QUALITY MANAGEMENT SYSTEM

Guidelines for QMS

- ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System – PQS) Current step 4 version, 4 Jun 2008.
- ICH Q9 (R1) (Quality Risk Management) – Final Version, 18 Jan 2023.
- ICH Q8 (R2) Pharmaceutical Development – Current step 4 version, Aug 2009.
- PIC/S GMP PE 009-17 (Part I) 25 August 2023 – Practical for medicinal products part I, Chapter 1 – Pharmaceutical Quality System.
- PIC/S GMP PE 009-17 (Annexes) 25 August 2023 – Practical for medicinal products annexes, Annex 20 – Quality Risk Management.
- WHO TRS 981 - Annex 2: WHO guidelines on quality risk management

ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System – PQS)

SCOPE

Applies…. throughout the product life cycle.

- Pharmaceutical Development:
  - Drug substance development;
  - Formulation development (including container/closure system);
  - Manufacture of investigational products;
  - Delivery system development (where relevant);
  - Manufacturing process development and scale-up;
  - Analytical method development.
- Technology Transfer:
  - New product transfers during Development through Manufacturing;
  - Transfers within or between manufacturing and testing sites for marketed products.
- Commercial Manufacturing:
  - Acquisition and control of materials;
  - Provision of facilities, utilities, and equipment;
  - Production (including packaging and labelling);
  - Quality control and assurance;
  - Release;
  - Storage;
  - Distribution (excluding wholesaler activities).
- Product Discontinuation:
  - Retention of documentation;
  - Sample retention;
  - Continued product assessment and reporting.

ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System – PQS)

OBJECTIVES

1. Achieve Product Realisation
2. Establish and Maintain a state of Control
3. Facilitate Continual Improvement

1.5.1 Achieve Product Realisation

To establish, implement and maintain a system that allows the delivery of products with the quality attributes appropriate to meet the needs of patients, health care professionals, regulatory authorities (including compliance with approved regulatory filings) and other internal and external customers.

1.5.2 Establish and Maintain a State of Control

To develop and use effective monitoring and control systems for process performance and product quality, thereby providing assurance of continued suitability and *capability of processes*. Quality risk management can be useful in identifying the monitoring and control systems.

1.5.3 Facilitate Continual Improvement

To identify and implement appropriate product quality improvements, process improvements, variability reduction, innovations and pharmaceutical quality system enhancements, thereby increasing the ability to fulfil quality needs consistently. Quality risk management can be useful for identifying and prioritising areas for continual improvement.

ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System – PQS)

สิ่งสำคัญที่จะทำให้เป็นไปตาม Objectives

1. *Knowledge management*
2. *Quality risk management – ICH Q9 … provide a **proactive approach** to identifying, scientifically evaluating and controlling potential risks to quality.*

Proactive approach : Preventing problems before they arise

e.g. Prepare a project, Validation plan, process change

Reactive approach : Reacting to a problem after is arises

e.g. Deviation, Complaint

ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System – PQS)

PQS elements

- Process performance and product quality monitoring system
- Corrective action and preventive action (CAPA) system
- Change management system
- Management review of process performance and product quality

ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System – PQS)

- Process performance and product quality monitoring system

(a) Use quality risk management to establish the control strategy. This can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control. The control strategy should facilitate timely *feedback / feedforward* and appropriate corrective action and preventive action;

(b) Provide the tools for measurement and analysis of parameters and attributes identified in the control strategy (e.g., data management and statistical tools);

(c) Analyse parameters and attributes identified in the control strategy to verify continued operation within a state of control;

(d) Identify sources of variation affecting process performance and product quality for potential continual improvement activities to reduce or control variation;

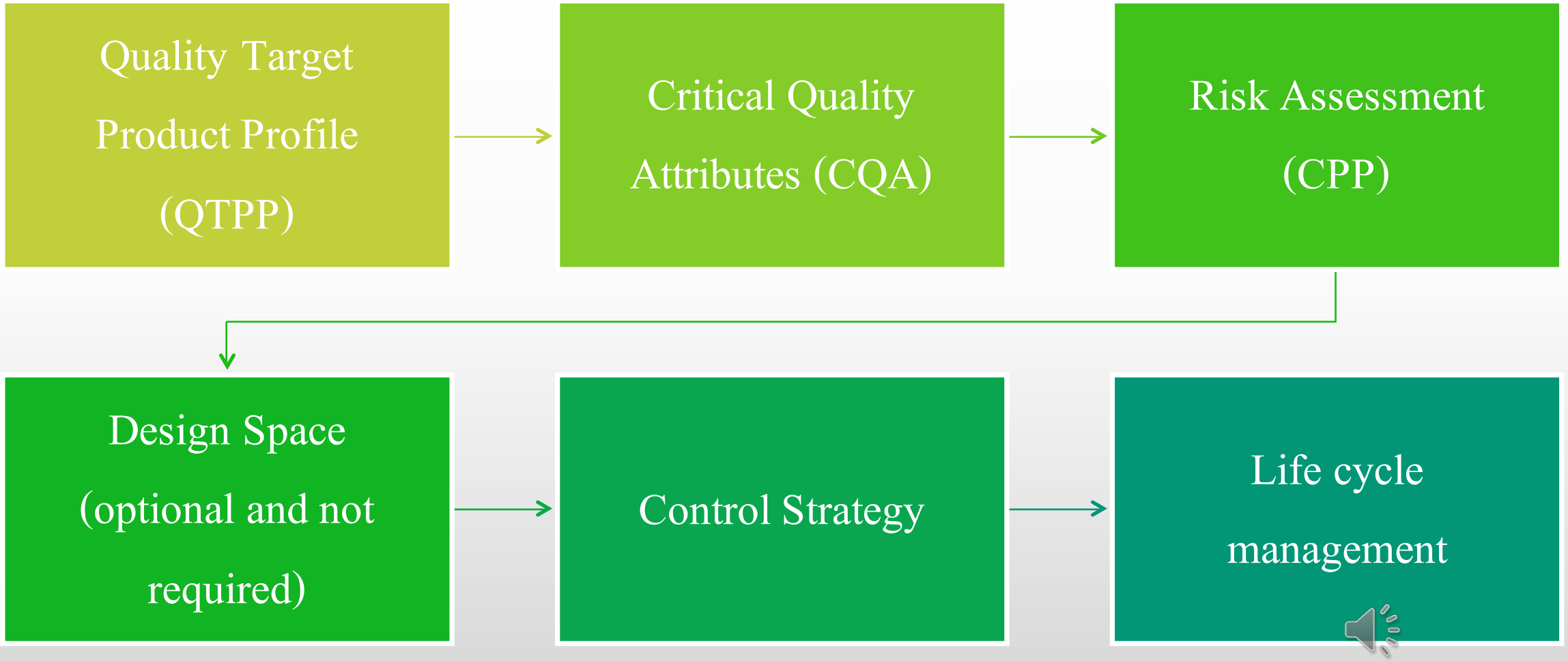
(e) Include feedback on product quality from both internal and external sources, e.g., complaints, product rejections, non-conformances, recalls, deviations, audits and regulatory inspections and findings;

(f) Provide knowledge to enhance process understanding, enrich the *design space* (where established), and enable innovative approaches to process validation.

Table I: Application of Process Performance and Product Quality Monitoring System throughout the Product Lifecycle

Pharmaceutical Development	Technology Transfer	Commercial Manufacturing	Product Discontinuation
Process and product knowledge generated and process and product monitoring conducted throughout development can be used to establish a control strategy for manufacturing.	Monitoring during scale-up activities can provide a preliminary indication of process performance and the successful integration into manufacturing. Knowledge obtained during transfer and scale up activities can be useful in further developing the control strategy.	A well-defined system for process performance and product quality monitoring should be applied to assure performance within a state of control and to identify improvement areas.	Once manufacturing ceases, monitoring such as stability testing should continue to completion of the studies. Appropriate action on marketed product should continue to be executed according to regional regulations.

ICH Q8


Quality Target Product Profile (QTPP)
Critical Quality Attributes (CQA)
Risk Assessment (CPP)
Design Space (optional and not required)
Control Strategy
Life cycle management

ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System – PQS)

- Corrective action and preventive action (CAPA) system

3.2.2 Corrective Action and Preventive Action (CAPA) System

The pharmaceutical company should have a system for implementing corrective actions and preventive actions resulting from the investigation of complaints, product rejections, non-conformances, recalls, deviations, audits, regulatory inspections and findings, and trends from process performance and product quality monitoring. A structured approach to the investigation process should be used with the objective of determining the root cause. The level of effort, formality, and documentation of the investigation should be commensurate with the level of risk, in line with ICH Q9. CAPA methodology should result in product and process improvements and enhanced product and process understanding.

