

คู่มือการตรวจประเมินสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบัน
ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข
เรื่อง
การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับ
หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน
ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2554

คำนำ

ตามที่สมาคมไทยอุตสาหกรรมผลิตยาแผนปัจจุบันได้ขออนุมัติงบประมาณจากกรมการค้าต่างประเทศ กระทรวงพาณิชย์ ภายใต้โครงการเงินช่วยเหลือเพื่อการปรับตัวของภาคการผลิตและบริการที่ได้รับผลกระทบจากการเปิดเสรีทางการค้า (กองทุน FTA กระทรวงพาณิชย์) เพื่อดำเนินโครงการสนับสนุนเพื่อการปรับตัวของผู้ประกอบการและพัฒนาศักยภาพของบุคลากรในอุตสาหกรรมยาตามเกณฑ์ Good Manufacturing Practice (GMP PIC/S) เพื่อรองรับผลกระทบจากข้อตกลงเขตการค้าเสรีอาเซียน โดยจุดประสงค์ประการหนึ่งของโครงการคือการจัดทำเอกสารคำแนะนำการปฏิบัติงาน (practice guidance) เพื่ออธิบายความหมายของข้อความในประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๔ เพื่อให้ผู้ประกอบการและผู้ปฏิบัติงานในอุตสาหกรรมยาเกิดความเข้าใจชัดเจนมากขึ้นและเป็นแนวทางในการปฏิบัติ สำหรับผู้ผลิตยาแผนปัจจุบัน และเป็นคู่มือสำหรับการตรวจประเมินของหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ในฐานะที่ปรึกษาในการดำเนินโครงการดังกล่าวจึงได้ร่วมกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และสมาคมไทยอุตสาหกรรมผลิตยาแผนปัจจุบัน แต่งตั้งคณะทำงาน ซึ่งประกอบด้วยเจ้าหน้าที่กลุ่มกำกับดูแลยาหลังออกสู่ตลาด สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ตัวแทนจากสถานประกอบการผลิตยาในประเทศ ผู้ทรงคุณวุฒิและคณาจารย์จากมหาวิทยาลัยที่เกี่ยวข้องทางด้าน GMP เพื่อจัดทำเอกสารคำแนะนำฯ ฉบับนี้ขึ้นมา โดยคณะทำงานฯ ได้ประชุมร่วมกันเพื่อจัดทำคำอธิบายเนื้อความในประกาศกระทรวงฯ ทุกหมวด ยกเว้น หมวด ๑๕-๑๘ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการผลิตยาเฉพาะบางกลุ่ม และ หมวด ๒๐ (บทเฉพาะกาล)

ท้ายที่สุดนี้ คณะทำงานฯใคร่ขอขอบคุณกรมการค้าต่างประเทศ กระทรวงพาณิชย์ ที่ได้สนับสนุนงบประมาณ และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ที่อำนวยความสะดวกในการจัดทำเอกสารคำแนะนำฯ ฉบับนี้ และหวังเป็นอย่างยิ่งว่าเอกสารฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ต่อการพัฒนามาตรฐานการผลิตยาแผนปัจจุบันของประเทศไทยให้มีความทัดเทียมกับระดับสากล

คณะทำงานจัดทำคำแนะนำการปฏิบัติงานตามหลักเกณฑ์ GMP ของ PIC/S
ภายใต้โครงการโครงการสนับสนุนเพื่อการปรับตัวของผู้ประกอบการและพัฒนาศักยภาพของบุคลากรใน
อุตสาหกรรมยาตามเกณฑ์ Good Manufacturing Practice (GMP PIC/S) เพื่อรองรับผลกระทบจาก
ข้อตกลงเขตการค้าเสรีอาเซียน

พฤษภาคม ๒๕๕๔

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	ข
สารบัญ	ค
บทที่ 1 ข้อมูลทั่วไป	1
วิธีใช้คู่มือฉบับนี้	1
การจัดประเภทข้อบกพร่อง	2
เอกสารที่เกี่ยวข้อง	3
ข้อมูลแม่บทของสถานที่ผลิตยา	4
คุณสมบัติของผู้ผลิตยาที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะออก/ต่ออายุหนังสือ	15
รับรองมาตรฐานการผลิตยา	
การตรวจประเมิน GMP	15
ประเภทของการตรวจ	15
ขั้นตอนของการตรวจประเมิน	16
เอกสารแนบ	17
บทที่ 2 หนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา	19
เงื่อนไขในการออก/ต่ออายุหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา	19
การพักใช้ /เพิกถอนหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา	21
มาตรการทางกฎหมาย	22
บทที่ 3 รายละเอียดและคำอธิบายในประกาศกระทรวงสาธารณสุข	24
หมวด 1 การบริหารคุณภาพ	30
หมวด 2 บุคลากร	38
หมวด 3 อาคารสถานที่และเครื่องมือ	45
หมวด 4 การดำเนินการด้านเอกสาร	61
หมวด 5 การดำเนินการผลิต	69
หมวด 6 การควบคุมคุณภาพ	82
หมวด 7 การจ้างการผลิตและการวิเคราะห์	93
หมวด 8 ข้อร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์	97
หมวด 9 การตรวจสอบตนเอง	99
หมวด 10 การสุ่มตัวอย่างวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุ	100
หมวด 11 ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างจัดเก็บ	103
หมวด 12 การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง	108
หมวด 13 การผลิตยาน้ำ ครีม และขี้ผึ้ง	116
หมวด 14 การผลิตยาปราศจากเชื้อ	120
หมวด 19 ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์	156
ภาคผนวก	
รายนามคณะกรรมการจัดทำคำแนะนำการปฏิบัติงานตามหลักเกณฑ์ GMP ของ PIC/Sฯ	161

บทที่ 1

ข้อมูลทั่วไป

โดยที่กระทรวงสาธารณสุขได้ออกกฎกระทรวง กำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการและเงื่อนไข การผลิตยาแผนปัจจุบัน พ.ศ.2546 และประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2554 ซึ่งเป็นกฎหมายกึ่งวิชาการ จำเป็นต้องใช้หลักวิชาการมาอธิบายการปฏิบัติให้สอดคล้องกับกฎหมาย จึงได้มีการจัดทำคู่มือการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2554 ฉบับนี้ขึ้น โดยมีวัตถุประสงค์ดังนี้

1. เพื่อเสริมสร้างความรู้ความเข้าใจแก่บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยาแผนปัจจุบันให้สามารถปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good Manufacturing Practice) ได้อย่างถูกต้องและสอดคล้องกับ Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)
2. เพื่อให้ระบบการตรวจประเมินสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบันมีความชัดเจน โปร่งใส และเป็นมาตรฐานเดียวกัน
3. เพื่อให้บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยาแผนปัจจุบันมีแนวทางในการพัฒนามาตรฐานการผลิตอย่างต่อเนื่องและเป็นระบบ

วิธีใช้คู่มือฉบับนี้

คู่มือฉบับนี้จัดทำขึ้นด้วยการนำเอาประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2554 ที่ใช้แนวทางตาม Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) Guide to Manufacturing Practices for Medicinal Products PE 009-9 1 September 2009 มาพิจารณาเป็นรายข้อ โดยแสดงข้อกำหนดพร้อมคำอธิบายตามหลักกฎหมายและวิชาการในบางหัวข้อเพิ่มเติมไว้ เพื่อให้ผู้เกี่ยวข้องมีความเข้าใจได้ชัดเจนยิ่งขึ้น ตลอดจนได้อธิบายและจัดจำแนกประเภทของข้อบกพร่องที่ตรวจพบว่าเป็นข้อบกพร่องในระดับใด หากผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันหรือผู้ที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการผลิตและควบคุมคุณภาพยาไม่ปฏิบัติตามประกาศกระทรวงฉบับดังกล่าว จะมีผลกระทบต่อหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยาแผนปัจจุบันและใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันอย่างไรบ้าง

คู่มือฉบับนี้ แบ่งเนื้อหาออกเป็น 3 บท ดังนี้

บทที่ 1 กล่าวถึงวิธีการใช้คู่มือฉบับนี้ การจัดประเภทข้อบกพร่องที่ตรวจพบ เอกสารที่เกี่ยวข้องประเภทการตรวจประเมิน ขั้นตอนการตรวจประเมิน ข้อมูลแม่บทของสถานที่ผลิตยา (Site Master File)

บทที่ 2 กล่าวถึงหลักเกณฑ์และเงื่อนไขในการออก/ต่ออายุหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา (GMP Certificate) และหน้าที่ของผู้ผลิตที่จะต้องดำเนินการในกรณีที่ผลการตรวจประเมินพบว่าข้อบกพร่องในแต่ละระดับ รวมถึงการพักใช้/เพิกถอนใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน

บทที่ 3 กล่าวถึงข้อกำหนดในประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2554 และคำอธิบายเพิ่มเติมพร้อมจัดระดับของข้อบกพร่อง (ระบุไว้ในหมายเหตุ) ถ้าไม่ปฏิบัติตาม

แนวทางในการปฏิบัติที่ได้แสดงรายละเอียดไว้ในคำอธิบายเป็นแต่เพียงตัวอย่างหนึ่งของแนวทางการปฏิบัติที่อาจมีได้หลายแนวทาง หากสถานที่ผลิตยารายใดที่มีข้อปฏิบัติซึ่งแตกต่างไปจากนี้ก็สามารถทำได้ แต่ต้องมีเหตุผลและข้อมูลสนับสนุนเพียงพอ หรือต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องก่อนว่าวิธีการดังกล่าวมีประสิทธิภาพหรือ

ผลเทียบเท่ากับแนวทางการปฏิบัติตามคู่มือฉบับนี้

ในทำนองเดียวกัน ระดับข้อบกพร่องที่ระบุไว้ใน “หมายเหตุ” ซึ่งระบุเฉพาะที่เป็นข้อบกพร่องร้ายแรง (Critical deficiency) และข้อบกพร่องสำคัญ (Major deficiency) ส่วนที่ไม่ได้ระบุไว้ใน “หมายเหตุ” ข้อบกพร่องดังกล่าวโดยทั่วไปหมายถึงข้อบกพร่องเล็กน้อย (Minor deficiency) แต่อาจจัดเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง หรือข้อบกพร่องสำคัญได้ เช่น พบข้อบกพร่องเล็กน้อยอยู่หลายเรื่องในระบบหรือประเภทเดียวกัน เมื่อนำมาพิจารณาในภาพรวมแล้วสะท้อนให้เห็นว่า ระบบปฏิบัติงานนั้นล้มเหลวหรือไม่มีประสิทธิภาพ เป็นต้น

อย่างไรก็ตามขอให้พึงระลึกไว้อยู่เสมอว่าข้อความทุกหัวข้อที่ปรากฏอยู่ในประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2554 เป็นเรื่องของผู้ที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยาแผนปัจจุบันจะต้องปฏิบัติตามทุกข้ออย่างเคร่งครัด

การจัดประเภทข้อบกพร่อง

ผลการตรวจประเมินสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบัน จะจำแนกข้อบกพร่องที่ไม่สอดคล้องหรือไม่เป็นไปตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2554 ออกเป็น 3 ระดับ คือ

1. ข้อบกพร่องร้ายแรง (Critical deficiency) หมายถึง ข้อบกพร่องซึ่งบ่งชี้ถึงความเสี่ยงเป็นอย่างมากที่อาจทำให้คุณภาพของผลิตภัณฑ์ยานั้นๆ บกพร่อง หรือทำให้ระบบการปฏิบัติงานล้มเหลวมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์จนน่าจะเป็นอันตรายต่อผู้บริโภค

2. ข้อบกพร่องสำคัญ (Major deficiency) หมายถึง ข้อบกพร่องที่มีความรุนแรงน้อยกว่าข้อบกพร่องร้ายแรง และมีความเสี่ยงระดับปานกลางที่อาจทำให้คุณภาพของผลิตภัณฑ์ยานั้นๆ บกพร่อง หรือทำให้ระบบการปฏิบัติงานล้มเหลวในระดับปานกลาง

3. ข้อบกพร่องเล็กน้อย (Minor deficiency) หมายถึง ข้อบกพร่องซึ่งไม่เข้าข่ายข้อบกพร่องร้ายแรง หรือข้อบกพร่องสำคัญ ซึ่งมีความเสี่ยงน้อยที่จะมีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา

เกณฑ์การตรวจประเมินแต่ละหัวข้อตามที่ปรากฏอยู่ในคู่มือฉบับนี้ ได้จัดทำให้มีความชัดเจนมากที่สุดเท่าที่สามารถระบุได้ แต่ยังมีประเด็นในการพิจารณาอีกหลายประการที่ไม่สามารถระบุให้ครอบคลุมหรือให้มีความชัดเจนลงไปได้ เนื่องจากจะต้องนำข้อมูลและข้อเท็จจริงบางประการที่พบระหว่างการตรวจประเมินมาใช้ประกอบการพิจารณาด้วย เช่น ในบางหัวข้อที่ทำการตรวจประเมิน หากพบว่าไม่มีการปฏิบัติตามข้อแนะนำที่ปรากฏอยู่ในคู่มือฉบับนี้เลย หรือในบางหัวข้อพบว่าการปฏิบัติงานในลักษณะที่เป็นข้อบกพร่องเล็กน้อยอยู่หลายประเด็น ซึ่งเมื่อนำมาพิจารณาในภาพรวมแล้วเป็นการสะท้อนให้เห็นว่าระบบการปฏิบัติงานล้มเหลวหรือไม่สามารถปฏิบัติงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ อาจถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง (Critical deficiency) หรือข้อบกพร่องสำคัญ (Major deficiency) ได้ เป็นต้น แต่ในทางกลับกัน หากผู้ประกอบการมีวิธีปฏิบัติงานอื่นที่ให้ผลเท่าเทียมกัน โดยมีข้อมูลและเหตุผลทางวิชาการในการสนับสนุน ก็จะถือว่าลักษณะดังกล่าวนั้นไม่เป็นข้อบกพร่องได้เช่นกัน หรือในกรณีการปฏิบัติตามเงื่อนไขต่างๆ ที่กำหนดอยู่ในข้อบกพร่องร้ายแรงหรือข้อบกพร่องสำคัญไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ทั้งหมด แต่ไม่ทำให้เกิดความเสียหายที่สำคัญต่อระบบการปฏิบัติงาน ก็อาจจัดเป็นข้อบกพร่องในลักษณะลดลำดับลงมา เป็นต้น

เอกสารที่เกี่ยวข้อง

นอกจากคู่มือฉบับนี้แล้ว ยังมีเอกสารที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจัดทำเป็นคู่มือทางวิชาการเพื่อสนับสนุนการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีที่ดีในการผลิตยาของผู้ผลิต ซึ่งผู้ที่เกี่ยวข้องควรนำมาศึกษาเพิ่มเติมดังนี้

1. คู่มือการจัดเตรียมสถานที่และการปฏิบัติงานในสถานที่ผลิตยาในกลุ่มที่มีอันตรายสูง พ.ศ.2534

2. ข้อเสนอแนะการผลิตยาให้ถูกสุขลักษณะ พ.ศ.2535
3. แนวทางการทดสอบความคงตัวของยา พ.ศ.2535
4. แนวทางการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบของแข็ง พ.ศ.2535
5. แนวทางการผลิตยาปราศจากเชื้อ พ.ศ.2535
6. แนวทางการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบของเหลว พ.ศ.2540
7. แนวทางการบริหารคุณภาพในอุตสาหกรรมผลิตยา พ.ศ.2540
8. แนวทางการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อ พ.ศ.2540
9. แนวทางการผลิตยาที่มีพิษต่อเซลล์ พ.ศ.2540
10. กฎกระทรวง กำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการและเงื่อนไขการผลิตยาแผนปัจจุบัน พ.ศ.2546
11. แนวทางการพัฒนาเภสัชภัณฑ์รูปแบบกึ่งแข็ง (Product Development Recommendation for Semisolid Dosage Forms) พ.ศ.2546
12. แนวทางการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตยาในรูปแบบของแข็ง (Guide to Pharmaceutical Process Validation of Solid Dosage Forms) พ.ศ.2546
13. แนวทางการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด (Guide to Cleaning Validation) พ.ศ.2543
14. แนวทางการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อน (Guide to Validation of Heat Sterilization Process) พ.ศ.2546

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ทำการจัดประชุมวิชาการและเผยแพร่เอกสารเหล่านี้ให้กับผู้สนใจไปแล้ว พร้อมทั้งได้จัดพิมพ์เอกสารเหล่านี้ไว้ใน internet ที่ web site ชื่อ <http://www.fda.moph.go.th> ซึ่งผู้ที่สนใจสามารถ download เอกสารมาใช้ได้เลย

ข้อมูลแม่บทของสถานที่ผลิตยา (Site Master File)

เป็นเอกสารที่แสดงถึงภาพรวมของสถานที่ผลิตโดยสังเขป อันจะทำให้ผู้ตรวจประเมินมีความเข้าใจเกี่ยวกับสถานที่ หมวดการผลิต ระบบสนับสนุนการผลิต และอื่นๆ เพื่อใช้ในการตรวจประเมิน ทั้งนี้ ข้อมูลแม่บทของสถานที่ผลิตยา ต้องมีข้อมูลดังต่อไปนี้

1. ข้อมูลทั่วไป

1.1 ข้อมูลสรุปของบริษัทฯ (รวมทั้งชื่อสถานที่ผลิตยาและที่ตั้ง) ความสัมพันธ์กับสถานที่ผลิตอื่นๆ (ถ้ามี) และข้อมูลที่เกี่ยวข้องซึ่งทำให้มีความเข้าใจถึงกระบวนการผลิต

ข้อเสนอแนะ

1.1 บรรยายไม่เกิน 250 คำ (หนึ่งหน้ากระดาษ A4) ระบุกรอบกิจกรรมของบริษัท สถานที่ผลิตแห่งอื่น (ถ้ามีและเกี่ยวข้องกับกิจกรรมการผลิตของสถานที่ผลิตนี้)

1.2 ข้อมูลเกี่ยวกับกิจกรรมการผลิตยาตามที่ได้รับอนุญาตจากพนักงานเจ้าหน้าที่

ข้อเสนอแนะ

1.2 ระบุเอกสารที่ออกโดยพนักงานเจ้าหน้าที่ และเอกสารดังกล่าวยังมีผลใช้บังคับอยู่ (validity) ถ้ามีเงื่อนไขหรือข้อกำหนดใดในการอนุญาตดังกล่าวให้ระบุไว้ด้วย

1.3 กิจกรรมอื่นๆ ที่มีการดำเนินการในสถานที่ผลิตแห่งนี้ (ถ้ามี)

ข้อเสนอแนะ

1.3 มีการผลิตผลิตภัณฑ์อื่นนอกจากยาหรือไม่ ให้ระบุ (ดูข้อ 1.6 ประกอบ)

1.4 ชื่อและที่ตั้งของสถานที่ผลิตยา รวมทั้งเบอร์โทรศัพท์ โทรสาร และเบอร์โทรศัพท์ ที่สามารถติดต่อได้ 24 ชั่วโมง

ข้อเสนอแนะ

1.4 ชื่อและที่ตั้ง

1.4.1 ชื่อสถานที่ผลิตยา ที่ตั้ง รหัสไปรษณีย์

1.4.2 เบอร์โทรศัพท์ เบอร์โทรสาร และอีเมลล์ ของผู้ที่ประสานงานติดต่อ

1.4.3 เบอร์โทรศัพท์ของผู้ที่สามารถติดต่อได้ตลอด 24 ชั่วโมง

1.5 ระบุชนิดของผลิตภัณฑ์ที่ผลิต (ดูตามเอกสารแนบ) และข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับสารเคมีหรือสารอันตรายที่ต้องดำเนินการโดยจำเพาะ โดยระบุถึงการผลิต (ในสถานที่แยกต่างหากหรือผลิตโดยแคมเปญเบซิส (campaign basis))

ข้อเสนอแนะ

1.5 ระบุชนิดผลิตภัณฑ์ที่ผลิต

1.5.1 ระบุชนิดผลิตภัณฑ์ที่ผลิต ตามเอกสารแนบ

1.5.2 ระบุสารเคมีหรือสารอันตรายที่ดำเนินการ ตัวอย่าง ยาปฏิชีวนะบางชนิด ฮอริโมนเพศ cytostatic เป็นต้น ว่าผลิตในสถานที่เฉพาะแยกต่างหากหรือใช้ campaign basis

1.5.3 ให้ระบุด้วยว่าผลิตยาสำหรับมนุษย์ หรือยาสำหรับสัตว์ หรือทั้งสองอย่างในสถานที่ผลิตนี้

1.6 ระบุรายละเอียดสั้นๆ เกี่ยวกับสถานที่ผลิต (ขนาดพื้นที่โรงงาน ท่าเลที่ตั้ง และสภาพโดยรอบของสถานที่ผลิต และกิจกรรมอื่นๆ นอกเหนือจากการผลิตยา (ถ้ามี))

ข้อเสนอแนะ

1.6 ระบุรายละเอียดสั้นๆ เกี่ยวกับสถานที่ผลิต ไม่เกิน 250 คำ (หนึ่งหน้ากระดาษ A4)

1.6.1 ท่าเลที่ตั้งและสภาพแวดล้อมโดยรอบสถานที่ผลิต

1.6.2 ขนาดพื้นที่ของโรงงาน ลักษณะอาคาร และอายุการปฏิบัติงานของแต่ละอาคาร

1.6.3 กิจกรรมอื่นๆ นอกเหนือจากการผลิตยา (ถ้ามี) ถ้าไม่มี ระบุไม่มีกิจกรรมอื่นนอกจากการผลิตยา

1.7 ระบุจำนวนพนักงานที่เกี่ยวข้องกับการประกันคุณภาพ การผลิต การควบคุมคุณภาพ การจัดเก็บและการกระจายยา (distribution)

ข้อเสนอแนะ

1.7 พนักงานที่เกี่ยวข้อง ได้แก่

1.7.1 พนักงานของแผนกประกันคุณภาพ

1.7.2 พนักงานของแผนกผลิต

1.7.3 พนักงานของแผนกควบคุมคุณภาพ

1.7.4 พนักงานของแผนกจัดเก็บและกระจายยา

1.7.5 พนักงานของแผนกช่างและซ่อมบำรุง

1.7.6 จำนวนรวมของพนักงานตามที่ระบุข้างต้น

ระบุด้วยหากมีพนักงาน part time ทำงานแทนพนักงานประจำ (full time) หากมีบุคลากรจากภาคการศึกษาหรือบุคลากรอื่นมาช่วยงานให้ระบุด้วย

1.8 มีการใช้หน่วยงานภายนอกด้านวิทยาศาสตร์ การวิเคราะห์ และการสนับสนุนช่วยเหลือทางเทคนิค ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตและการวิเคราะห์ (ถ้ามี ให้ดูข้อ 7)

ข้อเสนอแนะ

- 1.8 สำหรับกรณีมีการใช้หน่วยงานภายนอก
 - 1.8.1 ชื่อและที่ตั้งของหน่วยงานภายนอกนั้น
 - 1.8.2 เบอร์โทรศัพท์
 - 1.8.3 เบอร์โทรสาร
 - 1.8.4 ระบุรายละเอียดสั้นๆ ที่เกี่ยวกับกิจกรรมที่ว่าจ้างดังกล่าว ไม่ควรเกิน 100 คำ หรือครึ่งหน้ากระดาษ

A4

1.9 บรรยายเกี่ยวกับระบบการบริหารงานคุณภาพ (Quality Management System) ของสถานที่ผลิตยา

ข้อเสนอแนะ

1.9 ระบบการบริหารงานคุณภาพของสถานที่ผลิตยา (บรรยายไม่ควรเกิน 750 คำ หรือสามหน้ากระดาษ A4) โดยระบุถึง

- 1.9.1 นโยบายคุณภาพของสถานที่ผลิต
- 1.9.2 องค์ประกอบของระบบการประกันคุณภาพ ตัวอย่างเช่น โครงสร้างขององค์กร หน้าที่ความรับผิดชอบ กระบวนการ วิธีการ
- 1.9.3 โปรแกรมการตรวจประเมิน (audit programme) ทั้งตรวจสอบตนเองหรือให้ผู้ตรวจประเมินจากภายนอกมาดำเนินการ
- 1.9.4 การทบทวนผล เพื่อแสดงว่ามีระบบคุณภาพที่เพียงพอให้บรรลุวัตถุประสงค์ ตัวอย่าง ยาที่ผลิตมีประสิทธิผลของคุณภาพและความปลอดภัย (ดู 6.1.2 ประกอบ)
- 1.9.5 หากบริษัทมีการปฏิบัติตามมาตรฐานอื่นๆ เช่น ISO 9001 – 9004 เพื่อใช้ในการประเมินระบบของผู้ผลิตวัตถุดิบ/วัสดุการบรรจุ/ฉลาก ให้ระบุด้วย
- 1.9.6 หากบริษัทมีการประเมินผู้ผลิตวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ที่เป็นส่วนวิกฤต เช่น วัตถุดิบตัวยาคัญ excipients บางชนิด ภาชนะบรรจุและฝาปิด และสิ่งพิมพ์ ระบุรายละเอียดการดำเนินการ
- 1.9.7 การปล่อยผ่านยาสำเร็จรูปเพื่อจำหน่าย

2. บุคลากร (500 คำหรือสองหน้ากระดาษ A4)

2.1 แผนภูมิแสดงการบริหารงาน (Organization Chart) แสดงถึงการประกันคุณภาพ การผลิต และการควบคุมคุณภาพ (ดู 1.9.2 ประกอบ)

ข้อเสนอแนะ

2.1 แผนภูมิสำหรับแผนกประกันคุณภาพ ผลิต และการควบคุมคุณภาพ สำหรับข้อมูลให้ระบุเฉพาะระดับ senior manager และ supervisors

2.2 คุณสมบัติ ประสบการณ์ และหน้าที่ความรับผิดชอบของพนักงานระดับหัวหน้างาน (key personnel)

ข้อเสนอแนะ

2.2 ให้ข้อมูลสั้นๆ เกี่ยวกับคุณสมบัติด้านการศึกษา และงานที่เกี่ยวข้อง พร้อมจำนวนปีที่มีประสบการณ์นับจากที่มีคุณสมบัติ

2.3 กรอบดำเนินการของการฝึกอบรมพนักงานทั้งการอบรมพื้นฐานและระหว่างการทำงาน รวมถึงการบันทึกและการคงไว้ของบันทึกดังกล่าว

ข้อเสนอแนะ

- 2.3 ให้ระบุรายละเอียดสั้นๆ ของโปรแกรมการฝึกอบรมของพนักงานใหม่ และการฝึกอบรมต่อเนื่อง ดังนี้
- 2.3.1 บรรยายถึงการ identify ความต้องการให้มีการฝึกอบรมอย่างไร โดยใคร
 - 2.3.2 ให้รายละเอียดของการฝึกอบรมที่เกี่ยวข้องกับข้อกำหนดของ GMP
 - 2.3.3 ระบุรูปแบบของการฝึกอบรม เช่น อบรมภายในบริษัท อบรมภายนอก และได้ประสบการณ์จากการฝึกอบรมอย่างไร และระบุพนักงานที่เกี่ยวข้อง
 - 2.3.4 อธิบายถึงการประเมินประสิทธิภาพของการฝึกอบรม เช่น ใช้วิธีการประเมินโดยตอบคำถาม
 - 2.3.5 อธิบายถึงการ identify ความต้องการในการฝึกอบรมซ้ำ
 - 2.3.6 ให้รายละเอียดโดยย่อถึงการเก็บและคงไว้ของบันทึกการฝึกอบรม

2.4 ข้อกำหนดเกี่ยวกับสุขภาพของพนักงานที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยา

ข้อแนะนำ

- 2.4 ข้อกำหนดเกี่ยวกับสุขภาพของพนักงานที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยา ให้ระบุถึง
- 2.4.1 ผู้ที่รับผิดชอบเกี่ยวกับการตรวจสอบสุขภาพพนักงาน
 - 2.4.2 การจัดให้มีการตรวจสอบสุขภาพพนักงานก่อนรับเข้าทำงาน
 - 2.4.3 การจัดให้มีการตรวจสอบสุขภาพเป็นประจำขึ้นกับลักษณะงานที่ทำ
 - 2.4.4 การจัดให้มีระบบการรายงานปัญหาการเจ็บป่วยหรือติดต่อสัมผัสกับคนป่วยก่อนการทำงานในพื้นที่ทำงานที่วิกฤต รวมถึงการจัดให้มีระบบการรายงานหลังจากหายอาการป่วย
 - 2.4.5 พนักงานที่ปฏิบัติหน้าที่ในพื้นที่สะอาด (clean room) ระดับ A-D ต้องมีมาตรการดูแลสุขภาพเพิ่มเติม

2.5 ข้อกำหนดเกี่ยวกับสุขอนามัยของพนักงาน รวมถึงการสวมเสื้อผ้าของพนักงาน

ข้อแนะนำ

- 2.5 ข้อกำหนดเกี่ยวกับสุขอนามัยของพนักงาน รวมถึงการสวมเสื้อผ้าของพนักงาน ให้ระบุถึง
- 2.5.1 มีที่ล้างมือ ห้องเปลี่ยนเสื้อผ้า และห้องน้ำที่เหมาะสม เพียงพอ
 - 2.5.2 ระบุรายละเอียดสั้นๆ เกี่ยวกับเสื้อผ้าที่เหมาะสมกับกิจกรรมของสถานที่
 - 2.5.3 มีขั้นตอนที่ชัดเจนในการเปลี่ยนชุดเสื้อผ้า และกำหนดการเปลี่ยนชุดหรือไม่ ไม่ต้องอธิบายรายละเอียด รวมถึงให้ระบุว่า การซักชุดทำภายในสถานที่หรือว่าจ้างให้หน่วยงานภายนอกดำเนินการ

3. สถานที่ เครื่องมือ และอุปกรณ์

- 3.1 แบบแปลนสถานที่แสดงรายละเอียดการแบ่งพื้นที่ห้องต่างๆ โดยระบุมาตราส่วนที่แสดง (ไม่ต้องแสดงแบบของสถาปนิกหรือด้านวิศวกรรม)

ข้อแนะนำ

- 3.1 แบบแปลนสถานที่ ควรมีรายละเอียดอย่างน้อยดังนี้
- 3.1.1 จัดทำเป็นแผนผังของสถานที่และแสดงพื้นที่ผลิตให้ชัดเจน
 - 3.1.2 จัดทำแผนผังสถานที่ผลิตแต่ละพื้นที่พร้อมมาตราส่วน แสดงชื่อพื้นที่หรือหมายเหตุประกอบ
 - 3.1.3 แผนผังควรอยู่ในกระดาษ A4 ในกรณีจำเป็นอาจใช้กระดาษ A3 แทนก็ได้
 - 3.1.4 ในกรณีพื้นที่ผลิตยาปราศจากเชื้อ แผนผังต้องแสดงห้องและระดับความสะอาดของห้อง ความแตกต่างความดันอากาศของห้องและบริเวณใกล้เคียงที่มีระดับความสะอาดที่ต่างกันอย่างชัดเจน

3.2 ลักษณะของการก่อสร้างและการตกแต่ง

ข้อเสนอแนะ

3.2 ลักษณะของการก่อสร้างและการตกแต่ง (บรรยายไม่ควรเกิน 500 คำ หรือสองหน้ากระดาษ A4)

3.2.1 ในกรณีที่ลดขนาดของสถานที่ซึ่งใหญ่และซับซ้อน รายละเอียดควรจำกัดที่บริเวณที่วิกฤต (critical area)

3.2.2 พื้นที่ดังกล่าวต้องรวมถึงกระบวนการผลิต การบรรจุหีบห่อ และการจัดเก็บที่วิกฤต

3.3 รายละเอียดสั้นๆ ของระบบการถ่ายเทอากาศ (Ventilation System) แสดงรายละเอียดเพิ่มเติมมากขึ้นในบริเวณที่วิกฤต (critical area) ที่เสี่ยงกับการปนเปื้อนจากอากาศ (airborne contamination) (ต้องการในรูปแบบ schematic drawing of the system) ในกรณีที่เป็นการผลิตยาปราศจากเชื้อให้ระบุระดับความสะอาดของห้องที่ใช้ในการผลิตด้วย

ข้อเสนอแนะ

3.3 รายละเอียดของระบบการถ่ายเทอากาศ (บรรยายไม่ควรเกิน 500 คำ หรือสองหน้ากระดาษ A4) โดยระบุถึง

3.3.1 การออกแบบ (Design criteria) ตัวอย่างเช่น

- ข้อกำหนดของอากาศเข้า
- อุณหภูมิ
- ความชื้น
- ความแตกต่างความดันอากาศและอัตราการหมุนเวียนอากาศ (air change rate)
- % การหมุนเวียนอากาศ

3.3.2 การออกแบบของไส้กรองและประสิทธิภาพ ตัวอย่างเช่น

- ฤงกรอง 99% efficiency
- HEPA 99.997% efficiency พร้อมรายละเอียดสัญญาณเตือนของระบบการถ่ายเทอากาศ

3.3.3 ข้อกำหนดในการเปลี่ยนไส้กรองอากาศเมื่อใช้งานไประยะหนึ่ง

3.3.4 กรณีใช้การตรวจหารอยรั่วบนไส้กรองอากาศ จุดที่มีการดำเนินการให้ระบุไว้

3.3.5 ระบุความถี่ของการทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ

3.4 ระบุพื้นที่พิเศษที่ใช้ในการจัดการ (handling) สารอันตรายสูง สารมีพิษและวัตถุที่ทำให้เกิดการแพ้ (sensitizing material)

ข้อเสนอแนะ

3.4 ดำเนินการเช่นเดียวกับข้อ 3.1

3.5 รายละเอียดสั้นๆ ของระบบน้ำ (ต้องการในรูปแบบ schematic drawing of the system) รวมทั้งด้านสุขาภิบาล

ข้อเสนอแนะ

3.5 รายละเอียดของระบบน้ำ รวมทั้งด้านสุขาภิบาล (บรรยายไม่ควรเกิน 500 คำ หรือสองหน้ากระดาษ A4) โดยระบุถึง

3.5.1 schematic ต้องเริ่มจากน้ำดิบว่าได้จากที่ใด

3.5.2 ปริมาณการผลิตน้ำของระบบในหนึ่งชั่วโมง

3.5.3 วัสดุที่ใช้ทำท่อน้ำ

3.5.4 ข้อกำหนด (specification) ของไส้กรองในระบบน้ำ

3.5.5 กรณีที่น้ำใช้ในการผลิตมีการเก็บและหมุนเวียนไปที่จุดใช้งาน อุณหภูมิที่จุดเวียนกลับไปยังจุดเก็บ

เป็นเท่าใด

- 3.5.6 ข้อกำหนดของน้ำที่ใช้ในการผลิต
 - a. ด้านเคมี
 - b. ค่าความกระด้าง (conductivity)
 - c. ด้านจุลินทรีย์
- 3.5.7 จุดที่มีการสู่มตัวอย่าง และความถี่ในการวิเคราะห์
- 3.5.8 วิธีการและขั้นตอนการสุขาภิบาล (sanitation)

3.6 ระบุด้านการบำรุงรักษาสถานที่ (รายละเอียดของโปรแกรมการบำรุงรักษาเชิงป้องกัน (preventive maintenance) และระบบการบันทึกข้อมูล)

ข้อเสนอแนะ

- 3.6 รายละเอียดของการบำรุงรักษาสถานที่ (บรรยายไม่ควรเกิน 500 คำ หรือสองหน้ากระดาษ A4) โดยระบุถึง
 - 3.6.1 บรรยายโปรแกรมการบำรุงรักษาเชิงป้องกัน
 - 3.6.2 มีขั้นตอนและวิธีการที่เป็นลายลักษณ์อักษรและเหมาะสมในแบบฟอร์มการรายงานด้านการบำรุงรักษาและการบริการหรือไม่ เอกสารดังกล่าวบันทึกความถี่ของการให้บริการ รายละเอียดการบริการ การซ่อมแซมและการปรับแก้ไขหรือไม่
 - 3.6.3 มีการบำรุงรักษาเป็นประจำ ที่จะส่งผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ได้มีการระบุให้ชัดเจนหรือไม่
 - 3.6.4 รายงานผลให้ผู้ใช้น้ำในการผลิตทราบหรือไม่

หมายเหตุ จุดประสงค์การแนะนำด้านการบำรุงรักษาดำเนินการโดยผู้ผลิต และในการบริการสามารถใช้การว่าจ้างหน่วยงานภายนอกได้

3.7 รายละเอียดสั้นๆ ของอุปกรณ์การผลิตและอุปกรณ์การวิเคราะห์คุณภาพที่สำคัญ (ไม่ต้องการในลักษณะบัญชีอุปกรณ์)

ข้อเสนอแนะ

- 3.7 รายละเอียดของอุปกรณ์การผลิตและอุปกรณ์การวิเคราะห์คุณภาพที่สำคัญ (บรรยายไม่ควรเกิน 250 คำ หรือหนึ่งหน้ากระดาษ A4) โดยระบุถึง
 - 3.7.1 วัสดุที่ใช้ทำอุปกรณ์ (ตัวอย่างเช่น AISI Grade 316 stainless steel สำหรับอุปกรณ์ที่สัมผัสตัวยา เป็นต้น)
 - 3.7.2 วัสดุอื่นๆ ที่ใช้ทำอุปกรณ์มีการตรวจสอบความถูกต้อง (ตัวอย่าง polypropylene ทองเหลืองชุบโครเมียม, PVC non reactive plastic material เป็นต้น)
 - 3.7.3 การออกแบบอุปกรณ์ให้ทำความสะอาดง่าย
 - 3.7.4 ลักษณะต่างๆ ไปของอุปกรณ์ เช่น เครื่องตอกยาเม็ดชนิดโรตารี เป็นต้น หากอุปกรณ์มีเครื่องมือเพิ่มเติม สิ่งเพิ่มเติมให้บันทึกไว้ เช่น เครื่องชั่งอัตโนมัติต่อกับเครื่องพิมพ์ เครื่องพิมพ์ฉลากพร้อมเครื่องอ่านบาร์โค้ด เครื่องพิมพ์ lot no. และ exp.date เครื่อง freeze drier พร้อมเครื่องฆ่าเชื้อด้วยความร้อน เป็นต้น
 - 3.7.5 สำหรับอุปกรณ์ของห้องวิเคราะห์คุณภาพ ให้บรรยายทั่วไปไว้ เช่น pH meter, Chromatography, GLC, HPLC พร้อมระบบคอมพิวเตอร์, เครื่องหาขนาดอนุภาค เป็นต้น
 - 3.7.6 ด้านจุลชีววิทยา ให้บรรยาย เช่น incubator (ระบุช่วงค่าที่ใช้งานของเครื่อง), สถานที่สำหรับทดสอบ LAL, สถานที่ทดสอบการปราศจากเชื้อด้วยแผ่นกรอง, สถานที่ทดสอบ antibiotic assay
 - 3.7.7 ให้ข้อมูลสั้นๆ ในกรณีที่มีการใช้คอมพิวเตอร์ ไมโครโปรเซสเซอร์

3.8 การบำรุงรักษาเครื่องมือและอุปกรณ์ (อธิบายโปรแกรมของการบำรุงรักษาเชิงป้องกัน (preventive

maintenance) และระบบการบันทึกข้อมูล)

ข้อเสนอแนะ

3.8 การบำรุงรักษาเครื่องมือและอุปกรณ์ (บรรยายไม่ควรเกิน 500 คำ หรือสองหน้ากระดาษ A4) โดยระบุถึง

3.8.1 พนักงาน/หน่วยงานที่รับผิดชอบการซ่อมบำรุงและการบริการสนับสนุน

3.8.2 วิธีการ/ขั้นตอนเป็นลายลักษณ์อักษร และกรณีที่มีการว่าจ้างหน่วยงานภายนอกดำเนินการบำรุงรักษาและบริการมีรายละเอียดสัญญาการว่าจ้าง

3.8.3 การบำรุงรักษาและซ่อมแซมที่ทำเป็นประจำ (routine) ซึ่งมีผลกับคุณภาพผลิตภัณฑ์ให้มีการระบุไว้
อย่างชัดเจน

3.8.4 มีการบันทึกเกี่ยวกับ

1. ชนิดและความถี่ของการบริการหรือตรวจสอบ

2. รายละเอียดของการซ่อมแซมหรือการปรับแก้ไข (ถ้ามี)

3.8.5 การรายงานผลให้ผู้ใช้งานทราบ

3.9 การรับรอง (Qualification) และการสอบเทียบ (calibration) รวมถึงระบบการบันทึกข้อมูล การเตรียมการด้านระบบการตรวจสอบความถูกต้องของคอมพิวเตอร์

ข้อเสนอแนะ

3.9 การรับรอง และการสอบเทียบ รวมถึงระบบการบันทึกข้อมูล การเตรียมการด้านระบบการตรวจสอบความถูกต้องของคอมพิวเตอร์ (บรรยายไม่ควรเกิน 750 คำ หรือสามหน้ากระดาษ A4) โดยระบุถึง

3.9.1 นโยบายทั่วไปและโปรโตคอลของการตรวจรับรอง การตรวจสอบความถูกต้อง (prospective, retrospective)

3.9.2 การทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำสำหรับอุปกรณ์ที่วิกฤต (critical equipment)

3.9.3 กรอบดำเนินการของ process validation หรืออ้างอิงตามข้อ 5.4

3.9.4 บรรยายระบบการปล่อยยาเพื่อจำหน่ายหรือการทำ development and validation batch

3.9.5 การเตรียมการสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของคอมพิวเตอร์ รวมทั้งการตรวจสอบความถูกต้องของ software

3.9.6 อธิบายนโยบายการสอบเทียบอุปกรณ์ และการเก็บรักษาข้อมูล (ดูอ้างอิง 4.2.9)

3.10 มีการระบุถึงข้อกำหนดและวิธีการเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการทำความสะอาดสถานที่และอุปกรณ์

ข้อเสนอแนะ

3.10 การสุขาภิบาล (Sanitation) ให้จัดทำคู่มือการทำความสะอาดสถานที่ผลิตและอุปกรณ์ (บรรยายไม่ควรเกิน 250 คำ หรือหนึ่งหน้ากระดาษ A4) โดยระบุถึง

3.10.1 ข้อกำหนดเป็นลายลักษณ์อักษรของการทำความสะอาด สารทำความสะอาดและความเข้มข้นที่ใช้ รวมทั้งความถี่ของการทำความสะอาด

3.10.2 ให้ระบุการเปลี่ยนสารทำความสะอาดเป็นระยะ

3.10.3 ระบุตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการทำความสะอาดที่ระบุในคู่มือฯ รวมถึงวิธีการประเมินประสิทธิภาพของการทำความสะอาด

3.10.4 ระบุการตรวจเฝ้าระวังวิธีทำความสะอาดเป็นประจำโดยใช้วิธีทางสารเคมีหรือจุลินทรีย์

3.10.5 ระบุการทำทำความสะอาดระบบน้ำ ระบบการถ่ายเทอากาศ ระบบการกำจัดฝุ่น พร้อมความถี่ในการดำเนินการ

4. เอกสาร

ข้อเสนอแนะ

4. เอกสาร (บรรยายไม่ควรเกิน 500 คำ หรือสองหน้ากระดาษ A4) โดยระบุถึง
หมายเหตุ บทนี้อ้างอิงถึงเอกสารทั้งหมดที่ใช้ในการผลิต ซึ่งเกี่ยวข้องกับทุกกิจกรรมด้านการผลิตและการวิเคราะห์
คุณภาพ

**4.1 มีระบบการเตรียมจัดทำ การปรับปรุงแก้ไข และการจ่ายแจกเอกสาร ที่จำเป็นสำหรับการผลิตและการ
วิเคราะห์**

ข้อเสนอแนะ

4.1 การเตรียมจัดทำ ปรับปรุงแก้ไข และการแจกจ่ายเอกสาร ให้ระบุถึง

4.1.1 ระบบเอกสารของบริษัทฯ

4.1.2 ผู้ที่รับผิดชอบในการจัดทำ การปรับปรุงแก้ไข และการแจกจ่ายเอกสาร

4.1.3 สถานที่ซึ่งใช้เก็บเอกสารที่เป็นต้นฉบับ (Master document)

4.1.4 มีรูปแบบมาตรฐาน (standard format) ของเอกสาร และขั้นตอนอธิบายการจัดเตรียมเอกสาร โดย
อย่างน้อยต้องมีเอกสาร ดังนี้

1. ข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ (Product specification) ข้อกำหนดขั้นตอน (process specification)
2. ข้อกำหนดวัตถุดิบ
3. ข้อกำหนดวัสดุการบรรจุ หีบห่อ และฉลาก
4. ขั้นตอนมาตรฐานการดำเนินการรวมทั้งการหีบห่อ
5. บันทึกการผลิต รวมทั้งบันทึกการบรรจุและหีบห่อ
6. วิธีการวิเคราะห์
7. วิธีการปล่อยผ่านของ QA

4.1.5 วิธีการควบคุมเอกสาร

4.1.6 ระยะเวลาในการจัดเก็บเอกสารหลังจากปล่อยผ่านเพื่อจำหน่ายแล้ว

4.1.7 รายละเอียดของการใช้บันทึกอิเล็กทรอนิกส์หรือไม่โครฟิล์ม

**4.2 มีเอกสารที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้อ้างอิงไว้ในระบบเอกสารหรือไม่ (ตัวอย่าง การควบคุมด้าน
จุลินทรีย์ของอากาศหรือน้ำ)**

ข้อเสนอแนะ

4.2 เอกสารอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ อย่างน้อยมีเอกสารดังต่อไปนี้พร้อมใช้งานใน
สถานที่

4.2.1 ข้อกำหนดเครื่องมือ/อุปกรณ์

4.2.2 ข้อกำหนดของทิ้ง (specification for disposables) เช่น วัสดุที่ใช้ทำความสะอาดแล้ว เป็นต้น

4.2.3 SOP

4.2.4 คู่มือขั้นตอนการควบคุมคุณภาพ (QC procedures)

4.2.5 คู่มือขั้นตอนการฝึกอบรม

4.2.6 ข้อกำหนดโปรแกรมคอมพิวเตอร์

4.2.7 เอกสารควบคุมการเบี่ยงเบนของกระบวนการ

4.2.8 เอกสารการสอบเทียบและการทดสอบ (ดูข้อ 3.9.5)

4.2.9 เอกสารการตรวจสอบความถูกต้อง (ดูข้อ 3.9, 5.4)

4.2.10 การทวนสอบปริมาณของการใช้ (reconciliation) รุ่นของวัตถุดิบ หีบห่อ ส่วนประกอบที่สำคัญ ตัวอย่าง วัสดุหีบห่อที่สัมผัสตัวยา และ printed material

4.2.11 บัญชีรายชื่อเอกสารที่มีเพิ่มเติมและใช้งานประจำ

5. การผลิต

5.1 อธิบายสั้นๆ ถึงกระบวนการผลิตที่ใช้ และถ้าเป็นไปได้ใช้แผนผัง flow charts ที่ระบุ parameter ที่สำคัญ (ดูเอกสารแนบ)

ข้อแนะนำ

5.1 อธิบายกระบวนการผลิตโดยใช้แผนผัง flow charts (ถ้าเป็นไปได้) โดยไม่ต้องระบุรายละเอียดด้านเทคนิค พร้อมกับอธิบายถึงการบ่งชี้ผลิตภัณฑ์ในระหว่างขั้นตอนการผลิต และการจัดการเกี่ยวกับการเก็บรักษา

สำหรับกรณีที่มีเฉพาะการดำเนินการหีบห่อเท่านั้น เช่น การปิดฉลาก การบรรจุ เป็นต้น ให้อธิบายสั้นๆ ถึงดำเนินการหีบห่อ พร้อมบ่งบอกลักษณะภาชนะบรรจุ เช่น sachets tamper evident glass container เป็นต้น

สำหรับกรณีที่มีการดำเนินการเกี่ยวกับสารกัมมันตรังสี หรือ cytotoxic ให้ระบุรายละเอียดของผลิตภัณฑ์

5.2 การจัดการเกี่ยวกับวัตถุดิบ วัสดุ ภาชนะบรรจุ หีบห่อ ฉลาก ยาสำเร็จรูป ยาสำเร็จรูป รวมทั้งการสุ่มตัวอย่าง กักกัน ปล่อยผ่าน และเก็บรักษา

ข้อแนะนำ

5.2 การจัดการด้านวัตถุดิบ วัสดุ ภาชนะบรรจุ หีบห่อ ฉลาก ยาสำเร็จรูป ยาสำเร็จรูป รวมทั้งการสุ่มตัวอย่าง กักกัน ปล่อยผ่าน และเก็บรักษา ให้ระบุถึง

5.2.1 การบ่งชี้รุ่นผลิตของผู้จำหน่าย (supplier) และการบ่งชี้รุ่นผลิตของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป

5.2.2 แผนการสุ่มตัวอย่าง

5.2.3 ฉลากแสดงสถานะ ตัวอย่างโดยใช้ฉลาก หรือโดยใช้คอมพิวเตอร์

5.2.4 การจ่ายวัตถุดิบ วัสดุ ภาชนะบรรจุ หีบห่อ ฉลาก ยาสำเร็จรูป ให้ฝ่ายผลิตและบรรจุหีบห่อ

5.2.5 การควบคุมการชั่งน้ำหนัก

5.2.6 วิธีการตรวจสอบ

5.2.7 การบ่งชี้วัตถุที่ใช้ในกระบวนการผลิตและการปล่อยผ่าน

5.2.8 การควบคุม bulk manufacture ให้ระบุถึง

1. การตรวจเช็คพารามิเตอร์สำคัญระหว่างการผลิต เช่น เวลาในการผสม การตรวจสอบความสมบูรณ์ของแผ่นกรอง (filter integrity test) เป็นต้น

2. การบันทึกพารามิเตอร์สำคัญๆ

3. การบันทึกของการตรวจเช็คระหว่างการผลิต

4. ความถูกต้องตามทะเบียนตำรับยา

5.2.9 การบรรจุและหีบห่อ ให้ระบุถึง

1. การปล่อยผ่าน bulk ยาระหว่างการผลิต ภาชนะบรรจุและหีบห่อ

2. การยืนยันของการบ่งชี้และการทำ line clearance

3. การตรวจเช็คระหว่างการผลิต

5.2.10 การกักกัน และการปล่อยผ่านยาสำเร็จรูปที่ตรงกับทะเบียนตำรับยา

5.2.11 อธิบายหน้าที่บทบาทของ Authorized Person

5.3 การจัดการของ reprocessing หรือ rework

ข้อเสนอแนะ

5.3 มีการจัดการเกี่ยวกับยาที่ reprocess หรือ rework

5.4 การจัดการด้านของเสีย (rejected material and products)

ข้อเสนอแนะ

5.4 การจัดการยาหรือวัสดุที่เสีย ให้ระบุถึง

5.4.1 การแสดงสถานะ (ป้าย/ฉลาก) ของยาหรือวัสดุที่เสียและการแยกเก็บในพื้นที่แยกต่างหากและการจำกัดการเข้าถึง

5.4.2 อธิบายการจัดการยาหรือวัสดุที่ต้องทำลาย และการจัดให้มีบันทึกการทำลาย

5.5 บรรยายสั้นๆ เกี่ยวกับนโยบายต่างๆ ไปของ process validation

ข้อเสนอแนะ

5.5 บรรยายถึงกรอบโครงสร้างของโปรโตคอลการทำ Process Validation (ดูข้อ 3.9.3)

6. การควบคุมคุณภาพ

6.1 อธิบายระบบการควบคุมคุณภาพ และคู่มือขั้นตอนกิจกรรมของฝ่ายควบคุมคุณภาพสำหรับการปล่อยผ่านยาสำเร็จรูป

ข้อเสนอแนะ

6.1 ระบบการควบคุมคุณภาพ และคู่มือขั้นตอนกิจกรรมของฝ่ายควบคุมคุณภาพสำหรับการปล่อยผ่านยาสำเร็จรูป ให้ระบุถึง

6.1.1 องค์ประกอบของระบบควบคุมคุณภาพ ตัวอย่างเช่น ข้อกำหนด วิธีทดสอบ และการเก็บข้อมูลด้านคุณภาพอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง เป็นต้น

6.1.2 กิจกรรมการตรวจวิเคราะห์ การทดสอบภาชนะบรรจุหีบห่อ การตรวจวิเคราะห์ทางจุลชีววิทยา และชีววัตถุ

6.1.3 ให้รายละเอียดในกรณีที่มีการทบทวนเอกสารบันทึกการผลิตและบันทึกการบรรจุ และ ปล่อยผ่านเอกสารขั้นสุดท้ายในแผนก QC (ดูข้อ 1.9.4)

6.1.4 กรอบโครงสร้างที่เกี่ยวข้องกับการจัดทำ ปรับปรุงแก้ไข และการจ่ายแจกเอกสาร โดยเฉพาะในส่วนที่เป็นข้อกำหนดของการวิเคราะห์ทดสอบ และการปล่อยผ่าน ในกรณีที่ไม่ได้มีการระบุในใดๆ ไว้ (ดูข้อ 1.9 และข้อ 4 เอกสาร)

7. การว่าจ้างวิเคราะห์และว่าจ้างผลิต

7.1 อธิบายถึงกรณีที่ผู้รับจ้างผลิตหรือผู้รับจ้างวิเคราะห์ที่ได้รับการตรวจประเมิน (audit) ว่าสามารถทำตามข้อกำหนดของ GMP ได้

ข้อเสนอแนะ

7.1 อธิบายสั้นๆ ถึงรายละเอียดทางเทคนิคของสัญญาว่าจ้างระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง รวมถึงการตรวจประเมินว่าสามารถทำตาม GMP ได้ เพื่อให้ถูกต้องตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้

8. การกระจายยา เรื่องร้องเรียน และการเรียกเก็บยาคืน

8.1 จัดให้มีระบบการบันทึกการกระจายยา

ข้อเสนอแนะ

8.1 ระบบการบันทึกการกระจายยา ให้ระบุถึง

- 8.1.1 การปฏิบัติในการเก็บและกระจายยา
 - 8.1.1.1 ที่เก็บยามีความปลอดภัย
 - 8.1.1.2 มีการควบคุมสภาวะแวดล้อม
 - 8.1.1.3 มีตู้เย็นสำหรับเก็บยาที่เก็บในที่เย็น
 - 8.1.1.4 วัสดุมีการเก็บอย่างไร ตัวอย่าง ชั้นเก็บยา
 - 8.1.1.5 มีการควบคุมการแสดงผลสถานะของผลิตภัณฑ์ ตัวอย่าง คอมพิวเตอร์, การแสดงผลลาก
 - 8.1.1.6 มีวิธีการกระจายยาให้ลูกค้า
 - 8.1.1.7 การจ่ายยาใช้วิธี First in First out และมีการบ่งชี้เลข lot
- 8.1.2 บันทึกการกระจายยา ต้องจัดให้มีการรักษาและคงไว้ของบันทึก เพื่อใช้สืบย้อนกลับได้จากโรงงานผลิตถึงผู้บริโภค โดยมีข้อมูลเกี่ยวกับวันที่ขาย รายละเอียดลูกค้า และจำนวนที่ขาย

8.2 จัดให้มีการดำเนินการเกี่ยวกับเรื่องร้องเรียนและการเรียกเก็บยาคืน

ข้อเสนอแนะ

- 8.2 การดำเนินการเกี่ยวกับเรื่องร้องเรียนและการเรียกเก็บยาคืน
 - 8.2.1 เรื่องร้องเรียน ให้ระบุถึง
 - 8.2.1.1 คู่มือขั้นตอนดำเนินการเกี่ยวกับเรื่องร้องเรียน
 - 8.2.1.2 ผู้ที่รับผิดชอบสำหรับ
 1. การจัดทำดัชนีรายชื่อ
 2. การจัดระดับความร้ายแรงหรือเร่งด่วน
 3. การสืบสวนหาสาเหตุ
 - 8.2.1.3 บันทึกเรื่องร้องเรียนเป็นลายลักษณ์อักษร
 - 8.2.1.4 บุคลากรที่ทำการทบทวนบันทึกเรื่องร้องเรียน
 - 8.2.1.5 ระยะเวลาในการเก็บบันทึกเรื่องร้องเรียน
 - 8.2.2 การเรียกเก็บยาคืน ให้ระบุถึง
 - 8.2.2.1 คู่มือขั้นตอนการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษร ที่อธิบายลำดับขั้นตอนการปฏิบัติต่อไปนี้
 1. สืบย้อนข้อมูลการกระจายยา
 2. การแจ้งเตือนลูกค้า
 3. การรับคืน การแยกเก็บเป็นสัดส่วนเฉพาะ และการตรวจสอบยาที่เรียกเก็บคืน
 4. สืบสวนหาสาเหตุ และรายงานผลถึงสาเหตุข้อบกพร่อง
 5. รายงานวิธีการแก้ไขข้อบกพร่อง
 - 8.2.2.2 ชื่อผู้ประสานงานเกี่ยวกับการเรียกเก็บยาคืน
 - 8.2.2.3 ชื่อผู้ที่แจ้งพนักงานเจ้าหน้าที่เกี่ยวกับเรื่องร้องเรียนและเรียกเก็บยาคืน
 - 8.2.2.4 พนักงานเจ้าหน้าที่มีส่วนที่เกี่ยวข้องกับเรื่องร้องเรียนและตัดสินใจเกี่ยวกับการเรียกเก็บยาคืนหรือไม่
 - 8.2.2.5 มีการเรียกเก็บยาคืนมากกว่าระดับขายส่ง

9. การตรวจสอบตนเอง

9.1 อธิบายสั้นๆ เกี่ยวกับระบบการตรวจสอบตนเอง (ดูข้อ 1.9.3)

ข้อเสนอแนะ

- 9.1 ระบบการตรวจสอบตนเอง ให้ระบุถึง

- 9.1.1 ระบบการตรวจสอบตนเองว่ากิจกรรมต่างๆ ที่เกี่ยวกับคุณภาพสามารถปฏิบัติตามแผนงานที่วางไว้
- 9.1.2 ระบบคุณภาพมีประสิทธิภาพ
- 9.1.3 เอกสารคู่มือขั้นตอนระบบการตรวจสอบตนเองเป็นลายลักษณ์อักษรและมีการตรวจติดตาม (follow up)
- 9.1.4 การบันทึกผลการตรวจสอบตนเอง โดยพนักงานผู้ดำเนินการตรวจสอบต้องไม่มีหน้าที่รับผิดชอบในพื้นที่นั้นๆ
- 9.1.5 มีระบบที่จะประกันว่าผู้รับผิดชอบในพื้นที่จะต้องแก้ไขข้อบกพร่องจากการตรวจสอบตนเอง

คุณสมบัติของผู้ผลิตยาที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะออก/ต่อหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา

1. เป็นสถานที่ที่ได้รับใบอนุญาตให้ผลิตยาแผนปัจจุบันจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข
2. จัดส่งข้อมูลแม่บทของสถานที่ผลิตยา (Site Master File) มาให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาก่อนการตรวจประเมิน
3. ไม่อยู่ในระหว่างถูกสั่งพักใช้/เพิกถอนหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา (GMP Certificate) หรือ ใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน
4. มีตำรับยาที่ได้รับเลขทะเบียนอย่างน้อย 1 ทะเบียนตำรับ สำหรับหมวดการผลิตที่จะออกหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา และจะต้องทำการผลิตยาในขนาดที่เป็น commercial batch size จำนวน 3 รุ่นการผลิต พร้อมทั้งได้ทำการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation) มาแล้ว
5. ผ่านเกณฑ์การตรวจประเมินเพื่อออกหนังสือรับรองฯ ตามที่กล่าวไว้ในบทที่ 2

การตรวจประเมิน GMP

1. เจ้าหน้าที่จะดำเนินการตรวจประเมิน GMP สำหรับสถานที่ผลิตยา ดังนี้
 - 1.1 โรงงานที่ไม่เคยได้รับหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยามาก่อน
 - 1.2 โรงงานที่ได้รับหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยาไม่ครบทุกหมวด
 - 1.3 โรงงานที่ได้รับหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยาครบทุกหมวดโดยจะจัดลำดับการตรวจประเมินก่อนหนังสือรับรอง GMP หมดอายุ
2. ผู้ผลิตทุกรายต้องแน่ใจว่า การผลิตยาของตนทุกหมวดการผลิตสามารถปฏิบัติตามกฎกระทรวง กำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการผลิตยาแผนปัจจุบัน พ.ศ.2546 และประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วย พ.ศ. 2554 ได้อย่างเคร่งครัดทุกข้อ หากตรวจพบว่าไม่ข้อบกพร่องตามที่จะได้กล่าวถึงในบทที่ 3 ในหมวดใดก็ตาม อาจเป็นผลทำให้ถูกสั่งพักใช้/เพิกถอนหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา หรือใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันได้ อีกทั้งยังอาจถูกเปรียบเทียบปรับหรือดำเนินคดีอาญาตามแต่ประเภทของข้อบกพร่องที่ตรวจพบ

ประเภทของการตรวจ

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้แบ่งประเภทของการตรวจสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบันตามข้อเสนอแนะของ PIC/S เพื่อทำการตรวจตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good Manufacturing Practice for Medicinal Products) โดยจัดแบ่งประเภทของการตรวจเป็น 4 แบบ ดังนี้

1. การตรวจแบบปกติ (Routine Inspection) เป็นการตรวจโดยละเอียดตามหัวข้อที่กำหนดไว้ในประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วย พ.ศ.2554 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินสถานภาพของการปฏิบัติงานตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาของสถานที่ผลิตยา ซึ่งจะดำเนินการเมื่อ
 - 1.1 ขออนุญาตใหม่หรือกรณียื่นขอประเมินเป็นครั้งแรก
 - 1.2 การย้ายสถานที่ผลิต
 - 1.3 ผู้ผลิตที่มีประวัติว่าฝ่าฝืนหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาที่เป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

2. การตรวจติดตาม (Follow-up Inspection) เป็นการตรวจประเมินเพื่อติดตามผลการแก้ไขข้อบกพร่องจากการตรวจประเมินในครั้งที่ผ่านมา
3. การตรวจประเมินแบบย่อ (Concise Inspection) เป็นการตรวจประเมินโดยอาจเน้นที่การประเมินการผลิดยาในบางหมวดหรือบางระบบ อันป่งชี้ถึงสถานการณ์การปฏิบัติงานและความสอดคล้องของการดำเนินการตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิดยาของการผลิดยาคัดนั้นหรือระบบนั้น ๆ
4. การตรวจประเมินกรณีพิเศษ (Special Inspection) ซึ่งจะกระทำเมื่อ
 - 4.1 มีการร้องเรียนเกี่ยวกับคุณภาพมาตรฐานของผลิดภัณฑ์ หรือมีข้อมูลที่บ่งชี้ว่ามีปัญหาเกี่ยวกับคุณภาพมาตรฐานของผลิดภัณฑ์
 - 4.2 มีการเปลี่ยนแปลง แก๊ไขสถานที่หรือกระบวนการผลิดที่เป็นจุดร้ายแรง
 - 4.3 เป็นการตรวจประเมินเพื่อประกอบการออกหนังสือรับรอง GMP เพื่อการส่งออกผลิดภัณฑ์ตามการประสานงานของหน่วยงานต่างประเทศ หรือตามความร่วมมือระหว่างประเทศแล้วแต่กรณี

ขั้นตอนของการตรวจประเมิน

1. ผู้ตรวจประเมินจะทำการประสานงานกับผู้ผลิดให้ทราบถึงวันที่จะไปตรวจประเมิน ขอบเขตของการตรวจที่มงานของผู้ตรวจ เป็นการล่วงหน้าก่อนวันที่ไปตรวจประเมินอย่างน้อย 10 วันทำการ
ในกรณีที่มีเหตุร้องเรียนหรือมีปัญหเกี่ยวกับคุณภาพผลิดภัณฑ์หรือมีเหตุผลอันเชื่อได้ว่าการแจ้งกำหนดการตรวจประเมินล่วงหน้า จะทำให้ไม่ได้ข้อมูลที่แท้จริงหรืออาจมีการปกปิดหลักฐานข้อมูลบางอย่าง เจ้าหน้าที่อาจดำเนินการตรวจประเมินโดยไม่แจ้งกำหนดการตรวจล่วงหน้าก็ได้
2. ผู้ตรวจประเมินจะทำการตรวจตามแผนงานที่กำหนดไว้ เมื่อเสร็จสิ้นการตรวจจะทำการสรุปผลการตรวจให้ผู้ผลิดรับทราบถึงประเภทของข้อบกพร่องต่างๆ ที่ตรวจพบ พร้อมทั้งเปิดโอกาสให้ผู้เกี่ยวข้องได้ชี้แจงข้อเท็จจริงและข้อมูลเพิ่มเติม เมื่อได้ข้อยุติแล้วจะจัดทำสรุปผลการตรวจให้ทั้งสองฝ่ายลงลายมือชื่อร่วมกัน
3. คณะผู้ตรวจประเมินจะจัดส่งรายงานผลการตรวจประเมินอย่างเป็นทางการให้ผู้ผลิดทราบภายใน 30 วันทำการนับจากวันเสร็จสิ้นการตรวจ

เอกสารแนบ

ชนิดของผลิตภัณฑ์ที่ผลิต

1. ยาปราศจากเชื้อ
 - 1.1 ผลิตโดยเทคนิคปราศจากเชื้อ
 - 1.1.1 รูปแบบของเหลวปริมาณมาก
 - 1.1.2 รูปแบบไลโอไฟไลซ์
 - 1.1.3 รูปแบบกึ่งแข็ง
 - 1.1.4 รูปแบบของเหลวปริมาณน้อย
 - 1.1.5 รูปแบบของแข็ง
 - 1.1.6 รูปแบบอื่นๆ (โปรดระบุ)
 - 1.2 ผลิตโดยวิธีทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย
 - 1.2.1 รูปแบบของเหลวปริมาณมาก
 - 1.2.2 รูปแบบกึ่งแข็ง
 - 1.2.3 รูปแบบของเหลวปริมาณน้อย
 - 1.2.4 รูปแบบของแข็ง
 - 1.2.5 รูปแบบอื่นๆ (โปรดระบุ)
2. ยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อ
 - 2.1 รูปแบบแคปซูลแข็ง
 - 2.2 รูปแบบแคปซูลอ่อน
 - 2.3 รูปแบบหมากฝรั่ง
 - 2.4 รูปแบบของเหลวสำหรับใช้ภายนอก
 - 2.5 รูปแบบของเหลวสำหรับใช้ภายใน
 - 2.6 รูปแบบผง
 - 2.7 รูปแบบยาพ่น
 - 2.8 รูปแบบกึ่งแข็ง
 - 2.9 รูปแบบเหน็บทวาร
 - 2.10 รูปแบบเม็ด
 - 2.11 รูปแบบแผ่นแปะผิวหนัง
 - 2.12 สารผสมล่องหน้าสำหรับสัตว์
 - 2.13 รูปแบบอื่นๆ (โปรดระบุ)
3. ยาชีววัตถุ (รายการยาที่ผลิต)
 - 3.1 ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเลือดของมนุษย์ (โปรดระบุ)
 - 3.2 ผลิตภัณฑ์เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน
 - 3.2.1 วัคซีน (โปรดระบุ)
 - 3.2.2 เซรุ่ม (โปรดระบุ)
 - 3.2.3 แอนติเจน (โปรดระบุ)

- 3.2.4 อิมมูโนโกลบูลิน (โปรตีน)
- 3.2.5 แอนติบอดีที่ได้จากกลุ่มของเซลล์ที่เกิดจากเซลล์เดียว (โปรตีน)
- 3.2.6 อื่นๆ (โปรตีน)
- 3.3 ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด (โปรตีน)
- 3.4 ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด (โปรตีน)
- 3.5 สารสกัดจากมนุษย์หรือสัตว์ (โปรตีน)
- 3.6 อื่นๆ (โปรตีน)
- 4. เกล็ดเลือดที่มีฤทธิ์ ได้แก่
- 5. เกล็ดเลือดที่ตายแล้ว ได้แก่
- 6. การทำให้ปราศจากเชื้อเท่านั้น
 - 6.1 การกรองปราศจากเชื้อ
 - 6.2 การใช้ความร้อนแห้ง
 - 6.3 การใช้ความร้อนชื้น
 - 6.4 การใช้สารเคมี
 - 6.5 การฉายรังสีแกมมา
 - 6.6 การใช้ลำแสงอัลตราไวโอเล็ต
- 7. แบ่งบรรจุผลิตภัณฑ์เท่านั้น
 - 7.1 แบ่งบรรจุแบบปฐมภูมิ
 - 7.1.1 รูปแบบแคปซูลแข็ง
 - 7.1.2 รูปแบบแคปซูลอ่อน
 - 7.1.3 รูปแบบหมากฝรั่ง
 - 7.1.4 รูปแบบของเหลวสำหรับใช้ภายนอก
 - 7.1.5 รูปแบบของเหลวสำหรับใช้ภายใน
 - 7.1.6 รูปแบบผง
 - 7.1.7 รูปแบบยาพ่น
 - 7.1.8 รูปแบบกึ่งแข็ง
 - 7.1.9 รูปแบบสวนทวาร
 - 7.1.10 รูปแบบเม็ด
 - 7.1.11 รูปแบบแผ่นแปะผิวหนัง
 - 7.1.12 สารผสมล่วงหน้าสำหรับสัตว์
 - 7.1.13 รูปแบบอื่นๆ (โปรตีน)
 - 7.2 แบ่งบรรจุแบบทุติยภูมิ
- 8. กระบวนการผลิตอื่นๆ (โปรตีน)

บทที่ 2

หนังสือรับรองมาตรฐานการผลิต

การตรวจประเมินเพื่อออกหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิต (GMP Certificate) ในปัจจุบันจะใช้แนวทางของการบริหารความเสี่ยง (Risk Assessment) ประกอบกับการตรวจประเมินว่าผู้ผลิตได้ดำเนินการตามรายละเอียดที่กำหนดอยู่ในประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2554 และคำแนะนำการปฏิบัติงานตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2554 หรือไม่ หากไม่ได้ปฏิบัติตามหรือแนวทางในการผลิตและควบคุมคุณภาพไม่สอดคล้องกับประกาศกระทรวงสาธารณสุข และคำแนะนำ ฉบับนี้แล้ว ผู้ผลิตจะต้องดำเนินการแก้ไขหรือหามาตรการที่เหมาะสมที่จะทำให้เกิดความมั่นใจว่าจะไม่ก่อให้เกิดข้อผิดพลาดในการผลิตยา

การตรวจสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบัน มีจุดประสงค์ของการตรวจที่แตกต่างกันไปตามประเภทของการตรวจ คือ การตรวจแบบปกติ (Routine Inspection) การตรวจติดตาม (Follow-up Inspection) การตรวจประเมินแบบย่อ (Concise Inspection) และการตรวจกรณีพิเศษ (Special Inspection)

การตรวจประเมินเพื่อออก/ต่ออายุหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิต (GMP Certificate) ให้กับสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบันของประเทศไทย จะมีหมวดการประเมินและกำหนดหัวข้อที่จะต้องพิจารณาไว้ในแต่ละหมวด ดังนี้

