

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข

เรื่อง

การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับ
หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน
ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๔

สารบัญ

หน้า

คำนิยามศัพท์.....	๑
หมวด ๑ การบริหารคุณภาพ.....	๗
หมวด ๒ บุคลากร.....	๑๑
หมวด ๓ อาคารสถานที่และเครื่องมือ.....	๑๔
หมวด ๔ การดำเนินการด้านเอกสาร.....	๑๗
หมวด ๕ การดำเนินการผลิต.....	๒๓
หมวด ๖ การควบคุมคุณภาพ.....	๒๙
หมวด ๗ การจ้างการผลิตและการวิเคราะห์.....	๓๔
หมวด ๘ ข้อร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์.....	๓๕
หมวด ๙ การตรวจสอบตนเอง.....	๓๗
หมวด ๑๐ การสุ่มตัวอย่างวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุ.....	๓๗
หมวด ๑๑ ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างจัดเก็บ.....	๓๙
หมวด ๑๒ การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง.....	๔๑
หมวด ๑๓ การผลิตยาน้ำ ครีม และซีฟิ้ง.....	๔๖
หมวด ๑๔ การผลิตยาปราศจากเชื้อ.....	๔๗
หมวด ๑๕ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ที่ไม่ใช่ยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน.....	๖๔
หมวด ๑๖ การผลิตยาเตรียมแอร์โซลสำหรับสูดดมแบบกำหนดขนาดใช้.....	๖๖
หมวด ๑๗ การผลิตเภสัชภัณฑ์รังสี.....	๖๗
หมวด ๑๘ การใช้รังสีชนิดก่ไอออนในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา.....	๖๙
หมวด ๑๙ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์.....	๗๕
บทเฉพาะกาล.....	๗๗



ประกาศกระทรวงสาธารณสุข

เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน

ตามกฎหมายว่าด้วยยา

พ.ศ. ๒๕๕๔

อาศัยอำนาจตามความในข้อ ๒ ข้อ ๕ ข้อ ๖(๙) และ (๑๐) และข้อ ๗(๔) ของกฎกระทรวงกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการผลิตยาแผนปัจจุบัน พ.ศ.๒๕๔๖ ซึ่งออกตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ อันเป็นพระราชบัญญัติที่มีบทบัญญัติบางประการเกี่ยวกับการจำกัดสิทธิและเสรีภาพของบุคคล ซึ่งมาตรา ๒๙ ประกอบกับมาตรา ๓๒ มาตรา ๓๓ มาตรา ๔๑ มาตรา ๔๓ และมาตรา ๔๕ ของรัฐธรรมนูญแห่งราชอาณาจักรไทย บัญญัติให้กระทำได้โดยอาศัยอำนาจตามบทบัญญัติแห่งกฎหมาย รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขออกประกาศไว้ ดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ให้ยกเลิกประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๔๖

ข้อ ๒ ประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ให้ใช้บังคับเมื่อพ้นกำหนด ๙๐ วันนับตั้งแต่วันประกาศในราชกิจจานุเบกษา เป็นต้นไป

ข้อ ๓ ในประกาศนี้

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

“การกักกัน (Quarantine)” หมายความว่า สถานะของวัตถุดิบหรือวัสดุการบรรจุผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ถูกจัดแยกไว้ต่างหากโดยวิธีการทางกายภาพ หรือวิธีการอื่นที่มีประสิทธิภาพ ในระหว่างรอการตัดสินใจเพื่อการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน

“การควบคุมการเปลี่ยนแปลง (Change control)” หมายความว่า ระบบที่เป็นทางการซึ่งประกอบด้วยคณะทำงานที่เป็นตัวแทนจากหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ทำหน้าที่ทบทวนข้อเสนอหรือการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจริงที่อาจมีผลกระทบต่อสถานะที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ เครื่องมือ และกระบวนการ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อพิจารณาความจำเป็นสำหรับการดำเนินการที่จะให้ความมั่นใจ และมีการจัดทำเอกสารว่าระบบนั้นยังคงสถานะที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง

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

“การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต (In-process control)” หมายความว่า การตรวจสอบระหว่างการดำเนินการผลิตเพื่อตรวจติดตามและปรับกระบวนการหากจำเป็น เพื่อให้แน่ใจว่าได้ผลิตภัณฑ์ ถูกต้องตรงตามข้อกำหนด การควบคุมสภาวะแวดล้อมหรือเครื่องมืออาจถือเป็นส่วนหนึ่งของการควบคุมระหว่างกระบวนการ

“การคืนผลิตภัณฑ์ (Return)” หมายความว่า การคืนผลิตภัณฑ์ ซึ่งอาจจะมีหรือไม่มีข้อบกพร่องในเรื่องคุณภาพกลับไปคืนมายังผู้ผลิตหรือผู้จัดจำหน่าย

“การเรียกคืนผลิตภัณฑ์ (Recall)” หมายความว่า การเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบกพร่องหรือสงสัยว่ามีข้อบกพร่องในเรื่องคุณภาพจากท้องตลาด โดยพนักงานเจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผู้ผลิต หรือผู้จัดจำหน่าย

“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 ถูกต้องตรงกับกรออกแบบที่ได้รับการรับรองและข้อเสนอแนะของผู้ผลิต

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

“การตรวจรับรองสมรรถนะ (Performance qualification, PQ)” หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือที่เชื่อมต่อเข้าด้วยกันสามารถทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพและสามารถทำซ้ำได้ 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 วัสดุการบรรจุ ตามทฤษฎีกับที่ใช้ไปจริง 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 การปนเปื้อนของวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ ด้วยวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น

“การประกันคุณภาพ (Quality assurance)” หมายความว่า การรวมหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตและปัจจัยอื่นไว้ด้วยกัน ซึ่งครอบคลุมทุกอย่างที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ โดยเป็นผลรวมของการบริหารจัดการที่มีวัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ยามีคุณภาพตามที่กำหนดสำหรับจุดมุ่งหมายในการใช้

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

“การวิเคราะห์ความเสี่ยง (Risk analysis)” หมายความว่า วิธีการประเมินและบ่งบอกลักษณะของพารามิเตอร์วิกฤต ในการทำงานของเครื่องมือหรือกระบวนการ

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

“การออกแบบแบบแบร็กเกตติง (Bracketing design)” หมายความว่า แผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ที่เมื่อทำการทดสอบ ณ เวลาหนึ่งเฉพาะตัวอย่างที่มีความแรงหรือขนาดบรรจุสูงสุดและต่ำสุด ใช้เป็นตัวแทนของผลิตภัณฑ์ที่มีความแรงหรือขนาดบรรจุที่อยู่ระหว่างสูงสุดและต่ำสุดนั้น 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 เกณฑ์หรือขอบเขตที่กำหนดขึ้นเพื่อเป็นการเตือนถึงแนวโน้มที่ค่าแสดงเปลี่ยนแปลงจากสภาวะปกติ ซึ่งไม่จำเป็นต้องปฏิบัติการแก้ไข แต่ต้องมีการสืบสวนติดตามหาสาเหตุ

“ความปราศจากเชื้อ (Sterility)” หมายความว่า การไม่มีจุลินทรีย์ที่มีชีวิต เงื่อนไขในการทดสอบความปราศจากเชื้อเป็นไปตามที่ระบุในตำรายา

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 อย่างน้อยที่สุดบริเวณนี้จะต้องทำให้มีความดันในห้องต่ำกว่าสภาวะแวดล้อมภายนอกที่อยู่ติดกันและให้มีประสิทธิภาพในการกำจัดสิ่งปนเปื้อนแม้มีปริมาณเล็กน้อยในอากาศ

“**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 คล้ายผลิตภัณฑ์ที่จะทำการตรวจสอบความถูกต้อง ส่วนใหญ่คุณลักษณะเหล่านี้อาจใช้รุ่นที่เป็นผลิตภัณฑ์ยาหลอก

“**ผลิตภัณฑ์ยา (Medicinal products)**” หมายความว่า ยาตามกฎหมายว่าด้วยยา

“**ผลิตภัณฑ์ยาสำหรับสัตว์ (Veterinary medicinal products)**” หมายความว่า ยาสำหรับสัตว์ตามกฎหมายว่าด้วยยา

“**ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ (Bulk product)**” หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการผลิตทุกขั้นตอนอย่างสมบูรณ์ แต่ยังไม่รวมถึงการบรรจุใส่ภาชนะสุดท้าย

“**ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต (Intermediate product)**” หมายความว่า วัตถุดิบที่ผ่านกระบวนการบางส่วนแล้วซึ่งจะต้องผ่านขั้นตอนการผลิตต่อไปอีก ก่อนที่จะได้เป็นผลิตภัณฑ์รอบรรจุ

“**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 ดังนั้นจึงคาดว่าจะมีความสม่ำเสมอ

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 อาจเป็นชนิดพอลิเมอร์หรือทึบยุมิ ขึ้นกับว่ามีการสัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์หรือไม่ แต่ไม่รวมถึงวัสดุการบรรจุภายนอกที่ใช้ในการเคลื่อนย้ายหรือขนส่ง

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

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

“สถานที่แยกเฉพาะ (Dedicated facilities)” หมายความว่า สถานที่ เครื่องมือและสิ่งอำนวยความสะดวกที่ใช้เฉพาะสำหรับการผลิตยาชนิดใดชนิดหนึ่งหรือผลิตภัณฑ์กลุ่มเดียวกัน

“สารชีววัตถุ (Biological agents)” หมายความว่า จุลินทรีย์ รวมถึงจุลินทรีย์จากพันธุวิศวกรรม เซลล์เพาะเลี้ยง และเอนโดพาราไซท์ (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 ๒ ทางหรือมากกว่า ซึ่งกั้นกลางอยู่ระหว่างห้องหรือบริเวณที่มีระดับความสะอาดแตกต่างกัน เพื่อวัตถุประสงค์ในการควบคุมการไหลของอากาศระหว่างห้องหรือบริเวณเหล่านี้เมื่อมีการเปิดประตู แอร์ล็อกนี้จะออกแบบและใช้สำหรับเป็นทางเข้า-ออกของคนและสิ่งของ

ข้อ ๔ แบบ ผ.ย.๑ แบบ ผ.ย.๒ แบบ ผ.ย.๓ แบบ ผ.ย.๔ แบบ ผ.ย.๕ แบบ ผ.ย.๖ แบบ ผ.ย.๗ แบบ ผ.ย.๘ แบบ ผ.ย.๙ แบบ ผ.ย.๑๐ แบบ ผ.ย.๑๑ และแบบ ผ.ย.๑๒ ให้เป็นไปตามแบบที่แนบท้ายประกาศนี้

หมวด ๑

การบริหารคุณภาพ

หลักการ

ผู้รับอนุญาตผลิต ต้องทำการผลิตผลิตภัณฑ์ยาเพื่อให้มีความมั่นใจว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้มีความเหมาะสมสำหรับจุดมุ่งหมายในการใช้ มีความถูกต้องตรงตามข้อกำหนดของทะเบียนตำรับยา และไม่เกิดความเสียหายต่อผู้บริโภคอันเนื่องมาจากผลิตภัณฑ์มีคุณภาพ ประสิทธิภาพ หรือความปลอดภัยไม่เพียงพอ

การบรรลุวัตถุประสงค์คุณภาพเป็นความรับผิดชอบของผู้บริหารระดับสูง ซึ่งต้องการการมีส่วนร่วมและความมุ่งมั่นจากบุคลากรทุกฝ่ายในทุกระดับขององค์กร รวมถึงผู้ส่งมอบและผู้จัดจำหน่าย

เพื่อให้วัตถุประสงค์คุณภาพประสบความสำเร็จอย่างน่าเชื่อถือ ระบบของการประกันคุณภาพ รวมถึงหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต และการควบคุมคุณภาพต้องมีการออกแบบให้มีรายละเอียดครบถ้วน ครอบคลุมอย่างเข้าใจและนำไปปฏิบัติอย่างถูกต้อง มีการกำหนดไว้เป็นเอกสารอย่างครบถ้วนและมีการตรวจติดตามอย่างมีประสิทธิภาพ

ระบบการประกันคุณภาพทุกส่วนควรมีทรัพยากรเพียงพอและมีบุคลากรที่มีความสามารถ มีอาคารสถานที่ เครื่องมือ และสิ่งอำนวยความสะดวกที่เหมาะสมและเพียงพอ รวมถึงความรับผิดชอบทางกฎหมายสำหรับผู้รับอนุญาตผลิต และสำหรับผู้ที่ได้รับมอบหมาย

หลักการพื้นฐานของการประกันคุณภาพ หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต และการควบคุมคุณภาพจะมีความสัมพันธ์ระหว่างกัน ในหมวดนี้ได้อธิบายไว้เพื่อเน้นถึงความสัมพันธ์และความสำคัญต่อการดำเนินการผลิตและการควบคุมของผลิตภัณฑ์ยา

การประกันคุณภาพ

ข้อ ๕ การประกันคุณภาพเป็นแนวคิดที่ครอบคลุมทุกอย่างที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ เป็นผลรวมของการบริหารจัดการที่มีวัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ยามีคุณภาพตามที่กำหนดสำหรับ

จุดมุ่งหมายในการใช้ ดังนั้นการประกันคุณภาพจึงเป็นการรวมหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตและปัจจัยอื่นไว้ด้วยกัน

ผู้รับอนุญาตผลิตต้องจัดให้มีระบบการประกันคุณภาพที่เหมาะสมสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ ยา ดังนี้

(๑) ผลิตภัณฑ์ยา มีการออกแบบและพัฒนาโดยคำนึงถึงข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต และหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในห้องปฏิบัติการ

(๒) การดำเนินการผลิตและการควบคุมมีการกำหนดให้ชัดเจนโดยนำเอาหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตมาใช้

(๓) กำหนดความรับผิดชอบในการบริหารจัดการให้ชัดเจน

(๔) มีการจัดการผลิต การจัดหา การใช้วัตถุดิบและวัสดุการบรรจุอย่างถูกต้อง

(๕) มีการควบคุมที่จำเป็นของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต มีการควบคุมระหว่างการผลิตและมีการตรวจสอบความถูกต้อง

(๖) ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปผ่านกระบวนการผลิตและตรวจสอบอย่างถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้

(๗) ผลิตภัณฑ์ยาคงนำไปจำหน่ายหรือส่งมอบไม่ได้ถ้ายังไม่ผ่านการรับรองจากผู้ที่ได้รับมอบหมายว่ารุ่นการผลิตนั้น มีการผลิตและควบคุมอย่างถูกต้องตามทะเบียนตำรับยาและกฎเกณฑ์อื่นที่เกี่ยวข้องกับการผลิต การควบคุม และการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยา

(๘) มีการจัดการที่ดีเพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ยามีการจัดเก็บ การจัดส่ง และการจัดการที่ต่อเนื่อง เพื่อให้มีคุณภาพตลอดอายุการใช้

(๙) มีวิธีการปฏิบัติสำหรับการตรวจสอบตนเองและการตรวจติดตามคุณภาพ ซึ่งทำเป็นประจำ เพื่อประเมินประสิทธิภาพ และความสามารถในการปฏิบัติตามระบบประกันคุณภาพ

หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา

ข้อ ๖ หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตเป็นส่วนของการประกันคุณภาพ ซึ่งทำให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ผ่านขั้นตอนการผลิตและได้รับการควบคุมอย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้มีคุณภาพที่เหมาะสมสำหรับจุดมุ่งหมายการใช้ และตรงตามทะเบียนตำรับยาหรือข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์

หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต เกี่ยวข้องกับการดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพ ข้อกำหนดพื้นฐานของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต มีดังนี้

(๑) มีการกำหนดกระบวนการผลิตทั้งหมดอย่างชัดเจน มีการทบทวนอย่างเป็นระบบโดยพิจารณาจากข้อมูลและประสบการณ์ที่ผ่านมา และแสดงให้เห็นว่ามีความสามารถในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาให้มีคุณภาพตามที่กำหนด และถูกต้องตามข้อกำหนดอย่างสม่ำเสมอ

(๒) มีการตรวจสอบความถูกต้องของขั้นตอนวิกฤตของกระบวนการผลิตและเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการอย่างมีนัยสำคัญ

(๓) จัดให้มีสิ่งอำนวยความสะดวกที่จำเป็นอย่างเพียงพอ ประกอบด้วย

(ก) บุคลากรที่มีคุณสมบัติและผ่านการฝึกอบรมอย่างเหมาะสม

(ข) สถานที่และเนื้อที่อย่างเพียงพอ

(ค) เครื่องมือและการบริการที่เหมาะสม

(ง) วัตถุดิบ ภาชนะบรรจุ และฉลากถูกต้อง

- (จ) วิธีการปฏิบัติและคำแนะนำที่ผ่านการรับรอง
- (ฉ) การจัดเก็บและการขนย้ายที่เหมาะสม
- (๔) มีคำแนะนำและวิธีการปฏิบัติซึ่งเขียนโดยใช้ภาษาที่ผู้ปฏิบัติเข้าใจได้ง่าย ไม่คลุมเครือ และมีความจำเพาะใช้ได้กับสิ่งอำนวยความสะดวกที่มี
- (๕) ผู้ปฏิบัติงานได้รับการฝึกอบรมเกี่ยวกับวิธีการปฏิบัติอย่างถูกต้อง
- (๖) มีการบันทึก ระหว่างการผลิตเพื่อแสดงให้เห็นว่าทุกขั้นตอนที่กำหนดในวิธีการปฏิบัติและคำแนะนำที่ระบุไว้ได้มีการปฏิบัติจริง และปริมาณกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์เป็นไปตามที่คาดหวังไว้ ในกรณีที่มีความเบี่ยงเบนอย่างมีนัยสำคัญ ต้องบันทึกและสืบสวนหาสาเหตุ
- (๗) บันทึกการผลิตและบันทึกการจำหน่ายต้องสามารถสอบกลับได้ถึงประวัติที่สมบูรณ์ของรุ่นการผลิตนั้น ต้องเก็บรักษาไว้ในรูปแบบที่เข้าใจได้และสามารถนำออกมาใช้ได้
- (๘) การจัดส่งผลิตภัณฑ์ ต้องให้มีความเสี่ยงต่อคุณภาพน้อยที่สุด
- (๙) มีระบบการเรียกเก็บคืนผลิตภัณฑ์จากการขายหรือการส่งมอบ
- (๑๐) มีระบบการตรวจสอบข้อร้องเรียนเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ในท้องตลาด การสืบสวนหาสาเหตุของผลิตภัณฑ์ที่มีความบกพร่องด้านคุณภาพ และมีมาตรการที่เหมาะสมในการจัดการกับผลิตภัณฑ์ที่มีความบกพร่อง และมาตรการในการป้องกันการเกิดซ้ำ

การควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๗ การควบคุมคุณภาพเป็นส่วนของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตซึ่งเกี่ยวข้องกับ การสุ่มตัวอย่าง ข้อกำหนด และการทดสอบ มีการทำงานร่วมกับหน่วยงานอื่นภายในองค์กร ในการดำเนินการ ด้านเอกสารและวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่าน เพื่อให้มั่นใจได้ว่าไม่มีการปล่อยผ่านวัตถุดิบ หรือวัสดุการบรรจุ เพื่อนำไปใช้ หรือไม่มีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่ายหรือจัดส่ง จนกว่าจะผ่านการตัดสินใจว่ามีคุณภาพเป็น ที่น่าพอใจ

ข้อกำหนดพื้นฐานของการควบคุมคุณภาพ ได้แก่

- (๑) มีสิ่งอำนวยความสะดวกเพียงพอ มีผู้ปฏิบัติงานที่ผ่านการฝึกอบรม และมีวิธีการปฏิบัติที่ ผ่านการรับรองสำหรับการสุ่มตัวอย่าง การตรวจสอบและการทดสอบวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่าง ผลิต ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และการตรวจติดตามสถานะแวดล้อมตามความเหมาะสมเพื่อให้ เป็นไปตามวัตถุประสงค์ของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต
- (๒) การสุ่มตัวอย่างวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ และ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องปฏิบัติโดยผู้ปฏิบัติงานและด้วยวิธีการที่ผ่านการรับรองจากฝ่ายควบคุมคุณภาพ
- (๓) มีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบ
- (๔) มีการบันทึก เพื่อแสดงให้เห็นว่า วิธีการปฏิบัติในการสุ่มตัวอย่าง การตรวจสอบและการ ทดสอบ ได้มีการปฏิบัติจริงตามที่กำหนด หากเกิดความเบี่ยงเบนใดๆ ต้องมีการบันทึกและสืบสวน
- (๕) ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปมีปริมาณสารออกฤทธิ์ถูกต้อง และมีคุณภาพตรงตามทะเบียนตำรับ ยา มีความบริสุทธิ์ตามข้อกำหนด บรรจุในภาชนะที่เหมาะสมและปิดฉลากที่ถูกต้อง
- (๖) มีการบันทึกผลของการตรวจสอบและการทดสอบวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป พร้อมทั้งนำไปประเมินเปรียบเทียบกับข้อกำหนด การประเมินผลิตภัณฑ์ประกอบไปด้วยการทบทวนและการประเมินการดำเนินการด้านเอกสารของการผลิต รวมถึงการประเมินความเบี่ยงเบนจากวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้

(๗) ไม่มีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์รุ่นใดเพื่อจำหน่ายหรือส่งมอบก่อนได้รับการรับรองโดยหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพหรือผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ว่าผลิตภัณฑ์มีความถูกต้องตรงตามทะเบียนตำรับยา

(๘) มีการเก็บรักษาตัวอย่างวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ไว้อ้างอิงในจำนวนที่เพียงพอ เพื่อการตรวจสอบผลิตภัณฑ์ในอนาคตหากจำเป็น และต้องเก็บรักษาในภาชนะบรรจุที่ส่งออกจำหน่าย นอกจากนี้เป็นกรณีของการผลิตในภาชนะบรรจุขนาดใหญ่

การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์

ข้อ ๘ มีการทบทวนคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมดที่ขึ้นทะเบียนตำรับไว้ ซึ่งรวมถึงผลิตภัณฑ์ยาสำหรับส่งออกด้วย โดยให้ทำเป็นระยะอย่างสม่ำเสมอหรือหมุนเวียนกันทำ

วัตถุประสงค์ในการทบทวนจะต้องครอบคลุมเรื่องความสม่ำเสมอของกระบวนการผลิตและการควบคุม ความเหมาะสมของข้อกำหนดที่ใช้ในปัจจุบันสำหรับวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป เพื่อพิจารณาแนวโน้มและเพื่อพัฒนาผลิตภัณฑ์และกระบวนการให้ดียิ่งขึ้น

การทบทวนเหล่านี้ ต้องทำเป็นลายลักษณ์อักษรเป็นประจำทุกปี โดยดูจากผลการทบทวนครั้งก่อนประกอบด้วย และอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

(๑) การทบทวนเกี่ยวกับวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ โดยเฉพาะในกรณีของวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุที่มาจากแหล่งใหม่

(๒) การทบทวนเกี่ยวกับผลของการควบคุมระหว่างกระบวนการในส่วนที่เป็นจุดวิกฤตและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป

(๓) การทบทวนเกี่ยวกับทุกรุ่นผลิตที่พบว่าไม่ผ่านข้อกำหนดและการสืบสวนหาสาเหตุ

(๔) การทบทวนเกี่ยวกับทุกความเบี่ยงเบน หรือการไม่สอดคล้องตามข้อกำหนดที่มีนัยสำคัญ การสืบสวนหาสาเหตุ ประสิทธิภาพของปฏิบัติการแก้ไข และปฏิบัติการป้องกัน

(๕) การทบทวนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการหรือวิธีวิเคราะห์

(๖) การทบทวนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของการยื่นคำขออนุญาต การอนุญาต การปฏิเสธ เอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับ รวมถึงเอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับสำหรับประเทศที่ ๓ ในกรณีของการส่งออก

(๗) การทบทวนเกี่ยวกับผลของการตรวจติดตามความคงสภาพ และแนวโน้มที่ไม่พึงประสงค์

(๘) การทบทวนเกี่ยวกับการคืนผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมด ข้อร้องเรียน และการเรียกเก็บยาคืนที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพผลิตภัณฑ์ รวมถึงการสืบสวนหาสาเหตุทันที

(๙) การทบทวนความเพียงพอของปฏิบัติการแก้ไขของกระบวนการหรืออุปกรณ์ที่เกิดขึ้นก่อนหน้า

(๑๐) กรณีของยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับใหม่ หรือมีการเปลี่ยนแปลงไปจากทะเบียนตำรับ ต้องทำการทบทวนเงื่อนไขหรือคำรับรองที่ได้ทำไว้เกี่ยวกับการตรวจสอบภายหลังที่ผลิตภัณฑ์ยาออกสู่ตลาดแล้ว

(๑๑) สถานะของการตรวจรับรองเครื่องมือและระบบสนับสนุนการผลิตที่เกี่ยวข้องเช่นระบบอากาศ ระบบน้ำ ก๊าซอัด และอื่นๆ

(๑๒) การทบทวนเกี่ยวกับข้อตกลงทางเทคนิค (Technical agreements) เพื่อให้แน่ใจว่ามีความทันสมัยอยู่เสมอ

ผู้รับอนุญาตผลิต ต้องประเมินผลของการทบทวนนี้ และต้องนำมาประเมินว่า จะต้องมีการปฏิบัติที่แก้ไขและป้องกัน หรือการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำด้วยหรือไม่ เหตุผลสำหรับปฏิบัติที่แก้ไขนั้น ควรทำเป็นลายลักษณ์อักษร

ปฏิบัติการแก้ไข และปฏิบัติการป้องกันที่ตกลงกันไว้ ต้องแล้วเสร็จทันเวลาที่กำหนดอย่างมีประสิทธิภาพ ต้องมีวิธีการปฏิบัติสำหรับการบริหารจัดการ ทั้งในเรื่องของการจัดการแบบต่อเนื่องและการทบทวนวิธีการแก้ไขเหล่านั้น รวมถึงประสิทธิภาพของวิธีการปฏิบัติดังกล่าวต้องได้รับการทวนสอบในระหว่างการตรวจสอบตนเอง การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์อาจแบ่งเป็นกลุ่มตามประเภทของผลิตภัณฑ์ ตัวอย่างเช่น ยารูปแบบของแข็ง ยารูปแบบของเหลว ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ และอื่นๆ

การบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพ

ข้อ ๙ การบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพคือ กระบวนการที่เป็นระบบสำหรับการประเมิน การควบคุม การสื่อสาร และการทบทวนความเสี่ยงต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ฯ โดยสามารถนำไปประยุกต์ได้ ทั้งการเตรียมการล่วงหน้าและการทบทวนย้อนหลัง

ข้อ ๑๐ ระบบการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพ

(๑) การประเมินความเสี่ยงต่อคุณภาพต้องใช้พื้นฐานความรู้ทางวิทยาศาสตร์ ประสบการณ์เกี่ยวกับกระบวนการ และท้ายสุดต้องเชื่อมโยงไปสู่การคุ้มครองผู้ป่วย

(๒) ระดับของการบริหาร ระเบียบแบบแผน และเอกสารของกระบวนการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องสัมพันธ์กับระดับของความเสี่ยง

หมวด ๒

บุคลากร

หลักการ

การจัดทำและรักษาระบบประกันคุณภาพให้คงอยู่ได้และการผลิตผลิตภัณฑ์อย่างถูกต้อง นั้นขึ้นอยู่กับผู้ปฏิบัติงาน ดังนั้น จึงเป็นความรับผิดชอบของผู้รับอนุญาตผลิตที่ต้องจัดหาบุคลากรที่มีคุณสมบัติเหมาะสมในจำนวนที่เพียงพอสำหรับการปฏิบัติงาน โดยแต่ละคนต้องเข้าใจในภาระหน้าที่อย่างชัดเจนและมีการบันทึกไว้ บุคลากรทุกคนต้องตระหนักในหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตและได้รับการฝึกอบรมก่อนปฏิบัติงาน มีการฝึกอบรมอย่างต่อเนื่อง รวมถึงมีคำแนะนำเรื่องสุขอนามัยที่เกี่ยวข้องกับงานที่ทำ

ข้อ ๑๑ ผู้รับอนุญาตผลิตต้องจัดให้มีบุคลากรที่มีคุณสมบัติเหมาะสมและประสบการณ์ในจำนวนที่เพียงพอ ภาระหน้าที่ที่มอบหมายให้แต่ละบุคคลต้องไม่มากเกินไปจนเกิดความเสี่ยงต่อคุณภาพ

ข้อ ๑๒ ผู้รับอนุญาตผลิตต้องมีผังองค์กร บุคลากรที่มีตำแหน่งรับผิดชอบต้องมีการกำหนดภาระหน้าที่เป็นลายลักษณ์อักษรในใบแสดงลักษณะงาน (Job descriptions) และมีอำนาจหน้าที่เพียงพอในงานที่รับผิดชอบ อาจมีผู้ที่มีคุณสมบัติในระดับที่สามารถปฏิบัติหน้าที่แทนได้ บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตต้องไม่มีภาระหน้าที่ที่ซ้ำซ้อนหรือเกิดช่องว่างที่ไม่สามารถหาผู้รับผิดชอบได้

บุคลากรหลัก

ข้อ ๑๓ บุคลากรหลักประกอบด้วยหัวหน้าฝ่ายผลิตและหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ

ต้องเป็นอิสระไม่ขึ้นต่อกัน หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพมีหน้าที่ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป หากองค์กรใดที่หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพมิได้รับผิดชอบปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป องค์กรต้องแต่งตั้งผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ทั้งนี้ หัวหน้าฝ่ายผลิต หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ และผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องเป็นเภสัชกรที่มีใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม และต้องเป็นตำแหน่งงานประจำเต็มเวลา

ข้อ ๑๔ หัวหน้าฝ่ายผลิต โดยทั่วไปไม่มีความรับผิดชอบดังต่อไปนี้

(๑) ให้ความมั่นใจว่ามีการผลิตผลิตภัณฑ์และจัดเก็บอย่างถูกต้องตรงตามที่ระบุไว้ในเอกสาร เพื่อให้ได้คุณภาพตามที่กำหนด

(๒) รับรองวิธีการปฏิบัติทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการผลิต และต้องมั่นใจว่ามีการนำไปปฏิบัติอย่างเคร่งครัด

(๓) ให้ความมั่นใจว่ามีการประเมินบันทึกการดำเนินการผลิตและลงลายมือชื่อโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายก่อนส่งไปยังฝ่ายควบคุมคุณภาพ

(๔) ตรวจสอบการบำรุงรักษาสถานที่และเครื่องมือในฝ่ายผลิต

(๕) ให้ความมั่นใจว่ามีการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม

(๖) ให้ความมั่นใจว่าบุคลากรในฝ่ายผลิตผ่านการฝึกอบรมก่อนปฏิบัติงานและมีการอบรมอย่างต่อเนื่องตามที่กำหนด โดยปรับใช้ให้เหมาะสมได้ตามความต้องการ

ข้อ ๑๕ หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ โดยทั่วไปไม่มีความรับผิดชอบดังต่อไปนี้

(๑) รับรองหรือไม่รับรองผลการตรวจสอบวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์บรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

(๒) ประเมินบันทึกการผลิต

(๓) ให้ความมั่นใจว่ามีการทดสอบทุกอย่างที่จำเป็น

(๔) รับรองข้อกำหนด วิธีการสุ่มตัวอย่าง วิธีการทดสอบและวิธีปฏิบัติในการควบคุมคุณภาพ

(๕) รับรองและตรวจติดตามผู้รับจ้างวิเคราะห์ตามสัญญาการจ้างวิเคราะห์

(๖) ตรวจสอบการบำรุงรักษาสถานที่และเครื่องมือในฝ่ายควบคุมคุณภาพ

(๗) ให้ความมั่นใจว่ามีการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม

(๘) ให้ความมั่นใจว่าบุคลากรในฝ่ายควบคุมคุณภาพผ่านการฝึกอบรมก่อนปฏิบัติงานและมีการอบรมอย่างต่อเนื่องตามที่กำหนด โดยปรับใช้ให้เหมาะสมได้ตามความต้องการ

ข้อ ๑๖ หัวหน้าฝ่ายผลิตและหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพมีความรับผิดชอบร่วมกันในงานที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพ ดังต่อไปนี้

(๑) อนุมัติวิธีการปฏิบัติและเอกสารอื่น รวมถึงการแก้ไข

(๒) ตรวจติดตามและควบคุมสภาวะแวดล้อมในการผลิต

(๓) สุขลักษณะของสถานที่ผลิต

(๔) ตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

(๕) การฝึกอบรม

(๖) รับรองและตรวจติดตามผู้ส่งมอบวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ

(๗) รับรองและตรวจติดตามผู้รับจ้างผลิตตามสัญญาการจ้างผลิต

(๘) กำหนดและตรวจติดตามสภาวะการเก็บรักษาวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์

(๙) เก็บรักษาบันทึก

(๑๐) ตรวจสอบติดตามการปฏิบัติตามข้อกำหนดของ หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต

(๑๑) ตรวจสอบ สืบสวน และเก็บตัวอย่าง เพื่อตรวจสอบติดตามปัจจัยที่อาจมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

การฝึกอบรม

ข้อ ๑๗ ผู้รับอนุญาตผลิตต้องจัดให้มีการฝึกอบรมบุคลากรทุกคนที่มีหน้าที่เข้าไปในบริเวณการผลิต หรือห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ และบุคลากรอื่นที่มีกิจกรรมซึ่งมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ รวมถึงพนักงานเทคนิค พนักงานซ่อมบำรุง และพนักงานทำความสะอาดด้วย

ข้อ ๑๘ บุคลากรใหม่ ต้องได้รับการฝึกอบรมหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต ทั้งด้านทฤษฎีและการปฏิบัติ รวมทั้งต้องได้รับการฝึกอบรมในหน้าที่ที่ได้รับมอบหมาย ต้องมีการฝึกอบรมอย่างต่อเนื่อง และมีการประเมินประสิทธิภาพในการปฏิบัติเป็นประจำ ต้องจัดให้มีกำหนดการฝึกอบรมที่ผ่านการรับรองจากหัวหน้าฝ่ายผลิตหรือหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพแล้วแต่ความเหมาะสม และต้องเก็บรักษาบันทึกการฝึกอบรมไว้

ข้อ ๑๙ บุคลากรที่ทำงานในบริเวณที่มีการปนเปื้อนซึ่งก่อให้เกิดอันตราย ตัวอย่างเช่น บริเวณสะอาด หรือบริเวณที่มีสารออกฤทธิ์สูง สารที่เป็นพิษ สารที่ทำให้เกิดการติดเชื้อหรือทำให้เกิดการแพ้ ต้องได้รับการฝึกอบรมเฉพาะด้าน

ข้อ ๒๐ ผู้เยี่ยมชมหรือบุคลากรที่ไม่ผ่านการฝึกอบรม ไม่ควรให้เข้าไปในบริเวณการผลิตและบริเวณควบคุมคุณภาพ แต่ถ้าหลีกเลี่ยงไม่ได้ ต้องให้ข้อมูลล่วงหน้าโดยเฉพาะเกี่ยวกับสุขอนามัยส่วนบุคคล และคำแนะนำในการสวมใส่เครื่องแต่งกายในการป้องกันการปนเปื้อน และควรให้การดูแลอย่างใกล้ชิด

ข้อ ๒๑ แนวคิดของการประกันคุณภาพและมาตรการทุกอย่างที่ส่งเสริมความเข้าใจและการนำไปปฏิบัติ ต้องให้มีการอธิบายอย่างกว้างขวางในระหว่างการฝึกอบรม

สุขอนามัยส่วนบุคคล

ข้อ ๒๒ ต้องจัดทำรายละเอียดเกี่ยวกับสุขอนามัยและปรับให้เหมาะสมกับความต้องการที่แตกต่างกันภายในโรงงาน ซึ่งประกอบไปด้วยวิธีการปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ หลักปฏิบัติด้านสุขอนามัย และการแต่งกายของบุคลากร วิธีการปฏิบัติเหล่านี้ทุกคนที่มีหน้าที่ที่ต้องเข้าไปในบริเวณการผลิตและบริเวณควบคุมต้องเข้าใจและปฏิบัติตามอย่างเข้มงวด รายละเอียดเกี่ยวกับสุขอนามัย ควรได้รับการส่งเสริมโดยฝ่ายบริหาร และสนับสนุนให้มีการอธิบายอย่างกว้างขวางในระหว่างการฝึกอบรม

ข้อ ๒๓ บุคลากรทุกคนต้องได้รับการตรวจสอบสุขภาพก่อนรับเข้าทำงาน เป็นความรับผิดชอบของผู้รับอนุญาตผลิตในการจัดให้มีคำแนะนำเกี่ยวกับสุขภาพที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ภายหลังจากได้รับการตรวจสอบสุขภาพครั้งแรกแล้ว ต้องมีการตรวจซ้ำตามความจำเป็นให้เหมาะสมกับงานที่ทำและสุขภาพของบุคลากร

ข้อ ๒๔ ต้องมีขั้นตอนที่ทำให้มั่นใจได้ว่า ผู้ที่มีโรคติดเชื้อหรือมีแผลเปิดบนผิวหนังของร่างกายจะไม่เกี่ยวข้องในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

ข้อ ๒๕ ทุกคนที่เข้าไปในบริเวณการผลิตต้องสวมใส่เครื่องแต่งกายตามความเหมาะสมกับงานที่ปฏิบัติ

ข้อ ๒๖ ห้ามรับประทานอาหาร ห้ามดื่มเครื่องดื่ม ห้ามเคี้ยวของขบเคี้ยว ห้ามสูบบุหรี่ หรือ เก็บอาหาร เครื่องดื่ม บุหรี่ หรือยาประจำตัวในบริเวณดำเนินการผลิตและบริเวณจัดเก็บผลิตภัณฑ์ที่อยู่ระหว่างผลิต ต้องไม่มีการปฏิบัติที่ไม่ถูกสุขอนามัยในบริเวณการผลิตหรือบริเวณอื่น ซึ่งสิ่งดังกล่าวอาจมีผลไม่พึงประสงค์ต่อผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒๗ ห้ามผู้ปฏิบัติงานใช้มือสัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ยา รวมถึงส่วนของวัสดุการบรรจุ ปฐมภูมิและบริเวณของเครื่องมือที่มีการสัมผัสกับผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒๘ บุคลากรต้องได้รับคำแนะนำการใช้สิ่งอำนวยความสะดวกในการล้างมือ

ข้อ ๒๙ ในกรณีที่มีข้อกำหนดเฉพาะสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์เฉพาะกลุ่ม ตัวอย่างเช่น การเตรียมยาปราศจากเชื้อ อยู่ในหมวดที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์นั้น ให้ปฏิบัติตามข้อกำหนดเฉพาะด้วย

หมวด ๓

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

หลักการ

อาคารสถานที่และเครื่องมือต้องอยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม มีการออกแบบ สร้าง ดัดแปลง และบำรุงรักษาให้เหมาะสมกับการใช้งาน การวางผังและออกแบบ ต้องมีจุดมุ่งหมายที่จะให้เกิดความเสี่ยงต่อความผิดพลาดน้อยที่สุด การทำความสะอาดและบำรุงรักษาต้องทำได้อย่างมีประสิทธิภาพเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม การสะสมของฝุ่นละออง และสิ่งอื่นใดที่จะมีผลไม่พึงประสงค์ต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

อาคารสถานที่

ข้อ ๓๐ อาคารสถานที่ ต้องตั้งอยู่ในสภาวะแวดล้อมซึ่งเมื่อพิจารณาร่วมกับมาตรการอื่นในการป้องกันการผลิตแล้ว มีความเสี่ยงน้อยที่สุดที่จะเป็นสาเหตุในการปนเปื้อนของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์

ข้อ ๓๑ อาคารสถานที่ ต้องมีการบำรุงรักษาอย่างระมัดระวัง การซ่อมแซมและการบำรุงรักษาต้องมั่นใจว่าไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ต้องทำความสะอาดสถานที่และฆ่าเชื้อตามความเหมาะสม ตามรายละเอียดวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้

ข้อ ๓๒ ต้องมีแสงสว่าง อุณหภูมิ ความชื้น และการระบายอากาศอย่างเหมาะสม ไม่ก่อให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์ทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อผลิตภัณฑ์ยาระหว่างการผลิตและการจัดเก็บ หรือมีผลต่อความแม่นยำของเครื่องมือ

ข้อ ๓๓ อาคารสถานที่ต้องออกแบบ ติดตั้งอุปกรณ์ป้องกันไม่ให้แมลงและสัตว์อื่นเข้ามาได้

ข้อ ๓๔ ต้องจัดให้มีขั้นตอนการป้องกันไม่ให้ผู้ที่ไม่มีหน้าที่เข้าไปในบริเวณดำเนินการผลิต คลังสินค้า และบริเวณการควบคุมคุณภาพ รวมถึงไม่ควรเป็นทางเดินผ่านของบุคลากรที่ไม่ได้ทำงานในบริเวณนั้น

บริเวณการดำเนินการผลิต

ข้อ ๓๕ ยาที่มีอันตรายร้ายแรง เช่น ยาที่ทำให้เกิดการแพ้สูง ได้แก่กลุ่มเพนนิซิลลิน กลุ่มเซฟาโลสปอริน หรือผลิตภัณฑ์ชีวภาพ(Biological preparation) ผลิตภัณฑ์จากจุลินทรีย์ที่มีชีวิต ผลิตภัณฑ์ยา

