

คำปรารภ

ด้วยหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ประกาศใช้ในประเทศไทยนั้น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้จัดทำคู่มือและคำอธิบายเป็นภาษาไทย และง่ายต่อการอ่านและทำความเข้าใจ แต่อย่างไรก็ดีหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาดังกล่าว เป็นฉบับที่มีการจัดทำมานานแล้ว ตั้งแต่ปี พ.ศ.2535 จึงมีบางหัวข้อที่ไม่ทันต่อเหตุการณ์ในปัจจุบัน ประกอบกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา มีนโยบายจะสมัครเข้าเป็นสมาชิก โครงการความร่วมมือระหว่างประเทศ ด้านการตรวจประเมินด้านยา (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S) ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาของประเทศไทย เพราะจะต้องปรับให้สอดคล้องกับ PIC/S GMP

ในการนี้ฝ่ายประกันคุณภาพ เล็งเห็นว่ามีความจำเป็นที่จะต้องเปรียบเทียบหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาทั้ง 2 ฉบับ ดังกล่าว เพื่อเตรียมความพร้อมของผู้ผลิตในประเทศในการปรับปรุงการผลิตให้เข้าสู่มาตรฐานใหม่ต่อไป แต่ในปัจจุบันนี้ PIC/S GMP ยังอยู่ในรูปแบบของภาษาต่างประเทศจึงทำให้ยากต่อการศึกษาทำความเข้าใจ ดังนั้นฝ่ายประกันคุณภาพ โดยความร่วมมือของนักวิชาการจากหน่วยงานต่าง ๆ จึงได้จัดทำคู่มือฉบับนี้ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาปรับปรุงการผลิตและให้บุคลากรของผู้ผลิตภายในประเทศใช้ศึกษา ค้นคว้า เพิ่มพูนความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับ GMP มากยิ่งขึ้น

โดยคู่มือฉบับนี้ จัดทำตามแนวทางของ PIC/S GMP ฉบับปี 2547 (PE 009-2, 1 July 2004) ที่ได้ดัดแปลง, อธิบายเพิ่มเติมในเนื้อหาบางส่วนเพื่อให้เหมาะสมและสอดคล้องกับสภาวะแวดล้อมการผลิตชีววัตถุสำหรับสัตว์ของประเทศไทย ทั้งนี้หากประสงค์ค้นคว้าเพิ่มเติม สามารถค้นคว้าได้จากฉบับภาษาอังกฤษได้

ฝ่ายประกันคุณภาพจึงหวังเป็นอย่างยิ่งว่า คู่มือฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ปฏิบัติงาน นักวิชาการ และผู้สนใจ ไม่มากก็น้อย และพร้อมกันนี้ฝ่ายประกันคุณภาพขอขอบพระคุณนักวิชาการและผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่าน ที่สละเวลาให้ความเห็นและข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการจัดทำคู่มือฉบับนี้

นักวิชาการและผู้ทรงคุณวุฒิ

.....

บทนำ

เพื่อเป็นการอำนวยความสะดวกในการจัดซื้อวัตถุดิบทางการค้าของยาและเวชภัณฑ์อื่นๆ และเพื่อเป็นการสร้างมาตรฐานในการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ ประกอบกับการสร้างความเชื่อมั่นในการรักษามาตรฐานขั้นสูงของการประกันคุณภาพในเรื่อง การวิจัยและพัฒนา การผลิตและการควบคุมคุณภาพของยาและเวชภัณฑ์อื่นๆ ระหว่างประเทศในสหภาพยุโรป จึงได้มีการจัดทำข้อตกลงในการประสานด้านมาตรฐานของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตภายใต้อนุสัญญาระหว่างประเทศด้านการตรวจประเมินด้านยาแห่งสหภาพยุโรป (Pharmaceutical Inspection Convention, PIC) และโครงการความร่วมมือระหว่างประเทศด้านการตรวจประเมินด้านยา (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S) โดยอาศัยแนวทางการจัดทำตามข้อเสนอแนะของสหภาพยุโรปในเรื่องที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต (GMP)

อย่างไรก็ดีเอกสารฉบับนี้ก็มีข้อแตกต่างบางประการจากข้อเสนอแนะของสหภาพยุโรป อาทิ เช่น

- ไม่มีการอ้างถึงข้อบังคับของสหภาพยุโรป
- การใช้คำศัพท์บางคำ
- การอ้างอิงใช้เกสซ์ดาร์บอื่นของแต่ละประเทศสมาชิก

บรรดามาตรฐานและหลักเกณฑ์ต่างๆ ในเอกสารฉบับนี้ใช้เพื่อเป็นข้อมูลอ้างอิงในการจัดเตรียมข้อมูล วิธีการผลิต ทั้งนี้ตามข้อกำหนดของโครงการความร่วมมือระหว่างประเทศด้านการตรวจประเมินด้านยา (PIC/S)

แต่ละประเทศสมาชิกจะต้องประกาศหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตเป็นกฎหมายภายในประเทศ โดยมีมาตรฐานอย่างน้อยเทียบเท่ามาตรฐานที่กล่าวถึงในเอกสารฉบับนี้ รวมทั้งเอกสารเพิ่มเติมหรือแก้ไข อีกด้วย

และบรรดามาตรฐานต่างๆ มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้ผลิตสามารถใช้เป็นแนวทางเบื้องต้นในการจัดทำข้อกำหนดเฉพาะด้านเพื่อให้เหมาะสมกับผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดที่มีข้อกำหนดเฉพาะ

เอกสารนี้ได้รวบรวมหลักการทั่วไปของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต ซึ่งมีรายละเอียดอยู่ในแต่ละบท และแนวทางของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตเฉพาะผลิตภัณฑ์อยู่ในภาคผนวกนี้

บรรดามาตรฐานต่างๆ ในเอกสารนี้ใช้สำหรับการผลิตยาและเวชภัณฑ์อื่นๆ สำหรับมนุษย์ แต่อย่างไรก็ตามยังแนะนำให้ใช้สำหรับการผลิตยาและเวชภัณฑ์อื่นๆ สำหรับสัตว์อีกด้วย

ทั้งนี้บรรดามาตรฐานหรือวิธีการอื่นๆ ที่ไม่ได้กล่าวถึงในเอกสารฉบับนี้ หากผู้ผลิตมีความประสงค์จะนำมาใช้แทนหรือเพิ่มเติมก็ได้ แต่ต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้องและให้ระดับของการประกันคุณภาพไม่น้อยกว่าเอกสารฉบับนี้

บทที่ 1

การบริหารระบบคุณภาพ

หลักการ

ผู้ผลิตต้องดำเนินการผลิต ผลิตภัณฑ์ให้อยู่ในมาตรฐานที่กำหนดไว้และสอดคล้องกับระเบียบข้อบังคับของทางราชการ โดยคำนึงถึงความปลอดภัย, คุณภาพและประสิทธิภาพ โดยการดำเนินการตามวัตถุประสงค์คุณภาพนั้น เป็นความรับผิดชอบของผู้บริหารระดับสูง โดยความร่วมมือของบุคลากรจากทุกส่วน/กลุ่ม/ฝ่าย/หน่วย และทุกระดับชั้น รวมถึงหน่วยงานที่เกี่ยวข้องตั้งแต่การจัดส่งวัตถุดิบและการขายสินค้า ซึ่งการดำเนินงานเพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์คุณภาพนี้จะต้องประกอบไปด้วย การวางแผนที่ครอบคลุมในทุกด้าน และการใช้ระบบการประกันคุณภาพอย่างถูกต้องโดยมีทั้งหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตและการควบคุมคุณภาพ ทั้งนี้ ยังต้องประกอบด้วยระบบเอกสารที่มีความสมบูรณ์และระบบการเฝ้าระวังที่มีประสิทธิภาพ ระบบการประกันคุณภาพจะต้องประกอบไปด้วย บุคลากรที่มีความเหมาะสม, อุปกรณ์เครื่องมือ และอาคารสถานที่ที่เพียงพอและสอดคล้องกับระบบการผลิต โดยอาจมีความรับผิดชอบเพิ่มเติมสำหรับผู้ผลิตและผู้มีอำนาจ ตามที่กำหนดในกฎหมายของแต่ละประเทศด้วยก็ได้

- 1.1 หลักการพื้นฐานของการประกันคุณภาพ หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต และการควบคุม คุณภาพนั้น มีความสัมพันธ์ระหว่างกัน ซึ่งต่างก็มีความสำคัญต่อการผลิตและควบคุมคุณภาพ การผลิต โดยจะอธิบายต่อไปตามลำดับเพื่อย้ำให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของคำทั้ง 3 คำดังกล่าว

การประกันคุณภาพ

- 1.2 การประกันคุณภาพเป็นหลักการอย่างกว้างๆ ซึ่งครอบคลุมถึงทุกอย่างทุกปัจจัยที่จะมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ซึ่งเป็นผลรวมของการบริหารจัดการ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผลิตภัณฑ์มีคุณภาพตามที่ต้องการใช้ ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่าการประกันคุณภาพจึงเป็นการประกอบรวมกันของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตและปัจจัยอื่นๆ ที่ไม่อาจกล่าวถึงได้ครอบคลุมทั้งหมดในเอกสาร

ระบบของการประกันคุณภาพ มีองค์ประกอบดังนี้

- 1.2.1) ผลิตภัณฑ์ได้รับการออกแบบและพัฒนาให้เป็นไปตามข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีของการผลิตและหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีของห้องปฏิบัติการ(GMP และ GLP)
- 1.2.2) กระบวนการผลิตและกระบวนการควบคุมคุณภาพจะต้องระบุให้ชัดเจนและสอดคล้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต
- 1.2.3) ความรับผิดชอบทางการบริหารจัดการ จะต้องระบุให้ชัดเจน เป็นลายลักษณ์อักษร

- 1.2.4) ข้อกำหนดสำหรับการผลิต การส่งมอบหรือการใช้วัตถุดิบวัสดุสำหรับการบรรจุจะต้องกำหนดเป็นลายลักษณ์อักษร
- 1.2.5) จะต้องมามีวิธีการควบคุมที่จำเป็นสำหรับยาระหว่างการผลิต กระบวนการควบคุมระหว่างการผลิตและการตรวจสอบความถูกต้อง
- 1.2.6) ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป จะต้องผ่านกระบวนการที่ถูกต้องและได้รับการตรวจสอบตามเอกสารที่กำหนดไว้
- 1.2.7) ผลิตภัณฑ์จะต้องไม่ปล่อยออกจำหน่ายก่อนได้รับอนุญาตจากผู้มีอำนาจอนุญาต โดยดำเนินการตามวิธีการที่กำหนดเพื่อมั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ได้รับการผลิตและควบคุมคุณภาพตามข้อกำหนดที่แจ้งไว้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และข้อกำหนดอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการผลิต, การควบคุมและการปล่อยผ่านของผลิตภัณฑ์
- 1.2.8) ในกรณีที่เป็นไปได้ ควรจะมีข้อกำหนดและกระบวนการที่เชื่อได้ว่าผลิตภัณฑ์จะมีคุณภาพตลอดอายุการใช้ของผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด ในทุกระยะเวลา เช่น การขนส่ง การเก็บรักษา และการนำไปใช้ในฟาร์ม เป็นต้น
- 1.2.9) มีขั้นตอนในการตรวจประเมินตนเอง และ/หรือ การตรวจประเมินด้านคุณภาพที่สามารถประเมินประสิทธิภาพและประสิทธิผลของระบบประกันคุณภาพได้

หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต (GMP)

1.3 หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต เป็นส่วนของการประกันคุณภาพที่ทำให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์มีความคงที่ในการผลิตและควบคุมคุณภาพให้ได้ตามมาตรฐานคุณภาพที่กำหนดไว้

หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต ครอบคลุมถึงความสำคัญของการผลิตและการควบคุมคุณภาพ จึงมีข้อกำหนดพื้นฐานไว้ดังนี้

- 1.3.1) ทุกกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการผลิต จะต้องมีกระบวนการให้ชัดเจนเป็นลายลักษณ์อักษร, มีการทบทวนที่เป็นระบบ โดยพิจารณาประสิทธิภาพและแสดงถึงความสามารถในการผลิต ผลิตภัณฑ์ให้มีคุณภาพที่คงที่ตามข้อกำหนดคุณลักษณะเฉพาะที่กำหนดไว้
- 1.3.2) จะต้องมีกระบวนการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตที่เป็นจุดวิกฤติและการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญของกระบวนการผลิต
- 1.3.3) องค์ประกอบที่สำคัญของหลักเกณฑ์ที่ดีในการผลิต ประกอบด้วย
 - 1.3.3.1) บุคลากรที่ได้รับการอบรมและคุณสมบัติเหมาะสม
 - 1.3.3.2) อาคารสถานที่ที่เหมาะสมและเพียงพอ
 - 1.3.3.3) อุปกรณ์ เครื่องมือ และการซ่อมบำรุงมีความเหมาะสม

- 1.3.3.4) วัตถุดิบ, วัสดุสำหรับการบรรจุ และฉลากที่ถูกต้องตามข้อกำหนด
- 1.3.3.5) ขั้นตอนและวิธีการต่างๆ ได้รับการตรวจสอบและอนุมัติก่อนการใช้งาน
- 1.3.3.6) การเก็บรักษาและการขนส่งที่เหมาะสม
- 1.3.4) ขั้นตอนและวิธีการต่างๆ จะเขียนในลักษณะที่ชัดเจนและภาษาที่เข้าใจง่ายและใช้งานได้กับกระบวนการนั้นๆ
- 1.3.5) ผู้ปฏิบัติงาน ต้องได้รับการฝึกอบรมให้ปฏิบัติตามขั้นตอนและวิธีการที่กำหนดได้อย่างถูกต้อง
- 1.3.6) บันทึกที่จัดทำขึ้นไม่ว่าจะเป็นบันทึกด้วยการเขียนและบันทึกด้วยเครื่องมือเครื่องจักร ในทุกขั้นตอนของการผลิต จะต้องทำการบันทึกที่ระหว่างการปฏิบัติงานตามขั้นตอนและวิธีการที่กำหนด สอดคล้องกับความเป็นจริงและหากมีการเบี่ยงเบนไปอย่างมีนัยสำคัญจะต้องบันทึกไว้ และได้รับการวิเคราะห์หาสาเหตุต่อไป
- 1.3.7) บันทึกของการผลิต รวมทั้งบันทึกการขายจะต้องสามารถสืบค้นย้อนกลับได้อย่างสมบูรณ์แบบ และต้องเก็บไว้ในรูปแบบที่เหมาะสม
- 1.3.8) กระบวนการขายส่ง จะต้องมีความเสี่ยงที่จะกระทบต่อคุณภาพน้อยที่สุด
- 1.3.9) จะต้องมียุทธศาสตร์เรียกคืนยาจากท้องตลาดที่เหมาะสม
- 1.3.10) ข้อร้องเรียนของผลิตภัณฑ์จากผู้บริโภคจะต้องบันทึกเก็บไว้และสาเหตุของข้อร้องเรียนด้านคุณภาพจะต้องได้รับการสืบสวนหาสาเหตุ ประกอบกับต้องมีกระบวนการดำเนินการกับผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบกพร่องอย่างเหมาะสมและมีการป้องกันการเกิดปัญหาซ้ำซากอีกครั้ง

การควบคุมคุณภาพ (Quality Control)

- 1.4 การควบคุมคุณภาพเป็นส่วนหนึ่งของ หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต (GMP) ที่ให้ความสำคัญกับการสุ่มตัวอย่าง คุณลักษณะเฉพาะและการทดสอบ ยังรวมถึงการบริหารองค์กร, เอกสารและกระบวนการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์และสารเคมี เพื่อให้มั่นใจว่าวิธีการทดสอบที่จำเป็นและเกี่ยวข้องนั้นสามารถปฏิบัติได้จริงและไม่มีการปล่อยผ่านสารเคมี, ผลิตภัณฑ์, วัสดุ อุปกรณ์อื่นใด ก่อนได้รับอนุมัติข้อกำหนดทั่วไปของการควบคุมคุณภาพ มีดังนี้
- 1.4.1) มีอาคารสถานที่ที่เหมาะสม บุคลากรได้รับการฝึกอบรมและเอกสารสำหรับวิธีการสุ่มตัวอย่าง การตรวจสอบ การทดสอบของวัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ ยาระหว่างการผลิต ยารอบบรรจุ และยาสำเร็จรูป ได้รับการตรวจสอบและอนุมัติ และมีการเฝ้าระวังสภาพแวดล้อมที่เหมาะสมตามข้อกำหนด GMP อีกด้วย
- 1.4.2) ตัวอย่างของวัตถุดิบ, วัสดุการบรรจุ, ยาระหว่างผลิต, ยารอบบรรจุและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป จะต้องกระทำโดยบุคคลและวิธีการที่ผ่านการตรวจสอบฝ่ายควบคุมคุณภาพ

- 1.4.3) วิธีการสำหรับการทดสอบได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง
- 1.4.4) บันทึกที่จัดทำขึ้นไม่ว่าจะเป็นบันทึกด้วยการเขียนและบันทึกด้วยเครื่องมือเครื่องจักร เกิดจากกระบวนการสุ่ม, การตรวจสอบ และการทดสอบ จะต้องบันทึกไว้และหากมีการเบี่ยงเบนใดๆ ก็ตามเกิดขึ้นจะต้องมีการบันทึกและวิเคราะห์หาสาเหตุต่อไป
- 1.4.5) ผลลัพธ์สำเร็จรูป ต้องประกอบด้วย สารสำคัญที่มีปริมาณและคุณภาพตามที่แจ้งไว้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา มีภาชนะและฉลากเป็นไปตามที่กำหนดไว้
- 1.4.6) บันทึกการตรวจสอบและทดสอบของผลิตภัณฑ์ทุกขั้นตอนการผลิต ต้องเป็นไปตามที่กำหนดในคุณลักษณะเฉพาะ และสำหรับการประเมินผลิตภัณฑ์ จะต้องรวมถึงการประเมินเอกสารการผลิตที่เกี่ยวข้องและประเมินความเบี่ยงเบนไปจากวิธีการที่กำหนดไว้ด้วย
- 1.4.7) ต้องไม่มีการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ ก่อนได้รับอนุมัติ ทั้งนี้ตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด
- 1.4.8) ยาตัวอย่าง, วัตถุดิบตัวอย่างจะต้องเก็บไว้อย่างเพียงพอ ต่อการทดสอบแบบเต็มรูปแบบในอนาคต และหากไม่มีการกำหนดเป็นอย่างอื่น ให้เก็บยาตัวอย่างในบรรจุภัณฑ์สุดท้ายของผลิตภัณฑ์ชนิดนั้นๆ

บทที่ 2

บุคลากร

หลักการ

การใช้และการรักษาระบบที่ดีของการประกันคุณภาพและการผลิตที่ถูกค้องนั้น ขึ้นอยู่กับบุคลากร เป็นสำคัญ ดังนั้น จึงมีความจำเป็นที่ต้องมีบุคลากรที่มีคุณสมบัติที่เหมาะสมเพื่อที่จะดำเนินการตามภารกิจที่ ผู้ผลิตรับผิดชอบได้ โดยหน้าที่ความรับผิดชอบรายบุคคล จะต้องระบุให้ชัดเจน เข้าใจได้ง่ายและเป็นลายลักษณ์อักษร และบุคลากรทุกคนต้องตระหนักและเข้าใจหลักการของหลักเกณฑ์ที่ดีในการผลิต ที่ส่งผลกระทบต่อตนเองและได้รับการอบรมตั้งแต่เข้าปฏิบัติงานและตลอดระยะเวลาปฏิบัติตามแผนอบรมที่กำหนดไว้ อย่างต่อเนื่อง โดยรวมถึง สุขอนามัย และเรื่องอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องด้วย