Table II: Application of Corrective Action and Preventive Action System throughout the Product Lifecycle

Pharmaceutical Development	Technology Transfer	Commercial Manufacturing	Product Discontinuation
Product or process variability is explored. CAPA methodology is useful where corrective actions and preventive actions are incorporated into the iterative design and development process.	CAPA can be used as an effective system for feedback, feedforward and continual improvement.	CAPA should be used and the effectiveness of the actions should be evaluated.	CAPA should continue after the product is discontinued. The impact on product remaining on the market should be considered as well as other products which might be impacted.

ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System – PQS)

Change management system

(a) Quality risk management should be utilised to evaluate proposed changes. The level of effort and formality of the evaluation should be commensurate with the level of risk;

(b) Proposed changes should be evaluated relative to the marketing authorisation, including design space, where established, and/or current product and process understanding. There should be an assessment to determine whether a change to the regulatory filing is required under regional requirements. As stated in ICH Q8, working within the design space is not considered a change (from a regulatory filing perspective). However, from a pharmaceutical quality system standpoint, all changes should be evaluated by a company's change management system;

(c) Proposed changes should be evaluated by expert teams contributing the appropriate expertise and knowledge from relevant areas (e.g., Pharmaceutical Development, Manufacturing, Quality, Regulatory Affairs and Medical), to ensure the change is technically justified. Prospective evaluation criteria for a proposed change should be set;

(d) After implementation, an evaluation of the change should be undertaken to confirm the change objectives were achieved and that there was no deleterious impact on product quality.

Table III: Application of Change Management System throughout the Product Lifecycle

Pharmaceutical Development	Technology Transfer	Commercial Manufacturing	Product Discontinuation
Change is an inherent part of the development process and should be documented; the formality of the change management process should be consistent with the stage of pharmaceutical development.	The change management system should provide management and documentation of adjustments made to the process during technology transfer activities.	A formal change management system should be in place for commercial manufacturing. Oversight by the quality unit should provide assurance of appropriate science and risk based assessments.	Any changes after product discontinuation should go through an appropriate change management system.

ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System – PQS)

- Management review of process performance and product quality

(a) The management review system should include:

(1) The results of regulatory inspections and findings, audits and other assessments, and commitments made to regulatory authorities;

(2) Periodic quality reviews, that can include:

(i) Measures of customer satisfaction such as product quality complaints and recalls;

(ii) Conclusions of process performance and product quality monitoring;

(iii)The effectiveness of process and product changes including those arising from corrective action and preventive actions.

(3) Any follow-up actions from previous management reviews.

(b) The management review system should identify appropriate actions, such as:

(1) Improvements to manufacturing processes and products;

(2) Provision, training and/or realignment of resources;

(3) Capture and dissemination of knowledge.

Table IV: Application of Management Review of Process Performance and Product Quality throughout the Product Lifecycle

Pharmaceutical Development	Technology Transfer	Commercial Manufacturing	Product Discontinuation
Aspects of management review can be performed to ensure adequacy of the product and process design.	Aspects of management review should be performed to ensure the developed product and process can be manufactured at commercial scale.	Management review should be a structured system, as described above, and should support continual improvement.	Management review should include such items as product stability and product quality complaints.

ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System – PQS)

หลักการของ Quality Risk Management

- การประเมินความเสี่ยงจะตั้งอยู่บนพื้นฐานความรู้ทางวิทยาศาสตร์ (Scientific knowledge) เพื่อนำไปสู่การปกป้องผู้ป่วย (Protection of the patient)
- ระดับความพยายาม, ทำเป็นทางการ, และการนำเอกสารของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพให้เป็นไปตามระดับของความเสี่ยง

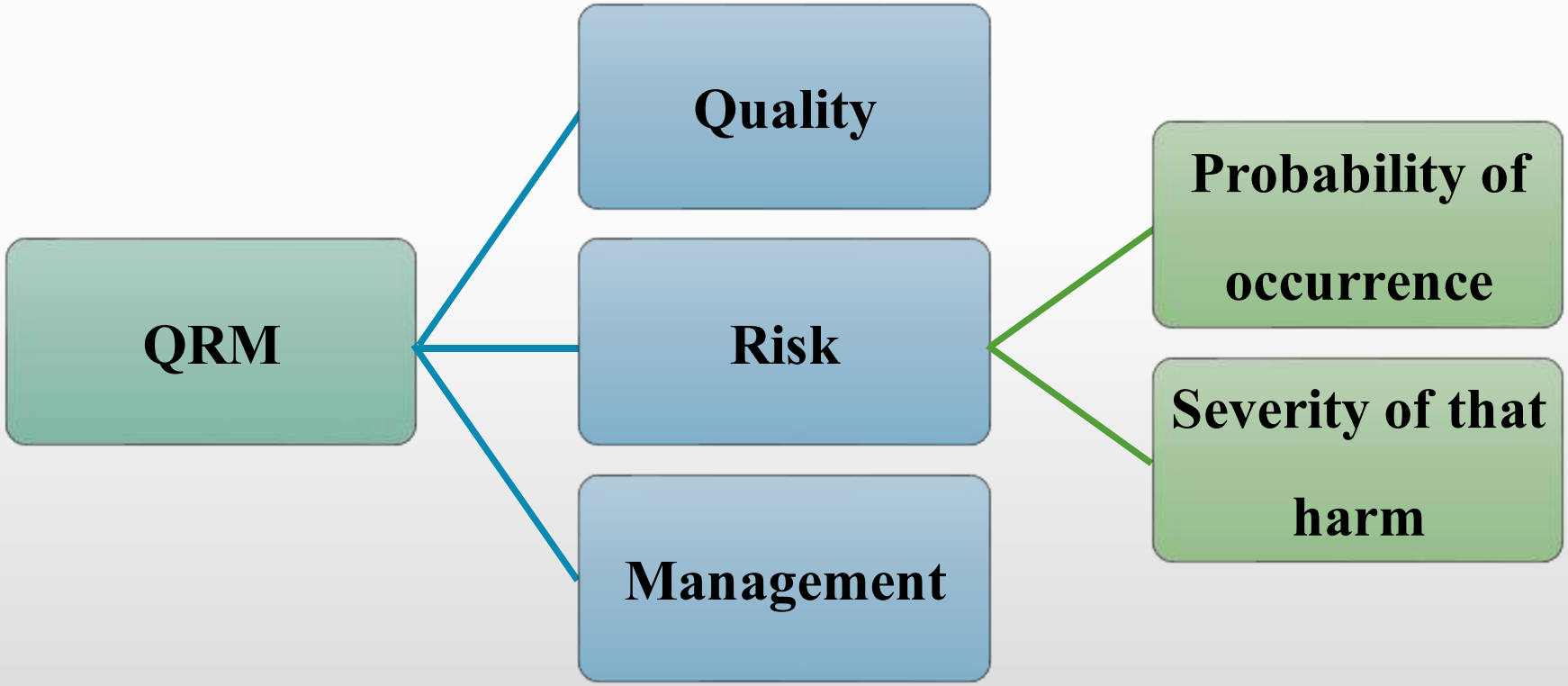
3. Principles of quality risk management

Two primary principles of quality risk management are:

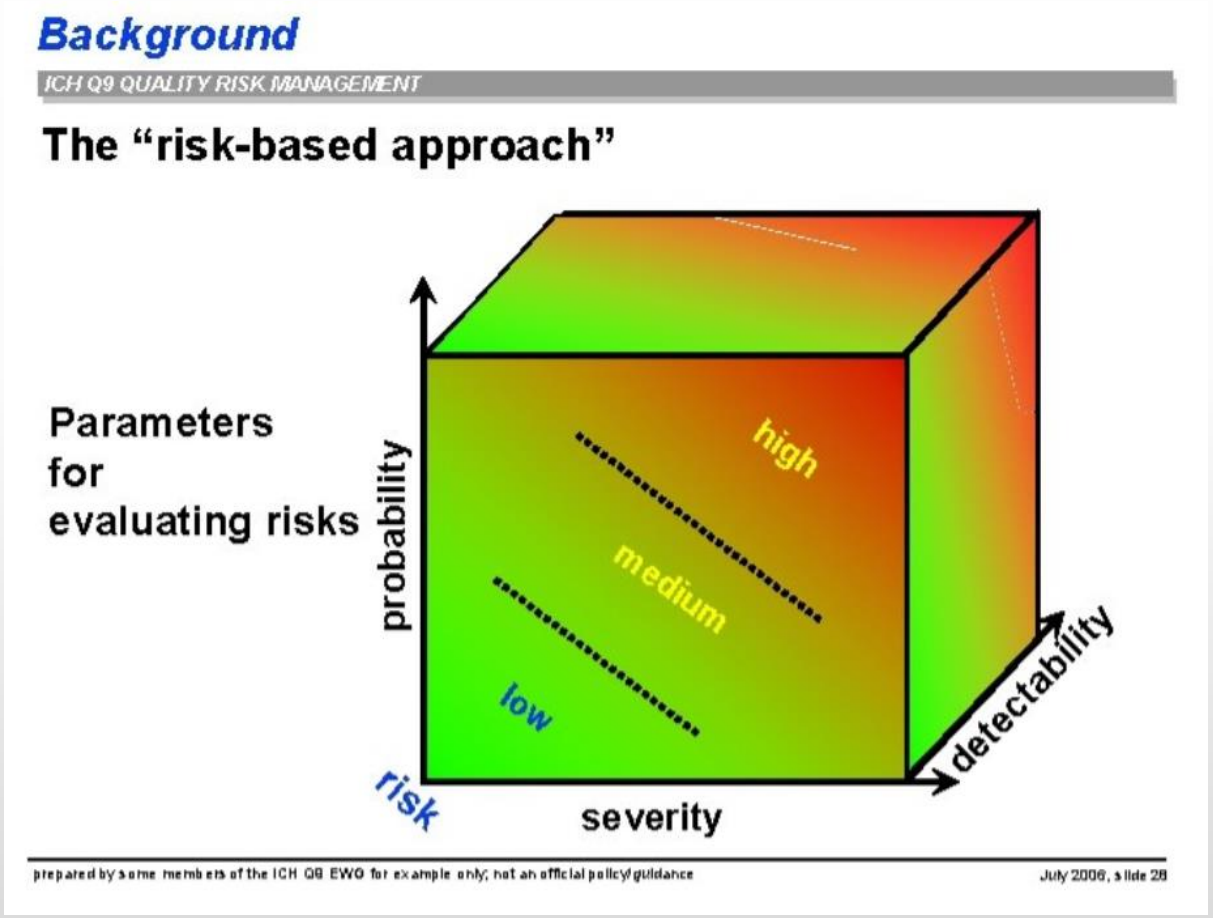
- The evaluation of the risk to quality should be based on scientific knowledge and ultimately link to the protection of the patient; and
- The level of effort, formality and documentation of the quality risk management process should be commensurate with the level of risk.

HAZARD VS. RISK

Quality Risk Management

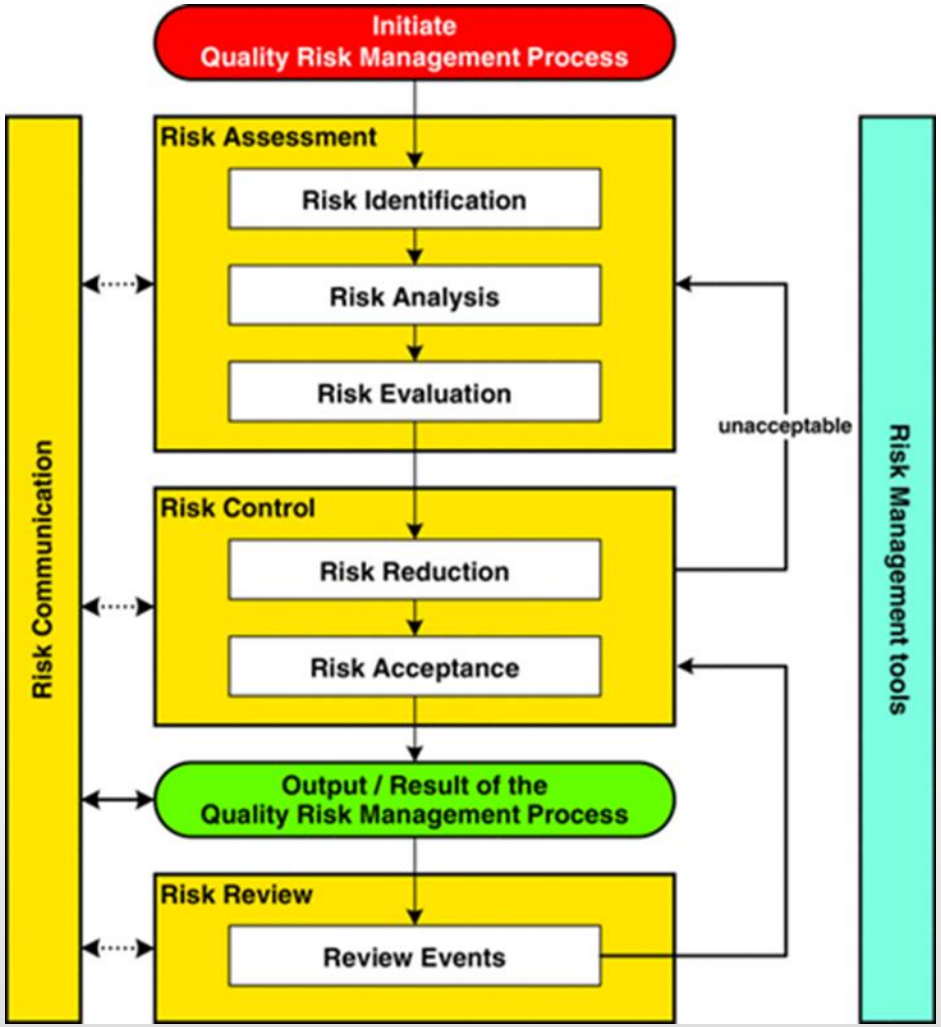


Risk – The risk based approach



ที่มา: https://slidetodoc.com/background-ich-q-9-quality-risk-management-quality-2/)

กระบวนการบริหารจัดการคุณภาพทั่วไป



ที่มา: https://www.researchgate.net/figure/Overview-of-a-typical-QRM-process-ICH-Q9_fig4_308478035

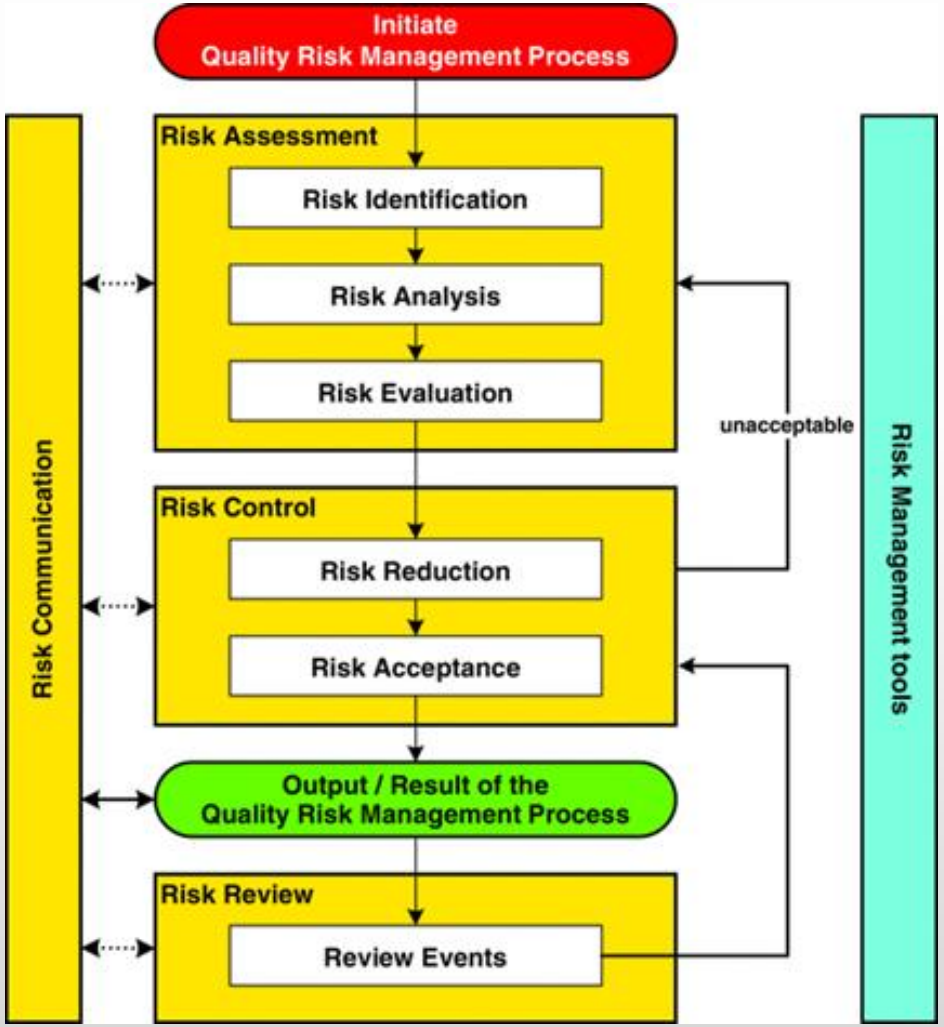
Initiate

- Define the problem and/or risk question, including pertinent assumptions identifying the potential for risk;
- Assemble background information and/ or data on the potential hazard, harm or human health impact relevant to the risk assessment;
- Identify a **leader** and necessary resources;
- Specify a timeline, deliverables and appropriate level of decision-making for the risk management process.