ปฏิชีวนะ ฮอริโมน ยาที่เป็นพิษต่อเซลล์ ยาที่ออกฤทธิ์แรงตามการจัดประเภทโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ต้องแยกพื้นที่เฉพาะที่มีสิ่งอำนวยความสะดวกครบถ้วนสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าว เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดการปนเปื้อนข้าม (Cross contamination)

ในบางกรณีผลิตภัณฑ์เหล่านี้อาจยอมรับให้ผลิตในบริเวณการผลิตเดียวกันกับการผลิตยาอื่นได้ ด้วยการนำหลักการของการแยกเวลาผลิต (Campaign) และต้องจัดให้มีข้อควรระวังเฉพาะที่ต้องปฏิบัติ รวมถึงต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง ตามความเห็นชอบของพนักงานเจ้าหน้าที่ผู้อนุญาต

สำหรับการผลิตสารที่เป็นพิษ ตัวอย่างเช่น สารฆ่าสัตว์รบกวน (Pesticides) สารฆ่าวัชพืช (Herbicides) ไม่อนุญาตให้ทำการผลิตในอาคารสถานที่เดียวกับการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

ข้อ ๓๖ ควรวางผังอาคารสถานที่ให้การดำเนินการผลิตต่อเนื่องไปตามลำดับของขั้นตอนการดำเนินการ และระดับความสะอาดที่กำหนด

ข้อ ๓๗ ต้องมีพื้นที่เพียงพอในการทำงานและการจัดเก็บระหว่างกระบวนการ เพื่อให้มีการวางเครื่องมือและวัตถุต่างๆ อย่างเป็นระเบียบในตำแหน่งที่สมควร เพื่อให้เกิดความเสี่ยงน้อยที่สุดต่อการปะปนระหว่างผลิตภัณฑ์ยาต่างชนิดกันหรือส่วนประกอบต่างชนิดกัน รวมถึงเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม และให้เกิดความเสี่ยงน้อยที่สุดในการข้ามขั้นตอนหรือความผิดพลาดในขั้นตอนการผลิตหรือการควบคุม

ข้อ ๓๘ ในบริเวณที่วัตถุดิบและวัสดุการบรรจุปฐมภูมิ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือผลิตภัณฑ์รอบบรรจุมีการสัมผัสกับสภาวะแวดล้อม พื้นผิวภายในสถานที่ (ผนัง พื้น และเพดาน) ต้องเรียบ ปราศจากรอยแตก ร้าว หรือรอยต่อที่เชื่อมไม่สนิท รวมทั้งไม่ปล่อยอนุภาค ต้องทำความสะอาดได้ง่ายและมีประสิทธิภาพ ในกรณีจำเป็นต้องสามารถทำการฆ่าเชื้อได้

ข้อ ๓๙ ท่อ หลอดไฟ จุดระบายอากาศ และงานบริการอื่น ควรหลีกเลี่ยงการออกแบบและติดตั้งที่ทำให้มีขอกมูมซึ่งทำความสะอาดได้ยาก หากเป็นไปได้การบำรุงรักษาควรทำได้จากภายนอกบริเวณการผลิต

ข้อ ๔๐ ท่อระบายน้ำให้มีขนาดเหมาะสม และมีที่ดักเพื่อป้องกันการย้อนกลับ หากเป็นไปได้ไม่ควรเป็นทางระบายน้ำที่เป็นระบบเปิด แต่ถ้าจำเป็นควรเป็นชนิดตันเพื่อให้ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อได้ง่าย

ข้อ ๔๑ บริเวณการดำเนินการผลิต ต้องมีการถ่ายเทอากาศที่มีประสิทธิภาพ มีสิ่งอำนวยความสะดวกในการควบคุมอากาศ ตัวอย่างเช่น อุณหภูมิ ความชื้น และการกรองอากาศ ให้เหมาะสมทั้งต่อผลิตภัณฑ์ การดำเนินการที่ทำอยู่ภายในบริเวณนั้น และต่อสิ่งแวดล้อมภายนอก

ข้อ ๔๒ การซังวัตถุดิบ ต้องทำในห้องซังซึ่งแยกต่างหากที่มีการออกแบบสำหรับการซังเป็นการเฉพาะ

ข้อ ๔๓ ในกระบวนการที่มีการเกิดฝุ่น ตัวอย่างเช่น ระหว่างสุมตัวอย่าง ซัง ผสม ดำเนินการผลิต และบรรจุผลิตภัณฑ์ชนิดแข็ง ต้องให้ความสำคัญเป็นกรณีพิเศษเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้ามและให้ทำความสะอาดได้ง่าย

ข้อ ๔๔ อาคารสถานที่สำหรับการบรรจุผลิตภัณฑ์ยา ควรออกแบบและวางผังเพื่อให้หลีกเลี่ยงการปะปน หรือการปนเปื้อนข้าม

ข้อ ๔๕ บริเวณการดำเนินการผลิต ต้องมีแสงสว่างเพียงพอ โดยเฉพาะบริเวณที่มีการควบคุมด้วยสายตาในสายการผลิต

ข้อ ๔๖ การควบคุมระหว่างกระบวนการ อาจทำภายในบริเวณการดำเนินการผลิตได้โดยมีเงื่อนไขว่าต้องไม่นำความเสี่ยงมาสู่การดำเนินการผลิต

บริเวณจัดเก็บ

ข้อ ๔๗ บริเวณจัดเก็บ ต้องมีพื้นที่เพียงพอในการจัดเก็บวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์บรรจุ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ผลิตภัณฑ์ในสถานะกักกัน ปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน ผลิตภัณฑ์ส่งคืน หรือผลิตภัณฑ์เรียกคืนได้อย่างเป็นระเบียบ

ข้อ ๔๘ บริเวณจัดเก็บควรออกแบบหรือดัดแปลงให้อยู่ในสถานะที่ดีที่สุดสำหรับการจัดเก็บ โดยเฉพาะต้องสะอาดและแห้ง และรักษาอุณหภูมิให้อยู่ในขีดจำกัดที่ยอมรับ โดยเฉพาะในกรณีที่ต้องมีการจัดเก็บในสถานะพิเศษ ตัวอย่างเช่น อุณหภูมิ ความชื้น ต้องจัดให้มีสถานที่พร้อมทั้งต้องมีการตรวจสอบและตรวจติดตาม

ข้อ ๔๙ บริเวณรับและส่งสินค้าต้องสามารถป้องกันสินค้าจากสภาพอากาศ บริเวณรับสินค้า ต้องออกแบบและติดตั้งอุปกรณ์ทำความสะอาดอากาศบรรจุวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุที่ส่งเข้ามา ก่อนนำไปจัดเก็บ

ข้อ ๕๐ สินค้าในสถานะกักกัน ให้จัดเก็บในบริเวณแยกต่างหาก บริเวณนี้ต้องบ่งชี้ให้ชัดเจน และผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้นที่สามารถเข้าสู่บริเวณนี้ได้ ระบบอื่นที่ใช้แทนการกักกันทางกายภาพต้องให้ระดับการป้องกันที่เท่าเทียมกัน

ข้อ ๕๑ ต้องมีบริเวณแยกต่างหากสำหรับการสุ่มตัวอย่างวัตถุดิบ ถ้าทำการสุ่มตัวอย่างในบริเวณจัดเก็บ ต้องทำโดยมีการป้องกันการปนเปื้อนและการปนเปื้อนข้าม

ข้อ ๕๒ ต้องมีบริเวณแยกต่างหากสำหรับการจัดเก็บวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนด ผลิตภัณฑ์เรียกคืน หรือผลิตภัณฑ์ส่งคืน

ข้อ ๕๓ วัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ที่ออกฤทธิ์แรงควรจัดเก็บในบริเวณที่มีการรักษาความปลอดภัยที่แน่นหนา

ข้อ ๕๔ วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ต้องมีความถูกต้องตรงกันกับผลิตภัณฑ์ยา และเก็บรักษาในบริเวณที่มีการรักษาความปลอดภัยที่แน่นหนา

บริเวณควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๕๕ ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ ต้องแยกจากบริเวณการดำเนินการผลิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพชีววัตถุ จุลชีววิทยา และไอโซโทปกัมมันตรังสี ซึ่งแต่ละห้องต้องแยกจากกันด้วย

ข้อ ๕๖ ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ ต้องออกแบบให้เหมาะสมกับการดำเนินการ มีพื้นที่เพียงพอที่จะไม่ทำให้เกิดการปะปนและการปนเปื้อนข้าม มีบริเวณสำหรับจัดเก็บตัวอย่างและจัดเก็บบันทึกได้อย่างเหมาะสมเพียงพอ

ข้อ ๕๗ เครื่องมือที่มีความไวต่อการสั่นสะเทือน การรบกวนของกระแสไฟฟ้า ความชื้น และอื่นๆ ต้องมีห้องแยกต่างหาก

ข้อ ๕๘ ต้องมีข้อกำหนดเฉพาะของห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการปฏิบัติกับตัวอย่างสารบางชนิด เช่น สารชีววัตถุ หรือวัสดุกัมมันตรังสี

บริเวณอื่นๆ

ข้อ ๕๙ ห้องพักผ่อน ต้องแยกออกจากบริเวณอื่นๆ

ข้อ ๖๐ ห้องเปลี่ยนเสื้อผ้า อ่างล้างมือ และสุขา มีจำนวนเพียงพอสำหรับผู้ใช้ ห้องสุขาไม่ควรอยู่ติดกับบริเวณการดำเนินการผลิตและบริเวณจัดเก็บ

ข้อ ๖๑ ห้องสำหรับงานซ่อมบำรุง ต้องแยกจากบริเวณการดำเนินการผลิต หากเก็บอะไหล่หรืออุปกรณ์การบำรุงรักษาในบริเวณการดำเนินการผลิต ต้องเก็บในห้องหรือตู้เก็บของที่จัดไว้เฉพาะ

ข้อ ๖๒ สถานที่เลี้ยงสัตว์ ต้องแยกต่างหากจากบริเวณอื่น รวมถึงต้องมีทางเข้าของสัตว์และระบบอากาศแยกต่างหาก

เครื่องมือ

ข้อ ๖๓ เครื่องมือการผลิต ต้องออกแบบ จัดวาง และบำรุงรักษาให้เหมาะสมสำหรับจุดมุ่งหมายการใช้

ข้อ ๖๔ การซ่อมแซมและบำรุงรักษา ต้องไม่ทำให้เกิดอันตรายต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

ข้อ ๖๕ เครื่องมือการผลิต ต้องออกแบบให้ล้างได้ง่ายและสะอาดอย่างทั่วถึง การทำความสะอาดต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ ภายหลังจากทำความสะอาดแล้วให้เก็บไว้ในสภาวะที่สะอาดและแห้ง

ข้อ ๖๖ ต้องเลือกใช้อุปกรณ์สำหรับการล้างและทำความสะอาดที่ไม่เป็นแหล่งกำเนิดของการปนเปื้อน

ข้อ ๖๗ ต้องติดตั้งเครื่องมือในลักษณะที่ป้องกันความเสี่ยงต่อความผิดพลาดหรือการปนเปื้อน

ข้อ ๖๘ เครื่องมือการผลิต ต้องไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผลิตภัณฑ์ รวมถึงชิ้นส่วนของเครื่องมือที่ใช้ในการผลิตที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ต้องไม่เกิดปฏิกิริยา ปลดปล่อยสาร หรือดูดซับสารจนเกิดผลกระทบต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ หรือทำให้เกิดอันตราย

ข้อ ๖๙ เครื่องชั่งและเครื่องวัด ต้องมีช่วงการใช้งานและความแม่นยำที่เหมาะสมสำหรับการดำเนินการผลิตและการควบคุม

ข้อ ๗๐ เครื่องชั่ง เครื่องวัด เครื่องบันทึก และเครื่องควบคุม ต้องสอบเทียบและตรวจสอบในช่วงเวลาที่กำหนดไว้ด้วยวิธีที่เหมาะสม ต้องมีการเก็บรักษาบันทึกการทดสอบไว้

ข้อ ๗๑ ท่อที่ติดตั้งไว้ ต้องมีการบ่งชี้สิ่งที่อยู่ภายใน และทิศทางไหลให้ชัดเจน

ข้อ ๗๒ ท่อน้ำกลั่น ท่อน้ำบริสุทธิ์ และท่อน้ำชนิดอื่น ต้องมีการกำจัดเชื้อตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ ซึ่งต้องมีรายละเอียดของขีดจำกัดปฏิบัติการสำหรับการปนเปื้อนจุลินทรีย์ และมาตรการที่ต้องทำ

ข้อ ๗๓ เครื่องมือที่ชำรุด ต้องนำออกไปจากบริเวณการดำเนินการผลิตและบริเวณการควบคุมคุณภาพ หรืออย่างน้อยต้องติดป้ายให้ชัดเจนว่าชำรุด

หมวด ๔

การดำเนินการด้านเอกสาร

หลักการ

การดำเนินการด้านเอกสารที่ดีเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของระบบประกันคุณภาพ

เอกสารที่เขียนอย่างชัดเจนจะป้องกันข้อผิดพลาดจากการสื่อสารด้วยการพูด และทำให้สามารถสอบกลับถึงประวัติของการผลิตยาแต่ละรุ่นได้

ข้อกำหนด สูตรตำรับและคำแนะนำการผลิต วิธีการปฏิบัติ และบันทึก ต้องจัดทำเป็นลายลักษณ์อักษรโดยไม่มีข้อผิดพลาด เอกสารที่ชัดเจนอ่านง่ายเป็นสิ่งที่สำคัญมาก

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๗๔ เอกสาร ต้องออกแบบ จัดทำ ทบทวนและแจกจ่ายอย่างระมัดระวัง มีความถูกต้อง หรือสอดคล้องตรงกับเอกสารในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการผลิตและทะเบียนตำรับยา

ข้อ ๗๕ เอกสาร ต้องมีการรับรอง ลงลายมือชื่อและวันที่โดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย

ข้อ ๗๖ เอกสาร ต้องไม่มีข้อความที่คลุมเครือ ต้องระบุชื่อเรื่อง ชนิด และวัตถุประสงค์อย่างชัดเจน ต้องจัดรูปแบบให้เป็นระเบียบและตรวจสอบได้ง่าย การทำสำเนาเอกสารต้องให้ชัดเจนและอ่านง่าย รวมทั้งต้องไม่ให้มีข้อผิดพลาดเกิดขึ้นในกระบวนการทำสำเนาจากเอกสารต้นฉบับ

ข้อ ๗๗ เอกสาร ต้องมีการทบทวนอย่างสม่ำเสมอและเป็นปัจจุบัน เมื่อมีการปรับปรุงเอกสาร ต้องมีระบบการดำเนินการเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการนำเอกสารที่ยกเลิกแล้วมาใช้

ข้อ ๗๘ เอกสาร ต้องไม่เขียนด้วยลายมือ ถ้าเอกสารที่ต้องการลงบันทึกข้อมูลด้วยการเขียน ให้ใช้หมึกถาวร เขียนให้ชัดเจน อ่านง่าย รวมทั้งต้องเว้นช่องว่างสำหรับการลงบันทึกให้เพียงพอ

ข้อ ๗๙ การแก้ไขในบันทึก ต้องลงลายมือชื่อและวันที่กำกับการแก้ไข ต้องให้อ่านข้อมูลเดิมได้ ถ้าจำเป็นต้องบันทึกเหตุผลการแก้ไขไว้ด้วย

ข้อ ๘๐ ต้องลงบันทึกให้สมบูรณ์เมื่อปฏิบัติงานแต่ละขั้นตอนเสร็จสิ้น การบันทึกกิจกรรมสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาต้องสอบกลับได้ และต้องเก็บบันทึกเหล่านี้ไว้อย่างน้อย ๑ ปีหลังจากวันสิ้นอายุของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๘๑ ข้อมูล อาจบันทึกโดยระบบอิเล็กทรอนิกส์ การถ่ายรูป หรือวิธีอื่นที่น่าเชื่อถือ ต้องมีรายละเอียดของวิธีการปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับระบบที่ใช้ และต้องตรวจสอบความถูกต้องแม่นยำของการบันทึกได้ การดำเนินการด้านเอกสารโดยวิธีอิเล็กทรอนิกส์ ผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้นที่สามารถเข้าถึงหรือเปลี่ยนแปลงข้อมูลในคอมพิวเตอร์ และต้องมีบันทึกการเปลี่ยนแปลงและการลบข้อมูล ตลอดจนการเข้าถึงข้อมูลได้ต้องจำกัดด้วยรหัสผ่านหรือวิธีการอื่น และผลของการป้อนข้อมูลวิกฤตต้องตรวจสอบโดยบุคคลอื่นอย่างเป็นอิสระ

การเก็บบันทึกการผลิตด้วยวิธีอิเล็กทรอนิกส์ ต้องป้องกันการสูญหายของข้อมูลโดยการถ่ายข้อมูลสำรองลงในเทปแม่เหล็ก ไมโครฟิล์ม กระดาษ หรือวิธีอื่น ทั้งนี้ ต้องมีข้อมูลที่พร้อมแสดงได้ตลอดช่วงเวลาการเก็บรักษา

ข้อกำหนด

ข้อ ๘๒ ต้องมีข้อกำหนดที่ได้รับการอนุมัติและลงวันที่กำกับไว้สำหรับวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์บรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อกำหนดสำหรับวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุ

ข้อ ๘๓ ข้อกำหนดสำหรับวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุปฐมภูมิหรือวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

- (๑) ข้อมูลของวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุ ประกอบด้วย
- (ก) ชื่อที่กำหนดและรหัสอ้างอิง
 - (ข) เอกสารอ้างอิง ตัวอย่างเช่น โมนอกราฟในเภสัชตำรับ
 - (ค) ผู้ส่งมอบ (หมายถึง ผู้ขายหรือผู้ให้บริการ) ที่ผ่านการรับรอง หรือผู้ผลิตของผลิตภัณฑ์
 - (ง) ตัวอย่างของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว
- (๒) วิธีการสุ่มตัวอย่างและการทดสอบหรือเอกสารอ้างอิงวิธีการปฏิบัติ
- (๓) ข้อกำหนดเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณพร้อมด้วยขีดจำกัดการยอมรับ
- (๔) สถานะการเก็บรักษาและข้อควรระวัง
- (๕) ระยะเวลาที่สิ้นสุดของการเก็บรักษาก่อนที่จะมีการตรวจสอบซ้ำ

ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์รอบรรจุ

ข้อ ๘๔ ต้องจัดทำข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์รอบรรจุ ในกรณีที่มีการซื้อเข้ามา หรือส่งออกขาย หรือกรณีที่มีการใช้ข้อมูลจากผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตในการประเมินผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อกำหนดนี้จะคล้ายคลึงกับข้อกำหนดสำหรับวัตถุดิบหรือสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปตามความเหมาะสม

ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๘๕ ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

- (๑) ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียน และรหัสอ้างอิง (ถ้ามี)
- (๒) สูตรตำรับหรือเอกสารที่อ้างอิงถึง
- (๓) ข้อมูลลักษณะรูปแบบของเภสัชภัณฑ์และรายละเอียดของภาชนะหีบห่อ
- (๔) วิธีการสุ่มตัวอย่างและการทดสอบหรือเอกสารอ้างอิงวิธีการปฏิบัติ
- (๕) ข้อกำหนดเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณ พร้อมด้วยขีดจำกัดการยอมรับ
- (๖) สถานะการเก็บรักษา และข้อควรระวังพิเศษ (ถ้ามี)
- (๗) อายุการใช้

สูตรการผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิต

สูตรการผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิต ต้องจัดทำสำหรับแต่ละผลิตภัณฑ์ และแต่ละขนาดของรุ่นที่จะทำการผลิต เป็นเอกสารที่ต้องมีการอนุมัติอย่างเป็นทางการ เอกสารเหล่านี้มักรวมเป็นเอกสารชุดเดียวกัน

ข้อ ๘๖ สูตรการผลิต อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

- (๑) ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา และรหัสอ้างอิงของผลิตภัณฑ์ที่มีความสัมพันธ์กับข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์นี้
- (๒) รูปแบบและลักษณะเภสัชภัณฑ์ ความแรงของผลิตภัณฑ์ และขนาดของรุ่นการผลิต
- (๓) รายการของวัตถุดิบทุกชนิดที่ใช้ พร้อมทั้งปริมาณของแต่ละชนิด เขียนโดยใช้ชื่อที่กำหนด และรหัสอ้างอิงที่เฉพาะของวัตถุดิบนั้น และต้องระบุด้วยว่าสารใดบ้างที่อาจหายไประหว่างกระบวนการผลิต

(๔) กำหนดผลผลิตที่คาดว่าจะได้พร้อมกับขีดจำกัดการยอมรับ และผลผลิตระหว่างการผลิต (ถ้ามี)

ข้อ ๘๗ คำแนะนำกระบวนการผลิต อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

- (๑) ระบุสถานที่ของกระบวนการผลิตและเครื่องมือหลักที่ใช้ในการผลิต
- (๒) วิธีการหรืออ้างอิงถึงวิธีการที่ใช้สำหรับการเตรียมเครื่องมือที่สำคัญ ตัวอย่างเช่น การล้าง การประกอบอุปกรณ์ การสอบเทียบ การทำให้ปราศจากเชื้อ
- (๓) รายละเอียดขั้นตอนกระบวนการผลิต ตัวอย่างเช่น ตรวจสอบวัตถุดิบ การเตรียมขั้นต้น ลำดับการเติมวัตถุดิบ เวลาการผสม อุณหภูมิที่กำหนด
- (๔) การควบคุมระหว่างกระบวนการ พร้อมทั้งขีดจำกัดที่กำหนด
- (๕) ข้อกำหนดการจัดเก็บผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ รวมถึงภาชนะ ฉลาก และสภาวะพิเศษของการเก็บรักษา (ถ้ามี)
- (๖) ข้อควรระวังพิเศษ

คำแนะนำการบรรจุ

ข้อ ๘๘ ต้องมีคำแนะนำการบรรจุสำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด ในเรื่องของขนาดและประเภทของภาชนะบรรจุที่ผ่านการอนุมัติอย่างเป็นทางการแล้ว ต้องประกอบด้วยหรือมีการอ้างอิงถึงดังต่อไปนี้

- (๑) ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา
- (๒) รูปแบบและลักษณะเอกลักษณ์ และความแรง(ถ้ามี)
- (๓) ขนาดบรรจุแสดงเป็นจำนวน น้ำหนัก หรือปริมาตรของผลิตภัณฑ์ในภาชนะบรรจุสุดท้าย
- (๔) รายการของวัสดุการบรรจุทั้งหมดที่ต้องการสำหรับขนาดของรุ่นการผลิต รวมทั้งปริมาณขนาด และประเภท พร้อมทั้งรหัส หรือหมายเลขอ้างอิงที่มีความสัมพันธ์กับข้อกำหนดของวัสดุการบรรจุแต่ละชนิด
- (๕) ตัวอย่างหรือสำเนาของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว และตัวอย่างที่ระบุ ตำแหน่งของการพิมพ์หมายเลขรุ่นและวันสิ้นอายุ
- (๖) การตรวจสอบสถานที่และเครื่องมือก่อนเริ่มการปฏิบัติงานว่า ปราศจากสิ่งตกค้าง หรือหลงเหลือจากการผลิตครั้งก่อน
- (๗) การอธิบายวิธีดำเนินการบรรจุ รวมถึงเครื่องมือที่ใช้
- (๘) รายละเอียดของการควบคุมระหว่างกระบวนการบรรจุ พร้อมทั้งคำแนะนำสำหรับการสุ่มตัวอย่างและขีดจำกัดที่ยอมรับ

บันทึกกระบวนการผลิต

ข้อ ๘๙ บันทึกกระบวนการผลิต ต้องเก็บรักษาไว้สำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นที่ทำการผลิต ซึ่งต้องมีข้อมูลตามสูตรตำรับและคำแนะนำกระบวนการผลิตที่ผ่านการรับรองครั้งล่าสุด วิธีการจัดทำบันทึกนี้ต้องออกแบบให้หลีกเลี่ยงความผิดพลาดจากการคัดลอก และต้องบันทึกหมายเลขของรุ่นที่จะทำการผลิตลงในบันทึกกระบวนการผลิต

ก่อนที่จะเริ่มกระบวนการผลิต ต้องบันทึกการตรวจสอบว่าเครื่องมือและสถานที่ปฏิบัติงานไม่มีผลิตภัณฑ์ครั้งก่อนหรือเอกสารหรือวัตถุดิบที่ไม่เกี่ยวข้องตกค้างหรือหลงเหลืออยู่ รวมทั้งเครื่องมือต้องสะอาด

และเหมาะสมที่จะใช้ในระหว่างกระบวนการผลิต ผู้ที่รับผิดชอบในการปฏิบัติงานแต่ละอย่าง ต้องลงลายมือชื่อ และวันที่ภายหลังจากเสร็จงานดังกล่าว โดยต้องบันทึกข้อมูลดังต่อไปนี้

- (๑) ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา
- (๒) วันและเวลา นับตั้งแต่เริ่มต้นการผลิต ขั้นตอนที่สำคัญระหว่างการผลิต จนกระทั่งการผลิตเสร็จสิ้นสมบูรณ์
- (๓) ระบุผู้รับผิดชอบแต่ละขั้นตอนของการดำเนินการผลิต
- (๔) ลายมือชื่อของผู้ปฏิบัติงานในแต่ละขั้นตอนสำคัญของการดำเนินการผลิต และต้องมีลายมือชื่อของผู้ตรวจสอบในแต่ละขั้นตอนเหล่านี้ ตัวอย่างเช่น การชั่ง
- (๕) หมายเลขรุ่นหรือหมายเลขควบคุมการวิเคราะห์ และปริมาณของวัตถุดิบแต่ละชนิดที่ซึ่งจริง รวมถึงหมายเลขรุ่นและปริมาณของวัตถุดิบที่นำกลับมาใช้ใหม่ หรือนำมาผ่านกระบวนการใหม่ที่ผสมเข้าไปด้วย
- (๖) กระบวนการผลิตอย่างละเอียดและเครื่องมือหลักที่ใช้
- (๗) บันทึกของการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต ลายมือชื่อของผู้ปฏิบัติและผลการควบคุมที่ได้
- (๘) ปริมาณผลผลิตที่ได้ในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการผลิต
- (๙) บันทึกปัญหาที่เกิดขึ้นพร้อมทั้งรายละเอียด และลายมือชื่อผู้อนุมัติความเบี่ยงเบนไปจากสูตรการผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิตในกรณีที่ยอมรับได้

บันทึกการบรรจุ

ข้อ ๙๐ ต้องเก็บรักษาบันทึกการบรรจุของผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่น หรือบางส่วนของรุ่นในกรณีที่มีการบรรจุไม่ต่อเนื่องกัน และต้องมีข้อมูลคำแนะนำการบรรจุ วิธีการจัดทำบันทึกการบรรจุต้องออกแบบให้หลีกเลี่ยงความผิดพลาดจากการคัดลอก และต้องบันทึกหมายเลขรุ่น ปริมาณของผลิตภัณฑ์รอบรรจุที่จะทำการบรรจุ และปริมาณของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่คาดว่าจะได้

ก่อนที่จะเริ่มทำการบรรจุ ต้องบันทึกการตรวจสอบว่าเครื่องมือและสถานที่ปฏิบัติงาน ไม่มีผลิตภัณฑ์ครั้งก่อนหรือเอกสารหรือวัตถุดิบที่ไม่เกี่ยวข้องตกค้างหรือหลงเหลืออยู่ รวมถึงเครื่องมือต้องสะอาดและเหมาะสมที่จะใช้ในระหว่างการบรรจุ ผู้ที่รับผิดชอบในการปฏิบัติงานแต่ละอย่าง ต้องลงลายมือชื่อและวันที่ภายหลังจากเสร็จงานดังกล่าว โดยต้องบันทึกข้อมูลดังต่อไปนี้

- (๑) ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา
- (๒) วันและเวลาการบรรจุ
- (๓) ชื่อผู้รับผิดชอบแต่ละขั้นตอนของการบรรจุ
- (๔) ลายมือชื่อของผู้ปฏิบัติงานในแต่ละขั้นตอนการบรรจุ
- (๕) บันทึกการตรวจสอบเอกลักษณ์และความถูกต้องตรงกันกับคำแนะนำการบรรจุ รวมถึงผลของการควบคุมระหว่างการบรรจุ
- (๖) รายละเอียดของวิธีการบรรจุ เครื่องมือ และสายการบรรจุที่ใช้
- (๗) ตัวอย่างของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ซึ่งระบุหมายเลขรุ่น วันสิ้นอายุ และอื่นๆที่พิมพ์เพิ่มเติม
- (๘) บันทึกปัญหาที่เกิดขึ้นพร้อมทั้งรายละเอียด และลายมือชื่อผู้อนุมัติความเบี่ยงเบนไปจากสูตรการผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิตในกรณีที่ยอมรับได้

(๙) ปริมาณและหมายเลขอ้างอิงหรือการบ่งชี้ของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วทุกชนิด และผลิตภัณฑ์บรรจุที่รับมา ใ้ไป ทำลาย หรือส่งคืนคลัง เพื่อการตรวจสอบ ความสอดคล้องของปริมาณ ทั้งหมดกับปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่บรรจุได้

วิธีการปฏิบัติและบันทึก

การรับ

ข้อ ๙๑ ต้องเขียนวิธีการปฏิบัติและบันทึกสำหรับการรับแต่ละครั้งของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ปฐมภูมิ และวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว

ข้อ ๙๒ บันทึกการรับ อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

- (๑) ชื่อของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ในใบส่งของและบนภาชนะบรรจุ
- (๒) ชื่อที่กำหนดรหัสของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ (ถ้าแตกต่างจากข้อ (๑))
- (๓) วันที่รับ
- (๔) ชื่อผู้ส่งมอบ ชื่อของผู้ผลิต
- (๕) หมายเลขรุ่นที่ผลิตของผู้ผลิตหรือหมายเลขอ้างอิง
- (๖) ปริมาณทั้งหมดและจำนวนของภาชนะบรรจุที่รับ
- (๗) หมายเลขรุ่นที่กำหนดหลังจากการรับ
- (๘) ข้อสังเกตที่เกี่ยวข้อง ตัวอย่างเช่น สภาพของภาชนะบรรจุ

ข้อ ๙๓ ต้องเขียนวิธีการปฏิบัติสำหรับการติดตาม การกักกัน และการจัดเก็บวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ และวัสดุอื่นตามความเหมาะสม

การสุ่มตัวอย่าง

ข้อ ๙๔ ต้องเขียนวิธีการปฏิบัติสำหรับการสุ่มตัวอย่าง ซึ่งประกอบด้วยผู้ที่ได้รับมอบหมายให้ทำการสุ่มตัวอย่าง วิธีการสุ่มตัวอย่างและอุปกรณ์ที่ใช้ ปริมาณตัวอย่างที่เก็บ และข้อควรระวังที่ต้องสังเกต เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนหรือการเสื่อมคุณภาพของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ

การทดสอบ

ข้อ ๙๕ ต้องเขียนวิธีการปฏิบัติสำหรับการทดสอบวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์ในแต่ละขั้นตอนของการผลิต ซึ่งอธิบายถึงวิธีการและเครื่องมือที่ใช้ รวมทั้งต้องบันทึกผลการทดสอบ

อื่นๆ

ข้อ ๙๖ ต้องเขียนวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่านและไม่ผ่าน สำหรับวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุ รวมถึงผลิตภัณฑ์ โดยเฉพาะการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปสำหรับจำหน่าย โดยผู้ที่ได้รับมอบหมายให้ทำหน้าที่นี้

ข้อ ๙๗ ต้องเก็บรักษาบันทึกของการจำหน่ายผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่น เพื่อเป็นข้อมูลในกรณีมีเหตุจำเป็นที่ต้องเรียกคืนผลิตภัณฑ์รุ่นนั้น

ข้อ ๙๘ ต้องเขียนวิธีการปฏิบัติและบันทึกการดำเนินการที่เกี่ยวข้องหรือข้อสรุปที่ได้ สำหรับ

- (๑) การตรวจสอบความถูกต้อง
- (๒) การประกอบเครื่องมือและการสอบเทียบ

- (๓) การบำรุงรักษา การทำความสะอาด และการกำจัดเชื้อ
- (๔) เรื่องเกี่ยวกับบุคลากร ซึ่งรวมถึงการฝึกอบรม การแต่งกายและสุขอนามัย
- (๕) การตรวจติดตามสถานะแวดล้อม
- (๖) การควบคุมสัตว์และแมลง
- (๗) ซ็อร้องเรียน
- (๘) การเรียกคืนผลิตภัณฑ์
- (๙) การคืนผลิตภัณฑ์

ข้อ ๙๙ ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่ชัดเจนเกี่ยวกับการใช้เครื่องมือหลักของการผลิตและการทดสอบ

ข้อ ๑๐๐ ต้องจัดให้มีและเก็บรักษาสมุดบันทึกสำหรับเครื่องมือหลัก ในกรณีที่มีการตรวจสอบความถูกต้อง การสอบเทียบ การบำรุงรักษา การทำความสะอาด หรือการซ่อมแซม ต้องมีการบันทึกลงลายมือชื่อผู้ปฏิบัติงานและวันที่กำกับ

ข้อ ๑๐๑ สมุดบันทึกต้องบันทึกการใช้เครื่องมือหลัก โดยเรียงตามลำดับการใช้และบริเวณที่ใช้

หมวด ๕ การดำเนินการผลิต

หลักการ

การดำเนินการผลิตต้องทำตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้อย่างชัดเจน และต้องถูกต้องตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพตามที่กำหนดและเป็นไปตามทะเบียนตำรับยา

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๑๐๒ การดำเนินการผลิตต้องปฏิบัติและควบคุมโดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถ

ข้อ ๑๐๓ การจัดการทุกอย่างเกี่ยวกับวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ ตัวอย่างเช่น การรับและการกักกัน การสุ่มตัวอย่าง การเก็บรักษา การติดตาม การเบิกจ่าย กระบวนการผลิต การบรรจุ และการจำหน่าย ต้องทำให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติหรือคำแนะนำที่เขียนไว้ และต้องมีการบันทึก

ข้อ ๑๐๔ วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุที่รับเข้ามาทุกครั้งต้องตรวจสอบให้แน่ใจว่าถูกต้องตรงกับที่สั่งซื้อ ภาชนะบรรจุต้องทำความสะอาดและมีฉลากที่มีข้อมูลตามที่กำหนด

ข้อ ๑๐๕ ภาชนะบรรจุที่เสียหายและมีปัญหาอื่น ๆ ซึ่งอาจเกิดผลที่ไม่ต้องการต่อคุณภาพของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ต้องสืบสวน บันทึก และรายงานให้ฝ่ายควบคุมคุณภาพทราบ

ข้อ ๑๐๖ วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่รับเข้ามา ต้องกักกันไว้ทันทีหลังจากรับหรือผลิตเสร็จ จนกว่าจะมีการปล่อยผ่านให้นำไปใช้หรือจำหน่ายได้

ข้อ ๑๐๗ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต(Intermediates) และผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ (Bulk products) ที่ซื้อเข้ามา ต้องมีการจัดการในการรับเข้ามาเช่นเดียวกับวัตถุดิบ

ข้อ ๑๐๘ วัตถุประสงค์ วัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ทุกชนิด ต้องเก็บรักษาในสภาวะที่เหมาะสม ตามที่ผู้ผลิตกำหนด และเก็บให้เป็นระเบียบ จัดแยกแต่ละรุ่น และสะดวกต่อการหมุนเวียนไปใช้

ข้อ ๑๐๙ ต้องทำการตรวจสอบผลผลิต และตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณเมื่อจำเป็น เพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีความแตกต่างเกินกว่าขีดจำกัดที่ยอมรับ

ข้อ ๑๑๐ ต้องไม่ทำการผลิตผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันในห้องเดียวกันในเวลาเดียวกันหรือผลิตต่อเนื่องกัน นอกจากนี้ไม่มีความเสี่ยงของการปะปนหรือการปนเปื้อนข้าม

ข้อ ๑๑๑ ในทุกขั้นตอนของกระบวนการ ต้องมีการป้องกันผลิตภัณฑ์และวัตถุประสงค์จากการปนเปื้อนจุลินทรีย์และสิ่งปนเปื้อนอื่น

ข้อ ๑๑๒ ในการทำงานกับวัตถุประสงค์หรือผลิตภัณฑ์ชนิดหนึ่ง ต้องระวังเป็นพิเศษเพื่อป้องกันการเกิดและการฟุ้งกระจายของฝุ่น โดยเฉพาะวัตถุประสงค์ที่ออกฤทธิ์แรงหรือทำให้เกิดการแพ้

ข้อ ๑๑๓ ตลอดเวลาระหว่างกระบวนการผลิต วัตถุประสงค์ ภาชนะที่บรรจุผลิตภัณฑ์ในขั้นตอนต่างๆ เครื่องมือหลัก และห้องผลิต ต้องติดฉลากหรือมีป้ายบ่งชี้ของผลิตภัณฑ์หรือวัตถุประสงค์ที่กำลังอยู่ในกระบวนการต้องระบุความแรง หมายเลขรุ่น และขั้นตอนของการดำเนินการผลิตด้วย

ข้อ ๑๑๔ ฉลากที่ติดบนภาชนะบรรจุ เครื่องมือหรือสถานที่ต้องชัดเจน ไม่คลุมเครือ และมีรูปแบบตามที่องค์กรกำหนด ฉลากนอกจากจะมีข้อความแล้ว อาจใช้สีช่วยเพื่อบ่งชี้สถานะ ตัวอย่างเช่น กักกัน ปล่อยผ่าน ไม่ผ่าน สะอาด

ข้อ ๑๑๕ ต้องมีการตรวจสอบเพื่อให้แน่ใจว่า ท่อและชิ้นส่วนอื่นของเครื่องมือที่ใช้สำหรับการส่งลำเลียงผลิตภัณฑ์จากบริเวณหนึ่งไปยังอีกบริเวณหนึ่ง มีการเชื่อมต่อในลักษณะที่ถูกต้อง

ข้อ ๑๑๖ ต้องหลีกเลี่ยงความเบี่ยงเบนจากคำแนะนำหรือวิธีการปฏิบัติ ถ้ามีความเบี่ยงเบนเกิดขึ้นต้องรับรองเป็นลายลักษณ์อักษรโดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถ พร้อมทั้งการมีส่วนร่วมของฝ่ายควบคุมคุณภาพตามความเหมาะสม

ข้อ ๑๑๗ การเข้าไปในบริเวณการดำเนินการผลิต ต้องจำกัดเฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมาย

ข้อ ๑๑๘ หลีกเลี่ยงการดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่ยาในบริเวณเดียวกัน และไม่ใช้เครื่องมือสำหรับการดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

การป้องกันการปนเปื้อนข้ามในการดำเนินการผลิต

ข้อ ๑๑๙ ต้องหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนวัตถุประสงค์หรือผลิตภัณฑ์จากวัตถุประสงค์หรือผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น ความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้ามโดยไม่ตั้งใจเกิดขึ้นจากการไม่มีการควบคุมการปล่อยฝุ่น ก๊าซ ไอ สเปรย์ หรือ จุลินทรีย์จากวัตถุประสงค์และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต จากสิ่งที่ตกค้างบนเครื่องมือ และเสื้อผ้าของผู้ปฏิบัติงาน

ความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้าม มีความสำคัญแปรผันตามประเภทของสิ่งปนเปื้อนและของผลิตภัณฑ์ที่เกิดการปนเปื้อน

สิ่งปนเปื้อนที่มีอันตรายมากคือสารที่ทำให้เกิดการแพ้สูง ผลิตภัณฑ์ชีวภาพที่มีจุลินทรีย์ที่มีชีวิต ฮอโมนบางชนิด สารที่เป็นพิษต่อเซลล์ และวัตถุประสงค์ที่ออกฤทธิ์แรง

ผลิตภัณฑ์ที่มีอันตรายมากที่สุดเมื่อมีการปนเปื้อน คือ ยาฉีด ยาใช้ในปริมาณมากต่อครั้ง หรือยาที่ใช้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน

ข้อ ๑๒๐ ต้องหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้ามโดยเทคนิคที่เหมาะสม หรือมีมาตรการในการจัดการ ตัวอย่างเช่น

(๑) ดำเนินการผลิตในบริเวณแยกต่างหาก ซึ่งเป็นข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์พวกเพนนิซิลิน วัคซีนที่มีชีวิต ผลิตภัณฑ์แบคทีเรียที่มีชีวิต และผลิตภัณฑ์ชีววัตถุบางชนิด หรือทำการผลิตโดยการแยกเวลาผลิต หลังจากนั้นให้ทำความสะอาดอย่างเหมาะสม

(๒) จัดให้มีแอร์ล๊อค และการกำจัดอากาศตามความเหมาะสม

(๓) ให้มีการกรองอากาศที่หมุนเวียนหรืออากาศที่นำกลับเข้ามาใหม่เพื่อลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนจากอากาศ

(๔) เก็บเครื่องแต่งกายสำหรับใช้ปฏิบัติงานไว้ภายในบริเวณที่ทำการผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงเป็นพิเศษที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนข้าม

(๕) ใช้วิธีการทำความสะอาดและการกำจัดสิ่งปนเปื้อนที่มีประสิทธิภาพ เนื่องจากการทำความสะอาดเครื่องมือที่ไม่มีประสิทธิภาพมักเป็นแหล่งเกิดการปนเปื้อนข้าม

