ประกาศกระทรวงสาธารณสุข

เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขเกี่ยวกับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร
ตามพระราชบัญญัติผลิตภัณฑ์สมุนไพร พ.ศ. ๒๕๖๒ (ฉบับที่ ๓)
พ.ศ. ๒๕๖๙

โดยที่เป็นการสมควรแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขเกี่ยวกับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร กรณีผู้รับอนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร และผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่มีกระบวนการผลิตซึ่งมีความเสี่ยงสูง ให้เหมาะสมกับสถานการณ์ปัจจุบัน

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๕ วรรคหนึ่ง มาตรา ๖ (๑๐) มาตรา ๒๙ (๔) และมาตรา ๓๑ (๕) แห่งพระราชบัญญัติผลิตภัณฑ์สมุนไพร พ.ศ. ๒๕๖๒ รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข โดยคำแนะนำของคณะกรรมการผลิตภัณฑ์สมุนไพร ในการประชุมครั้งที่ ๖/๒๕๖๘ เมื่อวันที่ ๔ ธันวาคม ๒๕๖๘ ออกประกาศไว้ ดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ประกาศนี้เรียกว่า “ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขเกี่ยวกับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรตามพระราชบัญญัติผลิตภัณฑ์สมุนไพร พ.ศ. ๒๕๖๒ (ฉบับที่ ๓) พ.ศ. ๒๕๖๙”

ข้อ ๒ ประกาศนี้ให้ใช้บังคับเมื่อพ้นกำหนดหกสิบวันนับแต่วันประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป

ข้อ ๓ ให้ยกเลิกความในข้อ ๔ แห่งประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการและเงื่อนไขเกี่ยวกับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรตามพระราชบัญญัติผลิตภัณฑ์สมุนไพร พ.ศ. ๒๕๖๒ พ.ศ. ๒๕๖๔ และให้ใช้ความต่อไปนี้แทน

“ข้อ ๔ ให้ผู้รับอนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร และผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ผลิตวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์สมุนไพร ดังต่อไปนี้ ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรตามที่ระบุไว้ในเอกสาร ๑ แนบท้ายประกาศนี้

(๑) ผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่มีกระบวนการผลิตซึ่งมีความเสี่ยงสูง

(๒) วัตถุดิบจากสมุนไพรที่มีกระบวนการผลิตซึ่งมีความเสี่ยงสูง

(๓) ยาจากสมุนไพรรูปแบบรับประทาน โดยมีมูลค่าการผลิตต่อปีตั้งแต่ห้าร้อยล้านบาทขึ้นไป”

ข้อ ๔ ให้เพิ่มความต่อไปนี้เป็นข้อ ๑๑ แห่งประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขเกี่ยวกับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรตามพระราชบัญญัติผลิตภัณฑ์สมุนไพร พ.ศ. ๒๕๖๒ พ.ศ. ๒๕๖๔

“ข้อ ๑๑ กรณีผู้รับอนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรของสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่มีกระบวนการผลิตซึ่งมีความเสี่ยงต่ำ ทั้งที่เป็นผู้ผลิตขนาดเล็กหรือไม่เป็นผู้ผลิตขนาดเล็ก ประสงค์จะนำหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่มีกระบวนการผลิตซึ่งมีความเสี่ยงสูง

มาใช้กับสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรของตน ให้ผู้รับอนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร และผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรนั้น มีหน้าที่ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่มีกระบวนการผลิตซึ่งมีความเสี่ยงสูงตามที่ระบุไว้ในเอกสาร ๑ แนบท้ายประกาศนี้

กรณีผู้รับอนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรของสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่มีกระบวนการผลิตซึ่งมีความเสี่ยงต่ำที่เป็นผู้ผลิตขนาดเล็กประสงค์จะนำหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่มีกระบวนการผลิตซึ่งมีความเสี่ยงต่ำมาใช้กับสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรของตน ให้ผู้รับอนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร และผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรนั้น มีหน้าที่ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่มีกระบวนการผลิตซึ่งมีความเสี่ยงต่ำตามที่ระบุไว้ในเอกสาร ๒ แนบท้ายประกาศนี้”

ข้อ ๕ ให้ยกเลิกเอกสาร ๑ แนบท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการและเงื่อนไขเกี่ยวกับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรตามพระราชบัญญัติผลิตภัณฑ์สมุนไพร พ.ศ. ๒๕๖๒ พ.ศ. ๒๕๖๔ และให้ใช้เอกสาร ๑ แนบท้ายประกาศนี้แทน

ประกาศ ณ วันที่ ๑๗ มีนาคม พ.ศ. ๒๕๖๙
พัฒนา พร้อมพัฒน์
รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข

เอกสารแนบท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข
เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขเกี่ยวกับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร
ตามพระราชบัญญัติผลิตภัณฑ์สมุนไพร พ.ศ. ๒๕๖๒ (ฉบับที่ ๓) พ.ศ. ๒๕๖๙

.....

เอกสาร ๑ หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

ประกอบด้วย

	หน้า
หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ส่วนที่ ๑	๓
หมวด ๑ ระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร	๔
หมวด ๒ บุคลากร	๑๑
หมวด ๓ อาคารสถานที่และเครื่องมือ	๑๖
หมวด ๔ การดำเนินการด้านเอกสาร	๒๑
หมวด ๕ การดำเนินการผลิต	๓๐
หมวด ๖ การควบคุมคุณภาพ	๔๐
หมวด ๗ การจ้างหน่วยงานภายนอก	๔๗
หมวด ๘ ข้อร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์	๕๐
หมวด ๙ การตรวจสอบตนเอง	๕๕
หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ส่วนที่ ๒	๕๖
หมวด ๑ บทนำ	๕๗
หมวด ๒ การจัดการคุณภาพ	๖๐
หมวด ๓ บุคลากร	๖๔
หมวด ๔ อาคารและสิ่งอำนวยความสะดวก	๖๕
หมวด ๕ เครื่องมือที่ใช้ในกระบวนการ	๖๘
หมวด ๖ การดำเนินการด้านเอกสารและการบันทึก	๗๑
หมวด ๗ การจัดการวัตถุ	๗๖
หมวด ๘ การดำเนินการผลิตและการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต	๗๙
หมวด ๙ การบรรจุและการติดฉลากบ่งชี้สารสำคัญและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต	๘๒
หมวด ๑๐ การจัดเก็บและการจัดส่ง	๘๔
หมวด ๑๑ การควบคุมในห้องปฏิบัติการ	๘๕
หมวด ๑๒ การตรวจสอบความถูกต้อง	๘๙
หมวด ๑๓ การควบคุมการเปลี่ยนแปลง	๙๔
หมวด ๑๔ การไม่ปล่อยผ่านและการนำวัตถุกลับมาใช้ใหม่	๙๕
หมวด ๑๕ ข้อร้องเรียนและการเรียกคืน	๙๗
หมวด ๑๖ การจ้างผลิตและการจ้างวิเคราะห์	๙๘
หมวด ๑๗ ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ และผู้ติดฉลากใหม่	๙๙
หมวด ๑๘ ข้อกำหนดเฉพาะสำหรับสารสำคัญที่ผลิตโดยวิธีการเพาะเลี้ยงเซลล์ หรือการหมัก	๑๐๒
หมวด ๑๙ สารสำคัญที่ใช้ในการวิจัยทางคลินิก	๑๐๖
หมวด ๒๐ นิยามศัพท์	๑๐๙

หน้า

ภาคผนวก ๑๑๔
ภาคผนวก ๑ การผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อ ๑๑๕
ภาคผนวก ๗ การผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรจากพืชสมุนไพร ๑๓๖
ภาคผนวก ๘ การสุ่มตัวอย่างวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุ ๑๔๒
ภาคผนวก ๙ การผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรรูปแบบน้ำ ครีม และขี้ผึ้ง ๑๔๔
ภาคผนวก ๑๐ การผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรเตรียมแอโรโซลสำหรับสูดดมแบบกำหนดขนาดใช้ ๑๔๖
ภาคผนวก ๑๑ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ ๑๔๘
ภาคผนวก ๑๒ การใช้รังสีชนิดก่อไอออน (Ionising radiation) ในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ๑๕๓
ภาคผนวก ๑๓ การผลิตผลิตภัณฑ์ผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย ๑๖๐
ภาคผนวก ๑๕ การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง ๑๗๗
ภาคผนวก ๑๖ การรับรองโดยผู้มีอำนาจหน้าที่และการปล่อยผ่านรุ่นผลิต ๑๙๒
ภาคผนวก ๑๗ การปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริง และการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก ๒๐๔
ภาคผนวก ๑๘ หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตสารสำคัญ ๒๑๑
ภาคผนวก ๑๙ ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน ๒๑๒
ภาคผนวก ๒๐ การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ๒๑๖
นิยามศัพท์ ๒๓๘

หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

ส่วนที่ ๑ แนบท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข

เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขเกี่ยวกับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

ตามพระราชบัญญัติผลิตภัณฑ์สมุนไพร พ.ศ. ๒๕๖๒

(ฉบับที่ ๓) พ.ศ. ๒๕๖๙

หมวด ๑

ระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร

หลักการ

ผู้รับอนุญาตผลิตต้องทำการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร เพื่อให้มั่นใจว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้มีความเหมาะสมสำหรับจุดมุ่งหมายในการใช้ มีความถูกต้องตรงตามข้อกำหนดของทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง หรือ การอนุญาตให้ทำการวิจัยทางคลินิก และไม่เกิดความเสี่ยงต่อผู้บริโภคอันเนื่องมาจากผลิตภัณฑ์มีคุณภาพ ประสิทธิศักย์ หรือความปลอดภัยไม่เพียงพอ การบรรลุผลของวัตถุประสงค์คุณภาพเป็นความรับผิดชอบของผู้บริหารระดับสูง และการมีส่วนร่วมและความมุ่งมั่นจากบุคลากรทุกฝ่ายในทุกระดับขององค์กร รวมถึงจากผู้ส่งมอบของบริษัท และผู้กระจายผลิตภัณฑ์สมุนไพร เพื่อให้วัตถุประสงค์คุณภาพประสบความสำเร็จอย่างน่าเชื่อถือ ต้องมีการออกแบบให้มีรายละเอียดอย่างครบถ้วนครอบคลุมอย่างเข้าใจและนำไปปฏิบัติอย่างถูกต้องของระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร รวมถึงหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร และการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ต้องมีการบันทึกไว้เป็นเอกสารอย่างครบถ้วนและมีการตรวจติดตามอย่างมีประสิทธิผล ทุกส่วนของระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร ต้องมีทรัพยากรที่เพียงพอและมีบุคลากรที่มีความสามารถ มีอาคารสถานที่ เครื่องมือ และสิ่งอำนวยความสะดวกที่เหมาะสมและเพียงพอ รวมถึงความรับผิดชอบทางกฎหมายสำหรับผู้รับอนุญาตผลิต และสำหรับผู้มีอำนาจหน้าที่ หลักการพื้นฐานของการจัดการคุณภาพ หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต และการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพมีความสัมพันธ์กัน ในหมวดนี้ได้อธิบายไว้เพื่อเน้นถึงความสัมพันธ์และความสำคัญพื้นฐานต่อการดำเนินการผลิตและการควบคุมของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

ระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๑. การจัดการคุณภาพ เป็นแนวคิดที่ครอบคลุมทุกเรื่อง ไม่ว่าเป็นเรื่องเดียวหรือหลายเรื่องร่วมกันที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ เป็นผลรวมของการเตรียมการที่จัดขึ้นทั้งหมด ด้วยวัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์สมุนไพรมีคุณภาพตามที่กำหนดสำหรับจุดมุ่งหมายในการใช้ ดังนั้นการจัดการคุณภาพ จึงรวมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรไว้ด้วยกัน

๒. หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตนำไปใช้กับทุกขั้นตอนวงจรชีวิตของการผลิต เริ่มจากการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อวิจัย การถ่ายทอดเทคโนโลยี การผลิตเชิงพาณิชย์ไปจนถึงการหยุดผลิต อย่างไรก็ตามระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร สามารถขยายไปถึงขั้นตอนการวิจัยพัฒนาด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรตามที่อธิบายไว้ใน ICH Q10 โดยเป็นทางเลือกหนึ่งที่จะช่วยให้มีนวัตกรรม และการปรับปรุงอย่างต่อเนื่องและเพิ่มความแข็งแกร่งในการเชื่อมโยงกิจกรรมระหว่างการพัฒนาด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรและการผลิต

๓. ต้องมีการพิจารณาถึงขนาดและความซับซ้อนของกิจกรรมขององค์กร เมื่อมีการพัฒนาระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร หรือมีการแก้ไขระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่มีอยู่ การออกแบบของระบบต้องรวมหลักการการจัดการความเสี่ยงที่เหมาะสมรวมทั้งการใช้เครื่องมือที่เหมาะสมเข้าด้วยกัน ในขณะที่บางประการของระบบสามารถใช้ครอบคลุมทั้งองค์กร บางประการเป็นการใช้ในหน่วยงานย่อยหรือสถานที่ที่เฉพาะ ทั้งนี้ ประสิทธิผลของระบบโดยปกติจะแสดงที่หน่วยงานย่อย

๔. ระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่เหมาะสมสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องมั่นใจว่า

๔.๑ การประสบความสำเร็จในการผลิตผลิตภัณฑ์ ได้จากการออกแบบ การวางแผน การนำไปใช้ การรักษาไว้ และการปรับปรุงอย่างต่อเนื่องของระบบ ช่วยให้ส่งมอบผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะทางคุณภาพที่เหมาะสมได้อย่างสม่ำเสมอ

๔.๒ ต้องจัดการความรู้ด้านผลิตภัณฑ์และกระบวนการ ตลอดทุกขั้นตอนของวงจรชีวิต

๔.๓ มีการออกแบบและพัฒนาผลิตภัณฑ์สมุนไพรโดยคำนึงถึงข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๔.๔ มีการกำหนดการดำเนินการผลิตและการควบคุมการปฏิบัติการให้ชัดเจน และนำเอาหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตมาใช้

๔.๕ มีการกำหนดความรับผิดชอบในการจัดการให้ชัดเจน

๔.๖ มีการเตรียมการสำหรับ การผลิต การจัดหา และการใช้ของวัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุที่ถูกต้อง การเลือกและการตรวจสอบผู้ส่งมอบ และการตรวจยืนยันในแต่ละการจัดส่งว่ามาจากห่วงโซ่การจัดหาที่ได้รับอนุมัติ

๔.๗ มีกระบวนการในการประกันการจัดการกิจกรรมที่จ้างหน่วยงานภายนอก

๔.๘ มีการจัดทำและรักษาไว้ของสถานะการควบคุม โดยการพัฒนาและใช้ระบบที่มีการตรวจติดตามและควบคุมที่มีประสิทธิผล สำหรับสมรรถนะของกระบวนการและคุณภาพของผลิตภัณฑ์

๔.๙ ต้องพิจารณาถึงผลของการตรวจติดตามผลิตภัณฑ์ และกระบวนการในการปล่อยผ่านรุ่นผลิต การสืบสวนของการเบี่ยงเบน และด้วยมุมมองที่จะทำการปฏิบัติการป้องกัน เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดขึ้นของการเบี่ยงเบนที่อาจเกิดขึ้นในอนาคต

๔.๑๐ มีการควบคุมที่จำเป็นทั้งหมดของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และมีการดำเนินการอื่นในการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตและการตรวจสอบความถูกต้อง

๔.๑๑ มีการนำการปรับปรุงคุณภาพที่อาศัยองค์ความรู้ด้านกระบวนการและผลิตภัณฑ์ที่เป็นปัจจุบันมาใช้เพื่อส่งเสริมการปรับปรุงอย่างต่อเนื่อง

๔.๑๒ มีการเตรียมการสำหรับการประเมินล่วงหน้าของการเปลี่ยนแปลงที่วางแผนไว้ และการอนุมัติก่อนที่จะนำไปดำเนินการ โดยพิจารณาถึงการแจ้งและขออนุมัติตามกฎระเบียบที่กำหนดไว้จากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

๔.๑๓ มีการประเมินที่จะยืนยันว่าได้บรรลุถึงวัตถุประสงค์ด้านคุณภาพ และไม่มีผลกระทบที่เป็นอันตรายที่ไม่ได้ตั้งใจต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ภายหลังการดำเนินการเปลี่ยนแปลง

๔.๑๔ ต้องมีการวิเคราะห์หาสาเหตุตามระดับที่เหมาะสมระหว่างการสืบสวนของการเบี่ยงเบน ข้อบกพร่องของผลิตภัณฑ์ที่สงสัย และปัญหาอื่น สิ่งเหล่านี้สามารถบ่งชี้โดยการใช้หลักการการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ในกรณีที่ไม่สามารถระบุหาสาเหตุแท้จริงของปัญหาได้ ต้องพิจารณาในการระบุ

และกล่าวถึงสาเหตุที่เป็นไปได้มากที่สุด เมื่อมีการสงสัยหรือระบุว่ามีสาเหตุจากความผิดพลาดจากบุคคล ต้องหาเหตุผลสนับสนุน ที่ทำให้มั่นใจว่าไม่ได้มองข้ามความผิดพลาดพื้นฐานหรือปัญหาจากกระบวนการ ขั้นตอน หรือระบบ ต้องมีการระบุสาเหตุ การปฏิบัติการแก้ไข และหรือการปฏิบัติการป้องกัน (CAPAs) ที่เหมาะสม ในการตอบสนองต่อการสืบสวน ประสิทธิผลในการดำเนินการควรมีการตรวจติดตามและประเมิน โดยสอดคล้องกับหลักการการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

๔.๑๕ ผลิตภัณฑ์สมุนไพรจะนำไปจำหน่ายหรือส่งมอบไม่ได้ถ้ายังไม่ผ่านการรับรองจากผู้มีอำนาจหน้าที่ว่ารุ่นผลิตนั้นมีการผลิตและควบคุมตามทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียดการจดแจ้งและกฎเกณฑ์อื่นที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการผลิต การควบคุม และการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๔.๑๖ มีการจัดการที่ดีเพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์สมุนไพรมีการจัดเก็บ การจัดส่ง และการจัดการที่ต่อเนื่อง เพื่อรักษาไว้ซึ่งคุณภาพตลอดอายุผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๔.๑๗ มีกระบวนการสำหรับการตรวจสอบตนเอง และ/หรือการตรวจติดตามประเมินคุณภาพซึ่งมีการประเมิน ประสิทธิผล และการบังคับใช้ของระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรเป็นประจำ

๕. ผู้บริหารระดับสูงต้องมีความรับผิดชอบสูงสุดในการประกันว่ามีการนำระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรไปใช้อย่างมีประสิทธิผล มีทรัพยากรที่เพียงพอ รวมทั้งมีการระบุบทบาทความรับผิดชอบและอำนาจหน้าที่ไว้ มีการสื่อสารและนำไปใช้ทั่วทั้งองค์กร ความเป็นผู้นำและการมีส่วนร่วมอย่างแข็งขันของผู้บริหารระดับสูงในระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรเป็นสิ่งที่จำเป็น ความเป็นผู้นำต้องประกันถึงการสนับสนุนและความมุ่งมั่นของพนักงานในทุกระดับทุกสถานที่ในองค์กรต่อระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๖. ต้องมีการทบทวนการจัดการของการดำเนินการของระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรเป็นระยะด้วยการมีส่วนร่วมของผู้บริหารระดับสูง เพื่อชี้ให้เห็นโอกาสสำหรับการปรับปรุงอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์ กระบวนการและระบบนั้น

๗. ระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องระบุและบันทึกไว้เป็นลายลักษณ์อักษร มีการจัดทำคู่มือคุณภาพหรือเอกสารที่เทียบเท่า และต้องประกอบด้วยคำอธิบายของระบบการจัดการคุณภาพรวมถึงความรับผิดชอบของผู้บริหาร

หมายเหตุ ข้อกำหนดระดับชาติ กำหนดให้ผู้ผลิตจัดทำระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรและนำไปใช้อย่างมีประสิทธิผล คำว่าระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ใช้ในหมวดนี้ สอดคล้องกับคำศัพท์ใน ICH Q10 สำหรับวัตถุประสงค์ในหมวดนี้ คำว่าระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรพิจารณาว่าสามารถใช้แทนกันได้กับ ICH Q10

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๘. หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรเป็นส่วนหนึ่งของการจัดการคุณภาพ ซึ่งทำให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ผ่านขั้นตอนการผลิตและได้รับการควบคุมอย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้มีมาตรฐานคุณภาพที่เหมาะสมสำหรับจุดมุ่งหมายการใช้และตรงตามทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร แจ้งรายละเอียด จดแจ้ง การอนุญาตให้ทำการวิจัยทางคลินิก หรือข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์

สมุนไพรเกี่ยวข้องกับการดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพ ข้อกำหนดพื้นฐานของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรมีดังนี้

๘.๑ มีการกำหนดกระบวนการผลิตทั้งหมดอย่างชัดเจน มีการทบทวนอย่างเป็นระบบโดยพิจารณาจากข้อมูลและประสบการณ์ที่ผ่านมา และแสดงให้เห็นว่ามีความสามารถในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรให้มีคุณภาพตามที่กำหนด และถูกต้องตามข้อกำหนดอย่างสม่ำเสมอ

๘.๒ มีการตรวจสอบความถูกต้องของขั้นตอนวิกฤตของกระบวนการผลิตและเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการอย่างมีนัยสำคัญ

๘.๓ จัดให้มีสิ่งอำนวยความสะดวกที่จำเป็นอย่างเพียงพอ ประกอบด้วย

(๑) บุคลากรที่มีคุณสมบัติและผ่านการฝึกอบรมอย่างเหมาะสม

(๒) อาคารสถานที่และเนื้อที่อย่างเพียงพอ

(๓) เครื่องมือและการบริการที่เหมาะสม

(๔) วัตถุ ภาชนะบรรจุ และฉลากที่ถูกต้อง

(๕) วิธีการปฏิบัติและคำแนะนำที่ผ่านการรับรองสอดคล้องตามระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร

(๖) การจัดเก็บและการขนย้ายที่เหมาะสม

๘.๔ มีคำแนะนำและวิธีการปฏิบัติซึ่งเขียนโดยใช้ภาษาที่ผู้ปฏิบัติเข้าใจได้ง่าย ไม่คลุมเครือ และมีความจำเพาะใช้ได้กับสิ่งอำนวยความสะดวกที่มี

๘.๕ มีการใช้วิธีการปฏิบัติอย่างถูกต้อง และผู้ปฏิบัติงานได้รับการฝึกอบรมให้ทำตามวิธีการปฏิบัติอย่างถูกต้อง

๘.๖ มีการบันทึกด้วยตนเองหรือโดยเครื่องมือระหว่างการผลิต เพื่อแสดงให้เห็นว่าทุกขั้นตอนที่กำหนดในวิธีการปฏิบัติและคำแนะนำที่ระบุไว้ได้มีการปฏิบัติจริง และปริมาณกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์เป็นไปตามที่คาดหวังไว้

๘.๗ ในกรณีที่มีความเบี่ยงเบนอย่างมีนัยสำคัญ ต้องบันทึกและสืบสวนหาสาเหตุด้วยวัตถุประสงค์ที่จะระบุหาสาเหตุ และทำการปฏิบัติการแก้ไขและป้องกัน

๘.๘ บันทึกการผลิตและบันทึกการจำหน่ายต้องสามารถสอบกลับได้ถึงประวัติที่สมบูรณ์ของรุ่นผลิตนั้น ต้องเก็บรักษาไว้ในรูปแบบที่เข้าใจได้และสามารถนำออกมาใช้ได้

๘.๙ การจัดส่งผลิตภัณฑ์ต้องให้มีความเสี่ยงต่อคุณภาพน้อยที่สุด และคำนึงถึงหลักเกณฑ์และวิธีการในการกระจายผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๘.๑๐ มีระบบการเรียกเก็บคืนผลิตภัณฑ์จากการขายหรือการส่งมอบ

๘.๑๑ มีระบบการตรวจสอบข้อร้องเรียนเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ในท้องตลาด การสืบสวนหาสาเหตุของผลิตภัณฑ์ที่มีความบกพร่องด้านคุณภาพ และมีมาตรการที่เหมาะสมในการจัดการกับผลิตภัณฑ์ที่มีความบกพร่อง และมาตรการในการป้องกันการเกิดซ้ำ

การควบคุมคุณภาพ

๙. การควบคุมคุณภาพเป็นส่วนหนึ่งของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรซึ่งเกี่ยวข้องกับการสุ่มตัวอย่าง ข้อกำหนด และการทดสอบมีการทำงานร่วมกับหน่วยงานอื่นภายในองค์กรในการดำเนินการด้านเอกสารและวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่าน เพื่อให้มั่นใจได้ว่าไม่มีการปล่อยผ่านวัตถุหรือวัสดุการบรรจุเพื่อนำไปใช้ หรือไม่มีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่ายหรือจัดส่งจนกว่าจะผ่านการตัดสินว่ามีคุณภาพเป็นที่น่าพอใจ ข้อกำหนดพื้นฐานของการควบคุมคุณภาพมีดังนี้

๙.๑ มีสิ่งอำนวยความสะดวกเพียงพอ มีผู้ปฏิบัติงานที่ผ่านการฝึกอบรม และมีวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการรับรองสำหรับการสุ่มตัวอย่าง และการทดสอบวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมตามความเหมาะสม เพื่อให้เป็นไปตามวัตถุประสงค์ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๙.๒ การสุ่มตัวอย่างวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องปฏิบัติโดยผู้ปฏิบัติงานและด้วยวิธีการที่ผ่านการรับรองจากฝ่ายควบคุมคุณภาพ

๙.๓ มีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบ

๙.๔ มีการบันทึกด้วยตนเองหรือโดยเครื่องมือ เพื่อแสดงให้เห็นว่าวิธีการปฏิบัติในการสุ่มตัวอย่าง การตรวจสอบ และการทดสอบได้มีการปฏิบัติจริงตามที่กำหนด หากเกิดความเบี่ยงเบนใดต้องมีการบันทึกและสืบสวนอย่างเต็มรูปแบบ

๙.๕ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปมีปริมาณสารสำคัญถูกต้องทั้งปริมาณและคุณภาพตรงตามทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้งหรือการอนุญาตให้ทำการวิจัยทางคลินิก มีความบริสุทธิ์ตามข้อกำหนดบรรจุในภาชนะที่เหมาะสมและปิดฉลากที่ถูกต้อง

๙.๖ มีการบันทึกผลของการตรวจสอบและการทดสอบวัตถุ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปพร้อมทั้งนำไปประเมินเปรียบเทียบกับข้อกำหนด การประเมินผลิตภัณฑ์ประกอบไปด้วยการทบทวนและการประเมินการดำเนินการด้านเอกสารของการผลิต รวมถึงการประเมินความเบี่ยงเบนจากวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้

๙.๗ ไม่มีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์รุ่นใดเพื่อจำหน่ายหรือส่งมอบก่อนได้รับการรับรองโดยหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพหรือผู้มีอำนาจหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ว่าผลิตภัณฑ์มีความถูกต้องตรงตามการอนุญาตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๙.๘ มีการเก็บรักษาตัวอย่างวัตถุตั้งต้นและผลิตภัณฑ์ไว้อ้างอิงในจำนวนที่เพียงพอตามภาคผนวกที่ ๑๙ (ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน) เพื่อการตรวจสอบผลิตภัณฑ์ในอนาคตหากจำเป็น และต้องเก็บรักษาในภาชนะบรรจุที่ส่งออกจำหน่าย นอกจากเป็นกรณีของการผลิตในภาชนะบรรจุขนาดใหญ่

การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์

๑๐. มีการทบทวนคุณภาพเป็นระยะหรือหมุนเวียนกันอย่างสม่ำเสมอของผลิตภัณฑ์สมุนไพรทั้งหมดที่ได้รับอนุญาตไว้ซึ่งรวมถึงผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำหรับส่งออกด้วย วัตถุประสงค์ในการทบทวนจะต้องครอบคลุมเรื่องความสม่ำเสมอของกระบวนการที่มีอยู่ และความเหมาะสมของข้อกำหนดที่ใช้ในปัจจุบันสำหรับวัตถุตั้งต้นและผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำเร็จรูป โดยเน้นถึงแนวโน้มและระบุถึงการปรับปรุงผลิตภัณฑ์และกระบวนการการทบทวนเหล่านี้ต้องทำและบันทึกเป็นลายลักษณ์อักษรเป็นประจำทุกปี โดยดูจากผลการทบทวนครั้งก่อนประกอบด้วย และอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๑๐.๑ การทบทวนเกี่ยวกับวัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ โดยเฉพาะในกรณีของวัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุที่มาจากแหล่งใหม่ และโดยเฉพาะการทบทวนการตรวจสอบย้อนกลับของห่วงโซ่การจัดส่งของสารสำคัญ

๑๐.๒ การทบทวนของผลการควบคุมระหว่างกระบวนการที่วิกฤตและผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำเร็จรูป

๑๐.๓ การทบทวนข้อมูลของทุกรุ่นการผลิตที่พบว่าไม่ผ่านข้อกำหนดรวมทั้งทบทวนการสืบสวนหาสาเหตุ

๑๐.๔ การทบทวนเกี่ยวกับทุกความเบี่ยงเบน หรือการไม่สอดคล้องตามข้อกำหนดที่มีนัยสำคัญการสืบสวนหาสาเหตุที่เกี่ยวข้อง ประสิทธิผลของผลปฏิบัติการแก้ไขและปฏิบัติการป้องกัน

๑๐.๕ การทบทวนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการหรือวิธีวิเคราะห์

๑๐.๖ การทบทวนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร แจ้งรายละเอียดจดแจ้ง การอนุญาต หรือการปฏิเสธเอกสารประกอบการอนุญาตผลิตภัณฑ์สมุนไพร รวมถึงเอกสารประกอบการอนุญาตผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำหรับประเทศที่ ๓ ในกรณีการส่งออกเท่านั้น

๑๐.๗ การทบทวนเกี่ยวกับผลของแผนการตรวจติดตามความคงสภาพ และแนวโน้มที่ไม่พึงประสงค์

๑๐.๘ การทบทวนเกี่ยวกับการคืนผลิตภัณฑ์ ข้อร้องเรียน และการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ของผลิตภัณฑ์สมุนไพรทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพ รวมถึงการสืบสวนหาสาเหตุทันที

๑๐.๙ การทบทวนความเพียงพอของปฏิบัติการแก้ไขของกระบวนการหรืออุปกรณ์ที่เกิดขึ้นก่อนหน้า

๑๐.๑๐ กรณีของผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียดการจดแจ้งได้รับอนุญาตใหม่ หรือมีการเปลี่ยนแปลงไปจากทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้งที่ได้รับอนุญาต ต้องทำการทบทวนเงื่อนไขหรือคำรับรองที่ได้ทำไว้เกี่ยวกับการตรวจสอบภายหลังที่ผลิตภัณฑ์สมุนไพรออกสู่ตลาดแล้ว

๑๐.๑๑ สถานะของการตรวจรับรองเครื่องมือและระบบสนับสนุนการผลิตที่เกี่ยวข้อง เช่น ระบบอากาศ ระบบน้ำ ระบบก๊าซอัด และระบบอื่น

๑๐.๑๒ การทบทวนเกี่ยวกับข้อตกลงตามสัญญาที่ระบุไว้ในหมวดที่ ๗ (การจ้างหน่วยงานภายนอก) เพื่อให้แน่ใจว่ามีความทันสมัยอยู่เสมอ

๑๑. ผู้รับอนุญาตผลิต และผู้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร ใบรับแจ้งรายละเอียด และใบรับจดแจ้งที่ไม่ใช่ผู้รับอนุญาตผลิต ต้องประเมินผลของการทบทวนนี้ และต้องนำมาประเมินว่าต้องดำเนินการปฏิบัติการแก้ไขและป้องกัน หรือการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำด้วยหรือไม่ภายใต้ระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร ต้องมีวิธีการปฏิบัติสำหรับการจัดการทั้งในเรื่องของการจัดการแบบต่อเนื่องและการทบทวนกิจกรรมเหล่านั้น และประสิทธิผลของวิธีการปฏิบัติดังกล่าวต้องได้รับการทวนสอบในระหว่างการตรวจสอบตนเอง การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์อาจแบ่งเป็นกลุ่มตามรูปแบบของผลิตภัณฑ์ เช่น ผลิตภัณฑ์สมุนไพรรูปแบบของแข็ง ผลิตภัณฑ์สมุนไพรรูปแบบของเหลว ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ และอื่นๆ ตามเหตุผลสนับสนุนทางวิทยาศาสตร์

ในกรณีที่ผู้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร ใบรับแจ้งรายละเอียด และใบรับจดแจ้งไม่ใช่ผู้รับอนุญาตผลิต ต้องมีข้อตกลงทางเทคนิคระหว่างฝ่ายต่างๆ ซึ่งกำหนดหน้าที่ความรับผิดชอบที่เกี่ยวข้องในการจัดทำการทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์ ผู้มีอำนาจหน้าที่ในการรับรองรุ่นผลิต ท้ายที่สุดร่วมกับผู้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร ใบรับแจ้งรายละเอียด และใบรับจดแจ้งต้องสร้างความมั่นใจว่ามีการทบทวนคุณภาพในเวลาที่กำหนดและถูกต้อง

การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

๑๒. การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ คือ กระบวนการที่เป็นระบบสำหรับการประเมิน การควบคุม การสื่อสาร และการทบทวนความเสี่ยงต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์สมุนไพร โดยสามารถนำไปประยุกต์ได้ทั้งการเตรียมการล่วงหน้าและการทบทวนย้อนหลัง

๑๓. หลักการการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ มีดังนี้

๑๓.๑ การประเมินความเสี่ยงต่อคุณภาพต้องใช้พื้นฐานความรู้ทางวิทยาศาสตร์ ประสบการณ์เกี่ยวกับกระบวนการ และท้ายสุดต้องเชื่อมโยงไปสู่การปกป้องคุ้มครองผู้ป่วย

๑๓.๒ ระดับของความพยายาม ระเบียบแบบแผน และการดำเนินการด้านเอกสารของกระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องสัมพันธ์กับระดับของความเสี่ยง

ตัวอย่างของกระบวนการ และการใช้งานของการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพสามารถหาได้จากภาคผนวก ๒๐ (การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ) หรือ ICH Q9

หมวด ๒

บุคลากร

หลักการ

การผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรอย่างถูกต้องนั้นขึ้นอยู่กับผู้ปฏิบัติงาน ดังนั้นจึงเป็นความรับผิดชอบของผู้รับอนุญาตผลิตที่ต้องจัดหาบุคลากรที่มีคุณสมบัติเหมาะสมในจำนวนที่เพียงพอสำหรับการปฏิบัติงาน โดยแต่ละคนต้องเข้าใจในภาระหน้าที่อย่างชัดเจนและมีการบันทึกไว้ บุคลากรทุกคนต้องตระหนักในหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตและได้รับการฝึกอบรมก่อนปฏิบัติงาน มีการฝึกอบรมอย่างต่อเนื่อง รวมถึงมีคำแนะนำเรื่องสุขอนามัยที่เกี่ยวข้องกับงานที่ทำ

ข้อกำหนดทั่วไป

๑. ผู้รับอนุญาตผลิตต้องจัดให้มีบุคลากรที่มีคุณสมบัติเหมาะสมและประสบการณ์ในจำนวนที่เพียงพอ ผู้บริหารระดับสูงต้องกำหนดและจัดหาทรัพยากรที่เพียงพอและเหมาะสม (ทั้งบุคลากร การเงิน วัตถุ สิ่งอำนวยความสะดวก และเครื่องมือ) เพื่อดำเนินการและดำรงไว้ซึ่งระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร และปรับปรุงประสิทธิผลอย่างต่อเนื่อง ภาระหน้าที่ที่มอบหมายให้แต่ละบุคคลต้องไม่มากเกินไปจนเกิดความเสี่ยงต่อคุณภาพ

๒. ผู้รับอนุญาตผลิตต้องมีผังองค์กรที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างหัวหน้าฝ่ายผลิต ฝ่ายควบคุมคุณภาพ และหัวหน้าฝ่ายประกันคุณภาพหรือหน่วยงานคุณภาพในกรณีที่มี ตามที่ระบุไว้ในข้อ ๕ และตำแหน่งของผู้มีอำนาจหน้าที่ต้องแสดงลำดับชั้นการจัดการอย่างชัดเจน

๓. บุคลากรที่มีตำแหน่งรับผิดชอบต้องมีการกำหนดภาระหน้าที่เป็นลายลักษณ์อักษรในคำบรรยายลักษณะงาน และมีอำนาจหน้าที่เพียงพอในการปฏิบัติหน้าที่ที่รับผิดชอบ อาจมีผู้ที่มีคุณสมบัติในระดับที่สามารถปฏิบัติหน้าที่แทนได้ บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องไม่มีภาระหน้าที่ที่ซ้ำซ้อนหรือเกิดช่องว่างที่ไม่สามารถหาผู้รับผิดชอบได้

๔. ผู้บริหารระดับสูงมีความรับผิดชอบสูงสุดในการรับรองว่ามีระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่มีประสิทธิผลเพื่อบรรลุเป้าหมายด้านคุณภาพ และรับรองว่าบทบาท ภาระหน้าที่ และอำนาจได้ถูกกำหนด สื่อสาร และดำเนินการทั่วทั้งองค์กร ผู้บริหารระดับสูงต้องกำหนดนโยบายคุณภาพที่อธิบายถึงเจตนาโดยรวมและทิศทางของบริษัทที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพและต้องรับรองความเหมาะสมและประสิทธิผลของระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรอย่างต่อเนื่องและการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร โดยมีส่วนร่วมในการทบทวนโดยฝ่ายบริหาร

บุคลากรหลัก

๕. ผู้บริหารระดับสูงต้องแต่งตั้งบุคลากรหลัก รวมถึงหัวหน้าฝ่ายผลิต หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ หากองค์กรใดที่หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพมิได้รับผิดชอบปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป องค์กรต้องแต่งตั้งผู้มีอำนาจหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ทั้งนี้ หัวหน้าฝ่ายผลิต หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ และผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องเป็นตำแหน่งงานประจำเต็มเวลา

ทั้งนี้หัวหน้าฝ่ายผลิตและหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพต้องเป็นอิสระไม่ขึ้นต่อกัน และผู้บริหารระดับสูงต้องมั่นใจว่ามีการกำหนดบทบาท ภาระหน้าที่ และอำนาจไว้อย่างชัดเจนตามที่อธิบายไว้ในข้อ ๗ ข้อ ๘ และข้อ ๙

๖. ภาระหน้าที่ของผู้มีอำนาจหน้าที่ถูกระบุไว้ตามกฎหมายของประเทศและสามารถสรุปได้ดังนี้:

๖.๑ ผู้มีอำนาจหน้าที่ต้องมั่นใจว่าแต่ละรุ่นของผลิตภัณฑ์สมุนไพรได้รับการผลิตและตรวจสอบให้เป็นไปตามกฎหมายที่มีผลบังคับใช้ในประเทศ และเป็นไปตามทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง

๖.๒ ผู้มีอำนาจหน้าที่ต้องมีคุณสมบัติตามข้อกำหนดทางกฎหมาย และปฏิบัติหน้าที่ประจำและต่อเนื่องตามความรับผิดชอบ ณ สถานที่ที่ได้รับอนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๖.๓ ความรับผิดชอบของผู้มีอำนาจหน้าที่อาจมอบหมายให้ผู้อื่นได้ แต่ทั้งนี้ต้องเป็นผู้มีอำนาจหน้าที่เท่านั้น

๗. หัวหน้าฝ่ายผลิตมีความรับผิดชอบดังต่อไปนี้

๗.๑ ให้ความมั่นใจว่ามีการผลิตผลิตภัณฑ์และจัดเก็บอย่างถูกต้องตรงตามที่ระบุไว้ในเอกสาร เพื่อให้ได้คุณภาพตามที่กำหนด

๗.๒ รับรองวิธีการปฏิบัติทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการผลิต และต้องมั่นใจว่ามีการนำไปปฏิบัติอย่างเคร่งครัด

๗.๓ ให้ความมั่นใจว่ามีการประเมินบันทึกการดำเนินการผลิตและลงลายมือชื่อโดยผู้มีอำนาจหน้าที่ก่อนส่งไปยังฝ่ายควบคุมคุณภาพ

๗.๔ ตรวจสอบการบำรุงรักษาสถานที่และเครื่องมือในฝ่ายผลิต

๗.๕ ให้ความมั่นใจว่ามีการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม

๗.๖ ให้ความมั่นใจว่าบุคลากรในฝ่ายผลิตผ่านการฝึกอบรมก่อนปฏิบัติงานและมีการอบรมอย่างต่อเนื่องตามที่กำหนด โดยปรับใช้ให้เหมาะสมได้ตามความต้องการ

๘. หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพมีความรับผิดชอบดังต่อไปนี้

๘.๑ รับรองหรือไม่รับรองผลการตรวจสอบวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

๘.๒ ให้ความมั่นใจว่ามีการทดสอบทุกอย่างที่จำเป็น และประเมินบันทึกการทดสอบที่เกี่ยวข้อง

๘.๓ รับรองข้อกำหนด วิธีการสุ่มตัวอย่าง วิธีการทดสอบและวิธีปฏิบัติในการควบคุมคุณภาพ

๘.๔ รับรองและตรวจติดตามผู้รับจ้างวิเคราะห์ตามสัญญาการจ้างวิเคราะห์

๘.๕ ให้ความมั่นใจว่ามีการตรวจรับรองและบำรุงรักษาอาคารสถานที่และเครื่องมือในฝ่ายควบคุมคุณภาพ

๘.๖ ให้ความมั่นใจว่ามีการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม

๘.๗ ให้ความมั่นใจว่าบุคลากรในฝ่ายควบคุมคุณภาพผ่านการฝึกอบรมก่อนปฏิบัติงานและมีการอบรมอย่างต่อเนื่องตามที่กำหนด โดยปรับใช้ให้เหมาะสมได้ตามความต้องการ

ความรับผิดชอบอื่นๆ ของฝ่ายควบคุมคุณภาพได้สรุปไว้ในหมวด ๖

๙. หัวหน้าฝ่ายผลิต หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ และในกรณีเกี่ยวข้อง หัวหน้าฝ่ายประกันคุณภาพหรือหัวหน้าหน่วยงานคุณภาพ มีความรับผิดชอบร่วมกันในงานที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพ รวมถึงการออกแบบการนำไปใช้ที่มีประสิทธิผล การตรวจติดตาม และการดำรงไว้ซึ่งระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร อาจรวมถึงตามข้อบังคับของประเทศ ดังต่อไปนี้

๙.๑ อนุมัติวิธีการปฏิบัติและเอกสารอื่น รวมถึงการแก้ไข

๙.๒ ตรวจติดตามและควบคุมสภาวะแวดล้อมในการผลิต

๙.๓ สุขลักษณะของสถานที่ผลิต

๙.๔ ตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

๙.๕ การฝึกอบรม

๙.๖ รับรองและตรวจติดตามผู้ส่งมอบวัตถุดิบ (วัตถุตั้งต้น สารที่ใช้ทำปฏิกิริยา ตัวทำละลาย) สารช่วยในกระบวนการ วัตถุสารสำคัญ วัสดุการบรรจุ และฉลาก

๙.๗ รับรองและตรวจติดตามผู้รับจ้างผลิตและผู้รับจ้างจากหน่วยงานภายนอกที่ให้บริการที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๙.๘ กำหนดและตรวจติดตามสภาวะการจัดเก็บวัตถุและผลิตภัณฑ์

๙.๙ เก็บรักษาบันทึก

๙.๑๐ ตรวจติดตามการปฏิบัติตามข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๙.๑๑ ตรวจสอบ สืบสวน และเก็บตัวอย่าง เพื่อตรวจติดตามปัจจัยที่อาจมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

๙.๑๒ การมีส่วนร่วมในการทบทวนโดยฝ่ายบริหารเกี่ยวกับประสิทธิภาพของกระบวนการ คุณภาพผลิตภัณฑ์ และระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร และสนับสนุนการปรับปรุงอย่างต่อเนื่อง

๙.๑๓ ให้ความมั่นใจว่ามีกระบวนการสื่อสารและการยกระดับปัญหาด้านคุณภาพไปยังระดับการจัดการที่เหมาะสมอย่างทันท่วงที

การฝึกอบรม

๑๐. ผู้รับอนุญาตผลิตต้องจัดให้มีการฝึกอบรมบุคลากรทุกคนที่มีหน้าที่เข้าไปในบริเวณการดำเนินการผลิต พื้นที่จัดเก็บ หรือห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ (รวมถึงพนักงานเทคนิค พนักงานซ่อมบำรุง และพนักงานทำความสะอาด) และบุคลากรอื่นที่มีกิจกรรมซึ่งมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

๑๑. บุคลากรใหม่ต้องได้รับการฝึกอบรม ระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรและหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรทั้งด้านทฤษฎีและการปฏิบัติ รวมทั้งต้องได้รับการฝึกอบรมในหน้าที่ที่ได้รับมอบหมายอย่างต่อเนื่อง และมีการประเมินประสิทธิผลในการปฏิบัติงานเป็นระยะ ต้องจัดให้มีแผนการฝึกอบรมที่ผ่านการรับรองจากหัวหน้าฝ่ายผลิตหรือหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพตามความเหมาะสม และต้องเก็บรักษาบันทึกการฝึกอบรมไว้

๑๒. บุคลากรที่ทำงานในบริเวณที่มีการปนเปื้อนซึ่งก่อให้เกิดอันตราย เช่น บริเวณสะอาด หรือบริเวณที่มีสารที่ไวต่อการเกิดปฏิกิริยา สารที่เป็นพิษ สารที่ทำให้เกิดการติดเชื้อหรือทำให้เกิดการแพ้ ต้องได้รับการฝึกอบรมเฉพาะด้าน

๑๓. ผู้เยี่ยมชมหรือบุคลากรที่ไม่ผ่านการฝึกอบรมต้องไม่เข้าไปในบริเวณการดำเนินการผลิตและบริเวณควบคุมคุณภาพ แต่ถ้าหลีกเลี่ยงไม่ได้ ต้องให้ข้อมูลล่วงหน้าโดยเฉพาะเกี่ยวกับสุขอนามัยส่วนบุคคลและคำแนะนำในการสวมใส่เครื่องแต่งกายในการป้องกันการปนเปื้อน และต้องให้การดูแลอย่างใกล้ชิด

๑๔. ในระหว่างการฝึกอบรมระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรและมาตรการทุกอย่างที่ส่งเสริมความเข้าใจและการนำไปปฏิบัติต้องให้มีการอภิปรายอย่างครบถ้วน

สุขอนามัยส่วนบุคคล

๑๕. ต้องจัดทำรายละเอียดเกี่ยวกับสุขอนามัยและปรับให้เหมาะสมกับความต้องการที่แตกต่างกันภายในโรงงาน ซึ่งประกอบไปด้วยวิธีการปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ หลักปฏิบัติด้านสุขอนามัย และการแต่งกายของบุคลากร วิธีการปฏิบัติเหล่านี้ทุกคนที่มีหน้าที่ที่ต้องเข้าไปในบริเวณดำเนินการผลิตและบริเวณควบคุมต้องเข้าใจและปฏิบัติตามอย่างเข้มงวด รายละเอียดเกี่ยวกับสุขอนามัยต้องได้รับการส่งเสริมโดยฝ่ายบริหารและสนับสนุนให้มีการอภิปรายอย่างกว้างขวางในระหว่างการฝึกอบรม

๑๖. บุคลากรทุกคนต้องได้รับการตรวจสุขภาพก่อนรับเข้าทำงาน เป็นความรับผิดชอบของผู้รับอนุญาตผลิตในการจัดให้มีคำแนะนำเกี่ยวกับสุขภาพที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ภายหลังจากได้รับการตรวจสุขภาพครั้งแรกแล้ว ต้องมีการตรวจซ้ำตามความจำเป็นให้เหมาะสมกับงานที่ทำและสุขภาพของบุคลากร

๑๗. ต้องมีขั้นตอนที่ทำให้มั่นใจได้ว่าผู้ที่มีโรคติดเชื้อหรือมีแผลเปิดบนผิวหนังของร่างกายจะไม่เกี่ยวข้องในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๑๘. ทุกคนที่เข้าไปในบริเวณการผลิตต้องสวมใส่ชุดแต่งกายป้องกันตามความเหมาะสมกับงานที่ปฏิบัติ

๑๙. ห้ามรับประทานอาหาร ห้ามดื่มเครื่องดื่ม ห้ามเคี้ยวของขบเคี้ยว ห้ามสูบบุหรี่ หรือเก็บอาหาร เครื่องดื่ม บุหรี่ หรือยาประจำตัวในบริเวณดำเนินการผลิตและบริเวณจัดเก็บผลิตภัณฑ์ที่อยู่ระหว่างผลิต ต้องไม่มีการปฏิบัติที่ไม่ถูกสุขอนามัยในบริเวณการผลิตหรือบริเวณอื่น ซึ่งสิ่งดังกล่าวอาจมีผลไม่พึงประสงค์ต่อผลิตภัณฑ์

๒๐. ห้ามผู้ปฏิบัติงานใช้มือสัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์สมุนไพร รวมถึงส่วนของวัสดุการบรรจุปฐมภูมิและบริเวณของเครื่องมือที่มีการสัมผัสกับผลิตภัณฑ์

๒๑. บุคลากรต้องได้รับคำแนะนำการใช้สิ่งอำนวยความสะดวกในการล้างมือ

๒๒. ในกรณีที่มีข้อกำหนดเฉพาะสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์เฉพาะกลุ่ม เช่น การเตรียมผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อให้ปฏิบัติตามข้อกำหนดเฉพาะด้วย ซึ่งปรากฏอยู่ในภาคผนวก

ที่ปรึกษา

๒๓. ที่ปรึกษาต้องมีการศึกษา การฝึกอบรม และประสบการณ์ที่เพียงพอ เพื่อให้คำแนะนำเกี่ยวกับเรื่องที่ได้รับมอบหมาย

ต้องมีการเก็บบันทึกโดยระบุชื่อ ที่อยู่ คุณสมบัติ และประเภทของบริการที่ได้รับจากที่ปรึกษาเหล่านี้

หมวด ๓

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

หลักการ

อาคารสถานที่และเครื่องมือต้องอยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม มีการออกแบบ ก่อสร้าง ดัดแปลง และบำรุงรักษา ที่เหมาะสมกับการใช้งาน การวางผังและออกแบบต้องมีจุดมุ่งหมายที่จะให้เกิดความเสี่ยงต่อความผิดพลาดน้อยที่สุด การทำความสะอาดและบำรุงรักษาต้องทำได้อย่างมีประสิทธิภาพ เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม การสะสมของฝุ่นละออง และสิ่งอื่นใดที่จะมีผลไม่พึงประสงค์ต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

อาคารสถานที่

ข้อกำหนดทั่วไป

๑. อาคารสถานที่ต้องตั้งอยู่ในสภาวะแวดล้อม ซึ่งเมื่อพิจารณาร่วมกับมาตรการอื่น ในการปกป้องการผลิตให้มีความเสี่ยงน้อยที่สุดที่จะก่อให้เกิดการปนเปื้อนของวัตถุและวัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์

๒. อาคารสถานที่ต้องมีการบำรุงรักษาอย่างระมัดระวัง การซ่อมแซมและการบำรุงรักษาต้องมั่นใจว่าไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ต้องทำความสะอาดสถานที่และฆ่าเชื้อตามความเหมาะสมตามรายละเอียดวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้

๓. ต้องมีแสงสว่าง อุณหภูมิ ความชื้น และการระบายอากาศอย่างเหมาะสม ไม่ก่อให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์ทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อผลิตภัณฑ์สมุนไพรระหว่างการผลิตและการจัดเก็บ หรือมีผลต่อความแม่นยำของเครื่องมือ หรือความแม่นยำในการทำงานของอุปกรณ์

๔. อาคารสถานที่ต้องออกแบบ ติดตั้งอุปกรณ์ป้องกันไม่ให้แมลงและสัตว์อื่นเข้ามาได้

๕. ต้องจัดให้มีขั้นตอนการป้องกันไม่ให้ผู้ที่ไม่มีหน้าที่เข้าไปในบริเวณดำเนินการผลิต คลังสินค้า และบริเวณการควบคุมคุณภาพ รวมถึงต้องไม่เป็นทางเดินผ่านของบุคลากรที่ไม่ได้ทำงานในบริเวณนั้น

บริเวณการดำเนินการผลิต

๖. ผลิตภัณฑ์ทุกชนิดต้องป้องกันการปนเปื้อนข้าม โดยการออกแบบและการทำงานของสิ่งอำนวยความสะดวกในการผลิตที่เหมาะสม มาตรการในการป้องกันการปนเปื้อนข้ามให้เป็นสัดส่วนกับความเสี่ยง ต้องใช้หลักการการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพในการประเมินและควบคุมความเสี่ยง

อาจจำเป็นต้องแยกอาคารสถานที่และเครื่องมือโดยเฉพาะ สำหรับดำเนินการผลิตและ/หรือการบรรจุที่จะควบคุมความเสี่ยงที่มีอยู่ในผลิตภัณฑ์สมุนไพรบางชนิด ขึ้นกับระดับของความเสี่ยง

การแยกสิ่งอำนวยความสะดวก มีความจำเป็นในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่มีความเสี่ยงเพราะ

๖.๑ ไม่สามารถควบคุมความเสี่ยงได้อย่างเพียงพอ โดยมาตรการการดำเนินการ และ/หรือมาตรการทางเทคนิค

๖.๒ ข้อมูลทางวิทยาศาสตร์จากการประเมินทางพิษวิทยา ไม่สนับสนุนว่าความเสี่ยงสามารถควบคุมได้ (ตัวอย่างเช่น การเกิดอาการแพ้ จากสารที่ทำให้เกิดการแพ้ได้ง่าย เช่น เบต้า-แลคแตม) หรือ

๖.๓ ไม่สามารถที่จะระบุขีดจำกัดสารตกค้างที่เกี่ยวข้อง ที่ได้จากการประเมินทางพิษวิทยาได้อย่างน่าพอใจ โดยวิธีวิเคราะห์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง

คำแนะนำเพิ่มเติมสามารถพบได้ใน หมวด ๕ และในภาคผนวก ๒[๑], ๓[๒], ๔[๓], ๕[๔] และ ๖[๕]

๗. ต้องวางผังอาคารสถานที่ให้การดำเนินการผลิตต่อเนื่องไปตามลำดับของขั้นตอนการดำเนินการและระดับความสะอาดที่กำหนด

๘. ต้องมีพื้นที่เพียงพอในการทำงานและการจัดเก็บระหว่างกระบวนการ ให้มีการวางเครื่องมือและวัตถุในตำแหน่งที่เป็นระเบียบและตามลำดับ เพื่อให้เกิดความเสี่ยงน้อยที่สุดในการสับสนระหว่างผลิตภัณฑ์สมุนไพรต่างชนิดกันหรือส่วนประกอบต่างชนิดกัน รวมถึงเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม และให้เกิดความเสี่ยงน้อยที่สุดในการข้ามขั้นตอนหรือความผิดพลาดในขั้นตอนการผลิตหรือการควบคุม

๙. ในบริเวณที่วัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุปฐมภูมิ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือผลิตภัณฑ์รอบรรจุที่มีการสัมผัสกับสภาวะแวดล้อม พื้นผิวภายในสถานที่ (ผนัง พื้น และเพดาน) ต้องเรียบ ปราศจากรอยแตกร้าว หรือรอยต่อที่เชื่อมไม่สนิท รวมทั้งไม่ปล่อยอนุภาค ต้องทำความสะอาดได้ง่ายและมีประสิทธิภาพ ในกรณีจำเป็นต้องสามารถทำการฆ่าเชื้อได้

๑๐. ท่อ หลอดไฟ จุดระบายอากาศ และงานบริการอื่น ต้องหลีกเลี่ยงการออกแบบและติดตั้งที่ทำให้มีซอกมุมซึ่งทำความสะอาดได้ยาก หากเป็นไปได้การบำรุงรักษาต้องทำได้จากภายนอกบริเวณการผลิต

๑๑. ท่อระบายน้ำให้มีขนาดเหมาะสม และมีที่ดักเพื่อป้องกันการย้อนกลับ หากเป็นไปได้ต้องไม่เป็นทางระบายน้ำที่เป็นระบบเปิด แต่ถ้าจำเป็นต้องเป็นชนิดตื้นเพื่อให้ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อได้ง่าย

๑๒. บริเวณการดำเนินการผลิตต้องมีการถ่ายเทอากาศที่มีประสิทธิภาพ มีสิ่งอำนวยความสะดวกในการควบคุมอากาศ เช่น อุณหภูมิ ความชื้น และการกรองอากาศให้เหมาะสมทั้งต่อผลิตภัณฑ์ การดำเนินการที่ทำอยู่ภายในบริเวณนั้น และต่อสิ่งแวดล้อมภายนอก

---

๑ ภาคผนวก ๒ หมายถึง Annex 2A และ Annex 2B ของเอกสาร Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (PE 009-16)

๒ ภาคผนวก ๓ หมายถึง Annex 3 ของเอกสาร Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (PE 009-16)

๓ ภาคผนวก ๔ หมายถึง Annex 4 ของเอกสาร Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (PE 009-16)

๔ ภาคผนวก ๕ หมายถึง Annex 5 ของเอกสาร Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (PE 009-16)

๕ ภาคผนวก ๖ หมายถึง Annex 6 ของเอกสาร Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (PE 009-16)

๑๓. การชั่งวัตถุตั้งต้นต้องทำในห้องชั่งซึ่งแยกต่างหากที่มีการออกแบบสำหรับการชั่งเป็นการเฉพาะ

๑๔. ในกระบวนการที่ก่อให้เกิดมีการเกิดฝุ่น เช่น ระหว่างการสุ่มตัวอย่าง การชั่ง การผสม การปฏิบัติตามกระบวนการผลิต และบรรจุผลิตภัณฑ์ชนิดแห้ง ต้องให้ความสำคัญเป็นกรณีพิเศษเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้ามและให้ทำความสะอาดได้ง่าย

๑๕. อาคารสถานที่สำหรับการบรรจุผลิตภัณฑ์สมุนไพร ต้องออกแบบและวางผังเพื่อให้หลีกเลี่ยงการปะปน หรือการปนเปื้อนข้าม

๑๖. บริเวณการดำเนินการผลิตต้องมีแสงสว่างเพียงพอ โดยเฉพาะบริเวณที่มีการควบคุมด้วยสายตาในสายการผลิต

๑๗. การควบคุมระหว่างกระบวนการอาจทำภายในบริเวณการดำเนินการผลิตที่จัดไว้ให้ โดยมีเงื่อนไขว่าต้องไม่นำความเสี่ยงมาสู่การดำเนินการผลิต

บริเวณจัดเก็บ

๑๘. บริเวณจัดเก็บต้องมีพื้นที่เพียงพอในการจัดเก็บวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ผลิตภัณฑ์ในสถานะกักกัน ปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน ผลิตภัณฑ์ส่งคืน หรือผลิตภัณฑ์เรียกคืนได้อย่างเป็นระเบียบ

๑๙. บริเวณจัดเก็บต้องออกแบบหรือดัดแปลงให้มั่นใจว่าอยู่ในสภาวะที่ดีสำหรับการจัดเก็บ โดยเฉพาะต้องสะอาดและแห้ง และรักษาอุณหภูมิให้อยู่ในขีดจำกัดที่ยอมรับ โดยเฉพาะในกรณีที่ต้องมีการจัดเก็บในสภาวะพิเศษ เช่น อุณหภูมิ ความชื้น ต้องจัดให้มีสถานที่พร้อมทั้งต้องมีการตรวจสอบและตรวจติดตาม

๒๐. บริเวณรับและส่งสินค้าต้องสามารถป้องกันสินค้าจากสภาพอากาศ บริเวณรับสินค้าต้องออกแบบและติดตั้งอุปกรณ์ทำความสะอาดภาชนะบรรจุวัตถุและผลิตภัณฑ์ที่ส่งเข้ามาตามความจำเป็น ก่อนนำไปจัดเก็บ

๒๑. สินค้าในสถานะกักกันให้จัดเก็บในบริเวณแยกต่างหาก บริเวณนี้ต้องบ่งชี้ให้ชัดเจน และผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้นที่สามารถเข้าสู่บริเวณนี้ได้ ระบบอื่นที่ใช้แทนการกักกันทางกายภาพต้องให้ระดับความปลอดภัยการป้องกันที่เท่าเทียมกัน

๒๒. ต้องมีบริเวณแยกต่างหากสำหรับการสุ่มตัวอย่างวัตถุตั้งต้น ถ้าทำการสุ่มตัวอย่างในบริเวณจัดเก็บต้องทำโดยมีการป้องกันการปนเปื้อนและการปนเปื้อนข้าม

๒๓. ต้องมีบริเวณแยกต่างหากสำหรับการจัดเก็บวัตถุและวัสดุการบรรจุที่ไม่ผ่านข้อกำหนด หรือผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนด ผลิตภัณฑ์เรียกคืน หรือผลิตภัณฑ์ส่งคืน

๒๔. วัตถุหรือผลิตภัณฑ์ที่ไวต่อการเกิดปฏิกิริยา ต้องจัดเก็บในบริเวณที่มีความปลอดภัยและมั่นคง

๒๕. วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว มีความสำคัญมากที่ต้องมีความถูกต้องตรงกันกับผลิตภัณฑ์สมุนไพร ต้องให้ความสนใจเป็นพิเศษในการเก็บรักษาในบริเวณที่มีการรักษาความปลอดภัยที่แน่นหนา

บริเวณควบคุมคุณภาพ

๒๖. ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพต้องแยกจากบริเวณการดำเนินการผลิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพชีววัตถุ จุลชีววิทยา และไอโซโทปกัมมันตรังสี ซึ่งแต่ละห้องต้องแยกจากกันด้วย

๒๗. ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพต้องออกแบบให้เหมาะสมกับการดำเนินการ มีพื้นที่เพียงพอที่จะไม่ทำให้เกิดการปะปนและการปนเปื้อนข้าม มีบริเวณสำหรับจัดเก็บตัวอย่างและจัดเก็บบันทึกได้อย่างเหมาะสมเพียงพอ

๒๘. ต้องมีห้อง สำหรับเครื่องมือที่มีความไวต่อการสั่นสะเทือน การรบกวนของกระแสไฟฟ้า ความชื้นและอื่นๆ แยกต่างหาก

๒๙. ต้องมีข้อกำหนดเฉพาะของห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการปฏิบัติกับตัวอย่างสารบางชนิด เช่นตัวอย่างชีววัตถุ หรือตัวอย่างกัมมันตรังสี

บริเวณอื่นๆ

๓๐. ห้องพักผ่อนต้องแยกออกจากบริเวณอื่น

๓๑. ห้องเปลี่ยนเสื้อผ้า อ่างล้างมือ และสุขา ต้องสามารถเข้าใช้ได้ง่ายและมีจำนวนเพียงพอสำหรับผู้ใช้ ห้องสุขาต้องไม่อยู่ติดกับบริเวณการดำเนินการผลิตหรือบริเวณจัดเก็บ

๓๒. ห้องสำหรับงานซ่อมบำรุงต้องแยกจากบริเวณการดำเนินการผลิต หากเก็บอะไหล่หรืออุปกรณ์การบำรุงรักษาในบริเวณการดำเนินการผลิตต้องเก็บในห้องหรือตู้เก็บของที่จัดไว้เฉพาะ

๓๓. สถานที่เลี้ยงสัตว์ต้องแยกต่างหากจากบริเวณอื่น รวมถึงต้องมีทางเข้าของสัตว์และระบบอากาศแยกต่างหาก

เครื่องมือ

๓๔. เครื่องมือการผลิตต้องออกแบบ จัดวางและบำรุงรักษาให้เหมาะสมกับจุดมุ่งหมายการใช้

๓๕. การซ่อมแซมและบำรุงรักษาต้องไม่ทำให้เกิดอันตรายต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

๓๖. เครื่องมือการผลิตต้องออกแบบให้ล้างได้ง่ายและสะอาดอย่างทั่วถึง การทำความสะอาดต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ ภายหลังจากทำความสะอาดแล้วให้เก็บไว้ในสภาวะที่สะอาดและแห้ง

๓๗. ต้องเลือกใช้อุปกรณ์สำหรับการล้างและทำความสะอาดที่ไม่เป็นแหล่งกำเนิดของการปนเปื้อน

๓๘. ต้องติดตั้งเครื่องมือในลักษณะที่ป้องกันความเสี่ยงต่อความผิดพลาดหรือการปนเปื้อน

๓๙. เครื่องมือการผลิตต้องไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผลิตภัณฑ์ รวมถึงชิ้นส่วนของเครื่องมือที่ใช้ในการผลิตที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ต้องไม่เกิดปฏิกิริยา ปล่อยสาร หรือดูดซับสารจนเกิดผลต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์หรือทำให้เกิดอันตราย

๔๐. เครื่องชั่งและเครื่องวัดต้องมีช่วงการใช้งานและความแม่นยำที่เหมาะสมสำหรับการดำเนินการผลิตและการควบคุม

๔๑. เครื่องชั่ง เครื่องวัด เครื่องบันทึก และเครื่องควบคุมต้องสอบเทียบและตรวจสอบในช่วงเวลาที่กำหนดไว้ด้วยวิธีที่เหมาะสม ต้องมีการเก็บรักษาบันทึกการทดสอบไว้

๔๒. ท่อที่ติดตั้งไว้ต้องมีการบ่งชี้สิ่งที่อยู่ภายใน และทิศทางการไหลให้ชัดเจน

๔๓. ท่อน้ำกลั่น ท่อน้ำบริสุทธิ์ และท่อน้ำชนิดอื่น ต้องมีการกำจัดเชื้อตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ ซึ่งต้องมีรายละเอียดของขีดจำกัดของการดำเนินการสำหรับการปนเปื้อนจุลินทรีย์ และมาตรการที่ต้องทำ

๔๔. เครื่องมือที่ชำรุด ต้องนำออกไปจากบริเวณการดำเนินการผลิตและบริเวณการควบคุมคุณภาพ หรืออย่างน้อยต้องติดป้ายให้ชัดเจนว่าชำรุด

หมวด ๔

การดำเนินการด้านเอกสาร

หลักการ

การดำเนินการด้านเอกสารที่ดีเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของระบบประกันคุณภาพ และเป็นกุญแจสำคัญในการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร เอกสารและสื่อประเภทต่างๆ ที่ใช้ต้องมีการกำหนดไว้อย่างครบถ้วนในระบบจัดการคุณภาพของผู้ผลิต อาจอยู่ในรูปแบบที่แตกต่างกัน ซึ่งรวมถึงสิ่งพิมพ์ สื่ออิเล็กทรอนิกส์ หรือภาพถ่าย ระบบเอกสารที่ใช้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อสร้าง ควบคุม ตรวจสอบ และบันทึกกิจกรรมทั้งหมด ซึ่งส่งผลโดยตรงหรือทางอ้อมต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์สมุนไพรในทุกด้านในระบบการบริหารจัดการคุณภาพ นอกจากต้องมีการบันทึกของกระบวนการต่างๆ และการประเมินผลของข้อสังเกตใด ๆ แล้ว ต้องมีรายละเอียดของคำแนะนำที่เพียงพอ เพื่อช่วยให้มีความเข้าใจในความต้องการหรือข้อกำหนดให้ตรงกัน และอาจแสดงถึงการดำเนินงานอย่างต่อเนื่องตามความต้องการหรือข้อกำหนดนั้น

เอกสารที่ใช้ในการจัดการและบันทึกการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร แบ่งได้เป็นสองประเภทหลัก คือ คำแนะนำ (แนวทาง ข้อกำหนด) และบันทึก/รายงาน ซึ่งต้องใช้หลักเกณฑ์และวิธีการในการดำเนินการด้านเอกสารตามประเภทของเอกสารตามความเหมาะสม

ต้องมีการควบคุมที่เหมาะสมเพื่อให้มั่นใจว่าเอกสารนั้นมีความถูกต้อง สมบูรณ์ ชัดเจน และพร้อมใช้งาน เอกสารประเภทคำแนะนำ ต้องไม่มีความผิดพลาด จัดทำเป็นลายลักษณ์อักษรพร้อมใช้งาน คำว่า "เขียน" หมายถึง การบันทึก หรือบันทึกบนสื่อใด ๆ ที่ข้อมูลอาจแสดงผลในรูปแบบที่สามารถอ่านได้

เอกสารจำเป็นที่เกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร (แบ่งตามประเภท)

ข้อมูลแม่บทของสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร : เอกสารที่ให้รายละเอียดของกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการผลิตตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

ประเภทคำแนะนำ (แนวทางหรือข้อกำหนด) :

ข้อกำหนด : อธิบายรายละเอียดความต้องการที่ผลิตภัณฑ์ วัตถุ หรือวัสดุการบรรจุ ที่ใช้หรือที่ได้รับในระหว่างการผลิตจะต้องปฏิบัติตาม ข้อกำหนดเหล่านี้เป็นพื้นฐานในการประเมินคุณภาพ

สูตรการผลิต คำแนะนำกระบวนการผลิต การบรรจุ และวิธีการทดสอบ : อธิบายรายละเอียดของวัตถุดั้งต้น เครื่องมือ และระบบคอมพิวเตอร์ (ถ้ามี) ที่ใช้ทั้งหมด และให้ระบุถึงวิธีการดำเนินการทั้งหมดของกรรมวิธีการผลิต การบรรจุ การสุ่มตัวอย่าง และการทดสอบ ถ้ามีการควบคุมระหว่างขั้นตอนการผลิตและการใช้เทคโนโลยีการวิเคราะห์ให้ระบุตามความเหมาะสม รวมถึงเกณฑ์การยอมรับ

วิธีการปฏิบัติ : (หรือมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ หรือ SOPs) ให้คำอธิบายวิธีการดำเนินการในแต่ละการปฏิบัติงาน

โปรโตคอล (เกณฑ์วิธี) : ให้คำแนะนำในการปฏิบัติงานและการบันทึกอย่างละเอียดชัดเจนในแต่ละการปฏิบัติงาน

สัญญาทางเทคนิค : เป็นสัญญาระหว่างผู้ว่าจ้างกับผู้รับจ้างสำหรับการดำเนินกิจกรรมโดยบุคคลภายนอก

ประเภทบันทึก/รายงาน :

บันทึก : เป็นหลักฐานของการดำเนินการต่าง ๆ เพื่อแสดงว่ามีการปฏิบัติตามคำแนะนำ เช่น กิจกรรม เหตุการณ์ การสืบสวน รวมถึงบันทึกของการผลิตและการจำหน่ายของแต่ละรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ บันทึกให้รวมถึงข้อมูลดิบที่ใช้ในการสร้างหรือทำให้เกิดบันทึกอื่น ๆ ด้วย สำหรับการบันทึกโดยวิธีอิเล็กทรอนิกส์ต้องระบุว่าใช้ข้อมูลดิบใดในการทำบันทึกนั้น อย่างน้อยข้อมูลทั้งหมดที่ใช้ในการตัดสินใจด้านคุณภาพต้องได้รับการกำหนดให้เป็นข้อมูลดิบ

ใบรับรองผลการวิเคราะห์ : เป็นผลสรุปของการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ หรือวัตถุ วัสดุการบรรจุ พร้อมกับการประเมินความสอดคล้องกับข้อกำหนดที่ระบุไว้ หรืออีกทางหนึ่ง การรับรองอาจขึ้นอยู่กับผลการประเมินข้อมูลตามเวลาจริง (real time) ไม่ว่าจะเป็นทั้งหมดหรือบางส่วน (บทสรุปหรือรายงานข้อยกเว้น) ที่มาจากรุ่นผลิตที่เกี่ยวข้องกับเทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ พารามิเตอร์ หรือเมตริกซ์ตามเอกสารของผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ได้รับอนุญาต

รายงาน : เอกสารที่เกี่ยวกับการดำเนินกิจกรรม โครงการ หรือการสืบสวน พร้อมกับผลการดำเนินการ ข้อสรุป และข้อเสนอแนะ

การจัดทำและการควบคุมเอกสาร

๑. เอกสารทุกประเภทต้องมีการกำหนดไว้อย่างชัดเจนและต้องปฏิบัติตามข้อกำหนด ซึ่งบังคับใช้อย่างเท่าเทียมกันในทุกรูปแบบของเอกสาร กรณีที่ใช้ระบบที่ซับซ้อน ต้องทำความเข้าใจ มีการบันทึก ตรวจสอบความถูกต้อง และมีระบบการควบคุมที่เหมาะสม เอกสารหลายประเภท (คำแนะนำและ/หรือบันทึก) อาจอยู่ในหลายรูปแบบ เช่น มีบางส่วนอยู่ในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์ และส่วนอื่นๆ เป็นรูปแบบสิ่งพิมพ์ ความสัมพันธ์และมาตรการการควบคุมของเอกสารต้นแบบ สำเนาอย่างเป็นทางการ การจัดการข้อมูล และการบันทึกต้องมีการกำหนดไว้สำหรับระบบเอกสารที่ใช้สื่อชนิดเดียว และเอกสารที่ใช้สื่อหลายชนิดประกอบกันต้องมีการควบคุมเอกสารอิเล็กทรอนิกส์ที่เหมาะสม เช่น แม่แบบเอกสาร แบบฟอร์ม เอกสารต้นแบบ ที่ต้องมีการควบคุมที่เหมาะสมเพื่อให้มั่นใจในความถูกต้องสมบูรณ์ของบันทึกตลอดระยะเวลาการเก็บรักษา

๒. เอกสารต้องออกแบบจัดทำทบทวน และแจกจ่ายอย่างระมัดระวังมีความถูกต้อง หรือสอดคล้องตรงกับเอกสารในส่วนที่เกี่ยวข้องกับข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ การผลิตและทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้งตามความเหมาะสม การเตรียมเอกสารที่ใช้ในการทำงานต้องไม่ให้มีข้อผิดพลาดใดๆ เกิดขึ้นในกระบวนการทำสำเนาจากเอกสารต้นแบบ

๓. เอกสารที่เกี่ยวกับวิธีปฏิบัติต้องมีการรับรองลงลายมือชื่อและวันที่โดยผู้มีอำนาจหน้าที่ เอกสารต้องไม่มีข้อความที่คลุมเครือ เนื้อหาต้องระบุอย่างชัดเจน และต้องกำหนดวันที่มีผลบังคับใช้

๔. เอกสารที่เกี่ยวกับคำแนะนำการปฏิบัติต้องจัดรูปแบบให้เป็นระเบียบและตรวจสอบได้ง่าย ภาษาและรูปแบบของเอกสารต้องตรงตามวัตถุประสงค์การใช้งาน มาตรฐานวิธีการปฏิบัติ คำแนะนำและวิธีต่างๆ ต้องเขียนในลักษณะเป็นข้อบังคับ

๕. เอกสารในระบบบริหารจัดการคุณภาพต้องมีการทบทวนอย่างสม่ำเสมอและเป็นปัจจุบัน เมื่อมีการปรับปรุงเอกสารต้องมีระบบการดำเนินการเพื่อป้องกันไม่ให้มีการนำเอกสารที่ยกเลิกแล้วมาใช้

๖. เอกสารต้องไม่เขียนด้วยลายมือ ถ้าเอกสารที่ต้องมีการลงบันทึกข้อมูล ต้องเว้นช่องว่างสำหรับการลงบันทึกให้เพียงพอ

ข้อปฏิบัติที่ดีในการดำเนินการด้านเอกสาร

๗. การลงบันทึกข้อมูลด้วยการเขียนให้ใช้หมึกถาวรเขียนให้ชัดเจนอ่านง่าย

๘. ต้องลงบันทึกให้สมบูรณ์เมื่อปฏิบัติงานแต่ละขั้นตอนเสร็จสิ้น การบันทึกกิจกรรมสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องตรวจสอบกลับได้

๙. การแก้ไขบันทึกต้องลงลายมือชื่อและวันที่กำกับ การแก้ไขข้อมูลหลังแก้ไขแล้วต้องให้อ่านข้อมูลเดิมได้ ต้องบันทึกเหตุผลการแก้ไขไว้ด้วยตามความเหมาะสม

การเก็บรักษาเอกสาร

๑๐. ต้องระบุไว้อย่างชัดเจนว่า บันทึกใดเป็นบันทึกที่เกี่ยวข้องกับแต่ละกิจกรรมการผลิต รวมทั้งสถานที่ที่เก็บบันทึก และต้องมีระบบการควบคุมความปลอดภัยของเอกสารเพื่อให้มั่นใจว่าบันทึกมีความถูกต้องสมบูรณ์ตลอดช่วงเวลาเก็บรักษาและมีการตรวจสอบความถูกต้องตามความเหมาะสม

๑๑. มีข้อกำหนดเฉพาะสำหรับเอกสารที่เกี่ยวกับรุ่นผลิตที่ต้องเก็บรักษาไว้ ๑ ปีหลังวันสิ้นอายุของผลิตภัณฑ์รุ่นผลิตนั้น หรืออย่างน้อย ๕ ปีหลังจากผู้มีอำนาจหน้าที่รับรองรุ่นผลิตนั้น โดยให้ยึดถือระยะเวลาที่นานกว่า เอกสารที่เกี่ยวกับรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย ต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย ๕ ปีหลังจากที่การวิจัยทางคลินิกล่าสุดที่ใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพรรุ่นผลิตนั้นได้เสร็จสิ้นหรือสิ้นสุดอย่างเป็นทางการ ข้อกำหนดอื่นที่เกี่ยวกับระยะเวลาการเก็บรักษาเอกสาร อาจมีการกำหนดไว้ในกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับประเภทของผลิตภัณฑ์เฉพาะนั้น เช่น ผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง และมีการกำหนดระยะเวลาการเก็บรักษาเอกสารบางประเภทนานกว่า

๑๒. ระยะเวลาการเก็บรักษาเอกสารสำหรับเอกสารประเภทอื่นๆ ให้ขึ้นกับกิจกรรมทางธุรกิจที่เกี่ยวกับเอกสารเหล่านั้น เอกสารสำคัญซึ่งรวมถึงข้อมูลดิบ (เช่น เอกสารที่เกี่ยวข้องกับการตรวจสอบความถูกต้อง หรือความคงตัว) ซึ่งเป็นข้อมูลที่ใช้สนับสนุนทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร แจ้งรายละเอียดจดแจ้งจะต้องเก็บรักษาไว้หากการอนุญาตผลิตภัณฑ์สมุนไพรนั้นยังมีผลบังคับใช้อยู่ อาจพิจารณายกเลิกเอกสารบางอย่าง (เช่น ข้อมูลดิบสำหรับสนับสนุนรายงานการตรวจสอบความถูกต้อง หรือความคงตัว) ถ้าข้อมูลเหล่านั้นถูกแทนที่ด้วยข้อมูลใหม่ทั้งชุด การยกเลิกเอกสารต้องให้เหตุผลและทำเป็นลายลักษณ์อักษร และต้องคำนึงถึงการเก็บรักษาเอกสารที่เกี่ยวกับรุ่นผลิต เช่น ในกรณีของข้อมูลดิบของการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ จะต้องเก็บรักษาข้อมูลไว้เป็นระยะเวลาอย่างน้อยเท่ากับบันทึกของทุกรุ่นผลิตที่ปล่อยผ่านโดยใช้พื้นฐานของการตรวจสอบความถูกต้องนั้น

ข้อต่อไปนี้เป็นตัวอย่างของเอกสารที่จำเป็นบางอย่าง ในระบบการบริหารจัดการคุณภาพต้องระบุเอกสารที่จำเป็นทุกประเภท ทั้งนี้เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์และความปลอดภัยของผู้ป่วย

ข้อกำหนด

๑๓. ต้องมีข้อกำหนดที่ได้รับการอนุมัติและลงวันที่กำกับไว้สำหรับวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อกำหนดสำหรับวัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุ

๑๔. ข้อกำหนดสำหรับวัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุปฐมภูมิหรือวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วอย่างน้อยต้องประกอบด้วย หรือให้มีเอกสารอ้างอิง (ถ้ามี)

๑๔.๑ ข้อมูลของวัตถุและวัสดุการบรรจุ ประกอบด้วย

(๑) ชื่อที่กำหนดและรหัสอ้างอิง

(๒) เอกสารอ้างอิง เช่น หัวข้อ (โมโนกราฟ) ในตำราที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สมุนไพร

(๓) ผู้ส่งมอบ (หมายถึงผู้ขายหรือผู้ให้บริการ) ที่ผ่านการรับรอง และผู้ผลิตของวัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุถ้ามีเหตุผลสมควร

(๔) ตัวอย่างของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว

๑๔.๒ วิธีการสุ่มตัวอย่างและการทดสอบ

๑๔.๓ ข้อกำหนดเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณพร้อมขีดจำกัดการยอมรับ

๑๔.๔ สภาวะการเก็บรักษาและข้อควรระวัง

๑๔.๕ ระยะเวลานานที่สุดของการเก็บรักษาก่อนที่จะมีการตรวจสอบซ้ำ

ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์รอบรรจุ

๑๕. ต้องจัดทำข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์รอบรรจุสำหรับขั้นตอนสำคัญหรือในกรณีที่มีการซื้อเข้ามาหรือส่งออกขาย ข้อกำหนดนี้ต้องคล้ายคลึงกับข้อกำหนดของวัตถุตั้งต้นหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปตามความเหมาะสม

ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

๑๖. ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปอย่างน้อยต้องประกอบด้วยหรือให้มีเอกสารอ้างอิง ดังต่อไปนี้

๑๖.๑ ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียน และรหัสอ้างอิง (ถ้ามี)

๑๖.๒ สูตรตำรับ

๑๖.๓ ข้อมูลลักษณะรูปแบบของเภสัชภัณฑ์และรายละเอียดของภาชนะหีบห่อ

๑๖.๔ วิธีการสุ่มตัวอย่างและการทดสอบ

๑๖.๕ ข้อกำหนดเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณ พร้อมด้วยขีดจำกัดการยอมรับ

๑๖.๖ สภาวะการเก็บรักษา และข้อควรระวังพิเศษ (ถ้ามี)

๑๖.๗ อายุการใช้

สูตรการผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิต

ต้องจัดทำสูตรการผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิตสำหรับแต่ละผลิตภัณฑ์และแต่ละขนาดของรุ่นที่จะทำการผลิต เป็นเอกสารที่ต้องมีการอนุมัติอย่างเป็นทางการ

๑๗. สูตรการผลิต อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๑๗.๑ ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ได้รับอนุญาต และรหัสอ้างอิงของผลิตภัณฑ์ที่มีความสัมพันธ์กับข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์นี้

๑๗.๒ รูปแบบและลักษณะเภสัชภัณฑ์ ความแรงของผลิตภัณฑ์ และขนาดของรุ่นผลิต

๑๗.๓ รายการของวัตถุตั้งต้นทุกชนิดที่ใช้ พร้อมทั้งปริมาณของแต่ละชนิด และต้องระบุด้วยว่าสารใดบ้างที่อาจหายไประหว่างกระบวนการผลิต

๑๗.๔ กำหนดผลผลิตที่คาดว่าจะได้พร้อมกับขีดจำกัดการยอมรับ และผลผลิตระหว่างการผลิต (ถ้ามี)

๑๘. คำแนะนำกระบวนการผลิต อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๑๘.๑ ระบุสถานที่ของกระบวนการผลิตและเครื่องมือหลักที่ใช้ในการผลิต

๑๘.๒ วิธีการหรืออ้างอิงวิธีการที่ใช้สำหรับการเตรียมเครื่องมือที่สำคัญ เช่น การทำความสะอาด การประกอบอุปกรณ์ การสอบเทียบการทำให้ปราศจากเชื้อ

๑๘.๓ ตรวจสอบว่าเครื่องมือและสถานที่ผลิตปราศจากผลิตภัณฑ์ก่อนหน้านี้และเอกสารหรือวัตถุที่ไม่ต้องใช้ในแผนการผลิตครั้งนี้ และเครื่องมือสะอาดเหมาะสมกับการใช้งาน

๑๘.๔ รายละเอียดขั้นตอนกระบวนการผลิตเช่น การตรวจสอบวัตถุ การเตรียมขั้นต้น ลำดับการเติมวัตถุ พารามิเตอร์ของกระบวนการวิกฤต (เช่น เวลา อุณหภูมิ)

๑๘.๕ การควบคุมระหว่างกระบวนการ พร้อมทั้งขีดจำกัดที่กำหนด

๑๘.๖ ข้อกำหนดการจัดเก็บผลิตภัณฑ์รอบรรจุ รวมถึงภาชนะ ฉลาก และสภาวะพิเศษของการเก็บรักษา (ถ้ามี)

๑๘.๗ ข้อควรระวังพิเศษ

คำแนะนำการบรรจุ

๑๙. ต้องมีคำแนะนำการบรรจุที่ได้รับการอนุมัติสำหรับแต่ละผลิตภัณฑ์ ขนาดบรรจุ และประเภทภาชนะบรรจุ ต้องประกอบด้วยหรือมีเอกสารอ้างอิงดังต่อไปนี้

๑๙.๑ ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ได้รับอนุญาตรวมถึงรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์รอบรรจุและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

๑๙.๒ รูปแบบและลักษณะเภสัชภัณฑ์ และความแรง (ถ้ามี)

๑๙.๓ ขนาดบรรจุแสดงเป็นจำนวน น้ำหนัก หรือปริมาตรของผลิตภัณฑ์ในภาชนะบรรจุสุดท้าย

๑๙.๔ รายการของวัสดุการบรรจุทั้งหมดที่ต้องการสำหรับขนาดของรุ่นผลิต รวมทั้งปริมาณ ขนาด และประเภท พร้อมทั้งรหัสหรือหมายเลขอ้างอิงที่มีความสัมพันธ์กับข้อกำหนดของวัสดุการบรรจุแต่ละชนิด

๑๙.๕ ตัวอย่างหรือสำเนาของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว และตัวอย่างที่ระบุตำแหน่งของการพิมพ์หมายเลขรุ่นและวันสิ้นอายุ

๑๙.๖ การตรวจสอบเครื่องมือและสถานที่ทำงานว่าต้องปราศจากผลิตภัณฑ์ เอกสาร หรือวัตถุหรือวัสดุการบรรจุจากการทำงานครั้งก่อนหน้านี้ และที่ไม่ต้องใช้ในขั้นตอนของการบรรจุครั้งนี้ (line clearance) และเครื่องมือต้องสะอาดเหมาะสมกับการใช้งาน

๑๙.๗ สถานที่และเครื่องมือก่อนเริ่มการปฏิบัติงานต้องตรวจสอบอย่างระมัดระวังเป็นพิเศษว่าปราศจากสิ่งตกค้างหรือหลงเหลือจากการผลิตครั้งก่อน

๑๙.๘ การอธิบายวิธีการบรรจุรวมถึงขั้นตอนการดำเนินการย่อยที่มีนัยสำคัญและเครื่องมือที่จะนำมาใช้

๑๙.๙ รายละเอียดของการควบคุมระหว่างการบรรจุ พร้อมทั้งคำแนะนำสำหรับการสุ่มตัวอย่างและขีดจำกัดที่ยอมรับ

บันทึกกระบวนการผลิต

๒๐. ต้องเก็บรักษาบันทึกกระบวนการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นที่ทำการผลิตซึ่งต้องมีข้อมูลที่เกี่ยวข้องตามสูตรตำรับและคำแนะนำกระบวนการผลิตที่ได้การรับอนุมัติครั้งล่าสุด และต้องประกอบด้วยข้อมูลดังต่อไปนี้

๒๐.๑ ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ได้รับอนุญาตและรุ่นผลิต

๒๐.๒ วันและเวลา นับตั้งแต่เริ่มต้นการผลิต ขั้นตอนที่สำคัญระหว่างการผลิต จนกระทั่งการผลิตเสร็จสิ้นสมบูรณ์

๒๐.๓ ลายมือชื่อของผู้ปฏิบัติงานในแต่ละขั้นตอนสำคัญของกระบวนการผลิต และมีลายมือชื่อของผู้ตรวจสอบขั้นตอนเหล่านี้ตามความเหมาะสม

๒๐.๔ หมายเลขรุ่นและ/หรือหมายเลขควบคุมการวิเคราะห์และปริมาณของวัตถุตั้งต้นแต่ละชนิดที่ชั่งจริง รวมถึงหมายเลขรุ่นและปริมาณของวัตถุที่นำกลับมาใช้ใหม่หรือนำมาผ่านกระบวนการใหม่ที่ผสมเข้าไปด้วย

๒๐.๕ กระบวนการผลิตใดๆ ที่เกี่ยวข้อง และเครื่องมือหลักที่ใช้

๒๐.๖ บันทึกการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตและลายมือชื่อผู้ปฏิบัติ และผลการทดสอบที่ได้

๒๐.๗ ปริมาณผลผลิตที่ได้ในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการผลิต

๒๐.๘ บันทึกปัญหาที่เกิดขึ้นพร้อมทั้งรายละเอียดสำหรับความเบี่ยงเบนจากสูตรการผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิตพร้อมทั้งลายมือชื่อผู้ได้รับมอบหมาย

๒๐.๙ อนุมัติโดยผู้รับผิดชอบในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการผลิต

หมายเหตุ : ในกรณีที่กระบวนการที่ถูกตรวจสอบความถูกต้องแล้วถูกตรวจติดตามและควบคุมอย่างต่อเนื่อง รายงานที่ออกอาจมีเฉพาะรายงานบทสรุปการปฏิบัติตามข้อกำหนด และข้อยกเว้นหรือการไม่ผ่านข้อกำหนด (out-of-specification) โดยอัตโนมัติ

บันทึกรุ่นการบรรจุ

๒๑. ต้องเก็บรักษาบันทึกรุ่นการบรรจุของผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นหรือบางส่วนของรุ่นในกรณีที่มีการบรรจุไม่ต่อเนื่องกันตามคำแนะนำการบรรจุที่เกี่ยวข้อง บันทึกรุ่นการบรรจุของผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นต้องประกอบด้วยข้อมูลดังต่อไปนี้

๒๑.๑ ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ได้รับอนุญาตและรุ่นผลิต

๒๑.๒ วันและเวลาของการบรรจุ

๒๑.๓ ลายมือชื่อของผู้ปฏิบัติงานในแต่ละขั้นตอนสำคัญของการดำเนินการบรรจุ และมีลายมือชื่อของผู้ตรวจสอบขั้นตอนเหล่านี้ตามความเหมาะสม

๒๑.๔ บันทึกการตรวจสอบเอกลักษณ์และความถูกต้องตรงกันกับคำแนะนำการบรรจุ รวมถึงผลของการควบคุมระหว่างการบรรจุ

๒๑.๕ รายละเอียดของวิธีการบรรจุ เครื่องมือ และสายการบรรจุที่ใช้

๒๑.๖ ตัวอย่างของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ซึ่งระบุหมายเลขรุ่นผลิต วันสิ้นอายุ และอื่นๆ ที่พิมพ์เพิ่มเติม

๒๑.๗ บันทึกปัญหาหรือเหตุการณ์ผิดปกติที่เกิดขึ้นพร้อมทั้งรายละเอียดสำหรับความเบี่ยงเบนจากคำแนะนำการบรรจุพร้อมทั้งลายมือชื่อผู้ได้รับมอบหมาย

๒๑.๘ ปริมาณและหมายเลขอ้างอิง หรือการบ่งชี้ของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วทุกชนิด และผลิตภัณฑ์รอบรรจุที่รับมา ใช้ไปทำลาย หรือส่งคืนคลัง เพื่อการตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณทั้งหมดกับปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่บรรจุได้ ในกรณีที่ใช้ระบบอิเล็กทรอนิกส์ที่สมบูรณ์น่าเชื่อถือในการควบคุมการบรรจุอาจมีเหตุผลที่ไม่ต้องมีข้อมูลเหล่านี้

๒๑.๙ อนุมัติโดยผู้รับผิดชอบในการบรรจุ

วิธีการปฏิบัติและบันทึก

การรับ

๒๒. ต้องมีวิธีการปฏิบัติและบันทึกอย่างเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการรับแต่ละครั้งของวัตถุตั้งต้น (รวมถึงผลิตภัณฑ์รอบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป) วัสดุการบรรจุปฐมภูมิ วัสดุการบรรจุทุติยภูมิ และวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว

๒๓. บันทึกการรับอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๒๓.๑ ชื่อของวัตถุวัสดุการบรรจุในใบส่งของ และบนภาชนะบรรจุ

๒๓.๒ ชื่อที่กำหนด และ/หรือรหัสของวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุ (ถ้าแตกต่างจากข้อ ๒๓.๑)

๒๓.๓ วันที่รับ

๒๓.๔ ชื่อผู้ส่งมอบ และชื่อของผู้ผลิต

๒๓.๕ หมายเลขรุ่นผลิตของผู้ผลิต หรือหมายเลขอ้างอิง

๒๓.๖ ปริมาณทั้งหมด และจำนวนของภาชนะบรรจุที่รับ

๒๓.๗ หมายเลขรุ่นที่กำหนดหลังจากการรับ

๒๓.๘ ข้อสังเกตที่เกี่ยวข้อง

๒๔. ต้องมีวิธีการปฏิบัติอย่างเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการติดฉลาก การกักกัน และการจัดเก็บวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุและวัตถุอื่นตามความเหมาะสม

การสุ่มตัวอย่าง

๒๕. ต้องมีวิธีการปฏิบัติอย่างเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการสุ่มตัวอย่าง ซึ่งประกอบด้วยวิธีการสุ่มตัวอย่าง และอุปกรณ์ที่ใช้ ปริมาณตัวอย่างที่เก็บ และข้อควรระวังที่ต้องสังเกตเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนหรือการเสื่อมคุณภาพของวัตถุและวัสดุการบรรจุ

การทดสอบ

๒๖. ต้องมีวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการทดสอบวัตถุ วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์ในแต่ละขั้นตอนของการผลิต ซึ่งอธิบายถึงวิธีการและเครื่องมือที่ใช้รวมทั้งต้องบันทึกผลการทดสอบ

อื่นๆ

๒๗. ต้องมีวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรในการปล่อยผ่านและไม่ผ่านสำหรับวัตถุและวัสดุการบรรจุ รวมถึงผลิตภัณฑ์ โดยเฉพาะการออกเอกสารการจำหน่ายผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องออกโดยผู้มีอำนาจหน้าที่ บันทึกทั้งหมดต้องเก็บรักษาเพื่อให้ผู้มีอำนาจหน้าที่เรียกใช้ได้ ต้องจัดให้มีระบบแสดงผล เมื่อพบข้อสังเกตที่ผิดปกติและการเปลี่ยนแปลงใดๆ ในข้อมูลที่สำคัญ

๒๘. ต้องเก็บรักษาบันทึกของการจำหน่ายผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นเพื่อเป็นข้อมูลในกรณีมีเหตุจำเป็นที่ต้องเรียกคืนผลิตภัณฑ์รุ่นนั้น

๒๙. ต้องมีนโยบาย วิธีการปฏิบัติ โปรโตคอล (เกณฑ์วิธี) รายงาน และบันทึกการดำเนินการที่เกี่ยวข้องหรือข้อสรุปที่ได้อย่างเป็นลายลักษณ์อักษรตามความเหมาะสม ดังตัวอย่างต่อไปนี้

๒๙.๑ การตรวจสอบความถูกต้องและการตรวจรับรองของกระบวนการ เครื่องมือ และระบบ

๒๙.๒ การประกอบเครื่องมือและการสอบเทียบ

๒๙.๓ การถ่ายทอดเทคโนโลยี

๒๙.๔ การบำรุงรักษา การทำความสะอาดและสุขอนามัย

๒๙.๕ เรื่องเกี่ยวกับบุคลากรซึ่งรวมถึงบัญชีลายมือชื่อ การฝึกอบรมที่เกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรและเรื่องทางเทคนิคการแต่งกาย สุขอนามัย และการตรวจสอบประสิทธิผลของการฝึกอบรม

๒๙.๖ การตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

๒๙.๗ การควบคุมสัตว์และแมลง

๒๙.๘ ข้อร้องเรียน

๒๙.๙ การเรียกคืนผลิตภัณฑ์

๒๙.๑๐ การคืนผลิตภัณฑ์

๒๙.๑๑ การควบคุมการเปลี่ยนแปลง

๒๙.๑๒ การสืบสวนเมื่อพบความเบี่ยงเบน และผลที่ไม่สอดคล้องกัน

๒๙.๑๓ การตรวจสอบภายในด้านคุณภาพ หรือการตรวจประเมินการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๒๙.๑๔ สรุปบันทึกต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง (เช่น การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์)

๒๙.๑๕ การตรวจประเมินผู้ผลิต/ผู้จัดจำหน่าย

๓๐. ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่ชัดเจนเกี่ยวกับการใช้เครื่องมือหลักของการผลิตและการทดสอบ

๓๑. ต้องจัดให้มีและเก็บรักษาสมุดบันทึกสำหรับเครื่องมือหลัก หรือเครื่องมือสำคัญที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์ การผลิต และพื้นที่ที่ใช้ทำงาน สมุดบันทึกต้องบันทึกโดยเรียงตามลำดับการใช้ตามความเหมาะสมการใช้งานใดๆ ของพื้นที่เครื่องมือหรือวิธีทำการสอบเทียบการบำรุงรักษาการทำความสะอาดหรือการซ่อมแซมต้องมีการบันทึกลงลายมือชื่อผู้ปฏิบัติงานและวันที่กำกับ

๓๒. ต้องเก็บรักษาเอกสารในระบบจัดการคุณภาพไว้

หมวด ๕

การดำเนินการผลิต

หลักการ

การดำเนินการผลิตต้องทำตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้อย่างชัดเจน และต้องถูกต้องตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพตามที่กำหนดและเป็นไปตามทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง

ข้อกำหนดทั่วไป

๑. การดำเนินการผลิตต้องปฏิบัติและควบคุมโดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถ

๒. การจัดการทุกอย่างเกี่ยวกับวัตถุวัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ เช่น การรับการกักกัน การสุ่มตัวอย่าง การเก็บรักษา การติดฉลาก การเบิกจ่าย กระบวนการผลิต การบรรจุ และการจำหน่าย ต้องทำให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติหรือคำแนะนำที่เขียนไว้ และต้องมีการบันทึก

๓. วัตถุและวัสดุการบรรจุที่รับเข้ามาทุกครั้งต้องตรวจสอบให้แน่ใจว่าถูกต้องตรงกับที่สั่งซื้อ ภาชนะบรรจุต้องทำความสะอาดและมีฉลากที่มีข้อมูลตามที่กำหนด

๔. ภาชนะบรรจุที่เสียหายและมีปัญหาอื่นๆ ซึ่งอาจเกิดผลที่ไม่ต้องการต่อคุณภาพของวัตถุวัสดุการบรรจุ ต้องสืบสวน บันทึก และรายงานให้ฝ่ายควบคุมคุณภาพทราบ

๕. ต้องกักกันวัตถุวัสดุการบรรจุที่รับเข้ามา และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ผลิตเสร็จไว้ทันที จนกว่าจะมีการปล่อยผ่านให้นำไปใช้หรือจำหน่ายได้

๖. ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต (Intermediates) และผลิตภัณฑ์รอบรรจุ (Bulk products) ที่ซื้อมาต้องมีการจัดการในการรับเข้ามาเช่นเดียวกับวัตถุตั้งต้น

๗. วัตถุวัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ทุกชนิด ต้องเก็บรักษาในสภาวะที่เหมาะสมตามที่ผู้ผลิตกำหนด และเก็บให้เป็นระเบียบ จัดแยกแต่ละรุ่นผลิต และสะดวกต่อการหมุนเวียนไปใช้

๘. ต้องทำการตรวจสอบผลผลิตและตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณเมื่อจำเป็น เพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีความแตกต่างเกินกว่าขีดจำกัดที่ยอมรับ

๙. ต้องไม่ทำการผลิตผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันในห้องเดียวกันในเวลาเดียวกันหรือผลิตต่อเนื่องกัน นอกจากว่าไม่มีความเสี่ยงของการปะปนหรือการปนเปื้อนข้าม

๑๐. ในทุกขั้นตอนของกระบวนการ ต้องมีการป้องกันวัตถุและผลิตภัณฑ์จากการปนเปื้อนจุลินทรีย์และสิ่งปนเปื้อนอื่น

๑๑. ในการทำงานกับวัตถุและผลิตภัณฑ์ชนิดแห้ง ต้องระวังเป็นพิเศษเพื่อป้องกันการเกิดและการฟุ้งกระจายของฝุ่น โดยเฉพาะวัตถุตั้งต้นที่มีอันตรายสูงรวมถึงที่ทำให้เกิดการแพ้

๑๒. ตลอดเวลาระหว่างกระบวนการผลิต วัตถุทั้งหมด ภาชนะที่บรรจุผลิตภัณฑ์ในขั้นตอนต่างๆ เครื่องมือหลัก และห้องผลิตต้องติดฉลากหรือมีป้ายบ่งชี้ของผลิตภัณฑ์หรือวัตถุที่กำลังอยู่ในกระบวนการ ต้องระบุความแรง หมายเลขรุ่นผลิต และขั้นตอนของการดำเนินการผลิตด้วย

๑๓. ฉลากที่ติดบนภาชนะบรรจุ เครื่องมือหรือสถานที่ต้องชัดเจน ไม่คลุมเครือ และมีรูปแบบตามที่องค์กรกำหนด ฉลากนอกจากจะมีข้อความแล้ว อาจใช้สีช่วยเพื่อบ่งชี้สถานะ เช่น กักกัน ปล่อยผ่าน ไม่ผ่าน สะอาด

๑๔. ต้องมีการตรวจสอบเพื่อให้แน่ใจว่าท่อและชิ้นส่วนอื่นของเครื่องมือที่ใช้สำหรับการส่งลำเลียงวัตถุและผลิตภัณฑ์จากบริเวณหนึ่งไปยังอีกบริเวณหนึ่ง มีการเชื่อมต่อในลักษณะที่ถูกต้อง

๑๕. ต้องหลีกเลี่ยงความเบี่ยงเบนจากคำแนะนำหรือวิธีการปฏิบัติ ถ้ามีความเบี่ยงเบนเกิดขึ้นต้องรับรองเป็นลายลักษณ์อักษรโดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถ พร้อมทั้งการมีส่วนร่วมของฝ่ายควบคุมคุณภาพตามความเหมาะสม

๑๖. การเข้าไปในบริเวณการดำเนินการผลิต ต้องจำกัดเฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมาย

การป้องกันการปนเปื้อนข้ามในการดำเนินการผลิต

๑๗. ให้หลีกเลี่ยงการดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์สมุนไพรในบริเวณเดียวกันกับที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร และไม่ใช้เครื่องมือที่ใช้สำหรับการดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร แต่หากมีเหตุผลสนับสนุน อาจยอมรับได้หากสามารถนำมาตรการป้องกันการปนเปื้อนข้ามตามที่ระบุในหมวด ๓ มาใช้ ทั้งนี้ต้องได้รับอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ไม่อนุญาตให้ผลิตและ/หรือจัดเก็บสารพิษ เช่น ยาฆ่าแมลง (ยกเว้นที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร) และยากำจัดวัชพืชในบริเวณเดียวกับที่ใช้ผลิตและ/หรือจัดเก็บผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๑๘. ต้องป้องกันการปนเปื้อนวัตถุตั้งต้นหรือการปนเปื้อนผลิตภัณฑ์จากวัตถุหรือจากผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น ต้องประเมินความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้ามโดยไม่ตั้งใจซึ่งเป็นผลมาจากการไม่ควบคุมการปล่อยฝุ่น ก๊าซ ไอ ละอองลอย สารพันธุกรรมหรือจุลินทรีย์ จากสารสำคัญ วัตถุอื่น (วัตถุตั้งต้นหรือระหว่างกระบวนการ) และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต จากสิ่งตกค้างบนเครื่องมือ และเสื้อผ้าของผู้ปฏิบัติงาน ระดับความสำคัญของความเสี่ยงแปรผันตามลักษณะของสิ่งปนเปื้อนและของผลิตภัณฑ์ที่เกิดการปนเปื้อน ผลิตภัณฑ์ที่มีอันตรายมากที่สุดเมื่อมีการปนเปื้อนข้ามคือผลิตภัณฑ์สำหรับฉีดเข้าสู่ร่างกายและผลิตภัณฑ์ที่ใช้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานอย่างไรก็ตาม การปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์ทุกชนิดมีความเสี่ยงต่อความปลอดภัยของผู้ป่วยซึ่งขึ้นกับลักษณะและระดับของการปนเปื้อน

๑๙. ต้องป้องกันการปนเปื้อนข้ามโดยการใส่ใจในการออกแบบอาคารสถานที่และเครื่องมือตามข้อกำหนดในหมวด ๓ รวมถึงใส่ใจในการออกแบบกระบวนการผลิตและปฏิบัติตามมาตรการทางเทคนิคหรือมาตรการขององค์กรที่เกี่ยวข้อง รวมถึงมีกระบวนการทำความสะอาดที่มีประสิทธิผลและทำซ้ำได้เพื่อควบคุมความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้าม