TEAM

- Team Leader
- Members
- Theoretical knowledge
- Experience (e.g. product, process, equipment)
- Define clearly the subject and the study boundaries

กระบวนการบริหารจัดการคุณภาพทั่วไป



การประเมินความเสี่ยง (Risk Assessment)

= การระบุความเสี่ยง (Risk Identification)

+ การวิเคราะห์ความเสี่ยง (Risk Analysis)

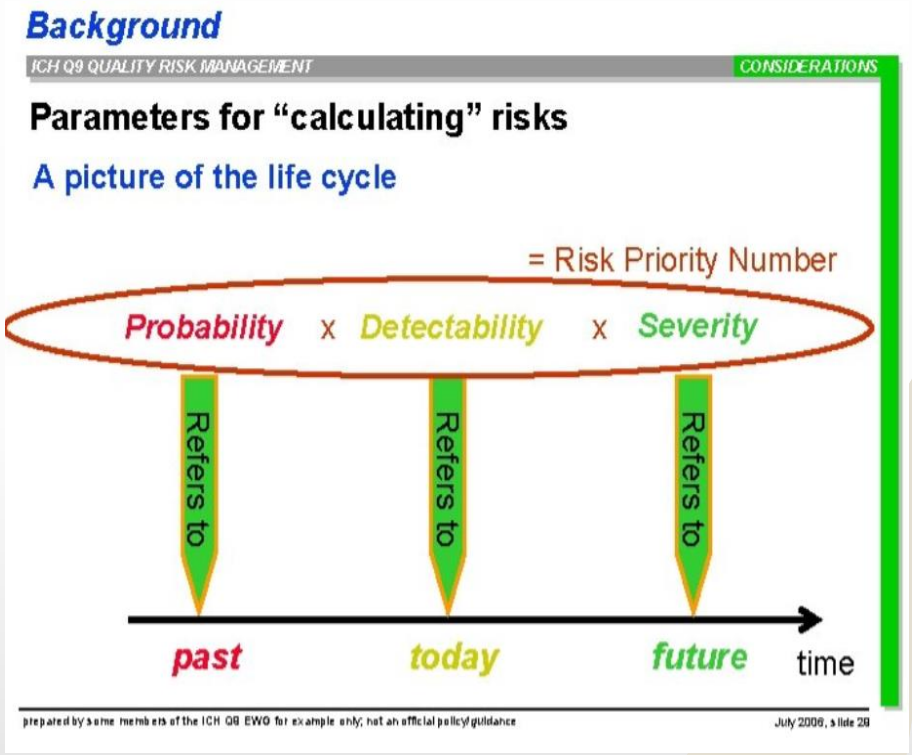
+ การประเมินค่าความเสี่ยง (Risk Evaluation)

ที่มา: https://www.researchgate.net/figure/Overview-of-a-typical-QRM-process-ICH-Q9_fig4_308478035

กระบวนการบริหารจัดการคุณภาพทั่วไป

What might go wrong ?

What is going wrong?



ที่มา: https://slidetodoc.com/background-ich-q-9-quality-risk-management-quality-2/

การระบุความเสี่ยง (Risk Identification) ความเสี่ยงเกิดจากสาเหตุใดได้บ้าง

การวิเคราะห์ความเสี่ยง (Risk Analysis) ใช้ risk management tools/method คิดคะแนน 3 parameter คือ probability (คะแนนเยอะ โอกาสเกิดเยอะ), severity (คะแนนเยอะ รุนแรงมาก), และ detectability (คะแนนต่ำ detect ง่าย)

การประเมินค่าความเสี่ยง (Risk Evaluation) ประเมินความเสี่ยงที่ได้จากการทำ Risk Analysis, คำนวณค่า RPN

Risk Priority Number (RPN) = Probability x Detectability x Severity

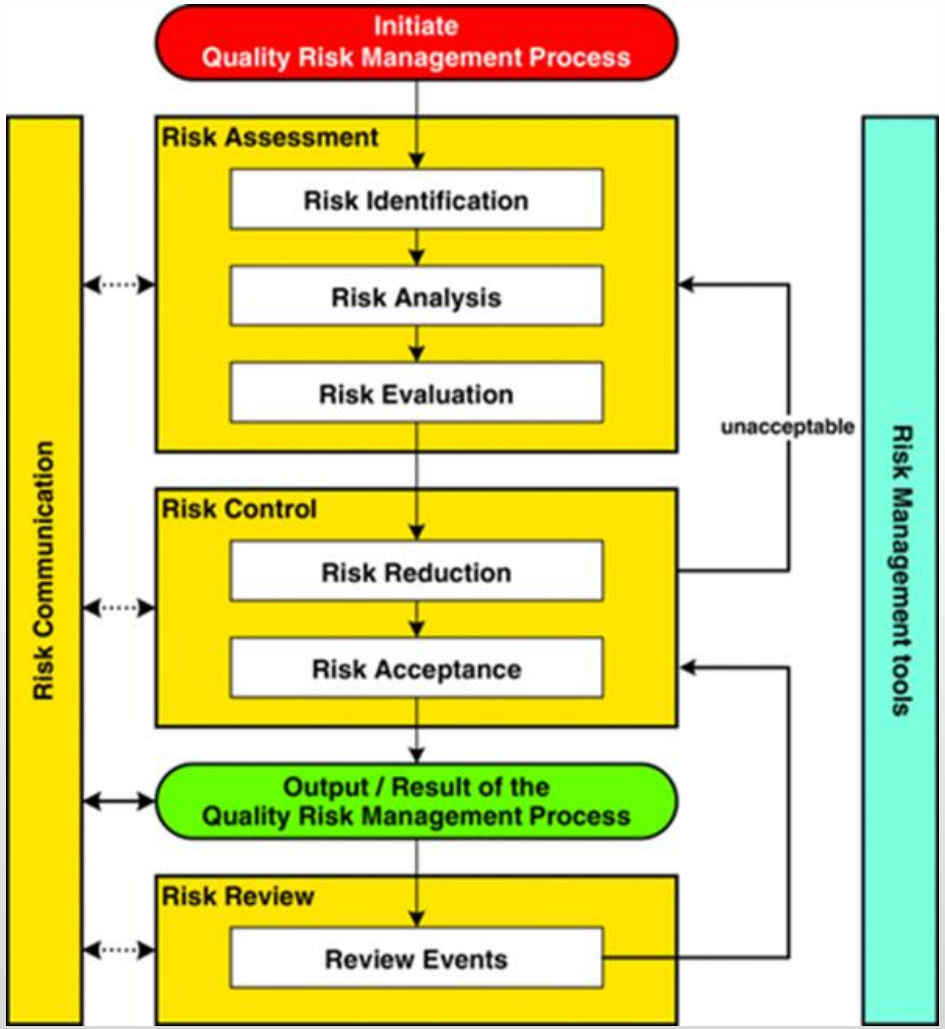
What is likelihood (probability) it will go wrong?

What is the probability it goes wrong?

What could be the consequences (severity)?

What are the consequences (severity)?

