



การเปลี่ยนแปลงของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามมาตรฐาน PIC/S
ฉบับปีพุทธศักราช 2561
(Revision of PIC/S Good Manufacturing Practice Guide PE 009-14)

ดร.กาญจน์เพ็ญนภา เสาร์คำ
วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ความเข้าใจในการเปลี่ยนแปลงหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามมาตรฐาน PIC/S
2. สามารถอธิบายเนื้อหาของ การเปลี่ยนแปลงของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามมาตรฐาน PIC/S

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันอุตสาหกรรมยาในประเทศไทยได้นำหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามมาตรฐาน Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) มาใช้เป็นแนวทางในการดำเนินกิจกรรมภายในสถานที่ผลิตโดยยึดถือตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาที่ประกาศไว้ทำยาประกาศกระทรวงสาธารณสุขเป็นสำคัญ ซึ่งหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาดังกล่าวมีใจความคล้ายคลึงกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามมาตรฐาน PIC/S ฉบับที่ประกาศเมื่อปีพุทธศักราช 2558 (PE 009-12) ซึ่งในปัจจุบัน (พุทธศักราช 2561) ทาง PIC/S ได้ประกาศมาตรฐานฉบับใหม่ (PE 009-14) ออกมาเพื่อรองรับรูปแบบและเทคโนโลยีที่เปลี่ยนแปลงไปในอุตสาหกรรมยา ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวส่งผลให้มีการปรับปรุงและเพิ่มเติมเนื้อหาในส่วนขอระบบคุณภาพยาและการบริหารจัดการความเสี่ยงเพื่อให้สอดคล้องกับมาตรฐานจากสหภาพยุโรปและ International Conference on Harmonisation (ICH) รวมทั้งเพื่อให้สามารถมั่นใจได้ว่าผู้ป่วยได้รับผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพและปลอดภัย

คำสำคัญ หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ระบบคุณภาพยา การบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาที่ประกาศไว้ท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันและแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2559 เป็นข้อกำหนดที่อ้างอิงมาจาก PIC/S GMP guide ฉบับปีพุทธศักราช 2558 (PE 009-12) หลังจากที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ของประเทศไทยได้เข้าร่วมเป็นสมาชิกลำดับที่ 49 ของ Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) โดยหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาที่อยู่ท้ายประกาศกระทรวงฯ ประกอบด้วย นิยามศัพท์, หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑, หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๒ และภาคผนวก

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาทั้ง 2 ส่วนมีข้อมูลที่ตรงกันกับใน Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Product Part I และ Part II แต่ในส่วนของภาคผนวกนั้นมีเพียง 16 หมวดที่ถูกนำมาบรรจุไว้ในท้ายประกาศกระทรวงฯ โดย annex ที่ไม่ได้ถูกระบุอยู่ท้ายประกาศกระทรวงฯ คือ Annex 6 Manufacture of medicinal gases, Annex 16 Qualified person and batch release, Annex 18 GMP guide for Active Pharmaceutical Ingredients และ Annex 20 Quality Risk Management ส่งผลให้เลขลำดับที่ระบุในภาคผนวกคลาดเคลื่อนจากที่ระบุไว้ใน annex ของ Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes PE 009-12

หลังปีพุทธศักราช 2558 PIC/S ได้ประกาศแนวทางของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาขึ้นมาใหม่ในปี 2560 (PE 009-13) และ 2561 (PE 009-14) ตามลำดับ ประกาศทั้ง 2 ฉบับยังคงโครงสร้างเหมือน PE 009-12 คือประกอบไปด้วย บทนำ (Introduction), ส่วนที่ 1 ข้อกำหนดเบื้องต้นสำหรับเภสัชภัณฑ์ (Part I Basic Requirement for Medicinal Products), ส่วนที่ 2 ข้อกำหนดเบื้องต้นสำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม (Part II Basic Requirement for Active Pharmaceutical Ingredients) และภาคผนวก (Annexes) แต่ได้ทำการเพิ่มเติมและเปลี่ยนแปลงเนื้อหาในบางส่วนให้สอดคล้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาในประกาศใช้ในสหภาพยุโรป (Euradex Volume 4)

การเปลี่ยนแปลงของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามมาตรฐาน PIC/S ฉบับปีพุทธศักราช 2561

แนวทางของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาปี 2560 (PE 009-13) มีการปรับปรุงในรายละเอียดของส่วนที่ 1 ข้อกำหนดเบื้องต้นสำหรับเภสัชภัณฑ์ ส่วนแนวทางของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาจาก PIC/S ฉบับล่าสุด (PE 009-14) ถูกประกาศเมื่อวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2561 โดยมีเป้าหมายในการปรับเนื้อหาให้สอดคล้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาที่ประกาศใช้ในสหภาพยุโรป เนื้อหาของหมวด 3, 5 และ 8 ในส่วนที่ 1 ข้อกำหนดเบื้องต้นสำหรับเภสัชภัณฑ์ถูกปรับปรุงเพื่อให้สอดคล้องกับหลักการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ รวมทั้งเพิ่มเติมเนื้อหาใน annex 17 ซึ่งเทียบเคียงกับภาคผนวก ๑๔ ในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาที่ประกาศไว้ท้ายประกาศกระทรวงฯ ให้สอดคล้องกับหลักการที่ใช้ในสหภาพยุโรป ดังมีรายละเอียด ดังต่อไปนี้

1. ปรับปรุงรายละเอียดในหมวด 1 การบริหารจัดการคุณภาพ (Quality Management) โดยเฉพาะการประกันคุณภาพ (Quality assurance) เป็นหลักการของระบบคุณภาพยา (Pharmaceutical Quality Systems; PQS) จากแนวทางของ International Conference on Harmonisation (ICH) ซึ่งอาศัยหลักการทางวิทยาศาสตร์และฐานความเสี่ยง (risk-based approach) ในการจัดการความรู้ (knowledge management) และการจัดการความเสี่ยง (quality risk management) เพื่อให้สามารถนำส่งผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพถึงมือผู้บริโภคและเกิดการพัฒนายอย่างต่อเนื่องตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ (product lifecycle) ซึ่งวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์สามารถแบ่งออกได้เป็น 4 ช่วง คือ การพัฒนาเภสัชภัณฑ์ (Pharmaceutical development), การถ่ายทอดเทคโนโลยี (Technology transfer), การผลิตเพื่อการค้า (Commercial manufacturing) และการเลิกใช้ผลิตภัณฑ์ (Product discontinuation) โดยในแต่ละช่วงชีวิตจำเป็นต้องมีการพัฒนายอย่างต่อเนื่องให้บรรลุตามเป้าหมายที่กำหนดไว้

ในส่วนของการทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์ (product quality review) นั้น PE 009-13 ได้เพิ่มการทบทวนวัตถุประสงค์ตั้งต้นที่มาจากแหล่งผลิตที่สามารถตรวจสอบได้ ซึ่งกระบวนการต่าง ๆ และการประยุกต์ใช้การบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพถูกระบุไว้ในภาคผนวก 20 Quality Risk Management ของเอกสาร PE 009-13 หรือแนวทาง ICH Q9 Quality Risk Management

2. เพิ่มหน้าที่และความรับผิดชอบของผู้บริหารระดับสูง (senior management) และคุณสมบัติที่พึงมีของที่ปรึกษา (consultant) ในหมวด 2 บุคลากร โดยผู้บริหารระดับสูงมีหน้าที่สนับสนุนให้เกิดระบบคุณภาพยา, กำหนดบทบาทหน้าที่และความรับผิดชอบให้กับบุคลากร, สนับสนุนให้มีการสื่อสารและดำเนินกิจกรรมทางคุณภาพภายในองค์กร รวมทั้งจัดทำนโยบายคุณภาพ (quality policy) ที่อธิบายถึงเจตนารมณ์และทิศทางขององค์กรในด้านคุณภาพ

นอกจากนั้นในหมวด 2 ยังมีการเพิ่มรายละเอียดคุณสมบัติของที่ปรึกษาที่ต้องมีความรู้ความสามารถเพียงพอ, ผ่านการอบรมในเรื่องที่เกี่ยวข้องและมีประสบการณ์ในด้านที่ให้คำปรึกษา รวมทั้งมีการบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับชื่อ, ที่อยู่, คุณสมบัติ และชนิดของบริการของที่ปรึกษาเอาไว้ด้วย

3. ปรับปรุงเนื้อหาในส่วนหลักเกณฑ์และวิธีการสำหรับห้องปฏิบัติการ, การดำเนินการด้านเอกสาร, การสุ่มตัวอย่างและการทดสอบในหมวด 6 การควบคุมคุณภาพ

