

## คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข

ที่ ๙๔๒/๒๕๕๖

เรื่อง แก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ชนิด alfa และ beta

ด้วยในปัจจุบันมีการพัฒนาหลักเกณฑ์และมาตรฐานสากลในการประเมินทะเบียนตำรับยาชีววัตถุอย่างต่อเนื่อง และจากผลการทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin ตามเกณฑ์มาตรฐานสากลในปัจจุบันพบว่า ทะเบียนตำรับยาบางส่วนจำเป็นต้องมีข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อสนับสนุนความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และคุณภาพมาตรฐาน ดังนั้น เพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของผู้ใช้ยา

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๘๖ ทวิ แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยพระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ ๓) พ.ศ. ๒๕๒๒ อันเป็นกฎหมายที่มีบทบัญญัติบางประการเกี่ยวกับการจำกัดสิทธิและเสรีภาพของบุคคล ซึ่งมาตรา ๒๙ ประกอบกับมาตรา ๓๒ มาตรา ๓๓ มาตรา ๔๑ มาตรา ๔๓ และมาตรา ๔๕ ของรัฐธรรมนูญแห่งราชอาณาจักรไทย บัญญัติให้กระทำได้ โดยอาศัยอำนาจตามบทบัญญัติแห่งกฎหมาย รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขโดยคำแนะนำของคณะกรรมการยา ในการประชุมครั้งที่ ๑/๒๕๕๕ เมื่อวันที่ ๙ มีนาคม ๒๕๕๕ จึงมีคำสั่งดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ในคำสั่งนี้

“ยาชีววัตถุใหม่” หมายถึง ยาชีววัตถุที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาด้วยเอกสารอย่างเต็มรูปแบบทั้งด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย

“ยาชีววัตถุคล้ายคลึง” (Biosimilars) หมายถึง ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในแง่คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้วอย่างเต็มรูปแบบ

“ยาชีววัตถุอ้างอิง” (Reference Biological Medicinal Product: RBP) หมายถึง ยาชีววัตถุที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยด้วยเอกสารอย่างเต็มรูปแบบ

ข้อ ๒ ให้ผู้ได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา epoetin ชนิด alfa และ beta แก้ไขทะเบียนตำรับยาดังกล่าวให้มีข้อมูลเพิ่มเติมดังต่อไปนี้

๒.๑ เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (Administrative Data and Product Information)

๒.๒ เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพของยา (Quality Part)

๒.๓ เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (Nonclinical Part)

๒.๔ เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Part)

ข้อ ๓ การขอแก้ไขทะเบียนตำรับยาตามข้อ ๒ ให้กระทำได้ ๒ วิธี ดังนี้

(๑) ยื่นคำขอตามแบบยาชีววัตถุใหม่ (๒) ยื่นคำขอตามแบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars) ตามข้อกำหนดรายการเอกสารประกอบคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ท้ายคำสั่งนี้

ข้อ ๔ ในกรณีที่เป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึง ให้ผู้ได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา แสดงหลักฐานความเปรียบเทียบกับได้เพิ่มเติมในด้านคุณภาพ ด้านที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและ ด้านการศึกษาทางคลินิกของทะเบียนตำรับยา epoetin เปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง ตามแนวทางเฉพาะ ในการประเมินยา epoetin แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง ท้ายคำสั่งนี้

ข้อ ๕ ให้ผู้รับอนุญาตที่ได้แก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin แล้ว ควบคุมการจัดส่งยาและการจัดเก็บยา epoetin ให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดส่งยา (Guide to Good Distribution Practice: GDP) และหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดเก็บยา (Guide to Good Storage Practice: GSP) ท้ายคำสั่งนี้

ในกรณีมีการว่าจ้างให้ผู้อื่นดำเนินการจัดส่งยา ขนส่งยา จัดเก็บยาของตน ต้องมีข้อตกลงกับผู้รับจ้างให้ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดส่งและจัดเก็บยาตามคำสั่งนี้ แล้วแต่กรณีด้วย

ข้อ ๖ ให้ผู้รับอนุญาตตามข้อ ๕ ดำเนินการตามแผนการจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan: RMP) ที่ได้รับอนุมัติ และต้องรายงานผลดำเนินการตามแผนด้วย

ข้อ ๗ การแก้ไขทะเบียนตำรับยาตามคำสั่งนี้ ให้ยื่นขอแก้ไขภายในหกสิบวัน เว้นแต่การยื่นเอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและข้อมูลการศึกษาทางคลินิก ให้ดำเนินการภายในหนึ่งปี นับแต่วันถัดจากวันที่ประกาศในราชกิจจานุเบกษา เมื่อพ้นกำหนดแล้วกระทรวงสาธารณสุข จะดำเนินการเพิกถอนทะเบียนตำรับยา epoetin ที่ผู้รับอนุญาตไม่ได้ดำเนินการแก้ไขตามกฎหมายต่อไป ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

สั่ง ณ วันที่ ๒๖ มิถุนายน พ.ศ. ๒๕๕๖

ประดิษฐ สินธวณรงค์

รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข

1. ข้อกำหนดรายการเอกสารประกอบคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin  
กรณียื่นแบบยาชีววัตถุใหม่  
ท้ายคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 942/2556

**ข้อกำหนดรายการเอกสารประกอบคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin  
กรณียื่นแบบยาชีววัตถุใหม่  
ท้ายคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 942/2556**

เอกสารที่ใช้ในการยื่นคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ประกอบด้วย 4 ส่วน ดังนี้  
ส่วนที่ 1 เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (Administrative Data and Product Information)  
ส่วนที่ 2 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพของยา (Quality Part)  
ส่วนที่ 3 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (Nonclinical Part)  
ส่วนที่ 4 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Part)

เอกสารในส่วนที่ 1 ถึง 4 ต้องเป็นข้อมูลหรือการศึกษาของผลิตภัณฑ์ตนเอง และต้องแสดงหลักฐานข้อมูลที่ยืนยันว่ามีผลการทดสอบเป็นไปตามข้อกำหนดดังกล่าว

**ส่วนที่ 1 รายการเอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์**

เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย

1. คำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา
2. เอกสารประกอบในส่วนข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ มีอย่างน้อยดังนี้

2.1 สารบัญญ (Table of Contents) ของเอกสารที่ยื่นในส่วนที่ 1

2.2 คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามแบบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ย.1 ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดแบบคำขอและใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา ลงวันที่ 14 พฤษภาคม 2556)

2.3 ฉลากและเอกสารกำกับยา ในกรณีที่ต้องแก้ไขเพิ่มเติมเอกสารกำกับยาให้สอดคล้องกับเอกสารหลักฐานในปัจจุบันและให้มีหัวข้อเป็นไปตามแนวทางที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด

2.4 หนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิต ซึ่งต้องมีมาตรฐานอย่างน้อยเทียบเท่ากับมาตรฐานตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วยยาฉบับปัจจุบัน โดยใบรับรองต้องไม่หมดอายุตลอดเวลาที่ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยายังมีผล

ในกรณีที่หนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตหมดอายุแล้ว ให้ยื่นหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตฉบับใหม่ แต่กรณีที่ตำรับยาใดมีหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิต ไม่มีการกำหนดอายุไว้ ถ้าหนังสือรับรองฉบับนั้นมีอายุเกิน 2 ปี นับจากวันที่ออกหนังสือรับรอง ให้ยื่นหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตฉบับใหม่

2.5 คำรับรองการขึ้นทะเบียนตำรับยา ในการจัดส่งยาและการจัดเก็บยา ให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดส่งยา (Guide to Good Distribution Practice: GDP) และหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดเก็บยา (Guide to Good Storage Practice: GSP)

2.6 เอกสารอื่นๆ (ถ้ามี)

## ส่วนที่ 2 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพของยา (Quality Part)

ประกอบด้วย 2 ส่วนคือ ก. เอกสารด้านวัตถุดิบตัวยาสำคัญ และ ข. เอกสารด้านผลิตภัณฑ์ยา ดังนี้

### ก. เอกสารด้านวัตถุดิบตัวยาสำคัญ (Drug Substance) ได้แก่

#### 1. ข้อมูลทั่วไป (General Information)

- 1.1 ชื่อ (Nomenclature)
- 1.2 โครงสร้าง (Structure)
- 1.3 คุณสมบัติทั่วไป (General Properties)

#### 2. การผลิต (Manufacture)

- 2.1 ผู้ผลิต (อาจมีมากกว่าหนึ่ง) (Manufacturer(s))
- 2.2 คำอธิบายกระบวนการผลิตและวิธีควบคุมกระบวนการผลิต (Description of Manufacturing Process and Process Controls)
- 2.3 การควบคุมวัตถุดิบ (Control of Materials)
- 2.4 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ (Control of Critical Steps and Intermediates)
- 2.5 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)
- 2.6 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)

#### 3. การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterization)

- 3.1 การแสดงโครงสร้างและลักษณะเฉพาะอื่นๆ (Elucidation of Structure and other Characteristics)
- 3.2 สารเจือปน (Impurities)

#### 4. การควบคุมวัตถุดิบตัวยาสำคัญ (Control of Drug Substance)

- 4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)
- 4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)
- 4.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)
- 4.4 การวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น (Batch Analyses)
- 4.5 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)

#### 5. สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)

#### 6. ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)

#### 7. ความคงสภาพ (Stability)

### ข. เอกสารด้านผลิตภัณฑ์ยา (Drug Product) ได้แก่

#### 1. ลักษณะยาและส่วนประกอบ (Description and Composition)

#### 2. การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)

- 2.1 ข้อมูลการศึกษาพัฒนา (Information on Development Studies)
- 2.2 ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Components of the Drug Product)
- 2.3 ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished Product)
- 2.4 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)

2.5 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)

2.6 คุณสมบัติทางจุลชีววิทยา (Microbiological Attributes)

2.7 ความเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์ (Compatibility)

### 3. การผลิต (Manufacture)

3.1 สูตรยาต่อรุ่นการผลิต (Batch Formula)

3.2 กระบวนการผลิตและวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต (Manufacturing Process and Process Control)

3.3 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ (Control of Critical Steps and Intermediates)

3.4 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการและ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)

### 4. การควบคุมสารปรุงแต่ง (Control of Excipients)

4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)

4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)

4.3 สารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ (Excipient of Human or Animal Origin)

4.4 สารปรุงแต่งที่เป็นสารชนิดใหม่ (Novel Excipients)

### 5. การควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Control of Finished Product)

5.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)

5.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)

5.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)

5.4 การวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น (Batch Analyses)

5.5 การตรวจลักษณะเฉพาะของสารเจือปน (Characterization of Impurities)

5.6 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)

### 6. สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)

### 7. ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)

### 8. ความคงสภาพ (Stability)

เอกสารทั้งสองส่วนข้างต้นให้แนบเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (Key Literature Reference) และหลักฐานข้อมูลที่ยืนยันว่ามีผลการทดสอบว่าเป็นไปตามข้อกำหนดดังกล่าว

## ส่วนที่ 3 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (Nonclinical Part)

เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย

### 1. เภสัชวิทยา (Pharmacology)

1.1 เภสัชพลศาสตร์ปฐมภูมิ (Primary Pharmacodynamics)

1.2 เภสัชพลศาสตร์ทุติยภูมิ (Secondary Pharmacodynamics)

1.3 เภสัชวิทยาความปลอดภัย (Safety Pharmacology)

1.4 อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics Drug Interactions)

### 2. เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) (ถ้ามี)

2.1 วิธีวิเคราะห์และรายงานการตรวจสอบความถูกต้อง (Analytical Methods and Validation Reports)

2.2 การดูดซึม (Absorption)

- 2.3 การกระจายยา (Distribution)
- 2.4 เมแทบอลิซึม (Metabolism)
- 2.5 การขับถ่ายยา (Excretion)
- 2.6 อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชจลนศาสตร์ (ส่วนที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิก) (Pharmacokinetic Drug Interactions)
- 2.7 การศึกษาอื่นๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Other Pharmacokinetics Studies)
- 3. พิษวิทยา (Toxicology)
  - 3.1 ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาครั้งเดียว (Single Dose Toxicity)
  - 3.2 ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำๆ (Repeat Dose Toxicity)
  - 3.3 การก่อมะเร็ง(ถ้ามี) (Carcinogenicity, if available)
    - 3.3.1 การศึกษาในระยะยาว (Long-term Studies)
    - 3.3.2 การศึกษาในระยะสั้นหรือในระยะปานกลาง (Short- or Medium-term Studies)
    - 3.3.3 การศึกษาอื่นๆ (Other Studies)
  - 3.4 ความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อน(Reproductive and Developmental Toxicity)
    - 3.4.1 ภาวะเจริญพันธุ์และการพัฒนาการของตัวอ่อนในระยะแรก (Fertility and Early Embryonic Development)
    - 3.4.2 การพัฒนาการของเอมบริโอ-ตัวอ่อนในครรภ์ (Embryo-fetal Development)
    - 3.4.3 การพัฒนาการของตัวอ่อนทั้งก่อนคลอดหรือหลังคลอด (Prenatal and Postnatal Development)
    - 3.4.4 การศึกษาในลูกสัตว์ที่ได้รับยา และ/หรือ ได้รับการประเมินเพิ่มเติม (Studies in Which the Offspring are Dosed and/or Further Evaluated)
  - 3.5 ความทนเฉพาะที่ (Local Tolerance)
  - 3.6 การศึกษาพิษวิทยาอื่นๆ (ถ้ามี) (Other Toxicity Studies, if available)
    - 3.6.1 การก่อภูมิคุ้มกัน (Antigenicity)
    - 3.6.2 พิษต่อระบบภูมิคุ้มกัน (Immunotoxicity)
    - 3.6.3 การติดยา (Dependence)
    - 3.6.4 เมแทบอลิท์ (Metabolites)
    - 3.6.5 สารเจือปน (Impurities)
    - 3.6.6 อื่นๆ (Other)

เอกสารข้างต้นให้แนบเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (Key Literature Reference) และหลักฐานข้อมูลที่ยืนยันผลการศึกษาว่าเป็นไปตามข้อกำหนดดังกล่าว

## ส่วนที่ 4 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Part)

เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย

1. รายงานการศึกษาของชีวเภสัชกรรม (Reports of Biopharmaceutic Studies)
2. รายงานการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในมนุษย์ (Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies)
3. รายงานการศึกษาเภสัชพลศาสตร์ในมนุษย์ (Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies)
4. รายงานการศึกษาด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย (Reports of Efficacy and Safety Studies)
  - 4.1 รายงานของการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมซึ่งเกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ที่แจ้งไว้ (Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication)
  - 4.2 รายงานของการศึกษาทางคลินิกต่างๆ ที่ไม่มีกลุ่มควบคุม (Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies)
  - 4.3 รายงานการวิเคราะห์ข้อมูลการศึกษาที่มากกว่าหนึ่งการศึกษา รวมถึงการวิเคราะห์ผลโดยรวมที่เป็นระเบียบแบบแผน การวิเคราะห์ห่อภิมาณ และการวิเคราะห์โดยเชื่อมโยงข้อมูล (Reports of Analyses of Data from More Than One Study, Including Any Formal Integrated Analyses, Meta-analyses, and Bridging Analyses )
  - 4.4 รายงานการศึกษาทางคลินิกอื่นๆ (Other Clinical Study Reports)
5. รายงานของประสบการณ์หลังจากการจำหน่ายยา (Reports of Post-Marketing Experience)
6. แบบฟอร์มรายงานของผู้รับการทดลองกรณีต่างๆ และผู้ป่วยที่มีการกล่าวถึงแต่ละราย (Case Report Forms and Individual Patient Listing)
7. แผนการจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan)
  - 7.1 Risk Identification
  - 7.2 Potential Risk Identification
  - 7.3 แผนการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา (Pharmacovigilance Plan)

เอกสารข้างต้นให้แนบเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (Key Literature Reference) และหลักฐานข้อมูลที่ยืนยันผลการศึกษว่าเป็นไปตามข้อกำหนดดังกล่าว



2. ข้อกำหนดรายการเอกสารประกอบคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin  
กรณียื่นแบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง  
ท้ายคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 942/2556

**ข้อกำหนดรายการเอกสารประกอบคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin  
กรณียื่นแบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง  
ท้ายคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 942/2556**

เอกสารที่ใช้ในการยื่นคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ประกอบด้วย 4 ส่วน ดังนี้  
ส่วนที่ 1 เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (Administrative Data and Product Information)  
ส่วนที่ 2 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพของยา (Quality Part)  
ส่วนที่ 3 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (Nonclinical Part)  
ส่วนที่ 4 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Part)

เอกสารในส่วนที่ 1 ถึง 4 ต้องเป็นข้อมูลหรือการศึกษาของผลิตภัณฑ์ตนเอง และต้องแสดงหลักฐานข้อมูลที่ยืนยันว่ามีผลการทดสอบเป็นไปตามข้อกำหนดดังกล่าว

**ส่วนที่ 1 รายการเอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์**

เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย

1. คำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา
2. เอกสารประกอบในส่วนข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ มีอย่างน้อยดังนี้

2.1 สารบัญ (Table of Contents) ของเอกสารที่ยื่นในส่วนที่ 1

2.2 คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามแบบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ย.1 ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดแบบคำขอและใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา ลงวันที่ 14 พฤษภาคม 2556)

2.3 ฉลากและเอกสารกำกับยา ในกรณีที่ต้องแก้ไขเพิ่มเติมเอกสารกำกับยาให้สอดคล้องกับเอกสารหลักฐานในปัจจุบันและให้มีหัวข้อเป็นไปตามแนวทางที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด

2.4 หนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิต ซึ่งต้องมีมาตรฐานอย่างน้อยเทียบเท่ากับมาตรฐานตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยาฉบับปัจจุบัน โดยใบรับรองต้องไม่หมดอายุตลอดเวลาที่ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยายังมีผล

ในกรณีที่หนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตหมดอายุแล้ว ให้ยื่นหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตฉบับใหม่ แต่กรณีที่ตำรับยาใดมีหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตไม่มีการกำหนดอายุไว้ ถ้าหนังสือรับรองฉบับนั้นมีอายุเกิน 2 ปี นับจากวันที่ออกหนังสือรับรอง ให้ยื่นหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตฉบับใหม่

2.5 คำรับรองการขึ้นทะเบียนตำรับยาในการจัดส่งยาและการจัดเก็บยา ให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดส่งยา (Guide to Good Distribution Practice: GDP) และ หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดเก็บยา (Guide to Good Storage Practice: GSP)

2.6 เอกสารอื่นๆ (ถ้ามี)

## ส่วนที่ 2 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพของยา (Quality Part)

ประกอบด้วย 3 ส่วนคือ ก. เอกสารด้านวัตถุบตัวยาสำคัญ ข. เอกสารด้านผลิตภัณธ์ยา และ ค. เอกสารด้านการทดสอบความเปรียบกันไ้ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ทั้งตัวยาสำคัญและผลิตภัณธ์ดั่งนี้

### ก. เอกสารด้านวัตถุบตัวยาสำคัญ (Drug Substance) ไ้แก่

#### 1. ข้อมูลทั่วไป (General Information)

- 1.1 ชื่อ (Nomenclature)
- 1.2 โครงสร้าง (Structure)
- 1.3 คุณสมบัติทั่วไป (General Properties)

#### 2. การผลิต (Manufacture)

- 2.1 ผู้ผลิต (อาจมีมากกว่าหนึ่ง) (Manufacturer(s))
- 2.2 คำอธิบายกระบวนการผลิตและวิธีควบคุมกระบวนการผลิต (Description of Manufacturing Process and Process Controls)
- 2.3 การควบคุมวัตถุดิบ (Control of Materials)
- 2.4 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ (Control of Critical Steps and Intermediates)
- 2.5 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)
- 2.6 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)

#### 3 การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterization)

- 3.1 การแสดงโครงสร้างและลักษณะเฉพาะอื่นๆ (Elucidation of Structure and other Characteristics)
- 3.2 สารเจือปน (Impurities)

- 4 การควบคุมวัตถุอันตรายสำคัญ (Control of Drug Substance)
  - 4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)
  - 4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)
  - 4.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)
  - 4.4 การวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น (Batch Analyses)
  - 4.5 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)
5. สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)
6. ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)
7. ความคงสภาพ (Stability)