(๖) ใช้ “ระบบปิด” ในการดำเนินการผลิต

(๗) มีการทดสอบสารตกค้างและใช้ฉลากแสดงสถานะสะอาดติดที่เครื่องมือที่ผ่านการทำความสะอาดแล้ว

ข้อ ๑๒๑ ต้องมีการตรวจสอบมาตรการและประสิทธิภาพในการป้องกันการปนเปื้อนข้ามเป็นระยะตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้

การตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๑๒๒ การศึกษาการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องปฏิบัติให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ รวมทั้งต้องมีการบันทึกและสรุปผลการศึกษา

ข้อ ๑๒๓ เมื่อมีสูตรการผลิตหรือวิธีการผลิตใหม่ ต้องมีขั้นตอนที่แสดงให้เห็นว่ากระบวนการที่ทำเป็นประจำมีความเหมาะสม รวมถึงต้องแสดงให้เห็นว่ากระบวนการที่กำหนด การใช้วัตถุดิบและเครื่องมือตามที่ระบุ จะให้ผลผลิตของผลิตภัณฑ์ที่มีความสม่ำเสมอและมีคุณภาพตามที่ต้องการ

ข้อ ๑๒๔ ในกรณีมีการเปลี่ยนแปลงแก้ไขที่สำคัญในกระบวนการผลิต รวมถึงการเปลี่ยนแปลงเครื่องมือ วัตถุดิบ ซึ่งอาจมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการผลิตที่ทำซ้ำได้เหมือนเดิม ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๑๒๕ ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำของกระบวนการและวิธีการปฏิบัติเป็นระยะเพื่อให้แน่ใจว่ายังคงมีความสามารถทำได้ผลตามที่ต้องการ

วัตถุดิบ

ข้อ ๑๒๖ การจัดซื้อวัตถุดิบเป็นการดำเนินการที่สำคัญ ต้องมีผู้ปฏิบัติงานที่มีความรู้ โดยเฉพาะและมีรายละเอียดของผู้ส่งมอบ

ข้อ ๑๒๗ ต้องจัดซื้อวัตถุดิบจากผู้ส่งมอบที่ผ่านการรับรองและมีรายชื่ออยู่ในข้อกำหนดของวัตถุดิบชนิดนั้น ซึ่งจัดทำโดยผู้ผลิตยาและควรมีการพิจารณาร่วมกับผู้ส่งมอบเท่านั้น และควรซื้อโดยตรงจากผู้ผลิตวัตถุดิบ

การผลิตและการควบคุมวัตถุดิบที่มีข้อสงสัย ให้มีการพิจารณาร่วมกันระหว่างผู้ผลิตยาและผู้ส่งมอบ ประกอบด้วยข้อกำหนดสำหรับการจัดการ การติดตาม การบรรจุที่กำหนด รวมถึงวิธีการปฏิบัติสำหรับการจัดการกับข้อร้องเรียนและการไม่ยอมรับวัตถุดิบ

ข้อ ๑๒๘ การส่งมอบทุกครั้ง ต้องตรวจสอบความสมบูรณ์และการปิดผนึกของภาชนะบรรจุ รวมทั้งตรวจสอบความถูกต้องตรงกันระหว่างใบส่งของกับฉลากของผู้ส่งมอบ

ข้อ ๑๒๙ การส่งมอบวัตถุดิบแต่ละครั้ง หากวัตถุดิบชนิดเดียวกันมีหลายรุ่นการผลิต ต้องแยกการสุ่มตัวอย่าง การทดสอบและการปล่อยผ่านของแต่ละรุ่น

ข้อ ๑๓๐ วัตถุดิบที่จัดเก็บในบริเวณจัดเก็บต้องมีการติดฉลากที่เหมาะสม ฉลากต้องมีข้อมูลอย่างน้อยดังต่อไปนี้

- (๑) ชื่อที่กำหนดและรหัสอ้างอิง (ถ้ามี)
- (๒) หมายเลขรุ่นที่กำหนดเมื่อมีการรับ
- (๓) สถานะของวัตถุดิบ ตัวอย่างเช่น กักกัน รอการทดสอบ ปล่อยผ่าน ไม่ผ่าน
- (๔) วันสิ้นอายุ หรือวันครบกำหนดการทดสอบซ้ำ

ถ้าใช้ระบบควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ในการจัดเก็บวัตถุดิบ ข้อมูลทั้งหมดไม่จำเป็นต้องอยู่ในรูปของฉลาก

ข้อ ๑๓๑ ต้องมีวิธีการปฏิบัติหรือมาตรการที่เหมาะสมเพื่อให้มั่นใจในเอกลักษณ์ของวัตถุดิบที่อยู่ในแต่ละภาชนะ รวมถึงต้องมีการบ่งชี้ภาชนะวัตถุดิบที่ถูกสุ่มตัวอย่าง

ข้อ ๑๓๒ วัตถุดิบที่มีการปล่อยผ่านโดยฝ่ายควบคุมคุณภาพและยังอยู่ภายในอายุการใช้เท่านั้นจึงจะนำไปใช้ได้

ข้อ ๑๓๓ วัตถุดิบต้องจ่ายโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น และปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้เพื่อให้แน่ใจว่าจ่ายวัตถุดิบที่ต้องการ มีการชั่งหรือตวงอย่างแม่นยำ บรรจุในภาชนะที่สะอาด และติดฉลากถูกต้อง

ข้อ ๑๓๔ ต้องมีการตรวจสอบชนิด และน้ำหนัก หรือปริมาตรของวัตถุดิบที่จ่าย โดยให้มีบุคคลที่สองทำการตรวจสอบซ้ำ และมีการบันทึกผล

ข้อ ๑๓๕ วัตถุดิบที่จ่ายสำหรับการผลิตแต่ละรุ่น ต้องเก็บรวมไว้ด้วยกันและติดฉลากให้ชัดเจน

การดำเนินการกระบวนการผลิต ผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต และผลิตภัณฑ์รอบรรจุ

ข้อ ๑๓๖ ก่อนที่จะเริ่มดำเนินการกระบวนการผลิต ต้องแน่ใจว่าบริเวณที่ทำงานและเครื่องมือมีความสะอาด ปราศจากวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ ผลิตภัณฑ์ตกค้างหรือเอกสารที่ไม่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการกระบวนการผลิตครั้งนี้หลงเหลืออยู่

ข้อ ๑๓๗ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์รอบรรจุ ต้องเก็บภายใต้สภาวะที่เหมาะสม

ข้อ ๑๓๘ กระบวนการวิกฤตต้องตรวจสอบความถูกต้องตามที่กำหนดในหมวด ๑๒

ข้อ ๑๓๙ ต้องทำการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต และการควบคุมสภาวะแวดล้อมการผลิต รวมถึงมีการบันทึก

ข้อ ๑๔๐ ผลผลิตที่ได้ถ้ามีความเบี่ยงเบนอย่างมีนัยสำคัญจากที่กำหนดไว้ ต้องมีการบันทึกและสืบสวนหาสาเหตุ

วัสดุการบรรจุ

ข้อ ๑๔๑ การจัดซื้อ การจัดการ และการควบคุมวัสดุการบรรจุปฐมภูมิและวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ต้องปฏิบัติเช่นเดียวกับวัตถุดิบ

ข้อ ๑๔๒ วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ต้องเก็บรักษาไว้ในสภาวะที่ปลอดภัยเพียงพอ ตัวอย่างเช่น ห้ามผู้ที่ไม่เกี่ยวข้องเข้าถึง ฉลากชนิดที่ตัดเสร็จเรียบร้อยแล้ว หรือวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วที่แยกเป็นชิ้น ต้องเก็บและขนย้ายในภาชนะปิดแยกกันเพื่อหลีกเลี่ยงการปะปน วัสดุการบรรจุที่จะนำไปใช้ ต้องได้รับการอนุมัติจ่ายโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น และปฏิบัติตามเอกสารวิธีการปฏิบัติที่รับรองแล้ว

ข้อ ๑๔๓ วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วและวัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ส่งมอบทุกครั้งหรือทุกรุ่น ต้องให้หมายเลขอ้างอิงเฉพาะหรือเครื่องหมายบ่งชี้เฉพาะ

ข้อ ๑๔๔ วัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ล้ำสมัยหรือเป็นรุ่นเก่าที่เลิกใช้งานแล้ว หรือวัสดุการบรรจุที่เหลือจากการใช้งานซึ่งพิมพ์หมายเลขรุ่นที่ผลิตแล้ว ต้องนำไปทำลายและมีบันทึกการทำลาย

การดำเนินการบรรจุ

ข้อ ๑๔๕ ในการจัดกำหนดการสำหรับดำเนินการบรรจุ ต้องลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้าม การปะปน หรือการสลับกัน โดยต้องไม่ทำการบรรจุผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันในสถานที่ใกล้ชิดกัน นอกจากนี้มีการแยกทางกายภาพตามความเหมาะสม ตัวอย่างเช่น มีผนังกันเป็นสัดส่วน

ข้อ ๑๔๖ ก่อนเริ่มดำเนินการบรรจุหีบห่อ ต้องจัดให้บริเวณที่ทำงาน สายการบรรจุ เครื่องพิมพ์ และอุปกรณ์อื่น มีความสะอาดและปราศจากผลิตภัณฑ์อื่นใด วัสดุการบรรจุ หรือเอกสารของการบรรจุครั้งก่อนหลงเหลืออยู่ โดยต้องทำการตรวจสอบตามรายการตรวจสอบที่เหมาะสม

ข้อ ๑๔๗ ต้องแสดงชื่อและหมายเลขรุ่นที่ผลิตของผลิตภัณฑ์ที่กำลังบรรจุในแต่ละตำแหน่งหรือสายการบรรจุ

ข้อ ๑๔๘ ต้องตรวจสอบผลิตภัณฑ์และวัสดุการบรรจุทุกชนิดที่จะใช้ เมื่อมีการส่งมายังแผนกบรรจุว่ามีปริมาณ เอกสิทธิ์ และความถูกต้องตรงกับคำแนะนำการบรรจุ

ข้อ ๑๔๙ ภาชนะบรรจุก่อนการบรรจุต้องสะอาด และกำจัดสิ่งปนเปื้อน ตัวอย่างเช่น เศษแก้ว เศษโลหะ

ข้อ ๑๕๐ เมื่อบรรจุใส่ภาชนะและปิดผนึกแล้ว ต้องทำการติดฉลากให้เร็วที่สุด ถ้าไม่สามารถทำได้ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่เหมาะสมเพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีการปะปนหรือการติดฉลากผิด

ข้อ ๑๕๑ ต้องทำการตรวจสอบและบันทึกความถูกต้องของการพิมพ์ ตัวอย่างเช่น รุ่นการผลิต วันสิ้นอายุ ไม่ว่าจะทำการพิมพ์แยกกันหรือพิมพ์ในระหว่างบรรจุ ในกรณีที่เป็นกรพิมพ์ด้วยมือต้องตรวจสอบซ้ำเป็นระยะ

ข้อ ๑๕๒ กรณีที่ใช้ฉลากที่ตัดเสร็จเรียบร้อยแล้วและมีการพิมพ์นอกสายการบรรจุ ต้องป้องกันมิให้มีการปะปนกัน หากเป็นไปได้ให้ใช้ฉลากชนิดม้วน

ข้อ ๑๕๓ ต้องมีการตรวจสอบเพื่อให้แน่ใจว่าเครื่องอิเล็กทรอนิกส์สำหรับอ่านรหัส เครื่องนับฉลาก หรืออุปกรณ์คล้ายกันมีการทำงานอย่างถูกต้อง

ข้อ ๑๕๔ ข้อมูลที่พิมพ์หรือประทับบนวัสดุการบรรจุ ต้องเห็นชัดเจนและทนทานไม่เปลี่ยนแปลง

ข้อ ๑๕๕ การควบคุมผลิตภัณฑ์ระหว่างการบรรจุ ต้องมีการตรวจสอบดังต่อไปนี้

- (๑) ลักษณะทั่วไปของภาชนะบรรจุ
- (๒) ความสมบูรณ์ของภาชนะบรรจุ
- (๓) ความถูกต้องของผลิตภัณฑ์และวัสดุการบรรจุที่ใช้
- (๔) ความถูกต้องของการพิมพ์

(๕) ความถูกต้องในการทำงานของอุปกรณ์ตรวจติดตามที่สายการบรรจุ

ตัวอย่างที่นำออกไปจากสายการบรรจุ ต้องไม่นำกลับคืนมาใช้อีก

ข้อ ๑๕๖ ผลิตรภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ที่ไม่ปกติ สามารถนำกลับคืนมาในกระบวนการได้หลังจากมีการตรวจสอบเป็นพิเศษ สืบสวน และผ่านการรับรองจากผู้ที่ได้รับมอบหมายแล้วเท่านั้น และต้องเก็บบันทึกรายละเอียดในการดำเนินการ

ข้อ ๑๕๗ การตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณผลิตรภัณฑ์บรรจุและวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว กับจำนวนผลิตรภัณฑ์ที่บรรจุได้ ถ้าพบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญหรือผิดปกติ ต้องสืบสวนสาเหตุและได้เหตุผลที่น่าพอใจก่อนจึงปล่อยผ่านได้

ข้อ ๑๕๘ หลังจากดำเนินการบรรจุเสร็จเรียบร้อยแล้ว วัสดุการบรรจุที่มีการพิมพ์หมายเลขรุ่นที่ผลิตแล้ว ต้องนำไปทำลายและบันทึกการทำลาย ถ้ายังไม่มี การพิมพ์ให้ส่งกลับคืนคลังโดยทำตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้

ผลิตรภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๑๕๙ ผลิตรภัณฑ์สำเร็จรูปต้องเก็บกักกันจนกว่าจะมีการปล่อยผ่านภายใต้เงื่อนไขที่กำหนดโดยผู้ผลิต

ข้อ ๑๖๐ ต้องมีการประเมินผลิตรภัณฑ์สำเร็จรูปและเอกสารก่อนการปล่อยผ่านผลิตรภัณฑ์ไปจำหน่าย

ข้อ ๑๖๑ หลังจากปล่อยผ่าน ต้องเก็บรักษาผลิตรภัณฑ์สำเร็จรูปในคลังสินค้าภายใต้เงื่อนไขที่กำหนดโดยผู้ผลิต

วัตถุดิบไม่ผ่านข้อกำหนด วัตถุดิบนำกลับมาใช้ใหม่ และวัตถุดิบส่งกลับคืน

ข้อ ๑๖๒ วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุและผลิตรภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนดต้องทำเครื่องหมายให้ชัดเจนและเก็บแยกในบริเวณควบคุม อาจต้องส่งกลับคืนไปยังผู้ส่งมอบหรืออาจไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมหรือทำลายแล้วแต่ความเหมาะสม ไม่ว่าจะปฏิบัติโดยวิธีใดต้องผ่านการรับรองและบันทึกโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย

ข้อ ๑๖๓ การนำผลิตรภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนดไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมเป็นกรณีพิเศษสามารถทำได้เมื่อไม่มีผลต่อคุณภาพของผลิตรภัณฑ์สุดท้าย มีความถูกต้องตรงตามข้อกำหนดของผลิตรภัณฑ์ และถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดซึ่งได้รับการอนุมัติหลังจากผ่านการประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งต้องเก็บรักษาบันทึกผลการดำเนินการดังกล่าวไว้

ข้อ ๑๖๔ การนำผลิตรภัณฑ์ทั้งหมดหรือบางส่วนของรุ่นที่ผ่านมา ที่มีคุณภาพตามข้อกำหนดกลับมาใช้ใหม่ โดยผสมกับอีกรุ่นหนึ่งของผลิตรภัณฑ์ชนิดเดียวกันในขั้นตอนที่กำหนดของการผลิต ต้องถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดซึ่งได้รับการอนุมัติหลังจากผ่านการประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง รวมถึงผลที่อาจจะเกิดต่ออายุการใช้ของผลิตรภัณฑ์ โดยต้องมีการบันทึกผลการดำเนินการดังกล่าวไว้

ข้อ ๑๖๕ ฝ่ายควบคุมคุณภาพต้องจัดให้มีการทดสอบเพิ่มเติมสำหรับผลิตรภัณฑ์สำเร็จรูปที่ได้มีการนำไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม หรือมีการนำผลิตรภัณฑ์กลับมาใช้ใหม่ผสมรวมลงไป

ข้อ ๑๖๖ ผลิตรภัณฑ์ที่ส่งคืนมาจากห้องตลาดซึ่งไม่อยู่ภายใต้การควบคุมของผู้ผลิตต้องนำไปทำลาย ยกเว้นในกรณีที่ผู้ผลิตพิจารณาแล้วว่าการให้นำไปจำหน่ายใหม่ นำไปติดฉลากใหม่ หรือนำกลับมาใช้

ใหม่ร่วมกับรุ่นต่อไปได้ ผ่านการประเมินอย่างเข้มงวดจากฝ่ายควบคุมคุณภาพตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ และพบว่าไม่มีข้อสงสัยในคุณภาพ

การประเมินนี้ต้องพิจารณาถึงประเภทของผลิตภัณฑ์ สภาพะพิเศษของการเก็บรักษาที่กำหนด สภาพและประวัติ และเวลาที่ผ่านไปหลังจากจำหน่าย

ถ้ามีข้อสงสัยในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ต้องไม่นำกลับมาจำหน่ายหรือนำกลับมาใช้ใหม่ แม้ว่าสามารถนำตัวยาสำคัญกลับคืนมาใช้ใหม่ได้

การปฏิบัติการทุกอย่าง ต้องมีการบันทึกอย่างเหมาะสม

หมวด ๖

การควบคุมคุณภาพ

หลักการ

การควบคุมคุณภาพเป็นการดำเนินการที่เกี่ยวข้องกับการสุ่มตัวอย่าง ข้อกำหนด การทดสอบ และร่วมกับหน่วยงานอื่นภายในองค์กรในการบริหารจัดการระบบเอกสารและวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่าน เพื่อให้เกิดความมั่นใจว่าวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุได้รับการปล่อยผ่านไปใช้ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปได้รับการปล่อยผ่านไปจำหน่าย ต่อเมื่อมีการตัดสินใจแล้วว่าได้ผ่านการทดสอบที่จำเป็นและมีคุณภาพ

การควบคุมคุณภาพไม่ได้จำกัดเฉพาะการดำเนินการในห้องปฏิบัติการ แต่เกี่ยวข้องในการตัดสินใจทุกอย่างที่อาจเกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ความเป็นอิสระของการควบคุมคุณภาพจากการดำเนินการผลิตเป็นพื้นฐานที่สำคัญต่อการดำเนินการของการควบคุมคุณภาพ

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๑๖๗ ผู้รับอนุญาตผลิตยาต้องมีฝ่ายควบคุมคุณภาพที่เป็นอิสระจากฝ่ายอื่น บริหารจัดการโดยผู้ที่มีคุณสมบัติเหมาะสมและมีประสบการณ์ทำงานในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ รวมถึงต้องมีทรัพยากรอย่างเพียงพอ มีการจัดการควบคุมคุณภาพได้อย่างมีประสิทธิภาพและน่าเชื่อถือ

ข้อ ๑๖๘ หน้าที่หลักของหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพได้กำหนดไว้ในหมวดที่ ๒ นอกจากนี้ ฝ่ายควบคุมคุณภาพยังมีหน้าที่อื่นอีก ตัวอย่างเช่น การจัดทำวิธีการปฏิบัติในการควบคุมคุณภาพทั้งหมด การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการปฏิบัติเหล่านี้และการนำไปปฏิบัติ การเก็บตัวอย่างสำหรับอ้างอิงของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ การควบคุมความถูกต้องของการติดตามความคงสภาพของภาชนะบรรจุ วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์ การควบคุมความถูกต้องของการตรวจติดตามความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ รวมถึงมีส่วนร่วมในการสืบสวนข้อร้องเรียนที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ เป็นต้น

การดำเนินการทั้งหมดเหล่านี้ ต้องดำเนินการให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนและทำการบันทึกไว้

ข้อ ๑๖๙ การประเมินผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องรวบรวมปัจจัยทุกอย่างที่เกี่ยวข้อง ซึ่งประกอบด้วยสถานะในการดำเนินการผลิต ผลของการทดสอบในระหว่างกระบวนการผลิต การทบทวนเอกสาร บันทึกกระบวนการผลิตและเอกสารบันทึกการบรรจุ ความสอดคล้องกับข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและการตรวจสอบภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๑๗๐ บุคลากรฝ่ายควบคุมคุณภาพ สามารถเข้าไปยังบริเวณการดำเนินการผลิตเพื่อทำการสุ่มตัวอย่างและตรวจสอบตามความเหมาะสม

หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีสำหรับห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๑๗๑ ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพและเครื่องมือ ต้องสอดคล้องกับข้อกำหนดทั่วไป และข้อกำหนดเฉพาะสำหรับบริเวณการควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๑๗๒ บุคลากร สถานที่ และเครื่องมือในห้องปฏิบัติการต้องเหมาะสมกับงานที่ทำ โดยลักษณะและขนาดของการผลิต การใช้ห้องปฏิบัติการภายนอกต้องดำเนินการให้สอดคล้องตามหลักการที่กำหนดไว้ในหมวด ๗ ทั้งนี้ การจ้างวิเคราะห์ อาจยอมรับได้สำหรับบางกรณีโดยได้รับความเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และต้องระบุไว้ในบันทึกการควบคุมคุณภาพ

เอกสาร

ข้อ ๑๗๓ การจัดทำเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมคุณภาพสำหรับห้องปฏิบัติการต้องมีรายละเอียด ดังนี้

- (๑) ข้อกำหนด
- (๒) วิธีการปฏิบัติในการสุ่มตัวอย่าง
- (๓) วิธีการปฏิบัติในการทดสอบและบันทึก ประกอบด้วยบันทึกการวิเคราะห์และสมุดบันทึก
- (๔) รายงานการวิเคราะห์และใบรับรองการวิเคราะห์
- (๕) ข้อมูลจากการตรวจสอบภาวะแวดล้อม ตามที่กำหนด
- (๖) บันทึกการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบ ตามความเหมาะสม
- (๗) วิธีการปฏิบัติ บันทึกของการสอบเทียบและการบำรุงรักษาเครื่องมือ
- (๘) วิธีการปฏิบัติ กรณีการไม่ผ่านข้อกำหนด

ข้อ ๑๗๔ เอกสารการควบคุมคุณภาพที่เกี่ยวข้องกับบันทึกการผลิต ต้องเก็บรักษาไว้เป็นเวลาอย่างน้อย ๑ ปี หลังจากวันสิ้นอายุของผลิตภัณฑ์รุ่นนั้น ยกเว้นเอกสารแสดงรายละเอียดการวิเคราะห์วัตถุดิบและยาที่ผลิต ต้องเก็บรักษาไว้ไม่น้อยกว่า ๕ ปี

ข้อ ๑๗๕ ข้อมูลบางชนิด ตัวอย่างเช่น ผลการวิเคราะห์และการทดสอบ ผลผลิต การควบคุมสถานะแวดล้อม ต้องบันทึกในลักษณะที่สามารถประเมินแนวโน้มได้

ข้อ ๑๗๖ นอกจากข้อมูลที่เป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต ข้อมูลที่เป็นต้นฉบับอื่น ตัวอย่างเช่น สมุดบันทึกการปฏิบัติการ หรือบันทึกการปฏิบัติการ ต้องเก็บรักษาไว้และพร้อมให้ตรวจสอบได้

การสุ่มตัวอย่าง

ข้อ ๑๗๗ การสุ่มตัวอย่างต้องดำเนินการตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการอนุมัติซึ่งอธิบายถึง

- (๑) วิธีการสุ่มตัวอย่าง
- (๒) เครื่องมือที่ใช้
- (๓) ปริมาณตัวอย่างที่สุ่ม
- (๔) คำแนะนำสำหรับการแบ่งตัวอย่าง
- (๕) ชนิดและสภาพของภาชนะบรรจุตัวอย่าง
- (๖) การบ่งชี้ถึงภาชนะบรรจุที่ถูกสุ่มตัวอย่าง

(๗) ข้อควรระวังพิเศษที่ต้องสังเกต โดยเฉพาะการสู่มตัวอย่างวัตถุบิที่ปราศจากเชื้อหรือที่เป็นอันตราย

(๘) สภาพการเก็บรักษา

(๙) ข้อเสนอแนะสำหรับการทำความสะอาด และการเก็บเครื่องมือที่ใช้ในการสู่มตัวอย่าง

ข้อ ๑๗๘ ตัวอย่างอ้างอิง ต้องเป็นตัวแทนของรุ่นของวัตถุบิ วัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์ที่สู่มตัวอย่าง อาจมีการเก็บตัวอย่างอื่นเพิ่มเติม เพื่อตรวจติดตามขั้นตอนสำคัญของกระบวนการ ตัวอย่างเช่น ตอนเริ่มต้นหรือตอนสุดท้ายของกระบวนการผลิต

ข้อ ๑๗๙ ภาชนะบรรจุตัวอย่าง ต้องติดฉลากระบุถึงสิ่งที่บรรจุอยู่ภายใน รวมทั้งหมายเลขรุ่น วันที่สู่มตัวอย่าง และภาชนะที่ได้ทำการสู่มตัวอย่างมา

ข้อ ๑๘๐ ตัวอย่างอ้างอิง จากผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปแต่ละรุ่นต้องเก็บรักษาไว้ในภาชนะบรรจุสุดท้ายและเก็บรักษาภายใต้สภาวะที่แนะนำไว้อย่างน้อย ๑ ปีหลังจากวันสิ้นสุดอายุของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ตัวอย่างของวัตถุบิ (ยกเว้น ตัวทำละลาย ก๊าซ และน้ำ) ถ้ามีความคงสภาพดี ต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย ๒ ปีหลังจากปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ถ้าผลความคงสภาพตามที่ระบุในข้อกำหนดสั้นกว่าระยะเวลาการเก็บอาจจะสั้นกว่านี้

ตัวอย่างอ้างอิงของวัตถุบิ วัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องมีจำนวนเพียงพอที่จะทำการตรวจสอบอย่างสมบูรณ์ได้อย่างน้อยสองครั้ง

การทดสอบ

ข้อ ๑๘๑ วิธีการวิเคราะห์ ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง การทดสอบทั้งหมดที่อธิบายไว้ในทะเบียนตำรับยาต้องดำเนินการตามวิธีการที่ได้รับอนุมัติ

ข้อ ๑๘๒ ต้องบันทึกและตรวจสอบผลการทดสอบที่ได้ ในการคำนวณต้องตรวจสอบอย่างระมัดระวัง

ข้อ ๑๘๓ ต้องมีการบันทึกการทดสอบ ซึ่งบันทึกอย่างน้อยต้องประกอบด้วยข้อมูลดังต่อไปนี้

(๑) ชื่อของวัตถุบิ วัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์และรูปแบบของเภสัชภัณฑ์

(๒) หมายเลขรุ่น ชื่อผู้ผลิต ผู้ส่งมอบ ตามความเหมาะสม

(๓) การอ้างอิงถึงข้อกำหนดและวิธีการปฏิบัติที่เกี่ยวข้อง

(๔) ผลการทดสอบ ประกอบด้วยข้อสังเกต การคำนวณ และการอ้างอิงถึงใบรับรองผลการ

วิเคราะห์

(๕) วันที่ทำการทดสอบ

(๖) ลายมือชื่อของผู้ทำการทดสอบ

(๗) ลายมือชื่อของผู้ทำการทวนสอบการทดสอบและการคำนวณ ตามความเหมาะสม

(๘) ข้อความที่แสดงให้เห็นชัดเจนถึงการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน หรือสถานะการตัดสินใจอื่น และ

ลายมือชื่อพร้อมวันที่ของผู้รับผิดชอบที่ได้รับมอบหมาย

ข้อ ๑๘๔ การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตทั้งหมดที่ทำในบริเวณการดำเนินการผลิต โดยบุคลากรฝ่ายผลิต ต้องดำเนินการตามวิธีการที่ได้รับการอนุมัติจากฝ่ายควบคุมคุณภาพ และมีการบันทึกผลการทดสอบไว้

ข้อ ๑๘๕ คุณภาพของสารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ เครื่องแก้วสำหรับดวงวัด และสารละลาย สารมาตรฐานอ้างอิง และอาหารเพาะเชื้อต้องทำการเตรียมให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้

ข้อ ๑๘๖ สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการที่จะเก็บไว้ใช้เป็นเวลานาน ต้องมีฉลากระบุวันที่ที่เตรียมและลายมือชื่อผู้ที่เตรียม สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการที่ไม่คงตัวและอาหารเพาะเชื้อ ต้องระบุวันสิ้นอายุและสภาวะการเก็บรักษาบนฉลาก นอกจากนี้ สำหรับสารละลายที่ทราบความเข้มข้นแน่นอน ต้องระบุวันที่หาค่าความเข้มข้นครั้งสุดท้ายและค่าแฟคเตอร์ล่าสุด

ข้อ ๑๘๗ ให้ระบุวันที่ที่รับและเปิดใช้สารที่ใช้ในการทดสอบไว้บนภาชนะบรรจุ ตัวอย่างเช่น สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ สารมาตรฐานอ้างอิง และต้องปฏิบัติตามคำแนะนำในการใช้และการเก็บรักษา

ในบางกรณี สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการควรทำการทดสอบพิสูจน์เอกลักษณ์ การทดสอบอื่นภายหลังการรับหรือก่อนการใช้

ข้อ ๑๘๘ สัตว์ทดลองที่ใช้สำหรับทดสอบต้องกักกันไว้ก่อนนำมาใช้ตามความเหมาะสม สัตว์ทดลองเหล่านี้ต้องดูแลและควบคุมให้มีความเหมาะสมกับวัตถุประสงค์ที่จะใช้ นอกจากนี้ ต้องมีการบ่งบอกและบันทึกที่เพียงพอเพื่อแสดงประวัติของการใช้สัตว์ทดลองเหล่านี้

การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง

ข้อ ๑๘๙ ภายหลังปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ออกสู่ตลาด ต้องมีการตรวจติดตามความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ตามที่กำหนดไว้ในแผนอย่างต่อเนื่อง เพื่อให้สามารถตรวจหาปัญหาที่เกี่ยวกับความคงสภาพของสูตรตำรับในภาชนะที่บรรจุจำหน่าย ตัวอย่างเช่น การเปลี่ยนแปลงของระดับปริมาณสิ่งปนเปื้อน หรือข้อมูลการละลาย

ข้อ ๑๙๐ วัตถุประสงค์ของการศึกษาความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง เพื่อตรวจติดตามอายุการใช้ของผลิตภัณฑ์ยา และเพื่อพิจารณาว่าผลิตภัณฑ์นั้นมีคุณภาพและคาดว่าจะยังคงมีคุณภาพตามข้อกำหนดภายใต้สภาวะการเก็บรักษาที่ระบุไว้บนฉลาก

ข้อ ๑๙๑ การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ให้ใช้กับผลิตภัณฑ์ยาที่บรรจุในภาชนะที่จำหน่ายสำหรับผลิตภัณฑ์หรือบรรจุให้มีแผนการติดตามความคงสภาพด้วย ตัวอย่างเช่น เมื่อเก็บผลิตภัณฑ์หรือบรรจุไว้เป็นเวลานานก่อนทำการบรรจุหรือรอการส่งต่อจากสถานที่ผลิตไปยังสถานที่บรรจุ ต้องมีการประเมินและศึกษาผลกระทบต่อความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ภายใต้สภาวะปกติ รวมถึงต้องติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่เก็บและรอใช้เป็นเวลานาน

หากมีการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ผสมน้ำหรือตัวทำละลายอื่นก่อนใช้ ได้ศึกษาภายหลังการผสมตามช่วงเวลาต่างๆ ในระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์แล้ว ในการตรวจติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว ไม่จำเป็นต้องตรวจในแต่ละช่วงเวลาภายหลังการผสม อย่างไรก็ตาม ยังคงแนะนำว่าหากสามารถทำได้ควรติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์ผสมน้ำหรือตัวทำละลายอื่นก่อนใช้ตามช่วงเวลาต่างๆ

ข้อ ๑๙๒ ต้องมีการเขียนโปรโตคอล และจัดทำรายงานผลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ตามหลักการที่กำหนดไว้ในหมวด ๔ รวมทั้งต้องมีการตรวจรับรองและบำรุงรักษาเครื่องมือที่ใช้ในการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ตัวอย่างเช่น ผู้สำหรับติดตามความคงสภาพที่สภาวะตามหลักการที่ระบุไว้ในหมวด ๓ และหมวด ๑๒

ข้อ ๑๙๓ โปรโตคอลสำหรับการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ต้องครอบคลุมถึงวันสิ้นสุดอายุการใช้ของผลิตภัณฑ์ยานั้น และอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

- (๑) จำนวนรุ่นที่ผลิตสำหรับแต่ละความแรง และขนาดรุ่นที่ผลิต (ถ้ามี)
- (๒) วิธีการทดสอบทางกายภาพ เคมี จุลชีววิทยา และชีววิทยา

(๓) เกณฑ์การยอมรับ

(๔) อ้างอิงวิธีการทดสอบที่ใช้

(๕) รายละเอียดของระบบภาษาบรรจุกและการปิดผนึก

(๖) ช่วงเวลาการทดสอบที่เวลาต่างๆ

(๗) รายละเอียดของสภาวะการเก็บ โดยเฉพาะสภาวะในการทดสอบให้ใช้ตามประกาศของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

(๘) พารามิเตอร์ที่เฉพาะเจาะจงสำหรับแต่ละผลิตภัณฑ์ยา (ถ้ามี)

ข้อ ๑๙๔ โปรโตคอล การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง อาจแตกต่างจากการศึกษาความคงสภาพแบบระยะยาวที่ได้ยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับไว้ โดยมีข้อแม้ว่าต้องมีการให้เหตุผลที่สมควรและระบุไว้ในโปรโตคอล ตัวอย่างเช่น ความถี่ของการทดสอบ หรือปรับให้เป็นปัจจุบันตามประกาศของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ข้อ ๑๙๕ จำนวนรุ่นที่ผลิตและความถี่ของการทดสอบ ต้องให้ข้อมูลเพียงพอสำหรับการวิเคราะห์แนวโน้ม นอกจากนี้เหตุผลเพียงพอ ให้ทำการติดตามความคงสภาพอย่างน้อย ๑ รุ่นการผลิตต่อปี ในทุกความแรงและทุกประเภทของวัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ใช้ เว้นแต่ไม่มีการผลิตในระหว่างปี

สำหรับผลิตภัณฑ์ที่การตรวจติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องซึ่งปกติทดสอบโดยใช้สัตว์ทดลองและไม่มีวิธีการอื่นที่เหมาะสมซึ่งผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ความถี่ของการทดสอบอาจจะพิจารณาจากความเสถียรและประโยชน์ที่ได้รับ

การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องอาจนำหลักการของการออกแบบแบบแบรกเกตดิงและการออกแบบแบบเมทริกซิงมาใช้ หากมีการระบุเหตุผลตามหลักวิทยาศาสตร์ในโปรโตคอล

ข้อ ๑๙๖ ในบางสถานการณ์ การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องอาจมีการเพิ่มจำนวนรุ่นการผลิตที่ศึกษา ตัวอย่างเช่น เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงหรือมีความเบี่ยงเบนอย่างมีนัยสำคัญในกระบวนการหรือวัสดุการบรรจุ รวมถึงการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม หรือการนำกลับมาใช้ใหม่

ข้อ ๑๙๗ ผลของการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ต้องเสนอไปยังบุคลากรหลัก โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมาย

การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องที่สถานที่อื่นนอกเหนือจากสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์หรือบรรจุหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ควรมีข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษรระหว่างหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง

รายงานผลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องให้มีเก็บไว้ที่สถานที่ที่ได้รับอนุญาตผลิตยา เพื่อให้ตรวจสอบได้

ข้อ ๑๙๘ การไม่ผ่านข้อกำหนด หรือแนวโน้มที่มีความผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ ต้องมีการสืบสวนหาสาเหตุ

การยืนยันผลของการไม่ผ่านข้อกำหนดหรือแนวโน้มเชิงลบที่มีนัยสำคัญ ต้องมีการรายงานต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ผลกระทบที่เป็นไปได้ต่อแต่ละรุ่นการผลิตในท้องตลาด ต้องพิจารณาตามที่ระบุไว้ในหมวด ๘ และต้องแจ้งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ข้อ ๑๙๙ ผลสรุปของข้อมูลทั้งหมด รวมถึงผลสรุปแต่ละช่วงเวลาของแผนการติดตาม ต้องเขียนเป็นลายลักษณ์อักษรและเก็บรักษาไว้ ผลสรุปนี้ควรมีการทบทวนเป็นระยะ

หมวด ๗

การจ้างการผลิตและการวิเคราะห์

หลักการ

การจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ต้องมีการกำหนดเงื่อนไข ข้อตกลง และการควบคุมให้ชัดเจนเพื่อหลีกเลี่ยงการเข้าใจผิดซึ่งจะส่งผลให้ผลิตภัณฑ์หรืองานที่ทำมีคุณภาพไม่เป็นที่น่าพอใจ โดยต้องทำสัญญาจ้างเป็นลายลักษณ์อักษรระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้างซึ่งกำหนดหน้าที่ของแต่ละฝ่ายให้ชัดเจน โดยสัญญาจ้างดังกล่าวต้องระบุถึงวิธีการและความรับผิดชอบของผู้ที่ได้รับมอบหมายปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นออกจำหน่ายให้ชัดเจน

เนื้อหาในหมวดนี้เกี่ยวกับความรับผิดชอบของผู้รับอนุญาตผลิตที่มีต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาซึ่งเป็นผู้อนุญาตการผลิตและรับขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยไม่ครอบคลุมถึงความรับผิดชอบของผู้รับจ้างและผู้ว่าจ้างที่มีต่อผู้บริโภค

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๒๐๐ ต้องมีการจัดทำสัญญาจ้างเป็นลายลักษณ์อักษรครอบคลุมข้อตกลงของการผลิต การวิเคราะห์ รวมถึงข้อตกลงทางเทคนิคที่เกี่ยวข้องภายใต้สัญญาดังกล่าว

ข้อ ๒๐๑ ข้อตกลงทุกอย่างของสัญญาจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ รวมถึงข้อเสนอในการเปลี่ยนแปลงเทคนิคหรือข้อตกลงอื่น ต้องเป็นไปอย่างถูกต้องตรงตามทะเบียนตำรับยาของผลิตภัณฑ์นั้น

ผู้ว่าจ้าง

ข้อ ๒๐๒ ผู้ว่าจ้างต้องรับผิดชอบในการประเมินความสามารถของผู้รับจ้าง ในการทำงานให้สำเร็จลุล่วงตามที่ต้องการ และปฏิบัติตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตที่กำหนดไว้ในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้

ข้อ ๒๐๓ ผู้ว่าจ้างต้องจัดให้มีข้อมูลทุกอย่างที่จำเป็นแก่ผู้รับจ้างในการดำเนินการตามสัญญาจ้างอย่างถูกต้องตามทะเบียนตำรับยาและกฎเกณฑ์อื่นที่กำหนด

ผู้ว่าจ้างต้องแน่ใจว่าผู้รับจ้างมีความระมัดระวังต่อปัญหาทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์หรืองานที่ทำซึ่งอาจเกิดอันตรายต่ออาคารสถานที่ เครื่องมือ บุคลากร วัตถุอื่นหรือผลิตภัณฑ์อื่นของผู้รับจ้าง

ข้อ ๒๐๔ ผู้ว่าจ้างต้องแน่ใจว่าผลิตภัณฑ์และวัตถุทุกอย่างที่ผู้รับจ้างส่งมอบมาให้ ถูกต้องตรงกับข้อกำหนด หรือผลิตภัณฑ์ที่ส่งมอบมาให้นั้นได้มีการปล่อยผ่านโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย

ผู้รับจ้าง

ข้อ ๒๐๕ ผู้รับจ้างต้องมีอาคารสถานที่และเครื่องมือที่เพียงพอ มีความรู้และประสบการณ์ มีบุคลากรที่มีความสามารถทำงานตามที่คุณว่าจ้างสั่งทำ สัญญาจ้างการผลิตต้องทำกับผู้รับอนุญาตผลิตเท่านั้น

ข้อ ๒๐๖ ผู้รับจ้างต้องแน่ใจว่าผลิตภัณฑ์หรือวัตถุทุกอย่างที่ผู้ว่าจ้างส่งมอบมาให้ มีความเหมาะสมตามวัตถุประสงค์

ข้อ ๒๐๗ ผู้รับจ้างต้องไม่จ้างงานที่ได้รับมอบหมายให้ทำตามสัญญาจ้าง ไปมอบหมายต่อให้บุคคลที่สามโดยไม่ได้รับการอนุมัติจากผู้ว่าจ้าง ข้อตกลงที่ทำระหว่างผู้รับจ้างและบุคคลที่สามต้องมีข้อมูลเกี่ยวกับการผลิตและการวิเคราะห์เหมือนกับที่ผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้างทำไว้แต่เดิม

ข้อ ๒๐๘ ผู้รับจ้างต้องไม่ทำกิจกรรมใดๆที่อาจเกิดผลเสียต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตหรือวิเคราะห์ให้ผู้ว่าจ้าง

สัญญาจ้าง

ข้อ ๒๐๙ สัญญาจ้างต้องทำขึ้นระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้างซึ่งต้องกำหนดความรับผิดชอบของแต่ละฝ่ายที่เกี่ยวข้องกับการผลิตและการควบคุมผลิตภัณฑ์