หลักเกณฑ์และวิธีการสำหรับห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพของ PE 009-13 ได้เพิ่มข้อกำหนดในส่วนเครื่องมือในห้องปฏิบัติการที่ไม่ควรเคลื่อนย้ายไปมาระหว่างบริเวณที่มีความเสี่ยงสูงเพื่อป้องกันการเกิดการปนเปื้อนข้าม (cross-contamination) โดยไม่ได้ตั้งใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งห้องปฏิบัติการทางด้านจุลชีววิทยาควรจัดการให้เกิดความเสี่ยงในการปนเปื้อนข้ามน้อยที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

การจัดทำเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมคุณภาพสำหรับห้องปฏิบัติการต้องมีรายละเอียดของข้อกำหนด, วิธีการปฏิบัติในการสุ่มตัวอย่าง ทดสอบ และบันทึก, รายงานและใบรับรองการวิเคราะห์, ข้อมูลจากการตรวจติดตามสถานะแวดล้อมที่กำหนดและบันทึกการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบตามที่เกี่ยวข้อง, วิธีปฏิบัติและการบันทึกในการสอบเทียบ

รวมทั้งคุณสมบัติและการบำรุงรักษาเครื่องมือ และวิธีปฏิบัติสำหรับการตรวจสอบผลการทดสอบที่ออกนอกช่วงที่กำหนด (out of specification) และผลการทดสอบที่ออกนอกแนวโน้ม (out of trend)

ในส่วนของการสุ่มตัวอย่างนั้น แผนการสุ่มตัวอย่างต้องมีความเหมาะสมและอยู่บนพื้นฐานของการจัดการความเสี่ยง ต้องติดฉลากระบุถึงสิ่งที่บรรจุอยู่ในภาชนะบรรจุตัวอย่างรวมทั้งหมายเลขรุ่น, วันที่สุ่มตัวอย่างและภาชนะบรรจุที่ได้รับการสุ่มตัวอย่าง นอกจากนี้ยังต้องมีการจัดการตัวอย่างที่ถูกสุ่มในลักษณะที่เกิดความเสี่ยงต่อการสับสนน้อยที่สุดและสามารถป้องกันตัวอย่างจากสภาวะการเก็บที่ไม่เหมาะสมได้

วิธีการวิเคราะห์ในหัวข้อการทดสอบต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง (validation) โดยหากห้องปฏิบัติการใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ไม่ตรงตามวิธีการวิเคราะห์ที่ได้ทำการตรวจสอบไว้ต้องทำการยืนยันความเหมาะสมของวิธีการวิเคราะห์ดังกล่าว ผลของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับคุณลักษณะคุณภาพที่สำคัญ (critical quality attributes) จะถูกนำมาวิเคราะห์แนวโน้มและตรวจสอบเพื่อให้มั่นใจได้ว่า ผลการวิเคราะห์ที่ได้มีความสม่ำเสมอ

4. เพิ่มเนื้อหาในส่วน “การถ่ายทอดเทคโนโลยีของวิธีการวิเคราะห์ (Technical transfer of testing methods)” ในหมวด 6 การควบคุมคุณภาพ

การถ่ายทอดเทคโนโลยีนั้นผู้ถ่ายทอดต้องแน่ใจว่า วิธีการวิเคราะห์เป็นไปตามที่ระบุไว้ในเอกสารขึ้นทะเบียนและมีการทบทวนการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์แล้ว เพื่อให้มั่นใจว่า การตรวจสอบความถูกต้องนั้นตรงตามข้อกำหนดของ ICH หากมีหัวข้อใดในการตรวจสอบความถูกต้องที่ยังไม่ได้รับการตรวจสอบต้องทำการตรวจสอบและจัดบันทึกก่อนเริ่มกระบวนการถ่ายทอดเทคโนโลยี ซึ่งต้องมีบรรยายรายละเอียดออกมาในรูปแบบโปรโตคอล (protocol) ที่ประกอบไปด้วย

- รายละเอียดของวิธีการวิเคราะห์ที่จะถ่ายทอดเทคโนโลยีรวมถึงวิธีการวิเคราะห์ที่เกี่ยวข้อง
- รายละเอียดของการฝึกอบรมที่จำเป็น
- รายละเอียดของสารมาตรฐานและสารตัวอย่างที่ใช้ในการทดสอบ
- รายละเอียดของการส่งต่อและสภาวะการเก็บตัวอย่าง
- เกณฑ์การยอมรับ ซึ่งขึ้นอยู่กับระเบียบวิธีการศึกษาความถูกต้องตามข้อกำหนดของ ICH

หากเกิดการเบี่ยงเบนของรายละเอียดที่ระบุไว้ในโปรโตคอลให้ทำการสอบสวนก่อนจบกระบวนการถ่ายทอดเทคโนโลยี และรายงานที่ได้ต้องแสดงผลเปรียบเทียบระหว่างผู้ให้และผู้รับการถ่ายทอดเทคโนโลยีรวมถึงระบุขั้นตอนที่ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ (ถ้ามี)