#### ข. เอกสารด้านผลิตภัณฑ์ยา (Drug Product) ได้แก่

1. ลักษณะยาและส่วนประกอบ (Description and Composition)
2. การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)
  - 2.1 ข้อมูลการศึกษาพัฒนา (Information on Development Studies)
  - 2.2 ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Components of the Drug Product)
  - 2.3 ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished Product)
  - 2.4 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)
  - 2.5 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)
  - 2.6 คุณสมบัติทางจุลชีววิทยา (Microbiological Attributes)
  - 2.7 ความเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์ (Compatibility)
3. การผลิต (Manufacture)
  - 3.1 สูตรยาต่อรุ่นการผลิต (Batch Formula)
  - 3.2 กระบวนการผลิตและวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต (Manufacturing Process and Process Control)
  - 3.3 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ (Control of Critical Steps and Intermediates)
  - 3.4 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการและ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)
4. การควบคุมสารปรุงแต่ง (Control of excipients)
  - 4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)
  - 4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)
  - 4.3 สารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ (Excipient of Human or Animal Origin)
  - 4.4 สารปรุงแต่งที่เป็นสารชนิดใหม่ (Novel Excipients)
5. การควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Control of Finished Product)
  - 5.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)
  - 5.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)
  - 5.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)
  - 5.4 การวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น (Batch Analyses)
  - 5.5 การตรวจลักษณะเฉพาะของสารเจือปน (Characterization of Impurities)
  - 5.6 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)

6. สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)
7. ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)
8. ความคงสภาพ (Stability)

ค. เอกสารด้านการทดสอบความเปรียบเทียบกันได้ (Comparability exercise) ระหว่างยาชีววัตถุ คล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ทั้งตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ ได้แก่

1. ชื่อยาชีววัตถุอ้างอิงที่ใช้เปรียบเทียบ (Reference product for biosimilars)
2. วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)
3. การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)
4. คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ (Physicochemical Properties)
5. ฤทธิ์ทางชีวภาพ (Biological Activity)
6. ความบริสุทธิ์และสิ่งเจือปน (Purity and Impurities)
7. ความคงสภาพ (Stability)
8. การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterization)

เอกสารทั้งสามส่วนข้างต้นให้แนบเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (Key Literature Reference) รวมทั้งหลักฐานข้อมูลที่ยืนยันว่ามีผลการทดสอบว่าเป็นไปตามข้อกำหนดดังกล่าว

### ส่วนที่ 3 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (Nonclinical Part)

เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย

#### 1. เภสัชวิทยา (Pharmacology)

- 1.1 การศึกษาในหลอดทดลองเพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างในการตอบสนองต่อยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง (In Vitro Pharmacodynamic Comparability Studies on Reactivity with the Reference Medicinal Product)
- 1.2 การศึกษาในสัตว์ทดลองเพื่อเปรียบเทียบผลการเพิ่มปริมาณเม็ดเลือดแดงของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง (In Vivo Pharmacodynamic Comparability Studies on Erythrogenic Effect with the Reference Medicinal Product)

#### 2. พิษวิทยา (Toxicology)

- 2.1 ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำๆ (Repeat Dose Toxicity)
- 2.2 ความทนเฉพาะที่ (Local Tolerance)

เอกสารข้างต้นให้แนบเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (Key Literature Reference) และหลักฐานข้อมูลที่ยืนยันผลการศึกษาว่าเป็นไปตามข้อกำหนดดังกล่าว

## ส่วนที่ 4 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Part)

เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย

1. รายงานการศึกษาของชีวเภสัชกรรม (Reports of Biopharmaceutic Studies)
2. รายงานการทดสอบความเปรียบเทียบกันได้ทางเภสัชวิทยาคลินิกในแต่ละข้อบ่งใช้ (Comparability Exercise Study of Clinical Pharmacology for Each Claimed Indication)
3. รายงานการทดสอบความเปรียบเทียบกันได้ทางคลินิก ด้านความปลอดภัยและการก่อภูมิคุ้มกันในแต่ละข้อบ่งใช้ (Comparability Exercise Study of Clinical Safety and Immunogenicity for Each Claimed Indication)
4. รายงานของประสบการณ์หลังจากการจำหน่ายยา (Reports of Post-Marketing Experience)
5. แบบฟอร์มรายงานของผู้รับการทดลองกรณีต่างๆ และผู้ป่วยที่มีการกล่าวถึงแต่ละราย (Case Report Forms and Individual Patient Listing)
6. แผนการจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan)
  - 6.1 Risk Identification
  - 6.2 Potential Risk Identification
  - 6.3 แผนการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา (Pharmacovigilance Plan)

เอกสารข้างต้นให้แนบเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (Key Literature Reference) และหลักฐานข้อมูลที่ยืนยันผลการศึกษาว่าเป็นไปตามข้อกำหนดดังกล่าว

3. แนวทางเฉพาะในการประเมินยา epoetin แบบชีววัตถุคล้ายคลึง  
ท้ายคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 942/2556

## แนวทางเฉพาะในการประเมินยา epoetin แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง ท้ายคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 942/2556

ยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีความซับซ้อนทางโมเลกุลมากจึงไม่สามารถใช้แนวทางการประเมินเดียวกับยาสามัญได้แม้มีวิธีการวิเคราะห์มากมายในปัจจุบันก็อาจไม่เพียงพอในการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึง การแสดงความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรมและชีวสมมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาสามัญไม่สามารถนำมาใช้เป็นข้อกำหนดในการอนุมัติทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง ความสามารถในการเป็นสารก่อภูมิคุ้มกันเป็นสิ่งที่ต้องตระหนักอย่างยิ่ง ในที่สุดมีเพียงการศึกษาทางคลินิกและการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาภายหลังออกสู่ท้องตลาดเพื่อติดตามความสามารถในการก่อภูมิคุ้มกันที่จะให้หลักฐานที่ชัดเจนในการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกับยาต้นแบบทั้งในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ

ยาชีววัตถุคล้ายคลึงบางชนิด มีโมเลกุลที่ไม่ซับซ้อนและง่ายต่อการพิสูจน์หรือแยกสาร ตัวอย่างเช่น อินสุลิน ซึ่งเป็นเพปไทด์ฮอร์โมนที่มีโครงสร้างโมเลกุลไม่ซับซ้อน เปรียบเทียบและลอกแบบได้โดยตรง แต่ยาชีววัตถุคล้ายคลึงบางกลุ่ม เช่น interferon และ epoetin ซึ่งจัดเป็นโปรตีนที่มีกลุ่มน้ำตาลมาเกาะ (glycosylated protein) หรือมี isoform ที่ต่างกัน ซึ่งซับซ้อนมากกว่าและยากที่จะพิสูจน์คุณลักษณะ ดังนั้นความแตกต่างในกระบวนการผลิตอาจส่งผลกระทบต่อคุณสมบัติด้านโครงสร้าง ความแตกต่างของเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ซึ่งมีความปลอดภัยและประสิทธิภาพที่ต่างกัน กรณีที่มีหลักฐานว่าแตกต่างกับยาชีววัตถุอ้างอิง ยาชีววัตถุคล้ายคลึงจำเป็นต้องได้รับการประเมินคุณลักษณะอย่างเหมาะสม มีการประเมินในสัตว์ทดลอง (preclinical) และในคน โดยเป็นแต่ละกรณีไป เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยเพราะเทคโนโลยีที่มีในปัจจุบันไม่สามารถทำนายผลจากความแตกต่างดังกล่าวได้

แนวทางต่อไปนี้ใช้กับข้อกำหนดเฉพาะของยา epoetin แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง ข้อกำหนดในแนวทางฉบับนี้เป็นส่วนเสริมของแนวทางทั่วไปสำหรับการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึง หรือแนวทางการประเมินของ EMA การพัฒนาทางเภสัชกรรมและพารามิเตอร์อื่นๆ (ทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์) ควรเป็นเทคโนโลยีล่าสุดและเป็นไปตามแนวทางทั่วไปในการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา การเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง (ยาต้นแบบ) จำเป็นต้องทำในทุกๆ ด้าน สำหรับตัวเลือกของยาชีววัตถุอ้างอิงในกลุ่มยา epoetin alfa คือ Eprex® และยา epoetin beta คือ Recormon®

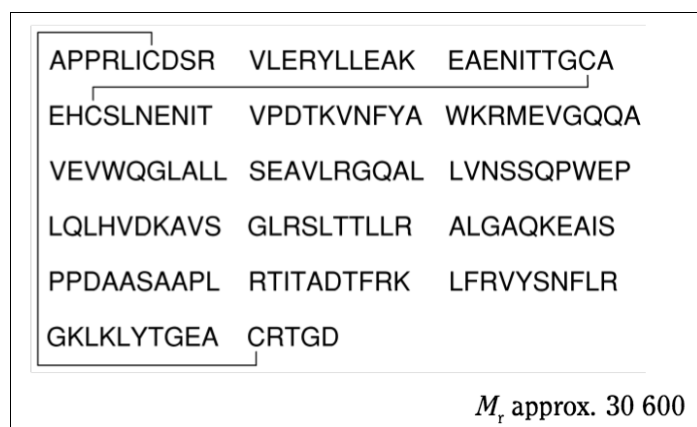
### 1) ข้อมูลทั่วไป

Erythropoietin ในมนุษย์ประกอบด้วยกรดอะมิโน 165 โมเลกุล ซึ่งแบ่งประเภทตามหมู่ น้ำตาลที่มาเกาะ erythropoietin ผลิตจากไตและทำหน้าที่กระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ปัจจุบันผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วย erythropoietin เป็นยาที่ใช้สำหรับโรคเลือดจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โรคเลือดจางในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด และการเก็บเลือดของตนเองเพื่อใช้ในอนาคต (pre-donation program)



## 2) การพิจารณาด้านการผลิต

Erythropoietin ที่ใช้ในทางการแพทย์ คือยา epoetin ซึ่งผลิตจากเทคโนโลยีดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA technology) โดยใช้เซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเป็นเซลล์ให้อาศัย (host cell) ยา epoetin ทุกชนิดที่ใช้ในทางการแพทย์มีลำดับการเรียงของกรดอะมิโนเหมือนกับ erythropoietin ที่ผลิตขึ้นในร่างกายมนุษย์แต่แตกต่างกันที่รูปแบบของหมู่ น้ำตาลที่มาเกาะ รูปแบบการเกาะของหมู่ น้ำตาลมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยโดยเฉพาะอย่างยิ่งการเป็นสารก่อภูมิคุ้มกัน การตรวจลักษณะเฉพาะของโปรตีนในปัจจุบันมีทั้งวิธีทางฟิสิกส์เคมีและชีวภาพ



**รูปที่ 1** ลำดับกรดอะมิโนแบบปฐมภูมิของ erythropoietin มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 30 กิโลดัลตัน

เมื่อแยกสารออกฤทธิ์ออกจากยาชีววัตถุอ้างอิง (reference biological medicinal product: RBP) เพื่อนำสารออกฤทธิ์ที่ได้ไปใช้วิเคราะห์เปรียบเทียบสารสำคัญ ผู้รับอนุญาตต้องแสดงให้เห็นว่าสารออกฤทธิ์ที่แยกได้นั้นเป็นตัวแทนของสารออกฤทธิ์ในยาชีววัตถุอ้างอิง โดยทำการทดสอบเพื่อพิสูจน์ว่าสารออกฤทธิ์ที่แยกได้มีฤทธิ์ที่เฉพาะ (specific activity) มากกว่า 1 แสนหน่วยสากลต่อมิลลิกรัม เพื่อแสดงว่าสารออกฤทธิ์ไม่เสียสภาพ (denaturation)

การทดสอบการปลดปล่อยสารสำคัญและความคงสภาพ ประกอบด้วยการพิสูจน์เอกลักษณ์ของยา ความบริสุทธิ์ ปริมาณการปนเปื้อนเชื้อจุลชีพ ยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องผ่านการทดสอบให้มั่นใจว่าเป็นไปตามมาตรฐานตามตำราของสหภาพยุโรปฉบับปัจจุบัน (European Pharmacopoeia; Ph.Eur.) หัวข้อ recombinant erythropoietin concentrated solution (Ph. Eur: erythropoietin concentrated solution) หรือตำราบริติชฟาร์มาโคเปียฉบับปัจจุบัน (British Pharmacopoeia) หรือวิธีทดสอบอื่นที่ใช้แทนหรือใช้เพิ่มนั้นต้องแสดงเหตุผลไว้ด้วย (ตารางที่1)

ตารางที่ 1 ข้อกำหนดที่เกี่ยวข้องกับความบริสุทธิ์ ความปลอดภัยและความแรงของสารสำคัญของยาชีววัตถุคล้ายคลึง

Parameter	Method	Specification
Host Cell Protein (HCP)	Specific Immunoassay	The specified host cell protein limits are determined on a case-by-case basis, giving consideration to the capability of the analytical method employed. In addition, the purification process should be validated to demonstrate its capability to remove host-cell proteins to an acceptable level.
Host Cell DNA	Threshold method	≤120 pg/mg rhEPO or < 100 pg/dose
Dimers and related substances of higher molecular mass	Size Exclusion Chromatography (Ph. Eur. or alternative validated method)	<2%
Endotoxins	LAL-test (Ph. Eur. 2.6.14)	< 20 IU/100,000 IU rhuEPO
Bioburden	Membrane filter method (Ph. Eur.)	< 10 CFU (colony forming units)/10 mL
Bioactivity	Normocythaemic mouse assay (Ph. Eur.) OR Polycythaemic mouse assay (Ph. Eur.)	100,000 – 150,000 IU/mg rhuEPO
Sialic Acids	Sialic acids (Ph. Eur. monograph for rhuEPO or alternative validated method)	Minimum of 10 mol of sialic acids (calculated as N-acetylneuraminic acid) per mole of erythropoietin. An upper limit for sialic acids shall also be established on a case-by-case basis.

ข้อกำหนดมีความเกี่ยวข้องกับเซลล์ให้อาศัยทั้งในด้านโปรตีน (host cell protein: HCP) ดีเอ็นเอ เอ็นโดทอกซิน จำนวนจุลชีพที่เหลืออยู่ (bioburden) ตามข้อกำหนดในตำราของสหภาพยุโรปและแนวทางของ EMA การพิจารณาการออกฤทธิ์ทางชีวภาพในร่างกายของสารสำคัญของยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้น ใช้วิธีชีววิเคราะห์บนพื้นฐานการวัดการกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดแดงที่ยังเจริญเติบโตไม่สมบูรณ์ (reticulocyte) ด้วย rhEPO ในหนูที่มีเม็ดเลือดแดงปกติ (normocythaemic mouse) สารมาตรฐานที่นำมาใช้เปรียบเทียบกับอาจเป็นสารมาตรฐานของสหภาพยุโรปหรือสารมาตรฐานขององค์การอนามัยโลก ทั้งนี้สารสำคัญของยาในรุ่นการผลิตถัดๆ ไป ควรมีฤทธิ์

ทางชีวภาพไม่น้อยกว่า 100,000 หน่วยสากลต่อมิลลิกรัมของ rhEPO อย่างต่อเนื่องและการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ ในร่างกายของยาทุกรุ่นการผลิตควรอยู่ในพิสัยที่ยอมรับได้ (ค่าพิสัย 80 – 125% ความแรงมากกว่า 100,000 หน่วยสากลต่อมิลลิกรัมของ rhEPO)

ในการพิจารณาชีววัตถุคล้ายคลึงจำเป็นต้องแสดงการเปรียบเทียบโครงสร้างของโปรตีนกับยาชีววัตถุ ต้นแบบ การเปรียบเทียบและการตรวจคุณลักษณะเฉพาะนั้นหมายรวมถึงการทดสอบโครงสร้างของโปรตีนทั้ง ระดับปฐมภูมิและระดับที่เหนือขึ้นไป (ทุติยภูมิ ตติยภูมิ) ไอโซฟอร์ม (isoforms) การเกาะกลุ่มของโปรตีน การจับของโปรตีนและฤทธิ์ทางชีวภาพ ตัวอย่างวิธีการวิเคราะห์และเทคนิคการตรวจคุณลักษณะเฉพาะที่ใช้ใน กระบวนการทดสอบเปรียบเทียบและการตรวจคุณลักษณะเฉพาะ แสดงดังตารางที่ 2

คุณลักษณะเฉพาะของสารสำคัญต้องได้รับการตรวจวิเคราะห์อย่างครอบคลุมด้วยชุดวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ เทคโนโลยีล่าสุดเพื่อแสดงคุณลักษณะเชิงโครงสร้างของโปรตีนและการเกาะของหมู่คาร์โบไฮเดรตของสารสำคัญได้ อย่างชัดเจน ต้องแสดงให้เห็นถึงความคล้ายคลึงของรูปแบบไอโซฟอร์ม (isoform) และการดัดแปลงโปรตีนหลัง แปลรหัส (post-translational modification) ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงเมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง ต้อง ยืนยันได้ว่าโครงสร้างปฐมภูมิของโมเลกุลมีโปรตีนที่เชื่อมกับพันธะ disulfide อย่างถูกต้องรวมทั้ง ความสมบูรณ์ ของปลาย C และ N โดยใช้เทคโนโลยีขั้นสูงสุดได้แก่การวิเคราะห์การเรียงตัวของเพปไทด์ (peptide mapping) และการวิเคราะห์เพื่อระบุชนิดและคุณสมบัติของโปรตีนด้วยเทคนิค peptide mass fingerprint โดยใช้ matrix assisted laser desorption/ionization-time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry (ตารางที่ 2) การ วิเคราะห์การเปลี่ยนสีคู่งแหวนของรังสีเหนือม่วงทั้งระยะใกล้และระยะไกล (near - and far ultraviolet circular dichroism analyses) ควรใช้เป็นตัวบ่งชี้ในการเปรียบเทียบโครงสร้างทุติยภูมิและตติยภูมิ นอกจากนี้ คุณสมบัติด้านประจุ/ขั้วและ isoforms ควรแสดงถึงรูปแบบที่คล้ายคลึงตามระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุ อ้างอิง

**ตารางที่ 2** วิธีการเปรียบเทียบโครงสร้างของโปรตีน การจับกันของโปรตีนและฤทธิ์ทางชีวภาพ

Molecular attributes	Methods
Composition, primary structure	Peptide mapping (LC-MS), Peptide mass fingerprint (MALDI-MS), MALDI-TOF, Sequencing
Higher-order structure conformation	Far and near UV CD spectroscopy, Thermal stability, NMR, SPR, ELISA
Post translational modification conformity	Mass spectrometry, GC-MS, HPAEC-PAD
Polarity charge, isoforms	RP-HPLC, CZE
Size, detection of aggregates, physical conditions	SDS-PAGE/Coomassie, HP-SEC, AF4, AUC
Binding	Cell assays, SPR, ELISA
Biological activity	Cell assays, In vivo assay

LC-MS: liquid chromatography-mass spectroscopy; MALDI: matrix assisted laser desorption/ ionisation; MS: mass spectroscopy; TOF: time of flight; UV CD: ultraviolet circular dichroism, NMR: nuclear magnetic resonance; SPR: surface plasmon resonance spectroscopy, ELISA: enzyme-linked immunosorbant assay; GC-MS: gas chromatography-mass spectroscopy; HPAEC-PAD: high performance anion-exchange chromatography with pulsed amperometric detection; RP-HPLC: reverse-phase high-performance liquid chromatography; CZE: Capillary zone electrophoresis; SDS-PAGE: sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis; SEC: size exclusion chromatography; AF4: asymmetrical flow field-flow fractionation; AUC: analytical ultracentrifugation

ต้องมีการวิเคราะห์โครงสร้างของ N-glycans และ O-glycans ซึ่งประกอบด้วยการวิเคราะห์น้ำตาลเชิงเดี่ยว (monosaccharide analysis) การตรวจลักษณะเฉพาะของกรดไขมัน การวิเคราะห์ลำดับ (sequence analysis) ของ N-glycans และ O-glycans ทั้งในด้านคุณภาพและปริมาณ