บททั่วไป

- 2.1 ผู้ผลิตจะต้องมีบุคลากรมีคุณสมบัติ ประสบการณ์ที่เหมาะสม และมีจำนวนเพียงพอต่อการปฏิบัติงาน ทั้งนี้ความรับผิดชอบของแต่ละบุคคลนั้นจะต้องไม่มากจนเกินความสามารถที่จะปฏิบัติได้ ทั้งนี้เพื่อป้องกันความเสี่ยงที่จะมีผลกระทบต่อคุณภาพต่อไป
- 2.2 แผนผังการบริหารองค์กรต้องกำหนดไว้ชัดเจน โดยต้องกำหนด คำอธิบายลักษณะงานไว้สำหรับทุกตำแหน่งและต้องมีอำนาจเพียงพอที่จะดำเนินการตามความรับผิดชอบนั้น และต้องสอดคล้องกับ คุณวุฒิ และคุณสมบัติของแต่ละบุคคล โดยต้องไม่มีการซ้ำซ้อนหรือขาดหายของความรับผิดชอบ ทั้งนี้ตามที่กำหนดไว้ในหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต

บุคลากร

- 2.3 บุคลากรหลัก ประกอบด้วย หัวหน้าฝ่ายผลิต หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ และผู้มีอำนาจอนุมัติผ่านผลิตภัณฑ์ ในกรณีที่หัวหน้าฝ่ายผลิต หรือหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพไม่ได้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ โดยทั้ง 3 คน จะต้องปฏิบัติงานเต็มเวลาให้กับผู้ผลิต และเป็นอิสระซึ่งกันและกัน

2.4 ยกเลิก

- 2.5 หัวหน้าฝ่ายผลิต มีความรับผิดชอบ ดังนี้

- 2.5.1) กำกับดูแลให้กระบวนการผลิต และการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์เป็นไปตามที่ระบุไว้ในเอกสาร เพื่อให้ผลิตภัณฑ์มีคุณภาพตามที่กำหนด
- 2.5.2) อนุมัติกระบวนการงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการผลิตและกำกับดูแลให้มีการบังคับใช้อย่างเข้มงวด
- 2.5.3) กำกับดูแลให้บันทึกการผลิต มีการตรวจสอบและลงชื่อผู้มีอำนาจทุกครั้ง ก่อนส่งไปฝ่ายควบคุมคุณภาพ

- 2.5.4) ตรวจสอบให้มีการบำรุงรักษาอุปกรณ์ เครื่องมือ อาคาร สถานที่ ภายในฝ่ายผลิต
- 2.5.5) กำกับดูแลให้มีการตรวจสอบความถูกต้องที่เหมาะสม
- 2.5.6) กำกับดูแลให้บุคลากรภายในฝ่ายผลิต มีคุณสมบัติในการบรรจุที่เหมาะสมและมีการฝึกอบรมที่ต่อเนื่องตามความต้องการของงานที่ปฏิบัติ

2.6 หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ มีหน้าที่ ดังนี้

- 2.6.1) อนุมัติผ่านหรือไม่ผ่าน วัตถุดิบ, วัสดุสำหรับบรรจุ, ยาระหว่างการผลิต, ยารอบบรรจุ และยาสำเร็จรูป
- 2.6.2) ประเมิน บันทึกการผลิตประจำชุดการผลิต
- 2.6.3) กำกับดูแลให้การทดสอบเป็นไปตามที่กำหนด
- 2.6.4) อนุมัติคุณลักษณะเฉพาะ, วิธีการสุ่ม, วิธีการทดสอบและเอกสารอื่นของฝ่ายควบคุมคุณภาพ
- 2.6.5) อนุมัติและติดตามการส่งทดสอบหน่วยงานภายนอก
- 2.6.6) ตรวจสอบการบำรุงรักษาอุปกรณ์ เครื่องมือ อาคารและสถานที่ ภายในฝ่ายควบคุมคุณภาพ
- 2.6.7) กำกับดูแลให้มีการตรวจสอบความถูกต้องที่เหมาะสม
- 2.6.8) กำกับดูแลให้บุคลากรในฝ่ายควบคุมคุณภาพ มีคุณสมบัติในการบรรจุที่เหมาะสมและมีการฝึกอบรมที่ต่อเนื่องตามความต้องการของลักษณะงานที่ปฏิบัติ

หน้าที่และความรับผิดชอบอื่นๆ ของฝ่ายควบคุมคุณภาพ สรุปในบทที่ 6

2.7 หัวหน้าฝ่ายผลิต และหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ อาจมีความรับผิดชอบร่วมกันในด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ตามที่กำหนดเป็นกฎหมายในแต่ละประเทศประเทศ อาทิเช่น

- การอนุมัติเอกสารต่างๆ
- การเฝ้าระวังและควบคุมสภาวะแวดล้อมของการผลิต
- สุขลักษณะของสถานที่ผลิต
- การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ
- การฝึกอบรม
- การอนุมัติและติดตามผู้ค้าส่งวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุ
- การอนุมัติและติดตามการผลิตจากหน่วยงานภายนอก
- การระบุและติดตามสภาวะการเก็บรักษาของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์
- การเก็บรักษานบันทึกต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง
- การเฝ้าติดตามข้อปฏิบัติต่างๆ ให้เป็นไปตามที่กำหนดใน GMP

- การตรวจสอบ การสืบสวน การวิเคราะห์ และการเก็บตัวอย่าง เพื่อดำเนินการเฝ้าระวังปัจจัยต่างๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

การฝึกอบรม

- 2.8 ผู้ผลิตต้องกำหนดให้มีการฝึกอบรมพนักงานที่เกี่ยวข้องกับบริเวณผลิตหรือบริเวณควบคุมคุณภาพ ทั้งนี้รวมถึงช่างเทคนิค, ช่างซ่อมบำรุงรักษาและพนักงานทำความสะอาด ที่เข้าสู่บริเวณดังกล่าว และรวมถึงบุคลากรในฝ่ายอื่นๆ ที่อาจมีกิจกรรมที่ส่งผลถึงคุณภาพของผลิตภัณฑ์อีกด้วย
- 2.9 พนักงานบรรจุใหม่ จะได้รับการอบรมทฤษฎี ความรู้ทั่วไป และ GMP สำหรับขอบข่ายงานที่ปฏิบัติ และจะมีการฝึกอบรมต่อเนื่องเพื่อเพิ่มพูนและทบทวนประสิทธิภาพการทำงานตามกำหนดระยะเวลา โดยแผนการฝึกอบรมจะได้รับอนุมัติจากหัวหน้าฝ่าย และบันทึกการฝึกอบรมต้องเก็บรักษาไว้
- 2.10 บุคลากรที่ปฏิบัติงานในพื้นที่ที่มีความอันตรายสูง ตัวอย่างเช่น บริเวณสะอาด บริเวณที่เกี่ยวข้องกับเชื้อมีชีวิต จะต้องได้รับการอบรมเป็นพิเศษ
- 2.11 ผู้เข้าเยี่ยมชมหรือผู้ที่ไม่ได้รับการฝึกอบรม ห้ามเข้าสู่บริเวณผลิตและบริเวณควบคุมคุณภาพ ยกเว้นกรณีที่หลีกเลี่ยงไม่ได้จะต้องให้ความรู้เรื่องการปฏิบัติตน ตามสุขอนามัย และสวมเครื่องแต่งกายที่ถูกต้อง และต้องอยู่ในความควบคุมอย่างใกล้ชิด
- 2.12 เนื้อหาฝึกอบรมต้องครอบคลุมกับหลักการของการประกันคุณภาพและต้องมีการวัดและประเมินผล การฝึกอบรม

สุขอนามัยของบุคลากร

- 2.13 รายละเอียดของหลักเกณฑ์สุขอนามัย นั้น แตกต่างไปตามผลิตภัณฑ์ที่ดำเนินการผลิต โดยอย่างน้อยต้องมีข้อกำหนดที่เกี่ยวกับสุขภาพ สุขอนามัย และการแต่งกายของบุคลากร ทั้งนี้ต้องมั่นใจว่าบุคลากรทุกคนจะเข้าใจและปฏิบัติตาม หลักเกณฑ์สุขอนามัยอย่างเคร่งครัด และหลักเกณฑ์สุขอนามัยดังกล่าวจะต้องได้รับการสนับสนุนจากผู้บริหารและต้องจัดให้มีการจัดประชุมเชิงปฏิบัติการเกี่ยวกับหลักเกณฑ์สุขอนามัยด้วย
- 2.14 บุคลากรทั้งหมดจะต้องมีการตรวจสุขภาพประจำปี และเป็นหน้าที่ของผู้ผลิต ที่จะมีกระบวนการเพื่อระบุข้อกำหนดด้านสุขภาพเพื่อไม่ให้กระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ผู้ผลิตจะต้องจัดให้มีการตรวจสุขภาพ ตามความจำเป็นขึ้นอยู่กับลักษณะของงานและสุขภาพของบุคลากร
- 2.15 ห้ามบุคคลที่ป่วยเป็น โรคติดเชื้อหรือมีแผลเปิด เข้าสู่บริเวณผลิตและทดสอบคุณภาพ
- 2.16 บุคคลที่เข้าสู่บริเวณผลิตและบริเวณควบคุมคุณภาพ จะต้องแต่งกายตามวิธีการที่กำหนด
- 2.17 ห้ามบริโภคอาหาร เครื่องดื่ม ของขบเคี้ยว หรือยาสูบ และห้ามการเก็บอาหาร เครื่องดื่ม ยาสูบและอุปกรณ์ และยาส่วนตัว ในบริเวณผลิต บริเวณควบคุมคุณภาพ และบริเวณคลัง ทั้งนี้รวมถึงการ

กระทำกิจกรรมที่ไม่สอดคล้องกับหลักเกณฑ์สุขอนามัยที่ดีในบริเวณต่างๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ด้วย

- 2.18 ห้ามการสัมผัสโดยตรง ระหว่างผู้ปฏิบัติงานกับผลิตภัณฑ์หรือชิ้นส่วนที่จะสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ต่อไป
- 2.19 บุคลากรจะต้องได้รับการอบรมการใช้อุปกรณ์ที่ใช้ในการล้างมือ
- 2.20 ข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเฉพาะ เช่น ยาปราศจากเชื้อหรือยาชีววัตถุ มีกำหนดอยู่ในภาคผนวก

บทที่ 3

อาคารสถานที่ อุปกรณ์ เครื่องมือ และเครื่องจักร

หลักการ

อุปกรณ์ เครื่องมือและเครื่องจักร รวมทั้งอาคาร และสถานที่ จะต้องออกแบบและก่อสร้าง ให้เหมาะสมกับการปฏิบัติงานและการบำรุงรักษา และตั้งอยู่ในสถานที่ที่เหมาะสมกับการผลิต โดยมุ่งหมายเพื่อลดความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น และป้องกันการเกิดปนเปื้อน ป้องกันการเกิดการสะสมของฝุ่น หรือปัจจัยอื่นๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ได้

อาคารและสถานที่

บททั่วไป

- 3.1 อาคารและสถานที่จะต้องตั้งอยู่ในสภาวะแวดล้อมที่ก่อให้เกิดความเสี่ยงในการปนเปื้อนน้อยที่สุด
- 3.2 อาคารและสถานที่จะต้องได้รับการบำรุงรักษาอย่างสม่ำเสมอ และต้องมั่นใจได้ว่าการซ่อมแซมและบำรุงรักษาจะไม่ทำให้เกิดผลเสียใดๆ ต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ดังนั้น อาคารและสถานที่ต้องมีวิธีการทำความสะอาดและฆ่าเชื้อที่เหมาะสม ทั้งนี้ตามวิธีการที่กำหนดเป็นลายลักษณ์อักษร
- 3.3 แสงสว่าง อุณหภูมิ ความชื้นและระบบไหลเวียนอากาศ จะต้องไม่มีผลกระทบใดๆ ทั้งทางตรงและทางอ้อม ต่อผลิตภัณฑ์ ทั้งในขณะดำเนินการผลิตหรือการเก็บรักษา และรวมถึงการไม่มีผลกระทบต่อความเที่ยงตรงของระบบการทำงานของอุปกรณ์ และเครื่องมือต่าง ๆ อีกด้วย
- 3.4 อาคารและสถานที่ จะต้องออกแบบและก่อสร้างเพื่อป้องกันสัตว์และแมลงได้อย่างมีประสิทธิภาพ
- 3.5 ห้ามมิให้ผู้ใดเข้าสู่บริเวณผลิต, คลัง, และบริเวณควบคุมคุณภาพ ก่อนได้รับอนุญาต

บริเวณผลิตยา

- 3.6 เพื่อเป็นการลดความเสี่ยงที่อาจเกิดการปนเปื้อนจากยา ที่มีลักษณะเฉพาะ เช่น เพนนิซิลิน ซีวัตดู สอร์โอม สารต้านมะเร็ง เป็นต้น จึงไม่ควรใช้ บริเวณผลิตยา อุปกรณ์ เครื่องมือรวมถึงระบบสนับสนุนร่วมกัน ยกเว้น มีการใช้ระบบการผลิตที่เป็นห่วงระยะเวลาเฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์ (Campaign working) โดยจำเป็นต้องมีกระบวนการตรวจสอบความถูกต้องเพิ่มเติมด้วย ทั้งนี้ การผลิตสารพิษต่างๆ เช่น ยาฆ่าแมลงและเวชภัณฑ์ ห้าม ใช้อาคารสถานที่หรืออุปกรณ์ เครื่องมือ ร่วมกับการผลิตยาหรือเวชภัณฑ์เพื่อใช้รักษาและป้องกันโรคโดยเด็ดขาด
- 3.7 อาคารและสถานที่จะต้องออกแบบให้สอดคล้องกับกระบวนการผลิตและกระบวนการทำงาน และระดับความสะอาดที่จำเป็นของการทำงานนั้นๆ

- 3.8 จะต้องมีส่วนที่บริเวณการทำงานและการเก็บวัสดุ อุปกรณ์ และสารเคมี ระหว่างการผลิต อย่างเหมาะสมต่อการจัดวางเครื่องมือ เครื่องจักร และวัสดุอื่นๆ เพื่อป้องกันและลดความเสี่ยงการปนเปื้อน การสับสนหรือผิขื้นตอนในกระบวนการต่างๆ
- 3.9 บริเวณที่ วัสดุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุขั้นต้น ยาระหว่างผลิต และยารอบบรรจุ สัมผัสโดยตรงกับสภาวะแวดล้อม พื้นผนังและเพดานจะต้องสร้างด้วยวัสดุที่เรียบ ไม่มีรอยแตกร้าว ไม่มีรอยต่อแบบเปิด ไม่สะสมฝุ่นละออง สามารถทำความสะอาดและฆ่าเชื้อโรคได้ง่ายและมีประสิทธิภาพ
- 3.10 ระบบท่อต่างๆ ระบบไฟ หัวจ่ายอากาศ และระบบสนับสนุนอื่นๆ จะต้องออกแบบและติดตั้ง ในลักษณะที่ทำความสะอาดได้ง่าย และในกรณีที่เป็นไปได้ออกแบบและติดตั้งในลักษณะที่สามารถทำการบำรุงรักษาจากภายนอกได้
- 3.11 ระบบระบายน้ำ จะต้องมืขนาดที่เหมาะสม และมีท่อระบายน้ำแบบมีข้อดักแมลงไม่ควรใช้ท่อระบายน้ำแบบเปิด ซึ่งถ้าจำเป็นต้องใช้แบบเปิด ก็จะต้องติดตั้งเพื่อให้ง่ายต่อการทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ
- 3.12 บริเวณผลิต จะต้องมีการหมุนเวียนอากาศที่มีประสิทธิภาพ(หมายความรวมถึง อุณหภูมิ ความชื้น และการกรองอากาศ) ตามคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ที่ทำการผลิต
- 3.13 ห้องซังสาร ควรแยกส่วนที่ทำการซังเป็นส่วนเฉพาะ
- 3.14 ในกรณีที่มีกระบวนการที่ทำให้เกิดฝุ่นละออง เช่น กระบวนการสูม, การซัง, การผสม หรือบรรจุผง เป็นต้น จะต้องมีการควบคุมเฉพาะเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้ามกัน และให้ง่ายต่อการทำความสะอาด
- 3.15 อาคารและสถานที่สำหรับการบรรจุ จะต้องออกแบบเฉพาะ เพื่อป้องกันการหยิบสลับกัน หรือการปนเปื้อน
- 3.16 บริเวณผลิตจะต้องมีแสงสว่างที่เพียงพอ โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณ ที่ทำการควบคุมโดยใช้สายตา
- 3.17 กระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต ที่มีความจำเป็นต้องดำเนินการในบริเวณผลิต จะต้องไม่สร้างความเสี่ยงหรือผลเสียแก่การผลิตยานั้นๆ

บริเวณคลัง

- 3.18 พื้นที่บริเวณคลัง จะต้องอย่างเพียงพอต่อการเก็บของให้เป็นระเบียบเรียบร้อย ตามชนิดของผลิตภัณฑ์ดังนี้ วัสดุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ ยาระหว่างผลิต ยารอบบรรจุ ยาสำเร็จรูป ผลิตภัณฑ์ที่อยู่ระหว่างการทดสอบ, ผลิตภัณฑ์ที่ผ่านการทดสอบ, ผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านการทดสอบ, ผลิตภัณฑ์ส่งคืน และผลิตภัณฑ์เรียกคืน
- 3.19 บริเวณคลังจะต้องออกแบบให้สามารถมีสภาวะการเก็บที่ดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งจะต้องทำความสะอาดได้ง่ายไม่เปียกชื้น และมีอุณหภูมิตามที่กำหนด ซึ่งบริเวณคลังที่กำหนดคุณลักษณะด้านอุณหภูมิ ความชื้นและคุณสมบัติอื่นๆ ใวนั้น จะต้องมีการตรวจสอบและติดตามอยู่เสมอ

- 3.20 กระบวนการรับสินค้าหรือผลิตภัณฑ์ จะต้องสามารถป้องกันสินค้าหรือผลิตภัณฑ์ จากสภาวะอากาศได้ โดยที่บริเวณรับสินค้าหรือผลิตภัณฑ์ จะต้องออกแบบและก่อสร้างให้รองรับภาชนะที่ส่งมา กับสินค้าหรือผลิตภัณฑ์ และสามารถทำความสะอาดก่อนเข้าเก็บต่อไปได้
- 3.21 บริเวณกักกันจะต้องแยกต่างหาก และแสดงสถานะอย่างชัดเจน และต้องมีเฉพาะผู้รับอนุญาต เท่านั้นที่สามารถเข้าสู่บริเวณนี้ได้ ทั้งนี้อาจใช้ระบบการกักกันแบบอื่นก็ได้ แต่ต้องมีระดับความปลอดภัยที่เท่ากับการใช้โครงสร้างทางกายภาพ
- 3.22 โดยปกติแล้วควรแยกสถานที่สุ่มตัวอย่างของวัตถุดิบ ซึ่งถ้าทำในบริเวณคลังจะต้องมีวิธีการที่ ป้องกันการปนเปื้อนได้
- 3.23 จะต้องมีพื้นที่แยกเฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านการทดสอบ, ผลิตภัณฑ์เรียกคืน และผลิตภัณฑ์ ส่งคืน
- 3.24 วัตถุหรือผลิตภัณฑ์ที่มีความแรงสูง เป็นพิษ หรืออันตราย จะต้องเก็บในสถานที่ปลอดภัยและมั่นคง
- 3.25 ฉลาก, กล่อง หรือวัสดุสิ่งพิมพ์ที่พิมพ์แล้ว มีความสำคัญเป็นอย่างมากจะต้องมีการจ่ายและเก็บ รักษาไว้อย่างปลอดภัยและมั่นคง

บริเวณควบคุมคุณภาพ

- 3.26 โดยปกติแล้วห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพจะต้องแยกจากบริเวณผลิต โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ห้องปฏิบัติการทางชีววิทยา (biologicals) , จุลชีววิทยา (microbiological) และ ไอโซโทป กัมมันตภาพรังสี (radioisotopes) จะต้องแยกออกจากกัน
- 3.27 ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพจะต้องออกแบบให้เหมาะสมกับการปฏิบัติงาน มีพื้นที่เพียงพอ เพื่อ ป้องกันการสับสนและการปนเปื้อนข้ามกัน และต้องมีสถานที่เพียงพอ ต่อการเก็บตัวอย่างและบันทึกที่ เกี่ยวข้อง
- 3.28 จะต้องแยกห้องเฉพาะสำหรับเครื่องมือที่มีความไวสูงต่อ การสั่นสะเทือน กระแสไฟฟ้ารบกวน และความชื้น เป็นต้น
- จะต้องมีข้อกำหนดเฉพาะสำหรับห้องปฏิบัติการที่มีการใช้สารบางชนิด เช่น สารทางชีววิทยา, สาร กัมมันตภาพรังสี เป็นต้น