1. อาคารสถานที่ จะพิจารณาเกี่ยวกับเรื่องอาคารสถานที่ สถานที่เก็บ การควบคุมและเบิกจ่ายวัตถุดิบวัสดุการบรรจุ ยาสำเร็จรูป เป็นต้น
2. ระบบการสนับสนุนการผลิต เช่น ระบบน้ำ ระบบอากาศ ระบบการกำจัดฝุ่น ระบบการกำจัดของเสีย เป็นต้น
3. ระบบการบริหารงานคุณภาพ เช่น การประกันคุณภาพ การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์ ระบบการควบคุมเอกสาร การเรียกเก็บยาคืน การตรวจสอบตนเอง การฝึกอบรม การตรวจสอบสภาวะแวดล้อม เป็นต้น
4. การผลิต จะพิจารณาเกี่ยวกับเรื่องสถานที่ผลิตยา อุปกรณ์การผลิต การดำเนินการผลิต การควบคุมระหว่างการผลิต บันทึกกระบวนการการผลิตและบันทึกการบรรจุ การตรวจรับรอง และการตรวจสอบความถูกต้อง เป็นต้น โดยมีหมวดการผลิตที่สามารถออกหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตฯ ดูเอกสารแนบ ในบทที่ 1
5. การควบคุมคุณภาพ จะพิจารณาเกี่ยวกับเรื่องระบบการควบคุมคุณภาพ การตรวจสอบ ห้องปฏิบัติการต่างๆ เครื่องมือที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์ และบันทึกข้อมูลการควบคุมคุณภาพต่างๆ เป็นต้น

เงื่อนไขในการออก/ต่ออายุหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิต (GMP Certificate)

เงื่อนไขในการพิจารณาว่าสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบันแต่ละแห่งอยู่ในเกณฑ์ที่สามารถออก/ต่ออายุหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิต (GMP Certificate) ได้หรือไม่ และสามารถรับรองมาตรฐานการผลิตในหมวดการผลิตใดได้บ้าง มีหลักเกณฑ์ในการพิจารณา ซึ่งสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบันทุกแห่ง ต้องมีผลการตรวจประเมินตามเกณฑ์ที่เป็นไปตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข และคำแนะนำ โดยมีเงื่อนไขในการพิจารณาว่าผลการตรวจประเมินจะต้องไม่เข้าลักษณะใดลักษณะหนึ่ง ดังต่อไปนี้

1. ข้อบกพร่องที่ใช้ปฏิบัติงานโดยรวม

เช่น การควบคุมคุณภาพ ระบบการบริหารงานคุณภาพ ระบบสนับสนุนการผลิต เป็นต้น จะต้องไม่มีข้อใดที่เป็นข้อบกพร่องร้ายแรง (Critical deficiency) เลย ในกรณีที่พบว่ามีข้อบกพร่องร้ายแรง (Critical deficiency) จะถือว่า การตรวจประเมินครั้งนี้ไม่สามารถออก/ต่ออายุหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิต (GMP Certificate) ได้

ผู้ผลิตต้องแจ้งวิธีการแก้ไขข้อบกพร่อง พร้อมทั้งกำหนดระยะเวลาในการแก้ไขข้อบกพร่องดังกล่าวมาให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพิจารณาภายใน 15 วันทำการ นับจากวันที่ได้รับหนังสือรายงานผลการตรวจประเมินอย่างเป็นทางการ และจะต้องแก้ไขข้อบกพร่องดังกล่าวให้เสร็จสิ้นเสียก่อน จึงจะได้รับการพิจารณาผลการตรวจประเมินในหมวดผลิตต่อไป โดยหัวหน้างานตรวจสอบหรือผู้ที่ได้รับมอบหมายจะเสนอรายงานการตรวจให้คณะทำงานพิจารณาการตรวจตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน (คณะทำงาน GMP) เพื่อพิจารณาดำเนินการต่อไป และกรณีพบข้อบกพร่องสำคัญ (Major deficiency) ผู้ผลิตต้องแจ้งวิธีการแก้ไขข้อบกพร่อง พร้อมทั้งกำหนดระยะเวลาแล้วเสร็จในการแก้ไขข้อบกพร่องดังกล่าวส่งกลับมาให้หัวหน้าคณะผู้ตรวจประเมินพิจารณาภายใน 15 วันทำการ นับจากวันที่ได้รับหนังสือรายงานผลการตรวจประเมินอย่างเป็นทางการ คณะผู้ตรวจและผู้ที่ได้รับมอบหมายให้ทบทวนหนังสือแผนการแก้ไขดังกล่าวต้องพิจารณายอมรับก่อนจึงจะมีสิทธิที่จะได้รับการพิจารณาผลการตรวจประเมินในหมวดการผลิตต่อไป ว่าหมวดการผลิตใดบ้างสามารถที่จะออก/ต่ออายุหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตได้

กล่าวโดยสรุปคือ สิ่งที่เกี่ยวข้องกับการปฏิบัติงานทั่วไปโดยรวม เช่น การควบคุมคุณภาพ ระบบการบริหารงานคุณภาพ ระบบสนับสนุนการผลิต เป็นต้น หากผลการตรวจประเมินพบมีข้อบกพร่องร้ายแรง (Critical deficiency) ข้อใดข้อหนึ่ง จะถือว่าสถานที่ผลิตยาแห่งนั้นไม่อยู่ในเงื่อนไขที่จะสามารถออก/ต่ออายุหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา (GMP Certificate) ได้

2. หมวดการผลิต

หลักเกณฑ์ในการพิจารณาว่าหมวดการผลิตใดจะผ่านการตรวจประเมินหรือไม่ มีเงื่อนไขว่าผลการตรวจประเมินของหมวดการผลิตนั้นจะต้องไม่เข้าลักษณะใดลักษณะหนึ่ง ดังต่อไปนี้

2.1 หมวดการผลิตยานั้นจะต้องไม่มีข้อใดที่เป็นข้อบกพร่องร้ายแรง (Critical deficiency) เลย ในกรณีที่พบว่ามีข้อบกพร่องร้ายแรง (Critical deficiency) จะถือว่าหมวดการผลิตยานั้นไม่สามารถออก/ต่ออายุหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา (GMP Certificate) ได้ หากผู้ผลิตยังประสงค์ที่จะให้รับรองมาตรฐานการผลิตยาในหมวดนี้ ผู้ผลิตต้องแจ้งวิธีการแก้ไขข้อบกพร่อง พร้อมทั้งกำหนดระยะเวลาภายใน 15 วันทำการ นับจากวันที่ได้รับหนังสือรายงานผลการตรวจประเมินอย่างเป็นทางการ และจะต้องแก้ไขข้อบกพร่องดังกล่าวให้เสร็จสิ้นเสียก่อน จึงจะได้รับพิจารณาให้ออก/ต่ออายุหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา (GMP Certificate) ในหมวดการผลิตยานั้นได้ โดยหัวหน้าคณะผู้ตรวจหรือผู้ที่ได้รับมอบหมายจะเสนอรายงานการตรวจให้คณะทำงาน GMP เพื่อพิจารณาดำเนินการต่อไป

2.2 หมวดการผลิตยานั้น ถ้าพบข้อบกพร่องสำคัญ (Major deficiency) ผู้ผลิตต้องแจ้งวิธีการแก้ไขข้อบกพร่อง พร้อมทั้งกำหนดระยะเวลาในการแก้ไขข้อบกพร่องดังกล่าวกลับมาให้หัวหน้าคณะผู้ตรวจเพื่อพิจารณาภายใน 15 วันทำการ นับจากวันที่ได้รับหนังสือรายงานผลการตรวจประเมินอย่างเป็นทางการ คณะผู้ตรวจและผู้ที่ได้รับมอบหมายให้ทบทวนแผนการแก้ไขดังกล่าวต้องพิจารณายอมรับก่อน จึงจะได้รับหนังสือรับรองฯ ในหมวดการผลิตนั้นได้

กล่าวโดยสรุปคือ หากผลการตรวจประเมินของหมวดการผลิตยาที่ขอให้ออก/ต่ออายุหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา (GMP Certificate) พบว่ามีข้อบกพร่องร้ายแรง (Critical deficiency) ข้อใดข้อหนึ่ง จะถือว่าหมวดการผลิตยานั้นไม่อยู่ในเงื่อนไขที่จะสามารถออก/ต่ออายุหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา (GMP Certificate) ได้

3. ส่วนผลการตรวจประเมินที่เป็นข้อบกพร่องเล็กน้อย (Minor deficiency) จะไม่มีผลต่อการพิจารณาออก/ต่ออายุหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา (GMP Certificate) แต่ผู้ผลิตก็จะต้องแก้ไขข้อบกพร่องดังกล่าวให้เสร็จสิ้น ซึ่งผู้ตรวจประเมินจะติดตามผลการแก้ไขข้อบกพร่องดังกล่าวในรอบการตรวจประเมินครั้งต่อไป

การพักใช้/เพิกถอนหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา

หากผลการตรวจพบว่ามีข้อบกพร่องที่อาจก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา หรืออาจเป็นเหตุทำให้ผลิตภัณฑ์ยานั้นเป็นอันตรายต่อผู้บริโภค สถานที่ผลิตยาดังกล่าวอาจถูกพักใช้/เพิกถอนหนังสือรับรองมาตรฐานผลิตยาได้ โดยมีหลักเกณฑ์ในการพิจารณา ดังนี้

การพักใช้หนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา

ผู้ผลิตที่ได้รับหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยาแล้ว แต่ผลจากการตรวจประเมินของเจ้าหน้าที่ พบว่า

1. การปฏิบัติงานที่ใช้โดยรวม เช่น การควบคุมคุณภาพ ระบบการบริหารงานคุณภาพ ระบบสนับสนุนการผลิต เป็นต้น หากตรวจพบว่ามีข้อบกพร่องร้ายแรง (Critical deficiency) ข้อใดข้อหนึ่ง หัวหน้างานตรวจสอบหรือผู้ที่ได้รับมอบหมายจะเสนอรายงานการตรวจให้คณะกรรมการ GMP เพื่อพิจารณาดำเนินการ หากคณะกรรมการ GMP พิจารณาและมีมติเห็นชอบตามรายงานการตรวจ ผู้ผลิตจะถูกสั่งพักใช้หนังสือรับรองฯทุกหมวดที่ปรากฏในหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา (GMP Certificate)

การสั่งพักใช้หนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะทำการเรียกหนังสือรับรองฯ คืนจากผู้ผลิตและทำการพิมพ์คำสั่งพักใช้หนังสือรับรองไว้ที่ด้านหลังของหนังสือดังกล่าว โดยระบุวันที่เริ่มพักใช้หนังสือรับรอง และระบุคำว่า “เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 60 วัน” หากผู้ผลิตแก้ไขข้อบกพร่องเสร็จสิ้นแล้ว จะทำการยกเลิกคำสั่งพักใช้หนังสือรับรองฯ โดยจะพิมพ์คำสั่งยกเลิกพักใช้หนังสือรับรองฯ ไว้ที่ด้านหลังของหนังสือรับรองฯ และมอบหนังสือรับรองฯ คืนแก่ผู้ผลิต และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะเผยแพร่การพักใช้หนังสือรับรองดังกล่าวทางเว็บไซต์ด้วย

2. หมวดการผลิต ตรวจพบว่ามีข้อบกพร่องร้ายแรง (Critical deficiency) ข้อใดข้อหนึ่ง หัวหน้างานตรวจสอบและผู้ที่ได้รับมอบหมายจะเสนอรายงานการตรวจให้คณะกรรมการ GMP เพื่อพิจารณาดำเนินการ หากคณะกรรมการ GMP พิจารณาและมีมติเห็นชอบตามรายงานการตรวจ ผู้ผลิตจะถูกสั่งพักใช้หนังสือรับรองฯ สำหรับหมวดการผลิตนั้น

3. ผู้ผลิตไม่แก้ไขข้อบกพร่องที่เป็นข้อบกพร่องสำคัญ (Major deficiency) ตามที่แจ้งไว้ ในการตรวจติดตามการแก้ไขข้อบกพร่องเดิมในครั้งที่สองผู้ผลิตจะถูกสั่งพักใช้หนังสือรับรองฯ สำหรับหมวดการผลิตที่พบข้อบกพร่อง หรือทุกหมวดที่ปรากฏในหนังสือรับรองฯ แล้วแต่กรณี

การสั่งพักใช้หนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะทำการเรียกหนังสือรับรองฯ คืนจากผู้ผลิตและทำการพิมพ์คำสั่งให้หนังสือรับรองฯ ไว้ที่ด้านหลังของหนังสือดังกล่าว โดยระบุวันที่เริ่มพักใช้หนังสือรับรอง และระบุคำว่า “เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 60 วัน” และมอบหนังสือรับรองคืนแก่ผู้ผลิต (กรณีถูกสั่งพักใช้หนังสือรับรองฯ ในบางหมวดการผลิต) หากผู้ผลิตแก้ไขข้อบกพร่องเสร็จสิ้นแล้ว จะทำการยกเลิกคำสั่งพักใช้หนังสือรับรองฯโดยจะพิมพ์คำสั่งยกเลิกการพักใช้หนังสือรับรองฯ ไว้ที่ด้านหลังของหนังสือรับรองฯ และมอบหนังสือรับรองฯ คืนแก่ผู้ผลิต และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะเผยแพร่การพักใช้หนังสือรับรองดังกล่าวทางเว็บไซต์ด้วย

การเพิกถอนหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะสั่งเพิกถอนหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา เมื่อผู้ผลิตได้ทำการฝ่าฝืนคำสั่งพักใช้หนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา หรือไม่ให้ความร่วมมือในการดผลิตยาบางหมวดตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาขอความร่วมมือ ตัวอย่างเช่น ในช่วงเวลาที่ถูกสั่งพักใช้หนังสือรับรองฯ ผู้ผลิตได้นำสำเนาภาพถ่ายหนังสือรับรองฯ ไปประกอบการยื่นประมูลขายยาให้แก่ส่วนราชการ หรือทำการผลิตยาในระหว่างช่วงเวลาที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาขอความร่วมมือให้ผู้ผลิตงดผลิตยาในหมวดดังกล่าวเป็นการชั่วคราว เป็นต้น และภายในช่วงระยะเวลา 90 วัน นับจากวันที่ถูกสั่งเพิกถอนหนังสือรับรองฯ ผู้ผลิตจะยื่นคำขอให้

ออกหนังสือรับรองฯ ฉบับใหม่ไม่ได้

มาตรการทางกฎหมาย (การดำเนินคดี/การพักใช้/การเพิกถอนใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน)

ตามกฎกระทรวง กำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตยาแผนปัจจุบัน พ.ศ.2546 และประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2554 เมื่อประกาศดังกล่าวมีผลใช้บังคับตามกฎหมาย หากตรวจพบว่าสถานที่ผลิตยาแห่งใดมีข้อบกพร่องร้ายแรง (Critical deficiency) หรือข้อบกพร่องสำคัญ (Major deficiency) หรือข้อบกพร่องเล็กน้อย (Minor deficiency) ก็หมายความว่าสถานที่ผลิตยาแห่งนั้นได้กระทำการฝ่าฝืนกฎกระทรวงฯ หรือประกาศกระทรวงสาธารณสุขแล้ว อาจถูกสั่งการพักใช้/เพิกถอนใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามที่ได้กำหนดไว้ในพระราชบัญญัติ พ.ศ.2510 ฯลฯ ดังนี้

“มาตรา 95 เมื่อปรากฏต่อผู้อนุญาตว่าผู้รับอนุญาตผู้ใดไม่ปฏิบัติตามพระราชบัญญัตินี้ หรือกฎกระทรวงที่ออกตามพระราชบัญญัตินี้ ผู้อนุญาตโดยคำแนะนำของคณะกรรมการมีอำนาจสั่งพักใช้ใบอนุญาตได้ โดยมีกำหนดครั้งละไม่เกินหนึ่งร้อยสี่สิบวันหรือในกรณีที่มีการฟ้องผู้รับอนุญาตต่อศาลว่าได้กระทำความผิดตามพระราชบัญญัตินี้จะสั่งพักใช้ใบอนุญาตไว้รอคำพิพากษาอันถึงที่สุดได้

ผู้รับอนุญาตซึ่งถูกสั่งพักใช้ใบอนุญาตต้องหยุดการผลิตยา การขายยา หรือการนำหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรแล้วแต่กรณี และระหว่างถูกสั่งพักใช้ใบอนุญาตนั้นจะขอรับใบอนุญาตใดๆ ตามพระราชบัญญัตินี้ก็ไม่ได้”

“มาตรา 96 เมื่อปรากฏต่อผู้อนุญาตว่า ผู้รับอนุญาตขาดคุณสมบัติตามมาตรา 14 หรือมาตรา 48 ผู้อนุญาตโดยคำแนะนำของคณะกรรมการ มีอำนาจสั่งเพิกถอนใบอนุญาตได้

ผู้รับอนุญาตซึ่งถูกเพิกถอนใบอนุญาตต้องหยุดการผลิตยา การขายยา หรือการนำหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรแล้วแต่กรณี และจะขอรับใบอนุญาตใดๆ ตามพระราชบัญญัตินี้ก็ไม่ได้ จนกว่าจะพ้นสองปีนับแต่วันที่ถูกเพิกถอนใบอนุญาต และผู้อนุญาตจะออกใบอนุญาตให้หรือไม่ก็ได้ สุดแต่จะพิจารณาเห็นสมควร“

แนวทางการดำเนินการเป็นดังนี้

1. กรณีการตรวจพบว่าเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง (Critical defect) ที่กำหนดไว้ในคู่มือการตรวจประเมินสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบันตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (GMP) และข้อบกพร่องที่ฝ่าฝืนประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยาฯ

1.1 การตรวจพบข้อบกพร่องร้ายแรงในครั้งแรก ให้ดำเนินคดีโดยการเปรียบเทียบปรับ ตามระเบียบของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และให้หยุดการผลิตชั่วคราวในหมวดการผลิตที่เกี่ยวข้องหรือทุกหมวดการผลิตแล้วแต่กรณีพักใช้หนังสือรับรองฯ

1.2 หากฝ่าฝืนเพิกถอนหนังสือรับรอง โดยไม่หยุดการผลิตหรือไม่มีการแก้ไขข้อบกพร่องร้ายแรงเดิมตามที่กำหนดให้ดำเนินการเสนอพักใช้ใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันและเปรียบเทียบปรับ

1.3 กรณีฝ่าฝืนคำสั่งพักใช้ใบอนุญาตฯ หรือในการตรวจครั้งต่อมาพบว่าไม่มีการแก้ไขข้อบกพร่องร้ายแรงเดิมตามที่กำหนด และเข้าข่ายขาดคุณสมบัติตามมาตรา 14 ให้ดำเนินการเสนอ เพื่อเพิกถอนใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันและเปรียบเทียบปรับ

2. กรณีตรวจพบว่าเป็นข้อบกพร่องสำคัญ (Major defect) ที่กำหนดไว้ในคู่มือการตรวจ

ประเมินสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบันตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (GMP) และเป็นข้อบกพร่องที่

ฝ่าฝืนประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยาฯ

2.1 การตรวจพบข้อบกพร่องสำคัญในครั้งแรก ให้ดำเนินการตักเตือนและผู้รับอนุญาตต้องแจ้งวิธีการแก้ไขข้อบกพร่องพร้อมทั้งกำหนดระยะเวลาในการแก้ไขข้อบกพร่องดังกล่าว กลับมาให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พิจารณาภายใน 15 วันทำการ นับจากวันที่ได้รับหนังสือตักเตือน

2.2 การตรวจติดตามแก้ไขข้อบกพร่องสำคัญเดิมในครั้งแรก ถ้าไม่มีการแก้ไขข้อบกพร่องตามที่กำหนดให้ดำเนินการคดีโดยการเปรียบเทียบปรับ ตามระเบียบของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

2.3 การตรวจติดตามการแก้ไขข้อบกพร่องสำคัญเดิมในครั้งที่ 2 ถ้าไม่มีการแก้ไขข้อบกพร่องตามที่กำหนดให้ดำเนินการคดีโดยการเปรียบเทียบปรับ ตามระเบียบของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และให้หยุดการผลิตชั่วคราวในหมวดการผลิตที่เกี่ยวข้องหรือทุกหมวดการผลิตแล้วแต่กรณีพักใช้หนังสือรับรอง

2.4 หากฝ่าฝืน โดยไม่หยุดการผลิตเพิกถอนหนังสือรับรองฯ หรือในการตรวจติดตามการแก้ไขข้อบกพร่องสำคัญเดิมในครั้งที่ 3 ถ้าไม่มีการแก้ไขข้อบกพร่องตามที่กำหนด ให้ดำเนินการเสนอเพื่อพักใช้ใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันและเปรียบเทียบปรับ

2.5 กรณีฝ่าฝืนคำสั่งพักใช้ใบอนุญาตฯ หรือในการตรวจติดตามการแก้ไขข้อบกพร่องสำคัญเดิมในครั้งที่ 4 ไม่มีการแก้ไขข้อบกพร่องตามที่กำหนด และเข้าข่ายขาดคุณสมบัติตามมาตรา 14 ให้ดำเนินการเสนอเพื่อเพิกถอนใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน และเปรียบเทียบปรับ

อย่างไรก็ตาม หากข้อบกพร่องที่ตรวจพบมีความร้ายแรงอย่างมาก หรืออาจเป็นอันตรายต่อผู้บริโภคในวงกว้างและกรณีดังกล่าว ผู้รับอนุญาตเจตนาที่จะทำการฝ่าฝืน คณะทำงานพิจารณาการตรวจตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน อาจพิจารณาเสนอใช้มาตรการที่รุนแรงกว่าที่ได้กล่าวมาข้างต้น รวมถึงมีมาตรการสั่งเพิกถอนใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันในกรณีที่เป็นการตรวจพบว่า ผู้รับอนุญาตขาดคุณสมบัติในการตรวจครั้งแรก

บทที่ 3

รายละเอียดและคำอธิบายในประกาศกระทรวงสาธารณสุข

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข

เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2554

อาศัยอำนาจตามความในข้อ 2 ข้อ 5 ข้อ 6(9) และ (10) และข้อ 7(4) ของกฎกระทรวงกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการผลิตยาแผนปัจจุบัน พ.ศ.2546 ซึ่งออกตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ.2510 อันเป็นพระราชบัญญัติที่มีบทบัญญัติบางประการเกี่ยวกับการจำกัดสิทธิและเสรีภาพของบุคคล ซึ่งมาตรา 29 ประกอบกับ มาตรา 32 มาตรา 33 มาตรา 41 มาตรา 43 และมาตรา 45 ของรัฐธรรมนูญแห่งราชอาณาจักรไทย บัญญัติให้กระทำได้โดยอาศัยอำนาจตามบทบัญญัติแห่งกฎหมาย รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขออกประกาศไว้ดังต่อไปนี้

ข้อ 1 ให้ยกเลิกประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2546

ข้อ 2 ประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ให้ใช้บังคับเมื่อพ้นกำหนด 90 วันนับตั้งแต่วันประกาศในราชกิจจานุเบกษา เป็นต้นไป

ข้อ 3 ในประกาศนี้

“กรณีแย่งที่สุด (Worst case)” หมายความว่า สภาวะหรือกลุ่มของสภาวะที่ครอบคลุมขีดจำกัดบนและขีดจำกัดล่างของกระบวนการ และสถานการณ์ที่มีโอกาสสูงสุดที่ผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการล้มเหลว เมื่อเปรียบเทียบกับสภาวะปกติที่สมบูรณ์แบบตามมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ ทั้งนี้ สภาวะนั้นต้องไม่ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการล้มเหลว

“การกักกัน (Quarantine)” หมายความว่า สถานะของวัตถุดิบหรือวัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์บรรจุหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ถูกจัดแยกไว้ต่างหากโดยวิธีการทางกายภาพ หรือวิธีการอื่นที่มีประสิทธิภาพ ในระหว่างรอการตัดสินใจเพื่อการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน

“การควบคุมการเปลี่ยนแปลง (Change control)” หมายความว่า ระบบที่เป็นทางการ ซึ่งประกอบด้วย คณะทำงานที่เป็นตัวแทนจากหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ทำหน้าที่ทบทวนข้อเสนอหรือการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจริงที่อาจมีผลกระทบต่อสถานะที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ เครื่องมือ และกระบวนการ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อพิจารณาความจำเป็นสำหรับการดำเนินการที่จะให้มีความมั่นใจ และมีการจัดทำเอกสารว่าระบบนั้นยังคงสถานะที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง

“การควบคุมคุณภาพ (Quality control)” หมายความว่า ส่วนหนึ่งของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสุ่มตัวอย่าง ข้อกำหนด และการทดสอบ มีการทำงานร่วมกับหน่วยงานอื่นภายในองค์กร ในการดำเนินการด้านเอกสารและวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่าน เพื่อให้มั่นใจได้ว่าไม่มีการปล่อยผ่านวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุเพื่อนำไปใช้ หรือไม่มีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่ายหรือจัดส่ง จนกว่าจะผ่านการตัดสินใจว่ามีคุณภาพเป็นที่น่าพอใจ

“การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต (In-process control)” หมายความว่า การตรวจสอบระหว่าง การดำเนินการผลิตเพื่อตรวจติดตามและปรับกระบวนการหากจำเป็น เพื่อให้แน่ใจว่าได้ ผลิตภัณฑ์ ถูกต้องตรงตาม

ข้อกำหนด การควบคุมสภาวะแวดล้อมหรือเครื่องมืออาจถือเป็นส่วนหนึ่งของการควบคุมระหว่างกระบวนการ

“การคืนผลิตภัณฑ์ (Return)” หมายความว่า การคืนผลิตภัณฑ์ ซึ่งอาจจะมีหรือไม่มีข้อบกพร่องในเรื่องคุณภาพกลับคืนมายังผู้ผลิตหรือผู้จัดจำหน่าย

“การเรียกคืนผลิตภัณฑ์ (Recall)” หมายความว่า การเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบกพร่องหรือสงสัยว่ามีข้อบกพร่องในเรื่องคุณภาพจากท้องตลาด โดยพนักงานเจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผู้ผลิตหรือผู้จัดจำหน่าย

“การดำเนินการผลิต (Production)” หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องในการเตรียมผลิตภัณฑ์ยา เริ่มจากการรับวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผ่านไปยังกระบวนการผลิตและการบรรจุ จนเสร็จสมบูรณ์ได้เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

“การตรวจรับรอง (Qualification)” หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าเครื่องมือต่างๆ มีการทำงานอย่างถูกต้องและได้ผลตามที่คาดหวัง คำว่าการตรวจสอบความถูกต้อง บางกรณีมีความหมายครอบคลุมถึงการตรวจรับรองไว้ด้วย

“การตรวจรับรองการออกแบบ (Design qualification, DQ)” หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าการออกแบบสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือ มีความเหมาะสมตามวัตถุประสงค์ที่ต้องการ

“การตรวจรับรองการติดตั้ง (Installation qualification, IQ)” หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือตามที่ได้มีการติดตั้งหรือปรับปรุง ถูกต้องตรงกับการออกแบบที่ได้รับการรับรองและข้อเสนอแนะของผู้ผลิต

“การตรวจรับรองการทำงาน (Operational qualification, OQ)” หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือที่มีการติดตั้งหรือปรับปรุง สามารถทำงานได้ตามวัตถุประสงค์ตลอดช่วงการทำงานที่กำหนดไว้

“การตรวจรับรองสมรรถนะ (Performance qualification, PQ)” หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือที่เชื่อมต่อเข้าด้วยกัน สามารถทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพและสามารถทำซ้ำได้ ตามวิธีการของกระบวนการที่ผ่านการรับรองและข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์

“การตรวจสอบความถูกต้อง (Validation)” หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าวิธีการปฏิบัติ กระบวนการ เครื่องมือ วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ กิจกรรมหรือระบบ จะได้ผลตามที่คาดหวัง และเป็นไปตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต

“การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ (Process validation)” หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่ากระบวนการที่ทำงานภายใต้พารามิเตอร์ที่กำหนดไว้ สามารถผลิตผลิตภัณฑ์ยาได้อย่างมีประสิทธิภาพและสามารถทำซ้ำได้ตามข้อกำหนดและคุณภาพที่กำหนดไว้

“การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด (Cleaning validation)” หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าวิธีการทำความสะอาดผ่านการรับรอง เพื่อให้ได้เครื่องมือที่สะอาดเหมาะสมสำหรับกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

“การตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ (Re-validation)” หมายความว่า การทำซ้ำของการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการหรือเครื่องมือ เพื่อประกันว่าการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตหรือเครื่องมือที่เกิดขึ้นซึ่งได้ดำเนินการตามวิธีปฏิบัติการควบคุมการเปลี่ยนแปลง จะไม่มีผลกระทบต่อคุณลักษณะของกระบวนการและคุณภาพของผลิตภัณฑ์

“การตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย (Prospective validation)” หมายความว่า

การตรวจสอบความถูกต้องที่ทำก่อนการผลิตเป็นประจำเพื่อจำหน่าย

“การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย (Concurrent validation)” หมายความว่า การตรวจสอบความถูกต้องที่ดำเนินการระหว่างการผลิตเป็นประจำเพื่อจำหน่าย

“การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง (Retrospective validation)” หมายความว่า การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการสำหรับผลิตภัณฑ์ซึ่งมีการผลิตออกจำหน่ายแล้ว โดยใช้ข้อมูลที่รวบรวมจากการผลิต การทดสอบ และการควบคุมรุ่นผลิตที่ผ่านมา

“การตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณ (Reconciliation)” หมายความว่า การเปรียบเทียบระหว่างปริมาณของผลิตภัณฑ์ตามทฤษฎีกับที่ผลิตได้จริง หรือปริมาณของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุตามทฤษฎีกับที่ใช้ไปจริง ว่าอยู่ในช่วงการแปรผันปกติที่ยอมรับได้

“การติดเชื้อ (Infected)” หมายความว่า การปนเปื้อนด้วยสารชีววัตถุที่ไม่พึงประสงค์และทำให้เกิดการกระจายของการติดเชื้อ

“การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม (Reprocessing)” หมายความว่า การนำผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการผลิตหรือผลิตภัณฑ์รอบบรรจุหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปของรุ่นหรือครั้งที่ผลิตที่มีคุณภาพไม่ตรงตามข้อกำหนดในขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่ง มาทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับ เพื่อให้มีคุณภาพเป็นที่ยอมรับ

“การทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ (Reworking)” หมายความว่า การนำผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการผลิตหรือผลิตภัณฑ์รอบบรรจุหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปของรุ่นหรือครั้งที่ผลิตที่มีคุณภาพไม่ตรงตามข้อกำหนดในขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่ง มาผ่านกระบวนการผลิตที่ต่างจากกระบวนการผลิตเดิมซึ่งไม่ได้ระบุไว้ในทะเบียนตำรับ เพื่อให้มีคุณภาพเป็นที่ยอมรับ

“การนำกลับมาใช้ใหม่ (Recovery)” หมายความว่า การนำทั้งหมดหรือบางส่วนของรุ่นของผลิตภัณฑ์ที่ผ่านมา ที่มีคุณภาพตามข้อกำหนดมาผสมรวมในรุ่นอื่นของผลิตภัณฑ์เดียวกันในขั้นตอนที่กำหนดของการผลิต

“การบรรจุ (Packaging)” หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่าง ตั้งแต่การนำผลิตภัณฑ์รอบบรรจุมาบรรจุใส่ภาชนะบรรจุปฐมภูมิและตติยภูมิ จนได้เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

การบรรจุยาปราศจากเชื้อลงในภาชนะบรรจุปฐมภูมิ ไม่ถือเป็นส่วนของการบรรจุ แต่ถือว่าเป็นส่วนของกระบวนการผลิต

“การปนเปื้อนข้าม (Cross contamination)” หมายความว่า การปนเปื้อนของวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ด้วยวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น

“การประกันคุณภาพ (Quality assurance)” หมายความว่า การรวมหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตและปัจจัยอื่นไว้ด้วยกัน ซึ่งครอบคลุมทุกอย่างที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ โดยเป็นผลรวมของการบริหารจัดการที่มีวัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ยามีคุณภาพตามที่กำหนดสำหรับจุดมุ่งหมายในการใช้

“การผลิต (Manufacture)” หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการจัดซื้อวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ การดำเนินการผลิต การควบคุมคุณภาพ การปล่อยผ่าน การจัดเก็บและการจัดส่ง ผลิตภัณฑ์ ยา และการควบคุมอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง

“การวิเคราะห์ความเสี่ยง (Risk analysis)” หมายความว่า วิธีการประเมินและบ่งบอกลักษณะของพารามิเตอร์วิกฤต ในการทำงานของเครื่องมือหรือกระบวนการ

“การสอบเทียบ (Calibration)” หมายความว่า การดำเนินการซึ่งกำหนดขึ้นภายใต้สภาวะที่กำหนด เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าที่ได้จากเครื่องวัด หรือระบบการวัด กับ ค่ามาตรฐานอ้างอิง

“การออกแบบแบบแทรกเกิดติง (Bracketing design)” หมายความว่า แผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ที่เมื่อทำการทดสอบ ณ เวลาหนึ่งเฉพาะตัวอย่างที่มีความแรงหรือขนาดบรรจุสูงสุดและต่ำสุด ใช้เป็น

ตัวแทนของผลิตภัณฑ์ที่มีความแรงหรือขนาดบรรจุที่อยู่ระหว่างสูงสุดและต่ำสุดนั้น เพื่อลดภาระการศึกษาโดยใช้สถิติในการวางแผน

“การออกแบบแบบเมทริกซิง (Matrixing design)” หมายความว่า แผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ที่แบ่งการทดสอบเป็นกลุ่มย่อยทำการทดสอบตามหัวข้อต่างๆ สลับกัน ณ เวลาที่กำหนด ตัวอย่างแต่ละกลุ่มจะสามารถเป็นตัวแทนของผลิตภัณฑ์ ตัวอย่างที่ทดสอบแต่ละกลุ่มจะแตกต่างกันในรุ่นผลิต ความแรงของยา ภาชนะบรรจุเหมือนกันแต่ขนาดบรรจุต่างกัน หรือบางกรณีอาจต่างชนิดกันได้

“ข้อกำหนด (Specification)” หมายความว่า เอกสารที่แสดงรายละเอียดความต้องการของผลิตภัณฑ์ หรือวัตถุดิบ หรือวัสดุการบรรจุที่ใช้หรือได้ระหว่างการผลิต มีความถูกต้องตรงกับที่กำหนดไว้ ข้อกำหนดนี้จะใช้เป็นเกณฑ์ในการประเมินคุณภาพ

“ขีดจำกัดปฏิบัติการ (Action limit)” หมายความว่า เกณฑ์หรือขอบเขตที่กำหนดขึ้น ซึ่งถ้าอยู่นอกเหนือจากเกณฑ์นี้ จะต้องได้รับการติดตามและปฏิบัติการแก้ไขโดยทันที

“ขีดจำกัดเตือน (Alert limit)” หมายความว่า เกณฑ์หรือขอบเขตที่กำหนดขึ้นเพื่อเป็นการเตือนถึงแนวโน้มที่ค่าแสดงความเปลี่ยนแปลงจากสภาวะปกติ ซึ่งไม่จำเป็นต้องปฏิบัติการแก้ไข แต่ต้องมีการสืบสวนติดตามหาสาเหตุ

“ความปราศจากเชื้อ (Sterility)” หมายความว่า การไม่มีจุลินทรีย์ที่มีชีวิต เจือปนในการทดสอบความปราศจากเชื้อเป็นไปตามที่ระบุในตำรา

วิธีการปฏิบัติและข้อควรระวังที่ใช้จะต้องให้ได้ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่พบจุลินทรีย์ที่มีชีวิตไม่เกินกว่าหนึ่งใน 10^6 หน่วย ตามทฤษฎี

“จุดอับ (Dead-leg)” หมายความว่า พื้นที่หรือจุดที่มีการกักหรือไม่มีการไหลภายในภาชนะหรือท่อ ซึ่งอาจก่อให้เกิดการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์

“เชื้อที่มีอยู่ (Bioburden)” หมายความว่า ปริมาณจุลินทรีย์ ซึ่งอาจรวมถึงชนิดจุลินทรีย์

“บริเวณกักเก็บ (Contained area)” หมายความว่า บริเวณที่สร้างขึ้น และติดตั้งระบบอากาศ และการกรองอากาศที่เหมาะสม และใช้งานในลักษณะเพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ ในการป้องกันสภาวะแวดล้อมภายนอกจากการปนเปื้อนโดยสารชีววัตถุจากภายในบริเวณนั้น

“บริเวณควบคุม (Controlled area)” หมายความว่า บริเวณที่สร้างขึ้นและใช้งานในลักษณะเพื่อให้มีการควบคุมการนำเอาสิ่งปนเปื้อนเข้าไป โดยอากาศที่ให้เข้าไปที่เหมาะสมควรอยู่ในระดับ D โดยประมาณ และควบคุมการปล่อยจุลินทรีย์ที่มีชีวิตออกมา ระดับการควบคุมจะขึ้นกับชนิดของจุลินทรีย์ที่ใช้ในกระบวนการ อย่างน้อยที่สุด บริเวณนี้จะต้องทำให้มีความดันในห้องต่ำกว่าสภาวะแวดล้อมภายนอกที่อยู่ติดกันและให้มีประสิทธิภาพในการกำจัดสิ่งปนเปื้อนแม้มีปริมาณเล็กน้อยในอากาศ

“บริเวณสะอาด (Clean area)” หมายความว่า บริเวณที่มีการควบคุมการปนเปื้อนของอนุภาคและจุลินทรีย์ในสภาวะแวดล้อมให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด การก่อสร้างและการใช้งานจะต้องทำในลักษณะที่ลดสิ่งปนเปื้อนที่จะนำเข้าไป ที่จะเกิดขึ้น หรือที่ถูกกักอยู่ในบริเวณนั้น

“บริเวณสะอาด/กักเก็บ (Clean/ Contained area)” หมายความว่า บริเวณที่สร้างขึ้นและใช้งานในลักษณะเพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ทั้งเป็นบริเวณสะอาดและบริเวณกักเก็บในเวลาเดียวกัน

“บันทึก (Record)” หมายความว่า เอกสารที่แสดงประวัติของผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่น รวมถึงการจัดส่งผลิตภัณฑ์นั้น และข้อมูลทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์

“ผลิตภัณฑ์จำลอง (Simulated product)” หมายความว่า วัสดุที่มีคุณลักษณะทางกายภาพและคุณลักษณะทางเคมี ตัวอย่างเช่น ความหนืด ขนาดอนุภาค ความเป็นกรดต่าง คล้ายผลิตภัณฑ์ที่จะทำการตรวจสอบ

ความถูกต้อง ส่วนใหญ่คุณลักษณะเหล่านี้อาจใช้รุ่นที่เป็นผลิตภัณฑ์ยาหลอก

“ผลิตภัณฑ์ยา (Medicinal products)” หมายความว่า ยาตามกฎหมายว่าด้วยยา

“ผลิตภัณฑ์ยาสำหรับสัตว์ (Veterinary medicinal products)” หมายความว่า ยาสำหรับสัตว์ตามกฎหมายว่าด้วยยา

“ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ (Bulk product)” หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการผลิตทุกขั้นตอนอย่างสมบูรณ์ แต่ยังไม่รวมถึงการบรรจุใส่ภาชนะสุดท้าย

“ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต (Intermediate product)” หมายความว่า วัตถุดิบที่ผ่านกระบวนการบางส่วนแล้วซึ่งจะต้องผ่านขั้นตอนการผลิตต่อไปอีก ก่อนที่จะได้เป็นผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ

“ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished product)” หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาที่ผ่านทุกขั้นตอนของการดำเนินการผลิตรวมถึงการบรรจุใส่ภาชนะสุดท้าย

“ผู้ที่ได้รับมอบหมาย (Authorised person)” หมายความว่า บุคคลผู้ที่มีความรู้พื้นฐานทางวิทยาศาสตร์และเทคนิค และมีประสบการณ์ ที่ได้รับมอบหมายจากองค์กร ทั้งนี้ ให้หมายความรวมถึงผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการตามที่กำหนดไว้ในกฎหมายว่าด้วยยา

“ผู้ผลิต (Manufacturer)” หมายความว่า ผู้รับอนุญาตผลิตยา ตามกฎหมายว่าด้วยยา

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

“มาตรฐานวิธีการปฏิบัติ (Standard operating procedure)” หมายความว่า วิธีการปฏิบัติที่ผู้รับอนุญาตกำหนดขึ้นเป็นลายลักษณ์อักษร ซึ่งมีรายละเอียดข้อแนะนำในการปฏิบัติงานในแต่ละหน่วยของการปฏิบัติงาน ตัวอย่างเช่น การใช้อุปกรณ์ การบำรุงรักษา การทำความสะอาด การตรวจสอบความถูกต้อง

“ระบบ (System)” หมายความว่า กลุ่มของเครื่องมือที่ใช้ในวัตถุประสงค์ร่วมกัน

“ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ (Computerised system)” หมายความว่า ระบบที่รวมถึงการป้อนข้อมูลเข้าไป กระบวนการทางอิเล็กทรอนิกส์และการให้ข้อมูลออกมา เพื่อใช้สำหรับการรายงานหรือการควบคุมแบบอัตโนมัติ

“รุ่นหรือครั้งที่รับ/ผลิต (Batch or lot)” หมายความว่า ปริมาณที่กำหนดแน่นอนของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์ซึ่งผลิตในหนึ่งกระบวนการหรือกระบวนการที่ต่อเนื่องกัน ดังนั้นจึงคาดว่าจะมีความสม่ำเสมอกัน เพื่อให้บางขั้นตอนในการผลิตสมบูรณ์ อาจจำเป็นต้องแบ่งรุ่นผลิตเป็นรุ่นย่อย ซึ่งต่อมาจะนำมารวมเข้าด้วยกันเป็นรุ่นเดียวกัน ที่มีความสม่ำเสมอในขั้นสุดท้าย หรือกรณีของการผลิตแบบต่อเนื่อง การกำหนดรุ่นการผลิตจะเป็นส่วนหนึ่งของการผลิตที่กำหนดขึ้นโดย มีคุณลักษณะที่สม่ำเสมอ

สำหรับการควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป รุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์ยาจะประกอบด้วยทุกหน่วยของเภสัชภัณฑ์ที่ผลิตจากวัตถุดิบตั้งต้นที่เหมือนกัน และผ่านขั้นตอนกระบวนการผลิตเดียวกันหรือผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อครั้งเดียวกัน ในกรณีของกระบวนการผลิตแบบต่อเนื่อง ผลิตภัณฑ์ทุกหน่วยที่ผลิตในช่วงระยะเวลาที่กำหนด จะถือเป็นรุ่นเดียวกัน

“วันที่ผลิต (Manufacturing date)” หมายความว่า วันที่เริ่มต้นกระบวนการผลิตยาแต่ละครั้ง ซึ่งเริ่มตั้งแต่การผสมวัตถุดิบ จนได้เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

“วันสิ้นอายุ (Expiry date)” หมายความว่า วันที่กำหนดอายุการใช้สำหรับยาที่ผลิตแต่ละครั้ง ซึ่งแสดงว่าในช่วงระยะเวลาก่อนวันที่กำหนด ยาดังกล่าวยังมีคุณภาพมาตรฐานตามข้อกำหนด

“วัตถุดิบ (Starting material)” หมายความว่า สารที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา แต่ไม่รวมถึงวัสดุการบรรจุ

“วัสดุการบรรจุ (Packaging material)” หมายความว่า วัสดุที่ใช้ในการบรรจุผลิตภัณฑ์ยา อาจเป็นชนิด

ปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ ขึ้นกับว่ามีการสัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์หรือไม่ แต่ไม่รวมถึงวัสดุการบรรจุภายนอกที่ใช้ในการเคลื่อนย้ายหรือขนส่ง

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

“สถานที่ที่มีสิ่งอำนวยความสะดวกครบถ้วน (Self-contained facilities)” หมายความว่า สถานที่ซึ่งมีการแยกการปฏิบัติงาน การเข้าออกของบุคลากรและเครื่องมือ โดยมีการกำหนดวิธีปฏิบัติการ การควบคุม และการตรวจติดตาม ซึ่งรวมถึงการแยกทางกายภาพและการแยกระบบอากาศ แต่ไม่จำเป็นต้องแยกอาคาร

“สถานที่แยกเฉพาะ (Dedicated facilities)” หมายความว่า สถานที่ เครื่องมือ และสิ่งอำนวยความสะดวกที่ใช้เฉพาะสำหรับการผลิตยาชนิดใดชนิดหนึ่งหรือผลิตภัณฑ์กลุ่มเดียวกัน

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

“สารผสมล่วงหน้าสำหรับอาหารสัตว์ผสมยา (Pre-mix for medicated feeding stuffs)” หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ที่เตรียมไว้ล่วงหน้า ในลักษณะที่มีวัตถุประสงค์เพื่อนำไปใช้ผลิตอาหารสัตว์ผสมยาต่อไป

“สูตรการผลิต คำแนะนำกระบวนการผลิตและการบรรจุ (Manufacturing formulae, Processing and Packaging instructions)” หมายความว่า เป็นเอกสารที่ระบุถึงวัตถุดิบทุกชนิดที่ใช้ คำแนะนำกระบวนการผลิต และการบรรจุ

“หมายเลขรุ่นที่รับ/ผลิต หรือหมายเลขครั้งที่รับ/ผลิต (Batch number or lot number)” หมายความว่า หมายเลขหรือตัวอักษร หรือทั้งสองอย่างรวมกัน ซึ่งเป็นการชี้บ่งเฉพาะถึงรุ่นหรือครั้งที่รับ/ผลิตได้อย่างชัดเจน **“อาหารสัตว์ผสมยา (Medicated feeding stuff)”** หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสัตว์กับอาหารสัตว์ที่เตรียมขึ้นสำเร็จรูปพร้อมจำหน่าย และมุ่งหมายให้นำไปใช้ให้สัตว์กินโดยไม่ต้องผ่านกระบวนการอื่นใดอีก เนื่องด้วยมีคุณสมบัติในการรักษา ป้องกัน หรือคุณสมบัติอื่นๆ ตัวอย่างเช่น ใช้เพื่อการวิเคราะห์โรค การฟื้นฟูสุขภาพ การแก้ไขหรือตัดแปลงหน้าที่ทางสรีรวิทยาในสัตว์

“อุปกรณ์อากาศสะอาด (Clean air device)” หมายความว่า อุปกรณ์ทำให้อากาศสะอาดและจ่ายอากาศสะอาดเพื่อให้ได้สภาวะแวดล้อมตามที่กำหนด

“แอร์ล็อก (Air lock)” หมายความว่า บริเวณปิดสนิทที่มีประตู 2 ทางหรือมากกว่า ซึ่งกั้นกลางอยู่ระหว่างห้องหรือบริเวณที่มีระดับความสะอาดแตกต่างกัน เพื่อวัตถุประสงค์ในการควบคุมการไหลของอากาศระหว่างห้องหรือบริเวณเหล่านี้เมื่อมีการเปิดประตู แอร์ล็อกนี้จะออกแบบและใช้สำหรับเป็นทางเข้า-ออกของคนและสิ่งของ

ข้อ 4 แบบ ผ.ย.1 แบบ ผ.ย.2 แบบ ผ.ย.3 แบบ ผ.ย.4 แบบ ผ.ย.5 แบบ ผ.ย.6 แบบ ผ.ย.7 แบบ ผ.ย.8 แบบ ผ.ย.9 แบบ ผ.ย.10 แบบ ผ.ย.11 และแบบ ผ.ย.12 ให้เป็นไปตามแบบที่แนบท้ายประกาศนี้

หมวด 1

การบริหารคุณภาพ

หลักการ

ผู้รับอนุญาตผลิต ต้องทำการผลิตผลิตภัณฑ์ยาเพื่อให้มีความมั่นใจว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้มีความเหมาะสมสำหรับจุดมุ่งหมายในการใช้ มีความถูกต้องตรงตามข้อกำหนดของทะเบียนตำรับยา และไม่เกิดความเสียหายต่อผู้บริโภค อันเนื่องมาจากผลิตภัณฑ์มีคุณภาพ ประสิทธิภาพ หรือความปลอดภัยไม่เพียงพอ

การบรรลุวัตถุประสงค์คุณภาพเป็นความรับผิดชอบของผู้บริหารระดับสูง ซึ่งต้องการการมีส่วนร่วมและความมุ่งมั่นจากบุคลากรทุกฝ่ายในทุกระดับขององค์กร รวมถึงผู้ส่งมอบและผู้จัดจำหน่าย

เพื่อให้วัตถุประสงค์คุณภาพประสบความสำเร็จอย่างน่าเชื่อถือ ระบบของการประกันคุณภาพรวมถึง หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต และการควบคุมคุณภาพต้องมีการออกแบบให้มีรายละเอียดครบถ้วน ครอบคลุมอย่างเข้าใจและนำไปปฏิบัติอย่างถูกต้อง มีการกำหนดไว้เป็นเอกสารอย่างครบถ้วนและมีการตรวจติดตามอย่างมีประสิทธิภาพ

ระบบการประกันคุณภาพทุกส่วนควรมีทรัพยากรเพียงพอและมีบุคลากรที่มีความสามารถ มีอาคารสถานที่ เครื่องมือ และสิ่งอำนวยความสะดวกที่เหมาะสมและเพียงพอ รวมถึงความรับผิดชอบทางกฎหมายสำหรับผู้รับอนุญาตผลิต และสำหรับผู้ที่ได้รับมอบหมาย

หลักการพื้นฐานของการประกันคุณภาพ หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต และการควบคุมคุณภาพจะมีความสัมพันธ์ระหว่างกัน ในหมวดนี้ได้อธิบายไว้เพื่อเน้นถึงความสัมพันธ์และความสำคัญต่อการดำเนินการผลิตและการควบคุมของผลิตภัณฑ์ยา

คำอธิบาย

มีการจัดทำคู่มือคุณภาพเป็นลายลักษณ์อักษร ซึ่งอาจรวมอยู่กับ site master file (SMF) หรือแยกเป็นฉบับเฉพาะ อย่างน้อยประกอบด้วย

- (1) ขอบข่ายระบบบริหารงานคุณภาพ
- (2) นโยบายคุณภาพ วัตถุประสงค์คุณภาพ
- (3) โครงสร้างองค์กร
- (4) วิธีปฏิบัติ กระบวนการ และทรัพยากร โดยการกำหนดต้องให้สอดคล้องกับการปฏิบัติเพื่อให้องค์กรสามารถบริหารระบบการประกันคุณภาพ หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต และการควบคุมคุณภาพ
- (5) กำหนดความรับผิดชอบของผู้บริหารระดับสูง
- (6) ลงนามอนุมัติเอกสารโดยผู้บริหารสูงสุดขององค์กร

หมายเหตุ

ไม่มีคู่มือคุณภาพหรือ site master file หรือมีแต่มีองค์ประกอบดังกล่าวข้างต้นไม่ครบถ้วน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การประกันคุณภาพ

ข้อ 5 การประกันคุณภาพเป็นแนวคิดที่ครอบคลุมทุกอย่างที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ เป็นผลรวมของการบริหารจัดการที่มีวัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ยามีคุณภาพตามที่กำหนดสำหรับจุดมุ่งหมายในการใช้ ดังนั้นการประกันคุณภาพจึงเป็นการรวมหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตและปัจจัยอื่นไว้ด้วยกัน

ผู้รับอนุญาตผลิตต้องจัดให้มีระบบการประกันคุณภาพที่เหมาะสมสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ยา ดังนี้

(1) ผลิตภัณฑ์ยามีการออกแบบและพัฒนาโดยคำนึงถึงข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต และหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในห้องปฏิบัติการ

(2) การดำเนินการผลิตและการควบคุมมีการกำหนดให้ชัดเจนโดยนำเอาหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตมาใช้

(3) กำหนดความรับผิดชอบในการบริหารจัดการให้ชัดเจน

(4) มีการจัดการผลิต การจัดหา การใช้วัตถุดิบและวัสดุการบรรจุอย่างถูกต้อง

(5) มีการควบคุมที่จำเป็นของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต มีการควบคุมระหว่างการผลิตและมีการตรวจสอบความถูกต้อง

(6) ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปผ่านกระบวนการผลิตและตรวจสอบอย่างถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้

(7) ผลิตภัณฑ์ยาจะนำไปจำหน่ายหรือส่งมอบไม่ได้ถ้ายังไม่ผ่านการรับรองจากผู้ที่ได้รับมอบหมายว่ารุ่นการผลิตนั้น มีการผลิตและควบคุมอย่างถูกต้องตามทะเบียนตำรับยาและกฎเกณฑ์อื่นที่เกี่ยวข้องกับการผลิต การควบคุม และการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยา

(8) มีการจัดการที่ดีเพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ยามีการจัดเก็บ การจัดส่ง และการจัดการที่ต่อเนื่อง เพื่อให้มีคุณภาพตลอดอายุการใช้

(9) มีวิธีการปฏิบัติสำหรับการตรวจสอบตนเองและการตรวจติดตามคุณภาพ ซึ่งทำเป็นประจำ เพื่อประเมินประสิทธิภาพ และความสามารถในการปฏิบัติตามระบบประกันคุณภาพ

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีระบบประกันคุณภาพ หรือระบบประกันคุณภาพล้มเหลว ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ไม่ปฏิบัติตามระบบประกันคุณภาพที่วางไว้ หรือระบบประกันคุณภาพไม่สมบูรณ์ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา

ข้อ 6 หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตเป็นส่วนของการประกันคุณภาพ ซึ่งทำให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ผ่านขั้นตอนการผลิตและได้รับการควบคุมอย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้มีคุณภาพที่เหมาะสมสำหรับจุดมุ่งหมายการใช้ และตรงตามทะเบียนตำรับยาหรือข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์

หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต เกี่ยวข้องกับการดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพ ข้อกำหนดพื้นฐานของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต มีดังนี้

(1) มีการกำหนดกระบวนการผลิตทั้งหมดอย่างชัดเจน มีการทบทวนอย่างเป็นระบบโดยพิจารณาจากข้อมูลและประสบการณ์ที่ผ่านมา และแสดงให้เห็นว่ามีความสามารถในการผลิตผลิตภัณฑ์ให้มีคุณภาพตามที่กำหนด และถูกต้องตามข้อกำหนดอย่างสม่ำเสมอ

(2) มีการตรวจสอบความถูกต้องของขั้นตอนวิกฤตของกระบวนการผลิตและเมื่อมีการเปลี่ยนแปลง

กระบวนการอย่างมีนัยสำคัญ

- (3) จัดให้มีสิ่งอำนวยความสะดวกที่จำเป็นอย่างเพียงพอ ประกอบด้วย
 - (ก) บุคลากรที่มีคุณสมบัติและผ่านการฝึกอบรมอย่างเหมาะสม
 - (ข) สถานที่และเนื้อที่อย่างเพียงพอ
 - (ค) เครื่องมือและการบริการที่เหมาะสม
 - (ง) วัสดุดิบ ภาชนะบรรจุ และฉลากถูกต้อง
 - (จ) วิธีการปฏิบัติและคำแนะนำที่ผ่านการรับรอง
 - (ฉ) การจัดเก็บและการขนย้ายที่เหมาะสม
- (4) มีคำแนะนำและวิธีการปฏิบัติซึ่งเขียนโดยใช้ภาษาที่ผู้ปฏิบัติเข้าใจได้ง่าย ไม่คลุมเครือ และมีความจำเพาะใช้ได้กับสิ่งอำนวยความสะดวกที่มี
- (5) ผู้ปฏิบัติงานได้รับการฝึกอบรมเกี่ยวกับวิธีการปฏิบัติอย่างถูกต้อง
- (6) มีการบันทึกระหว่างการผลิตเพื่อแสดงให้เห็นว่าทุกขั้นตอนที่กำหนดในวิธีการปฏิบัติและคำแนะนำที่ระบุไว้ได้มีการปฏิบัติจริง และปริมาณกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์เป็นไปตามที่คาดหวังไว้ ในกรณีที่มีความเบี่ยงเบนอย่างมีนัยสำคัญ ต้องบันทึกและสืบสวนหาสาเหตุ
- (7) บันทึกการผลิตและบันทึกการจำหน่ายต้องสามารถสอบกลับได้ถึงประวัติที่สมบูรณ์ของรุ่นการผลิตนั้น ต้องเก็บรักษาไว้ในรูปแบบที่เข้าใจได้และสามารถนำออกมาใช้ได้
- (8) การจัดส่งผลิตภัณฑ์ ต้องให้มีความเสี่ยงต่อคุณภาพน้อยที่สุด
- (9) มีระบบการเรียกเก็บคืนผลิตภัณฑ์จากการขายหรือการส่งมอบ
- (10) มีระบบการตรวจสอบข้อร้องเรียนเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ในท้องตลาด การสืบสวนหาสาเหตุของผลิตภัณฑ์ที่มีความบกพร่องด้านคุณภาพ และมีมาตรการที่เหมาะสมในการจัดการกับผลิตภัณฑ์ที่มีความบกพร่องและมาตรการในการป้องกันการเกิดซ้ำ

คำอธิบาย

หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตเป็นส่วนของการประกันคุณภาพ โดยต้องผลิตยาให้ถูกต้องตามทะเบียนตำรับยา

- (1) การกำหนดกระบวนการผลิตและการทบทวนกระบวนการผลิตอย่างเป็นระบบ เช่น ให้ปฏิบัติตามหมวด 1 ข้อ 8 โดยอาศัยข้อมูลจากหมวด 4 มาประกอบการพิจารณา
- (2) ผู้ผลิตต้องมีการระบุถึงขั้นตอนวิกฤตของกระบวนการผลิตและการเปลี่ยนแปลงที่กระทบต่อคุณภาพเป็นลายลักษณ์อักษรโดยมีการนำหลักการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพมาใช้ และต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของขั้นตอนวิกฤต เช่น ให้ปฏิบัติตามหมวด 1 ข้อ 9-10 หมวด 5 ข้อ 138 และหมวด 12 ข้อ 255-261
- (3) จัดให้มีสิ่งอำนวยความสะดวกที่เพียงพอตามหมวด 2, 3, 5 และ 6 เพื่อให้สามารถดำเนินการตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตตามข้อกำหนดพื้นฐาน
- (4) คำแนะนำและมาตรฐานวิธีการปฏิบัติควรใช้ภาษาที่ผู้ปฏิบัติงานเข้าใจ ในกรณีที่มีคนงานต่างตัว/ต่างประเทศอาจมีภาษาต่างประเทศควบคู่กับภาษาไทย เช่น ให้ปฏิบัติตามหมวด 4, 5 และ 6
- (5) ผู้ปฏิบัติงานได้รับการฝึกอบรมเกี่ยวกับวิธีการปฏิบัติ เช่น ให้ปฏิบัติตามหมวด 2 ข้อ 17-21
- (6) การบันทึกระหว่างการผลิตให้ใช้หมึกถาวรเขียนให้ชัดเจน อ่านง่าย ลงข้อมูลให้ครบถ้วน การแก้ไขข้อมูลที่ผิดพลาดต้องลงลายมือชื่อและวันที่กำกับกับการแก้ไขโดยต้องอ่านข้อมูลเดิมได้ ถ้าจำเป็น ต้องบันทึกเหตุการณ์แก้ไขไว้ด้วย เช่น ให้ปฏิบัติตามหมวด 4 ข้อ 79-80, 89-90, 92, 97 และ 100-101 หมวด 6 ข้อ 175-176 หมวด 7

ข้อ 212 หมวด 8 ข้อ 217, 219-220 และ 229 และหมวด 11 ข้อ 241 ในกรณีการบันทึกด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์สามารถทำได้โดยการปฏิบัติตามหมวด 4 ข้อ 81 และหมวด 19

(7) การบันทึกการผลิตและการจำหน่ายต้องมีข้อมูลที่สามารถสืบย้อนได้

(7.1) ประวัติที่สมบูรณ์ของรุ่นการผลิตนั้น

(7.2) ผลิตภัณฑ์ยารุ่นนั้นๆ มีปริมาณการผลิตจำนวนเท่าใด และแต่ละรุ่นมีการขายไปที่ใดบ้าง เพื่อประโยชน์ในการเรียกเก็บยาคืนกรณีมีปัญหาด้านคุณภาพผลิตภัณฑ์ยา

(7.3) ระยะเวลาการจัดเก็บเอกสารบันทึกการผลิตและการจำหน่ายต้องไม่น้อยกว่าอายุของผลิตภัณฑ์บวก 1 ปี ให้เป็นไปตามหมวด 4 ข้อ 80 และหมวด 6 ข้อ 174

(8) ต้องจัดให้มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการจัดส่งผลิตภัณฑ์ หรืออาจปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการจัดส่งของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

(9) การเรียกเก็บคืนผลิตภัณฑ์ เช่น ให้ปฏิบัติตามหมวด 3 ข้อ 47 และ 52 หมวด 5 ข้อ 166 และหมวด 8 ข้อ 223-230

(10) การตรวจสอบข้อร้องเรียนเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ เช่น ให้ปฏิบัติตามหมวด 3 ข้อ 47 และ 52 หมวด 5 ข้อ 166 และหมวด 8 ข้อ 215-222

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตอย่างเคร่งครัดซึ่งส่งผลให้คุณภาพของยาไม่เหมาะสมสำหรับจุดมุ่งหมายหรือตรงตามทะเบียนตำรับยา หรือส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาและความปลอดภัยของผู้บริโภคอย่างร้ายแรง ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

การควบคุมคุณภาพ

ข้อ 7 การควบคุมคุณภาพเป็นส่วนของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตซึ่งเกี่ยวข้องกับการสุ่มตัวอย่าง ข้อกำหนด และการทดสอบ มีการทำงานร่วมกับหน่วยงานอื่นภายในองค์กร ในการดำเนินการด้านเอกสารและวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่าน เพื่อให้มั่นใจได้ว่าไม่มีการปล่อยผ่านวัตถุดิบหรือวัสดุการบรรจุเพื่อนำไปใช้ หรือไม่มีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่ายหรือจัดส่ง จนกว่าจะผ่านการตัดสินใจว่าคุณภาพเป็นที่น่าพอใจ

ข้อกำหนดพื้นฐานของการควบคุมคุณภาพ ได้แก่

(1) มีสิ่งอำนวยความสะดวกเพียงพอ มีผู้ปฏิบัติงานที่ผ่านการฝึกอบรม และมีวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการรับรองสำหรับการสุ่มตัวอย่าง การตรวจสอบและการทดสอบวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และการตรวจติดตามสถานะแวดล้อมตามความเหมาะสมเพื่อให้เป็นไปตามวัตถุประสงค์ของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต

(2) การสุ่มตัวอย่างวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องปฏิบัติโดยผู้ปฏิบัติงานและด้วยวิธีการที่ผ่านการรับรองจากฝ่ายควบคุมคุณภาพ

(3) มีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบ

(4) มีการบันทึกเพื่อแสดงให้เห็นว่า วิธีการปฏิบัติในการสุ่มตัวอย่าง การตรวจสอบและการทดสอบ ได้มีการปฏิบัติตามที่กำหนด หากเกิดความเบี่ยงเบนใดๆ ต้องมีการบันทึกและสืบสวน

(5) ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปมีปริมาณสารออกฤทธิ์ถูกต้อง และมีคุณภาพตรงตามทะเบียนตำรับยา มีความบริสุทธิ์ตามข้อกำหนด บรรจุในภาชนะที่เหมาะสมและปิดฉลากที่ถูกต้อง

(6) มีการบันทึกผลของการตรวจสอบและการทดสอบวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป พร้อมทั้งนำไปประเมินเปรียบเทียบกับข้อกำหนด การประเมิน

ผลิตภัณฑ์ประกอบไปด้วยการทบทวนและการประเมินการดำเนินการด้านเอกสารของการผลิต รวมถึงการประเมินความเสี่ยงเบนจากวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้

(7) ไม่มีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์รุ่นใดเพื่อจำหน่ายหรือส่งมอบก่อนได้รับการรับรองโดยหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพหรือผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ว่าผลิตภัณฑ์มีความถูกต้องตรงตามทะเบียนตำรับยา

(8) มีการเก็บรักษาตัวอย่างวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ไว้อ้างอิงในจำนวนที่เพียงพอ เพื่อการตรวจสอบผลิตภัณฑ์ในอนาคตหากจำเป็น และต้องเก็บรักษาในภาชนะบรรจุที่ส่งออกจำหน่าย นอกจากเป็นกรณีของการผลิตในภาชนะบรรจุขนาดใหญ่

คำอธิบาย

การตัดสินใจว่าคุณภาพเป็นที่น่าพอใจ ให้ปฏิบัติตามหมวด 5 ข้อ 160 และหมวด 6 ข้อ 169

(1) มีสิ่งอำนวยความสะดวกเพียงพอให้ปฏิบัติตามหมวด 3 ข้อ 30-34, 55-58 และ 62-73 หมวด 4 ข้อ 94-96 และ 99 และหมวด 6 ข้อ 171-173 และ 177

จัดทำมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการฝึกอบรม การสุ่มตัวอย่าง การวิเคราะห์ทดสอบ ข้อกำหนดเกี่ยวกับวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุ ข้อกำหนดเกี่ยวกับยาระหว่างการผลิตและยารอการบรรจุ ข้อกำหนดเกี่ยวกับยาสำเร็จรูป

มีข้อกำหนดและการตรวจสอบภาวะแวดล้อม การตรวจติดตามสถานะแวดล้อมตามความเหมาะสม หมายถึงการติดตามฝ้าระวางเป็นประจำของปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ยาสำเร็จรูป ยาสำเร็จรูป รวมถึงในกระบวนการผลิตและบรรจุ เช่นอุณหภูมิ ความชื้นสัมพัทธ์ ปริมาณของฝุ่นละอองและปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ของห้องสะอาด ค่าของความแตกต่างความดันอากาศ เป็นต้น

(2) การสุ่มตัวอย่าง ให้ปฏิบัติตามหมวด 6 ข้อ 177-180 และหมวด 10 ข้อ 234-238

(3) การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบ ให้ปฏิบัติตามหมวด 4 ข้อ 98 และหมวด 6 ข้อ 181

(4) การลงบันทึกให้ใช้หมึกถาวร เขียนให้ชัดเจน อ่านง่าย ลงข้อมูลให้ครบถ้วน การแก้ไขข้อมูลที่ผิดพลาดต้องลงลายมือชื่อและวันที่กำกับกับการแก้ไขโดยต้องอ่านข้อมูลเดิมได้ ถ้าจำเป็นต้องบันทึกเหตุการณ์แก้ไขไว้ด้วย ให้ปฏิบัติตามหมวด 4 ข้อ 79-80, 92, 97 และ 100-101 หมวด 6 ข้อ 175-176 และ 182-183 หมวด 7 ข้อ 212 และหมวด 11 ข้อ 241 ในกรณีการบันทึกด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์สามารถทำได้โดยการปฏิบัติตามหมวด 4 ข้อ 81 และหมวด 19

(7) การปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ ให้ปฏิบัติตามหมวด 5 ข้อ 160 และหมวด 6 ข้อ 169

(8) การเก็บรักษาตัวอย่างวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ไว้อ้างอิง ให้ปฏิบัติตามหมวด 6 ข้อ 178-180 หมวด 11 ข้อ 239-254 ในกรณีการผลิตในภาชนะบรรจุที่ส่งออกจำหน่ายในภาชนะบรรจุขนาดใหญ่ไม่จำเป็นต้องเก็บในภาชนะบรรจุขนาดดังกล่าวไว้อ้างอิง ให้เก็บในภาชนะที่เป็นวัสดุชนิดเดียวกันที่มีขนาดเล็กลงได้ โดยขึ้นอยู่กับรูปแบบยา (dosage form) ดังนี้

ยาน้ำขนาดบรรจุมากกว่า 1 แกลลอน (3.75 ลิตร)

ยาครีม/ขี้ผึ้งขนาดบรรจุมากกว่า 500 กรัม

ยาผงขนาดบรรจุมากกว่า 1 กิโลกรัม

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามระบบควบคุมคุณภาพอย่างเคร่งครัด ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาอย่างร้ายแรง เช่น ไม่ตรวจวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ยาก่อนปล่อยผ่าน ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

(1) ไม่มีการจัดทำมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการฝึกอบรม การสวมตัวอย่าง วิธีทดสอบ ข้อกำหนดเกี่ยวกับวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุ ข้อกำหนดเกี่ยวกับยาระหว่างการผลิตและยารอการบรรจุ ข้อกำหนดเกี่ยวกับยาสำเร็จรูป และข้อกำหนดการตรวจสอบสถานะแวดล้อม ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

(3) ไม่มีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

(4) ไม่มีบันทึกการวิเคราะห์ทดสอบ ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ไม่มีข้อมูลดิบของการชั่ง ตวง วัด ในการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสัญสำคัญ หรือบันทึกข้อมูลในเศษกระดาษ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

(5) มีการปล่อยผ่านยาที่ไม่เข้ามาตรฐานตรงตามทะเบียนตำรับยา ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์

ข้อ 8 มีการทบทวนคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมดที่ขึ้นทะเบียนตำรับไว้ ซึ่งรวมถึงผลิตภัณฑ์ยาสำหรับส่งออกด้วย โดยให้ทำเป็นระยะอย่างสม่ำเสมอหรือหมุนเวียนกันทำ

วัตถุประสงค์ในการทบทวนจะต้องครอบคลุมเรื่องความสม่ำเสมอของกระบวนการผลิตและการควบคุมความเหมาะสมของข้อกำหนดที่ใช้ในปัจจุบันสำหรับวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป เพื่อพิจารณาแนวโน้มและเพื่อพัฒนาผลิตภัณฑ์และกระบวนการให้ดียิ่งขึ้น

การทบทวนเหล่านี้ ต้องทำเป็นลายลักษณ์อักษรเป็นประจำทุกปี โดยดูจากผลการทบทวนครั้งก่อนประกอบด้วย และอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

(1) การทบทวนเกี่ยวกับวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ โดยเฉพาะในกรณีของวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุที่มาจากแหล่งใหม่

(2) การทบทวนเกี่ยวกับผลของการควบคุมระหว่างกระบวนการในส่วนที่เป็นจุดวิกฤตและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป

(3) การทบทวนเกี่ยวกับทุกรุ่นผลิตที่พบว่าไม่ผ่านข้อกำหนดและการสืบสวนหาสาเหตุ

(4) การทบทวนเกี่ยวกับทุกความเบี่ยงเบน หรือการไม่สอดคล้องตามข้อกำหนดที่มีนัยสำคัญ การสืบสวนหาสาเหตุ ประสิทธิภาพของปฏิบัติการแก้ไข และปฏิบัติการป้องกัน

(5) การทบทวนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการหรือวิธีวิเคราะห์

(6) การทบทวนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของการยื่นคำขออนุญาต การอนุญาต การปฏิเสธเอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับ รวมถึงเอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับสำหรับประเทศที่ 3 ในกรณีของการส่งออก

(7) การทบทวนเกี่ยวกับผลของการตรวจติดตามความคงสภาพ และแนวโน้มที่ไม่พึงประสงค์

(8) การทบทวนเกี่ยวกับการคืนผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมด ข้อร้องเรียน และการเรียกเก็บยาคืนที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพผลิตภัณฑ์ รวมถึงการสืบสวนหาสาเหตุทันที

(9) การทบทวนความเพียงพอของปฏิบัติการแก้ไขของกระบวนการหรืออุปกรณ์ที่เกิดขึ้นก่อนหน้า

(10) กรณีของยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับใหม่ หรือมีการเปลี่ยนแปลงไปจากทะเบียนตำรับ ต้องทำการทบทวนเงื่อนไขหรือคำรับรองที่ได้ทำไว้เกี่ยวกับการตรวจสอบภายหลังที่ผลิตภัณฑ์ยาออกสู่ตลาดแล้ว