ให้ทำการแยกส่วนหมู่น้ำตาลทั้งหมดที่ปลดปล่อยจากแกนหลักของโปรตีนและแยกต่อไปอีกจนกว่าจะได้ส่วนของหมู่น้ำตาลที่มีความบริสุทธิ์เพียงพอ จากนั้นนำส่วนที่ได้นี้ไปวิเคราะห์โครงสร้างของหมู่น้ำตาลเพื่อพิสูจน์ว่ามีความผิดปกติหรือไม่

ในแต่ละขั้นตอนของการแยกหมู่น้ำตาล (sub-fractionation) ต้องมีการวิเคราะห์ตำแหน่งเฉพาะของหมู่น้ำตาล (site-specific glycan analysis) และแยกชนิดของหมู่น้ำตาล ด้วยวิธีการเติมกรดไขมัน (sialylation) และการวิเคราะห์การเรียงตัวของหมู่คาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อนบนสายโพลีเปปไทด์ (antennarity) นอกจากนี้ ต้องแสดงตำแหน่งการเรียงตัวของหมู่ N-acetyl galactosamine การขาดกรดไขมันที่หมู่คาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อนบนสายโพลีเปปไทด์ และตำแหน่งการเติมน้ำตาลฟucose รวมทั้ง ยืนยันว่ามีการเติมหมู่อะเซทิลที่ตำแหน่งออกซิเจน (O-acetylated group)

ยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องได้รับการทดสอบอย่างกว้างขวางเพียงพอด้วยวิธีวิเคราะห์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของการวิเคราะห์ รวมถึงการใช้เทคโนโลยีล่าสุดสำหรับ HP-SEC หรือ ultracentrifugation chromatography หรือ AF-4 เพื่อแสดงให้เห็นถึง dimers หรือการเกาะกลุ่มในสารสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ยา นอกจากการทดสอบตามมาตรฐานของตำรายาว่าด้วยยาฉีดแล้ว ควรทดสอบการรวมกลุ่มของโปรตีนและการสลายตัวของโปรตีน (เช่น ออกซิเดชัน) ซึ่งควรทดสอบก่อนปล่อยผ่านยา และในส่วนของ การทดสอบความคงสภาพ เพื่อให้มั่นใจว่ากระบวนการผลิตนั้นไม่ได้ส่งผลกระทบต่อคุณภาพ รวมทั้งแสดงให้เห็นถึงความสม่ำเสมอของการผลิตในแต่ละรุ่น

### 3) การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก

#### 3.1) การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์

##### 3.1.1) การศึกษาในหลอดทดลอง

เพื่อประเมินความแตกต่างเกี่ยวกับความไวปฏิกิริยา (reactivity) ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ผู้รับอนุญาตจะต้องส่งข้อมูลชีววิเคราะห์ (bioassays) เปรียบเทียบยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง (เช่น การศึกษาการจับกับตัวรับ การวิเคราะห์การเจริญของเซลล์) ข้อมูลเหล่านี้หลายส่วนอาจมีอยู่แล้วจากการวิเคราะห์ด้านคุณภาพ

##### 3.1.2) การศึกษาในสัตว์ทดลอง

ผลการเพิ่มปริมาณเม็ดเลือดแดงจากยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ควรเปรียบเทียบกับ การวิเคราะห์ในสัตว์ทดลองที่เหมาะสม (เช่น mouse assay แบบ polycythaemic หรือ normocythaemic ตามตำรายาของสหภาพยุโรป ข้อมูลนี้อาจได้จากการศึกษาชีววิเคราะห์ด้านคุณภาพ) นอกจากนี้ ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับฤทธิ์การเพิ่มเม็ดเลือดแดงอาจได้จากการศึกษาความเป็นพิษเมื่อให้ยาซ้ำๆ

#### 3.2) การศึกษาพิษวิทยา

อย่างน้อยควรมีข้อมูลการศึกษาความเป็นพิษเมื่อให้ยาซ้ำๆ 1 การศึกษาในสัตว์สายพันธุ์ที่เหมาะสม เช่น หนู (rat) ระยะเวลาการศึกษาไม่ควรน้อยกว่า 4 สัปดาห์ ทั้งนี้ ควรพิจารณาเป็นพิเศษเกี่ยวกับการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน

ควรมีการศึกษาความทนเฉพาะที่ในสัตว์ทดลองอย่างน้อย 1 สายพันธุ์ ซึ่งอาจเป็นส่วนหนึ่งในการศึกษาความเป็นพิษเมื่อให้ยาซ้ำๆ

การศึกษาเภสัชวิทยาด้านความปลอดภัย พิษวิทยาด้านการเจริญพันธุ์ การก่อกลายพันธุ์ และการก่อมะเร็งของยา epoetin ไม่ได้เป็นข้อกำหนดทั่วไปที่ต้องทำในการทดสอบด้านพรีคลินิก

#### 4) การศึกษาทางคลินิก

##### 4.1) การศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ควรพิจารณาจากการศึกษาแบบไขว้โดยฉีดยาเพียงครั้งเดียว (single dose cross over study) ทั้งที่ฉีดยาใต้ผิวหนังและฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ควรพิจารณาอาสาสมัครสุขภาพดีเป็นประชากรในการศึกษา ขนาดยาที่ใช้ควรเลือกจากช่วงที่ไวของเส้นกราฟความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและการตอบสนองต่อยา พารามิเตอร์ปฐมภูมิของเภสัชจลนศาสตร์คือพื้นที่ใต้กราฟ (Area Under the Curve: AUC) และพารามิเตอร์ทุติยภูมิคือความเข้มข้นสูงสุด (maximum Concentration: Cmax) และค่าครึ่งชีวิต (half-life: T1/2) หรือการขจัดยาจากพลาสมา (apparent clearance: CL/F) ทั้งนี้ ต้องกำหนดขอบเขตของความเท่าเทียม (margin of equivalence) ที่เหมาะสมก่อน การออกแบบการศึกษาให้คำนึงถึงความแตกต่างของค่าครึ่งชีวิตเมื่อฉีดเข้าหลอดเลือดดำและฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และการออกฤทธิ์ของ epoetin ซึ่งขึ้นกับขนาดของยา

##### 4.2) การศึกษาด้านเภสัชพลศาสตร์

การประเมินเภสัชพลศาสตร์ควรเป็นส่วนหนึ่งในการศึกษาเปรียบเทียบด้านเภสัชจลนศาสตร์ ขนาดยาที่ใช้ควรอยู่ในส่วนเส้นตรงขาขึ้นของกราฟความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและการตอบสนองต่อยา ในการศึกษาโดยให้ยาครั้งเดียว การนับจำนวนเม็ดเลือดแดงที่ยังไม่เจริญเต็มที่นั้นมีความเหมาะสมที่สุด จึงแนะนำให้เป็นตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์ในการประเมินฤทธิ์ของยา epoetin แต่ยังไม่มีการยอมรับว่าการนับจำนวนเม็ดเลือดแดงที่ไม่เจริญเต็มที่เป็นตัวบ่งชี้แทน (surrogate marker) ของประสิทธิภาพของยา epoetin ดังนั้น การศึกษาทางคลินิกจึงยังไม่มีจุดยุติ (endpoint) ที่เหมาะสม

##### 4.3) การศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิก

กลไกการออกฤทธิ์ของยา epoetin ในทุกข้อบ่งใช้ที่อนุมัตินั้นเหมือนกัน แต่ขนาดยาที่ใช้อาจแตกต่างกันมากเพื่อให้เกิดผลที่ต้องการ ขนาดยาที่สูงที่สุดคือขนาดยาในข้อบ่งใช้ด้านมะเร็งวิทยา การบริหารยานั้นสามารถฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหลอดเลือดดำก็ได้

ยา epoetin มีช่วงความปลอดภัยกว้าง ผู้ป่วยมักทนต่อยาได้ดี เนื่องจากการกระตุ้นไขกระดูกถูกควบคุมโดยจำนวนและอัตราการเพิ่มของฮีโมโกลบิน อัตราการเพิ่มฮีโมโกลบินอาจแตกต่างกันผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากขึ้นกับขนาดยาและตารางการให้ยาแล้วยังมีปัจจัยอื่น เช่น ปริมาณการสะสมของเหล็กในร่างกาย ระดับฮีโมโกลบิน และ erythropoietin ที่มีอยู่เดิม และสภาพความเจ็บป่วยในขณะนั้น เช่น มีการอักเสบ เป็นต้น

ความเท่าเทียมด้านประสิทธิภาพทางคลินิกระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ให้แสดงด้วยหลักฐานการศึกษาทางคลินิกอย่างน้อยสองการศึกษาที่เปรียบเทียบกลุ่มคู่ขนานแบบสุ่ม (randomized, parallel group clinical trials) ที่มีกำลังการทดสอบ (power) เพียงพอ การศึกษาที่ใช้ยืนยันควรเป็นแบบปกปิดสองทางเพื่อป้องกันอคติ หากเป็นไปได้ อย่างน้อยที่สุดบุคคลที่เกี่ยวข้องกับการตัดสินใจ (เช่น ผู้ปรับขนาดยา) ต้องไม่ทราบว่าคุณป่วยอยู่กลุ่มใด

ความไวต่อยา epoetin ในกลุ่มที่ขาด erythropoietin นั้นมีมากกว่ากลุ่มที่ไม่ขาด และความไวนี้ยังขึ้นกับการตอบสนองของไขกระดูก ดังนั้น จึงแนะนำให้ศึกษาในผู้ป่วยโรคเลือดจางที่มีสาเหตุจากโรคไต และควรคัดผู้ป่วยโรคเลือดจางจากสาเหตุอื่นนอกจากการศึกษา

การศึกษาทางคลินิกควรรวม “ช่วงที่แก้ไขระดับฮีโมโกลบิน (correction phase)” และ “ช่วงที่คงระดับฮีโมโกลบิน (maintenance phase)” โดยการศึกษาช่วงที่แก้ไขระดับฮีโมโกลบินนั้นมีความสำคัญต่อการพิจารณาการตอบสนองและขนาดยาที่ให้ และควรศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา epoetin มาก่อน หรือหยุดยา epoetin มาแล้วและไม่ได้รับเลือดอย่างน้อย 3 เดือน ทั้งนี้แนะนำว่าระยะเวลาที่ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพที่เท่าเทียมระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงควรเป็น 6 เดือนโดยผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบินและขนาดการให้ยา epoetin ที่คงที่ ระยะเวลาการศึกษาที่สั้นกว่านี้ต้องมีเหตุผลเพียงพอ

รูปแบบการศึกษาสำหรับช่วงที่คงระดับฮีโมโกลบิน ควรลดความแตกต่างของปัจจัยพื้นฐานให้น้อยที่สุด รวมทั้งผลจากการใช้ยาในช่วงก่อนให้น้อยที่สุด ดังนั้นในการศึกษาต้องให้ผู้ป่วยได้รับยาชีววัตถุอ้างอิงเป็นเวลา 3 เดือน เพื่อปรับระดับฮีโมโกลบินให้คงที่ โดยขนาดยาและตารางการให้ยามีความคงที่แล้วและไม่มีการให้เลือด จากนั้นจึงสุ่มผู้ป่วยเพื่อให้ยาชีววัตถุอ้างอิงหรือยาชีววัตถุคล้ายคลึง และติดตามเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือนขึ้นไป (6 เดือน หากทำได้) เพื่อหลีกเลี่ยงผลจากการให้ยาช่วงก่อน

ในระหว่างการศึกษาทั้งสองช่วง ควรปรับขนาดยา epoetin อย่างค่อยเป็นค่อยไปเพื่อให้ได้ความเข้มข้นของฮีโมโกลบินตามเป้าหมาย (ช่วงที่แก้ไขระดับฮีโมโกลบิน) หรือรักษาระดับ (ช่วงที่คงระดับฮีโมโกลบิน) แผนการศึกษาควรกำหนดให้ชัดเจนล่วงหน้าถึงแนวทางการปรับขนาดยา ค่าพิสัยของฮีโมโกลบินที่ต้องการและตารางการปรับขนาดยาควรเป็นไปตามแนวเวชปฏิบัติที่เป็นปัจจุบัน

ในช่วงที่แก้ไขระดับฮีโมโกลบิน ควรใช้ “ผู้ตอบสนองฮีโมโกลบิน” (สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินอยู่ในช่วงเป้าหมาย) หรือ “การเปลี่ยนแปลงของฮีโมโกลบิน” เป็นจุดยุติปฐมภูมิ ส่วนการศึกษาช่วงที่คงระดับฮีโมโกลบิน ควรใช้ “อัตราการคงระดับฮีโมโกลบิน” (สัดส่วนของระดับฮีโมโกลบินในช่วงเป้าหมายโดยไม่ได้รับเลือด) หรือ “การเปลี่ยนแปลงระดับของฮีโมโกลบิน” เป็นจุดยุติปฐมภูมิ ทั้ง 2 การศึกษาควรใช้ขนาดยา epoetin เป็นจุดยุติปฐมภูมิด้วย รวมทั้งควรคำนึงด้วยว่าการค่อยๆ ปรับขนาดยา epoetin เพื่อให้การตอบสนองถึงเป้าหมาย จะลดความไวของจุดยุติที่สัมพันธ์กับระดับฮีโมโกลบิน ซึ่งเป็นจุดยุติที่ใช้ในการพิสูจน์ความแตกต่างด้านประสิทธิภาพของยาในแต่ละกลุ่มทดลองได้

การตัดสินความเท่าเทียม (equivalence margin) ของจุดยุติทั้งสอง จะต้องมีการกำหนดขอบเขตไว้ล่วงหน้าและมีความเหมาะสม รวมทั้งใช้ในการคำนวณกำลังการทดสอบ (power) ของการศึกษา ควรรวมการให้เลือดไว้เป็นจุดยุติทุติยภูมิที่สำคัญด้วย ทั้งนี้ ขนาดของยา epoetin ที่ทำให้ระดับฮีโมโกลบินถึงเป้าหมาย มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยระยะก่อนการฟอกเลือด กับผู้ป่วยระยะฟอกเลือด จึงไม่ควรรวมประชากรทั้งสองกลุ่มอยู่ในการศึกษาเดียวกัน

การเปรียบเทียบทางคลินิกจำเป็นต้องศึกษาการให้ยาทั้งสองวิธี ทางที่ดีที่สุดควรแยกการศึกษา เช่น ในการศึกษาช่วงแก้ไขระดับฮีโมโกลบินในผู้ป่วยที่ยังไม่ต้องฟอกเลือด ให้ยา epoetin โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ส่วนการศึกษาช่วงคงระดับฮีโมโกลบินในผู้ป่วยที่ต้องฟอกเลือด ให้ฉีดยา epoetin เข้าทางหลอดเลือดดำ

#### 4.4) ความปลอดภัยทางคลินิก

Pure red cell aplasia (PRCA) ที่เกิดจากสารภูมิต้านทานต่อต้าน erythropoietin พบได้บ่อยในผู้ป่วยเลือดจางจากโรคไตบกพร่องที่ได้รับยา epoetin โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ด้วยเหตุที่สารภูมิต้านทานเหนี่ยวนำให้เกิด PRCA เป็นเหตุการณ์ที่พบได้น้อยและมักใช้เวลาเป็นเดือนหรือเป็นปีในการเกิดเหตุการณ์ จึงยังไม่น่าพบได้ใน

การศึกษาที่ยื่นขอขึ้นทะเบียน นอกจากนี้ความสามารถของยา epoetin ในการกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่ และการส่งเสริมการเจริญของเนื้อเยื่ออาจมีความสำคัญต่อผู้ป่วยบางคนในการศึกษาด้วย

การเปรียบเทียบข้อมูลด้านความปลอดภัยที่ได้จากการศึกษาด้านประสิทธิภาพถือว่าเพียงพอที่จะเป็นฐานข้อมูลด้านความปลอดภัยของยาก่อนออกสู่ท้องตลาด

ผู้ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาควรส่งข้อมูลเปรียบเทียบความสามารถในการเป็นสารก่อภูมิคุ้มกันที่ศึกษาอย่างน้อย 12 เดือน ทั้งนี้แนะนำให้เก็บตัวอย่างจากการศึกษาช่วงแก๊ซาระดับฮีโมโกลบินและช่วงที่คงระดับฮีโมโกลบิน การตรวจหาสารภูมิต้านทานต่อต้าน erythropoietin ควรใช้วิธีวิเคราะห์ที่มีความไวสูงและได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

#### 4.5) แผนการจัดการความเสี่ยง (Risk management plan: RMP)

ในกระบวนการขึ้นทะเบียนตำรับยา ผู้ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาควรแสดงถึงโปรแกรมการจัดการความเสี่ยง และแผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยา การศึกษาความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึงโดยเฉพาะเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่พบน้อย เช่น PRCA ที่เกี่ยวข้องกับภูมิต้านทาน ต้องเก็บข้อมูลความปลอดภัยโดยการศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วยในทุกข้อบ่งใช้ที่ได้รับอนุมัติ การพัฒนาแผนการจัดการความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์หนึ่งๆ ต้องดำเนินการโดยอิงจากข้อมูลของผลิตภัณฑ์อื่นด้วย

การจ่ายยาแทนกันโดยร้านยาต้องมีหลักฐานที่ตรวจสอบกลับได้เพื่อให้สามารถเจาะจงว่ายา epoetin ตำรับไหนก่อให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ การตัดสินใจให้ใช้ยา epoetin คล้ายคลึงแทนยา epoetin อ่างอิง (หรือในทางกลับกันก็ตาม) ควรให้แพทย์มีส่วนร่วมในการตัดสินใจและยินยอมให้ใช้ยาแทนกันโดยมีหลักฐานและตรวจสอบกลับได้

ผู้ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาควรจัดทำข้อกำหนดเกี่ยวกับความเสี่ยงในเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา และให้รวมถึงคำอธิบายเกี่ยวกับประเด็นความปลอดภัยที่อาจเกิดขึ้นซึ่งเกี่ยวข้องกับความปลอดภัย ซึ่งอาจเป็นผลมาจากกระบวนการผลิตที่แตกต่างไปจากผู้ผลิตยาต้นแบบ ผู้ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาควรแสดงแผนการจัดการความเสี่ยงหรือแผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาตามกระบวนการและแนวทางของ EMA ทั้งนี้ให้นำข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงที่เกิดขึ้นในระหว่างพัฒนาผลิตภัณฑ์และความเสี่ยงที่สำคัญมาใช้ในการจัดทำ RMP ด้วย

หลังจากได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว เมื่อผู้รับอนุญาตได้รับรายงานและข้อมูลอื่นๆ เกี่ยวกับความปลอดภัย ผู้รับอนุญาตต้องทำการประเมินรายงานและข้อมูลเหล่านี้ด้วยหลักการทางวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรืออาการไม่พึงประสงค์และความถี่ที่เกิดขึ้น

การพัฒนาแผนการจัดการความเสี่ยงที่ดีขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ทั้งนี้อาจเริ่มต้นจากข้อมูลของยา epoetin ตำรับอื่นก่อนหน้า ที่เคยมีการส่ง RMP (หากทราบข้อมูล) รวมทั้งศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมในประเด็นนี้จาก ICH Q9

4. หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดส่งยา  
ท้ายคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 942/2556



## สารบัญ

บทนำ (Introduction).....	24
นิยามศัพท์ (Glossary).....	24
ข้อ 1. การจัดองค์กรและการบริหารจัดการ (Organization and management).....	28
ข้อ 2. บุคลากร (Personnel).....	29
ข้อ 3. การบริหารจัดการระบบคุณภาพ (Quality management) .....	29
ข้อ 4. อาคารประกอบการ คลังสินค้าและการจัดเก็บ (Premises, warehousing and storage).....	30
ข้อ 5. ยานพาหนะและอุปกรณ์ (Vehicles and equipment).....	31
ข้อ 6. ภาชนะเพื่อการขนส่งสินค้าและการปิดฉลากที่ภาชนะบรรจุ.....	32
(Shipment containers and container labelling)	
ข้อ 7. การจัดส่ง (Dispatch).....	33
ข้อ 8. การขนส่งและสินค้าระหว่างการขนส่ง (Transportation and products in transit).....	34
ข้อ 9. การดำเนินการด้านเอกสาร หรือ การจัดการด้านเอกสาร.....	35
ข้อ 10. การบรรจุใหม่และการปิดฉลากใหม่ (Repackaging and relabelling).....	36
ข้อ 11. ข้อร้องเรียน (Complaints).....	36
ข้อ 12. การเรียกเก็บผลิตภัณฑ์คืน (Recalls).....	36
ข้อ 13. ยาที่ถูกปฏิเสธการรับและยาคืน (Rejected and returned products).....	37
ข้อ 14. ยาปลอม (Counterfeit pharmaceutical products).....	37
ข้อ 15. การนำเข้า (Importation).....	37
ข้อ 16. กิจกรรมจ้างทำ (Contract activities).....	38
ข้อ 17. การตรวจสอบตนเอง (Self-inspection).....	38