เกณฑ์ทางเทคนิคของสัญญาจ้างต้องทำขึ้นโดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถที่เหมาะสมในด้านเทคโนโลยีสารสนเทศ การวิเคราะห์ และหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต

ข้อตกลงทุกอย่างสำหรับการผลิตและการวิเคราะห์ต้องถูกต้องตามทะเบียนตำรับยาและเห็นพ้องกันทั้งสองฝ่าย

ข้อ ๒๑๐ สัญญาจ้างต้องกำหนดวิธีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นเพื่อจำหน่ายของผู้ที่ได้รับมอบหมายว่าแต่ละรุ่นได้ทำการผลิตและตรวจสอบว่าถูกต้องตามข้อกำหนดที่ระบุในทะเบียนตำรับยา

ข้อ ๒๑๑ สัญญาจ้างต้องอธิบายอย่างชัดเจนว่าผู้ใดรับผิดชอบสำหรับการจัดซื้อ การทดสอบและปล่อยผ่านวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผู้ใดรับผิดชอบในการดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพ รวมถึงการควบคุมระหว่างการผลิต ผู้ใดรับผิดชอบในการสุ่มตัวอย่างและวิเคราะห์

กรณีของสัญญาจ้างการวิเคราะห์ ต้องกำหนดว่าผู้รับจ้างจะทำการสุ่มตัวอย่างที่สถานที่ของผู้ผลิตหรือไม่

ข้อ ๒๑๒ บันทึกการผลิต บันทึกการวิเคราะห์ บันทึกการจำหน่าย และตัวอย่างอ้างอิง ต้องเก็บหรือจัดให้มีโดยผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง

ต้องมีบันทึกที่เกี่ยวข้องกับการประเมินคุณภาพผลิตภัณฑ์ในกรณีของการร้องเรียนหรือสงสัยว่าบกพร่องให้ตรวจสอบได้ อีกทั้งต้องกำหนดวิธีการปฏิบัติในการดำเนินการกับข้อบกพร่องหรือการเรียกเก็บคืนของผู้ว่าจ้าง

ข้อ ๒๑๓ สัญญาจ้างต้องระบุให้ผู้ว่าจ้างสามารถเข้าตรวจสอบเยี่ยมสถานที่ปฏิบัติงานของผู้รับจ้างได้

ข้อ ๒๑๔ สัญญาจ้างการวิเคราะห์ ต้องระบุว่าผู้รับจ้างยินยอมให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเข้าไปตรวจสอบได้

หมวด ๘

ข้อร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

หลักการ

ข้อร้องเรียนทุกอย่างและข้อมูลอื่นที่เกี่ยวข้องกับความบกพร่องของผลิตภัณฑ์ที่อาจเกิดขึ้นต้องมีการทบทวนอย่างเอาใจใส่ตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ เพื่อให้มีความพร้อมสำหรับทุกอย่างที่อาจเกิดขึ้นได้ จึงต้องกำหนดให้มีระบบการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบกพร่องหรือสงสัยว่ามีข้อบกพร่องจากห้องตลาดอย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพ

ข้อร้องเรียน

ข้อ ๒๑๕ ต้องกำหนดผู้ที่รับผิดชอบในการจัดการกับข้อร้องเรียน การหามาตรการแก้ไข รวมทั้งทีมงานสนับสนุนอย่างเพียงพอ ถ้าผู้รับผิดชอบไม่ใช่ผู้มีอำนาจในการตัดสินใจ ต้องมีการแจ้งให้ผู้ที่ได้รับมอบหมายทราบถึงข้อร้องเรียนที่เกิดขึ้น รวมถึงการสืบสวนหรือการเรียกเก็บคืน

ข้อ ๒๑๖ ต้องเขียนวิธีการปฏิบัติที่ระบุถึงการดำเนินการที่เกี่ยวข้องกับข้อร้องเรียน รวมถึงความจำเป็นที่ต้องมีการเรียกเก็บคืนในกรณีที่มีข้อร้องเรียนเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ที่บกพร่อง

ข้อ ๒๑๗ ต้องบันทึกรายละเอียดข้อร้องเรียนที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ที่บกพร่อง และการสืบสวนที่ดำเนินการทั้งหมด ผู้ที่รับผิดชอบในการควบคุมคุณภาพต้องมีส่วนร่วมในการศึกษาถึงปัญหาดังกล่าวด้วย

ข้อ ๒๑๘ ถ้าพบว่าผลิตภัณฑ์รุ่นใดบกพร่องหรือสงสัยว่าบกพร่อง ต้องพิจารณาตรวจสอบผลิตภัณฑ์รุ่นอื่นด้วย เพื่อตรวจสอบว่ามีผลด้วยหรือไม่ โดยเฉพาะต้องทำการสืบสวนผลิตภัณฑ์รุ่นที่นำเอาผลิตภัณฑ์รุ่นที่มีข้อบกพร่องมาทำซ้ำและผสมรวมเข้าไป

ข้อ ๒๑๙ ต้องบันทึกการตัดสินใจและมาตรการทุกอย่างที่ทำเนื่องจากผลของข้อร้องเรียน โดยมีการอ้างอิงถึงบันทึกการผลิตของรุ่นดังกล่าวด้วย

ข้อ ๒๒๐ บันทึกข้อร้องเรียนต้องมีการทบทวนเป็นประจำ สำหรับปัญหาเฉพาะหรือปัญหาที่เกิดขึ้นซ้ำกันหลายครั้ง ต้องให้ความสนใจเป็นพิเศษและอาจต้องเรียกเก็บผลิตภัณฑ์คืนจากท้องตลาด

ข้อ ๒๒๑ ต้องให้ความสนใจเป็นพิเศษต่อข้อร้องเรียนที่มีสาเหตุมาจากยาปลอม

ข้อ ๒๒๒ ผู้ผลิตต้องแจ้งให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบถึงแนวทางที่จะดำเนินการในกรณีที่พบข้อผิดพลาดร้ายแรงในการผลิต ผลิตภัณฑ์ยาเสื่อมคุณภาพ ตรวจพบยาปลอม หรือปัญหารุนแรงอื่นที่เกิดกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์

การเรียกคืนผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒๒๓ ต้องกำหนดผู้ที่รับผิดชอบในการดำเนินการและประสานงานในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ โดยต้องจัดให้มีทีมงานอย่างเพียงพอในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ตามระดับความเร่งด่วนอย่างเหมาะสม

ผู้ที่รับผิดชอบต้องเป็นอิสระจากฝ่ายขายหรือฝ่ายการตลาด ถ้าผู้รับผิดชอบไม่ใช่ผู้ที่ได้รับมอบหมาย ต้องมีการแจ้งให้ผู้มีอำนาจตัดสินใจทราบถึงการดำเนินการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒๒๔ กิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ต้องมีการกำหนดวิธีการปฏิบัติ รวมถึงมีการตรวจสอบและปรับปรุงให้เป็นปัจจุบันเป็นประจำตามความจำเป็น

ข้อ ๒๒๕ การดำเนินการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ต้องสามารถทำได้ทันทีและตลอดเวลา

ข้อ ๒๒๖ ถ้ามีการเรียกเก็บคืนผลิตภัณฑ์เนื่องจากมีข้อบกพร่องหรือสงสัยว่าบกพร่อง ต้องแจ้งให้หน่วยงานควบคุมยาของประเทศที่ผลิตภัณฑ์นั้นส่งไปทราบโดยทันที

ข้อ ๒๒๗ ผู้ที่รับผิดชอบในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ต้องได้รับบันทึกการจัดจำหน่ายที่มีข้อมูลอย่างเพียงพอของผู้ขายส่งและลูกค้าที่ได้รับผลิตภัณฑ์โดยตรง ซึ่งประกอบด้วยที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์ โทรสารทั้งในเวลาและนอกเวลาทำการ รุ่นและปริมาณที่ส่งมอบ ทั้งนี้ รวมถึงผลิตภัณฑ์ที่มีการส่งออกและตัวอย่างสำหรับแพทย์ด้วย

ข้อ ๒๒๘ ผลิตภัณฑ์ที่เรียกคืนต้องมีการบ่งชี้และเก็บแยกต่างหากในพื้นที่ที่ปลอดภัยแน่นอน เหมาะสมระหว่างการรอการตัดสินใจในการจัดการต่อไป

ข้อ ๒๒๙ ต้องมีการบันทึกความคืบหน้าในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์และจัดทำรายงานสรุปรวมถึงการตรวจสอบความสอดคล้องระหว่างปริมาณที่ส่งออกไปจำหน่ายกับปริมาณที่เรียกคืนมาได้

ข้อ ๒๓๐ ต้องประเมินประสิทธิภาพของการจัดการในการเรียกคืนอย่างสม่ำเสมอ

หมวด ๙ การตรวจสอบตนเอง

หลักการ

ต้องทำการตรวจสอบตนเองเพื่อให้มีการตรวจติดตามการปฏิบัติว่า มีการดำเนินการอย่างถูกต้อง เป็นไปตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต รวมถึงเพื่อเป็นการเสนอแนะมาตรการการแก้ไขที่จำเป็น

ข้อ ๒๓๑ ต้องมีการตรวจสอบบุคลากร อาคารสถานที่ เครื่องมือ การดำเนินการด้านเอกสาร การดำเนินการผลิต การควบคุมคุณภาพ การจำหน่ายผลิตภัณฑ์ การจัดการที่เกี่ยวข้องกับการร้องเรียนและการเรียกเก็บคืน และการตรวจสอบตนเอง ในช่วงเวลาตามที่มีการกำหนดไว้ล่วงหน้า เพื่อทวนสอบว่ามีความสอดคล้องกับหลักการของการประกันคุณภาพ

ข้อ ๒๓๒ การตรวจสอบตนเองต้องทำอย่างเป็นอิสระและดำเนินการตามรายละเอียดที่กำหนด โดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถที่ได้รับมอบหมายจากองค์กร หรืออาจตรวจสอบโดยผู้ตรวจประเมินอิสระที่เป็นผู้เชี่ยวชาญจากภายนอก

ข้อ ๒๓๓ การตรวจสอบตนเองต้องมีการบันทึก รายงานการตรวจสอบต้องประกอบด้วย ข้อสังเกตระหว่างการตรวจสอบ และข้อเสนอแนะสำหรับมาตรการการแก้ไข (ถ้ามี) รวมถึงต้องมีการบันทึก รายการของวิธีปฏิบัติการแก้ไขที่ต้องทำต่อไปด้วย (Corrective action)

หมวด ๑๐ การสุ่มตัวอย่างวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุ

หลักการ

การสุ่มตัวอย่างเป็นการดำเนินการที่สำคัญ เนื่องจากการนำวัตถุดิบหรือวัสดุการบรรจุมา แต่เพียงส่วนน้อยของแต่ละรุ่นเท่านั้นมาใช้เป็นตัวแทนในการทดสอบ การสรุปผลที่ถูกต้องไม่สามารถพิจารณา ได้จากการทดสอบตัวอย่างที่ไม่เป็นตัวแทนของทั้งรุ่น การสุ่มตัวอย่างที่ถูกต้องจึงเป็นส่วนที่สำคัญอย่างหนึ่งของ ระบบประกันคุณภาพ

การสุ่มตัวอย่าง ต้องปฏิบัติตามที่ระบุไว้ในหมวด ๖ ข้อ ๑๗๗ ถึงข้อ ๑๘๐ โดยข้อกำหนดเพิ่มเติมที่กล่าวถึงต่อไปนี้ให้ใช้กับการสุ่มตัวอย่างของวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุเท่านั้น

บุคลากร

ข้อ ๒๓๔ ผู้ที่ทำหน้าที่ในการสุ่มตัวอย่างต้องผ่านการฝึกอบรมในเรื่องการเก็บตัวอย่างที่ ถูกต้อง และมีการอบรมอย่างต่อเนื่อง การอบรมอย่างน้อยต้องครอบคลุมในประเด็นต่อไปนี้

- (๑) แผนการสุ่มตัวอย่าง
- (๒) วิธีการปฏิบัติในการสุ่มตัวอย่าง

- (๓) เทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ในการสุ่มตัวอย่าง
- (๔) ความเสี่ยงในการปนเปื้อนข้าม ข้อควรระวังเกี่ยวกับสารที่ไม่คงตัว หรือสารที่ปราศจาก

เชื้อ

(๕) ความสำคัญที่ต้องพิจารณาตรวจสอบลักษณะของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ภาชนะบรรจุ และฉลาก ด้วยสายตา

- (๖) ความสำคัญของการบันทึกสถานะที่ไม่คาดคิดหรือผิดปกติที่เกิดขึ้น

วัตถุดิบ

ข้อ ๒๓๕ มีการเก็บตัวอย่างมาจากทุกภาชนะบรรจุของทั้งรุ่น และนำแต่ละตัวอย่างนั้นมาทำการทดสอบเอกลักษณ์ของวัตถุดิบ

ทั้งนี้ อาจยอมให้มีการเก็บตัวอย่างมาจากบางภาชนะบรรจุได้ หากมีการปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วว่าวัตถุดิบในภาชนะมีการแสดงข้อความบนฉลากถูกต้อง

ข้อ ๒๓๖ การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการเก็บตัวอย่างบางภาชนะ อย่างน้อยต้องพิจารณาในประเด็นต่อไปนี้

(๑) ประเภท สถานะของผู้ผลิตและผู้ส่งมอบวัตถุดิบ และความเข้าใจต่อข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตของสถานที่ผลิตยา

(๒) ระบบการประกันคุณภาพของผู้ผลิตวัตถุดิบ

(๓) สถานะและการควบคุมของผู้ผลิตที่ใช้ทำการผลิตวัตถุดิบ

(๔) ประเภทของวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้วัตถุดิบนั้น

ภายใต้การจัดการตามที่กล่าวมาข้างต้น อาจยอมรับวิธีการปฏิบัติที่ไม่ต้องกำหนดให้มีการทดสอบเอกลักษณ์ของวัตถุดิบแต่ละภาชนะบรรจุที่รับเข้ามาได้ ในกรณีที่วัตถุดิบนั้นมาจากผู้ผลิตหรือโรงงานที่ผลิตวัตถุดิบชนิดนั้นเพียงชนิดเดียวและวัตถุดิบนั้นมาจากผู้ผลิตโดยตรง หรืออยู่ในสถานะของผู้ผลิตที่ฝึกเรียบร้อย โดยต้องเป็นผู้ผลิตที่มีประวัติน่าเชื่อถือและได้รับการตรวจประเมินระบบการประกันคุณภาพจากผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยา หรือโดยหน่วยงานรับรองระบบที่เป็นทางการ

วิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วดังกล่าว ไม่สามารถใช้ได้ในกรณี วัตถุดิบที่ใช้สำหรับการผลิตยาฉีด หรือ วัตถุดิบที่ส่งมอบโดยพ่อค้าคนกลาง ตัวอย่างเช่น นายหน้าซึ่งไม่ทราบแหล่งผลิตหรือแหล่งผลิตนั้นยังไม่ได้มีการตรวจรับรอง

ข้อ ๒๓๗ การประเมินคุณภาพของวัตถุดิบแต่ละรุ่น ต้องได้มาจากการทดสอบตัวอย่างที่เป็นตัวแทนของทั้งรุ่น ซึ่งอาจใช้จากตัวอย่างเดียวกันกับที่ได้ใช้ในการทดสอบเอกลักษณ์

จำนวนตัวอย่างที่จะใช้เป็นตัวแทนของรุ่น ต้องกำหนดด้วยวิธีการทางสถิติที่ระบุไว้ในแผนการสุ่มตัวอย่าง ทั้งนี้ ต้องมีการกำหนดจำนวนของตัวอย่างที่นำมารวมกันเป็นตัวอย่างผสม โดยต้องพิจารณาถึงประเภทของวัตถุดิบนั้น รวมถึงความรู้ของผู้ส่งมอบ และการรวมตัวอย่างต้องผสมเป็นเนื้อเดียวกัน

วัสดุการบรรจุ

ข้อ ๒๓๘ แผนการสุ่มตัวอย่างวัสดุการบรรจุ อย่างน้อยต้องพิจารณาจาก

(๑) ปริมาณที่รับมา

(๒) คุณภาพที่ต้องการของวัสดุการบรรจุ

(๓) ประเภทของวัสดุการบรรจุ ตัวอย่างเช่น วัสดุการบรรจุปฐมภูมิ วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว

(๔) วิธีการผลิต

(๕) ความรู้ในเรื่องระบบการประกันคุณภาพของผู้ผลิตวัสดุการบรรจุ ซึ่งทราบมาจากการตรวจประเมินระบบการประกันคุณภาพ

ทั้งนี้ จำนวนตัวอย่างที่จะใช้เป็นตัวแทนของรุ่น ต้องกำหนดด้วยวิธีการทางสถิติที่ระบุไว้ในแผนการสุ่มตัวอย่าง

หมวด ๑๑

ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างจัดเก็บ

ขอบเขต

ข้อกำหนดในหมวดนี้ใช้ปฏิบัติในการเก็บและการจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ หรือยาสำเร็จรูป และตัวอย่างจัดเก็บของยาสำเร็จรูป

หลักการทั่วไป

การเก็บตัวอย่าง มีวัตถุประสงค์สองประการ ประการแรก เพื่อเป็นการจัดเตรียมตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์ และประการที่สอง เพื่อเป็นการจัดเตรียมตัวอย่างของยาสำเร็จรูปอย่างเต็มรูปแบบ ฉะนั้น อาจแบ่งตัวอย่างยาได้เป็นสองประเภท คือ

(๑) ตัวอย่างอ้างอิง หมายถึง ตัวอย่างของรุ่นวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ซึ่งจัดเก็บไว้เพื่อวัตถุประสงค์ในการวิเคราะห์ตามความต้องการตลอดช่วงอายุการใช้ของรุ่น กรณีที่มีความคงสภาพดี ควรมีการจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงจากขั้นตอนระหว่างการผลิตที่สำคัญด้วย ตัวอย่างเช่น กรณีที่ต้องมีการวิเคราะห์ทดสอบและปล่อยผ่าน หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่มีการขนส่งออกไปนอกเหนือการควบคุมของผู้ผลิต

(๒) ตัวอย่างจัดเก็บ หมายถึง ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปแต่ละรุ่นที่บรรจุหีบห่อสมบูรณ์แล้ว ซึ่งจัดเก็บไว้เพื่อวัตถุประสงค์ในการบ่งชี้ ตัวอย่างเช่น รูปแบบการจำหน่าย การบรรจุหีบห่อ การติดฉลาก เอกสารกำกับยา หมายเลขรุ่น วันสิ้นอายุ ตลอดช่วงอายุการใช้ของรุ่น อาจมีข้อยกเว้นที่ไม่ต้องเก็บตัวอย่างเป็นสองเท่าของปริมาณที่ใช้ในการตรวจสอบอย่างสมบูรณ์ ตัวอย่างเช่น รุ่นการผลิตที่มีการบรรจุหีบห่อเป็นจำนวนน้อยสำหรับความต้องการของตลาดที่แตกต่างกัน หรือ ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่มีราคาแพง

ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างจัดเก็บสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป อาจใช้แทนกันได้ ตัวอย่างเช่น ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่บรรจุหีบห่อสมบูรณ์

ข้อ ๒๓๙ ผู้ผลิต หรือผู้ปล่อยผ่านรุ่นการผลิต ต้องจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิง ตัวอย่างจัดเก็บแต่ละรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

สำหรับผู้ผลิตต้องเก็บตัวอย่างอ้างอิงจากรุ่นของวัตถุดิบ หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

สถานที่บรรจุหีบห่อแต่ละแห่งต้องเก็บตัวอย่างอ้างอิงของวัสดุการบรรจุปฐมภูมิและวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วของทุกรุ่น ทั้งนี้ ไม่ต้องจัดเก็บหากวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วเป็นส่วนหนึ่งของตัวอย่างอ้างอิง หรือตัวอย่างจัดเก็บของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๒๔๐ ตัวอย่างอ้างอิง ตัวอย่างจัดเก็บของรุ่มการผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป หรือวัตถุดิบ สามารถใช้ประเมินเหตุการณ์ต่างๆ ได้ ตัวอย่างเช่น ข้อร้องเรียนด้านคุณภาพยา ข้อสงสัยเกี่ยวกับความถูกต้องตรงตามทะเบียนตำรับยา การติดฉลากการบรรจุหีบห่อ หรือรายงานการเฝ้าระวังทางเภสัชกรรม (Pharmacovigilance report)

ข้อ ๒๔๑ บันทึกที่ใช้ในการสอบกลับของตัวอย่าง ต้องเก็บรักษาและนำมาแสดงเพื่อให้เจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพบทวนได้

ระยะเวลาการจัดเก็บ

ข้อ ๒๔๒ ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างจัดเก็บแต่ละรุ่มของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องจัดเก็บไว้อย่างน้อย ๑ ปีหลังวันสิ้นอายุ ตัวอย่างอ้างอิงที่เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องบรรจุในวัสดุการบรรจุปฐมภูมิ หรือบรรจุในวัสดุชนิดเดียวกับวัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่กำหนด

ข้อ ๒๔๓ ตัวอย่างของวัตถุดิบ (ไม่รวมถึง ตัวทำละลาย ก๊าซ และน้ำที่เป็นวัตถุดิบ) ถ้ามีความคงสภาพดี ต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย ๒ ปีหลังจากปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ถ้าผลความคงสภาพตามที่ระบุในข้อกำหนดสั้นกว่า ระยะเวลาการเก็บอาจจะสั้นกว่าสองปี วัสดุการบรรจุต้องจัดเก็บตลอดอายุการใช้ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

จำนวนตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างจัดเก็บ

ข้อ ๒๔๔ ตัวอย่างอ้างอิง ต้องมีจำนวนเพียงพอที่จะทำการตรวจสอบครบถ้วนตามทะเบียนตำรับยาได้อย่างน้อยสองครั้ง

หากจำเป็นต้องตรวจวิเคราะห์ ต้องใช้ตัวอย่างจากภาชนะบรรจุที่ยังไม่ได้เปิด

หากไม่เป็นไปตามกรณีดังกล่าวข้างต้น ต้องมีเหตุอันควรและได้รับความเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ข้อ ๒๔๕ พนักงานเจ้าหน้าที่ผู้อนุญาต อาจกำหนดจำนวนตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างจัดเก็บตามจำนวนที่เห็นสมควร

ข้อ ๒๔๖ ตัวอย่างอ้างอิง ต้องเป็นตัวแทนของรุ่มของวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป อาจมีการเก็บตัวอย่างอื่นๆ เพิ่มเติม เพื่อตรวจติดตามขั้นตอนสำคัญของกระบวนการ ตัวอย่างเช่น ตอนเริ่มต้นหรือตอนสุดท้ายของกระบวนการผลิต

หากการผลิตมีการดำเนินการบรรจุด้วยวิธีที่แตกต่างกันอย่างชัดเจน ตัวอย่างเช่น มีการบรรจุในแผงบลิสเตอร์หรือบรรจุในขวด หรือบรรจุในขวดแก้วและขวดพลาสติก หรือบรรจุในต่างสายการบรรจุกัน ตัวอย่างจัดเก็บต้องเก็บอย่างน้อยที่สุดหนึ่งตัวอย่างจากแต่ละวิธีของการบรรจุ

หากไม่เป็นไปตามวรรคที่สองดังกล่าวข้างต้น ต้องมีเหตุอันควรและได้รับการเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ข้อ ๒๔๗ ต้องมีสารเคมีและเครื่องมือที่จำเป็นในการวิเคราะห์ เพื่อทดสอบทุกหัวข้อตามที่กำหนดไว้ในทะเบียนตำรับยา ได้จนถึง ๑ ปีหลังวันสิ้นอายุของการผลิตรุ่นสุดท้าย

สภาวะการจัดเก็บ

ข้อ ๒๔๘ สภาวะการจัดเก็บต้องเป็นไปตามที่กำหนดไว้ในทะเบียนตำรับยา และหากมีการเปลี่ยนแปลงสภาวะการจัดเก็บ ต้องได้รับอนุมัติจากพนักงานเจ้าหน้าที่ผู้อนุญาต

ข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๒๔๙ ความรับผิดชอบสำหรับการสุ่มและจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างจัดเก็บ ต้องระบุเป็นลายลักษณ์อักษรไว้ในข้อตกลงระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง ตามที่ระบุไว้ในหมวด ๗

ข้อ ๒๕๐ ตัวอย่างอ้างอิง และตัวอย่างจัดเก็บต้องสามารถค้นหาได้ง่ายในเวลาที่สมเหตุสมผล โดยให้ระบุเป็นลายลักษณ์อักษรไว้ในข้อตกลง

ตัวอย่างอ้างอิง

ข้อ ๒๕๑ ตัวอย่างอ้างอิง ใช้เพื่อวัตถุประสงค์ในการวิเคราะห์และต้องจัดให้มีใช้ได้อย่างสะดวกสำหรับห้องปฏิบัติการที่มีวิธีการวิเคราะห์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ตัวอย่างจัดเก็บ

ข้อ ๒๕๒ ตัวอย่างจัดเก็บต้องเป็นตัวแทนของรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่จำหน่าย และอาจต้องใช้ในการตรวจสอบเพื่อยืนยันคุณสมบัติที่ไม่ใช่ด้านเทคนิค ตัวอย่างเช่น คุณสมบัติทางกายภาพ ฉลาก และเอกสารกำกับยา ว่ามีความถูกต้องตามทะเบียนตำรับยา

ข้อ ๒๕๓ ตัวอย่างจัดเก็บต้องเก็บไว้ในสถานที่ผลิต พร้อมให้เจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาตรวจสอบ

ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างจัดเก็บในกรณีและผู้ผลิตปิดกิจการ

ข้อ ๒๕๔ ในกรณีที่ผู้รับอนุญาตผลิตยาปิดกิจการ หรือถูกสั่งเพิกถอนใบอนุญาตผลิตยา หากยังมีผลิตภัณฑ์ยาที่ยังไม่สิ้นอายุอยู่ในตลาด ผู้ผลิตต้องจัดเตรียมรายละเอียดเกี่ยวกับการย้ายตัวอย่างอ้างอิง ตัวอย่างจัดเก็บ และเอกสารที่เกี่ยวข้องไปยังสถานที่จัดเก็บที่ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

หมวด ๑๒

การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

หลักการ

หมวดนี้อธิบายหลักการของการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ยา ตามข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต ผู้ผลิตต้องระบุว่า การตรวจสอบความถูกต้องใดที่จำเป็นต่อการพิสูจน์การควบคุมประเด็นสำคัญของการดำเนินการนั้น

ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญในการผลิต เครื่องมือ และกระบวนการ ซึ่งอาจมีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

ควรใช้แนวทางการประเมินความเสี่ยงมาพิจารณาขอบเขตของการตรวจสอบความถูกต้อง

การวางแผนสำหรับการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๒๕๕ ต้องมีการวางแผนการตรวจสอบความถูกต้องทุกกิจกรรม โดยองค์ประกอบสำคัญ

ของแผนการตรวจสอบความถูกต้องให้มีการระบุไว้อย่างชัดเจน และจัดทำเป็นเอกสารไว้ในแผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้องหรือเอกสารเทียบเท่า

ข้อ ๒๕๖ แผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องเป็นเอกสารสรุป กระชับ และชัดเจน

ข้อ ๒๕๗ แผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้อง อย่างน้อยต้องประกอบด้วยข้อมูลต่อไปนี้

(๑) นโยบายของการตรวจสอบความถูกต้อง

(๒) โครงสร้างองค์กรของกิจกรรมการตรวจสอบความถูกต้อง

(๓) ข้อสรุปของสิ่งอำนวยความสะดวกในการผลิต ระบบ เครื่องมือ และกระบวนการที่ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้อง

(๔) รูปแบบของเอกสารที่ใช้สำหรับโปรโตคอล และรายงาน

(๕) การวางแผนและกำหนดการ

(๖) การควบคุมการเปลี่ยนแปลง

(๗) การอ้างอิงถึงเอกสารที่มีอยู่แล้ว

ข้อ ๒๕๘ ในกรณีที่เป็นโครงการหรือกิจการที่มีขนาดใหญ่อาจจำเป็นต้องสร้างแผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้องแยกแต่ละโครงการหรือกิจการ

การดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อ ๒๕๙ การจัดทำโปรโตคอลซึ่งระบุวิธีการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องมีการทบทวนและรับรองโปรโตคอลนั้น และต้องระบุขั้นตอนวิกฤตและเกณฑ์การยอมรับ

ข้อ ๒๖๐ ต้องมีการเตรียมรายงานซึ่งมีการอ้างอิงไปถึงโปรโตคอลของการตรวจรับรองการตรวจสอบความถูกต้องที่เกี่ยวข้อง โดยต้องทำการสรุปผลที่ได้ ให้ความเห็นต่อการเบี่ยงเบนที่พบ และให้ข้อสรุปที่จำเป็น รวมถึงข้อเสนอแนะการเปลี่ยนแปลงที่จำเป็นเพื่อแก้ไขข้อบกพร่อง

การเปลี่ยนแปลงของแผนซึ่งระบุไว้ในโปรโตคอล ต้องมีการบันทึกพร้อมให้เหตุผลที่เหมาะสม

ข้อ ๒๖๑ ภายหลังจากตรวจรับรองในแต่ละขั้นตอนเสร็จสิ้น ต้องมีการอนุมัติเป็นลายลักษณ์อักษรก่อนที่จะดำเนินการตรวจรับรองและตรวจสอบความถูกต้องในขั้นตอนต่อไป

การตรวจรับรอง

การตรวจรับรองการออกแบบ

ข้อ ๒๖๒ การตรวจรับรองการออกแบบ เป็นขั้นตอนแรกของการตรวจสอบความถูกต้องของสิ่งอำนวยความสะดวกใหม่ ระบบใหม่ หรือเครื่องมือใหม่

ข้อ ๒๖๓ ต้องมีการแสดงและบันทึกให้เห็นถึงการออกแบบที่เป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต

การตรวจรับรองการติดตั้ง

ข้อ ๒๖๔ ต้องทำการตรวจรับรองการติดตั้งสิ่งอำนวยความสะดวกใหม่ ระบบใหม่ และเครื่องมือใหม่ หรือที่ถูกดัดแปลง

ข้อ ๒๖๕ การตรวจรับรองการติดตั้ง อย่างน้อยต้องประกอบด้วยรายการต่อไปนี้

(๑) ตรวจสอบการติดตั้งเครื่องมือ ท่อนำส่ง การบริการ และอุปกรณ์ ให้เป็นไปตามแบบและข้อกำหนดทางวิศวกรรมที่เป็นปัจจุบัน

(๒) การรวบรวมและการสอบทานคู่มือการปฏิบัติงาน และข้อกำหนดในการบำรุงรักษาของผู้ส่งมอบ

(๓) ข้อกำหนดในการสอบเทียบ

(๔) การพิสูจน์ยืนยันวัสดุที่ใช้

การตรวจรับรองการทำงาน

ข้อ ๒๖๖ การตรวจรับรองการทำงาน ต้องทำต่อจากการตรวจรับรองการติดตั้ง

ข้อ ๒๖๗ การตรวจรับรองการทำงาน อย่างน้อยต้องประกอบด้วยรายการต่อไปนี้

(๑) การทดสอบที่พัฒนามาจากความรู้ของกระบวนการ ระบบ และเครื่องมือ

(๒) การทดสอบที่รวมถึงสภาวะหรือกลุ่มของสภาวะที่ครอบคลุมขีดจำกัดการทำงานสูงสุดและต่ำสุด ซึ่งบางครั้งหมายถึงสภาวะ “กรณีแย่มากที่สุด”

ข้อ ๒๖๘ เมื่อการตรวจรับรองการทำงานเสร็จเรียบร้อยแล้ว สามารถใช้เป็นข้อกำหนดของการสอบเทียบ วิธีการปฏิบัติงานและวิธีการทำความสะอาด การฝึกอบรมผู้ปฏิบัติงาน และการบำรุงรักษาแบบป้องกัน ซึ่งใช้เป็นการอนุมัติให้ใช้สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมืออย่างเป็นทางการ

การตรวจรับรองสมรรถนะ

ข้อ ๒๖๙ การตรวจรับรองสมรรถนะ ต้องทำต่อจากการตรวจรับรองการติดตั้งและการตรวจรับรองการทำงาน

ข้อ ๒๗๐ การตรวจรับรองสมรรถนะ อย่างน้อยต้องประกอบด้วยรายการต่อไปนี้

(๑) การทดสอบ ซึ่งใช้วัสดุที่ใช้ในการผลิตจริง หรือสารทดแทนที่เทียบเท่าหรือ ผลิตภัณฑ์จำลอง ซึ่งพัฒนามาจากความรู้ของกระบวนการ และสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ หรือเครื่องมือ

(๒) การทดสอบที่รวมถึงสภาวะ หรือกลุ่มของสภาวะที่ครอบคลุมขีดจำกัดการทำงานสูงสุดและต่ำสุด

ข้อ ๒๗๑ ในบางกรณีการตรวจรับรองสมรรถนะอาจสามารถปฏิบัติพร้อมกับการตรวจรับรองการทำงานได้

การตรวจรับรองสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือที่ใช้งานอยู่

ข้อ ๒๗๒ ต้องมีหลักฐานเพื่อสนับสนุนและทวนสอบพารามิเตอร์การทำงานและขีดจำกัดสำหรับตัวแปรวิกฤตของเครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินงาน ควรมีเอกสารและบันทึกผลเกี่ยวกับการสอบเทียบ การทำความสะอาด การบำรุงรักษาแบบป้องกัน วิธีการปฏิบัติงาน และการฝึกอบรมผู้ปฏิบัติงาน

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

หลักการ

ข้อ ๒๗๓ ข้อกำหนดและหลักการที่ระบุไว้ในหมวดนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับการผลิตยารูปแบบต่างๆ โดยครอบคลุมถึงการตรวจสอบความถูกต้องเริ่มต้นของกระบวนการใหม่ๆ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการที่มีการดัดแปลงภายหลัง และการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ

ข้อ ๒๗๔ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ ให้ทำการตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อทำนายให้สมบูรณ์ก่อนการกระจายและทำนายผลิตภัณฑ์ยา ยกเว้นในกรณีที่ไม่สามารถปฏิบัติ

เช่นนี้ได้ อาจจำเป็นต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย ซึ่งเป็นการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการระหว่างการผลิตตามปกติ

กระบวนการที่ใช้งานอยู่แล้วในช่วงเวลาหนึ่ง ให้ทำการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง

ข้อ ๒๗๕ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือ ต้องผ่านการตรวจรับรอง และมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

บุคลากรที่เกี่ยวข้องในการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องได้รับการฝึกอบรมอย่างเหมาะสม

ข้อ ๒๗๖ ต้องประเมินสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ เครื่องมือ และกระบวนการเป็นระยะ เพื่อยืนยันว่ายังคงสามารถทำงานได้อย่างถูกต้อง

การตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย

ข้อ ๒๗๗ การตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย อย่างน้อยต้องประกอบด้วย รายการต่อไปนี้

(๑) คำอธิบายอย่างย่อของกระบวนการ

(๒) สรุปขั้นตอนกระบวนการวิกฤตที่ต้องทำการสืบสวน

(๓) รายชื่อและการแสดงสถานะของการสอบเทียบของเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวกที่ใช้ รวมถึงเครื่องมือในการวัด การควบคุมและการบันทึก

(๔) ข้อกำหนดผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปสำหรับการปล่อยผ่าน

(๕) รายการของวิธีวิเคราะห์

(๖) การควบคุมคุณภาพระหว่างกระบวนการพร้อมเกณฑ์การยอมรับ

(๗) การทดสอบเพิ่มเติมพร้อมเกณฑ์การยอมรับ และการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี

วิเคราะห์

(๘) แผนการสุ่มตัวอย่าง

(๙) วิธีการบันทึกและประเมินผล

(๑๐) หน้าที่และความรับผิดชอบของผู้ที่เกี่ยวข้อง

(๑๑) ตารางเวลาที่กำหนด

ข้อ ๒๗๘ การใช้กระบวนการและองค์ประกอบที่กำหนดขึ้นสำหรับการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องทำการผลิตผลิตภัณฑ์สุดท้ายจำนวนหลายรุ่นภายใต้สภาวะประจำ โดยจำนวนครั้งของกระบวนการที่ทำและผลที่ได้ ต้องเพียงพอในการกำหนดขอบเขตของการแปรผันและแนวโน้ม เพื่อให้ได้ข้อมูลเพียงพอสำหรับการประเมิน

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการต้องประกอบด้วยรุ่นที่ผลิตต่อเนื่อง ๓ รุ่น ซึ่งผลผลิตต้องอยู่ภายในเกณฑ์ที่กำหนด

ข้อ ๒๗๙ รุ่นผลิตสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ ให้มีขนาดการผลิตเท่ากับรุ่นผลิตในระดับอุตสาหกรรมที่ผลิตเพื่อจำหน่าย (Industrial scale batches)

ข้อ ๒๘๐ หากต้องการนำรุ่นผลิตที่ใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องไปจำหน่ายหรือจัดส่ง ต้องควบคุมสภาวะการผลิตให้เป็นไปตามข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต รวมทั้งมีผลของการตรวจสอบความถูกต้องเป็นที่พอใจ และต้องเป็นไปตามทะเบียนตำรับยา

การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย

ข้อ ๒๘๑ การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่ายอาจไม่ต้องทำแผนการตรวจสอบความถูกต้องให้ครบถ้วนก่อนเริ่มการผลิตตามปกติ

ข้อ ๒๘๒ การพิจารณาดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่ายต้องมีเหตุผลสนับสนุน มีการจัดทำเอกสาร และมีการอนุมัติโดยผู้ที่ได้รับมอบอำนาจ

ข้อ ๒๘๓ ข้อกำหนดในการจัดทำเอกสารสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย ต้องเป็นข้อกำหนดเดียวกันกับการตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย

การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง

ข้อ ๒๘๔ การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังต้องใช้สำหรับกระบวนการที่คงที่แล้ว และต้องไม่ใช้ในกรณีมีการเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ ขั้นตอนการดำเนินงาน หรือเครื่องมือ

ข้อ ๒๘๕ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการนี้ต้องใช้ข้อมูลที่ผ่านมา ขั้นตอนที่เกี่ยวข้องต้องมีการเตรียมโปรโตคอลและการรายงานผลการทบทวนข้อมูล ซึ่งนำไปสู่การสรุปและข้อเสนอแนะ

ข้อ ๒๘๖ แหล่งของข้อมูลสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องนี้ อย่างน้อยต้องประกอบด้วย บันทึกกระบวนการผลิตและการบรรจุ แผนภูมิการควบคุมกระบวนการ สมุดบันทึกการบำรุงรักษา บันทึกการเปลี่ยนแปลงบุคลากร การศึกษาสมรรถนะของกระบวนการ ข้อมูลผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป รวมทั้งผลแนวโน้มและความคงสภาพระหว่างการเก็บรักษา

ข้อ ๒๘๗ รุ่นผลิตที่เลือกเพื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง ต้องเป็นตัวแทนของรุ่นผลิตทั้งหมดที่ผลิตระหว่างช่วงเวลาที่ทำการทบทวนข้อมูล รวมทั้งรุ่นผลิตที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด และมีจำนวนรุ่นมากพอที่จะแสดงถึงความสม่ำเสมอของกระบวนการผลิตเพื่อให้ได้จำนวน หรือชนิดของข้อมูลที่จำเป็นสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง และทดสอบเพิ่มเติมสำหรับตัวอย่างจัดเก็บ

ข้อ ๒๘๘ การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังเพื่อประเมินความสม่ำเสมอของกระบวนการผลิตต้องใช้ข้อมูลตั้งแต่ ๑๐ ถึง ๓๐ รุ่นที่ผลิตต่อเนื่อง แต่อาจใช้จำนวนรุ่นผลิตน้อยกว่านี้หากมีเหตุผลสนับสนุนเพียงพอ

การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

ข้อ ๒๘๙ การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาดต้องดำเนินการเพื่อยืนยันประสิทธิภาพของวิธีการทำความสะอาด เหตุผลในการเลือกขีดจำกัดของสารตกค้างของผลิตภัณฑ์ สารทำความสะอาด และการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์ขึ้นอยู่กับวัสดุที่เกี่ยวข้อง โดยขีดจำกัดนี้ต้องสามารถทำได้และพิสูจน์ได้

ข้อ ๒๙๐ วิธีวิเคราะห์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ต้องมีความไวในการตรวจหาสารตกค้างหรือสารปนเปื้อน ขีดจำกัดการตรวจวัดสำหรับวิธีวิเคราะห์แต่ละวิธีต้องมีความไวเพียงพอที่จะตรวจหาระดับที่ยอมรับของสารตกค้างหรือสิ่งปนเปื้อน

ข้อ ๒๙๑ ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำความสะอาดสำหรับเครื่องมือซึ่งมีพื้นผิวสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ แต่ในบางกรณีต้องพิจารณาถึงส่วนที่ไม่มีการสัมผัสด้วย

ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของช่วงเวลาหลังการใช้งานกับการทำความสะอาด และช่วงเวลาหลังการทำความสะอาดกับการใช้งานครั้งต่อไป โดยต้องกำหนดช่วงเวลาและวิธีการในการทำความสะอาดไว้

ข้อ ๒๙๒ วิธีการปฏิบัติในการทำความสะอาดสำหรับผลิตภัณฑ์และกระบวนการที่คล้ายกันสามารถเลือกตัวแทนของกลุ่มผลิตภัณฑ์และกระบวนการดังกล่าวมาใช้ในการทำการตรวจสอบความถูกต้องได้

