

(สำเนา)

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข  
เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา  
แผนปัจจุบัน สำหรับยาชีววัตถุ ตามกฎหมายว่าด้วยยา  
พ.ศ. ๒๕๔๙

โดยที่เป็นการสมควรกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน สำหรับยาชีววัตถุ ตามกฎหมายว่าด้วยยา ไว้เป็นการเฉพาะ

อาศัยอำนาจตามความในข้อ ๕ ข้อ ๖(๙) (๑๐) และข้อ ๗(๔) ของกฎกระทรวงกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการผลิตยาแผนปัจจุบัน พ.ศ. ๒๕๔๖ ซึ่งออกตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ อันมีบทบัญญัติบางประการเกี่ยวกับการจำกัดสิทธิและเสรีภาพของบุคคล ซึ่งมาตรา ๒๙ ประกอบมาตรา ๓๕ มาตรา ๓๙ มาตรา ๔๘ และมาตรา ๕๐ ของรัฐธรรมนูญแห่งราชอาณาจักรไทย บัญญัติให้กระทำได้โดยอาศัยอำนาจตามบทบัญญัติแห่งกฎหมาย รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข จึงออกประกาศไว้ดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับนี้ ให้ใช้บังคับตั้งแต่วันถัดจากวันประกาศในราชกิจจานุเบกษา

ข้อ ๒ ในประกาศนี้

“ยาชีววัตถุ” หมายถึง ยาที่ผลิตโดยวิธีการอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้

(๑) การเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ หรือเซลล์ชั้นสูง (eukaryotic cells)

(๒) การสกัดสารจากเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิต ทั้งมนุษย์ สัตว์ และพืช

(๓) เทคนิคดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA หรือ rDNA)

(๔) เทคนิคการผสมต่างพันธุ์ (hybridoma techniques)

(๕) การขยายพันธุ์จุลินทรีย์ในตัวอ่อนหรือในสัตว์

(๖) วิธีการอื่น ๆ ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศ

ยาชีววัตถุที่ผลิตโดยกระบวนการข้างต้นนี้ให้หมายรวมถึง สารก่อภูมิแพ้ (allergens) แอนติเจน (antigens) วัคซีน ฮอรโมน ไซโตไคน์ (cytokines) เอนไซม์ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเลือดและพลาสมาของมนุษย์ (human whole blood and plasma derivatives)

เซรัม (immune sera) อิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulins) แอนติบอดีที่ได้จากกลุ่มของเซลล์ที่เกิดจากเซลล์เดียว (monoclonal antibodies) และผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการหมักหรือจากดีเอ็นเอสายผสม

ข้อ ๓ นอกจากผู้รับอนุญาตและผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ จะต้องปฏิบัติตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๔๖ แล้ว ให้ผู้รับอนุญาตและผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการปฏิบัติตามความในหมวดที่ ๑ ถึงหมวดที่ ๗ ของประกาศฉบับนี้

#### หมวดที่ ๑

##### บุคลากร

ข้อ ๔ การจัดการด้านบุคลากร ให้ดำเนินการ ดังนี้

(๑) ต้องอยู่ภายใต้การควบคุมของผู้ที่ได้ผ่านการฝึกอบรมด้านเทคนิค ที่ใช้ในการผลิตยาชีววัตถุ และมีความรู้ทางวิทยาศาสตร์ซึ่งเป็นพื้นฐานการผลิตยาชีววัตถุ

(๒) จัดให้มีบุคลากรผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางที่เหมาะสมในการผลิตยาชีววัตถุตามแผนงานที่วางไว้

ข้อ ๕ บุคลากรที่ทำงานในพื้นที่สะอาดและปราศจากเชื้อต้อง

(๑) ผ่านการคัดเลือกด้วยความรอบคอบ เพื่อให้ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ได้อย่างถูกต้อง

(๒) ไม่เป็นโรคหรือมีสภาวะใด ๆ ที่มีผลต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์

(๓) เข้มงวดในเรื่องสุขลักษณะและความสะอาด

(๔) รายงานการเจ็บป่วยต่าง ๆ ซึ่งอาจทำให้มีการกระจายของเชื้อสู่

สภาพแวดล้อมของการทำงาน

(๕) ได้รับการตรวจสุขภาพเป็นระยะๆ โดยต้องไม่มีบุคคลที่มีการเจ็บป่วยที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ในพื้นที่การผลิต

ข้อ ๖ จัดให้มีบุคลากรจำนวนน้อยที่สุดในพื้นที่สะอาดและปราศจากเชื้อในระหว่างการผลิต และจัดให้มีการควบคุมตรวจสอบการผลิตให้อยู่ภายนอกห่างจากพื้นที่นี้