## บทนำ (Introduction)

หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดส่งยาที่อ้างอิงและพัฒนามาจาก “guide to good distribution practices for pharmaceutical products” ซึ่งเป็นหลักเกณฑ์ที่องค์การอนามัยโลกจัดทำขึ้นมีรายละเอียดครอบคลุมการปฏิบัติที่ดีในการจัดส่งยาในเรื่องต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการจัดองค์กรและการบริหารจัดการ บุคลากร การบริหารจัดการระบบคุณภาพ (quality management) อาคารประกอบการ คลังสินค้าและการจัดเก็บ (premises, warehousing and storage) ยานพาหนะและอุปกรณ์ (vehicles and equipment) ภาชนะเพื่อการขนส่งสินค้าและการปิดฉลากที่ภาชนะบรรจุ (shipment containers and container labelling) การจัดส่ง (dispatch) การขนส่งและสินค้าระหว่างการขนส่ง (transportation and products in transit) ระบบเอกสาร (documentation) การบรรจุใหม่และการปิดฉลากใหม่ (repackaging and relabelling) ข้อร้องเรียน (complaints) การเรียกเก็บยาคืน (recalls) ยาที่ไม่ผ่านการอนุมัติและยาคืน (rejected and returned products) ยาปลอม (counterfeit pharmaceutical products) การนำเข้า (importation) กิจกรรมจ้างทำ (contract activities) และการตรวจสอบตนเอง (shelf-inspection) ดังรายละเอียดต่อไปนี้

## นิยามศัพท์ (Glossary)

คำนิยามต่อไปนี้ใช้กับศัพท์หรือวลีที่มีในคู่มือ/หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดส่งยาถึงแม้จะพยายามใช้คำนิยามที่เป็นมาตรฐานเท่าที่จะทำได้ แต่ความหมายอาจแตกต่างกันกับคำศัพท์เดียวกันในเอกสารอื่นๆ

### ข้อตกลง/สัญญา (Agreement)

หมายความว่า ข้อตกลงหรือสัญญาระหว่างหน่วยงานที่มีผลตามกฎหมาย

### การตรวจสอบ (Auditing)

หมายความว่า กิจกรรมอิสระที่มีจุดมุ่งหมายในการเพิ่มมูลค่าและปรับปรุงการปฏิบัติการขององค์กร โดยการช่วยเหลือให้องค์กรสามารถบรรลุวัตถุประสงค์โดยใช้วิธีการประเมินและปรับปรุงประสิทธิภาพการจัดการ ความเสี่ยง การควบคุมและกระบวนการบริหารจัดการ (governance) อย่างเป็นระบบ

### ครั้งที่ผลิต (Batch)

หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตในกระบวนการผลิตเดียวกัน ในปริมาณที่กำหนดแน่นอน มีคุณลักษณะ และคุณภาพสม่ำเสมอทั้งหมด

### เลขที่แสดงครั้งที่ผลิต (Batch number)

หมายความว่า ชุดตัวเลขและ/หรืออักษรบ่งบอกถึงครั้งที่ผลิต ตัวอย่างเช่น ที่บ่งบอกไว้บนฉลาก ในบันทึกครั้งที่ผลิต และในใบแสดงผลการวิเคราะห์ (certificates of analysis)

### การส่งมอบผลิตภัณฑ์ยา (Consignment or delivery)

หมายความว่า ปริมาณของยาที่จัดส่งให้ในครั้งหนึ่งๆตามคำเรียกร้องหรือคำสั่งซื้อเฉพาะครั้ง การส่งมอบยาแต่ละครั้งอาจประกอบด้วยหนึ่งกล่องบรรจุหรือมากกว่า และอาจรวมยามากกว่าหนึ่งครั้งที่ผลิต

### ภาชนะบรรจุ (Container)

หมายความว่า วัสดุที่ใช้ในการบรรจุผลิตภัณฑ์ยา ภาชนะบรรจุสินค้ารวมทั้งภาชนะปฐมภูมิ ทุติยภูมิ และภาชนะที่ใช้สำหรับการขนส่ง ถ้าภาชนะบรรจุถูกนำมาใช้เพื่อสัมผัสกับผลิตภัณฑ์โดยตรงถือว่าเป็นภาชนะบรรจุปฐมภูมิ สำหรับภาชนะบรรจุทุติยภูมิจะไม่ได้สัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์

### การปนเปื้อน (Contamination)

หมายความว่า การได้รับการปนเปื้อนที่ไม่พึงประสงค์ จากสารเคมีหรือจุลชีพในธรรมชาติ หรือสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่หรือลงบน วัตถุดิบ ยาระหว่างผลิต หรือผลิตภัณฑ์ยาระหว่างการจัดการ (handling) หรือระหว่างการดำเนินการผลิต การสูดตัวอย่าง การบรรจุหรือการแบ่งบรรจุ การจัดเก็บหรือการจัดส่ง

### สัญญา (Contract)

หมายความว่า ข้อตกลงทางธุรกิจเพื่อจัดส่งสินค้าหรือดำเนินงานในราคาที่กำหนด

### ยาปลอม (Counterfeit)

หมายความว่า สิ่งที่มีลักษณะคล้ายและแสดงฉลากเป็นเท็จ เกี่ยวกับการบ่งบอกและ/หรือแหล่งผลิต การปลอมอาจเกิดขึ้นได้ทั้งยาที่มีชื่อทางการค้าและยาชื่อสามัญ ซึ่งยาปลอมอาจรวมถึงผลิตภัณฑ์ที่มีตัวยาถูกต้องหรือไม่ถูกต้อง หรือไม่มีสารออกฤทธิ์ หรือมีสารออกฤทธิ์ไม่เพียงพอ หรือภาชนะบรรจุปลอมการปนเปื้อนข้าม

### ผลิตภัณฑ์ (Cross-contamination)

หมายความว่า การปนเปื้อนของวัตถุดิบ ยาระหว่างผลิต หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป กับวัตถุดิบตัวอื่นหรือผลิตภัณฑ์อื่นๆในระหว่างการดำเนินการผลิตยา

### การจัดส่ง (Distribution)

หมายความว่า การจัดแบ่งและเคลื่อนย้ายผลิตภัณฑ์ยาจากสถานที่ของผู้ผลิตผลิตภัณฑ์นั้นๆ หรือจากจุดศูนย์กลางหนึ่งหรือจุดศูนย์กลางอื่นไปถึงผู้บริโภค หรือไปถึงจุดระหว่างทาง โดยวิถีทางของการขนส่งวิธีต่างๆ ผ่านการจัดเก็บและ/หรือ หน่วยบริการทางสาธารณสุขต่างๆ

### สารเติมเนื้อยา สารปรุงแต่งยา (Excipient)

หมายความว่า สารหรือสารประกอบ นอกเหนือจากสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และวัสดุสำหรับการบรรจุ ที่ตั้งใจนำมาใช้หรือกำหนดให้ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

### วันสิ้นอายุ (Expiry date)

หมายความว่า วันที่ที่กำหนดอายุการใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ผลิตแต่ละครั้งสำหรับแต่ละภาชนะบรรจุ ซึ่งแสดงว่าในช่วงระยะเวลาก่อนวันนั้น ผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวยังมีคุณภาพมาตรฐานตามข้อกำหนด ถ้าการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ทำถูกต้องตามคำแนะนำตลอดตั้งแต่วันที่ผลิตถึงวันสิ้นอายุของผลิตภัณฑ์

### สิ้นอายุก่อน/จ่ายก่อน (First expiry/first out - FEFO)

หมายความว่า วิธีปฏิบัติในการจัดส่งที่ทำให้มั่นใจว่า สินค้าซึ่งมีวันสิ้นอายุก่อนถูกจ่ายหรือใช้ก่อนสินค้าที่สิ้นอายุทีหลัง มีความหมายทำนองเดียวกันกับสิ้นอายุเร็วที่สุดจ่ายก่อน

### เข้ามาก่อน/จ่ายก่อน (First in/first out - FIFO)

หมายความว่า วิธีปฏิบัติในการจัดส่งที่ทำให้มั่นใจว่า สินค้าซึ่งเข้ามาก่อนถูกจ่ายออกไปหรือใช้ก่อนสินค้าที่เข้ามาใหม่

### **หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดส่งยา (Good distribution practices - GDP)**

หมายความว่า หลักเกณฑ์และวิธีการที่เป็นส่วนของการประกันคุณภาพ เพื่อทำให้เกิดความมั่นใจว่าคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา มีความคงสภาพ โดยวิถีทางของการควบคุมกิจกรรมต่างๆที่เพียงพอตลอดกระบวนการจัดส่ง

### **หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good manufacturing practices - GMP)**

หมายความว่า หลักเกณฑ์และวิธีการที่เป็นส่วนของการประกันคุณภาพ เพื่อทำให้เกิดความมั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ยาได้รับการผลิตอย่างสม่ำเสมอ และถูกควบคุมให้ได้ตามมาตรฐานตามที่ขึ้นทะเบียนไว้

### **หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดเก็บยา (Good storage practices - GSP)**

หมายความว่า หลักเกณฑ์และวิธีการที่เป็นส่วนของการประกันคุณภาพ เพื่อทำให้เกิดความมั่นใจว่ามีการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาตลอดการเก็บผลิตภัณฑ์ยา

### **หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการค้าและการจัดส่งยา (Good trade and distribution practices - GTDP)**

หมายความว่า หลักเกณฑ์วิธีการที่เป็นส่วนของการประกันคุณภาพ เพื่อทำให้เกิดความมั่นใจว่ามีการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาตลอดการค้าและการจัดส่งยา

### **หน่วยบริการสาธารณสุข (Health establishment)**

หมายความว่า หน่วยงานด้านสาธารณสุข ที่จัดตั้งโดยภาครัฐ กึ่งภาครัฐหรือเอกชน ไม่ว่าจะดำเนินการเพื่อแสวงหากำไรหรือไม่ก็ตาม ที่จัดตั้งเพื่อปฏิบัติการหรือเพื่อให้บริการทางด้านการดูแลสุขภาพ รวมทั้งการจ่ายผลิตภัณฑ์ยาต่อผู้บริโภค

### **การนำเข้า (Importation)**

หมายความว่า การกระทำใดๆในการนำเข้าหรือสินค้าถูกนำเข้าผ่านพิธีการศุลกากรเข้ามาในราชอาณาจักร ยกเว้นคลังสินค้าทัณฑ์บน (free zone)

### **ยาระหว่างผลิต (Intermediate product)**

หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการผลิตบางส่วนซึ่งจะต้องนำไปสู่กระบวนการผลิตในขั้นตอนต่อไปก่อนจะเป็นยารอบรรจุ (bulk product)

### **การปิดฉลาก (Labelling)**

หมายความว่า กระบวนการบ่งบอกยา ซึ่งรวมถึงข้อมูลต่อไปนี้ตามความเหมาะสม เช่น ชื่อยาสารออกฤทธิ์ ชนิดและปริมาณ เลขที่แสดงครั้งที่ผลิต วันสิ้นอายุ สภาวะการเก็บเฉพาะ หรือข้อควรระวังในการจัดการ คำแนะนำในการใช้ คำเตือน ข้อควรระวัง ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตและ/หรือผู้จัดจำหน่าย

### **การผลิต (Manufacture)**

หมายความว่า การปฏิบัติของการจัดซื้อวัสดุและยาการดำเนินการผลิต การควบคุมคุณภาพ การอนุมัติการจัดเก็บ การจัดส่งผลิตภัณฑ์ยา และ/หรือการควบคุมที่เกี่ยวข้อง

### **วัสดุ/สิ่งของ (Material)**

หมายความว่า คำทั่วไปที่ใช้บ่งบอกวัตถุดิบ (สารออกฤทธิ์ และสารเติมเนื้อยา) สารทดสอบ/สารเคมี (reagent) สารทำละลาย (solvent) สารช่วยในกระบวนการ ยาระหว่างผลิต วัสดุสำหรับการบรรจุ วัสดุสำหรับการปิดฉลาก

## **ผลิตภัณฑ์ยา (Pharmaceutical product)**

หมายความว่า ยาใดๆ ที่ทำขึ้นในรูปแบบของยาสำเร็จรูป เพื่อใช้กับมนุษย์หรือสัตว์ที่เลี้ยงเพื่อเป็นอาหารของคนและควบคุมภายใต้กฎหมายว่าด้วยยา

## **การเรียกเก็บยาคืน (Product recall)**

หมายความว่า กระบวนการสำหรับเรียกเก็บผลิตภัณฑ์ยาคืนจากห่วงโซ่อุปทานเนื่องจากผลิตภัณฑ์มีความบกพร่อง หรือจากข้อร้องเรียนเกี่ยวกับการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง การเรียกเก็บอาจเริ่มต้นโดยผู้ผลิต ผู้นำเข้า ผู้จัดจำหน่าย และหน่วยงานที่รับผิดชอบ

## **การประกันคุณภาพ (Quality assurance)**

หมายความว่า แนวคิดกว้างๆ ที่ครอบคลุมถึงสิ่งทั้งหมดในลักษณะเดี่ยวๆ หรือในภาพรวม อันมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา เป็นการจัดการทั้งหมดที่ทำโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อทำให้เกิดความมั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ยามีคุณภาพตามที่ต้องการสำหรับการนำไปใช้

## **การควบคุมคุณภาพ (Quality control)**

หมายความว่า การปฏิบัติการที่ครอบคลุมมาตรการทั้งหมดที่นำมาใช้ ซึ่งรวมถึงการจัดทำข้อกำหนด การสุ่มตัวอย่าง การทดสอบ และการวิเคราะห์ เพื่อทำให้เกิดความมั่นใจว่า วัตถุดิบ ยาระหว่างผลิต วัสดุสำหรับการบรรจุ และผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป สอดคล้องกับข้อกำหนดที่ตั้งไว้สำหรับการบ่งบอกความแรง ความบริสุทธิ์ และคุณลักษณะอื่นๆ

## **ระบบคุณภาพ (Quality system)**

หมายความว่า โครงสร้างพื้นฐานที่เหมาะสม ซึ่งประกอบด้วย โครงสร้างขององค์กร วิธีการปฏิบัติการ กระบวนการ ทรัพยากร และการปฏิบัติที่เป็นระบบในการทำให้เกิดความมั่นใจว่าผลิตภัณฑ์หรือบริการ มีคุณภาพตามที่ต้องการ

## **การกักกัน (Quarantine)**

หมายความว่า สถานภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ถูกแยกเก็บทางกายภาพ หรือโดยวิธีทางอื่นที่มีประสิทธิภาพ ขณะรอการตัดสินใจว่าจะปล่อยผ่าน ไม่ผ่าน หรือทำใหม่ (reprocessing)

## **การสุ่มตัวอย่าง (Sampling)**

หมายความว่า การปฏิบัติการตามที่กำหนดเพื่อให้ได้ส่วนตัวแทนของผลิตภัณฑ์ยาโดยอาศัยวิธีการปฏิบัติทางสถิติที่เหมาะสม สำหรับวัตถุประสงค์ที่กำหนด เช่น การรับสินค้าเข้า หรือ การอนุมัติผลิตภัณฑ์ยารั้งที่ผลิต

## **ช่วงอายุ (Shelf-life)**

หมายความว่า ช่วงระยะเวลาของผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งคาดว่าจะสอดคล้องกับข้อกำหนดที่ตั้งไว้ จากการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยา ถ้ามีการเก็บผลิตภัณฑ์ยาอย่างถูกต้อง ใช้สำหรับการกำหนดอายุของผลิตภัณฑ์ยาแต่ละครั้งที่ผลิต

## **มาตรฐานสำหรับวิธีการปฏิบัติ (Standard operating procedure)**

หมายความว่า วิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรและได้รับการอนุมัติ ซึ่งบ่งบอกถึงการปฏิบัติที่ไม่เฉพาะเจาะจงสำหรับผลิตภัณฑ์แต่ใช้ทั่วไป (เช่น การปฏิบัติการกับอุปกรณ์ การบำรุงรักษาและการทำความสะอาด การตรวจสอบความถูกต้อง การทำความสะอาดสถานที่ผลิต การควบคุมสภาวะแวดล้อม การสุ่มตัวอย่าง และการตรวจสอบ)

## การจัดเก็บ (Storage)

หมายความว่า การจัดเก็บผลิตภัณฑ์ยาจนถึงจุดที่ใช้งาน

## ผู้จำหน่าย (Supplier)

หมายความว่า บุคคลหรือบริษัท ซึ่งจัดจำหน่ายผลิตภัณฑ์ยาตามการร้องขอ ผู้จำหน่ายรวมถึงผู้จัดจำหน่าย ผู้ผลิตหรือผู้ค้า

## ระหว่างการขนส่ง (Transit)

หมายความว่า ช่วงระยะเวลาที่ผลิตภัณฑ์ยาอยู่ระหว่างการขนส่งโดยผ่านช่องทางต่างๆจนถึงปลายทาง

## การตรวจสอบความถูกต้อง (Validation)

หมายความว่า การจัดทำและบันทึกเป็นเอกสารซึ่งแสดงว่ากระบวนการ ขั้นตอนการปฏิบัติ หรือวิธีทำ สามารถปฏิบัติได้จริงและสม่ำเสมอไปสู่ผลที่คาดหวัง

## ยานพาหนะ (Vehicle)

หมายความว่า รถบรรทุกและรถโดยสารขนาดต่างๆ รถยนต์ เครื่องบิน รถไฟ เรือและโดยวิธีทางอื่นๆ ซึ่งถูกใช้สำหรับการนำส่งผลิตภัณฑ์ยา

## ข้อ 1. การจัดองค์กรและการบริหารจัดการ

- 1.1 ผู้จัดจำหน่ายหรือองค์กรของผู้จัดจำหน่ายจะต้องเป็นผู้ที่ได้รับมอบอำนาจอย่างถูกต้องตามกฎหมาย เพื่อทำหน้าที่ที่ได้รับมอบหมายและสามารถรับผิดชอบต่อกิจกรรมที่กระทำ
- 1.2 มีการจัดทำโครงสร้างการบริหารขององค์กร รวมทั้งอำนาจหน้าที่ ความรับผิดชอบและความสัมพันธ์ของพนักงานแต่ละระดับ และมีใบแสดงลักษณะงาน (job description) ไว้เป็นลายลักษณ์อักษรชัดเจน และ มีการดำเนินการตามใบแสดงลักษณะงาน
- 1.3 ในแต่ละจุดของการจัดส่งควรมีการแต่งตั้งบุคลากรที่มีอำนาจหน้าที่และความรับผิดชอบ เพื่อให้มั่นใจได้ว่าการใช้และคงไว้ซึ่งระบบการบริหารจัดการคุณภาพ
- 1.4 บุคลากรในระดับบริหารและระดับปฏิบัติงานจะต้องมีอำนาจและทรัพยากรที่จำเป็น เพื่อการทำงานในหน้าที่ มีการกำหนดและคงไว้ซึ่งระบบการบริหารจัดการคุณภาพรวมทั้งการระบุและแก้ไขความเบี่ยงเบนที่ต่างจากระบบที่กำหนดไว้และไม่ควรมอบหมายความรับผิดชอบให้แก่บุคคลมากเกินไปจนอาจทำให้เกิดความเสี่ยงใดๆ ต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์
- 1.5 มีการจัดการเพื่อให้เกิดความมั่นใจได้ว่าการบริหารจัดการและบุคลากรไม่อยู่ภายใต้ความกดดันหรือความขัดแย้งในผลประโยชน์อื่นๆ ซึ่งอาจเกิดผลเสียต่อคุณภาพของการให้บริการ
- 1.6 ในบางกรณีอาจมอบหมายบางหน้าที่หรือจ้างผู้อื่นที่มีความเหมาะสมกว่าดำเนินการตามความจำเป็น แต่ไม่ควรจะทำให้เกิดความไม่ต่อเนื่องหรือความซ้ำซ้อนของงานตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการจัดส่งยาและควรจัดทำเป็นเอกสารสัญญาหรือข้อตกลงด้านคุณภาพ ควรมีการตรวจสอบประเมินกิจกรรม เกี่ยวกับการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการจัดส่งยาเป็นระยะๆ
- 1.7 ควรมีวิธีการปฏิบัติด้านความปลอดภัยที่เกี่ยวข้องกับเนื้อหาสำคัญเช่น ความปลอดภัยของบุคลากรและทรัพย์สิน การรักษาสภาวะแวดล้อมและคุณภาพของผลิตภัณฑ์