5. เพิ่มรายละเอียดในส่วนของสัญญาจ้างการผลิตและวิเคราะห์ในหมวด 7 การจ้างการผลิตและวิเคราะห์ให้ครอบคลุม “การว่าจ้างบุคคลภายนอก (Outsource activities)”

เนื้อหาในหมวด 7 จะกล่าวถึงความรับผิดชอบของผู้ผลิตต่อหน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับการขึ้นทะเบียนและการอนุมัติการผลิตเท่านั้นไม่ได้มีผลต่อความรับผิดชอบต่อผู้บริโภค กิจกรรมใด ๆ ที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาที่เกิดขึ้นภายนอกองค์กรต้องมีการระบุเป็นลายลักษณ์อักษรในสัญญาระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง เพื่อให้เข้าใจถึงหน้าที่และความรับผิดชอบของทั้งสองฝ่ายและป้องกันความผิดพลาดที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของกระบวนการหรือผลิตภัณฑ์ สัญญาระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้างควรจัดทำเป็นลายลักษณ์อักษรให้ครอบคลุมถึงกิจกรรมที่ผู้ว่าจ้าง, ผลิตภัณฑ์, การดำเนินการหรือการเตรียมการทางเทคนิคที่เกี่ยวข้อง การเปลี่ยนแปลงหรือการดำเนินใด ๆ ที่เกิดขึ้นควรเป็นไปตามกฎระเบียบข้อบังคับและข้อบังคับที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์นั้น ๆ

6. เปลี่ยนแปลงรายละเอียดของข้อกำหนดสำหรับบริเวณดำเนินการผลิต (production area) ของหมวด ๓ อาคารสถานที่และเครื่องมือ

การออกแบบและสิ่งอำนวยความสะดวกในสถานที่ผลิตที่เหมาะสมช่วยป้องกันการปนเปื้อนข้ามได้ โดยมาตรการป้องกันการปนเปื้อนนั้นต้องเหมาะสมกับความเสี่ยงที่ถูกประเมินด้วยการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ในบางกรณีอาจจำเป็นต้องแยกอาคารสถานที่และเครื่องมือเฉพาะสำหรับการผลิต และ/หรือการบรรจุผลิตภัณฑ์เพื่อควบคุมความเสี่ยงซึ่งพิจารณาจากระดับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์นั้น ๆ การแยกพื้นที่เฉพาะสำหรับการผลิตจะใช้กับผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงในกรณีนี้

- ไม่สามารถควบคุมความเสี่ยงได้ด้วยการปฏิบัติงาน และ/หรือการใช้เทคนิคการวัดใด ๆ
- มีข้อมูลการประเมินทางพิษวิทยาที่เป็นความเสี่ยงที่ไม่สามารถควบคุมได้ เช่น สารกลุ่มเบต้าแลคแตมที่ทำให้เกิดการแพ้สูง หรือ
- ไม่มีวิธีการวิเคราะห์ที่เหมาะสมในการหาปริมาณสารตกค้างที่เป็นพิษ

โดยรายละเอียดของอาคารสถานที่และเครื่องมือที่เกี่ยวข้องกับการผลิต (ข้อ 3.6 ใน PE 009-12 หรือข้อ ๖ ในหมวด ๓ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาที่ประกาศไว้ท้ายประกาศกระทรวงฯ) จะถูกย้ายไปอธิบายไว้ในส่วนของหมวด 5 การดำเนินการผลิต

7. ปรับปรุงรายละเอียดในส่วนของการป้องกันการปนเปื้อนข้ามในการดำเนินการผลิต (prevention of cross-contamination in production) ในหมวด 5 การดำเนินการผลิต

การดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่ยาในบริเวณเดียวกัน และ/หรือใช้เครื่องมือสำหรับดำเนินการผลิตร่วมกันกับที่ใช้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาเป็นสิ่งที่ไม่ควรหลีกเลี่ยง แต่หากสามารถพิสูจน์ได้ว่า มีการป้องกันการปนเปื้อนและดำเนินการด้วยอาคารสถานที่และเครื่องมือตามข้อกำหนดในหมวด 3 ก็สามารถผลิตในบริเวณ และ/หรือใช้เครื่องมือในการผลิตร่วมกันได้ นอกจากนั้นไม่อนุญาตให้ใช้พื้นที่สำหรับการผลิต และ/หรือเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ยาในการผลิต และ/หรือการจับเก็บสารพิษที่ไม่ได้ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา เช่น สารฆ่าสัตว์วัชควาน (pesticides), สารเคมีกำจัดวัชพืช (herbicides)

กระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ, ความแรงของผลิตภัณฑ์ยาและผลทางพิษวิทยาจะถูกนำมาใช้ประเมิน และควบคุมความเสี่ยงในการเกิดการปนเปื้อนข้ามที่เกิดจากการดำเนินการผลิตโดยอาศัยปัจจัยต่าง ๆ ดังนี้ ลักษณะการใช้ และการออกแบบเครื่องอำนวยความสะดวก/เครื่องมือ, สายงานของบุคลากรและวัสดุ, การควบคุมจุลินทรีย์, ลักษณะทางกายภาพและเคมีของสารสำคัญ, ลักษณะของกระบวนการ, กระบวนการทำความสะอาดและความสามารถของวิธีการวิเคราะห์ นอกจากนี้ควรใช้ผลของกระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพเป็นพื้นฐานในการพิจารณาความจำเป็นและขอบเขตของอาคารสถานที่และเครื่องมือสำหรับผลิตภัณฑ์ยาบางชนิดหรือยาอยู่ในกลุ่มเดียวกัน รวมทั้งใช้พิจารณาการดำเนินการผลิตในอาคารสถานที่และเครื่องมือแยกออกไป

8. ปรับปรุงรายละเอียดในส่วนของวัตถุดิบ (starting materials) ในหมวด 5 การดำเนินการผลิต

ในส่วนของวัตถุดิบนั้น PE 009-14 ได้มีการเปลี่ยนแปลงในส่วนของการจัดซื้อและจัดหา โดยเพิ่มกระบวนการคัดเลือก, ตรวจสอบคุณภาพ, รับรองและบำรุงรักษาผู้จัดจำหน่ายวัตถุดิบให้เป็นส่วนหนึ่งของระบบคุณภาพยา ระดับการควบคุมขึ้นอยู่กับความเสี่ยงที่เกิดจากวัตถุดิบนั้น ๆ ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับผู้จัดจำหน่าย/วัตถุดิบต้องถูกเก็บรักษาไว้ บุคลากรที่เกี่ยวข้องต้องมีความรู้ความสามารถ รวมทั้งหากเป็นไปได้ควรซื้อวัตถุดิบจากผู้ผลิตวัตถุดิบโดยตรง

ในการยอมรับและตรวจสอบผู้จัดจำหน่ายสารออกฤทธิ์นั้นควรตรวจสอบย้อนกลับได้และมีการตรวจสอบเป็นระยะ ๆ เพื่อประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งมีมาตรการที่เหมาะสมในการลดความเสี่ยงที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของสารออกฤทธิ์ ผู้ผลิตควรมีบันทึกที่สามารถตรวจสอบย้อนกลับได้สำหรับสารออกฤทธิ์และวัตถุดิบของสารออกฤทธิ์ การตรวจสอบผู้จัดจำหน่ายต้องดำเนินการโดยผู้ผลิตและผู้จัดจำหน่ายเพื่อยืนยันว่า การผลิตสารออกฤทธิ์เป็นไปตามข้อกำหนดในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา (Good Manufacturing Practice; GMP) และหลักเกณฑ์และวิธีการในการกระจายยา (Good Distribution Practice; GDP) ผู้ผลิตอาจต้องตรวจสอบการปฏิบัติตามดังกล่าวด้วยตัวเองหรือผ่านตัวแทน การตรวจสอบควรมีระยะเวลาและขอบเขตที่เหมาะสมเพื่อให้แน่ใจว่า มีการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาอย่างครบถ้วน รวมทั้งพิจารณาถึงความเป็นไปได้ในการปนเปื้อนข้ามจากวัสดุอื่น รายงานการตรวจสอบควรสะท้อนถึงสิ่งที่ได้กระทำและพบเห็นระหว่างการตรวจสอบโดยระบุข้อบกพร่องรวมทั้งการดำเนินการแก้ไขและป้องกัน

สำหรับสารช่วย (excipients) นั้นให้ใช้การประเมินความเสี่ยงตามหลักเกณฑ์ PIC/S guideline PI 145-1 “Guidelines on the formalized risk assessment for ascertaining the appropriate Good Manufacturing Practice for excipients of medicinal products for human use”