ข้อ ๗ ระหว่างปฏิบัติงานในแต่ละวันห้ามบุคลากรผ่านพื้นที่ที่มีการปฏิบัติงานเกี่ยวกับจุลินทรีย์หรือสัตว์ที่มีชีวิตไปยังพื้นที่ปฏิบัติงานเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์หรือสิ่งมีชีวิตอื่น นอกจากมีการตรวจสอบจนมั่นใจว่ามีการขจัดสิ่งปนเปื้อนแล้ว รวมถึงการเปลี่ยนเสื้อผ้าและรองเท้า ต้องทำตามมาตรฐานการปฏิบัติโดยเคร่งครัด

ข้อ ๘ ห้ามบุคคลที่ไม่เกี่ยวข้องกับการผลิต เข้าไปในบริเวณการผลิต แต่หากมีกรณีจำเป็นต้องเข้าไปในบริเวณนั้น ต้องให้บุคคลเหล่านั้นสวมชุดปราศจากเชื้อ

ข้อ ๙ ให้จัดแยกการทำงานระหว่างผู้ทำงานในกระบวนการผลิต กับผู้ทำงาน  
รับผิดชอบดูแลสัตว์ทดลองออกจากกัน

ข้อ ๑๐ ต้องขึ้นทะเบียนชื่อและคุณสมบัติของผู้รับผิดชอบในการอนุมัติบันทึก  
กระบวนการผลิตแต่ละรุ่น ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด

ข้อ ๑๑ ต้องมีการฝึกอบรมบุคลากรในกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพ  
ในสาขาต่าง ๆ อย่างเหมาะสม และมีบันทึกการฝึกอบรม และประเมินความสำเร็จของการฝึก  
อบรมเป็นระยะ

ข้อ ๑๒ จัดให้มีการฉีดวัคซีนที่เหมาะสมแก่บุคลากรทุกคนในส่วนการผลิต การ  
บำรุงรักษา การทดสอบและการดูแลสัตว์ทดลอง รวมทั้งทดสอบวัคซีนโรครยะติดต่อกันเป็นประจำ  
ต้องระมัดระวังปัญหาของผู้ปฏิบัติงานบางส่วนอาจสัมผัสเชื้อก่อโรค สารพิษ หรือสารก่อภูมิแพ้  
รวมทั้งหลีกเลี่ยงความเสี่ยงของการเกิดการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ด้วยสารเหล่านี้

ข้อ ๑๓ การเข้าสถานที่ผลิตวัคซีนปีซีซีต้องมีความเข้มงวด อนุญาตให้เข้าได้เฉพาะ  
ผู้ทำงานที่ได้รับการตรวจสุขภาพเป็นประจำ พนักงานที่เกี่ยวข้องกับการผลิตเลือดและผลิตภัณฑ์  
เลือดจากมนุษย์ควรได้รับการฉีดวัคซีนต้านไวรัสตับอักเสบบีด้วย

## หมวดที่ ๒

### อาคารสถานที่และอุปกรณ์

ข้อ ๑๔ การกำหนด ตำแหน่งของอาคารสถานที่ การออกแบบ การก่อสร้าง การ  
ปรับปรุงและบำรุงรักษา ต้องทำด้วยวิธีการอันเหมาะสม

ห้องปฏิบัติการ ห้องสำหรับปฏิบัติงาน ห้องอื่นๆ รวมตลอดถึงตัวอาคารที่ใช้  
สำหรับการผลิตชีววัตถุ และอาคารสัตว์ทดลอง ต้องได้รับการออกแบบและก่อสร้างด้วยวัสดุที่มี  
คุณภาพมาตรฐาน สามารถควบคุม รักษาความสะอาด ให้ปราศจากฝุ่น แผลงและสัตว์อื่น

ข้อ ๑๕ พื้นผิวของผนัง พื้น เพดาน ต้องเรียบไม่มีรอยแตก ไม่มีเศษวัสดุหลุด  
ร่วง ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อได้ง่าย

ข้อ ๑๖ ในกรณีที่มีความจำเป็น ต้องทำท่อระบายน้ำ ให้แยกท่อออกจากพื้นที่  
ปราศจากเชื้อ การติดตั้งท่อระบายน้ำต้องทำให้แน่นพอดี ด้วยท่อที่มีประสิทธิภาพ มีส่วนป้องกัน  
การไหลย้อนกลับ เพื่อป้องกันเชื้อจุลินทรีย์จากภายนอกไม่ให้เข้ามาปนเปื้อน และต้องติดตั้ง  
เครื่องทำความร้อนหรือวิธีอื่นใดเพื่อฆ่าเชื้อในท่อ สำหรับช่องเปิดบนพื้นใด ๆ ต้องเปิดได้และดี้น  
สามารถทำความสะอาดได้ง่ายและเชื่อมต่อสู่ท่อระบายน้ำทั้งภายนอกโดยมีระบบป้องกันไม่ให้เชื้อ  
จุลินทรีย์จากภายนอกไหลย้อนกลับเข้ามาปนเปื้อน