## ข้อ 2. บุคลากร (Personnel)

- 2.1 จัดให้มีการฝึกอบรมแก่บุคลากรทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับกิจกรรมในการจัดส่งยา ตามข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการจัดส่งยาและสามารถปฏิบัติงานได้ตามข้อกำหนดเหล่านั้นมีการฝึกอบรมบุคลากรเบื้องต้นและต่อเนื่องในด้านที่เกี่ยวกับงานที่รับผิดชอบและมีการประเมินตามความเหมาะสมให้สอดคล้องกับแผนการฝึกอบรมบุคลากรขององค์กร มีการฝึกอบรมเป็นพิเศษโดยเฉพาะให้แก่บุคลากรที่ทำงานเกี่ยวกับยาที่มีอันตราย (เช่นยาที่ออกฤทธิ์แรง สารกัมมันตรังสี ยาเสพติดและวัตถุอันตรายอื่นๆ ยาที่มีความไวและ/หรือเป็นอันตราย รวมทั้งผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการใช้ในทางที่ผิด ไวไฟหรือระเบิดง่าย) และเก็บบันทึกการฝึกอบรมทั้งหมดไว้
- 2.2 บุคลากรหลักที่เกี่ยวข้องกับการจัดส่งยาควรมีความสามารถและประสบการณ์ที่เหมาะสมกับหน้าที่ความรับผิดชอบเพื่อให้มั่นใจได้ว่ายาได้รับการจัดส่งอย่างถูกต้อง
- 2.3 คุณสมบัติและประสบการณ์ของบุคลากรต้องเป็นไปตามกฎหมายที่เกี่ยวข้อง
- 2.4 มีข้อกำหนดให้บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับการจัดส่งยาสวมใส่ชุดทำงานหรือชุดที่ให้การป้องกันที่เหมาะสมกับกิจกรรมที่ปฏิบัติ จัดชุดทำงานที่ให้การป้องกันได้ตามความจำเป็นให้แก่บุคลากรที่ทำงานกับยาที่มีอันตราย รวมทั้งผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยสารที่ออกฤทธิ์แรง เป็นพิษ แพร่เชื้อ หรือทำให้เกิดอาการแพ้ และมีการปฏิบัติตามหลักสุขอนามัยบุคคล (personal hygiene) และการสุขลักษณะ (sanitation)
- 2.5 ควรกำหนดกฎระเบียบและวิธีการปฏิบัติงานเพื่อป้องกันและใช้ตัดสินความเมื่อเกิดเหตุการณ์ที่บุคลากรในหน้าที่เกี่ยวกับการจัดส่งยาต่อพฤติกรรมเป็นที่ยอมรับที่ไม่เหมาะสมและ/หรือมีความผิดฐานลักทรัพย์

## ข้อ 3. การบริหารจัดการระบบคุณภาพ (Quality management)

- 3.1 มีการจัดทำนโยบายคุณภาพเป็นลายลักษณ์อักษร
- 3.2 มีการบริหารจัดการระบบคุณภาพใน 1. ระบบโครงสร้างพื้นฐาน 2. ระบบปฏิบัติงาน 3. ระบบเอกสาร
- 3.3 ผู้มีส่วนร่วมทั้งหมดในระบบการจัดส่งยาควรจะได้รับผิดชอบร่วมกันต่อคุณภาพและความปลอดภัยของยาเพื่อสร้างความมั่นใจว่ายาที่ส่งมอบ อยู่ในสภาพดีที่จะใช้ตามความมุ่งหมาย
- 3.4 กรณีมีการใช้ระบบอิเล็กทรอนิกส์จะต้องมีวิธีปฏิบัติงานที่ชัดเจนที่สามารถสอบกลับได้เพื่อสร้างความมั่นใจในการสอบกลับยา
- 3.5 ควรจัดให้มีวิธีการจัดซื้อจัดหาและการอนุมัติเพื่อสร้างความเชื่อมั่นว่ามีการจัดซื้อยาจากผู้ผลิตและผู้จัดจำหน่ายที่ผ่านการตรวจประเมิน (approved supplier and approved entities)
- 3.6 ในทุกองค์กรในห่วงโซ่อุปทาน (supply chain) ควรสามารถสอบกลับได้ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดของผลิตภัณฑ์ นโยบายและกฎหมายควรมีวิธีปฏิบัติและการบันทึกเป็นลายลักษณ์อักษรเพื่อสร้างความมั่นใจในการสอบกลับผลิตภัณฑ์ที่ถูกจัดส่งออกไป
- 3.7 ควรมีการตรวจสอบและการรับรองความถูกต้องตามระบบคุณภาพ โดยองค์กรภายนอก เช่น มาตรฐาน ISO (International Standardization Organization) หรือมาตรฐานตามหลักเกณฑ์ระดับประเทศหรือระหว่างประเทศ อย่างไรก็ตามการรับรองคุณภาพดังกล่าวไม่ใช่สิ่งทดแทนหลักเกณฑ์มาตรฐานในเรื่องนี้ รวมทั้งหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา

หมายเหตุ: ข้อนี้ให้ใช้เป็นเพียงข้อแนะนำในการประเมิน

## ข้อ 4. อาคารประกอบการ คลังสินค้า และการจัดเก็บ (Premises, warehousing and storage)

### สถานที่จัดเก็บ (Storage areas)

- 4.1 มีมาตรการในการป้องกันผู้ไม่ได้รับอนุญาตผ่านเข้ามาในบริเวณจัดเก็บยา
- 4.2 พื้นที่จัดเก็บมีขนาดพื้นที่จัดเก็บยาและการจัดเก็บยาแต่ละชนิดเพียงพอและเป็นระเบียบ การออกแบบหรือปรับให้มีสภาพการจัดเก็บที่จัดเก็บยาตรงตามข้อกำหนดมีความสะอาดปราศจากการสะสมของขยะหรือสิ่งมีชีวิต มีข้อปฏิบัติการสุขลักษณะ (sanitation) ชัดเจนเป็นลายลักษณ์อักษรบ่งบอกถึงวิธีการและความถี่ในการทำความสะอาดสถานที่ มีตารางกำหนดการฉีดพ่นสารควบคุมสัตว์และแมลง (pest control) เป็นลายลักษณ์อักษรมีสารที่ใช้ฉีดพ่นควบคุมสัตว์และแมลงต้องเป็นสารที่ปลอดภัยต่อคน และไม่เสี่ยงต่อการเกิดการปนเปื้อนกับวัตถุดิบหรือยาในพื้นที่จัดเก็บ และมีข้อกำหนดมาตรฐานสำหรับวิธีการปฏิบัติในการทำความสะอาดขจัดสารตกค้างให้หมดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน
- 4.3 มีสภาพการจัดเก็บยาตรงตามข้อกำหนดมีการตรวจสอบและบันทึกไว้ วัตถุดิบและยาจัดเก็บให้สูงขึ้นพ้นการสัมผัสกับพื้นรวมทั้งพาเลท (pallets) มีระยะห่างเพียงพอแก่การทำความสะอาดและมีการตรวจตราให้เก็บในสภาพดี สะอาดและได้รับการซ่อมแซมให้คงสภาพใช้งาน
- 4.4 บริเวณหรือท่าเทียบรถรับส่งสินค้าเข้าออก (bay) ควรสามารถป้องกันผลิตภัณฑ์จากสภาพอากาศได้ ในกรณีจำเป็นบริเวณรับของต้องมีการออกแบบและติดอุปกรณ์ที่พร้อมจะทำให้หีบห่อบรรจุภัณฑ์ของวัตถุดิบและยาสะอาดในเวลาขนถ่ายจากตู้สินค้าเข้าก่อนขนย้ายเข้าพื้นที่จัดเก็บ
- 4.5 พื้นที่จัดเก็บยาที่อยู่ในสถานะกักกันและแยกเก็บในพื้นที่เฉพาะนั้นต้องมีป้ายระบุไว้ชัดเจนและควบคุมการเข้าออกเฉพาะผู้ได้รับอนุญาตเท่านั้น ถ้ามีระบบอื่นใดที่ใช้แทนการแยกสถานที่จัดเก็บสินค้าต้องมั่นใจว่ามีความปลอดภัยทัดเทียมกัน เช่น ถ้าใช้ระบบคอมพิวเตอร์ต้องสามารถตรวจสอบความถูกต้องของโปรแกรมได้ เพื่อยืนยันการมีระบบรักษาความปลอดภัยในการควบคุมการเข้าถึงยา
- 4.6 มีการแยกพื้นที่เฉพาะสำหรับวัตถุดิบหรือยาที่ถูกปฏิเสธการรับ ยาสิ้นอายุ หรือยาคืนจากตลาด โดยต้องควบคุมสภาพแวดล้อมตามความเหมาะสม สามารถบ่งบอกสถานะของผลิตภัณฑ์และพื้นที่ได้อย่างชัดเจน
- 4.7 สารที่ออกฤทธิ์แรงและสารกัมมันตรังสีวัตถุเสพติด วัตถุมีพิษ ตลอดจนวัตถุหรือยาอันตรายที่สามารถก่อให้เกิดความเสี่ยงจากการใช้ในทางที่ผิด (abuse) สารไวไฟหรือระเบิดได้ (เช่น ของเหลวไวไฟ แก๊สแข็งหรือบรรจุภายใต้แรงดันสูง) มีการแยกจัดเก็บในพื้นที่เฉพาะที่มีระบบความปลอดภัย และมาตรการควบคุมการรักษาความมั่นคงปลอดภัย (security) อย่างเข้มงวด
- 4.8 มีการจัดเก็บวัตถุดิบและยาเป็นไปในลักษณะที่สามารถป้องกันการปะปน
- 4.9 วัตถุดิบและยา ควรได้รับการจัดเก็บในสภาพที่ทำให้มั่นใจได้ว่าจะสามารถรักษาระดับคุณภาพไว้ได้ และจัดจำหน่ายหมุนเวียนตามอายุยาที่เหลือคือสิ้นอายุก่อนจ่ายออกก่อน (FEFO, first expiry / first out)
- 4.10 วัตถุดิบและยาที่ไม่ผ่านการอนุมัติ (rejected) ควรระบุสถานะให้ชัดเจนและแยกเก็บภายใต้ระบบกักกันเพื่อป้องกันการนำสินค้าไปใช้จนกว่าจะมีการพิจารณาการดำเนินการขั้นสุดท้ายกับสินค้านั้นๆ
- 4.11 ยาเสพติดให้โทษและวัตถุออกฤทธิ์ มีการจัดเก็บไว้อย่างถูกต้องตามอนุสัญญานานาชาติและกฎหมายหรือระเบียบกระทรวงว่าด้วยการจัดเก็บยาเสพติด
- 4.12 ยาที่แตกหรือเสียหาย ควรแยกจัดเก็บจากสินค้ามีไว้เพื่อจำหน่าย (usable stock)
- 4.13 พื้นที่จัดเก็บมีระบบไฟฟ้าให้แสงสว่างที่เพียงพอและปลอดภัย
- 4.14 มีการจัดการเกี่ยวกับสภาวะการจัดเก็บวัตถุดิบและยาสอดคล้องตามที่ระบุไว้บนฉลากยา



- 4.15 มีการบันทึกอุณหภูมิในพื้นที่จัดเก็บไว้เป็นลายลักษณ์อักษร เพื่อการติดตาม ตรวจสอบ ทบทวน อุปกรณ์ที่ใช้ตรวจสอบสถานะการจัดเก็บควรผ่านการตรวจสอบสภาพเป็นระยะ ๆ และบันทึกผลการตรวจสอบไว้เป็นหลักฐานข้อมูล การติดตามตรวจสอบสถานะการจัดเก็บต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อยอีก 1 ปี ภายหลังจากวันสิ้นอายุของวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์หรือตามข้อกำหนดในกฎระเบียบของหน่วยงานที่เกี่ยวข้องการรายงานอุณหภูมิ ณ จุดวัดอุณหภูมิ ทุกจุดควรมีความสม่ำเสมอตลอดพื้นที่จัดเก็บ และแผนผังจุดวัดอุณหภูมิควรรวมถึงตำแหน่งที่อุณหภูมิมีโอกาสผันแปรได้มากที่สุด
- 4.16 อุปกรณ์สำหรับการตรวจสอบ ได้รับการสอบเทียบ (calibration) ตามระยะเวลาที่กำหนด
- 4.17 มีข้อมูลบอกเงื่อนไขการจัดเก็บวัตถุดิบหรือยาที่อยู่ในรูปสิ่งพิมพ์หรือระบบอิเล็กทรอนิกส์ แสดง สถานะจัดเก็บ ข้อควรระวังที่ควรทราบ วันที่ต้องทดสอบซ้ำ (เฉพาะกรณีวัตถุดิบ) เงื่อนไขที่กำหนดตามตำราเภสัชตำรับ
- 4.18 จัดให้มีมาตรฐานสำหรับวิธีการปฏิบัติงาน (SOP) ในการทำแผนผังอุณหภูมิ การบริการด้านความปลอดภัย ในคลังสินค้า การทำลายสินค้าที่ไม่สามารถนำไปจำหน่ายได้ และการเก็บรักษาบันทึก
- การหมุนเวียนสินค้าคงคลังและการควบคุม (Stock rotation and control )*
- 4.19 มีข้อมูลการตรวจสอบสินค้าคงคลังเป็นระยะ ๆ อย่างน้อยปีละครั้ง
- 4.20 มีการตรวจสอบเพื่อหาสาเหตุกรณีพบความแตกต่างของปริมาณสินค้าคงคลังที่มีนัยสำคัญ

## ข้อ 5. ยานพาหนะและอุปกรณ์ (Vehicles and equipment)

- 5.1 มียานพาหนะและอุปกรณ์ที่ใช้ในการจัดส่ง จัดเก็บ หรือจัดดำเนินการเกี่ยวกับยาที่เหมาะสมและมีอุปกรณ์พร้อมเพื่อการใช้งาน โดยสามารถป้องกันผลิตภัณฑ์จากการสัมผัสกับสภาวะแวดล้อมซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อความคงสภาพของยา คุณภาพของบรรจุภัณฑ์ และสามารถป้องกันการปนเปื้อนได้ทุกชนิด
- 5.2 มีการเลือกประเภทยานพาหนะและอุปกรณ์ที่จะใช้ โดยมุ่งหมายที่การลดความเสี่ยงจากความผิดพลาดและเพื่อความสะดวกในการทำความสะอาดรวมถึงการบำรุงรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ เพื่อให้สามารถหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนสะสมของฝุ่นละอองหรือสิ่งสกปรกที่อาจเกิดผลเสียต่อคุณภาพของยาที่จัดส่ง
- 5.3 ใช้ยานพาหนะและอุปกรณ์ที่ใช้สำหรับการจัดส่งยาเป็นการเฉพาะ ถ้าทำได้ หากไม่สามารถจัดยานพาหนะหรืออุปกรณ์เพื่อการจัดส่งยาเป็นการเฉพาะได้ มีวิธีการปฏิบัติเพื่อสร้างความมั่นใจได้ว่า คุณภาพของยาจะไม่ถูกรบกวน ควรมีการทำความสะอาดที่เหมาะสม ตรวจสอบและบันทึก
- 5.4 ไม่นำยานพาหนะและอุปกรณ์ที่ชำรุดมาใช้ และควรปิดป้ายแจ้งหรือปลดระวาง
- 5.5 จัดให้มีวิธีการปฏิบัติในการใช้และการบำรุงรักษายานพาหนะและอุปกรณ์ทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการจัดส่ง รวมทั้งการทำความสะอาดและมาตรการอำนวยความสะดวก มีการดูแลยานพาหนะ ภาชนะขนส่งสินค้า และอุปกรณ์หรือเก็บรักษาให้สะอาดและแห้ง และปลอดจากการสะสมของสิ่งปนเปื้อน ควรมีแผนกำหนดการทำความสะอาดที่เป็นลายลักษณ์อักษรบ่งบอกถึงความถี่และวิธีการทำความสะอาดที่ใช้
- 5.6 ควรดูแลหรือเก็บรักษายานพาหนะ ภาชนะขนส่งสินค้า และอุปกรณ์ให้ปลอดจากหนู นก แมลงและสัตว์เล็กอื่น ๆ ควรมีโปรแกรมที่เป็นลายลักษณ์อักษรในการควบคุมสัตว์และแมลง สารที่ใช้ในการทำความสะอาดและพ่นรมควันไม่ควรจะก่อให้เกิดผลเสียต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์
- 5.7 มีการเลือกและใช้ชนิดของอุปกรณ์ที่ใช้ในการทำความสะอาดยานพาหนะโดยไม่เป็นต้นเหตุให้เกิดการปนเปื้อน
- 5.8 ควรให้ความระมัดระวังเป็นพิเศษกับการกำหนด การใช้ การทำความสะอาด และ การบำรุงรักษาอุปกรณ์ทั้งหมดที่ใช้กับยาที่ไม่ได้บรรจุอยู่ในกล่องหรือลังขนส่ง (shipping carton or case)

- 5.9 ถ้ามีการกำหนดสภาวะการจัดเก็บเป็นพิเศษ (เช่น อุณหภูมิและ/หรือความชื้นสัมพัทธ์) ซึ่งมีความแตกต่างกับสภาพที่คาดไว้ในระหว่างการขนส่ง ต้องจัดให้มีไว้ ตรวจสอบ ติดตามและบันทึก ผลการบันทึกการตรวจสอบควรเก็บไว้อย่างน้อย 1 ปี หลังวันสิ้นสุดอายุของผลิตภัณฑ์ที่ขนส่ง หรือตามที่กฎหมายของประเทศกำหนด ข้อมูลบันทึกการจัดส่งยาควรนำมาทบทวนเมื่อมีการรับยาเพื่อประเมินสภาวะการจัดเก็บยาระหว่างขนส่งว่าสอดคล้องกับที่กำหนดหรือไม่
- 5.10 มีการทำการสอบเทียบอุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจสอบสภาพภายในยานพาหนะและภาชนะขนส่งสินค้า เช่น อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ตามแผนที่กำหนดอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง
- 5.11 ยานพาหนะและภาชนะขนส่งสินค้านี้มีความจุเพียงพอเพื่อให้สามารถจัดเก็บยาตามแต่ละประเภทได้อย่างเป็นระเบียบในระหว่างการขนส่ง
- 5.12 มีกลไกที่สามารถแยกยาที่ถูกปฏิเสธการรับ ยาที่เรียกเก็บคืน และยาคืน รวมทั้งยาที่สงสัยว่าเป็นยาปลอม ในระหว่างขนส่งสินค้าเหล่านี้จะต้องบรรจุให้มั่นคงปลอดภัย ปิดฉลากให้ชัดเจนและมีเอกสารกำกับที่เหมาะสม
- 5.13 มีมาตรการป้องกันบุคคลที่ไม่ได้รับอนุญาตเข้าถึงภายในหรือเข้าไปยุ่งเกี่ยวกับยานพาหนะและหรืออุปกรณ์ เพื่อป้องกันการขโมยหรือการกระทำที่ไม่สมควร