บริเวณอื่น ๆ

- 3.29 ห้องน้ำและห้องพักผ่อน จะต้องแยกออกจากบริเวณอื่นๆ
- 3.30 ห้องเปลี่ยนเสื้อผ้า, ซักล้าง และห้องน้ำ จะต้องมีปริมาณเพียงพอกับพนักงาน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ห้องน้ำจะต้องไม่ต่อโดยตรง กับบริเวณผลิต และบริเวณคลัง

- 3.31 ในกรณีที่เป็นไปได้ บริเวณบำรุงรักษา ควรแยกจากบริเวณผลิต และหากมีกรณีจำเป็นที่ต้องมีการเก็บอะไหล่และอุปกรณ์ไว้ในบริเวณผลิต จะต้องเก็บแยกในห้องต่างหากหรือในตู้เฉพาะเพื่อรอใช้งานต่อไป
- 3.32 อาคารสัตว์ทดลอง จะต้องแยกออกจากบริเวณอื่นๆ โดยต้องแยกทางเข้าของคนและสัตว์ และแยกระบบอากาศ จากบริเวณอื่นๆ เช่นกัน

วัสดุ อุปกรณ์ เครื่องมือ และเครื่องจักร

- 3.33 วัสดุ อุปกรณ์ เครื่องมือ และเครื่องจักร ของโรงงานจะต้องออกแบบติดตั้ง และบำรุงรักษาได้ตามวัตถุประสงค์การใช้งาน
- 3.34 การซ่อมและบำรุงรักษา จะต้องไม่ทำให้เกิดผลเสียต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์
- 3.35 วัสดุ อุปกรณ์ เครื่องมือ และเครื่องจักร จะต้องออกแบบให้ง่ายต่อการทำความสะอาดตามวิธีการที่กำหนดไว้ และเก็บรักษาในบริเวณที่สะอาดและแห้ง
- 3.36 การล้างและทำความสะอาด วัสดุ อุปกรณ์ เครื่องมือ และเครื่องจักร จะต้องใช้วิธีที่ไม่ทำให้เกิดการปนเปื้อนข้ามกัน
- 3.37 วัสดุ อุปกรณ์ เครื่องมือ เครื่องจักร จะต้องติดตั้งเพื่อป้องกันความเสี่ยงใดๆ ที่จะทำให้เกิดการปนเปื้อนข้ามกัน
- 3.38 วัสดุ อุปกรณ์ เครื่องมือ เครื่องจักร สำหรับการผลิต จะต้องไม่มีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ โดยส่วนที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ ต้องไม่ทำปฏิกิริยาเคมี ไม่ปลดปล่อยสาร ไม่ดูดซับสาร และไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์
- 3.39 เครื่องชั่งและเครื่องวัด จะต้องใช้ในช่วงการชั่งที่เหมาะสม และมีความเที่ยงตรง สำหรับกระบวนการผลิตและการทดสอบ
- 3.40 การตรวจวัด การชั่ง การบันทึก และการควบคุมเครื่องมือใดๆ จะต้องผ่านการสอบเทียบและตรวจสอบเป็นระยะ ด้วยวิธีการที่เหมาะสม บันทึกต่างๆ ที่เกี่ยวข้องจะต้องเก็บรักษาไว้
- 3.41 ระบบท่อต่างๆ ต้องระบุชนิดของสารที่ไหลอยู่ภายใน และทิศทางของการไหลไว้อย่างชัดเจน
- 3.42 ระบบท่อของ น้ำกลั่น น้ำไม่มีประจุ (Deionized water) และน้ำชนิดอื่น ๆ จะต้องสามารถทำความสะอาดระบบท่อ ได้ตามวิธีการที่กำหนดเป็นลายลักษณ์อักษร โดยต้องระบุขอบเขตของค่าที่ยอมรับสำหรับการทดสอบด้านจุลชีววิทยา และค่าที่ยอมรับของการทดสอบอื่นๆ อีกด้วย
- 3.43 ถ้าเป็นไปได้ อุปกรณ์ที่เสีย จะต้องนำออกจากบริเวณผลิตและบริเวณควบคุมคุณภาพ หากไม่สามารถปฏิบัติได้จะต้องระบุสถานะของการเสียให้เห็นอย่างชัดเจน

บทที่ 4

ระบบเอกสาร

หลักการ

ระบบเอกสารที่ดี เป็นองค์ประกอบสำคัญของระบบการประกันคุณภาพ เอกสารที่เขียนอย่างชัดเจนจะช่วยป้องกันความผิดพลาดจากการสื่อสารด้วยวาจา และช่วยในการสืบย้อนกลับได้ เอกสารต่างๆ ที่จัดทำขึ้น ไม่ว่าจะเป็นคุณลักษณะเฉพาะ สูตรแม่บท ขั้นตอนและวิธีการปฏิบัติงาน บันทึกต่างๆ นั้น จะต้องทำเป็นลายลักษณ์อักษร และไม่มีข้อผิดพลาด ดังนั้นระบบเอกสารที่มีความถูกต้องและสมบูรณ์ จึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง

บททั่วไป

4.1 **คุณลักษณะเฉพาะ** เป็นเอกสารที่อธิบายถึงข้อกำหนดต่างๆ ที่ผู้ผลิตต้องการจากผลิตภัณฑ์ หรือวัตถุดิบ ที่ใช้ในกระบวนการผลิต และเอกสารคุณลักษณะเฉพาะจะใช้เป็นข้อมูลประเมินคุณภาพเบื้องต้นได้อีกด้วย

สูตรแม่บท ขั้นตอนวิธีการการผลิตและบรรจุ เป็นเอกสารที่แสดงถึงการดำเนินการเกี่ยวกับวัตถุดิบ สำหรับการผลิตและกระบวนการต่างๆ ที่ต้องดำเนินการเพื่อผลิตให้ได้ซึ่งผลิตภัณฑ์ รวมถึงกระบวนการบรรจุอีกด้วย

ขั้นตอนและวิธีการปฏิบัติงาน เป็นเอกสารที่แสดงวิธีการปฏิบัติต่างๆ เช่น วิธีการล้างทำความสะอาด, การแต่งกาย, การควบคุมสภาพแวดล้อม การสุ่มตัวอย่าง การทดสอบ หรือการใช้วัสดุอุปกรณ์ เครื่องจักรต่างๆ เป็นต้น

บันทึก เป็นเอกสารที่แสดงให้เห็นประวัติของผลิตภัณฑ์แต่ละชุดการผลิต รวมถึงการกระจายสินค้าและหมายรวมถึงเอกสารต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์อีกด้วย

4.2 เอกสารจะต้องได้รับการออกแบบ จัดเตรียม ทบทวน และกระจายด้วยความระมัดระวังและสอดคล้องกับทุกกระบวนการผลิตและตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดอีกด้วย

4.3 เอกสารจะต้องได้รับการอนุมัติ ลงชื่อและวันที่อย่างเหมาะสม โดยผู้มีอำนาจ

4.4 เอกสารจะต้องมีเนื้อหาที่ชัดเจน ทั้งในชื่อเรื่อง, คุณสมบัติและวัตถุประสงค์ เป็นต้น และเอกสารต้องเป็นระเบียบเรียบร้อย และตรวจสอบได้ง่าย สำเนาของเอกสารจะต้องมีความชัดเจนและถูกต้องตามต้นฉบับ ทั้งนี้กระบวนการสำเนาเอกสารต้องเป็นไปตามวิธีการที่กำหนดไว้

- 4.5 เอกสารจะต้องได้รับการทบทวนซ้ำอยู่เป็นระยะ และเก็บรักษาให้ทันสมัยอยู่เสมอ และต้องมีระบบควบคุมการแจกจ่ายเอกสาร เพื่อป้องกันการให้เอกสารเก่าที่ยกเลิกแล้ว
- 4.6 เอกสารต้องไม่มีการบันทึกด้วยลายมือ ยกเว้น เอกสารที่มีความจำเป็นต้องกรอกข้อมูล ก็จะต้องเขียนอย่างชัดเจน อ่านได้ง่าย และมีที่ว่างให้บันทึกอย่างเพียงพอ
- 4.7 การขีดฆ่าข้อความที่บันทึกบนเอกสารจะต้องลงลายชื่อกำกับ พร้อมวันที่แก้ไข โดยการขีดฆ่านั้นจะต้องกระทำให้อ่านข้อความเดิมได้ด้วย และหากเป็นไปได้ ควรระบุเหตุผลของการแก้ไขนั้นด้วย
- 4.8 บันทึกจะต้องบันทึกในขณะที่ปฏิบัติงานนั้นเสร็จโดยทันที เพื่อให้กระบวนการที่มีความสำคัญต่อการผลิตได้รับการบันทึกและสืบย้อนกลับได้ และต้องเก็บเอกสารไว้อย่างน้อย 1 ปี หลังจากวันที่ผลิตภัณฑ์หมดอายุ
- 4.9 ข้อมูลอาจบันทึกด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์, ภาพถ่าย หรือวิธีอื่นๆ ก็ได้ แต่ต้องมีการตรวจสอบระบบการบันทึกข้อมูล โดยเฉพาะความเที่ยงตรงในการบันทึกข้อมูล และในกรณีที่บันทึกด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์จะต้องมีเฉพาะผู้มีอำนาจที่เกี่ยวข้องเท่านั้นที่สามารถเข้าถึงและแก้ไขข้อมูลได้ และต้องมีบันทึกการแก้ไขข้อมูลด้วย การเข้าถึงข้อมูลควรควบคุมโดยการใส่รหัสผ่าน หรือวิธีการอื่นที่ความปลอดภัยเท่าเทียมกันหรือสูงกว่า และควรมีรายงานของผู้เข้าสู่ข้อมูลสำคัญอีกด้วย ทั้งนี้ บันทึกการผลิตที่เป็นอิเล็กทรอนิกส์จะต้องได้รับการสำรองไปยังเทปแม่เหล็ก, ไมโครฟิล์ม, กระดาษ หรือสื่ออื่นๆ โดยข้อมูลที่จำเป็นจะต้องพร้อมใช้ตลอดระยะเวลาของการเก็บรักษา

ข้อกำหนดด้านเอกสาร

คุณลักษณะเฉพาะ

- 4.10 จะต้องมีกระบวนการพิจารณา คุณลักษณะเฉพาะที่เหมาะสมสำหรับวัตถุประสงค์การผลิต, วัสดุสำหรับการบรรจุ, ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และรวมถึง ขบวนการผลิตและยารอบบรรจุอีกด้วย

คุณลักษณะเฉพาะของวัตถุประสงค์การผลิตและวัสดุสำหรับการบรรจุ

- 4.11 คุณลักษณะเฉพาะของวัตถุประสงค์การผลิต วัสดุสำหรับการบรรจุขั้นแรก วัสดุสิ่งพิมพ์ จะต้องประกอบด้วย

4.11.1 ส่วนอธิบายทั่วไป ได้แก่

- ชื่อและรหัสอ้างอิง
- เอกสารอ้างอิง เช่น เกสซ์ตำรับ
- การตรวจสอบผู้ค้าส่ง หรือผู้ผลิตสินค้า
- ตัวอย่างฉลากของผลิตภัณฑ์

4.11.2 วิธีการสุ่ม วิธีการทดสอบ หรือการอ้างอิงถึงวิธีการดังกล่าว

4.11.3 ข้อกำหนดด้านปริมาณและคุณภาพ พร้อมขอบเขตการยอมรับ

4.11.4 การเก็บรักษาและข้อควรระวัง

4.11.5 ระยะเวลาการเก็บโดยไม่ต้องสุ่มทดสอบใหม่

คุณลักษณะเฉพาะของวัตถุดิบการผลิตและวัสดุสำหรับการบรรจุ

4.12 คุณลักษณะเฉพาะของยาระหว่างผลิตและยารอบบรรจุ จะต้องมีในกรณีที่สั่งซื้อหรือสั่งทำสำเร็จ หรือในกรณีที่ข้อมูลนั้นใช้สำหรับประเมินคุณภาพของผลิตภัณฑ์ โดยใช้ลักษณะข้อกำหนดคล้ายกับคุณลักษณะเฉพาะของวัตถุดิบการผลิต วัสดุสำหรับการบรรจุขั้นแรก วัสดุสิ่งพิมพ์ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป แล้วแต่กรณี

คุณลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

4.13 คุณลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ประกอบด้วย

4.13.1 ชื่อของผลิตภัณฑ์และรหัสอ้างอิง

4.13.2 สูตรยา หรือการอ้างถึงสูตรยา

4.13.3 คำอธิบายรูปแบบเภสัชภัณฑ์ และขนาดการบรรจุ

4.13.4 วิธีการสุ่ม วิธีการทดลอง หรือการอ้างถึงวิธีการดังกล่าว

4.13.5 ข้อกำหนดว่าด้วยคุณภาพและปริมาณ พร้อมขอบเขตการยอมรับ

4.13.6 การเก็บรักษาและข้อควรระวัง

4.13.7 อายุการเก็บรักษา

สูตรแม่บท ขั้นตอนและวิธีการผลิต

โดยทั่วไปจะมีแล้ว เอกสาร สูตรแม่บท ขั้นตอนและวิธีการผลิต สำหรับแต่ละผลิตภัณฑ์ในแต่ละขนาดกำลังการผลิต ซึ่งมักจะมีการรวมเข้ากันเป็นเอกสารชุดเดียวกันได้

4.14 สูตรแม่บท ต้องประกอบด้วย

4.14.1 ชื่อของผลิตภัณฑ์และรหัสอ้างอิงที่สัมพันธ์กับคุณลักษณะเฉพาะ

4.14.2 คำอธิบายเกี่ยวกับรูปแบบของเภสัชภัณฑ์, ความแรง และขนาดการผลิต

4.14.3 รายชื่อของวัตถุดิบการผลิตทั้งหมด ปริมาณการใช้ หากมีวัตถุดิบใดถูกจัดออกระหว่างการผลิตให้หมายเหตุไว้ด้วย

4.14.4 ผลที่ได้ตามทฤษฎี และค่าคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้

4.15 ขั้นตอนและวิธีการผลิต ประกอบด้วย

4.15.1 ที่ตั้งของอุปกรณ์การผลิต สถานที่และหลักการของเครื่องมือที่ใช้ในการผลิต

- 4.15.2 วิธีการ หรือการอ้างถึงวิธีการในการเตรียมอุปกรณ์สำคัญ เช่น การล้าง, การประกอบ, การสอบเทียบ และการฆ่าเชื้อ
- 4.15.3 รายละเอียดขั้นตอนต่างๆ ที่ต้องดำเนินการ เช่น ตรวจสอบวัตถุดิบ, การบำบัดเบื้องต้น, ลำดับการผสม, ระยะเวลาการผสม และอุณหภูมิ เป็นต้น
- 4.15.4 วิธีการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต พร้อมขอบเขตที่ยอมรับได้
- 4.15.5 ในกรณีที่ทำเป็น อาจมีข้อกำหนดของยาบรรจบรวมทั้งบรรจุภัณฑ์ ฉลาก และเงื่อนไขในการเก็บรักษาด้วยก็ได้
- 4.15.6 ข้อควรระวังอื่นๆ

ขั้นตอนและวิธีการบรรจุ

- 4.16 โดยปกติแล้วผู้ผลิตมักจะวิธีการบรรจุแยกตามชนิดและขนาดของบรรจุภัณฑ์ โดยขั้นตอนและวิธีการบรรจุ นั้น ต้องมีรายละเอียดหรือการอ้างถึงรายละเอียด ดังนี้
 - 4.16.1 ชื่อของผลิตภัณฑ์
 - 4.16.2 คำอธิบายของรูปแบบเภสัชภัณฑ์และความแรง
 - 4.16.3 ขนาดการบรรจุ
 - 4.16.4 รายชื่อ วัสดุสำหรับการบรรจุ และรหัสอ้างอิง ตามคุณลักษณะเฉพาะ และปริมาณการใช้
 - 4.16.5 ถ้าเป็นไปได้ควรมีตัวอย่างหรือสำเนา ของฉลาก หรือเอกสารที่มี เลขชุดการผลิต และอายุการเก็บรักษาของผลิตภัณฑ์
 - 4.16.6 ข้อควรระวัง ก่อนเริ่มทำการบรรจุ เช่น การทำ line clearance เป็นต้น
 - 4.16.7 รายละเอียดขั้นตอนและวิธีการที่ต้องดำเนินการ รวมถึงกระบวนการอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น การใช้เครื่องมือที่สำคัญอีกด้วย
 - 4.16.8 รายละเอียดของการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต พร้อมวิธีการสุ่มและขอบเขตการยอมรับ

บันทึกการผลิต

- 4.17 บันทึกการผลิตจะเก็บแยกประจำชุดการผลิตแต่ละชุด โดยรายละเอียดมีความสัมพันธ์กับสูตรแม่บทและขั้นตอนและวิธีการผลิตที่ได้รับอนุมัติแล้ว ทั้งนี้ ขั้นตอนในการเตรียมบันทึกการผลิตนั้น จะต้องออกแบบให้ป้องกันความผิดพลาดในการอ่านและแปลความหมาย และมีรหัส เลขประจำชุดการผลิต
ก่อนเริ่มกระบวนการผลิต จะต้องมีการบันทึกในการตรวจสอบ อุปกรณ์และสถานที่ผลิตว่าปราศจากผลิตภัณฑ์ เอกสาร หรือวัสดุอื่นใด ของชุดการผลิตก่อนหน้า และอุปกรณ์ต่าง ๆ มีความสะอาดและอยู่ในสภาพพร้อมใช้งาน

ระหว่างกระบวนการผลิต ข้อมูลต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นจะต้องบันทึกทันทีหลังปฏิบัติงานนั้น ๆ เสร็จสิ้น และเมื่อเสร็จสิ้นกระบวนการผลิตบันทึกที่เกิดขึ้นจะต้องได้รับการตรวจสอบจากผู้มีหน้าที่รับผิดชอบ โดยต้องลงลายมือชื่อและวันที่กำกับทุกครั้ง

บันทึกการผลิตจะต้องมีรายละเอียดหรือการอ้างถึงรายละเอียดอย่างน้อยดังนี้

- 4.17.1 ชื่อของผลิตภัณฑ์
- 4.17.2 วันและเวลาของการเริ่มกระบวนการผลิต, กระบวนการระหว่างการผลิตที่สำคัญ และการสิ้นสุดกระบวนการผลิต
- 4.17.3 ชื่อของบุคคลที่รับผิดชอบในแต่ละขั้นตอนการผลิต
- 4.17.4 ชื่อของผู้ปฏิบัติงานในขั้นตอนที่สำคัญ และผู้ตรวจสอบ(ถ้ามี)
- 4.17.5 เลขประจำชุดผลิต หรือเลขประจำชุดการทดสอบของวัตถุดิบ และปริมาณของวัตถุดิบการผลิตที่ใช้ในแต่ละชุด
- 4.17.6 กระบวนการต่างๆ ที่เกี่ยวข้องหรือเกี่ยวเนื่อง หรือการใช้เครื่องมือ เครื่องจักรที่สำคัญ
- 4.17.7 บันทึกของการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต, ชื่อผู้ทำการส่งตัวอย่างและผลการทดสอบ
- 4.17.8 ปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่ได้ในแต่ละขั้นตอนการผลิต
- 4.17.9 บันทึกอื่นๆ ที่บันทึกปัญหาที่เกิดขึ้น พร้อมรายละเอียด พร้อมลงชื่อของผู้มีอำนาจกำกับ ในกรณีที่มีการแปรปรวนไปจากสูตรแม่บท หรือขั้นตอนและวิธีการผลิตที่กำหนดไว้

บันทึกการบรรจุ

- 4.18 บันทึกการบรรจุ จะต้องเก็บแยกกันในแต่ละชุดที่ทำการบรรจุ โดยรายละเอียดมีความสัมพันธ์ กับ ขั้นตอนและวิธีการบรรจุ และวิธีการในการเตรียมบันทึกการบรรจุก็ต้องออกแบบให้ดีเพื่อ หลีกเลี่ยงความผิดพลาดในการอ่าน และต้องมีเลขประจำชุดการบรรจุ ปริมาณที่ทำการบรรจุ ทั้งหมด และปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่ควรจะได้จากการบรรจุ