การตรวจสอบความถูกต้องเพียงหนึ่งผลิตภัณฑ์ สามารถทำได้โดยใช้หลักการ “กรณีแย่งที่สุด” โดยพิจารณาจากประเด็นวิกฤตที่เกี่ยวข้อง

ข้อ ๒๙๓ ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทำความสะอาด ๓ ครั้งต่อเนื่องกัน และต้องแสดงผลเพื่อพิสูจน์ว่าวิธีดังกล่าวได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๒๙๔ การทดสอบจนกระทั่งสะอาด ไม่ใช่ทางเลือกที่เหมาะสมของการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

ข้อ ๒๙๕ ผลิตภัณฑ์ที่มีสารที่มีความเป็นพิษหรือเป็นอันตราย อาจใช้สารที่มีคุณสมบัติทางเคมีกายภาพที่คล้ายกับสารที่ต้องการกำจัดมาใช้แทนได้

การควบคุมการเปลี่ยนแปลง

ข้อ ๒๙๖ ต้องมีวิธีปฏิบัติการเพื่ออธิบายสิ่งที่จะต้องดำเนินการหากมีความประสงค์ที่จะเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับวัตถุดิบ ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ เครื่องมือในกระบวนการ สภาพแวดล้อมของการดำเนินงาน วิธีการผลิตหรือการทดสอบหรือการเปลี่ยนแปลงอื่นที่อาจมีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์หรือความสามารถในการทำซ้ำของกระบวนการ

วิธีปฏิบัติในการควบคุมการเปลี่ยนแปลงต้องมีข้อมูลสนับสนุนเพียงพอเพื่อใช้แสดงว่ากระบวนการที่แก้ไขใหม่สามารถผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพสม่ำเสมอตามข้อกำหนดที่ผ่านการรับรอง

ข้อ ๒๙๗ การเปลี่ยนแปลงทุกอย่างที่อาจเกิดผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์หรือความสามารถทำซ้ำของกระบวนการต้องมีการยื่นคำขอเป็นลายลักษณ์อักษรและรับรองอย่างเป็นทางการ

ต้องมีการประเมินและวิเคราะห์ความเสี่ยงของผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือที่มีต่อผลิตภัณฑ์ ควรพิจารณาความจำเป็นและขอบเขตของการตรวจรับรองซ้ำและการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ

การตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ

ข้อ ๒๙๘ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ เครื่องมือ และกระบวนการ รวมทั้งการทำความสะอาด ต้องมีการประเมินเป็นระยะเพื่อยืนยันว่าสิ่งเหล่านี้ยังคงใช้งานได้

กรณีมีการเปลี่ยนแปลงที่ไม่มีนัยสำคัญของสถานะที่มีการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ต้องมีการทบทวนพร้อมทั้งหลักฐานที่แสดงว่าสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ เครื่องมือ และกระบวนการเป็นไปตามข้อกำหนดที่ระบุไว้ จึงจะถือว่าเป็นการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ

หมวด ๑๓

การผลิตยาน้ำ ครีม และขี้ผึ้ง

หลักการ

ยาน้ำ ครีม และขี้ผึ้ง เป็นผลิตภัณฑ์ที่ไวต่อการปนเปื้อนของจุลินทรีย์และสิ่งอื่นในระหว่างการผลิต ดังนั้น จึงต้องมีมาตรการพิเศษในการป้องกันการปนเปื้อน

การผลิตยาน้ำ ครีม และซีฟี่ง ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต และข้อกำหนดอื่นเพิ่มเติมตามที่ปรากฏในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ ข้อกำหนดที่กล่าวถึงต่อไปนี้มุ่งเน้นเฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้องกับการผลิตเท่านั้น

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

ข้อ ๒๙๙ เพื่อป้องกันการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ ต้องใช้ระบบปิดในกระบวนการผลิตรวมถึงกระบวนการขนถ่ายยาด้วย ทั้งนี้ ในบริเวณผลิตซึ่งผลิตภัณฑ์ หรือภาชนะที่สะอาดเปิดทิ้งไว้สัมผัสกับอากาศโดยตรง ต้องมีการหมุนเวียนอากาศที่มีประสิทธิภาพด้วยอากาศที่ผ่านการกรอง

ข้อ ๓๐๐ การออกแบบและติดตั้งถัง ภาชนะบรรจุ ท่อ และปั๊ม ต้องให้สามารถทำความสะอาดได้สะดวก และกำจัดเชื้อได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการออกแบบเครื่องมือ ต้องมีจุดอับหรือมีบริเวณที่สิ่งตกค้างสามารถสะสมซึ่งจะเป็นแหล่งเจริญเติบโตของจุลินทรีย์น้อยจุดที่สุด

ข้อ ๓๐๑ อุปกรณ์ที่มีการสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ควรเลือกใช้ที่ทำจากเหล็กกล้าไร้สนิม คุณภาพสูงและหลีกเลี่ยงการใช้อุปกรณ์ที่เป็นแก้ว

การดำเนินการผลิต

ข้อ ๓๐๒ ต้องมีการกำหนดคุณลักษณะและตรวจติดตามคุณภาพของน้ำที่ใช้ในการผลิตทั้งคุณภาพทางด้านเคมีและทางจุลชีววิทยา

ต้องมีการบำรุงรักษาระบบน้ำเพื่อหลีกเลี่ยง หรือลดความเสี่ยงในการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์

ภายหลังการกำจัดเชื้อในระบบน้ำด้วยสารเคมี ต้องทำการชะล้างสารเคมีที่ใช้ตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว เพื่อให้แน่ใจว่ามีการกำจัดสารเคมีเหล่านั้นอย่างมีประสิทธิภาพ

ข้อ ๓๐๓ วัตถุดิบที่รับเข้ามาในลักษณะของถังขนส่งขนาดใหญ่ ต้องมีการตรวจสอบคุณภาพก่อนที่จะถ่ายไปยังถังเก็บปริมาตรมาก

ข้อ ๓๐๔ ต้องระมัดระวังให้การขนถ่ายสารผ่านท่อ ตรงไปยังปลายทางที่ถูกต้อง

ข้อ ๓๐๕ ต้องไม่นำวัสดุที่ปล่อยเส้นใยหรือสิ่งปนเปื้อน ตัวอย่างเช่น กระดาษแข็ง หรือพาเลทที่ทำจากไม้ เข้ามาในบริเวณที่ผลิตภัณฑ์หรือภาชนะบรรจุสะอาดเปิดสัมผัสกับอากาศ

ข้อ ๓๐๖ ยาน้ำผสม ยาแขวนตะกอน และยานิดอื่น ต้องควบคุมให้มีความเป็นเนื้อเดียวกันตลอดเวลาที่บรรจุ กระบวนการผสมและการบรรจุต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในช่วงเริ่มต้นของกระบวนการบรรจุ ภายหลังการหยุดในระหว่างกระบวนการ และช่วงสุดท้ายของกระบวนการ เพื่อให้แน่ใจว่าผลิตภัณฑ์ยังคงความเป็นเนื้อเดียวกัน

ข้อ ๓๐๗ ผลิตภัณฑ์ยาที่รอการบรรจุ รวมถึงผลิตภัณฑ์ยาที่บรรจุแล้ว แต่ยังไม่ได้มีการติดฉลากหรือบรรจุกล่องทันที ต้องระบุช่วงเวลานานที่สุดที่ยอมรับในการเก็บและสภาวะการเก็บ

หมวด ๑๔

การผลิตยาปราศจากเชื้อ

หลักการ

การผลิตยาปราศจากเชื้อต้องมีข้อกำหนดเพิ่มเติมเป็นพิเศษเพื่อให้มีความเสี่ยงน้อยที่สุดจาก

การปนเปื้อนของจุลินทรีย์ อนุภาคและไพโรเจน (Pyrogen) โดยต้องเน้นที่ทักษะ การฝึกอบรม และทัศนคติที่ถูกต้องของบุคลากรที่เกี่ยวข้อง

การประกันคุณภาพมีความสำคัญเป็นพิเศษ และการผลิตผลิตภัณฑ์ยาประเภทนี้ต้องปฏิบัติอย่างเคร่งครัดตามวิธีการเตรียมและวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ซึ่งผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ความน่าเชื่อถือในความปราศจากเชื้อหรือประเด็นอื่นเกี่ยวกับคุณภาพ ต้องไม่ขึ้นกับกระบวนการสุดท้ายของการผลิตหรือการทดสอบผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปแต่เพียงอย่างเดียว

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

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๓๐๘ การผลิตยาปราศจากเชื้อต้องทำในบริเวณสะอาด ทางเข้าสำหรับผู้ปฏิบัติงาน ทางเข้าสำหรับเครื่องมือ วัสดุดิบหรือวัสดุการบรรจุ ต้องผ่านแอร์ลิค

บริเวณสะอาดต้องดูแลรักษาให้มีมาตรฐานความสะอาดที่เหมาะสมและอากาศที่จ่ายเข้าต้องผ่านแผ่นกรองที่มีประสิทธิภาพเหมาะสม

ข้อ ๓๐๙ การปฏิบัติงานในการเตรียมส่วนประกอบ การเตรียมผลิตภัณฑ์ และการบรรจุต้องทำในบริเวณที่แยกกันเป็นส่วนภายในบริเวณสะอาด

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

ข้อ ๓๑๐ บริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อแบ่งตามคุณลักษณะที่กำหนดของสภาวะแวดล้อม กระบวนการผลิตแต่ละขั้นตอนต้องการระดับความสะอาดของสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสมในสถานะกำลังปฏิบัติงาน เพื่อให้มีความเสี่ยงน้อยที่สุดในการปนเปื้อนของอนุภาคจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์ วัสดุดิบหรือวัสดุการบรรจุ

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

สถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” เป็นสถานะที่มีการติดตั้งระบบและเปิดใช้งาน พร้อมทั้งมีการทำงานของเครื่องมือผลิต แต่ไม่มีผู้ปฏิบัติงานอยู่ในบริเวณนั้น

สถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” เป็นสถานะที่มีการเปิดใช้งานระบบที่ติดตั้งไว้ตามวิธีการใช้ที่กำหนดพร้อมทั้งมีผู้ปฏิบัติงานกำลังปฏิบัติงานตามจำนวนที่ระบุ

ต้องมีการระบุสถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” และสถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” สำหรับห้องสะอาดแต่ละห้องหรือกลุ่มของห้องสะอาด

บริเวณผลิตยาปราศจากเชื้อ แบ่งเป็น ๔ ระดับ

ระดับ A เป็นบริเวณเฉพาะสำหรับการปฏิบัติงานที่มีความเสี่ยงสูง ตัวอย่างเช่น บริเวณบรรจุ บริเวณภาชนะใส่จุกยาง บริเวณที่แอมพูลและไวแอลเปิดอยู่ บริเวณการประกอบอุปกรณ์ปราศจากเชื้อตามปกติสถานะเช่นนี้ทำได้โดยใช้ลามินาร์แอร์โฟลว์ ระบบลามินาร์แอร์โฟลว์ (Laminar Air Flow) ต้องมี

ความเร็วลมอย่างสม่ำเสมอในช่วง ๐.๓๖ – ๐.๕๔ เมตร/วินาที ที่ตำแหน่งของการทำงาน โดยต้องแสดงให้เห็นถึงการรักษาสภาพการไหลของอากาศเป็นแนวนานกันและมีการตรวจสอบความถูกต้อง

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

ระดับ B เป็นบริเวณสภาวะแวดล้อมสำหรับบริเวณระดับ A ที่ใช้สำหรับการเตรียมและการบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ

ระดับ C และ D เป็นบริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อในขั้นตอนที่มีความวิกฤตน้อยกว่า

การแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

ข้อ ๓๑๑ การแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด จำแนกตามมาตรฐาน EN/ISO ๑๔๖๔๔-๑ โดยการจัดระดับความสะอาดต้องแยกชัดเจนจากการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในขณะที่กำลังปฏิบัติงาน จำนวนอนุภาคในอากาศที่ยอมให้มีได้สูงสุดในแต่ละระดับแสดงตามตารางนี้

ระดับ	จำนวนอนุภาคสูงสุดที่ยอมให้มีได้ในปริมาตรอากาศ ๑ ลูกบาศก์เมตร ที่มีขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่าที่ระบุ			
	ไม่มีการปฏิบัติงาน (at rest)		กำลังปฏิบัติงาน (in operation)	
	๐.๕ ไมโครเมตร	๕.๐ ไมโครเมตร	๐.๕ ไมโครเมตร	๕.๐ ไมโครเมตร
A	๓,๕๒๐	๒๐	๓,๕๒๐	๒๐
B	๓,๕๒๐	๒๙	๓๕๒,๐๐๐	๒,๙๐๐
C	๓๕๒,๐๐๐	๒,๙๐๐	๓,๕๒๐,๐๐๐	๒๙,๐๐๐
D	๓,๕๒๐,๐๐๐	๒๙,๐๐๐	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ

ข้อ ๓๑๒ สำหรับการแบ่งประเภทในระดับ A ตัวอย่างปริมาตรอากาศต้องไม่น้อยกว่า ๑ ลูกบาศก์เมตรต่อตำแหน่งการสุ่มตัวอย่าง

ระดับ A ปริมาณอนุภาคในอากาศให้เป็นไปตามมาตรฐาน ISO ๔.๘ กำหนดโดยขีดจำกัดอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐ ไมโครเมตร

ระดับ B (ไม่มีการปฏิบัติงาน) จำนวนอนุภาคในอากาศทั้งสองขนาด (๐.๕ และ ๕.๐ ไมโครเมตร) ให้เป็นไปตามมาตรฐาน ISO ๕

ระดับ C (ไม่มีการปฏิบัติงานและกำลังปฏิบัติงาน) จำนวนอนุภาคในอากาศให้เป็นไปตามมาตรฐาน ISO ๗ และ ISO ๘ ตามลำดับ

ระดับ D (ไม่มีการปฏิบัติงาน) จำนวนอนุภาคในอากาศให้เป็นไปตาม ISO ๘

สำหรับวัตถุประสงค์ในการแบ่งประเภทตามวิธีการในมาตรฐาน EN/ISO ๑๔๖๔๔-๑ ที่ระบุทั้งจำนวนน้อยที่สุดของตำแหน่งการสุ่มตัวอย่างและขนาดตัวอย่าง ซึ่งขึ้นกับขีดจำกัดของขนาดอนุภาคที่ใหญ่ที่สุดในแต่ละระดับและวิธีประเมินข้อมูลที่ได้

ข้อ ๓๑๓ การแบ่งประเภทห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาดควรใช้เครื่องตรวจนับอนุภาคชนิดเคลื่อนย้ายได้ที่มีความยาวท่อสุ่มตัวอย่างสั้น เนื่องจากระบบการสุ่มระยะไกลที่มีท่อยาว จะมีอัตราการตกค้างสูงของอนุภาคที่มีขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐ ไมโครเมตร ระบบที่มีการไหลของอากาศในทิศทางเดียวกัน ควรใช้หัวสุ่มตัวอย่างแบบไอโซไคเนติก (Isokinetic sample heads)

ข้อ ๓๑๔ การแบ่งประเภทในสถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” อาจแสดงให้เห็นระหว่าง การปฏิบัติงานปกติ การจำลองการปฏิบัติงาน หรือระหว่างการทำมีเดียฟิลล์ โดยการจำลองกรณีแย่งที่สุด ทั้งนี้ ข้อกำหนดในมาตรฐาน EN/ISO ๑๔๖๔๔-๒ มีข้อมูลในการทดสอบเพื่อแสดงความสอดคล้องอย่างต่อเนื่องกับ ระดับความสะอาดที่กำหนด

การตรวจติดตามห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

ข้อ ๓๑๕ ต้องมีการตรวจติดตามห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาดเป็นประจำในขณะที่ กำลังปฏิบัติงาน และตำแหน่งของการตรวจติดตามขึ้นกับการศึกษาวิเคราะห์ความเสี่ยง และผลที่ได้ระหว่างการแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

ข้อ ๓๑๖ สำหรับบริเวณระดับ A ต้องตรวจติดตามอนุภาคตลอดระยะเวลาของกระบวนการ ที่วิกฤต รวมถึงการประกอบเครื่องมือ ยกเว้นมีเหตุผลสนับสนุนว่ากรณีที่มีการปนเปื้อนในกระบวนการอาจทำให้ เครื่องนบอนุภาคเสียหายหรือเกิดอันตราย ตัวอย่างเช่น อันตรายจากจุลินทรีย์ที่มีชีวิต และอันตรายจากรังสี ใน กรณีเช่นนี้ควรตรวจติดตามระหว่างการประกอบเครื่องมือก่อนเดินเครื่องก่อนที่จะสัมผัสกับความเสี่ยง

ควรทำการตรวจติดตามระหว่างการจำลองการปฏิบัติงานด้วยเช่นกัน โดยต้องกำหนดความถี่ และขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมในการตรวจติดตามบริเวณระดับ A

สำหรับเหตุการณ์ที่มีการขัดจังหวะการทำงาน เหตุการณ์ที่มีการติดขัดชั่วคราว ตัวอย่างเช่น ไฟฟ้าขัดข้อง และกรณีที่ระบบเกิดความเสียหาย ต้องมีการตรวจจับและส่งสัญญาณแจ้งเตือนในกรณีที่อนุภาค เกินขีดจำกัดเตือน

ในระหว่างการบรรจุอาจไม่สามารถควบคุมอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐ ไมโครเมตร ให้มีปริมาณต่ำที่ตำแหน่งบรรจุได้ เนื่องจากการเกิดอนุภาคหรือหยดขนาดเล็กจากผลิตภัณฑ์เอง

ข้อ ๓๑๗ ให้ใช้ระบบที่คล้ายกันนี้ในการตรวจติดตามขนาดอนุภาคในบริเวณระดับ B แม้ว่า ความถี่ของการสุ่มตรวจอาจลดลง

ความสำคัญของระบบการตรวจติดตามอนุภาค ขึ้นอยู่กับประสิทธิผลของการแยกบริเวณ ระหว่างระดับ A และ B ที่อยู่ติดกัน

บริเวณระดับ B ต้องตรวจติดตามด้วยความถี่และขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมที่สามารถตรวจจับ การเปลี่ยนแปลงของระดับการปนเปื้อนและความเสียหายของระบบ และการส่งสัญญาณแจ้งเตือนในกรณี ที่อนุภาคเกินขีดจำกัดเตือน

ข้อ ๓๑๘ ระบบการตรวจติดตามอนุภาคในอากาศอาจประกอบด้วยอุปกรณ์ตรวจนับ อนุภาคชนิดที่แยกเป็นอิสระ หรือชนิดจุดสุ่มตัวอย่างเป็นเครือข่ายหลายชุดต่อเนื่องกันซึ่งเชื่อมต่อกับอุปกรณ์ ตรวจนับอนุภาคเครื่องเดียว หรือใช้ร่วมกันทั้งสองชนิด

การเลือกระบบต้องให้เหมาะสมกับขนาดอนุภาคที่ต้องการตรวจวัด ในกรณีที่ใช้ระบบสุ่ม ตัวอย่างระยะไกลต้องพิจารณาถึงความยาว และรัศมีความโค้งงอของท่อ ซึ่งทำให้เกิดการตกค้างของอนุภาคในท่อ การเลือกระบบตรวจติดตามให้คำนึงถึงความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากวัตถุที่ใช้ในกระบวนการผลิต ตัวอย่างเช่น วัตถุที่เกี่ยวกับจุลินทรีย์ที่มีชีวิต หรือเภสัชภัณฑ์กัมมันตรังสี

ข้อ ๓๑๙ ขนาดตัวอย่างสำหรับการตรวจติดตามที่ใช้ระบบอัตโนมัติ ขึ้นอยู่กับอัตราการสุ่ม ตัวอย่างของระบบที่ใช้ อยู่ ปริมาตรของตัวอย่างที่สุ่มไม่จำเป็นต้องเท่ากับปริมาตรที่ใช้ในการแบ่งประเภทของ ห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

ข้อ ๓๒๐ ในบริเวณระดับ A และ B การตรวจติดตามจำนวนอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐ ไมโครเมตร เป็นตัวชี้บ่งที่สำคัญที่บ่งถึงความล้มเหลวของระดับความสะอาดแต่เนิ่นๆ บางครั้งผลการตรวจจำนวนอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐ ไมโครเมตร อาจผิดพลาดเนื่องมาจากสัญญาณรบกวนทางไฟฟ้า ความผิดปกติของลำแสง หรือการรวมตัวของอนุภาคขนาดเล็ก เป็นต้น

การตรวจพบอนุภาคปริมาณน้อยอย่างต่อเนื่องหรือเป็นประจำเป็นตัวบ่งบอกความเป็นไปได้ในการปนเปื้อนและต้องสืบสวนหาสาเหตุ กรณีดังกล่าวอาจชี้บ่งถึงความล้มเหลวของระบบอากาศ ความล้มเหลวของเครื่องบรรจุ หรือการปฏิบัติที่ไม่เหมาะสมระหว่างการตั้งเครื่องและการปฏิบัติงานประจำ

ข้อ ๓๒๑ หลังจากปฏิบัติงานเสร็จและในบริเวณนั้นไม่มีผู้ปฏิบัติงาน จำนวนอนุภาคต้องกลับคืนสู่สถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” ตามที่กำหนดในตาราง ภายในช่วงเวลา ๑๕ – ๒๐ นาที (“Clean up” period)

ข้อ ๓๒๒ การตรวจติดตามในบริเวณระดับ C และ D ขณะกำลังปฏิบัติงาน ให้ดำเนินการโดยคำนึงถึงหลักการของการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพ ข้อกำหนด ชีตจำกัดเดือนและชีตจำกัดปฏิบัติการ ขึ้นกับลักษณะการปฏิบัติงาน แต่ต้องสามารถกลับคืนสู่สถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” ภายในเวลา ๑๕ – ๒๐ นาที (“Clean up” period)

ข้อ ๓๒๓ การกำหนดคุณลักษณะอื่น ตัวอย่างเช่น อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ ขึ้นอยู่กับผลิตภัณฑ์และลักษณะการปฏิบัติงาน โดยพารามิเตอร์เหล่านี้ต้องไม่ส่งผลกระทบต่อมาตรฐานความสะอาดที่กำหนด

ข้อ ๓๒๔ การปฏิบัติงานในแต่ละระดับความสะอาด แสดงตามตารางข้างล่าง

ระดับ	การปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย
A	บรรจุผลิตภัณฑ์เมื่อมีความเสี่ยงกว่าปกติ
C	เตรียมสารละลายเมื่อมีความเสี่ยงกว่าปกติ และการบรรจุผลิตภัณฑ์
D	เตรียมสารละลายและส่วนประกอบสำหรับการบรรจุ

ระดับ	การปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ
A	เตรียมและบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ
C	เตรียมสารละลายก่อนทำการกรอง
D	การดำเนินการกับส่วนประกอบหลังการล้าง

ข้อ ๓๒๕ การปฏิบัติงานโดยกิจกรรมปราศจากเชื้อต้องทำการตรวจติดตามเป็นประจำ ซึ่งสามารถทำได้หลายวิธี ตัวอย่างเช่น การวางจานอาหารเพาะเชื้อ การสูมตัวอย่างอากาศ และการสูมตัวอย่างพื้นผิว ตัวอย่างเช่น วิธีสวอป (Swabs) และการใช้จานสัมผัส

วิธีการสูมตัวอย่างที่ใช้ต้องไม่ส่งผลกระทบต่อระดับความสะอาดของบริเวณที่สูม ผลที่ได้จากการตรวจติดตามต้องนำมาพิจารณาเมื่อทำการทบทวนบันทึกการผลิตสำหรับปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป ต้องตรวจติดตามบริเวณพื้นผิวและผู้ปฏิบัติงานหลังจากปฏิบัติงานในส่วนที่วิกฤต และต้องมีการตรวจติดตามจุลินทรีย์เพิ่มเติมนอกเหนือจากการปฏิบัติงานการผลิต ตัวอย่างเช่น หลังจากการตรวจสอบความถูกต้องของระบบ การทำความสะอาด และการกำจัดเชื้อ

ข้อ ๓๒๖ ชีตจำกัดสำหรับการตรวจติดตามจุลินทรีย์ของบริเวณสะอาดระหว่างปฏิบัติงาน

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

หมายเหตุ

(ก) เป็นค่าเฉลี่ย

(ข) อาจวางจานอาหารเพาะเชื้อแต่ละจานให้สัมผัสอากาศน้อยกว่า ๔ ชั่วโมง

ข้อ ๓๒๗ ต้องกำหนดขีดจำกัดเดือนและขีดจำกัดปฏิบัติการที่เหมาะสมสำหรับผลการตรวจติดตามอนุภาคและจุลินทรีย์ ถ้าขีดจำกัดเหล่านี้มีค่าเกินกว่าที่กำหนด ต้องระบุวิธีปฏิบัติการแก้ไข

เทคโนโลยีไอโซเลเตอร์ (Isolator Technology)

ข้อ ๓๒๘ การใช้เทคโนโลยีไอโซเลเตอร์ เพื่อลดการที่ผู้ปฏิบัติงานต้องเข้าไปอยู่ในบริเวณของกระบวนการผลิต ซึ่งมีผลทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ สามารถลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อนจุลินทรีย์จากสิ่งแวดล้อมอย่างมีนัยสำคัญ ไอโซเลเตอร์และอุปกรณ์สำหรับส่งวัตถุเข้าและออกจากไอโซเลเตอร์เพื่อลดการปนเปื้อนมีหลายแบบ ไอโซเลเตอร์และสภาวะแวดล้อมโดยรอบต้องออกแบบเพื่อให้คุณภาพของอากาศสอดคล้องกับข้อกำหนดของบริเวณดังกล่าว ไอโซเลเตอร์ทำจากวัสดุหลายชนิดที่อาจปรับแต่งและรู้ได้มากน้อยต่างกัน อุปกรณ์สำหรับส่งวัตถุเข้าและออกจากไอโซเลเตอร์มีได้หลายแบบ ตั้งแต่ประตูเดี่ยวจนถึงสองประตูที่ออกแบบให้เป็นระบบปิดสนิท พร้อมทั้งมีกลไกการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๓๒๙ ต้องระมัดระวังการขนถ่ายของเข้าและออกไอโซเลเตอร์ ซึ่งเป็นหนึ่งในสาเหตุของการปนเปื้อนได้มากที่สุด โดยทั่วไปบริเวณภายในไอโซเลเตอร์เป็นบริเวณสำหรับการปฏิบัติงานที่มีความเสี่ยงสูงเนื่องจากบริเวณทำงานของอุปกรณ์ทั้งหมดนี้อาจมีการไหลของอากาศที่ไม่เป็นลามินาร์ (Laminar)

ข้อ ๓๓๐ ระดับความสะอาดของอากาศสำหรับสภาวะแวดล้อมที่ไอโซเลเตอร์ตั้งอยู่ขึ้นอยู่กับ การออกแบบและการใช้งานของไอโซเลเตอร์ ซึ่งต้องมีการควบคุมโดยเฉพาะ สำหรับไอโซเลเตอร์ ในกระบวนการปราศจากเชื้อต้องตั้งในบริเวณที่มีความสะอาดอย่างน้อยระดับ D

ข้อ ๓๓๑ การใช้ไอโซเลเตอร์ต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม โดยให้พิจารณาถึงปัจจัยวิกฤตทั้งหมดของเทคโนโลยีไอโซเลเตอร์ ตัวอย่างเช่นคุณภาพอากาศภายในและภายนอกของไอโซเลเตอร์ การกำจัดเชื้อของไอโซเลเตอร์ กระบวนการขนถ่าย และความสมบูรณ์ของไอโซเลเตอร์

ข้อ ๓๓๒ ต้องทำการตรวจติดตามการใช้งานของไอโซเลเตอร์เป็นประจำ และต้องมีการทดสอบการรั่วของไอโซเลเตอร์และระบบถุงมืออย่างสม่ำเสมอ

เทคโนโลยีการเป่าขึ้นรูป การบรรจุและการปิดผนึก

ข้อ ๓๓๓ เครื่องเป่าขึ้นรูปบรรจุปิดผนึก เป็นเครื่องจักรที่สร้างขึ้นเพื่อวัตถุประสงค์ให้มีการปฏิบัติงานต่อเนื่องกันภายในเครื่องเดียว ตั้งแต่การนำเม็ดของเทอร์โมพลาสติกมาเป่าขึ้นรูปเป็นภาชนะบรรจุแล้วทำการบรรจุและปิดผนึก ทั้งหมดทำงานโดยเครื่องจักรอัตโนมัติเครื่องเดียว

เครื่องเป่าขึ้นรูปบรรจุปิดผนึกที่ใช้สำหรับการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อซึ่งมีฝักบัวพ่นอากาศซึ่งมีประสิทธิภาพในระดับ A อาจติดตั้งในห้องที่มีความสะอาดอย่างน้อยระดับ C โดยผู้ปฏิบัติงานให้ใช้เครื่องแต่งกายที่ใช้สำหรับระดับ A หรือ B

จำนวนเชื้อและอนุภาคในสภาวะแวดล้อมขณะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” ต้องอยู่ในขีดจำกัดที่กำหนด สำหรับสภาวะแวดล้อมขณะ “กำลังปฏิบัติงาน” เฉพาะจำนวนเชื้อเท่านั้นต้องอยู่ในขีดจำกัดที่กำหนด

เครื่องเป่าขึ้นรูปบรรจุปิดผนึกที่ใช้สำหรับการผลิตโดยการทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้ายต้องติดตั้งในห้องที่มีความสะอาดอย่างน้อยระดับ D

ข้อ ๓๓๔ เทคโนโลยีการเป่าขึ้นรูป การบรรจุและการปิดผนึก ต้องดำเนินการอย่างน้อยในเรื่องดังต่อไปนี้

- (๑) การออกแบบและการตรวจรับรองของเครื่องมือ
- (๒) การตรวจสอบความถูกต้องและความสามารถในการทำซ้ำได้ของการทำความสะอาดที่จุดใช้งาน (Clean-in-place) และการทำให้ปราศจากเชื้อที่จุดใช้งาน (Sterile-in-place)
- (๓) สภาวะแวดล้อมของห้องสะอาดที่เครื่องมือตั้งอยู่
- (๔) การฝึกอบรมและเครื่องแต่งกายของผู้ปฏิบัติงาน
- (๕) ตรวจสอบการขัดจังหวะการทำงานในบริเวณวิกฤตของเครื่องมือ รวมถึงการประกอบชิ้นส่วนโดยวิธีปราศจากเชื้อก่อนเริ่มการบรรจุ

ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย

ข้อ ๓๓๕ การเตรียมส่วนประกอบและผลิตภัณฑ์โดยส่วนใหญ่ต้องทำในสภาวะแวดล้อมอย่างน้อยระดับ D เพื่อให้มีความเสี่ยงน้อยในการปนเปื้อนจุลินทรีย์และอนุภาค รวมถึงมีความเหมาะสมสำหรับการกรองและการทำให้ปราศจากเชื้อต่อไป

ถ้าผลิตภัณฑ์มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนจุลินทรีย์มากกว่าปกติ ตัวอย่างเช่น ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้จุลินทรีย์เติบโตได้ง่าย หรือต้องเก็บไว้เป็นเวลานานก่อนนำไปทำให้ปราศจากเชื้อ หรือกระบวนการผลิตที่ไม่ได้ทำในภาชนะที่ปิด ต้องทำในสภาวะแวดล้อมระดับ C

ข้อ ๓๓๖ การบรรจุผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้ายต้องทำในสภาวะแวดล้อมอย่างน้อยระดับ C

ข้อ ๓๓๗ ผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อมมากกว่าปกติ ตัวอย่างเช่น การดำเนินการบรรจุที่ต้องทำอย่างช้า หรือภาชนะบรรจุมีปากกว้าง หรือจำเป็นต้องสัมผัสกับสภาวะแวดล้อมนานกว่า ๒ – ๓ วินาทีก่อนที่จะปิดผนึก ต้องทำการบรรจุในบริเวณระดับ A ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ C เป็นอย่างน้อย

การเตรียมและการบรรจุขี้ผึ้ง ครีม ยาแขวนตะกอนและอิมัลชัน(Emulsions) ให้ทำในสภาวะแวดล้อมระดับ C ก่อนทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย

ผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ

ข้อ ๓๓๘ ส่วนประกอบที่ผ่านการล้างแล้วต้องเก็บในสภาวะแวดล้อมอย่างน้อยระดับ D วัตถุประสงค์และส่วนประกอบที่ปราศจากเชื้อถ้าไม่มีการทำให้ปราศจากเชื้อหรือกรองให้ปราศจากเชื้อในกระบวนการต่อไป ต้องทำในสภาวะสะอาดระดับ A ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ B

ข้อ ๓๓๙ การเตรียมสารละลายที่มีการทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรองระหว่างกระบวนการผลิตต้องทำในสภาวะแวดล้อมระดับ C แต่ถ้าไม่ผ่านการกรองต้องเตรียมวัตถุประสงค์และผลิตภัณฑ์ในสภาวะสะอาดระดับ A ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ B

ข้อ ๓๔๐ การดำเนินการและการบรรจุผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยกระบวนการปราศจากเชื้อต้องทำในสภาวะสะอาดระดับ A ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ B

ข้อ ๓๔๑ ก่อนปิดจุกยางให้สนิท การเคลื่อนย้ายผลิตภัณฑ์ที่บรรจุในภาชนะที่ยังปิดไม่สนิท ตัวอย่างเช่น กรณีการทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง ต้องทำในสภาวะสะอาดระดับ A ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ B หรือหากใส่ในภาชนะสำหรับการเคลื่อนย้ายที่ปิดสนิทต้องทำในสภาวะแวดล้อมระดับ B

ข้อ ๓๔๒ การเตรียมและบรรจุยาปราศจากเชื้อที่เป็นซีฟิ่ง คริม สารแขวนตะกอน และอิมัลชัน(Emulsions) เมื่อผลิตภัณฑ์มีการสัมผัสกับอากาศและไม่มีการกรองภายหลัง ต้องทำในสภาวะสะอาดระดับ A ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ B

บุคลากร

ข้อ ๓๔๓ จำนวนผู้ปฏิบัติงานในบริเวณสะอาดต้องกำหนดให้น้อยที่สุดเท่าที่จำเป็น โดยเฉพาะอย่างยิ่งระหว่างการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ การตรวจสอบและควบคุมให้ทำอยู่ภายนอกบริเวณสะอาดเท่าที่จะทำได้

ข้อ ๓๔๔ ผู้ปฏิบัติงานทุกคน รวมถึงพนักงานทำความสะอาดและพนักงานซ่อมบำรุง ที่เข้าทำงานในบริเวณสะอาดต้องได้รับการฝึกอบรมเป็นประจำในเรื่องระเบียบวินัยที่เกี่ยวข้องกับวิธีการผลิตที่ถูกต้องสำหรับผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ การฝึกอบรมควรรวมถึงความรู้ในด้านสุขอนามัยและความรู้พื้นฐานทางจุลชีววิทยา ถ้ามีบุคคลภายนอกที่ไม่ได้รับการฝึกอบรมดังกล่าว ตัวอย่างเช่น ผู้ที่รับจ้างมาบำรุงรักษาอาคาร จำเป็นต้องเข้าไปในบริเวณสะอาด ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในการให้คำแนะนำและควบคุมดูแล

ข้อ ๓๔๕ ห้ามผู้ปฏิบัติงานที่มีการทำงานเกี่ยวข้องกับกระบวนการเตรียมเนื้อเยื่อสัตว์ทดลองหรือการเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ที่ไม่ได้ใช้ในกระบวนการผลิตที่ดำเนินการอยู่เข้าไปในบริเวณผลิตยาปราศจากเชื้อ นอกจากนี้การปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้อย่างเข้มงวดและชัดเจน

ข้อ ๓๔๖ ต้องมีมาตรฐานขั้นสูงเกี่ยวกับสุขอนามัยและความสะดวกของผู้ปฏิบัติงาน ผู้ปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยาปราศจากเชื้อต้องได้รับการแนะนำให้รายงานถึงทุกสภาวะที่อาจเป็นสาเหตุให้มีการปล่อยสิ่งปนเปื้อนที่มีจำนวนหรือชนิดผิดไปจากปกติ รวมถึงต้องมีการตรวจสอบสุขภาพในกรณีดังกล่าวเป็นระยะ ต้องมีการดำเนินการกับผู้ปฏิบัติงานที่อาจแพร่จุลินทรีย์ที่มากเกินไปจนก่อให้เกิดอันตรายโดยการตัดสินใจของผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับมอบหมาย

ข้อ ๓๔๗ ห้ามใส่หน้ากากข้อมือ เครื่องประดับ และห้ามใช้เครื่องสำอางในบริเวณสะอาด

ข้อ ๓๔๘ การเปลี่ยนเครื่องแต่งกายและการล้างมือต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้เพื่อลดการปนเปื้อนของชุดปฏิบัติงานที่ใช้ในบริเวณสะอาดหรือการนำเอาสิ่งปนเปื้อนเข้าไปในบริเวณสะอาด

ข้อ ๓๔๙ ชุดปฏิบัติงานและคุณภาพของชุดปฏิบัติงานต้องเหมาะสมสำหรับกระบวนการและระดับความสะอาดของบริเวณทำงาน ต้องสวมใส่ชุดปฏิบัติงานในลักษณะที่สามารถป้องกันผลิตภัณฑ์จากการปนเปื้อนได้

ข้อ ๓๕๐ รายละเอียดชุดปฏิบัติงานที่กำหนดสำหรับแต่ละระดับความสะอาด มีดังต่อไปนี้

ระดับ D สวมที่คลุมผมและเครา สวมชุดคลุมและรองเท้ายาวที่เหมาะสมหรือใช้ที่หุ้มรองเท้า ต้องมีมาตรการที่เหมาะสมเพื่อหลีกเลี่ยงสิ่งปนเปื้อนจากภายนอกเข้าไปในบริเวณสะอาด

ระดับ C สวมที่คลุมผม หนวดและเครา สวมชุดที่เป็นเสื้อและกางเกงติดกัน หรือเสื้อและกางเกงแยกกันเป็น ๒ ชั้น เสื้อต้องรัดข้อมือและคลุมสูงถึงคอ สวมรองเท้ายาวที่เหมาะสมหรือที่หุ้มรองเท้า ชุดแต่งกายต้องไม่มีการปล่อยเส้นใยหรืออนุภาคออกมา

ระดับ A หรือ B สวมที่คลุมศีรษะ เก็บผม หนวดและเคราให้มิดชิด ส่วนปลายของที่คลุมศีรษะต้องสอดเข้าไปในส่วนคอของเสื้อ สวมที่ปิดปากและจมูก สวมถุงมือปราศจากเชื้อที่เป็นพลาสติกหรือยางที่ไม่มีแปง สวมที่หุ้มเท้าที่ผ่านการฆ่าเชื้อหรือทำให้ปราศจากเชื้อ ส่วนปลายของขากางเกงต้องสอดเก็บเข้าไปในที่หุ้มเท้า และส่วนปลายของแขนเสื้อสอดเข้าในถุงมือ ชุดแต่งกายต้องไม่มีการปล่อยเส้นใยหรืออนุภาคออกมาและเก็บกักอนุภาคที่ปล่อยออกมาจากร่างกายได้

ข้อ ๓๕๑ ต้องไม่นำเสื้อผ้าที่ใช้ในบริเวณปฏิบัติงาน เข้าไปในห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายที่เข้าไปสู่ห้องระดับ B และ C

ผู้ที่ปฏิบัติงานทุกคนในบริเวณของระดับ A หรือ B ต้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายที่สะอาดปราศจากเชื้อ โดยผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อหรือฆ่าเชื้ออย่างเพียงพอทุกครั้งที่จะเข้าไปปฏิบัติงาน ถุงมือต้องใช้น้ำยาฆ่าเชื้อเป็นระยะระหว่างการปฏิบัติงาน ที่ปิดปากและจมูก และถุงมือต้องเปลี่ยนอย่างน้อยทุกครั้งที่จะเข้าไปปฏิบัติงาน

ข้อ ๓๕๒ เครื่องแต่งกายที่ใช้ในบริเวณสะอาด ต้องทำความสะอาดและดำเนินการไม่ให้เกิดการปนเปื้อนซึ่งจะถูกปล่อยออกมาในภายหลัง การดำเนินการดังกล่าวต้องทำตามวิธีการปฏิบัติ

ต้องมีอุปกรณ์ในการซักทำความสะอาดแยกต่างหาก วิธีการซักที่ไม่เหมาะสมทำให้เส้นใยเสียหาย และเพิ่มความเสี่ยงต่อการปลดปล่อยอนุภาค

อาคารสถานที่

ข้อ ๓๕๓ พื้นผิวภายในบริเวณสะอาดต้องเรียบ ไม่ดูดซับน้ำ และไม่แตกร้าว เพื่อลดการปล่อยหรือ สะสมอนุภาคหรือจุลินทรีย์ และต้องทนทานต่อน้ำยาทำความสะอาดและน้ำยาฆ่าเชื้อที่ใช้

ข้อ ๓๕๔ เพื่อลดการสะสมของฝุ่นละอองและให้ทำความสะอาดได้ง่ายต้องไม่มีชอกมูมที่ทำความสะอาดไม่ได้ และขอบที่ยื่นจากผนัง ชั้นวางของ ตู้และเครื่องมือ ควรมีน้อยที่สุด ควรออกแบบประตูไม่ให้มีชอกมูมที่เข้าไปทำความสะอาดไม่ได้ ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ประตูชนิดบานเลื่อน