ข้อ ๑๗ อ่างล้างต้องแยกออกจากพื้นที่ปราศจากเชื้อ อ่างล้างที่ติดตั้งไว้ในบริเวณ  
ที่สะอาด ต้องทำจากวัสดุที่เหมาะสม ไม่มีช่องน้ำล้น น้ำที่ใช้ต้องเป็นไปตามมาตรฐานน้ำดื่ม

ข้อ ๑๘ มีระบบป้องกันการปนเปื้อนจากสารพิษ จุลินทรีย์ก่อโรค ไวรัสและสารอื่น ๆ ที่ใช้ในการผลิต รวมทั้งจุลินทรีย์ก่อโรคจากผู้ปฏิบัติงานมิให้มาปนเปื้อนในระบบระบายน้ำ หรือกระจายในอากาศระหว่างกระบวนการผลิต

ข้อ ๑๙ การใช้แสงสว่าง ความร้อน ระบบอากาศ และเครื่องปรับอากาศ ต้องควบคุมให้อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ อยู่ในระดับที่เหมาะสม กับการผลิตยาชีววัตถุแต่ละชนิด

ข้อ ๒๐ ตัวอาคารต้องอยู่ในสภาพดี มีการตรวจสอบสภาพของอาคารเป็นประจำ หากเกิดการชำรุดต้องซ่อมแซมด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษ ไม่ให้เกิดผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์

เนื้อที่ของอาคารต้องมีพื้นที่ปฏิบัติงานให้เพียงพอกับงานที่ต้องทำ สามารถดำเนินการควบคุมและติดต่อสื่อสารได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ห้องและอาคารทั้งหมดต้องมีความสะอาดถูกสุขอนามัยตลอดเวลา ในกรณีจำเป็นต้องใช้ห้องสำหรับผลิตยาชีววัตถุเพื่อวัตถุประสงค์อื่นเมื่อใช้เสร็จแล้วก่อนเริ่มต้นการผลิตยาชีววัตถุอีกครั้ง ต้องทำความสะอาดห้องอย่างละเอียดรอบคอบ ให้ถูกสุขลักษณะ

พื้นที่สำหรับเตรียมเนื้อเยื่อสัตว์และการเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ที่ยังไม่ได้ใช้ในกระบวนการผลิต ต้องแยกออกจากพื้นที่ที่ใช้สำหรับผลิตยาชีววัตถุปราศจากเชื้อโดยเด็ดขาด รวมทั้งการแยกระบบอากาศ และผู้ปฏิบัติงานด้วย

ข้อ ๒๑ การผลิตยาชีววัตถุหลายชนิดโดยใช้ห้อง สถานที่และอุปกรณ์ร่วมกัน ให้จัดแผนการผลิตชีววัตถุแต่ละชนิดแบบแคมเปญ เบซิส (campaign basis) คือ ให้อยู่ในระบบต่อเนื่องเป็นช่วงเวลาหนึ่ง โดยมีการผลิตหลายรุ่นติดต่อกัน และมีการหยุดผลิตเพื่อทำความสะอาดฆ่าเชื้อภายในห้องและอุปกรณ์ต่าง ๆ ให้เรียบร้อย ก่อนที่จะผลิตยาชีววัตถุอื่นต่อไป

ข้อ ๒๒ ให้แยกเก็บพันธุ์เชื้อแต่ละรุ่น (seed lot) และเซลล์แบงค์ (cell bank) ที่ใช้สำหรับผลิตยาชีววัตถุออกจากวัสดุอื่น ๆ การนำเข้าหรือนำออกให้กระทำเฉพาะผู้ที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องเท่านั้น

ข้อ ๒๓ การใช้จุลินทรีย์และเซลล์ที่มีชีวิตให้กระทำโดยใช้เครื่องมือและอุปกรณ์ที่สามารถควบคุมจุลินทรีย์และเซลล์ที่เพาะเลี้ยง ให้คงความบริสุทธิ์ และไม่ให้เกิดการปนเปื้อนในกระบวนการผลิต

ข้อ ๒๔ การบรรจุผลิตภัณฑ์ เช่น วัคซีนเชื้อตาย ทอกซอยด์ หรือสารสกัดจากแบคทีเรีย รวมถึงผลิตภัณฑ์ที่ผลิตจากเทคนิคดีเอ็นเอสายผสมที่ได้ทำให้หมดฤทธิ์แล้ว ในบริเวณอาคารสถานที่ร่วมกับยาชีววัตถุปราศจากเชื้ออื่น ๆ ให้กระทำได้โดยต้องขจัดการปนเปื้อนอย่างถูกต้อง หลังการบรรจุต้องใช้กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อและการล้างตามความเหมาะสม

ข้อ ๒๕ การผลิต ผลิตภัณฑ์จากจุลินทรีย์ที่มีการสร้างสปอร์ ต้องใช้สถานที่และอุปกรณ์ที่ออกแบบเฉพาะจนเสร็จสิ้นกระบวนการที่ทำให้หมดฤทธิ์ โดยเฉพาะเชื้อแบซิลลัส