ก่อนเริ่มกระบวนการบรรจุ จะต้องมีการบันทึกในการตรวจสอบ อุปกรณ์และสถานที่ผลิตว่า ปราศจากผลิตภัณฑ์ เอกสาร หรือวัสดุอื่นใด ของชุดการบรรจุก่อนหน้า และอุปกรณ์ต่าง ๆ มีความ สะอาดและอยู่ในสภาพพร้อมใช้งาน

ระหว่างกระบวนการบรรจุ ข้อมูลต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นจะต้องบันทึกทันทีหลังปฏิบัติงานนั้น ๆ เสร็จสิ้น และเมื่อเสร็จสิ้นกระบวนการบรรจุ บันทึกที่เกิดขึ้นจะต้องได้รับการตรวจสอบจากผู้มีหน้าที่ รับผิดชอบ โดยต้องลงลายมือชื่อและวันที่กำกับทุกครั้ง

บันทึกการบรรจุจะต้องมีรายละเอียดหรือการอ้างถึงรายละเอียดอย่างน้อยดังนี้

- 4.18.1 ชื่อของผลิตภัณฑ์
- 4.18.2 วันและเวลาที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการบรรจุ
- 4.18.3 ชื่อของบุคคลที่รับผิดชอบในแต่ละขั้นตอนการบรรจุ

- 4.18.4 ชื่อของผู้ปฏิบัติงานในแต่ละขั้นตอนที่สำคัญ และผู้ตรวจสอบ(ถ้ามี)
- 4.18.5 บันทึกการตรวจสอบเอกลักษณ์และการเป็นไปตามที่กำหนดไว้ในวิธีการบรรจุ และรวมถึงผลการควบคุมคุณภาพระหว่างการบรรจุ
- 4.18.6 รายละเอียดของวิธีการบรรจุ รวมถึงอุปกรณ์ เครื่องมือที่ใช้บรรจุอีกด้วย
- 4.18.7 ตัวอย่างวัสดุสิ่งพิมพ์ที่ใช้ที่มีหมายเลขประจำชุด วันหมดอายุ และรายละเอียดการพิมพ์อื่น ๆ
- 4.18.8 บันทึกอื่นๆ ที่บันทึกปัญหาที่เกิดขึ้น พร้อมรายละเอียด พร้อมลงชื่อของผู้มีอำนาจกำกับ ในกรณีที่มีการแปรปรวนไปจากสูตรแม่บท หรือขั้นตอนและวิธีการบรรจุที่กำหนดไว้
- 4.18.9 ระบุปริมาณ และหมายเลขอ้างอิง สำหรับวัสดุสิ่งพิมพ์สำหรับการบรรจุและผลิตภัณฑ์หรือบรรจุ ที่ใช้ สูญเสีย ทำลาย หรือ คิ่นคลั่ง และปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้ โดยยอดทั้งหมดต้องสมดุล กระทบยอดสินค้าได้ถูกต้อง ไม่มีการสูญหายที่ไม่สามารถระบุได้

ขั้นตอน วิธีการ และบันทึกอื่น ๆ

การรับสินค้าและผลิตภัณฑ์

- 4.19 จะต้องมีเอกสารที่แสดง ขั้นตอนและวิธีการ พร้อมบันทึก สำหรับการตรวจรับ สินค้าแต่ละชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งวัตถุดิบการผลิต และวัสดุสำหรับการบรรจุ
- 4.20 บันทึกของการตรวจรับ จะประกอบด้วย
 - 4.20.1 ชื่อของสินค้าที่ทำการส่ง และบรรจุภัณฑ์
 - 4.20.2 ชื่อของสินค้าที่ผู้ผลิตใช้เรียก ในกรณีที่แตกต่างกันกับข้อ 4.20.1
 - 4.20.3 วันที่รับสินค้า
 - 4.20.4 ชื่อผู้ส่งสินค้า หรือ ชื่อผู้ผลิตสินค้าที่จัดส่งนั้น
 - 4.20.5 ชุดการผลิตของสินค้า หรือชื่อผู้ผลิตสินค้าที่จัดส่งนั้น
 - 4.20.6 ปริมาณที่จัดส่งทั้งหมดและจำนวนบรรจุภัณฑ์ที่ส่ง
 - 4.20.7 ชุดการผลิตที่ผู้ผลิตจะใช้เรียก ภายหลังจากการตรวจรับแล้ว
 - 4.20.8 บันทึกอื่น เช่น สภาพของกล่องบรรจุภัณฑ์
- 4.21 จะต้องมีเอกสารที่แสดงขั้นตอนและวิธีการปิดฉลาก, การกักกัน, การเก็บรักษาของวัตถุดิบการผลิต, วัสดุสำหรับการบรรจุ และวัสดุอื่นๆ ที่เหมาะสม

การสุ่มตัวอย่าง

- 4.22 จะต้องมีเอกสารที่แสดงขั้นตอนและวิธีการสู่มตัวอย่าง โดยรวมถึงบุคคลที่สู่มตัวอย่าง, วิธีการและเครื่องมือที่ใช้ในการสู่ม, ปริมาณที่ทำการสู่ม รวมถึงข้อควรระวังอื่นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่อาจมีผลต่อคุณภาพของวัสดุนั้นๆ ได้ (ดูเพิ่มเติมบทที่ 6 ข้อที่ 13)

การทดสอบ

- 4.23 จะต้องมีเอกสารที่แสดงขั้นตอนและวิธีการทดสอบ พร้อมบันทึก (ดูเพิ่มเติมบทที่ 6 หัวข้อที่ 17)

ข้อกำหนดอื่นๆ ด้านเอกสาร

- 4.24 จะต้องมีเอกสารสำหรับการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน สำหรับวัตถุดิบวัสดุการผลิต วัสดุสำหรับการบรรจุ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการปล่อยผ่านเพื่อขาย จะต้องทำโดยผู้มีอำนาจตามวิธีการที่กำหนด
- 4.25 บันทึกต่างๆ ในแต่ละชุดของผลิตภัณฑ์จะต้องเก็บรักษาไว้และสืบค้นได้โดยง่าย(ดูเพิ่มเติมบทที่ 8)
- 4.26 จะต้องมีเอกสาร และบันทึกอื่นๆ ดังนี้
- การตรวจสอบความถูกต้อง
 - การประกอบเครื่องจักร อุปกรณ์ และการสอบเทียบ การฆ่าเชื้อ
 - การบำรุงรักษา เช่น การฝึกอบรม, การแต่งกาย และสุขอนามัย
 - การเฝ้าระวังด้านสิ่งแวดล้อม โดยเฉพาะสิ่งแวดล้อมการผลิต
 - การควบคุมสัตว์และแมลง
 - ซอร์ร่องเรียน
 - การเรียกคืนยา
 - การจัดการเกี่ยวกับยาส่งคืน
- 4.27 ขั้นตอนและวิธีการทำความสะอาด จะต้องระบุอย่างชัดเจน สำหรับอุปกรณ์สำคัญในการผลิตและการทดสอบ
- 4.28 จะต้องมีสมุดบันทึกการใช้งานสำหรับอุปกรณ์สำคัญ การกระทำใดๆ ไม่ว่าจะเป็นการตรวจสอบความถูกต้อง, การบำรุงรักษา, การทำความสะอาด, การซ่อมรวมถึงวันที่ดำเนินการ ผู้ดำเนินการ จะต้องบันทึกไว้ด้วย
- 4.29 สมุดบันทึกการใช้งานข้างต้น จะต้องบันทึกตามลำดับเวลา หลักการใช้งานและบันทึกชนิดของผลิตภัณฑ์ที่นำมาใช้งานอีกด้วย

บทที่ 5 การผลิต

หลักการ

กระบวนการผลิตจะต้องดำเนินการตามเอกสารที่กำหนดไว้ โดยจะต้องสอดคล้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต เพื่อให้ผลิตภัณฑ์มีคุณภาพตามที่ต้องการและระบุไว้ในข้อกำหนด

บททั่วไป

- 5.1 การผลิตจะต้องดำเนินการและควบคุมโดยบุคลากรที่มีคุณสมบัติเหมาะสม
- 5.2 กระบวนการต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการผลิตจะต้องปฏิบัติตามเอกสารขั้นตอนและวิธีการปฏิบัติที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การรับตัวอย่าง, การกักกัน, การเก็บรักษา การปิดฉลาก, การผลิต, การบรรจุ และการกระจายสินค้า และในกรณีที่มีการบันทึกข้อมูลต้องบันทึกลงในบันทึกที่เกี่ยวข้องด้วยเช่นกัน
- 5.3 วัตถุดิบที่นำมาผลิตทุกชนิดต้องตรวจสอบให้มั่นใจว่า เป็นชนิดเดียวกันกับที่ต้องการ และภาชนะบรรจุต้องมีความสะอาด และการปิดฉลากตามที่กำหนด
- 5.4 หากบรรจุภัณฑ์ของวัสดุเสียหายหรือมีปัญหาอื่นๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของวัสดุนั้นๆ จะต้องวิเคราะห์หาสาเหตุดังกล่าวให้ได้ โดยต้องบันทึกและรายงานให้ฝ่ายควบคุมคุณภาพทราบ
- 5.5 วัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป จะต้องนำเข้าสู่บริเวณกักกันทันที จนกว่าจะได้รับการปล่อยผ่าน ทั้งนี้ การแยกบริเวณกักกันจะใช้วิธีวิธีทางกายภาพหรือการบริหารจัดการก็ได้
- 5.6 ยาระหว่างผลิตและยารอบบรรจุ ที่จัดซื้อเข้ามาจะต้องปฏิบัติเช่นเดียวกันกับสารเคมีอื่นด้วยเช่นกัน
- 5.7 วัตถุดิบและผลิตภัณฑ์จะต้อง ได้รับการเก็บรักษาในสภาวะที่เหมาะสม และจัดเรียงแยกตามชุดเพื่อให้การค้นหา
- 5.8 ต้องมีการหาปริมาณการสูญเสียระหว่างการผลิตและกำหนดขอบเขตที่ยอมรับได้
- 5.9 ไม่ดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์มากกว่า 1 ชนิด พร้อมกันหรือต่อเนื่องกันภายในบริเวณเดียวกัน ยกเว้น ไม่มีความเสี่ยงของการสับสนหรือการปนเปื้อนข้ามกัน
- 5.10 ในทุกขั้นตอนที่ปฏิบัติ ต้องมั่นใจว่า ผลิตภัณฑ์ วัสดุ และสารเคมีต่างๆ ปราศจากการปนเปื้อนจากเชื้อแบคทีเรียหรือจากสาเหตุอื่นๆ
- 5.11 เมื่อดำเนินการเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ต่างๆ ที่มีลักษณะเป็นของผงแห้ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลิตภัณฑ์ที่มีความแรงหรือความอันตรายสูง จะต้องมีข้อควรระวังในการป้องกันการเกิดฝุ่น
- 5.12 ตลอดเวลาที่ทำการผลิต จะต้องระบุของห้อง, ภาชนะ, วัสดุ, สารเคมี, เครื่องมือ, เครื่องจักรที่สำคัญ โดยต้องระบุชื่อผลิตภัณฑ์เลขชุดการผลิต ความแรง(ถ้ามี) และสถานะการผลิต(ถ้ามี)

- 5.13 ฉลากที่ใช้กับบรรจุภัณฑ์ เครื่องมือ เครื่องจักร อาคารและสถานที่จะต้องมีความชัดเจนครบถ้วน และเป็นไปตามรูปแบบที่ผู้ผลิตกำหนด และแนะนำให้ใช้ข้อความร่วมกับการใช้สี เพื่อช่วยในการระบุลักษณะ
- 5.14 จะต้องตรวจสอบเพื่อให้มั่นใจว่า บรรดาท่อต่างๆ หรือส่วนประกอบอื่นๆ ที่ใช้สำหรับการส่งต่อส่งผ่าน หรือขนส่ง ผลิตภัณฑ์จากที่หนึ่ง ไปยังอีกที่หนึ่งนั้น ได้รับการต่อหรือประกอบอย่างถูกต้อง
- 5.15 ต้องไม่มีการเบี่ยงเบนใดๆ จากขั้นตอนและวิธีการที่กำหนดไว้ ยกเว้น ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ จะต้องบันทึกไว้และมีผู้ตรวจสอบบันทึกที่เหมาะสมจากฝ่ายควบคุมคุณภาพ
- 5.16 จะต้องมีการควบคุมการเข้าสู่อาคารและสถานที่ผลิต อนุญาตเฉพาะผู้มีหน้าที่เท่านั้น
- 5.17 โดยปกติการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่ยาจะต้องหลีกเลี่ยงการใช้เครื่องมือหรือบริเวณการผลิตยาร่วมกัน

การป้องกันการปนเปื้อนข้ามกัน

- 5.18 จะต้องหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์จากผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น เพราะอาจเกิดอันตรายได้หากเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีความแรงสูง ชีววัตถุที่ใช้จุลชีพที่ยังมีชีวิตเป็นต้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ใช้โดยวิธีการฉีด โดยสาเหตุของการปนเปื้อนที่ไม่ตั้งใจนั้นเกิดจากฝุ่นผง, ก๊าซ, ไอระเหย, สเปรย์ หรือจุลชีพ จากผลิตภัณฑ์ที่กำลังดำเนินการหรือที่ติดอยู่กับเครื่องมือ เครื่องจักร หรือเสื้อผ้าของผู้ปฏิบัติงาน
- 5.19 จะต้องหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้ามกัน โดยวิธีการที่เหมาะสม ยกตัวอย่างเช่น
 - 5.19.1 การแยกสถานที่ผลิต ซึ่งเป็นข้อกำหนดสำหรับการผลิตเพนนิซิลิน, วัคซีนเชื้อเป็น, และชีววัตถุบางชนิด หรือการแยกโดยใช้ระบบห้วงระยะเวลาการผลิต โดยต้องมีระบบการล้างทำความสะอาดที่เหมาะสม
 - 5.19.2 ใช้แอร์ล็อค หรือการกรองที่เหมาะสม
 - 5.19.3 ลดการใช้อากาศแบบกรองน้ำ
 - 5.19.4 ไม่ใช้เสื้อผ้าของบริเวณต่างๆ ปนกัน
 - 5.19.5 ใช้กระบวนการล้างและการทำลายเชื้อที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพ
 - 5.19.6 ใช้ระบบปิดในการผลิต
 - 5.19.7 การตรวจสอบสารตกค้างและการใช้ป้ายติดสถานะการล้างด้วยเครื่องมือหรือเครื่องจักร
- 5.20 จะต้องมีระบบการตรวจวัดเพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้ามกันที่มีประสิทธิภาพและดำเนินการเป็นระยะตามวิธีการที่กำหนด

การตรวจสอบความถูกต้อง

- 5.21 การศึกษาการตรวจสอบความถูกต้อง จะต้องสอดคล้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตและดำเนินการตามวิธีการที่ระบุไว้ โดยผลการทดลองและผลสรุปจะต้องบันทึกไว้
- 5.22 เมื่อมีสูตรตำรับใหม่หรือวิธีการผลิตใหม่จะต้องมีขั้นตอนที่จะอธิบายถึงวิธีการที่จะนำมาใช้ในกระบวนการผลิตจริง ซึ่งต้องระบุ วิธีการ วัตถุดิบ อุปกรณ์ เครื่องมือ เครื่องจักร ที่จะต้องใช้และแสดงให้เห็นถึงความคงที่และสม่ำเสมอของคุณภาพของผลิตภัณฑ์
- 5.23 การเปลี่ยนแปลงใดๆ ของกระบวนการผลิตอันรวมถึง การเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับวัตถุดิบหรือเครื่องมือ เครื่องจักร ที่อาจจะส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ หรือมีผลต่อประสิทธิภาพ ความสม่ำเสมอของวิธีการ จะต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง
- 5.24 กระบวนการและวิธีการต่างๆ จะต้องดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ เป็นระยะ เพื่อความมั่นใจว่าจะสามารถดำเนินการได้ตามวัตถุประสงค์ที่ต้องการอยู่เสมอ

วัตถุดิบสำหรับการผลิต

- 5.25 การจัดซื้อวัตถุดิบสำหรับการผลิต เป็นกระบวนการที่มีความสำคัญซึ่งจะต้องดำเนินการด้วยบุคลากรที่มีความเหมาะสม
- 5.26 วัตถุดิบสำหรับการผลิต จะต้องจัดซื้อจากผู้ค้าที่อยู่ในบัญชีรายชื่อผู้ค้าที่อนุมัติและโดยพิจารณาจากคุณลักษณะเฉพาะที่เกี่ยวข้อง ที่กำหนดไว้และกรณีที่เป็นไปได้ ควรจัดซื้อโดยตรงจากผู้ผลิต โดยคุณลักษณะเฉพาะที่ผู้ผลิตกำหนดขึ้นนั้น อาจต้องมีการตกลงหรือทำความเข้าใจกับผู้ผลิตวัตถุดิบนั้นในหัวข้อเรื่องการผลิตและการควบคุมคุณภาพของวัตถุดิบ, การเก็บรักษา การส่งคืน เป็นต้น
- 5.27 ในการจัดส่งแต่ละงวดการส่ง นั้น จะต้องมีการตรวจสอบความสมบูรณ์ของภาชนะ ฉลาก และคุณลักษณะทั่วไปด้วย
- 5.28 ในการจัดส่งแต่ละงวดการส่ง หากมีผลิตภัณฑ์มากกว่า 1 ชุดการผลิตนั้น จะต้องดำเนินการสุ่ม, ทดสอบและปล่อยผ่าน แต่ละชุดการผลิตแยกจากกัน
- 5.29 วัตถุดิบสำหรับการผลิตที่อยู่ในคลังวัตถุดิบ จะต้องมีการปิดฉลากที่เหมาะสม (ดูเพิ่มเติมในบทที่ 5 ข้อ 13) ซึ่งอย่างน้อยจะต้องประกอบด้วยข้อความต่อไปนี้
- ชื่อผลิตภัณฑ์และรหัสอ้างอิง (ถ้ามี)
 - ชุดการผลิตของผลิตภัณฑ์
 - สถานะ(กักกัน, กำลังทดสอบ, ผ่าน หรือ ไม่ผ่าน)
 - วันหมดอายุ, หรือวันที่ต้องทำการทดสอบซ้ำ

ในกรณีที่มีการใช้ระบบคอมพิวเตอร์ ในการควบคุมคลังวัตถุดิบทั้งระบบ ก็ไม่จำเป็นที่จะต้องระบุ ข้อมูลข้างต้นบนฉลากก็ได้

5.30 จะต้องมียุติการหรือการควบคุมคุณภาพที่เหมาะสมในการระบุเอกลักษณ์ (Identity) ของผลิตภัณฑ์ ในแต่ละภาชนะ และต้องระบุภาชนะที่ส่งไปอีกด้วย (ดูเพิ่มเติมบทที่ 6 ข้อ 13)

5.31 เมื่อวัตถุดิบสำหรับการผลิต ได้รับการปล่อยผ่านจากฝ่ายควบคุมคุณภาพ จึงจะสามารถนำไปใช้ได้ โดยต้องนำไปใช้ก่อนถึงกำหนดสิ้นอายุหรือการทดสอบซ้ำ

5.32 การชั่ง ตวง วัตถุดิบ จะต้องดำเนินการโดยผู้ที่รับผิดชอบตามวิธีการที่กำหนดไว้ เพื่อที่จะมั่นใจว่า การ ชั่ง การตวง ของวัตถุดิบ ดำเนินการอย่างถูกต้อง สะอาดและปิดฉลากถูกต้อง

5.33 แต่ละวัตถุดิบที่ชั่งหรือตวงแล้ว จะต้องมีการตรวจสอบน้ำหนักหรือปริมาตร แยกจากกันและบันทึกไว้

5.34 วัตถุดิบสำหรับการผลิตแต่ละชุดการผลิต สามารถเก็บด้วยกันได้ และต้องมีการปิดฉลากแสดง ครบถ้วนตามที่กำหนด