กระบวนการบริหารจัดการคุณภาพทั่วไป



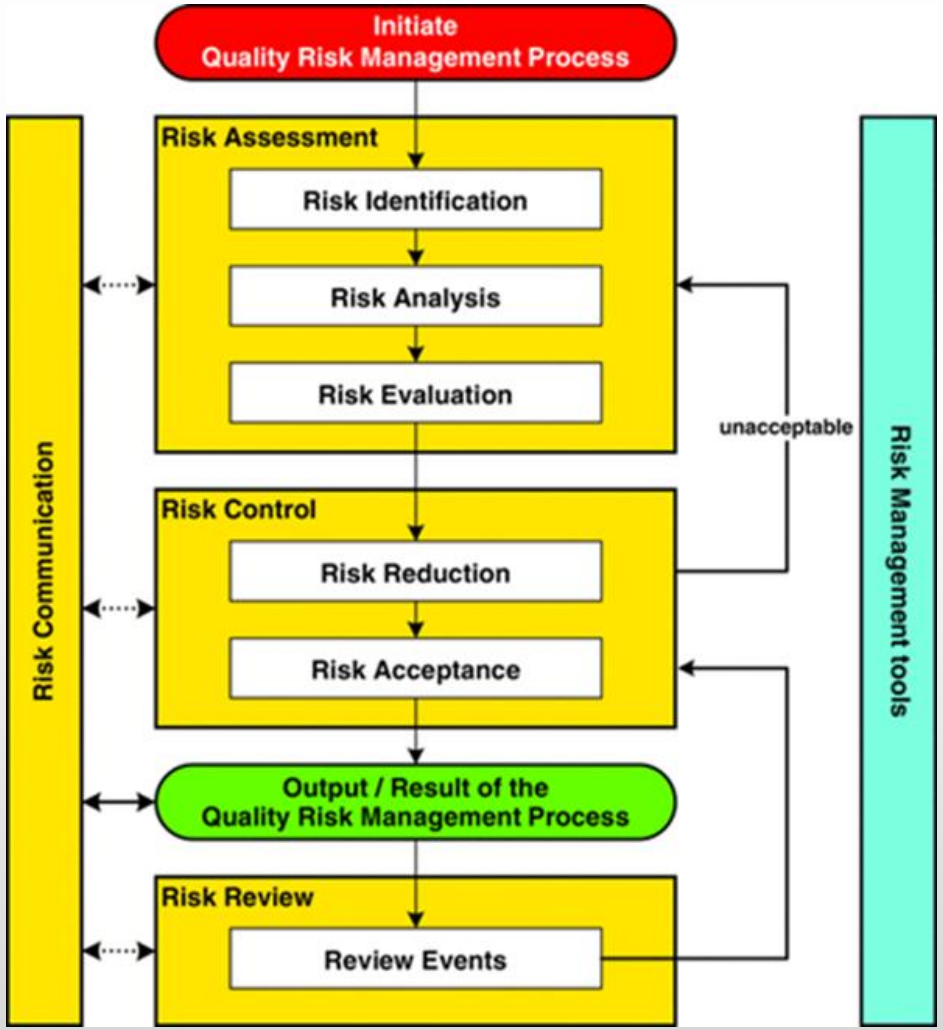
- Is the risk above at an acceptable level?
- What can be done to reduce or eliminate risk?
- What is the appropriate balance between benefits, risks and resources?
- Are new risks introduced as a result of the identified risk being controlled?

การควบคุมความเสี่ยง (Risk Control)

= การลดความเสี่ยง (Risk Reduction) + การยอมรับความเสี่ยง (Risk Acceptance)

ที่มา: https://www.researchgate.net/figure/Overview-of-a-typical-QRM-process-ICH-Q9_fig4_308478035

กระบวนการบริหารจัดการคุณภาพทั่วไป

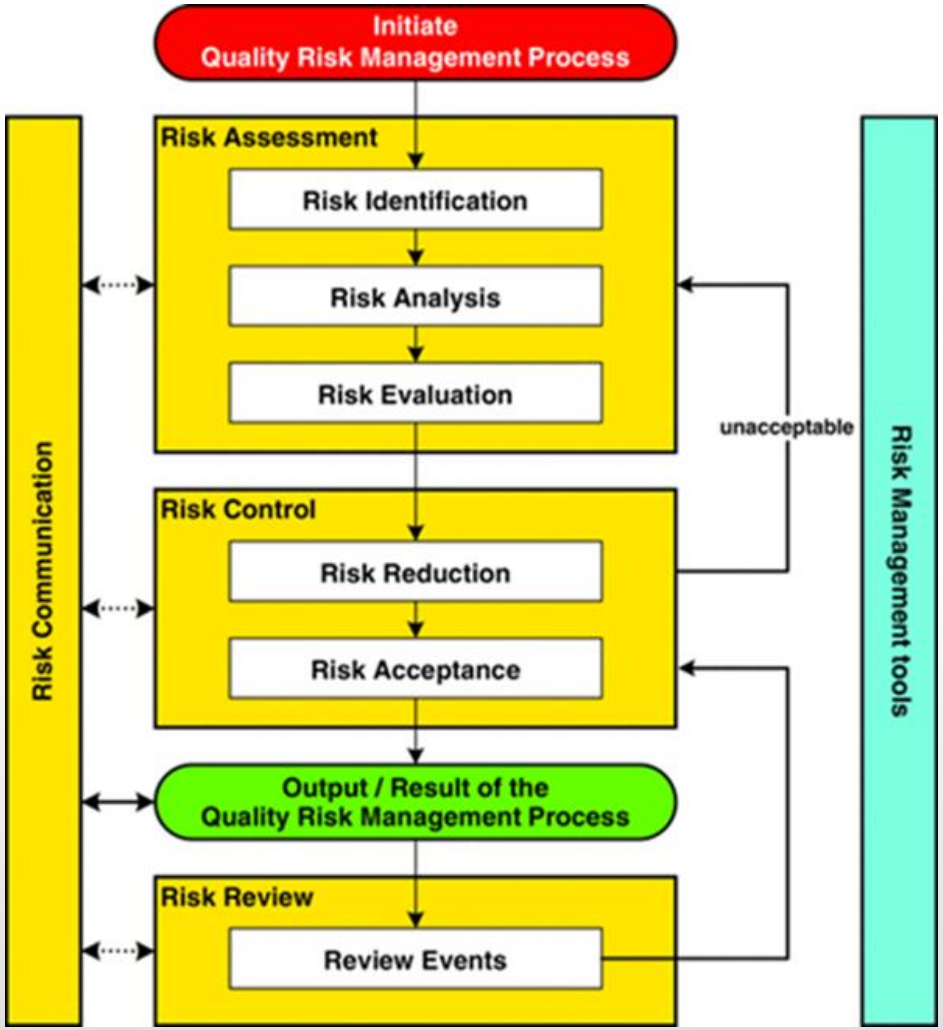


การลดความเสี่ยง (Risk Reduction) ลด probability และ severity, เพิ่ม detectability

การยอมรับความเสี่ยง (Risk Acceptance) พิจารณายอมรับความเสี่ยงที่เหลืออยู่ให้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้ (Acceptable) เนื่องจากความเสี่ยงที่มีอาจไม่สามารถลดได้ทั้งหมด ใช้การพิจารณาเป็น Case-by-case

ที่มา: https://www.researchgate.net/figure/Overview-of-a-typical-QRM-process-ICH-Q9_fig4_308478035

กระบวนการบริหารจัดการคุณภาพทั่วไป



ที่มา: https://www.researchgate.net/figure/Overview-of-a-typical-QRM-process-ICH-Q9_fig4_308478035

What: Needs to be communicated?

Who: Is the target audience?

How: Format of communication?

When: Frequency of communication?

All process should be followed up by the action plan AND documented.

การสื่อสารความเสี่ยง (Risk Communication) การแลกเปลี่ยนข้อมูลถึงความเสี่ยงและการจัดการระหว่างผู้มีอำนาจตัดสินใจและผู้อื่น ซึ่งสามารถเกิดได้ในทุกขั้นตอนการดำเนินการ

การทบทวนความเสี่ยง (Risk Review) ทบทวนผลลัพธ์ของกระบวนการจัดการความเสี่ยง ซึ่งดำเนินการเป็นระยะๆ รวมไปถึงพิจารณาเกณฑ์การยอมรับความเสี่ยง

การจัดการความเสี่ยง (Risk Management)

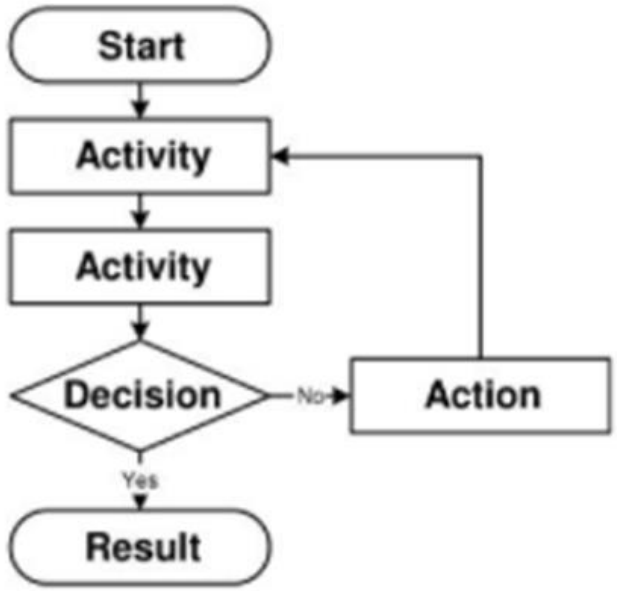
= Risk Assessment + Risk Control + Risk Review