ผู้ผลิตควรทำการวิเคราะห์ (หรือว่าจ้างห้องปฏิบัติการในสัญญาแยกต่างหาก) อย่างเต็มรูปแบบเป็นระยะ ๆ โดยพิจารณาจากความเสี่ยงและเปรียบเทียบผลการทดสอบกับใบรับรองการวิเคราะห์ของผู้จัดจำหน่ายเพื่อตรวจสอบความน่าเชื่อถือของวัตถุดิบภายหลังการขยาย หากเกิดความแตกต่างใด ๆ ต้องดำเนินการสืบสวนและมีการดำเนินการอย่างเหมาะสมรวมทั้งระงับการยอมรับผลการวิเคราะห์จากผู้จัดจำหน่ายจนกว่าการสืบสวนและการดำเนินการจะเสร็จสมบูรณ์

นอกจากนั้นใน PE 009-14 หมวด 5 ยังเพิ่มหัวข้อ “การขาดแคลนของผลิตภัณฑ์เนื่องจากการจำกัดการผลิต (Product shortage due to manufacturing constraints)” โดยหากเกิดข้อจำกัดใด ๆ ที่ส่งผลให้จำนวนผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้ไม่เพียงพอต่อความต้องการของตลาด ทางผู้ผลิตต้องแจ้งผู้ถือสิทธิ์ทางการตลาดหรือเจ้าหน้าที่ผู้มีอำนาจที่เกี่ยวข้องตามกฎหมายในช่วงระยะเวลาที่เหมาะสม

9. เปลี่ยนแปลงเนื้อหาในหมวด 8 ข้อร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ (complaints and product recall) โดยอาศัยหลักการจัดการบริหารความเสี่ยง

ระบบการบันทึก, ตรวจสอบและทบทวนข้อร้องเรียนรวมถึงข้อบกพร่องด้านคุณภาพที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งการเรียกเก็บคืน (recall) ผลิตภัณฑ์ควรใช้หลักการจัดการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพในการตรวจสอบและประเมินข้อบกพร่องด้านคุณภาพพจนนำไปสู่ขั้นตอนการตัดสินใจเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ในการเรียกเก็บคืน, การแก้ไขและป้องกัน และการดำเนินการต่าง ๆ เพื่อลดความเสี่ยงโดยอาศัยหลักการที่ระบุไว้ในหมวด 1 ระบบคุณภาพยา

ขั้นตอนในการจัดการและสืบสวนข้อร้องเรียนและข้อบกพร่องด้านคุณภาพต้องถูกระบุไว้เป็นลายลักษณ์อักษรโดยให้ความสนใจเป็นพิเศษกับข้อร้องเรียนที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ปลอม ข้อร้องเรียนทั้งหมดต้องได้รับการบันทึกและหากข้อร้องเรียนนั้นไม่ได้เกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ เช่น การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (adverse event) ให้รายงานข้อบกพร่องดังกล่าวไปยังหน่วยงานที่เกี่ยวข้องต่อไป เมื่อเกิดข้อบกพร่องด้านคุณภาพจะต้องดำเนินการอย่างน้อยตามขั้นตอนต่อไปนี้

- การแจกแจงรายละเอียดข้อบกพร่องด้านคุณภาพที่ได้รับรายงาน
- การกำหนดขอบเขตข้อบกพร่องด้านคุณภาพและการตรวจสอบหรือทดสอบตัวอย่างอ้างอิง และ/หรือตัวอย่างเก็บกัน (retention samples) รวมถึงการทบทวนบันทึกการผลิต, การรับรองและการกระจายสินค้า (โดยเฉพาะผลิตภัณฑ์ไวต่ออุณหภูมิ) ของรุ่นผลิตที่พบข้อบกพร่อง
- การขอตัวอย่างหรือเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่เสียหายจากผู้ร้องเรียนและทำการประเมินตัวอย่างหรือผลิตภัณฑ์ที่ได้มาอย่างเหมาะสม
- การประเมินความเสี่ยงที่เกิดจากข้อบกพร่องด้านคุณภาพตามความรุนแรงและขอบเขตของข้อบกพร่องนั้น
- กระบวนการตัดสินใจเพื่อลดความเสี่ยง เช่น การเรียกเก็บคืน
- การประเมินผลกระทบต่อผู้ป่วยจากการเรียกเก็บคืนและความจำเป็นในการแจ้งบุคคลที่เกี่ยวข้องกับผลกระทบดังกล่าว
- การสื่อสารทั้งภายในและภายนอกองค์กรที่เกี่ยวข้องกับข้อบกพร่องด้านคุณภาพและการตรวจสอบข้อบกพร่องนั้น
- การระบุสาเหตุของข้อบกพร่องด้านคุณภาพ
- การดำเนินการแก้ไขและป้องกัน (Corrective and Preventive Actions; CAPAs) ที่เหมาะสม รวมทั้งการระบุและนำมาใช้กับข้อบกพร่องเพื่อประเมินประสิทธิภาพของการดำเนินการแก้ไขและป้องกันนั้น