กระบวนการผลิต ยาระหว่างการผลิตและยารอบรรจุ

5.35 ก่อนเริ่มกระบวนการผลิตใดๆ จะต้องมีการประเมินเพื่อพิสูจน์ว่า บริเวณที่จะทำการผลิต เครื่องมือ เครื่องจักร มีความสะอาดและปราศจากเชื้อ อุปกรณ์ วัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ หรือชิ้นส่วนผลิตภัณฑ์ใดๆ หรือเอกสารใดๆ ที่ไม่จำเป็นต่อการผลิตที่จะดำเนินการอยู่

5.36 ยาระหว่างการผลิตและยารอบรรจุ จะต้องเก็บรักษาในสภาวะที่เหมาะสม

5.37 กระบวนการผลิตที่เป็นจุดวิกฤติ จะต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง (ดูเพิ่มเติม หัวข้อ การ ตรวจสอบความถูกต้อง ในบทนี้)

5.38 การควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต และการควบคุมสภาวะแวดล้อมการผลิต จะต้องมีการกำหนดเป็น ลายลักษณ์อักษรและบันทึกผลไว้ด้วย

5.39 การเบี่ยงเบนใดๆ จากปริมาณที่ควรได้จากทฤษฎีอย่างมีนัยสำคัญจะต้องบันทึกและมีการวิเคราะห์หา สาเหตุ ด้วย

วัสดุสำหรับการบรรจุ

5.40 การจัดซื้อ การจัดเก็บ การรักษา การควบคุมคุณภาพของวัสดุสำหรับการบรรจุและวัสดุสิ่งพิมพ์ต่างๆ จะต้องมีการปฏิบัติเช่นเดียวกันกับวัตถุดิบสำหรับการผลิต

5.41 จะต้องมียุติการการจัดเก็บและเบิก-จ่ายวัสดุสิ่งพิมพ์ที่เหมาะสม โดยต้องมีการป้องกันผู้ไม่มีหน้าที่เข้า ไปได้ ป้องกันการสับสน และเบิก-จ่ายโดยผู้มีอำนาจเท่านั้น ทั้งนี้ตามขั้นตอนและวิธีการที่กำหนดไว้

5.42 ในแต่ละชุดของวัสดุสิ่งพิมพ์ที่เบิก-จ่าย จะต้องมีการกำหนดเลขอ้างอิง หรือสัญลักษณ์อ้างอิง

5.43 วัสดุสำหรับการบรรจุและวัสดุสิ่งพิมพ์ ที่หมดอายุ, เลิกใช้, พ้นระยะเวลาที่ระบุไว้ จะต้องทำลายและบันทึกไว้

กระบวนการบรรจุ

5.44 การออกแบบ วางแผน สำหรับกระบวนการบรรจุ จะต้องคำนึงถึงการลดความเสี่ยงในการเกิดการปนเปื้อนข้ามกัน, การผสม หรือเพิ่มเติม ดังนั้นผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกัน จึงไม่ควรที่จะดำเนินการบรรจุผลิตภัณฑ์หลายชนิดใกล้กัน ยกเว้น มีการแบ่งกันทางกายภาพ

5.45 ก่อนเริ่มกระบวนการบรรจุ ต้องมีขั้นตอนเพื่อให้มั่นใจว่า บริเวณการทำงาน สายงานการบรรจุ เครื่องพิมพ์ฉลาก หรือ เครื่องมือ เครื่องจักรอื่นๆ มีความสะอาดและปราศจากผลิตภัณฑ์หรือเอกสารอื่นใด ที่ใช้ก่อนหน้านี้และไม่จำเป็นต้องการทำงานที่จะดำเนินการ โดยจะต้องมีบันทึกช่วยตรวจสอบที่เหมาะสม

5.46 จะต้องแสดงเลขชุดการผลิต ขณะที่ดำเนินการบรรจุ ในแต่ละสายพานการบรรจุ

5.47 ผลิตภัณฑ์และวัสดุสำหรับการบรรจุทุกชนิด จะต้องตรวจสอบเมื่อมีการจัดส่งไปยังฝ่ายบรรจุ ในหัวข้อ ปริมาณ, เอกลักษณะ และถูกต้องสอดคล้องกับวิธีการบรรจุที่จะดำเนินการ

5.48 บรรจุภัณฑ์ จะต้องสะอาดก่อนบรรจุ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การปนเปื้อนจากเศษแก้ว หรืออนุภาคโลหะ

5.49 โดยปกติแล้ว การบรรจุและการปิดผนึก จะต้องดำเนินการอย่างรวดเร็ว พร้อมกับการปิดฉลาก ยกเว้น มีกระบวนการที่ทำให้มั่นใจว่าไม่มีการสับสนปนกัน หรือปิดฉลากผิดชนิดได้

5.50 กระบวนการพิมพ์วัสดุสิ่งพิมพ์ต่างๆ จะต้องมีความถูกต้อง และจัดทำแยกกัน หรือขณะการบรรจุ โดยจะต้องมีกระบวนการตรวจสอบและบันทึกไว้ และในกรณีที่มีการจ่ายและพิมพ์ด้วยมือ จะต้องมีการตรวจสอบซ้ำอยู่เป็นระยะ

5.51 จะต้องให้ความระมัดระวังในการใช้ฉลาก แบบแผ่นหรือแบบพิมพ์ทับ ชนิดพิมพ์แยกต่างหาก (off-line) จึงแนะนำให้ใช้ฉลากแบบม้วน เพื่อช่วยป้องกันการสับสนปนกัน

5.52 ต้องมีการตรวจสอบเพื่อให้มั่นใจว่าการใช้เครื่องอ่านอิเล็กทรอนิกส์ เครื่องนับอิเล็กทรอนิกส์ หรือเครื่องมืออื่นๆ ที่มีลักษณะคล้ายกัน ว่ามีการทำงานที่ถูกต้อง

5.53 ข้อมูลที่พิมพ์ไม่ว่าจะใช้หมึกพิมพ์หรือพิมพ์ลายนูน จะต้องความชัดเจนและทนต่อการขีดข่วนและลบเลือน

5.54 การควบคุมคุณภาพบนสายพานการบรรจุ (on-line) อย่างน้อยจะต้องประกอบด้วย

5.54.1 ลักษณะทั่วไปของบรรจุภัณฑ์

5.54.2 บรรจุภัณฑ์ที่มีสภาพที่สมบูรณ์

5.54.3 ผลิตภัณฑ์และวัสดุสำหรับการบรรจุที่ใช้ถูกต้อง

5.54.4 การพิมพ์ มีความถูกต้อง

- 5.54.5 การทำงานของระบบควบคุมรายงานการบรรจุถูกต้อง ตัวอย่างที่สุ่มออกจากสายพานการบรรจุแล้ว ห้ามนำกลับเข้ามาอีก
- 5.55 ผลิตภัณฑ์ที่ประสงค์จะนำกลับมาผ่านกระบวนการเดิมซ้ำ (reprocess) อีกครั้งเนื่องจากมีเหตุไม่ปกติ จะต้องผ่านกระบวนการตรวจประเมินแบบเฉพาะ, วิเคราะห์หาสาเหตุ, และอนุมัติโดยผู้มีอำนาจโดยรายละเอียดต่างๆ จะต้องบันทึกไว้ด้วย
- 5.56 กรณีข้อขัดแย้งหรือข้อสังเกตที่มีนัยสำคัญต่อการปรับกระทบยอดของปริมาณยาที่บรรจุ, วัสดุสิ่งพิมพ์หรือจำนวนผลิตภัณฑ์ที่ได้ จะต้องมีการวิเคราะห์หาสาเหตุและปรับบัญชีเสียก่อนจึงจะปล่อยผ่านได้
- 5.57 เมื่อเสร็จสิ้นกระบวนการบรรจุ บรรดาวัสดุที่พิมพ์รหัสประจำชุดแล้ว ที่ไม่ได้ใช้จะต้องทำลายทิ้งและบันทึกไว้ และสำหรับบรรดาวัสดุที่ไม่ได้พิมพ์รหัสประจำชุดสามารถนำกลับเข้าสู่คลังได้ตามวิธีการที่กำหนด

ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

- 5.58 ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปจะต้องกักกันจนกว่าจะผ่านกระบวนการปล่อยผ่านขั้นสุดท้ายตามขั้นตอนและวิธีการที่ผู้ผลิตกำหนด
- 5.59 การประเมินผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและเอกสารที่เกี่ยวข้องจำเป็นต้องทำก่อนการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ดังที่อธิบายในบทที่ 6
- 5.60 หลังจากการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปจะต้องเก็บ ณ สถานที่และสภาวะแวดล้อมที่ผู้ผลิตกำหนด

ผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านการทดสอบ, ผลิตภัณฑ์ผสมหลายชุด, ผลิตภัณฑ์คืน

- 5.61 จะต้องแสดงสัญลักษณ์อย่างชัดเจนสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านการทดสอบและต้องจัดเก็บแยกต่างหาก ในบริเวณควบคุม เพื่อรอส่งกลับคืนผู้ค้า หรือผ่านกระบวนการซ้ำ หรือทำลาย แล้วแต่กรณี ซึ่งต้องผ่านการอนุมัติโดยผู้มีอำนาจ
- 5.62 การนำผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านการทดสอบมาผ่านกระบวนการซ้ำ จะยอมรับได้ก็เฉพาะในกรณีที่ไม่มีการผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์สุดท้าย และได้ตามคุณลักษณะเฉพาะได้ตามที่กำหนดไว้ และต้องดำเนินการตามขั้นตอนและวิธีการที่กำหนดไว้ โดยขั้นตอนและวิธีการดังกล่าวต้องผ่านการประเมินความเสี่ยงต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นแล้ว และยังคงมีบันทึกไว้อีกด้วย
- 5.63 การผสมผลิตภัณฑ์ชนิดเดียวกัน กับทั้งหมดหรือบางส่วนของชุดการผลิตก่อนหน้านั้น จะต้องเป็นไปตามข้อกำหนดด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์ชนิดนั้นที่ผู้ผลิตได้กำหนดไว้แล้ว ซึ่งจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอนและวิธีการที่กำหนดไว้ โดยขั้นตอนและวิธีการดังกล่าว จะต้องผ่านการประเมินความเสี่ยงต่างๆ และปัจจัยที่อาจมีผลกระทบต่ออายุการใช้งานของผลิตภัณฑ์ โดยจะต้องมีบันทึกไว้ด้วยเสมอ

- 5.64 ข้อกำหนดสำหรับการทดสอบเพิ่มเติมสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการฆ่าหรือได้มาจากการผสมผลิตภัณฑ์หลายชุดเข้าด้วยกัน จะต้องกำหนดขึ้น โดยฝ่ายควบคุมคุณภาพ
- 5.65 ผลิตภัณฑ์ที่ส่งคืนจากท้องตลาดและไม่อยู่ในการดูแลของผู้ผลิตแล้ว จะต้องทำลายทิ้ง ยกเว้น สามารถระบุถึงคุณภาพได้อย่างชัดเจน โดยฝ่ายควบคุมคุณภาพจะดำเนินการประเมินอย่างรัดกุม เพื่อพิจารณาให้ดำเนินการ ส่งกลับไปเพื่อขาย หรือปิดตลาดใหม่ หรือนำไปผสมกับผลิตภัณฑ์ชุดต่อไป ทั้งนี้ตามขั้นตอนและวิธีการที่กำหนดไว้ ซึ่งโดยปกติแล้วผลิตภัณฑ์ที่มีเงื่อนไขพิเศษในการเก็บรักษา จะต้องมีการพิจารณาสถานะการเก็บ ประวัติ และระยะเวลาที่ผลิตภัณฑ์นั้นออกสู่ท้องตลาด ซึ่งหากมีข้อสงสัยใดๆ ในคุณภาพของผลิตภัณฑ์จะต้องทำลายทิ้งเท่านั้น ไม่ให้นำมาผ่านกระบวนการใดๆ ฆ่า ถึงแม้ว่าคุณสมบัติทางเคมีของสารสำคัญจะไม่เปลี่ยนแปลงหากผ่านกระบวนการดังกล่าว และเมื่อการปฏิบัติใดๆ เกิดขึ้นจะต้องมีบันทึกไว้ด้วยเสมอ

บทที่ 6

การควบคุมคุณภาพ

หลักการ

การควบคุมคุณภาพเป็นกระบวนการที่ให้ความสำคัญกับ กระบวนการสุ่ม และการทดสอบ เช่นเดียวกันกับการบริหารจัดการองค์กร ระบบเอกสารและการปล่อยผ่าน เพื่อให้มีความมั่นใจว่ามีการทดสอบที่จำเป็นครบถ้วน และไม่มีการใช้วัตถุดิบหรือปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ ก่อนได้รับการตรวจสอบคุณภาพตามที่กำหนด การควบคุมคุณภาพไม่ใช่หมายความเฉพาะการทำงานในห้องปฏิบัติการเท่านั้น แต่ยังหมายรวมถึงการตัดสินใจทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ดังนั้น ความเป็นอิสระของฝ่ายควบคุมคุณภาพจากฝ่ายผลิตนั้น จึงเป็นความต้องการพื้นฐานเพื่อให้การควบคุมคุณภาพสามารถดำเนินงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ (ดูเพิ่มเติมบทที่ 1)

บททั่วไป

- 6.1 แต่ละผู้ผลิตจะต้องมีฝ่ายควบคุมคุณภาพ โดยต้องเป็นอิสระจากฝ่ายอื่นๆ และหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพจะต้องมีคุณสมบัติและประสบการณ์ที่เหมาะสม ทั้งนี้เพื่อให้แน่ใจว่าข้อกำหนดด้านการประกันคุณภาพจะสามารถใช้ได้มีประสิทธิภาพและประสิทธิผล
- 6.2 ความรับผิดชอบโดยทั่วไปของ หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพมีกล่าวสรุปในบทที่ 2 นอกจากนี้ ฝ่ายควบคุมคุณภาพ ยังมีหน้าที่อื่นๆ ได้แก่ การสร้าง การตรวจสอบความถูกต้อง และการใช้ ขั้นตอนและวิธีการต่างๆ ใน การควบคุมคุณภาพ การเก็บรักษาตัวอย่างสำหรับการทดลอง การระบุและติดตามของวัสดุและผลิตภัณฑ์ให้ถูกต้อง การศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์หรือการมีส่วนร่วมในการวิเคราะห์ ข้อร้องเรียนในส่วนที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ เป็นต้น กระบวนการทั้งหมดที่กล่าวมานี้จะต้องมีแสดงเป็นลายลักษณ์อักษร และถ้าจำเป็นจะต้องมีบันทึกด้วย
- 6.3 การประเมินผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป นั้น จะต้องรวมถึงการประเมินปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง อาทิเช่น สภาวะแวดล้อมขณะทำการผลิต ผลของการทดสอบในระหว่างการผลิต การตรวจสอบ ทบทวนเอกสารการผลิต ตามที่กำหนดไว้ในคุณลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป
- 6.4 บุคลากรของฝ่ายควบคุมคุณภาพจะเป็นผู้เข้าไปในบริเวณผลิตเพื่อทำ การสุ่มตัวอย่างและวิเคราะห์บางประการ

หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการห้องปฏิบัติการ

- 6.5 อาคาร สถานที่ วัสดุ อุปกรณ์ และเครื่องมือของฝ่ายควบคุมคุณภาพ จะต้องเป็นไปตามข้อกำหนดสำหรับบริเวณควบคุมคุณภาพตามที่อธิบายในบทที่ 3

6.6 บุคลากร, อาคารและสถานที่, วัสดุ อุปกรณ์และเครื่องมือของห้องปฏิบัติการจะต้องมีความเหมาะสมกับลักษณะและกำลังการผลิต การใช้ห้องปฏิบัติการของหน่วยงานภายนอกจะต้องเป็นไปตามหลักการในบทที่ 7 โดยการจ้างวิเคราะห์นั้น ขอมรับได้ในบางกรณี แต่ก็ยังคงต้องระบุในלבบันทึกของการควบคุมคุณภาพ

ระบบเอกสาร

6.7 เอกสารของห้องปฏิบัติการจะต้องเป็นเป็นไปตามหลักการที่กล่าวไว้ในบทที่ 4 ซึ่งเอกสารสำคัญที่จะต้องมียู่ในฝ่ายควบคุมคุณภาพได้แก่

- คุณลักษณะเฉพาะ
- ขั้นตอนและวิธีการสุ่มตัวอย่าง
- ขั้นตอนและวิธีการทดสอบ รวมถึงบันทึกต่างๆ ที่เกี่ยวข้องด้วย
- รายงานการวิเคราะห์หรือใบรับรองผลการวิเคราะห์
- ผลการเฝ้าระวังสถานะแวดล้อม
- บันทึกการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบ
- ขั้นตอนและวิธีการ พร้อมบันทึกของการสอบเทียบและบำรุงรักษาเครื่องมือ

6.8 เอกสารของการควบคุมคุณภาพใดๆ ที่เกี่ยวข้องกับบันทึกการผลิต จะต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย 1 ปี หลังจากวันที่ผลิตภัณฑ์นั้นหมดอายุ

6.9 ข้อมูลบางชนิด ยกตัวอย่าง เช่น ผลการวิเคราะห์ หรือข้อมูลด้านอื่นๆ เช่น สมุดบันทึกการปฏิบัติการ จะต้องเก็บรักษาไว้และพร้อมที่จะนำมาใช้งาน

6.10 ข้อมูลอื่นๆ ที่เป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต หรือข้อมูลต้นฉบับด้านอื่นๆ เช่น สมุดบันทึกการปฏิบัติการ จะต้องเก็บรักษาไว้และพร้อมที่จะนำมาใช้งาน

การสุ่มตัวอย่าง

6.11 การสุ่มตัวอย่าง จะต้องเป็นไปตามที่กำหนดไว้ โดยมีรายละเอียดดังนี้

- วิธีการสุ่ม
- เครื่องมือที่ใช้สุ่ม
- ปริมาณสารที่สุ่ม
- วิธีการแบ่งตัวอย่าง
- ชนิดของบรรจุภัณฑ์และเงื่อนไขการเก็บรักษา
- การติดตามของภาชนะที่ได้รับการสุ่ม
- ข้อควรระวังพิเศษอื่นๆ เช่น การสุ่มผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ

- สภาพะการเก็บรักษา
 - วิธีการทำความสะอาด เครื่องมือที่ใช้สุ่ม
- 6.12 ตัวอย่างที่สุ่มมานั้นจะต้องเป็นตัวแทนที่ดีของผลิตภัณฑ์ที่ทำการสุ่มทั้งหมด และการสุ่มตัวอย่าง อาจดำเนินการสุ่มในช่วงที่มีความเสี่ยงต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์มากที่สุดก็ได้ เช่น ช่วงเริ่มหรือสิ้นสุดกระบวนการ เป็นต้น
- 6.13 ภาชนะบรรจุสารที่สุ่มมานั้นจะต้องแสดงฉลากชัดเจน โดยแสดงให้เห็น เลขชุดการผลิต, วันที่ทำการสุ่ม, ระบุภาชนะที่ทำการสุ่ม
- 6.14 ตัวอย่างอ้างอิงของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปจะต้องเก็บไว้อย่างน้อย 1 ปี หลังวันหมดอายุ โดยเก็บในบรรจุภัณฑ์สุดท้ายและสภาวะที่กำหนด
- ตัวอย่างอ้างอิงของวัตถุดิบ ยกเว้น ตัวทำละลาย, ก๊าซและน้ำ จะต้องเก็บไว้อย่างน้อย 2 ปี หลังจากวันปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ แต่ในกรณีที่ความคงตัวของสารมีไม่พออาจเก็บไว้ต่ำกว่า 2 ปีก็ได้โดยบันทึก ลงในคุณลักษณะเฉพาะที่เกี่ยวข้อง
- ทั้งนี้ปริมาณของตัวอย่างจะต้องมากพอที่จะทำการทดสอบซ้ำแบบเต็มรูปแบบได้