Tools for Risk Assessment

Basic Tool

1. Flowchart
2. Check Sheets
3. Process mapping
4. Cause and Effect Diagrams (Ishikawa/fish bone diagram)

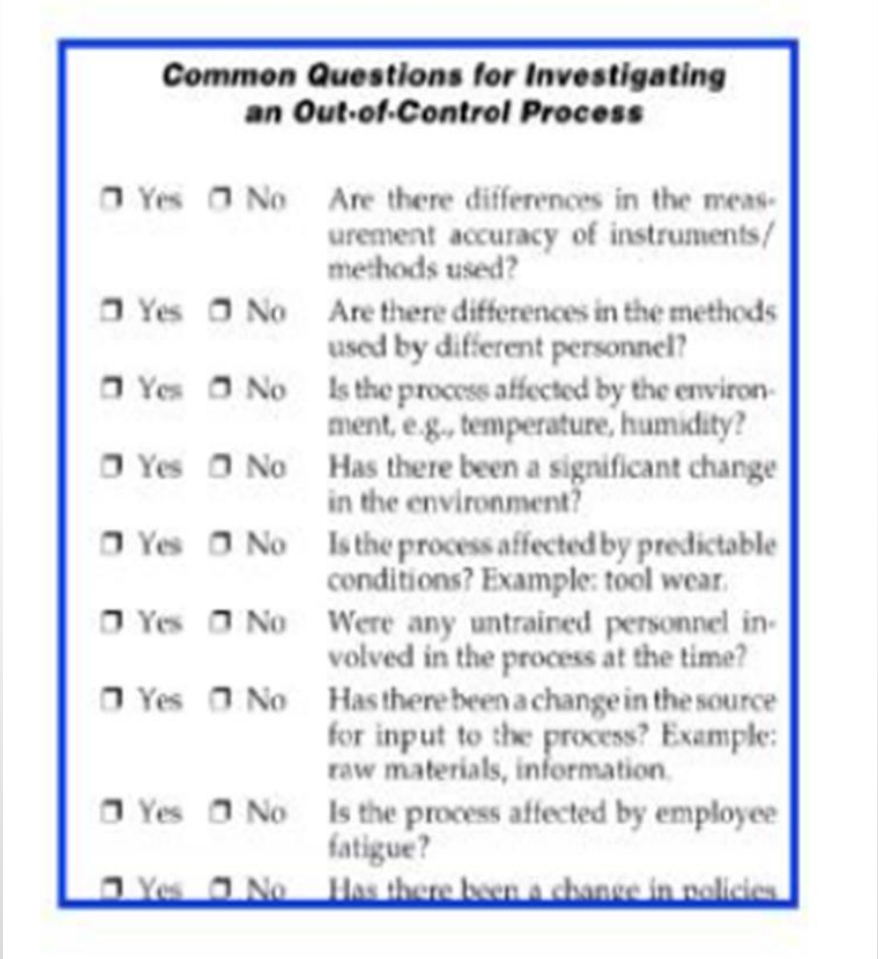
Tool for Risk Assessment (Cont.)



Flowchart

แสดงกระบวนการออกมาเป็นขั้นตอน มองเห็นภาพรวมของกระบวนการ หากมีข้อผิดพลาดสามารถย้อนกลับไปดูว่าพลาดตรงไหน

Tool for Risk Assessment (Cont.)



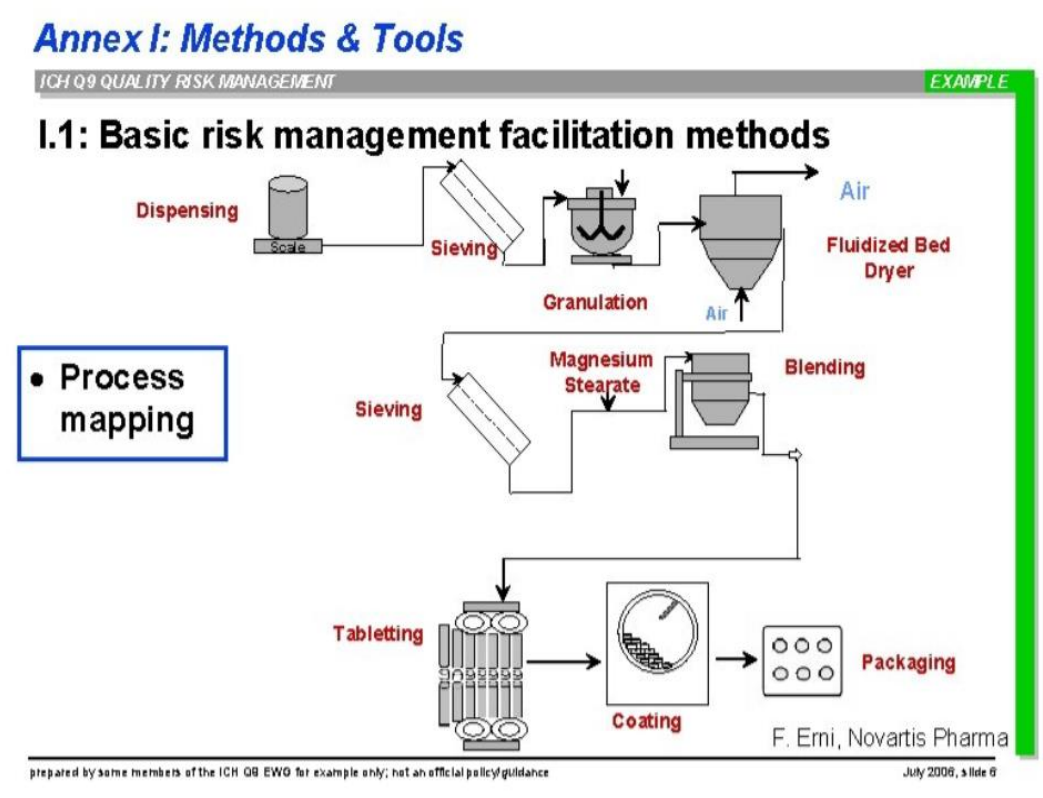
Common Questions for Investigating an Out-of-Control Process

❒ Yes ❒ No	Are there differences in the measurement accuracy of instruments/methods used?
❒ Yes ❒ No	Are there differences in the methods used by different personnel?
❒ Yes ❒ No	Is the process affected by the environment, e.g., temperature, humidity?
❒ Yes ❒ No	Has there been a significant change in the environment?
❒ Yes ❒ No	Is the process affected by predictable conditions? Example: tool wear.
❒ Yes ❒ No	Were any untrained personnel involved in the process at the time?
❒ Yes ❒ No	Has there been a change in the source for input to the process? Example: raw materials, information.
❒ Yes ❒ No	Is the process affected by employee fatigue?
❒ Yes ❒ No	Has there been a change in policies

Check Sheets

เป็นคำถามสำหรับใช้ในการตรวจ Screening นำมาใช้ในการประเมิน Condition ที่ต้องควบคุม

Tools for Risk Assessment (Cont.)