๒๐. ต้องมีการใช้กระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพซึ่งรวมถึงการประเมินค่าความแรงและความเป็นพิษในการประเมินและควบคุมความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้ามที่เกิดจากการผลิต ปัจจัยที่ต้องนำมาพิจารณา ได้แก่ การออกแบบและการใช้งานอาคารสถานที่และเครื่องมือ ทิศทางการเคลื่อนที่ของบุคลากรและวัตถุ การควบคุมทางจุลชีววิทยา ลักษณะทางเคมีกายภาพของสารสำคัญ ลักษณะเฉพาะของ

กระบวนการ กระบวนการทำความสะอาด และความสามารถในการวิเคราะห์ที่สัมพันธ์กับขีดจำกัดที่เกี่ยวข้อง ซึ่งกำหนดจากการประเมินผลิตภัณฑ์ ต้องใช้ผลการประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพเป็นพื้นฐานในการกำหนดความจำเป็นและขอบเขตว่าต้องมีการแยกพื้นที่และเครื่องมือให้กับผลิตภัณฑ์หรือกลุ่มผลิตภัณฑ์ใดโดยเฉพาะ ซึ่งอาจเป็นการแยกเฉพาะชิ้นส่วนที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์หรือแยกสิ่งอำนวยความสะดวกในการผลิต ทั้งหมดอาจยอมรับได้ที่จะมีการจำกัดกิจกรรมการผลิตในบริเวณผลิตที่แยกเฉพาะและมีสิ่งอำนวยความสะดวกครบถ้วนภายในสถานที่ซึ่งผลิตผลิตภัณฑ์หลายชนิดถ้ามีเหตุผลสนับสนุน

๒๑. ต้องใช้ผลการประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพเป็นพื้นฐานในการกำหนดขอบเขตของมาตรการทางเทคนิคและมาตรการขององค์กรที่จำเป็นในการควบคุมความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้าม มาตรการทางเทคนิคอย่างน้อย ได้แก่

๒๑.๑ การแยกสิ่งอำนวยความสะดวกในการผลิต (สถานที่และเครื่องมือ) โดยเฉพาะ

๒๑.๒ บริเวณผลิตที่มีเครื่องมือผลิตและระบบอากาศแยกต่างหากโดยเฉพาะ และอาจรวมถึงการแยกระบบสนับสนุนการผลิตบางระบบจากบริเวณผลิตอื่น

๒๑.๓ การออกแบบกระบวนการผลิต อาคารสถานที่ และเครื่องมือ เพื่อลดความเสี่ยงในการปนเปื้อนข้ามระหว่างกระบวนการ การบำรุงรักษา และการทำความสะอาด

๒๑.๔ การใช้ “ระบบปิด” สำหรับกระบวนการ และการขนย้ายวัตถุ/ผลิตภัณฑ์ระหว่างเครื่องมือ

๒๑.๕ การใช้มาตรการกักเก็บโดยใช้ระบบกักกันทางกายภาพ รวมไปถึงไอโซเลเตอร์

๒๑.๖ การควบคุมการกำจัดฝุ่นให้อยู่ใกล้กับแหล่งกำเนิดสิ่งปนเปื้อน เช่น โดยใช้การดูดฝุ่นเฉพาะจุด

๒๑.๗ การแยกเครื่องมือ การแยกชิ้นส่วนที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ หรือการแยกชิ้นส่วนที่ยากต่อการทำความสะอาด (เช่น แผ่นกรอง) การแยกอุปกรณ์ที่ใช้ในการบำรุงรักษา

๒๑.๘ ใช้เทคโนโลยีประเภทการใช้งานครั้งเดียวทิ้ง

๒๑.๙ ใช้เครื่องมือที่ออกแบบเพื่อให้ง่ายต่อการทำความสะอาด

๒๑.๑๐ ใช้แอร์ล็อคและระดับความต่างของแรงดันอากาศ (pressure cascade) ที่เหมาะสมเพื่อจำกัดสิ่งปนเปื้อนให้อยู่แต่ในบริเวณที่กำหนด

๒๑.๑๑ ลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนจากอากาศที่หมุนเวียนหรืออากาศที่นำกลับเข้ามาใหม่โดยที่ไม่มีการกรองหรือการกรองที่ไม่มีประสิทธิภาพ

๒๑.๑๒ ใช้ระบบการทำความสะอาดในตัว (clean in place) แบบอัตโนมัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องอย่างมีประสิทธิผล

๒๑.๑๓ สำหรับพื้นที่ทำความสะอาดทั่วไป ให้แยกบริเวณสำหรับการล้าง การทำให้แห้ง และการเก็บเครื่องมือ

มาตรการขององค์กร ได้แก่

๒๑.๑๔ การแยกสิ่งอำนวยความสะดวกในการผลิตทั้งหมดหรือแยกพื้นที่เฉพาะที่มีสิ่งอำนวยความสะดวกครบถ้วน บนหลักการของการแยกเวลาผลิต ตามด้วยการทำความสะอาดที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องอย่างมีประสิทธิผล

๒๑.๑๕ ระหว่างการผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงสูงในการปนเปื้อนข้าม ให้เก็บชุดแต่งกายเฉพาะสำหรับการปฏิบัติงานไว้ภายในบริเวณ

๒๑.๑๖ ต้องพิจารณาการตรวจยืนยันการทำความสะอาดหลังการผลิตแบบแยกเวลาในแต่ละครั้งว่าเป็นเครื่องมือที่มีความสามารถในการตรวจพบเพื่อสนับสนุนประสิทธิผลของการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่มีความเสี่ยงสูงกว่าผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่จะผลิตลำดับต่อไป

๒๑.๑๗ ทวนสอบยืนยันการทำความสะอาดพื้นผิวที่ไม่สัมผัสผลิตภัณฑ์ และตรวจติดตามคุณภาพอากาศในบริเวณผลิตและ/หรือบริเวณใกล้เคียงเพื่อแสดงถึงประสิทธิผลของมาตรการควบคุมการปนเปื้อนในอากาศหรือการปนเปื้อนโดยการขนย้าย ทั้งนี้ขึ้นกับความเสี่ยงของการปนเปื้อน

๒๑.๑๘ มีมาตรการเฉพาะในการจัดการกับของเสีย น้ำชะล้างที่ปนเปื้อน และเสื้อผ้าที่เปื้อนคราบ

๒๑.๑๙ บันทึกการหกกระจาย อุบัติเหตุ หรือการเบี่ยงเบนไปจากกระบวนการ

๒๑.๒๐ ออกแบบกระบวนการทำความสะอาดอาคารสถานที่และเครื่องมือที่ไม่ทำให้เกิดความเสี่ยงในการปนเปื้อนข้าม

๒๑.๒๑ ออกแบบบันทึกการทำความสะอาดที่มีขั้นตอนละเอียดเพื่อให้มั่นใจว่ามีการทำความสะอาดอย่างสมบูรณ์ตามวิธีการปฏิบัติที่ได้รับการอนุมัติ และใช้ฉลากบอกสถานการณ์ทำความสะอาดติดที่เครื่องมือและบริเวณผลิต

๒๑.๒๒ ใช้บริเวณล้างทั่วไปตามหลักการแยกเวลาการผลิต

๒๑.๒๓ กำกับดูแลพฤติกรรมในการทำงานเพื่อให้มั่นใจประสิทธิผลของการอบรมและการปฏิบัติตามกระบวนการควบคุมที่เกี่ยวข้อง

๒๒. ต้องทบทวนมาตรการและประสิทธิผลในการป้องกันการปนเปื้อนข้ามเป็นระยะตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้

การตรวจสอบความถูกต้อง

๒๓. การศึกษาการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องปฏิบัติให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ รวมทั้งต้องมีการบันทึกและสรุปผลการศึกษา

๒๔. เมื่อมีสูตรการผลิตหรือวิธีการผลิตใหม่ต้องมีขั้นตอนที่แสดงให้เห็นว่ากระบวนการที่ทำเป็นประจำมีความเหมาะสม รวมถึงต้องแสดงให้เห็นว่ากระบวนการที่กำหนด การใช้วัตถุและเครื่องมือตามที่ระบุจะให้ผลผลิตของผลิตภัณฑ์ที่มีความสม่ำเสมอและมีคุณภาพตามที่ต้องการ

๒๕. ในกรณีมีการเปลี่ยนแปลงแก้ไขที่สำคัญในกระบวนการผลิต รวมถึงการเปลี่ยนแปลงเครื่องมือหรือวัตถุซึ่งอาจมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ และ/หรือกระบวนการผลิตที่ทำซ้ำได้เหมือนเดิม ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้อง

๒๖. ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำของกระบวนการและวิธีการปฏิบัติเป็นระยะ เพื่อให้แน่ใจว่ายังคงมีความสามารถทำให้ได้ผลตามที่ต้องการ

วัตถุตั้งต้น (Starting Materials)

๒๗. ต้องมีการจัดทำเอกสารเกี่ยวกับการคัดเลือก การตรวจรับรอง การอนุมัติ และการรักษาสภาพผู้ส่งมอบ รวมถึงเกณฑ์การจัดซื้อและการยอมรับสินค้าของผู้ส่งมอบวัตถุตั้งต้น โดยเป็นส่วนหนึ่งของระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร ความเข้มงวดในการกำกับดูแลขึ้นกับความเสี่ยงของวัตถุตั้งต้นแต่ละชนิดโดยพิจารณาจากแหล่งผลิต กระบวนการผลิต ความซับซ้อนของห่วงโซ่อุปทาน และการนำมาใช้เป็นองค์ประกอบในผลิตภัณฑ์สมุนไพร ต้องมีการเก็บหลักฐานในการอนุมัติผู้ส่งมอบ/วัตถุแต่ละราย ผู้ปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องต้องมีความรู้ที่เป็นปัจจุบันเกี่ยวกับผู้ส่งมอบ ห่วงโซ่อุปทาน และความเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง หากเป็นไปได้ต้องซื้อวัตถุตั้งต้นจากผู้ผลิตโดยตรง

๒๘. ผู้ส่งมอบต้องมีการพิจารณาและเห็นพ้องกับข้อกำหนดด้านคุณภาพของวัตถุตั้งต้นที่จัดทำโดยผู้ผลิต ต้องจัดทำเอกสารข้อตกลงด้านคุณภาพหรือข้อกำหนดเกี่ยวกับกระบวนการผลิต การทดสอบและการควบคุม การจัดการ การติดฉลาก การบรรจุ การกระจายสินค้า การร้องเรียน การเรียกคืน และการไม่ยอมรับเมื่อไม่ผ่านข้อกำหนด

๒๙. การอนุมัติและรักษาสภาพผู้ส่งมอบสารสำคัญและสารช่วย ต้องดำเนินการดังต่อไปนี้

<u>สารสำคัญ</u>

ต้องมีการสืบย้อนกลับห่วงโซ่อุปทาน และความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องตั้งแต่วัตถุตั้งต้นที่เป็นสารสำคัญไปจนถึงผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำเร็จรูป และต้องมีการประเมินอย่างเป็นทางการและตรวจยืนยันเป็นระยะ ต้องมีมาตรการที่เหมาะสมเพื่อลดความเสี่ยงที่มีผลต่อคุณภาพของสารสำคัญ

ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องจัดทำและเก็บรักษาบันทึกห่วงโซ่อุปทานและการสืบย้อนกลับสารสำคัญแต่ละชนิด (รวมถึงวัตถุตั้งต้นที่ทำให้เกิดสารสำคัญ)

ต้องมีการตรวจประเมินผู้ผลิตและผู้กระจายสารสำคัญเพื่อให้แน่ใจว่ามีการปฏิบัติตามข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตและหลักเกณฑ์และวิธีการในการกระจายผลิตภัณฑ์สมุนไพร ผู้รับอนุญาตผลิตต้องดำเนินการตรวจประเมินความสอดคล้องด้วยตนเองหรือมอบหมายตัวแทนที่ได้ทำสัญญาไว้

ต้องทำการตรวจประเมินด้วยช่วงเวลาและขอบเขตที่เหมาะสมเพื่อให้มั่นใจว่าสามารถประเมินการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตได้อย่างครอบคลุมและชัดเจน ต้องใส่ใจเกี่ยวกับการปนเปื้อนข้ามจากสารตัวอื่นในสถานที่ผลิตที่อาจเกิดขึ้นได้ รายงานการตรวจประเมินต้องสะท้อนถึงสิ่งที่ได้ทำและพบเห็นระหว่างการตรวจโดยมีการระบุข้อบกพร่องที่พบอย่างชัดเจน ต้องมีปฏิบัติการแก้ไขและป้องกันที่จำเป็น

ต้องมีการตรวจประเมินซ้ำด้วยความถี่ที่กำหนดจากกระบวนการจัดการความเสี่ยง เพื่อให้แน่ใจว่ายังคงมาตรฐานและยังสามารถใช้ห่วงโซ่อุปทานตามที่เคยอนุมัติ

สารช่วย

ต้องมีการควบคุมสารช่วยและผู้ส่งมอบสารช่วยอย่างเหมาะสมโดยขึ้นกับผลการประเมินความเสี่ยงอย่างเป็นทางการตามวิธีการที่ระบุใน The PIC/S Guideline PI 045-1 ‘Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate Good Manufacturing Practice for excipients of medicinal products for human use’

๓๐. การส่งมอบวัตถุตั้งต้นแต่ละครั้งต้องตรวจสอบความสมบูรณ์ของภาชนะบรรจุ รวมถึงร่องรอยการเปิดผนึก และความถูกต้องตรงกันระหว่างใบส่งของ ใบสั่งซื้อ ฉลากของผู้ส่งมอบ และข้อมูลผู้ผลิตและผู้ส่งมอบวัตถุตั้งต้นที่ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรเก็บบันทึกไว้ ต้องจัดทำเอกสารการตรวจรับสำหรับการส่งมอบแต่ละครั้ง

๓๑. การส่งมอบวัตถุตั้งต้นแต่ละครั้งหากวัตถุตั้งต้นชนิดเดียวกันมีหลายรุ่นผลิต ต้องแยกการสุ่มตัวอย่าง การทดสอบและการปล่อยผ่านของแต่ละรุ่น

๓๒. วัตถุตั้งต้นที่จัดเก็บในบริเวณจัดเก็บต้องมีการติดฉลากที่เหมาะสม (ดูข้อ ๑๓) ฉลากต้องมีข้อมูลอย่างน้อยดังต่อไปนี้

๓๒.๑ ชื่อที่กำหนดและรหัสอ้างอิง (ถ้ามี)

๓๒.๒ หมายเลขรุ่นผลิตที่กำหนดเมื่อมีการรับ

๓๒.๓ สถานะของวัตถุตั้งต้นเช่น กักกัน รอการทดสอบ ปล่อยผ่าน ไม่ผ่าน

๓๒.๔ วันสิ้นอายุ หรือวันครบกำหนดการทดสอบซ้ำ

ถ้าใช้ระบบที่ควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ในการจัดเก็บวัตถุตั้งต้นข้อมูลทั้งหมดไม่จำเป็นต้องอยู่ในรูปของฉลาก

๓๓. ต้องมีวิธีการปฏิบัติหรือมาตรการที่เหมาะสมเพื่อให้มั่นใจในเอกลักษณ์ของวัตถุตั้งต้นที่อยู่ในแต่ละภาชนะ รวมถึงต้องมีการบ่งชี้ภาชนะวัตถุตั้งต้นที่ถูกสุ่มตัวอย่าง

๓๔. วัตถุตั้งต้นที่มีการปล่อยผ่านโดยฝ่ายควบคุมคุณภาพและยังอยู่ภายในวันทดสอบซ้ำเท่านั้นจึงจะนำไปใช้ได้

๓๕. ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำเร็จรูปต้องรับผิดชอบในการทดสอบวัตถุตั้งต้นตามที่ระบุในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้งอาจใช้ผลการทดสอบทั้งหมดหรือบางส่วนของผู้ผลิตวัตถุตั้งต้นที่ได้รับอนุมัติได้ แต่อย่างน้อยที่สุดต้องทดสอบเอกลักษณ์ของทุกรุ่นผลิตตามที่ระบุในหมวด ๘

๓๖. กรณีจ้างหน่วยงานภายนอกทำการทดสอบ ต้องระบุเหตุผลและจัดทำเป็นเอกสาร และต้องดำเนินการตามข้อกำหนดดังต่อไปนี้

๓๖.๑ ต้องให้ความใส่ใจเป็นพิเศษในการควบคุมการกระจาย (การขนส่ง การขายส่ง การจัดเก็บ และการส่งมอบ) วัตถุตั้งต้น เพื่อรักษาไว้ซึ่งคุณภาพ และเพื่อให้มั่นใจว่าผลการทดสอบยังคงเชื่อถือได้สำหรับวัตถุที่ส่งมอบ

๓๖.๒ ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องทำการตรวจประเมินสถานที่ที่ทำการทดสอบและสุ่มตัวอย่างวัตถุตั้งต้นด้วยตนเองหรือจ้างหน่วยงานภายนอกตามช่วงเวลาที่เหมาะสม โดยขึ้นกับความเสี่ยง เพื่อให้มั่นใจว่ามีการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต ตามข้อกำหนดและวิธีทดสอบที่ระบุในเอกสารทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง

๓๖.๓ ใบรับรองผลการวิเคราะห์โดยผู้ผลิต/ผู้ส่งมอบวัตถุตั้งต้นต้องมีการลงนามรับรองผลโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายที่มีความสามารถและประสบการณ์ที่เหมาะสม การลงนามดังกล่าวเป็นสิ่งยืนยันว่าทุกรุ่นผลิตมีการตรวจสอบว่าสอดคล้องตามข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ที่ยอมรับ นอกเสียจากการยืนยันนี้ได้มีการจัดเตรียมแยกต่างหาก

๓๖.๔ ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องมีประสบการณ์มากพอในการติดต่อกับผู้ผลิตวัตถุตั้งต้น (และผู้ส่งมอบ) รวมถึงการประเมินรุ่นผลิตที่รับมาก่อนหน้าพร้อมทั้งประวัติผลการทดสอบ ก่อนจะลดการทดสอบภายในห้องปฏิบัติการของตนเอง ต้องพิจารณาการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตและการทดสอบที่มีนัยสำคัญ

๓๖.๕ ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร (หรือผู้รับจ้างวิเคราะห์) ต้องทำการวิเคราะห์วัตถุตั้งต้นแบบครบทุกหัวข้อกำหนดในช่วงเวลาที่เหมาะสมโดยขึ้นกับความเสี่ยง และเปรียบเทียบกับผลวิเคราะห์ของผู้ผลิตวัตถุตั้งต้นหรือผู้ส่งมอบเพื่อตรวจสอบความน่าเชื่อถือของผลวิเคราะห์ ถ้าผลวิเคราะห์มีความแตกต่างต้องมีการสืบสวนและดำเนินมาตรการที่เหมาะสม และต้องไม่ยอมรับผลวิเคราะห์จากผู้ผลิตวัตถุตั้งต้นหรือผู้ส่งมอบจนกว่ามาตรการสืบสวนจะแล้วเสร็จ

๓๗. วัตถุตั้งต้นต้องจ่ายโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น และปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้เพื่อให้แน่ใจว่าจ่ายวัตถุตั้งต้นที่ถูกต้อง มีการชั่งหรือตวงอย่างแม่นยำ บรรจุในภาชนะที่สะอาด และติดฉลากถูกต้อง

๓๘. ต้องมีการตรวจสอบชนิด และน้ำหนัก หรือปริมาตรของวัตถุตั้งต้นที่จ่ายโดยให้มีบุคคลที่สองทำการตรวจสอบซ้ำ และมีการบันทึกผล

๓๙. วัตถุตั้งต้นที่จ่ายสำหรับการผลิตแต่ละรุ่นผลิตต้องเก็บรวมไว้ด้วยกันและติดฉลากให้ชัดเจน

การดำเนินการกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิตและผลิตภัณฑ์รอบรรจุ

๔๐. ก่อนที่จะเริ่มดำเนินการกระบวนการผลิตต้องแน่ใจว่าบริเวณที่ทำงานและเครื่องมือมีความสะอาดปราศจากวัตถุตั้งต้น ผลิตภัณฑ์ ผลิตภัณฑ์ตกค้างหรือเอกสารที่ไม่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการกระบวนการผลิตครั้งนี้หลงเหลืออยู่

๔๑. ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์รอบรรจุต้องเก็บภายใต้สภาวะที่เหมาะสม

๔๒. กระบวนการวิกฤตต้องตรวจสอบความถูกต้องตามที่กำหนด (ดูหัวข้อ “การตรวจสอบความถูกต้อง” ในหมวดนี้)

๔๓. ต้องทำการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต และการควบคุมสภาวะแวดล้อมการผลิต รวมถึงมีการบันทึก

๔๔. ผลผลิตที่ได้ถ้ามีความเบี่ยงเบนอย่างมีนัยสำคัญจากที่กำหนดไว้ ต้องมีการบันทึกและสืบสวนหาสาเหตุ

วัสดุการบรรจุ

๔๕. การคัดเลือก การตรวจรับรอง การอนุมัติ และการรักษาสภาพผู้ส่งมอบวัสดุการบรรจุปฐมภูมิและวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วต้องปฏิบัติเช่นเดียวกับวัตถุตั้งต้น

๔๖. ต้องให้ความใส่ใจเป็นพิเศษกับวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ต้องเก็บรักษาไว้ในสภาวะที่ปลอดภัยเพียงพอ เช่น ห้ามผู้ที่ไม่เกี่ยวข้องเข้าถึง ฉลากที่เป็นแผ่นและวัสดุการบรรจุอื่นที่พิมพ์แยกชิ้น ต้องเก็บและขนย้ายในภาชนะปิดแยกกันเพื่อหลีกเลี่ยงการปะปน วัสดุการบรรจุที่จะนำไปใช้ต้องได้รับการอนุมัติจ่ายโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น และปฏิบัติตามเอกสารวิธีการปฏิบัติที่รับรองแล้ว

๔๗. วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วและวัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ส่งมอบทุกครั้งหรือทุกรุ่นผลิตต้องให้หมายเลขอ้างอิงเฉพาะหรือเครื่องหมายบ่งชี้เฉพาะ

๔๘. วัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ล้าสมัยหรือเป็นรุ่นเก่าที่เลิกใช้งานแล้ว หรือวัสดุการบรรจุที่เหลือจากการใช้งานซึ่งพิมพ์หมายเลขรุ่นผลิตแล้ว ต้องนำไปทำลายและมีบันทึกการทำลาย

การดำเนินการบรรจุ

๔๙. ในการจัดกำหนดการสำหรับดำเนินการบรรจุ ต้องลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้าม การปะปนหรือการสลับกัน โดยต้องไม่ทำการบรรจุผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันในสถานที่ใกล้ชิดกัน นอกจากมีการแยกทางกายภาพตามความเหมาะสม เช่น มีผนังกั้นเป็นสัดส่วน

๕๐. ก่อนเริ่มดำเนินการบรรจุหีบห่อต้องจัดให้บริเวณที่ทำงาน สายการบรรจุ เครื่องพิมพ์ และอุปกรณ์อื่นมีความสะอาดและปราศจากผลิตภัณฑ์อื่นใด วัสดุการบรรจุ หรือเอกสารของการบรรจุครั้งก่อนหลงเหลืออยู่ โดยต้องทำการตรวจสอบตามรายการตรวจสอบที่เหมาะสม

๕๑. ต้องแสดงชื่อและหมายเลขรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ที่กำลังบรรจุในแต่ละตำแหน่งหรือสายการบรรจุ

๕๒. ต้องตรวจสอบผลิตภัณฑ์และวัสดุการบรรจุทุกชนิดที่จะใช้ เมื่อมีการส่งมายังแผนกบรรจุว่ามีปริมาณ เอกลักษณ์ และความถูกต้องตรงกับคำแนะนำการบรรจุ

๕๓. ภาชนะบรรจุก่อนการบรรจุต้องสะอาด และกำจัดสิ่งปนเปื้อน เช่น เศษแก้ว เศษโลหะ

๕๔. เมื่อบรรจุใส่ภาชนะและปิดผนึกแล้ว ต้องทำการติดฉลากให้เร็วที่สุด ถ้าไม่สามารถทำได้ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่เหมาะสมเพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีการปะปนหรือการติดฉลากผิด

๕๕. ต้องทำการตรวจสอบและบันทึกความถูกต้องของการพิมพ์ เช่น รุ่นผลิต วันสิ้นอายุไม่ว่าจะทำการพิมพ์แยกกันหรือพิมพ์ในระหว่างบรรจุ ในกรณีที่เป็นการพิมพ์ด้วยมือต้องตรวจสอบซ้ำเป็นระยะ

๕๖. กรณีที่ใช้ฉลากที่เป็นแผ่นและมีการพิมพ์นอกสายการบรรจุ ต้องป้องกันมิให้มีการปะปนกัน หากเป็นไปได้ให้ใช้ฉลากชนิดม้วน

๕๗. ต้องมีการตรวจสอบเพื่อให้แน่ใจว่าเครื่องอิเล็กทรอนิกส์สำหรับอ่านรหัส เครื่องนับฉลาก หรืออุปกรณ์ที่คล้ายกันมีการทำงานอย่างถูกต้อง

๕๘. ข้อมูลที่พิมพ์หรือประทับนูนบนวัสดุการบรรจุ ต้องเห็นชัดเจนและทนทานไม่ลบเลือน

๕๙. การควบคุมผลิตภัณฑ์แบบออนไลน์ระหว่างการบรรจุ ต้องมีการตรวจสอบดังต่อไปนี้

๕๙.๑ ลักษณะทั่วไปของภาชนะบรรจุ

๕๙.๒ ความสมบูรณ์ของภาชนะบรรจุ

๕๙.๓ ความถูกต้องของผลิตภัณฑ์และวัสดุการบรรจุที่ใช้

๕๙.๔ ความถูกต้องของการพิมพ์

๕๙.๕ ความถูกต้องในการทำงานของอุปกรณ์ตรวจติดตามที่สายการบรรจุ ตัวอย่างที่นำออกไปจากสายการบรรจุ ต้องไม่นำกลับคืนมาใช้อีก

๖๐. ผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ที่ไม่ปกติ สามารถนำกลับคืนมาในกระบวนการได้หลังจากมีการตรวจสอบเป็นพิเศษ สืบสวน และผ่านการรับรองจากผู้ที่ได้รับมอบหมายแล้วเท่านั้น และต้องเก็บบันทึกรายละเอียดในการดำเนินการ

๖๑. การตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณผลิตภัณฑ์รอบรรจุและวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วกับจำนวนผลิตภัณฑ์ที่บรรจุได้ ถ้าพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญหรือผิดปกติ ต้องสืบสวนสาเหตุและได้เหตุผลที่น่าพอใจก่อนจึงปล่อยผ่านได้

๖๒. หลังจากดำเนินการบรรจุเสร็จเรียบร้อยแล้ว วัสดุการบรรจุที่มีการพิมพ์หมายเลขรุ่นผลิตแล้วต้องนำไปทำลายและบันทึกการทำลาย ถ้ายังไม่มีการพิมพ์ให้ส่งกลับคืนคลังโดยทำตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้

ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

๖๓. ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องกักกันจนกว่าจะมีการปล่อยผ่านภายใต้เงื่อนไขที่กำหนดโดยผู้ผลิต

๖๔. ต้องมีการประเมินผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและเอกสารก่อนการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ไปจำหน่ายตามที่ระบุในหมวด ๖ (การควบคุมคุณภาพ)

๖๕. หลังจากปล่อยผ่าน ต้องเก็บรักษาผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปในคลังสินค้าภายใต้เงื่อนไขที่กำหนดโดยผู้ผลิต

วัตถุที่ไม่ผ่านข้อกำหนด วัตถุที่นำกลับมาใช้ใหม่ และวัตถุที่ส่งกลับคืน

๖๖. วัตถุและผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนดต้องทำเครื่องหมายให้ชัดเจนและเก็บแยกในบริเวณควบคุม อาจต้องส่งกลับคืนไปยังผู้ส่งมอบหรืออาจไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมหรือทำลายแล้วแต่ความเหมาะสม ไม่ว่าจะปฏิบัติการโดยวิธีใดต้องผ่านการรับรองและบันทึกโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย

๖๗. การนำผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนดไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมเป็นกรณีพิเศษ สามารถทำได้เมื่อไม่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์สุดท้าย มีความถูกต้องตรงตามข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ และถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดซึ่งได้รับอนุมัติภายหลังจากผ่านการประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งต้องเก็บรักษาบันทึกผลการดำเนินการดังกล่าวไว้

๖๘. การนำผลิตภัณฑ์ทั้งหมดหรือบางส่วนของรุ่นผลิตที่ผ่านมาที่มีคุณภาพตามข้อกำหนดกลับมาใช้ใหม่ โดยผสมกับอีกรุ่นหนึ่งของผลิตภัณฑ์ชนิดเดียวกันในขั้นตอนที่กำหนดของการผลิต ต้องถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดซึ่งได้รับการอนุมัติหลังจากผ่านการประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง รวมถึงผลที่อาจจะเกิดต่ออายุการใช้ของผลิตภัณฑ์สมุนไพร โดยต้องมีการบันทึกผลการดำเนินการดังกล่าวไว้

๖๙. ฝ่ายควบคุมคุณภาพต้องจัดให้มีการทดสอบเพิ่มเติมสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ได้มีการนำไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม หรือมีการนำผลิตภัณฑ์กลับมาใช้ใหม่ผสมร่วมลงไป

๗๐. ผลิตภัณฑ์ที่ส่งคืนมาจากท้องตลาดซึ่งไม่อยู่ภายใต้การควบคุมของผู้ผลิตต้องนำไปทำลาย ยกเว้นในกรณีที่ผู้ผลิตพิจารณาแล้วว่าการนำไปจำหน่ายใหม่ นำไปติดฉลากใหม่ หรือนำกลับมาใช้ใหม่ร่วมกับรุ่นผลิตต่อไปได้ผ่านการประเมินอย่างเข้มงวดจากฝ่ายควบคุมคุณภาพตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ และพบว่าไม่มีข้อสงสัยในคุณภาพ การประเมินนี้ต้องพิจารณาถึงประเภทของผลิตภัณฑ์ สภาวะพิเศษของการเก็บรักษาที่กำหนด สภาพและประวัติ และเวลาที่ผ่านไปหลังจากจำหน่าย ถ้ามีข้อสงสัยในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ต้องไม่นำกลับมาจำหน่ายหรือนำกลับมาใช้ใหม่แม้ว่าสามารถนำสารสำคัญกลับคืนมาใช้ใหม่ได้ การปฏิบัติการทุกอย่างต้องมีการบันทึกอย่างเหมาะสม

การขาดแคลนผลิตภัณฑ์เนื่องจากข้อจำกัดในการผลิต

๗๑. ผู้ผลิตต้องรายงานผู้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร ใบรับแจ้งรายละเอียด และใบรับจดแจ้ง ถึงข้อจำกัดในการผลิตที่อาจส่งผลให้มีการจำกัดในการส่งมอบผลิตภัณฑ์อย่างผิดปกติ โดยต้องรายงานอย่างทันท่วงที เพื่ออำนวยความสะดวกในการรายงานการจำกัดในการส่งมอบผลิตภัณฑ์โดยผู้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับ ใบรับแจ้งรายละเอียด และใบรับจดแจ้ง ต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาตามหน้าที่ที่กำหนดไว้ตามกฎหมาย

หมวด ๖

การควบคุมคุณภาพ

หลักการ

หมวดนี้ต้องอ่านร่วมกับส่วนที่เกี่ยวข้องทั้งหมดของแนวทางหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

การควบคุมคุณภาพเป็นการดำเนินการที่เกี่ยวข้องกับการสุ่มตัวอย่าง ข้อกำหนด และการทดสอบ และเกี่ยวข้องกับองค์กร การดำเนินการด้านเอกสารและวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่าน เพื่อให้มั่นใจว่ามีการทดสอบที่จำเป็นและเกี่ยวข้อง และวัตถุไม่ถูกปล่อยให้นำไปใช้ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปไม่ถูกปล่อยผ่านไปจำหน่ายหรือส่งมอบ จนกว่าคุณภาพจะผ่านมาตรฐาน การควบคุมคุณภาพไม่ได้จำกัดเฉพาะการดำเนินการในห้องปฏิบัติการ แต่เกี่ยวข้องในการตัดสินใจทุกเรื่องที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ความเป็นอิสระของการควบคุมคุณภาพจากการดำเนินการผลิตเป็นพื้นฐานที่สำคัญต่อการดำเนินการของการควบคุมคุณภาพ

ข้อกำหนดทั่วไป

๑. ผู้รับอนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องมีฝ่ายควบคุมคุณภาพที่เป็นอิสระจากฝ่ายอื่น บริหารจัดการโดยผู้ที่มีคุณสมบัติเหมาะสมและมีประสบการณ์ทำงานในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ รวมถึงต้องมีทรัพยากรอย่างเพียงพอ เพื่อให้มั่นใจว่าการจัดการควบคุมคุณภาพเป็นไปอย่างมีประสิทธิผลและน่าเชื่อถือ

๒. หน้าที่หลักของหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพได้กำหนดไว้ในหมวด ๒ บุคลากร นอกจากนี้ฝ่ายควบคุมคุณภาพยังมีหน้าที่อื่นอีก เช่น การจัดทำวิธีการปฏิบัติในการควบคุมคุณภาพทั้งหมด การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการปฏิบัติเหล่านี้และการนำไปปฏิบัติ การควบคุมดูแลตัวอย่างอ้างอิงและ/หรือตัวอย่างเก็บกันของวัตถุและผลิตภัณฑ์ มั่นใจว่าการติดฉลากของภาชนะบรรจุ วัตถุ และผลิตภัณฑ์มีความถูกต้อง มั่นใจว่าการตรวจติดตามความคงสภาพของผลิตภัณฑ์มีความถูกต้อง รวมถึงมีส่วนร่วมในการสืบสวนข้อร้องเรียนที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ฯลฯ การดำเนินการทั้งหมดเหล่านี้ ต้องดำเนินการให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรและทำการบันทึกไว้

๓. การประเมินผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องรวบรวมปัจจัยทุกอย่างที่เกี่ยวข้อง รวมถึงสภาวะในการดำเนินการผลิต ผลของการทดสอบในระหว่างกระบวนการผลิต การทบทวนเอกสารบันทึกกระบวนการผลิตและเอกสารบันทึกการบรรจุ ความสอดคล้องกับข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและการตรวจสอบภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

๔. บุคลากรฝ่ายควบคุมคุณภาพสามารถเข้าไปยังบริเวณการดำเนินการผลิตเพื่อทำการสุ่มตัวอย่างและตรวจสอบตามความเหมาะสม

หลักเกณฑ์และวิธีการสำหรับห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ

๕. ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพและเครื่องมือต้องสอดคล้องกับข้อกำหนดทั่วไปและข้อกำหนดเฉพาะสำหรับบริเวณการควบคุมคุณภาพตามที่กำหนดไว้ในหมวด ๓ อาคารสถานที่และเครื่องมือ ไม่ควรย้าย

เครื่องมือในห้องปฏิบัติการเป็นประจำระหว่างพื้นที่เสี่ยงสูงเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้ามที่เกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาต้องจัดวางให้มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนข้ามน้อยที่สุด

๖. บุคลากร อาคารสถานที่ และเครื่องมือในห้องปฏิบัติการต้องเหมาะสมกับงานที่ทำ ตามลักษณะและขนาดของการผลิต การใช้ห้องปฏิบัติการภายนอกที่สอดคล้องกับหลักการที่กำหนดไว้ในหมวด ๗ การจ้างหน่วยงานภายนอก สามารถทำได้เมื่อมีเหตุผลเป็นพิเศษ ทั้งนี้ต้องระบุไว้ในบันทึกการควบคุมคุณภาพ

การดำเนินการด้านเอกสาร

๗. การจัดทำเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมคุณภาพสำหรับห้องปฏิบัติการต้องปฏิบัติตามหลักการที่กำหนดในหมวด ๔ การดำเนินการด้านเอกสาร เอกสารสำคัญที่เกี่ยวกับการควบคุมคุณภาพต้องมีพร้อมสำหรับฝ่ายควบคุมคุณภาพ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

๗.๑ ข้อกำหนด

๗.๒ วิธีการปฏิบัติในการสุ่มตัวอย่าง การทดสอบ บันทึก (รวมถึงบันทึกการวิเคราะห์และ/หรือสมุดบันทึก) การบันทึกและการทวนสอบ

๗.๓ วิธีการปฏิบัติ บันทึกของการสอบเทียบ/การตรวจรับรองและการบำรุงรักษาของเครื่องมือ

๗.๔ วิธีการปฏิบัติสำหรับการสืบสวนกรณีไม่ผ่านข้อกำหนด หรือผลออกนอกช่วงของแนวโน้ม/ไม่เป็นไปตามแนวโน้ม

๗.๕ รายงานการทดสอบและ/หรือใบรับรองผลการวิเคราะห์

๗.๖ ข้อมูลจากการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (อากาศ น้ำ และระบบสนับสนุนการผลิตอื่น) ตามที่กำหนด

๗.๗ บันทึกการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบที่เกี่ยวข้อง

๘. เอกสารการควบคุมคุณภาพที่เกี่ยวข้องกับบันทึกการผลิต ต้องเก็บรักษาไว้ตามหลักการที่กำหนดในหมวด ๔ การดำเนินการด้านเอกสาร ภายใต้หัวข้อการเก็บรักษาเอกสารที่เกี่ยวกับรุ่นผลิต

๙. ข้อมูลบางชนิด (เช่น ผลการทดสอบ ผลผลิต การควบคุมสภาวะแวดล้อม) ต้องบันทึกในลักษณะที่สามารถประเมินแนวโน้มได้ กรณีผลออกนอกช่วงของแนวโน้ม/ไม่เป็นไปตามแนวโน้ม หรือไม่ผ่านข้อกำหนด ต้องมีการบันทึกและมีการสืบสวนหาสาเหตุ

๑๐. นอกจากข้อมูลที่เป็นส่วนหนึ่งของเอกสารที่เกี่ยวกับรุ่นผลิต ข้อมูลดิบอื่น เช่น สมุดบันทึกการปฏิบัติการและ/หรือบันทึก ต้องเก็บรักษาและมีไว้พร้อมใช้

การสุ่มตัวอย่าง

๑๑. การสุ่มตัวอย่างต้องดำเนินการตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการอนุมัติซึ่งอธิบายถึง

๑๑.๑ วิธีการสุ่มตัวอย่าง

๑๑.๒ เครื่องมือที่ใช้

๑๑.๓ ปริมาณตัวอย่างที่สุ่ม

๑๑.๔ คำแนะนำสำหรับการแบ่งตัวอย่าง

๑๑.๕ ชนิดและสภาพของภาชนะบรรจุตัวอย่าง

๑๑.๖ การบ่งชี้ถึงภาชนะบรรจุที่ถูกสุ่มตัวอย่าง

๑๑.๗ ข้อควรระวังพิเศษที่ต้องสังเกต โดยเฉพาะการสุ่มตัวอย่างวัตถุที่ปราศจากเชื้อหรือที่เป็นอันตราย

๑๑.๘ สภาวะการเก็บรักษา

๑๑.๙ ข้อแนะนำสำหรับการทำความสะอาด และการเก็บเครื่องมือที่ใช้ในการสุ่มตัวอย่าง

๑๒. ตัวอย่างต้องเป็นตัวแทนของรุ่นของวัตถุหรือผลิตภัณฑ์ที่ถูกสุ่มตัวอย่าง อาจมีการเก็บตัวอย่างอื่นเพิ่มเติม เพื่อตรวจติดตามขั้นตอนสำคัญของกระบวนการ (เช่น ตอนเริ่มต้นหรือตอนสุดท้ายของกระบวนการผลิต) แผนการเก็บตัวอย่างที่ใช้ต้องมีเหตุผลสนับสนุนที่เหมาะสม และอยู่บนพื้นฐานของการจัดการความเสี่ยง

๑๓. ภาชนะบรรจุตัวอย่างต้องติดฉลากระบุถึงสิ่งที่บรรจุอยู่ภายใน รวมทั้งหมายเลขรุ่นผลิต วันที่สุ่มตัวอย่าง และภาชนะที่ได้ทำการสุ่มตัวอย่างมา ต้องจัดการตัวอย่างในลักษณะที่ลดความเสี่ยงของการปะปนและปกป้องตัวอย่างจากสภาพการเก็บรักษาที่ไม่พึงประสงค์

๑๔. ดูคำแนะนำเพิ่มเติมเกี่ยวกับตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บรักษาในภาคผนวก ๑๙ ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน

การทดสอบ

๑๕. วิธีทดสอบต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง ห้องปฏิบัติการที่ใช้วิธีการทดสอบและไม่ได้ทำการตรวจสอบความถูกต้องเดิมควรทวนสอบยืนยันความเหมาะสมของวิธีทดสอบ การทดสอบทั้งหมดที่อธิบายไว้ในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้งหรือเอกสารทางเทคนิคต้องดำเนินการตามวิธีการที่ได้รับอนุมัติ

๑๖. ต้องมีการบันทึกผลการทดสอบ และมีการติดตามแนวโน้มและตรวจสอบผลลัพธ์ของพารามิเตอร์ในกรณีที่เป็นลักษณะวิกฤตของคุณภาพ เพื่อให้แน่ใจว่าสอดคล้องกัน การคำนวณใดๆ ต้องได้รับการตรวจสอบอย่างละเอียดถี่ถ้วน

๑๗. ต้องมีการบันทึกการทดสอบ โดยอย่างน้อยการบันทึกต้องประกอบด้วยข้อมูลดังต่อไปนี้

๑๗.๑ ชื่อของวัตถุ หรือผลิตภัณฑ์และรูปแบบของเภสัชภัณฑ์

๑๗.๒ หมายเลขรุ่นผลิต ชื่อผู้ผลิตและ/หรือผู้ส่งมอบ ตามความเหมาะสม

๑๗.๓ การอ้างอิงถึงข้อกำหนดและวิธีการทดสอบที่เกี่ยวข้อง

๑๗.๔ ผลการทดสอบประกอบด้วยข้อสังเกต การคำนวณ และการอ้างอิงถึงใบรับรองผลการวิเคราะห์

๑๗.๕ วันที่ทำการทดสอบ

๑๗.๖ ลายมือชื่อของผู้ที่ทำการทดสอบ

๑๗.๗ ลายมือชื่อของผู้ที่ทำการทวนสอบการทดสอบและการคำนวณตามความเหมาะสม

๑๗.๘ ข้อความที่แสดงให้ชัดเจนถึงการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน (หรือสถานะการตัดสินใจอื่น) และลายมือชื่อพร้อมวันที่ของผู้รับผิดชอบที่ได้รับมอบหมาย

๑๗.๙ เครื่องมือที่ใช้ในการทดสอบ

๑๘. การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตทั้งหมดที่ทำในบริเวณการดำเนินการผลิตโดยบุคลากรฝ่ายผลิตต้องดำเนินการตามวิธีการที่ได้รับการอนุมัติจากฝ่ายควบคุมคุณภาพ และมีการบันทึกผลการทดสอบไว้

๑๙. ควรให้ความสำคัญกับคุณภาพของสารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ สารละลาย เครื่องแก้ว สารมาตรฐานอ้างอิง และอาหารเลี้ยงเชื้อ และต้องทำการเตรียมให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ ระดับการควบคุมควรสัมพันธ์กับการใช้งานและข้อมูลความคงสภาพที่มี

๒๐. ต้องกำหนดสารมาตรฐานอ้างอิงให้เหมาะสมกับการใช้งาน โดยระบุและบันทึกคุณสมบัติและการรับรองของสารมาตรฐานไว้อย่างชัดเจน หากมีสารมาตรฐานอ้างอิงตามตำราที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สมุนไพรจากแหล่งที่ได้รับการยอมรับอย่างเป็นทางการ ควรใช้เป็นสารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิ เว้นแต่จะมีเหตุผลสนับสนุนที่ชัดเจนในการไม่ใช้ (การใช้สารมาตรฐานอ้างอิงทุติยภูมิสามารถใช้ได้ถ้ามีการสืบย้อนกลับไปยังสารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิ) สารมาตรฐานอ้างอิงตามตำราที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สมุนไพรเหล่านี้ควรใช้ตามวัตถุประสงค์ที่ระบุไว้ในตำราที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สมุนไพรอย่างเหมาะสม เว้นแต่จะได้รับอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

๒๑. สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ สารละลาย สารมาตรฐานอ้างอิง และอาหารเลี้ยงเชื้อต้องมีฉลากระบุวันที่ที่เตรียม วันที่เปิดใช้ และลายมือชื่อผู้เตรียม ต้องระบุวันสิ้นอายุและสภาวะการเก็บรักษาบนฉลากสารเคมีและอาหารเลี้ยงเชื้อ นอกจากนี้ สำหรับสารละลายที่ทราบความเข้มข้นแน่นอน ต้องระบุวันที่หาค่าความเข้มข้นครั้งสุดท้ายและค่าแฟคเตอร์ล่าสุด

๒๒. ให้ระบุวันที่ที่รับสารที่ใช้ในการทดสอบไว้บนภาชนะบรรจุ (เช่น สารเคมี สารละลาย และสารมาตรฐานอ้างอิง) และต้องปฏิบัติตามคำแนะนำในการใช้และการเก็บรักษา ในบางกรณีสารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการอาจจำเป็นต้องทำการทดสอบพิสูจน์เอกลักษณ์และ/หรือการทดสอบอื่นภายหลังการรับหรือก่อนการใช้

๒๓. การเตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อต้องเตรียมตามข้อกำหนดของผู้ผลิตอาหารเลี้ยงเชื้อ เว้นแต่จะมีการชี้แจงทางวิทยาศาสตร์ และมีการตรวจสอบประสิทธิภาพของอาหารเลี้ยงเชื้อทั้งหมดก่อนการใช้งาน

๒๔. ต้องทำให้อาหารเลี้ยงเชื้อและเชื้อจุลินทรีย์ที่ใช้แล้วปลอดเชื้อตามมาตรฐานวิธีการปฏิบัติและกำจัดทิ้งเพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้ามและการตกค้างของเชื้อ ต้องกำหนดอายุระหว่างใช้งานของอาหารเลี้ยงเชื้อ บันทึกเป็นเอกสาร และมีเหตุผลสนับสนุนทางวิทยาศาสตร์

๒๕. สัตว์ที่ใช้ในการทดสอบส่วนประกอบ วัตถุ หรือผลิตภัณฑ์ ต้องถูกกักกันก่อนใช้งานอย่างเหมาะสม สัตว์เหล่านี้ต้องได้รับการดูแลและควบคุมเพื่อให้มั่นใจว่าเหมาะสมกับวัตถุประสงค์การใช้งาน และต้องมีการบ่งชี้และเก็บบันทึกอย่างเพียงพอ เพื่อแสดงประวัติการใช้

การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง

๒๖. ภายหลังปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ออกสู่ตลาด ต้องมีการตรวจติดตามความคงสภาพของผลิตภัณฑ์สมุนไพรตามที่กำหนดไว้ในแผนอย่างต่อเนื่อง เพื่อให้สามารถตรวจหาปัญหาที่เกี่ยวกับความคงสภาพของสูตรตำรับในภาชนะบรรจุที่จำหน่าย (เช่น การเปลี่ยนแปลงของระดับปริมาณสิ่งเจือปน หรือข้อมูลการละลาย)

๒๗. วัตถุประสงค์ของการศึกษาความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง เพื่อตรวจติดตามอายุของผลิตภัณฑ์สมุนไพร และเพื่อพิจารณาว่าผลิตภัณฑ์นั้นมีคุณภาพและคาดว่ายังคงมีคุณภาพตามข้อกำหนดภายใต้สภาวะการเก็บรักษาที่ระบุไว้บนฉลาก

๒๘. การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ให้ใช้กับผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่บรรจุในภาชนะที่จำหน่าย สำหรับผลิตภัณฑ์รอบบรรจุให้มีแผนการติดตามความคงสภาพด้วย เช่น เมื่อเก็บผลิตภัณฑ์รอบบรรจุไว้เป็นเวลานานก่อนทำการบรรจุหรือรอการส่งต่อจากสถานที่ผลิตไปยังสถานที่บรรจุ ต้องมีการประเมินและศึกษาผลกระทบต่อความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ภายใต้สภาวะจัดเก็บ/สภาวะแวดล้อมทั่วไป (ambient condition) รวมถึงต้องติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่เก็บและรอใช้เป็นเวลานาน หากมีการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ที่มีการผสมน้ำหรือตัวทำละลายอื่นก่อนใช้ ให้ศึกษาความคงสภาพภายหลังการผสมตามช่วงเวลาต่างๆ ในระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์แล้ว ไม่จำเป็นต้องตรวจติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตาม ยังคงแนะนำว่าหากสามารถทำได้ ต้องติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์ผสมน้ำหรือตัวทำละลายอื่นก่อนใช้ตามช่วงเวลาต่างๆ

๒๙. ต้องมีการเขียนโปรโตคอลและจัดทำรายงานผลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องตามหลักการที่กำหนดไว้ในหมวด ๔ การดำเนินการด้านเอกสาร รวมทั้งต้องมีการตรวจรับรองและบำรุงรักษาเครื่องมือที่ใช้ในการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง (เช่น ตู้สำหรับติดตามความคงสภาพที่สภาวะ) ตามหลักการที่ระบุไว้ในหมวด ๓ อาคารสถานที่และเครื่องมือ และภาคผนวก ๑๕ การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

๓๐. โปรโตคอลสำหรับการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ต้องครอบคลุมถึงวันสิ้นอายุของผลิตภัณฑ์สมุนไพรนั้น และอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๓๐.๑ จำนวนรุ่นผลิตสำหรับแต่ละความแรง และขนาดรุ่นผลิต (ถ้ามี)

๓๐.๒ วิธีการทดสอบทางกายภาพ เคมี จุลชีววิทยา และชีววิทยา

๓๐.๓ เกณฑ์การยอมรับ

๓๐.๔ อ้างอิงวิธีการทดสอบที่ใช้

๓๐.๕ รายละเอียดของระบบภาชนะบรรจุและการปิด

๓๐.๖ ช่วงเวลาการทดสอบที่เวลาต่างๆ

๓๐.๗ รายละเอียดของสภาวะการเก็บ โดยเฉพาะสภาวะในการทดสอบให้ใช้ตามประกาศที่เกี่ยวข้อง (ถ้ามี)

๓๐.๘ พารามิเตอร์ที่เฉพาะเจาะจงอื่นๆ สำหรับแต่ละผลิตภัณฑ์สมุนไพร (ถ้ามี)

๓๑. โปรโตคอลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องอาจแตกต่างจากการศึกษาความคงสภาพแบบระยะยาวที่ได้ยื่นขออนุญาตทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร แจ้งรายละเอียด จดแจ้งไว้ โดยมีข้อแม้ว่าต้องมีการให้เหตุผลที่สมควรและระบุไว้ในโปรโตคอล (เช่น ความถี่ของการทดสอบ หรือปรับให้เป็นปัจจุบันตามประกาศที่เกี่ยวข้อง (ถ้ามี))

๓๒. จำนวนรุ่นผลิตและความถี่ของการทดสอบ ต้องให้ข้อมูลเพียงพอสำหรับการวิเคราะห์แนวโน้ม นอกจากมีเหตุผลเพียงพอ ให้ทำการติดตามความคงสภาพอย่างน้อย ๑ รุ่นผลิตต่อปี ในทุกความแรงและทุกประเภทของวัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ใช้ เว้นแต่ไม่มีการผลิตในระหว่างปี สำหรับผลิตภัณฑ์ที่การตรวจติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องซึ่งปกติทดสอบโดยใช้สัตว์ทดลองและไม่มีวิธีการอื่นที่เหมาะสมซึ่งผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ความถี่ของการทดสอบอาจจะพิจารณาจากความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องอาจนำหลักการของการออกแบบแบบแบรกเกตติง และการออกแบบแบบเมทริกซิงมาใช้ หากมีการระบุเหตุผลตามหลักวิทยาศาสตร์ในโปรโตคอล

๓๓. ในบางสถานการณ์ การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องอาจมีการเพิ่มจำนวนรุ่นผลิตที่ศึกษา เช่น เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงหรือมีความเบี่ยงเบนอย่างมีนัยสำคัญในกระบวนการหรือวัสดุการบรรจุ รวมถึงการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม หรือการนำกลับมาใช้ใหม่

๓๔. ต้องมีผลของการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องให้กับบุคลากรหลัก โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมาย การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องที่สถานที่อื่นนอกเหนือจากสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์รอบบรรจุหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องมีข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษรระหว่างหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง รายงานผลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องให้มีเก็บไว้ที่สถานที่ที่ได้รับอนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร เพื่อให้ตรวจสอบได้โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

๓๕. การไม่ผ่านข้อกำหนดหรือแนวโน้มที่มีความผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ ต้องมีการสืบสวนหาสาเหตุการยืนยันผลของการไม่ผ่านข้อกำหนดหรือแนวโน้มเชิงลบที่มีนัยสำคัญซึ่งส่งผลต่อผลิตภัณฑ์รุ่นที่ถูกปล่อยผ่านในท้องตลาด ต้องมีการรายงานต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผลกระทบที่เป็นไปได้ต่อแต่ละรุ่นผลิตในท้องตลาดต้องพิจารณาตามที่ระบุไว้ในหมวด ๘ ข้อร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์และต้องแจ้งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

๓๖. ผลสรุปของข้อมูลทั้งหมด รวมถึงผลสรุปแต่ละช่วงเวลาของแผนการติดตาม ต้องเขียนเป็นลายลักษณ์อักษรและเก็บรักษาไว้ ผลสรุปนี้ต้องมีการทบทวนเป็นระยะ

การถ่ายทอดทางเทคนิคสำหรับวิธีการทดสอบ

๓๗. ก่อนการถ่ายทอดวิธีการทดสอบ ผู้ถ่ายทอดต้องทวนสอบว่าวิธีการทดสอบนั้นสอดคล้องกับที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้งหรือเอกสารทางเทคนิคที่เกี่ยวข้อง การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบเดิมต้องได้รับการทบทวนเพื่อให้แน่ใจว่าสอดคล้องกับข้อกำหนด

ปัจจุบันของประกาศที่เกี่ยวข้อง (ถ้ามี) ต้องทำการวิเคราะห์ช่องว่างและบันทึกไว้เพื่อระบุการตรวจสอบความถูกต้องเพิ่มเติมและต้องดำเนินการก่อนเริ่มกระบวนการถ่ายทอด

๓๘. การถ่ายทอดวิธีการทดสอบจากห้องปฏิบัติการหนึ่ง (ห้องปฏิบัติการที่ถ่ายทอด) ไปยังอีกห้องหนึ่ง (ห้องปฏิบัติการรับการถ่ายทอด) ต้องอธิบายในโปรโตคอลอย่างละเอียด

๓๙. โปรโตคอลการถ่ายทอด อย่างน้อยต้องประกอบด้วยพารามิเตอร์ต่อไปนี้

๓๙.๑ การระบุการทดสอบที่จะดำเนินการและวิธีการทดสอบที่เกี่ยวข้องซึ่งอยู่ระหว่างการถ่ายทอด

๓๙.๒ การระบุความจำเป็นในการฝึกอบรมเพิ่มเติม

๓๙.๓ การระบุสารมาตรฐานและตัวอย่างที่จะทดสอบ

๓๙.๔ การระบุเงื่อนไขเฉพาะของสภาวะการขนส่งและการจัดเก็บตัวอย่างทดสอบ

๓๙.๕ เกณฑ์การยอมรับต้องอ้างอิงบนพื้นฐานของการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีในปัจจุบันและเป็นไปตามข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

๔๐. การเบี่ยงเบนจากโปรโตคอลต้องมีการสืบสวนก่อนกระบวนการถ่ายทอดเสร็จสิ้น รายงานการถ่ายทอดต้องบันทึกผลการเปรียบเทียบของกระบวนการ หากเป็นไปได้ต้องระบุส่วนที่ต้องการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำของวิธีทดสอบ

๔๑. ในกรณีที่มีข้อกำหนดเฉพาะที่เหมาะสมระบุไว้ในแนวทางอื่น ต้องนำมาอ้างถึงในการถ่ายทอดวิธีทดสอบนั้น (เช่น Near Infrared Spectroscopy)

หมวด ๗

การจ้างหน่วยงานภายนอก

หลักการ

กิจกรรมใดที่อยู่ภายใต้หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ที่มีการจ้างหน่วยงานภายนอกดำเนินการ ต้องมีการกำหนด ตกลง และควบคุมอย่างเหมาะสม เพื่อหลีกเลี่ยงความเข้าใจผิดที่อาจจะส่งผลให้ผลิตภัณฑ์หรือการดำเนินงานมีคุณภาพไม่เป็นที่น่าพอใจ ต้องมีสัญญาที่เป็นลายลักษณ์อักษรระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง ซึ่งกำหนดบทบาทและความรับผิดชอบของแต่ละฝ่ายอย่างชัดเจน ระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรของผู้ว่าจ้างต้องระบุวิธีการที่ผู้ที่ได้รับมอบหมายในการรับรองผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นผลิตเพื่อการปล่อยผ่านใช้ความรับผิดชอบของตนอย่างเต็มที่

หมายเหตุ: เนื้อหาในหมวดนี้เกี่ยวข้องกับความรับผิดชอบของผู้ผลิตที่มีต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่งเป็นผู้อนุญาตการผลิตและให้การอนุญาตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ทั้งนี้ มิได้มีเจตนาที่จะส่งผลกระทบต่อความรับผิดของผู้รับจ้างและผู้ว่าจ้างที่มีต่อผู้บริโภค โดยความรับผิดดังกล่าวอยู่ภายใต้บทบัญญัติอื่นแห่งกฎหมายภายในประเทศ

ข้อกำหนดทั่วไป

๑. ต้องจัดทำสัญญาเป็นลายลักษณ์อักษรให้ครอบคลุมการจ้างหน่วยงานภายนอก ผลิตภัณฑ์หรือการดำเนินงานที่เกี่ยวข้อง รวมถึงข้อตกลงทางเทคนิคที่เกี่ยวข้องภายใต้สัญญาดังกล่าว

๒. ข้อตกลงทั้งหมดสำหรับการจ้างหน่วยงานภายนอก รวมถึงข้อเสนอในการเปลี่ยนแปลงด้านเทคนิคหรือข้อตกลงอื่น ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดที่บังคับใช้ และสอดคล้องกับทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้งของผลิตภัณฑ์นั้น (หากมี)

๓. กรณีที่ผู้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร ใบรับแจ้งรายละเอียด หรือใบรับจดแจ้งและผู้ผลิตไม่ใช่รายเดียวกัน ต้องมีการจัดทำข้อตกลงที่เหมาะสม โดยคำนึงถึงหลักการที่ระบุไว้ในหมวดนี้

ผู้ว่าจ้าง

๔. ระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรของผู้ว่าจ้างต้องครอบคลุมถึงการควบคุมและการทบทวนการจ้างหน่วยงานภายนอก โดยผู้ว่าจ้างต้องมีความรับผิดชอบในการทำให้มั่นใจว่ามีกระบวนการในการควบคุมการจ้างหน่วยงานภายนอก กระบวนการเหล่านี้ต้องรวมถึงหลักการการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ซึ่งประกอบด้วย:

๔.๑ ก่อนการจ้างหน่วยงานภายนอก ผู้ว่าจ้างต้องรับผิดชอบในการประเมินข้อกฎหมาย ความเหมาะสมและความสามารถของผู้รับจ้างในการดำเนินกิจกรรมให้สำเร็จ โดยผู้ว่าจ้างมีหน้าที่ในการทำให้มั่นใจว่ามีการปฏิบัติตามหลักการและแนวทางของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตที่กำหนดไว้ในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้

๔.๒ ผู้ว่าจ้างต้องให้ข้อมูลและความรู้ที่จำเป็นทั้งหมดแก่ผู้รับจ้าง เพื่อให้สามารถดำเนินการตามสัญญาจ้างอย่างถูกต้องตามข้อกำหนดที่บังคับใช้ และทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร แจ้งรายละเอียด จดแจ้งสำหรับผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้อง ผู้ว่าจ้างต้องมั่นใจว่าผู้รับจ้างตระหนักถึงปัญหาที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์หรืองานที่ทำซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อสถานที่ เครื่องมือ บุคลากร วัตถุอื่นหรือผลิตภัณฑ์อื่น ของผู้รับจ้าง

๔.๓ ผู้ว่าจ้างต้องตรวจติดตามและทบทวนผลการดำเนินงานของผู้รับจ้าง รวมถึงการระบุและการดำเนินการปรับปรุงที่จำเป็น

๕. ผู้ว่าจ้างต้องรับผิดชอบในการทบทวนและประเมินบันทึกและผลที่เกี่ยวข้องกับการจ้างหน่วยงานภายนอก และต้องทำให้มั่นใจโดยผู้ว่าจ้าง หรือโดยการรับรองจากผู้ที่ได้รับมอบหมายจากผู้รับจ้างว่า ผลิตภัณฑ์และวัตถุทั้งหมดที่ได้รับจากผู้รับจ้างได้ผ่านกระบวนการตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตและ ทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง

ผู้รับจ้าง

๖. ผู้รับจ้างต้องสามารถดำเนินงานตามที่ผู้ว่าจ้างกำหนดได้อย่างน่าพอใจ เช่น มีสถานที่ เครื่องมือ ความรู้ ประสบการณ์ และบุคลากรที่มีความสามารถ อย่างเพียงพอ

๗. ผู้รับจ้างต้องมั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ วัตถุ และความรู้ที่ได้รับมามีความเหมาะสมตามวัตถุประสงค์การใช้งาน

๘. ผู้รับจ้างต้องไม่มอบหมายงานที่ได้รับภายใต้สัญญานี้ให้แก่บุคคลที่สาม โดยไม่ได้รับการประเมินและการอนุมัติจากผู้ว่าจ้าง หากมีข้อตกลงระหว่างผู้รับจ้างและบุคคลที่สามต้องมั่นใจว่าข้อมูลและความรู้รวมถึงผลการประเมินความเหมาะสมของบุคคลที่สามเป็นในลักษณะเดียวกับที่มีระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้างเดิม

๙. ผู้รับจ้างต้องไม่ทำการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดในสัญญาจ้าง โดยไม่ได้รับอนุญาต เนื่องจากอาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของการจ้างหน่วยงานภายนอก

๑๐. ผู้รับจ้างต้องเข้าใจว่าการจ้างหน่วยงานภายนอก รวมถึงการวิเคราะห์ตามสัญญาจ้าง อาจต้องได้รับการตรวจประเมินโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

สัญญาจ้าง

๑๑. สัญญาจ้างต้องทำขึ้นระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้างซึ่งต้องกำหนดความรับผิดชอบของแต่ละฝ่ายและกระบวนการสื่อสารที่เกี่ยวข้องกับการจ้างหน่วยงานภายนอก เกณฑ์เทคนิคของสัญญาจ้างต้องทำโดยผู้มีความรู้ความสามารถที่เหมาะสมในการจ้างหน่วยงานภายนอก และหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต ข้อตกลงทั้งหมดสำหรับการจ้างหน่วยงานภายนอกต้องเป็นไปตามข้อกำหนดที่บังคับใช้และ ทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้งสำหรับผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้อง และเห็นพ้องกันทั้งสองฝ่าย

๑๒. สัญญาจ้างต้องระบุอย่างชัดเจนว่าคู่สัญญาฝ่ายใดมีความรับผิดชอบในการดำเนินการแต่ละขั้นตอนของการจ้างหน่วยงานภายนอก เช่น การจัดการความรู้ การถ่ายทอดเทคโนโลยี ห่วงโซ่อุปทาน การจ้างช่วง การควบคุมคุณภาพและการจัดซื้อวัตถุ การทดสอบและการปล่อยผ่านวัตถุ การดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพ (รวมถึงการควบคุมระหว่างกระบวนการ การสุ่มตัวอย่างและการวิเคราะห์)

๑๓. บันทึกทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการจ้างหน่วยงานภายนอก เช่น บันทึกการผลิต บันทึกการวิเคราะห์และการกระจายผลิตภัณฑ์สมุนไพร และตัวอย่างอ้างอิง ต้องเก็บหรือจัดให้มีโดยผู้ว่าจ้าง บันทึกที่เกี่ยวข้องกับการประเมินคุณภาพของผลิตภัณฑ์ในกรณีที่มีข้อร้องเรียนหรือสงสัยว่ามีข้อบกพร่อง หรือเพื่อการสืบสวนในกรณีที่สงสัยว่าเป็นผลิตภัณฑ์ปลอม ต้องสามารถเข้าถึงได้และระบุไว้ในขั้นตอนการดำเนินงานที่เกี่ยวข้องของผู้ว่าจ้าง

๑๔. สัญญาจ้างต้องระบุให้ผู้ว่าจ้างสามารถทำการตรวจประเมินการจ้างหน่วยงานภายนอก ซึ่งดำเนินการโดยผู้รับจ้างหรือผู้รับจ้างช่วง

หมวด ๘

ข้อร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

หลักการ

เพื่อปกป้องสุขภาพของผู้บริโภค ต้องจัดให้มีระบบและวิธีการปฏิบัติที่เหมาะสมในการบันทึก ประเมิน สืบสวน และทบทวนข้อร้องเรียน รวมถึงข้อบกพร่องด้านคุณภาพที่อาจเกิดขึ้น และหากจำเป็นให้ดำเนินการเรียกคืนผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำหรับมนุษย์ และผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยจากเครือข่ายการกระจายผลิตภัณฑ์สมุนไพรอย่างมีประสิทธิภาพและรวดเร็ว ต้องนำหลักการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพมาใช้ในการสืบสวนและประเมินข้อบกพร่องด้านคุณภาพ และในกระบวนการตัดสินใจเกี่ยวกับการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ ปฏิบัติการแก้ไขและป้องกัน และปฏิบัติการลดความเสี่ยง แนวทางที่เกี่ยวข้องกับหลักการเหล่านี้ระบุไว้ในหมวด ๑

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาต้องได้รับแจ้งอย่างทันท่วงทีในกรณีที่พบข้อบกพร่องด้านคุณภาพที่ได้รับการยืนยัน (การผลิตที่บกพร่อง การเสื่อมสภาพของผลิตภัณฑ์ การตรวจพบการปลอมแปลง ความไม่สอดคล้องกับทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้งหรือเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ หรือปัญหาคุณภาพร้ายแรงอื่น) ของผลิตภัณฑ์สมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย ซึ่งอาจส่งผลให้ต้องเรียกคืนผลิตภัณฑ์หรือมีข้อจำกัดที่ผิดปกติในการจัดส่ง ในกรณีที่พบว่าผลิตภัณฑ์ในท้องตลาดไม่สอดคล้องตามทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง ต้องแจ้งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาโดยอ้างอิงถึงกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

ในกรณีของการจ้างหน่วยงานภายนอก สัญญาจ้างต้องระบุบทบาทและความรับผิดชอบของผู้ผลิต ผู้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร ใบรับแจ้งรายละเอียด และใบรับจดแจ้ง และ/หรือ ผู้สนับสนุนการวิจัย และบุคคลที่สามที่เกี่ยวข้องในการประเมิน การตัดสินใจ การเผยแพร่ข้อมูล และปฏิบัติการลดความเสี่ยงที่เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ที่บกพร่อง แนวทางที่เกี่ยวข้องกับสัญญาจ้างระบุไว้ในหมวด ๗ สัญญาจ้างดังกล่าวต้องระบุวิธีการติดต่อผู้รับผิดชอบของแต่ละฝ่ายสำหรับการจัดการข้อบกพร่องด้านคุณภาพและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ด้วย

บุคลากรและองค์กร

๑. บุคลากรที่ได้รับการฝึกอบรมอย่างเหมาะสมและมีประสบการณ์ต้องเป็นผู้รับผิดชอบในการจัดการสืบสวนข้อร้องเรียนและข้อบกพร่องด้านคุณภาพ และในการตัดสินใจเกี่ยวกับมาตรการที่จะนำมาใช้จัดการความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากปัญหาเหล่านั้น รวมถึงการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ บุคลากรเหล่านี้ต้องเป็นอิสระจากฝ่ายขายและการตลาด เว้นแต่จะมีเหตุผลอันสมควร หากบุคลากรเหล่านี้ไม่รวมถึงผู้มีอำนาจหน้าที่ในการรับรองการปล่อยผ่านรุ่นการผลิตที่เกี่ยวข้อง ผู้มีอำนาจหน้าที่ดังกล่าวต้องได้รับแจ้งอย่างเป็นทางการเกี่ยวกับการสืบสวน การดำเนินการลดความเสี่ยง และการดำเนินการเรียกคืนผลิตภัณฑ์อย่างทันท่วงที

๒. ต้องจัดให้มีบุคลากรที่ได้รับการฝึกอบรมและทรัพยากรอย่างเพียงพอสำหรับการจัดการ การประเมิน การสืบสวน และการทบทวนข้อร้องเรียนและข้อบกพร่องด้านคุณภาพ และสำหรับการดำเนินการเพื่อลดความเสี่ยง นอกจากนี้ต้องจัดให้มีบุคลากรที่ได้รับการฝึกอบรมและทรัพยากรอย่างเพียงพอสำหรับการจัดการการประสานงานกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาด้วย

๓. ต้องพิจารณาการใช้ทีมสหวิทยาการ ซึ่งรวมถึงบุคลากรด้านการจัดการคุณภาพที่ได้รับการฝึกอบรมอย่างเหมาะสม

๔. ในสถานการณ์ที่การจัดการข้อร้องเรียนและข้อบกพร่องด้านคุณภาพดำเนินการโดยส่วนกลางขององค์กร ต้องมีการจัดทำเอกสารระบุบทบาทและความรับผิดชอบของแต่ละฝ่ายที่เกี่ยวข้อง อย่างไรก็ตาม การจัดการจากส่วนกลางต้องไม่ส่งผลให้เกิดความล่าช้าในการสืบสวนและการจัดการปัญหา

วิธีการปฏิบัติการจัดการและสืบสวนข้อร้องเรียน รวมถึงข้อบกพร่องด้านคุณภาพที่อาจเกิดขึ้น

๕. ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรซึ่งอธิบายการดำเนินการเมื่อได้รับข้อร้องเรียน ข้อร้องเรียนทั้งหมดต้องได้รับการบันทึกและประเมินเพื่อพิจารณาว่ามีโอกาสเป็นข้อบกพร่องด้านคุณภาพหรือเป็นปัญหาอื่น

๖. ต้องให้ความสนใจเป็นพิเศษในการพิจารณาว่าข้อร้องเรียนหรือข้อบกพร่องด้านคุณภาพที่สงสัยนั้นเกี่ยวข้องกับการปลอมแปลงผลิตภัณฑ์หรือไม่

๗. ข้อร้องเรียนทั้งหมดที่ได้รับอาจไม่ใช่ข้อบกพร่องด้านคุณภาพที่แท้จริง ข้อร้องเรียนที่ไม่บ่งชี้ถึงโอกาสในการเกิดข้อบกพร่องด้านคุณภาพก็ต้องได้รับการบันทึกอย่างเหมาะสมและสื่อสารไปยังกลุ่มหรือบุคลากรที่เกี่ยวข้องซึ่งรับผิดชอบในการสืบสวนและจัดการข้อร้องเรียนนั้น เช่น เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่น่าสงสัย

๘. ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่พร้อมใช้เพื่ออำนวยความสะดวกในการสืบสวนคุณภาพของผลิตภัณฑ์สมุนไพรในรุ่นผลิตที่สงสัย เพื่อสนับสนุนการสืบสวนกรณีที่มีรายงานว่าเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่น่าสงสัย

๙. เมื่อเริ่มสืบสวนข้อบกพร่องด้านคุณภาพ ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่ครอบคลุมอย่างน้อยในประเด็นต่อไปนี้:

๙.๑ การอธิบายข้อบกพร่องด้านคุณภาพที่ได้รับรายงาน

๙.๒ การพิจารณาขอบเขตของข้อบกพร่องด้านคุณภาพ ต้องพิจารณาการตรวจสอบหรือการทดสอบตัวอย่างอ้างอิงและ/หรือตัวอย่างเก็บกันโดยเป็นส่วนหนึ่งของการดำเนินการ และในบางกรณี ต้องทำการทบทวนบันทึกการผลิต บันทึกการรับรองรุ่นผลิตภัณฑ์ และบันทึกการกระจายผลิตภัณฑ์ (โดยเฉพาะผลิตภัณฑ์ที่ไวต่ออุณหภูมิ)

๙.๓ การขอตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ที่บกพร่อง หรือที่ได้รับคืนจากผู้ร้องเรียน และเมื่อได้รับตัวอย่าง จำเป็นต้องทำการประเมินอย่างเหมาะสม

๙.๔ การประเมินความเสี่ยงที่เกิดจากข้อบกพร่องด้านคุณภาพ โดยพิจารณาจากความรุนแรงและขอบเขตของข้อบกพร่องด้านคุณภาพ

๙.๕ กระบวนการตัดสินใจที่นำมาใช้ในการพิจารณาความจำเป็นสำหรับการดำเนินการลดความเสี่ยงในเครือข่ายการกระจายผลิตภัณฑ์สมุนไพร เช่น การเรียกคืนผลิตภัณฑ์เฉพาะรุ่นหรือผลิตภัณฑ์ทั้งหมด หรือการดำเนินการอื่น

๙.๖ การประเมินผลกระทบของการเรียกคืนผลิตภัณฑ์อาจมีผลต่อการมีใช้ของผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำหรับผู้ป่วย ในตลาดที่ได้รับผลกระทบ และความจำเป็นในการแจ้งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเกี่ยวกับผลกระทบดังกล่าว

๙.๗ การสื่อสารทั้งภายในและภายนอกองค์กรที่ต้องดำเนินการเกี่ยวกับข้อบกพร่องด้านคุณภาพและการสืบสวนในกรณีดังกล่าว

๙.๘ การระบุสาเหตุหลักที่เป็นไปได้ของข้อบกพร่องด้านคุณภาพ

๙.๙ ความจำเป็นในการระบุและนำไปใช้ของปฏิบัติการแก้ไขและป้องกัน (CAPAs) ที่เหมาะสมสำหรับปัญหาดังกล่าว และการประเมินประสิทธิผลของปฏิบัติการแก้ไขและป้องกันเหล่านั้น

การสืบสวนและการตัดสินใจ

๑๐. ข้อมูลที่ได้รับรายงานเกี่ยวกับข้อบกพร่องด้านคุณภาพที่อาจเกิดขึ้นต้องได้รับการบันทึก รวมถึงรายละเอียดแรกเริ่มทั้งหมด ความถูกต้องและขอบเขตของข้อบกพร่องด้านคุณภาพที่ได้รับรายงานทั้งหมดต้องบันทึกและประเมินตามหลักการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ เพื่อสนับสนุนการตัดสินใจเกี่ยวกับระดับของการสืบสวนและการดำเนินการที่จำเป็น

๑๑. หากพบหรือสงสัยว่ามีข้อบกพร่องด้านคุณภาพในรุ่นผลิตใด ต้องพิจารณาตรวจสอบรุ่นผลิตอื่นด้วย และในบางกรณีต้องตรวจสอบผลิตภัณฑ์อื่น เพื่อพิจารณาว่าได้รับผลกระทบด้วยหรือไม่ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง รุ่นผลิตอื่นที่อาจมีบางส่วนของรุ่นที่บกพร่องหรือส่วนประกอบที่บกพร่อง ต้องได้รับการสืบสวนด้วย

๑๒. การสืบสวนข้อบกพร่องด้านคุณภาพต้องรวมถึงการทบทวนรายงานข้อบกพร่องด้านคุณภาพที่ผ่านมา หรือข้อมูลที่เกี่ยวข้องอื่น สำหรับการบ่งชี้ของปัญหาเฉพาะหรือปัญหาที่เกิดขึ้นซ้ำ ซึ่งต้องให้ความใส่ใจและอาจต้องมีการดำเนินการด้านกฎระเบียบเพิ่มเติม

๑๓. การตัดสินใจในระหว่างและภายหลังการสืบสวนข้อบกพร่องด้านคุณภาพ ต้องสะท้อนถึงระดับความเสี่ยงที่เกิดจากข้อบกพร่องด้านคุณภาพ รวมถึงความรุนแรงของการไม่สอดคล้องตามข้อกำหนดของทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง/เอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ หรือหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต การตัดสินใจดังกล่าวต้องกระทำอย่างทันท่วงทีเพื่อให้มั่นใจในความคงไว้ของความปลอดภัยของผู้ป่วยที่สัมพันธ์กับระดับความเสี่ยงที่เกิดจากประเด็นปัญหาเหล่านั้น

๑๔. ขณะที่ข้อมูลที่ครอบคลุมลักษณะและขอบเขตของข้อบกพร่องด้านคุณภาพในช่วงแรกของการสืบสวนยังไม่ครบถ้วน แต่กระบวนการตัดสินใจยังต้องทำให้มั่นใจว่ามีการดำเนินการลดความเสี่ยงที่เหมาะสมในช่วงเวลาที่เหมาะสมระหว่างการสืบสวนดังกล่าว การตัดสินใจและมาตรการทั้งหมดที่ดำเนินการอันเป็นผลมาจากข้อบกพร่องด้านคุณภาพจะต้องได้รับการบันทึกเป็นเอกสาร

๑๕. ผู้ผลิตต้องรายงานข้อบกพร่องด้านคุณภาพอย่างทันท่วงทีไปยังผู้รับใบสำคัญการทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร ใบรับแจ้งรายละเอียด ใบรับจดแจ้ง/ผู้สนับสนุนการวิจัย และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในกรณีที่ข้อบกพร่องด้านคุณภาพอาจส่งผลให้ต้องเรียกคืนผลิตภัณฑ์ หรือเกิดข้อจำกัดที่ผิดปกติในการส่งมอบผลิตภัณฑ์

การวิเคราะห์สาเหตุหลักและการดำเนินการแก้ไขและป้องกัน

๑๖. ต้องดำเนินการวิเคราะห์หาสาเหตุหลักในระดับที่เหมาะสมระหว่างการสืบสวนข้อบกพร่องด้านคุณภาพ ในกรณีที่ไม่สามารถระบุสาเหตุหลักของข้อบกพร่องด้านคุณภาพได้ ต้องพิจารณาระบุสาเหตุหลักที่เป็นไปได้มากที่สุดและดำเนินการแก้ไขสาเหตุเหล่านั้น

๑๗. ในกรณีที่สงสัยหรือพบว่าความผิดพลาดของมนุษย์เป็นสาเหตุของข้อบกพร่องด้านคุณภาพ ต้องมีเหตุผลสนับสนุนอย่างเป็นทางการ และต้องทำให้มั่นใจว่าไม่ได้มองข้ามข้อผิดพลาดหรือปัญหาที่เกิดจากกระบวนการ วิธีการปฏิบัติงาน หรือระบบที่มีอยู่

๑๘. ต้องระบุและดำเนินการปฏิบัติการแก้ไขและป้องกันที่เหมาะสมต่อข้อบกพร่องด้านคุณภาพ ต้องมีการตรวจติดตามและประเมินประสิทธิผลของปฏิบัติการดังกล่าว

๑๙. ต้องทบทวนการบันทึกข้อบกพร่องด้านคุณภาพ และวิเคราะห์แนวโน้มอย่างสม่ำเสมอ สำหรับปัญหาเฉพาะหรือปัญหาที่เกิดขึ้นซ้ำที่ต้องให้ความสนใจ

การเรียกคืนผลิตภัณฑ์และการดำเนินการลดความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น

๒๐. ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษร มีการทบทวนเป็นประจำและปรับให้เป็นปัจจุบันเมื่อจำเป็น เพื่อดำเนินการเรียกคืนผลิตภัณฑ์หรือดำเนินมาตรการลดความเสี่ยง

๒๑. หลังจากที่ผลิตภัณฑ์ได้วางจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว การเรียกเก็บผลิตภัณฑ์ใดๆ จากเครือข่ายการกระจายผลิตภัณฑ์สมุนไพรเป็นผลมาจากข้อบกพร่องด้านคุณภาพ ต้องถือว่าเป็นการเรียกคืนและจัดการในฐานะการเรียกคืน (ข้อกำหนดนี้ไม่ได้ใช้กับการเรียกเก็บ (หรือการส่งคืน) ตัวอย่างผลิตภัณฑ์จากเครือข่ายการกระจายผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อช่วยในการสืบสวนปัญหา/รายงานเกี่ยวกับข้อบกพร่องด้านคุณภาพ)

๒๒. การดำเนินการเรียกคืนต้องสามารถดำเนินการได้อย่างรวดเร็วและในเวลาใดก็ได้ ในบางกรณีอาจจำเป็นต้องเริ่มดำเนินการเรียกคืนเพื่อปกป้องสุขภาพของประชาชนก่อนที่จะทราบสาเหตุหลักและขอบเขตทั้งหมดของข้อบกพร่องด้านคุณภาพ

๒๓. บันทึกการจัดจำหน่ายรุ่นผลิต/ผลิตภัณฑ์ต้องมีให้พร้อมสำหรับบุคคลที่รับผิดชอบการเรียกคืนสามารถเข้าถึงได้ทันที และต้องมีข้อมูลที่เพียงพอเกี่ยวกับผู้ค้าส่งและลูกค้าที่ได้รับการจัดส่งโดยตรง (พร้อมที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์และ/หรือหมายเลขโทรสาร ทั้งในและนอกเวลาทำการ รุ่นผลิตและปริมาณที่จัดส่ง) รวมถึงข้อมูลสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ส่งออกและตัวอย่างทางการแพทย์

๒๔. ในกรณีของผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย ต้องระบุสถานที่ทำการวิจัยทั้งหมดและบ่งชี้ประเทศปลายทาง ในกรณีผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยที่ได้รับทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้งแล้ว ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยต้องประสานงานกับผู้สนับสนุนการวิจัยแจ้งผู้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร ใบรับแจ้งรายละเอียด ใบรับจดแจ้งทราบถึงข้อบกพร่องด้านคุณภาพ ที่อาจเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ได้รับอนุญาต ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติการเปิดเผย (unblinding) อย่างรวดเร็วสำหรับผลิตภัณฑ์ปกปิดการรักษา (blinded product) ในกรณีที่จำเป็นสำหรับการเรียกคืนโดยทันที ผู้สนับสนุน

การวิจัยต้องทำให้มั่นใจว่าวิธีการปฏิบัติดังกล่าวจะเปิดเผยข้อมูลของผลิตภัณฑ์ปกปิดการรักษาเท่าที่จำเป็นเท่านั้น

๒๕. ต้องพิจารณาว่าการดำเนินการเรียกคืนต้องครอบคลุมไปถึงขอบเขตใดในเครือข่ายการกระจายผลิตภัณฑ์สมุนไพร หลังจากการหารือกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยคำนึงถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อสุขภาพของประชาชน และผลกระทบจากการเรียกคืน นอกจากนี้ ต้องแจ้งให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบในกรณีที่ไม่มีการดำเนินการเรียกคืนสำหรับรุ่นผลิตที่บกพร่อง เนื่องจากรุ่นผลิตนั้นสิ้นอายุแล้ว (เช่น ในกรณีของผลิตภัณฑ์ที่มีอายุผลิตภัณฑ์สมุนไพรสั้น)

๒๖. ต้องแจ้งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบล่วงหน้า ในกรณีที่ตั้งใจจะเรียกคืนผลิตภัณฑ์สำหรับปัญหาที่ร้ายแรงมาก (เช่น ปัญหาที่อาจส่งผลกระทบร้ายแรงต่อสุขภาพของผู้ป่วย) อาจจำเป็นต้องดำเนินการลดความเสี่ยงอย่างรวดเร็ว (เช่น การเรียกคืนผลิตภัณฑ์) ก่อนที่จะแจ้งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบ หากเป็นไปได้ ต้องให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเห็นพ้องกับสิ่งที่ดำเนินการไปก่อนหน้านั้น

๒๗. ต้องพิจารณาด้วยว่าการดำเนินการเรียกคืนที่เสนออาจส่งผลกระทบต่อแต่ละตลาดในลักษณะที่แตกต่างกัน และหากเป็นเช่นนั้น ต้องพัฒนาปฏิบัติการลดความเสี่ยงที่เหมาะสมที่จำเพาะกับตลาด และหารือกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ต้องคำนึงถึงประโยชน์ทางการรักษาและความเสี่ยงจากการขาดแคลนผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ไม่มีผลิตภัณฑ์อื่นทดแทน ก่อนที่จะตัดสินใจดำเนินปฏิบัติการลดความเสี่ยง เช่น การเรียกคืน การตัดสินใจที่จะไม่ดำเนินลดความเสี่ยงซึ่งจำเป็นต้องดำเนินการต้องได้รับความเห็นพ้องจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาล่วงหน้า

๒๘. ผลิตภัณฑ์ที่เรียกคืนต้องระบุและจัดเก็บแยกในพื้นที่ที่ปลอดภัย ในระหว่างที่รอการตัดสินใจสำหรับรุ่นผลิตที่เรียกคืนทั้งหมดต้องได้รับการจัดการอย่างเป็นทางการและจัดทำเป็นเอกสาร เหตุผลสำหรับการตัดสินใจในการนำผลิตภัณฑ์ที่ถูกเรียกคืนกลับมาทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ต้องได้รับการบันทึกเป็นเอกสารและหารือกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา นอกจากนี้ต้องคำนึงถึงอายุของผลิตภัณฑ์ที่เหลืออยู่ของรุ่นผลิตที่นำมาทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่และนำออกสู่ตลาด

๒๙. ต้องบันทึกความคืบหน้าของกระบวนการเรียกคืนจนกระทั่งเสร็จสิ้น และจัดทำรายงานฉบับสุดท้ายซึ่งรวมถึงความสอดคล้องของปริมาณผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่จัดส่งและที่ได้รับคืนของผลิตภัณฑ์/รุ่นผลิตที่เกี่ยวข้อง

๓๐. ต้องมีการประเมินประสิทธิผลของระบบการเรียกคืนที่มีอยู่เป็นระยะ เพื่อยืนยันถึงความคงอยู่ของระบบที่สม่ำเสมอและเหมาะสมต่อการใช้งาน การประเมินดังกล่าวต้องครอบคลุมทั้งในเวลาทำการและนอกเวลาทำการ และต้องมีการดำเนินการจำลองการเรียกคืน การประเมินนี้ต้องได้รับการบันทึกเป็นเอกสารพร้อมระบุเหตุผลสนับสนุน

๓๑. นอกเหนือจากการเรียกคืน ยังมีปฏิบัติการอื่นในการลดความเสี่ยงที่อาจพิจารณานำมาใช้เพื่อจัดการความเสี่ยงที่เกิดจากข้อบกพร่องด้านคุณภาพ ปฏิบัติการดังกล่าวอาจรวมถึงการออกประกาศแจ้งเตือนไปยังบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ผลิตภัณฑ์รุ่นผลิตที่อาจมีข้อบกพร่อง ทั้งนี้ต้องพิจารณาเป็นกรณีไปและหารือกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

หมวด ๙

การตรวจสอบตนเอง

หลักการ

ต้องทำการตรวจสอบตนเองเพื่อให้มีการตรวจติดตามการปฏิบัติว่ามีการดำเนินการอย่างถูกต้องเป็นไปตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร รวมถึงเพื่อเป็นการเสนอแนะมาตรการการแก้ไขที่จำเป็น

๑. ต้องมีการตรวจสอบบุคลากร อาคารสถานที่ เครื่องมือ การดำเนินการด้านเอกสาร การดำเนินการผลิต การควบคุมคุณภาพ การจำหน่ายผลิตภัณฑ์สมุนไพร การจัดการที่เกี่ยวข้องกับการร้องเรียนและการเรียกเก็บคืน และการตรวจสอบตนเองในช่วงเวลาตามที่มีการกำหนดไว้ล่วงหน้า เพื่อทวนสอบว่ามีความสอดคล้องกับหลักการของการประกันคุณภาพ

๒. การตรวจสอบตนเองต้องทำอย่างเป็นอิสระและดำเนินการตามรายละเอียดที่กำหนด โดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถที่ได้รับมอบหมายจากองค์กร หรืออาจตรวจสอบโดยผู้ตรวจประเมินอิสระที่เป็นผู้เชี่ยวชาญจากภายนอก

๓. ต้องมีการบันทึกการตรวจสอบตนเองทั้งหมด รายงานการตรวจสอบต้องประกอบด้วยข้อสังเกตระหว่างการตรวจสอบ และข้อเสนอแนะสำหรับมาตรการการแก้ไข (ถ้ามี) รวมถึงต้องมีการบันทึกรายการของวิธีปฏิบัติการแก้ไข (Corrective action) ที่ต้องทำต่อไปด้วย

หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร
ส่วนที่ ๒ แนบท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข
เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขเกี่ยวกับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร
ตามพระราชบัญญัติผลิตภัณฑ์สมุนไพร พ.ศ. ๒๕๖๒
(ฉบับที่ ๓) พ.ศ. ๒๕๖๙

หมวด ๑

บทนำ

วัตถุประสงค์

เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ใช้บังคับเป็นหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตสำหรับสารสำคัญภายใต้ระบบที่เหมาะสมในการจัดการคุณภาพ และเพื่อช่วยให้มั่นใจว่าสารสำคัญนั้นเป็นไปตามข้อกำหนดด้านคุณภาพและความบริสุทธิ์ที่กำหนด

เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ ไม่ครอบคลุมเรื่องความปลอดภัยของบุคลากรที่ปฏิบัติงานในสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร รวมทั้งไม่ได้กำหนดวิธีการป้องกันสิ่งแวดล้อม โดยให้ไปอยู่ในการควบคุมภายใต้กฎหมายอื่นที่เกี่ยวข้อง

นอกจากนี้ เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ไม่รวมถึงข้อกำหนดในการอนุญาตผลิตภัณฑ์สมุนไพร หรือการปรับเปลี่ยนข้อกำหนดของตำราหรือตำรับที่รัฐมนตรีกำหนด และไม่ส่งผลต่อหน่วยงานที่รับผิดชอบในการจัดทำข้อกำหนดเกี่ยวกับการอนุญาตผลิตภัณฑ์สมุนไพร หรือออกใบอนุญาตผลิตของสารสำคัญ รวมทั้งข้อผูกพันทั้งหมดในเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับ การแจ้งรายละเอียดและการจดแจ้งผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องเป็นไปตามเงื่อนไขที่ได้รับรองไว้

ขอบข่าย

เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ใช้สำหรับการผลิตสารสำคัญที่ใช้ในผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำหรับมนุษย์ โดยใช้สำหรับการผลิตสารสำคัญชนิดปราศจากเชื้อที่ทำให้ปราศจากเชื้อทันที ภายหลังการผลิตซึ่งการทำให้ปราศจากเชื้อและเทคนิคปลอดเชื้อ สำหรับสารสำคัญปราศจากเชื้อให้ปฏิบัติตามหลักการและข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร รวมทั้ง ภาคผนวก ๑ การผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อ

“วัตถุตั้งต้นของสารสำคัญ” คือ วัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญที่ใช้ในการผลิตสารสำคัญและเป็นโครงสร้างส่วนสำคัญของสารสำคัญ วัตถุตั้งต้นของสารสำคัญสามารถที่จะจัดหาได้จากผู้ส่งมอบรายเดียวหรือหลายราย ภายใต้สัญญาหรือข้อตกลงทางการค้า หรือที่ผลิตขึ้นเอง โดยปกติ มีการกำหนดโครงสร้างและคุณสมบัติทางเคมีของวัตถุตั้งต้นของสารสำคัญไว้

ผู้ผลิตต้องออกแบบและบันทึกเหตุผลสำหรับจุดเริ่มต้นของการผลิตสารสำคัญ สำหรับกระบวนการสังเคราะห์เป็นจุดที่สารตั้งต้นของสารสำคัญถูกนำเข้าสู่กระบวนการ สำหรับกระบวนการอื่นๆ (เช่น การหมัก การสกัด การทำให้บริสุทธิ์) อาจพิจารณาเหตุผลเป็นกรณีไป ตามตารางที่ ๑ แสดงถึงจุดที่สารตั้งต้นของสารสำคัญถูกนำเข้าสู่กระบวนการ จากจุดดังกล่าว ต้องนำหลักเกณฑ์ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขในส่วนนี้มาใช้ในขั้นตอนของการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และ/หรือสารสำคัญทางเภสัชกรรม รวมถึงการตรวจสอบความถูกต้องของขั้นตอนของกระบวนการวิกฤตที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของสารสำคัญ อย่างไรก็ตาม ต้องทราบว่าผู้ผลิตที่เลือกจะตรวจสอบความถูกต้องของขั้นตอนของกระบวนการอาจไม่กำหนดให้ขั้นตอนเหล่านั้น เป็นขั้นตอนวิกฤตก็ได้

โดยปกติจะนำหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ไปใช้กับขั้นตอนที่แสดงไว้ด้วยเครื่องหมายดอกจัน (*) ในตารางที่ ๑ แต่ตารางดังกล่าวไม่ได้แสดงขั้นตอนทั้งหมดอย่างครบถ้วนสมบูรณ์ ทั้งนี้ ความเข้มงวดในการปฏิบัติตาม หลักเกณฑ์

และวิธีการในการผลิตสารสำคัญจะต้องเพิ่มขึ้นจากขั้นตอนเริ่มต้นจนถึงขั้นตอนสุดท้ายของกระบวนการผลิตสารสำคัญ การทำ ให้บริสุทธิ์ และการบรรจุหีบห่อ กระบวนการทางกายภาพของการผลิตสารสำคัญ เช่น การทำแกรนูล การเคลือบ หรือวิธีการจัดการทางกายภาพของขนาดอนุภาค (เช่น การบด การลดขนาดอนุภาคให้เล็กลง) อย่างน้อยต้องปฏิบัติตามเอกสาร หลักเกณฑ์ในส่วนนี้

เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ไม่บังคับใช้กับขั้นตอนก่อนที่จะนำ “วัตถุตั้งต้นของสารสำคัญ (AI Starting Material)” เข้าสู่กระบวนการ

นอกเหนือจากการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ส่วนที่ ๒ นี้แล้ว ให้ปฏิบัติตามภาคผนวกอื่นตามที่เกี่ยวข้องด้วย

ตารางที่ ๑ การใช้เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

รูปแบบของการผลิต	หลักเกณฑ์ในส่วนนี้ใช้บังคับกับขั้นตอนที่นำมาใช้ในการผลิตประเภทนี้				
การผลิตสารเคมี	การผลิตวัตถุตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม	***การนำวัตถุตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเข้าสู่กระบวนการ**	***การผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต**	***การแยก และการทำให้บริสุทธิ์**	***กระบวนการทางกายภาพ และการบรรจุหีบห่อ**
สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ได้จากสัตว์	การรวบรวม หรือเก็บเกี่ยว อวัยวะ ของเหลว หรือเนื้อเยื่อ	การตัด การผสม และ/หรือ กระบวนการเริ่มต้น	***การนำวัตถุตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเข้าสู่กระบวนการ**	***การแยก และการทำให้บริสุทธิ์**	***กระบวนการทางกายภาพ และการบรรจุหีบห่อ**
สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่สกัดจากพืช	การรวบรวม หรือเก็บเกี่ยวพืช	การตัด และการสกัดเริ่มต้น	***การนำวัตถุตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเข้าสู่กระบวนการ**	***การแยก และการทำให้บริสุทธิ์**	***กระบวนการทางกายภาพ และการบรรจุหีบห่อ**
สารสกัดจากสมุนไพรที่ใช้เป็นสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม	การรวบรวม หรือเก็บเกี่ยวพืช	การรวบรวม หรือเก็บเกี่ยวพืช		***การตัด และการสกัดเริ่มต้น**	***การสกัดในขั้นตอนต่อไป**
กระบวนการทางกายภาพ และการบรรจุหีบห่อ	การรวบรวมพืช และ/หรือ การเพาะปลูก และการเก็บเกี่ยว	การตัด/การบด			***กระบวนการทางกายภาพ และการบรรจุหีบห่อ**
เทคโนโลยีชีวภาพ : การหมัก/การเพาะเลี้ยงเซลล์	การจัดตั้งธนาคารเซลล์แม่บท และธนาคารเซลล์ที่ใช้งาน	***การบำรุงรักษาธนาคารเซลล์ที่ใช้งาน**	***การเพาะเลี้ยงเซลล์ และ/หรือ การหมัก**	***การแยก และการทำให้บริสุทธิ์**	***กระบวนการทางกายภาพ และการบรรจุหีบห่อ**
การหมักแบบตั้งเติมเพื่อผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม	การจัดตั้งธนาคารเซลล์	การบำรุงรักษาธนาคารเซลล์	***การนำเซลล์เข้าสู่การหมัก**	***การแยก และการทำให้บริสุทธิ์**	***กระบวนการทางกายภาพ และการบรรจุหีบห่อ**

หมวด ๒

การจัดการคุณภาพ

หลักการ

๑. คุณภาพเป็นความรับผิดชอบของทุกคนที่เกี่ยวข้องกับการผลิต

๒. ผู้ผลิตต้องจัดให้มีระบบ จัดทำเอกสาร และมีการใช้ระบบที่มีประสิทธิภาพสำหรับจัดการกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ซึ่งต้องอาศัยการมีส่วนร่วมอย่างเต็มที่ของบุคลากรด้านการบริหารจัดการ และบุคลากรด้านการผลิตอย่างเหมาะสม

๓. ระบบสำหรับการจัดการคุณภาพต้องประกอบด้วยโครงสร้างขององค์กร วิธีการปฏิบัติกระบวนการ และทรัพยากร รวมทั้งกิจกรรมที่จำเป็น เพื่อให้เกิดความเชื่อมั่นว่าสารสำคัญเป็นไปตามข้อกำหนดด้านคุณภาพและความบริสุทธิ์ กิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพทั้งหมดต้องมีการกำหนด และจัดทำเป็นเอกสาร

๔. ต้องจัดให้มีหน่วยงานคุณภาพที่แยกเป็นอิสระจากฝ่ายผลิต ซึ่งรับผิดชอบทั้งด้านการประกันคุณภาพและการควบคุมคุณภาพ อาจเป็นรูปแบบของหน่วยงานประกันคุณภาพ และหน่วยงานควบคุมคุณภาพแยกจากกัน หรือเป็นหน่วยงานเดียวหรือเป็นกลุ่มงาน ขึ้นกับขนาดและโครงสร้างขององค์กร

๕. ต้องกำหนดบุคคลที่ได้รับมอบหมายให้ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญ

๖. ต้องมีการบันทึกทุกกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพขณะที่มีการปฏิบัติงาน

๗. ความเบี่ยงเบนจากวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ต้องมีการบันทึกพร้อมคำอธิบาย ต้องมีการสืบสวนหาสาเหตุของความเบี่ยงเบนวิกฤต และบันทึกผลการสืบสวนพร้อมข้อสรุปไว้เป็นเอกสาร

๘. ต้องไม่มีการปล่อยผ่าน หรือใช้วัตถุใดๆ ก่อนที่หน่วยงานคุณภาพจะประเมินคุณภาพเสร็จสิ้น เว้นแต่มีระบบที่เหมาะสม (เช่น การปล่อยผ่านภายใต้การกักกันตามที่ระบุในหมวด ๑๐ หัวข้อวิธีการปฏิบัติงานในการจัดส่ง ข้อ ๓ หรือการใช้วัตถุดิบ หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่รอการประเมินผลจนเสร็จสิ้น)

๙. ต้องจัดให้มีวิธีการปฏิบัติในการแจ้งเรื่องจัดการเกี่ยวกับการตรวจประเมินข้อบกพร่องตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ปัญหาคุณภาพของผลิตภัณฑ์ และการดำเนินการต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง (เช่น ข้อร้องเรียนเกี่ยวกับคุณภาพ การเรียกคืนผลิตภัณฑ์ การดำเนินการตามกฎหมาย) ให้เป็นไปตามระยะเวลาที่กฎหมายกำหนด

๑๐. เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์คุณภาพ ต้องมีการออกแบบ และใช้ระบบคุณภาพร่วมกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร การควบคุมคุณภาพ และการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพอย่างถูกต้อง

การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

๑๑. การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ คือ กระบวนการที่เป็นระบบสำหรับการประเมิน การควบคุม การสื่อสาร และการทบทวนความเสี่ยงต่อคุณภาพของสารสำคัญ โดยสามารถนำไปประยุกต์ได้ทั้งการเตรียมการล่วงหน้า และการทบทวนย้อนหลัง

๑๒. ระบบการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องมั่นใจได้ว่า

๑๒.๑ การประเมินความเสี่ยงต่อคุณภาพต้องใช้พื้นฐานความรู้ทางวิทยาศาสตร์ ประสบการณ์เกี่ยวกับกระบวนการ และต้องเชื่อมโยงไปสู่การคุ้มครองผู้ป่วยโดยผ่านการสื่อสารกับผู้ใช้สารสำคัญ

๑๒.๒ ระดับของความพยายาม ความเป็นทางการ และเอกสารของกระบวนการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องสัมพันธ์กับระดับของความเสี่ยง

ตัวอย่างกระบวนการและการประยุกต์ใช้การบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ อาจปฏิบัติตามคำแนะนำ เรื่อง Quality risk management, Annex 20 ของ PIC/S GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS ANNEXES: PE 009-16 (Annexes) 1 February 2022 และฉบับที่แก้ไขเพิ่มเติม

ความรับผิดชอบของหน่วยงานคุณภาพ

๑๓. หน่วยงานคุณภาพต้องมีส่วนร่วมในทุกเรื่องที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพ

๑๔. หน่วยงานคุณภาพต้องทบทวน และอนุมัติเอกสารทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพที่เหมาะสม

๑๕. ความรับผิดชอบหลักของหน่วยงานคุณภาพที่เป็นอิสระต้องไม่มีการมอบหมายให้หน่วยงานอื่นดำเนินการแทน โดยต้องกำหนดความรับผิดชอบทั้งหมดเป็นลายลักษณ์อักษร และอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๑๕.๑ ปล่อยผ่าน หรือไม่ปล่อยผ่านสารสำคัญทั้งหมด และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต สำหรับนำไปใช้นอกการควบคุมของผู้ผลิต

๑๕.๒ จัดให้มีระบบปล่อยผ่านหรือไม่ปล่อยผ่านวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต วัสดุการบรรจุ รวมทั้งฉลาก

๑๕.๓ ทบทวนขั้นตอนของกระบวนการวิกฤตต่าง ๆ ในบันทึกการดำเนินการผลิต และบันทึกการควบคุมคุณภาพที่เสร็จสิ้นแล้ว เพื่อที่จะปล่อยผ่านสารสำคัญก่อนการจัดส่ง

๑๕.๔ สืบสวนหาสาเหตุความเบี่ยงเบนวิกฤตพร้อมดำเนินการแก้ไข

๑๕.๕ อนุมัติข้อกำหนด และคำแนะนำการดำเนินการผลิตทั้งหมด

๑๕.๖ อนุมัติวิธีปฏิบัติทั้งหมดที่มีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ

๑๕.๗ จัดให้มีการตรวจสอบตนเอง

๑๕.๘ อนุมัติการจ้างผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญ

๑๕.๙ อนุมัติการเปลี่ยนแปลงใดๆ ที่มีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ

๑๕.๑๐ ทบทวน และอนุมัติโปรโตคอล และรายงานการตรวจสอบความถูกต้อง

๑๕.๑๑ สืบสวนหาสาเหตุของข้อร้องเรียนที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพ พร้อมดำเนินการแก้ไข

๑๕.๑๒ บำรุงรักษา และสอบเทียบเครื่องมือวิกฤตโดยใช้ระบบที่มีประสิทธิภาพ

๑๕.๑๓ ทดสอบวัตถุด้วยวิธีที่เหมาะสม และจัดทำรายงานผลการทดสอบ

๑๕.๑๔ จัดให้มีข้อมูลความคงสภาพสำหรับสนับสนุนวันที่ทดสอบซ้ำ หรือวันสิ้นอายุ และสภาวะการจัดเก็บของสารสำคัญ และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

๑๕.๑๕ ดำเนินการทบทวนคุณภาพของผลิตภัณฑ์ (ตามที่ระบุในหัวข้อการทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์)

ความรับผิดชอบสำหรับกิจกรรมการดำเนินการผลิต

๑๖. ความรับผิดชอบต่อกิจกรรมการดำเนินการผลิตต้องกำหนดไว้เป็นลายลักษณ์อักษร และอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๑๖.๑ จัดทำ ทบทวน อนุมัติ และแจกจ่ายคำแนะนำสำหรับการดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ ตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้

๑๖.๒ ดำเนินการผลิตสารสำคัญ และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตตามข้อแนะนำ ที่ได้รับการอนุมัติแล้ว

๑๖.๓ ทบทวนบันทึกการดำเนินการผลิตทั้งหมด และทำให้มั่นใจว่าบันทึกมีการลงข้อมูลพร้อมลายมือชื่อครบถ้วนสมบูรณ์

๑๖.๔ ทำให้มั่นใจว่ามีการประเมินและจัดทำรายงานความเบี่ยงเบนในการดำเนินการผลิตทั้งหมด และความเบี่ยงเบนวิกฤตต้องสืบสวนหาสาเหตุและบันทึกสรุปผล