การทดสอบ

- 6.15 วิธีการทดสอบจะต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง
- 6.16 ผลการทดสอบจะต้องบันทึกและตรวจสอบเพื่อความแน่ใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีการคำนวณ
- 6.17 ผลการทดสอบ อย่างน้อยต้องประกอบด้วย
- 6.17.1 ชื่อของสาร, รูปแบบของผลิตภัณฑ์
 - 6.17.2 เลขชุดการผลิตของผู้ผลิตหรือผู้จัดส่งสินค้า
 - 6.17.3 การอ้างอิงถึงคุณลักษณะเฉพาะและขั้นตอนและวิธีการทดสอบที่เกี่ยวข้อง
 - 6.17.4 ผลการทดลอง รวมถึงข้อสังเกต, การคำนวณและการอ้างอิงไปรับรองผลการวิเคราะห์
 - 6.17.5 วันที่ทำการทดสอบ
 - 6.17.6 ผู้ทำการทดสอบ
 - 6.17.7 ผู้สอบทาน ผลการทดสอบและการคำนวณ
 - 6.17.8 การตัดสินใจที่ชัดเจนในการปล่อยหรือทำลายหรือการตัดสินใจอื่นใด พร้อมลงชื่อและวันที่ของผู้มีอำนาจรับผิดชอบ
- 6.18 การควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตทุกอย่างรวมถึงที่ทำโดยบุคลากรฝ่ายผลิตในบริเวณผลิต จะต้องเป็นไปตามที่ฝ่ายควบคุมคุณภาพกำหนดและต้องบันทึกผลไว้ด้วย
- 6.19 จะต้องให้ความสำคัญกับคุณภาพของสิ่งของที่ใช้ได้แก่ สารเคมี, เครื่องแก้วปริมาตร, สารมาตรฐาน, อาหารเลี้ยงเชื้อ, อาหารเลี้ยงเซลล์ โดยจะต้องเตรียมตามวิธีการที่กำหนดไว้เป็นลายลักษณ์อักษร

- 6.20 สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการจะต้องมีเครื่องหมายที่แสดงถึงวันเตรียม ผู้เตรียม วันหมดอายุ และสำหรับอาหารเลี้ยงเชื้อและอาหารเลี้ยงเซลล์ จะต้องระบุสถานะการเก็บรักษาเพิ่มเติมด้วย และสำหรับสารละลายมาตรฐานจะต้องระบุวันสุดท้ายที่ทำการสอบเทียบมาตรฐานและค่าที่ได้จากการสอบเทียบด้วย
- 6.21 ในกรณีที่เป็น อจาจะระบุวันที่รับตัวอย่าง, วิธีการใช้และเก็บรักษาด้วยก็ได้ และในบางกรณีอาจจำเป็นต้องระบุการทดสอบเอกลักษณ์ ก่อนการเตรียมหรือใช้งานก็ได้
- 6.22 การทดสอบที่ใช้สัตว์ทดลอง จะต้องมีความเหมาะสม และได้รับการกักกันก่อนการใช้งาน สัตว์ทดลอง การใช้สัตว์ทดลองจะต้องควบคุมและตระหนักถึงความเหมาะสมของการใช้สัตว์ทดลอง โดยต้องมีการระบุและบันทึกข้อมูลต่างๆ เพื่อแสดงประวัติของการใช้งานอีกด้วย

บทที่ 7

การจ้างผลิตและวิเคราะห์

หลักการ

การจ้างผลิตและวิเคราะห์จะต้องมีการกำหนด อย่างถูกต้อง สอดคล้อง และควบคุมในทุกขั้นตอน เพื่อหลีกเลี่ยงความเข้าใจผิดที่ซึ่งเป็นผลให้กระบวนการผลิตหรือการทำงานไม่บรรลุวัตถุประสงค์ด้าน คุณภาพ โดยการเขียนสัญญาระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้างต้องมีการระบุภาระหน้าที่รับผิดชอบของแต่ละ ฝ่ายอย่างชัดเจน สัญญาจ้างต้องระบุถึงขั้นตอนและวิธีการที่ผู้รับจ้างขอการปล่อยผ่านดำเนินการปล่อย ผ่านเพื่อขายแต่ละชุดของผลิตภัณฑ์

หมายเหตุ : ในบทนี้กล่าวถึงความรับผิดชอบของผู้ผลิต ต่อหน่วยงานที่มีอำนาจควบคุมการผลิต และการขายผลิตภัณฑ์ในแต่ละประเทศสมาชิก(ประเทศไทยคือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา) โดยไม่ได้รวมถึงความรับผิดชอบของทั้งผู้รับจ้างและผู้ว่าจ้างที่มีต่อผู้บริโภค

บททั่วไป

- 7.1 สัญญาจ้างจะต้องครอบคลุมถึงข้อกำหนดของกระบวนการผลิต และ/หรือ การวิเคราะห์ที่อยู่ ภายใต้อสัญญานี้ และยังคงรวมถึงข้อกำหนดด้านเทคนิคอื่นที่เกี่ยวข้องอีกด้วย
- 7.2 ทุกข้อกำหนดของสัญญาจ้างผลิตและวิเคราะห์ และรวมถึงการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดทางด้าน เทคนิคและด้านอื่น ๆ จะต้องสอดคล้องกับข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ผู้ว่าจ้าง

- 7.3 ผู้ว่าจ้างมีหน้าที่ในการดำเนินการการประสิทธิภาพให้ผู้รับจ้างในการปฏิบัติตามสัญญาจ้างครั้งนี้ เพื่อ กระทบทำให้เกิดความสำเร็จตามความต้องการของงาน และจะต้องมั่นใจว่าผู้รับจ้างสามารถปฏิบัติตาม หลักการทั่วไปของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต และตามแนวทางในบทนี้อีกด้วย
- 7.4 ผู้ว่าจ้างจะต้องจัดเตรียมข้อมูลที่เป็นให้ผู้รับจ้าง เพื่อการทำสัญญาจ้างมีความถูกต้อง สอดคล้องกับ ข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาหรือกฎ ระเบียบ ข้อบังคับอื่นใด ผู้ว่าจ้างจะต้อง มั่นใจว่าผู้รับจ้างทราบถึงทุกปัญหาและข้อจำกัดที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์หรืองานที่ทำซึ่งเป็นอันตราย ส่งผลกระทบต่อ อาคาร สถานที่ อุปกรณ์ เครื่องมือ บุคลากร วัสดุต่างๆ หรือผลิตภัณฑ์อย่างอื่นของ ผู้รับจ้างเอง
- 7.5 ผู้ว่าจ้างต้องมั่นใจว่าทุกกระบวนการขนส่งผลิตภัณฑ์และวัสดุอื่นใดของผู้รับจ้างมาส่งมอบให้แก่ผู้ว่า จ้าง โดยได้รับการปล่อยผ่านโดยผู้มีอำนาจ และมีคุณลักษณะเฉพาะตามที่กำหนดไว้

ผู้รับจ้าง

- 7.6 ผู้รับจ้างต้องมีอาคาร สถานที่ อุปกรณ์ และเครื่องมืออย่างเพียงพอ มีองค์ความรู้ ประสบการณ์และบุคลากร ในการปฏิบัติตามสัญญาจ้างได้อย่างมีประสิทธิภาพ และโรงงานที่รับจ้างผลิตอาจจะอยู่ภายใต้ ผู้ผลิตที่เป็นผู้รับอนุญาตผลิตยาที่ขึ้นทะเบียนไว้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาก็ได้
- 7.7 ผู้รับจ้างต้องมั่นใจว่าทุกกระบวนการขนส่งผลิตภัณฑ์และวัสดุอื่นใดที่มาส่งมอบให้แก่ผู้รับจ้าง ว่าเป็นความเหมาะสม
- 7.8 ผู้รับจ้างจะต้องไม่มีการจ้างต่อ จ้างเหมาช่วง หรือจ้างบุคคลที่สาม ในการทำงานตามสัญญาจ้าง ยกเว้น ผ่านการประเมินและอนุมัติข้อกำหนดต่าง ๆ จากผู้ว่าจ้าง ทั้งนี้ข้อกำหนดต่าง ๆ ที่ผู้รับจ้างกระทำกับผู้รับจ้างต่อ ผู้รับจ้างเหมาช่วง ผู้รับจ้างที่เป็นบุคคลที่สาม จะต้องเป็นไปตามที่กำหนดไว้ระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง
- 7.9 ผู้รับจ้างจะต้อง หยุด ยับยั้ง กิจกรรมที่อาจเป็นผลเสียต่อคุณภาพของ ผลิตภัณฑ์ที่รับจ้างผลิต และ/หรือ ผลการทดสอบที่รับจ้างวิเคราะห์

สัญญาจ้าง

- 7.10 สัญญาจ้างจะต้องจัดเตรียมขึ้นระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง โดยระบุความรับผิดชอบที่เกี่ยวข้องของกับกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ ข้อกำหนดด้านเทคนิคของสัญญาจ้าง จะต้องจัดเตรียมขึ้นโดยมีผู้เชี่ยวชาญที่เหมาะสมในด้าน เทคโนโลยีเภสัชกรรม การวิเคราะห์ และหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต ทุกข้อกำหนดสำหรับการผลิตและการวิเคราะห์จะต้องสอดคล้องกับข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และผ่านความเห็นชอบร่วมกันของผู้รับจ้างและผู้ว่าจ้าง
- 7.11 สัญญาจ้างจะต้องระบุวิธีการที่มีอำนาจในการปล่อยฝ่ายผลิตภัณฑ์ ดำเนินการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์เพื่อขาย ทั้งนี้เพื่อมั่นใจว่าแต่ละชุดการผลิต ได้รับการผลิตและตรวจสอบให้มีความสอดคล้องกับที่สำนักงานคณะกรรมการและยากำหนด
- 7.12 สัญญาจ้างจะต้องให้รายละเอียดอย่างชัดเจนถึงบุคคลที่รับผิดชอบใน การจัดซื้อ การทดสอบ และการปล่อยฝ่ายวัตถุดิบ ผู้ทำการผลิต และ ควบคุมคุณภาพ รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต และ ผู้รับผิดชอบในการสุ่มและดำเนินการทดสอบ ในกรณีของการจ้างวิเคราะห์ สัญญาจ้างจะต้องระบุว่า มีการสุ่มตัวอย่างเพื่อการทดสอบในสถานที่ผลิตหรือไม่
- 7.13 บันทึกการผลิต บันทึกการทดสอบ บันทึกการขาย และสารมาตรฐาน จะต้องเก็บรักษาโดยผู้ว่าจ้าง หรือมีให้ผู้ว่าจ้างใช้งานได้ และบันทึก อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการประเมินคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่การร้องเรียนหรือพบข้อบกพร่อง จะต้องมีการประเมินและระบุ ตามขั้นตอนและวิธีการปฏิบัติในเรื่อง ข้อบกพร่อง/การเรียกเก็บคืน ของผู้ว่าจ้าง

7.14 สัญญาจ้างจะต้องอนุญาตให้ผู้ว่าจ้างสามารถไปตรวจสอบสถานที่ผลิตของผู้รับจ้างได้

7.15 ในกรณีของการจ้างวิเคราะห์ ผู้รับจ้างต้องทราบว่าจะได้รับการตรวจประเมินโดยสำนักงาน
คณะกรรมการอาหารและยา

บทที่ 8

ข้อร้องเรียนและผลิตภัณฑ์เรียกคืน

หลักการ

ทุกข้อร้องเรียนและข้อมูลต่าง ๆ ที่แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มในการเกิดข้อบกพร่องของผลิตภัณฑ์ จะต้องได้รับการพิจารณาอย่างรอบรอบ ทั้งนี้ตามขั้นตอนและวิธีการที่กำหนดเป็นลายลักษณ์อักษร โดยจะต้องมีการกำหนดเงื่อนไขสำหรับสิ่งที่ไม่คาดหมายทั้งหมดที่อาจเกิดขึ้น ถ้ามีความจำเป็นจะต้องมีระบบ ที่ออกแบบให้มีการเรียกคืนผลิตภัณฑ์จากตลาดอย่างทันที เมื่อทราบถึงผลกระทบหรือข้อบกพร่องของ ผลิตภัณฑ์นั้น

ข้อร้องเรียน

- 8.1 ต้องมีบุคคลที่รับผิดชอบด้านข้อร้องเรียนและการตัดสินใจเกี่ยวกับข้อร้องเรียนนั้น โดยต้องได้รับการสนับสนุนอย่างเพียงพอจากทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้อง ซึ่งถ้าบุคคลดังกล่าวไม่ใช่ผู้มีอำนาจตัดสินใจ กระบวนการที่ตามมาต้องตระหนักถึง ทุกเรื่องร้องเรียน การสืบสวนหาสาเหตุ หรือการเรียกคืน
- 8.2 ต้องมีขั้นตอนและวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษร ที่อธิบายการปฏิบัติและรวมถึงข้อกำหนดที่ ต้องคำนึงถึง สำหรับการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ สำหรับในกรณีข้อร้องเรียนดังกล่าวมีแนวโน้มที่จะทำ ให้เกิดข้อบกพร่องของผลิตภัณฑ์ได้
- 8.3 ข้อร้องเรียนใด ๆ ที่เกี่ยวกับข้อบกพร่องของผลิตภัณฑ์จะต้องบันทึกรายละเอียดเบื้องต้นและการ สืบสวนหาสาเหตุ และต้องมีบุคคลที่รับผิดชอบการควบคุมคุณภาพร่วมในการศึกษาปัญหานั้นด้วย
- 8.4 ถ้าพบข้อบกพร่องในผลิตภัณฑ์ของชุดการผลิตใดชุดการผลิตหนึ่ง จะต้องมีการตรวจสอบชุดการ ผลิตอื่นๆ ตามลำดับว่ามีข้อบกพร่องหรือไม่ ในทางปฏิบัติ ชุดการผลิตอื่นที่ที่มีการเกี่ยวข้องกับชุด การผลิตที่มีข้อบกพร่องจะต้องได้รับการวิเคราะห์ด้วย
- 8.5 การตัดสินใจทั้งหมดและทุกการปฏิบัติที่เป็นผลสรุปของข้อร้องเรียน ต้องบันทึกและอ้างถึงบันทึก การผลิตที่เกี่ยวข้องทั้งหมด
- 8.6 บันทึกข้อร้องเรียนต้องได้รับการพิจารณาตรวจสอบ เป็นระยะ ทั้งนี้เพื่อให้สามารถวิเคราะห์ ปัญหา ที่เกิดซ้ำซากได้ และเพื่อพิจารณาความเป็นไปได้ในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์จากท้องตลาด
- 8.7 ต้องรายงานสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบถึงมาตรการดำเนินการของผู้ผลิตเมื่อพบว่ามี ข้อผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นของการผลิต ผลิตภัณฑ์มีคุณภาพต่ำลง หรือพบปัญหาร้ายแรงด้านคุณภาพ ของผลิตภัณฑ์

การเรียกคืน

- 8.8 ต้องมีบุคคลที่รับผิดชอบสำหรับการดำเนินการและร่วมพิจารณาการเรียกคืนและต้องได้รับการสนับสนุนอย่างเพียงพอจากทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้องในการเรียกคืน ทั้งนี้ตามระดับความเร่งด่วนอย่างเหมาะสม บุคคลดังกล่าวจะต้องเป็นอิสระจากฝ่ายการขายและฝ่ายการตลาด และถ้าบุคคลดังกล่าวไม่มีอำนาจตัดสินใจ กระบวนการที่ตามมาต้องตระหนักถึงทุกการปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับการเรียกคืน
- 8.9 ต้องมีขั้นตอนและวิธีการในการเรียกคืน ที่เป็นลายลักษณ์อักษร ได้รับการตรวจสอบเป็นระยะ และทันสมัยอยู่เสมอ
- 8.10 การเรียกคืนต้องพร้อมดำเนินการ โดยทันทีและตลอดเวลา
- 8.11 ต้องรายงานทันทีต่อผู้รับอนุญาตของแต่ละประเทศที่มีการส่งผลิตภัณฑ์ไปยังประเทศนั้น เมื่อมีการเรียกคืนผลิตภัณฑ์เพราะสาเหตุจากพบหรือสงสัยในความบกพร่องของผลิตภัณฑ์
- 8.12 บุคคลผู้รับผิดชอบสำหรับการเรียกคืนจะต้องใช้บันทึกการขายได้ทันที และต้องมีข้อมูลอย่างเพียงพอในหัวข้อ การขายส่ง และ/หรือ การขายตรงต่อผู้บริโภค (พร้อมที่อยู่ , หมายเลขโทรศัพท์/หมายเลขโทรสาร ทั้งในและนอกเวลางาน , ชุดการผลิตและปริมาณที่ส่ง) ทั้งนี้รวมถึงการส่งออกผลิตภัณฑ์หรือผลิตภัณฑ์ตัวอย่าง
- 8.13 ในระหว่างการรอผลการตัดสินใจ ผลิตภัณฑ์เรียกคืน ต้องระบุสถานะและแยกเก็บในสถานที่ที่ปลอดภัยและมั่นคง
- 8.14 ความก้าวหน้าของกระบวนการการเรียกเก็บคืนต้องมีการบันทึกและจัดทำเป็นจัดพิมพ์เป็นรายงานฉบับสุดท้าย ทั้งนี้รวมถึงการปรับกระหนบยอดทางบัญชีระหว่างปริมาณการส่งและปริมาณเรียกคืนของผลิตภัณฑ์
- 8.15 ประสิทธิภาพของการเรียกคืนต้องได้รับการประเมินตลอดเวลา

บทที่ 9

การตรวจประเมินตนเอง

หลักการ

การตรวจประเมินตนเองต้องดำเนินการในลักษณะของการเฝ้าระวัง ติดตาม การใช้และการปฏิบัติตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต (GMP) และเพื่อให้มีกระบวนการแก้ไขที่จำเป็น

- 9.1 ทักษะ ทักษะ ความรู้ และคุณสมบัติที่เกี่ยวข้องของบุคลากร อาคาร สถานที่ วัสดุ อุปกรณ์ เครื่องมือ เอกสาร การดำเนินการผลิต การควบคุมคุณภาพ การจัดจำหน่าย ของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ ข้อกำหนดสำหรับข้อร้องเรียนและการเรียกคืน และการตรวจประเมินตนเอง ต้องได้รับการตรวจสอบติดตามเป็นระยะตามแผนงานที่กำหนดไว้ล่วงหน้า เพื่อที่จะตรวจสอบว่ามีปฏิบัติตามหลักการของการประกันคุณภาพ
- 9.2 การตรวจประเมินตนเองต้องดำเนินการภายใต้ความเป็นอิสระและเป็นไปตามที่ผู้มีอำนาจรับผิดชอบในการตรวจประเมินภายในกำหนด ทั้งนี้อาจใช้ผู้ตรวจประเมินอิสระจากหน่วยงานภายนอกร่วมด้วยก็ได้
- 9.3 การตรวจประเมินตนเองทุกกรณีต้องมีการบันทึกไว้ทั้งหมด รายงานผลการตรวจประเมินจะต้องระบุข้อสังเกตระหว่างการตรวจประเมินทั้งหมด และต้องระบุสถานะของการปฏิบัติต่างด้วย ทั้งนี้ถ้าจำเป็นอาจต้องมีวัตถุประสงค์และวิธีการแก้ไขด้วยก็ได้

ภาคผนวก

5

การผลิตชีววัตถุสำหรับสัตว์

หลักการ

การผลิตชีววัตถุสำหรับสัตว์ มีลักษณะพิเศษ ที่จะต้องพิจารณาเมื่อจะมีการใช้และประเมิน ระบบการประกันคุณภาพ

ทั้งนี้เนื่องจากความหลากหลายทางชีวภาพของ สัตว์และจุลชีพที่ก่อโรคในสัตว์ จึงทำให้มีความหลากหลายของผลิตภัณฑ์ และบ่อยครั้งที่พบว่ากำลังการผลิตมีปริมาณเพียงเล็กน้อย ซึ่งมีการดำเนินการผลิตแบบห้วงระยะเวลา และยิ่งไปกว่านั้น ด้วยลักษณะเฉพาะของการผลิต จึงทำให้ผลิตภัณฑ์จำเป็นต้องมีการป้องกันการปนเปื้อน และการปนเปื้อนข้ามกันที่มีประสิทธิภาพมาก สำหรับการป้องกันสภาวะแวดล้อมนั้นก็มีความสำคัญมาโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีการใช้จุลชีพที่สามารถก่อโรคได้ หรือจุลชีพต่างถิ่น โดยผู้ปฏิบัติงานจะต้องได้รับการป้องกันอย่างเพียงพอเมื่อมีการใช้จุลชีพที่สามารถก่อโรคในมนุษย์ได้