แอนธราซิส (*Bacillus anthracis*) คล็อสทริเดียม บ็อทิวลินัม (*Clostridium botulinum*) และคล็อสทริเดียม เททานิ (*Clostridium tetani*) จะต้องใช้ความระมัดระวังเป็นพิเศษ โดยให้ใช้เครื่องมือเฉพาะสำหรับเชื้อแต่ละชนิดเท่านั้น

ในกรณีจำเป็นต้องใช้สถานที่และอุปกรณ์ร่วมกัน ให้ทำการผลิตครั้งละหนึ่งผลิตภัณฑ์ ตามแบบแคมเปญ เบซิส (campaign basis) เท่านั้น

ข้อ ๒๖ การผลิต ผลิตภัณฑ์ยา ที่ได้มาจากเลือดและพลาสมาของมนุษย์ ให้ใช้เครื่องมือและอุปกรณ์แยกเฉพาะ สำหรับผลิตภัณฑ์นั้น ๆ

ข้อ ๒๗ ภาชนะบรรจุของจุลินทรีย์หรือสารชีวภาพ (biological substances) ที่ใช้ในทุกระยะขั้นตอนการผลิต ต้องติดฉลากให้ชัดเจน ไม่หลุดง่าย เพื่อป้องกันการสับสนและต้องป้องกันการปนเปื้อนอย่างเหมาะสม โดย

- (๑) แยกพื้นที่ของกระบวนการผลิตออกจากพื้นที่การบรรจุ
- (๒) ไม่ทำการผลิตผลิตภัณฑ์ต่างชนิดในเวลาเดียวกัน เว้นแต่มีการแยกสถานที่และอุปกรณ์การผลิตออกจากกันอย่างเด็ดขาดไว้แล้ว
- (๓) มีระบบควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อหรือสารอันตรายใด ๆ โดยใช้ระบบแอร์ล็อค ระบบการดูดอากาศทิ้ง (air extraction) การเปลี่ยนเสื้อผ้า การล้างและการจัดการปนเปื้อนของเครื่องมือและอุปกรณ์อย่างมีประสิทธิภาพ
- (๔) มีระบบป้องกันการปนเปื้อนอันเนื่องมาจากการไหลเวียนกลับของอากาศที่ไม่ผ่านการกรอง หรือจากการกลับเข้ามาใหม่ โดยอุบัติเหตุของอากาศที่ถูกดูดทิ้ง
- (๕) ใช้ระบบปิดในการดำเนินการผลิต
- (๖) มีการป้องกันการฟุ้งกระจายของละออง (aerosol) ในอากาศที่อาจเกิดขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากการปั่นแยกตะกอนหรือการบดผสม
- (๗) แยกตัวอย่างที่มีพยาธิสภาพที่รับเข้ามาเพื่อการวินิจฉัย ออกจากพื้นที่ที่ใช้สำหรับการผลิตยาชีววัตถุ
- (๘) ใช้ภาชนะที่ปราศจากเชื้อหรือที่มีเอกสารรับรองว่ามีปริมาณจุลินทรีย์ (bioburden) ในระดับต่ำ

ข้อ ๒๘ การดำเนินการผลิตยาชีววัตถุปราศจากเชื้อ ให้ใช้พื้นที่ที่มีความดันอากาศเป็นบวก (positive pressure) ในกระบวนการผลิต แต่การปฏิบัติเกี่ยวกับเชื้อก่อโรค ให้ใช้พื้นที่ซึ่งออกแบบเฉพาะที่มีความดันอากาศเป็นลบ (negative pressure) และต้องเป็นไปตามข้อกำหนดในการควบคุมผลิตภัณฑ์นั้น ๆ (containment requirements)

ข้อ ๒๙ หน่วยจัดการระบบอากาศ (air-handling units) ต้องออกแบบเฉพาะเพื่อใช้กับพื้นที่ที่มีการผลิต (processing area) ตามระดับความเสี่ยงของจุลินทรีย์หรือสารก่อโรค ในกรณีที่มีการนำอากาศไหลเวียนกลับมาใช้ ต้องให้ไหลเวียนผ่านเฉพาะบริเวณที่มีการ

ผลิตเดิมนั้น และต้องมีการตรวจพิสูจน์เพื่อแสดงให้เห็นว่าสามารถป้องกันการปนเปื้อนต่อผลิตภัณฑ์และไม่เป็นอันตรายต่อผู้ปฏิบัติงานและสิ่งแวดล้อม การทำงานโดยใช้จุลินทรีย์หรือสารก่อโรค กลุ่มที่มีความเสี่ยง กลุ่มที่ ๔ ต้องไม่ให้ไหลเวียนกลับมาใช้อีก การดูดอากาศออกจากบริเวณที่มีจุลินทรีย์หรือสารก่อโรคในกลุ่มที่มีความเสี่ยงระดับ ๓ และ ๔ ต้องดูดออกผ่านเครื่องกรองชนิดทำให้ปราศจากเชื้อ และมีการตรวจสอบสภาพการทำงานของเครื่องกรองอากาศอย่างสม่ำเสมอ

