บไว้เป็นเวลานานก่อนนำไปทำให้ปราศจากเชื้อ หรือกระบวนการผลิตที่ไม่ได้ทำในภาชนะที่ปิด ต้องทำในสภาวะแวดล้อมระดับ ซี

ข้อ ๒๙ การบรรจุผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย ต้องทำในสภาวะแวดล้อมอย่างน้อยระดับ ซี

ข้อ ๓๐ ผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อมมากกว่าปกติ เช่น การดำเนินการบรรจุที่ต้องทำอย่างช้า หรือภาชนะบรรจุมีปากกว้าง หรือจำเป็นต้องสัมผัสกับสภาวะแวดล้อม นานกว่า ๒ – ๓ วินาที ก่อนที่จะปิดผนึก ต้องทำการบรรจุในบริเวณระดับ เอ ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ ซี เป็นอย่างน้อย

การเตรียมและการบรรจุขี้ผึ้ง ครีม ยาแขวนตะกอน และอิมัลชัน (Emulsions) ให้ทำในสภาวะแวดล้อมระดับ ซี ก่อนทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย

ผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ

ข้อ ๓๑ ส่วนประกอบที่ผ่านการล้างแล้วต้องเก็บในสภาวะแวดล้อมอย่างน้อยระดับ ดี วัสดุตั้งต้นและส่วนประกอบที่ปราศจากเชื้อถ้าไม่มีการทำให้ปราศจากเชื้อหรือกรองให้ปราศจากเชื้อในกระบวนการต่อไป ต้องทำในความสะอาดระดับ เอ ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ บี

ข้อ ๓๒ การเตรียมสารละลายที่มีการทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรองระหว่างกระบวนการผลิตต้องทำในสภาวะแวดล้อมระดับ ซี แต่ถ้าไม่ผ่านการกรองต้องเตรียมวัสดุตั้งต้นและผลิตภัณฑ์ในความสะอาดระดับ เอ ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ บี

ข้อ ๓๓ การดำเนินการและการบรรจุผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยกระบวนการปราศจากเชื้อต้องทำในความสะอาดระดับ เอ ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ บี

ข้อ ๓๔ ก่อนปิดจุกยางให้สนิท การเคลื่อนย้ายผลิตภัณฑ์ที่บรรจุในภาชนะที่ยังปิดไม่สนิท เช่น กรณีการทำแห้งแบบเยือกแข็ง ต้องทำในความสะอาดระดับ เอ ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ บี หรือหากใส่ในภาชนะสำหรับการเคลื่อนย้ายที่ปิดสนิทต้องทำในสภาวะแวดล้อมระดับ บี

ข้อ ๓๕ การเตรียมและบรรจุยาปราศจากเชื้อที่เป็นซีรั่ม ครีม สารแขวนตะกอน และอิมัลชัน(Emulsions) เมื่อผลิตภัณฑ์มีการสัมผัสกับอากาศและไม่มีการกรองภายหลัง ต้องทำในความสะอาดระดับ เอ ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ บี

บุคลากร

ข้อ ๓๖ จำนวนผู้ปฏิบัติงานในบริเวณสะอาดต้องกำหนดให้น้อยที่สุดเท่าที่จำเป็น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ระหว่างการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ การตรวจสอบและควบคุมให้ทำอยู่ภายนอกบริเวณสะอาดเท่าที่จะทำได้

ข้อ ๓๗ ผู้ปฏิบัติงานทุกคน รวมถึงพนักงานทำความสะอาด และพนักงานซ่อมบำรุงที่เข้าทำงานในบริเวณสะอาดต้องได้รับการฝึกอบรมเป็นประจำในเรื่องระเบียบวินัยที่เกี่ยวข้องกับวิธีการผลิตที่ถูกต้องสำหรับผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ การฝึกอบรมควรรวมถึงความรู้ในด้านสุขอนามัย และความรู้พื้นฐานทางจุลชีววิทยา ถ้ามีบุคคลภายนอกที่ไม่ได้รับการฝึกอบรมดังกล่าว เช่น ผู้ที่รับจ้างมาบำรุงรักษาอาคาร จำเป็นต้องเข้าไปในบริเวณสะอาด ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในการให้คำแนะนำและควบคุมดูแล

ข้อ ๓๘ ห้ามผู้ปฏิบัติงานที่มีการทำงานเกี่ยวข้องกับกระบวนการเตรียมเนื้อเยื่อสัตว์ทดลอง หรือการเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ที่ไม่ได้ใช้ในกระบวนการผลิตที่ดำเนินการอยู่เข้าไปในบริเวณผลิตยาปราศจากเชื้อ นอกจากมีการปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้อย่างเข้มงวดและชัดเจน

ข้อ ๓๙ ต้องมีมาตรฐานขั้นสูงเกี่ยวกับสุขอนามัยและความสะอาดของผู้ปฏิบัติงาน ผู้ปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยาปราศจากเชื้อต้องได้รับการแนะนำให้รายงานถึงทุกสภาวะที่อาจเป็นสาเหตุให้มีการปล่อยสิ่งปนเปื้อนที่มีจำนวนหรือชนิดผิดไปจากปกติ รวมถึงต้องมีการตรวจสอบคุณภาพในกรณีดังกล่าวเป็นระยะ ต้องมีการดำเนินการกับผู้ปฏิบัติงานที่อาจแพร่จุลินทรีย์ที่มากเกินไปจนก่อให้เกิดอันตราย โดยการตัดสินใจของผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับมอบหมาย

ข้อ ๔๐ ห้ามใส่หน้ากากข้อมือ เครื่องประดับ และห้ามใช้เครื่องสำอางในบริเวณสะอาด

ข้อ ๔๑ การเปลี่ยนเครื่องแต่งกายและการล้างมือต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ เพื่อลดการปนเปื้อนของชุดปฏิบัติงานที่ใช้ในบริเวณสะอาด หรือการนำเอาสิ่งปนเปื้อนเข้าไปในบริเวณสะอาด

ข้อ ๔๒ ชุดปฏิบัติงานและคุณภาพของชุดปฏิบัติงานต้องเหมาะสมสำหรับกระบวนการ และระดับความสะอาดของบริเวณทำงาน ต้องสวมใส่ชุดปฏิบัติงานในลักษณะที่สามารถป้องกันผลิตภัณฑ์จากการปนเปื้อนได้

ข้อ ๔๓ รายละเอียดชุดปฏิบัติงานที่กำหนดสำหรับแต่ละระดับความสะอาด มีดังต่อไปนี้

๔๓.๑ ระดับ ดี สวมที่คลุมผมและเครา สวมชุดคลุมและรองเท้าที่เหมาะสม หรือใช้ที่หุ้มรองเท้า ต้องมีมาตรการที่เหมาะสมเพื่อหลีกเลี่ยงสิ่งปนเปื้อนจากภายนอกเข้าไปในบริเวณสะอาด

๔๓.๒ ระดับ ซี สวมที่คลุมผม หมวกและเครา สวมชุดที่เป็นเสื้อและกางเกงติดกัน หรือเสื้อและกางเกงแยกกันเป็น ๒ ชิ้น เสื้อต้องรัดข้อมือและคลุมสูงถึงคอ สวมรองเท้าที่เหมาะสมหรือที่หุ้มรองเท้า ชุดแต่งกายต้องไม่มีการปล่อยเส้นใยหรืออนุภาคออกมา

๔๓.๓ ระดับ เอ หรือ บี สวมที่คลุมศีรษะ เก็บผม หมวกและเคราให้มิดชิด ส่วนปลายของที่คลุมศีรษะต้องสอดเข้าไปในส่วนคอของเสื้อ สวมที่ปิดปากและจมูก สวมถุงมือปราศจากเชื้อที่เป็นพลาสติกหรือยางที่ไม่มีแบ่งสวมที่หุ้มเท้าที่ผ่านการฆ่าเชื้อหรือทำให้ปราศจากเชื้อ ส่วนปลายของขากางเกงต้องสอดเก็บเข้าไปในที่หุ้มเท้า และส่วนปลายของแขนเสื้อสอดเข้าไปในถุงมือ ชุดแต่งกายต้องไม่มีการปล่อยเส้นใยหรืออนุภาคออกมา และเก็บกักอนุภาคที่ปล่อยออกมาจากร่างกายได้

ข้อ ๔๔ ต้องไม่นำเสื้อผ้าที่ใช้นอกบริเวณปฏิบัติงานเข้าไปในห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายที่เข้าไปสู่ห้องระดับ บี และ ซี ผู้ที่ปฏิบัติงานทุกคนในบริเวณของระดับ เอ หรือ บี ต้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายที่สะอาดปราศจากเชื้อ โดยผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อหรือฆ่าเชื้ออย่างเพียงพอทุกครั้งที่จะเข้าไปปฏิบัติงาน ถุงมือต้องใช้น้ำยาฆ่าเชื้อเป็นระยะระหว่างการปฏิบัติงาน ที่ปิดปากและจมูก และถุงมือต้องเปลี่ยนอย่างน้อยทุกครั้งที่จะเข้าไปปฏิบัติงาน

ข้อ ๔๕ เครื่องแต่งกายที่ใช้ในบริเวณสะอาดต้องทำความสะอาด และดำเนินการไม่ให้มีการปนเปื้อนซึ่งจะถูกปล่อยออกมาในภายหลัง การดำเนินการดังกล่าวต้องทำตามวิธีการปฏิบัติ ต้องมีอุปกรณ์ในการซักทำความสะอาดแยกต่างหาก วิธีการซักที่ไม่เหมาะสมทำให้เส้นใยเสียหาย และเพิ่มความเสี่ยงต่อการปลดปล่อยอนุภาค

อาคารสถานที่

ข้อ ๔๖ พื้นผิวภายในบริเวณสะอาดต้องเรียบ ไม่ดูดซึมน้ำ และไม่แตกร้าว เพื่อลดการปล่อย หรือสะสมอนุภาคหรือจุลินทรีย์ และต้องทนทานต่อน้ำยาทำความสะอาดและน้ำยาฆ่าเชื้อที่ใช้

ข้อ ๔๗ เพื่อลดการสะสมของฝุ่นละออง และให้ทำความสะอาดได้ง่ายต้องไม่มีซอกมุมที่ทำความสะอาดไม่ได้ และขอบที่ยื่นจากผนัง ชั้นวางของ ตู้และเครื่องมือควรมีน้อยที่สุด ควรออกแบบประตูไม่มีซอกมุมที่เข้าไปทำความสะอาดไม่ได้ ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ประตูชนิดบานเลื่อน

ข้อ ๔๘ ฝาเพดานต้องเชื่อมปิดให้สนิท เพื่อป้องกันสิ่งปนเปื้อนจากช่องว่างเหนือฝาเพดาน

ข้อ ๔๙ ต้องติดตั้งท่อน้ำส่ง ท่อลม ท่อปลายเปิดอื่น ๆ โดยไม่ทำให้เกิดซอกมุม ช่องเปิดที่ปิดไม่สนิท และไม่ใช้วัสดุที่มีพื้นผิวที่ทำความสะอาดได้ยาก

ข้อ ๕๐ ในบริเวณระดับ เอ หรือ บี ที่ใช้สำหรับการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ ต้องไม่มีอ่างล้างมือ และท่อน้ำทิ้ง ส่วนในบริเวณระดับอื่นต้องติดตั้งอุปกรณ์ดักอากาศระหว่างเครื่องจักร หรืออ่างล้างมือ และท่อน้ำทิ้งในบริเวณสะอาดระดับต่ำกว่า เอ หรือ บี ท่อน้ำทิ้งที่พื้นต้องติดตั้งอุปกรณ์เพื่อป้องกันการไหลย้อนกลับ

ข้อ ๕๑ ห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายต้องออกแบบให้เป็นแอร์ลิคที่มีการแยกในแต่ละขั้นตอนของการเปลี่ยนเครื่องแต่งกาย เพื่อให้เครื่องแต่งกายเกิดการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์และอนุภาคน้อยที่สุด ต้องมีระบบการไล่อากาศในห้องออกไปอย่างมีประสิทธิภาพด้วยอากาศที่ผ่านการกรอง

ห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายในชั้นตอนท้ายสุดต้องมีความสะอาดในสภาวะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” เท่ากับบริเวณที่จะเข้าไปปฏิบัติงาน ในบางกรณีอาจต้องแยกทางเข้าและทางออกของห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายออกจากกัน และอุปกรณ์ล้างมือให้จัดไว้ในห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายชั้นตอนแรกเท่านั้น

ข้อ ๕๒ ห้ามเปิดประตูแอร์ล๊อคสองด้านพร้อมกัน ให้ใช้ระบบอินเตอร์ล๊อค (Interlock) หรือระบบเตือนที่มองเห็น หรือระบบเตือนด้วยเสียง เพื่อป้องกันการเปิดประตูมากกว่าหนึ่งด้านพร้อมกัน

ข้อ ๕๓ อากาศที่ผ่านการกรองและจ่ายเข้าไปในห้องเพื่อรักษาระดับความดันห้องให้สูงกว่า ต้องมีทิศทางการไหลของอากาศไปสู่บริเวณโดยรอบที่มีระดับความสะอาดต่ำกว่าในทุกสภาวะที่มีการปฏิบัติงาน และต้องไล่อากาศในห้องออกไปได้อย่างมีประสิทธิภาพ ห้องติดกันที่มีระดับความสะอาดต่างกันต้องมีความดันอากาศแตกต่างกัน คือ ๑๐ – ๑๕ ปาสคาล โดยเฉพาะบริเวณที่มีความเสี่ยงสูงสุด คือ บริเวณสภาวะแวดล้อมโดยรอบที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์และส่วนประกอบที่ทำความสะอาดแล้วที่ต้องสัมผัสกับผลิตภัณฑ์

ข้อแนะนำเกี่ยวกับอากาศที่จ่ายเข้าไป และความแตกต่างของความดันอากาศอาจต้องมีการปรับเปลี่ยนตามความจำเป็นในกรณีของวัสดุบางชนิด เช่น สารก่อโรค สารที่มีความเป็นพิษสูง สารกัมมันตรังสี หรือวัตถุตั้งต้น หรือผลิตภัณฑ์ที่เป็นไวรัสหรือแบคทีเรียที่มีชีวิต อาจจำเป็นต้องมีการดำเนินการเพื่อกำจัดสิ่งปนเปื้อนของสิ่งอำนวยความสะดวก และบำบัดอากาศซึ่งปล่อยจากบริเวณสะอาด

ข้อ ๕๔ ต้องแสดงให้เห็นว่ารูปแบบการไหลของอากาศไม่ทำให้เกิดความเสี่ยงของการปนเปื้อน เช่น ต้องระวังเพื่อให้มั่นใจว่าการไหลของอากาศไม่ทำให้เกิดการกระจายอนุภาคจากแหล่งก่อให้เกิดอนุภาคจากบุคลากร การปฏิบัติงาน หรือเครื่องจักรไปยังบริเวณที่มีความเสี่ยงต่อผลิตภัณฑ์ที่สูงกว่า

ข้อ ๕๕ ต้องมีระบบแจ้งเตือนการทำงานผิดปกติของอากาศที่จ่ายเข้ามา ต้องติดตั้งเครื่องวัดความแตกต่างของความดันอากาศระหว่างบริเวณที่ความแตกต่างของความดันในบริเวณที่มีความสำคัญ รวมถึงต้องบันทึกความแตกต่างของความดันอย่างสม่ำเสมอ

เครื่องมือ

ข้อ ๕๖ สายพานลำเลียงต้องไม่ผ่านผนังกันระหว่างบริเวณความสะอาดของอากาศระดับ เอ หรือ บี และบริเวณผลิตที่มีระดับความสะอาดที่ต่ำกว่า นอกจากสายพานนั้นผ่านการทำให้ปราศจากเชื้ออย่างต่อเนื่อง เช่น ในอุโมงค์ของการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๕๗ ต้องออกแบบและติดตั้งเครื่องมือ อุปกรณ์ต่อเชื่อม และระบบบริการให้สามารถทำงานบำรุงรักษาและซ่อมแซมได้จากภายนอกบริเวณสะอาดเท่าที่จะทำได้

ถ้าต้องการทำให้ปราศจากเชื้อ หากเป็นไปได้ต้องประกอบเข้าด้วยกันให้สมบูรณ์ก่อนนำไปทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๕๘ การบำรุงรักษาเครื่องมือภายในบริเวณสะอาด หากไม่สามารถรักษามาตรฐานความสะอาดที่กำหนดได้ระหว่างทำการบำรุงรักษา ต้องทำความสะอาดบริเวณนั้น ฆ่าเชื้อหรือทำให้ปราศจากเชื้อก่อนเริ่มปฏิบัติงานต่อไป

ข้อ ๕๙ ระบบการผลิตน้ำและจ่ายน้ำต้องออกแบบ ติดตั้ง และบำรุงรักษาเพื่อให้มั่นใจว่าผลิตน้ำได้คุณภาพที่เหมาะสม รวมถึงต้องไม่ใช้งานเกินกว่ากำลังผลิตของระบบที่ออกแบบไว้

น้ำสำหรับการผลิตยาฉีดต้องผลิต จัดเก็บ และจ่ายไปยังจุดที่ใช้โดยต้องป้องกันการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ เช่น ให้มีการไหลเวียนสม่ำเสมอที่อุณหภูมิสูงกว่า ๗๐ องศาเซลเซียส

ข้อ ๖๐ เครื่องมือทุกชนิด ได้แก่ เครื่องทำให้ปราศจากเชื้อ ระบบอากาศ และการกรองอากาศ ระบายอากาศและแผ่นกรองก๊าซ ระบบการเตรียมและผลิตน้ำ การจัดเก็บและจ่ายน้ำ ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้อง และมีแผนบำรุงรักษา รวมถึงต้องผ่านการรับรองก่อนนำกลับไปใช้

สุขลักษณะ

ข้อ ๖๑ สุขลักษณะของบริเวณสะอาดเป็นสิ่งที่สำคัญ ต้องทำความสะอาดตามกำหนดการที่เขียนไว้ เมื่อมีการใช้น้ำยาฆ่าเชื้อต้องมีมากกว่าหนึ่งชนิดหมุนเวียนกันใช้ และมีการตรวจติดตามเป็นประจำเพื่อให้มั่นใจว่าเชื้อไม่มีการพัฒนาเป็นสายพันธุ์ที่มีความต้านทานต่อน้ำยาฆ่าเชื้อ

ข้อ ๖๒ น้ำยาฆ่าเชื้อและสารทำความสะอาดต้องตรวจติดตามว่าไม่มีการปนเปื้อนจุลินทรีย์ น้ำยาที่เจือจางแล้วต้องเก็บในภาชนะบรรจุที่ผ่านการทำความสะอาดและเก็บในเวลาที่กำหนดเท่านั้น นอกจากนี้จะผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ สำหรับน้ำยาฆ่าเชื้อและสารทำความสะอาดที่ใช้ในบริเวณระดับ เอ และ บี ต้องทำให้ปราศจากเชื้อก่อนใช้

ข้อ ๖๓ การรวมคว้นบริเวณสะอาด อาจมีประโยชน์ในการลดการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ในบริเวณซอกมุมที่เข้าไปทำความสะอาดได้ยาก

กระบวนการ

ข้อ ๖๔ ต้องระมัดระวังเพื่อให้มีการปนเปื้อนน้อยที่สุดระหว่างทุกขั้นตอนของกระบวนการ รวมถึงขั้นตอนก่อนที่ทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๖๕ ห้ามผลิตหรือบรรจุผลิตภัณฑ์ที่มาจากจุลินทรีย์ในบริเวณเดียวกับที่ใช้สำหรับกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาชนิดอื่น แต่ถ้าเป็นวัคซีนของจุลินทรีย์ที่ตายแล้ว หรือสารสกัดจากแบคทีเรียหลังจากการทำให้หมดฤทธิ์แล้ว อาจทำการบรรจุในบริเวณเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อชนิดอื่นได้

ข้อ ๖๖ การตรวจสอบความถูกต้องของการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ ต้องรวมถึงการทดสอบจำลองกระบวนการโดยใช้อาหารเพาะเชื้อหรือมีเดียฟิลล์ การเลือกอาหารเพาะเชื้อต้องเลือกตามรูปแบบของผลิตภัณฑ์ และความเฉพาะเจาะจง ความใส ความเข้มข้น และความเหมาะสมในการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๖๗ การทดสอบจำลองกระบวนการต้องทำเลียนแบบให้ใกล้เคียงที่สุดกับการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อที่ทำเป็นประจำ และรวมถึงขั้นตอนการผลิตวิกฤตทุกขั้นตอน ต้องรวมถึงสิ่งที่ทำให้เกิดการขัดจังหวะการทำงานระหว่างการผลิตตามปกติ และกรณีแย่มากที่สุด

ข้อ ๖๘ การตรวจสอบความถูกต้องครั้งแรก ต้องทำการทดสอบจำลองกระบวนการติดต่อกันสามครั้งต่อผลัดการทำงานจนได้ผลเป็นที่พอใจ และทำซ้ำในช่วงเวลาที่กำหนด รวมถึงหลังจากมีการปรับปรุงที่สำคัญของ

ระบบอากาศ เครื่องมือ กระบวนการ และจำนวนผลัดการทำงาน ตามปกติการทดสอบจำลองกระบวนการให้ทำซ้ำสองครั้งต่อปีต่อผลัดการทำงานและกระบวนการ

ข้อ ๖๙ จำนวนภาชนะบรรจุที่ใช้สำหรับมีเดียฟิลล์ต้องเพียงพอที่สามารถประเมินผลได้ สำหรับรุ่นการผลิตปริมาณน้อยจำนวนภาชนะบรรจุสำหรับมีเดียฟิลล์ต้องใช้อย่างน้อยเท่ากับจำนวนของรุ่นผลิต เป้าหมายต้องไม่พบเชื้อโดยใช้เกณฑ์ดังนี้

๖๙.๑ เมื่อบรรจุน้อยกว่า ๕,๐๐๐ หน่วย ต้องไม่พบการปนเปื้อน

๖๙.๒ เมื่อบรรจุ ๕,๐๐๐ ถึง ๑๐,๐๐๐ หน่วย

(๑) พบการปนเปื้อน ๑ หน่วย ต้องสืบสวนหาสาเหตุ รวมถึงพิจารณาทำมีเดียฟิลล์ซ้ำ

(๒) พบการปนเปื้อน ๒ หน่วย ต้องพิจารณาสาเหตุเพื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ

หลังสืบสวนหาสาเหตุ

๖๙.๓ เมื่อบรรจุมากกว่า ๑๐,๐๐๐ หน่วย

(๑) พบการปนเปื้อน ๑ หน่วย ต้องสืบสวนหาสาเหตุ

(๒) พบการปนเปื้อน ๒ หน่วย ต้องพิจารณาสาเหตุเพื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ

หลังสืบสวนหาสาเหตุ

ข้อ ๗๐ การเกิดการปนเปื้อนของเชื้อสำหรับขนาดการผลิตใด ๆ ในช่วงของการตรวจสอบมีเดียฟิลล์ อาจแสดงถึงการปนเปื้อนอยู่ในระดับต่ำซึ่งต้องสืบสวนหาสาเหตุ

การสืบสวนหาสาเหตุของการทำมีเดียฟิลล์ไม่ผ่าน ต้องรวมถึงแนวโน้มที่มีผลกระทบต่อการประกันความปราศจากเชื้อของรุ่นผลิตตั้งแต่การทำมีเดียฟิลล์ผ่านครั้งล่าสุด

ข้อ ๗๑ การตรวจสอบความถูกต้องใด ๆ ต้องไม่ทำให้เกิดความเสียหายต่อกระบวนการ

ข้อ ๗๒ แหล่งน้ำ เครื่องมือเตรียมน้ำ และน้ำที่ผ่านการเตรียมต้องตรวจติดตามการปนเปื้อนทางเคมีและชีววิทยาเป็นประจำ และตรวจติดตามเอนโดทอกซิน (Endotoxin) ตามความเหมาะสม และเก็บรักษาผลบันทึกการตรวจติดตาม รวมถึงการดำเนินการแก้ไข

ข้อ ๗๓ กิจกรรมในบริเวณสะอาดต้องมีให้น้อยที่สุด โดยเฉพาะขณะกำลังผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อและการเคลื่อนไหวของผู้ปฏิบัติงานต้องมีการควบคุมและมีแนวทางปฏิบัติ เพื่อหลีกเลี่ยงการปล่อยอนุภาคและจุลินทรีย์เนื่องจากกิจกรรมที่กระทำอย่างเร่งรีบ

ข้อ ๗๔ อุณหภูมิและความชื้นในห้องต้องไม่ทำให้รู้สึกอึดอัด เนื่องจากคุณลักษณะของเสื้อผ้าที่ผู้ปฏิบัติงานสวมใส่

ข้อ ๗๕ วัตถุตั้งต้นต้องมีการปนเปื้อนของจุลินทรีย์น้อยที่สุด ข้อกำหนดของวัตถุตั้งต้นต้องมีการกำหนดคุณภาพด้านจุลินทรีย์ และชี้บ่งโดยการตรวจติดตาม

ข้อ ๗๖ ภาชนะบรรจุและวัตถุในบริเวณสะอาดต้องปลดปล่อยเส้นใยออกมาให้น้อยที่สุด

ข้อ ๗๗ ต้องมีมาตรการตามความเหมาะสม เพื่อลดการปนเปื้อนอนุภาคในผลิตภัณฑ์สุดท้ายให้น้อยที่สุด

ข้อ ๗๘ ส่วนประกอบ ภาชนะบรรจุ และเครื่องมือหลังจากผ่านกระบวนการทำความสะอาดเสร็จแล้วต้องดำเนินการไม่ให้มีการปนเปื้อนซ้ำ

ข้อ ๗๙ ช่วงเวลาระหว่างการล้างกับการทำให้แห้ง และการทำให้ปราศจากเชื้อของส่วนประกอบ ภาชนะบรรจุ และเครื่องมือ รวมทั้งช่วงเวลาระหว่างการทำให้ปราศจากเชื้อกับการนำไปใช้ต้องให้สั้นที่สุด และต้องกำหนดขีดจำกัดของเวลาที่เหมาะสมกับสภาวะการจัดเก็บ

ข้อ ๘๐ ระยะเวลาระหว่างเริ่มเตรียมสารละลายกับการทำให้ปราศจากเชื้อ หรือการกรองผ่านแผ่นกรอง เพื่อกำจัดเชื้อต้องสั้นที่สุด ต้องกำหนดเวลาการเก็บรักษาที่นานที่สุดที่ยอมรับได้สำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด โดยพิจารณาจากส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์ และมีคำแนะนำสำหรับวิธีการเก็บรักษา ต้องตรวจติดตามเชื้อที่มีอยู่ก่อนทำให้ปราศจากเชื้อ และกำหนดขีดจำกัดสำหรับเชื้อที่มีอยู่ก่อนเริ่มการทำให้ปราศจากเชื้อซึ่งขึ้นกับประสิทธิภาพของวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อที่ใช้ ต้องวิเคราะห์ปริมาณเชื้อที่มีอยู่ในแต่ละรุ่นผลิต ทั้งผลิตภัณฑ์ที่บรรจุแบบปราศจากเชื้อ และผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้ายที่ทำให้ปราศจากเชื้อแบบเกินจำเป็น (Overkill sterilization) อาจตรวจเชื้อที่มีอยู่ตามช่วงเวลาที่เหมาะสมเท่านั้น สำหรับระบบการปล่อยผ่านโดยพาราเมตริก (Parametric release) การวิเคราะห์ปริมาณเชื้อที่มีอยู่ต้องทำทุกรุ่นการผลิต และถือว่าเป็นการทดสอบระหว่างกระบวนการ ต้องตรวจติดตามระดับของเอนโดทอกซิน (Endotoxin) ตามความเหมาะสม สารละลายทุกชนิดโดยเฉพาะยาฉีดปริมาตรมากต้องกรองผ่านแผ่นกรองเชื้อ และหากเป็นไปได้ ให้กรองในตำแหน่งที่ใกล้กับการบรรจุมากที่สุด

ข้อ ๘๑ ส่วนประกอบ ภาชนะบรรจุ เครื่องมือ และสิ่งอื่นที่ต้องใช้ในบริเวณสะอาดสำหรับกระบวนการปราศจากเชื้อ ต้องทำให้ปราศจากเชื้อและส่งเข้าไปในบริเวณสะอาดโดยผ่านเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อแบบมีประตูสองด้าน ซึ่งฝังอยู่ที่ผนัง หรือโดยวิธีการอื่นที่บรรลุลักษณะการที่ไม่นำเอาสิ่งปนเปื้อนเข้าไป ก๊าซที่ไม่ติดไฟที่ผ่านเข้าไปใช้ต้องกรองด้วยแผ่นกรองเชื้อ

ข้อ ๘๒ ต้องตรวจสอบความถูกต้องของประสิทธิผลของวิธีการใหม่ที่จะนำมาใช้ และมีการทวนสอบการตรวจสอบความถูกต้องตามระยะเวลาที่กำหนด โดยพิจารณาจากประวัติของสมรรถนะ หรือเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญของกระบวนการหรือเครื่องมือ

การทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๘๓ การทำให้ปราศจากเชื้อทุกกระบวนการต้องตรวจสอบความถูกต้อง รวมถึงวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อที่นำมาใช้ที่ไม่ได้ระบุในเภสัชตำรับฉบับปัจจุบันตามที่รัฐมนตรีประกาศกำหนด หรือวิธีที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้เป็นสารละลายในน้ำหรือในน้ำมันเพียงชนิดเดียว (Simple aqueous or oily solution) และถ้าเป็นไปได้ต้องเลือกใช้วิธีการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อน

ในทุกกรณีของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อต้องเป็นไปตามทะเบียนตำรับยาและใบอนุญาตผลิตยา

ข้อ ๘๔ ก่อนนำกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อวิธีใดมาใช้ ต้องพิสูจน์ให้เห็นว่ากระบวนการนั้นมีความเหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์ และมีประสิทธิผลในการทำให้ปราศจากเชื้ออย่างทั่วถึงสำหรับสิ่งของแต่ละประเภทตามเงื่อนไขที่ต้องการด้วยการวัดค่าทางกายภาพ และการใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพ (Biological indicators) ตามความเหมาะสม

ความถูกต้องของกระบวนการต้องมีการทวนสอบตามระยะเวลาที่กำหนด อย่างน้อยปีละครั้ง และเมื่อมีการปรับเปลี่ยนที่สำคัญของเครื่องมือ รวมถึงต้องมีการบันทึกผลของการตรวจสอบเก็บไว้

ข้อ ๘๕ การทำให้ปราศจากเชื้อที่มีประสิทธิภาพ วัสดุทั้งหมดต้องผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อตามกระบวนการที่กำหนด และต้องออกแบบกระบวนการที่แน่ใจว่าสามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้ตามที่ต้องการ

ข้อ ๘๖ ต้องกำหนดรูปแบบการจัดเรียงสิ่งของตามที่ได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง สำหรับทุกกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๘๗ ควรใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพ (Biological indicators) เป็นวิธีเสริมสำหรับตรวจติดตามการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยต้องเก็บรักษาและใช้ตามคำแนะนำของผู้ผลิตและมีการตรวจสอบคุณภาพด้วยการทำการทดสอบควบคุมทางบวก (Positive control) ถ้ามีการใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพ ต้องระมัดระวังอย่างเข้มงวดไม่ให้มีการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์ของอินดิเคเตอร์ชีวภาพ

ข้อ ๘๘ ต้องมีวิธีที่ชัดเจนในการแยกผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่ผ่านและผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ตะกร้า ถาด หรือภาชนะอื่นที่ใช้ใส่ผลิตภัณฑ์หรือส่วนประกอบต้องติดป้ายให้ชัดเจน ระบุถึงชื่อของผลิตภัณฑ์หรือวัตถุ หมายเลขรุ่น และมีการชี้บอกว่าผ่านหรือยังไม่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ

การใช้อินดิเคเตอร์ เช่น แถบสำหรับบอโตเคลฟ บอกได้เพียงว่ารุ่นหรือรุ่นย่อยนั้นได้ผ่านกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ แต่ไม่ได้เป็นสิ่งชี้บอกอย่างน่าเชื่อถือว่ารุ่นนั้นปราศจากเชื้อ

ข้อ ๘๙ ต้องมีบันทึกการทำให้ปราศจากเชื้อแต่ละครั้ง และผ่านการรับรองซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่านรุ่นผลิตภัณฑ์นั้น

การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อน

ข้อ ๙๐ การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนแต่ละรอบ ต้องบันทึกบนแผนภาพเวลาและอุณหภูมิที่มีมาตราส่วนซึ่งมีขนาดใหญ่เพียงพอ หรือโดยการใช้อุปกรณ์อื่นที่มีความเที่ยงตรงและแม่นยำเหมาะสมระหว่างการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องมีการหาตำแหน่งการวางอุปกรณ์วัตถุอุณหภูมิที่ใช้สำหรับการควบคุมและบันทึก ควรมีการตรวจสอบกับอุปกรณ์วัตถุอุณหภูมิอีกอันที่เป็นอิสระต่อกันที่อยู่ในตำแหน่งเดียวกัน

ข้อ ๙๑ ต้องมีการใช้อินดิเคเตอร์เคมีหรือชีวภาพ แต่ต้องไม่เป็นการใช้แทนการวัดทางกายภาพ

ข้อ ๙๒ ต้องมีเวลาที่เพียงพอที่สิ่งของทั้งหมดมีอุณหภูมิถึงที่กำหนดก่อนเริ่มต้นนับเวลาของช่วงการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยต้องหาเวลานี้สำหรับสิ่งของแต่ละประเภทที่นำไปผ่านกระบวนการ

ข้อ ๙๓ ในระหว่างการทำให้เย็นลงหลังจากผ่านระยะเวลาอุณหภูมิสูงในรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องระวังไม่ให้สิ่งของที่ปราศจากเชื้อแล้วมีการปนเปื้อนโดยของเหลวหรือก๊าซที่ใช้สำหรับทำให้เย็นซึ่งสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ต้องทำให้ปราศจากเชื้อก่อน นอกจากสามารถแสดงให้เห็นว่าภาชนะบรรจุใดที่รั่วจะไม่ผ่านการรับรองสำหรับนำไปใช้

ความร้อนขึ้น

ข้อ ๙๔ การตรวจติดตามกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนขึ้นต้องวัดทั้งอุณหภูมิและความดัน โดยอุปกรณ์ควบคุมต้องเป็นอิสระจากอุปกรณ์ตรวจติดตามและแผนภาพบันทึก ถ้าใช้ระบบควบคุมและตรวจติดตามอัตโนมัติ ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องเพื่อให้แน่ใจว่าได้ตามข้อกำหนดกระบวนการวิกฤต ความผิดพลาดของระบบและรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องมีบันทึกแสดงไว้ในระบบและผู้ปฏิบัติงานสามารถสังเกตเห็นได้ตลอดช่วงระยะเวลาการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องมีการตรวจสอบค่าที่อ่านได้จากตัวชี้บอกอุณหภูมิที่เป็นอิสระเป็นระยะเทียบกับค่าที่บันทึกในแผนภาพ สำหรับเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อที่มีท่อระบายน้ำอยู่ที่ส่วนล่างของตู้ จำเป็นต้องมีการบันทึกอุณหภูมิที่ตำแหน่งนี้ด้วยตลอดช่วงระยะเวลาการทำให้ปราศจากเชื้อ ถ้าในรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อมีช่วงเวลาของการทำให้เป็นสุญญากาศต้องมีการทดสอบการรั่วของตู้เป็นประจำ

ข้อ ๙๕ ถ้าสิ่งของที่ทำให้ปราศจากเชื้อไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ที่บรรจุในภาชนะที่ปิดสนิท ต้องห่อหุ้มด้วยวัสดุที่ยอมให้อากาศผ่านออกมาได้ และยอมให้อไอน้ำซึมผ่านเข้าไปได้ และสามารถป้องกันไม่ให้มีการปนเปื้อนหลังจากการทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ทุกส่วนของสิ่งของต้องสัมผัสกับน้ำหรือไอน้ำที่อุณหภูมิที่กำหนดในเวลาที่กำหนด

ข้อ ๙๖ ต้องระวังเพื่อให้แน่ใจว่าไอน้ำที่ใช้ในการทำให้ปราศจากเชื้อมีคุณภาพที่เหมาะสม และไม่มีสารเจือปนในระดับที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนผลิตภัณฑ์หรือเครื่องมือ

ความร้อนแห้ง

ข้อ ๙๗ กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนแห้งที่ใช้ต้องรวมถึงการหมุนเวียนของอากาศภายในตู้ และมีการรักษาความดันให้สูงกว่าภายนอกเพื่อป้องกันอากาศที่ไม่ปราศจากเชื้อเข้าไปภายใน อากาศที่เข้าไปภายในตู้ต้องผ่านแผ่นกรองอากาศที่มีประสิทธิภาพสูง (HEPA filter)

ถ้าใช้กระบวนการนี้เพื่อกำจัดไพโรเจน (Pyrogen) ต้องทำการทดสอบโดยใช้เอนโดทอกซิน (Endotoxin) เป็นส่วนหนึ่งของการตรวจสอบความถูกต้องด้วย

การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยรังสี

ข้อ ๙๘ การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยรังสีส่วนมากใช้กับวัตถุและผลิตภัณฑ์ที่ไม่ทนต่อความร้อน ผลิตภัณฑ์ยาหลายชนิดและวัสดุการบรรจุบางชนิดไวต่อรังสี ดังนั้น วิธีนี้ใช้ได้เมื่อมีการทดลองยืนยันว่ารังสีไม่มีผลต่อการสลายตัวของผลิตภัณฑ์ การฉายรังสีอัลตราไวโอเล็ตเป็นวิธีที่ไม่ยอมรับในการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๙๙ ต้องวัดปริมาณรังสีระหว่างขั้นตอนการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยใช้อินดิเคเตอร์ (Indicator) วัดปริมาณรังสีซึ่งไม่ขึ้นกับอัตราปริมาณรังสีที่ใช้ แต่เป็นการวัดปริมาณรังสีที่ผลิตภัณฑ์ได้รับ ต้องใช้อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีติดที่ภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ในจำนวนที่เพียงพอและมีระยะใกล้กันเพียงพอ เพื่อให้แน่ใจว่ามีอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีอยู่ในเครื่องฉายรังสี อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่เป็นพลาสติกต้องใส่ภายในซีตจำกัดเวลาของการสอบเทียบ ค่าการดูดกลืนรังสีจากอุปกรณ์วัดปริมาณรังสี ต้องอ่านภายในระยะเวลาสั้นหลังจากมีการสัมผัสกับรังสี

ข้อ ๑๐๐ อาจใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพเป็นวิธีการควบคุมเพิ่มเติม

ข้อ ๑๐๑ วิธีการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องพิจารณาถึงผลของความแปรผันในความแน่นของภาชนะหีบห่อ

ข้อ ๑๐๒ ต้องมีวิธีการปฏิบัติเพื่อป้องกันการปะปนระหว่างวัตถุที่ผ่านการฉายรังสีแล้วกับวัตถุที่ยังไม่ผ่านการฉายรังสี โดยอาจใช้แผ่นสีไวต่อรังสี (Radiation-sensitive colour disk) ติดบนแต่ละภาชนะหีบห่อ เพื่อแยกระหว่างภาชนะหีบห่อที่ผ่านการฉายรังสี และที่ยังไม่ผ่านการฉายรังสี

ข้อ ๑๐๓ ปริมาณของรังสีทั้งหมดต้องฉายภายในระยะเวลาที่กำหนดไว้

การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทิลีนออกไซด์

ข้อ ๑๐๔ วิธีนี้ใช้เฉพาะเมื่อไม่สามารถใช้วิธีอื่นได้ ระหว่างการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทิลีนออกไซด์ต้องแสดงให้เห็นว่าวิธีนี้ไม่มีผลทำให้ผลิตภัณฑ์เสียหาย และแสดงสภาวะกับเวลาที่ใช้ในการกำจัดก๊าซ เพื่อลดก๊าซตกค้างและผลผลิตไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยาจนเหลือถึงขีดจำกัดที่ยอมรับได้สำหรับผลิตภัณฑ์และวัตถุแต่ละประเภท

ข้อ ๑๐๕ การสัมผัสโดยตรงระหว่างก๊าซกับเซลล์ของจุลินทรีย์เป็นสิ่งจำเป็น จึงต้องระวังโดยการหลีกเลี่ยงไม่ให้จุลินทรีย์ถูกห่อหุ้มอยู่ในวัตถุบางชนิด เช่น โปรตีนที่เป็นผลึกหรือแข็ง ชนิดและปริมาณของวัสดุการบรรจุมีผลต่อกระบวนการอย่างมีนัยสำคัญ

ข้อ ๑๐๖ ก่อนวัตถุมีการสัมผัสกับก๊าซ ต้องปรับให้มีความชื้นและอุณหภูมิอยู่ในสมดุลงกับค่าที่กำหนด ในกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทิลีนออกไซด์ ต้องพิจารณาผลเสียของช่วงเวลาที่ใช้ในการปรับสมดุลงกับข้อกำหนดที่ต้องให้มีช่วงเวลานั้นที่สุดก่อนการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๑๐๗ แต่ละรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อต้องตรวจติดตามด้วยอินดิเคเตอร์ชีวภาพ (Biological indicators) ที่เหมาะสม โดยใช้จำนวนชิ้นทดสอบที่พอเหมาะวางกระจายให้ทั่วในสิ่งของที่จะทำให้ปราศจากเชื้อ ข้อมูลที่ได้เป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต

ข้อ ๑๐๘ ระหว่างกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อแต่ละรอบ ต้องบันทึกเวลาที่ใช้ ความดัน อุณหภูมิ ความชื้นภายในตู้ ความเข้มข้นและปริมาณของก๊าซทั้งหมดที่ใช้ ต้องบันทึกความดันและอุณหภูมิตลอดรอบบนแผนภาพ บันทึกนี้เป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต

ข้อ ๑๐๙ ภายหลังจากการทำให้ปราศจากเชื้อ สิ่งของนั้นต้องเก็บในสภาวะควบคุมที่มีการระบายอากาศ เพื่อให้ก๊าซที่หลงเหลือและผลผลิตไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยาลดลงสู่ระดับที่กำหนด กระบวนการนี้ต้องตรวจสอบความถูกต้อง

การกรองผลิตภัณฑ์ที่ไม่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อในภาชนะบรรจุสุดท้าย

ข้อ ๑๑๐ การใช้วิธีการกรองเพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอ ถ้าหากผลิตภัณฑ์สามารถทำให้ปราศจากเชื้อในภาชนะสุดท้ายได้ การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยไอน้ำเป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุดในปัจจุบัน ถ้าผลิตภัณฑ์ไม่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อในภาชนะสุดท้ายได้ สารละลายหรือของเหลวสามารถใช่วิธีกรองผ่านแผ่นกรองปราศจากเชื้อที่มีขนาดของรู ๐.๒๒ ไมครอนหรือเล็กกว่า หรืออย่างน้อยที่สุดขนาดของรูเท่ากับจุลินทรีย์ที่ค้างอยู่บนแผ่นกรองได้ โดย

กรองใส่ในภาชนะบรรจุที่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว แผ่นกรองดังกล่าวสามารถกำจัดแบคทีเรียและราส่วนมากได้ แต่ไม่สามารถกำจัดไวรัสหรือมัยโคพลาสมา จึงต้องพิจารณาใช้กระบวนการกรองร่วมกับการใช้ความร้อน

ข้อ ๑๑๑ วิธีการกรองมีความเสี่ยงมากกว่ากระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อวิธีอื่น จึงควรมีการกรองครั้งที่สองด้วยแผ่นกรองกักเชื้อที่ปราศจากเชื้ออีกครั้งหนึ่งทันทีก่อนบรรจุ การกรองครั้งสุดท้ายนี้ต้องให้อยู่ใกล้จุดที่ทำการบรรจุมากที่สุด

ข้อ ๑๑๒ แผ่นกรองต้องมีคุณลักษณะที่ปล่อยเส้นใยออกมาน้อยที่สุด

ข้อ ๑๑๓ ต้องทำการตรวจสอบความสมบูรณ์ของแผ่นกรองปราศจากเชื้อก่อนใช้และทันทีหลังจากการกรองเสร็จโดยวิธีที่เหมาะสม เช่น การทดสอบจุดเกิดฟอง (Bubble point test) การทดสอบการแพร่ของอากาศ (Diffusion flow test) หรือการทดสอบการรักษาความดัน (Pressure hold test) ระหว่างการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องหาเวลาที่ใช้ในการกรองของสารละลายที่ทราบปริมาตร และหาความแตกต่างของความดันระหว่างแผ่นกรองที่ใช้ในการกรอง โดยในการผลิตที่จำเป็นเป็นประจำ ถ้าพบวาระหว่างการกรองค่าเหล่านี้แตกต่างจากที่กำหนดอย่างมีนัยสำคัญ ต้องบันทึกและสืบสวนหาสาเหตุ ผลของการตรวจสอบต้องรวมไว้ในบันทึกการผลิต ความสมบูรณ์ของแผ่นกรองก๊าซและรูระบายอากาศที่จุดวิกฤตต้องตรวจสอบยืนยันหลังจากการใช้ สำหรับแผ่นกรองอื่นควรตรวจสอบยืนยันในระยะเวลาที่เหมาะสม

ข้อ ๑๑๔ ต้องไม่ใช่แผ่นกรองเดียวกันทำการกรองนานกว่าหนึ่งวันทำงาน นอกจากมีการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๑๑๕ แผ่นกรองต้องไม่มีผลต่อผลิตภัณฑ์ โดยการกรองส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ออกไป หรือปล่อยสารบางอย่างเข้ามาในผลิตภัณฑ์

ขั้นตอนสุดท้ายของผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ

ข้อ ๑๑๖ ผลิตภัณฑ์บรรจุในไวแอลที่จะทำให้แห้งแบบเยือกแข็งที่ปิดจุกอย่างยังไม่สมบูรณ์ ต้องเก็บอยู่ภายใต้สภาวะระดับ เอ ตลอดเวลา จนกระทั่งจุกถูกปิดสนิท

ข้อ ๑๑๗ ต้องปิดภาชนะบรรจุโดยวิธีที่ตรวจสอบความถูกต้องแล้วอย่างเหมาะสม ภาชนะบรรจุที่ปิด โดยการหลอม เช่น แอมพูลแก้วหรือพลาสติก ต้องตรวจสอบความสมบูรณ์ทุกภาชนะบรรจุ ภาชนะบรรจุชนิดอื่นต้องตรวจสอบความสมบูรณ์ตามวิธีการที่เหมาะสมจากตัวอย่างที่เก็บมา

ข้อ ๑๑๘ ระบบภาชนะบรรจุและการปิดผนึกสำหรับไวแอลที่บรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อยังไม่สมบูรณ์ จนกว่าทำการปิดผนึกฝาอะลูมิเนียม และต้องทำทันทีหลังปิดจุกอย่าง

ข้อ ๑๑๙ เครื่องมือที่ใช้ปิดผนึกฝาอะลูมิเนียมของไวแอล สามารถก่อให้เกิดอนุภาคเป็นจำนวนมาก จึงควรตั้งแยกต่างหากพร้อมติดตั้งเครื่องดูดอากาศอย่างเพียงพอ

ข้อ ๑๒๐ การปิดผนึกฝาอะลูมิเนียมของไวแอล สามารถดำเนินการโดยกระบวนการปราศจากเชื้อโดยใช้ฝาอะลูมิเนียมที่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ หรือดำเนินการนอกบริเวณปิดจุกอย่าง โดยมีกระบวนการที่สะอาดต้องป้องกันไวแอลภายใต้ความสะอาดระดับ เอ จนถึงจุดที่ออกจากบริเวณปิดจุกอย่าง หลังจากนั้นไวแอลที่ปิดจุกอย่างแล้วต้องป้องกันด้วยลมจ่ายที่มีความสะอาดระดับ เอ จนกระทั่งปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียม

ข้อ ๑๒๑ ไวแอลที่ไม่มีจุกยางหรือปิดจุกไม่สมบูรณ์ต้องถูกคัดออกก่อนปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียม หากมีกิจกรรมที่จำเป็นต้องมีผู้ปฏิบัติงานเข้าไปในบริเวณปิดผนึกฝาอะลูมิเนียม ควรใช้เทคโนโลยีที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการสัมผัสโดยตรงกับไวแอล และลดการปนเปื้อนจุลินทรีย์ให้น้อยที่สุด

ข้อ ๑๒๒ ระบบเรสทริกเทดแอกเซสแบรีเออร์ (Restricted access barriers system) ซึ่งเป็นเทคโนโลยีการผลิตสมัยใหม่ และไอโซเลเตอร์ (Isolator) อาจมีประโยชน์ในการให้ความมั่นใจต่อสถานะที่ต้องการ และลดการที่จำเป็นต้องมีผู้ปฏิบัติงานเข้าไปในบริเวณปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียม

ข้อ ๑๒๓ การปิดผนึกเพื่อให้ภายในภาชนะบรรจุเป็นสุญญากาศ ต้องทดสอบการรักษาสภาพสุญญากาศตามระยะเวลาที่เหมาะสมที่กำหนดไว้

ข้อ ๑๒๔ ภาชนะที่บรรจุยาฉีดทุกภาชนะต้องตรวจสอบดูสิ่งปนเปื้อนหรือข้อบกพร่องอื่น ถ้าการตรวจสอบทำโดยการดูด้วยสายตาต้องทำภายใต้แสงสว่างและฉากหลังที่ควบคุมสภาวะอย่างเหมาะสม ระหว่างการตรวจสอบต้องหยุดพักสายตาเป็นระยะ ผู้ปฏิบัติงานนี้ต้องผ่านการตรวจสายตาเป็นประจำ ถ้าผู้ปฏิบัติงานสวมแว่นตาต้องตรวจสายตาพร้อมแว่นตา ถ้าใช้วิธีอื่นในการตรวจสอบต้องตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการนั้น และต้องตรวจสอบสมรรถนะของเครื่องมือเป็นระยะ และบันทึกผลการตรวจสอบ

การควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๑๒๕ การทดสอบความปราศจากเชื้อในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปเป็นมาตรการลำดับสุดท้ายของการควบคุมเพื่อการประกันความปราศจากเชื้อ การทดสอบสำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๑๒๖ ในกรณีที่อนุมัติให้ใช้การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก (Parametric release) ต้องเน้นเป็นพิเศษในการตรวจสอบความถูกต้อง และการตรวจติดตามกระบวนการผลิตทั้งหมด

ข้อ ๑๒๗ ตัวอย่างที่ใช้ในการทดสอบความปราศจากเชื้อต้องเป็นตัวแทนของทั้งรุ่น โดยเฉพาะต้องรวมถึงตัวอย่างจากส่วนของรุ่นผลิตที่พิจารณาแล้วว่ามีความเสี่ยงในการปนเปื้อนมากที่สุด เช่น

๑๒๗.๑ ผลิตภัณฑ์ที่ทำการบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ ต้องเก็บตัวอย่างของภาชนะที่บรรจุในตอนเริ่มต้นและตอนสุดท้ายของรุ่น และภายหลังจากมีเหตุการณ์ที่มีการขัดจังหวะการทำงานที่มียุทธศาสตร์สำคัญ

๑๒๗.๒ ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนในภาชนะสุดท้าย ต้องเก็บตัวอย่างผลิตภัณฑ์จากส่วนที่วางไว้บริเวณที่มีอุณหภูมิต่ำที่สุดในตู้

ภาคผนวก ๒

การผลิตผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุสำหรับใช้ในมนุษย์

ขอบเขต

กรรมวิธีที่ใช้ในการผลิตสารชีววัตถุออกฤทธิ์หรือผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเป็นปัจจัยวิกฤตในการกำหนดการควบคุมทางกฎหมายที่เหมาะสม สารออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุจึงนิยามอย่างกว้างโดยการอ้างอิงกับกรรมวิธีการผลิต ภาคผนวกนี้กำหนดหลักเกณฑ์ของสารออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาที่จัดเป็นชีววัตถุไว้อย่างรอบด้าน

ภาคผนวกนี้แบ่งเนื้อหาออกเป็นสองบทหลัก ดังนี้

บทที่ ๑ ประกอบด้วยหลักเกณฑ์เพิ่มเติมสำหรับการผลิตสารชีววัตถุออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ โดยควบคุมตั้งแต่การผลิตขั้นพื้นฐานเชื้อและแหล่งเซลล์ที่ใช้ในการเพาะเลี้ยง หรือการผลิตจากวัตถุดิบตั้งต้นจนเสร็จสิ้นกระบวนการ ตลอดจนถึงวิธีการทดสอบ

บทที่ ๒ ประกอบด้วยหลักเกณฑ์สำหรับสารชีววัตถุออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุบางประเภท ภาคผนวกนี้ ตลอดจนภาคผนวกอื่นที่เกี่ยวข้องจากประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้จะไปเสริมกับหลักเกณฑ์อื่นที่อยู่ในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ และส่วนที่ ๒ ของประกาศกระทรวงสาธารณสุข ภาคผนวกนี้ครอบคลุม ๒ หัวข้อหลัก ดังนี้

๑) ขั้นตอนการผลิตสารชีววัตถุออกฤทธิ์ ในขั้นตอนการผลิตก่อนเข้าสู่กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ ซึ่งหลักเกณฑ์หลักจะอยู่ในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๒ ของประกาศกระทรวงสาธารณสุข หลักเกณฑ์สำหรับขั้นตอนกระบวนการผลิตต่อมาจนได้ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ ระบุอยู่ในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ ของประกาศกระทรวงสาธารณสุข ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุบางประเภท (เช่น ผลิตภัณฑ์ยาเพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products: ATMP) ที่ได้จากการใช้เซลล์เพาะเลี้ยง) ต้องดำเนินการด้วยกระบวนการที่ปลอดภัยในทุกขั้นตอนการผลิต

๒) ชนิดของผลิตภัณฑ์ ภาคผนวกนี้กำหนดหลักเกณฑ์ที่ครอบคลุมอย่างรอบด้านของการผลิตชีววัตถุทั้งสารออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ

ทั้งสองหัวข้อหลักที่กล่าวมาแสดงอยู่ในตารางที่ ๑ ซึ่งข้อมูลที่น่าเสนอในตารางนี้เป็นการนำเสนอในระดับหนึ่งเท่านั้น มิได้หมายความว่าสามารถครอบคลุมได้อย่างละเอียดแม่นยำ และต้องทำความเข้าใจด้วยว่าไม่เพียงแต่ระดับความเข้มงวดของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาจะเพิ่มมากขึ้นในรายละเอียดตั้งแต่ขั้นตอนเริ่มต้นจนถึงขั้นตอนต่อมาในการผลิตสารชีววัตถุออกฤทธิ์ แต่ยังคงปฏิบัติตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามประกาศฉบับนี้อย่างเคร่งครัดเสมอ ซึ่งสอดคล้องกับตารางอื่นที่เกี่ยวข้องดังแสดงไว้ในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๒ ในขณะที่ขั้นตอนการผลิตระยะเริ่มต้นของกระบวนการที่ครอบคลุมไว้ในภาคผนวกนี้มิได้หมายความว่าขั้นตอนเหล่านี้ต้องอยู่ภายใต้การตรวจประเมินเป็นประจำโดยเจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ยาปฏิชีวนะไม่จัดอยู่ในกลุ่มยาชีววัตถุ อย่างไรก็ตาม กรณีที่มีขั้นตอนการผลิตที่เกี่ยวข้องกับสารชีววัตถุ สามารถนำข้อกำหนดในภาคผนวกนี้มาใช้ได้ หลักเกณฑ์การผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากเลือดหรือพลาสมาของมนุษย์ที่มีการแยกส่วนประกอบระบุไว้ใน

ภาคผนวก ๑๓ และสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ผลิตจากพืชสมุนไพรที่ไม่มีการดัดแปลงทางพันธุกรรมระบุอยู่ในภาคผนวก ๖

ในบางกรณี อาจนำกฎหมายอื่นมาใช้กำกับดูแลวัตถุดิบตั้งต้นสำหรับการผลิตชีววัตถุในกลุ่มต่อไปนี้

๑) เนื้อเยื่อหรือเซลล์ที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ระดับอุตสาหกรรม (เช่น ยา) การบริจาค การจัดหา และการตรวจสอบคุณภาพของเนื้อเยื่อและเซลล์อาจควบคุมด้วยกฎหมายภายในประเทศ

๒) เลือดและส่วนประกอบของเลือดที่ใช้เป็นวัตถุดิบตั้งต้นของผลิตภัณฑ์เพื่อการรักษาโรคบางชนิดด้วยเทคโนโลยีทันสมัย กฎหมายที่มีในประเทศอาจวางข้อกำหนดทางเทคนิคสำหรับการคัดเลือกผู้บริจาค และเจาะเก็บและการตรวจสอบคุณภาพของเลือด และส่วนประกอบของเลือด

๓) การผลิตและการควบคุมสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมจำเป็นต้องปฏิบัติตามข้อกำหนดเฉพาะภายในประเทศ ต้องกำหนดการกักกัน และคงรักษาไว้ในสถานที่ที่ใช้จัดการกับจุลชีพดัดแปลงพันธุกรรม ต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของกฎหมายภายในประเทศเพื่อกำหนด และรักษาระดับความปลอดภัยทางชีวภาพที่เหมาะสม รวมทั้งมีมาตรการป้องกันการปนเปื้อนข้าม ทั้งนี้ ต้องไม่ขัดแย้งกับข้อกำหนดตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ตามประกาศนี้

ตาราง ๑ หลักเกณฑ์ที่ใช้กับกิจกรรมการผลิตที่อยู่ภายในขอบเขตของภาคผนวก ๒

ชนิดและแหล่งที่มาของวัตถุ	ตัวอย่างผลิตภัณฑ์	การใช้หลักเกณฑ์ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ ในขั้นตอนการผลิตต่าง ๆ ที่แสดงด้วยเครื่องหมายดอกจัน (*)			
๑. แหล่งที่มาจากสัตว์หรือพืช (ที่ไม่มีกรดเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม)	เฮพาริน อินซูลิน เอ็นไซม์ โปรตีน สารสกัด สารก่อภูมิแพ้ ผลิตภัณฑ์เพื่อการบำบัดรักษาชั้นสูง อิมมูโนเซรา	* กระบวนการเก็บรวบรวมพืช อวัยวะ เนื้อเยื่อ และส่วนที่เป็นของเหลว	* การติดตั้ง การผสม และ/หรือกระบวนการ ในช่วงเริ่มต้นของการผลิต	* การแยก และการทำให้บริสุทธิ์	* การตั้งสูตรตำรับ และการบรรจุ
๒. ไวรัสหรือแบคทีเรีย / การหมัก / การเพาะเลี้ยงเซลล์	วัคซีนจากไวรัส หรือแบคทีเรีย เอ็นไซม์ โปรตีน	* การสร้าง และการรักษา อนุภาคเซลล์แม่บท (MCB), อนุภาคเซลล์ที่ใช้งาน (WCB), รุ่นพันธุ์เชื้อไวรัสแม่บท (MVS), รุ่นพันธุ์เชื้อที่ใช้งาน (WSL)	* การเพาะเลี้ยง เนื้อเยื่อ และ/หรือการหมัก	* การทำให้เชื้อหมดฤทธิ์ หากเกี่ยวข้อง การแยก และการทำให้บริสุทธิ์	* การตั้งสูตรตำรับ และการบรรจุ
๓. การหมัก / การเพาะเลี้ยงเซลล์ด้วยเทคโนโลยีชีวภาพ	ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากวิธีรีคอมบิแนนท์ ไมโนโคลนอล แอนติบอดี สารก่อภูมิแพ้ วัคซีน ยีนบำบัด (เวกเตอร์แบบเชื้อไวรัสและที่ไม่ใช่เชื้อไวรัส, พลาสมิด)	* การสร้างและการรักษา อนุภาคเซลล์แม่บท (MCB), อนุภาคเซลล์ที่ใช้งาน (WCB), รุ่นพันธุ์เชื้อไวรัสแม่บท (MSL), รุ่นพันธุ์เชื้อที่ใช้งาน (WSL)	* การเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อ และ/หรือการหมัก	* การแยกและการทำให้บริสุทธิ์ และการตัดแปลง	* การตั้งสูตรตำรับ และการบรรจุ
๔. แหล่งที่มาจากสัตว์เปลี่ยนแปลงพันธุกรรม	โปรตีนที่ได้จากวิธีรีคอมบิแนนท์ ผลิตภัณฑ์ยาเพื่อการบำบัดรักษาชั้นสูง (ATMPs)	* อนุภาคสารตัดแปลงพันธุกรรมแม่บท และที่ใช้งาน	* การเก็บรวบรวม การติดตั้ง การผสม และ/หรือกระบวนการ ในช่วงเริ่มต้นของการผลิต	* การแยกและการทำให้บริสุทธิ์ และการตัดแปลง	* การตั้งสูตรตำรับ และการบรรจุ
๕. แหล่งที่มาจากพืชเปลี่ยนแปลงพันธุกรรม	โปรตีนที่ได้จากวิธีรีคอมบิแนนท์ วัคซีน สารก่อภูมิแพ้	* อนุภาคสารตัดแปลงพันธุกรรมแม่บท และที่ใช้งาน	การเจริญเติบโต และการเก็บเกี่ยวผลผลิต	* การสกัดครั้งแรก การแยกและการทำให้บริสุทธิ์ และการตัดแปลง	* การตั้งสูตรตำรับ และการบรรจุ
๖. แหล่งที่มาจากมนุษย์	เอ็นไซม์ ฮอร์โมนที่ได้จากปัสสาวะ	* การเก็บรวบรวมส่วนที่เป็นของเหลว	* การผสม และ/หรือกระบวนการในช่วงเริ่มต้นของการผลิต	* การแยก และการทำให้บริสุทธิ์	* การตั้งสูตรตำรับ และการบรรจุ
7. แหล่งที่มาจากมนุษย์หรือ สัตว์	ยีนบำบัด: เซลล์ตัดแปลงพันธุกรรม	การบริจาค การจัดหา และการตรวจสอบคุณภาพของเนื้อเยื่อ หรือเซลล์ที่ใช้ตั้งต้นสำหรับการผลิต	* การผลิตเพาะ และการทำให้เซลล์บริสุทธิ์ และการผ่านกระบวนการ	* การตัดแปลงพันธุกรรมของเซลล์ภายนอกร่างกาย การจัดทำอนุภาคเซลล์แม่บท (MCB), อนุภาคเซลล์ที่ใช้งาน (WCB) หรือรุ่นเซลล์ปฐมภูมิ	* การตั้งสูตรตำรับ และการบรรจุ
	การบำบัดด้วยเซลล์ร่างกาย	การบริจาค การจัดหา และการตรวจสอบคุณภาพของเนื้อเยื่อ หรือเซลล์ที่ใช้ตั้งต้นสำหรับการผลิต	* การจัดทำอนุภาคเซลล์แม่บท (MCB), อนุภาคเซลล์ที่ใช้งาน (WCB) หรือรุ่นผลิตของเซลล์ปฐมภูมิ หรือการรวมเซลล์	* การแยกเซลล์ การทำให้เซลล์เพาะเลี้ยงบริสุทธิ์ การรวมกับส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์	* การตั้งสูตรตำรับ การผสมรวมผลิตภัณฑ์ และการบรรจุ
	ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ	การบริจาค การจัดหา และการตรวจสอบคุณภาพของเนื้อเยื่อ หรือเซลล์ที่ใช้ตั้งต้นสำหรับการผลิต	* กระบวนการผลิตในช่วงต้น การแยกและการทำให้บริสุทธิ์ การจัดทำอนุภาคเซลล์แม่บท (MCB), อนุภาคเซลล์ที่ใช้งาน (WCB) หรือรุ่นการผลิตของเซลล์ปฐมภูมิ หรือการรวมเซลล์	* การแยกเซลล์ การทำให้เซลล์เพาะเลี้ยงบริสุทธิ์ การรวมกับส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์	* การตั้งสูตรตำรับ การผสมรวมผลิตภัณฑ์ และการบรรจุ

หลักการ

การผลิตผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเกี่ยวข้องกับข้อพิจารณาเฉพาะเจาะจงที่เกิดจากธรรมชาติของผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิต ดังนั้น วิธีการที่ผลิต การควบคุม และบริหารผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุจำเป็นต้องมีข้อควรระวังเป็นพิเศษบางประการ

ผลิตภัณฑ์ยาทั่วไปแบบดั้งเดิมซึ่งผลิตด้วยเทคนิคทางเคมีและฟิสิกส์มีความสม่ำเสมอสูง ในขณะที่การผลิตสารออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเกี่ยวข้องกับกระบวนการและวัตถุทางชีวภาพ เช่น การเพาะเลี้ยงเซลล์ หรือการสกัดสารจากสิ่งมีชีวิต กระบวนการทางชีวภาพเหล่านี้อาจแสดงความแปรปรวนตามธรรมชาติ ทำให้ขอบเขตและธรรมชาติของผลิตภัณฑ์ที่ได้มีความแปรปรวนด้วย ด้วยเหตุนี้ การประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพจึงมีความสำคัญยิ่งสำหรับวัตถุประเภทนี้ และให้นำมาใช้พัฒนากลยุทธ์การควบคุมผลิตภัณฑ์ในทุกขั้นตอนการผลิตเพื่อลดความแปรปรวนให้เหลือน้อย และลดโอกาสเกิดการปนเปื้อนและการปนเปื้อนข้าม

เนื่องจากวัตถุและสภาวะของกระบวนการที่ใช้ในการเพาะเลี้ยงถูกออกแบบให้มีสภาวะที่เหมาะสมกับการเจริญเติบโตของเซลล์และจุลินทรีย์ที่มีความเฉพาะเจาะจง จึงเปิดโอกาสให้มีการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์ที่มาจากภายนอกได้ นอกจากนี้ ผลิตภัณฑ์หลายชนิดอาจมีข้อจำกัดในความทนต่อเทคนิคต่าง ๆ ของการทำให้บริสุทธิ์ โดยเฉพาะเทคนิคที่ออกแบบมาเพื่อทำให้ไวรัสปนเปื้อนจากภายนอกหมดฤทธิ์หรือขจัดไวรัสนั้น ทั้งนี้ การออกแบบกระบวนการผลิต เครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต สภาวะของการเตรียม และการเติมบัฟเฟอร์ และน้ำยา การสูมตัวอย่าง และการฝึกอบรมผู้ปฏิบัติงาน จัดเป็นข้อพิจารณาสำคัญเพื่อลดการเกิดเหตุการณ์ปนเปื้อนดังกล่าวให้เหลือน้อย

ข้อกำหนดเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ (เช่น ข้อกำหนดตามหัวข้อในตำราฯ ตามทะเบียนตำรับยา และตามเอกสารประกอบการอนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก) จะเป็นตัวบ่งชี้ว่าสารออกฤทธิ์และวัตถุที่ใช้ต้องมีการกำหนดระดับของเชื้อจุลินทรีย์ที่มีอยู่หรือไม่ หรือจำเป็นต้องทำให้ปราศจากเชื้อหรือไม่ และต้องทำในขั้นตอนใดของกระบวนการผลิตสารชีววัตถุที่ไม่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้ด้วยความร้อน (นั่นคือต้องใช้การกรองปราศจากเชื้อ) กระบวนการต้องกระทำภายใต้เทคนิคปลอดเชื้อเพื่อลดการปนเปื้อนให้เหลือน้อย การควบคุมและตรวจติดตามสิ่งแวดล้อมในการผลิตอย่างเหมาะสม ไม่ว่าจะเป็นการทำความสะอาดในบริเวณผลิต และระบบการทำให้ปราศจากเชื้อร่วมกับการใช้ระบบปิด สามารถลดความเสี่ยงของการปนเปื้อน และการปนเปื้อนข้ามที่เกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจได้

การควบคุมคุณภาพซึ่งปกติใช้เทคนิคการวิเคราะห์ทางชีวภาพมักจะมีความแปรปรวนในวิธีการมากกว่าการตรวจหาคุณภาพด้วยวิธีทางเคมี-ฟิสิกส์ ดังนั้น กระบวนการผลิตที่มีความแน่นอนสม่ำเสมอ (Robust) ถือเป็นสิ่งที่มีความสำคัญยิ่ง อีกทั้งการควบคุมคุณภาพระหว่างกระบวนการผลิตมีความสำคัญอย่างยิ่งในกระบวนการผลิตสารชีววัตถุออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ

ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีองค์ประกอบของเนื้อเยื่อหรือเซลล์ที่ได้จากมนุษย์ เช่น ผลิตภัณฑ์เพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดภายในประเทศสำหรับขั้นตอนการบริจาด การจัดหา และการตรวจสอบคุณภาพ การเก็บรวบรวม และตรวจสอบผลิตภัณฑ์เหล่านี้ต้องดำเนินการตามมาตรฐานระบบคุณภาพที่เหมาะสม และตามข้อกำหนดภายในประเทศ นอกจากนี้ ต้องนำข้อกำหนดภายในประเทศเกี่ยวกับการตรวจสอบกลับมาใช้เริ่มจากผู้บริจาด (ในขณะที่ต้องรักษาความลับของผู้บริจาด) ผ่านขั้นตอนต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องของหน่วยงานบริการเนื้อเยื่อ และต่อเนื่องภายใต้กฎหมายจนถึงสถาบันที่ใช้ผลิตภัณฑ์นั้น

สารออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุต้องเป็นไปตามคำแนะนำภายในประเทศในการลดความเสี่ยงของการถ่ายทอดสารที่ทำให้เกิดโรคสมองอักเสบแบบสปอนจีฟอร์มจากสัตว์โดยผ่านทางผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในมนุษย์หรือในสัตว์

บทที่ ๑ หลักเกณฑ์ทั่วไป

บุคลากร

ข้อ ๑ บุคลากรทุกคน (รวมทั้งพนักงานทำความสะอาด พนักงานซ่อมบำรุง หรือเจ้าหน้าที่ฝ่ายควบคุมคุณภาพ) ที่เข้ามาในบริเวณที่ทำการผลิตและทดสอบต้องได้รับการฝึกอบรม และมีการอบรมซ้ำเป็นระยะ ๆ ในเรื่องที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ที่ผลิตและกับงานที่ทำ ซึ่งรวมถึงมาตรการเฉพาะเจาะจงที่ใช้ในการป้องกันผลิตภัณฑ์ บุคลากรที่ปฏิบัติงาน และสิ่งแวดล้อม

ข้อ ๒ ต้องพิจารณาสถานะสุขภาพของบุคลากรที่ปฏิบัติงานเพื่อความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ กรณีจำเป็น ต้องฉีดวัคซีนจำเพาะที่เหมาะสม และตรวจสุขภาพเป็นประจำให้กับบุคลากรที่มีหน้าที่ปฏิบัติงานในฝ่ายผลิต ฝ่ายซ่อมบำรุง ฝ่ายทดสอบ และฝ่ายดูแลและตรวจสอบสัตว์ทดลอง

ข้อ ๓ การเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพของบุคลากรที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ต้องถูกแยกออกจากการปฏิบัติงานในพื้นที่การผลิต และให้เก็บรักษาบันทึกข้อมูลสุขภาพอย่างเหมาะสม การผลิตวัคซีนบีซีจี (BCG vaccine) และผลิตภัณฑ์ทูเบอร์คิวลิน (Tuberculin) ต้องจำกัดให้เฉพาะบุคลากรที่ได้รับการตรวจติดตามสุขภาพอย่างระมัดระวัง โดยตรวจสอบสถานะภูมิคุ้มกันหรือเอ็กซ์เรย์ทรวงอกเป็นประจำ การตรวจสุขภาพของพนักงานต้องพิจารณาไปพร้อมกับความเสี่ยงในการทำงาน กรณีที่ต้องทำงานกับสิ่งมีชีวิตที่อันตราย ต้องได้รับคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์

ข้อ ๔ กรณีที่จำเป็นเพื่อลดโอกาสในการปนเปื้อนข้าม ต้องจำกัดพื้นที่สำหรับการเคลื่อนย้ายบุคลากร (ประกอบด้วยบุคลากรฝ่ายควบคุมคุณภาพ ฝ่ายซ่อมบำรุง และพนักงานทำความสะอาด) โดยใช้หลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ โดยทั่วไป บุคลากรที่ทำงานในบริเวณที่สัมผัสโดยตรงกับจุลินทรีย์ที่มีชีวิต สิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม สารพิษ หรือสัตว์ทดลอง ต้องไม่ผ่านเข้าไปยังบริเวณที่ทำงานกับผลิตภัณฑ์อื่น ผลิตภัณฑ์ชนิดที่เป็นเชื้อตาย หรือสิ่งมีชีวิตชนิดอื่น ในกรณีที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงการผ่านได้ ต้องมีมาตรการควบคุมการปนเปื้อนโดยใช้หลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

ข้อ ๕ ระดับในการควบคุมการปนเปื้อนของอนุภาค และจุลินทรีย์ในพื้นที่ผลิตซึ่งเป็นกลยุทธ์หนึ่งในการควบคุม ต้องปรับให้เหมาะสมตามผลิตภัณฑ์และขั้นตอนการผลิต โดยคำนึงถึงระดับของการปนเปื้อนของวัตถุดิบและความเสี่ยงที่มีต่อผลิตภัณฑ์ หากมีข้อบ่งชี้ตามกระบวนการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ แผนการตรวจติดตามสิ่งแวดล้อมในการทำงาน นอกเหนือจากที่ระบุใน ภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ ต้องเสริมด้วยวิธีการตรวจสอบจุลินทรีย์จำเพาะที่มีอยู่ (เช่น จุลินทรีย์ประจำพื้นที่ จุลินทรีย์ชนิดที่ไม่ต้องการอากาศ) กรณีที่มีการระบุโดยกระบวนการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

ข้อ ๖ ต้องออกแบบสถานที่และสิ่งอำนวยความสะดวกในการผลิตและเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ และจัดประเภทของพื้นที่ทำงานทั้งในส่วนกระบวนการทำงานและสิ่งแวดล้อมเพื่อป้องกันการปนเปื้อนสู่ผลิตภัณฑ์

จากภายนอก ถึงแม้ว่าการปนเปื้อนในกระบวนการทำงานบางขั้นตอน เช่น การหมัก และการเพาะเลี้ยงเซลล์ อาจมีหลักฐานยืนยันที่บ่งบอกได้ง่าย แต่การป้องกันการปนเปื้อนเป็นสิ่งที่ต้องดำเนินการมากกว่าการตรวจสอบและกำจัดทิ้งภายหลัง การตรวจสอบสถานะแวดล้อม และโปรแกรมการทดสอบหาเชื้อที่มีอยู่ในวัตถุที่ใช้ในการผลิต เป็นขั้นตอนที่มีวัตถุประสงค์เพื่อพิสูจน์ยืนยันถึงสถานะของการควบคุม ในกรณีที่กระบวนการผลิตไม่ใช่กระบวนการแบบปิด ทำให้ผลิตภัณฑ์มีโอกาสสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมภายในห้องได้ เช่น การเติมสารเสริมอาหารเลี้ยงเชื้อ สารละลายบัฟเฟอร์ ก๊าซ การดำเนินการในระหว่างการผลิตผลิตภัณฑ์ยาเพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง จึงต้องมีมาตรการตรวจวัดขณะทำงาน ซึ่งรวมถึงมาตรการควบคุมทางด้านวิศวกรรมและสิ่งแวดล้อมตามหลักการของการประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพ ทั้งนี้ หลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพเหล่านี้ต้องพิจารณาถึงหลักการและข้อกำหนดที่ระบุไว้ในภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ ตามหัวข้อที่เหมาะสม เมื่อทำการเลือกระดับชั้นให้มีความลดหลั่นของสิ่งแวดล้อมในการทำงาน และมาตรการในการควบคุมที่เกี่ยวข้อง

ข้อ ๗ ต้องแยกสถานที่ผลิตเป็นการเฉพาะสำหรับจัดการกับเซลล์ที่มีชีวิตที่มีความคงสภาพในสถานะแวดล้อมของสถานที่ผลิตจนถึงขั้นตอนการทำให้หมดฤทธิ์ ต้องจัดแยกสถานที่ผลิตไว้เป็นการเฉพาะสำหรับสิ่งมีชีวิตที่สามารถก่อโรครุนแรงในมนุษย์

ข้อ ๘ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุหลายชนิดในพื้นที่เดียวกันอาจทำได้ หากมีข้อพิจารณาหรือมีมาตรการต่อไปนี้อย่างน้อยหนึ่งข้อที่มีประสิทธิผล ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของกลยุทธ์การควบคุม โดยใช้หลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ เพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้าม โดยพิจารณาตามความเหมาะสมกับชนิดของผลิตภัณฑ์

๘.๑ ความรู้เกี่ยวกับลักษณะสำคัญของเซลล์ จุลินทรีย์ และสารปนเปื้อนที่มาจากภายนอก (เช่น การก่อโรคของเชื้อ ความสามารถในการตรวจพบ การคงอยู่ และความไวต่อการถูกทำให้หมดฤทธิ์) ภายในสิ่งอำนวยความสะดวกเดียวกัน

๘.๒ กรณีที่ลักษณะของการผลิตถูกกำหนดโดยรุ่นผลิตขนาดเล็กจำนวนหลายรุ่นที่ผลิตจากวัตถุหรือสารตั้งต้นที่แตกต่างกัน (เช่น ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเซลล์) ให้นำปัจจัยด้านสุขภาพของผู้บริจา และ/หรือ ความเสี่ยงจากการสูญเสียผลผลิตทั้งหมดของผลิตภัณฑ์ และ/หรือปัจจัยเฉพาะผู้ป่วยมาพิจารณาประกอบระหว่างการพัฒนากลยุทธ์การควบคุมการผลิตเพื่อให้การยอมรับการทำงานไปพร้อมกันได้

๘.๓ ต้องป้องกันสิ่งมีชีวิตที่ยังมีชีวิตอยู่ หรือสปอร์ไม่ให้เข้าไปยังพื้นที่ หรือเครื่องมือที่ไม่มีความเกี่ยวข้อง มาตรการในการควบคุมเพื่อกำจัดสิ่งมีชีวิตหรือสปอร์ก่อนทำการผลิตผลิตภัณฑ์รายการอื่นต่อไปต้องคำนึงถึงระบบการควบคุมอากาศ (HVAC) การทำความสะอาด และการขจัดสารปนเปื้อนเพื่อกำจัดเชื้อและสปอร์ต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง

๘.๔ การตรวจติดตามสิ่งแวดล้อมที่จำเพาะเจาะจงต่อจุลินทรีย์ที่ทำการผลิตต้องดำเนินการในพื้นที่ข้างเคียงทั้งในระหว่างการผลิตและหลังจากการทำความสะอาดและการขจัดสารปนเปื้อน ต้องใส่ใจกับเครื่องมือที่ใช้บางประเภท (เช่น เครื่องวัดปริมาณอนุภาคในอากาศ) ในพื้นที่ที่จัดการกับจุลินทรีย์ที่มีชีวิตอยู่ และ/หรือจุลินทรีย์สร้างสปอร์

๘.๕ ผลิตภัณฑ์ เครื่องมือ และเครื่องมือเสริม (เช่น เครื่องมือที่ใช้ในการสอบเทียบหรือตรวจสอบความถูกต้อง) และสิ่งของที่ใช้แล้วทิ้ง ต้องนำเข้าไปในหรือนำออกจากพื้นที่ในลักษณะป้องกันการ

ปนเปื้อนพื้นที่อื่น ผลิตภัณฑ์อื่น และขั้นตอนอื่นของผลิตภัณฑ์ (เช่น การป้องกันผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการฆ่าเชื้อหรือทำลายพิษแล้วจากผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่ผ่านการทำลายเชื้อ)

๘.๖ การผลิตต่อเนื่องแบบแยกเวลาผลิต (campaign-based manufacturing) ที่ดำเนินการภายหลังจากวิธีการทำสะอาด และการจัดการปนเปื้อนที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๙ สำหรับกระบวนการในขั้นตอนการทำสูตรตำรับ การเติม และการบรรจุ ความจำเป็นที่ต้องจัดให้มีพื้นที่แยกไว้เป็นการเฉพาะขึ้นอยู่กับข้อพิจารณาที่กล่าวมาข้างต้น ร่วมกับการพิจารณาถึงความจำเป็นเฉพาะของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ นั้น และลักษณะของผลิตภัณฑ์รายการอื่น ซึ่งรวมถึงผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่ชีววัตถุที่ผลิตภายในสถานที่ผลิตเดียวกัน มาตรการควบคุมอื่น ๆ ในขั้นตอนที่กล่าวมาอาจรวมถึงความจำเป็นเฉพาะในเรื่องลำดับขั้นตอนการผลิต ความเร็วในการผสม ระยะเวลา และการควบคุมระดับอุณหภูมิ ซีตจำกัดของการสัมผัสต่อแสง และการกักเก็บ ตลอดจนวิธีการทำความสะอาดกรณีเกิดการหกกระจายของเชื้อที่ผลิต

ข้อ ๑๐ มาตรการและวิธีปฏิบัติที่จำเป็นสำหรับการกักเก็บ (เช่น ความปลอดภัยของผู้ปฏิบัติงานและสิ่งแวดล้อม) ต้องไม่ขัดแย้งกับมาตรการเพื่อความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๑ เครื่องมือจัดการอากาศต้องได้รับการออกแบบ ติดตั้ง และบำรุงรักษา เพื่อลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อนข้ามให้เหลือน้อยที่สุดในระหว่างพื้นที่การผลิตที่แตกต่างกัน และอาจเป็นระบบที่จำเพาะเจาะจงกับพื้นที่การผลิต ให้พิจารณาใช้ระบบอากาศแบบไหลเวียนทางเดียวโดยอาศัยหลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

ข้อ ๑๒ ต้องใช้บริเวณที่มีแรงดันเป็นบวกในขั้นตอนการผลิตผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ แต่อาจยอมรับสภาพแรงดันที่เป็นลบได้ในบริเวณเฉพาะที่มีการสัมผัสกับเชื้อก่อโรคเพื่อกักเก็บเชื้อ กรณีที่ใช้บริเวณที่มีแรงดันเป็นลบหรือตู้นิรภัยสำหรับกระบวนการที่ปลอดภัยของวัตถุที่มีความเสี่ยงเป็นพิเศษ (เช่น เชื้อก่อโรค) ต้องล้อมรอบด้วยบริเวณที่มีระดับความสะอาดที่เหมาะสมและมีแรงดันเป็นบวก การลดหลั่นของระดับความดันของพื้นที่ต้องมีการระบุอย่างชัดเจน และมีการตรวจติดตามอย่างต่อเนื่องพร้อมการติดตั้งสัญญาณเตือนที่เหมาะสม

ข้อ ๑๓ เครื่องมือที่นำมาใช้จัดการกับจุลินทรีย์ที่มีชีวิตและเซลล์ รวมทั้งเครื่องมือที่ใช้สุ่มเก็บตัวอย่าง ต้องออกแบบเพื่อป้องกันการปนเปื้อนจากสิ่งมีชีวิต และเซลล์อื่นในระหว่างกระบวนการผลิต

ข้อ ๑๔ การกักเก็บปฏิกิริยาต้องได้รับการออกแบบ และมีการทดสอบเป็นระยะเพื่อให้มั่นใจว่าสามารถป้องกันการหลุดรอดของสารชีวภาพเข้าสู่สิ่งแวดล้อมในพื้นที่ของการทำงาน

ข้อ ๑๕ ต้องใช้ระบบ “การทำความสะอาดด้วยระบบอัตโนมัติ (clean in place)” และ “การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยระบบอัตโนมัติ” (steam in place/sterilization in place) ในทุกที่ที่สามารถทำได้ ลิ้นปิดเปิดของถังหมักต้องเป็นชนิดที่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อด้วยไอน้ำได้อย่างสมบูรณ์

ข้อ ๑๖ ตัวกรองอากาศต้องเป็นชนิดที่ไม่ดูดซับน้ำ และต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้องตามกำหนดอายุการใช้งาน พร้อมกับการตรวจสอบความสมบูรณ์ของชุดกรองในช่วงเวลาที่เหมาะสมตามหลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

ข้อ ๑๗ ต้องออกแบบระบบการระบายของเสียเพื่อให้ของเสียที่จะระบายทิ้งถูกทำให้หมดพิษ (neutralised) หรือทำลายเชื้อทิ้งได้อย่างมีประสิทธิภาพ เพื่อลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้ามให้เหลือน้อยที่สุด

โดยต้องปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง เพื่อลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนต่อสิ่งแวดล้อมภายนอกตามความเสี่ยงที่สัมพันธ์กับลักษณะอันตรายทางชีวภาพของของเสีย

ข้อ ๑๘ เนื่องจากความแปรปรวนของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุหรือกระบวนการผลิต อาจต้องวัดหรือชั่งน้ำหนักสารเติมแต่ง หรือสารประกอบบางอย่างที่เกี่ยวข้องหรือที่วิกฤตในระหว่างการดำเนินการผลิต ในกรณีนี้อาจจัดเก็บสารเหล่านี้ไว้ภายในพื้นที่การผลิตภายในระยะเวลาหนึ่งตามเกณฑ์ที่กำหนด เช่น เก็บไว้เป็นระยะเวลาที่ใช้ในการผลิตของรุ่นผลิต หรือในช่วงการผลิตต่อเนื่องแบบแยกเวลา วัตถุเหล่านี้ต้องเก็บรักษาอย่างเหมาะสม

สัตว์ทดลอง

ข้อ ๑๙ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ หรือผลิตวัตถุ/สารชีววัตถุใช้สัตว์ทดลองหลากหลายสายพันธุ์ โดยจำแนกสัตว์ทดลองได้ ๒ ประเภท ตามแหล่งที่มา ดังนี้

๑๙.๑ ผูกสัตว์ที่มีชีวิต เช่น สัตว์ที่ใช้ในการผลิตวัคซีนป้องกันโรคโปลิโอ (ลิง) ซีรัมที่มีภูมิคุ้มกันต่อพิษงู และบาดทะยัก (ม้า แพะ และแกะ) สารก่อภูมิแพ้ (แมว) วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า (กระต่าย หนู และหนูแฮมสเตอร์) ผลิตภัณฑ์ตัดแปลงพันธุกรรม (แพะ และวัว)

๑๙.๒ เนื้อเยื่อของสัตว์ทดลอง หรือเซลล์ที่ได้จากสัตว์เสียชีวิตหลังจากการชันสูตร หรือจากหน่วยงานบริการเนื้อเยื่อ เช่น หน่วยฆ่าสัตว์ ตัวอย่างในกลุ่มนี้ เช่น เซลล์ต่างสายพันธุ์ที่มาจากเนื้อเยื่อหรือเซลล์ของสัตว์ เซลล์เลี้ยง (feeder cells) ที่ใช้สนับสนุนการเจริญเติบโตของเซลล์สำหรับผลิตภัณฑ์เพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง จากแหล่งของหน่วยฆ่าสัตว์เพื่อให้ได้เอ็นไซม์ เซลล์จากแกะและสุกรที่ใช้ผลิตสารป้องกันการแข็งตัวของเลือดและฮอร์โมน

นอกจากนี้ สัตว์ทดลองยังอาจนำมาใช้ตรวจสอบคุณภาพไม่ว่าจะเป็นการตรวจวิเคราะห์แบบทั่วไป เช่น การตรวจหาสารก่อไข่ หรือการตรวจวิเคราะห์เฉพาะเจาะจงเพื่อหาความแรง เช่น การตรวจความแรงของวัคซีนป้องกันโรคไอกรน (หนูถีบจักร) การตรวจหาสารก่อไข่ (กระต่าย) การตรวจวัคซีนบีซีจีป้องกันโรควัณโรค (หนูตะเภา)

ข้อ ๒๐ นอกจากต้องปฏิบัติตามข้อบังคับของ Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) แล้ว ยังต้องตรวจติดตามสารปนเปื้อนจากภายนอกอื่น เช่น โรคสัตว์ที่ติดต่อมนุษย์ โรคที่มีแหล่งกำเนิดจากสัตว์ ด้วยแผนการตรวจสอบสุขภาพของสัตว์อย่างต่อเนื่องและต้องบันทึกไว้ โดยต้องได้รับคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญเพื่อจัดทำแผนการตรวจสอบสุขภาพสัตว์ดังกล่าว ในกรณีเกิดปัญหาด้านสุขภาพขึ้น ต้องสืบสวนถึงความเหมาะสมของสัตว์ที่เป็นแหล่งตั้งต้น (source animals) หรือความเหมาะสมของการใช้สัตว์ที่มีปัญหาสุขภาพต่อไป เช่น เพื่อทำการผลิต เพื่อเป็นแหล่งวัตถุดิบสำหรับการผลิต เพื่อการควบคุมคุณภาพ และเพื่อการทดสอบความปลอดภัย พร้อมกับให้บันทึกการตัดสินใจเป็นเอกสาร ต้องมีวิธีปฏิบัติงานแบบมองย้อนกลับเพื่อแจ้งข้อมูลในกระบวนการตัดสินใจเกี่ยวกับความเหมาะสมของวัตถุทางยา หรือผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ หรือมีส่วนประกอบของวัตถุทางยานั้น ทั้งนี้ กระบวนการตัดสินใจดังกล่าวรวมถึงการทดสอบซ้ำในตัวอย่างเก็บกันนี้ ได้จากการเก็บรวบรวมคร่าวก่อนจากผู้บริจาคคนเดียวกัน เพื่อจัดทำเป็นแหล่งบริจาคล่าสุดที่ไม่ติดเชื้อ ต้องบันทึกระยะเวลาที่ถอนการให้ยารักษาสัตว์ที่เป็นแหล่งตั้งต้น และใช้พิจารณากำจัดสัตว์เหล่านั้นออกจากโปรแกรมตามระยะเวลาที่กำหนด

ข้อ ๒๑ ต้องเอาใจใส่ดูแลเป็นพิเศษเพื่อการป้องกันและเฝ้าระวังการติดเชื้อในสัตว์ที่เป็นแหล่งตั้งต้นหรือสัตว์ทดลองที่บริจาคร โดยให้มีมาตรการที่ครอบคลุม เช่น การจัดหาแหล่ง สิ่งอำนวยความสะดวก การเลี้ยงสัตว์ วิธีการเพื่อความปลอดภัยทางชีวภาพ วิธีการทดสอบ การควบคุมวัสดุรองนอนของสัตว์และอาหารสัตว์ ซึ่งจัดเป็นสิ่งสำคัญอย่างมากกับสัตว์ปลอดเชื้อก่อโรคที่ต้องผ่านข้อกำหนดตามหัวข้อของตำรายา ต้องระบุงการจัจัดสถานที่เลี้ยงสัตว์ และการตรวจติดตามสุขภาพสัตว์ทดลองประเภทอื่นด้วย (เช่น ผุงสัตว์สุขภาพแข็งแรง)

ข้อ ๒๒ ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตจากสัตว์ดัดแปลงพันธุกรรม ต้องเก็บรักษาระบบการตรวจสอบกลับ (traceability) ในการผลิตสัตว์ดัดแปลงพันธุกรรมจากสัตว์ที่เป็นแหล่งตั้งต้น

ข้อ ๒๓ สถานที่เลี้ยงสัตว์ การดูแลและการกักกันสัตว์ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดภายในประเทศ สถานที่พักของสัตว์ที่นำมาใช้ในการผลิตและการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุต้องแยกออกจากพื้นที่ในการผลิตและการควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๒๔ สำหรับสัตว์ทดลองต่างสายพันธุ์ต้องกำหนดเกณฑ์สำคัญ เช่น ข้อมูลอายุ น้ำหนัก และสถานะสุขภาพของสัตว์ ต้องตรวจติดตาม และบันทึกเป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๒๕ ต้องระบุสัตว์ทดลอง สารชีวภาพ และการทดสอบที่ใช้ในการดำเนินการอย่างเหมาะสม เพื่อป้องกันความเสี่ยงในการผสมปะปน และเพื่อควบคุมสิ่งที่เป็นอันตรายทั้งหมดที่ระบุไว้

การดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อ ๒๖ ข้อกำหนดสำหรับวัตถุตั้งต้นชีววัตถุ อาจจำเป็นต้องดำเนินการด้านเอกสารเพิ่มเติมเกี่ยวกับแหล่งที่มา ต้นกำเนิด ห่วงโซ่การกระจาย วิธีการผลิต และการควบคุมที่ใช้ เพื่อรับประกันระดับการควบคุมที่เหมาะสม รวมถึงคุณภาพด้านจุลชีววิทยาของวัตถุดิบ

ข้อ ๒๗ ผลิตภัณฑ์บางชนิดอาจจำเป็นต้องมีการระบุอย่างเฉพาะเจาะจงถึงวัตถุที่เป็นองค์ประกอบของรุ่นผลิต โดยเฉพาะเซลล์ร่างกายมนุษย์ในบริบทของผลิตภัณฑ์เพื่อบำบัดรักษาขั้นสูง ในสถานการณ์ที่มีการใช้เซลล์หรือเนื้อเยื่อของตนเอง และสามารถเข้ากันได้กับเซลล์ของผู้บริจาคร ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นในลักษณะนี้ต้องนับเป็นหนึ่งในรุ่นผลิต

ข้อ ๒๘ กรณีที่เซลล์หรือเนื้อเยื่อมนุษย์ของผู้บริจาครถูกนำมาใช้ ต้องตรวจสอบกลับอย่างเต็มรูปแบบตั้งแต่วัตถุตั้งต้นและวัตถุดิบที่ใช้ รวมทั้งสารต่าง ๆ ที่สัมผัสกับเซลล์หรือเนื้อเยื่อ ตลอดไปถึงการยืนยันของการได้รับผลิตภัณฑ์ ณ จุดใช้งาน โดยยังคงเก็บรักษาความเป็นส่วนตัวของบุคคล และเก็บรักษาความลับของข้อมูลด้านสุขภาพ ต้องเก็บรักษานบันทึกเพื่อการตรวจสอบกลับไว้เป็นเวลา ๓๐ ปี หลังจากผลิตภัณฑ์หมดอายุลง ต้องดูแลเป็นกรณีพิเศษเพื่อเก็บรักษาข้อมูลการตรวจสอบกลับของผลิตภัณฑ์กรณีมีการใช้อย่างจำเพาะ เช่น เซลล์ที่เข้าคู่กันได้ดีกับเซลล์ของผู้บริจาคร (donor matched) ต้องนำข้อกำหนดภายในประเทศมาใช้กับผลิตภัณฑ์ที่เป็นส่วนประกอบของเลือด เมื่อจำเป็นต้องนำสิ่งนี้มาใช้สนับสนุน หรือเป็นวัตถุดิบในกระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์ยา สำหรับผลิตภัณฑ์ยาเพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง ข้อกำหนดการตรวจสอบกลับเกี่ยวกับเซลล์ที่มาจากมนุษย์และเซลล์ที่ได้จากเลือดต้องเป็นไปตามหลักการที่ระบุในกฎหมายภายในประเทศ การจัดการที่จำเป็นสำหรับการเข้าถึงข้อมูลเพื่อการตรวจสอบกลับและระยะเวลาในการเก็บกัันตัวอย่าง ต้องรวมอยู่ในสัญญาทางเทคนิคระหว่างแต่ละฝ่ายที่รับผิดชอบ

การดำเนินการผลิต

ข้อ ๒๙ เนื่องจากความแปรปรวนของสารชีววัตถุและผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ ขั้นตอนในการเพิ่มความแน่นอนสม่ำเสมอของกระบวนการจะช่วยลดระดับความแปรปรวนในกระบวนการผลิต และช่วยเพิ่มความสามารถในการผลิตซ้ำในขั้นตอนต่าง ๆ ของวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ได้ เช่น การออกแบบกระบวนการผลิต ต้องทำการประเมินซ้ำในระหว่างการทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์

ข้อ ๓๐ เนื่องจากสภาวะของการเพาะเลี้ยง อาหารเลี้ยงเชื้อ และน้ำยาต่าง ๆ ถูกออกแบบให้ใช้เพื่อสนับสนุนการเจริญเติบโตของเซลล์ หรือจุลินทรีย์ในสภาวะปกติทั่วไป จึงต้องให้ความใส่ใจเป็นพิเศษกับกลยุทธ์การควบคุมเพื่อให้มั่นใจว่ามีขั้นตอนที่แน่นอนสม่ำเสมอเพื่อป้องกัน หรือลดโอกาสเกิดเชื้อที่มีอยู่และเมตาบอไลต์ และสารพิษที่เกี่ยวข้อง ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูงที่ได้จากเซลล์ซึ่งมักมีรุ่นผลิตขนาดเล็ก ต้องมีวิธีการปฏิบัติและข้อกำหนดเพื่อการควบคุมความเสี่ยงของการเกิดการปนเปื้อนข้ามระหว่างการเตรียมเซลล์เพาะเลี้ยงที่ได้จากผู้บริจาคที่มีสถานะสุขภาพแตกต่างกัน

วัตถุดิบ

ข้อ ๓๑ ที่มา แหล่งกำเนิด และความเหมาะสมของวัตถุดิบตั้งต้นและวัตถุดิบชีววัตถุ (เช่น สารป้องกันในภาวะเยือกแข็ง เซลล์เลี้ยง น้ำยาที่ใช้ทำปฏิกิริยา อาหารเลี้ยงเชื้อ สารละลายบัฟเฟอร์ ซีรัม เอนไซม์ ไซโตไคน์ ปัจจัยสำหรับการเจริญเติบโต) ต้องกำหนดอย่างชัดเจน กรณีการทดสอบจำเป็นต้องใช้ระยะเวลาอันยาวนาน อาจอนุญาตให้นำวัตถุดิบตั้งต้นไปใช้ก่อนทราบผลทดสอบต่าง ๆ ได้ ซึ่งต้องตระหนักและเข้าใจถึงความเสี่ยงจากการใช้วัตถุดิบตั้งต้นที่คุณสมบัติไม่ผ่านข้อกำหนด และผลกระทบที่อาจเกิดกับรุ่นผลิตอื่น โดยให้ประเมินภายใต้หลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ในกรณีดังกล่าว การปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปจะขึ้นกับเงื่อนไขของผลการทดสอบต่าง ๆ เหล่านี้ที่น่าพอใจ การพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารตั้งต้นทั้งหมดต้องเป็นไปตามข้อกำหนดที่เหมาะสมกับขั้นตอนการผลิต คำแนะนำเพิ่มเติมสำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอยู่ในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ และ ภาคผนวก ๘ การผลิตยาน้ำ คริม และซีฟิ่ง และคำแนะนำสำหรับสารชีววัตถุออกฤทธิ์อยู่ในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๒ ของประกาศฉบับนี้

ข้อ ๓๒ ต้องประเมินความเสี่ยงของการปนเปื้อนต่อวัตถุดิบตั้งต้นในระหว่างการผ่านตามห่วงโซ่อุปทาน โดยให้ความสำคัญเป็นพิเศษกับ TSE สารที่สัมผัสโดยตรงกับเครื่องมือการผลิตหรือผลิตภัณฑ์ เช่น อาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้ทดสอบความถูกต้องของกระบวนการบรรจุ และสารหล่อลื่นซึ่งอาจสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ ต้องนำมาพิจารณาประกอบด้วย

ข้อ ๓๓ หากกำหนดให้ความเสี่ยงจากการนำมาซึ่งการปนเปื้อน ตลอดจนผลกระทบที่มีต่อผลิตภัณฑ์เป็นสิ่งเดียวกันโดยไม่คำนึงถึงขั้นตอนการผลิต ดังนั้น ต้องจัดทำกลยุทธ์การควบคุมเพื่อป้องกันผลิตภัณฑ์ และเพื่อป้องกันการเตรียมสารละลาย บัฟเฟอร์ และสารเติมอื่น ตามหลักการและคำแนะนำในหัวข้อที่เหมาะสมของภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ ในประกาศฉบับนี้ การควบคุมต่าง ๆ ที่จำเป็นสำหรับคุณภาพของวัตถุดิบ และกระบวนการผลิตที่ปลอดเชื้อโดยเฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ผลิตจากเซลล์เพาะเลี้ยงที่ไม่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นสุดท้ายได้ และมีความสามารถจำกัดในการกำจัดเชื้อที่เป็นของเสีย ถือว่ามีความสำคัญมากยิ่งขึ้น กรณีที่ทะเบียนตำรับยาและเอกสารประกอบการอนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิกยอมให้มีชนิดและปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ในขั้นตอนการผลิตสารออกฤทธิ์ได้ กลยุทธ์การควบคุมต้องกล่าวถึงวิธีการที่ทำให้ชนิดและปริมาณของเชื้อที่มีอยู่ยังอยู่ในขีดจำกัดที่ระบุไว้

ข้อ ๓๔ หากจำเป็นต้องทำให้สารตั้งต้นปราศจากเชื้อ ให้ใช้วิธีทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อน แต่หากจำเป็น อาจใช้วิธีการอื่นที่เหมาะสมได้เพื่อฆ่าเชื้อของสารชีววัตถุ เช่น การฉายรังสี และการกรอง

ข้อ ๓๕ การลดปริมาณจุลินทรีย์ที่สัมพันธ์กับการจัดหาเนื้อเยื่อและเซลล์ที่มีชีวิต อาจจำเป็นต้องใช้มาตรการอื่น เช่น การใช้ยาปฏิชีวนะในช่วงต้นของกระบวนการผลิต ในบางสถานการณ์ การใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม เช่น เพื่อบำรุงรักษาพลาสมิดในระบบการสกัด และในการหมัก โดยทั่วไปควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาปฏิชีวนะในมนุษย์ เนื่องจากโอกาสเกิดเชื้อดื้อยา อีกทั้ง การใช้ยาปฏิชีวนะไม่ใช่กลไกที่มีประสิทธิผลในการควบคุมการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ แม้ควรระวังหลีกเลี่ยงวิธีการนี้ แต่หากจำเป็น ก็อาจนำวิธีนี้มาใช้ได้หากมีความเหมาะสมและมีการควบคุมอย่างระมัดระวัง และต้องกำจัดยาปฏิชีวนะออกจากกระบวนการผลิตในขั้นตอนตามที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับยาหรือเอกสารประกอบการอนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก

ข้อ ๓๖ เนื้อเยื่อและเซลล์ที่มาจากมนุษย์ที่นำมาใช้เป็นวัตถุดิบตั้งต้นสำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ

๓๖.๑ ในบางประเทศมีข้อบังคับเกี่ยวกับการจัดหา การบริจาค และการทดสอบ ดังนั้น แหล่งที่จัดหาต้องได้รับการอนุมัติที่เหมาะสมจากหน่วยงานที่มีอำนาจควบคุมภายในประเทศ ซึ่งต้องทำการตรวจสอบยืนยันการอนุมัตินั้น โดยเป็นส่วนหนึ่งของการบริหารจัดการผู้จัดหาวัตถุดิบตั้งต้น

๓๖.๒ กรณีมีการนำเข้าเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่มาจากมนุษย์ ต้องผ่านเกณฑ์มาตรฐานด้านคุณภาพและความปลอดภัยภายในประเทศ กฎหมายภายในประเทศอาจมีข้อกำหนดว่าด้วยการตรวจสอบกลับ และการรายงานอาการหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง

๓๖.๓ อาจมีบางกรณีที่กระบวนการใช้เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่นำมาใช้เป็นวัตถุดิบตั้งต้นสำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุจะดำเนินการที่หน่วยบริการเนื้อเยื่อ เช่น เพื่อทำให้ได้เซลล์ไลน์ หรือธนาคารเซลล์ ก่อนจัดทำเป็นธนาคารเซลล์แม่บท

๓๖.๔ เนื้อเยื่อและเซลล์ต้องได้รับการอนุมัติปล่อยผ่านโดยผู้รับผิดชอบในหน่วยบริการเนื้อเยื่อ ก่อนส่งมอบให้กับผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งต้องมีการควบคุมวัตถุดิบตั้งต้นของผลิตภัณฑ์ยา หน่วยบริการเนื้อเยื่อต้องมีผลการทดสอบเนื้อเยื่อหรือเซลล์ทั้งหมดเพื่อส่งมอบให้กับผู้ผลิตผลิตภัณฑ์เพื่อนำมาใช้เป็นข้อมูลในการตัดสินใจสำหรับการแบ่งแยกสารและการเก็บรักษา กรณีที่การผลิตต้องเริ่มต้นก่อนได้รับผลการทดสอบจากหน่วยบริการเนื้อเยื่อ โดยที่เนื้อเยื่อและเซลล์อาจถูกส่งให้กับผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ภายใต้การควบคุม เพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้ามกับเนื้อเยื่อหรือเซลล์ที่ได้รับการปล่อยผ่านแล้วจากผู้รับผิดชอบของหน่วยบริการเนื้อเยื่อ

๓๖.๕ การขนส่งเนื้อเยื่อและเซลล์ที่มาจากมนุษย์ไปยังสถานที่ผลิตต้องถูกควบคุมภายใต้สัญญาที่เป็นลายลักษณ์อักษรโดยผู้รับผิดชอบของทุกฝ่าย ทั้งนี้ โรงงานผลิตต้องมีหลักฐานเป็นเอกสารแสดงการปฏิบัติตามสภาวะการเก็บรักษาและการขนส่งที่กำหนด

๓๖.๖ ความต่อเนื่องของข้อกำหนดในการตรวจสอบกลับ เริ่มตั้งแต่หน่วยบริการเนื้อเยื่อจนถึงผู้รับแต่ละราย และในทางกลับกันด้วย ซึ่งรวมถึงการเก็บรักษาวัตถุดิบที่มีการสัมผัสกับเซลล์หรือเนื้อเยื่อด้วย

๓๖.๗ ต้องมีข้อตกลงทางเทคนิคระหว่างผู้รับผิดชอบของแต่ละฝ่ายที่เกี่ยวข้อง เช่น ผู้ผลิต หน่วยงานบริการเนื้อเยื่อ ผู้สนับสนุน ผู้ลงทะเบียนตำรับยา ซึ่งต้องระบุความรับผิดชอบแต่ละฝ่ายอย่างชัดเจน รวมถึงผู้รับผิดชอบในการปล่อยผ่านเนื้อเยื่อหรือเซลล์ด้วย

ข้อ ๓๗ กรณีที่เกี่ยวข้องกับยีนบำบัด มีข้อพิจารณา ดังนี้

๓๗.๑ สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยพาหะไวรัส วัตถุประสงค์ของผลิตภัณฑ์ คือ ส่วนประกอบที่ได้มาจากพาหะไวรัส เช่น พันธุ์เชื้อไวรัสแม่บท หรือพลาสมิดที่ส่งผ่านพันธุกรรมสู่เซลล์บรรจุ และธนาคารเซลล์แม่บทของเซลล์ไลน์บรรจุ

๓๗.๒ สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยพลาสมิด พาหะชนิดไม่ใช่ไวรัส และจุลินทรีย์ดัดแปลงพันธุกรรมที่ไม่ใช่ไวรัสหรือพาหะไวรัส วัตถุประสงค์ของผลิตภัณฑ์ คือ ส่วนประกอบที่นำมาใช้ในการผลิตเซลล์เพื่อการผลิต นั่นคือ พลาสมิด โฮสต์แบคทีเรีย (host bacteria) และธนาคารเซลล์แม่บทของเซลล์จากจุลินทรีย์สายผสม

๓๗.๓ สำหรับเซลล์ดัดแปลงพันธุกรรม วัตถุประสงค์ของผลิตภัณฑ์ คือ ส่วนประกอบที่ได้มาจากเซลล์ดัดแปลงพันธุกรรม นั่นคือ วัตถุประสงค์ที่ใช้ในการผลิตพาหะ ผลิตภัณฑ์ยาเตรียมจากเซลล์มนุษย์หรือสัตว์

๓๗.๔ หลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามประกาศนี้ นำมาใช้กับระบบธนาคารที่ใช้ในการผลิตพาหะหรือพลาสมิดที่ใช้ในการปลูกถ่ายยีน

ข้อ ๓๘ กรณีที่นำเซลล์จากมนุษย์หรือเซลล์จากสัตว์มาใช้ในกระบวนการผลิตในฐานะที่เป็นเซลล์ร่วมเลี้ยง ต้องมีการควบคุมอย่างเหมาะสมในเรื่องการจัดการ จัดหา การทดสอบ การขนส่ง และการเก็บรักษา ซึ่งรวมถึงการควบคุมเซลล์จากมนุษย์ที่เป็นไปตามข้อกำหนดของประเทศ

รุ่นพันธุ์เชื้อและระบบธนาคารเซลล์ (Seed lot and Cell bank system)

ข้อ ๓๙ เพื่อป้องกันการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติอันไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากการเพาะเชื้อซ้ำ หรือทำการแพร่พันธุ์ไปหลายรุ่น การผลิตสารชีววัตถุออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่ได้จากการเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ การเพาะเลี้ยงเซลล์ หรือการเพิ่มจำนวนในตัวอ่อนและสัตว์ ต้องอยู่บนพื้นฐานของระบบรุ่นพันธุ์เชื้อไวรัสแม่บทและรุ่นพันธุ์ไวรัสที่ใช้งาน และ/หรือธนาคารเซลล์ ระบบดังกล่าวอาจนำไปใช้ไม่ได้กับผลิตภัณฑ์ยาเพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูงทุกประเภท

ข้อ ๔๐ จำนวนรุ่น [(ทวีคูณ สำเนาจำนวนรุ่นที่เพิ่มขึ้น (passage)] ระหว่างรุ่นพันธุ์เชื้อ หรือธนาคารเซลล์สารที่เป็นตัวยา และผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปต้องเป็นไปตามข้อกำหนดที่ระบุในทะเบียนตำรับยา หรือเอกสารประกอบการอนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก

ข้อ ๔๑ การจัดทำรุ่นพันธุ์เชื้อ และธนาคารเซลล์ รวมทั้งรุ่นพันธุ์เชื้อแม่บทและรุ่นพันธุ์เชื้อที่ใช้งาน ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการจัดการวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ ต้องดำเนินการภายใต้สภาพการณ์ที่แสดงว่ามีความเหมาะสมซึ่งรวมไปถึงสภาวะแวดล้อมที่มีการควบคุมอย่างเหมาะสมเพื่อป้องกันรุ่นพันธุ์เชื้อ ธนาคารเซลล์ และบุคลากรที่ปฏิบัติงาน ระหว่างจัดทำรุ่นพันธุ์เชื้อและธนาคารเซลล์ต้องไม่มีสิ่งมีชีวิตอื่นหรือวัตถุติดเชื้อ [เช่น ไวรัส เซลล์ไลน์ (cell line) หรือสายพันธุ์ของเซลล์ (cell strain)] ที่ดำเนินการอยู่ในสถานที่เดียวกัน หรือด้วยบุคคลคนเดียวกัน สำหรับขั้นตอนก่อนหน้าการทำรุ่นพันธุ์เชื้อแม่บทหรือธนาคารเซลล์ ที่อาจนำหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยามาปรับใช้ ต้องจัดทำเอกสารเพื่อสนับสนุนการตรวจสอบกลับ ซึ่งรวมถึงประเด็นที่เกี่ยวข้องกับส่วนประกอบที่ใช้ในระหว่างการพัฒนาที่อาจส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ (เช่น น้ำยาที่ใช้ที่มีแหล่งกำเนิดจากสิ่งมีชีวิต) จากแหล่งกำเนิดเริ่มต้น และแหล่งพัฒนาพันธุกรรมที่นำมาใช้ สำหรับวัคซีนให้ปฏิบัติตามข้อกำหนดของตำรายา

ข้อ ๔๒ หลังจากจัดทำธนาคารเซลล์แม่บทและธนาคารเซลล์ที่ใช้งาน และรุ่นพันธุ์เชื้อแม่บท และรุ่นพันธุ์เชื้อที่ใช้งานแล้ว ต้องปฏิบัติตามวิธีการในการกักกันและปล่อยผ่าน ซึ่งรวมถึงการตรวจสอบลักษณะ และการทดสอบสิ่งปนเปื้อนอย่างเพียงพอ ความเหมาะสมในการใช้งานอย่างต่อเนื่องต้องแสดงให้เห็นถึงความสม่ำเสมอของลักษณะและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ในแต่ละรุ่นอย่างต่อเนื่อง ต้องบันทึกหลักฐานทางด้านความคงตัว และการคืนสภาพของพันธุ์เชื้อและธนาคารเป็นเอกสาร และให้เก็บรักษาบันทึกไว้ในลักษณะที่สามารถนำมาใช้ในการประเมินแนวโน้มของผลิตภัณฑ์ได้

ข้อ ๔๓ รุ่นพันธุ์เชื้อและธนาคารเซลล์ต้องเก็บรักษา และนำไปใช้ในลักษณะที่ลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อน หรือการเปลี่ยนแปลงให้เหลือน้อยที่สุด (เช่น การเก็บอยู่ในส่วนที่เป็นไอของภาชนะปิดสนิทที่บรรจุไนโตรเจนเหลว) ต้องมีมาตรการควบคุมเพื่อป้องกันการปะปนสำหรับการเก็บพันธุ์เชื้อ และ/หรือเซลล์ต่างชนิดกันในที่เดียวกันหรือในเครื่องมือเดียวกัน และให้คำนึงถึงธรรมชาติการติดเชื้อจากวัตถุต่าง ๆ เพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้าม

ข้อ ๔๔ ผลิตภัณฑ์ที่ทำจากเซลล์มักผลิตจากสต็อกเซลล์ที่มีจำนวนครั้งที่จำกัดในการเพาะถ่ายเชื้อต่อช่วง ซึ่งต่างจากระบบสองชั้นของธนาคารเซลล์แม่บทและธนาคารเซลล์ที่ใช้งาน จำนวนของการผลิตที่ดำเนินการจากสต็อกของเซลล์ถูกจำกัดด้วยจำนวนของเซลล์ที่ได้ทำการแบ่งหลังจากการเพิ่มจำนวนแล้ว และไม่ครอบคลุมตลอดช่วงวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ การเปลี่ยนแปลงสต็อกเซลล์ต้องดำเนินการตามโปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องของการทำงาน

ข้อ ๔๕ ภาชนะบรรจุต้องปิดผนึก ตัดฉลากระบุอย่างชัดเจน และเก็บในอุณหภูมิที่เหมาะสม ต้องเก็บบันทึกการรับ-จ่ายไว้ ต้องทำการบันทึกอุณหภูมิที่เก็บรักษาอย่างต่อเนื่อง และหากใช้ไนโตรเจนเหลวในการเก็บต้องเฝ้าติดตามระดับของไนโตรเจนเหลว ให้บันทึกการเบี่ยงเบนไปจากขีดจำกัดที่กำหนดไว้ รวมทั้งการดำเนินการเพื่อแก้ไขและป้องกันปัญหา

ข้อ ๔๖ ต้องจัดแบ่งสต็อกเซลล์เป็นส่วน ๆ และเก็บรักษาสต็อกเซลล์ที่จัดแบ่งแล้วไว้ต่างสถานที่กัน เพื่อลดความเสี่ยงที่จะเกิดการสูญเสียทั้งหมดในคราวเดียว การควบคุม ณ สถานที่จัดเก็บต้องรับประกันตามหลักเกณฑ์ที่ระบุในหัวข้อก่อนหน้านี้

ข้อ ๔๗ ต้องจัดการสภาวะของการเก็บรักษา และการดูแลสต็อกเซลล์ตามวิธีการและพารามิเตอร์แบบเดียวกัน ในทันทีที่ภาชนะบรรจุถูกนำออกมาจากระบบการจัดการรุ่นพันธุ์เชื้อ / ธนาคารเซลล์ ต้องไม่นำภาชนะบรรจุเหล่านั้นกลับคืนเข้าไปในสต็อกอีก

หลักการในการปฏิบัติงาน

ข้อ ๔๘ การจัดการการเปลี่ยนแปลงต้องทำเป็นระยะ และให้คำนึงถึงผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ตลอดจนผลกระทบต่อคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ที่มีต่อกระบวนการ

ข้อ ๔๙ พารามิเตอร์กระบวนการวิกฤต หรือพารามิเตอร์นำเข้านี้ที่มีผลกระทบต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ ต้องมีการบ่งชี้ ตรวจสอบความถูกต้อง และจัดทำเป็นเอกสาร และแสดงให้เห็นว่าพารามิเตอร์เหล่านี้ยังคงรักษาไว้ให้อยู่ภายในข้อกำหนด

ข้อ ๕๐ กลยุทธ์การควบคุมการนำสิ่งของและวัตถุดิบเข้าไปในพื้นที่ผลิตต้องดำเนินการตามหลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพเพื่อลดความเสี่ยงการปนเปื้อน สิ่งของและวัตถุดิบที่ทนต่อความร้อน

ที่ถูกขนย้ายเข้าสู่บริเวณสะอาดหรือบริเวณกักเก็บที่สะอาด ในกระบวนการปลอดเชื้อต้องดำเนินการผ่านหม้อหนึ่ง ความดันสูง หรือตู้อบความร้อนชนิดเปิดได้สองทาง สิ่งของและวัตถุที่ไม่ทนต่อความร้อนให้ทำการส่งผ่านทาง แอร์ล็อกที่มีประตูเปิด ๒ ด้าน โดยสิ่งของและวัตถุเหล่านี้ต้องผ่านกระบวนการทำลายเชื้อบนพื้นผิวด้านนอกที่มี ประสิทธิภาพ สิ่งของหรือวัตถุดิบที่ต้องทำให้ปราศจากเชื้อก่อนใช้งานต้องทำการห่อหุ้มหลายชั้นให้เหมาะสมกับ จำนวนระดับชั้นของการนำเข้าไปยังพื้นที่สะอาด และส่งผ่านทางแอร์ล็อกที่มีการทำลายเชื้อที่อยู่บนพื้นผิว อย่างเหมาะสม

ข้อ ๕๑ ต้องแสดงให้เห็นว่าอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีคุณสมบัติกระตุ้นการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์มีความ เหมาะสมในการใช้งานตามวัตถุประสงค์ ถ้าเป็นไปได้ อาหารเลี้ยงเชื้อต้องถูกทำให้ปราศจากเชื้อในพื้นที่ที่ มีการปฏิบัติงานโดยตรง ต้องติดตั้งแผ่นกรองที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้วเพื่อทำให้ปราศจากเชื้อสำหรับขั้นตอนประจำ ในการเติมก๊าซ อาหารเลี้ยงเชื้อ กรดหรือด่าง สารลดการเกิดฟอง เป็นต้น ลงในถังหมักเลี้ยงเชื้อเท่าที่จะทำได้

ข้อ ๕๒ การเติมวัตถุดิบหรือเชื้อลงในถังหมักเลี้ยงเชื้อหรือถังผสมอื่น และการเก็บตัวอย่าง ต้องทำ ด้วยความระมัดระวัง และอยู่ในสภาวะควบคุมเพื่อป้องกันการปนเปื้อน ต้องเอาใจใส่เพื่อให้มั่นใจว่าถังผสม มีการเชื่อมต่ออย่างถูกต้องเมื่อมีการเติมสาร หรือมีการเก็บตัวอย่าง

ข้อ ๕๓ ในกรณีที่เป็น อาจตรวจติดตามกระบวนการผลิตบางขั้นตอนอย่างต่อเนื่อง (เช่น การเลี้ยงเชื้อ ในถังหมัก) และข้อมูลที่ได้ถูกเก็บเป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต เมื่อมีการเลี้ยงเซลล์แบบต่อเนื่อง ให้พิจารณา เป็นพิเศษถึงข้อกำหนดด้านการควบคุมคุณภาพในกรณีที่ใช้วิธีการผลิตในลักษณะดังกล่าว

ข้อ ๕๔ การใช้กระบวนการปั่นเหวี่ยงและการผสมของผลิตภัณฑ์ทำให้เกิดละอองได้ จึงจำเป็นต้อง จำกัดพื้นที่กิจกรรมเหล่านี้เพื่อลดความเสี่ยงการปนเปื้อนข้าม

ข้อ ๕๕ เมื่อเกิดอุบัติเหตุกระจายโดยเฉพาะของสิ่งมีชีวิต ต้องมีการจัดการอย่างรวดเร็วและ ปลอดภัย ต้องมีมาตรการจัดการปนเปื้อนที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วสำหรับสิ่งมีชีวิตแต่ละชนิด หากเกี่ยวกับแบคทีเรียชนิดเดียวกันแต่ต่างสายพันธุ์ หรือไวรัสที่มีความคล้ายคลึงกันมาก ให้ใช้กระบวนการที่ผ่าน การตรวจสอบความถูกต้องสำหรับชนิดเดียวเท่านั้น เว้นแต่มีเหตุผลเพียงพอว่าแบคทีเรียหรือไวรัสนั้นอาจ ทนทานต่อสารที่ใช้ต่างกันอย่างน้อยมีนัยสำคัญ

ข้อ ๕๖ ถ้าพบการปนเปื้อนอย่างชัดเจนจากการหกหล่นหรือฟุ้งกระจายเป็นละออง หรือมีการใช้ สิ่งมีชีวิตที่มีอันตราย การดำเนินการผลิตและวัตถุดิบควบคุม รวมถึงเอกสารการผลิต ต้องได้รับการฆ่าเชื้อ อย่างเพียงพอ หรือมีการถ่ายโอนข้อมูลออกไปโดยวิธีการอื่น

ข้อ ๕๗ วิธีที่ใช้ในการทำให้ปราศจากเชื้อ การฆ่าเชื้อ การกำจัดไวรัส หรือการทำให้ไวรัสหมดฤทธิ์ ต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๕๘ ในกรณีที่มีกระบวนการทำให้ไวรัสหมดฤทธิ์ หรือการกำจัดไวรัสออกในระหว่างการผลิต ต้อง ดำเนินมาตรการลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อนซ้ำระหว่างผลิตภัณฑ์ที่ผ่านการกำจัดไวรัสแล้วกับผลิตภัณฑ์ที่ ยังไม่ผ่านการกำจัดไวรัส

ข้อ ๕๙ ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้จุลินทรีย์หมดฤทธิ์ด้วยการเติมสารเคมี (เช่น จุลินทรีย์ที่ใช้ในกระบวนการ ผลิตวัคซีน) ต้องมีกระบวนการที่ทำให้มั่นใจได้ว่าจุลินทรีย์ที่มีชีวิตเหล่านั้นได้ถูกทำให้หมดฤทธิ์แล้ว ในการผสม จุลินทรีย์ที่ทำการเพาะเลี้ยงกับสารที่ทำให้หมดฤทธิ์ ต้องพิจารณาว่าได้ดำเนินการอย่างทั่วถึง โดยเฉพาะ

บริเวณพื้นผิวของถังผสมที่มีการสัมผัสกับจุลินทรีย์ที่มีชีวิตเหล่านั้น และส่วนที่ใช้เชื่อมต่อในการเคลื่อนย้ายไปสู่ถังผสมอื่น

ข้อ ๖๐ มีเครื่องมือหลายชนิดที่ใช้ในกระบวนการโครมาโตกราฟี จึงให้นำหลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพมาใช้ในการพัฒนากลยุทธ์การควบคุมวัตถุที่ใช้ในการแยกสาร อุปกรณ์ท่อหุ้ม และเครื่องมืออื่นที่สัมพันธ์กันเมื่อทำการผลิตผลิตภัณฑ์อย่างต่อเนื่องแบบแยกเวลาผลิต และการผลิตในสถานที่ที่ใช้ผลิตผลิตภัณฑ์หลายชนิด ไม่สนับสนุนให้นำวัตถุที่ใช้ในการแยกสารกลับมาใช้ซ้ำ แม้จะนำไปใช้ในส่วนต่าง ๆ กัน ต้องกำหนดเกณฑ์การยอมรับ สภาพการปฏิบัติงาน วิธีการคืนสภาพ อายุการใช้งาน และวิธีการฆ่าเชื้อ หรือการทำให้ปราศจากเชื้อของคอลัมน์

ข้อ ๖๑ เมื่อมีการฉายรังสีในกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยา ให้ศึกษาคำแนะนำเพิ่มเติมในภาคผนวก ๑๑ การใช้รังสีชนิดก่อก่อไอออนในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

ข้อ ๖๒ ต้องมีระบบการป้องกันการปิดผนึกที่สมบูรณ์ของภาชนะบรรจุหลังจากกระบวนการบรรจุ กรณีที่ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่เป็นตัวแทนของความเสี่ยง ตลอดจนวิธีปฏิบัติงานเมื่อมีการรั่วซึมและหกหล่นเกิดขึ้น กระบวนการบรรจุและหีบห่อจำเป็นต้องมีวิธีปฏิบัติงานเพื่อรักษาผลิตภัณฑ์ให้อยู่ในขีดจำกัดตามที่ระบุ เช่น เวลา และ/หรืออุณหภูมิ

ข้อ ๖๓ ต้องดำเนินกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับภาชนะที่ใช้ในการบรรจุสารชีวภาพที่มีชีวิต เพื่อป้องกันการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์อื่น หรือการหลุดรอดของสิ่งมีชีวิตเข้าสู่บริเวณทำงานหรือสู่สิ่งแวดล้อมภายนอกความสามารถในการอยู่รอดของสิ่งมีชีวิต และการจัดประเภททางชีวภาพของสิ่งมีชีวิตนั้นต้องนำมาพิจารณาประกอบการประเมินความเสี่ยงที่เกิดขึ้น

ข้อ ๖๔ ต้องระมัดระวังการจัดเตรียม การพิมพ์ การเก็บรักษา และการติดฉลาก รวมถึงข้อความเฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ให้กับผู้ป่วยเฉพาะราย หรือมีการบ่งบอกการใช้วิธีทางพันธุวิศวกรรมแสดงไว้บนฉลากของภาชนะปฐมภูมิและบรรจุภัณฑ์ทุติยภูมิ ผลิตภัณฑ์ที่มีการใช้กับตัวเองต้องมีตัวบ่งชี้ที่เจาะจงกับผู้ป่วยพร้อมข้อความ “ใช้สำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายเท่านั้น” แสดงไว้บนฉลากที่ติดอยู่บนผลิตภัณฑ์โดยตรง

ข้อ ๖๕ ต้องตรวจสอบยืนยันความเข้ากันได้ของฉลากที่ติดบนภาชนะในกรณีที่ต้องนำไปใช้งานในอุณหภูมิต่ำมาก

ข้อ ๖๖ กรณีที่ได้ข้อมูลสุขภาพของผู้บริจาค และ/หรือของสัตว์ภายหลังการจัดซื้อ ซึ่งส่งผลต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ให้นำมาข้อมูลดังกล่าวมาพิจารณาประกอบวิธีปฏิบัติงานสำหรับการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

การควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๖๗ การควบคุมคุณภาพระหว่างกระบวนการผลิตมีความสำคัญในการยืนยันความสม่ำเสมอของคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มากกว่าผลิตภัณฑ์ที่มีวิธีการผลิตแบบดั้งเดิม การทดสอบระหว่างกระบวนการผลิต ต้องดำเนินการในขั้นตอนการผลิตที่เหมาะสมเพื่อควบคุมสถานะที่มีความสำคัญต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๖๘ ในกรณีที่สามารยืดเวลาในการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิตอีกระยะเวลาหนึ่ง (เป็นวัน สัปดาห์ หรือนานกว่า) แผนการศึกษาความคงสภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องพิจารณาถึงรุ่นผลิตที่ผลิตขึ้นจากวัฏจักรระหว่างการผลิตที่เก็บด้วยระยะเวลาสูงสุด

ข้อ ๖๙ เซลล์บางประเภท เช่น เซลล์ที่ได้จากบุคคลคนเดียวกันที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ชีววัตถุเพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง อาจมีปริมาณจำกัด ดังนั้น จึงอาจอนุญาตให้พัฒนาวิธีทดสอบที่ดัดแปลง และกลยุทธ์การเก็บกันตัวอย่าง พร้อมจัดทำเป็นเอกสารไว้ได้ หากกำหนดอยู่ในทะเบียนตำรับยาหรือเอกสารประกอบการอนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก

ข้อ ๗๐ ผลิตภัณฑ์เพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูงที่ผลิตจากเซลล์เพาะเลี้ยง ต้องได้รับการตรวจความปราศจากเชื้อของเซลล์เพาะเลี้ยงหรือธนาคารเซลล์ที่ปราศจากยาปฏิชีวนะ เพื่อยืนยันว่าไม่มีการปนเปื้อนของแบคทีเรียและรา และยังสามารถตรวจหาจุลินทรีย์อื่นที่ปนเปื้อนได้ตามความเหมาะสม

ข้อ ๗๑ ผลิตภัณฑ์ที่มีอายุการใช้งานสั้นที่ต้องการไבריรับรองก่อนทำการทดสอบด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์ขั้นตอนสุดท้ายทุกรายการจะแล้วเสร็จ (เช่น การทดสอบความปราศจากเชื้อ) ต้องมีกลยุทธ์การควบคุมที่เหมาะสมในพื้นที่ปฏิบัติงาน ซึ่งมาตรการการควบคุมเหล่านี้ต้องจัดทำขึ้นบนความเข้าใจในตัวผลิตภัณฑ์และกระบวนการที่ดำเนินอยู่ โดยคำนึงถึงการควบคุมและคุณสมบัติของวัตถุที่ใช้ในการผลิตด้วย รายละเอียดของคำอธิบายที่ชัดเจนของวิธีในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ ตลอดจนจนถึงความรับผิดชอบของบุคลากรที่เกี่ยวข้องในการประเมินการผลิต และข้อมูลการวิเคราะห์เป็นสิ่งสำคัญ ต้องทำการประเมินอย่างต่อเนื่องถึงประสิทธิผลของระบบการประกันคุณภาพ รวมไปถึงการเก็บรักษาบันทึกที่ช่วยในการประเมินแนวโน้ม กรณีที่การทดสอบของผลิตภัณฑ์ในขั้นตอนสุดท้ายไม่สามารถดำเนินการได้ เนื่องจากอายุสั้นมาก ต้องนำวิธีที่เป็นทางเลือกอื่นมาพิจารณาเพื่อให้สามารถได้ข้อมูลที่มีความเท่าเทียมเพื่อใช้ในการออกเอกสารรับรองคุณภาพของรุ่นผลิต (เช่น วิธีการตรวจหาจุลินทรีย์อย่างรวดเร็ว) วิธีปฏิบัติในการออกไבריรับรองและปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้อาจดำเนินการได้เป็น ๒ ขั้นตอน คือ ก่อนและหลังจากที่มีผลการทดสอบการวิเคราะห์กระบวนการโดยครบถ้วนแล้วเสร็จ

๗๑.๑ การประเมินผลของเอกสารการผลิต และผลจากการตรวจติดตามสิ่งแวดล้อมของการผลิตที่ดำเนินการโดยบุคคลที่ได้รับการมอบหมายต้องครอบคลุมสถานะของการผลิต การเบี่ยงเบนไปจากวิธีปฏิบัติงานปกติทั้งหมด และผลการตรวจวิเคราะห์ เพื่อนำมาทบทวนและใช้ในการออกไבריรับรองแบบมีเงื่อนไขโดยผู้รับผิดชอบ

๗๑.๒ การประเมินผลการทดสอบการวิเคราะห์ขั้นตอนสุดท้าย และข้อมูลอื่นก่อนการออกไבריรับรองคุณภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ก่อนการกระจายผลิตภัณฑ์โดยผู้รับผิดชอบ

๗๑.๓ ต้องมีเอกสารวิธีการปฏิบัติที่อธิบายมาตรการที่จะดำเนินการเมื่อผลการตรวจคุณภาพตกข้อกำหนด (รวมถึงการประสานงานกับเจ้าหน้าที่ที่ดูแลการทดลองทางคลินิก) ภายหลังจากที่ได้กระจายผลิตภัณฑ์แล้ว กรณีนี้ ต้องมีการสืบสวนอย่างเต็มรูปแบบ และดำเนินการแก้ไขและป้องกันที่เกี่ยวข้องเพื่อป้องกันการเกิดเหตุการณ์ซ้ำ และให้จัดทำเป็นผลการดำเนินการไว้

วิธีปฏิบัติงานต้องอธิบายถึงมาตรการที่จะดำเนินการโดยผู้รับผิดชอบ หากพบว่าผลการทดสอบที่ได้ไม่เป็นที่น่าพอใจหลังจากที่มีการกระจายสินค้าไปแล้ว

บทที่ ๒ หลักเกณฑ์เฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์บางชนิด

๒.๑ ผลิตภัณฑ์ที่มีแหล่งที่มาจากสัตว์

คำแนะนำนี้ใช้กับผลิตภัณฑ์ที่มาจากสัตว์ รวมถึงวัตถุดิบที่มาจากหน่วยงานบริการ เช่น หน่วยฆ่าสัตว์ เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่ห่วงโซ่อุปทานจะยืดเยื้อและซับซ้อน จึงจำเป็นต้องมีการควบคุมตามหลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ และให้พิจารณาตามหัวข้อในตำราयाที่เหมาะสม รวมทั้งความจำเป็นสำหรับการทดสอบที่เฉพาะเจาะจงในแต่ละขั้นตอนที่กำหนดไว้ ต้องมีการดำเนินการด้านเอกสารที่แสดงให้เห็นถึงการตรวจสอบกลับในระบบของห่วงโซ่อุปทาน และบทบาทที่ชัดเจนของผู้เกี่ยวข้องในห่วงโซ่อุปทาน รวมถึงรายละเอียดที่เพียงพอของแผนการทำงานที่เป็นปัจจุบัน

ข้อ ๑ ต้องมีโปรแกรมการตรวจติดตามโรคสัตว์ที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพของมนุษย์ องค์กรต่าง ๆ ต้องคำนึงถึงรายงานจากแหล่งข้อมูลที่เกี่ยวข้องเกี่ยวกับความชุกของโรค และมาตรการในการควบคุมเมื่อทำการรวบรวมการประเมินปัจจัยความเสี่ยงและบรรเทาผลกระทบขององค์กรดังกล่าว เช่น องค์กรเพื่อสุขภาพสัตว์โลก (World Organisation of Animal Health) ทั้งนี้ ต้องเสริมด้วยข้อมูลการตรวจติดตามด้านสุขภาพ และโปรแกรมการควบคุมทั้งระดับประเทศและระดับท้องถิ่น ซึ่งในระดับท้องถิ่นจะครอบคลุมข้อมูลถึงแหล่งที่มา (เช่น ฟาร์มเพาะเลี้ยง หรือฟาร์มขุน) ของสัตว์ และมาตรการในการควบคุมระหว่างการขนย้ายไปยังหน่วยฆ่าสัตว์

ข้อ ๒ กรณีหน่วยฆ่าสัตว์ (abattoir) ที่ใช้เป็นแหล่งที่มาของการผลิตเนื้อเยื่อจากสัตว์ ต้องแสดงให้เห็นว่าการดำเนินการตามมาตรฐานที่เข้มงวด โดยพิจารณาจากรายงานของหน่วยงานกำกับดูแลภายในประเทศ ซึ่งเป็นหน่วยงานตรวจสอบยืนยันการปฏิบัติตามข้อกำหนดของอาหาร ความปลอดภัย คุณภาพ และกฎหมาย ที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพของสัตว์และพืช

ข้อ ๓ มาตรการควบคุมวัตถุดิบทางยา ณ หน่วยบริการ เช่น หน่วยฆ่าสัตว์ ต้องมีองค์ประกอบการบริหารจัดการระบบคุณภาพที่เหมาะสม เพื่อรับประกันว่ามีการฝึกอบรมผู้ปฏิบัติงาน การตรวจสอบกลับของวัตถุดิบ การควบคุม และความสม่ำเสมอในระดับที่พึงพอใจ มาตรการเหล่านี้อาจอ้างอิงจากแหล่งภายนอกที่นอกเหนือจากมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามประกาศนี้ แต่ต้องมีระดับการควบคุมที่มีความเท่าเทียมกัน

ข้อ ๔ ต้องมีมาตรการการควบคุมวัตถุดิบในการป้องกันการแทรกแซงที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของวัตถุดิบหรืออย่างน้อยมีหลักฐานแสดงถึงกิจกรรมที่ดำเนินไปตลอดการผลิตและห่วงโซ่อุปทาน ซึ่งรวมถึงการเคลื่อนย้ายวัตถุดิบระหว่างพื้นที่ที่เก็บรวบรวมเบื้องต้น การทำให้บริสุทธิ์บางส่วนหรือในขั้นสุดท้าย สถานที่เก็บรักษา แหล่งเก็บรวบรวม และนายหน้าจัดจำหน่าย รายละเอียดการเตรียมการดังกล่าวต้องบันทึกในระบบการตรวจสอบกลับ และต้องบันทึก สืบสวน และดำเนินการ หากเกิดความผิดพลาด

ข้อ ๕ ต้องตรวจสอบผู้ส่งมอบวัตถุดิบเป็นประจำเพื่อตรวจสอบยืนยันการปฏิบัติตามมาตรการควบคุมวัตถุดิบแต่ละขั้นตอนของการผลิต ประเด็นปัญหาต้องสืบสวนในเชิงลึกถึงระดับที่เหมาะสมกับความสำคัญ พร้อมกับการจัดทำเป็นเอกสารอย่างครบถ้วน อีกทั้งต้องมีระบบการปฏิบัติในหน่วยงานเพื่อให้มั่นใจว่ามีการดำเนินการที่มีประสิทธิผลในการแก้ไขและการป้องกันปัญหา

ข้อ ๖ เซลล์ เนื้อเยื่อ และอวัยวะที่มีวัตถุดิบประสงค์นำมาใช้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาได้มาจากเซลล์ต่างสายพันธุ์ ต้องมาจากสัตว์ที่เพาะเลี้ยงในพื้นที่เฉพาะ (อาคารเพาะเลี้ยงที่มีรั้วกันเขต) เพื่อวัตถุประสงค์นี้ และต้องไม่นำ

เซลล์ เนื้อเยื่อ และอวัยวะจากสัตว์ป่าหรือสัตว์จากหน่วยฆ่าสัตว์มาใช้ ในทำนองเดียวกัน ห้ามใช้เนื้อเยื่อของสัตว์รุ่นแรก (founder animals) ด้วยเช่นกัน ต้องตรวจติดตามสถานะสุขภาพสัตว์ และจัดทำเป็นเอกสาร

ข้อ ๗ สำหรับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่ได้จากเซลล์ต่างสายพันธุ์ ให้ปฏิบัติตามคำแนะนำอื่นที่เหมาะสมเกี่ยวกับการจัดหาและการทดสอบเซลล์ที่มาจากสัตว์ เช่น เอกสาร EMA Guideline document on xenogeneic cell-based medicinal products

๒.๒ ผลิตภัณฑ์สารก่อภูมิแพ้

สารก่อภูมิแพ้อาจผลิตได้โดยการสกัดจากแหล่งกำเนิดตามธรรมชาติ หรือผลิตโดยเทคโนโลยีดีเอ็นเอสายผสม

ข้อ ๑ ต้องระบุรายละเอียดของสารก่อภูมิแพ้ที่เป็นแหล่งตั้งต้นอย่างเพียงพอ เพื่อให้มั่นใจถึงความสม่ำเสมอของการจัดหาวัตถุดิบที่นำมาใช้ เช่น การระบุชื่อสามัญ ชื่อวิทยาศาสตร์ แหล่งกำเนิด ถิ่นที่อยู่ตามธรรมชาติ ชีตจำกัดการปนเปื้อน วิธีการเก็บรวบรวม สารก่อภูมิแพ้ที่ได้จากสัตว์ต้องมาจากสัตว์ที่มีสุขภาพแข็งแรง ต้องมีระบบการควบคุมความปลอดภัยทางชีวภาพที่เหมาะสมในการเลี้ยงโคลน (เช่น ไร และสัตว์) ที่นำมาสกัดสารก่อภูมิแพ้ ซึ่งต้องจัดเก็บสารก่อภูมิแพ้ในสภาวะที่กำหนดขึ้นเพื่อลดการเสื่อมสภาพให้น้อยที่สุด

ข้อ ๒ ต้องระบุรายละเอียด และตรวจสอบความถูกต้องของขั้นตอนในกระบวนการผลิต ซึ่งประกอบด้วยขั้นตอนก่อนดำเนินการผลิต (pre-treatment) การสกัด การกรอง การแยกสารผ่านเยื่อ การทำให้เข้มข้น หรือการทำเยือกแห้ง

ข้อ ๓ ต้องระบุรายละเอียดขั้นตอนการดัดแปลงในการผลิตสารสกัดสารก่อภูมิแพ้ดัดแปลง เช่น สารก่อภูมิแพ้ดัดแปลง สารก่อภูมิแพ้ที่ถูกคอนจูเกต ต้องบ่งชี้และควบคุมผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

ข้อ ๔ ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสารผสมของสารสกัดของสารก่อภูมิแพ้ ต้องเตรียมจากสารสกัดของสารก่อภูมิแพ้แต่ละชนิดที่มาจากวัตถุแหล่งเดียว สารสกัดของสารก่อภูมิแพ้แต่ละชนิดถือเป็นสารออกฤทธิ์ ๑ รายการ

๒.๓ ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสารภูมิคุ้มกันจากสัตว์ (Animal Immunoserum Products)

ข้อ ๑ ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในการควบคุมสารก่อภูมิแพ้ที่มีแหล่งที่มาจากสิ่งมีชีวิต เพื่อรับประกันคุณภาพ ความสม่ำเสมอ และปราศจากสารเจือปนจากภายนอก การเตรียมสารที่ใช้เพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกันสัตว์ที่เป็นแหล่งตั้งต้น (เช่น แอนติเจน ตัวพาแอปแทน สารเสริม สารเพิ่มความคงตัว) และการเก็บรักษาสารเหล่านี้ก่อนนำไปกระตุ้นภูมิคุ้มกันในสัตว์ต้องปฏิบัติตามวิธีปฏิบัติงานที่จัดทำเป็นเอกสาร

ข้อ ๒ ตารางกำหนดการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน การทดสอบเลือด และการเก็บตัวอย่างเลือดต้องสอดคล้องตามที่ได้รับอนุมัติในทะเบียนตำรับยา หรือเอกสารประกอบการขออนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก

ข้อ ๓ สภาวะการผลิตในการเตรียมส่วนประกอบย่อยของแอนติบอดี (เช่น Fab or F(ab')) และการดัดแปลงต้องเป็นไปตามพารามิเตอร์ที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องและอนุมัติ กรณีที่เอนไซม์ที่ใช้มีส่วนประกอบหลายชนิดต้องรับประกันว่าเอนไซม์มีความสม่ำเสมอในส่วนประกอบทุกครั้งนำมาใช้

๒.๔ วัคซีน

ข้อ ๑ การผลิตวัคซีนจากไข่ของสัตว์ปีกต้องรับประกันสุขภาพของสัตว์ปีกทั้งฝูง (แม้ว่าสัตว์ปีกนั้นจะระบุว่าเป็นสัตว์ปลอดโรคหรือมีสุขภาพดีก็ตาม)

ข้อ ๒ ต้องตรวจสอบความถูกต้องของการปิดผนึกที่สมบูรณ์ของภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต และตรวจสอบความถูกต้องของระยะเวลาในการจัดเก็บเช่นกัน

ข้อ ๓ ต้องไม่เปิดภาชนะ หรือสูมตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่ทำให้หมดฤทธิ์ในบริเวณที่มีสารชีววัตถุที่มีชีวิต

ข้อ ๔ ลำดับขั้นตอนการเติมสารออกฤทธิ์ สารเสริม และสารปรุงแต่งในขั้นตอนการพัฒนาสูตรตำรับของผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต หรือผลิตภัณฑ์สุดท้าย ต้องเป็นไปตามวิธีที่ระบุไว้ในเอกสารการผลิต หรือบันทึกฐานผลิต

ข้อ ๕ การใช้สิ่งมีชีวิตที่มีระดับความปลอดภัยทางชีวภาพสูง (เช่น สายพันธุ์ที่ทำวัคซีนที่ก่อให้เกิดโรคระบาด) เพื่อใช้ในการผลิต หรือการทดสอบ ต้องจัดเตรียมสถานที่ในการกักเก็บที่เหมาะสม และต้องได้รับการอนุมัติจากหน่วยงานที่มีอำนาจควบคุมระดับประเทศ และต้องมีเอกสารการอนุมัติเพื่อการตรวจสอบยืนยัน

๒.๕ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากวิธีดีเอ็นเอสายผสม (Recombinant products)

ข้อ ๑ ต้องรักษาสถานะของกระบวนการทำงานให้เป็นไปตามพารามิเตอร์ที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการในการเจริญเติบโตของเซลล์ การสกัดโปรตีน และขั้นตอนการทำให้บริสุทธิ์ เพื่อรับประกันว่าผลิตภัณฑ์ที่มีความสม่ำเสมอโดยกระบวนการทำงานสามารถลดระดับของสิ่งที่ไม่บริสุทธิ์ที่มีให้เหลืออยู่ในระดับที่ยอมรับได้ภายในกรอบที่กำหนดไว้ ประเภทของเซลล์ที่ใช้ในการผลิตอาจต้องมีมาตรการบางอย่างเพิ่มเติมเพื่อรับประกันว่าไม่มีไวรัสปนเปื้อนอยู่ การผลิตที่มีการเก็บเกี่ยวหลายครั้ง ระยะเวลาการเพาะเลี้ยงที่ต่อเนื่องต้องดำเนินการภายในช่วงที่กำหนดไว้

ข้อ ๒ กระบวนการทำให้บริสุทธิ์การกำจัดโปรตีนของเซลล์เจ้าบ้านที่ไม่ต้องการ กรดนิวคลีอิก คาร์โบไฮเดรต ไวรัส หรือสิ่งเจือปนอื่น ต้องอยู่ภายในขีดจำกัดตามที่กำหนดซึ่งได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง

๒.๖ ผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอล แอนติบอดี (Monoclonal antibody products)

ข้อ ๑ โมโนโคลนอล แอนติบอดีอาจผลิตจากมูรีน ไฮบริโดมา (murine hybridomas) ไฮบริโดมาของมนุษย์ (human hybridoma) หรือผลิตโดยเทคโนโลยีดีเอ็นเอสายผสม ต้องมีมาตรการที่เหมาะสมในการควบคุมเซลล์ตั้งต้นที่แตกต่างกัน (รวมถึงเซลล์เลี้ยง ถ้ามีการใช้) และวัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตไฮบริโดมา หรือเซลล์ไลน์เพื่อรับประกันความปลอดภัยและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ อีกทั้งต้องตรวจสอบยืนยันว่ามาตรการเหล่านี้ยังอยู่ภายในขีดจำกัดที่ได้รับการอนุมัติ ต้องมุ่งเน้นเป็นพิเศษเรื่องการปราศจากการปนเปื้อนจากไวรัส ข้อมูลที่ได้จากผลิตภัณฑ์ที่ผลิตโดยแพลตฟอร์มเทคโนโลยี (platform technology) แบบเดียวกันอาจยอมรับได้ถ้าแสดงให้เห็นถึงความเหมาะสมของการดำเนินการผลิต

ข้อ ๒ ต้องตรวจสอบยืนยันว่าหลักเกณฑ์ที่จะต้องตรวจติดตามหลังเสร็จสิ้นกระบวนการผลิต และสำหรับการยุติกระบวนการผลิตในช่วงต้น อยู่ภายในขีดจำกัดที่ได้รับการอนุมัติ

ข้อ ๓ สภาวะการผลิตในการเตรียมชิ้นส่วนย่อยของแอนติบอดี (เช่น Fab หรือ F(ab')) และการดัดแปลงแก้ไขเพิ่มเติม (เช่น การติดฉลากกัมมันตรังสี การคอนจูเกต การเชื่อมต่อทางเคมี) ต้องเป็นไปตามพารามิเตอร์ที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง

๒.๗ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากสัตว์ดัดแปลงพันธุกรรม (Transgenic animal products)

ความสม่ำเสมอของวัตถุดิบที่ได้จากแหล่งที่มีการดัดแปลงพันธุกรรมมีแนวโน้มที่จะเกิดปัญหามากกว่าแหล่งทางชีวภาพที่ไม่มีการดัดแปลงพันธุกรรม จึงมีความจำเป็นต้องมีข้อกำหนดเพิ่มขึ้นเพื่อแสดงให้เห็นความสม่ำเสมอของผลิตภัณฑ์ในแต่ละรุ่นผลิตในทุกแง่มุม

ข้อ ๑ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุสามารถทำได้ในสัตว์หลากหลายสปีชีส์ โดยสารชีววัตถุอาจถูกผลิตหรือถูกสร้างขึ้นในของเหลวในร่างกายของสัตว์ (เช่น น้ำนม) ก่อนทำการเก็บรวบรวมมาทำให้บริสุทธิ์ต่อไป สัตว์แต่ละตัวที่ใช้ในการผลิตต้องระบุให้เห็นอย่างชัดเจนด้วยเครื่องหมายที่ไม่เหมือนกัน และต้องจัดเตรียมวิธีการสำรอง ในกรณีเกิดการสูญหายของเครื่องหมายเบื้องต้น (primary marker)

ข้อ ๒ การเลี้ยงและดูแลสัตว์ต้องจัดให้เป็นไปในลักษณะที่สัตว์มีการสัมผัสกับเชื้อก่อโรคและเชื้อที่สามารถติดจากสัตว์สู่มนุษย์ได้ให้น้อยที่สุด ต้องจัดให้มีมาตรการที่เหมาะสมในการป้องกันสัตว์จากสิ่งแวดล้อมภายนอก ต้องจัดเตรียมโปรแกรมตรวจติดตามสุขภาพของสัตว์ รวมถึงต้องบันทึกผลการตรวจติดตามเก็บไว้ หากเกิดเหตุการณ์ไม่ปกติ ต้องสืบสวนหาสาเหตุและพิจารณาผลกระทบต่อการใช้สัตว์ในการผลิตอย่างต่อเนื่อง และผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์รุ่นก่อนหน้าที่ทำการผลิต นอกจากนี้ ต้องดูแลให้มั่นใจว่า ไม่มีผลิตภัณฑ์ที่ใช้รักษาสัตว์ปนเปื้อนผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ

ข้อ ๓ ต้องมีบันทึกการลำดับวงศ์ตระกูลสัตว์ตั้งแต่สัตว์รุ่นแรกก็นำมาใช้งานจนถึงสัตว์ที่ใช้ในการผลิต เนื่องจากสายพันธุ์ของเซลล์ดัดแปลงพันธุกรรมจะได้มาจากยีนของสัตว์รุ่นแรกเพียงตัวเดียว จึงต้องป้องกันไม่ให้สารที่มาจากสัตว์ดัดแปลงพันธุกรรมต่างกันมาผสมปะปนกัน

ข้อ ๔ สภาวะการเก็บผลิตภัณฑ์จากสัตว์ต้องสอดคล้องตามสภาวะที่ระบุอยู่ในทะเบียนตำรับยาหรือเอกสารประกอบการขออนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก ตารางการเก็บและสภาวะการนำสัตว์ออกจากการผลิตต้องปฏิบัติตามมาตรฐานวิธีปฏิบัติงานและขีดจำกัดการยอมรับที่ผ่านการอนุมัติ

๒.๘ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากพืชดัดแปลงพันธุกรรม

ความสม่ำเสมอของวัตถุดิบที่ได้จากแหล่งดัดแปลงพันธุกรรม มีแนวโน้มจะเกิดปัญหามากกว่าวัตถุดิบที่ได้จากแหล่งผลิตโดยชีวเทคโนโลยีที่ไม่มีการดัดแปลงพันธุกรรม จึงมีความจำเป็นต้องมีข้อกำหนดเพิ่มขึ้นเพื่อแสดงให้เห็นความสม่ำเสมอของผลิตภัณฑ์ในแต่ละรุ่นผลิตในทุกแง่มุม

ข้อ ๑ ต้องมีมาตรการเพิ่มเติมจากที่ระบุในบทที่ ๑ เพื่อป้องกันการปนเปื้อนของธนาคารพืชดัดแปลงพันธุกรรมแม่บท และธนาคารพืชดัดแปลงพันธุกรรมที่ใช้งานจากวัตถุโดยพืชที่มาจากภายนอก และสารปนเปื้อนที่มาจากภายนอก รวมถึงต้องตรวจติดตามความคงตัวของยีนภายในช่วงจำนวนรุ่น (generation number) ที่กำหนด

ข้อ ๒ พืชที่ใช้ในการผลิตต้องระบุให้เห็นอย่างชัดเจนด้วยเครื่องหมายที่ไม่เหมือนกัน ต้องตรวจสอบยืนยันลักษณะสำคัญของพืชที่ปลูก รวมถึงความสมบูรณ์แข็งแรง ตามช่วงเวลาที่กำหนดตลอดระยะเวลาการเพาะปลูก เพื่อรับประกันความสม่ำเสมอของผลผลิต

ข้อ ๓ ต้องกำหนดให้มีมาตรการป้องกันและรักษาความปลอดภัยของพืชที่ปลูก เพื่อลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อนด้วยจุลินทรีย์ และการปนเปื้อนข้ามด้วยพืชอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องให้น้อยที่สุด นอกจากนี้ ต้องมีมาตรการป้องกันการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์จากสารอื่น เช่น ยาฆ่าแมลง และปุ๋ย ต้องจัดทำโปรแกรมการตรวจติดตาม และต้องบันทึกผลของการตรวจติดตามไว้ หากมีเหตุการณ์ไม่ปกติ ต้องสืบสวนหาสาเหตุ และพิจารณาผลกระทบต่อการใช้พืชรุ่นนั้นในการผลิตผลิตภัณฑ์ต่อไป

ข้อ ๔ ต้องกำหนดเงื่อนไขการนำพืชออกจากการดำเนินการผลิต และขีดจำกัดการยอมรับสำหรับสารที่อาจรบกวนกระบวนการทำให้บริสุทธิ์ (เช่น โปรตีนจากเซลล์เจ้าบ้าน) และต้องตรวจสอบยืนยันว่าผลที่ได้อยู่ภายในขีดจำกัดการยอมรับที่ได้รับการอนุมัติ

ข้อ ๕ ต้องบันทึกสภาวะแวดล้อม (เช่น อุณหภูมิ ฝน) ที่อาจมีผลกระทบต่อลักษณะด้านคุณภาพ และผลผลิตของผลิตภัณฑ์โปรตีนรีคอมบิแนนท์ที่พืชสร้างขึ้นตั้งแต่เริ่มปลูก ตลอดช่วงการเพาะปลูกไปจนถึงการเก็บเกี่ยว และช่วงระยะเวลาการเก็บรักษาสิ่งที่เก็บเกี่ยวมา โดยการตั้งหลักเกณฑ์ให้พิจารณาตามหลักการตามแนวทางของเอกสาร เช่น Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal origin

๒.๙ ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด

ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดแบ่งออกเป็น ๒ ประเภท คือ พาหะและเซลล์ดัดแปลงพันธุกรรม ข้อกำหนดในส่วนนี้ครอบคลุมผลิตภัณฑ์ ๒ ประเภทนี้ สำหรับผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดที่ได้มาจากเซลล์ อาจนำข้อกำหนดบางส่วนในหัวข้อ ๒.๑๐ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่ได้จากเซลล์ร่างกายมนุษย์และเซลล์สัตว์อื่นและผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ มาบังคับใช้

ข้อ ๑ เนื่องจากเซลล์ที่นำมาใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดได้มาจากมนุษย์ (มาจากคนเดียวกันหรือต่างคนกัน) หรือมาจากสัตว์ (ต่างสายพันธุ์) จึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดการปนเปื้อนจากสารที่มาจากภายนอก (adventitious agents) จึงต้องพิจารณาเป็นกรณีพิเศษในการแยกสารที่ได้มาจากเซลล์คนเดียวกันที่ได้รับมาจากผู้บริจาคที่ติดเชื้อ ความคงทนของมาตรการควบคุมและการทดสอบสำหรับวัตถุตั้งต้น สารเพิ่มความคงตัวขณะแช่แข็ง อาหารเลี้ยงเชื้อ เซลล์ และพาหะต้องปฏิบัติตามหลักการในการประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพ และสอดคล้องกับเอกสารทะเบียนตำรับยา หรือเอกสารประกอบการขออนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก เซลล์ไลน์ที่นำมาใช้เป็นพาหะของไวรัส ตลอดจนมาตรการควบคุมและทดสอบเซลล์ไลน์เหล่านี้ ต้องปฏิบัติตามหลักการในการประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพเช่นเดียวกัน และให้ใช้ระบบของรุ่นพันธุ์เชื้อไวรัส และระบบธนาคารเซลล์ หากมีความเกี่ยวข้อง

ข้อ ๒ ปัจจัยต่าง ๆ เช่น ธรรมชาติของสารพันธุกรรม ประเภทของพาหะ (ที่เป็นไวรัสหรือไม่ใช่ไวรัส) และประเภทของเซลล์ที่ใช้ในการผลิต ย่อมมีโอกาสปนเปื้อนด้วยสิ่งเจือปน สารที่มาจากภายนอก และการปนเปื้อนข้ามที่ต้องนำมาพิจารณาประกอบการจัดทำกลยุทธ์ทั้งปวงเพื่อลดความเสี่ยงให้เหลือน้อย และให้นำกลยุทธ์นี้มาใช้ในการออกแบบกระบวนการผลิต สิ่งอำนวยความสะดวก และเครื่องมือที่ใช้ในการผลิตและเก็บรักษา วิธีการทำความสะอาด และการจัดการปนเปื้อน การบรรจุ การติดฉลาก และการจัดจำหน่ายผลิตภัณฑ์

ข้อ ๓ การผลิตและการทดสอบผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดเกิดปัญหาเฉพาะเกี่ยวกับความปลอดภัยและคุณภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป รวมถึงความปลอดภัยของผู้ใช้ผลิตภัณฑ์และเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง จึงให้ทำการควบคุมผลิตภัณฑ์ตามการจำแนกอันตรายของสารชีวภาพประกอบกับให้นำวิธีการประเมินความเสี่ยงมาใช้เพื่อความปลอดภัยของผู้ปฏิบัติงาน สิ่งแวดล้อม และผู้ป่วย ทั้งนี้ ให้ใช้กฎหมายภายในประเทศหรือมาตรการความปลอดภัยระหว่างประเทศ

ข้อ ๔ ต้องนำหลักการประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพมาใช้ในการควบคุมบุคลากร (รวมถึงเจ้าหน้าที่ฝ่ายควบคุมคุณภาพและเจ้าหน้าที่ซ่อมบำรุง) ทิศทางการไหลของวัตถุ รวมถึงการจัดเก็บ และการทดสอบ (เช่น วัตถุประสงค์ ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่อยู่ระหว่างการผลิตและผลิตภัณฑ์สุดท้าย และตัวอย่างจากการตรวจติดตาม สิ่งแวดล้อม) โดยให้ใช้แผนภูมิการไหลแบบทิศทางเดียว ทั้งนี้ ให้พิจารณาถึงกรณีการเคลื่อนย้ายระหว่างบริเวณที่ใช้สิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมต่าง ๆ กับบริเวณที่ใช้สิ่งมีชีวิตที่ไม่ดัดแปลงทางพันธุกรรม

ข้อ ๕ การออกแบบสถานที่ และเครื่องมือที่ใช้ในการปฏิบัติงานต้องคำนึงถึงวิธีการทำความสะอาด และการจัดการปนเปื้อนที่จำเป็นต่อการจัดการสิ่งมีชีวิตชนิดต่าง ๆ และหากเป็นไปได้ ต้องเสริมด้วยวิธีที่ตรวจหาสิ่งมีชีวิตเฉพาะเจาะจงที่ถูกต้องเพาะเลี้ยงไว้เพื่อการผลิตในแผนงานการตรวจติดตามสิ่งแวดล้อมเพิ่มเติม

ข้อ ๖ ต้องมีมาตรการป้องกันการมีไวรัสสายพันธุ์ดั้งเดิมเข้าไปอยู่กับพาหะที่ใช้ในการเพิ่มจำนวน เพราะอาจนำไปสู่การเพิ่มจำนวนของพาหะที่มีความรุนแรงด้วยเทคโนโลยีสายผสมเกิดขึ้น

ข้อ ๗ ต้องมีแผนฉุกเฉินสำหรับจัดการกับกรณีเกิดอุบัติเหตุรั่วไหลของสิ่งมีชีวิต โดยแผนนี้ต้องระบุถึงวิธีการและขั้นตอนปฏิบัติการสำหรับการกักเก็บ การป้องกันผู้ปฏิบัติงาน การทำความสะอาด การจัดการปนเปื้อน และความปลอดภัยที่จะนำกลับไปใช้ใหม่ ทั้งนี้ ให้ประเมินผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์หรือต่อสิ่งอื่นที่อยู่ในบริเวณเกิดเหตุ

ข้อ ๘ พื้นที่สำหรับการผลิตพาหะของไวรัสต้องแยกออกจากพื้นที่อื่นโดยมีมาตรการเฉพาะ โดยบริหารจัดการการแยกพื้นที่ให้เห็นว่ามีประสิทธิผล หากเป็นไปได้ ต้องดำเนินการในระบบปิดในขั้นตอนการเก็บรวบรวมตัวอย่าง และการขนย้ายเพื่อป้องกันการรั่วไหลของสารจากเชื้อไวรัส

ข้อ ๙ ไม่อนุญาตให้ผลิตพาหะที่มาจากไวรัสยีนบำบัดหลายชนิดในพื้นที่เดียวกัน และเวลาเดียวกัน กรณีที่เป็นการผลิตพาหะชนิดที่ไม่ใช่ไวรัสอาจทำได้ในพื้นที่เดียวกัน โดยการควบคุมที่ใช้หลักการในการประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพ ต้องแสดงให้เห็นว่าวิธีการปฏิบัติในการเปลี่ยนการผลิตจากผลิตภัณฑ์ชนิดหนึ่งไปยังผลิตภัณฑ์อีกชนิดหนึ่งแบบแยกตามเวลา มีประสิทธิผล

ข้อ ๑๐ ต้องมีข้อมูลรายละเอียดที่เพียงพอในขั้นตอนของการผลิตพาหะและเซลล์ดัดแปลงพันธุกรรม เพื่อให้มั่นใจว่าสามารถตรวจสอบกลับผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดได้ตั้งแต่ข้อมูลของวัตถุดิบ (พลาสมิด ยีนที่ใช้และลำดับยีนที่ควบคุม ธนาकारเซลล์ สติออกของพาหะไวรัส และที่ไม่ใช่ไวรัส) ไปจนถึงผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๑๑ การขนส่งผลิตภัณฑ์ที่มี และ/หรือประกอบด้วยสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม ต้องสอดคล้องตามกฎหมายระเบียบอย่างเหมาะสม

ข้อ ๑๒ การปลูกถ่ายยีนจากภายนอกร่างกาย (ex-vivo gene) ไปยังเซลล์ผู้รับ มีข้อพิจารณา ดังนี้

๑๒.๑ ต้องดำเนินการในสถานที่ที่จัดไว้เป็นการเฉพาะสำหรับการทำกิจกรรมเหล่านี้ ซึ่งต้องมีการจัดการด้านการกักเก็บอย่างเหมาะสม

๑๒.๒ ต้องมีมาตรการ (รวมถึงข้อพิจารณาในข้อ ๑๐ ของบทที่ ๑ ข้อกำหนดทั่วไป) เพื่อลดโอกาสเกิดการปนเปื้อนข้าม และการผสมปะปนของเซลล์ที่ได้รับจากผู้ป่วยรายอื่น ซึ่งรวมถึงการใช้วิธีการทำความสะอาดที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง การใช้พาหะไวรัสหลายชนิดพร้อมกัน ต้องอยู่ภายใต้การควบคุมตามหลักการในการประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพ ไม่อนุญาตให้นำพาหะไวรัสบางชนิด (เช่น เรโทรไวรัสหรือเอดส์ไวรัส) มาใช้ในกระบวนการผลิตเซลล์ดัดแปลงพันธุกรรม จนกว่าจะสามารถแสดงให้เห็นว่าปราศจากการเพิ่มจำนวนของพาหะปนเปื้อนที่มีความรุนแรง

๑๒.๓ ต้องคงรักษาข้อกำหนดการตรวจสอบกลับ และมีคำจำกัดความที่ชัดเจนของแต่ละรุ่นผลิตภัณฑ์ตั้งแต่แหล่งที่มาของเซลล์ ไปจนถึงภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ขั้นสุดท้าย

๑๒.๔ ผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้ใช้การถ่ายโอนยีนไปยังผู้รับด้วยวิธีการทางชีววิทยา ต้องทำการทดสอบและบันทึกหลักฐานคุณสมบัติทางเคมี-ฟิสิกส์ของผลิตภัณฑ์ไว้

๒.๑๐ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่ได้จากเซลล์ร่างกายมนุษย์และเซลล์สัตว์อื่นและผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ (Somatic and xenogeneic cell therapy products and tissue engineered products)

ผลิตภัณฑ์ที่มาจากเซลล์ดัดแปลงพันธุกรรมและไม่ถูกจัดอยู่ในประเภทผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด อาจนำหลักเกณฑ์คำแนะนำบางประการตามข้อ ๒.๙ ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด มาใช้ได้ ดังนี้

ข้อ ๑ การใช้สารอื่น (เช่น ผลิตภัณฑ์จากเซลล์ โมเลกุลชีวภาพ สารชีวภาพ สารพยางค์ โครงเมทริกซ์) ต้องมาจากแหล่งที่มาที่ได้รับอนุญาต (เช่น ผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับอนุญาต หรือเครื่องมือแพทย์ที่ได้รับประเมินตามมาตรฐานวิธี เช่น เครื่องมือแพทย์ที่มีเครื่องหมายรับรอง (marked CE) ตามมาตรฐานยุโรป)

ข้อ ๒ กรณีมีเครื่องมือ (แพทย์) ซึ่งรวมถึงเครื่องมือที่ประกอบขึ้นเอง ที่รวมอยู่เป็นส่วนหนึ่งของผลิตภัณฑ์ยา

๒.๑ ต้องมีข้อตกลงเป็นลายลักษณ์อักษรระหว่างผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาและผู้ผลิตเครื่องมือแพทย์ ข้อตกลงดังกล่าวต้องให้ข้อมูลเกี่ยวกับเครื่องมือแพทย์อย่างเพียงพอ เพื่อหลีกเลี่ยงการเปลี่ยนแปลงแก้ไขคุณสมบัติของเครื่องมือดังกล่าวระหว่างการผลิตผลิตภัณฑ์เพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง ซึ่งยังต้องรวมถึงข้อกำหนดเพื่อควบคุมข้อเสนอกการเปลี่ยนแปลงสำหรับเครื่องมือแพทย์

๒.๒ ต้องมีข้อตกลงทางเทคนิคที่กำหนดให้มีการแลกเปลี่ยนข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับความเป็ยงเบนในการผลิตเครื่องมือแพทย์

ข้อ ๓ เนื่องจากเซลล์ร่างกายที่ได้จากมนุษย์ (จากคนเดียวกันหรือต่างคนกัน) หรือได้จากสัตว์ (เซลล์ต่างสายพันธุ์) มีความเสี่ยงที่จะเกิดการปนเปื้อนจากสารที่มาจากภายนอก ดังนั้น ต้องพิจารณาเป็นพิเศษเกี่ยวกับการแยกวัตถุติบที่มาจากบุคคลเดียวกันที่ได้มาจากผู้บริจาคที่ติดเชื้อ หรือเกี่ยวกับการรวบรวมเซลล์ต้องสร้างความมั่นใจในความแน่นอนสม่ำเสมอ (Robustness) ของมาตรการควบคุมและการทดสอบที่นำมาใช้กับแหล่งวัตถุติบเหล่านี้ สัตว์ที่มีการนำเนื้อเยื่อหรือเซลล์มาใช้ต้องเลี้ยงดู และนำมาผ่านกระบวนการตามหลักการที่กำหนดในแนวทางปฏิบัติที่เกี่ยวข้อง

ข้อ ๔ ต้องให้ความใส่ใจกับข้อกำหนดที่จำเพาะเจาะจงในขั้นตอนระหว่างการแช่แข็ง เช่น อัตราการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิระหว่างการนำไปแช่แข็งหรือการละลาย ชนิดของอุปกรณ์เก็บรักษา ตลอดจนสถานที่ตั้ง

และกระบวนการนำออกมาใช้ใหม่ ต้องลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อนข้าม รักษาคุณภาพของผลิตภัณฑ์ และอำนวยความสะดวกในการนำออกมาใช้ใหม่อย่างแม่นยำ ต้องมีวิธีปฏิบัติงานเป็นลายลักษณ์อักษรเกี่ยวกับการจัดการ และจัดเก็บผลิตภัณฑ์อย่างปลอดภัยด้วยตัวบ่งชี้ทางเซรุ่มวิทยาที่เป็นบวก

ข้อ ๕ ต้องทดสอบความปราศจากเชื้อสำหรับเซลล์เพาะเลี้ยงและธนาคารเซลล์ที่ปราศจากยาปฏิชีวนะ เพื่อแสดงว่าปราศจากการปนเปื้อนจากแบคทีเรียและเชื้อรา และให้คำนึงถึงการตรวจพบสิ่งมีชีวิตที่เจริญได้ในอาหารเลี้ยงเชื้อจำเพาะบางชนิดด้วย

ข้อ ๖ หากเกี่ยวข้อง ต้องจัดให้มีแผนการตรวจติดตามความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาร่วมกันกับตัวอย่างอ้างอิง และตัวอย่างเก็บกันในปริมาณที่เพียงพอสำหรับการตรวจสอบเพิ่มเติม

นิยามศัพท์

สารเสริมฤทธิ์ (Adjuvant) หมายความว่า สารเคมีหรือสารชีวภาพที่ช่วยเพิ่มการกระตุ้นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจน

ผลิตภัณฑ์ยาเพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง (Advanced Therapeutic Medicinal Products: ATMP) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาสำหรับมนุษย์ที่อยู่ในกลุ่มต่อไปนี้ คือ ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดจากเซลล์มนุษย์ และผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ

สารก่อภูมิแพ้ดัดแปลง (Allergoids) หมายความว่า สารก่อภูมิแพ้ที่ถูกดัดแปลงทางเคมีเพื่อลดความไวต่อการเกิดปฏิกิริยาของอิมมูโนโกลบูลิน อี

แอนติเจน (Antigen) หมายความว่า สารที่สามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองต่อระบบภูมิคุ้มกันแบบเฉพาะเจาะจง (เช่น สารพิษ โปรตีนแปลกปลอม แบคทีเรีย เซลล์เนื้อเยื่อ)

แอนติบอดี (Antibody) หมายความว่า โปรตีนที่ผลิตโดยเซลล์บี ลิมโฟไซต์ สามารถจับกับแอนติเจนเฉพาะเจาะจง แอนติบอดีอาจแบ่งออกเป็น ๒ ประเภทหลักตามความแตกต่างของกระบวนการผลิต

โมโนโคลนอล แอนติบอดี (Monoclonal antibody: MAb) หมายความว่า กลุ่มประชากรของแอนติบอดีที่มีคุณสมบัติที่เหมือนกันซึ่งผลิตมาจากเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์หรือโดยเทคโนโลยีพันธุวิศวกรรม โดยมีความจำเพาะในการเชื่อมตำแหน่งที่เฉพาะเจาะจงบนแอนติเจนเพียงตำแหน่งเดียว

โพลีโคลนอล แอนติบอดี (Polyclonal antibody) หมายความว่า แอนติบอดีที่ได้จากเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์หลายชนิด ซึ่งผลิตขึ้นมาในร่างกายของมนุษย์และสัตว์เพื่อตอบสนองต่อตำแหน่งบนแอนติเจนที่มาจากภายนอกร่างกาย

พื้นที่ (Area) หมายความว่า กลุ่มเฉพาะของห้องภายในสิ่งปลูกสร้างเดียวกันที่เกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์หนึ่งหรือหลายชนิด ซึ่งใช้ระบบจัดการอากาศร่วมกัน

เชื้อที่มีอยู่ (Bioburden) หมายความว่า ปริมาณและประเภทของจุลินทรีย์ที่มีอยู่ในวัตถุดิบ อาหารเลี้ยงเชื้อ สารชีววัตถุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป โดยถือว่าเป็นการปนเปื้อนเมื่อมีปริมาณ และ/หรือประเภทของจุลินทรีย์เกินกว่าข้อกำหนด

ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ (Biological medicinal products) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่มีสารสำคัญออกฤทธิ์เป็นสารชีววัตถุ ซึ่งสารชีววัตถุ คือ สารที่ผลิตหรือสกัดจากแหล่งทางชีวภาพ และจำเป็นต้องมีการ

ตรวจสอบลักษณะและคุณภาพโดยใช้การทดสอบทางฟิสิกส์-เคมี-ชีววิทยาร่วมกัน พร้อมกับกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพ

ระดับความปลอดภัยทางชีวภาพ (Biosafety Level: BSL) หมายความว่า สถานะการกักเก็บที่ใช้จัดการกับสิ่งมีชีวิตที่มีอันตรายระดับแตกต่างกันโดยจัดแบ่งระดับความปลอดภัยทางชีวภาพเริ่มต้นจากระดับ BSL1 (ความเสี่ยงต่ำสุด ไม่ทำให้เกิดโรคในมนุษย์) จนถึงระดับ BSL4 (ความเสี่ยงสูงสุดที่ก่อให้เกิดโรครุนแรง มีโอกาสแพร่กระจาย และไม่มีวิธีป้องกัน หรือวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพ)

การผลิตต่อเนื่องแบบแยกเวลาผลิต (Campaigned manufacture) หมายความว่า การผลิตผลิตภัณฑ์เดียวกันหลายรุ่นอย่างต่อเนื่องตามระยะเวลาที่กำหนดไว้ในช่วงหนึ่ง โดยปฏิบัติตามมาตรการการควบคุมที่ได้รับการอนุมัติอย่างเข้มงวด ก่อนเปลี่ยนการผลิตไปยังผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น ทั้งนี้ ไม่มีการผลิตผลิตภัณฑ์หลายชนิดในเวลาเดียวกัน แต่อาจใช้เครื่องมือเครื่องจักรชุดเดียวกันในการผลิต

ระบบปิด (Closed system) หมายความว่า การที่ตัวยาสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ไม่มีการสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมของห้องในระหว่างการผลิต

การใช้แบบกักเก็บ (Contained use) หมายความว่า การปฏิบัติงานที่ใช้กับจุลินทรีย์ดัดแปลงพันธุกรรมที่ถูกเพาะเลี้ยง เก็บรักษา นำมาใช้ ขนถ่าย และทำลายหรือกำจัด โดยใช้ระบบป้องกันแบบขวางกั้น (ทางกายภาพ / เคมี / ชีวภาพ) เพื่อจำกัดการสัมผัสของสิ่งมีชีวิตดังกล่าวกับประชากรทั่วไปและสิ่งแวดล้อมภายนอก

การปล่อยแบบเจตนา (Deliberate release) หมายความว่า การปล่อยจุลินทรีย์ดัดแปลงพันธุกรรมสู่สิ่งแวดล้อมโดยเจตนา

ภายนอกร่างกาย (Ex-vivo) หมายความว่า วิธีการปฏิบัติที่กระทำในเซลล์ หรือเนื้อเยื่อภายนอก ร่างกายของสิ่งมีชีวิตแล้วถ่ายกลับคืนสู่ร่างกายของสิ่งมีชีวิตนั้นอีกครั้ง

เซลล์เลี้ยง (Feeder cells) หมายความว่า เซลล์ที่ใช้ร่วมในการเพาะเลี้ยงเพื่อบำรุงรักษาเซลล์ต้นกำเนิด (pluripotent stem cells) การเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดจากตัวอ่อนของมนุษย์ปกติจะใช้ชั้นเซลล์เลี้ยงซึ่งประกอบด้วยไฟโบรบลาสต์จากตัวอ่อนของหนู หรือเซลล์ไฟโบรบลาสต์จากตัวอ่อนมนุษย์ที่ผ่านกระบวนการเพื่อป้องกันการแบ่งตัวของเซลล์ต้นกำเนิด

ถังหมัก (Fermenter) หมายความว่า กรณีที่ใช้กับเซลล์ไลน์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม คำว่า “ถังหมัก” หมายถึง เครื่องเพาะชีวมวล

ยีน (Gene) หมายความว่า ลำดับสายดีเอ็นเอที่เป็นรหัสใช้ผลิตโปรตีนจำเพาะหนึ่งหรือหลายชนิด

การปลูกถ่ายยีน (Gene transfer) หมายความว่า กระบวนการปลูกถ่ายยีนในเซลล์ โดยเกี่ยวข้องกับระบบการแสดงออกของยีนไว้กับระบบนำส่งที่เรียกว่าพาหะ ซึ่งได้จากแหล่งไวรัสหรือไม่ใช่ไวรัส หลังจากการปลูกถ่ายยีน เซลล์ดัดแปลงสารพันธุกรรมนั้นจะเรียกว่า *เซลล์ที่ถูกถ่ายโอนยีน (transduced cells)*

สิ่งมีชีวิตดัดแปลงทางพันธุกรรม (Genetically modified organisms: GMO) หมายความว่า สิ่งมีชีวิต (ยกเว้นมนุษย์) ที่มีการดัดแปลงสารพันธุกรรมในลักษณะที่ไม่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติด้วยการผสมพันธุ์ และ/หรือการผสมรวมทางธรรมชาติ

แฮปเทน (Hapten) หมายความว่า โมเลกุลที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำที่ไม่สามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ด้วยขนาดของตัวเอง เว้นแต่จะรวมตัวกับโมเลกุลอื่นที่เป็น “ตัวพา”

ไฮบริโดมา (Hybridoma) หมายความว่า เซลล์ไลน์ที่มีการขยายตัวได้ซึ่งคัดหลั่งแอนติบอดี (โมโนโคลนอล) ที่ต้องการ ปกติแล้วเกิดจากการหลอมรวมของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดบี ลิมโฟไซต์กับเซลล์มะเร็งเข้าด้วยกัน

ภายในร่างกาย (in vivo) หมายความว่า วิธีการปฏิบัติที่กระทำในสิ่งมีชีวิต

วิธีการแบบมองย้อนกลับ (Look-back) หมายความว่า วิธีการปฏิบัติที่จัดทำเป็นเอกสารเพื่อตรวจสอบกลับสารชีววัตถุออกฤทธิ์หรือผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ ซึ่งอาจได้รับผลกระทบอันไม่พึงประสงค์จากการใช้หรือการรวมสารที่มาจากสัตว์หรือมนุษย์เข้าไว้ ซึ่งสารนั้นไม่ผ่านการทดสอบการปล่อยผ่าน เนื่องจากมีสารปนเปื้อน หรือเกิดความกังวลในเรื่องแหล่งที่มาของสารจากมนุษย์หรือสัตว์ปรากฏอย่างชัดเจน

ธนาคารเซลล์แม่บท (Master Cell Bank: MCB) หมายความว่า แหล่งรวมของเซลล์ชนิดเดียวซึ่งเตรียมมาจากการนำโคลนของเซลล์ (cell clone) ที่เลือกแล้วมาเพิ่มจำนวนภายใต้สภาวะควบคุม และแบ่งบรรจุลงในภาชนะย่อย ๆ และเก็บรักษาภายใต้สภาวะที่กำหนดไว้ ธนาคารเซลล์แม่บทนี้ถูกนำมาใช้เพื่อสร้างธนาคารเซลล์ที่ใช้งานทั้งหมด **รุ่นพันธุ์เชื้อไวรัสแม่บท (MVS)** - ความหมายเหมือนกับกล่าวข้างต้น แต่เกี่ยวข้องกับเชื้อไวรัส **ธนาคารสารตัดแปลงพันธุกรรมแม่บท** - ความหมายเหมือนกับกล่าวข้างต้น แต่ใช้สำหรับพืชหรือสัตว์ตัดแปลงพันธุกรรม

สิ่งมีชีวิตเดี่ยวไม่ปนเปื้อน (Monosepsis (axenic)) หมายความว่า สิ่งมีชีวิตชนิดเดียวที่ใช้ในการเพาะเลี้ยงซึ่งไม่ถูกปนเปื้อนด้วยสิ่งมีชีวิตชนิดอื่น

สถานที่ผลิตหลายผลิตภัณฑ์ (Multi-product facility) หมายความว่า สถานที่ที่ใช้ในการผลิต ไม่ว่าจะเป็นการผลิตแบบทำพร้อมกันหลายผลิตภัณฑ์ หรือผลิตแบบแยกเวลาผลิต สามารถผลิตสารชีววัตถุออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ชีววัตถุได้หลายชนิด โดยเครื่องมือที่ใช้ในการผลิตอาจมีการแยกจำเพาะหรือไม่แยกจำเพาะต่อการผลิตสารออกฤทธิ์หรือผลิตภัณฑ์ก็ได้

พลาสมิด (Plasmid) หมายความว่า พลาสมิดเป็นส่วนของดีเอ็นเอ ที่มักพบอยู่ในเซลล์แบคทีเรียมีลักษณะเป็นวงกลมที่แยกจากโครโมโซมของเซลล์ ซึ่งสามารถตัดแปลงได้ด้วยเทคนิคชีววิทยาโมเลกุล ทำให้บริสุทธิ์และแยกออกจากเซลล์แบคทีเรีย และนำไปใช้ในการถ่ายโอนดีเอ็นเอไปยังเซลล์อื่น

กลุ่มเซลล์ปฐมภูมิ (Primary cell lot) หมายความว่า กลุ่มของเซลล์ปฐมภูมิที่ถูกขยายอย่างน้อยที่สุดให้มีจำนวนพอเพียงต่อการนำไปใช้

ผู้รับผิดชอบ (Responsible Person: RP) หมายความว่า บุคคลที่รับผิดชอบรับประกันว่าแต่ละรุ่นผลิตของสารชีววัตถุออกฤทธิ์หรือผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุมีการผลิต และตรวจสอบให้ถูกต้องตามกฎหมาย และตรงตามข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์ และข้อกำหนดตามที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับไว้ “ผู้รับผิดชอบ” เทียบเท่ากับ “ผู้ที่ได้รับการรับรอง” ตามบัญญัติศัพท์ของสหภาพยุโรป

ผู้รับผิดชอบของหน่วยงานบริการโลหิตหรือเนื้อเยื่อ (Responsible person for blood or tissue establishment) หมายความว่า คำนี้เทียบเท่ากับ คำว่า “ผู้รับผิดชอบ” ตามบัญญัติศัพท์ของสหภาพยุโรป

สารพยาง (Scaffold) หมายความว่า สารหรือเมทริกซ์สำหรับช่วยพยาง ช่วยการนำส่ง ซึ่งอาจเสริมโครงสร้าง หรือเอื้อต่อการเคลื่อนที่ ทำหน้าที่ยึดเกาะ หรือขนส่งเซลล์ และ/หรือโมเลกุลที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ

เซลล์ร่างกาย (Somatic cells) หมายความว่า เซลล์ที่ไม่ใช่เซลล์สืบพันธุ์ซึ่งประกอบขึ้นเป็นร่างกายมนุษย์หรือสัตว์ เซลล์เหล่านี้อาจเป็นเซลล์ร่างกายมีชีวิตที่มาจากตนเอง (จากผู้ป่วย) หรือมาจากบุคคลอื่น หรือมาจากเซลล์ต่างสายพันธุ์ (เช่น จากสัตว์) เซลล์ดังกล่าวนี้มีการจัดการ หรือปรับเปลี่ยนผ่านกระบวนการภายนอกของสิ่งมีชีวิต และถ่ายกลับคืนสู่ร่างกายอีกครั้ง เพื่อให้ได้ผลเพื่อการบำบัดรักษา การวินิจฉัย หรือการป้องกันโรคในมนุษย์

วัตถุดิบปลอดเชื้อ (Specified pathogen free: SPF) หมายความว่า วัตถุดิบจากสัตว์ (เช่น ไข่ ตัวอ่อน หรือเซลล์เพาะเลี้ยง) ที่ใช้ในการผลิต หรือการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มาจากผู้ส่งสัตว์ที่ปลอดจากเชื้อโรคจำเพาะ คำว่า ผู้ส่งสัตว์หรือกลุ่มของสัตว์ดังกล่าว หมายถึง สัตว์ที่เลี้ยงในสิ่งแวดล้อมร่วมกัน และได้รับการดูแลจากผู้เลี้ยงที่ไม่ได้สัมผัสกับผู้ส่งสัตว์ที่ไม่ปลอดเชื้อโรค

สิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม (Transgenic) หมายความว่า สิ่งมีชีวิตหนึ่งที่มียีนจากสิ่งมีชีวิตอื่นแทรกอยู่ในองค์ประกอบยีนปกติโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อการแสดงออกของยีนที่ใช้ในการสร้างสารชีววัตถุที่ใช้ทางยา

พาหะ (Vector) หมายความว่า ตัวแทนของการนำส่งซึ่งจะส่งข้อมูลพันธุกรรมจากเซลล์หนึ่งหรือสิ่งมีชีวิตหนึ่งไปยังเซลล์หรือสิ่งมีชีวิตอื่น เช่น พลาสมิด ไลโปโซม ไวรัส

พาหะเชื้อไวรัส (Viral vector) หมายความว่า พาหะที่ได้จากไวรัสและที่ถูกดัดแปลงด้วยเทคนิคชีววิทยาโมเลกุลในลักษณะที่เลือกคงไว้ซึ่งยีนไวรัสพ่อแม่เพียงบางส่วน ถ้ายีนที่เกี่ยวข้องกับความสามารถในการจำลองแบบของไวรัสถูกลบไป พาหะที่ได้ก็จะขาดความสามารถในการจำลองตัวเอง

ธนาคารเซลล์ที่ใช้งาน (Working cell bank: WCB) หมายความว่า กลุ่มของจุลินทรีย์หรือเซลล์ที่เป็นเนื้อเดียวกัน ซึ่งถูกแจกจ่ายอย่างสม่ำเสมอลงในภาชนะบรรจุ และถูกเก็บรักษาให้มีความคงตัวเพื่อนำมาใช้ในการผลิต เซลล์เหล่านี้ได้มาจากธนาคารเซลล์แม่บท **รุ่นพันธุ์เชื้อไวรัสที่ใช้งาน** - ความหมายเหมือนกับที่กล่าวข้างต้น แต่เกี่ยวกับเชื้อไวรัส, **ธนาคารสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมที่ใช้งาน** - ความหมายเหมือนกับที่กล่าวข้างต้น แต่ใช้สำหรับพืชหรือสัตว์ดัดแปลงพันธุกรรม

โรคสัตว์ที่ติดต่อสู่มนุษย์ (Zoonosis) หมายความว่า โรคสัตว์ที่ติดต่อถ่ายทอดสู่มนุษย์ได้

ภาคผนวก ๓

การผลิตเภสัชภัณฑ์รังสี

หลักการ

การผลิตเภสัชภัณฑ์รังสีต้องดำเนินการตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ และ ๒ ของประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ ภาคผนวกนี้ระบุรายละเอียดการปฏิบัติบางประการที่เฉพาะเจาะจงกับเภสัชภัณฑ์รังสี

หมายเหตุ (๑) เนื้อหาในภาคผนวกนี้ไม่ครอบคลุมการเตรียมเภสัชภัณฑ์รังสีจากเครื่องกำเนิด และอุปกรณ์ที่มีใบอนุญาตในหน่วยเตรียมเภสัชภัณฑ์รังสี (ทั้งในโรงพยาบาล และหน่วยเตรียมเภสัชภัณฑ์รังสีนอกโรงพยาบาล) เว้นแต่จะมีข้อกำหนดภายในประเทศ

หมายเหตุ (๒) ตามข้อกำหนดด้านการป้องกันอันตรายจากรังสี ปริมาณรังสีทางการแพทย์ที่ได้รับต้องอยู่ในความรับผิดชอบทางคลินิกของแพทย์ผู้ปฏิบัติงาน (practitioner) ในหน่วยเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ทั้งที่มีการใช้ในการวินิจฉัยและรักษา ต้องมีนักฟิสิกส์การแพทย์อยู่ด้วย

หมายเหตุ (๓) เนื้อหาในภาคผนวกนี้ให้รวมถึงเภสัชภัณฑ์รังสีที่ใช้ในการทดลองทางคลินิกด้วย

หมายเหตุ (๔) การขนส่งเภสัชภัณฑ์รังสีให้เป็นไปตามข้อกำหนดของทบวงการพลังงานปรมาณูระหว่างประเทศ และข้อกำหนดทางด้านการป้องกันอันตรายจากรังสี

หมายเหตุ (๕) วิธีการผลิตแบบอื่นนอกจากที่อธิบายในภาคผนวกนี้สามารถยอมรับได้ หากมีการตรวจสอบความถูกต้อง และแสดงถึงระดับการประกันคุณภาพได้อย่างน้อยเทียบเท่าวิธีที่กล่าวในภาคผนวกนี้

บทนำ

ข้อ ๑ การผลิตและการจัดการกับเภสัชภัณฑ์รังสีก่อให้เกิดอันตรายได้ โดยมีระดับความเสี่ยงขึ้นอยู่กับชนิดของรังสีที่แผ่ออกมา พลังงานของรังสีนั้นและค่าครึ่งชีวิตของไอโซโทปกัมมันตรังสีจึงต้องมีความเข้มงวดในการป้องกันการปนเปื้อนข้าม การปนเปื้อนด้วยนิวไคลด์กัมมันตรังสี (Radionuclide) และการจัดการกากกัมมันตรังสี

ข้อ ๒ เภสัชภัณฑ์รังสีบางชนิดมีค่าครึ่งชีวิตสั้น จึงจำเป็นต้องปล่อยผ่านก่อนเสร็จสิ้นการทดสอบเพื่อควบคุมคุณภาพทั้งหมด ในกรณีดังกล่าว ต้องมีรายละเอียดขั้นตอนการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ รวมถึงความรับผิดชอบของผู้ที่เกี่ยวข้อง และจำเป็นต้องประเมินประสิทธิผลของระบบประกันคุณภาพอย่างต่อเนื่อง

ข้อ ๓ หลักเกณฑ์ฉบับนี้ใช้กับกระบวนการผลิตของผู้ผลิตในภาคอุตสาหกรรม สถาบัน หรือศูนย์เวชศาสตร์นิวเคลียร์ หรือศูนย์ Positron Emission Tomography (PET) ที่มีการผลิตและควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ต่อไปนี้

๓.๑ เภสัชภัณฑ์รังสี

๓.๒ เภสัชภัณฑ์รังสีที่สลายตัวให้โพซิตรอน (PET Radiopharmaceuticals)

๓.๓ สารตั้งต้นกัมมันตรังสี (Radioactive Precursors) เพื่อนำไปใช้ในการผลิตเภสัชภัณฑ์รังสี

๓.๔ เครื่องกำเนิดนิวไคลด์กัมมันตรังสี (Radionuclide generator)

ชนิดของการผลิต	ไม่ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ GMP (Non-GMP)*	ให้ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ และส่วนที่ ๒ รวมทั้งภาคผนวกที่เกี่ยวข้อง ในประกาศฉบับนี้			
- เภสัชภัณฑ์รังสี - เภสัชภัณฑ์รังสีที่สลายตัวให้โพซิตรอน - สารตั้งต้นที่มีฤทธิ์กัมมันตรังสี	การผลิตในเครื่องปฏิกรณ์ปรมาณูหรือเครื่องไซโคลตรอน	การสังเคราะห์ทางเคมี	ขั้นการทำให้บริสุทธิ์	การดำเนินการผลิต การพัฒนาสูตรตำรับและแบ่งตวง	การทำให้ปราศจากเชื้อหรือการทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย
เครื่องกำเนิดนิวไคลด์กัมมันตรังสี	การผลิตในเครื่องปฏิกรณ์ปรมาณูหรือเครื่องไซโคลตรอน	การดำเนินการผลิต			

* สารตั้งต้นและระบบการขนส่งจากเครื่องไซโคลตรอนไปที่อุปกรณ์สำหรับการสังเคราะห์ อาจถือว่าเป็นขั้นตอนแรกของการผลิตสารออกฤทธิ์

ข้อ ๔ ผู้ผลิตต้องอธิบายและให้เหตุผลสนับสนุนขั้นตอนการผลิตสารออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาสุดท้าย และนำหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ หรือส่วนที่ ๒ มาใช้ในกระบวนการ/ขั้นตอนการผลิตที่เฉพาะเจาะจง

ข้อ ๕ การเตรียมเภสัชภัณฑ์รังสีต้องปฏิบัติตามข้อกำหนดด้านการป้องกันอันตรายจากรังสี

ข้อ ๖ เภสัชภัณฑ์รังสีที่เป็นยาฉีดต้องเป็นไปตามข้อกำหนด เรื่อง ความปราศจากเชื้อสำหรับยาฉีด และสภาวะการทำงานปราศจากเชื้อสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อที่กำหนดไว้ในภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามประกาศฉบับนี้

ข้อ ๗ ข้อกำหนดและวิธีการทดสอบเพื่อควบคุมคุณภาพเภสัชภัณฑ์รังสีที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย มีระบุอยู่ในตำรายาของยุโรป หรือตำรายาอื่นที่เกี่ยวข้อง หรือที่ได้รับการอนุญาตวางจำหน่าย

การทดลองทางคลินิก

ข้อ ๘ เภสัชภัณฑ์รังสีที่เป็นผลิตภัณฑ์ยาวิจัยในการทดลองทางคลินิกต้องผลิตตามข้อกำหนดในภาคผนวก ๑๒ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัย ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามประกาศฉบับนี้ด้วย

การประกันคุณภาพ

ข้อ ๙ การประกันคุณภาพการผลิตเภสัชภัณฑ์รังสีเป็นสิ่งสำคัญมาก เนื่องจากลักษณะเฉพาะของยาประเภทนี้ และปริมาณการผลิตน้อยมาก อีกทั้งในบางกรณี ต้องให้ยาแก่ผู้ป่วยก่อนการทดสอบทั้งหมดเสร็จสมบูรณ์

ข้อ ๑๐ ระบบการประกันคุณภาพที่มีประสิทธิผลมีความสำคัญอย่างยิ่งยวด เนื่องจากต้องป้องกันมิให้ผลิตภัณฑ์เกิดการปนเปื้อนและการปนเปื้อนข้าม และต้องป้องกันสิ่งแวดล้อมและผู้ปฏิบัติงานจากรังสีด้วย

ข้อ ๑๑ ต้องบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจติดตามสภาวะบริเวณผลิต และการดำเนินการผลิตอย่างเข้มงวด และเป็นส่วนหนึ่งในการประเมินกระบวนการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๒ ให้นำหลักการ เรื่อง การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องมาใช้ในการผลิตเภสัชภัณฑ์รังสี และต้องใช้วิธีการประเมินความเสี่ยงมาพิจารณาขอบเขตของการตรวจรับรอง และการตรวจสอบความถูกต้อง โดยต้องปฏิบัติตามทั้งหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา และข้อกำหนดด้านการป้องกันอันตรายจากรังสี

บุคลากร

ข้อ ๑๓ การดำเนินการผลิตทุกขั้นตอนต้องอยู่ในความรับผิดชอบของบุคลากรที่มีความรู้ด้านการป้องกันอันตรายจากรังสี บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับการผลิต การควบคุมการวิเคราะห์ และการปล่อยผ่านเภสัชภัณฑ์รังสีต้องได้รับการอบรมอย่างเหมาะสมเกี่ยวกับการบริหารจัดการคุณภาพที่เฉพาะเจาะจงกับเภสัชภัณฑ์รังสี ผู้ที่ได้รับมอบหมายต้องเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมดในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๔ บุคลากรทุกคนที่ปฏิบัติหน้าที่ในบริเวณที่มีการผลิตผลิตภัณฑ์กัมมันตรังสี รวมทั้งพนักงานทำความสะอาดและพนักงานซ่อมบำรุง ต้องได้รับการฝึกอบรมเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ประเภทนี้

ข้อ ๑๕ หากสถานที่ผลิตต้องใช้ร่วมกับส่วนงานวิจัย บุคลากรด้านงานวิจัยต้องได้รับการอบรมอย่างเพียงพอเกี่ยวกับข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามประกาศฉบับนี้ และฝ่ายประกันคุณภาพต้องทบทวนและอนุมัติกิจกรรมด้านวิจัย เพื่อให้มั่นใจว่ากิจกรรมการวิจัยนั้นไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อการผลิตเภสัชภัณฑ์รังสี

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

ทั่วไป

ข้อ ๑๖ การผลิตผลิตภัณฑ์กัมมันตรังสีต้องทำในบริเวณที่มีการควบคุม ทั้งด้านสิ่งแวดล้อมและกัมมันตภาพรังสี ทุกขั้นตอนการผลิตต้องทำในพื้นที่ปฏิบัติการระบบปิดที่จัดเตรียมไว้เฉพาะสำหรับเภสัชภัณฑ์รังสี

ข้อ ๑๗ ต้องมีมาตรการป้องกันการปนเปื้อนข้ามจากบุคลากร วัตถุ นิวไคลด์กัมมันตรังสี เป็นต้น ต้องใช้เครื่องมือที่เป็นระบบปิด หากจำเป็นต้องใช้เครื่องมือที่เป็นระบบเปิดต้องระมัดระวังเป็นพิเศษ เพื่อลดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนให้น้อยที่สุด การประเมินความเสี่ยงต้องแสดงให้เห็นว่าระดับความสะอาดของสภาวะแวดล้อมของการผลิตเหมาะสมกับชนิดของผลิตภัณฑ์ที่กำลังผลิต

ข้อ ๑๘ การเข้าถึงบริเวณผลิตต้องเปลี่ยนชุด และจำกัดให้เฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น

ข้อ ๑๙ บริเวณทำงานรวมถึงสภาพแวดล้อมต้องมีการตรวจติดตามกัมมันตภาพรังสี อนุภาค และเชื้อจุลินทรีย์ตามที่กำหนดไว้ใน การตรวจรับรองสมรรถนะ

ข้อ ๒๐ ต้องมีแผนการบำรุงรักษาป้องกัน การสอบเทียบ และการตรวจรับรอง ซึ่งดำเนินการโดยผู้ที่มีความรู้ เพื่อให้มั่นใจว่าสิ่งอำนวยความสะดวกและเครื่องมือทั้งหมดที่ใช้ในการผลิตเภสัชภัณฑ์รังสีมีความเหมาะสม และผ่านการตรวจรับรอง รวมทั้งต้องเก็บรักษาค้นคืนและบัญชีรายการ

ข้อ ๒๑ ต้องระวางการปนเปื้อนของกัมมันตภาพรังสีภายในสถานที่ และสิ่งอำนวยความสะดวก (facility) ต้องควบคุมอย่างเหมาะสมเพื่อตรวจวัดการปนเปื้อนกัมมันตภาพรังสี ซึ่งทำได้ด้วยการวัดโดยตรงด้วยเครื่องมือวัดทางรังสี หรือวัดทางอ้อมโดยทำการทดสอบการซับ (swab) ที่กระทำเป็นประจำ

ข้อ ๒๒ พื้นผิวของเครื่องมือที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ต้องไม่ทำปฏิกิริยา ไม่เกาะติด หรือดูดซับจนส่งผลกระทบต่อคุณภาพของเภสัชภัณฑ์รังสี

ข้อ ๒๓ ต้องหลีกเลี่ยงการนำอากาศที่ออกจากบริเวณทำงานกับผลิตภัณฑ์กัมมันตรังสีหมุนเวียนกลับเข้าไปใหม่ เว้นแต่มีเหตุผลสนับสนุน ต้องออกแบบทางระบายอากาศออกเพื่อลดการปนเปื้อนอนุภาค และก๊าซกัมมันตรังสีสู่สภาวะแวดล้อม รวมทั้งต้องมีระบบป้องกันไม่ให้อนุภาคและเชื้อจุลินทรีย์เข้ามาภายในบริเวณที่ควบคุม

ข้อ ๒๔ ต้องควบคุมความดันบรรยากาศบริเวณที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ให้มีค่าต่ำกว่าความดันบรรยากาศโดยรอบ เพื่อกักเก็บอนุภาคกัมมันตรังสี และต้องป้องกันมิให้ผลิตภัณฑ์เกิดการปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อม ซึ่งทำได้โดยการใช้เทคโนโลยีขวางกั้น หรือมีแอร์ล็อกที่มีความดันต่ำกว่าบริเวณข้างเคียง

การผลิตผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๒๕ เภสัชภัณฑ์รังสีปราศจากเชื้อแบ่งออกเป็นชนิดที่ผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ และชนิดที่มีการทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย สถานที่ และสิ่งอำนวยความสะดวกต้องรักษาระดับความสะอาดของสภาวะแวดล้อมให้เหมาะสมกับประเภทของการดำเนินการผลิต พื้นที่ทำงานสำหรับผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อที่ผลิตภัณฑ์หรือภาชนะบรรจุสัมผัสกับสภาวะแวดล้อมต้องถูกต้องตามข้อกำหนดที่ระบุไว้ในภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ

ข้อ ๒๖ การผลิตเภสัชภัณฑ์รังสีต้องใช้แนวทางการประเมินความเสี่ยงมาพิจารณาเรื่องความแตกต่างของความดัน ทิศทางการไหลของอากาศ และคุณภาพของอากาศ

ข้อ ๒๗ ในกรณีที่มีการใช้ระบบอัตโนมัติซึ่งเป็นระบบปิดในขั้นตอนต่าง ๆ เช่น การสังเคราะห์ทางเคมี การทำให้บริสุทธิ์ การทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรอง ให้ดำเนินการในตู้ปฏิบัติการรังสีสูง (Hot-cell) ในสภาวะแวดล้อมระดับ ซี (C) ทั้งนี้ ตู้ปฏิบัติการรังสีสูงต้องมีการกรองอากาศเข้า และเมื่อปิดตู้ต้องมีระดับความสะอาดของอากาศระดับสูงเหมาะสมกับกิจกรรมภายในตู้ กิจกรรมที่เป็นกระบวนการปราศจากเชื้อต้องทำในบริเวณสะอาดระดับ เอ (A)

ข้อ ๒๘ การประกอบเครื่องมือและอุปกรณ์ปราศจากเชื้อเข้าด้วยกันก่อนเริ่มการผลิต ต้องทำโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ เช่น การประกอบท่อ แผ่นกรองปราศจากเชื้อ ขวดยาฉีดปราศจากเชื้อที่ปิดสนิท

การดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อ ๒๙ เอกสารทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการผลิตเภสัชภัณฑ์รังสีต้องมีการจัดเตรียม ทบทวน อนุมัติและแจกจ่ายตามวิธีการปฏิบัติงานที่จัดทำเป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๓๐ ต้องจัดทำข้อกำหนดเป็นเอกสารสำหรับวัตถุประสงค์ ต้น ผลิต วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่สำคัญ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปของแก๊สซังค์รังสี ต้องมีข้อกำหนดสำหรับสิ่งของสำคัญที่นำมาใช้ในกระบวนการผลิต ได้แก่ อุปกรณ์หรือสิ่งที่ใช้ช่วยในกระบวนการผลิต หน้ากาก ชุดกรองปราศจากเชื้อ เนื่องจากสิ่งเหล่านี้ล้วนส่งผลกระทบต่อคุณภาพทั้งสิ้น

ข้อ ๓๑ ต้องกำหนดเกณฑ์การยอมรับแก๊สซังค์รังสี รวมถึงเกณฑ์การยอมรับการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ และข้อกำหนดของอายุผลิตภัณฑ์ เช่น การระบุเอกลักษณ์ทางเคมีของไอโซโทป ความเข้มข้นของกัมมันตภาพรังสี ความบริสุทธิ์ และฤทธิ์กัมมันตภาพรังสีเฉพาะเจาะจง (specific activity)

ข้อ ๓๒ อุปกรณ์หลักที่ใช้ต้องมีบันทึกการใช้ การล้าง การทำความสะอาด หรือการทำให้ปราศจากเชื้อ และการบำรุงรักษา บันทึกต้องมีชื่อของผลิตภัณฑ์และหมายเลขรุ่นผลิต ระบุวันเวลาและลายมือชื่อของผู้ที่เกี่ยวข้องในกิจกรรมนั้น

ข้อ ๓๓ ต้องเก็บรักษาบันทึกไว้อย่างน้อย ๓ ปี เว้นแต่จะมีข้อกำหนดภายในประเทศที่ระบุรอบเวลาอื่นไว้

การดำเนินการผลิต

ข้อ ๓๔ ต้องไม่ดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์กัมมันตรังสีต่างชนิดพร้อมกันภายในบริเวณปฏิบัติงานเดียวกัน เช่น ตู้ปฏิบัติการรังสีสูง หรือชุดลามินาร์แอร์ฟโลว์ เพื่อลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้าม หรือการปะปนของผลิตภัณฑ์ให้เหลือน้อย

ข้อ ๓๕ การตรวจสอบความถูกต้องเป็นเรื่องสำคัญมาก รวมถึงการตรวจสอบความถูกต้องของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ ซึ่งต้องดำเนินการตามภาคผนวก ๑๐ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา กระบวนการผลิตใหม่ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย

ข้อ ๓๖ ต้องสามารถบ่งชี้พารามิเตอร์วิกฤตได้ก่อนหรือระหว่างการตรวจสอบความถูกต้อง และต้องกำหนดพิสัยสำหรับการปฏิบัติการที่สามารถทำซ้ำได้อย่างชัดเจน

ข้อ ๓๗ ผลิตภัณฑ์ที่บรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อต้องมีการตรวจสอบความสมบูรณ์ของแผ่นกรองปราศจากเชื้อที่ใช้ โดยต้องพิจารณาถึงการป้องกันทางรังสี และการบำรุงรักษาความปราศจากเชื้อของแผ่นกรอง

ข้อ ๓๘ เนื่องจากเป็นการทำงานกับรังสีจึงยอมให้สามารถติดฉลากภาชนะบรรจุก่อนการผลิตได้ ขวดยาฉีดเปล่าปราศจากเชื้อที่ปิดอยู่อาจติดฉลากที่มีข้อมูลบางส่วนก่อนการบรรจุได้ โดยมีเงื่อนไขว่ากระบวนการดังกล่าวต้องไม่ทำลายความปราศจากเชื้อ หรือต้องป้องกันการได้รับรังสีของเลนส์ตาถ้าต้องตรวจสอบภายหลังจากบรรจุสารกัมมันตรังสีในขวดยาฉีดแล้ว

การควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๓๙ แก๊สซังค์รังสีบางชนิดอาจถูกนำไปใช้ก่อนการทดสอบทางเคมีและจุลชีววิทยาจะแล้วเสร็จสมบูรณ์ โดยการประเมินจากเอกสารรุ่นผลิต

การปล่อยผ่านเภสัชภัณฑ์รังสี อาจทำได้อย่างน้อย ๒ ระยะ คือ ก่อนและหลังการทดสอบวิเคราะห์ที่สมบูรณ์

๓๙.๑ ผู้มีอำนาจหน้าที่ที่เกี่ยวข้องต้องทำการประเมินบันทึกการผลิต ซึ่งต้องครอบคลุมถึงสถานะของการผลิตและการทดสอบวิเคราะห์ ก่อนขนส่งเภสัชภัณฑ์รังสีภายใต้สภาวะกักกันไปยังแผนกคลินิก

๓๙.๒ การประเมินข้อมูลการวิเคราะห์ขั้นสุดท้ายเพื่อให้มั่นใจว่าการเบี่ยงเบนทั้งปวงไปจากขั้นตอนการปฏิบัติตามปกติมีการบันทึกเป็นหลักฐาน มีเหตุผลประกอบ และปล่อยผ่านอย่างเหมาะสมก่อนให้การรับรองเป็นเอกสารโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย ในกรณีที่ยังไม่มีผลการทดสอบบางอย่างก่อนการใช้ผลิตภัณฑ์ ผู้ที่ได้รับมอบหมายต้องให้การรับรองผลิตภัณฑ์แบบมีเงื่อนไขก่อนนำไปใช้ และในที่สุดต้องรับรองผลิตภัณฑ์นั้นภายหลังจากได้รับผลการทดสอบทั้งหมด

ข้อ ๔๐ เภสัชภัณฑ์รังสีส่วนมากถูกนำไปใช้อย่างรวดเร็วหลังการผลิต เนื่องจากมีอายุสั้น จึงต้องระบุระยะเวลาที่สามารถนำผลิตภัณฑ์ไปใช้ได้อย่างชัดเจน

ข้อ ๔๑ ต้องทำการทดสอบเภสัชภัณฑ์รังสีที่มีนิวไคลด์กัมมันตรังสีที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว เพื่อแสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์นั้นผ่านเกณฑ์การยอมรับก่อนที่จะปล่อยผ่านหรือรับรองจากผู้ที่ได้รับมอบหมาย

ข้อ ๔๒ สามารถจัดเก็บตัวอย่างเพื่อรอให้สารกัมมันตรังสีสลายตัวจนอยู่ในระดับที่ยอมรับได้ก่อนนำไปทดสอบ แต่ต้องทำการทดสอบทุกอย่าง รวมทั้งการทดสอบความปราศจากเชื้ออย่างรวดเร็วที่สุดที่สามารถทำได้

ข้อ ๔๓ ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติงานเป็นลายลักษณ์อักษรเกี่ยวกับการประเมินการผลิต และข้อมูลการวิเคราะห์ ซึ่งต้องพิจารณาก่อนทำการขนส่ง

ข้อ ๔๔ ต้องทิ้งผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านเกณฑ์การยอมรับ ถ้านิวไคลด์มาทำการผลิตซ้ำ ต้องปฏิบัติตามวิธีปฏิบัติงานที่จัดทำไว้ก่อน และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องผ่านเกณฑ์การยอมรับก่อนปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ ส่วนผลิตภัณฑ์ที่ถูกส่งคืนมาต้องไม่นำกลับไปผลิตซ้ำ และต้องจัดเก็บในรูปกากกัมมันตรังสี

ข้อ ๔๕ วิธีการปฏิบัติงานต้องอธิบายถึงมาตรการที่ผู้ที่ได้รับมอบหมายต้องดำเนินการ หากภายหลังส่งมอบผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่สิ้นอายุแล้วพบว่าผลการทดสอบไม่ผ่าน เหตุการณ์เช่นนี้ต้องสืบสวนหาความจริง รวมถึงการดำเนินการแก้ไข และป้องกันเพื่อมิให้เกิดเหตุการณ์อีกในอนาคต และต้องมีการบันทึกไว้

ข้อ ๔๖ ต้องให้ข้อมูลแก่ผู้ปฏิบัติงานทางคลินิก และเพื่อช่วยอำนวยความสะดวกในเรื่องข้อมูล ให้นำระบบการตรวจสอบกลับเภสัชภัณฑ์รังสีมาใช้

ข้อ ๔๗ ต้องมีระบบตรวจสอบยืนยันคุณภาพของวัตถุดิบ การรับรองผู้จัดจำหน่ายต้องรวมถึงการประเมินที่รับประกันว่าวัตถุดิบที่จัดหาคุณภาพผ่านตามเกณฑ์ข้อกำหนดอย่างสม่ำเสมอ ให้จัดซื้อวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ และอุปกรณ์สำคัญในกระบวนการผลิตจากผู้จัดจำหน่ายที่ได้รับการรับรองแล้ว

ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน

ข้อ ๔๘ ต้องจัดเก็บตัวอย่างเภสัชภัณฑ์รังสีของแต่ละรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์รอบบรรจุให้เพียงพอไว้อย่างน้อย ๖ เดือน หลังจากผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปสิ้นอายุ เว้นแต่จะมีเหตุผลด้านการบริหารจัดการความเสี่ยงที่เหมาะสม

ข้อ ๔๙ ต้องเก็บกันตัวอย่างวัตถุตั้งต้นที่ไม่ใช่ตัวทำละลาย ก๊าซ และน้ำที่ใช้ในกระบวนการผลิตอย่างน้อย ๒ ปี หลังจากปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ถ้าความคงสภาพของสารตั้งต้นตามที่ระบุในข้อกำหนดมีระยะเวลาสั้นกว่าการจัดเก็บอาจสั้นกว่าสองปี

ข้อ ๕๐ อาจกำหนดเงื่อนไขอื่น ๆ โดยความตกลงกับเจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เกี่ยวกับการสุ่มและเก็บตัวอย่างวัตถุตั้งต้น และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ผลิตขึ้นเพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย หรือทำการผลิตในปริมาณน้อย หรืออาจเกิดปัญหาในการจัดเก็บ

การกระจายยา

ข้อ ๕๑ สามารถส่งมอบเภสัชภัณฑ์รังสีภายใต้สภาวะควบคุมก่อนการทดสอบทั้งหมดเสร็จสมบูรณ์ได้ บนเงื่อนไขว่าสถาบันที่รับผลิตภัณฑ์จะไม่ใช้ผลิตภัณฑ์ จนกว่าจะได้รับผลการทดสอบและประเมินโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายแล้ว

นิยามศัพท์

การจัดเตรียม (Preparation) หมายความว่า การจัดการ และการติดฉลากรังสีบนอุปกรณ์ด้วยนิวไคลด์กัมมันตรังสีที่ถูกชะออกจากเครื่องกำเนิด หรือสารตั้งต้นกัมมันตรังสีในโรงพยาบาล อุปกรณ์ เครื่องกำเนิด และวัตถุตั้งต้นต้องได้รับการอนุญาตวางจำหน่ายในตลาด หรือมีใบอนุญาต

การผลิต (Manufacturing) หมายความว่า การผลิต การควบคุมคุณภาพ การปล่อยผ่าน และการขนส่งเภสัชภัณฑ์รังสีจากสารออกฤทธิ์และวัตถุตั้งต้น

ตู้ปฏิบัติงานรังสีสูง (Hot-cells) หมายความว่า พื้นที่ปฏิบัติงานที่มีกำบังรังสีสำหรับผลิต และดูแลสารกัมมันตรังสี ตู้ปฏิบัติงานรังสีสูงไม่จำเป็นต้องออกแบบให้เหมือนกับพื้นที่ปฏิบัติงานที่แยกต่างหาก (isolator)

ผู้ที่ได้รับมอบหมาย (Authorised person) หมายความว่า บุคคลผู้มีความรู้พื้นฐานทางวิทยาศาสตร์ และเทคนิค และมีประสบการณ์ที่ได้รับมอบหมายจากองค์กร

ภาคผนวก ๔

การผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ที่ไม่ใช่ยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน

การผลิตสารผสมล่วงหน้าสำหรับอาหารสัตว์ผสมยา

ข้อ ๑ การผลิตสารผสมล่วงหน้าสำหรับอาหารสัตว์ผสมยา ต้องใช้ส่วนต่าง ๆ ของพืชในปริมาณมาก ซึ่งดึงดูดแมลงและสัตว์ฟันแทะ การออกแบบสถานที่ผลิต รวมถึงการติดตั้งเครื่องมือและการปฏิบัติงานจึงต้องเป็นไปในลักษณะที่สามารถลดความเสี่ยงดังกล่าว อีกทั้งต้องมีโปรแกรมควบคุมแมลงและสัตว์ที่ปฏิบัติได้อย่างสม่ำเสมอ

ข้อ ๒ ขั้นตอนการผลิตสารผสมล่วงหน้าทำให้เกิดฝุ่นผงในปริมาณมาก จึงต้องตระหนักถึงความสำคัญในการป้องกันการปนเปื้อนข้าม และการเอื้ออำนวยต่อการทำความสะอาด ตัวอย่างเช่น พิจารณาติดตั้งระบบการลำเลียงที่ปิดสนิท หรือระบบกำจัดฝุ่นผงตามความเหมาะสม อย่างไรก็ตาม ถึงแม้จะมีการติดตั้งระบบดังกล่าว แต่การทำความสะอาดบริเวณผลิตอย่างสม่ำเสมอยังคงเป็นเรื่องจำเป็นที่ต้องปฏิบัติ

ข้อ ๓ กระบวนการผลิตที่อาจส่งผลกระทบต่อความคงสภาพของตัวยาสัตว์ ตัวอย่างเช่น การใช้ไอน้ำในการผลิตเพลลเล็ต ต้องดำเนินการในลักษณะที่มีความสม่ำเสมอ และเหมือนกันทุกครั้ง ในแต่ละรุ่นที่ผลิต

ข้อ ๔ การผลิตสารผสมล่วงหน้าภายในพื้นที่เฉพาะ ซึ่งไม่ได้ออกแบบให้เป็นส่วนหนึ่งของโรงงานผลิตหลัก ต้องให้ความระมัดระวังเป็นพิเศษ หรือต้องจัดให้มีบัพเฟอร์โซนล้อมรอบพื้นที่ดังกล่าว เพื่อลดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนไปยังบริเวณผลิตอื่น

การผลิตสารกำจัดปรสิตภายนอกตัวสัตว์

ข้อ ๕ สารกำจัดปรสิตภายนอกตัวสัตว์ที่จัดเป็นผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ที่ต้องขึ้นทะเบียนตำรับยา สามารถทำการผลิตแตกต่างไปจากข้อกำหนดที่ระบุไว้ในหมวด ๓ อาคารสถานที่และเครื่องมือ ข้อ ๖ ได้ กล่าวคือ สามารถผลิตและบรรจุตามหลักการของการแยกเวลาผลิต ภายในบริเวณที่ใช้ผลิตสารฆ่าสัตว์รังควาน (pesticides) แต่ต้องไม่ทำการผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ประเภทอื่นในบริเวณเดียวกัน

ข้อ ๖ ต้องนำวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาดที่ได้ตรวจสอบความถูกต้องแล้ว มาใช้เพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้าม และต้องมีขั้นตอนการดำเนินการที่สร้างความมั่นใจในการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ยาสัตว์อย่างปลอดภัยตามที่ระบุไว้ในเอกสารฉบับนี้

การผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ผสมเพนนิซิลลิน

ข้อ ๗ การใช้เพนนิซิลลินในผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ไม่พบว่ามีความเสี่ยงของการเกิดภาวะภูมิไวเกินในสัตว์ เช่นเดียวกับที่เกิดในมนุษย์ ถึงแม้ว่ามีข้อมูลเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะภูมิไวเกินในม้าและในสุนัข แต่พบว่าการเกิดจากสารชนิดอื่นซึ่งเป็นพิษต่อสัตว์ดังกล่าว ตัวอย่างเช่น ยาปฏิชีวนะกลุ่มไอโอโนฟอร์ในม้า ถึงแม้จะมีข้อกำหนดว่าการผลิตยาบางชนิดต้องดำเนินการในพื้นที่แยกเฉพาะ ข้อกำหนดดังกล่าวอาจละเว้นได้ ในกรณีที่มีการแยกพื้นที่สำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์เท่านั้น อย่างไรก็ตาม มาตรการทั้งหมดที่จำเป็นสำหรับการป้องกันการปนเปื้อนข้าม

และการรักษาความปลอดภัยของผู้ปฏิบัติงาน ยังคงต้องปฏิบัติต่อไปตามที่ได้ระบุไว้ในเอกสารฉบับนี้ นั่นคือ การผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมพาราเซตามอล ต้องดำเนินการผลิตตามหลักการของการแยกเวลาผลิต และภายหลังการผลิตต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาด และการกำจัดสิ่งปนเปื้อนที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

การเก็บกันตัวอย่าง

ข้อ ๘ การเก็บกันตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาสัตว์บางชนิดที่บรรจุลงภาชนะบรรจุสุดท้าย หรือผสมในสารผสมล่วงหน้ามีปริมาณมาก อาจไม่สะดวกที่ผู้ผลิตต้องเลือกเก็บไว้ทั้งภาชนะบรรจุ จึงอาจจัดเก็บตัวอย่างเพียงบางส่วนไว้ แต่ต้องมั่นใจว่ามีจำนวนตัวอย่างเพียงพอ และเก็บรักษาไว้อย่างเหมาะสม

ข้อ ๙ ภาชนะบรรจุที่ใช้ในการเก็บรักษาตัวอย่างต้องทำจากวัสดุชนิดเดียวกันกับที่ใช้กับบรรจุผลิตภัณฑ์ที่วางจำหน่าย

ผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๑๐ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ที่ต้องทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย อาจดำเนินการได้ในบริเวณสะอาดที่มีระดับต่ำกว่าระดับที่ระบุไว้ในภาคผนวก ๑ “การผลิตยาปราศจากเชื้อ” แต่ต้องเป็นบริเวณสะอาดที่มีระดับไม่ต่ำกว่าระดับ ดี (D) ทั้งนี้ ต้องได้รับการอนุมัติจากพนักงานเจ้าหน้าที่ผู้อนุญาตก่อน

ภาคผนวก ๕

การผลิตผลิตภัณฑ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันสำหรับสัตว์

หลักการ

การผลิตผลิตภัณฑ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันสำหรับสัตว์มีลักษณะพิเศษที่ต้องนำมาพิจารณา เมื่อนำระบบประกันคุณภาพมาใช้ปฏิบัติและประเมิน

เนื่องจากมีสายพันธุ์สัตว์จำนวนมากและสารก่อโรคที่เกี่ยวข้อง ทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นมีความหลากหลายและปริมาณการผลิตน้อย ดังนั้น การทำงานโดยทั่วไปเป็นแบบแยกเวลาผลิต นอกจากนี้ เนื่องจากลักษณะเฉพาะของการผลิต (ขั้นตอนการเพาะเลี้ยงเชื้อ การไม่ได้ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย ฯลฯ) จึงต้องป้องกันผลิตภัณฑ์จากการปนเปื้อนและการปนเปื้อนข้ามเป็นพิเศษ และต้องป้องกันสภาวะแวดล้อมจากการปนเปื้อน โดยเฉพาะเมื่อการผลิตเกี่ยวข้องกับการใช้สารก่อโรคหรือสารชีววัตถุแปลกใหม่ รวมทั้งต้องป้องกันพนักงานเป็นพิเศษเมื่อการผลิตเกี่ยวข้องกับการใช้สารชีววัตถุที่ก่อโรคในมนุษย์

ปัจจัยเหล่านี้ร่วมกับความหลากหลายของผลิตภัณฑ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันสำหรับสัตว์ และความด้อยประสิทธิภาพโดยเฉพาะในการทดสอบควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ขั้นสุดท้าย เพื่อให้ได้ข้อมูลเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ที่เพียงพอ ทำให้บทบาทของระบบการประกันคุณภาพมีความสำคัญสูงสุด ความจำเป็นในการคงการควบคุมให้ครอบคลุมทุกหัวข้อของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา รวมทั้งหลักเกณฑ์อื่นที่ได้กล่าวถึงในประกาศฉบับนี้ จึงไม่เป็นการเน้นเกินไป โดยเฉพาะข้อมูลที่ได้จากการตรวจติดตามตามหัวข้อของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา (เช่น เครื่องมือ สถานที่ ผลิตภัณฑ์ ฯลฯ) ต้องได้รับการประเมินอย่างเข้มงวด และแจ้งการตัดสินใจเพื่อให้ดำเนินการอย่างเหมาะสม พร้อมทั้งการบันทึก

บุคลากร

ข้อ ๑ บุคลากรทั้งหมด (รวมถึงพนักงานทำความสะอาด และพนักงานซ่อมบำรุง) ที่ปฏิบัติหน้าที่ในบริเวณการผลิตผลิตภัณฑ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันต้องได้รับการฝึกอบรม และได้ข้อมูลด้านสุขอนามัยและจุลชีววิทยา บุคลากรต้องได้รับการฝึกอบรมเพิ่มเติม โดยเฉพาะเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ที่ปฏิบัติงานอยู่

ข้อ ๒ บุคลากรที่รับผิดชอบต้องผ่านการฝึกอบรมอย่างเป็นทางการในบางสาขา หรือทุกสาขาต่อไปนี้ เช่น แบททีเรียวิทยา ชีววิทยา ชีวมาตร เคมี อิมมูโนวิทยา การแพทย์ พยาธิวิทยา เภสัชกรรม เภสัชวิทยา ไวรัสวิทยา และสัตวแพทยศาสตร์ และต้องมีความรู้เพียงพอในมาตรการป้องกันสิ่งแวดล้อม

ข้อ ๓ บุคลากรต้องได้รับการป้องกันการติดเชื้อจากสารชีวภาพที่ใช้ในการผลิต ในกรณีที่สารชีวภาพที่ใช้สามารถก่อโรคในมนุษย์ ต้องมีมาตรการเพียงพอในการป้องกันการติดเชื้อของผู้ปฏิบัติงานจากสารชีวภาพ หรือจากสัตว์ทดลอง บุคลากรที่เกี่ยวข้องต้องได้รับการฉีดวัคซีนและตรวจสุขภาพ

ข้อ ๔ ต้องมีมาตรการที่เพียงพอในการป้องกันไม่ให้บุคลากรผู้ปฏิบัติงานเป็นพาหะนำสารชีววัตถุที่ใช้ในการผลิตออกนอกบริเวณโรงงานผลิต ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับชนิดของสารชีววัตถุที่ใช้ มาตรการดังกล่าวอาจรวมถึงการเปลี่ยนชุดเสื้อผ้าทั้งหมด และต้องชำระร่างกายก่อนออกจากพื้นที่การดำเนินการผลิต

ข้อ ๕ ความเสี่ยงของการปนเปื้อน หรือการปนเปื้อนข้ามจากบุคลากรผู้ปฏิบัติงานมีความสำคัญเป็นพิเศษสำหรับผลิตภัณฑ์กระตุ้นภูมิคุ้มกัน

การป้องกันการปนเปื้อนจากบุคลากรที่เกี่ยวข้องในการผลิต ทำได้โดยมีชุดมาตรการหรือวิธีการปฏิบัติเพื่อให้มั่นใจว่าได้สวมใส่เครื่องแต่งกายเพื่อป้องกันการปนเปื้อนที่เหมาะสมระหว่างขั้นตอนต่าง ๆ ของกระบวนการผลิต

การป้องกันการปนเปื้อนข้ามโดยบุคลากรที่เกี่ยวข้องในการดำเนินการผลิต ทำได้โดยมีชุดมาตรการหรือวิธีการปฏิบัติ เพื่อให้มั่นใจว่าบุคลากรจะไม่ผ่านจากพื้นที่หนึ่งไปอีกพื้นที่หนึ่ง เว้นแต่มีมาตรการที่เหมาะสมในการจัดการความเสี่ยงจากการปนเปื้อน ในระหว่างวันทำงานบุคลากรต้องไม่ผ่านบริเวณที่มีโอกาสปนเปื้อนจากจุลินทรีย์ที่มีชีวิต หรือที่มีการเลี้ยงสัตว์ในสถานที่ที่มีการดำเนินการกับผลิตภัณฑ์อื่น หรือสิ่งมีชีวิตอื่น ถ้าไม่สามารถเลี่ยงทางผ่านต้องกำหนดวิธีการปฏิบัติของการจัดการปนเปื้อนให้ชัดเจน รวมถึงขั้นตอนการเปลี่ยนเครื่องแต่งกายและรองเท้าว หากจำเป็น ต้องอาบน้ำ ซึ่งพนักงานที่เกี่ยวข้องในบริเวณดังกล่าวต้องปฏิบัติตาม

บุคลากรที่เข้ามาในบริเวณกักเก็บที่ไม่มีการดำเนินการกับสิ่งมีชีวิตแบบระบบเปิดเป็นเวลายาวนานอย่างน้อยสิบสองชั่วโมงก่อนหน้า เพื่อตรวจสอบการเพาะเชื้อในภาชนะปิดที่ผิวหน้าได้รับการจัดการปนเปื้อน ไม่ถือว่ามีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน เว้นแต่สิ่งมีชีวิตที่ใช้เป็นสายพันธุ์แปลกใหม่

อาคารสถานที่

ข้อ ๖ อาคารสถานที่ต้องออกแบบในลักษณะที่ควบคุมความเสี่ยงต่อทั้งผลิตภัณฑ์และสิ่งแวดล้อม การควบคุมการปนเปื้อนทำได้โดยการใช้บริเวณกักเก็บ บริเวณสะอาด บริเวณสะอาด/กักเก็บ หรือบริเวณควบคุม

ข้อ ๗ สารชีวภาพที่มีชีวิตต้องดำเนินการในบริเวณกักเก็บ ระดับของการกักเก็บขึ้นอยู่กับความสามารถในการก่อโรคของจุลินทรีย์ และถูกจัดเป็นสายพันธุ์แปลกใหม่หรือไม่

ข้อ ๘ สารชีวภาพทั้งหมดฤทธิ์ต้องดำเนินการในบริเวณสะอาด และบริเวณสะอาดต้องใช้เป็นดำเนินการกับเซลล์ที่ไม่มีติดเชื้อที่คัดแยกจากจุลินทรีย์ที่มีชีวิตแบบหลายเซลล์ และในบางกรณี อาหารเลี้ยงเชื้อที่ทำให้ปราศจากเชื้อด้วยการกรอง

ข้อ ๙ การดำเนินการแบบระบบเปิดที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์หรือกับส่วนประกอบที่ไม่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนต่อไป ต้องดำเนินการภายใต้ลามินาร์แอร์โฟลว์ ระดับเอ ซึ่งอยู่ในบริเวณระดับบี

ข้อ ๑๐ การปฏิบัติการอื่นเกี่ยวข้องกับการดำเนินการกับสารชีวภาพที่มีชีวิต (เช่น การควบคุมคุณภาพ การวิจัย การบริการตรวจวินิจฉัย) ต้องกักเก็บและแยกบริเวณอย่างเหมาะสม ถ้ามีการดำเนินการผลิตในอาคารเดียวกัน ระดับของการกักเก็บต้องขึ้นกับความสามารถในการก่อโรคของสารชีวภาพ และถูกจัดเป็นสายพันธุ์

แปลกใหม่หรือไม่ เมื่อดำเนินกิจกรรมการตรวจวินิจฉัยมีความเสี่ยงที่จะเกิดสิ่งมีชีวิตก่อโรคชนิดรุนแรง ดังนั้น ระดับการกักเก็บต้องเพียงพอในการจัดการความเสี่ยงทั้งหมด อาจต้องมีการกักเก็บถ้าการควบคุมคุณภาพ หรือมีกิจกรรมอื่นดำเนินการในอาคารที่ใกล้เคียงกับบริเวณที่ดำเนินการผลิต

ข้อ ๑๑ สถานที่กักเก็บต้องทำการฆ่าเชื้อได้ง่าย และควรมีลักษณะดังต่อไปนี้

๑๑.๑ ไม่มีการระบายอากาศออกสู่ภายนอกโดยตรง

๑๑.๒ ถ่ายเทอากาศด้วยแรงดันอากาศลบ อากาศต้องผ่านแผ่นกรองอากาศที่มีประสิทธิภาพสูง (HEPA filters) และไม่มีการหมุนเวียนอากาศ ยกเว้นในบริเวณเดียวกัน และมีการกรองอากาศผ่านแผ่นกรองอากาศที่มีประสิทธิภาพสูงอีกชั้นหนึ่ง (ปกติสถานะนี้จะได้โดยการหมุนเวียนอากาศกลับผ่านแผ่นกรองอากาศที่มีประสิทธิภาพสูงเข้าไปในบริเวณดังกล่าว) อย่างไรก็ตาม การหมุนเวียนอากาศระหว่างบริเวณอาจทำได้ ถ้าอากาศผ่านแผ่นกรองอากาศที่มีประสิทธิภาพสูง ๒ ชุด โดยแผ่นกรองแรกต้องมีการตรวจติดตามความสมบูรณ์ของแผ่นกรองอย่างต่อเนื่อง และต้องมีมาตรการเพียงพอที่จะระบายอากาศออกอย่างปลอดภัยในกรณีที่แผ่นกรองอากาศไม่มีความสมบูรณ์

๑๑.๓ อากาศจากบริเวณผลิตที่ใช้สำหรับสิ่งมีชีวิตสายพันธุ์แปลกใหม่ ต้องมีการระบายผ่านแผ่นกรองอากาศที่มีประสิทธิภาพสูง ๒ ชุด ที่ประกอบต่อกันเป็นอนุกรม และต้องไม่มีการหมุนเวียนของอากาศจากพื้นที่การผลิต

๑๑.๔ ระบบการเก็บและการฆ่าเชื้อของเหลวที่ปลดปล่อยออกมา รวมถึงจากการควบแน่นที่ปนเปื้อนของเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อ เครื่องเพาะชีวมวล ฯลฯ ของเสียในรูปของแข็ง รวมถึงซากสัตว์ต้องฆ่าเชื้อทำให้ปราศจากเชื้อหรือเผาตามความเหมาะสม แผ่นกรองที่ปนเปื้อนต้องเอาออกด้วยวิธีการที่ปลอดภัย

๑๑.๕ ห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายต้องออกแบบและใช้เป็นแอร์ล็อก และมีการติดตั้งอ่างล้างมือและสิ่งอำนวยความสะดวกในการชำระร่างกายตามความเหมาะสม ความแตกต่างของแรงดันอากาศต้องอยู่ในลักษณะที่ไม่มีการไหลของอากาศระหว่างบริเวณปฏิบัติงานกับสภาพแวดล้อมภายนอก หรือความเสี่ยงของการปนเปื้อนจากเครื่องแต่งกายที่สวมใส่จากบริเวณภายนอก

๑๑.๖ ระบบแอร์ล็อกของทางผ่านของเครื่องมือ ซึ่งถูกสร้างในลักษณะที่ไม่มีการไหลของอากาศที่ปนเปื้อนระหว่างบริเวณปฏิบัติงานกับสภาพแวดล้อมภายนอก หรือความเสี่ยงในการปนเปื้อนของเครื่องมือภายในแอร์ล็อก แอร์ล็อกต้องมีขนาดเพียงพอที่สามารถจัดการปนเปื้อนบนพื้นผิวของวัตถุที่ส่งผ่านได้อย่างมีประสิทธิภาพ ต้องพิจารณาการติดตั้งอุปกรณ์จับเวลาที่ประตูอินเทอร์ล็อก เพื่อให้มีเวลาเพียงพอสำหรับกระบวนการจัดการปนเปื้อนอย่างมีประสิทธิภาพ

๑๑.๗ ในหลายกรณี ต้องใช้อัตโนมัติชนิดมีประตู ๒ ด้าน เพื่อเอาวัตถุที่ไม่ใช้แล้วออก และนำสิ่งของที่ปราศจากเชื้อแล้วเข้าไปอย่างปลอดภัยไม่ปะปนกัน

ข้อ ๑๒ ทางผ่านของเครื่องมือและห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายต้องมีระบบอินเทอร์ล็อก หรือระบบอื่นที่เหมาะสมในการป้องกันการเปิดประตูมากกว่าหนึ่งบานในแต่ละครั้ง ห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายต้องมีการกรองอากาศมาตรฐานเดียวกับบริเวณปฏิบัติงาน และมีระบบที่ให้อากาศไหลเวียนเพียงพอ และเป็นอิสระจากบริเวณ

ปฏิบัติงาน ปกติแล้วทางผ่านของเครื่องมือต้องมีการถ่ายเทอากาศในลักษณะเดียวกัน แต่ทางผ่านที่ไม่มีการถ่ายเทอากาศ หรือบริเวณที่มีการติดตั้งระบบอากาศอย่างเดียวกันนั้นก็อาจยอมรับได้

ข้อ ๑๓ การดำเนินงานการผลิต เช่น การเพาะเลี้ยงเซลล์ การเตรียมอาหารเพาะเลี้ยง การเพาะเลี้ยงไวรัส ที่มีแนวโน้มจะก่อให้เกิดการปนเปื้อน ต้องดำเนินการในพื้นที่แยกต่างหาก สัตว์และผลิตภัณฑ์จากสัตว์ต้องจัดการอย่างระมัดระวังตามความเหมาะสม

ข้อ ๑๔ บริเวณดำเนินการผลิตที่ซึ่งสารชีวภาพหนต่อการฆ่าเชื้อเป็นพิเศษ เช่น แบคทีเรียที่สามารถสร้างสปอร์ ต้องแยกและใช้เฉพาะ เพื่อวัตถุประสงค์นี้จนกว่าจะทำให้สารชีวภาพหมดฤทธิ์

ข้อ ๑๕ ต้องดำเนินการกับสารชีวภาพเพียงหนึ่งชนิดเท่านั้นในแต่ละครั้งภายในบริเวณนั้น ยกเว้นการผสมแล้วต่อด้วยการบรรจุ

ข้อ ๑๖ บริเวณผลิตต้องออกแบบให้ทำการฆ่าเชื้อได้ระหว่างการผลิตแบบแยกเวลาผลิต โดยใช้วิธีการที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๑๗ การดำเนินการผลิตสารชีวภาพอาจดำเนินการในบริเวณควบคุมที่กำหนดไว้ โดยให้ดำเนินการในเครื่องมือระบบปิดทั้งหมด และทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนแล้ว การเชื่อมต่อทั้งหมดต้องทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนทั้งหลังทำการเชื่อมต่อและก่อนการแยกออก อาจยอมรับได้ถ้าการเชื่อมต่อดำเนินการภายใต้ลามินาร์แอร์ฟลอร์ที่มีจำนวนการเชื่อมต่อน้อย และใช้เทคนิคปลอดเชื้อที่ถูกต้อง และไม่มีความเสี่ยงของการรั่วพารามิเตอร์ของการทำให้ปราศจากเชื้อที่ใช้ ก่อนการแยกการเชื่อมต่อต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องสำหรับสิ่งมีชีวิตที่ใช้ ผลิตภัณฑ์ที่แตกต่างกันอาจใส่ในเครื่องเพาะชีวมวลต่างกันภายในบริเวณเดียวกันได้ โดยมีเงื่อนไขว่าต้องไม่มีความเสี่ยงที่เกิดจากอุบัติเหตุการปนเปื้อนข้าม อย่างไรก็ตาม สิ่งมีชีวิตที่มีข้อกำหนดพิเศษสำหรับการกักเก็บต้องอยู่ในบริเวณแยกเฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์นั้น

ข้อ ๑๘ กรงหรือพื้นที่สำหรับสัตว์ที่มีวัตถุประสงค์ หรือนำมาใช้สำหรับดำเนินการผลิต ต้องมีการกักกันที่เหมาะสม และ/หรือมาตรการทำความสะอาดพื้นที่ และต้องแยกออกจากพื้นที่เลี้ยงสัตว์ชนิดอื่น

กรงหรือพื้นที่สำหรับสัตว์ที่นำมาใช้สำหรับควบคุมคุณภาพที่เกี่ยวข้องกับการใช้สารชีวภาพที่สามารถก่อโรคต้องมีการกักกันอย่างเพียงพอ

ข้อ ๑๙ การเข้าถึงบริเวณการผลิตต้องจำกัดให้เฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมาย ต้องติดประกาศวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรที่ชัดเจน และกระชับถูกต้องตามความเหมาะสม

ข้อ ๒๐ เอกสารที่เกี่ยวข้องกับอาคารสถานที่ต้องมีในแฟ้มหลักของโรงงาน

พื้นที่บริเวณโรงงานผลิตและตัวอาคาร ต้องมีการอธิบายอย่างละเอียดเพียงพอ (ในรูปแบบของแผนผัง และคำอธิบายเป็นลายลักษณ์อักษร) เพื่อบ่งชี้สภาวะและเงื่อนไขในการใช้ห้องทั้งหมดได้อย่างถูกต้อง รวมถึงสารชีวภาพที่ดำเนินการในพื้นที่ ผังการไหลของบุคลากรและผลิตภัณฑ์ต้องทำเครื่องหมายอย่างชัดเจน

ต้องระบุสายพันธุ์ของสัตว์ที่อยู่ในกรงขังหรือในพื้นที่การผลิต

ต้องระบุกิจกรรมที่ดำเนินการในบริเวณรอบพื้นที่ผลิต

แผนผังของบริเวณกักเก็บ และ/หรือบริเวณสะอาด ต้องมีการอธิบายระบบถ่ายเทอากาศ ซึ่งแสดงทางเข้าและทางออกของอากาศ แผ่นกรอง และข้อกำหนดของแผ่นกรอง จำนวนการเปลี่ยนแปลงอากาศต่อชั่วโมง และการไล่ระดับของแรงดัน ต้องระบุว่าการไล่ระดับของแรงดันใดค่าใดที่ต้องตรวจติดตามจากตัวชี้วัดความดัน

เครื่องมือ

ข้อ ๒๑ เครื่องมือที่ใช้ต้องออกแบบ และสร้างให้ได้ตามข้อกำหนดเฉพาะสำหรับการผลิตแต่ละผลิตภัณฑ์ ก่อนนำเครื่องมือมาใช้ต้องผ่านการตรวจรับรอง และการตรวจสอบความถูกต้อง และหลังจากนั้นต้องบำรุงรักษา และตรวจสอบความถูกต้องอย่างสม่ำเสมอ

ข้อ ๒๒ ต้องมั่นใจว่าเครื่องมือสามารถกักเก็บปฏิกิริยาของสารชีวภาพอย่างเพียงพอตามความเหมาะสม เครื่องมือต้องออกแบบและสร้างเพื่อให้จัดการปนเปื้อน และ/หรือทำให้ปราศจากเชื้อได้ง่าย และมีประสิทธิภาพ ตามความเหมาะสม

ข้อ ๒๓ เครื่องมือระบบปิดที่ใช้สำหรับกักเก็บปฏิกิริยาของสารชีววัตถุ ต้องออกแบบและสร้างเพื่อให้ป้องกันการรั่ว หรือการก่อตัวของหยดน้ำและละอองน้ำ (aerosol)

ทางเข้าและทางออกของก๊าซต้องได้รับป้องกันเพื่อให้บรรลุการกักเก็บอย่างเพียงพอ เช่น โดยการใช้แผ่นกรองที่ปราศจากเชื้อชนิดไม่ดูดซับน้ำ

การนำเข้าและนำออกของวัตถุต้องดำเนินการในบริเวณที่เป็นระบบปิดที่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้ หรือหากเป็นไปได้ ภายใต้ลามินาร์แอร์โฟลว์ที่เหมาะสม

ข้อ ๒๔ หากจำเป็น เครื่องมือต้องผ่านการทำให้ปราศจากเชื้ออย่างถูกต้องก่อนการใช้งาน โดยเฉพาะวิธีการใช้ไอน้ำแห้งแรงดันสูง หรือวิธีอื่นก็สามารถยอมรับได้ หากไม่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อด้วยไอน้ำ เนื่องจากลักษณะของเครื่องมือ ที่สำคัญต้องไม่มองข้ามเครื่องมือบางประเภท เช่น เครื่องหมุนเหวี่ยงและเครื่องอังน้ำ (water bath)

เครื่องมือที่ใช้สำหรับการทำให้บริสุทธิ์ การแยก หรือการทำให้เข้มข้น ต้องผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ หรือการฆ่าเชื้ออย่างน้อยระหว่างการใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ต่างกัน ต้องศึกษาผลกระทบของวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อต่อประสิทธิภาพ และความสมบูรณ์ของเครื่องมือที่ใช้ เพื่อให้สามารถกำหนดระยะเวลาการใช้งานของเครื่องมือได้

ต้องตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อทั้งหมด

ข้อ ๒๕ เครื่องมือต้องออกแบบเพื่อป้องกันการปะปนระหว่างสิ่งมีชีวิต หรือผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกัน ท่อ วาล์ว และตัวกรองต้องมีการบ่งชี้แต่ละหน้าที่

ตู้บ่มต้องใช้แยกสำหรับบรรจุภัณฑ์ที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ รวมถึงที่มีชีวิตและเซลล์ที่ต่างชนิดกัน ตู้บ่มที่มีสิ่งมีชีวิตหรือเซลล์มากกว่าหนึ่งชนิดสามารถยอมรับได้ หากมีชั้นตอนเพียงพอในการปิดภาชนะ การขจัด

การปนเปื้อนที่พื้นผิว และการแยกภาชนะออกจากกัน ภาชนะในการเพาะเลี้ยงและอื่น ๆ ต้องมีการติดฉลากแยกแต่ละชุด การทำความสะอาดและฆ่าเชื้อสิ่งเหล่านี้ยุ่งยากมาก และต้องให้ความใส่ใจเป็นพิเศษ

เครื่องมือที่ใช้สำหรับจัดเก็บสารชีวภาพหรือผลิตภัณฑ์ต้องออกแบบ และใช้ในลักษณะป้องกันการปะปนกันที่อาจเกิดขึ้นได้ สิ่งที่ต้องจัดเก็บต้องติดฉลากอย่างชัดเจน และอยู่ในภาชนะบรรจุที่ป้องกันการรั่วได้ เซลล์และสต็อกพันธุ์เชื้อต้องแยกเก็บรักษาในเครื่องมือที่แยกเฉพาะ

ข้อ ๒๖ เครื่องมือที่เกี่ยวข้อง เช่น เครื่องมือที่ต้องมีการควบคุมอุณหภูมิ ต้องติดตั้งระบบการบันทึก และ/หรือระบบการเตือน

เพื่อหลีกเลี่ยงเครื่องมือเสียหายใช้งานไม่ได้ ต้องมีระบบการบำรุงรักษาเชิงป้องกัน ร่วมกับการวิเคราะห์แนวโน้มของข้อมูลที่บันทึก

ข้อ ๒๗ การนำสิ่งของเข้าเครื่องทำเยือกแห้ง (freeze drier) ต้องทำในบริเวณสะอาด/กักเก็บอย่างเหมาะสม

การนำสิ่งของออกจากเครื่องทำเยือกแห้งจะปนเปื้อนสู่สภาพแวดล้อม ดังนั้น เครื่องทำเยือกแห้งชนิดทางออกเดียวต้องขจัดกาปนเปื้อนในบริเวณสะอาด ก่อนนำรุ่นที่จะดำเนินการผลิตต่อเข้ามาในบริเวณ เว้นแต่การใช้สิ่งมีชีวิตชนิดเดียวกัน และเครื่องทำเยือกแห้งแบบมี ๒ ประตู ต้องทำให้ปราศจากเชื้อหลังการใช้งาน แต่ละรอบ ยกเว้นมีการเปิดในบริเวณสะอาด

การทำให้เครื่องทำเยือกแห้งปราศจากเชื้อ ต้องกระทำให้สอดคล้องกับข้อ ๒๓ ในกรณีการทำงานแบบแยกเวลาผลิต ต้องทำให้ปราศจากเชื้ออย่างน้อยภายหลังแต่ละช่วงของการแยกเวลาผลิต

สัตว์และพื้นที่เลี้ยงสัตว์

ข้อ ๒๘ พื้นที่เลี้ยงสัตว์ต้องแยกออกจากอาคารสถานที่ผลิตอื่น และต้องออกแบบอย่างเหมาะสม

ข้อ ๒๙ ต้องกำหนด ตรวจสอบติดตาม และบันทึกสถานะสุขอนามัยของสัตว์ที่ใช้ในการผลิต สัตว์บางชนิดต้องได้รับการจัดการตามที่กำหนดในหัวข้อ (monograph) เฉพาะตามตำราฯ เช่น ฝูงสัตว์ปลอดเชื้อก่อโรคจำเพาะ

ข้อ ๓๐ ต้องมีระบบบ่งชี้สัตว์เลี้ยง สารชีวภาพ และการทดสอบเพื่อป้องกันความเสี่ยงที่เกิดจากความสับสนและเพื่อควบคุมแหล่งอันตรายที่อาจเกิดขึ้นได้ทั้งหมด

การฆ่าเชื้อ - การกำจัดของเสีย

ข้อ ๓๑ การฆ่าเชื้อ และ/หรือการกำจัดของเสียและสิ่งปฏิกลอาจมีความสำคัญเป็นพิเศษ ในกรณีการผลิตผลิตภัณฑ์กระตุ้นภูมิคุ้มกัน ดังนั้น ต้องพิจารณาอย่างรอบคอบถึงวิธีการปฏิบัติและเครื่องมือ เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนสิ่งแวดล้อม รวมถึงการตรวจสอบความถูกต้องและการตรวจรับรอง

การดำเนินการผลิต

ข้อ ๓๒ เนื่องจากความหลากหลายของผลิตภัณฑ์ บ่อยครั้งจึงมีขั้นตอนมากมายที่เกี่ยวข้องกับการผลิต ผลิตภัณฑ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันสำหรับสัตว์ และธรรมชาติของกระบวนการทางชีวภาพ จึงต้องให้ความสนใจต่อการปฏิบัติ ตามวิธีการปฏิบัติที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว เพื่อตรวจติดตามการดำเนินการผลิตอย่างสม่ำเสมอใน ทุกขั้นตอน และควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต

ต้องพิจารณาเป็นพิเศษเพิ่มเติมสำหรับวัตถุดิบตั้งต้น อาหารเลี้ยงเชื้อ และการใช้ระบบร่นพันธุ์เชื้อ

วัตถุดิบตั้งต้น (Starting Materials)

ข้อ ๓๓ ต้องกำหนดความเหมาะสมของวัตถุดิบตั้งต้นในข้อกำหนดที่เป็นลายลักษณ์อักษรอย่างชัดเจน ข้อกำหนดดังกล่าวประกอบด้วยรายละเอียดของผู้ส่งมอบ วิธีการผลิต แหล่งกำเนิดทางภูมิศาสตร์ และสายพันธุ์สัตว์ ที่เป็นแหล่งที่มาของวัตถุดิบตั้งต้น ต้องรวมถึงการควบคุมที่นำมาใช้กับวัตถุดิบตั้งต้น โดยเฉพาะที่สำคัญ คือ การควบคุม จุลินทรีย์

ข้อ ๓๔ ผลของการทดสอบวัตถุดิบตั้งต้นจะต้องเป็นไปตามข้อกำหนด ในกรณีการทดสอบใช้เวลานาน (เช่น ไข่จากฝูงสัตว์ปลอดเชื้อก่อโรคจำเพาะ) อาจจำเป็นต้องนำวัตถุดิบตั้งต้นไปใช้ก่อนที่จะทราบผลการวิเคราะห์ควบคุม คุณภาพ กรณีเช่นนี้ การปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สุดท้ายสามารถทำได้ก็ต่อเมื่อผลจากการทดสอบวัตถุดิบตั้งต้นเป็นไป ตามข้อกำหนด

ข้อ ๓๕ ต้องใส่ใจเป็นพิเศษต่อข้อมูลของผู้ส่งมอบเกี่ยวกับระบบการประกันคุณภาพ เพื่อประเมินความ เหมาะสมของแหล่งที่มา และขอบเขตของการทดสอบการควบคุมคุณภาพที่ต้องการ

ข้อ ๓๖ หากเป็นไปได้ วิธีทำให้ปราศจากเชื้อของวัตถุดิบตั้งต้นที่เลือกใช้ คือ การใช้ความร้อน หากจำเป็น อาจใช้วิธีทำให้ปราศจากเชื้ออื่นที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง เช่น การฉายรังสี

อาหารเลี้ยงเชื้อ

ข้อ ๓๗ ต้องตรวจสอบความถูกต้องล่วงหน้าถึงความสามารถของอาหารเลี้ยงเชื้อในการสนับสนุนการ เจริญเติบโตของเชื้อ

ข้อ ๓๘ อาหารเลี้ยงเชื้อต้องทำให้ปราศจากเชื้อในที่ผลิต หรือในสายการผลิต การใช้ความร้อนเป็นวิธีที่ ควรเลือกใช้ ก๊าซ อาหารเลี้ยงเชื้อ กรด ต่าง สารขจัดฟอง และวัตถุดิบต้องปราศจากเชื้อก่อนที่จะนำมาใส่ใน เครื่องเพาะชีวมวลที่ทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว

ร่นพันธุ์เชื้อ และระบบธนาคารเซลล์

ข้อ ๓๙ เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดลักษณะที่ไม่พึงประสงค์ ซึ่งอาจเกิดขึ้นจากการเพาะเลี้ยงซ้ำหรือหลายรุ่น พันธุ์เชื้อ การดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันสำหรับสัตว์ที่ได้จากจุลินทรีย์ การเพาะเลี้ยงเซลล์หรือ เนื้อเยื่อ หรือการขยายพันธุ์ในตัวอ่อนและสัตว์ ต้องขึ้นกับระบบของร่นพันธุ์เชื้อ และ/หรือระบบธนาคารเซลล์

ข้อ ๔๐ จำนวนรุ่น (การเพิ่มแบบทวีคูณ จำนวนรุ่นที่เพาะเลี้ยง (passage)) ระหว่างรุ่นพันธุ์เชื้อ หรือ ธนาคารเซลล์และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องสอดคล้องกับชุดเอกสารขึ้นทะเบียนสำหรับจำหน่าย

ข้อ ๔๑ ต้องประเมินลักษณะ และทดสอบหาสารปนเปื้อนของรุ่นพันธุ์เชื้อและธนาคารเซลล์อย่างเพียงพอ ต้องจัดทำเกณฑ์การยอมรับรุ่นพันธุ์เชื้อใหม่ ต้องจัดทำรุ่นพันธุ์เชื้อและธนาคารเซลล์ การจัดเก็บและการใช้ในลักษณะที่จะลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อนหรือการเปลี่ยนแปลงระหว่างการจัดทำรุ่นพันธุ์เชื้อและธนาคารเซลล์ ต้องไม่มีการดำเนินการกักขังที่มีชีวิตหรือที่ก่อโรคอื่น เช่น ไวรัสและเซลล์ไลน์ ในบริเวณเดียวกัน โดยผู้ปฏิบัติงานคนเดียวกัน

ข้อ ๔๒ การจัดทำรุ่นพันธุ์เชื้อและธนาคารเซลล์ต้องกระทำในสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสม เพื่อป้องกันรุ่นพันธุ์เชื้อและธนาคารเซลล์ และหากเป็นไปได้ กับบุคลากรผู้ปฏิบัติงานและสภาวะแวดล้อมภายนอก

ข้อ ๔๓ ต้องอธิบายแหล่งที่มา รูปแบบ และสภาวะการเก็บรักษาวัตถุดิบตั้งต้นของพันธุ์เชื้อ (seed material) อย่างสมบูรณ์ ต้องมีข้อมูลความคงสภาพ และการนำกลับมาใช้ได้ของพันธุ์เชื้อและธนาคาร ภาชนะบรรจุสำหรับการเก็บรักษาต้องปิดผนึกแน่นหนา มีฉลากระบุอย่างชัดเจน และจัดเก็บที่อุณหภูมิที่เหมาะสม สภาวะการเก็บรักษาต้องได้รับการตรวจติดตามอย่างถูกต้อง สินค้าคงคลังต้องเก็บรักษา และทำบัญชีแต่ละภาชนะบรรจุ

ข้อ ๔๔ เฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้นที่อนุญาตให้จัดการกับวัตถุ และต้องทำภายใต้การกำกับดูแลของหัวหน้าผู้รับผิดชอบ รุ่นพันธุ์เชื้อหรือธนาคารเซลล์ที่ต่างกันต้องจัดเก็บในลักษณะที่หลีกเลี่ยงความผิดพลาดจากความสับสนหรือการปนเปื้อนข้าม ต้องแยกเก็บรุ่นพันธุ์เชื้อและธนาคารเซลล์ และจัดเก็บเป็นส่วน ๆ ในสถานที่ต่างกันเพื่อลดความเสี่ยงในการสูญเสียทั้งหมด

หลักการในการปฏิบัติงาน

ข้อ ๔๕ ในระหว่างกระบวนการผลิตต้องหลีกเลี่ยงการก่อตัวของหยดน้ำและการเกิดฟอง หรือทำให้เกิดน้อยที่สุด ขั้นตอนการปั่นเหวี่ยงและการผสมที่ทำให้เกิดการก่อตัวของหยดน้ำได้ ต้องดำเนินการในบริเวณกักเก็บหรือบริเวณสะอาด/กักเก็บอย่างเหมาะสม เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการถ่ายโอนของจุลินทรีย์ที่มีชีวิต

ข้อ ๔๖ เมื่อเกิดอุบัติเหตุหกกระจายโดยเฉพาะของสิ่งมีชีวิต ต้องจัดการอย่างรวดเร็วและปลอดภัย ต้องมีมาตรการขจัดการปนเปื้อนที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วสำหรับสิ่งมีชีวิตแต่ละชนิด หากเกี่ยวกับแบคทีเรียชนิดเดียวกันแต่ต่างสายพันธุ์ หรือไวรัสที่มีความคล้ายคลึงกันมาก ให้ใช้กระบวนการตรวจสอบความถูกต้องสำหรับชนิดเดียวเท่านั้น เว้นแต่มีเหตุผลเพียงพอว่าแบคทีเรียหรือไวรัสนั้นอาจทนทานต่อสารที่ใช้ต่างกันอย่างน้อยสำคัญ

ข้อ ๔๗ การปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องกับการถ่ายโอนวัตถุ เช่น อาหารเลี้ยงเชื้อที่ปราศจากเชื้อ เชื้อเพาะเลี้ยง หรือผลิตภัณฑ์ หากเป็นไปได้ ต้องดำเนินการในระบบปิดที่ทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ในกรณีที่ไม่สามารถทำได้ ให้ป้องกันการดำเนินการถ่ายโอนภายใต้ลามินาร์แอร์ฟลว์

ข้อ ๔๘ การเติมอาหารเลี้ยงเชื้อหรือเชื้อเพาะเลี้ยงในเครื่องเพาะชีวมวลและภาชนะอื่นต้องดำเนินการภายใต้สภาวะควบคุมอย่างระมัดระวัง เพื่อให้มั่นใจว่าไม่เกิดการปนเปื้อน ต้องระมัดระวังเพื่อให้มั่นใจว่ามีการเชื่อมต่อภาชนะอย่างถูกต้องเมื่อเติมเชื้อเพาะเลี้ยง

ข้อ ๔๙ หากจำเป็น เช่น เมื่อเครื่องหมักตั้งแต่สองตัวขึ้นไปอยู่ในบริเวณเดียวกัน ท่อต่อที่ใช้สูมตัวอย่าง หรือเติม และตัวเชื่อมต่อ (หลังการเชื่อมต่อก่อนการไหลของผลิตภัณฑ์ และอีกครั้งก่อนการแยกตัวเชื่อมต่อ) ต้องทำให้ปราศจากเชื้อด้วยไอน้ำ ในกรณีอื่นอาจใช้การฆ่าเชื้อท่อต่อโดยใช้สารเคมี และทำการเชื่อมต่อภายใต้ลามินาร์ แอร์โฟลว์ เพื่อป้องกันการปนเปื้อนก็ยอมรับได้

ข้อ ๕๐ เครื่องมือ เครื่องแก้ว พื้นผิวภายนอกของภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ และวัตถุอื่น ๆ ต้องมีการฆ่าเชื้อ ก่อนที่จะถ่ายโอนจากบริเวณกักเก็บโดยใช้วิธีการที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว (ดูข้อ ๔๖) การดำเนินการ ด้านเอกสารของรุ่นผลิตสามารถเกิดปัญหาได้ เฉพาะเอกสารที่กำหนดให้ใช้ในการดำเนินงานให้เป็นไปตาม มาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตอย่างน้อยที่สุดเท่านั้นที่จะนำเข้าและออกจากบริเวณผลิตได้ ถ้าเกิด การปนเปื้อนอย่างชัดเจน เช่น จากการทำสารหก หรือการพ่น หรือเกี่ยวข้องกับสิ่งมีชีวิตสายพันธุ์แปลกใหม่ ต้องฆ่าเชื้อ เอกสารอย่างพอเพียงผ่านเครื่องมือ หรือถ่ายโอนข้อมูลโดยใช้วิธี เช่น การสำเนา หรือโทรสาร

ข้อ ๕๑ ของเสียจากการผลิตที่อยู่ในรูปของเหลวหรือของแข็ง เช่น เศษเปลือกไข่ ขวดเพาะเชื้อที่ใช้แล้วทิ้ง เชื้อเพาะเลี้ยง หรือสารชีววัตถุที่ไม่ใช่แล้ว ต้องทำให้ปราศจากเชื้อ หรือฆ่าเชื้อก่อนนำออกจากบริเวณกักเก็บ ในบางกรณี อาจใช้วิธีอื่นได้ เช่น ภาชนะบรรจุหรือท่อที่มีการปิดผนึก

ข้อ ๕๒ สิ่งของ วัตถุ รวมทั้งเอกสารที่นำเข้าไปในห้องดำเนินการผลิต ต้องควบคุมอย่างระมัดระวังเพื่อให้ มั่นใจว่ามีเพียงวัตถุที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการผลิตเท่านั้น ต้องมีระบบเพื่อให้มั่นใจว่าวัตถุที่นำเข้ามาในห้องผลิต สอดคล้องกับที่นำออกจากห้องผลิต เพื่อไม่ให้เกิดการสะสมของวัตถุภายในบริเวณดำเนินการผลิต

ข้อ ๕๓ สิ่งของและวัตถุทนต่อความร้อนที่นำเข้าไปในบริเวณสะอาด หรือบริเวณสะอาด/กักเก็บต้องผ่าน ออโตเคลฟหรือตู้อบที่มีประตูเปิดสองด้าน วัตถุและสิ่งของที่ไม่ทนความร้อนต้องผ่านทางแอร์ล็อกที่มีประตูปิดแบบ อินเทอร์เน็ตที่ผ่านการฆ่าเชื้อ วัตถุและสิ่งของที่ทำให้ปราศจากเชื้อแล้วจากบริเวณอื่นต้องท่อสองชั้น และผ่านแอร์ล็อก ด้วยความระมัดระวังอย่างเหมาะสม

ข้อ ๕๔ ต้องระมัดระวังป้องกันการปนเปื้อนหรือความสับสนระหว่างการบ่ม ต้องมีวิธีการปฏิบัติในการ ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อสำหรับตู้บ่ม ภาชนะบรรจุในตู้บ่มต้องปิดฉลากอย่างระมัดระวังและชัดเจน

ข้อ ๕๕ ยกเว้นขั้นตอนของการผสม และต่อด้วยการบรรจุ (หรือเมื่อใช้ระบบปิดทั้งหมด) จะมีสารชีวภาพ มีชีวิตชนิดเดียวเท่านั้นที่จะดำเนินการในห้องดำเนินการผลิตในแต่ละช่วงเวลา ห้องดำเนินการผลิตต้องมีการฆ่าเชื้อ อย่างมีประสิทธิภาพระหว่างดำเนินการกับสารชีวภาพมีชีวิตที่ต่างกัน

ข้อ ๕๖ ผลิตภัณฑ์ต้องทำให้หมดฤทธิ์โดยการเติมสารที่ทำให้หมดฤทธิ์ พร้อมกับกวนอย่างเพียงพอ ต้องถ่ายโอนของผสมไปยังภาชนะที่สองที่ปราศจากเชื้อ เว้นแต่ภาชนะบรรจุมีขนาดและรูปร่างที่สามารถจับคว้า และเขย่าผสมได้ง่าย เพื่อให้พื้นผิวภายในเปียกทั้งหมดด้วยส่วนผสมสุดท้ายของเชื้อเพาะเลี้ยง/สารทำให้หมดฤทธิ์

ข้อ ๕๗ ต้องไม่เปิดภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ที่ถูกทำให้หมดฤทธิ์ หรือทำการเก็บตัวอย่างผลิตภัณฑ์ในบริเวณ ที่มีสารชีวภาพที่มีชีวิต การดำเนินการต่อมาทั้งหมดของผลิตภัณฑ์ที่ถูกทำให้หมดฤทธิ์ต้องกระทำในบริเวณสะอาด ระดับ เอ-บี (A – B) หรือภายในเครื่องมือปิดที่แยกเฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ถูกทำให้หมดฤทธิ์

ข้อ ๕๘ ต้องพิจารณาอย่างระมัดระวังต่อการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อ การฆ่าเชื้อ การกำจัดไวรัส และการทำให้หมดฤทธิ์

ข้อ ๕๙ ต้องทำการบรรจุให้เร็วที่สุดเท่าที่ทำได้ต่อการดำเนินการผลิต ภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์ รอบบรรจุก่อนการบรรจุต้องปิดผนึก ตัดฉลากอย่างเหมาะสม และจัดเก็บไว้ภายใต้สภาวะอุณหภูมิที่กำหนด

ข้อ ๖๐ ต้องมีระบบประกันความสมบูรณ์ และฝาปิดของภาชนะหลังการบรรจุ

ข้อ ๖๑ การปิดฝาขวดที่มีสารชีวภาพต้องกระทำในลักษณะที่มั่นใจว่าจะไม่เกิดการปนเปื้อนกับผลิตภัณฑ์อื่น หรือการหลุดรอดของสิ่งมีชีวิตเข้าไปในพื้นที่อื่น หรือสภาวะแวดล้อมภายนอก

ข้อ ๖๒ มีเหตุผลหลากหลายที่อาจทำให้เกิดความล่าช้า ระหว่างการบรรจุลงในภาชนะสุดท้ายกับการติดฉลาก และการบรรจุผลิตภัณฑ์ ต้องกำหนดวิธีการปฏิบัติสำหรับการเก็บรักษาภาชนะที่ยังไม่ได้ติดฉลาก เพื่อป้องกัน ความสับสน และเพื่อให้มั่นใจในสภาวะการเก็บรักษาที่พึงพอใจ ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในการเก็บรักษา ผลิตภัณฑ์ที่ไม่ทนต่อความร้อน หรือผลิตภัณฑ์ที่ไวต่อแสง ต้องระบุอุณหภูมิการเก็บรักษา

ข้อ ๖๓ ในแต่ละขั้นของการดำเนินการผลิต ผลผลิตของผลิตภัณฑ์ต้องสอดคล้องกับผลผลิตที่คาดว่าจะได้จากกระบวนการผลิตนั้น ถ้ามีความแตกต่างกันของผลผลิตอย่างมีนัยสำคัญ ต้องสืบสวนหาสาเหตุ

การควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๖๔ การควบคุมระหว่างการผลิตมีบทบาทสำคัญในการประกันความสม่ำเสมอของคุณภาพของ ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ การควบคุมที่มีความสำคัญต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ เช่น การกำจัดไวรัส ที่ไม่สามารถ ดำเนินการกับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปได้ ต้องดำเนินการในขั้นตอนที่เหมาะสมระหว่างการดำเนินการผลิต

ข้อ ๖๕ ต้องเก็บกันตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตในปริมาณที่เพียงพอ และจัดเก็บภายใต้สภาวะที่ เหมาะสม เพื่อใช้ในการทดสอบซ้ำ หรือยืนยันการควบคุมรุ่นผลิต

ข้อ ๖๖ อาจมีข้อกำหนดสำหรับการตรวจติดตามข้อมูลในระหว่างดำเนินการผลิตอย่างต่อเนื่อง เช่น การตรวจติดตามพารามิเตอร์ทางกายภาพในระหว่างการหมัก

ข้อ ๖๗ การเพาะเลี้ยงผลิตภัณฑ์ทางชีวภาพอย่างต่อเนื่องเป็นการปฏิบัติทั่วไป และต้องพิจารณาเป็นพิเศษ ในความจำเป็นต่อข้อกำหนดการควบคุมคุณภาพที่เกิดจากวิธีการดำเนินการผลิตวิธีนี้

ภาคผนวก ๖

การผลิตผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพร

หลักการ

ผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพรมีความซับซ้อนและแปรปรวนโดยธรรมชาติ ดังนั้น การควบคุมวัตถุดิบตั้งต้น การจัดเก็บ และกระบวนการผลิตจึงเป็นสิ่งสำคัญในการผลิตยาจากพืชสมุนไพร นอกจากนี้ต้องปฏิบัติตามหมวดอื่นแล้ว ให้ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ที่กำหนดในภาคผนวกนี้เพิ่มเติม

วัตถุดิบตั้งต้นที่ใช้ในการผลิตยาจากพืชสมุนไพรอาจเป็นพืชที่มีฤทธิ์ทางยา สารจากพืชสมุนไพร หรือตำรับยาเตรียมจากพืชสมุนไพร โดยวัตถุดิบตั้งต้นเหล่านี้ต้องมีคุณภาพที่เหมาะสม รวมทั้งมีข้อมูลสนับสนุนส่งมอบให้กับผู้ผลิตตำรับยาเตรียม หรือยาจากพืชสมุนไพรด้วย เพื่อให้มั่นใจว่าวัตถุดิบตั้งต้นจากพืชสมุนไพรที่มีคุณภาพสม่ำเสมอ จำเป็นต้องมีรายละเอียดข้อมูลการผลิตทางเภสัชกรประกอบด้วย การคัดเลือกเมล็ดพันธุ์ การเพาะปลูก และสภาวะการเก็บเกี่ยว ล้วนเป็นสิ่งสำคัญที่มีผลกับคุณภาพของวัตถุดิบตั้งต้น และความสม่ำเสมอของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป คำแนะนำเกี่ยวกับระบบการประกันคุณภาพที่เหมาะสมสำหรับการเพาะปลูก และการเก็บเกี่ยวที่ตีมีกำหนดไว้ใน “หลักเกณฑ์และวิธีการในการเพาะปลูกและการเก็บเกี่ยว” สำหรับวัตถุดิบตั้งต้นจากพืชสมุนไพร ซึ่งจัดทำไว้เป็นเอกสารแนวทางปฏิบัติภายในประเทศหรือระหว่างประเทศ เช่น หลักเกณฑ์ของ European Medicines Agency (EMA) องค์การอนามัยโลก หรือหลักเกณฑ์อื่นที่เทียบเท่า

หลักเกณฑ์ในภาคผนวกนี้ให้ใช้กับวัตถุดิบตั้งต้นจากพืชสมุนไพรทุกชนิดทั้งพืชที่มีฤทธิ์ทางยา วัตถุดิบตั้งต้นจากพืชสมุนไพร หรือตำรับยาเตรียมจากพืชสมุนไพร

ตารางแสดงการนำหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีมาใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพร

กิจกรรม	หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการเพาะปลูกและการเก็บเกี่ยว (GACP) (ของ EMA, องค์การอนามัยโลก หรือเทียบเท่า)	ส่วนที่ ๒ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ⁺	ส่วนที่ ๑ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ⁺
การเพาะปลูก เก็บรวบรวม และเก็บเกี่ยวพืช สหรัย รา และไลเคนส์ และการเก็บรวบรวมสารแห้ง	x		
การตัดและการทำให้แห้งของพืช สหรัย รา ไลเคนส์ และสารแห้ง*	x	x	x
การสกัดด้วยการหีบคั้นพืช และการกลั่น**		x	x
การบด การผ่านกระบวนการของสารแห้ง การสกัดจากพืช การแยก การทำให้บริสุทธิ์ การทำให้เข้มข้น หรือการหมักวัตถุดิบตั้งต้นจากพืชสมุนไพร		x	x
กระบวนการผลิตเป็นรูปแบบยา รวมทั้งการบรรจุเป็นผลิตภัณฑ์ยาจากสมุนไพร			x

หมายเหตุ : X หมายความว่า นำหลักเกณฑ์มาใช้

คำอธิบาย

+ การจัดประเภทของวัตถุดิบจากพืชสมุนไพรตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ขึ้นอยู่กับการใช้วัตถุดิบที่ผลิตโดยผู้รับอนุญาตผลิตยา วัตถุดิบจากพืชสมุนไพรอาจจำแนกได้เป็นตัวยาสำคัญ ผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิตหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพรมีหน้าที่สร้างความมั่นใจว่าได้นำหลักเกณฑ์การจัดประเภทตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตมาใช้ที่เหมาะสม

* ผู้ผลิตต้องทำให้มั่นใจว่าได้ดำเนินการตามขั้นตอนเหล่านี้ตามทะเบียนตำรับยาหรือการขึ้นทะเบียน ทั้งนี้ ขั้นตอนเบื้องต้นที่ดำเนินการในพื้นที่เพาะปลูกตามที่อธิบายไว้ในทะเบียนตำรับยาหรือการขึ้นทะเบียน ต้องนำมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการในการเพาะปลูกและเก็บเกี่ยวสำหรับวัตถุดิบตั้งต้นจากพืชสมุนไพรภายในประเทศหรือระหว่างประเทศมาใช้ นอกจากนี้ หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยายังนำมาใช้ในขั้นตอนการตัด และการทำให้แห้งด้วย

** ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการสกัดด้วยการหีบคั้นพืช และการกลั่น หากกิจกรรมเหล่านี้เป็นส่วนสำคัญของการเก็บเกี่ยวเพื่อรักษาคุณภาพของผลิตภัณฑ์ตามข้อกำหนดที่ได้รับการอนุมัติ ยอมรับได้ที่จะให้กิจกรรมเหล่านี้ดำเนินการในพื้นที่เพาะปลูก หากการเพาะปลูกดำเนินการตามมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการในการเพาะปลูกและการเก็บเกี่ยว (GACP) ภายในประเทศหรือระหว่างประเทศ (เช่น EMA องค์การอนามัยโลก หรือเทียบเท่า) สภาพการณ์เช่นนี้ ต้องถือว่าเป็นข้อยกเว้นพิเศษที่ต้องอธิบายไว้ในเอกสารทะเบียนตำรับยาหรือการขึ้นทะเบียน ทั้งนี้ กิจกรรมที่ดำเนินการในพื้นที่เพาะปลูกต้องรับประกันว่ามีการบันทึกหลักฐาน การควบคุม และการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสมโดยเป็นไปตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจทำการตรวจประเมินกิจกรรมเหล่านี้เพื่อประเมินการปฏิบัติตามกฎหมาย/หลักเกณฑ์

อาคารสถานที่

พื้นที่จัดเก็บ

ข้อ ๑ ต้องจัดเก็บวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรในพื้นที่แยกเป็นสัดส่วน มีการป้องกันแมลงหรือสัตว์อื่น โดยเฉพาะหนู ไม่ให้เข้าสู่บริเวณดังกล่าว และมีมาตรการที่มีประสิทธิผลในการป้องกันการแพร่กระจายของสัตว์ และจุลินทรีย์ที่อาจปะปนมาในวัตถุตั้งต้น ป้องกันการเกิดการหมัก หรือการเจริญเติบโตของเชื้อรา และป้องกันการปนเปื้อนข้าม ต้องมีพื้นที่แยกเป็นสัดส่วนสำหรับการกักกันวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรที่รับมา และสำหรับเก็บวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรที่ได้รับอนุมัติให้ใช้แล้ว

ข้อ ๒ พื้นที่จัดเก็บต้องมีการระบายอากาศที่ดี การจัดเก็บอยู่ในลักษณะที่ให้อากาศไหลเวียนได้สะดวก

ข้อ ๓ ต้องให้ความสำคัญเป็นพิเศษในเรื่องการทำความสะอาด และการบำรุงรักษาสำหรับพื้นที่จัดเก็บ โดยเฉพาะกรณีที่มีการเกิดฝุ่นผง

ข้อ ๔ การจัดเก็บวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพร หรือตำรับยาเตรียมจากพืชสมุนไพรที่มีการกำหนดสถานะการเก็บเป็นพิเศษในเรื่องความชื้น อุณหภูมิ การป้องกันแสง ต้องจัดให้มีการดำเนินการและตรวจติดตามสถานะดังกล่าวด้วย

พื้นที่ดำเนินการผลิต

ข้อ ๕ ต้องมีวิธีการจัดการเป็นพิเศษในระหว่างการผลิต การชั่ง การผสม และการดำเนินการตามขั้นตอนกับวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรและตำรับยาเตรียมจากพืชสมุนไพรในกรณีที่เกิดฝุ่นผง ทั้งนี้ เพื่อช่วยให้การทำความสะอาดง่ายขึ้น และหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม เช่น จัดให้มีเครื่องดูดฝุ่น มีการแยกสถานที่เฉพาะในกระบวนการดังกล่าว เป็นต้น

เครื่องมือ

ข้อ ๖ เครื่องมือ วัสดุตัวกรอง และอื่น ๆ ที่ใช้ในกระบวนการผลิตต้องเข้ากันได้กับตัวทำละลายที่ใช้ในการสกัด เพื่อป้องกันการปล่อยสารหรือการดูดซับสารที่ไม่พึงประสงค์ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ได้

การดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อกำหนดเฉพาะสำหรับวัตถุตั้งต้น

ข้อ ๗ ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพรต้องใช้วัตถุตั้งต้นจากสมุนไพรที่ผลิตตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามประกาศนี้ และตามที่ระบุในเอกสารทะเบียนตำรับยา ต้องจัดให้มีเอกสารรายงานการตรวจประเมินผู้ส่งมอบวัตถุตั้งต้นจากสมุนไพรอย่างครบถ้วน ซึ่งถูกตรวจประเมินโดยผู้ผลิตยาจากพืชสมุนไพร หรือโดยองค์กรอื่นที่ถูกมอบหมาย หลักฐานการตรวจสอบสารสำคัญออกฤทธิ์เป็นพื้นฐานสำคัญของคุณภาพวัตถุตั้งต้น ผู้ผลิตต้องตรวจสอบยืนยันตามความเหมาะสมว่า ผู้ส่งมอบวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรได้ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการเพาะปลูกและการเก็บเกี่ยวหรือไม่ ถ้าไม่มีการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ดังกล่าวแล้ว มีการควบคุมที่เหมาะสมตามแนวทางการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพหรือไม่

ข้อ ๘ เพื่อให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ หมวด ๔ “การดำเนินการด้านเอกสาร” ข้อกำหนดเฉพาะสำหรับวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรหรือตำรับยาเตรียมจากพืชสมุนไพรต้องระบุข้อมูล ดังนี้

๘.๑ ชื่อทางวิทยาศาสตร์ของพืชสมุนไพร

๘.๒ รายละเอียดของแหล่งที่มา เช่น ประเทศหรือภูมิภาคต้นกำเนิด และข้อมูลอื่นที่เกี่ยวข้อง เช่น ข้อมูลการเพาะปลูก เวลาในการเก็บเกี่ยว วิธีการเก็บ สารกำจัดศัตรูพืชที่ใช้ การปนเปื้อนจากสารกัมมันตรังสี ฯลฯ

๘.๓ ส่วนของพืชสมุนไพรที่ใช้

๘.๔ กรรมวิธีการทำพืชสมุนไพรให้แห้ง

๘.๕ ลักษณะทางกายภาพของพืชสมุนไพร รวมทั้งการตรวจสอบด้วยสายตา หรือกล้องจุลทรรศน์

๘.๖ การตรวจสอบเอกลักษณ์ของตัวยาสำคัญหรือสารเทียบ ต้องมีการตรวจสอบพิเศษในกรณีที่สารจากพืชสมุนไพรอาจถูกเจือปนหรือใช้อย่างอื่นแทน รวมทั้งต้องมีตัวอย่างอ้างอิงที่พร้อมจะใช้ตรวจเทียบเอกลักษณ์

๘.๗ ปริมาณน้ำในวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรที่ตรวจสอบตามตำรายาที่เกี่ยวข้อง

๘.๘ วิธีวิเคราะห์หรือทดสอบองค์ประกอบของสารออกฤทธิ์ในการรักษาหรือสารเทียบ วิธีการตรวจสอบสารกำจัดศัตรูพืชที่ปนเปื้อนในวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพร และกำหนดเกณฑ์การยอมรับด้วยวิธีการตามตำรายาที่เกี่ยวข้อง หรือวิธีการที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

๘.๙ วิธีการตรวจสอบการปนเปื้อนจากเชื้อรา จุลินทรีย์ รวมถึงอะฟลาท็อกซิน มัยโคท็อกซินอื่น ๆ ขึ้นส่วนของสัตว์และแมลง และกำหนดเกณฑ์การยอมรับ

๘.๑๐ วิธีการตรวจสอบการปนเปื้อนของโลหะหนักที่เป็นพิษ และการปลอมปนสาร

๘.๑๑ วิธีการตรวจสอบสิ่งแปลกปลอม

๘.๑๒ การตรวจสอบอื่นตามข้อกำหนดทั่วไป หรือข้อกำหนดเฉพาะตามตำรายาที่เกี่ยวข้องสำหรับวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรนั้น

ต้องมีการบันทึกการลดการปนเปื้อนของเชื้อรา จุลินทรีย์ หรือสิ่งอื่นใดไว้เป็นเอกสารหลักฐาน มีข้อกำหนดเฉพาะ และวิธีการปฏิบัติที่ระบุรายละเอียดของกระบวนการ วิธีการทดสอบ และเกณฑ์การยอมรับสำหรับสิ่งตกค้างในวัตถุตั้งต้น

คำแนะนำเพิ่มเติมในกระบวนการผลิต

ข้อ ๙ จัดทำคำแนะนำกระบวนการผลิต ให้อธิบายถึงการดำเนินการต่าง ๆ กับวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรด้วย เช่น ขั้นตอนการทำความสะอาด การทำให้แห้ง การบด การแรง เวลาและอุณหภูมิของการทำให้แห้ง วิธีการที่ใช้ในการควบคุมขนาดชิ้นส่วน หรือขนาดอนุภาคของวัตถุตั้งต้น

ข้อ ๑๐ จัดทำคู่มือและบันทึกการปฏิบัติงานเป็นลายลักษณ์อักษร เพื่อให้มั่นใจว่าวัตถุดิบจากพืชสมุนไพรทุกหน่วยบรรจุได้รับการตรวจสอบอย่างระมัดระวังในเรื่องการเจือปน/ปลอมปน หรือสิ่งแปลกปลอม เช่น เศษโลหะ เศษแก้ว ชิ้นส่วนหรือมูลสัตว์ หิน กรวด ทราย เป็นต้น รวมทั้งลักษณะที่แสดงถึงการเสื่อมสภาพของวัตถุดิบ

ข้อ ๑๑ จัดทำคำแนะนำกระบวนการผลิตที่อธิบายถึงวิธีการเร่ง หรือวิธีการอื่นที่ใช้เพื่อแยกสิ่งแปลกปลอม วิธีการทำความสะอาด/การคัดแยกชิ้นส่วนของพืชก่อนที่วัตถุดิบที่ได้รับการอนุมัติใช้จะถูกจัดเก็บ หรือก่อนเริ่มการผลิต

ข้อ ๑๒ สำหรับการผลิตตำรับยาเตรียมจากพืชสมุนไพร ให้จัดทำคำแนะนำกระบวนการผลิตที่รวมรายละเอียดของตัวทำละลาย เวลาและอุณหภูมิของการสกัด รายละเอียดของการทำให้เข้มข้นในขั้นตอนต่าง ๆ และวิธีการที่ใช้

การควบคุมคุณภาพ

การสุ่มตัวอย่าง

ข้อ ๑๓ พืชที่มีฤทธิ์ทางยาหรือวัตถุดิบจากพืชสมุนไพรมักจะมีคุณลักษณะไม่เป็นเนื้อเดียวกันโดยธรรมชาติ ดังนั้น การสุ่มตัวอย่างวัตถุดิบเหล่านี้จึงต้องดำเนินการด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษ โดยบุคลากรที่มีความเชี่ยวชาญเฉพาะ ในแต่ละรุ่นต้องจัดทำเอกสารบันทึกเฉพาะรุ่นไว้

ข้อ ๑๔ ต้องจัดให้มีตัวอย่างอ้างอิงของวัตถุดิบจากพืช โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในกรณีที่วัตถุดิบนั้นไม่มีข้อมูลอยู่ในตำรายาที่เกี่ยวข้อง ต้องมีตัวอย่างของวัตถุดิบจากพืชที่ยังไม่ผ่านการบด ในกรณีที่ใช้วัตถุดิบนั้นแบบเป็นผง

ข้อ ๑๕ บุคลากรในส่วนของ การควบคุมคุณภาพต้องมีความเชี่ยวชาญและประสบการณ์เฉพาะในวัตถุดิบจากพืชสมุนไพร ตำรับยาเตรียมจากพืชสมุนไพร และ/หรือผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพร เพื่อให้สามารถดำเนินการทดสอบพิสูจน์เอกลักษณ์ และตรวจสอบการปลอมปน การเจือปนจากการเจริญเติบโตของเชื้อรา การปนเปื้อนของสัตว์และแมลง ความไม่เป็นเนื้อเดียวกันของวัตถุดิบหยาบที่ได้รับ และอื่น ๆ

ข้อ ๑๖ การพิสูจน์เอกลักษณ์ และการตรวจสอบคุณภาพของวัตถุดิบจากพืชสมุนไพร ตำรับยาเตรียมจากพืชสมุนไพร และผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพรต้องดำเนินการตามเกณฑ์มาตรฐานของประเทศ หรือมาตรฐานสากลในเรื่องคุณภาพและข้อกำหนดเฉพาะ หรือตามหัวข้อเฉพาะของตำรายาที่เกี่ยวข้อง

ภาคผนวก ๗

การสุ่มตัวอย่างวัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุ

หลักการ

การสุ่มตัวอย่างเป็นการดำเนินการที่สำคัญ เนื่องจากเป็นการนำวัตถุตั้งต้นหรือวัสดุการบรรจุมาแต่เพียงส่วนน้อยของแต่ละรุ่นเท่านั้นสำหรับใช้เป็นตัวแทนในการทดสอบ การสรุปผลที่ถูกต้องไม่สามารถพิจารณาได้จากการทดสอบตัวอย่างที่ไม่เป็นตัวแทนของทั้งรุ่น การสุ่มตัวอย่างที่ถูกต้องจึงเป็นส่วนที่สำคัญอย่างหนึ่งของระบบประกันคุณภาพ

หมายเหตุ : การสุ่มตัวอย่าง ต้องปฏิบัติตามที่ระบุไว้ในหมวด ๖ การควบคุมคุณภาพ ข้อ ๑๑ ถึง ๑๔ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ โดยข้อกำหนดเพิ่มเติมที่กล่าวถึงต่อไปนี้จะใช้กับการสุ่มตัวอย่างของวัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุเท่านั้น

บุคลากร

ข้อ ๑ ผู้ที่ทำหน้าที่ในการสุ่มตัวอย่างต้องผ่านการฝึกอบรมในเรื่องการเก็บตัวอย่างที่ถูกต้อง และมีการอบรมอย่างต่อเนื่อง การอบรมอย่างน้อยต้องครอบคลุมในประเด็นต่อไปนี้

- ๑.๑ แผนการสุ่มตัวอย่าง
- ๑.๒ วิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรในการสุ่มตัวอย่าง
- ๑.๓ เทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ในการสุ่มตัวอย่าง
- ๑.๔ ความเสี่ยงในการปนเปื้อนข้าม
- ๑.๕ ข้อควรระวังเกี่ยวกับสารที่ไม่คงตัว หรือสารที่ปราศจากเชื้อ
- ๑.๖ ความสำคัญที่ต้องพิจารณาตรวจสอบลักษณะของวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ภาชนะบรรจุ และฉลากด้วยสายตา
- ๑.๗ ความสำคัญของการบันทึกสถานะที่ไม่คาดคิดหรือผิดปกติที่เกิดขึ้น

วัตถุตั้งต้น

ข้อ ๒ มีการเก็บตัวอย่างมาจากทุกภาชนะบรรจุของทั้งรุ่น และนำแต่ละตัวอย่างนั้นมาทำการทดสอบเอกลักษณ์ของวัตถุตั้งต้น ทั้งนี้ อาจยอมให้มีการเก็บตัวอย่างมาจากบางภาชนะบรรจุได้ หากมีการปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วว่าวัตถุตั้งต้นในภาชนะมีการแสดงข้อความบนฉลากถูกต้อง

ข้อ ๓ การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการเก็บตัวอย่างบางภาชนะ อย่างน้อยต้องพิจารณาในประเด็นต่อไปนี้

๓.๑ ประเภท สถานะของผู้ผลิตและผู้ส่งมอบวัตถุดิบ และความเข้าใจต่อข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาของสถานที่ผลิตยา

๓.๒ ระบบการประกันคุณภาพของผู้ผลิตวัตถุดิบ

๓.๓ สภาวะและการควบคุมของผู้ผลิตที่ใช้ทำการผลิตวัตถุดิบ

๓.๔ ประเภทของวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้วัตถุดิบนั้น

ภายใต้การจัดการตามที่กล่าวมาข้างต้น อาจยอมรับวิธีการปฏิบัติที่ไม่ต้องกำหนดให้มีการทดสอบเอกลักษณ์ของวัตถุดิบแต่ละภาชนะบรรจุที่รับเข้ามาได้ สำหรับกรณีต่อไปนี้

๓.๕ ในกรณีที่วัตถุดิบนั้นมาจากผู้ผลิต หรือโรงงานที่ผลิตวัตถุดิบชนิดนั้นเพียงชนิดเดียว

๓.๖ วัตถุดิบนั้นมาจากผู้ผลิตโดยตรง หรืออยู่ในสถานะของผู้ผลิตที่ผนึกเรียบร้อย โดยต้องเป็นผู้ผลิตที่มีประวัติน่าเชื่อถือ และได้รับการตรวจประเมินระบบการประกันคุณภาพจากผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยา หรือโดยหน่วยงานรับรองระบบที่เป็นทางการ

วิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วดังกล่าว ไม่สามารถใช้ได้ในกรณีต่อไปนี้

๓.๗ วัตถุดิบที่ส่งมอบโดยพ่อค้าคนกลาง เช่น นายหน้าซึ่งไม่ทราบแหล่งผลิต หรือแหล่งผลิตนั้นยังไม่ได้รับการตรวจรับรอง

๓.๘ วัตถุดิบที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ยานี้

ข้อ ๔ การประเมินคุณภาพของวัตถุดิบแต่ละรุ่น ต้องได้มาจากการทดสอบตัวอย่างที่เป็นตัวแทนของทั้งรุ่น ซึ่งอาจใช้จากตัวอย่างเดียวกันกับที่ได้ใช้ในการทดสอบเอกลักษณ์ จำนวนตัวอย่างที่จะใช้เป็นตัวแทนของรุ่น ต้องกำหนดด้วยวิธีการทางสถิติที่ระบุไว้ในแผนการสุ่มตัวอย่าง ทั้งนี้ ต้องมีการกำหนดจำนวนของตัวอย่างที่นำมา รวมกันเป็นตัวอย่างผสม โดยต้องพิจารณาถึงประเภทของวัตถุดิบนั้น รวมถึงความรู้ของผู้ส่งมอบ และการรวมตัวอย่างต้องผสมเป็นเนื้อเดียวกัน

วัสดุการบรรจุ

ข้อ ๕ แผนการสุ่มตัวอย่างวัสดุการบรรจุ อย่างน้อยต้องพิจารณาจากปริมาณที่รับมา คุณภาพที่ต้องการของวัสดุการบรรจุ ประเภทของวัสดุการบรรจุ (เช่น วัสดุการบรรจุปฐมภูมิ วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว) วิธีการผลิต และความรู้ในเรื่องระบบการประกันคุณภาพของผู้ผลิตวัสดุการบรรจุ ซึ่งทราบมาจากการตรวจประเมินระบบการประกันคุณภาพ ทั้งนี้ จำนวนตัวอย่างที่จะใช้เป็นตัวแทนของรุ่น ต้องกำหนดด้วยวิธีการทางสถิติที่ระบุไว้ในแผนการสุ่มตัวอย่าง

ภาคผนวก ๘

การผลิตยาน้ำ ครีม และซีฟิ่ง

หลักการ

ยาน้ำ ครีม และซีฟิ่ง เป็นผลิตภัณฑ์ที่ไวต่อการปนเปื้อนของจุลินทรีย์และสิ่งอื่นในระหว่างการผลิต ดังนั้นจึงต้องมีมาตรการพิเศษในการป้องกันการปนเปื้อน

หมายเหตุ : การผลิตยาน้ำ ครีม และซีฟิ่ง ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา และข้อกำหนดอื่นเพิ่มเติมตามที่ปรากฏในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ ข้อกำหนดที่กล่าวถึงต่อไปนี้มุ่งเน้นเฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้องกับการผลิตเท่านั้น

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

ข้อ ๑ เพื่อป้องกันการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ต้องใช้ระบบปิดในกระบวนการผลิต รวมถึงกระบวนการขนถ่ายยาด้วย ทั้งนี้ ในบริเวณผลิตซึ่งผลิตภัณฑ์ หรือภาชนะที่สะอาดเปิดทิ้งไว้สัมผัสกับอากาศโดยตรง ต้องมีการหมุนเวียนอากาศที่มีประสิทธิภาพด้วยอากาศที่ผ่านการกรอง

ข้อ ๒ การออกแบบและติดตั้งถึง ภาชนะบรรจุ ท่อ และปั๊ม ต้องสามารถทำความสะอาดได้สะดวก และกำจัดเชื้อได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการออกแบบเครื่องมือ ต้องมีจุดอับหรือมีบริเวณที่สิ่งตกค้างสามารถสะสมซึ่งจะเป็นแหล่งเจริญเติบโตของจุลินทรีย์น้อยจุดที่สุด

ข้อ ๓ อุปกรณ์ที่มีการสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ ต้องเลือกใช้ที่ทำจากเหล็กกล้าไร้สนิมคุณภาพสูง และหลีกเลี่ยงการใช้อุปกรณ์ที่เป็นแก้ว

การดำเนินการผลิต

ข้อ ๔ ต้องมีการกำหนดคุณลักษณะ และตรวจติดตามคุณภาพของน้ำที่ใช้ในการผลิต ทั้งคุณภาพทางด้านเคมีและทางจุลชีววิทยา ต้องมีการบำรุงรักษาระบบน้ำเพื่อหลีกเลี่ยง หรือลดความเสี่ยงในการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ ภายหลังจากกำจัดเชื้อในระบบน้ำด้วยสารเคมี ต้องทำการชะล้างสารเคมีที่ใช้ตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว เพื่อให้แน่ใจว่ามีการกำจัดสารเคมีเหล่านั้นอย่างมีประสิทธิภาพ

ข้อ ๕ วัตถุที่รับเข้ามาในลักษณะของถังขนส่งขนาดใหญ่ ต้องมีการตรวจสอบคุณภาพก่อนที่จะถ่ายไปยังถังเก็บปริมาณมาก

ข้อ ๖ ต้องระมัดระวังให้การขนถ่ายสารผ่านท่อตรงไปยังปลายทางที่ต้องการ

ข้อ ๗ ต้องไม่นำวัสดุที่ปล่อยเส้นใยหรือสิ่งปนเปื้อน ตัวอย่างเช่น กระดาษแข็ง หรือพาเลทที่ทำจากไม้เข้ามาในบริเวณที่ผลิตผลิตภัณฑ์ หรือภาชนะบรรจุสะอาดเปิดสัมผัสกับอากาศ

ข้อ ๘ ยาน้ำผสม ยาแขวนตะกอน และยาชนิดอื่นต้องควบคุมให้มีความเป็นเนื้อเดียวกันตลอดเวลาที่บรรจุ กระบวนการผสมและการบรรจุต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในช่วงเริ่มต้นของ กระบวนการบรรจุ ภายหลังจากหยุดในระหว่างกระบวนการ และช่วงสุดท้ายของกระบวนการ เพื่อให้แน่ใจว่า ผลลัพธ์ยังคงความเป็นเนื้อเดียวกัน

ข้อ ๙ ผลลัพธ์ยาที่รอการบรรจุ รวมถึงผลลัพธ์ยาที่บรรจุแล้ว แต่ยังไม่ได้มีการติดฉลากหรือบรรจุ กล่องทันที ต้องระบุช่วงเวลานานที่สุดที่ยอมรับในการเก็บและสภาวะการเก็บ

ภาคผนวก ๙

การผลิตยาเตรียมแอร์โซลสำหรับสูดดมแบบกำหนดขนาดใช้

หลักการ

การผลิตผลิตภัณฑ์แอร์โซลอัดแรงดันสำหรับสูดดมซึ่งมีวาล์วสำหรับกำหนดขนาดใช้ต้องมีข้อกำหนดอันเป็นเงื่อนไขพิเศษ เนื่องจากความเฉพาะของยาในรูปแบบนี้ สถานะการผลิตยาเตรียมรูปแบบนี้ต้องป้องกันการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์และอนุภาค การประกันคุณภาพในส่วนประกอบของวาล์ว และความสม่ำเสมอของตำรับยาแขวนลอย จัดเป็นส่วนที่มีความสำคัญเป็นพิเศษ

หมายเหตุ : การผลิตแอร์โซลที่มีการกำหนดขนาดใช้ ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา และข้อกำหนดอื่นเพิ่มเติมตามที่ปรากฏในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ ข้อกำหนดที่กล่าวถึงต่อไปนี้มุ่งเน้นเฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้องกับการผลิตเท่านั้น

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๑ ระบบการผลิตและการบรรจุ ในปัจจุบันมี ๒ วิธี ดังต่อไปนี้

๑.๑ ระบบสองจังหวะ หรือการบรรจุภายใต้ความดัน ด้วยวาล์วสำคัญแขวนลอยอยู่ในสารขับเคลื่อนที่มีจุดเดือดสูง ซึ่งทำการบรรจุยาตามขนาดที่กำหนดไว้ลงในภาชนะบรรจุ จากนั้นปิดผนึกด้วยวาล์วแล้วฉีดสารขับเคลื่อนที่มีจุดเดือดต่ำกว่าผ่านก้านวาล์วให้เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ดังนั้น จึงควรเก็บยาแขวนลอยในสารขับเคลื่อนไว้ในที่เย็น เพื่อป้องกันการสูญเสียจากการระเหย

๑.๒ ระบบหนึ่งจังหวะ หรือการบรรจุภายใต้ความเย็น ด้วยวาล์วสำคัญแขวนลอยอยู่ในส่วนผสมของสารขับเคลื่อน ซึ่งต้องควบคุมให้อยู่ภายใต้สภาวะความดันสูงหรือที่อุณหภูมิต่ำ จากนั้นบรรจุยาแขวนลอยลงในภาชนะบรรจุโดยตรงภายในครั้งเดียว

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

ข้อ ๒ การผลิตและการบรรจุ ต้องดำเนินการภายใต้ระบบปิดให้มากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

ข้อ ๓ อากาศในบริเวณที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์หรือส่วนประกอบที่สะอาด ต้องผ่านการกรอง อีกทั้งต้องเป็นไปตามข้อกำหนดของบริเวณที่มีระดับความสะอาดอย่างน้อยระดับ ดี (D) และการเข้าหรือการออกต้องผ่านแอร์ล๊อค

การดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๔ วาล์วสำหรับกำหนดขนาดใช้ของแอร์โซลเป็นชิ้นส่วนที่ซับซ้อนมากกว่าส่วนประกอบอื่น ต้องมีข้อกำหนด การสุ่มตัวอย่าง และการทดสอบวาล์วอย่างเหมาะสม รวมทั้งผู้ผลิตต้องทำการตรวจประเมินระบบประกันคุณภาพของผู้ผลิตวาล์ว

ข้อ ๕ ของไหลทุกชนิด ตัวอย่างเช่น สารขับเคลื่อนที่เป็นของเหลวหรือก๊าซ ต้องผ่านการกรองเพื่อกำจัดอนุภาคที่มีขนาดใหญ่กว่า ๐.๒ ไมครอน หากเป็นไปได้ ต้องเพิ่มขั้นตอนการกรองที่ใกล้จุดบรรจุมากที่สุด

ข้อ ๖ ภาชนะบรรจุและวาล์วต้องทำความสะอาดตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว โดยต้องเหมาะสมกับการใช้ของผลิตภัณฑ์ เพื่อให้มั่นใจว่าปราศจากสิ่งปนเปื้อนใด ๆ เช่น สารช่วยในการผลิต ตัวอย่างเช่น สารหล่อลื่น หรือสิ่งปนเปื้อนจากจุลินทรีย์ วาล์วที่ผ่านการทำความสะอาดแล้ว ต้องเก็บไว้ในภาชนะปิดที่สะอาด และระมัดระวังการปนเปื้อนก่อนใช้งาน ตัวอย่างเช่น ปนเปื้อนจากการสูดตัวอย่าง ทั้งนี้ ภาชนะบรรจุต้องนำไปยังสายการบรรจุภายใต้สภาวะที่สะอาด หรือทำความสะอาดในสายการบรรจุใกล้จุดบรรจุมากที่สุด

ข้อ ๗ การบรรจุผลิตภัณฑ์รูปแบบยาแขวนลอยต้องปฏิบัติด้วยความระมัดระวัง เพื่อให้มั่นใจว่ามีความสม่ำเสมอของตัวยาที่บรรจุตลอดกระบวนการบรรจุ

ข้อ ๘ การบรรจุในระบบสองจังหวะจำเป็นต้องมั่นใจว่าทั้งสองจังหวะนั้นให้น้ำหนักและส่วนประกอบที่ถูกต้อง ดังนั้น ในแต่ละขั้นตอนต้องตรวจสอบน้ำหนักทุกภาชนะบรรจุ

ข้อ ๙ การควบคุมทุกชนิดภายหลังการบรรจุต้องไม่ทำให้เกิดการรั่วซึม การทดสอบการรั่วซึมต้องไม่ทำให้เกิดการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์หรือความชื้นตกค้าง

ภาคผนวก ๑๐

ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

หลักการ

ให้ใช้แนวทางปฏิบัติในภาคผนวกนี้กับระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ทุกรูปแบบที่เป็นส่วนหนึ่งของกิจกรรมเพื่อการควบคุมตามมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ประกอบด้วยชุดของซอฟต์แวร์และส่วนประกอบฮาร์ดแวร์ ซึ่งร่วมกันปฏิบัติการเพื่อการทำงานบางอย่าง

โปรแกรมคอมพิวเตอร์ต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง และโครงสร้างพื้นฐานทางเทคโนโลยีสารสนเทศต้องได้รับการตรวจรับรอง

การนำระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์มาใช้แทนการดำเนินการด้วยบุคลากรต้องไม่มีผลกระทบทำให้คุณภาพของผลิตภัณฑ์ การควบคุมกระบวนการ หรือการประกันคุณภาพลดลง และต้องไม่เพิ่มความเสี่ยงโดยรวมของกระบวนการ

บททั่วไป

การบริหารจัดการความเสี่ยง

ข้อ ๑ ต้องมีการบริหารจัดการความเสี่ยงตลอดวงจรชีวิตของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ โดยคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วย ความสมบูรณ์ของข้อมูลและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ในระบบการบริหารจัดการความเสี่ยง การตัดสินใจเกี่ยวกับขอบเขตของการตรวจสอบความถูกต้อง และการควบคุมความสมบูรณ์ของข้อมูลต้องขึ้นอยู่กับการประเมินความเสี่ยงของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ โดยมีเหตุผลเหมาะสมสนับสนุน และมีการบันทึกไว้เป็นเอกสารหลักฐาน

บุคลากร

ข้อ ๒ บุคลากรที่เกี่ยวข้องทั้งหมด เช่น ผู้รับผิดชอบกระบวนการ ผู้รับผิดชอบระบบ ผู้ที่ได้รับมอบหมาย และหน่วยงานเทคโนโลยีสารสนเทศต้องมีความร่วมมือกันอย่างใกล้ชิด บุคลากรทุกคนต้องมีคุณสมบัติ ระดับของการเข้าถึงระบบ และขอบเขตความรับผิดชอบที่เหมาะสมเพื่อให้สามารถปฏิบัติหน้าที่ที่ได้รับมอบหมาย

ผู้จัดหาสินค้าและผู้ให้บริการ

ข้อ ๓ กรณีที่มีการให้บุคคลที่สาม (เช่น ผู้จัดหาสินค้า ผู้ให้บริการ) เป็นผู้ดำเนินการ เช่น ให้จัดหา ติดตั้ง ปรับแต่ง กำหนดค่าการเชื่อมรวม ตรวจสอบความถูกต้อง บำรุงรักษา (เช่น โดยผ่านการเข้าถึงจากระยะไกล) ปรับเปลี่ยน หรือรักษาระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ หรือบริการอื่นที่เกี่ยวข้อง หรือเพื่อการประมวลผลข้อมูลต้องมีการจัดทำข้อตกลงอย่างเป็นทางการระหว่างผู้ผลิตและบุคคลที่สาม และในข้อตกลงต้องมีข้อความระบุถึงความเสี่ยงที่รับผิดชอบของบุคคลที่สามอย่างชัดเจน แผนกเทคโนโลยีสารสนเทศต้องถูกพิจารณาและปฏิบัติในลักษณะเดียวกัน

ข้อ ๔ ความสามารถและความน่าเชื่อถือของผู้จัดหาสินค้าเป็นปัจจัยสำคัญในการเลือกสินค้า หรือผู้ให้บริการ ความจำเป็นในการตรวจสอบต้องขึ้นอยู่กับการประเมินความเสี่ยง

ข้อ ๕ ต้องทบทวนเอกสารที่มาเกี่ยวกับสินค้าพร้อมใช้งานที่มีวางจำหน่ายอยู่แล้วโดยผู้ที่มีหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุม เพื่อตรวจสอบว่าความต้องการของผู้ใช้มีอยู่ครบถ้วน

ข้อ ๖ ระบบคุณภาพ และข้อมูลการตรวจสอบที่เกี่ยวข้องกับผู้จัดหาสินค้า หรือผู้พัฒนาซอฟต์แวร์และระบบที่ติดตั้งไป ต้องมีพร้อมให้ผู้ตรวจประเมินตรวจสอบได้เมื่อถูกร้องขอ

ช่วงของโครงการ

การตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๗ เอกสารการตรวจสอบความถูกต้อง และรายงานต้องครอบคลุมขั้นตอนที่เกี่ยวข้องตามวงจรชีวิตของระบบ ผู้ผลิตต้องสามารถแสดงเหตุผลสนับสนุนมาตรฐาน โปรโตคอล เกณฑ์การยอมรับ วิธีการปฏิบัติ และบันทึกของผู้ผลิตบนพื้นฐานของการประเมินความเสี่ยง

ข้อ ๘ เอกสารการตรวจสอบความถูกต้องต้องมีบันทึกการควบคุมการเปลี่ยนแปลงรวมอยู่ด้วย (ถ้าเกี่ยวข้อง) และมีรายงานเกี่ยวกับการเบี่ยงเบนที่พบในระหว่างกระบวนการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๙ ต้องจัดทำรายชื่อของระบบที่เกี่ยวข้องทั้งหมด รวมทั้งการทำงานที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาของระบบนั้นให้เป็นปัจจุบันอยู่เสมอ

สำหรับระบบที่สำคัญต้องมีคำอธิบายระบบที่เป็นปัจจุบันโดยมีรายละเอียดการจัดวางระบบทั้งทางกายภาพและทางตรรกะ การไหลเวียนของข้อมูลและการเชื่อมต่อกับระบบหรือกระบวนการอื่น ข้อกำหนดเบื้องต้นของฮาร์ดแวร์และซอฟต์แวร์ที่จำเป็นต้องมี รวมทั้งมาตรการรักษาความปลอดภัย

ข้อ ๑๐ ข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้ต้องอธิบายถึงหน้าที่การทำงานที่ต้องการของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ และถูกกำหนดโดยขึ้นอยู่กับประเมินความเสี่ยง และผลกระทบต่อหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาซึ่งจัดทำไว้เป็นเอกสารหลักฐาน ความต้องการของผู้ใช้ต้องถูกตรวจสอบกลับได้ตลอดวงจรชีวิตของระบบ

ข้อ ๑๑ ผู้ใช้ที่มีหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุมต้องดำเนินการตามขั้นตอนที่เหมาะสมทั้งหมด เพื่อให้แน่ใจว่าระบบได้รับการพัฒนาให้สอดคล้องกับระบบการบริหารจัดการคุณภาพที่เหมาะสม ผู้จัดหาสินค้าต้องได้รับการประเมินอย่างเหมาะสม

ข้อ ๑๒ สำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่ถูกพัฒนาตามความต้องการเฉพาะ ต้องมีกระบวนการที่จะให้ความมั่นใจว่ามาตรการต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับคุณภาพ และประสิทธิภาพการทำงานในทุกช่วงวงจรชีวิตของระบบได้รับการประเมิน และรายงานอย่างเป็นทางการ

ข้อ ๑๓ ต้องมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่ามีวิธีการทดสอบ และสถานการณ์จำลองในการทดสอบที่เหมาะสม ต้องคำนึงถึงโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ซีดจำกัดของพารามิเตอร์ของระบบ (กระบวนการ) ซีดจำกัดของข้อมูล และการจัดการข้อผิดพลาด เครื่องมือทดสอบแบบอัตโนมัติ และสภาพแวดล้อมในการทดสอบต้องมีเอกสารหลักฐานการประเมินความเพียงพอเหมาะสมของเครื่องมือและสภาพแวดล้อมนั้น

ข้อ ๑๔ หากข้อมูลถูกโอนย้ายไปสู่ข้อมูลในรูปแบบหรือระบบอื่น การตรวจสอบความถูกต้องต้องมีการตรวจสอบว่าข้อมูลไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในเชิงมูลค่า และ/หรือความหมายในระหว่างกระบวนการโอนย้ายนี้

ช่วงปฏิบัติการ

ข้อมูล

ข้อ ๑๕ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่มีการแลกเปลี่ยนข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์กับระบบอื่นต้องมีระบบตรวจสอบติดตั้งในตัวที่เหมาะสม เพื่อความถูกต้องและความปลอดภัยของการป้อน และการประมวลผลข้อมูลเพื่อลดความเสี่ยง

การตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๑๖ ข้อมูลสำคัญที่ถูกป้อนด้วยผู้ปฏิบัติงานต้องมีการตรวจสอบเพิ่มเติมว่าข้อมูลถูกต้อง การตรวจสอบนี้อาจทำโดยผู้ปฏิบัติงานที่สอง หรือโดยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว นับสำคัญและผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นจากข้อมูลที่ผิดพลาด หรือถูกป้อนเข้าระบบอย่างไม่ถูกต้อง ต้องมีการเตรียมการป้องกันภายใต้การบริหารจัดการความเสี่ยง

การเก็บรักษาข้อมูล

ข้อ ๑๗ ข้อมูลต้องได้รับการป้องกันจากความเสียหาย ทั้งด้วยวิธีการทางกายภาพและทางอิเล็กทรอนิกส์ ข้อมูลที่เก็บรักษาไว้ต้องได้รับการตรวจสอบว่าสามารถเข้าถึงได้ อ่านได้ และถูกต้อง การเข้าถึงข้อมูลต้องสามารถทำได้ตลอดระยะเวลาการเก็บของข้อมูล

ข้อ ๑๘ ต้องมีการสำรองข้อมูลทั้งหมดที่เกี่ยวข้องเป็นประจำสม่ำเสมอ ความสมบูรณ์ และความถูกต้องของข้อมูลที่ถูกสำรองไว้ รวมถึงความสามารถในการเรียกคืนข้อมูลต้องได้รับการตรวจสอบในระหว่างการตรวจสอบความถูกต้อง และตรวจสอบติดตามเป็นระยะ

งานพิมพ์

ข้อ ๑๙ ต้องสามารถพิมพ์ และได้สำเนาพิมพ์ที่ชัดเจนของข้อมูลที่จัดเก็บไว้แบบอิเล็กทรอนิกส์

ข้อ ๒๐ สำหรับบันทึกสนับสนุนการปล่อยผ่านรุ่นผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่าย ระบบต้องสามารถสั่งพิมพ์งานพิมพ์ที่บ่งชี้ได้ว่าข้อมูลถูกเปลี่ยนแปลงหลังจากถูกป้อนเข้าครั้งแรก

บันทึกเพื่อตรวจสอบการเข้าสู่ระบบ

ข้อ ๒๑ จากการประเมินความเสี่ยง ต้องพิจารณาสร้างระบบให้สามารถบันทึกการเปลี่ยนแปลง และการลบข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาทั้งหมด (ระบบต้องสามารถสร้าง "บันทึกเพื่อตรวจสอบการเข้าสู่ระบบ") และมีการบันทึกเหตุผลของการเปลี่ยนแปลง หรือการลบข้อมูลไว้เป็นเอกสารหลักฐาน บันทึกเพื่อตรวจสอบการเข้าสู่ระบบต้องมีอยู่พร้อมใช้งาน และสามารถแปลงให้เป็นรูปแบบที่เข้าใจได้โดยทั่วไป รวมทั้งได้รับการทบทวนอย่างสม่ำเสมอ

การจัดการการเปลี่ยนแปลงและการปรับแต่งค่า

ข้อ ๒๒ การเปลี่ยนแปลงระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ รวมถึงการปรับแต่งค่าของระบบ ต้องดำเนินการภายใต้การควบคุม และเป็นไปตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้เท่านั้น

การประเมินผลเป็นระยะ

ข้อ ๒๓ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ต้องได้รับการประเมินผลเป็นระยะ เพื่อยืนยันว่าระบบอยู่ในสถานะที่ใช้งานได้ และถูกต้องตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ในการประเมินผลนั้นให้พิจารณา (ตามความเหมาะสม) ช่วงการทำงานที่เป็นปัจจุบัน บันทึกการเบี่ยงเบน เหตุการณ์ที่เกิดขึ้น ปัญหา ประวัติการอัปเดต (upgrade history) สมรรถนะ ความน่าเชื่อถือ ความปลอดภัย และรายงานสถานะการตรวจสอบความถูกต้องของระบบ

ความปลอดภัย

ข้อ ๒๔ ต้องมีการควบคุมทั้งทางกายภาพ และ/หรือทางตรรกะเพื่อจำกัดการเข้าถึงระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ให้เฉพาะกับผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น วิธีการที่เหมาะสมเพื่อป้องกันมิให้ผู้ที่ไม่ได้รับมอบหมายเข้าถึงระบบ เช่น การใช้กุญแจ บัตรผ่าน รหัสส่วนบุคคลควบกับรหัสผ่าน ไบโอมेटริก การจำกัดการเข้าถึงอุปกรณ์คอมพิวเตอร์ และพื้นที่จัดเก็บข้อมูล

ข้อ ๒๕ ขอบเขตการควบคุมความปลอดภัยขึ้นอยู่กับนัยสำคัญของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

ข้อ ๒๖ ต้องบันทึกการให้ การเปลี่ยนแปลง และการยกเลิกการอนุญาตการเข้าถึงระบบไว้

ข้อ ๒๗ ต้องออกแบบระบบการจัดการข้อมูลและเอกสาร เพื่อให้สามารถบันทึกอัตลักษณ์ของผู้ปฏิบัติงานที่เข้าสู่ระบบ การเปลี่ยนแปลง การยืนยัน หรือการลบข้อมูล รวมทั้งวันที่และเวลา

การจัดการกับเหตุการณ์ที่เกิดขึ้น

ข้อ ๒๘ ต้องรายงานและประเมินเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นทั้งหมด (มิใช่เฉพาะเมื่อระบบหยุดทำงาน และข้อมูลเกิดความผิดพลาดเท่านั้น) เหตุการณ์ที่มีนัยสำคัญต้องสืบสวนหาสาเหตุที่แท้จริง ซึ่งจะเป็นตัวกำหนดวิธีปฏิบัติการแก้ไขและการป้องกันต่อไป

ลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์

ข้อ ๒๙ บันทึกอิเล็กทรอนิกส์อาจถูกลงนามด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์ ลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์ต้องมีลักษณะ ดังนี้

๒๙.๑ มีผลเช่นเดียวกับลายมือชื่อที่เขียนด้วยลายมือภายในขอบเขตของบริษัท

๒๙.๒ ผู้โยงอย่างถาวรไปกับบันทึกที่เกี่ยวข้อง

๒๙.๓ ระบุเวลาและวันที่ที่มีการลงนามด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์

การปล่อยผ่านรุ่นผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่าย

ข้อ ๓๐ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่นำมาใช้เพื่อบันทึกการรับรองและการปล่อยผ่านรุ่นผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่าย ระบบต้องอนุญาตให้เฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้นเป็นผู้รับรองและปล่อยผ่านรุ่นผลิตภัณฑ์ ระบบต้องสามารถบ่งบอก และบันทึกได้อย่างชัดเจนว่าบุคคลใดเป็นผู้ปล่อยผ่านหรือรับรองรุ่นผลิตภัณฑ์นั้น การรับรองและการปล่อยผ่านรุ่นผลิตภัณฑ์ต้องกระทำโดยใช้ลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์

ความต่อเนื่องของธุรกิจ

ข้อ ๓๑ เพื่อความพร้อมใช้งานของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์โดยเฉพาะระบบที่สนับสนุนกระบวนการที่สำคัญ จำเป็นต้องมีการเตรียมการเพื่อความต่อเนื่องของระบบสนับสนุนเหล่านั้น ในกรณีที่เกิดเหตุการณ์ระบบหยุดทำงาน เช่น ระบบที่ทำงานด้วยผู้ปฏิบัติงาน หรือระบบทางเลือกอื่น เวลาที่ต้องใช้ในการทำให้ระบบทางเลือกทำงานแทนได้จะขึ้นอยู่กับความเสี่ยง และความเหมาะสมของระบบกับกระบวนการทางธุรกิจที่ระบบนั้นสนับสนุนอยู่ การเตรียมระบบทางเลือกเหล่านี้ต้องบันทึกไว้เป็นเอกสารหลักฐาน และได้รับการทดสอบอย่างเพียงพอ

การจัดเก็บ

ข้อ ๓๒ ต้องมีการจัดเก็บข้อมูล และมีการตรวจสอบการเข้าถึงได้ อ่านได้ รวมทั้งความสมบูรณ์ครบถ้วนของข้อมูล ถ้าระบบมีการเปลี่ยนแปลง (เช่น อุปกรณ์คอมพิวเตอร์ หรือ โปรแกรม) ต้องทำการทดสอบเพื่อให้มั่นใจว่ายังสามารถเรียกข้อมูลจากระบบได้

นิยามศัพท์

โปรแกรมคอมพิวเตอร์ (Application) หมายความว่า ซอฟต์แวร์ที่ติดตั้งบนแพลตฟอร์ม / ฮาร์ดแวร์ที่กำหนดไว้ และให้ฟังก์ชันการทำงานที่เฉพาะเจาะจง

ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่ถูกพัฒนาตามความต้องการเฉพาะ (Bespoke/Customised computerised system) หมายความว่า ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่ถูกออกแบบโดยเฉพาะ เพื่อให้เหมาะสมกับกระบวนการทางธุรกิจที่เฉพาะเจาะจง

ซอฟต์แวร์พร้อมใช้ที่มีวางจำหน่ายในเชิงพาณิชย์ (Commercial of the shelf software) หมายความว่า ซอฟต์แวร์ที่มีวางจำหน่ายในเชิงพาณิชย์ ซึ่งความเหมาะสมในการใช้งานได้รับการยืนยันแล้วโดยผู้ใช้งานที่หลากหลาย

โครงสร้างพื้นฐานทางเทคโนโลยีสารสนเทศ (IT Infrastructure) หมายความว่า ฮาร์ดแวร์และซอฟต์แวร์ เช่น ซอฟต์แวร์ระบบเครือข่ายและระบบปฏิบัติการซึ่งทำให้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ทำงานได้

วงจรชีวิต (life cycle) หมายความว่า ขั้นตอนทั้งหมดในช่วงชีวิตของระบบ นับจากการกำหนดความต้องการเริ่มต้นจนถึงสิ้นสุดการใช้งาน รวมทั้งการออกแบบการตั้งข้อกำหนด การเขียนโปรแกรม การทดสอบ การติดตั้ง การปฏิบัติงาน และการบำรุงรักษา

ผู้รับผิดชอบกระบวนการ (Process owner) หมายความว่า บุคคลผู้มีหน้าที่รับผิดชอบกระบวนการทางธุรกิจ

ผู้รับผิดชอบระบบ (System owner) หมายความว่า บุคคลผู้มีหน้าที่รับผิดชอบความพร้อมทำงานและการบำรุงรักษาระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ รวมถึงความปลอดภัยของข้อมูลที่มีอยู่ในระบบนั้น

บุคคลที่สาม (Third party) หมายความว่า กลุ่มบุคคลที่ไม่ได้อยู่ภายใต้การจัดการโดยตรงของผู้รับอนุญาตผลิต และ/หรือผู้รับอนุญาตนำเข้า

ภาคผนวก ๑๑

การใช้รังสีชนิดก่ไอออน (Ionising radiation) ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

บทนำ

รังสีชนิดก่ไอออนอาจใช้ระหว่างกระบวนการผลิตสำหรับวัตถุประสงค์ต่าง ๆ ประกอบด้วย การลดปริมาณเชื้อปนเปื้อน และการทำให้ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ ตัวอย่างเช่น วัตถุตั้งต้น ส่วนประกอบของภาชนะบรรจุหรือผลิตภัณฑ์ และผลิตภัณฑ์จากโลหิต

กระบวนการฉายรังสีมีสองชนิด ได้แก่ การฉายรังสีแกมมาจากแหล่งกำเนิดกัมมันตรังสี และการฉายรังสีอิเล็กตรอนพลังงานสูง (รังสีบีตา (Beta radiation)) จากเครื่องเร่งอนุภาค

การฉายรังสีแกมมา อาจใช้รูปแบบการดำเนินการที่แตกต่างกัน ๒ แบบ คือ

(๑) แบบเป็นรุ่น (Batch mode) เป็นการจัดวางผลิตภัณฑ์ในตำแหน่งที่แน่นอนรอบแหล่งกำเนิดรังสี โดยไม่สามารถนำผลิตภัณฑ์เข้าหรือออกจากบริเวณนั้นขณะสัมผัสกับแหล่งกำเนิดรังสี

(๒) แบบต่อเนื่อง (Continuous mode) เป็นระบบอัตโนมัติที่นำส่งผลิตภัณฑ์ไปตามสายพานเข้าไปในห้องฉายรังสีตามเส้นทางที่กำหนดด้วยความเร็วที่เหมาะสม จากนั้นผ่านออกจากห้อง

การฉายรังสีอิเล็กตรอนเป็นการลำเลียงผลิตภัณฑ์ตามสายพานผ่านลำอิเล็กตรอนพลังงานสูง (รังสีบีตา) แบบต่อเนื่องหรือเป็นช่วง ๆ โดยรังสีจะกราดไปมาผ่านเส้นทางลำเลียงของผลิตภัณฑ์นั้น

ความรับผิดชอบ

ข้อ ๑ การฉายรังสีอาจทำโดยผู้ผลิตยา หรือโรงงานฉายรังสีที่มีสัญญาจ้างผลิต ซึ่งผู้ดำเนินการฉายรังสีต้องได้รับใบอนุญาตผลิตที่เหมาะสม

ข้อ ๒ ผู้ผลิตยาต้องรับผิดชอบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ รวมทั้งบรรจุวัตถุประสงค์ของการฉายรังสี ส่วนผู้ดำเนินการฉายรังสีต้องรับผิดชอบในการทำให้เชื่อมั่นได้ว่าได้ฉายรังสีในปริมาณที่ผู้ผลิตยาต้องการไปยังภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี นั่นคือ บริเวณชั้นนอกสุดของภาชนะบรรจุซึ่งภายในบรรจุผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการฉายรังสี

ข้อ ๓ ปริมาณรังสีและขีดจำกัดที่ต้องการ ต้องแจ้งไว้ในทะเบียนตำรับยา

การวัดปริมาณรังสี

ข้อ ๔ การวัดปริมาณรังสี หมายถึง การวัดปริมาณรังสีดูดกลืนโดยใช้อุปกรณ์วัดปริมาณรังสี ความเข้าใจและเทคนิคการใช้งานอย่างถูกต้องเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการตรวจสอบความถูกต้อง การทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ และการควบคุมกระบวนการ

ข้อ ๕ อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีแต่ละรุ่นที่ใช้งานประจำต้องมีการสอบเทียบ และตรวจสอบกลับได้ถึงมาตรฐานระดับชาติหรือสากล ความถี่ในการสอบเทียบต้องแสดงไว้ที่อุปกรณ์และต้องปฏิบัติตาม

ข้อ ๖ การจัดทำกราฟมาตรฐานการสอบเทียบของอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ใช้งานประจำ และการวัด การเปลี่ยนแปลงค่าการดูดกลืนรังสีหลังจากการฉายรังสีต้องใช้อุปกรณ์เดียวกัน หากมีการใช้อุปกรณ์แตกต่างกัน ต้องแสดงค่าการดูดกลืนรังสีสัมบูรณ์ของแต่ละอุปกรณ์

ข้อ ๗ ความถูกต้องแม่นยำของปริมาณรังสีที่วัดขึ้นอยู่กับปริมาณความชื้น อุณหภูมิ ช่วงเหลื่อมเวลา ระหว่างการฉายรังสี และการวัดอัตราปริมาณรังสี และชนิดของอุปกรณ์วัดปริมาณรังสี

ข้อ ๘ ความยาวคลื่นของเครื่องมือวัดการเปลี่ยนแปลงค่าดูดกลืนรังสี และเครื่องมือวัดความหนาของ อุปกรณ์วัดปริมาณรังสี ต้องมีการสอบเทียบอย่างสม่ำเสมอตามเวลาที่กำหนด ขึ้นอยู่กับความคงสภาพ วัสดุประสงค์ และการใช้งานของอุปกรณ์วัดปริมาณรังสี

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

ข้อ ๙ การตรวจสอบความถูกต้องเป็นการพิสูจน์ว่าปริมาณรังสีที่ดูดกลืนโดยผลิตภัณฑ์ให้ผลเป็นไปตามที่คาด

ข้อ ๑๐ การตรวจสอบความถูกต้อง ต้องรวมถึงการจัดทำแผนผังแสดงการกระจายของปริมาณรังสี ดูดกลืนภายในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี ซึ่งมีการจัดวางผลิตภัณฑ์ที่ต้องการฉายรังสีตามรูปแบบที่กำหนด

ข้อ ๑๑ ข้อกำหนดของกระบวนการฉายรังสี อย่างน้อยต้องประกอบด้วยหัวข้อต่อไปนี้

๑๑.๑ รายละเอียดของภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์

๑๑.๒ รูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์ในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี ในกรณีที่มีผลิตภัณฑ์ หลายชนิดที่มีความหนาแน่นแตกต่างกัน ต้องมั่นใจว่าจะไม่มีผลิตภัณฑ์ที่มีความหนาแน่นสูงได้รับปริมาณรังสีต่ำ เกินไป หรือผลิตภัณฑ์ที่มีความหนาแน่นสูงต้องไม่บดบังการรับรังสีของผลิตภัณฑ์อื่น โดยต้องกำหนดรูปแบบของ การจัดวางผลิตภัณฑ์ และมีการตรวจสอบความถูกต้อง

๑๑.๓ รูปแบบการจัดวางภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีรอบแหล่งกำเนิดรังสี (แบบเป็นรุ่น) หรือเส้นทางการลำเลียงไปตามสายพาน (แบบต่อเนื่อง)

๑๑.๔ ขีดจำกัดสูงสุดและต่ำสุดของปริมาณรังสีดูดกลืนในผลิตภัณฑ์ และความสัมพันธ์กับการวัด ปริมาณรังสีที่ใช้ประจำ

๑๑.๕ ขีดจำกัดสูงสุดและต่ำสุดของปริมาณรังสีดูดกลืนในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี และ ความสัมพันธ์กับการวัดปริมาณรังสีที่ใช้ประจำ เพื่อตรวจติดตามปริมาณรังสีดูดกลืน

๑๑.๖ พารามิเตอร์อื่นของกระบวนการประกอบด้วยอัตราปริมาณรังสี ระยะเวลาสูงสุดของการ ฉายรังสี จำนวนครั้งในการฉายรังสี เป็นต้น

การทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๑๒ การทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ คือ การดำเนินการเพื่อให้ได้มาซึ่งหลักฐานเป็นเอกสารที่แสดงว่าโรงงานฉายรังสีมีการดำเนินการอย่างสม่ำเสมอภายในขีดจำกัดที่กำหนดไว้ล่วงหน้า เมื่อปฏิบัติตามข้อกำหนดของกระบวนการในเนื้อหาของหมวดนี้

ขีดจำกัดที่กำหนดไว้ล่วงหน้า คือ ปริมาณรังสีสูงสุดและต่ำสุดที่ออกแบบไว้ เพื่อให้เกิดการดูดกลืนโดยภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี ผู้ดำเนินการฉายรังสีต้องทราบถึงปัจจัยต่าง ๆ รวมถึงความแปรปรวนที่อาจมีผลกระทบต่อการใช้ปริมาณรังสีออกนอกขีดจำกัดในผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๓ การทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ ประกอบด้วยหัวข้อต่อไปนี้

๑๓.๑ การออกแบบ

๑๓.๒ การจัดทำแผนผังการกระจายรังสี

๑๓.๓ การดำเนินการด้านเอกสาร

๑๓.๔ ข้อกำหนดสำหรับการทดสอบซ้ำของโรงงานฉายรังสี

เครื่องฉายรังสีแกมมา

การออกแบบ

ข้อ ๑๔ ปริมาณรังสีดูดกลืนที่แต่ละส่วนของภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีได้รับ ณ จุดใดจุดหนึ่งจากการฉายรังสี ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่อไปนี้

๑๔.๑ ความเข้ม และรูปทรงของแหล่งกำเนิดรังสี

๑๔.๒ ระยะห่างระหว่างแหล่งกำเนิดรังสีกับภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี

๑๔.๓ ระยะเวลาในการฉายรังสีที่ถูกควบคุมโดยการตั้งเวลาหรือความเร็วของสายพานลำเลียง

๑๔.๔ องค์ประกอบ และความหนาแน่นของวัสดุ รวมถึงผลิตภัณฑ์อื่นที่อยู่ระหว่างแหล่งกำเนิดรังสีและภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี

ข้อ ๑๕ ปริมาณรังสีดูดกลืนทั้งหมดยังขึ้นอยู่กับเส้นทางลำเลียงของภาชนะบรรจุที่ผ่านเครื่องฉายรังสีแบบต่อเนื่อง หรือรูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์แบบเป็นรุ่น และจำนวนรอบในการฉายรังสี

ข้อ ๑๖ เครื่องฉายรังสีแบบต่อเนื่องซึ่งมีเส้นทางลำเลียงที่แน่นอน หรือแบบเป็นรุ่นที่มีรูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์ที่แน่นอนตามความแรงของแหล่งกำเนิดรังสี และชนิดของผลิตภัณฑ์ที่กำหนด พารามิเตอร์หลักที่ควบคุมโดยผู้ปฏิบัติงาน คือ ความเร็วของสายพานลำเลียงหรือการตั้งเวลาในการฉายรังสี

การจัดทำแผนผังการกระจายรังสี

ข้อ ๑๗ วิธีการปฏิบัติในการจัดทำแผนผังการกระจายรังสี ต้องนำภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี ซึ่งบรรจุด้วยผลิตภัณฑ์จำลอง หรือตัวแทนผลิตภัณฑ์ที่มีความหนาแน่นสม่ำเสมอใส่ในเครื่องฉายรังสี ต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีให้ทั่วถึงภายในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีอย่างน้อย ๓ ภาชนะบรรจุที่จะเคลื่อนผ่านเครื่องฉายรังสี และล้อมรอบด้วยภาชนะบรรจุที่คล้ายกันหรือผลิตภัณฑ์จำลอง ถ้าการจัดวางผลิตภัณฑ์ไม่สม่ำเสมอ ต้องวางอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีไว้ในภาชนะบรรจุจำนวนมากกว่า ๓ ภาชนะบรรจุ

ข้อ ๑๘ ตำแหน่งที่ติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสี ขึ้นอยู่กับขนาดของภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี ตัวอย่างเช่น ภาชนะบรรจุขนาดใหญ่ไม่เกิน $1 \times 1 \times 0.5$ เมตร ต้องจัดวางในลักษณะสามมิติ โดยให้ห่างกัน ๒๐ เซนติเมตร ตลอดทั่วภาชนะบรรจุรวมทั้งบริเวณผิวด้านนอก ทั้งนี้ หากทราบตำแหน่งที่มีปริมาณรังสีต่ำสุดและสูงสุดจากการใช้งานของเครื่องฉายรังสีครั้งก่อน สามารถย้ายอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีจากบริเวณที่มีปริมาณรังสีอยู่ในเกณฑ์ค่าเฉลี่ย ไปวางในบริเวณที่มีปริมาณรังสีสูงสุดและต่ำสุดในลักษณะสามมิติโดยให้ห่างกัน ๑๐ เซนติเมตร

ข้อ ๑๙ ผลของวิธีการปฏิบัติตามข้อ ๑๗ และข้อ ๑๘ ต้องให้ค่าต่ำสุดและสูงสุดของปริมาณรังสีดูกลับในผลิตภัณฑ์ และบนผิวของภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีตามพารามิเตอร์ที่โรงงานกำหนด ความหนาแน่นของผลิตภัณฑ์ และรูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒๐ หลักการในการจัดทำแผนผังการกระจายรังสี ต้องใช้อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีอ้างอิงสำหรับการจัดทำแผนผังการกระจายรังสีเพราะมีความเที่ยงตรง ทั้งนี้ สามารถใช้อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ใช้งานประจำในการวัดได้ แต่ต้องมีการติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีอ้างอิงไว้ข้างกันในตำแหน่งที่คาดว่าจะได้รับปริมาณรังสีดูกลับต่ำสุดและสูงสุดจากการฉายรังสี และในตำแหน่งที่วัดเป็นประจำ โดยต้องมีการติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีในภาชนะบรรจุสำหรับฉายรังสีอื่นในรอบการฉายเดียวกัน โดยค่าของปริมาณรังสีที่วัดได้มีความไม่แน่นอนของการวัด ซึ่งสามารถประมาณได้จากค่าความแปรปรวนของการวัดซ้ำ

ข้อ ๒๑ ต้องมั่นใจว่าในทุกภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีได้รับปริมาณรังสีไม่ต่ำกว่าที่กำหนดจากความแปรปรวนแบบสุ่มของข้อมูลจากอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ใช้งานประจำ

ข้อ ๒๒ พารามิเตอร์ของเครื่องฉายรังสีต้องควบคุมให้คงที่ มีการตรวจติดตาม และบันทึกตลอดช่วงเวลาการจัดทำแผนผังการกระจายรังสี รวมถึงต้องเก็บรักษาบันทึกดังกล่าวพร้อมทั้งผลการวัดปริมาณรังสี และบันทึกอื่นทั้งหมดที่ได้จัดทำไว้

เครื่องฉายรังสีลำแสงอิเล็กตรอน

การออกแบบ

ข้อ ๒๓ ปริมาณรังสีดูกลับที่แต่ละส่วนของผลิตภัณฑ์ได้รับ ขึ้นอยู่กับปัจจัยดังต่อไปนี้