ข้อ ๓๕๕ ฝาเพดานต้องเชื่อมปิดให้สนิท เพื่อป้องกันสิ่งปนเปื้อนจากช่องว่างเหนือฝาเพดาน

ข้อ ๓๕๖ ต้องติดตั้งท่อน้ำส่ง ท่อลม ท่อปลายเปิดอื่นๆโดยไม่ทำให้เกิดชอกมูม ช่องเปิดที่ปิดไม่สนิท และไม่ใช้วัสดุที่มีพื้นผิวที่ทำความสะอาดได้ยาก

ข้อ ๓๕๗ ในบริเวณระดับ A หรือ B ที่ใช้สำหรับการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ ต้องไม่มีอ่างล้างมือและท่อน้ำทิ้ง ส่วนในบริเวณระดับอื่นต้องติดตั้งอุปกรณ์ดักอากาศระหว่างเครื่องจักรหรืออ่าง

ล้างมือและท่อน้ำทิ้ง ในบริเวณสะอาดระดับต่ำกว่า A หรือ B ท่อน้ำทิ้งที่พื้นต้องติดตั้งอุปกรณ์ เพื่อป้องกันการไหลย้อนกลับ

ข้อ ๓๕๘ ห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายต้องออกแบบให้เป็นแอร์ล็อกที่มีการแยกในแต่ละขั้นตอนของการเปลี่ยนเครื่องแต่งกาย เพื่อให้เครื่องแต่งกายเกิดการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์และอนุภาคน้อยที่สุด ต้องมีระบบการไล่อากาศในห้องออกไปอย่างมีประสิทธิภาพด้วยอากาศที่ผ่านการกรอง

ห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายในขั้นตอนท้ายสุดต้องมีความสะอาดในสภาวะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” เท่ากับบริเวณที่จะเข้าไปปฏิบัติงาน

ในบางกรณีอาจต้องแยกทางเข้าและทางออกของห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายออกจากกัน และอุปกรณ์ล้างมือให้จัดไว้ในห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายขั้นตอนแรกเท่านั้น

ข้อ ๓๕๙ ห้ามเปิดประตูแอร์ล็อกสองด้านพร้อมกัน ให้ใช้ระบบอินเตอร์ล็อก (Interlock) หรือระบบเตือนที่มองเห็น หรือระบบเตือนด้วยเสียง เพื่อป้องกันการเปิดประตูมากกว่าหนึ่งด้านพร้อมกัน

ข้อ ๓๖๐ อากาศที่ผ่านการกรองและจ่ายเข้าไปในห้องเพื่อรักษาระดับความดันห้องให้สูงกว่า ต้องมีทิศทางการไหลของอากาศไปสู่บริเวณโดยรอบที่มีระดับความสะอาดต่ำกว่าในทุกสภาวะที่มีการปฏิบัติงาน และต้องไล่อากาศในห้องออกไปได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ห้องติดกันที่มีระดับความสะอาดต่างกันต้องมีความดันอากาศแตกต่างกัน คือ ๑๐ - ๑๕ ปาสคาล โดยเฉพาะบริเวณที่มีความเสี่ยงสูงที่สุด คือ บริเวณสภาวะแวดล้อมโดยรอบที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์และส่วนประกอบที่ทำความสะอาดแล้วที่ต้องสัมผัสกับผลิตภัณฑ์

ข้อแนะนำเกี่ยวกับอากาศที่จ่ายเข้าไป และความแตกต่างของความดันอากาศอาจต้องมีการปรับเปลี่ยนตามความจำเป็นในกรณีของวัตถุบางชนิด ตัวอย่างเช่น สารก่อโรค สารที่มีความเป็นพิษสูง สารกัมมันตรังสี หรือ วัตถุติดหรือผลิตภัณฑ์ที่เป็นไวรัสหรือแบคทีเรียที่มีชีวิต อาจจำเป็นต้องมีการดำเนินการเพื่อกำจัดสิ่งปนเปื้อนของสิ่งอำนวยความสะดวกและบำบัดอากาศซึ่งปล่อยจากบริเวณสะอาด

ข้อ ๓๖๑ ต้องแสดงให้เห็นว่ารูปแบบการไหลของอากาศไม่ทำให้เกิดความเสี่ยงของการปนเปื้อน ตัวอย่างเช่น ต้องระวังเพื่อให้มั่นใจว่าการไหลของอากาศไม่ทำให้เกิดการกระจายอนุภาคจากแหล่งก่อให้เกิดอนุภาคจากบุคลากร การปฏิบัติงานหรือเครื่องจักรไปยังบริเวณที่มีความเสี่ยงต่อผลิตภัณฑ์สูงกว่า

ข้อ ๓๖๒ ต้องมีระบบแจ้งเตือนการทำงานผิดปกติของอากาศที่จ่ายเข้ามา ต้องติดตั้งเครื่องวัดความแตกต่างของความดันอากาศระหว่างบริเวณที่ความแตกต่างของความดันในบริเวณที่มีความสำคัญ รวมถึงต้องบันทึกความแตกต่างของความดันอย่างสม่ำเสมอ

เครื่องมือ

ข้อ ๓๖๓ สายพานลำเลียงต้องไม่ผ่านผนังกันระหว่างบริเวณความสะอาดของอากาศระดับ A หรือ B และบริเวณผลิตที่มีระดับความสะอาดที่ต่ำกว่า นอกจากสายพานนั้นผ่านการทำให้ปราศจากเชื้ออย่างต่อเนื่อง ตัวอย่างเช่น ในอุโมงค์ของการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๓๖๔ ต้องออกแบบและติดตั้งเครื่องมือ อุปกรณ์ต่อเชื่อม และระบบบริการให้สามารถทำงาน บำรุงรักษาและซ่อมแซมได้จากภายนอกบริเวณสะอาดเท่าที่จะทำได้

ถ้าต้องการทำให้ปราศจากเชื้อ หากเป็นไปได้ต้องประกอบเข้าด้วยกันให้สมบูรณ์ก่อนนำไปทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๓๖๕ การบำรุงรักษาเครื่องมือภายในบริเวณสะอาด หากไม่สามารถรักษามาตรฐานความสะอาดที่กำหนดได้ระหว่างทำการบำรุงรักษา ต้องทำความสะอาดบริเวณนั้น ฆ่าเชื้อหรือทำให้ปราศจากเชื้อก่อนเริ่มปฏิบัติงานต่อไป

ข้อ ๓๖๖ ระบบการผลิตน้ำและจ่ายน้ำต้องออกแบบ ติดตั้ง และบำรุงรักษาเพื่อให้มั่นใจว่าผลิตน้ำได้คุณภาพที่เหมาะสม รวมถึงต้องไม่ใช้งานเกินกว่ากำลังผลิตของระบบที่ออกแบบไว้

น้ำสำหรับการผลิตยาฉีดต้องผลิต จัดเก็บและจ่ายไปยังจุดที่ใช้โดยต้องป้องกันการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ ตัวอย่างเช่น ให้มีการไหลเวียนสม่ำเสมอที่อุณหภูมิสูงกว่า ๗๐ องศาเซลเซียส

ข้อ ๓๖๗ เครื่องมือทุกชนิดได้แก่ เครื่องทำให้ปราศจากเชื้อ ระบบอากาศและการกรองอากาศ รุระบายอากาศและแผ่นกรองก๊าซ ระบบการเตรียมและผลิตน้ำ การจัดเก็บและจ่ายน้ำ ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องและมีแผนบำรุงรักษา รวมถึงต้องผ่านการรับรองก่อนนำกลับไปใช้

สัญลักษณ์

ข้อ ๓๖๘ สัญลักษณ์ของบริเวณสะอาดเป็นสิ่งสำคัญ ต้องทำความสะอาดตามกำหนดการที่เขียนไว้ เมื่อมีการใช้น้ำยาฆ่าเชื้อต้องมีมากกว่าหนึ่งชนิดหมุนเวียนกันใช้ และมีการตรวจติดตามเป็นประจำ เพื่อให้มั่นใจว่าเชื้อไม่มีการพัฒนาเป็นสายพันธุ์ที่มีความต้านทานต่อน้ำยาฆ่าเชื้อ

ข้อ ๓๖๙ น้ำยาฆ่าเชื้อและสารทำความสะอาดต้องตรวจติดตามว่าไม่มีการปนเปื้อนจุลินทรีย์ น้ำยาที่เจือจางแล้วต้องเก็บในภาชนะบรรจุที่ผ่านการทำความสะอาดและเก็บในเวลาที่กำหนดเท่านั้น นอกจากนี้จะผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ สำหรับน้ำยาฆ่าเชื้อและสารทำความสะอาดที่ใช้ในบริเวณระดับ A และ B ต้องทำให้ปราศจากเชื้อก่อนใช้

ข้อ ๓๗๐ การรวมคว้นบริเวณสะอาด อาจมีประโยชน์ในการลดการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ในบริเวณซอกมุมที่เข้าไปทำความสะอาดได้ยาก

กระบวนการ

ข้อ ๓๗๑ ต้องระมัดระวังเพื่อให้มีการปนเปื้อนน้อยที่สุดระหว่างทุกขั้นตอนของกระบวนการ รวมถึงขั้นตอนก่อนที่ทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๓๗๒ ห้ามผลิตหรือบรรจุผลิตภัณฑ์ที่มาจากจุลินทรีย์ในบริเวณเดียวกับที่ใช้สำหรับกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาชนิดอื่น แต่ถ้าเป็นวัณโรคของจุลินทรีย์ที่ตายแล้วหรือสารสกัดจากแบคทีเรียหลังจากการทำให้หมดฤทธิ์แล้วอาจทำการบรรจุในบริเวณเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อชนิดอื่นได้

ข้อ ๓๗๓ การตรวจสอบความถูกต้องของการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ ต้องรวมถึงการทดสอบจำลองกระบวนการโดยใช้อาหารเพาะเชื้อหรือมีเดียฟิลล์ การเลือกอาหารเพาะเชื้อต้องเลือกตามรูปแบบของผลิตภัณฑ์ และความเฉพาะเจาะจง ความใส ความเข้มข้น และความเหมาะสมในการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๓๗๔ การทดสอบจำลองกระบวนการต้องทำเลียนแบบให้ใกล้เคียงที่สุดกับการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อที่ทำเป็นประจำ และรวมถึงขั้นตอนการผลิตวิกฤติทุกขั้นตอน ต้องรวมถึงสิ่งที่ทำให้เกิดการขัดจังหวะการทำงานระหว่างการผลิตตามปกติ และกรณีแย่งที่สุด

ข้อ ๓๗๕ การตรวจสอบความถูกต้องครั้งแรกต้องทำการทดสอบจำลองกระบวนการติดต่อกันสามครั้งต่อผลัดการทำงานจนได้ผลเป็นที่พอใจ และทำซ้ำในช่วงเวลาที่กำหนด รวมถึงหลังจากมีการปรับปรุงที่สำคัญของระบบอากาศ เครื่องมือ กระบวนการ และจำนวนผลัดการทำงาน

การทดสอบจำลองกระบวนการให้ทำซ้ำสองครั้งต่อปีต่อผลัดการทำงานและกระบวนการ

ข้อ ๓๗๖ จำนวนภาชนะบรรจุที่ใช้สำหรับมีเดียฟิลล์ต้องเพียงพอที่สามารถประเมินผลได้สำหรับรุ่นการผลิตปริมาณน้อยจำนวนภาชนะบรรจุสำหรับมีเดียฟิลล์ต้องใช้อย่างน้อยเท่ากับจำนวนของรุ่นผลิต เป้าหมายต้องไม่พบเชื้อ โดยใช้เกณฑ์ดังนี้

(๑) เมื่อบรรจุน้อยกว่า ๕,๐๐๐ หน่วย ต้องไม่พบการปนเปื้อน

(๒) เมื่อบรรจุ ๕,๐๐๐ ถึง ๑๐,๐๐๐ หน่วย

(ก) พบการปนเปื้อน ๑ หน่วย ต้องสืบสวนหาสาเหตุ รวมถึงพิจารณาทำมีเดียฟิลล์ซ้ำ

(ข) พบการปนเปื้อน ๒ หน่วย ต้องพิจารณาสาเหตุเพื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำหลังสืบสวนหาสาเหตุ

(๓) เมื่อบรรจุมากกว่า ๑๐,๐๐๐ หน่วย

(ก) พบการปนเปื้อน ๑ หน่วย ต้องสืบสวนหาสาเหตุ

(ข) พบการปนเปื้อน ๒ หน่วย ต้องพิจารณาสาเหตุเพื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำหลังสืบสวนหาสาเหตุ

ข้อ ๓๗๗ การเกิดการปนเปื้อนของเชื้อสำหรับขนาดการผลิตใดๆ ในช่วงของการตรวจสอบมีเดียฟิลล์อาจแสดงถึงการปนเปื้อนอยู่ในระดับต่ำซึ่งต้องสืบสวนหาสาเหตุ

การสืบสวนหาสาเหตุของการทำมีเดียฟิลล์ไม่ผ่าน ต้องรวมถึงแนวโน้มที่มีผลกระทบต่อประสิทธิภาพปราศจากเชื้อของรุ่นการผลิตตั้งแต่การทำมีเดียฟิลล์ผ่านครั้งล่าสุด

ข้อ ๓๗๘ การตรวจสอบความถูกต้องใดๆ ต้องไม่ทำให้เกิดความเสียหายต่อกระบวนการ

ข้อ ๓๗๙ แหล่งน้ำ เครื่องมือเตรียมน้ำ และน้ำที่ผ่านการเตรียมต้องตรวจติดตามการปนเปื้อนทางเคมีและชีววิทยาเป็นประจำ และตรวจติดตามเอนโดทอกซิน (Endotoxin) ตามความเหมาะสม และเก็บรักษาผลบันทึกการตรวจติดตามรวมถึงการดำเนินการแก้ไข

ข้อ ๓๘๐ กิจกรรมในบริเวณสะอาดต้องมีให้น้อยที่สุด โดยเฉพาะขณะกำลังผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ และการเคลื่อนไหวของผู้ปฏิบัติงานต้องมีการควบคุมและมีแนวทางปฏิบัติ เพื่อหลีกเลี่ยงการปล่อยอนุภาคและจุลินทรีย์เนื่องจากกิจกรรมที่กระทำอย่างเร่งรีบ อุณหภูมิและความชื้นในห้องต้องไม่ทำให้รู้สึกอึดอัดเนื่องจากคุณลักษณะของเสื้อผ้าที่ผู้ปฏิบัติงานสวมใส่

ข้อ ๓๘๑ วัตถุประสงค์ต้องมีการปนเปื้อนของจุลินทรีย์น้อยที่สุด ข้อกำหนดของวัตถุประสงค์ต้องมีการกำหนดคุณภาพด้านจุลินทรีย์และชี้บ่งโดยการตรวจติดตาม

ข้อ ๓๘๒ ภาชนะบรรจุและวัสดุในบริเวณสะอาดต้องปลดปล่อยเส้นใยออกมาให้น้อยที่สุด

ข้อ ๓๘๓ ต้องมีมาตรการตามความเหมาะสม เพื่อลดการปนเปื้อนอนุภาคในผลิตภัณฑ์สุดท้ายให้น้อยที่สุด

ข้อ ๓๘๔ ส่วนประกอบ ภาชนะบรรจุ และเครื่องมือหลังจากผ่านกระบวนการทำความสะอาดเสร็จแล้วต้องดำเนินการไม่ให้มีการปนเปื้อนซ้ำ

ข้อ ๓๘๕ ช่วงเวลาระหว่างการล้างกับการทำให้แห้งและการทำให้ปราศจากเชื้อของส่วนประกอบ ภาชนะบรรจุ และเครื่องมือ รวมทั้งช่วงเวลาระหว่างการทำให้ปราศจากเชื้อกับการนำไปใช้ต้องให้สั้นที่สุดและต้อง กำหนดขีดจำกัดของเวลาที่เหมาะสมกับสภาวะการจัดเก็บ

ข้อ ๓๘๖ ระยะเวลาระหว่างเริ่มเตรียมสารละลายกับการทำให้ปราศจากเชื้อหรือการกรอง ผ่านแผ่นกรองเพื่อกำจัดเชื้อต้องสั้นที่สุด ต้องกำหนดเวลาการเก็บรักษาที่นานที่สุดที่ยอมรับได้สำหรับ ผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดโดยพิจารณาจากส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์และมีคำแนะนำสำหรับวิธีการเก็บรักษา

ข้อ ๓๘๗ ต้องตรวจติดตามเชื้อที่มีอยู่ก่อนทำให้ปราศจากเชื้อ และกำหนดขีดจำกัดสำหรับ เชื้อที่มีอยู่ก่อนเริ่มการทำให้ปราศจากเชื้อซึ่งขึ้นกับประสิทธิภาพของวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อที่ใช้ ต้อง วิเคราะห์ปริมาณเชื้อที่มีอยู่ในแต่ละรุ่นผลิต ทั้งผลิตภัณฑ์ที่บรรจุแบบปราศจากเชื้อ และผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย

สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้ายที่ทำให้ปราศจากเชื้อแบบเกินจำเป็น (Overkill sterilization) อาจตรวจเชื้อที่มีอยู่ตามช่วงเวลาที่เหมาะสมเท่านั้น

สำหรับระบบการปล่อยผ่านโดยพารามेटริก(Parametric release) การวิเคราะห์ปริมาณเชื้อ ที่มีอยู่ต้องทำทุกรุ่นการผลิต และถือว่าเป็นการทดสอบระหว่างกระบวนการ ต้องตรวจติดตามระดับของเอนโด ทอกซิน (Endotoxin) ตามความเหมาะสม

สารละลายทุกชนิดโดยเฉพาะยาฉีดปริมาณมากต้องกรองผ่านแผ่นกรองเชื้อ และหากเป็นไปได้ ควรกรองในตำแหน่งที่ใกล้กับการบรรจุมากที่สุด

ข้อ ๓๘๘ ส่วนประกอบ ภาชนะบรรจุ เครื่องมือและสิ่งอื่นที่ต้องใช้ในบริเวณสะอาดสำหรับ กระบวนการปราศจากเชื้อต้องทำให้ปราศจากเชื้อและส่งเข้าไปในบริเวณสะอาดโดยผ่านเครื่องทำให้ปราศจาก เชื้อแบบมีประตูสองด้าน ซึ่งฝังอยู่ที่ผนัง หรือโดยวิธีการอื่นที่บรรลุวัตถุประสงค์ในการที่ไม่นำเอาสิ่งปนเปื้อน เข้าไป พวกก๊าซที่ไม่ติดไฟที่ผ่านเข้าไปใช้ต้องกรองด้วยแผ่นกรองเชื้อ

ข้อ ๓๘๙ ต้องตรวจสอบความถูกต้องของประสิทธิผลของวิธีการใหม่ที่จะนำมาใช้ และมีการ ทวนสอบการตรวจสอบความถูกต้องตามระยะเวลาที่กำหนด โดยพิจารณาจากประวัติของสมรรถนะหรือเมื่อมี การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญของกระบวนการหรือเครื่องมือ

การทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๓๙๐ การทำให้ปราศจากเชื้อทุกกระบวนการต้องตรวจสอบความถูกต้อง รวมถึงวิธีการ ทำให้ปราศจากเชื้อที่นำมาใช้ที่ไม่ได้ระบุในเภสัชตำรับฉบับปัจจุบันตามที่รัฐมนตรีประกาศกำหนด หรือวิธีที่ใช้ สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้เป็นสารละลายในน้ำหรือน้ำมันเพียงชนิดเดียว (Simple aqueous or oily solution) และถ้าเป็นไปได้ต้องเลือกใช้วิธีการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อน

ในทุกกรณีของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อต้องเป็นไปตามทะเบียนตำรับยาและ ใบอนุญาตผลิตยา

ข้อ ๓๙๑ ก่อนนำกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อวิธีใดมาใช้ ต้องพิสูจน์ให้เห็นว่า กระบวนการนั้นมีความเหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์และมีประสิทธิผลในการทำให้ปราศจากเชื้ออย่างทั่วถึง สำหรับสิ่งของแต่ละประเภทตามเงื่อนไขที่ต้องการด้วยการวัดค่าทางกายภาพและการใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพ (Biological indicators) ตามความเหมาะสม

ความถูกต้องของกระบวนการต้องมีการทวนสอบตามระยะเวลาที่กำหนดอย่างน้อยปีละครั้ง และเมื่อมีการปรับเปลี่ยนที่สำคัญของเครื่องมือ รวมถึงต้องมีการบันทึกผลของการตรวจสอบเก็บไว้

ข้อ ๓๙๒ การทำให้ปราศจากเชื้อที่มีประสิทธิภาพ วัสดุทั้งหมดต้องผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อตามกระบวนการที่กำหนด และต้องออกแบบกระบวนการที่แน่ใจว่าสามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้ตามที่ต้องการ

ข้อ ๓๙๓ ต้องกำหนดรูปแบบการจัดเรียงสิ่งของตามที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องสำหรับทุกกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๓๙๔ ควรใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพ (Biological indicators) เป็นวิธีเสริมสำหรับตรวจติดตามการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยต้องเก็บรักษาและใช้ตามคำแนะนำของผู้ผลิต และมีการตรวจสอบคุณภาพด้วยการทำการทดสอบควบคุมทางบวก (Positive control) ถ้ามีการใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพ (Biological indicators) ต้องระมัดระวังอย่างเข้มงวดไม่ให้เกิดการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์ของอินดิเคเตอร์ชีวภาพ (Biological indicators)

ข้อ ๓๙๕ ต้องมีวิธีที่ชัดเจนในการแยกผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่ผ่านและผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ตะกร้า ถาด หรือภาชนะอื่นที่ใช้ใส่ผลิตภัณฑ์หรือส่วนประกอบต้องติดป้ายให้ชัดเจน ระบุถึงชื่อของผลิตภัณฑ์หรือวัตถุ หมายเลขรุ่น และมีการชี้บอกว่าผ่านหรือยังไม่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ

การใช้อินดิเคเตอร์ ตัวอย่างเช่น แถบสำหรับบอโตเคลฟ บอกได้เพียงว่าร้อนหรือร้อนน้อยนั้น ได้ผ่านกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ แต่ไม่ได้เป็นสิ่งชี้บอกอย่างน่าเชื่อถือว่ารุ่นนั้นปราศจากเชื้อ

ข้อ ๓๙๖ ต้องมีบันทึกการทำให้ปราศจากเชื้อแต่ละครั้ง และผ่านการรับรองซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่านรุ่นผลิตภัณฑ์นั้น

การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อน

ข้อ ๓๙๗ การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนแต่ละรอบ ต้องบันทึกบนแผนภาพเวลาและอุณหภูมิที่มีมาตราส่วนซึ่งมีขนาดใหญ่เพียงพอ หรือโดยการใช้อุปกรณ์อื่นที่มีความเที่ยงตรงและแม่นยำเหมาะสม

ระหว่างการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องมีการหาตำแหน่งการวางอุปกรณ์วัดอุณหภูมิที่ใช้สำหรับการควบคุมและบันทึก ควรมีการตรวจสอบกับอุปกรณ์วัดอุณหภูมิอีกอันที่เป็นอิสระต่อกันที่อยู่ในตำแหน่งเดียวกัน

ข้อ ๓๙๘ ต้องมีการใช้อินดิเคเตอร์เคมีหรือชีวภาพ แต่ต้องไม่เป็นการใช้แทนการวัดทางกายภาพ

ข้อ ๓๙๙ ต้องมีเวลาที่เพียงพอที่สิ่งของทั้งหมดมีอุณหภูมิถึงที่กำหนด ก่อนเริ่มต้นนับเวลาของช่วงการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยต้องหาเวลานี้สำหรับสิ่งของแต่ละประเภทที่นำไปผ่านกระบวนการ

ข้อ ๔๐๐ การทำให้เย็นลงหลังจากผ่านระยะเวลาอุณหภูมิสูงในรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องระวังไม่ให้สิ่งของที่ปราศจากเชื้อแล้วมีการปนเปื้อนโดยของเหลวหรือก๊าซที่ใช้สำหรับทำให้เย็นซึ่งสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ต้องปราศจากเชื้อ นอกจากสามารถแสดงให้เห็นว่าภาชนะบรรจุใดที่รั่วจะไม่ผ่านการรับรองสำหรับนำไปใช้

ความร้อนขึ้น

ข้อ ๔๐๑ การตรวจติดตามกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนขึ้นต้องวัดทั้งอุณหภูมิและความดัน โดยอุปกรณ์ควบคุมต้องเป็นอิสระจากอุปกรณ์ตรวจติดตามและแผนภาพบันทึก ถ้าใช้ระบบควบคุมและตรวจติดตามอัตโนมัติต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องเพื่อให้แน่ใจว่าได้ตามข้อกำหนดกระบวนการวิกฤต

ความผิดพลาดของระบบและรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องมีบันทึกแสดงไว้ในระบบและผู้ปฏิบัติงานสามารถสังเกตเห็นได้

ตลอดช่วงเวลากการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องมีการตรวจสอบค่าที่อ่านได้จากตัวชี้บอกอุณหภูมิที่เป็นอิสระเป็นระยะเทียบกับค่าที่บันทึกในแผนภาพ

สำหรับเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อที่มีท่อระบายน้ำอยู่ที่ส่วนล่างของตู้ จำเป็นต้องมีการบันทึกอุณหภูมิที่ตำแหน่งนี้ด้วยตลอดช่วงเวลากการทำให้ปราศจากเชื้อ

ถ้าในรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อมีช่วงเวลาของการทำให้เป็นสุญญากาศ ต้องมีการทดสอบการรั่วของตู้เป็นประจำ

ข้อ ๔๐๒ ถ้าสิ่งของที่ทำให้ปราศจากเชื้อไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ที่บรรจุในภาชนะที่ปิดสนิท ต้องห่อหุ้มด้วยวัสดุที่ยอมให้อากาศผ่านออกมาได้และยอมให้อไอน้ำซึมผ่านเข้าไปได้ และสามารถป้องกันไม่ให้เกิดการปนเปื้อนหลังจากการทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ทุกส่วนของสิ่งของต้องสัมผัสกับน้ำหรือไอน้ำที่อุณหภูมิที่กำหนดในเวลาที่กำหนด

ข้อ ๔๐๓ ต้องระวังเพื่อให้แน่ใจว่าไอน้ำที่ใช้ในการทำให้ปราศจากเชื้อมีคุณภาพที่เหมาะสมและไม่มีสารเจือปนในระดับที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนผลิตภัณฑ์หรือเครื่องมือ

ความร้อนแห้ง

ข้อ ๔๐๔ กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนแห้งที่ใช้ต้องรวมถึงการหมุนเวียนของอากาศภายในตู้และมีการรักษาความดันให้สูงกว่าภายนอกเพื่อป้องกันอากาศที่ไม่ปราศจากเชื้อเข้าไปภายใน อากาศที่เข้าไปภายในตู้ต้องผ่านแผ่นกรองอากาศที่มีประสิทธิภาพสูง (HEPA filter)

ถ้าใช้กระบวนการนี้เพื่อกำจัดไพโรเจน (Pyrogen) ต้องทำการทดสอบโดยใช้เอนโดทอกซิน (Endotoxin) เป็นส่วนหนึ่งของการตรวจสอบความถูกต้องด้วย

การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยรังสี

ข้อ ๔๐๕ การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยรังสีส่วนมากใช้กับวัสดุและผลิตภัณฑ์ที่ไม่ทนต่อความร้อน ผลิตภัณฑ์หลายชนิดและวัสดุการบรรจุบางชนิดไวต่อรังสี ดังนั้นวิธีนี้ใช้ได้เมื่อมีการทดลองยืนยันว่ารังสีไม่มีผลต่อการสลายตัวของผลิตภัณฑ์ การฉายรังสีอัลตราไวโอเล็ตเป็นวิธีที่ไม่ยอมรับในการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๔๐๖ ต้องวัดปริมาณรังสีระหว่างขั้นตอนการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยใช้อินดิเคเตอร์ (Indicator) วัดปริมาณรังสีซึ่งไม่ขึ้นกับอัตราปริมาณรังสีที่ใช้ แต่เป็นการวัดปริมาณรังสีที่ผลิตภัณฑ์ได้รับ

ต้องใช้อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีติดที่ภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ในจำนวนที่เพียงพอและมีระยะใกล้กันเพียงพอ เพื่อให้แน่ใจว่ามีอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีอยู่ในเครื่องฉายรังสี

อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่เป็นพลาสติกต้องใส่ภายในซีตจำกัดเวลาของการสอบเทียบ

ค่าการดูดกลืนรังสีจากอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีต้องอ่านภายในระยะเวลาสั้นหลังจากมีการสัมผัสกับรังสี

ข้อ ๔๐๗ อาจใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพเป็นวิธีการควบคุมเพิ่มเติม

ข้อ ๔๐๘ วิธีการตรวจสอบความถูกต้องพิจารณาถึงผลของความแปรผันในความแน่นของภาชนะหีบห่อ

ข้อ ๔๐๙ ต้องมีวิธีการปฏิบัติเพื่อป้องกันการปะปนระหว่างวัตถุที่ผ่านการฉายรังสีแล้วกับวัตถุที่ยังไม่ผ่านการฉายรังสี โดยอาจใช้แผ่นสีที่ไวต่อรังสี (Radiation-sensitive colour disk) ติดบนแต่ละภาชนะหีบห่อเพื่อแยกระหว่างภาชนะหีบห่อที่ผ่านการฉายรังสีและที่ยังไม่ผ่านการฉายรังสี

ข้อ ๔๑๐ ปริมาณของรังสีทั้งหมดต้องฉายภายในระยะเวลาที่กำหนดไว้

การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทิลีนออกไซด์

ข้อ ๔๑๑ วิธีนี้ใช้เฉพาะเมื่อไม่สามารถใช้วิธีอื่นได้ ระหว่างการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทิลีนออกไซด์ต้องแสดงให้เห็นว่าวิธีนี้ไม่มีผลทำให้ผลิตภัณฑ์เสียหายและแสดงสภาวะกับเวลาที่ใช้ในการกำจัดก๊าซ เพื่อลดก๊าซตกค้างและผลผลิตไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยาจนเหลือถึงขีดจำกัดที่ยอมรับได้สำหรับผลิตภัณฑ์และวัสดุแต่ละประเภท

ข้อ ๔๑๒ การสัมผัสโดยตรงระหว่างก๊าซกับเซลล์ของจุลินทรีย์เป็นสิ่งจำเป็น จึงต้องระวังโดยการหลีกเลี่ยงไม่ให้จุลินทรีย์ถูกห่อหุ้มอยู่ในวัตถุบางชนิด ตัวอย่างเช่น โปรตีนที่เป็นผลึกหรือแห้ง ชนิดและปริมาณของวัสดุการบรรจุมีผลต่อกระบวนการอย่างมีนัยสำคัญ

ข้อ ๔๑๓ ก่อนวัตถุมีการสัมผัสกับก๊าซ ต้องปรับให้มีความชื้นและอุณหภูมิอยู่ในสมดุลกับค่าที่กำหนดในกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทิลีนออกไซด์ ต้องพิจารณาผลเสียของช่วงเวลาที่ใช้ในการปรับสมดุลกับข้อกำหนดที่ต้องให้มีช่วงเวลานั้นที่สุดก่อนการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๔๑๔ แต่ละรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อต้องตรวจติดตามด้วยอินดิเคเตอร์ชีวภาพ (Biological indicators) ที่เหมาะสม โดยใช้จำนวนขั้นต่ำทดสอบที่พอเหมาะวางกระจายให้ทั่วในสิ่งของที่จะทำ ให้ปราศจากเชื้อ ข้อมูลที่ได้เป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต

ข้อ ๔๑๕ ระหว่างกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อแต่ละรอบ ต้องบันทึกเวลาที่ใช้ ความดัน อุณหภูมิ ความชื้นภายในตู้ ความเข้มข้นและปริมาณของก๊าซทั้งหมดที่ใช้ ต้องบันทึกความดันและอุณหภูมิตลอดรอบบนแผนภาพ บันทึกนี้เป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต

ข้อ ๔๑๖ ภายหลังจากการทำให้ปราศจากเชื้อ สิ่งของนั้นต้องเก็บในสภาวะควบคุมที่มีการระบายอากาศเพื่อให้ก๊าซที่หลงเหลือและผลผลิตไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยาลดลงสู่ระดับที่กำหนด กระบวนการนี้ต้องตรวจสอบความถูกต้อง

การกรองผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อในภาชนะบรรจุสุดท้าย

ข้อ ๔๑๗ การใช้วิธีการกรองเพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอถ้าหากผลิตภัณฑ์สามารถทำให้ปราศจากเชื้อในภาชนะสุดท้ายได้ การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยไอน้ำเป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุดในปัจจุบัน ถ้าผลิตภัณฑ์ไม่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อในภาชนะสุดท้ายได้ สารละลายหรือของเหลวสามารถใช้วิธีกรองผ่านแผ่นกรองปราศจากเชื้อที่มีขนาดของรู ๐.๒๒ ไมครอนหรือเล็กกว่า หรืออย่างน้อยที่สุดขนาดของรูเท่ากับ

จุลินทรีย์ที่ค้างอยู่บนแผ่นกรองได้ โดยกรองใส่ในภาชนะบรรจุที่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว แผ่นกรองดังกล่าวสามารถกำจัดแบคทีเรียและราส่วนมากได้ แต่ไม่สามารถกำจัดไวรัสหรือมัยโคพลาสมา จึงต้องพิจารณาใช้กระบวนการกรองร่วมกับการใช้ความร้อน

ข้อ ๔๑๘ วิธีการกรองมีความเสี่ยงมากกว่ากระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อวิธีอื่น จึงควรมีการกรองครั้งที่สองด้วยแผ่นกรองกักเชื้อที่ปราศจากเชื้ออีกครั้งหนึ่งทันทีก่อนบรรจุ การกรองครั้งสุดท้ายนี้ต้องให้อยู่ใกล้จุดที่ทำการบรรจุมากที่สุด

ข้อ ๔๑๙ แผ่นกรองต้องมีคุณสมบัติที่ปล่อยเส้นใยออกมาน้อยที่สุด

ข้อ ๔๒๐ ต้องทำการตรวจสอบความสมบูรณ์ของแผ่นกรองปราศจากเชื้อก่อนใช้และทันทีหลังจากการกรองเสร็จโดยวิธีที่เหมาะสม ตัวอย่างเช่น การทดสอบจุดเกิดฟอง (Bubble point test) การทดสอบการแพร่ของอากาศ (Diffusion flow test) หรือ การทดสอบการรักษาความดัน (Pressure hold test)

ระหว่างการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องหาเวลาที่ใช้ในการกรองของสารละลายที่ทราบปริมาตรและหาความแตกต่างของความดันระหว่างแผ่นกรองที่ใช้ในการกรอง โดยในการผลิตที่ทำเป็นประจำ ถ้าพบว่าระหว่างการกรองค่าเหล่านี้แตกต่างจากที่กำหนดอย่างมีนัยสำคัญ ต้องบันทึกและสืบสวนหาสาเหตุ ผลของการตรวจสอบต้องรวมไว้ในบันทึกการผลิต

ความสมบูรณ์ของแผ่นกรองก๊าซและรูระบายอากาศที่จุดวิกฤตต้องตรวจสอบยืนยันหลังจากการใช้ สำหรับแผ่นกรองอื่นควรตรวจสอบยืนยันในระยะเวลาที่เหมาะสม

ข้อ ๔๒๑ ต้องไม่ใช่แผ่นกรองเดียวกันทำการกรองนานกว่าหนึ่งวันทำงานนอกจากมีการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๔๒๒ แผ่นกรองต้องไม่มีผลต่อผลิตภัณฑ์ โดยการกรองส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ออกไปหรือปล่อยสารบางอย่างเข้ามาในผลิตภัณฑ์

ขั้นตอนสุดท้ายของผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ

ข้อ ๔๒๓ ผลิตภัณฑ์บรรจุในไวแอลที่จะทำให้แห้งแบบเยือกแข็งที่ปิดจุกอย่างยังไม่สมบูรณ์ต้องเก็บอยู่ภายใต้สภาวะระดับ A ตลอดเวลา จนกระทั่งจุกถูกปิดสนิท

ข้อ ๔๒๔ ต้องปิดภาชนะบรรจุโดยวิธีที่ตรวจสอบความถูกต้องแล้วอย่างเหมาะสม ภาชนะบรรจุที่ปิดโดยการหลอม ตัวอย่างเช่น แอมพูลแก้วหรือพลาสติก ต้องตรวจสอบความสมบูรณ์ทุกภาชนะบรรจุ ภาชนะบรรจุชนิดอื่นต้องตรวจสอบความสมบูรณ์ตามวิธีการที่เหมาะสมจากตัวอย่างที่เก็บมา

ข้อ ๔๒๕ ระบบภาชนะบรรจุและการปิดผนึกสำหรับไวแอลที่บรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ ยังไม่สมบูรณ์จนกว่าทำการปิดผนึกฝาอะลูมิเนียม และต้องทำทันทีหลังปิดจุกยาง

ข้อ ๔๒๖ เครื่องมือที่ใช้ปิดผนึกฝาอะลูมิเนียมของไวแอล สามารถก่อให้เกิดอนุภาคเป็นจำนวนมาก จึงควรตั้งแยกต่างหากพร้อมติดตั้งเครื่องดูดอากาศอย่างเพียงพอ

ข้อ ๔๒๗ การปิดผนึกฝาอะลูมิเนียมของไวแอล สามารถดำเนินการโดยกระบวนการปราศจากเชื้อโดยใช้ฝาอะลูมิเนียมที่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ หรือดำเนินการนอกบริเวณปิดจุกยาง โดยมีกระบวนการต้องป้องกันไวแอลภายใต้ความสะอาดระดับ A จนถึงจุดที่ออกจากบริเวณปิดจุกยาง หลังจากนั้นไวแอลที่ปิดจุกยางแล้วต้องป้องกันด้วยลมจ่ายที่มีความสะอาดระดับ A จนกระทั่งปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียม

ข้อ ๔๒๘ ไวแอลที่ไม่มีจุกยางหรือปิดจุกไม่สมบูรณ์ต้องถูกคัดออกก่อนปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียม หากมีกิจกรรมที่จำเป็นต้องมีผู้ปฏิบัติงานเข้าไปในบริเวณปิดผนึกฝาอะลูมิเนียม ควรใช้เทคโนโลยีที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการสัมผัสโดยตรงกับไวแอลและลดการปนเปื้อนจุลินทรีย์ให้น้อยที่สุด

ข้อ ๔๒๙ ระบบเรสทริกเทดแอกเซสแบรีเออร์ (Restricted access barriers system) ซึ่งเป็นเทคโนโลยีการผลิตสมัยใหม่และไอโซเลเตอร์ (Isolator) อาจมีประโยชน์ในการให้ความมั่นใจต่อสถานะที่ต้องการ และลดการที่จะต้องผู้ปฏิบัติงานเข้าไปในบริเวณปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียม

ข้อ ๔๓๐ การปิดผนึกเพื่อให้ภายในภาชนะบรรจุเป็นสุญญากาศ ต้องทดสอบการรักษาสภาพสุญญากาศตามระยะเวลาที่เหมาะสมที่กำหนดไว้

ข้อ ๔๓๑ ภาชนะที่บรรจุยาฉีดทุกภาชนะต้องตรวจสอบดูสิ่งปนเปื้อนหรือข้อบกพร่องอื่น ถ้าการตรวจสอบทำโดยการดูด้วยสายตาต้องทำภายใต้แสงสว่างและฉากหลังที่ควบคุมสภาวะอย่างเหมาะสม ระหว่างการตรวจสอบต้องหยุดพักสายตาเป็นระยะ

ผู้ปฏิบัติงานนี้ต้องผ่านการตรวจสายตาเป็นประจำ ถ้าผู้ปฏิบัติงานสวมแว่นตาต้องตรวจสายตาพร้อมแว่นตา ถ้าใช้วิธีอื่นในการตรวจสอบต้องตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการนั้น และต้องตรวจสอบสมรรถนะของเครื่องมือเป็นระยะ และบันทึกผลการตรวจสอบ

การควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๔๓๒ การทดสอบความปราศจากเชื้อในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปเป็นมาตรการลำดับสุดท้ายของการควบคุมเพื่อการประกันความปราศจากเชื้อ การทดสอบสำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๔๓๓ ในกรณีที่อนุญาตให้ใช้การปล่อยผ่านโดยพาราเมตริก (Parametric release) ต้องเน้นเป็นพิเศษในการตรวจสอบความถูกต้องและการตรวจติดตามกระบวนการผลิตทั้งหมด

ข้อ ๔๓๔ ตัวอย่างที่ใช้ในการทดสอบความปราศจากเชื้อต้องเป็นตัวแทนของทั้งรุ่น โดยเฉพาะต้องรวมถึงตัวอย่างจากส่วนของรุ่นผลิตที่พิจารณาแล้วว่ามีความเสี่ยงในการปนเปื้อนมากที่สุด ตัวอย่างเช่น

(๑) ผลิตภัณฑ์ที่ทำการบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ ต้องเก็บตัวอย่างของภาชนะที่บรรจุในตอนเริ่มต้นและตอนสุดท้ายของรุ่นและภายหลังจากมีเหตุการณ์ที่มีการขัดจังหวะการทำงานที่มียุทธศาสตร์สำคัญ

(๒) ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนในภาชนะสุดท้าย ต้องเก็บตัวอย่างผลิตภัณฑ์จากส่วนที่วางไว้บริเวณที่มีอุณหภูมิต่ำที่สุดในตู้

หมวด ๑๕

การผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ที่ไม่ใช่ยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน

การผลิตสารผสมล่วงหน้าสำหรับอาหารสัตว์ผสมยา

ข้อ ๔๓๕ การผลิตสารผสมล่วงหน้าสำหรับอาหารสัตว์ผสมยา ต้องใช้ส่วนต่างๆ ของพืชในปริมาณมาก ซึ่งดึงดูดแมลงและสัตว์ฟันแทะ การออกแบบสถานที่ผลิต รวมถึงการติดตั้งเครื่องมือและการ

ปฏิบัติงานจึงควรเป็นไปในลักษณะที่สามารถลดความเสี่ยงดังกล่าว อีกทั้งควรมีโปรแกรมควบคุมแมลงและสัตว์ที่ปฏิบัติได้อย่างสม่ำเสมอ

ข้อ ๔๓๖ ขั้นตอนการผลิตสารผสมล่วงหน้า ทำให้เกิดฝุ่นผงในปริมาณมาก จึงควรตระหนักถึงความสำคัญในการป้องกันการปนเปื้อนข้ามและการเอื้ออำนวยต่อการทำความสะอาด ตัวอย่างเช่น พิจารณาติดตั้งระบบการลำเลียงที่ปิดสนิท หรือระบบกำจัดฝุ่นผงตามความเหมาะสม อย่างไรก็ตาม ถึงแม้จะมีการติดตั้งระบบดังกล่าว แต่การทำความสะอาดบริเวณผลิตอย่างสม่ำเสมอยังคงเป็นเรื่องจำเป็นที่ต้องปฏิบัติ

ข้อ ๔๓๗ กระบวนการผลิตที่อาจส่งผลกระทบต่อความคงสภาพของตัวยาสำคัญ ตัวอย่างเช่น การใช้ไอน้ำในการผลิตเพลล็ด ควรดำเนินการในลักษณะที่มีความสม่ำเสมอและเหมือนกัน ทุกครั้งในแต่ละรุ่นที่ผลิต

ข้อ ๔๓๘ การผลิตสารผสมล่วงหน้าภายในพื้นที่เฉพาะซึ่งไม่ได้ออกแบบให้เป็นส่วนหนึ่งของโรงงานผลิตหลักต้องให้ความระมัดระวังเป็นพิเศษ หรือควรจัดให้มีบัพเฟอร์โซนล้อมรอบพื้นที่ดังกล่าว เพื่อลดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนไปยังบริเวณผลิตอื่น

การผลิตสารกำจัดปรสิธภายนอกตัวสัตว์

ข้อ ๔๓๙ สารกำจัดปรสิธภายนอกตัวสัตว์ ที่จัดเป็นผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ที่ต้องขึ้นทะเบียนตำรับยา สามารถทำการผลิตแตกต่างไปจากข้อกำหนดที่ระบุไว้ในหมวด ๓ ข้อ ๓๕ ได้ กล่าวคือ สามารถผลิตและบรรจุตามหลักการของการแยกเวลาผลิต ภายในบริเวณที่ใช้ผลิตสารฆ่าสัตว์รังควาน (pesticides) แต่ต้องไม่ทำการผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ประเภทอื่นในบริเวณเดียวกัน

ข้อ ๔๔๐ ควรนำวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาดที่ได้ตรวจสอบความถูกต้องแล้ว มาใช้เพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้าม และควรมีขั้นตอนการดำเนินการที่สร้างความมั่นใจในการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ยาสัตว์อย่างปลอดภัยตามที่ระบุไว้ในเอกสารฉบับนี้

การผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ผสมเพนนิซิลลิน

ข้อ ๔๔๑ การใช้เพนนิซิลลินในผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ไม่พบว่ามีความเสี่ยงของการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ในสัตว์เช่นเดียวกับที่เกิดในคน ถึงแม้ว่ามีข้อมูลเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะภูมิไวเกินในม้าและในสุนัข แต่พบว่าเกิดจากสารชนิดอื่นซึ่งเป็นพิษต่อสัตว์ดังกล่าว ตัวอย่างเช่น ยาปฏิชีวนะกลุ่มไอโอโนพอริน

ถึงแม้จะมีข้อกำหนดว่าการผลิตยาบางชนิดต้องดำเนินการในพื้นที่แยกเฉพาะ (หมวด ๓ ข้อ ๓๕) ข้อกำหนดดังกล่าวอาจละเว้นได้ในกรณีที่มีการแยกพื้นที่สำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์เท่านั้น

อย่างไรก็ตาม มาตรการทั้งหมดที่จำเป็นสำหรับการป้องกันการปนเปื้อนข้ามและการรักษาความปลอดภัยของผู้ปฏิบัติงาน ยังคงต้องปฏิบัติต่อไปตามที่ได้ระบุไว้ในเอกสารฉบับนี้ นั่นคือ การผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมเพนนิซิลลินควรดำเนินการผลิตตามหลักการของการแยกเวลาผลิต และภายหลังการผลิตต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาดและการกำจัดสิ่งปนเปื้อนที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

การเก็บตัวอย่างอ้างอิง (หมวด ๑ ข้อ ๗(๘) และหมวด ๖ ข้อ ๑๘๐)

ข้อ ๔๔๒ การจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงผลิตภัณฑ์ยาสัตว์บางชนิดที่บรรจุลงภาชนะบรรจุสุดท้าย

หรือผสมในสารผสมล่วงหน้ามีปริมาณมาก อาจไม่สะดวกที่ผู้ผลิตต้องเลือกเก็บไว้ทั้งภาชนะบรรจุจึงอาจจัดเก็บตัวอย่างเพียงบางส่วนไว้ แต่ต้องมั่นใจว่ามีจำนวนตัวอย่างเพียงพอและเก็บรักษาไว้อย่างเหมาะสม

ข้อ ๔๔๓ ภาชนะบรรจุที่ใช้ในการเก็บรักษาตัวอย่าง ต้องทำจากวัสดุชนิดเดียวกันกับที่ใช้กับบรรจุผลิตภัณฑ์ที่วางจำหน่าย

ผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๔๔๔ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ที่ต้องทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย อาจดำเนินการได้ในบริเวณสะอาดที่มีระดับต่ำกว่าระดับที่ระบุไว้ในหมวด ๑๔ เรื่อง “การผลิตยาปราศจากเชื้อ” แต่ต้องเป็นบริเวณสะอาดที่มีระดับไม่ต่ำกว่าระดับ D ทั้งนี้ต้องได้รับการอนุมัติจากพนักงานเจ้าหน้าที่ผู้อนุญาตก่อน

หมวด ๑๖

การผลิตยาเตรียมแอร์โรโซลสำหรับสูดดมแบบกำหนดขนาดใช้

หลักการ

การผลิตผลิตภัณฑ์แอร์โรโซลอัดแรงดันสำหรับสูดดมซึ่งมีวาล์วสำหรับกำหนดขนาดใช้ต้องมีข้อกำหนดอันเป็นเงื่อนไขพิเศษเนื่องจากความเฉพาะของยาในรูปแบบนี้ สภาวะการผลิตยาเตรียมรูปแบบนี้ต้องป้องกันการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์และอนุภาค

การประกันคุณภาพในส่วนประกอบของวาล์ว และความสม่ำเสมอของตำรับยาแขวนลอยจัดเป็นส่วนที่มีความสำคัญเป็นพิเศษ

การผลิตแอร์โรโซลที่มีการกำหนดขนาดใช้ ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต และข้อกำหนดอื่นเพิ่มเติมตามที่ปรากฏในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ ข้อกำหนดที่กล่าวถึงต่อไปนี้จะเน้นเฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้องกับการผลิตเท่านั้น

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๔๔๕ ระบบการผลิตและการบรรจุ ในปัจจุบันมี ๒ วิธี ดังต่อไปนี้

(๑) ระบบสองจังหวะ หรือการบรรจุภายใต้ความดัน ด้วยยาสำคัญแขวนลอยอยู่ในสารขับเคลื่อนที่มีจุดเดือดสูง ซึ่งทำการบรรจุตามขนาดที่กำหนดไว้ลงในภาชนะบรรจุ จากนั้นปิดผนึกด้วยวาล์วแล้วฉีดสารขับเคลื่อนที่มีจุดเดือดต่ำกว่าผ่านก้านวาล์วให้เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ดังนั้น จึงควรเก็บยาแขวนลอยในสารขับเคลื่อนไว้ในที่เย็นเพื่อป้องกันการสูญเสียจากการระเหย

(๒) ระบบหนึ่งจังหวะ หรือการบรรจุภายใต้ความเย็น ด้วยยาสำคัญแขวนลอยอยู่ในส่วนผสมของสารขับเคลื่อน ซึ่งต้องควบคุมให้อยู่ภายใต้สภาวะความดันสูงหรือที่อุณหภูมิต่ำ จากนั้นบรรจุยาแขวนลอยลงในภาชนะบรรจุโดยตรงภายในครั้งเดียว

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

ข้อ ๔๔๖ การผลิตและการบรรจุควรดำเนินการภายใต้ระบบปิดให้มากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

ข้อ ๔๔๗ อากาศในบริเวณที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ หรือส่วนประกอบที่สะอาดต้องผ่านการกรอง อีกทั้ง ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดของบริเวณที่มีระดับความสะอาดอย่างน้อยระดับ D และการเข้าหรือการออกต้องผ่านแอร์ล๊อค

การดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๔๔๘ วาล์วสำหรับกำหนดขนาดใช้ของแอร์โซลเป็นชิ้นส่วนที่ซับซ้อนมากกว่าส่วนประกอบอื่น ต้องมีข้อกำหนด การสุ่มตัวอย่าง และการทดสอบวาล์วอย่างเหมาะสม รวมทั้งผู้ผลิตต้องทำการตรวจประเมินระบบประกันคุณภาพของผู้ผลิตวาล์ว

ข้อ ๔๔๙ ของไหลทุกชนิด ตัวอย่างเช่น สารขับเคลื่อนที่เป็นของเหลวหรือก๊าซ ต้องผ่านการกรองเพื่อกำจัดอนุภาคที่มีขนาดใหญ่กว่า ๐.๒ ไมครอน หากเป็นไปได้ ควรเพิ่มขั้นตอนการกรองที่ใกล้จุดบรรจุมากที่สุด

ข้อ ๔๕๐ ภาชนะบรรจุและวาล์วต้องทำความสะอาดตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว โดยต้องเหมาะสมกับการใช้ของผลิตภัณฑ์เพื่อให้มั่นใจว่าปราศจากสิ่งปนเปื้อนใดๆ เช่น สารช่วยในการผลิต ตัวอย่างเช่น สารหล่อลื่น หรือสิ่งปนเปื้อนจากจุลินทรีย์

วาล์วที่ผ่านการทำความสะอาดแล้ว ควรเก็บไว้ในภาชนะปิดที่สะอาดและระมัดระวังการปนเปื้อนก่อนใช้งาน ตัวอย่างเช่น ปนเปื้อนจากการสุ่มตัวอย่าง

ทั้งนี้ ภาชนะบรรจุต้องนำไปยังสายการบรรจุภายใต้สภาวะที่สะอาด หรือทำความสะอาดในสายการบรรจุใกล้จุดบรรจุมากที่สุด

ข้อ ๔๕๑ การบรรจุผลิตภัณฑ์รูปแบบยาแขวนลอยต้องปฏิบัติด้วยความระมัดระวัง เพื่อให้มั่นใจว่ามีความสม่ำเสมอของตัวยาที่บรรจุตลอดกระบวนการบรรจุ

ข้อ ๔๕๒ การบรรจุในระบบสองจังหวะจำเป็นต้องมั่นใจว่าทั้งสองจังหวะนั้นให้น้ำหนักและส่วนประกอบที่ถูกต้อง ดังนั้น ในแต่ละขั้นตอนต้องตรวจสอบน้ำหนักทุกภาชนะบรรจุ

ข้อ ๔๕๓ การควบคุมทุกชนิดภายหลังการบรรจุต้องไม่ทำให้เกิดการรั่วซึม การทดสอบการรั่วซึมต้องไม่ทำให้เกิดการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์หรือความชื้นตกค้าง

หมวด ๑๗

การผลิตเภสัชภัณฑ์รังสี

หลักการ

การผลิตและการจัดการกับเภสัชภัณฑ์รังสีสามารถก่อให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ จึงต้องมีความเข้มงวดในการป้องกันการปนเปื้อนข้าม การกักเก็บสารปนเปื้อนนิวไคลด์กัมมันตรังสี (Radionuclide) และการจัดการกากกัมมันตรังสี โดยมีพารามิเตอร์ที่กำหนดระดับความเสี่ยงคือ ชนิดของรังสีที่แผ่ออกมาและค่าครึ่งชีวิตของไอโซโทปกัมมันตรังสี เภสัชภัณฑ์รังสีบางชนิดที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นซึ่งจำเป็นต้องทำการปล่อยผ่านก่อนการทดสอบบางรายการเพื่อควบคุมคุณภาพจะเสร็จสิ้น จำเป็นต้องทำการประเมินประสิทธิภาพของระบบประกันคุณภาพอย่างต่อเนื่อง เภสัชภัณฑ์รังสีหลายชนิดที่ทำการผลิตในปริมาณน้อยแต่บ่อยครั้ง อาจมีความจำเป็นต้องพิจารณาเฉพาะเป็นกรณีพิเศษ

การผลิตเภสัชภัณฑ์รังสีต้องดำเนินการตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา รวมถึงแนวทางที่เกี่ยวข้องอื่นที่เหมาะสมด้วย ตัวอย่างเช่น แนวทางการผลิตยาปราศจากเชื้อ เป็นต้น อย่างไรก็ตาม

ประเด็นเนื้อหาบางประการที่เป็นเรื่องเฉพาะสำหรับการจัดการกับผลิตภัณฑ์กัมมันตรังสีได้ระบุรายละเอียดเพิ่มเติมไว้ในหมวดนี้แล้ว นอกจากนี้ การผลิตยังต้องดำเนินการตามข้อกำหนดที่ว่าด้วยมาตรฐานพื้นฐานสำหรับการป้องกันสุขภาพของสาธารณชนและผู้ปฏิบัติงานจากอันตรายของรังสีชนิดก่อก่อไอออน รวมถึงดำเนินการตามข้อกำหนดอื่นของหน่วยงานราชการที่เกี่ยวข้อง

บุคลากร

ข้อ ๔๕๔ บุคลากรทุกคนที่ปฏิบัติหน้าที่ในบริเวณที่มีการผลิตผลิตภัณฑ์กัมมันตรังสี รวมทั้งพนักงานทำความสะอาดและพนักงานซ่อมบำรุง ต้องได้รับการฝึกอบรมเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ประเภทนี้ และต้องได้รับข้อมูลรายละเอียดและการฝึกอบรมที่เหมาะสมเกี่ยวกับการป้องกันรังสีด้วย

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

ข้อ ๔๕๕ ผลิตภัณฑ์กัมมันตรังสีต้องเก็บรักษา ผลิต บรรจุ และควบคุม ภายในพื้นที่แยกเฉพาะและมีสิ่งอำนวยความสะดวกครบถ้วน เครื่องมือที่ใช้ในการผลิตต้องใช้เฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์รังสีเท่านั้น

ข้อ ๔๕๖ การกักเก็บวัสดุกัมมันตรังสี ต้องควบคุมความดันบรรยากาศบริเวณที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ให้มีค่าต่ำกว่าความดันบรรยากาศโดยรอบ และต้องป้องกันมิให้ผลิตภัณฑ์เกิดการปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อม

ข้อ ๔๕๗ พื้นที่ทำงานสำหรับผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อที่ผลิตภัณฑ์หรือภาชนะบรรจุสัมผัสกับอากาศ สภาวะแวดล้อมต้องถูกต้องตามข้อกำหนดที่ระบุไว้ในหมวดการผลิตปราศจากเชื้อ ตัวอย่างเช่น การติดตั้งแผ่นกรองประสิทธิภาพสูงที่ทำให้อากาศเป็นแบบลามินาร์โฟลในบริเวณปฏิบัติงาน และติดตั้งแอร์ลอคบริเวณทางเข้า เป็นต้น ทั้งนี้ บริเวณปฏิบัติงานควรอยู่ภายใต้สภาวะแวดล้อมที่เป็นบริเวณสะอาดระดับ D เป็นอย่างน้อย

ข้อ ๔๕๘ อากาศที่ออกจากบริเวณทำงานกับผลิตภัณฑ์กัมมันตรังสี ต้องไม่หมุนเวียนกลับเข้าไปใหม่ ทางระบายอากาศออกต้องออกแบบเพื่อลดการปนเปื้อนอนุภาคและก๊าซกัมมันตรังสีสู่สภาวะแวดล้อม อีกทั้งต้องมีระบบป้องกันมิให้อากาศเข้ามาภายในบริเวณสะอาดผ่านทางท่อระบายอากาศ ตัวอย่างเช่น กรณีพัดลมดูดอากาศไม่ทำงาน

การดำเนินการผลิต

ข้อ ๔๕๙ ต้องไม่ดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์กัมมันตรังสีต่างชนิดพร้อมกันภายในบริเวณปฏิบัติงานเดียวกัน เพื่อไม่ให้เกิดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนข้ามหรือการปะปน

ข้อ ๔๖๐ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ การควบคุมระหว่างกระบวนการ และการตรวจติดตามพารามิเตอร์ของกระบวนการและสภาวะแวดล้อม เป็นเรื่องที่สำคัญมาก โดยเฉพาะในกรณีที่มีความจำเป็นต้องตัดสินใจผ่านหรือไม่ผ่านรุ่นหรือผลิตภัณฑ์ก่อนที่การทดสอบทั้งหมดเสร็จสมบูรณ์

การควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๔๖๑ การส่งมอบผลิตภัณฑ์ก่อนการทดสอบทั้งหมดเสร็จสมบูรณ์ ผู้มีอำนาจหน้าที่ที่เกี่ยวข้องต้องจัดทำบันทึกการตัดสินใจอย่างเป็นทางการเกี่ยวกับความถูกต้องของรุ่นการผลิต ในกรณีนี้ต้องมีวิธีปฏิบัติที่ระบุรายละเอียดข้อมูลการผลิตและการควบคุมคุณภาพทั้งหมดที่ต้องพิจารณา ก่อนส่งมอบ

ผลิตภัณฑ์ และต้องระบุนาตรการที่ผู้มีอำนาจหน้าที่ต้องดำเนินการ หากภายหลังส่งมอบผลิตภัณฑ์ไปแล้วพบว่า ผลการทดสอบไม่ผ่าน

ข้อ ๔๖๒ หากไม่มีการระบุไว้เป็นอย่างอื่นในทะเบียนตำรับยา ต้องมีการจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงของแต่ละรุ่นการผลิตไว้

การจัดจำหน่ายและการเรียกคืน

ข้อ ๔๖๓ ต้องเก็บบันทึกรายละเอียดการจัดจำหน่ายและต้องมีวิธีปฏิบัติการที่ระบุนาตรการดำเนินการเพื่อรองรับการใช้เภสัชภัณฑ์รังสีที่มีความบกพร่อง รวมถึงการดำเนินการเรียกคืนต้องแสดงให้เห็นว่า สามารถทำได้ภายในระยะเวลาอันรวดเร็ว

หมวด ๑๘

การใช้รังสีชนิดก่อไอออน(Ionising radiation)ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

หลักการ

รังสีชนิดก่อไอออนอาจใช้ระหว่างกระบวนการผลิตสำหรับวัตถุประสงค์ต่างๆ ประกอบด้วย การลดปริมาณเชื้อปนเปื้อน และการทำให้ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ ตัวอย่างเช่น วัตถุประสงค์ ส่วนประกอบของภาชนะบรรจุหรือผลิตภัณฑ์ และผลิตภัณฑ์จากโลหิต

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

การฉายรังสีแกมมา อาจใช้รูปแบบการดำเนินการที่แตกต่างกัน ๒ แบบคือ

(๑) แบบเป็นรุ่น (Batch mode) เป็นการจัดวางผลิตภัณฑ์ในตำแหน่งที่แน่นอนรอบแหล่งกำเนิดรังสี โดยไม่สามารถนำผลิตภัณฑ์เข้าหรือออกจากบริเวณนั้นขณะสัมผัสกับแหล่งกำเนิดรังสี

(๒) แบบต่อเนื่อง (Continuous mode) เป็นระบบอัตโนมัติที่นำส่งผลิตภัณฑ์ไปตามสายพานเข้าไปในห้องฉายรังสีตามเส้นทางที่กำหนดด้วยความเร็วที่เหมาะสม จากนั้นผ่านออกจากห้อง

การฉายรังสีอิเล็กตรอน เป็นการลำเลียงผลิตภัณฑ์ตามสายพานผ่านลำอิเล็กตรอนพลังงานสูง (รังสีบีตา) แบบต่อเนื่องหรือเป็นช่วงๆ โดยรังสีจะกราดไปมาผ่านเส้นทางลำเลียงของผลิตภัณฑ์นั้น

ความรับผิดชอบ

ข้อ ๔๖๔ การฉายรังสีอาจทำโดยผู้ผลิตยา หรือโรงงานฉายรังสีที่มีสัญญาจ้างผลิต ซึ่งผู้ดำเนินการฉายรังสี ต้องได้รับอนุญาตจากหน่วยงานที่กำกับดูแล

ข้อ ๔๖๕ ผู้ผลิตยาต้องรับผิดชอบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ รวมทั้งบรรจุวัตถุประสงค์ของการฉายรังสี ส่วนผู้ดำเนินการฉายรังสีต้องรับผิดชอบในการทำให้เชื่อมั่นได้ว่าได้ฉายรังสีในปริมาณที่ผู้ผลิตยาต้องการไปยังภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี นั่นคือ บริเวณชั้นนอกสุดของภาชนะบรรจุซึ่งภายในบรรจุผลิตภัณฑ์ที่รับการฉายรังสี

ข้อ ๔๖๖ ปริมาณรังสีและขีดจำกัดที่ต้องการ ต้องแจ้งไว้ในทะเบียนตำรับยา

การวัดปริมาณรังสี

ข้อ ๔๖๗ การวัดปริมาณรังสี หมายถึง การวัดปริมาณรังสีดูดกลืนโดยใช้อุปกรณ์วัดปริมาณรังสี ความเข้าใจและเทคนิคการใช้งานอย่างถูกต้องเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการตรวจสอบความถูกต้อง การทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ และการควบคุมกระบวนการ

ข้อ ๔๖๘ อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีแต่ละรุ่นที่ใช้งานประจำต้องมีการสอบเทียบ และสอบกลับได้ถึงมาตรฐานระดับชาติหรือสากล ความถี่ในการสอบเทียบต้องแสดงไว้ที่อุปกรณ์และต้องปฏิบัติตาม

ข้อ ๔๖๙ การจัดทำกราฟมาตรฐานการสอบเทียบของอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ใช้งานประจำ และการวัดการเปลี่ยนแปลงค่าการดูดกลืนรังสีหลังจากการฉายรังสีควรใช้อุปกรณ์เดียวกัน หากมีการใช้อุปกรณ์แตกต่างกัน ควรแสดงค่าการดูดกลืนรังสีสัมบูรณ์ของแต่ละอุปกรณ์

ข้อ ๔๗๐ ความถูกต้องแม่นยำของปริมาณรังสีที่วัดขึ้นอยู่กับปริมาณความชื้น อุณหภูมิ ช่วงเหลี่ยมเวลาระหว่างการฉายรังสีและการวัด อัตราปริมาณรังสี และชนิดของอุปกรณ์วัดปริมาณรังสี

ข้อ ๔๗๑ ความยาวคลื่นของเครื่องมือวัดการเปลี่ยนแปลงค่าการดูดกลืนรังสีและเครื่องมือวัดความหนาของอุปกรณ์วัดปริมาณรังสี ควรมีการสอบเทียบอย่างสม่ำเสมอตามเวลาที่กำหนดขึ้นอยู่กับความคงสภาพ วัสดุประสมค์ และการใช้งานของอุปกรณ์วัดปริมาณรังสี

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

ข้อ ๔๗๒ การตรวจสอบความถูกต้องเป็นการพิสูจน์ว่าปริมาณรังสีที่ดูดกลืนโดยผลิตภัณฑ์ให้ผลเป็นไปตามที่คาด

ข้อ ๔๗๓ การตรวจสอบความถูกต้อง ต้องรวมถึงการจัดทำแผนผังแสดงการกระจายของปริมาณรังสีดูดกลืนภายในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีซึ่งมีการจัดวางผลิตภัณฑ์ที่ต้องการฉายรังสีตามรูปแบบที่กำหนด

ข้อ ๔๗๔ ข้อกำหนดของกระบวนการฉายรังสี อย่างน้อยต้องประกอบด้วยหัวข้อต่อไปนี้

(๑) รายละเอียดของภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์

(๒) รูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์ในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี ในกรณีที่มีผลิตภัณฑ์หลายชนิดที่มีความหนาแน่นแตกต่างกัน ต้องมั่นใจว่าจะไม่มีผลิตภัณฑ์ที่มีความหนาแน่นสูงได้รับปริมาณรังสีต่ำเกินไป หรือผลิตภัณฑ์ที่มีความหนาแน่นสูงต้องไม่บดบังการรับรังสีของผลิตภัณฑ์อื่น โดยต้องกำหนดรูปแบบของการจัดวางผลิตภัณฑ์และมีการตรวจสอบความถูกต้อง

(๓) รูปแบบการจัดวางภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีรอบแหล่งกำเนิดรังสี (แบบเป็นรุ่น) หรือเส้นทางการลำเลียงไปตามสายพาน (แบบต่อเนื่อง)

(๔) ขีดจำกัดสูงสุดและต่ำสุดของปริมาณรังสีดูดกลืนในผลิตภัณฑ์ และความสัมพันธ์กับการวัดปริมาณรังสีที่ใช้ประจำ

(๕) ขีดจำกัดสูงสุดและต่ำสุดของปริมาณรังสีดูดกลืนในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี และความสัมพันธ์กับการวัดปริมาณรังสีที่ใช้ประจำ เพื่อตรวจติดตามปริมาณรังสีดูดกลืน

(๖) พารามิเตอร์อื่นของกระบวนการ ประกอบด้วยอัตราปริมาณรังสี ระยะเวลาสูงสุดของการฉายรังสี จำนวนครั้งในการฉายรังสี เป็นต้น

การทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๔๗๕ การทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการคือ การดำเนินการเพื่อให้ได้มาซึ่งหลักฐานพร้อมเอกสารที่แสดงว่าโรงงานฉายรังสีมีการดำเนินการอย่างสม่ำเสมอภายในขีดจำกัดที่กำหนดไว้ล่วงหน้า เมื่อปฏิบัติตามข้อกำหนดของกระบวนการในเนื้อหาของหมวดนี้

ขีดจำกัดที่กำหนดไว้ล่วงหน้าคือ ปริมาณรังสีสูงสุดและต่ำสุดที่ออกแบบไว้เพื่อให้เกิดการดูดกลืนโดยภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี ผู้ดำเนินการฉายรังสีต้องทราบถึงปัจจัยต่างๆ รวมถึงความแปรปรวนที่อาจมีผลกระทบต่อได้รับปริมาณรังสีออกนอกขีดจำกัดในผลิตภัณฑ์

ข้อ ๔๗๖ การทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ ประกอบด้วยหัวข้อต่อไปนี้

- (๑) การออกแบบ
- (๒) การจัดทำแผนผังการกระจายรังสี
- (๓) การดำเนินการด้านเอกสาร
- (๔) ข้อกำหนดสำหรับการทดสอบซ้ำของโรงงานฉายรังสี

เครื่องฉายรังสีแกมมา

การออกแบบ

ข้อ ๔๗๗ ปริมาณรังสีดูดกลืนที่แต่ละส่วนของภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีได้รับ ณ จุดใดจุดหนึ่งจากการฉายรังสี ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่อไปนี้

- (๑) ความเข้ม และรูปทรงของแหล่งกำเนิดรังสี
- (๒) ระยะห่างระหว่างแหล่งกำเนิดรังสีกับภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี
- (๓) ระยะเวลาในการฉายรังสีที่ถูกควบคุมโดยการตั้งเวลาหรือความเร็วของสายพานลำเลียง
- (๔) องค์ประกอบ และความหนาแน่นของวัสดุ รวมถึงผลิตภัณฑ์อื่นที่อยู่ระหว่างแหล่งกำเนิด
- (๕) รังสีและภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี

ข้อ ๔๗๘ ปริมาณรังสีดูดกลืนทั้งหมดยังขึ้นอยู่กับเส้นทางลำเลียงของภาชนะบรรจุที่ผ่านเครื่องฉายรังสีแบบต่อเนื่องหรือรูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์แบบเป็นรุ่น และจำนวนรอบในการฉายรังสี

ข้อ ๔๗๙ เครื่องฉายรังสีแบบต่อเนื่องซึ่งมีเส้นทางลำเลียงที่แน่นอน หรือแบบเป็นรุ่นที่มีรูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์ที่แน่นอนตามความแรงของแหล่งกำเนิดรังสีและชนิดของผลิตภัณฑ์ที่กำหนด พารามิเตอร์หลักที่ควบคุมโดยผู้ปฏิบัติงานคือ ความเร็วของสายพานลำเลียงหรือการตั้งเวลาในการฉายรังสี

การจัดทำแผนผังการกระจายรังสี

ข้อ ๔๘๐ วิธีการปฏิบัติในการจัดทำแผนผังการกระจายรังสี ต้องนำภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีซึ่งบรรจุด้วยผลิตภัณฑ์จำลองหรือตัวแทนผลิตภัณฑ์ที่มีความหนาแน่นสม่ำเสมอใส่ในเครื่องฉายรังสี ต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีให้ทั่วถึงภายในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีอย่างน้อย ๓ ภาชนะบรรจุที่จะเคลื่อนผ่านเครื่องฉายรังสีและล้อมรอบด้วยภาชนะบรรจุที่คล้ายกันหรือผลิตภัณฑ์จำลอง ถ้าการจัดวางผลิตภัณฑ์ไม่สม่ำเสมอ ควรวางอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีไว้ในภาชนะบรรจุจำนวนมากกว่า ๓ ภาชนะบรรจุ

ข้อ ๔๘๑ ตำแหน่งที่ติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีขึ้นอยู่กับขนาดของภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี ตัวอย่างเช่น ภาชนะบรรจุขนาดใหญ่ไม่เกิน $๑ \times ๑ \times ๐.๕$ เมตร ต้องจัดวางในลักษณะสามมิติ โดยให้ห่างกัน ๒๐ เซนติเมตร ตลอดภาชนะบรรจุรวมทั้งบริเวณผิวด้านนอก ทั้งนี้ หากทราบตำแหน่งที่มีปริมาณรังสีต่ำสุดและสูงสุดจากการใช้งานของเครื่องฉายรังสีครั้งก่อน สามารถย้ายอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีจากบริเวณที่มี

ปริมาณรังสีอยู่ในเกณฑ์ค่าเฉลี่ย ไปวางในบริเวณที่มีปริมาณรังสีสูงสุดและต่ำสุดในลักษณะสามมิติโดยให้ห่างกัน ๑๐ เซนติเมตร

ข้อ ๔๘๒ ผลของวิธีการปฏิบัติตามข้อ ๔๘๐ และข้อ ๔๘๑ ต้องให้ค่าต่ำสุดและสูงสุดของปริมาณรังสีดูดกลืนในผลิตภัณฑ์และบนผิวของภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี ตามพารามิเตอร์ที่โรงงานกำหนด ความหนาแน่นของผลิตภัณฑ์ และรูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์

ข้อ ๔๘๓ หลักการในการจัดทำแผนผังการกระจายรังสี ต้องใช้อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีอ้างอิงสำหรับการจัดทำแผนผังการกระจายรังสีเพราะมีความเที่ยงตรง ทั้งนี้ สามารถใช้อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ใช้ในงานประจำในการวัดได้ แต่ต้องมีการติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีอ้างอิงไว้ข้างกันในตำแหน่งที่คาดว่าเป็นจุดที่ได้รับปริมาณรังสีดูดกลืนต่ำสุดและสูงสุดจากการฉายรังสีและในตำแหน่งที่วัดเป็นประจำ โดยต้องมีการติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีในภาชนะบรรจุสำหรับฉายรังสีอื่นในรอบการฉายเดียวกัน โดยค่าของปริมาณรังสีที่วัดได้มีความไม่แน่นอนของการวัด ซึ่งสามารถประมาณได้จากค่าความแปรปรวนของการวัดซ้ำ

ข้อ ๔๘๔ ต้องมั่นใจว่าในทุกภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีได้รับปริมาณรังสีไม่ต่ำกว่าที่กำหนดจากความแปรปรวนแบบสุ่มของข้อมูลจากอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ใช้งานประจำ

ข้อ ๔๘๕ พารามิเตอร์ของเครื่องฉายรังสีต้องควบคุมให้คงที่ มีการตรวจติดตาม และบันทึกตลอดช่วงเวลาการจัดทำแผนผังการกระจายรังสี รวมถึงต้องเก็บรักษาบันทึกดังกล่าวพร้อมทั้งผลการวัดปริมาณรังสีและบันทึกอื่นทั้งหมดที่ได้จัดทำไว้

เครื่องฉายรังสีลำแสงอิเล็กตรอน

การออกแบบ

ข้อ ๔๘๖ ปริมาณรังสีดูดกลืนที่แต่ละส่วนของผลิตภัณฑ์ได้รับ ขึ้นอยู่กับปัจจัยดังต่อไปนี้

(๑) ลักษณะของลำแสง ได้แก่ พลังงานของอิเล็กตรอน กระแสลำแสงเฉลี่ย ความกว้างและความสม่ำเสมอของการกราดรังสี

(๒) ความเร็วของสายพานลำเลียง

(๓) องค์ประกอบของผลิตภัณฑ์และความหนาแน่น

(๔) องค์ประกอบ ความหนาแน่น และความหนาของวัสดุระหว่างช่องผ่านของลำแสงอิเล็กตรอน และส่วนของผลิตภัณฑ์

(๕) ระยะทางระหว่างช่องผ่านลำแสงอิเล็กตรอนถึงภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์

ข้อ ๔๘๗ พารามิเตอร์สำคัญที่ผู้ดำเนินการฉายรังสีต้องควบคุมคือ ลักษณะของลำแสง และความเร็วของสายพานลำเลียง

การจัดทำแผนผังการกระจายรังสี

ข้อ ๔๘๘ วิธีการปฏิบัติในการจัดทำแผนผังการกระจายรังสี ต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีไว้ระหว่างชั้นของแผ่นดูดกลืนที่เป็นเนื้อเดียวกันซึ่งใช้เป็นผลิตภัณฑ์จำลองหรือระหว่างชั้นของตัวแทนผลิตภัณฑ์ที่มีความหนาแน่นสม่ำเสมอ ต้องวัดอย่างน้อย ๑๐ จุด ให้ครอบคลุมกับค่าปริมาณอิเล็กตรอนสูงสุด

ข้อ ๔๘๙ พารามิเตอร์ของเครื่องฉายรังสีต้องควบคุมให้คงที่ มีการตรวจติดตาม และบันทึกตลอดช่วงเวลาการจัดทำแผนผังการกระจายรังสี รวมถึงต้องเก็บรักษาบันทึกดังกล่าวพร้อมทั้งผลการวัดปริมาณรังสีและบันทึกอื่นทั้งหมดที่ได้จัดทำไว้

การทดสอบซ้ำของโรงงานฉายรังสี

ข้อ ๔๙๐ การทดสอบโรงงานฉายรังสี ต้องมีการทำซ้ำถ้ามีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการหรือเครื่องฉายรังสี ซึ่งมีผลกระทบต่อการทำงานของรังสีไปยังภาชนะบรรจุสำหรับฉายรังสี ตัวอย่างเช่น การเปลี่ยนแปลงของแหล่งกำเนิดรังสี

ขอบเขตการทดสอบซ้ำของโรงงานฉายรังสี ขึ้นอยู่กับระดับการเปลี่ยนแปลงของเครื่องฉายรังสี หรือการจัดเรียงภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ ควรมีการทดสอบซ้ำทุกครั้งที่มีข้อสงสัย

อาคารสถานที่

ข้อ ๔๙๑ อาคารสถานที่ ต้องได้รับการออกแบบและดำเนินการเป็นการเฉพาะในการแยกภาชนะบรรจุที่ผ่านการฉายรังสีแล้วและภาชนะบรรจุที่ยังไม่ผ่านการฉายรังสีออกจากกัน เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม

หากสิ่งของบรรจุอยู่ในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีที่ปิด อาจไม่จำเป็นต้องแยกสิ่งของที่เป็นเอกลักษณ์ออกจากสิ่งของที่ไม่ใช่เอกลักษณ์ เพราะไม่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน รวมถึงต้องมีการควบคุมและกำจัดโอกาสที่จะมีการปนเปื้อนผลิตภัณฑ์โดยนิวไคลด์กัมมันตรังสี (Radionuclide)

กระบวนการ

ข้อ ๔๙๒ รูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์ภายในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีควรมีการกำหนดไว้ในระหว่างการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

ข้อ ๔๙๓ ระหว่างกระบวนการฉายรังสี ต้องตรวจติดตามปริมาณรังสีที่ภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี โดยใช้วิธีการวัดปริมาณรังสีที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว รวมถึงต้องมีการกำหนดความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีที่ฉายและปริมาณรังสีดูดกลืนที่ผลิตภัณฑ์ได้รับ ระหว่างการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการและการทดสอบโรงงานฉายรังสี

ข้อ ๔๙๔ ต้องใช้อินดิเคเตอร์การฉายรังสี (Radiation indicators) เพื่อช่วยแยกภาชนะที่ผ่านการฉายรังสีแล้วและภาชนะที่ไม่ผ่านการฉายรังสี แต่ไม่ควรใช้อินดิเคเตอร์เพียงวิธีเดียวในการแยกความแตกต่างของการผ่านหรือไม่ผ่านการฉายรังสี หรือเป็นเครื่องบ่งชี้ว่ากระบวนการเป็นที่พอใจ

ข้อ ๔๙๕ กระบวนการฉายรังสีผลิตภัณฑ์ที่มีการจัดเรียงผลิตภัณฑ์ต่างชนิดผสมกันในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี กระทำได้ต่อเมื่อมีข้อมูลหลักฐานที่ชัดเจนจากการทำกระบวนการทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ หรือหลักฐานอื่น ซึ่งสามารถรับประกันได้ว่าแต่ละภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีได้รับปริมาณรังสีตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด

ข้อ ๔๙๖ กรณีมีการกำหนดให้ฉายรังสีผลิตภัณฑ์ซ้ำมากกว่า ๑ ครั้งเพื่อให้ได้ปริมาณรังสีครบตามต้องการ ต้องได้รับการตกลงยินยอมระหว่างโรงงานฉายรังสีและผู้ครอบครองทะเบียนตำรับ ซึ่งต้องทำการฉายรังสีซ้ำภายในเวลาที่ตกลงกันไว้ล่วงหน้า หากมีการขยายกระบวนการฉายรังสีเกินไปกว่าช่วงเวลาที่ตกลงก่อนหน้านั้นเนื่องจากเกิดเหตุสุดวิสัยระหว่างการฉายรังสี ต้องแจ้งผู้ครอบครองทะเบียนตำรับทราบ

ข้อ ๔๙๗ ต้องมีการแยกผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านการฉายรังสีจากผลิตภัณฑ์ที่ฉายรังสีแล้วตลอดกระบวนการ

เครื่องฉายรังสีแกมมา

ข้อ ๔๙๘ กระบวนการฉายรังสีแบบต่อเนื่อง ต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ผลิตภัณฑ์อย่าง

น้อย ๒ ชุด ให้สัมพัทธ์วัสดุตลอดเวลาดำเนินการฉายรังสี

ข้อ ๔๙๙ กระบวนการฉายรังสีแบบเป็นรุ่น ต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ผลิตภัณฑ์อย่างน้อย ๒ ชุด ให้สัมพัทธ์วัสดุ ณ จุดที่สัมพันธ์กับตำแหน่งที่ได้รับปริมาณรังสีต่ำสุดตลอดเวลาดำเนินการฉายรังสี

ข้อ ๕๐๐ กระบวนการฉายรังสีแบบต่อเนื่อง ต้องมีการบ่งชี้ตำแหน่งที่ถูกต้องของแหล่งกำเนิดรังสี รวมถึงมีอินเตอร์ล๊อคระหว่างตำแหน่งของแหล่งกำเนิดรังสีและการเคลื่อนที่ของสายพานลำเลียง รวมถึงต้องมีการตรวจติดตามความเร็วของสายพานลำเลียงอย่างต่อเนื่องและบันทึกผล

ข้อ ๕๐๑ กระบวนการฉายรังสีแบบเป็นรุ่น การเคลื่อนที่ของแหล่งกำเนิดรังสีและระยะเวลาการฉายรังสีสำหรับแต่ละรุ่นผลิต ต้องมีการตรวจติดตามและบันทึกผล

ข้อ ๕๐๒ เพื่อให้ผลิตภัณฑ์ได้รับปริมาณรังสีตรงตามที่กำหนด ต้องกำหนดให้มีการปรับตั้งเวลาหรือความเร็วของสายพานลำเลียงให้สัมพันธ์กับการเสื่อมสลายและการเพิ่มของแหล่งกำเนิดรังสี ต้องกำหนดและบันทึกกรอบระยะเวลาในการปรับตั้งเวลาหรือความเร็ว