การบันทึกขอบเขตและความถูกต้องของข้อบกพร่องที่เป็นไปได้โดยอาศัยหลักการของการบริหารจัดการด้านคุณภาพ ช่วยในการตัดสินใจระดับของการตรวจสอบและการดำเนินการ การตัดสินใจที่เกิดขึ้นระหว่างและหลังการตรวจสอบข้อบกพร่อง ด้านคุณภาพควรแสดงถึงระดับเสี่ยงของข้อบกพร่องและความรุนแรงของการไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนดที่เกี่ยวข้อง หากไม่สามารถใช้ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับลักษณะและขอบเขตของข้อบกพร่องด้านคุณภาพ กระบวนการตัดสินใจที่ใช้ต้องทำให้มั่นใจได้ว่า มีการลดความเสี่ยงที่เหมาะสมในช่วงเวลาที่เหมาะสมแล้ว ซึ่งมาตรการและการตัดสินใจทุกอย่างต้องได้รับการบันทึกไว้ เป็นลายลักษณ์อักษรและแจ้งต่อเจ้าหน้าที่หรือหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง

ในระหว่างการตรวจสอบข้อบกพร่องด้านคุณภาพควรรื้อหลักการวิเคราะห์สาเหตุในการระบุสาเหตุ หากไม่สามารถระบุสาเหตุที่แท้จริงของข้อบกพร่องด้านคุณภาพนั้นได้ให้พิจารณาจากสาเหตุที่เป็นไปได้แล้วดำเนินการแก้ปัญหาดังกล่าว การดำเนินการแก้ไขและป้องกันที่ดีควรมีการติดตามและประเมินประสิทธิผล นอกจากนั้นควรมีการทบทวนและวิเคราะห์แนวโน้ม ในการเกิดข้อบกพร่องที่เกิดขึ้นด้วย

นอกจากการเรียกคืนผลิตภัณฑ์แล้ว ผู้ผลิตสามารถดำเนินการลดความเสี่ยงด้วยวิธีอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น การออกแจ้งเตือนไปยังบุคลากรทางสาธารณสุขที่เกี่ยวข้องกับการใช้ผลิตภัณฑ์รุ่นที่มีปัญหา ซึ่งควรพิจารณาเป็นกรณี ๆ และมีการหารือร่วมกับหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง

10. เพิ่มหลักการของการทดสอบเพื่อการปลดปล่อยแบบเรียลไทม์ (Real time release testing; RTRT) ในภาคผนวก 17

เดิมในภาคผนวก 17 Parametric release ของ PE 009-12 หรือตรงกับภาคผนวก ๑๕ การปลดปล่อยแบบพาราเมตริกนั้นได้อธิบายถึงการปลดปล่อยแบบพาราเมตริกไว้ว่า เป็นระบบการปล่อยผ่านที่ประกันว่า ผลิตภัณฑ์มีคุณภาพตามที่คาดหวังบนพื้นฐานของข้อมูลที่เกี่ยวข้องระหว่างการผลิตและเป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาค่าด้วยการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก แต่ในภาคผนวก 17 ของ PE 009-14 ได้เพิ่มรายละเอียดหลักการของการทดสอบเพื่อการปลดปล่อยแบบเรียลไทม์เข้าไว้ด้วย ซึ่งการทดสอบดังกล่าวเป็นความสามารถในการประเมินและตรวจสอบคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการผลิต และ/หรือผลิตภัณฑ์สุดท้ายโดยพิจารณาจากข้อมูลการดำเนินการและการรวมกันของคุณลักษณะที่วัดได้และการควบคุมกระบวนการ หลักการทดสอบเพื่อการปลดปล่อยแบบเรียลไทม์ภายใต้การควบคุมของระบบคุณภาพอาจได้รับการอนุมัติให้ใช้ทดแทนการทดสอบผลิตภัณฑ์สุดท้ายและเป็นส่วนหนึ่งของการตัดสินใจเพื่อปลดปล่อยผลิตภัณฑ์