## ข้อ 6. ภาชนะเพื่อการขนส่งสินค้าและการปิดฉลากที่ภาชนะบรรจุ (Shipment containers and container labelling)

- 6.1 มีการจัดเก็บและจัดส่งยาทั้งหมดในภาชนะเพื่อการขนส่งซึ่งไม่ส่งผลเสียต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ และสามารถป้องกันปัจจัยกระทบจากภายนอกได้อย่างเพียงพอ รวมทั้งการปนเปื้อน
- 6.2 การปิดฉลากขนส่งกำกับไม่จำเป็นต้องบ่งบอรายละเอียดของสิ่งที่บรรจุอยู่ภายในอย่างครบถ้วน (เพื่อป้องกันการขโมย) แต่บ่งบอรายละเอียดอย่างเพียงพอสำหรับการดำเนินการขนส่งและสภาพการเก็บรวมทั้งข้อควรระมัดระวังเพื่อทำให้เกิดความมั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ได้รับการดำเนินการอย่างเหมาะสมตลอดเวลา
- 6.3 บ่งบอกเงื่อนไขการขนส่งและสภาวะการจัดเก็บที่เป็นพิเศษไว้บนฉลาก ในกรณีที่มีการขนส่งยานอกเหนือการควบคุมและบริหารจัดการของผู้ผลิต ต้องระบุชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต สภาวะพิเศษในการขนส่งและข้อกำหนดด้านกฎหมาย รวมทั้งสัญลักษณ์ของความปลอดภัยไว้บนฉลาก
- 6.4 มีการใช้อักษรย่อกับชื่อหรือรหัสบนฉลากขนส่ง ตามหลักสากลหรือเป็นที่ยอมรับในระดับประเทศเท่านั้น
- 6.5 ให้ความระมัดระวังเป็นพิเศษเมื่อมีการใช้น้ำแข็งแห้งในภาชนะบรรจุ นอกจากเพื่อความปลอดภัยแล้ว จะต้องมั่นใจได้ว่ายาไม่สัมผัสกับน้ำแข็งแห้งโดยตรง เพราะอาจเกิด ผลเสียต่อคุณภาพของยาได้
- 6.6 มีวิธีปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษร ในกรณีที่หีบห่อขนส่งชำรุดแตกหรือเสียหาย โดยให้ความระมัดระวังเป็นพิเศษกับสารที่เป็นพิษหรือผลิตภัณฑ์ที่มีอันตราย

## ข้อ 7. การจัดส่ง (Dispatch)

- 7.1 ต้องจำหน่ายหรือจัดส่งยาให้กับบุคคลหรือองค์กรที่ได้รับอนุญาตตามบทบัญญัติของกฎหมายในประเทศ ภูมิภาคพื้นหรือสากลที่ให้จัดหา/ครอบครองผลิตภัณฑ์เหล่านั้น และได้รับหลักฐานที่เป็นลายลักษณ์อักษรก่อนจัดส่งผลิตภัณฑ์ยา
- 7.2 ก่อนการจัดส่งยา ผู้จัดส่งมีความมั่นใจว่าบุคคลหรือองค์กรต่างๆ เช่น ผู้ทำสัญญาขนส่งยา มีความตระหนัก และสามารถปฏิบัติตามสภาพการจกเก็บและการจัดส่งที่เหมาะสมได้
- 7.3 มีการจัดส่งและขนส่งยาเมื่อได้รับใบส่งสินค้าครบถ้วนและลงบันทึกเป็นหลักฐาน
- 7.4 จัดให้มีวิธีปฏิบัติในการจัดส่งยาที่เป็นลายลักษณ์อักษร วิธีปฏิบัตินี้คำนึงถึงลักษณะของผลิตภัณฑ์และข้อควรระวังเป็นพิเศษใด ๆ ที่จะต้องสังเกต
- 7.5 มีการจัดเตรียมบันทึกสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ส่ง ซึ่งอย่างน้อยในบันทึกควรมีข้อมูลดังต่อไปนี้
  - วันที่ส่ง
  - ชื่อและที่อยู่ของผู้ที่รับผิดชอบในการขนส่ง
  - ชื่อ ที่อยู่และสถานภาพของผู้รับ (เช่น ร้านยา โรงพยาบาล คลินิกชุมชน)
  - รายละเอียดของผลิตภัณฑ์ เช่น ชื่อ รูปแบบและความแรง (ถ้ามี)
  - ปริมาณของผลิตภัณฑ์ เช่น จำนวนภาชนะบรรจุและปริมาณต่อภาชนะบรรจุ
  - ครั้งที่ผลิตและวันที่ยาสิ้นอายุ
  - สภาพวะการขนส่งและการจัดเก็บ
  - เลขกำกับเฉพาะเพื่อบ่งบอกใบส่งของ
- 7.6 มีข้อมูลในบันทึกการจัดส่งเพียงพอที่จะสามารถสอบกลับผลิตภัณฑ์ยาได้ บันทึกนี้ควรรอานวยความสะดวกในกรณีที่ต้องเรียกเก็บยาคืน ผู้เกี่ยวข้องในแต่ละส่วนของห่วงโซ่การจัดจำหน่าย (distribution chain) มีความรับผิดชอบร่วมกันที่จะทำให้สอบกลับได้
- 7.7 มีการเลือกวิธีการขนส่งรวมทั้งยานพาหนะที่ใช้ด้วยความระมัดระวัง และคำนึงถึงสภาพของท้องถิ่น รวมทั้งสภาพอากาศและความผันแปรตามฤดูกาล การจัดส่งผลิตภัณฑ์ที่ต้องควบคุมอุณหภูมิจะต้องทำให้สอดคล้องกับเงื่อนไขของการจัดเก็บและการขนส่ง
- 7.8 มีการกำหนดการจัดส่งรวมทั้งแผนการและเส้นทางการขนส่ง โดยคำนึงถึงข้อจำกัดและสภาพของท้องถิ่น แผนการและเส้นทางการขนส่งควรเป็นระบบและสอดคล้องกับสภาพความเป็นจริง ควรคำนึงถึงปริมาณของยาที่ส่งชื่อ ซึ่งจะตองไม่เกินเนื้อที่การจัดเก็บที่ปลายทาง  
หมายเหตุ ข้อนี้ใช้เป็นเพียงข้อเสนอแนะสำหรับผู้ปฏิบัติเท่านั้น
- 7.9 มีการลำเลียงสินค้าเข้ายานพาหนะและตู้สินค้าอย่างระมัดระวังและเป็นระบบในลักษณะ First out/ last in (FOLI) ทั้งนี้เพื่อประหยัดเวลาลำเลียงสินค้าออกจากยานพาหนะและเพื่อป้องกันการเสียหาย ให้ความระมัดระวังเป็นพิเศษระหว่างการลำเลียงสินค้าขึ้นและลงเพื่อหลีกเลี่ยงการทำภาชนะขนส่งแตก  
หมายเหตุ ข้อนี้ใช้เป็นเพียงข้อเสนอแนะสำหรับผู้ปฏิบัติเท่านั้น
- 7.10 ไม่ส่งหรือรับยาหลังวันสิ้นอายุ หรือใกล้กับวันสิ้นอายุเพราะยาอาจสิ้นอายุก่อนนำไปใช้

## ข้อ 8. การขนส่งและสินค้าระหว่างการขนส่ง (Transportation and products in transit)

- 8.1 ควรยึดถือเรื่องคุณภาพของยาเป็นสำคัญสำหรับกระบวนการขนส่งยา  
หมายเหตุ: ข้อนี้ใช้เป็นเพียงข้อเสนอแนะสำหรับผู้ปฏิบัติเท่านั้น

- 8.2 ผู้ผลิตมีการแจ้งเงื่อนไขการจัดเก็บและการขนส่งทั้งหมดต่อผู้ที่รับผิดชอบการขนส่งยา ผู้รับผิดชอบการขนส่งควรให้ความมั่นใจว่าได้ยึดถือข้อกำหนดเหล่านี้โดยตลอดทั้งการขนส่งและการจัดเก็บทุกระยะ
- 8.3 มีการจัดเก็บและขนส่งยาตามวิธีการปฏิบัติดังนี้
- การปกป้องผลิตภัณฑ์ต้องไม่สูญหาย
  - ผลิตภัณฑ์ไม่ปนเปื้อนและไม่ถูกปนเปื้อนโดยผลิตภัณฑ์อื่น ๆ
  - มีความระมัดระวังอย่างเพียงพอต่อการรั่วไหล แตก การกระทำที่ไม่เหมาะสมและการถูกขโมย
  - รักษาอุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ที่เหมาะสมในกรณีที่เป็นผลิตภัณฑ์ยา เช่น การใช้ระบบห่วงโซ่ความเย็นสำหรับยาที่มีความไวต่ออุณหภูมิ
- 8.4 มีระบบติดตามครั้งที่ผลิต เพื่อให้สามารถสอบย้อนกลับได้ ในระหว่างกระบวนการจัดส่ง
- 8.5 มีการรักษาสภาพการจัดเก็บยาให้อยู่ในขอบเขตที่กำหนดในระหว่างการผลิต ในระหว่างการส่งผ่านต้องไม่มีการเบี่ยงเบนไปจากข้อกำหนดในการเก็บรักษาหรือระยะเวลาที่กำหนด หากมีความเบี่ยงเบนจากสภาพของการจัดเก็บหรือระยะเวลาที่พิจารณาว่ายอมรับได้ก็ควรปรึกษาผู้ผลิตหรือผู้จำหน่าย ถ้าเกิดแตกต่างก็ไม่ควรนานเกินระยะเวลา
- 8.6 มีการจัดให้มีสภาพตามที่ต้องการ ในกรณีที่ต้องการสภาพแวดล้อมในระหว่างการขนส่งเป็นพิเศษ ซึ่งมีความแตกต่างออกไปหรือมีการจำกัดสภาพแวดล้อม (เช่น อุณหภูมิ ความชื้น) โดยมีการตรวจสอบและบันทึกเป็นหลักฐาน
- 8.7 มีวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษร เพื่อสืบสวนและจัดการกับการฝ่าฝืนข้อกำหนดของการจัดเก็บ เช่น ฝ่าฝืนข้อกำหนดในเรื่องอุณหภูมิจัดเก็บ
- 8.8 จัดเก็บและขนส่งผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยตัวยามีฤทธิ์แรงและสารกัมมันตรังสี ยาอันตรายอื่นๆ และสารที่เสี่ยงต่อการใช้ในทางที่ผิด สารไวไฟหรือระเบิดได้ (เช่น ของเหลวไวไฟหรือของแข็ง หรือแก๊สภายใต้ความดัน) ในลักษณะที่ปลอดภัย ในสถานที่โดยเฉพาะและมั่นคง รวมทั้งตู้สินค้าและยานพาหนะ นอกจากนี้มีการปฏิบัติตามข้อตกลงสากลและกฎระเบียบของประเทศ
- 8.9 มีการจัดเก็บและขนส่งผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของยาเสพติดให้โทษและสารที่ก่อให้เกิดการเสพติดในลักษณะที่ปลอดภัยและในที่ที่มั่นคง รวมทั้งตู้สินค้าและยานพาหนะ นอกจากนี้มีการปฏิบัติตามข้อตกลงสากลและกฎระเบียบของประเทศ
- 8.10 มีการทำความสะอาดสิ่งที่รั่วไหลโดยเร็วเพื่อป้องกันการปนเปื้อนรวมทั้งการปนเปื้อนข้ามผลิตภัณฑ์และอันตรายที่อาจเกิดขึ้นได้ จัดให้มีวิธีปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการจัดการในกรณีเกิดเหตุการณ์ดังกล่าว
- 8.11 มีการจัดให้มีการแยกทางกายภาพหรือโดยวิธีอื่นที่เทียบเท่า (เช่น อิเล็กโทรนิคส์) เพื่อจัดเก็บและจัดส่งยาที่ถูกปฏิเสธการรับ ยาสิ้นอายุ ยาที่เรียกเก็บคืนหรือยาคืนรวมทั้งยาที่สงสัยว่าเป็นยาปลอม ผลิตภัณฑ์เหล่านี้ควรแยกให้ชัดเจนด้วยวิธีที่เหมาะสม บรรจุอย่างปลอดภัย ปิดฉลากให้ชัดเจน และมีเอกสารกำกับที่เหมาะสม
- 8.12 มีการจัดเก็บและขนส่งผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของสารมีพิษหรือสารไวไฟ โดยการออกแบบใช้ภาชนะที่มีรูปแบบเหมาะสม แยกภาชนะและปิดสนิทตามข้อกำหนดของกฎระเบียบในประเทศและข้อตกลงสากล
- 8.13 มีการรักษาสภาพภายในยานพาหนะและภาชนะบรรจุให้สะอาดและแห้งในระหว่างการขนส่ง  
หมายเหตุ: ข้อนี้อ้างอิงเป็นเพียงข้อเสนอแนะสำหรับผู้ปฏิบัติเท่านั้น
- 8.14 มีการออกแบบวัสดุสำหรับการบรรจุและภาชนะบรรจุเพื่อการขนส่งที่เหมาะสม เพื่อป้องกันความเสียหายต่อยาระหว่างการขนส่ง  
หมายเหตุ: ข้อนี้อ้างอิงเป็นเพียงข้อเสนอแนะสำหรับผู้ปฏิบัติเท่านั้น

- 8.15 จัดให้มีมาตรการป้องกันบุคคลที่ไม่ได้รับอนุญาตเข้าถึงยาระหว่างการขนส่ง มีการปิดล้อมครรถให้เรียบร้อย มีคำแนะนำในการปฏิบัติงานเป็นต้น
- 8.16 มีการบันทึกความเสียหายที่มีต่อภาชนะบรรจุเพื่อการขนส่งและเหตุการณ์หรือปัญหาอื่นซึ่งเกิดขึ้นระหว่างการขนส่งและรายงานต่อหน่วยงานที่เกี่ยวข้องหรือผู้มีอำนาจและสืบสวนมีการดำเนินการตามมาตรฐานสำหรับวิธีการปฏิบัติงาน (SOP) ในกรณีที่สินค้าเสียหาย
- 8.17 ยาที่อยู่ในระหว่างขนส่งจะต้องมีเอกสารที่เหมาะสมกำกับไปด้วย

## ข้อ 9. การดำเนินการด้านเอกสาร หรือ การจัดการด้านเอกสาร

- 9.1 มีการจัดให้มีคำแนะนำและบันทึกเกี่ยวกับกิจกรรมทั้งหมดในการจัดส่งยา รวมทั้งการรับและการจ่ายยา
- 9.2 จัดให้มีและคงไว้ซึ่งมาตรฐานสำหรับวิธีการปฏิบัติงาน (SOP) เกี่ยวกับการเตรียม การทบทวน การอนุมัติ การใช้ และการควบคุมการเปลี่ยนแปลงของเอกสารทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการจัดส่งทั้งที่จัดทำขึ้นภายในและที่มาจากภายนอก
- 9.3 เอกสารโดยเฉพาะคำแนะนำและวิธีการปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับกิจกรรมซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพยา ควรจะได้รับการกำหนดรูปแบบ มีการทบทวน และมีผู้รับผิดชอบในการควบคุมการแจกจ่ายเอกสาร
- 9.4 ลักษณะ เนื้อหาและการเก็บรักษาเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการจัดส่งยาเป็นไปตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด
- 9.5 ต้องจัดทำและคงไว้ซึ่งวิธีปฏิบัติสำหรับการบ่งบอก การรวบรวม การจัดทำดัชนี การเรียกเก็บเอกสารคืน การจัดเก็บ การบำรุงรักษา การทำลาย และการเข้าถึงเอกสารที่ใช้ทั้งหมด
- 9.6 บันทึกข้อมูลทั้งหมดสามารถเรียกคืน เก็บ และรักษาไว้ ในที่ปลอดภัยที่สามารถป้องกันจากการถูกดัดแปลงโดยไม่ได้รับอนุญาต ความเสียหาย การขโมยและหรือการสูญหาย
- 9.7 มีการทบทวนเอกสารต่างๆ อย่างสม่ำเสมอและเป็นปัจจุบัน เมื่อมีการปรับปรุงแก้ไขเอกสารควรจัดให้มีระบบป้องกันการใช้อเอกสารเดิมที่ยกเลิกแล้ว
- 9.8 มีวิธีการส่งต่อข้อมูล รวมถึงข้อมูลด้านคุณภาพและด้านกฎระเบียบระหว่างผู้ผลิตและลูกค้า ตลอดจนการส่งต่อข้อมูลไปให้เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง
- 9.9 เอกสารเกี่ยวกับการจัดเก็บยา ควรเก็บรักษาและพร้อมที่จะแสดงได้เมื่อต้องการตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการจัดเก็บยา
- 9.10 มีบันทึกที่ถาวรไม่ว่าเป็นเอกสารหรืออิเล็กทรอนิกส์ สำหรับการเก็บผลิตภัณฑ์แต่ละอย่าง โดยมีการบ่งบอกสภาพการเก็บที่แนะนำ ข้อควรระวังที่ต้องปฏิบัติตาม (ถ้ามี) และวันที่ทดสอบซ้ำ (ถ้ามี) ควรปฏิบัติตามข้อกำหนดในตำรายา หรือตามข้อกำหนดเกี่ยวกับฉลากและภาชนะบรรจุตลอดเวลา
- 9.11 มีมาตรฐานสำหรับวิธีการปฏิบัติงาน (SOP) ในการทำแผนผังอุณหภูมิ ระบบรักษาความปลอดภัยเพื่อป้องกันการขโมยและทำให้เกิดการปนปลอมหรือทำให้เกิดความเสียหายกับสินค้าในสถานที่เก็บ วิธีการทำลายสินค้าที่ห้ามจำหน่าย และการจัดเก็บบันทึก
- 9.12 กรณียาที่มีความไวต่ออุณหภูมิหากพบมีปัญหาในระหว่างการจัดเก็บและจัดส่งให้สืบสวนหาสาเหตุและดำเนินการแก้ไข พร้อมทั้งเก็บบันทึกไว้อย่างน้อย 1 ปี หลังจากวันสิ้นสุดอายุของผลิตภัณฑ์
- 9.13 ในกรณีบันทึกการจัดเก็บข้อมูลในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์ มีการสำรองข้อมูล (back-up) ไว้เพื่อป้องกันอุบัติเหตุที่อาจทำให้ข้อมูลสูญหาย

## ข้อ 10. การบรรจุใหม่และการปิดฉลากใหม่ (Repackaging and relabelling)

10.1 การนำยามาบรรจุหรือปิดฉลากใหม่ กระทำโดยผู้ที่ได้รับอนุมัติและ/หรือได้รับอนุญาต โดยถูกต้องตาม พรบ. ยา

## ข้อ 11. ข้อร้องเรียน (Complaints)

- 11.1 มีวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรเกี่ยวกับการจัดการกับข้อร้องเรียน โดยแบ่งเป็นกรณีข้อร้องเรียนเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์หรือภาชนะการบรรจุ และเกี่ยวกับการจัดจำหน่าย ในกรณี ข้อร้องเรียนเกี่ยวกับคุณภาพผลิตภัณฑ์หรือภาชนะบรรจุ ผู้รับอนุญาตต้องได้รับการรายงานโดยเร็วที่สุด
- 11.2 ข้อร้องเรียนทั้งหมดและข้อมูลอื่นใดที่เกี่ยวข้องกับความบกพร่องที่สำคัญในผลิตภัณฑ์หรือเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ปลอม ควรได้รับการดำเนินการอย่างระมัดระวังตามวิธีปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรที่บ่งบอกถึงสิ่งที่จะต้องกระทำ รวมทั้งความจำเป็นในการเรียกเก็บผลิตภัณฑ์คืนหากเห็นสมควร
- 11.3 ข้อร้องเรียนใดๆ ที่เกี่ยวข้องกับความบกพร่องของวัสดุควรได้รับการบันทึกและสอบสวนเพื่อหาสาเหตุหรือเหตุผลของข้อร้องเรียน
- 11.4 ถ้าพบความบกพร่องในยาหรือสงสัยจะมีความบกพร่อง ต้องพิจารณาตรวจสอบยาที่ผลิตรุ่นอื่นๆ ด้วย
- 11.5 ควรมีการติดตามภายหลังการสืบสวนหาสาเหตุและการประเมินข้อร้องเรียนหากจำเป็น