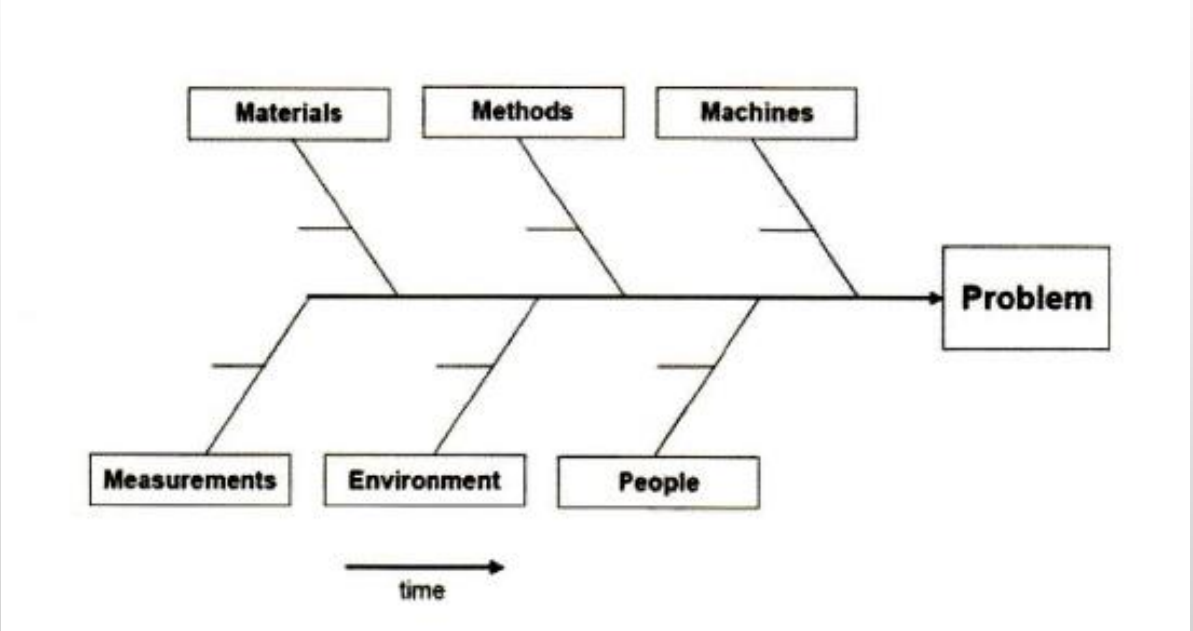
Process mapping/Process Flow Diagram

วาดกระบวนการผลิตออกมาเป็นรูปภาพหรืออาจใช้ภาพถ่าย หากพบว่ากระบวนการมีปัญหา จะช่วยให้เราย้อนกลับไปตรวจสอบ (Investigate) ได้ว่ามาจากจุดไหน

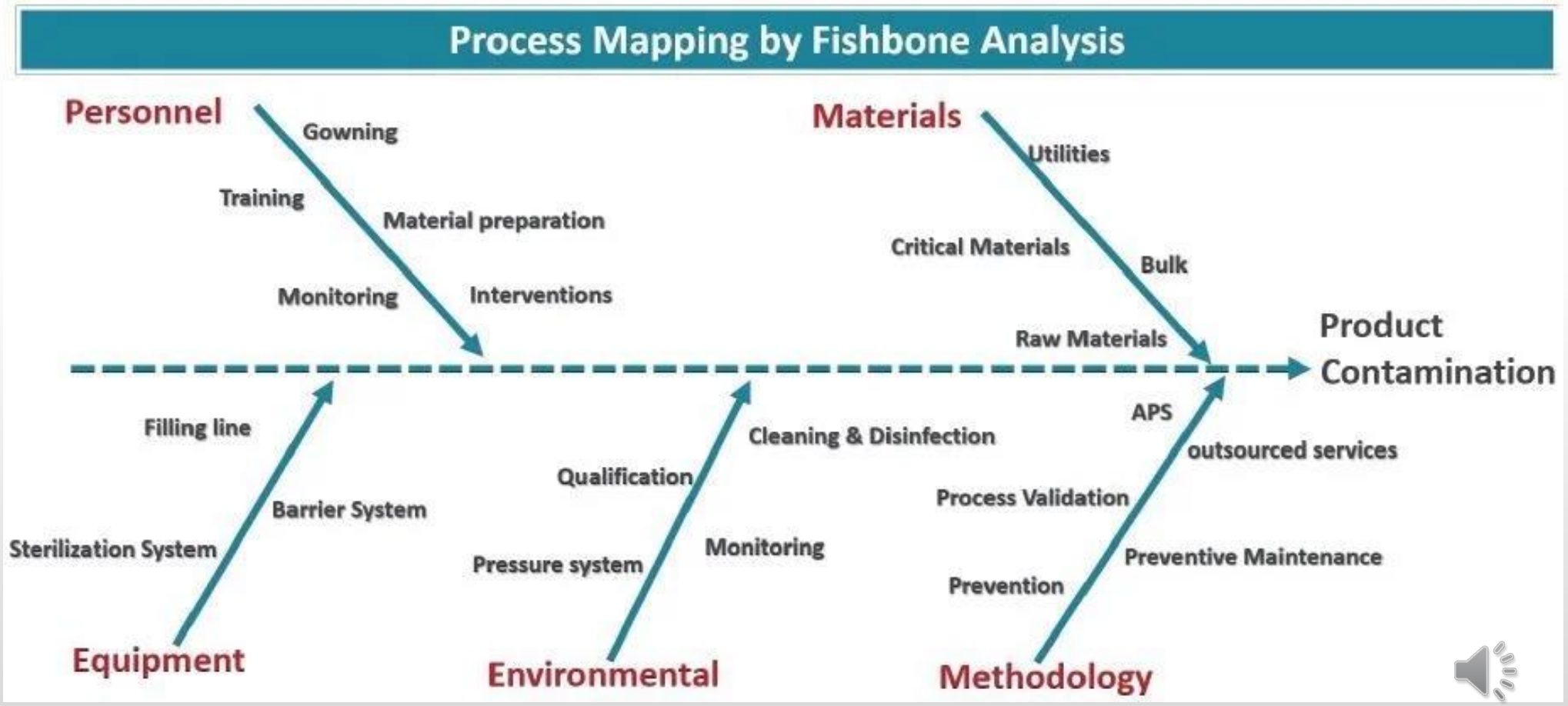
Tool for Risk Assessment (Cont.)

Cause and Effect Diagrams (Ishikawa/fish bone diagram)

แผนภูมิก้างปลา นำเอาปัญหาใส่ที่หัวปลา แล้วระบุสาเหตุที่ทำให้เกิดปัญหาลงไปที่ก้างปลา สาเหตุหลักที่มักก่อให้เกิดปัญหาภายในโรงงาน มีอยู่ 6 ข้อ ได้แก่ สิ่งแวดล้อม, บุคคลากร, วัตถุดิบ, เครื่องมือ, วิธีตรวจวัด, และกระบวนการ (Man-Machine-Material-Method-Management (or Measurement)- Mother nature (or sometimes-Environment))



Tool for Risk Assessment (Cont.)



Tool for Risk Assessment (Cont.)

- Failure Mode Effects Analysis (FMEA)
- Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)
- Fault Tree Analysis (FTA)
- Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)
- Hazard Operability Analysis (HAZOP)
- Preliminary Hazard Analysis (PHA)
- Risk Ranking and Filtering

Tool for Risk Assessment (Cont.)

Failure Mode Effects Analysis (FMEA)

ประเมินดูว่าในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการมีรูปแบบข้อผิดพลาดอะไรบ้างที่จะมีผลกระทบต่อผลงานหรือผลิตภัณฑ์ที่มีโอกาสจะเกิดและความเสี่ยงมากน้อยแค่ไหน

NOTE: FMEA เป็นเครื่องมือที่นิยมใช้, ผู้ที่นำมาใช้จะต้องทำความเข้าใจกระบวนการก่อน ไม่งั้นจะประเมินไม่ได้ และไม่ทำทุกกระบวนการ จะเลือกเอาเฉพาะที่จำเป็นต้องทำ เนื่องจากถ้าทำหมดจะใช้เวลาเยอะและนาน

Tool for Risk Assessment (Cont.)

- **Failure Mode Effects Analysis (FMEA)**

Drying Process

Ranking	Severity (S)	Probability (P)	Detection (D)
10	Death	More than once a day	Impossible to detect
9	ˬ	3 – 4 times a day	Remote
8	Permanent injury	Once a week	Very slight
7	ˬ	Once a month	Slight
6	Temporary injury	Once in three month	Low
5	ˬ	Once in half – one year	Medium
4	Reported/ dissatisfied	Once a year	Moderately high
3	ˬ	Once in 1 – 3 years	High
2	Notice/ no report	Once in 3 – 5 years	Very High
1	ˬ	Less than once in 5 years	Virtually certain

Takayoshi Matsumura, Esai Co

Drying Process

Process	Potential Failure Mode	Potential Cause	S	P	D	RPN
1. Set up	contamination	disheveled gown of operator				
		insufficient cleaning of equipment				
2. Start drying	contamination	damage of inlet-air filter				
	degradation of product	damage of thermometer				
3. Maintain temperature	long drying time	unstable supply-air volume				
	high Loss On Drying **(LOD)**	damage of timer				
	low LOD	high dew-point				
	non-uniformity of LOD	uneven temperature distribution				

RPN: Risk Priority Number = S*P*D

Takayoshi Matsumura, Esai Co

ที่มา: https://slidetodoc.com/annex-i-methods-tools-ich-q-9-quality-4/

Tool for Risk Assessment (Cont.)

- **Failure Mode Effects Analysis (FMEA)**

Item or Process Step	Potential Failure Mode	Potential Effect(s) of Failure	Severity	Potential Cause(s)	Occurrence	Current Controls	Detection	RPN	Recommended Action	Responsibility and Target Date	"After" → Action Taken	Severity	Occurrence	Detection	RPN

ที่มา: https://slidetodoc.com/annex-i-methods-tools-ich-q-9-quality-4/

Tool for Risk Assessment (Cont.)