จากปัจจัยต่างๆ ข้างต้นประกอบกับความหลากหลายของสายพันธุ์ของจุลชีพที่ใช้ผลิตชีววัตถุสำหรับสัตว์และข้อจำกัดด้านข้อมูลที่แสดงประสิทธิภาพของการควบคุมคุณภาพของแอนติเจนและผลิตภัณฑ์ จึงแสดงให้เห็นว่าบทบาทของการประกันคุณภาพมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง โดยไม่สามารถจะใช้หลักการทั่วไปของ GMP (บทที่ 1-9) ได้โดยเพียงอย่างเดียวยังต้องประกอบการดำเนินการตามแนวทางที่จะกล่าวต่อไปด้วย เพื่อที่จะให้ข้อมูลต่างๆ ที่เกิดขึ้น ได้รับการประเมิน ตัดสินใจ และปฏิบัติได้อย่างเหมาะสม และมีบันทึกไว้เสมอ

บุคลากร

1. บุคลากรที่เข้าสู่บริเวณผลิต จะต้องได้รับการฝึกอบรมที่เหมาะสม โดยเฉพาะอย่างยิ่งเรื่องสุขอนามัย จุลชีววิทยา และความรู้เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ ที่ต้องปฏิบัติงานด้วย
2. หัวข้อของการฝึกอบรมบุคลากร ต้องมีหัวข้อดังต่อไปนี้ ตามความเหมาะสม แยกที่เรีย่วิทยา, ชีววิทยา, ชีวสถิติวิทยา, ภูมิคุ้มกันวิทยา, ประสิทธิภาพ, เกษษกรรม, เวชกรรม, เกษษวิทยา, ไวรัสวิทยา สัตว์แพทยศาสตร์ และจะต้องมีความรู้เพียงพอด้านการป้องกันสภาวะแวดล้อม
3. บุคลากรจะต้องได้รับการป้องกันการติดเชื้ออย่างเพียงพอ จากจุลชีพที่ดำเนินการผลิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งจุลชีพที่สามารถก่อโรคในมนุษย์ได้ โดยต้องมีมาตรการที่เหมาะสม ที่จะป้องกันการติดเชื้อของบุคลากรที่สัมผัสกับเชื้อโรคและสัตว์ทดลอง

บุคลากรควรได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรค และมีการตรวจสุขภาพเป็นประจำ

4. ต้องมีมาตรการป้องกันการออกสู่นอกบริเวณผลิตของจุลชีพที่ดำเนินการผลิต ที่มีสาเหตุจากบุคลากร เป็นพาหะ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดของจุลชีพ เช่น การเปลี่ยนเสื้อผ้าทั้งหมดและอาบน้ำ ก่อนออกจาก บริเวณผลิต เป็นต้น
5. การผลิตชีววัตถุโดยทั่วไปนั้น บุคลากรเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนและการปนเปื้อนข้ามกัน ในอัตราที่สูงมาก

การป้องกันการเกิดการปนเปื้อน โดยมีบุคลากรเป็นสาเหตุ จะต้องมีทั้งมาตรการ ขั้นตอน และวิธีการที่ เกี่ยวกับการแต่งกาย เครื่องป้องกัน ที่เหมาะสมกับแต่ละขั้นตอนที่ดำเนินการผลิต

การป้องกันการเกิดการปนเปื้อนข้ามกัน โดยบุคลากรเป็นสาเหตุ นั้น จะต้องมีมาตรการ ขั้นตอน และ วิธีการที่ห้ามบุคลากรเดินทางข้ามเขตพื้นที่ ยกเว้น จะมีมาตรการที่จะขจัดความเสี่ยงนั้นเสียก่อน ทั้งนี้ ระหว่างเวลาการทำงานในแต่ละวัน ห้ามบุคลากรทำงานในบริเวณที่มีจุลชีพเชื้อเป็นที่ดำเนินการผลิต หรือที่ทำงานในอาคารสัตว์ทดลอง เข้าสู่บริเวณที่มีการผลิตหรือการใช้จุลชีพอื่น และหากไม่สามารถ หลีกเลี่ยงได้ ก็จะต้องมีขั้นตอนและวิธีการที่เขียนอย่างชัดเจน เกี่ยวกับการฆ่าเชื้อ ซึ่งรวมถึงการเปลี่ยน เสื้อผ้าและรองเท้าน้ำ (ถ้าจำเป็น)

บุคลากรที่เข้าสู่บริเวณควบคุมและกักกันเชื้อที่มีการผลิตเป็นระบบปิดอย่างสมบูรณ์ ในช่วงเวลา 12 ชั่วโมงที่ผ่านมา เพื่อตรวจสอบการเพาะเลี้ยงในระบบปิดการตรวจการปนเปื้อนภายนอก หรือกิจกรรม อย่างอื่นที่ไม่เป็นการสัมผัสเชื้อและไม่มีการเปิดระบบที่ดำเนินการอยู่ ไม่จัดว่ามีความเสี่ยงที่จะทำให้ เกิดการปนเปื้อน ยกเว้น เป็นการใช้จุลชีพต่างถิ่น

อาคารและสถานที่

6. อาคารและสถานที่จะต้องออกแบบเพื่อควบคุมความเสี่ยงที่เกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์และสิ่งแวดล้อม โดยการควบคุมความเสี่ยงดังกล่าว สามารถดำเนินการได้โดยการใช้อุปกรณ์ควบคุมและกักกันเชื้อ, บริเวณสะอาด, บริเวณสะอาดและกักกันเชื้อ หรือบริเวณควบคุม
7. จุลชีพเชื้อเป็น จะต้องมีการใช้ในบริเวณควบคุมและกักกันเชื้อ โดยระดับของการควบคุมและกักกันเชื้อ นั้น ขึ้นอยู่กับความรุนแรงในการก่อโรคและความเป็นเชื้อต่างถิ่น
8. จุลชีพเชื้อตายหรือไม่สามารถก่อโรคได้ จะต้องมีการใช้ในบริเวณสะอาด ทั้งนี้ บริเวณสะอาดยังสามารถใช้ได้กับการใช้ การเพาะเลี้ยงเซลล์, การแยกเซลล์ และการกรองปลอดเชื้อ อีกด้วย
9. การทำงานแบบระบบเปิดหรือการเปิดระบบการทำงานระบบปิด ที่ไม่มีวิธีการทำให้ปลอดเชื้อร่วมด้วย จะต้องทำงานภายในบริเวณระดับความสะอาดระดับเอ (grade A) ในพื้นที่ที่มีความสะอาดระดับบี (grade B)

10. กรณีมีการใช้อาคาร สถานที่การผลิตเพื่อกิจกรรมอย่างอื่น เช่น การควบคุมคุณภาพ การวิจัยและพัฒนา หรือการวินิจฉัย เป็นต้น จะต้องมีการแยกบริเวณและใช้บริเวณควบคุมและกักกันเชื้อแยกต่างหาก โดยระดับของการควบคุมและกักกันเชื้อ ขึ้นอยู่กับความรุนแรงในการก่อโรค และความเป็นเชื้อต่างถิ่น และเมื่อมีการตรวจวินิจฉัยที่มีความเสี่ยงที่จะเป็นเชื้อก่อโรครุนแรงได้ จึงต้องใช้ระดับของการควบคุมและกักกันเชื้อ เพื่อรองรับความเสี่ยงดังกล่าวและสำหรับกรณีใช้อาคาร ควบคุมคุณภาพหรืออาคาร ที่อยู่ติดหรือใกล้ชิดกับอาคารผลิต ก็จำเป็นต้องใช้เครื่องควบคุมและกักกันเชื้ออีกด้วย
11. อาคารและสถานที่ที่ใช้ควบคุมและกักกันเชื้อนั้น จะต้องง่ายต่อการทำความสะอาดฆ่าเชื้อและต้องมีลักษณะดังต่อไปนี้
 - 11.1 ไม่มีการรับและปล่อยอากาศออกสู่ภายนอกโดยตรง
 - 11.2 การไหลเวียนอากาศแบบความดันเป็นลบ จะต้องมีการกรองผ่าน HEPA และไม่มีการหมุนเวียนซ้ำ ยกเว้น ในพื้นที่เดียวกันและกรองผ่าน HEPA ก่อนใช้ซ้ำอีกด้วย อย่างไรก็ตามการใช้อากาศหมุนเวียนระหว่างพื้นที่ที่สามารถยอมรับได้ ถ้ามีการกรองอากาศออกผ่าน HEPA 2 ชุด โดย HEPA ชุดแรก จะต้องมีการเฝ้าระวังความสมบูรณ์ของการกรองอย่างต่อเนื่อง และต้องมีมาตรการที่เพียงพอหรือการป้องกันเมื่อมีความผิดพลาดในระบบกรองอากาศ
 - 11.3 อากาศจากสถานที่ผลิตจุลชีพต่างถิ่น จะต้องมีการกรองอากาศออกผ่าน HEPA 2 ชุด ต่อเรียงกัน และไม่มีการใช้อากาศหมุนเวียนซ้ำ
 - 11.4 ระบบรวบรวมและบำบัดของเสียทุกชนิด ต้องมีการฆ่าเชื้อ, ทำให้ปลอดเชื้อ หรือ เผาทำลาย ด้วยวิธีการที่เหมาะสม และตัวกรองที่ปนเปื้อนจะต้องมีการจัดการด้วยวิธีที่มีความปลอดภัยด้วย
 - 11.5 ห้องเปลี่ยนเสื้อผ้าที่ออกแบบและใช้เป็นแอร์ล็อก ซึ่งประกอบด้วยอุปกรณ์ล้างมือ และอาบน้ำ(ถ้ามี) จะต้องมีความดันที่ทำให้ไม่เกิดการไหลของอากาศ ระหว่างบริเวณทำงาน และสภาวะแวดล้อมภายนอกหรือความเสี่ยงที่จะเกิดการปนเปื้อนจากชุดที่สวมใส่อยู่ภายนอกบริเวณผลิต
 - 11.6 ระบบแอร์ล็อกที่ใช้สำหรับส่งผ่านอุปกรณ์ จะต้องสร้างโดยไม่เกิดการปนเปื้อนระหว่างบริเวณทำงานและสภาวะแวดล้อมภายนอก หรือจากอุปกรณ์ที่อยู่ในแอร์ล็อก โดยต้องมีขนาดที่เหมาะสมกับอุปกรณ์ และจะต้องกำหนดเวลาที่อุปกรณ์ต้องอยู่ในแอร์ล็อกด้วย เพื่อให้มีระยะเวลาเพียงพอที่จะทำให้กระบวนการทำความสะอาดทำงานได้อย่างสมบูรณ์
 - 11.7 ในหลายกรณี การใช้เครื่องนี้ปราศจากเชื้อแบบสองประตูเพื่อความปลอดภัยในการทำลายเชื้อและการทำให้ปราศจากเชื้อ

12. ห้องส่งอุปกรณ์และห้องเปลี่ยนเสื้อผ้า จะต้องใช้ระบบควบคุมการเปิด หรือระบบอื่นๆ ที่ป้องกันการเปิดประตู มากกว่า 1 บานพร้อมกัน โดยห้องเปลี่ยนเสื้อผ้าจะต้องมีอากาศคุณภาพเดียวกันกับบริเวณทำงานและแยกระบบอากาศจากบริเวณทำงาน สำหรับส่งอุปกรณ์จะมีการไหลเวียนอากาศหรือไม่ก็ได้
13. กระบวนการผลิตต่างๆ เช่น การเพาะเลี้ยงเซลล์, การเตรียมอาหารเลี้ยงเซลล์, หรือการเพาะเลี้ยงไวรัส เป็นต้น ที่อาจเป็นสาเหตุของการปนเปื้อน จะต้องทำในบริเวณที่แยกต่างหาก และสำหรับสัตว์ทดลองและผลิตภัณฑ์จากสัตว์ จะต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง
14. บริเวณผลิตที่ดำเนินการผลิตจุลชีพที่ทนทานต่อการฆ่าเชื้อ เช่น แบคทีเรียที่สร้างสปอร์ จะต้องแยกบริเวณและระมัดระวังเป็นกรณีพิเศษจนกว่าจะทำให้หมดฤทธิ์
15. ภายในบริเวณและระยะเวลาเดียวกันจะต้องมีผลิตภัณฑ์เพียงชนิดเดียวเท่านั้นที่ดำเนินการ ยกเว้น มีการใช้ระบบการผสมและส่งเข้าการบรรจุทันที
16. บริเวณผลิต ต้องออกแบบเพื่อให้ง่ายต่อการทำความสะอาด ฆ่าเชื้อ หลังจากช่วงระยะเวลาการผลิตด้วยวิธีการที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว
17. การผลิตจุลชีพหรือแอนติเจน จะต้องกระทำในบริเวณควบคุม เพื่อควบคุมไม่ให้เชื้อออกสู่ภายนอก และมีการใช้ความร้อน ในการทำให้ปราศจากเชื้อ ในทุกๆ ของการต่อและถอดข้อต่อหรือการเชื่อมต่างๆ หรืออาจจะใช้วิธีการเชื่อมต่อภายใต้สภาวะการไหลของอากาศแบบทิศทางเดียว(grade A) โดยให้ร่วมกับเทคนิคการปลอดเชื้อ (Aseptic techniques) และประกอบกันอย่างสมบูรณ์ไม่มีการรั่วเกิดขึ้น ทั้งนี้วิธีการทำให้ปราศจากเชื้อก่อนการถอดการเชื่อมต่อต่างๆ จะต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง และภายในบริเวณพื้นที่เดียวกัน ควรใช้ถังเพาะเลี้ยงแยกกันตามชนิดของจุลชีพหรือแอนติเจน ที่ทำการผลิต เพื่อป้องกันความเสี่ยงของการเกิดการปนเปื้อนข้ามกันโดยไม่ตั้งใจ อย่างไรก็ตามจุลชีพหรือแอนติเจนที่มีข้อกำหนดพิเศษในการควบคุมและกักกันเชื้อจะต้องแยกผลิตเฉพาะผลิตภัณฑ์นั้นเท่านั้น
18. อาคารที่ใช้สัตว์ทดลองเพื่อการผลิตจะต้องมีมาตรการในการควบคุมและกักกันเชื้อ และ/หรือความสะอาดที่เหมาะสม โดยแยกส่วนอื่นๆ ที่มีการใช้สัตว์

อาคารที่ใช้สัตว์ทดลองเพื่อการทดสอบที่มีการใช้จุลชีพหรือแอนติเจน ที่สามารถก่อโรคได้ จะต้องมีการควบคุมและกักกันเชื้ออย่างเหมาะสมและเพียงพอ
19. การเข้าสู่บริเวณผลิตจะต้องมีการควบคุม อนุญาตเฉพาะผู้มีหน้าที่เกี่ยวข้องเท่านั้น โดยต้องประกาศให้เห็นอย่างชัดเจนด้วยข้อความที่กระชับเข้าใจง่าย
20. เอกสารที่เกี่ยวข้องกับอาคารและสถานที่จะต้องปรากฏในเอกสารแม่บทของโรงงาน

สถานที่ผลิตและอาคารจะต้องมีข้อมูลที่เพียงพอ(หมายถึงความถึง แพนผัง และคำอธิบาย) ดังนั้นการออกแบบและสภาวะที่ใช้ในแต่ละห้องจะต้องระบุให้สอดคล้องกับชนิดของจุลชีพหรือแอนติเจนที่ใช้ และเส้นทางการเข้าออก ของบุคคลผลิตภัณฑ์ อุปกรณ์ จะต้องระบุอย่างชัดเจน

ระบุชนิดของสัตว์ทดลองที่ใช้

ระบุกิจกรรมที่กระทำในบริเวณใกล้เคียง

แพนผังของบริเวณอาคาร ควบคุมและกักกันเชื้อ และ/หรือ บริเวณสะอาด จะต้องระบุการไหลเวียนของอากาศเข้า-ออก, การกรอง และคุณลักษณะเฉพาะที่ต้องการ, จำนวนของอากาศเปลี่ยนต่อชั่วโมง และความแตกต่างของความดันอากาศ โดยต้องมีการตรวจวัดความดันอากาศด้วยอุปกรณ์ที่เหมาะสม

อุปกรณ์ เครื่องมือ เครื่องจักร

21. อุปกรณ์ เครื่องมือ เครื่องจักร จะต้องออกแบบและสร้างเพื่อให้เหมาะสมกับข้อกำหนดของแต่ละผลิตภัณฑ์

ก่อนการใช้งาน อุปกรณ์ เครื่องมือ เครื่องจักร จะต้องมีการตรวจสอบคุณสมบัติและตรวจสอบความถูกต้อง และต้องมีการบำรุงรักษาและตรวจสอบความถูกต้องเป็นระยะ

22. อุปกรณ์ เครื่องมือ เครื่องจักร ต้องเหมาะสมกับระดับของการควบคุมและกักกันเชื้อที่ใช้ผลิต และต้องง่ายต่อการทำความสะอาด, การฆ่าเชื้อหรือการทำให้ปราศจากเชื้อ ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

23. อุปกรณ์ เครื่องมือ เครื่องจักร ระบบปิดที่ใช้สำหรับการผลิตจุลชีพและแอนติเจน จะต้องออกแบบและสร้างเพื่อป้องกันการรั่วหรือการเกิดหยดหรือละออง

อากาศเข้าและออกจากอุปกรณ์ เครื่องมือ เครื่องจักร จะต้องมีการป้องกันตามระดับของการควบคุมและป้องกันเชื้อ เช่น การใช้ไส้กรองประเภทไม่ชอบน้ำ ที่ทำให้ปราศจากเชื้อได้ เป็นต้น

การเติมและถ่ายวัสดุ สารเคมีต่างๆ จะต้องมีการทำให้ปราศจากเชื้อในระบบปิดหรืออาจจะทำภายใต้สภาวะการไหลของอากาศแบบทิศทางเดียว(grade A)

24. อุปกรณ์ เครื่องมือ เครื่องจักร ที่จำเป็นต้องทำให้ปราศจากเชื้อ ก่อนใช้งานแนะนำให้ใช้วิธีทำให้ปราศจากเชื้อโดยใช้ความร้อนชื้น หรือวิธีอื่นๆ ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ความร้อนชื้นได้ ทั้งนี้รวมถึงอุปกรณ์ เครื่องมือที่ตั้งแยกเฉพาะ เช่น เครื่องหมุนเหวี่ยงตั้งโต๊ะ หรืออ่างน้ำปรับอุณหภูมิ เป็นต้น

อุปกรณ์ เครื่องมือ เครื่องจักร สำหรับการทำให้บริสุทธิ์ การแยก และการทำให้เข้มข้น จะต้องทำให้ปราศจากเชื้อหรือปลอดเชื้อ อย่างน้อยในระหว่างเปลี่ยนผลิตภัณฑ์ที่ทำการผลิต ซึ่งผลกระทบจากการทำให้ปราศจากเชื้อต่ออายุการใช้งานของเครื่องจักรจะต้องมีการศึกษา

ขั้นตอนและวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อ ทุกวิธีจะต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง

25. อุปกรณ์ เครื่องมือ เครื่องจักร จะต้องออกแบบเพื่อป้องกันการสับสน ปนเปื้อนระหว่างจุลชีพ แอนติเจน หรือผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด ระบบท่อ, วาวล์, ใส่กรองจะต้องระบุหน้าที่และผลิตภัณฑ์ที่ใช้

จะต้องแยกตู้พักบ่มสำหรับสารที่มีเชื้อ และไม่มีเชื้อ และยังคงแยกตามชนิดของจุลชีพหรือเซลล์ แต่ทั้งนี้การใช้ตู้พักบ่มร่วมกันของแต่ละจุลชีพหรือเซลล์ นั้น จะยอมรับได้ก็ต่อเมื่อมีขั้นตอนในการปิดผนึก, การฆ่าเชื้อที่บริเวณพื้นผิว และการแยกภาชนะบรรจุ และต้องมีปิดฉลากในแต่ละภาชนะ เช่น ขวดเพาะเซลล์ เป็นต้น การล้างหลังการฆ่าเชื้อ แต่ละชนิดจะทำให้ยากและต้องใช้ความระมัดระวังเป็นพิเศษ