๑๖.๕ ทำให้มั่นใจว่าสิ่งอำนวยความสะดวกในการดำเนินการผลิตสะอาด และผ่านการกำจัดเชื้อที่เหมาะสม

๑๖.๖ สอบเทียบอุปกรณ์ที่จำเป็น และเก็บบันทึกไว้

๑๖.๗ บำรุงรักษาสถานที่และเครื่องมือ และเก็บบันทึกไว้

๑๖.๘ ทบทวนและอนุมัติโปรโตคอลและรายงานการตรวจสอบความถูกต้อง

๑๖.๙ ประเมินผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงในผลิตภัณฑ์ กระบวนการ หรือเครื่องมือ

๑๖.๑๐ ทำให้มั่นใจว่าการเปลี่ยนแปลงผลิตภัณฑ์ กระบวนการ เครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก และอุปกรณ์ที่ถูกดัดแปลงแก้ไข มีคุณสมบัติเหมาะสม

การตรวจสอบภายใน (การตรวจสอบตนเอง)

๑๗. เพื่อให้สอดคล้องตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตสำหรับสารสำคัญ ต้องมีการตรวจสอบตนเองอย่างสม่ำเสมอตามระยะเวลาที่กำหนด ซึ่งผ่านการอนุมัติแล้ว

๑๘. ข้อบกพร่องที่ตรวจพบ และการดำเนินการแก้ไข ต้องจัดทำเป็นเอกสาร และนำเสนอให้ฝ่ายบริหารที่รับผิดชอบขององค์กรทราบ การดำเนินการแก้ไขที่ได้รับความเห็นชอบแล้วจะต้องดำเนินการให้แล้วเสร็จอย่างมีประสิทธิผลในระยะเวลาที่กำหนด

การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์

๑๙. ต้องมีการทบทวนคุณภาพของสารสำคัญเป็นประจำทุกปี และเป็นลายลักษณ์อักษร โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนความสม่ำเสมอของกระบวนการ ซึ่งอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๑๙.๑ การทบทวนเกี่ยวกับผลของการควบคุมระหว่างกระบวนการที่เป็นจุดวิกฤต และผลการทดสอบสารสำคัญในหัวข้อที่วิกฤต

๑๙.๒ การทบทวนทุกรุ่นผลิตที่พบว่าไม่ผ่านข้อกำหนด

๑๙.๓ การทบทวนเกี่ยวกับทุกความเบี่ยงเบนวิกฤต หรือความไม่สอดคล้องตามข้อกำหนด และการสืบสวนหาสาเหตุที่เกี่ยวข้อง

๑๙.๔ การทบทวนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ หรือวิธีวิเคราะห์

๑๙.๕ การทบทวนเกี่ยวกับผลของการตรวจติดตามความคงสภาพ

๑๙.๖ การทบทวนเกี่ยวกับการคืนผลิตภัณฑ์ ข้อร้องเรียน และการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพทั้งหมด

๑๙.๗ การทบทวนความเหมาะสมเพียงพอของการปฏิบัติการแก้ไข

๒๐. ผลของการทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์ต้องมีการประเมิน และนำมาใช้พิจารณาว่าจะต้องมีดำเนินการแก้ไข หรือตรวจสอบความถูกต้องซ้ำหรือไม่ เหตุผลในการปฏิบัติการแก้ไขจะต้องจัดทำเป็นเอกสาร การปฏิบัติการแก้ไขที่ได้รับความเห็นชอบแล้ว ต้องดำเนินการให้แล้วเสร็จอย่างมีประสิทธิผลในระยะเวลาที่กำหนด

หมวด ๓

บุคลากร

คุณสมบัติของบุคลากร

๑. ต้องมีจำนวนบุคลากรที่เพียงพอซึ่งผ่านการรับรองในด้านการศึกษา การฝึกอบรม และ/หรือ ประสบการณ์ในการปฏิบัติงานและควบคุมการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญ

๒. ความรับผิดชอบของบุคลากรทุกคนที่ร่วมในการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญทางเภสัชกรรม ต้องระบุให้ชัดเจนเป็นลายลักษณ์อักษร

๓. ต้องดำเนินการฝึกอบรมอย่างสม่ำเสมอโดยบุคลากรที่มีคุณสมบัติเหมาะสม และอย่างน้อยต้องครอบคลุมงานที่รับผิดชอบ รวมทั้งหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตโดยต้องมีการเก็บรักษาบันทึกการฝึกอบรมและการฝึกอบรมต้องมีการประเมินเป็นระยะๆ

สุขอนามัยของบุคลากร

๔. บุคลากรต้องปฏิบัติตามหลักสุขอนามัยและสุขลักษณะที่ดี

๕. บุคลากรต้องสวมใส่เสื้อผ้าที่สะอาดเหมาะสมสำหรับกิจกรรมการผลิตในส่วนที่เกี่ยวข้อง และต้องมีการเปลี่ยนเสื้อผ้าตามความเหมาะสม หากจำเป็น ต้องมีการสวมเครื่องป้องกันเพิ่มเติม เช่น อุปกรณ์คลุมศีรษะ ใบหน้า มือ และแขน เป็นต้น เพื่อป้องกันการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญ

๖. บุคลากรต้องหลีกเลี่ยงการสัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ

๗. การสูบบุหรี่ การรับประทานอาหาร การดื่มเครื่องดื่ม การเคี้ยวของขบเคี้ยว และการจัดเก็บอาหาร ต้องจำกัดไว้ในพื้นที่ที่กำหนดโดยแยกออกจากพื้นที่ผลิต

๘. บุคลากรที่ป่วยจากโรคติดเชื้อ หรือมีบาดแผลเปิดบนผิวหนังของร่างกาย ต้องไม่เข้าร่วมในกิจกรรมที่อาจทำให้เกิดความเสียหายต่อคุณภาพของสารสำคัญ บุคลากรที่มีการเจ็บป่วยที่ชัดเจน หรือเกิดบาดแผลเปิด (ไม่ว่าได้รับการวินิจฉัยทางการแพทย์ หรือจากการสังเกตการณ์ของหัวหน้างาน) ต้องไม่ให้ปฏิบัติหน้าที่ในกิจกรรมที่อาจมีผลเสียต่อคุณภาพของสารสำคัญ จนกว่าจะหายเป็นปกติ หรือได้รับการวินิจฉัยจากบุคลากรทางการแพทย์แล้วว่า การเข้าร่วมกิจกรรมของบุคลากรนั้นจะไม่เกิดความเสี่ยงต่อความปลอดภัย หรือคุณภาพของสารสำคัญ

ที่ปรึกษา

๙. ที่ปรึกษาที่ให้คำแนะนำเกี่ยวกับการผลิต และการควบคุมของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ ต้องมีการศึกษา การฝึกอบรม และประสบการณ์ในสาขาที่เกี่ยวข้องอย่างเพียงพอเพื่อให้คำแนะนำในเรื่องที่ได้รับการว่าจ้าง

๑๐. ต้องเก็บรักษาบันทึกโดยระบุชื่อ ที่อยู่ คุณสมบัติ และรูปแบบของการบริการของที่ปรึกษา

หมวด ๔

อาคารและสิ่งอำนวยความสะดวก

การออกแบบและการก่อสร้าง

๑. อาคารและสิ่งอำนวยความสะดวกที่ใช้ในการผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญทางเภสัชกรรม ต้องกำหนดสถานที่ ออกแบบ และสร้างขึ้นในลักษณะที่ง่ายต่อการทำความสะอาด การบำรุงรักษา และการดำเนินงาน ตามความเหมาะสมกับชนิดและขั้นตอนในการผลิต รวมทั้งต้องออกแบบ สิ่งอำนวยความสะดวกเพื่อลดการปนเปื้อนที่อาจจะเกิดขึ้น ในกรณีที่มีข้อกำหนดทางจุลชีววิทยาสำหรับ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารสำคัญต้องออกแบบสิ่งอำนวยความสะดวกต่าง ๆ เพื่อจำกัดการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ที่ไม่เป็นที่ยอมรับตามความเหมาะสม

๒. อาคารและสิ่งอำนวยความสะดวกต้องมีพื้นที่เพียงพอสำหรับการจัดวางเครื่องมือและวัตถุต่างๆ ให้เป็นระเบียบเรียบร้อย เพื่อป้องกันการปะปนและการปนเปื้อน

๓. หากตัวเครื่องมือมีระบบป้องกันวัตถุต่างๆ ที่เพียงพอ เช่น ระบบปิด หรือระบบกักเก็บ จึงจะสามารถตั้งเครื่องมือนั้นไว้ภายนอกได้

๔. ทิศทางการไหลของวัตถุและบุคลากรภายในอาคาร หรือสิ่งอำนวยความสะดวกต้องออกแบบเพื่อป้องกันการปะปนหรือการปนเปื้อน

๕. ต้องกำหนดพื้นที่ หรือมีระบบควบคุมอื่นๆ สำหรับกิจกรรมต่อไปนี้

๕.๑ การรับสินค้า การพิสูจน์เอกลักษณ์ การสุ่มตัวอย่าง และการกักกันของวัตถุที่เข้ามา การรอการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน

๕.๒ การกักกันก่อนการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่านของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญทางเภสัชกรรม

๕.๓ การสุ่มตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญ

๕.๔ การกักวัตถุที่ไม่ผ่านก่อนที่จะทำลาย เช่น การส่งคืน การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม หรือการทำลาย เป็นต้น

๕.๕ การจัดเก็บวัตถุที่ปล่อยผ่านแล้ว

๕.๖ การดำเนินการผลิต

๕.๗ การดำเนินงานสำหรับการบรรจุหีบห่อ และการติดฉลาก

๕.๘ การดำเนินงานในห้องปฏิบัติการ

๖. ต้องจัดสิ่งอำนวยความสะดวกสำหรับการชำระล้าง และห้องสุขาที่สะอาด และเพียงพอสำหรับบุคลากร สิ่งอำนวยความสะดวกสำหรับการชำระล้างต้องติดตั้งระบบน้ำร้อนและน้ำเย็นอย่างเหมาะสม มีสบู่หรือน้ำยาชำระล้าง มีเครื่องเป่าอากาศแห้งหรือกระดาษเช็ดมือที่ใช้ครั้งเดียว และต้องแยกสิ่งอำนวยความสะดวก

สำหรับการชำระล้างและห้องสุขาออกจากพื้นที่ผลิตแต่ให้สามารถเข้าถึงได้ง่าย ต้องมีสิ่งอำนวยความสะดวกที่เพียงพอสำหรับการชำระร่างกาย หรือการเปลี่ยนเสื้อผ้า ตามความเหมาะสม

๗. บริเวณควบคุมคุณภาพ และการดำเนินงานในห้องปฏิบัติการต้องแยกออกจากบริเวณการดำเนินการผลิต กรณีการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต สามารถตั้งอยู่ในพื้นที่การดำเนินการผลิตได้ หากการดำเนินการผลิตไม่ส่งผลกระทบต่อความแม่นยำของการวัดทางห้องปฏิบัติการ และการดำเนินงานทางห้องปฏิบัติการต้องไม่ส่งผลกระทบต่อการดำเนินการผลิต หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ

ระบบสนับสนุนการผลิต

๘. ระบบสนับสนุนการผลิตทั้งหมดที่อาจมีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ [เช่น ไอน้ำ ก๊าซ อากาศอัด และระบบอากาศ (heating, ventilation and air conditioning)] ต้องมีการตรวจรับรอง และตรวจติดตามอย่างเหมาะสม และต้องมีการดำเนินการเมื่อเกินขีดจำกัด รวมถึงต้องจัดให้มีแผนผังของระบบ สนับสนุนการผลิต

๙. ต้องมีระบบหมุนเวียนอากาศ ระบบกรองอากาศ และระบบระบายอากาศออกสู่ภายนอกที่เพียงพอตามความเหมาะสม ต้องออกแบบและสร้างระบบเหล่านี้เพื่อลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อน และการปนเปื้อนข้าม รวมถึงเครื่องมือสำหรับการควบคุมความดันอากาศ จุลินทรีย์ ฝุ่น ความชื้น และอุณหภูมิ ที่เหมาะสมกับขั้นตอนของการผลิต ต้องให้ความใส่ใจเป็นพิเศษกับบริเวณที่สารสำคัญสัมผัสกับสิ่งแวดล้อม

๑๐. อากาศที่หมุนเวียนกลับเข้าสู่บริเวณผลิตต้องมีการตรวจวัดที่เหมาะสม เพื่อควบคุมความเสี่ยงในการปนเปื้อน และการปนเปื้อนข้าม

๑๑. ท่อที่ติดตั้งถาวรต้องมีการบ่งชี้อย่างเหมาะสม โดยใช้ระบบการควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ ระบบเอกสาร การบ่งชี้ท่อแต่ละสาย หรือใช้วิธีอื่น ๆ ต้องติดตั้งท่อในตำแหน่งที่หลีกเลี่ยงความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ

๑๒. ท่อระบายน้ำทิ้งต้องมีขนาดเพียงพอ และต้องมี ช่องว่างอากาศ หรืออุปกรณ์อื่นที่เหมาะสม เพื่อป้องกันการไหลย้อนกลับ

น้ำ

๑๓. น้ำที่ใช้ในการผลิตสารสำคัญ ต้องแสดงให้เห็นว่ามีความเหมาะสมสำหรับการใช้งาน

๑๔. น้ำที่ใช้ในกระบวนการ อย่างน้อยต้องเป็นไปตามเกณฑ์คุณภาพน้ำดื่มตามแนวทางปฏิบัติขององค์การอนามัยโลก เว้นแต่กรณีที่กำหนดเป็นอย่างอื่น

๑๕. หากการใช้น้ำดื่มไม่เพียงพอที่จะประกันคุณภาพของสารสำคัญ และต้องการ ใช้ข้อกำหนดคุณภาพน้ำด้านเคมี หรือด้านจุลชีววิทยาที่เข้มงวดกว่า ต้องจัดทำข้อกำหนดที่เหมาะสมสำหรับคุณลักษณะทางกายภาพหรือเคมี ปริมาณจุลินทรีย์ สิ่งมีชีวิตที่ไม่เป็นที่ยอมรับ หรือเอนโดท็อกซิน

๑๖. กรณีน้ำที่ใช้ในกระบวนการได้รับการจัดการโดยผู้ผลิต เพื่อให้ผ่านเกณฑ์คุณภาพที่นิยามไว้ ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง และติดตามกระบวนการจัดการด้านคุณภาพภายใต้ขีดจำกัดปฏิบัติการอย่างเหมาะสม

๑๗. กรณีผู้ผลิตสารสำคัญชนิดไม่ปราศจากเชื้อทั้งที่ตั้งใจ หรือกล่าวอ้างว่าเหมาะ สำหรับใช้ในกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อ น้ำที่ใช้ในขั้นตอนการแยกและการทำให้บริสุทธิ์ในขั้นสุดท้าย ต้องมีการติดตามและควบคุมจำนวนจุลินทรีย์ทั้งหมด จุลินทรีย์ที่ไม่เป็นที่ยอมรับ และเอนโดท็อกซิน

การกักเก็บ

๑๘. ต้องมีบริเวณผลิตแยกเฉพาะ รวมถึงสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบอากาศ และเครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินการผลิตสารที่มีโอกาสเกิดการแพ้สูง เช่น เพนนิซิลลิน เซฟาโลสปอริน

๑๙. ต้องจัดให้มีบริเวณแยกเฉพาะหากมีการใช้วัตถุที่มีเชื้อ หรือมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาสูง หรือมีพิษ (เช่น สเตียรอยด์บางชนิด หรือสารต้านมะเร็งชนิดเป็นพิษต่อเซลล์) เว้นแต่มีการจัดทำและบำรุงรักษาตามวิธีการปฏิบัติในการทำลายฤทธิ์ และการทำความสะอาดที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

๒๐. ต้องจัดทำ และดำเนินมาตรการที่เหมาะสม เพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้ามที่เกิดจากการเคลื่อนย้ายบุคลากร และวัตถุ ฯลฯ จากบริเวณแยกเฉพาะแห่งหนึ่งไปยังอีกแห่งหนึ่ง

๒๑. การดำเนินการผลิต (รวมถึงการชั่ง การบด หรือการบรรจุ) ของวัตถุที่ไม่ใช้เป็นส่วนผสมในสารสำคัญสมุนไพรที่มีความเป็นพิษสูง เช่น สารฆ่าวัชพืช และสารฆ่าสัตว์รังควาน ต้องไม่ดำเนินการในอาคารเดียวกัน หรือใช้เครื่องมือเดียวกันกับที่ ใช้ในการผลิตสารสำคัญ การดูแลและการเก็บรักษาวัตถุที่ไม่ใช้เป็นส่วนผสมในสารสำคัญสมุนไพรที่มีความเป็นพิษสูงต้องแยกจากสารสำคัญ

แสงสว่าง

๒๒. ต้องมีแสงสว่างเพียงพอในทุกบริเวณ เพื่อสะดวกในการดำเนินงานในการทำความสะอาด การบำรุงรักษา และการดำเนินงานต่าง ๆ ได้อย่างเหมาะสม

สิ่งปฏิกูลและขยะ

๒๓. สิ่งปฏิกูล ขยะ และของเสียอื่นๆ (เช่น ของแข็ง ของเหลว หรือก๊าซที่เกิดขึ้นจากการผลิต) ทั้งจากภายในอาคาร ตัวอาคาร และบริเวณโดยรอบต้องกำจัดทิ้งในลักษณะที่ปลอดภัย และถูกหลักสุขอนามัย ภายในระยะเวลาที่กำหนด ต้องแสดงสถานะของภาชนะและท่อสำหรับของเสียให้ชัดเจน

สุขอนามัยและการบำรุงรักษา

๒๔. อาคารที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญต้องมีการบำรุงรักษาอย่างเหมาะสม รวมทั้งมีการซ่อมแซมและรักษาไว้ในสภาพที่สะอาด

๒๕. ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติ สำหรับการมอบหมายความรับผิดชอบด้านสุขอนามัย การกำหนดตารางการทำความสะอาด วิธีการ เครื่องมือ และวัตถุที่ใช้ในการทำความสะอาด ทั้งอาคาร และสิ่งอำนวยความสะดวกต่างๆ ไว้เป็นลายลักษณ์อักษร

๒๖. ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการใช้สารกำจัดหนู สารกำจัดแมลง สารฆ่าเชื้อรา สารรมควัน และสารทำความสะอาดและฆ่าเชื้อเพื่อป้องกันการปนเปื้อนเครื่องมือ วัตถุดิบ วัสดุ การบรรจุ ฉลาก ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญ

หมวด ๕

เครื่องมือที่ใช้ในกระบวนการ

การออกแบบและการก่อสร้าง

๑. เครื่องมือที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญต้องออกแบบ อย่างเหมาะสม และมีขนาดเพียงพอ รวมถึงต้องจัดวางให้เหมาะสมสำหรับการใช้งาน การทำความสะอาด การฆ่าเชื้อ และการบำรุงรักษา

๒. พื้นผิวของเครื่องมือที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญ ต้องไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญที่สัมผัสเกินกว่า ข้อกำหนดที่จัดทำขึ้นอย่างเป็นทางการ หรือข้อกำหนดอื่น

๓. ต้องใช้เครื่องมือสำหรับการดำเนินการผลิตตามช่วงการทำงานของเครื่องมือนั้น

๔. ต้องระบุเครื่องมือหลัก (เช่น ถังปฏิกิริยา ภาชนะสำหรับจัดเก็บ) ที่ติดตั้งอย่างถาวรตาม สายการผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ

๕. สารที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของเครื่องมือ เช่น สารหล่อลื่น น้ำยาทำความร้อน หรือสารหล่อเย็น ต้องไม่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ เนื่องจากอาจทำให้คุณภาพไม่เป็นไป ตามข้อกำหนดที่จัดทำขึ้นอย่างเป็นทางการ หรือข้อกำหนดอื่น รวมทั้งต้องมีการประเมินความเบี่ยงเบนใดๆ ที่เกิดขึ้น เพื่อให้มั่นใจว่าจะไม่มีผลเสียต่อวัตถุต่าง ๆ ทั้งนี้อย่างน้อยต้องใช้สารหล่อลื่นและน้ำมันที่มีมาตรฐาน เทียบเท่ากับที่ใช้ในอุตสาหกรรมอาหาร

๖. ต้องใช้เครื่องมือที่เป็นระบบปิด หรือระบบกักเก็บตามความเหมาะสม กรณีที่ใช้เครื่องมือระบบเปิด หรือมีการเปิดใช้เครื่องมือต้องปฏิบัติตามข้อควรระวังที่เหมาะสม เพื่อลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อน

๗. ต้องมีการเก็บรักษาแผนผังที่เป็นปัจจุบันสำหรับเครื่องมือ และการติดตั้งในส่วนของระบบวิกฤต (เช่น ระบบการทำงานของเครื่องมือ และระบบสนับสนุนการผลิต)

การบำรุงรักษาและการทำความสะอาดเครื่องมือ

๘. ต้องกำหนดตารางเวลาและวิธีการปฏิบัติ (รวมถึงการมอบหมายความรับผิดชอบ) สำหรับการบำรุงรักษาเครื่องมือเชิงป้องกัน

๙. ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการทำความสะอาดเครื่องมือ และการปล่อยผ่านเครื่องมือที่สะอาดแล้วดังกล่าวไปใช้ในการผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญต้องมีรายละเอียดวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาดอย่างเพียงพอที่จะช่วยให้ผู้ปฏิบัติงาน ทำความสะอาดเครื่องมือแต่ละชนิดในลักษณะที่ทำซ้ำได้ และมีประสิทธิผล วิธีการปฏิบัติเหล่านี้อย่างน้อย ต้องประกอบด้วย

๙.๑ การมอบหมายความรับผิดชอบในการทำความสะอาดเครื่องมือ

๙.๒ กำหนดเวลาการทำความสะอาด และการฆ่าเชื้อตามความเหมาะสม

๙.๓ คำอธิบายอย่างชัดเจนเกี่ยวกับวิธีการและวัตถุที่ใช้ รวมถึงวิธีการเจือจางสารทำความสะอาดที่ใช้ในการทำความสะอาดเครื่องมือ

๙.๔ คำแนะนำสำหรับการถอดและประกอบชิ้นส่วนของเครื่องมือแต่ละชิ้น เพื่อให้มั่นใจว่าจะสามารถทำความสะอาดได้อย่างเหมาะสม

๙.๕ ข้อแนะนำในการนำสิ่งที่บ่งชี้ถึงรุ่นผลิตก่อนหน้าออกจากเครื่องมือก่อนการทำความสะอาด

๙.๖ ข้อแนะนำในการป้องกันเครื่องมือที่ผ่านการทำความสะอาดจากการปนเปื้อนก่อนใช้งาน

๙.๗ การตรวจสอบความสะอาดของเครื่องมือทันทีก่อนใช้งาน (หากสามารถทำได้)

๙.๘ การกำหนดระยะเวลานานที่สุดที่ยอมรับได้ภายหลังเสร็จสิ้นกระบวนการผลิต จนถึงการทำความสะอาดเครื่องมือ

๑๐. ต้องทำความสะอาด จัดเก็บเครื่องมือและเครื่องใช้ และฆ่าเชื้อ หรือทำให้ปราศจากเชื้อตามความเหมาะสม เพื่อป้องกันการปนเปื้อนหรือตกค้างของวัตถุใดๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญเกินกว่าข้อกำหนดที่เป็นทางการหรือข้อกำหนดอื่นที่จัดทำไว้

๑๑. กรณีที่มีการใช้เครื่องมือในการดำเนินการผลิตแบบต่อเนื่อง (continuous) หรือแบบแยกเวลาผลิตในรุ่นผลิตติดต่อกันสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญชนิดเดียวกันต้องมีการทำความสะอาดเครื่องมือตามช่วงเวลาที่เหมาะสม เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการปนเปื้อน และการตกค้างของสารปนเปื้อน (เช่น สารเสื่อมสลาย หรือจุลินทรีย์ปนเปื้อนในระดับที่ไม่เป็นที่ยอมรับ)

๑๒. เครื่องมือที่ไม่ได้แยกใช้เฉพาะ ต้องมีการทำความสะอาดระหว่างการดำเนินการผลิตของวัตถุดิบที่ต่างชนิดกันเพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้าม

๑๓. ต้องกำหนดเกณฑ์การยอมรับสำหรับสารตกค้าง และการเลือกวิธีการทำความสะอาดและชนิดของสารทำความสะอาดไว้ให้ชัดเจน

๑๔. ต้องระบุส่วนประกอบ และสถานะความสะอาดของเครื่องมือด้วยวิธีการที่เหมาะสม

การสอบเทียบ

๑๕. เครื่องมือที่ใช้สำหรับการควบคุม การชั่ง การตวง การวัด การตรวจติดตาม และการทดสอบที่วิกฤต เพื่อประกันคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ ต้องสอบเทียบตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้เป็นลายลักษณ์อักษร และตามระยะเวลาที่กำหนดไว้

๑๖. การสอบเทียบเครื่องมือต้องดำเนินการโดยใช้มาตรฐานที่สืบย้อนกลับได้ถึงมาตรฐานที่ได้รับการรับรอง (ถ้ามี)

๑๗. ต้องเก็บรักษาบันทึกการสอบเทียบ

๑๘. ต้องแสดงสถานะการสอบเทียบที่เป็นปัจจุบันของเครื่องมือวิกฤต

๑๙. ต้องไม่ใช้เครื่องมือที่ไม่ผ่านเกณฑ์การสอบเทียบ

๒๐. ต้องมีการสืบสวนหาสาเหตุย้อนหลัง เพื่อพิจารณาผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญเมื่อพบความเบี่ยงเบนจากมาตรฐานการสอบเทียบของเครื่องมือวิกฤต นับตั้งแต่ผลการสอบเทียบครั้งล่าสุดที่ผ่านเกณฑ์

ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

๒๑. ต้องตรวจสอบความถูกต้องของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ความลึก และขอบข่ายของการตรวจสอบความถูกต้องขึ้นอยู่กับความหลากหลาย ความซับซ้อน และความวิกฤตของการประยุกต์ใช้คอมพิวเตอร์

๒๒. การตรวจรับรองการติดตั้ง และการตรวจรับรองการทำงานที่เหมาะสม ต้องแสดงให้เห็นถึงความเหมาะสมของฮาร์ดแวร์ และซอฟต์แวร์ของคอมพิวเตอร์ในการดำเนินงานที่ได้รับมอบหมาย

๒๓. ซอฟต์แวร์ที่จำหน่ายเชิงพาณิชย์ซึ่งได้รับการรับรองคุณภาพแล้ว ไม่จำเป็นต้องตรวจสอบในระดับเดียวกัน ถ้าระบบที่มีอยู่ไม่ได้ตรวจสอบความถูกต้องในขณะที่ทำการติดตั้ง สามารถทำการตรวจสอบผลความถูกต้องย้อนหลังได้ หากมีการดำเนินการด้านเอกสารที่เหมาะสม

๒๔. ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ต้องมีการควบคุมที่เพียงพอเพื่อป้องกันการเข้าถึง หรือการเปลี่ยนแปลงข้อมูลโดยผู้ที่ไม่ได้รับมอบหมาย ต้องมีการควบคุมเพื่อป้องกันการตกหล่นของข้อมูล (เช่น ระบบถูกปิด และ ข้อมูลที่ไม่ได้บันทึก) ต้องมีการบันทึกข้อมูลการเปลี่ยนแปลง คือ สิ่งที่เปลี่ยนแปลง การทำรายการก่อนหน้า ผู้ทำการเปลี่ยนแปลง และเวลาที่มีการเปลี่ยนแปลง

๒๕. ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการทำงาน และการบำรุงรักษาระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

๒๖. กรณีที่ทำรายการข้อมูลวิกฤตด้วยตนเองต้องมีการตรวจสอบเพิ่มเติมกับความถูกต้องของการทำรายการ ซึ่งสามารถทำได้โดยผู้ปฏิบัติงานคนที่สอง หรือโดยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

๒๗. ต้องบันทึก และสืบสวนหาสาเหตุกรณีที่เกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ซึ่ง ส่งผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ หรือความน่าเชื่อถือของข้อมูล หรือผลการทดสอบ

๒๘. การเปลี่ยนแปลงระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติสำหรับการเปลี่ยนแปลง และต้องได้รับการมอบหมายอย่างเป็นทางการ มีการบันทึกเป็นเอกสาร และได้รับการทดสอบ ต้องเก็บบันทึกการเปลี่ยนแปลงทั้งหมด รวมทั้งการดัดแปลง หรือการเพิ่มเติมที่เกิดขึ้นกับฮาร์ดแวร์ ซอฟต์แวร์ และส่วนประกอบที่วิกฤตอื่นของระบบ บันทึกเหล่านี้ต้องแสดงให้เห็นว่าระบบยังคงอยู่ในสถานะที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง

๒๙. หากระบบชำรุดเสียหาย หรือล้มเหลวอาจทำให้เกิดการสูญเสียข้อมูลอย่างถาวร ต้องมีระบบสำรองข้อมูลที่ทำให้มั่นใจในการปกป้องข้อมูลสำหรับระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ทั้งหมด

๓๐. การบันทึกข้อมูลสามารถใช้วิธีอื่นนอกเหนือจากระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ได้

หมวด ๖

การดำเนินการด้านเอกสารและการบันทึก

ระบบการดำเนินการด้านเอกสารและข้อกำหนด

๑. ต้องจัดทำ ทบทวน อนุมัติ และแจกจ่ายเอกสารทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ ตามวิธีการปฏิบัติที่ระบุไว้เป็นลายลักษณ์อักษร เอกสารดังกล่าวสามารถอยู่ในรูปแบบกระดาษ หรือรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์

๒. การจัดทำใหม่ การปรับปรุงแก้ไข การใช้แทน และการยกเลิกเอกสารทั้งหมด ต้องมีการควบคุม และเก็บรักษาประวัติการปรับปรุงไว้

๓. ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติเพื่อรักษาเอกสารที่เหมาะสมทั้งหมด (เช่น รายงานประวัติการพัฒนา รายงานการขยายขนาดการผลิต รายงานการถ่ายทอดเทคโนโลยี รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ บันทึกการฝึกอบรม บันทึกการดำเนินการผลิต บันทึกการควบคุม และบันทึกการแจกจ่าย) ต้องมีการระบุระยะเวลาสำหรับการเก็บรักษาเอกสารเหล่านี้

๔. บันทึกการดำเนินการผลิต การควบคุม และการกระจายผลิตภัณฑ์สมุนไพรทั้งหมด ต้องเก็บรักษาเป็นเวลาอย่างน้อย ๑ ปี นับจากวันสิ้นอายุของรุ่นผลิต สำหรับสารสำคัญที่กำหนดวันที่ทดสอบซ้ำต้องเก็บรักษาบันทึกไว้เป็นเวลาอย่างน้อย ๓ ปี หลังจากจำหน่ายหมด

๕. เมื่อมีการบันทึกรายการในบันทึก ต้องบันทึกด้วยหมึกที่ลบไม่ได้ในช่องว่างที่จัดเตรียมไว้สำหรับการบันทึกดังกล่าว ทันทีหลังจากดำเนินกิจกรรมต่างๆ และต้องระบุตัวตนของผู้ที่ทำการบันทึก การแก้ไขรายการบันทึกต้องมีวันที่และลงลายมือชื่อ และให้คงรายการเดิมไว้ให้อ่านได้

๖. ในระหว่างช่วงเวลาการเก็บรักษาบันทึกต้นฉบับ หรือสำเนาของบันทึกต้องมีไว้ ในสถานประกอบการที่มีกิจกรรม บันทึกต้องสามารถแสดงให้ดูได้ทันทีจากที่ใดๆ โดยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์ หรือวิธีการอื่นที่เป็นที่ยอมรับ

๗. ข้อกำหนด ข้อแนะนำ วิธีการปฏิบัติ และบันทึกสามารถเก็บรักษาต้นฉบับหรือสำเนาที่ถูกต้อง เช่น สำเนาภาพถ่าย ไมโครฟิล์ม หรือสำเนาต้นฉบับ หากใช้เทคนิคการลดขนาด เช่น การถ่ายภาพลงไมโครฟิล์ม หรือบันทึกอิเล็กทรอนิกส์ ต้องมีเครื่องมือในการเรียกคืนที่เหมาะสม และมีวิธีในการผลิตสำเนาถาวร

๘. ต้องจัดทำข้อกำหนดและบันทึกเป็นเอกสารสำหรับวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต สารสำคัญ ฉลาก และวัสดุการบรรจุ รวมถึงอุปกรณ์ช่วย ปะเก็น วัตถุอื่นๆ ที่ใช้ในกระบวนการผลิต ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญที่มีผลกระทบวิกฤตต่อคุณภาพ ต้องจัดทำเกณฑ์การยอมรับเป็นเอกสารสำหรับการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต

๙. หากใช้ลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์ในเอกสารต้องสามารถยืนยันตัวบุคคลได้ และมีระบบรักษาความปลอดภัย

บันทึกการทำความสะอาดและการใช้งานเครื่องมือ

๑๐. บันทึกการใช้งาน การทำความสะอาด การกำจัดเชื้อ และ/หรือการทำให้ปราศจากเชื้อ และการบำรุงรักษาเครื่องมือหลัก ต้องแสดงวันที่ เวลา (หากเหมาะสม) ผลิตภัณฑ์ และหมายเลขรุ่นผลิต ของแต่ละรุ่นที่ผ่านการผลิตด้วยเครื่องมือ รวมถึงผู้ที่ทำความสะอาดและบำรุงรักษาเครื่องมือ

๑๑. ในกรณีที่ใช้เครื่องมือแยกเฉพาะในการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญหนึ่งชนิด หากรุ่นผลิต ของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารสำคัญสามารถลำดับการตรวจสอบกลับได้ การบันทึกของแต่ละเครื่องมือ จะไม่จำเป็น ในกรณีที่ใช้เครื่องมือแบบเฉพาะ บันทึกการทำความสะอาด การบำรุงรักษา และการใช้งานสามารถ เป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต หรือบันทึกเก็บแยกไว้ต่างหาก

บันทึกของวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ฉลาก และวัสดุการบรรจุของสารสำคัญ

๑๒. ต้องเก็บรักษาบันทึกไว้ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

๑๒.๑ ชื่อผู้ผลิต เอกลักษณ์ และปริมาณที่รับแต่ละครั้งของแต่ละรุ่นผลิตของวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ ระหว่างผลิต หรือฉลาก และวัสดุการบรรจุของสารสำคัญ รวมทั้งชื่อผู้ส่งมอบ หมายเลขควบคุมของผู้ส่งมอบ (ถ้ารู้) หมายเลขบ่งชี้อื่นๆ จำนวนภาชนะบรรจุที่รับ และวันที่ได้รับ

๑๒.๒ ผลการทดสอบหรือตรวจสอบ และสรุปผล

๑๒.๓ บันทึกการสอบกลับของการใช้วัตถุ

๑๒.๔ เอกสารการตรวจสอบ และทบทวนการติดฉลากและวัสดุการบรรจุของสารสำคัญ ว่าสอดคล้องกับข้อกำหนดที่จัดทำไว้

๑๒.๕ ผลการตัดสินใจเกี่ยวกับการไม่ปล่อยผ่านของวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือฉลาก และวัสดุการบรรจุของสารสำคัญ

๑๓. ฉลากต้นฉบับที่ได้รับการรับรองต้องเก็บรักษาไว้สำหรับเปรียบเทียบกับฉลากที่นำมาใช้งาน

คำแนะนำการดำเนินการผลิตแม่บท (บันทึกการดำเนินการผลิตและการควบคุมแม่บท)

๑๔. ต้องจัดเตรียมเอกสารคำแนะนำการดำเนินการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญ แต่ละชนิด ลงวันที่ และลงลายมือชื่อโดยบุคคลหนึ่ง และมีการตรวจสอบอย่างอิสระ โดยบุคลากรที่อยู่ใน หน่วยงานคุณภาพ พร้อมลงวันที่และลายมือชื่อ เพื่อให้มั่นใจว่าทุกรุ่นผลิตมีความสม่ำเสมอ

๑๕. คำแนะนำการดำเนินการผลิตแม่บท อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๑๕.๑ ชื่อของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญที่ผลิต และระบุรหัสอ้างอิงของเอกสาร (ถ้ามี)

๑๕.๒ รายการของวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตทุกชนิดต้องเขียนโดยใช้ชื่อหรือรหัส ที่จำเพาะในการระบุลักษณะคุณภาพพิเศษ

๑๕.๓ ต้องแสดงปริมาณหรืออัตราส่วนของวัตถุดิบ หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตแต่ละชนิด ที่ถูกต้อง รวมทั้งหน่วยวัดที่ใช้ต้องระบุให้ชัดเจน หากปริมาณที่ใช้ไม่แน่นอนต้องแสดงการคำนวณขนาด

ของแต่ละรุ่นผลิต หรืออัตราการดำเนินการผลิต และการปรับเปลี่ยนปริมาณต้องมีการแสดงเหตุผลที่เหมาะสม

๑๕.๔ สถานที่สำหรับการดำเนินการผลิต และเครื่องมือหลักที่ใช้ในการดำเนินการผลิต

๑๕.๕ คำแนะนำการดำเนินการผลิตโดยละเอียด อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

(๑) ลำดับขั้นตอนในการปฏิบัติงาน

(๒) ช่วงของพารามิเตอร์ของกระบวนการที่ใช้

(๓) คำแนะนำในการเก็บตัวอย่าง และการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต พร้อมกับเกณฑ์การยอมรับที่เหมาะสม

(๔) ระยะเวลาที่ใช้จนเสร็จสิ้นในแต่ละขั้นตอน หรือจนกระทั่งเสร็จสิ้นกระบวนการทั้งหมดตามความเหมาะสม

(๕) ช่วงของผลผลิตที่คาดว่าจะได้ในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการ หรือเวลาที่เหมาะสม

๑๕.๖ หมายเหตุและข้อควรระวังพิเศษ หรือการอ้างอิงอื่นที่เกี่ยวข้อง

๑๕.๗ คำแนะนำสำหรับการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญรวมถึงฉลากและวัสดุการบรรจุ และสภาวะการเก็บรักษาพิเศษและระยะเวลาการเก็บรักษา เพื่อให้มั่นใจว่ามีความเหมาะสมในการนำไปใช้งาน

บันทึกการดำเนินการผลิต (บันทึกการดำเนินการผลิตและการควบคุม)

๑๖. ต้องเตรียมบันทึกการดำเนินการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญทางเภสัชกรรมแต่ละชนิด ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลที่สมบูรณ์เกี่ยวกับการดำเนินการผลิตและการควบคุมของแต่ละรุ่นผลิต และต้องตรวจสอบบันทึกการดำเนินการผลิตก่อนการอนุมัติให้นำไปใช้ เพื่อให้มั่นใจว่าเป็นฉบับที่ถูกต้องและเป็นสำเนาที่อ่านได้ถูกต้องของคำแนะนำการดำเนินการผลิตแม่บทที่เหมาะสม ถ้าจัดทำบันทึกการดำเนินการผลิตแยกต่างหากจากเอกสารแม่บทต้องมีการอ้างอิงถึงคำแนะนำการดำเนินการผลิตฉบับที่เป็นปัจจุบัน

๑๗. ต้องระบุหมายเลขรุ่นผลิตเฉพาะในบันทึกกระบวนการผลิต ลงวันที่ และลายมือชื่อก่อนแจกจ่าย ทั้งนี้ ในการดำเนินการผลิตที่ต่อเนื่องกันสามารถใช้รหัสผลิตภัณฑ์ ซึ่งระบุวันที่และเวลาร่วมด้วย จนกว่าจะมีการกำหนดหมายเลขสุดท้าย

๑๘. การดำเนินการด้านเอกสารเมื่อเสร็จสิ้นแต่ละขั้นตอนสำคัญในบันทึกการดำเนินการผลิต (บันทึกการดำเนินการผลิตและการควบคุม) ต้องประกอบด้วย

๑๘.๑ วันที่และเวลาตามความเหมาะสม

๑๘.๒ เครื่องมือหลักที่ใช้ (เช่น อุปกรณ์ทำปฏิกิริยา อุปกรณ์สำหรับทำให้แห้ง เครื่องบดย่อย)

๑๘.๓ เอกลักษณ์เฉพาะของแต่ละรุ่นผลิต รวมทั้งน้ำหนัก การตวง การวัด และหมายเลขรุ่นผลิตของวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือวัตถุที่ถูกทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมในระหว่างการผลิต

๑๘.๔ ผลที่เกิดขึ้นจริงจากพารามิเตอร์วิกฤตของกระบวนการ

๑๘.๕ การดำเนินการสุ่มตัวอย่าง

๑๘.๖ ลายมือชื่อของผู้ปฏิบัติงานในแต่ละขั้นตอนวิกฤต และต้องมีลายมือชื่อของหัวหน้างานโดยตรงหรือผู้ตรวจสอบในแต่ละขั้นตอน

๑๘.๗ ผลการทดสอบระหว่างกระบวนการผลิต และผลทางห้องปฏิบัติการ

๑๘.๘ ปริมาณที่ผลิตได้จริงในแต่ละขั้นตอน หรือเวลาที่เหมาะสม

๑๘.๙ รายละเอียดของบรรจุภัณฑ์ และฉลากสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ

๑๘.๑๐ ตัวอย่างฉลากสำหรับสารสำคัญ หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหากผลิตเพื่อจำหน่าย

๑๘.๑๑ บันทึกความเบี่ยงเบน พร้อมทั้งรายละเอียดผลการประเมิน ผลการสืบสวน หรือการอ้างอิงถึงการสืบสวนหาสาเหตุดังกล่าว หากจัดเก็บแยกกัน

๑๘.๑๒ ผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์

๑๙. ต้องจัดทำและปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติสำหรับการสืบสวนหาสาเหตุของความเบี่ยงเบนวิกฤตหรือความล้มเหลวของรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญตามข้อกำหนด ต้องขยายการสืบสวนหาสาเหตุไปยังรุ่นผลิตอื่นที่อาจมีความเกี่ยวข้องกับความล้มเหลว หรือมีความเบี่ยงเบนดังกล่าว

บันทึกการควบคุมทางห้องปฏิบัติการ

๒๐. บันทึกการควบคุมทางห้องปฏิบัติการต้องประกอบด้วยข้อมูลที่ได้มาจากการทดสอบทั้งหมดเพื่อให้มั่นใจว่าผลลัพธ์ที่ได้ รวมทั้งการตรวจสอบและการตรวจวิเคราะห์สอดคล้องตามข้อกำหนดและมาตรฐานที่จัดทำขึ้น ดังต่อไปนี้

๒๐.๑ รายละเอียดของตัวอย่างที่นำมาทดสอบ ต้องประกอบด้วยชื่อ หรือแหล่งที่มา หมายเลขรุ่นผลิตหรือรหัสอื่นๆ วันที่สุ่มตัวอย่าง ปริมาณ และวันที่ได้รับตัวอย่างเพื่อทดสอบ

๒๐.๒ เอกสารอ้างอิงของแต่ละวิธีที่ใช้ในการทดสอบ

๒๐.๓ เอกสารข้อมูลการชั่ง การตวง หรือการวัดตัวอย่างที่ใช้สำหรับแต่ละการทดสอบตามวิธีการที่ระบุไว้ โดยมีข้อมูล หรือการอ้างอิงถึงการเตรียมและการทดสอบสำหรับสารมาตรฐานอ้างอิง สารเคมี และสารละลายมาตรฐาน

๒๐.๔ บันทึกข้อมูลดิบทั้งหมดที่เกิดขึ้นในระหว่างแต่ละการทดสอบ นอกจากนี้ หากผลการทดสอบอยู่ในรูปแบบกราฟ แผนภูมิ และสเปกตรัมที่ได้ผลจากการใช้เครื่องมือทางห้องปฏิบัติการต้องแสดงชื่อวัตถุที่เฉพาะเจาะจง และรุ่นตัวอย่างที่ทำการทดสอบ

๒๐.๕ บันทึกการคำนวณทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบ รวมถึงหน่วยที่วัด ตัวเลขที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงหน่วยวัด และตัวเลขที่ใช้ในการแปลงหรือเทียบเท่า

๒๐.๖ รายงานผลการทดสอบ และการเปรียบเทียบกับเกณฑ์การยอมรับที่จัดทำขึ้น

๒๐.๗ ลายมือชื่อของผู้ที่ทำการทดสอบ และวันที่ทำการทดสอบในแต่ละครั้ง

๒๐.๘ วันที่และลายมือชื่อของผู้ทบทวน หรือตรวจสอบซ้ำเพื่อแสดงให้เห็นว่ามีการทบทวนความถูกต้องครบถ้วน และสอดคล้องกับมาตรฐานที่ได้จัดทำไว้

๒๑. บันทึกที่สมบูรณ์ต้องดำรงไว้ซึ่ง

๒๑.๑ การปรับเปลี่ยนใดๆ ของวิธีวิเคราะห์ที่ได้จัดทำขึ้น

๒๑.๒ การสอบเทียบเครื่องมือ อุปกรณ์ เครื่องมือวัด และเครื่องบันทึกที่ใช้ในห้องปฏิบัติการเป็นระยะๆ

๒๑.๓ ผลการทดสอบความคงสภาพของสารสำคัญ

๒๑.๔ การสืบสวนหาสาเหตุกรณีผลการทดสอบไม่เป็นไปตามข้อกำหนด

การทบทวนบันทึกกระบวนการผลิต

๒๒. ต้องจัดทำ และปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติสำหรับการทบทวนและรับรองบันทึกกระบวนการผลิตและการควบคุมทางห้องปฏิบัติการ รวมทั้งวัสดุการบรรจุและฉลากเพื่อตรวจสอบความสอดคล้องกับข้อกำหนดที่จัดทำขึ้นของผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต หรือสารสำคัญก่อนการปล่อยผ่านหรือจัดส่งรุ่นผลิต

๒๓. ต้องทบทวนและรับรองบันทึกกระบวนการผลิต และการควบคุมทางห้องปฏิบัติการของขั้นตอนต่างๆ ของกระบวนการวิกฤตโดยหน่วยงานคุณภาพก่อนการปล่อยผ่าน หรือจัดส่งรุ่นผลิตของสารสำคัญทางเภสัชกรรม สำหรับกระบวนการที่ไม่วิกฤตสามารถทบทวนบันทึกการดำเนินการผลิต และการควบคุมทางห้องปฏิบัติการโดยบุคลากรฝ่ายผลิต หรือหน่วยงานอื่นที่ได้รับมอบหมายตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการรับรองจากหน่วยงานคุณภาพ

๒๔. ต้องทบทวนรายงานความเบี่ยงเบน รายงานการสืบสวนหาสาเหตุ และรายงานสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดทั้งหมด โดยเป็นส่วนหนึ่งของการทบทวนบันทึกรุ่นผลิตก่อนการปล่อยผ่านรุ่นผลิตนั้น

๒๕. หน่วยงานคุณภาพสามารถมอบหมายความรับผิดชอบ และอำนาจในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตไปยังหน่วยงานการดำเนินการผลิต ยกเว้นกรณีที่ส่งออกไปนอกการควบคุมของบริษัทผู้ผลิต

หมวด ๗

การจัดการวัตถุ

การควบคุมทั่วไป

๑. ต้องมีวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรอธิบายเกี่ยวกับการรับสินค้า การพิสูจน์เอกลักษณ์ การกักกัน การจัดเก็บ การจัดการ การสุ่มตัวอย่าง การทดสอบ และการอนุมัติหรือการไม่ผ่านข้อกำหนดของวัตถุ

๒. ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และ/หรือ สารสำคัญต้องมีระบบการประเมิน ผู้ส่งมอบวัตถุที่เป็นส่วนวิกฤต

๓. ต้องซื้อวัตถุตามข้อกำหนดที่ตกลงจากผู้ส่งมอบ หรือผู้ส่งมอบที่ผ่านการรับรองจากหน่วยงานคุณภาพ

๔. หากผู้ส่งมอบวัตถุวิกฤตไม่ได้เป็นผู้ผลิตเอง ต้องทราบชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและสารสำคัญ

๕. การเปลี่ยนแหล่งที่มาของการส่งมอบวัตถุดิบวิกฤตให้ปฏิบัติตามหมวด ๑๓ การควบคุมการเปลี่ยนแปลง

การรับและการกักกัน

๖. ก่อนรับวัตถุ ต้องตรวจสอบความถูกต้องของฉลากแต่ละภาชนะบรรจุ หรือกลุ่มภาชนะบรรจุ (รวมถึงความสัมพันธ์กันของชื่อที่ผู้ส่งมอบใช้ และชื่อที่ใช้ภายใน หากแตกต่างกัน) การแตกชำรุด การปิดผนึก ความเสียหายของการปิดผนึก และหลักฐานของการปะปนและการปนเปื้อน ต้องกักกันวัตถุไว้จนกว่าจะถูกสุ่มตัวอย่างตรวจสอบ หรือทดสอบตามความเหมาะสม แล้วจึงปล่อยผ่านเพื่อนำไปใช้

๗. ก่อนที่จะนำวัตถุไปเก็บรวมกับของเดิม (เช่น ตัวทำละลาย หรือวัตถุที่ต้องเก็บในภาชนะขนาดใหญ่) ต้องตรวจสอบการบ่งชี้ให้ถูกต้อง ผ่านการทดสอบตามความเหมาะสม และมีการปล่อยผ่านแล้ว ต้องมีวิธีการ ปฏิบัติเพื่อป้องกันความผิดพลาดในการรับวัตถุเข้าไปเก็บรวมกับของเดิมที่มีอยู่

๘. หากมีการส่งมอบวัตถุในปริมาณมากโดยใช้ถังบรรจุที่ใช้ร่วมกันหลายผลิตภัณฑ์ ต้องมั่นใจว่าจะไม่เกิดการปนเปื้อนข้ามจากถังบรรจุ และอย่างน้อยต้องตรวจสอบได้จากวิธีใดวิธีหนึ่ง ดังนี้

๘.๑ ใบรับรองการทำความสะอาด

๘.๒ การทดสอบความไม่บริสุทธิ์ของสาร

๘.๓ การตรวจสอบผู้ส่งมอบ

๙. ต้องบ่งชี้สถานะของภาชนะจัดเก็บขนาดใหญ่ และชุดหัวจ่ายที่ติดมา เส้นทางถ่ายเข้า และเส้นทางปล่อยออกอย่างเหมาะสม

๑๐. ต้องมีการบ่งชี้สถานะของแต่ละภาชนะบรรจุ หรือกลุ่มของภาชนะบรรจุของวัตถุให้ชัดเจน โดยระบุรหัสอ้างอิง หมายเลขรุ่นที่รับ หรือหมายเลขรุ่นผลิตที่มีความแตกต่างกัน โดยหมายเลขดังกล่าวต้องถูกใช้ในการบันทึกการจัดการของแต่ละรุ่นผลิต

การสุ่มตัวอย่างและการทดสอบวัตถุที่ใช้ในการดำเนินการผลิต

๑๑. ต้องทำการทดสอบเพื่อทวนสอบเอกลักษณ์ของวัตถุแต่ละรุ่นผลิต อย่างน้อยหนึ่งการทดสอบ ยกเว้นวัตถุที่ระบุไว้ในข้อ ๑๓ สามารถใช้ใบรับรองการวิเคราะห์ของผู้ส่งมอบแทนการทวนสอบดังกล่าว โดยมี เงื่อนไขว่าผู้ผลิตต้องมีระบบในการประเมินผู้ส่งมอบ

๑๒. การรับรองผู้ส่งมอบต้องมีหลักฐานเพียงพอ เช่น ประวัติคุณภาพที่ผ่านมา เพื่อให้ผู้ส่งมอบสามารถ จัดหาวัตถุที่เป็นไปตามข้อกำหนด การวิเคราะห์แบบเต็มรูปแบบต้องดำเนินการอย่างน้อย ๓ รุ่นผลิตก่อน เลือกใช้การทดสอบที่กำหนดขึ้นเอง อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์แบบเต็มรูปแบบต้องดำเนินการเป็นระยะในช่วงเวลาที่เหมาะสมแล้วเปรียบเทียบกับใบรับรองการวิเคราะห์ และต้องตรวจสอบความน่าเชื่อถือของใบรับรองผลการวิเคราะห์อย่างสม่ำเสมอ

๑๓. วัตถุที่ช่วยในกระบวนการผลิต วัตถุดิบที่เป็นอันตรายหรือเป็นพิษสูง วัตถุพิเศษอื่นๆ หรือ วัตถุที่ถูกส่งต่อไปยังหน่วยงานอื่นภายใต้การควบคุมของผู้ผลิต ไม่จำเป็นต้องทำการทดสอบเอกลักษณ์ หากมีใบรับรองการวิเคราะห์ของผู้ผลิตซึ่งแสดงให้เห็นว่าวัตถุดิบเหล่านี้เป็นไปตามข้อกำหนดที่จัดทำขึ้น ต้องนำข้อมูลการตรวจสอบด้วยสายตาของภาชนะบรรจุ ฉลาก และบันทึกหมายเลขรุ่นผลิตมาประกอบการตรวจสอบ เอกลักษณ์ ทั้งนี้ ต้องแสดงเหตุผลและลงบันทึกเป็นลายลักษณ์อักษรในกรณีที่ไม่มีการทดสอบดังกล่าวข้างต้น

๑๔. ตัวอย่างวัตถุที่ถูกสุ่มต้องเป็นตัวแทนของทั้งรุ่นผลิต โดยวิธีการสุ่มตัวอย่างต้องระบุ หมายเลขภาชนะบรรจุที่ถูกสุ่มตัวอย่าง ตำแหน่งที่สุ่มตัวอย่าง และปริมาณของวัตถุที่ถูกสุ่มตัวอย่างในแต่ละภาชนะบรรจุ จำนวนภาชนะบรรจุ และปริมาณของตัวอย่างที่ถูกสุ่มต้องขึ้นอยู่กับแผนการสุ่มตัวอย่างซึ่งพิจารณาจาก ความสำคัญ และความแปรปรวนของวัตถุ ประวัติคุณภาพที่ผ่านมาของผู้ส่งมอบ และปริมาณที่ต้องการสำหรับการวิเคราะห์

๑๕. ต้องดำเนินการสุ่มตัวอย่างวัตถุในสถานที่ที่กำหนด และปฏิบัติตามวิธีการที่ได้ถูกออกแบบเพื่อป้องกันการปนเปื้อน และการปนเปื้อนข้ามจากวัตถุอื่น

๑๖. ภาชนะบรรจุที่ถูกสุ่มตัวอย่างต้องเปิดอย่างระมัดระวัง และปิดกลับคืนทันที และต้องทำเครื่องหมายเพื่อแสดงว่าได้สุ่มตัวอย่างแล้ว

การจัดเก็บ

๑๗. ต้องจัดการและจัดเก็บวัตถุไว้ในลักษณะที่ป้องกันการเสื่อมสภาพ การปนเปื้อน และการปนเปื้อนข้าม

๑๘. วัตถุที่บรรจุในถังไฟเบอร์ ถุง หรือกล่องต้องจัดเก็บไว้สูงจากพื้นตามความเหมาะสม มีระยะห่างที่เหมาะสมเพื่อให้ทำความสะอาดและเข้าไปตรวจสอบได้

๑๙. ต้องจัดเก็บวัตถุภายใต้สภาวะที่กำหนด รวมถึงระยะเวลาในการจัดเก็บต้องไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของวัตถุ และต้องมีการควบคุมวัตถุโดยนำวัตถุที่รับเข้ามาก่อนไปใช้งานก่อน

๒๐. วัตถุที่จัดเก็บอยู่ในภาชนะบรรจุที่เหมาะสมสามารถจัดเก็บไว้ภายนอกอาคารได้ โดยต้องมีฉลากบ่งชี้ให้ชัดเจน และต้องมีการทำความสะอาดภาชนะบรรจุอย่างเหมาะสมก่อนการเปิดใช้

๒๑. วัตถุที่ไม่ผ่านข้อกำหนดต้องบ่งชี้สถานะ และควบคุมภายใต้ระบบการกักกันที่ถูกออกแบบเพื่อป้องกันการนำไปใช้โดยไม่ได้รับอนุญาต

การประเมินซ้ำ

๒๒. ต้องประเมินวัตถุซ้ำตามความเหมาะสม เพื่อให้ตัดสินใจได้ว่ามีความเหมาะสมในการใช้ เช่น ในกรณีที่มีการจัดเก็บเป็นเวลานาน หรือสัมผัสกับความร้อนหรือความชื้น

หมวด ๘

การดำเนินการผลิตและการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต

การดำเนินการผลิต

๑. วัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญต้องชั่ง ตวง หรือวัด ภายใต้สภาวะที่เหมาะสมซึ่งไม่ส่งผลกระทบต่อการใช้งาน อุปกรณ์การชั่ง ตวง หรือวัดต้องมีความแม่นยำอย่างเหมาะสมสำหรับการใช้งานตามความต้องการ

๒. หากมีการแบ่งใช้วัตถุเพื่อใช้ในการดำเนินการผลิต ภาชนะบรรจุที่ใช้บรรจุต้องเหมาะสม และต้องระบุข้อมูลอย่างน้อย ดังต่อไปนี้

๒.๑ ชื่อวัตถุ และ/หรือรหัสอ้างอิง

๒.๒ หมายเลขที่รับ หรือหมายเลขที่ควบคุม

๒.๓ น้ำหนัก หรือปริมาตรในภาชนะบรรจุใหม่

๒.๔ วันที่ประเมินซ้ำ หรือวันที่ทดสอบซ้ำ ตามความเหมาะสม

๓. การชั่ง ตวง วัด หรือแบ่งวัตถุในขั้นตอนวิกฤตต้องมีพยาน หรือการควบคุมที่เทียบเท่า ก่อนนำไปใช้งานต้องทวนสอบว่าเป็นวัตถุที่ระบุไว้ในบันทึกการผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญทางเภสัชกรรมที่จะผลิต

๔. กิจกรรมวิกฤตอื่นๆ ต้องมีพยาน หรือมีการควบคุมที่เทียบเท่า

๕. ต้องเปรียบเทียบผลผลิตที่ได้จริงกับผลผลิตที่คาดว่าจะผลิตได้ในแต่ละขั้นตอนของการดำเนินการผลิต ต้องกำหนดช่วงผลผลิตที่คาดว่าจะผลิตได้ให้เหมาะสมบนพื้นฐานของข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ข้อมูลขนาดผลิตต้นแบบ (pilot scale) หรือข้อมูลการผลิตก่อนหน้า ต้องมีการสืบสวนหาสาเหตุของความเบี่ยงเบนของผลผลิตที่สัมพันธ์กับขั้นตอนวิกฤตของกระบวนการเพื่อตรวจสอบผลกระทบ หรือความรุนแรงของผลกระทบที่ส่งผลต่อคุณภาพของรุ่นผลิต

๖. ต้องบันทึกข้อมูลและอธิบายความเบี่ยงเบนใดๆ ที่เกิดขึ้น และต้องดำเนินการสืบสวนหาสาเหตุในกรณีที่เกิดความเบี่ยงเบนวิกฤต

๗. ต้องบ่งชี้สถานะของเครื่องมือหลักแต่ละเครื่องที่ใช้ในกระบวนการ หรือโดยการจัดทำเอกสาร ระบบการควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ หรือทางเลือกอื่นที่เหมาะสม

๘. วัตถุที่นำไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม หรือทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ต้องได้รับการควบคุมอย่างเหมาะสมเพื่อป้องกันการนำไปใช้โดยไม่ได้รับอนุญาต

การกำหนดระยะเวลา

๙. หากมีการกำหนดระยะเวลาในแต่ละขั้นตอนของคำแนะนำในการดำเนินการผลิตแม่บท (ดูหมวด ๖ ข้อ ๑๕) ต้องมั่นใจได้ว่าผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญมีคุณภาพเป็นไปตามที่กำหนด โดยต้องบันทึก

และประเมินความเบี่ยงเบนที่เกิดขึ้น ระยะเวลาที่กำหนดอาจไม่เหมาะสมในกระบวนการที่จะให้ได้ค่าตามเป้าหมาย (เช่น การปรับค่าพีเอช ปฏิกิริยาการเติมไฮโดรเจน การทำแห้ง ตามที่ได้กำหนดไว้) เพราะปฏิกิริยาที่เสร็จสมบูรณ์หรือขั้นตอนของกระบวนการได้ถูกกำหนดโดยการสุ่มตัวอย่างและทดสอบระหว่างกระบวนการ

๑๐. ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่เก็บไว้สำหรับใช้ในกระบวนการต้องเก็บภายใต้สภาวะที่เหมาะสม เพื่อให้มั่นใจว่าเหมาะสมในการนำไปใช้

การสุ่มตัวอย่างและการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต

๑๑. ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรเพื่อติดตามความก้าวหน้า และการควบคุมประสิทธิภาพของกระบวนการในแต่ละขั้นตอนที่อาจก่อให้เกิดความเบี่ยงเบนในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและสารสำคัญ ต้องกำหนดเกณฑ์การยอมรับสำหรับการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต โดยใช้พื้นฐานของข้อมูลที่เกิดขึ้นระหว่างขั้นตอนการพัฒนาหรือข้อมูลเดิม

๑๒. เกณฑ์การยอมรับ รูปแบบ และขอบเขตของการทดสอบต้องกำหนดตามคุณลักษณะทางธรรมชาติของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญที่ผลิต กระบวนการทำปฏิกิริยา หรือ ขั้นตอนของกระบวนการต้องมีความเข้มงวดเป็นพิเศษในขั้นตอนกระบวนการในช่วงท้าย เช่น ขั้นตอนการแยก และการทำให้บริสุทธิ์

๑๓. การควบคุมที่วิกฤตในระหว่างกระบวนการผลิต (และการติดตามในกระบวนการวิกฤต) รวมถึงจุดที่ควบคุมและวิธีการควบคุมต้องระบุเป็นลายลักษณ์อักษร และได้รับการรับรองจากหน่วยงานคุณภาพ

๑๔. การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตต้องดำเนินการโดยบุคลากรฝ่ายผลิตที่มีคุณสมบัติ เหมาะสม และการปรับเปลี่ยนกระบวนการผลิตที่ไม่ผ่านการอนุมัติจากหน่วยงานคุณภาพสามารถกระทำได้ ภายในขอบเขตที่หน่วยงานคุณภาพกำหนดไว้โดยการทดสอบ และผลการทดสอบทั้งหมดต้องบันทึกไว้ในบันทึกการผลิต

๑๕. ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับอธิบายวิธีการสุ่มตัวอย่างวัตถุในระหว่างการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญในระหว่างกระบวนการผลิต แผนและวิธีการ สุ่มตัวอย่างต้องอยู่บนพื้นฐานทางวิทยาศาสตร์

๑๖. การสุ่มตัวอย่างระหว่างกระบวนการผลิตต้องดำเนินการโดยใช้วิธีการปฏิบัติที่สามารถป้องกันการปนเปื้อน วัตถุที่ถูกสุ่มตัวอย่าง ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติเพื่อให้มั่นใจในความคงสภาพของตัวอย่างหลังจากเก็บ

๑๗. ในกรณีที่ผลการทดสอบในระหว่างกระบวนการผลิตเพื่อติดตาม และ/หรือการปรับกระบวนการไม่เป็นไปตามข้อกำหนดอาจไม่จำเป็นต้องทำการสืบสวนหาสาเหตุ

รุ่นผลิตผสมของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ

๑๘. การผสมตามหัวข้อนี้ หมายถึง กระบวนการผสมรวมผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารสำคัญทางเภสัชกรรมที่มีข้อกำหนดเดียวกัน เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญที่เป็น เนื้อเดียวกัน การผสมระหว่างกระบวนการผลิตของส่วนต่างๆ จากรุ่นผลิตเดี่ยว (เช่น การจัดเก็บสารที่ได้จาก การหมุนเหวี่ยงหลายครั้งจากรุ่นการตกผลึกเดียวกัน) หรือรวมส่วนต่าง ๆ จากหลายรุ่นผลิตเพื่อผ่าน กระบวนการถัดไปถือเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการผลิต และไม่ถือเป็นการผสม

๑๙. รุ่นผลิตที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดต้องไม่นำไปผสมกับรุ่นผลิตอื่นๆ เพื่อวัตถุประสงค์ให้เป็นไปตามข้อกำหนด แต่ละรุ่นที่นำมาผสมกันต้องถูกผลิตขึ้นโดยใช้กระบวนการที่กำหนด และต้องทดสอบแต่ละรุ่น ซึ่งต้องเป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนดจึงจะนำมาผสมรวมกันได้

๒๐. การดำเนินการผสมที่ยอมรับได้ เช่น

๒๐.๑ การผสมของรุ่นผลิตขนาดเล็กเพื่อเพิ่มขนาดของรุ่นผลิต

๒๐.๒ การผสมเศษที่เหลือจากรุ่นผลิตอื่นของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญทางเภสัชกรรมชนิดเดียวกัน

๒๑. กระบวนการผสมต้องถูกควบคุม และลงบันทึกในเอกสารอย่างเพียงพอ และต้องทดสอบรุ่นที่ผสมเพื่อให้สอดคล้องกับข้อกำหนดที่ได้จัดทำขึ้น

๒๒. บันทึกรุ่นผลิตของกระบวนการผสมต้องสามารถสืบย้อนกลับไปยังแต่ละรุ่นผลิตที่นำมาผสมได้

๒๓. ในกรณีที่ลักษณะทางกายภาพของสารสำคัญมีความวิกฤต (เช่น สารสำคัญทางเภสัชกรรมสำหรับการใช้ในรูปแบบรับประทานแบบของแข็ง หรือรูปแบบแขวนตะกอน) ต้องตรวจสอบ ความถูกต้องของการดำเนินการผสมเพื่อให้เป็นเนื้อเดียวกันของรุ่นที่ผสมกันแล้ว การตรวจสอบความถูกต้อง รวมถึงการทดสอบของคุณลักษณะวิกฤต (เช่น การกระจายขนาดอนุภาค ความหนาแน่น) ที่อาจได้รับ ผลกระทบจากกระบวนการผสม

๒๔. หากการผสมส่งผลต่อความคงสภาพ ต้องทำการทดสอบความคงสภาพของรุ่นผลิตที่ผสมขั้นสุดท้าย

๒๕. วันสิ้นอายุ หรือวันที่ทดสอบซ้ำของรุ่นที่ผสมกันขึ้นอยู่กับวันที่ผลิตของเศษเหลือ หรือรุ่นผลิตที่เก่าที่สุดที่นำมาผสม

การควบคุมการปนเปื้อน

๒๖. สารที่เป็นเศษส่วนเหลือในการผลิตสามารถนำเข้าไปผสมกับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเดียวกันได้ หากมีการควบคุมอย่างเพียงพอ เช่น สารคงเหลือที่ติดอยู่กับผนังของเครื่องบดย่อยละเอียด ชั้นตกค้างของผลึกชิ้นที่คงเหลืออยู่ในภาชนะของเครื่องหมุนเหวี่ยงแรงหนีศูนย์กลาง และของเหลวหรือผลึกจากอุปกรณ์ หรือภาชนะที่ถูกถ่ายไปยังขั้นตอนต่อไปของกระบวนการ ซึ่งต้องไม่มีการปนเปื้อนของสารสลายตัว หรือจุลินทรีย์ ซึ่งส่งผลเสียต่อค่าความไม่บริสุทธิ์ที่กำหนดของสารสำคัญ

๒๗. ต้องดำเนินการผลิตในลักษณะที่ป้องกันการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญทางเภสัชกรรมจากวัตถุอื่นๆ

๒๘. ต้องดำเนินการตามข้อควรระวังเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อน เมื่อมีการจัดการสารสำคัญทางเภสัชกรรมภายหลังการทำให้บริสุทธิ์

หมวด ๙

การบรรจุและการติดฉลากบ่งชี้สารสำคัญและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

หลักการทั่วไป

๑. ต้องมีวิธีการปฏิบัติงานเป็นลายลักษณ์อักษรอธิบายการรับสินค้า การบ่งชี้ การกักกัน การสุ่มตัวอย่าง การตรวจสอบ และ/หรือการทดสอบ การปล่อยผ่าน และการจัดการวัสดุการบรรจุและฉลากต่างๆ

๒. วัสดุการบรรจุและฉลากต่างๆ ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดที่จัดทำขึ้น หากไม่เป็นไปตาม ข้อกำหนดต้องไม่ปล่อยผ่าน เพื่อป้องกันการนำไปใช้ในกระบวนการอย่างไม่เหมาะสม

๓. ต้องเก็บรักษาบันทึกของการจัดส่งฉลาก และวัสดุการบรรจุทุกครั้ง โดยแสดงใบรับสินค้า การตรวจสอบหรือการทดสอบทั้งที่ยอมรับ และที่ไม่ปล่อยผ่าน

วัสดุการบรรจุ

๔. ภาชนะบรรจุต้องมีการป้องกันที่เหมาะสมเพื่อป้องกันความเสื่อมสภาพ หรือการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการขนส่ง และการจัดเก็บตามข้อแนะนำ

๕. ภาชนะบรรจุต้องสะอาด และเป็นไปตามคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญทางเภสัชกรรม และทำให้ปราศจากเชื้อเพื่อมั่นใจว่าเหมาะสมตามวัตถุประสงค์ในการใช้ ภาชนะบรรจุต้องไม่ทำปฏิกิริยา ไม่ปลดปล่อย หรือไม่ดูดซึม จนทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ ให้ไม่ผ่านข้อกำหนด

๖. หากนำภาชนะบรรจุมาใช้ซ้ำต้องทำความสะอาดตามเอกสารวิธีการปฏิบัติ และต้องนำฉลากเดิมออกไปทั้งหมด

การพิมพ์และการควบคุมฉลาก

๗. ต้องจำกัดการเข้าถึงสถานที่เก็บรักษาฉลาก โดยเข้าได้เฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น

๘. ต้องมีวิธีการปฏิบัติสำหรับฉลากในเรื่องความสอดคล้องของปริมาณ การเบิกจ่าย การใช้ และการคืนฉลาก ต้องมีการสืบสวนหาสาเหตุในกรณีพบจำนวนที่ติดอยู่บนภาชนะบรรจุ และที่จ่ายออกไม่สอดคล้องกัน โดยต้องทำการสอบสวน และอนุมัติจากหน่วยงานคุณภาพ

๙. วัสดุการบรรจุที่เหลือจากการใช้งานซึ่งพิมพ์หมายเลขรุ่นผลิตแล้ว ต้องนำไปทำลายทั้งหมด ฉลากที่ส่งคืนต้องแยกเก็บเป็นสัดส่วน เพื่อป้องกันการสับสนหรือปะปนกัน และต้องมีการบ่งชี้สถานะให้ถูกต้อง

๑๐. ฉลากที่เป็นรุ่นเก่าเลิกใช้งานแล้ว หรือที่ล้าสมัยต้องทำลายทิ้ง

๑๑. เครื่องมือที่ใช้ในการพิมพ์ฉลากต้องมีการควบคุมเพื่อให้มั่นใจว่าสิ่งที่พิมพ์ออกมาเป็นไปตามลักษณะที่ระบุไว้ในบันทึกการดำเนินการผลิต

๑๒. วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของข้อความให้เป็นไปตามที่กำหนดไว้ในบันทึกการดำเนินการผลิตแม่บท และต้องบันทึกผลการตรวจสอบไว้เป็นหลักฐาน

๑๓. ต้องแนบตัวอย่างฉลากที่พิมพ์แล้วไว้ในบันทึกการดำเนินการผลิต

การบรรจุและการติดฉลาก

๑๔. ต้องมีการจัดทำเอกสารวิธีการปฏิบัติงานเพื่อให้มั่นใจว่านำวัสดุการบรรจุ และฉลากที่ถูกต้องไปใช้

๑๕. การดำเนินการติดฉลากต้องออกแบบให้ป้องกันการปะปน ต้องมีการแบ่งแยกทางกายภาพหรือเว้นระยะห่างจากการดำเนินการที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญอื่น

๑๖. ฉลากที่ติดบนภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญต้อง ระบุชื่อ รหัสหมายเลขรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ และสภาวะการจัดเก็บ เมื่อข้อมูลเหล่านี้เป็นข้อมูลวิกฤตที่ทำให้มั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารสำคัญ

๑๗. หากมีการเคลื่อนย้ายผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญออกจากการควบคุมของระบบการบริหารจัดการของผู้ผลิต ต้องระบุชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต จำนวนหรือปริมาณ และสภาวะ การขนส่งพิเศษ รวมถึงข้อกำหนดพิเศษตามกฎหมายไว้บนฉลากด้วย สำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีวันสิ้นอายุต้องระบุวันสิ้นอายุไว้บนฉลากและใบรับรองผลการวิเคราะห์ กรณีที่ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารสำคัญที่มีวันที่ทดสอบซ้ำต้องระบุวันที่ทดสอบซ้ำไว้บนฉลาก และ/หรือในใบรับรองผลการวิเคราะห์

๑๘. สิ่งอำนวยความสะดวกที่ใช้ในการบรรจุและติดฉลากต้องทำการตรวจสอบทันทีก่อนใช้ เพื่อให้มั่นใจว่าไม่มีวัสดุการบรรจุที่ไม่เกี่ยวข้องกับการบรรจุหลงเหลืออยู่ และต้องบันทึกผลการตรวจสอบไว้ในบันทึกการดำเนินการผลิต บันทึกการใช้สิ่งอำนวยความสะดวก หรือระบบเอกสารอื่น

๑๙. ต้องตรวจสอบวัสดุการบรรจุ และฉลากของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญทางเภสัชกรรมเพื่อให้มั่นใจว่าภาชนะบรรจุ และวัสดุการบรรจุในรุ่นผลิตมีฉลากถูกต้อง การตรวจสอบนี้เป็นส่วนหนึ่งของการดำเนินการบรรจุ ต้องบันทึกผลของการตรวจสอบไว้ในบันทึกดำเนินการผลิต หรือบันทึกการควบคุม

๒๐. ภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญที่ทำการขนย้าย ออกไปจากการควบคุมของผู้ผลิต ต้องปิดผนึกในลักษณะที่ทำให้สังเกตเห็นได้ว่าหากผนึกขาดหรือหายไป ผู้รับจะรับรู้ และระวังถึงความเป็นไปได้ที่สิ่งที่บรรจุอาจมีการเปลี่ยนแปลง

หมวด ๑๐

การจัดเก็บและการจัดส่ง

วิธีการปฏิบัติงานในสถานที่เก็บสินค้า

๑. ต้องมีสิ่งอำนวยความสะดวกสำหรับการจัดเก็บวัตถุต่างๆ ภายใต้สภาวะที่เหมาะสม เช่น การควบคุมอุณหภูมิ และความชื้นสัมพัทธ์ตามความจำเป็น ต้องเก็บรักษาบันทึกของสภาวะการจัดเก็บไว้ กรณีสภาวะการจัดเก็บเป็นสิ่งที่วิกฤตสำหรับการรักษาความคงสภาพ

๒. หากไม่มีระบบการควบคุมอื่นที่สามารถป้องกันการนำไปใช้โดยไม่ได้รับอนุญาต ต้องมีบริเวณแยกต่างหากสำหรับการจัดเก็บวัตถุที่อยู่ในสถานะกักกัน ไม่ผ่านข้อกำหนด ถูกส่งกลับคืน และถูกเรียกเก็บคืนให้เป็นสัดส่วนชัดเจน จนกว่าจะมีการตัดสินใจดำเนินการในขั้นตอนต่อไป

วิธีการปฏิบัติงานในการจัดส่ง

๓. สารสำคัญและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ต้องปล่อยผ่าน เพื่อจัดส่งไปยังสถานที่อื่น โดยหน่วยงานคุณภาพ สารสำคัญและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่เคลื่อนย้ายภายใต้สภาวะการ กักกันไปยังหน่วยงานอื่นของผู้ผลิตต้องได้รับการอนุมัติจากหน่วยงานคุณภาพ โดยมีระบบเอกสารและการควบคุมที่เหมาะสม

๔. ต้องเคลื่อนย้ายสารสำคัญ และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตในลักษณะที่ไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพ

๕. ต้องระบุสภาวะพิเศษในการขนส่ง หรือจัดเก็บบนฉลากของสารสำคัญ และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

๖. ผู้ผลิตต้องมั่นใจว่าผู้รับจ้างขนส่งสารสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตทราบ และปฏิบัติตามสภาวะการขนส่ง และการจัดเก็บที่เหมาะสม

๗. สถานที่ผลิตต้องมีระบบในการกระจายสารสำคัญ และ/หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตแต่ละรุ่นผลิตที่พร้อมสำหรับการเรียกเก็บคืน

หมวด ๑๑

การควบคุมในห้องปฏิบัติการ

การควบคุมทั่วไป

๑. หน่วยงานคุณภาพต้องมีสิ่งอำนวยความสะดวกที่เพียงพอสำหรับการกำจัดของเสียจากห้องปฏิบัติการ

๒. ต้องมีเอกสารวิธีการปฏิบัติที่เกี่ยวกับวิธีการสุ่มตัวอย่าง การทดสอบ การปล่อยผ่าน หรือการไม่ปล่อยผ่านของวัตถุต่างๆ รวมทั้งมีการบันทึก และการเก็บรักษาข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ โดยต้องเก็บรักษาบันทึกทางห้องปฏิบัติการตามหมวด ๖ หัวข้อบันทึกการควบคุมทางห้องปฏิบัติการ

๓. ข้อกำหนด แผนการสุ่มตัวอย่าง และวิธีทดสอบต้องเหมาะสมและเป็นไปตามหลักวิชาการ เพื่อให้มั่นใจว่าวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต สารสำคัญ รวมทั้งฉลากและวัสดุการบรรจุเป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนดด้านคุณภาพ และ/หรือความบริสุทธิ์ ข้อกำหนด และวิธีทดสอบต้องสอดคล้องกับข้อมูลที่ขึ้นทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียดหรือการจดแจ้งและอาจมีข้อกำหนดเพิ่มเติมได้ ข้อกำหนด แผนการสุ่มตัวอย่าง และวิธีทดสอบ รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดต้องร่างโดยหน่วยงานที่เหมาะสม มีการทบทวน และอนุมัติโดยหน่วยงานคุณภาพ

๔. ต้องจัดทำข้อกำหนดที่เหมาะสมสำหรับสารสำคัญให้เป็นไปตามมาตรฐานที่ยอมรับ และมีความสอดคล้องกับกระบวนการผลิต โดยข้อกำหนดต้องรวมถึงการควบคุมสิ่งเจือปน (เช่น สิ่งเจือปนอินทรีย์ สิ่งเจือปนอนินทรีย์ และตัวทำละลายตกค้าง) ด้วย หากสารสำคัญมีข้อกำหนดด้านจุลชีววิทยา ต้องกำหนดขีดจำกัดปฏิบัติการที่เหมาะสมของปริมาณจุลินทรีย์ทั้งหมด และสิ่งมีชีวิตที่ไม่พึงประสงค์ หากสารสำคัญมีข้อกำหนดเอ็นโดท็อกซินต้องกำหนดขีดจำกัดปฏิบัติการที่เหมาะสม

๕. การควบคุมทางห้องปฏิบัติการต้องปฏิบัติ และบันทึก ณ เวลาที่ปฏิบัติงาน หากมีวิธีการปฏิบัติที่แตกต่างจากที่กำหนดไว้ต้องบันทึก และอธิบายเหตุผล

๖. กรณีที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด ต้องสืบสวนหาสาเหตุ และบันทึกไว้ตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนด ซึ่งต้องมีการวิเคราะห์ข้อมูล ประเมินระดับของปัญหา กำหนดวิธีการแก้ไข และสรุปผล หากมีการสุ่มตัวอย่างและ/หรือทดสอบซ้ำต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนด

๗. ต้องเตรียม และติดฉลาก สารเคมีที่ใช้ในการทดสอบและสารละลายมาตรฐาน ตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ โดยต้องระบุวันสิ้นอายุไว้ตามความเหมาะสม

๘. ต้องจัดหาสารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิที่เหมาะสมสำหรับการผลิตสารสำคัญ พร้อมบันทึกแหล่งที่มา และต้องเก็บบันทึกเกี่ยวกับการใช้ และการเก็บรักษาสารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิ ตามคำแนะนำของผู้ส่งมอบ สารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิที่ได้จากแหล่งที่เชื่อถือได้ไม่จำเป็นต้องทดสอบก่อนใช้ หากจัดเก็บในสภาวะตามคำแนะนำของผู้ส่งมอบ

๙. หากสารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิไม่ได้มาจากแหล่งที่เชื่อถือได้ ต้องจัดทำข้อกำหนดมาตรฐานเบื้องต้นของผู้ผลิต และทำการทดสอบแบบสมบูรณ์ในหัวข้อการพิสูจน์เอกลักษณ์ และความบริสุทธิ์ พร้อมเก็บบันทึกไว้

๑๐. สารมาตรฐานอ้างอิงทุติยภูมิต้องเตรียมพิสูจน์เอกลักษณ์ ทดสอบ อนุมัติ และจัดเก็บอย่างเหมาะสม ต้องประเมินความเหมาะสมของสารมาตรฐานอ้างอิงทุติยภูมิแต่ละรุ่นผลิตก่อนการใช้ครั้งแรก โดยสอบเทียบกับสารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิ และต้องมีการทดสอบซ้ำตามที่กำหนดไว้ในโปรโตคอล

การทดสอบผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญ

๑๑. แต่ละรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและสารสำคัญ ต้องมีการทดสอบที่เหมาะสม เพื่อแสดงถึงความสอดคล้องตามข้อกำหนด

๑๒. ต้องจัดทำข้อมูลของสิ่งเจือปน ทั้งที่สามารถและไม่สามารถพิสูจน์เอกลักษณ์ได้ ที่เกิดขึ้นในระหว่างการดำเนินการผลิตโดยกระบวนการผลิตที่ควบคุมจำเพาะสำหรับสารสำคัญแต่ละชนิด ข้อมูลของสิ่งเจือปนต้องรวมถึงเอกลักษณ์ หรือการวิเคราะห์เชิงคุณภาพ (เช่น retention time) ช่วงของการพบสิ่งเจือปนแต่ละชนิด และการจัดประเภทของสิ่งเจือปนที่สามารถพิสูจน์เอกลักษณ์ได้ (เช่น สารอินทรีย์ สารอินทรีย์ หรือตัวทำละลาย) ข้อมูลของสิ่งเจือปนที่ขึ้นกับกระบวนการผลิต และแหล่งกำเนิดของสารสำคัญทางเภสัชกรรม ไม่จำเป็นต้องจัดทำข้อมูลของสิ่งเจือปนสำหรับสารสำคัญที่มีแหล่งกำเนิดจากพืชหรือเนื้อเยื่อของสัตว์ ในกรณีเทคโนโลยีชีวภาพให้ปฏิบัติตาม ICH Guideline Q6B

๑๓. ต้องมีการเปรียบเทียบข้อมูลของสิ่งเจือปนกับข้อมูลที่กำหนดตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับ จดแจ้ง และแจ้งรายละเอียดผลิตภัณฑ์สมุนไพรในช่วงเวลาที่เหมาะสม หรือเปรียบเทียบกับข้อมูลเดิมเพื่อตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับสารสำคัญ อันเนื่องมาจากการปรับเปลี่ยนวัตถุดิบ พารามิเตอร์การทำงานของเครื่องมือ หรือกระบวนการในการดำเนินการผลิต

๑๔. ถ้ามีการกำหนดคุณภาพทางจุลินทรีย์ ต้องทำการทดสอบทางจุลชีววิทยาที่เหมาะสมของแต่ละรุ่นผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญ

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (ดูหมวด ๑๒ การตรวจสอบความถูกต้อง)

ใบรับรองผลการวิเคราะห์

๑๕. ใบรับรองผลการวิเคราะห์ตัวจริงควรออกให้สำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารสำคัญแต่ละรุ่นผลิตเมื่อมีการร้องขอ

๑๖. ใบรับรองผลการวิเคราะห์ของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญต้องมีข้อมูลชื่อ เกรด หมายเลขรุ่นผลิต และวันปล่อยผ่าน สำหรับผลิตภัณฑ์ที่กำหนดวันสิ้นอายุต้องระบุวันสิ้นอายุไว้บนฉลาก และใบรับรองผลการวิเคราะห์ กรณีที่กำหนดวันที่ทดสอบซ้ำต้องระบุไว้บนฉลาก และ/หรือใบรับรองผลการวิเคราะห์

๑๗. ใบรับรองผลการวิเคราะห์ต้องระบุรายการทดสอบตามตำราหรือตำรับที่รัฐมนตรีประกาศกำหนด หรือตามข้อกำหนดของลูกค้า พร้อมทั้งขีดจำกัดการยอมรับ และผลที่เป็นค่าตัวเลข (หากผลการทดสอบระบุเป็นตัวเลข)

๑๘. ใบรับรองผลการวิเคราะห์ต้องระบุวันที่ และลงลายมือชื่อโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายหน้าที่จากหน่วยงานคุณภาพ และต้องแสดงชื่อ ที่อยู่ และหมายเลขโทรศัพท์ของผู้ผลิตต้นทาง หากใบรับรองผลการวิเคราะห์ออกโดยผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ที่ทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมจะต้องแสดงชื่อ ที่อยู่ และหมายเลขโทรศัพท์ของผู้แบ่งบรรจุหรือผู้ทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม และการอ้างอิงถึงชื่อของผู้ผลิตต้นทาง

๑๙. หากใบรับรองผลการวิเคราะห์ใหม่ออกโดยผู้แบ่งบรรจุ ผู้ทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม ตัวแทนหรือนายหน้า ต้องแสดงชื่อ ที่อยู่ และหมายเลขโทรศัพท์ของห้องปฏิบัติการที่ดำเนินการวิเคราะห์ และต้องมีการอ้างอิงถึงชื่อ ที่อยู่ของผู้ผลิตต้นทาง และใบรับรองรุ่นผลิตของผู้ผลิตต้นทาง พร้อมแนบสำเนาใบรับรองรุ่นการวิเคราะห์ของผู้ผลิตเดิม

การติดตามความคงสภาพของสารสำคัญ

๒๐. ต้องจัดทำเอกสารแผนการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง เพื่อติดตามคุณลักษณะความคงสภาพของสารสำคัญ และต้องนำผลที่ได้มายืนยันสภาวะการจัดเก็บที่เหมาะสม รวมทั้งวันที่ทดสอบซ้ำ หรือวันสิ้นอายุ

๒๑. วิธีการทดสอบที่ใช้ในการทดสอบความคงสภาพต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง และต้องเป็นวิธีที่สามารถชี้บ่งความคงสภาพได้

๒๒. ตัวอย่างที่ใช้ทดสอบความคงสภาพต้องจัดเก็บในภาชนะบรรจุที่มีลักษณะจำลองเหมือนภาชนะบรรจุที่จำหน่ายในท้องตลาด เช่น หากสารสำคัญบรรจุในถุงที่อยู่ในถังไฟเบอร์ ตัวอย่างที่ใช้ทดสอบสามารถบรรจุในถุงที่เป็นวัสดุชนิดเดียวกัน และในถังที่ใช้วัสดุที่คล้ายคลึงหรือเหมือนกันกับที่จำหน่ายในท้องตลาดโดยใช้ขนาดที่เล็กกว่า

๒๓. ต้องทำการศึกษาความคงสภาพของรุ่นผลิตเพื่อจำหน่าย ๓ รุ่นแรก เพื่อยืนยันวันที่ทดสอบซ้ำหรือวันสิ้นอายุ อย่างไรก็ตาม หากมีข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้าแสดงว่าสารสำคัญมีความคงสภาพอย่างน้อย ๒ ปี สามารถใช้ข้อมูลที่น้อยกว่า ๓ รุ่นผลิตได้

๒๔. ต้องมีการศึกษาความคงสภาพอย่างต่อเนื่องอย่างน้อยปีละ ๑ รุ่น เว้นแต่ไม่มีการผลิตในระหว่างปี ต้องมีโปรแกรมตรวจติดตามความคงสภาพและทำการทดสอบเพื่อยืนยันความคงสภาพอย่างน้อยปีละครั้ง

๒๕. สำหรับสารสำคัญที่มีอายุสั้นต้องทำการทดสอบถี่ขึ้น เช่น สารเทคโนโลยีชีวภาพหรือชีววัตถุ และสารสำคัญอื่นที่มีอายุ ๑ ปี หรือน้อยกว่า ต้องทำการทดสอบทุกเดือนในช่วง ๓ เดือนแรก หลังจากนั้นให้ทำการทดสอบทุก ๓ เดือน หากข้อมูลที่ได้ยืนยันว่าความคงสภาพของสารสำคัญทางเภสัชกรรมไม่เสียหายสามารถพิจารณายกเลิกการทดสอบในช่วงระหว่างก่อนวันสิ้นอายุได้

๒๖. สภาวะการจัดเก็บของการทดสอบความคงสภาพต้องสอดคล้องตามแนวทางปฏิบัติของการศึกษาความคงสภาพตามข้อแนะนำของ ICH (ICH guidelines on stability)

การกำหนดวันสิ้นอายุและวันที่ทดสอบซ้ำ

๒๗. หากมีการเคลื่อนย้ายผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตออกนอกการควบคุมของระบบการบริหารจัดการวัตถุของผู้ผลิต และมีการกำหนดวันสิ้นอายุหรือวันที่ทดสอบซ้ำต้องมีข้อมูลสนับสนุนความคงสภาพ (เช่น ข้อมูลที่ตีพิมพ์ ผลการทดสอบ)

๒๘. วันสิ้นอายุ หรือวันที่ทดสอบซ้ำของสารสำคัญต้องได้มาจากการประเมินข้อมูลที่ได้จากการศึกษาความคงสภาพ โดยทั่วไปจะกำหนดเป็นวันที่ทดสอบซ้ำมากกว่าการกำหนดเป็นวันสิ้นอายุ

๒๙. ในเบื้องต้น การกำหนดวันสิ้นอายุหรือวันที่ทดสอบซ้ำของสารสำคัญ สามารถใช้ข้อมูลจากรุ่นผลิตต้นแบบ ในกรณีดังต่อไปนี้

๒๙.๑ รุ่นผลิตต้นแบบใช้วิธีการผลิต และวิธีการปฏิบัติที่จำลองกระบวนการผลิตที่ใช้สำหรับการผลิตเพื่อการค้า

๒๙.๒ คุณภาพของสารสำคัญเป็นตัวแทนของสารที่ผลิตเพื่อการค้า

๓๐. ต้องเก็บตัวอย่างที่สามารถเป็นตัวแทนสำหรับการทดสอบซ้ำ

ตัวอย่างสำรอง/ตัวอย่างเก็บกัน

๓๑. การบรรจุและการเก็บตัวอย่างสำรองมีวัตถุประสงค์เพื่อการประเมินคุณภาพของรุ่นผลิตของสารสำคัญในอนาคต ไม่ใช่เพื่อการทดสอบความคงสภาพ

๓๒. ตัวอย่างสำรองของสารสำคัญแต่ละรุ่นผลิตที่ได้รับการบ่งชี้ที่เหมาะสมแล้ว ต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย ๑ ปี หลังจากวันสิ้นอายุที่กำหนดโดยผู้ผลิต หรือเก็บไว้อย่างน้อย ๓ ปี ภายหลังจากการจำหน่าย โดยให้เลือกเวลาที่นานกว่า สำหรับสารสำคัญที่ระบุวันที่ทดสอบซ้ำต้องเก็บรักษาตัวอย่างสำรองอย่างน้อย ๓ ปีภายหลังจากการจำหน่ายรุ่นผลิตหมดแล้ว

๓๓. ต้องจัดเก็บตัวอย่างสำรองในระบบภาชนะบรรจุเดียวกับที่จัดเก็บสารสำคัญ หรือในระบบการป้องกันที่เทียบเท่าหรือดีกว่าที่วางจำหน่ายในตลาด และต้องเก็บรักษาตัวอย่างในปริมาณที่เพียงพอสำหรับการวิเคราะห์ครบถ้วนอย่างน้อย ๒ ครั้ง ตามวิธีวิเคราะห์ที่ระบุไว้ในตำราหรือตำรับที่รัฐมนตรีประกาศกำหนด หรือตามวิธีวิเคราะห์ตามข้อกำหนดของผู้ผลิตหากไม่มีการระบุไว้ในตำราหรือตำรับที่รัฐมนตรีประกาศกำหนด

หมวด ๑๒

การตรวจสอบความถูกต้อง

นโยบายการตรวจสอบความถูกต้อง

๑. นโยบายในภาพรวมของผู้ผลิต เจตนารมณ์ และแนวทางการตรวจสอบความถูกต้อง รวมถึงการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการดำเนินการผลิต วิธีการปฏิบัติในการทำความสะอาด วิธีการวิเคราะห์ วิธีการปฏิบัติในการทดสอบระหว่างกระบวนการผลิต ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ และบุคลากรที่รับผิดชอบต่อการ ออกแบบ การทบทวน การอนุมัติ และการดำเนินการด้านเอกสารของการตรวจสอบความถูกต้องแต่ละระยะ ต้องจัดทำขึ้นเป็นลายลักษณ์อักษร

๒. ต้องมีการบ่งชี้พารามิเตอร์หรือลักษณะวิกฤตระหว่างการดำเนินการพัฒนา หรือจากข้อมูลเดิม และต้องกำหนดช่วงการยอมรับที่จำเป็นสำหรับการทำซ้ำได้ และต้องรวมถึง

๒.๑ การกำหนดลักษณะวิกฤตของสารสำคัญ

๒.๒ การบ่งชี้พารามิเตอร์ของกระบวนการที่มีผลกระทบต่อลักษณะทางคุณภาพวิกฤตของสารสำคัญ

๒.๓ การกำหนดช่วงการยอมรับของแต่ละพารามิเตอร์ของกระบวนการวิกฤตซึ่งคาดว่าจะถูกใช้ในระหว่างการผลิต และการควบคุมกระบวนการที่ดำเนินการตามปกติ

๓. การตรวจสอบความถูกต้อง ต้องครอบคลุมถึงกระบวนการวิกฤตที่ส่งผลต่อคุณภาพ และความบริสุทธิ์ของสารสำคัญ

เอกสารการตรวจสอบความถูกต้อง

๔. ต้องจัดทำโปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องเป็นลายลักษณ์อักษร ซึ่งระบุวิธีการในการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการเฉพาะ ต้องทบทวนและอนุมัติโปรโตคอลโดยหน่วยงานคุณภาพ และหน่วยงานอื่นที่ได้รับมอบหมาย

๕. โปรโตคอลของการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องระบุขั้นตอนของกระบวนการวิกฤตและเกณฑ์การยอมรับ รวมทั้งชนิดของการตรวจสอบความถูกต้องที่ดำเนินการ (เช่น การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง การตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย) และจำนวนครั้งของกระบวนการ

๖. ต้องจัดทำรายงานการตรวจสอบความถูกต้องโดยอ้างอิงตามโปรโตคอลซึ่งประกอบด้วย รายงานผลที่ได้รับ ความเห็นเกี่ยวกับข้อเบี่ยงเบนที่พบ และการสรุปผลที่เหมาะสม รวมถึงคำแนะนำในการเปลี่ยนแปลงกระบวนการเพื่อแก้ไขข้อบกพร่อง

๗. การแตกต่างใดๆ ไปจากโปรโตคอลของการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องทำเป็นเอกสารพร้อมแสดงเหตุผลที่เหมาะสม

การตรวจรับรอง

๘. ก่อนเริ่มกิจกรรมการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ ต้องทำการตรวจรับรองความเหมาะสมของเครื่องมือวิกฤต และระบบสนับสนุนให้สมบูรณ์ ซึ่งการตรวจรับรองนี้ประกอบด้วยการดำเนินกิจกรรม (ทั้งแบบแยกหรือแบบรวมกิจกรรม) ดังต่อไปนี้

๘.๑ การตรวจรับรองการออกแบบเป็นการพิสูจน์และจัดทำเป็นเอกสารเพื่อยืนยันว่าการออกแบบสถานที่ สิ่งอำนวยความสะดวก เครื่องมือ หรือระบบมีความเหมาะสมตามวัตถุประสงค์ที่ต้องการ

๘.๒ การตรวจรับรองการติดตั้งเป็นการพิสูจน์และจัดทำเป็นเอกสารเพื่อยืนยันว่าเครื่องมือหรือระบบที่ติดตั้งหรือดัดแปลง สอดคล้องกับการออกแบบที่ได้รับการรับรองตามคำแนะนำของผู้ผลิต และ/หรือ ตามความต้องการของผู้ใช้งาน

๘.๓ การตรวจรับรองการทำงานเป็นการพิสูจน์และจัดทำเป็นเอกสารเพื่อยืนยันว่าเครื่องมือหรือระบบที่ถูกติดตั้ง หรือดัดแปลงสามารถทำงานได้ตามวัตถุประสงค์ตลอดช่วงการทำงานที่กำหนดไว้

๘.๔ การตรวจรับรองสมรรถนะเป็นการพิสูจน์และจัดทำเป็นเอกสารเพื่อยืนยันว่าเครื่องมือและระบบที่เชื่อมต่อเข้าด้วยกันสามารถทำงานได้อย่างมีประสิทธิผล และสามารถทำซ้ำได้ตามวิธีของกระบวนการ และข้อกำหนดที่ได้รับอนุมัติ

แนวทางการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

๙. การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการเป็นเอกสารหลักฐานเพื่อพิสูจน์ว่ากระบวนการ สามารถทำงานได้ตามพารามิเตอร์ที่กำหนดอย่างมีประสิทธิภาพ และสามารถทำซ้ำได้ เพื่อผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารสำคัญได้ตามข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ และลักษณะคุณภาพที่กำหนดไว้ก่อนหน้า

๑๐. การตรวจสอบความถูกต้องมี ๓ แนวทาง โดยการตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่ายที่ควรดำเนินการมากกว่า แต่มีข้อยกเว้นหากวิธีการอื่นสามารถใช้แทนได้

๑๑. การตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย ปกติใช้กับทุกกระบวนการของสารสำคัญทางเภสัชกรรมตามที่นิยามไว้ในข้อ ๓ ซึ่งต้องดำเนินการให้เสร็จสมบูรณ์ก่อนจำหน่ายผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำเร็จรูปที่ผลิตโดยใช้สารสำคัญในเชิงพาณิชย์

๑๒. การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย ดำเนินการได้ในกรณีที่ไม่สามารถจัดหาข้อมูลจากการทำการผลิตซ้ำหลายรุ่นผลิต ด้วยข้อจำกัดของจำนวนรุ่นผลิตของสารสำคัญที่ผลิตไม่บ่อย หรือรุ่นผลิตของสารสำคัญนั้นผลิตจากกระบวนการตรวจสอบความถูกต้องที่ถูกดัดแปลง ดังนั้น ก่อนที่กระบวนการตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่ายจะเสร็จสมบูรณ์ สามารถปล่อยผ่านสารสำคัญรุ่นผลิตนั้น และนำไปใช้ในการผลิตเป็นผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำเร็จรูปในเชิงพาณิชย์ โดยต้องติดตาม และทำการทดสอบรุ่นผลิตของสารสำคัญอย่างละเอียด

๑๓. สามารถทำการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังได้ เมื่อกระบวนการผลิตไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญต่อคุณภาพของสารสำคัญ อันเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงของวัตถุดิบ เครื่องมือ ระบบสิ่งอำนวยความสะดวก หรือกระบวนการผลิต การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังนำไปใช้ได้ ในกรณีต่อไปนี้

๑๓.๑ มีการบ่งชี้ลักษณะทางคุณภาพวิกฤต และพารามิเตอร์ของกระบวนการวิกฤต

๑๓.๒ มีการจัดทำเกณฑ์การยอมรับ และการควบคุมในระหว่างกระบวนการผลิตที่เหมาะสม

๑๓.๓ ไม่มีคุณลักษณะที่ล้มเหลวของกระบวนการและผลิตภัณฑ์อย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากความผิดพลาดของบุคลากรหรือเครื่องมือ ทั้งนี้ ไม่รวมถึงความเหมาะสมของเครื่องมือ

๑๓.๔ มีการจัดทำข้อมูลประวัติของสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปน หรือที่มีอยู่ในสารสำคัญทางเภสัชกรรม

๑๔. รุ่นผลิตที่เลือกสำหรับทำการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังต้องเป็นตัวแทนของทุกรุ่นผลิต ในช่วงของการทบทวนข้อมูล รวมทั้งรุ่นผลิตที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด และต้องมีจำนวนรุ่นที่มากพอที่จะแสดงผลของความสม่ำเสมอของกระบวนการ ตัวอย่างเก็บกันสามารถนำมาใช้ทดสอบเพื่อใช้เป็นข้อมูลสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง

โปรแกรมการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

๑๕. จำนวนกระบวนการสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องขึ้นอยู่กับความซับซ้อน หรือระดับของการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการ สำหรับการตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย และพร้อมการผลิตเพื่อการจำหน่าย ต้องใช้อย่างน้อย ๓ รุ่นผลิตติดต่อกันหรืออาจมากกว่า ในสถานการณ์ที่ต้องพิสูจน์ความสม่ำเสมอของกระบวนการ (เช่น กระบวนการผลิตสารสำคัญที่มีความซับซ้อน หรือใช้ เวลานาน) สำหรับการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังให้ใช้ข้อมูลจาก ๑๐-๓๐ รุ่นผลิต ติดต่อกัน เพื่อประเมินความสม่ำเสมอของกระบวนการ แต่อาจใช้จำนวนรุ่นผลิตที่น้อยกว่าหากมีเหตุผลสนับสนุนที่เพียงพอ

๑๖. ต้องควบคุม และติดตามพารามิเตอร์ของกระบวนการวิกฤตในระหว่างการศึกษาการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ สำหรับพารามิเตอร์ของกระบวนการที่ไม่เกี่ยวข้องกับคุณภาพ เช่น การปรับค่าเพื่อลดการใช้พลังงาน ไม่จำเป็นต้องระบุไว้ในการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

๑๗. การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการต้องยืนยันได้ว่าข้อมูลสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนในสารสำคัญอยู่ในขีดจำกัดที่กำหนด ข้อมูลของสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนต้องไม่มากกว่าข้อมูล ประวัติเดิมและประวัติสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนที่ได้จัดทำขึ้นจากการรวบรวมข้อมูลระหว่างพัฒนากระบวนการ หรือสำหรับรุ่นผลิตที่นำมาใช้ในการศึกษาหลักทางคลินิกและพิษวิทยา

การทบทวนระบบการตรวจสอบความถูกต้องเป็นระยะ

๑๘. ต้องมีการประเมินระบบและกระบวนการเป็นระยะ เพื่อพิสูจน์ให้เห็นว่าการดำเนินการยังคง เป็นไปอย่างถูกต้อง กรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างไม่มีนัยสำคัญเกิดขึ้นกับระบบหรือกระบวนการ และการทบทวนคุณภาพยืนยันว่าระบบหรือกระบวนการยังผลิตสารที่เป็นไปตามข้อกำหนดอย่างสม่ำเสมอ ไม่จำเป็นต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ

การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

๑๙. ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำความสะอาด โดยทั่วไปแล้วการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำความสะอาดขึ้นกับสถานการณ์ หรือขั้นตอนที่เครื่องมือหรืออุปกรณ์มีการสัมผัสสารหลายชนิดที่มีความเสี่ยงสูงสุดต่อคุณภาพของสารสำคัญ เช่น ในช่วงต้นของการดำเนินการผลิต อาจไม่จำเป็นต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำความสะอาดเครื่องมือ ซึ่งสารตกค้างถูกกำจัดออกไปในขั้นตอนที่ทำให้บริสุทธิ์ขั้นต่อไป

๒๐. การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำความสะอาดต้องสะท้อนถึงรูปแบบการใช้งานของเครื่องมือจริง หากสารสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตชนิดต่างๆ ผลิตโดยเครื่องมือเดียวกัน และทำความสะอาดด้วยวิธีการเดียวกัน สามารถเลือกตัวแทนของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญเพื่อนำมาใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาดได้ ซึ่งในการเลือกให้ยึดหลักค่าการละลาย และความยากในการทำความสะอาดและการคำนวณค่าขีดจำกัดของสารตกค้าง ซึ่งขึ้นอยู่กับ ความแรง ความเป็นพิษ และความคงสภาพ

๒๑. โปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำความสะอาดต้องอธิบายถึงเครื่องมือที่ถูกทำความสะอาด วิธีการปฏิบัติ วัตถุที่ใช้ ระดับความสะอาดที่ยอมรับ พารามิเตอร์ที่จะตรวจสอบและควบคุม และวิธีการวิเคราะห์ โปรโตคอลต้องระบุชนิดของตัวอย่างที่เก็บ วิธีการที่เก็บ และการติดฉลาก

๒๒. การสุ่มตัวอย่างต้องรวมถึงการชะล้าง (swab) หรือวิธีการอื่น (เช่น การสกัดโดยตรง) ตามความเหมาะสม เพื่อตรวจสอบสารตกค้างที่ไม่ละลายน้ำและละลายน้ำ วิธีการสุ่มตัวอย่างที่ใช้ต้องสามารถวัดระดับปริมาณของสารตกค้างที่เหลืออยู่บนพื้นผิวเครื่องมือหลังจากการทำความสะอาด การสุ่มตัวอย่างจากการชะล้างอาจจะทำไม่ได้ในเชิงปฏิบัติหากพื้นผิวที่สัมผัสผลิตภัณฑ์ไม่สามารถเข้าถึงได้ง่าย เนื่องจากการออกแบบ อุปกรณ์ หรือข้อจำกัดของกระบวนการ เช่น พื้นผิวด้านในของท่อสายยาง ท่อถ่ายโอน ถังปฏิกิริยาที่มีช่อง ขนาดเล็ก หรือทำงานกับวัตถุมีพิษ และอุปกรณ์ที่ซับซ้อนขนาดเล็ก (เช่น เครื่องบดย่อยอนุภาคให้มีขนาดเล็ก)

๒๓. ต้องใช้วิธีวิเคราะห์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ที่มีความไวในการตรวจสอบสารตกค้างหรือสารปนเปื้อน ขีดจำกัดของการตรวจพบสำหรับแต่ละวิธีการของการตรวจวิเคราะห์ต้องมีความไวเพียงพอที่จะตรวจพบระดับการยอมรับที่กำหนดขึ้นของสารตกค้างหรือสารปนเปื้อน ขีดจำกัดของสารตกค้างต้องเป็นไปได้ในทางปฏิบัติ ได้ผลลัพธ์ และทวนสอบได้ และขึ้นอยู่กับสารตกค้างที่เป็นอันตรายมากที่สุด ข้อจำกัดต่างๆ ต้องจัดทำขึ้นโดยอ้างอิงบนพื้นฐานของฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา พิษวิทยา หรือลักษณะทางกายภาพของสารสำคัญทางเภสัชกรรมเท่าที่ทราบ หรือส่วนประกอบที่เป็นอันตรายมากที่สุด

๒๔. การศึกษาเรื่องการทำความสะอาดและการฆ่าเชื้อของเครื่องมือ ต้องระบุเชื้อจุลินทรีย์ และเอ็นโดท็อกซินที่ปนเปื้อนในกระบวนการต่างๆ ซึ่งจำเป็นต้องลดจำนวนจุลินทรีย์ หรือเอ็นโดท็อกซินในสารสำคัญ หรือกระบวนการอื่นที่คำนึงถึงการปนเปื้อน (เช่น การใช้สารสำคัญที่ไม่ปราศจากเชื้อเพื่อผลิตผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ)

๒๕. ต้องตรวจสอบวิธีการทำความสะอาดในช่วงระยะเวลาที่เหมาะสมหลังจากการตรวจสอบความถูกต้อง เพื่อให้แน่ใจว่าวิธีปฏิบัติมีประสิทธิภาพเมื่อใช้ในการดำเนินการผลิตตามปกติ ความสะอาดของ เครื่องมือสามารถตรวจสอบได้โดยการวิเคราะห์ และการตรวจสอบด้วยสายตา ในกรณีการตรวจสอบการ ปนเปื้อนที่มีการปนเปื้อนในปริมาณมากในพื้นที่ขนาดเล็กซึ่งไม่สามารถตรวจสอบได้โดยการสุ่ม และ/หรือการวิเคราะห์ให้ใช้การตรวจสอบด้วยสายตา

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

๒๖. ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ เว้นแต่เป็นวิธีที่ระบุไว้ในตำราหรือตำรับที่รัฐมนตรีประกาศกำหนด หรือ หนังสืออ้างอิงมาตรฐานอื่นๆ ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนดความเหมาะสมของวิธีทดสอบทุกหัวข้อ ต้องทวนสอบภายใต้สภาวะที่แท้จริงของการใช้งาน และมีการบันทึกเป็นเอกสาร

๒๗. วิธีการวิเคราะห์ต้องถูกตรวจสอบความถูกต้องโดยพิจารณาร่วมกับแนวทางปฏิบัติของ International Conference on Harmonization (ICH) guidelines โดยระดับของการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ต้องสะท้อนถึงวัตถุประสงค์ของการวิเคราะห์ และขั้นตอนของกระบวนการดำเนินการ ผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๒๘. ต้องตรวจรับรองเครื่องมือวิเคราะห์ก่อนเริ่มต้นการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

๒๙. ต้องเก็บรักษาวิธีการวิเคราะห์ที่ถูกตรวจสอบความถูกต้องสมบูรณ์แล้ว และหากปรับเปลี่ยนวิธีวิเคราะห์ต้องระบุเหตุผลที่ปรับเปลี่ยน โดยมีข้อมูลสนับสนุนและทวนสอบผลของการปรับเปลี่ยนว่ามีความถูกต้องและน่าเชื่อถือ

หมวด ๑๓

การควบคุมการเปลี่ยนแปลง

๑. ต้องจัดทำระบบการควบคุมการเปลี่ยนแปลง เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดที่อาจส่งผลกระทบต่อการดำเนินการผลิต และการควบคุมของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ

๒. ต้องมีวิธีการปฏิบัติสำหรับการบ่งชี้ การดำเนินการด้านเอกสาร การทบทวนที่เหมาะสม และการอนุมัติการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับวัตถุดิบ ข้อกำหนด วิธีการวิเคราะห์ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ สนับสนุน เครื่องมือ (รวมถึงฮาร์ดแวร์คอมพิวเตอร์) ขั้นตอนของกระบวนการ วัสดุการบรรจุและฉลาก และ ซอฟท์แวร์ของคอมพิวเตอร์

๓. ข้อเสนอสำหรับการเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ต้องได้รับการร่าง ทบทวน และอนุมัติโดยหน่วยงานตามโครงสร้างขององค์กรที่เหมาะสม และได้รับการทบทวนและอนุมัติโดยหน่วยงานคุณภาพ

๔. ต้องประเมินผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ การแบ่งประเภทของวิธีปฏิบัติจะช่วยในการกำหนดระดับของการทดสอบ การตรวจสอบความถูกต้องและการดำเนินการด้านเอกสาร ที่จำเป็นต้องใช้ตัดสินใจในการเปลี่ยนแปลงของกระบวนที่ได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว การแบ่งประเภทของการเปลี่ยนแปลงขึ้นอยู่กับลักษณะและขอบเขตของการเปลี่ยนแปลง และอาจส่งผลกระทบต่อกระบวนการในการตัดสินใจ โดยอาศัยหลักวิชาการ ต้องพิจารณาถึงการทดสอบเพิ่มเติม และการศึกษาวิธีการตรวจสอบความถูกต้องที่เหมาะสม เพื่อตัดสินใจ ในการเปลี่ยนแปลงกระบวนการที่ได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

๕. เมื่อเริ่มดำเนินการตามการเปลี่ยนแปลงที่ได้รับการอนุมัติ ต้องตรวจสอบเพื่อให้มั่นใจว่าเอกสารทั้งหมดที่ได้รับผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงได้รับการปรับปรุงแล้ว

๖. ภายหลังการเริ่มดำเนินการตามการเปลี่ยนแปลง ต้องมีการประเมินผลจากรุ่นผลิตแรกที่ผลิต หรือ ทดสอบภายใต้การเปลี่ยนแปลงนั้น

๗. ต้องประเมินการเปลี่ยนแปลงวิกฤต ซึ่งมีแนวโน้มที่จะส่งผลกระทบต่อวันที่ต้องทดสอบซ้ำ หรือ วันสิ้นอายุที่กำหนดไว้ หากจำเป็น สามารถนำตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญทางเภสัชกรรม ที่ผลิตโดยกระบวนการที่มีการปรับเปลี่ยนไปศึกษาความคงสภาพในสภาวะเร่ง และ/หรือ เพิ่มเติมเข้าไปใน โปรแกรมการติดตามความคงสภาพ

๘. ผู้ผลิตต้องแจ้งการเปลี่ยนแปลงจากวิธีการควบคุมกระบวนการ และการดำเนินการผลิตที่ได้จัดทำไว้ ที่สามารถส่งผลกระทบต่อคุณภาพของสารสำคัญให้ผู้เกี่ยวข้องทราบทุกครั้ง

หมวด ๑๔

การไม่ปล่อยผ่านและการนำวัตถุกลับมาใช้ใหม่

การไม่ปล่อยผ่าน

๑. ต้องทำการบ่งชี้และกักกันผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญที่ไม่เป็นไป ตามข้อกำหนดไว้ สามารถนำผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารสำคัญดังกล่าวไปทำซ้ำด้วย กระบวนการเดิม หรือทำซ้ำด้วย กระบวนการใหม่ และต้องบันทึกวิธีการจัดการผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือ สารสำคัญที่ไม่ปล่อยผ่าน

การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม

๒. สามารถนำผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญที่ไม่เป็นไปตามมาตรฐาน หรือข้อกำหนดไปทำซ้ำ ด้วยกระบวนการเดิม โดยวิธีการตกผลึก หรือขั้นตอนการจัดการทางเคมีหรือกายภาพที่เหมาะสม (เช่น การกลั่น การกรอง โครมาโตกราฟี การบดละเอียด) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการผลิตที่ถูกกำหนดขึ้นได้ อย่างไรก็ตาม หากการทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมดังกล่าวถูกนำมาใช้เป็นประจำต้องเขียน วิธีการปฏิบัติเพิ่มเติมเป็นส่วนหนึ่ง ของมาตรฐานกระบวนการผลิต

๓. ในระหว่างกระบวนการผลิต หากมีการหยุดผลิตในขั้นตอนที่ยังไม่เสร็จสิ้น เช่น มีการทดสอบ เพื่อควบคุมระหว่างกระบวนการ และมีการดำเนินการผลิตต่อ ถือว่าเป็นกระบวนการปกติ ไม่ถือว่าเป็นการทำซ้ำ ด้วยกระบวนการเดิม

๔. การนำสารที่ไม่ทำปฏิกิริยากลับเข้าสู่กระบวนการเพื่อทำปฏิกิริยาทางเคมีซ้ำ ถือเป็นการทำซ้ำด้วย กระบวนการเดิม เว้นแต่ว่าเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการผลิตตามปกติที่ได้จัดทำไว้ ต้องประเมินผลกระทบ การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมดังกล่าวด้วยความระมัดระวัง เพื่อให้มั่นใจว่าคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ระหว่าง ผลิตหรือสารสำคัญ จะไม่ได้รับผลกระทบเนื่องมาจากการก่อตัวที่เกิดขึ้นของสารที่ไม่ต้องการ และสารที่เกิด จากการทำปฏิกิริยามากเกินไป

การทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่

๕. ต้องดำเนินการสืบสวนหาสาเหตุ ก่อนที่จะดำเนินการนำรุ่นผลิตที่ไม่เป็นไปตามมาตรฐาน หรือ ข้อกำหนดไปทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่

๖. รุ่นผลิตที่ทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ต้องถูกประเมิน ทดสอบ และทดสอบความคงสภาพ ตามความจำเป็น และต้องมีเอกสารสนับสนุน เพื่อแสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์ที่มีการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ มีคุณภาพเช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ที่ผลิตโดยกระบวนการเดิมด้วยการตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิต เพื่อจำหน่าย ควบคู่กับการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ โดยในโปรโตคอลต้องระบุวิธีปฏิบัติของการทำซ้ำด้วย กระบวนการใหม่ว่าจะดำเนินการอย่างไร พร้อมผลที่คาดว่าจะได้รับ ถ้ามีการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ เพียงหนึ่งรุ่นผลิตจะต้องทำเป็นรายงาน และการปล่อยผ่านรุ่นผลิตดังกล่าวจะกระทำได้ต่อเมื่อคุณภาพ เป็นที่ยอมรับ

๗. วิธีการปฏิบัติต้องเปรียบเทียบข้อมูลความไม่บริสุทธิ์ในแต่ละรุ่นผลิตที่ทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่เทียบกับรุ่นผลิตที่ดำเนินการตามกระบวนการที่กำหนด หากวิธีการวิเคราะห์ตามปกติไม่เพียงพอที่จะอธิบาย ลักษณะเฉพาะในรุ่นผลิตที่ทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ จะต้องเพิ่มเติมวิธีการวิเคราะห์

การนำสารหรือตัวทำละลายกลับมาใช้ใหม่

๘. การนำกลับมาใช้ใหม่ (เช่น สารละลายหลังการตกผลึก หรือสารละลายที่ผ่านการกรอง) ของสารที่ใช้ทำปฏิกิริยา ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารสำคัญ สามารถทำได้หากดำเนินการตามวิธีปฏิบัติที่ได้รับอนุมัติ และวัตถุที่นำกลับมาใช้ใหม่เป็นไปตามข้อกำหนดที่เหมาะสมตามวัตถุประสงค์ในการนำไปใช้

๙. สามารถนำตัวทำละลายกลับมาใช้ใหม่ และนำมาใช้ซ้ำในกระบวนการเดียวกัน หรือในกระบวนการที่แตกต่างกันได้ หากมีการควบคุมและตรวจติดตาม เพื่อให้มั่นใจว่าตัวทำละลายเป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนดก่อนนำไปใช้ หรือผสมร่วมกับสารที่ได้รับอนุมัติอื่นๆ

๑๐. ตัวทำละลายใหม่ ตัวทำละลายที่นำกลับมาใช้ใหม่ และสารที่ใช้ทำปฏิกิริยาสามารถนำมาผสมรวมกันได้ในแต่ละกระบวนการผลิต หากมีผลการทดสอบที่เพียงพอ

๑๑. การใช้ตัวทำละลาย สารละลายหลังการตกผลึก และสารอื่นที่นำกลับมาใช้ใหม่ต้องมีการบันทึกเป็นเอกสาร

ผลิตภัณฑ์ส่งคืน

๑๒. ต้องกักกัน และบ่งชี้เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญที่รับคืนกลับมา

๑๓. ต้องดำเนินการทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม ทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ หรือทำลายตามความเหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญที่รับคืนกลับมา หากสภาวะการเก็บรักษา สภาวะในระหว่างการขนส่ง หรือภาชนะที่ใช้ในการขนส่งมีข้อสงสัยเกี่ยวกับคุณภาพ

๑๔. ต้องเก็บรักษาบันทึกผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญที่ถูกส่งคืนทุกครั้ง และบันทึกต้องประกอบด้วย

๑๔.๑ ชื่อและที่อยู่ของผู้ส่งคืน

๑๔.๒ ชื่อ หมายเลขรุ่นผลิต และปริมาณที่ส่งคืนของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญทางเภสัชกรรม

๑๔.๓ เหตุผลในการส่งคืน

๑๔.๔ การใช้ หรือการกำจัดผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญที่ส่งคืน

หมวด ๑๕

ข้อร้องเรียนและการเรียกคืน

๑. ข้อร้องเรียนทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพทั้งทางวาจา หรือเป็นลายลักษณ์อักษร ต้องบันทึกและสืบสวนตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้

๒. บันทึกข้อร้องเรียนต้องประกอบด้วย

๒.๑ ชื่อและที่อยู่ของผู้ร้องเรียน

๒.๒ ชื่อ (และตำแหน่ง ตามความเหมาะสม) และหมายเลขโทรศัพท์ของผู้ร้องเรียน

๒.๓ ลักษณะของข้อร้องเรียน (ระบุชื่อและรุ่นผลิตของสารสำคัญ)

๒.๔ วันที่ได้รับข้อร้องเรียน

๒.๕ การเริ่มดำเนินการ (รวมถึงวันที่และชื่อของผู้ที่ดำเนินการ)

๒.๖ การติดตามผลการดำเนินการ

๒.๗ การแจ้งผลต่อผู้ร้องเรียน (รวมถึงวันที่แจ้ง)

๒.๘ สรุปผลการดำเนินการขั้นสุดท้ายต่อรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ

๓. ต้องเก็บบันทึกข้อร้องเรียนไว้เพื่อประเมินแนวโน้มของความถี่ และความรุนแรงของข้อร้องเรียน พร้อมทั้งข้อคิดเห็นในการปฏิบัติการแก้ไขเพิ่มเติมในทันทีตามความเหมาะสม

๔. ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษร ซึ่งระบุถึงสถานการณ์ที่ต้องเรียกคืนผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารสำคัญ

๕. ต้องมีวิธีการปฏิบัติในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ซึ่งประกอบด้วย

๕.๑ ผู้รับผิดชอบในการประเมินข้อมูล

๕.๒ วิธีการเริ่มต้นในการเรียกคืน

๕.๓ ผู้ที่ต้องได้รับทราบข้อมูลการเรียกคืน

๕.๔ วิธีการจัดการกับสิ่งที่ถูกเรียกคืน

๖. ในกรณีที่เกิดเหตุการณ์ที่ร้ายแรง หรือเป็นอันตรายถึงชีวิตต้องแจ้งให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และ/หรือหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สมุนไพรระหว่างประเทศ พร้อมขอคำแนะนำ

หมวด ๑๖

การจ้างผลิตและการจ้างวิเคราะห์

๑. ผู้รับจ้างผลิต และจ้างวิเคราะห์ต้องปฏิบัติตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตที่กำหนดไว้ในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ และต้องให้ความสำคัญเป็นพิเศษในการป้องกันการปนเปื้อนข้าม และการสอบกลับได้

๒. ผู้ว่าจ้างต้องประเมินผู้รับจ้าง เพื่อให้มั่นใจว่าผู้รับจ้างปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตโดยเฉพาะในส่วนที่เกี่ยวข้องในสถานที่ของผู้รับจ้าง

๓. สัญญาจ้างต้องจัดทำขึ้นระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง ซึ่งต้องกำหนดความรับผิดชอบเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต รวมถึงมาตรการด้านคุณภาพของแต่ละฝ่าย

๔. สัญญาจ้างต้องระบุให้ผู้ว่าจ้างสามารถเข้าตรวจประเมินสถานที่ปฏิบัติงานของผู้รับจ้างได้ เพื่อให้แน่ใจว่าปฏิบัติได้สอดคล้องตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต รวมทั้งต้องระบุว่าผู้รับจ้างยินยอมให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เข้าไปตรวจสอบได้ด้วย

หมวด ๑๗

ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ และผู้ติดฉลากใหม่

การบังคับใช้

๑. ในหัวข้อนี้จะใช้กับภาคส่วนที่ไม่ใช่ผู้ผลิตโดยตรง ซึ่งอาจทำธุรกิจการค้า และ/หรือเข้าไปมีกรรมสิทธิ์ในการแบ่งบรรจุ ติดฉลากใหม่ จัดการ จัดส่ง หรือจัดเก็บสารสำคัญ หรือผลิตภัณฑ์ ระหว่างผลิต

๒. ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ทั้งหมดต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่กำหนดไว้ในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้

การตรวจสอบกลับได้ของการจัดส่งสารสำคัญและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

๓. ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ ต้องเก็บรักษาข้อมูลที่สามารถสอบกลับได้โดยสมบูรณ์ของการจัดส่งสารสำคัญและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต โดยจัดทำและเก็บเอกสารไว้ให้ตรวจสอบได้ ซึ่งข้อมูลประกอบด้วย

๓.๑ ชื่อผู้ผลิต

๓.๒ ที่อยู่ของผู้ผลิต

๓.๓ ใบสั่งซื้อ

๓.๔ เอกสารการจัดส่ง

๓.๕ เอกสารการรับสินค้า

๓.๖ ชื่อเดิมหรือชื่อที่ตั้งขึ้นใหม่ของสารสำคัญ หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

๓.๗ หมายเลขรุ่นผลิตของผู้ผลิต

๓.๘ บันทึกการขนส่งและการจัดส่ง

๓.๙ ใบรับรองผลการวิเคราะห์ทั้งหมด (รวมถึงจากผู้ผลิต) ที่เป็นฉบับจริง

๓.๑๐ วันที่ครบกำหนดการทดสอบซ้ำหรือวันสิ้นอายุ

การจัดการคุณภาพ

๔. ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ต้องจัดทำ ระบบเอกสารและดำเนินการบริหารจัดการระบบคุณภาพอย่างมีประสิทธิภาพ ตามที่ระบุในหมวด ๒ การบริหารจัดการคุณภาพ

การแบ่งบรรจุ การติดฉลากใหม่ และการจัดเก็บสารสำคัญและผลิตภัณฑ์ ระหว่างผลิต

๕. การแบ่งบรรจุ การติดฉลากใหม่ และการจัดเก็บสารสำคัญ และผลิตภัณฑ์ ระหว่างผลิตต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตที่กำหนดไว้ เพื่อหลีกเลี่ยงการปะปน และมีผลเสียต่อการบ่งชี้หรือความบริสุทธิ์ของสารสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

๖. การแบ่งบรรจุต้องดำเนินการภายใต้สภาวะแวดล้อมที่เหมาะสม เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนและการปนเปื้อนข้าม

ความคงสภาพ

๗. ต้องดำเนินการศึกษาความคงสภาพเพื่อกำหนดวันสิ้นอายุ หรือวันที่ครบกำหนดการทดสอบซ้ำหากสารสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตถูกนำมาแบ่งบรรจุในภาชนะบรรจุที่ต่างชนิดกันกับของผู้ผลิต

การส่งต่อข้อมูล

๘. ตัวแทน นายหน้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ ต้องแจ้งข้อมูลด้านคุณภาพหรือข้อมูลที่กำหนดตามกฎหมายที่ได้รับจากผู้ผลิตสารสำคัญ หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ให้แก่ลูกค้า รวมทั้งจากลูกค้าให้ผู้ผลิต

๙. ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ต้องให้ข้อมูลชื่อผู้ผลิต และหมายเลขรุ่นผลิตที่ส่งมอบของสารสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตแก่ลูกค้า

๑๐. ตัวแทนต้องแจ้งชื่อผู้ผลิตของสารสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเมื่อมีการร้องขอ ผู้ผลิตสามารถแจ้งต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้โดยตรงหรือโดยผ่านผู้ได้รับการมอบอำนาจ ขึ้นอยู่กับความสัมพันธ์ทางกฎหมายระหว่างผู้ผลิต และผู้ได้รับการมอบอำนาจ

๑๑. ต้องปฏิบัติตามข้อแนะนำที่อยู่ในหมวด ๑๑ หัวข้อใบรับรองผลการวิเคราะห์

การจัดการข้อร้องเรียนและการเรียกเก็บคืน

๑๒. ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ต้องจัดเก็บบันทึกรายละเอียดของข้อร้องเรียน และการเรียกคืนทุกเรื่องตามหมวด ๑๕ ข้อร้องเรียนและการเรียกคืน

๑๓. หากมีเหตุอันสมควร ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ต้องร่วมกับผู้ผลิตสารสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตทำการทบทวนข้อร้องเรียนที่เกิดขึ้นเพื่อกำหนดมาตรการเพิ่มเติม ร่วมกับลูกค้าและ/หรือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา การสืบสวนหาสาเหตุของข้อร้องเรียนหรือการเรียกคืนต้องดำเนินการและบันทึกโดยบุคคลที่เหมาะสม

๑๔. ในกรณีที่ข้อร้องเรียนเกี่ยวข้องกับผู้ผลิตของสารสำคัญ หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต บันทึกต่างๆที่ถูกจัดเก็บโดยตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือ ผู้ติดฉลากใหม่ต้องมีข้อมูลที่มีการดำเนินการโดยผู้ผลิต (รวมถึงวันที่ และข้อมูลที่ดำเนินการ)

การจัดการผลิตภัณฑ์ที่ถูกส่งคืน

๑๕. ผลิตภัณฑ์ที่ถูกส่งคืนต้องถูกดำเนินการตามที่กำหนดไว้ในหมวด ๑๔ หัวข้อผลิตภัณฑ์ส่งคืน ข้อ ๑๔ ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ต้องเก็บรักษาเอกสารของสารสำคัญ และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่ถูกส่งคืน

หมวด ๑๘

ข้อกำหนดเฉพาะสำหรับสารสำคัญที่ผลิตโดยวิธีการเพาะเลี้ยงเซลล์ หรือการหมัก

หลักการทั่วไป

๑. ในข้อนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อกำหนดวิธีการควบคุมที่จำเพาะสำหรับสารสำคัญ หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่ผลิตโดยวิธีการเพาะเลี้ยงเซลล์ หรือการหมักโดยใช้สิ่งมีชีวิตธรรมชาติ หรือที่เป็นสายผสม

หลักการในการหมักแบบดั้งเดิมสำหรับการผลิตโมเลกุลขนาดเล็ก และสำหรับกระบวนการที่ใช้สิ่งมีชีวิตสายผสม หรือไม่ใช่สายผสม ในการผลิตโปรตีนและ/หรือโพลีเปปไทด์ จะใช้หลักการเดียวกัน แม้ว่าระดับการควบคุมจะแตกต่างกัน โดยทั่วไปกระบวนการทางเทคโนโลยีชีวภาพที่ใช้ในการผลิตโปรตีนและ โพลีเปปไทด์จะมีระดับของการควบคุมมากกว่ากระบวนการหมักโดยวิธีการดั้งเดิม

๒. กระบวนการเทคโนโลยีชีวภาพ (ไบโอเทค) หมายถึง การใช้เซลล์หรือสิ่งมีชีวิตที่ถูกผลิตขึ้นหรือมีการดัดแปลงโดยเทคโนโลยีดีเอ็นเอสายผสม การผสมต่างพันธุ์ หรือเทคโนโลยีอื่นๆ เพื่อผลิตสารสำคัญทางเภสัชกรรม สารสำคัญที่ผลิตขึ้นโดยกระบวนการเทคโนโลยีชีวภาพ จะประกอบด้วยสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น โปรตีนและโพลีเปปไทด์ ที่ซึ่งมีคำแนะนำโดยเฉพาะในหมวดนี้ และบางส่วนของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก เช่น สารปฏิชีวนะ กรดอะมิโน วิตามิน และคาร์โบไฮเดรตที่สามารถผลิตได้เทคโนโลยีดีเอ็นเอสายผสมด้วย ระดับการควบคุมของการผลิตสารสำคัญดังกล่าวมีความคล้ายคลึงกับที่ใช้ในกระบวนการหมักโดยวิธีการดั้งเดิม

๓. การหมักโดยวิธีการดั้งเดิม หมายถึง กระบวนการที่ใช้จุลินทรีย์ที่มีอยู่ตามธรรมชาติ และ/หรือการดัดแปลงโดยวิธีการดั้งเดิม (เช่น การฉายรังสี หรือการทำให้เกิดการกลายพันธุ์โดยสารเคมี) เพื่อผลิตสารสำคัญ สารสำคัญที่ผลิตโดยการหมักโดยวิธีการดั้งเดิมโดยทั่วไปจะเป็น ผลิตภัณฑ์ที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก เช่น สารปฏิชีวนะ กรดอะมิโน วิตามิน และคาร์โบไฮเดรต

๔. การผลิตสารสำคัญ หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตจากการเพาะเลี้ยงเซลล์ หรือ การหมักที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทางชีววิทยา เช่น การเพาะเลี้ยงเซลล์หรือการสกัด และการทำให้วัตถุที่ได้ จากสิ่งมีชีวิตมีความบริสุทธิ์ วิธีดังกล่าวอาจมีกระบวนการเพิ่มเติม เช่น การดัดแปลงทางเคมีกายภาพซึ่งเป็น ส่วนหนึ่งของกระบวนการการผลิต วัตถุดิบที่ใช้ (เช่น อาหารเพาะเลี้ยง ส่วนประกอบของบัฟเฟอร์) อาจทำให้เกิดการเจริญของจุลินทรีย์ที่ปนเปื้อนขึ้นอยู่กับแหล่งวัตถุดิบ วิธีการเตรียม และวัตถุประสงค์ในการนำไปใช้ของ สารสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต การควบคุมเชื้อที่มีอยู่ การปนเปื้อนไวรัสและ/หรือ เอ็นโดท็อกซินในระหว่างการผลิต และการตรวจติดตามกระบวนการที่เหมาะสมในแต่ละขั้นตอนอาจเป็นสิ่งจำเป็น

๕. ต้องจัดให้มีการควบคุมที่เหมาะสมในทุกขั้นตอนของการผลิต เพื่อทำให้มั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และ/หรือสารสำคัญ เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ครอบคลุมการเลี้ยงเซลล์และการหมัก โดยเริ่มต้นจากการนำขวดของธนาคารเซลล์มาใช้ในการผลิต แต่ทั้งนี้การเตรียมการก่อนปฏิบัติงานจริง (เช่น การทำธนาคารเซลล์) ต้องปฏิบัติภายใต้กระบวนการควบคุมที่เหมาะสม

๖. ต้องใช้อุปกรณ์การผลิต และมีการควบคุมสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสมเพื่อลดความเสี่ยงต่อการ ปนเปื้อนให้มีน้อยที่สุด เกณฑ์การยอมรับด้านคุณภาพของสภาวะแวดล้อม และความถี่ในการติดตามต้องขึ้นอยู่กับขั้นตอนในการดำเนินการผลิต และสภาวะในการดำเนินการผลิต (เช่น ระบบเปิด ระบบปิด หรือระบบการกักเก็บ)

๗. ต้องมีการควบคุมกระบวนการ ดังนี้

๗.๑ การบำรุงรักษาธนาคารเซลล์ที่ใช้งานอย่างเหมาะสม

๗.๒ การเพาะและขยายจำนวนเชื้ออย่างเหมาะสม

๗.๓ การควบคุมพารามิเตอร์วิกฤตระหว่างการหมักหรือการเพาะเลี้ยงเซลล์

๗.๔ การติดตามกระบวนการเติบโตและการอยู่รอดของเซลล์ (สำหรับกระบวนการเพาะเลี้ยงเซลล์) และผลผลิตตามความเหมาะสม

๗.๕ วิธีการปฏิบัติในการเก็บเกี่ยวและการทำให้บริสุทธิ์ในขั้นตอนแยกเซลล์ ซากเซลล์ และส่วนประกอบของอาหารเลี้ยงเซลล์ ในขณะเดียวกันต้องป้องกันผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารสำคัญจากการปนเปื้อน (โดยเฉพาะการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์) และการสูญเสียคุณภาพ

๗.๖ การติดตามเชื้อที่มีอยู่และระดับเอ็นโดท็อกซิน (ถ้าจำเป็น) ให้อยู่ในระดับค่าที่เหมาะสมในขั้นตอนของการผลิต

๗.๗ ข้อคำนึงด้านความปลอดภัยจากการปนเปื้อนของเชื้อไวรัส ตามที่ระบุไว้ใน ICH Guideline Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin

๘. ต้องแสดงให้เห็นถึงความเหมาะสมในการกำจัดส่วนประกอบของอาหารเลี้ยงเชื้อ โปรตีนของเซลล์เจ้าบ้าน สารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ สารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ และสารปนเปื้อน

การเก็บรักษาธนาคารเซลล์และการเก็บบันทึก

๙. ต้องจำกัดการเข้าถึงธนาคารเซลล์เฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น

๑๐. ต้องจัดเก็บรักษาธนาคารเซลล์ภายใต้สภาวะที่กำหนด เพื่อรักษาสภาพการรอดชีวิตของเซลล์และการป้องกันการปนเปื้อน

๑๑. ต้องเก็บรักษาบันทึกการใช้ขวด (ไวแอล) จากธนาคารเซลล์ และรักษาสภาวะการจัดเก็บ

๑๒. ต้องมีการตรวจติดตามธนาคารเซลล์เป็นระยะตามความเหมาะสม เพื่อตรวจว่ายังคงมีความเหมาะสมสำหรับใช้งาน

๑๓. ให้ปฏิบัติตามที่กำหนดไว้ใน ICH Guideline Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/ Biological Products for a more complete discussion of cell banking

การเพาะเลี้ยงเซลล์/การหมัก

๑๔. หากจำเป็นต้องใช้เทคนิคปราศจากเชื้อของซับสเตรตของเซลล์ (cell substrates) อาหารเลี้ยงเซลล์ บัฟเฟอร์ และก๊าซต้องใช้ระบบปิดหรือระบบกักเก็บ หากมีการเพาะเลี้ยงในภาชนะตั้งต้น การถ่ายเซลล์หรือการเติมสารเพิ่ม (เช่น อาหารเลี้ยงเซลล์ และบัฟเฟอร์) ในภาชนะเปิดต้องมีการควบคุม และมีวิธีการปฏิบัติเพื่อลดความเสี่ยงในการปนเปื้อน

๑๕. หากการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์มีผลต่อคุณภาพของสารสำคัญ การดำเนินการในภาชนะเปิดต้องดำเนินการในตู้ชีวนิรภัย หรือดำเนินการภายใต้สภาวะแวดล้อมที่มีการควบคุมในระดับเดียวกัน

๑๖. บุคลากรต้องแต่งกายให้เหมาะสม และระมัดระวังเป็นพิเศษในการเพาะเลี้ยงสิ่งมีชีวิต

๑๗. ต้องติดตามพารามิเตอร์วิกฤต (เช่น อุณหภูมิ ค่าความเป็นกรดด่าง อัตราเร็วในการคน การเติมก๊าซ ค่าความดัน) เพื่อให้มั่นใจในความสม่ำเสมอตามกระบวนการที่กำหนด ต้องติดตามการเติบโต การอยู่รอด และผลผลิตของเซลล์ (สำหรับกระบวนการเพาะเลี้ยงเซลล์) พารามิเตอร์วิกฤตจะแปรผันจากกระบวนการหนึ่งไปยังกระบวนการอื่น และสำหรับกระบวนการหมักโดยวิธีการดั้งเดิม บางพารามิเตอร์ (เช่น การอยู่รอดของเซลล์) อาจไม่จำเป็นต้องติดตาม

๑๘. เครื่องมือสำหรับเพาะเลี้ยงเซลล์ต้องทำความสะอาด และทำให้ปราศจากเชื้อภายหลังการใช้ ส่วนเครื่องมือสำหรับการหมักต้องทำความสะอาด กำจัดเชื้อ หรือทำให้ปราศจากเชื้อตามความเหมาะสม

๑๙. ก่อนการใช้อาหารเลี้ยงเชื้อต้องทำให้ปราศจากเชื้อตามความเหมาะสม เพื่อรักษาคุณภาพของสารสำคัญ

๒๐. ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติที่เหมาะสมสำหรับการตรวจสอบการปนเปื้อน และกำหนดวิธีการดำเนินการเพื่อจัดการปัญหาที่ตรวจพบ รวมถึงต้องมีวิธีการปฏิบัติในการพิจารณาผลกระทบของการปนเปื้อนต่อผลิตภัณฑ์ และในการกำจัดการปนเปื้อนของเครื่องมือก่อนนำไปใช้ในการผลิตรุ่นถัดไป หากพบสิ่งมีชีวิตแปลกปลอมในขั้นตอนของกระบวนการหมักต้องระบุชนิด และต้องประเมินผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์หากจำเป็น ผลการประเมินดังกล่าวต้องนำมาพิจารณาวิธีการในการจัดการกับปัญหาที่เกิดขึ้น

๒๑. ต้องเก็บรักษาบันทึกของการปนเปื้อนที่เกิดขึ้น

๒๒. หากมีการใช้เครื่องมือร่วมกันในการผลิตผลิตภัณฑ์หลายชนิด ต้องมีการทดสอบเพิ่มเติมตามความเหมาะสมภายหลังทำความสะอาด เพื่อลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้ามระหว่างการผลิตผลิตภัณฑ์อย่างต่อเนื่องแบบแยกตามเวลาผลิต (campaigns)

การเก็บเกี่ยว การคัดแยก และการทำให้บริสุทธิ์

๒๓. ขั้นตอนในการเก็บเกี่ยว การกำจัดเซลล์ หรือส่วนประกอบของเซลล์ หรือการเก็บ ส่วนประกอบของเซลล์หลังจากเซลล์แตก ต้องปฏิบัติงานในเครื่องมือและพื้นที่ที่ออกแบบเพื่อลดความเสี่ยงของการปนเปื้อน

๒๔. ต้องมีวิธีปฏิบัติงาน เรื่อง การเก็บเกี่ยว และการทำให้บริสุทธิ์โดยการกำจัดหรือทำลายฤทธิ์ของจุลินทรีย์ที่ใช้ในการผลิต เศษของเซลล์ และส่วนประกอบของอาหารเลี้ยงเชื้อ (ในขณะที่พยายามลดการสลายตัว การปนเปื้อน และการสูญเสียคุณภาพ) ที่เพียงพอ เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ถูกนำกลับมาใช้ใหม่มีคุณภาพสม่ำเสมอ

๒๕. เครื่องมือและอุปกรณ์ต่าง ๆ ต้องทำความสะอาดอย่างถูกต้องตามความเหมาะสม มีการฆ่าเชื้อภายหลังการใช้ การผลิตต่อเนื่องหลายรุ่นผลิตโดยปราศจากการทำความสะอาดสามารถกระทำได้ หากไม่เกิดความเสียหาย หรือกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ

๒๖. หากมีการใช้ระบบเปิด การทำให้บริสุทธิ์ต้องปฏิบัติภายใต้สภาวะแวดล้อมที่เหมาะสม เพื่อการรักษาคุณภาพของผลิตภัณฑ์

๒๗. การควบคุมเพิ่มเติมอื่น ๆ เช่น การใช้โครมาโตกราฟีชนิดเรซิน หรือการทดสอบเฉพาะเพิ่มเติมอาจมีความเหมาะสมหากต้องใช้เครื่องมือร่วมกันสำหรับผลิตภัณฑ์หลายชนิด

ขั้นตอนการกำจัด/การทำลายฤทธิ์ไวรัส

๒๘. ให้ปฏิบัติตามที่กำหนดไว้ใน ICH Guideline Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin for more specific information

๒๙. ขั้นตอนการกำจัด และการทำลายฤทธิ์ของเชื้อไวรัสเป็นขั้นตอนกระบวนการวิกฤตสำหรับบางกระบวนการ และต้องปฏิบัติตามพารามิเตอร์ที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

๓๐. ต้องปฏิบัติตามข้อควรระวังที่เหมาะสม เพื่อป้องกันโอกาสที่ไวรัสจะปนเปื้อนนับตั้งแต่ช่วงก่อนถึงหลังขั้นตอนการกำจัดหรือทำลายฤทธิ์ไวรัส ดังนั้นกระบวนการของระบบเปิดต้องปฏิบัติในบริเวณที่เป็นสัดส่วนแยกจากกิจกรรมอื่น ๆ และมีการแยกระบบอากาศด้วย

๓๑. โดยปกติจะไม่ใช้เครื่องมือเดียวกันในขั้นตอนการทำให้บริสุทธิ์ที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม หากมีความจำเป็นต้องใช้เครื่องมือเดียวกัน ต้องทำความสะอาดเครื่องมือและฆ่าเชื้ออย่างเหมาะสมก่อนนำมาใช้ซ้ำ และต้องปฏิบัติตามข้อควรระวังที่เหมาะสมเพื่อป้องกันโอกาสที่เชื้อไวรัสถูกนำพาไปยังบริเวณอื่นๆ (เช่น ผ่านทางเครื่องมือ หรือสิ่งแวดล้อม) จากขั้นตอนที่เกิดขึ้นก่อนหน้า

หมวด ๑๙

สารสำคัญที่ใช้ในการวิจัยทางคลินิก

หลักการทั่วไป

๑. การควบคุมในข้ออื่นบางข้อก่อนหน้านี้อาจไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในระหว่างการพัฒนาในการผลิตสารสำคัญชนิดใหม่ที่ใช้สำหรับการวิจัยทางคลินิก

๒. การควบคุมที่ใช้ในการผลิตสารสำคัญที่นำมาใช้สำหรับการวิจัยทางคลินิก ต้องสอดคล้องกับขั้นตอนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่มีสารสำคัญ กระบวนการผลิตและวิธีการทดสอบ ต้องมีความยืดหยุ่นเพื่อให้มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อมีความรู้ของกระบวนการเพิ่มขึ้นและการวิจัยทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพรมีความก้าวหน้าจากขั้นตอนก่อนการวิจัยทางคลินิก จนถึงขั้นตอนการวิจัยทางคลินิก เมื่อการพัฒนาผลิตภัณฑ์สมุนไพรดำเนินถึงขั้นตอนที่มีการนำสารสำคัญไปผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ใช้สำหรับการวิจัยทางคลินิก ผู้ผลิตต้องทำให้มั่นใจได้ว่าสารสำคัญถูกผลิตภายใต้อาคาร สถานที่ สิ่งอำนวยความสะดวกการดำเนินการผลิตและการควบคุมที่เหมาะสม เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพ

คุณภาพ

๓. ต้องนำเอาหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตมาประยุกต์ใช้ให้เหมาะสมกับการผลิตสารสำคัญที่ใช้สำหรับการวิจัยทางคลินิก โดยใช้กลไกที่เหมาะสมในการปล่อยผ่านรุ่นผลิต

๔. ต้องมีหน่วยคุณภาพที่เป็นอิสระจากฝ่ายผลิต เพื่อทำหน้าที่ปล่อยผ่านหรือไม่ผ่านสารสำคัญทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการวิจัยทางคลินิกในแต่ละรุ่นผลิต

๕. หน้าที่ในการทดสอบบางขั้นตอนที่ปกติปฏิบัติโดยหน่วยงานคุณภาพ สามารถปฏิบัติโดยหน่วยงานอื่นขององค์กร

๖. มาตรการเชิงคุณภาพต้องรวมถึงระบบการทดสอบ วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและสารสำคัญ

๗. ต้องมีการประเมินผลปัญหาของกระบวนการและคุณภาพ

๘. การติดฉลากสารสำคัญที่ใช้สำหรับการวิจัยทางคลินิกต้องได้รับการควบคุมอย่างเหมาะสมและต้องระบุว่าเป็นสารที่ใช้สำหรับการวิจัยทางคลินิก

เครื่องมือและสิ่งอำนวยความสะดวก

๙. ในระหว่างขั้นตอนของการพัฒนาทางคลินิก รวมถึงการใช้สิ่งอำนวยความสะดวก หรือห้องปฏิบัติการขนาดเล็กในการผลิตสารสำคัญที่ใช้สำหรับการวิจัยทางคลินิก ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่มั่นใจได้ว่าเครื่องมือได้รับการสอบเทียบ สะอาด และเหมาะสมตามวัตถุประสงค์ของการใช้

๑๐. วิธีการปฏิบัติในการใช้สิ่งอำนวยความสะดวกต้องทำให้มั่นใจได้ว่าวัตถุได้รับการจัดการในลักษณะที่สามารถลดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนและการปนเปื้อนข้ามได้

การควบคุมวัตถุดิบ

๑๑. ต้องประเมินวัตถุดิบในการผลิตสารสำคัญที่ใช้สำหรับการวิจัยทางคลินิก โดยการทดสอบหรือการรับผลการวิเคราะห์จากผู้ส่งมอบ และมีการทดสอบเอกลักษณ์เพิ่มเติม หากวัตถุดิบ เป็นสารอันตราย ต้องมีข้อมูลผลการวิเคราะห์จากผู้ส่งมอบอย่างเพียงพอ

๑๒. ในบางกรณีการผลิตในขนาดเล็กต้องมีการประเมินความเหมาะสมของวัตถุดิบก่อนใช้ ร่วมกันกับการทดสอบและวิเคราะห์

การผลิต

๑๓. การผลิตสารสำคัญที่ใช้สำหรับการวิจัยทางคลินิกต้องลงบันทึกในบันทึกของห้องปฏิบัติการและบันทึกการผลิต หรือวิธีการอื่นที่เหมาะสม โดยต้องลงบันทึกข้อมูลการใช้วัตถุที่ใช้ในการผลิต เครื่องมือ กระบวนการ และข้อสังเกต

๑๔. ผลผลิตที่คาดว่าจะได้จากการผลิตอาจมีความแตกต่างมากหรือน้อยกว่าผลผลิตที่คาดว่าจะได้ในกระบวนการผลิตเพื่อการค้า ซึ่งอาจไม่จำเป็นต้องสืบสวนหาสาเหตุ

การตรวจสอบความถูกต้อง

๑๕. โดยปกติกระบวนการตรวจสอบความถูกต้องของการผลิตสารสำคัญที่ใช้ สำหรับการวิจัยทางคลินิกจะไม่มีความเหมาะสม หากมีการผลิตเพียงหนึ่งรุ่นผลิต หรือมีการเปลี่ยนแปลง กระบวนการในระหว่างการพัฒนาสารสำคัญ ซึ่งทำให้กระบวนการการผลิตซ้ำเหมือนกระบวนการเดิมทำได้ยาก การควบคุม การสอบเทียบและการตรวจรับรองเครื่องมือตามความเหมาะสมจะประกันคุณภาพของสารสำคัญในระหว่างขั้นตอนการพัฒนา

๑๖. การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ ต้องดำเนินการตามข้อกำหนดในหมวด ๑๒ การตรวจสอบความถูกต้อง ในรุ่นผลิตเพื่อการค้า รุ่นผลิตในขนาดการผลิตต้นแบบ และรุ่นผลิตขนาดเล็ก

การเปลี่ยนแปลง

๑๗. การเปลี่ยนแปลงคาดว่าจะเกิดขึ้นได้ในระหว่างการพัฒนา เนื่องจากเกิดการเรียนรู้ และการขยายขนาดการผลิต การเปลี่ยนแปลงทุกอย่างที่เกิดขึ้นในกระบวนการผลิต ข้อกำหนด หรือวิธีการทดสอบ ต้องได้รับการบันทึกอย่างเหมาะสม

การควบคุมในห้องปฏิบัติการ

๑๘. หากวิธีวิเคราะห์ที่ใช้เพื่อประเมินผลรุ่นผลิตของสารสำคัญที่ใช้สำหรับการวิจัยทางคลินิกยังไม่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องมีเหตุผลถูกต้องทางวิชาการรองรับ

๑๙. ต้องมีระบบการเก็บกันตัวอย่างสำรองของทุกรุ่นผลิตเพื่อให้มั่นใจว่ามีจำนวนของแต่ละตัวอย่างสำรองเพียงพอถูกจัดเก็บตามระยะเวลาที่เหมาะสมหลังจากการอนุมัติ การยุติ หรือการหยุดการวิจัยทางคลินิก

๒๐. การกำหนดวันสิ้นอายุ และวันทดสอบซ้ำ ตามที่ระบุใน หมวด ๑๑ หัวข้อการกำหนดวันสิ้นอายุและวันที่ทดสอบซ้ำ ให้นำมาใช้กับสารสำคัญที่ใช้สำหรับการวิจัยทางคลินิก แต่จะไม่ถูกบังคับใช้สำหรับสารสำคัญชนิดใหม่ที่อยู่ในระยะเริ่มต้นของการวิจัยทางคลินิก

การดำเนินการด้านเอกสาร

๒๑. ต้องมีระบบที่มั่นใจได้ว่าข้อมูลที่เกิดขึ้นในระหว่างการพัฒนา และการผลิตสารสำคัญทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการวิจัยทางคลินิกได้รับการบันทึกเป็นเอกสาร

๒๒. การพัฒนาและนำไปใช้ของวิธีวิเคราะห์ เพื่อสนับสนุนการปล่อยผ่านของรุ่นผลิตของสารสำคัญที่ใช้สำหรับการวิจัยทางคลินิกต้องมีการบันทึกอย่างเหมาะสม

๒๓. ต้องจัดให้มีระบบการเก็บรักษาบันทึกการผลิตและการควบคุมและเอกสาร ที่มั่นใจได้ว่าบันทึกและเอกสาร ถูกจัดเก็บตามระยะเวลาที่เหมาะสมหลังจากการปล่อยผ่าน, หยุดการใช้ หรือเลิกล้มการใช้

หมวด ๒๐

นิยามศัพท์

เกณฑ์การยอมรับ (Acceptance Criteria) หมายความว่า ขีดจำกัดที่เป็นตัวเลข ช่วง หรือค่าการตรวจวัดอื่นๆ ที่เหมาะสมเพื่อใช้เป็นเกณฑ์ในการยอมรับผลการทดสอบ

สารสำคัญ [Active Ingredient (AI)] หมายความว่า สารเดี่ยวหรือสารผสมที่มีวัตถุประสงค์ในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ซึ่งสารดังกล่าวเป็นสารสำคัญที่มีการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหรือมีฤทธิ์ในการบำบัด บรรเทา รักษา ป้องกันโรคหรือทำให้เกิดผลกระทบแก่สุขภาพ โครงสร้าง หรือการทำหน้าที่ใดๆ ของร่างกายมนุษย์ หรือเกิดผลกระทบในการวินิจฉัยโรค

วัตถุตั้งต้นของสารสำคัญ (AI Starting Material) หมายความว่า วัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญที่ใช้ในการผลิตสารสำคัญ และที่เป็นส่วนหนึ่งของโครงสร้างสำคัญของสารสำคัญวัตถุตั้งต้นของสารสำคัญอาจเป็นสารที่มีจำหน่ายทั่วไป หรือซื้อได้จากผู้ส่งมอบรายเดียวหรือหลายรายที่อยู่ภายใต้สัญญา หรือข้อตกลงทาง การค้า หรือเป็นวัตถุที่ผลิตขึ้นเอง โดยปกติ วัตถุตั้งต้นของสารสำคัญจะมีการกำหนดคุณสมบัติทางเคมีและโครงสร้างไว้อย่างชัดเจน

รุ่นผลิต หรือครั้งที่รับ/ผลิต [Batch (or Lot)] หมายความว่า ปริมาณที่กำหนดแน่นอนของวัตถุซึ่งผลิตในหนึ่งกระบวนการหรือกระบวนการที่ต่อเนื่องกัน จึงคาดว่าจะเป็นเนื้อเดียวกันภายในขีดจำกัดที่กำหนด

กรณีของการผลิตแบบต่อเนื่องอาจจำเป็นต้องแบ่งรุ่นผลิตเป็นรุ่นย่อยขนาดของรุ่นผลิตสามารถกำหนดโดยปริมาณที่แน่นอน หรือปริมาณการผลิตในช่วงเวลาที่แน่นอน

หมายเลขรุ่นผลิต (หรือหมายเลขครั้งที่รับ/ผลิต) [Batch Number (or Lot Number)] หมายความว่า หมายเลข ตัวอักษร และ/หรือสัญลักษณ์ ที่บ่งชี้รุ่นหรือครั้งที่รับหรือผลิตซึ่งสามารถใช้ติดตามข้อมูลประวัติการผลิตและการขนส่งได้

ปริมาณเชื้อที่มีอยู่ (Bioburden) หมายความว่า ระดับและชนิดของจุลินทรีย์ (เช่น จุลินทรีย์ที่ยอมรับหรือไม่ยอมรับ) ซึ่งอาจพบอยู่ในวัตถุดิบ วัตถุตั้งต้นของสารสำคัญ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือ สารสำคัญ เชื้อที่มีอยู่ไม่จัดเป็นการปนเปื้อน ยกเว้นมีปริมาณเกินกำหนด หรือเป็นจุลินทรีย์ที่ไม่ยอมรับ

การสอบเทียบ (Calibration) หมายความว่า การแสดงให้เห็นว่าเครื่องมือหรืออุปกรณ์เฉพาะให้ผลการทำงานอยู่ในขีดจำกัดที่กำหนดโดยเปรียบเทียบกับมาตรฐานอ้างอิง หรือมาตรฐานที่ตรวจสอบกลับได้ในช่วงที่เหมาะสมสำหรับการวัด

ระบบคอมพิวเตอร์ (Computer System) หมายความว่า กลุ่มของส่วนประกอบฮาร์ดแวร์และซอฟต์แวร์ที่เกี่ยวข้อง ซึ่งได้รับการออกแบบและประกอบขึ้นเพื่อใช้ในการทำงานหรือกลุ่มของการทำงาน

ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ (Computerized System) หมายความว่า กระบวนการหรือการดำเนินงานที่บูรณาการกับระบบคอมพิวเตอร์

การปนเปื้อน (Contamination) หมายความว่า การเกิดการปะปนจากสารไม่บริสุทธิ์ของสารเคมี จุลินทรีย์ ตามธรรมชาติหรือสิ่งแปลกปลอมที่ปนเข้าสู่วัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารสำคัญในระหว่าง การดำเนินการผลิต การสุ่มตัวอย่าง การบรรจุ การบรรจุหีบห่อใหม่ การจัดเก็บ หรือการขนส่ง

ผู้รับจ้างผลิต (Contract Manufacturer) หมายความว่า ผู้ผลิตที่ดำเนินการตามวิธีการผลิต บางส่วนในนาม ของผู้ผลิตเดิม

วิกฤต (Critical) หมายความว่า คำอธิบายถึงขั้นตอน และสภาวะในกระบวนการผลิต ข้อกำหนด ในการทดสอบ หรือพารามิเตอร์อื่นๆที่เกี่ยวข้อง หรือหัวข้ออื่นที่ต้องถูกควบคุมตามเกณฑ์ที่ได้กำหนดไว้ เพื่อมั่นใจได้ว่าสารสำคัญ มีคุณภาพตรงตามข้อกำหนด

การปนเปื้อนข้าม (Cross-Contamination) หมายความว่า การปนเปื้อนของวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ โดยวัตถุดิบ หรือผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น

ความเบี่ยงเบน (Deviation) หมายความว่า ความแตกต่างจากคำแนะนำที่ได้รับการอนุมัติ หรือ มาตรฐาน ที่กำหนดไว้

ผลิตภัณฑ์สมุนไพร [Herbal Product] หมายความว่า รูปแบบผลิตภัณฑ์ที่บรรจุอยู่ในวัสดุ การบรรจุสุดท้าย สำหรับวางขายในท้องตลาด

สารที่เป็นยา (Drug Substance) ดูคำว่า สารสำคัญ

วันสิ้นอายุ [Expiry Date (or Expiration Date)] หมายความว่า วันที่ระบุไว้บนภาชนะบรรจุ หรือ ฉลาก ของสารสำคัญที่กำหนดช่วงเวลาที่สารสำคัญคาดหวังว่ายังคงมี คุณภาพมาตรฐานตามข้อกำหนดตามอายุ การใช้ที่กำหนดไว้ หากจัดเก็บภายใต้เงื่อนไขที่ระบุ และต้องไม่นำมาใช้หลังจากวันที่ระบุไว้

สิ่งเจือปน (Impurity) หมายความว่า ส่วนประกอบใดก็ตามที่ปรากฏอยู่ในผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญ ซึ่งไม่ประสงค์จะให้มีอยู่

โปรไฟล์สารสิ่งเจือปน (Impurity Profile) หมายความว่า ลักษณะของสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนอยู่ในสารสำคัญ ซึ่งสามารถพิสูจน์เอกลักษณ์และที่ไม่สามารถพิสูจน์เอกลักษณ์ได้

การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต (หรือ การควบคุมกระบวนการ) [In-Process Control (or Process Control)] หมายความว่า การตรวจสอบระหว่างการดำเนินการผลิตเพื่อตรวจติดตาม และหากเหมาะสม เพื่อปรับกระบวนการ และ/หรือเพื่อให้มั่นใจว่าได้ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญถูกต้องตามข้อกำหนด

ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต (Intermediate) หมายความว่า สารที่ผลิตขึ้นในระหว่างขั้นตอนของ กระบวนการ ผลิตสารสำคัญซึ่งได้มีการเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุล หรือการทำให้บริสุทธิ์ ก่อนที่จะเป็นสารสำคัญ ซึ่งผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตอาจจะถูกแยกหรือไม่ถูกแยกออกมา (หมายเหตุ ประกาศฯ ในส่วนนี้ ให้ใช้เฉพาะกับ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่ถูกผลิตขึ้นหลังขั้นตอนที่ผู้ผลิต กำหนดให้เป็นจุดเริ่มต้นของการดำเนินการผลิต สารสำคัญ)

รุ่นผลิต หรือครั้งที่รับ/ผลิต (Lot) ดู รุ่นผลิต **หมายเลขรุ่นผลิต (Lot Number)** ดู หมายเลขรุ่นผลิต

การผลิต (Manufacture) หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการรับวัตถุ การดำเนินการผลิต การบรรจุ การบรรจุหีบห่อใหม่ การติดฉลาก การติดฉลากใหม่ การควบคุมคุณภาพ การปล่อยผ่าน การจัดเก็บ และการจัดส่งสารสำคัญ และการควบคุมอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง

วัตถุ (Material) หมายความว่า คำทั่วไปที่นำมาใช้แสดงถึงวัตถุดิบ (วัตถุตั้งต้น สารที่ใช้ทำปฏิกิริยา ตัวทำละลาย) สารช่วยในกระบวนการ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต วัตถุสารสำคัญ วัสดุการบรรจุ และฉลาก

สารละลายเหลือหลังตกผลึก (Mother Liquor) หมายความว่า ของเหลวส่วนที่เหลือหลังจากกระบวนการตกผลึกหรือกระบวนการแยกสาร สารละลายหลังตกผลึกอาจประกอบด้วยสารที่ไม่มีการทำปฏิกิริยา ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตสารสำคัญ และ/หรือสารไม่บริสุทธิ์เจือปน สารละลายหลัง ตกผลึกอาจถูกนำไปใช้ในกระบวนการอื่นๆ ต่อไป

วัสดุการบรรจุ (Packaging Material) หมายความว่า วัสดุใดๆ ที่ใช้เพื่อป้องกันผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญในระหว่างการจัดเก็บ และการขนส่ง

วิธีการปฏิบัติ (Procedure) หมายความว่า เอกสารคำอธิบายสำหรับการปฏิบัติงาน ข้อควรระวัง และมาตรการที่ถูกนำไปใช้ทั้งทางตรงและทางอ้อมที่เกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารสำคัญ

สารช่วยในกระบวนการ (Process Aids) หมายความว่า สาร (ยกเว้นตัวทำละลาย) ที่ใช้ช่วยในการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารสำคัญที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในการทำปฏิกิริยาทางเคมี หรือทางชีวภาพ (เช่น สารช่วยในการกรอง ผงถ่าน)

การควบคุมกระบวนการ (Process Control) ดู การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต

การดำเนินการผลิต (Production) หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องในการเตรียมสารสำคัญ เริ่มจากการรับวัตถุผ่านไปยังกระบวนการผลิต และการบรรจุสารสำคัญ

การตรวจรับรอง (Qualification) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่า เครื่องมือหรือระบบเสริมต่างๆ มีการติดตั้งอย่างเหมาะสม มีการทำงานอย่างถูกต้อง และได้ผลตามที่คาดหวัง การตรวจรับรองเป็นส่วนหนึ่งของการตรวจสอบความถูกต้อง แต่การตรวจรับรองในแต่ละขั้นตอนเดี่ยวๆ ไม่ถือเป็นการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

การประกันคุณภาพ [Quality Assurance (QA)] หมายความว่า ผลรวมของการบริหารจัดการที่มีวัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจได้ว่าสารสำคัญมีคุณภาพตามการใช้งานที่กำหนด และยังคงไว้ซึ่งระบบคุณภาพ

การควบคุมคุณภาพ [Quality Control (QC)] หมายความว่า การตรวจสอบหรือทดสอบตามข้อกำหนด

หน่วยงานคุณภาพ [Quality Unit(s)] หมายความว่า หน่วยงานที่เป็นอิสระจากการดำเนินการผลิต มีหน้าที่ความรับผิดชอบ ครอบคลุมทั้งการประกันคุณภาพและการควบคุมคุณภาพ ซึ่งอาจแยกหน่วยประกันคุณภาพและหน่วยควบคุมคุณภาพออกจากกันหรือรวมกัน ขึ้นอยู่กับขนาดและโครงสร้างขององค์กร

การกักกัน (Quarantine) หมายความว่า สถานะของวัตถุที่ถูกจัดแยกไว้ต่างหากโดยวิธีการทางกายภาพ หรือวิธีการอื่นที่มีประสิทธิผลในระหว่างรอการตัดสินเพื่อการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน

วัตถุดิบ (Raw Material) หมายความว่า คำทั่วไปที่แสดงถึงวัตถุตั้งต้น สารที่ใช้ทำปฏิกิริยา และตัวทำละลายที่ใช้เพื่อการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารสำคัญ

สารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิ (Reference Standard, Primary) หมายความว่า สารที่แสดงผลของการวิเคราะห์และทดสอบว่าเป็นสารแท้ที่มีความบริสุทธิ์สูง ซึ่งอาจจะได้มาโดยวิธีการใดวิธีการหนึ่ง ดังนี้

(๑) ได้มาจากแหล่งที่ได้รับการยอมรับอย่างเป็นทางการ

(๒) จัดเตรียมขึ้นเองโดยการสังเคราะห์

(๓) ได้มาจากการผลิตสารที่มีความบริสุทธิ์สูงที่มีอยู่แล้ว

(๔) จัดเตรียมขึ้นโดยการทำให้สารที่มีการผลิตอยู่แล้วบริสุทธิ์ขึ้น

สารมาตรฐานอ้างอิงทุติยภูมิ (Reference Standard, Secondary) หมายความว่า สารที่มีคุณภาพและความบริสุทธิ์ตามที่กำหนด ซึ่งแสดงโดยการเปรียบเทียบกับสารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิ และใช้เป็นสารมาตรฐานอ้างอิงสำหรับการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการที่ทำเป็นประจำ

การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม (Reprocessing) หมายความว่า การนำผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารสำคัญที่มีคุณภาพไม่ตรงตามมาตรฐานหรือข้อกำหนดกลับเข้าสู่กระบวนการ และทำซ้ำในขั้นตอนการตกผลึก หรือขั้นตอนอื่นๆ ทางเคมีและทางกายภาพที่เหมาะสม [เช่น การกลั่น การกรอง การทำโครมาโตกราฟี (Chromatography) การบด] ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการผลิตที่กำหนดขึ้นแต่สำหรับ ขั้นตอนของกระบวนการที่ต่อเนื่องภายหลังการทดสอบและควบคุมในระหว่างผลิต ซึ่งพบว่าขั้นตอนการผลิต ไม่สมบูรณ์ถือเป็นขั้นตอนปกติไม่เป็นการทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม

วันที่ทดสอบซ้ำ (Retest Date) หมายความว่า วันที่วัตถุต้องได้รับการตรวจสอบซ้ำ เพื่อให้มั่นใจว่ายังมีความเหมาะสมในการใช้

การทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ (Reworking) หมายความว่า การนำผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารสำคัญที่มีคุณภาพไม่ตรงตามมาตรฐาน หรือข้อกำหนดมาผ่านกระบวนการผลิตที่ต่างจากกระบวนการเดิมในขั้นตอนใดหรือขั้นตอนหนึ่งหรือหลายขั้นตอน (เช่น การตกผลึกซ้ำด้วยตัวทำละลายที่ต่างจากเดิม) เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารสำคัญที่มีคุณภาพเป็นที่ยอมรับ

ลายมือชื่อ (ลงลายมือชื่อ) [Signature (signed)] ดูคำนิยาม ลงลายมือชื่อ

ลงลายมือชื่อ (ลายมือชื่อ) [Signed (signature)] หมายความว่า บันทึกของแต่ละบุคคลที่ทำการปฏิบัติหรือการทบทวนเรื่องใดเรื่องหนึ่งบันทึกนี้อาจเป็นคำย่อ ลายมือชื่อแบบเต็ม ตราประทับ หรือลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์ที่ถูกต้องและปลอดภัย

ตัวทำละลาย (Solvent) หมายความว่า ของเหลวอนินทรีย์หรืออินทรีย์ที่ใช้เป็นตัวละลายสารสำหรับเตรียมสารละลาย หรือของเหลวแขวนตะกอนในการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารสำคัญ

ข้อกำหนด (Specification) หมายความว่า รายการของการทดสอบที่อ้างอิงถึงวิธีวิเคราะห์และเกณฑ์การยอมรับที่เหมาะสมที่มีขีดจำกัดเป็นตัวเลข พิสัย หรือเกณฑ์อื่น ๆ สำหรับการทดสอบที่ระบุไว้ ข้อกำหนดเป็นตัวกำหนดชุด

ของหลักเกณฑ์ที่วัตถุต้องสอดคล้องเพื่อให้ถือว่ายอมรับได้กับวัตถุประสงค์ของการใช้งาน คำว่า “ความสอดคล้องตามข้อกำหนด” หมายความว่า วัตถุเป็นไปตามเกณฑ์การยอมรับเมื่อทดสอบ ตามหัวข้อในวิธีการวิเคราะห์ที่กำหนดไว้

การตรวจสอบความถูกต้อง (Validation) หมายความว่า โปรแกรมที่จัดทำเป็นเอกสารแสดงให้เห็นว่า มีการประกันคุณภาพในระดับที่มีความเชื่อมั่นสูง ซึ่งกระบวนการ วิธีการ หรือระบบจะทำให้เกิดผลเป็นไปตาม เกณฑ์ที่กำหนดไว้อย่างสม่ำเสมอ

โปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้อง (Validation Protocol) หมายความว่า แผนการดำเนินการที่เป็นลายลักษณ์อักษรที่ระบุวิธีการตรวจสอบความถูกต้องและเกณฑ์การยอมรับ เช่น โปรโตคอลสำหรับ กระบวนการผลิตที่ระบุถึงเครื่องมือที่ใช้ในกระบวนการ พารามิเตอร์ของกระบวนการวิกฤต/ช่วงการ ดำเนินงาน ลักษณะของผลิตภัณฑ์ การสุ่มตัวอย่าง การเก็บข้อมูลที่ทดสอบ จำนวนครั้งของการตรวจสอบ ความถูกต้อง และผลการทดสอบที่ยอมรับได้

ผลผลิตที่คาดว่าจะได้ (Yield, Expected) หมายความว่า ปริมาณของสาร หรือร้อยละของผลผลิต ตามทฤษฎีที่คาดว่าจะได้ในขั้นตอนใด ๆ ที่เหมาะสมของการผลิต โดยขึ้นอยู่กับข้อมูลของห้องปฏิบัติการ ข้อมูลรุ่นผลิตต้นแบบ หรือข้อมูลการผลิตที่ผ่านมา

ผลผลิตตามทฤษฎี (Yield, Theoretical) หมายความว่า ปริมาณที่จะผลิตได้ในขั้นตอนใดๆ ที่เหมาะสมของการผลิต ซึ่งขึ้นอยู่กับปริมาณของสารที่จะนำมาใช้โดยไม่มีการสูญเสียหรือมีข้อผิดพลาดใดๆ ในการผลิต

ภาคผนวก แนบท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข
เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขเกี่ยวกับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร
ตามพระราชบัญญัติผลิตภัณฑ์สมุนไพร พ.ศ. ๒๕๖๒
(ฉบับที่ ๓) พ.ศ. ๒๕๖๙

ภาคผนวก ๑

การผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อ

หลักการ

การผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อต้องมีข้อกำหนดเพิ่มเติมเป็นพิเศษเพื่อให้มีความเสี่ยงน้อยที่สุดจากการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ อนุภาค และไพโรเจน (Pyrogen) โดยต้องเน้นที่ทักษะ การฝึกอบรม และทัศนคติที่ถูกต้องของบุคลากรที่เกี่ยวข้อง การประกันคุณภาพมีความสำคัญเป็นพิเศษ และการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรประเภทนี้ต้องปฏิบัติอย่างเคร่งครัดตามวิธีการเตรียมและวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ซึ่งผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ความน่าเชื่อถือในความปราศจากเชื้อหรือประเด็นอื่นเกี่ยวกับคุณภาพต้องไม่ขึ้นกับกระบวนการสุดท้ายของการผลิต หรือการทดสอบผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำเร็จรูปแต่เพียงอย่างเดียว

หมายเหตุ : ข้อกำหนดในภาคผนวกนี้ไม่มีรายละเอียดวิธีการสำหรับตรวจหาจุลินทรีย์ และระดับความสะอาดของอากาศ พื้นผิว และอื่นๆ โดยให้อ้างอิงจากเอกสารอื่น เช่น มาตรฐานของ EN/ISO (International Organization for Standardization)

ข้อกำหนดทั่วไป

๑. การผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อต้องทำในบริเวณสะอาด ทางเข้าสำหรับผู้ปฏิบัติงาน ทางเข้าสำหรับเครื่องมือ วัตถุตั้งต้นหรือวัสดุการบรรจุ ต้องผ่านแอร์ล็อค บริเวณสะอาดต้องดูแลรักษาให้มีมาตรฐานความสะอาด ที่เหมาะสม และอากาศที่จ่ายเข้าต้องผ่านแผ่นกรองที่มีประสิทธิภาพเหมาะสม

๒. การปฏิบัติงานในการเตรียมส่วนประกอบ การเตรียมผลิตภัณฑ์ และการบรรจุต้องทำในบริเวณที่แยกกันเป็นสัดส่วนภายในบริเวณสะอาด การดำเนินการผลิตแบ่งเป็นสองประเภท ประเภทแรกเป็นการผลิตด้วย กระบวนการทำให้ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย (Terminally sterilised) และประเภทที่สองเป็น การผลิตโดยกระบวนการปลอดเชื้อ (Conducted aseptically) ในบางขั้นตอนหรือทุกขั้นตอนการผลิต

๓. บริเวณสะอาดสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อ แบ่งตามคุณลักษณะที่กำหนดของสภาวะแวดล้อม กระบวนการผลิต แต่ละขั้นตอนต้องการระดับความสะอาดของสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสมในสถานะกำลัง ปฏิบัติงาน เพื่อให้มีความเสี่ยงน้อยที่สุดในการปนเปื้อนของอนุภาคหรือจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์ หรือวัตถุที่กำลังใช้งาน

บริเวณสะอาดสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อ ต้องออกแบบและผ่านการตรวจสอบว่าได้ระดับความสะอาดของอากาศตามที่กำหนดในสถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน (At rest)” เพื่อให้ได้สถานะ “กำลังปฏิบัติงาน (In operation)”

สถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” เป็นสภาวะที่มีการติดตั้งระบบและเปิดใช้งาน พร้อมทั้งมีการทำงานของเครื่องมือผลิต แต่ไม่มีผู้ปฏิบัติงานอยู่ในบริเวณนั้น

สถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” เป็นสภาวะที่มีการเปิดใช้งานระบบที่ติดตั้งตามวิธีการใช้ที่กำหนด พร้อมทั้งมีผู้ปฏิบัติงานกำลังปฏิบัติงานตามจำนวนที่ระบุ

ต้องมีการกำหนดสถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” และสถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” สำหรับห้องสะอาดแต่ละห้อง หรือกลุ่มของห้องสะอาด

บริเวณผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อ แบ่งเป็น ๔ ระดับ

<u>ระดับ เอ</u> : เป็นบริเวณเฉพาะสำหรับการปฏิบัติงานที่มีความเสี่ยงสูง เช่น บริเวณบรรจุ บริเวณภาชนะสำหรับจุกยาง บริเวณที่แอมพูลและไวแอลเปิดอยู่ บริเวณการประกอบอุปกรณ์ปลอดเชื้อ ตามปกติสภาวะเช่นนี้ทำได้โดยใช้ลามินาร์แอร์โฟลว์ ระบบลามินาร์แอร์โฟลว์ (Laminar Air Flow) ต้องมีความเร็วลมอย่างสม่ำเสมอในช่วง ๐.๓๖ – ๐.๕๔ เมตร/วินาที ที่ตำแหน่งของการทำงาน โดยต้องแสดงให้เห็นถึงการรักษาสภาพการไหลของอากาศเป็นแนวขนานกันและมีการตรวจสอบความถูกต้อง

ภายในไอโซเลเตอร์แบบปิด (closed Isolators) และตู้ทำงานที่มีถุงมือ ต้องใช้การไหลของอากาศไปในทิศทางเดียวกัน (Uni-directional air flow) และใช้ความเร็วที่ต่ำกว่า

<u>ระดับ บี</u> : เป็นบริเวณสภาวะแวดล้อมสำหรับบริเวณระดับ เอ ที่ใช้สำหรับการเตรียม และการบรรจุโดยกระบวนการปลอดเชื้อ

<u>ระดับ ซี และ ดี :</u> เป็นบริเวณสะอาดสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อในขั้นตอนที่มีความวิกฤตน้อยกว่า

การแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

๔. การแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด จำแนกตามมาตรฐาน EN/ISO 14644-1 โดยการจัดระดับความสะอาดต้องแยกชัดเจนจากการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในขณะกำลังปฏิบัติงาน จำนวนอนุภาคในอากาศที่ยอมให้มีได้สูงสุดในแต่ละระดับแสดงตามตารางนี้

ระดับ	จำนวนอนุภาคสูงสุดที่มีขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่าที่ระบุไว้ในตารางที่ยอมให้มีได้ในปริมาตรอากาศ ๑ ลูกบาศก์เมตร			
	ไม่มีการปฏิบัติงาน (at rest)		กำลังปฏิบัติงาน (in operation)	
	๐.๕ ไมโครเมตร	๕.๐ ไมโครเมตร	๐.๕ ไมโครเมตร	๕.๐ ไมโครเมตร
เอ	๓,๕๒๐	๒๐	๓,๕๒๐	๒๐

บี	๓,๕๒๐	๒๙	๓๕๒,๐๐๐	๒,๙๐๐
ซี	๓๕๒,๐๐๐	๒,๙๐๐	๓,๕๒๐,๐๐๐	๒๙,๐๐๐
ดี	๓,๕๒๐,๐๐๐	๒๙,๐๐๐	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ

๕. สำหรับการแบ่งประเภทในระดับ เอ ตัวอย่างปริมาตรอากาศต้องไม่น้อยกว่า ๑ ลูกบาศก์เมตร ต่อ ตำแหน่งการสุ่มตัวอย่าง

ระดับ เอ ปริมาณอนุภาคในอากาศให้เป็นไปตามมาตรฐาน ISO 4.8 กำหนดโดยขีดจำกัดอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐ ไมโครเมตร

ระดับ บี (ไม่มีการปฏิบัติงาน) จำนวนอนุภาคในอากาศทั้งสองขนาด (๐.๕ และ ๕.๐ ไมโครเมตร) ให้เป็นไปตามมาตรฐาน ISO 5

ระดับ ซี (ไม่มีการปฏิบัติงานและกำลังปฏิบัติงาน) จำนวนอนุภาคในอากาศให้เป็นไป ตามมาตรฐาน ISO 7 และ ISO 8 ตามลำดับ

ระดับ ดี (ไม่มีการปฏิบัติงาน) จำนวนอนุภาคในอากาศให้เป็นไปตาม ISO 8

สำหรับวัตถุประสงค์ในการแบ่งประเภทตามวิธีการในมาตรฐาน EN/ISO 14644-1 ที่ระบุทั้งจำนวนน้อยที่สุดของตำแหน่งการสุ่มตัวอย่างและขนาดตัวอย่าง ซึ่งขึ้นกับขีดจำกัดของขนาดอนุภาคที่ใหญ่ที่สุด ในแต่ละระดับและวิธีประเมินข้อมูลที่ได้

๖. ในการแบ่งประเภทห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด ให้ใช้เครื่องตรวจนับอนุภาคชนิดเคลื่อนย้ายได้ที่มีความยาวท่อสุ่มตัวอย่างสั้น เนื่องจากระบบการสุ่มระยะไกลที่มีท่อยาวจะมีอัตราการตกค้างสูงของอนุภาคที่มีขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐ ไมโครเมตร ระบบที่มีการไหลของอากาศในทิศทางเดียวกัน ให้ใช้หัวสุ่มตัวอย่างแบบไอโซไคเนติก (Isokinetic sample heads)

๗. การแบ่งประเภทในสถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” อาจแสดงให้เห็นระหว่างการปฏิบัติงานปกติ การจำลองการปฏิบัติงาน หรือระหว่างการทำมีเดียฟิลล์ โดยการจำลองกรณีแย่ที่สุด ทั้งนี้ ข้อกำหนดในมาตรฐาน EN/ISO 14644-2 มีข้อมูลในการทดสอบเพื่อแสดงความสอดคล้องอย่างต่อเนื่องกับระดับความสะอาดที่กำหนด

CLEAN ROOM AND CLEAN AIR DEVICE MONITORING

การตรวจติดตามห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

๘. ต้องมีการตรวจติดตามห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาดเป็นประจำในขณะกำลังปฏิบัติงาน

และตำแหน่งของการตรวจติดตามขึ้นกับการศึกษาวิเคราะห์ความเสี่ยงอย่างเป็นทางการ และผลที่ได้ระหว่างการแบ่งประเภทของ ห้องสะอาดและ/หรืออุปกรณ์อากาศสะอาด

๙. สำหรับบริเวณระดับ เอ ต้องตรวจติดตามอนุภาคตลอดระยะเวลาของกระบวนการวิกฤต รวมถึงการประกอบเครื่องมือ ยกเว้นมีเหตุผลสนับสนุนว่ากรณีที่การปนเปื้อนในกระบวนการอาจทำให้เครื่องนับอนุภาคเสียหายหรือมีภัย เช่น ภัยจากจุลินทรีย์ที่มีชีวิต และภัยจากรังสี ในกรณีเช่นนี้ต้องตรวจติดตามระหว่างการประกอบเครื่องมือก่อนการเดินเครื่องก่อนที่จะสัมผัสกับความเสี่ยง ต้องทำการตรวจติดตามระหว่างการจำลองการปฏิบัติงานด้วยเช่นกัน โดยต้องกำหนดความถี่และขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมในการตรวจติดตามบริเวณระดับ เอ สำหรับเหตุการณ์ที่มีการขัดจังหวะการทำงาน เหตุการณ์ที่มีการติดขัดชั่วคราว เช่น ไฟฟ้าขัดข้อง และกรณีที่ระบบเกิดความเสียหาย ต้องมีการตรวจจับและส่งสัญญาณแจ้งเตือนในกรณีที่อนุภาคเกินขีดจำกัดเตือนในระหว่างการบรรจุ ไม่สามารถควบคุมอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐ ไมโครเมตร ให้มีปริมาณต่ำที่ตำแหน่งบรรจุได้ เนื่องจากการเกิดอนุภาคหรือหยดของเหลวขนาดเล็กจากผลิตภัณฑ์เอง

๑๐. ให้ใช้ระบบที่คล้ายกันนี้ในการตรวจติดตามขนาดอนุภาคในบริเวณระดับ บี แม้ว่าความถี่ของการสุ่มตรวจอาจลดลง ความสำคัญของระบบการตรวจติดตามอนุภาคขึ้นอยู่กับประสิทธิผลของการแยกบริเวณ ระหว่างระดับ เอ และ บี ที่อยู่ติดกัน บริเวณระดับ บี ต้องตรวจติดตามด้วยความถี่และขนาดตัวอย่างที่เหมาะสม ที่สามารถตรวจจับการเปลี่ยนแปลงของระดับการปนเปื้อนและความเสียหายของระบบและการส่งสัญญาณแจ้งเตือน ในกรณีที่อนุภาคเกินขีดจำกัดเตือน

๑๑. ระบบการตรวจติดตามอนุภาคในอากาศอาจประกอบด้วยอุปกรณ์ตรวจนับอนุภาคชนิดที่แยกเป็นอิสระหรือชนิดจุดสุ่มตัวอย่างเป็นเครือข่ายหลายชุดต่อเนื่องกันซึ่งเชื่อมต่อกับอุปกรณ์ตรวจนับอนุภาคเครื่องเดียว หรือใช้ร่วมกันทั้งสองชนิด การเลือกระบบต้องให้เหมาะสมกับขนาดอนุภาคที่ต้องการตรวจวัด ในกรณีที่ใช้ระบบ สุ่มตัวอย่างระยะไกลต้องพิจารณาถึงความยาว และรัศมีความโค้งของท่อซึ่งทำให้เกิดการตกค้างของอนุภาคในท่อ

การเลือกระบบตรวจติดตามให้คำนึงถึงความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากวัตถุตั้งต้นที่ใช้ในกระบวนการผลิต เช่น วัตถุตั้งต้น ที่เกี่ยวกับจุลินทรีย์ที่มีชีวิตหรือเภสัชภัณฑ์รังสี

๑๒. ขนาดตัวอย่างสำหรับการตรวจติดตามที่ใช้ระบบอัตโนมัติขึ้นอยู่กับอัตราการสุ่มตัวอย่างของระบบที่ใช้อยู่ ปริมาตรของตัวอย่างที่สุ่มไม่จำเป็นต้องเท่ากับปริมาตรที่ใช้ในการแบ่งประเภทของห้องสะอาด และอุปกรณ์อากาศสะอาด

๑๓. ในบริเวณระดับ เอ และ บี การตรวจติดตามจำนวนอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐ ไมโครเมตร เป็นตัวชี้บ่งที่สำคัญที่บอกถึงความล้มเหลวของระดับความสะอาดแต่เนิ่นๆ บางครั้งผลการตรวจจำนวนอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐ ไมโครเมตรอาจผิดพลาด เนื่องมาจากสัญญาณรบกวน

ทางไฟฟ้า ความผิดปกติของลำแสง หรือ การซ้อนเหลื่อมของอนุภาค เป็นต้น อย่างไรก็ตามการตรวจพบอนุภาคปริมาณน้อยอย่างต่อเนื่องหรือ เป็นประจำเป็นตัวบ่งบอกความเป็นไปได้ในการปนเปื้อน และต้องสืบสวนหาสาเหตุ กรณีดังกล่าวอาจชี้บ่งถึงความ ล้มเหลวของระบบอากาศ ความล้มเหลวของเครื่องบรรจุ หรือการปฏิบัติที่ไม่เหมาะสมระหว่างการตั้งเครื่องและการปฏิบัติงานประจำ

๑๔. หลังจากปฏิบัติงานเสร็จ และในบริเวณนั้นไม่มีผู้ปฏิบัติงาน จำนวนอนุภาคต้องกลับคืนสู่สถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” ตามที่กำหนดในตาราง ภายในช่วงเวลา ๑๕ – ๒๐ นาที (Clean up period)

๑๕. การตรวจติดตามในบริเวณระดับ ซี และ ดี ขณะกำลังปฏิบัติงาน ให้ดำเนินการโดยคำนึงถึงหลักการของการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพ ข้อกำหนด ขีดจำกัดเตือนและขีดจำกัดปฏิบัติการขึ้นกับลักษณะ การปฏิบัติงาน แต่ต้องสามารถกลับคืนสู่สถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” ภายในเวลา ๑๕ – ๒๐ นาที (Clean up period)

๑๖. การกำหนดคุณลักษณะอื่น เช่น อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ ขึ้นอยู่กับผลิตภัณฑ์และลักษณะการปฏิบัติงาน โดยพารามิเตอร์เหล่านี้ต้องไม่ส่งผลกระทบต่อมาตรฐานความสะอาดที่กำหนด

๑๗. ตารางข้างล่างแสดงตัวอย่างการปฏิบัติงานในแต่ละระดับความสะอาด (ให้ดูข้อ ๒๘ – ๓๕ ประกอบ)

ระดับ	**ตัวอย่างการปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย (ให้ดูข้อ ๒๘ – ๓๐ ประกอบ)**
เอ	บรรจุผลิตภัณฑ์ เมื่อมีความเสี่ยงกว่าปกติ
ซี	เตรียมสารละลาย เมื่อมีความเสี่ยงกว่าปกติ และการบรรจุผลิตภัณฑ์
ดี	เตรียมสารละลายและส่วนประกอบสำหรับการบรรจุ

ระดับ	**ตัวอย่างการปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยกระบวนการปลอดเชื้อ (ให้ดูข้อ ๓๑ – ๓๕ ประกอบ)**
เอ	เตรียมและบรรจุโดยกระบวนการปลอดเชื้อ
ซี	เตรียมสารละลายก่อนทำการกรอง
ดี	การดำเนินการกับส่วนประกอบหลังการล้าง

๑๘. การปฏิบัติงานโดยกิจกรรมปลอดเชื้อต้องทำการตรวจติดตามเป็นประจำ ซึ่งสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การวางจานอาหารเพาะเชื้อ การสุ่มตัวอย่างอากาศ และการสุ่มตัวอย่างพื้นผิว เช่น วิธีสวอป (Swabs) และการใช้จานสัมผัส

วิธีการสุ่มตัวอย่างที่ใช้ต้องไม่ส่งผลกระทบต่อระดับความสะอาดของบริเวณที่สุ่ม ผลที่ได้จากการตรวจติดตามต้องนำมาพิจารณาเมื่อทำการทบทวนบันทึกการผลิตสำหรับปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำเร็จรูป ต้องตรวจติดตามบริเวณพื้นผิวและผู้ปฏิบัติงานภายหลังจากปฏิบัติงานในส่วนที่วิกฤต และต้องมีการตรวจติดตามจุลินทรีย์เพิ่มเติมนอกเหนือจากการปฏิบัติงานการผลิต เช่น หลังจากการตรวจสอบความถูกต้องของระบบการทำความสะอาดและการกำจัดเชื้อ

๑๙. ขีดจำกัดสำหรับการตรวจติดตามจุลินทรีย์ของบริเวณสะอาดระหว่างปฏิบัติงาน

ระดับ	ขีดจำกัดสำหรับการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ (ก)			
	การสุ่มตัวอย่างอากาศ โคโลนี/ลูกบาศก์เมตร	การวางจานอาหารเพาะเชื้อ (เส้นผ่านศูนย์กลาง ๙๐ มิลลิเมตร) โคโลนี/๔ ชั่วโมง (ข)	จานสัมผัส (เส้นผ่านศูนย์กลาง ๕๕ มิลลิเมตร) โคโลนี/จาน	พิมพ์ถุงมือ จำนวน ๕ นิ้ว โคโลนี/ถุงมือ
เอ	<๑	<๑	<๑	<๑
บี	๑๐	๕	๕	๕
ซี	๑๐๐	๕๐	๒๕	-
ดี	๒๐๐	๑๐๐	๕๐	-

หมายเหตุ

(ก) เป็นค่าเฉลี่ย

(ข) อาจวางจานอาหารเพาะเชื้อแต่ละจานให้สัมผัสอากาศน้อยกว่า ๔ ชั่วโมง

๒๐. ต้องกำหนดขีดจำกัดเตือน และขีดจำกัดปฏิบัติการที่เหมาะสมสำหรับผลการตรวจติดตามอนุภาคและจุลินทรีย์ ถ้าขีดจำกัดเหล่านี้มีค่าเกินกว่าที่กำหนด ต้องระบุวิธีปฏิบัติการแก้ไข

เทคโนโลยีไอโซเลเตอร์ (Isolator Technology)

๒๑. การใช้เทคโนโลยีไอโซเลเตอร์เพื่อลดการที่ผู้ปฏิบัติงานต้องเข้าไปอยู่ในบริเวณของกระบวนการผลิต ซึ่งมีผลทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตโดยกระบวนการปลอดเชื้อ สามารถลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อน

จุลินทรีย์จากสิ่งแวดล้อมอย่างมีนัยสำคัญ ไอโซเลเตอร์และอุปกรณ์สำหรับส่งวัตถุเข้าและออกจากไอโซเลเตอร์เพื่อลดการปนเปื้อนมีหลายแบบ ไอโซเลเตอร์และสภาวะแวดล้อมโดยรอบต้องออกแบบเพื่อให้คุณภาพของอากาศสอดคล้องกับข้อกำหนดของบริเวณดังกล่าว ไอโซเลเตอร์ทำจากวัสดุหลายชนิดที่อาจปริแตกและรั่วได้มากน้อยต่างกันอุปกรณ์สำหรับส่งวัตถุเข้าและออกจากไอโซเลเตอร์มีได้หลายแบบ ตั้งแต่ประตูเดียวจนถึงสองประตูที่ออกแบบให้เป็นระบบปิดสนิท พร้อมทั้งมีกลไกการทำให้ปราศจากเชื้อ

๒๒. ต้องระมัดระวังการขนถ่ายของเข้าและออกไอโซเลเตอร์ ซึ่งเป็นหนึ่งในสาเหตุของการปนเปื้อนได้มากที่สุด โดยทั่วไปบริเวณภายในไอโซเลเตอร์เป็นบริเวณสำหรับการปฏิบัติงานที่มีความเสี่ยงสูง เนื่องจากบริเวณทำงานของอุปกรณ์ทั้งหมดนี้อาจมีการไหลของอากาศที่ไม่เป็นลามินาร์ (Laminar)

๒๓. ระดับความสะอาดของอากาศสำหรับสภาวะแวดล้อมที่ไอโซเลเตอร์ตั้งอยู่ขึ้นอยู่กับการออกแบบและการใช้งานของไอโซเลเตอร์ ซึ่งต้องมีการควบคุมโดยเฉพาะ สำหรับไอโซเลเตอร์ในกระบวนการปลอดเชื้อต้องตั้งในบริเวณที่มีความสะอาดอย่างน้อยระดับ ดี (D)

๒๔. การใช้ไอโซเลเตอร์ต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม โดยให้พิจารณาถึงปัจจัยวิกฤตทั้งหมดของเทคโนโลยีไอโซเลเตอร์ เช่น คุณภาพอากาศภายในและภายนอกของไอโซเลเตอร์ การกำจัดเชื้อของไอโซเลเตอร์ กระบวนการขนถ่าย และความสมบูรณ์ของไอโซเลเตอร์

๒๕. ต้องทำการตรวจติดตามการใช้งานของไอโซเลเตอร์เป็นประจำ และต้องมีการทดสอบการรั่วของไอโซเลเตอร์และระบบถุงมืออย่างสม่ำเสมอ

เทคโนโลยีการเป่าขึ้นรูป การบรรจุ และการปิดผนึก

๒๖. เครื่องเป่าขึ้นรูปบรรจุปิดผนึก เป็นเครื่องจักรที่สร้างขึ้นเพื่อวัตถุประสงค์ให้มีการปฏิบัติงานต่อเนื่องกันภายในเครื่องเดียว ตั้งแต่การนำเม็ดของเทอร์โมพลาสติกมาเป่าขึ้นรูปเป็นภาชนะบรรจุ แล้วทำการบรรจุและปิดผนึก ทั้งหมดทำงานโดยเครื่องจักรอัตโนมัติเครื่องเดียว

เครื่องเป่าขึ้นรูปบรรจุปิดผนึกที่ใช้สำหรับการผลิตโดยกระบวนการปลอดเชื้อซึ่งมีฝักบัวพ่นอากาศซึ่งมีประสิทธิภาพในระดับ เอ อาจติดตั้งในห้องที่มีความสะอาดอย่างน้อยระดับ ซี โดยผู้ปฏิบัติงานให้ใช้เครื่องแต่งกายที่ใช้สำหรับระดับ เอ หรือ บี จำนวนเชื้อและอนุภาคในสภาวะแวดล้อมขณะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” ต้องอยู่ในขีดจำกัดที่กำหนด สำหรับสภาวะแวดล้อมขณะ “กำลังปฏิบัติงาน” เฉพาะจำนวนเชื้อเท่านั้น ต้องอยู่ในขีดจำกัดที่กำหนด เครื่องเป่าขึ้นรูปบรรจุปิดผนึกที่ใช้สำหรับการผลิตโดยการทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้ายต้องติดตั้งในห้องที่มีความสะอาดอย่างน้อยระดับ ดี

๒๗. เทคโนโลยีการเป่าขึ้นรูป การบรรจุ และการปิดผนึก ต้องดำเนินการอย่างน้อยในเรื่องดังต่อไปนี้

๒๗.๑ การออกแบบและการตรวจรับรองของเครื่องมือ

๒๗.๒ การตรวจสอบความถูกต้องและความสามารถในการทำซ้ำได้ของการทำความสะอาดที่จุดใช้งาน (Clean-in-place) และการทำให้ปราศจากเชื้อที่จุดใช้งาน (Sterile-in-place)

๒๗.๓ สภาวะแวดล้อมของห้องสะอาดที่เครื่องมือตั้งอยู่

๒๗.๔ การฝึกอบรมและเครื่องแต่งกายของผู้ปฏิบัติงาน

๒๗.๕ การขัดจังหวะการทำงานในบริเวณวิกฤตของเครื่องมือ รวมถึงการประกอบชิ้นส่วนโดยวิธีปลอดเชื้อก่อนเริ่มการบรรจุ

ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย

๒๘. การเตรียมส่วนประกอบและผลิตภัณฑ์โดยส่วนใหญ่ต้องทำในสภาวะแวดล้อมอย่างน้อยระดับ ดี เพื่อให้มีความเสี่ยงน้อยในการปนเปื้อนจุลินทรีย์และอนุภาค รวมถึงมีความเหมาะสมสำหรับการกรองและการทำให้ปราศจากเชื้อต่อไป ถ้าผลิตภัณฑ์มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนจุลินทรีย์มากกว่าปกติ เช่น ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้จุลินทรีย์เติบโตได้ง่าย หรือต้องเก็บไว้เป็นเวลานานก่อนนำไปทำให้ปราศจากเชื้อ หรือกระบวนการผลิตที่ไม่ได้ทำในภาชนะที่ปิด ต้องทำในสภาวะแวดล้อมระดับ ซี

๒๙. การบรรจุผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย ต้องทำในสภาวะแวดล้อมอย่างน้อยระดับ ซี

๓๐. ผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อมมากกว่าปกติ เช่น การดำเนินการบรรจุที่ต้องทำอย่างช้า หรือภาชนะบรรจุมีปากกว้าง หรือจำเป็นต้องสัมผัสกับสภาวะแวดล้อม นานกว่า ๒ – ๓ วินาที ก่อนที่จะปิดผนึก ต้องทำการบรรจุในบริเวณระดับ เอ ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ ซี เป็นอย่างน้อย การเตรียมและการบรรจุขี้ผึ้ง ครีม ยาแขวนตะกอน และอิมัลชัน (Emulsions) ให้ทำในสภาวะแวดล้อมระดับ ซี ก่อนทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย

การเตรียมโดยกระบวนการปลอดเชื้อ

๓๑. ส่วนประกอบที่ผ่านการล้างแล้วต้องเก็บในสภาวะแวดล้อมอย่างน้อยระดับ ดี วัตถุตั้งต้น และ ส่วนประกอบที่ปราศจากเชื้อถ้าไม่มีการทำให้ปราศจากเชื้อหรือกรองให้ปราศจากเชื้อในกระบวนการต่อไป ต้องทำ ในความสะอาดระดับ เอ ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ บี

๓๒. การเตรียมสารละลายที่มีการทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรองระหว่างกระบวนการผลิตต้องทำในสภาวะแวดล้อมระดับ ซี แต่ถ้าไม่ผ่านการกรองต้องเตรียมวัตถุตั้งต้นและผลิตภัณฑ์ในความสะอาดระดับ เอ ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ บี

๓๓. การดำเนินการและการบรรจุผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยกระบวนการปลอดเชื้อต้องทำในความสะอาดระดับ เอ ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ บี

๓๔. ก่อนปิดจุกยางให้สนิท การเคลื่อนย้ายผลิตภัณฑ์ที่บรรจุในภาชนะที่ยังปิดไม่สนิท เช่น กรณีการทำให้

แห้งแบบเยือกแข็ง ต้องทำในความสะอาดระดับ เอ ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ บี หรือหากใส่ในถาดสำหรับการเคลื่อนย้ายที่ปิดสนิทต้องทำในสภาวะแวดล้อมระดับ บี

๓๕. การเตรียมและบรรจุผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อที่เป็นขี้ผึ้ง ครีม สารแขวนตะกอน และอิมัลชัน (Emulsions) เมื่อผลิตภัณฑ์มีการสัมผัสกับอากาศและไม่มีการกรองภายหลัง ต้องทำในความสะอาดระดับ เอ ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ บี

บุคลากร

๓๖. จำนวนผู้ปฏิบัติงานในบริเวณสะอาดต้องกำหนดให้น้อยที่สุดเท่าที่จำเป็น โดยเฉพาะอย่างยิ่งระหว่างการผลิตโดยกระบวนการปลอดเชื้อ การตรวจสอบและควบคุมให้ทำอยู่ภายนอกบริเวณสะอาดเท่าที่จะทำได้

๓๗. ผู้ปฏิบัติงานทุกคน รวมถึงพนักงานทำความสะอาด และพนักงานซ่อมบำรุงที่เข้าทำงานในบริเวณสะอาดต้องได้รับการฝึกอบรมเป็นประจำในเรื่องระเบียบวินัยที่เกี่ยวข้องกับวิธีการผลิตที่ถูกต้องสำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อ การฝึกอบรมควรรวมถึงความรู้ในด้านสุขอนามัยและความรู้พื้นฐานทางจุลชีววิทยา ถ้ามี บุคคลภายนอกที่ไม่ได้รับการฝึกอบรมดังกล่าว เช่น ผู้ที่รับจ้างมาบำรุงรักษาอาคาร จำเป็นต้องเข้าไปในบริเวณ สะอาด ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในการให้คำแนะนำและควบคุมดูแล

๓๘. ห้ามผู้ปฏิบัติงานที่มีการทำงานเกี่ยวข้องกับกระบวนการเตรียมเนื้อเยื่อสัตว์ทดลอง หรือการเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ที่ไม่ได้ใช้ในกระบวนการผลิตที่ดำเนินการอยู่เข้าไปในบริเวณผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อ นอกจากมีการปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้อย่างเข้มงวดและชัดเจน

๓๙. ต้องมีมาตรฐานขั้นสูงเกี่ยวกับสุขอนามัยและความสะอาดของผู้ปฏิบัติงาน ผู้ปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อต้องได้รับการแนะนำให้รายงานถึงทุกสภาวะที่อาจเป็นสาเหตุให้มีการปล่อยสิ่งปนเปื้อนที่มีจำนวนหรือชนิดผิดไปจากปกติ รวมถึงต้องมีการตรวจสถานะทางสุขภาพเป็นระยะ ต้องมีการดำเนินการกับผู้ปฏิบัติงานที่อาจแพร่จุลินทรีย์ที่มากเกินควรจนก่อให้เกิดภัย โดยการตัดสินใจของผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับมอบหมาย

๔๐. ห้ามใส่นาฬิกาข้อมือ เครื่องประดับ และห้ามใช้เครื่องสำอางในบริเวณสะอาด

๔๑. การเปลี่ยนเครื่องแต่งกายและการล้างมือต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ เพื่อลดการปนเปื้อนของชุดปฏิบัติงานที่ใช้ในบริเวณสะอาด หรือการนำเอาสิ่งปนเปื้อนเข้าไปในบริเวณสะอาด

๔๒. ชุดปฏิบัติงานและคุณภาพของชุดปฏิบัติงานต้องเหมาะสมสำหรับกระบวนการ และระดับความสะอาดของบริเวณทำงาน ต้องสวมใส่ชุดปฏิบัติงานในลักษณะที่สามารถป้องกันผลิตภัณฑ์จากการปนเปื้อนได้

๔๓. รายละเอียดชุดปฏิบัติงานที่กำหนดสำหรับแต่ละระดับความสะอาด

๔๓.๑ ระดับ ดี สวมที่คลุมผมและเครา สวมชุดคลุมและรองเท้าที่เหมาะสม หรือใช้ที่หุ้มรองเท้าต้องมีมาตรการที่เหมาะสมเพื่อหลีกเลี่ยงสิ่งปนเปื้อนจากภายนอกเข้าไปในบริเวณสะอาด

๔๓.๒ ระดับ ซี สวมที่คลุมผม หนวดและเครา สวมชุดที่เป็นเสื้อและกางเกงติดกัน หรือเสื้อและ กางเกงแยกกันเป็น ๒ ชิ้น เสื้อต้องรัดข้อมือและคลุมสูงถึงคอ สวมรองเท้าที่เหมาะสมหรือที่หุ้มรองเท้า ชุดแต่งกาย ต้องไม่มีการปล่อยเส้นใยหรืออนุภาคออกมา

๔๓.๓ ระดับ เอ หรือ บี สวมที่คลุมศีรษะ เก็บผม หนวดและเคราให้มิดชิด ส่วนปลายของที่คลุมศีรษะต้องสอดเข้าไปในส่วนคอของเสื้อ สวมที่ปิดปากและจมูก สวมถุงมือปราศจากเชื้อที่เป็นพลาสติกหรือยางที่ไม่มีแป้ง สวมที่หุ้มเท้าที่ผ่านการฆ่าเชื้อหรือทำให้ปราศจากเชื้อ ส่วนปลายของขากางเกงต้องสอดเก็บเข้าไปในที่หุ้มเท้า และส่วนปลายของแขนเสื้อสอดเข้าในถุงมือ ชุดแต่งกายต้องไม่มีการปล่อยเส้นใยหรืออนุภาคออกมา และเก็บกักอนุภาคที่ปล่อยออกมาจากร่างกายได้

๔๔. ต้องไม่นำเสื้อผ้าที่ใช้นอกบริเวณปฏิบัติงานเข้าไปในห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายที่เข้าไปสู่ห้องระดับ บี และ ซี ผู้ที่ปฏิบัติงานทุกคนในบริเวณของระดับ เอ หรือ บี ต้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายที่สะอาดปราศจากเชื้อ โดยผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อหรือฆ่าเชื้ออย่างเพียงพอทุกครั้งที่เข้าไปปฏิบัติงาน ถุงมือต้องใช้น้ำยาฆ่าเชื้อเป็นระยะ ระหว่างการปฏิบัติงาน ที่ปิดปากและจมูก และถุงมือต้องเปลี่ยนอย่างน้อยทุกครั้งที่เข้าไปปฏิบัติงาน

๔๕. เครื่องแต่งกายที่ใช้ในบริเวณสะอาดต้องทำความสะอาด และดำเนินการไม่ให้มีการปนเปื้อนซึ่งจะถูกปล่อยออกมาในภายหลัง การดำเนินการดังกล่าวต้องทำตามวิธีการปฏิบัติ ต้องมีสถานที่ในการซักทำความสะอาดแยกต่างหาก วิธีการซักที่ไม่เหมาะสมอาจจะทำให้เส้นใยเสียหายและเพิ่มความเสี่ยงต่อการปลดปล่อยอนุภาค

อาคารสถานที่

๔๖. พื้นผิวภายในบริเวณสะอาดต้องเรียบ ไม่ดูดซึมน้ำ และไม่แตกร้าว เพื่อลดการปล่อย หรือสะสมอนุภาคหรือจุลินทรีย์ และต้องทนทานต่อน้ำยาทำความสะอาดและน้ำยาฆ่าเชื้อที่ใช้

๔๗. เพื่อลดการสะสมของฝุ่นละออง และให้ทำความสะอาดได้ง่ายต้องไม่มีซอกมุมที่ทำความสะอาดไม่ได้ และขอบที่ยื่นจากผนัง ชั้นวางของ ตู้และเครื่องมือควรมีน้อยที่สุด ควรออกแบบประตูไม่ให้มีซอกมุมที่เข้าไป ทำความสะอาดไม่ได้ ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ประตูชนิดบานเลื่อน

๔๘. ฝ้าเพดานต้องเชื่อมปิดให้สนิท เพื่อป้องกันสิ่งปนเปื้อนจากช่องว่างเหนือฝ้าเพดาน

๔๙. ต้องติดตั้งท่อนำส่ง ท่อลม ระบบสนับสนุนการผลิตอื่น ๆ โดยไม่ทำให้เกิดซอกมุม ช่องเปิดที่ปิดไม่สนิท และ ไม่ใช้วัสดุที่มีพื้นผิวที่ทำความสะอาดได้ยาก

๕๐. ในบริเวณระดับ เอ หรือ บี ที่ใช้สำหรับการผลิตโดยกระบวนการปลอดเชื้อ ต้องไม่มีอ่างล้างอุปกรณ์หรืออ่างล้างมือและท่อน้ำทิ้ง ส่วนในบริเวณระดับอื่นต้องออกแบบให้มีช่องว่างอากาศ (air break) ระหว่างเครื่องจักร หรืออ่างล้างอุปกรณ์หรืออ่างล้างมือ และท่อน้ำทิ้ง ในบริเวณ

สะอาดระดับต่ำกว่า เอ หรือ บี ท่อน้ำทิ้งที่พื้นต้องติดตั้งอุปกรณ์เพื่อป้องกันการไหลย้อนกลับ

๕๑. ห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายต้องออกแบบให้เป็นแอร์ล็อคที่มีการแยกในแต่ละขั้นตอนของการเปลี่ยนเครื่องแต่งกาย เพื่อให้เครื่องแต่งกายเกิดการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์และอนุภาคน้อยที่สุด ต้องมีระบบการ ไล่อากาศในห้องออกไปอย่างมีประสิทธิภาพด้วยอากาศที่ผ่านการกรอง ห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายในขั้นตอนท้ายสุดต้องมีความสะอาดในสภาวะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” เท่ากับบริเวณที่จะเข้าไปปฏิบัติงาน ในบางกรณีอาจต้องแยกทางเข้าและทางออกของห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายออกจากกัน และอุปกรณ์ล้างมือให้จัดไว้ในห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายขั้นตอนแรกเท่านั้น

๕๒. ห้ามเปิดประตูแอร์ล็อคสองด้านพร้อมกัน ให้ใช้ระบบอินเตอร์ล็อค (Interlock) หรือระบบเตือนที่มองเห็น หรือระบบเตือนด้วยเสียง เพื่อป้องกันการเปิดประตูมากกว่าหนึ่งด้านพร้อมกัน

๕๓. อากาศที่ผ่านการกรองและจ่ายเข้าไปในห้องเพื่อรักษาระดับความดันห้องให้สูงกว่า ต้องมีทิศทางการไหลของอากาศไปสู่บริเวณโดยรอบที่มีระดับความสะอาดต่ำกว่าในทุกสภาวะที่มีการปฏิบัติงาน และต้องไล่ อากาศในห้องออกไปได้อย่างมีประสิทธิภาพ ห้องติดกันที่มีระดับความสะอาดต่างกัน ต้องมีความดันอากาศ แตกต่างกัน คือ ๑๐ – ๑๕ ปาสคาล โดยเฉพาะบริเวณที่มีความเสี่ยงสูงที่สุด คือ บริเวณสภาวะแวดล้อมโดยรอบที่ สัมผัสกับผลิตภัณฑ์และส่วนประกอบที่ทำความสะอาดแล้วที่ต้องสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ ข้อแนะนำเกี่ยวกับอากาศที่จ่ายเข้าไป และความแตกต่างของความดันอากาศอาจต้องมีการ ปรับเปลี่ยนตามความจำเป็นในกรณีของวัตถุบางชนิด เช่น สารก่อโรค สารที่มีความเป็นพิษสูง สารกัมมันตรังสี หรือวัตถุตั้งต้น หรือผลิตภัณฑ์ที่เป็นไวรัสหรือแบคทีเรียที่มีชีวิต อาจจำเป็นต้องมีการดำเนินการเพื่อกำจัดสิ่ง ปนเปื้อนของสิ่งอำนวยความสะดวกและบำบัดอากาศซึ่งปล่อยจากบริเวณสะอาด

๕๔. ต้องแสดงให้เห็นว่ารูปแบบการไหลของอากาศไม่ทำให้เกิดความเสี่ยงของการปนเปื้อน เช่น ต้องระวังเพื่อให้มั่นใจว่าการไหลของอากาศไม่ทำให้เกิดการกระจายอนุภาคจากแหล่งก่อให้เกิดอนุภาคจากบุคลากร การปฏิบัติงาน หรือเครื่องจักรไปยังบริเวณที่มีความเสี่ยงต่อผลิตภัณฑ์ที่สูงกว่า

๕๕. ต้องมีระบบแจ้งเตือนการทำงานผิดปกติของอากาศที่จ่ายเข้ามา ต้องติดตั้งเครื่องวัดความแตกต่างของความดันอากาศระหว่างบริเวณที่ความแตกต่างของความดันในบริเวณที่มีความสำคัญ รวมถึงต้องบันทึก ความแตกต่างของความดันอย่างสม่ำเสมอ หรือบันทึกในรูปแบบอื่น

เครื่องมือ

๕๖. สายพานลำเลียงต้องไม่ผ่านผนังกั้นระหว่างบริเวณความสะอาดของอากาศระดับ เอ หรือ บี และ บริเวณผลิตที่มีระดับความสะอาดที่ต่ำกว่า นอกจากสายพานนั้นผ่านการทำให้ปราศจากเชื้ออย่างต่อเนื่อง เช่น ใน อุโมงค์ของการทำให้ปราศจากเชื้อ

๕๗. ต้องออกแบบและติดตั้งเครื่องมือ อุปกรณ์ต่อเชื่อม และระบบบริการให้สามารถทำงาน บำรุงรักษา

และซ่อมแซมได้จากภายนอกบริเวณสะอาดเท่าที่จะทำได้ ถ้าต้องการทำให้ปราศจากเชื้อ หากเป็นไปได้ต้องประกอบเข้าด้วยกันให้สมบูรณ์ก่อนนำไปทำให้ปราศจากเชื้อ

๕๘. การบำรุงรักษาเครื่องมือภายในบริเวณสะอาด หากไม่สามารถรักษามาตรฐานความสะอาดที่กำหนดได้ระหว่างทำการบำรุงรักษา ต้องทำความสะอาดบริเวณนั้น ฆ่าเชื้อหรือทำให้ปราศจากเชื้อก่อนเริ่มปฏิบัติงานต่อไป

๕๙. ระบบการผลิตน้ำและจ่ายน้ำต้องออกแบบ ติดตั้ง และบำรุงรักษาเพื่อให้มั่นใจว่าผลิตน้ำได้คุณภาพที่เหมาะสม รวมถึงต้องไม่ใช้งานเกินกว่ากำลังผลิตของระบบที่ออกแบบไว้ น้ำสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำหรับฉีดเข้าสู่ร่างกายต้องผลิต จัดเก็บ และจ่ายไปยังจุดที่ใช้โดยต้องป้องกันการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ เช่น ให้มีการไหลเวียนสม่ำเสมอที่อุณหภูมิสูงกว่า ๗๐ องศาเซลเซียส

๖๐. เครื่องมือทุกชนิด ได้แก่ เครื่องทำให้ปราศจากเชื้อ ระบบอากาศ และการกรองอากาศ รูระบายอากาศและแผ่นกรองก๊าซ ระบบการเตรียมและผลิตน้ำ การจัดเก็บและจ่ายน้ำ ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้อง และมีแผนบำรุงรักษา รวมถึงต้องผ่านการรับรองก่อนนำกลับไปใช้

สุขลักษณะ

๖๑. สุขลักษณะของบริเวณสะอาดเป็นสิ่งที่สำคัญ ต้องทำความสะอาดตามกำหนดการที่เขียนไว้ เมื่อมีการใช้น้ำยาฆ่าเชื้อต้องมีมากกว่าหนึ่งชนิดหมุนเวียนกันใช้ และมีการตรวจติดตามเป็นประจำเพื่อให้มั่นใจว่าเชื้อ ไม่มีการพัฒนาเป็นสายพันธุ์ที่มีความต้านทานต่อน้ำยาฆ่าเชื้อ

๖๒. น้ำยาฆ่าเชื้อและสารทำความสะอาดต้องตรวจติดตามว่าไม่มีการปนเปื้อนจุลินทรีย์ น้ำยาที่เจือจางแล้วต้องเก็บในภาชนะบรรจุที่ผ่านการทำความสะอาดและเก็บในเวลาที่กำหนดเท่านั้น นอกจากจะผ่านการทำให้ ปราศจากเชื้อ สำหรับน้ำยาฆ่าเชื้อและสารทำความสะอาดที่ใช้ในบริเวณระดับ เอ และ บี ต้องทำให้ปราศจากเชื้อก่อนใช้

๖๓. การรมควันบริเวณสะอาด อาจมีประโยชน์ในการลดการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ในบริเวณซอกมุมที่เข้าไปทำความสะอาดได้ยาก

กระบวนการ

๖๔. ต้องระมัดระวังเพื่อให้มีการปนเปื้อนน้อยที่สุดระหว่างทุกขั้นตอนของกระบวนการ รวมถึงขั้นตอนก่อนที่ทำให้ปราศจากเชื้อ

๖๕. ห้ามผลิตหรือบรรจุผลิตภัณฑ์ที่มาจากจุลินทรีย์ในบริเวณเดียวกับที่ใช้สำหรับกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรชนิดอื่น แต่ถ้าเป็นวัคซีนของจุลินทรีย์ที่ตายแล้ว หรือสารสกัดจากแบคทีเรียหลังจากการทำให้หมดฤทธิ์แล้ว อาจทำการบรรจุในบริเวณเดียวกับผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อชนิดอื่นได้

๖๖. การตรวจสอบความถูกต้องของการผลิตโดยกระบวนการปลอดเชื้อ ต้องรวมถึงการทดสอบจำลองกระบวนการโดยใช้อาหารเพาะเชื้อหรือมีเดียฟิลล์ การเลือกอาหารเพาะเชื้อต้องเลือกตามรูปแบบของผลิตภัณฑ์ และความเฉพาะเจาะจง ความใส ความเข้มข้น และความเหมาะสมในการทำให้ปราศจากเชื้อของอาหารเพาะเชื้อ

๖๗. การทดสอบจำลองกระบวนการต้องทำเลียนแบบให้ใกล้เคียงที่สุดกับการผลิตโดยกระบวนการปลอดเชื้อที่ทำเป็นประจำ และรวมถึงขั้นตอนการผลิตวิกฤตทุกขั้นตอน ต้องรวมถึงสิ่งที่ทำให้เกิดการขัดจังหวะ การทำงานระหว่างการผลิตตามปกติ และกรณีแย่ที่สุด

๖๘. การตรวจสอบความถูกต้องครั้งแรก ต้องทำการทดสอบจำลองกระบวนการติดต่อกันสามครั้งต่อผลัดการทำงานจนได้ผลเป็นที่พอใจ และทำซ้ำในช่วงเวลาที่กำหนด รวมถึงหลังจากมีการปรับปรุงที่สำคัญของระบบอากาศ เครื่องมือ กระบวนการ และจำนวนผลัดการทำงาน ตามปกติการทดสอบจำลองกระบวนการให้ทำซ้ำ สองครั้งต่อปีต่อผลัดการทำงานและกระบวนการ

๖๙. จำนวนภาชนะบรรจุที่ใช้สำหรับมีเดียฟิลล์ต้องเพียงพอที่สามารถประเมินผลได้ สำหรับรุ่นการผลิตปริมาณน้อยจำนวนภาชนะบรรจุสำหรับมีเดียฟิลล์ต้องใช้อย่างน้อยเท่ากับขนาดของรุ่นผลิต เป้าหมายต้องไม่พบเชื้อ โดยใช้เกณฑ์ดังนี้

๖๙.๑ เมื่อบรรจุน้อยกว่า ๕,๐๐๐ หน่วย ต้องไม่พบการปนเปื้อน

๖๙.๒ เมื่อบรรจุ ๕,๐๐๐ ถึง ๑๐,๐๐๐ หน่วย

(๑) พบการปนเปื้อน ๑ หน่วย ต้องสืบสวนหาสาเหตุ รวมถึงพิจารณาทำมีเดียฟิลล์ซ้ำ

(๒) พบการปนเปื้อน ๒ หน่วย ต้องพิจารณาสาเหตุเพื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำหลังสืบสวนหาสาเหตุ

๖๙.๓ เมื่อบรรจุมากกว่า ๑๐,๐๐๐ หน่วย

(๑) พบการปนเปื้อน ๑ หน่วย ต้องสืบสวนหาสาเหตุ

(๒) พบการปนเปื้อน ๒ หน่วย ต้องพิจารณาสาเหตุเพื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำหลังสืบสวนหาสาเหตุ[๑]

---

๑ สำหรับรายละเอียดเพิ่มเติมสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการปลอดเชื้อ ให้อ้างอิงตาม Recommendation on the Validation of Aseptic Processing (PI 007) ของ PIC/S

๗๐. การเกิดการปนเปื้อนของเชื้อสำหรับขนาดการผลิตใดๆ ในบางช่วงของการตรวจสอบมีเดียฟิลล์อาจแสดงถึงการปนเปื้อนอยู่ในระดับต่ำซึ่งต้องสืบสวนหาสาเหตุ

๗๑. การสืบสวนหาสาเหตุของการทำมีเดียฟิลล์ไม่ผ่าน ต้องรวมถึงแนวโน้มที่มีผลกระทบต่อการประกันความปราศจากเชื้อของรุ่นผลิตตั้งแต่การทำมีเดียฟิลล์ผ่านครั้งล่าสุด

การสืบสวนหาสาเหตุของการทำมีเดียฟิลล์ไม่ผ่าน ต้องรวมถึงแนวโน้มที่มีผลกระทบต่อการประกันความปราศจากเชื้อของรุ่นผลิตตั้งแต่การทำมีเดียฟิลล์ผ่านครั้งล่าสุด

๗๒. การตรวจสอบความถูกต้องใดๆ ต้องไม่ทำให้เกิดความเสียหายต่อกระบวนการ

๗๓. แหล่งน้ำ เครื่องมือเตรียมน้ำ และน้ำที่ผ่านการเตรียมต้องตรวจติดตามการปนเปื้อนทางเคมีและชีววิทยาเป็นประจำ และตรวจติดตามเอนโดทอกซิน (Endotoxin) ตามความเหมาะสม และเก็บรักษาผลบันทึก การตรวจติดตาม รวมถึงการดำเนินการแก้ไข

๗๔. กิจกรรมในบริเวณสะอาดต้องมีให้น้อยที่สุด โดยเฉพาะขณะกำลังผลิตโดยกระบวนการปลอดเชื้อ และการเคลื่อนไหวของผู้ปฏิบัติงานต้องมีการควบคุมและมีแนวทางปฏิบัติ เพื่อหลีกเลี่ยงการปล่อยอนุภาคและจุลินทรีย์เนื่องจากกิจกรรมที่กระทำอย่างเร่งรีบ อุณหภูมิและความชื้นในห้องต้องไม่ทำให้รู้สึกอึดอัด เนื่องจากคุณลักษณะของเสื้อผ้าที่ผู้ปฏิบัติงานสวมใส่

๗๕. วัตถุตั้งต้นต้องมีการปนเปื้อนของจุลินทรีย์น้อยที่สุด ข้อกำหนดของวัตถุตั้งต้นต้องมีการกำหนดคุณภาพด้านจุลินทรีย์ และชี้บ่งโดยการตรวจติดตาม

๗๖. ภาชนะบรรจุและวัตถุในบริเวณสะอาดต้องปลดปล่อยเส้นใยออกมาให้น้อยที่สุด

๗๗. ต้องมีมาตรการตามความเหมาะสม เพื่อลดการปนเปื้อนอนุภาคในผลิตภัณฑ์สุดท้ายให้น้อยที่สุด

๗๘. ส่วนประกอบ ภาชนะบรรจุ และเครื่องมือหลังจากผ่านกระบวนการทำความสะอาดเสร็จแล้ว ต้องดำเนินการไม่ให้มีการปนเปื้อนซ้ำ

๗๙. ช่วงเวลาระหว่างการล้างกับการทำให้แห้ง และการทำให้ปราศจากเชื้อของส่วนประกอบ ภาชนะบรรจุ และเครื่องมือ รวมทั้งช่วงเวลาระหว่างการทำให้ปราศจากเชื้อกับการนำไปใช้ ต้องให้สั้นที่สุด และต้องกำหนดขีดจำกัดของเวลาที่เหมาะสมกับสภาวะการจัดเก็บ

๘๐. ระยะเวลาระหว่างเริ่มเตรียมสารละลายกับการทำให้ปราศจากเชื้อ หรือการกรองผ่านแผ่นกรองเพื่อกำจัดเชื้อต้องสั้นที่สุด ต้องกำหนดเวลาการเก็บรักษาที่นานที่สุดที่ยอมรับได้สำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด โดยพิจารณาจากส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์ และมีคำแนะนำสำหรับวิธีการเก็บรักษา

๘๑. ต้องตรวจติดตามเชื้อที่มีอยู่ก่อนทำให้ปราศจากเชื้อ และกำหนดขีดจำกัดสำหรับเชื้อที่มีอยู่ก่อนเริ่มการทำให้ปราศจากเชื้อซึ่งขึ้นกับประสิทธิภาพของวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อที่ใช้ ต้องวิเคราะห์ปริมาณเชื้อที่มีอยู่ในแต่ละรุ่นผลิต ทั้งผลิตภัณฑ์ที่บรรจุแบบปลอดเชื้อ และผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้ายที่ทำให้

ปราศจากเชื้อแบบเกินจำเป็น (Overkill sterilization) อาจตรวจเชื้อที่มีอยู่ตามช่วงเวลาที่เหมาะสมเท่านั้น สำหรับระบบการปล่อยผ่านโดยพาราเมตริก (Parametric release) การวิเคราะห์ปริมาณเชื้อที่มีอยู่ต้องทำทุกรุ่นการผลิต และถือว่าเป็นการทดสอบระหว่างกระบวนการ ต้องตรวจติดตามระดับของเอนโดทอกซิน (Endotoxin) ตามความเหมาะสม สารละลายทุกชนิดโดยเฉพาะผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำหรับฉีดเข้าสู่ร่างกายปริมาตรมากต้องกรองผ่านแผ่นกรองเชื้อและหากเป็นไปได้ ให้กรองในตำแหน่งที่ใกล้กับการบรรจุมากที่สุด

๘๒. ส่วนประกอบ ภาชนะบรรจุ เครื่องมือ และสิ่งอื่นที่ต้องใช้ในบริเวณสะอาดสำหรับกระบวนการปราศจากเชื้อ ต้องทำให้ปราศจากเชื้อและส่งเข้าไปในบริเวณสะอาดโดยผ่านเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อแบบมีประตูสองด้าน ซึ่งฝังอยู่ที่ผนัง หรือโดยวิธีการอื่นที่บรรลุวัตถุประสงค์ในการที่ไม่นำเอาสิ่งปนเปื้อนเข้าไป ก๊าซที่ไม่ติดไฟที่ผ่านเข้าไปใช้ต้องกรองด้วยแผ่นกรองเชื้อ

๘๓. ต้องตรวจสอบความถูกต้องของประสิทธิผลของวิธีการใหม่ที่จะนำมาใช้ และมีการทวนสอบการตรวจสอบความถูกต้องตามระยะเวลาที่กำหนด โดยพิจารณาจากประวัติของสมรรถนะหรือเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญของกระบวนการหรือเครื่องมือ

การทำให้ปราศจากเชื้อ

๘๔. การทำให้ปราศจากเชื้อทุกกระบวนการต้องตรวจสอบความถูกต้อง รวมถึงวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อที่นำมาใช้ที่ไม่ได้ระบุในเภสัชตำรับฉบับปัจจุบันตามที่รัฐมนตรีประกาศกำหนด หรือวิธีที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้เป็นสารละลายในน้ำหรือในน้ำมันเพียงชนิดเดียว (Simple aqueous or oily solution) และถ้าเป็นไปได้ต้องเลือกใช้วิธีการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อน ในทุกกรณีของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อต้องเป็นไปตามทะเบียนตำรับ หรือการแจ้งรายละเอียดหรือการจดแจ้งผลิตภัณฑ์สมุนไพร และใบอนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๘๕. ก่อนนำกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อวิธีใดมาใช้ ต้องพิสูจน์ให้เห็นว่ากระบวนการนั้นมีความเหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์ และมีประสิทธิผลในการทำให้ปราศจากเชื้ออย่างทั่วถึงสำหรับสิ่งของแต่ละประเภทตามเงื่อนไขที่ต้องการด้วยการวัดค่าทางกายภาพ และการใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพ (Biological indicators) ตามความเหมาะสม ความถูกต้องของกระบวนการต้องมีการทวนสอบตามระยะเวลาที่กำหนด อย่างน้อยปีละครั้งและเมื่อมีการปรับเปลี่ยนที่สำคัญของเครื่องมือ รวมถึงต้องมีการบันทึกผลของการตรวจสอบเก็บไว้

๘๖. การทำให้ปราศจากเชื้อที่มีประสิทธิภาพ วัสดุทั้งหมดต้องผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อตามกระบวนการที่กำหนด และต้องออกแบบกระบวนการที่แน่ใจว่าสามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้ตามที่ต้องการ

๘๗. ต้องกำหนดรูปแบบการจัดเรียงสิ่งของตามที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง สำหรับทุกกระบวนการ ทำให้ปราศจากเชื้อ

๘๘. ควรใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพ (Biological indicators) เป็นวิธีเสริมสำหรับตรวจติดตามการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยต้องเก็บรักษาและใช้ตามคำแนะนำของผู้ผลิตและมีการตรวจสอบคุณภาพด้วยการทำการทดสอบควบคุมทางบวก (Positive control) ถ้ามีการใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพ ต้องระมัดระวังอย่างเข้มงวดไม่ให้มีการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์ของอินดิเคเตอร์ชีวภาพ

๘๙. ต้องมีวิธีที่ชัดเจนในการแยกผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่ผ่านและผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ตะกร้า ถาด หรือภาชนะอื่นที่ใช้ใส่ผลิตภัณฑ์หรือส่วนประกอบต้องติดป้ายให้ชัดเจน ระบุถึงชื่อของผลิตภัณฑ์หรือวัตถุ หมายเลขรุ่น และมีการชี้บอกว่าผ่านหรือยังไม่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ การใช้อินดิเคเตอร์ เช่น แถบสำหรับออโตเคลฟ บอกได้เพียงว่ารุ่นหรือรุ่นย่อยนั้นได้ผ่านกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ แต่ไม่ได้เป็นสิ่งชี้บอกอย่างน่าเชื่อถือว่ารุ่นนั้นปราศจากเชื้อ

๙๐. ต้องมีบันทึกการทำให้ปราศจากเชื้อแต่ละครั้ง และผ่านการรับรองซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่านรุ่นผลิตนั้น

การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อน

๙๑. การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนแต่ละรอบ ต้องบันทึกบนแผนภาพเวลาและอุณหภูมิที่มีมาตราส่วนซึ่งมีขนาดใหญ่เพียงพอ หรือโดยการใช้อุปกรณ์อื่นที่มีความเที่ยงตรงและแม่นยำเหมาะสมระหว่างการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องมีการหาตำแหน่งการวางอุปกรณ์วัดอุณหภูมิที่ใช้สำหรับการควบคุมและบันทึก ควรมีการตรวจสอบกับอุปกรณ์วัดอุณหภูมิอีกอันที่เป็นอิสระต่อกันที่อยู่ในตำแหน่งเดียวกัน

๙๒. ต้องมีการใช้อินดิเคเตอร์เคมีหรือชีวภาพ แต่ต้องไม่เป็นการใช้แทนการวัดทางกายภาพ

๙๓. ต้องมีเวลาที่เพียงพอที่สิ่งของทั้งหมดมีอุณหภูมิถึงที่กำหนดก่อนเริ่มต้นนับเวลาของช่วงการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยต้องหาเวลานี้สำหรับสิ่งของแต่ละประเภทที่นำไปผ่านกระบวนการ

๙๔. ในระหว่างการทำให้เย็นลงหลังจากผ่านระยะเวลาอุณหภูมิสูงในรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องระวังไม่ให้สิ่งของที่ปราศจากเชื้อแล้วมีการปนเปื้อน โดยของเหลวหรือก๊าซที่ใช้สำหรับทำให้เย็นซึ่งสัมผัสกับ ผลิตภัณฑ์ต้องทำให้ปราศจากเชื้อก่อน นอกจากสามารถแสดงให้เห็นว่าภาชนะบรรจุใดที่รั่วจะไม่ผ่านการรับรอง สำหรับนำไปใช้

ความร้อนชื้น

๙๕. การตรวจติดตามกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนชื้นต้องวัดทั้งอุณหภูมิและความดันโดยอุปกรณ์ควบคุมต้องเป็นอิสระจากอุปกรณ์ตรวจติดตามและแผนภาพบันทึก ถ้าใช้ระบบควบคุม

และตรวจติดตามอัตโนมัติต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องเพื่อให้แน่ใจว่าได้ตามข้อกำหนด กระบวนการวิกฤต ความผิดพลาดของระบบและรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องมีบันทึกแสดงไว้ในระบบและผู้ปฏิบัติงานสามารถสังเกตเห็นได้ตลอดช่วงเวลาการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องมีการตรวจสอบค่าที่อ่านได้จากตัวชี้บอกอุณหภูมิที่เป็นอิสระเป็นระยะเทียบกับค่าที่บันทึกในแผนภาพสำหรับเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อที่มีท่อระบายน้ำอยู่ที่ส่วนล่างของตู้ จำเป็นต้องมีการบันทึกอุณหภูมิที่ตำแหน่งนี้ด้วยตลอดช่วงเวลาการทำให้ปราศจากเชื้อ ถ้าในรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อมีช่วงเวลาของการทำให้เป็นสุญญากาศต้องมีการทดสอบการรั่วของตู้เป็นประจำ

๙๖. ถ้าสิ่งของที่ทำให้ปราศจากเชื้อไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ที่บรรจุในภาชนะที่ปิดสนิท ต้องห่อหุ้มด้วยวัตถุที่ยอมให้อากาศผ่านออกมาได้ และยอมให้ไอน้ำซึมผ่านเข้าไปได้ และสามารถป้องกันไม่ให้มีการปนเปื้อนหลังจากการทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ทุกส่วนของสิ่งของต้องสัมผัสกับน้ำหรือไอน้ำที่อุณหภูมิที่กำหนดในเวลาที่กำหนด

๙๗. ต้องระวังเพื่อให้แน่ใจว่าไอน้ำที่ใช้ในการทำให้ปราศจากเชื้อมีคุณภาพที่เหมาะสม และไม่มีสารเจือปนในระดับที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนผลิตภัณฑ์หรือเครื่องมือ

ความร้อนแห้ง

๙๘. กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนแห้งที่ใช้ต้องรวมถึงการหมุนเวียนของอากาศภายในตู้ และมีการรักษาความดันให้สูงกว่าภายนอกเพื่อป้องกันอากาศที่ไม่ปราศจากเชื้อเข้าไปภายใน อากาศที่เข้าไปภายในตู้ต้องผ่านแผ่นกรองอากาศที่มีประสิทธิภาพสูง (HEPA filter) ถ้าใช้กระบวนการนี้เพื่อกำจัดไพโรเจน (Pyrogen) ต้องทำการทดสอบโดยใช้เอนโดทอกซิน (Endotoxin) เป็นส่วนหนึ่งของการตรวจสอบความถูกต้องด้วย

การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยรังสี

๙๙. การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยรังสีส่วนมากใช้กับวัตถุและผลิตภัณฑ์ที่ไม่ทนต่อความร้อน ผลิตภัณฑ์สมุนไพรหลายชนิดและวัสดุการบรรจุบางชนิดไวต่อรังสี ดังนั้น วิธีนี้ใช้ได้เมื่อมีการทดลองยืนยันว่ารังสีไม่มีผลต่อการสลายตัวของผลิตภัณฑ์ การฉายรังสีอัลตราไวโอเลตเป็นวิธีที่ไม่ยอมรับในการทำให้ปราศจากเชื้อ

๑๐๐. ต้องวัดปริมาณรังสีระหว่างขั้นตอนการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยใช้อินดิเคเตอร์ (Indicator) วัดปริมาณรังสีซึ่งไม่ขึ้นกับอัตราปริมาณรังสีที่ใช้ แต่เป็นการวัดปริมาณรังสีที่ผลิตภัณฑ์ได้รับ ต้องใช้อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีติดที่ภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ในจำนวนที่เพียงพอและมีระยะใกล้กันเพียงพอเพื่อให้แน่ใจว่ามีอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีอยู่ในเครื่องฉายรังสี อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่เป็นพลาสติกต้องใช้ภายในขีดจำกัดเวลาของการสอบเทียบค่าการดูดกลืนรังสีจากอุปกรณ์วัดปริมาณรังสี ต้องอ่าน

ภายในระยะเวลาสั้นหลังจากมีการสัมผัสกับรังสี

๑๐๑. อาจใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพเป็นวิธีการควบคุมเพิ่มเติม

๑๐๒. วิธีการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องพิจารณาถึงผลของความแปรผันในความแน่นของภาชนะหีบห่อ

๑๐๓. ต้องมีวิธีการปฏิบัติเพื่อป้องกันการปะปนระหว่างวัตถุที่ผ่านการฉายรังสีแล้วกับวัตถุที่ยังไม่ผ่านการฉายรังสี โดยอาจใช้แผ่นสีที่ไวต่อรังสี (Radiation-sensitive colour disk) ติดบนแต่ละภาชนะหีบห่อเพื่อแยกระหว่างภาชนะหีบห่อที่ผ่านการฉายรังสี และที่ยังไม่ผ่านการฉายรังสี

๑๐๔. ปริมาณของรังสีทั้งหมดต้องฉายภายในระยะเวลาที่กำหนดไว้

การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทธิลีนออกไซด์

๑๐๕. วิธีนี้ใช้เฉพาะเมื่อไม่สามารถใช้วิธีอื่นได้ ระหว่างการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทธิลีนออกไซด์ต้องแสดงให้เห็นว่าวิธีนี้ไม่มีผลทำให้ผลิตภัณฑ์เสียหาย และแสดงสภาวะกับเวลาที่ใช้ในการกำจัดก๊าซ เพื่อลดก๊าซตกค้างและผลผลิตไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยาจนเหลือถึงขีดจำกัดที่ยอมรับได้สำหรับผลิตภัณฑ์และวัตถุแต่ละประเภท

๑๐๖. การสัมผัสโดยตรงระหว่างก๊าซกับเซลล์ของจุลินทรีย์เป็นสิ่งจำเป็น จึงต้องระวังโดยการหลีกเลี่ยงไม่ให้จุลินทรีย์ถูกห่อหุ้มอยู่ในวัตถุบางชนิด เช่น โปรตีนที่เป็นผลึกหรือแห้ง ชนิดและปริมาณของวัสดุการบรรจุมีผลต่อกระบวนการอย่างมีนัยสำคัญ

๑๐๗. ก่อนวัตถุมีการสัมผัสกับก๊าซ ต้องปรับให้มีความชื้นและอุณหภูมิอยู่ในสมดุลกับค่าที่กำหนดในกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทธิลีนออกไซด์ ต้องพิจารณาผลดีผลเสียของช่วงเวลาที่ใช้ในการปรับสมดุลกับข้อกำหนดที่ต้องให้มีช่วงเวลาสั้นที่สุดก่อนการทำให้ปราศจากเชื้อ

๑๐๘. แต่ละรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อต้องตรวจติดตามด้วยอินดิเคเตอร์ชีวภาพ (Biological indicators) ที่เหมาะสม โดยใช้จำนวนชิ้นทดสอบที่พอเหมาะวางกระจายให้ทั่วในสิ่งของที่จะทำให้ปราศจากเชื้อ ข้อมูลที่ได้เป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต

๑๐๙. ระหว่างกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อแต่ละรอบ ต้องบันทึกเวลาที่ใช้ ความดัน อุณหภูมิ ความชื้นภายในตู้ ความเข้มข้นและปริมาณของก๊าซทั้งหมดที่ใช้ ต้องบันทึกความดันและอุณหภูมิตลอดรอบบนแผนภาพ บันทึกนี้เป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต

๑๑๐. ภายหลังการทำให้ปราศจากเชื้อ สิ่งของนั้นต้องเก็บในสภาวะควบคุมที่มีการระบายอากาศ เพื่อให้ก๊าซที่หลงเหลือและผลผลิตไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยาลดลงสู่ระดับที่กำหนด กระบวนการนี้ต้องตรวจสอบความถูกต้อง

การกรองผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ไม่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อในภาชนะบรรจุสุดท้าย

๑๑๑. การใช้วิธีการกรองเพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอ ถ้าหากผลิตภัณฑ์สามารถทำให้ปราศจากเชื้อในภาชนะ

สุดท้ายได้ การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยไอน้ำเป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุดในปัจจุบัน ถ้าผลิตภัณฑ์ไม่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อในภาชนะสุดท้ายได้ สารละลายหรือของเหลวสามารถใช้วิธีกรองผ่านแผ่นกรองปราศจากเชื้อที่มีขนาดของรู ๐.๒๒ ไมครอนหรือเล็กกว่า หรืออย่างน้อยที่สุดขนาดของรูเท่ากับจุลินทรีย์ที่ค้างอยู่บนแผ่นกรองได้ โดยกรองใสในภาชนะบรรจุที่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว แผ่นกรองดังกล่าวสามารถกำจัดแบคทีเรียและราส่วนมากได้ แต่ไม่สามารถกำจัดไวรัสหรือมัยโคพลาสมา จึงต้องพิจารณาใช้กระบวนการกรองร่วมกับการใช้ความร้อน

๑๑๒. วิธีการกรองมีความเสี่ยงมากกว่ากระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อวิธีอื่น จึงควรมีการกรองครั้งที่สองด้วยแผ่นกรองกักเชื้อที่ปราศจากเชื้ออีกครั้งหนึ่งทันทีก่อนบรรจุ การกรองครั้งสุดท้ายนี้ต้องให้อยู่ใกล้จุดที่ทำการบรรจุมากที่สุด

๑๑๓. ต้องมีการใช้แผ่นกรองที่มีลักษณะที่ปล่อยเส้นใยออกมาให้น้อยที่สุด

๑๑๔. ต้องทำการตรวจสอบความสมบูรณ์ของแผ่นกรองปราศจากเชื้อก่อนใช้และทันทีหลังจากการกรองเสร็จโดยวิธีที่เหมาะสม เช่น การทดสอบจุดเกิดฟอง (Bubble point test) การทดสอบการแพร่ของอากาศ (Diffusion flow test) หรือการทดสอบการรักษาความดัน (Pressure hold test) ระหว่างการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องหาเวลาที่ใช้ในการกรองของสารละลายที่ทราบปริมาตร และหาความแตกต่างของความดันระหว่าง แผ่นกรองที่ใช้ในการกรอง โดยในการผลิตที่ทำเป็นประจำ ถ้าพบว่าระหว่างการกรองค่าเหล่านี้แตกต่างจากที่ กำหนดอย่างมีนัยสำคัญ ต้องบันทึกและสืบสวนหาสาเหตุ ผลของการตรวจสอบต้องรวมไว้ในบันทึกการผลิต ความสมบูรณ์ของแผ่นกรองก๊าซและรูระบายอากาศที่จุดวิกฤตต้องตรวจสอบยืนยันหลังจากการใช้ สำหรับแผ่นกรองอื่นควรตรวจสอบยืนยันในระยะเวลาที่เหมาะสม

๑๑๕. ต้องไม่ใช้แผ่นกรองเดียวกันทำการกรองนานกว่าหนึ่งวันทำงาน นอกจากมีการตรวจสอบความถูกต้อง

๑๑๖. แผ่นกรองต้องไม่มีผลต่อผลิตภัณฑ์ โดยการกรองส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ออกไป หรือปล่อยสารบางอย่างเข้ามาในผลิตภัณฑ์

ขั้นตอนสุดท้ายของผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อ

๑๑๗. ผลิตภัณฑ์บรรจุในไวแอลที่จะทำให้แห้งแบบเยือกแข็งที่ปิดจุกยางยังไม่สมบูรณ์ ต้องเก็บอยู่ภายใต้สภาวะระดับ เอ ตลอดเวลา จนกระทั่งจุกยางถูกปิดสนิท

๑๑๘. ต้องปิดภาชนะบรรจุโดยวิธีที่ตรวจสอบความถูกต้องแล้วอย่างเหมาะสม ภาชนะบรรจุที่ปิดโดยการหลอม เช่น แอมพูลแก้วหรือพลาสติก ต้องตรวจสอบความสมบูรณ์ทุกภาชนะบรรจุ ภาชนะบรรจุชนิดอื่นต้อง ตรวจสอบความสมบูรณ์ตามวิธีการที่เหมาะสมจากตัวอย่างที่เก็บมา

๑๑๙. ระบบภาชนะบรรจุและการปิดผนึกสำหรับไวแอลที่บรรจุโดยกระบวนการปลอดเชื้อยังไม่สมบูรณ์จนกว่าทำการปิดผนึกฝาอะลูมิเนียม และต้องทำทันทีหลังปิดจุกยาง

๑๒๐. เครื่องมือที่ใช้ปิดผนึกฝาอะลูมิเนียมของไวแอล สามารถก่อให้เกิดอนุภาคเป็นจำนวนมาก จึงควรตั้งแยก

ต่างหากพร้อมติดตั้งเครื่องดูดอากาศอย่างเพียงพอ

๑๒๑. การปิดผนึกฝาอะลูมิเนียมของไวแอล สามารถดำเนินการโดยกระบวนการปลอดเชื้อโดยใช้ฝาอะลูมิเนียมที่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ หรือดำเนินการนอกบริเวณปิดจุกยาง โดยมีกระบวนการที่สะอาดต้องป้องกันไวแอลภายใต้ความสะอาดระดับ เอ จนถึงจุดที่ออกจากบริเวณปิดจุกยาง หลังจากนั้นไวแอลที่ปิดจุกยางแล้วต้องป้องกันด้วยลมจ่ายที่มีความสะอาดระดับ เอ จนกระทั่งปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียม

๑๒๒. ไวแอลที่ไม่มีจุกยางหรือปิดจุกไม่สมบูรณ์ต้องถูกคัดออกก่อนปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียม หากมีกิจกรรมที่จำเป็นต้องมีผู้ปฏิบัติงานเข้าไปในบริเวณปิดผนึกฝาอะลูมิเนียม ควรใช้เทคโนโลยีที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการสัมผัสโดยตรงกับไวแอล และลดการปนเปื้อนจุลินทรีย์ให้น้อยที่สุด

๑๒๓. ระบบเรสทริกเทดแอกเซสแบริเออร์ (Restricted access barriers system) และไอโซเลเตอร์ (Isolator) มีประโยชน์ในการให้ความมั่นใจต่อสภาวะที่ต้องการ และลดผู้ปฏิบัติงานที่ต้องเข้าไปในบริเวณปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียมโดยตรง

๑๒๔. การปิดผนึกเพื่อให้ภายในภาชนะบรรจุเป็นสุญญากาศ ต้องทดสอบการรักษาสภาพสุญญากาศตามระยะเวลาที่เหมาะสมที่กำหนดไว้

๑๒๕. ภาชนะที่บรรจุผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำหรับฉีดเข้าสู่ร่างกายทุกภาชนะต้องตรวจสอบดูสิ่งปนเปื้อนหรือข้อบกพร่องอื่น ถ้าการตรวจสอบทำโดยการดูด้วยสายตาต้องทำภายใต้แสงสว่างและฉากหลังที่ควบคุมสภาวะอย่างเหมาะสม ระหว่างการตรวจสอบต้องหยุดพักสายตาเป็นระยะ ผู้ปฏิบัติงานนี้ต้องผ่านการตรวจสายตาเป็นประจำ ถ้าผู้ปฏิบัติงานสวมแว่นตาต้องตรวจสายตาพร้อมแว่นตา ถ้าใช้วิธีอื่นในการตรวจสอบต้องตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการนั้น และต้องตรวจสมรรถนะของเครื่องมือเป็นระยะ และบันทึกผลการตรวจสอบ

การควบคุมคุณภาพ

๑๒๖. การทดสอบความปราศจากเชื้อในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปเป็นมาตรการลำดับสุดท้ายของการควบคุมเพื่อการประกันความปราศจากเชื้อ การทดสอบสำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง

๑๒๗. ในกรณีที่อนุมัติให้ใช้การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก (Parametric release) ต้องเน้นเป็นพิเศษในการตรวจสอบความถูกต้อง และการตรวจติดตามกระบวนการผลิตทั้งหมด

๑๒๘. ตัวอย่างที่ใช้ในการทดสอบความปราศจากเชื้อต้องเป็นตัวแทนของทั้งรุ่น โดยเฉพาะต้องรวมถึงตัวอย่างจากส่วนของรุ่นผลิตที่พิจารณาแล้วว่ามีความเสี่ยงในการปนเปื้อนมากที่สุด เช่น

๑๒๘.๑ ผลิตภัณฑ์ที่ทำการบรรจุโดยกระบวนการปลอดเชื้อ ต้องเก็บตัวอย่างของภาชนะที่บรรจุในตอนเริ่มต้นและตอนสุดท้ายของรุ่น และภายหลังจากมีเหตุการณ์ที่มีการขัดจังหวะ

การทำงานที่มีนัยสำคัญ

๑๒๘.๒ ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนในภาชนะสุดท้าย ต้องเก็บตัวอย่างผลิตภัณฑ์จากส่วนที่วางไว้บริเวณที่มีอุณหภูมิต่ำที่สุดในตู้

ภาคผนวก ๗

การผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรจากพืชสมุนไพร

หลักการ

ผลิตภัณฑ์สมุนไพรจากพืชสมุนไพรมีความซับซ้อนและแปรปรวนโดยธรรมชาติ ดังนั้น การควบคุมวัตถุตั้งต้น การจัดเก็บ และกระบวนการผลิตจึงเป็นสิ่งสำคัญในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรจากพืช วัตถุตั้งต้นที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร อาจเป็นพืชสมุนไพร วัตถุดิบสมุนไพร หรือตำรับเตรียมจากพืชสมุนไพรนอกจากต้องปฏิบัติตามหมวดอื่นแล้วให้ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ที่กำหนดในภาคผนวกนี้เพิ่มเติม

วัตถุดิบสมุนไพรต้องมีคุณภาพที่เหมาะสมและให้ข้อมูลสนับสนุนแก่ผู้ผลิตตำรับเตรียมจากพืชสมุนไพร หรือตำรับเตรียมจากพืชสมุนไพร วัตถุดิบสมุนไพรต้องมีคุณภาพที่เหมาะสม รวมทั้งมีข้อมูลสนับสนุนแก่ผู้ผลิตตำรับเตรียมจากพืชสมุนไพร หรือผลิตภัณฑ์สมุนไพร เพื่อให้มั่นใจว่าวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรมีคุณภาพสม่ำเสมอ จำเป็นต้องมีรายละเอียดข้อมูลการผลิตทางเกษตรประกอบด้วยการคัดเลือกเมล็ดพันธุ์ การเพาะปลูก และสภาวะการเก็บเกี่ยวล้วนเป็นสิ่งสำคัญที่มีผลกับคุณภาพของวัตถุดิบสมุนไพร และความสม่ำเสมอของผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำเร็จรูปคำแนะนำเกี่ยวกับระบบการประกันคุณภาพที่เหมาะสมสำหรับการเพาะปลูกและการเก็บเกี่ยวที่ดีมีกำหนดไว้ใน “หลักเกณฑ์และวิธีการในการเพาะปลูกและการเก็บเกี่ยว” สำหรับวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพร ซึ่งจัดทำไว้เป็นเอกสารแนวทางปฏิบัติภายในประเทศหรือระหว่างประเทศ

ภาคผนวกนี้ใช้กับวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพร พืชสมุนไพร วัตถุดิบสมุนไพร หรือตำรับเตรียมจากพืชสมุนไพร

กิจกรรม	หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการเพาะปลูกและการเก็บเกี่ยว (GACP) (ของ EMA, องค์การอนามัยโลก หรือเทียบเท่า)	ส่วนที่ ๒ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร+	ส่วนที่ ๑ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร+
การเพาะปลูก เก็บรวบรวม และเก็บเกี่ยวพืช สาหร่าย รา และไลเคนส์ และการเก็บรวบรวมสารหลั่ง	X		
การตัดและการทำให้แห้งของพืช สาหร่าย รา ไลเคนส์ และสารหลั่ง*	X	X	X
การสกัดด้วยการหีบคั้นพืช และการกลั่น**		X	X
การบด การผ่านกระบวนการของสารหลั่ง การสกัดจากพืช การแยก การทำให้บริสุทธิ์ การทำให้เข้มข้น หรือการหมักวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพร		X	X
กระบวนการผลิตเป็นรูปแบบผลิตภัณฑ์สมุนไพร รวมทั้งการบรรจุเป็นผลิตภัณฑ์สมุนไพรจากสมุนไพร			X

หมายเหตุ : X หมายความว่า นำหลักเกณฑ์มาใช้

คำอธิบาย

+ การจัดประเภทของวัตถุจากพืชสมุนไพรตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรขึ้นอยู่กับการใช้วัตถุตั้งต้นที่ผลิตโดยผู้รับอนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร วัตถุจากพืชสมุนไพรอาจจำแนกได้เป็นสารสำคัญ ผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรจากพืชสมุนไพรมีหน้าที่สร้างความมั่นใจว่าได้นำหลักเกณฑ์การจัดประเภทตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตมาใช้อย่างเหมาะสม

* ผู้ผลิตต้องทำให้มั่นใจว่าได้ดำเนินการตามขั้นตอนเหล่านี้ตามทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด หรือการจดแจ้ง ทั้งนี้ขั้นตอนเบื้องต้นที่ดำเนินการในพื้นที่เพาะปลูกตามที่อธิบายไว้ในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด หรือการจดแจ้ง ต้องนำมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการในการเพาะปลูกและเก็บเกี่ยวสำหรับวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรภายในประเทศหรือระหว่างประเทศมาใช้ นอกจากนี้ หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรยังนำมาใช้ในขั้นตอนการตัด และการทำให้แห้งด้วย

** ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการสกัดด้วยการหีบคั้นพืช และการกลั่น หากกิจกรรมเหล่านี้เป็นส่วนสำคัญของการเก็บเกี่ยวเพื่อรักษาคุณภาพของผลิตภัณฑ์ตามข้อกำหนดที่ได้รับการอนุมัติ ยอมรับได้ที่จะให้กิจกรรมเหล่านี้ดำเนินการในพื้นที่เพาะปลูก หากการเพาะปลูกดำเนินการตามมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการในการเพาะปลูกและการเก็บเกี่ยว (GACP) ภายในประเทศหรือระหว่างประเทศ (เช่น EMA องค์การอนามัยโลก หรือเทียบเท่า) สภาพการณ์เช่นว่านี้ ต้องถือว่าเป็นข้อยกเว้นพิเศษที่ต้องอธิบายไว้ในเอกสารทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง ทั้งนี้กิจกรรมที่ดำเนินการในพื้นที่เพาะปลูกต้องรับประกันว่ามีการบันทึกหลักฐาน การควบคุม และการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสมโดยเป็นไปตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจทำการตรวจประเมินกิจกรรมเหล่านี้เพื่อประเมินการปฏิบัติตามกฎหมาย/หลักเกณฑ์

อาคารสถานที่

พื้นที่จัดเก็บ

๑. ต้องจัดเก็บวัตถุดิบสมุนไพรในพื้นที่แยกเป็นสัดส่วน มีการป้องกันแมลงหรือสัตว์อื่น

โดยเฉพาะหนู ไม่ให้เข้าสู่บริเวณดังกล่าว และมีมาตรการที่มีประสิทธิผลในการป้องกันการแพร่กระจายของสัตว์ และจุลินทรีย์ที่อาจปะปนมาในวัตถุตั้งต้น ป้องกันการเกิดการหมัก หรือการเจริญเติบโตของเชื้อรา และป้องกันการปนเปื้อนข้าม ต้องมีพื้นที่แยกเป็นสัดส่วนสำหรับการกักกันวัตถุดิบสมุนไพรที่รับมา และสำหรับเก็บวัตถุดิบสมุนไพรที่ได้รับอนุมัติให้ใช้แล้ว

๒. พื้นที่จัดเก็บต้องมีการระบายอากาศที่ดี การจัดเก็บอยู่ในลักษณะที่ให้อากาศไหลเวียนได้สะดวก

๓. ต้องให้ความสำคัญเป็นพิเศษในเรื่องการทำความสะอาด และการบำรุงรักษาสำหรับพื้นที่จัดเก็บโดยเฉพาะกรณีที่มีการเกิดฝุ่นผง

๔. การจัดเก็บวัตถุดิบสมุนไพร หรือตำรับเตรียมจากพืชสมุนไพรที่มีการกำหนดสภาวะการเก็บเป็นพิเศษในเรื่องความชื้น อุณหภูมิ การป้องกันแสง ต้องจัดให้มีการดำเนินการและตรวจติดตามสภาวะดังกล่าวด้วย

พื้นที่ดำเนินการผลิต

๕. ต้องมีวิธีการจัดการเป็นพิเศษในระหว่างการสุ่มตัวอย่าง การชั่ง การผสม และการดำเนินการตามขั้นตอนกับวัตถุดิบสมุนไพรและตำรับเตรียมจากพืชสมุนไพรในกรณีที่เกิดฝุ่นผง ทั้งนี้ เพื่อช่วยให้การทำความสะอาดง่ายขึ้น และหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม เช่น จัดให้มีเครื่องดูดฝุ่น มีการแยกสถานที่เฉพาะในกระบวนการ ดังกล่าว เป็นต้น

เครื่องมือ

๖. เครื่องมือ วัสดุตัวกรอง และอื่นๆ ที่ใช้ในกระบวนการผลิตต้องเข้ากันได้กับตัวทำละลายที่ใช้ในการสกัดเพื่อป้องกันการปล่อยสารหรือการดูดซึมสารที่ไม่พึงประสงค์ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ได้

การดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อกำหนดเฉพาะสำหรับวัตถุตั้งต้น

๗. ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรจากพืชสมุนไพรต้องใช้วัตถุตั้งต้นจากสมุนไพรที่ผลิตตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรตามประกาศนี้ และตามที่ระบุในเอกสารทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพรแจ้งรายละเอียด จดแจ้ง ต้องจัดให้มีเอกสารรายงานการตรวจประเมินผู้ส่งมอบวัตถุดิบสมุนไพรอย่างครบถ้วน ซึ่งถูกตรวจประเมินโดยผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรจากพืชสมุนไพร หรือโดยองค์กรอื่นที่ถูกมอบหมาย หลักฐานการตรวจสอบสารสำคัญเป็นพื้นฐานสำคัญของคุณภาพวัตถุตั้งต้น ผู้ผลิตต้องตรวจสอบยืนยันตามความเหมาะสมว่าผู้ส่งมอบวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรได้ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการเพาะปลูกและการเก็บเกี่ยวหรือไม่ ถ้าไม่มีการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ดังกล่าวแล้ว มีการควบคุมที่เหมาะสมตามแนวทางการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพหรือไม่

๘. เพื่อให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ส่วนที่ ๑ หมวด ๔ “การดำเนินการด้านเอกสาร” ข้อกำหนดเฉพาะสำหรับวัตถุดิบสมุนไพรหรือตำรับเตรียมจากพืชสมุนไพรต้องระบุข้อมูล ดังนี้

๘.๑ ชื่อทางวิทยาศาสตร์ของพืชสมุนไพร (สกุล ชนิด ชนิดย่อย/พันธุ์ และผู้แต่ง (เช่น Linnaeus) ควรให้ข้อมูลที่เกี่ยวข้องอื่นๆ เช่น ชื่อพันธุ์และเคโมไทป์ ตามความเหมาะสม

๘.๒ รายละเอียดของแหล่งที่มาของพืช (ประเทศหรือภูมิภาคต้นทาง และข้อมูลอื่นที่เกี่ยวข้อง เช่น การเพาะปลูก เวลาเก็บเกี่ยว ขั้นตอนการเก็บเกี่ยว ยาฆ่าแมลงที่อาจใช้ การปนเปื้อนกัมมันตภาพรังสีที่อาจเกิดขึ้น และอื่นๆ)

๘.๓ ส่วนของพืชสมุนไพรที่ใช้

๘.๔ กรรมวิธีการทำพืชสมุนไพรให้แห้ง

๘.๕ ลักษณะทางกายภาพของพืชสมุนไพร รวมทั้งการตรวจสอบด้วยสายตา หรือกล้องจุลทรรศน์

๘.๖ การตรวจสอบเอกลักษณ์ของสารสำคัญหรือสารเทียบ ต้องมีการตรวจสอบพิเศษในกรณีที่วัตถุดิบสมุนไพรอาจถูกเจือปนหรือใช้อย่างอื่นแทน รวมทั้งต้องมีตัวอย่างอ้างอิงที่พร้อมจะใช้ตรวจเทียบเอกลักษณ์

๘.๗ ปริมาณน้ำในของวัตถุดิบสมุนไพรที่ตรวจสอบตามตำราหรือตำรับที่รัฐมนตรีประกาศกำหนดที่เกี่ยวข้อง

๘.๘ วิธีวิเคราะห์หรือทดสอบองค์ประกอบของสารสำคัญในการรักษาหรือสารเทียบ วิธีการตรวจสอบสารกำจัดศัตรูพืชที่ปนเปื้อนในวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพร และกำหนดเกณฑ์การยอมรับด้วยวิธีการตามตำราหรือตำรับที่รัฐมนตรีประกาศกำหนดที่เกี่ยวข้อง หรือวิธีการที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

๘.๙ วิธีการตรวจสอบการปนเปื้อนจากเชื้อรา จุลินทรีย์ รวมถึงอะฟลาท็อกซิน มัยโคท็อกซินอื่นๆ ชิ้นส่วนของสัตว์และแมลง และกำหนดเกณฑ์การยอมรับ

๘.๑๐ วิธีการตรวจสอบการปนเปื้อนของโลหะหนักที่เป็นพิษ และสารปลอมปน

๘.๑๑ วิธีการตรวจสอบสิ่งแปลกปลอม

๘.๑๒ การตรวจสอบอื่นตามข้อกำหนดทั่วไป หรือข้อกำหนดเฉพาะตามตำราหรือตำรับที่รัฐมนตรีประกาศกำหนดที่เกี่ยวข้องสำหรับวัตถุดิบสมุนไพรนั้น

ต้องมีการบันทึกการลดการปนเปื้อนของเชื้อรา จุลินทรีย์ หรือการปนเปื้อนจากศัตรูพืชอื่นใดไว้เป็นเอกสารหลักฐาน มีข้อกำหนดเฉพาะ และวิธีการปฏิบัติที่ระบุรายละเอียดของกระบวนการ วิธีการทดสอบ และเกณฑ์การยอมรับสำหรับสิ่งตกค้างในวัตถุตั้งต้น

คำแนะนำเพิ่มเติมในกระบวนการผลิต

๙. จัดทำคำแนะนำกระบวนการผลิต ให้อธิบายถึงการดำเนินการต่างๆ กับวัตถุดิบสมุนไพรด้วย เช่น ขั้นตอนการทำความสะอาด การทำให้แห้ง การบด การแร่ง เวลาและอุณหภูมิของการทำให้แห้ง วิธีการที่ใช้ในการควบคุมขนาดชิ้นส่วน หรือขนาดอนุภาคของวัตถุตั้งต้น

๑๐. จัดทำคู่มือและบันทึกการปฏิบัติงานเป็นลายลักษณ์อักษร เพื่อให้มั่นใจว่าวัตถุดิบสมุนไพรทุกหน่วยบรรจุได้รับการตรวจสอบอย่างระมัดระวังในเรื่องการเจือปน/ปลอมปน หรือสิ่งแปลกปลอม เช่น เศษโลหะ เศษแก้ว ชิ้นส่วนหรือมูลสัตว์ หิน กรวด ทราย เป็นต้น รวมทั้งลักษณะที่แสดงถึงการเสื่อมสภาพของวัตถุตั้งต้น

๑๑. จัดทำคำแนะนำกระบวนการผลิตที่อธิบายถึงวิธีการแร่ง หรือวิธีการอื่นที่ใช้เพื่อแยกสิ่งแปลกปลอม วิธีการทำความสะอาด/การคัดแยกชิ้นส่วนของพืชก่อนที่วัตถุดิบสมุนไพรที่ได้รับการอนุมัติใช้จะถูกจัดเก็บหรือก่อนเริ่มการผลิต

๑๒. สำหรับการผลิตตำรับเตรียมจากพืชสมุนไพร ให้จัดทำคำแนะนำกระบวนการผลิตที่รวมรายละเอียดของตัวทำละลาย เวลาและอุณหภูมิของการสกัด รายละเอียดของการทำให้เข้มข้นในขั้นตอนต่างๆ และวิธีการที่ใช้

การควบคุมคุณภาพ

การสุ่มตัวอย่าง

๑๓. พืชที่มีฤทธิ์ทางผลิตภัณฑ์สมุนไพรหรือวัตถุดิบสมุนไพรมักจะมีคุณลักษณะไม่เป็นเนื้อเดียวกันโดยธรรมชาติ ดังนั้น การสุ่มตัวอย่างวัตถุตั้งต้นเหล่านี้จึงต้องดำเนินการด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษ โดยบุคลากรที่มีความเชี่ยวชาญเฉพาะ ในแต่ละรุ่นต้องจัดทำเอกสารบันทึกเฉพาะรุ่นไว้

๑๔. ต้องจัดให้มีตัวอย่างอ้างอิงของวัตถุตั้งต้นจากพืช โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในกรณีที่วัตถุตั้งต้นนั้นไม่มีข้อมูลอยู่ในตำราหรือตำรับที่รัฐมนตรีประกาศกำหนดที่เกี่ยวข้อง ต้องมีตัวอย่างของวัตถุตั้งต้นจากพืชที่ยังไม่ผ่านการบด ในกรณีที่ใช้วัตถุตั้งต้นนั้นแบบเป็นผง

๑๕. บุคลากรในส่วนของการควบคุมคุณภาพต้องมีความเชี่ยวชาญและประสบการณ์เฉพาะในวัตถุดิบสมุนไพร ตำรับเตรียมจากพืชสมุนไพร และ/หรือผลิตภัณฑ์สมุนไพรจากพืชสมุนไพร เพื่อให้สามารถดำเนินการทดสอบพิสูจน์เอกลักษณ์ และตรวจสอบการปลอมปน การเจือปนจากการเจริญเติบโตของเชื้อรา การปนเปื้อนของสัตว์และแมลง ความไม่เป็นเนื้อเดียวกันของวัตถุตั้งต้นหยาบที่ได้รับ และอื่นๆ

๑๖. การพิสูจน์เอกลักษณ์ และการตรวจสอบคุณภาพของวัตถุดิบสมุนไพร ตำรับเตรียมจากพืชสมุนไพร และผลิตภัณฑ์สมุนไพรจากพืชสมุนไพรต้องดำเนินการตามเกณฑ์มาตรฐานของประเทศ หรือมาตรฐานสากลในเรื่องคุณภาพและข้อกำหนดเฉพาะ หรือตามโมโนกราฟเฉพาะของตำราหรือตำรับที่รัฐมนตรีประกาศกำหนดที่เกี่ยวข้อง

ภาคผนวก ๘

การสุ่มตัวอย่างวัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุ

หลักการ

การสุ่มตัวอย่างเป็นการดำเนินการที่สำคัญ เนื่องจากเป็นการนำวัตถุตั้งต้นหรือวัสดุการบรรจุมาแต่เพียงส่วนน้อยของแต่ละรุ่นเท่านั้นสำหรับใช้เป็นตัวแทนในการทดสอบ การสรุปผลที่ถูกต้องไม่สามารถพิจารณาได้จากการทดสอบตัวอย่างที่ไม่เป็นตัวแทนของทั้งรุ่น การสุ่มตัวอย่างที่ถูกต้องจึงเป็นส่วนที่สำคัญอย่างหนึ่งของระบบประกันคุณภาพ

หมายเหตุ : การสุ่มตัวอย่าง ต้องปฏิบัติตามที่ระบุไว้ในหมวด ๖ การควบคุมคุณภาพ ข้อ ๑๑ ถึง ๑๔ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ส่วนที่ ๑ โดยข้อกำหนดเพิ่มเติมที่กล่าวถึงต่อไปนี้ให้ใช้กับการสุ่มตัวอย่างของวัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุเท่านั้น

บุคลากร

ข้อ ๑ ผู้ที่ทำหน้าที่ในการสุ่มตัวอย่างต้องผ่านการฝึกอบรมในเรื่องการเก็บตัวอย่างที่ถูกต้อง และมีการอบรมอย่างต่อเนื่อง การอบรมอย่างน้อยต้องครอบคลุมในประเด็นต่อไปนี้

๑.๑ แผนการสุ่มตัวอย่าง

๑.๒ วิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรในการสุ่มตัวอย่าง

๑.๓ เทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ในการสุ่มตัวอย่าง

๑.๔ ความเสี่ยงในการปนเปื้อนข้าม

๑.๕ ข้อควรระวังเกี่ยวกับสารที่ไม่คงตัว หรือสารที่ปราศจากเชื้อ

๑.๖ ความสำคัญที่ต้องพิจารณาตรวจสอบลักษณะของวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ภาชนะบรรจุและฉลากด้วยสายตา

๑.๗ ความสำคัญของการบันทึกสภาวะที่ไม่คาดคิดหรือผิดปกติที่เกิดขึ้น

วัตถุตั้งต้น

ข้อ ๒ มีการเก็บตัวอย่างมาจากทุกภาชนะบรรจุของทั้งรุ่น และนำแต่ละตัวอย่างนั้นมาทำการทดสอบเอกลักษณ์ของวัตถุตั้งต้น ทั้งนี้ อาจยอมให้มีการเก็บตัวอย่างมาจากบางภาชนะบรรจุได้ หากมีการปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วว่าวัตถุตั้งต้นในภาชนะมีการแสดงข้อความบนฉลากถูกต้องทุกภาชนะ

ข้อ ๓ การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการเก็บตัวอย่างบางภาชนะ อย่างน้อยต้องพิจารณาในประเด็นต่อไปนี้

๓.๑ ประเภท สถานะของผู้ผลิตและผู้ส่งมอบวัตถุตั้งต้น และความเข้าใจต่อข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรของสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๓.๒ ระบบการประกันคุณภาพของผู้ผลิตวัตถุตั้งต้น

๓.๓ สภาวะและการควบคุมของผู้ผลิตที่ใช้ทำการผลิตวัตถุตั้งต้น

๓.๔ ประเภทของวัตถุตั้งต้นและผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ใช้วัตถุตั้งต้นนั้น

ภายใต้การจัดการตามที่กล่าวมาข้างต้น อาจยอมรับวิธีการปฏิบัติที่ไม่ต้องกำหนดให้มีการทดสอบเอกลักษณ์ของวัตถุตั้งต้นแต่ละภาชนะบรรจุที่รับเข้ามาได้ สำหรับกรณีต่อไปนี้

๓.๕ ในกรณีที่วัตถุตั้งต้นนั้นมาจากผู้ผลิต หรือโรงงานที่ผลิตวัตถุตั้งต้นชนิดนั้นเพียงชนิดเดียว

๓.๖ วัตถุตั้งต้นนั้นมาจากผู้ผลิตโดยตรง หรืออยู่ในภาชนะของผู้ผลิตที่ผนึกเรียบร้อย โดยต้องเป็นผู้ผลิตที่มีประวัติน่าเชื่อถือ และได้รับการตรวจประเมินระบบการประกันคุณภาพจากผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร หรือโดยหน่วยงานรับรองระบบที่เป็นทางการ

วิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วดังกล่าว ไม่สามารถใช้ได้ในกรณีต่อไปนี้

๓.๗ วัตถุตั้งต้นที่ส่งมอบโดยพ่อค้าคนกลาง เช่น นายหน้าซึ่งไม่ทราบแหล่งผลิต หรือแหล่งผลิตนั้นยังไม่ได้รับการตรวจรับรอง

๓.๘ วัตถุตั้งต้นที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำหรับฉีดเข้าสู่ร่างกาย

ข้อ ๔ การประเมินคุณภาพของวัตถุตั้งต้นแต่ละรุ่น ต้องได้มาจากการทดสอบตัวอย่างที่เป็นตัวแทนของทั้งรุ่น ซึ่งอาจใช้จากตัวอย่างเดียวกันกับที่ได้ใช้ในการทดสอบเอกลักษณ์ จำนวนตัวอย่างที่จะใช้เป็นตัวแทนของรุ่น ต้องกำหนดด้วยวิธีการทางสถิติที่ระบุไว้ในแผนการสุ่มตัวอย่าง ทั้งนี้ ต้องมีการกำหนดจำนวนของตัวอย่างที่นำมารวมกันเป็นตัวอย่างผสม โดยต้องพิจารณาถึงประเภทของวัตถุตั้งต้นนั้น รวมถึงความรู้ของผู้ส่งมอบ และการรวมตัวอย่างต้องผสมเป็นเนื้อเดียวกัน

วัสดุการบรรจุ

ข้อ ๕ แผนการสุ่มตัวอย่างวัสดุการบรรจุ อย่างน้อยต้องพิจารณาจากปริมาณที่รับมา คุณภาพที่ต้องการของวัสดุการบรรจุ ประเภทของวัสดุการบรรจุ (เช่น วัสดุการบรรจุปฐมภูมิ วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว) วิธีการผลิต และความรู้ในเรื่องระบบการประกันคุณภาพของผู้ผลิตวัสดุการบรรจุ ซึ่งทราบมาจากการตรวจประเมินระบบการประกันคุณภาพ ทั้งนี้ จำนวนตัวอย่างที่จะใช้เป็นตัวแทนของรุ่น ต้องกำหนดด้วยวิธีการทางสถิติที่ระบุไว้ในแผนการสุ่มตัวอย่าง

ภาคผนวก ๙

การผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรรูปแบบน้ำ ครีม และขี้ผึ้ง

หลักการ

ผลิตภัณฑ์สมุนไพรรูปแบบน้ำ ครีม และขี้ผึ้ง เป็นผลิตภัณฑ์ที่ไวต่อการปนเปื้อนของจุลินทรีย์และสิ่งอื่นในระหว่างการผลิต ดังนั้น จึงต้องมีมาตรการพิเศษในการป้องกันการปนเปื้อน

หมายเหตุ : การผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรรูปแบบน้ำ ครีม และขี้ผึ้ง ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร และ ข้อกำหนดอื่นเพิ่มเติมตามที่ปรากฏในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ ข้อกำหนดที่กล่าวถึงต่อไปนี้มุ่งเน้น เฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้องกับการผลิตเท่านั้น

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

๑. เพื่อป้องกันการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ต้องใช้ระบบปิดในกระบวนการผลิต รวมถึงกระบวนการขนถ่ายผลิตภัณฑ์สมุนไพรด้วย ทั้งนี้ ในบริเวณผลิตซึ่งผลิตภัณฑ์ หรือภาชนะที่สะอาดเปิดทิ้งไว้สัมผัสกับอากาศโดยตรง ต้องมีการหมุนเวียนอากาศที่มีประสิทธิผลด้วยอากาศที่ผ่านการกรอง

๒. การออกแบบและติดตั้งถัง ภาชนะบรรจุ ท่อ และปั๊ม ต้องสามารถทำความสะอาดได้สะดวก และกำจัดเชื้อได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการออกแบบเครื่องมือ ต้องมีจุดอับหรือมีบริเวณที่สิ่งตกค้างสามารถสะสมซึ่งจะเป็นแหล่งเจริญเติบโตของจุลินทรีย์น้อยจุดที่สุด

๓. อุปกรณ์ที่มีการสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ ต้องเลือกใช้ที่ทำจากเหล็กกล้าไร้สนิมคุณภาพสูง และหลีกเลี่ยงการใช้อุปกรณ์ที่เป็นแก้ว

การดำเนินการผลิต

๔. ต้องมีการกำหนดคุณลักษณะ และตรวจติดตามคุณภาพของน้ำที่ใช้ในการผลิต ทั้งคุณภาพทางด้านเคมีและทางจุลชีววิทยา ต้องมีการบำรุงรักษาระบบน้ำเพื่อหลีกเลี่ยง หรือลดความเสี่ยงในการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ ภายหลังการกำจัดเชื้อในระบบน้ำด้วยสารเคมี ต้องทำการชะล้างสารเคมีที่ใช้ตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว เพื่อให้แน่ใจว่ามีการกำจัดสารเคมีเหล่านั้นอย่างมีประสิทธิผล

๕. วัตถุที่รับเข้ามาในลักษณะของถังขนส่งขนาดใหญ่ ต้องมีการตรวจสอบคุณภาพก่อนที่จะถ่ายไปยังถังเก็บปริมาตรมาก

๖. ต้องระมัดระวังให้การขนถ่ายสารผ่านท่อตรงไปยังปลายทางที่ถูกต้อง

๗. ต้องไม่นำวัสดุที่ปล่อยเส้นใยหรือสิ่งปนเปื้อน ตัวอย่างเช่น กระดาษแข็ง หรือพาเลทที่ทำจากไม้เข้ามาในบริเวณที่ผลิตภัณฑ์ หรือภาชนะบรรจุสะอาดเปิดสัมผัสกับอากาศ

๘. ผลิตภัณฑ์สมุนไพรรูปแบบน้ำผสม ผลิตภัณฑ์สมุนไพรรูปแบบแขวนตะกอน และผลิตภัณฑ์สมุนไพรชนิดอื่นต้องควบคุมให้มีความเป็นเนื้อเดียวกันตลอดเวลาที่บรรจุ กระบวนการผสมและการบรรจุต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในช่วงเริ่มต้นของกระบวนการบรรจุ ภายหลังการหยุดในระหว่างกระบวนการ และช่วงสุดท้ายของกระบวนการเพื่อให้แน่ใจว่าผลิตภัณฑ์ยังคงความเป็นเนื้อเดียวกัน

๙. ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ยังไม่ได้ทำการบรรจุหีบห่อทันที ต้องระบุ และควบคุมช่วงเวลานานที่สุดที่ยอมรับได้ในการจัดเก็บและสภาวะการจัดเก็บ

ภาคผนวก ๑๐

การผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรเตรียมแอโรโซลสำหรับสูดดมแบบกำหนดขนาดใช้

หลักการ

การผลิตผลิตภัณฑ์แอโรโซลอัดแรงดันสำหรับสูดดมซึ่งมีวาล์วสำหรับกำหนดขนาดใช้ต้องมีข้อกำหนดอันเป็นเงื่อนไขพิเศษ เนื่องจากความเฉพาะของผลิตภัณฑ์สมุนไพรรูปแบบนี้ สภาวะการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรเตรียมรูปแบบนี้ต้องป้องกันการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์และอนุภาค การประกันคุณภาพในส่วนประกอบของวาล์วและความสม่ำเสมอของผลิตภัณฑ์สมุนไพรรูปแบบยาแขวนลอย จัดเป็นส่วนที่มีความสำคัญเป็นพิเศษ

หมายเหตุ : การผลิตแอโรโซลที่มีการกำหนดขนาดใช้ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร และข้อกำหนดอื่นเพิ่มเติมตามที่ปรากฏในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ ข้อกำหนดที่กล่าวถึงต่อไปนี้มุ่งเน้น เฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้องกับการผลิตเท่านั้น

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๑ ระบบการผลิตและการบรรจุในปัจจุบันมี ๒ วิธีดังต่อไปนี้

๑.๑ ระบบสองจังหวะ หรือการบรรจุภายใต้ความดัน สารสำคัญแขวนลอยอยู่ในสารขับดันที่มีจุดเดือดสูง ซึ่งทำการบรรจุผลิตภัณฑ์สมุนไพรตามขนาดที่กำหนดไว้ลงในภาชนะบรรจุจากนั้นปิดผนึกด้วยวาล์วแล้วฉีดสารขับดัน ที่มีจุดเดือดต่ำกว่าผ่านก้านวาล์วให้เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ดังนั้น จึงควรเก็บผลิตภัณฑ์สมุนไพรรูปแบบยาแขวนลอยในสารขับดันไว้ในที่เย็น เพื่อป้องกันการสูญเสียจากการระเหย

๑.๒ ระบบหนึ่งจังหวะ หรือการบรรจุภายใต้ความเย็น สารสำคัญแขวนลอยอยู่ในส่วนผสมของสารขับดัน ซึ่งต้องควบคุมให้อยู่ภายใต้สภาวะความดันสูงหรือที่อุณหภูมิต่ำ จากนั้นบรรจุผลิตภัณฑ์สมุนไพรรูปแบบยาแขวนลอยลงในภาชนะบรรจุ โดยตรงภายในครั้งเดียว

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

ข้อ ๒ การผลิตและการบรรจุต้องดำเนินการภายใต้ระบบปิดให้มากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

ข้อ ๓ อากาศในบริเวณที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์หรือส่วนประกอบที่สะอาด ต้องผ่านการกรอง อีกทั้งต้องเป็นไปตามข้อกำหนดของบริเวณที่มีระดับความสะอาดอย่างน้อยระดับ ดี (D) และการเข้าหรือการออกต้องผ่านแอร์ล็อค

การดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๔ วาล์วสำหรับกำหนดขนาดใช้ของแอโรโซลเป็นชิ้นส่วนที่ซับซ้อนมากกว่าส่วนประกอบอื่นต้องมีข้อกำหนด การสุ่มตัวอย่าง และการทดสอบวาล์วอย่างเหมาะสม รวมทั้งผู้ผลิตต้องทำการตรวจประเมินระบบประกันคุณภาพของผู้ผลิตวาล์ว

ข้อ ๕ ของไหลทุกชนิด ตัวอย่างเช่น สารขับดันที่เป็นของเหลวหรือก๊าซ ต้องผ่านการกรองเพื่อกำจัดอนุภาคที่มีขนาดใหญ่กว่า ๐.๒ ไมครอน หากเป็นไปได้ต้องเพิ่มขั้นตอนการกรองที่ใกล้จุดบรรจุมากที่สุด

ข้อ ๖ ภาชนะบรรจุและวาล์วต้องทำความสะอาดตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว โดยต้องเหมาะสมกับการใช้ของผลิตภัณฑ์ เพื่อให้มั่นใจว่าปราศจากสิ่งปนเปื้อนใดๆ เช่น สารช่วยในการผลิต ตัวอย่างเช่น สารหล่อลื่น หรือสิ่งปนเปื้อนจากจุลินทรีย์ วาล์วที่ผ่านการทำความสะอาดแล้ว ต้องเก็บไว้ในภาชนะปิดที่สะอาด และระมัดระวังการปนเปื้อนก่อนใช้งาน ตัวอย่างเช่น ปนเปื้อนจากการสุ่มตัวอย่าง ทั้งนี้ ภาชนะบรรจุ ต้องนำไปยังสายการบรรจุภายใต้สภาวะที่สะอาด หรือทำความสะอาดในสายการบรรจุใกล้จุดบรรจุมากที่สุด

ข้อ ๗ การบรรจุผลิตภัณฑ์รูปแบบผลิตภัณฑ์สมุนไพรรูปแบบยาแขวนลอยต้องปฏิบัติด้วยความระมัดระวัง เพื่อให้มั่นใจว่ามีความสม่ำเสมอของสารสำคัญที่บรรจุตลอดกระบวนการบรรจุ

ข้อ ๘ การบรรจุในระบบสองจังหวะจำเป็นต้องมั่นใจว่าทั้งสองจังหวะนั้นให้น้ำหนักและส่วนประกอบที่ถูกต้อง ดังนั้น ในแต่ละขั้นตอนต้องตรวจสอบน้ำหนักทุกภาชนะบรรจุ

ข้อ ๙ การควบคุมทุกชนิดภายหลังการบรรจุต้องไม่ทำให้เกิดการรั่วซึม การทดสอบการรั่วซึมต้องไม่ทำให้เกิดการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์หรือความชื้นตกค้าง

ภาคผนวก ๑๑

ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

หลักการ

ให้ใช้แนวทางปฏิบัติในภาคผนวกนี้กับระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ทุกรูปแบบที่เป็นส่วนหนึ่งของกิจกรรมเพื่อการควบคุมตามมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ประกอบด้วยชุดของซอฟต์แวร์และส่วนประกอบฮาร์ดแวร์ ซึ่งร่วมกันปฏิบัติการเพื่อการทำงานบางอย่าง

โปรแกรมคอมพิวเตอร์ต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง และโครงสร้างพื้นฐานทางเทคโนโลยีสารสนเทศต้องได้รับการตรวจรับรอง

การนำระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์มาใช้แทนการดำเนินการด้วยบุคลากรต้องไม่มีผลกระทบทำให้คุณภาพของผลิตภัณฑ์ การควบคุมกระบวนการ หรือการประกันคุณภาพลดลง และต้องไม่เพิ่มความเสี่ยงโดยรวมของกระบวนการ

บททั่วไป

๑. การจัดการความเสี่ยง

ต้องมีการจัดการความเสี่ยงตลอดวงจรชีวิตของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ โดยคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วย ความสมบูรณ์ของข้อมูลและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ในระบบการบริหารจัดการความเสี่ยง การตัดสินใจเกี่ยวกับขอบเขตของการตรวจสอบความถูกต้อง และการควบคุมความสมบูรณ์ของข้อมูลต้องขึ้นอยู่กับการประเมินความเสี่ยงของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ โดยมีเหตุผลเหมาะสมสนับสนุน และมีการบันทึกไว้เป็นเอกสารหลักฐาน

๒. บุคลากร

บุคลากรที่เกี่ยวข้องทั้งหมด เช่น ผู้รับผิดชอบกระบวนการ ผู้รับผิดชอบระบบ ผู้ที่ได้รับมอบหมาย และหน่วยงานเทคโนโลยีสารสนเทศต้องมีความร่วมมือกันอย่างใกล้ชิด บุคลากรทุกคนต้องมีคุณสมบัติ ระดับของการเข้าถึงระบบและขอบเขตความรับผิดชอบที่เหมาะสมเพื่อให้สามารถปฏิบัติหน้าที่ที่ได้รับมอบหมาย

๓. ผู้จัดหาสินค้าและผู้ให้บริการ

๓.๑ กรณีที่มีการให้บุคคลที่สาม (เช่น ผู้จัดหาสินค้า ผู้ให้บริการ) เป็นผู้ดำเนินการ เช่น ให้จัดหา ติดตั้ง ปรับแต่ง กำหนดค่าการเชื่อมรวม ตรวจสอบความถูกต้อง บำรุงรักษา (เช่น โดยผ่านการเข้าถึงจากระยะไกล) ปรับเปลี่ยน หรือรักษาระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ หรือบริการอื่นที่เกี่ยวข้อง หรือเพื่อการประมวลผลข้อมูลต้องมีการจัดทำข้อตกลงอย่างเป็นทางการระหว่างผู้ผลิตและบุคคลที่สาม และในข้อตกลงต้องมีข้อความระบุถึงความรับผิดชอบของบุคคลที่สามอย่างชัดเจน แผนกเทคโนโลยีสารสนเทศต้องถูกพิจารณาและปฏิบัติในลักษณะเดียวกัน

๓.๒ ความสามารถและความน่าเชื่อถือของผู้จัดหาสินค้าเป็นปัจจัยสำคัญในการเลือกสินค้าหรือผู้ให้บริการ ความจำเป็นในการตรวจสอบต้องขึ้นอยู่กับการประเมินความเสี่ยง

๓.๓ ต้องทบทวนเอกสารที่มากับสินค้าพร้อมใช้งานที่มีวางจำหน่ายอยู่แล้วโดยผู้ใช้ที่มีหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุม เพื่อตรวจสอบว่าความต้องการของผู้ใช้มีอยู่ครบถ้วน

๓.๔ ระบบคุณภาพ และข้อมูลการตรวจสอบที่เกี่ยวข้องกับผู้จัดหาสินค้า หรือผู้พัฒนาซอฟแวร์และระบบที่ติดตั้งไป ต้องมีพร้อมให้ผู้ตรวจประเมินตรวจสอบได้เมื่อถูกร้องขอ

ช่วงของโครงการ

๔. การตรวจสอบความถูกต้อง

๔.๑ เอกสารการตรวจสอบความถูกต้อง และรายงานต้องครอบคลุมขั้นตอนที่เกี่ยวข้องตามวงจรชีวิตของระบบ ผู้ผลิตต้องสามารถแสดงเหตุผลสนับสนุนมาตรฐาน โปรโตคอล เกณฑ์การยอมรับ วิธีการปฏิบัติ และบันทึกของผู้ผลิตบนพื้นฐานของการประเมินความเสี่ยง

๔.๒ เอกสารการตรวจสอบความถูกต้องต้องมีบันทึกการควบคุมการเปลี่ยนแปลงรวมอยู่ด้วย (ถ้าเกี่ยวข้อง) และมีรายงานเกี่ยวกับการเบี่ยงเบนที่พบในระหว่างกระบวนการตรวจสอบความถูกต้อง

๔.๓ ต้องจัดทำรายชื่อของระบบที่เกี่ยวข้องทั้งหมด รวมทั้งการทำงานที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรของระบบนั้นให้เป็นปัจจุบันอยู่เสมอ

สำหรับระบบที่สำคัญต้องมีคำอธิบายระบบที่เป็นปัจจุบันโดยมีรายละเอียดการจัดวางระบบทั้งทางกายภาพและทางตรรกะ การไหลเวียนของข้อมูลและการเชื่อมต่อกับระบบหรือกระบวนการอื่น ข้อกำหนดเบื้องต้นของฮาร์ดแวร์และซอฟต์แวร์ที่จำเป็นต้องมี รวมทั้งมาตรการรักษาความปลอดภัย

๔.๔ ข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้ต้องอธิบายถึงหน้าที่การทำงานที่ต้องการของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ และถูกกำหนดโดยขึ้นอยู่กับการประเมินความเสี่ยง และผลกระทบต่อหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรซึ่งจัดทำไว้เป็นเอกสารหลักฐาน ความต้องการของผู้ใช้ต้องถูกตรวจสอบกลับได้ตลอดวงจรชีวิตของระบบ

๔.๕ ผู้ใช้ที่มีหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุมต้องดำเนินการตามขั้นตอนที่เหมาะสมทั้งหมด เพื่อให้แน่ใจว่าระบบได้รับการพัฒนาให้สอดคล้องกับระบบการบริหารจัดการคุณภาพที่เหมาะสม ผู้จัดหาสินค้าต้องได้รับการประเมินอย่างเหมาะสม

๔.๖ สำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่ถูกพัฒนาตามความต้องการเฉพาะต้องมีกระบวนการที่จะให้ความมั่นใจว่ามาตรการต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับคุณภาพ และประสิทธิภาพการทำงานในทุกช่วงวงจรชีวิตของระบบได้รับการประเมิน และรายงานอย่างเป็นทางการ

๔.๗ ต้องมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่ามีวิธีการทดสอบ และสถานการณ์จำลองในการทดสอบที่เหมาะสม ต้องคำนึงถึงโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ขีดจำกัดของพารามิเตอร์ของระบบ (กระบวนการ) ขีดจำกัดของข้อมูล และการจัดการข้อผิดพลาด เครื่องมือทดสอบแบบอัตโนมัติ และสภาพแวดล้อมในการทดสอบต้องมีเอกสารหลักฐานการประเมินความเพียงพอเหมาะสมของเครื่องมือและสภาพแวดล้อมนั้น

๔.๘ หากข้อมูลถูกโอนย้ายไปสู่ข้อมูลในรูปแบบหรือระบบอื่น การตรวจสอบความถูกต้องต้องมีการตรวจสอบว่าข้อมูลไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในเชิงมูลค่า และ/หรือความหมายในระหว่างกระบวนการโอนย้ายนี้

ช่วงปฏิบัติการ

๕. ข้อมูล

ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่มีการแลกเปลี่ยนข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์กับระบบอื่นต้องมีระบบตรวจสอบติดตั้งในตัวที่เหมาะสม เพื่อความถูกต้องและความปลอดภัยของการป้อน และการประมวลผลข้อมูลเพื่อลดความเสี่ยง

๖. การตรวจสอบความแม่นยำ

ข้อมูลสำคัญที่ถูกป้อนด้วยผู้ปฏิบัติงานต้องมีการตรวจสอบเพิ่มเติมว่าข้อมูลแม่นยำ การตรวจสอบนี้อาจทำโดยผู้ปฏิบัติงานที่สอง หรือโดยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว นัยสำคัญและผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นจากข้อมูลที่ผิดพลาด หรือถูกป้อนเข้าระบบอย่างไม่ถูกต้อง ต้องมีการเตรียมการป้องกันภายใต้การบริหารจัดการความเสี่ยง

๗. การเก็บรักษาข้อมูล

๗.๑ ข้อมูลต้องได้รับการป้องกันจากความเสียหาย ทั้งด้วยวิธีการทางกายภาพและทางอิเล็กทรอนิกส์ ข้อมูลที่เก็บรักษาไว้ต้องได้รับการตรวจสอบว่าสามารถเข้าถึงได้ อ่านได้ และแม่นยำ การเข้าถึงข้อมูลต้องสามารถทำได้ตลอดระยะเวลาการเก็บของข้อมูล

๗.๒ ต้องมีการสำรองข้อมูลทั้งหมดที่เกี่ยวข้องเป็นประจำสม่ำเสมอ ความสมบูรณ์ และแม่นยำของข้อมูลที่ถูกสำรองไว้ รวมถึงความสามารถในการเรียกคืนข้อมูลต้องได้รับการตรวจสอบในระหว่างการตรวจสอบความถูกต้อง และตรวจสอบติดตามเป็นระยะ

๘. งานพิมพ์

๘.๑ ต้องสามารถพิมพ์ และได้สำเนาพิมพ์ที่ชัดเจนของข้อมูลที่จัดเก็บไว้แบบอิเล็กทรอนิกส์

๘.๒ สำหรับบันทึกสนับสนุนการปล่อยผ่านรุ่นผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่าย ระบบต้องสามารถสั่งพิมพ์งานพิมพ์ที่บ่งชี้ได้ถ้าข้อมูลถูกเปลี่ยนแปลงหลังจากถูกป้อนเข้าครั้งแรก

๙. บันทึกเพื่อตรวจสอบการเข้าสู่ระบบ

จากการประเมินความเสี่ยง ต้องพิจารณาสร้างระบบให้สามารถบันทึกการเปลี่ยนแปลง และการลบข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรทั้งหมด (ระบบต้องสามารถสร้าง "บันทึกเพื่อตรวจสอบการเข้าสู่ระบบ") และมีการบันทึกเหตุผลของการเปลี่ยนแปลง หรือการลบข้อมูลไว้เป็นเอกสารหลักฐาน บันทึกเพื่อตรวจสอบการเข้าสู่ระบบต้องมีอยู่พร้อมใช้งาน และสามารถแปลงให้เป็นรูปแบบที่เข้าใจได้โดยทั่วไป รวมทั้งได้รับการทบทวนอย่างสม่ำเสมอ

๑๐. การจัดการการเปลี่ยนแปลงและการปรับแต่งค่า

การเปลี่ยนแปลงระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ รวมถึงการปรับแต่งค่าของระบบ ต้องดำเนินการภายใต้การควบคุมและเป็นไปตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้เท่านั้น

๑๑. การประเมินผลเป็นระยะ

ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ต้องได้รับการประเมินผลเป็นระยะ เพื่อยืนยันว่าระบบอยู่ในสถานะที่ใช้งานได้และถูกต้องตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ในการประเมินผลนั้นให้พิจารณา (ตามความเหมาะสม) ช่วงการทำงานที่เป็นปัจจุบัน บันทึกการเบี่ยงเบน เหตุการณ์ที่เกิดขึ้น ปัญหา ประวัติการอัพเกรด (upgrade history) สมรรถนะ ความน่าเชื่อถือ ความปลอดภัย และรายงานสถานะการตรวจสอบความถูกต้องของระบบ

๑๒. ความปลอดภัย

๑๒.๑ ต้องมีการควบคุมทั้งทางกายภาพ และ/หรือทางตรรกะเพื่อจำกัดการเข้าถึงระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ให้เฉพาะกับผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น วิธีการที่เหมาะสมเพื่อป้องกันมิให้ผู้ที่ไม่ได้รับมอบหมายเข้าถึงระบบ เช่น การใช้กุญแจ บัตรผ่าน รหัสส่วนบุคคลบวกกับรหัสผ่าน ไบโอเมตริก การจำกัดการเข้าถึงอุปกรณ์คอมพิวเตอร์ และพื้นที่จัดเก็บข้อมูล

๑๒.๒ ขอบเขตการควบคุมความปลอดภัยขึ้นอยู่กับนัยสำคัญ ของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

๑๒.๓ ต้องบันทึกการให้ การเปลี่ยนแปลง และการยกเลิกการอนุญาตการเข้าถึงระบบไว้

๑๒.๔ ต้องออกแบบระบบการจัดการข้อมูลและเอกสาร เพื่อให้สามารถบันทึกอัตลักษณ์ของผู้ปฏิบัติงานที่เข้าสู่ระบบ การเปลี่ยนแปลง การยืนยัน หรือการลบข้อมูล รวมทั้งวันที่และเวลา

๑๓. การจัดการกับเหตุการณ์ที่เกิดขึ้น

ต้องรายงานและประเมินเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นทั้งหมด (มิใช่เฉพาะเมื่อระบบหยุดทำงาน และข้อมูลเกิดความผิดพลาดเท่านั้น) เหตุการณ์ที่มีนัยสำคัญต้องสืบสวนหาสาเหตุที่แท้จริง ซึ่งจะเป็นตัวกำหนดวิธีปฏิบัติการแก้ไขและการป้องกันต่อไป

๑๔. ลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์

บันทึกอิเล็กทรอนิกส์อาจถูกลงนามด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์ ลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์ต้องมีลักษณะ ดังนี้

๑๔.๑ มีผลเช่นเดียวกับลายมือชื่อที่เขียนด้วยลายมือภายในขอบเขตของบริษัท

๑๔.๒ ผูกโยงอย่างถาวรไปกับบันทึกที่เกี่ยวข้อง

๑๔.๓ ระบุเวลาและวันที่ที่มีการลงนามด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์

๑๕. การปล่อยผ่านรุ่นผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่าย

ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่นำมาใช้เพื่อบันทึกการรับรอง และการปล่อยผ่านรุ่นผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่าย ระบบต้องอนุญาตให้เฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้นเป็นผู้รับรองและปล่อยผ่านรุ่นผลิตภัณฑ์ ระบบต้องสามารถบ่งบอก

และบันทึกได้อย่างชัดเจนว่าบุคคลใดเป็นผู้ปล่อยผ่านหรือรับรองรุ่นผลิตภัณฑ์นั้น การรับรองและการปล่อยผ่านรุ่นผลิตภัณฑ์ต้องกระทำโดยใช้ลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์

๑๖. ความต่อเนื่องของธุรกิจ

เพื่อความพร้อมใช้งานของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์โดยเฉพาะระบบที่สนับสนุนกระบวนการที่สำคัญ จำเป็นต้องมีการเตรียมการเพื่อความต่อเนื่องของระบบสนับสนุนเหล่านั้น ในกรณีที่เกิดเหตุการณ์ระบบหยุดทำงาน เช่น ระบบที่ทำงานด้วยผู้ปฏิบัติงาน หรือระบบทางเลือกอื่น เวลาที่ต้องใช้ในการทำให้ระบบทางเลือกทำงานแทนได้จะขึ้นอยู่กับความเสี่ยง และความเหมาะสมของระบบกับกระบวนการทางธุรกิจที่ระบบนั้นสนับสนุนอยู่ การเตรียมระบบทางเลือกเหล่านี้ต้องบันทึกไว้เป็นเอกสารหลักฐาน และได้รับการทดสอบอย่างเพียงพอ

๑๗. การจัดเก็บ

ต้องมีการจัดเก็บข้อมูล และมีการตรวจสอบการเข้าถึงได้ อ่านได้ รวมทั้งความสมบูรณ์ครบถ้วนของข้อมูล ถ้าระบบมีการเปลี่ยนแปลง (เช่น อุปกรณ์คอมพิวเตอร์ หรือโปรแกรม) ต้องทำการทดสอบเพื่อให้มั่นใจว่ายังสามารถเรียกข้อมูลจากระบบได้

นิยามศัพท์

โปรแกรมคอมพิวเตอร์ (Application) หมายความว่า ซอฟแวร์ที่ติดตั้งบนแพลตฟอร์ม/ฮาร์ดแวร์ที่กำหนดไว้และให้ฟังก์ชันการทำงานที่เฉพาะเจาะจง

ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่ถูกพัฒนาตามความต้องการเฉพาะ (Bespoke/Customised computerised system) หมายความว่า ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่ถูกออกแบบโดยเฉพาะ เพื่อให้เหมาะสมกับกระบวนการทางธุรกิจที่เฉพาะเจาะจง

ซอฟต์แวร์พร้อมใช้ที่มีวางจำหน่ายในเชิงพาณิชย์ (Commercial of the shelf software) หมายความว่า ซอฟต์แวร์ที่มีวางจำหน่ายในเชิงพาณิชย์ ซึ่งความเหมาะสมในการใช้งานได้รับการยืนยันแล้วโดยผู้ใช้งานที่หลากหลาย

โครงสร้างพื้นฐานทางเทคโนโลยีสารสนเทศ (IT Infrastructure) หมายความว่า ฮาร์ดแวร์และซอฟต์แวร์ เช่น ซอฟต์แวร์ระบบเครือข่ายและระบบปฏิบัติการซึ่งทำให้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ทำงานได้

วงจรชีวิต (life cycle) หมายความว่า ขั้นตอนทั้งหมดในช่วงชีวิตของระบบ นับจากการกำหนดความต้องการเริ่มต้นจนถึงสิ้นสุดการใช้งาน รวมทั้งการออกแบบการตั้งข้อกำหนด การเขียนโปรแกรม การทดสอบ การติดตั้ง การปฏิบัติงาน และการบำรุงรักษา

ผู้รับผิดชอบกระบวนการ (Process owner) หมายความว่า บุคคลผู้มีหน้าที่รับผิดชอบกระบวนการทางธุรกิจ

ผู้รับผิดชอบระบบ (System owner) หมายความว่า บุคคลผู้มีหน้าที่รับผิดชอบความพร้อมทำงานและการบำรุงรักษาระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ รวมถึงความปลอดภัยของข้อมูลที่มีอยู่ในระบบนั้น

หน่วยงานภายนอก (Third party) หมายความว่า กลุ่มบุคคลที่ไม่ได้อยู่ภายใต้การจัดการโดยตรงของผู้รับอนุญาตผลิตและ/หรือผู้รับอนุญาตนำเข้า

ภาคผนวก ๑๒

การใช้รังสีชนิดก่อไอออน (Ionising radiation) ในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

บทนำ

รังสีชนิดก่อไอออนอาจใช้ระหว่างกระบวนการผลิตสำหรับวัตถุประสงค์ต่างๆ ประกอบด้วย การลดปริมาณเชื้อปนเปื้อน และการทำให้ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ ตัวอย่างเช่น วัตถุตั้งต้น ส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ หรือ ผลิตภัณฑ์และผลิตภัณฑ์จากโลหิต

กระบวนการฉายรังสีมีสองชนิด ได้แก่การฉายรังสีแกมมาจากแหล่งกำเนิดกัมมันตรังสีและการฉายรังสีอิเล็กตรอนพลังงานสูง (รังสีบีตา (Beta radiation)) จากเครื่องเร่งอนุภาค

การฉายรังสีแกมมา อาจใช้รูปแบบการดำเนินการที่แตกต่างกัน ๒ แบบ คือ

(๑) แบบเป็นรุ่น (Batch mode) เป็นการจัดวางผลิตภัณฑ์ในตำแหน่งที่แน่นอนรอบแหล่งกำเนิดรังสีโดยไม่สามารถนำผลิตภัณฑ์เข้าหรือออกจากบริเวณนั้นขณะสัมผัสกับแหล่งกำเนิดรังสี

(๒) แบบต่อเนื่อง (Continuous mode) เป็นระบบอัตโนมัติที่นำส่งผลิตภัณฑ์ไปตามสายพานเข้าไปในห้องฉายรังสีตามเส้นทางที่กำหนดด้วยความเร็วที่เหมาะสม จากนั้นผ่านออกจากห้อง

การฉายรังสีอิเล็กตรอนเป็นการลำเลียงผลิตภัณฑ์ตามสายพานผ่านลำอิเล็กตรอนพลังงานสูง (รังสีบีตา) แบบต่อเนื่องหรือเป็นช่วงๆ โดยรังสีจะกราดไปมาผ่านเส้นทางลำเลียงของผลิตภัณฑ์นั้น

ความรับผิดชอบ

ข้อ ๑ การฉายรังสีอาจทำโดยผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร หรือโรงงานฉายรังสีที่มีสัญญารับจ้างผลิต ซึ่งผู้ดำเนินการฉายรังสี ต้องได้รับใบอนุญาตผลิตที่เหมาะสม

ข้อ ๒ ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องรับผิดชอบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์รวมทั้งบรรลุวัตถุประสงค์ของการฉายรังสีส่วนผู้ดำเนินการฉายรังสีตองรับผิดชอบในการทำให้เชื่อมั่นได้ว่าได้ฉายรังสีในปริมาณที่ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องการไปยังภาชนะบรรจุ สำหรับการฉายรังสีนั่นคือ บริเวณชั้นนอกสุดของภาชนะบรรจุซึ่งภายในบรรจุผลิตภัณฑ์ที่รับการฉายรังสี

ข้อ ๓ ปริมาณรังสีและขีดจำกัดที่ต้องการ ต้องแจ้งไว้ในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียดการจดแจ้ง

การวัดปริมาณรังสี

ข้อ ๔ การวัดปริมาณรังสีหมายถึง การวัดปริมาณรังสีดูดกลืนโดยใช้อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีความเข้าใจและเทคนิคการใช้งานอย่างถูกต้องเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการตรวจสอบความถูกต้อง การทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ และการควบคุมกระบวนการ

ข้อ ๕ อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีแต่ละรุ่นที่ใช้งานประจำต้องมีการสอบเทียบ และตรวจสอบกลับได้ถึงมาตรฐานระดับชาติหรือสากล ความถี่ในการสอบเทียบต้องแสดงไว้ที่อุปกรณ์และต้องปฏิบัติตาม

ข้อ ๖ การจัดทำกราฟมาตรฐานการสอบเทียบของอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ใช้งานประจำ และการวัดการเปลี่ยนแปลงค่าการดูดกลืนรังสีหลังจากการฉายรังสีต้องใช้อุปกรณ์เดียวกัน หากมีการใช้อุปกรณ์แตกต่างกันต้องแสดงค่าการดูดกลืนรังสีสัมบูรณ์ของแต่ละอุปกรณ์

ข้อ ๗ ความถูกต้องแม่นยำของปริมาณรังสีที่วัดขึ้นอยู่กับปริมาณความชื้น อุณหภูมิช่วงเหลื่อมเวลาระหว่างการฉายรังสีและการวัดอัตราปริมาณรังสีและชนิดของอุปกรณ์วัดปริมาณรังสี

ข้อ ๘ ความยาวคลื่นของเครื่องมือวัดการเปลี่ยนแปลงค่าดูดกลืนรังสี และเครื่องมือวัดความหนาของอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีต้องมีการสอบเทียบอย่างสม่ำเสมอตามช่วงเวลาที่กำหนด ขึ้นอยู่กับความคงสภาพ วัตถุประสงค์และการใช้งานของอุปกรณ์วัดปริมาณรังสี

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

ข้อ ๙ การตรวจสอบความถูกต้องเป็นการพิสูจน์ว่าปริมาณรังสีที่ดูดกลืนโดยผลิตภัณฑ์ให้ผลเป็นไปตามที่คาด

ข้อ ๑๐ การตรวจสอบความถูกต้อง ต้องรวมถึงการจัดทำแผนผังแสดงการกระจายของปริมาณรังสีดูดกลืนภายในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีซึ่งมีการจัดวางผลิตภัณฑ์ที่ต้องการฉายรังสีตามรูปแบบที่กำหนด

ข้อ ๑๑ ข้อกำหนดของกระบวนการฉายรังสีอย่างน้อยต้องประกอบด้วยหัวข้อต่อไปนี้

๑๑.๑ รายละเอียดของภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์

๑๑.๒ รูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์ในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีในกรณีที่มีผลิตภัณฑ์หลายชนิดที่มีความหนาแน่นแตกต่างกัน ต้องมั่นใจว่าจะไม่มีผลิตภัณฑ์ที่มีความหนาแน่นสูงได้รับปริมาณรังสีต่ำเกินไป หรือผลิตภัณฑ์ที่มีความหนาแน่นสูงต้องไม่บดบังการรับรังสีของผลิตภัณฑ์อื่น โดยต้องกำหนดรูปแบบของการจัดวางผลิตภัณฑ์และมีการตรวจสอบความถูกต้อง

๑๑.๓ รูปแบบการจัดวางภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีรอบแหล่งกำเนิดรังสี (แบบเป็นรุ่น) หรือเส้นทางการลำเลียงไปตามสายพาน (แบบต่อเนื่อง)

๑๑.๔ ขีดจำกัดสูงสุดและต่ำสุดของปริมาณรังสีดูดกลืนในผลิตภัณฑ์และความสัมพันธ์กับการวัด ปริมาณรังสีที่ใช้ประจำ

๑๑.๕ ขีดจำกัดสูงสุดและต่ำสุดของปริมาณรังสีดูดกลืนในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีและความสัมพันธ์กับการวัดปริมาณรังสีที่ใช้ประจำ เพื่อตรวจติดตามปริมาณรังสีดูดกลืน

๑๑.๖ พารามิเตอร์อื่นของกระบวนการประกอบด้วยอัตราปริมาณรังสี ระยะเวลาสูงสุดของการฉายรังสี จำนวนครั้งในการฉายรังสี เป็นต้น

การทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๑๒ การทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ คือ การดำเนินการเพื่อให้ได้มาซึ่งหลักฐานเป็นเอกสารที่แสดงว่าโรงงานฉายรังสีมีการดำเนินการอย่างสม่ำเสมอภายในขีดจำกัดที่กำหนดไว้ล่วงหน้าเมื่อปฏิบัติตามข้อกำหนดของกระบวนการในเนื้อหาของหมวดนี้

ขีดจำกัดที่กำหนดไว้ล่วงหน้า คือ ปริมาณรังสีสูงสุดและต่ำสุดที่ออกแบบไว้ เพื่อให้เกิดการดูดกลืนโดยภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีผู้ดำเนินการฉายรังสีต้องทราบถึงปัจจัยต่างๆ รวมถึงความแปรปรวนที่อาจมีผลกระทบต่อการได้รับปริมาณรังสีออกนอกขีดจำกัดในผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๓ การทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ ประกอบด้วยหัวข้อต่อไปนี้

๑๓.๑ การออกแบบ

๑๓.๒ การจัดทำแผนผังการกระจายรังสี

๑๓.๓ การดำเนินการด้านเอกสาร

๑๓.๔ ข้อกำหนดสำหรับการทดสอบซ้ำของโรงงานฉายรังสี

เครื่องฉายรังสีแกมมา

การออกแบบ

ข้อ ๑๔ ปริมาณรังสีดูดกลืนที่แต่ละส่วนของภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีได้รับ ณ จุดใดจุดหนึ่งจากการฉายรังสีขึ้นอยู่กับปัจจัยต่อไปนี้

๑๔.๑ ความเข้ม และรูปทรงของแหล่งกำเนิดรังสี

๑๔.๒ ระยะห่างระหว่างแหล่งกำเนิดรังสีกับภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี

๑๔.๓ ระยะเวลาในการฉายรังสีที่ถูกควบคุมโดยการตั้งเวลาหรือความเร็วของสายพานลำเลียง

๑๔.๔ องค์ประกอบ และความหนาแน่นของวัสดุรวมถึงผลิตภัณฑ์อื่นที่อยู่ระหว่างแหล่งกำเนิดรังสี และภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี

ข้อ ๑๕ ปริมาณรังสีดูดกลืนทั้งหมดยังขึ้นอยู่กับเส้นทางลำเลียงของภาชนะบรรจุที่ผ่านเครื่องฉายรังสีแบบต่อเนื่อง หรือรูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์แบบเป็นรุ่น และจำนวนรอบในการฉายรังสี

ข้อ ๑๖ เครื่องฉายรังสีแบบต่อเนื่องซึ่งมีเส้นทางลำเลียงที่แน่นอน หรือแบบเป็นรุ่นที่มีรูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์ที่แน่นอนตามความแรงของแหล่งกำเนิดรังสี และชนิดของผลิตภัณฑ์ที่กำหนดพารามิเตอร์หลักที่ ควบคุมโดยผู้ปฏิบัติงาน คือ ความเร็วของสายพานลำเลียงหรือการตั้งเวลาในการฉายรังสี

การจัดทำแผนผังการกระจายรังสี

ข้อ ๑๗ วิธีการปฏิบัติในการจัดทำแผนผังการกระจายรังสีต้องนำภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี ซึ่งบรรจุด้วยผลิตภัณฑ์จำลอง หรือตัวแทนผลิตภัณฑ์ที่มีความหนาแน่นสม่ำเสมอใส่ในเครื่องฉายรังสี ต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีให้ทั่วถึงภายในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีอย่างน้อย ๓ ภาชนะบรรจุ ที่จะเคลื่อนผ่านเครื่อง ฉายรังสีและล้อมรอบด้วยภาชนะบรรจุที่คล้ายกันหรือผลิตภัณฑ์จำลอง ถ้าการจัดวางผลิตภัณฑ์ไม่สม่ำเสมอ ต้องวาง อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีไว้ในภาชนะบรรจุจำนวนมากกว่า ๓ ภาชนะบรรจุ

ข้อ ๑๘ ตำแหน่งที่ติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสี ขึ้นอยู่กับขนาดของภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี ตัวอย่างเช่น ภาชนะบรรจุขนาดใหญ่ไม่เกิน ๑ x ๑ x ๐.๕ เมตร ต้องจัดวางในลักษณะสามมิติโดยให้ห่างกัน ๒๐ เซนติเมตร ตลอดทั่วภาชนะบรรจุรวมทั้งบริเวณผิวด้านนอก ทั้งนี้หากทราบตำแหน่งที่มีปริมาณรังสีต่ำสุดและสูงสุดจากการใช้งานของเครื่องฉายรังสีครั้งก่อน สามารถย้ายอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีจากบริเวณที่มีปริมาณรังสีอยู่ ในเกณฑ์ค่าเฉลี่ย ไปวางในบริเวณที่มีปริมาณรังสีสูงสุดและต่ำสุดในลักษณะสามมิติโดยให้ห่างกัน ๑๐ เซนติเมตร

ข้อ ๑๙ ผลของวิธีการปฏิบัติตามข้อ ๑๗ และข้อ ๑๘ ต้องให้ค่าต่ำสุดและสูงสุดของปริมาณรังสีดูดกลืนในผลิตภัณฑ์และบนผิวของภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีตามพารามิเตอร์ที่โรงงานกำหนด ความหนาแน่นของผลิตภัณฑ์และรูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒๐ หลักการในการจัดทำแผนผังการกระจายรังสีต้องใช้อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีอ้างอิงสำหรับการจัดทำแผนผังการกระจายรังสีเพราะมีความเที่ยงตรง ทั้งนี้สามารถใช้อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ใช้งานประจำในการวัดได้ แต่ต้องมีการติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีอ้างอิงไว้ข้างกันในตำแหน่งที่คาดว่าเป็นจุดที่ได้รับปริมาณรังสีดูดกลืนต่ำสุด และสูงสุดจากการฉายรังสีและในตำแหน่งที่วัดเป็นประจำโดยต้องมีการติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีในภาชนะบรรจุ สำหรับฉายรังสีอื่นในรอบการฉายเดียวกันโดยค่าของปริมาณรังสีที่วัดได้มีความไม่แน่นอนของการวัด ซึ่งสามารถประมาณได้จากค่าความแปรปรวนของการวัดซ้ำ

ข้อ ๒๑ ต้องมั่นใจว่าในทุกภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีได้รับปริมาณรังสีไม่ต่ำกว่าที่กำหนดจากความแปรปรวนแบบสุ่มของข้อมูลจากอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ใช้งานประจำ

ข้อ ๒๒ พารามิเตอร์ของเครื่องฉายรังสีต้องควบคุมให้คงที่มีการตรวจติดตาม และบันทึกตลอดช่วงเวลา การจัดทำแผนผังการกระจายรังสีรวมถึงต้องเก็บรักษาบันทึกดังกล่าวพร้อมทั้งผลการวัดปริมาณรังสีและบันทึกอื่นทั้งหมดที่ได้จัดทำไว้

เครื่องฉายรังสีลำแสงอิเล็กตรอน

การออกแบบ

ข้อ ๒๓ ปริมาณรังสีดูดกลืนที่แต่ละส่วนของผลิตภัณฑ์ได้รับ ขึ้นอยู่กับปัจจัยดังต่อไปนี้

๒๓.๑ ลักษณะของลำแสง ได้แก่ พลังงานของอิเล็กตรอน กระแสลำแสงเฉลียงความกว้างและความสม่ำเสมอของการกราดรังสี

๒๓.๒ ความเร็วของสายพานลำเลียง

๒๓.๓ องค์ประกอบของผลิตภัณฑ์และความหนาแน่น

๒๓.๔ องค์ประกอบ ความหนาแน่น และความหนาของวัสดุระหว่างช่องผ่านของลำแสงอิเล็กตรอน และส่วนของผลิตภัณฑ์

๒๓.๕ ระยะทางระหว่างช่องผ่านลำแสงอิเล็กตรอนถึงภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒๔ พารามิเตอร์สำคัญที่ผู้ดำเนินการฉายรังสีต้องควบคุม คือ ลักษณะของลำแสง และความเร็วของสายพานลำเลียง

การจัดทำแผนผังการกระจายรังสี

ข้อ ๒๕ วิธีการปฏิบัติในการจัดทำแผนผังการกระจายรังสีต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีไว้ระหว่างชั้นของแผ่นดูดกลืนที่เป็นเนื้อเดียวกัน ซึ่งใช้เป็นผลิตภัณฑ์จำลองหรือระหว่างชั้นของตัวแทนผลิตภัณฑ์ที่มีความหนาแน่นสม่ำเสมอต้องวัดอย่างน้อย ๑๐ จุด ให้ครอบคลุมกับค่าปริมาณอิเล็กตรอนสูงสุด

ข้อ ๒๖ พารามิเตอร์ของเครื่องฉายรังสีต้องควบคุมให้คงที่ มีการตรวจติดตาม และบันทึกตลอดช่วงเวลา การจัดทำแผนผังการกระจายรังสีรวมถึงต้องเก็บรักษาบันทึกดังกล่าว พร้อมทั้งผลการวัดปริมาณรังสีและบันทึกอื่น ทั้งหมดที่ได้จัดทำไว้

การทดสอบซ้ำของโรงงานฉายรังสี

ข้อ ๒๗ การทดสอบโรงงานฉายรังสีต้องมีการทำซ้ำถ้ามีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการหรือเครื่องฉายรังสี ซึ่งมีผลกระทบต่อการกระจายของรังสีไปยังภาชนะบรรจุสำหรับฉายรังสีตัวอย่างเช่น การเปลี่ยนแปลงของแหล่งกำเนิดรังสีขอบเขตการทดสอบซ้ำของโรงงานฉายรังสีขึ้นอยู่กับระดับการเปลี่ยนแปลงของเครื่องฉายรังสี หรือการจัดเรียงภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ต้องมีการทดสอบซ้ำทุกครั้งที่มีข้อสงสัย

อาคารสถานที่

ข้อ ๒๘ อาคารสถานที่ต้องได้รับการออกแบบ และดำเนินการเป็นการเฉพาะในการแยกภาชนะบรรจุที่ผ่านการฉายรังสีแล้ว และภาชนะบรรจุที่ยังไม่ผ่านการฉายรังสีออกจากกัน เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม หากสิ่งของบรรจุอยู่ในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีที่ปิด อาจไม่จำเป็นต้องแยกสิ่งของที่เป็นเภสัชภัณฑ์ออกจากสิ่งของที่ไม่ใช่เภสัชภัณฑ์เพราะไม่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน รวมถึงต้องมีการควบคุม และกำจัดโอกาสที่จะมีการปนเปื้อนผลิตภัณฑ์โดยนิวไคลด์กัมมันตรังสี (Radionuclide) กระบวนการ

ข้อ ๒๙ รูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์ภายในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีต้องมีการกำหนดไว้ในระหว่างการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

ข้อ ๓๐ ระหว่างกระบวนการฉายรังสีต้องตรวจติดตามปริมาณรังสีที่ภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีโดยใช้วิธีการวัดปริมาณรังสีที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว รวมถึงต้องมีการกำหนดความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีที่ฉายและปริมาณรังสีดูดกลืนที่ผลิตภัณฑ์ได้รับระหว่างการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ และการทดสอบโรงงานฉายรังสี

ข้อ ๓๑ ต้องใช้อินดิเคเตอร์การฉายรังสี (Radiation indicators) เพื่อช่วยแยกภาชนะที่ผ่านการฉายรังสีแล้ว และภาชนะที่ไม่ผ่านการฉายรังสีแต่ไม่ควรใช้อินดิเคเตอร์เพียงวิธีเดียวในการแยกความแตกต่างของการผ่านหรือไม่ผ่านการฉายรังสีหรือเป็นเครื่องบ่งชี้ว่ากระบวนการเป็นที่พอใจ

ข้อ ๓๒ กระบวนการฉายรังสีผลิตภัณฑ์ที่มีการจัดเรียงผลิตภัณฑ์ต่างชนิดผสมกันในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีกระทำได้ต่อเมื่อมีข้อมูลหลักฐานที่ชัดเจนจากการทำกระบวนการทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการหรือหลักฐานอื่น ซึ่งสามารถรับประกันได้ว่าแต่ละภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีได้รับปริมาณรังสี ตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด

ข้อ ๓๓ กรณีมีการกำหนดให้ฉายรังสีผลิตภัณฑ์ซ้ำมากกว่า ๑ ครั้ง เพื่อให้ได้ปริมาณรังสีครบตามต้องการ ต้องได้รับการตกลงยินยอมระหว่างโรงงานฉายรังสีและผู้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร ใบรับแจ้งรายละเอียด ใบรับจดแจ้ง ซึ่งต้องทำการฉายรังสีซ้ำภายในเวลาที่ตกลงกันไว้ล่วงหน้า หากมีการขยายกระบวนการฉายรังสีเกินไปกว่าช่วงเวลาที่ตกลงก่อนหน้าเนื่องจาก เกิดเหตุสุดวิสัยระหว่างการฉายรังสีต้องแจ้งผู้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร ใบรับแจ้งรายละเอียด ใบรับจดแจ้งทราบ

ข้อ ๓๔ ต้องมีการแยกผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านการฉายรังสีจากผลิตภัณฑ์ที่ฉายรังสีแล้วตลอดกระบวนการ

เครื่องฉายรังสีแกมมา

ข้อ ๓๕ กระบวนการฉายรังสีแบบต่อเนื่อง ต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ผลิตภัณฑ์อย่างน้อย ๒ ชุด ให้สัมผัสรังสีตลอดเวลาที่ดำเนินการฉายรังสี

ข้อ ๓๖ กระบวนการฉายรังสีแบบเป็นรุ่น ต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ผลิตภัณฑ์อย่างน้อย ๒ ชุด ให้สัมผัสรังสี ณ จุดที่สัมพันธ์กับตำแหน่งที่ได้รับปริมาณรังสีต่ำสุดตลอดเวลาที่ดำเนินการฉายรังสี

ข้อ ๓๗ กระบวนการฉายรังสีแบบต่อเนื่องต้องมีการบ่งชี้ตำแหน่งที่ถูกต้องของแหล่งกำเนิดรังสีรวมถึงมีอินเตอร์ล็อคระหว่างตำแหน่งของแหล่งกำเนิดรังสีและการเคลื่อนที่ของสายพานลำเลียง รวมถึงต้องมีการตรวจติดตามความเร็วของสายพานลำเลียงอย่างต่อเนื่องและบันทึกผล

ข้อ ๓๘ กระบวนการฉายรังสีแบบเป็นรุ่น การเคลื่อนที่ของแหล่งกำเนิดรังสี และระยะเวลาการฉายรังสีสำหรับแต่ละรุ่นผลิต ต้องมีการตรวจติดตามและบันทึกผล

ข้อ ๓๙ เพื่อให้ผลิตภัณฑ์ได้รับปริมาณรังสีตรงตามที่กำหนด ต้องกำหนดให้มีการปรับตั้งเวลาหรือความเร็วของสายพานลำเลียงให้สัมพันธ์กับการเสื่อมสลาย และการเพิ่มของแหล่งกำเนิดรังสีต้องกำหนดและบันทึกรอบระยะเวลาในการปรับตั้งเวลา หรือความเร็ว

เครื่องฉายรังสีลำแสงอิเล็กตรอน

ข้อ ๔๐ ต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีทุกภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี

ข้อ ๔๑ ต้องบันทึกค่าของกระแสลำแสงเฉลี่ย พลังงานอิเล็กตรอน ความกว้างของการกราดรังสี และความเร็วของสายพานลำเลียงอย่างต่อเนื่อง ตัวแปรเหล่านี้นอกจากความเร็วของสายพานลำเลียงจำเป็นต้องควบคุม

ให้อยู่ในขีดจำกัด ซึ่งกำหนดระหว่างการทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ เนื่องจากตัวแปรเหล่านี้เปลี่ยนแปลงทุกขณะได้ง่าย

การดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อ ๔๒ ต้องตรวจสอบและบันทึกจำนวนผลิตภัณฑ์ที่รับเข้ามาฉายรังสีจำนวนผลิตภัณฑ์ที่ฉายรังสีแล้วและจำนวนที่ส่งมอบลูกค้า โดยจำนวนต้องสอดคล้องกัน หากมีความคลาดเคลื่อนต้องมีการรายงาน และหาสาเหตุ

ข้อ ๔๓ ผู้ดำเนินการฉายรังสีต้องรับรองผลของปริมาณรังสีที่ผลิตภัณฑ์ได้รับเป็นลายลักษณ์อักษรในทุกภาชนะของแต่ละรุ่นที่มีการฉายรังสีหรือส่งมอบ

ข้อ ๔๔ กระบวนการและบันทึกการควบคุมแต่ละรุ่นของการฉายรังสีต้องตรวจสอบและลงนามโดยผู้รับผิดชอบที่ได้รับการแต่งตั้งและเก็บรักษาไว้วิธีการปฏิบัติและสถานที่หรือการเก็บรักษาบันทึก ต้องได้รับการตกลงยินยอมระหว่างผู้ดำเนินการฉายรังสีและผู้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร ใบรับแจ้งรายละเอียด ใบรับจดแจ้ง

ข้อ ๔๕ เอกสารเกี่ยวกับการดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องและการทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ ต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อยเป็นเวลา ๑ ปีหลังจากวันสิ้นอายุ หรืออย่างน้อย ๕ ปีหลังจากปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ท้ายสุดที่ออกจากโรงงานฉายรังสีแล้วแต่ว่าระยะเวลาใดนานกว่า

การตรวจติดตามจุลินทรีย์

ข้อ ๔๖ การตรวจติดตามจุลินทรีย์เป็นความรับผิดชอบของผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร รวมถึงการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมของสถานที่ผลิต และการตรวจติดตามจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์ก่อนฉายรังสีตามที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง

ภาคผนวก ๑๓

การผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย

บทนำ

แนวทางเหล่านี้กำหนดวิธีการที่เหมาะสมเพื่อจัดการปัญหาเฉพาะเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย โดยคำนึงถึงหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร วิธีการมีความยืดหยุ่นเพื่อรองรับการเปลี่ยนแปลงเมื่อความรู้ด้านกระบวนการเพิ่มขึ้น และเหมาะสมกับขั้นตอนการพัฒนาผลิตภัณฑ์

ผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยเป็นรูปแบบเภสัชภัณฑ์ของ สารสำคัญหรือยาหลอกที่ใช้เพื่อทดสอบ หรือใช้เป็นผลิตภัณฑ์อ้างอิงในการวิจัยทางคลินิก ซึ่งรวมถึงผลิตภัณฑ์ที่มีทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร แจ้งรายละเอียดจดแจ้ง แต่นำมาใช้หรือนำมาประกอบ (สูตรตำรับ หรือแบ่งบรรจุ) ในรูปแบบที่ต่างจากรูปแบบที่ได้รับการอนุมัติ หรือนำมาใช้ในข้อบ่งใช้ใหม่ที่ยังไม่เคยได้รับการอนุมัติ หรือนำมาศึกษาหาข้อมูลเพิ่มเติมตามรูปแบบที่รับการอนุมัติแล้ว

การผลิตหมายถึงการผลิตทั้งแบบเต็มรูปแบบและแบบบางส่วน รวมทั้งกระบวนการที่หลากหลายของการแบ่งบรรจุ การบรรจุ และการติดฉลาก (รวมถึงการปกปิดการรักษา) เว้นแต่จะกำหนดไว้เป็นอย่างอื่นในกฎหมายของประเทศ

การนำหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรมาใช้กับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย ทำให้มั่นใจคุณภาพผลิตภัณฑ์สมุนไพร เพื่อปกป้องความปลอดภัยของอาสาสมัคร และความน่าเชื่อถือและความแน่นอนสม่ำเสมอของข้อมูลทางคลินิกที่ได้จากการวิจัยทางคลินิก (“หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร”)

ข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยมีระบุไว้ในแนวทางเหล่านี้ ข้อกำหนดอื่นของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรยังมีคำแนะนำที่เป็นประโยชน์และต้องนำมาพิจารณาด้วย

วิธีการปฏิบัติต้องมีความยืดหยุ่นเพื่อรองรับการเปลี่ยนแปลงเมื่อความรู้ด้านกระบวนการเพิ่มขึ้นและเหมาะสมกับขั้นตอนการพัฒนาผลิตภัณฑ์

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัยทางคลินิกอาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ได้รับอนุญาต การนำหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรมาใช้กับการผลิตและการนำเข้าผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจว่าไม่เกิดความเสี่ยงที่ไม่เหมาะสมต่ออาสาสมัคร และผลการวิจัยทางคลินิกไม่ได้รับผลกระทบจากความปลอดภัย คุณภาพ และประสิทธิศักย์ของผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ไม่เพียงพอ อันเนื่องจากการผลิตหรือการนำเข้าที่ไม่น่าพึงพอใจ (หมายเหตุ: การอ้างอิงถึงคำว่า “การนำเข้า” ในที่นี้และในส่วนอื่นๆ ของภาคผนวกนี้ หมายถึง กิจกรรมการนำเข้าเข้าสู่ประเทศที่เกี่ยวข้อง ซึ่งต้องปฏิบัติตามกฎหมายหรือข้อกำหนดของประเทศที่บังคับใช้) นอกจากนี้ ยังมีวัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจถึงความสม่ำเสมอของผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยชนิดเดียวกันในแต่ละรุ่นผลิตที่ใช้ในการวิจัยทางคลินิกเดียวกัน หรือการวิจัยทางคลินิกอื่น

การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย ต้องบันทึกเป็นเอกสารหลักฐาน และมีเหตุผลของการพิจารณาอย่างเพียงพอ

การดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยมีความซับซ้อนกว่าการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ได้รับอนุญาต เนื่องจากขาดขั้นตอนที่แน่ชัดเหมือนกับการผลิตที่กระทำเป็นประจำ ความหลากหลายของการออกแบบการวิจัยทางคลินิก การออกแบบบรรจุภัณฑ์ ความจำเป็น ความถี่ของการสุ่มตัวอย่าง และการปกปิดการรักษา รวมถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นจากการปนเปื้อนข้าม หรือการปะปนของผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้ ความรู้เกี่ยวกับความแรงและพิษวิทยาของผลิตภัณฑ์อาจยังไม่สมบูรณ์ และขาดการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตอย่างเต็มรูปแบบ หรืออาจใช้ผลิตภัณฑ์ที่จำหน่ายในตลาด ซึ่งมีการบรรจุใหม่หรือดัดแปลงการบรรจุในบางลักษณะ ต้องใช้บุคลากรที่มีความเข้าใจอย่างถ่องแท้ และได้รับการฝึกอบรมในการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย และจำเป็นต้องร่วมมือกับผู้สนับสนุนการวิจัย ซึ่งเป็นผู้รับผิดชอบสูงสุดในทุกมิติที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยทางคลินิก รวมทั้งคุณภาพผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย เพื่อจัดการกับความท้าทายของการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย ความซับซ้อนของการดำเนินการผลิตที่เพิ่มขึ้นต้องการระบบคุณภาพที่มีประสิทธิผลสูง

เพื่อให้ผู้ผลิตสามารถประยุกต์ใช้และปฏิบัติเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย จำเป็นต้องได้รับความร่วมมือระหว่างผู้ผลิตกับผู้สนับสนุนการวิจัยในการวิจัยทางคลินิก ความร่วมมือนี้ต้องระบุไว้ในข้อตกลงทางเทคนิคระหว่างผู้สนับสนุนการวิจัยกับผู้ผลิต

๑. ขอบข่าย

แนวทางเหล่านี้นำไปใช้กับการผลิต หรือการนำเข้าผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยสำหรับมนุษย์

การทำให้คืนรูปของผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยไม่จัดเป็นการผลิต เว้นแต่อยู่ภายใต้กฎหมายของประเทศ ดังนั้นจึงไม่ได้อยู่ในขอบเขตของแนวทางนี้

การทำให้คืนรูป หมายถึง กระบวนการอย่างง่ายในการละลายหรือการกระจายผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยเพื่อบริหารผลิตภัณฑ์สมุนไพรให้แก่อาสาสมัครในการทดลอง หรือการเจือจาง หรือการผสมผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยกับส่วนประกอบอื่น เพื่อเป็นน้ำกระสายยาสำหรับใช้ในการบริหารผลิตภัณฑ์สมุนไพรให้แก่อาสาสมัครในการทดลอง

การทำให้คืนรูปไม่ใช่การผสมส่วนประกอบชนิดต่างๆ รวมทั้งสารสำคัญเข้าด้วยกัน เพื่อดำเนินการผลิตเป็นผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย ผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยต้องมีอยู่แล้วก่อนผ่านกระบวนการที่นิยามว่าการทำให้คืนรูป

กระบวนการทำให้คืนรูปต้องกระทำเร็วที่สุดที่สามารถทำได้ก่อนการบริหารผลิตภัณฑ์สมุนไพร ต้องระบุกระบวนการทำให้คืนรูปในเอกสารคำขออนุญาตการวิจัยทางคลินิก และมีเอกสารที่เกี่ยวข้องอยู่ที่สถานที่วิจัยทางคลินิก

แนวทางเหล่านี้ไม่นำไปใช้กับกิจกรรมต่างๆ ที่ระบุต่อไปนี้ แต่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาต้องดำเนินการตามกฎหมายของประเทศ เพื่อให้กระบวนการต่างๆ เป็นไปตามข้อกำหนดอย่างเหมาะสม เพื่อให้มั่นใจในความปลอดภัยของอาสาสมัคร และความน่าเชื่อถือและความแน่นอนสม่ำเสมอของข้อมูลทางคลินิกที่ได้จากการวิจัยทางคลินิก

- การติดฉลากใหม่หรือการบรรจุใหม่ ซึ่งกระบวนการดังกล่าวดำเนินการในโรงพยาบาล ศูนย์สุขภาพ หรือคลินิก โดยเภสัชกรหรือบุคคลอื่นที่ได้รับอนุญาตตามกฎหมายที่เกี่ยวข้องให้ดำเนินการกระบวนการดังกล่าว ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้เฉพาะในโรงพยาบาล ศูนย์สุขภาพ หรือคลินิกที่เข้าร่วมโครงการวิจัยทางคลินิกเดียวกันในประเทศเดียวกัน
- การเตรียมเภสัชภัณฑ์รังสีที่ใช้เป็นผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยเพื่อวินิจฉัยโรค ซึ่งกระบวนการดังกล่าวดำเนินการในโรงพยาบาล ศูนย์สุขภาพ หรือคลินิก โดยเภสัชกรหรือบุคคลอื่นที่ได้รับอนุญาตตามกฎหมายที่เกี่ยวข้องให้ดำเนินการกระบวนการดังกล่าว ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยนั้นมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้เฉพาะในโรงพยาบาล ศูนย์สุขภาพ หรือคลินิกที่เข้าร่วมโครงการวิจัยทางคลินิกเดียวกันในประเทศเดียวกัน
- การเตรียมผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำหรับใช้เป็นผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย ซึ่งกระบวนการดังกล่าวดำเนินการในโรงพยาบาล ศูนย์สุขภาพ หรือคลินิกที่ได้รับอนุญาตตามกฎหมายที่เกี่ยวข้องให้ดำเนินการกระบวนการดังกล่าว ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้เฉพาะในโรงพยาบาล ศูนย์สุขภาพ หรือคลินิกที่เข้าร่วมโครงการวิจัยทางคลินิกเดียวกันในประเทศเดียวกัน

๒. ระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร

ระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ได้รับการออกแบบ จัดทำ และทวนสอบโดยผู้ผลิตต้องอธิบายรายละเอียดวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษร โดยคำนึงถึงข้อกำหนดในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต ส่วนที่ ๑ หมวด ๑ “ระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร” นำมาใช้กับผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย

ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์และคำแนะนำกระบวนการผลิตอาจมีการเปลี่ยนแปลงระหว่างการพัฒนา ต้องควบคุม และสืบย้อนกลับการเปลี่ยนแปลง พร้อมทั้งบันทึกและเก็บรักษาไว้ กรณีที่มีการเบี่ยงเบนจากข้อกำหนดและคำแนะนำที่กำหนดไว้ ต้องลงทะเบียน สืบสวน และดำเนินมาตรการแก้ไขและป้องกันปัญหาตามความเหมาะสม

ต้องมีการจัดทำเอกสารเกี่ยวกับการคัดเลือก การตรวจรับรอง การอนุมัติ และการรักษาสภาพผู้ส่งมอบรวมถึงเกณฑ์การจัดซื้อและการยอมรับสินค้าของผู้ส่งมอบวัตถุตั้งต้น โดยเป็นส่วนหนึ่งของระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร เพื่อให้มั่นใจว่าห่วงโซ่อุปทานมีความสมบูรณ์และป้องกันผลิตภัณฑ์ปลอมแปลง ความเข้มงวดในการกำกับดูแลขึ้นกับความเสี่ยงของวัตถุตั้งต้นแต่ละชนิด โดยพิจารณาจากแหล่งผลิต กระบวนการผลิต ความซับซ้อนของห่วงโซ่อุปทาน และการนำมาใช้เป็นองค์ประกอบในผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย ต้องมีการบันทึกหลักฐานในการอนุมัติผู้ส่งมอบและวัตถุแต่ละราย และเก็บรักษาไว้

๒.๑ เอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์

(๑) เอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ต้องได้รับการรวบรวมและประกอบด้วยเอกสารอ้างอิงที่จำเป็นทั้งหมด เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยได้รับการผลิตตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยและการได้รับอนุญาตให้ทำการวิจัยทางคลินิก เอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์เป็นหนึ่งในองค์ประกอบที่สำคัญของระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร

(๒) ต้องมีเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ส่วนที่เกี่ยวข้อง ตั้งแต่เริ่มต้นการผลิตรุ่นแรกของผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยสำหรับใช้ในการวิจัยทางคลินิก

(๓) เอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ ต้องปรับปรุงให้ทันสมัยอย่างต่อเนื่องระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์ โดยต้องมั่นใจว่าสามารถสืบย้อนกลับได้ถึงเอกสารฉบับก่อนหน้าอย่างเหมาะสม เอกสารฉบับนี้อย่างน้อยต้องประกอบ หรืออ้างอิงข้อมูลต่อไปนี้

(๓.๑) ข้อกำหนดและวิธีการวิเคราะห์สำหรับวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต ผลิตภัณฑ์รอการบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

(๓.๒) วิธีการผลิต

(๓.๓) การทดสอบ และวิธีการทดสอบระหว่างกระบวนการผลิต

(๓.๔) สำเนาฉลากที่ได้รับการรับรอง

(๓.๕) เอกสารที่ได้รับการรับรองหรืออนุมัติให้ทำการวิจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้องและการแก้ไขโปรโตคอลการวิจัยทางคลินิก และรหัสการสุ่มตัวอย่างที่เกี่ยวข้อง ตามความเหมาะสม

(๓.๖) ข้อตกลงทางเทคนิคร่วมกันระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง ตามความเหมาะสม

(๓.๗) แผนและรายงานการทดสอบความคงสภาพ

(๓.๘) รายละเอียดเกี่ยวกับแผนและการจัดการตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน

(๓.๙) สภาวะการจัดเก็บ และการขนส่ง และ

(๓.๑๐) รายละเอียดเกี่ยวกับห่วงโซ่อุปทาน รวมถึงสถานที่ผลิต สถานที่บรรจุ สถานที่ติดฉลาก และสถานที่ทดสอบผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย ต้องอยู่ในรูปแบบแผนภาพอย่างครอบคลุม

(๔) รายการเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ข้างต้นยังไม่ครอบคลุมข้อมูลทั้งหมด

(๕) เนื้อหาของเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์แตกต่างกันได้ขึ้นกับผลิตภัณฑ์และขั้นตอนการพัฒนา

(๖) กรณีที่ดำเนินการผลิตด้วยขั้นตอนการผลิตต่างๆ ในหลายสถานที่ภายใต้ความรับผิดชอบของผู้มีอำนาจหน้าที่หลายคน อาจเก็บรักษาเอกสารแยกตามข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับกิจกรรม ณ สถานที่ผลิตแต่ละแห่งนั้น สถานที่ผลิตต้องเข้าถึงเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ที่จำเป็น รวมถึงการแก้ไขเปลี่ยนแปลง เพื่อให้สามารถดำเนินกิจกรรมที่เกี่ยวข้องได้

๓. บุคลากร

(๑) ให้ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ส่วนที่ ๑ หมวด ๒ “บุคลากร” ในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยตามความเหมาะสม

(๒) บุคลากรทุกคนที่เกี่ยวข้องกับการผลิต การนำเข้า การจัดเก็บ หรือ การจัดการ ผลิตภัณฑ์วิจัย ต้องได้รับการอบรมอย่างเหมาะสม ในข้อกำหนดที่จำเพาะเจาะจงตามชนิดของผลิตภัณฑ์เหล่านั้น

(๓) กรณีที่ผู้เกี่ยวข้องกับการผลิตหรือการนำเข้าผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยมีจำนวนน้อยในแต่ละรุ่นผลิต ต้องแยกผู้รับผิดชอบในการผลิต และการควบคุมคุณภาพออกจากกัน

(๔) ผู้มีอำนาจหน้าที่ ซึ่งรับรองรุ่นผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยสำเร็จรูปสำหรับการวิจัยทางคลินิก ต้องให้ความมั่นใจว่ามีระบบอยู่พร้อมตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร และมีความรู้อย่างกว้างขวางในด้านการพัฒนาผลิตภัณฑ์สมุนไพร กระบวนการวิจัยทางคลินิก และห่วงโซ่อุปทานของผลิตภัณฑ์สมุนไพรรุ่นผลิตที่เกี่ยวข้อง

๔. อาคารสถานที่และเครื่องมือ

(๑) ข้อมูลด้านพิษวิทยา ความแรง และความสามารถในการกระตุ้นการแพ้ของผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยอาจยังไม่เป็นที่เข้าใจได้อย่างครบถ้วน ดังนั้น จึงจำเป็นต้องลดความเสี่ยงในการปนเปื้อนข้ามให้ได้มากที่สุด การออกแบบเครื่องมือและอาคารสถานที่ การตรวจประเมินหรือวิธีการทดสอบ และขีดจำกัดการยอมรับหลังการทำความสะอาดต้องสะท้อนให้เห็นถึงธรรมชาติของความเสี่ยงเหล่านี้ และต้องปฏิบัติตามหลักการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ส่วนที่ ๑ หมวด ๓ “อาคารสถานที่และเครื่องมือ”และ หมวด ๕ “การดำเนินการผลิต”

(๒) ต้องพิจารณาวิธีการผลิตต่อเนื่องแบบแยกเวลาผลิตตามความเหมาะสม โดยให้คำนึงถึงความสามารถในการละลายของผลิตภัณฑ์ในการตัดสินเลือกตัวทำละลายสำหรับการทำความสะอาด

(๓) ต้องใช้กระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ซึ่งรวมถึงการประเมินความแรงและพิษวิทยาเพื่อประเมินและควบคุมความเสี่ยงจากการปนเปื้อนข้ามที่เกิดจากผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย ปัจจัยที่ต้องพิจารณาได้แก่

(๓.๑) การออกแบบและการใช้สิ่งอำนวยความสะดวก หรือเครื่องมือ

(๓.๒) ทิศทางการไหลของวัตถุและบุคลากร

(๓.๓) การควบคุมจุลินทรีย์

(๓.๔) ลักษณะทางเคมีกายภาพของสารสำคัญ

(๓.๕) ลักษณะของกระบวนการ

(๓.๖) กระบวนการทำความสะอาด

(๓.๗) ความสามารถในการวิเคราะห์เทียบกับขีดจำกัดที่เกี่ยวข้องที่กำหนดจากการประเมินผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย

(๔) อาคารสถานที่และเครื่องมือ ต้องได้รับการตรวจรับรองตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ภาคผนวกที่ ๑๕ “การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง”

๕. การดำเนินการด้านเอกสาร

(๑) การจัดทำและการควบคุมเอกสารต้องเป็นไปตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ส่วนที่ ๑ หมวด ๔ “การดำเนินการด้านเอกสาร” ต้องกำหนดระยะเวลาการเก็บรักษาเอกสารคำแนะนำและบันทึกตามประเภทของเอกสาร ซึ่งแสดงถึงการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตและเป็นไปตามกฎหมายของประเทศที่เกี่ยวข้อง เอกสารต้องสอดคล้องกับเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ เอกสาร

ที่เป็นส่วนหนึ่งของเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ต้องเก็บรักษาไว้เป็นระยะเวลาอย่างน้อย ๕ ปี เว้นแต่จะระบุไว้เป็นอย่างอื่นในกฎหมายของประเทศที่เกี่ยวข้อง

(๒) ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องมีความรับผิดชอบเฉพาะเจาะจงในการจัดเก็บเอกสารข้อมูลแม่บทการวิจัยทางคลินิกตามกฎหมายของประเทศที่เกี่ยวข้อง เว้นแต่ระบุไว้เป็นอย่างอื่นในกฎหมายของประเทศ ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องเก็บเอกสารดังกล่าวไว้เป็นระยะเวลาอย่างน้อย ๒๕ ปี หลังจากการวิจัยทางคลินิกสิ้นสุดลง กรณีผู้สนับสนุนการวิจัยและผู้ผลิตไม่ใช่บุคคลเดียวกัน ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องจัดทำข้อตกลงกับผู้ผลิตให้ปฏิบัติตามข้อกำหนดของผู้สนับสนุนการวิจัยในการเก็บรักษาข้อมูลแม่บทการวิจัยทางคลินิกและประเภทเอกสารตามที่ระบุในข้อตกลง

๕.๑ ข้อกำหนดและคำแนะนำ

(๑) ข้อกำหนด ในส่วนของวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์สมุนไพร (immediate packaging materials) ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป สูตรการผลิต คำแนะนำในกระบวนการผลิตและการบรรจุต้องครอบคลุมข้อมูลความรู้ที่เป็นปัจจุบัน และต้องทำการประเมินซ้ำเป็นระยะๆ ระหว่างการพัฒนา และปรับให้เป็นปัจจุบันตามความจำเป็น การปรับแก้ไขเป็นฉบับใหม่แต่ละครั้งต้องคำนึงถึงการนำเสนอข้อมูลล่าสุด เทคโนโลยีที่ใช้ในปัจจุบัน ข้อกำหนดตามกฎหมายและข้อกำหนดตามตำราหรือตำรับที่รัฐมนตรีประกาศกำหนด และต้องสืบย้อนกลับได้ถึงเอกสารฉบับก่อนหน้า การเปลี่ยนแปลงต้องดำเนินการตามวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษร ซึ่งต้องระบุถึงผลของการเปลี่ยนแปลงที่มีต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ เช่น ความคงสภาพ และชีวสมมูล กระบวนการอนุมัติคำแนะนำและการแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องมีบุคลากรผู้รับผิดชอบในสถานที่ผลิตร่วมด้วย

(๒) ต้องบันทึกเหตุผลของการเปลี่ยนแปลง และทำการศึกษาพร้อมทั้งจัดทำเป็นเอกสารถึงผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ และผลต่อการวิจัยทางคลินิกที่กำลังดำเนินอยู่

๕.๒ คำสั่งการผลิต

ผู้ผลิตต้องจัดเก็บคำสั่งการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย เป็นส่วนหนึ่งของบันทึกรุ่นผลิต คำสั่งการผลิตต้องระบุถึงความต้องการในส่วนของกระบวนการผลิต และ/หรือการบรรจุในปริมาณที่แน่นอนของตัวอย่าง และ/หรือการกระจายและส่งมอบโดยหรือในนามผู้สนับสนุนการวิจัยไปยังผู้ผลิต คำสั่งการผลิตต้องเป็นลายลักษณ์อักษรที่ชัดเจนและกระชับเพื่อหลีกเลี่ยงความคลุมเครือ แม้ว่าคำสั่งนั้นจะถูกส่งทางอิเล็กทรอนิกส์ คำสั่งการผลิตต้องมีการรับรองอย่างเป็นทางการ และต้องอ้างอิงถึงเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ และโปรโตคอลการวิจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้องอย่างเหมาะสม

๕.๓ สูตรการผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิต

(๑) การดำเนินการผลิตหรือส่งมอบผลิตภัณฑ์ทุกครั้งต้องมีวิธีการปฏิบัติงาน และบันทึกทุกขั้นตอนเป็นลายลักษณ์อักษรอย่างชัดเจนและเพียงพอ ซึ่งจัดทำขึ้นโดยใช้ข้อมูลการวิจัยทางคลินิกเฉพาะเจาะจงตามรายละเอียดในเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ บันทึกต่างๆ มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการเตรียมเอกสารสุดท้ายที่จะนำไปใช้ในการผลิตเป็นประจำ เมื่อได้รับการอนุญาตทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร แจ้งรายละเอียด จดแจ้ง

(๒) ต้องนำข้อมูลที่เกี่ยวข้องจากเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ไปใช้กำหนดรายละเอียดคำแนะนำอย่างเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับกระบวนการผลิต การบรรจุ การทดสอบเพื่อควบคุมคุณภาพ และการจัดเก็บ รวมถึงสภาวะการจัดเก็บ

๕.๔ คำแนะนำการบรรจุ

(๑) โดยทั่วไป ผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยจะบรรจุในรูปแบบเฉพาะสำหรับอาสาสมัครแต่ละคนตามที่ระบุในการวิจัยทางคลินิก ก่อนเริ่มกระบวนการบรรจุต้องมีการกำหนดจำนวนตัวอย่างที่ต้องการนำไปใช้ รวมถึงจำนวนที่จำเป็นสำหรับการควบคุมคุณภาพ และเก็บเป็นตัวอย่างเก็บกัน ต้องตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณอย่างเพียงพอ เพื่อให้มั่นใจว่าจำนวนของแต่ละผลิตภัณฑ์ถูกต้องตามความต้องการในทุกขั้นตอนของการดำเนินการ

(๒) วิธีการปฏิบัติต้องอธิบายรายละเอียดข้อกำหนด การจัดทำ การทดสอบ ความปลอดภัย การกระจาย การจัดการ และการจัดเก็บรหัสการสุ่มที่ใช้ในการบรรจุผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย ตลอดจนกลไกการถอดรหัส ต้องเก็บรักษาบันทึกที่เหมาะสมไว้

๕.๕ บันทึกรุ่นผลิต

(๑) บันทึกรุ่นผลิตต้องมีรายละเอียดเพียงพอ เพื่อให้การดำเนินการขั้นตอนถัดไปสามารถทำได้อย่างถูกต้อง บันทึกเหล่านี้ต้องประกอบด้วยข้อคิดเห็นที่ใช้ประเมินความเหมาะสมของขั้นตอน และการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น และเพิ่มพูนความรู้ที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์และการพัฒนาวิธีการผลิต และบันทึกการเบี่ยงเบนจากข้อกำหนดที่ตั้งไว้

(๒) ผู้ผลิตต้องจัดเก็บบันทึกรุ่นผลิตไว้เป็นเวลาอย่างน้อย ๕ ปี หลังจากเสร็จสิ้นหรือยุติการวิจัยทางคลินิกครั้งสุดท้ายที่ใช้ผลิตภัณฑ์รุ่นผลิตนั้นอย่างเป็นทางการ หรือเป็นระยะเวลาตามข้อกำหนดของกฎหมายของประเทศ

๖. การดำเนินการผลิต

๖.๑ วัสดุการบรรจุ

ข้อกำหนดและการตรวจสอบการควบคุมคุณภาพ ต้องประกอบด้วยมาตรการป้องกันการเปิดเผยผลิตภัณฑ์โดยไม่ตั้งใจ เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงลักษณะภายนอกของวัสดุการบรรจุของรุ่นผลิตที่ต่างกัน

๖.๒ การดำเนินการผลิต

(๑) ต้องมีการระบุพารามิเตอร์วิกฤตในระหว่างการพัฒนา และการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตเพื่อใช้ควบคุมกระบวนการ ทั้งนี้ พารามิเตอร์ของกระบวนการผลิต และการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตชั่วคราวอาจกำหนดได้จากประสบการณ์ที่มีมาก่อน รวมทั้งจากการพัฒนาเบื้องต้น บุคลากรหลักต้องพิจารณาด้วยความระมัดระวัง เพื่อให้คำแนะนำที่จำเป็นและนำคำแนะนำนั้นมาปรับใช้อย่างต่อเนื่องกับประสบการณ์ที่เพิ่มขึ้นในการผลิต โดยต้องมีเหตุผลสนับสนุนจากความรู้ในขณะนั้นในการกำหนดพารามิเตอร์ที่ระบุและใช้ควบคุม

(๒) กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยไม่จำเป็นต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องถึงระดับที่จำเป็นสำหรับการผลิตประจำ แต่ต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้องอย่างครบถ้วนเท่าที่เหมาะสม โดยคำนึงถึงขั้นตอนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ การตรวจสอบความถูกต้องต้องมีการบันทึกเป็นลายลักษณ์อักษร ตามข้อกำหนดหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรภาคผนวก ๑๕ “การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง” ผู้ผลิตต้องระบุขั้นตอนกระบวนการที่ช่วยปกป้องความปลอดภัยของอาสาสมัคร และความน่าเชื่อถือและความแน่นอนสม่ำเสมอของข้อมูลทางคลินิกที่ได้จากการศึกษาวิจัยทางคลินิก

(๓) ต้องมีวิธีการทำความสะอาดที่เป็นลายลักษณ์อักษรและวิธีการวิเคราะห์ เพื่อทวนสอบกระบวนการทำความสะอาด เพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้าม

(๔) สำหรับผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ การตรวจสอบความถูกต้องของการควบคุมและกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการประกันความปราศจากเชื้อ ต้องมีมาตรฐานเช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ได้รับอนุญาต และต้องพิจารณาถึงหลักการการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อตามรายละเอียดในภาคผนวก ๑ “การผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อ” ผลการตรวจสอบการทำให้ไวรัสหมดฤทธิ์ หรือการกำจัดไวรัส และสิ่งปนเปื้อนจากแหล่งกำเนิดที่เป็นชีววัตถุ ต้องนำมาแสดงเมื่อได้รับการร้องขอ เพื่อประกันความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการเทคโนโลยีชีวภาพ โดยปฏิบัติตามหลักการทางวิทยาศาสตร์และเทคนิคที่ระบุในคำแนะนำที่มีอยู่ในสาขานี้

(๕) การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการปราศจากเชื้อเมื่อรุ่นผลิตมีขนาดเล็กมักประสบปัญหาพิเศษ ในกรณีนี้ จำนวนของหน่วยที่บรรจุอาจเป็นจำนวนที่มากที่สุดในการผลิต หากเป็นไปได้และสอดคล้องกับการจำลองกระบวนการ ต้องบรรจุสารละลายตัวกลางลงในจำนวนหน่วยที่มาก เพื่อเพิ่มความมั่นใจต่อผลการทดสอบที่ได้ ขั้นตอนการบรรจุ และการปิดผนึกที่ทำโดยบุคคล หรือแบบกึ่งอัตโนมัติมีความเสี่ยงสูงต่อความปราศจากเชื้อ จึงต้องเพิ่มความใส่ใจต่อการฝึกอบรมผู้ปฏิบัติงาน และการตรวจสอบความถูกต้องของเทคนิคกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อของผู้ปฏิบัติงานแต่ละคน

๖.๓ การดัดแปลงผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ

(๑) หากมีการดัดแปลงผลิตภัณฑ์ต้องมีข้อมูลสนับสนุนด้านต่างๆ (เช่น ความคงสภาพ การละลายเปรียบเทียบ หรือ ชีวประสิทธิผล (Bioavailability) เพื่อแสดงว่าการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่มีผลทำให้ลักษณะคุณภาพเดิมของผลิตภัณฑ์เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ

(๒) วันสิ้นอายุที่แสดงบนผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบบนภาชนะบรรจุเดิม อาจไม่สามารถนำมาใช้ได้กับผลิตภัณฑ์ที่นำมาบรรจุใหม่ในภาชนะบรรจุที่ต่างจากเดิม ซึ่งอาจไม่สามารถป้องกันผลิตภัณฑ์ได้อย่างเท่าเทียมหรือไม่เข้ากันกับผลิตภัณฑ์ ดังนั้นผู้สนับสนุนการวิจัยหรือผู้แทนต้องกำหนดวันที่ทดสอบซ้ำที่เหมาะสม โดยให้พิจารณาถึงธรรมชาติของผลิตภัณฑ์ ลักษณะของภาชนะบรรจุ และสภาวะการเก็บรักษาตามที่ผลิตภัณฑ์นำไปใช้จริง วันที่ทดสอบซ้ำดังกล่าวต้องมีความเหมาะสม และต้องไม่เกินวันสิ้นอายุตามที่ระบุไว้บนภาชนะบรรจุเดิม การกำหนดวันสิ้นอายุต้องสอดคล้องกับช่วงระยะเวลาที่ทำการวิจัยทางคลินิก

(๓) ในกรณีผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบที่ได้รับการบรรจุใหม่หรือห่อหุ้มเพิ่มเติม เพื่อวัตถุประสงค์ในการปกปิดต้องจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงของผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบไว้เป็นตัวแทนของกระบวนการเพิ่มเติมและเก็บกันไว้ เนื่องจากขั้นตอนกระบวนการเพิ่มเติมนั้นอาจมีผลกระทบต่อความคงสภาพ หรืออาจจำเป็นสำหรับวัตถุประสงค์

ในการระบุอัตลักษณ์ในกรณีที่ต้องมีการตรวจสอบข้อบกพร่องด้านคุณภาพ ซึ่งจะไม่ได้รับการครอบคลุมโดยตัวอย่างที่จำหน่ายในท้องตลาดที่ได้เก็บกันไว้

๖.๔ การดำเนินการปกปิดการรักษา

(๑) สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีการปกปิดการรักษา ต้องมีระบบที่ทำให้มั่นใจว่าการปกปิดนั้นสัมฤทธิ์ผลและดำรงอยู่ ในขณะที่ยอมให้มีการเปิดเผยผลิตภัณฑ์ที่ “ปกปิด” ได้เมื่อจำเป็น รวมถึงการเปิดเผยหมายเลขรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ก่อนการปกปิดการรักษา ต้องสามารถเปิดเผยอัตลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ได้อย่างรวดเร็วในสถานการณ์ฉุกเฉิน ในกรณีผู้ผลิตได้รับมอบหมายความรับผิดชอบในการสร้างรหัสการสุ่ม ผู้ผลิตควรให้บุคลากรที่รับผิดชอบในสถานที่วิจัยที่เกี่ยวข้องเข้าถึงข้อมูลที่ไม่ปกปิดได้ ก่อนที่จะส่งมอบผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย

(๒) กรณีผลิตภัณฑ์มีการปกปิด ต้องระบุวันสิ้นอายุของผลิตภัณฑ์ทั้งหมดเป็นวันสิ้นอายุของผลิตภัณฑ์ที่มีวันสิ้นอายุสั้นที่สุด เพื่อให้การปกปิดนั้นดำรงอยู่

๖.๕ การบรรจุ

(๑) ขณะทำการบรรจุผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย อาจจำเป็นต้องจัดการกับผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันในสายการบรรจุเดียวกันที่เวลาเดียวกัน ต้องใช้วิธีการปฏิบัติที่เหมาะสม และ/หรืออุปกรณ์พิเศษตามความเหมาะสม รวมทั้งมีการฝึกอบรมพนักงานที่เกี่ยวข้อง เพื่อลดความเสี่ยงของการปะปนผลิตภัณฑ์ให้เหลือน้อยที่สุด ต้องมีเอกสารเพียงพอที่แสดงการรักษาสภาพของการแยกอย่างเหมาะสมระหว่างการดำเนินการบรรจุ

(๒) การบรรจุและการติดฉลากของผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยมีความซับซ้อน และมีความรับผิดตามกฎหมายต่อความข้อผิดพลาดที่เกิดขึ้นมากกว่า ซึ่งตรวจพบได้ยากกว่าผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ได้รับอนุญาต โดยเฉพาะเมื่อมีการใช้ผลิตภัณฑ์ที่ปกปิดการรักษาที่มีลักษณะคล้ายคลึงกัน ต้องเพิ่มความระมัดระวังอย่างเข้มงวดต่อการติดฉลากผิดพลาด เช่น ความสอดคล้องของปริมาณฉลากที่ใช้ การตรวจสอบสายการผลิต การตรวจสอบการควบคุมระหว่างขั้นตอนการผลิตโดยพนักงานที่ผ่านการฝึกอบรมอย่างเหมาะสมแล้ว

(๓) ต้องให้มั่นใจว่าการบรรจุผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยยังคงสภาพดีในระหว่างการขนส่ง และการจัดเก็บในระหว่างไปยังจุดหมาย ต้องหาสาเหตุทันทีหากพบว่ามีการเปิดออก หรือฉีกขาดของภาชนะบรรจุด้านนอกระหว่างการขนส่ง

(๔) การดำเนินการบรรจุใหม่อาจดำเนินการโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายในโรงพยาบาล ศูนย์สุขภาพ หรือคลินิกที่เป็นไปตามข้อกำหนดของกฎหมายของประเทศหรือข้อกำหนดอื่นที่เกี่ยวข้อง (เช่น ในสถานประกอบการด้านดูแลสุขภาพที่ไม่ได้ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร)

๖.๖ การติดฉลาก

(๑) การติดฉลากผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยต้องสอดคล้องกับข้อกำหนดของกฎหมายของประเทศหรือข้อกำหนดอื่นที่เกี่ยวข้อง กรณีไม่มีข้อกำหนดดังกล่าว ฉลากต้องมีรายละเอียดอย่างน้อยดังต่อไปนี้ เว้นแต่มีเหตุผลที่เหมาะสมกรณีที่ไม่มีข้อมูลดังกล่าว เช่น การใช้ระบบการสุ่มแบบอิเล็กทรอนิกส์จากส่วนกลาง

(๑.๑) ชื่อ ที่อยู่และหมายเลขโทรศัพท์ของผู้สนับสนุนการวิจัย องค์กรที่รับทำวิจัยตามสัญญาหรือผู้วิจัย (การติดต่อหลักสำหรับข้อมูลของผลิตภัณฑ์ การวิจัยทางคลินิก และการเปิดเผยข้อมูลในกรณีฉุกเฉิน)

(๑.๒) ชื่อ/รหัสบ่งชี้ และ ขนาดความแรง/ความแรงยา และกรณีเป็นการทดลองแบบปกปิดการรักษา ฉลากผลิตภัณฑ์ต้องมีข้อความระบุว่า “ยาหลอก/ยาเปรียบเทียบ หรือ [ชื่อ/รหัสบ่งชี้] + [ขนาดความแรง/ความแรงยา]”

(๑.๓) รูปแบบเภสัชภัณฑ์ ช่องทางการให้ผลิตภัณฑ์สมุนไพร ปริมาณผลิตภัณฑ์สมุนไพร

(๑.๔) รุ่นผลิต และ/หรือเลขรหัส เพื่อบ่งชี้ถึงส่วนประกอบ และขั้นตอนการบรรจุ

(๑.๕) รหัสอ้างอิงโครงการทดลองที่ช่วยระบุการวิจัยทางคลินิก สถานที่วิจัย ผู้วิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัย ถ้าไม่เปิดเผยที่อื่น

(๑.๖) หมายเลขบ่งชี้อาสาสมัครในการทดลอง/หมายเลขการรักษา และที่เกี่ยวข้องกับหมายเลขครั้งที่มารับการรักษา

(๑.๗) ชื่อผู้วิจัย (ถ้าไม่แสดงใน (๑.๑) หรือ (๑.๕))

(๑.๘) วิธีการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพร (อาจระบุเอกสารอ้างอิงไว้ในเอกสารกำกับผลิตภัณฑ์สมุนไพร หรือเอกสารอธิบายอื่นที่จัดทำขึ้นสำหรับอาสาสมัคร หรือบุคคลที่เป็นผู้ให้ผลิตภัณฑ์แก่อาสาสมัคร)

(๑.๙) มีข้อความ "เพื่อใช้ในการวิจัยทางคลินิกเท่านั้น" หรือ คำอื่นที่มีความหมายเหมือนกัน

(๑.๑๐) สภาวะการเก็บรักษา

(๑.๑๑) ช่วงระยะเวลาที่ใช้ (ใช้ภายในวันที่ วันสิ้นอายุ หรือวันที่ทดสอบซ้ำตามความเหมาะสม) ในรูปแบบเดือน/ปี และในลักษณะที่หลีกเลี่ยงความกำกวม

(๑.๑๒) ข้อความ "เก็บให้พ้นมือเด็ก" ยกเว้นเมื่อผลิตภัณฑ์ถูกใช้ในการวิจัย โดยที่อาสาสมัครไม่ได้นำผลิตภัณฑ์กลับบ้าน

(๒) ข้อมูลที่แสดงบนฉลากต้องเป็นไปตามกฎหมายของประทศ หรือข้อกำหนดที่เกี่ยวข้อง การติดฉลากต้องดำเนินการในสถานที่ผลิตที่ได้รับอนุญาตตามกฎหมายของประเทศหรือข้อกำหนดที่เกี่ยวข้อง

(๓) กรณีจำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงวันสิ้นอายุ ต้องติดฉลากเพิ่มเติมบนผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย ฉลากเพิ่มเติมนี้ต้องระบุวันสิ้นอายุใหม่ และระบุหมายเลขรุ่นผลิตเดิม และหมายเลขอ้างอิงโครงการวิจัยทางคลินิก โดยอาจปิดทับบนฉลากวันสิ้นอายุเดิม แต่เพื่อเหตุผลด้านการควบคุมคุณภาพ ต้องไม่ปิดทับบนหมายเลขรุ่นผลิตเดิม

(๔) การติดฉลากใหม่ต้องดำเนินการโดยเจ้าหน้าที่ที่ได้รับการฝึกฝนอย่างเหมาะสม ตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร และมาตรฐานวิธีการปฏิบัติงานเฉพาะ รวมทั้งต้องได้รับการตรวจสอบโดยบุคคลที่สอง ต้องบันทึกการติดฉลากเพิ่มเติมอย่างเหมาะสมในบันทึกการผลิต การติดฉลากเพิ่มเติมต้องดำเนินการในพื้นที่ที่มีการกั้นหรือแยกออกจากกิจกรรมอื่นๆ เพื่อป้องกันข้อผิดพลาด ต้องดำเนินการตรวจสอบสายการผลิตก่อนและหลังเสร็จสิ้นกิจกรรม และตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณฉลากที่ใช้ ต้องสืบสวนและหาสาเหตุความคลาดเคลื่อนที่พบระหว่างการตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณฉลากที่ใช้ และนำมาพิจารณาก่อนการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์

(๕) การติดฉลากใหม่อาจดำเนินการโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายที่โรงพยาบาล ศูนย์สุขภาพหรือคลินิก ที่เป็นไปตามข้อกำหนดของกฎหมายของประเทศ หรือ ข้อกำหนดอื่นที่เกี่ยวข้อง (เช่น ในสถานประกอบการด้านดูแลสุขภาพที่ไม่ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร)

๗. การควบคุมคุณภาพ

(๑) ผู้ผลิตต้องจัดทำและรักษาระบบควบคุมคุณภาพภายใต้การดูแลของบุคลากรที่มีคุณสมบัติที่เหมาะสม และไม่ขึ้นกับการผลิต

(๒) ในขณะที่กระบวนการยังไม่ได้จัดทำเป็นมาตรฐาน หรือได้รับการตรวจสอบความถูกต้องอย่างสมบูรณ์ การทดสอบมีความสำคัญเพื่อให้มั่นใจว่าแต่ละรุ่นผลิตเป็นไปตามข้อกำหนด ณ เวลาทดสอบ

(๓) การควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยและผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ ต้องดำเนินการตามข้อมูลในเอกสารคำขออนุญาตเพื่อการวิจัยทางคลินิกที่ได้รับอนุมัติโดยประเทศที่เกี่ยวข้อง

(๔) ต้องจัดทำและบันทึกการทวนสอบยืนยันถึงประสิทธิผลของการปกปิดการรักษา

(๕) ระยะเวลาเก็บกันตัวอย่างผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยต้องเป็นไปตามกฎหมายของประเทศหรือข้อกำหนดอื่นที่เกี่ยวข้อง

(๖) การเก็บกันตัวอย่างมีวัตถุประสงค์ ๒ ประการ คือ หนึ่ง เพื่อใช้เป็นตัวอย่างสำหรับการทดสอบวิเคราะห์ และสอง เพื่อใช้เป็นตัวแทนของผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยสำเร็จรูป ซึ่งอาจใช้ในการสืบสวนข้อบกพร่องด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์

(๗) ดังนั้น อาจจำแนกตัวอย่างได้เป็น ๒ ประเภท ดังนี้

- ตัวอย่างอ้างอิง : ตัวอย่างของรุ่นผลิตวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ซึ่งจัดเก็บไว้เพื่อวัตถุประสงค์ในการวิเคราะห์เมื่อมีความต้องการ ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์สมุนไพรมีความคงสภาพดี ต้องเก็บตัวอย่างอ้างอิงจากขั้นตอนวิกฤตในระหว่างการผลิต (เช่น ที่จำเป็นต้องทำการทดสอบวิเคราะห์ และปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์) หรือตัวอย่างในระหว่างกระบวนการผลิต ซึ่งมีการขนส่งออกไปนอกการควบคุมของผู้ผลิต
- ตัวอย่างเก็บกัน : ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปแต่ละรุ่นผลิตที่บรรจุหีบห่อสมบูรณ์แล้ว ซึ่งจัดเก็บไว้เพื่อวัตถุประสงค์ในการตรวจสอบเอกลักษณ์ ตัวอย่างเช่น รูปแบบผลิตภัณฑ์ การบรรจุหีบห่อ การติดฉลาก เอกสารกำกับผลิตภัณฑ์สมุนไพร หมายเลขรุ่นผลิต วันสิ้นอายุ เมื่อมีความต้องการในระหว่างอายุการใช้ของรุ่นผลิตที่เกี่ยวข้อง

(๘) อาจมีสถานการณ์พิเศษที่สามารถปฏิบัติตามข้อกำหนดนี้ได้โดยไม่ต้องเก็บกันตัวอย่างซ้ำ เช่น ในกรณีที่มีการบรรจุรุ่นผลิตจำนวนน้อยสำหรับตลาดต่างๆ หรือในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่มีราคาแพงมาก

(๙) การจัดเก็บข้อมูลเกี่ยวกับบรรจุภัณฑ์สุดท้ายของตัวอย่างเก็บกัน สามารถกระทำได้ในรูปแบบการบันทึกเป็นลายลักษณ์อักษร หรือบันทึกเป็นภาพถ่าย หรือบันทึกเป็นข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ หากบันทึกดังกล่าวมีข้อมูลเพียงพอ เช่น ตัวอย่างของบรรจุภัณฑ์ ฉลาก และเอกสารประกอบที่เกี่ยวข้อง เพื่อให้สามารถ

ดำเนินการสืบสวนที่เกี่ยวข้องกับการใช้ผลิตภัณฑ์ได้ ในกรณีที่บันทึกเป็นข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ระบบการจัดเก็บต้องเป็นไปตามข้อกำหนดในภาคผนวก ๑๑ “ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์”

(๑๐) ในกรณีที่ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันอยู่ในรูปผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่บรรจุหีบห่อสมบูรณ์เหมือนกัน ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันอาจใช้แทนกันได้

(๑๑) ต้องไม่มีตัวอย่างผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบที่ไม่ปกปิดในบรรจุภัณฑ์เดิมและมาจากห่วงโซ่อุปทานที่ได้รับอนุญาตในประเทศที่ทำการวิจัยทางคลินิก หรือเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร แจ้งรายละเอียด จดแจ้งซึ่งอนุมัติโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (หมายเหตุ: ในสหภาพยุโรป อาจเป็นคณะกรรมาธิการยุโรปที่เป็นผู้อนุมัติทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร แจ้งรายละเอียด จดแจ้ง)

(๑๒) ต้องระบุสถานที่จัดเก็บตัวอย่างอ้างอิง และตัวอย่างเก็บกันในข้อตกลงทางเทคนิคระหว่างผู้สนับสนุนการวิจัยและผู้ผลิต และต้องให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเข้าถึงได้ทันท่วงที

(๑๓) ต้องจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปภายใต้สภาวะการจัดเก็บที่กำหนดในประเทศซึ่งผู้ผลิตตั้งอยู่ หรือในประเทศอื่น ซึ่งได้มีการจัดการที่เหมาะสมระหว่าง (หรือในนามของ) ๒ ประเทศ เพื่อให้มั่นใจว่าผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยใช้หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรอย่างน้อยเทียบเท่ากับข้อกำหนดในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ของ PIC/S ในกรณีที่ผู้ผลิตต้องจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปในประเทศอื่น ต้องมีการระบุเหตุผลและบันทึกไว้ในข้อตกลงทางเทคนิคระหว่างผู้สนับสนุนการวิจัย ผู้ผลิต และสถานที่จัดเก็บ

(๑๔) ตัวอย่างอ้างอิง ต้องมีปริมาณเพียงพออย่างน้อย ๒ เท่าของปริมาณที่ใช้ในการทดสอบลักษณะวิกฤตของคุณภาพทั้งหมด ที่เป็นไปตามข้อกำหนดในเอกสารผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยที่ได้รับอนุญาตจากประเทศที่เกี่ยวข้อง ข้อยกเว้นใดๆ ต่อกรณีนี้ ต้องมีการชี้แจงเหตุผลและทำข้อตกลงกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

๘. การปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์

(๑) ต้องไม่ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย จนกว่าผู้มีอำนาจหน้าที่ได้รับรองว่าผลิตภัณฑ์เป็นไปตามข้อกำหนดที่เกี่ยวข้อง ผู้มีอำนาจหน้าที่ต้องพิจารณารายละเอียดตามที่ระบุข้างล่างนี้ อย่างเหมาะสม

(๒) ขอบข่ายของการรับรองต้องจำกัดอยู่ที่การรับรองผลิตภัณฑ์เป็นไปตามการอนุมัติการวิจัยทางคลินิกและกระบวนการในขั้นตอนถัดไปซึ่งดำเนินการโดยผู้ผลิตเพื่อวัตถุประสงค์ในการปกปิด การบรรจุที่เฉพาะเจาะจงสำหรับการทดลอง และการติดฉลาก

(๓) ข้อมูลในเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ เป็นพื้นฐานในการประเมินความเหมาะสมสำหรับการรับรองและการปล่อยผ่านรุ่นผลิตโดยผู้มีอำนาจหน้าที่ ดังนั้นผู้มีอำนาจหน้าที่ต้องเข้าถึงข้อมูลนั้นได้

(๔) การประเมินผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นผลิตโดยผู้มีอำนาจหน้าที่เพื่อการรับรองคุณภาพก่อนการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ ต้องพิจารณาถึงหลักการตามรายละเอียดในภาคผนวก ๑๖ “ผู้มีอำนาจหน้าที่และการปล่อยผ่าน” และให้ประกอบด้วยหัวข้อเหล่านี้ ตามความเหมาะสม

(๔.๑) บันทึกการผลิต รวมถึงรายงานการควบคุมการผลิต รายงานการทดสอบระหว่างการผลิต และรายงานการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ ซึ่งแสดงว่าสอดคล้องกับเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ คำสั่งการผลิต โปรโตคอลการวิจัย และรหัสการสุ่ม บันทึกเหล่านี้ให้รวมถึงบันทึกความเบี่ยงเบน หรือการเปลี่ยนแปลงแผนงาน และการตรวจสอบและการทดสอบเพิ่มเติมที่ตามมา และต้องจัดทำให้เสร็จสมบูรณ์ และรับรองโดยพนักงานที่ได้รับมอบหมาย เพื่อให้สอดคล้องกับระบบคุณภาพ

(๔.๒) สภาวะการผลิต

(๔.๓) รายงานการทำความสะอาด

(๔.๔) สถานะของการตรวจรับรองสิ่งอำนวยความสะดวก สถานการณ์ตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ และวิธีการในการผลิต

(๔.๕) การตรวจสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

(๔.๖) ผลการวิเคราะห์หรือการทดสอบหลังจากนำเข้าผลิตภัณฑ์ (ถ้าเกี่ยวข้อง)

(๔.๗) แผนและรายงานการศึกษาความคงสภาพ

(๔.๘) แหล่งและการทวนสอบสภาวะของการจัดเก็บ และการขนส่ง

(๔.๙) รายงานการตรวจประเมินที่เกี่ยวข้องกับระบบคุณภาพของผู้ผลิต

(๔.๑๐) เอกสารที่รับรองว่าผู้ผลิตได้รับอนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย สำหรับการส่งออก (ตามที่บังคับใช้ภายใต้กฎหมายของประเทศ) โดยหน่วยงานกำกับดูแลด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรของประเทศที่เกี่ยวข้อง

(๔.๑๑) ข้อกำหนดตามกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร แจ้งรายละเอียด จดแจ้ง มาตรฐานตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่เกี่ยวข้อง และเอกสารทวนสอบที่เป็นทางการของการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

(๔.๑๒) การทวนสอบห่วงโซ่อุปทาน รวมถึงการผลิต การบรรจุ สถานที่ปิดฉลากและทดสอบผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย และ

(๔.๑๓) ปัจจัยอื่นทุกข้อที่ผู้มีอำนาจหน้าที่ ทราบว่ามีความเกี่ยวข้องกับคุณภาพของรุ่นผลิต

(๕) ความเกี่ยวข้องขององค์ประกอบข้างต้นขึ้นอยู่กับประเทศต้นกำเนิดของผลิตภัณฑ์ ผู้ผลิต และสถานะของผลิตภัณฑ์ กล่าวคือ ได้รับ หรือไม่ได้รับการอนุญาตทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร แจ้งรายละเอียด จดแจ้งจากหน่วยงานกำกับดูแลด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่เกี่ยวข้อง และขั้นตอนของการพัฒนาผลิตภัณฑ์

(๖) กรณีที่ผลิตและบรรจุผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยที่สถานที่หลายแห่งภายใต้การกำกับดูแลของผู้มีอำนาจหน้าที่หลายคน การแบ่งความรับผิดชอบระหว่างผู้มีอำนาจหน้าที่ในด้านการปฏิบัติตามข้อกำหนดของแต่ละรุ่นผลิต ต้องระบุในเอกสารที่ได้รับความเห็นชอบอย่างเป็นทางการจากทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้อง

(๗) ในกรณีที่จำเป็นต้องใช้ข้อมูลเพื่อสนับสนุนการรับรอง ผู้มีอำนาจหน้าที่ต้องมั่นใจว่าผลิตภัณฑ์สมุนไพรในการวิจัยได้รับการจัดเก็บและขนส่งภายใต้สภาวะที่สามารถรักษาคุณภาพของผลิตภัณฑ์และความปลอดภัยของห่วงโซ่อุปทานได้ สถานการณ์ที่เกี่ยวข้องอาจรวมถึงกรณีที่ผลิตภัณฑ์มีอายุการใช้งานสั้นและได้รับการปล่อยผ่านก่อนการรับรองขั้นสุดท้ายโดยผู้มีอำนาจหน้าที่ หรือกรณีที่ยังมีความเป็นไปได้ในการส่งคืนผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยกลับไปยังผู้ผลิตที่ได้รับอนุญาตเพื่อการเปลี่ยนฉลากหรือบรรจุใหม่

(๘) ในกรณีที่ผู้สนับสนุนการวิจัยมอบหมายให้ผู้ผลิตดำเนินการปล่อยผ่านตามกฎระเบียบ (Regulatory Release) เพิ่มเติมจากการรับรองโดยผู้มีอำนาจหน้าที่ การจัดการดังกล่าวต้องระบุไว้ในข้อตกลงระหว่างผู้สนับสนุนการวิจัยและผู้ผลิต ต้องมีข้อมูลเกี่ยวกับการอนุมัติการวิจัยทางคลินิกและการแก้ไขที่เกี่ยวข้องเพื่อใช้เป็นข้อมูลอ้างอิงในเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ และผู้ผลิตต้องมั่นใจว่าการวิจัยทางคลินิกที่จำเป็นได้รับการอนุมัติก่อนดำเนินการขนส่งผลิตภัณฑ์เพื่อใช้ในการทดลองดังกล่าว

(๙) หลังจากการรับรองโดยผู้มีอำนาจหน้าที่ ต้องจัดเก็บและขนส่งผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยภายใต้สภาวะที่สามารถคงไว้ซึ่งคุณภาพของผลิตภัณฑ์และความปลอดภัยของห่วงโซ่อุปทาน

(๑๐) ผู้มีอำนาจหน้าที่ไม่จำเป็นต้องรับรองการบรรจุใหม่ (ข้อ ๖.๕) หรือการติดฉลากใหม่ (ข้อ ๖.๖) ซึ่งดำเนินการโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายในโรงพยาบาล ศูนย์สุขภาพ หรือคลินิกที่เป็นไปตามข้อกำหนดของกฎหมายของประเทศหรือข้อกำหนดอื่นที่เกี่ยวข้อง

๙. การดำเนินการจ้างหน่วยงานภายนอก

กิจกรรมที่มีการจ้างหน่วยงานภายนอกดำเนินการ ต้องมีการกำหนดขอบเขตงาน มีการตกลงร่วมกันและมีการควบคุมโดยสัญญาเป็นลายลักษณ์อักษรระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง ทั้งนี้ต้องเป็นไปตามหลักการที่ระบุในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ส่วนที่ ๑ หมวดที่ ๗ “การจ้างหน่วยงานภายนอก”

๑๐. ข้อร้องเรียน

(๑) ต้องมีวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรที่อธิบายการดำเนินการเมื่อได้รับข้อร้องเรียน ณ สถานที่ผลิต สถานที่จัดเก็บ หรือสถานที่นำเข้า ต้องบันทึกและประเมินข้อร้องเรียนทั้งหมด เพื่อตรวจสอบว่าเป็นข้อบกพร่องด้านคุณภาพหรือปัญหาด้านอื่นที่อาจเกิดขึ้น วิธีการปฏิบัติดังกล่าวต้องมั่นใจได้ว่า ผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถประเมินข้อร้องเรียน เพื่อพิจารณาได้ว่า ต้องรายงานข้อบกพร่องที่ร้ายแรงต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาหรือไม่

(๒) ต้องดำเนินการสืบสวนข้อบกพร่องด้านคุณภาพ ตามหลักการที่ระบุไว้ในส่วนที่ ๑ หมวดที่ ๘ “ข้อร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์”

(๓) ต้องมีการหารือข้อสรุปของการสืบสวนข้อร้องเรียนระหว่างผู้ผลิต กับผู้สนับสนุนการวิจัย (ถ้าไม่ใช่รายเดียวกัน) ให้ทันท่วงที ขั้นตอนนี้เกี่ยวข้องกับผู้มีอำนาจหน้าที่ และผู้ที่รับผิดชอบต่อการวิจัยทางคลินิกนั้น เพื่อประเมินผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นกับการวิจัยทางคลินิก กับการพัฒนาผลิตภัณฑ์ และกับอาสาสมัคร

๑๑. การเรียกคืนผลิตภัณฑ์และการส่งคืน

๑๑.๑ การเรียกคืนผลิตภัณฑ์

(๑) วิธีการปฏิบัติการรับคืนผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยและเอกสารการรับคืนผลิตภัณฑ์ ต้องเป็นไปตามกฎหมายของประเทศและแนวทางที่เกี่ยวข้อง โดยได้รับความเห็นชอบจากผู้สนับสนุนการวิจัย ร่วมกับผู้ผลิต (ถ้าไม่ใช่รายเดียวกัน) ผู้ผลิต ผู้วิจัย และผู้แทนของผู้สนับสนุนการวิจัยต้องเข้าใจหน้าที่ของตน ภายใต้วิธีการปฏิบัติการรับคืนผลิตภัณฑ์สมุนไพร วิธีการปฏิบัติการรับคืนผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยต้องเป็นไปตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร หมวดที่ ๘ “ข้อร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์”

(๒) ต้องเก็บรักษาบันทึกรายการสินค้าคงคลังที่จัดส่งโดยผู้ผลิตไว้ เพื่อให้เรียกคืนผลิตภัณฑ์ได้สะดวกขึ้น

๑๑.๒ การส่งคืนผลิตภัณฑ์

ให้ระบุผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยที่ถูกส่งคืนอย่างชัดเจน และจัดเก็บไว้ในพื้นที่ที่แยกจำเพาะที่มีการควบคุมอย่างเหมาะสม ต้องเก็บรักษาบันทึกรายการผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ถูกส่งคืน

๑๑.๓ การทำลาย

(๑) ผู้ผลิตหรือผู้แทนของผู้สนับสนุนการวิจัยมีหน้าที่ทำลายผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย เมื่อได้รับการอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรจากผู้สนับสนุนการวิจัยล่วงหน้าเท่านั้น ต้องอธิบายการจัดการทำลายผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยไว้ในโปรโตคอลการวิจัยทางคลินิก ต้องระบุการจัดการใดๆ ระหว่างผู้สนับสนุนการวิจัยและผู้ผลิตเกี่ยวกับการทำลายผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยไว้ในข้อตกลงทางเทคนิค

(๒) ต้องทำลายผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยที่ไม่ได้ใช้ หลังจากการสืบสวนความสอดคล้องของปริมาณที่ใช้ของผลิตภัณฑ์ที่มีการจัดส่ง การใช้ และการรับคืนแล้วเท่านั้น และต้องกระทำเฉพาะหลังจากได้สืบสวนความแตกต่างของปริมาณผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย โดยมีคำอธิบายที่น่าพอใจ และการยอมรับความสอดคล้องของปริมาณผลิตภัณฑ์สมุนไพรแล้ว

(๓) ต้องเก็บรักษาบันทึกการดำเนินการทำลายผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย รวมถึงใบรับรองการทำลายที่ระบุวันที่ หรือใบรับสำหรับการทำลายให้กับผู้สนับสนุนการวิจัย เอกสารเหล่านี้ต้องระบุอย่างชัดเจน หรือสามารถสืบย้อนกลับได้ถึงรุ่นผลิต และ/หรือหมายเลขของผู้ป่วยที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งปริมาณผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่แท้จริงที่ถูกทำลาย

นิยามศัพท์ ในภาคผนวก ๑๓

การปกปิดการรักษา (Blinding) หมายความว่า วิธีดำเนินการซึ่งทำให้ฝ่ายหนึ่งหรือหลายฝ่ายที่เกี่ยวข้องกับการทดลองไม่ทราบชนิดการรักษาที่อาสาสมัครได้รับ การปกปิดการรักษาฝ่ายเดียว หมายถึง กรณีอาสาสมัครเพียงฝ่ายเดียวไม่ทราบว่าตนเองได้รับการรักษาอะไร และการปกปิดการรักษา ๒ ฝ่าย หมายถึง กรณีทั้งอาสาสมัคร ผู้วิจัย ผู้กำกับดูแลการวิจัย และในบางกรณีผู้วิเคราะห์ข้อมูลไม่ทราบชนิดการรักษาที่อาสาสมัครได้รับ การปกปิดการรักษาในส่วนที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย หมายถึง การปกปิดเอกลักษณ์ที่ระบุถึงผลิตภัณฑ์ตามคำแนะนำของผู้สนับสนุนการวิจัย ขณะที่การเปิดเผยการรักษา หมายถึง การเปิดเผยเอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ที่ทำการปกปิดการรักษา

การผลิตต่อเนื่องแบบแยกเวลาผลิต (Campaign manufacturing) หมายความว่า การผลิตผลิตภัณฑ์เดียวกันหลายรุ่นอย่างต่อเนื่องตามระยะเวลาที่กำหนดไว้ในช่วงหนึ่ง ตามด้วยการทำความสะอาดที่เหมาะสม (ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว)

การวิจัยทางคลินิก (Clinical trial) หมายความว่า การศึกษาวิจัยในมนุษย์โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อค้นคว้าหรือยืนยันผลทางคลินิก ผลทางเภสัชวิทยา และ/หรือผลทางเภสัชพลศาสตร์อื่นของผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย และ/หรือเพื่อค้นหาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย และ/หรือเพื่อศึกษาการดูดซึม การกระจายตัว การเมแทบอลิซึม และการขับถ่ายผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยชนิดใดชนิดหนึ่งหรือหลายชนิดออกจากร่างกาย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหาความปลอดภัย และ/หรือประสิทธิศักย์ในการรักษาของผลิตภัณฑ์นั้น

ผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ (Comparator product) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยซึ่งใช้เป็นผลิตภัณฑ์อ้างอิง รวมถึงยาหลอกในการวิจัยทางคลินิก

วันสิ้นอายุ (Expiry date) หมายความว่า วันที่ระบุไว้บนภาชนะบรรจุ หรือฉลากของผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยที่กำหนดช่วงเวลาที่ผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยคาดหวังว่ายังคงมีคุณภาพมาตรฐานตามข้อกำหนดตามอายุการใช้ที่กำหนดไว้ หากจัดเก็บภายใต้เงื่อนไขที่ระบุ และต้องไม่นำมาใช้หลังจากวันที่ระบุไว้

ผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย (Investigational herbal product) หมายความว่า รูปแบบสารสำคัญของผลิตภัณฑ์สมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์สมุนไพรหลอกที่ใช้เพื่อทดสอบ หรือใช้เป็นผลิตภัณฑ์อ้างอิงในการวิจัยทางคลินิก ซึ่งรวมถึงผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร แจ้งรายละเอียด จดแจ้งแล้ว แต่นำมาใช้หรือนำมาประกอบ (ตำรับ หรือแบ่งบรรจุ) ในรูปแบบที่ต่างจากรูปแบบที่ได้รับการอนุมัติ หรือนำมาศึกษาหาข้อมูลเพิ่มเติมตามรูปแบบที่รับการอนุมัติแล้ว

ผู้วิจัย (Investigator) หมายความว่า บุคคลที่มีหน้าที่รับผิดชอบการดำเนินการวิจัยทางคลินิก ณ สถานที่วิจัย ถ้าการทดลองดำเนินการโดยคณะบุคคลที่สถานที่วิจัย ผู้วิจัยที่รับผิดชอบเป็นหัวหน้าคณะ อาจเรียกว่าผู้วิจัยหลัก

ผู้ผลิตหรือผู้นำเข้าผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย (Manufacturer/importer of Investigational Herbal Products) หมายความว่า ผู้ได้รับใบอนุญาตผลิต หรือใบอนุญาตนำเข้าผลิตภัณฑ์

การผลิต (Manufacture) หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการจัดซื้อวัสดุและผลิตภัณฑ์ การดำเนินการผลิต การควบคุมคุณภาพ การปล่อยผ่าน การจัดเก็บ การกระจายผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย และการควบคุมที่เกี่ยวข้อง หมายเหตุว่าคำว่า “การเตรียม” ตามที่ใช้ในภาคผนวกนี้เป็นคำพ้องความหมายกับคำว่า “การผลิต”

คำสั่ง (order) หมายความว่า คำสั่งของผู้สนับสนุนการวิจัยหรือผู้แทนของผู้สนับสนุนการวิจัยให้ผู้ผลิตดำเนินการที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิต และ/หรือการบรรจุผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยที่ระบุจำนวนที่แน่นอน และ/หรือการขนส่ง

การเตรียม (Preparation) มีความหมายเช่นเดียวกับคำว่า “การผลิต”

เอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ (Product specification file) หมายความว่า เอกสารอ้างอิงที่ประกอบหรืออ้างอิงถึงเอกสารอื่นที่ประกอบด้วยข้อมูลทั้งหมดที่จำเป็นสำหรับร่างรายละเอียดของคำแนะนำที่เป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับกระบวนการผลิต การบรรจุ การทดสอบ การควบคุมคุณภาพ การปล่อยผ่านรุ่นผลิต และการขนส่งผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย

การสุ่มตัวอย่าง (Randomisation) หมายความว่า กระบวนการที่กำหนดว่าอาสาสมัครถูกจัดอยู่ในกลุ่มการรักษาหรือกลุ่มควบคุม โดยการจัดการให้อาสาสมัคร มีโอกาสเท่าเทียมกันในการถูกเลือกให้รับการรักษาอย่างใดอย่างหนึ่งเพื่อลดอคติของการศึกษาวิจัย

รหัสการสุ่ม (Randomisation code) หมายความว่า รายการแสดงชนิดการรักษาที่อาสาสมัครแต่ละคนได้รับจากกระบวนการสุ่ม

วันที่ทดสอบซ้ำ (Retest date) หมายความว่า วันที่วัตถุต้องได้รับการตรวจสอบซ้ำ เพื่อให้มั่นใจว่ายังมีความเหมาะสมในการใช้

การปล่อยผ่านตามกฎระเบียบ (Regulatory Release) หมายความว่า การทวนสอบยืนยันของการรับรองรุ่นผลิต และสถานที่ทำการวิจัยทางคลินิกว่ามีบุคคลากรผ่านการฝึกอบรม มีคุณสมบัติเหมาะสม และได้รับการรับรองที่จำเป็น จึงมีความพร้อมในการดำเนินการที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย

การขนส่ง (Shipping) หมายความว่า การดำเนินการบรรจุเพื่อการขนส่ง และจัดส่งผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ได้รับคำสั่งการผลิตสำหรับการวิจัยทางคลินิก

ผู้สนับสนุนการวิจัย (Sponsor) หมายความว่า บุคคล บริษัท สถาบัน หรือองค์กรซึ่งรับผิดชอบการริเริ่ม การบริหารจัดการ และ/หรือการให้ทุนสนับสนุนการวิจัยทางคลินิก

ภาคผนวก ๑๕

การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

หลักการ

ภาคผนวกนี้อธิบายหลักการของการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง ซึ่งใช้กับสิ่งอำนวยความสะดวก เครื่องมือ ระบบสนับสนุนการผลิต และกระบวนการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร และอาจเลือกใช้เป็นคำแนะนำเสริมสำหรับสารสำคัญ โดยไม่ถือเป็นข้อกำหนดเพิ่มเติมของส่วนที่ ๒ หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรกำหนดให้ผู้ผลิตต้องควบคุมประเด็นสำคัญของการดำเนินการผ่านการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์และกระบวนการ การวางแผนเปลี่ยนแปลงที่มีต่อสิ่งอำนวยความสะดวก เครื่องมือ ระบบสนับสนุนการผลิต และกระบวนการ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ต้องจัดทำเป็นเอกสารอย่างเป็นทางการ และทำการประเมินผลกระทบต่อสถานะของการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว และกลยุทธ์การควบคุม ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่นำมาใช้ในการผลิตต้องตรวจสอบความถูกต้องตามหลักเกณฑ์ในภาคผนวก ๑๐ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ด้วย ให้นำแนวคิดและคำแนะนำที่เกี่ยวข้องใน ICH Q8, Q9, Q10, Q11 มาพิจารณาด้วย

บททั่วไป

ให้นำวิธีการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพมาใช้ตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์สมุนไพร การตัดสินใจเกี่ยวกับขอบข่าย และปริมาณของการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของระบบการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องอยู่บนพื้นฐานของการประเมินความเสี่ยงที่เหมาะสม และจัดทำเป็นเอกสารไว้สำหรับสิ่งอำนวยความสะดวก เครื่องมือ ระบบสนับสนุนการผลิต และกระบวนการ การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง เป็นวิธีการที่ไม่เป็นที่ยอมรับอีกต่อไป

ข้อมูลสนับสนุนการศึกษาการตรวจรับรอง และ/หรือการตรวจสอบความถูกต้อง ซึ่งได้มาจากแหล่งข้อมูลนอกเหนือไปจากของผู้ผลิต อาจนำมาใช้อ้างอิงได้ แต่มีเงื่อนไขว่าต้องมีความเหมาะสม และมีการรับประกันอย่างเพียงพอว่ามีการควบคุมอย่างทั่วถึงตลอดกระบวนการในการจัดหาข้อมูลดังกล่าว

๑. การจัดการและวางแผนการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

๑.๑ต้องมีการวางแผนการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องทุกกิจกรรม โดยให้พิจารณาวงจรชีวิตของสิ่งอำนวยความสะดวก เครื่องมือ ระบบสนับสนุนการผลิต กระบวนการและผลิตภัณฑ์

๑.๒ต้องดำเนินกิจกรรมการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องโดยผู้ที่ได้รับการฝึกอบรมอย่างเหมาะสมตามวิธีการที่อนุมัติแล้ว

๑.๓บุคลากรที่ให้การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องจัดทำรายงานตามที่กำหนดในระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร ถึงแม้ว่าจะไม่จำเป็นต้องทำถึงระดับขั้นการบริหารจัดการคุณภาพหรือการประกันคุณภาพ อย่างไรก็ตาม ต้องมีการสอดส่องด้านคุณภาพอย่างเหมาะสมให้ครอบคลุมวงจรชีวิตของการตรวจสอบความถูกต้อง

๑.๔องค์ประกอบสำคัญของแผนการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องของสถานที่ต้องระบุไว้อย่างชัดเจน และจัดทำเป็นเอกสารไว้ในแผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้อง หรือเอกสารเทียบเท่า

๑.๕เอกสารแผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้อง หรือเอกสารเทียบเท่าต้องระบุระบบการตรวจรับรอง/การตรวจสอบความถูกต้อง และอย่างน้อยต้องประกอบด้วยข้อมูลต่อไปนี้

๑) นโยบายการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

๒) โครงสร้างองค์กร รวมถึงบทบาทและความรับผิดชอบในกิจกรรมการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

๓) ข้อสรุปของสิ่งอำนวยความสะดวกในการผลิต เครื่องมือ ระบบ กระบวนการที่มีอยู่และสถานะการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

๔) การควบคุมการเปลี่ยนแปลงและการจัดการความเบี่ยงเบนของการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

๕) คำแนะนำการพัฒนาหลักเกณฑ์การยอมรับ

๖) การอ้างอิงถึงเอกสารที่มีอยู่แล้ว

๗) กลยุทธ์การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง รวมทั้งการตรวจรับรองซ้ำหากเกี่ยวข้อง

๑.๖สำหรับโครงการขนาดใหญ่และซับซ้อน การวางแผนมีความสำคัญมากขึ้น และการวางแผนการตรวจสอบความถูกต้องแยกแต่ละโครงการอาจเพิ่มความชัดเจน

๑.๗การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องนำมาใช้ในกิจกรรมการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง หากมีความรู้หรือความเข้าใจเพิ่มขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงระหว่างโครงการหรือการผลิตเชิงพาณิชย์ ให้ทำการประเมินความเสี่ยงซ้ำ การประเมินความเสี่ยงเพื่อสนับสนุนการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องจัดทำเป็นเอกสารให้ชัดเจน

๑.๘การตรวจทานที่เหมาะสมต้องนำมารวมกับการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องเพื่อให้มั่นใจในความครบถ้วนสมบูรณ์ของข้อมูลทั้งหมดที่ได้รับ

๒. การดำเนินการด้านเอกสาร รวมทั้งแผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้อง

๒.๑หลักเกณฑ์และวิธีการจัดทำเอกสารที่ดี มีความสำคัญต่อการสนับสนุนการจัดการความรู้ตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์

๒.๒เอกสารที่จัดทำขึ้นทั้งหมดระหว่างการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องต้องผ่านการอนุมัติ และอนุญาตโดยบุคลากรที่เหมาะสมตามที่ระบุในระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๒.๓ความเชื่อมโยงระหว่างเอกสารในโครงการการตรวจสอบความถูกต้องที่ซับซ้อนต้องกำหนดไว้อย่างชัดเจน

๒.๔ต้องจัดเตรียมโปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องซึ่งมีการกำหนดระบบวิกฤต คุณลักษณะและพารามิเตอร์ รวมทั้งเกณฑ์ยอมรับที่เกี่ยวข้อง

๒.๕เอกสารการตรวจรับรองต่างๆ อาจนำมารวมกันได้ ตามความเหมาะสม เช่น เอกสารการตรวจรับรองการติดตั้ง (IQ) กับเอกสารการตรวจรับรองการทำงาน (OQ)

๒.๖หากได้รับโปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องและเอกสารอื่นจากผู้ให้บริการจากภายนอก บุคลากรที่เหมาะสม ณ สถานที่ผลิต ต้องยืนยันความเหมาะสม และสอดคล้องกับวิธีการปฏิบัติภายในก่อนอนุมัติ โปรโตคอลจากคู่ค้า อาจเสริมด้วยเอกสารหรือโปรโตคอลการทดสอบอื่นเพิ่มเติมก่อนนำไปใช้ได้

๒.๗การเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญต่อโปรโตคอลที่อนุมัติแล้วในระหว่างการดำเนินการ เช่น เกณฑ์การยอมรับค่าพารามิเตอร์การปฏิบัติงาน ต้องถูกบันทึกเป็นความเบี่ยงเบนและต้องมีความเหมาะสมทางวิทยาศาสตร์

๒.๘ผลลัพธ์ที่ไม่ผ่านเกณฑ์การยอมรับที่กำหนดไว้ล่วงหน้าต้องถูกบันทึกเป็นความเบี่ยงเบนและต้องถูกสืบสวนโดยละเอียดตามวิธีการปฏิบัติภายใน รายงานต้องอภิปรายถึงผลกระทบของผลลัพธ์ดังกล่าวที่มีต่อการตรวจสอบความถูกต้อง

๒.๙ต้องรายงานการทบทวนและการสรุปการตรวจสอบความถูกต้องและสรุปผลที่ได้เทียบกับเกณฑ์การยอมรับ การเปลี่ยนแปลงเกณฑ์การยอมรับในภายหลังต้องมีความถูกต้องทางวิทยาศาสตร์และจัดทำคำแนะนำสุดท้ายตามผลลัพธ์ของการตรวจสอบความถูกต้อง

๒.๑๐ การปล่อยผ่านอย่างเป็นทางการสำหรับขั้นตอนต่อไปของกระบวนการตรวจรับรอง และการตรวจสอบความถูกต้องจะต้องได้รับการอนุญาตจากผู้รับผิดชอบที่เกี่ยวข้อง ไม่ว่าจะเป็นส่วนหนึ่งของการอนุมัติรายงานการตรวจสอบความถูกต้อง หรือเอกสารสรุปแยกส่วน การอนุมัติแบบมีเงื่อนไขให้ดำเนินการตรวจรับรองขั้นต่อไปจะทำได้ต่อเมื่อเกณฑ์การยอมรับ หรือความเบี่ยงเบนยังไม่ได้ระบุอย่างครบถ้วนและมีการประเมินเป็นเอกสารแล้วว่าไม่มีผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญต่อการดำเนินการในขั้นต่อไป

๓. ขั้นตอนการตรวจรับรองเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต และระบบต่างๆ

๓.๑กิจกรรมการตรวจรับรองต้องพิจารณาในทุกขั้นตอนโดยเริ่มจากการออกข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้ไปจนสิ้นสุดของการใช้งานเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต และระบบขั้นตอนสำคัญและหลักเกณฑ์บางประการที่แนะนำไว้ (แม้ว่าสิ่งเหล่านี้จะขึ้นอยู่กับสภาวะของแต่ละโครงการ และอาจมีความแตกต่างกัน) อาจรวมไว้ในแต่ละขั้นตอนต่อไปนี้

ข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้

๓.๒ต้องระบุข้อกำหนดเฉพาะสำหรับเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต และระบบไว้ในข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้ และ/หรือในข้อกำหนดการทำงาน องค์ประกอบสำคัญของคุณภาพต้องถูกสร้างไว้ในขั้นตอนนี้ รวมถึงปรับลดความเสี่ยงด้านหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรให้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้ ข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้ควรเป็นแหล่งที่ใช้อ้างอิงทั่วทั้งวงจรชีวิตของการตรวจสอบความถูกต้อง

การตรวจรับรองการออกแบบ

๓.๓ขั้นตอนต่อไปของการตรวจรับรองเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต หรือระบบ คือการตรวจรับรองการออกแบบ ซึ่งต้องแสดงและบันทึกให้เห็นว่าการออกแบบสอดคล้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ต้องมีการตรวจสอบและยืนยันข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้ในระหว่างขั้นตอนการตรวจรับรองการออกแบบ

การทดสอบการยอมรับที่โรงงาน/การทดสอบการยอมรับที่สถานที่ผลิต

๓.๔เครื่องมือโดยเฉพาะที่ใช้เทคโนโลยีใหม่หรือซับซ้อน อาจถูกตรวจประเมินที่แหล่งประกอบของคู่ค้าก่อนส่งมอบ หากเป็นไปได้

๓.๕ก่อนการติดตั้งเครื่องมือ ต้องยืนยันว่าเครื่องมือเป็นไปตามข้อกำหนดตามความต้องการของผู้ใช้ ณ สถานที่ของคู่ค้า หากเป็นไปได้

๓.๖กรณีที่เหมาะสมและมีเหตุผล ต้องทบทวนเอกสาร และทำการทดสอบบางหัวข้อเพื่อการยอมรับที่โรงงาน หรือในขั้นตอนอื่นโดยไม่จำเป็นต้องตรวจรับรองการติดตั้ง/ตรวจรับรองการปฏิบัติงานซ้ำที่สถานที่ผลิต หากแสดงให้เห็นได้ว่าการขนส่ง และการติดตั้งไม่กระทบกับขีดความสามารถการทำงาน

๓.๗การทดสอบการยอมรับที่โรงงานอาจเสริมด้วยการดำเนินการทดสอบการยอมรับที่สถานที่ผลิตหลังจากที่รับเครื่องมือที่สถานที่ผลิต

การตรวจรับรองการติดตั้ง (Installation qualification (IQ))

๓.๘ ต้องตรวจรับรองการติดตั้งเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต หรือระบบต่างๆ

๓.๙การตรวจรับรองการติดตั้ง อย่างน้อยต้องประกอบด้วยรายการต่อไปนี้

๑) การทวนสอบยืนยันการติดตั้งส่วนประกอบ อุปกรณ์ เครื่องมือ งานท่อนำส่ง และบริการที่ถูกต้องให้เป็นไปตามแบบที่เขียนและข้อกำหนดทางวิศวกรรม

๒) การทวนสอบยืนยันการติดตั้งที่ถูกต้องตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ล่วงหน้า

๓) การรวบรวมและสอบทานของคู่มือการปฏิบัติงานและข้อกำหนดการบำรุงรักษาของผู้ส่งมอบ

๔) การสอบเทียบอุปกรณ์

๕) การพิสูจน์ยืนยันวัสดุที่ใช้ในการก่อสร้าง

การตรวจรับรองการทำงาน

๓.๑๐ โดยปกติ การตรวจรับรองการทำงานต้องทำต่อจากการตรวจรับรองการติดตั้ง ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับความซับซ้อนของเครื่องมือ ซึ่งอาจทำการตรวจรับรองการติดตั้ง/ตรวจรับรองการทำงานรวมกันได้

๓.๑๑ การตรวจรับรองการทำงาน อย่างน้อยต้องประกอบด้วยรายการต่อไปนี้

(๑) การทดสอบที่พัฒนามาจากความรู้ของกระบวนการ ระบบ และเครื่องมือ เพื่อให้มั่นใจว่าระบบทำงานได้ตามที่ออกแบบไว้

(๒) การทดสอบเพื่อยืนยันขีดจำกัดการทำงานสูงสุดและต่ำสุด และ หรือ สภาวะ/“กรณีแย่ที่สุด”

๓.๑๒ เมื่อการตรวจรับรองการทำงานเสร็จเรียบร้อยแล้ว สามารถใช้เป็นข้อกำหนดของมาตรฐานวิธีการปฏิบัติงาน และวิธีการทำความสะอาด การฝึกอบรมผู้ปฏิบัติงาน และการบำรุงรักษาเชิงป้องกัน

การตรวจรับรองสมรรถนะ

๓.๑๓ โดยปกติ การตรวจรับรองสมรรถนะต้องทำต่อจากการตรวจรับรองการติดตั้ง และการตรวจรับรองการทำงาน ในบางกรณี การตรวจรับรองสมรรถนะอาจสามารถปฏิบัติพร้อมกับการตรวจรับรองการทำงาน หรือการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการได้

๓.๑๔ การตรวจรับรองสมรรถนะ อย่างน้อยต้องประกอบด้วยรายการต่อไปนี้

(๑) การทดสอบซึ่งใช้วัสดุที่ใช้ในการผลิตจริง สารทดแทนที่รับรองแล้ว หรือผลิตภัณฑ์จำลองที่เทียบเท่าภายใต้สภาวะการทำงานปกติ โดยใช้ขนาดรุ่นผลิตที่เป็นกรณีแย่ที่สุด ความถี่ของการเก็บตัวอย่างเพื่อยืนยันการควบคุมกระบวนการต้องมีความเหมาะสม

(๒) การทดสอบต้องครอบคลุมช่วงการทำงานของกระบวนการที่กำหนดไว้ เว้นแต่มีเอกสารหลักฐานจากขั้นตอนการพัฒนาที่ยืนยันช่วงการทำงาน

๔. การตรวจรับรองซ้ำ

๔.๑ต้องประเมินเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต และระบบต่างๆ ตามความถี่ที่เหมาะสมเพื่อยืนยันว่ายังอยู่ภายใต้สถานะการควบคุม

๔.๒ เมื่อจำเป็นต้องทำการตรวจรับรองซ้ำ และต้องดำเนินการเมื่อถึงกำหนดเวลา กำหนดเวลาดังกล่าวต้องเหมาะสม และต้องกำหนดเกณฑ์การประเมินผล นอกจากนี้ ต้องประเมินการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยที่เกิดขึ้นตามกาลเวลาด้วย

๕. การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

บททั่วไป

๕.๑ข้อกำหนดและหลักการที่ระบุไว้ในหมวดนี้ สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรรูปแบบต่างๆ โดยครอบคลุมถึงการตรวจสอบความถูกต้องเริ่มต้นของกระบวนการใหม่ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการที่มีการดัดแปลงภายหลัง การตรวจสอบความถูกต้องในช่วงการถ่ายโอนกระบวนการระหว่างสถานที่ผลิต และการทวนสอบยืนยันกระบวนการที่กำลังดำเนินอยู่ ภาคผนวกนี้แสดงให้เห็นเป็นนัยว่าการมีกระบวนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่แน่นอนสม่ำเสมอ (robust) จะช่วยให้การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการประสบความสำเร็จ

๕.๒ เนื้อหาในหัวข้อนี้ ให้ใช้ร่วมกับแนวทางที่เกี่ยวข้องกับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศ

(๑) แนวทางการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการมีวัตถุประสงค์เพื่อให้คำแนะนำเกี่ยวกับข่าวสารและข้อมูลที่จะใช้ยื่นขออนุญาตผลิตภัณฑ์สมุนไพรเท่านั้น ข้อกำหนดตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการยังต้องดำเนินต่อไปทั่วทั้งวงจรชีวิตของกระบวนการ

(๒) วิธีการนี้ต้องนำมาใช้เพื่อเชื่อมโยงการพัฒนาผลิตภัณฑ์และกระบวนการ เพื่อให้มั่นใจในความถูกต้องของกระบวนการผลิตเชิงพาณิชย์ และการคงรักษากระบวนการให้อยู่ในสถานะการควบคุมในระหว่างการผลิตเชิงพาณิชย์ที่กระทำเป็นประจำ

๕.๓ กระบวนการผลิตอาจพัฒนาขึ้นโดยใช้วิธีการแบบดั้งเดิม หรือวิธีการแบบตรวจสอบยืนยันอย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตาม ไม่ว่าจะใช้วิธีการใด กระบวนการนั้นจะต้องแสดงให้เห็นว่ามีความแน่นอน สม่ำเสมอ และให้ความมั่นใจในคุณภาพผลิตภัณฑ์ที่สม่ำเสมอก่อนที่จะปล่อยผ่านสู่ตลาด กระบวนการผลิตที่ใช้วิธีการแบบดั้งเดิมต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย (หากทำได้) ก่อนที่จะให้การรับรองผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังเป็นวิธีการที่ไม่เป็นที่ยอมรับอีกต่อไป

๕.๔ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ใหม่ต้องครอบคลุมทุกขนาดความแรงของยาที่จะออกสู่ตลาด รวมทั้งสถานที่ผลิต การใช้วิธีการแบบแบรกเกตติงอาจเหมาะสมกับผลิตภัณฑ์ใหม่บนพื้นฐานของความรู้ของกระบวนการผลิตที่กว้างขวาง ซึ่งได้มาจากขั้นตอนพัฒนาร่วมกับแผนการทวนสอบยืนยันที่กำลังดำเนินอยู่อย่างเหมาะสม

๕.๕การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการของผลิตภัณฑ์ที่เคลื่อนย้ายจากสถานที่หนึ่งไปอีกสถานที่หนึ่ง หรืออยู่ในพื้นที่เดียวกัน จำนวนรุ่นผลิตที่ใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องอาจลดลงได้โดยใช้วิธีการแบบแบรกเกตติง แต่ต้องมีความรู้เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ รวมทั้งรายละเอียดการตรวจสอบความถูกต้องคราวก่อน วิธีการแบบแบรกเกตติงอาจใช้กับความแรงยา ขนาดรุ่นผลิต และขนาดบรรจุ/จุที่แตกต่างกันได้ด้วย หากมีความเหมาะสมชนิดวัสดุการบรร

๕.๖การย้ายสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์เดิม กระบวนการผลิต และการควบคุมต้องเป็นไปตามทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร แจ้งรายละเอียด จดแจ้ง และผ่านเกณฑ์มาตรฐานปัจจุบันสำหรับทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร แจ้งรายละเอียด จดแจ้งประเภทนั้น ถ้าจำเป็นต้องมีการยื่นแก้ไขการเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร แจ้งรายละเอียด จดแจ้ง

๕.๗การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการต้องพิสูจน์ว่าโดยกระบวนการผลิตนั้น ลักษณะเชิงคุณภาพของผลิตภัณฑ์ และพารามิเตอร์ของกระบวนการยังมีอยู่อย่างสม่ำเสมอ ซึ่งถือเป็นสิ่งสำคัญที่ทำให้เกิดความเชื่อมั่นต่อสถานะการตรวจสอบความถูกต้อง และคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ยอมรับได้ พื้นฐานที่ใช้บ่งชี้ว่าพารามิเตอร์ของกระบวนการและลักษณะเชิงคุณภาพสำคัญหรือไม่สำคัญ ต้องบันทึกไว้อย่างชัดเจนโดยพิจารณาจากผลลัพธ์ของกิจกรรมการประเมินความเสี่ยง

๕.๘ตามปกติ รุ่นผลิตสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการให้มีขนาดการผลิตเท่ากับรุ่นผลิตเชิงพาณิชย์ การใช้รุ่นผลิตขนาดอื่นต้องมีความเหมาะสม หรือตามที่ระบุไว้ในข้ออื่นของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๕.๙เครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต และระบบที่ใช้สำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการต้องผ่านการตรวจรับรอง และมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบที่นำมาใช้

๕.๑๐ ผลิตภัณฑ์ทั้งหมดไม่ว่าจะพัฒนามาจากวิธีการใด สถานที่ผลิตต้องสามารถเข้าถึงความรู้ในกระบวนการที่ได้จากการศึกษาพัฒนาหรือจากแหล่งอื่น เว้นแต่มีเหตุผลอื่นที่เหมาะสมและใช้ความรู้ดังกล่าวเป็นพื้นฐานสำหรับกิจกรรมการตรวจสอบความถูกต้อง

๕.๑๑ บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับการผลิต การพัฒนา หรือ การย้ายสถานที่ผลิต ต้องมีส่วนร่วมในรุ่นผลิตสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต รุ่นผลิตดังกล่าวต้องผลิตโดยบุคลากรที่ผ่านการฝึกอบรมด้านหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรเท่านั้น โดยใช้เอกสารที่อนุมัติแล้ว โดยคาดหวังว่าบุคลากรการผลิตจะเข้ามาร่วมผลิตรุ่นผลิตสำหรับการตรวจสอบความถูกต้อง เพื่อเสริมความเข้าใจในผลิตภัณฑ์ได้

๕.๑๒ ผู้ส่งมอบวัตถุตั้งต้น และวัสดุการบรรจุที่สำคัญต้องได้รับการรับรองก่อนทำการผลิตรุ่นผลิตเพื่อการตรวจสอบความถูกต้อง หากต่างไปจากนี้ ต้องบันทึกหลักฐานถึงความเหมาะสมโดยใช้หลักการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

๕.๑๓ มีความสำคัญอย่างยิ่งที่ต้องมีความรู้ด้านกระบวนการเพื่อความเหมาะสมของพื้นที่การออกแบบ (ถ้านำมาใช้) และเพื่อการพัฒนาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ (ถ้านำมาใช้) เพื่อยืนยันกลยุทธ์การควบคุมกระบวนการ

๕.๑๔ รุ่นผลิตสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องที่ถูกปล่อยผ่านสู่ตลาดต้องกำหนดไว้ล่วงหน้าและต้อง ควบคุมสภาวะการผลิตให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรอย่างครบถ้วนตามเกณฑ์ การยอมรับที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ตามเกณฑ์การทวนสอบยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่อง (ถ้านำมาใช้) และตามทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร

การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง หรือตามเอกสารประกอบการขออนุญาตนำเข้าหรือผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อการวิจัยทางคลินิก

๕.๑๕ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย ให้อ้างอิงภาคผนวก ๑๓ การผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย

การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย

๕.๑๖ ในสถานการณ์พิเศษ เพื่อประโยชน์ของผู้ป่วยเป็นสำคัญเมื่อเทียบกับความเสี่ยง การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย อาจไม่ต้องทำแผนการตรวจสอบความถูกต้องให้ครบถ้วนก่อนเริ่มการผลิตตามปกติ การพิจารณาดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย ต้องมีเหตุผลสนับสนุน จัดทำเป็นเอกสารไว้ในแผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้องให้สามารถเห็น ได้ และมีการอนุมัติโดยผู้มีอำนาจหน้าที่

๕.๑๗ กรณีใช้แนวทางการตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย ต้องมีข้อมูลเพียงพอสนับสนุนข้อสรุปว่า แต่ละรุ่นผลิตมีความสม่ำเสมอและผ่านเกณฑ์การยอมรับที่กำหนด ต้องจัดทำผลที่ได้และข้อสรุปเป็นเอกสารอย่างเป็นทางการ และมีพร้อมให้กับผู้มีอำนาจหน้าที่ก่อนการรับรองรุ่นผลิตนั้น

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการแบบดั้งเดิม

๕.๑๘ ตามวิธีการแบบดั้งเดิม ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปจำนวนหลายรุ่นผลิตได้ถูกผลิตภายใต้สภาวะตามปกติเพื่อยืนยันความสามารถในการผลิตซ้ำได้

๕.๑๙ จำนวนรุ่นผลิตที่ผลิตขึ้น และจำนวนตัวอย่างที่เก็บมาต้องอยู่บนพื้นฐานหลักการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพโดยยอมให้มีการกำหนดช่วงปกติของความแปรปรวนและค่าแนวโน้ม และจัดเตรียมข้อมูลให้เพียงพอต่อการประเมิน ผู้ผลิตต้องกำหนดจำนวนรุ่นผลิตที่จำเป็นเพื่อแสดงให้เห็นถึงการรับประกันอย่างสูงว่ากระบวนการสามารถผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพได้อย่างสม่ำเสมอ

๕.๒๐ โดยทั่วไปถือว่ายอมรับได้ว่าจำนวนรุ่นผลิตขั้นต่ำ ๓ รุ่น ต่อเนื่องกันที่ผลิตขึ้นภายใต้สภาวะตามปกติสามารถพิสูจน์ความถูกต้องของกระบวนการได้ การเลือกใช้จำนวนรุ่นผลิตอื่นอาจมีความเหมาะสม โดยพิจารณาว่าใช้วิธีการผลิตมาตรฐานหรือไม่ และมีการใช้ผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการที่คล้ายคลึงกันในสถานที่ผลิตหรือไม่ การตรวจสอบความถูกต้องตอนเริ่มต้นที่ใช้รุ่นผลิตจำนวน ๓ รุ่นอาจจำเป็นต้องเสริมด้วยข้อมูลเพิ่มเติมที่ได้มาจากรุ่นผลิตที่ตามมาภายหลังในฐานะที่เป็นส่วนหนึ่งของการทวนสอบยืนยันกระบวนการที่กำลังดำเนินอยู่

๕.๒๑ ต้องจัดเตรียมโปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการโดยกำหนดพารามิเตอร์วิกฤตของกระบวนการ ลักษณะวิกฤตของคุณภาพ และเกณฑ์การยอมรับที่เกี่ยวข้อง ซึ่งได้มาจากข้อมูลการพัฒนาหรือความรู้ในกระบวนการที่มีการบันทึกไว้

๕.๒๒ โปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ อย่างน้อยต้องมีรายการต่อไปนี้

(๑) รายละเอียดอย่างย่อของกระบวนการและการอ้างอิงถึงบันทึกแม่บทในการผลิต

(๒) หน้าที่และความรับผิดชอบต่างๆ

(๓) รวบรวมลักษณะวิกฤตของคุณภาพที่จะต้องทำการสืบสวน

(๔) รวบรวมพารามิเตอร์วิกฤตของกระบวนการ และขีดจำกัดที่เกี่ยวข้อง

(๕) รวบรวมรวบรวมลักษณะเชิงคุณภาพอื่น (ที่ไม่วิกฤต) และค่าพารามิเตอร์ที่จะต้องทำการสืบสวนหรือเฝ้าระวัง ระหว่างกิจกรรมการตรวจสอบความถูกต้อง และเหตุผลของการรวมข้อมูลเหล่านี้

(๖) รายชื่อและสถานะการสอบเทียบเครื่องมือ/สิ่งอำนวยความสะดวกที่จะใช้ (รวมถึงเครื่องมือการวัด/เฝ้าติดตาม/บันทึก)

(๗) รายชื่อวิธีการวิเคราะห์ และการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

(๘) ข้อเสนอการควบคุมระหว่างกระบวนการ พร้อมด้วยเกณฑ์การยอมรับ และเหตุผลที่เลือกใช้การควบคุมดังกล่าว

(๙) การทดสอบเพิ่มเติมที่จะต้องดำเนินการ พร้อมด้วยเกณฑ์การยอมรับ

(๑๐) แผนการเก็บตัวอย่างและเหตุผล

(๑๑) วิธีการบันทึก และประเมินผลลัพธ์

(๑๒) กระบวนการปล่อยผ่าน และการรับรองรุ่นการผลิต (หากเกี่ยวข้อง)

การทวนสอบยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่อง

๕.๒๓ ผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาขึ้น โดยใช้วิธีการออกแบบเชิงคุณภาพที่ผ่านการพิสูจน์ทางวิทยาศาสตร์ในระหว่างการพัฒนาแล้วว่า กลยุทธ์การควบคุมที่กำหนดขึ้นให้หลักประกันคุณภาพผลิตภัณฑ์อย่างสูง ดังนั้น สามารถใช้การทวนสอบยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่อง แทนการตรวจสอบความถูกต้องแบบดั้งเดิมได้

๕.๒๔ ต้องกำหนดวิธีที่จะใช้ตรวจสอบยืนยันกระบวนการ ต้องมีกลยุทธ์การควบคุมตามหลักวิทยาศาสตร์ของข้อมูลลักษณะที่กำหนดของวัตถุที่รับเข้า ลักษณะวิกฤตของคุณภาพ และพารามิเตอร์วิกฤตของกระบวนการเพื่อยืนยันความสามารถในการผลิตผลิตภัณฑ์ได้ รวมทั้งให้มีการประเมินกลยุทธ์การควบคุมอย่างสม่ำเสมอด้วย โดยอาจนำเทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ และการควบคุมกระบวนการเชิงสถิติชนิดหลายตัวแปรมาใช้ ผู้ผลิตต้องกำหนดจำนวนรุ่นผลิตที่จำเป็น เพื่อแสดงให้เห็นถึงการรับประกันอย่างสูงว่ากระบวนการสามารถผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพได้อย่างสม่ำเสมอ

๕.๒๕ หลักการทั่วไปในข้อ ๕.๑ – ๕.๑๔ ใช้กับหัวข้อนี้ด้วย

วิธีการแบบลูกผสม

๕.๒๖ วิธีการแบบลูกผสมระหว่างวิธีการแบบดั้งเดิม และวิธีการแบบการทวนสอบยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่องสามารถนำมาใช้ได้ หากมีความรู้เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์และกระบวนการที่มากพอและความเข้าใจกระบวนการซึ่งได้มาจากประสบการณ์การผลิต และข้อมูลรุ่นผลิตในอดีต

๕.๒๗ วิธีการนี้อาจนำมาใช้ในกิจกรรมการตรวจสอบความถูกต้องอื่นภายหลังการเปลี่ยนแปลงหรืออยู่ระหว่างการทวนสอบยืนยันกระบวนการที่กำลังดำเนินอยู่ แม้ว่าผลิตภัณฑ์นั้นได้ถูกตรวจสอบความถูกต้องเบื้องต้นด้วยวิธีการแบบดั้งเดิมแล้ว

การทวนสอบยืนยันกระบวนการที่กำลังดำเนินอยู่ระหว่างวงจรชีวิต

๕.๒๘ สำหรับ ข้อ ๕.๒๘ – ๕.๓๒ นำมาใช้กับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการทั้ง ๓ วิธีข้างต้น นั่นคือ วิธีการแบบดั้งเดิม วิธีการทวนสอบยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่อง และวิธีการแบบลูกผสม

๕.๒๙ ผู้ผลิตต้องเฝ้าระวังคุณภาพของผลิตภัณฑ์เพื่อให้มั่นใจว่า สถานะการควบคุมยังคงรักษาไว้ตลอดช่วงของวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ด้วยการประเมินแนวโน้มของกระบวนการที่เกี่ยวข้อง

๕.๓๐ ต้องทบทวนขอบเขตและความถี่ของการทวนสอบยืนยันกระบวนการที่กำลังดำเนินอยู่เป็นระยะ และอาจปรับเปลี่ยนข้อกำหนด ณ จุดใดจุดหนึ่งในช่วงวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ โดยพิจารณาจากระดับความเข้าใจของกระบวนการในปัจจุบัน และสมรรถนะของกระบวนการ

๕.๓๑ การทวนสอบยืนยันกระบวนการที่กำลังดำเนินอยู่ต้องกระทำตามโปรโตคอลที่ได้รับการอนุมัติแล้ว หรือเอกสารเทียบเท่า และให้จัดเตรียมรายงานเพื่อบันทึกผลการทวนสอบยืนยันที่ได้ ให้นำเครื่องมือทางสถิติมาใช้ตามความเหมาะสม เพื่อสนับสนุนข้อสรุปเกี่ยวกับความแปรปรวนและความสามารถของกระบวนการและเพื่อความมั่นใจในสถานะการควบคุม

๕.๓๒ ให้ใช้การทวนสอบยืนยันกระบวนการที่กำลังดำเนินอยู่ตลอดช่วงวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ เพื่อสนับสนุนสถานะของการตรวจสอบความถูกต้องของผลิตภัณฑ์ตามที่บันทึกไว้ในเอกสารการทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์ ต้องพิจารณาการเปลี่ยนแปลงที่เพิ่มขึ้นตามเวลา และต้องประเมินความจำเป็นที่ต้องมีมาตรการเพิ่มเติม เช่น การเก็บตัวอย่างเพิ่ม

๖. การทวนสอบยืนยันการขนส่ง

๖.๑ ผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำเร็จรูป ผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย ผลิตภัณฑ์สมุนไพรรอการบรรจุ และตัวอย่างต้องจัดส่งจากสถานที่ผลิตตามสภาวะที่กำหนดในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร แจ้งรายละเอียดจดแจ้งบนฉลากที่อนุมัติแล้ว แฟ้มข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ หรือตามที่ผู้ผลิตกำหนด

๖.๒ เป็นที่ยอมรับว่าการทวนสอบยืนยันการขนส่งอาจเป็นสิ่งที่ท้าทาย เนื่องจากมีหลายปัจจัยเกี่ยวข้อง แต่เส้นทางการขนส่งต้องกำหนดให้ชัดเจน ต้องนำความแปรปรวนทางฤดูกาล และความแปรปรวนอื่นมาพิจารณาในระหว่างการทวนสอบยืนยันการขนส่งด้วย

๖.๓ ต้องทำการประเมินความเสี่ยงเพื่อพิจารณาผลกระทบจากความแปรปรวนในกระบวนการขนส่งที่นอกเหนือจากสภาวะที่ควบคุม หรือเฝ้าติดตามอย่างต่อเนื่อง เช่น ความล่าช้าระหว่างการขนส่ง อุปกรณ์เฝ้าติดตามล้มเหลว ไนโตรเจนเหลวล้น ความเปราะบางของผลิตภัณฑ์ และปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้อง

๖.๔ เนื่องจากสภาวะความแปรปรวนระหว่างการขนส่ง จึงต้องเฝ้าระวัง และบันทึกสภาพแวดล้อมวิกฤตที่อาจส่งผลต่อผลิตภัณฑ์อย่างต่อเนื่อง เว้นแต่จะมีเหตุผลอื่น

๗. การตรวจสอบความถูกต้องของการบรรจุหีบห่อ

๗.๑ ความแปรปรวนของค่าพารามิเตอร์กระบวนการของเครื่องมือ โดยเฉพาะในระหว่างการบรรจุแบบปฐมภูมิ อาจมีผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญต่อความสมบูรณ์ และการทำหน้าที่อย่างถูกต้องของชิ้นงานบรรจุ เช่น แผงบลิสเตอร์ ซอง และภาชนะที่ปลอดเชื้อ ดังนั้น ต้องตรวจรับรองเครื่องมือการบรรจุแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและผลิตภัณฑ์รอการบรรจุ

๗.๒ การตรวจรับรองเครื่องมือที่ใช้ในการบรรจุแบบปฐมภูมิต้องดำเนินการภายในช่วงปฏิบัติการต่ำสุดและสูงสุดตามพารามิเตอร์วิกฤตของกระบวนการที่กำหนดไว้ เช่น อุณหภูมิ ความเร็วเครื่องจักร และความดันในการปิดผนึก หรือปัจจัยอื่น

๘. การตรวจรับรองระบบสนับสนุนการผลิต

๘.๑ ต้องยืนยันคุณภาพของไอน้ำ น้ำ อากาศ และก๊าซอื่นภายหลังจากการติดตั้ง โดยทำตามขั้นตอนการตรวจรับรอง ในหัวข้อ “ขั้นตอนการตรวจรับรองเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต และระบบต่างๆ” ข้างต้น

๘.๒ ระยะเวลาและขอบเขต (extent) ของการตรวจรับรองต้องสะท้อนถึงความแปรปรวนของฤดูกาล (ถ้าเกี่ยวข้อง) รวมถึงวัตถุประสงค์การใช้งานของระบบสนับสนุนการผลิต

๘.๓ ต้องประเมินความเสี่ยงต่อตัวผลิตภัณฑ์เมื่อมีการสัมผัสโดยตรง เช่น ระบบความร้อน ระบบระบายอากาศ และระบบปรับอากาศ (HVAC) หรือมีการสัมผัสทางอ้อมโดยผ่านการถ่ายเทระบายความร้อนเพื่อลดความเสี่ยงต่อความล้มเหลวของระบบ

๙. การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบ

๙.๑ วิธีวิเคราะห์ทั้งหมดที่ใช้ในการตรวจรับรอง การตรวจสอบความถูกต้อง หรือการทำความสะอาดต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้องภายในขีดจำกัดการตรวจจับ และวัดปริมาณอย่างเหมาะสมหากจำเป็น ตามที่กำหนดในหมวด ๖ (การควบคุมคุณภาพ) ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ส่วนที่ ๑ ของประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้

๙.๒ เมื่อทำการทดสอบจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์ ต้องตรวจสอบความถูกต้องของวิธีที่ใช้ เพื่อยืนยันว่าผลิตภัณฑ์ไม่ส่งผลกระทบต่อการฟื้นตัวของจุลินทรีย์

๙.๓ เมื่อทำการทดสอบจุลินทรีย์ของพื้นผิวภายในห้องสะอาด ต้องตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบที่ใช้เพื่อยืนยันว่าสารฆ่าเชื้อโรคไม่ส่งผลกระทบต่อการฟื้นตัวของจุลินทรีย์

๑๐. การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

๑๐.๑ การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาดต้องดำเนินการเพื่อยืนยันประสิทธิผลของวิธีการทำความสะอาดสำหรับเครื่องมือที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ อาจนำสารทำความสะอาดจำลองมาใช้โดยมีเหตุผลทางวิทยาศาสตร์ที่เหมาะสม เครื่องมือเฉพาะที่ใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาดต้องมีความเหมาะสมในกรณีที่เครื่องมือชนิดเดียวกันถูกจัดอยู่ในกลุ่มเดียวกัน

๑๐.๒ การตรวจสอบความสะอาดด้วยสายตาเป็นส่วนสำคัญในเกณฑ์การยอมรับของการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด แต่การใช้วิธีนี้เพียงอย่างเดียวไม่เป็นที่ยอมรับ วิธีทำความสะอาดซ้ำ และทำการทดสอบซ้ำจนได้ผลระดับสารตกค้างที่ต้องการก็ไม่เป็นที่ยอมรับเช่นกัน

๑๐.๓ เป็นที่ยอมรับว่าโปรแกรมการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาดต้องใช้เวลาพอสมควรจึงจะครบถ้วน และการตรวจสอบความถูกต้องด้วยการทวนสอบยืนยันภายหลังจากเสร็จสิ้นแต่ละรุ่นผลิตอาจจำเป็นสำหรับผลิตภัณฑ์บางชนิด เช่น ผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย ต้องมีข้อมูลที่ได้จากการทวนสอบยืนยันอย่างเพียงพอ เพื่อสรุปว่าเครื่องมือนั้นมีความสะอาดพร้อมใช้งานครั้งต่อไป

๑๐.๔ ในกรณีนำกระบวนการทำความสะอาดแบบอัตโนมัติมาใช้ การตรวจสอบความถูกต้อง ต้องพิจารณาถึงระดับของความเป็นอัตโนมัติในกระบวนการทำความสะอาด ต้องตรวจสอบความถูกต้องของช่วงการปฏิบัติงานปกติของระบบสนับสนุนการผลิต และเครื่องมือตามที่ระบุไว้

๑๐.๕ ต้องทำการประเมินกระบวนการทำความสะอาดทั้งหมด เพื่อกำหนดปัจจัยตัวแปรที่มีผลต่อประสิทธิผลของการทำความสะอาดและสมรรถนะ เช่น ผู้ปฏิบัติงาน รายละเอียดวิธีการ เช่น เวลาชะล้าง หากมีการบ่งชี้ปัจจัยตัวแปรแล้ว ต้องใช้กรณีที่แย่ที่สุดเป็นพื้นฐานการศึกษาการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

๑๐.๖ ขีดจำกัดของสิ่งตกค้างที่เหลืออยู่ต้องขึ้นอยู่กับการประเมินทางพิษวิทยา ต้องบันทึกเหตุผลของการเลือกขีดจำกัดไว้ในการประเมินความเสี่ยง รวมทั้งการอ้างอิงสนับสนุนทั้งหมด ต้องกำหนดขีดจำกัดของการขจัดสารทำความสะอาดตกค้างที่ใช้ เกณฑ์การยอมรับต้องคำนึงถึงโอกาสที่จะเกิดจากการรวมสิ่งตกค้างจากเครื่องมือต่างๆในสายงานการผลิตที่ใช้เครื่องมือร่วมกัน

(๑) โมเลกุลบำบัดขนาดใหญ่และเปปไทด์เสื่อมสภาพเมื่อสัมผัสกับความเป็นกรด-ด่างแก่ และ/หรือความร้อน และอาจหมดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ดังนั้น จึงไม่อาจนำการประเมินทางพิษวิทยามาใช้ในสภาพการณ์นี้ได้

(๒) หากไม่สามารถตรวจสอบสิ่งตกค้างจำเพาะบนผลิตภัณฑ์ได้ อาจเลือกใช้พารามิเตอร์อื่นแทน เช่น คาร์บอนอินทรีย์ทั้งหมด และการนำไฟฟ้า

๑๐.๗ ต้องพิจารณาถึงความเสี่ยงจากการปนเปื้อนจุลินทรีย์ และเอ็นโดท็อกซินระหว่างการพัฒนาโปรโตคอลสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

๑๐.๘ ต้องคำนึงถึงอิทธิพลของช่วงเวลาระหว่างการผลิตและการทำความสะอาด และระหว่างการทำความสะอาด และการใช้งานในการกำหนดช่วงเวลาสะอาดและไม่สะอาดของกระบวนการทำความสะอาด

๑๐.๙ ในกรณีที่มีการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรต่อเนื่องแบบแยกเวลาผลิต (campaign) ต้องคำนึงถึงความสะดวกในการทำความสะอาดในช่วงท้ายของการผลิตนั้น ช่วงเวลานานสุดในการผลิตต่อเนื่องแบบแยกเวลาผลิต (ระยะเวลา และ/หรือจำนวนรุ่นผลิต) ต้องเป็นพื้นฐานสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

๑๐.๑๐ เมื่อนำวิธีกรณีแย่ที่สุดกับตัวผลิตภัณฑ์มาใช้เป็นแบบจำลองในการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด ต้องมีเหตุผลทางวิทยาศาสตร์ในการคัดเลือกผลิตภัณฑ์ที่จะใช้ในกรณีแย่ที่สุด และต้องทำการประเมินผลของผลิตภัณฑ์ใหม่ต่อสถานที่ผลิต เกณฑ์สำหรับการพิจารณากรณีแย่ที่สุดอาจรวมถึงความสามารถในการละลาย ความสามารถในการทำความสะอาด ความเป็นพิษ และความแรงของยา

๑๐.๑๑ โปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาดต้องระบุ หรืออ้างอิงตำแหน่งที่จะเก็บตัวอย่าง เหตุผลในการเลือกตำแหน่งเหล่านั้น และกำหนดเกณฑ์การยอมรับ

๑๐.๑๒ การเก็บตัวอย่างต้องกระทำโดยการซับล้าง และ/หรือการชะล้าง หรือวิธีการอื่นโดยขึ้นอยู่กับเครื่องมือในการผลิต วัสดุ และวิธีการเก็บตัวอย่างต้องไม่กระทบกับผลลัพธ์ที่ได้ ต้องแสดงความสามารถในการเก็บสิ่งตกค้างกลับมาได้จากพื้นผิวสัมผัสของเครื่องมือในทุกวิธีการสุ่มตัวอย่าง

๑๐.๑๓ วิธีการทำความสะอาดต้องดำเนินการตามจำนวนครั้งที่เหมาะสม บนพื้นฐานการประเมินความเสี่ยงและผ่านเกณฑ์การยอมรับ เพื่อพิสูจน์ว่าวิธีทำความสะอาดนั้นได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

๑๐.๑๔ เมื่อกระบวนการทำความสะอาดไม่มีประสิทธิผลหรือไม่เหมาะสมกับเครื่องมือบางชนิด ต้องใช้เครื่องมือเฉพาะงานผลิต หรือใช้มาตรการอื่นที่เหมาะสมในแต่ละผลิตภัณฑ์ตามที่ระบุไว้ในหมวด ๓ (อาคารสถานที่และเครื่องมือ) และ ๕ (การดำเนินการผลิต) ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ส่วนที่ ๑

๑๐.๑๕ การทำความสะอาดเครื่องมือด้วยพนักงาน ต้องยืนยันประสิทธิผลของกระบวนการทำความสะอาดด้วยพนักงานด้วยความถี่ที่เหมาะสม

๑๑.การควบคุมการเปลี่ยนแปลง

๑๑.๑ การควบคุมการเปลี่ยนแปลงเป็นส่วนสำคัญของการจัดการความรู้ และต้องจัดการภายในระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๑๑.๒ ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรเพื่ออธิบายสิ่งที่ต้องดำเนินการ หากมีแผนที่จะเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับวัตถุตั้งต้น ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ กระบวนการ เครื่องมือ

อาคารสถานที่ ช่วงผลิตภัณฑ์ วิธีการผลิต หรือการทดสอบ ขนาดรุ่นผลิต พื้นที่การออกแบบ หรือการเปลี่ยนแปลงอื่นในระหว่างวงจรชีวิตที่อาจมีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ หรือความสามารถในการทำซ้ำของกระบวนการ

๑๑.๓ กรณีที่ใช้พื้นที่การออกแบบ ต้องพิจารณาผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงที่มีต่อพื้นที่การออกแบบโดยเทียบกับพื้นที่การออกแบบที่ลงทะเบียนไว้ในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง และความจำเป็นต้องได้รับการประเมินสำหรับการดำเนินการตามกฎหมาย

๑๑.๔ ให้นำการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพมาใช้ในการประเมินการเปลี่ยนแปลงที่วางแผนไว้ เพื่อพิจารณาผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นกับคุณภาพผลิตภัณฑ์ ระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร การจัดทำเอกสาร การตรวจสอบความถูกต้อง สถานะทางกฎหมาย การสอบเทียบ การบำรุงรักษา และระบบอื่นเพื่อหลีกเลี่ยงผลที่อาจเกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจ และเพื่อวางแผนสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการที่จำเป็น การทวนสอบยืนยัน หรือการตรวจรับรองซ้ำ

๑๑.๕ การเปลี่ยนแปลงต้องได้รับการอนุญาต และอนุมัติจากผู้ที่รับผิดชอบ หรือผู้ที่ปฏิบัติหน้าที่ที่เกี่ยวข้องโดยเป็นไปตามระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๑๑.๖ ให้ทบทวนข้อมูลสนับสนุน เช่น สำเนาเอกสาร เพื่อยืนยันให้เห็นถึงผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงก่อนการอนุมัติขั้นสุดท้าย

๑๑.๗ ภายหลังจากการเปลี่ยนแปลง และหากเหมาะสม ให้ประเมินประสิทธิผลของการเปลี่ยนแปลงนั้น เพื่อยืนยันว่าการเปลี่ยนแปลงประสบความสำเร็จ

นิยามศัพท์

วิธีการแบบแบรกเกตติง (Bracketing approach) หมายความว่า วิธีการตรวจสอบความถูกต้องบนพื้นฐานหลักวิทยาศาสตร์ และความเสี่ยงที่ใช้เฉพาะบางรุ่นผลิตที่ได้มาจากปัจจัยการออกแบบที่เหมาะสมและกำหนดไว้ล่วงหน้าแบบสุดขอบ (ทั้งต่ำสุดและสูงสุด) เช่น ความแรงยา ขนาดรุ่นผลิต หรือขนาดบรรจุ ที่นำมาทดสอบระหว่างการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ การออกแบบจะถือว่าการตรวจสอบความถูกต้องระดับกลางจะเป็นตัวแทน โดยการตรวจสอบความถูกต้องระดับสุดขอบ (ทั้งต่ำสุดและสูงสุด) เมื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องด้วยความแรงต่างๆ สามารถนำวิธีการแบบแบรกเกตติงมาใช้ได้ หากความแรงเท่ากัน หรือมีองค์ประกอบที่ใกล้เคียงกันมาก เช่น ผลิตภัณฑ์สมุนไพรรูปแบบเม็ดที่ถูกตอกด้วยน้ำหนักเม็ดที่แตกต่างกันโดย ใช้แกรนูลที่ผลิตเหมือนกัน หรือผลิตภัณฑ์สมุนไพรรูปแบบแคปซูลที่ผลิตด้วยน้ำหนักบรรจุต่างกันแต่มีองค์ประกอบแบบเดียวกันเพื่อบรรจุลงไปในเปลือกแคปซูลขนาดต่างกัน วิธีการแบบแบรกเกตติงสามารถนำไปใช้กับภาชนะบรรจุขนาดต่างกันหรือขนาดบรรจุต่างกันแต่อยู่ในระบบภาชนะบรรจุ และฝาปิดแบบเดียวกัน

การควบคุมการเปลี่ยนแปลง (Change control) หมายความว่า ระบบที่เป็นทางการซึ่งประกอบด้วยตัวแทนจากหน่วยงานที่เหมาะสมทำหน้าที่ทบทวนข้อเสนอ หรือการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจริงที่อาจมีผลกระทบต่อสถานะของการตรวจสอบความถูกต้องของสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ เครื่องมือ หรือกระบวนการ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อพิจารณาความจำเป็นสำหรับการดำเนินการเพื่อให้มั่นใจและมีการจัดทำเอกสารว่าระบบนั้นยังคงสถานะที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง

การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด (Cleaning validation) หมายความว่า การจัดทำหลักฐานเอกสารว่าวิธีการทำความสะอาดที่ผ่านการรับรองจะสามารถทำซ้ำในการขจัดผลิตภัณฑ์รุ่นก่อนหน้าหรือสารทำความสะอาดที่ใช้ในเครื่องมือให้มีปริมาณสารตกค้างต่ำกว่าระดับสูงสุดที่อนุญาตตามที่กำหนดไว้

การทวนสอบยืนยันการทำความสะอาด (Cleaning verification) หมายความว่า การเก็บรวบรวมหลักฐานตามการวิเคราะห์ทางเคมีหลังจากแต่ละรุ่นผลิต/ผลิตแบบแยกเวลา เพื่อแสดงว่าสิ่งตกค้างจากผลิตภัณฑ์ก่อนหน้าหรือสารทำความสะอาดมีปริมาณลดลงต่ำกว่าระดับสูงสุดที่อนุญาตตามที่กำหนดไว้

การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย (Concurrent validation) หมายความว่า การตรวจสอบความถูกต้องที่กระทำภายใต้สภาวะพิเศษ มีความเหมาะสมบนพื้นฐานของประโยชน์ต่อผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งดำเนินการตามโปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้อง พร้อมกับการจำหน่ายรุ่นผลิตที่ใช้ในการตรวจสอบความถูกต้อง

การทวนสอบยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่อง (Continuous process verification) หมายความว่า วิธีการทางเลือกของการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ โดยการเฝ้าติดตามและประเมินสมรรถนะของกระบวนการผลิตอย่างต่อเนื่อง (ICH Q8)

กลยุทธ์การควบคุม (Control Strategy) หมายความว่า ชุดแผนงานของการควบคุมที่ได้มาจากความเข้าใจในผลิตภัณฑ์ และกระบวนการในปัจจุบัน ซึ่งทำให้เชื่อมั่นในสมรรถนะของกระบวนการและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ การควบคุมประกอบไปด้วยพารามิเตอร์และลักษณะที่เกี่ยวข้องกับสารสำคัญและผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่รวมถึงวัตถุ องค์ประกอบ สิ่งอำนวยความสะดวกและสภาวะการทำงานของเครื่องมือการควบคุมระหว่างกระบวนการ ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และวิธีการที่เกี่ยวข้อง และความถี่ในการเฝ้าติดตามและควบคุม (ICH Q10)

พารามิเตอร์วิกฤตของกระบวนการ (Critical process parameter – CPP) หมายความว่า พารามิเตอร์ของกระบวนการซึ่งความแปรผันมีผลกระทบต่อลักษณะวิกฤตของคุณภาพ และต้องตรวจติดตามหรือควบคุมเพื่อให้มั่นใจว่ากระบวนการดังกล่าวทำให้เกิดคุณภาพตามที่ต้องการ (ICH Q8)

ลักษณะวิกฤตของคุณภาพ (Critical quality attributes – CQA) หมายความว่า คุณสมบัติทางกายภาพ เคมี ชีวภาพ หรือทางจุลชีววิทยา หรือลักษณะที่ควรจะอยู่ในขีดจำกัด พิสัย หรือการกระจายตัวที่ได้รับการอนุมัติเพื่อความมั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ (ICH Q8)

การตรวจรับรองการออกแบบ (Design qualification – DQ) หมายความว่า การตรวจรับรองและจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าการออกแบบสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือมีความเหมาะสมตามวัตถุประสงค์ที่ต้องการ

พื้นที่การออกแบบ (Design space) หมายความว่า การผสมรวมแบบหลายมิติ และปฏิสัมพันธ์ของค่าตัวแปรที่ป้อนเข้า เช่น ลักษณะของวัตถุ และพารามิเตอร์ของกระบวนการที่แสดงให้เห็นการรับประกันคุณภาพ การดำเนินงานภายในพื้นที่การออกแบบไม่ถือว่าเป็นการเปลี่ยนแปลง การเคลื่อนย้ายออกจากพื้นที่การออกแบบถือว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงขึ้น และทำให้เกิดกระบวนการพิจารณาการเปลี่ยนแปลงภายหลังจากได้รับการอนุญาตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ผู้ยื่นคำขออนุญาตผลิตภัณฑ์สมุนไพรเป็นผู้เสนอพื้นที่การออกแบบและต้องได้รับการประเมินและอนุมัติจากหน่วยงานที่มีอำนาจควบคุม (ICH Q8)

การตรวจรับรองการติดตั้ง (Installation qualification – IQ) หมายความว่า การตรวจรับรองและจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือตามที่ได้มีการติดตั้งหรือปรับปรุงถูกต้องตรงกับการออกแบบที่ได้รับการรับรอง และข้อแนะนำของผู้ผลิต

การจัดการความรู้ (Knowledge management) หมายความว่า วิธีการที่เป็นระบบเพื่อสืบหา วิเคราะห์ เก็บรวบรวม และเผยแพร่ข้อมูล (ICH Q10)

วงจรชีวิต (Life cycle) หมายความว่า ทุกช่วงเวลาของรอบอายุผลิตภัณฑ์ เครื่องมือ หรือสิ่งอำนวยความสะดวกนับจากการเริ่มต้นพัฒนา หรือการใช้งานโดยตลอด ไปจนถึงการยุติการใช้งาน

การทวนสอบยืนยันกระบวนที่กำลังดำเนินอยู่ (Ongoing Process Verification) หมายความว่า เอกสารหลักฐานที่ยืนยันว่ากระบวนการยังคงอยู่ในสถานะควบคุมระหว่างการผลิตเชิงพาณิชย์ การทวนสอบยืนยันกระบวนที่กำลังดำเนินอยู่ เรียกอีกอย่างหนึ่งว่า **การทวนสอบยืนยันกระบวนการเชิงต่อเนื่อง (Continued process verification)**

การตรวจรับรองการทำงาน (Operational Qualification - OQ) หมายความว่า การตรวจรับรองและจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือที่มีการติดตั้งหรือปรับปรุงสามารถทำงานได้ตามวัตถุประสงค์ตลอดช่วงการทำงานที่กำหนดไว้

การตรวจรับรองสมรรถนะ (Performance Qualification - PQ) หมายความว่า การตรวจรับรองและจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าระบบและเครื่องมือสามารถทำงานได้อย่างมีประสิทธิผลและสามารถทำซ้ำได้ตามวิธีการของกระบวนการที่ผ่านการรับรองและข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ (Process Validation) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่ากระบวนการที่ทำงานภายใต้พารามิเตอร์ที่กำหนดไว้ สามารถผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรได้อย่างมีประสิทธิผล และสามารถทำซ้ำได้ตามข้อกำหนดและคุณภาพที่กำหนดไว้

ความพึงพอใจของผลิตภัณฑ์ (Product realisation) หมายความว่า การได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพตรงตามความต้องการของผู้ป่วย บุคลากรวิชาชีพด้านสุขภาพ และหน่วยงานที่มีอำนาจควบคุม และความต้องการของลูกค้าภายใน (ICH Q10)

การตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย (Prospective validation) หมายความว่า การตรวจสอบความถูกต้องที่ทำก่อนการผลิตเป็นประจำเพื่อจำหน่าย

คุณภาพโดยการออกแบบ (Quality by design) หมายความว่า วิธีการที่เป็นระบบซึ่งเริ่มจากการกำหนดวัตถุประสงค์ และให้ความสำคัญกับความเข้าใจในผลิตภัณฑ์และกระบวนการ รวมถึงการควบคุมกระบวนการบนหลักวิทยาศาสตร์ที่เชื่อถือได้ และการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ (Quality risk management) หมายความว่า กระบวนการที่เป็นระบบสำหรับการประเมิน ควบคุม สื่อสาร และทบทวนความเสี่ยงที่มีต่อคุณภาพตลอดวงจรชีวิต (ICH Q9)

สารจำลอง (Simulated agents) หมายความว่า สารที่มีลักษณะทางกายภาพ และลักษณะทางเคมีตัวอย่างเช่น ความหนืด ขนาดอนุภาค ความเป็นกรด-ด่าง คล้ายกับผลิตภัณฑ์ที่ทำการตรวจสอบความถูกต้อง

สภาวะควบคุม (State of control) หมายความว่า สภาวะชุดการควบคุมที่รับประกันสมรรถนะของกระบวนการและคุณภาพผลิตภัณฑ์ที่ยอมรับได้อย่างสม่ำเสมอ

วิธีการแบบดั้งเดิม (Traditional approach) หมายความว่า วิธีการพัฒนาผลิตภัณฑ์ซึ่งได้กำหนดจุดและช่วงการทำงานของพารามิเตอร์กระบวนการ เพื่อรับประกันความสามารถในการทำซ้ำได้

ข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้ (User Requirements Specification – URS) หมายความว่า ชุดข้อกำหนดของทั้งเจ้าของ ผู้ใช้งาน และวิศวกร ที่จำเป็น และเพียงพอต่อการออกแบบให้เป็นไปตามวัตถุประสงค์ของระบบที่กำหนดไว้

กรณีแย่ที่สุด (Worst case) หมายความว่า สภาวะหรือกลุ่มของสภาวะที่ครอบคลุมขีดจำกัดบนและขีดจำกัดล่างของกระบวนการ และสถานการณ์ที่มีโอกาสสูงสุดที่ผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการล้มเหลวเมื่อเปรียบเทียบกับสภาวะปกติที่สมบูรณ์แบบตามมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ ทั้งนี้ สภาวะนั้นต้องไม่ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการล้มเหลว

ภาคผนวก ๑๖

การรับรองโดยผู้มีอำนาจหน้าที่และการปล่อยผ่านรุ่นผลิต

ขอบข่าย

ภาคผนวกนี้ให้แนวทางเกี่ยวกับการรับรองโดยผู้มีอำนาจหน้าที่และการปล่อยผ่านรุ่นผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำเร็จรูปสำหรับใช้ในมนุษย์ เพื่อนำไปใช้กับหน่วยงานที่เข้าร่วม Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) หรือผลิตเพื่อการส่งออก หลักการของแนวทางนี้ยังใช้กับผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัย (Investigational Herbal Products - IHP) ที่ใช้กับมนุษย์ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับกฎหมายอื่นๆ ที่มีความแตกต่างและแนวทางเฉพาะที่เผยแพร่ภายใต้กฎหมายของประเทศของแต่ละหน่วยงานที่เข้าร่วม PIC/S

แนวทางในภาคผนวกนี้เกี่ยวกับการรับรองรุ่นผลิตโดยผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรอยู่ภายใต้ขอบเขตของ Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme อย่างไรก็ตาม แต่ละหน่วยงานที่เข้าร่วม PIC/S สามารถตัดสินใจได้ว่าแนวทางในภาคผนวกนี้จะกลายเป็นมาตรฐานที่มีผลผูกพันทางกฎหมายสำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่นำเข้าหรือไม่

ภาคผนวกนี้ไม่ได้กล่าวถึงการควบคุมการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ดำเนินการโดยหน่วยงานที่มีอำนาจตามกฎหมายของประเทศ อย่างไรก็ตาม ภาคผนวกนี้ครอบคลุม การรับรองโดยผู้มีอำนาจหน้าที่ในการปล่อยผ่านและการปล่อยผ่านของรุ่นผลิตประเภทดังกล่าว

การดำเนินการพื้นฐานเกี่ยวกับการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สมุนไพร ถูกกำหนดโดยทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร แจ้งรายละเอียด จดแจ้ง (Marketing Authorisation - MA) ของผลิตภัณฑ์สมุนไพรไม่มีข้อกำหนดใดในภาคผนวกนี้จะนำไปสู่การลบล้างข้อกำหนดเหล่านั้น

หลักการทั่วไป

ความรับผิดชอบสูงสุดสำหรับสมรรถนะของผลิตภัณฑ์สมุนไพรตลอดอายุการใช้งาน ในด้านความปลอดภัย คุณภาพ และ ประสิทธิศักย์ ถือเป็นความรับผิดชอบของผู้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร ใบรับแจ้งรายละเอียด ใบรับจดแจ้ง (Marketing Authorisation Holder - MAH)

อย่างไรก็ตามผู้มีอำนาจหน้าที่มีหน้าที่รับผิดชอบในการตรวจสอบให้แน่ใจว่า แต่ละรุ่นผลิตได้รับการผลิตและตรวจสอบ ตามข้อกำหนดของกฎหมายของประเทศ สอดคล้องกับข้อกำหนดของทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้งและเป็นไปตามหลักเกณฑ์วิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

กระบวนการปล่อยผ่านรุ่นผลิตประกอบด้วย:

(๑) การตรวจสอบ การผลิตและการทดสอบรุ่นผลิต ตามขั้นตอนที่ระบุในวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่าน

(๒) การรับรองรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปโดยผู้มีอำนาจหน้าที่ ซึ่งแสดงให้เห็นว่ารุ่นผลิตนั้นสอดคล้องกับหลักเกณฑ์วิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร และข้อกำหนดของทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้งนั้นหมายถึงการปล่อยผ่านด้านคุณภาพของรุ่นผลิต

(๓) การโอนไปเป็นสินค้าที่พร้อมจำหน่าย และ/หรือ การส่งออกของรุ่นผลิตที่ผลิตสำเร็จแล้วของผลิตภัณฑ์ ซึ่งต้องคำนึงถึงการรับรอง ดำเนินการโดยผู้มีอำนาจหน้าที่ หากการโอนเกิดขึ้นที่สถานที่อื่นนอกเหนือจากสถานที่ ที่ทำการรับรอง การจัดการนั้น ควรมีการบันทึกเป็นข้อตกลงลายลักษณ์อักษรระหว่างหน่วยงานนั้นๆ

วัตถุประสงค์ของการควบคุมการปล่อยรุ่นผลิต จะต้องชัดเจนเพื่อให้มั่นใจได้ว่า

(๑) รุ่นผลิตได้ผลิตและตรวจสอบตามข้อกำหนดทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร

(๒) รุ่นผลิตได้ผลิตและตรวจสอบตามหลักการและแนวทางของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

(๓) ปฏิบัติตามข้อกำหนดทางกฎหมายอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง

(๔) ในกรณีที่พบข้อบกพร่องด้านคุณภาพ ตามหมวดที่ ๘ ส่วนที่ ๑ ตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ต้องมีการสืบสวน หรือ การเรียกคืนสินค้า โดยผู้มีอำนาจหน้าที่ต้องเข้ามาเกี่ยวข้องในการรับรอง หรือการยืนยัน [๑] และบันทึกที่เกี่ยวข้องทั้งหมดจะต้องพร้อมที่ระบุได้อย่างง่ายดาย

๑. **กระบวนการรับรอง**

๑.๑ แต่ละรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องได้รับการรับรอง[๒] โดยผู้มีอำนาจหน้าที่ ก่อนปล่อยผ่านเพื่อจำหน่าย ส่งมอบ หรือส่งออก การรับรองสามารถดำเนินการได้เฉพาะผู้มีอำนาจหน้าที่ของผู้ผลิต และ/ หรือ ผู้นำเข้าที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง

๑.๒ ผู้มีอำนาจหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับการรับรองหรือการยืนยันรุ่นผลิต ต้องมีความรู้โดยละเอียดเกี่ยวกับขั้นตอนที่ตนรับผิดชอบ ผู้มีอำนาจหน้าที่ต้องสามารถพิสูจน์ได้ว่ามีการฝึกอบรมอย่างต่อเนื่องเกี่ยวกับประเภทของผลิตภัณฑ์ กระบวนการผลิต ความก้าวหน้าทางเทคนิค และการเปลี่ยนแปลงของหลักเกณฑ์วิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

---

๑ ในกรณีที่ผู้มีอำนาจหน้าที่รับผิดชอบต่อรุ่นผลิตที่มีการส่งต่อระหว่างสถานที่มากกว่า ๑ แห่ง ข้อมูลที่ต้องใช้ในการยืนยันตามคำแนะนำใน ส่วนแนบท้ายเอกสาร ก ของ ภาคผนวกนี้

๒ เนื้อหาของใบรับรองรุ่นผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ระบุไว้ในส่วนแนบท้ายเอกสาร ข ของภาคผนวกนี้ เนื้อหาของใบรับรองรุ่นผลิตอาจมีความแตกต่างจากส่วนแนบท้ายเอกสาร ข ตามที่กำหนดไว้ภายใต้กฎหมายของประเทศ หรือกำหนดไว้เพื่อสนับสนุนการจัดการระหว่างหน่วยงานภาครัฐของแต่ละประเทศ

๑.๓ กรณีที่มีหลายสถานที่ที่เกี่ยวข้องกับแต่ละขั้นตอนของ การผลิต นำเข้า ทดสอบ และจัดเก็บ ของแต่ละรุ่นผลิตก่อนที่จะไปสู่การรับรอง ไม่ว่าจะมีกี่สถานที่ที่เข้ามาเกี่ยวข้อง ผู้มีอำนาจหน้าที่ที่จะทำการรับรองผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปจะต้องมั่นใจว่าทุกขั้นตอนที่จำเป็นต้องทำให้เสร็จสมบูรณ์ภายใต้ระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่เป็นที่ยอมรับ เพื่อให้รับประกันได้ว่ารุ่นผลิตนั้นสอดคล้องกับหลักเกณฑ์วิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง และข้อกำหนดของประเทศ ณ สถานที่ที่การรับรองเกิดขึ้น

๑.๔ สถานที่ผลิตแต่ละแห่งจะต้องมีผู้มีอำนาจหน้าที่อย่างน้อย ๑ คน

๑.๔.๑ กรณีสถานที่รับผิดชอบเฉพาะบางส่วนที่เกี่ยวข้องกับรุ่นผลิต ผู้มีอำนาจหน้าที่ของสถานที่นั้นอย่างน้อยต้องยืนยันว่ากิจกรรมที่ทำภายใต้สถานที่นั้นปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร และรายละเอียดที่ระบุไว้ในข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษร อันเป็นรายละเอียดของกิจกรรมที่สถานที่นั้นต้องมีหน้าที่รับผิดชอบ ถ้าผู้มีอำนาจหน้าที่รับผิดชอบในการให้การยืนยันว่ากิจกรรมนั้น สอดคล้องกับทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง ดังนั้นผู้มีอำนาจหน้าที่ต้องเข้าถึงข้อมูลรายละเอียดที่จำเป็นของทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง

๑.๔.๒ ผู้มีอำนาจหน้าที่ที่ทำการรับรองรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องรับผิดชอบอย่างเต็มที่สำหรับทุกขั้นตอนการผลิตของรุ่นผลิตนั้นๆ หรืออาจจะแบ่งความรับผิดชอบร่วมกันกับผู้มีอำนาจหน้าที่ผู้อื่น ซึ่งเป็นผู้ที่ให้การยืนยันสำหรับขั้นตอนเฉพาะของการผลิต และการควบคุม สำหรับรุ่นผลิตนั้น ซึ่งผู้มีอำนาจหน้าที่นั้นสามารถที่จะเป็นผู้มีอำนาจหน้าที่ที่ทำกิจกรรมภายใต้ใบอนุญาตการผลิตใบเดียวกัน หรือทำกิจกรรมภายใต้ใบอนุญาตการผลิตที่ต่างกันได้

๑.๔.๓ ความรับผิดชอบร่วมกันระหว่างผู้มีอำนาจหน้าที่ในเรื่องที่เกี่ยวข้องกับความสอดคล้องของรุ่นผลิตต้องมีการระบุไว้ในข้อตกลงเป็นลายลักษณ์อักษร โดยเอกสารนี้ต้องมีรายละเอียดของความรับผิดชอบสำหรับการประเมินผลกระทบของความเบี่ยงเบน ที่มีผลต่อความสอดคล้องของรุ่นผลิตกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร และทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง

๑.๕ สำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ผลิตนอกประเทศไทย ต้องนำเข้าและรับรองเป็นขั้นตอนสุดท้ายที่ต้องทำก่อนที่โอนไปเป็นสินค้าที่พร้อมจำหน่าย โดยขึ้นอยู่กับกฎหมายของประเทศ

๑.๕.๑ กระบวนการของการรับรองที่อธิบายไว้ในส่วนที่ ๑ ของภาคผนวกนี้ ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพรทั้งหมดที่ถูกปล่อยผ่านเพื่อการตลาดภายในประเทศ หรือเพื่อการส่งออก โดยไม่คำนึงถึงความซับซ้อนของห่วงโซ่อุปทานและตำแหน่งที่ตั้งของสถานที่ผลิตที่เกี่ยวข้อง

๑.๕.๒ ตามหลักการที่ระบุไว้ในส่วนที่ ๑.๔ ของภาคผนวกนี้ และขอบเขตอำนาจทางกฎหมาย ผู้มีอำนาจหน้าที่ที่ทำการรับรองรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องรับผิดชอบด้วยตนเอง และร่วมรับผิดชอบกับผู้มีอำนาจหน้าที่อื่นที่เกี่ยวกับกิจกรรมการผลิต หรือการนำเข้าที่เกิดขึ้นในสถานที่อื่นซึ่งอยู่ภายใต้ขอบเขตอำนาจทางกฎหมาย และผู้รับอนุญาตผลิตอื่น ตามที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้งที่เกี่ยวข้อง

๑.๕.๓ กรณีที่มีการส่งรุ่นผลิตและตัวอย่างแยกกัน ผู้มีอำนาจหน้าที่ต้องนำสภาวะการจัดเก็บและการขนส่ง มาพิจารณาก่อนที่จะทำการรับรองรุ่นผลิต

๑.๕.๔ผู้มีอำนาจหน้าที่ที่รับรองผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องมั่นใจว่าผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปทุกรุ่นผลิตได้รับการผลิตตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร และทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง และต้องมั่นใจว่ารุ่นผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำเร็จรูปผ่านการทดสอบตามกำหนดในการนำเข้า ตามกฎหมายของประเทศ

๑.๕.๕ กรณีที่จำเป็นต้องทำการสุ่มตัวอย่างของสินค้านำเข้า ตัวอย่างต้องเป็นตัวแทนของรุ่นผลิต โดยที่ตัวอย่างอาจจะทำการสุ่มหลังจากเข้ามาในขอบเขตอำนาจทางกฎหมาย หรือที่สถานที่ผลิตที่ตั้งอยู่นอกประเทศ ขึ้นกับกฎหมายของขอบเขตอำนาจทางกฎหมาย และวิธีการที่มีเหตุผลสนับสนุนทางด้านเทคนิค ซึ่งต้องระบุในเอกสารระบบคุณภาพของบริษัท ความรับผิดชอบระหว่างแต่ละสถานที่ในการสุ่มตัวอย่างต้องมีการระบุไว้ในข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษร ตัวอย่างที่มีการสุ่มภายนอกประเทศต้องขนส่งมาภายใต้สภาวะที่เทียบเท่ากับการขนส่งของรุ่นผลิตที่ตัวอย่างนั้นเป็นตัวแทน

๑.๕.๖กรณีที่การสุ่มตัวอย่างทำในสถานที่ผลิตซึ่งตั้งอยู่นอกประเทศ การประเมินที่มีเหตุผลด้านเทคนิคต้องรวมอยู่ในกระบวนการ การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพอย่างเป็นทางการ เพื่อระบุและจัดการ ความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการกระทำนี้ และต้องมีการบันทึกอย่างสมบูรณ์ และรวมถึงหัวข้อเหล่านี้เป็นอย่างน้อย

๑.๕.๖.๑ การตรวจประเมินกิจกรรมการผลิต รวมถึงกิจกรรมการสุ่มตัวอย่างภายนอกประเทศ และการประเมินผลที่ตามมาของแต่ละขั้นตอนของการขนส่งทั้งของรุ่นผลิตและตัวอย่าง เพื่อให้มั่นใจได้ว่าตัวอย่างเป็นตัวแทนของรุ่นผลิตที่นำเข้ามา

๑.๕.๖.๒ การศึกษาทางวิทยาศาสตร์ที่ครอบคลุม รวมถึงข้อมูล เพื่อสนับสนุนข้อสรุปว่าตัวอย่างที่ทำการสุ่มนอกประเทศ เป็นตัวแทนของรุ่นผลิตที่นำเข้ามาแล้ว การศึกษานี้อย่างน้อยต้องรวมถึง

(๑) คำอธิบายของกระบวนการ การสุ่มตัวอย่างที่เกิดขึ้นนอกประเทศ

(๒) คำอธิบายสภาวะการขนส่งของตัวอย่าง และรุ่นผลิตที่นำเข้า ถ้ามีความแตกต่างต้องมีการอธิบายอย่างสมเหตุผล

(๓) การเปรียบเทียบผลการวิเคราะห์ระหว่างตัวอย่างที่สุ่มภายนอกประเทศและตัวอย่างที่สุ่มหลังการนำเข้ามา และ

(๔) การพิจารณากำหนดช่วงเวลาระหว่างการสุ่มตัวอย่างและการนำเข้ารุ่นผลิตเพื่อนำข้อมูลที่ได้มากำหนดขีดจำกัดที่เหมาะสม

๑.๕.๖.๓ จัดเตรียมการวิเคราะห์ตัวอย่างที่เก็บได้หลังการนำเข้าเป็นระยะ เพื่อยืนยันความน่าเชื่อถือเชิงต่อเนื่องเทียบกับตัวอย่างที่เก็บภายนอกประเทศ

๑.๕.๖.๔ การทบทวนผลที่ไม่พึงประสงค์ใดก็ตาม หรือการไม่ผ่านข้อกำหนดที่ได้รับการยืนยันที่อาจมีผลกระทบกับการความเชื่อมั่นในการสุ่มตัวอย่างที่ทำในสถานที่ผลิตภายนอกประเทศ และควรแจ้งไปยังหน่วยงานควบคุมของสถานที่ที่ทำการรับรอง ในกรณีที่เกิดข้อบกพร่องด้านคุณภาพและต้องทำการสืบสวนหาสาเหตุและพิจารณาดำเนินการตามหมวด ๘ ส่วนที่ ๑ ของหลักเกณฑ์วิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๑.๕.๗ รุ่นการนำเข้าที่แตกต่างของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป อาจมีต้นกำเนิดจากรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์รอบบรรจุเดียวกัน ถ้าการทดสอบในระหว่างการนำเข้าจะต้องทำ (ตามที่ระบุใน ๑.๕.๔) ผู้มีอำนาจหน้าที่ที่ทำการรับรอง

รุ่นของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปอื่น อาจอ้างอิงถึงการตัดสินใจในการทดสอบควบคุมคุณภาพของรุ่นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่นำเข้าครั้งแรก ต้องมีการประเมินอย่างสมเหตุผล และบันทึกตามหลักการการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ต้องพิจารณาถึงข้อกำหนดที่ระบุใน หัวข้อ ๑.๕.๖ ที่สัมพันธ์กับการสุ่มตัวอย่างภายนอกประเทศ ต้องมีหลักฐานเพื่อให้มั่นใจสำหรับ ความสมบูรณ์และการระบุรุ่นการนำเข้าผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปได้รับการยืนยันผ่านการตรวจสอบเอกสาร อย่างน้อยตามหัวข้อดังนี้

(๑)เป็นไปตามข้อกำหนดเกี่ยวกับการจัดเก็บผลิตภัณฑ์รอบบรรจุก่อนที่จะทำการบรรจุ

(๒)การจัดเก็บ และขนส่งรุ่นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปเป็นไปตามสภาวะที่กำหนด

(๓)สินค้าที่ขนส่งมาคงไว้ซึ่งความปลอดภัย และไม่มีหลักฐานบ่งชี้ว่ามีการเปิดระหว่างการจัดเก็บหรือขนส่ง

(๔)ได้มีการพิสูจน์เอกลักษณ์ที่ถูกต้องของผลิตภัณฑ์ และ

(๕)ตัวอย่างที่ถูกทดสอบเป็นตัวแทนของรุ่นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปทั้งหมดที่ได้มาจากรุ่นผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ

๑.๖ ผู้มีอำนาจหน้าที่ต้องมั่นใจว่าความรับผิดชอบในกิจกรรมเหล่านี้ได้รับการปฏิบัติตามก่อนที่จะทำการรับรองรุ่นผลิต

(๑) การรับรองได้รับการอนุญาตภายใต้ข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

(๒) ปฏิบัติตามหน้าที่และข้อกำหนดเพิ่มเติม สอดคล้องตามกฎหมายของประเทศ

(๓) การบันทึกการรับรองเป็นไปตามที่ระบุไว้ในภาคผนวกนี้ และกฎหมายของประเทศ

๑.๗ นอกจากนี้ ผู้มีอำนาจหน้าที่มีความรับผิดชอบในการสร้างความมั่นใจในการปฏิบัติตามหัวข้อ ๑.๗.๑ ถึง ๑.๗.๒๑ หน้าที่เหล่านี้อาจถูกมอบหมายให้กับผู้ที่ได้รับการอบรมอย่างเหมาะสม หรือหน่วยงานภายนอกเป็นที่ยอมรับว่าผู้มีอำนาจหน้าที่ต้องอาศัยระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร และต้องมีการประกันอย่างต่อเนื่องว่ามีความถูกต้องน่าเชื่อถือ

๑.๗.๑ กิจกรรมทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการผลิตและการทดสอบของผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องปฏิบัติตามหลักการและแนวทางของหลักเกณฑ์และวิธีการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๑.๗.๒ ต้องมีการบันทึกตลอดห่วงโซ่อุปทานของสารสำคัญและผลิตภัณฑ์สมุนไพรจนถึงขั้นตอนการรับรองและมีพร้อมไว้สำหรับผู้มีอำนาจหน้าที่ ซึ่งรวมไปถึงสถานที่ผลิตวัตถุตั้งต้น และวัสดุการบรรจุสำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร และวัสดุอื่นที่มีความวิกฤติตามการประเมินความเสี่ยงของกระบวนการผลิต เอกสารควรอยู่ในรูปแบบของแผนภาพที่ครอบคลุมแต่ละส่วนงาน รวมถึงผู้รับเหมาช่วงของกิจกรรมที่มีความวิกฤติ เช่น การทำให้ปราศจากเชื้อขององค์ประกอบ และอุปกรณ์สำหรับกระบวนการปลอดเชื้อ

๑.๗.๓ ต้องมีการตรวจประเมินสถานที่ทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการผลิต และการทดสอบของผลิตภัณฑ์สมุนไพร รวมทั้งการผลิตสารสำคัญ และรายงานการตรวจประเมินมีพร้อมไว้ให้ผู้มีอำนาจหน้าที่เพื่อทำการรับรอง

๑.๗.๔ สถานที่ผลิต ตรวจวิเคราะห์ และให้การรับรอง ทั้งหมด ต้องสอดคล้องกับข้อกำหนดในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้งของแต่ละขอบเขตอำนาจกฎหมาย

๑.๗.๕ กิจกรรมการผลิต และกิจกรรมการทดสอบ เป็นไปตามอย่างสม่ำเสมอที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง

๑.๗.๖ แหล่งที่มา และข้อกำหนด ของวัตถุตั้งต้น และวัสดุการบรรจุ ที่ใช้สำหรับรุ่นผลิต เป็นไปตามทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง มีระบบการจัดการคุณภาพของผู้ส่งมอบเพื่อให้มั่นใจว่า มีการส่งมอบวัตถุที่มีคุณภาพตามที่ต้องการ

๑.๗.๗ สารสำคัญสำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพรได้ผลิตตามข้อกำหนดหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต หากต้องมีการกระจายจะต้องมีการกระจายตามข้อกำหนด หลักเกณฑ์และวิธีการกระจายผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำหรับสารสำคัญ

๑.๗.๘ สารสำคัญที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำหรับใช้ในมนุษย์ จะนำเข้าได้ก็ต่อเมื่อสารสำคัญนั้นสอดคล้องกับข้อกำหนดดังต่อไปนี้

๑) สารสำคัญนั้นต้องผลิตตามมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต และในกรณีที่เกี่ยวข้องการกระจายจะต้องเป็นไปตาม หลักเกณฑ์และวิธีการการกระจายผลิตภัณฑ์สมุนไพรของแต่ละประเทศ และ

๒) มีหลักฐานว่าการผลิตสารสำคัญสอดคล้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต ตามกฎหมายของแต่ละประเทศ

๑.๗.๙ สารช่วยในตำรับที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องผลิตตามหลักเกณฑ์และวิธีการผลิตที่เหมาะสม และนำแนวทาง PI 045-1: Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use มาใช้ในกรณีที่เกี่ยวข้อง

๑.๗.๑๐ วัตถุทุกชนิดที่เกี่ยวข้องกับ TS (Transmissible Spongiform Encephalopathy) ที่นำมาใช้ในการผลิตรุ่นผลิตจะต้องแสดงสถานะให้สอดคล้องกับเงื่อนไขในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง

๑.๗.๑๑ บันทึกทั้งหมดต้องสมบูรณ์ และได้รับการอนุมัติโดยบุคลากรที่เหมาะสม ต้องดำเนินการการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตทั้งหมด และการตรวจสอบ

๑.๗.๑๒ กระบวนการผลิต และการทดสอบทั้งหมด อยู่ในสถานะผ่านการตรวจสอบความถูกต้องรวมทั้งบุคลากรได้รับการฝึกอบรม และผ่านการรับรองตามความเหมาะสม

๑.๗.๑๓ ข้อมูลการทดสอบจากการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป สอดคล้องกับข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ที่อธิบายไว้ในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง หรือ โปรแกรมการปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริงในกรณีที่ได้รับการอนุมัติ

๑.๗.๑๔ คำรับรองทางกฎหมายที่จะต้องทำภายหลังการออกสู่ตลาด ที่เกี่ยวข้องกับการผลิต หรือการทดสอบของผลิตภัณฑ์ ได้รับการปฏิบัติ มีการใช้ข้อมูลการทดสอบการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องเพื่อสนับสนุนการรับรองอย่างต่อเนื่อง

๑.๗.๑๕ มีการประเมินผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงของการผลิต หรือการทดสอบของผลิตภัณฑ์และทำการตรวจสอบและทดสอบเพิ่มเติมให้เรียบร้อย

๑.๗.๑๖ ต้องทำการสืบสวนที่เกี่ยวข้องกับรุ่นผลิตที่อยู่ระหว่างการรับรอง (รวมถึง การไม่ผ่านข้อกำหนดและแนวโน้ม) ให้ครบถ้วน เพื่อให้อยู่ในระดับที่เพียงพอในการสนับสนุนการรับรอง

๑.๗.๑๗ รุ่นผลิตไม่ควรได้รับการรับรอง ถ้ายังอยู่ในระหว่างการดำเนินการสืบสวนข้อร้องเรียน หรือการเรียกผลิตภัณฑ์สมุนไพรคืน ซึ่งอาจมีผลกระทบกับรุ่นผลิต

๑.๗.๑๘ ต้องมีข้อตกลงทางเทคนิคที่จำเป็น

๑.๗.๑๙ โปรแกรมการตรวจสอบตนเองต้องได้รับการดำเนินการอย่างต่อเนื่อง และเป็นปัจจุบัน

๑.๗.๒๐ ต้องมีมาตรการการกระจายและการขนส่งที่เหมาะสม

๑.๗.๒๑ ในกรณีที่มีการกำหนดโดยกฎหมายของประเทศ ลักษณะด้านความปลอดภัยจะถูกติดอยู่บนวัสดุการบรรจุเพื่อให้ผู้กระจายผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อขายส่ง และผู้ที่ได้รับอำนาจ หรือมีสิทธิ์ในการส่งมอบผลิตภัณฑ์สมุนไพรสู่สาธารณะเพื่อ

๑) ทวนสอบยืนยันความถูกต้องแท้จริงของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๒) พิสูจน์เอกลักษณ์สำหรับบรรจุภัณฑ์ผลิตภัณฑ์รายชิ้น และ

๓) ทวนสอบยืนยืนผ่านเครื่องมือ ว่าภาชนะบรรจุภายนอกได้ถูกเปิดหรือไม่

๑.๘ สำหรับผลิตภัณฑ์บางชนิดต้องมีการใช้ข้อกำหนดพิเศษ ได้แก่ PIC/S GMP Guide Annex 2: Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use, และ Annex 3: Manufacture of Radiopharmaceuticals

๑.๙ ในกรณีที่มีการนำเข้าซ้อน หรือการกระจายซ้อน กิจกรรมการทำการบรรจุใหม่ที่ทำกับรุ่นผลิตซึ่งเคยได้รับการปล่อยผ่านมาแล้ว ต้องได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

๑.๙.๑ ก่อนที่จะมีการรับรองการบรรจุใหม่ของรุ่นผลิต ผู้มีอำนาจหน้าที่ควรที่จะยืนยันความสอดคล้องกับกฎหมายสำหรับการนำเข้าซ้อน และการกระจายซ้อน

๑.๙.๒ ผู้มีอำนาจหน้าที่ ซึ่งเป็นผู้รับผิดชอบรับรองรุ่นผลิตที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง ในส่วนของการบรรจุใหม่ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ทำการรับรองว่าการบรรจุใหม่ได้ดำเนินการตามการอนุมัติที่เกี่ยวข้องกับการบรรจุใหม่ผลิตภัณฑ์ และหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต

๑.๑๐ การบันทึกการรับรองของผู้มีอำนาจหน้าที่

๑.๑๐.๑ ผู้มีอำนาจหน้าที่ต้องบันทึกการรับรองของผลิตภัณฑ์สมุนไพรในเอกสารที่ให้ไว้สำหรับการดำเนินการนี้ บันทึกต้องแสดงให้เห็นว่าแต่ละรุ่นผลิตสอดคล้องตามรายการดังต่อไปนี้

(๑) แต่ละรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สมุนไพรได้ผลิตและตรวจสอบว่าสอดคล้องกับกฎหมายของประเทศ และเป็นไปตามข้อกำหนดของทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง

(๒) ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์สมุนไพรนั้น นำเข้ามาจากขอบเขตอำนาจกฎหมายอื่น แต่ละรุ่นผลิตจะต้องมีการวิเคราะห์เชิงคุณภาพครบถ้วน การวิเคราะห์เชิงปริมาณของสารสำคัญทั้งหมดเป็นอย่างน้อย และการทดสอบหรือการตรวจสอบอื่นๆ ที่จำเป็น เพื่อให้มั่นใจได้ว่าคุณภาพของผลิตภัณฑ์สมุนไพรนั้น เป็นไปตามข้อกำหนดของทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง อีกทั้งควรทำการทดสอบเพิ่ม ในกรณีที่มีการระบุในกฎหมาย

(๓) ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์สมุนไพรนำเข้ามาจากประเทศอื่น ต้องมีการจัดการตามความเหมาะสมในขอบเขตอำนาจทางกฎหมายที่ส่งออก เพื่อให้มั่นใจได้ว่าผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรได้ใช้มาตรฐาน หลักเกณฑ์และวิธีการผลิต ที่อย่างน้อยเทียบเท่ากับที่ใช้โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และต้องมั่นใจได้ว่าการควบคุมตามที่ระบุไว้ในข้อ (๒) ได้ถูกปฏิบัติในขอบเขตอำนาจกฎหมายที่ส่งออก ซึ่งผู้มีอำนาจหน้าที่อาจทำการยกเว้นความรับผิดชอบต่อการควบคุมเหล่านั้นได้

(๔)ต้องมีการเก็บบันทึกตามกิจกรรมที่มีการปฏิบัติให้เป็นปัจจุบัน และต้องเก็บรักษาไว้ก่อนที่จะทำลายเพื่อการตรวจสอบของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เป็นเวลา ๑ ปี หลังจากรุ่นผลิตหมดอายุ หรือ ๕ ปี ขึ้นกับว่าระยะเวลาใดที่นานกว่า ยกเว้นมีการกำหนดอื่นโดยกฎหมาย

๑.๑๐.๒ ต้องมีรายงานการควบคุมอ้างอิงถึง ๑.๑๐.๑ หรือข้อพิสูจน์อื่นสำหรับการปล่อยผ่านเพื่อขาย ส่งมอบ หรือส่งออก บนพื้นฐานของระบบที่เท่าเทียมกัน สำหรับรุ่นผลิตเพื่อที่จะได้รับการยกเว้นการควบคุมในขั้นต่อไปเมื่อเข้าสู่การกำกับดูแลของหน่วยงานในขอบเขตอำนาจกฎหมายอื่น

๒. การยอมรับผลการประเมินหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร โดยหน่วยงานภายนอก เช่น การตรวจประเมิน

ในบางกรณีผู้มีอำนาจหน้าที่ต้องยอมรับการทำงานที่ถูกต้องในระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรของสถานที่ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ซึ่งได้มาจากการตรวจประเมินโดยหน่วยงานภายนอก

๒.๑ การยอมรับผลการประเมินโดยหน่วยงานภายนอก เช่น การตรวจประเมิน ควรเป็นไปตามหมวดที่ ๗ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร เพื่อให้การกำหนดขอบเขต ข้อตกลง และการควบคุม กิจกรรมโดยหน่วยงานภายนอกเป็นไปอย่างเหมาะสม

๒.๒ ต้องให้ความสำคัญอย่างพิเศษกับการอนุมัติรายงานการตรวจประเมิน:

(๑) รายงานการตรวจประเมินต้องระบุข้อกำหนดหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตโดยทั่วไป เช่น ระบบการจัดการคุณภาพ, การผลิตทั้งหมดที่เกี่ยวข้อง และวิธีการปฏิบัติในการควบคุมคุณภาพที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ที่ส่งมอบ เช่น การผลิตสารสำคัญ, การทดสอบเพื่อควบคุมคุณภาพ, วัสดุการบรรจุปฐมภูมิ เป็นต้น รายงานการตรวจประเมินต้องอธิบายถึงพื้นที่ที่ถูกตรวจประเมินอย่างถูกต้อง

(๒) ต้องพิจารณาว่าการผลิตและการควบคุมคุณภาพของสารสำคัญ และผลิตภัณฑ์สมุนไพร สอดคล้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร หรือในกรณีที่ผลิตในขอบเขตอำนาจกฎหมายอื่น ให้ใช้หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตที่เทียบเท่าของหน่วยงานกำกับดูแลของประเทศนั้นเป็นอย่างน้อย

(๓) ต้องมีการทวนสอบยืนยันกิจกรรมที่จ้างหน่วยงานภายนอกว่าสอดคล้องกับทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง

(๔) ผู้มีอำนาจหน้าที่ต้องมั่นใจได้ว่าการประเมินสุดท้ายและการอนุมัติรายงานการตรวจประเมินของหน่วยงานภายนอกได้เขียนไว้เป็นลายลักษณ์อักษร ผู้มีอำนาจหน้าที่ต้องเข้าถึงเอกสารทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการตรวจทานผลการตรวจประเมิน และความน่าเชื่อถืออย่างต่อเนื่องของกิจกรรมที่จ้างหน่วยงานภายนอก

(๕) กิจกรรมที่จ้างหน่วยงานภายนอกที่มีผลกระทบในระดับวิกฤติกับคุณภาพผลิตภัณฑ์ ต้องระบุไว้ตามหลักของการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ตามที่อธิบายไว้ใน ภาคผนวกที่ ๒๐ (การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ) ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร โดยผู้มีอำนาจหน้าที่ต้องตระหนักถึง ผลของการตรวจประเมินที่มีผลกระทบในระดับวิกฤติ ก่อนที่จะรับรองรุ่นผลิตที่เกี่ยวข้อง

(๖) การตรวจประเมินซ้ำต้องทำตามหลักการของการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

๓. การจัดการความเบี่ยงเบนที่ไม่คาดคิด

ถ้าพบว่า สารสำคัญ สารช่วย วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์สมุนไพร เป็นไปตามข้อกำหนดที่ขึ้นทะเบียนไว้ ผู้มีอำนาจหน้าที่สามารถที่จะพิจารณาเพื่อยืนยันความสอดคล้อง หรือรับรอง รุ่นผลิตนั้น ในกรณีที่เกิดความเบี่ยงเบนที่ไม่คาดคิดขึ้นกับกระบวนการผลิต และ/หรือ วิธีการวิเคราะห์ที่ใช้ควบคุม จากรายละเอียดที่อยู่ในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง และ/หรือ หลักเกณฑ์วิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ต้องมีการสืบสวนความเบี่ยงเบนอย่างละเอียด และแก้ไขสาเหตุหลักอย่างถูกต้อง ทั้งนี้อาจต้องยื่นขอเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง เพื่อให้สามารถผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรต่อไปได้

๓.๑ ผลกระทบของความเบี่ยงเบนต้องประเมินตามกระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพโดยใช้วิธีที่เหมาะสมตามที่อธิบายไว้ใน ภาคผนวกที่ ๒๐ (การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ) ของหลักเกณฑ์วิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร กระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องรวมถึงสิ่งต่างๆ ดังนี้

(๑) การประเมินผลกระทบที่เป็นไปได้ของความเบี่ยงเบนต่อคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิศักย์ของรุ่นผลิตหรือหลายรุ่นผลิตที่เกี่ยวข้อง และสรุปได้ว่าไม่มีผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญ

(๒) การพิจารณาความจำเป็นที่จะรวมรุ่นผลิตหรือหลายรุ่นผลิตที่มีผลกระทบเข้ากับโปรแกรมการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง

(๓) ในกรณีที่เป็นผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ ต้องพิจารณาว่าความเบี่ยงเบนใดๆ จากกระบวนการที่ได้รับการอนุมัติอาจมีผลกระทบที่ไม่คาดคิดกับความปลอดภัย และประสิทธิศักย์ได้

เป็นไปได้ว่าอาจมีการแบ่งความรับผิดชอบระหว่างผู้มีอำนาจหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับการผลิต และการควบคุมรุ่นผลิตมากกว่า ๑ คน ผู้มีอำนาจหน้าที่ที่รับรองรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องตระหนักและคำนึงถึงความเบี่ยงเบนใดๆ ที่มีโอกาสที่จะกระทบกับความสอดคล้องต่อหลักเกณฑ์วิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร และ/หรือ ทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๔. การปล่อยผ่านรุ่นผลิต

๔.๑ รุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องปล่อยผ่านเพื่อขายหรือส่งมอบไปยังตลาด หลังจากที่ผ่านการรับรองโดยผู้มีอำนาจหน้าที่ตามที่อธิบายไว้ขั้นต้นเท่านั้น รุ่นผลิตต้องอยู่ในสถานที่ผลิตจนกระทั่งรุ่นผลิตนั้นได้รับการรับรอง

๔.๒ ต้องมีมาตรการป้องกันเพื่อให้ความมั่นใจว่ารุ่นผลิตที่ไม่ผ่านการรับรองจะไม่โอนไปเป็นสินค้าที่พร้อมจำหน่าย และอาจใช้มาตรการทางกายภาพ เช่น การใช้การแยกจัดเก็บ และติดฉลาก หรือมาตรการทางอิเล็กทรอนิกส์ เช่น การใช้ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง เมื่อรุ่นผลิตที่ยังไม่ผ่านการรับรองย้ายจากสถานที่ที่ได้รับอนุญาตแห่งหนึ่งไปยังอีกแห่งหนึ่ง ต้องมีมาตรการป้องกันการปล่อยผ่านก่อนเวลาอันควร

๔.๓ ขั้นตอนที่จำเป็นในการแจ้งผลการรับรองของผู้มีอำนาจหน้าที่ไปยังสถานที่ที่จะมีการโอนไปเป็นสินค้าที่พร้อมจำหน่าย ต้องกำหนดไว้ในข้อตกลงทางเทคนิค การแจ้งโดยผู้มีอำนาจหน้าที่ไปยังสถานที่นั้นต้องทำอย่างเป็นทางการ ไม่กำกวม และต้องเป็นไปตามข้อกำหนดในหมวดที่ ๔ ส่วนที่ ๑ ของหลักเกณฑ์วิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๔.๔กฎหมายของแต่ละประเทศอาจมีความจำเป็นให้มีการปล่อยผ่านเฉพาะสำหรับตลาดในประเทศ (การปล่อยผ่านเพื่อจำหน่าย) โดยผู้ครอบครองทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียดการจดแจ้ง ซึ่งต้องคำนึงถึงการรับรองรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปโดยผู้ผลิต

นิยามศัพท์สำหรับภาคผนวกที่ ๑๖

คำศัพท์และวลีบางคำในภาคผนวกนี้ถูกใช้กับความหมายเฉพาะตามที่กำหนดไว้ด้านล่าง รวมถึงต้องอ้างอิงกับนิยามศัพท์ในส่วนหลักของหลักเกณฑ์วิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรด้วย

การรับรองรุ่นผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

การรับรองทางเอกสารโดยผู้มีอำนาจหน้าที่ตามที่กำหนดไว้ในภาคผนวกนี้ และเป็นตัวแทนการปล่อยผ่านด้านคุณภาพของรุ่นผลิตก่อนที่จะปล่อยผ่านเพื่อจำหน่ายหรือกระจายรุ่นผลิต

การยืนยัน (ยืนยัน และถูกยืนยัน มีความหมายเท่าเทียมกัน)

เอกสารที่ลงลายมือชื่อโดยผู้มีอำนาจหน้าที่ว่ากระบวนการ หรือการทดสอบได้ปฏิบัติตามที่ระบุไว้ในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร และทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียดการจดแจ้ง หรือทะเบียนอนุญาตการทำการทดสอบทางคลินิก เอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ และ/หรือข้อตกลงทางเทคนิค ที่เกี่ยวข้อง ซึ่งตกลงอย่างเป็นลายลักษณ์อักษรกับผู้มีอำนาจหน้าที่ที่รับผิดชอบการรับรองรุ่นผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปก่อนที่จะปล่อยผ่าน โดยผู้มีอำนาจหน้าที่ที่เป็นผู้ยืนยันรุ่นผลิตเป็นผู้รับผิดชอบในการยืนยันกิจกรรมเหล่านั้น

รุ่นผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

อ้างอิงตามการควบคุม หรือ ทดสอบในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป รุ่นผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป คือ ขอบข่ายซึ่งรวบรวมทุกหน่วยของรูปแบบทางเภสัชกรรมแบบหนึ่ง ซึ่งผลิตโดยปริมาณเริ่มต้นของวัตถุเท่ากัน และได้ผ่านการผลิต และ/หรือ กิจกรรมการทำให้ปราศจากเชื้อ แบบเดียวกัน หรือในกรณีทีเป็นกระบวนการผลิตต่อเนื่องหมายถึงทุกหน่วยที่ผลิตภายในช่วงเวลาเดียวกันตามที่กำหนดไว้ ในบริบทของภาคผนวกนี้หมายถึง รุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ที่บรรจุไว้ในบรรจุภัณฑ์สุดท้ายสำหรับปล่อยผ่านไปยังตลาด

ผู้นำเข้า

ผู้ใดก็ตามที่ถือใบอนุญาตการนำเข้าตามที่กำหนดไว้ในกฎหมาย

ขอบเขตอำนาจกฎหมาย

ขอบเขตอำนาจกฎหมายคือภายในอาณาเขตที่ศาล หรือ หน่วยงานของรัฐ มีอำนาจในการบังคับใช้กฎหมาย ขอบเขตอำนาจกฎหมายสามารถที่จะเป็น เช่น รัฐ (ไม่ว่าจะได้รับการยอมรับในระดับสากลหรือไม่) หรือภูมิภาคก็ได้

ส่วนแนบท้ายเอกสาร ก

เนื้อหาที่แนะนำสำหรับการยืนยันการผลิตบางส่วนของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

[หัวจดหมายของผู้ผลิตที่ดำเนินกิจกรรมการผลิต]

๑. ชื่อผลิตภัณฑ์และรายละเอียดของขั้นตอนการผลิต (เช่น พาราเซตามอล ๕๐๐ มก. ชนิดเม็ด, กระบวนการบรรจุปฐมภูมิลงในแผงบรรจุบลิสเตอร์)

๒. หมายเลขรุ่นผลิต

๓. ชื่อและที่อยู่ของสถานที่ที่ดำเนินการผลิตบางส่วน

๔. การอ้างอิงถึงข้อตกลงด้านคุณภาพทางเทคนิค (ต้องเป็นไปตามหมวดที่ ๗ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร)

๕. ข้อความยืนยัน

ข้าพเจ้าขอยืนยันว่าได้ดำเนินการตามขั้นตอนการผลิตที่ระบุไว้ในข้อตกลงด้านคุณภาพทางเทคนิค โดยเป็นไปตามข้อกำหนดหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และตามเงื่อนไขที่กำหนดในข้อตกลงดังกล่าวอย่างสมบูรณ์ เพื่อให้มั่นใจว่าเป็นไปตามข้อกำหนดของทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้งตามที่ [ผู้ว่าจ้าง/ผู้ผลิตที่รับรองและปล่อยผ่านรุ่นผลิต] ได้มอบไว้

๖. ชื่อของผู้มีอำนาจหน้าที่ที่ยืนยันการผลิตบางส่วน

๗. ลายมือชื่อของผู้มีอำนาจหน้าที่ที่ยืนยันการผลิตบางส่วน

๘. วันที่ลงลายมือชื่อ

ส่วนแนบท้ายเอกสาร ข

เนื้อหาที่แนะนำสำหรับใบรับรองรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

[หัวกระดาษของผู้ผลิตที่รับรองและปล่อยผ่านรุ่นผลิต]

๑. ชื่อผลิตภัณฑ์, ปริมาณสารสำคัญ/ความแรง, รูปแบบเภสัชภัณฑ์ และขนาดบรรจุ (เหมือนกับข้อความที่ระบุไว้ในบรรจุภัณฑ์ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป)

๒. หมายเลขรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

๓. ชื่อของประเทศ/มากกว่า ๑ ประเทศที่เป็นจุดหมายปลายทางของรุ่นผลิต

๔. ข้อความการรับรอง

ข้าพเจ้าขอรับรองว่าทุกขั้นตอนการผลิตของรุ่นผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปนี้ ได้ดำเนินการอย่างครบถ้วนตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และ [กรณีที่มีมากกว่า ๑ หลักเกณฑ์] ตามข้อกำหนดของทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียดการจดแจ้งของประเทศ ปลายทาง ชื่อของผู้มีอำนาจหน้าที่ที่รับรองรุ่นผลิต

๕. ลายมือชื่อของผู้มีอำนาจหน้าที่ที่รับรองรุ่นผลิต

๖. วันที่ลงลายมือชื่อ

ภาคผนวก ๑๗

การปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริง และการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก

๑. หลักการ

๑.๑ ผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องเป็นไปตามข้อกำหนดที่ได้รับอนุมัติและต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ปกติผลิตภัณฑ์สมุนไพรสามารถปล่อยผ่านออกสู่ตลาดได้โดยทำการทดสอบสารสำคัญ และ/หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปครบถ้วนตามที่กำหนดในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียดการจดแจ้งหรือการอนุญาตการวิจัยทางคลินิก กรณีเฉพาะที่ได้รับอนุญาตขึ้นอยู่กับความรู้เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์และความเข้าใจเกี่ยวกับกระบวนการข้อมูลที่รวบรวมระหว่างกระบวนการผลิตสามารถใช้แทนการทดสอบผลิตภัณฑ์ขั้นสุดท้ายเพื่อปล่อยผ่านรุ่นผลิตได้ กิจกรรมอื่นทีแยกออกมาซึ่งจำเป็นสำหรับการปล่อยผ่านรุ่นผลิตในรูปแบบนี้ต้องบูรณาการเข้าในระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๒. ขอบเขต

๒.๑ เอกสารนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสรุปข้อกำหนดสำหรับการใช้การปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริงและการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก ที่การควบคุมพารามิเตอร์วิกฤตและลักษณะประจำของวัตถุที่เกี่ยวข้องซึ่งได้รับอนุญาตให้เป็นทางเลือกแทนการทดสอบสารสำคัญและ/หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปขั้นตอนสุดท้ายตามปกติ จุดมุ่งหมายเฉพาะของแนวปฏิบัตินี้คือการบูรณาการใช้การปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริง ในทุกขั้นตอนของกระบวนการผลิต และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปหรือสารสำคัญทุกประเภท รวมถึงผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตเหล่านั้น

๓. การปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริง

๓.๑ ภายใต้แนวทางการปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริง ต้องนำการตรวจติดตามระหว่างกระบวนการ และการควบคุมมาใช้ ทดแทนการทดสอบผลิตภัณฑ์ขั้นสุดท้ายเพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการตัดสินใจปล่อยผ่านรุ่นผลิตเมื่อได้รับอนุญาต ต้องมีการทำงานร่วมกันกับหน่วยงานกำกับดูแลที่เกี่ยวข้องทั้งก่อนและระหว่างการประเมินก่อนการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ระดับของการทำงานร่วมกันขึ้นอยู่กับระดับความซับซ้อนของขั้นตอนวิธีการปฏิบัติการควบคุม การปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริงที่ใช้ในสถานที่ผลิต

๓.๒ ในการออกแบบกลยุทธ์การปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริง ต้องกำหนดเกณฑ์ขั้นต่ำและต้องปฏิบัติตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้:

(๑) การวัดและการควบคุมตามเวลาจริง ของคุณลักษณะของวัตถุระหว่างกระบวนการผลิต (in process material attributes) และพารามิเตอร์กระบวนการ (process parameters) ในกระบวนการที่เกี่ยวข้อง ต้องเป็นตัวทำนายที่ถูกต้องของคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

(๒) การใช้คุณลักษณะของวัตถุที่ได้รับการประเมินและการควบคุมกระบวนการที่เกี่ยวข้องเมื่อนำมาประเมินร่วมกันแล้ว สามารถแทนที่คุณลักษณะผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปได้ โดยต้องแสดงหลักฐานทางวิทยาศาสตร์บนพื้นฐานความรู้ด้านวัตถุ ผลิตภัณฑ์ และกระบวนการ

(๓) การวัดกระบวนการร่วมกัน (พารามิเตอร์กระบวนการและลักษณะประจำของวัตถุ) และข้อมูลการทดสอบอื่นที่เกิดขึ้นระหว่างกระบวนการผลิต ต้องสร้างฐานความแน่นอนสม่ำเสมอสำหรับการปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริง และการตัดสินใจปล่อยผ่านรุ่นผลิต

๓.๓ กลยุทธ์การปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริงต้องบูรณาการและควบคุมผ่านระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพร ต้องมีข้อมูลอ้างอิงอย่างน้อยดังต่อไปนี้

(๑) การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ รวมถึงการประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทั้งหมด ตามหลักการที่ระบุหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต ส่วนที่ ๑ หมวด ๑ และส่วนที่ ๒ หมวด ๒

(๒) โปรแกรมการควบคุมการเปลี่ยนแปลง

(๓) กลยุทธ์การควบคุม

(๔) โปรแกรมฝึกอบรมบุคลากรเฉพาะทาง

(๕) นโยบายการตรวจรับรอง และการตรวจสอบความถูกต้อง

(๖) ความเบี่ยงเบน และการดำเนินการแก้ไขป้องกัน

(๗) วิธีการปฏิบัติฉุกเฉินกรณีที่เซ็นเซอร์ของกระบวนการ หรือ เครื่องมือขัดข้อง

(๘) โปรแกรมทบทวน หรือการประเมินเป็นระยะ เพื่อวัดประสิทธิผลของแผนการปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริง เพื่อประกันคุณภาพผลิตภัณฑ์อย่างต่อเนื่อง

๓.๔ ตามหลักการที่ระบุในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต ส่วนที่ ๑หมวด ๑ ส่วนที่ ๒ หมวด ๑๓ และภาคผนวก ๑๕ การควบคุมการเปลี่ยนแปลง เป็นส่วนสำคัญของการปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริง การเปลี่ยนแปลงที่อาจส่งผลกระทบต่อการผลิตและการทดสอบผลิตภัณฑ์ หรือสถานะที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ เครื่องมือ วิธีการวิเคราะห์ หรือกระบวนการ ต้องประเมินความเสี่ยงต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ และผลกระทบต่อความสามารถในการผลิตซ้ำของกระบวนการผลิต การเปลี่ยนแปลงต้องมีเหตุผลสนับสนุนโดยใช้หลักการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพอย่างเหมาะสม และต้องมีการบันทึกอย่างครบถ้วน หลังจากดำเนินการเปลี่ยนแปลงต้องมีการประเมินเพื่อแสดงให้เห็นว่าไม่มีผลกระทบที่ไม่พึงประสงค์ต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

๓.๕ กลยุทธ์การควบคุมต้องออกแบบไม่เฉพาะเพื่อตรวจติดตามกระบวนการเท่านั้น แต่ต้องคงสถานะการควบคุม และมั่นใจว่ามีการผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพตามกำหนดอย่างสม่ำเสมอ กลยุทธ์การควบคุม ต้องระบุและแสดงเหตุผลในการเลือกวิธีการการควบคุมระหว่างกระบวนการ ลักษณะประจำของวัตถุ และพารามิเตอร์ของกระบวนการที่ต้องตรวจติดตามเป็นประจำ และอยู่บนพื้นฐานความเข้าใจเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ สูตรตำรับ และกระบวนการผลิต กลยุทธ์การควบคุมเป็นระบบที่มีการปรับเปลี่ยนตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ ต้องใช้วิธีการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ และการจัดการความรู้ กลยุทธ์การควบคุมต้องรวมแผนการสุ่มตัวอย่าง และเกณฑ์การยอมรับ/ปฏิเสธ

๓.๖ บุคลากรต้องได้รับการฝึกอบรม หลักการ และวิธีการปฏิบัติเกี่ยวกับเทคโนโลยีการปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริง บุคลากรหลักต้องมีประสบการณ์ ความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์และกระบวนการที่ดีพอ การปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริง ไปใช้ให้ประสบความสำเร็จต้องทำงานร่วมกัน

จากทีมงานข้ามสายงาน หรือหลากหลายสาขาวิชาชีพ ที่มีประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องในหัวข้อเฉพาะ เช่น วิศวกรรม การวิเคราะห์ การสร้างแบบจำลองทางเคโมเมตริก หรือสถิติ

๓.๗ ส่วนสำคัญของกลยุทธ์การปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริง คือ นโยบายการตรวจสอบความถูกต้องและการตรวจรับรองโดยเฉพาะวิธีการวิเคราะห์ขั้นสูง ต้องมุ่งเน้นการตรวจรับรอง การตรวจสอบความถูกต้อง และวิธีการวิเคราะห์ที่ใช้เครื่องสุ่มตัวอย่างชนิดติดตั้งอยู่ในระบบ (in line) และชนิดเชื่อมต่อกับระบบ (on line) ในเครื่องมือการผลิต

๓.๘ ต้องสืบสวนการเกิดความเบี่ยงเบนหรือความล้มเหลวของกระบวนการให้ครอบคลุมทุกด้าน และติดตามผลกระทบเชิงลบของแนวโน้มที่บ่งชี้ถึงการเปลี่ยนแปลงสถานะการควบคุม

๓.๙ การเรียนรู้ต่อเนื่องจากการรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์เป็นสิ่งสำคัญ และต้องเป็นส่วนหนึ่งของระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรด้วยเทคโนโลยีขั้นสูงจะสังเกตเห็นแนวโน้มข้อมูลบางอย่าง ที่เป็นลักษณะแท้จริง ของกระบวนการที่ยอมรับได้ในปัจจุบัน ผู้ผลิตต้องประเมินข้อมูลด้วยหลักการวิทยาศาสตร์ และอาจหารือกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อกำหนดว่าแนวโน้มดังกล่าวบ่งชี้ถึงโอกาสในการปรับปรุงคุณภาพและ/หรือความสม่ำเสมอของคุณภาพ

๓.๑๐ เมื่อได้รับการอนุมัติการปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริงแล้วต้องใช้วิธีนี้เป็นประจำสำหรับการปล่อยผ่านรุ่นผลิต กรณีที่ผลลัพธ์จากการปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริงล้มเหลวหรือมีแนวโน้มว่าจะล้มเหลว ไม่สามารถใช้ทดสอบผลิตภัณฑ์ขั้นสุดท้ายแทนได้ ต้องสืบสวนความล้มเหลวให้ครอบคลุมทุกด้าน และการพิจารณาการตัดสินใจปล่อยผ่านรุ่นผลิตขึ้นอยู่กับผลลัพธ์ของการสืบสวนความล้มเหลว และต้องสอดคล้องกับทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้งและข้อกำหนดหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ต้องติดตามแนวโน้มข้อมูลที่เกิดขึ้นอย่างเหมาะสม

๓.๑๑ ลักษณะประจำของผลิตภัณฑ์ (เช่น ความสม่ำเสมอของปริมาณสารสำคัญ) เป็นการควบคุมทางอ้อมโดยการปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริง ที่ได้รับการอนุมัติต้องระบุอยู่ในใบรับรองการวิเคราะห์ของรุ่นผลิต ต้องระบุวิธีการทดสอบผลิตภัณฑ์ขั้นสุดท้ายที่ได้รับการอนุมัติ และระบุผลลัพธ์ว่า "เป็นไปตามข้อกำหนดเมื่อทดสอบ" และหมายเหตุ "ควบคุมโดยการทดสอบการปล่อยผ่านตามเวลาจริงที่ได้รับการอนุมัติ"

๔. การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก และการทำให้ปราศจากเชื้อ

๔.๑ ส่วนของภาคผนวกนี้เป็นแนวทางของการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก ซึ่งหมายถึงการปล่อยผ่านรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ที่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้ายบนพื้นฐานการทบทวนพารามิเตอร์ที่ควบคุมกระบวนการวิกฤตแทนการทดสอบความปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์ขั้นตอนสุดท้าย

๔.๒ การทดสอบความปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์ในขั้นตอนสุดท้ายมีข้อจำกัดในความสามารถการตรวจจับการปนเปื้อน เนื่องจากใช้ตัวอย่างจำนวนน้อยเมื่อเทียบกับขนาดรุ่นผลิตทั้งหมด และประการที่สองอาหารเลี้ยงเชื้ออาจส่งเสริมการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์บางชนิดเท่านั้น แต่ไม่ใช่ทั้งหมด ดังนั้นการทดสอบความปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์ในขั้นตอนสุดท้ายเป็นโอกาสในการตรวจจับความล้มเหลวของระบบการรับประกันความปราศจากเชื้อเท่านั้น (เช่น ความล้มเหลวที่มีผลต่อการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์จำนวนมาก และ/หรือส่งผลให้เกิดการปนเปื้อนของจุลินทรีย์บางชนิดที่เจริญเติบโตในอาหารเลี้ยงเชื้อเฉพาะที่เหมาะสมกับจุลินทรีย์ชนิดนั้น)

ในทางกลับกัน ข้อมูลที่ได้จากการควบคุมระหว่างกระบวนการ (เช่น การตรวจสอบปริมาณเชื้อในผลิตภัณฑ์ที่มีอยู่ก่อนทำให้ปราศจากเชื้อ หรือการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม) และการตรวจติดตามพารามิเตอร์การทำให้ปราศจากเชื้อที่เกี่ยวข้อง สามารถใช้เป็นข้อมูลที่ถูกต้องและสนับสนุนการรับประกันความปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์ได้

๔.๓ การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกสามารถใช้กับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในภาชนะบรรจุขั้นตอนสุดท้ายโดยใช้ความร้อนชื้น ความร้อนแห้ง หรือการใช้รังสีชนิดก่อไอออน (การปล่อยผ่านแบบโดสิเมตริก) เท่านั้น

๔.๔ วิธีการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกนี้ ผู้ผลิตต้องมีประวัติการปฏิบัติตามข้อกำหนด หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ที่สอดคล้องข้อกำหนด และมีโปรแกรมการรับประกันความปราศจากเชื้อที่แน่นอนสม่ำเสมอเพื่อแสดงให้เห็นถึงการควบคุมกระบวนการที่สม่ำเสมอ และความเข้าใจในกระบวนการผลิต

๔.๕ โปรแกรมการประกันความปราศจากเชื้ออย่างน้อยต้องมีการบันทึก รวมถึงการระบุและตรวจติดตามพารามิเตอร์วิกฤตของกระบวนการ การพัฒนาและการตรวจสอบความถูกต้องของวงจรเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อ การตรวจสอบความสมบูรณ์ของภาชนะบรรจุ/บรรจุภัณฑ์ การควบคุมปริมาณเชื้อที่มีอยู่ก่อนทำให้ปราศจากเชื้อ โปรแกรมตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม แผนการแบ่งแยกเก็บผลิตภัณฑ์ โปรแกรมการออกแบบเครื่องมือ การบริการ และสิ่งอำนวยความสะดวกและการตรวจรับรอง โปรแกรมการบำรุงรักษาและการสอบเทียบ โปรแกรมการควบคุมการเปลี่ยนแปลง การฝึกอบรมบุคลากร และการบูรณาการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพมาใช้

๔.๖ การจัดการความเสี่ยงเป็นข้อกำหนดที่จำเป็นสำหรับการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก และต้องมุ่งเน้นการลดปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความล้มเหลว เพื่อการบรรลุและคงความปราศจากเชื้อในแต่ละหน่วยของทุกรุ่นผลิต กรณีที่ผลิตภัณฑ์ใหม่หรือกระบวนการใหม่พิจารณาใช้การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก ต้องมีการประเมินความเสี่ยงในระหว่างการพัฒนากระบวนการ รวมถึงการประเมินข้อมูลการผลิต หรือกระบวนการจากผลิตภัณฑ์ที่อยู่ (ถ้ามี) กรณีผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการที่มีอยู่เดิม ต้องประเมินความเสี่ยงครอบคลุมถึงการประเมินข้อมูลประวัติก่อนหน้านี้

๔.๗ บุคลากรที่เกี่ยวข้องในกระบวนการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกต้องมีประสบการณ์ในด้านต่อไปนี้: จุลชีววิทยา การประกันความปราศจากเชื้อ วิศวกรรม การผลิต และการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องจัดทำเอกสารคุณสมบัติ ประสบการณ์ ความสามารถ และการฝึกอบรมของบุคลากรทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก

๔.๘ การเสนอการเปลี่ยนแปลง ที่อาจส่งผลกระทบต่อการรับประกันความปราศจากเชื้อ ต้องบันทึกไว้ในระบบควบคุมการเปลี่ยนแปลง และ ทบทวนโดยบุคลากรที่เหมาะสมซึ่งมีคุณสมบัติและประสบการณ์ในการประกันความปราศจากเชื้อ

๔.๙ ต้องพัฒนาโปรแกรมตรวจติดตามปริมาณเชื้อก่อนการทำให้ปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์และส่วนประกอบ เพื่อสนับสนุนการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก ต้องตรวจสอบปริมาณเชื้อแต่ละรุ่นผลิต ตำแหน่งการสุ่มตัวอย่างของผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่บรรจุในภาชนะแล้วก่อนการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องใช้สถานการณ์ที่แย่ที่สุดและเป็นตัวแทนของรุ่นผลิต ต้องระบุชนิดจุลินทรีย์ที่พบระหว่างการทดสอบปริมาณเชื้อ

เพื่อยืนยันว่าจุลินทรีย์เหล่านั้นไม่ได้สร้างสปอร์ที่อาจมีความต้านทานต่อกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อที่กำหนดได้

๔.๑๐ ต้องออกแบบสภาวะแวดล้อมของการผลิตและกระบวนการเพื่อให้ปริมาณเชื้อของผลิตภัณฑ์มีน้อยที่สุดดังนี้

(๑) ต้องออกแบบเครื่องมือและสิ่งอำนวยความสะดวกที่ดี เพื่อให้การทำความสะอาด การฆ่าเชื้อและการกำจัดเชื้ออย่างมีประสิทธิผล

(๒) มีวิธีการปฏิบัติที่มีประสิทธิผลสำหรับการทำความสะอาด การฆ่าเชื้อ และการกำจัดเชื้อ

(๓) การใช้ตัวกรองที่กักเก็บจุลินทรีย์ ถ้าเป็นไปได้

(๔) มีวิธีการปฏิบัติที่ส่งเสริม สุขอนามัยของบุคลากรและบังคับใช้การควบคุมเครื่องแต่งกายที่เหมาะสม

(๕) มีข้อกำหนดด้านจุลชีววิทยาที่เหมาะสมสำหรับวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารช่วยในกระบวนการ (เช่น ก๊าซ)

๔.๑๑ ผลิตภัณฑ์ที่เป็นน้ำหรือผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงต่อจุลชีววิทยาต้องระบุช่วงเวลาระหว่างการละลายวัตถุตั้งต้น การกรอง และการทำให้ปราศจากเชื้อ ภาคผนวก ๑๗ การปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริงและการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก ต้องกำหนดไว้เพื่อลดการเจริญเติบโตของเชื้อก่อนทำให้ปราศจากเชื้อ และป้องกันการเพิ่มขึ้นของเอนโดทอกซิน (ถ้าเป็นไปได้)

กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ

๔.๑๒ การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องเป็นกิจกรรมวิกฤตเพื่อให้มั่นใจว่าเครื่องมือสำหรับการทำให้ปราศจากเชื้อสามารถทำงานตามพารามิเตอร์ของกระบวนการได้อย่างสม่ำเสมอตลอดวงจรการทำงานและมีอุปกรณ์ตรวจติดตามที่สามารถทวนสอบยืนยัน (verification) กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อได้

๔.๑๓ ต้องมีแผนการตรวจรับรองซ้ำของเครื่องมือ และการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำของกระบวนการเป็นระยะ แสดงให้เป็นไปตามข้อกำหนดของ หลักเกณฑ์และวิธีการปฏิบัติในการผลิต ผลิตภัณฑ์สมุนไพร ภาคผนวก ๑ และ ๑๕

๔.๑๔ การวัดพารามิเตอร์วิกฤตของกระบวนการอย่างเหมาะสมระหว่างการทำให้ปราศจากเชื้อเป็นข้อกำหนดที่วิกฤตใน โปรแกรมการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก ต้องกำหนดมาตรฐานของเครื่องมือที่ใช้ตรวจวัดในกระบวนการ และการสอบเทียบต้องสืบย้อนกลับ (traceable) ไปยังมาตรฐานระดับชาติหรือมาตรฐานสากลได้

๔.๑๕ ต้องจัดทำพารามิเตอร์วิกฤตของกระบวนการ กำหนด และประเมินซ้ำเป็นระยะ ต้องพัฒนาช่วงการดำเนินงานบนพื้นฐานกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ ความสามารถของกระบวนการ ขีดจำกัดความคลาดเคลื่อนในการสอบเทียบ และความวิกฤตของพารามิเตอร์

๔.๑๖ การตรวจติดตามเครื่องฆ่าเชื้อเป็นประจำเพื่อแสดงว่า สภาวะที่จำเป็นที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องบรรลุผลได้ในแต่ละรอบการฆ่าเชื้อที่กำหนด ต้องตรวจติดตามกระบวนการวิกฤตโดยเฉพาะในระหว่างขั้นตอนการทำให้ปราศจากเชื้อ

๔.๑๗ บันทึกการทำให้ปราศจากเชื้อต้องประกอบด้วยพารามิเตอร์วิกฤตของกระบวนการทั้งหมด บันทึกการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องตรวจสอบว่าเป็นไปตามข้อกำหนดโดยระบบอิสระจากกันอย่างน้อยสองระบบ ระบบเหล่านี้อาจประกอบด้วยบุคลากรสองคน หรือระบบคอมพิวเตอร์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วกับบุคลากรอีกหนึ่งคน

๔.๑๘ เมื่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอนุมัติการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกแล้ว การตัดสินใจปล่อยผ่านหรือปฏิเสธรุ่นผลิตต้องอยู่บนพื้นฐานตามข้อกำหนดที่ได้รับอนุมัติและการทบทวนข้อมูลการควบคุมกระบวนการวิกฤต ต้องบันทึก ประเมินและอนุมัติ การตรวจสอบเครื่องฆ่าเชื้อ การเปลี่ยนแปลง การเบี่ยงเบน กิจกรรมการบำรุงรักษาที่ไม่ได้วางแผนไว้และการบำรุงรักษาตามแผน ก่อนที่จะปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ออกสู่ตลาดเป็นประจำ หากผลที่ได้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดสำหรับการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์แบบพาราเมตริก จะไม่สามารถปล่อยผ่านรุ่นผลิตนั้นได้ แม้ว่าผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปจะผ่านการทดสอบความปราศจากเชื้อขั้นตอนสุดท้าย

๕. นิยามศัพท์

กลยุทธ์การควบคุม (Control strategy) หมายความว่า ชุดการควบคุมที่วางแผนไว้ ซึ่งได้มาจากความเข้าใจเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์และกระบวนการปัจจุบัน ทำให้มั่นใจได้ถึงสมรรถนะของกระบวนการและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ การควบคุมรวมถึงพารามิเตอร์และลักษณะที่เกี่ยวข้องกับสารสำคัญ วัตถุ และส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ สภาวะการทำงานของสิ่งอำนวยความสะดวกและเครื่องมือ การควบคุมระหว่างกระบวนการข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป วิธีการและความถี่ของการตรวจติดตามและการควบคุมที่เกี่ยวข้อง

พารามิเตอร์วิกฤตของกระบวนการ (Critical Process Parameters) หมายความว่า พารามิเตอร์กระบวนการซึ่งความแปรผันมีผลกระทบต่อลักษณะวิกฤตของคุณภาพ และต้องเฝ้าระวังหรือควบคุมเพื่อให้มั่นใจว่ากระบวนการดังกล่าวทำให้เกิดคุณภาพตามที่ต้องการ [ICH Q8 (R2)]

ลักษณะวิกฤตของคุณภาพ (Critical Quality Attributes) หมายความว่า คุณสมบัติทางกายภาพ เคมี ชีวภาพ หรือจุลชีววิทยา หรือลักษณะที่ต้องจะอยู่ในขีดจำกัด พิสัย หรือการกระจายที่ได้รับการอนุมัติเพื่อความมั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ [ICH Q8 (R2)]

การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก (Parametric release) หมายความว่า เป็นรูปแบบหนึ่งของการปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริง การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้ายบนพื้นฐานของการทบทวนเอกสารเกี่ยวกับการตรวจติดตามกระบวนการ (เช่น อุณหภูมิ ความดัน เวลาสำหรับการปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย) แทนการทดสอบตัวอย่างสำหรับลักษณะเฉพาะ (ICH Q8 Q&A)

การปล่อยผ่านแบบการทดสอบตามเวลาจริง (Real time release testing) หมายความว่า ความสามารถในการประเมินและมั่นใจว่าคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการและ/หรือผลิตภัณฑ์

ขั้นสุดท้ายบนพื้นฐานของข้อมูลกระบวนการ ปกติรวมถึงการตรวจสอบลักษณะประจำของวัตถุและการควบคุมกระบวนการที่ถูกต้อง (ICH Q8)

สถานะควบคุม (State of Control) หมายความว่า สภาวะชุดการควบคุมที่รับประกันสมรรถนะของกระบวนการและคุณภาพผลิตภัณฑ์ที่ยอมรับได้สม่ำเสมอ (ICH Q10)

ภาคผนวก ๑๘

หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตสารสำคัญ

***หมายเหตุ** ภาคผนวกนี้ถูกนำมาใช้เป็นส่วนที่ ๒ หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร

ภาคผนวก ๑๙

ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน

๑. ขอบข่าย

๑.๑ ข้อกำหนดในภาคผนวกนี้ใช้ปฏิบัติในการเก็บรักษา และการจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงของวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำเร็จรูป และตัวอย่างเก็บกันของผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำเร็จรูป

๑.๒ ข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยอยู่ในภาคผนวก ๑๓ การผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรวิจัยของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้

๒. หลักการทั่วไป

๒.๑ การเก็บตัวอย่างมีวัตถุประสงค์ ๒ ประการ ประการแรก เพื่อเป็นการจัดเตรียมตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์ และประการที่ ๒ เพื่อเป็นการจัดเตรียมตัวอย่างของผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำเร็จรูปอย่างเต็มรูปแบบ ฉะนั้น อาจแบ่งตัวอย่างผลิตภัณฑ์สมุนไพรได้เป็น ๒ ประเภท คือ

ตัวอย่างอ้างอิง (Reference sample) หมายถึง ตัวอย่างของรุ่นผลิตวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ซึ่งจัดเก็บไว้เพื่อวัตถุประสงค์ในการวิเคราะห์เมื่อมีความต้องการตลอดช่วงอายุการใช้ของรุ่นผลิต กรณีที่มีความคงสภาพดี ต้องมีการจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงจากขั้นตอนวิกฤตในระหว่างการผลิต เช่น กรณีที่ต้องมีการวิเคราะห์ทดสอบและปล่อยผ่าน หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่มีการขนส่งออกไปนอกเหนือการควบคุมของผู้ผลิต

ตัวอย่างเก็บกัน (Retention Sample) หมายถึง ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปแต่ละรุ่นผลิตที่บรรจุหีบห่อสมบูรณ์แล้ว ซึ่งจัดเก็บไว้เพื่อวัตถุประสงค์ในการตรวจสอบเอกลักษณ์ เช่น รูปแบบผลิตภัณฑ์ การบรรจุหีบห่อ การติดฉลาก เอกสารกำกับผลิตภัณฑ์สมุนไพร หมายเลขรุ่นผลิต วันสิ้นอายุ เมื่อมีความต้องการตลอดช่วงอายุการใช้ของรุ่นผลิตที่เกี่ยวข้อง อาจมีข้อยกเว้นที่ไม่ต้องเก็บตัวอย่างเป็น ๒ เท่าของปริมาณที่ใช้ในการตรวจสอบอย่างสมบูรณ์ เช่น รุ่นผลิตที่มีการบรรจุหีบห่อเป็นจำนวนน้อยสำหรับความต้องการของตลาดต่างๆ หรือในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่มีราคาแพง

ในหลายกรณี ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป อาจใช้แทนกันได้ นั่นคือ อยู่ในรูปผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่บรรจุหีบห่อสมบูรณ์เหมือนกัน

๒.๒ ผู้ผลิต ผู้นำเข้า หรือผู้ปล่อยผ่านรุ่นผลิต ตามที่ระบุในข้อ ๗ และ ๘ ต้องจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงและ/หรือ ตัวอย่างเก็บกันแต่ละรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป สำหรับผู้ผลิตต้องเก็บตัวอย่างอ้างอิงจากรุ่นของวัตถุตั้งต้น (ภายใต้ข้อยกเว้นบางประการตามข้อ ๓.๒) และ/หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต สถานที่บรรจุหีบห่อแต่ละแห่งต้องเก็บตัวอย่างอ้างอิงของวัสดุการบรรจุปฐมภูมิ และวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วของทุกรุ่น ทั้งนี้ ไม่ต้องจัดเก็บ หากวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วเป็นส่วนหนึ่งของตัวอย่างอ้างอิง และ/หรือตัวอย่างเก็บกันของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

๒.๓ ตัวอย่างอ้างอิง และ/หรือ ตัวอย่างเก็บกันของรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป หรือวัตถุตั้งต้น สามารถใช้ประเมินเหตุการณ์ต่างๆ ได้ เช่น ข้อร้องเรียนด้านคุณภาพผลิตภัณฑ์สมุนไพร ข้อสงสัยเกี่ยวกับความถูกต้องตรงตามทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง การติดฉลาก การบรรจุหีบห่อ หรือรายงานการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพร

๒.๔ บันทึกที่ใช้ในการตรวจสอบกลับของตัวอย่าง ต้องเก็บรักษาและนำมาแสดงเพื่อให้เจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทบทวนได้

๓. ระยะเวลาการจัดเก็บ

๓.๑ ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันแต่ละรุ่นของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องจัดเก็บไว้อย่างน้อย ๑ ปี หลังวันสิ้นอายุ ตัวอย่างอ้างอิงที่เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องบรรจุในวัสดุการบรรจุปฐมภูมิ หรือบรรจุในวัสดุชนิดเดียวกับภาชนะบรรจุปฐมภูมิของผลิตภัณฑ์ที่วางจำหน่าย

๓.๒ ตัวอย่างของวัตถุตั้งต้น (ไม่รวมถึง ตัวทำละลาย ก๊าซ และน้ำที่เป็นวัตถุตั้งต้น) ถ้ามีความคงสภาพดี ต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย ๒ ปี หลังจากปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ถ้าผลความคงสภาพตามที่ระบุในข้อกำหนดสั้นกว่า ระยะเวลาการเก็บอาจจะสั้นกว่า ๒ ปี วัสดุการบรรจุต้องจัดเก็บตลอดอายุการใช้ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

๔. จำนวนตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน

๔.๑ ตัวอย่างอ้างอิงต้องมีจำนวนเพียงพอที่จะทำการตรวจสอบครบถ้วนตามทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้งได้ อย่างน้อย ๒ ครั้ง หากจำเป็นต้องตรวจวิเคราะห์ ต้องใช้ตัวอย่างจากภาชนะบรรจุที่ยังไม่ได้เปิด หากไม่เป็นไปตามกรณีดังกล่าวข้างต้น ต้องมีเหตุอันควรและได้รับความเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

๔.๒ พนักงานเจ้าหน้าที่ผู้อนุญาตอาจกำหนดจำนวนตัวอย่างอ้างอิง และตัวอย่างเก็บกันตามจำนวนที่เห็นสมควร

๔.๓ ตัวอย่างอ้างอิงต้องเป็นตัวแทนของรุ่นผลิตของวัตถุตั้งต้น ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ถูกสุ่มออกมา อาจมีการเก็บตัวอย่างอื่น ๆ เพิ่มเติม เพื่อตรวจติดตามขั้นตอนสำคัญของกระบวนการ เช่น ตอนเริ่มต้นหรือตอนสุดท้ายของกระบวนการผลิต หากรุ่นผลิตมีการดำเนินการบรรจุด้วยวิธีที่แตกต่างกันอย่างชัดเจน เช่น มีการบรรจุในแผงบลิสเตอร์ หรือบรรจุในขวด หรือบรรจุในขวดแก้วและขวดพลาสติก หรือบรรจุในต่างสายการบรรจุกัน ต้องเก็บตัวอย่างเก็บกันอย่างน้อยที่สุดหนึ่งตัวอย่างจากแต่ละวิธีของการบรรจุ หากไม่เป็นไปตามที่กล่าวข้างต้น ต้องมีเหตุอันควร และได้รับการเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

๔.๔ ต้องมั่นใจว่ามีหรือพร้อมที่จะหาสารเคมีและเครื่องมือที่จำเป็นในการวิเคราะห์ได้ เพื่อทดสอบทุกหัวข้อตามที่กำหนดไว้ในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้งได้จนถึง ๑ ปี หลังวันสิ้นอายุของการผลิตรุ่นสุดท้าย

๕. สภาวะการจัดเก็บ

๕.๑ สภาวะการจัดเก็บต้องเป็นไปตามที่กำหนดไว้ในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง เช่น เก็บรักษาในตู้เย็น และหากมีการเปลี่ยนแปลงสภาวะการจัดเก็บต้องได้รับอนุมัติจากพนักงานเจ้าหน้าที่ผู้อนุญาต

๖. ข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษร

๖.๑ ในกรณีที่เจ้าของผู้ได้รับทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร แจ้งรายละเอียด จดแจ้งไม่ใช่นิติบุคคลเดียวกันกับสถานที่ที่รับผิดชอบปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ ความรับผิดชอบสำหรับการสุ่มและจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน ต้องระบุเป็นลายลักษณ์อักษรไว้ในข้อตกลงระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง ตามที่ระบุไว้ในหมวด ๗ การจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ส่วนที่ ๑ และให้นำมาใช้กับกิจกรรมการผลิตหรือการปล่อยผ่านซึ่งดำเนินการที่สถานที่อื่นที่ไม่ใช่สถานที่ที่รับผิดชอบทั้งหมดสำหรับรุ่นผลิตนั้น และข้อตกลงระหว่างสถานที่ต่างๆ ที่รับผิดชอบสุ่มตัวอย่างหรือจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิง/ตัวอย่างเก็บกัน ต้องระบุไว้ในข้อตกลงเป็นลายลักษณ์อักษร

๖.๒ ผู้มีอำนาจหน้าที่ซึ่งเป็นผู้ที่รับรองรุ่นผลิตเพื่อการจำหน่ายต้องให้ความมั่นใจว่าตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันที่เกี่ยวข้องทั้งหมดสามารถเข้าถึงได้ในเวลาที่เหมาะสม ในกรณีจำเป็น การจัดให้มีการเข้าถึงดังกล่าวต้องกำหนดไว้ในข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษร

๖.๓ ในกรณีที่การผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปเกิดขึ้นมากกว่าหนึ่งแห่ง การจัดให้มีข้อตกลงเป็นลายลักษณ์อักษร คือ หัวใจสำคัญของการควบคุมการสุ่มและสถานที่เก็บตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน

๗. ตัวอย่างอ้างอิง - ประเด็นทั่วไป

๗.๑ ตัวอย่างอ้างอิงใช้เพื่อวัตถุประสงค์ในการวิเคราะห์และต้องจัดให้มีใช้ได้อย่างสะดวกสำหรับห้องปฏิบัติการที่มีวิธีการวิเคราะห์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

๘. ตัวอย่างเก็บกัน - ประเด็นทั่วไป

๘.๑ ตัวอย่างเก็บกันต้องเป็นตัวแทนของรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่จำหน่าย และอาจต้องใช้ในการตรวจสอบเพื่อยืนยันคุณสมบัติที่ไม่ใช่ด้านเทคนิค เช่น คุณสมบัติทางกายภาพ ฉลาก และเอกสารกำกับผลิตภัณฑ์สมุนไพรว่ามีความถูกต้องตามทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง ต้องเก็บรักษาตัวอย่างเก็บกันไว้ที่สถานที่ที่เก็บรักษารุ่นผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ผู้มีอำนาจหน้าที่ให้การรับรอง

๘.๒ ตัวอย่างเก็บกันต้องเก็บไว้ในสถานที่ผลิต และพร้อมให้เจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาตรวจสอบ

๘.๓ ในกรณีที่มีแหล่งผลิตมากกว่าหนึ่งแห่งเข้ามาเกี่ยวข้องกับการผลิต การนำเข้า/การบรรจุ/การทดสอบ/การปล่อยผ่านรุ่นผลิต ความรับผิดชอบในการสุ่มและเก็บรักษาตัวอย่างเก็บกันต้องกำหนดไว้ในข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษรระหว่างฝ่ายที่เกี่ยวข้อง

๙. ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันในกรณีที่ผู้ผลิตเลิกกิจการ

๙.๑ ในกรณีที่ผู้รับอนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรเลิกกิจการ หรือถูกสั่งเพิกถอนใบอนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร หากยังมีผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ยังไม่สิ้นอายุอยู่ในตลาด ผู้ผลิตต้องจัดเตรียมรายละเอียดเกี่ยวกับการย้ายตัวอย่างอ้างอิง ตัวอย่างเก็บกัน และเอกสารที่เกี่ยวข้องไปยังสถานที่จัดเก็บที่ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องจัดให้มีการเก็บรักษาตัวอย่างที่น่าพอใจและสามารถเข้าถึงตัวอย่างเพื่อนำมาวิเคราะห์ได้

๙.๒ หากผู้ผลิตไม่อยู่ในฐานะที่สามารถจัดการตามที่จำเป็นได้ อาจมอบหมายให้ผู้ผลิตรายอื่นทำแทนเจ้าของผู้ได้รับการอนุญาตผลิตภัณฑ์สมุนไพรมีหน้าที่ในการมอบหมายดังกล่าว และจัดให้มีข้อมูลที่จำเป็นทั้งหมดแก่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา นอกจากนี้ ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับความเหมาะสมของข้อเสนอการจัดการสำหรับการเก็บรักษาตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน เจ้าของผู้ได้รับการอนุญาตผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องปรึกษากับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กรณีที่ผลิตภัณฑ์ที่วางจำหน่ายอยู่ยังไม่สิ้นอายุ

ภาคผนวก ๒๐ *

การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

คำนำและขอบข่ายของเนื้อหา

๑. หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรฉบับใหม่สอดคล้องกับแนวทาง ICH Q9 เกี่ยวกับการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ โดยให้คำแนะนำแนวทางในการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ซึ่งช่วยให้การปฏิบัติสอดคล้องตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร และข้อกำหนดด้านคุณภาพอื่นๆ ข้อกำหนดนี้ประกอบด้วยหลักการที่จะใช้และทางเลือกสำหรับกระบวนการ วิธีการ และเครื่องมือที่อาจนำมาใช้เมื่อเริ่มดำเนินการตามแนวทางการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพอย่างเป็นทางการ

๒. เพื่อให้มั่นใจว่าเชื่อมโยงกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร หมวด ๑ เกี่ยวกับระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ได้รับการทบทวนเพื่อรวบรวมประเด็นต่างๆของการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพภายในกรอบงานระบบคุณภาพ สำหรับส่วนที่ ๒ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ก็มีการวางแผนการทบทวนที่คล้ายกัน ส่วนอื่นๆ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร อาจมีการปรับเพื่อรวมประเด็นของการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพเข้าไว้เพื่อทบทวนในภาพกว้างของส่วนต่างๆ เหล่านั้นในอนาคต

๓. จากการทบทวนหมวดต่างๆเกี่ยวกับระบบคุณภาพด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ส่วนที่ ๑ และ ๒ การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ จัดเป็นส่วนสำคัญของระบบคุณภาพของผู้ผลิต ภาคผนวก ๒๐ ไม่มีวัตถุประสงค์ที่จะสร้างกฎระเบียบใหม่ หากเป็นเพียงการจัดให้มีรายการวิธีการและเครื่องมือการจัดการความเสี่ยงที่เป็นที่ยอมรับในระดับสากล พร้อมด้วยการใช้งานที่เป็นไปได้ ซึ่งขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของผู้ผลิตแต่ละราย

๔. เป็นที่เข้าใจกันว่าแนวทาง ICH Q9 ได้รับการพัฒนาขึ้นในช่วงแรกเพื่อการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำหรับมนุษย์ การนำแนวทางตามภาคผนวก ๒๐ ไปปฏิบัติ เช่น กระบวนการ วิธีการ

๕. หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรมุ่งเน้นที่ผู้ผลิตเป็นหลัก แต่แนวทาง ICH Q9 มีความเกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์ด้านคุณภาพอื่นๆ รวมถึงการระบุหัวข้อเฉพาะสำหรับหน่วยงานกำกับดูแล

๖. อย่างไรก็ตาม ด้วยเหตุผลของความเชื่อมโยงและความครบถ้วนสมบูรณ์ แนวทาง ICH Q9 จึงนำมาใช้ในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ภาคผนวก ๒๐

บทนำ

๗. หลักการจัดการความเสี่ยงถูกนำมาใช้อย่างมีประสิทธิผลในหลายรูปแบบงานของทั้งภาคธุรกิจและภาครัฐ ซึ่งรวมถึงการเงิน การประกันภัย ความปลอดภัยในการทำงาน การสาธารณสุข การเฝ้าระวังด้านความปลอดภัยในการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพร และหน่วยงานที่ควบคุมอุตสาหกรรมเหล่านี้ แม้ว่าจะมีตัวอย่างการใช้การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพในอุตสาหกรรมผลิตภัณฑ์สมุนไพรในปัจจุบัน แต่ยังมีข้อจำกัดและไม่ได้แสดงถึงการนำการจัดการความเสี่ยงมาใช้อย่างเต็มที่ ถึงแม้ว่าจะให้ความสำคัญต่อระบบคุณภาพแล้วก็ตาม

๘. เป็นที่เข้าใจกันโดยทั่วไปว่าความเสี่ยงถูกกำหนดให้เป็นการรวมกันของความน่าจะเป็นของการเกิดอันตราย และความรุนแรงของอันตรายนั้น อย่างไรก็ตาม การทำความเข้าใจในการใช้การจัดการความเสี่ยงระหว่างผู้มีส่วนได้ส่วนเสียที่หลากหลายเป็นเรื่องยาก เพราะผู้มีส่วนได้ส่วนเสียแต่ละรายอาจรับรู้ถึงโอกาสเกิดอันตรายได้ต่างกัน จึงให้ค่าความน่าจะเป็นต่อแต่ละอันตรายที่แตกต่างกันและระบุลักษณะของระดับความรุนแรงของอันตรายที่เกิดขึ้นแต่ละครั้งแตกต่างกัน ในส่วนที่เกี่ยวกับเภสัชภัณฑ์ถึงแม้จะมีผู้มีส่วนได้ส่วนเสียที่หลากหลาย รวมถึงผู้ป่วยและผู้ประกอบวิชาชีพทางการแพทย์รวมถึงภาครัฐและภาคอุตสาหกรรม การคุ้มครองผู้ป่วยด้วยการ จัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพจึงควรได้รับการพิจารณาให้เป็นเรื่องสำคัญอันดับแรก

๙. การผลิตและการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพรรวมถึงส่วนประกอบ นำมาซึ่งความเสี่ยงในระดับหนึ่ง ความเสี่ยงด้านคุณภาพเป็นเพียงส่วนหนึ่งของความเสี่ยงโดยรวม สิ่งสำคัญคือต้องเข้าใจว่าต้องคงคุณภาพของผลิตภัณฑ์นั้นตลอดวงจรชีวิตผลิตภัณฑ์ เพื่อให้ลักษณะสำคัญของคุณภาพของผลิตภัณฑ์สมุนไพร ยังต้องคงคุณภาพสม่ำเสมอกับที่ใช้ในการศึกษาทางคลินิก การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพที่มีประสิทธิผลทำให้มั่นใจในคุณภาพระดับสูงของผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ให้แก่ผู้ป่วย ด้วยวิธีการเชิงรุกเพื่อระบุและควบคุมปัญหาด้านคุณภาพที่มีโอกาสเกิดขึ้นระหว่างการพัฒนาและการผลิต นอกจากนี้การใช้วิธีการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพช่วยในการตัดสินใจหากเกิดปัญหาด้านคุณภาพขึ้น การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพที่มีประสิทธิผลช่วยให้การตัดสินใจที่ดีขึ้นจากข้อมูลที่มากขึ้น จึงสามารถให้ความมั่นใจแก่ผู้กำกับดูแลถึงความสามารถในการประกันคุณภาพที่ดีของบริษัทในการจัดการกับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น และส่งผลดีต่อขอบเขต และระดับการกำกับดูแลโดยตรงของหน่วยงานกำกับดูแล

๑๐. วัตถุประสงค์ของภาคผนวกนี้เพื่อเสนอการดำเนินการอย่างเป็นระบบในการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ โดยทำหน้าที่เป็นเอกสารพื้นฐานหรือแหล่งข้อมูลที่เป็นอิสระแต่ยังสนับสนุนเอกสารด้านคุณภาพของ ICH อื่นๆ และเสริมแนวปฏิบัติด้านคุณภาพที่มีอยู่ในด้านข้อกำหนด มาตรฐาน และแนวทางปฏิบัติในอุตสาหกรรมผลิตภัณฑ์สมุนไพร ภายใต้บริบทของหน่วยงานกำกับดูแล โดยภาคผนวกนี้ให้แนวทางเกี่ยวกับหลักการและเครื่องมือบางประการของการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพที่สามารถช่วยเพิ่มประสิทธิผลและความสม่ำเสมอในการตัดสินใจตามความเสี่ยงได้มากขึ้น ทั้งผู้กำกับดูแลและภาคอุตสาหกรรมในกรณีที่เกี่ยวกับคุณภาพของสารที่เป็นผลิตภัณฑ์สมุนไพรและผลิตภัณฑ์สมุนไพรตลอดวงจรชีวิตผลิตภัณฑ์ โดยภาคผนวกนี้ไม่มีจุดมุ่งหมายเพื่อสร้างข้อกำหนดใหม่ใดๆ นอกเหนือจากข้อกำหนดด้านกฎระเบียบที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน

๑๑. ไม่จำเป็นต้องใช้กระบวนการจัดการความเสี่ยงอย่างเป็นทางการตลอดเวลา (ใช้เครื่องมือที่ได้รับการยอมรับและ/หรือวิธีการปฏิบัติเช่น มาตรฐานวิธีการปฏิบัติ) แต่การใช้กระบวนการจัดการความเสี่ยงอย่างไม่เป็นทางการ (โดยใช้เครื่องมือทั่วไปและ/หรือวิธีการปฏิบัติ) ถือได้ว่าเป็นที่ยอมรับเช่นกัน

๑๒. การใช้การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพอย่างเหมาะสมช่วยในการปฏิบัติตามข้อกำหนด แต่ภาคอุตสาหกรรมยังคงมีหน้าที่ปฏิบัติตามข้อกำหนด และไม่สามารถใช้การจัดการความเสี่ยงเพื่อทดแทนการสื่อสารระหว่างภาคอุตสาหกรรมและผู้กำกับดูแล

ขอบข่าย

๑๓. แนวทางปฏิบัตินี้ให้หลักการและตัวอย่างของเครื่องมือสำหรับการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับงานด้านคุณภาพทางเภสัชกรรมในด้านต่างๆ ซึ่งรวมถึงการพัฒนา การผลิต การกระจาย การตรวจสอบ และการยื่นเอกสาร/การทบทวนกระบวนการ ตลอดวงจรชีวิตของสารที่เป็นผลิตภัณฑ์สมุนไพร ผลิตภัณฑ์สมุนไพร ผลิตภัณฑ์ทางชีวภาพและผลิตภัณฑ์เทคโนโลยีชีวภาพ (รวมถึงการใช้วัตถุดิบ ตัวทำละลาย สารช่วยทางเภสัชกรรม บรรจุภัณฑ์และวัสดุประเภทฉลากในผลิตภัณฑ์สมุนไพร ผลิตภัณฑ์ทางชีวภาพและผลิตภัณฑ์เทคโนโลยีชีวภาพ)

หลักการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

๑๔. หลักการพื้นฐานสองประการของการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ได้แก่:

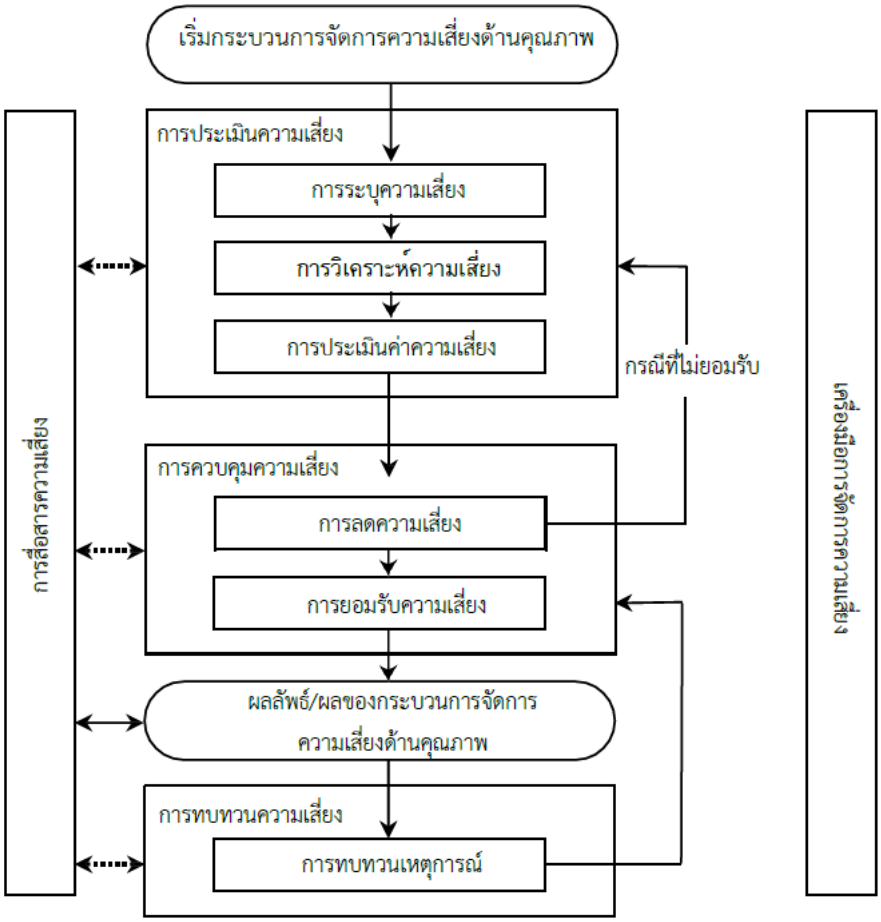
๑๔.๑ การประเมินค่าความเสี่ยงด้านคุณภาพ ควรอยู่บนพื้นฐานของความรู้ทางวิทยาศาสตร์และเชื่อมโยงกับการคุ้มครองผู้ป่วย และ

๑๔.๒ระดับของความพยายาม ความเป็นทางการ และเอกสารประกอบของกระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องสอดคล้องกับระดับความเสี่ยง

กระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพทั่วไป

๑๕. การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพเป็นกระบวนการที่เป็นระบบสำหรับการประเมิน การควบคุม การสื่อสาร และการทบทวนความเสี่ยงต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์สมุนไพรตลอดวงจรชีวิตผลิตภัณฑ์ รูปแบบการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพแสดงไว้ในแผนภาพ (รูปที่ ๑) สามารถใช้รูปแบบอื่นได้ การเน้นแต่ละองค์ประกอบของกรอบการทำงานอาจแตกต่างกันไปในแต่ละกรณี แต่กระบวนการที่มีความแน่นอนสม่ำเสมอจะรวมการพิจารณาองค์ประกอบทั้งหมดในระดับรายละเอียดที่สอดคล้องกับความเสี่ยงเฉพาะนั้น

รูปที่ ๑: ภาพโดยรวมของกระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพโดยทั่วไป



๑๖. จุดตัดสินใจของเครื่องมือจัดการความเสี่ยงไม่ได้แสดงในแผนภาพด้านบน เนื่องจากการตัดสินใจสามารถเกิดขึ้นได้ทุกจุดในกระบวนการ การตัดสินใจเหล่านี้อาจเป็นการย้อนกลับไปสู่ขั้นตอนก่อนหน้าและหาข้อมูลเพิ่มเติม เพื่อปรับเปลี่ยนรูปแบบความเสี่ยง หรือยุติกระบวนการจัดการความเสี่ยงตามข้อมูลที่สนับสนุนการตัดสินใจดังกล่าว

หมายเหตุ: “ไม่ยอมรับ” ในแผนผังไม่เพียงแต่หมายถึงไม่เป็นไปตามข้อกำหนดทางกฎหมาย หรือข้อกำหนดด้านกฎระเบียบเท่านั้น แต่ยังรวมถึงความจำเป็นในการกลับไปทบทวนกระบวนการประเมินความเสี่ยงอีกครั้ง

ความรับผิดชอบ

๑๗.โดยทั่วไปกิจกรรมการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพมักจะดำเนินการโดยทีมสหวิทยาการ แต่ไม่เสมอไป ในการจัดตั้งทีมควรประกอบด้วยผู้เชี่ยวชาญจากสาขาที่เหมาะสม (เช่น หน่วยคุณภาพ ฝ่ายพัฒนาธุรกิจ ฝ่ายวิศวกรรม ฝ่ายทะเบียนผลิตภัณฑ์สมุนไพรและกฎหมาย ฝ่ายดำเนินการผลิต ฝ่ายขายและฝ่ายการตลาด ฝ่ายกฎหมาย ฝ่ายสถิติ และฝ่ายคลินิก) นอกจากนี้ต้องมีบุคคลากรที่มีความรู้เกี่ยวกับกระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพร่วมอยู่ด้วย

๑๘. ผู้มีอำนาจตัดสินใจควร:

๑๘.๑ รับผิดชอบในการประสานงานการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพระหว่างสายงานและแผนกต่างๆ ในองค์กรของตน และ

๑๘.๒ ประกันว่ามีการกำหนด นำไปใช้ และทบทวนกระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพและมีทรัพยากรที่เพียงพอ

การเริ่มกระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

๑๙. การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องครอบคลุมถึงกระบวนการเชิงระบบที่ออกแบบมาเพื่อประสานงาน ช่วยเสริมและทำให้การตัดสินใจตามหลักวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวกับความเสี่ยงพัฒนาขึ้น ขั้นตอนซึ่งใช้ในการเริ่มต้นและวางแผนกระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ อาจรวมถึงสิ่งต่อไปนี้:

๑๙.๑ กำหนดปัญหาและ/หรือคำถามความเสี่ยง รวมถึงสมมติฐานที่เกี่ยวข้อง เพื่อการระบุความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น

๑๙.๒ รวบรวมข้อมูลพื้นฐานและ/หรือข้อมูลเกี่ยวกับภัยที่อาจเกิดขึ้น อันตราย หรือผลกระทบต่อสุขภาพของมนุษย์ที่เกี่ยวข้องกับการประเมินความเสี่ยง

๑๙.๓ ระบุผู้นำและทรัพยากรที่จำเป็น

๑๙.๔ ระบุระยะเวลา ผลงานที่ส่งมอบ และระดับการตัดสินใจที่เหมาะสมสำหรับกระบวนการจัดการความเสี่ยง

การประเมินความเสี่ยง

๒๐. การประเมินความเสี่ยงประกอบด้วยการระบุภัยและการวิเคราะห์และการประเมินค่าความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการได้รับอันตรายเหล่านั้น (ตามที่กำหนดไว้ด้านล่าง) การประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพเริ่มต้นด้วยการระบุปัญหาหรือคำถามความเสี่ยงอย่างชัดเจน เมื่อความเสี่ยงที่เป็นปัญหาได้รับการระบุไว้อย่างชัดเจน เครื่องมือการจัดการความเสี่ยงที่เหมาะสม (ดูตัวอย่างในหัวข้อที่ ๕) และประเภทของข้อมูลที่จำเป็นในการตอบคำถามความเสี่ยงทำให้ระบุปัญหาได้ง่ายขึ้น คำถามพื้นฐานสามข้อที่จะเป็นประโยชน์เพื่อช่วยในการระบุความเสี่ยงอย่างชัดเจนในการประเมินความเสี่ยง ดังนี้:

๒๐.๑ อะไรที่อาจเกิดผิดพลาด

๒๐.๒ โอกาส (ความน่าจะเป็น) ของสิ่งที่จะเกิดคืออะไร

๒๐.๓ ผลกระทบ (ความรุนแรง) คืออะไร

การระบุความเสี่ยง คือการใช้ข้อมูลอย่างเป็นระบบเพื่อระบุภัยที่ได้จากคำถามหรือการอธิบายปัญหาของความเสี่ยง ข้อมูลอาจรวมถึงข้อมูลในอดีต การวิเคราะห์เชิงทฤษฎี ความคิดเห็นที่ได้รับจากข้อมูลและข้อกังวลของผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย การระบุความเสี่ยงจะกล่าวถึงคำถาม “มีอะไรที่อาจเกิดเป็นข้อผิดพลาด” รวมถึงการระบุผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นตามมา ซึ่งเป็นพื้นฐานสำหรับขั้นตอนต่อไปในกระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

๒๒. **การวิเคราะห์ความเสี่ยง** คือการประมาณค่าความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับภัยที่ระบุ เป็นกระบวนการเชิงคุณภาพหรือเชิงปริมาณในการเชื่อมโยงความน่าจะเป็นของการเกิดและความรุนแรงของอันตรายในเครื่องมือการจัดการความเสี่ยงบางประเภท ความสามารถในการตรวจจับอันตราย (ความสามารถในการตรวจจับ) เป็นปัจจัยในการประมาณค่าความเสี่ยงด้วย

๒๓. **การประเมินค่าความเสี่ยง** เป็นการเปรียบเทียบความเสี่ยงที่ระบุและวิเคราะห์ได้กับเกณฑ์ความเสี่ยงที่กำหนด การประเมินค่าความเสี่ยง จะพิจารณาถึงความน่าเชื่อถือของหลักฐานสำหรับคำถามพื้นฐานทั้งสามข้อ

๒๔. ความสม่ำเสมอของชุดข้อมูลมีความสำคัญต่อการประเมินความเสี่ยงที่มีประสิทธิผล เพราะส่งผลต่อคุณภาพของผลลัพธ์ การเปิดเผยสมมติฐานและแหล่งที่มาของความไม่แน่นอนที่สมเหตุสมผลจะช่วยเพิ่มความเชื่อมั่นในผลลัพธ์นี้และ/หรือช่วยระบุข้อจำกัดของการประเมิน ความไม่แน่นอนเกิดจากผลรวมของความรู้ที่ไม่สมบูรณ์เกี่ยวกับกระบวนการและความแปรปรวนที่คาดหวังหรือไม่คาดคิด โดยทั่วไปแหล่งที่มาของความไม่แน่นอน ได้แก่ ความแตกต่างของความรู้ด้านเภสัชศาสตร์ และความเข้าใจกระบวนการ แหล่งที่มาของอันตราย (เช่น รูปแบบความล้มเหลวของกระบวนการ, แหล่งที่มาของความแปรปรวน) และความน่าจะเป็นในการตรวจพบปัญหา

๒๕. ผลลัพธ์ของการประเมินความเสี่ยงเป็นได้ทั้งในรูปแบบของการประมาณค่าความเสี่ยงเชิงปริมาณหรือคำอธิบายเชิงคุณภาพของช่วงระดับความเสี่ยง เมื่อความเสี่ยงแสดงค่าเชิงปริมาณเป็นการแสดงโดยความน่าจะเป็นในเชิงตัวเลข อีกทางหนึ่งความเสี่ยงสามารถแสดงค่าเชิงคุณภาพ เช่น “สูง”, “ปานกลาง” หรือ “ต่ำ” ซึ่งควรกำหนดให้ละเอียดที่สุดเท่าที่จะทำได้ บางครั้ง "คะแนนความเสี่ยง" อาจใช้ในการจัดอันดับความเสี่ยงในการประมาณค่าความเสี่ยงเชิงปริมาณ การประมาณค่าความเสี่ยงจะให้ความน่าจะเป็นของผลกระทบที่เฉพาะเจาะจง โดยพิจารณาจากสถานการณ์ที่ก่อให้เกิดความเสี่ยง ดังนั้นการประมาณค่าความเสี่ยงเชิงปริมาณจึงมีประโยชน์สำหรับผลที่ตามมาเฉพาะในช่วงเวลานั้น อย่างไรก็ตามเครื่องมือการจัดการความเสี่ยงบางประเภทใช้มาตรการความเสี่ยงเชิงเปรียบเทียบ เพื่อพิจารณาระดับความรุนแรงและโอกาสการเกิดร่วมกันเป็นค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ ในระหว่างขั้นตอนของกระบวนการให้คะแนนบางครั้งอาจสามารถประมาณค่าความเสี่ยงเชิงปริมาณร่วมด้วย

การควบคุมความเสี่ยง

๒๖. การควบคุมความเสี่ยงจะรวมถึงการตัดสินใจเพื่อลดและ/หรือยอมรับความเสี่ยง จุดประสงค์ของการควบคุมความเสี่ยงคือการลดความเสี่ยงให้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้ ระดับความพยายามที่ใช้ในการควบคุมความเสี่ยงควรแปลผันตรงกับความสำคัญของความเสี่ยง ผู้ตัดสินใจอาจใช้กระบวนการอื่นๆ เช่น การวิเคราะห์ผลประโยชน์-ต้นทุน เพื่อให้ได้ระดับที่เหมาะสมที่สุดของการควบคุมความเสี่ยง

๒๗. การควบคุมความเสี่ยงจะเน้นที่คำถามต่อไปนี้:

๒๗.๑ ความเสี่ยงอยู่เหนือระดับที่ยอมรับได้หรือไม่

๒๗.๒ สามารถทำอะไรได้บ้างเพื่อลดหรือขจัดความเสี่ยง

๒๗.๓ ความสมดุลที่เหมาะสมระหว่างผลประโยชน์ ความเสี่ยง และทรัพยากรคืออะไร

๒๗.๔ มีความเสี่ยงใหม่เกิดขึ้นจากการควบคุมความเสี่ยงที่ระบุหรือไม่

๒๘. **การลดความเสี่ยง** เน้นที่กระบวนการในการบรรเทาหรือหลีกเลี่ยงความเสี่ยงด้านคุณภาพ

เมื่อความเสี่ยงนั้นสูงเกินระดับที่กำหนด (ยอมรับได้) (ดูรูปที่ ๑) การลดความเสี่ยงอาจรวมถึงการดำเนินการเพื่อลดความรุนแรงและโอกาสการเกิดของอันตราย กระบวนการที่ปรับปรุงการตรวจจับอันตรายและความเสี่ยงด้านคุณภาพอาจใช้เป็นส่วนหนึ่งของกลยุทธ์การควบคุมความเสี่ยงได้เช่นกัน การนำมาตรการลดความเสี่ยงมาใช้อาจนำความเสี่ยงใหม่เข้ามาในระบบหรือเพิ่มความเสี่ยงอื่นที่มีอยู่อย่างมีนัยสำคัญ จึงเป็นการเหมาะสมที่จะทบทวนการประเมินความเสี่ยงเพื่อระบุและประเมินผลการเปลี่ยนแปลงความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นหลังจากนำกระบวนการลดความเสี่ยงไปใช้

๒๙. **การยอมรับความเสี่ยง** คือการตัดสินใจยอมรับความเสี่ยง การยอมรับความเสี่ยงเป็นการตัดสินใจอย่างเป็นทางการที่จะยอมรับความเสี่ยงที่เหลืออยู่ หรือการตัดสินใจไม่ดำเนินการใดๆต่อความเสี่ยงที่เหลืออยู่ที่ไม่ระบุไว้ สำหรับอันตรายบางประเภท แม้แต่แนวทางปฏิบัติด้านการจัดการความเสี่ยงที่มีคุณภาพดีที่สุดก็อาจไม่สามารถขจัดความเสี่ยงได้ทั้งหมด ในสถานการณ์เหล่านี้ อาจเห็นพ้องกันว่าได้มีการใช้กลยุทธ์การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพที่เหมาะสม และความเสี่ยงด้านคุณภาพได้ลดลงเหลือระดับที่ระดับที่กำหนด (ยอมรับได้) ระดับที่ยอมรับได้ (ที่กำหนด) นี้จะขึ้นอยู่กับพารามิเตอร์หลายประการ และควรพิจารณาเป็นรายกรณี

การสื่อสารความเสี่ยง

๓๐. **การสื่อสารความเสี่ยง** คือการแบ่งปันข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงและการจัดการความเสี่ยงระหว่างผู้ตัดสินใจและบุคคลอื่น ฝ่ายต่างๆ สามารถสื่อสารได้ในทุกขั้นตอนของกระบวนการจัดการความเสี่ยง (ดูรูปที่ ๑: ลูกศรเส้นประ) ผลลัพธ์/ผลของกระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพควรได้รับการสื่อสารและบันทึกไว้อย่างเหมาะสม (ดูรูปที่ ๑: ลูกศรเส้นทึบ) การสื่อสารให้รวมถึงการสื่อสารระหว่างฝ่ายที่เกี่ยวข้อง เช่น การสื่อสารระหว่างผู้กำกับดูแลภาครัฐและภาคอุตสาหกรรม การสื่อสารระหว่างภาคอุตสาหกรรมและผู้ป่วย และการสื่อสารภายในบริษัท ภาคอุตสาหกรรมหรือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เป็นต้น ข้อมูลความเสี่ยงต่อคุณภาพที่รวมอยู่อาจเกี่ยวข้องกับการมีอยู่ ลักษณะตามธรรมชาติ รูปแบบ โอกาสการเกิด ความรุนแรง การยอมรับ การควบคุม การจัดการ ความสามารถในการตรวจจับ หรือด้านอื่นๆ ไม่จำเป็นต้องดำเนินการสื่อสารสำหรับการยอมรับความเสี่ยงทุกกรณี การสื่อสารที่เกี่ยวข้องกับการตัดสินใจเรื่องการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพระหว่างภาคอุตสาหกรรมและสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจดำเนินการผ่านช่องทางที่มีอยู่ตามที่ระบุไว้ในกฎหมายและแนวทางปฏิบัติ

การทบทวนความเสี่ยง

๓๑. การจัดการความเสี่ยงต้องเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการจัดการด้านคุณภาพอย่างต่อเนื่อง ควรมีการนำวิธีการในการทบทวนหรือตรวจติดตามมาใช้

๓๒. ผลลัพธ์/ผลของกระบวนการจัดการความเสี่ยงต้องมีการทบทวนเพื่อนำความรู้ใหม่และประสบการณ์ใหม่ๆ มาพิจารณา เมื่อเริ่มกระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ควรนำเหตุการณ์ที่อาจส่งผลกระทบต่อการตัดสินใจจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพเดิมมาร่วมพิจารณาใช้งาน แม้ว่าเหตุการณ์เหล่านี้จะมีการวางแผนไว้ (เช่น ผลของการทบทวนผลิตภัณฑ์ การตรวจสอบ การตรวจประเมิน การควบคุมการเปลี่ยนแปลง) หรือไม่มี

การวางแผนไว้ (เช่น การสืบสวนหาสาเหตุหลักของข้อผิดพลาด การเรียกคืน) ความถี่ของการทบทวนใดๆ ควรขึ้นอยู่กับระดับความเสี่ยง การทบทวนความเสี่ยงอาจรวมถึงการพิจารณาใหม่ของการตัดสินใจของการยอมรับความเสี่ยง (ส่วนที่ ๔.๔)

วิธีการจัดการความเสี่ยง

๓๓. การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพช่วยสนับสนุนการตัดสินใจโดยใช้แนวทางที่เป็นวิทยาศาสตร์และสามารถปฏิบัติได้ โดยต้องมีการบันทึกเป็นเอกสาร มีความโปร่งใส และทำซ้ำได้ เพื่อบรรลุขั้นตอนต่างๆ ของกระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพโดยอาศัยความรู้ปัจจุบันเกี่ยวกับการประเมินโอกาสการเกิด ความรุนแรง และบางครั้งอาจรวมถึงความสามารถในการตรวจจับความเสี่ยง

๓๔. โดยทั่วไป ความเสี่ยงต่อคุณภาพจะได้รับการประเมินและจัดการในหลายวิธีที่ไม่เป็นทางการ (ตามประสบการณ์และ/หรือวิธีการปฏิบัติการภายใน) โดยอ้างอิงจากการรวบรวมข้อสังเกต แนวโน้ม และข้อมูลอื่นๆ เป็นต้น วิธีการดังกล่าวสามารถให้ข้อมูลที่มีประโยชน์ซึ่งอาจสนับสนุนหัวข้อต่างๆ เช่น การจัดการข้อร้องเรียน ข้อบกพร่องด้านคุณภาพ ความเบี่ยงเบน และการจัดสรรทรัพยากร

๓๕. นอกจากนี้ อุตสาหกรรมผลิตภัณฑ์สมุนไพรและผู้กำกับดูแลสามารถประเมินและจัดการความเสี่ยงโดยใช้เครื่องมือการจัดการความเสี่ยงที่ได้รับการยอมรับและ/หรือวิธีการปฏิบัติภายใน (เช่นมาตรฐาน วิธีการปฏิบัติ) ด้านล่างนี้เป็นรายการเครื่องมือบางส่วน (รายละเอียดเพิ่มเติมในภาคผนวก ๑ และหมวด ๘):

๓๕.๑ วิธีการจัดการความเสี่ยงแบบพื้นฐาน (ผังงาน ใบตรวจสอบ ฯลฯ)

๓๕.๒ การวิเคราะห์รูปแบบความล้มเหลวและผลกระทบ (FMEA)

๓๕.๓ การวิเคราะห์รูปแบบความล้มเหลว ผลกระทบ และภาวะวิกฤต (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis หรือ FMECA)

๓๕.๔ การวิเคราะห์ความผิดพลาดด้วยแผนภาพต้นไม้ (Fault Tree Analysis หรือ FTA)

๓๕.๕ การวิเคราะห์ภัยและจุดวิกฤตที่ต้องควบคุม (HACCP)

๓๕.๖ การวิเคราะห์ภัยและความสามารถในการปฏิบัติงาน (HAZOP)

๓๕.๗ การวิเคราะห์ภัยเบื้องต้น (PHA)

๓๕.๘ การจัดอันดับและการกรองความเสี่ยง

๓๕.๙ เครื่องมือสนับสนุนทางสถิติ

๓๖. เครื่องมือเหล่านี้เหมาะสมกับการใช้งานที่เกี่ยวกับคุณภาพของสารที่เป็นผลิตภัณฑ์สมุนไพรและผลิตภัณฑ์สมุนไพร สามารถใช้วิธีการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพร่วมกับเครื่องมือสนับสนุนทางสถิติได้ (เช่น การประเมินความเสี่ยงตามความน่าจะเป็น) การใช้ร่วมกันจะช่วยให้มีความยืดหยุ่นและช่วยเสริมในการใช้หลักการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

๓๗. ระดับความเข้มงวดและความเป็นทางการของการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องสะท้อนถึงความรู้ที่มีอยู่และต้องสัมพันธ์กับความซับซ้อนและ/หรือภาวะวิกฤตของประเด็นที่ต้องได้รับการแก้ไข

การบูรณาการการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพเข้ากับการดำเนินงานของอุตสาหกรรมและหน่วยงานกำกับดูแล

๓๘. การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพเป็นกระบวนการที่สนับสนุนการตัดสินใจตามหลักวิทยาศาสตร์และในทางปฏิบัติเมื่อบูรณาการเข้ากับระบบคุณภาพ (ดูภาคผนวก ๒[๑]) ตามที่ระบุไว้ในบทนำ การใช้การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพอย่างเหมาะสม แต่ภาคอุตสาหกรรมยังคงมีหน้าที่ปฏิบัติตามข้อกำหนดด้านกฎระเบียบ อย่างไรก็ตามการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพที่มีประสิทธิผลช่วยในการตัดสินใจที่ดีขึ้นจากข้อมูลที่มากขึ้น จึงสามารถให้ความมั่นใจกับผู้กำกับดูแลถึงความสามารถที่ดีของบริษัทในการจัดการกับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นและส่งผลดีต่อขอบเขตและระดับของการกำกับดูแลโดยตรงของหน่วยงานกำกับดูแล นอกจากนี้ การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพสามารถช่วยให้ทุกฝ่ายบริหารการใช้ทรัพยากรได้ดีขึ้น

๓๙. การฝึกอบรมบุคลากรทั้งในอุตสาหกรรมและหน่วยงานกำกับดูแลเกี่ยวกับกระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพช่วยให้เข้าใจกระบวนการตัดสินใจได้ดีขึ้นและสร้างความมั่นใจในผลลัพธ์ของการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

๔๐. การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพควรบูรณาการเข้ากับการดำเนินงานที่มีอยู่และจัดทำเอกสารอย่างเหมาะสม ภาคผนวก ๒ แสดงตัวอย่างสถานการณ์ที่การใช้กระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพอาจให้ข้อมูลที่สามารถนำไปใช้ในการดำเนินการด้านเภสัชกรรมต่างๆ ได้ ตัวอย่างเหล่านี้มีไว้เพื่อวัตถุประสงค์ในการอธิบายเท่านั้น และไม่ได้เป็นรายการที่ครอบคลุมสถานการณ์ทั้งหมด ตัวอย่างเหล่านี้ไม่ได้มีจุดประสงค์เพื่อสร้างความคาดหวังใหม่ใดๆ นอกเหนือไปจากข้อกำหนดที่ระบุไว้ในระเบียบข้อบังคับปัจจุบัน

๔๑. ตัวอย่างสำหรับการดำเนินการด้านอุตสาหกรรมและการกำกับดูแล (ดูภาคผนวก ๒[๑]):

๔๑.๑ การบริหารจัดการคุณภาพ

๔๒. ตัวอย่างสำหรับการดำเนินการและกิจกรรมด้านอุตสาหกรรม (ดูภาคผนวก ๒[๑]):

๔๒.๑ การพัฒนา

๔๒.๒ สิ่งอำนวยความสะดวก อุปกรณ์ และระบบสนับสนุนการผลิต

๔๒.๓ การจัดการวัตถุ

๔๒.๔ การดำเนินการผลิต

๔๒.๕ การควบคุมในห้องปฏิบัติการและการทดสอบความคงสภาพ

๔๒.๖ การบรรจุหีบห่อและการติดฉลาก

๔๓. ตัวอย่างสำหรับการดำเนินการด้านกำกับดูแล (ดูภาคผนวก ๒[๑]):

๔๓.๑ กิจกรรมการตรวจสอบและประเมินผล

---

๑ ภาคผนวก ๒ หมายถึง Annex 2A และ Annex 2B ของเอกสาร Guide to Good Manufaturing Practice for Medicinal Products (PE 009-16 part 1)

๔๔. แม้ว่าการตัดสินใจด้านกฎระเบียบยังคงดำเนินการอย่างต่อเนื่องในภูมิภาค ความเข้าใจและการประยุกต์ใช้หลักการการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพร่วมกันจะช่วยสร้างความเชื่อมั่นและส่งเสริมการตัดสินใจที่มีความสอดคล้องกันมากขึ้นระหว่างผู้กำกับดูแลบนพื้นฐานของข้อมูลเดียวกัน ความร่วมมือนี้มีความสำคัญในการพัฒนานโยบายและแนวทางปฏิบัติที่บูรณาการและสนับสนุนการดำเนินการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

คำจำกัดความ

ผู้มีอำนาจตัดสินใจ บุคคลที่มีความสามารถและอำนาจในการตัดสินใจเกี่ยวกับการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพอย่างเหมาะสมและทันท่วงที

ความสามารถในการตรวจจับ (Detectability) ความสามารถในการค้นพบหรือกำหนดความมีอยู่ การปรากฏหรือข้อเท็จจริงของภัย

อันตราย (Harm) ความเสียหายต่อสุขภาพ รวมถึงความเสียหายที่อาจเกิดขึ้นจากการสูญเสียคุณภาพหรือความพร้อมในการจัดจำหน่ายของผลิตภัณฑ์

ภัย (Hazard) แหล่งที่มาของอันตรายที่อาจเกิดขึ้น (ISO/IEC Guide 51)

วงจรชีวิตผลิตภัณฑ์ ทุกขั้นตอนในชีวิตของผลิตภัณฑ์ตั้งแต่การเริ่มพัฒนาจนถึงการออกสู่ตลาดจนกระทั่งการเลิกผลิตผลิตภัณฑ์นั้น

คุณภาพ ระดับคุณสมบัติเฉพาะของผลิตภัณฑ์ ระบบหรือกระบวนการที่สามารถตอบสนองต่อข้อกำหนด (ดูคำจำกัดความ ICH Q6A โดยเฉพาะสำหรับ "คุณภาพ" ของสารที่เป็นผลิตภัณฑ์สมุนไพรและผลิตภัณฑ์สมุนไพร)

การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ กระบวนการที่เป็นระบบสำหรับการประเมิน ควบคุม สื่อสาร และทบทวนความเสี่ยงต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์สมุนไพรตลอดวงจรชีวิตผลิตภัณฑ์

ระบบคุณภาพ ผลรวมทุกด้านของระบบที่นำนโยบายคุณภาพไปปฏิบัติเพื่อให้มั่นใจว่าคุณภาพเป็นไปตามวัตถุประสงค์

ข้อกำหนด ความต้องการหรือความคาดหวังที่ชัดเจนหรือโดยนัยของผู้ป่วยหรือผู้แทนของผู้ป่วย (เช่น ผู้ประกอบวิชาชีพด้านการแพทย์ ผู้กำกับดูแล และผู้ออกกฎหมาย) ในเอกสารนี้ ข้อกำหนดไม่ได้หมายถึงเฉพาะข้อกำหนดทางกฎหมาย หรือข้อกำหนดด้านกฎระเบียบเท่านั้น แต่ยังหมายถึงความต้องการและความคาดหวังดังกล่าวด้วย

ความเสี่ยง การรวมกันของความน่าจะเป็นของการเกิดอันตราย และความรุนแรงของอันตรายนั้น (ISO/IEC Guide 51)

การยอมรับความเสี่ยง การตัดสินใจยอมรับความเสี่ยง (ISO Guide 73)

การวิเคราะห์ความเสี่ยง การประมาณค่าความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับภัยที่ระบุ

การประเมินความเสี่ยง กระบวนการที่เป็นระบบในการจัดการข้อมูลเพื่อสนับสนุนการตัดสินใจเกี่ยวกับความเสี่ยงที่ดำเนินการภายในกระบวนการจัดการความเสี่ยง ประกอบด้วยการระบุภัยและการวิเคราะห์และประเมินค่าความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการได้รับภัยเหล่านั้น

การสื่อสารความเสี่ยง การแบ่งปันข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงและการจัดการความเสี่ยงระหว่างผู้ตัดสินใจและผู้มีส่วนได้ส่วนเสียอื่นๆ

การควบคุมความเสี่ยง การดำเนินการตามการตัดสินใจจัดการความเสี่ยง (ISO Guide 73)

การประเมินค่าความเสี่ยง การเปรียบเทียบความเสี่ยงที่ประมาณค่าไว้กับเกณฑ์ความเสี่ยงที่กำหนดโดยใช้การค่าเชิงปริมาณหรือระดับเชิงคุณภาพเพื่อพิจารณาความสำคัญของความเสี่ยง

การระบุความเสี่ยง การใช้ข้อมูลอย่างเป็นระบบเพื่อระบุแหล่งที่มาของอันตรายที่อาจเกิดขึ้น (ภัย) โดยอ้างอิงถึงคำถามเกี่ยวกับความเสี่ยงหรือคำอธิบายปัญหา

การจัดการความเสี่ยง การนำนโยบายการจัดการคุณภาพ วิธีการปฏิบัติ และการปฏิบัติไปใช้อย่างเป็นระบบในงานการประเมิน การควบคุม การสื่อสารและทบทวนความเสี่ยง

การลดความเสี่ยง การดำเนินการที่ดำเนินการเพื่อลดความน่าจะเป็นของการเกิดอันตรายและความรุนแรงของอันตรายนั้น

การทบทวนความเสี่ยง การทบทวนหรือตรวจติดตามผลลัพธ์และผลของกระบวนการจัดการความเสี่ยงโดยพิจารณาความรู้และประสบการณ์ใหม่เกี่ยวกับความเสี่ยงตามความเหมาะสม

ความรุนแรง การวัดผลจากภัยที่อาจเกิดขึ้น

ผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย บุคคล กลุ่ม หรือองค์กรใดๆ ที่สามารถส่งผลกระทบหรือได้รับผลกระทบ หรือรับรู้ว่าตนเองได้รับผลกระทบจากความเสี่ยง ผู้ตัดสินใจอาจเป็นผู้มีส่วนได้ส่วนเสียด้วย สำหรับวัตถุประสงค์ของแนวปฏิบัตินี้ ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียหลักคือผู้ป่วย ผู้ประกอบวิชาชีพด้านการแพทย์ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และภาคอุตสาหกรรม

แนวโน้ม คำศัพท์ทางสถิติที่หมายถึงทิศทางหรืออัตราการเปลี่ยนแปลงของตัวแปร

เอกสารอ้างอิง

1. ICH Q8 Pharmaceutical development
2. ISO/IEC Guide 73:2002 - Risk Management - Vocabulary - Guidelines for use in Standards
3. ISO/IEC Guide 51:1999 - Safety Aspects - Guideline for their inclusion in standards
4. Process Mapping by the American Productivity & Quality Center 2002, ISBN 1928593739
5. IEC 61025 - Fault Tree Analysis (FTA)
6. IEC 60812 Analysis Techniques for system reliability4Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA)
7. Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2nd Edition 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983

8. Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press ISBN 0849319102
9. The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R.Beauregard 1996 ISBN 0527763209
10. WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals
11. IEC 61882 - Hazard Operability Analysis (HAZOP)
12. ISO 14971:2000 - Application of Risk Management to Medical Devices
13. ISO 7870:1993 - Control Charts
14. ISO 7871:1997 - Cumulative Sum Charts
15. ISO 7966:1993 - Acceptance Control Charts
16. ISO 8258:1991 - Shewhart Control Charts
17. What is Total *Quality Control?; The Japanese Way,* Kaoru Ishikawa (Translated by David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339

ส่วนแนบท้ายเอกสาร ๑: วิธีการและเครื่องมือในการจัดการความเสี่ยง

วัตถุประสงค์ของส่วนแนบท้ายเอกสารนี้เป็นการให้ภาพรวมทั่วไปและข้อมูลอ้างอิงสำหรับเครื่องมือหลักบางประการที่อาจใช้ในการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพโดยภาคอุตสาหกรรมและผู้กำกับดูแล ได้รวมเอกสารอ้างอิงเพื่อช่วยเพิ่มความรู้และรายละเอียดเกี่ยวกับเครื่องมือเฉพาะนั้น แต่รายการนี้ไม่ใช่รายการที่ครอบคลุมทั้งหมด ที่สำคัญคือไม่มีเครื่องมือใดเครื่องมือหนึ่งหรือชุดเครื่องมือที่สามารถประยุกต์ใช้ได้กับทุกสถานการณ์ในการปฏิบัติการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

๑.๑ วิธีการพื้นฐานที่ช่วยในการจัดการความเสี่ยง

บางวิธีการการง่ายๆ ที่ใช้กันทั่วไปในองค์ประกอบของการจัดการจัดการความเสี่ยงโดยการรวบรวมข้อมูลและช่วยในการตัดสินใจ ได้แก่:

(๑) ผังงาน

(๒) ใบตรวจสอบ

(๓) แผนผังกระบวนการ

(๔) แผนภาพสาเหตุและผล (หรือเรียกว่าแผนภาพอิชิกาวาหรือแผนภาพก้างปลา)

๑.๒ การวิเคราะห์รูปแบบความล้มเหลวและผลกระทบ (FMEA)

การประเมินรูปแบบความล้มเหลวที่อาจเกิดขึ้นสำหรับกระบวนการต่างๆ และผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นต่อผลลัพธ์และ/หรือสมรรถนะของผลิตภัณฑ์ เมื่อระบุรูปแบบความล้มเหลวแล้ว สามารถใช้ในการลดความเสี่ยงเพื่อกำจัด ยับยั้ง ลด หรือควบคุม ความล้มเหลวที่อาจเกิดขึ้นได้ โดยอาศัยความเข้าใจในผลิตภัณฑ์และกระบวนการด้วยวิธีการแบ่งกระบวนการที่ซับซ้อนออกเป็นขั้นตอนย่อยเพื่อที่จัดการได้ เป็นเครื่องมือ

ที่มีประสิทธิภาพในการสรุปรูปแบบความล้มเหลว ปัจจัยที่ทำให้เกิดความล้มเหลว และผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นจากความล้มเหลวเหล่านี้

การประยุกต์ใช้

สามารถใช้ในการจัดลำดับความสำคัญของความเสี่ยงและตรวจติดตามประสิทธิผลของกิจกรรมควบคุมความเสี่ยง สามารถนำไปใช้กับเครื่องมือและสิ่งอำนวยความสะดวก และอาจใช้ในการวิเคราะห์การดำเนินการผลิตและผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการ ด้วยการระบุองค์ประกอบ/การดำเนินงานภายในระบบที่ทำให้ระบบเกิดความบกพร่อง ผลลัพธ์/ผลของการวิเคราะห์รูปแบบความล้มเหลวและผลกระทบสามารถใช้เป็นพื้นฐานสำหรับการออกแบบหรือการวิเคราะห์เพิ่มเติมหรือเพื่อเป็นแนวทางการจัดสรรทรัพยากร

๑.๓ การวิเคราะห์ รูปแบบความล้มเหลว ผลกระทบ และภาวะวิกฤติ (FMECA)

อาจขยายขอบเขต FMEA ให้ครอบคลุมการสืบสวนระดับความรุนแรงของผลกระทบ โอกาสที่จะเกิดและความสามารถในการตรวจจับตามลำดับ จะกลายเป็นการวิเคราะห์รูปแบบความล้มเหลว ผลกระทบและความวิกฤติ (FMECA) เพื่อให้การวิเคราะห์ดังกล่าวสามารถดำเนินการได้ ต้องจัดทำข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการไว้ สามารถระบุแหล่งที่ดำเนินการป้องกันเพิ่มเติมที่เหมาะสมเพื่อลดความเสี่ยงให้น้อยที่สุด

การประยุกต์ใช้

อุตสาหกรรมผลิตภัณฑ์สมุนไพรส่วนส่วนใหญ่ใช้การวิเคราะห์ รูปแบบความล้มเหลว ผลกระทบและภาวะวิกฤติ (FMECA) สำหรับความล้มเหลวและความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิต อย่างไรก็ตามไม่ได้จำกัดเฉพาะการใช้งานนี้เท่านั้น ผลลัพธ์ของ FMECA คือ "คะแนน" ความเสี่ยงเกี่ยวข้องสำหรับแต่ละรูปแบบความล้มเหลว ซึ่งใช้ในการจัดลำดับรูปแบบบนพื้นฐานของความเสี่ยงสัมพันธ์

๑.๔ การวิเคราะห์ความผิดพลาดด้วยแผนภาพต้นไม้ (FTA)

เครื่องมือการวิเคราะห์ความผิดพลาดด้วยแผนภาพต้นไม้ (FTA) เป็นวิธีการที่สมมติว่าการทำงานของผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการล้มเหลว ด้วยการประเมินความล้มเหลวระบบ (หรือระบบย่อย) ทีละอย่างแล้วรวมสาเหตุของความล้มเหลวหลายประการโดยการระบุห่วงโซ่ของสาเหตุ ในแต่ละระดับของแผนผังต้นไม้การรวมกันของรูปแบบความผิดพลาดจะถูกอธิบายด้วยตัวดำเนินการทางตรรกะ (AND, OR, ฯลฯ) ด้วยอาศัยความเข้าใจในกระบวนการของผู้เชี่ยวชาญในการระบุปัจจัยสาเหตุ

การประยุกต์ใช้

สามารถใช้ในการกำหนดเส้นทางไปสู่สาเหตุที่แท้จริงของความล้มเหลว ในการสืบสวนข้อร้องเรียนหรือความเบี่ยงเบนเพื่อให้เข้าใจสาเหตุที่แท้จริงอย่างครบถ้วน และเพื่อให้มั่นใจว่าการปรับปรุงที่กำหนดไว้จะแก้ไขปัญหาได้อย่างสมบูรณ์และไม่นำไปสู่ปัญหาอื่นๆ (เช่น แก้ปัญหาหนึ่งแต่ก่อให้เกิดปัญหาอื่น) การวิเคราะห์แผนผังความผิดพลาดผังต้นไม้เป็นเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพในการประเมินว่าปัจจัยหลายอย่างส่งผลต่อปัญหาที่กำหนดอย่างไร รวมถึงการแสดงภาพของรูปแบบความล้มเหลว มีประโยชน์ทั้งสำหรับการประเมินความเสี่ยงและในแผนการตรวจติดตาม

๑.๕ การวิเคราะห์ภัยและจุดวิกฤติที่ต้องควบคุม (HACCP)

การวิเคราะห์ภัยและจุดวิกฤติที่ต้องควบคุม (HACCP) เป็นเครื่องมือที่เป็นระบบเชิงรุก และเชิงป้องกัน สำหรับการรับรองคุณภาพ ความน่าเชื่อถือ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ (ดู WHO Technical Report Series No 908, 2003 ภาคผนวก ๗) เป็นวิธีการที่มีโครงสร้างซึ่งใช้หลักการทางเทคนิคและวิทยาศาสตร์ในการวิเคราะห์ ประเมิน ป้องกัน และควบคุมความเสี่ยงหรือผลกระทบที่ไม่พึงประสงค์ของอันตรายเนื่องจากการออกแบบ การพัฒนา การผลิต และการใช้ผลิตภัณฑ์

การวิเคราะห์ภัยและจุดวิกฤติที่ต้องควบคุม ประกอบด้วยเจ็ดขั้นตอนดังต่อไปนี้:

(๑) ดำเนินการวิเคราะห์ภัยและระบุมาตรการป้องกันสำหรับแต่ละขั้นตอนของกระบวนการ

(๒) กำหนดจุดควบคุมวิกฤต

(๓) กำหนดขีดจำกัดวิกฤต

(๔) จัดทำระบบเพื่อตรวจติดตามจุดควบคุมวิกฤต

(๕) กำหนดการดำเนินการแก้ไขเมื่อการตรวจติดตามระบุว่าจุดควบคุมวิกฤตไม่อยู่ในสถานะของการควบคุม

(๖) จัดทำระบบเพื่อทวนสอบว่าระบบการวิเคราะห์ภัยและจุดวิกฤติที่ต้องควบคุม (HACCP) ได้ทำงานอย่างมีประสิทธิภาพ

(๗) จัดทำระบบการเก็บบันทึก

การประยุกต์ใช้

การวิเคราะห์ภัยและจุดวิกฤติที่ต้องควบคุม อาจถูกใช้เพื่อระบุและจัดการความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับอันตรายทางกายภาพ เคมี และชีวภาพ (รวมถึงการปนเปื้อนทางจุลชีววิทยา) วิธีนี้มีประโยชน์มากที่สุดเมื่อเข้าใจเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์และกระบวนการที่ครอบคลุมเพียงพอที่จะสนับสนุนการระบุจุดควบคุมวิกฤต ผลลัพธ์ของการวิเคราะห์ การวิเคราะห์ภัยและจุดวิกฤติที่ต้องควบคุม (HACCP) คือข้อมูลการจัดการความเสี่ยงที่ช่วยในการตรวจติดตามจุดวิกฤตไม่เพียงแต่ในกระบวนการผลิตแต่ยังรวมถึงในระยะอื่นๆ ของวงจรชีวิต

๑.๖ การวิเคราะห์ภัยและความสามารถในการปฏิบัติงาน (HAZOP)

การวิเคราะห์ภัยและความสามารถในการปฏิบัติงาน (HAZOP) (ดู IEC 61882) วิธีนี้อยู่บนพื้นฐานของทฤษฎีที่สันนิษฐานว่าเหตุการณ์ความเสี่ยงเกิดจากการเบี่ยงเบนของการออกแบบหรือวัตถุประสงค์ในการดำเนินงาน เป็นเทคนิคการระดมความคิดอย่างเป็นระบบเพื่อระบุภัยโดยใช้ (ไม่, มากขึ้น, นอกเหนือจาก, ส่วนหนึ่งของ, ฯลฯ) มาใช้กับพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้อง (เช่น การปนเปื้อน, อุณหภูมิ) เพื่อช่วยระบุการเบี่ยงเบนที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้งานปกติหรือวัตถุประสงค์ในการออกแบบ จากทีมผู้เชี่ยวชาญที่ครอบคลุมการออกแบบ กระบวนการหรือผลิตภัณฑ์และการประยุกต์ใช้

การประยุกต์ใช้

การวิเคราะห์ภัยและความสามารถในการปฏิบัติงาน (HAZOP) สามารถนำไปใช้กับกระบวนการผลิต รวมถึงการจ้างผลิตจากหน่วยงานภายนอกและคิดสูตรตำรับ ตลอดจนผู้ส่งมอบวัตถุตั้งต้นหรือส่วนประกอบ เครื่องมือและสิ่งอำนวยความสะดวกสำหรับสารตั้งต้น และผลิตภัณฑ์สมุนไพร นอกจากนี้นำไปใช้เบื้องต้นในอุตสาหกรรมผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อประเมินภัยจากความปลอดภัยของกระบวนการ เช่นเดียวกับกรณีของการวิเคราะห์ภัยและจุดวิกฤติที่ต้องควบคุม (HACCP) ผลลัพธ์ของการวิเคราะห์ภัยและความสามารถในการปฏิบัติงาน (HAZOP) คือเป็นการจัดการความเสี่ยงของรายการการดำเนินงานที่วิกฤต ช่วยในการตรวจติดตามจุดวิกฤตในกระบวนการผลิตเป็นประจำ

๑.๗ การวิเคราะห์ภัยเบื้องต้น (PHA)

เป็นเครื่องมือในการวิเคราะห์ที่อยู่บนพื้นฐานของการประยุกต์ใช้ประสบการณ์หรือความรู้ก่อนหน้าเกี่ยวกับภัยหรือความล้มเหลวเพื่อระบุอันตรายในอนาคต สถานการณ์อันตรายและเหตุการณ์ที่อาจก่อให้เกิดอันตราย รวมถึงเพื่อประมาณความน่าจะเป็นของการเกิดขึ้นสำหรับกิจกรรม สิ่งอำนวยความสะดวก ผลิตภัณฑ์หรือระบบที่กำหนด เครื่องมือนี้ประกอบด้วย: ๑) การระบุความเป็นไปได้ที่เหตุการณ์ความเสี่ยงจะเกิดขึ้น ๒) การประเมินเชิงคุณภาพของขอบเขตของการบาดเจ็บหรือความเสียหายต่อสุขภาพที่อาจเกิดขึ้น และ ๓) การจัดอันดับภัยโดยใช้การรวมกันระหว่างความรุนแรงและความน่าจะเป็นของการเกิดขึ้น และ ๔) การระบุมาตรการแก้ไขที่เป็นไปได้

การประยุกต์ใช้

อาจมีประโยชน์เมื่อวิเคราะห์ระบบที่มีอยู่หรือจัดลำดับความสำคัญของภัยที่สถานการณ์ที่ไม่อำนวยให้ใช้เทคนิคที่ครอบคลุมมากขึ้น สามารถใช้สำหรับการออกแบบผลิตภัณฑ์ กระบวนการ และสิ่งอำนวยความสะดวก รวมถึงการประเมินประเภทของภัยสำหรับประเภทผลิตภัณฑ์ทั่วไป จากนั้นคือกลุ่มผลิตภัณฑ์และท้ายที่สุดคือผลิตภัณฑ์เฉพาะ มักใช้ในช่วงต้นของการพัฒนาโครงการที่มีข้อมูลเกี่ยวกับรายละเอียดการออกแบบหรือขั้นตอนการดำเนินงานน้อย ดังนั้น มักจะเป็นตัวนำร่องไปสู่การศึกษาเพิ่มเติม โดยทั่วไปภัยที่ระบุใน PHA จะได้รับการประเมินเพิ่มเติมด้วยเครื่องมือการจัดการความเสี่ยงอื่น เช่น เครื่องมือที่มีในภาคผนวกนี้

๑.๘ การจัดอันดับและการกรองความเสี่ยง

การจัดอันดับและการกรองความเสี่ยงเป็นเครื่องมือสำหรับเปรียบเทียบและจัดอันดับความเสี่ยง การจัดอันดับความเสี่ยงของระบบที่ซับซ้อนมักต้องประเมินปัจจัยเชิงปริมาณและเชิงคุณภาพที่หลากหลายสำหรับแต่ละความเสี่ยง เครื่องมือนี้เกี่ยวข้องกับการแบ่งคำถามความเสี่ยงพื้นฐานออกเป็นส่วนประกอบมากเท่าที่จำเป็นเพื่อรวบรวมปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยง ปัจจัยเหล่านี้ถูกรวมเข้าด้วยกันเป็นคะแนนความเสี่ยงสัมพัทธ์เดียวซึ่งสามารถนำไปใช้สำหรับการจัดอันดับความเสี่ยง เพื่อใช้ปรับขนาดหรือปรับการจัดอันดับความเสี่ยงให้เข้ากับวัตถุประสงค์ของการจัดการหรือนโยบาย

การประยุกต์ใช้

การจัดอันดับและการกรองความเสี่ยงสามารถใช้เพื่อจัดลำดับความสำคัญของการตรวจสอบ /การตรวจประเมินของโรงงานผลิตโดยหน่วยงานกำกับดูแล (สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา) หรือภาคอุตสาหกรรม วิธีการนี้มีประโยชน์อย่างยิ่งในสถานการณ์ที่กลุ่มความเสี่ยงและผลกระทบที่เกี่ยวข้องที่ต้องจัดการมีความหลากหลายและยากที่จะเปรียบเทียบโดยใช้เครื่องมือเดียว การจัดอันดับความเสี่ยงมีประโยชน์ที่ฝ่ายบริหารจำเป็นต้องประเมินทั้งความเสี่ยงที่ประเมินเชิงปริมาณและเชิงคุณภาพภายในกรอบองค์กรเดียวกัน

๑.๙ เครื่องมือสนับสนุนทางสถิติ

เครื่องมือทางสถิติสนับสนุนและช่วยในการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ช่วยให้การประเมินข้อมูลอย่างมีประสิทธิผล ช่วยในการกำหนดความสำคัญของชุดข้อมูล และช่วยให้การตัดสินใจมีความน่าเชื่อถือมากขึ้น รายการของเครื่องมือทางสถิติหลักที่ใช้กันทั่วไปในอุตสาหกรรมผลิตภัณฑ์สมุนไพรมีดังนี้:

(๑) แผนภูมิควบคุม เช่น

(๑.๑) แผนภูมิควบคุมการยอมรับ (ดู ISO 7966)

(๑.๒) แผนภูมิควบคุมด้วยค่าเฉลี่ยเลขคณิตและขีดจำกัดคำเตือน (ดู ISO 7873)

(๑.๓) แผนภูมิผลรวมสะสม (ดู ISO 7871)

(๑.๔) แผนภูมิควบคุมชิวฮาร์ต (ดู ISO 8258)

(๑.๕) ค่าเฉลี่ยเคลื่อนที่ถ่วงน้ำหนัก

(๒) การออกแบบการทดลอง (DOE)

(๓) ฮิสโตแกรม

(๔) แผนภูมิพาเรโต

(๕) การวิเคราะห์ความสามารถของกระบวนการ

ส่วนแนบท้ายเอกสารที่ ๒ : การประยุกต์ใช้การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

ส่วนแนบท้ายเอกสารนี้มีวัตถุประสงค์เพื่ออธิบายการประยุกต์ใช้หลักการและวิธีการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพโดย ภาคอุตสาหกรรมและหน่วยงานกำกับดูแล อย่างไรก็ตาม การเลือกเครื่องมือที่ใช้ในการจัดการความเสี่ยงอย่างเหมาะสมนั้นขึ้นอยู่กับข้อเท็จจริงและสถานการณ์ที่เฉพาะเจาะจง ตัวอย่างเหล่านี้ใช้เพื่อประกอบคำอธิบายและเป็นเพียงการแนะนำการประยุกต์ใช้การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ส่วนแนบท้ายเอกสารนี้ไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างความคาดหวังใหม่ นอกเหนือไปจากกฎระเบียบต่างๆที่มีอยู่แล้วในปัจจุบัน

๒.๑ การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพในการจัดการคุณภาพแบบบูรณาการ

การดำเนินการด้านเอกสาร

เพื่อทบทวนการตีความและการประยุกต์ใช้ ข้อกำหนดตามกฎระเบียบที่เป็นปัจจุบัน

เพื่อพิจารณาความเหมาะสมและ/หรือพัฒนาเนื้อหาสำหรับมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ แนวปฏิบัติ และอื่นๆ

การฝึกอบรมและการศึกษา

เพื่อประเมินความเหมาะสมของการฝึกอบรมเริ่มต้นและ/หรือการฝึกอบรมที่ทำต่อเนื่อง โดยพิจารณาจากพื้นฐานการศึกษา ประสบการณ์ และลักษณะการทำงานของบุคลากร ตลอดจนการประเมินผลการฝึกอบรมที่ผ่านมาเป็นระยะ (เช่น ประสิทธิผลของการฝึกอบรม)

เพื่อพิจารณาว่าบุคลากรต้องมีการฝึกอบรม ประสบการณ์ คุณสมบัติ และสมรรถภาพทางกายที่สามารถปฏิบัติงานได้อย่างน่าเชื่อถือ และไม่มีผลกระทบด้านลบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

ข้อบกพร่องด้านคุณภาพ

เพื่อเป็นพื้นฐานในการระบุ ประเมิน และสื่อสารผลกระทบด้านคุณภาพที่อาจเกิดขึ้นจากข้อบกพร่องด้านคุณภาพที่สงสัย ข้อร้องเรียน แนวโน้ม การเบี่ยงเบน การสืบสวน ผลทดสอบที่ไม่ผ่านข้อกำหนด และอื่นๆ

เพื่อช่วยในการสื่อสารความเสี่ยงและกำหนดมาตรการที่เหมาะสมในการแก้ไขข้อบกพร่องที่สำคัญของผลิตภัณฑ์ ในความร่วมมือกับหน่วยงานกำกับดูแล (เช่น การเรียกคืนผลิตภัณฑ์)

การตรวจประเมิน/การตรวจสอบ

เพื่อกำหนดความถี่และขอบข่ายของการตรวจประเมิน ทั้งภายในและภายนอก โดยคำนึงถึงปัจจัยต่างๆ ดังนี้

(๑) กฎหมายปัจจุบัน
(๒) สถานะความสอดคล้องกับข้อกำหนดโดยภาพรวม และประวัติของบริษัทหรือสถานประกอบการ
(๓) ความเข้มแข็งของกิจกรรมการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพของบริษัท
(๔) ความซับซ้อนของสถานที่
(๕) ความซับซ้อนของกระบวนการผลิต
(๖) ความซับซ้อนของผลิตภัณฑ์และความสำคัญของผลิตภัณฑ์ในการรักษา
(๗) จำนวนและความรุนแรงของข้อบกพร่องด้านคุณภาพ (เช่น การเรียกคืนผลิตภัณฑ์)
(๘) ผลการตรวจประเมิน/การตรวจสอบที่ผ่านมา
(๙) การเปลี่ยนแปลงสำคัญของอาคาร เครื่องมือ กระบวนการ และบุคลากรหลัก
(๑๐) ประสบการณ์ในการผลิตผลิตภัณฑ์ (ผลิต ปริมาณ จำนวนรุ่นผลิตเช่น ความถี่ของการ)
(๑๑) ผลการทดสอบจากห้องปฏิบัติการที่ได้รับรองอย่างเป็นทางการ

การทบทวนเป็นระยะ

เพื่อเลือก ประเมิน และตีความ ผลแนวโน้มของข้อมูลในการทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์

เพื่อตีความข้อมูลจากการตรวจติดตาม (เช่น เพื่อสนับสนุนการประเมินความเหมาะสมของการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ หรือการเปลี่ยนแปลงวิธีการสุ่มตัวอย่าง)

การจัดการการเปลี่ยนแปลง / การควบคุมการเปลี่ยนแปลง

เพื่อจัดการการเปลี่ยนแปลงโดยอิงจากความรู้และข้อมูลที่สะสมในช่วงการพัฒนาผลิตภัณฑ์ สมุนไพรและการผลิต

เพื่อประเมินผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงต่อการมีใช้ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

เพื่อประเมินผลกระทบต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์จากการเปลี่ยนแปลงของสถานที่ เครื่องมือ วัตถุ กระบวนการผลิต หรือการถ่ายทอดเทคโนโลยี

เพื่อกำหนดการดำเนินการที่จำเป็นก่อนเริ่มการเปลี่ยนแปลง เช่น การทดสอบเพิ่มเติม การตรวจรับรอง การตรวจรับรองซ้ำ การตรวจสอบความถูกต้อง การตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ หรือการสื่อสารกับหน่วยงานกำกับดูแล

การปรับปรุงอย่างต่อเนื่อง

เพื่อช่วยให้มีการปรับปรุงกระบวนการอย่างต่อเนื่องตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์

๒.๒ การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ในการดำเนินงานตามกฎระเบียบ

กิจกรรมการตรวจสอบและการประเมิน

เพื่อช่วยจัดสรรทรัพยากรอย่างเหมาะสม เช่น การวางแผนและความถี่ในการตรวจสอบ และ ความเข้มข้นของการตรวจสอบและการประเมิน (ดู "การตรวจประเมิน" ในข้อ ๑ ของส่วนแนบท้ายเอกสาร ๒)

เพื่อประเมินความรุนแรงของประเด็นต่างๆ เช่น ข้อบกพร่องด้านคุณภาพ การเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่อาจเกิดขึ้น และผลการตรวจสอบที่ผ่านมา

เพื่อกำหนดความเหมาะสมและประเภทของ การติดตามผลภายหลังการตรวจสอบตามกฎระเบียบ

เพื่อประเมินข้อมูลจากภาคอุตสาหกรรมรวมถึงข้อมูลการพัฒนาทางเภสัชกรรม

เพื่อประเมินผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงหรือการแก้ไขที่เสนอ

เพื่อระบุความเสี่ยงที่ต้องมีการสื่อสารระหว่างผู้ตรวจสอบและผู้ประเมิน เพื่อช่วยให้เกิดความเข้าใจที่ดีขึ้นเกี่ยวกับวิธีการที่อาจใช้หรือที่ใช้ควบคุมความเสี่ยง เช่น การปล่อยผ่านรุ่นผลิตแบบพาราเมตริก เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ (Process Analytical Technology - PAT)

๒.๓ การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ในการพัฒนา

เพื่อออกแบบผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพและกระบวนการผลิตที่ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีสมรรถนะตามต้องการและสม่ำเสมอ (ดู ICH Q8)

เพื่อเพิ่มความรู้เกี่ยวกับสมรรถนะของผลิตภัณฑ์ เมื่อมีการใช้วัตถุในช่วงลักษณะที่หลากหลาย (เช่น การกระจายขนาดอนุภาค ปริมาณความชื้น คุณสมบัติการไหล) ทางเลือกของกระบวนการ และพารามิเตอร์ของกระบวนการ

เพื่อประเมินลักษณะวิกฤติของวัตถุดิบ ตัวทำละลาย วัตถุตั้งต้นของสารสำคัญ สารสำคัญ สารช่วย หรือวัสดุการบรรจุ

เพื่อจัดทำข้อกำหนดที่เหมาะสม ระบุพารามิเตอร์วิกฤตของกระบวนการ และจัดทำการควบคุมการผลิต (เช่น การใช้ข้อมูลการศึกษาในช่วงการพัฒนาเภสัชภัณฑ์ เกี่ยวกับลักษณะทางคุณภาพที่มีความสำคัญทางคลินิก และความสามารถในการควบคุมลักษณะเหล่านั้นระหว่างกระบวนการผลิต)

เพื่อลดความแปรปรวนของลักษณะทางคุณภาพ

(๑) ลดข้อบกพร่องของผลิตภัณฑ์และวัตถุ
(๒) ลดข้อบกพร่องในการผลิต

เพื่อประเมินความจำเป็นในการศึกษาเพิ่มเติม (เช่น ชีวสมมูล, ความคงสภาพ) ที่เกี่ยวข้องกับการขยายขนาดการผลิตและการถ่ายทอดเทคโนโลยี

เพื่อนำแนวคิด "พื้นที่การออกแบบ" มาใช้ (ดู ICH Q8)

๒.๔ การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ใน สถานที่ เครื่องมือ และระบบสนับสนุนการผลิต

การออกแบบสถานที่/เครื่องมือ

เพื่อกำหนดเขตพื้นที่ที่เหมาะสมเมื่อออกแบบอาคารสถานที่ และ สิ่งอำนวยความสะดวก เช่น

(๑) ผังการไหลของวัตถุและบุคลากร
(๒) การลดการปนเปื้อน
(๓) วิธีการควบคุมสัตว์และแมลง
(๔) การป้องกันการปะปน
(๕) เครื่องมือที่เป็นระบบเปิดหรือปิด
(๖) ห้องสะอาดหรือเทคโนโลยีไอโซเลเตอร์
(๗) สถานที่และเครื่องมือเฉพาะผลิตภัณฑ์ หรือ แยกสถานที่และเครื่องมือ

เพื่อกำหนดชนิดของวัตถุที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ของเครื่องมือและภาชนะบรรจุ (เช่น การเลือกใช้ชนิดของสเตนเลสสตีล ปะเก็น และสารหล่อลื่น)

เพื่อกำหนดระบบสนับสนุนการผลิตที่เหมาะสม (เช่น ไอน้ำ แก๊ส แหล่งพลังงาน อากาศอัด ความร้อน ระบบอากาศ น้ำ)

เพื่อกำหนดการบำรุงรักษาเชิงป้องกันที่เหมาะสมสำหรับเครื่องมือที่เกี่ยวข้อง (เช่น ปริมาณวัสดุคงคลังของอะไหล่สำรอง)

ด้านสุขอนามัยในสถานที่

เพื่อปกป้องผลิตภัณฑ์จากภัยของสิ่งแวดล้อม ทั้งภัยด้านเคมี จุลชีวะ และกายภาพ (เช่น การกำหนดเสื้อผ้าและการแต่งกายที่เหมาะสม และข้อกำหนดด้านสุขอนามัย)

เพื่อปกป้องสภาพแวดล้อม (เช่น จากบุคลากร โอกาสการเกิดการปนเปื้อนข้าม) จากภัยที่เกี่ยวเนื่องกับผลิตภัณฑ์ที่กำลังผลิต

การตรวจรับรองสถานที่ เครื่องมือ และระบบสนับสนุนการผลิต

เพื่อกำหนดขอบข่ายและขอบเขตของการตรวจรับรองสถานที่ อาคาร เครื่องมือการผลิต และ/หรือเครื่องมือห้องปฏิบัติการ (รวมถึงวิธีการสอบเทียบอย่างเหมาะสม)

การทำความสะอาดเครื่องมือและการควบคุมสิ่งแวดล้อม

เพื่อจำแนกความพยายามและการตัดสินใจตามวัตถุประสงค์การใช้งาน (เช่น อเนกประสงค์หรือวัตถุประสงค์เดียว การผลิตแบบรุ่นผลิต หรือแบบต่อเนื่อง)

เพื่อระบุเกณฑ์ยอมรับ สำหรับขีดจำกัดการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

การสอบเทียบ/การบำรุงรักษาเชิงป้องกัน

เพื่อกำหนดตารางการสอบเทียบและการบำรุงรักษาที่เหมาะสม

ระบบคอมพิวเตอร์และเครื่องมือที่ควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์

เพื่อเลือกการออกแบบฮาร์ดแวร์และซอฟต์แวร์คอมพิวเตอร์ (เช่น แบบโมดูลาร์ แบบโครงสร้าง การทนทานต่อความผิดพลาด)

เพื่อกำหนดขอบเขตของการตรวจสอบความถูกต้อง เช่น

(๑) การระบุพารามิเตอร์วิกฤติของสมรรถนะ
(๒) การเลือกความต้องการและการออกแบบ
(๓) การทบทวนชุดคำสั่ง
(๔) ขอบเขตของการทดสอบและวิธีการทดสอบ
(๕) ความน่าเชื่อถือของบันทึกและลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์

๒.๕ การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพในการจัดการวัตถุ

การประเมิน และการประเมินค่าผู้ส่งมอบและผู้รับจ้างผลิต

เพื่อให้การประเมินผู้ส่งมอบและผู้รับจ้างผลิต ครอบคลุมทุกด้าน (เช่น การตรวจประเมินข้อตกลงด้านคุณภาพกับผู้ส่งมอบ)

วัตถุตั้งต้น

เพื่อประเมินความแตกต่างและความเสี่ยงด้านคุณภาพที่อาจเกิดขึ้นจากความแปรปรวนของวัตถุตั้งต้น (เช่น อายุ วิถีการสังเคราะห์)

การใช้วัตถุ

เพื่อพิจารณาความเหมาะสมในการใช้วัตถุที่อยู่ระหว่างการกักกัน (เช่น การใช้ในกระบวนการภายในขั้นต่อไป)

เพื่อพิจารณาความเหมาะสมของการนำกลับมาทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม การทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ การใช้สินค้าที่รับคืน

สภาวะการจัดเก็บ โลจิสติกส์ และการกระจายสินค้า

เพื่อประเมินความพอเหมาะของการดำเนินการที่ทำให้มั่นใจว่าการรักษาสภาวะการจัดเก็บและการขนส่งเหมาะสม (เช่น อุณหภูมิ ความชื้น การออกแบบตู้ขนส่ง)

เพื่อพิจารณาผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากความคลาดเคลื่อนของสภาวะการจัดเก็บหรือการขนส่ง (เช่น การจัดการห่วงโซ่ความเย็น) ร่วมกับแนวทางข้อกำหนดอื่นของ ICH

เพื่อคงไว้ซึ่งโครงสร้างพื้นฐาน (เช่น ความสามารถที่ทำให้มั่นใจในสภาวะการขนส่งที่เหมาะสม การจัดเก็บระหว่างทาง การจัดการวัตถุอันตรายและสารควบคุม พิธีการทางศุลกากร)

เพื่อให้ข้อมูลที่ทำให้มั่นใจว่ามีผลิตภัณฑ์สมุนไพรพร้อมใช้ (เช่น การจัดอันดับความเสี่ยงต่อห่วงโซ่อุปทาน)

๒.๖ การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ในการผลิต

การตรวจสอบความถูกต้อง

เพื่อระบุขอบข่ายและขอบเขตของกิจกรรมการทวนสอบยืนยัน การตรวจรับรอง และการตรวจสอบความถูกต้อง (เช่น วิธีวิเคราะห์ กระบวนการ เครื่องมือ และวิธีการทำความสะอาด)

เพื่อกำหนดขอบเขตกิจกรรมติดตามการดำเนินการ (เช่น การสุ่มตัวอย่าง การตรวจติดตาม และการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ)

เพื่อจำแนกความแตกต่างระหว่างขั้นตอนกระบวนการที่วิกฤตและไม่วิกฤต เพื่อช่วยออกแบบการศึกษาการตรวจสอบความถูกต้อง

การสุ่มตัวอย่างและการทดสอบระหว่างกระบวนการ

เพื่อประเมินความถี่และขอบเขตของการทดสอบเพื่อควบคุมระหว่างกระบวนการ (เช่น การพิจารณาตัดสินใจลดการทดสอบ ภายใต้สภาวะที่มีการควบคุมที่พิสูจน์ได้)

เพื่อประเมินและอธิบายเหตุผล ความเหมาะสมของการใช้เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ (PAT) ร่วมกับการปล่อยผ่านรุ่นผลิตแบบพาราเมตริก และตามเวลาจริง

การวางแผนการผลิต

เพื่อพิจารณาวางแผนการผลิตที่เหมาะสม (เช่น แบบจำเพาะผลิตภัณฑ์ แบบแยกเวลา และแบบคู่ขนานของลำดับการผลิต)

๒.๗ การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพและการศึกษาความคงสภาพ

ผลการทดสอบที่ไม่ผ่านข้อกำหนด

เพื่อระบุสาเหตุแท้จริงที่เป็นไปได้และการดำเนินการแก้ไข ในการสืบสวนผลการทดสอบที่ไม่ผ่านข้อกำหนด

ระยะเวลาการทดสอบซ้ำ/วันสิ้นอายุ

เพื่อประเมินความพอเหมาะของการจัดเก็บและการทดสอบผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตสารช่วยและวัตถุตั้งต้น

๒.๘ การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ในการบรรจุหีบห่อและติดฉลาก

การออกแบบบรรจุภัณฑ์

เพื่อออกแบบบรรจุภัณฑ์ทุติยภูมิเพื่อปกป้องผลิตภัณฑ์ที่บรรจุในบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิ (เช่น เพื่อให้มั่นใจในความถูกต้องแท้จริงของผลิตภัณฑ์ ความชัดเจนของฉลาก)

การเลือกใช้ระบบภาชนะบรรจุและปิดผนึก

เพื่อกำหนดพารามิเตอร์วิกฤตของระบบภาชนะบรรจุและปิดผนึก

การควบคุมฉลาก

เพื่อออกแบบวิธีการปฏิบัติในการควบคุมฉลากโดยพิจารณาจากโอกาสที่จะเกิดการปะปนระหว่างฉลากต่างผลิตภัณฑ์ รวมถึงฉลากต่างรูปแบบของผลิตภัณฑ์เดียวกัน

หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร นิยามศัพท์ แนบท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขเกี่ยวกับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ตามพระราชบัญญัติผลิตภัณฑ์สมุนไพร พ.ศ. ๒๕๖๒ (ฉบับที่ ๓) พ.ศ. ๒๕๖๙

นิยามศัพท์

ความหมายของคำศัพท์ข้างล่างนี้ใช้เฉพาะกับแนวทางปฏิบัตินี้เท่านั้น อาจมีความหมายแตกต่างถ้านำไปใช้ในบริบทอื่น

ขีดจำกัดปฏิบัติการ (Action limit) หมายความว่า เกณฑ์หรือขอบเขตที่กำหนดขึ้น ซึ่งถ้าอยู่นอกเหนือจากเกณฑ์นี้ จะต้องได้รับการติดตามและปฏิบัติการแก้ไขโดยทันที

แอร์ล็อค (Air lock) หมายความว่า บริเวณปิดสนิทที่มีประตู ๒ ทางหรือมากกว่า ซึ่งกั้นกลางอยู่ระหว่างห้องหรือบริเวณที่มีระดับความสะอาดแตกต่างกัน เพื่อวัตถุประสงค์ในการควบคุมการไหลของอากาศระหว่างห้องหรือบริเวณเหล่านี้เมื่อมีการเปิดประตู แอร์ล็อคนี้จะออกแบบและใช้สำหรับเป็นทางเข้า-ออกของคนและสิ่งของ

ขีดจำกัดเตือน (Alert limit) หมายความว่า เกณฑ์หรือขอบเขตที่กำหนดขึ้นเพื่อเป็นการเตือนถึงแนวโน้มที่ค่าแสดงความเปลี่ยนแปลงจากสภาวะปกติ ซึ่งไม่จำเป็นต้องปฏิบัติการแก้ไข แต่ต้องมีการสืบสวนติดตามหาสาเหตุ

ผู้มีอำนาจหน้าที่ (Authorised person) หมายความว่า บุคคลผู้ที่มีความรู้พื้นฐานทางวิทยาศาสตร์และเทคนิค และมีประสบการณ์ ที่ได้รับการยอมรับโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในที่นี้หมายถึงผู้ที่มีคุณสมบัติเป็นผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ซึ่งได้รับการแต่งตั้งจากองค์กรให้เป็นผู้มีอำนาจหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สมุนไพร

รุ่นผลิต หรือครั้งที่รับ/ผลิต (Batch or lot) หมายความว่า ปริมาณที่กำหนดแน่นอนของวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์ซึ่งผลิตในหนึ่งกระบวนการหรือกระบวนการที่ต่อเนื่องกัน ดังนั้น จึงคาดว่าจะมีความสม่ำเสมอกัน

หมายเหตุ : เพื่อให้บางขั้นตอนในการผลิตสมบูรณ์ อาจจำเป็นต้องแบ่งรุ่นผลิตเป็นรุ่นย่อย ซึ่งต่อมาจะนำมารวมเข้าด้วยกันเป็นรุ่นเดียวกัน ที่มีความสม่ำเสมอในขั้นสุดท้าย หรือกรณีของการผลิตแบบต่อเนื่อง การกำหนดรุ่นผลิตจะเป็นส่วนหนึ่งของการผลิตที่กำหนดขึ้นโดยมีคุณลักษณะที่สม่ำเสมอกัน

สำหรับการควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป รุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สมุนไพรจะประกอบด้วยทุกหน่วยของเภสัชภัณฑ์ที่ผลิตจากวัตถุดิบตั้งต้นที่เหมือนกัน และผ่านขั้นตอนกระบวนการผลิตเดียวกัน หรือผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อครั้งเดียวกัน ในกรณีของกระบวนการผลิตแบบต่อเนื่อง ผลิตภัณฑ์ทุกหน่วยที่ผลิตในช่วงระยะเวลาที่กำหนดจะถือเป็นรุ่นเดียวกัน

หมายเลขรุ่นผลิต หรือหมายเลขครั้งที่รับ/ผลิต (Batch number or lot number) หมายความว่า หมายเลขหรือตัวอักษร หรือทั้งสองอย่างรวมกัน ซึ่งเป็นการชี้บ่งเฉพาะถึงรุ่นหรือครั้งที่รับ/ผลิต ได้อย่างชัดเจน

ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ (Bulk product) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการผลิตทุกขั้นตอนอย่างสมบูรณ์ แต่ยังไม่รวมถึงการบรรจุใส่ภาชนะสุดท้าย

การสอบเทียบ (Calibration) หมายความว่า การดำเนินการซึ่งกำหนดขึ้นภายใต้สภาวะที่กำหนดเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าที่ได้จากเครื่องวัด หรือระบบการวัดกับค่ามาตรฐานอ้างอิง

บริเวณสะอาด (Clean area) หมายความว่า บริเวณที่มีการควบคุมการปนเปื้อนของอนุภาคและจุลินทรีย์ในสภาวะแวดล้อมให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด การก่อสร้างและการใช้งานจะต้องทำในลักษณะที่ลดสิ่งปนเปื้อนที่จะนำเข้าไปที่จะเกิดขึ้น หรือที่ถูกกักอยู่ในบริเวณนั้น

หมายเหตุ : ระดับความแตกต่างในการควบคุมสิ่งแวดล้อมระบุอยู่ใน Supplementary Guidelines for the Manufacture of Sterile Medicinal Products

บริเวณสะอาด/กักเก็บ (Clean/ Contained area) หมายความว่า บริเวณที่สร้างขึ้นและใช้งานในลักษณะเพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ ทั้งเป็นบริเวณสะอาดและบริเวณกักเก็บในเวลาเดียวกัน

ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ (Computerised system) หมายความว่า ระบบที่รวมถึงการป้อนข้อมูลเข้าไป กระบวนการทางอิเล็กทรอนิกส์และการให้ข้อมูลออกมาเพื่อใช้สำหรับการรายงาน หรือการควบคุมแบบอัตโนมัติ

การปนเปื้อนข้าม (Cross contamination) หมายความว่า การปนเปื้อนของวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ด้วยวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น

พืชสมุนไพร {Crude plant (vegetable drug)} หมายความว่า พืชทางยาหรือส่วนของพืชชนิดสดหรือแห้ง

ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished product) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ผ่านทุกขั้นตอนของการดำเนินการผลิต รวมถึงการบรรจุใส่ภาชนะสุดท้าย

ผลิตภัณฑ์สมุนไพรจากพืชสมุนไพร (Herbal medicinal products) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ประกอบด้วยสารสำคัญที่เป็นวัตถุจากพืชเท่านั้น และ/หรือผลิตภัณฑ์สมุนไพรเตรียมผลิตภัณฑ์สมุนไพรจากพืช

การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต (In-process control) หมายความว่า การตรวจสอบระหว่างการดำเนินการผลิต เพื่อตรวจติดตามและปรับกระบวนการหากจำเป็น เพื่อให้แน่ใจว่าได้ผลิตภัณฑ์ถูกต้องตรงตามข้อกำหนดการควบคุมสภาวะแวดล้อมหรือเครื่องมืออาจถือเป็นส่วนหนึ่งของการควบคุมระหว่างกระบวนการ

ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต (Intermediate product) หมายความว่า วัตถุดิบที่ผ่านกระบวนการบางส่วนแล้วซึ่งจะต้องผ่านขั้นตอนการผลิตต่อไปอีก ก่อนที่จะได้เป็นผลิตภัณฑ์รอบรรจุ

การผลิต (Manufacture) หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการจัดซื้อวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ การดำเนินการผลิต การควบคุมคุณภาพ การปล่อยผ่าน การจัดเก็บ และการจัดส่งผลิตภัณฑ์สมุนไพร และการควบคุมอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง

ผู้ผลิต (Manufacturer) หมายความว่า ผู้รับอนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร ตามกฎหมายว่าด้วยผลิตภัณฑ์สมุนไพร

มีเดียฟิลล์ (Media fill) หมายความว่า วิธีการประเมินกระบวนการปราศจากเชื้อ โดยใช้อาหารเพาะเชื้อซึ่งเป็นคำที่มีความหมายเดียวกับ Simulated product fills, broth trials, broth fills ฯลฯ

พืชสมุนไพร (Medicinal plant) หมายความว่า พืชทั้งหมดหรือบางส่วนที่นำมาใช้เพื่อวัตถุประสงค์ทางผลิตภัณฑ์สมุนไพร

ผลิตภัณฑ์สมุนไพร (Herbal products) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์สมุนไพรตามกฎหมายว่าด้วยผลิตภัณฑ์สมุนไพร

การบรรจุ (Packaging) หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่าง ตั้งแต่การนำผลิตภัณฑ์รอบบรรจุมาบรรจุใส่ภาชนะบรรจุปฐมภูมิและติดฉลาก จนได้เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

หมายเหตุ : การบรรจุผลิตภัณฑ์สมุนไพรปราศจากเชื้อลงในภาชนะบรรจุปฐมภูมิ ไม่ถือเป็นส่วนของการบรรจุ แต่ถือว่าเป็นส่วนของกระบวนการผลิต

วัสดุการบรรจุ (Packaging material) หมายความว่า วัสดุที่ใช้ในการบรรจุผลิตภัณฑ์สมุนไพร อาจเป็นชนิดปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ ขึ้นกับว่ามีการสัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์หรือไม่ แต่ไม่รวมถึงวัสดุการบรรจุภายนอกที่ใช้ในการเคลื่อนย้ายหรือขนส่ง

วิธีการปฏิบัติ (Procedures) หมายความว่า คำอธิบายของการดำเนินการที่จะต้องปฏิบัติตามข้อควรระวังและมาตรการที่เกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรโดยทางตรงหรือทางอ้อม เป็นเอกสารที่แสดงวิธีการปฏิบัติงาน ตัวอย่างเช่น การทำความสะอาด การแต่งกาย การควบคุมสภาวะแวดล้อม การสุ่มตัวอย่าง การทดสอบ การใช้เครื่องมือ

การดำเนินการผลิต (Production) หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องในการเตรียมผลิตภัณฑ์สมุนไพร เริ่มจากการรับวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผ่านไปยังกระบวนการผลิต และการบรรจุจนเสร็จสมบูรณ์ได้เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

การตรวจรับรอง (Qualification) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าเครื่องมือต่างๆ มีการทำงานอย่างถูกต้องและได้ผลตามที่คาดหวัง คำว่า การตรวจสอบความถูกต้อง บางกรณีมีความหมายครอบคลุมถึงการตรวจรับรองไว้ด้วย

การควบคุมคุณภาพ (Quality control) หมายความว่า ส่วนหนึ่งของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตซึ่งเกี่ยวข้องกับการสุ่มตัวอย่าง ข้อกำหนด และการทดสอบ มีการทำงานร่วมกับหน่วยงานอื่นภายในองค์กรในการดำเนินการด้านเอกสาร และวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่าน เพื่อให้มั่นใจได้ว่าไม่มีการปล่อยผ่านวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุเพื่อนำไปใช้ หรือไม่มีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่ายหรือจัดส่ง จนกว่าจะผ่านการตัดสินว่ามีคุณภาพเป็นที่น่าพอใจ

การกักกัน (Quarantine) หมายความว่า สถานะของวัตถุดิบหรือวัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ถูกจัดแยกไว้ต่างหากโดยวิธีการทางกายภาพ หรือวิธีการอื่นที่มีประสิทธิภาพ ในระหว่างรอการตัดสินเพื่อการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน

การตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณ (Reconciliation) หมายความว่า การเปรียบเทียบระหว่างปริมาณของผลิตภัณฑ์ตามทฤษฎีกับที่ผลิตได้จริง หรือปริมาณของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุตามทฤษฎีกับที่ใช้ไปจริงว่าอยู่ในช่วงความแตกต่างที่ยอมรับได้

บันทึก (Record) หมายความว่า เอกสารที่แสดงประวัติของผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่น รวมถึงการจัดส่ง

การนำกลับมาใช้ใหม่ (Recovery) หมายความว่า การนำทั้งหมดหรือบางส่วนของรุ่นของผลิตภัณฑ์ที่ผ่านมา ที่มีคุณภาพตามข้อกำหนดมาผสมรวมในรุ่นอื่นของผลิตภัณฑ์เดียวกันในขั้นตอนที่กำหนดของการผลิต

การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม (Reprocessing) หมายความว่า การนำผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการผลิต หรือผลิตภัณฑ์รอบรรจุหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปของรุ่นหรือครั้งที่ผลิตที่มีคุณภาพไม่ตรงตามข้อกำหนด ในขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่ง มาทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร การแจ้งรายละเอียด การจดแจ้ง เพื่อให้มีคุณภาพเป็นที่ยอมรับ

การคืนผลิตภัณฑ์ (Return) หมายความว่า การคืนผลิตภัณฑ์ ซึ่งอาจจะมีหรือไม่มีข้อบกพร่องในเรื่องคุณภาพกลับคืนมายังผู้ผลิตหรือผู้จัดจำหน่าย

ข้อกำหนด (Specification) หมายความว่า เอกสารที่แสดงรายละเอียดความต้องการของผลิตภัณฑ์ หรือวัตถุดิบ หรือวัสดุการบรรจุที่ใช้หรือได้ระหว่างการผลิต มีความถูกต้องตรงกับที่กำหนดไว้ ข้อกำหนดนี้จะใช้เป็นเกณฑ์ในการประเมินคุณภาพ

วัตถุตั้งต้น (Starting material) หมายความว่า สารที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร แต่ไม่รวมถึงวัสดุการบรรจุ

ความปราศจากเชื้อ (Sterility) หมายความว่า การไม่มีจุลินทรีย์ที่มีชีวิต เงื่อนไขในการทดสอบความปราศจากเชื้อเป็นไปตามที่ระบุในตำราหรือตำรับที่รัฐมนตรีประกาศกำหนด วิธีการปฏิบัติและข้อควรระวังที่ใช้จะต้องให้ได้ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่พบจุลินทรีย์ที่มีชีวิตไม่เกินกว่าหนึ่งใน $๑๐^{๖}$ หน่วย ตามทฤษฎี

การตรวจสอบความถูกต้อง (Validation) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าวิธีการปฏิบัติ กระบวนการ เครื่องมือ วัตถุ กิจกรรม หรือระบบ จะได้ผลตามที่คาดหวัง และเป็นไปตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพร (ดูหัวข้อ การตรวจรับรอง ประกอบ)