จุลินทรีย์ หรือสารก่อโรค แบ่งระดับความเสี่ยงตามบัญชีแนบท้ายประกาศฉบับนี้

ข้อ ๓๐ กรณีที่มีการใช้สิ่งที่ทำให้ติดโรคได้ ในกระบวนการผลิต ของเสียจากการผลิต ต้องใช้ระบบจัดการปนเปื้อนที่มีประสิทธิภาพแบบจำเพาะ

ข้อ ๓๑ ระบบการวางท่อ วาล์วและตัวกรองอากาศ ต้องออกแบบอย่างเหมาะสม สะดวกในการทำความสะอาดและทำให้ปราศจากเชื้อ วาล์วบนถังหมักต้องเป็นชนิดที่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อด้วยไอน้ำ ตัวกรองอากาศ (air-vent filter) ต้องเป็นชนิดไม่ดูดซับน้ำ (hydrophobic) และได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๓๒ สารที่จำเป็นต้องตวงหรือชั่งระหว่างกระบวนการผลิต เช่น บัฟเฟอร์ ให้เก็บในบริเวณที่ผลิตโดยไม่ส่งกลับไปเก็บในสต็อกทั่วไป วัสดุแห่งที่ใช้ในการเตรียมบัฟเฟอร์ อาหารเลี้ยงเชื้อ และอื่น ๆ ต้องชั่งและเตรียมเป็นสารละลายในพื้นที่ควบคุมเฉพาะ ที่จะไม่ทำให้เกิดการปนเปื้อนในกระบวนการผลิต

### หมวดที่ ๓

#### อาคารเลี้ยงสัตว์และการดูแล

ข้อ ๓๓ อาคารสำหรับการผลิตและควบคุมยาชีววัตถุที่มีการใช้สัตว์ ต้องออกแบบและใช้วัสดุก่อสร้างให้เหมาะสมกับสภาพการใช้งาน ถูกสุขลักษณะและง่ายต่อการดูแลรักษา ความสะอาด โดยจะต้องปราศจากแมลงและสัตว์อื่นมารบกวน มีบริเวณกักกันสัตว์ที่เข้ามาใหม่ มีสถานที่เก็บอาหารสัตว์แยกไว้โดยเฉพาะ มีห้องปฏิบัติการสำหรับสัตว์ (inoculation room) โดยเฉพาะแยกออกจากห้องผ่าชันสูตรซาก (postmortem room) ต้องมีระบบกำจัดเชื้อของกรงสัตว์ ของเสียและซากสัตว์ อย่างมีประสิทธิภาพ

ข้อ ๓๔ การควบคุมคุณภาพและการทดสอบความปลอดภัย ของสัตว์ที่ใช้เพื่อการผลิต ต้องมีการบันทึกสุขภาพของสัตว์และติดตามตรวจสอบอย่างสม่ำเสมอ และจัดให้มีสถานที่เปลี่ยนเสื้อผ้า เครื่องแต่งกายเฉพาะสำหรับเจ้าหน้าที่ที่ทำงานในอาคารเลี้ยงสัตว์ และมีห้องอาบน้ำตามความจำเป็น กรณีมีการใช้สิ่งในการผลิตหรือควบคุมคุณภาพยาชีววัตถุ ต้องมีการพิจารณาให้เป็นไปตามข้อกำหนดใน Revised Requirements for Biological Substances No.7 ขององค์การอนามัยโลก

## หมวดที่ ๔

### การผลิต

ข้อ ๓๕ การผลิตยาชีววัตถุต้องมีมาตรฐานสำหรับวิธีปฏิบัติการของกระบวนการผลิตทั้งหมด และมีการปรับปรุงให้ทันสมัย

ข้อ ๓๖ ข้อกำหนดสำหรับสารตั้งต้น ต้องมีรายละเอียดของแหล่งที่มา วิธีการผลิต และรายละเอียดวิธีการควบคุม โดยเฉพาะทางจุลชีววิทยา เพื่อให้มั่นใจว่ามีความเหมาะสมแก่การนำไปใช้ และเป็นเงื่อนไขหนึ่ง ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๓๗ การเติมอาหารเลี้ยงเชื้อและเชื้อลงในถังหมักและถังอื่น ๆ ต้องทำด้วยความระมัดระวัง และต้องตรวจสอบให้แน่ใจว่าถังนั้นได้ประกอบอย่างถูกต้อง ก่อนที่จะเติมเชื้อลงไป

ข้อ ๓๘ อาหารเลี้ยงเชื้อควรทำให้ปราศจากเชื้อในภาชนะที่ใช้ในการผลิต สารที่ต้องเติมลงในถังหมัก เช่น ก๊าซ กรด ต่าง สารขจัดฟอง ต้องทำให้ปราศจากเชื้อโดยผ่านการกรองในระบบ

ข้อ ๓๙ การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องกระทำด้วยความรอบคอบ