๒๓.๑ ลักษณะของลำแสง ได้แก่ พลังงานของอิเล็กตรอน กระแสลำแสงเฉลี่ย ความกว้างและความสม่ำเสมอของการกราดรังสี

๒๓.๒ ความเร็วของสายพานลำเลียง

๒๓.๓ องค์ประกอบของผลิตภัณฑ์และความหนาแน่น

๒๓.๔ องค์ประกอบ ความหนาแน่น และความหนาของวัสดุระหว่างช่องผ่านของลำแสง อิเล็กตรอน และส่วนของผลิตภัณฑ์

๒๓.๕ ระยะทางระหว่างช่องผ่านลำแสงอิเล็กตรอนถึงภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒๔ พารามิเตอร์สำคัญที่ผู้ดำเนินการฉายรังสีต้องควบคุม คือ ลักษณะของลำแสง และความเร็วของสายพานลำเลียง

การจัดทำแผนผังการกระจายรังสี

ข้อ ๒๕ วิธีการปฏิบัติในการจัดทำแผนผังการกระจายรังสี ต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีไว้ระหว่างชั้นของแผ่นดูดกลืนที่เป็นเนื้อเดียวกัน ซึ่งใช้เป็นผลิตภัณฑ์จำลองหรือระหว่างชั้นของตัวแทนผลิตภัณฑ์ที่มีความหนาแน่นสม่ำเสมอ ต้องวัดอย่างน้อย ๑๐ จุด ให้ครอบคลุมกับค่าปริมาณอิเล็กตรอนสูงสุด

ข้อ ๒๖ พารามิเตอร์ของเครื่องฉายรังสีต้องควบคุมให้คงที่ มีการตรวจติดตาม และบันทึกตลอดช่วงเวลาการจัดทำแผนผังการกระจายรังสี รวมถึงต้องเก็บรักษาบันทึกดังกล่าว พร้อมทั้งผลการวัดปริมาณรังสีและบันทึกอื่นทั้งหมดที่ได้จัดทำไว้

การทดสอบซ้ำของโรงงานฉายรังสี

ข้อ ๒๗ การทดสอบโรงงานฉายรังสีต้องมีการทำซ้ำถ้ามีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการหรือเครื่องฉายรังสีซึ่งมีผลกระทบต่อ การกระจายของรังสีไปยังภาชนะบรรจุสำหรับฉายรังสี ตัวอย่างเช่น การเปลี่ยนแปลงของแหล่งกำเนิดรังสี ขอบเขตการทดสอบซ้ำของโรงงานฉายรังสีขึ้นอยู่กับระดับการเปลี่ยนแปลงของเครื่องฉายรังสี หรือการจัดเรียงภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ ต้องมีการทดสอบซ้ำทุกครั้งที่มีข้อสงสัย

อาคารสถานที่

ข้อ ๒๘ อาคารสถานที่ที่ต้องได้รับการออกแบบ และดำเนินการเป็นการเฉพาะในการแยกภาชนะบรรจุที่ผ่านการฉายรังสีแล้ว และภาชนะบรรจุที่ยังไม่ผ่านการฉายรังสีออกจากกัน เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม หากสิ่งของบรรจุอยู่ในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีที่ปิด อาจไม่จำเป็นต้องแยกสิ่งของที่เป็นวัสดุออกจากสิ่งของที่ไม่ใช่วัสดุ เพราะไม่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน รวมถึงต้องมีการควบคุม และกำจัดโอกาสที่จะมีการปนเปื้อนผลิตภัณฑ์โดยนิวไคลด์กัมมันตรังสี (Radionuclide)

กระบวนการ

ข้อ ๒๙ รูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์ภายในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี ต้องมีการกำหนดไว้ในระหว่างการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

ข้อ ๓๐ ระหว่างกระบวนการฉายรังสี ต้องตรวจติดตามปริมาณรังสีที่ภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี โดยใช้วิธีการวัดปริมาณรังสีที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว รวมถึงต้องมีการกำหนดความสัมพันธ์ระหว่าง

ปริมาณรังสีที่ฉายและปริมาณรังสีดูดกลืนที่ผลิตภัณฑ์ได้รับระหว่างการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการและการทดสอบโรงงานฉายรังสี

ข้อ ๓๑ ต้องใช้อินดิเคเตอร์การฉายรังสี (Radiation indicators) เพื่อช่วยแยกภาชนะที่ผ่านการฉายรังสีแล้ว และภาชนะที่ไม่ผ่านการฉายรังสี แต่ไม่ควรใช้อินดิเคเตอร์เพียงวิธีเดียวในการแยกความแตกต่างของการผ่านหรือไม่ผ่านการฉายรังสี หรือเป็นเครื่องบ่งชี้ว่ากระบวนการเป็นที่พอใจ

ข้อ ๓๒ กระบวนการฉายรังสีผลิตภัณฑ์ที่มีการจัดเรียงผลิตภัณฑ์ต่างชนิดผสมกันในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีกระทำได้อีกเมื่อมีข้อมูลหลักฐานที่ชัดเจนจากการทำกระบวนการทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการหรือหลักฐานอื่น ซึ่งสามารถรับประกันได้ว่าแต่ละภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีได้รับปริมาณรังสีตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด

ข้อ ๓๓ กรณีมีการกำหนดให้ฉายรังสีผลิตภัณฑ์ซ้ำมากกว่า ๑ ครั้ง เพื่อให้ได้ปริมาณรังสีครบตามต้องการ ต้องได้รับการตกลงยินยอมระหว่างโรงงานฉายรังสีและผู้ทรงทะเบียนตำรับยา ซึ่งต้องทำการฉายรังสีซ้ำภายในเวลาที่ตกลงกันไว้ล่วงหน้า หากมีการขยายกระบวนการฉายรังสีเกินไปกว่าช่วงเวลาที่ยกก่อนหน้า เนื่องจากเกิดเหตุสุดวิสัยระหว่างการฉายรังสีต้องแจ้งเจ้าของทะเบียนตำรับยาทราบ

ข้อ ๓๔ ต้องมีการแยกผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านการฉายรังสีจากผลิตภัณฑ์ที่ฉายรังสีแล้วตลอดกระบวนการ

เครื่องฉายรังสีแกมมา

ข้อ ๓๕ กระบวนการฉายรังสีแบบต่อเนื่อง ต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ผลิตภัณฑ์อย่างน้อย ๒ ชุด ให้สัมผัสรังสีตลอดเวลาที่ดำเนินการฉายรังสี

ข้อ ๓๖ กระบวนการฉายรังสีแบบเป็นรุ่น ต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ผลิตภัณฑ์อย่างน้อย ๒ ชุด ให้สัมผัสรังสี ณ จุดที่สัมพันธ์กับตำแหน่งที่ได้รับปริมาณรังสีต่ำสุดตลอดเวลาที่ดำเนินการฉายรังสี

ข้อ ๓๗ กระบวนการฉายรังสีแบบต่อเนื่องต้องมีการบ่งชี้ตำแหน่งที่ถูกต้องของแหล่งกำเนิดรังสี รวมถึงมีอินเตอร์ล็อกกระหว่างตำแหน่งของแหล่งกำเนิดรังสีและการเคลื่อนที่ของสายพานลำเลียง รวมถึงต้องมีการตรวจติดตามความเร็วของสายพานลำเลียงอย่างต่อเนื่อง และบันทึกผล

ข้อ ๓๘ กระบวนการฉายรังสีแบบเป็นรุ่น การเคลื่อนที่ของแหล่งกำเนิดรังสี และระยะเวลาการฉายรังสีสำหรับแต่ละรุ่นผลิต ต้องมีการตรวจติดตามและบันทึกผล

ข้อ ๓๙ เพื่อให้ผลิตภัณฑ์ได้รับปริมาณรังสีตรงตามที่กำหนด ต้องกำหนดให้มีการปรับตั้งเวลา หรือความเร็วของสายพานลำเลียงให้สัมพันธ์กับการเสื่อมสลาย และการเพิ่มของแหล่งกำเนิดรังสี ต้องกำหนดและบันทึกกรอบระยะเวลาในการปรับตั้งเวลา หรือความเร็ว

เครื่องฉายรังสีลำแสงอิเล็กตรอน

ข้อ ๔๐ ต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีทุกภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี

ข้อ ๔๑ ต้องบันทึกค่าของกระแสลำแสงเฉลี่ย พลังงานอิเล็กตรอน ความกว้างของการกราดรังสี และความเร็วของสายพานลำเลียงอย่างต่อเนื่อง ตัวแปรเหล่านี้นอกจากความเร็วของสายพานลำเลียงจำเป็นต้อง

ควบคุมให้อยู่ในขีดจำกัด ซึ่งกำหนดระหว่างการทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ เนื่องจากตัวแปรเหล่านี้เปลี่ยนแปลงทุกขณะได้ง่าย

การดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อ ๔๒ ต้องตรวจสอบและบันทึกจำนวนผลิตภัณฑ์ที่รับเข้ามาฉายรังสี จำนวนผลิตภัณฑ์ที่ฉายรังสีแล้ว และจำนวนที่ส่งมอบลูกค้า โดยจำนวนต้องสอดคล้องกัน หากมีความคลาดเคลื่อนต้องมีการรายงาน และหาสาเหตุ

ข้อ ๔๓ ผู้ดำเนินการฉายรังสีต้องรับรองผลของปริมาณรังสีที่ผลิตภัณฑ์ได้รับเป็นลายลักษณ์อักษรในทุกภาชนะของแต่ละรุ่นที่มีการฉายรังสีหรือส่งมอบ

ข้อ ๔๔ กระบวนการและบันทึกการควบคุมแต่ละรุ่นของการฉายรังสี ต้องตรวจสอบและลงนามโดยผู้รับผิดชอบที่ได้รับการแต่งตั้งและเก็บรักษาไว้ วิธีการปฏิบัติและสถานที่หรือการเก็บรักษาบันทึก ต้องได้รับการตกลงยินยอมระหว่างผู้ดำเนินการฉายรังสีและผู้ทรงทะเบียนตำรับยา

ข้อ ๔๕ เอกสารเกี่ยวกับการดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องและการทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ ต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อยเป็นเวลา ๑ ปี หลังจากวันสิ้นอายุ หรืออย่างน้อย ๕ ปี หลังจากปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ทำยสุดท้ายออกจากโรงงานฉายรังสี แล้วแต่ว่าระยะเวลาใดนานกว่า

การตรวจติดตามจุลินทรีย์

ข้อ ๔๖ การตรวจติดตามจุลินทรีย์เป็นความรับผิดชอบของผู้ผลิตยา รวมถึงการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมของสถานที่ผลิต และการตรวจติดตามจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์ก่อนฉายรังสี ตามที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับยา

ภาคผนวก ๑๒

การผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัย

หลักการ

ผลิตภัณฑ์ยาวิจัยต้องถูกผลิตภายใต้หลักการ และรายละเอียดคำแนะนำของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ให้นำคำแนะนำอื่นมาใช้เมื่อมีความเกี่ยวข้องและมีความเหมาะสมกับขั้นตอนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ วิธีการปฏิบัติต้องมีความยืดหยุ่นเพื่อรองรับการเปลี่ยนแปลงเมื่อความรู้ด้านกระบวนการเพิ่มขึ้น และเหมาะสมกับขั้นตอนการพัฒนาผลิตภัณฑ์

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการทดลองทางคลินิกอาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์ยาที่วางจำหน่าย การนำหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยามาใช้กับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจว่าไม่เกิดความเสี่ยงต่ออาสาสมัคร และผลการทดลองทางคลินิกไม่ได้รับผลกระทบจากความปลอดภัย คุณภาพ และประสิทธิผลของยาที่ไม่เพียงพอ อันเนื่องจากการผลิตที่ไม่น่าพึงพอใจ นอกจากนี้ ยังมีวัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจถึงความสม่ำเสมอของผลิตภัณฑ์ยาวิจัยชนิดเดียวกันในแต่ละรุ่นผลิตที่ใช้ในการทดลองทางคลินิกเดียวกัน หรือการทดลองทางคลินิกอื่น การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาวิจัยต้องบันทึกเป็นเอกสารหลักฐาน และมีเหตุผลของการพิจารณาอย่างเพียงพอ

การดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัยมีความซับซ้อนกว่าการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่วางจำหน่าย เนื่องจากขาดขั้นตอนที่แน่ชัดเหมือนกับการผลิตที่กระทำเป็นประจำ ความหลากหลายของการออกแบบการทดลองทางคลินิก การออกแบบบรรจุภัณฑ์ ความจำเป็น ความถี่ของการสุ่มตัวอย่าง และการปกปิดการรักษา รวมถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นจากการปนเปื้อนข้าม หรือการปะปนของผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้ ความรู้เกี่ยวกับความแรง และพิษวิทยาของผลิตภัณฑ์อาจยังไม่สมบูรณ์ และขาดการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตอย่างเต็มรูปแบบ หรืออาจใช้ผลิตภัณฑ์ที่จำหน่ายในตลาด ซึ่งมีการแบ่งบรรจุใหม่หรือดัดแปลงการบรรจุในบางลักษณะ

ต้องใช้บุคลากรที่มีความเข้าใจอย่างถ่องแท้ และได้รับการฝึกอบรมในการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัย และจำเป็นต้องร่วมมือกับผู้สนับสนุนการวิจัย ซึ่งเป็นผู้รับผิดชอบสูงสุดในทุกมิติที่เกี่ยวข้องกับการทดลองทางคลินิก รวมทั้งคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาวิจัย เพื่อจัดการกับความท้าทายของการผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัย

ความซับซ้อนของการดำเนินการผลิตที่เพิ่มขึ้นต้องการระบบคุณภาพที่มีประสิทธิภาพสูง

ภาคผนวกนี้ยังรวมถึงคำแนะนำในเรื่องคำสั่งการผลิต การขนส่ง และการส่งคืนผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในการทดลองทางคลินิก ซึ่งเป็นส่วนที่เชื่อมต่อและส่วนเสริมกับแนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี

หมายเหตุ

ผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ยาวิจัย

ผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ทดสอบ ยาหลอก หรือผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ อาจส่งมอบให้อาสาสมัครที่เข้าร่วม การทดลองทางคลินิก ผลิตภัณฑ์เหล่านี้อาจนำมาใช้เป็นตัวสนับสนุนหรือเป็นยาเพื่อการป้องกัน การวินิจฉัย หรือ การบำบัดรักษา และ/หรืออาจจำเป็นเพื่อให้มั่นใจว่าอาสาสมัครได้รับการดูแลรักษาอย่างเพียงพอ รวมถึงอาจ นำมาใช้ตามที่ระบุในโครงการวิจัยเพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดการตอบสนองทางสรีรวิทยา ทั้งนี้ ผลิตภัณฑ์เหล่านี้ ไม่อยู่ภายใต้ความหมายของผลิตภัณฑ์ยาวิจัย โดยผู้สนับสนุนการวิจัยหรือผู้วิจัยอาจเป็นผู้ส่งมอบผลิตภัณฑ์เหล่านี้ ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องทำให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์เหล่านี้เป็นไปตามประกาศ/การขออนุญาตทำการทดลองทางคลินิก และผลิตภัณฑ์ที่นำมาใช้มีคุณภาพมาตรฐาน เหมาะสมกับวัตถุประสงค์ของการนำไปใช้ในการทดลอง โดยพิจารณา ถึงแหล่งที่มาของผลิตภัณฑ์ ไม่ว่าจะ เป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการอนุมัติการวางจำหน่ายแล้ว หรือผลิตภัณฑ์ที่แบ่ง บรรจุใหม่ จึงแนะนำว่าผู้ที่ได้รับมอบหมายควรเข้ามามีส่วนร่วม และให้คำแนะนำเพื่อภารกิจนี้

ใบอนุญาตผลิต และการทำให้คืนรูป

การผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัยทั้งแบบเต็มรูปแบบ และแบบบางส่วน รวมทั้งกระบวนการที่หลากหลายของ การแบ่งบรรจุ การบรรจุ หรือรูปแบบผลิตภัณฑ์ต้องอยู่ภายใต้ใบอนุญาตผลิต แต่ใบอนุญาตนี้ไม่รวมถึงการทำให้ คืนรูปของผลิตภัณฑ์ เพื่อวัตถุประสงค์ของข้อกำหนดนี้ การทำให้คืนรูป หมายถึง กระบวนการทั่วไปของ

- การละลาย หรือการกระจายผลิตภัณฑ์ยาวิจัย เพื่อบริหารยาให้อาสาสมัครในการ ทดลอง หรือ
- การเจือจาง หรือการผสมผลิตภัณฑ์ยาวิจัยกับส่วนประกอบอื่น เพื่อเป็นน้ำกระสายยา สำหรับใช้ในการบริหารยานั้น

การทำให้คืนรูปไม่ใช่การผสมส่วนประกอบชนิดต่าง ๆ รวมทั้งตัวยาสำคัญเข้าด้วยกัน เพื่อดำเนินการผลิต เป็นผลิตภัณฑ์ยาวิจัย

ผลิตภัณฑ์ยาวิจัยต้องมีอยู่แล้วก่อนผ่านกระบวนการที่นิยามว่าการทำให้คืนรูป

กระบวนการทำให้คืนรูปต้องกระทำเร็วที่สุดที่สามารถทำได้ก่อนการบริหารยา

ต้องระบุกระบวนการทำให้คืนรูปในคำขออนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก หรือชุด เอกสารผลิตภัณฑ์ยาวิจัยและโครงการทดลองทางคลินิก หรือเอกสารอื่นที่เกี่ยวข้อง ซึ่งมีอยู่ที่สถานที่ที่ศึกษาวิจัย

นิยามศัพท์

การปกปิดการรักษา (Blinding) หมายความว่า วิธีดำเนินการซึ่งทำให้ฝ่ายหนึ่งหรือหลายฝ่ายที่เกี่ยวข้อง กับการทดลองไม่ทราบชนิดการรักษาที่อาสาสมัครได้รับ การปกปิดการรักษาฝ่ายเดียว หมายถึง กรณีอาสาสมัคร เพียงฝ่ายเดียวไม่ทราบว่าตนเองได้รับการรักษาอะไร และการปกปิดการรักษา ๒ ฝ่าย หมายถึง กรณีทั้ง อาสาสมัคร ผู้วิจัย ผู้กำกับดูแลการวิจัย และในบางกรณีผู้วิเคราะห์ข้อมูลไม่ทราบชนิดการรักษาที่อาสาสมัครได้รับ การปกปิดการรักษาในส่วนที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ยาวิจัย หมายถึง การปกปิดเอกลักษณ์ที่ระบุถึงผลิตภัณฑ์ตาม

คำแนะนำของผู้สนับสนุนการวิจัย ขณะที่การเปิดเผยการรักษา หมายถึง การเปิดเผยเอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ที่ทำการปกปิดการรักษา

การทดลองทางคลินิก (Clinical trial) หมายความว่า การศึกษาวิจัยในมนุษย์โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อค้นคว้าหรือยืนยันผลทางคลินิก ผลทางเภสัชวิทยา และ/หรือผลทางเภสัชพลศาสตร์อื่นของผลิตภัณฑ์ยาวิจัย และ/หรือเพื่อค้นหาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากผลิตภัณฑ์ยาวิจัย และ/หรือเพื่อศึกษาการดูดซึม การกระจายตัว การเมตาโบลิซึม และการขับถ่ายผลิตภัณฑ์ยาวิจัยชนิดใดชนิดหนึ่งหรือหลายชนิดออกจากร่างกาย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหาความปลอดภัย และ/หรือประสิทธิผลในการรักษาของผลิตภัณฑ์นั้น

ผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ (Comparator product) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาวิจัย หรือผลิตภัณฑ์ที่วางจำหน่ายในตลาด (ได้แก่ สารตัวควบคุมที่ออกฤทธิ์) หรือยาหลอก ซึ่งใช้เป็นผลิตภัณฑ์อ้างอิงในการทดลองทางคลินิก

ผลิตภัณฑ์ยาวิจัย (Investigational medicinal product) หมายความว่า รูปแบบเภสัชภัณฑ์ของสารออกฤทธิ์หรือยาหลอกที่ใช้เพื่อทดสอบ หรือใช้เป็นผลิตภัณฑ์อ้างอิงในการทดลองทางคลินิก ซึ่งรวมถึงผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุมัติให้จำหน่ายแล้ว แต่นำมาใช้หรือนำมาประกอบ (สูตรตำรับ หรือแบ่งบรรจุ) ในรูปแบบที่ต่างจากรูปแบบที่ได้รับการอนุมัติ หรือนำมาใช้ในข้อบ่งใช้ใหม่ที่ยังไม่เคยได้รับการอนุมัติ หรือนำมาศึกษาหาข้อมูลเพิ่มเติมตามรูปแบบที่รับการอนุมัติแล้ว

ผู้วิจัย (Investigator) หมายความว่า บุคคลที่มีหน้าที่รับผิดชอบการดำเนินการทดลองทางคลินิก ณ สถานที่วิจัย ถ้าการทดลองดำเนินการโดยคณะบุคคลที่สถานที่วิจัย ผู้วิจัยที่รับผิดชอบเป็นหัวหน้าคณะ อาจเรียกว่าผู้วิจัยหลัก

ผู้ผลิตหรือผู้นำเข้าผลิตภัณฑ์ยาวิจัย (Manufacturer/importer of Investigational Medicinal Products) หมายความว่า ผู้ได้รับใบอนุญาตผลิต หรือใบอนุญาตนำเข้าผลิตภัณฑ์

คำสั่ง (order) หมายความว่า คำสั่งสำหรับกระบวนการผลิต การบรรจุ และ/หรือการขนส่งที่ระบุปริมาณที่แน่นอนของผลิตภัณฑ์ยาวิจัย

เอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ (Product specification file) หมายความว่า เอกสารอ้างอิงที่ประกอบหรืออ้างอิงถึงเอกสารอื่นที่ประกอบด้วยข้อมูลทั้งหมดที่จำเป็นสำหรับร่างรายละเอียดของคำแนะนำที่เป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับกระบวนการผลิต การบรรจุ การทดสอบ การควบคุมคุณภาพ การปล่อยผ่านรุ่นผลิต และการขนส่งผลิตภัณฑ์ยาวิจัย

การสุ่มตัวอย่าง (Randomisation) หมายความว่า กระบวนการที่กำหนดว่าอาสาสมัครถูกจัดอยู่ในกลุ่มการรักษาหรือกลุ่มควบคุม โดยการจัดการให้อาสาสมัคร มีโอกาสเท่าเทียมกันในการถูกเลือกให้ได้รับการรักษาใดอย่างหนึ่ง เพื่อลดอคติของการศึกษาวิจัย

รหัสการสุ่ม (Randomisation code) หมายความว่า รายการแสดงชนิดการรักษาที่อาสาสมัครแต่ละคนได้รับจากกระบวนการสุ่ม

การขนส่ง (Shipping) หมายความว่า การดำเนินการบรรจุเพื่อการขนส่ง และจัดส่งผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับคำสั่งการผลิตสำหรับการทดลองทางคลินิก

ผู้สนับสนุนการวิจัย (Sponsor) หมายความว่า บุคคล บริษัท สถาบัน หรือองค์กรซึ่งรับผิดชอบการริเริ่ม การบริหารจัดการ และ/หรือการให้ทุนสนับสนุนการทดลองทางคลินิก

การบริหารจัดการคุณภาพ

ข้อ ๑ ระบบคุณภาพซึ่งออกแบบ จัดตั้ง และตรวจสอบโดยผู้ผลิตหรือผู้นำเข้าต้องอธิบายรายละเอียด วิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรต่อผู้สนับสนุนการวิจัย โดยเป็นไปตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต และแนวทางอื่นที่นำมาใช้กับผลิตภัณฑ์ยาวิจัย

ข้อ ๒ ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์และคำแนะนำกระบวนการผลิตอาจมีการเปลี่ยนแปลงระหว่าง การพัฒนา แต่ต้องเก็บรักษาการควบคุม และการตรวจสอบกลับถึงการเปลี่ยนแปลงอย่างเต็มรูปแบบไว้

บุคลากร

ข้อ ๓ บุคลากรทุกคนที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์วิจัยต้องได้รับการอบรมอย่างเหมาะสม ในเรื่องข้อกำหนดที่ จำเพาะเจาะจงตามชนิดของผลิตภัณฑ์เหล่านั้น

แม้ในกรณีที่ผู้เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ยาวิจัยมีจำนวนน้อย ในแต่ละรุ่นที่ผลิตก็ต้องแยกผู้รับผิดชอบ ในการผลิต และการควบคุมคุณภาพออกจากกัน

ข้อ ๔ ผู้ที่ได้รับมอบหมายต้องให้ความมั่นใจว่ามีระบบอยู่พร้อมตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา และมีความรู้อย่างกว้างขวางในด้านการพัฒนา และกระบวนการทดลองทางคลินิก คำแนะนำสำหรับผู้ที่ได้รับ มอบหมายในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการรับรองผลิตภัณฑ์ยาวิจัยอยู่ในเนื้อหาข้อ ๓๘-๔๑

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

ข้อ ๕ ข้อมูลด้านพิษวิทยา ความแรง และความสามารถในการกระตุ้นการแพ้ของผลิตภัณฑ์ยาวิจัยอาจยังไม่เป็นที่เข้าใจได้อย่างครบถ้วน ดังนั้น จึงจำเป็นต้องลดความเสี่ยงในการปนเปื้อนข้ามให้ได้มากที่สุด การออกแบบ เครื่องมือและอาคารสถานที่ การตรวจประเมินหรือวิธีการทดสอบ และขีดจำกัดการยอมรับหลังการทำความสะอาด ต้องสะท้อนให้เห็นถึงธรรมชาติของความเสี่ยงเหล่านี้ ต้องพิจารณาวิธีการผลิตต่อเนื่องแบบแยกเวลาผลิตตาม ความเหมาะสม โดยให้คำนึงถึงความสามารถในการละลายของผลิตภัณฑ์ในการตัดสินใจเลือกตัวทำละลายสำหรับ การทำความสะอาด

การดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อกำหนดและคำแนะนำ

ข้อ ๖ ข้อกำหนด (ในส่วนของวัตถุประสงค์ ต้น วัสดุการบรรจุปฐมภูมิ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์บรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป) สูตรการผลิต คำแนะนำในกระบวนการผลิตและการบรรจุต้องครอบคลุมข้อมูลความรู้ที่เป็นปัจจุบัน และต้องทำการประเมินซ้ำเป็นระยะ ๆ ระหว่างการพัฒนา และปรับให้เป็นปัจจุบันตามความจำเป็น

การปรับแก้ไขเป็นฉบับใหม่แต่ละครั้งต้องคำนึงถึงการนำเสนอข้อมูลล่าสุด เทคโนโลยีที่ใช้ในปัจจุบัน ข้อกำหนดตามกฎหมายและข้อกำหนดตามตำราฯ และต้องตรวจสอบกลับได้ถึงเอกสารฉบับก่อนหน้า การเปลี่ยนแปลงต้องดำเนินการตามวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษร ซึ่งต้องระบุถึงผลของการเปลี่ยนแปลงที่มีต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ เช่น ความคงสภาพ และชีวสมมูล

ข้อ ๗ ต้องบันทึกเหตุผลของการเปลี่ยนแปลง และทำการศึกษาพร้อมทั้งจัดทำเป็นเอกสารถึงผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ และผลต่อการทดลองทางคลินิกที่กำลังดำเนินการอยู่

คำสั่งการผลิต

ข้อ ๘ คำสั่งการผลิตต้องระบุถึงความต้องการในส่วนของการควบคุมการผลิต และ/หรือการบรรจุในปริมาณที่แน่นอนของตัวอย่าง และ/หรือการขนส่ง และส่งมอบโดยหรือในนามผู้สนับสนุนการวิจัยไปยังผู้ผลิต คำสั่งการผลิตต้องเป็นลายลักษณ์อักษรที่ชัดเจนและกระชับเพื่อหลีกเลี่ยงความคลุมเครือ (แม้ว่าคำสั่งนั้นจะถูกส่งทางอิเล็กทรอนิกส์) คำสั่งการผลิตต้องมีการรับรองอย่างเป็นทางการ และต้องอ้างอิงถึงเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์และโครงการทดลองทางคลินิกที่เกี่ยวข้องอย่างเหมาะสม

เอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์

ข้อ ๙ เอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ (ดูความหมายจากนิยามศัพท์) ต้องปรับปรุงให้ทันสมัยอย่างต่อเนื่องระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์ โดยต้องมั่นใจว่าสามารถตรวจสอบกลับได้ถึงเอกสารฉบับก่อนหน้าอย่างเหมาะสม เอกสารฉบับนี้อย่างน้อยต้องประกอบ หรืออ้างอิงข้อมูลต่อไปนี้

๙.๑ ข้อกำหนดและวิธีการวิเคราะห์สำหรับวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต ผลิตภัณฑ์รอการบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

๙.๒ วิธีการผลิต

๙.๓ การทดสอบ และวิธีการทดสอบระหว่างกระบวนการผลิต

๙.๔ สำเนาฉลากที่ได้รับการรับรอง

๙.๕ โครงการทดลองทางคลินิก และรหัสการสุ่มตัวอย่างที่เกี่ยวข้อง ตามความเหมาะสม

๙.๖ ข้อตกลงทางเทคนิคร่วมกันระหว่างผู้ทำสัญญาที่เกี่ยวข้อง ตามความเหมาะสม

๙.๗ ข้อมูลความคงสภาพ

๙.๘ สภาวะการเก็บรักษา และการขนส่ง

รายการข้างต้นไม่ถือว่าเป็นข้อมูลทั้งหมด ทั้งนี้ เนื้อหาจะแตกต่างกันได้ขึ้นกับผลิตภัณฑ์และขั้นตอนการพัฒนา ให้นำข้อมูลไปใช้เป็นพื้นฐานการประเมินความเหมาะสมสำหรับการออกใบรับรองและปล่อยผ่านรุ่นผลิตโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย และต้องเป็นผู้ที่สามารถเข้าถึงข้อมูลทั้งหมดได้ กรณีที่ดำเนินการผลิตด้วยขั้นตอนการผลิตที่แตกต่างกันในหลายสถานที่ภายใต้ความรับผิดชอบของผู้ที่ได้รับมอบหมายหลายคน อาจเก็บรักษาเอกสารแยกตามข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับกิจกรรม ณ สถานที่ผลิตแต่ละแห่งนั้น

สูตรการผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิต

ข้อ ๑๐ การดำเนินการผลิตหรือส่งมอบผลิตภัณฑ์ทุกครั้งต้องมีวิธีการปฏิบัติงาน และบันทึกทุกขั้นตอน เป็นลายลักษณ์อักษรอย่างชัดเจนและเพียงพอ หากการดำเนินการไม่ต้องการทำซ้ำ อาจไม่จำเป็นต้องมีสูตร แม่บทและคำแนะนำการดำเนินการ บันทึกต่าง ๆ มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการเตรียมเอกสารสุดท้ายที่จะนำไปใช้ในการผลิตเป็นประจำ เมื่อได้รับการอนุมัติการวางจำหน่ายผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๑ ต้องนำข้อมูลจากเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ไปใช้กำหนดรายละเอียดคำแนะนำอย่างเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับกระบวนการผลิต การบรรจุ การทดสอบเพื่อควบคุมคุณภาพ สภาวะในการเก็บรักษา และการขนส่ง

คำแนะนำการบรรจุ

ข้อ ๑๒ โดยทั่วไป ผลิตภัณฑ์ยาวิจยจะบรรจุในรูปแบบเฉพาะสำหรับอาสาสมัครแต่ละคนตามที่ระบุในการทดลองทางคลินิก ก่อนเริ่มกระบวนการบรรจุต้องมีการกำหนดจำนวนตัวอย่างที่ต้องการนำไปใช้ รวมถึงจำนวนที่จำเป็นสำหรับการควบคุมคุณภาพ และเก็บเป็นตัวอย่างเก็บกัน ต้องตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณอย่างเพียงพอ เพื่อให้มั่นใจว่าจำนวนของแต่ละผลิตภัณฑ์ถูกต้องตามความต้องการในทุกขั้นตอนของการดำเนินการ

บันทึกฐานผลิตสำหรับกระบวนการผลิต การทดสอบ และการบรรจุ

ข้อ ๑๓ บันทึกฐานผลิตต้องมีรายละเอียดเพียงพอ เพื่อให้การดำเนินการขั้นตอนถัดไปสามารถทำได้ถูกต้อง ถูกต้อง บันทึกเหล่านี้ต้องประกอบด้วยข้อคิดเห็นที่ใช้ประเมินความเหมาะสมของขั้นตอน และการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น และเพิ่มพูนความรู้ที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์และการพัฒนาวิธีการผลิต

ข้อ ๑๔ ต้องจัดเก็บบันทึกฐานผลิต อย่างน้อยเป็นระยะเวลาตามที่กฎหมายกำหนด

การดำเนินการผลิต

วัสดุการบรรจุ

ข้อ ๑๕ ข้อกำหนดและการตรวจสอบการควบคุมคุณภาพ ต้องประกอบด้วยมาตรการป้องกันการเปิดเผยผลิตภัณฑ์โดยไม่ตั้งใจ เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงลักษณะภายนอกของวัสดุการบรรจุของรุ่นผลิตที่ต่างกัน

การดำเนินการผลิต

ข้อ ๑๖ ต้องมีการระบุพารามิเตอร์วิกฤตในระหว่างการพัฒนา และการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต เพื่อใช้ควบคุมกระบวนการ ทั้งนี้ พารามิเตอร์ของกระบวนการผลิต และการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต ชั่วคราวอาจกำหนดได้จากประสบการณ์ที่มีมาก่อน รวมทั้งที่ได้จากงานการพัฒนาเบื้องต้น บุคลากรหลักต้องพิจารณาด้วยความระมัดระวัง เพื่อให้คำแนะนำที่จำเป็นและนำคำแนะนำนั้นมาปรับใช้อย่างต่อเนื่องกับประสบการณ์ที่เพิ่มขึ้นในการผลิต ต้องมีเหตุผลสนับสนุนจากความรู้ในขณะนั้นในการกำหนดพารามิเตอร์ที่ระบุ และใช้ควบคุม

ข้อ ๑๗ กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัยไม่จำเป็นต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องถึงระดับที่จำเป็นสำหรับการผลิตประจำ แต่อาคารสถานที่ผลิตและเครื่องมือที่ใช้ต้องถูกตรวจรับรอง สำหรับผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อตามมาตรฐานเดียวกับผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการอนุมัติให้จำหน่ายในตลาด ผลการตรวจสอบการทำให้ไวรัสหมดฤทธิ์ หรือการกำจัดไวรัส และสิ่งปนเปื้อนจากแหล่งกำเนิดที่เป็นชีววัตถุ ต้องนำมาแสดงเมื่อได้รับการร้องขอ เพื่อประกันความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการเทคโนโลยีชีวภาพ โดยปฏิบัติตามหลักการทางวิทยาศาสตร์และเทคนิคที่ระบุในคำแนะนำที่มีอยู่ในสาขา

ข้อ ๑๘ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการปราศจากเชื้อเมื่อรุ่นผลิตมีขนาดเล็กมักประสบปัญหาพิเศษ ในกรณีนี้ จำนวนของหน่วยที่บรรจุอาจเป็นจำนวนมากที่สุดในการผลิต หากเป็นไปได้และสอดคล้องกับการจำลองกระบวนการ ต้องบรรจุสารละลายตัวกลางลงในจำนวนหน่วยที่มาก เพื่อเพิ่มความมั่นใจต่อผลการทดสอบที่ได้ ขั้นตอนการบรรจุ และการปิดผนึกที่ทำโดยบุคคล หรือแบบกึ่งอัตโนมัติมีความเสี่ยงสูงต่อความปราศจากเชื้อ จึงต้องเพิ่มความใส่ใจต่อการฝึกอบรมผู้ปฏิบัติงาน และการตรวจสอบความถูกต้องของเทคนิคกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อของผู้ปฏิบัติงานแต่ละคน

หลักการที่นำมาใช้กับผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ

ข้อ ๑๙ หากมีการดัดแปลงผลิตภัณฑ์ต้องมีข้อมูลสนับสนุนด้านต่าง ๆ (เช่น ความคงสภาพ การละลาย เปรียบเทียบ ชีวปริมาณออกฤทธิ์ (Bioavailability)) เพื่อแสดงว่าการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่มีผลทำให้ลักษณะคุณภาพเดิมของผลิตภัณฑ์เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ

ข้อ ๒๐ วันหมดอายุที่แสดงบนผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบบนภาชนะบรรจุเดิม อาจไม่สามารถนำมาใช้ได้กับผลิตภัณฑ์ที่นำมาแบ่งบรรจุในภาชนะบรรจุใหม่ ซึ่งอาจไม่สามารถป้องกันได้เท่าเทียมหรือไม่เข้ากันกับผลิตภัณฑ์ ดังนั้น การกำหนดการใช้ภายในวันที่ที่เหมาะสม โดยคำนึงถึงธรรมชาติของผลิตภัณฑ์ และลักษณะของบรรจุภัณฑ์ รวมทั้งสภาวะการเก็บรักษาตามที่ผลิตภัณฑ์นำไปใช้จริง ต้องถูกกำหนดโดยหรือในนามของผู้สนับสนุนการวิจัย ทั้งนี้ การใช้ภายในวันที่ต้องมีความเหมาะสม และต้องไม่เกินวันสิ้นอายุตามที่ระบุในภาชนะบรรจุเดิม วันสิ้นอายุนี้ ต้องสอดคล้องกับช่วงระยะเวลาที่ทำการทดลองทางคลินิก

การดำเนินการปกปิดการรักษา

ข้อ ๒๑ สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีการปกปิดการรักษา ต้องมีระบบที่ทำให้มั่นใจว่าการปกปิดนั้นสัมฤทธิ์ผล และดำรงอยู่ในขณะที่ยอมให้มีการเปิดเผยผลิตภัณฑ์ที่ “ปกปิด” ได้เมื่อจำเป็น รวมถึงการเปิดเผยหมายเลขรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ก่อนการปกปิดการรักษา ต้องสามารถเปิดเผยผลิตภัณฑ์ได้อย่างรวดเร็วในสถานการณ์ฉุกเฉิน

รหัสการสุ่ม

ข้อ ๒๒ วิธีการปฏิบัติต้องอธิบายถึงรุ่น การรักษาความลับ การกระจาย การจัดการ และการเก็บรักษา รหัสการสุ่มที่ใช้สำหรับการบรรจุผลิตภัณฑ์ยาวิจัย และกลไกการเปิดเผยรหัส และจัดเก็บบันทึกอย่างเหมาะสม

การบรรจุ

ข้อ ๒๓ ขณะทำการบรรจุผลิตภัณฑ์ยาวิจย อาจจำเป็นต้องจัดการกับผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันในสายการบรรจุ เดียวกันที่เวลาเดียวกัน ต้องใช้วิธีการปฏิบัติที่เหมาะสม และ/หรืออุปกรณ์พิเศษตามความเหมาะสม รวมทั้งมีการ ฝึกอบรมพนักงานที่เกี่ยวข้อง เพื่อลดความเสี่ยงของการปะปนผลิตภัณฑ์ให้เหลือน้อยที่สุด

ข้อ ๒๔ การบรรจุและการติดฉลากของผลิตภัณฑ์ยาวิจยมีความซับซ้อน และมีความรับผิดชอบตามกฎหมาย ต่อความผิดพลาดที่เกิดขึ้นมากกว่าผลิตภัณฑ์ที่จำหน่ายในตลาด (รวมถึงการตรวจพบที่ยากกว่า) โดยเฉพาะเมื่อ มีการใช้ผลิตภัณฑ์ที่ “ปกปิด” การรักษาที่มีลักษณะคล้ายคลึงกัน ต้องเพิ่มความระมัดระวังอย่างเข้มงวดต่อการติด ฉลากผิดพลาด เช่น ความสอดคล้องของปริมาณฉลากที่ใช้ การตรวจสอบสายการผลิต การตรวจสอบการควบคุม ระหว่างขั้นตอนการผลิต โดยพนักงานที่ผ่านการฝึกอบรมอย่างเหมาะสมแล้ว

ข้อ ๒๕ ต้องให้มั่นใจว่าการบรรจุผลิตภัณฑ์ยาวิจยยังคงสภาพดีในระหว่างการขนส่ง และการจัดเก็บใน ระหว่างไปยังจุดหมาย ต้องหาสาเหตุทันทีหากพบว่ามี การเปิดออก หรือฉีกขาดของภาชนะบรรจุด้านนอก ระหว่าง การขนส่ง

การติดฉลาก

ข้อ ๒๖ ตาราง ๑ ได้รวบรวมเนื้อหาของหัวข้อ ๒๖-๓๐ ต้องมีข้อมูลดังต่อไปนี้บนฉลาก เว้นแต่มีเหตุผลที่ เหมาะสมกรณีที่ไม่ต้องมีข้อมูลดังกล่าว เช่น การใช้ระบบการสุ่มแบบอิเล็กทรอนิกส์จากส่วนกลาง

๒๖.๑ ชื่อ ที่อยู่และหมายเลขโทรศัพท์ของผู้สนับสนุนการวิจย องค์กรที่รับทำวิจยตามสัญญา หรือผู้วิจย (การติดต่อหลักสำหรับข้อมูลของผลิตภัณฑ์ การทดลองทางคลินิก และการเปิดเผยข้อมูลในกรณี ฉกฉกเงิน)

๒๖.๒ รูปแบบเภสัชภัณฑ์ ช่องทางการให้ยา ปริมาณยา และในกรณีที่เป็น การทดลองแบบ เปิดเผยการรักษา ต้องมีชื่อ/รหัสบ่งชี้ และ ขนาดความแรง/ความแรงยา กรณีเป็นการทดลองแบบปกปิดการรักษา ฉลากต้องมีข้อความระบุว่า “ยาหลอก หรือ [ชื่อ/รหัสบ่งชี้] + [ขนาดความแรง/ความแรงยา]”

๒๖.๓ รุ่นผลิต และ/หรือเลขรหัส เพื่อบ่งชี้ถึงส่วนประกอบ และขั้นตอนการบรรจุ

๒๖.๔ รหัสอ้างอิงโครงการทดลองที่ช่วยระบุการทดลองทางคลินิก สถานที่วิจย ผู้วิจยและ ผู้สนับสนุนการวิจย ถ้าไม่เปิดเผยที่อื่น

๒๖.๕ หมายเลขบ่งชี้อาสาสมัครในการทดลอง/หมายเลขการรักษา และหมายเลขครั้งที่มารับการรักษา

๒๖.๖ ชื่อผู้วิจย (ถ้าไม่แสดงใน ๒๖.๑ หรือ ๒๖.๔)

๒๖.๗ วิธีการให้ยา (อาจระบุเอกสารอ้างอิงไว้ในเอกสารกำกับยา หรือเอกสารอธิบายอื่นที่จัดทำขึ้น สำหรับอาสาสมัคร หรือบุคคลที่เป็นผู้ให้ผลิตภัณฑ์แก่อาสาสมัคร)

๒๖.๘ มีข้อความ "เพื่อใช้ในการทดลองทางคลินิกเท่านั้น" หรือ คำอื่นที่มีความหมายเหมือนกัน

๒๖.๙ สภาวะการเก็บรักษา

๒๖.๑๐ ช่วงระยะเวลาที่ใช้ (ใช้ภายในวันที่ วันสิ้นอายุ หรือวันที่วิเคราะห์ซ้ำตามความเหมาะสม) ในรูปแบบเดือน/ปี และในลักษณะที่หลีกเลี่ยงความกำกวม

๒๖.๑๑ ข้อความ "เก็บให้พ้นมือเด็ก" ยกเว้นเมื่อผลิตภัณฑ์ถูกใช้ในการทดลอง โดยที่อาสาสมัครไม่ได้นำผลิตภัณฑ์กลับบ้าน

ข้อ ๒๗ ที่อยู่และหมายเลขโทรศัพท์ของการติดต่อหลักสำหรับข้อมูลของผลิตภัณฑ์ การทดลองทางคลินิก และสำหรับการเปิดเผยข้อมูล กรณีฉุกเฉิน ไม่จำเป็นต้องระบุบนฉลาก เนื่องจากอาสาสมัครจะได้รับเอกสารกำกับยา หรือบัตรซึ่งแสดงข้อมูลเหล่านี้ และได้รับคำแนะนำให้เก็บเอกสารนี้ในความครอบครองตลอดเวลา

ข้อ ๒๘ รายละเอียดต้องปรากฏในภาษาที่เป็นทางการของประเทศที่ใช้ผลิตภัณฑ์ยาวิจัยนั้น รายละเอียดที่ระบุในข้อ ๒๖ ต้องปรากฏในบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิและทุติยภูมิ (ยกเว้นกรณีที่อยู่อธิบายในข้อ ๒๙ และ ๓๐) ข้อกำหนดตามเนื้อหาของฉลากบนบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิและทุติยภูมิ ได้สรุปไว้ในตารางที่ ๑ ซึ่งอาจรวมถึงภาษาอื่นด้วย

ข้อ ๒๙ เมื่อจัดเตรียมผลิตภัณฑ์แก่อาสาสมัครหรือบุคลากรที่ทำหน้าที่บริหารยาในรูปแบบที่ต้องการให้บรรจุภัณฑ์ปฐมภูมียู่อาร่วมกับบรรจุภัณฑ์ทุติยภูมิเสมอ และบรรจุภัณฑ์ทุติยภูมิมีรายละเอียดตามที่ระบุในข้อ ๒๖ ต้องระบุข้อมูลต่อไปนี้ บนฉลากของบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิด้วย (หรือบนอุปกรณ์ให้ยาใด ๆ ซึ่งประกอบด้วยบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิที่ยังปิดผนึกอยู่)

๒๙.๑ ชื่อผู้สนับสนุนการวิจัย องค์กรที่รับทำวิจัยตามสัญญา หรือผู้วิจัย

๒๙.๒ รูปแบบเภสัชภัณฑ์ ช่องทางการให้ยา (อาจไม่รวมถึงผลิตภัณฑ์รูปแบบของแข็งที่ให้โดยการรับประทาน) ปริมาณยา และในกรณีที่เป็นการทดลองทางคลินิกแบบเปิดเผยการรักษา ให้ระบุ ชื่อ/รหัสบ่งชี้ และขนาดความแรง/ความแรงยา

๒๙.๓ รุ่นผลิต และ/หรือเลขรหัส เพื่อระบุส่วนประกอบ และวิธีการบรรจุ

๒๙.๔ รหัสอ้างอิงโครงการทดลองที่ช่วยระบุการทดลองทางคลินิก สถานที่วิจัย ผู้วิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัย ถ้าไม่เปิดเผยที่อื่น

๒๙.๕ หมายเลขบ่งชี้อาสาสมัครในการทดลอง/หมายเลขการรักษา และหมายเลขครั้งที่มารับการรักษา

ข้อ ๓๐ ถ้าบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิอยู่ในรูปแบบบิสเตอร์ หรือหน่วยขนาดเล็ก เช่น แอมพูล ที่ไม่สามารถระบุรายละเอียดตามที่กำหนดในข้อที่ ๒๖ ได้ ต้องให้ข้อมูลรายละเอียดเช่นเดียวกับฉลากเหล่านั้นบนบรรจุภัณฑ์ชั้นนอก อย่างไรก็ตาม บนภาชนะบรรจุที่สัมผัสกับยา (immediate container) ต้องประกอบด้วยข้อมูลต่อไปนี้

๓๐.๑ ชื่อผู้สนับสนุนการวิจัย องค์กรที่รับทำวิจัยตามสัญญา หรือผู้วิจัย

๓๐.๒ ช่องทางการให้ยา (อาจไม่รวมถึงผลิตภัณฑ์รูปแบบของแข็งที่ให้โดยการรับประทาน) และในกรณีที่เป็นการทดลองแบบเปิดเผยการรักษา ให้ระบุ ชื่อ/รหัสบ่งชี้ และขนาดความแรง/ความแรงยา

๓๐.๓ รุ่นผลิต และ/หรือเลขรหัส เพื่อระบุส่วนประกอบ และวิธีการบรรจุ

๓๐.๔ รหัสอ้างอิงโครงการทดลองที่ช่วยระบุการทดลองทางคลินิก สถานีวิจัย ผู้วิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัย ถ้าไม่เปิดเผยที่อื่น

๓๐.๕ หมายเลขบ่งชี้อาสาสมัครในการทดลอง/หมายเลขการรักษา และหมายเลขครั้งที่ได้รับการรักษา

ข้อ ๓๑ อาจใช้สัญลักษณ์หรือรูปภาพเพื่อให้ข้อมูลที่กล่าวถึงข้างต้นมีความชัดเจนขึ้น อาจแสดงข้อมูลเพิ่มเติม เช่น คำเตือน และ/หรือคำแนะนำเกี่ยวกับการจัดการผลิตภัณฑ์ เช่น ฉลากสำหรับผลิตภัณฑ์ที่เป็นพิษต่อเซลล์หรือผลิตภัณฑ์ที่ต้องการสภาวะการเก็บรักษาพิเศษ

ข้อ ๓๒ การทดลองทางคลินิกที่มีลักษณะเฉพาะ ต้องเพิ่มเติมข้อความต่อไปนี้ในภาชนะบรรจุเดิม แต่ต้องไม่ปิดทับฉลากเดิม

๓๒.๑ ชื่อผู้สนับสนุนการวิจัย องค์กรที่รับทำวิจัยตามสัญญา หรือผู้วิจัย

๓๒.๒ รหัสอ้างอิงโครงการทดลองที่ช่วยระบุสถานที่ทดลอง ผู้วิจัย และอาสาสมัคร

ข้อ ๓๓ ถ้าจำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงข้อมูลการใช้ภายในวันที่ ให้ติดฉลากเสริมบนผลิตภัณฑ์ยาวิจัย ฉลากเสริมนี้ต้องระบุการใช้ภายในวันที่ใหม่ และใช้หมายเลขรุ่นผลิตภัณฑ์เดิม โดยอาจปิดทับบนฉลากใช้ภายในวันที่ของเดิม แต่จะไม่ปิดทับบนหมายเลขรุ่นผลิตภัณฑ์เดิมด้วยเหตุผลด้านการควบคุมคุณภาพ การดำเนินการดังกล่าวต้องทำในสถานที่ผลิตที่ได้รับอนุญาตผลิตยาที่ถูกต้อง อย่างไรก็ตาม หากเหมาะสม สามารถดำเนินการที่สถานที่ศึกษาวิจัยได้ โดยหรืออยู่ภายใต้การกำกับดูแลของเภสัชกร หรือบุคลากรวิชาชีพด้านสุขภาพอื่นของสถานที่ทำการทดลองทางคลินิกโดยเป็นไปตามกฎหมายภายในประเทศ หากไม่สามารถกระทำได้ อาจดำเนินการโดยผู้กำกับดูแลการทดลองทางคลินิกซึ่งผ่านการอบรมอย่างเหมาะสม การดำเนินการต้องสอดคล้องกับหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ตามมาตรฐานวิธีการปฏิบัติงานเฉพาะเจาะจง และภายใต้กรอบของสัญญา หากเกี่ยวข้อง และต้องถูกตรวจสอบโดยบุคคลที่สอง การติดฉลากเสริมต้องมีการบันทึกอย่างถูกต้องทั้งในเอกสารของการทดลองทางคลินิกและบันทึกรุ่นผลิต

การควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๓๔ ในขณะที่กระบวนการยังไม่ได้จัดทำเป็นมาตรฐาน หรือได้รับการตรวจสอบความถูกต้องอย่างสมบูรณ์ การทดสอบมีความสำคัญเพื่อให้มั่นใจว่าแต่ละรุ่นผลิตมีคุณสมบัติเป็นไปตามข้อกำหนด

ข้อ ๓๕ การควบคุมคุณภาพต้องดำเนินการตามเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ และเป็นไปตามข้อมูลที่ต้องการ ต้องจัดทำและบันทึกการตรวจสอบยืนยันถึงประสิทธิผลของการปกปิดการรักษา

ข้อ ๓๖ การเก็บกันตัวอย่างมีวัตถุประสงค์ ๒ ประการ คือ หนึ่ง เพื่อใช้เป็นตัวอย่างสำหรับการทดสอบวิเคราะห์ และสอง เพื่อใช้เป็นตัวแทนของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ดังนั้น อาจจำแนกตัวอย่างได้เป็น ๒ ประเภท ดังนี้

ตัวอย่างอ้างอิง : ตัวอย่างของรุ่นวัตถุดิบตั้งต้น วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์ที่บรรจุในบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ซึ่งจัดเก็บไว้เพื่อวัตถุประสงค์ในการวิเคราะห์ (เมื่อมีความต้องการ) ในกรณีที่ยามีความคงสภาพดี ต้องเก็บตัวอย่างอ้างอิงจากขั้นตอนวิกฤตในระหว่างการผลิต (เช่น ที่จำเป็นต้องทำการทดสอบ

วิเคราะห์ และปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์) หรือตัวอย่างในระหว่างกระบวนการผลิต ซึ่งมีการขนส่งออกไปนอกการควบคุมของผู้ผลิต

ตัวอย่างเก็บกัน (Retention sample): ตัวอย่างของหน่วยบรรจุภัณฑ์จากผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปของรุ่นที่ผลิตสำหรับการบรรจุในแต่ละครั้ง/ช่วงการทดลอง ตัวอย่างนี้ถูกเก็บรักษาเพื่อวัตถุประสงค์ในการตรวจสอบเอกลักษณ์ ตัวอย่างเช่น รูปแบบผลิตภัณฑ์ บรรจุภัณฑ์ การติดฉลาก เอกสารกำกับยา หมายเลขรุ่นผลิตภัณฑ์ วันสิ้นอายุ

มีหลายกรณีที่ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันเหมือนกัน กล่าวคือ เป็นหน่วยที่มีบรรจุภัณฑ์สมบูรณ์ กรณีดังกล่าว ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันสามารถใช้แทนกันได้

ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันของผลิตภัณฑ์ยาวิจัย รวมถึงผลิตภัณฑ์ที่ทำการปิดการรักษาคงต้องเก็บรักษาไว้เป็นเวลาอย่างน้อยสองปี หลังจากสิ้นสุดการทดลอง หรือหลังจากการยุติโครงการทดลองทางคลินิกที่มีการนำผลิตภัณฑ์นี้ไปใช้เป็นที่ครั้งสุดท้ายอย่างเป็นทางการ ขึ้นอยู่กับว่าระยะเวลาโดยยาวนานกว่ากัน

ให้เก็บรักษาตัวอย่างเก็บกันไว้ จนกว่าได้จัดทำรายงานการทดลองทางคลินิกแล้ว เพื่อยืนยันเอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ยาวิจัย และเป็นส่วนหนึ่งของการสืบสวนหาสาเหตุ ในกรณีที่ผลการทดลองไม่สอดคล้องกัน

ข้อ ๓๗ ต้องระบุสถานที่จัดเก็บตัวอย่างอ้างอิง และตัวอย่างเก็บกันในข้อตกลงทางเทคนิคระหว่างผู้สนับสนุนการวิจัยและผู้ผลิต และต้องให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเข้าถึงได้ในเวลารวดเร็ว

ตัวอย่างอ้างอิง ต้องมีปริมาณเพียงพออย่างน้อยสองเท่าของปริมาณที่ใช้ในการควบคุมการวิเคราะห์เต็มรูปแบบในรุ่นผลิตภัณฑ์ที่เป็นไปตามข้อกำหนดของชุดเอกสารผลิตภัณฑ์ยาวิจัยที่เขียนขออนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก

การจัดเก็บข้อมูลเกี่ยวกับบรรจุภัณฑ์สุดท้ายของ*ตัวอย่างเก็บกัน* สามารถกระทำในรูปแบบการบันทึกเป็นลายลักษณ์อักษร หรือบันทึกเป็นข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ หากบันทึกดังกล่าวมีข้อมูลเพียงพอ ในกรณีที่บันทึกเป็นข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ระบบการจัดเก็บต้องเป็นไปตามข้อกำหนดในภาคผนวก ๑๐ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

การปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์

ข้อ ๓๘ ต้องไม่ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยาวิจัย (ดูข้อ ๔๒) จนกว่าผู้ที่ได้รับมอบหมายได้รับรองว่าผลิตภัณฑ์เป็นไปตามข้อกำหนด โดยพิจารณารายละเอียดตามที่ระบุในข้อ ๓๘

ข้อ ๓๘ การประเมินผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นผลิตเพื่อรับรองคุณภาพก่อนการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ ให้ประกอบด้วยหัวข้อเหล่านี้ ตามความเหมาะสม

๓๘.๑ บันทึกการผลิต รวมถึงรายงานการควบคุมการผลิต รายงานการทดสอบระหว่างการผลิต และรายงานการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ ซึ่งแสดงว่าสอดคล้องกับเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ คำสั่งซื้อ โครงร่างการวิจัย และรหัสการสุ่ม บันทึกเหล่านี้ให้รวมถึงบันทึกความเบี่ยงเบนหรือการเปลี่ยนแปลงแผนงาน และการตรวจสอบเพิ่มเติมที่ตามมา และต้องจัดทำให้แล้วเสร็จ และรับรองใช้โดยพนักงานที่มีอำนาจในการกระทำ เพื่อให้สอดคล้องกับระบบคุณภาพ

๓๙.๒ สภาวะการผลิต

๓๙.๓ สถานะของการตรวจสอบความถูกต้องของสิ่งอำนวยความสะดวก กระบวนการ และวิธีการในการผลิต

๓๙.๔ การตรวจสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

๓๙.๕ ผลการวิเคราะห์หรือการทดสอบหลังจากนำเข้าผลิตภัณฑ์ (ถ้าเกี่ยวข้อง)

๓๙.๖ รายงานการศึกษาความคงสภาพ

๓๙.๗ แหล่งและการทวนสอบสภาวะของการจัดเก็บ และการขนส่ง

๓๙.๘ รายงานการตรวจประเมินที่เกี่ยวข้องกับระบบคุณภาพของผู้ผลิต

๓๙.๙ เอกสารที่รับรองว่าผู้ผลิตได้รับอนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัย หรือผลิตภัณฑ์ยาเปรียบเทียบ สำหรับการส่งออกโดยหน่วยงานที่มีอำนาจของประเทศที่ส่งออก

๓๙.๑๐ ข้อกำหนดตามกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการอนุญาตการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ในตลาดมาตรฐานตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาที่เกี่ยวข้อง และเอกสารทวนสอบที่เป็นทางการของการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

๓๙.๑๑ ปัจจัยอื่นทุกข้อที่บุคลากรด้านคุณภาพทราบว่ามีเกี่ยวข้องกับคุณภาพของรุ่นผลิต

นัยสำคัญขององค์ประกอบข้างต้นได้รับผลกระทบจากประเทศต้นกำเนิดของผลิตภัณฑ์ ผู้ผลิต และสถานะทางการตลาดของผลิตภัณฑ์ (ได้รับ หรือไม่ได้รับการอนุญาตการจำหน่ายในกลุ่มสหภาพยุโรป หรือในประเทศที่สาม) และขั้นตอนของการพัฒนา

ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องทำให้มั่นใจว่าองค์ประกอบดังกล่าว ซึ่งผู้ที่ได้รับมอบหมายใช้พิจารณาเมื่อให้การตรวจรับรองรุ่นผลิต มีความสอดคล้องกับข้อมูลที่กำหนดไว้ (ดูข้อ ๔๓ ประกอบ)

ข้อ ๔๐ กรณีที่ผลิตภัณฑ์ยาวิจัยผลิต และบรรจุที่สถานที่แตกต่างกันภายใต้การควบคุมของผู้ที่ได้รับมอบหมายที่แตกต่างกัน ให้ปฏิบัติตามคำแนะนำให้เป็นไปในแนวทางเดียวกัน

ข้อ ๔๑ หากอนุญาตให้ทำได้ การบรรจุหรือการติดฉลากที่กระทำ ณ สถานที่ของผู้วิจัย หรืออยู่ภายใต้การกำกับของเภสัชกรการทดลองทางคลินิก หรือบุคลากรวิชาชีพด้านสุขภาพอื่น ผู้ที่ได้รับมอบหมายไม่จำเป็นต้องตรวจรับรองกิจกรรมดังกล่าว แต่ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องรับผิดชอบให้มั่นใจว่ากิจกรรมนั้นมีการบันทึกเป็นเอกสารและจัดการอย่างเหมาะสม และสอดคล้องกับหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา และต้องแสวงหาคำแนะนำจากผู้ที่ได้รับมอบหมายในขั้นตอนเหล่านี้

การขนส่ง

ข้อ ๔๒ ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องดูแลผลิตภัณฑ์ยาวิจัย จนกระทั่งสิ้นสุดกระบวนการใน ๒ ขั้นตอนอย่างสมบูรณ์ ได้แก่ การออกใบรับรองผลโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย และการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยาภายใต้ข้อกำหนดที่วางไว้อย่างครบถ้วน ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องทำให้มั่นใจว่ารายละเอียดในคำขออนุญาตนำเข้าหรือผลิตยา เพื่อการ

ทดลองทางคลินิก และการพิจารณาโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายสอดคล้องกับที่ได้รับการยอมรับขั้นสุดท้ายจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ต้องดำเนินการอย่างเหมาะสมเพื่อให้เป็นไปตามข้อกำหนด ในทางปฏิบัติ การจัดการนี้จะสัมฤทธิ์ผลสูงสุดโดยผ่านกระบวนการควบคุมการเปลี่ยนแปลงเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ และถูกระบุในข้อตกลงทางเทคนิคระหว่างผู้ที่ได้รับมอบหมายและผู้สนับสนุนการวิจัย ทั้งสองขั้นตอนต้องมีการบันทึกและเก็บรักษาไว้ในแฟ้มเอกสารทดลองที่เกี่ยวข้องกัน โดย/หรือในนามของผู้สนับสนุนการวิจัย

ข้อ ๔๓ ต้องทำการขนส่งผลิตภัณฑ์ยาวิจัยให้สอดคล้องกับคำแนะนำที่กำหนด โดย/หรือในนามของผู้สนับสนุนการวิจัยในเรื่องคำสั่งการขนส่ง

ข้อ ๔๔ การเปิดเผยรหัสต้องกระทำต่อบุคคลที่มีหน้าที่รับผิดชอบที่เหมาะสม ก่อนจัดส่งผลิตภัณฑ์ยาวิจัยไปยังสถานที่วิจัย

ข้อ ๔๕ ต้องเก็บรักษารายละเอียดของการขนส่งโดยผู้ผลิตหรือผู้นำเข้า รายละเอียดนี้ต้องระบุชื่อผู้รับอย่างชัดเจน

ข้อ ๔๖ การเคลื่อนย้ายผลิตภัณฑ์ยาวิจัยจากสถานที่วิจัยแห่งหนึ่งไปยังสถานที่วิจัยอื่นถือเป็นข้อยกเว้นกรณีพิเศษ การเคลื่อนย้ายต้องระบุอยู่ในมาตรฐานวิธีการปฏิบัติงาน ต้องทบทวนประวัติของผลิตภัณฑ์ขณะที่ไม่ได้อยู่ในการควบคุมของผู้ผลิต ตัวอย่างเช่น จากรายงานการกำกับดูแลการทดลองทางคลินิก และบันทึกสภาวะการจัดเก็บที่สถานที่วิจัยแห่งแรกโดยเป็นส่วนหนึ่งของการประเมินความเหมาะสมของการเคลื่อนย้ายผลิตภัณฑ์ และให้พิจารณาตามคำแนะนำของผู้ที่ได้รับมอบหมาย ให้ส่งคืนผลิตภัณฑ์ไปยังผู้ผลิต หรือผู้ผลิตอื่นที่ได้มอบหมายเพื่อติดตามซ้ำ หากจำเป็น และออกใบรับรองผลโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย ต้องจัดเก็บบันทึกที่เกี่ยวข้อง และให้มั่นใจว่าสามารถตรวจสอบกลับได้อย่างครบถ้วน

ข้อร้องเรียน

ข้อ ๔๗ ต้องมีการหารือข้อสรุปของการสืบสวนข้อร้องเรียนจากปัญหาคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผู้ผลิต หรือผู้นำเข้ากับผู้สนับสนุนการวิจัย (ถ้าไม่ใช่รายเดียวกัน) ขั้นตอนนี้เกี่ยวข้องกับผู้ที่ได้รับมอบหมาย และผู้ที่รับผิดชอบต่อการทดลองทางคลินิกนั้น เพื่อประเมินผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นกับการทดลองทางคลินิก กับการพัฒนาผลิตภัณฑ์ และกับอาสาสมัคร

การเรียกคืนผลิตภัณฑ์และการส่งคืน

การเรียกคืนผลิตภัณฑ์

ข้อ ๔๘ ขั้นตอนการรับคืนผลิตภัณฑ์ยาวิจัยและเอกสารการรับคืน ต้องได้รับความเห็นชอบโดยผู้สนับสนุนการวิจัย ร่วมกับผู้ผลิตหรือผู้นำเข้า (ถ้าไม่ใช่รายเดียวกัน) ผู้วิจัยและผู้กำกับดูแลการวิจัยต้องเข้าใจหน้าที่ของตนในขั้นตอนการรับคืน

ข้อ ๔๙ ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องทำให้มั่นใจว่าผู้ส่งมอบผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ หรือผลิตภัณฑ์ยาอื่นที่ใช้ในการทดลองทางคลินิกมีระบบการสื่อสารกับผู้สนับสนุนการวิจัย เมื่อจำเป็นต้องเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่ถูกส่งมอบ

การส่งคืน

ข้อ ๕๐ ให้ส่งคืนผลิตภัณฑ์ยาวิจัยภายใต้เงื่อนไขข้อตกลงที่กำหนดโดยผู้สนับสนุนการวิจัย และระบุไว้อย่างชัดเจนในขั้นตอนการทำงานที่ได้รับอนุมัติ

ข้อ ๕๑ ให้ระบุผลิตภัณฑ์ยาวิจัยที่ถูกส่งคืนอย่างชัดเจน และจัดเก็บไว้ในพื้นที่ที่แยกจำเพาะที่มีการควบคุมอย่างเหมาะสม ต้องเก็บรักษาบันทึกรายการผลิตภัณฑ์ยาที่ถูกส่งคืน

การทำลาย

ข้อ ๕๒ ผู้สนับสนุนการวิจัยมีหน้าที่ทำลายผลิตภัณฑ์ยาวิจัยที่ไม่ใช้ และ/หรือที่ถูกส่งคืน ต้องไม่ทำลายผลิตภัณฑ์ยาวิจัย จนกว่าจะได้รับการอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรจากผู้สนับสนุนการวิจัย