## ข้อ 12. การเรียกเก็บผลิตภัณฑ์คืน (Recalls)

- 12.1 มีระบบและมาตรฐานสำหรับวิธีปฏิบัติที่ทำเป็นลายลักษณ์อักษรเพื่อเรียกเก็บยาที่ทราบหรือสงสัยว่ามีความบกพร่องคืนได้อย่างทันทีและมีประสิทธิภาพ โดยมีการมอบหมายให้มีผู้รับผิดชอบสำหรับการเรียกเก็บยาคืน
- 12.2 มีการตรวจสอบมาตรฐานสำหรับวิธีการปฏิบัตินี้เป็นประจำและปรับปรุงให้เป็นปัจจุบัน
- 12.3 ผู้ผลิตหรือผู้รับอนุญาตได้รับแจ้งในกรณีที่มีการเรียกเก็บยาคืน ถ้าการเรียกเก็บยาคืนกระทำโดยบุคคลอื่น นอกเหนือจากผู้ผลิตเริ่มแรกหรือผู้รับอนุญาต ควรมีการปรึกษาผู้ผลิตเริ่มแรกหรือผู้รับอนุญาตก่อนการเรียกเก็บยาคืนหากทำได้
- 12.4 มีการประเมินประสิทธิภาพการเตรียมการเพื่อการเรียกเก็บยาคืน เป็นระยะเวลาช่วงเวลาที่สม่ำเสมอ ยาที่เรียกเก็บคืนมีการแยกเก็บในที่ปลอดภัย และรอการจัดการที่เหมาะสม
- 12.5 มีการแยกเก็บยาที่เรียกเก็บคืนมาไว้ต่างหากในระหว่างการขนส่งและมีการปิดฉลากให้ ชัดเจน ว่าเป็นยาที่เรียกเก็บคืนมา หากไม่สามารถทำการแยกเก็บได้ในระหว่างการขนส่ง สินค้าเหล่านี้จะต้องบรรจุไว้อย่างมั่นคงปลอดภัยและปิดฉลากอย่างชัดเจน พร้อมมีหลักฐานการส่งคืนอย่างเหมาะสม
- 12.6 มีการรักษาสภาพการจัดเก็บยาซึ่งถูกเรียกเก็บคืนทั้งในระหว่างการจัดเก็บและการขนส่ง จนกระทั่งถึงเวลาที่ตัดสินใจดำเนินการกับผลิตภัณฑ์ที่มีปัญหานี้
- 12.7 ลูกค้านำทั้งหมดและผู้อนุญาตของทุกประเทศ (competent authorities) ที่ยาอาจจัดจำหน่ายถึง ต้องได้รับการแจ้งให้ทราบอย่างทันทีถึงเจตนาในการเรียกเก็บยาคืน เนื่องจากผลิตภัณฑ์มีหรือสงสัยว่ามีความบกพร่อง
- 12.8 ผู้รับผิดชอบในการเรียกเก็บยาคืนต้องได้รับบันทึกที่มีข้อมูลอย่างเพียงพอเกี่ยวกับยาที่ส่งไปให้ลูกค้า (รวมทั้งยาที่ส่งออกไปต่างประเทศ)

12.9 มีการบันทึกความคืบหน้าของกระบวนการเรียกเก็บยาคืนและออกรายงานผลสุดท้าย ซึ่งรวมการตรวจสอบความสอดคล้องระหว่างจำนวนยาที่ได้ส่งไปและที่รับคืนมา

### ข้อ 13. ยาที่ถูกปฏิเสธการรับและยาคืน (Rejected and returned products)

- 13.1 มีการบ่งชี้และจัดการยาที่ถูกปฏิเสธการรับและยาที่ส่งกลับคืนมายังผู้จัดจำหน่าย อย่างเหมาะสมและสอดคล้องกับวิธีปฏิบัติเกี่ยวกับการแยกเก็บยาเหล่านั้นไว้ในสถานที่กักกันโดยเฉพาะ หรือโดยวิธีการที่เท่าเทียมกัน (เช่น วิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์) ทั้งนี้เพื่อหลีกเลี่ยงความสับสนและป้องกันการส่งออกไปจำหน่ายใหม่จนกว่าจะมีการตัดสินใจในการจัดการกับยาเหล่านั้น ยาที่ถูกปฏิเสธการรับหรือยาคืน ควรจัดเก็บที่สถานะการจัดเก็บที่เหมาะสม ไร้ตลอดระยะเวลาที่เก็บและระหว่างการขนส่งจนกว่าได้ทำการตัดสินใจดำเนินการใด ๆ กับยาที่มีปัญหานี้
- 13.2 การประเมินและการตัดสินใจเกี่ยวกับการกำจัดผลิตภัณฑ์ยาเหล่านี้ ต้องทำโดยผู้ที่ได้รับมอบอำนาจโดยต้องคำนึงถึงลักษณะของยาที่คืนกลับมายังผู้จัดจำหน่าย สถานะการจัดเก็บเป็นพิเศษใดๆที่กำหนด สภาพของผลิตภัณฑ์ยา ประวัติและระยะเวลาตั้งแต่ยาถูกจำหน่ายออกไป หากมีข้อสงสัยใดๆ เกิดขึ้นเกี่ยวกับคุณภาพของยา ไม่ควรพิจารณาให้นำออกไปจำหน่ายหรือใช้ใหม่อีก
- 13.3 มีการจัดทำข้อกำหนดสำหรับการขนส่งที่เหมาะสมและปลอดภัยสำหรับยาคืน โดยให้สอดคล้องและเหมาะสมกับการจัดเก็บและข้อกำหนดอื่นๆ
- 13.4 มีการจัดทำข้อกำหนดสำหรับการขนส่งที่เหมาะสมและปลอดภัยสำหรับยาที่ถูกปฏิเสธการรับและวัสดุที่เป็นของเสียก่อนที่จะทำการกำจัด
- 13.5 มีการทำลายยาตามข้อกำหนดสากล ข้อกำหนดของประเทศหรือของท้องถิ่นที่เกี่ยวข้องกับการกำจัดผลิตภัณฑ์ยาเหล่านี้และรวมถึงพิจารณาถึงการพิทักษ์สภาพแวดล้อม
- 13.6 มีการจัดเก็บบันทึกยาคืน ยาที่ถูกปฏิเสธการรับและ/หรือผลิตภัณฑ์ยาที่ทำลายทั้งหมด

### ข้อ 14. ยาปลอม (Counterfeit pharmaceutical products)

- 14.1 มีการแยกยาปลอมหรือยาที่สงสัยว่าเป็นยาปลอมใดๆ ที่พบในระบบห่วงโซ่อุปทานของยาออกจากยาอื่นทันทีและทำบันทึก
- 14.2 ผู้รับอนุญาต ฝ่ายกฎหมายในประเทศหรือระหว่างประเทศที่เกี่ยวข้องตลอดจนหน่วยงานกำกับดูแลที่เกี่ยวข้องอื่นๆ ควรได้รับแจ้งให้ทราบทันที
- 14.3 มีการปิดฉลากกำกับว่าเป็นยาปลอมหรือยาที่สงสัยว่าปลอมให้ชัดเจนเพื่อป้องกันการส่งหรือนำไปขายอีก
- 14.4 หลังจากได้รับการยืนยันว่าเป็นยาปลอมแล้ว มีการตัดสินใจอย่างเป็นทางการเกี่ยวกับการกำจัดยานั้น พร้อมกับบันทึกการตัดสินใจไว้

### ข้อ 15. การนำเข้า (Importation)

- 15.1 มีการจำกัดจำนวนด่านนำเข้ายาในประเทศให้เหมาะสมและเป็นไปตามกฎหมาย
- 15.2 มีการเลือกด่านนำเข้าที่ตั้งอยู่ในทำเลที่เหมาะสมที่สุด

- 15.3 มีการเก็บยาที่นำเข้ามา ณ ด่านนำเข้าให้อยู่ภายใต้สถานะที่เหมาะสมและเป็นระยะเวลาสั้นที่สุดเท่าที่จะทำได้
- 15.4 ผู้นำเข้ายาต้องทำตามขั้นตอนที่จำเป็นทั้งหมดเพื่อให้มั่นใจได้ว่าผลิตภัณฑ์ไม่ถูกจัดดำเนินการอย่างผิดพลาดหรือสัมผัสกับสภาพการจัดเก็บที่อาจทำให้เกิดความเสียหายที่ท่าเรือหรือท่าอากาศยาน
- 15.5 ผู้ที่เกี่ยวข้องกับพิธีการศุลกากรควรได้รับการอบรมในส่วนที่เกี่ยวข้อง และสามารถติดต่อได้เมื่อต้องการ

## ข้อ 16. กิจกรรมจ้างทำ (Contract activities)

- 16.1 กิจกรรมใดๆที่เกี่ยวข้องกับการจัดจำหน่ายยาซึ่งได้มอบหมายให้ผู้อื่นหรือองค์กรอื่นทำการแทน มีการทำตามข้อกำหนดในสัญญาที่ทำเป็นลายลักษณ์อักษร ซึ่งตกลงกันระหว่างผู้ให้สัญญาและผู้รับสัญญา
- 16.2 ในสัญญามีการกำหนดความรับผิดชอบของแต่ละฝ่ายรวมถึงการปฏิบัติตามหลักของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการจัดส่งยา
- 16.3 ผู้รับสัญญาทั้งหมดมีการปฏิบัติสอดคล้องกับข้อกำหนดในแนวทางการปฏิบัติเหล่านี้
- 16.4 การทำสัญญาช่วงอาจกระทำได้ภายใต้เงื่อนไขเฉพาะและได้รับการยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรจากผู้ให้สัญญา
- 16.5 มีการตรวจสอบผู้รับสัญญา เป็นระยะๆ

## ข้อ 17. การตรวจสอบตนเอง (Self-inspection)

- 17.1 ระบบของการประกันคุณภาพรวมถึงการตรวจสอบตนเอง ซึ่งควรดำเนินการเพื่อตรวจสอบการนำมาปฏิบัติและความสอดคล้องกับหลักเกณฑ์ของ GDP และถ้าจำเป็น เพื่อดูการแก้ไขข้อบกพร่องและมาตรการในการป้องกัน
- 17.2 การตรวจสอบตนเองมีการดำเนินการอย่างเป็นอิสระโดยผู้รับมอบหมายงานที่มีความรู้ความสามารถ
- 17.3 มีการบันทึกผลของการตรวจสอบตนเองทั้งหมดไว้ รายงานการตรวจสอบควรบรรจุข้อสังเกตทั้งหมดที่พบระหว่างการตรวจสอบ และหากทำได้ควรเสนอมาตรการในการแก้ไข ผู้บริหารควรประเมินรายงานการตรวจสอบและบันทึกการแก้ไขที่ทำไป



5. หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดเก็บยา  
ทำยคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 942/2556

## สารบัญ

บทนำ (Introduction).....	41
นิยามศัพท์ (Glossary).....	41
ข้อ 1. บุคลากร (Personnel).....	43
ข้อ 2. อาคารสถานที่และสิ่งอำนวยความสะดวก (Premise and facilities).....	43
ข้อ 3. ข้อกำหนดในการจัดเก็บ (Storage requirements).....	45
ข้อ 4. สินค้าคืน (Returned goods).....	46
ข้อ 5. การจัดส่งสินค้าและการขนส่ง (Dispatch and transport).....	47
ข้อ 6. การเรียกเก็บผลิตภัณฑ์คืน (Product recalls).....	47

## บทนำ (Introduction)

หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดเก็บยาที่อ้างอิงและพัฒนามาจาก Guide to good storage practices for pharmaceuticals ซึ่งเป็นหลักเกณฑ์ที่องค์การอนามัยโลกจัดทำขึ้น มีรายละเอียดครอบคลุมการปฏิบัติที่ดีในการจัดเก็บยาในเรื่องต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับบุคลากร อาคารสถานที่และสิ่งอำนวยความสะดวก ข้อกำหนดในการจัดเก็บ สินค้าคืน การขึ้นระวางสินค้าและการขนส่ง และการเรียกเก็บผลิตภัณฑ์คืน ดังต่อไปนี้

## คำนิยามศัพท์ (Glossary)

คำอธิบายขยายความหมายของศัพท์ที่ใช้ในเอกสารนี้ใช้กับคำศัพท์ที่ปรากฏในระเบียบและข้อแนะนำที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน

### สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม (Active Pharmaceutical Ingredient, API)

หมายความว่า สารใด ๆ หรือส่วนผสมของสารใด ๆ ที่มีไว้เพื่อใช้ผลิตยาในรูปแบบต่างๆ (dosage form) ซึ่งเมื่อนำไปใช้ในการผลิตยาจะทำหน้าที่เป็นสารออกฤทธิ์สำคัญในยาสำเร็จรูปตำรับนั้น ๆ สารดังกล่าวใช้เพื่อความมุ่งหมายให้ได้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา หรือเพื่อผลโดยตรงในการวินิจฉัย ระวัง บรรเทา รักษา ป้องกันโรค หรือเพื่อให้เกิดผลต่อโครงสร้างหรือการทำหน้าที่ของร่างกาย

### การปนเปื้อน (Contamination)

หมายความว่า การได้รับการปนเปื้อนจากสารเคมีที่ไม่พึงประสงค์ หรือจุลชีพในธรรมชาติ หรือสิ่งแปลกปลอมอื่นเข้าสู่วัตถุดิบ (starting material) ยาระหว่างผลิต (intermediate) ยาสำเร็จรูป (finished product) หรือระหว่างการดำเนินการผลิต (production) การสุ่มตัวอย่าง (sampling) การบรรจุ (packaging) การแบ่งบรรจุ (repackaging) การจัดเก็บ (storage) หรือ การขนส่ง (transport)

### การปนเปื้อนข้ามผลิตภัณฑ์ (Cross-contamination)

หมายความว่า การเกิดการปนเปื้อนของวัตถุดิบ ยาระหว่างผลิต หรือยาสำเร็จรูป กับวัตถุดิบตัวอื่นหรือผลิตภัณฑ์อื่นระหว่างการดำเนินการผลิต

### สารเติมเนือยา, สารปรุงแต่งยา (Excipient)

หมายความว่า สารใดๆซึ่งไม่ใช่สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ได้ผ่านการประเมินความปลอดภัยและใช้เป็นสารส่งผ่านตัวยาออกฤทธิ์ในร่างกาย ดังนี้

- เป็นสารช่วยในระบบการส่งผ่านยา (drug delivery system) ที่ใช้ในการผลิต
- เป็นสารที่ใช้ป้องกัน เสริมหรือเพิ่มความคงตัว (stability) ชีวประสิทธิผล (bioavailability) หรือการยอมรับของผู้ป่วย (patient acceptability)
- ช่วยในการบ่งชี้ผลิตภัณฑ์ หรือ
- เสริมคุณลักษณะอื่นๆ เกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาในระหว่างการเก็บหรือใช้ยา

### วันสิ้นอายุ (Expiry date)

หมายความว่า วันที่กำหนดอายุการใช้สำหรับยาที่ผลิตแต่ละครั้ง ซึ่งแสดงว่าในช่วงระยะเวลาก่อนวันนั้น ยาดังกล่าวยังมีคุณภาพมาตรฐานตามข้อกำหนด ถ้าการจัดเก็บยาทำถูกต้องตามคำแนะนำตลอดตั้งแต่วันที่ผลิตถึงวันที่สิ้นอายุของยา

### การปิดฉลากยา (Labelling)

หมายความว่า กิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการคัดเลือกฉลากยาที่ถูกต้องตามข้อมูลที่กำหนด รวมทั้งการทำความสะอาดสายการบรรจุ (line clearance) และการปิดฉลากยา

### การผลิตยา (Manufacture)

หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการจัดหาวัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ การดำเนินการผลิต การควบคุมคุณภาพยา การอนุมัติให้ปล่อยหรือผ่าน การจัดเก็บ การจัดส่งยา หรือการควบคุมอื่นๆที่เกี่ยวข้อง

### วัตถุดิบ/วัสดุ (Materials)

หมายความว่า คำทั่วไปที่ใช้บ่งบอกถึง วัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ สารทดสอบ สารทำลาย สารช่วยในกระบวนการ และยาระหว่างผลิต

### วัสดุสำหรับการบรรจุ (Packaging material)

หมายความว่า วัสดุใดๆ ซึ่งรวมทั้งสิ่งพิมพ์ที่ใช้ในการบรรจุยา แต่ไม่รวมวัสดุ หีบห่อ ที่ใช้เพื่อการขนส่งสินค้า วัสดุที่ใช้สำหรับการบรรจุสามารถแบ่งออกเป็นปฐมภูมิ (Primary) หรือทุติยภูมิ (Secondary) ขึ้นอยู่กับว่าวัสดุนั้นๆ ถูกกำหนดให้สัมผัสกับยาโดยตรงหรือไม่

### ยา (Pharmaceutical product)

หมายความว่า ยาใดๆ ที่ผลิตขึ้นเพื่อใช้กับมนุษย์หรือสัตว์ ในรูปแบบของยาสำเร็จรูปหรือวัตถุดิบ

### การดำเนินการผลิต (Production)

หมายความว่า การดำเนินงานทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการผลิต ตั้งแต่รับวัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ ผ่านกระบวนการผลิต และการบรรจุจนได้ยาสำเร็จรูป

### วันที่ต้องตรวจสอบซ้ำ (Retest date)

หมายความว่า วันที่ที่วัสดุควรได้รับการตรวจสอบซ้ำ เพื่อดูว่ายังเหมาะสมกับการใช้งานต่อไปได้อีกหรือไม่

### การจัดเก็บ (Storage)

หมายความว่า การจัดเก็บยาและวัสดุจนถึงการใช้งาน

### คู่ค้า (Supplier)

หมายความว่า ผู้ที่จัดจำหน่ายยา และวัสดุอื่นๆ ตามการสั่งซื้อ ซึ่งอาจเป็นตัวแทน นายหน้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้ผลิตหรือผู้ค้า ซึ่งควรเลือกคู่ค้าที่ได้รับมอบอำนาจแต่งตั้งเป็นตัวแทนที่ถูกต้อง

## ข้อ 1. บุคลากร (Personnel)

1.1 ในสถานที่จัดเก็บยาแต่ละสถานที่ เช่น สถานที่ผลิตยา คลังสินค้า สถานที่ขายส่งยา สถานที่ขายยาและห้องเก็บยาของโรงพยาบาล ควรจัดให้มีบุคลากรอย่างเพียงพอและมีคุณสมบัติเหมาะสมที่จะดำเนินการให้บรรลุวัตถุประสงค์ของการประกันคุณภาพยาที่เก็บ โดยมีการปฏิบัติตามกฎระเบียบที่กำหนดไว้อย่างถูกต้อง

1.2 บุคลากรทั้งหมดควรได้รับการอบรมอย่างดี เกี่ยวกับการจัดเก็บยา ระเบียบการปฏิบัติงาน ขั้นตอนการดำเนินการและระบบความปลอดภัย (safety)

1.3 บุคลากรทั้งหมดต้องผ่านการอบรมและปฏิบัติตามหลักสุขอนามัยบุคคล (personal hygiene) และการสุขลักษณะ (sanitation)

1.4 บุคลากรที่ปฏิบัติงานในสถานที่จัดเก็บยา ควรสวมใส่ชุดป้องกันที่เหมาะสมกับงานหรือชุดทำงานที่เหมาะสมกับหน้าที่งานที่ปฏิบัติ

## ข้อ 2. อาคารสถานที่จัดเก็บและสิ่งอำนวยความสะดวก (Premises and facilities)

### พื้นที่จัดเก็บ (Storage areas)

2.1 ต้องมีมาตรการในการป้องกันผู้ไม่ได้รับอนุญาตผ่านเข้ามาในบริเวณจัดเก็บยา

2.2 พื้นที่จัดเก็บยาควรมีขนาดเพียงพอที่จะจัดเก็บพัสดุต่าง ๆ และผลิตภัณฑ์หลากหลายประเภทอย่างเป็นระเบียบ เช่น วัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ ยาสำเร็จรูป ยาสำเร็จรูปรอการแบ่งบรรจุ และยาสำเร็จรูปยาระหว่างรอผลวิเคราะห์ ยาที่ผลวิเคราะห์ผ่านการอนุมัติ ยาที่ผลวิเคราะห์ไม่ผ่านการอนุมัติ ยาที่รับคืนจากตลาด และยาที่เรียกเก็บคืน

2.3 วัสดุสำหรับการบรรจุที่เป็นสิ่งพิมพ์ ควรให้ความสำคัญอย่างมากที่จะต้องมีความถูกต้องสอดคล้องกับยา และควรให้ความเอาใจใส่เป็นพิเศษในการเก็บรักษาและความปลอดภัยต่อวัสดุที่เก็บรักษา