ตามหลักการที่อธิบายไว้ในหมวด 1 Pharmaceutical quality system ของส่วนที่ 1 ข้อกำหนดเบื้องต้นสำหรับเภสัชภัณฑ์, หมวด 13 Change control ของส่วนที่ 2 ข้อกำหนดเบื้องต้นสำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และภาคผนวก 15 Qualification and validation สิ่งสำคัญสำหรับการทดสอบเพื่อการปลดปล่อยแบบเรียลไทม์ คือ การควบคุมการเปลี่ยนแปลงโดยการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อการผลิต การทดสอบผลิตภัณฑ์หรือสถานะของสิ่งอำนวยความสะดวก, ระบบ, เครื่องมือ, วิธีหรือกระบวนการวิเคราะห์ ต้องมีการประเมินความเสี่ยงต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์และผลกระทบต่อ

ความสามารถในการทำซ้ำของกระบวนการผลิต การเปลี่ยนแปลงนั้นต้องสมเหตุสมผลและเป็นไปตามหลักการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพ และหลังจากดำเนินการเปลี่ยนแปลงแล้วควรมีการประเมินผลเพื่อแสดงให้เห็นว่า การเปลี่ยนแปลงนั้นไม่มีผลกระทบต่อไม่ต้องการหรือทำความเสียหายแก่คุณภาพของผลิตภัณฑ์

อีกส่วนสำคัญสำหรับการทดสอบเพื่อการปลดปล่อยแบบเรียลไทม์ คือ นโยบายในการตรวจสอบและรับรอง โดยเฉพาะวิธีการวิเคราะห์ที่ใช้เทคนิคขั้นสูง ควรให้ความสำคัญกับการทดสอบหาปริมาณ, การตรวจสอบความถูกต้องและการจัดการวิธีวิเคราะห์ทั้งแบบออนไลน์และออนไลน์ซึ่งมีการสุ่มตัวอย่างภายในอุปกรณ์การผลิต

การทดสอบผลิตภัณฑ์สุดท้าย (end-product testing) ไม่สามารถใช้แทนได้เมื่อกระบวนการผลิตที่ได้รับอนุมัติให้ใช้การทดสอบเพื่อการปลดปล่อยแบบเรียลไทม์ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ให้ผลการทดสอบล้มเหลวหรือมีแนวโน้มว่าจะล้มเหลว ความล้มเหลวใด ๆ ที่เกิดขึ้นควรได้รับการตรวจสอบ และการพิจารณาปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์จะขึ้นอยู่กับผลของการตรวจสอบและเป็นไปตามข้อกำหนดในทะเบียนตำรับหรือหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

คุณลักษณะที่ไม่ได้รับการควบคุมโดยตรงจากการทดสอบเพื่อการปลดปล่อยแบบเรียลไทม์ เช่น uniformity of content ยังคงต้องปรากฏในใบรับรองการวิเคราะห์ ซึ่งระบุวิธีการทดสอบที่ได้รับการอนุมัติสำหรับการทดสอบผลิตภัณฑ์สุดท้าย โดยระบุผลการวิเคราะห์เป็น “Complies if tested” และระบุว่า “Controlled by approved Real Time Release Testing” ในเชิงอรรถ (footnote)

ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามมาตรฐาน PIC/S ฉบับล่าสุด (PE 009-14) มีการเปลี่ยนแปลงในส่วนของการบริหารจัดการคุณภาพ, บุคลากรและการว่าจ้างการผลิตให้สอดคล้องกับระบบคุณภาพยา และเพิ่มเติมรายละเอียดในส่วนของการอาคารสถานที่ (โดยเฉพาะสถานที่ผลิต), การดำเนินการผลิตและการร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ให้สอดคล้องกับหลักการบริหารจัดการความเสี่ยงโดยเฉพาะความเสี่ยงในการปนเปื้อนข้าม รวมทั้งเพิ่มหลักการทดสอบเพื่อการปลดปล่อยแบบเรียลไทม์ โดยอาศัยระบบคุณภาพยาเพื่อให้อีกทางเลือกหนึ่งในการปล่อยผ่านยาออกสู่ตลาด

เอกสารอ้างอิง

1. “ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันและแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๙” (2559, 14 กันยายน). *ราชกิจจานุเบกษา*. เล่ม 133 ตอนพิเศษ 206 ง. หน้า 4-5.
2. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I (PE 009-12)*. Geneva; 2015.
3. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes (PE 009-12)*. Geneva; 2015.

4. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I (PE 009-13)*. Geneva; 2017.
5. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I (PE 009-14)*. Geneva; 2018.
6. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes (PE 009-14)*. Geneva; 2018.
7. ICH Harmonised Tripartite Guideline. *Quality Risk Management (Q9)*. 2005.