ข้อ ๕๓ ต้องบันทึก ตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณ และตรวจสอบยืนยันปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่มีการจัดส่ง การใช้ และการรับคืนให้ถูกต้องโดย หรือในนามของผู้สนับสนุนการวิจัยสำหรับสถานที่วิจัยแต่ละแห่ง และในแต่ละช่วงเวลาของการทดลอง การทำลายผลิตภัณฑ์ยาวิจัยที่ไม่ได้ใช้สำหรับสถานที่วิจัยนั้น หรือในช่วงระยะเวลาที่ทำการทดลอง ต้องกระทำเฉพาะหลังจากได้สืบสวนความแตกต่างของปริมาณยาวิจัย โดยมีคำอธิบายที่น่าพอใจ และการยอมรับความสอดคล้องของปริมาณยาแล้ว บันทึกขั้นตอนการทำลายยาต้องกระทำในลักษณะที่สามารถตรวจสอบขั้นตอนต่าง ๆ ทั้งหมดได้ ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องเก็บรักษาบันทึก

ข้อ ๕๔ เมื่อทำลายผลิตภัณฑ์ยาวิจัย ต้องจัดส่งใบรับรองการทำลายที่ระบุวันที่ หรือใบรับสำหรับการทำลายให้ผู้สนับสนุนการวิจัย เอกสารเหล่านี้ต้องระบุอย่างชัดเจน หรือสามารถตรวจสอบกลับได้ถึงรุ่นผลิต และ/หรือหมายเลขของผู้ป่วยที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งปริมาณยาที่แท้จริงที่ถูกทำลาย

ตารางที่ ๑ บทสรุปรายละเอียดบนฉลาก

กรณีทั่วไป

สำหรับทั้งบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิ และบรรจุภัณฑ์ทุติยภูมิ (ข้อ ๒๖) รายละเอียดบนฉลากประกอบด้วย

(๑) ชื่อ ที่อยู่ และหมายเลขโทรศัพท์ของผู้สนับสนุนการวิจัย องค์กรที่รับทำวิจัยตามสัญญา หรือผู้วิจัย (จุดหลักสำหรับการติดต่อข้อมูลของผลิตภัณฑ์ การทดลองทางคลินิก และการเปิดเผยการปกปิดการรักษา กรณีฉุกเฉิน)

ที่อยู่ และหมายเลขโทรศัพท์ของจุดหลักในการติดต่อสำหรับข้อมูลของผลิตภัณฑ์ การทดลองทางคลินิก และการเปิดเผยข้อมูลการปกปิดการรักษา กรณีฉุกเฉินไม่ต้องรวมอยู่ด้วย กรณีที่อาสาสมัครได้รับเอกสารกำกับยา หรือบัตรซึ่งแสดงข้อมูลเหล่านี้ และได้รับคำแนะนำให้เก็บเอกสารนี้ในความครอบครองตลอดเวลา (ข้อ ๒๗)

(๒) รูปแบบทางเภสัชกรรม ช่องทางการให้ยา ปริมาณหน่วยนับ และกรณีที่เป็นกรทดลองแบบเปิดเผยการรักษา ให้ระบุ ชื่อ/รหัสบ่งชี้ และขนาดความแรง/ความแรงยา

กรณีที่เป็นกรทดลองทางคลินิกแบบปกปิดการรักษา ฉลากต้องมีข้อความที่ระบุว่า "ยาหลอก หรือ [ชื่อ/รหัสบ่งชี้] + [ขนาดความแรง/ความแรงยา]"

(๓) รุ่นผลิต และ/หรือเลขรหัสในการแสดงรายละเอียด และขั้นตอนการบรรจุ

(๔) รหัสโครงการทดลองที่ทำให้ทราบถึงการทดลอง สถานที่วิจัย ผู้วิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย ถ้าไม่เปิดเผยที่อื่น

(๕) หมายเลขจำแนกอาสาสมัครในการทดลอง/หมายเลขการรักษา และหมายเลขครั้งที่รับการรักษา

(๖) ชื่อผู้วิจัย [ถ้าไม่แสดงใน (๑) หรือ (๔)]

(๗) วิธีการใช้ยา (การอ้างอิงอาจจะอยู่ในเอกสารกำกับยา หรือเอกสารอื่นที่สร้างขึ้น เพื่ออธิบายให้กับอาสาสมัคร หรือบุคลากรที่เป็นผู้บริหารผลิตภัณฑ์ยา)

(๘) ข้อความ "เพื่อใช้ในการทดลองทางคลินิกเท่านั้น" หรือคำอื่นที่มีความหมายเหมือนกัน

(๙) สถานะการจัดเก็บ

(๑๐) ช่วงระยะเวลาที่ใช้ (ระบุใช้ภายในวันที่ วันหมดอายุ หรือวันทดสอบซ้ำตามความเหมาะสม) ในรูปเดือน/ปี และในลักษณะที่หลีกเลี่ยงความกำกวม)

(๑๑) ข้อความ "เก็บให้พ้นมือเด็ก" ยกเว้นเมื่อผลิตภัณฑ์ถูกใช้ในการทดลอง โดยที่อาสาสมัครไม่ได้นำผลิตภัณฑ์กลับบ้าน

บรรจุกฎเกณฑ์ปฐมภูมิ

กรณีบรรจุกฎเกณฑ์ปฐมภูมิอยู่ร่วมกับบรรจุกฎเกณฑ์ทุติยภูมิเสมอ (เมื่อบรรจุกฎเกณฑ์ด้านนอกแสดงรายละเอียดตามข้อ ๒๖) รายละเอียดบนฉลากประกอบด้วย

(๑) ชื่อ ที่อยู่และหมายเลขโทรศัพท์ของผู้สนับสนุนการวิจัย องค์กรที่รับทำวิจัยตามสัญญา หรือผู้วิจัย (จุดหลักสำหรับการติดต่อข้อมูลของผลิตภัณฑ์ การทดลองทางคลินิก และการเปิดเผยการปกปิดการรักษา กรณีฉุกเฉิน)

ที่อยู่ และหมายเลขโทรศัพท์ของจุดหลักในการติดต่อสำหรับข้อมูลของผลิตภัณฑ์ การทดลองทางคลินิก และการเปิดเผยข้อมูลการปกปิดการรักษา กรณีฉุกเฉินไม่ต้องรวมอยู่ด้วย

(๒) รูปแบบทางเภสัชกรรม ช่องทางการให้ยา ปริมาณหน่วยนับ และกรณีที่เป็นกรทดลองแบบเปิดเผยการรักษา ให้ระบุ ชื่อ/รหัสบ่งชี้ และขนาดความแรง/ความแรงยา

กรณีที่เป็นกรทดลองทางคลินิกแบบปกปิดการรักษา ฉลากต้องมีข้อความที่ระบุว่า "ยาหลอก หรือ [ชื่อ/รหัสบ่งชี้] + [ขนาดความแรง/ความแรงยา]"

อาจไม่ต้องระบุช่องทางการให้ยาสำหรับรูปแบบยาของแข็งที่ให้โดยการรับประทาน

(๓) รุ่นผลิต และ/หรือเลขรหัสในการแสดงรายละเอียด และขั้นตอนการบรรจุ

(๔) รหัสโครงการทดลองที่ทำให้ทราบถึงการทดลอง สถานที่วิจัย ผู้วิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย ถ้าไม่เปิดเผยที่อื่น

(๕) หมายเลขจำแนกอาสาสมัครในการทดลอง/หมายเลขการรักษา และหมายเลขครั้งที่ได้รับการรักษา

กรณีบิลสเตอร์หรือบรรจุกฎเกณฑ์บรรจุขนาดเล็ก (เมื่อบรรจุกฎเกณฑ์ด้านนอกแสดงรายละเอียดตามข้อ ๒๖) รายละเอียดบนฉลากประกอบด้วย

(๑) ชื่อ ที่อยู่และหมายเลขโทรศัพท์ของผู้สนับสนุนการวิจัย องค์กรที่รับทำวิจัยตามสัญญา หรือผู้วิจัย (จุดหลักสำหรับการติดต่อข้อมูลของผลิตภัณฑ์ การทดลองทางคลินิก และการเปิดเผยการปกปิดการรักษา กรณีฉุกเฉิน)

ที่อยู่ และหมายเลขโทรศัพท์ของจุดหลักในการติดต่อสำหรับข้อมูลของผลิตภัณฑ์ การทดลองทางคลินิก และการเปิดเผยข้อมูลการปกปิดการรักษา กรณีฉุกเฉินไม่ต้องรวมอยู่ด้วย

(๒) รูปแบบทางเภสัชกรรม ช่องทางการให้ยา ปริมาณหน่วยนับ และกรณีที่เป็นกรทดลองแบบเปิดเผยการรักษา ให้ระบุ ชื่อ/รหัสบ่งชี้ และขนาดความแรง/ความแรงยา

กรณีที่เป็นกรทดลองทางคลินิกแบบปกปิดการรักษา ฉลากต้องมีข้อความที่ระบุว่า "ยาหลอก หรือ [ชื่อ/รหัสบ่งชี้] + [ขนาดความแรง/ความแรงยา]"

อาจไม่ต้องระบุช่องทางการให้ยาสำหรับรูปแบบยาของแข็งที่ให้โดยการรับประทาน

อาจไม่ต้องระบุรูปแบบยาและปริมาณยา

(๓) รุ่นผลิต และ/หรือเลขรหัสในการแสดงรายละเอียด และขั้นตอนการบรรจุ

(๔) รหัสโครงการทดลองที่ทำให้ทราบถึงการทดลอง สถานที่วิจัย ผู้วิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัย ถ้าไม่เปิดเผยที่อื่น

(๕) หมายเลขจำแนกอาสาสมัครในการทดลอง/หมายเลขการรักษา และหมายเลขครั้งที่รับการรักษา

ภาคผนวก ๑๓

การผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์

เนื้อหา

นิยามศัพท์

๑. ขอบเขต
๒. หลักการ
๓. การบริหารจัดการคุณภาพ
๔. ความสามารถในการตรวจสอบกลับและมาตรการหลังการเจาะเก็บ
๕. อาคารสถานที่และเครื่องมือ
๖. การผลิต
๗. การควบคุมคุณภาพ
๘. การปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป
๙. การเก็บกักตัวอย่างพลาสมารวม
๑๐. การกำจัดของเสีย

นิยามศัพท์

โลหิต (Blood) หมายความว่า เลือดทั้งหมดที่เจาะเก็บจากผู้บริจาคเลือดหนึ่งคน (มนุษย์) และผ่านกระบวนการสำหรับการให้ หรือรับโลหิตในการรักษา หรือการนำไปผลิตต่อไป

ส่วนประกอบของโลหิต (Blood component) หมายความว่า ส่วนประกอบของเลือดที่ใช้ในการรักษา (เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด และพลาสมา) ที่เตรียมได้จากหลายวิธีตามมาตรฐานของธนาคารเลือด ได้แก่ การปั่นเหวี่ยง การกรอง และการแช่แข็ง แต่ไม่รวมถึงเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือด (haematopoietic progenitor cells)

หน่วยงานบริการโลหิต (Blood establishment) หมายความว่า องค์กรหรือหน่วยงานที่รับผิดชอบในการเจาะเก็บ และทดสอบโลหิตมนุษย์และส่วนประกอบของโลหิต และนำไปใช้ในกระบวนการ การเก็บรักษา และการจ่าย เพื่อให้หรือรับโลหิตในการรักษา (ทางหลอดเลือด)

ผลิตภัณฑ์โลหิต (Blood products) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการรักษาโรคซึ่งเตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์

กระบวนการในการแยกส่วนประกอบ, สถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบ (Fractionation, fractionation plant) หมายความว่า การดำเนินการผลิตในสถานที่ผลิตระดับอุตสาหกรรม (สถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบ) โดยแยกส่วนประกอบของพลาสมา หรือทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีทางกายภาพและทางเคมีหลากหลายวิธี เช่น การตกตะกอน การทำโครมาโตกราฟี

แนวทางวิธีการที่ดีในการปฏิบัติ (Good Practice guidelines) หมายความว่า มาตรฐานและข้อกำหนดภายในประเทศที่กำหนดไว้สำหรับระบบคุณภาพของหน่วยงานบริการโลหิต

ผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์ (Medicinal products derived from human blood or human plasma) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากส่วนประกอบของโลหิตที่เตรียมในระดับอุตสาหกรรม โดยหน่วยงานของรัฐหรือหน่วยงานเอกชน

พลาสมาที่ใช้ในกระบวนการแยกส่วนประกอบ (Plasma for fractionation) หมายความว่า ส่วนของของเหลวจากโลหิตมนุษย์ที่หลังจากแยกเอาองค์ประกอบเซลล์ออกไปแล้วจากโลหิตที่ถูกเจาะเก็บในภาชนะ หรือถูกบรรจุโลหิตที่บรรจุสารต้านการแข็งตัวของโลหิต หรือถูกแยกออกโดยการกรอง หรือการปั่นเหวี่ยงอย่างต่อเนื่องจากสารต้านการแข็งตัวของโลหิต โดยกระบวนการเอาโลหิตออกจากตัวผู้บริจาคแล้วแยกเอาส่วนประกอบของโลหิตที่ต้องการแล้วคืนส่วนอื่นที่เหลือทั้งหมดกลับคืนสู่ร่างกายของผู้บริจาค (apheresis) โดยพลาสมาที่ได้นี้มีจุดประสงค์เพื่อนำไปใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากพลาสมา โดยเฉพาะอัลบูมิน สารที่ช่วยให้โลหิตแข็งตัว และอิมมูโนโกลบูลินที่มีต้นกำเนิดมาจากมนุษย์ รวมถึงตามที่ระบุอยู่ในหัวข้อ “พลาสมาที่ใช้ในกระบวนการแยกส่วนประกอบ” ของตำราอายุโรป หรือตำรายาอื่นที่เทียบเท่า

ข้อมูลแม่บทพลาสมา (Plasma Master File, PMF) หมายความว่า เอกสารเฉพาะที่แยกออกจากเอกสารขึ้นทะเบียนตำรับยา มีข้อมูลรายละเอียดที่เกี่ยวกับลักษณะของพลาสมามนุษย์ทั้งหมดที่นำมาใช้เป็นวัตถุดิบในการผลิต และ/หรือใช้เป็นวัตถุดิบตั้งต้นในการผลิตตะกอนโปรตีน ทั้งที่เป็นผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต/ตะกอนรององค์ประกอบของสารปรุงแต่งและสารออกฤทธิ์ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของพลาสมา ผลิตภัณฑ์ยาหรือเครื่องมือแพทย์ที่เตรียมขึ้นมา

กระบวนการ (Processing) หมายความว่า ขั้นตอนใด ๆ ในการเตรียมส่วนประกอบของโลหิตที่ดำเนินการระหว่างการเจาะเก็บโลหิตและการเตรียมส่วนประกอบของโลหิต ได้แก่ กระบวนการแยก และการแช่แข็งส่วนประกอบของโลหิต ในภาคผนวกนี้ กระบวนการยังหมายถึง การดำเนินการที่เกิดขึ้นที่หน่วยงานบริการโลหิตที่เฉพาะเจาะจงกับพลาสมาที่ใช้สำหรับกระบวนการแยกส่วนประกอบพลาสมา

ผู้รับผิดชอบ (Responsible Person, RP) หมายความว่า ผู้รับผิดชอบที่ให้ความมั่นใจว่าแต่ละรุ่น หรือครั้งที่รับ/ผลิตของสารออกฤทธิ์ หรือผลิตภัณฑ์ยา (ทางชีวภาพ) ถูกผลิต และได้รับการตรวจสอบให้เป็นไปตามข้อบังคับทางกฎหมาย และเป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน และ/หรือข้อกำหนดตามทะเบียนตำรับยาผู้รับผิดชอบในที่นี้ เทียบเท่ากับคำว่า “ผู้ที่ได้รับการรับรอง” ของสหภาพยุโรป

ผู้รับผิดชอบของหน่วยงานบริการโลหิต (Responsible Person (RP) for blood establishment) หมายความว่า ผู้รับผิดชอบในการรับประกันว่าทุกหน่วยของโลหิต หรือส่วนประกอบของโลหิตได้รับการเจาะเก็บและทดสอบ ดำเนินการ เก็บรักษา และจำหน่าย โดยสอดคล้องกับข้อบังคับทางกฎหมาย ซึ่งผู้รับผิดชอบของหน่วยงานบริการโลหิต เทียบเท่ากับคำว่า “ผู้รับผิดชอบ” ของสหภาพยุโรป

การทำสัญญาจ้างผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมา (Contract fractionation program) หมายความว่า สัญญาการจ้างผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมาในอุตสาหกรรมภายในประเทศของผู้ผลิต เพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมาโดยใช้วัตถุดิบตั้งต้นที่มาจากหลายประเทศ และทำการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่เพื่อการขาย

ขอบเขต

ข้อ ๑ บทบัญญัติของภาคผนวกนี้ใช้กับผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์ ที่มีการแยกตะกอนพลาสมาภายในประเทศแล้ว หรือที่นำเข้ามาในประเทศ ภาคผนวกนี้ยังนำมาใช้กับวัตถุดิบตั้งต้น เช่น พลาสมามนุษย์ สำหรับผลิตภัณฑ์เหล่านี้ บทบัญญัติข้อกำหนดนี้อาจใช้บังคับกับการผลิตผลิตภัณฑ์ที่เตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์ ที่คงตัว (เช่น อัลบูมิน) ที่รวมเข้าไว้ในเครื่องมือแพทย์ด้วย ทั้งนี้ โดยให้สอดคล้องกับกฎหมายภายในประเทศ

ข้อ ๒ ภาคผนวกนี้ระบุถึงข้อกำหนดเฉพาะของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา สำหรับการเจาะเก็บ การดำเนินการ การเก็บรักษา และการขนส่งพลาสมามนุษย์ที่ใช้สำหรับกระบวนการแยกส่วนประกอบพลาสมา และสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์

ข้อ ๓ ภาคผนวกนี้กล่าวถึงบทบัญญัติเฉพาะสำหรับการนำเข้าวัตถุดิบตั้งต้นจากประเทศอื่น และสำหรับการทำสัญญาจ้างผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมากับประเทศอื่น

ข้อ ๔ ภาคผนวกนี้ไม่บังคับใช้กับส่วนประกอบของโลหิตที่ใช้ในการให้ หรือรับโลหิตในการรักษาทางหลอดเลือด

หลักการ

ข้อ ๕ ผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์ (และสารออกฤทธิ์ที่ใช้เป็นวัตถุดิบตั้งต้น) ต้องเป็นไปตามหลักการ และแนวทางของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา รวมทั้งสอดคล้องกับทะเบียนตำรับยา ผลิตภัณฑ์เหล่านี้ถือเป็นผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ และวัตถุดิบตั้งต้นประกอบด้วยสารชีววัตถุ เช่น เซลล์หรือของเหลว (รวมถึงโลหิตหรือพลาสมา) ที่มีต้นกำเนิดมาจากมนุษย์ ซึ่งมีลักษณะเฉพาะที่มาจากธรรมชาติทางชีววิทยาของวัตถุแหล่งกำเนิด ตัวอย่างเช่น สารแพร่กระจายโรค โดยเฉพาะไวรัสที่อาจปนเปื้อนวัตถุแหล่งกำเนิด ดังนั้น คุณภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์เหล่านี้ ขึ้นอยู่กับการควบคุมวัตถุแหล่งกำเนิด และที่มาตลอดจนวิธีการผลิต รวมถึงการตรวจคัดกรองโรคติดเชื้อ การกำจัด และการทำลายฤทธิ์ของไวรัส

ข้อ ๖ ตามหลักการ สารออกฤทธิ์ที่ใช้เป็นวัตถุดิบตั้งต้นสำหรับผลิตภัณฑ์ยาต้องปฏิบัติตามหลักการและแนวทางของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา สำหรับวัตถุดิบตั้งต้นที่เตรียมมาจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์ หน่วยงานบริการโลหิตต้องปฏิบัติตามข้อกำหนดของกฎหมายในประเทศ หรือของระหว่างประเทศว่าด้วยการเจาะเก็บ การเตรียม และการทดสอบ การเจาะเก็บ การเตรียม และการทดสอบต้องปฏิบัติให้สอดคล้องกับระบบคุณภาพที่เหมาะสม รวมถึงมีการกำหนดมาตรฐานและข้อกำหนด นอกจากนี้ ต้องนำข้อกำหนดภายในประเทศ หรือระหว่างประเทศที่ต้องมีกระบวนการตรวจสอบกลับ รวมถึงการแจ้งเตือนอาการไม่พึงประสงค์ ชนิดร้ายแรง และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงจากผู้บริจาถึงผู้รับบริจาคมาใช้ด้วย การอ้างอิงนี้อยู่ในบทเพิ่มเติมของแนวทางปฏิบัติระหว่างประเทศ และยังคงปฏิบัติตามรายละเอียดในหัวข้อของตำรายาที่เกี่ยวข้องด้วย

ข้อ ๗ วัตถุดิบตั้งต้นสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์ที่นำเข้ามาจากต่างประเทศ เพื่อนำมาใช้หรือแจกจ่ายภายในประเทศ ต้องผ่านเกณฑ์ตามมาตรฐานของประเทศ

ข้อ ๘ ในกรณีที่มีการทำสัญญาการจ้างผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสติก วัตถุประสงค์ที่นำเข้ามาจากต่างประเทศต้องปฏิบัติตามข้อกำหนดภายในประเทศ หรือเทียบเท่าในด้านคุณภาพและความปลอดภัยสำหรับส่วนประกอบโลหิต กิจกรรมที่ดำเนินการภายในประเทศต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ควบคุมทุกข้อ ต้องพิจารณามาตรฐานและข้อกำหนดภายในประเทศที่เกี่ยวกับระบบคุณภาพสำหรับหน่วยงานบริการโลหิต ข้อกำหนดสำหรับการตรวจสอบกลับ และการแจ้งเตือนอาการและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง รวมทั้งแนวทางขององค์การอนามัยโลก

ข้อ ๙ ทุกขั้นตอนต่อเนื่องภายหลังจากการเจาะเก็บ และการทดสอบ (ได้แก่ กระบวนการแยกส่วนประกอบโลหิต การแช่แข็ง การเก็บรักษา และการขนส่งมาที่ผู้ผลิต) ต้องดำเนินการให้เป็นไปตามหลักการ และแนวทางหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา โดยปกติกิจกรรมต่าง ๆ จะถูกดำเนินการภายใต้ความรับผิดชอบของผู้รับผิดชอบ (RP) ของหน่วยงานที่ได้รับอนุญาตให้ดำเนินการผลิตเพื่อจำหน่าย ในกรณีที่ต้องดำเนินการตามกระบวนการเฉพาะเจาะจงกับพลาสติกสำหรับแยกส่วนประกอบโลหิตภายในหน่วยงานบริการโลหิต การแต่งตั้งผู้รับผิดชอบขึ้นมาเป็นการเฉพาะนี้อาจไม่กำหนดให้ต้องมีหน้าที่ความรับผิดชอบเป็นสัดส่วนที่เท่ากับผู้รับผิดชอบของหน่วยงานบริการโลหิต การระบุสถานะที่ชัดเจน และความรับผิดชอบทางกฎหมายของผู้รับผิดชอบของหน่วยงานบริการโลหิตต้องกำหนดไว้ให้ครบถ้วน สถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสติก/ผู้ผลิตต้องจัดทำสัญญาให้เป็นไปตามหมวด ๗ การจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ ร่วมกับหน่วยงานบริการโลหิตในการกำหนดความรับผิดชอบของบุคลากร และรายละเอียดของข้อกำหนด ทั้งนี้ เพื่อให้มั่นใจว่าได้ปฏิบัติตามข้อกำหนด ผู้รับผิดชอบของหน่วยงานบริการโลหิต และผู้รับผิดชอบของสถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสติก/สถานที่ผลิต (ดูข้อ ๑๕) ต้องเข้าร่วมในการจัดทำสัญญาด้วย ผู้รับผิดชอบต้องจัดให้มีการตรวจสอบติดตาม เพื่อยืนยันว่าหน่วยบริการโลหิตปฏิบัติตามสัญญาที่จัดทำขึ้น

ข้อ ๑๐ ข้อกำหนดเฉพาะสำหรับการดำเนินการด้านเอกสาร และข้อตกลงอื่นที่เกี่ยวกับวัตถุประสงค์ต้นของผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากพลาสติกอยู่ข้อมูลแม่บทพลาสติก ทั้งนี้ โดยขึ้นอยู่กับกฎหมายภายในประเทศ

การบริหารจัดการคุณภาพ

ข้อ ๑๑ การบริหารจัดการคุณภาพต้องควบคุมทุกขั้นตอนจากการคัดเลือกผู้บริจาคในหน่วยงานบริการโลหิต จนถึงการส่งมอบผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปโดยผู้ผลิต การตรวจสอบกลับผู้บริจาคแต่ละคน จนถึงการส่งมอบพลาสติกสู่สถานที่ผลิต เพื่อแยกส่วนประกอบพลาสติกต้องรับประกันโดยหน่วยงานบริการโลหิตว่าได้ผ่านวิธีการตรวจเอกลักษณ์ที่แม่นยำ มีการจัดเก็บบันทึก และมีระบบการติดตามที่เหมาะสม ตามข้อกำหนดภายในประเทศ หรือระหว่างประเทศ และต้องเก็บรักษาไว้ในระหว่างการผลิต และการกระจายผลิตภัณฑ์สุดท้ายโดยผู้ผลิต

ข้อ ๑๒ โลหิตหรือพลาสติกที่ใช้เป็นวัตถุดิบเพื่อผลิตผลิตภัณฑ์ยา ต้องเจาะเก็บ และผ่านกระบวนการโดยหน่วยงานบริการโลหิต และทำการทดสอบในห้องปฏิบัติการที่ใช้ระบบคุณภาพตามมาตรฐานภายในประเทศหรือระหว่างประเทศ หน่วยบริการโลหิตต้องได้รับอนุญาตและได้รับการตรวจสอบเป็นประจำโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผู้ผลิตต้องแจ้งการทำสัญญาการจ้างผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสติกให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบ

ข้อ ๑๓ พลาสมาที่นำเข้ามาจากต่างประเทศต้องซื้อจากผู้ส่งมอบ/ผู้ขายที่ได้รับการรับรองแล้ว (ได้แก่ หน่วยงานบริการโลหิต รวมถึงคลังสินค้าภายนอกที่ทำหน้าที่จัดเก็บพลาสมา) โดยจัดทำเป็นรายชื่อไว้ในข้อกำหนดของวัตถุประสงค์ตามที่สถานที่ผลิต/ผู้ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมาที่กำหนด และยอมรับโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (เช่น ผ่านการตรวจประเมินแล้ว) ของประเทศผู้นำเข้าพลาสมา และโดยผู้รับผิดชอบของสถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมา การรับรอง และการปล่อยผ่านพลาสมา (พลาสมาที่นำไปใช้ในการแยกส่วนประกอบ) ที่ใช้เป็นวัตถุประสงค์ในการผลิตระบุอยู่ในข้อ ๓๖

ข้อ ๑๔ การตรวจรับรอง รวมถึงการตรวจประเมินผู้ส่งมอบต้องดำเนินการโดยสถานที่ผลิต/ผู้ผลิตที่ทำการแยกส่วนประกอบพลาสมาของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป รวมถึงการทดสอบทางห้องปฏิบัติการที่สอดคล้องกับขั้นตอนวิธีการปฏิบัติที่จัดทำขึ้นเป็นลายลักษณ์อักษร ต้องตรวจรับรองผู้ส่งมอบตัวอย่างสม่ำเสมอเป็นระยะ โดยใช้วิธีการประเมินความเสี่ยง

ข้อ ๑๕ สถานที่เพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมา/ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป ต้องจัดทำสัญญาที่เป็นลายลักษณ์อักษรกับหน่วยงานบริการโลหิตที่ส่งมอบ โดยอย่างน้อยต้องมีรายละเอียดสำคัญต่อไปนี้

๑๕.๑ การกำหนดหน้าที่และความรับผิดชอบที่เกี่ยวข้องกัน

๑๕.๒ ระบบคุณภาพและข้อกำหนดด้านเอกสาร

๑๕.๓ หลักเกณฑ์การคัดเลือกผู้บริจาคและการทดสอบ

๑๕.๔ ข้อกำหนดในการแยกโลหิตเป็นส่วนประกอบโลหิตหรือพลาสมา

๑๕.๕ การแช่แข็งพลาสมา

๑๕.๖ การเก็บรักษาและขนส่งพลาสมา

๑๕.๗ การตรวจสอบกลับข้อมูล และข้อมูลหลังการบริจาค/การเจาะเก็บโลหิต (รวมถึงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์)

หน่วยงานบริการโลหิตต้องมีผลการทดสอบของโลหิตทุกยูนิตให้กับสถานที่ผลิต เพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมา/ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยา นอกจากนี้ ขั้นตอนการแยกส่วนประกอบพลาสมาใด ๆ ที่เกิดขึ้นจากการรับจ้างช่วง ต้องจัดทำขึ้นเป็นสัญญาที่เป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๑๖ ระบบการควบคุมการเปลี่ยนแปลงอย่างเป็นทางการต้องมีพร้อมสำหรับวางแผน ประเมิน และบันทึกทุกการเปลี่ยนแปลงที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพหรือความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ หรือการตรวจสอบกลับ ต้องประเมินผลกระทบที่จะเกิดขึ้นจากข้อเสนอการเปลี่ยนแปลง ต้องพิจารณาถึงความจำเป็นที่ต้องทำการทดสอบ และตรวจสอบความถูกต้องเพิ่มเติม โดยเฉพาะอย่างยิ่งการทำลายเชื้อไวรัส และขั้นตอนการกำจัดเชื้อไวรัส

ข้อ ๑๗ ต้องมีกลยุทธ์ด้านความปลอดภัยที่เพียงพอเพื่อลดความเสี่ยงจากสารที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อ และสารที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อที่อุบัติใหม่ กลยุทธ์ดังกล่าวต้องมีการประเมินความเสี่ยง ดังต่อไปนี้

๑๗.๑ กำหนดระยะเวลาในการกักกันก่อนนำพลาสมาไปใช้ในการผลิต กล่าวคือ เพื่อทำการคัดแยกยูนิตที่มีการติดเชื้อในช่วงที่ทำการตรวจสอบย้อนกลับผลการบริจาคโลหิตที่ผ่านมา

๑๗.๒ พิจารณาในทุกหลักเกณฑ์ของการลดไวรัส และ/หรือการทดสอบสารที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อ หรือสารที่เป็นตัวแทน

๑๗.๓ พิจารณาความสามารถในการลดไวรัส ขนาดการผลิตของพลาสมา และประเด็นอื่นที่เกี่ยวข้อง กับกระบวนการผลิต

ความสามารถในการตรวจสอบกลับและมาตรการหลังการเจาะเก็บ

ข้อ ๑๘ ต้องมีระบบที่สามารถตรวจสอบกลับสำหรับการบริจาคโลหิตทุกครั้ง โดยเริ่มต้นจากผู้บริจาคโลหิต และการบริจาคผ่านหน่วยงานบริการโลหิต ไปตลอดจนถึงรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป รวมถึงการตรวจสอบกลับ จากปลายทางด้วย

ข้อ ๑๙ ความรับผิดชอบในการตรวจสอบกลับผลิตภัณฑ์ยาต้องมีการกำหนดไว้ (โดยต้องไม่มีช่วงใดที่ไม่ สามารถตรวจสอบกลับได้)

๑๙.๑ เริ่มจากผู้บริจาค และการบริจาคที่หน่วยงานบริการโลหิตไปจนถึงสถานที่ผลิตเพื่อแยก ส่วนประกอบพลาสมา (ถือเป็นความรับผิดชอบของผู้รับผิดชอบของหน่วยงานบริการโลหิต)

๑๙.๒ เริ่มจากสถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมาไปจนถึงผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยา และ สถานที่ผลิตรอง ไม่ว่าจะเป็นผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยา หรือผู้ผลิตเครื่องมือแพทย์ (ถือเป็นความรับผิดชอบของ ผู้รับผิดชอบ)

ข้อ ๒๐ ข้อมูลที่จำเป็นต่อการตรวจสอบกลับอย่างเต็มรูปแบบต้องถูกจัดเก็บภายใต้กฎหมายของประเทศ

ข้อ ๒๑ สัญญา (อ้างอิงในข้อ ๑๕) ระหว่างหน่วยงานบริการโลหิต (รวมถึงการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ) และสถานที่ผลิต/ผู้ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมา ต้องมั่นใจได้ว่าจะมีการตรวจสอบกลับ และมาตรการหลังการ เจาะเก็บที่ครอบคลุมตลอด ตั้งแต่การเจาะเก็บพลาสมาไปจนถึงผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมดที่รับผิดชอบปล่อยผ่าน ผลิตภัณฑ์ยาขั้นสุดท้าย

ข้อ ๒๒ หน่วยงานบริการโลหิตต้องแจ้งสถานที่ผลิต/ผู้ผลิตที่แยกส่วนประกอบพลาสมาในเหตุการณ์ที่อาจ ส่งผลกระทบต่อคุณภาพหรือความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ รวมถึงเหตุการณ์หรืออาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง และข้อมูลอื่นที่เกี่ยวข้องที่ถูกพบหลังจากการยินยอมให้ผู้บริจาคสามารถบริจาคโลหิตได้ หรือการปล่อยผ่าน พลาสมา เช่น มีข้อมูลการตรวจสอบกลับถึงผลการบริจาคโลหิตที่ผ่านมา (ข้อมูลหลังการเจาะเก็บโลหิต) หาก สถานที่ผลิตหรือผู้ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมาตั้งอยู่ต่างประเทศ ต้องส่งต่อข้อมูลไปยังผู้ผลิตที่รับผิดชอบ ในการปล่อยผ่านภายในประเทศที่มีการผลิตโดยใช้พลาสมาดังกล่าว ในทั้งสองกรณี หากเกี่ยวข้องกับคุณภาพหรือ ความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาขั้นสุดท้าย ข้อมูลนี้ต้องถูกส่งต่อไปยังสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่ง รับผิดชอบเกี่ยวกับสถานที่ผลิตหรือผู้ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมาตามที่กฎหมายของประเทศบัญญัติไว้

ข้อ ๒๓ กระบวนการแจ้งเตือนที่ระบุไว้ในข้อ ๒๒ นำมาใช้กับการตรวจประเมินหน่วยงานบริการโลหิตโดย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่งจะนำไปสู่การเพิกถอนใบอนุญาต/ใบรับรอง/การอนุมัติ ที่มีอยู่

ข้อ ๒๔ การบริหารจัดการข้อมูลหลังการเจาะเก็บต้องระบุในมาตรฐานวิธีการปฏิบัติงาน และต้องคำนึงถึงหน้าที่และวิธีการปฏิบัติในการแจ้งต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ต้องมีมาตรการหลังการเจาะเก็บตามที่กำหนดอยู่ในคำแนะนำภายในประเทศหรือระหว่างประเทศที่เกี่ยวข้อง

หน่วยงานบริการโลหิตและสถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมา/ผู้ผลิต ต้องแจ้งข้อมูลซึ่งกันและกันให้ทราบ หากเกิดลักษณะต่อไปนี้ ภายหลังจากบริจาคโลหิต

๒๔.๑ ผู้บริจาคโลหิตไม่ผ่านตามเกณฑ์การคัดกรองสุขภาพของผู้บริจาคโลหิต

๒๔.๒ พบผู้บริจาคโลหิตในครั้งถัดมาที่มีการติดเชื้อไวรัส ซึ่งการบริจาคครั้งก่อนหน้าไม่พบว่ามี การติดเชื้อไวรัสในผู้บริจาคโลหิตรายดังกล่าว

๒๔.๓ การทดสอบการติดเชื้อไวรัสไม่เป็นไปตามกระบวนการที่ได้ตกลงกัน

๒๔.๔ ผู้บริจาคโลหิตมีโรคติดเชื้อที่มีสาเหตุจากสารก่อเชื้อที่ส่งผ่านมาจากผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากพลาสมา (ได้แก่ ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบบีซี ไวรัสตับอักเสบบีเอ และไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่ใช่ชนิด เอ บี และซี ไวรัสนิวโมค็อกคัสกลุ่มเอ และไวรัสกลุ่มค็อกคัสกลุ่มบี และสารก่อเชื้ออื่นที่ค้นพบในปัจจุบัน)

๒๔.๕ ผู้บริจาคโลหิตที่เป็นโรคครูทส์เฟลท์-จาคอบ (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD หรือ vCJD)

๒๔.๖ ผู้รับโลหิตหรือส่วนประกอบของโลหิตเกิดการติดเชื้อภายหลังได้รับโลหิตในการรักษาซึ่งสามารถตรวจสอบกลับไปถึงผู้บริจาคได้

ในกรณีเกิดเหตุการณ์ข้างต้น ต้องทำการประเมินซ้ำในเอกสารการผลิตเสมอ การเพิกถอนรุ่นผลิตดังกล่าวจำเป็นต้องพิจารณาอย่างรอบคอบ โดยพิจารณาถึงหลักเกณฑ์ เช่น สารก่อเชื้อ ขนาดในการผลิต ระยะเวลาระหว่างการบริจาคโลหิต และการเปลี่ยนแปลงในตัวอย่างโลหิต (seroconversion) ธรรมชาติของผลิตภัณฑ์ และวิธีการผลิตที่ใช้

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

ข้อ ๒๕ เพื่อลดการปนเปื้อนจากเชื้อจุลินทรีย์ หรือสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่กระบวนการผลิต การละลายพลาสมาแช่แข็ง และการรวมหน่วยพลาสมาต้องทำในห้องสะอาดเกรด ดี (D) ตามที่ระบุในภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ เป็นอย่างน้อย บุคลากรที่ปฏิบัติงานต้องสวมใส่เสื้อผ้า รวมถึงอุปกรณ์ป้องกันที่เหมาะสม เช่น หน้ากาก และถุงมือ กระบวนการผลิตอื่นที่ไม่ได้ทำในระบบปิดต้องดำเนินการภายใต้สภาวะที่เหมาะสม ตามที่ระบุไว้ในภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ

ข้อ ๒๖ ต้องมีการเฝ้าระวังสภาพแวดล้อมระหว่างการผลิตเป็นประจำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วงที่มีการเปิดภาชนะบรรจุพลาสมา และระหว่างการละลายพลาสมาแช่แข็ง และการรวมพลาสมา โดยให้เป็นไปตามที่ระบุไว้ในภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ

ข้อ ๒๗ ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากพลาสมา ต้องมีวิธีการทำลายหรือกำจัดเชื้อไวรัสที่เหมาะสม และต้องมีขั้นตอนป้องกันการปนเปื้อนข้ามในการแยกผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการกำจัดไวรัสแล้ว ออกจาก

ผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่ผ่านกระบวนการกำจัดไวรัส ต้องมีสถานที่และเครื่องมือที่แยกเฉพาะอย่างชัดเจน สำหรับขั้นตอนการผลิตก่อนและหลังการกำจัดไวรัสออกจากผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒๘ ห้ามทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีกำจัดเชื้อไวรัสในสถานที่ผลิต เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนของเชื้อไวรัสเข้าสู่กระบวนการผลิตในระหว่างการศึกษการตรวจสอบความถูกต้อง การตรวจสอบความถูกต้องให้ดำเนินการตามที่ระบุไว้ในคำแนะนำสากล เช่น CHMP/BWP/268/95 “Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses”

การผลิต

วัตถุดิบ (Starting material)

ข้อ ๒๙ วัตถุดิบที่นำมาใช้ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดของหัวข้อ (monograph) ที่เกี่ยวข้องตามตำรายาที่เกี่ยวข้อง และต้องเป็นไปตามเงื่อนไขที่ระบุไว้ในชุดเอกสารทะเบียนตำรับยา (รวมถึงเอกสารข้อมูลแม่บทพลาสมา หากมี) ข้อกำหนดเหล่านี้ต้องระบุไว้ในเอกสารสัญญา (ดูข้อ ๑๕) ระหว่างหน่วยงานบริการโลหิตและสถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบโลหิต/ผู้ผลิตเป็นลายลักษณ์อักษร และควบคุมเอกสารโดยระบบคุณภาพ

ข้อ ๓๐ วัตถุดิบที่นำเข้ามาจากต่างประเทศเพื่อใช้ในการจ้างผลิตต้องเป็นไปตามข้อกำหนดที่ระบุไว้ในข้อ ๘

ข้อ ๓๑ พลาสมาที่ได้จากการเจาะเก็บต่างวิธีกัน (กล่าวคือ ได้จากโลหิตรวม หรือได้จากกระบวนการ apheresis) อาจมีขั้นตอนของกระบวนการนำไปใช้ที่แตกต่างกัน ทุกขั้นตอนของกระบวนการที่นำมาใช้ (เช่น การปั่นแยกและ/หรือการแยกส่วน การสุ่มตัวอย่าง การติดฉลาก การแช่แข็ง) ต้องกำหนดวิธีการปฏิบัติไว้เป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๓๒ ต้องหลีกเลี่ยงมิให้เกิดการปะปนระหว่างพลาสมาแต่ละหน่วย หรือระหว่างตัวอย่าง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในขั้นตอนการติดฉลาก และต้องหลีกเลี่ยงมิให้เกิดการปนเปื้อนในขั้นตอนการตัดสายถุงพลาสมา และขั้นตอนการเชื่อมผนึกสายด้วย

ข้อ ๓๓ การแช่แข็งพลาสมาเป็นขั้นตอนสำคัญในการรักษาโปรตีนในพลาสมาที่เสถียรได้ง่าย เช่น สารช่วยการแข็งตัวของเลือด จึงต้องทำการแช่แข็งพลาสมาให้เร็วที่สุดหลังจากการเจาะเก็บ (ดู European Pharmacopoeia monograph No 0853 “Human Plasma for Fractionation” และหัวข้ออื่นที่เกี่ยวข้อง monograph No 1646 “Human Plasma pooled and treated for virus inactivation” หรือตำรายาอื่นที่เกี่ยวข้อง) และต้องมีวิธีตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการแช่แข็งพลาสมาด้วย

ข้อ ๓๔ การเก็บรักษาและขนส่งโลหิตหรือพลาสมาในทุกๆระยะของระบบการขนส่งไปยังสถานที่ผลิต เพื่อแยกส่วนประกอบโลหิตต้องกำหนดและลงบันทึกในทุกขั้นตอน หากอุณหภูมิมีการเบี่ยงเบนไปจากที่กำหนดไว้ ต้องรีบแจ้งให้สถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบโลหิตรับทราบ ให้ใช้เครื่องมือที่ผ่านการตรวจรับรอง และวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

การรับรองหรือการปล่อยผ่านพลาสติกที่ใช้เป็นวัตถุดิบตั้งต้นสำหรับการผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบ

ข้อ ๓๕ พลาสติกที่ใช้สำหรับการผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบต้องถูกปล่อยผ่านจากการกักกัน โดยผ่านระบบ และกระบวนการที่รับประกันคุณภาพสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป พลาสติกนี้ต้องจ่ายให้กับสถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบโลหิตหรือผู้ผลิตเท่านั้น หลังจากที่ได้รับคำสั่งที่การปล่อยผ่านโดยผู้รับผิดชอบของหน่วยงานบริการโลหิต (หรือในกรณีโลหิตหรือพลาสติกที่เจาะเก็บจากต่างประเทศโดยบุคลากรที่มีความรับผิดชอบและมีคุณสมบัติเทียบเท่า) เพื่อยืนยันว่าพลาสติกที่ปล่อยผ่านออกมาเป็นไปตามข้อกำหนด และข้อกำหนดเฉพาะที่ระบุไว้ในสัญญาที่เป็นลายลักษณ์อักษร และทุกขั้นตอนได้ดำเนินการตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

ข้อ ๓๖ ในการรับเข้าสถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบโลหิต พลาสติกต้องถูกปล่อยผ่านเพื่อใช้ในการผลิตภายใต้ความรับผิดชอบของผู้รับผิดชอบ ผู้รับผิดชอบต้องยืนยันว่าพลาสติกที่รับเข้ามานั้นเป็นไปตามข้อกำหนดที่ระบุไว้ในหัวข้อทั้งหมดที่เกี่ยวข้องตามตำรายา และเป็นไปตามเงื่อนไขที่ระบุไว้ในชุดเอกสารทะเบียนตำรับยา (รวมถึงเอกสารข้อมูลแม่บทพลาสติก หากมี) กรณีใช้ในการจ้างผลิต ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดที่ระบุไว้ในข้อ ๘

การดำเนินการกับพลาสติกสำหรับการใช้ในการผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบ

ข้อ ๓๗ ขั้นตอนที่น่ามาใช้ในกระบวนการแยกส่วนประกอบแตกต่างกันไปตามชนิดผลิตภัณฑ์ และผู้ผลิตและมักประกอบด้วยวิธีการแยกส่วนประกอบ/วิธีการทำให้บริสุทธิ์ บางวิธีอาจใช้ทำลายฤทธิ์ และ/หรือกำจัด สิ่งปนเปื้อนที่แฝงมาในพลาสติกด้วย

ข้อ ๓๘ ข้อกำหนดของกระบวนการรวมพลาสติก การเก็บตัวอย่างพลาสติกรวม การแยกส่วนประกอบ/การทำให้บริสุทธิ์ และการทำลาย หรือกำจัดเชื้อไวรัส ต้องมีการกำหนดไว้ และต้องปฏิบัติตามอย่างเคร่งครัด

ข้อ ๓๙ ต้องปฏิบัติตามวิธีที่ใช้ในกระบวนการทำลายเชื้อไวรัสอย่างเคร่งครัด และต้องเป็นวิธีที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของการกำจัดเชื้อไวรัสแล้ว หากเกิดความล้มเหลวในขั้นตอนการกำจัดเชื้อไวรัส ต้องทำการสืบสวนอย่างละเอียด การปฏิบัติตามกระบวนการผลิตที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง โดยเฉพาะในขั้นตอนการลดเชื้อไวรัส เนื่องจากความเปราะบางที่เกิดขึ้นอาจส่งผลให้ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปมีความเสี่ยงด้านความปลอดภัย ดังนั้น ต้องมีกระบวนการพิจารณาความเสี่ยงที่เกิดขึ้น

ข้อ ๔๐ การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม (reprocessing) หรือการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ (reworking) ต้องทำหลังจากมีการจัดการความเสี่ยงแล้วเท่านั้น โดยใช้ขั้นตอนที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับยา

ข้อ ๔๑ ต้องมีระบบที่ใช้ในการแยกผลิตภัณฑ์ หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่ผ่านการกำจัดเชื้อไวรัสแล้วออกจากส่วนที่ยังไม่ผ่านการกำจัดเชื้อไวรัสอย่างชัดเจน

ข้อ ๔๒ เมื่อมีการผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสติกที่ได้จากแหล่งกำเนิดแตกต่างกันภายในสถานที่ผลิตเดียวกัน ต้องวางแผนดำเนินการผลิตแบบแยกเวลา (campaign) แยกจากกันให้ชัดเจน รวมถึงมีวิธีการทำความสะอาดที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว โดยขึ้นอยู่กับผลลัพธ์ของกระบวนการบริหารจัดการความเสี่ยง (ให้พิจารณาความเป็นไปได้ เรื่องความแตกต่างด้านระบาดวิทยา) ข้อกำหนดในการใช้มาตรการดังกล่าวให้อ้างอิงกับคำแนะนำสากล กระบวนการบริหารจัดการความเสี่ยงต้องพิจารณาถึงความจำเป็นในการใช้เครื่องมือการผลิตที่แยกเฉพาะในกรณีรับจ้างผลิตด้วย

ข้อ ๔๓ ผลิตรั้วระหว่างผลิตที่ต้องเก็บรักษา ต้องกำหนดอายุการจัดเก็บโดยพิจารณาจากผลการศึกษาคงสภาพ

ข้อ ๔๔ การเก็บรักษา และการขนส่งผลิตรั้วระหว่างผลิตและผลิตรั้วสำเร็จรูป ต้องระบุภาชนะที่เหมาะสม และลงบันทึกในทุกขั้นตอน โดยให้ใช้เครื่องมือที่ผ่านการตรวจรับรอง และวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

การควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๔๕ ข้อกำหนดในการทดสอบหาเชื้อไวรัส หรือสารก่อเชื้อโรคอื่นต้องพิจารณาจากความรู้ใหม่ด้านสารก่อเชื้อโรค และมีวิธีการทดสอบที่เหมาะสม และผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๔๖ ต้องตรวจสอบพลาสติกที่ผสมเป็นเนื้อเดียวกันในขั้นแรก (เช่น หลังจากแยกตะกอนโปรตีนออกจากพลาสติกแล้ว) ด้วยวิธีทดสอบที่มีความไวและความจำเพาะเจาะจงที่เหมาะสมซึ่งผ่านการตรวจสอบความถูกต้องตามที่ได้ระบุไว้ในหัวข้อที่เกี่ยวข้องในตำรา

การปล่อยผ่านผลิตรั้วระหว่างผลิตและผลิตรั้วสำเร็จรูป

ข้อ ๔๗ เฉพาะรุ่นผลิตที่ผลิตจากพลาสติกที่ให้ผลลบต่อการตรวจหาเชื้อไวรัส และผ่านการตรวจสอบตามหัวข้อที่เกี่ยวข้องในตำรา รวมถึงผ่านเกณฑ์การตรวจหาเชื้อไวรัสจำเพาะ และเป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานที่ได้รับการรับรองแล้วเท่านั้น (เช่น เอกสารข้อมูลแม่บทพลาสติก) ที่สามารถปล่อยผ่านได้

ข้อ ๔๘ การปล่อยผ่านผลิตรั้วระหว่างผลิตสำหรับใช้ภายในสถานที่ผลิตหรือส่งออกไปยังสถานที่ผลิตอื่น รวมถึงการปล่อยผ่านผลิตรั้วสำเร็จรูป ต้องกระทำโดยผู้รับผิดชอบ และเป็นไปตามที่กำหนดไว้ในทะเบียนตำรับยาที่อนุมัติ

ข้อ ๔๙ การปล่อยผ่านผลิตรั้วระหว่างผลิต หรือผลิตรั้วสำเร็จรูปสำหรับการจ้างผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบจากพลาสติกต้องกระทำโดยผู้รับผิดชอบตามมาตรฐานที่ทำข้อตกลงไว้กับผู้ให้สัญญา และตามมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ตามประกาศฉบับนี้

การเก็บกันตัวอย่างพลาสติก

ข้อ ๕๐ พลาสติกหนึ่งรุ่นผลิตอาจนำไปผลิตได้มากกว่าหนึ่งรุ่นผลิต และ/หรือผลิตรั้ว ตัวอย่างเก็บกัน และเอกสารการบันทึกที่เกี่ยวข้องจากทุกรุ่นของพลาสติกต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย ๑ ปี หลังจากผลิตรั้วสำเร็จรูปสิ้นอายุ โดยถือเอาอายุที่ยาวที่สุดของผลิตรั้วที่ได้จากพลาสติกนั้น

การกำจัดของเสีย

ข้อ ๕๑ ต้องมีวิธีการปฏิบัติงานเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการจัดเก็บและการกำจัดของเสียและผลิตภัณฑ์ไม่ผ่านเกณฑ์ (เช่น โลหิตหรือพลาสมาที่มีการปนเปื้อน โลหิตหรือพลาสมาที่ได้จากผู้บริจาคที่ติดเชื้อ โลหิตพลาสมา ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่หมดอายุ) อย่างปลอดภัย และจัดทำเป็นเอกสาร

ภาคผนวก ๑๔

การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

หลักการ

ภาคผนวกนี้อธิบายหลักการของการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง ซึ่งใช้กับสิ่งอำนวยความสะดวก เครื่องมือ ระบบสนับสนุนการผลิต และกระบวนการในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา และอาจเลือกใช้เป็นคำแนะนำเสริมสำหรับตัวยาสำคัญ โดยไม่ถือเป็นข้อกำหนดเพิ่มเติมของส่วนที่ ๒ หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตที่กำหนดให้ผู้ผลิตต้องควบคุมประเด็นสำคัญของการดำเนินการผ่านการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์และกระบวนการ การวางแผนเปลี่ยนแปลงที่มีต่อสิ่งอำนวยความสะดวก เครื่องมือ ระบบสนับสนุนการผลิต และกระบวนการ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ต้องจัดทำเป็นเอกสารอย่างเป็นทางการ และทำการประเมินผลกระทบต่อสถานะของการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว และกลยุทธการควบคุมระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่นำมาใช้ในการผลิตต้องตรวจสอบความถูกต้องตามหลักเกณฑ์ในภาคผนวก ๑๐ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ด้วย ให้นำแนวคิดและคำแนะนำที่เกี่ยวข้องใน ICH Q8, Q9, Q10, Q11 มาพิจารณาด้วย

บททั่วไป

ให้นำวิธีการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพมาใช้ตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา การตัดสินใจเกี่ยวกับขอบเขต และปริมาณของการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของระบบการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องอยู่บนพื้นฐานของการประเมินความเสี่ยงที่เหมาะสม และจัดทำเป็นเอกสารไว้สำหรับสิ่งอำนวยความสะดวก เครื่องมือ ระบบสนับสนุนการผลิต และกระบวนการ การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง เป็นวิธีการที่ไม่เป็นที่ยอมรับอีกต่อไป

ข้อมูลสนับสนุนการศึกษาการตรวจรับรอง และ/หรือการตรวจสอบความถูกต้อง ซึ่งได้มาจากแหล่งข้อมูลนอกเหนือไปจากของผู้ผลิต อาจนำมาใช้อ้างอิงได้ แต่มีเงื่อนไขว่าต้องมีความเหมาะสม และมีการรับประกันอย่างเพียงพอว่ามีการควบคุมอย่างทั่วถึงตลอดกระบวนการในการจัดหาข้อมูลดังกล่าว

การจัดการและวางแผนการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๑ ต้องมีการวางแผนการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องทุกกิจกรรม โดยให้พิจารณาวงจรชีวิตของสิ่งอำนวยความสะดวก เครื่องมือ ระบบสนับสนุนการผลิต กระบวนการและผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒ ต้องดำเนินกิจกรรมการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องโดยผู้ที่ได้รับการฝึกอบรมอย่างเหมาะสมตามวิธีการที่อนุมัติแล้ว

ข้อ ๓ บุคลากรที่ให้การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องจัดทำรายงานตามที่กำหนดในระบบคุณภาพด้านยา ถึงแม้ว่าจะไม่จำเป็นต้องทำถึงระดับขั้นการบริหารจัดการคุณภาพหรือการประกันคุณภาพอย่างไรก็ตาม ต้องมีการสอดส่องด้านคุณภาพอย่างเหมาะสมให้ครอบคลุมวงจรชีวิตของการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๔ องค์ประกอบสำคัญของแผนการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องของสถานที่ตั้งระบุไว้
อย่างชัดเจน และจัดทำเป็นเอกสารไว้ในแผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้อง หรือเอกสารเทียบเท่า

ข้อ ๕ เอกสารแผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้อง หรือเอกสารเทียบเท่าต้องระบุระบบการตรวจ
รับรอง/การตรวจสอบความถูกต้อง และอย่างน้อยต้องประกอบด้วยข้อมูลต่อไปนี้

๕.๑ นโยบายการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

๕.๒ โครงสร้างองค์กร รวมถึงบทบาทและความรับผิดชอบในกิจกรรมการตรวจรับรอง และการ
ตรวจสอบความถูกต้อง

๕.๓ ข้อสรุปของสิ่งอำนวยความสะดวกในการผลิต เครื่องมือ ระบบ กระบวนการที่มีอยู่ และ
สถานะการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

๕.๔ การควบคุมการเปลี่ยนแปลงและการจัดการความเบี่ยงเบนของการตรวจรับรองและการ
ตรวจสอบความถูกต้อง

๕.๕ คำแนะนำการพัฒนาหลักเกณฑ์การยอมรับ

๕.๖ การอ้างอิงถึงเอกสารที่มีอยู่แล้ว

๕.๗ กลยุทธ์การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง รวมทั้งการตรวจรับรองซ้ำ หากเกี่ยวข้อง

ข้อ ๖ สำหรับโครงการขนาดใหญ่และซับซ้อน การวางแผนมีความสำคัญมากขึ้น และการวางแผนการ
ตรวจสอบความถูกต้องแยกแต่ละโครงการอาจเพิ่มความชัดเจน

ข้อ ๗ การบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องนำมาใช้ในกิจกรรมการตรวจรับรองและการตรวจสอบ
ความถูกต้อง หากมีความรู้หรือความเข้าใจเพิ่มขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงระหว่างโครงการ หรือการผลิตเชิงพาณิชย์
ให้ทำการประเมินความเสี่ยงซ้ำ การประเมินความเสี่ยงเพื่อสนับสนุนการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง
ต้องจัดทำเป็นเอกสารให้ชัดเจน

ข้อ ๘ การตรวจทานที่เหมาะสมต้องนำมารวมกับการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง เพื่อให้
มั่นใจในความครบถ้วนสมบูรณ์ของข้อมูลทั้งหมดที่ได้รับ

การดำเนินการด้านเอกสาร รวมทั้งแผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๙ หลักเกณฑ์และวิธีการจัดทำเอกสารที่ดี มีความสำคัญต่อการสนับสนุนการจัดการความรู้ตลอดวงจร
ชีวิตของผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๐ เอกสารที่จัดทำขึ้นทั้งหมดระหว่างการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องต้องผ่านการ
อนุมัติ และอนุญาตโดยบุคลากรที่เหมาะสมตามที่ระบุในระบบคุณภาพด้านยา

ข้อ ๑๑ ความเชื่อมโยงระหว่างเอกสารในโครงการการตรวจสอบความถูกต้องที่ซับซ้อนต้องกำหนดไว้อย่าง
ชัดเจน

ข้อ ๑๒ ต้องจัดเตรียมโปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องซึ่งมีการกำหนดระบบวิกฤต คุณลักษณะ และพารามิเตอร์ รวมทั้งเกณฑ์ยอมรับที่เกี่ยวข้อง

ข้อ ๑๓ เอกสารการตรวจรับรองต่าง ๆ อาจนำมารวมกันได้ ตามความเหมาะสม เช่น เอกสารการตรวจรับรองการติดตั้ง (IQ) กับเอกสารการตรวจรับรองการทำงาน (OQ)

ข้อ ๑๔ หากได้รับโปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องและเอกสารอื่นจากผู้ให้บริการจากภายนอก บุคลากรที่เหมาะสม ณ สถานที่ผลิต ต้องยืนยันความเหมาะสม และสอดคล้องกับวิธีการปฏิบัติภายในก่อนอนุมัติโปรโตคอลจากคู่ค้า อาจเสริมด้วยเอกสารหรือโปรโตคอลการทดสอบอื่นเพิ่มเติมก่อนนำไปใช้ได้

ข้อ ๑๕ การเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญต่อโปรโตคอลที่อนุมัติแล้วในระหว่างการดำเนินการ เช่น เกณฑ์การยอมรับ ค่าพารามิเตอร์การปฏิบัติงาน ต้องถูกบันทึกเป็นความเปลี่ยนแปลงและต้องมีความเหมาะสมทางวิทยาศาสตร์

ข้อ ๑๖ ผลลัพธ์ที่ไม่ผ่านเกณฑ์การยอมรับที่กำหนดไว้ล่วงหน้าต้องถูกบันทึกเป็นความเปลี่ยนแปลง และต้องถูกสืบสวนโดยละเอียดตามวิธีการปฏิบัติภายใน รายงานต้องอธิบายถึงผลกระทบของผลลัพธ์ดังกล่าวที่มีต่อการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๑๗ ต้องรายงานการทบทวนและการสรุปการตรวจสอบความถูกต้องและสรุปผลที่ได้เทียบกับเกณฑ์การยอมรับ การเปลี่ยนแปลงเกณฑ์การยอมรับในภายหลังต้องมีความถูกต้องทางวิทยาศาสตร์ และจัดทำคำแนะนำสุดท้ายตามผลลัพธ์ของการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๑๘ การปล่อยผ่านอย่างเป็นทางการสำหรับขั้นตอนต่อไปของกระบวนการตรวจรับรอง และการตรวจสอบความถูกต้องจะต้องได้รับการอนุญาตจากผู้รับผิดชอบที่เกี่ยวข้อง ไม่ว่าจะเป็นส่วนหนึ่งของการอนุมัติรายงานการตรวจสอบความถูกต้อง หรือเอกสารสรุปแยกส่วน การอนุมัติแบบมีเงื่อนไขให้ดำเนินการตรวจรับรองขั้นต่อไปจะทำได้ต่อเมื่อเกณฑ์การยอมรับ หรือความเปลี่ยนแปลงยังไม่ได้รับอนุญาตอย่างครบถ้วน และมีการประเมินเป็นเอกสารแล้วว่าไม่มีผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญต่อการดำเนินการในขั้นต่อไป

ขั้นตอนการตรวจรับรองเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต และระบบต่าง ๆ

ข้อ ๑๙ กิจกรรมการตรวจรับรองต้องพิจารณาในทุกขั้นตอนโดยเริ่มจากการออกข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้ไปจนถึงสิ้นสุดการใช้งานเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต และระบบ ขั้นตอนสำคัญและหลักเกณฑ์บางประการที่แนะนำไว้ (แม้ว่าสิ่งเหล่านี้จะขึ้นอยู่กับสถานะของแต่ละโครงการ และอาจมีความแตกต่างกัน) อาจรวมไว้ในแต่ละขั้นตอนต่อไปนี้

ข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้

ข้อ ๒๐ ต้องระบุข้อกำหนดเฉพาะสำหรับเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุน การผลิต และระบบ ไว้ในข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้ และ/หรือในข้อกำหนดการทำงาน องค์ประกอบสำคัญของคุณภาพต้องถูกสร้างไว้ในขั้นตอนนี้ รวมถึงปรับลดความเสี่ยงด้านหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตให้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้ ข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้ควรเป็นแหล่งที่ใช้อ้างอิงทั่วทั้งวงจรชีวิตของการตรวจสอบความถูกต้อง

การตรวจรับรองการออกแบบ

ข้อ ๒๑ การตรวจรับรองการออกแบบเป็นขั้นตอนต่อจากการตรวจรับรองเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต และระบบ ซึ่งต้องมีการแสดงและบันทึกให้เห็นถึงการออกแบบที่เป็นไปตามหลักเกณฑ์ และวิธีการในการผลิตฯ ต้องตรวจสอบยืนยันข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้ในระหว่างการตรวจรับรองการออกแบบ

การทดสอบการยอมรับที่โรงงาน / การทดสอบการยอมรับที่สถานที่ผลิต

ข้อ ๒๒ เครื่องมือโดยเฉพาะที่ใช้เทคโนโลยีใหม่หรือซับซ้อน อาจถูกตรวจประเมินที่แหล่งประกอบของคู่ค้า ก่อนส่งมอบ หากเกี่ยวข้อง

ข้อ ๒๓ ก่อนการติดตั้งเครื่องมือ ต้องยืนยันว่าเครื่องมือเป็นไปตามข้อกำหนดตามความต้องการของผู้ใช้ ณ สถานที่ของคู่ค้า หากเกี่ยวข้อง

ข้อ ๒๔ กรณีที่เหมาะสมและมีเหตุผล ต้องทบทวนเอกสาร และทำการทดสอบบางหัวข้อเพื่อการยอมรับที่โรงงาน หรือในขั้นตอนอื่นโดยไม่จำเป็นต้องตรวจรับรองการติดตั้ง/ตรวจรับรองการปฏิบัติงานซ้ำที่สถานที่ผลิต หากแสดงให้เห็นได้ว่าการขนส่ง และการติดตั้งไม่กระทบกับขีดความสามารถการทำงาน

ข้อ ๒๕ การทดสอบการยอมรับที่โรงงานอาจเสริมด้วยการดำเนินการทดสอบการยอมรับที่สถานที่ผลิต หลังจากที่ได้รับเครื่องมือที่สถานที่ผลิต

การตรวจรับรองการติดตั้ง (Installation qualification (IQ))

ข้อ ๒๖ ต้องตรวจรับรองการติดตั้งเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต หรือระบบต่าง ๆ

ข้อ ๒๗ การตรวจรับรองการติดตั้ง อย่างน้อยต้องประกอบด้วยรายการต่อไปนี้

๒๗.๑ การตรวจสอบยืนยันการติดตั้งส่วนประกอบ อุปกรณ์ เครื่องมือ งานท่อนำส่ง และบริการ ที่ถูกต้องให้เป็นไปตามแบบที่เขียนและข้อกำหนดทางวิศวกรรม

๒๗.๒ การตรวจสอบยืนยันการติดตั้งที่ถูกต้องตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ล่วงหน้า

๒๗.๓ การรวบรวมและสอบทานของคู่มือการปฏิบัติงานและข้อกำหนดการบำรุงรักษาของผู้ส่งมอบ

๒๗.๔ การสอบเทียบอุปกรณ์

๒๗.๕ การพิสูจน์ยืนยันวัสดุที่ใช้ในการก่อสร้าง

การตรวจรับรองการทำงาน

ข้อ ๒๘ การตรวจรับรองการทำงานต้องทำต่อจากการตรวจรับรองการติดตั้ง ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับความซับซ้อนของเครื่องมือ ซึ่งอาจทำการตรวจรับรองการติดตั้ง/ตรวจรับรองการทำงานรวมกันได้

ข้อ ๒๙ การตรวจรับรองการทำงาน อย่างน้อยต้องประกอบด้วยรายการต่อไปนี้

๒๙.๑ การทดสอบที่พัฒนามาจากความรู้ของกระบวนการ ระบบ และเครื่องมือ เพื่อให้มั่นใจว่าระบบทำงานได้ตามที่ออกแบบไว้

๒๙.๒ การทดสอบเพื่อยืนยันขีดจำกัดการทำงานสูงสุดและต่ำสุด และ/หรือ สภาวะ “กรณีแย่มากที่สุด”

ข้อ ๓๐ เมื่อการตรวจรับรองการทำงานเสร็จเรียบร้อยแล้ว สามารถใช้เป็นข้อกำหนดของมาตรฐานวิธีการปฏิบัติงาน และวิธีการทำความสะอาด การฝึกอบรมผู้ปฏิบัติงาน และการบำรุงรักษาเชิงป้องกัน

การตรวจรับรองสมรรถนะ

ข้อ ๓๑ โดยปกติ การตรวจรับรองสมรรถนะต้องทำต่อจากการตรวจรับรองการติดตั้ง และการตรวจรับรองการทำงาน ในบางกรณี การตรวจรับรองสมรรถนะอาจสามารถปฏิบัติพร้อมกับการตรวจรับรองการทำงาน หรือการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการได้