2.4 พื้นที่จัดเก็บควรได้รับการออกแบบหรือปรับให้มีสภาพการจัดเก็บที่ดี โดยเฉพาะให้มีสถานที่สะอาดและแห้งภายใต้ระดับอุณหภูมิที่เหมาะสม ในกรณีที่มีข้อกำหนดสภาพการจัดเก็บเป็นพิเศษตามที่ระบุไว้บนฉลาก (เช่น อุณหภูมิ และระดับความชื้นสัมพัทธ์) สิ่งเหล่านี้ต้องจัดให้ตรงตามที่กำหนด ตรวจสอบ และบันทึกไว้ วัตถุดิบและยาควรจัดเก็บให้สูงขึ้นพ้นการสัมผัสกับพื้น พาเลท (pallets) ให้มีระยะห่างเพียงพอแก่การทำความสะอาดและการตรวจตราพาเลทรองรับสินค้าควรเก็บให้มีสภาพดี สะอาด และได้รับการซ่อมแซมให้คงสภาพใช้งาน

2.5 พื้นที่จัดเก็บต้องสะอาดและปราศจากการสะสมของขยะหรือสิ่งมีชีวิต ควรเขียนข้อปฏิบัติการสุขลักษณะ (sanitation) ให้ชัดเจน เป็นลายลักษณ์อักษร บ่งบอกถึงวิธีการและความถี่ในการทำความสะอาดสถานที่และพื้นที่จัดเก็บ ควรมีตารางกำหนดการฉีดพ่นสารควบคุมสัตว์และแมลง (pest control) เป็นลายลักษณ์อักษรเช่นเดียวกัน สารที่ใช้ฉีดพ่นควบคุมสัตว์และแมลงต้องเป็นสารที่ปลอดภัยต่อคน และไม่เสี่ยงต่อการเกิดการปนเปื้อนกับวัตถุดิบหรือยา ในพื้นที่จัดเก็บควรมีข้อกำหนดวิธีการทำความสะอาดจัดสารตกค้างเพื่อให้หมดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน

2.6 บริเวณหรือท่าเทียบรถรับส่งสินค้าขาออก (bay) ควรสามารถป้องกันผลิตภัณฑ์จากสภาพอากาศได้ในกรณีจำเป็นบริเวณรับของ ต้องมีการออกแบบและติดตั้งอุปกรณ์ที่พร้อมจะทำให้หีบห่อบรรจุภัณฑ์ของวัตถุดิบและยาสะอาดในเวลาขนถ่ายจากตู้สินค้าขาเข้าก่อนขนย้ายเข้าพื้นที่จัดเก็บ

2.7 ยาที่อยู่ในสถานะกักกันและแยกเก็บในพื้นที่เฉพาะ พื้นที่จัดเก็บนั้นต้องมีป้ายระบุไว้ชัดเจนและควบคุมการเข้าออกไว้เฉพาะผู้ได้รับอนุญาตเท่านั้น ถ้ามีระบบอื่นใดที่ใช้แทนการแยกสถานที่จัดเก็บสินค้าต้องมั่นใจว่ามีความปลอดภัยที่เทียบกัน เช่น ถ้าใช้ระบบคอมพิวเตอร์ต้องสามารถตรวจสอบความถูกต้องของโปรแกรมได้ (validation) เพื่อยืนยันการมีระบบรักษาความปลอดภัย (security) ในการควบคุมการเข้าถึงด้วย

2.8 ควรมีพื้นที่เฉพาะสำหรับสุ่มตัวอย่างวัตถุดิบในสภาพแวดล้อมที่มีระบบควบคุม ถ้าการสุ่มเก็บตัวอย่างกระทำในพื้นที่จัดเก็บวัตถุดิบ การสุ่มตัวอย่างนั้นต้องทำด้วยวิธีการที่สามารถป้องกันการปนเปื้อน (contamination) หรือการปนเปื้อนข้ามผลิตภัณฑ์ (cross-contamination) ได้ และในพื้นที่ที่มีการสุ่มตัวอย่างต้องมีวิธีการปฏิบัติในการทำความสะอาดอย่างเพียงพอ

2.9 การจัดเก็บวัตถุดิบหรือยาที่ไม่ผ่านการอนุมัติ สิ้นอายุ ที่คืนจากตลาด หรือที่เรียกเก็บคืน ด้วยการแยกพื้นที่เฉพาะหรือการใช้วิธีการอื่นใดที่สามารถตรวจสอบความถูกต้องของโปรแกรม เช่น วิธีการในระบบอิเล็กทรอนิกส์ ควรสามารถบ่งบอกสถานะของวัสดุ ยา และพื้นที่ได้อย่างชัดเจนเหมาะสม

2.10 สารที่ออกฤทธิ์แรงและสารกัมมันตรังสี วัตถุเสพติด วัตถุมีพิษ ตลอดจนวัตถุหรือยาอันตรายที่สามารถก่อให้เกิดความเสี่ยงจากการใช้ในทางที่ผิด (abuse) สารไวไฟหรือระเบิดได้ (เช่น ของเหลวไวไฟ แก๊สแข็งหรือบรรจุภายใต้แรงดันสูง) ควรจัดเก็บในพื้นที่เฉพาะที่มีระบบความปลอดภัย และมาตรการควบคุมการรักษาความมั่นคงปลอดภัย (security) อย่างเข้มงวด

2.11 วัตถุดิบและยา ควรได้รับการจัดเก็บและจัดจ่ายให้ถูกต้องตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา ตามที่กำหนดไว้ในเอกสารที่เกี่ยวข้อง

2.12 วัตถุดิบและยา ควรได้รับการจัดเก็บในลักษณะที่สามารถป้องกันการปนเปื้อน หรือเกิดการปนเปื้อนข้ามผลิตภัณฑ์ ได้

2.13 วัตถุดิบและยา ควรได้รับการจัดเก็บในสภาพที่ทำให้มั่นใจได้ว่า สามารถรักษาระดับคุณภาพไว้ได้ และจัดจ่ายหมุนเวียนตามอายุยาที่เหลือคือ สิ้นอายุก่อนจ่ายออกก่อน (FEFO, first expiry/first out)

2.14 วัตถุดิบและยาที่ไม่ผ่านการอนุมัติ (rejected) ควรระบุสถานะให้ชัดเจนและแยกเก็บภายใต้ระบบกักกัน เพื่อป้องกันการนำสินค้าไปใช้จนกว่าจะมีการพิจารณาการดำเนินการขั้นสุดท้ายกับสินค้านั้นๆ

2.15 ยาเสพติดให้โทษและวัตถุออกฤทธิ์ควรจัดเก็บไว้ให้ถูกต้องตามอนุสัญญานานาชาติ และกฎหมายหรือระเบียบกระทรวงว่าด้วยการจัดเก็บยาเสพติด

2.16 ยาที่แตกหรือเสียหายควรแยกจัดเก็บจากสินค้ามีไว้เพื่อจำหน่าย (usable stock)

2.17 พื้นที่จัดเก็บควรมีระบบไฟฟ้าให้แสงสว่างที่เพียงพอ เพื่อให้การปฏิบัติงานเป็นไปอย่างถูกต้องแม่นยำ และปลอดภัย

#### สภาวะการจัดเก็บ (Storage conditions)

2.18 สภาวะการจัดเก็บวัตถุดิบและยาควรสอดคล้องตามที่ระบุไว้ในฉลากยา ซึ่งเป็นข้อกำหนดที่ได้จากผลการทดสอบความคงสภาพของยา

#### การควบคุมสภาวะการจัดเก็บ (Monitoring of storage conditions)

2.19 มีการบันทึกอุณหภูมิในพื้นที่จัดเก็บไว้เป็นลายลักษณ์อักษรเพื่อการติดตาม ตรวจสอบ ทวน อุปกรณ์ที่ใช้ตรวจสอบสภาวะการจัดเก็บควรผ่านการตรวจสอบสภาพเป็นระยะๆ และบันทึกผลการตรวจสอบสภาพไว้เป็นหลักฐาน ข้อมูลการติดตามตรวจสอบสภาวะการจัดเก็บต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อยอีก 1 ปี ภายหลังจากวันสิ้นอายุของวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์หรือตามข้อกำหนดในกฎระเบียบของหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง การรายงานอุณหภูมิ ณ จุดวัดอุณหภูมิทุก

จุดควรมีความสม่ำเสมอตลอดพื้นที่จัดเก็บ และแผนผังจุดวัดอุณหภูมิควรรวมถึงตำแหน่งที่อุณหภูมิมีโอกาสผันแปรได้มากที่สุด

2.20 อุปกรณ์สำหรับการตรวจสอบ ควรได้รับการสอบเทียบ (calibration) ตามระยะเวลาที่กำหนด

### ข้อ 3. ข้อกำหนดในการจัดเก็บ (Storage requirements)

#### งานเอกสาร (Documentation)

*คำสั่งการที่เป็นลายลักษณ์อักษรและบันทึกต่างๆ (Written instructions and records)*

3.1 คำสั่งการและบันทึกต่างๆ เกี่ยวกับกิจกรรมในพื้นที่จัดเก็บ รวมทั้งการจัดการเกี่ยวกับสินค้าสิ้นอายุ ควรทำบันทึกเป็นลายลักษณ์อักษร เอกสารเหล่านี้ต้องอธิบายขั้นตอนการจัดเก็บสินค้าอย่างละเอียดและบ่งบอกเส้นทางของวัตถุดิบและยา รวมทั้งเอกสารข้อมูลภายในองค์กรเพื่อให้สามารถติดตามเรียกเก็บยาคืนได้หากต้องการ

3.2 มีข้อมูลการจัดเก็บวัตถุดิบหรือยาแต่ละชนิด อยู่ในรูปสิ่งพิมพ์หรือระบบอิเล็กทรอนิกส์ที่ระบุรายละเอียดสถานะการจัดเก็บ ข้อควรระวังที่ควรทราบ รวมทั้งวันที่ต้องทดสอบซ้ำ (retest date) โดยยึดถือตามตำราที่กำหนด (pharmacopoeial requirements) และกฎระเบียบของประเทศที่เป็นปัจจุบันเกี่ยวกับฉลากและภาชนะบรรจุ

3.3 ควรมีการจัดเก็บบันทึกสำหรับการรับยาแต่ละครั้ง บันทึกดังกล่าวควรรวมรายละเอียดของรายการสินค้า คุณภาพ ปริมาณ ชื่อผู้ขาย เลขที่ผลิตของผู้ขาย วันที่รับสินค้า เลขรับ สินค้าที่กำหนดขึ้นและวันที่ยาสิ้นอายุ การเก็บหลักฐานที่เป็นเอกสารต้องเก็บตามระยะเวลาที่กฎหมายกำหนด (ถ้าไม่มีข้อกำหนดตามกฎหมายระเบียบให้เก็บเอกสารไว้จนครบอีก 1 ปีหลังวันสิ้นอายุของวัสดุหรือผลิตภัณฑ์)

3.4 ควรเก็บข้อมูลไว้อย่างละเอียดครบถ้วนตั้งแต่การรับเข้าวัสดุหรือยา และการจ่ายออกให้ถูกต้องตามที่กำหนดไว้ในระบบ เช่น เลขที่การผลิต เป็นต้น

#### การปิดฉลากและภาชนะบรรจุ (Labelling and containers)

3.5 วัสดุและยาทั้งหมดควรเก็บหรือบรรจุในภาชนะที่ไม่ทำให้คุณภาพของวัสดุ วัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ที่บรรจุอยู่ในภาชนะเปลี่ยนแปลงไป ในขณะเดียวกันต้องป้องกันผลกระทบจากภายนอกได้ ในบางกรณีรวมถึงการป้องกันการปนเปื้อนจากเชื้อแบคทีเรียด้วย

3.6 ภาชนะบรรจุทั้งหมดต้องมีฉลากปิดที่มีรายละเอียดที่ชัดเจน ซึ่งอย่างน้อยจะต้องบอกชื่อของวัตถุดิบ ครั้งที่ผลิต วันที่ยาสิ้นอายุ วันที่ต้องตรวจสอบซ้ำ เงื่อนไขการจัดเก็บและตำราที่ใช้อ้างอิง ไม่ควรใช้ตัวย่อหรือรหัสที่ไม่เป็นสากล

#### การรับเข้าวัสดุและยา (Receipt of incoming materials and pharmaceutical products)

3.7 ในการรับของเข้าแต่ละครั้งควรตรวจสอบกับเอกสารสั่งซื้อ (purchase order) ที่เกี่ยวข้องและตรวจสอบความถูกต้องของภาชนะบรรจุ เช่น รายละเอียดบนฉลาก ครั้งที่ผลิต ชนิดและปริมาณของวัสดุหรือยา

3.8 การรับของเข้ามาต้องผ่านการตรวจรับอย่างถี่ถ้วนว่า บรรจุไว้ในภาชนะชนิดเดียวกันโดยตลอด ในกรณีที่ยามีหลายครั้งที่ผลิตควรแยกเก็บตามครั้งที่ผลิต

3.9 ควรตรวจสอบภาชนะบรรจุทุกภาชนะอย่างละเอียด เพื่อสังเกตการปลอมปน และความเสียหาย ถ้ามีภาชนะบรรจุใดน่าสงสัยควรแยกภาชนะนั้นๆ หรือยาทั้งหมดเข้าพื้นที่กักกันเพื่อการตรวจสอบต่อไป

3.10 การสู่มตัวอย่างควรกระทำโดยบุคลากรที่ได้รับการฝึกอบรมอย่างเหมาะสมและ ปฏิบัติตามข้อกำหนดของการสู่มตัวอย่างให้เข้มงวด ภาชนะใดที่มีการสู่มตัวอย่างออกไปต้องมีฉลากปิดแสดงแจ้งไว้ให้ชัดเจน

3.11 ภายหลังจากสู่มตัวอย่าง ควรจัดเก็บสินค้าไว้ในบริเวณที่กักกัน โดยแยกชุดตลอดระยะเวลาระหว่างการกักกัน และการจัดเก็บในภายหลัง

3.12 วัตถุประสงค์หรือยาควรแยกเก็บในพื้นที่กักกันจนกว่าจะมีเอกสารแจ้งผ่านการอนุมัติ หรือไม่ผ่านการอนุมัติออกมาเป็นหลักฐาน

3.13 ควรมีการตรวจที่รับรองได้ว่าวัสดุหรือยาที่ไม่ผ่านการอนุมัติจะไม่ถูกนำไปใช้วัสดุหรือยาเหล่านั้นต้องแยกเก็บจากวัสดุหรือยาอื่นในระหว่างรอการทำลาย หรือส่งคืนผู้จำหน่าย

#### *การหมุนเวียนสินค้าคงคลังและการควบคุม (Stock rotation and control )*

3.14 ต้องมีการตรวจสอบสินค้าคงคลังเป็นระยะ ๆ โดยเปรียบเทียบระหว่างข้อมูลในบันทึกกับสินค้าที่นับได้จริง

3.15 ควรทำการตรวจสอบเมื่อพบความแตกต่างของปริมาณสินค้าคงคลังที่มีนัยสำคัญ เพื่อหาสาเหตุว่า เกิดจากความสับสนโดยไม่ตั้งใจหรือการฉ้อโกง

3.16 ในบริเวณการผลิต ภาชนะบรรจุวัสดุหรือยาที่ถูกใช้ไปเพียงบางส่วนต้องปิดฝาและผนึกให้สนิทเพื่อป้องกันการเสื่อมคุณภาพหรือปนเปื้อนระหว่างการจัดเก็บ วัสดุหรือยาจากภาชนะที่ผ่านการเปิดและถูกใช้ไปบางส่วนควรใช้ให้หมดก่อนเปิดใช้ภาชนะใหม่

3.17 ไม่ควรจ่ายวัสดุ วัตถุประสงค์จากภาชนะที่ชำรุด นอกจากตรวจสอบได้ว่าคุณภาพของวัสดุวัตถุประสงค์ภายในไม่มีผลกระทบ ถ้าเป็นไปได้ควรแจ้งให้ผู้รับผิดชอบด้านควบคุมคุณภาพรับทราบ การดำเนินการใดๆ ในกรณีนี้ควรทำบันทึกเป็นหลักฐาน

#### *การควบคุมวัสดุและยาที่ล้าสมัยและเลิกใช้งาน (Control of obsolete and outdated materials and pharmaceutical products)*

3.18 ควรมีการตรวจสอบหาวัสดุและยาที่เก่าเก็บไม่เป็นปัจจุบันในคลังสินค้าอยู่เสมอ ระมัดระวังสังเกตเพื่อป้องกันการจ่ายวัสดุและยาที่ล้าสมัยและเลิกใช้งานออกไป

## **ข้อ 4. สินค้าคืน (Returned goods)**

4.1 สินค้าคืน รวมทั้งสินค้าที่เรียกเก็บคืน (recalled goods) ควรปฏิบัติตามขั้นตอนที่ได้รับการอนุมัติ (approved procedures) และทำบันทึกการรายงาน

4.2 ควรจัดเก็บสินค้าทั้งหมดที่คืนไว้ในพื้นที่กักกันจนกว่าจะได้ผ่านการประเมินคุณภาพจากผู้ที่ได้รับมอบหมายให้รับผิดชอบโดยตรงแล้ว จึงจะนำไปเก็บไว้ในคลังสินค้าเพื่อจำหน่าย

4.3 ควรแยกแยะ และบันทึกการจ่ายสินค้าไว้ในรายงานสินค้าคงคลัง เมื่อมีการจำหน่ายอีกครั้งหนึ่ง ไม่ควรนำผลิตภัณฑ์ที่คืนจากผู้ป่วยที่ผ่านสถานที่ขายยาหรือโรงพยาบาลเข้าคลังสินค้าเพื่อจำหน่าย แต่ควรทำลายทิ้ง



## ข้อ 5. การจัดส่งสินค้าและการขนส่ง (Dispatch and transport)

5.1 ควรขนส่งวัสดุและยาโดยดำเนินการในลักษณะที่ไม่กระทบต่อคุณภาพและรักษาสถานะการจัดเก็บให้ตลอดจนถึงมือผู้รับ

5.2 ควรระมัดระวังเป็นพิเศษในกรณีการจัดส่งยาแช่เย็นที่ใช้ น้ำแข็งแห้ง นอกจากการปฏิบัติเพื่อความปลอดภัยแล้ว ต้องรับรองได้ว่า วัสดุหรือผลิตภัณฑ์ไม่สัมผัสโดยตรงกับน้ำแข็งแห้งเพราะอาจเกิดผลกระทบต่อคุณภาพของวัสดุหรือยา เช่น การถูกแช่แข็ง

5.3 ควรใช้เครื่องตรวจวัดอุณหภูมิในระหว่างการขนส่งตามกรณีที่เหมาะสมและบันทึกข้อมูลอุณหภูมิไว้เพื่อการตรวจพบทวนสถานะการขนส่ง

5.4 ควรจัดส่งสินค้าและขนส่งวัสดุหรือยาเมื่อได้รับใบส่งสินค้าเท่านั้นและต้องบันทึกไว้เป็นเอกสารหลักฐาน

5.5 ควรจัดทำเอกสารวิธีปฏิบัติสำหรับการจัดส่งสินค้าและขนส่งวัสดุและยาตามคุณลักษณะของสินค้า พร้อมทั้งระบุข้อควรระวังพิเศษตามจำเป็น

5.6 ภาชนะขนส่งสินค้าควรสามารถป้องกันการกระทบต่าง ๆ จากภายนอก ฉลากส่งสินค้าบนกล่องต้องระบุชัดเจน และป้องกันการลบเลือนได้

5.7 ควรเก็บบันทึกการจัดส่งสินค้าไว้เป็นหลักฐาน ข้อมูลที่บันทึกไว้อย่างน้อยต้องมี

- วันที่
- ชื่อและที่อยู่ของลูกค้า
- รายละเอียดของผลิตภัณฑ์ยา เช่น ชื่อยา รูปแบบยา ความแรง ครั้งที่ผลิต และปริมาณ
- สถานะการขนส่งและการจัดเก็บ

5.8 ควรจัดเก็บบันทึกทั้งหมดให้เรียบร้อยพร้อมใช้และตรวจสอบได้เมื่อต้องการ

## ข้อ 6. การเรียกเก็บผลิตภัณฑ์คืน (Product recalls)

6.1 ควรจัดให้มีมาตรฐานสำหรับวิธีการปฏิบัติในการเรียกเก็บผลิตภัณฑ์ยาและวัตถุดิบที่รู้หรือสงสัยว่า จะมีปัญหาด้านคุณภาพคืนจากตลาดอย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพ