

GMP (PIC/S)

Overview

พระราชบัญญัติฯ พ.ศ.2510

สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา	สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา	สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา
หมวด ๒	สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา	สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา
สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา		
มาตรา ๑๒ ห้ามมิให้ผู้ใดผลิต ขาย หรือนำหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักรซึ่งยาแผนปัจจุบัน เว้นแต่จะได้รับใบอนุญาตจากผู้อนุญาต	สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา	สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา
การขออนุญาตและการอนุญาตให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์ วิธีการและเงื่อนไขที่กำหนดในกฎกระทรวง	สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา	สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา
มาตรา ๑๓ ^๑ บทบัญญัตามาตรา ๑๒ ไม่ใช้บังคับแก่	สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา	สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา
(๑) การผลิตยาซึ่งผลิตโดยกระทรวง ทบวง กรม ในหน้าที่ป้องกันหรือบำบัดโรค ศิลปะที่สั่งสำหรับคนไข้เฉพาะราย หรือตามใบสั่งยาของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมหรือของผู้ประกอบโรค	สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา	สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา
เฉพาะราย	สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา	สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา
(๒) การผลิตยาตามใบสั่งยาของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมหรือของผู้ประกอบโรคศิลปะที่สั่งสำหรับคนไข้เฉพาะราย หรือตามใบสั่งยาของผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์สำหรับสัตว์	สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา	สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา
(๓) การขายยาสมุนไพรที่ไม่ใช้ยาอันตราย การขายยาสามัญประจำบ้าน การขายยาซึ่งผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมหรือผู้ประกอบโรคศิลปะในสาขาทันตกรรมขายเฉพาะสำหรับคนไข้ของตน หรือการขายยาซึ่งผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์ขายสำหรับสัตว์ซึ่งตนบำบัดหรือป้องกันโรคหรือ	สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา	สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา

- ๙ -

สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา

การขายยาซึ่งขายโดยกระทรวง ทบวง กรม ในหน้าที่ป้องกันหรือบำบัดโรค สภาาชาดไทย และองค์การเภสัชกรรม

(๔) การนำยาติดตัวเข้ามาในราชอาณาจักร ซึ่งไม่เกินจำนวนที่จำเป็นจะต้องใช้เฉพาะตัวได้สามสิบวัน

(๕) การนำหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรโดยกระทรวง ทบวง กรม ในหน้าที่ป้องกันหรือบำบัดโรค สภาาชาดไทย และองค์การเภสัชกรรม

ผู้ได้รับยกเว้นตาม (๑) และ (๕) ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขที่กำหนดในกฎกระทรวง^๒

หลักเกณฑ์การผลิตยาแผนปัจจุบัน



กฎกระทรวง
กำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการผลิตยาแผนปัจจุบัน
พ.ศ. 2546

มาตรา 12

หน้า ๑
ลงวันที่ เดือนพฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๖๔ ๑๖ ธันวาคม ๒๕๖๗

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข
เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน
และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา
พ.ศ. ๒๕๖๗

(9) จัดให้มีเครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามลักษณะและจำนวนที่
รัฐมนตรีกำหนด โดยประกาศในราชกิจจานุเบกษา

(10) ดำเนินการผลิตยาตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันที่รัฐมนตรี
กำหนด โดยประกาศในราชกิจจานุเบกษา

ข้อ 7 ให้แก่สหภาพปฏิบัติต่อไปนี้



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PE 009 - 16

PE 009-16 (Part I)
1 February 2022

กฎกระทรวงการผลิตและการนำหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักร
ซึ่งยาแผนปัจจุบันโดยกระทรวง ทบวง กรม ในหน้าที่ป้องกันหรือ
บำบัดโรค สภาพาชชาดไทย และองค์การเภสัชกรรม พ.ศ. 2564

มาตรา 13 (1)

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การผลิตยาใน
โรงพยาบาล พ.ศ. 2567 (PE 010-4)

หน้า ๑

เล่ม ๑๔๑ ตอนพิเศษ ๓๔๔ ๑ ราชกิจจานุเบกษา

๑๖ ธันวาคม ๒๕๖๗

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข

เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา

พ.ศ. ๒๕๖๗

อาศัยอำนาจตามความในข้อ ๔ ข้อ ๖ (๙) และ (๑๐) และข้อ ๗ (๔) ของกฎกระทรวงกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการผลิตยาแผนปัจจุบัน พ.ศ. ๒๕๔๖ ออกตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ และข้อ ๖ ข้อ ๗ (๔) และ (๑๐) และข้อ ๑๒ (๔) ของกฎกระทรวงการอนุญาตและการออกใบอนุญาตผลิต ขาย นำหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักร ซึ่งยาแผนโบราณ พ.ศ. ๒๕๔๕ ออกตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยพระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ ๓) พ.ศ. ๒๕๒๒ และพระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ ๕) พ.ศ. ๒๕๓๐ รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข ออกราชการไว้ ดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ประกาศนี้ให้มีผลบังคับเมื่อพ้นกำหนดสามสิบวันนับแต่วันประกาศในราชกิจจานุเบกษา เป็นต้นไป **บังคับใช้เมื่อ 15/01/25**

ข้อ ๒ ให้ยกเลิกประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๔๕ ลงวันที่ ๑๘ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๔๕

ข้อ ๓ ให้ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน และผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบัน ดำเนินการและปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตยาในภาคผนวก ๑ แบบท้ายประกาศนี้ ยกเว้น Annex 6 (Manufacture of medicinal gases)

ให้หัวหน้าฝ่ายผลิต หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ และผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ สำเร็จรูปในกรณีที่มีการแต่งตั้งเพิ่มเติม ตามที่ระบุใน Chapter 2 Personnel ของ Guide to Good Manufacturing Practice for Medical Products Part 1 เป็นเภสัชกรที่มีใบประกอบวิชาชีพ เภสัชกรรม และเป็นตัวแทนงานประจำเดิมเวลา

หน้า ๒

เล่ม ๑๔๑ ตอนพิเศษ ๓๔๔ ๑ ราชกิจจานุเบกษา

๑๖ ธันวาคม ๒๕๖๗

“ข้อ ๓ ให้ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนโบราณ และผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ผลิตยาแผนโบราณดังที่ไปนี้ ต้องดำเนินการและปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาเฉพาะในส่วนที่เกี่ยวข้องตามภาคผนวก ๒ แบบท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๖๗

(๑) ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนโบราณที่เป็นยารับประทานที่ผลิตยาในรูปแบบ หรือใช้กรรมวิธีการผลิต ดังต่อไปนี้

- (ก) ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (Film Coated Tablet)
- (ข) ยาแคปซูลนิ่ม (Soft Capsule)
- (ค) ยาเม็ดเคลือบน้ำตาล (Sugar Coated Tablet)
- (ง) ยาที่ใช้กรรมวิธีการผลิตแบบ Spray Dry หรือ แบบ Freeze Dry
- (จ) ยาสกัดที่ใช้สารสกัดซึ่งไม่ใช่น้ำหรือแอลกอฮอล์
- (ฉ) ยาที่ผลิตโดยใช้เภสัชเคมีภัณฑ์ชนิดที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด เป็นสารช่วยในกระบวนการผลิต

(๒) ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนโบราณที่เป็นยารับประทาน นอกจากที่กล่าวไว้ตาม (๑) และมีการผลิตเป็นจำนวนมากโดยมีลูกค้าการผลิตต่อปีตั้งแต่ ๒๐ ล้านบาทขึ้นไป”

ข้อ ๔ ให้ยกเลิกความในข้อ ๖ วรรคแรก ของประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๔๕ ลงวันที่ ๘ กุมภาพันธ์ พ.ศ. ๒๕๔๕ ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๔๕ ลงวันที่ ๑๘ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๔๕ และให้ใช้ข้อความต่อไปนี้แทน

“ข้อ ๖ ในกรณีที่สถานที่ผลิตยาแผนโบราณมีการผลิตยาตามข้อ ๓ ร่วมกับการผลิตยาตามข้อ ๔ หรือข้อ ๕ ให้ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนโบราณ และผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ผลิตยาแผนโบราณนั้น ต้องดำเนินการและปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาเฉพาะในส่วนที่เกี่ยวข้องตามภาคผนวก ๒ แบบท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๖๗”

ประกาศ ณ วันที่ ๒๐ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๖๗
สมถักษ์ เพพุทธิน
รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข

ภาคผนวก ๑ หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน
แบบท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์
และวิธีการในผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา
แผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา

พ.ศ. ๒๕๖๗



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PE 009-16 (Part I)
1 February 2022

**GUIDE TO GOOD MANUFACTURING
PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS
PART I**

© PIC/S 2022
Reproduction prohibited for commercial purposes.
Reproduction for internal use is authorised,
provided that the source is acknowledged.

ภาคผนวก ๒ หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ
แบบท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์
และวิธีการในผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา
แผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา

พ.ศ. ๒๕๖๗

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ประกอบด้วย

นิยามศัพท์

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๒

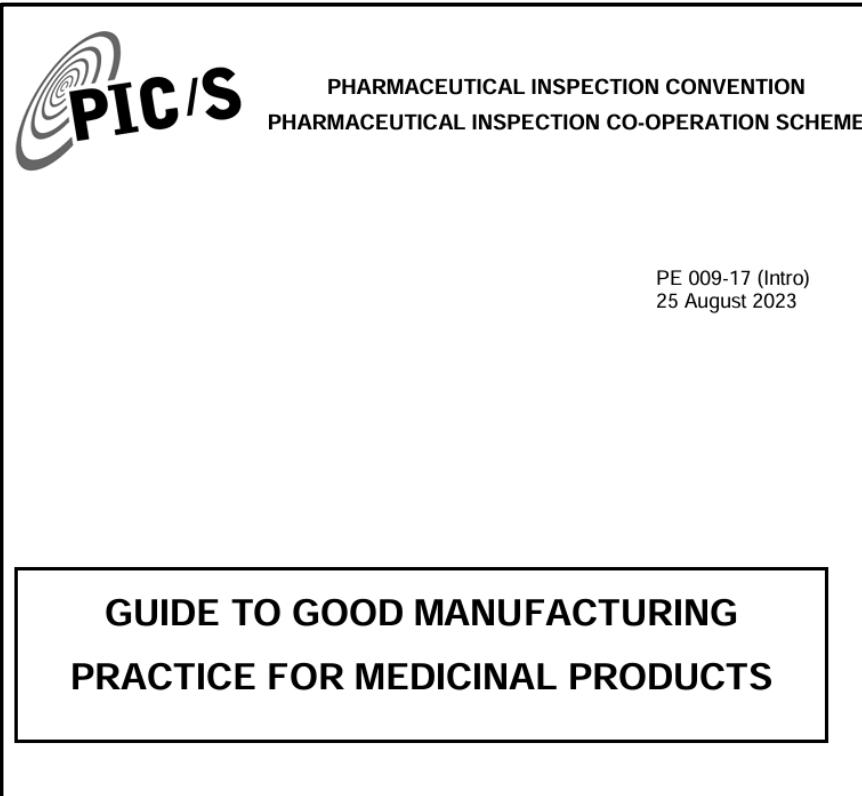
ภาคผนวก

- ภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ
- ภาคผนวก ๒ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้วัตถุสำหรับใช้ในมนุษย์
- ภาคผนวก ๓ การผลิตยาลักษณะรังสี
- ภาคผนวก ๔ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ที่ไม่ใช่ยากรดคุ้นเคยกับสัตว์
- ภาคผนวก ๕ การผลิตผลิตภัณฑ์กระดูกมนุษย์คุ้นกับสำหรับสัตว์
- ภาคผนวก ๖ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพร
- ภาคผนวก ๗ การสุ่มตัวอย่างวัตถุติดและทดสอบการบรรจุ
- ภาคผนวก ๘ การผลิตยาเนื้อ ครีม และชีส์
- ภาคผนวก ๙ การผลิตยาเตรียมและใช้ยาสำหรับสูดดมแบบกำหนดขนาดใช้
- ภาคผนวก ๑๐ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์
- ภาคผนวก ๑๑ การใช้รังสีชนิดก่อไออ่อน (Ionising radiation) ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา
- ภาคผนวก ๑๒ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาไว้จี้
- ภาคผนวก ๑๓ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากโลหะหรือพลาสมานมุษย์
- ภาคผนวก ๑๔ การตรวจสอบและ การตรวจสอบความถูกต้อง
- ภาคผนวก ๑๕ การแปลงผ่านแบบพาราเบน
- ภาคผนวก ๑๖ ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน

GMP ในประเทศไทย

- พ.ศ. 2559 ใช้ PIC/S GMP Guide, PE 009 – 12 (18/05/2559) ฉบับภาษาไทย
- พ.ศ. 2568 ใช้ PIC/S GMP Guide, PE 009 – 16 ฉบับภาษาอังกฤษ

ไทย เป็นสมาชิก PIC/S
(01/08/2559)



1 March 2014	PE 009-11	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Revision of Annex 6, 7, 11 and 13 ➤ Introduction of QRM principals in PIC/S GMP Guide – Part II ➤ Revision of Annex 2 and 14
1 October 2015	PE 009-12	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Revision of Annex 15
1 January 2017	PE 009-13	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Revision of Chapters 1, 2, 6 & 7 (Part I)
1 July 2018	PE 009-14	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Revision of Chapters 3, 5 & 8 (Part I) ➤ Revision of Annex 17
1 May 2021	PE 009-15	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Revision of Annex 2
1 February 2022	PE 009-16	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Revision of Annex 13 ➤ New Annex 16
25 August 2023	PE 009-17	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Revision of Annex 1

PE 009-17 (Intro) 25 August 2023

จุดที่เปลี่ยนแปลงระหว่าง PE 009 – 16 กับ PE 009 – 12:

- Chapter 1,2,3,5,6,7,8 (Part I)
- Annex 2, 13, 16, 17

จุดที่เปลี่ยนแปลงระหว่าง PE 009 – 17 กับ PE 009 -12:

- Annex 1

PIC/S



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PE 009-16 (Part I)
1 February 2022

GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS PART I



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PE 009-16 (Part II)
1 February 2022

GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS PART II

Developed by the International Conference on Harmonisation (ICH) of
Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PE 009-16 (Annexes)
1 February 2022

GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS ANNEXES

1.2 Scope

This Guide applies to the manufacture of APIs for medicinal products for both human and veterinary use. It applies to the manufacture of sterile APIs only up to the point immediately prior to the APIs being rendered sterile. The sterilisation and aseptic processing of sterile APIs are not covered, but should be performed in accordance with the principles and guidelines of GMP as laid down in national legislations and interpreted in the GMP Guide including its Annex 1.

In the case of ectoparasiticides for veterinary use, other standards than this Guide, that ensure that the material is of appropriate quality, may be used.

หลักเกณฑ์ GMP สำหรับยาแผนปัจจุบัน

- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตยาแผนปัจจุบันและแก้ไขเพิ่มฯ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2567 (PE 009-16)
- ร่วมกับ ประกาศ สธ. เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการกระจายยาแผนปัจจุบัน พ.ศ.2564 (GDP)

- ภาคผนวก 1 หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน
- Part I : Medicinal products
- Part II: API
- Annexes (PE009-16) 20 Annexes ยกเว้น Annex 6 และ 20 (Voluntary)

PIC/S: PE009-17

Part II: API

1. Introduction
2. Quality Management
3. Personnel
4. Buildings and Facilities
5. Process equipment
6. Documentation and records
7. Materials management
8. Production and In-process control
9. Packaging and Identification Labelling of API and Intermediates
10. Storage and Distribution
11. Laboratory Controls
12. Validation
13. Change control
14. Rejection and Re-use of Materials
15. Complaints and Recalls
16. Contract Manufacturers (Including Laboratories)
17. Agents, Brokers, Traders, Distribution, Repackers, and Relabellers
18. Specific Guidance for APIs Manufactured by Cell Culture/Fermentation
19. APIs for Use in Clinical Trials
20. Glossary

Part I: Medicinal products

- Chapter 1 Pharmaceutical Quality System
- Chapter 2 Personal
- Chapter 3 Premises and Equipment
- Chapter 4 Documentation
- Chapter 5 Production
- Chapter 6 Quality Control
- Chapter 7 Outsourced activities
- Chapter 8 Complained and Product recall
- Chapter 9 Self inspection

PIC/S: PE009-17

Annex

Annex 1 (Manufacturer of sterile medicinal products)	Annex 10 (Manufacture of pressurized metered dose aerosol preparations or inhalation)
Annex 2A (Manufacture of advanced therapy medicinal products for human use)	Annex 11 (Computerised systems)
Annex 2B (Manufacture of biological medicinal substances and products for human use)	Annex 12 (Use of ionizing radiation in the manufacture of medicinal products)
Annex 3 (Manufacture of radiopharmaceuticals)	Annex 13 (Manufacturer of investigation medicinal products)
Annex 4 (Manufacturer of veterinary medicinal products other than immunologicals)	Annex 14 (Manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma)
Annex 5 (Manufacture of immunological veterinary medical products)	Annex 15 (Qualification and validation)
Annex 6 (Manufacture of medicinal gases)	Annex 16 (Authorised person and batch release)
Annex 7 (Manufacture of herbal medicinal products)	Annex 17 (Real time release testing and parametric release)
Annex 8 (Sampling of starting and packaging materials)	Annex 18 (GMP Guide for active pharmaceutical ingredients)
Annex 9 (Manufacture of liquids, creams and ointments)	Annex 19 (Reference and retention sample)
	Annex 20 (Quality risk management)

Chapter 1 : Pharmaceutical Quality System

CHAPTER 1 - PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM	1
Principle.....	1
Pharmaceutical Quality System	1
Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP)	4
Quality Control.....	5
Product Quality Review.....	6
Quality Risk Management.....	7

Quality Management System

PRINCIPLE

The holder of a Manufacturing Authorisation must manufacture medicinal products so as to ensure that they are fit for their intended use, comply with the requirements of the Marketing Authorisation or Clinical Trial Authorisation, as appropriate, and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy. The attainment of this quality objective is the responsibility of senior management and requires the participation and commitment by staff in many different departments and at all levels within the company, by the company's suppliers and by its distributors. To achieve this quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented Pharmaceutical Quality System incorporating Good Manufacturing Practice and Quality Risk Management. It should be fully documented and its effectiveness monitored. All parts of the Pharmaceutical Quality System should be adequately resourced with competent personnel, and suitable and sufficient premises, equipment and facilities. There are additional legal responsibilities for the holder of the Manufacturing Authorisation and for the Authorised Person(s).

The basic concepts of Quality Management, Good Manufacturing Practice (GMP) and Quality Risk Management are inter-related. They are described here in order to emphasise their relationships and their fundamental importance to the production and control of medicinal products.

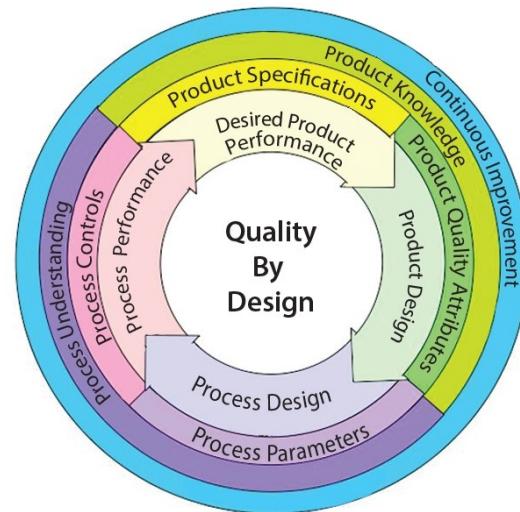
Pharmaceutical Quality System

PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM ¹

1.1 Quality Management is a wide-ranging concept, which covers all matters, which individually or collectively influence the quality of a product. It is the sum total of the organised arrangements made with the objective of ensuring that medicinal products are of the quality required for their intended use. Quality Management therefore incorporates Good Manufacturing Practice.

1.2 GMP applies to the lifecycle stages from the manufacture of investigational medicinal products, technology transfer, commercial manufacturing through to product discontinuation. However the Pharmaceutical Quality System can extend to the pharmaceutical development lifecycle stage as described in ICH Q10, which while optional, should facilitate innovation and continual improvement and strengthen the link between pharmaceutical development and manufacturing activities.

¹ National requirements require manufacturers to establish and implement an effective pharmaceutical quality assurance system. The term Pharmaceutical Quality System is used in this chapter in the interests of consistency with ICH Q10 terminology. For the purposes of this chapter these terms can be considered interchangeable.



ICH Q10 Pharmaceutical Quality System



Pharmaceutical Quality System

1.3 The size and complexity of the company's activities should be taken into consideration when developing a new Pharmaceutical Quality System or modifying an existing one. The design of the system should incorporate appropriate risk management principles including the use of appropriate tools. While some aspects of the system can be company-wide and others site-specific, the effectiveness of the system is normally demonstrated at the site level.

1.4 A Pharmaceutical Quality System appropriate for the manufacture of medicinal products should ensure that:

- (i) Product realisation is achieved by designing, planning, implementing, maintaining and continuously improving a system that allows the consistent delivery of products with appropriate quality attributes;
- (ii) Product and process knowledge is managed throughout all lifecycle stages;
- (iii) Medicinal products are designed and developed in a way that takes account of the requirements of Good Manufacturing Practice;
- (iv) Production and control operations are clearly specified and Good Manufacturing Practice adopted;
- (v) Managerial responsibilities are clearly specified;
- (vi) Arrangements are made for the manufacture, supply and use of the correct starting and packaging materials, the selection and monitoring of suppliers and for verifying that each delivery is from the approved supply chain;
- (vii) Processes are in place to assure the management of outsourced activities;

- (viii) A state of control is established and maintained by developing and using effective monitoring and control systems for process performance and product quality;
- (ix) The results of product and processes monitoring are taken into account in batch release, in the investigation of deviations, and, with a view to taking preventive action to avoid potential deviations occurring in the future;
- (x) All necessary controls on intermediate products, and any other in-process controls and validations are carried out;
- (xi) Continual improvement is facilitated through the implementation of quality improvements appropriate to the current level of process and product knowledge;
- (xii) Arrangements are in place for the prospective evaluation of planned changes and their approval prior to implementation taking into account regulatory notification and approval where required;
- (xiii) After implementation of any change, an evaluation is undertaken to confirm the quality objectives were achieved and that there was no unintended deleterious impact on product quality;

Pharmaceutical Quality System

(xiv) An appropriate level of root cause analysis should be applied during the investigation of deviations, suspected product defects and other problems.

This can be determined using Quality Risk Management principles. In cases where the true root cause(s) or the issue cannot be determined, consideration should be given to identifying the most likely root cause(s) and to addressing those. Where human error is suspected or identified as the cause, this should be justified having taken care to ensure that process, procedural or system based errors or problems have not been overlooked, if present. Appropriate corrective actions and/or preventive actions (CAPAs) should be identified and taken in response to investigations. The effectiveness of such actions should be monitored and assessed, in line with Quality Risk Management principles;

(xv) Medicinal products are not sold or supplied before an Authorised Person has certified that each production batch has been produced and controlled in accordance with the requirements of the Marketing Authorisation and any other regulations relevant to the production, control and release of medicinal products;

(xvi) Satisfactory arrangements exist to ensure, as far as possible, that the medicinal products are stored, distributed and subsequently handled so that quality is maintained throughout their shelf life;

(xvii) There is a process for self-inspection and/or quality audit, which regularly appraises the effectiveness and applicability of the Pharmaceutical Quality System.

Pharmaceutical Quality System

- 1.5 Senior management has the ultimate responsibility to ensure an effective Pharmaceutical Quality System is in place, adequately resourced and that roles, responsibilities, and authorities are defined, communicated and implemented throughout the organisation. Senior management's leadership and active participation in the Pharmaceutical Quality System is essential. This leadership should ensure the support and commitment of staff at all levels and sites within the organisation to the Pharmaceutical Quality System.
- 1.6 There should be periodic management review, with the involvement of senior management, of the operation of the Pharmaceutical Quality System to identify opportunities for continual improvement of products, processes and the system itself.
- 1.7 The Pharmaceutical Quality System should be defined and documented. A Quality Manual or equivalent documentation should be established and should contain a description of the quality management system including management responsibilities.

Clause 1.6: Introduction of management review. Addition QMS requirement for the collation, reporting and actioning of items raised from the management review

Clause 1.7: Additional requirement for the generation and approval of a quality manual (or similar document)

Good Manufacturing practice for medicinal products

GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS

1.8 Good Manufacturing Practice is that part of Quality Management which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the Marketing Authorisation, Clinical Trial Authorisation or product specification. Good Manufacturing Practice is concerned with both production and quality control. The basic requirements of GMP are that:

- (i) All manufacturing processes are clearly defined, systematically reviewed in the light of experience and shown to be capable of consistently manufacturing medicinal products of the required quality and complying with their specifications;
- (ii) Critical steps of manufacturing processes and significant changes to the process are validated;
- (iii) All necessary facilities for GMP are provided including:
 - Appropriately qualified and trained personnel;
 - Adequate premises and space;
 - Suitable equipment and services;
 - Correct materials, containers and labels;
 - Approved procedures and instructions, in accordance with the Pharmaceutical Quality System;
 - Suitable storage and transport.

- (iv) Instructions and procedures are written in an instructional form in clear and unambiguous language, specifically applicable to the facilities provided;
- (v) Procedures are carried out correctly and operators are trained to do so;
- (vi) Records are made, manually and/or by recording instruments, during manufacture which demonstrate that all the steps required by the defined procedures and instructions were in fact taken and that the quantity and quality of the product was as expected;
- (vii) Any significant deviations are fully recorded, investigated with the objective of determining the root cause and appropriate corrective and preventive action implemented;
- (viii) Records of manufacture including distribution which enable the complete history of a batch to be traced are retained in a comprehensible and accessible form;
- (ix) The distribution of the products minimises any risk to their quality and takes account of good distribution practice;
- (x) A system is available to recall any batch of product, from sale or supply;

Chapter 1 Pharmaceutical Quality System

- (xi) Complaints about products are examined, the causes of quality defects investigated and appropriate measures taken in respect of the defective products and to prevent reoccurrence.

Clause 1.8: (ix) states that the distribution of the products minimizes any risk to their quality and takes account of 'good distribution practices'

Quality control

QUALITY CONTROL

1.9 Quality Control is that part of Good Manufacturing Practice which is concerned with sampling, specifications and testing, and with the organisation, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are actually carried out and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged to be satisfactory. The basic requirements of Quality Control are that:

- (i) Adequate facilities, trained personnel and approved procedures are available for sampling and testing starting materials, packaging materials, intermediate, bulk, and finished products, and where appropriate for monitoring environmental conditions for GMP purposes;
- (ii) Samples of starting materials, packaging materials, intermediate products, bulk products and finished products are taken by approved personnel and methods;
- (iii) Test methods are validated;
- (iv) Records are made, manually and/or by recording instruments, which demonstrate that all the required sampling, inspecting and testing procedures were actually carried out. Any deviations are fully recorded and investigated;
- (v) The finished products contain active ingredients complying with the qualitative and quantitative composition of the Marketing Authorisation or Clinical Trial Authorisation, are of the purity required, and are enclosed within their proper containers and correctly labelled;

- (vi) Records are made of the results of inspection and that testing of materials, intermediate, bulk, and finished products is formally assessed against specification. Product assessment includes a review and evaluation of relevant production documentation and an assessment of deviations from specified procedures;
- (vii) No batch of product is released for sale or supply prior to certification by an Authorised Person that it is in accordance with the requirements of the relevant authorisations;
- (viii) Sufficient reference samples of starting materials and products are retained in accordance with Annex 19 to permit future examination of the product if necessary and that the sample is retained in the final pack.

Clause 1.9: Those manufacturers who do not currently retain retention samples in their finished pack due to pack size will have to ensure actual packs are retained.

Product Quality Review

PRODUCT QUALITY REVIEW

1.10 Regular periodic or rolling quality reviews of all authorised medicinal products, including export only products, should be conducted with the objective of verifying the consistency of the existing process, the appropriateness of current specifications for both starting materials and finished product, to highlight any trends and to identify product and process improvements. Such reviews should normally be conducted and documented annually, taking into account previous reviews, and should include at least:

- (i) A review of starting materials including packaging materials used in the product, especially those from new sources and in particular the review of supply chain traceability of active substances;
- (ii) A review of critical in-process controls and finished product results;
- (iii) A review of all batches that failed to meet established specification(s) and their investigation;
- (iv) A review of all significant deviations or non-conformances, their related investigations, and the effectiveness of resultant corrective and preventive actions taken;
- (v) A review of all changes carried out to the processes or analytical methods;
- (vi) A review of Marketing Authorisation variations submitted, granted or refused, including those for third country (export only) dossiers;
- (vii) A review of the results of the stability monitoring programme and any adverse trends;

- (viii) A review of all quality-related returns, complaints and recalls and the investigations performed at the time;
- (ix) A review of adequacy of any other previous product process or equipment corrective actions;
- (x) For new Marketing Authorisations and variations to Marketing Authorisations, a review of post-marketing commitments;
- (xi) The qualification status of relevant equipment and utilities, e.g. HVAC, water, compressed gases, etc;
- (xii) A review of any contractual arrangements as defined in Chapter 7 to ensure that they are up to date.

1.11 The manufacturer and, where different, Marketing Authorisation holder should evaluate the results of the review and an assessment made as to whether corrective and preventive action or any revalidation should be undertaken, under the Pharmaceutical Quality System. There should be management procedures for the ongoing management and review of these actions and the effectiveness of these procedures verified during self-inspection. Quality reviews may be

Clause 1.10: Manufacturers will be required to have an understanding of the supply chain for APIs and include this information in the PQR

Product Quality Review

Chapter 1 Pharmaceutical Quality System

grouped by product type, e.g. solid dosage forms, liquid dosage forms, sterile products, etc. where scientifically justified.

Where the Marketing Authorisation holder is not the manufacturer, there should be a technical agreement in place between the various parties that defines their respective responsibilities in producing the product quality review. The Authorised Person responsible for final batch certification together with the Marketing Authorisation holder should ensure that the quality review is performed in a timely manner and is accurate.

Quality Risk Management

QUALITY RISK MANAGEMENT

1.12 Quality Risk Management is a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the medicinal product. It can be applied both proactively and retrospectively.

1.13 The principles of Quality Risk Management are that:

- (i) The evaluation of the risk to quality is based on scientific knowledge, experience with the process and ultimately links to the protection of the patient;
- (ii) The level of effort, formality and documentation of the Quality Risk Management process is commensurate with the level of risk.

Examples of the processes and applications of Quality Risk Management can be found inter alia in Annex 20 or ICHQ9.

Q8 Pharmaceutical Development



Q9 Quality Risk Management



Q10 Pharmaceutical Quality System