เครื่องฉายรังสีลำแสงอิเล็กตรอน

ข้อ ๕๐๓ ต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีทุกภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี

ข้อ ๕๐๔ ต้องบันทึกค่าของกระแสลำแสงเฉลี่ย พลังงานอิเล็กตรอน ความกว้างของการกราดรังสี และความเร็วของสายพานลำเลียงอย่างต่อเนื่อง ตัวแปรเหล่านี้นอกจากความเร็วของสายพานลำเลียงจำเป็นต้องควบคุมให้อยู่ในขีดจำกัด ซึ่งกำหนดระหว่างการทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ เนื่องจากตัวแปรเหล่านี้ง่ายต่อการเปลี่ยนแปลงทุกขณะ

การดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อ ๕๐๕ ต้องตรวจสอบและบันทึกจำนวนผลิตภัณฑ์ที่รับเข้ามาฉายรังสี จำนวนผลิตภัณฑ์ที่ฉายรังสีแล้ว และจำนวนที่ส่งมอบลูกค้า โดยจำนวนต้องสอดคล้องกัน หากมีความคลาดเคลื่อนต้องมีการรายงานและหาสาเหตุ กรณีว่าจ้างให้ฉายรังสี สัญญาว่าจ้างต้องกำหนดให้มีการระบุการวัดปริมาณรังสีและอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีต้องผ่านการสอบเทียบ

ข้อ ๕๐๖ ผู้ดำเนินการฉายรังสีต้องรับรองผลของปริมาณรังสีที่ผลิตภัณฑ์ได้รับเป็นลายลักษณ์อักษรในทุกภาชนะของแต่ละรุ่นที่มีการฉายรังสีหรือส่งมอบ

ข้อ ๕๐๗ กระบวนการและบันทึกการควบคุมแต่ละรุ่นของการฉายรังสี ต้องตรวจสอบและลงนามโดยผู้รับผิดชอบที่ได้รับการแต่งตั้งและเก็บรักษาไว้ วิธีปฏิบัติและสถานที่เก็บรักษาบันทึก ต้องได้รับการตกลงยินยอมระหว่างผู้ดำเนินการฉายรังสีและผู้ครอบครองทะเบียนตำรับ

ข้อ ๕๐๘ เอกสารเกี่ยวกับการดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องและการทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ ต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อยเป็นเวลา ๑ ปีหลังจากวันสิ้นอายุ หรืออย่างน้อย ๕ ปีหลังจากปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ท้ายสุดที่ออกจากโรงงานฉายรังสี แล้วแต่ว่าระยะเวลาใดนานกว่า

การตรวจติดตามจุลินทรีย์

ข้อ ๕๐๙ การตรวจติดตามจุลินทรีย์เป็นความรับผิดชอบของผู้ผลิตเภสัชภัณฑ์ รวมถึงการตรวจติดตามสถานะแวดล้อมของสถานที่ผลิตและการตรวจติดตามจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์ก่อนฉายรังสี ตามที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับ

หมวด ๑๙ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

หลักการ

การนำระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์มาใช้ในระบบการผลิต การจัดเก็บ การกระจาย และการควบคุมคุณภาพ ต้องไม่ส่งผลกระทบต่อหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตซึ่งกำหนดไว้ในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ ในกรณีมีการนำระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์มาใช้แทนการดำเนินการด้วยบุคลากร ต้องไม่เกิดผลกระทบต่อคุณภาพและการประกันคุณภาพของผลิตภัณฑ์ รวมถึงควรพิจารณาถึงความเสี่ยงของประเด็นที่สูญเสียไปของระบบเดิมอันเนื่องจากการลดการมีส่วนร่วมของผู้ปฏิบัติงาน

บุคลากร

ข้อ ๕๑๐ บุคลากรหลักและผู้ที่เกี่ยวข้องกับระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ต้องมีความร่วมมือกันอย่างใกล้ชิด บุคลากรต้องได้รับการฝึกอบรมที่เหมาะสมเกี่ยวกับการจัดการ และการใช้ระบบคอมพิวเตอร์ที่อยู่ในขอบเขตความรับผิดชอบของตน รวมถึงต้องมั่นใจว่ามีผู้เชี่ยวชาญที่เหมาะสมในการให้คำแนะนำแก่บุคลากรเกี่ยวกับการออกแบบ การตรวจสอบความถูกต้อง การติดตั้ง และการดำเนินงานของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

การตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๕๑๑ ในการตรวจสอบความถูกต้องของระบบคอมพิวเตอร์จะต้องให้ครอบคลุมถึงการใช้งานของระบบที่นำมาใช้ ที่ต้องตรวจสอบความถูกต้องก่อนการใช้งานหรือหลังการใช้งาน และกรณีมีการเพิ่มเติมส่วนประกอบใหม่เข้าไปในระบบ

การตรวจสอบความถูกต้องของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ ประกอบด้วยขั้นตอนการวางแผน การจัดทำข้อกำหนด การเขียนโปรแกรม การทดสอบโปรแกรม การทดสอบระบบภายหลังการติดตั้ง ระบบเอกสาร การใช้งาน การติดตามผล และการเปลี่ยนแปลงระบบ

ระบบ

ข้อ ๕๑๒ ต้องจัดวางเครื่องมือให้เหมาะสมเพื่อไม่ให้ปัจจัยจากภายนอกมารบกวนระบบ

ข้อ ๕๑๓ ต้องจัดทำรายละเอียดคำอธิบายของระบบรวมถึงแผนภาพไว้เป็นลายลักษณ์อักษร และมีการปรับปรุงให้ทันสมัยอยู่เสมอ โดยระบุรายละเอียดของหลักการ วัตถุประสงค์ มาตรการรักษาความปลอดภัย ขอบเขตของระบบ และจุดมุ่งหมายหลักในการใช้คอมพิวเตอร์ รวมถึงแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์กับระบบอื่นและวิธีการปฏิบัติอื่น

ข้อ ๕๑๔ ระบบปฏิบัติการเป็นส่วนประกอบสำคัญของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ ผู้ใช้ระบบปฏิบัติการต้องปฏิบัติตามทุกขั้นตอนอย่างสมเหตุสมผล เพื่อให้มั่นใจว่ามีความสอดคล้องกับระบบประกันคุณภาพ

ข้อ ๕๑๕ ต้องมีระบบตรวจสอบที่ติดตั้งอยู่ภายในระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ เพื่อสำหรับใช้ตรวจสอบการป้อนและการประมวลผลข้อมูลที่ต้องการ

ข้อ ๕๑๖ ก่อนนำระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์มาใช้งาน ต้องทำการทดสอบและยืนยันประสิทธิภาพว่าสามารถทำงานได้ผลตามต้องการ และหากมีการนำระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์เข้ามาแทนที่การ

ทำงานด้วยมือ ต้องมีการใช้งานคู่ขนานกันไประยะหนึ่งก่อน โดยถือว่าเป็นส่วนหนึ่งของการทดสอบและการตรวจสอบความถูกต้องของระบบด้วย

ข้อ ๕๑๗ การป้อนและการแก้ไขข้อมูล ต้องทำโดยผู้ที่ได้รับมอบอำนาจเท่านั้น ต้องมีวิธีการที่เหมาะสมสำหรับป้องกันมิให้ผู้ที่ไม่ได้รับมอบอำนาจเข้าถึงข้อมูล ตัวอย่างเช่น การใช้กุญแจ บัตรผ่าน รหัสส่วนบุคคล หรือการห้ามมิให้เข้าถึงจุดใช้คอมพิวเตอร์

ต้องมีวิธีการปฏิบัติสำหรับกรรมมอบอำนาจ การยกเลิก การเปลี่ยนแปลงอำนาจในการป้อนและการแก้ไขข้อมูล รวมถึงการเปลี่ยนแปลงรหัสส่วนบุคคล รวมถึงควรมีระบบการบันทึกความพยายามที่จะเข้าสู่ระบบของผู้ที่ไม่ได้รับมอบอำนาจ

ข้อ ๕๑๘ ถ้ามีการป้อนข้อมูลสำคัญด้วยมือ ตัวอย่างเช่น น้ำหนักและหมายเลขรุ่นของส่วนประกอบระหว่างการซิง ต้องมีการตรวจสอบข้อมูลที่บันทึกว่าถูกต้อง ตัวอย่างเช่น การตรวจสอบโดยผู้ปฏิบัติงานคนที่สอง หรือโดยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๕๑๙ ต้องมีระบบการบันทึกผู้ปฏิบัติงานที่ป้อนหรือยืนยันข้อมูลสำคัญ การแก้ไขข้อมูลต้องจำกัดเฉพาะผู้ที่ได้รับมอบอำนาจเท่านั้น การเปลี่ยนแปลงข้อมูลสำคัญต้องได้รับการมอบอำนาจและมีการบันทึกเหตุผลในการเปลี่ยนแปลง รวมถึงควรมีระบบบันทึกการป้อน การเข้าถึง และการแก้ไขข้อมูล

ข้อ ๕๒๐ การเปลี่ยนแปลงระบบหรือโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ควรทำตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ ซึ่งจะต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง การตรวจสอบ การรับรอง และการนำไปปฏิบัติ

การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องทำภายใต้ความเห็นชอบจากผู้รับผิดชอบในส่วนจากระบบที่เกี่ยวข้องและมีการบันทึกไว้

ข้อ ๕๒๑ ต้องสามารถพิมพ์ข้อมูลที่จัดเก็บโดยอิเล็กทรอนิกส์ เพื่อสำหรับการตรวจสอบประเมินคุณภาพ

ข้อ ๕๒๒ ต้องจัดเก็บข้อมูลให้ปลอดภัยด้วยการใช้วิธีทางกายภาพหรืออิเล็กทรอนิกส์ เพื่อป้องกันความเสียหายที่อาจเกิดขึ้นโดยจงใจหรือโดยอุบัติเหตุ และต้องเป็นไปตามที่ระบุไว้ในหมวด ๔ ข้อ ๘๑ ของประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้

ข้อมูลที่จัดเก็บไว้ต้องมีการตรวจสอบการเข้าถึง ความคงทน และความถูกต้องแม่นยำ ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงอุปกรณ์หรือโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ต้องทำการตรวจสอบตามที่กล่าวมาข้างต้นด้วยความถี่ที่เหมาะสมกับสื่อที่ใช้ในการจัดเก็บนั้น

ข้อ ๕๒๓ ต้องป้องกันการสูญหายของข้อมูลด้วยวิธีการสำรองข้อมูลเป็นประจำอย่างสม่ำเสมอ และต้องจัดเก็บข้อมูลสำรองไว้นานเท่าที่จำเป็นในสถานที่ปลอดภัยและแยกบริเวณออกมาต่างหาก

ข้อ ๕๒๔ กรณีที่มีเหตุการณ์ระบบขัดข้องหรือหยุดทำงาน ต้องจัดให้มีวิธีการจัดการที่เป็นทางเลือกอื่นที่จำเป็นต่อการดำเนินงานแทน โดยเวลาที่ใช้ในการนำทางเลือกอื่นมาใช้แทนต้องสัมพันธ์กับความเร่งด่วนและความจำเป็นที่ต้องการใช้ระบบดังกล่าว ตัวอย่างเช่น ข้อมูลที่ใช้ในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ต้องจัดให้มีได้ในเวลาอันสั้น

ข้อ ๕๒๕ ต้องกำหนดวิธีการปฏิบัติและมีการตรวจสอบความถูกต้อง หากระบบขัดข้องหรือหยุดทำงาน ทั้งนี้ให้มีการบันทึกเกี่ยวกับข้อขัดข้องและการดำเนินการแก้ไข

ข้อ ๕๒๖ ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติในการบันทึกและวิเคราะห์ความผิดพลาด เพื่อให้สามารถทำการปฏิบัติการแก้ไข

ข้อ ๕๒๗ กรณีที่ใช้หน่วยงานภายนอกมาให้บริการด้านคอมพิวเตอร์ ต้องมีข้อตกลงอย่างเป็นทางการที่มีรายละเอียดชัดเจนถึงความรับผิดชอบของหน่วยงานดังกล่าวตามที่ระบุไว้ในหมวด ๗ ของประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้

ข้อ ๕๒๘ กรณีที่มีการนำระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์มาใช้ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่าย ระบบนั้นต้องยอมให้เฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้นสามารถปล่อยผ่านได้ และต้องสามารถบันทึกและบ่งบอกได้อย่างชัดเจนว่าบุคคลใดเป็นผู้ปล่อยผ่าน

บทเฉพาะกาล

ข้อ ๕๒๙ ให้ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน ซึ่งได้รับอนุญาตก่อนประกาศนี้ใช้บังคับดำเนินการแก้ไขปรับปรุง ให้เป็นไปตามที่กำหนดในประกาศนี้ภายในหนึ่งปีนับตั้งแต่วันที่ประกาศนี้ใช้บังคับ

ให้บรรดาคำขอ ตามข้อ ๓ ของกฎกระทรวงกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการผลิตยาแผนปัจจุบัน พ.ศ.๒๕๔๖ ที่ได้ยื่นไว้ภายใน ๙๐ วัน ก่อนวันที่ประกาศนี้ประกาศในราชกิจจานุเบกษาให้ถือเป็นคำขอที่ยื่นให้ผู้อนุญาตพิจารณาตามประกาศนี้

ประกาศ ณ วันที่ ๑๔ เมษายน พ.ศ. ๒๕๕๔
(ลงชื่อ) จุรินทร์ ลักษณะวิศิษฎ์
(นายจุรินทร์ ลักษณะวิศิษฎ์)
รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข

(คัดจากราชกิจจานุเบกษา ฉบับประกาศทั่วไป เล่ม ๑๒๘ ตอนพิเศษ ๗๕ ง วันที่ ๗ กรกฎาคม ๒๕๕๔)

สำเนาถูกต้อง


(นางนันทรัตน์ สุขรอด)

เภสัชกรชำนาญการ

ที่ปิดรูปถ่าย
ผู้รับอนุญาต
หรือ
ผู้ดำเนินการ
ขนาด ๓ x ๔ ซม.

เลขที่
วันที่
ลงชื่อผู้รับคำขอ

คำขออนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน

.....

เขียนที่.....
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า.....

(ชื่อผู้ขออนุญาต)

ซึ่งมีผู้ดำเนินการ ชื่อ.....อายุ.....ปี สัญชาติ.....

อยู่เลขที่.....ตรอก / ซอย.....ถนน.....

หมู่ที่.....ตำบล / แขวง.....อำเภอ / เขต.....

จังหวัด.....โทรศัพท์.....ขอรับใบอนุญาต

ผลิตยาแผนปัจจุบันโดยมีสถานที่ผลิตยาชื่อ.....

อยู่เลขที่.....ตรอก / ซอย.....ถนน.....

หมู่ที่.....ตำบล / แขวง.....อำเภอ / เขต.....

จังหวัด.....โทรศัพท์.....เวลาทำการ.....

สำหรับผลิตยาแผนปัจจุบันในหมวดยาต่อไปนี้

หมวดยา	ผลิต	แบ่งบรรจุ
ยาปราศจากเชื้อ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ยาชีววัตถุ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
เภสัชเคมีภัณฑ์	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
เภสัชชีววัตถุ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
เภสัชภัณฑ์รังสี	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ยาเตรียมแอสโรโซลสำหรับสูดดมแบบกำหนดขนาดใช้	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ที่ไม่ใช่ยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ยาสกัด	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ยาอื่นๆ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(ทั้งนี้ ให้ระบุรายละเอียดรายการหมวดยาที่ขออนุญาตผลิตในเอกสารแนบ ๑)

โดยมีเภสัชกรชั้นหนึ่ง ตามรายการชื่อผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการที่แนบท้าย (เอกสารแนบ ๒) เป็นผู้มีหน้าที่
ปฏิบัติการตามมาตรา ๓๘ แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ.๒๕๑๐

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า ในระยะเวลาสองปีก่อนยื่นคำขอนี้ข้าพเจ้าไม่เคยได้รับโทษจำคุกโดยคำพิพากษาถึงที่สุดหรือคำสั่งที่ขอด้วยกฎหมายให้จำคุกในความผิดที่ผิดกฎหมายบัญญัติ ให้ถือเอาการกระทำโดยทุจริตเป็นองค์ประกอบหรือในความผิดตามกฎหมายว่าด้วยยาเสพติดให้โทษ กฎหมายว่าด้วยวัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท กฎหมายว่าด้วยการขายยาหรือพระราชบัญญัตินี้

ข้าพเจ้าได้แนบหลักฐานมาด้วย คือ

- (๑) รูปถ่ายของผู้ดำเนินกิจการ ขนาด ๓ x ๔ เซนติเมตร จำนวน ๒ รูป
- (๒) เอกสารแสดงการเป็นเจ้าของกิจการและหลักทรัพย์
- (๓) สำเนาหรือรูปถ่ายทะเบียนบ้านของผู้ดำเนินกิจการ
- (๔) ใบรับรองของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม ซึ่งรับรองว่าผู้ดำเนินกิจการไม่เป็นโรคตาม มาตรา ๑๔ (๖) แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐
- (๕) สัญญาระหว่างผู้อนุญาตและเภสัชกรชั้นหนึ่ง ซึ่งรับจะเป็นผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของผู้ขออนุญาต
- (๖) สำเนาหรือรูปถ่ายใบอนุญาตประกอบโรคศิลปะของเภสัชกรชั้นหนึ่งทุกคน ซึ่งรับจะเป็นผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของผู้ขออนุญาต
- (๗) เอกสารแสดงว่าเป็นผู้จัดการหรือผู้แทน ซึ่งเป็นผู้ดำเนินกิจการของนิติบุคคล (กรณีนิติบุคคลเป็นผู้ขออนุญาต)
- (๘) เอกสารอื่น ๆ ถ้ามี

(ลายมือชื่อ).....ผู้ยื่นคำขอ

	รายการ	ยาทั่วไป	เพนนิซิลิน	เซฟาโลสปอริน	คาร์บาพีแนม	ฮอริโมนเพศ	อื่นๆ
๓	แบ่งบรรจุผลิตภัณฑ์เท่านั้น	(กรณีที่มีการผลิตยาในรูปแบบนั้นอยู่แล้ว ไม่ต้องระบุในหัวข้อนี้)					
	๓.๑ แบ่งบรรจุแบบปฐมภูมิ						
	รูปแบบแคปซูลแข็ง						
	รูปแบบแคปซูลอ่อน						
	รูปแบบหมากฝรั่ง						
	รูปแบบของเหลวสำหรับใช้ภายนอก						
	รูปแบบของเหลวสำหรับใช้ภายใน						
	รูปแบบผง						
	รูปแบบยาพ่น						
	รูปแบบกึ่งแข็ง						
	รูปแบบเหนียว						
	รูปแบบเม็ด						
	รูปแบบแผ่นแปะผิวหนัง						
	สารผสมล่วงหน้าสำหรับสัตว์						
	รูปแบบอื่นๆ						
	๓.๒ แบ่งบรรจุแบบทุติยภูมิ						
๔	ยาชีววัตถุ	(ระบุรายการยาที่ผลิต)					
	๔.๑ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเลือดของมนุษย์						
	๔.๒ ผลิตภัณฑ์เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน						
	วัคซีน						
	เซรุ่ม						
	แอนติเจน						
	อิมมูโนโกลบูลิน						
	แอนติบอดีที่ได้จากกลุ่มของเซลล์ที่เกิดจากเซลล์เดียว						
	อื่นๆ						
	๔.๓ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด						
	๔.๔ ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด						
	๔.๕ สารสกัดจากมนุษย์หรือสัตว์						
	๔.๖ อื่นๆ						

	รายการ	ยาทั่วไป	เพนนิซิลิน	เซฟาโลสปอริน	คาร์บาพีแนม	ฮอริโมนเพศ	อื่นๆ
๕	เภสัชเคมีภัณฑ์	(ระบุรายการยาที่ผลิต)					
๖	เภสัชชีววัตถุ	(ระบุรายการยาที่ผลิต)					
๗	เภสัชภัณฑ์รังสี	(ระบุรายการยาที่ผลิต)					
๘	ยาเตรียมแอสโซลสำหรับสูตรแบบกำหนดขนาดใช้	(ระบุรายการยาที่ผลิต)					
๙	ผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ที่ไม่ใช่ยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน	(ระบุรายการยาที่ผลิต)					
๑๐	ยาสกัด	(ระบุรายการยาที่ผลิต)					
๑๑	การทำให้ปราศจากเชื้อเท่านั้น	(กรณีที่มีการผลิตยาปราศจากเชื้อ ไม่ต้องระบุในหัวข้อนี้ ให้ไประบุไว้ในข้อ ๑)					
	การกรองปราศจากเชื้อ						
	การใช้ความร้อนแห้ง						
	การใช้ความร้อนชื้น						
	การใช้สารเคมี						
	การฉายรังสีแกมมา						
	การใช้ลำแสงอิเล็กตรอน						
๑๒	ยาที่ใช้กระบวนการผลิตอื่นๆ (โปรดระบุ)						

รายการชื่อผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ

ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน ต้องจัดให้มีเกสซ์กร์คนหนึ่งเป็นผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการตามมาตรา ๓๘ แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ คือ

- (๑) ใบอนุญาตประกอบโรคศิลปะ เลขที่ (๑).....มีหน้าที่.....
- (๒) ใบอนุญาตประกอบโรคศิลปะ เลขที่ (๒)มีหน้าที่.....
- (๓) ใบอนุญาตประกอบโรคศิลปะ เลขที่ (๓)มีหน้าที่.....
- (๔) ใบอนุญาตประกอบโรคศิลปะ เลขที่ (๔)มีหน้าที่.....
- (๕) ใบอนุญาตประกอบโรคศิลปะ เลขที่ (๕)มีหน้าที่.....

ที่ปิดรูปถ่าย
ผู้รับอนุญาต
หรือ
ผู้ดำเนินการ
ขนาด ๓ x ๔ ซม.

ใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน

ใบอนุญาตเลขที่/.....

ใบอนุญาตฉบับนี้ให้ไว้แก่

.....
โดยมี.....เป็นผู้ดำเนินการ เพื่อแสดงว่าเป็นผู้รับอนุญาตผลิตยาแผน
ปัจจุบัน ณ สถานที่ผลิตยาชื่อ.....
อยู่เลขที่.....ตรอก / ซอย.....ถนน.....
หมู่ที่.....ตำบล / แขวง.....อำเภอ / เขต.....จังหวัด.....
โทรศัพท์.....เวลาทำการ.....
ได้รับอนุญาตให้ผลิตยาแผนปัจจุบันในหมวดยาตามรายการหมวดยาที่แนบท้าย (เอกสารแนบ ๑)
โดยมีเภสัชกรชั้นหนึ่ง ตามรายการชื่อผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการที่แนบท้าย (เอกสารแนบ ๒)
เป็นผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการตามมาตรา ๓๔ แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐

ใบอนุญาตฉบับนี้ให้ใช้ได้จนถึงวันที่ ๓๑ ธันวาคม พ.ศ.....และให้ใช้ได้เฉพาะสถานที่ผลิตยา
แผนปัจจุบันที่ระบุไว้ในใบอนุญาตเท่านั้น

ให้ไว้ ณ วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

(ลายมือชื่อ).....

ตำแหน่ง.....

ผู้อนุญาต

การต่ออายุใบอนุญาต

การต่ออายุ ครั้งที่ ๑

ให้ต่ออายุใบอนุญาตฉบับนี้จนถึง
วันที่ ๓๑ ธันวาคม พ.ศ.....

(ลายมือชื่อ).....

ผู้อนุญาต

ตำแหน่ง.....

...../...../.....

การต่ออายุ ครั้งที่ ๒

ให้ต่ออายุใบอนุญาตฉบับนี้จนถึง
วันที่ ๓๑ ธันวาคม พ.ศ.....

(ลายมือชื่อ).....

ผู้อนุญาต

ตำแหน่ง.....

...../...../.....

การต่ออายุ ครั้งที่ ๓

ให้ต่ออายุใบอนุญาตฉบับนี้จนถึง
วันที่ ๓๑ ธันวาคม พ.ศ.....

(ลายมือชื่อ).....

ผู้อนุญาต

ตำแหน่ง.....

...../...../.....

การต่ออายุ ครั้งที่ ๔

ให้ต่ออายุใบอนุญาตฉบับนี้จนถึง
วันที่ ๓๑ ธันวาคม พ.ศ.....

(ลายมือชื่อ).....

ผู้อนุญาต

ตำแหน่ง.....

...../...../.....

การต่ออายุ ครั้งที่ ๕

ให้ต่ออายุใบอนุญาตฉบับนี้จนถึง
วันที่ ๓๑ ธันวาคม พ.ศ.....

(ลายมือชื่อ).....

ผู้อนุญาต

ตำแหน่ง.....

...../...../.....

การต่ออายุ ครั้งที่ ๖

ให้ต่ออายุใบอนุญาตฉบับนี้จนถึง
วันที่ ๓๑ ธันวาคม พ.ศ.....

(ลายมือชื่อ).....

ผู้อนุญาต

ตำแหน่ง.....

...../...../.....

รายการแก้ไขเปลี่ยนแปลงใบอนุญาต

ตัวอย่าง:

รายการหมวดยาแผนปัจจุบันที่ได้รับอนุญาตผลิต

๑. ยาปราศจากเชื้อ

- ๑.๑ ผลิตโดยเทคนิคปราศจากเชื้อ
 - ๑.๑.๑ รูปแบบของเหลวปริมาตรมาก
 - ๑.๑.๒ รูปแบบของเหลวปริมาตรน้อย
 - ๑.๑.๓ รูปแบบไลโอไฟไลซ์
 - ๑.๑.๔ รูปแบบกึ่งแข็ง
 - ๑.๑.๕ รูปแบบของแข็ง
 - ๑.๑.๖ รูปแบบอื่นๆ
- ๑.๒ ผลิตโดยวิธีทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย
 - ๑.๒.๑ รูปแบบของเหลวปริมาตรมาก
 - ๑.๒.๒ รูปแบบของเหลวปริมาตรน้อย
 - ๑.๒.๓ รูปแบบกึ่งแข็ง
 - ๑.๒.๔ รูปแบบของแข็ง
 - ๑.๒.๕ รูปแบบอื่นๆ

๒. ยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อ

- ๒.๑ รูปแบบแคปซูลแข็ง
- ๒.๒ รูปแบบแคปซูลอ่อน
- ๒.๓ รูปแบบหมากฝรั่ง
- ๒.๔ รูปแบบของเหลวสำหรับใช้ภายนอก
- ๒.๕ รูปแบบของเหลวสำหรับใช้ภายใน
- ๒.๖ รูปแบบผง
- ๒.๗ รูปแบบยาพ่น
- ๒.๘ รูปแบบกึ่งแข็ง
- ๒.๙ รูปแบบเหน็บ
- ๒.๑๐ รูปแบบเม็ด
- ๒.๑๑ รูปแบบแผ่นแปะผิวหนัง
- ๒.๑๒ สารผสมลวงหน้าสำหรับสัตว์
- ๒.๑๓ รูปแบบอื่นๆ

๓. แบ่งบรรจุผลิตภัณฑ์เท่านั้น

(กรณีที่มีการผลิตยารูปแบบนี้เรียบร้อยแล้ว ไม่ต้องระบุในหัวข้อนี้)

- ๓.๑ แบ่งบรรจุแบบปฐมภูมิ
 - ๓.๑.๑ รูปแบบแคปซูลแข็ง
 - ๓.๑.๒ รูปแบบแคปซูลอ่อน
 - ๓.๑.๓ รูปแบบหมากฝรั่ง
 - ๓.๑.๔ รูปแบบของเหลวสำหรับใช้ภายนอก

๓.๑.๕ รูปแบบของเหลวสำหรับใช้ภายใน

๓.๑.๖ รูปแบบผง

๓.๑.๗ รูปแบบยาพ่น

๓.๑.๘ รูปแบบกึ่งแข็ง

๓.๑.๙ รูปแบบเหนียว

๓.๑.๑๐ รูปแบบเม็ด

๓.๑.๑๑ รูปแบบแผ่นแปะผิวหนัง

๓.๑.๑๒ สารผสมล่วงหน้าสำหรับสัตว์

๓.๑.๑๓ รูปแบบอื่นๆ

๓.๒ แบ่งบรรจุแบบทุติยภูมิ

๔. ยาชีววัตถุ

๔.๑ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเลือดของมนุษย์

๔.๒ ผลิตภัณฑ์เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน

๔.๒.๑ วัคซีน

๔.๒.๒ เซรุ่ม

๔.๒.๓ แอนติเจน

๔.๒.๔ อิมมูโนโกลบูลิน

๔.๒.๕ แอนติบอดีที่ได้จากกลุ่มของเซลล์ที่เกิดจากเซลล์เดียว

๔.๒.๖ อื่นๆ

๔.๓ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด

๔.๔ ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด

๔.๕ สารสกัดจากมนุษย์หรือสัตว์

๔.๖ อื่นๆ

๕. เกสซ์เคมีภัณฑ์

๖. เกสซ์ชีววัตถุ

๗. เกสซ์ภัณฑ์รังสี

๘. ยาเตรียมแอร์โรโซลสำหรับสูดดมแบบกำหนดขนาดใช้

๙. ผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ที่ไม่ใช่ยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน

๑๐. ยาสกัด

๑๑. การทำให้ปราศจากเชื้อเท่านั้น

(กรณีที่มีการผลิตยาปราศจากเชื้อ ไม่ต้องระบุในหัวข้อนี้ ให้ไประบุไว้ในข้อ ๑)

๗.๑ การกรองปราศจากเชื้อ

๗.๒ การใช้ความร้อนแห้ง

๗.๓ การใช้ความร้อนชื้น

๗.๔ การใช้สารเคมี

๗.๕ การฉายรังสีแกมมา

๗.๖ การใช้ลำแสงอิเล็กตรอน

๑๒. ยาที่ใช้กระบวนการผลิตอื่นๆ

รายการชื่อผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ

ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน ต้องจัดให้มีเอกสารชั้นหนึ่งเป็นผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการตามมาตรา ๓๘ แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ คือ

- (๑) ใบอนุญาตประกอบโรคศิลปะ เลขที่ (๑).....มีหน้าที่.....
- (๒) ใบอนุญาตประกอบโรคศิลปะ เลขที่ (๒)มีหน้าที่.....
- (๓) ใบอนุญาตประกอบโรคศิลปะ เลขที่ (๓)มีหน้าที่.....
- (๔) ใบอนุญาตประกอบโรคศิลปะ เลขที่ (๔)มีหน้าที่.....
- (๕) ใบอนุญาตประกอบโรคศิลปะ เลขที่ (๕)มีหน้าที่.....

บัญชีรายชื่อวัตถุดิบที่ใช้ผลิตยาตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด

.....

(ชื่อสถานที่ผลิตยา)

เลขรับที่.....
วันที่.....
ลงชื่อ.....ผู้รับ

ลำดับที่	ชื่อวัตถุดิบ	วัน เดือน ปี ที่ได้มา	ชื่อผู้ผลิตและ ประเทศผู้ผลิต	ชื่อผู้นำเข้าในราชอาณาจักร	จำนวน / ปริมาณที่ใช้ในแต่ละเดือน				จำนวน / ปริมาณ รวมสี่เดือน	หมายเหตุ
					เดือน/ปี					

(ลายมือชื่อ).....ผู้รับอนุญาต

(ลายมือชื่อ).....ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ

(ลายมือชื่อ).....ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ

รายงานการผลิตเภสัชเคมีภัณฑ์และเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปประจำปี พ.ศ.....

เลขรับที่.....
วันที่.....
ลงชื่อ.....ผู้รับ

ชื่อผู้รับอนุญาต.....ใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันที่.....
 สถานที่ผลิตยาชื่อ.....อยู่เลขที่.....ต.รอก / ซอย.....ถนน.....
 หมู่ที่.....ตำบล / แขวง.....อำเภอ / เขต.....จังหวัด.....โทรศัพท์.....

ลำดับที่	ชื่อทางการค้า	ชื่อทางเคมี	ประเภทของเภสัชเคมีภัณฑ์			จำนวน / ปริมาณยาที่ผลิต	ราคาขายจากโรงงาน	หมายเหตุ
			ตัวยาสำคัญ	ตัวยาไม่สำคัญ	กึ่งสำเร็จรูป			

(ลายมือชื่อ).....ผู้รับอนุญาต
 (ลายมือชื่อ).....ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ
 (ลายมือชื่อ).....ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ

คำรับรองของผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ

เขียนที่.....
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า.....อายุ.....ปี สัญชาติ.....
อยู่เลขที่.....ตรอก / ซอย.....ถนน.....
หมู่ที่.....ตำบล / แขวง.....อำเภอ / เขต.....
จังหวัด.....โทรศัพท์.....ขอให้คำรับรองต่อพนักงาน
เจ้าหน้าที่สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ว่า

(๑) ข้าพเจ้าเป็นผู้ประกอบโรคศิลปะแผนปัจจุบันชั้นหนึ่ง สาขาเภสัชกรรมใบอนุญาตที่.....
ออกให้ ณ วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

(๒) ข้าพเจ้า ไม่เคยเป็นผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ประกอบธุรกิจเกี่ยวกับยาแห่งใดมาก่อน

เคยเป็นผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการตามมาตรา.....แห่ง
พระราชบัญญัติยาพ.ศ. ๒๕๑๐ ของ.....จังหวัด.....มาก่อน แต่ได้เลิก
(ชื่อสถานที่)

การเป็นผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ ณ สถานที่ดังกล่าวตั้งแต่วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

(๓) ข้าพเจ้าขอรับรองว่าขณะนี้ข้าพเจ้ามิได้เป็นผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ประกอบธุรกิจเกี่ยวกับยาแห่งใด

(๔) ขณะนี้ข้าพเจ้า ไม่ได้รับราชการหรือทำงานอยู่แห่งใด

รับราชการหรือทำงานประจำอยู่ที่.....
เวลาทำการ.....

(๕) ข้าพเจ้าจะเป็นผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการประจำ ณ สถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบันชื่อ.....
อยู่เลขที่.....ตรอก / ซอย.....ถนน.....
หมู่ที่.....ตำบล / แขวง.....อำเภอ / เขต.....
จังหวัด.....โทรศัพท์.....

ตลอดเวลาที่เปิดทำการ

เวลาทำการ.....

ข้าพเจ้าทราบดีว่าหากคำรับรองที่ข้าพเจ้าให้ไว้เป็นเท็จ ข้าพเจ้าอาจถูกดำเนินคดีฐานแจ้งความเท็จ
ต่อเจ้าพนักงาน
คำรับรองนี้ทำต่อหน้าพนักงานเจ้าหน้าที่

(ลายมือชื่อ).....ผู้ให้คำรับรอง

(ลายมือชื่อ).....พนักงานเจ้าหน้าที่

.....
หมายเหตุ:- ใส่เครื่องหมาย ลงในช่อง หน้าข้อความที่ต้องการ

เลขรับที่.....
วันที่.....
ลงชื่อ.....ผู้รับคำขอ

คำขออนุญาตผลิตยาตัวอย่างเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา

เขียนที่.....
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า..... ซึ่งมีผู้ดำเนินการชื่อ.....

(ชื่อผู้รับอนุญาต)

ได้รับอนุญาตให้ผลิตยาแผนปัจจุบันตามใบอนุญาตที่..... ณ สถานที่ผลิตยา
ชื่อ..... อยู่เลขที่..... ตรอก / ซอย.....
ถนน..... หมู่ที่..... ตำบล / แขวง.....
อำเภอ / เขต..... จังหวัด..... โทรศัพท์.....
ขออนุญาตผลิตยาตัวอย่างเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ.....

รายการละเอียดของยาที่ผลิต

ลักษณะและสีของยา.....
จำนวนหรือปริมาณที่จะผลิต.....
ปริมาณของวัตถุดิบประกอบของยา ต้องแจ้งเป็นมาตราเมตริกใน ๑ หน่วย หรือเป็นร้อยละ.....

ขนาดบรรจุ (รายละเอียดของการบรรจุ)
สำหรับ () การศึกษาวิจัยในมนุษย์ () กรณีอื่น ๆ นอกเหนือจากการศึกษาวิจัยในมนุษย์
(ระบุ).....

ข้าพเจ้าได้แนบเอกสาร/หลักฐานมาด้วยจำนวน ๒ ชุด คือ

(๑) ฉลากยา

(๒) เอกสารกำกับยา

(๓) เอกสารอื่น ๆ (กรณีการผลิตยาตัวอย่างเพื่อการศึกษาวิจัยในมนุษย์ สำหรับประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาให้เป็นไปตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด)

(ลายมือชื่อ).....ผู้รับอนุญาต

(ลายมือชื่อ).....ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ

หมายเหตุ ใส่เครื่องหมาย ลงในช่อง () หน้าข้อความที่ต้องการ

เลขรับที่.....
วันที่.....
ลงชื่อ.....ผู้รับคำขอ

คำขอต้ออายุใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน

เขียนที่.....
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....
ข้าพเจ้า.....

(ชื่อผู้รับอนุญาต)

ซึ่งมีผู้ดำเนินกิจการชื่อ.....ได้รับอนุญาตให้ผลิตยาแผนปัจจุบัน
ตามใบอนุญาตที่.....ณ สถานที่ผลิตยาชื่อ.....
อยู่เลขที่.....ตรอก / ซอย.....ถนน.....
หมู่ที่.....ตำบล / แขวง.....อำเภอ / เขต.....
จังหวัด.....โทรศัพท์.....เวลาทำการ.....

ขอต้ออายุใบอนุญาตดังกล่าวเพื่อใช้ต่อไปในปี พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้แนบหลักฐานมาด้วย คือ

(๑) ใบรับรองของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม ซึ่งรับรองว่าผู้ดำเนินกิจการไม่เป็นโรคตามมาตรา ๑๔

(๒)

แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐

(๒) ใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันหรือใบแทน

(๓) เอกสารแสดงว่าเป็นผู้จัดการหรือเป็นผู้แทน ซึ่งเป็นผู้ดำเนินกิจการของนิติบุคคล (กรณีนิติบุคคล

เป็นผู้ขออนุญาต)

(๔) เอกสารอื่นๆ ถ้ามี

(ลายมือชื่อ).....ผู้ยื่นคำขอ

- หลักฐานประกอบคำขอย้ายสถานที่
 - (๑) ใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันหรือใบแทน
 - (๒) แบบแปลนแผนผังสิ่งปลูกสร้างของสถานที่ผลิตยาแห่งใหม่ จำนวน ๒ ชุด
 - (๓) เอกสารแสดงว่าเป็นผู้ได้รับอนุญาต

(ลายมือชื่อ).....ผู้ยื่นคำขอ

-
- หมายเหตุ:- (๑) ในกรณีที่ใบอนุญาตสูญหายให้นำใบรับแจ้งความของสถานีตำรวจแห่งท้องที่
ที่ใบอนุญาตนั้นสูญหายมาด้วย
- (๒) ในกรณีที่ใบอนุญาตถูกทำลายในสาระสำคัญ ให้แนบใบอนุญาตนั้นมาด้วย
- (๓) ใส่เครื่องหมาย ✓ ใน หน้าข้อความที่ต้องการ

เลขรับที่.....
วันที่.....
ลงชื่อ.....ผู้รับคำขอ

คำขอขยายหรือลดสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบัน ย้ายสถานที่เก็บยา เพิ่มหมวดยาที่ผลิต

เขียนที่.....
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า.....

(ชื่อผู้รับอนุญาต)

ซึ่งมีผู้ดำเนินกิจการ ชื่อ.....ได้รับอนุญาตให้ผลิตยาแผนปัจจุบัน
ตามใบอนุญาตที่.....ณ สถานที่ผลิตยาชื่อ.....
อยู่เลขที่.....ตรอก / ซอย.....ถนน.....
หมู่ที่.....ตำบล / แขวง.....อำเภอ / เขต.....
จังหวัด.....โทรศัพท์.....
ขอเปลี่ยนแปลงรายการในใบอนุญาต ดังต่อไปนี้.....

ข้าพเจ้าได้แนบหลักฐานมาด้วย คือ

- (๑) ใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันหรือใบแทน
- (๒) เอกสารที่เป็นหลักฐานเกี่ยวข้องกับรายการที่ขอเปลี่ยนแปลง

(ลายมือชื่อ).....ผู้ยื่นคำขอ
(ลายมือชื่อ).....ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ
(ลายมือชื่อ).....ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ

เลขรับที่.....
วันที่.....
ลงชื่อ.....ผู้รับคำขอ

คำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน

เขียนที่.....
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า.....

(ชื่อผู้รับอนุญาต)

ซึ่งมีผู้ดำเนินกิจการ ชื่อ.....ได้รับอนุญาตให้ผลิตยาแผนปัจจุบัน
ตามใบอนุญาตที่.....ณ สถานที่ผลิตยาชื่อ.....
อยู่เลขที่.....ตรอก / ซอย.....ถนน.....
หมู่ที่.....ตำบล / แขวง.....อำเภอ / เขต.....
จังหวัด.....โทรศัพท์.....
ขอเปลี่ยนแปลงรายการในใบอนุญาตดังต่อไปนี้.....

ข้าพเจ้าได้แนบหลักฐานมาด้วย คือ

- (๑) ใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันหรือใบแทน
- (๒) เอกสารที่เป็นหลักฐานเกี่ยวข้องกับรายการที่ขอเปลี่ยนแปลง

(ลายมือชื่อ).....ผู้ยื่นคำขอ
(ลายมือชื่อ).....ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ
(ลายมือชื่อ).....ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