(11) สถานะของการตรวจรับรองเครื่องมือและระบบสนับสนุนการผลิตที่เกี่ยวข้องเช่น ระบบอากาศ ระบบน้ำ ก๊าซอัด และอื่นๆ

(12) การทบทวนเกี่ยวกับข้อตกลงทางเทคนิค (technical agreements) เพื่อให้แน่ใจว่ามีความทันสมัยอยู่เสมอ

ผู้รับอนุญาตผลิตต้องประเมินผลของการทบทวนนี้และต้องนำมาประเมินว่าจะต้องมีปฏิบัติการแก้ไข

และป้องกัน หรือการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำด้วยหรือไม่ เหตุผลสำหรับปฏิบัติการแก้ไขนั้นควรทำเป็นลายลักษณ์อักษร

ปฏิบัติการแก้ไข และปฏิบัติการป้องกันที่ตกลงกันได้ ต้องแล้วเสร็จทันเวลาที่กำหนดอย่างมีประสิทธิภาพ ต้องมีวิธีการปฏิบัติสำหรับการบริหารจัดการ ทั้งในเรื่องของการจัดการแบบต่อเนื่องและการทบทวนวิธีการแก้ไขเหล่านั้น รวมถึงประสิทธิภาพของวิธีการปฏิบัติดังกล่าวต้องได้รับการทบทวนสอบในระหว่างการตรวจสอบตนเอง การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์อาจแบ่งเป็นกลุ่มตามประเภทของผลิตภัณฑ์ ตัวอย่างเช่น ยา รูปแบบของแข็ง ยา รูปแบบของเหลว ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ และอื่นๆ

คำอธิบาย

ยาแต่ละตำรับที่ได้มีการผลิตไปในแต่ละปีต้องมีการทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์ยา โดยจำแนกยาเป็น 3 กลุ่ม คือ high risk, medium risk และ low risk

High risk เช่น ยากลุ่มยาฉีด, cytotoxic drugs และ sustained release preparations ในกรณีที่ไม่มีการผลิตยาดังกล่าวให้หมายถึงยาตำรับที่มีปริมาณการผลิตสูงสุดสามอันดับของแต่ละบริษัท ดำเนินการภายใน 1 ปี หลังจากประกาศกระทรวงฯ มีผลใช้บังคับ และมีการทบทวนต่อเนื่องทุกปี

Medium risk เช่น ยากลุ่ม potent drugs หรือยาที่มีปริมาณตัวยาสสำคัญต่ำกว่า 2 mg ต่อ unit dose และยากลุ่ม penicillins, cephalosporins, carbapenems หรือยากลุ่มที่มี Beta-lactam ring ดำเนินการภายใน 2 ปี หลังจากประกาศกระทรวงฯ มีผลใช้บังคับ และมีการทบทวนต่อเนื่องทุก 2 ปี เป็นอย่างน้อย

Low risk ได้แก่ ยาตำรับอื่นๆ นอกเหนือจากตำรับข้างต้น ดำเนินการภายใน 4 ปี หลังจากประกาศกระทรวงฯ มีผลใช้บังคับ และมีการทบทวนต่อเนื่องทุก 3 ปี เป็นอย่างน้อย

ในกรณีตำรับยาที่มีตัวยาสสำคัญ รูปแบบยา (dosage form) และกระบวนการผลิตเหมือนกัน แต่มีหลายขนาดบรรจุ อาจเลือกขนาดบรรจุใดขนาดบรรจุหนึ่งในการทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์ยา

หมายเหตุ

ไม่มีการทบทวนคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพ

ข้อ 9 การบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพคือ กระบวนการที่เป็นระบบสำหรับการประเมิน การควบคุม การสื่อสาร และการทบทวนความเสี่ยงต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา โดยสามารถนำไปประยุกต์ได้ทั้งการเตรียมการล่วงหน้าและการทบทวนย้อนหลัง

ข้อ 10 ระบบการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพ

(1) การประเมินความเสี่ยงต่อคุณภาพต้องใช้พื้นฐานความรู้ทางวิทยาศาสตร์ ประสบการณ์เกี่ยวกับกระบวนการ และท้ายสุดต้องเชื่อมโยงไปสู่การคุ้มครองผู้ป่วย

(2) ระดับของการบริหาร ระเบียบแบบแผน และเอกสารของกระบวนการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องสัมพันธ์กับระดับของความเสี่ยง

คำอธิบาย

จัดให้มี quality risk management policy ที่ระบุถึงกระบวนการที่ใช้ในการชี้บ่ง จำแนก ควบคุม และประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพ

หมายเหตุ

ไม่มี quality risk management policy ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

หมวด 2 บุคลากร

หลักการ

การจัดทำและรักษาระบบประกันคุณภาพให้คงอยู่ได้ และการผลิตผลิตภัณฑ์อย่างถูกต้องนั้นขึ้นอยู่กับผู้ปฏิบัติงาน ดังนั้นจึงเป็นความรับผิดชอบของผู้รับอนุญาตผลิตที่ต้องจัดหาบุคลากรที่มีคุณสมบัติเหมาะสมในจำนวนที่เพียงพอสำหรับการปฏิบัติงาน โดยแต่ละคนต้องเข้าใจในภาระหน้าที่อย่างชัดเจนและมีการบันทึกไว้ บุคลากรทุกคนต้องตระหนักในหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตและได้รับการฝึกอบรมก่อนปฏิบัติงาน มีการฝึกอบรมอย่างต่อเนื่อง รวมถึงมีคำแนะนำเรื่องสุขอนามัยที่เกี่ยวข้องกับงานที่ทำ

ข้อ 11 ผู้รับอนุญาตผลิตต้องจัดให้มีบุคลากรที่มีคุณสมบัติเหมาะสมและประสบการณ์ในจำนวนที่เพียงพอ ภาระหน้าที่ที่มอบหมายให้แต่ละบุคคลต้องไม่มากเกินไปจนเกิดความเครียดต่อคุณภาพ

คำอธิบาย

มีการกำหนดคุณสมบัติของบุคลากร (qualification) ที่ดำรงตำแหน่งเป็นลายลักษณ์อักษร หัวหน้าฝ่ายผลิตมีประสบการณ์ในการดำเนินการผลิตและ/หรือประกัน/ควบคุมคุณภาพไม่น้อยกว่า 3 ปี โดยต้องมีประสบการณ์ในด้านการผลิตไม่น้อยกว่า 1 ปี และหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพมีประสบการณ์ในการดำเนินการผลิตและ/หรือประกัน/ควบคุมคุณภาพไม่น้อยกว่า 3 ปี โดยต้องมีประสบการณ์ในด้านประกัน/ควบคุมคุณภาพไม่น้อยกว่า 1 ปี

ในกรณีการผลิตผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อหรือชีววัตถุ หัวหน้าฝ่ายผลิตต้องมีประสบการณ์ในการดำเนินการผลิตและ/หรือประกัน/ควบคุมคุณภาพไม่น้อยกว่า 3 ปี โดยต้องมีประสบการณ์ในการดำเนินการผลิตยาปราศจากเชื้อหรือชีววัตถุไม่น้อยกว่า 1 ปี

หมายเหตุ

หัวหน้าฝ่ายผลิตและฝ่ายประกัน/ควบคุมคุณภาพมีประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องน้อยกว่าที่กำหนดในคำอธิบายข้างต้น ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 12 ผู้รับอนุญาตผลิตต้องมีผังองค์กร บุคลากรที่มีตำแหน่งรับผิดชอบต้องมีการกำหนดภาระหน้าที่เป็นลายลักษณ์อักษรในใบแสดงลักษณะงาน (job description) และมีอำนาจหน้าที่เพียงพอในงานที่รับผิดชอบ อาจมีผู้ที่มีคุณสมบัติในระดับที่สามารถปฏิบัติหน้าที่แทนได้ บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตต้องไม่มีภาระหน้าที่ที่ซ้ำซ้อนหรือเกิดช่องว่างที่ไม่สามารถหาผู้รับผิดชอบได้

คำอธิบาย

องค์กรต้องจัดให้มีเอกสารดังต่อไปนี้

- (1) แผนผังโครงสร้างและการบริหารงานขององค์กร (organization chart) ที่แสดงสายการบังคับบัญชาชัดเจนและเป็นปัจจุบัน
- (2) รายละเอียดบุคลากรที่มีการปฏิบัติที่มีผลต่อระบบการผลิตและควบคุมคุณภาพ
- (3) มีใบแสดงลักษณะงาน (job description) ที่ระบุหน้าที่ความรับผิดชอบของบุคลากรในตำแหน่งที่มีผลต่อระบบการผลิตและควบคุมคุณภาพเป็นลายลักษณ์อักษร

กรณีแต่งตั้งผู้ปฏิบัติหน้าที่ทดแทนในกรณีจำเป็น เช่น ลาป่วย หรือลาพักร้อน เป็นต้น ต้องมีการระบุชื่อบุคลากรและ/หรือตำแหน่งที่สามารถปฏิบัติงานทดแทนไว้เป็นลายลักษณ์อักษร

หมายเหตุ

ไม่มีแผนผังองค์กร (organization chart) ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีใบแสดงลักษณะงาน (job description) ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

บุคลากรหลัก

ข้อ 13 บุคลากรหลักประกอบด้วยหัวหน้าฝ่ายผลิตและหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ ต้องเป็นอิสระไม่ขึ้นต่อกัน หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพมีหน้าที่ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป หากองค์กรใดที่หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพมิได้รับผิดชอบปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป องค์กรต้องแต่งตั้งผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ทั้งนี้ หัวหน้าฝ่ายผลิต หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ และผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องเป็นเกสัชกรที่มีใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม และต้องเป็นตำแหน่งงานประจำเต็มเวลา

คำอธิบาย

สายการบังคับบัญชาของฝ่ายผลิตและฝ่ายควบคุมคุณภาพต้องเป็นอิสระไม่ขึ้นต่อกัน ในกรณีที่ยังคงกรมได้มอบหมายให้หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพมีหน้าที่รับผิดชอบปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ ต้องมีการแต่งตั้งผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปเป็นลายลักษณ์อักษร ผู้ที่ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องเป็นเกสัชกรที่มีใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมและทำงานเต็มเวลา โดยที่ไม่อยู่ในฝ่ายผลิต

บางองค์กรอาจมีฝ่ายประกันคุณภาพ โดยสายการบังคับบัญชาของฝ่ายประกันคุณภาพและฝ่ายผลิตต้องเป็นอิสระไม่ขึ้นต่อกัน

หมายเหตุ

ฝ่ายประกันคุณภาพและฝ่ายควบคุมคุณภาพไม่เป็นอิสระจากฝ่ายผลิต ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ในกรณีหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพมิได้รับผิดชอบปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และองค์กรไม่ได้แต่งตั้งผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

หัวหน้าฝ่ายผลิต หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ และผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ไม่ใช่เกสัชกรที่มีใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมหรือเป็นเกสัชกรที่ไม่ได้ทำงานประจำเต็มเวลา ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 14 หัวหน้าฝ่ายผลิต โดยทั่วไปมีความรับผิดชอบดังต่อไปนี้

(1) ให้ความมั่นใจว่ามีการผลิตผลิตภัณฑ์และจัดเก็บอย่างถูกต้องตรงตามที่ระบุไว้ในเอกสาร เพื่อให้ได้คุณภาพตามที่กำหนด

(2) รับรองวิธีการปฏิบัติทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการผลิต และต้องมั่นใจว่ามีการนำไปปฏิบัติอย่างเคร่งครัด

(3) ให้ความมั่นใจว่ามีการประเมินบันทึกการดำเนินการผลิตและลงลายมือชื่อโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายก่อนส่งไปยังฝ่ายควบคุมคุณภาพ

(4) ตรวจสอบการบำรุงรักษาสถานที่และเครื่องมือในฝ่ายผลิต

(5) ให้ความมั่นใจว่ามีการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม

(6) ให้ความมั่นใจว่าบุคลากรในฝ่ายผลิตผ่านการฝึกอบรมก่อนปฏิบัติงานและมีการอบรมอย่างต่อเนื่องตามที่กำหนด โดยปรับใช้ให้เหมาะสมได้ตามความต้องการ

คำอธิบาย

หัวหน้าฝ่ายผลิตควมให้มีการนำข้อกำหนดต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการผลิต และหน้าที่ที่กำหนด ไปปฏิบัติอย่างครบถ้วนและสามารถสอบกลับได้ทุกขั้นตอน

หมายเหตุ -

ข้อ 15 หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ โดยทั่วไปมีความรับผิดชอบดังต่อไปนี้

- (1) รับรองหรือไม่รับรองผลการตรวจสอบวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป
- (2) ประเมินบันทึกการผลิต
- (3) ให้ความมั่นใจว่ามีการทดสอบทุกอย่างที่จำเป็น
- (4) รับรองข้อกำหนด วิธีการสุ่มตัวอย่าง วิธีการทดสอบและวิธีปฏิบัติในการควบคุมคุณภาพ
- (5) รับรองและตรวจติดตามผู้รับจ้างวิเคราะห์ตามสัญญาการจ้างวิเคราะห์
- (6) ตรวจสอบการบำรุงรักษาสถานที่และเครื่องมือในฝ่ายควบคุมคุณภาพ
- (7) ให้ความมั่นใจว่ามีการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม
- (8) ให้ความมั่นใจว่าบุคลากรในฝ่ายควบคุมคุณภาพผ่านการฝึกอบรมก่อนปฏิบัติงานและมีการอบรมอย่างต่อเนื่องตามที่กำหนด โดยปรับใช้ให้เหมาะสมได้ตามความต้องการ

คำอธิบาย

หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพควบคุมให้มีการนำข้อกำหนดต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับงานการควบคุมคุณภาพ และหน้าที่ที่กำหนด ไปปฏิบัติอย่างครบถ้วนและสามารถสอบกลับได้ทุกขั้นตอน

หมายเหตุ -

ข้อ 16 หัวหน้าฝ่ายผลิตและหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพมีความรับผิดชอบร่วมกันในงานที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพ ดังต่อไปนี้

- (1) อนุมัติวิธีการปฏิบัติและเอกสารอื่น รวมถึงการแก้ไข
- (2) ตรวจติดตามและควบคุมสถานะแวดล้อมในการผลิต
- (3) สุขลักษณะของสถานที่ผลิต
- (4) ตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ
- (5) การฝึกอบรม
- (6) รับรองและตรวจติดตามผู้ส่งมอบวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ
- (7) รับรองและตรวจติดตามผู้รับจ้างผลิตตามสัญญาการจ้างผลิต
- (8) กำหนดและตรวจติดตามสถานะการเก็บรักษาวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์
- (9) เก็บรักษานบันทึก
- (10) ตรวจติดตามการปฏิบัติตามข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต
- (11) ตรวจสอบ สืบสวน และเก็บตัวอย่าง เพื่อตรวจติดตามปัจจัยที่อาจมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

คำอธิบาย

หัวหน้าฝ่ายผลิตและควบคุมคุณภาพร่วมกันควบคุมให้มีการนำข้อกำหนดต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับงานตามทีระบุ ในหมวด 2 ข้อ 16 (1-11) ไปปฏิบัติอย่างครบถ้วนและสามารถสอบกลับได้ทุกขั้นตอน

หมายเหตุ -

การฝึกอบรม

ข้อ 17 ผู้รับอนุญาตผลิตต้องจัดให้มีการฝึกอบรมบุคลากรทุกคนที่มีหน้าที่เข้าไปในบริเวณการดำเนินการผลิต หรือห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ และบุคลากรอื่นที่มีกิจกรรมซึ่งมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ รวมถึงพนักงานเทคนิค พนักงานซ่อมบำรุง และพนักงานทำความสะอาดด้วย

คำอธิบาย

ต้องจัดให้มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการฝึกอบรมบุคลากรซึ่งประกอบด้วย

(1) แผนกำหนดการฝึกอบรมประจำปีที่ได้รับการรับรองจากหัวหน้าฝ่ายผลิต หรือหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพแล้วแต่กรณี อย่างน้อยแผนกำหนดการฝึกอบรมประจำปีต้องมีหัวข้อการอบรมและช่วงเวลาการฝึกอบรม

(2) เกณฑ์การประเมินผลการฝึกอบรมของบุคลากรทุกตำแหน่ง โดยอาจกำหนดเกณฑ์ไว้ดังนี้

(2.1) ระยะเวลาการเข้ารับการฝึกอบรม บุคลากรต้องเข้ารับการฝึกอบรมอย่างน้อย 80% ของระยะเวลาการฝึกอบรม

(2.2) การตอบคำถามปากเปล่า

(2.3) การสอบข้อเขียน

(2.4) การฝึกปฏิบัติ

ทั้งนี้การประเมินผลอาจใช้วิธีผสมผสานมากกว่า 1 วิธีได้

(3) การประเมินผล และการจัดเก็บบันทึกการฝึกอบรม

บุคลากรที่อยู่ในองค์กรซึ่งปฏิบัติหน้าที่ในการดำเนินการผลิต ควบคุมคุณภาพ หรือกิจกรรมที่มีผลต่อคุณภาพ รวมถึงพนักงานเทคนิค ซ่อมบำรุง ทำความสะอาด ต้องมีการฝึกอบรมด้าน GMP ในส่วนที่เกี่ยวข้องและประเมินผลการฝึกอบรมอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง

การฝึกอบรมต้องจัดให้มีบันทึกการฝึกอบรมซึ่งจัดทำเป็น 2 ลักษณะ คือ

(1) บันทึกการฝึกอบรมของแต่ละครั้ง อย่างน้อยต้องมีหัวข้อการฝึกอบรม วันเดือนปีที่ดำเนินการ ชื่อวิทยากร/ผู้บรรยาย และรายชื่อผู้เข้ารับการอบรม โดยต้องเก็บรักษาบันทึกการฝึกอบรมไว้อย่างน้อย 5 ปี

(2) บันทึกการฝึกอบรมของบุคลากรแต่ละคน โดยจัดทำเป็นประวัติการฝึกอบรมของบุคลากรตั้งแต่เข้าปฏิบัติหน้าที่ในองค์กร ซึ่งการเก็บรักษาบันทึกการฝึกอบรมต้องเก็บตลอดอายุงานของบุคลากร

หมายเหตุ

ไม่มีการฝึกอบรมบุคลากรทางด้าน GMP อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง หรือไม่มีการบันทึกการประเมินผลการฝึกอบรม ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 18 บุคลากรใหม่ ต้องได้รับการฝึกอบรมหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต ทั้งด้านทฤษฎีและการปฏิบัติ รวมทั้งต้องได้รับการฝึกอบรมในหน้าที่ที่ได้รับมอบหมาย ต้องมีการฝึกอบรมอย่างต่อเนื่อง และมีการประเมินประสิทธิภาพในการปฏิบัติเป็นประจำ ต้องจัดให้มีกำหนดการฝึกอบรมที่ผ่านการรับรองจากหัวหน้าฝ่ายผลิตหรือหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพแล้วแต่ความเหมาะสม และต้องเก็บรักษาบันทึกการฝึกอบรมไว้

คำอธิบาย

มาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการฝึกอบรมต้องประกอบด้วยหัวข้อการฝึกอบรมบุคลากรใหม่และหัวข้ออื่นๆ ที่บุคลากรต้องรับทราบ เช่น ความปลอดภัยในการทำงาน เป็นต้น

บุคลากรใหม่ต้องได้รับการฝึกอบรมเบื้องต้นด้าน GMP และงานในหน้าที่ที่ได้รับมอบหมายทั้งภาคทฤษฎีและภาคปฏิบัติ โดยอาจเป็นการอบรมระหว่างที่ทำงานไปด้วย (on the job training) ทั้งนี้จะต้องมีการบันทึกรายงานการอบรมเก็บไว้ด้วย

บุคลากรใหม่ต้องได้รับการประเมินประสิทธิภาพการทำงานในระหว่างการทดลองงานและต้องมีการบันทึกผลการประเมิน หลังจากบุคลากรผ่านการทดลองงานให้มีการฝึกอบรมและประเมินผลอย่างต่อเนื่องตามหมวด 2 ข้อ

หมายเหตุ

ไม่มีการฝึกอบรมบุคลากรใหม่หรือไม่มีการบันทึกการฝึกอบรม ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการประเมินประสิทธิภาพการทำงานของบุคลากรใหม่ในระหว่างการทดลองงาน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 19 บุคลากรที่ทำงานในบริเวณที่มีการปนเปื้อนซึ่งก่อให้เกิดอันตราย ตัวอย่างเช่น บริเวณสะอาดหรือบริเวณที่มีสารออกฤทธิ์สูง สารที่เป็นพิษ สารที่ทำให้เกิดการติดเชื้อหรือทำให้เกิดการแพ้ ต้องได้รับการฝึกอบรมเฉพาะด้าน

คำอธิบาย

ต้องจัดให้มีการฝึกอบรมพิเศษสำหรับบุคลากรที่ปฏิบัติงานเฉพาะอย่าง เช่น งานที่เกี่ยวข้องกับสารที่มีฤทธิ์แรง สารพิษ สารที่ทำให้เกิดการติดเชื้อหรือทำให้เกิดการแพ้ เป็นต้น และมีการบันทึกการฝึกอบรม เพื่อป้องกันบุคลากรผู้ปฏิบัติงานไม่ให้เกิดอันตราย และป้องกันการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์ยาและสิ่งแวดล้อม

หมายเหตุ

ไม่มีการฝึกอบรมบุคลากรหรือไม่มีการบันทึกการฝึกอบรม ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 20 ผู้เยี่ยมชมหรือบุคลากรที่ไม่ผ่านการฝึกอบรม ไม่ควรให้เข้าไปในบริเวณการดำเนินการผลิตและบริเวณควบคุมคุณภาพ แต่ถ้าหลีกเลี่ยงไม่ได้ ต้องให้ข้อมูลล่วงหน้าโดยเฉพาะเกี่ยวกับสุขอนามัยส่วนบุคคล และคำแนะนำในการสวมใส่เครื่องแต่งกายในการป้องกันการปนเปื้อน และควรให้การดูแลอย่างใกล้ชิด

คำอธิบาย

ต้องจัดให้มีคำแนะนำสำหรับผู้เยี่ยมชมหรือบุคลากรที่ไม่ผ่านการฝึกอบรมในการเข้าไปในบริเวณดำเนินการผลิตและควบคุมคุณภาพ ซึ่งประกอบด้วยสุขอนามัยส่วนบุคคล คำแนะนำในการสวมใส่เครื่องแต่งกาย และการปฏิบัติตัวเพื่อป้องกันการปนเปื้อน

แจ้งให้ผู้เยี่ยมชมหรือบุคลากรที่จำเป็นต้องเข้าไปในบริเวณดำเนินการผลิตและควบคุมคุณภาพทราบโดยการอธิบายพร้อมเอกสาร วีดิทัศน์ หรือโปสเตอร์ติดไว้ก่อนที่จะถึงบริเวณทางเข้า

หมายเหตุ

ไม่มีคำแนะนำ เช่น เอกสาร วีดิทัศน์ หรือโปสเตอร์ สำหรับผู้เยี่ยมชมหรือบุคลากรที่ไม่ผ่านการฝึกอบรมในการเข้าไปในบริเวณดำเนินการผลิตและควบคุมคุณภาพ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 21 แนวคิดของการประกันคุณภาพและมาตรการทุกอย่างที่ส่งเสริมความเข้าใจและการนำไปปฏิบัติ ควรให้มีการอภิปรายอย่างกว้างขวางในระหว่างการฝึกอบรม

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

-

สุขอนามัยส่วนบุคคล
ข้อ 22 ต้องจัดทำรายละเอียดเกี่ยวกับสุขอนามัยและปรับให้เหมาะสมกับความต้องการที่แตกต่างกันภายในโรงงาน ซึ่งประกอบไปด้วยวิธีการปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ หลักปฏิบัติด้านสุขอนามัย และการแต่งกายของบุคลากร วิธีการปฏิบัติเหล่านี้ทุกคนที่มีหน้าที่ที่ต้องเข้าไปในบริเวณดำเนินการผลิตและบริเวณควบคุมต้องเข้าใจและปฏิบัติตามอย่างเข้มงวด รายละเอียดเกี่ยวกับสุขอนามัย ควรได้รับการส่งเสริมโดยฝ่ายบริหาร และสนับสนุนให้มีการอภิปรายอย่างกว้างขวางในระหว่างการฝึกอบรม

คำอธิบาย

ต้องจัดให้มีวิธีปฏิบัติมาตรฐานสำหรับสุขอนามัยส่วนบุคคล ซึ่งประกอบด้วย

- (1) รายละเอียดของสุขอนามัยส่วนบุคคลของบุคลากรที่ปฏิบัติงานในแต่ละพื้นที่
- (2) การแต่งกายของบุคลากรเพื่อป้องกันการปนเปื้อนภายในพื้นที่การผลิต โดยขึ้นอยู่กับความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนของแต่ละพื้นที่ ให้ปฏิบัติตามหมวด 14 ข้อ 350 และต้องมีการฝึกอบรมบุคลากรผู้ปฏิบัติงานในบริเวณดำเนินการผลิตและควบคุมคุณภาพให้เข้าใจและปฏิบัติตามอย่างเข้มงวด
- (3) การจัดการบุคลากรที่มีโรคติดเชื้อ ไม่ให้ปฏิบัติงานในส่วนที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนการผลิต
- (4) ข้อห้ามต่างๆ ที่ไม่สามารถกระทำได้ในบริเวณการผลิตและควบคุมคุณภาพ ที่ต้องปฏิบัติตามอย่างเข้มงวดในการเข้าไปปฏิบัติงานในบริเวณดำเนินการผลิตและควบคุมคุณภาพ

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติหรือไม่มีการนำมาตรฐานวิธีการปฏิบัติไปใช้ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 23 บุคลากรทุกคนต้องได้รับการตรวจสอบสุขภาพก่อนรับเข้าทำงาน เป็นความรับผิดชอบของผู้รับอนุญาตผลิตในการจัดให้มีคำแนะนำเกี่ยวกับสุขภาพที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ภายหลังจากได้รับการตรวจสอบสุขภาพครั้งแรกแล้ว ต้องมีการตรวจซ้ำตามความจำเป็นให้เหมาะสมกับงานที่ทำและสุขภาพของบุคลากร

คำอธิบาย

ต้องจัดให้มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการตรวจสอบสุขภาพ ซึ่งระบุให้บุคลากรใหม่ก่อนเข้าทำงานและบุคลากรที่ปฏิบัติงานอยู่แล้วมีการตรวจสอบสุขภาพอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง โดยประเภทการตรวจขึ้นอยู่กับความเสี่ยงต่อสุขภาพของงานแต่ละหน้าที่ ซึ่งอย่างน้อยต้องประกอบด้วย การ X-ray ปอด การตรวจเลือด [เช่น หาจำนวนเม็ดเลือดแดงและตรวจการทำงานของตับ (SGOT และ SGPT tests) และการตรวจสอบอื่นๆ เพื่อบ่งชี้ว่าบุคลากรไม่เป็นโรคติดต่อที่มีผลต่อคุณภาพยา] หากพบว่ามีผลผิดปกติต้องมีการตรวจหาสาเหตุของความผิดปกติอื่นๆ และถ้าความผิดปกติส่งผลต่อคุณภาพยา บุคลากรต้องได้รับการรักษาและระหว่างการรักษาต้องย้ายบุคลากรไปปฏิบัติงานในหน้าที่อื่นที่ไม่มีผลต่อคุณภาพยา

บุคลากรใหม่ให้ตรวจสอบตาบอดสีเพิ่มเติม

บุคลากรที่ปฏิบัติหน้าที่อยู่แล้วอาจต้องมีการตรวจเพิ่มเติมตามความจำเป็น เช่น

- (1) ผู้ปฏิบัติงานตรวจ clarity test และตรวจความผิดปกติด้านกายภาพของยา ต้องมีการตรวจสายตาเป็นประจำ
- (2) ผู้ปฏิบัติงานเกี่ยวกับยา กลุ่ม sulfonamides, penicillins, cephalosporins และยา กลุ่ม Beta-lactams ตัวอื่นๆ ให้สอบถามและตรวจสอบประวัติการแพ้ยาดังกล่าว
- (3) ผู้ปฏิบัติงานเกี่ยวกับยา กลุ่ม cytotoxic drugs ให้ตรวจสอบชนิดและปริมาณของเม็ดเลือดขาว อย่างน้อยปีละ 2 ครั้ง
- (4) ผู้ปฏิบัติงานเกี่ยวกับยา กลุ่มฮอร์โมน ให้ตรวจสอบระดับฮอร์โมน
- (5) ผู้ปฏิบัติงานเกี่ยวกับยา กลุ่มต้านไวรัส ให้ตรวจสอบระบบเลือด ตับ และไต
- (6) ผู้ปฏิบัติงานเกี่ยวกับชีววัตถุ (vaccine and serum) อย่างน้อยต้องได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันตามชนิดชีววัตถุที่เกี่ยวข้อง

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการตรวจสอบสุขภาพ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการตรวจสอบสุขภาพบุคลากรก่อนเข้าทำงาน หรือไม่มีการตรวจสอบสุขภาพอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง ถือเป็น

ข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 24 ต้องมีขั้นตอนที่ทำให้มั่นใจได้ว่า ผู้ที่มีโรคติดเชื้อหรือมีแผลเปิดบนผิวหนังของร่างกายจะไม่เกี่ยวข้องในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

คำอธิบาย

ต้องมีข้อกำหนดเป็นลายลักษณ์อักษรให้บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการผลิตหรือควบคุมคุณภาพ ซึ่งมีโรคติดต่อร้ายแรงหรือแผลเปิดบนผิวหนังของร่างกาย รวมทั้งโรคติดเชื้อ ท้องเสีย ไอ ไข้หวัด และโรคผิวหนัง แจ้งให้หัวหน้าผู้ควบคุมหรือผู้ที่ได้รับมอบหมายทราบ เพื่อจัดให้บุคลากรปฏิบัติงานในส่วนที่ไม่มีผลต่อคุณภาพยาหรือต่อบุคลากรอื่นๆ ที่ปฏิบัติหน้าที่ และมีการบันทึกการย้ายงานชั่วคราว

จัดให้มีการบันทึกการประเมินบุคลากรที่มีโรคติดเชื้อหรือมีแผลเปิดบนผิวหนัง แต่ทำงานเกี่ยวกับการผลิตในส่วนที่มีการเปิดของผลิตภัณฑ์และมีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน

หมายเหตุ

ไม่มีข้อกำหนด หรือบุคลากรที่เป็นโรคติดต่อ โรคติดเชื้อ หรือมีบาดแผลเปิดที่ผิวหนังปฏิบัติงานในบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยา ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 25 ทุกคนที่เข้าไปในบริเวณการผลิตต้องสวมใส่เครื่องแต่งกายตามความเหมาะสมกับงานที่ปฏิบัติ

คำอธิบาย

การแต่งกายเพื่อเข้าไปในพื้นที่ที่กำหนดระดับความสะอาด ให้ปฏิบัติตามหมวด 14 ข้อ 349-352 หากไม่ได้เป็นพื้นที่ที่กำหนดระดับความสะอาด ให้ปฏิบัติตามมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับสุขอนามัยส่วนบุคคล เพื่อป้องกันการปนเปื้อนสิ่งสกปรกจากภายนอกเข้าสู่บริเวณดำเนินการผลิต รวมถึงใช้ประกอบกรรไกรมือให้บุคลากร

หมายเหตุ

บุคลากรสวมชุดจากบ้าน หรือชุดที่ไม่เหมาะสมที่อาจก่อให้เกิดการปนเปื้อนเข้าไปในสถานที่ผลิตยาโดยตรง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 26 ห้ามรับประทานอาหาร ห้ามดื่มเครื่องดื่ม ห้ามเคี้ยวของขบเคี้ยว ห้ามสูบบุหรี่ หรือเก็บอาหาร เครื่องดื่ม บุหรี่ หรือยาประจำตัวในบริเวณดำเนินการผลิตและบริเวณจัดเก็บผลิตภัณฑ์ที่อยู่ระหว่างผลิต ต้องไม่มีการปฏิบัติที่ไม่ถูกสุขอนามัยในบริเวณการผลิตหรือบริเวณอื่น ซึ่งสิ่งดังกล่าวอาจมีผลไม่พึงประสงค์ต่อผลิตภัณฑ์

คำอธิบาย

มีข้อกำหนดหรือมาตรการที่ไม่ให้บุคลากรนำอาหารและเครื่องดื่มเข้าไปรับประทาน รวมถึงการสูบบุหรี่ในสถานที่ผลิต เช่น จัดทำเป็นเอกสาร โปสเตอร์ และรูปภาพห้ามรับประทานอาหาร ห้ามดื่มเครื่องดื่ม ห้ามเคี้ยวของขบเคี้ยว ห้ามสูบบุหรี่ หรือห้ามเก็บอาหาร เครื่องดื่ม และบุหรี่ ในพื้นที่การผลิตและคลังสินค้า เป็นต้น

ในกรณียาสำหรับการปฐมพยาบาลเบื้องต้นที่จำเป็น ให้เก็บไว้ในห้องสำนักงานฝ่ายผลิต

หมายเหตุ

บุคลากรรับประทานอาหาร ดื่มน้ำ สูบบุหรี่ หรือเก็บอาหาร เครื่องดื่ม บุหรี่ และยารักษาโรคประจำตัวภายในบริเวณที่ใช้ในการผลิตยาและบริเวณที่ใช้ในการเก็บยา วัตถุติด และวัสดุอื่นๆ รวมทั้งบริเวณอื่น ซึ่งสิ่งดังกล่าวมีผลต่อคุณภาพของยาที่ผลิต ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 27 ห้ามผู้ปฏิบัติงานใช้มือสัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ยา รวมถึงส่วนของวัสดุการบรรจุปฐมภูมิและบริเวณของเครื่องมือที่มีการสัมผัสกับผลิตภัณฑ์

คำอธิบาย

บุคลากรที่จำเป็นต้องสัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ยา รวมถึงส่วนของวัสดุการบรรจุปฐมภูมิและบริเวณของเครื่องมือที่มีการสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ ต้องสวมถุงมือที่ทำจากวัสดุที่ไม่ปลดปล่อยอนุภาคปนเปื้อน เพื่อป้องกันการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์ยา

หมายเหตุ

ผู้ปฏิบัติงานใช้มือสัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ยา วัสดุการบรรจุปฐมภูมิ หรือบริเวณของเครื่องมือที่มีการสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ผู้ปฏิบัติงานใช้มือสัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ยา วัสดุการบรรจุปฐมภูมิ หรือบริเวณของเครื่องมือที่มีการสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ยา ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 28 บุคลากรต้องได้รับคำแนะนำการใช้สิ่งอำนวยความสะดวกในการล้างมือ

คำอธิบาย

จัดให้มีคำแนะนำในการใช้สิ่งอำนวยความสะดวก เช่น การเปิดปิดน้ำ การใช้สารละลายฆ่าเชื้อ และการทำใ้มือแห้ง เป็นต้น โดยอาจจัดทำเป็นโปสเตอร์ เอกสารการล้างมือ หรือรูปภาพประกอบ ติดไว้ในบริเวณล้างมือ เพื่อให้บุคลากรในทุกตำแหน่งที่เกี่ยวข้องรับทราบ รวมถึงมีการฝึกอบรมบุคลากร

หมายเหตุ

ข้อ 29 ในกรณีที่มีข้อกำหนดเฉพาะสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์เฉพาะกลุ่ม ตัวอย่างเช่น การเตรียมยาปราศจากเชื้อ อยู่ในหมวดที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์นั้น ให้ปฏิบัติตามข้อกำหนดเฉพาะด้วย

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

-

หมวด 3 อาคารสถานที่และเครื่องมือ

หลักการ

อาคารสถานที่และเครื่องมือต้องอยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม มีการออกแบบ สร้าง ดัดแปลง และบำรุงรักษา ให้เหมาะสมกับการใช้งาน การวางผังและออกแบบ ต้องมีจุดมุ่งหมายที่จะให้เกิดความเสี่ยงต่อความผิดพลาดน้อยที่สุด การทำความสะอาดและบำรุงรักษาต้องทำได้อย่างมีประสิทธิภาพเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม การสะสมของฝุ่นละออง และสิ่งอื่นใดที่จะมีผลไม่พึงประสงค์ต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

อาคารสถานที่ ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ 30 อาคารสถานที่ ต้องตั้งอยู่ในสภาวะแวดล้อมซึ่งเมื่อพิจารณาพร้อมกับมาตรการอื่นในการปกป้องการผลิตแล้ว มีความเสี่ยงน้อยที่สุดที่จะเป็นสาเหตุในการปนเปื้อนของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ข้อ 31 อาคารสถานที่ ต้องมีการบำรุงรักษาอย่างระมัดระวัง การซ่อมแซมและการบำรุงรักษาต้องมั่นใจว่าไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ต้องทำความสะอาดสถานที่และฆ่าเชื้อตามความเหมาะสม ตามรายละเอียดวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้

คำอธิบาย

(1) ต้องมีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาดและการฆ่าเชื้อบริเวณต่างๆ ตามความเหมาะสม

(2) ต้องมีการบันทึกการทำความสะอาดและการฆ่าเชื้อบริเวณต่างๆ ตามที่ระบุในมาตรฐานวิธีการปฏิบัติรวมทั้งมีการบันทึกการบำรุงรักษา

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติและบันทึกวิธีการทำความสะอาดและวิธีการฆ่าเชื้อ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การซ่อมแซมการบำรุงรักษาถ้าก่อให้เกิดอันตรายต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ถือเป็นข้อบกพร่อง

สำคัญ

ไม่มีมีการบำรุงรักษาสถานที่ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 32 ต้องมีแสงสว่าง อุณหภูมิ ความชื้น และการระบายอากาศอย่างเหมาะสม ไม่ก่อให้เกิด ผลอันไม่พึงประสงค์ทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิตและการจัดเก็บ หรือมีผลต่อความแม่นยำของเครื่องมือ

คำอธิบาย

(1) บริเวณทั่วไปควรติดตั้งหลอดไฟให้มีแสงสว่าง 200-300 ลักซ์ บริเวณที่ปฏิบัติงานควรมีแสงสว่าง 500-1,000 ลักซ์ ขึ้นกับลักษณะงานที่ทำและให้สามารถอ่านตัวอักษร สัญลักษณ์หรือตัวเลขได้ชัดเจน

(2) บริเวณทั่วไปควรควบคุมอุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ ตามข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์

อย่างไรก็ตามต้องมีการควบคุมอุณหภูมิทั้งบริเวณผลิต และบริเวณจัดเก็บวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ยาให้สอดคล้องตามมาตรฐานการผลิตและข้อมูลความคงตัวของวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ยา

(3) ต้องมีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการควบคุมความชื้นสัมพัทธ์ โดยเฉพาะบริเวณที่ส่งผลกระทบต่อกระบวนการผลิตและความคงตัวของผลิตภัณฑ์ยา ทั้งนี้หากมีสถานะนอกเหนือข้อกำหนด ต้องมีข้อมูลสนับสนุนว่าสถานะดังกล่าวไม่ส่งผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ยา

(4) บริเวณทั่วไปต้องมีการระบายอากาศที่ดี ไม่มีกลิ่นอับและฝุ่น ทั้งนี้ขึ้นกับบริเวณที่ต้องมีการควบคุมระบบอากาศ

หมายเหตุ

กรณีที่อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ยา แล้วไม่มีการควบคุมอุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ตามที่กำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีระบบกำจัดฝุ่น ไอร์เรเฮย และกลิ่น ที่เพียงพอ ซึ่งอาจทำให้เกิดอันตราย หรือมีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ยา ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 33 อาคารสถานที่ต้องออกแบบ ติดตั้งอุปกรณ์ป้องกันไม่ให้แมลงและสัตว์อื่นเข้ามาได้

คำอธิบาย

- (1) อาคารต้องประกอบด้วยประตูที่ปิดได้สนิท โดยรอบประตูต้องสามารถป้องกันแมลงและสัตว์อื่นเข้ามาได้
- (2) ประตูบริเวณที่เปิดออกสู่ภายนอกอาคารต้องมีรอบประตูปิดสนิท มีระบบ air lock และมีระบบป้องกันแมลงที่เหมาะสม ถ้าเป็นประตูหนีไฟต้องสามารถปิดได้สนิทรอบด้าน
- (3) บริเวณท่อระบายน้ำ ต้องมีระบบป้องกันแมลงและสัตว์อื่นเข้าสู่ตัวอาคารได้
- (4) ต้องมีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการควบคุมป้องกันแมลงและสัตว์อื่นเข้าสู่อาคาร (pest control)
- (5) มีบันทึกการปฏิบัติตามมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการควบคุมป้องกันแมลงและสัตว์อื่นเข้าสู่อาคาร
- (6) ต้องมีแผนผังและกำหนดระยะเวลาในการวางเครื่องมือ กับดัก หรือเหยื่อเพื่อควบคุมแมลงและสัตว์อื่น ทั้งนี้ต้องมีการหมุนเวียนสถานที่ที่วางเครื่องมือดังกล่าวตามความเหมาะสม
- (7) หากมีการใช้สารเคมีหรือเหยื่อในการควบคุมแมลงและสัตว์อื่นต้องใช้เฉพาะภายนอกอาคารผลิตและจัดเก็บวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ยา ทั้งนี้ต้องแสดงรายละเอียดของสารเคมีที่ใช้ดังกล่าวในบันทึกตามข้อ (5) ด้วย

หมายเหตุ

อาคารสถานที่ที่ไม่มีมาตรการหรือลักษณะตามคำอธิบายข้างต้น ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 34 ต้องจัดให้มีขั้นตอนการป้องกันไม่ให้ผู้ที่ไม่มีหน้าที่เข้าไปในบริเวณดำเนินการผลิต คลังสินค้า และบริเวณการควบคุมคุณภาพ รวมถึงไม่ควรเป็นทางเดินผ่านของบุคลากรที่ไม่ได้ทำงานในบริเวณนั้น

คำอธิบาย

- (1) ต้องมีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับบุคคลที่สามารถและไม่สามารถเข้าไปในบริเวณที่กำหนด รวมทั้งแสดงวิธีการปฏิบัติสำหรับผู้ที่มิหน้าที่เมื่อเข้าไปในบริเวณดังกล่าว และวิธีการปฏิบัติสำหรับผู้ที่มิหน้าที่เมื่อจำเป็นต้องเข้าไปในบริเวณดังกล่าว
- (2) ต้องมีข้อความหรือเครื่องหมายแสดงอย่างชัดเจนเพื่อป้องกันไม่ให้ผู้ที่ไม่มีหน้าที่เข้าไปในบริเวณที่กำหนด
- (3) การเข้าพื้นที่การผลิตและห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพต้องมีระบบป้องกันซึ่งอนุญาตให้เฉพาะบุคลากร

ที่มีหน้าที่ปฏิบัติงานเท่านั้น เช่น ป้ายที่ระบุไว้ชัดเจนถึงบุคคลที่สามารถเข้าไปในพื้นที่ได้ ป้ายห้ามบุคคลภายนอกเข้า โดยมีได้รับอนุญาต หรือระบบ security card สำหรับบุคคลเฉพาะเข้าพื้นที่

หมายเหตุ

บริเวณการดำเนินการผลิต

ข้อ 35 ยาที่มีอันตรายร้ายแรง เช่น ยาที่ทำให้เกิดการแพ้สูง ได้แก่กลุ่มเพนนิซิลลิน กลุ่มเซฟาโลสปอริน หรือผลิตภัณฑ์ชีวภาพ(Biological preparation) ผลิตภัณฑ์จากจุลินทรีย์ที่มีชีวิต ผลิตภัณฑ์ยาปฏิชีวนะ ฮอริโมน ยาที่เป็นพิษต่อเซลล์ ยาที่ออกฤทธิ์แรงตามการจัดประเภทโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ต้องแยกพื้นที่ เฉพาะที่มีสิ่งอำนวยความสะดวกครบถ้วนสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ดังกล่าว เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดการปนเปื้อนข้าม (Cross contamination)

ในบางกรณีผลิตภัณฑ์เหล่านี้อาจยอมรับให้ผลิตในบริเวณการผลิตเดียวกันกับการผลิตยาอื่นได้ ด้วยการใช้หลักการของการแยกเวลาผลิต (Campaign) และต้องจัดให้มีข้อควรระวังเฉพาะที่ต้องปฏิบัติ รวมถึงต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง ตามความเห็นชอบของพนักงานเจ้าหน้าที่ผู้อนุญาต

สำหรับการผลิตสารที่เป็นพิษ ตัวอย่างเช่น สารฆ่าสัตว์รบกวน(Pesticides) สารฆ่าวัชพืช (Herbicides) ไม่อนุญาตให้ทำการผลิตในอาคารสถานที่เดียวกับการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

คำอธิบาย

(1) ต้องมีพื้นที่แยกเฉพาะที่มีสิ่งอำนวยความสะดวกครบถ้วนสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ยากลุ่ม penicillins, cephalosporins, ซีวีตฤ, sex hormone, cytotoxic drug เช่น anticancer โดยต้องมีการแยกผนัง ระบบอากาศ ระบบน้ำ (distribution loop) อุปกรณ์การผลิต ทางเข้าออก ห้องซังยา ห้องเก็บตัวยาออกฤทธิ์ ถ้าเป็นโรงงานใหม่ควรแยกอาคารสำหรับผลิตยากลุ่มดังกล่าว โดยไม่อนุญาตให้ทำการผลิตแบบ campaign กับยากลุ่มนี้ ทั้งนี้ให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด

(2) ยากลุ่ม potent drugs เช่น anti-inflammatory steroid ต้องไม่เกิด cross contamination กับ product อื่น ในกรณีผลิตผลิตภัณฑ์เหล่านี้ร่วมกับผลิตภัณฑ์อื่นในบริเวณเดียวกันต้องผลิตแบบแยกเวลาผลิต (campaign) และต้องมีการป้องกันการปนเปื้อนโดยการทำความสะอาด validation, มาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาดบริเวณผลิต มาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาบริเวณผลิต มาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับ environmental monitoring รวมถึงมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการแก้ไขถ้าเกิดข้อผิดพลาดหรืออุบัติเหตุ เช่น ยาหก ภาชนะบรรจุยาแตก เป็นต้น

หมายเหตุ

ไม่แยกพื้นที่/ระบบอากาศ ในการผลิตยาแต่ละกลุ่มข้างต้น ยกเว้นกรณีผลิตแบบแยกเวลาผลิต (campaign) ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ไม่แยกระบบน้ำ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

กรณีผลิตแบบแยกเวลาผลิต (campaign) แล้วไม่ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

มีการผลิตสารที่เป็นพิษหรือวัตถุอันตราย ตัวอย่างเช่น สารฆ่าสัตว์รบกวน สารฆ่าวัชพืช ในอาคารสถานที่เดียวกับการผลิตผลิตภัณฑ์ยา ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

กรณีแยกพื้นที่แต่ไม่ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์เฉพาะตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 36 ควรวางผังอาคารสถานที่ให้การดำเนินการผลิตต่อเนื่องไปตามลำดับของขั้นตอนการดำเนินการ และระดับความสะอาดที่กำหนด

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ข้อ 37 ต้องมีพื้นที่เพียงพอในการทำงานและการจัดเก็บระหว่างกระบวนการ เพื่อให้มีการวางเครื่องมือ และวัสดุต่างๆ อย่างเป็นระเบียบในตำแหน่งที่สมควร เพื่อให้เกิดความเสี่ยงน้อยที่สุดต่อการปะปนระหว่างผลิตภัณฑ์ ยาต่างชนิดกันหรือส่วนประกอบต่างชนิดกัน รวมถึงเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม และให้เกิดความเสี่ยงน้อยที่สุดในการข้ามขั้นตอนหรือความผิดพลาดในขั้นตอนการผลิตหรือการควบคุม

คำอธิบาย

(1) มีพื้นที่สำหรับจัดวางเครื่องมือและวัสดุต่างๆ อย่างเป็นระเบียบ และผู้ปฏิบัติงานสามารถปฏิบัติงานได้อย่างสะดวก

(2) ผลิตภัณฑ์ยาต่างชนิดหรือต่างรุ่นผลิตต้องมีการจัดเก็บไม่ปะปนกัน

หมายเหตุ

พื้นที่ไม่เพียงพอในการจัดเก็บ หรือไม่มีมาตรการป้องกัน ทำให้เกิดความสับสนหรือปะปนกันระหว่างผลิตภัณฑ์ที่ต่างชนิดหรือต่างรุ่นการผลิต ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 38 ในบริเวณที่วัสดุดิบและวัสดุการบรรจุปฐุมภูมิ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือผลิตภัณฑ์รอบรรจุมีการสัมผัสกับสภาวะแวดล้อม พื้นผิวภายในสถานที่ (ผนัง พื้น และเพดาน) ต้องเรียบ ปราศจากรอยแตกกร้าว หรือรอยต่อที่เชื่อมไม่สนิท รวมทั้งไม่ปล่อยอนุภาค ต้องทำความสะอาดได้ง่ายและมีประสิทธิภาพ ในกรณีจำเป็นต้องสามารถทำการฆ่าเชื้อได้

คำอธิบาย

(1) ผนัง พื้น และเพดาน ต้องเรียบ ปราศจากรอยแตกกร้าว หรือรอยต่อที่เชื่อมไม่สนิท รวมทั้งไม่ปล่อยอนุภาค ต้องทำความสะอาดได้ง่ายและมีประสิทธิภาพ ในกรณีจำเป็นต้องสามารถทำการฆ่าเชื้อได้ บริเวณรอยต่อของผนัง พื้น และเพดาน ควรมีการลบบวมเพื่อให้สามารถทำความสะอาดได้ง่าย

(2) บริเวณผลิตห้ามใช้วัสดุที่ทำจากไม้

(3) ผนังอาจทำด้วยปูนฉาบเรียบทา epoxy ทับ หรือผนัง insulated sandwich panel หรืออื่นๆ ที่

เหมาะสม

(4) พื้นควรเป็น sealed concrete ทา epoxy หรือ poly urethane ทับ หรือ vinyl composition tile หรือ PVC sheet หรือ self-leveling epoxy หรืออื่นๆ ที่เหมาะสม

(5) พื้นห้องล้างอุปกรณ์ ควรเป็น concrete เคลือบทับด้วย poly urethane หนา 3-5 มิลลิเมตร หรืออื่น ๆ ที่เหมาะสม

(6) เพดานควรเป็นวัสดุพื้นเรียบที่ปราศจากรูพรุน หรืออื่นๆ ที่เหมาะสม อาจมีการทา epoxy ทับถ้าจำเป็น

(7) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาดบริเวณผลิต และมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาบริเวณผลิต

หมายเหตุ

โครงสร้างอาคารแตกกร้าว ผนัง ฝ้าผนัง ฝ้า และท่อต่างๆที่เกี่ยวกับการผลิตยา ออกแบบและติดตั้งในลักษณะ ที่ทำความสะอาดยาก ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 39 ท่อ หลอดไฟ จุดระบายอากาศ และงานบริการอื่น ควรหลีกเลี่ยงการออกแบบและติดตั้งที่ทำให้มีชอกมูมซึ่งทำความสะอาดได้ยาก หากเป็นไปได้การบำรุงรักษาควรทำได้จากภายนอกบริเวณการผลิต

คำอธิบาย

- (1) ท่อควรติดตั้งภายนอก หากมีการเดินท่อเข้ามาข้างในต้องมีการปิดรอยต่อระหว่างท่อกับพื้น ผนัง หรือ เพดานให้สนิท ท่อที่เดินภายในไม่ควรอยู่ชิดผนัง
- (2) โคมไฟต้องมีฝาปิดสนิท ไม่มีรอยแยกระหว่างโคมไฟกับเพดาน และควรเรียบเสมอปะดานเท่าที่ทำได้
- (3) ท่อระบายอากาศออก และท่อกำจัดฝุ่นไม่ควรอยู่เหนือเครื่องมือผลิตโดยตรง โดยท่อระบายอากาศออก ควรอยู่ด้านล่าง (low level return) หากหลีกเลี่ยงไม่ได้ต้องมีมาตรการปกป้องผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสม
- (4) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการดูแลบำรุงรักษา

หมายเหตุ

ท่อระบายอากาศออก และท่อกำจัดฝุ่นอยู่เหนือเครื่องมือผลิตโดยตรง หรือไม่มีมาตรการปกป้องผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสมซึ่งอาจทำให้เกิดการปนเปื้อนได้ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 40 ท่อระบายน้ำให้มีขนาดเหมาะสม และมีที่ดักเพื่อป้องกันการย้อนกลับ หากเป็นไปได้ไม่ควรเป็นทางระบายน้ำที่เป็นระบบเปิด แต่ถ้าจำเป็นควรเป็นชนิดตันเพื่อทำความสะอาดและฆ่าเชื้อได้ง่าย

คำอธิบาย

- (1) ท่อระบายน้ำต้องมีระบบป้องกันอากาศและน้ำไหลย้อนกลับ เช่น air trap, water trap, valve หรือมีฝาปิดเมื่อไม่ใช้งาน
- (2) ท่อควรติดตั้งภายนอก หากมีการเดินท่อเข้ามาข้างในต้องมีการปิดรอยต่อระหว่างท่อกับพื้นให้สนิท ไม่มีรอยแยก
- (3) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการดูแลบำรุงรักษา ควรมีวิธีการ sanitization ท่อระบายน้ำด้วยวิธีที่เหมาะสม

หมายเหตุ

ไม่มีระบบป้องกันอากาศและน้ำไหลย้อนกลับ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 41 บริเวณการดำเนินการผลิต ต้องมีการถ่ายเทอากาศที่มีประสิทธิภาพ มีสิ่งอำนวยความสะดวกในการควบคุมอากาศ ตัวอย่างเช่น อุณหภูมิ ความชื้น และการกรองอากาศ ให้เหมาะสมทั้งต่อผลิตภัณฑ์ การดำเนินการที่ทำอยู่ภายในบริเวณนั้น และต่อสิ่งแวดล้อมภายนอก

คำอธิบาย

- (1) ควรมีระบบ HVAC ที่มีการกรองอากาศที่เหมาะสม ถ้ามีการผลิตยาหลายชนิดในบริเวณเดียวกันโดยไม่ได้ใช้เครื่องมืออุปกรณ์ระบบปิด ต้องมีระบบกำจัดฝุ่นที่มีประสิทธิภาพ มีการกรองที่มีประสิทธิภาพพอที่จะป้องกันการปนเปื้อนหรือการปนเปื้อนข้าม โดยมีการติดตั้ง Filter Pre-Filter, medium Filter และ HEPA Filter ตามลำดับ
- (2) ต้องมีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการป้องกันการปนเปื้อนหรือการปนเปื้อนข้าม หรือระบุใน batch record , มีการทำ environmental monitoring เช่น viable monitoring (settling plate, air sampler) มีบันทึกการวัด อุณหภูมิ ความชื้น
- (3) ทางเข้าสู่บริเวณพื้นที่ผลิตที่ควบคุมความสะอาด เช่น ทางเดินร่วม ให้ผ่าน air lock ก่อนเพื่อป้องกันการปนเปื้อน

หมายเหตุ

ในกรณีมีการผลิตยาหลายชนิดในบริเวณเดียวกัน แต่ไม่มีระบบกรองอากาศที่มีประสิทธิภาพตามคำอธิบาย ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการทำ environmental monitoring ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

บริเวณพื้นที่ผลิตถ้ามีประตู(ยกเว้นประตูหนีไฟ) เปิดออกสู่บริเวณภายนอกโดยตรงถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 42 การซั่งวัตถุดิบ ต้องทำในห้องซั่งซึ่งแยกต่างหากที่มีการออกแบบสำหรับการซั่งเป็นการเฉพาะ

คำอธิบาย

(1) ห้องซั่งมีระบบกำจัดฝุ่นที่มีประสิทธิภาพ มีการกรองอากาศที่มีประสิทธิภาพพอที่จะป้องกันการปนเปื้อนหรือการปนเปื้อนข้าม เช่น dispensing booth มีการควบคุมอากาศ อุณหภูมิ ความชื้น ทิศทางการไหลของอากาศ และความสะอาด

หมายเหตุ

ไม่มีห้องซั่งเฉพาะ หรือห้องซั่งไม่มีระบบการกรองอากาศที่มีประสิทธิภาพ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีระบบกำจัดฝุ่นในห้องซั่ง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 43 ในกระบวนการที่มีการเกิดฝุ่น ตัวอย่างเช่น ระหว่างสูมตัวอย่าง ซั่ง ผสม ดำเนินการผลิต และบรรจุผลิตภัณฑ์ชนิดแห้ง ต้องให้ความสำคัญเป็นกรณีพิเศษเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้ามและให้ทำความสะอาดได้ง่าย

คำอธิบาย

(1) ห้องมีระบบกำจัดฝุ่นที่มีประสิทธิภาพ มีการกรองที่มีประสิทธิภาพพอที่จะป้องกันการปนเปื้อนหรือการปนเปื้อนข้าม มีการควบคุมอากาศ อุณหภูมิ ความชื้น ทิศทางการไหลของอากาศ และความสะอาด

(2) ควรมีระบบ HVAC ที่มีการกรองที่เหมาะสม ถ้ามีการผลิตยาหลายชนิดในบริเวณเดียวกันโดยไม่ได้ใช้เครื่องมืออุปกรณ์ที่เป็นระบบปิด ต้องมีระบบกำจัดฝุ่นที่มีประสิทธิภาพ

(3) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาด มาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษา บริเวณปฏิบัติงาน มาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการซั่งยา มาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการควบคุมการบรรจุผลิตภัณฑ์ชนิดแห้ง

หมายเหตุ

สถานที่ไม่มีมาตรการหรือลักษณะตามคำอธิบายข้างต้น ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 44 อาคารสถานที่สำหรับการบรรจุผลิตภัณฑ์ยา ควรออกแบบและวางผังเพื่อให้หลีกเลี่ยงการปะปนหรือการปนเปื้อนข้าม

คำอธิบาย

(1) ห้องบรรจุต้องมีระบบการกรองอากาศที่มีประสิทธิภาพ ในกรณีที่มีกระบวนการที่ทำให้เกิดฝุ่นต้องมีระบบกำจัดฝุ่นที่มีประสิทธิภาพพอที่จะป้องกันการปนเปื้อนหรือการปนเปื้อนข้าม มีการควบคุมอากาศ ตัวอย่างเช่น อุณหภูมิ ความชื้น ทิศทางการไหล ความสะอาด เป็นต้น

(2) สำหรับการบรรจุใส่ภาชนะบรรจุปฐมภูมิ (primary packaging) ต้องมีการแยกห้องสำหรับบรรจุผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันออกเป็นสัดส่วน

(3) สำหรับการบรรจุใส่ภาชนะบรรจุทุติยภูมิ (secondary packaging) ต้องมีการแยกสายการบรรจุผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกัน และควรมีแผ่นกั้น (partition) แยกจากกันอย่างชัดเจน หรือมีระยะห่างระหว่างสายการบรรจุที่สามารถป้องกันไม่ให้เกิดการปะปน

หมายเหตุ

สถานที่ไม่มีมาตรการหรือลักษณะตามคำอธิบายข้างต้น ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 45 บริเวณการดำเนินการผลิต ต้องมีแสงสว่างเพียงพอ โดยเฉพาะบริเวณที่มีการควบคุมด้วยสายตาในสายการผลิต

คำอธิบาย

(1) บริเวณทั่วไปควรให้มีแสงสว่าง 200-300 ลักซ์ สำหรับบริเวณที่ปฏิบัติงานควรมีแสงสว่างไม่น้อยกว่า 500 - 1000 ลักซ์ โดยวัดจากพื้นสูงขึ้นมา 1 เมตร ขึ้นกับลักษณะงานที่ทำและให้สามารถอ่านตัวอักษร สัญลักษณ์ หรือตัวเลขได้ชัดเจน

หมายเหตุ

-

ข้อ 46 การควบคุมระหว่างกระบวนการ อาจทำภายในบริเวณการดำเนินการผลิตได้โดยมีเงื่อนไขว่าต้องไม่นำความเสี่ยงมาสู่การดำเนินการผลิต

คำอธิบาย

(1) ต้องมีห้องเฉพาะสำหรับการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต ในกรณีที่กระบวนการผลิตนั้นก่อให้เกิดฝุ่นหรือมีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนผลิตภัณฑ์

(2) ต้องไม่มีการทดสอบทางเคมี และทางจุลชีววิทยาในบริเวณดำเนินการผลิต

(3) ไม่นำตัวอย่างที่ผ่านการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต กลับเข้าสู่บริเวณดำเนินการผลิต

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามคำอธิบายข้อ (1) และข้อ (2) ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

บริเวณจัดเก็บ
ข้อ 47 บริเวณจัดเก็บ ต้องมีพื้นที่เพียงพอในการจัดเก็บวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ผลิตภัณฑ์ในสถานะกักกัน ปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน ผลิตภัณฑ์ส่งคืน หรือผลิตภัณฑ์เรียกคืนได้อย่างเป็นระเบียบ

คำอธิบาย

(1) ควรแยกเป็นห้องหรือบริเวณในการจัดเก็บวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ผลิตภัณฑ์ในสถานะกักกัน ปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน ผลิตภัณฑ์ส่งคืน หรือผลิตภัณฑ์เรียกคืนที่เป็นสัดส่วน และควรมี log book ประจำแต่ละห้องหรือบริเวณ

หมายเหตุ

-

ข้อ 48 บริเวณจัดเก็บควรออกแบบหรือดัดแปลงให้อยู่ในสภาวะที่ดีสำหรับการจัดเก็บ โดยเฉพาะต้องสะอาดและแห้ง และรักษาอุณหภูมิให้อยู่ในขีดจำกัดที่ยอมรับ โดยเฉพาะในกรณีที่ต้องมีการจัดเก็บในสภาวะพิเศษ ตัวอย่างเช่น อุณหภูมิ ความชื้น ต้องจัดให้มีสถานที่พร้อมทั้งต้องมีการตรวจสอบและตรวจติดตาม

คำอธิบาย

(1) มีการกำหนดสภาวะในการจัดเก็บ ได้แก่ อุณหภูมิ ความชื้นสัมพันธ์ตามความเหมาะสมของสิ่งที่จะเก็บแต่ละชนิด

(2) มีบันทึกอุณหภูมิ และความชื้นสัมพันธ์

หมายเหตุ

ไม่มีการกำหนดสภาวะการจัดเก็บ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีบันทึกการตรวจสอบและตรวจติดตาม ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 49 บริเวณรับและส่งสินค้าต้องสามารถป้องกันสินค้าจากสภาพอากาศ บริเวณรับสินค้าต้องออกแบบและติดตั้งอุปกรณ์ทำความสะอาดภาชนะบรรจุวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุที่ส่งเข้ามา ก่อนนำไปจัดเก็บ

คำอธิบาย

- (1) เป็นบริเวณที่มีหลังคาปกคลุม สามารถป้องกันฝนและแดดส่องโดยตรงระหว่างรับและส่งสินค้า
- (2) ต้องมีอุปกรณ์ทำความสะอาดภาชนะบรรจุวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุที่ส่งเข้ามา ก่อนนำไปจัดเก็บ เช่น เครื่องเป่า (compressed air) เครื่องดูดฝุ่น หรือผ้าชิ้นสำหรับเช็ดฝุ่น
- (3) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการรับ ตรวจสอบ และทำความสะอาดภาชนะบรรจุวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุที่ส่งเข้ามา ก่อนนำไปจัดเก็บ

หมายเหตุ

-

ข้อ 50 สินค้าในสถานะกักกัน ให้จัดเก็บในบริเวณแยกต่างหาก บริเวณนี้ต้องบ่งชี้ให้ชัดเจน และผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้นที่สามารถเข้าสู่บริเวณนี้ได้ ระบบอื่นที่ใช้แทนการกักกันทางกายภาพต้องให้ระดับการป้องกันที่เท่าเทียมกัน

คำอธิบาย

- (1) ต้องมีห้องหรือบริเวณกักกันแยกเฉพาะ และสามารถป้องกันผู้ที่ไม่ได้รับมอบหมายเข้าบริเวณนี้ หรือมีระบบอื่นที่ใช้แทนการกักกันทางกายภาพ เช่น location control by computer ที่ต้องมีระดับการป้องกันที่เท่าเทียมกัน
- (2) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการเก็บรักษาวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป ที่ต้องระบุในเรื่องสินค้าในสถานะกักกัน ให้จัดเก็บในบริเวณแยกต่างหาก ซึ่งบริเวณนี้ต้องบ่งชี้ให้ชัดเจน

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรการในการแยกสินค้าในสถานะกักกันตามคำอธิบายข้างต้น ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 51 ต้องมีบริเวณแยกต่างหากสำหรับการสูมตัวอย่างวัตถุดิบ ถ้าทำการสูมตัวอย่างในบริเวณจัดเก็บ ต้องทำโดยมีการป้องกันการปนเปื้อนและการปนเปื้อนข้าม

คำอธิบาย

- (1) ควรมีห้องสูมตัวอย่างโดยเฉพาะที่มีระดับความสะอาดเท่ากับบริเวณผลิต และมีมาตรการการป้องกันการปนเปื้อน เช่น dispensing booth หรือ ตู้ laminar air flow ที่มีระบบกำจัดฝุ่นที่เหมาะสม
- (2) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการสูมตัวอย่างวัตถุดิบ

หมายเหตุ

การสูมตัวอย่างโดยไม่มีมาตรการการป้องกันการปนเปื้อน หรือไม่มีบริเวณแยกต่างหากสำหรับการสูมตัวอย่าง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 52 ต้องมีบริเวณแยกต่างหากสำหรับการจัดเก็บวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนด ผลิตภัณฑ์เรียกคืน หรือผลิตภัณฑ์ส่งคืน

คำอธิบาย

(1) ควรมีพื้นที่ที่ป้องกันการสูญหายหรือนำไปใช้โดยไม่ได้รับอนุญาตสำหรับการจัดเก็บวัตถุดิบ/วัสดุการบรรจุ/ผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนด ผลิตภัณฑ์เรียกคืน ผลิตภัณฑ์ส่งคืน และมีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติที่เกี่ยวข้อง รวมทั้ง log book สำหรับควบคุม

(2) สำหรับผลิตภัณฑ์ส่งคืนที่อยู่ระหว่างการตรวจสอบ รวมทั้งวัตถุดิบที่รอส่งคืนผู้ส่งมอบ ต้องจัดเก็บในสถานะตามที่กำหนดไว้ในฉลาก

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามคำอธิบายข้างต้น ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 53 วัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ที่ออกฤทธิ์แรงควรจัดเก็บในบริเวณที่มีการรักษาความปลอดภัยที่แน่นหนา

คำอธิบาย

(1) ผลิตภัณฑ์ที่ออกฤทธิ์แรง ได้แก่ วัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท และยาเสพติดให้โทษ ต้องจัดเก็บในสถานที่เก็บที่แน่นหนา แข็งแรงและปลอดภัย ป้องกันการนำไปใช้โดยไม่ได้รับอนุญาต และมีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ สำหรับการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ดังกล่าว รวมทั้งมี log book สำหรับควบคุม

(2) สำหรับวัตถุไวไฟ และวัตถุที่ระเบิดง่าย ต้องมีพื้นที่จัดเก็บโดยเฉพาะที่แข็งแรงและปลอดภัย ควรแยกการเก็บจากอาคารอื่น ๆ

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามคำอธิบายข้อ (1) ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 54 วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ต้องมีความถูกต้องตรงกันกับผลิตภัณฑ์ยา และเก็บรักษาในบริเวณที่มีการรักษาความปลอดภัยที่แน่นหนา

คำอธิบาย

(1) ควรมีพื้นที่ที่ป้องกันการสูญหายหรือนำไปใช้โดยไม่ได้รับอนุญาตสำหรับการจัดเก็บวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว เช่น ฉลากยา กล่องที่พิมพ์ข้อความแล้ว เอกสารกำกับยา หลอดอะลูมิเนียมหรือฟอยล์ที่พิมพ์ข้อความแล้ว และมีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการรับ/จ่ายและมีบันทึกการปฏิบัติดังกล่าว

(2) ฉลากยา/กล่องยาที่พิมพ์ lot number แล้วต้องมีการแยกเก็บเป็นสัดส่วน เพื่อป้องกันการสับสนและปะปนกัน และมีบันทึกควบคุมการเบิกจ่ายหรือบันทึกการใช้

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามคำอธิบายข้อ (1) และ ข้อ (2) ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

บริเวณควบคุมคุณภาพ
ข้อ 55 ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ ต้องแยกจากบริเวณการดำเนินการผลิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพชีววัตถุ จุลชีววิทยา และไอโซโทปกัมมันตรังสี ซึ่งแต่ละห้องต้องแยกจากกันด้วย

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ห้องควบคุมคุณภาพไม่แยกออกจากบริเวณผลิต ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพชีววัตถุ จุลชีววิทยา และไอโซโทปกัมมันตรังสี ไม่แยกจากกัน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 56 ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ ต้องออกแบบให้เหมาะสมกับการดำเนินการ มีพื้นที่เพียงพอที่จะไม่ทำให้เกิดการปะปนและการปนเปื้อนข้าม มีบริเวณสำหรับจัดเก็บตัวอย่างและจัดเก็บบันทึกได้อย่างเหมาะสมเพียงพอ

คำอธิบาย

(1) ต้องมีการควบคุมความสะอาด และระบบอากาศตามความเหมาะสม เช่น ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ ใช้ระบบปรับอากาศแบบ split type ได้ ต้องมี hood เพื่อใช้ในการดูดกลืนหรือไอระเหยของสารเคมี มี safety shower และ eye wash ติดตั้งอยู่ ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพชีววัตถุ จุลชีววิทยา และไอโซโทปกัมมันตรังสี ต้องมีระบบอากาศแยกต่างหากโดยเฉพาะ อาจต้องใช้ ระบบ HVAC โดยเฉพาะห้องทำ sterility test (class A ใน B) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการแต่งกาย และการปฏิบัติตัวในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ แต่ละชนิด มี log book ในการใช้ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพชีววัตถุ จุลชีววิทยา และไอโซโทปกัมมันตรังสี ซึ่งแต่ละห้องต้องแยกจากกันด้วย

(2) แยกพื้นที่และระบบอากาศที่สามารถป้องกันการปนเปื้อนจากสถานที่ควบคุมคุณภาพ ยาสู่อุณหภูมิการผลิทยาและบริเวณที่ใช้ในการเก็บยาและวัสดุอื่นๆ

(3) เนื้อที่ การออกแบบ การจัดวางวัสดุเหมาะสม มีความสะอาดและเป็นระเบียบ พื้น ผนังเพดานทำความสะอาดง่าย สำหรับวัสดุอุปกรณ์ที่ใช้ในห้องปฏิบัติการทางชีววิทยาและจุลชีววิทยาให้ใช้ชนิดที่ทำความสะอาดได้ง่าย ไม่สะสมฝุ่นละอองและจุลินทรีย์

(4) มีตู้สำหรับดูดควันและ/หรือระบบการระบายอากาศที่เหมาะสม สามารถกำจัดกลิ่น ควัน ก๊าซ ไอระเหยต่างๆ และความชื้นอย่างมีประสิทธิภาพ

(5) การจัดแบ่งห้องปฏิบัติการชีววิทยาและจุลชีววิทยา ควรจัดให้มีห้องสำหรับเตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อ ห้องล้างภาชนะและอุปกรณ์ที่เกี่ยวข้อง ห้องทดสอบ toxicity (safety) แยกต่างหาก รวมทั้งจัดแยกห้องอื่นๆ ดังต่อไปนี้