ข้อ ๔๐ การทำให้เชื้อหรือสารพิษหมดฤทธิ์ระหว่างการผลิต ต้องมีมาตรการเพื่อหลีกเลี่ยงความเสี่ยงของการปนเปื้อนระหว่างผลิตภัณฑ์ ที่ผ่านกระบวนการแล้วกับผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่ผ่านกระบวนการ

ข้อ ๔๑ การผลิตชีววัตถุที่ใช้กระบวนการทำให้บริสุทธิ์ โดยวิธีโครมาโตกราฟี ต้องแยกเครื่องมือและอุปกรณ์ สำหรับผลิต ผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด ต้องทำความสะอาดอุปกรณ์ และทำให้ปราศจากเชื้อในการผลิตผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่น ต้องกำหนดอายุการใช้งานของคอลัมน์และวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อของอุปกรณ์ และมีการตรวจสอบติดตามปริมาณเชื้อและปริมาณเอ็นโดทอกซิน (Endotoxin) ในระบบเป็นพิเศษ

## หมวดที่ ๕

### ฉลาก

ข้อ ๔๒ ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุต้องมีฉลากแสดงชัดเจน และคงทนถาวรติดที่ภาชนะบรรจุในทุกสภาพการเก็บรักษา

ข้อ ๔๓ ข้อมูลบนฉลากที่ติดบนภาชนะและฉลากที่หีบห่อ ต้องได้รับการอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ข้อ ๔๔ ฉลากบนภาชนะบรรจุต้องแสดงข้อมูลให้ครบถ้วน ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม รวมทั้งต้องแสดงข้อมูลเพิ่มเติม ดังนี้

- (๑) สภาวะการเก็บรักษา หรือข้อควรระวังที่จำเป็นในการขนส่ง
- (๒) วิธีใช้ คำเตือน และข้อควรระวังที่จำเป็น
- (๓) ชนิดและปริมาณของสารอื่นใด ที่อาจทำให้ผู้ใช้บางรายเกิดอาการไม่

พึงประสงค์

ในกรณีภาชนะบรรจุยาที่มีขนาดเล็กจนไม่อาจแสดงฉลากที่มีข้อความตามที่กำหนด การยกเว้นให้เป็นไปตามมาตรา ๒๕(๓) แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม

ข้อ ๔๕ ฉลากบนหีบห่อ นอกจากต้องมีข้อมูลที่แสดงในฉลากบนภาชนะบรรจุแล้ว อย่างน้อยต้องแสดงชนิดและปริมาณของสารกันเสีย (preservatives) หรือสารเติมแต่ง (additives) ในผลิตภัณฑ์ด้วย

ข้อ ๔๖ เอกสารกำกับยา ต้องระบุวิธีการใช้ ข้อห้ามใช้ หรืออาการไม่พึงประสงค์

## หมวดที่ ๖

### บันทึกการผลิตยาชีววัตถุ

ข้อ ๔๗ บันทึกการผลิตยาชีววัตถุ ต้องมีรายละเอียดประวัติการผลิตยาแต่ละรุ่น แสดงข้อมูลของผลิตภัณฑ์ที่ได้ผ่านการผลิต การทดสอบ การบรรจุ และการกระจาย ดังนี้

- (๑) ชื่อยาและความแรง
- (๒) วันที่ผลิต
- (๓) ครั้งที่ผลิต
- (๔) สูตรตำรับของยาแต่ละครั้งที่ผลิต รวมทั้งเอกลักษณ์ (identification) ของพันธุ์เชื้อ (seed) หรือสารตั้งต้น
- (๕) ครั้งที่ผลิตของส่วนประกอบแต่ละชนิดในสูตรยา
- (๖) ปริมาณยาหรือสารที่ได้ในขั้นตอนผลิตยาระยะต่าง ๆ
- (๗) การตรวจสอบและควบคุมอย่างเข้มงวดตลอดการผลิตและลงลายมือชื่อกำกับทุกขั้นตอนที่กำหนด
- (๘) บันทึกการทดสอบระหว่างการผลิตทุกขั้นตอน และผลการทดสอบ
- (๙) ตัวอย่างฉลาก
- (๑๐) ลักษณะเฉพาะของวัสดุสำหรับการบรรจุ
- (๑๑) การอนุมัติของผู้รับผิดชอบในการควบคุมการดำเนินการผลิต โดยการลงลายมือชื่อและวัน เดือน ปี ที่อนุมัติ



(๑๒) รายงานผลการวิเคราะห์ ที่ผู้รับผิดชอบได้ลงลายมือชื่อพร้อม วัน เดือน ปี รับรองว่ายาที่ผลิต เป็นไปตามข้อกำหนดตามที่ขึ้นทะเบียนไว้กับสำนักงาน คณะกรรมการอาหารและยา

(๑๓) บันทึกการอนุมัติปล่อยผ่านยาของฝ่ายควบคุมคุณภาพ ถ้าไม่ปล่อยผ่านยา ต้องมีบันทึกการกำจัดหรือการนำไปใช้ประโยชน์อื่นของรุ่นการผลิตนั้น