ข้อ ๓๒ การตรวจรับรองสมรรถนะ อย่างน้อยต้องประกอบด้วยรายการต่อไปนี้

๓๒.๑ การทดสอบซึ่งใช้วัสดุที่ใช้ในการผลิตจริง สารทดแทนที่รับรองแล้ว หรือผลิตภัณฑ์จำลองที่เทียบเท่าภายใต้สภาวะการทำงานปกติ โดยใช้ขนาดรุ่นผลิตภัณฑ์ที่เป็นกรณีแย่มากที่สุด ความถี่ของการเก็บตัวอย่างเพื่อยืนยันการควบคุมกระบวนการต้องมีความเหมาะสม

๓๒.๒ การทดสอบต้องครอบคลุมช่วงการทำงานของกระบวนการที่กำหนดไว้ เว้นแต่มีเอกสารหลักฐานจากขั้นตอนการพัฒนาที่ยืนยันช่วงการทำงาน

การตรวจรับรองซ้ำ

ข้อ ๓๓ ต้องประเมินเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต และระบบต่าง ๆ ตามความถี่ที่เหมาะสมเพื่อยืนยันว่ายังอยู่ภายใต้สถานะการควบคุม

ข้อ ๓๔ เมื่อจำเป็นต้องทำการตรวจรับรองซ้ำ และต้องดำเนินการเมื่อถึงกำหนดเวลา กำหนดเวลาดังกล่าวต้องเหมาะสม และต้องกำหนดเกณฑ์การประเมินผล นอกจากนี้ ต้องประเมินการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยที่เกิดขึ้นตามเวลาด้วย

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

บททั่วไป

ข้อ ๓๕ ข้อกำหนดและหลักการที่ระบุไว้ในหมวดนี้ สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับการผลิตในรูปแบบต่าง ๆ โดยครอบคลุมถึงการตรวจสอบความถูกต้องเริ่มต้นของกระบวนการใหม่ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการที่มีการดัดแปลงภายหลัง และการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการที่ดำเนินอยู่ ภาคผนวกนี้แสดงให้เห็นเป็นนัยว่ากระบวนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่แน่นอนสม่ำเสมอ (robust) จะช่วยให้การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการประสบความสำเร็จ

ข้อ ๓๖ เนื้อหาในหัวข้อนี้ให้ใช้ร่วมกับแนวทางที่เกี่ยวข้องกับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการตามสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศ

๓๖.๑ แนวทางการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการมีวัตถุประสงค์เพื่อให้คำแนะนำเกี่ยวกับข่าวสารและข้อมูลที่จะใช้ยื่นขึ้นทะเบียนตำรับยาเท่านั้น ข้อกำหนดตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการยังต้องดำเนินต่อไปทั่วทั้งวงจรชีวิตของกระบวนการ

๓๖.๒ วิธีการนี้ต้องนำมาใช้เพื่อเชื่อมโยงการพัฒนาผลิตภัณฑ์และกระบวนการ เพื่อให้มั่นใจในความถูกต้องของกระบวนการผลิตเชิงพาณิชย์ และการคงรักษากระบวนการให้อยู่ในสถานะการควบคุมในระหว่างการผลิตเชิงพาณิชย์ที่กระทำเป็นประจำ

ข้อ ๓๗ กระบวนการผลิตอาจพัฒนาขึ้นโดยใช้วิธีการแบบดั้งเดิม หรือวิธีการแบบตรวจสอบยืนยันอย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตาม ไม่ว่าจะใช้วิธีการใด กระบวนการนั้นจะต้องแสดงให้เห็นว่ามีความแน่นอนสม่ำเสมอ และให้ความมั่นใจในคุณภาพผลิตภัณฑ์ที่สม่ำเสมอที่จะปล่อยผ่านสู่ตลาด กระบวนการผลิตที่ใช้วิธีการแบบดั้งเดิมต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย (หากทำได้) ก่อนที่จะให้การรับรองผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังเป็นวิธีการที่ไม่เป็นที่ยอมรับอีกต่อไป

ข้อ ๓๘ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ใหม่ต้องครอบคลุมทุกขนาดความแรงของยาที่จะออกสู่ตลาด รวมทั้งสถานที่ผลิต การใช้วิธีการแบบแบรกเกตติงอาจเหมาะสมกับผลิตภัณฑ์ใหม่บนพื้นฐานของความรู้ของกระบวนการผลิตที่กว้างขวาง ซึ่งได้มาจากขั้นตอนพัฒนาร่วมกับแผนการตรวจสอบยืนยันแบบต่อเนื่องที่เหมาะสม

ข้อ ๓๙ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการของผลิตภัณฑ์ที่เคลื่อนย้ายจากสถานที่หนึ่งไปอีกสถานที่หนึ่ง หรืออยู่ในพื้นที่เดียวกัน จำนวนรุ่นผลิตที่ใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องอาจลดลงได้โดยใช้วิธีการแบบแบรกเกตติง แต่ต้องมีความรู้เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ รวมทั้งรายละเอียดการตรวจสอบความถูกต้องคร่าวก่อนวิธีการแบบแบรกเกตติงอาจใช้กับความแรงยา ขนาดรุ่นผลิต และขนาดบรรจุ/ชนิดวัสดุการบรรจุที่แตกต่างกันได้ด้วยความเหมาะสม

ข้อ ๔๐ การย้ายสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์เดิม กระบวนการผลิต และการควบคุมต้องเป็นไปตามทะเบียนตำรับยา และผ่านเกณฑ์มาตรฐานปัจจุบันสำหรับทะเบียนตำรับยาประเภทนั้น ถ้าจำเป็น ต้องมีการยื่นแก้ไขการเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับยา

ข้อ ๔๑ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการต้องพิสูจน์ว่าโดยกระบวนการผลิตนั้น ลักษณะเชิงคุณภาพของผลิตภัณฑ์ และพารามิเตอร์ของกระบวนการยังมีอยู่อย่างสม่ำเสมอ ซึ่งถือเป็นสิ่งสำคัญที่ทำให้เกิดความเชื่อมั่นต่อสถานะการตรวจสอบความถูกต้อง และคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ยอมรับได้ พื้นฐานที่ใช้บ่งชี้ว่าพารามิเตอร์ของกระบวนการและลักษณะเชิงคุณภาพสำคัญหรือไม่สำคัญ ต้องบันทึกไว้อย่างชัดเจนโดยพิจารณาจากผลลัพธ์ของกิจกรรมการประเมินความเสี่ยง

ข้อ ๔๒ ตามปกติ รุ่นผลิตสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการให้มีขนาดการผลิตเท่ากับรุ่นผลิตเชิงพาณิชย์ การใช้รุ่นผลิตขนาดอื่นต้องมีความเหมาะสม หรือตามที่ระบุไว้ในข้ออื่นของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

ข้อ ๔๓ เครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต และระบบที่ใช้สำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการต้องผ่านการตรวจรับรอง และมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบที่นำมาใช้

ข้อ ๔๔ ผลิตภัณฑ์ทั้งหมดไม่ว่าจะพัฒนามาจากวิธีการใด ความรู้ในกระบวนการที่ได้จากการศึกษาพัฒนาหรือจากแหล่งอื่นต้องสามารถเข้าถึงได้ในสถานที่ผลิต เว้นแต่มีเหตุผลอื่นที่เหมาะสม และใช้เป็นพื้นฐานสำหรับกิจกรรมการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๔๕ รุ่นผลิตสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ การผลิต การพัฒนา หรือการย้ายสถานที่ผลิต อาจเกี่ยวข้องกับบุคลากร รุ่นผลิตต่าง ๆ ต้องผลิตโดยผู้ผ่านการฝึกอบรมด้านหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยานั้น โดยใช้เอกสารที่อนุมัติแล้ว จึงคาดว่าบุคลากรสายการผลิตจะเข้ามาเกี่ยวข้องกับการผลิตรุ่นผลิตสำหรับการตรวจสอบความถูกต้อง เพื่อเสริมความเข้าใจในผลิตภัณฑ์ได้

ข้อ ๔๖ ผู้ส่งมอบวัตถุดิบ และวัสดุการบรรจุที่สำคัญต้องได้รับการรับรองก่อนทำการผลิตรุ่นผลิตเพื่อการตรวจสอบความถูกต้อง หากต่างไปจากนี้ ต้องบันทึกหลักฐานถึงความเหมาะสมโดยใช้หลักการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

ข้อ ๔๗ มีความสำคัญอย่างยิ่งที่ต้องมีความรู้ด้านกระบวนการเพื่อความเหมาะสมของพื้นที่การออกแบบ (ถ้านำมาใช้) และเพื่อการพัฒนาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ (ถ้านำมาใช้) เพื่อยืนยันกลยุทธ์การควบคุมกระบวนการ

ข้อ ๔๘ รุ่นผลิตสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องที่ถูกปล่อยผ่านสู่ตลาดต้องกำหนดไว้ล่วงหน้า และต้องควบคุมสถานะการผลิตให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาอย่างครบถ้วนตามเกณฑ์การยอมรับที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ตามเกณฑ์การตรวจสอบยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่อง (ถ้านำมาใช้) และตามทะเบียนตำรับยา หรือตามเอกสารประกอบการขออนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก

ข้อ ๔๙ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจย ให้อ้างอิงภาคผนวก ๑๒ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจย

การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย

ข้อ ๕๐ การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย อาจไม่ต้องทำแผนการตรวจสอบความถูกต้องให้ครบถ้วนก่อนเริ่มการผลิตตามปกติ การพิจารณาดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่ายต้องมีเหตุผลสนับสนุน จัดทำเป็นเอกสารไว้ในแผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้องให้สามารถเห็นได้ และมีการอนุมัติโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย (authorised person)

ข้อ ๕๑ การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่ายต้องมีข้อมูลเพียงพอ สนับสนุนข้อสรุปว่ารุ่นผลิตมีความสม่ำเสมอ และผ่านเกณฑ์การยอมรับที่กำหนด ต้องจัดทำผลที่ได้ และข้อสรุปเป็นเอกสารอย่างเป็นทางการ และมีพร้อมให้กับผู้ที่ได้รับมอบหมายก่อนการรับรองรุ่นผลิตนั้น

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการแบบดั้งเดิม

ข้อ ๕๒ ตามวิธีการแบบดั้งเดิม ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปจำนวนหลายรุ่นผลิตได้ถูกผลิตภายใต้สถานะตามปกติ เพื่อยืนยันความสามารถในการผลิตซ้ำได้

ข้อ ๕๓ จำนวนรุ่นผลิตที่ผลิตขึ้น และจำนวนตัวอย่างที่เก็บมาต้องอยู่บนพื้นฐานหลักการบริหารจัดการ ความเสี่ยงด้านคุณภาพโดยยอมให้มีการกำหนดช่วงปกติของความแปรปรวนและค่าแนวโน้ม และจัดเตรียมข้อมูล ให้เพียงพอต่อการประเมิน ผู้ผลิตต้องพิจารณาและปรับตัวเลขจำนวนรุ่นผลิตให้เหมาะสมเพื่อแสดงให้เห็นว่า กระบวนการสามารถผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพอย่างสม่ำเสมอได้

ข้อ ๕๔ โดยทั่วไปถือว่ายอมรับได้ว่าจำนวนรุ่นผลิตขั้นต่ำ ๓ รุ่น ต่อเนื่องกันที่ผลิตขึ้นภายใต้สภาวะ ตามปกติสามารถพิสูจน์ความถูกต้องของกระบวนการได้ จำนวนรุ่นผลิตอื่นอาจมีความเหมาะสม โดยพิจารณาว่า ใช้วิธีการผลิตมาตรฐานหรือไม่ และมีการใช้ผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการที่คล้ายคลึงกันในสถานที่ผลิตหรือไม่ การ ตรวจสอบความถูกต้องตอนเริ่มต้นที่ใช้รุ่นผลิตจำนวน ๓ รุ่นอาจจำเป็นต้องเสริมด้วยข้อมูลเพิ่มเติมที่ได้มาจาก รุ่น ผลิตที่ตามมาภายหลัง ในฐานะที่เป็นส่วนหนึ่งของการตรวจสอบยืนยันของกระบวนการที่ดำเนินอยู่

ข้อ ๕๕ ต้องจัดเตรียมโปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการโดยกำหนดพารามิเตอร์ กระบวนการวิกฤต ลักษณะเชิงคุณภาพวิกฤต และเกณฑ์การยอมรับที่เกี่ยวข้อง ซึ่งได้มาจากข้อมูลการพัฒนาหรือ ความรู้ในกระบวนการที่มีการบันทึกไว้

ข้อ ๕๖ โปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ อย่างน้อยต้องมีรายการต่อไปนี้

- ๕๖.๑ รายละเอียดอย่างย่อของกระบวนการและการอ้างอิงถึงบันทึกแม่บทในการผลิต
- ๕๖.๒ หน้าที่และความรับผิดชอบต่าง ๆ
- ๕๖.๓ สรุปลักษณะเชิงคุณภาพวิกฤตที่จะต้องทำการสืบสวน
- ๕๖.๔ สรุพพารามิเตอร์กระบวนการวิกฤต และข้อจำกัดที่เกี่ยวข้อง
- ๕๖.๕ สรุปลักษณะเชิงคุณภาพอื่น (ที่ไม่วิกฤต) และค่าพารามิเตอร์ที่จะต้องทำการสืบสวน หรือ เฝ้าระวัง ระหว่างกิจกรรมการตรวจสอบความถูกต้อง และเหตุผลของข้อสรุปนั้น
- ๕๖.๖ รายชื่อ และสถานะการสอบเทียบเครื่องมือ/สิ่งอำนวยความสะดวกที่จะใช้ (รวมถึง เครื่องมือการวัด/เฝ้าติดตาม/บันทึก)
- ๕๖.๗ รายชื่อวิธีการวิเคราะห์ และการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์
- ๕๖.๘ ข้อเสนอการควบคุมระหว่างกระบวนการ พร้อมด้วยเกณฑ์การยอมรับ และเหตุผลที่ เลือกใช้การควบคุมดังกล่าว
- ๕๖.๙ การทดสอบเพิ่มเติมที่จะต้องดำเนินการ พร้อมด้วยเกณฑ์การยอมรับ
- ๕๖.๑๐ แผนการเก็บตัวอย่างและเหตุผล
- ๕๖.๑๑ วิธีการบันทึก และประเมินผลลัพธ์
- ๕๖.๑๒ กระบวนการปล่อยผ่าน และการรับรองรุ่นการผลิต (หากเกี่ยวข้อง)

การตรวจสอบยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่อง

ข้อ ๕๗ ผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาขึ้น โดยใช้วิธีการออกแบบเชิงคุณภาพที่ผ่านการพิสูจน์ทางวิทยาศาสตร์ในระหว่างการพัฒนาแล้วว่า กลยุทธ์การควบคุมที่กำหนดขึ้นให้หลักประกันคุณภาพผลิตภัณฑ์อย่างสูง ดังนั้น สามารถใช้การตรวจสอบยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่อง แทนการตรวจสอบความถูกต้องแบบดั้งเดิมได้

ข้อ ๕๘ ต้องกำหนดวิธีที่จะใช้ตรวจสอบยืนยันกระบวนการ ต้องมีกลยุทธ์การควบคุมตามหลักวิทยาศาสตร์ของข้อมูลลักษณะที่กำหนดของวัตถุที่รับเข้า ลักษณะเชิงคุณภาพวิกฤต และพารามิเตอร์กระบวนการวิกฤตเพื่อยืนยันว่าสามารถผลิตผลิตภัณฑ์ได้ รวมทั้งให้มีการประเมินกลยุทธ์การควบคุมอย่างสม่ำเสมอด้วย โดยอาจนำเทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ และการควบคุมกระบวนการเชิงสถิติชนิดหลายตัวแปรมาใช้ ผู้ผลิตต้องกำหนดจำนวนรุ่นผลิตที่จำเป็น เพื่อแสดงให้เห็นถึงการรับประกันอย่างสูงว่ากระบวนการสามารถผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพได้อย่างสม่ำเสมอ

ข้อ ๕๙ หลักการทั่วไปในข้อ ๓๕ - ๔๘ ใช้กับหัวข้อนี้ด้วย

วิธีการแบบลูกผสม

ข้อ ๖๐ วิธีการแบบลูกผสมระหว่างวิธีการแบบดั้งเดิม และวิธีการแบบการตรวจสอบยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่องสามารถนำมาใช้ได้ หากมีความรู้เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์และกระบวนการที่มากพอ และความเข้าใจกระบวนการซึ่งได้มาจากประสบการณ์การผลิต และข้อมูลรุ่นผลิตในอดีต

ข้อ ๖๑ วิธีการนี้อาจนำมาใช้ในกิจกรรมการตรวจสอบความถูกต้องอื่นภายหลังการเปลี่ยนแปลง หรืออยู่ระหว่างการพิสูจน์ยืนยันกระบวนการที่ดำเนินอยู่ แม้ว่าผลิตภัณฑ์นั้นได้ถูกตรวจสอบความถูกต้องเบื้องต้นด้วยวิธีการแบบดั้งเดิมแล้ว

การตรวจสอบยืนยันกระบวนการที่ดำเนินอยู่ระหว่างวงจรชีวิต

ข้อ ๖๒ สำหรับ ข้อ ๖๒ - ๖๖ นำมาใช้กับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการทั้ง ๓ วิธีข้างต้น นั่นคือ วิธีการแบบดั้งเดิม วิธีการตรวจสอบยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่อง และวิธีการแบบลูกผสม

ข้อ ๖๓ ผู้ผลิตต้องเฝ้าระวังคุณภาพของผลิตภัณฑ์เพื่อให้มั่นใจว่า สถานะการควบคุมยังคงรักษาไว้ตลอดช่วงของวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ด้วยการประเมินแนวโน้มของกระบวนการที่เกี่ยวข้อง

ข้อ ๖๔ ต้องทบทวนขอบเขตและความถี่ของการตรวจสอบยืนยันกระบวนการที่ดำเนินอยู่เป็นระยะ และอาจปรับเปลี่ยนข้อกำหนด ณ จุดใดจุดหนึ่งในช่วงวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ โดยพิจารณาจากระดับความเข้าใจของกระบวนการในปัจจุบัน และสมรรถนะของกระบวนการ

ข้อ ๖๕ การตรวจสอบยืนยันกระบวนการที่ดำเนินอยู่ต้องกระทำตามโปรโตคอลที่ได้รับการอนุมัติแล้ว หรือเอกสารเทียบเท่า และให้จัดเตรียมรายงานเพื่อบันทึกผลการพิสูจน์ยืนยันที่ได้ ให้นำเครื่องมือทางสถิติมาใช้ตามความเหมาะสม เพื่อสนับสนุนข้อสรุปเกี่ยวกับความแปรปรวน และความสามารถของกระบวนการและเพื่อความมั่นใจในสถานะการควบคุม

ข้อ ๖๖ ให้ใช้การตรวจสอบยืนยันกระบวนการที่ดำเนินอยู่ตลอดช่วงวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์เพื่อสนับสนุนสถานะของการตรวจสอบความถูกต้องของผลิตภัณฑ์ตามที่บันทึกไว้ในเอกสารการทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์ ต้องพิจารณาการเปลี่ยนแปลงที่เพิ่มขึ้นตามเวลา และต้องประเมินความจำเป็นที่ต้องมีมาตรการเพิ่มเติม เช่น การเก็บตัวอย่างเพิ่ม

การตรวจสอบยืนยันการขนส่ง

ข้อ ๖๗ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ผลิตภัณฑ์ยาวิจย ผลิตภัณฑ์ยาบรรเทาอาการ และตัวอย่าง ต้องจัดส่งจากสถานที่ผลิตตามสภาวะที่กำหนดในทะเบียนตำรับยา บนฉลากที่อนุมัติแล้ว เพิ่มข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ หรือตามที่คุณผลิตกำหนด

ข้อ ๖๘ การตรวจสอบยืนยันการขนส่งเป็นสิ่งที่ท้าทาย เนื่องจากมีหลายปัจจัยเกี่ยวข้อง แต่เส้นทางการขนส่งต้องกำหนดให้ชัดเจน ต้องนำความแปรปรวนทางฤดูกาล และความแปรปรวนอื่นมาพิจารณาในการตรวจสอบยืนยันการขนส่งด้วย

ข้อ ๖๙ ต้องทำการประเมินความเสี่ยงเพื่อพิจารณาผลกระทบจากความแปรปรวนในกระบวนการขนส่งที่นอกเหนือจากสภาวะที่ควบคุม หรือเฝ้าติดตามอย่างต่อเนื่อง เช่น ความล่าช้าระหว่างการขนส่ง อุปกรณ์เฝ้าติดตามล้มเหลว ไนโตรเจนเหลวล้น ความเปราะบางของผลิตภัณฑ์ และปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้อง

ข้อ ๗๐ เนื่องจากสภาวะความแปรปรวนระหว่างการขนส่ง จึงต้องเฝ้าระวัง และบันทึกสภาพแวดล้อมวิกฤตที่อาจส่งผลต่อผลิตภัณฑ์อย่างต่อเนื่อง เว้นแต่จะมีเหตุผลอื่น

การตรวจสอบความถูกต้องของการบรรจุหีบห่อ

ข้อ ๗๑ ความแปรปรวนของค่าพารามิเตอร์กระบวนการของเครื่องมือ โดยเฉพาะในระหว่างการบรรจุแบบปฐุมภูมิ อาจมีผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญต่อความสมบูรณ์ และการทำหน้าที่อย่างถูกต้องของชิ้นงานบรรจุ เช่น แผงบลิสเตอร์ ซอง และภาชนะที่ปิดสนิท ดังนั้น ต้องตรวจรับรองเครื่องมือการบรรจุแบบปฐุมภูมิและทุติยภูมิสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและผลิตภัณฑ์ยาบรรเทาอาการ

ข้อ ๗๒ การตรวจรับรองเครื่องมือที่ใช้ในการบรรจุแบบปฐุมภูมิต้องดำเนินการภายในช่วงปฏิบัติการต่ำสุด และสูงสุดตามพารามิเตอร์กระบวนการวิกฤตที่กำหนดไว้ เช่น อุณหภูมิ ความเร็วเครื่องจักร และความดันในการปิดผนึก หรือปัจจัยอื่น

การตรวจรับรองระบบสนับสนุนการผลิต

ข้อ ๗๓ ต้องยืนยันคุณภาพของไอน้ำ น้ำ อากาศ ก๊าซภายหลังจากการติดตั้ง โดยทำตามขั้นตอนการตรวจรับรอง ในหัวข้อ “ขั้นตอนการตรวจรับรองเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต และระบบต่าง ๆ” ข้างต้น

ข้อ ๗๔ ระยะเวลาและขอบเขต (extent) ของการตรวจรับรองต้องสะท้อนถึงความแปรปรวนของฤดูกาล (ถ้าเกี่ยวข้อง) รวมถึงวัตถุประสงค์การใช้งานของระบบสนับสนุนการผลิต

ข้อ ๗๕ ต้องประเมินความเสี่ยงต่อตัวผลิตภัณฑ์เมื่อมีการสัมผัสโดยตรง เช่น ระบบความร้อน ระบบระบายอากาศ และระบบปรับอากาศ (HVAC) หรือมีการสัมผัสทางอ้อมโดยการถ่ายเทระบายความร้อน เพื่อลดความเสี่ยงต่อความล้มเหลวของระบบ

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบ

ข้อ ๗๖ วิธีวิเคราะห์ทั้งหมดที่ใช้ในการตรวจรับรอง การตรวจสอบความถูกต้อง หรือการทำความสะอาด ต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้องภายในขีดจำกัดการตรวจจับ และวัดปริมาณอย่างเหมาะสม หากจำเป็นตามที่กำหนดในหมวด ๖ (การควบคุมคุณภาพ) ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ ของประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับนี้

ข้อ ๗๗ เมื่อทำการทดสอบจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์ ต้องตรวจสอบความถูกต้องของวิธีที่ใช้ เพื่อยืนยันว่าผลิตภัณฑ์ไม่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของจุลินทรีย์

ข้อ ๗๘ เมื่อทำการทดสอบจุลินทรีย์ของพื้นผิวภายในห้องสะอาด ต้องตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบที่ใช้เพื่อยืนยันว่าสารฆ่าเชื้อโรคไม่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของจุลินทรีย์

การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

ข้อ ๗๙ การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาดต้องดำเนินการเพื่อยืนยันประสิทธิผลของวิธีการทำความสะอาดสำหรับเครื่องมือที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ อาจนำสารทำความสะอาดจำลองมาใช้โดยมีเหตุผลทางวิทยาศาสตร์ที่เหมาะสม เครื่องมือเฉพาะที่ใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาดต้องมีความเหมาะสมในกรณีที่เครื่องมือชนิดเดียวกันถูกจัดอยู่ในกลุ่มเดียวกัน

ข้อ ๘๐ การตรวจสอบความสะอาดด้วยสายตาเป็นส่วนสำคัญในเกณฑ์การยอมรับของการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด แต่การใช้วิธีนี้เพียงอย่างเดียวไม่เป็นที่ยอมรับ วิธีทำความสะอาดซ้ำ และทำการทดสอบซ้ำจนได้ผลระดับสารตกค้างที่ต้องการก็ไม่เป็นที่ยอมรับเช่นกัน

ข้อ ๘๑ การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาดต้องใช้เวลาพอสมควร และการตรวจสอบความถูกต้องที่มีการตรวจยืนยันภายหลังจากเสร็จสิ้นแต่ละรุ่นผลิตอาจจำเป็นสำหรับผลิตภัณฑ์บางชนิด เช่น ผลิตภัณฑ์ยาวิจย ต้องมีข้อมูลที่ได้จากการตรวจยืนยันอย่างเพียงพอ เพื่อสรุปว่าเครื่องมือนั้นมีความสะอาดพร้อมใช้งานครั้งต่อไป

ข้อ ๘๒ การตรวจสอบความถูกต้อง ต้องพิจารณาถึงระดับของความเป็นอัตโนมัติในกระบวนการทำความสะอาด ต้องตรวจสอบความถูกต้องของช่วงการปฏิบัติงานปกติของระบบสนับสนุนการผลิต และเครื่องมือตามที่ระบุไว้ หากนำกระบวนการทำงานแบบอัตโนมัติมาใช้

ข้อ ๘๓ ต้องทำการประเมินกระบวนการทำความสะอาดทั้งหมด เพื่อกำหนดปัจจัยตัวแปรที่มีผลต่อประสิทธิผลของการทำความสะอาดและสมรรถนะ เช่น ผู้ปฏิบัติงาน รายละเอียดวิธีการ เช่น เวลาชะล้าง หากมีการบ่งชี้ปัจจัยตัวแปรแล้ว ต้องใช้กรณีที่ย่ำที่สุดเป็นพื้นฐานการศึกษาการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

ข้อ ๘๔ ชีตจำกัดของสิ่งตกค้างบนผลิตภัณฑ์ต้องขึ้นอยู่กับประเมินทางพิษวิทยา ต้องบันทึกเหตุผลของการเลือกขีดจำกัดไว้ในประเมินความเสี่ยง รวมทั้งการอ้างอิงสนับสนุนทั้งหมด ต้องกำหนดขีดจำกัดของการขจัดสารทำความสะอาดตกค้างที่ใช้ เกณฑ์การยอมรับต้องคำนึงถึงโอกาสที่จะเกิดการสะสมจากผลิตภัณฑ์ต่างรายการกันในสายงานการผลิตที่ใช้เครื่องมือร่วมกัน

ข้อ ๘๕ โมเลกุลบำบัดขนาดใหญ่และเปปไทด์เสื่อมสภาพเมื่อสัมผัสกับความเป็นกรด-ด่าง และ/หรือความร้อน และอาจหมดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ดังนั้น จึงไม่อาจนำการประเมินทางพิษวิทยาใช้ในสภาพการณ์นี้ได้

ข้อ ๘๖ หากไม่สามารถตรวจสอบสารตกค้างจำเพาะบนผลิตภัณฑ์ได้ อาจเลือกใช้พารามิเตอร์อื่นแทน เช่น คาร์บอนอินทรีย์ทั้งหมด และการนำไฟฟ้า

ข้อ ๘๗ ต้องพิจารณาถึงความเสี่ยงจากการปนเปื้อนจุลินทรีย์ และเอ็นโดท็อกซินระหว่างการพัฒนาโปรโตคอลสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

ข้อ ๘๘ ต้องคำนึงถึงอิทธิพลของช่วงเวลาระหว่างการผลิตและการทำความสะอาด และระหว่างการทำความสะอาด และการใช้งานในการกำหนดช่วงเวลาสะอาดและไม่สะอาดของกระบวนการทำความสะอาด

ข้อ ๘๙ ในกรณีที่มีการผลิตอย่างต่อเนื่องแบบแยกเวลาผลิต (campaign) ต้องคำนึงถึงความสะอาดในการทำความสะอาดในช่วงท้ายของการผลิตนั้น ช่วงเวลานานสุดในการผลิตต่อเนื่องแบบแยกเวลาผลิต (ระยะเวลาและ/หรือจำนวนรุ่นผลิต) ต้องเป็นพื้นฐานสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

ข้อ ๙๐ เมื่อนำวิธีการที่ย่ำที่สุดกับตัวผลิตภัณฑ์มาใช้เป็นแบบจำลองในการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด ต้องมีเหตุผลทางวิทยาศาสตร์ในการคัดเลือกผลิตภัณฑ์ที่จะใช้ในกรณีที่ย่ำที่สุด และต้องทำการประเมินผลของผลิตภัณฑ์ใหม่ต่อสถานที่ผลิต เกณฑ์สำหรับการพิจารณากรณีที่ย่ำที่สุดอาจรวมถึงความสามารถในการละลาย ความสามารถในการทำความสะอาด ความเป็นพิษ และความแรงของยา

ข้อ ๙๑ โปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาดต้องระบุ หรืออ้างอิงตำแหน่งที่จะเก็บตัวอย่าง เหตุผลในการเลือกตำแหน่งเหล่านั้น และกำหนดเกณฑ์การยอมรับ

ข้อ ๙๒ การเก็บตัวอย่างต้องกระทำโดยการซับล้าง และ/หรือการชะล้าง หรือวิธีการอื่นโดยขึ้นอยู่กับเครื่องมือในการผลิต วัสดุ และวิธีการเก็บตัวอย่างต้องไม่กระทบกับผลลัพธ์ที่ได้ ต้องแสดงให้เห็นว่ามีความเป็นไปได้ที่วัสดุที่สัมผัสผลิตภัณฑ์ทั้งหมดที่ถูกเก็บตัวอย่างในเครื่องมือด้วยวิธีการเก็บตัวอย่างที่นำมาใช้จะพื้นตัว

ข้อ ๙๓ วิธีการทำความสะอาดต้องดำเนินการตามจำนวนครั้งที่เหมาะสม บนพื้นฐานการประเมินความเสี่ยงและผ่านเกณฑ์การยอมรับ เพื่อพิสูจน์ว่าวิธีทำความสะอาดนั้นได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๙๔ เมื่อกระบวนการทำความสะอาดไม่มีประสิทธิผลหรือไม่เหมาะสมกับเครื่องมือบางชนิด ต้องใช้เครื่องมือเฉพาะงานผลิต หรือใช้มาตรการอื่นที่เหมาะสมในแต่ละผลิตภัณฑ์ตามที่ระบุไว้ใน หมวด ๓ (อาคารสถานที่และเครื่องมือ) และ ๕ (การดำเนินการผลิต) ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑

ข้อ ๙๕ การทำความสะอาดเครื่องมือด้วยพนักงาน ต้องยืนยันประสิทธิผลของกระบวนการทำความสะอาดด้วยพนักงานด้วยความถี่ที่เหมาะสม

การควบคุมการเปลี่ยนแปลง

ข้อ ๙๖ การควบคุมการเปลี่ยนแปลงเป็นส่วนสำคัญของการจัดการความรู้ และต้องจัดการภายในระบบคุณภาพด้านยา

ข้อ ๙๗ ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรเพื่ออธิบายสิ่งที่จะต้องดำเนินการ หากมีความประสงค์ที่จะเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับวัตถุตั้งต้น ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ เครื่องมือในกระบวนการ อาคารสถานที่ ช่วงผลิตภัณฑ์ วิธีการผลิต หรือการทดสอบ ขนาดรุ่นผลิต พื้นที่การออกแบบ หรือการเปลี่ยนแปลงอื่นในระหว่างวงจรชีวิตที่อาจมีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ หรือความสามารถในการทำซ้ำของกระบวนการ

ข้อ ๙๘ กรณีที่ใช้พื้นที่การออกแบบ ต้องพิจารณาผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงที่มีต่อพื้นที่การออกแบบ โดยเทียบกับพื้นที่การออกแบบที่ลงทะเบียนไว้ในทะเบียนตำรับยา และความจำเป็นต้องได้รับการประเมินสำหรับการดำเนินการตามกฎหมาย

ข้อ ๙๙ ให้นำการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพมาใช้ในการประเมินการเปลี่ยนแปลงที่วางแผนไว้ เพื่อพิจารณาผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นกับคุณภาพผลิตภัณฑ์ ระบบคุณภาพด้านยา การจัดทำเอกสาร การตรวจสอบความถูกต้อง สถานะทางกฎหมาย การสอบเทียบ การบำรุงรักษา และระบบอื่นเพื่อหลีกเลี่ยงผลที่อาจเกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจ และเพื่อวางแผนสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการที่จำเป็น การตรวจสอบยืนยัน หรือการตรวจรับรองซ้ำ

ข้อ ๑๐๐ การเปลี่ยนแปลงต้องได้รับการอนุญาต และอนุมัติจากผู้รับผิดชอบ หรือผู้ที่ปฏิบัติหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง โดยเป็นไปตามระบบคุณภาพด้านยา

ข้อ ๑๐๑ ให้ทบทวนข้อมูลสนับสนุน เช่น สำเนาเอกสาร เพื่อยืนยันให้เห็นถึงผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงก่อนการอนุมัติขั้นสุดท้าย

ข้อ ๑๐๒ ภายหลังจากการเปลี่ยนแปลง และหากเหมาะสม ให้ประเมินประสิทธิผลของการเปลี่ยนแปลงนั้น เพื่อยืนยันว่าการเปลี่ยนแปลงประสบความสำเร็จ

นิยามศัพท์

วิธีการแบบแบรacketting (Bracketing approach) หมายความว่า วิธีการตรวจสอบความถูกต้องบนพื้นฐานหลักวิทยาศาสตร์ และความเสี่ยงที่ใช้เฉพาะบางรุ่นผลิตที่ได้มาจากปัจจัยการออกแบบที่เหมาะสม และกำหนดไว้ล่วงหน้าแบบสุดขั้ว (ทั้งต่ำสุดและสูงสุด) เช่น ความแรงยา ขนาดรุ่นผลิต หรือขนาดบรรจุ ที่นำมาทดสอบระหว่าง

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ การออกแบบจะถือว่าการตรวจสอบความถูกต้องระดับกลางถูกแทนที่ด้วยการตรวจสอบความถูกต้องระดับสุดขีด (ทั้งต่ำสุดและสูงสุด) เมื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องด้วยความแรงต่าง ๆ สามารถนำวิธีการแบบแบรกเกตติ้งมาใช้ได้ หากความแรงเท่ากัน หรือมีองค์ประกอบที่ใกล้เคียงกันมาก เช่น ยาเม็ดที่ผลิตด้วยน้ำหนักแรงกดต่างกันในการอัดเป็นเม็ดจากพื้นฐานแกรนูคล้อยคลึงกัน หรือยาแคปซูลที่ใช้แรงฉีดยัดต่างกันแต่มีองค์ประกอบแบบเดียวกัน เพื่อเติมลงไปในการเลือกแคปซูลขนาดต่าง ๆ วิธีการแบบแบรกเกตติ้งสามารถนำไปใช้กับภาชนะบรรจุขนาดต่างกัน หรือตัวฉีดยัดแบบต่างกันแต่อยู่ในระบบภาชนะบรรจุ และฝาปิดแบบเดียวกัน

การควบคุมการเปลี่ยนแปลง (Change control) หมายความว่า ระบบที่เป็นทางการซึ่งประกอบด้วยตัวแทนจากหน่วยงานที่เหมาะสมทำหน้าที่ทบทวนข้อเสนอ หรือการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจริงที่อาจมีผลกระทบต่อสถานะของการตรวจสอบความถูกต้องของสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ เครื่องมือ หรือกระบวนการ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อพิจารณาความจำเป็นสำหรับการดำเนินการเพื่อให้มั่นใจและมีการจัดทำเอกสารว่าระบบนั้นยังคงสถานะที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง

การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด (Cleaning validation) หมายความว่า เอกสารหลักฐานว่าวิธีการทำความสะอาดที่ผ่านการรับรองจะสามารถทำซ้ำในการขจัดผลิตภัณฑ์รุ่นก่อนหน้า หรือสารทำความสะอาดที่ใช้ในเครื่องมือให้มีปริมาณสารตกค้างต่ำกว่าระดับสูงสุดที่อนุญาตตามที่กำหนดไว้

การพิสูจน์ยืนยันการทำความสะอาด (Cleaning verification) หมายความว่า การเก็บรวบรวมหลักฐานตามการวิเคราะห์ทางเคมีหลังจากแต่ละรุ่นผลิต/ผลิตแบบแยกเวลา เพื่อแสดงว่าสิ่งตกค้างจากรุ่นผลิตก่อนหน้าหรือสารทำความสะอาดมีปริมาณลดลงต่ำกว่าระดับสูงสุดที่อนุญาตตามที่กำหนดไว้

การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย (Concurrent validation) หมายความว่า การตรวจสอบความถูกต้องที่กระทำภายใต้สภาวะพิเศษ มีความเหมาะสมบนพื้นฐานของประโยชน์ต่อผู้ใช้อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งดำเนินการตามโปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้อง พร้อมกับการจำหน่ายรุ่นผลิตที่ใช้ในการตรวจสอบความถูกต้อง

การตรวจสอบยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่อง (Continuous process verification) หมายความว่า วิธีการทางเลือกของการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ โดยการเฝ้าติดตามและประเมินสมรรถนะของกระบวนการผลิตอย่างต่อเนื่อง (ICH Q8)

กลยุทธ์การควบคุม (Control Strategy) หมายความว่า ชุดแผนงานของการควบคุมที่ได้มาจากความเข้าใจในผลิตภัณฑ์ และกระบวนการในปัจจุบัน ซึ่งทำให้เชื่อมั่นในสมรรถนะของกระบวนการและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ การควบคุมประกอบไปด้วยพารามิเตอร์และลักษณะที่เกี่ยวข้องกับตัวยา และวัตถุและองค์ประกอบของผลิตภัณฑ์ยา สิ่งอำนวยความสะดวกและสภาวะการทำงานของเครื่องมือ การควบคุมระหว่างกระบวนการ ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และวิธีการที่เกี่ยวข้อง และความถี่ในการเฝ้าติดตามและควบคุม (ICH Q10)

พารามิเตอร์กระบวนการวิกฤต (Critical process parameter (CPP)) หมายความว่า พารามิเตอร์กระบวนการซึ่งความแปรผันมีผลกระทบต่อลักษณะทางคุณภาพวิกฤต และต้องเฝ้าระวังหรือควบคุมเพื่อให้มั่นใจว่ากระบวนการดังกล่าวทำให้เกิดคุณภาพตามที่ต้องการ (ICH Q8)

ลักษณะทางคุณภาพวิกฤต (Critical quality attributes (CQA)) หมายความว่า คุณสมบัติทางกายภาพ เคมี ชีวภาพ หรือทางจุลชีววิทยา หรือลักษณะที่ควรอยู่ในขอบเขตจำกัด พิสัย หรือการกระจายตัวที่ได้รับการอนุมัติ เพื่อความมั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ (ICH Q8)

การตรวจรับรองการออกแบบ (Design qualification (DQ)) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าการออกแบบสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือมีความเหมาะสมตามวัตถุประสงค์ที่ต้องการ

พื้นที่การออกแบบ (Design space) หมายความว่า การผสมรวมแบบหลายมิติ และปฏิสัมพันธ์ของค่าตัวแปรที่ป้อนเข้า เช่น ลักษณะของวัตถุดิบ และพารามิเตอร์ของกระบวนการที่แสดงให้เห็นการรับประกันคุณภาพ การดำเนินงานภายในพื้นที่การออกแบบไม่ถือว่าเป็นการเปลี่ยนแปลง การเคลื่อนย้ายออกจากพื้นที่การออกแบบถือว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงขั้น และทำให้เกิดกระบวนการพิจารณาการเปลี่ยนแปลงภายหลังจากการได้รับการอนุมัติ ทะเบียนตำรับยา ผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นผู้เสนอพื้นที่การออกแบบและต้องได้รับการประเมินและอนุมัติจากหน่วยงานที่มีอำนาจควบคุม (ICH Q8)

การตรวจรับรองการติดตั้ง (Installation qualification (IQ)) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือตามที่ได้มีการติดตั้งหรือปรับปรุง ถูกต้องตรงกับการออกแบบที่ได้รับการรับรอง และข้อแนะนำของผู้ผลิต

การจัดการความรู้ (Knowledge management) หมายความว่า วิธีการที่เป็นระบบเพื่อสืบหา วิเคราะห์ เก็บรวบรวม และเผยแพร่ข้อมูล (ICH Q10)

วงจรชีวิต (Life cycle) หมายความว่า ทุกช่วงเวลาของรอบอายุผลิตภัณฑ์ เครื่องมือ หรือสิ่งอำนวยความสะดวกนับจากการเริ่มต้นพัฒนา หรือการใช้งานโดยตลอด ไปจนถึงการยุติการใช้งาน

การพิสูจน์ยืนยันกระบวนการที่กำลังดำเนินอยู่ (เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า การพิสูจน์ยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่อง) (Ongoing Process Verification (also known as continued process verification)) หมายความว่า เอกสารหลักฐานที่ยืนยันว่ากระบวนการยังคงอยู่ในสถานะควบคุมระหว่างการผลิตเชิงพาณิชย์

การตรวจรับรองการทำงาน (Operational Qualification (OQ)) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือที่มีการติดตั้งหรือปรับปรุง สามารถทำงานได้ตามวัตถุประสงค์ตลอดช่วงการทำงานที่กำหนดไว้

การตรวจรับรองสมรรถนะ (Performance Qualification (PQ)) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าระบบและเครื่องมือสามารถทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพและสามารถทำซ้ำได้ตามวิธีการของกระบวนการที่ผ่านการรับรองและข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ (Process Validation) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่ากระบวนการที่ทำงานภายใต้พารามิเตอร์ที่กำหนดไว้ สามารถผลิตผลิตภัณฑ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และสามารถทำซ้ำได้ตามข้อกำหนดและคุณภาพที่กำหนดไว้

ความพึงพอใจของผลิตภัณฑ์ (Product realisation) หมายความว่า การได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพตรงตามความต้องการของผู้ป่วย บุคลากรวิชาชีพด้านสุขภาพ และหน่วยงานที่มีอำนาจควบคุม และความต้องการของลูกค้าภายใน (ICH Q10)

การตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย (Prospective validation) หมายความว่า การตรวจสอบความถูกต้องที่ทำก่อนการผลิตเป็นประจำเพื่อจำหน่าย

คุณภาพโดยการออกแบบ (Quality by design) หมายความว่า วิธีการที่เป็นระบบซึ่งเริ่มจากการกำหนดวัตถุประสงค์ และให้ความสำคัญกับความเข้าใจในผลิตภัณฑ์และกระบวนการ รวมถึงการควบคุมกระบวนการบนหลักวิทยาศาสตร์ และการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

การบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ (Quality risk management) หมายความว่า กระบวนการที่เป็นระบบสำหรับการประเมิน ควบคุม สื่อสาร และทบทวนความเสี่ยงที่มีต่อคุณภาพตลอดวงจรชีวิต (ICH Q9)

สารจำลอง (Simulated agents) หมายความว่า สารที่มีลักษณะทางกายภาพ และลักษณะทางเคมี ตัวอย่างเช่น ความหนืด ขนาดอนุภาค ความเป็นกรด-ด่าง คล้ายกับผลิตภัณฑ์ที่ทำการตรวจสอบความถูกต้อง

สถานะควบคุม (State of control) หมายความว่า สถานะชุดการควบคุมที่รับประกันสมรรถนะของกระบวนการและคุณภาพผลิตภัณฑ์ที่ยอมรับได้อย่างสม่ำเสมอ

วิธีการแบบดั้งเดิม (Traditional approach) หมายความว่า วิธีการพัฒนาผลิตภัณฑ์ซึ่งได้กำหนดจุดและช่วงการทำงานของพารามิเตอร์กระบวนการ เพื่อรับประกันความสามารถในการทำซ้ำได้

ข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้ (User Requirements Specification (URS)) หมายความว่า ชุดข้อกำหนดของทั้งเจ้าของ ผู้ใช้งาน และวิศวกร ที่จำเป็น และเพียงพอต่อการออกแบบให้เป็นไปตามวัตถุประสงค์ของระบบที่กำหนดไว้

กรณีแย่ที่สุด (Worst case) หมายความว่า สถานะหรือกลุ่มของสถานะที่ครอบคลุมขีดจำกัดบนและขีดจำกัดล่างของกระบวนการ และสถานการณ์ที่มีโอกาสสูงสุดที่ผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการล้มเหลว เมื่อเปรียบเทียบกับสถานะปกติที่สมบูรณ์แบบตามมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ ทั้งนี้ สถานะนั้นต้องไม่ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการล้มเหลว

ภาคผนวก ๑๕

การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก

หลักการ

ข้อ ๑ คำนิยามของระบบการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกที่ใช้ในภาคผนวกนี้ หมายความว่าระบบการปล่อยผ่านที่รับประกันว่าผลิตภัณฑ์มีคุณภาพตามที่คาดหวัง บนพื้นฐานของข้อมูลที่เก็บรวบรวมระหว่างการผลิต และเป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาว่าด้วยการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก

ข้อ ๒ การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกต้องเป็นไปตามข้อกำหนดพื้นฐานของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาในภาคผนวกที่เกี่ยวข้อง และตามหลักเกณฑ์ต่อไปนี้

การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก

ข้อ ๓ การทดสอบและควบคุมระหว่างการผลิตอย่างครอบคลุมทั้งหมด อาจให้หลักประกันในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปว่าจะผ่านข้อกำหนดมากกว่าการทดสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๔ อาจอนุญาตให้ใช้การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกกับพารามิเตอร์เฉพาะบางตัว เพื่อเป็นทางเลือกแทนการทดสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ทำเป็นประจำ ผู้ที่รับผิดชอบการประเมินผลิตภัณฑ์ร่วมกับเจ้าหน้าที่ที่ทำหน้าที่ตรวจประเมินตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาต้องเป็นผู้อนุญาต ปฏิเสธ หรือเพิกถอนการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก

การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกสำหรับผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ

ข้อ ๕ การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกของผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ ในที่นี้เกี่ยวข้องกับการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ทำเป็นประจำโดยไม่ต้องทำการทดสอบความปราศจากเชื้อ การตัดการทดสอบความปราศจากเชื้อจะทำได้เฉพาะกรณี que แสดงอย่างชัดเจนว่าได้ทำให้ปราศจากเชื้อตามที่ได้กำหนดไว้ และผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๖ เนื่องจากข้อจำกัดเชิงสถิติของวิธีทดสอบ การทดสอบความปราศจากเชื้อเป็นเพียงวิธีการที่มีโอกาสในการตรวจจับความผิดพลาดสำคัญของระบบประกันความปราศจากเชื้อเท่านั้น

ข้อ ๗ อนุญาตให้ปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกได้ หากมีข้อมูลที่แสดงกระบวนการผลิตอย่างถูกต้องในแต่ละรุ่นผลิตที่ให้การรับประกันอย่างเพียงพอในตัวเองว่ากระบวนการผลิตได้ผ่านการออกแบบ และได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว เพื่อให้มั่นใจในความปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์

ข้อ ๘ อนุญาตให้ปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกได้เฉพาะกับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้ายในภาชนะบรรจุสุดท้ายเท่านั้น

ข้อ ๙ วิธีทำให้ปราศจากเชื้อตามข้อกำหนดที่ระบุในตำราที่ใช้ความร้อนชื้น ความร้อนแห้ง และรังสีไอออนสามารถนำมาพิจารณาเพื่อการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกได้

ข้อ ๑๐ การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกไม่นำมาใช้กับผลิตภัณฑ์ชนิดใหม่ เนื่องจากระยะเวลาของผลการทดสอบความปราศจากเชื้อที่น่าพอใจ ถือเป็นส่วนหนึ่งของเกณฑ์การยอมรับ แต่มีบางกรณีที่ผลิตภัณฑ์ใหม่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย ซึ่งในมุมมองด้านการประกันความปราศจากเชื้อ รวมทั้งข้อมูลการทดสอบความปราศจากเชื้อที่มีอยู่แล้วของผลิตภัณฑ์อื่น อาจนำมาพิจารณาเชื่อมโยงกันได้

ข้อ ๑๑ ต้องทำการวิเคราะห์ความเสี่ยงของระบบการประกันความปราศจากเชื้อโดยให้ความสำคัญกับการประเมินการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ในส่วนที่ไม่ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๑๒ ผู้ผลิตต้องมีประวัติที่ดีด้านการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

ข้อ ๑๓ เมื่อทำการประเมินการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ต้องนำประวัติการพบผลิตภัณฑ์ที่ไม่ปราศจากเชื้อ และผลการทดสอบความปราศจากเชื้อที่ทำในผลิตภัณฑ์ รวมทั้งผลิตภัณฑ์ที่ผลิตภายใต้ระบบประกันคุณภาพด้านความปราศจากเชื้อที่เหมือนหรือใกล้เคียงกันมาพิจารณาด้วย

ข้อ ๑๔ ต้องมีวิศวกรที่มีประสบการณ์ด้านการประกันความปราศจากเชื้อที่ผ่านการรับรอง และนักจุลชีววิทยาที่ผ่านการรับรอง อยู่ประจำสถานที่ที่ดำเนินการผลิต และทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๑๕ การออกแบบและการตรวจสอบความถูกต้องของผลิตภัณฑ์ต้องให้มั่นใจว่าสามารถคงความสมบูรณ์ภายใต้สภาวะที่เกี่ยวข้องทั้งหมด

ข้อ ๑๖ ระบบควบคุมการเปลี่ยนแปลงต้องมีการทบทวนการเปลี่ยนแปลง โดยบุคลากรประกันความปราศจากเชื้อ

ข้อ ๑๗ ต้องมีระบบเพื่อควบคุมการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์ก่อนการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๑๘ ต้องไม่ให้มีโอกาสปะปนกันระหว่างผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อกับที่ยังไม่ได้ทำให้ปราศจากเชื้อ โดยอาจใช้ตัวกั้นทางกายภาพ หรือระบบบิเล็กทรอนิกส์ที่ได้ตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๑๙ บันทึกการทำให้ปราศจากเชื้อต้องได้รับการตรวจสอบว่าเป็นไปตามข้อกำหนดโดยระบบที่เป็นอิสระจากกันอย่างน้อยสองระบบ ซึ่งระบบดังกล่าวอาจประกอบด้วยบุคคลสองคน หรือระบบคอมพิวเตอร์ที่ตรวจสอบความถูกต้องแล้วกับบุคคลอีกหนึ่งคน

ข้อ ๒๐ รายการเพิ่มเติมต่อไปนี้ต้องนำมายืนยันก่อนการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นผลิต

๒๐.๑ การตรวจสอบการบำรุงรักษาตามแผน และการตรวจสอบประจำทั้งหมดของเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อที่ใช้เสร็จสิ้นสมบูรณ์

๒๐.๒ การซ่อมแซมและการดัดแปลงทั้งหมดต้องผ่านการอนุมัติโดยวิศวกรด้านประกันความปราศจากเชื้อ และนักจุลชีววิทยา

๒๐.๓ อุปกรณ์ทั้งหมดผ่านการสอบเทียบตามกำหนด

๒๐.๔ เครื่องทำให้ปราศจากเชื้อต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้องที่เป็นปัจจุบันตามกระบวนการจัดเรียงผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒๑ ทันทีที่อนุมัติการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก การตัดสินใจปล่อยผ่านหรือไม่ปล่อยผ่านรุ่นผลิตต้องอยู่บนพื้นฐานของข้อกำหนดที่ได้รับการรับรองแล้ว หากผลที่ได้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดสำหรับการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก จะไม่สามารถปล่อยผ่านรุ่นผลิตนั้นได้แม้ว่าผลการทดสอบความปราศจากเชื้อจะผ่านก็ตาม

นิยามศัพท์

การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก (Parametric Release) หมายความว่า ระบบการปล่อยผ่านที่รับประกันว่าผลิตภัณฑ์มีคุณภาพตามที่คาดหวัง บนพื้นฐานของข้อมูลที่เกี่ยวข้องระหว่างการผลิต และเป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาวว่าด้วยการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก

ระบบประกันความปราศจากเชื้อ (Sterility Assurance System) หมายความว่า ผลรวมของการจัดการทั้งหมดที่กระทำเพื่อประกันความปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์ กรณีผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นสุดท้ายจะรวมถึงขั้นตอนต่าง ๆ ดังนี้

(๑) การออกแบบผลิตภัณฑ์

(๒) องค์ความรู้และการควบคุมสถานะจุลชีววิทยาของวัตถุดิบ และสิ่งช่วยกระบวนการ เช่น ก๊าซและสารหล่อลื่น

(๓) การควบคุมการปนเปื้อนในกระบวนการผลิตเพื่อป้องกันเชื้อจุลินทรีย์แทรกเข้ามา และเพิ่มจำนวนในผลิตภัณฑ์ โดยการทำความสะอาดและการฆ่าเชื้อที่พื้นผิวสัมผัสผลิตภัณฑ์ การป้องกันการปนเปื้อนทางอากาศโดยการจัดการในห้องสะอาด การจำกัดเวลาในกระบวนการผลิต และขั้นตอนการกรอง

(๔) การป้องกันการปะปนกันระหว่างผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อและไม่ปราศจากเชื้อ

(๕) การคงความสมบูรณ์ของผลิตภัณฑ์

(๖) กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ

(๗) ความครอบคลุมของระบบคุณภาพที่ประกอบด้วยระบบประกันความปราศจากเชื้อ เช่น การควบคุมการเปลี่ยนแปลง การฝึกอบรม วิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษร การตรวจสอบการปล่อยผ่าน การบำรุงรักษาเชิงป้องกันที่วางแผนไว้ การวิเคราะห์รูปแบบความล้มเหลว การป้องกันความผิดพลาดของมนุษย์ การตรวจสอบความถูกต้อง การสอบเทียบ และอื่น ๆ

ภาคผนวก ๑๖

ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน

ขอบเขต

ข้อ ๑ ข้อกำหนดในภาคผนวกนี้ใช้ปฏิบัติในการเก็บรักษา และการจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ หรือยาสำเร็จรูป และตัวอย่างเก็บกันของยาสำเร็จรูป

ข้อ ๒ ข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์ยาวิจัยอยู่ในภาคผนวก ๑๒ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัย ของ หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้

หลักการทั่วไป

ข้อ ๓ การเก็บตัวอย่างมีวัตถุประสงค์สองประการ ประการแรก เพื่อเป็นการจัดเตรียมตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์ และประการที่สอง เพื่อเป็นการจัดเตรียมตัวอย่างของยาสำเร็จรูปอย่างเต็มรูปแบบ ฉะนั้น อาจแบ่งตัวอย่างยาได้เป็นสองประเภท คือ

ตัวอย่างอ้างอิง หมายถึง ตัวอย่างของรุ่นวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ซึ่งจัดเก็บไว้เพื่อวัตถุประสงค์ในการวิเคราะห์ตามความต้องการตลอดช่วงอายุการใช้ของรุ่น กรณีที่มีความคงสภาพดี ต้องมีการจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงจากขั้นตอนระหว่างการผลิตที่สำคัญด้วย เช่น กรณีที่ต้องมีการวิเคราะห์ทดสอบและปล่อยผ่าน หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่มีการขนส่งออกไปนอกเหนือการควบคุมของผู้ผลิต

ตัวอย่างเก็บกัน (Retention Sample) หมายถึง ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปแต่ละรุ่นที่บรรจุหีบห่อสมบูรณ์แล้ว ซึ่งจัดเก็บไว้เพื่อวัตถุประสงค์ในการบ่งชี้ เช่น รูปแบบการจำหน่าย การบรรจุหีบห่อ การติดฉลาก เอกสารกำกับยา หมายเลขรุ่น วันสิ้นอายุ ตลอดช่วงอายุการใช้ของรุ่น อาจมีข้อยกเว้นที่ไม่ต้องเก็บตัวอย่างเป็นสองเท่าของปริมาณที่ใช้ในการตรวจสอบอย่างสมบูรณ์ เช่น รุ่นผลิตที่มีการบรรจุหีบห่อเป็นจำนวนน้อยสำหรับความต้องการของตลาดที่แตกต่างกัน หรือในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่มีราคาแพง

ในหลายกรณี ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป อาจใช้แทนกันได้ นั่นคือ อยู่ในรูปผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่บรรจุหีบห่อสมบูรณ์เหมือนกัน

ข้อ ๔ ผู้ผลิต ผู้นำเข้า หรือผู้ปล่อยผ่านรุ่นผลิตต้องจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิง ตัวอย่างเก็บกันแต่ละรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป สำหรับผู้ผลิตต้องเก็บตัวอย่างอ้างอิงจากรุ่นของวัตถุดิบ (ภายใต้ข้อยกเว้นบางประการตามข้อ ๘) และ/หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต สถานที่บรรจุหีบห่อแต่ละแห่งต้องเก็บตัวอย่างอ้างอิงของวัสดุการบรรจุ ปฐมภูมิ และวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วของทุกรุ่น ทั้งนี้ ไม่ต้องจัดเก็บ หากวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วเป็นส่วนหนึ่งของตัวอย่างอ้างอิง และ/หรือตัวอย่างเก็บกันของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๕ ตัวอย่างอ้างอิง ตัวอย่างเก็บกันของรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป หรือวัตถุดิบ สามารถใช้ประเมินเหตุการณ์ต่าง ๆ ได้ เช่น ข้อร้องเรียนด้านคุณภาพยา ข้อสงสัยเกี่ยวกับความถูกต้องตรงตามทะเบียนตำรับยา การติดฉลาก การบรรจุหีบห่อ หรือรายงานการเฝ้าระวังทางเภสัชกรรม (Pharmacovigilance report)

ข้อ ๖ บันทึกรูปที่ใช้ในการตรวจสอบกลับของตัวอย่าง ต้องเก็บรักษาและนำมาแสดงเพื่อให้เจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทบทวนได้

ระยะเวลาการจัดเก็บ

ข้อ ๗ ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันแต่ละรุ่นของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องจัดเก็บไว้อย่างน้อย ๑ ปี หลังวันสิ้นอายุ ตัวอย่างอ้างอิงที่เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องบรรจุในวัสดุการบรรจุปฐมภูมิ หรือบรรจุในวัสดุชนิดเดียวกับภาชนะบรรจุปฐมภูมิของผลิตภัณฑ์ที่วางจำหน่าย

ข้อ ๘ ตัวอย่างของวัตถุดิบตั้งต้น (ไม่รวมถึง ตัวทำละลาย ก๊าซ และน้ำที่เป็นวัตถุดิบตั้งต้น) ถ้ามีความคงสภาพดี ต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย ๒ ปี หลังจากปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ถ้าผลความคงสภาพตามที่ระบุในข้อกำหนดสั้นกว่า ระยะเวลาการเก็บอาจจะสั้นกว่าสองปี วัสดุการบรรจุต้องจัดเก็บตลอดอายุการใช้ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

จำนวนตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน

ข้อ ๙ ตัวอย่างอ้างอิงต้องมีจำนวนเพียงพอที่จะทำการตรวจสอบครบถ้วนตามทะเบียนตำรับยาได้ อย่างน้อย สองครั้ง หากจำเป็นต้องตรวจวิเคราะห์ ต้องใช้ตัวอย่างจากภาชนะบรรจุที่ยังไม่ได้เปิด หากไม่เป็นไปตามกรณีดังกล่าวข้างต้น ต้องมีเหตุอันควรและได้รับความเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ข้อ ๑๐ พนักงานเจ้าหน้าที่ผู้อนุญาตอาจกำหนดจำนวนตัวอย่างอ้างอิง และตัวอย่างเก็บกันตามจำนวนที่เห็นสมควร

ข้อ ๑๑ ตัวอย่างอ้างอิงต้องเป็นตัวแทนของรุ่นของวัตถุดิบตั้งต้น ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ถูกส่งออกมา อาจมีการเก็บตัวอย่างอื่น ๆ เพิ่มเติม เพื่อตรวจติดตามขั้นตอนสำคัญของกระบวนการ เช่น ตอนเริ่มต้นหรือตอนสุดท้ายของกระบวนการผลิต หากรุ่นผลิตมีการดำเนินการบรรจุด้วยวิธีที่แตกต่างกัน อย่างชัดเจน เช่น มีการบรรจุในแผงบลิสเตอร์ หรือบรรจุในขวด หรือบรรจุในขวดแก้วและขวดพลาสติก หรือบรรจุในต่างสายการบรรจุกัน ตัวอย่างเก็บกันต้องเก็บอย่างน้อยที่สุดหนึ่งตัวอย่างจากแต่ละวิธีการบรรจุ หากไม่เป็นไปตามที่กล่าวข้างต้น ต้องมีเหตุอันควร และได้รับการเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ข้อ ๑๒ ต้องมั่นใจว่ามีหรือพร้อมที่จะหาสารเคมีและเครื่องมือที่จำเป็นในการวิเคราะห์ได้ เพื่อทดสอบทุก หัวข้อตามที่กำหนดไว้ในทะเบียนตำรับยาได้จนถึง ๑ ปี หลังวันสิ้นอายุของการผลิตรุ่นสุดท้าย

สภาวะการจัดเก็บ

ข้อ ๑๓ สภาวะการจัดเก็บต้องเป็นไปตามที่กำหนดไว้ในทะเบียนตำรับยา เช่น เก็บรักษาในตู้เย็น และหากมีการเปลี่ยนแปลงสภาวะการจัดเก็บต้องได้รับอนุมัติจากพนักงานเจ้าหน้าที่ผู้อนุญาต

ข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๑๔ ในกรณีที่เจ้าของทะเบียนตำรับยาไม่ใช้นิติบุคคลเดียวกันกับสถานที่ที่รับผิดชอบปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ ความรับผิดชอบสำหรับการสุ่มและจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน ต้องระบุเป็นลายลักษณ์อักษรไว้ในข้อตกลงระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง ตามที่ระบุไว้ในหมวด ๗ การจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ และให้นำมาใช้กับกิจกรรมการผลิตหรือการปล่อยผ่านซึ่งดำเนินการที่สถานที่อื่นที่ไม่ใช่สถานที่ที่รับผิดชอบทั้งหมดสำหรับรุ่นผลิตภัณฑ์นั้น และข้อตกลงระหว่างสถานที่ต่าง ๆ ที่รับผิดชอบสุ่มตัวอย่างหรือจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิง/ตัวอย่างเก็บกัน ต้องระบุไว้ในข้อตกลงเป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๑๕ ผู้ที่ได้รับมอบหมายซึ่งเป็นผู้ที่รับรองรุ่นผลิตเพื่อการจำหน่ายต้องให้ความมั่นใจว่า ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันที่เกี่ยวข้องทั้งหมดสามารถเข้าถึงได้ในเวลาที่เหมาะสม ในกรณีจำเป็น การจัดให้มีการเข้าถึงดังกล่าวต้องกำหนดไว้ในข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๑๖ ในกรณีที่การผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปเกิดขึ้นมากกว่าหนึ่งแห่ง การจัดให้มีข้อตกลงเป็นลายลักษณ์อักษรคือ หัวใจสำคัญของการควบคุมการสุ่มและสถานที่เก็บตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน

ตัวอย่างอ้างอิง - ประเด็นทั่วไป

ข้อ ๑๗ ตัวอย่างอ้างอิงใช้เพื่อวัตถุประสงค์ในการวิเคราะห์และต้องจัดให้มีใช้ได้อย่างสะดวกสำหรับห้องปฏิบัติการที่มีวิธีการวิเคราะห์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ตัวอย่างเก็บกัน - ประเด็นทั่วไป

ข้อ ๑๘ ตัวอย่างเก็บกันต้องเป็นตัวแทนของรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่จำหน่าย และอาจต้องใช้ในการตรวจสอบเพื่อยืนยันคุณสมบัติที่ไม่ใช่ด้านเทคนิค เช่น คุณสมบัติทางกายภาพ ฉลาก และเอกสารกำกับยามีความถูกต้องตามทะเบียนตำรับยา ต้องเก็บรักษาตัวอย่างเก็บกันไว้ที่สถานที่ที่เก็บรักษารุ่นผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ผู้ที่ได้รับมอบหมายให้การรับรอง

ข้อ ๑๙ ตัวอย่างเก็บกันต้องเก็บไว้ในสถานที่ผลิต และพร้อมให้เจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาตรวจสอบ

ข้อ ๒๐ ในกรณีที่มีแหล่งผลิตมากกว่าหนึ่งแห่งเข้ามาเกี่ยวข้องกับการผลิต การนำเข้า/การบรรจุ/การทดสอบ/การปล่อยผ่านรุ่นผลิต ความรับผิดชอบในการสุ่มและเก็บรักษาตัวอย่างเก็บกันต้องกำหนดไว้ในข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษรระหว่างฝ่ายที่เกี่ยวข้อง

ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันในกรณีที่ผู้ผลิตปิดกิจการ

ข้อ ๒๑ ในกรณีที่ผู้รับอนุญาตผลิตยาปิดกิจการ หรือถูกสั่งเพิกถอนใบอนุญาตผลิตยา หากยังมีผลิตภัณฑ์ยาที่ยังไม่สิ้นอายุอยู่ในตลาด ผู้ผลิตต้องจัดเตรียมรายละเอียดเกี่ยวกับการย้ายตัวอย่างอ้างอิง ตัวอย่างเก็บกัน และ

เอกสารที่เกี่ยวข้องไปยังสถานที่จัดเก็บที่ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผู้ผลิตยาต้องจัดให้มีการเก็บรักษาตัวอย่างที่น่าพอใจ และสามารถเข้าถึงตัวอย่างเพื่อนำมาวิเคราะห์ได้

ข้อ ๒๒ หากผู้ผลิตไม่อยู่ในฐานะที่สามารถจัดการตามที่จำเป็นได้ อาจมอบหมายให้ผู้ผลิตรายอื่นทำหน้าที่เจ้าของทะเบียนตำรับยามีหน้าที่ในการมอบหมายดังกล่าว และจัดให้มีข้อมูลที่เป็นทั้งหมดแก่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา นอกจากนี้ ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับความเหมาะสมของข้อเสนอการจัดการสำหรับการเก็บรักษาตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน เจ้าของทะเบียนตำรับยาต้องปรึกษากับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กรณีที่ผลิตภัณฑ์ที่วางจำหน่ายอยู่ยังไม่สิ้นอายุ