ห้องวิเคราะห์ปริมาณด้วยวิธีทางจุลชีววิทยา

- มีห้องสวมชุดปฏิบัติการก่อนเข้าห้องปฏิบัติการโดยเฉพาะ หรือปฏิบัติการใน biohazard safety cabinet

- มีตู้สำหรับถ่ายเชื้อ

- มี Pass box สำหรับส่งสิ่งของต่าง ๆ

ห้องตรวจสอบ microbial limit test

- มีห้องสวมชุดปฏิบัติการก่อนเข้าห้องปฏิบัติการโดยเฉพาะ

- มีตู้ LAF (laminar air flow)

- ห้องปฏิบัติการรวมทั้งห้องเปลี่ยนเสื้อผ้ามีระดับความสะอาดอย่างน้อย grade D โดยการตรวจสอบมาตรฐานทางด้าน จุลินทรีย์ หรือมีวิธีอื่นที่ให้ผลเท่าเทียมกัน

ห้องตรวจสอบ endotoxin โดยวิธี LAL

- มีห้องโดยเฉพาะ อาจใช้ห้องร่วมกับห้องตรวจสอบ microbial limit test

ห้องตรวจสอบความปราศจากเชื้อ

- มีห้องเปลี่ยนเสื้อผ้าก่อนเข้าห้องตรวจสอบ

- มี pass box สำหรับส่งวัสดุสิ่งของต่าง ๆ

- ปฏิบัติงานภายใต้ระดับความสะอาด grade A/B

- ห้องสวมชุด sterile ให้มีระดับความสะอาด grade B

- ในกรณีที่ใช้ isolator ห้องต้องมีระดับความสะอาดอย่างน้อย grade D

ห้องทดสอบ pyrogen

- อยู่ห่างจากเสียงรบกวน
- เป็นห้องปรับอากาศซึ่งอุณหภูมิเปลี่ยนแปลงไม่เกิน 3 องศาเซลเซียส

ห้องเลี้ยงสัตว์ทดลอง

- แยกสถานที่ทางเข้า-ออก และระบบอากาศ ออกจากห้องอื่นๆ และอยู่ห่างจากเสียงรบกวน
- กรงขังกระต่ายเป็นกรงขังเดี่ยวซึ่งสามารถทำความสะอาดได้ง่าย
- มีสถานที่เก็บอาหารสำหรับเลี้ยงสัตว์ทดลองโดยเฉพาะ

ห้องพักกระต่าย

- อยู่ติดกับห้องทดสอบ โดยอุณหภูมิของห้องต่างจากห้องทดสอบไม่เกิน 3 องศาเซลเซียส
- กรณีห้องเลี้ยงกระต่ายอยู่ติดกับห้องทดสอบ โดยมีอุณหภูมิของห้องต่างจากห้องทดสอบไม่เกิน 3

องศาเซลเซียส ไม่จำเป็นต้องมีห้องพักกระต่าย

ห้องปฏิบัติการที่มีเครื่องมือที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพยาซึ่งใช้ในสภาวะพิเศษ

- มีเนื้อที่ การออกแบบ การจัดวางวัสดุเหมาะสม มีความสะอาดและเป็นระเบียบ
- เครื่องมือสำหรับการควบคุมคุณภาพยา มีการควบคุมอุณหภูมิประมาณ 25 องศาเซลเซียส สำหรับเครื่องมือพิเศษบางชนิดให้มีการควบคุมอุณหภูมิและความชื้นตามความจำเป็น
- มีเครื่องควบคุมกระแสไฟฟ้าให้คงที่ตามความจำเป็นของเครื่องมือแต่ละชนิด
- มีระบบการระบายอากาศที่เหมาะสม

หมายเหตุ

ออกแบบไม่เหมาะสมกับงานที่ปฏิบัติ เช่น ถ้าไม่มีตู้ LAF สำหรับห้องตรวจสอบ microbial limit test หรือห้องตรวจสอบ Sterility test หรือไม่แยกห้องวิเคราะห์ปริมาณด้วยวิธีทางจุลชีววิทยา ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ ไม่มีการควบคุมระบบอากาศที่เหมาะสม เช่น ไม่มี hood วัสดุที่เป็นไอระเหย ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ ไม่มี safety shower และ eye wash ติดตั้งอยู่ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 57 เครื่องมือที่มีความไวต่อการสั่นสะเทือน การรบกวนของกระแสไฟฟ้า ความชื้น และอื่นๆ ต้องมีห้องแยกต่างหาก

คำอธิบาย

(1) ห้องแยกเป็นสัดส่วน มีการควบคุมการสั่นสะเทือน มีการควบคุมอุณหภูมิ ความชื้น ติดตั้ง Electrical stabilizer เพื่อป้องกันการรบกวนของกระแสไฟฟ้า

หมายเหตุ

เครื่องมือที่มีความไวต่อการสั่นสะเทือน การรบกวนของกระแสไฟฟ้า และความชื้น ไม่มีห้องแยกต่างหาก ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 58 ต้องมีข้อกำหนดเฉพาะของห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการปฏิบัติกับตัวอย่างสารบางชนิด เช่น สารชีววัตถุ หรือวัสดุกัมมันตรังสี

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

-

บริเวณอื่นๆ

ข้อ 59 ห้องพักผ่อน ต้องแยกออกจากบริเวณอื่นๆ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ข้อ 60 ห้องเปลี่ยนเสื้อผ้า อ่างล้างมือ และสุขา มีจำนวนเพียงพอสำหรับผู้ใช้ ห้องสุขาไม่ควรอยู่ติดกับบริเวณการดำเนินการผลิตและบริเวณจัดเก็บ

คำอธิบาย

(1) อ่างล้างมือ และสุขา มีจำนวนเพียงพอสำหรับผู้ใช้ โดยเป็นไปตามเกณฑ์ของกรมโรงงานอุตสาหกรรม กระทรวงอุตสาหกรรม ดังนี้

ห้องน้ำ ห้องส้วมมีจำนวนมากเพียงพอกับจำนวนพนักงานภายในโรงงาน โดยมีจำนวนห้องส้วม ที่ปีสภาวะสถานที่ทำความสะอาดร่างกายตามกฎกระทรวงฉบับที่ 2 ของ พ.ร.บ.โรงงาน พ.ศ.2535 (กระทรวงอุตสาหกรรม)

	ห้องส้วม	โถปีสภาวะ	อ่างล้างมือ
1-15 คน	1	1	1
16-40 คน	2	2	2
41-80 คน	3	3	3

และคนงานที่เพิ่มขึ้นอีกทุก 50 คน จะเพิ่มจำนวนอีกอย่างละ 1 ที่ สำหรับโรงงานที่มีคนงานชายและหญิงรวมกันมากกว่า 15 คน ให้จัดส้วมแยกสำหรับคนงานหญิงตามอัตราส่วนข้างต้นด้วย นอกจากนี้ห้องน้ำห้องส้วมต้องไม่อยู่ภายในบริเวณผลิตหรือบริเวณเปลี่ยนเสื้อผ้า

(2) ห้องสุขาต้องไม่เปิดเข้าโดยตรงกับบริเวณการดำเนินการผลิตและบริเวณจัดเก็บ และพนักงานต้องไม่สวมชุดปฏิบัติงานเข้าห้องสุขา

(3) สถานที่เปลี่ยนเสื้อผ้าควรแยกห้องชาย/หญิงและก่อนเข้าสู่บริเวณเปลี่ยนเสื้อผ้าสะอาดให้ผ่านแอร์ล็อกหรือห้องเปลี่ยนเสื้อผ้าที่ใส่มาจากบ้านก่อน ระดับความสะอาดของห้องเปลี่ยนเสื้อผ้า ให้มีความสะอาดระดับเดียวกับสถานที่ที่จะเข้าไปปฏิบัติงาน

- ห้องเปลี่ยนเสื้อผ้าอาจแบ่งเป็น 1) ห้องเสื้อผ้าที่ใส่มาจากบ้าน 2) ห้องเสื้อผ้าสะอาด หรือแบ่งบริเวณไม่สะอาดกับบริเวณสะอาด โดยบริเวณไม่สะอาดเป็นบริเวณที่พนักงานใส่รองเท้ามาจากบ้านสามารถเข้ามาได้สิ้นสุดแค่บริเวณนี้ จากนั้นจึงทำการเปลี่ยนรองเท้าเป็นรองเท้าภายในโรงงานก่อนเข้าสู่บริเวณสะอาด เพื่อเปลี่ยนเสื้อผ้าเป็นชุดเฉพาะภายในบริเวณผลิต

- ต้องจัดให้มีตู้ล็อกเกอร์เฉพาะส่วนบุคคล สำหรับเก็บชุดเสื้อผ้าที่ใส่มาจากบ้าน และของมีค่าส่วนบุคคลต่าง ๆ ก่อนเข้าสู่บริเวณผลิต โดยแยกออกจากตู้เก็บชุดเสื้อผ้าสะอาด

- ควรจัดให้มีกระจกเงาบานใหญ่ที่สามารถมองเห็นได้ทั้งตัว เพื่อตรวจดูความเรียบร้อยของการแต่งตัว

- จัดให้มีอ่างล้างมือ น้ำยาทำความสะอาดและน้ำยาฆ่าเชื้อให้พนักงานได้ล้างทำความสะอาด (ไม่ควรใช้สบู่นิดก่อน)

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามคำอธิบายข้อ (2) ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 61 ห้องสำหรับงานซ่อมบำรุง ต้องแยกจากบริเวณการดำเนินการผลิต หากเก็บอะไหล่หรืออุปกรณ์การบำรุงรักษาในบริเวณการดำเนินการผลิต ต้องเก็บในห้องหรือตู้เก็บของที่จัดไว้เฉพาะ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ห้องสำหรับงานซ่อมบำรุง ไม่แยกจากบริเวณการดำเนินการผลิต ยกเว้นกรณีการซ่อมบำรุงเครื่องจักรที่ไม่สามารถยกออกจากบริเวณการดำเนินการผลิตได้ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 62 สถานที่เลี้ยงสัตว์ ต้องแยกต่างหากจากบริเวณอื่น รวมถึงต้องมีทางเข้าของสัตว์และระบบอากาศแยกต่างหาก

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

สถานที่เลี้ยงสัตว์ ไม่แยกบริเวณ ทางเข้าออก และระบบอากาศต่างหากจากบริเวณอื่น ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

เครื่องมือ

ข้อ 63 เครื่องมือการผลิต ต้องออกแบบ จัดวาง และบำรุงรักษาให้เหมาะสมสำหรับจุดมุ่งหมายการใช้

คำอธิบาย

- (1) มีการทำ qualification ของเครื่องมือการผลิต, มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับ operating, cleaning, maintenance and/or calibration และมี log book ประจำเครื่อง
- (2) ควรมีบัญชีรายชื่อเครื่องมือ แผนการบำรุงรักษาเชิงป้องกันและบันทึกการบำรุงรักษา (preventive maintenance)
- (3) จัดให้มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการบำรุงรักษาและทำความสะอาดเครื่องมือและอุปกรณ์ต่างๆ และบันทึกการปฏิบัติงานบำรุงรักษาไว้เป็นหลักฐาน

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับ operating, cleaning, maintenance and/or calibration และไม่มีบันทึกการปฏิบัติของเครื่องมือการผลิต ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีแผนการบำรุงรักษาเชิงป้องกันและบันทึกการบำรุงรักษา (preventive maintenance) ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 64 การซ่อมแซมและบำรุงรักษา ต้องไม่ทำให้เกิดอันตรายต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

คำอธิบาย

- (1) ควรทำในขณะที่ไม่มีการผลิตยา หรือทำที่ห้องซ่อมบำรุง มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาดเครื่องหลังจากการซ่อมแซมและบำรุงรักษา

หมายเหตุ -

ข้อ 65 เครื่องมือการผลิต ต้องออกแบบให้ล้างได้ง่ายและสะอาดอย่างทั่วถึง การทำความสะอาดต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ ภายหลังจากทำความสะอาดแล้วให้เก็บไว้ในสภาวะที่สะอาดและแห้ง

คำอธิบาย

- (1) ควรออกแบบไม่ให้มีจุดอับ (dead leg) รอยต่อเชื่อมและพื้นผิวภายในต้องเรียบ ไม่เป็นที่สะสมของฝุ่นและสิ่งสกปรก
- (2) ต้องมีการทำ cleaning validation, มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับ cleaning, มีห้องล้างอุปกรณ์และเครื่องมือ มีวิธีทำให้แห้ง เช่น การเป่าด้วย clean compressed air สำหรับอุปกรณ์และเครื่องมือที่สะอาดและแห้งแล้วต้องห่อหุ้มเพื่อป้องกันการปนเปื้อนและควรเก็บในห้องที่สะอาด
- (3) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการดูแลอุปกรณ์และเครื่องมือที่สะอาดและแห้งแล้ว ซึ่งรวมถึงป้ายระบุสถานะและระยะเวลาที่เก็บได้ ก่อนนำไปทำความสะอาดซ้ำ
- (4) อุปกรณ์ที่ผ่านการทำความสะอาดแล้ว เช่น punch dies และ mould ควรจัดเก็บในบริเวณหรือห้องที่ควบคุมความสะอาด
- (5) จัดให้มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาดอุปกรณ์การผลิตโดยระบุถึงวิธีการทำความสะอาดสารหรืออุปกรณ์ที่ใช้ในการทำความสะอาด และผู้รับผิดชอบ หลังทำความสะอาดตามมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับที่กำหนดต้องจัดให้มีป้ายแสดงสถานะความสะอาดและมีการป้องกันการปนเปื้อนด้วย

หมายเหตุ

อุปกรณ์และเครื่องมือที่ทำความสะอาดแล้ว เก็บในบริเวณที่ไม่มีการควบคุมความสะอาด หรือไม่มีมาตรการป้องกันการปนเปื้อน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

อุปกรณ์หรือเครื่องมือที่ทำความสะอาดแล้ว แต่พบว่ายังมีคราบสกปรกติดอยู่ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

อุปกรณ์ที่ทำความสะอาดยากและสัมผัสกับยาไม่ทำ cleaning validation ตามหมวด 12 ข้อ 289-295 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติหรือมีแต่พนักงานไม่ปฏิบัติตามมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาดที่ผ่านการ validate แล้ว ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 66 ต้องเลือกใช้อุปกรณ์สำหรับการล้างและทำความสะอาดที่ไม่เป็นแหล่งกำเนิดของการปนเปื้อน

คำอธิบาย

- (1) ต้องหมั่นเปลี่ยนฟองน้ำและผ้าที่ใช้ทำความสะอาด และไม่ควรใช้ผ้าที่ปล่อยเส้นใยมาก เช่น ผ้าขนหนู
- (2) ควรมีห้องสำหรับจัดเก็บอุปกรณ์สำหรับทำความสะอาด (janitor room)
- (3) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาดอุปกรณ์ทำความสะอาด รวมทั้งวิธีการทำให้แห้ง เช่น อบผ้า
- (4) ในขั้นตอนทำให้อุปกรณ์การผลิตแห้ง ห้ามใช้ผ้าเช็ด ควรใช้วิธีอบหรือใช้ clean compressed air

หมายเหตุ

อุปกรณ์ที่ใช้ทำความสะอาดเครื่องมือเป็นแหล่งสะสมสิ่งสกปรกและทำให้เกิดการปนเปื้อน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 67 ต้องติดตั้งเครื่องมือในลักษณะที่ป้องกันความเสี่ยงต่อความผิดพลาดหรือการปนเปื้อน

คำอธิบาย

- (1) ตัวอย่างเช่น ไม่ควรติดตั้งอุปกรณ์ดูดฝุ่น

หมายเหตุ

อุปกรณ์ที่ติดตั้งไม่สามารถป้องกันความผิดพลาดหรือการปนเปื้อน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 68 เครื่องมือการผลิต ต้องไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผลิตภัณฑ์ รวมถึงชิ้นส่วนของเครื่องมือที่ใช้ในการผลิตที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ต้องไม่เกิดปฏิกิริยา ปล่อยสาร หรือดูดซับสารจนเกิดผลต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ หรือทำให้เกิดอันตราย

คำอธิบาย

- (1) โดยทั่วไป ให้ใช้ stainless steel 304, 316 หรือ 316L ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของผลิตภัณฑ์

หมายเหตุ

เครื่องมือการผลิตก่อให้เกิดอันตรายต่อผลิตภัณฑ์ ชิ้นส่วนของเครื่องมือที่ใช้ในการผลิตที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์เกิดปฏิกิริยา ปล่อยสาร หรือดูดซับสารจนเกิดผลต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ หรือทำให้เกิดอันตราย ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ข้อ 69 เครื่องชั่งและเครื่องวัด ต้องมีช่วงการใช้งานและความแม่นยำที่เหมาะสมสำหรับการดำเนินการผลิตและการควบคุม

คำอธิบาย

- (1) เครื่องชั่งหรือเครื่องวัดต้องมีการกำหนดช่วงการใช้งาน และแสดงให้เห็นชัดเจน

หมายเหตุ

-

ข้อ 70 เครื่องชั่ง เครื่องวัด เครื่องบันทึก และเครื่องควบคุม ต้องสอบเทียบและตรวจสอบในช่วงเวลาที่กำหนดไว้ด้วยวิธีที่เหมาะสม ต้องมีการเก็บรักษาบันทึกการทดสอบไว้

คำอธิบาย

- (1) ต้องมีบัญชีรายชื่อเครื่องชั่ง เครื่องวัด เครื่องบันทึก และเครื่องควบคุม โดยต้องระบุรหัสหรือหมายเลขเครื่อง และตำแหน่งที่ตั้งของเครื่อง รวมทั้งแผนการสอบเทียบและบันทึก (master calibration program)
- (2) มี log book การใช้ มี daily weight checking สำหรับเครื่องชั่ง, มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับ operating, cleaning and calibration และมีการเก็บ calibration record
- (3) วิธีการสอบเทียบต้องมีการอ้างอิงวิธีการสอบเทียบที่เป็นมาตรฐานสากล เช่น มาตรฐาน สมอ. มาตรฐาน ASTM เป็นต้น
- (4) กรณีที่มีการสอบเทียบโดยหน่วยงานภายนอก ต้องมีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการสอบเทียบหรือเอกสารอ้างอิงวิธีการสอบเทียบที่เป็นมาตรฐานสากล เช่น มาตรฐาน สมอ. มาตรฐาน ASTM เป็นต้น
- (5) ความถี่ของการสอบเทียบ ขึ้นกับการทำ impact assessment หรือปฏิบัติตามตัวอย่าง ดังนี้
- จัดให้มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติและแผนการสอบเทียบ (calibrate) อุปกรณ์การผลิตที่ใช้ในการชั่ง ตวง วัดอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง (ยกเว้นเครื่องชั่งต้อง calibrate อย่างน้อย 3 เดือน/ครั้ง แต่ละวันก่อนใช้งานต้องมีการทำ daily check) และมีบันทึกการ calibrate เป็นหลักฐานถูกต้องตามหลักวิชาการและมีการอ้างอิง (reference) ที่น่าเชื่อถือไว้
 - จัดให้มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการสอบเทียบ และมีการสอบเทียบอุปกรณ์วิเคราะห์ตามความถี่ดังนี้
 - pH meter ทุกครั้งที่ใช้งาน
 - เครื่องชั่งทุก 3 เดือน และให้ทำ daily check ในแต่ละวันก่อนใช้งาน
 - UV-visible spectrophotometer ทุก 1 ปี
 - HPLC ทุก 1 ปี และให้ทำ system suitability ก่อนวิเคราะห์ยาทุกครั้ง

- อุปกรณ์อื่นๆ ตามความจำเป็น แต่อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ แผน และการบันทึกการสอบเทียบ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่ปฏิบัติตามแผนและมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการสอบเทียบ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 71 ท่อที่ติดตั้งไว้ ต้องมีการบ่งชี้สิ่งที่อยู่ภายใน และทิศทางการไหลให้ชัดเจน

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีการบ่งชี้สิ่งที่อยู่ภายในท่อ และทิศทางการไหลที่ชัดเจน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 72 ท่อน้ำกลับ ท่อน้ำบริสุทธิ์ และท่อน้ำชนิดอื่น ต้องมีการกำจัดเชื้อตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ ซึ่งต้องมีรายละเอียดของขีดจำกัดปฏิบัติการสำหรับการปนเปื้อนจุลินทรีย์ และมาตรการที่ต้องทำ

คำอธิบาย

(1) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการ sanitization ระบบน้ำ และต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของ sanitizing method

(2) มีการกำหนด alert limit, action limit และการวิเคราะห์แนวโน้ม (trend analysis) ของเชื้อจุลินทรีย์ที่ตรวจพบ

(3) ต้องมีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการดำเนินการ ในกรณีที่เกิดเกิน alert limit และ/หรือ action limit

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามคำอธิบายข้อ (1), (2) และ (3) ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 73 เครื่องมือที่ชำรุด ต้องนำออกไปจากบริเวณการดำเนินการผลิตและบริเวณการควบคุมคุณภาพ หรืออย่างน้อยต้องติดป้ายให้ชัดเจนว่าชำรุด

คำอธิบาย

(1) เครื่องมือที่ชำรุดหรือไม่ใช้และสามารถนำออกจากบริเวณการดำเนินการผลิตและบริเวณการควบคุมคุณภาพได้ให้นำออกจากบริเวณนั้น

(2) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการจัดการกับเครื่องมือที่ชำรุด

(3) ในกรณีที่ไม่สามารถนำเครื่องมือที่ชำรุดออกจากบริเวณที่กำหนดได้ ต้องจัดให้มีป้ายระบุสถานะที่ชัดเจน และมีข้อความแสดง “เครื่องมือชำรุด ห้ามใช้งาน” ผู้แจ้งซ่อม วันที่แจ้งซ่อม

หมายเหตุ

นำเครื่องมือชำรุดที่พิสูจน์แน่ชัดแล้วว่าชำรุดซึ่งมีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์และเกิดความเสี่ยงต่อผู้ป่วยไปใช้ เช่น เครื่องมือในระบบการผลิตยาปราศจากเชื้อ (laminar flow ในขั้นตอน aseptic process, saturated steam autoclave) ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

นำเครื่องมือชำรุดที่พิสูจน์ได้ไม่แน่ชัดว่าส่งผลกระทบต่อคุณภาพต่อผลิตภัณฑ์มาใช้ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

หมวด 4 การดำเนินการด้านเอกสาร

หลักการ

การดำเนินการด้านเอกสารที่ดีเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของระบบประกันคุณภาพ เอกสารที่เขียนอย่างชัดเจนจะป้องกันข้อผิดพลาดจากการสื่อสารด้วยการพูด และทำให้สามารถสอบกลับถึงประวัติของการผลิตยาแต่ละรุ่นได้

ข้อกำหนด สูตรตำรับและคำแนะนำการผลิต วิธีการปฏิบัติและบันทึก ต้องจัดทำเป็นลายลักษณ์อักษรโดยไม่มีข้อผิดพลาด เอกสารที่ชัดเจนอ่านง่ายเป็นสิ่งที่สำคัญมาก

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ 74 เอกสาร ต้องออกแบบ จัดทำ ทบทวน และแจกจ่ายอย่างระมัดระวัง มีความถูกต้องหรือสอดคล้องตรงกับเอกสารในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการผลิตและทะเบียนตำรับยา

ข้อ 75 เอกสาร ต้องมีการรับรอง ลงลายมือชื่อและวันที่โดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย

ข้อ 76 เอกสาร ต้องไม่มีข้อความที่คลุมเครือ ต้องระบุชื่อเรื่อง ชนิด และวัตถุประสงค์อย่างชัดเจน ต้องจัดรูปแบบให้เป็นระเบียบและตรวจสอบได้ง่าย การทำสำเนาเอกสารต้องให้ชัดเจนและอ่านง่าย รวมทั้งต้องไม่มีข้อผิดพลาดเกิดขึ้นในกระบวนการทำสำเนาจากเอกสารต้นฉบับ

คำอธิบาย

(1) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการกำหนดขั้นตอน อำนาจหน้าที่ในการอนุมัติ เปลี่ยนแปลง ทบทวน ยกเลิก และแจกจ่ายเอกสาร

(2) ห้ามเจตนาบันทึกข้อมูลอันเป็นเท็จ

(3) เอกสาร หมายถึง ข้อกำหนด สูตรแม่บท สูตรตำรับ คำแนะนำการผลิต วิธีการปฏิบัติ ที่เป็นลายลักษณ์อักษร และบันทึกการปฏิบัติงาน

หมายเหตุ

(1) ถ้าตรวจพบว่ามีเจตนาบันทึกข้อมูลสำคัญอันเป็นเท็จ เช่น ปริมาณการผลิต รุ่นผลิต ข้อมูลการใช้วัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ ขั้นตอนการผลิต และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง ถ้าไม่ใช่ข้อมูลสำคัญ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

(2) ถ้าการแก้ไขไม่ได้รับการอนุมัติจากผู้รับผิดชอบ หรือแก้ไขโดยไม่แจ้งผู้เกี่ยวข้องทราบเป็นลายลักษณ์อักษร ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 77 เอกสาร ต้องมีการทบทวนอย่างสม่ำเสมอและเป็นปัจจุบัน เมื่อมีการปรับปรุงเอกสาร ต้องมีระบบการดำเนินการเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการนำเอกสารที่ยกเลิกแล้วมาใช้

คำอธิบาย

(1) ในบริเวณปฏิบัติงาน ต้องมีเอกสารฉบับใช้งานที่เป็นปัจจุบันเท่านั้น ต้องนำเอกสารที่ไม่ใช้แล้วหรือยกเลิก ออกจากบริเวณปฏิบัติงาน

(2) เอกสารที่ยกเลิกถ้าจำเป็นต้องเก็บไว้ ให้ทำเครื่องหมายให้ชัดเจน

(3) การทบทวนเอกสารให้ทันสมัย ควรกำหนดอย่างน้อยทุก 3 ปี

หมายเหตุ

มีเอกสารที่ไม่ได้ใช้แล้วหรือเอกสารที่ยกเลิกการใช้งาน โดยไม่มีเครื่องหมายแสดงว่ายกเลิก อยู่ในบริเวณปฏิบัติงาน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 78 เอกสาร ต้องไม่เขียนด้วยลายมือ ถ้าเอกสารที่ต้องการลงบันทึกข้อมูลด้วยการเขียนให้ใช้หมึกถาวร เขียนให้ชัดเจน อ่านง่าย รวมทั้งต้องเว้นช่องว่างสำหรับการลงบันทึกให้เพียงพอ

ข้อ 79 การแก้ไขในบันทึก ต้องลงลายมือชื่อและวันที่กำกับการแก้ไข ต้องให้อ่านข้อมูลเดิมได้ ถ้าจำเป็นต้องบันทึกเหตุการณ์การแก้ไขไว้ด้วย

ข้อ 80 ต้องลงบันทึกให้สมบูรณ์เมื่อปฏิบัติงานแต่ละขั้นตอนเสร็จสิ้น การบันทึกกิจกรรมสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาต้องสอบกลับได้ และต้องเก็บบันทึกเหล่านี้ไว้อย่างน้อย 1 ปีหลังจากวันสิ้นอายุของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ 81 ข้อมูล อาจบันทึกโดยระบบอิเล็กทรอนิกส์ การถ่ายรูป หรือวิธีอื่นที่น่าเชื่อถือ ต้องมีรายละเอียดของวิธีการปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับระบบที่ใช้ และต้องตรวจสอบความถูกต้องแม่นยำของการบันทึกได้ (ดูหมวด 19)

การดำเนินการด้านเอกสารโดยวิธีอิเล็กทรอนิกส์ ผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้นที่สามารถเข้าถึงหรือเปลี่ยนแปลงข้อมูลในคอมพิวเตอร์ และต้องมีบันทึกการเปลี่ยนแปลงและการลบข้อมูล ตลอดจนการเข้าถึงข้อมูลได้ต้องจำกัดด้วยรหัสผ่านหรือวิธีการอื่น และผลของการบ่อนข้อมูลวิกฤตต้องตรวจสอบโดยบุคคลอื่นอย่างเป็นอิสระ

การเก็บบันทึกการผลิตด้วยวิธีอิเล็กทรอนิกส์ ต้องป้องกันการสูญหายของข้อมูลโดยการถ่ายข้อมูลสำรองลงในเทปแม่เหล็ก ไมโครฟิล์ม กระดาษ หรือวิธีอื่น ทั้งนี้ ต้องมีข้อมูลที่พร้อมแสดงได้ตลอดช่วงเวลาการเก็บรักษา

คำอธิบาย

มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการบันทึกเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการผลิต

หมายเหตุ

ไม่เก็บข้อมูลบันทึกการผลิตไว้อย่างน้อย 1 ปี หลังวันสิ้นอายุของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการตรวจสอบความถูกต้องของระบบการบันทึกข้อมูลด้วยวิธีอิเล็กทรอนิกส์ การถ่ายรูป หรือวิธีอื่นที่น่าเชื่อถือ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการบันทึกเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการผลิต ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อกำหนด

ข้อ 82 ต้องมีข้อกำหนดที่ได้รับการอนุมัติและลงวันที่กำกับไว้สำหรับวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีข้อกำหนดของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ หรือยาสำเร็จรูป ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

มีข้อกำหนดของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ หรือยาสำเร็จรูป ไม่ครบถ้วน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อกำหนดสำหรับวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุ

ข้อ 83 ข้อกำหนดสำหรับวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุปฐมภูมิหรือวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

- (1) ข้อมูลของวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุ ประกอบด้วย
 - (ก) ชื่อที่กำหนดและรหัสอ้างอิง
 - (ข) เอกสารอ้างอิง ตัวอย่างเช่น โมนอกราฟในเอกสารตำรับ
 - (ค) ผู้ส่งมอบ (หมายถึง ผู้ขายหรือผู้ให้บริการ) ที่ผ่านการรับรอง หรือผู้ผลิตของผลิตภัณฑ์
 - (ง) ตัวอย่างของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว
- (2) วิธีการสุ่มตัวอย่างและการทดสอบหรือเอกสารอ้างอิงวิธีการปฏิบัติ
- (3) ข้อกำหนดเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณ พร้อมด้วยขีดจำกัดการยอมรับ
- (4) สภาพการเก็บรักษาและข้อควรระวัง
- (5) ระยะเวลาที่สิ้นสุดของการเก็บรักษาก่อนที่จะมีการตรวจสอบซ้ำ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

มีรายละเอียดในข้อกำหนดไม่ครบถ้วน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ

ข้อ 84 ต้องจัดทำข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ ในกรณีที่มีการซื้อเข้ามา หรือส่งออกขาย หรือกรณีที่มีการใช้ข้อมูลจากผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตในการประเมินผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อกำหนดนี้จะคล้ายคลึงกับข้อกำหนดสำหรับวัตถุดิบหรือสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปตามความเหมาะสม

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีข้อกำหนดในกรณีที่มีการซื้อเข้ามา ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

มีรายละเอียดในข้อกำหนดไม่ครบถ้วน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ 85 ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

- (1) ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ยื่นทะเบียน และรหัสอ้างอิง (ถ้ามี)
- (2) สูตรตำรับหรือเอกสารที่อ้างอิงถึง
- (3) ข้อมูลลักษณะรูปแบบของเภสัชภัณฑ์และรายละเอียดของภาชนะหีบห่อ
- (4) วิธีการสุ่มตัวอย่างและการทดสอบ หรือเอกสารอ้างอิงวิธีการปฏิบัติ
- (5) ข้อกำหนดเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณ พร้อมด้วยขีดจำกัดการยอมรับ
- (6) สภาพการเก็บรักษา และข้อควรระวังพิเศษ (ถ้ามี)
- (7) อายุการใช้

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

มีรายละเอียดในข้อกำหนดไม่ครบถ้วน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

สูตรการผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิต

สูตรการผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิต ต้องจัดทำสำหรับแต่ละผลิตภัณฑ์ และแต่ละขนาดของรุ่น

ที่จะทำการผลิต เป็นเอกสารที่ต้องมีการอนุมัติอย่างเป็นทางการ เอกสารเหล่านี้มักรวมเป็นเอกสารชุดเดียวกัน

ข้อ 86 สูตรการผลิต อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

(1) ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา และรหัสอ้างอิงของผลิตภัณฑ์ที่มีความสัมพันธ์กับข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์นี้

(2) รูปแบบและลักษณะเภสัชภัณฑ์ ความแรงของผลิตภัณฑ์ และขนาดของรุ่นการผลิต

(3) รายการของวัตถุดิบทุกชนิดที่ใช้ พร้อมทั้งปริมาณของแต่ละชนิด เขียนโดยใช้ชื่อที่กำหนดและรหัสอ้างอิงที่เฉพาะของวัตถุดิบนั้น และต้องระบุด้วยว่าสารใดบ้างที่อาจหายไประหว่างกระบวนการผลิต

(4) กำหนดผลผลิตที่คาดว่าจะได้พร้อมกับขีดจำกัดการยอมรับ และผลผลิตระหว่างการผลิต (ถ้ามี)

ข้อ 87 คำแนะนำกระบวนการผลิต อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

(1) ระบุสถานที่ของกระบวนการผลิตและเครื่องมือหลักที่ใช้ในการผลิต

(2) วิธีการหรืออ้างอิงวิธีการที่ใช้สำหรับการเตรียมเครื่องมือที่สำคัญ ตัวอย่างเช่น การล้าง การประกอบอุปกรณ์ การสอบเทียบ การทำให้ปราศจากเชื้อ

(3) รายละเอียดขั้นตอนกระบวนการผลิต ตัวอย่างเช่น ตรวจสอบวัตถุดิบ การเตรียมขั้นต้น ลำดับการเติมวัตถุดิบ เวลาการผสม อุณหภูมิที่กำหนด

(4) การควบคุมระหว่างกระบวนการ พร้อมทั้งขีดจำกัดที่กำหนด

(5) ข้อกำหนดการจับเก็บผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ รวมถึงภาชนะ ฉลาก และสภาวะพิเศษของการเก็บรักษา (ถ้ามี)

(6) ข้อควรระวังพิเศษ

คำแนะนำการบรรจุ

ข้อ 88 ต้องมีคำแนะนำการบรรจุสำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด ในเรื่องของขนาดและประเภทภาชนะบรรจุที่ผ่านการอนุมัติอย่างเป็นทางการแล้ว ต้องประกอบด้วยหรือมีการอ้างอิงถึง ดังต่อไปนี้

(1) ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา

(2) รูปแบบและลักษณะเภสัชภัณฑ์ และความแรง (ถ้ามี)

(3) ขนาดบรรจุแสดงเป็นจำนวน น้ำหนัก หรือปริมาตรของผลิตภัณฑ์ในภาชนะบรรจุสุดท้าย

(4) รายการของวัสดุการบรรจุทั้งหมดที่ต้องการสำหรับขนาดของรุ่นการผลิต รวมทั้งปริมาณ ขนาด และประเภท พร้อมทั้งรหัส หรือหมายเลขอ้างอิงที่มีความสัมพันธ์กับข้อกำหนดของวัสดุการบรรจุแต่ละชนิด

(5) ตัวอย่างหรือสำเนาของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว และตัวอย่างที่ระบุ ตำแหน่งของการพิมพ์หมายเลขรุ่นและวันสิ้นอายุ

(6) การตรวจสอบสถานที่และเครื่องมือก่อนเริ่มการปฏิบัติงานว่า ปราศจากสิ่งตกค้าง หรือหลงเหลือจากการผลิตครั้งก่อน

(7) การอธิบายวิธีดำเนินการบรรจุ รวมถึงเครื่องมือที่ใช้

(8) รายละเอียดของการควบคุมระหว่างกระบวนการบรรจุ พร้อมทั้งคำแนะนำสำหรับการสุ่มตัวอย่าง และขีดจำกัดที่ยอมรับ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่จัดทำสูตรการผลิต คำแนะนำกระบวนการผลิตและการบรรจุ (เอกสารแม่บท) ของยาทุกตำรับ หรือด้วยา

สำคัญ (active ingredient) ในเอกสารแม่บทไม่สอดคล้องกับที่ระบุในทะเบียนตำรับยา ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง
ตัวยาไม่สำคัญ (inactive ingredient) ไม่สอดคล้องกับที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา หรือ เอกสารแม่บทมีหัวข้อ
และรายละเอียดไม่ครบถ้วนตามข้อกำหนดข้างต้น ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

บันทึกกระบวนการผลิต

ข้อ 89 บันทึกกระบวนการผลิต ต้องเก็บรักษาไว้สำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นที่ทำการผลิต ซึ่งต้องมี
ข้อมูลตามสูตรตำรับและคำแนะนำกระบวนการผลิตที่ผ่านการรับรองครั้งสุดท้าย วิธีการจัดทำบันทึกนี้ต้อง
ออกแบบให้หลีกเลี่ยงความผิดพลาดจากการคัดลอก และต้องบันทึกหมายเลขของรุ่นที่จะทำการผลิตลงในบันทึก
กระบวนการผลิต

ก่อนที่จะเริ่มกระบวนการผลิต ต้องบันทึกการตรวจสอบว่าเครื่องมือและสถานที่ปฏิบัติงานไม่มี
ผลิตภัณฑ์ครั้งก่อนหรือเอกสารหรือวัตถุที่ไม่เกี่ยวข้องตกค้างหรือหลงเหลืออยู่ รวมทั้งเครื่องมือต้องสะอาด
และเหมาะสมที่จะใช้ในระหว่างกระบวนการผลิต ผู้ที่รับผิดชอบในการปฏิบัติงานแต่ละอย่าง ต้องลงลายมือชื่อ
และวันที่ภายหลังจากเสร็จงานดังกล่าว โดยต้องบันทึกข้อมูลดังต่อไปนี้

- (1) ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา
- (2) วันและเวลา นับตั้งแต่เริ่มต้นการผลิต ขั้นตอนที่สำคัญระหว่างการผลิต จนกระทั่งการผลิตเสร็จสิ้น
สมบูรณ์
- (3) ระบุผู้รับผิดชอบแต่ละขั้นตอนของการดำเนินการผลิต
- (4) ลายมือชื่อของผู้ปฏิบัติงานในแต่ละขั้นตอนสำคัญของการดำเนินการผลิต และต้องมีลายมือชื่อของ
ผู้ตรวจสอบในแต่ละขั้นตอนเหล่านี้ ตัวอย่างเช่น การชั่ง
- (5) หมายเลขรุ่นหรือหมายเลขควบคุมการวิเคราะห์ และปริมาณของวัตถุดิบแต่ละชนิดที่ชั่งจริง รวมถึง
หมายเลขรุ่นและปริมาณของวัตถุดิบที่นำกลับมาใช้ใหม่ หรือนำมาผ่านกระบวนการใหม่ที่ผสมเข้าไปด้วย
- (6) กระบวนการผลิตอย่างละเอียดและเครื่องมือหลักที่ใช้
- (7) บันทึกของการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต ลายมือชื่อของผู้ปฏิบัติและผลการควบคุมที่ได้
- (8) ปริมาณผลผลิตที่ได้ในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการผลิต
- (9) บันทึกปัญหาที่เกิดขึ้นพร้อมทั้งรายละเอียด และลายมือชื่อผู้อนุมัติความเบี่ยงเบนไปจากสูตรการ
ผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิตในกรณีที่ยอมรับได้

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีการจัดทำบันทึกกระบวนการผลิตของยาทุกรุ่น ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง
ตรวจพบว่ามีเจตนาบันทึกข้อมูลสำคัญเป็นเท็จ เช่น ปริมาณการผลิต รุ่นการผลิต ข้อมูลการใช้วัตถุดิบ วัสดุ
สำหรับการบรรจุ ขั้นตอนการผลิตและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง
การผลิตยามีสูตรตำรับตัวยาสำคัญไม่สอดคล้องกับที่ระบุในทะเบียนตำรับยา ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง
การผลิตยามีสูตรตำรับตัวยาไม่สำคัญไม่สอดคล้องกับที่ระบุในทะเบียนตำรับยา ถือเป็นข้อบกพร่อง สำคัญ
บันทึกกระบวนการผลิตมีรายละเอียดไม่ครบถ้วนและไม่สามารถสอบกลับข้อมูลได้ถือเป็นข้อบกพร่อง สำคัญ

บันทึกการบรรจุ

ข้อ 90 ต้องเก็บรักษาบันทึกการบรรจุของผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่น หรือบางส่วนของรุ่นในกรณีที่มีการบรรจุ
ไม่ต่อเนื่องกัน และต้องมีข้อมูลคำแนะนำการบรรจุ วิธีการจัดทำบันทึกการบรรจุต้องออกแบบให้หลีกเลี่ยงความ
ผิดพลาดจากการคัดลอก และต้องบันทึกหมายเลขรุ่น ปริมาณของผลิตภัณฑ์หรือบรรจุที่จะทำการบรรจุ และ

ปริมาณของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่คาดว่าจะได้

ก่อนที่จะเริ่มทำการบรรจุ ต้องบันทึกการตรวจสอบว่าเครื่องมือและสถานที่ปฏิบัติงาน ไม่มีผลิตภัณฑ์ ครังก่อนหรือเอกสารหรือวัตถุบิที่ไม่เกี่ยวข้องกับटक้างหรือหลงเหลืออยู่ รวมถึงเครื่องมือต้องสะอาดและเหมาะสม ที่จะใช้ในระหว่างการผลิต ผู้ที่รับผิดชอบในการปฏิบัติงานแต่ละอย่าง ต้องลงลายมือชื่อและวันที่ภายหลังจาก เสร็จงานดังกล่าว โดยต้องบันทึกข้อมูลดังต่อไปนี้

- (1) ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา
- (2) วันและเวลาการผลิต
- (3) ชื่อผู้รับผิดชอบแต่ละขั้นตอนของการบรรจุ
- (4) ลายมือชื่อของผู้ปฏิบัติงานในแต่ละขั้นตอนการผลิต
- (5) บันทึกการตรวจสอบเอกลักษณ์และความถูกต้องตรงกันกับคำแนะนำการบรรจุ รวมถึงผลของการ ควบคุมระหว่างการผลิต
- (6) รายละเอียดของวิธีการบรรจุ เครื่องมือ และสายการผลิตที่ใช้
- (7) ตัวอย่างของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ซึ่งระบุหมายเลขรุ่น วันสิ้นอายุ และอื่น ๆ ที่พิมพ์ เพิ่มเติม
- (8) บันทึกปัญหาที่เกิดขึ้นพร้อมทั้งรายละเอียด และลายมือชื่อผู้อนุมัติความเบี่ยงเบนไปจากสูตรการผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิตในกรณีที่ยอมรับได้
- (9) ปริมาณและหมายเลขอ้างอิงหรือการบ่งชี้ของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วทุกชนิดและ ผลิตภัณฑ์บรรจุที่รับมา ทั่วไป ทำลาย หรือส่งคืนคลัง เพื่อการตรวจสอบ ความสอดคล้องของปริมาณทั้งหมด กับปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่บรรจุได้

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ตรวจพบว่ามีเจตนาบันทึกข้อมูลสำคัญอันเป็นเท็จ เช่น ปริมาณการบรรจุ รุ่นการผลิต ข้อมูลการใช้วัสดุ สำหรับการบรรจุ ขั้นตอนการผลิต เป็นต้น หรือมีการปล่อยผ่านยาสำเร็จรูปไปจำหน่าย ก่อนที่จะทราบผลวิเคราะห์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ แต่ถ้าผลวิเคราะห์ผิดมาตรฐานถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ไม่มีการจัดทำบันทึกการผลิตของยาทุกรุ่น ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

บันทึกการผลิตมีรายละเอียดไม่ครบถ้วนและไม่สามารถสอบกลับข้อมูลเกี่ยวกับการบรรจุได้ ถือเป็น ข้อบกพร่องสำคัญ

วิธีการปฏิบัติและบันทึกการรับ

ข้อ 91 ต้องเขียนวิธีการปฏิบัติและบันทึกสำหรับการรับแต่ละครั้งของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุปฐมภูมิ และวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว

ข้อ 92 บันทึกการรับ อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

- (1) ชื่อของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ในใบส่งของและบนภาชนะบรรจุ
- (2) ชื่อที่กำหนดรหัสของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ (ถ้าแตกต่างจากข้อ (1))
- (3) วันที่รับ
- (4) ชื่อผู้ส่งมอบ ชื่อของผู้ผลิต
- (5) หมายเลขรุ่นที่ผลิตของผู้ผลิตหรือหมายเลขอ้างอิง

- (6) ปริมาณทั้งหมดและจำนวนของภาชนะบรรจุที่รับ
 - (7) หมายเลขรุ่นที่กำหนดหลังจากการรับ
 - (8) ข้อสังเกตที่เกี่ยวข้อง ตัวอย่างเช่น สภาพของภาชนะบรรจุ
- ข้อ 93** ต้องเขียนวิธีการปฏิบัติสำหรับการติดฉลาก การกักกัน และการจัดเก็บวัตถุอันตราย วัสดุการบรรจุ และวัสดุอื่นตามความเหมาะสม

คำอธิบาย

มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการรับและการติดฉลากของวัตถุอันตราย วัสดุการบรรจุปฐมภูมิ และวัสดุสำหรับการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว

หมายเหตุ

ไม่จัดทำมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการรับและการติดฉลากของวัตถุอันตราย วัสดุการบรรจุปฐมภูมิ และวัสดุสำหรับการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการบันทึกการรับ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

- การสุ่มตัวอย่าง**
- ข้อ 94** ต้องเขียนวิธีการปฏิบัติสำหรับการสุ่มตัวอย่าง ซึ่งประกอบด้วยผู้ที่ได้รับมอบหมายให้ทำการสุ่มตัวอย่าง วิธีการสุ่มตัวอย่างและอุปกรณ์ที่ใช้ ปริมาณตัวอย่างที่เก็บ และข้อควรระวังที่ต้องสังเกต เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนหรือการเสื่อมคุณภาพของวัตถุอันตราย วัสดุการบรรจุ

คำอธิบาย

ต้องจัดทำมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการสุ่มตัวอย่างซึ่งมีรายละเอียดครบถ้วนตามหมวด 6 ข้อ 177 และหมวด 10

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการสุ่มตัวอย่าง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

- การทดสอบ**
- ข้อ 95** ต้องเขียนวิธีการปฏิบัติสำหรับการทดสอบวัตถุอันตราย วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์ในแต่ละขั้นตอนของการผลิต ซึ่งอธิบายถึงวิธีการและเครื่องมือที่ใช้ รวมทั้งต้องบันทึกผลการทดสอบ

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการทดสอบข้างต้น ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

- อื่นๆ**
- ข้อ 96** ต้องเขียนวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่านและไม่ผ่าน สำหรับวัตถุอันตรายและวัสดุการบรรจุ รวมถึงผลิตภัณฑ์ โดยเฉพาะการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปสำหรับจำหน่าย โดยผู้ที่ได้รับมอบหมายให้ทำหน้าที่นี้

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการปล่อยผ่านและไม่ผ่าน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

- ข้อ 97** ต้องเก็บรักษารายการบันทึกของการจำหน่ายผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่น เพื่อเป็นข้อมูลในกรณีมีเหตุจำเป็นที่ต้องเรียกคืนผลิตภัณฑ์รุ่นนั้น

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีบันทึกของการจำหน่ายผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่น เพื่อเป็นข้อมูลในกรณีเรียกคืนผลิตภัณฑ์ ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

<p>ข้อ 98 ต้องเขียนวิธีการปฏิบัติและบันทึกการดำเนินการที่เกี่ยวข้องหรือข้อสรุปที่ได้ สำหรับ</p> <ol style="list-style-type: none">(1) การตรวจสอบความถูกต้อง(2) การประกอบเครื่องมือและการสอบเทียบ(3) การบำรุงรักษา การทำความสะอาด และการกำจัดเชื้อ(4) เรื่องเกี่ยวกับบุคลากร ซึ่งรวมถึงการฝึกอบรม การแต่งกายและสุขอนามัย(5) การตรวจติดตามสถานะแวดล้อม(6) การควบคุมสัตว์และแมลง(7) ข้อร้องเรียน(8) การเรียกคืนผลิตภัณฑ์ <p>การคืนผลิตภัณฑ์</p>
--

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติและบันทึกการดำเนินการ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

<p>ข้อ 99 ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่ชัดเจนเกี่ยวกับการใช้เครื่องมือหลักของการผลิตและการทดสอบ</p>
--

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

<p>ข้อ 100 ต้องจัดให้มีและเก็บรักษาสมุดบันทึกสำหรับเครื่องมือหลัก ในกรณีที่มีการตรวจสอบความถูกต้อง การสอบเทียบ การบำรุงรักษา การทำความสะอาด หรือการซ่อมแซม ต้องมีการบันทึก ลงลายมือชื่อ ผู้ปฏิบัติงานและวันที่กำกับ</p> <p>ข้อ 101 สมุดบันทึกต้องบันทึกการใช้เครื่องมือหลัก โดยเรียงตามลำดับการใช้และบริเวณที่ใช้</p>

คำอธิบาย

จัดให้มีสมุดบันทึก (log book) ตามรายละเอียดข้างต้น สำหรับเครื่องมือหลักที่เกี่ยวข้องกับการผลิตและการทดสอบ

หมายเหตุ

ไม่มีสมุดบันทึก (log book) ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

หมวด 5 การดำเนินการผลิต

หลักการ

การดำเนินการผลิตต้องทำตามวิธีการที่กำหนดไว้อย่างชัดเจน และต้องถูกต้องตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพตามที่กำหนดและเป็นไปตามทะเบียนตำรับยา

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ 102 การดำเนินการผลิตต้องปฏิบัติและควบคุมโดยผู้มีความรู้ความสามารถ

คำอธิบาย

(1) ประสบการณ์ของหัวหน้าฝ่ายผลิต ให้ดูรายละเอียดในหมวด 2 ข้อ 11

(2) พนักงานผู้ทำหน้าที่ดำเนินการผลิตและควบคุมการผลิต ควรมีความรู้พื้นฐานด้านวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง เช่น ความรู้ทางเคมี ชีววิทยา จุลชีววิทยา เกษชีววิทยา พืชวิทยา รวมทั้งมีทักษะ ประสบการณ์ และผ่านการฝึกอบรม

หมายเหตุ

(1) หัวหน้าฝ่ายผลิตไม่เป็นเภสัชกร ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

(2) ถ้าประสบการณ์ของหัวหน้าฝ่ายดำเนินการผลิตไม่เป็นไปตามหมวด 2 ข้อ 11 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 103 การจัดการทุกอย่างเกี่ยวกับวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ ตัวอย่างเช่น การรับและการกักกัน การสุ่มตัวอย่าง การเก็บรักษา การติดฉลาก การเบิกจ่าย กระบวนการผลิต การบรรจุ และการจำหน่าย ต้องทำให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติหรือคำแนะนำที่เขียนไว้ และต้องมีการบันทึก

ข้อ 104 วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุที่รับเข้ามาทุกครั้งต้องตรวจสอบให้แน่ใจว่าถูกต้องตรงกับที่สั่งซื้อ ภาชนะบรรจุต้องทำความสะอาดและมีฉลากที่มีข้อมูลตามที่กำหนด

ข้อ 105 ภาชนะบรรจุที่เสียหายและมีปัญหาอื่น ๆ ซึ่งอาจเกิดผลที่ไม่ต้องการต่อคุณภาพของวัตถุ ดิบ วัสดุการบรรจุ ต้องสืบสวน บันทึก และรายงานให้ฝ่ายควบคุมคุณภาพทราบ

ข้อ 106 วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่รับเข้ามา ต้องกักกันไว้ทันทีหลังจากรับหรือผลิตเสร็จ จนกว่าจะมีการปล่อยผ่านไปให้นำไปใช้หรือจำหน่ายได้

ข้อ 107 ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต (Intermediates) และผลิตภัณฑ์รอบรรจุ (Bulk products) ที่ซื้อเข้ามา ต้องมีการจัดการในการรับเข้ามาเช่นเดียวกับวัตถุดิบ

ข้อ 108 วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ทุกชนิด ต้องเก็บรักษาในสภาวะที่เหมาะสมตามที่ผู้ผลิตกำหนด และเก็บให้เป็นระเบียบ จัดแยกแต่ละรุ่น และสะดวกต่อการหมุนเวียนไปใช้

คำอธิบาย

(1) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติหรือคำแนะนำ (instruction) การจัดการทุกอย่างเกี่ยวกับวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ เช่น การรับและการกักกัน การสุ่มตัวอย่าง การเก็บรักษา การติดฉลาก การเบิกจ่าย กระบวนการผลิต การบรรจุ การจำหน่าย

(2) มีการปฏิบัติและบันทึกการจัดการทุกอย่างเกี่ยวกับวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ที่สอดคล้องตามมาตรฐานวิธีการปฏิบัติหรือคำแนะนำที่กำหนดไว้

(3) มีการควบคุมสภาพแวดล้อมตามที่กำหนด มีการจัดเก็บอย่างเป็นระเบียบ จัดแยกแต่ละรุ่น และสะดวกต่อการหมุนเวียนไปใช้

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติหรือคำแนะนำการจัดการทุกอย่างเกี่ยวกับวัตถุอันตราย การบรรจุและผลิตภัณฑ์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการปฏิบัติและบันทึกการจัดการทุกอย่างเกี่ยวกับวัตถุอันตราย การบรรจุและผลิตภัณฑ์ที่สอดคล้องตามมาตรฐานวิธีการปฏิบัติหรือคำแนะนำที่กำหนดไว้ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการควบคุมสภาพแวดล้อมตามที่กำหนด ไม่มีการจัดเก็บอย่างเป็นระเบียบ ไม่มีจัดแยกแต่ละรุ่น และสะดวกต่อการหมุนเวียนไปใช้ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 109 ต้องทำการตรวจสอบผลผลิต และตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณเมื่อจำเป็น เพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีความแตกต่างเกินกว่าขีดจำกัดที่ยอมรับ

คำอธิบาย

- (1) มีการกำหนดผลผลิตมาตรฐานในแต่ละขั้นตอนการผลิตที่สำคัญไว้
- (2) มีการตรวจสอบผลผลิตที่ได้ไว้ทำการเปรียบเทียบกับผลผลิตมาตรฐาน

หมายเหตุ

ไม่มีการกำหนดผลผลิตมาตรฐานในแต่ละขั้นตอนการผลิตที่สำคัญไว้ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 110 ต้องไม่ทำการผลิตผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันในห้องเดียวกันในเวลาเดียวกันหรือผลิตต่อเนื่องกัน นอกจากจะไม่มีความเสี่ยงของการปะปนหรือการปนเปื้อนข้าม

ข้อ 111 ในทุกขั้นตอนของกระบวนการ ต้องมีการป้องกันผลิตภัณฑ์และวัตถุอันตรายจากการปนเปื้อนจุลินทรีย์และสิ่งปนเปื้อนอื่น

ข้อ 112 ในการทำงานกับวัตถุอันตรายหรือผลิตภัณฑ์ชนิดแห้ง ต้องระวังเป็นพิเศษเพื่อป้องกันการเกิดและการฟุ้งกระจายของฝุ่น โดยเฉพาะวัตถุอันตรายหรือทำให้เกิดการแพ้

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ทำการผลิตผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันในห้องเดียวกันในเวลาเดียวกันหรือผลิตต่อเนื่องกัน ถือเป็น ข้อบกพร่องร้ายแรง

ไม่มีการป้องกันผลิตภัณฑ์และวัตถุอันตรายจากการปนเปื้อนจุลินทรีย์และสิ่งปนเปื้อนอื่นในทุกขั้นตอนของกระบวนการ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการป้องกันการเกิดและการฟุ้งกระจายของฝุ่นของวัตถุอันตรายหรือผลิตภัณฑ์ชนิดแห้ง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 113 ตลอดเวลาระหว่างกระบวนการผลิต วัตถุอันตราย ภาชนะที่บรรจุผลิตภัณฑ์ในขั้นตอนต่างๆ เครื่องมือหลัก และห้องผลิตต้องติดฉลากหรือมีป้ายบ่งชี้ของผลิตภัณฑ์หรือวัตถุอันตรายที่กำลังอยู่ในกระบวนการ ต้องระบุความแรง หมายเลขรุ่น และขั้นตอนของการดำเนินการผลิตด้วย

ข้อ 114 ฉลากที่ติดบนภาชนะบรรจุ เครื่องมือหรือสถานที่ต้องชัดเจน ไม่คลุมเครือ และมีรูปแบบตามที่องค์กรกำหนด ฉลากนอกจากจะมีข้อความแล้ว อาจใช้สีช่วยเพื่อบ่งชี้สถานะ ตัวอย่างเช่น กักกัน ปล่อยผ่าน ไม่ผ่าน สะอาด

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีฉลากหรือป้ายบ่งชี้ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ฉลากหรือป้ายบ่งชี้ที่แสดงรายละเอียดและสถานะไม่ถูกต้อง ไม่ชัดเจนหรือคลุมเครือ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 115 ต้องมีการตรวจสอบเพื่อให้แน่ใจว่า ท่อและชิ้นส่วนอื่นของเครื่องมือที่ใช้สำหรับการส่งลำเลียงผลิตภัณฑ์จากบริเวณหนึ่งไปยังอีกบริเวณหนึ่ง มีการเชื่อมต่อในลักษณะที่ถูกต้อง

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจสอบและบันทึกรายละเอียดการเชื่อมต่อท่อและชิ้นส่วนอื่นของเครื่องมือ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 116 ต้องหลีกเลี่ยงความเบี่ยงเบนจากคำแนะนำหรือวิธีการปฏิบัติ ถ้ามีความเบี่ยงเบนเกิดขึ้น ต้องรับรองเป็นลายลักษณ์อักษรโดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถ พร้อมทั้งการมีส่วนร่วมของฝ่ายควบคุมคุณภาพตามความเหมาะสม

คำอธิบาย

มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติของการดำเนินการเกี่ยวกับความเบี่ยงเบนและการควบคุมการเปลี่ยนแปลง (change control)

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ หรือไม่ปฏิบัติตามมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 117 การเข้าไปในบริเวณดำเนินการผลิต ต้องจำกัดเฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมาย

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีการควบคุมผู้ที่เข้าไปในบริเวณดำเนินการผลิต ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 118 หลีกเลี่ยงการดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่ยาในบริเวณเดียวกัน และไม่ใช้เครื่องมือสำหรับการดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่ยาในบริเวณเดียวกัน และใช้เครื่องมือเดียวกันสำหรับการดำเนินการซึ่งมีผลร้ายแรงต่อสุขภาพผู้บริโภค ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่ยาในบริเวณเดียวกัน และใช้เครื่องมือเดียวกันสำหรับการดำเนินการซึ่งมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์โดยไม่มีผลร้ายแรงต่อสุขภาพผู้บริโภค ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ ทั้งนี้ยกเว้นผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

การป้องกันการปนเปื้อนข้ามในการดำเนินการผลิต

ข้อ 119 ต้องหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์จากวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น ความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้ามโดยไม่ตั้งใจเกิดขึ้นจากไม่มีการควบคุมการปล่อยฝุ่น ก๊าซ ไอ สเปรย์ หรือ จุลินทรีย์จากวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต จากสิ่งที่ตกค้างบนเครื่องมือ และเสื้อผ้าของผู้ปฏิบัติงาน

ความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้าม มีความสำคัญแปรผันตามประเภทของสิ่งปนเปื้อนและของผลิตภัณฑ์ที่เกิดการปนเปื้อน

สิ่งปนเปื้อนที่มีอันตรายมากคือสารที่ทำให้เกิดการแพ้สูง ผลิตภัณฑ์ชีวภาพที่มีจุลินทรีย์ที่มีชีวิต ฮอริโมนบางชนิด สารที่เป็นพิษต่อเซลล์ และวัตถุพิษที่ออกฤทธิ์แรง

ผลิตภัณฑ์ที่มีอันตรายมากที่สุดเมื่อมีการปนเปื้อน คือ ยาฉีด ยาใช้ในปริมาณมากต่อครั้ง หรือยาที่ใช้ต่อเนื่องเป็นเวลานาน

ข้อ 120 ต้องหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้ามโดยเทคนิคที่เหมาะสม หรือมีมาตรการในการจัดการ ตัวอย่างเช่น

- (1) ดำเนินการผลิตในบริเวณแยกต่างหาก ซึ่งเป็นข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์พวกกลุ่มเพนิซิลลิน วัคซีนที่มีชีวิต ผลิตภัณฑ์แบคทีเรียที่มีชีวิต และผลิตภัณฑ์ชีววัตถุบางชนิด หรือทำการผลิตโดยการแยกเวลาผลิต หลังจากนั้นให้ทำความสะอาดอย่างเหมาะสม
- (2) จัดให้มีแอร์ล็อก และการกำจัดอากาศตามความเหมาะสม
- (3) ให้มีการกรองอากาศที่หมุนเวียนหรืออากาศที่นำกลับเข้ามาใหม่เพื่อลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนจากอากาศ
- (4) เก็บเครื่องแต่งกายสำหรับใช้ปฏิบัติงานไว้ภายในบริเวณที่ทำการผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงเป็นพิเศษที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนข้าม
- (5) ใช้วิธีการทำความสะอาดและการกำจัดสิ่งปนเปื้อนที่มีประสิทธิภาพ เนื่องจากการทำความสะอาดเครื่องมือที่ไม่มีประสิทธิภาพมักเป็นแหล่งเกิดการปนเปื้อนข้าม
- (6) ใช้ “ระบบปิด” ในการดำเนินการผลิต
- (7) มีการทดสอบสารตกค้างและใช้ฉลากแสดงสถานะสะอาดติดที่เครื่องมือที่ผ่านการทำความสะอาดแล้ว

คำอธิบาย

ต้องมีมาตรการในการป้องกันและตรวจสอบประสิทธิภาพในการป้องกันการปนเปื้อนข้ามตามวิธีการและเวลาที่กำหนด โดยเฉพาะผลิตภัณฑ์ที่มีข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเกี่ยวกับการผลิตยาที่มีความเป็นพิษสูงหรืออาจทำให้เกิดการแพ้ได้ง่าย เช่น การผลิตยาในกลุ่มเพนิซิลลิน (พ.ศ. 2531) ยาที่เป็นพิษต่อเซลล์ (พ.ศ. 2536) และยาในกลุ่มเซฟาโลสปอริน (พ.ศ. 2543)

อาคารผลิตยาเป็นระบบปิด คือ มีการป้องกันสภาพอากาศภายนอก ควรมีการกำจัดฝุ่นยาที่เกิดขึ้นในระหว่างปฏิบัติงานโดยวิธีดักเก็บฝุ่น หรือใช้ระบบดูดฝุ่นหรือระบบกรองอากาศ หรือวิธีการอื่น ๆ ที่เหมาะสม เช่น มีอุปกรณ์กำจัดฝุ่นที่มีประสิทธิภาพ กำจัดฝุ่นจากห้องสูมตัวอย่างวัตถุพิษ ห้องชั่งยา ห้องผสมเปียก ห้องผสมแห้ง ห้องตอกยาเม็ด ห้องบรรจุยาแคปซูล ห้องเคลือบยา เป็นต้น

หมายเหตุ

ไม่ดำเนินการให้เป็นไปตามข้อกำหนดข้างต้นของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ไม่มีระบบกำจัดฝุ่น ซึ่งเกิดจากการผลิตภายในสถานที่ผลิต ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

อุปกรณ์กำจัดฝุ่นและกลิ่นที่อาจเป็นอันตราย ซึ่งเกิดจากการผลิตภายในสถานที่ผลิต ไม่มีประสิทธิภาพ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการกรองอากาศที่หมุนเวียน หรืออากาศที่นำกลับเข้ามาใหม่ ไม่ผ่านแผ่นกรองที่เหมาะสม ถือเป็น

ข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีสถานที่จัดเก็บและเปลี่ยนเสื้อผ้าที่เหมาะสมโดยเฉพาะผลิตภัณฑ์ที่กล่าวถึงในข้อ 120 (1) ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติของการทำความสะอาดและวิธีกำจัดสิ่งปนเปื้อนที่มีประสิทธิภาพสำหรับเครื่องมือที่ใช้ในการผลิต ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการตรวจสอบความถูกต้องวิธีการทำความสะอาดและการกำจัดสิ่งปนเปื้อนที่มีประสิทธิภาพ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

อาคารผลิตไม่เป็นระบบปิด ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ไม่มีการทดสอบสารตกค้าง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีผลแสดงสถานะสะอาดติดที่เครื่องมือที่ผ่านการทำความสะอาดแล้ว ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 121 ต้องมีการตรวจสอบมาตรการและประสิทธิภาพในการป้องกันการปนเปื้อนข้าม เป็นระยะๆ ตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจสอบมาตรการและประสิทธิภาพในการป้องกันการปนเปื้อนข้ามตามที่ระบุในข้อ 121 เป็นระยะๆ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ 122 การศึกษาการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องปฏิบัติให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ รวมทั้งต้องมีการบันทึกและสรุปผลการศึกษา

ข้อ 123 เมื่อมีสูตรการผลิตหรือวิธีการผลิตใหม่ ต้องมีขั้นตอนที่แสดงให้เห็นว่ากระบวนการที่ทำเป็นประจำมีความเหมาะสม รวมถึงต้องแสดงให้เห็นว่ากระบวนการที่กำหนด การใช้วัตถุดิบและเครื่องมือตามที่ระบุจะให้ผลผลิตของผลิตภัณฑ์ที่มีความสม่ำเสมอและมีคุณภาพตามที่ต้องการ

ข้อ 124 ในกรณีมีการเปลี่ยนแปลงแก้ไขที่สำคัญในกระบวนการผลิต รวมถึงการเปลี่ยนแปลงเครื่องมือ วัตถุดิบ ซึ่งอาจมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการผลิตที่ทำซ้ำได้เหมือนเดิม ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ 125 ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำของกระบวนการและวิธีการปฏิบัติเป็นระยะ เพื่อให้แน่ใจว่ายังคงมีความสามารถทำได้ผลตามที่ต้องการ

คำอธิบาย ดูรายละเอียดในหมวด 12

หมายเหตุ พิจารณาร่วมกับหมวด 12

วัตถุดิบ

ข้อ 126 การจัดซื้อวัตถุดิบเป็นการดำเนินการสำคัญ ต้องมีผู้ปฏิบัติงานที่มีความรู้โดยเฉพาะและมีรายละเอียดของผู้ส่งมอบ

ข้อ 127 ต้องจัดซื้อวัตถุดิบจากผู้ส่งมอบที่ผ่านการรับรองและมีรายชื่ออยู่ในข้อกำหนดของวัตถุดิบชนิดนั้น ซึ่งจัดทำโดยผู้ผลิตยาและควรมีการพิจารณาร่วมกับผู้ส่งมอบเท่านั้น และควรซื้อโดยตรงจากผู้ผลิตวัตถุดิบ การผลิตและการควบคุมวัตถุดิบที่มีข้อสงสัย ให้มีการพิจารณาร่วมกันระหว่างผู้ผลิตยาและผู้ส่งมอบ

ประกอบด้วยข้อกำหนดสำหรับการจัดการ การตัดสินใจ การบรรจุที่กำหนด รวมถึงวิธีการปฏิบัติสำหรับการจัดการกับข้อร้องเรียนและการไม่ยอมรับวัตถุดิบ

คำอธิบาย

- (1) ผู้ปฏิบัติงานมีความรู้และผ่านการฝึกอบรมด้านการจัดซื้อและความรู้เกี่ยวกับวัตถุดิบ
- (2) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติของการจัดซื้อ ประกอบด้วย การประเมินและรับรองผู้ส่งมอบ รวมถึงการตรวจประเมินผู้ผลิตตามความเหมาะสม มีข้อกำหนดเกี่ยวกับการจัดการวัตถุดิบ การตัดสินใจ การบรรจุ การจัดการกับข้อร้องเรียนและการไม่ยอมรับวัตถุดิบ
- (3) มีรายชื่อและข้อมูลรายละเอียดของผู้ส่งมอบที่ผ่านการรับรอง (approved vendor list; AVL)

หมายเหตุ

ผู้ปฏิบัติงานไม่มีความรู้และไม่เคยผ่านการฝึกอบรมด้านการจัดซื้อและความรู้เกี่ยวกับวัตถุดิบ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติของการจัดซื้อ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีรายชื่อและข้อมูลรายละเอียดของผู้ส่งมอบที่ผ่านการรับรอง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 128 การส่งมอบทุกครั้ง ต้องตรวจสอบความสมบูรณ์และการปิดผนึกของภาชนะบรรจุ รวมทั้งตรวจสอบความถูกต้องตรงกันระหว่างใบส่งของกับฉลากของผู้ส่งมอบ

คำอธิบาย

มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติตามที่ระบุในหมวด 5 ข้อ 103-108

หมายเหตุ

หมวด 5 ข้อ 103-108

ข้อ 129 การส่งมอบวัตถุดิบแต่ละครั้ง หากวัตถุดิบชนิดเดียวกันมีหลายรุ่นการผลิต ต้องแยกการสุ่มตัวอย่าง การทดสอบและการปล่อยผ่านของแต่ละรุ่น

คำอธิบาย

(1) วัตถุดิบชนิดเดียวกันที่มีหลายรุ่นการผลิต หรือวัตถุดิบรุ่นเดียวกันแต่ส่งมอบหลายครั้ง ต้องแยกสุ่มตัวอย่าง การทดสอบและการปล่อยผ่านของแต่ละรุ่น

หมายเหตุ

วัตถุดิบชนิดเดียวกันที่มีหลายรุ่นการผลิต หรือวัตถุดิบรุ่นเดียวกันแต่ส่งมอบหลายครั้ง ถ้าไม่แยกสุ่มตัวอย่าง การทดสอบและการปล่อยผ่านของแต่ละรุ่น ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 130 วัตถุดิบที่จัดเก็บในบริเวณจัดเก็บต้องมีการตัดสินใจที่เหมาะสม ฉลากต้องมีข้อมูลอย่างน้อยดังต่อไปนี้

(1) ชื่อที่กำหนดและรหัสอ้างอิง (ถ้ามี)

(1) หมายเลขรุ่นที่กำหนดเมื่อมีการรับ

(2) สถานะของวัตถุดิบ ตัวอย่างเช่น กักกัน รอการทดสอบ ปล่อยผ่าน ไม่ผ่าน

(3) วันสิ้นอายุ หรือวันครบกำหนดการทดสอบซ้ำ

ถ้าใช้ระบบควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ในการจัดเก็บวัตถุดิบ ข้อมูลทั้งหมดไม่จำเป็นต้องอยู่ในรูปของฉลาก

คำอธิบาย

(1) วัตถุดิบที่จัดเก็บในบริเวณจัดเก็บต้องมีการติดฉลากที่เหมาะสม โดยมีข้อมูลอย่างน้อยได้แก่ ชื่อที่กำหนดและรหัสอ้างอิง หมายเลขรุ่น สถานะของวัตถุดิบ วันสิ้นอายุ

(2) ถ้าใช้ระบบคอมพิวเตอร์ควบคุม การจัดเก็บข้อมูลข้างต้นอาจจะอยู่ในรูปรหัส เช่น รหัสชื่อวัตถุดิบ บาร์โค้ด บนฉลาก

หมายเหตุ

ฉลากวัตถุดิบไม่มีข้อมูลบ่งชี้ตามที่กำหนด หรือมีไม่ครบ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ในกรณีที่ใช้ระบบคอมพิวเตอร์ควบคุมการจัดเก็บข้อมูลในรูปรหัส เช่น บาร์โค้ด ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของระบบด้วย ถ้าไม่มีการตรวจสอบความถูกต้อง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 131 ต้องมีวิธีการปฏิบัติหรือมาตรการที่เหมาะสมเพื่อให้มั่นใจในเอกลักษณ์ของวัตถุดิบที่อยู่ในแต่ละภาชนะ รวมถึงต้องมีการบ่งชี้ภาชนะวัตถุดิบที่ถูกสุ่มตัวอย่าง

คำอธิบาย

ต้องมีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการพิสูจน์เอกลักษณ์วัตถุดิบและบ่งชี้ภาชนะวัตถุดิบ

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการพิสูจน์เอกลักษณ์ของวัตถุดิบทุกภาชนะ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 132 วัตถุดิบที่มีการปล่อยผ่านโดยฝ่ายควบคุมคุณภาพและยังอยู่ในอายุการใช้เท่านั้นจึงจะนำไปใช้ได้

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

วัตถุดิบที่นำไปใช้ไม่มีการปล่อยผ่านโดยฝ่ายควบคุมคุณภาพ หรือไม่อยู่ในอายุการใช้ถ้าเป็นตัวยาสำคัญถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

วัตถุดิบที่นำไปใช้ไม่มีการปล่อยผ่านโดยฝ่ายควบคุมคุณภาพ หรือไม่อยู่ในอายุการใช้ถ้าเป็นตัวยาไม่สำคัญถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 133 วัตถุดิบต้องจ่ายโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น และปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้เพื่อให้แน่ใจว่าจ่ายวัตถุดิบที่ถูกต้อง มีการชั่งหรือตวงอย่างแม่นยำ บรรจุในภาชนะที่สะอาด และติดฉลากถูกต้อง

ข้อ 134 ต้องมีการตรวจสอบชนิด และน้ำหนัก หรือปริมาตรของวัตถุดิบที่จ่าย โดยให้มีบุคคลที่สองทำการตรวจสอบซ้ำ และมีการบันทึกผล

ข้อ 135 วัตถุดิบที่จ่ายสำหรับการผลิตแต่ละรุ่น ต้องเก็บรวมไว้ด้วยกันและติดฉลากให้ชัดเจน

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการชั่ง ตวง จ่ายวัตถุดิบเพื่อการผลิต ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการตรวจสอบซ้ำ ชนิด น้ำหนัก หรือปริมาตรของวัตถุดิบที่จ่าย โดยบุคคลที่สอง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการเก็บรวมวัตถุดิบที่จ่ายสำหรับการผลิตแต่ละรุ่นไว้ด้วยกันและติดฉลากให้ชัดเจน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การดำเนินการกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต และผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ

ข้อ 136 ก่อนที่จะเริ่มดำเนินการกระบวนการผลิต ต้องแน่ใจว่าบริเวณที่ทำงานและเครื่องมือมีความสะอาด ปราศจากวัตถุติด ผลิตภัณฑ์ ผลิตภัณฑ์ตกค้างหรือเอกสารที่ไม่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการกระบวนการผลิตครั้งนี้หลงเหลืออยู่

คำอธิบาย

(1) มีบันทึกการตรวจสอบสถานที่ผลิต (area clearance) ได้แก่ การตรวจสอบให้แน่ใจว่าบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยา เครื่องมือและอุปกรณ์การผลิตมีความสะอาด ไม่มีวัตถุติด ผลิตภัณฑ์ยาอื่น วัสดุสำหรับการบรรจุ และเอกสารต่าง ๆ จากการผลิตครั้งก่อนหลงเหลืออยู่ หรือสิ่งที่ไม่เกี่ยวข้อง

หมายเหตุ

ไม่มีบันทึกการตรวจสอบสถานที่ผลิต (area clearance) ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 137 ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ ต้องเก็บภายใต้สภาวะที่เหมาะสม

คำอธิบาย

(1) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติหรือข้อกำหนดสำหรับการเก็บผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ มีการควบคุม/ตรวจสอบสภาวะแวดล้อมระหว่างการผลิต เช่น อุณหภูมิ ความชื้นสัมพัทธ์ และบันทึกไว้เป็นหลักฐาน

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติหรือข้อกำหนดสำหรับการเก็บผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ หรือไม่มีการบันทึกไว้เป็นหลักฐานหรือเก็บไม่เหมาะสมซึ่งอาจมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 138 กระบวนการวิกฤตต้องตรวจสอบความถูกต้องตามที่กำหนดในหมวด 12

คำอธิบาย

(1) ใช้แนวทางการประเมินความเสี่ยงในการพิจารณากระบวนการวิกฤต

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการวิกฤต ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 139 ต้องทำการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต และการควบคุมสภาวะแวดล้อมการผลิต รวมถึงมีการบันทึก

คำอธิบาย

(1) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต และมีการบันทึกไว้เป็นหลักฐาน

(2) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการควบคุมสภาวะแวดล้อมการผลิตที่จำเป็น เช่น อุณหภูมิ ความชื้นสัมพัทธ์ และมีการบันทึกไว้เป็นหลักฐาน

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ หรือไม่มีการบันทึกไว้เป็นหลักฐาน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 140 ผลผลิตที่ได้ถ้ามีความเบี่ยงเบนอย่างมีนัยสำคัญจากที่กำหนดไว้ ต้องมีการบันทึกและสืบสวนหาสาเหตุ

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีการดำเนินการสืบสวนหาสาเหตุของความแตกต่างไปจากเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการบันทึกสาเหตุของความแตกต่างของผลผลิตที่ได้กับผลผลิตมาตรฐาน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

วัสดุการบรรจุ

ข้อ 141 การจัดซื้อ การจัดการ และการควบคุมวัสดุการบรรจุปฐมภูมิและวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ต้องปฏิบัติเช่นเดียวกับวัตถุดิบ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติเช่นเดียวกับวัตถุดิบตามความจำเป็น ตามหมวด 5 ข้อ 126-135 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 142 วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ต้องเก็บรักษาไว้ในสภาวะที่ปลอดภัยเพียงพอ ตัวอย่างเช่น ห้ามผู้ที่ไม่เกี่ยวข้องเข้าถึง ฉลากชนิดที่ตัดเสร็จเรียบร้อยแล้ว หรือวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วที่แยกเป็นชิ้น ต้องเก็บและขนย้ายในภาชนะปิดแยกกันเพื่อหลีกเลี่ยงการปะปน วัสดุการบรรจุที่จะนำไปใช้ต้องได้รับการอนุมัติจากผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น และปฏิบัติตามเอกสารวิธีการปฏิบัติที่รับรองแล้ว

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการจัดการวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วและวัสดุการบรรจุปฐมภูมิ ได้แก่ การควบคุม การจัดเก็บ การจ่าย การขนย้าย การทำลาย ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่แยกเก็บวัสดุสำหรับการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วไว้ในสภาวะที่ปลอดภัยเพียงพอเพื่อป้องกันการสูญหายหรือการนำไปใช้โดยไม่ได้รับอนุญาต ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่แยกเก็บวัสดุสำหรับการบรรจุที่พิมพ์ข้อความ Lot No./Control No. วันที่ผลิต และวันสิ้นอายุ แต่ละรุ่น ให้แยกเก็บเป็นส่วนเพื่อป้องกันการสับสนหรือปะปน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

วัสดุสำหรับการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ถ้าไม่มีการตรวจสอบทั้งชนิดและจำนวนก่อนการรับ-จ่าย ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 143 วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วและวัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ส่งมอบทุกครั้งหรือทุกรุ่น ต้องให้หมายเลขอ้างอิงเฉพาะหรือเครื่องหมายบ่งชี้เฉพาะ

คำอธิบาย -

(1) ต้องมีหมายเลขอ้างอิงเฉพาะหรือเครื่องหมายบ่งชี้เฉพาะสำหรับวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วและวัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ส่งมอบทุกครั้งหรือทุกรุ่น (version ของแม่พิมพ์)

หมายเหตุ

ไม่มีหมายเลขอ้างอิงเฉพาะหรือเครื่องหมายบ่งชี้เฉพาะ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 144 วัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ล้าสมัยหรือเป็นรุ่นเก่าที่เลิกใช้งานแล้ว หรือวัสดุการบรรจุที่เหลือจากการใช้งานซึ่งพิมพ์หมายเลขรุ่นที่ผลิตแล้ว ต้องนำไปทำลายและมีบันทึกการทำลาย

คำอธิบาย

(1) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำลายวัสดุการบรรจุที่เหลือจากการใช้งาน ซึ่งได้ระบุรหัสแสดงรุ่นที่ผลิตและวัน เดือน ปีที่ผลิต/สิ้นอายุ และบันทึกไว้เป็นหลักฐาน

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำลาย หรือไม่มีบันทึกการทำลาย ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การดำเนินการบรรจุ

ข้อ 145 ในการจัดกำหนดการสำหรับดำเนินการบรรจุ ต้องลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้าม การปะปน หรือการสลับกัน โดยต้องไม่ทำการบรรจุผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันในสถานที่ใกล้ชิดกัน นอกจากนี้การแยกทางกายภาพตามความเหมาะสม ตัวอย่างเช่น มีผนังกันเป็นสัดส่วน

ข้อ 146 ก่อนเริ่มดำเนินการบรรจุหีบห่อ ต้องจัดให้บริเวณที่ทำงาน สายการบรรจุ เครื่องพิมพ์ และอุปกรณ์อื่น มีความสะอาดและปราศจากผลิตภัณฑ์อื่นใด วัสดุการบรรจุ หรือเอกสารของการบรรจุครั้งก่อนหลงเหลืออยู่ โดยต้องทำการตรวจสอบตามรายการตรวจสอบที่เหมาะสม

ข้อ 147 ต้องแสดงชื่อและหมายเลขรุ่นที่ผลิตของผลิตภัณฑ์ที่กำลังบรรจุในแต่ละตำแหน่งหรือสายการบรรจุ

ข้อ 148 ต้องตรวจสอบผลิตภัณฑ์และวัสดุการบรรจุทุกชนิดที่จะใช้ เมื่อมีการส่งมายังแผนกบรรจุว่ามีปริมาณ เอกลักษณ์ และความถูกต้องตรงกับคำแนะนำการบรรจุ

ข้อ 149 ภาชนะบรรจุก่อนการบรรจุต้องสะอาด และกำจัดสิ่งปนเปื้อน ตัวอย่างเช่น เศษแก้ว เศษโลหะ

ข้อ 150 เมื่อบรรจุใส่ภาชนะและปิดผนึกแล้ว ต้องทำการติดฉลากให้เร็วที่สุด ถ้าไม่สามารถทำได้ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่เหมาะสมเพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีการปะปนหรือการติดฉลากผิด

คำอธิบาย

มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการตรวจรับ การเตรียมภาชนะบรรจุ การบรรจุ และการบรรจุหีบห่อ เพื่อป้องกันการปนเปื้อนหรือเกิดการปะปน การสลับกันของผลิตภัณฑ์

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการตรวจรับ การเตรียมภาชนะบรรจุ การบรรจุ และการบรรจุหีบห่อ เพื่อป้องกันการปนเปื้อนหรือเกิดการปะปน การสลับกันของผลิตภัณฑ์ หรือถ้าการบรรจุยามมีโอกาสเกิดการปนเปื้อนหรือเกิดการสับสนของผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกัน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 145-150 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 151 ต้องทำการตรวจสอบและบันทึกความถูกต้องของการพิมพ์ ตัวอย่างเช่น รุนการผลิต วันสิ้นอายุ ไม่ว่าจะทำการพิมพ์แยกกันหรือพิมพ์ในระหว่างบรรจุ ในกรณีที่เป็นกรพิมพ์ด้วยมือต้องตรวจสอบซ้ำเป็นระยะ

ข้อ 152 กรณีที่ใช้ฉลากที่ตัดเสร็จเรียบร้อยแล้วและมีการพิมพ์นอกสายการบรรจุ ต้องป้องกันมิให้มีการปะปนกัน หากเป็นไปได้ให้ใช้ฉลากชนิดม้วน

ข้อ 153 ต้องมีการตรวจสอบเพื่อให้แน่ใจว่าเครื่องอิเล็กทรอนิกส์สำหรับอ่านรหัส เครื่องนับฉลาก หรืออุปกรณ์คล้ายกันมีการทำงานอย่างถูกต้อง

ข้อ 154 ข้อมูลที่พิมพ์หรือประทับบนวัสดุการบรรจุ ต้องเห็นชัดเจนและทนทานไม่ลบเลือน

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจสอบและบันทึกความถูกต้องของการพิมพ์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการตรวจสอบเพื่อให้แน่ใจว่าเครื่องอิเล็กทรอนิกส์สำหรับอ่านรหัส เครื่องนับฉลาก หรืออุปกรณ์คล้ายกันมีการทำงานอย่างถูกต้อง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อมูลที่พิมพ์หรือประทับบนวัสดุการบรรจุเห็นไม่ชัดเจนหรือลบเลือน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 155 การควบคุมผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการบรรจุ ต้องมีการตรวจสอบดังต่อไปนี้

- (1) ลักษณะทั่วไปของภาชนะบรรจุ
- (2) ความสมบูรณ์ของภาชนะบรรจุ
- (3) ความถูกต้องของผลิตภัณฑ์และวัสดุการบรรจุที่ใช้
- (4) ความถูกต้องของการพิมพ์
- (5) ความถูกต้องในการทำงานของอุปกรณ์ตรวจติดตามที่สายการบรรจุ

ตัวอย่างที่นำออกไปจากสายการบรรจุ ต้องไม่นำกลับคืนมาใช้

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจสอบตามที่กำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ
นำตัวอย่างที่นำออกไปจากสายการบรรจุกลับคืนมาใช้ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 156 ผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ที่ไม่ปกติ สามารถนำกลับคืนมาในกระบวนการได้หลังจากมีการตรวจสอบเป็นพิเศษ สืบสวน และผ่านการรับรองจากผู้ที่ได้รับมอบหมายแล้วเท่านั้น และต้องเก็บบันทึกรายละเอียดในการดำเนินการ

คำอธิบาย

(1) ต้องมีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการตรวจสอบการนำผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ที่ไม่ปกติกลับคืนมาในกระบวนการผลิต

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 156 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 157 การตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณผลิตภัณฑ์บรรจุและวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว กับจำนวนผลิตภัณฑ์ที่บรรจุได้ ถ้าพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญหรือผิดปกติ ต้องสืบสวนสาเหตุและได้เหตุผลที่น่าพอใจก่อนจึงปล่อยผ่านได้

ข้อ 158 หลังจากดำเนินการบรรจุเสร็จเรียบร้อยแล้ว วัสดุการบรรจุที่มีการพิมพ์หมายเลขรุ่นที่ผลิตแล้ว ต้องนำไปทำลายและบันทึกการทำลาย ถ้ายังไม่มีพิมพ์ให้ส่งกลับคืนคลังโดยทำตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณผลิตภัณฑ์บรรจุและวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว กับจำนวนผลิตภัณฑ์ที่บรรจุได้ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำลายวัสดุการบรรจุที่มีการพิมพ์หมายเลขรุ่นที่ผลิตแล้ว และบันทึกการทำลาย ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการส่งวัสดุการบรรจุที่ยังไม่มีพิมพ์หมายเลขรุ่น วันผลิต และวันหมดอายุกลับคืนคลัง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 157 หรือ 158 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ 159 ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องเก็บกักกันจนกว่าจะมีการปล่อยผ่านภายใต้เงื่อนไขที่กำหนดโดย

ผู้ผลิต

ข้อ 160 ต้องมีการประเมินผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและเอกสารก่อนการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ไปจำหน่าย

ข้อ 161 หลังจากปล่อยผ่าน ต้องเก็บรักษาผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปในคลังสินค้าภายใต้เงื่อนไขที่กำหนด

โดยผู้ผลิต

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

มีการปล่อยผ่านยาสำเร็จรูปผิดมาตรฐานถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการกักกันผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปจนกว่าจะมีการปล่อยผ่าน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการประเมินผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและเอกสารก่อนการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ไปจำหน่าย ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ไม่มีการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปในคลังสินค้าภายใต้เงื่อนไขที่กำหนดโดยผู้ผลิต หลังจากปล่อยผ่าน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

วัตถุที่ไม่ผ่านข้อกำหนด วัตถุที่นำกลับมาใช้ใหม่ และวัตถุที่ส่งกลับคืน

ข้อ 162 วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนดต้องทำเครื่องหมายให้ชัดเจนและเก็บแยกในบริเวณควบคุม อาจต้องส่งกลับคืนไปยังผู้ส่งมอบหรืออาจไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมหรือทำลายแล้วแต่ความเหมาะสม ไม่ว่าจะปฏิบัติตามโดยวิธีใดต้องผ่านการรับรองและบันทึกโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนด หรือไม่ปฏิบัติตามข้อ 162 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 163 การนำผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนดไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมเป็นกรณีพิเศษ สามารถทำได้เมื่อไม่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์สุดท้าย มีความถูกต้องตรงตามข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ และถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดซึ่งได้รับการอนุมัติหลังจากผ่านการประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งต้องเก็บรักษาบันทึกผลการดำเนินการดังกล่าวไว้

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการนำผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนดไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมเป็นกรณีพิเศษ หรือไม่ปฏิบัติตามข้อ 163 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 164 การนำผลิตภัณฑ์ทั้งหมดหรือบางส่วนของรุ่นที่ผ่านมาที่มีคุณภาพตามข้อกำหนดกลับมาใช้ใหม่ โดยผสมกับอีกรุ่นหนึ่งของผลิตภัณฑ์ชนิดเดียวกันในขั้นตอนที่กำหนดของการผลิต ต้องถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดซึ่งได้รับการอนุมัติหลังจากผ่านการประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง รวมถึงผลที่อาจจะเกิดต่ออายุการใช้ของผลิตภัณฑ์ โดยต้องมีการบันทึกผลการดำเนินการดังกล่าวไว้

ข้อ 165 ฝ่ายควบคุมคุณภาพต้องจัดให้มีการทดสอบเพิ่มเติมสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ได้มีการนำไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม หรือมีการนำผลิตภัณฑ์กลับมาใช้ใหม่ผสมร่วมลงไป

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติและการบันทึกผลการดำเนินการเกี่ยวกับการนำผลิตภัณฑ์ทั้งหมดหรือบางส่วนของรุ่นที่ผ่านมาที่มีคุณภาพตามข้อกำหนดกลับมาใช้ใหม่ หรือไม่ปฏิบัติตามมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการประเมินความเสี่ยงเกี่ยวกับผลต่อคุณภาพของยา รวมทั้งการพิจารณาทดสอบเพิ่มเติมโดยฝ่ายควบคุมคุณภาพ และไม่มีการอนุมัติการนำกลับมาใช้ใหม่ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 166 ผลิตภัณฑ์ที่ส่งคืนมาจากห้องตลาดซึ่งไม่อยู่ภายใต้การควบคุมของผู้ผลิตต้องนำไปทำลาย ยกเว้นในกรณีที่ผู้ผลิตพิจารณาแล้วว่า การให้นำไปจำหน่ายใหม่ นำไปติดฉลากใหม่ หรือนำกลับมาใช้ใหม่ร่วมกับรุ่นต่อไปได้ ผ่านการประเมินอย่างเข้มงวดจากฝ่ายควบคุมคุณภาพตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ และพบว่าไม่มีข้อสงสัยในคุณภาพ

การประเมินนี้ต้องพิจารณาถึงประเภทของผลิตภัณฑ์ สภาวะพิเศษของการเก็บรักษาที่กำหนด สภาพและประวัติ และเวลาที่ผ่านไปหลังจากจำหน่าย

ถ้ามีข้อสงสัยในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ต้องไม่นำกลับมาจำหน่ายหรือนำกลับมาใช้ใหม่ แม้ว่าสามารถนำตัวอย่างสำคัญกลับคืนมาใช้ใหม่ได้

การปฏิบัติการทุกอย่าง ต้องมีการบันทึกอย่างเหมาะสม

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ส่งคืนมาจากห้องตลาด หรือไม่ปฏิบัติตามมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการบันทึกการปฏิบัติอย่างครบถ้วน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ผลิตภัณฑ์ที่ส่งคืนจากห้องตลาดถ้าพบว่า มีข้อสงสัยในคุณภาพผลิตภัณฑ์แต่นำกลับมาจำหน่ายหรือนำกลับมาใช้ใหม่ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

หมวด 6

การควบคุมคุณภาพ

หลักการ

การควบคุมคุณภาพเป็นการดำเนินการที่เกี่ยวข้องกับการสุ่มตัวอย่าง ข้อกำหนด การทดสอบ และร่วมกับหน่วยงานอื่นภายในองค์กรในการบริหารจัดการระบบเอกสารและวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่าน เพื่อให้เกิดความมั่นใจว่าวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุได้รับการปล่อยผ่านไปใช้ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปได้รับการปล่อยผ่านไปจำหน่ายต่อเมื่อมีการตัดสินใจแล้วว่าได้ผ่านการทดสอบที่จำเป็นและมีคุณภาพ

การควบคุมคุณภาพไม่ได้จำกัดเฉพาะการดำเนินการในห้องปฏิบัติการ แต่เกี่ยวข้องในการตัดสินใจทุกอย่างที่อาจเกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ความเป็นอิสระของการควบคุมคุณภาพจากการดำเนินการผลิตเป็นพื้นฐานที่สำคัญต่อการดำเนินการของการควบคุมคุณภาพ

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ 167 ผู้รับอนุญาตผลิตยาต้องมีฝ่ายควบคุมคุณภาพที่เป็นอิสระจากฝ่ายอื่น บริหารจัดการโดยผู้ที่มีคุณสมบัติเหมาะสมและมีประสบการณ์ทำงานในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ รวมถึงต้องมีทรัพยากรอย่างเพียงพอ มีการจัดการควบคุมคุณภาพได้อย่างมีประสิทธิภาพและน่าเชื่อถือ

คำอธิบาย

หมวด 2 ข้อ 11 และ 13

หมายเหตุ

หมวด 2 ข้อ 11 และ 13

ข้อ 168 หน้าที่หลักของหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพได้กำหนดไว้ในหมวดที่ 2 นอกจากนี้ฝ่ายควบคุมคุณภาพยังมีหน้าที่อื่นอีก ตัวอย่างเช่น การจัดทำวิธีการปฏิบัติในการควบคุมคุณภาพทั้งหมด การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการปฏิบัติเหล่านี้และการนำไปปฏิบัติ การเก็บตัวอย่างสำหรับอ้างอิงของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์ การควบคุมความถูกต้องของการติดตามความคงสภาพของภาชนะบรรจุ วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์ การควบคุมความถูกต้องของการตรวจติดตามความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ รวมถึงมีส่วนร่วมในการสืบสวนข้อร้องเรียนที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ เป็นต้น

การดำเนินการทั้งหมดเหล่านี้ ต้องดำเนินการให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนและทำการบันทึกไว้

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

-

ข้อ 169 การประเมินผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องรวบรวมปัจจัยทุกอย่างที่เกี่ยวข้อง ซึ่งประกอบด้วยสถานะในการดำเนินการผลิต ผลของการทดสอบในระหว่างกระบวนการผลิต การทบทวนเอกสารบันทึกกระบวนการผลิตและเอกสารบันทึกการบรรจุ ความสอดคล้องกับข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและการตรวจสอบภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

คำอธิบาย

การประเมินผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปหมายถึงการประเมินเพื่อการปล่อยผ่านไปจำหน่าย

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 169 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 170 บุคลากรฝ่ายควบคุมคุณภาพ สามารถเข้าไปยังบริเวณการดำเนินการผลิตเพื่อทำการสุ่มตัวอย่างและตรวจสอบตามความเหมาะสม

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีสำหรับห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ

ข้อ 171 ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพและเครื่องมือ ต้องสอดคล้องกับข้อกำหนดทั่วไปและข้อกำหนดเฉพาะสำหรับบริเวณการควบคุมคุณภาพ

คำอธิบาย หมวด 3

หมายเหตุ -

ข้อ 172 บุคลากร สถานที่ และเครื่องมือในห้องปฏิบัติการต้องเหมาะสมกับงานที่ทำ โดยลักษณะและขนาดของการผลิต การใช้ห้องปฏิบัติการภายนอกต้องดำเนินการให้สอดคล้องตามหลักการที่กำหนดไว้ในหมวด 7 ทั้งนี้ การจ้างวิเคราะห์ อาจยอมรับได้สำหรับบางกรณีโดยได้รับความเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และต้องระบุไว้ในบันทึกการควบคุมคุณภาพ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

เอกสาร

ข้อ 173 การจัดทำเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมคุณภาพสำหรับห้องปฏิบัติการต้องมีรายละเอียดดังนี้

- (1) ข้อกำหนด
- (2) วิธีการปฏิบัติในการสุ่มตัวอย่าง
- (3) วิธีการปฏิบัติในการทดสอบและบันทึก ประกอบด้วยบันทึกการวิเคราะห์และสมุดบันทึก
- (4) รายงานการวิเคราะห์และใบรับรองการวิเคราะห์
- (5) ข้อมูลจากการตรวจสอบภาวะแวดล้อม ตามที่กำหนด
- (6) บันทึกการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบ ตามความเหมาะสม
- (7) วิธีการปฏิบัติ บันทึกของการสอบเทียบและการบำรุงรักษาเครื่องมือ
- (8) วิธีการปฏิบัติ กรณีการไม่ผ่านข้อกำหนด

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีข้อกำหนดถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ไม่มีข้อใดข้อหนึ่งในข้อ (2) - (8) ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 174 เอกสารการควบคุมคุณภาพที่เกี่ยวข้องกับบันทึกการผลิต ต้องเก็บรักษาไว้เป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี หลังจากวันสิ้นอายุของผลิตภัณฑ์รุ่นนั้น ยกเว้นเอกสารแสดงรายละเอียดการวิเคราะห์วัตถุุดิบและยาที่ผลิต ต้องเก็บรักษาไว้ไม่น้อยกว่า 5 ปี

คำอธิบาย

เอกสารการควบคุมคุณภาพในที่นี้ ไม่รวมถึงเอกสารการตรวจสอบความถูกต้อง (validation document) เอกสารการตรวจรับรอง (qualification document) และเอกสารการทดสอบความคงสภาพยา (stability study document) ซึ่งเอกสารเหล่านี้ต้องเก็บไว้ตลอดที่ยังมีการผลิตผลิตภัณฑ์ยานั้นๆ

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 174 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 175 ข้อมูลบางชนิด ตัวอย่างเช่น ผลการวิเคราะห์และการทดสอบ ผลผลิต การควบคุมสภาวะแวดล้อม ต้องบันทึกในลักษณะที่สามารถประเมินแนวโน้มได้

คำอธิบาย

การบันทึกข้อมูลข้างต้นต้องบันทึกในลักษณะที่สามารถนำมาประเมินแนวโน้ม (trend analysis) ได้ เช่น quality control chart สำหรับผลการวิเคราะห์ ในรุ่นการผลิตต่างๆ

หมายเหตุ

ข้อ 176 นอกจากข้อมูลที่เป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต ข้อมูลที่เป็นต้นฉบับอื่น ตัวอย่างเช่น สมุดบันทึกการปฏิบัติการ หรือบันทึกการปฏิบัติการ ต้องเก็บรักษาไว้และพร้อมให้ตรวจสอบได้

คำอธิบาย

ข้อมูลต้นฉบับในการควบคุมคุณภาพที่นอกเหนือจากที่ระบุในหมวด 6 ข้อ 174 เช่น สมุดบันทึกการปฏิบัติการ (laboratory notebook) และ/หรือบันทึกการปฏิบัติการ (record) ต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย 5 ปี และพร้อมให้ตรวจสอบได้

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 176 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การสุ่มตัวอย่าง

ข้อ 177 การสุ่มตัวอย่างต้องดำเนินการตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการอนุมัติซึ่งอธิบายถึง

- (1) วิธีการสุ่มตัวอย่าง
- (2) เครื่องมือที่ใช้
- (3) ปริมาณตัวอย่างที่สุ่ม
- (4) คำแนะนำสำหรับการแบ่งตัวอย่าง
- (5) ชนิดและสภาพของภาชนะบรรจุตัวอย่าง
- (6) การบ่งชี้ถึงภาชนะบรรจุที่ถูกสุ่มตัวอย่าง
- (7) ข้อควรระวังพิเศษที่ต้องสังเกต โดยเฉพาะการสุ่มตัวอย่างวัตถุดิบที่ปราศจากเชื้อหรือที่เป็นอันตราย
- (8) สภาวะการเก็บรักษา
- (9) ข้อแนะนำสำหรับการทำความสะอาด และการเก็บเครื่องมือที่ใช้ในการสุ่มตัวอย่าง

คำอธิบาย

การสุ่มตัวอย่าง ให้ปฏิบัติตามหมวด 10

หมายเหตุ

มาตรฐานวิธีการปฏิบัติมีรายละเอียดไม่ครบถ้วน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ
ไม่ปฏิบัติตามมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 178 ตัวอย่างอ้างอิง ต้องเป็นตัวแทนของรุ่นของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์ที่สุ่มตัวอย่าง อาจมีการเก็บตัวอย่างอื่นเพิ่มเติม เพื่อตรวจติดตามขั้นตอนสำคัญของกระบวนการ ตัวอย่างเช่น ตอนเริ่มต้นหรือ ตอนสุดท้ายของกระบวนการผลิต

คำอธิบาย

ต้องปฏิบัติตามหลักการที่ระบุในหมวด 11

หมายเหตุ

-

ข้อ 179 ภาชนะบรรจุตัวอย่าง ต้องติดฉลากระบุถึงสิ่งที่บรรจุอยู่ภายใน รวมทั้งหมายเลขรุ่น วันที่สุ่มตัวอย่าง และภาชนะที่ได้ทำการสุ่มตัวอย่างมา

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ฉลากไม่แสดงสิ่งที่บรรจุ หมายเลขรุ่น หรือภาชนะที่ได้ทำการสุ่มถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 180 ตัวอย่างอ้างอิง จากผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปแต่ละรุ่นต้องเก็บรักษาไว้ในภาชนะบรรจุสุดท้ายและ เก็บรักษาภายใต้สภาวะที่แนะนำไว้อย่างน้อย 1 ปีหลังจากวันสิ้นอายุของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ตัวอย่างของวัตถุดิบ (ยกเว้น ตัวทำละลาย ก๊าซ และน้ำ) ถ้ามีความคงสภาพดี ต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย 2 ปีหลังจากปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ถ้าผลความคงสภาพตามที่ระบุในข้อกำหนดสั้นกว่า ระยะเวลาการเก็บ อาจจะสั้นกว่านี้

ตัวอย่างอ้างอิงของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องมีจำนวนเพียงพอที่จะทำการ ตรวจสอบอย่างสมบูรณ์ได้อย่างน้อยสองครั้ง

คำอธิบาย

ต้องปฏิบัติตามหลักการที่ระบุในหมวด 11

หมายเหตุ

-

การทดสอบ
ข้อ 181 วิธีการวิเคราะห์ ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง การทดสอบทั้งหมดที่อธิบายไว้ในทะเบียน ตำรับยาต้องดำเนินการตามวิธีการที่ได้รับอนุมัติ

คำอธิบาย

(1) การวิเคราะห์และการทดสอบตำรับยาสำเร็จรูปที่ปรากฏในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ (official monograph) หรือฉบับใหม่กว่าที่ใช้วิธีวิเคราะห์/ทดสอบตามตำรายา ให้ทำการทวนสอบ (verification) ตามหัวข้อ ที่ระบุไว้ในตำรายา เล่มนั้น หรือให้ทดสอบอย่างน้อยในหัวข้อ accuracy, precision และ linearity

(2) การวิเคราะห์และการทดสอบตำรับยาสำเร็จรูปที่ปรากฏในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ (official monograph) หรือฉบับใหม่กว่าที่ไม่ใช่วิธีวิเคราะห์/ทดสอบตามตำรายา ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง (validation) รายละเอียดตาม ASEAN guidelines for validation of analytical procedures หรือ guidelines อื่นที่เทียบเท่า

(3) การวิเคราะห์และการทดสอบตำรับยาสำเร็จรูปที่ไม่ปรากฏในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ (non-official monograph) ที่ใช้วิธีวิเคราะห์/ทดสอบตามตำรายา สำหรับรูปแบบยา (dosage form) อื่น หรือใช้วิธีอื่น ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง (validation) รายละเอียดตาม ASEAN guidelines for validation of analytical procedures หรือ guidelines อื่นที่เทียบเท่า

(4) การวิเคราะห์และการทดสอบวัตถุที่ไม่ใช้วิธีตามตำรายาฯ ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง (validation) รายละเอียดตาม ASEAN guidelines for validation of analytical procedures หรือ guidelines อื่นที่เทียบเท่า

(5) กรณีทะเบียนตำรับยาที่ได้ขึ้นทะเบียนแล้ว การทำการตรวจสอบความถูกต้อง (validation) ให้ปฏิบัติ ตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่องหลักเกณฑ์การขอแก้ไขทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันฯ (เมื่อ มีผลบังคับใช้)

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 181 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 182 ต้องบันทึกและตรวจสอบผลการทดสอบที่ได้ ในการคำนวณต้องตรวจสอบอย่างระมัดระวัง

คำอธิบาย

ผลการทดสอบในแต่ละหัวข้อของผลิตภัณฑ์ยาในรุ่นเดียวกันต้องมีการบันทึกและตรวจสอบว่าผลการ ทดสอบเหล่านั้นมีความถูกต้อง และสอดคล้องกัน ระหว่างแต่ละหัวข้อที่ทดสอบ

หมายเหตุ

ข้อ 183 ต้องมีการบันทึกการทดสอบ ซึ่งบันทึกอย่างน้อยต้องประกอบด้วยข้อมูลดังต่อไปนี้

- (1) ชื่อของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์และรูปแบบของเภสัชภัณฑ์
- (2) หมายเลขรุ่น ชื่อผู้ผลิต ผู้ส่งมอบ ตามความเหมาะสม
- (3) การอ้างอิงถึงข้อกำหนดและวิธีการปฏิบัติที่เกี่ยวข้อง
- (4) ผลการทดสอบ ประกอบด้วยข้อสังเกต การคำนวณ และการอ้างอิงถึงใบรับรองผลการ วิเคราะห์
- (5) วันที่ทำการทดสอบ
- (6) ลายมือชื่อของผู้ที่ทำการทดสอบ
- (7) ลายมือชื่อของผู้ที่ทำการทวนสอบการทดสอบและการคำนวณ ตามความเหมาะสม

ข้อความที่แสดงให้ชัดเจนถึงการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน หรือสถานะการตัดสินใจอื่น และ ลายมือชื่อพร้อมวันที่ของผู้รับผิดชอบที่ได้รับมอบหมาย

คำอธิบาย

(4) ผลการทดสอบวัตถุดิบ และวัสดุการบรรจุบางชนิด การอ้างอิงถึงใบรับรองผลการวิเคราะห์ หมายถึงให้ แนบเอกสาร หรืออ้างอิง certificates of analysis ของ supplier

(7)-(8) อาจอนุโลมให้ผู้ทำการทวนสอบและผู้มีอำนาจปล่อยผ่านผลการทดสอบเป็นบุคคลเดียวกันได้ ใน กรณีที่เป็นองค์กรขนาดเล็กและกรณีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปสำหรับจำหน่ายให้ดูหมวด 2 ข้อ 13 ประกอบ

หมายเหตุ

ไม่มีบันทึกการทดสอบ ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ตรวจพบว่าเจตนาบันทึกข้อมูลเท็จในเรื่องที่มีความสำคัญ ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ไม่มีข้อมูลดิบของการชั่ง ตวง วัด ในการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสสำคัญ หรือบันทึกข้อมูลในเศษกระดาษ ถือเป็น ข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการลงลายมือชื่อผู้ปล่อยผ่านผลการทดสอบ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 184 การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตทั้งหมดที่ทำในบริเวณการดำเนินการผลิตโดยบุคลากร ฝ่ายผลิต ต้องดำเนินการตามวิธีการที่ได้รับการอนุมัติจากฝ่ายควบคุมคุณภาพ และมีการบันทึกผลการทดสอบไว้

คำอธิบาย

หมายเหตุ

ไม่ได้รับการอนุมัติจากฝ่ายควบคุมคุณภาพ หรือไม่มีการบันทึกผลการทดสอบไว้ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 185 คุณภาพของสารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ เครื่องแก้วสำหรับตวงวัด และสารละลาย สารมาตรฐานอ้างอิง และอาหารเพาะเชื้อต้องทำการเตรียมให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้

คำอธิบาย

(1) จัดให้มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการจัดการเครื่องแก้วสำหรับตวงวัดในห้องปฏิบัติการ (เช่น ระบุชนิดของเครื่องแก้ว การสอบเทียบ การทำความสะอาด เป็นต้น) และ สำหรับการจัดการสารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ สารละลาย สารมาตรฐานอ้างอิง และอาหารเพาะเชื้อ

(2) ให้มีบันทึกการรับสารเคมี สารละลาย สารมาตรฐานอ้างอิง อาหารเพาะเชื้อ และมีบันทึกการเตรียมน้ำยาทดสอบ volumetric solutions อาหารเพาะเชื้อ และข้อมูลการวิเคราะห์ความแรงของ volumetric solutions

(3) มีการทดสอบ positive/negative control ของอาหารเพาะเชื้อที่เตรียมแต่ละรุ่น

(4) สารมาตรฐานอ้างอิง หมายถึงสารมาตรฐานอ้างอิงตามตำรายา หรือสารมาตรฐานอ้างอิงที่ผู้ผลิตเตรียมขึ้น ซึ่งต้องผ่านการทดสอบมาตรฐาน อนุมัติให้ผ่านและเก็บรักษาในบริเวณที่ปลอดภัยในความรับผิดชอบของผู้ที่ได้รับมอบหมายเช่นเดียวกับสารมาตรฐานอ้างอิงตามตำรายา

(5) สารมาตรฐานหุติยภูมิซึ่งเป็นสารมาตรฐานที่ได้จากการสอบเทียบกับสารมาตรฐานอ้างอิงตามตำรายา หรือสารมาตรฐานอ้างอิงที่ผู้ผลิตเตรียมขึ้น ต้องวิเคราะห์ทดสอบตามความเหมาะสมและตรวจสอบเป็นระยะๆ เพื่อให้มั่นใจในมาตรฐาน (ประเมินตามความคงสภาพของสารมาตรฐานนั้นๆ)

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการจัดการเครื่องแก้วสำหรับตวงวัด และการจัดการสารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ สารละลาย สารมาตรฐานอ้างอิง และอาหารเพาะเชื้อ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีบันทึกการเตรียมน้ำยาทดสอบ volumetric solutions ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีข้อมูลการวิเคราะห์ความแรงของ volumetric solutions รายการใดรายการหนึ่งที่ต้องใช้ค่าความแรงหรือค่าความเข้มข้นในการคำนวณหาปริมาณของตัวยา ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีทั้งบันทึกการเตรียมและข้อมูลการวิเคราะห์ความแรงของ volumetric solutions ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ไม่มีการทดสอบอาหารเพาะเชื้อ (positive/negative control) ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

นำค่าความแรงจากใบ certificate of analysis ของวัตถุดิบ (รุ่นที่ใช้เป็นสารมาตรฐานหุติยภูมิ) จากผู้ผลิต หรือ supplier มาใช้โดยไม่มีการสอบเทียบ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่สอบเทียบสารมาตรฐานหุติยภูมิเป็นระยะๆ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 186 สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการที่จะเก็บไว้ใช้เป็นเวลานาน ต้องมีฉลากระบุวันที่ที่เตรียมและลายมือชื่อผู้เตรียม สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการที่ไม่คงตัวและอาหารเพาะเชื้อ ต้องระบุวันสิ้นอายุและสภาวะการเก็บรักษาบนฉลาก นอกจากนี้ สำหรับสารละลายที่ทราบความเข้มข้นแน่นอน ต้องระบุวันที่หาค่าความเข้มข้นครั้งสุดท้ายและค่าแพคเตอร์ล่าสุด

คำอธิบาย

สำหรับสารละลายที่ทราบความเข้มข้นแน่นอน (volumetric solution) กรณีที่ไม่จำเป็นต้อง re-

standardize ทุกครั้งที่ใช้ แต่ละโรงงานต้องมีข้อมูลการศึกษาความคงสภาพ (stability study) ของ volumetric solution โดยที่ค่าของความเข้มข้นต้องเปลี่ยนแปลง

6 ไม่เกินร้อยละ 0.1 ในกรณีที่ใช้สารละลายนี้วิเคราะห์หาปริมาณด้วยวิธีสำคัญในการวิเคราะห์วัตถุ

7 ไม่เกินร้อยละ 0.5 ในกรณีที่ใช้สารละลายนี้วิเคราะห์หาปริมาณด้วยวิธีสำคัญในยาสำเร็จรูปที่มีมาตรฐานกำหนดร้อยละ 95.0-105.0 ของปริมาณที่แจ้ง (%LA)

8 ไม่เกินร้อยละ 1.0 ในกรณีที่ใช้สารละลายนี้วิเคราะห์หาปริมาณด้วยวิธีสำคัญในยาสำเร็จรูปที่มีมาตรฐานกำหนดร้อยละ 90.0-110.0 ของปริมาณที่แจ้ง (%LA)

หรือควร re-standardize สารละลายที่ทราบความเข้มข้นแน่นอนทุกครั้งที่ใช้ และควรใช้ค่าที่ได้ภายใน 1-2 วัน

หมายเหตุ

เจตนาแสดงข้อมูลบนฉลากเป็นเท็จ ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ข้อมูลบนฉลากไม่ครบตามที่ระบุ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 187 ให้ระบุวันที่รับและเปิดใช้สารที่ใช้ในการทดสอบไว้บนภาชนะบรรจุ ตัวอย่างเช่น สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ สารมาตรฐานอ้างอิง และต้องปฏิบัติตามคำแนะนำในการใช้และการเก็บรักษา ในบางกรณี สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการควรทำการทดสอบพิสูจน์เอกลักษณ์ การทดสอบอื่นภายหลังการรับหรือก่อนการใช้

คำอธิบาย

ในบางกรณี เช่น ซื้อสารเคมีจากผู้ผลิตรายใหม่ (แม้ว่าจะมีใบรับรองผลการวิเคราะห์ก็ตาม) หรือซื้อสารเคมีนานแล้ว แต่ไม่แน่ใจในความคงสภาพหรืออาจเกิดปัญหาในการวิเคราะห์ ควรทำการทดสอบพิสูจน์เอกลักษณ์และ/หรือการทดสอบอื่นภายหลังการรับหรือก่อนการใช้

หมายเหตุ

เก็บรักษาสารมาตรฐานอ้างอิงไม่เหมาะสม ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ฉลากไม่ระบุวันที่รับและเปิดใช้สารที่ใช้ในการทดสอบไว้บนภาชนะบรรจุ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 188 สัตว์ทดลองที่ใช้สำหรับทดสอบต้องกักกันไว้ก่อนนำมาใช้ตามความเหมาะสม สัตว์ทดลองเหล่านี้ต้องดูแลและควบคุมให้มีความเหมาะสมกับวัตถุประสงค์ที่จะใช้ นอกจากนี้ ต้องมีการบ่งบอกและบันทึกที่เพียงพอเพื่อแสดงประวัติของการใช้สัตว์ทดลองเหล่านี้

คำอธิบาย

ข้อมูลที่ต้องบันทึกเกี่ยวกับสัตว์ทดลองที่ใช้สำหรับทดสอบ เช่น genus species เพศ อายุ น้ำหนัก ลักษณะทางกายภาพ แหล่งที่มา รหัสประจำตัว (ยกเว้น mice) บันทึกการตรวจสุขภาพ ฯลฯ ระยะเวลาการกักกันขึ้นกับวัตถุประสงค์ของการนำสัตว์ไปใช้

หมายเหตุ

ไม่มีบันทึกเกี่ยวกับสัตว์ทดลองที่ใช้สำหรับทดสอบ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง

ข้อ 189 ภายหลังปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ออกสู่ตลาด ต้องมีการตรวจติดตามความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ตามที่กำหนดไว้ในแผนอย่างต่อเนื่อง เพื่อให้สามารถตรวจหาปัญหาที่เกี่ยวกับความคงสภาพของสูตรตำรับในภาชนะที่บรรจุจำหน่าย ตัวอย่างเช่น การเปลี่ยนแปลงของระดับปริมาณสิ่งปนเปื้อน หรือข้อมูลการละลาย

คำอธิบาย

ผลิตภัณฑ์ที่ออกสู่ตลาดทุกตำรับในภาชนะที่บรรจุจำหน่ายต้องทำแผน (program) และตรวจติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องทั้งหมด (ไม่ว่าจะมีแผนหรือไม่ก็ตาม) ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

มีการตรวจติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องบางตำรับ (ไม่ว่าจะมีแผนหรือไม่ก็ตาม) ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีแผนการตรวจติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง แต่มีการตรวจติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

มีแผนการตรวจติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง แต่ไม่ปฏิบัติตามแผน ฯ และทำให้เกิดความเสี่ยงต่อคุณภาพ หรือผู้บริโภค ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 190 วัตถุประสงค์ของการศึกษาความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง เพื่อตรวจติดตามอายุการใช้ของผลิตภัณฑ์ยา และเพื่อพิจารณาว่าผลิตภัณฑ์นั้นมีคุณภาพและคาดว่าจะมีคุณภาพตามข้อกำหนดภายใต้สภาวะการเก็บรักษาที่ระบุไว้บนฉลาก

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

-

ข้อ 191 การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ให้ใช้กับผลิตภัณฑ์ยาที่บรรจุในภาชนะที่จำหน่ายสำหรับผลิตภัณฑ์รอบบรรจุให้มีแผนการติดตามความคงสภาพด้วย ตัวอย่างเช่น เมื่อเก็บผลิตภัณฑ์รอบบรรจุไว้เป็นเวลานานก่อนทำการบรรจุหรือรอการส่งต่อจากสถานที่ผลิตไปยังสถานที่บรรจุ ต้องมีการประเมินและศึกษาผลกระทบต่อความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ภายใต้สภาวะปกติ รวมถึงต้องติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่เก็บและรอใช้เป็นเวลานาน

หากมีการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ผสมน้ำหรือตัวทำละลายอื่นก่อนใช้ ได้ศึกษาภายหลังการผสมตามช่วงเวลาต่างๆ ในระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์แล้ว ในการตรวจติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว ไม่จำเป็นต้องตรวจในแต่ละช่วงเวลาภายหลังการผสม อย่างไรก็ตาม ยังคงแนะนำว่าหากสามารถทำได้ควรติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์ผสมน้ำหรือตัวทำละลายอื่นก่อนใช้ตามช่วงเวลาต่างๆ

คำอธิบาย

ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และผลิตภัณฑ์รอบบรรจุที่ต้องเก็บไว้นานก่อนดำเนินการผลิต หรือบรรจุในขั้นต่อไป ควรทำแผนและตรวจติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง โดยพิจารณาจากการประเมินความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ การประเมินและศึกษาผลกระทบต่อความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ภายใต้สภาวะปกติ หมายถึง สภาวะจัดเก็บผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นจริงระหว่างกระบวนการ

หมายเหตุ

ไม่มีการประเมินและศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่เก็บและรอใช้เป็นเวลานาน ภายใต้สภาวะปกติ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 192 ต้องมีการเขียนโปรโตคอล และจัดทำรายงานผลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ตามหลักการที่กำหนดไว้ในหมวด 4 รวมทั้งต้องมีการตรวจรับรองและบำรุงรักษาเครื่องมือที่ใช้ในการติดตามความคง

สภาพอย่างต่อเนื่อง ตัวอย่างเช่น ผู้สำหรับติดตามความคงสภาพที่สภาวะตามหลักการที่ระบุไว้ในหมวด 3 และหมวด 12

คำอธิบาย

ให้เขียนโปรโตคอล และรายงานผลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง แยกกันให้ชัดเจน

หมายเหตุ

ไม่มีการเขียนโปรโตคอล หรือไม่มีการจัดทำรายงานผลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง หรือไม่มีการตรวจรับรอง (รวมถึงการสอบเทียบเครื่องมือ) และไม่มีการบำรุงรักษาเครื่องมือที่ใช้ในการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 193 โปรโตคอลสำหรับการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ต้องครอบคลุมถึงวันสิ้นสุดอายุการใช้ของผลิตภัณฑ์ยานั้น และอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

- (1) จำนวนรุ่นที่ผลิตสำหรับแต่ละความแรง และขนาดรุ่นที่ผลิต (ถ้ามี)
- (2) วิธีการทดสอบทางกายภาพ เคมี จุลชีววิทยา และชีววิทยา
- (3) เกณฑ์การยอมรับ
- (4) อ้างอิงวิธีการทดสอบที่ใช้
- (5) รายละเอียดของระบบภาชนะบรรจุและการปิดผนึก
- (6) ช่วงเวลาการทดสอบที่เวลาต่างๆ
- (7) รายละเอียดของสภาวะการเก็บ โดยเฉพาะสภาวะในการทดสอบให้ใช้ตามประกาศของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

พารามิเตอร์ที่เฉพาะเจาะจงสำหรับแต่ละผลิตภัณฑ์ยา (ถ้ามี)

คำอธิบาย

- (1) ที่ความแรงเดียวกัน แต่ขนาดรุ่นที่ผลิตต่างกันมากกว่า 10 เท่าขึ้นไป ต้องมีโปรโตคอลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องแยกกัน
- (5) รายละเอียดของระบบภาชนะบรรจุและการปิดผนึก ได้แก่ ชนิดของภาชนะบรรจุ ขนาดบรรจุ ฝาเกลียว หรือ seal
- (7) สภาวะการเก็บตามประกาศของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาให้ใช้ ASEAN guidelines for stability study of drug product ฉบับปัจจุบัน

หมายเหตุ

ข้อ 194 โปรโตคอล การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง อาจแตกต่างจากการศึกษาความคงสภาพแบบระยะยาวที่ได้ยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับไว้ โดยมีข้อแม้ว่าต้องมีการให้เหตุผลที่สมควรและระบุไว้ในโปรโตคอล ตัวอย่างเช่น ความถี่ของการทดสอบ หรือปรับให้เป็นปัจจุบันตามประกาศของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

คำอธิบาย

โปรโตคอลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องต้องสอดคล้องตามการศึกษาความคงสภาพแบบระยะยาวที่ได้ยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับไว้ ถ้าแตกต่างกันต้องระบุเหตุผลไว้ในโปรโตคอลด้วย

หมายเหตุ

ข้อ 195 จำนวนรุ่นที่ผลิตและความถี่ของการทดสอบ ต้องให้ข้อมูลเพียงพอสำหรับการวิเคราะห์แนวโน้ม นอกจากนี้เหตุผลเพียงพอ ให้ทำการติดตามความคงสภาพอย่างน้อย 1 รุ่นการผลิตต่อปี ในทุกความแรงและทุกประเภทของวัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ใช้ เว้นแต่ไม่มีการผลิตในระหว่างปี สำหรับผลิตภัณฑ์ที่การตรวจติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องซึ่งปกติทดสอบโดยใช้สัตว์ทดลองและไม่มีวิธีการอื่นที่เหมาะสมซึ่งผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ความถี่ของการทดสอบอาจจะพิจารณาจากความเสถียรและประโยชน์ที่ได้รับ การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องอาจนำหลักการของการออกแบบแบบแบรคเกตติง และการออกแบบแบบเมทริกซิงมาใช้ หากมีการระบุเหตุผลตามหลักวิทยาศาสตร์ในโปรโตคอล

คำอธิบาย

จำนวนรุ่นที่ผลิตและความถี่ของการทดสอบ ต้องมีข้อมูลเพียงพอและนำข้อมูลดังกล่าว มาใช้ในการวิเคราะห์แนวโน้มได้ (trend analysis) โดยให้ศึกษาหลังจากได้รับทะเบียนตำรับแล้วอย่างน้อยปีละ 1 รุ่นติดต่อกันเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 5 ปี และต้องไม่น้อยกว่า 5 รุ่นที่ได้ผลการศึกษาเป็นแนวเดียวกัน สามารถศึกษาความคงสภาพอย่างต่อเนื่องทุก 3 ปี

การตรวจติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์ ถ้าไม่ทดสอบทุกขนาดบรรจุที่มีการผลิตในปีนั้น โดยอาศัยหลักการของ แบรคเกตติง และเมทริกซิง จาก ICH Topic Q1D Bracketing and Matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products

หมายเหตุ

ไม่มีการติดตามความคงสภาพอย่างน้อย 1 รุ่นการผลิตต่อปี ในทุกความแรงและทุกประเภทของวัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ใช้ เว้นแต่ไม่มีการผลิตในระหว่างปี หรือมีข้อมูลความคงสภาพของผลิตภัณฑ์เพียงพอถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 196 ในบางสถานการณ์ การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องอาจมีการเพิ่มจำนวนรุ่นการผลิตที่ศึกษา ตัวอย่างเช่น เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงหรือมีความเบี่ยงเบนอย่างมีนัยสำคัญในกระบวนการหรือวัสดุการบรรจุ รวมถึงการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมหรือการนำกลับมาใช้ใหม่

คำอธิบาย

กรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงหรือมีความเบี่ยงเบนอย่างมีนัยสำคัญที่เกิดขึ้นเฉพาะครั้ง ในกระบวนการหรือวัสดุการบรรจุ รวมถึงการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม หรือการนำกลับมาใช้ใหม่ ต้องมีการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องเพิ่มเติม

หมายเหตุ

ไม่มีการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องเพิ่มเติม ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 197 ผลของการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ต้องเสนอไปยังบุคลากรหลัก โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมาย

การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องที่สถานที่อื่นนอกเหนือจากสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ควรมีข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษรระหว่างหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง

รายงานผลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องให้มีเก็บไว้ที่สถานที่ที่ได้รับอนุญาตผลิตยา เพื่อให้ตรวจสอบได้

คำอธิบาย

ผลของการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ต้องเสนอไปยังหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ หัวหน้าฝ่ายผลิต

และผู้ที่ได้รับมอบหมายที่เกี่ยวข้อง (คู่มือ 2 ข้อ 13 ประกอบ) เพื่อพิจารณาดำเนินการต่อไป

กรณีการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องที่จ้างหน่วยงานอื่นวิเคราะห์ ควรมีข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษรระหว่างหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง (เป็นไปตามหลักการที่ระบุไว้ในหมวด 7)

หมายเหตุ

ไม่มีการเสนอผลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องไปยังบุคลากรหลัก และผู้ได้รับมอบหมายที่เกี่ยวข้อง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการเก็บรายงานความคงสภาพอย่างต่อเนื่องไว้ที่สถานที่รับอนุญาตผลิตยา ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 198 การไม่ผ่านข้อกำหนด หรือแนวโน้มที่มีความผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ ต้องมีการสืบสวนหาสาเหตุ

การยืนยันผลของการไม่ผ่านข้อกำหนดหรือแนวโน้มเชิงลบที่มีนัยสำคัญ ต้องมีการรายงานต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ผลกระทบที่เป็นไปได้ต่อแต่ละรุ่นการผลิตในท้องตลาด ต้องพิจารณาตามที่ระบุไว้ในหมวด 8 และต้องแจ้งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

คำอธิบาย

เมื่อมีการสืบสวนแล้วพบว่ามีความจริง ให้ดำเนินการตามหมวด 8 และต้องรายงานต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

หมายเหตุ

ถ้าพบว่าผลิตภัณฑ์ไม่ผ่านข้อกำหนด และไม่มีการดำเนินการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ถ้าพบว่าผลิตภัณฑ์ไม่ผ่านข้อกำหนดหรือมีแนวโน้มเชิงลบที่มีนัยสำคัญ และไม่รายงานต่อสำนักงาน

คณะกรรมการอาหารและยา ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 199 ผลสรุปของข้อมูลทั้งหมด รวมถึงผลสรุปแต่ละช่วงเวลาของแผนการติดตาม ต้องเขียนเป็นลายลักษณ์อักษรและเก็บรักษาไว้ ผลสรุปนี้ควรมีการทบทวนเป็นระยะ

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีการบันทึก และเก็บผลสรุปของข้อมูลไว้เป็นลายลักษณ์อักษร ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

หมวด 7

การจ้างการผลิตและการวิเคราะห์

หลักการ

การจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ต้องมีการกำหนดเงื่อนไข ข้อตกลง และการควบคุมให้ชัดเจนเพื่อหลีกเลี่ยงการเข้าใจผิดซึ่งจะส่งผลให้ผลิตภัณฑ์หรืองานที่ทำมีคุณภาพไม่เป็นที่น่าพอใจ โดยต้องทำสัญญาจ้างเป็นลายลักษณ์อักษรระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้างซึ่งกำหนดหน้าที่ของแต่ละฝ่ายให้ชัดเจน โดยสัญญาจ้างดังกล่าวต้องระบุถึงวิธีการและความรับผิดชอบของผู้ที่ได้รับมอบหมายผ่านผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นออกจำหน่ายให้ชัดเจน

เนื้อหาในหมวดนี้เกี่ยวกับความรับผิดชอบของผู้รับอนุญาตผลิตที่มีต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่งเป็นผู้อนุญาตการผลิตและรับขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยไม่ครอบคลุมถึงความรับผิดชอบของผู้รับจ้างและผู้ว่าจ้างที่มีต่อผู้บริโภค

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ 200 ต้องมีการจัดทำสัญญาจ้างเป็นลายลักษณ์อักษรครอบคลุมข้อตกลงของการผลิต การวิเคราะห์ รวมถึงข้อตกลงทางเทคนิคที่เกี่ยวข้องภายใต้สัญญาดังกล่าว

ข้อ 201 ข้อตกลงทุกอย่างของสัญญาจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ รวมถึงข้อเสนอในการเปลี่ยนแปลงเทคนิคหรือข้อตกลงอื่น ต้องเป็นไปอย่างถูกต้องตรงตามทะเบียนตำรับยาของผลิตภัณฑ์นั้น

ผู้ว่าจ้าง

ข้อ 202 ผู้ว่าจ้างต้องรับผิดชอบในการประเมินความสามารถของผู้รับจ้าง ในการทำงานให้สำเร็จ ล่วงตามที่ต้องการ และปฏิบัติตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตที่กำหนดไว้ในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้

ข้อ 203 ผู้ว่าจ้างต้องจัดให้มีข้อมูลทุกอย่างที่จำเป็นแก่ผู้รับจ้างในการดำเนินการตามสัญญาจ้างอย่างถูกต้องตามทะเบียนตำรับยาและกฎเกณฑ์อื่นที่กำหนด ผู้ว่าจ้างต้องแน่ใจว่าผู้รับจ้างมีความระมัดระวังต่อปัญหาทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์หรืองานที่ทำซึ่งอาจเกิดอันตรายต่ออาคารสถานที่ เครื่องมือ บุคลากร วัสดุอื่น หรือผลิตภัณฑ์อื่นของผู้รับจ้าง

ข้อ 204 ผู้ว่าจ้างต้องแน่ใจว่าผลิตภัณฑ์และวัตถุทุกอย่างที่ผู้รับจ้างส่งมอบมาให้ ถูกต้องตรงกับข้อกำหนด หรือผลิตภัณฑ์ที่ส่งมอบมาให้ นั้นได้มีการปล่อยผ่านโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย

คำอธิบาย

ผู้ว่าจ้างต้องทำการประเมินความสามารถของผู้รับจ้างในการจ้างผลิตและ/หรือวิเคราะห์ทั้งในด้านเทคนิค ศักยภาพการผลิต/วิเคราะห์ และเอกสารที่เกี่ยวข้อง ว่าผู้รับจ้างสามารถบรรลุวัตถุประสงค์ได้ตามความต้องการและมีคุณภาพตามข้อกำหนดได้อย่างถูกต้องตามทะเบียนตำรับยาและกฎเกณฑ์อื่นๆ ที่กำหนดก่อนการทำสัญญาจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ และต้องมีการบันทึกการประเมินความสามารถเพื่อใช้ในการทบทวนการประเมินรอบต่อไป

หมายเหตุ

ผู้รับจ้าง

ข้อ 205 ผู้รับจ้างต้องมีอาคารสถานที่และเครื่องมือที่เพียงพอ มีความรู้และประสบการณ์ มีบุคลากรที่มีความสามารถทำงานตามที่ผู้ว่าจ้างสั่งทำ สัญญาจ้างการผลิตต้องทำกับผู้รับอนุญาตผลิตเท่านั้น

ข้อ 206 ผู้รับจ้างต้องแน่ใจว่าผลิตภัณฑ์หรือวัตถุดิบทุกอย่างที่ผู้ว่าจ้างส่งมอบมาให้ มีความเหมาะสมตามวัตถุประสงค์

ข้อ 207 ผู้รับจ้างต้องไม่ดำเนินงานที่ได้รับมอบหมายให้ทำตามสัญญาจ้างไปมอบหมายต่อให้บุคคลที่สาม โดยไม่ได้รับการอนุมัติจากผู้ว่าจ้าง ข้อตกลงที่ทำระหว่างผู้รับจ้างและบุคคลที่สามต้องแน่ใจว่ามีข้อมูลเกี่ยวกับการผลิตและการวิเคราะห์เหมือนกับที่ผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้างทำไว้แต่เดิม

ข้อ 208 ผู้รับจ้างต้องไม่ทำกิจกรรมใดๆ ที่อาจเกิดผลเสียต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตหรือวิเคราะห์ให้ผู้ว่าจ้าง

คำอธิบาย

ผู้รับจ้างต้องทำการประเมินความสามารถของตนเองในการจ้างผลิตและวิเคราะห์ว่าสามารถบรรลุวัตถุประสงค์ได้ตามความต้องการของผู้ว่าจ้าง และมีคุณภาพตามข้อกำหนดอย่างถูกต้องตามทะเบียนตำรับยาและกฎเกณฑ์อื่นๆ ที่กำหนดในเรื่องต่างๆ เช่น อาคารสถานที่ เครื่องจักร เครื่องมือ บุคลากร ระบบเอกสาร การควบคุมคุณภาพ และการประกันคุณภาพ ก่อนการทำสัญญาจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ และต้องมีการบันทึกการประเมินความสามารถเพื่อใช้ในการทบทวนการประเมินรอบต่อไป หรือในการทบทวนเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการที่ต้องมีการแจ้งผู้ว่าจ้างทราบก่อนการดำเนินการเปลี่ยนแปลง

หมายเหตุ

-

สัญญาจ้าง

ข้อ 209 สัญญาจ้างต้องทำขึ้นระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้างซึ่งต้องกำหนดความรับผิดชอบของแต่ละฝ่ายที่เกี่ยวข้องกับการผลิตและการควบคุมผลิตภัณฑ์ เกณฑ์ทางเทคนิคของสัญญาจ้างต้องทำขึ้นโดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถที่เหมาะสมในด้านเทคโนโลยีเภสัชกรรม การวิเคราะห์ และหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต ข้อตกลงทุกอย่างสำหรับการผลิตและการวิเคราะห์ต้องถูกต้องตามทะเบียนตำรับยาและเห็นพ้องกันทั้งสองฝ่าย

ข้อ 210 สัญญาจ้างต้องกำหนดวิธีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นเพื่อจำหน่ายของผู้ที่ได้รับมอบหมาย เพื่อให้มั่นใจว่าแต่ละรุ่นได้ทำการผลิตและตรวจสอบว่าถูกต้องตามข้อกำหนดที่ระบุในทะเบียนตำรับยา

ข้อ 211 สัญญาจ้างต้องอธิบายอย่างชัดเจนว่าผู้ใดรับผิดชอบสำหรับการจัดซื้อ การทดสอบ และปล่อยผ่านวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผู้ใดรับผิดชอบในการดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพ รวมถึงการควบคุมระหว่างการผลิต ผู้ใดรับผิดชอบในการสุ่มตัวอย่างและวิเคราะห์

กรณีของสัญญาจ้างการวิเคราะห์ ต้องกำหนดว่าผู้รับจ้างจะทำการสุ่มตัวอย่างที่สถานที่ของผู้ผลิตหรือไม่

ข้อ 212 บันทึกการผลิต บันทึกการวิเคราะห์ บันทึกการจำหน่าย และตัวอย่างอ้างอิง ต้องเก็บหรือจัดให้มีโดยผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง ต้องมีบันทึกที่เกี่ยวข้องกับการประเมินคุณภาพผลิตภัณฑ์ในกรณีของการร้องเรียนหรือสงสัยว่าบกพร่องให้ตรวจสอบได้ อีกทั้งต้องกำหนดวิธีการปฏิบัติในการดำเนินการกับข้อบกพร่องหรือการเรียกเก็บคืนของผู้ว่าจ้าง

ข้อ 213 สัญญาจ้างต้องระบุให้ผู้ว่าจ้างสามารถเข้าตรวจเยี่ยมสถานที่ปฏิบัติงานของผู้รับจ้างได้

ข้อ 214 สัญญาจ้างการวิเคราะห์ต้องระบุว่าผู้รับจ้างยินยอมให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเข้าไปตรวจสอบได้

คำอธิบาย

สัญญาจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ที่ต้องมีรายละเอียดที่เพียงพอ เพื่อให้การจ้างผลิตและวิเคราะห์เป็นไปตามข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต ข้อกำหนดตามกฎหมาย และข้อกำหนดอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องอย่างน้อยควรมีรายละเอียดดังนี้

(1) อาร์มภพ

รายละเอียดของสัญญาที่จัดทำขึ้นระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้างที่มีอำนาจตามกฎหมายตามข้อตกลงของสัญญาที่จัดทำเป็นลายลักษณ์อักษร เงื่อนไขที่กล่าวในเอกสารแนบท้าย และข้อตกลงเพิ่มเติมที่อาจมีขึ้นต่อไป

(2) ผลิตภัณฑ์และวัตถุดิบ/วัสดุการบรรจุ ต้องมีรายละเอียดระบุ

(2.1) การผลิตผลิตภัณฑ์ต้องดำเนินการตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต (GMP PIC/S) ของกระทรวงสาธารณสุข และข้อกำหนดอื่นๆ ตามกฎหมายของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

(2.2) ผู้รับจ้างแต่งตั้งผู้รับผิดชอบในการผลิต การวิเคราะห์ และการประสานงานด้านเภสัชกรรมและเทคนิคทั้งหมด

(2.3) ผู้ว่าจ้างแต่งตั้งผู้รับผิดชอบในการสนับสนุนในสาขาต่างๆ เช่น การผลิต การประกันคุณภาพ เทคนิคด้านเภสัชกรรมทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับวัตถุดิบ/วัสดุการบรรจุ คุณลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ และสูตรหลักในการผลิตและกระบวนการผลิต

(2.4) กำหนดความรับผิดชอบของแต่ละฝ่ายในการจัดซื้อ จัดหาวัตถุดิบ/วัสดุการบรรจุ การตรวจสอบทางกายภาพและคุณภาพ การรับและการปฏิเสธการรับ การส่งคืนหรือการทำลาย พร้อมการจัดทำเอกสารและรายงานตามระยะเวลาที่กำหนดของวัตถุดิบ/วัสดุการบรรจุที่จัดซื้อ จัดเก็บ จำนวนที่ใช้ และจำนวนที่ปฏิเสธการรับ

(2.5) รายละเอียดแต่ละรุ่นของผลิตภัณฑ์ และรหัสแต่ละรุ่นที่มีเอกลักษณ์เฉพาะของผลิตภัณฑ์ที่กำหนดโดยผู้ว่าจ้างหรือผู้รับจ้าง

(3) สูตรหลักการผลิตและบันทึกการผลิต

(3.1) กำหนดการผลิตผลิตภัณฑ์ตามสูตรหลัก (master formula) ที่สอดคล้องกับทะเบียนตำรับยา หากมีการเปลี่ยนแปลงจากที่มีผลบังคับใช้ต้องมีการแจ้งเป็นลายลักษณ์อักษรให้ผู้ว่าจ้างทราบ และต้องได้รับการยินยอมจากผู้ว่าจ้างก่อนที่ผู้รับจ้างจะทำการเปลี่ยนแปลงนั้นได้

(3.2) บันทึกการผลิตผลิตภัณฑ์สำหรับใช้ในการทำเอกสารให้เป็นไปตามกฎหมาย ซึ่งต้องประกอบด้วยข้อมูลต่างๆ ตามหมวด 4

(4) การประกันคุณภาพและการควบคุมคุณภาพ

(4.1) ผู้รับจ้างต้องดำเนินการประกันคุณภาพและควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ตามที่กำหนดในหมวด 1 ข้อ 5-8 และหมวด 6

(4.2) การควบคุมคุณภาพในกระบวนการและการควบคุมขั้นตอนสุดท้าย ให้ดำเนินการตามเกณฑ์ทางเทคนิคของสัญญาจ้าง และสอดคล้องตามทะเบียนตำรับยา

(4.3) สัญญาจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ต้องกำหนดผู้รับผิดชอบ ความรับผิดชอบ และวิธีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่น

(4.4) ผู้รับจ้างต้องจัดทำบันทึกการผลิต บันทึกการวิเคราะห์ บันทึกการจำหน่าย และตัวอย่างอ้างอิง และผู้ว่าจ้างอาจร้องขอสำเนาของเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์ในแต่ละรุ่นเพื่อการยอมรับ หรือปฏิเสธรุ่นของผลิตภัณฑ์หากรุ่นผลิตภัณฑ์ไม่สอดคล้องกับคุณลักษณะเฉพาะตามที่กำหนด หรือมีการเปลี่ยนแปลงไปจาก

สูตรหลักการผลิต หรือการเปลี่ยนแปลงไม่เป็นไปตามที่ตกลงกันโดยทำเป็นลายลักษณ์อักษร

(4.5) ผู้ว่าจ้างมีสิทธิ์ตรวจสอบการดำเนินการของผู้รับจ้างตามระยะเวลาที่ตกลงกัน หรือกรณีมีข้อร้องเรียน หรือมีปัญหาเกี่ยวกับการผลิต สถานที่การผลิต การควบคุมคุณภาพ การประกันคุณภาพ และคลังสินค้า โดยมีการแจ้งเป็นลายลักษณ์อักษรล่วงหน้าตามที่ตกลงกัน

(4.6) กรณีผู้รับจ้างจำเป็นต้องว่าจ้างหน่วยงานภายนอกเพื่อทำการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ นอกเหนือจากที่ผู้รับจ้างรับผิดชอบ ต้องมีการแจ้งผู้ว่าจ้างและได้รับการยินยอมจากผู้ว่าจ้างก่อนทำสัญญาจ้างการวิเคราะห์กับหน่วยงานภายนอก และต้องระบุการยินยอมให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเข้าไปตรวจสอบ ได้

(5) การขึ้นทะเบียน

สัญญาจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ต้องกำหนดผู้รับผิดชอบในการจัดหาข้อมูล เอกสาร ตัวอย่าง และการติดต่อเจ้าหน้าที่ทางราชการสำหรับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ และการเปลี่ยนแปลงที่อาจเกิดขึ้น และการเก็บรักษาทะเบียนตำรับยาและเอกสารอื่นๆ

(6) ข้อร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

สัญญาจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ต้องระบุในกรณีที่มีข้อร้องเรียนจากลูกค้า โดยกำหนดถึงความรับผิดชอบและการดำเนินการแก้ไขเบื้องต้นต่อลูกค้า และกรณีที่มีข้อบกพร่องจากผลิตภัณฑ์ที่จำเป็นต้องเรียกคืนผลิตภัณฑ์จะต้องกำหนดผู้รับผิดชอบและวิธีการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ร่วมกัน ซึ่งอย่างน้อยต้องปฏิบัติตามหมวด 8

(7) การควบคุมการเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์

การเปลี่ยนแปลงต่างๆ ต้องปฏิบัติตามการควบคุมการเปลี่ยนแปลงในหมวด 12 ข้อ 296-297

ต้องมีการระบุในสัญญาจ้างถึงการควบคุมการเปลี่ยนแปลงทั้งจากผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง โดยกำหนดผู้รับผิดชอบในการประเมินผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงว่าต้องทำการแก้ไขสิ่งต่างๆ เช่น ด้านเทคนิค ทะเบียนตำรับ เอกสารแนบใบอนุญาตประกอบกิจการ และเอกสารที่เกี่ยวข้อง เป็นต้น โดยผู้ว่าจ้างอาจทำการประเมินซ้ำหลังจากมีการเปลี่ยนแปลง

หมายเหตุ

ในกรณีมีการจ้างผลิตและวิเคราะห์แต่ไม่มีการทำสัญญาจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการระบุผู้ที่ได้รับมอบหมายปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ในสัญญาจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการระบุความรับผิดชอบและวิธีการดำเนินการของผู้ที่ได้รับมอบหมายปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ในสัญญาจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

หมวด 8

ข้อร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

หลักการ

ข้อร้องเรียนทุกอย่างและข้อมูลอื่นที่เกี่ยวข้องกับความบกพร่องของผลิตภัณฑ์ที่อาจเกิดขึ้นต้องมีการทบทวนอย่างเอาใจใส่ตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ เพื่อให้มีความพร้อมสำหรับทุกอย่างที่อาจเกิดขึ้นได้ จึงต้องกำหนดให้มีระบบการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบกพร่องหรือสงสัยว่ามีข้อบกพร่องจากท้องตลาดอย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพ

ข้อร้องเรียน

ข้อ 215 ต้องกำหนดผู้ที่รับผิดชอบในการจัดการกับข้อร้องเรียน การหามาตรการแก้ไข รวมทั้งทีมงานสนับสนุนอย่างเพียงพอ ถ้าผู้ที่รับผิดชอบไม่ใช่ผู้มีอำนาจในการตัดสินใจ ต้องมีการแจ้งให้ผู้ที่ได้รับมอบหมายทราบถึงข้อร้องเรียนที่เกิดขึ้น รวมถึงการสืบสวนหรือการเรียกเก็บคืน

ข้อ 216 ต้องเขียนวิธีการปฏิบัติที่ระบุถึงการดำเนินการที่เกี่ยวข้องกับข้อร้องเรียน รวมถึงความจำเป็นที่ต้องมีการเรียกเก็บคืนในกรณีที่มีข้อร้องเรียนเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ที่บกพร่อง

ข้อ 217 ต้องบันทึกรายละเอียดข้อร้องเรียนที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์บกพร่อง และการสืบสวนที่ดำเนินการทั้งหมด ผู้ที่รับผิดชอบในการควบคุมคุณภาพต้องมีส่วนร่วมในการศึกษาถึงปัญหาดังกล่าวด้วย

ข้อ 218 ถ้าพบว่าผลิตภัณฑ์รุ่นใดบกพร่องหรือสงสัยว่าบกพร่อง ต้องพิจารณาตรวจสอบผลิตภัณฑ์รุ่นอื่นด้วย เพื่อตรวจสอบว่ามีผลด้วยหรือไม่ โดยเฉพาะต้องทำการสืบสวนผลิตภัณฑ์รุ่นที่นำเอาผลิตภัณฑ์รุ่นที่มีข้อบกพร่องมาทำซ้ำและผสมรวมเข้าไป

ข้อ 219 ต้องบันทึกการตัดสินใจและมาตรการทุกอย่างที่ทำเนื่องจากผลของข้อร้องเรียน โดยมีการอ้างอิงถึงบันทึกการผลิตของรุ่นดังกล่าวด้วย

ข้อ 220 บันทึกข้อร้องเรียนต้องมีการทบทวนเป็นประจำ สำหรับปัญหาเฉพาะหรือปัญหาที่เกิดขึ้นซ้ำกันหลายครั้ง ต้องให้ความสนใจเป็นพิเศษและอาจต้องเรียกเก็บผลิตภัณฑ์คืนจากท้องตลาด

ข้อ 221 ต้องให้ความสนใจเป็นพิเศษต่อข้อร้องเรียนที่มีสาเหตุมาจากยาปลอม

ข้อ 222 ผู้ผลิตต้องแจ้งให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบถึงแนวทางที่จะดำเนินการในกรณีที่พบข้อผิดพลาดร้ายแรงในการผลิต ผลิตภัณฑ์ยาเสื่อมคุณภาพ ตรวจพบยาปลอม หรือปัญหารุนแรงอื่นที่เกิดกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 215-222 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การเรียกคืนผลิตภัณฑ์

ข้อ 223 ต้องกำหนดผู้ที่รับผิดชอบในการดำเนินการและประสานงานในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ โดยต้องจัดให้มีทีมงานอย่างเพียงพอในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ตามระดับความเร่งด่วนอย่างเหมาะสม

ผู้ที่รับผิดชอบต้องเป็นอิสระจากฝ่ายขายหรือฝ่ายการตลาด ถ้าผู้ที่รับผิดชอบไม่ใช่ผู้ที่ได้รับมอบหมาย ต้องมีการแจ้งให้ผู้มีอำนาจตัดสินใจทราบถึงการดำเนินการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

ข้อ 224 กิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ต้องมีการกำหนดวิธีการปฏิบัติ รวมถึงมีการตรวจสอบและปรับปรุงให้เป็นปัจจุบันเป็นประจำตามความจำเป็น

ข้อ 225 การดำเนินการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ต้องสามารถทำได้ทันทีและตลอดเวลา

ข้อ 226 ถ้ามีการเรียกเก็บคืนผลิตภัณฑ์เนื่องจากมีข้อบกพร่องหรือสงสัยว่าบกพร่อง ต้องแจ้งให้หน่วยงานควบคุมยาของประเทศที่ผลิตภัณฑ์นั้นส่งไปทราบโดยทันที

ข้อ 227 ผู้ที่รับผิดชอบในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ต้องได้รับบันทึกการจัดจำหน่ายที่มีข้อมูลอย่างเพียงพอของผู้ขายส่งและลูกค้าที่ได้รับผลิตภัณฑ์โดยตรง ซึ่งประกอบด้วยที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์ โทรสารทั้งในเวลาและนอกเวลาทำการ รุ่นและปริมาณที่ส่งมอบ ทั้งนี้ รวมถึงผลิตภัณฑ์ที่มีการส่งออกและตัวอย่างสำหรับแพทย์ด้วย

ข้อ 228 ผลิตภัณฑ์ที่เรียกคืนต้องมีการบ่งชี้และเก็บแยกต่างหากในพื้นที่ที่ปลอดภัยแน่นอนหนาเหมาะสมระหว่างการรอการตัดสินใจในการจัดการต่อไป

ข้อ 229 ต้องมีการบันทึกความคืบหน้าในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์และจัดทำรายงานสรุป รวมถึงมีการตรวจสอบความสอดคล้องระหว่างปริมาณที่ส่งออกไปจำหน่ายกับปริมาณที่เรียกคืนมาได้

ข้อ 230 ต้องประเมินประสิทธิภาพของการจัดการในการเรียกคืนอย่างสม่ำเสมอ

คำอธิบาย

จัดให้มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ ซึ่งต้องมีการทบทวนและปรับปรุงให้เป็นปัจจุบัน ประกอบด้วย

(1) Flow chart การดำเนินงานเกี่ยวกับการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

(2) ผู้รับผิดชอบในการประสานงานการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ซึ่งต้องไม่ใช่บุคลากรฝ่ายขายและการตลาด และพร้อมติดต่อได้ตลอด 24 ชั่วโมง

(3) ขั้นตอนการแจ้งให้ผู้มีอำนาจตัดสินใจทราบเพื่อเรียกคืนผลิตภัณฑ์

(4) ขั้นตอนและความถี่ของการซ่อมดำเนินการการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

(5) การประเมินประสิทธิภาพของการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ในด้านความครอบคลุมของสถานที่รับซื้อผลิตภัณฑ์เมื่อเกิดปัญหาทางคุณภาพของผลิตภัณฑ์

การเรียกคืนผลิตภัณฑ์และการจัดส่งรายงานต้องปฏิบัติภายในระยะเวลาที่กฎหมายและคู่มือการดำเนินการสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีปัญหาด้านคุณภาพฉบับปัจจุบันที่ออกโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด และในกรณีผลิตภัณฑ์ส่งออกต่างประเทศต้องทำการแจ้งให้หน่วยงานควบคุมยาของประเทศที่เกี่ยวข้องรับทราบโดยทันที

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการเรียกคืนผลิตภัณฑ์เมื่อผลของการสอบสวนข้อร้องเรียนต้องมีการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ไม่มีการประเมินประสิทธิภาพการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการบ่งชี้และเก็บผลิตภัณฑ์ที่เรียกคืนแยกต่างหากในพื้นที่ที่ปลอดภัยแน่นอนหนา ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการแจ้งการเรียกเก็บคืนผลิตภัณฑ์ให้หน่วยงานควบคุมยาของประเทศที่ผลิตภัณฑ์ถูกส่งไปทราบโดยทันที ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

หมวด 9 การตรวจสอบตนเอง

หลักการ

ต้องทำการตรวจสอบตนเองเพื่อให้มีการตรวจติดตามการปฏิบัติ ว่ามีการดำเนินการอย่างถูกต้องเป็นไปตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต รวมถึงเพื่อเป็นการเสนอแนะมาตรการการแก้ไขที่จำเป็น

<p>ข้อ 231 ต้องมีการตรวจสอบบุคลากร อาคารสถานที่ เครื่องมือ การดำเนินการด้านเอกสาร การดำเนินการผลิต การควบคุมคุณภาพ การจำหน่ายผลิตภัณฑ์ การจัดการที่เกี่ยวข้องกับการร้องเรียนและการเรียกเก็บคืน และการตรวจสอบตนเอง ในช่วงเวลาตามที่มีการกำหนดไว้ล่วงหน้า เพื่อทวนสอบว่ามีความสอดคล้องกับหลักการของการประกันคุณภาพ</p> <p>ข้อ 232 การตรวจสอบตนเองต้องทำอย่างเป็นอิสระและดำเนินการตามรายละเอียดที่กำหนด โดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถที่ได้รับมอบหมายจากองค์กร หรืออาจตรวจสอบโดยผู้ตรวจประเมินอิสระที่เป็นผู้เชี่ยวชาญจากภายนอก</p> <p>ข้อ 233 การตรวจสอบตนเองต้องมีการบันทึก รายงานการตรวจสอบต้องประกอบด้วยข้อสังเกต ระหว่างการตรวจสอบ และข้อเสนอแนะสำหรับมาตรการการแก้ไข (ถ้ามี) รวมถึงต้องมีการบันทึกผลการของปฏิบัติการแก้ไขที่ต้องทำต่อไปด้วย (corrective action)</p>
--

คำอธิบาย

จัดให้มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการตรวจสอบตนเอง ซึ่งประกอบด้วย

- (1) แผนการตรวจสอบตนเอง
 - (2) ผู้รับผิดชอบการตรวจสอบตนเอง
 - (3) การอบรมเกี่ยวกับการตรวจสอบตนเอง
 - (4) การแต่งตั้งคณะตรวจสอบตนเอง โดยที่คณะตรวจสอบต้องเป็นอิสระจากฝ่ายที่รับการตรวจ สอบ หรืออาจเป็นผู้เชี่ยวชาญจากภายนอก
 - (5) การกำหนดหมวด/ข้อและความถี่ของการตรวจสอบตนเอง โดยต้องทำการตรวจสอบให้ครอบคลุมทุกหมวด/ข้อที่เกี่ยวข้องอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง
 - (6) การจัดทำรายงานการตรวจสอบตนเองและแผนการแก้ไขป้องกัน (ถ้ามี) โดยต้องนำเสนอให้ผู้บริหารระดับสูงรับทราบ
 - (7) การตรวจติดตามแผนการแก้ไขป้องกันหลังการตรวจสอบตนเอง
- ในกรณีการเรียกคืนผลิตภัณฑ์หรือข้อบกพร่อง/ข้อร้องเรียนที่มีสาเหตุจากผลิตภัณฑ์ไม่เข้ามาตรฐานซ้ำๆ หรือปัญหาซ้ำเดิม ต้องพิจารณาปรับปรุงแผนการตรวจสอบตนเอง

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจสอบตนเองอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

หมวด 10

การสุ่มตัวอย่างวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุ

หลักการ

การสุ่มตัวอย่างเป็นการดำเนินการที่สำคัญ เนื่องจากเป็นการนำวัตถุดิบหรือวัสดุการบรรจุมาแต่เพียงส่วนน้อยของแต่ละรุ่นเท่านั้นมาใช้เป็นตัวแทนในการทดสอบ การสรุปผลที่ถูกต้องไม่สามารถพิจารณาได้จากการทดสอบตัวอย่างที่ไม่เป็นตัวแทนของทั้งรุ่น การสุ่มตัวอย่างที่ถูกต้องจึงเป็นส่วนที่สำคัญอย่างหนึ่งของระบบประกันคุณภาพ

การสุ่มตัวอย่าง ต้องปฏิบัติตามที่ระบุไว้ในหมวด 6 ข้อ 177 ถึงข้อ 180 โดยข้อกำหนดเพิ่มเติมที่กล่าวถึงต่อไปนี้จะใช้กับการสุ่มตัวอย่างของวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุเท่านั้น

บุคลากร

ข้อ 234 ผู้ที่ทำหน้าที่ในการสุ่มตัวอย่างต้องผ่านการฝึกอบรมในเรื่องการเก็บตัวอย่างที่ถูกต้อง และมีการอบรมอย่างต่อเนื่อง การอบรมอย่างน้อยต้องครอบคลุมในประเด็นต่อไปนี้

- (1) แผนการสุ่มตัวอย่าง
- (2) วิธีการปฏิบัติในการสุ่มตัวอย่าง
- (3) เทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ในการสุ่มตัวอย่าง
- (4) ความเสี่ยงในการปนเปื้อนข้าม ข้อควรระวังเกี่ยวกับสารที่ไม่คงตัว หรือสารที่ปราศจากเชื้อ
- (5) ความสำคัญที่ต้องพิจารณาตรวจสอบลักษณะของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ภาชนะบรรจุ และฉลาก ด้วยสายตา

ความสำคัญของการบันทึกสถานะที่ไม่คาดคิดหรือผิดปกติที่เกิดขึ้น

คำอธิบาย

ผู้ทำหน้าที่ในการสุ่มตัวอย่างต้องผ่านการฝึกอบรมในเรื่องการสุ่มตัวอย่างข้อ 234 (หัวข้อ 1 – 6) และต้องมีหลักฐานการฝึกอบรม

หัวข้อ 6 สถานะที่ไม่คาดคิด เช่น สภาพแวดล้อมของการเก็บ หรือการสุ่ม สภาพภาชนะบรรจุ เป็นต้น

หมายเหตุ

ไม่มีการฝึกอบรม ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

วัตถุดิบ

ข้อ 235 มีการเก็บตัวอย่างมาจากทุกภาชนะบรรจุของทั้งรุ่น และนำแต่ละตัวอย่างนั้นมาทำการทดสอบเอกลักษณ์ของวัตถุดิบ

ทั้งนี้ อาจยอมให้มีการเก็บตัวอย่างมาจากบางภาชนะบรรจุได้ หากมีการปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วว่าวัตถุดิบในภาชนะมีการแสดงข้อความบนฉลากถูกต้อง

คำอธิบาย

การตรวจเอกลักษณ์ของวัตถุดิบทุกชนิด ต้องเก็บตัวอย่างจากทุกภาชนะบรรจุ หรือมีวิธีการอื่นที่เหมาะสม เช่น การใช้ Near-infrared spectrophotometer ตรวจทุกภาชนะบรรจุ

วรรค 2 ให้ดูรายละเอียดเพิ่มเติมที่หมวด 10 ข้อ 236

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจเอกลักษณ์ของวัตถุดิบรุ่นใดรุ่นหนึ่ง ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง
ไม่มีการตรวจเอกลักษณ์ของวัตถุดิบจากทุกภาชนะ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 236 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการเก็บตัวอย่างบางภาชนะ อย่างน้อยต้องพิจารณาในประเด็นต่อไปนี้

(1) ประเภท สถานะของผู้ผลิตและผู้ส่งมอบวัตถุดิบ และความเข้าใจต่อข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตของสถานที่ผลิตยา

(2) ระบบการประกันคุณภาพของผู้ผลิตวัตถุดิบ

(3) สภาวะและการควบคุมของผู้ผลิตที่ใช้ทำการผลิตวัตถุดิบ

(4) ประเภทของวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้วัตถุดิบนั้น

ภายใต้การจัดการตามที่กล่าวมาข้างต้น อาจยอมรับวิธีการปฏิบัติที่ไม่ต้องกำหนดให้มีการทดสอบเอกลักษณ์ของวัตถุดิบแต่ละภาชนะบรรจุที่รับเข้ามาได้ ในกรณีที่วัตถุดิบนั้นมาจากผู้ผลิตหรือโรงงานที่ผลิตวัตถุดิบชนิดนั้นเพียงชนิดเดียวและวัตถุดิบนั้นมาจากผู้ผลิตโดยตรง หรืออยู่ในภาชนะของผู้ผลิตที่ผนึกเรียบร้อย โดยต้องเป็นผู้ผลิตที่มีประวัติน่าเชื่อถือและได้รับการตรวจประเมินระบบการประกันคุณภาพจากผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยา หรือโดยหน่วยงานรับรองระบบที่เป็นทางการ

วิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วดังกล่าว ไม่สามารถใช้ได้ในกรณี วัตถุดิบที่ใช้สำหรับการผลิตยาฉีด หรือ วัตถุดิบที่ส่งมอบโดยพ่อค้าคนกลาง ตัวอย่างเช่น นายหน้าซึ่งไม่ทราบแหล่งผลิต หรือแหล่งผลิตนั้นยังไม่ได้รับการตรวจรับรอง

คำอธิบาย

(1) ผู้ซื้อต้องตรวจประเมินระบบการประกันคุณภาพของผู้ผลิตเป็นประจำ หรือผู้ผลิตผ่านการรับรองระบบประกันคุณภาพจากหน่วยงานที่เชื่อถือได้ เช่น ทีมตรวจประเมินที่ผ่านการรับรองจากประเทศสมาชิก PIC/S, US FDA, TGA, ISO 9001 เป็นต้น โดยมีหลักฐานที่แสดงว่าผู้ผลิตผ่านการรับรองจากหน่วยงานที่เชื่อถือได้ เช่น หนังสือรับรองการตรวจประเมิน และเอกสารยืนยันจากผู้ผลิตว่าเป็นผู้ผลิตวัตถุดิบเพียงชนิดเดียว เป็นต้น

กรณีที่ไม่ต้องตรวจเอกลักษณ์วัตถุดิบทุกภาชนะบรรจุ อาจปฏิบัติตามแผนการสุ่มตัวอย่างใน Annex 4 WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials (TRS No 929, 2005)

หมายเหตุ

-

ข้อ 237 การประเมินคุณภาพของวัตถุดิบแต่ละรุ่น ต้องได้มาจากการทดสอบตัวอย่างที่เป็นตัวแทนของทั้งรุ่น ซึ่งอาจใช้จากตัวอย่างเดียวกันกับที่ได้ใช้ในการทดสอบเอกลักษณ์

จำนวนตัวอย่างที่จะใช้เป็นตัวแทนของรุ่น ต้องกำหนดด้วยวิธีการทางสถิติที่ระบุไว้ในแผนการสุ่มตัวอย่าง ทั้งนี้ ต้องมีการกำหนดจำนวนของตัวอย่างที่นำมารวมกันเป็นตัวอย่างผสม โดยต้องพิจารณาถึงประเภทของวัตถุดิบนั้น รวมถึงความรู้ของผู้ส่งมอบ และการรวมตัวอย่างต้องผสมเป็นเนื้อเดียวกัน

คำอธิบาย

การประเมินคุณภาพหมายถึงการตรวจวิเคราะห์หาปริมาณ และข้อกำหนดอื่นๆ
การสุ่มตัวอย่างวัตถุดิบอาจปฏิบัติตามแผนการสุ่มตัวอย่างใน Annex 4 WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials (TRS No 929, 2005)

หมายเหตุ

การสุ่มตัวอย่างวัตถุดิบไม่เป็นไปตามวิธีการทางสถิติที่ระบุไว้ในแผนการสุ่มตัวอย่าง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

วัสดุการบรรจุ

ข้อ 238 แผนการสุ่มตัวอย่างวัสดุการบรรจุ อย่างน้อยต้องพิจารณาจาก

- (1) ปริมาณที่รับมา
- (2) คุณภาพที่ต้องการของวัสดุการบรรจุ
- (3) ประเภทของวัสดุการบรรจุ ตัวอย่างเช่น วัสดุการบรรจุปฐมภูมิ วัสดุการบรรจุที่พิมพ์

ข้อความแล้ว

- (4) วิธีการผลิต
- (5) ความรู้ในเรื่องระบบการประกันคุณภาพของผู้ผลิตวัสดุการบรรจุ ซึ่งทราบมาจากการ

ตรวจประเมินระบบการประกันคุณภาพ

ทั้งนี้ จำนวนตัวอย่างที่จะใช้เป็นตัวแทนของรุ่น ต้องกำหนดด้วยวิธีการทางสถิติที่ระบุไว้ในแผนการสุ่มตัวอย่าง

คำอธิบาย

การกำหนดจำนวนตัวอย่างในแผนการสุ่มตัวอย่างต้องกำหนดโดยวิธีการทางสถิติ เช่น ISO 2859-1, BS 6001-1, ANSI/ASQCZ 1.4-1993 เป็นต้น โดยพิจารณาจากปัจจัยทั้ง 5 ตามระดับความเสี่ยง

หมายเหตุ

ไม่มีการสุ่มตัวอย่าง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีแผนการสุ่มตัวอย่างวัสดุการบรรจุ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

หมวด 11

ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างจัดเก็บ

ขอบเขต

ข้อกำหนดในหมวดนี้ใช้ปฏิบัติในการเก็บและการจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ หรือ ยาสำเร็จรูป และตัวอย่างจัดเก็บของยาสำเร็จรูป

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

-

หลักการทั่วไป

การเก็บตัวอย่าง มีวัตถุประสงค์สองประการ ประการแรก เพื่อเป็นการจัดเตรียมตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์ และประการที่สอง เพื่อเป็นการจัดเตรียมตัวอย่างของยาสำเร็จรูปอย่างเต็มรูปแบบ ฉะนั้นอาจแบ่งตัวอย่างยาได้เป็นสองประเภท คือ

(1) ตัวอย่างอ้างอิง หมายถึง ตัวอย่างของรูนวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ซึ่งจัดเก็บไว้เพื่อวัตถุประสงค์ในการวิเคราะห์ตามความต้องการตลอดช่วงอายุการใช้ของรูน กรณีที่มีความคงสภาพดี ควรมีการจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงจากขั้นตอนระหว่างการผลิตที่สำคัญด้วย ตัวอย่างเช่น กรณีที่ต้องมีการวิเคราะห์ทดสอบและปล่อยผ่าน หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่มีการขนส่งออกไปนอกเหนือการควบคุมของผู้ผลิต

(2) ตัวอย่างจัดเก็บ หมายถึง ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปแต่ละรูนที่บรรจุหีบห่อสมบูรณ์แล้ว ซึ่งจัดเก็บไว้เพื่อวัตถุประสงค์ในการบ่งชี้ ตัวอย่างเช่น รูปแบบการจำหน่าย การบรรจุหีบห่อ การติดฉลาก เอกสารกำกับยา หมายเลขรูน วันสิ้นอายุ ตลอดช่วงอายุการใช้ของรูน อาจมีข้อยกเว้นที่ไม่ต้องเก็บตัวอย่างเป็นสองเท่าของปริมาณที่ใช้ในการตรวจสอบอย่างสมบูรณ์ ตัวอย่างเช่น รูนการผลิตที่มีการบรรจุหีบห่อเป็นจำนวนน้อยสำหรับความต้องการของตลาดที่แตกต่างกัน หรือ ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่มีราคาแพง

ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างจัดเก็บสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป อาจใช้แทนกันได้ ตัวอย่างเช่น ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่บรรจุหีบห่อสมบูรณ์

คำอธิบาย

(1) ตัวอย่างอ้างอิงจากขั้นตอนระหว่างการผลิตที่สำคัญ ให้เก็บตัวอย่างในกรณีที่มีการส่งผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิตไปผลิตต่อยังสถานที่ผลิตอื่น หรือส่งไปจำหน่าย

วัสดุการบรรจุ หมายถึง วัสดุการบรรจุปฐมภูมิ และวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว

(2) ตัวอย่างจัดเก็บ ให้เก็บทุกชนิดของภาชนะบรรจุที่เป็นหีบห่อสมบูรณ์ (มีฉลาก และเอกสารกำกับยาครบถ้วนตามกฎหมาย) อย่างน้อยจำนวน 2 หีบห่อ ถ้าวัสดุการบรรจุเป็นชนิดเดียวกัน แต่ต่างขนาดบรรจุให้เก็บขนาดใดขนาดหนึ่งเป็นตัวแทนได้

ในกรณีที่จัดเก็บผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปเพื่อเป็นทั้งตัวอย่างอ้างอิง และเป็นตัวอย่างจัดเก็บ ต้องเก็บผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่บรรจุหีบห่อสมบูรณ์แล้ว ไม่น้อยกว่า 2 เท่าของจำนวนที่ใช้ในการวิเคราะห์ และไม่น้อยกว่า 2 หีบห่อของทุกขนาดบรรจุ

หมายเหตุ

-

ข้อ 239 ผู้ผลิต หรือผู้ปล่อยผ่านรุ่นการผลิต ต้องจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิง ตัวอย่างจัดเก็บแต่ละรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป สำหรับผู้ผลิตต้องเก็บตัวอย่างอ้างอิงจากรุ่นของวัตถุดิบ หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต สถานที่บรรจุหีบห่อแต่ละแห่งต้องเก็บตัวอย่างอ้างอิงของวัสดุการบรรจุปฐมภูมิและวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วของทุกรุ่น ทั้งนี้ ไม่ต้องจัดเก็บหากวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วเป็นส่วนหนึ่งของตัวอย่างอ้างอิง หรือตัวอย่างจัดเก็บของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ข้อ 240 ตัวอย่างอ้างอิง ตัวอย่างจัดเก็บของรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป หรือวัตถุดิบ สามารถใช้ประเมินเหตุการณ์ต่างๆ ได้ ตัวอย่างเช่น ข้อร้องเรียนด้านคุณภาพยา ข้อสงสัยเกี่ยวกับความถูกต้องตรงตามทะเบียนตำรับยา การติดฉลากการบรรจุหีบห่อ หรือรายงานการเฝ้าระวังทางเภสัชกรรม (Pharmacovigilance report)

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ข้อ 241 บันทึกที่ใช้ในการสอบกลับของตัวอย่าง ต้องเก็บรักษาและนำมาแสดงเพื่อให้เจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทบทวนได้

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีบันทึก หรือมีบันทึก แต่ไม่สามารถสอบกลับได้ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ระยะเวลาการจัดเก็บ

ข้อ 242 ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างจัดเก็บแต่ละรุ่นของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องจัดเก็บไว้อย่างน้อย 1 ปีหลังวันสิ้นอายุ ตัวอย่างอ้างอิงที่เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องบรรจุในวัสดุการบรรจุปฐมภูมิ หรือบรรจุในวัสดุชนิดเดียวกับวัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่จำหน่าย

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่เก็บตัวอย่างอ้างอิง และตัวอย่างจัดเก็บ และ/หรือเก็บไว้ไม่น้อยกว่าวันสิ้นอายุ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ
ไม่เก็บผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปในวัสดุการบรรจุปฐมภูมิชนิดเดียวกับวัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่จำหน่าย ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 243 ตัวอย่างของวัตถุดิบ (ไม่รวมถึง ตัวทำละลาย ก๊าซ และน้ำที่เป็นวัตถุดิบ) ถ้ามีความคงสภาพดี ต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย 2 ปีหลังจากปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ถ้าผลความคงสภาพตามที่ระบุในข้อกำหนดสั้นกว่า ระยะเวลาการเก็บอาจจะสั้นกว่าสองปี วัสดุการบรรจุต้องจัดเก็บตลอดอายุการใช้ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

คำอธิบาย

ถ้าวัตถุดิบมีอายุการใช้เหลือน้อยกว่า 2 ปีหลังจากปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ให้เก็บไว้จนหมดอายุการใช้ของวัตถุดิบ ตัวอย่างเช่น วัตถุดิบมีวันผลิต Jan 2000 วันหมดอายุการใช้ Jan 2003

- ถ้านำวัตถุดิบนี้มาผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปจนสุดท้าย แล้วปล่อยผ่านเมื่อ Feb 2000 ให้เก็บวัตถุดิบไว้ถึง Feb 2002

- ถ้านำวัตถุดิบนี้มาผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปจนสุดท้าย แล้วปล่อยผ่านเมื่อ Feb 2001 ให้เก็บวัตถุดิบไว้ถึง Jan 2003

- ถ้านำวัตถุดิบนี้มาผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปจนสุดท้าย แล้วปล่อยผ่านเมื่อ Feb 2002 ให้เก็บวัตถุดิบไว้ถึง Jan 2003

หมายเหตุ

ไม่ได้เก็บวัตถุดิบ/วัสดุการบรรจุ หรือเก็บไว้ในระยะเวลาสั้นกว่าที่กำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

จำนวนตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างจัดเก็บ

ข้อ 244 ตัวอย่างอ้างอิง ต้องมีจำนวนเพียงพอที่จะทำการตรวจสอบครบถ้วนตามทะเบียนตำรับยาได้อย่างน้อยสองครั้ง

หากจำเป็นต้องตรวจวิเคราะห์ ต้องใช้ตัวอย่างจากภาชนะบรรจุที่ยังไม่ได้เปิด

หากไม่เป็นไปตามกรณีดังกล่าวข้างต้น ต้องมีเหตุอันควรและได้รับความเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

คำอธิบาย

ตัวอย่างอ้างอิงที่เป็นวัสดุการบรรจุ

- การตรวจทางกายภาพ เก็บอย่างน้อย 2 ชิ้น ตัวอย่างเช่น ถ้าวัสดุการบรรจุเป็นพอยล์ ให้เก็บเท่ากับควมยาวแผงที่บรรจุผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต่อ 1 ชิ้น

- การตรวจทางเคมีและจุลชีววิทยา ให้เก็บตัวอย่างอย่างน้อย 2 เท่าของจำนวนที่ใช้ในการวิเคราะห์ตามข้อกำหนด

หมายเหตุ

ไม่เก็บตัวอย่างอ้างอิง หรือเก็บน้อยกว่าจำนวน 1 เท่าของจำนวนที่ใช้ในการตรวจสอบหรือวิเคราะห์ ตามข้อกำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 245 พนักงานเจ้าหน้าที่ผู้อนุญาต อาจกำหนดจำนวนตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างจัดเก็บตามจำนวนที่เห็นสมควร

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

-

ข้อ 246 ตัวอย่างอ้างอิง ต้องเป็นตัวแทนของรุ่นของวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป อาจมีการเก็บตัวอย่างอื่นๆ เพิ่มเติม เพื่อตรวจติดตามขั้นตอนสำคัญของกระบวนการ ตัวอย่างเช่น ตอนเริ่มต้นหรือตอนสุดท้ายของกระบวนการผลิต

หากกระบวนการผลิตมีการดำเนินการบรรจุด้วยวิธีที่ต่างกันอย่างชัดเจน ตัวอย่างเช่น มีการบรรจุในแผงบลิสเตอร์หรือบรรจุในขวด หรือบรรจุในขวดแก้วและขวดพลาสติก หรือบรรจุในต่างสายการบรรจุกัน ตัวอย่างจัดเก็บต้องเก็บอย่างน้อยที่สุดหนึ่งตัวอย่างจากแต่ละวิธีการบรรจุ

หากไม่เป็นไปตามวรรคที่สองดังกล่าวข้างต้น ต้องมีเหตุอันควรและได้รับการเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ -

ข้อ 247 ต้องมีสารเคมีและเครื่องมือที่จำเป็นในการวิเคราะห์ เพื่อทดสอบทุกหัวข้อตามที่กำหนดไว้ในทะเบียนตำรับยา ได้จนถึง 1 ปีหลังวันสิ้นสุดอายุของการผลิตรุ่นสุดท้าย

คำอธิบาย

หากไม่มีสารเคมีและเครื่องมือที่จำเป็นในการวิเคราะห์ สามารถจ้างวิเคราะห์ได้โดยให้ปฏิบัติตามหลักการในหมวด 7

หมายเหตุ -

สภาวะการจัดเก็บ

ข้อ 248 สภาวะการจัดเก็บต้องเป็นไปตามที่กำหนดไว้ในทะเบียนตำรับยา และหากมีการเปลี่ยนแปลงสภาวะการจัดเก็บ ต้องได้รับอนุมัติจากพนักงานเจ้าหน้าที่ผู้อนุญาต

คำอธิบาย

อุณหภูมิในการจัดเก็บตามที่กำหนดไว้ในทะเบียนตำรับยา เช่น

- เก็บอุณหภูมิไม่เกิน 25°C ให้เก็บที่สภาวะควบคุมอุณหภูมิ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ ความชื้นสัมพัทธ์ ร้อยละ 60 ± 5 หรือให้เก็บที่สภาวะห้องปรับอากาศ
- เก็บอุณหภูมิไม่เกิน 30°C ให้เก็บที่สภาวะควบคุมอุณหภูมิ $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ ความชื้นสัมพัทธ์ ร้อยละ 75 ± 5 หรืออุณหภูมิห้อง (ambient temperature)

หมายเหตุ

สภาวะการจัดเก็บของตัวอย่างอ้างอิง และตัวอย่างจัดเก็บ ไม่เป็นไปตามที่กำหนดไว้ในทะเบียนตำรับยาหรือเปลี่ยนแปลงสภาวะการจัดเก็บโดยไม่ได้รับการอนุมัติจากพนักงานเจ้าหน้าที่ผู้อนุญาต ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ 249 ความรับผิดชอบสำหรับการสุ่มและจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างจัดเก็บ ต้องระบุเป็นลายลักษณ์อักษรไว้ในข้อตกลงระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง ตามที่ระบุไว้ในหมวด 7

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ข้อ 250 ตัวอย่างอ้างอิง และตัวอย่างจัดเก็บต้องสามารถค้นหาได้ง่ายในเวลาที่เหมาะสมผล โดยให้ระบุเป็นลายลักษณ์อักษรไว้ในข้อตกลง

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่สามารถค้นหาตัวอย่างอ้างอิง และตัวอย่างจัดเก็บได้ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ตัวอย่างอ้างอิง

ข้อ 251 ตัวอย่างอ้างอิง ใช้เพื่อวัตถุประสงค์ในการวิเคราะห์และต้องจัดให้มีใช้ได้อย่างสะดวกสำหรับห้องปฏิบัติการที่มีวิธีการวิเคราะห์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

คำอธิบาย

ดูข้อ 244 และ 246 ประกอบ

หมายเหตุ -

ตัวอย่างจัดเก็บ

ข้อ 252 ตัวอย่างจัดเก็บต้องเป็นตัวแทนของรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่จำหน่ายและอาจต้องใช้ในการตรวจสอบเพื่อยืนยันคุณสมบัติที่ไม่ใช่ด้านเทคนิค ตัวอย่างเช่น คุณสมบัติทางกายภาพ ฉลาก และเอกสารกำกับยา ว่ามีความถูกต้องตามทะเบียนตำรับยา

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ข้อ 253 ตัวอย่างจัดเก็บต้องเก็บไว้ในสถานที่ผลิต พร้อมให้เจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาตรวจสอบ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่เก็บตัวอย่างจัดเก็บไว้ในสถานที่ผลิต ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างจัดเก็บในกรณีและผู้ผลิตปิดกิจการ

ข้อ 254 ในกรณีที่ผู้รับอนุญาตผลิตยาปิดกิจการ หรือถูกสั่งเพิกถอนใบอนุญาตผลิตยา หากยังมีผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่สิ้นอายุอยู่ในตลาด ผู้ผลิตต้องจัดเตรียมรายละเอียดเกี่ยวกับการย้ายตัวอย่างอ้างอิง ตัวอย่างจัดเก็บ และเอกสารที่เกี่ยวข้องไปยังสถานที่จัดเก็บที่ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

คำอธิบาย

ในกรณีที่ผู้รับอนุญาตผลิตยาปิดกิจการ หรือถูกสั่งเพิกถอนใบอนุญาตผลิตยา หากยังมีผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่สิ้นอายุ ผู้ผลิตยังคงต้องจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิง ตัวอย่างจัดเก็บตามที่กำหนด

หมายเหตุ -

หมวด 12

การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

หลักการ

หมวดนี้อธิบายหลักการของการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ ยา ตามข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต ผู้ผลิตต้องระบุว่าการตรวจสอบความถูกต้องใดที่จำเป็นต่อการพิสูจน์การควบคุมประเด็นสำคัญของการดำเนินการนั้น

ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญในการผลิต เครื่องมือ และ กระบวนการ ซึ่งอาจมีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

ควรใช้แนวทางการประเมินความเสี่ยงมาพิจารณาขอบเขตของการตรวจสอบความถูกต้อง

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีการระบุกิจกรรมที่ต้องตรวจสอบความถูกต้องสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ยา ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การวางแผนสำหรับการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ 255 ต้องมีการวางแผนการตรวจสอบความถูกต้องทุกกิจกรรม โดยองค์ประกอบสำคัญของแผนการตรวจสอบความถูกต้องให้มีการระบุไว้อย่างชัดเจน และจัดทำเป็นเอกสารไว้ในแผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้องหรือเอกสารเทียบเท่า

ข้อ 256 แผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องเป็นเอกสารสรุป กระชับ และชัดเจน

ข้อ 257 แผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้อง อย่างน้อยต้องประกอบด้วยข้อมูลต่อไปนี้

- (1) นโยบายของการตรวจสอบความถูกต้อง
- (2) โครงสร้างองค์กรของกิจกรรมการตรวจสอบความถูกต้อง
- (3) ข้อสรุปของสิ่งอำนวยความสะดวกในการผลิต ระบบ เครื่องมือ และกระบวนการที่ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้อง
- (4) รูปแบบของเอกสารที่ใช้สำหรับโปรโตคอล และรายงาน
- (5) การวางแผนและกำหนดการ
- (6) การควบคุมการเปลี่ยนแปลง
- (7) การอ้างอิงถึงเอกสารที่มีอยู่แล้ว

ข้อ 258 ในกรณีที่ เป็นโครงการหรือกิจการที่มีขนาดใหญ่อาจจำเป็นต้องสร้างแผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้องแยกแต่ละโครงการหรือกิจการ

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีการวางแผนการตรวจสอบความถูกต้องทุกกิจกรรม และจัดทำเป็นเอกสารไว้ในแผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้อง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

แผนแม่บทมีข้อมูลไม่ครบถ้วนตามที่กำหนดในข้อ 257 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อ 259 การจัดทำโปรโตคอลซึ่งระบุวิธีการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องมีการทบทวนและรับรองโปรโตคอลนั้น และต้องระบุขั้นตอนวิกฤตและเกณฑ์การยอมรับ

ข้อ 260 ต้องมีการเตรียมรายงานซึ่งมีการอ้างอิงไปถึงโปรโตคอลของการตรวจรับรองการตรวจสอบความถูกต้องที่เกี่ยวข้อง โดยต้องทำการสรุปผลที่ได้ ให้ความเห็นต่อการเบี่ยงเบนที่พบ และให้ข้อสรุปที่จำเป็น รวมถึงข้อเสนอแนะการเปลี่ยนแปลงที่จำเป็นเพื่อแก้ไขข้อบกพร่อง

การเปลี่ยนแปลงของแผนซึ่งระบุไว้ในโปรโตคอล ต้องมีการบันทึกพร้อมให้เหตุผลที่เหมาะสม

ข้อ 261 ภายหลังจากตรวจรับรองในแต่ละขั้นตอนเสร็จสิ้น ต้องมีการอนุมัติเป็นลายลักษณ์อักษรก่อนที่จะดำเนินการตรวจรับรองและตรวจสอบความถูกต้องในขั้นตอนต่อไป

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีการจัดทำโปรโตคอลซึ่งระบุวิธีการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องและมีการทบทวนและรับรองโปรโตคอลนั้น รวมทั้งระบุขั้นตอนวิกฤตและเกณฑ์การยอมรับ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการเตรียมรายงานและทำการสรุปผลที่ได้ รวมถึงข้อเสนอแนะการเปลี่ยนแปลงที่จำเป็นเพื่อแก้ไขข้อบกพร่อง และไม่มีการอนุมัติเป็นลายลักษณ์อักษรภายหลังจากตรวจรับรองในแต่ละขั้นตอน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การตรวจรับรอง

การตรวจรับรองการออกแบบ

ข้อ 262 การตรวจรับรองการออกแบบ เป็นขั้นตอนแรกของการตรวจสอบความถูกต้องของสิ่งอำนวยความสะดวกใหม่ ระบบใหม่ หรือเครื่องมือใหม่

ข้อ 263 ต้องมีการแสดงและบันทึกให้เห็นถึงการออกแบบที่เป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจรับรองการออกแบบ และการบันทึกให้เห็นถึงการออกแบบที่เป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การตรวจรับรองการติดตั้ง

ข้อ 264 ต้องทำการตรวจรับรองการติดตั้งสิ่งอำนวยความสะดวกใหม่ ระบบใหม่ และเครื่องมือใหม่ หรือที่ถูกต้องดัดแปลง

ข้อ 265 การตรวจรับรองการติดตั้ง อย่างน้อยต้องประกอบด้วยรายการต่อไปนี้

(1) ตรวจสอบการติดตั้งเครื่องมือ ท่อนำส่ง การบริการ และอุปกรณ์ ให้เป็นไปตามแบบและข้อกำหนดทางวิศวกรรมที่เป็นปัจจุบัน

(2) การรวบรวมและการสอบทานคู่มือการปฏิบัติงาน และข้อกำหนดในการบำรุงรักษาของผู้ส่งมอบ

(3) ข้อกำหนดในการสอบเทียบ

(4) การพิสูจน์ยืนยันวัสดุที่ใช้

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจรับรองการติดตั้งสิ่งอำนวยความสะดวกใหม่ ระบบใหม่ และเครื่องมือใหม่ หรือที่ถูกดัดแปลง
ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การตรวจรับรองการติดตั้งมีข้อมูลไม่ครบถ้วนตามที่กำหนดในข้อ 265 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การตรวจรับรองการทำงาน

ข้อ 266 การตรวจรับรองการทำงาน ต้องทำต่อจากการตรวจรับรองการติดตั้ง

ข้อ 267 การตรวจรับรองการทำงาน อย่างน้อยต้องประกอบด้วยรายการต่อไปนี้

(1) การทดสอบที่พัฒนามาจากความรู้ของกระบวนการ ระบบ และเครื่องมือ

(2) การทดสอบที่รวมถึงสถานะหรือกลุ่มของสถานะที่ครอบคลุมขีดจำกัดการทำงานสูงสุดและต่ำสุด ซึ่งบางครั้งหมายถึงสถานะ “กรณีแย่งที่สุด”

ข้อ 268 เมื่อการตรวจรับรองการทำงานเสร็จเรียบร้อยแล้ว สามารถใช้เป็นข้อกำหนดของการสอบเทียบ วิธีการปฏิบัติงานและวิธีการทำความสะอาด การฝึกอบรมผู้ปฏิบัติงาน และการบำรุงรักษาแบบป้องกัน ซึ่งใช้เป็นการอนุมัติให้ใช้สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมืออย่างเป็นทางการ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจรับรองการทำงาน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การตรวจรับรองการทำงานมีข้อมูลไม่ครบถ้วนตามที่กำหนดในข้อ 267 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การตรวจรับรองสมรรถนะ

ข้อ 269 การตรวจรับรองสมรรถนะ ต้องทำต่อจากการตรวจรับรองการติดตั้งและการตรวจรับรองการทำงาน

ข้อ 270 การตรวจรับรองสมรรถนะ อย่างน้อยต้องประกอบด้วยรายการต่อไปนี้

(1) การทดสอบ ซึ่งใช้วัสดุที่ใช้ในการผลิตจริง หรือสารทดแทนที่เทียบเท่าหรือ ผลิตภัณฑ์จำลอง ซึ่งพัฒนามาจากความรู้ของกระบวนการ และสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ หรือเครื่องมือ

(2) การทดสอบที่รวมถึงสถานะ หรือกลุ่มของสถานะที่ครอบคลุมขีดจำกัดการทำงานสูงสุดและต่ำสุด

ข้อ 271 ในบางกรณีการตรวจรับรองสมรรถนะอาจสามารถปฏิบัติพร้อมกับการตรวจรับรองการทำงานได้

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีตรวจรับรองสมรรถนะ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การตรวจรับรองสมรรถนะมีข้อมูลไม่ครบถ้วนตามที่กำหนดในข้อ 270 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การตรวจรับรองสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือที่ใช้ทำงานอยู่

ข้อ 272 ต้องมีหลักฐานเพื่อสนับสนุนและทวนสอบพารามิเตอร์การทำงานและขีดจำกัดสำหรับตัวแปรวิกฤตของเครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินงาน ควรมีเอกสารและบันทึกผลเกี่ยวกับการสอบเทียบ การทำความสะอาด การบำรุงรักษาแบบป้องกัน วิธีการปฏิบัติงาน และการฝึกอบรมผู้ปฏิบัติงาน

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีหลักฐานเพื่อสนับสนุนและทวนสอบพารามิเตอร์การทำงานและขีดจำกัดสำหรับตัวแปรวิกฤตของเครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินงาน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีเอกสารและบันทึกผลเกี่ยวกับการสอบเทียบ การทำความสะอาด การบำรุงรักษาแบบป้องกัน วิธีการปฏิบัติงาน และการฝึกอบรมผู้ปฏิบัติงาน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

หลักการ

ข้อ 273 ข้อกำหนดและหลักการที่ระบุไว้ในหมวดนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับการผลิตในรูปแบบต่างๆ โดยครอบคลุมถึงการตรวจสอบความถูกต้องเริ่มต้นของกระบวนการใหม่ๆ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการที่มีการดัดแปลงภายหลัง และการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ

ข้อ 274 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ ให้ทำการตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่ายให้สมบูรณ์ก่อนการกระจายและจำหน่ายผลิตภัณฑ์ฯ ยกเว้นในกรณีที่ไม่สามารถปฏิบัติเช่นนี้ได้ อาจจำเป็นต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย ซึ่งเป็นการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการระหว่างการผลิตตามปกติ

กระบวนการที่ใช้งานอยู่แล้วในช่วงเวลาหนึ่ง ให้ทำการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง

ข้อ 275 สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือ ต้องผ่านการตรวจรับรอง และมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

บุคลากรที่เกี่ยวข้องในการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องได้รับการฝึกอบรมอย่างเหมาะสม

ข้อ 276 ต้องประเมินสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ เครื่องมือ และกระบวนการเป็นระยะ เพื่อยืนยันว่ายังคงสามารถทำงานได้อย่างถูกต้อง

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการซึ่งต้องทำก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการตรวจรับรองสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือ และไม่มีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

บุคลากรที่เกี่ยวข้องในการตรวจสอบความถูกต้องไม่ได้รับการฝึกอบรมอย่างเหมาะสม ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย

ข้อ 277 การตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย อย่างน้อยต้องประกอบด้วยรายการต่อไปนี้

- (1) คำอธิบายอย่างย่อของกระบวนการ
- (2) สรุptionตอนกระบวนการวิกฤตที่ต้องทำการสืบสวน
- (3) รายชื่อและการแสดงสถานะของการสอบเทียบของเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวกที่ใช้รวมถึงเครื่องมือในการวัด การควบคุมและการบันทึก
- (4) ข้อกำหนดผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปสำหรับการปล่อยผ่าน

<p>(5) รายการของวิธีวิเคราะห์</p> <p>(6) การควบคุมคุณภาพระหว่างกระบวนการพร้อมเกณฑ์การยอมรับ</p> <p>(7) การทดสอบเพิ่มเติมพร้อมเกณฑ์การยอมรับ และการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์</p> <p>(8) แผนการสุ่มตัวอย่าง</p> <p>(9) วิธีการบันทึกและประเมินผล</p> <p>(10) หน้าที่และความรับผิดชอบของผู้ที่เกี่ยวข้อง</p> <p>(11) ตารางเวลาที่กำหนด</p> <p>ข้อ 278 การใช้กระบวนการและองค์ประกอบที่กำหนดขึ้นสำหรับการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องทำการผลิตผลิตภัณฑ์สุดท้ายจำนวนหลายรุ่นภายใต้สภาวะประจำ โดยจำนวนครั้งของกระบวนการที่ทำและผลที่ได้ต้องเพียงพอในการกำหนดขอบเขตของการแปรผันและแนวโน้ม เพื่อให้ได้ข้อมูลเพียงพอสำหรับการประเมินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการต้องประกอบด้วยรุ่นที่ผลิตต่อเนื่อง 3 รุ่น ซึ่งผลการผลิตต้องอยู่ภายในเกณฑ์ที่กำหนด</p> <p>ข้อ 279 รุ่นผลิตสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ ให้มีขนาดการผลิตเท่ากับรุ่นผลิตในระดับอุตสาหกรรมที่ผลิตเพื่อจำหน่าย (industrial scale batches)</p> <p>ข้อ 280 หากต้องการนำรุ่นผลิตที่ใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องไปจำหน่ายหรือจัดส่ง ต้องควบคุมสภาวะการผลิตให้เป็นไปตามข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต รวมทั้งมีผลของการตรวจสอบความถูกต้องเป็นที่พอใจ และต้องเป็นไปตามทะเบียนตำรับยา</p>
--

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

การตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่ายมีข้อมูลไม่ครบถ้วนตามที่กำหนดในข้อ 277 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

จำนวนครั้งของกระบวนการตรวจสอบความถูกต้องไม่ต่อเนื่องเป็นจำนวนรุ่นผลิต 3 รุ่น ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

รุ่นผลิตสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการมีขนาดการผลิตไม่เท่ากับรุ่นผลิตในระดับอุตสาหกรรมที่ผลิตเพื่อจำหน่าย ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

รุ่นผลิตที่ใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องไปจำหน่ายหรือจัดส่ง มีผลการตรวจสอบความถูกต้องไม่เป็นที่พอใจและไม่ถูกต้องตามทะเบียนตำรับยา ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย

ข้อ 281 การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่ายอาจไม่ต้องทำแผนการตรวจสอบความถูกต้องให้ครบถ้วนก่อนเริ่มการผลิตตามปกติ

ข้อ 282 การพิจารณาดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่ายต้องมีเหตุผลสนับสนุน มีการจัดทำเอกสาร และมีการอนุมัติโดยผู้ที่ได้รับมอบอำนาจ

ข้อ 283 ข้อกำหนดในการจัดทำเอกสารสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่ายต้องเป็นข้อกำหนดเดียวกันกับการตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ในการตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย ถ้าไม่มีเหตุผลสนับสนุน ไม่มีการจัดทำเอกสาร และไม่มีการอนุมัติโดยผู้ที่ได้รับมอบอำนาจ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง

ข้อ 284 การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังต้องใช้สำหรับกระบวนการที่คงที่แล้ว และต้องไม่ใช่ในกรณีมีการเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ ขั้นตอนการดำเนินงาน หรือเครื่องมือ

ข้อ 285 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการนี้ต้องใช้ข้อมูลที่ผ่านมา ขั้นตอนที่เกี่ยวข้องต้องมีการเตรียมโปรโตคอลและการรายงานผลการทบทวนข้อมูล ซึ่งนำไปสู่การสรุปและข้อเสนอแนะ

ข้อ 286 แหล่งของข้อมูลสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องนี้ อย่างน้อยต้องประกอบด้วยบันทึกกระบวนการผลิตและการบรรจุ แผนภูมิการควบคุมกระบวนการ สมุดบันทึกการบำรุงรักษา บันทึกการเปลี่ยนแปลงบุคลากร การศึกษาสมรรถนะของกระบวนการ ข้อมูลผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป รวมทั้งผลแนวโน้มและความคงสภาพระหว่างการเก็บรักษา

ข้อ 287 รุ่นผลิตที่เลือกเพื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง ต้องเป็นตัวแทนของรุ่นผลิตทั้งหมดที่ผลิตระหว่างช่วงเวลาที่ทำการทบทวนข้อมูล รวมทั้งรุ่นผลิตที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด และมีจำนวนรุ่นมากพอที่จะแสดงถึงความสม่ำเสมอของกระบวนการผลิตเพื่อให้ได้จำนวน หรือชนิดของข้อมูลที่จำเป็นสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง และทดสอบเพิ่มเติมสำหรับตัวอย่างจัดเก็บ

ข้อ 288 การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังเพื่อประเมินความสม่ำเสมอของกระบวนการผลิตต้องใช้ข้อมูลตั้งแต่ 10 ถึง 30 รุ่นที่ผลิตต่อเนื่อง แต่อาจใช้จำนวนรุ่นผลิตน้อยกว่านี้หากมีเหตุผลสนับสนุนเพียงพอ

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ในการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง ถ้าไม่มีการเตรียมโปรโตคอลและการรายงานผลการทบทวนข้อมูล ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังมีข้อมูลไม่ครบถ้วนตามที่กำหนดในข้อ 286 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ในการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง ถ้าจำนวนรุ่นที่ผลิตไม่เป็นตัวแทนของรุ่นผลิต หรือมีจำนวนน้อยกว่า 10 รุ่น โดยไม่มีเหตุผลสนับสนุนเพียงพอ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

ข้อ 289 การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาดต้องดำเนินการเพื่อยืนยันประสิทธิภาพของวิธีการทำความสะอาด เหตุผลในการเลือกขีดจำกัดของสารตกค้างของผลิตภัณฑ์ สารทำความสะอาด และการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์ขึ้นอยู่กับวัสดุที่เกี่ยวข้อง โดยขีดจำกัดนี้ต้องสามารถทำได้และพิสูจน์ได้

ข้อ 290 วิธีวิเคราะห์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ต้องมีความไวในการตรวจหาสารตกค้างหรือสารปนเปื้อน ขีดจำกัดการตรวจวัดสำหรับวิธีวิเคราะห์แต่ละวิธีควรมีความไวเพียงพอที่จะตรวจหาระดับที่ยอมรับของสารตกค้างหรือสิ่งปนเปื้อน

ข้อ 291 ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำความสะอาดสำหรับเครื่องมือซึ่งมีพื้นผิวสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ แต่ในบางกรณีต้องพิจารณาถึงส่วนที่ไม่มีการสัมผัสด้วย

ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของช่วงเวลาหลังการใช้งานกับการทำความสะอาด และช่วงเวลาหลังการทำความสะอาดกับการใช้งานครั้งต่อไป โดยต้องกำหนดช่วงเวลาและวิธีการในการทำความสะอาดไว้

ข้อ 292 วิธีการปฏิบัติในการทำความสะอาดสำหรับผลิตภัณฑ์และกระบวนการที่คล้ายกัน สามารถเลือกตัวแทนของกลุ่มผลิตภัณฑ์และกระบวนการดังกล่าวมาใช้ในการทำการตรวจสอบความถูกต้องได้

การตรวจสอบความถูกต้องเพียงหนึ่งผลิตภัณฑ์ สามารถทำได้โดยใช้หลักการ “กรณีแย่งที่สุด” โดยพิจารณาจากประเด็นวิกฤตที่เกี่ยวข้อง

ข้อ 293 ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทำความสะอาด 3 ครั้งต่อเนื่องกัน และต้องแสดงผลเพื่อพิสูจน์ว่าวิธีดังกล่าวได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ 294 การทดสอบจนกระทั่งสะอาด ไม่ใช่ทางเลือกที่เหมาะสมของการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

ข้อ 295 ผลิตภัณฑ์ที่มีสารที่มีความเป็นพิษหรือเป็นอันตราย อาจใช้สารที่มีคุณสมบัติทางเคมีกายภาพที่คล้ายกับสารที่ต้องการกำจัดมาใช้แทนได้

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทำความสะอาด ถ้าไม่ใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการกำหนดช่วงเวลาและวิธีการในการทำความสะอาดหลังการใช้งานกับการทำความสะอาด และช่วงเวลาหลังการทำความสะอาดกับการใช้งานครั้งต่อไป ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การควบคุมการเปลี่ยนแปลง

ข้อ 296 ต้องมีวิธีปฏิบัติการเพื่ออธิบายสิ่งที่ต้องดำเนินการหากมีความประสงค์ที่จะเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับวัตถุดิบ ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ เครื่องมือในกระบวนการ สภาวะแวดล้อมของการดำเนินงาน วิธีการผลิตหรือการทดสอบหรือการเปลี่ยนแปลงอื่นที่อาจมีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ หรือความสามารถในการทำซ้ำของกระบวนการ

วิธีปฏิบัติในการควบคุมการเปลี่ยนแปลงต้องมีข้อมูลสนับสนุนเพียงพอเพื่อใช้แสดงว่ากระบวนการที่แก้ไขใหม่สามารถผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพสม่ำเสมอตามข้อกำหนดที่ผ่านการรับรอง

ข้อ 297 การเปลี่ยนแปลงทุกอย่างที่อาจเกิดผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์หรือความสามารถทำซ้ำของกระบวนการต้องมีการยื่นคำขอเป็นลายลักษณ์อักษรและรับรองอย่างเป็นทางการ ต้องมีการประเมินและวิเคราะห์ความเสี่ยงของผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือที่มีต่อผลิตภัณฑ์

ควรพิจารณาความจำเป็นและขอบเขตของการตรวจรับรองซ้ำและการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีวิธีปฏิบัติในการควบคุมการเปลี่ยนแปลง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการยื่นคำขอเป็นลายลักษณ์อักษรและรับรองอย่างเป็นทางการสำหรับการเปลี่ยนแปลงทุกอย่างที่อาจเกิดผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการประเมินและวิเคราะห์ความเสี่ยงของผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือที่มีต่อผลิตภัณฑ์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ

ข้อ 298 สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ เครื่องมือ และกระบวนการ รวมทั้งการทำความสะอาด ต้องมีการประเมินเป็นระยะเพื่อยืนยันว่าสิ่งเหล่านี้ยังคงใช้งานได้

กรณีมีการเปลี่ยนแปลงที่ไม่มีนัยสำคัญของสถานะที่มีการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ต้องมีการทบทวนพร้อมทั้งหลักฐานที่แสดงว่าสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ เครื่องมือ และกระบวนการเป็นไปตามข้อกำหนดที่ระบุไว้ จึงจะถือว่าเป็นการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีแผนการประเมินความถูกต้องซ้ำเป็นระยะๆ หรือในกรณีมีการเปลี่ยนแปลงที่ไม่มีนัยสำคัญ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

หมวด 13

การผลิตยาน้ำ ครีม และซีฟี่ง

หลักการ

ยาน้ำ ครีม และซีฟี่ง เป็นผลิตภัณฑ์ที่ไวต่อการปนเปื้อนของจุลินทรีย์และสิ่งอื่นในระหว่างการผลิต ดังนั้น จึงต้องมีมาตรการพิเศษในการป้องกันการปนเปื้อน

การผลิตยาน้ำ ครีม และซีฟี่ง ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต และข้อกำหนดอื่นเพิ่มเติมตามที่ปรากฏในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ ข้อกำหนดที่กล่าวถึงต่อไปนี้มีมุ่งเน้นเฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้องกับการผลิตเท่านั้น

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

ข้อ 299 เพื่อป้องกันการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ ต้องใช้ระบบปิดในกระบวนการผลิต รวมถึงกระบวนการขนถ่ายยาด้วย ทั้งนี้ ในบริเวณผลิตซึ่งผลิตภัณฑ์ หรือภาชนะที่สะอาดเปิดทิ้งไว้สัมผัสกับอากาศโดยตรง ต้องมีการหมุนเวียนอากาศที่มีประสิทธิภาพด้วยอากาศที่ผ่านการกรอง

คำอธิบาย

(1) ระบบปิดหมายถึง มีการผสมยาในถังที่ปิดสนิท และการขนถ่ายยาต้องใช้ระบบท่อหรือสายยางไปยังถังเก็บ และต่อไปยังเครื่องบรรจุ เพื่อป้องกันการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ อากาศภายนอกต้องไม่มีโอกาสสัมผัสกับยาภายใน

(2) ถ้าผลิตภัณฑ์หรือภาชนะที่สะอาดเปิดทิ้งไว้สัมผัสกับอากาศโดยตรง บริเวณผลิตต้องมีห้องที่เป็นสัดส่วน มีระบบ HVAC ที่มีการกรองที่เหมาะสม เช่น coarse filter, medium filter and final HEPA filter ที่ AHU

(3) ต้องมีการทำ HVAC qualification

(4) ต้องมีการตรวจสอบสภาวะแวดล้อม (Environmental Monitoring) เป็นระยะ เช่น Air sampler, settling plate

หมายเหตุ

ไม่มีระบบหมุนเวียนอากาศที่มีประสิทธิภาพ (HVAC) ในบริเวณผลิตที่ผลิตภัณฑ์หรือภาชนะที่สะอาดเปิดทิ้งไว้สัมผัสกับอากาศโดยตรง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 300 การออกแบบและติดตั้งถัง ภาชนะบรรจุ ท่อ และปั๊ม ต้องให้สามารถทำความสะอาดได้สะดวก และกำจัดเชื้อได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการออกแบบเครื่องมือ ต้องมีจุดอับหรือมีบริเวณที่สิ่งตกค้างสามารถสะสมซึ่งจะเป็นแหล่งเจริญเติบโตของจุลินทรีย์น้อยจุดที่สุด

คำอธิบาย

(1) ถังผสม ถังเก็บ ท่อ และปั๊ม ควรถอดล้างทำความสะอาดได้ง่าย สำหรับถัง ถ้ามีใบพัดผสมควรยกขึ้นหรือถอดออกได้ ท่อควรใช้การประกบติดแบบ ferrules & clamps เพื่อที่จะถอดเป็นท่อนล้างทำความสะอาดได้ง่าย pump ต้องเป็นแบบ sanitary pump เพื่อที่จะทำความสะอาดได้ง่าย หรือมีระบบทำความสะอาดแบบ clean in place

(2) ถ้าใช้สายยางในการขนถ่ายยา ไม่ควรใช้ร่วมกัน ควรแยกแต่ละผลิตภัณฑ์ ถ้ามีการใช้ร่วมกัน ต้องมี

การทำ cleaning validation ของสายยาง

(3) ถังผสม ถังเก็บ ท่อ ไม่ควรมีชอกหรือจุดอับ (dead legs) ถ้าถังมี baffle ควรต้องมั่นใจว่าสามารถล้างทำความสะอาดได้ ไม่ควรใช้ ball valve ที่กั้นถัง ถ้ามีการใช้ควรเป็น sanitary ball valve หรือ butterfly valve และ valve ควรถอดออกมล้างได้

(4) ถังผสม ถังเก็บ ท่อ และปั๊ม ที่สัมผัสกับยา ต้องมีการทำ cleaning validation และต้องมีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการ cleaning

(5) ควรมีห้องเก็บอุปกรณ์ เช่น ถังผสม ถังเก็บ ท่อ และปั๊ม ที่แห้งและสะอาดแล้ว รวมถึงมีการตรวจสอบความสะอาดก่อนนำไปใช้

(6) ควรมีป้ายระบุสถานะ (status tag) ว่าถังผสม ถังเก็บ ท่อ และปั๊ม อยู่ในสถานะใด เช่น รอการทำทำความสะอาด ทำความสะอาดแล้ว และควรกำหนดระยะเวลาการเก็บหลังการทำทำความสะอาด (holding time)

(7) มี log book การใช้ ถังผสม ถังเก็บ ท่อ และปั๊ม เพื่อสะดวกต่อการตรวจสอบย้อนหลัง

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาด หรือไม่ปฏิบัติตามมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

มีการออกแบบและติดตั้งอุปกรณ์ที่ไม่เหมาะสม และพบสิ่งตกค้างหลังการทำทำความสะอาด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 301 อุปกรณ์ที่มีการสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ควรเลือกใช้ที่ทำจากเหล็กกล้าไร้สนิมคุณภาพสูงและหลีกเลี่ยงการใช้อุปกรณ์ที่เป็นแก้ว

คำอธิบาย

(1) กรณีที่จำเป็นต้องใช้อุปกรณ์ที่เป็นแก้ว ต้องมีการควบคุมและมีบันทึกการตรวจสอบก่อนและหลังการใช้งาน

(2) อุปกรณ์ในส่วนที่มีการสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ ควรใช้ stainless steel ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับประเภทของผลิตภัณฑ์ที่ผลิต หากเป็นไปได้ควรใช้ประเภท 316 หรือ 316 L และมีการทำ passivation ก่อนนำไปใช้ในครั้งแรก

(3) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติและบันทึกการทำ passivation

หมายเหตุ

การดำเนินการผลิต

ข้อ 302 ต้องมีการกำหนดคุณลักษณะและตรวจติดตามคุณภาพของน้ำที่ใช้ในการผลิตทั้งคุณภาพทางด้านเคมีและทางจุลชีววิทยา

ต้องมีการบำรุงรักษาระบบน้ำเพื่อหลีกเลี่ยง หรือลดความเสี่ยงในการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์

ภายหลังการกำจัดเชื้อในระบบน้ำด้วยสารเคมี ต้องทำการชะล้างสารเคมีที่ใช้ตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว เพื่อให้แน่ใจว่ามีการกำจัดสารเคมีเหล่านั้นอย่างมีประสิทธิภาพ

คำอธิบาย

(1) น้ำที่ใช้ในการผลิตต้องเป็น Purified Water ตามเกณฑ์ตำรับ เช่น USP หรือ EP

(2) มี layout ของระบบน้ำ และแสดงตำแหน่งของจุดเก็บตัวอย่างน้ำ (sampling point)

(3) ท่อน้ำของ Purified Water ควรเป็น stainless steel 316 L และควรเป็นระบบ continuous circulation closed loop

(4) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการตรวจติดตามคุณภาพของน้ำ โดยมีการกำหนด alert limit และ

action limit และต้องมีการทำ trend analysis

(5) มาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการบำรุงรักษาระบบน้ำ

(6) มาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการ sanitization ระบบน้ำ

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจสอบคุณภาพน้ำทั้งทางเคมีและจุลชีววิทยา ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการบำรุงรักษาระบบน้ำ หรือมีแล้วไม่ปฏิบัติตาม ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการ sanitization ระบบน้ำ หรือมีแล้วไม่ปฏิบัติตาม ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 303 วัตถุที่รับเข้ามาในลักษณะของถังขนาดใหญ่ ต้องมีการตรวจสอบคุณภาพก่อนที่จะถ่ายไปยังถังเก็บปริมาตรมาก

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจสอบคุณภาพก่อนขนถ่าย ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 304 ต้องระมัดระวังให้การขนถ่ายสารผ่านท่อ ตรงไปยังปลายทางที่ถูกต้อง

คำอธิบาย

(1) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการขนถ่ายสารผ่านท่อ

(2) มีป้ายบอกชนิดของสารที่ท่อที่ใช้ขนถ่ายอย่างชัดเจน

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรการที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการผิดพลาดในการขนถ่าย เช่นมาตรฐานวิธีการปฏิบัติหรือป้ายบอกชนิดของสารที่ท่อที่ใช้ขนถ่าย ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 305 ต้องไม่นำวัสดุที่ปล่อยเส้นใยหรือสิ่งปนเปื้อน ตัวอย่างเช่น กระดาษแข็ง หรือพาเลทที่ทำจากไม้ เข้ามาในบริเวณที่ผลิตภัณฑ์หรือภาชนะบรรจุสะอาดเปิดสัมผัสกับอากาศ

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

นำวัสดุที่ปล่อยเส้นใยและสิ่งปนเปื้อน เข้าในบริเวณที่ผลิตภัณฑ์หรือภาชนะบรรจุสะอาดเปิดสัมผัสกับอากาศ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 306 ยาน้ำผสม ยาแขวนตะกอน และยาชนิดอื่น ต้องควบคุมให้มีความเป็นเนื้อเดียวกันตลอดเวลาที่บรรจุ กระบวนการผสมและการบรรจุต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในช่วงเริ่มต้นของกระบวนการบรรจุ ภายหลังจากหยุดในระหว่างกระบวนการ และช่วงสุดท้ายของกระบวนการ เพื่อให้แน่ใจว่าผลิตภัณฑ์ยังคงความเป็นเนื้อเดียวกัน

คำอธิบาย

(1) ต้องทำ process validation โดยเฉพาะในขั้นตอน mixing และ filling และเมื่อมีการหยุดในระหว่างกระบวนการผลิต (mixture, suspension, emulsion, cream, ointment, colloid, etc.) เพื่อให้แน่ใจว่าผลิตภัณฑ์ยังคงความเป็นเนื้อเดียวกันตลอดกระบวนการ

(2) ควรปั่นหรือกวนยาตลอดเวลาที่ทำการบรรจุ สำหรับยาที่มีแนวโน้มจะแยกชั้นหรือตกตะกอน

หมายเหตุ

ไม่มีการทำ process validation ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการควบคุมระหว่างการผลิตและการบรรจุให้มีความเป็นเนื้อเดียวกัน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 307 ผลิตภัณฑ์ยาที่รอการบรรจุ รวมถึงผลิตภัณฑ์ยาที่บรรจุแล้ว แต่ยังไม่ได้มีการติดฉลากหรือบรรจุกล่องทันที ต้องระบุช่วงเวลานานที่สุดที่ยอมรับในการเก็บและสภาวะการเก็บ

คำอธิบาย

(1) มีการศึกษาและกำหนด maximum hold time ของผลิตภัณฑ์ยาที่รอการบรรจุ และสภาวะการเก็บรักษา เพื่อให้ทราบระยะเวลาที่นานที่สุดและสภาวะการเก็บรักษายารอการบรรจุ ที่จะไม่ส่งผลต่อคุณภาพของยาทั้งทางด้านเคมีและทางจุลชีววิทยา

(2) มีการกำหนด maximum hold time ของผลิตภัณฑ์ยาที่บรรจุแล้ว แต่ยังไม่ได้มีการติดฉลากหรือบรรจุกล่องทันที เพื่อให้มั่นใจว่าจะไม่มีผลต่อคุณภาพของยา และลดโอกาสการ mix up ของผลิตภัณฑ์ยา เช่น ติดฉลากผิดชนิดหรือผิดรุ่นการผลิต หรือ การสลับการติดฉลากหรือบรรจุกล่อง

หมายเหตุ

ไม่ระบุช่วงเวลานานที่สุด (maximum hold time) ที่ยอมรับในการเก็บและสภาวะการเก็บของผลิตภัณฑ์ยารอบรรจุ ที่อาจจะมีผลต่อคุณภาพของยาที่ผลิต ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

หมวด 14

การผลิตยาปราศจากเชื้อ

หลักการ

การผลิตยาปราศจากเชื้อต้องมีข้อกำหนดเพิ่มเติมเป็นพิเศษเพื่อให้ความเสี่ยงน้อยที่สุดจากการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ อนุภาคและไพโรเจน (Pyrogen) โดยต้องเน้นที่ทักษะ การฝึกอบรม และทัศนคติที่ถูกต้องของบุคลากรที่เกี่ยวข้อง

การประกันคุณภาพมีความสำคัญเป็นพิเศษ และการผลิตผลิตภัณฑ์ยาประเภทนี้ต้องปฏิบัติตามเคร่งครัดตามวิธีการเตรียมและวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ซึ่งผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ความน่าเชื่อถือในความปราศจากเชื้อหรือประเด็นอื่นเกี่ยวกับคุณภาพ ต้องไม่ขึ้นกับกระบวนการสุดท้ายของการผลิตหรือการทดสอบผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปแต่เพียงอย่างเดียว

ข้อกำหนดในหมวดนี้ไม่มีรายละเอียดวิธีการสำหรับตรวจหาจุลินทรีย์และระดับความสะอาดของอากาศพื้นผิว โดยให้อ้างอิงจากเอกสารอื่น ตัวอย่างเช่น มาตรฐานของ EN/ISO (International Organization for Standardization)

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ 308 การผลิตยาปราศจากเชื้อต้องทำในบริเวณสะอาด ทางเข้าสำหรับผู้ปฏิบัติงาน ทางเข้าสำหรับเครื่องมือ วัสดุหรือวัสดุการบรรจุ ต้องผ่านแอร์ล็อก

บริเวณสะอาดต้องดูแลรักษาให้มีมาตรฐานความสะอาดที่เหมาะสมและอากาศที่จ่ายเข้าต้องผ่านแผ่นกรองที่มีประสิทธิภาพเหมาะสม

คำอธิบาย

หมายเหตุ

ไม่ผลิตยาปราศจากเชื้อในบริเวณสะอาด ที่มีระดับความสะอาดที่เหมาะสม ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีแอร์ล็อกของทางเข้าสำหรับผู้ปฏิบัติงานและ/หรือทางเข้าสำหรับเครื่องมือและวัสดุและ/หรือวัสดุการบรรจุ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีระบบ HVAC ที่มีการกรองที่เหมาะสม ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 309 การปฏิบัติงานในการเตรียมส่วนประกอบ การเตรียมผลิตภัณฑ์ และการบรรจุต้องทำในบริเวณที่แยกกันเป็นสัดส่วนภายในบริเวณสะอาด

การดำเนินการผลิตแบ่งเป็นสองประเภท ประเภทแรกเป็นการผลิตด้วยกระบวนการทำให้ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย (Terminally sterilised) และประเภทที่สองเป็นการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ (Conducted aseptically) ในบางขั้นตอนหรือทุกขั้นตอนการผลิต

คำอธิบาย

(1) บริเวณผลิตยาปราศจากเชื้อต้องแบ่งเป็นสัดส่วนตามระดับความสะอาด

(2) การดำเนินการผลิตแบ่งเป็นสองประเภท ประเภทแรกเป็นการผลิตด้วยกระบวนการทำให้ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย และประเภทที่สองเป็นการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อในบางขั้นตอนหรือทุก

ขั้นตอนการผลิต

(3) มี layout แสดงบริเวณสะอาดแต่ละระดับที่ชัดเจน

หมายเหตุ

ข้อ 310 บริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อแบ่งตามคุณลักษณะที่กำหนดของสภาวะแวดล้อม กระบวนการผลิตแต่ละขั้นตอนต้องการระดับความสะอาดของสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสมในสถานะกำลังปฏิบัติงาน เพื่อให้มีความเสี่ยงน้อยที่สุดในการปนเปื้อนของอนุภาคจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์ วัสดุดิบหรือวัสดุการบรรจุ

บริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อต้องออกแบบและผ่านการตรวจสอบว่าได้ระดับความสะอาดของอากาศตามที่กำหนดในสถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน (At rest)” เพื่อให้ได้สถานะ “กำลังปฏิบัติงาน (In operation)”

สถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” เป็นสภาวะที่มีการติดตั้งระบบและเปิดใช้งาน พร้อมทั้งมีการทำงานของเครื่องมือผลิต แต่ไม่มีผู้ปฏิบัติงานอยู่ในบริเวณนั้น

สถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” เป็นสภาวะที่มีการเปิดใช้งานระบบที่ติดตั้งไว้ตามวิธีการใช้ที่กำหนดพร้อมทั้งมีผู้ปฏิบัติงานกำลังปฏิบัติงานตามจำนวนที่ระบุ

ต้องมีการระบุสถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” และสถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” สำหรับห้องสะอาดแต่ละห้องหรือกลุ่มของห้องสะอาด

บริเวณผลิตยาปราศจากเชื้อ แบ่งเป็น 4 ระดับ

ระดับ A เป็นบริเวณเฉพาะสำหรับการปฏิบัติงานที่มีความเสี่ยงสูง ตัวอย่างเช่น บริเวณบรรจุ บริเวณภาชนะใส่จุกยาง บริเวณที่แอมพูลและไวแอลเปิดอยู่ บริเวณการประกอบอุปกรณ์ปราศจากเชื้อ ตามปกติสภาวะเช่นนี้ทำได้โดยใช้ลามินาร์แอร์โฟลว์ ระบบลามินาร์แอร์โฟลว์ (Laminar Air Flow) ต้องมีความเร็วลมอย่างสม่ำเสมอในช่วง 0.36 – 0.54 เมตร/วินาที ที่ตำแหน่งของการทำงาน โดยต้องแสดงให้เห็นถึงการรักษาสภาพการไหลของอากาศเป็นแนวขนานกันและมีการตรวจสอบความถูกต้อง

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

ระดับ B เป็นบริเวณสภาวะแวดล้อมสำหรับบริเวณระดับ A ที่ใช้สำหรับการเตรียมและการบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ

ระดับ C และ D เป็นบริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อในขั้นตอนที่มีความวิกฤตน้อยกว่า

คำอธิบาย

(1) ระดับ A: การวัดความเร็วลมของลามินาร์แอร์โฟลว์ทั้งแบบ vertical และ horizontal ต้องทำการวัดที่ตำแหน่งของการทำงาน และต้องมีภาพแสดง air flow pattern ซึ่งต้องเป็นแนวขนานกัน (uni-directional air flow หรือ laminarity)

(2) ไอโซเลเตอร์และตู้ทำงานที่มีถุงมือ อาจใช้การไหลของอากาศไปในทิศทางเดียวกัน (uni-directional air flow) และใช้ความเร็วที่ต่ำกว่าค่าแนะนำ (0.36 – 0.54 เมตร/วินาที)

หมายเหตุ

การแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

ข้อ 311 การแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด จำแนกตามมาตรฐาน EN/ISO 14644-1 โดยการวัดระดับความสะอาดต้องแยกชัดเจนจากการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในขณะที่กำลังปฏิบัติงาน จำนวนอนุภาคในอากาศที่ยอมให้มีได้สูงสุดในแต่ละระดับแสดงตามตารางนี้

	จำนวนอนุภาคสูงสุดที่ยอมให้มีได้ในปริมาตรอากาศ 1 ลูกบาศก์เมตร ที่มีขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่าที่ระบุ			
	ไม่มีการปฏิบัติงาน (at rest)		กำลังปฏิบัติงาน (in operation)	
	0.5 ไมโครเมตร	5.0 ไมโครเมตร	0.5 ไมโครเมตร	5.0 ไมโครเมตร
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3,520,000	29,000	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

<p>ข้อ 312 สำหรับการแบ่งประเภทในระดับ A ตัวอย่างปริมาตรอากาศต้องไม่น้อยกว่า 1 ลูกบาศก์เมตรต่อตำแหน่งการสุ่มตัวอย่าง</p> <p>ระดับ A ปริมาณอนุภาคในอากาศให้เป็นไปตามมาตรฐาน ISO 4.8 กำหนดโดยขีดจำกัดอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า 5.0 ไมโครเมตร</p> <p>ระดับ B (ไม่มีการปฏิบัติงาน) จำนวนอนุภาคในอากาศทั้งสองขนาด (0.5 และ 5.0 ไมโครเมตร) ให้เป็นไปตามมาตรฐาน ISO 5</p> <p>ระดับ C (ไม่มีการปฏิบัติงานและกำลังปฏิบัติงาน) จำนวนอนุภาคในอากาศให้เป็นไปตามมาตรฐาน ISO 7 และ ISO 8 ตามลำดับ</p> <p>ระดับ D (ไม่มีการปฏิบัติงาน) จำนวนอนุภาคในอากาศให้เป็นไปตาม ISO 8</p> <p>สำหรับวัตถุประสงค์ในการแบ่งประเภทตามวิธีการในมาตรฐาน EN/ISO 14644-1 ที่ระบุทั้งจำนวนน้อยที่สุดของตำแหน่งการสุ่มตัวอย่างและขนาดตัวอย่าง ซึ่งขึ้นกับขีดจำกัดของขนาดอนุภาคที่ใหญ่ที่สุดในแต่ละระดับและวิธีประเมินข้อมูลที่ได้</p>
--

คำอธิบาย

(1) สำหรับระดับ D ไม่ระบุจำนวนอนุภาคในขณะที่กำลังปฏิบัติงาน ทั้งนี้โรงงานควรกำหนดโดยพิจารณาจากการวิเคราะห์ความเสี่ยงและประวัติข้อมูลที่ได้

(2) จำนวนน้อยที่สุดของของจุดสุ่มตัวอย่างและปริมาณตัวอย่าง รวมถึงการแปลผลของผลที่ได้กำหนดอยู่ใน EN ISO 14644-1 (ระดับความเชื่อมั่น (confidence interval)) และดูใน appendix B 6.2 ของ EN ISO 14644-1

หมายเหตุ

การตรวจรับรองระดับความสะอาดห้องไม่ปฏิบัติตามมาตรฐาน EN ISO 14644 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

<p>ข้อ 313 การแบ่งประเภทห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาดควรใช้เครื่องตรวจนับอนุภาคชนิดเคลื่อนย้ายได้ที่มีความยาวท่อสุ่มตัวอย่างสั้น เนื่องจากระบบการสุ่มระยะไกลที่มีท่อยาว จะมีอัตราการตกค้างสูงของอนุภาคที่มีขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า 5.0 ไมโครเมตร ระบบที่มีการไหลของอากาศในทิศทางเดียวกัน ควรใช้หัวสุ่มตัวอย่างแบบไอโซไคเนติก (Isokinetic sample heads)</p>

คำอธิบาย

(1) ความยาวของท่อสุ่มตัวอย่างไม่ควรเกิน 1.5 เมตร

(2) ข้อกำหนดนี้หมายความว่าเครื่องตรวจนับอนุภาคแบบ central ที่มีท่อยาวไม่เป็นที่ยอมรับอีกต่อไป

สำหรับการแบ่งประเภทห้องสะอาด เพราะจะดูดัชนีอนุภาคมาก (โดยเฉพาะอนุภาคขนาด 5 ไมโครเมตร) ดังนั้น เครื่องตรวจนับอนุภาคสมัยใหม่ชนิดเคลื่อนย้ายได้ที่มีท่อสั้นหรือถ้าเป็นไปได้ให้ใช้ชนิดไม่มีท่อสำหรับวัตถุประสงค์การแบ่งประเภทห้องสะอาด การสอบเทียบเครื่องตรวจนับอนุภาคต้องบอกถึงความยาวของท่อและประเภทของวัสดุ (inox or polymer) เมื่อทำการสอบเทียบโดยห้องปฏิบัติการภายนอกต้องตรวจรับรองระบบการวัด on site พร้อมทั้งเปรียบเทียบการวัดกับ isokinetic probe สำหรับผลกระทบต่อ การตรวจติดตามให้ดูข้อ 318 ด้วย

(3) isokinetic head รูปร่างทรงกรวย

หมายเหตุ -

ข้อ 314 การแบ่งประเภทในสถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” อาจแสดงให้เห็นระหว่างการปฏิบัติงานปกติ การจำลองการปฏิบัติงาน หรือระหว่างการทำมีเดียฟิลล์ โดยการจำลองกรณีแย่มากที่สุด ทั้งนี้ ข้อกำหนดในมาตรฐาน EN/ISO 14644-2 มีข้อมูลในการทดสอบเพื่อแสดงความสอดคล้องอย่างต่อเนื่องกับระดับความสะอาดที่กำหนด

คำอธิบาย

(1) ข้อกำหนดนี้เกี่ยวกับ re-qualification ของห้องสะอาด โรงงานอาจเลือกทำ re-qualification ของห้องสะอาดตามข้อกำหนดใน EN ISO 14644-2 (รวมถึงความถี่ที่เสนอ) สำหรับ re-qualification ของบริเวณระดับ A โดยปกติจะทำการต่อไปนี้อย่างสม่ำเสมอ initial classification ด้วย : ความเร็วลม ความสมบูรณ์ของแผ่นกรอง ความแตกต่างของความดัน ทำทุก 6 เดือน

ตัวอย่างความถี่

- ระดับ B ทำในสถานะไม่มีการปฏิบัติงานทุก 6 เดือน ทำในสถานะกำลังปฏิบัติงานปีละครั้ง
- ระดับอื่นทำปีละครั้ง พร้อมทั้งระบุเวลาสูงสุดที่เลื่อนออกไป

ถ้าโรงงานใช้วิธีอื่น จะต้องให้เหตุผล ตัวอย่างเช่น จากข้อมูลการตรวจติดตาม

หมายเหตุ -

การตรวจติดตามห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

ข้อ 315 ต้องมีการตรวจติดตามห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาดเป็นประจำในขณะที่กำลังปฏิบัติงาน และตำแหน่งของการตรวจติดตามขึ้นกับการศึกษาวิเคราะห์ความเสี่ยง และผลที่ได้ระหว่างการแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

คำอธิบาย

(1) อุปกรณ์อากาศสะอาด (clean air device) เช่น laminar air flow, isolator และ restricted access barrier system (RABS)

(2) ความถี่ ตำแหน่งและจำนวนตำแหน่งของการตรวจติดตามขึ้นกับการประเมินความเสี่ยง โดยพิจารณาจากข้อมูลที่ได้ระหว่างการแบ่งประเภทของห้องและ/หรืออุปกรณ์อากาศสะอาด และข้อมูลที่ได้จากการตรวจติดตามรวมทั้งตำแหน่งวิกฤตด้วย

(3) มีการทำ environmental monitoring และ particle count เป็นประจำในขณะที่กำลังปฏิบัติงาน

(4) มีการประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดตำแหน่งของการตรวจติดตาม อาจใช้ method & tool ได้หลายวิธีเช่น hazard analysis and critical control points (HACCP), failure mode effect analysis (FMEA), risk ranking and filtering, process mapping, flow chart, cause and effect diagrams (fish bone diagrams) (ดู PIC/S GMP Annex 20 ประกอบ)

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการตรวจติดตามห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 316 สำหรับบริเวณระดับ A ต้องตรวจติดตามอนุภาคตลอดระยะเวลาของกระบวนการที่วิกฤต รวมถึงการประกอบเครื่องมือ ยกเว้นมีเหตุผลสนับสนุนว่ากรณีที่มีการปนเปื้อนในกระบวนการอาจทำให้เครื่องนับอนุภาคเสียหายหรือเกิดอันตราย ตัวอย่างเช่น อันตรายจากจุลินทรีย์ที่มีชีวิต และอันตรายจากรังสี ในกรณีเช่นนี้ควรตรวจติดตามระหว่างการประกอบเครื่องมือก่อนเดินเครื่องก่อนที่จะสัมผัสกับความเสี่ยง

ควรทำการตรวจติดตามระหว่างการจำลองการปฏิบัติงานด้วยเช่นกัน โดยต้องกำหนดความถี่และขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมในการตรวจติดตามบริเวณระดับ A

สำหรับเหตุการณ์ที่มีการขัดจังหวะการทำงาน เหตุการณ์ที่มีการติดขัดชั่วคราว ตัวอย่างเช่น ไฟฟ้าขัดข้อง และกรณีที่ระบบเกิดความเสียหาย ต้องมีการตรวจจับและส่งสัญญาณแจ้งเตือนในกรณีที่อนุภาคเกินขีดจำกัดเตือน

ในระหว่างการบรรจุอาจไม่สามารถควบคุมอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า 5.0 ไมโครเมตร ให้มีปริมาณต่ำที่ตำแหน่งบรรจุได้ เนื่องจากการเกิดอนุภาคหรือหยดขนาดเล็กจากผลิตภัณฑ์เอง

คำอธิบาย

(1) ในบริเวณวิกฤตที่ผลิตภัณฑ์มีการเปิดสัมผัสให้ตรวจติดตามอย่างต่อเนื่องครอบคลุมช่วงเวลาปฏิบัติงาน การตรวจติดตามอย่างต่อเนื่องหมายความว่าระบบต้องสามารถตรวจจับจำนวนอนุภาคที่ไม่ปกติที่อาจเกิดขึ้นได้ รวมถึงกรณีที่เกิดขึ้นเพียงเวลาสั้นๆ

(2) manifold system ไม่เหมาะสมสำหรับการตรวจติดตามบริเวณระดับ A เนื่องจากขาดความไวในการตอบสนอง

(3) สิ่งสำคัญในการตรวจติดตามระดับ A ที่ต้องทำตอนประกอบเครื่องมือด้วยเพราะว่ามีผลกระทบอย่างมากจากผู้ปฏิบัติงาน

(4) มาตรฐานวิธีการปฏิบัติต้องระบุระดับการเตือน (alert level) และมาตรการการแก้ไข (corrective measures) ในกรณีของการเตือนและการขัดข้อง

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจติดตามอนุภาคตลอดเวลาการผลิต (in operation) ในบริเวณระดับ A/B ของกระบวนการผลิต aseptic preparation ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 317 ให้ใช้ระบบที่คล้ายกันนี้ในการตรวจติดตามขนาดอนุภาคในบริเวณระดับ B แม้ว่าความถี่ของการสุ่มตรวจอาจลดลง

ความสำคัญของระบบการตรวจติดตามอนุภาค ขึ้นอยู่กับประสิทธิผลของการแยกบริเวณระหว่างระดับ A และ B ที่อยู่ติดกัน

บริเวณระดับ B ต้องตรวจติดตามด้วยความถี่และขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมที่สามารถตรวจจับการเปลี่ยนแปลงของระดับการปนเปื้อนและความเสียหายของระบบ และการส่งสัญญาณแจ้งเตือนในกรณีที่อนุภาคเกินขีดจำกัดเตือน

คำอธิบาย

(1) ควรมีการตรวจติดตามอย่างต่อเนื่องขณะที่ภาชนะบรรจุยังปิดไม่สมบูรณ์และยังอยู่ในบริเวณระดับ B เช่น ไวแอลที่ปิดจุกยางไม่สนิทและอยู่ภายใต้ laminar air flow แบบเคลื่อนย้ายได้ก่อนจะ去做 lyophilization

(2) manifold system อาจไม่เหมาะสมสำหรับการตรวจติดตามบริเวณระดับ B ในกรณีไวแอลที่ปิดจุกยาง

ไม่สนิท เนื่องจากขาดความไวในการตอบสนอง

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจติดตามบริเวณระดับ B (in operation) ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 318 ระบบการตรวจติดตามอนุภาคในอากาศอาจประกอบด้วยอุปกรณ์ตรวจนับอนุภาคชนิดที่แยกเป็นอิสระ หรือชนิดจุดสุ่มตัวอย่างเป็นเครือข่ายหลายชุดต่อเนื่องกันซึ่งเชื่อมต่อกับอุปกรณ์ตรวจนับอนุภาคเครื่องเดียว หรือใช้ร่วมกันทั้งสองชนิด

การเลือกระบบต้องให้เหมาะสมกับขนาดอนุภาคที่ต้องการตรวจวัด ในกรณีที่ใช้ระบบสุ่มตัวอย่างระยะไกล ต้องพิจารณาถึงความยาว และรัศมีความโค้งงอของท่อ ซึ่งทำให้เกิดการตกค้างของอนุภาคในท่อ การเลือกระบบตรวจติดตามให้คำนึงถึงความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากวัสดุที่ใช้ในกระบวนการผลิต ตัวอย่างเช่น วัสดุที่เกี่ยวกับจุลินทรีย์ที่มีชีวิต หรือเภสัชภัณฑ์กัมมันตรังสี

คำอธิบาย

(1) ข้อกำหนดนี้ให้พิจารณาถึง sedimentation ของอนุภาคในระบบสุ่มตัวอย่างระยะไกลโดยเฉพาะอนุภาคขนาด 5 ไมโครเมตร (ตัวอย่างเช่น การโค้งงอเป็นรูปตัว S ของท่อที่ยาว 1.5 เมตร จะดูดซับอนุภาคขนาด 5 ไมโครเมตรประมาณ 30%) โรงงานต้องตรวจรับรองเครื่องสุ่มตัวอย่างและระบบการสุ่มตัวอย่างสำหรับอนุภาคทั้งขนาด 0.5 ไมโครเมตรและ 5 ไมโครเมตร

หมายเหตุ

ข้อ 319 ขนาดตัวอย่างสำหรับการตรวจติดตามที่ใช้ระบบอัตโนมัติ ขึ้นอยู่กับอัตราการสุ่มตัวอย่างของระบบที่ใช้อยู่ ปริมาตรของตัวอย่างที่สุ่มไม่จำเป็นต้องเท่ากับปริมาตรที่ใช้ในการแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

คำอธิบาย

(1) ไม่จำเป็นต้องวัด 1 ลูกบาศก์เมตรต่อครั้ง โดยสิ่งสำคัญสำหรับการสุ่มตัวอย่างระหว่างการตรวจติดตามคือ

- สามารถสุ่มตัวอย่างได้รวดเร็ว (โดยเฉพาะในบริเวณวิกฤต)
- สามารถระบุถึงสถานะที่เกิดขึ้นจริงได้ และทำให้เกิดสัญญาณที่ผู้ปฏิบัติงานจะได้ทราบทันที

ดังนั้นการสุ่มตัวอย่าง 1 ลูกบาศก์เมตร (ซึ่งส่วนมากใช้เวลา 30 นาที) อาจไม่เพียงพอระหว่างการตรวจติดตามบริเวณระดับ A ระหว่างกำลังปฏิบัติงาน

หมายเหตุ

ข้อ 320 ในบริเวณระดับ A และ B การตรวจติดตามจำนวนอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า 5.0 ไมโครเมตร เป็นตัวชี้บ่งที่สำคัญที่บ่งถึงความล้มเหลวของระดับความสะอาดแต่เนิ่นๆ บางครั้งผลการตรวจจำนวนอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า 5.0 ไมโครเมตร อาจผิดพลาดเนื่องมาจากสัญญาณรบกวนทางไฟฟ้า ความผิดปกติของลำแสง หรือการรวมตัวของอนุภาคขนาดเล็ก เป็นต้น

การตรวจพบอนุภาคปริมาณน้อยอย่างต่อเนื่องหรือเป็นประจำเป็นตัวบ่งบอกความเป็นไปได้ในการปนเปื้อน และต้องสืบสวนหาสาเหตุ กรณีดังกล่าวอาจชี้บ่งถึงความล้มเหลวของระบบอากาศ ความล้มเหลวของเครื่องบรรจุ หรือการปฏิบัติที่ไม่เหมาะสมระหว่างการตั้งเครื่องและการปฏิบัติงานประจำ

คำอธิบาย

หมายเหตุ -

ข้อ 321 หลังจากปฏิบัติงานเสร็จและในบริเวณนั้นไม่มีผู้ปฏิบัติงาน จำนวนอนุภาคต้องกลับคืนสู่สถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” ตามที่กำหนดในตาราง ภายในช่วงเวลา 15 – 20 นาที (“Clean up” period)

คำอธิบาย

- (1) มีการทำการทดสอบระบบและมีการบันทึกไว้เป็นลายลักษณ์อักษร

หมายเหตุ

ไม่มีข้อกำหนด “clean up” period ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 322 การตรวจติดตามในบริเวณระดับ C และ D ขณะกำลังปฏิบัติงาน ให้ดำเนินการโดยคำนึงถึงหลักการของการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพ ข้อกำหนด ชีตจำกัดเดือนและชีตจำกัดปฏิบัติการขึ้นกับลักษณะการปฏิบัติงาน แต่ต้องสามารถกลับคืนสู่สถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” ภายในเวลา 15 – 20 นาที (“Clean up” period)

คำอธิบาย

(1) จำนวนของจุดสุ่มตัวอย่างและความถี่ของการสุ่มตัวอย่างจะหาได้โดยการประเมินความเสี่ยง รวมถึงการบ่งชี้ความเสี่ยง การวิเคราะห์ความเสี่ยง และการประเมินผลความเสี่ยง (ดูใน GMP Annex 20) ไม่จำเป็นสำหรับการตรวจติดตามอย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามความถี่ต้องมากกว่าการตรวจรับรองซ้ำ (re-qualification) ในบริเวณเดียวกัน

- (2) มีการทำการทดสอบระบบและมีการบันทึกไว้เป็นลายลักษณ์อักษร

หมายเหตุ -

ข้อ 323 การกำหนดคุณลักษณะอื่น ตัวอย่างเช่น อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ ขึ้นอยู่กับผลิตภัณฑ์และลักษณะการปฏิบัติงาน โดยพารามิเตอร์เหล่านี้ต้องไม่ส่งผลกระทบต่อมาตรฐานความสะอาดที่กำหนด

คำอธิบาย

(1) อุณหภูมิแนะนำ 20-25°C, ความชื้นแนะนำ 40-60%RH ทั้งนี้ขึ้นกับความจำเป็นของผลิตภัณฑ์และลักษณะงาน

หมายเหตุ

ไม่มีข้อกำหนดคุณลักษณะอื่น เช่น อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ ให้เข้ากับผลิตภัณฑ์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 324 การปฏิบัติงานในแต่ละระดับความสะอาด แสดงตามตารางข้างล่าง

ระดับ	การปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย
A	บรรจุผลิตภัณฑ์เมื่อมีความเสี่ยงกว่าปกติ
C	เตรียมสารละลายเมื่อมีความเสี่ยงกว่าปกติ และการบรรจุผลิตภัณฑ์
D	เตรียมสารละลายและส่วนประกอบสำหรับการบรรจุ

ระดับ	การปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ
A	เตรียมและบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ
C	เตรียมสารละลายก่อนทำการกรอง
D	การดำเนินการกับส่วนประกอบหลังการล้าง

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ข้อ 325 การปฏิบัติงานโดยกิจกรรมปราศจากเชื้อต้องทำการตรวจติดตามเป็นประจำ ซึ่งสามารถทำได้หลายวิธี ตัวอย่างเช่น การวางจานอาหารเพาะเชื้อ การสุ่มตัวอย่างอากาศ และการสุ่มตัวอย่างพื้นผิว ตัวอย่างเช่น วิธีสวอป (Swabs) และการใช้งานสัมผัส

วิธีการสุ่มตัวอย่างที่ใช้ต้องไม่ส่งผลกระทบต่อระดับความสะอาดของบริเวณที่สุ่ม ผลที่ได้จากการตรวจติดตามต้องนำมาพิจารณาเมื่อทำการทบทวนบันทึกการผลิตสำหรับปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป ต้องตรวจติดตามบริเวณพื้นผิวและผู้ปฏิบัติงานภายหลังจากปฏิบัติงานในส่วนที่วิกฤต และต้องมีการตรวจติดตามจุลินทรีย์เพิ่มเติมนอกเหนือจากการปฏิบัติงานการผลิต ตัวอย่างเช่น หลังจากการตรวจสอบความถูกต้องของระบบ การทำความสะอาด และการกำจัดเชื้อ

คำอธิบาย

(1) สิ่งสำคัญสำหรับตำแหน่งสุ่มตัวอย่างที่วิกฤตในระดับ A ที่ใช้กับกิจกรรมปราศจากเชื้อ ทุกครั้งที่พบจุลินทรีย์ต้องทำการสืบสวน ต้องหาชนิดของจุลินทรีย์และต้องพิจารณาต่อผลกระทบของการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์รุ่นนั้น และสังเกตเพิ่มเติมถึงขีดจำกัดของการวางจานเพาะเชื้อ ขีดจำกัดนี้แปลผลเป็นขีดจำกัดต่อจานเพาะเชื้อ รวมถึงขีดจำกัดเดียวกันสำหรับการวางจานเพาะเชื้อที่น้อยกว่า 4 ชั่วโมง ตัวอย่างเช่น กิจกรรมที่น้อยกว่า 4 ชั่วโมง

(2) ขีดจำกัดของการวางจานเพาะเชื้อ เช่น ต้องไม่ให้อาหารเลี้ยงเชื้อแห้ง ซึ่งจะทำให้เกิด false negative ได้ และไม่ควรวางห่างจากจุดปฏิบัติงานเกิน 1 ฟุต

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจติดตามจุลินทรีย์ของบริเวณสะอาดระหว่างการปฏิบัติงานเป็นประจำตามความเหมาะสม ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการนำผลที่ได้จากการตรวจติดตาม เพื่อนำมาพิจารณาในการทบทวนบันทึกการผลิตสำหรับปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการตรวจติดตามบริเวณพื้นผิวและผู้ปฏิบัติงานภายหลังจากปฏิบัติงานในส่วนที่วิกฤต ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 326 ชีตจำกัดสำหรับการตรวจติดตามจุลินทรีย์ของบริเวณสะอาดระหว่างปฏิบัติงาน

ชีตจำกัดสำหรับการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ ^(ก)				
ระดับ	การสู่มตัวอย่างอากาศ โคโลนี/ลูกบาศก์เมตร	การวางจานอาหาร เพาะเชื้อ (เส้นผ่านศูนย์กลาง 90 มิลลิเมตร) โคโลนี/4 ชั่วโมง ^(ข)	งานสัมผัส (เส้นผ่านศูนย์กลาง 55 มิลลิเมตร) โคโลนี/จาน	พิมพ์ถุงมือ จำนวน 5 นิ้ว โคโลนี/ถุงมือ
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

หมายเหตุ

(ก) เป็นค่าเฉลี่ย

(ข) อาจวางจานอาหารเพาะเชื้อแต่ละจานให้สัมผัสอากาศน้อยกว่า 4 ชั่วโมง

คำอธิบาย

(1) วิธีทั้งหมดที่ระบุในตารางต้องใช้ในการตรวจติดตาม ถ้าไม่ใช่วิธีใดต้องให้เหตุผลหรือมีเอกสารอ้างอิงที่เป็นสากล

(2) grid profile อาจดูตามหัวข้อ ISO Biocontamination

หมายเหตุ

-

ข้อ 327 ต้องกำหนดขีดจำกัดเตือนและขีดจำกัดปฏิบัติการที่เหมาะสมสำหรับผลการตรวจติดตามอนุภาคและจุลินทรีย์ ถ้าขีดจำกัดเหล่านี้มีค่าเกินกว่าที่กำหนด ต้องระบุวิธีปฏิบัติการแก้ไข

คำอธิบาย

(1) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับผลการตรวจติดตามอนุภาคและจุลินทรีย์ ที่ระบุขีดจำกัดเตือนและขีดจำกัดปฏิบัติการและวิธีปฏิบัติการแก้ไข

หมายเหตุ

ไม่มีการกำหนดขีดจำกัดเตือนและขีดจำกัดปฏิบัติการ (alert and action limits) ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

เทคโนโลยีไอโซเลเตอร์ (Isolator Technology)

ข้อ 328 การใช้เทคโนโลยีไอโซเลเตอร์ เพื่อลดการที่ผู้ปฏิบัติงานต้องเข้าไปอยู่ในบริเวณของกระบวนการผลิต ซึ่งมีผลทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ สามารถลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อนจุลินทรีย์จากสิ่งแวดล้อมอย่างมีนัยสำคัญ ไอโซเลเตอร์และอุปกรณ์สำหรับส่งวัสดุเข้าและออกจากไอโซเลเตอร์เพื่อลดการปนเปื้อนมีหลายแบบ ไอโซเลเตอร์และสภาวะแวดล้อมโดยรอบต้องออกแบบเพื่อให้คุณภาพของอากาศสอดคล้องกับข้อกำหนดของบริเวณดังกล่าว ไอโซเลเตอร์ทำจากวัสดุหลายชนิดที่อาจปรับแต่งและรั่วได้มากน้อยต่างกัน อุปกรณ์สำหรับส่งวัสดุเข้าและออกจากไอโซเลเตอร์มีได้หลายแบบ ตั้งแต่ประตูเดียวจนถึงสองประตูที่ออกแบบให้เป็นระบบปิดสนิท พร้อมทั้งมีกลไกการทำให้ปราศจากเชื้อ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ข้อ 329 ต้องระมัดระวังการชนถ่ายของเข้าและออกไอโซเลเตอร์ ซึ่งเป็นหนึ่งในสาเหตุของการปนเปื้อนได้มากที่สุด โดยทั่วไปบริเวณภายในไอโซเลเตอร์เป็นบริเวณสำหรับการปฏิบัติงานที่มีความเสี่ยงสูง เนื่องจากบริเวณทำงานของอุปกรณ์ทั้งหมดนี้อาจมีการไหลของอากาศที่ไม่เป็นลามินาร์ (Laminar)

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ข้อ 330 ระดับความสะอาดของอากาศสำหรับสถานะแวดล้อมที่ไอโซเลเตอร์ตั้งอยู่ขึ้นอยู่กับ การออกแบบและการใช้งานของไอโซเลเตอร์ ซึ่งต้องมีการควบคุมโดยเฉพาะ สำหรับไอโซเลเตอร์ ในกระบวนการปราศจากเชื้อที่ตั้งในบริเวณที่มีความสะอาดอย่างน้อยระดับ D

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ข้อ 331 การใช้ไอโซเลเตอร์ต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม โดยให้พิจารณาถึงปัจจัยวิกฤตทั้งหมดของเทคโนโลยีไอโซเลเตอร์ ตัวอย่างเช่นคุณภาพอากาศภายในและภายนอกของไอโซเลเตอร์ การกำจัดเชื้อของไอโซเลเตอร์ กระบวนการชนถ่าย และความสมบูรณ์ของไอโซเลเตอร์

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ไม่มีการตรวจสอบความถูกต้อง (validation) ของไอโซเลเตอร์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 332 ต้องทำการตรวจติดตามการใช้งานของไอโซเลเตอร์เป็นประจำ และต้องมีการทดสอบการรั่วของไอโซเลเตอร์และระบบถุงมืออย่างสม่ำเสมอ

คำอธิบาย

(3) มีบันทึกการตรวจติดตามและการทดสอบการรั่วของไอโซเลเตอร์และระบบถุงมือ

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจติดตามเป็นประจำ และไม่มีการทดสอบการรั่วของไอโซเลเตอร์และระบบถุงมือ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

เทคโนโลยีการเป่าขึ้นรูป การบรรจุและการปิดผนึก

ข้อ 333 เครื่องเป่าขึ้นรูปบรรจุปิดผนึก เป็นเครื่องจักรที่สร้างขึ้นเพื่อวัตถุประสงค์ให้มีการปฏิบัติงานต่อเนื่องกันภายในเครื่องเดียว ตั้งแต่การนำเม็ดของเทอร์โมพลาสติกมาเป่าขึ้นรูปเป็นภาชนะบรรจุแล้วทำการบรรจุและปิดผนึก ทั้งหมดทำงานโดยเครื่องจักรอัตโนมัติเครื่องเดียว

เครื่องเป่าขึ้นรูปบรรจุปิดผนึกที่ใช้สำหรับการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อซึ่งมีฝักบัวพ่นอากาศซึ่งมีประสิทธิภาพในระดับ A อาจติดตั้งในห้องที่มีความสะอาดอย่างน้อยระดับ C โดยผู้ปฏิบัติงานให้ใช้เครื่องแต่งกายที่ใช้สำหรับระดับ A หรือ B

จำนวนเชื้อและอนุภาคในสภาวะแวดล้อมขณะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” ต้องอยู่ในขีดจำกัดที่กำหนด สำหรับสภาวะแวดล้อมขณะ “กำลังปฏิบัติงาน” เฉพาะจำนวนเชื้อเท่านั้นต้องอยู่ในขีดจำกัดที่กำหนด

เครื่องเป่าขึ้นรูปบรรจุปิดผนึกที่ใช้สำหรับการผลิตโดยการทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้ายต้องติดตั้งในห้องที่มีความสะอาดอย่างน้อยระดับ D

ข้อ 334 เทคโนโลยีการเป่าขึ้นรูป การบรรจุและการปิดผนึก ต้องดำเนินการอย่างน้อยในเรื่องดังต่อไปนี้

- (4) การออกแบบและการตรวจรับรองของเครื่องมือ
- (5) การตรวจสอบความถูกต้องและความสามารถในการทำซ้ำได้ของการทำความสะอาดที่จุดใช้งาน (Clean-in-place) และการทำให้ปราศจากเชื้อที่จุดใช้งาน (Sterile-in-place)

- (6) สภาวะแวดล้อมของห้องสะอาดที่เครื่องมือตั้งอยู่
- (7) การฝึกอบรมและเครื่องแต่งกายของผู้ปฏิบัติงาน
- (8) ตรวจสอบการขัดจังหวะการทำงานในบริเวณวิกฤตของเครื่องมือ รวมถึงการประกอบชิ้นส่วนโดยวิธีปราศจากเชื้อก่อนเริ่มการบรรจุ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตาม ข้อ 333 และ 334 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย

ข้อ 335 การเตรียมส่วนประกอบและผลิตภัณฑ์โดยส่วนใหญ่ต้องทำในสภาวะแวดล้อมอย่างน้อยระดับ D เพื่อให้มีความเสี่ยงน้อยในการปนเปื้อนจุลินทรีย์และอนุภาค รวมถึงมีความเหมาะสมสำหรับการกรองและการทำให้ปราศจากเชื้อต่อไป

ถ้าผลิตภัณฑ์มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนจุลินทรีย์มากกว่าปกติ ตัวอย่างเช่น ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้จุลินทรีย์เติบโตได้ง่าย หรือต้องเก็บไว้เป็นเวลานานก่อนนำไปทำให้ปราศจากเชื้อ หรือกระบวนการผลิตที่ไม่ได้ทำในภาชนะที่ปิด ต้องทำในสภาวะแวดล้อมระดับ C

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 335 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 336 การบรรจุผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้ายต้องทำในสภาวะแวดล้อมอย่างน้อยระดับ C

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 336 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 337 ผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อมมากกว่าปกติ ตัวอย่างเช่น การดำเนินการบรรจุที่ต้องทำอย่างช้า หรือภาชนะบรรจุมีปากกว้าง หรือจำเป็นต้องสัมผัสกับสภาวะแวดล้อมนานกว่า 2 – 3 วินาที ก่อนที่จะปิดผนึก ต้องทำการบรรจุในบริเวณระดับ A ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ C เป็นอย่างน้อย

การเตรียมและการบรรจุขี้ผึ้ง ครีม ยาแขวนตะกอนและอิมัลชัน (Emulsions) ให้ทำในสภาวะแวดล้อมระดับ C ก่อนทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 337 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ

ข้อ 338 ส่วนประกอบที่ผ่านการล้างแล้วต้องเก็บในสภาวะแวดล้อมอย่างน้อยระดับ D วัตถุประสงค์และส่วนประกอบที่ปราศจากเชื้อถ้าไม่มีการทำให้ปราศจากเชื้อหรือกรองให้ปราศจากเชื้อในกระบวนการต่อไป ต้องทำในความสะดวกระดับ A ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ B

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 338 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 339 การเตรียมสารละลายที่มีการทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรองระหว่างกระบวนการผลิตต้องทำในสภาวะแวดล้อมระดับ C แต่ถ้าไม่ผ่านการกรองต้องเตรียมวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ในความสะดวกระดับ A ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ B

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่เตรียมสารละลายที่มีการทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรองระหว่างกระบวนการผลิตในสภาวะแวดล้อมความสะดวกระดับ C ขึ้นไป ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การเตรียมสารละลายที่ไม่ผ่านการกรองระหว่างกระบวนการผลิต ถ้าไม่เตรียมวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ในความสะดวกระดับ A ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ B ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ข้อ 340 การดำเนินการและการบรรจุผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยกระบวนการปราศจากเชื้อต้องทำในความสะดวกระดับ A ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ B

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 340 ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ข้อ 341 ก่อนปิดจุกยางให้สนิท การเคลื่อนย้ายผลิตภัณฑ์ที่บรรจุในภาชนะที่ยังปิดไม่สนิท ตัวอย่างเช่นกรณีการทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง ต้องทำในความสะดวกระดับ A ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ B หรือหากใส่ในภาชนะสำหรับการเคลื่อนย้ายที่ปิดสนิทต้องทำในสภาวะแวดล้อมระดับ B

คำอธิบาย

(ดูตามข้อ 423-427)

(1) ข้อกำหนดนี้ไม่ได้ใช้เฉพาะการทำให้แห้งแบบเยือกแข็งเท่านั้น แต่ใช้กับการบรรจุแบบปราศจากเชื้อในไวนิลทุกชนิด ถ้าการปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียมทำภายใต้ “กระบวนการสะอาด” (ดูข้อ 427) ซึ่งข้อกำหนดนี้ใช้กับสภาวะแวดล้อมสำหรับไวนิลจากจุดที่ออกจากบริเวณที่ปราศจากเชื้อจนถึงบริเวณที่ปิดผนึกฝาอะลูมิเนียม ต้องมี grade A air supply สำหรับอุปกรณ์สายพานลำเลียงซึ่งเชื่อมต่อระหว่างบริเวณปราศจากเชื้อกับเครื่องปิดผนึกฝาอะลูมิเนียมสำหรับผลิตภัณฑ์ที่เป็นของเหลวและผง รวมถึงต้องใช้ grade A air supply สำหรับการขนส่งไวนิลที่ทำแห้งแบบเยือกแข็งจากตู้ทำให้แห้งแบบเยือกแข็งไปยังเครื่องปิดผนึกฝาอะลูมิเนียมและตัวเครื่องปิดผนึกฝาอะลูมิเนียม

ด้วย

(2) บริเวณสะอาดระดับ D ถือเป็นข้อกำหนดขั้นต่ำสุดสำหรับห้องสะอาดที่มีเครื่องปิดผนึกฝาอะลูมิเนียม ตั้งอยู่ โดยบริษัทต้องพิจารณาในการเลือกระดับความสะอาดของห้องที่เหมาะสม

(3) ในการหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์ในขั้นตอนนี้เป็นสิ่งสำคัญ โดยมีปัจจัยหลายอย่างที่ต้องพิจารณา ได้แก่ การออกแบบส่วนประกอบของระบบปิดจุกยางของไวแอล (vial stopper combination), การตรวจสอบความถูกต้องของระบบตรวจจับการปิดที่ไม่ตรงตำแหน่งหรือไม่มีจุกยาง, ความเข้มงวดของการเข้าไปทำงาน, การฝึกอบรมที่ดีของพนักงาน, วิธีการปฏิบัติเมื่อมีการขัดจังหวะการทำงานและมีการดำเนินการต่อไปอย่างไร รวมถึงสภาวะแวดล้อมที่ดีพอ

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 341 ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ข้อ 342 การเตรียมและบรรจุยาปราศจากเชื้อที่เป็นซีฟิ่ง ครีม สารแขวนตะกอน และอิมัลชัน(Emulsions) เมื่อผลิตภัณฑ์มีการสัมผัสกับอากาศและไม่มีการกรองภายหลัง ต้องทำในความสะอาดระดับ A ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ B

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 342 ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

บุคลากร
ข้อ 343 จำนวนผู้ปฏิบัติงานในบริเวณสะอาดต้องกำหนดให้น้อยที่สุดเท่าที่จำเป็น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ระหว่างการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ การตรวจสอบและควบคุมให้ทำอยู่ภายนอกบริเวณสะอาดเท่าที่จะทำได้

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ข้อ 344 ผู้ปฏิบัติงานทุกคน รวมถึงพนักงานทำความสะอาดและพนักงานซ่อมบำรุง ที่เข้าทำงานในบริเวณสะอาดต้องได้รับการฝึกอบรมเป็นประจำในเรื่องระเบียบวินัยที่เกี่ยวข้องกับวิธีการผลิตที่ถูกต้องสำหรับผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ การฝึกอบรมควรรวมถึงความรู้ในด้านสุขอนามัยและความรู้พื้นฐานทางจุลชีววิทยา ถ้ามีบุคคลภายนอกที่ไม่ได้รับการฝึกอบรมดังกล่าว ตัวอย่างเช่น ผู้ที่รับจ้างมาบำรุงรักษาอาคาร จำเป็นต้องเข้าไปในบริเวณสะอาด ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในการให้คำแนะนำและควบคุมดูแล

คำอธิบาย

(1) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติและ training ในเรื่องระเบียบวินัยที่เกี่ยวข้องกับวิธีการผลิตที่ถูกต้องสำหรับผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ

(2) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับบุคคลภายนอกที่ไม่ได้รับการฝึกอบรมที่จะเข้าไปในบริเวณสะอาด ได้แก่ มาตรการการประเมินสุขภาพ คำแนะนำในการแต่งกายและปฏิบัติตัวในบริเวณสะอาด

(3) ในการผลิตยาโดยกระบวนการปราศจากเชื้อควรมีการทำ aseptic personnel qualification program ได้แก่ มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ, มีความรู้พื้นฐานทางด้าน basic microbiology, aseptic practice proficiency, demonstrate gowning proficiency โดยทำ 3 ครั้งติดต่อกัน, participation in a process

simulation test annually (สามารถดูรายละเอียดเพิ่มเติมที่ Points to Consider for Aseptic Processing, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 2003 supplement volume 57 Number 2)

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติและ training สำหรับผู้ปฏิบัติงาน รวมถึงบุคคลภายนอก ในเรื่องระเบียบวินัยที่เกี่ยวข้องกับวิธีการผลิตที่ถูกต้องสำหรับผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 345 ห้ามผู้ปฏิบัติงานที่มีการทำงานเกี่ยวข้องกับกระบวนการเตรียมเนื้อเยื่อสัตว์ทดลองหรือการเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ที่ไม่ได้ใช้ในกระบวนการผลิตที่ดำเนินการอยู่เข้าไปในบริเวณผลิตยาปราศจากเชื้อ นอกจากนี้การปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้อย่างเข้มงวดและชัดเจน

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการควบคุมผู้ปฏิบัติงานที่มีการทำงานเกี่ยวข้องกับกระบวนการเตรียมเนื้อเยื่อสัตว์ทดลองหรือการเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ที่ไม่ได้ใช้ในกระบวนการผลิตที่ดำเนินการอยู่เข้าไปในบริเวณผลิตยาปราศจากเชื้อ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 346 ต้องมีมาตรฐานขั้นสูงเกี่ยวกับสุขอนามัยและความสะอาดของผู้ปฏิบัติงาน ผู้ปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยาปราศจากเชื้อต้องได้รับการแนะนำให้รายงานถึงทุกสภาวะที่อาจเป็นสาเหตุให้มีการปล่อยสิ่งปนเปื้อนที่มีจำนวนหรือชนิดผิดไปจากปกติ รวมถึงต้องมีการตรวจสอบคุณภาพในกรณีดังกล่าวเป็นระยะ ต้องมีการดำเนินการกับผู้ปฏิบัติงานที่อาจแพร่จุลินทรีย์ที่มากเกินไปจนควรจนก่อให้เกิดอันตราย โดยการตัดสินใจของผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับมอบหมาย

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับสุขอนามัยและความสะอาดของผู้ปฏิบัติงานในบริเวณปราศจากเชื้อ เช่น ข้อเสนอแนะกรณีมีการเจ็บป่วยหรือมีบาดแผล รวมถึงการตรวจสอบสุขภาพประจำปี เป็นต้น ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 347 ห้ามใส่หน้ากากอนามัย เครื่องประดับ และห้ามใช้เครื่องสำอางในบริเวณสะอาด

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ถ้าไม่ปฏิบัติตามข้อ 347 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 348 การเปลี่ยนเครื่องแต่งกายและการล้างมือต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้เพื่อลดการปนเปื้อนของชุดปฏิบัติงานที่ใช้ในบริเวณสะอาดหรือการนำเอาสิ่งปนเปื้อนเข้าไปในบริเวณสะอาด

คำอธิบาย

- (1) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการเปลี่ยนเครื่องแต่งกายและการล้างมือ
- (2) มีการทดสอบความถูกต้องของการแต่งกายของผู้ปฏิบัติงานทุกคน ที่เข้าทำงานในบริเวณสะอาด
- (3) ต้องใส่ถุงมือที่ปราศจากเชื้อเมื่อจับชุดทำงานที่ปราศจากเชื้อ
- (4) หรือปฏิบัติตามข้อเสนอแนะของ ISO 14644-5:2004(E) Annex C (informative) Personnel

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการเปลี่ยนเครื่องแต่งกายและการล้างมือ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 349 ชุดปฏิบัติงานและคุณภาพของชุดปฏิบัติงานต้องเหมาะสมสำหรับกระบวนการและระดับความสะอาดของบริเวณทำงาน ต้องสวมใส่ชุดปฏิบัติงานในลักษณะที่สามารถป้องกันผลิตภัณฑ์จากการปนเปื้อนได้

คำอธิบาย

(1) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับชุดปฏิบัติงานและคุณภาพของชุดปฏิบัติงานที่เหมาะสมของแต่ละกระบวนการและระดับความสะอาดของบริเวณทำงาน

(2) มีการกำหนดคุณภาพของชุดปฏิบัติงานเช่น ต้องไม่มีการปล่อยเส้นใยหรืออนุภาคออกมา และเก็บกักอนุภาคที่ปล่อยออกมาจากร่างกายได้ ต้องสามารถนึ่งฆ่าเชื้อด้วย autoclave ได้ เป็นต้น

(3) มีการตรวจสอบสภาพของชุดปฏิบัติงานหลังซักทำความสะอาดทุกครั้ง ว่ามีรอยปริ รอยขาดหรือไม่

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับชุดปฏิบัติงานและคุณภาพของชุดปฏิบัติงานที่เหมาะสมของแต่ละกระบวนการและระดับความสะอาดของบริเวณทำงาน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 350 รายละเอียดชุดปฏิบัติงานที่กำหนดสำหรับแต่ละระดับความสะอาด มีดังต่อไปนี้
ระดับ D สวมที่คลุมผมและเครา สวมชุดคลุมและรองเท้านี้ที่เหมาะสมหรือใช้ที่หุ้มรองเท้า ต้องมีมาตรการที่เหมาะสมเพื่อหลีกเลี่ยงสิ่งปนเปื้อนจากภายนอกเข้าไปในบริเวณสะอาด

ระดับ C สวมที่คลุมผม หนวดและเครา สวมชุดที่เป็นเสื้อและกางเกงติดกัน หรือเสื้อและกางเกงแยกกันเป็น 2 ชิ้น เสื้อต้องรัดข้อมือและคลุมสูงถึงคอ สวมรองเท้านี้ที่เหมาะสมหรือใช้ที่หุ้มรองเท้า ชุดแต่งกายต้องไม่มีการปล่อยเส้นใยหรืออนุภาคออกมา

ระดับ A หรือ B สวมที่คลุมศีรษะ เก็บผม หนวดและเคราให้มิดชิด ส่วนปลายของที่คลุมศีรษะต้องสอดเข้าไปในส่วนคอของเสื้อ สวมที่ปิดปากและจมูก สวมถุงมือปราศจากเชื้อที่เป็นพลาสติกหรือยางที่ไม่มีแบ่ง สวมที่หุ้มเท้าที่ผ่านการฆ่าเชื้อหรือทำให้ปราศจากเชื้อ ส่วนปลายของขากางเกงต้องสอดเก็บเข้าไปในที่หุ้มเท้า และส่วนปลายของแขนเสื้อสอดเข้าไปในถุงมือ ชุดแต่งกายต้องไม่มีการปล่อยเส้นใยหรืออนุภาคออกมาและเก็บกักอนุภาคที่ปล่อยออกมาจากร่างกายได้

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ชุดปฏิบัติงานไม่เป็นไปตามข้อ 350 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 351 ต้องไม่นำเสื้อผ้าที่ใช้นอกบริเวณปฏิบัติงาน เข้าไปในห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายที่เข้าไปสู่ห้องระดับ B และ C

ผู้ที่ปฏิบัติงานทุกคนในบริเวณของระดับ A หรือ B ต้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายที่สะอาดปราศจากเชื้อ โดยผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อหรือฆ่าเชื้ออย่างเพียงพอทุกครั้งที่เข้าไปปฏิบัติงาน ถุงมือต้องใช้น้ำยาฆ่าเชื้อเป็นระยะระหว่างการปฏิบัติงาน ที่ปิดปากและจมูก และถุงมือต้องเปลี่ยนอย่างน้อยทุกครั้งที่เข้าไปปฏิบัติงาน

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 351 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 352 เครื่องแต่งกายที่ใช้ในบริเวณสะอาด ต้องทำความสะอาดและดำเนินการไม่ให้มีการปนเปื้อนซึ่งจะถูกปล่อยออกมาในภายหลัง การดำเนินการดังกล่าวต้องทำตามวิธีการปฏิบัติ

ต้องมีอุปกรณ์ในการซักทำความสะอาดแยกต่างหาก วิธีการซักที่ไม่เหมาะสมทำให้เส้นใยเสียหาย และเพิ่มความเสี่ยงต่อการปลดปล่อยอนุภาค

คำอธิบาย

- (1) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาดและการทำให้ปราศจากเชื้อของเครื่องแต่งกาย รวมทั้งมีข้อกำหนดระยะเวลาการใช้หลังจากการทำให้ปราศจากเชื้อ
- (2) การใช้เครื่องซักและปั่นอบแห้ง ควรคำนึงถึงรอบการปั่นไม่ให้สูงเกินไป เพื่อไม่ให้ทำลายเส้นใย
- (3) น้ำที่ใช้ในการซัก ต้องเป็นน้ำที่มีมาตรฐานอย่างน้อยเทียบเท่ากับ drinking water ที่มีการตรวจสอบ

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาดและการทำให้ปราศจากเชื้อของเครื่องแต่งกาย ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่แยกเครื่องซักอบผ้าจากแผนก non-sterile ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

อาคารสถานที่

ข้อ 353 พื้นผิวภายในบริเวณสะอาดต้องเรียบ ไม่ดูดซึมน้ำ และไม่แตกร้าว เพื่อลดการปล่อยหรือ สะสมอนุภาคหรือจุลินทรีย์ และต้องทนทานต่อน้ำยาทำความสะอาดและน้ำยาฆ่าเชื้อที่ใช้

ข้อ 354 เพื่อลดการสะสมของฝุ่นละอองและให้ทำความสะอาดได้ง่ายต้องไม่มีซอกมุมที่ทำความสะอาดไม่ได้ และขอบที่ยื่นจากผนัง ชั้นวางของ ตู้และเครื่องมือ ควรมีน้อยที่สุด ควรออกแบบประตูไม่ให้มีซอกมุมที่เข้าไปทำความสะอาดไม่ได้ ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ประตูชนิดบานเลื่อน

ข้อ 355 ฝาเพดานต้องเชื่อมปิดให้สนิท เพื่อป้องกันสิ่งปนเปื้อนจากช่องว่างเหนือฝาเพดาน

ข้อ 356 ต้องติดตั้งท่อनाส่ง ท่อลม ท่อปลายเปิดอื่นๆโดยไม่ทำให้เกิดซอกมุม ช่องเปิดที่ปิดไม่สนิท และไม่ใช้วัสดุที่มีพื้นผิวที่ทำความสะอาดได้ยาก

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

-

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 353-356 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 357 ในบริเวณระดับ A หรือ B ที่ใช้สำหรับการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ ต้องไม่มีอ่างล้างมือ และท่อน้ำทิ้ง ส่วนในบริเวณระดับอื่นต้องติดตั้งอุปกรณ์ดักอากาศระหว่างเครื่องจักรหรืออ่างล้างมือและท่อน้ำทิ้ง ในบริเวณสะอาดระดับต่ำกว่า A หรือ B ท่อน้ำทิ้งที่พื้นต้องติดตั้งอุปกรณ์ เพื่อป้องกันการไหลย้อนกลับ

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่เป็นไปตามข้อ 357 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 358 ห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายต้องออกแบบให้เป็นแอร์ล็อกที่มีการแยกในแต่ละขั้นตอนของการเปลี่ยนเครื่องแต่งกาย เพื่อให้เครื่องแต่งกายเกิดการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์และอนุภาคน้อยที่สุด ต้องมีระบบการไล่อากาศในห้องออกไปอย่างมีประสิทธิภาพด้วยอากาศที่ผ่านการกรอง

ห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายในขั้นตอนท้ายสุดต้องมีความสะอาดในสภาวะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” เท่ากับ บริเวณที่จะเข้าไปปฏิบัติงาน

ในบางกรณีอาจต้องแยกทางเข้าและทางออกของห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายออกจากกัน แลอุปกรณ์ล้างมือให้จัดไว้ในห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายขั้นตอนแรกเท่านั้น

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 358 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 359 ห้ามเปิดประตูแอร์ล๊อคสองด้านพร้อมกัน ให้ใช้ระบบอินเตอร์ล๊อค (Interlock) หรือระบบเตือนที่มองเห็น หรือระบบเตือนด้วยเสียง เพื่อป้องกันการเปิดประตูมากกว่าหนึ่งด้านพร้อมกัน

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ถ้ามีการเปิดประตูแอร์ล๊อคสองด้านพร้อมกันถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 360 อากาศที่ผ่านการกรองและจ่ายเข้าไปในห้องเพื่อรักษาระดับความดันห้องให้สูงกว่า ต้องมีทิศทางการไหลของอากาศไปสู่บริเวณโดยรอบที่มีระดับความสะอาดต่ำกว่าในทุกสภาวะที่มีการปฏิบัติงาน และต้องไล่อากาศในห้องออกไปได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ห้องติดกันที่มีระดับความสะอาดต่างกันต้องมีความดันอากาศแตกต่างกัน คือ 10 – 15 ปาสคาล โดยเฉพาะบริเวณที่มีความเสี่ยงสูงสุด คือ บริเวณสภาวะแวดล้อมโดยรอบที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์และส่วนประกอบที่ทำให้ความสะอาดแล้วที่ต้องสัมผัสกับผลิตภัณฑ์

ข้อแนะนำเกี่ยวกับอากาศที่จ่ายเข้าไป และความแตกต่างของความดันอากาศอาจต้องมีการปรับเปลี่ยนตามความจำเป็นในกรณีของวัสดุบางชนิด ตัวอย่างเช่น สารก่อโรค สารที่มีความเป็นพิษสูง สารกัมมันตรังสี หรือ วัสดุชีวหรือผลิตภัณฑ์ที่เป็นไวรัสหรือแบคทีเรียที่มีชีวิต อาจจำเป็นต้องมีการดำเนินการเพื่อกำจัดสิ่งปนเปื้อนของสิ่งอำนวยความสะดวกและบำบัดอากาศซึ่งปล่อยจากบริเวณสะอาด

คำอธิบาย

(1) 10 – 15 ปาสคาล เท่ากับ 0.04-0.06 นิ้วน้ำ

หมายเหตุ

ความดันอากาศของห้องติดกันที่มีความสะอาดต่างกันไม่เป็นไปตามข้อกำหนด 10 – 15 ปาสคาล ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 361 ต้องแสดงให้เห็นว่ารูปแบบการไหลของอากาศไม่ทำให้เกิดความเสี่ยงของการปนเปื้อน ตัวอย่างเช่น ต้องระวังเพื่อให้มั่นใจว่าการไหลของอากาศไม่ทำให้เกิดการกระจายอนุภาคจากแหล่งก่อให้เกิดอนุภาคจากบุคลากร การปฏิบัติงานหรือเครื่องจักรไปยังบริเวณที่มีความเสี่ยงต่อผลิตภัณฑ์สูงกว่า

คำอธิบาย

(1) มีการทำ airflow pattern test เพื่อให้มั่นใจว่าการไหลของอากาศไม่ทำให้เกิดการกระจายอนุภาคจากแหล่งก่อให้เกิดอนุภาคจากบุคลากร การปฏิบัติงานหรือเครื่องจักรไปยังบริเวณที่มีความเสี่ยงต่อผลิตภัณฑ์สูงกว่า

หมายเหตุ

ไม่มีการทำ airflow pattern ในบริเวณระดับ A (ตาม ISO 14644) ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 362 ต้องมีระบบแจ้งเตือนการทำงานผิดปกติของอากาศที่จ่ายเข้ามา ต้องติดตั้งเครื่องวัดความแตกต่างของความดันอากาศระหว่างบริเวณที่ความแตกต่างของความดันในบริเวณที่มีความสำคัญ รวมถึงต้องบันทึกความแตกต่างของความดันอย่างสม่ำเสมอ

คำอธิบาย

(1) ต้องมีระบบแจ้งเตือนการทำงานผิดปกติของอากาศที่จ่ายเข้ามา ในบริเวณที่มีความสำคัญ เช่น ห้องบรรจุ

(2) ความแตกต่างความดันอากาศต้องมีการบันทึกอย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง

หมายเหตุ

ไม่มีระบบแจ้งเตือนการทำงานผิดปกติของอากาศที่จ่ายเข้ามาสำหรับ Aseptic process ถือเป็นข้อบกพร่องข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการบันทึกความแตกต่างความดันอากาศ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

เครื่องมือ

ข้อ 363 สายพานลำเลียงต้องไม่ผ่านผนังกันระหว่างบริเวณความสะอาดของอากาศระดับ A หรือ B และบริเวณผลิตที่มีระดับความสะอาดที่ต่ำกว่า นอกจากสายพานนั้นผ่านการทำให้ปราศจากเชื้ออย่างต่อเนื่อง ตัวอย่างเช่น ในอุโมงค์ของการทำให้ปราศจากเชื้อ

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

มีสายพานลำเลียงผ่านผนังกันระหว่างบริเวณความสะอาดของอากาศระดับ A หรือ B และบริเวณผลิตที่มีระดับความสะอาดที่ต่ำกว่า ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 364 ต้องออกแบบและติดตั้งเครื่องมือ อุปกรณ์ต่อเชื่อม และระบบบริการให้สามารถทำงานบำรุงรักษาและซ่อมแซมได้จากภายนอกบริเวณสะอาดเท่าที่จะทำได้
ถ้าต้องการทำให้ปราศจากเชื้อ หากเป็นไปได้ต้องประกอบเข้าด้วยกันให้สมบูรณ์ก่อนนำไปทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ 365 การบำรุงรักษาเครื่องมือภายในบริเวณสะอาด หากไม่สามารถรักษามาตรฐานความสะอาดที่กำหนดได้ระหว่างทำการบำรุงรักษา ต้องทำความสะอาดบริเวณนั้น ซ้ำเชื้อหรือทำให้ปราศจากเชื้อก่อนเริ่มปฏิบัติงานต่อไป

คำอธิบาย

(1) เครื่องมือควรติดตั้งหรือออกแบบให้สามารถบำรุงรักษาหรือซ่อมแซมภายนอกบริเวณสะอาดได้ แต่ถ้าจำเป็นต้องทำการบำรุงรักษาหรือซ่อมแซมภายในบริเวณสะอาด จะต้องมีการมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการดำเนินการทำความสะอาด ซ้ำเชื้อและ/หรือทำให้ปราศจากเชื้อของสถานที่ หลังการซ่อมบำรุง

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 365 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 366 ระบบการผลิตน้ำและจ่ายน้ำต้องออกแบบ ติดตั้ง และบำรุงรักษาเพื่อให้มั่นใจว่าผลิตน้ำได้คุณภาพที่เหมาะสม รวมถึงต้องไม่ใช้งานเกินกว่ากำลังผลิตของระบบที่ออกแบบไว้
น้ำสำหรับการผลิตยาฉีดต้องผลิต จัดเก็บและจ่ายไปยังจุดที่ใช้โดยต้องป้องกันการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ ตัวอย่างเช่น ให้มีการไหลเวียนสม่ำเสมอที่อุณหภูมิสูงกว่า 70 องศาเซลเซียส

คำอธิบาย

(1) การออกแบบและดูแลระบบน้ำให้อ้างอิงจาก WHO TRS (Technical Report Series) ฉบับล่าสุด number 929 (Geneva 2005) หรือ WHO Quality Assurance of Pharmaceuticals Volume 2 (หมวด Water for Pharmaceutical Uses) หรือ ISPE Baseline Guide volume 4: Water and Steam (December 2000) หรือเอกสารอ้างอิงทั้งหมดดังกล่าวที่เป็นฉบับปัจจุบัน

(2) การเก็บและรักษาน้ำสำหรับการผลิตยาฉีด (water for injection) ต้องให้มีการไหลเวียนสม่ำเสมอที่

อุณหภูมิสูงกว่า 70 องศาเซลเซียส เพื่อป้องกันการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์และการเกิด endotoxin

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติหรือแผนการบำรุงรักษา พร้อมทั้งบันทึกของระบบน้ำที่ใช้ในยาฉีด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การเก็บรักษาน้ำที่ใช้ในยาฉีดอุณหภูมิต่ำกว่า 70 องศาเซลเซียส และไม่เป็นระบบไหลเวียน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 367 เครื่องมือทุกชนิดได้แก่ เครื่องทำให้ปราศจากเชื้อ ระบบอากาศและการกรองอากาศ ระบายอากาศและแผ่นกรองก๊าซ ระบบการเตรียมและผลิตน้ำ การจัดเก็บและจ่ายน้ำ ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้อง และมีแผนบำรุงรักษา รวมถึงต้องผ่านการรับรองก่อนนำกลับไปใช้

คำอธิบาย

- (1) การตรวจสอบความถูกต้องให้ปฏิบัติตามหมวด 12 การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

หมายเหตุ

กรณีผลิตยาแบบ aseptic process ไม่มีการตรวจสอบความถูกต้องของระบบและเครื่องมือที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตดังกล่าว ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

กรณีผลิตยาแบบ terminal sterilization ไม่มีการตรวจสอบความถูกต้อง/ แผนการบำรุงรักษาของระบบและเครื่องมือที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตดังกล่าว ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

กรณีผลิตยาแบบ aseptic process ไม่มีแผนการบำรุงรักษาของระบบและเครื่องมือที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตดังกล่าว ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

สัญลักษณ์

ข้อ 368 สัญลักษณ์ของบริเวณสะอาดเป็นสิ่งสำคัญ ต้องทำความสะอาดตามกำหนดการที่เขียนไว้ เมื่อมีการใช้น้ำยาฆ่าเชื้อต้องมีมากกว่าหนึ่งชนิดหมุนเวียนกันใช้ และมีการตรวจติดตามเป็นประจำเพื่อให้มั่นใจว่าเชื้อไม่มีการพัฒนาเป็นสายพันธุ์ที่มีความต้านทานต่อน้ำยาฆ่าเชื้อ

คำอธิบาย

- (1) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาดและความถี่ของการทำความสะอาด
- (2) กรณีที่มีการใช้น้ำยาฆ่าเชื้อ ต้องมีมากกว่าหนึ่งชนิดซึ่งมีสูตรโครงสร้างทางเคมีต่างกลุ่มกัน และมีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการเตรียมน้ำยาฆ่าเชื้อ
- (3) มีการตรวจติดตามประสิทธิภาพของน้ำยาฆ่าเชื้อเป็นประจำ เพื่อให้มั่นใจว่าเชื้อไม่มีการต้านทานต่อน้ำยา

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาดและความถี่ของการทำความสะอาด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการหมุนเวียนการใช้น้ำยาฆ่าเชื้อ และไม่ตรวจติดตามประสิทธิภาพของน้ำยาฆ่าเชื้อ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 369 น้ำยาฆ่าเชื้อและสารทำความสะอาดต้องตรวจติดตามว่าไม่มีการปนเปื้อนจุลินทรีย์ น้ำยาที่เจือจางแล้วต้องเก็บในภาชนะบรรจุที่ผ่านการทำความสะอาดและเก็บในเวลาที่กำหนดเท่านั้น นอกจากจะผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ สำหรับน้ำยาฆ่าเชื้อและสารทำความสะอาดที่ใช้ในบริเวณระดับ A และ B ต้องทำให้ปราศจากเชื้อก่อนใช้

คำอธิบาย

- (1) การเจือจางน้ำยาฆ่าเชื้อต้องกำหนดระยะเวลาในการใช้ และต้องมั่นใจว่าไม่มีการปนเปื้อนจุลินทรีย์ก่อนนำไปใช้
- (2) น้ำยาฆ่าเชื้อและสารทำความสะอาดที่ใช้ในบริเวณระดับ A และ B ต้องทำให้ปราศจากเชื้อก่อนใช้ด้วยวิธีการอบหรือ autoclave และบรรจุในภาชนะปราศจากเชื้อ

หมายเหตุ

น้ำยาฆ่าเชื้อและสารทำความสะอาดที่ใช้ในบริเวณระดับ A และ B ไม่ทำให้ปราศจากเชื้อก่อนใช้ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 370 การรวมคว้นบริเวณสะอาด อาจมีประโยชน์ในการลดการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ในบริเวณชอกมุมที่เข้าไปทำความสะอาดได้ยาก

คำอธิบาย

- (1) การรวมคว้นบริเวณสะอาดควรกระทำเฉพาะเมื่อมีข้อบ่งชี้ว่าต้องทำ เช่น ปริมาณเชื้อในอากาศเกินมาตรฐาน
- (2) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการรวมคว้นบริเวณสะอาด
- (3) หากมีการรวมคว้นบริเวณสะอาด ต้องคำนึงถึงการตกค้างของสารเคมีที่อาจทำลายเครื่องมือผลิตได้ และต้องมีระบบระบายอากาศออก เพื่อไม่ให้เป็นอันตรายต่อผู้ปฏิบัติงาน
- (4) ตัวอย่างการรวมคว้นบริเวณสะอาด เช่น การใช้ vaporized hydrogen peroxide, formalin

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการรวมคว้นบริเวณสะอาด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ
กรณีที่มีการรวมคว้นด้วย Formalin แต่ไม่มีระบบระบายอากาศออก เป็นอันตรายต่อผู้ปฏิบัติงาน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

กระบวนการ
ข้อ 371 ต้องระมัดระวังเพื่อให้เกิดการปนเปื้อนน้อยที่สุดระหว่างทุกขั้นตอนของกระบวนการรวมถึงขั้นตอนก่อนที่ทำให้ปราศจากเชื้อ

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

-

ข้อ 372 ห้ามผลิตหรือบรรจุผลิตภัณฑ์ที่มาจากจุลินทรีย์ในบริเวณเดียวกับที่ใช้สำหรับกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาชนิดอื่น แต่ถ้าเป็นวัคซีนของจุลินทรีย์ที่ตายแล้วหรือสารสกัดจากแบคทีเรียหลังจากการทำให้หมดฤทธิ์แล้วอาจทำการบรรจุในบริเวณเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อชนิดอื่นได้

คำอธิบาย

- (1) กรณีการผลิตวัคซีนของจุลินทรีย์ที่ตายแล้วหรือสารสกัดจากแบคทีเรียหลังจากทำให้หมดฤทธิ์แล้วจะทำการบรรจุในบริเวณเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อชนิดอื่นจะต้องได้รับอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

หมายเหตุ

มีการผลิตหรือบรรจุผลิตภัณฑ์ที่มาจากจุลินทรีย์ในบริเวณเดียวกับที่ใช้สำหรับกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาชนิดอื่น ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ผลิตภัณฑ์ขึ้นของจุลินทรีย์ที่ตายแล้วหรือสารสกัดจากแบคทีเรียหลังจากทำให้หมดฤทธิ์แล้วทำการบรรจุในบริเวณเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อชนิดอื่นโดยไม่ได้รับอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

<p>ข้อ 373 การตรวจสอบความถูกต้องของการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ ต้องรวมถึงการทดสอบจำลองกระบวนการโดยใช้อาหารเพาะเชื้อหรือมีเดียฟิลล์ การเลือกอาหารเพาะเชื้อต้องเลือกรูปแบบของผลิตภัณฑ์ และความเฉพาะเจาะจง ความใส ความเข้มข้น และความเหมาะสมในการทำให้ปราศจากเชื้อ</p> <p>ข้อ 374 การทดสอบจำลองกระบวนการต้องทำเลียนแบบให้ใกล้เคียงที่สุดกับการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อที่ทำเป็นประจำ และรวมถึงขั้นตอนการผลิตวิกฤตทุกขั้นตอน ต้องรวมถึงสิ่งที่ทำให้เกิดการขัดจังหวะการทำงานระหว่างการผลิตตามปกติ และกรณีแย่งที่สุด</p> <p>ข้อ 375 การตรวจสอบความถูกต้องครั้งแรกต้องทำการทดสอบจำลองกระบวนการติดต่อกันสามครั้งต่อผลิตภัณฑ์งานจนได้ผลเป็นที่พอใจ และทำซ้ำในช่วงเวลาที่กำหนด รวมถึงหลังจากมีการปรับปรุงที่สำคัญของระบบอากาศ เครื่องมือ กระบวนการ และจำนวนผลิตภัณฑ์การทำงาน</p> <p>การทดสอบจำลองกระบวนการให้ทำซ้ำสองครั้งต่อปีต่อผลิตภัณฑ์การทำงานและกระบวนการ</p>
--

คำอธิบาย

(1) รายละเอียดให้ดูตาม PI 007 PIC/S Recommendation on the validation of aseptic processes

หมายเหตุ

ไม่มีการทำการทดสอบจำลองกระบวนการโดยใช้อาหารเพาะเชื้อหรือมีเดียฟิลล์ ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ไม่ปฏิบัติตามรายละเอียดของ PI 007 PIC/S Recommendation on the validation of aseptic processes เช่น ไม่ทำการทดสอบจำลองกระบวนการติดต่อกัน 3 ครั้งต่อผลิตภัณฑ์การทำงาน และไม่ทำซ้ำในช่วงเวลาที่กำหนดรวมถึงหลังจากมีการปรับปรุงที่สำคัญของระบบอากาศ เครื่องมือ กระบวนการ และจำนวนผลิตภัณฑ์การทำงาน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

<p>ข้อ 376 จำนวนภาชนะบรรจุที่ใช้สำหรับมีเดียฟิลล์ต้องเพียงพอที่สามารถประเมินผลได้ สำหรับรุ่นการผลิตปริมาณน้อย จำนวนภาชนะบรรจุสำหรับมีเดียฟิลล์ต้องใช้อย่างน้อยเท่ากับจำนวนของรุ่นผลิต เป้าหมายต้องไม่พบเชื้อ โดยใช้เกณฑ์ดังนี้</p> <p>(1) เมื่อบรรจุน้อยกว่า 5,000 หน่วย ต้องไม่พบการปนเปื้อน</p> <p>(2) เมื่อบรรจุ 5,000 ถึง 10,000 หน่วย</p> <p>(ก) พบการปนเปื้อน 1 หน่วย ต้องสืบสวนหาสาเหตุ รวมถึงพิจารณาทำมีเดียฟิลล์ซ้ำ</p> <p>(ข) พบการปนเปื้อน 2 หน่วย ต้องพิจารณาสาเหตุเพื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำหลังสืบสวนหาสาเหตุ</p> <p>(3) เมื่อบรรจุมากกว่า 10,000 หน่วย</p> <p>(ก) พบการปนเปื้อน 1 หน่วย ต้องสืบสวนหาสาเหตุ</p> <p>(ข) พบการปนเปื้อน 2 หน่วย ต้องพิจารณาสาเหตุเพื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำหลังสืบสวนหาสาเหตุ</p>

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อ 376 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 377 การเกิดการปนเปื้อนของเชื้อสำหรับขนาดการผลิตใดๆ ในบางช่วงของการตรวจสอบมีเดียฟิลล์ อาจแสดงถึงการปนเปื้อนอยู่ในระดับต่ำซึ่งต้องสืบสวนหาสาเหตุ การสืบสวนหาสาเหตุของการทำมีเดียฟิลล์ไม่ผ่าน ต้องรวมถึงแนวโน้มที่มีผลกระทบต่อประกันความปราศจากเชื้อของรุ่นการผลิตตั้งแต่การทำมีเดียฟิลล์ผ่านครั้งล่าสุด

คำอธิบาย

- (1) ต้องสืบสวนหาสาเหตุของการปนเปื้อนของการตรวจสอบมีเดียฟิลล์ครั้งนี้ เช่น สาเหตุจากเครื่องมือ ระบบอากาศ บุคลากร หรือการหยุดชะงักระหว่างการผลิต
- (2) ต้องตรวจสอบปัจจัยที่มีผลกระทบต่อความปราศจากเชื้อของรุ่นการผลิตตั้งแต่การทำมีเดียฟิลล์ผ่านครั้งล่าสุด
- (3) ต้องทบทวนเอกสารทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิต ได้แก่ สถานที่ อุปกรณ์ บุคลากร และกระบวนการ

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามคำอธิบาย ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 378 การตรวจสอบความถูกต้องใดๆ ต้องไม่ทำให้เกิดความเสียหายต่อกระบวนการ

คำอธิบาย

(14) การตรวจสอบความถูกต้องทุกอย่าง ต้องไม่ทำให้เกิดความเสียหายต่อกระบวนการ ตัวอย่างเช่น การทำมีเดียฟิลล์ต้องระวังการปนเปื้อนของอาหารเลี้ยงเชื้อ, การตรวจสอบความถูกต้องของการทำให้ปราศจากเชื้อต้องระวังการปนเปื้อนของ bioindicator

หมายเหตุ

การตรวจสอบความถูกต้องทำให้เกิดความเสียหายต่อกระบวนการ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 379 แหล่งน้ำ เครื่องมือเตรียมน้ำ และน้ำที่ผ่านการเตรียมต้องตรวจติดตามการปนเปื้อนทางเคมีและชีววิทยาเป็นประจำ และตรวจติดตามเอนโดทอกซิน (Endotoxin) ตามความเหมาะสม และเก็บรักษาผลบันทึกการตรวจติดตามรวมถึงการดำเนินการแก้ไข

คำอธิบาย

- (1) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการสุ่มตัวอย่าง โดยกำหนด sampling plan, ตำแหน่งการสุ่มตัวอย่างจากแหล่งน้ำ จากขั้นตอนการเตรียมน้ำ เช่น softener, resin, carbon, RO, DI, EDI และน้ำที่ผ่านการเตรียม ได้แก่ purified water และ water for injection
- (2) มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการ sanitization ระบบน้ำ และต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของ sanitizing method
- (3) มีการกำหนด alert limit, action limit และการวิเคราะห์แนวโน้ม (trend analysis)
- (4) ต้องมีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการดำเนินการ ในกรณีที่เกิด alert limit หรือ action limit
- (5) สำหรับ water for injection ต้องมีการตรวจเอนโดทอกซินทุกครั้งก่อนใช้ในการผลิต
- (6) ความถี่ของการตรวจติดตามการปนเปื้อนทางเคมีและชีววิทยา ขึ้นกับผลการตรวจสอบความถูกต้อง

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามคำอธิบายข้อใดข้อหนึ่ง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 380 กิจกรรมในบริเวณสะอาดต้องมีให้น้อยที่สุด โดยเฉพาะขณะกำลังผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ และการเคลื่อนไหวของผู้ปฏิบัติงานต้องมีการควบคุมและมีแนวทางปฏิบัติ เพื่อหลีกเลี่ยงการปล่อยอนุภาคและจุลินทรีย์เนื่องจากกิจกรรมที่กระทำอย่างเร่งรีบ อุณหภูมิและความชื้นในห้องต้องไม่ทำให้รู้สึกอึดอัดเนื่องจากคุณลักษณะของเสื้อผ้าที่ผู้ปฏิบัติงานสวมใส่

คำอธิบาย

- (1) ต้องมีการฝึกอบรมการปฏิบัติงานภายในบริเวณสะอาด
- (2) กำหนดอุณหภูมิภายในบริเวณปฏิบัติงานไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส สำหรับความชื้นให้กำหนดตามความเหมาะสมกับผลิตภัณฑ์

หมายเหตุ

-

ข้อ 381 วัตถุต้องมีการปนเปื้อนของจุลินทรีย์น้อยที่สุด ข้อกำหนดของวัตถุต้องมีการกำหนดคุณภาพด้านจุลินทรีย์และชี้บ่งโดยการตรวจติดตาม

คำอธิบาย

- (8) วัตถุที่มีความเสี่ยงต่อการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ ต้องมีการกำหนดปริมาณการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ และมีการตรวจสอบเมื่อรับเข้า พร้อมทั้งมีการตรวจติดตามให้เหมาะสมตามความเสี่ยง

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจติดตามวัตถุที่มีความเสี่ยงต่อการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 382 ภาชนะบรรจุและวัสดุในบริเวณสะอาดต้องปลดปล่อยเส้นใยออกมาให้น้อยที่สุด

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

-

ข้อ 383 ต้องมีมาตรการตามความเหมาะสม เพื่อลดการปนเปื้อนอนุภาคในผลิตภัณฑ์สุดท้ายให้น้อยที่สุด

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

-

ข้อ 384 ส่วนประกอบ ภาชนะบรรจุ และเครื่องมือหลังจากผ่านกระบวนการทำความสะอาดเสร็จแล้วต้องดำเนินการไม่ให้มีการปนเปื้อนซ้ำ

คำอธิบาย

- (1) ส่วนประกอบ ภาชนะบรรจุ และเครื่องมือหลังจากผ่านกระบวนการทำความสะอาดเสร็จแล้ว ต้องเก็บในห้องเฉพาะที่สามารถป้องกันการปนเปื้อนได้

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรการในการป้องกันการปนเปื้อนหลังจากผ่านกระบวนการทำความสะอาดเสร็จแล้ว ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 385 ช่วงเวลาระหว่างการล้างกับการทำให้แห้งและการทำให้ปราศจากเชื้อของส่วนประกอบ ภาชนะบรรจุ และเครื่องมือ รวมทั้งช่วงเวลาระหว่างการทำให้ปราศจากเชื้อกับการนำไปใช้ต้องให้สั้นที่สุดและต้องกำหนดขีดจำกัดของเวลาที่เหมาะสมกับสภาวะการจัดเก็บ

คำอธิบาย

- (1) ต้องมีข้อกำหนดเรื่อง holding time แต่ละขั้นตอน และมีข้อมูลสนับสนุน

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามคำอธิบาย ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 386 ระยะเวลาระหว่างเริ่มเตรียมสารละลายกับการทำให้ปราศจากเชื้อหรือการกรองผ่านแผ่นกรอง เพื่อกำจัดเชื้อต้องสั้นที่สุด ต้องกำหนดเวลาการเก็บรักษาที่นานที่สุดที่ยอมรับได้สำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดโดยพิจารณาจากส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์และมีคำแนะนำสำหรับวิธีการเก็บรักษา

คำอธิบาย

- (1) ต้องมีข้อกำหนดเรื่อง holding time แต่ละขั้นตอน ได้แก่ ช่วงระหว่างเริ่มเตรียมสารละลายกับการทำให้ปราศจากเชื้อหรือการกรองผ่านแผ่นกรองเพื่อกำจัดเชื้อ และช่วงระหว่างหลังการทำให้ปราศจากเชื้อก่อนการบรรจุ และมีข้อมูลสนับสนุน

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามคำอธิบาย ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 387 ต้องตรวจติดตามเชื้อที่มีอยู่ก่อนทำให้ปราศจากเชื้อ และกำหนดขีดจำกัดสำหรับเชื้อที่มีอยู่ก่อนเริ่มการทำให้ปราศจากเชื้อ ซึ่งขึ้นกับประสิทธิภาพของวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อที่ใช้ ต้องวิเคราะห์ปริมาณเชื้อที่มีอยู่ในแต่ละรุ่นผลิต ทั้งผลิตภัณฑ์ที่บรรจุแบบปราศจากเชื้อ และผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย

สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้ายที่ทำให้ปราศจากเชื้อแบบเกินจำเป็น (Overkill sterilization) อาจตรวจเชื้อที่มีอยู่ตามช่วงเวลาที่เหมาะสมเท่านั้น

สำหรับระบบการปล่อยผ่านโดยพาราเมตริก (Parametric release) การวิเคราะห์ปริมาณเชื้อที่มีอยู่ต้องทำทุกรุ่นการผลิต และถือว่าการทดสอบระหว่างกระบวนการ ต้องตรวจติดตามระดับของเอนโดทอกซิน (Endotoxin) ตามความเหมาะสม

สารละลายทุกชนิดโดยเฉพาะยาฉีดปริมาณมากต้องกรองผ่านแผ่นกรองเชื้อ และหากเป็นไปได้ควรกรองในตำแหน่งที่ใกล้กับการบรรจุมากที่สุด

คำอธิบาย

- (1) ต้องหา bioburden ในผลิตภัณฑ์อย่างน้อยก่อนขั้นตอนสุดท้ายของการทำให้ปราศจากเชื้อ เกณฑ์การยอมรับสำหรับ bioburden ต้องขึ้นกับขั้นตอนการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องได้ระดับการประกันความปราศจากเชื้อ (sterility assurance level, SAL = 10^{-6}) ต้องได้ผลของการหาปริมาณ bioburden ก่อนการปล่อยผ่าน (ยกเว้น terminal sterilization ที่ใช้ overkill cycle) โดยอาจเลือกใช้ rapid micro-methods

- (2) ต้องทำการประเมินความเสี่ยงเพื่อตรวจสอบเอนโดทอกซินในแต่ละขั้นตอน และอย่างน้อยต้องหาเอนโดทอกซินในภาชนะสุดท้ายที่ทำการบรรจุด้วย

Aseptic operations: สำหรับการกรองให้ปราศจากเชื้อ ต้องนำการศึกษา filter efficacy มาพิจารณาเมื่อหาเกณฑ์การยอมรับสำหรับ bioburden ก่อนการกรอง หมายความว่าถ้ามีการใช้การกรอง 2 ขั้นตอนต่อกัน ถ้าเทคนิคเป็นไปได้ต้องสุ่มตัวอย่างก่อนการกรองขั้นตอนสุดท้าย ตัวอย่างเช่น การกรองขั้นตอนแรกใส่ในถัง การกรองขั้นตอนที่สองกรองทันทีก่อนบรรจุ อย่างไรก็ตามถ้าเป็นระบบที่ใช้เครื่องกรอง 2 อัน (เครื่องกรองอันที่ 2 ใช้เพื่อความปลอดภัย ถ้าอันหนึ่งบกพร่อง ค่า SAL ยังได้ตามที่กำหนด) ต้องทำการสุ่มตัวอย่างตรงทางเข้าของเครื่องกรองทั้งสองเพื่อไม่ให้เกิดความเสียหายต่อขั้นตอนการกรอง โรงงานต้องให้เหตุผลถ้าทำการสุ่มตัวอย่างก่อนการกรองขั้นตอนแรก รวมถึงการมีความรู้และแนวโน้มของ bioburden ก่อนขั้นตอนการลด bioburden จะมีประโยชน์ในการควบคุม

กระบวนการ

Terminal sterilization: สำหรับการทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย ต้องนำค่า F_0 มาพิจารณา การสู่มตัวอย่างต้องสู่มภาชนะที่บรรจุแล้วก่อนการทำให้ปราศจากเชื้อ สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ใช้กระบวนการ overkill sterilization ในการทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย โรงงานต้องให้เหตุผลในการเลือกช่วงเวลาสำหรับทดสอบ bioburden

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามคำอธิบายข้อใดข้อหนึ่ง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 388 ส่วนประกอบ ภาชนะบรรจุ เครื่องมือและสิ่งอื่นที่ต้องใช้ในบริเวณสะอาดสำหรับกระบวนการปราศจากเชื้อต้องทำให้ปราศจากเชื้อและส่งเข้าไปในบริเวณนั้นโดยผ่านเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อแบบมีประตูสองด้าน ซึ่งฝังอยู่ที่ผนัง หรือโดยวิธีการอื่นที่บรรลุวัตถุประสงค์ในการที่ไม่นำเอาสิ่งปนเปื้อนเข้าไป พวกก๊าซที่ไม่ติดไฟที่ผ่านเข้าไปใช้ต้องกรองด้วยแผ่นกรองเชื้อ

คำอธิบาย

(1) ส่วนประกอบ ภาชนะบรรจุ เครื่องมือและสิ่งอื่นที่ต้องใช้ในบริเวณสะอาดสำหรับ aseptic process ต้องทำให้ปราศจากเชื้อและส่งเข้าไปในบริเวณนั้นโดยผ่านเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อแบบมีประตูสองด้าน ซึ่งฝังอยู่ที่ผนังหรือโดยวิธีการอื่น เช่น การส่งผ่านภายใต้ laminar

(2) ก๊าซที่ไม่ติดไฟ เช่น ไนโตรเจน คาร์บอนไดออกไซด์ ที่ผ่านเข้าไปใช้ต้องกรองด้วยแผ่นกรองเชื้อขนาด

0.2 μm

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามคำอธิบายข้อใดข้อหนึ่ง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 389 ต้องตรวจสอบความถูกต้องของประสิทธิผลของวิธีการใหม่ที่จะนำมาใช้ และมีการทวนสอบการตรวจสอบความถูกต้องตามระยะเวลาที่กำหนด โดยพิจารณาจากประวัติของสมรรถนะหรือเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญของกระบวนการหรือเครื่องมือ

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจสอบความถูกต้องของประสิทธิผลของวิธีการใหม่ที่จะนำมาใช้ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการทวนสอบการตรวจสอบความถูกต้องตามระยะเวลาที่กำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการตรวจสอบความถูกต้องเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญของกระบวนการหรือเครื่องมือ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ 390 การทำให้ปราศจากเชื้อทุกกระบวนการต้องตรวจสอบความถูกต้อง รวมถึงวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อที่นำมาใช้ที่ไม่ได้ระบุในเภสัชตำรับฉบับปัจจุบันตามที่รัฐมนตรีประกาศกำหนด หรือวิธีที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้เป็นสารละลายในน้ำหรือในน้ำมันเพียงชนิดเดียว (Simple aqueous or oily solution) และถ้าเป็นไปได้ต้องเลือกใช้วิธีการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อน

ในทุกกรณีของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อต้องเป็นไปตามทะเบียนตำรับยาและใบอนุญาตผลิตยา

คำอธิบาย

(1) กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อต้องเป็นไปตามทะเบียนตำรับยา

- (2) กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง (รายละเอียดให้ศึกษาตามหมวด 12)
- (3) กรณีที่ไม่ใช้วิธี overkill ต้องมีข้อมูลสนับสนุน เช่น การทำ cycle development (cycle design)
- (4) ในการทำให้ปราศจากเชื้อ ถ้าเป็นไปได้ให้ทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อน
- (5) ผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่สารละลายในน้ำหรือน้ำมันเพียงชนิดเดียว (simple aqueous or oily solution)

หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ตัวทำละลายหลายชนิด

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามคำอธิบายข้อใดข้อหนึ่งในข้อ 1, 2 และ 3 ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 391 ก่อนนำกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อวิธีใดมาใช้ ต้องพิสูจน์ให้เห็นว่ากระบวนการนั้นมีความเหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์และมีประสิทธิภาพในการทำให้ปราศจากเชื้ออย่างทั่วถึงสำหรับสิ่งของแต่ละประเภทตามเงื่อนไขที่ต้องการด้วยการวัดค่าทางกายภาพและการใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพ (Biological indicators) ตามความเหมาะสม

ความถูกต้องของกระบวนการต้องมีการทวนสอบตามระยะเวลาที่กำหนดอย่างน้อยปีละครั้งและเมื่อมีการปรับเปลี่ยนที่สำคัญของเครื่องมือ รวมถึงต้องมีการบันทึกผลของการตรวจสอบเก็บไว้

คำอธิบาย

- (1) มีข้อมูลสนับสนุนการเลือกใช้วิธีการทำให้ปราศจากเชื้อกับผลิตภัณฑ์และวัสดุการบรรจุ
- (2) ต้องพิสูจน์ว่าวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อนี้มีประสิทธิภาพจริง ด้วยการตรวจสอบความถูกต้อง และต้องระบุพารามิเตอร์ที่ใช้ เช่น อุณหภูมิ เวลา ปริมาณรังสี ความเข้มข้นของแก๊ส ความชื้น ความดัน ขนาดรูของแผ่นกรอง และอินดิเคเตอร์ชีวภาพที่เหมาะสมกับวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อนั้น
- (3) ความถูกต้องของกระบวนการต้องมีการทวนสอบตามระยะเวลาที่กำหนดอย่างน้อยปีละ 1 ครั้งและเมื่อมีการปรับเปลี่ยนที่สำคัญของเครื่องมือ รวมถึงต้องมีการบันทึกผลของการตรวจสอบเก็บไว้

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามคำอธิบายข้อใดข้อหนึ่ง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 392 การทำให้ปราศจากเชื้อที่มีประสิทธิภาพ วัสดุทั้งหมดต้องผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อตามกระบวนการที่กำหนด และต้องออกแบบกระบวนการที่แน่ใจว่าสามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้ตามที่ต้องการ

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

-

ข้อ 393 ต้องกำหนดรูปแบบการจัดเรียงสิ่งของตามที่ได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องสำหรับทุกกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ

คำอธิบาย

- (1) ต้องมีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการจัดเรียงสิ่งของในวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อตามวิธีที่ได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการจัดเรียงสิ่งของและไม่มีการจัดเรียงสิ่งของในวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อตามวิธีที่ได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 394 ควรใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพ (Biological indicators) เป็นวิธีเสริมสำหรับตรวจติดตามการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยต้องเก็บรักษาและใช้ตามคำแนะนำของผู้ผลิต และมีการตรวจสอบคุณภาพด้วยการทำการทดสอบควบคุมทางบวก (Positive control) ถ้ามีการใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพ (Biological indicators) ต้องระมัดระวังอย่างเข้มงวดไม่ให้มีการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์ของอินดิเคเตอร์ชีวภาพ(Biological indicators)

คำอธิบาย

- (1) การใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพอย่างเดียวไม่ใช่วิธีการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ เป็นเกณฑ์สำหรับใช้ในการตรวจติดตามเท่านั้น
- (2) ระวังไม่ให้หลอดบรรจุอินดิเคเตอร์ชีวภาพแตกหรือสตริปต์ฉีกขาด

หมายเหตุ

มีการใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพแล้วเกิดการปนเปื้อน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 395 ต้องมีวิธีที่ชัดเจนในการแยกผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่ผ่านและผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ตะกร้า ถาด หรือภาชนะอื่นที่ใช้ใส่ผลิตภัณฑ์หรือส่วนประกอบต้องติดป้ายให้ชัดเจน ระบุถึงชื่อของผลิตภัณฑ์หรือวัตถุดิบ หมายเลขรุ่น และมีการชี้บอกว่าผ่านหรือยังไม่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ

การใช้อินดิเคเตอร์ ตัวอย่างเช่น แลบสำหรับบอโตเคลฟ บอกได้เพียงว่ารุ่นหรือรุ่นย่อยนั้น ได้ผ่านกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ แต่ไม่ได้เป็นสิ่งชี้บอกอย่างน่าเชื่อถือว่ารุ่นนั้นปราศจากเชื้อ

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีวิธีการแยกผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่ผ่านและผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว และไม่มีการชี้บอกว่าผ่านหรือยังไม่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ข้อ 396 ต้องมีบันทึกการทำให้ปราศจากเชื้อแต่ละครั้ง และผ่านการรับรองซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่านรุ่นผลิตนั้น

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีบันทึกการทำให้ปราศจากเชื้อแต่ละครั้ง และผ่านการรับรองซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการปล่อยผ่านรุ่นผลิต ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อน

ข้อ 397 การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนแต่ละรอบ ต้องบันทึกบนแผนภาพเวลาและอุณหภูมิที่มีมาตราส่วนซึ่งมีขนาดใหญ่เพียงพอ หรือโดยการใช้อุปกรณ์อื่นที่มีความเที่ยงตรงและแม่นยำเหมาะสม

ระหว่างการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องมีการหาตำแหน่งการวางอุปกรณ์วัดอุณหภูมิที่ใช้สำหรับการควบคุมและบันทึก ควรมีการตรวจสอบกับอุปกรณ์วัดอุณหภูมิอีกอันที่เป็นอิสระต่อกันที่อยู่ในตำแหน่งเดียวกัน

คำอธิบาย

- (1) การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนแต่ละรอบ ต้องมีบันทึกบนแผนภาพเวลาและอุณหภูมิ หรือใช้อุปกรณ์บันทึกอื่นที่มีความเที่ยงตรงและแม่นยำเหมาะสม เช่น data logger, multirecorder
- (2) การตรวจสอบความถูกต้อง ต้องมีการหา cold spot เพื่อกำหนดตำแหน่งการวางอุปกรณ์วัดอุณหภูมิที่ใช้สำหรับการควบคุม

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามคำอธิบายข้อใดข้อหนึ่ง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 398 ต้องมีการใช้อินดิเคเตอร์เคมีหรือชีวภาพ แต่ต้องไม่เป็นการใช้แทนการวัดทางกายภาพ

คำอธิบาย

- (1) การวัดทางกายภาพ ได้แก่ การวัดอุณหภูมิ เวลา และความดัน

หมายเหตุ

-

ข้อ 399 ต้องมีเวลาที่เพียงพอที่สิ่งของทั้งหมดมีอุณหภูมิถึงที่กำหนด ก่อนเริ่มต้นนับเวลาของช่วงการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยต้องหาเวลานี้สำหรับสิ่งของแต่ละประเภทที่นำไปผ่านกระบวนการ

คำอธิบาย

- (1) ในขั้นตอนการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องหาเวลาที่ให้สิ่งของทั้งหมดถึงอุณหภูมิที่กำหนด (heat up time) ของแต่ละ load pattern ถ้าเป็นไปได้ควรใช้แผนภาพอุณหภูมิและเวลาประกอบในการพิจารณาปล่อยผ่านรุ่นผลิต (review batch release)

หมายเหตุ

-

ข้อ 400 การทำให้เย็นลงหลังจากผ่านระยะเวลาอุณหภูมิสูงในรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องระวังไม่ให้สิ่งของที่ปราศจากเชื้อแล้วมีการปนเปื้อนโดยของเหลวหรือก๊าซที่ใช้สำหรับทำให้เย็นซึ่งสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ต้องปราศจากเชื้อ นอกจากสามารถแสดงให้เห็นว่าภาชนะบรรจุใดที่รั่วจะไม่ผ่านการรับรองสำหรับนำไปใช้

คำอธิบาย

- (1) สิ่งของที่ทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ต้องระวังไม่ให้เกิดการปนเปื้อน เช่น เก็บไว้ในตู้ laminar
- (2) ของเหลวหรือก๊าซที่ใช้สำหรับทำให้เย็นซึ่งสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ต้องทำให้ปราศจากเชื้อ เช่น การกรองผ่าน 0.2 micron filter สำหรับก๊าซ นอกจากทำ leak test ทุกภาชนะบรรจุ

หมายเหตุ

สิ่งของที่ทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ในขั้นตอนการทำให้เย็นลงแล้วไม่มีการป้องกันการปนเปื้อน (กรณีสิ่งของนั้นต้องใช้ในกระบวนการ aseptic) ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ของเหลวหรือก๊าซที่ใช้สำหรับทำให้เย็นซึ่งสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ไม่ผ่านกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ (กรณีสิ่งของนั้นต้องใช้ในกระบวนการ aseptic) ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

สิ่งของที่ทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ในขั้นตอนการทำให้เย็นลงแล้วไม่มีการป้องกันการปนเปื้อน (กรณีสิ่งของนั้นต้องใช้ในกระบวนการ terminal sterilization) ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ของเหลวหรือก๊าซที่ใช้สำหรับทำให้เย็นซึ่งสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ไม่ผ่านกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ (กรณีสิ่งของนั้นต้องใช้ในกระบวนการ terminal sterilization) ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ความร้อนขึ้น
ข้อ 401 การตรวจติดตามกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนขึ้นต้องวัดทั้งอุณหภูมิและความดัน โดยอุปกรณ์ควบคุมต้องเป็นอิสระจากอุปกรณ์ตรวจติดตามและแผนภาพบันทึก ถ้าใช้ระบบควบคุมและตรวจติดตามอัตโนมัติต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องเพื่อให้แน่ใจว่าได้ตามข้อกำหนดกระบวนการวิกฤต
ความผิดพลาดของระบบและรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องมีบันทึกแสดงไว้ในระบบและปฏิบัติงานสามารถสังเกตเห็นได้

ตลอดช่วงเวลากำหนดทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องมีการตรวจสอบค่าที่อ่านได้จากตัวชี้บ่งกอนุภาคนิวเคลียสที่เป็นอิสระเป็นระยะเทียบกับค่าที่บันทึกในแผนภาพ

สำหรับเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อที่มีท่อระบายน้ำอยู่ที่ส่วนล่างของผู้ จำเป็นต้องมีการบันทึกอนุภาคนิวเคลียสตำแหน่งนี้ด้วยตลอดช่วงเวลากำหนดทำให้ปราศจากเชื้อ

ถ้าในรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อมีช่วงเวลาของการทำให้เป็นสุญญากาศ ต้องมีการทดสอบการรั่วของผู้เป็นประจำ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 402 ถ้าสิ่งของที่ทำให้ปราศจากเชื้อไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ที่บรรจุในภาชนะที่ปิดสนิท ต้องห่อหุ้มด้วยวัสดุที่ยอมให้อากาศผ่านออกมาได้และยอมให้อไอน้ำซึมผ่านเข้าไปได้ และสามารถป้องกันไม่ให้เกิดการปนเปื้อนหลังจากการทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ทุกส่วนของสิ่งของต้องสัมผัสกับน้ำหรือไอน้ำที่อุณหภูมิที่กำหนดในเวลาที่กำหนด

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 403 ต้องระวังเพื่อให้แน่ใจว่าไอน้ำที่ใช้ในการทำให้ปราศจากเชื้อมีคุณภาพที่เหมาะสมและไม่มีสารเจือปนในระดับที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนผลิตภัณฑ์หรือเครื่องมือ

คำอธิบาย

- (2) อย่างน้อยควรใช้ purified water เป็นตัวทำไอน้ำ
- (3) ควรมีการตรวจคุณภาพของไอน้ำ

หมายเหตุ

ในกรณีที่ไอน้ำนั้นต้องสัมผัสโดยตรงกับอุปกรณ์ที่จะนำไปใช้ในการบรรจุยา เช่น สายยาง หัวเข็มสำหรับบรรจุ แล้วไม่ใช่ purified water เป็นตัวทำไอน้ำ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ความร้อนแห้ง

ข้อ 404 กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนแห้งที่ใช้ต้องรวมถึงการหมุนเวียนของอากาศภายในตู้และมีการรักษาความดันให้สูงกว่าภายนอกเพื่อป้องกันอากาศที่ไม่ปราศจากเชื้อเข้าไปภายใน อากาศที่เข้าไปภายในตู้ต้องผ่านแผ่นกรองอากาศที่มีประสิทธิภาพสูง (HEPA filter)

ถ้าใช้กระบวนการนี้เพื่อกำจัดไพโรเจน (Pyrogen) ต้องทำการทดสอบโดยใช้เอนโดทอกซิน (Endotoxin) เป็นส่วนหนึ่งของการตรวจสอบความถูกต้องด้วย

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยรังสี

ข้อ 405 การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยรังสีส่วนมากใช้กับวัสดุและผลิตภัณฑ์ที่ไม่ทนต่อความร้อน ผลิตภัณฑ์ยาหลายชนิดและวัสดุการบรรจุบางชนิดไวต่อรังสี ดังนั้นวิธีนี้ใช้ได้เมื่อมีการทดลองยืนยันว่ารังสีไม่มีผลต่อการสลายตัวของผลิตภัณฑ์ การฉายรังสีอัลตราไวโอเล็ตเป็นวิธีที่ไม่ยอมรับในการทำให้ปราศจากเชื้อ

คำอธิบาย

ดูรายละเอียดหมวด 18

หมายเหตุ

ไม่มีผลการทดลองยืนยันว่ารังสีมีผลต่อการสลายตัวของผลิตภัณฑ์หรือไม่ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 406 ต้องวัดปริมาณรังสีระหว่างขั้นตอนการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยใช้อินดิเคเตอร์ (Indicator) วัดปริมาณรังสีซึ่งไม่ขึ้นกับอัตราปริมาณรังสีที่ใช้ แต่เป็นการวัดปริมาณรังสีที่ผลิตภัณฑ์ได้รับ

ต้องใช้อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีติดที่ภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ในจำนวนที่เพียงพอและมีระยะใกล้กันเพียงพอเพื่อให้แน่ใจว่ามีอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีอยู่ในเครื่องฉายรังสี

อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่เป็นพลาสติกต้องใช้ภายในขีดจำกัดเวลาของการสอบเทียบ

ค่าการดูดกลืนรังสีจากอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีต้องอ่านภายในระยะเวลาสั้นหลังจากมีการสัมผัสกับรังสี

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ข้อ 407 อาจใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพเป็นวิธีการควบคุมเพิ่มเติม

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ข้อ 408 วิธีการตรวจสอบความถูกต้องพิจารณาถึงผลของความแปรผันในความแน่นของภาชนะหีบห่อ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ข้อ 409 ต้องมีวิธีการปฏิบัติเพื่อป้องกันการปะปนระหว่างวัตถุที่ผ่านการฉายรังสีแล้วกับวัตถุที่ยังไม่ผ่านการฉายรังสี โดยอาจใช้แผ่นสีที่ไวต่อรังสี (Radiation-sensitive colour disk) ติดบนแต่ละภาชนะหีบห่อเพื่อแยกแยะระหว่างภาชนะหีบห่อที่ผ่านการฉายรังสีและที่ยังไม่ผ่านการฉายรังสี

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 410 ปริมาณของรังสีทั้งหมดต้องฉายภายในระยะเวลาที่กำหนดไว้

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทิลีนออกไซด์

ข้อ 411 วิธีนี้ใช้เฉพาะเมื่อไม่สามารถใช้วิธีอื่นได้ ระหว่างการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทิลีนออกไซด์ต้องแสดงให้เห็นว่าวิธีนี้ไม่มีผลทำให้ผลิตภัณฑ์เสียหาย และแสดงสภาวะกับเวลาที่ใช้ในการกำจัดก๊าซ เพื่อลดก๊าซตกค้างและผลผลิตไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยาจนเหลือถึงขีดจำกัดที่ยอมรับได้สำหรับผลิตภัณฑ์และวัสดุแต่ละประเภท

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจสอบก๊าซตกค้างและผลผลิตไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยา ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 412 การสัมผัสโดยตรงระหว่างก๊าซกับเซลล์ของจุลินทรีย์เป็นสิ่งจำเป็น จึงต้องระวังโดยการหลีกเลี่ยงไม่ให้จุลินทรีย์ถูกห่อหุ้มอยู่ในวัสดุบางชนิด ตัวอย่างเช่น โปรตีนที่เป็นผลึกหรือแข็ง ชนิดและปริมาณของวัสดุการบรรจุมีผลต่อกระบวนการอย่างมีนัยสำคัญ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ข้อ 413 ก่อนวัตถุดิบสัมผัสกับก๊าซ ต้องปรับให้มีความชื้นและอุณหภูมิอยู่ในสมดุลกับค่าที่กำหนดในกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทิลีนออกไซด์ ต้องพิจารณาผลดีผลเสียของช่วงเวลาที่ใช้ในการปรับสมดุลกับข้อกำหนดที่ต้องให้มีช่วงเวลาสั้นที่สุดก่อนการทำให้ปราศจากเชื้อ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 414 แต่ละรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อต้องตรวจติดตามด้วยอินดิเคเตอร์ชีวภาพ (Biological indicators) ที่เหมาะสม โดยใช้จำนวนขึ้นทดสอบที่พอเหมาะวางกระจายให้ทั่วในสิ่งของที่จะทำให้ปราศจากเชื้อ ข้อมูลที่ได้เป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 415 ระหว่างกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อแต่ละรอบ ต้องบันทึกเวลาที่ใช้ ความดัน อุณหภูมิ ความชื้นภายในตู้ ความเข้มข้นและปริมาณของก๊าซทั้งหมดที่ใช้ ต้องบันทึกความดันและอุณหภูมิตลอดรอบบนแผนภาพ บันทึกนี้เป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 416 ภายหลังจากการทำให้ปราศจากเชื้อ สิ่งของนั้นต้องเก็บในสภาวะควบคุมที่มีการระบายอากาศเพื่อให้ก๊าซที่หลงเหลือและผลผลิตไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยาลดลงสู่ระดับที่กำหนด กระบวนการนี้ต้องตรวจสอบความถูกต้อง

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การกรองผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อในภาชนะบรรจุสุดท้าย

ข้อ 417 การใช้วิธีการกรองเพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอถ้าหากผลิตภัณฑ์สามารถทำให้ปราศจากเชื้อในภาชนะสุดท้ายได้ การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยไอน้ำเป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุดในปัจจุบัน ถ้าผลิตภัณฑ์ไม่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อในภาชนะสุดท้ายได้ สารละลายหรือของเหลวสามารถใช้วิธีการกรองผ่านแผ่นกรองปราศจากเชื้อที่มีขนาดของรู 0.22 ไมครอนหรือเล็กกว่า หรืออย่างน้อยที่สุดขนาดของรูเท่ากับจุลินทรีย์ที่ค้างอยู่บนแผ่นกรองได้ โดยกรองใส่ในภาชนะบรรจุที่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว แผ่นกรองดังกล่าวสามารถกำจัดแบคทีเรียและราส่วนมากได้ แต่ไม่สามารถกำจัดไวรัสหรือมัยโคพลาสมา จึงต้องพิจารณาใช้กระบวนการกรองร่วมกับการใช้ความร้อน

คำอธิบาย

- (1) การกรองเพื่อทำให้ปราศจากเชื้อต้องใช้แผ่นกรองขนาดรู 0.22 ไมครอนหรือเล็กกว่า
- (2) ในกรณีที่ใช้แผ่นกรองที่มีขนาดรูใหญ่มากกว่า 0.22 ไมครอน ต้องมีการตรวจสอบชนิดของเชื้อจุลินทรีย์ในยาก่อนทำการกรองทุกครั้ง
- (3) ต้องกรองใส่ในภาชนะบรรจุที่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามคำอธิบายข้อใดข้อหนึ่ง ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 418 วิธีการกรองมีความเสี่ยงมากกว่ากระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อวิธีอื่น จึงควรมีการกรองครั้งที่สองด้วยแผ่นกรองกักเชื้อที่ปราศจากเชื้ออีกครั้งหนึ่งทันทีก่อนบรรจุ การกรองครั้งสุดท้ายนี้ต้องให้อยู่ใกล้จุดที่ทำการบรรจุมากที่สุด

คำอธิบาย

- (1) กรณีที่ใช้แผ่นกรองขนาดรูใหญ่กว่า 0.22 ไมครอน ต้องมีการกรองครั้งที่สอง

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามคำอธิบาย ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 419 แผ่นกรองต้องมีคุณลักษณะที่ปล่อยเส้นใยออกมาน้อยที่สุด

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ข้อ 420 ต้องทำการตรวจสอบความสมบูรณ์ของแผ่นกรองปราศจากเชื้อก่อนใช้และทันทีหลังจากการกรองเสร็จโดยวิธีที่เหมาะสม ตัวอย่างเช่น การทดสอบจุดเกิดฟอง (Bubble point test) การทดสอบการแพร่ของอากาศ (Diffusion flow test) หรือ การทดสอบการรักษาความดัน (Pressure hold test)

ระหว่างการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องหาเวลาที่ใช้ในการกรองของสารละลายที่ทราบปริมาตรและหาความแตกต่างของความดันระหว่างแผ่นกรองที่ใช้ในการกรอง โดยในการผลิตที่ทำเป็นประจำถ้าพบว่าระหว่างการกรองค่าเหล่านี้แตกต่างจากที่กำหนดอย่างมีนัยสำคัญ ต้องบันทึกและสืบสวนหาสาเหตุ ผลของการตรวจสอบต้องรวมไว้ในบันทึกการผลิต

ความสมบูรณ์ของแผ่นกรองก๊าซและรูระบายอากาศที่จุดวิกฤตต้องตรวจสอบยืนยันหลังจากการใช้ สำหรับแผ่นกรองอื่นควรตรวจสอบยืนยันในระยะเวลาที่เหมาะสม

คำอธิบาย

(1) ความสมบูรณ์ของแผ่นกรองก๊าซและรูระบายอากาศที่จุดวิกฤตต้องตรวจสอบยืนยันหลังจากการใช้ เช่น แก๊สไนโตรเจนที่ใช้ในการบรรจุยา

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจสอบความสมบูรณ์ของแผ่นกรองปราศจากเชื้อก่อนใช้และทันทีหลังจากการกรองเสร็จ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการตรวจสอบความสมบูรณ์ของแผ่นกรองก๊าซและรูระบายอากาศที่จุดวิกฤตหลังการใช้ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 421 ต้องไม่ใช้แผ่นกรองเดียวกันทำการกรองนานกว่าหนึ่งวันทำงานนอกจากมีการตรวจสอบความถูกต้อง

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 422 แผ่นกรองต้องไม่มีผลต่อผลิตภัณฑ์ โดยการกรองส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ออกไปหรือปล่อยสารบางอย่างเข้ามาในผลิตภัณฑ์

คำอธิบาย

(3) ควรมีการทำ compatibility test ระหว่างแผ่นกรองกับผลิตภัณฑ์

หมายเหตุ -

ขั้นตอนสุดท้ายของผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ ข้อ 423 ผลิตภัณฑ์บรรจุในไวแอลที่จะทำให้แห้งแบบเยือกแข็งที่ปิดจุกอย่างยังไม่สมบูรณ์ต้องเก็บอยู่ภายใต้สภาวะระดับ A ตลอดเวลา จนกระทั่งจุกถูกปิดสนิท
--

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องร้ายแรง

ข้อ 424 ต้องปิดภาชนะบรรจุโดยวิธีที่ตรวจสอบความถูกต้องแล้วอย่างเหมาะสม ภาชนะบรรจุที่ปิดโดยการหลอม ตัวอย่างเช่น แอมพูลแก้วหรือพลาสติก ต้องตรวจสอบความสมบูรณ์ทุกภาชนะบรรจุ ภาชนะบรรจุชนิดอื่นต้องตรวจสอบความสมบูรณ์ตามวิธีการที่เหมาะสมจากตัวอย่างที่เก็บมา

คำอธิบาย

(2) แอมพูลแก้วหรือพลาสติกต้องทำ leak test ทุกภาชนะบรรจุ

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามคำอธิบาย ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 425 ระบบภาชนะบรรจุและการปิดผนึกสำหรับไวแอลที่บรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ ยังไม่สมบูรณ์จนกว่าทำการปิดผนึกฝาอะลูมิเนียม และต้องทำทันทีหลังปิดจุกอย่าง
--

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ข้อ 426 เครื่องมือที่ใช้ปิดผนึกฝาอะลูมิเนียมของไวแอลสามารถก่อให้เกิดอนุภาคเป็นจำนวนมาก จึงควรตั้งแยกต่างหากพร้อมติดตั้งเครื่องดูดอากาศอย่างเพียงพอ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ -

ข้อ 427 การปิดผนึกฝาอะลูมิเนียมของไวแอลสามารถดำเนินการโดยกระบวนการปราศจากเชื้อโดยใช้ฝาอะลูมิเนียมที่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ หรือดำเนินการนอกบริเวณปิดจุกยาง โดยมีกระบวนการต้องป้องกันไวแอลภายใต้ความสะอาดระดับ A จนถึงจุดที่ออกจากบริเวณปิดจุกยาง หลังจากนั้นไวแอลที่ปิดจุกยางแล้วต้องป้องกันด้วยลมจ่ายที่มีความสะอาดระดับ A จนกระทั่งปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียม

คำอธิบาย

(1) ไวแอลต้องอยู่ภายใต้ตู้ laminar (grade A) ตั้งแต่ปิดจุกยางจนกระทั่งปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียม สำหรับผลิตภัณฑ์ทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง (lyophilized products): การเคลื่อนย้ายผลิตภัณฑ์จากเครื่องบรรจุไปยังเครื่องทำให้แห้งแบบเยือกแข็งต้องทำภายใต้สภาวะระดับ A (ตัวอย่างเช่น laminar air flow แบบเคลื่อนย้ายได้) ที่อยู่ในห้องระดับ B การเคลื่อนย้ายไปยังเครื่องปิดผนึกฝาอะลูมิเนียมต้องทำภายใต้ลมจ่ายที่มีความสะอาดระดับ A

สำหรับผลิตภัณฑ์ของเหลวและผงแห้ง : การเคลื่อนย้ายจากบริเวณ aseptic processing ไปยังเครื่องปิดผนึกฝาอะลูมิเนียมต้องทำภายใต้ลมจ่ายที่มีความสะอาดระดับ A

สำหรับผลิตภัณฑ์ทุกชนิด: การปิดผนึกฝาอะลูมิเนียมต้องทำภายใต้ลมจ่ายที่มีความสะอาดระดับ A ฝาอะลูมิเนียมกำหนดให้ทำให้ปราศจากเชื้อเฉพาะเมื่อการปิดผนึกทำใน aseptic core ลมจ่ายที่มีความสะอาดระดับ A (grade A air supply)

Qualification requirements:

(2) การตรวจรับรองจะทำเฉพาะสถานะไม่มีการปฏิบัติงาน สำหรับเครื่องปิดผนึกฝาอะลูมิเนียมในสถานะไม่มีการปฏิบัติงานจะปฏิบัติตามข้อกำหนดเมื่อเปิดสวิตช์ air supply และเปิดเครื่องปิดผนึกให้ทำงาน (แต่ไม่จำเป็นต้องมีการป้อนไวแอลและฝาอะลูมิเนียม) และไม่มีผู้ปฏิบัติงานอยู่บริเวณนั้น สำหรับ conveyor tunnel สำหรับผลิตภัณฑ์ของเหลว สถานะไม่มีการปฏิบัติงานจะปฏิบัติตามข้อกำหนดเมื่อเปิดสวิตช์ air supply และเปิดสวิตช์ conveyor belt และไม่มีผู้ปฏิบัติงานอยู่บริเวณนั้น

(3) ต้องตรวจวัดอนุภาคและได้ตามข้อกำหนดระดับ A ต้องติดตั้ง probe อยู่ใต้เครื่องกรอง

(4) ต้องทำ smoke studies ไม่กำหนดต้องมี unidirectional air flow อย่างไรก็ตามต้องแสดงให้เห็นว่าการปกป้องไวแอลอย่างมีประสิทธิภาพ

(5) ต้องมีขีดจำกัดของ air velocity และเหตุผล

Monitoring requirements : ข้อกำหนดการตรวจติดตามอนุภาคและการปนเปื้อนจุลินทรีย์ ทางโรงงานต้องระบุโดยทำการประเมินความเสี่ยง

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรการป้องกันไวแอลที่ปิดจุกยางแล้วภายใต้ความสะอาดระดับ A ก่อนที่จะปิดผนึกฝาอะลูมิเนียม ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 428 ไวแอลที่ไม่มีจุกยางหรือปิดจุกไม่สมบูรณ์ต้องถูกคัดออกก่อนปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียม หากมีกิจกรรมที่จำเป็นต้องมีผู้ปฏิบัติงานเข้าไปในบริเวณปิดผนึกฝาอะลูมิเนียม ควรใช้เทคโนโลยีที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการสัมผัสโดยตรงกับไวแอล และลดการปนเปื้อนจุลินทรีย์ให้น้อยที่สุด

คำอธิบาย

รายละเอียดข้อ 429

(1) เทคโนโลยีที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการสัมผัสโดยตรงกับไวแอล อาจใช้ restricted access barriers system (RABS) และไอโซเลเตอร์

(2) ต้องมีระบบที่สามารถตรวจพบไวแอลที่ไม่มีจุกยางหรือปิดจุกไม่สมบูรณ์ก่อนที่จะปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียมและต้องคัดออก สำหรับระบบที่มีการตรวจสอบความถูกต้องแล้วว่าสามารถคัดออกไวแอลที่ไม่มีจุกยางหรือปิดจุกไม่สมบูรณ์หลังการปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียมจะยอมรับได้แต่วิธีคัดออกก่อนปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียมจะดีกว่า

หมายเหตุ

-

ข้อ 429 ระบบเรสทริกเทดแอกเซสแบริเออร์ (Restricted access barriers system) ซึ่งเป็นเทคโนโลยีการผลิตสมัยใหม่และไอโซเลเตอร์ (Isolator) อาจมีประโยชน์ในการให้ความมั่นใจต่อสถานะที่ต้องการ และลดการที่จะต้องผู้ปฏิบัติงานเข้าไปในบริเวณปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียม

คำอธิบาย

(1) Restricted access barriers system (RABS) และไอโซเลเตอร์ เป็นเพียงวิธีที่แนะนำ อาจใช้วิธีอื่นที่เหมาะสม

หมายเหตุ

-

ข้อ 430 การปิดผนึกเพื่อให้ภายในภาชนะบรรจุเป็นสุญญากาศ ต้องทดสอบการรั่วซึมสภาพสุญญากาศตามระยะเวลาที่เหมาะสมที่กำหนดไว้

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 431 ภาชนะที่บรรจุยาฉีดทุกภาชนะต้องตรวจสอบดูสิ่งปนเปื้อนหรือข้อบกพร่องอื่น ถ้าการตรวจสอบทำโดยการดูด้วยสายตาต้องทำได้แสงสว่างและฉากหลังที่ควบคุมสถานะอย่างเหมาะสม ระหว่างการตรวจสอบต้องหยุดพักสายตาเป็นระยะ

ผู้ปฏิบัติงานนี้ต้องผ่านการตรวจสอบสายตาเป็นประจำ ถ้าผู้ปฏิบัติงานสวมแว่นตาต้องตรวจสอบสายตาพร้อมแว่นตา ถ้าใช้วิธีอื่นในการตรวจสอบต้องตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการนั้น และต้องตรวจสอบสมรรถนะของเครื่องมือเป็นระยะ และบันทึกผลการตรวจสอบ

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจสอบหาสิ่งปนเปื้อนหรือข้อบกพร่องอื่นทุกภาชนะบรรจุ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ผู้ปฏิบัติงานไม่มีรายงานผลการตรวจสอบสายตา ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การควบคุมคุณภาพ

ข้อ 432 การทดสอบความปราศจากเชื้อในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปเป็นมาตรการลำดับสุดท้ายของการควบคุมเพื่อการประกันความปราศจากเชื้อ การทดสอบสำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบความปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 433 ในกรณีที่อนุมัติให้ใช้การปล่อยผ่านโดยพาราเมตริก (Parametric release) ต้องเน้นเป็นพิเศษในการตรวจสอบความถูกต้องและการตรวจติดตามกระบวนการผลิตทั้งหมด

คำอธิบาย

(4) การปล่อยผ่านโดยพาราเมตริกต้องขออนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

(5) ศึกษาตาม PIC/S Recommendation on Guidance on Parametric Release PI 005-3 25

September 2007

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 434 ตัวอย่างที่ใช้ในการทดสอบความปราศจากเชื้อต้องเป็นตัวแทนของทั้งรุ่น โดยเฉพาะต้องรวมถึงตัวอย่างจากส่วนของรุ่นผลิตที่พิจารณาแล้วว่ามีความเสี่ยงในการปนเปื้อนมากที่สุด ตัวอย่างเช่น

(9) ผลิตภัณฑ์ที่ทำการบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ ต้องเก็บตัวอย่างของภาชนะที่บรรจุในตอนเริ่มต้นและตอนสุดท้ายของรุ่นและภายหลังจากมีเหตุการณ์ที่มีการขัดจังหวะการทำงานที่มีนัยสำคัญ

(2) ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนในภาชนะสุดท้าย ต้องเก็บตัวอย่างผลิตภัณฑ์จากส่วนที่วางไว้บริเวณที่มีอุณหภูมิต่ำที่สุดในตู้

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

หมวด 19

ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

หลักการ

การนำระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์มาใช้ในระบบการผลิต การจัดเก็บ การกระจาย และการควบคุมคุณภาพ ต้องไม่ส่งผลกระทบต่อหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตซึ่งกำหนดไว้ในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ ในกรณีมีการนำระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์มาใช้แทนการดำเนินการด้วยบุคลากร ต้องไม่เกิดผลกระทบต่อคุณภาพและการประกันคุณภาพของผลิตภัณฑ์ รวมถึงควรพิจารณาถึงความเสี่ยงของประเด็นที่สูญเสียไปของระบบเดิมอันเนื่องจากการลดการมีส่วนร่วมของผู้ปฏิบัติงาน

บุคลากร

ข้อ 510 บุคลากรหลักและผู้ที่เกี่ยวข้องกับระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ต้องมีความร่วมมือกันอย่างใกล้ชิด บุคลากรต้องได้รับการฝึกอบรมที่เหมาะสมเกี่ยวกับการจัดการ และการใช้ระบบคอมพิวเตอร์ที่อยู่ในขอบเขตความรับผิดชอบของตน รวมถึงต้องมั่นใจว่ามีผู้เชี่ยวชาญที่เหมาะสมในการให้คำแนะนำแก่บุคลากรเกี่ยวกับการออกแบบ การตรวจสอบความถูกต้อง การติดตั้ง และการดำเนินงานของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

(1) ถ้าบุคลากรไม่ได้รับการฝึกอบรมที่เหมาะสมเกี่ยวกับการจัดการและการใช้ระบบคอมพิวเตอร์ หรือไม่มีผู้เชี่ยวชาญในการให้คำแนะนำแก่บุคลากร ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

การตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ 511 ในการตรวจสอบความถูกต้องของระบบคอมพิวเตอร์จะต้องให้ครอบคลุมถึงการใช้งานของระบบที่นำมาใช้ ที่ต้องตรวจสอบความถูกต้องก่อนการใช้งานหรือหลังการใช้งาน และกรณีมีการเพิ่มเติมส่วนประกอบใหม่เข้าไปในระบบ

การตรวจสอบความถูกต้องของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ ประกอบด้วยขั้นตอนการวางแผน การจัดทำข้อกำหนด การเขียนโปรแกรม การทดสอบโปรแกรม การทดสอบระบบภายหลังการติดตั้ง ระบบเอกสาร การใช้งาน การติดตามผล และการเปลี่ยนแปลงระบบ

คำอธิบาย

การตรวจสอบความถูกต้องก่อนการใช้งาน หมายถึง การตรวจสอบความถูกต้องก่อนการใช้ระบบคอมพิวเตอร์ (prospective validation)

การตรวจสอบความถูกต้องหลังการใช้งาน หมายถึง การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังของการใช้ระบบคอมพิวเตอร์ (retrospective validation)

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจสอบความถูกต้องของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ระบบ

ข้อ 512 ต้องจัดวางเครื่องมือให้เหมาะสมเพื่อไม่ให้ปัจจัยจากภายนอกมารบกวนระบบ

ข้อ 513 ต้องจัดทำรายละเอียดคำอธิบายของระบบรวมถึงแผนภาพไว้เป็นลายลักษณ์อักษร และมีการปรับปรุงให้ทันสมัยอยู่เสมอ โดยระบุรายละเอียดของหลักการ วัตถุประสงค์ มาตรการรักษาความปลอดภัย ขอบเขตของระบบ และจุดมุ่งหมายหลักในการใช้คอมพิวเตอร์ รวมถึงแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์กับระบบอื่นและวิธีการปฏิบัติอื่น

คำอธิบาย

ปัจจัยภายนอกที่อาจรบกวนระบบได้ เช่น อุณหภูมิ ความชื้น สนามแม่เหล็ก ฯลฯ (ผู้ใช้งานจำเป็นต้องศึกษาคู่มือการใช้งานของเครื่องมือนั้นๆ)

หมายเหตุ

ไม่มีการจัดทำเอกสารรายละเอียดคำอธิบายของระบบ รวมถึงแผนภาพไว้เป็นลายลักษณ์อักษร และไม่มีการปรับปรุงให้ทันสมัยอยู่เสมอ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 514 ระบบปฏิบัติการเป็นส่วนประกอบสำคัญของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ ผู้ใช้ระบบปฏิบัติการต้องปฏิบัติตามทุกขั้นตอนอย่างสมเหตุสมผล เพื่อให้มั่นใจว่ามีความสอดคล้องกับระบบประกันคุณภาพ

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการใช้ซอฟต์แวร์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 515 ต้องมีระบบตรวจสอบที่ติดตั้งอยู่ภายในระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ เพื่อสำหรับใช้ตรวจสอบการป้อนและการประมวลผลข้อมูลที่ต้องการ

คำอธิบาย

ระบบตรวจสอบ เช่น หากมีการป้อนข้อมูลผิดเงื่อนไขจะมีข้อความเตือนเกิดขึ้น หรือให้มีการยืนยันก่อนการลบข้อมูลที่สำคัญทั้ง

หมายเหตุ

ไม่มีระบบตรวจสอบที่ติดตั้งอยู่ภายในระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ สำหรับใช้ตรวจสอบการป้อนและการประมวลผลข้อมูลที่ต้องการ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 516 ก่อนนำระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์มาใช้งาน ต้องทำการทดสอบและยืนยันประสิทธิภาพว่าสามารถทำงานได้ผลตามต้องการ และหากมีการนำระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์เข้ามาแทนที่การทำงานด้วยมือ ต้องมีการใช้งานคู่ขนานกันไประยะหนึ่งก่อน โดยถือว่าเป็นส่วนหนึ่งของการทดสอบและการตรวจสอบความถูกต้องของระบบด้วย

คำอธิบาย

-

หมายเหตุ

ไม่มีการทดสอบและยืนยันประสิทธิภาพของการทำงานของระบบคอมพิวเตอร์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 517 การป้อนและการแก้ไขข้อมูล ต้องทำโดยผู้ที่ได้รับมอบอำนาจเท่านั้น ต้องมีวิธีการที่เหมาะสมสำหรับป้องกันมิให้ผู้ที่ไม่ได้รับมอบอำนาจเข้าถึงข้อมูล ตัวอย่างเช่น การใช้กุญแจ บัตรผ่าน รหัสส่วนบุคคล หรือการห้ามมิให้เข้าถึงจุดใช้คอมพิวเตอร์

ต้องมีวิธีการปฏิบัติสำหรับการมอบอำนาจ การยกเลิก การเปลี่ยนแปลงอำนาจในการป้อนและการแก้ไขข้อมูล รวมถึงการเปลี่ยนแปลงรหัสส่วนบุคคล รวมถึงควรมีระบบการบันทึกความพยายามที่จะเข้าสู่ระบบของผู้ที่ไม่ได้รับมอบอำนาจ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการมอบอำนาจ การยกเลิก การเปลี่ยนแปลงอำนาจในการป้อนและการแก้ไขข้อมูล หรือไม่ปฏิบัติตามมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 518 ถ้ามีการป้อนข้อมูลสำคัญด้วยมือ ตัวอย่างเช่น น้าหนักและหมายเลขรุ่นของส่วนประกอบระหว่างการชั่ง ต้องมีการตรวจสอบข้อมูลที่บันทึกว่าถูกต้อง ตัวอย่างเช่น การตรวจสอบโดยผู้ปฏิบัติงานคนที่สองหรือโดยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีการตรวจสอบซ้ำ (double check) ข้อมูลสำคัญที่บันทึกเมื่อมีการป้อนด้วยมือ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 519 ต้องมีระบบการบันทึกผู้ปฏิบัติงานที่ป้อนหรือยืนยันข้อมูลสำคัญ การแก้ไขข้อมูลต้องจำกัดเฉพาะผู้ที่ได้รับมอบอำนาจเท่านั้น การเปลี่ยนแปลงข้อมูลสำคัญต้องได้รับการมอบอำนาจและมีการบันทึกเหตุผลในการเปลี่ยนแปลง รวมถึงควรมีระบบบันทึกการป้อน การเข้าถึง และการแก้ไขข้อมูล

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ระบบไม่มีการบันทึกเพื่อบ่งบอกผู้ปฏิบัติงานที่ป้อนหรือยืนยัน หรือเปลี่ยนแปลงข้อมูลสำคัญ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 520 การเปลี่ยนแปลงระบบหรือโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ควรทำตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ ซึ่งจะต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง การตรวจสอบ การรับรอง และการนำไปปฏิบัติ การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องทำภายใต้ความเห็นชอบจากผู้รับผิดชอบในส่วนหนึ่งของระบบที่เกี่ยวข้อง และมีการบันทึกไว้

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการควบคุมการเปลี่ยนแปลงระบบหรือโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 521 ต้องสามารถพิมพ์ข้อมูลที่จัดเก็บโดยอิเล็กทรอนิกส์ เพื่อสำหรับการตรวจสอบประเมินคุณภาพ

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่สามารถพิมพ์ข้อมูลหรือเรียกข้อมูลที่จัดเก็บไว้โดยอิเล็กทรอนิกส์ เพื่อการตรวจสอบประเมินคุณภาพได้ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 522 ต้องจัดเก็บข้อมูลให้ปลอดภัยด้วยการใช้วิธีทางกายภาพหรืออิเล็กทรอนิกส์ เพื่อป้องกันความเสียหายที่อาจเกิดขึ้นโดยจงใจหรือโดยอุบัติเหตุ และต้องเป็นไปตามที่ระบุไว้ในหมวด 4 ข้อ 81 ของประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้

ข้อมูลที่จัดเก็บไว้ต้องมีการตรวจสอบการเข้าถึง ความคงทน และความถูกต้องแม่นยำ ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงอุปกรณ์หรือโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ต้องทำการตรวจสอบตามที่กล่าวมาข้างต้นด้วยความถี่ที่เหมาะสมกับสื่อที่ใช้ในการจัดเก็บนั้น

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่จัดเก็บข้อมูลให้ปลอดภัยด้วยการใช้วิธีทางกายภาพหรืออิเล็กทรอนิกส์ เพื่อป้องกันความเสียหายที่อาจเกิดขึ้นโดยจงใจหรือโดยอุบัติเหตุ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อมูลที่จัดเก็บไว้ไม่ได้รับการตรวจสอบการเข้าถึง ความคงทน และความถูกต้องแม่นยำ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ไม่มีการตรวจสอบในกรณีมีการเปลี่ยนแปลงอุปกรณ์หรือโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 523 ต้องป้องกันการสูญหายของข้อมูลด้วยวิธีการสำรองข้อมูลเป็นประจำอย่างสม่ำเสมอ และต้องจัดเก็บข้อมูลสำรองไว้นานเท่าที่จำเป็นในสถานที่ปลอดภัยและแยกบริเวณออกมาต่างหาก

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีการป้องกันการสูญหายของข้อมูลด้วยวิธีการสำรองข้อมูลเป็นประจำอย่างสม่ำเสมอ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 524 กรณีที่มีเหตุการณ์ระบบขัดข้องหรือหยุดทำงาน ต้องจัดให้มีวิธีการจัดการที่เป็นทางเลือกอื่นที่จำเป็นต่อการดำเนินงานแทน โดยเวลาที่ใช้ในการนำทางเลือกอื่นมาใช้แทนต้องสัมพันธ์กับความเร่งด่วนและความจำเป็นที่ต้องการใช้ระบบดังกล่าว ตัวอย่างเช่น ข้อมูลที่ใช้ในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ต้องจัดให้มีได้ในเวลาอันสั้น

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีวิธีการจัดการที่เป็นทางเลือกอื่นให้เพียงพอที่จำเป็นต่อการดำเนินงานแทนในกรณีที่มีเหตุการณ์ระบบขัดข้องหรือหยุดทำงาน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 525 ต้องกำหนดวิธีการปฏิบัติและมีการตรวจสอบความถูกต้อง หากระบบขัดข้องหรือหยุดทำงาน ทั้งนี้ให้มีการบันทึกเกี่ยวกับข้อขัดข้องและการดำเนินการแก้ไข

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีการกำหนดมาตรฐานวิธีการปฏิบัติและไม่มีการตรวจสอบความถูกต้อง หากระบบขัดข้องหรือหยุดทำงาน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 526 ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติในการบันทึกและวิเคราะห์ความผิดพลาด เพื่อให้สามารถทำการปฏิบัติการแก้ไข

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีการจัดทำมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการบันทึกและวิเคราะห์ความผิดพลาด เพื่อให้สามารถทำการปฏิบัติการแก้ไขได้ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 527 กรณีที่ใช้หน่วยงานภายนอกมาให้บริการด้านคอมพิวเตอร์ ต้องมีข้อตกลงอย่างเป็นทางการที่มีรายละเอียดชัดเจนถึงความรับผิดชอบของหน่วยงานดังกล่าวตามที่ระบุไว้ในหมวด 7 ของประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีข้อตกลงที่มีรายละเอียดชัดเจนถึงความรับผิดชอบของหน่วยงานภายนอกที่มาให้บริการด้านคอมพิวเตอร์ ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ข้อ 528 กรณีที่มีการนำระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์มาใช้ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่าย ระบบนั้นต้องยอมให้เฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้นสามารถปล่อยผ่านได้ และต้องสามารถบันทึกและบ่งบอกได้อย่างชัดเจนว่าบุคคลใดเป็นผู้ปล่อยผ่าน

คำอธิบาย -

หมายเหตุ

ไม่มีการกำหนดผู้ที่ได้รับมอบหมายที่สามารถปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ และไม่มีการบันทึกเพื่อบ่งบอกได้อย่างชัดเจนว่าบุคคลใดเป็นผู้ปล่อยผ่าน ถือเป็นข้อบกพร่องสำคัญ

ภาคผนวก

รายนามคณะกรรมการจัดทำคำแนะนำการปฏิบัติงานตามหลักเกณฑ์ GMP ของ PIC/S ภายใต้โครงการโครงการสนับสนุนเพื่อการปรับตัวของผู้ประกอบการและพัฒนาศักยภาพบุคลากรในอุตสาหกรรมยาตามเกณฑ์ Good Manufacturing Practice (GMP PIC/S) เพื่อรองรับผลกระทบจากข้อตกลงเขตการค้าเสรีอาเซียน

1	ศ.(พิเศษ) จอมจิน จันทรสกุล	ที่ปรึกษา
2	ผศ.มนต์ชูลี นิติน	ประธานคณะกรรมการ
3	รศ.ภาอรุณี ถนอมเกียรติ	ผู้ทำงาน
4	ผู้อำนวยการสำนักยาและวัตถุเสพติด หรือผู้แทน	ผู้ทำงาน
5	ภญ.โรจนา โกวิทวัฒนพงศ์	ผู้ทำงาน
6	ภญ.อมร วงศ์รักษ์พานิช	ผู้ทำงาน
7	ภญ.กาญจนา วิวัฒน์เจริญ	ผู้ทำงาน
8	ภก.สุทีป บุชยามานนท์	ผู้ทำงาน
9	ภก.ดำรง สถิติกรโกวิท	ผู้ทำงาน
10	ภก.ไพบูลย์ อมตมัทธนะ	ผู้ทำงาน
11	รศ.พจวรรณ ลาวัฒน์ประเสริฐ	ผู้ทำงาน
12	รศ.ลาวัลย์ ศรีพงษ์	ผู้ทำงาน
13	ผศ.ณัฐวัฒน์ ณัฐพลวัฒน์	ผู้ทำงาน
14	รศ.สุวรรณา วรรัตน์	ผู้ทำงาน
15	ผศ.สถาพร นิมกุลรัตน์	ผู้ทำงาน
16	ภญ.ดร.ชุตินา วีรินชพงศ์	ผู้ทำงาน
17	ภญ.ศันนงค์ ปอแก้ว	ผู้ทำงาน
18	ภญ.พัชรีวรรณ ผิงนิล	ผู้ทำงาน
19	ภญ.ปิยะรส วัชรนุกุล	ผู้ทำงาน
20	ภญ.ศันสนีย์ มั่นจินดา	ผู้ทำงาน
21	ภก.เสริมรัฐ ไชยคุณ	ผู้ทำงาน
22	ภญ.เกศราพร ต้นไม้ทอง	ผู้ทำงาน
23	ภก.พงศ์พล สุตันตยาวลี	ผู้ทำงาน
24	ภญ.พรทิพย์ เบญจศิริมงคล	ผู้ทำงาน
25	ภญ.ฐิติพร ตันรัตนาวงศ์	ผู้ทำงาน
26	ภก.วิรัช จิรรัศมี	ผู้ทำงาน
27	ภก.อนันต์ คุปตเมธี	ผู้ทำงาน
28	ภก.ปริญญา เปาทอง	ผู้ทำงาน
29	ภก.ทัฬห ปิงเจริญกุล	ผู้ทำงาน
30	ภญ.ขจรจิตร ส่องไพศาล	ผู้ทำงาน
31	ภก.เกษม กาญจนวงศ์	ผู้ทำงาน

รายนามคณะกรรมการจัดทำคำแนะนำการปฏิบัติงานตามหลักเกณฑ์ GMP ของ PIC/S
ภายใต้โครงการโครงการสนับสนุนเพื่อการปรับตัวของผู้ประกอบการและพัฒนาศักยภาพ
บุคลากรในอุตสาหกรรมยาตามเกณฑ์ Good Manufacturing Practice (GMP PIC/S)
เพื่อรองรับผลกระทบจากข้อตกลงเขตการค้าเสรีอาเซียน

32	ภก.ปราโมทย์ ชลยุทธ์	ผู้ทำงาน
34	ภญ.วิไล กวีวงศ์วรนนท์	ผู้ทำงาน
35	ภญ.วิภาดา วงศ์เกษตรชัย	ผู้ทำงาน
36	ภก.ชัยชาติ กุลนุวัฒน์	ผู้ทำงาน
37	คุณธัญยธรณ์ พ่วงนาคพันธ์	ผู้ทำงาน
38	ภก.ประเสริฐ เลิศเลอพันธ์	ผู้ทำงาน
39	ภก.สันชัย เปลียนแก้ว	ผู้ทำงาน
40	ภญ.ฉวีวรรณ ตั้งธรรมนิยม	ผู้ทำงาน
41	ภญ.สุพัตรา สันติเทวกุล	ผู้ทำงาน
42	ภก. ชัชวาลย์ เจนบุญไทย	ผู้ทำงาน
43	ภญ.ศศิธร อุดมเมธีรคุณ	ผู้ทำงาน
44	รศ.อรลักษณ์า แพร่ตกุล	ผู้ทำงานและเลขานุการ
45	ภก.ดร.ธนู ทองนพคุณ	ผู้ทำงานและผู้ช่วยเลขานุการ
46	ผศ.วิวัฒน์พร พัฒนภักดี	ผู้ทำงานและผู้ช่วยเลขานุการ
47	ภญ.ดร.พรทิพา เอี่ยมสำอางค์	ผู้ทำงานและผู้ช่วยเลขานุการ