ข้อ ๔๘ ยาชีววัตถุแต่ละรุ่นที่ผลิต ต้องได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาก่อนนำออกจำหน่าย และต้องเก็บบันทึกการผลิตยา ไว้อย่างน้อย ๒ ปี หลังวันสิ้นอายุของยาชีววัตถุแต่ละรุ่น เพื่อให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ตรวจสอบได้ตลอดเวลา

ข้อ ๔๙ บันทึกการผลิตยาต้องสามารถตรวจสอบกลับไปได้ทุกขั้นตอนของการผลิต รวมถึงบันทึกการทำให้ปราศจากเชื้อของเครื่องมือ อุปกรณ์และวัสดุที่ใช้ในการผลิตทั้งหมด บันทึกการกระจายยาชีววัตถุ ต้องเรียกดูได้ทันที เมื่อจำเป็นต้องเรียกเก็บยาคืน

#### หมวดที่ ๗

##### การประกันคุณภาพและการควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๕๐ ฝ่ายประกันคุณภาพและควบคุมคุณภาพ มีหน้าที่ดังต่อไปนี้

- (๑) เตรียมรายละเอียด วิธีและขั้นตอนในการทดสอบหรือการวิเคราะห์
- (๒) ตรวจสอบการระบุชื่อและสถานะของตัวอย่างโดยละเอียดถี่ถ้วน และแยกเก็บ ไม่ให้เกิดการสับสนและปนเปื้อนระหว่างกัน
- (๓) ตรวจสอบการควบคุมและติดตามสถานะแวดล้อม ความถูกต้องของเครื่องมือให้เหมาะสมเพียงพอสำหรับการผลิต โดยละเอียดถี่ถ้วน
- (๔) ปล่อยผ่านหรือไม่ปล่อยผ่านวัตถุดิบและยาระหว่างผลิต
- (๕) ปล่อยผ่านหรือไม่ปล่อยผ่านวัสดุสำหรับการบรรจุ
- (๖) ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปแต่ละรุ่น
- (๗) ประเมินความเหมาะสมของสภาวะที่ใช้ในการเก็บ วัตถุดิบ สารหรือยาระหว่างผลิต และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป
- (๘) ประเมินคุณภาพและความคงสภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป รวมทั้งวัตถุดิบ สาร หรือยาระหว่างผลิต
- (๙) กำหนดวันสิ้นอายุให้มีความถูกต้องตามสภาวะการเก็บรักษา
- (๑๐) จัดทำและทบทวนวิธีการควบคุมคุณภาพและข้อกำหนดต่าง ๆ

(๑๑) ตรวจสอบผลิตภัณฑ์ที่ถูกส่งคืนและพิจารณาความเหมาะสมในการปล่อยหรือผ่านให้จำหน่ายได้อีกหรือนำกลับไปผ่านกระบวนการผลิตใหม่ หรือทำลาย รวมทั้งเก็บรักษาบันทึกการกระจายผลิตภัณฑ์ให้สามารถตรวจสอบได้

ข้อ ๕๑ ห้องปฏิบัติการในการควบคุมคุณภาพ ต้องออกแบบการติดตั้งอุปกรณ์ในห้องปฏิบัติการ รวมทั้งพื้นที่ใช้สอยต่าง ๆ ให้เหมาะสมกับสภาพการทำงาน เพียงพอสำหรับเก็บเอกสาร ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ การจัดทำบันทึกและการทดสอบ ควรจัดสร้างเป็นอาคารแยกออกจากพื้นที่การผลิต

ข้อ ๕๒ การควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต ในกรณีไม่สามารถทดสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปได้ ให้ทำการทดสอบในระหว่างขั้นตอนของการผลิตที่เหมาะสม

ข้อ ๕๓ การทดสอบวัตถุดิบทั้งด้านคุณภาพและปริมาณตามข้อกำหนด ในกรณีจำเป็นอาจใช้ใบรับรองของผู้ผลิตวัตถุดิบแทนการทดสอบ โดยผู้ผลิตวัตถุดิบนั้นต้องมีประวัติการผลิตที่เชื่อถือได้และได้รับการตรวจสอบอย่างสม่ำเสมอ

ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องทดสอบเอกลักษณ์ด้วยวิธีที่น่าเชื่อถือเพียงพออย่างน้อยหนึ่งการทดสอบ

ข้อ ๕๔ การเก็บตัวอย่างยาระหว่างผลิตและยาสำเร็จรูป ต้องเก็บในปริมาณที่เพียงพอ และเก็บรักษาในสภาวะที่เหมาะสม เพื่อการตรวจสอบซ้ำหรือการตรวจสอบยืนยันกระบวนการควบคุมคุณภาพยา หรือผลิตภัณฑ์ในรุ่นนั้น ๆ

ข้อ ๕๕ ขั้นตอนของการปฏิบัติที่สำคัญในการผลิต ต้องมีการตรวจสอบและบันทึกข้อมูลอย่างต่อเนื่องระหว่างผลิต

ข้อ ๕๖ การผลิตด้วยวิธีการเพาะเลี้ยงอย่างต่อเนื่อง ต้องมีการควบคุมคุณภาพเป็นพิเศษ

ประกาศ ณ วันที่ ๗ สิงหาคม พ.ศ. ๒๕๔๙

(ลงชื่อ) อนุทิน ชาญวีรกูล

(นายอนุทิน ชาญวีรกูล)

รัฐมนตรีช่วยว่าการฯ ปฏิบัติราชการแทน

รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข

(คัดจากราชกิจจานุเบกษา ฉบับประกาศทั่วไป เล่ม ๑๒๓ ตอนพิเศษ ๑๑๒ ง วันที่ ๒๐ ตุลาคม ๒๕๔๙)

บัญชีแนบท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข  
เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา  
แผนปัจจุบัน สำหรับยาชีววัตถุ ตามกฎหมายว่าด้วยยา  
พ.ศ. ๒๕๔๙

จุลินทรีย์ หรือ สารก่อโรค ตามประกาศฉบับนี้ แบ่งตามระดับความเสี่ยงเป็น ๔ กลุ่ม  
ดังนี้

กลุ่มที่ ๑ ได้แก่ จุลินทรีย์ หรือสารก่อโรค ที่ไม่ก่อให้เกิดโรคในมนุษย์หรือสัตว์ที่มี  
สุขภาพดี จุลินทรีย์หรือสารก่อโรคกลุ่มนี้ จัดอยู่ในระดับความเสี่ยงที่มีความรุนแรงเล็กน้อยหรือ  
ไม่มีผลกระทบต่อมนุษย์และชุมชน

กลุ่มที่ ๒ ได้แก่ จุลินทรีย์ หรือสารก่อโรค ที่สามารถก่อให้เกิดโรคในมนุษย์หรือสัตว์  
แต่ภายใต้สภาวะปกติแล้วจะไม่เป็นอันตรายที่รุนแรงต่อมนุษย์หรือสัตว์ ชุมชนหรือสิ่งแวดล้อม  
และสามารถจำกัดขอบเขตการแพร่กระจายได้ด้วยมาตรการป้องกันและการจัดการที่มี  
ประสิทธิภาพ จุลินทรีย์หรือสารก่อโรคกลุ่มนี้ จัดอยู่ในระดับความเสี่ยงที่มีความรุนแรง  
ปานกลางต่อมนุษย์หรือสัตว์ แต่จะมีความรุนแรงเล็กน้อยหรือไม่มีผลกระทบต่อชุมชน

กลุ่มที่ ๓ ได้แก่ จุลินทรีย์ หรือสารก่อโรค ที่โดยปกติมักจะก่อให้เกิดโรคในมนุษย์ หรือ  
สัตว์ที่รุนแรง แต่โดยทั่วไปแล้วจะไม่สามารถแพร่กระจายจากมนุษย์สู่มนุษย์ได้โดยการสัมผัส  
และสามารถทำการรักษาให้หายได้ด้วยสารกำจัดจุลินทรีย์หรือสารกำจัดปรสิต จุลินทรีย์หรือสาร  
ก่อโรคกลุ่มนี้ จัดอยู่ในระดับความเสี่ยงที่มีความรุนแรงสูงต่อมนุษย์หรือสัตว์ แต่จะมีความ  
รุนแรงเล็กน้อยหรือไม่มีผลกระทบต่อชุมชน

กลุ่มที่ ๔ ได้แก่ จุลินทรีย์ หรือสารก่อโรค ที่โดยปกติมักจะก่อให้เกิดโรคในมนุษย์หรือ  
สัตว์ที่ร้ายแรง ซึ่งบางครั้งไม่สามารถทำการรักษาให้หายได้ และอาจพร้อมที่จะแพร่กระจายจาก  
มนุษย์ไปสู่มนุษย์หรือจากสัตว์ไปสู่สัตว์หรือจากสัตว์ไปสู่มนุษย์ได้ โดยการสัมผัส จุลินทรีย์หรือ  
สารก่อโรคกลุ่มนี้ จัดอยู่ในระดับความเสี่ยงที่มีความรุนแรงสูงมากต่อมนุษย์และชุมชน

บัญชีการจัดแบ่งระดับความเสี่ยงของจุลินทรีย์หรือสารก่อโรค ให้เป็นไปตามประกาศ  
กรมอนามัย เรื่อง หลักเกณฑ์การควบคุมเชื้อแบคทีเรีย ริกเก็ตเซีย ไวรัส ราและปรสิต ฉบับ  
ประกาศ ณ วันที่ ๑๒ มิถุนายน พ.ศ. ๒๕๔๕ และเป็นไปตามที่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์  
ประกาศเพิ่มเติมภายหลัง รวมทั้งตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด  
เพิ่มเติม