อุปกรณ์ เครื่องมือ และห้องที่ใช้เก็บจุลชีพหรือแอนติเจน และผลิตภัณฑ์ จะต้องออกแบบเพื่อป้องกันการสับสนปนกัน และต้องแสดงป้ายให้เห็นอย่างชัดเจน และในภาชนะที่ป้องกันการรั่วซึมได้ ทั้งนี้ เซลล์และเชื้อจะต้องเก็บแยกกัน

26. อุปกรณ์ เครื่องมือ เครื่องจักร ที่เกี่ยวข้อง เช่น การควบคุมอุณหภูมิจะต้องมีการบันทึก และ/หรือ ระบบสัญญาณเตือน

เพื่อหลีกเลี่ยงการล้มเหลวของระบบ, จึงต้องมีระบบการบำรุงรักษา ประกอบด้วย จะต้องมีการวิเคราะห์ แนวโน้ม ของข้อมูล ด้วย

27. การนำเข้าเครื่องชุดแห้ง จะต้องกระทำในบริเวณสะอาดและกักกันเชื้อที่เหมาะสม

การนำของออกจากเครื่องชุดแห้ง มีโอกาสที่จะปนเปื้อนออกสู่สิ่งแวดล้อมได้ ดังนั้น ในกรณีที่ใช้เครื่องชุดแห้งแบบประตูเดียว จึงจำเป็นต้องฆ่าเชื้อห้องสะอาดก่อนการทำการผลิตชุดต่อไป ยกเว้นเป็นจุลชีพหรือแอนติเจนชนิดเดียวกัน และเครื่องชุดแห้งแบบ 2 ประตู จะต้องทำให้ปราศจากเชื้อ ทุกครั้งหลังใช้งาน ยกเว้น เปิดในบริเวณสะอาด

การทำให้ปราศจากเชื้อของเครื่องชุดแห้ง จะต้องปฏิบัติตามข้อ 23 และในกรณีที่วิธีผลิตแบบห้วงระยะเวลา จะต้องทำให้ปราศจากเชื้ออย่างน้อย หลังเสร็จสิ้นแต่ละห้วงระยะเวลา

สัตว์ทดลองและอาคารสัตว์ทดลอง

28. ยกเลิก

29. อาคารสัตว์ทดลอง จะต้องแยกจากอาคารสถานที่อื่นๆ และออกแบบอย่างเหมาะสม

30. สุขอนามัยของสัตว์ทดลอง สำหรับการผลิต จะต้องระบุ ติดตาม และบันทึกไว้ สัตว์ ทดลองบางชนิด อาจต้องระบุคุณลักษณะเฉพาะ เช่น ไข่ไก่ปลอดเชื้อเฉพาะ เป็นต้น

31. สัตว์ทดลอง, จุลชีพ, แอนติเจน และวิธีการทดสอบ จะต้องมียุทธศาสตร์ระบบการระบุเอกลักษณ์ได้ เพื่อป้องกันการสับสนและควบคุมความเสี่ยง ของอันตรายต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้น

การบำบัดและฆ่าเชื้อของเสีย

32. บรรดาของเสีย และน้ำทิ้งต่างๆ มีความสำคัญ มากที่จะต้องคำนึงถึง โดยเฉพาะสำหรับการผลิตชีววัตถุ ดังนั้น จึงต้องตระหนักถึงการกำหนดขั้นตอนและวิธีการเพื่อป้องกันการปนเปื้อนสู่สิ่งแวดล้อม โดยอุปกรณ์ เครื่องมือ ที่ใช้จะต้องผ่านการตรวจสอบคุณสมบัติ และวิธีการที่ใช้จะต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้องก่อนนำไปใช้

การผลิต

33. เพราะความหลากหลายของผลิตภัณฑ์ และขั้นตอนการผลิตที่ซับซ้อนของการผลิตชีววัตถุสำหรับสัตว์ และธรรมชาติของกระบวนการผลิตจึงจำเป็นต้องให้ความสนใจในการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการผลิต โดยต้องมีความสม่ำเสมอในการเฝ้าระวัง การผลิตทุกขั้นตอน และการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต นอกจากนี้ ยังต้องให้ความสนใจเป็นพิเศษสำหรับวัตถุดิบการผลิตอาหารเลี้ยงเชื้อ และการใช้ระบบการใช้เชื้อเพาะเซลล์ อีกด้วย

วัตถุดิบสำหรับการผลิต

34. จะต้องมีภาระวัตถุุดิบสำหรับการผลิตที่เหมาะสมอย่างชัดเจนในเอกสารคุณลักษณะเฉพาะ ซึ่งรวมถึงรายละเอียดต่างๆ ของผู้ค้าส่ง, วิธีการผลิตวัตถุดิบ, แหล่งกำเนิดทางภูมิศาสตร์ และสายพันธุ์ของสัตว์ที่ให้วัตถุดิบนั้น รวมถึง การควบคุมคุณภาพที่จะใช้ควบคุมคุณภาพของวัตถุดิบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการควบคุมคุณภาพทางด้านจุลชีววิทยา
35. ผลการทดสอบของวัตถุดิบ จะต้องเป็นไปตามคุณลักษณะเฉพาะที่กำหนดไว้ และในกรณีที่ต้องใช้ระยะเวลาในการทดสอบ อาจจำเป็นต้องใช้วัตถุดิบนำไปผลิตก่อนที่ผลการทดสอบจะเสร็จสิ้น แต่การปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยังคงต้องใช้ในการประเมินผลการทดสอบของวัตถุดิบด้วยเช่นเดิม
36. จะต้องให้ความสำคัญกับระบบของการประกันคุณภาพของผู้ค้าส่งในการประเมินวัตถุดิบของผู้ค้าส่ง และการควบคุมคุณภาพวัตถุดิบของผู้ค้าส่ง
37. ในกรณีที่เป็นไปได้ให้ใช้ความร้อนสำหรับการทำวัตถุดิบให้ปราศจากเชื้อ แต่ถ้าจำเป็นต้องใช้วิธีอื่นที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ก็สามารถใช้ได้ (เช่นการใช้รังสี เป็นต้น)

อาหารเลี้ยงเชื้อหรือเซลล์

38. ความสามารถของอาหารที่จะใช้ในการเลี้ยงเชื้อหรือเซลล์ จะต้องตรวจสอบความถูกต้องก่อนนำมาใช้

39. อาหารเลี้ยงเชื้อหรือเซลล์ ควรจะทำให้ปราศจากเชื้อในภาชนะที่ใช้ โดยการใช้ความร้อนในการทำให้ปราศจากเชื้อ ก๊าซ, อาหาร, กรด, ด่าง, สารต้านฟอง, หรือสารอื่นๆ ที่จำเข้าไปในถังเพาะเลี้ยงที่ทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว จะต้องทำให้ปราศจากเชื้อก่อนนำเข้า

ระบบการใช้เชื้อและเซลล์

40. มีความจำเป็นที่จะต้องป้องกันการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติที่ไม่ต้องการ ที่อาจเกิดขึ้นจากการเพาะขยายเชื้อหรือเซลล์ หลายรุ่นต่อเนื่องกัน ดังนั้น การผลิตชีววัตถุสำหรับสัตว์ที่มีการใช้เชื้อ, เซลล์, เนื้อเยื่อหรือตัวอ่อน หรือสัตว์ จะต้องมีการใช้ระบบชุดการผลิตเชื้อ และธนาคารเซลล์ (Seed lot system และ Cell banks)
41. จำนวนของการเพาะขยาย (doubling, passages) ระหว่างเชื้อ หรือเซลล์ต้นแบบ กับผลิตภัณฑ์ จะต้องมีความคงที่ตามที่ได้ยื่นไว้แก่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
42. เชื้อหรือเซลล์ต้นแบบจำเป็นต้องหาคุณลักษณะ, เอกลักษณะ และทดสอบเพื่อสิ่งปนเปื้อน ค่าการยอมรับของเชื้อหรือเซลล์ต้นแบบใหม่จะต้องมีกำหนดไว้ เชื้อหรือเซลล์ต้นแบบจะต้องสร้าง, เก็บรักษา และใช้โดยป้องกันการปนเปื้อนหรือการเปลี่ยนแปลงใดๆ ขณะที่สร้างเชื้อหรือเซลล์ต้นแบบจะต้องไม่มีการใช้สิ่งมีชีวิตหรือวัสดุที่ติดเชื้อได้ ชนิดอื่นๆ อยู่ในบริเวณเดียวกันหรือบุคคลเดียวกัน
43. การสร้างเชื้อหรือเซลล์ต้นแบบ จะต้องทำในบริเวณที่เหมาะสมเพื่อป้องกันเชื้อและเซลล์ต้นแบบ, บุคลากร และสภาพแวดล้อมภายนอก
44. ต้นกำเนิด, รูปแบบและสถานะการเก็บรักษาของต้นกำเนิดจะต้องอธิบายไว้อย่างเต็มรูปแบบ และต้องบอกข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับความคงตัวและปริมาณการฟื้นตัวของเชื้อหรือเซลล์ต้นแบบ โดยต้องเก็บในภาชนะที่ปิดล็อกแน่น, ปิดฉลากให้อ่านชัดเจนในอุณหภูมิที่เหมาะสม ทั้งนี้ต้องมีการเฝ้าระวังสถานะของการเก็บรักษา รวมถึงคลังและห้องเก็บด้วย
45. เฉพาะผู้รับอนุญาตเท่านั้นที่สามารถถือครองเชื้อหรือเซลล์ต้นแบบ โดยภายใต้ความควบคุมดูแลของผู้รับผิดชอบ จำนวนการเพาะขยายที่ต่างกันหรือชนิดของเชื้อหรือเซลล์ต้นแบบที่ต่างกัน จะต้องเก็บโดยป้องกันการสับสนหรือสลับกัน และควรแบ่งเก็บเชื้อหรือเซลล์ต้นแบบเป็นส่วนๆ เก็บแยกออกจากกัน เพื่อป้องกันการสูญเสียทั้งหมด

หลักการของการปฏิบัติงาน

46. ควรหลีกเลี่ยงการทำให้เกิดเป็นหยดหรือฟอง ในระหว่างการผลิตกระบวนการปั่นเหวี่ยง การผสมที่สามารถทำให้เกิดหยดกระเด็นได้ จึงจำเป็นต้องปฏิบัติงานในพื้นที่ควบคุมและกักกันเชื้อ หรือพื้นที่สะอาดและกักกันเชื้อ เพื่อป้องกันจุลชีพ เชื้อเป็นออกสู่บริเวณภายนอก

47. การหก, การรื้อ, การล้าง โดยเฉพาะจุลชีพมีชีวิตจะต้องจัดการอย่างรวดเร็วและด้วยความปลอดภัย มาตรการการฆ่าเชื้อ ที่ตรวจสอบความถูกต้อง จะต้องทำสำหรับทุกจุลชีพที่ดำเนินการและในกรณี สำหรับจุลชีพเดียวกันแต่ต่างสายพันธุ์ หรือไวรัสที่มีลักษณะคล้ายกันมาก สามารถที่จะใช้วิธีการเดียว ที่ตรวจสอบความถูกต้องกับเชื้อหรือไวรัสตัวใดตัวหนึ่งก็ได้ ยกเว้นมีเหตุผลที่เชื่อได้ว่า อาจจะมี ความทนทานต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญ
48. การปฏิบัติงานที่รวมถึงการถ่ายส่ง, ขนส่ง วัสดุหรือสารเคมี เช่น อาหารที่ปราศจากเชื้อจะต้องใช้ระบบ ปิดที่ทำให้ปราศจากเชื้อก่อนใช้งาน ถ้าไม่สามารถปฏิบัติได้ ก็ต้องปฏิบัติงานภายใต้สภาวะที่เป็นเกรด A ที่อากาศไหลเป็นระเบียบ
49. การเติมอาหารเพาะเลี้ยงลงในถังเพาะเลี้ยงหรืออื่นๆ จะต้องกระทำด้วยความระมัดระวังในสภาวะ แวดล้อม เพื่อป้องกันการปนเปื้อนและต้องมั่นใจว่าอุปกรณ์ต่างๆ ได้ประกอบอย่างถูกต้องก่อนการใช้งาน
50. ในกรณีที่มีถังเพาะเลี้ยงมากกว่า 1 ถัง ในบริเวณการทำงานเดียวกัน ช่องการสูมและการเติมสาร รวมถึงข้อต่อต่างๆ (หลังการประกอบ, ก่อนการผ่านผลิตภัณฑ์ และก่อนการถอด) จะต้องทำให้ ปราศจากเชื้อโดยใช้ความร้อนร่วมกับขึ้น และสำหรับกรณีอื่นๆ การฆ่าเชื้อด้วยสารเคมีสำหรับช่องต่อ ต่างๆ การปฏิบัติงานภายใต้สภาวะที่อากาศไหลเป็นระเบียบ(grade A) ก็ยอมรับได้
51. อุปกรณ์ เครื่องมือ เครื่องจักร เครื่องแก้ว ผิวสัมผัสภายนอกห้องบรรจุก๊าซ, ภาชนะ หรือสิ่งอื่นๆ ที่มี ลักษณะคล้ายกัน จะต้องมีการฆ่าเชื้อก่อนออกจากบริเวณควบคุมและกักกันเชื้อ ด้วยวิธีที่ตรวจสอบ ความถูกต้องตามข้อ 47 แล้ว เช่นเดียวกันกับเอกสารประจำชุดการผลิต จะต้องมีการฆ่าเชื้อผ่านกล่อง ส่งของก่อนนำออกจากบริเวณผลิตเช่นเดียวกัน หรืออาจจะใช้วิธีการส่งข้อมูลด้วยวิธีอื่นๆ เช่น ภาพถ่าย แฟ้ม็กซ์ หรือ อิเล็กทรอนิกส์
52. ของเสีย ทั้งของเหลวและของแข็ง จะต้องทำให้ปราศจากเชื้ออย่างดีที่สุด ก่อนส่งออกจากบริเวณ ควบคุมและกักกันเชื้อ อย่างไรก็ตามอาจใช้วิธีขนย้ายโดยภาชนะที่ปิดสนิทหรือระบบท่อขนย้ายก็ได้
53. เอกสารหรือวัสดุใดๆ ที่เข้าสู่บริเวณผลิต จะต้องควบคุมให้ดี เพื่อมั่นใจว่ามีเพียงเฉพาะของที่ต้องการ และจำเป็นเท่านั้นที่เข้าไป โดยจะต้องมีระบบที่ควบคุมการเข้า-ออก ดังนั้น จึงจะไม่มี การสะสมของ เกิดขึ้น
54. เอกสารหรือวัสดุใดๆ ที่ทนความร้อนได้ เมื่อเข้าสู่บริเวณสะอาด หรือบริเวณสะอาดและกักกันเชื้อ จะต้องผ่าน เครื่องฆ่าหรือต้องฆ่าเชื้อแบบ 2 ประตุ และสำหรับเอกสารและวัสดุที่ไม่สามารถทน ความร้อนได้ จะต้องผ่านแอร์ล็อกที่มีระบบป้องกันการเปิดประตูพร้อมกัน และฆ่าเชื้อภายในแอร์ล็อก ได้ สำหรับการทำให้ปราศจากเชื้อจากที่อื่นๆ ยอมรับได้ก็ต่อเมื่อมีการทอ 2 ชั้น และเข้าผ่านแอร์ล็อก ด้วยความระมัดระวัง

55. จะต้องมีข้อควรระวังต่างๆ เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนหรือการสับสนขณะบ่มฟักเชื้อ ดังนั้น จึงควรมีขั้นตอนและวิธีการสำหรับการล้างและฆ่าเชื้อสำหรับตู้บ่มฟัก และปิดฉลากบนภาชนะในตู้บ่มฟักให้ชัดเจน
56. ถ้าไม่มีการผสมแล้วต่อการบรรจุ หรือใช้ระบบปิดอย่างสมบูรณ์จะต้องดำเนินการผลิตจุลชีพแต่ละชนิดเพียง 1 ชนิด ภายในห้องผลิตในแต่ละช่วงเวลา และบริเวณห้องผลิตจะต้องมีการฆ่าเชื้อที่มีประสิทธิภาพ ก่อนการเปลี่ยนชนิดของจุลชีพที่จะผลิต
57. ผลิตภัณฑ์จะต้องทำให้หมดฤทธิ์ด้วยการเติมสารทำให้หมดฤทธิ์และผสมให้เข้ากันดี โดยสารผสมควรจะมีการถ่ายสู่ภาชนะปราศจากเชื้อในที่สะอาด ยกเว้นภาชนะมีขนาดและรูปร่างที่ง่ายต่อการกลับด้านหรือเขย่าเพื่อให้เปลือกภายในได้ทั้งหมดด้วยสารละลายสุดท้าย
58. ผลิตภัณฑ์ที่หมดฤทธิ์แล้ว จะต้องไม่เปิดหรือสูบลมในบริเวณที่มีจุลชีพเชื้อเป็น และกระบวนการต่อมาทั้งหมดจะต้องทำในบริเวณสะอาด เกรด A ถึง B หรือ ภาชนะปิดสนิทเท่านั้น
59. จะต้องมี การพิจารณาอย่างระมัดระวัง ในการที่ทำการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการสำหรับทำให้ปราศจากเชื้อ, ฆ่าเชื้อ, การขจัดไวรัส และการทำให้หมดฤทธิ์
60. การบรรจุควรทำให้เร็วที่สุดต่อจากกระบวนการผลิต ภาชนะที่บรรจุรอบบรรจุจะต้องปิดสนิท ปิดฉลากและเก็บในอุณหภูมิที่เหมาะสม
61. จะต้องมีระบบเพื่อประกันความสมบูรณ์และปิดภาชนะหลังการบรรจุ
62. กระบวนการปิดฝาของผลิตภัณฑ์ที่มีจุลชีพเชื้อเป็น จะต้องระวังไม่ให้เกิดการปนเปื้อน จากผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น หรือการหลุดรอดของจุลชีพเชื้อเป็นสู่บริเวณอื่นหรือสู่ภาชนะแวดล้อมภายนอก
63. ในบางครั้ง ที่ไม่สามารถปิดฉลากและบรรจุลงกล่องได้ทันทีหลังจากการบรรจุลงขวดแล้ว จะต้องมีขั้นตอนและวิธีการที่จะดำเนินการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่ปิดฉลาก เพื่อป้องกันความสับสนและมั่นใจว่าเก็บในสภาวะที่เหมาะสม และต้องให้ความสนใจเป็นพิเศษสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ไม่ทนแสงหรือความร้อน จะต้องกำหนดอุณหภูมิที่จะเก็บด้วย
64. สำหรับแต่ละขั้นตอนการผลิต จะต้องกำหนดปริมาณที่ควรจะได้ และหากมีความแตกต่างระหว่างปริมาณที่ควรจะได้และปริมาณที่ได้จริง อย่างมีนัยสำคัญจะต้องมีการวิเคราะห์หาสาเหตุ

การควบคุมคุณภาพ

65. การควบคุมคุณภาพระหว่างกระบวนการผลิต มีบทบาทสำคัญ เพื่อสร้างความมั่นใจในความสม่ำเสมอของคุณภาพของชีววัตถุ การควบคุมคุณภาพเหล่านั้น มีความสำคัญเป็นอย่างมาก เพราะไม่สามารถวัดผลจากผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปได้จะต้องมีการควบคุมในทุกๆ ขั้นตอนการผลิตอย่างเหมาะสม
66. อาจจำเป็นต้องมีการเก็บผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิตไว้เพื่อการทดสอบในจำนวนที่เพียงพอ และภายใต้สภาวะที่เหมาะสม เพื่อการทดสอบในอนาคต เพื่อยืนยันผลการควบคุมคุณภาพของชุดการผลิต

67. อาจมีข้อกำหนดสำหรับการเฝ้าระวังและติดตามข้อมูล ระหว่างกระบวนการผลิต เช่น การติดตามข้อมูลปัจจัยทางกายภาพของการเพาะเลี้ยง เป็นต้น
68. ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการเพาะเลี้ยงเซลล์แบบต่อเนื่อง จะมีข้อกำหนดด้านการควบคุมคุณภาพเพิ่มเติม