- **Failure Mode Effects Analysis (FMEA)**

Potential Areas of Use(s)

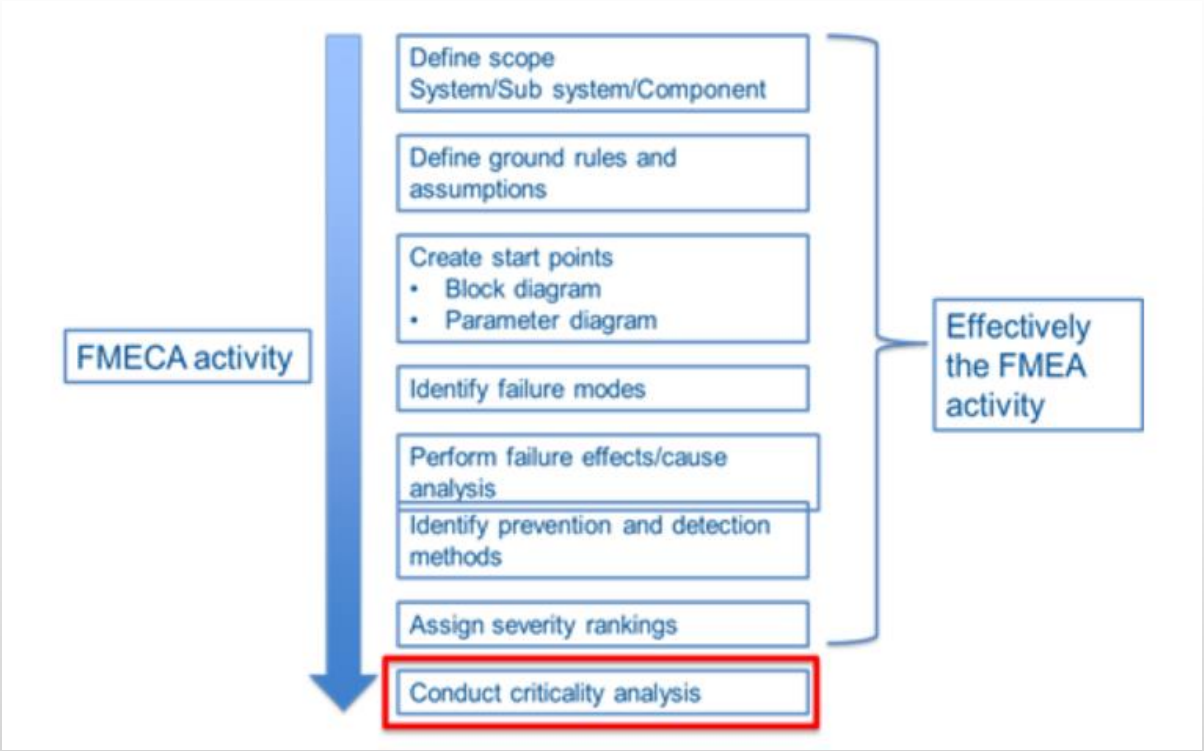
FMEA can be used to prioritize risks and monitor the effectiveness of risk control activities.

FMEA can be applied to equipment and facilities and might be used to analyze a manufacturing operation and its effect on product or process. It identifies elements/operations within the system that render it vulnerable. The output/ results of FMEA can be used as a basis for design or further analysis or to guide resource deployment.

Tool for Risk Assessment (Cont.)

Failure Mode, Effects, and Criticality Analysis (FMECA)

หา Critical step ในแต่ละขั้นตอน



Tool for Risk Assessment (Cont.)

Failure Mode, Effects, and Criticality Analysis (FMECA)

a) rate the severity of the potential effects of failure

b) rate the likelihood of occurrence for each potential failure mode

Frequency/ consequence	1 Very unlikely	2 Remote	3 Occasional	4 Probable	5 Frequent
Catastrophic					
Critical					
Major					
Minor					

Acceptable - only ALARP actions considered

Acceptable - use ALARP principle and consider further investigations

Not acceptable - risk reducing measures required

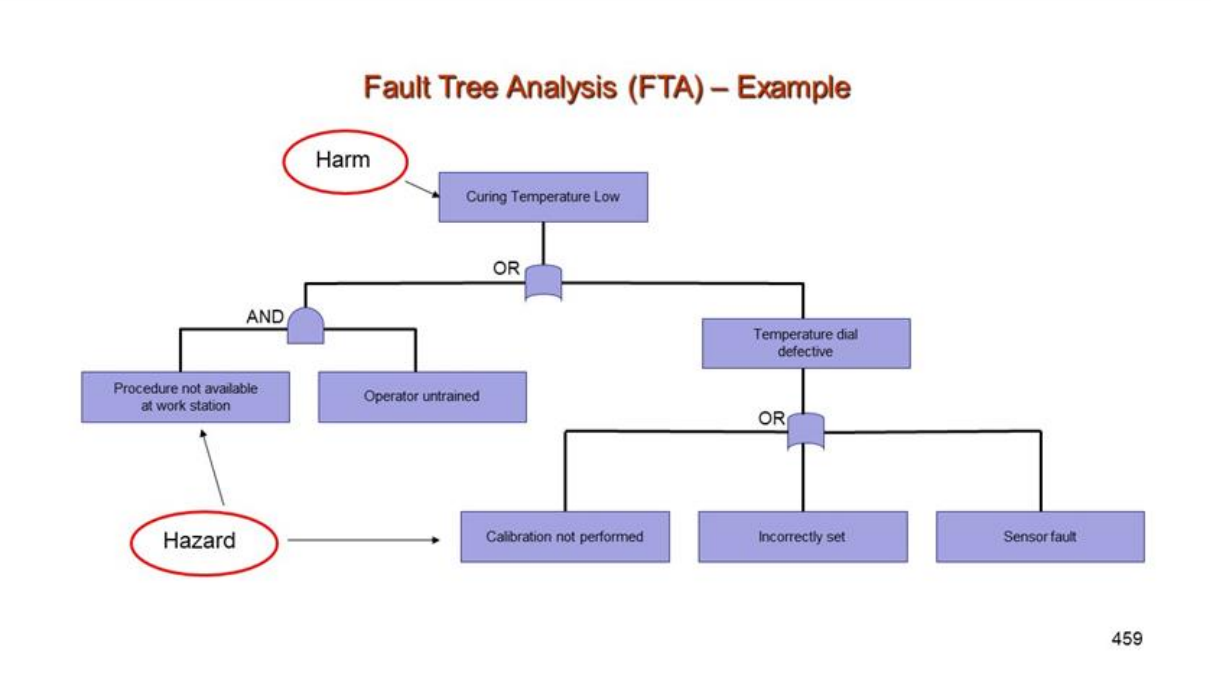
As
Low
As
Reasonably
Practical

Probability Name	Probability Level	Description*
Frequent	A	Likely to be experienced several times by a system within a 12 month period; a probability of occurrence greater than 10^{-1} over 12 months.
Probable	B	Likely to be experienced by a system within a 12 month period; a probability of occurrence less than 10^{-1} but greater than 10^{-2} over 12 months.
Occasional	C	May be experienced by a system within a 12 month period; a probability of occurrence less than 10^{-2} but greater than 10^{-3} over 12 months.
Remote	D	Unlikely, but possible to be experienced by a system within a 12 month period; a probability of occurrence less than 10^{-3} but greater than 10^{-4} over 12 months.
Improbable	E	So unlikely, it can be assumed occurrence may not be experienced by a system within a 12 month period; a probability of occurrence of less than 10^{-4} over 12 months.
Eliminated	F	Incapable of occurrence. This category is used when potential hazards are identified and later eliminated.

Severity Category	Severity Level	Environment, Safety, and Occupational Health Mishap Result Criteria
Catastrophic	I	Could result in death, permanent total disability, loss exceeding $10M, or irreversible significant environmental impact.
Critical	II	Could result in permanent partial disability, injuries or occupational illness that may result in hospitalization of at least three personnel, loss exceeding $1M but less than $10M, or reversible significant environmental impact.
Marginal	III	Could result in injury or occupational illness resulting in 10 or more lost work days, loss exceeding $100K but less than $1M, or reversible moderate environmental impact.
Negligible	IV	Could result in injury or illness resulting in less than 10 lost work days, loss less than $100K, or minimal environmental impact.

Mode Criticality = Expected Failures x Mode Ratio of Unreliability x Probability of Loss

Tool for Risk Assessment (Cont.)



ที่มา: https://www.presentationeze.com/blog/fault-tree-analysis/

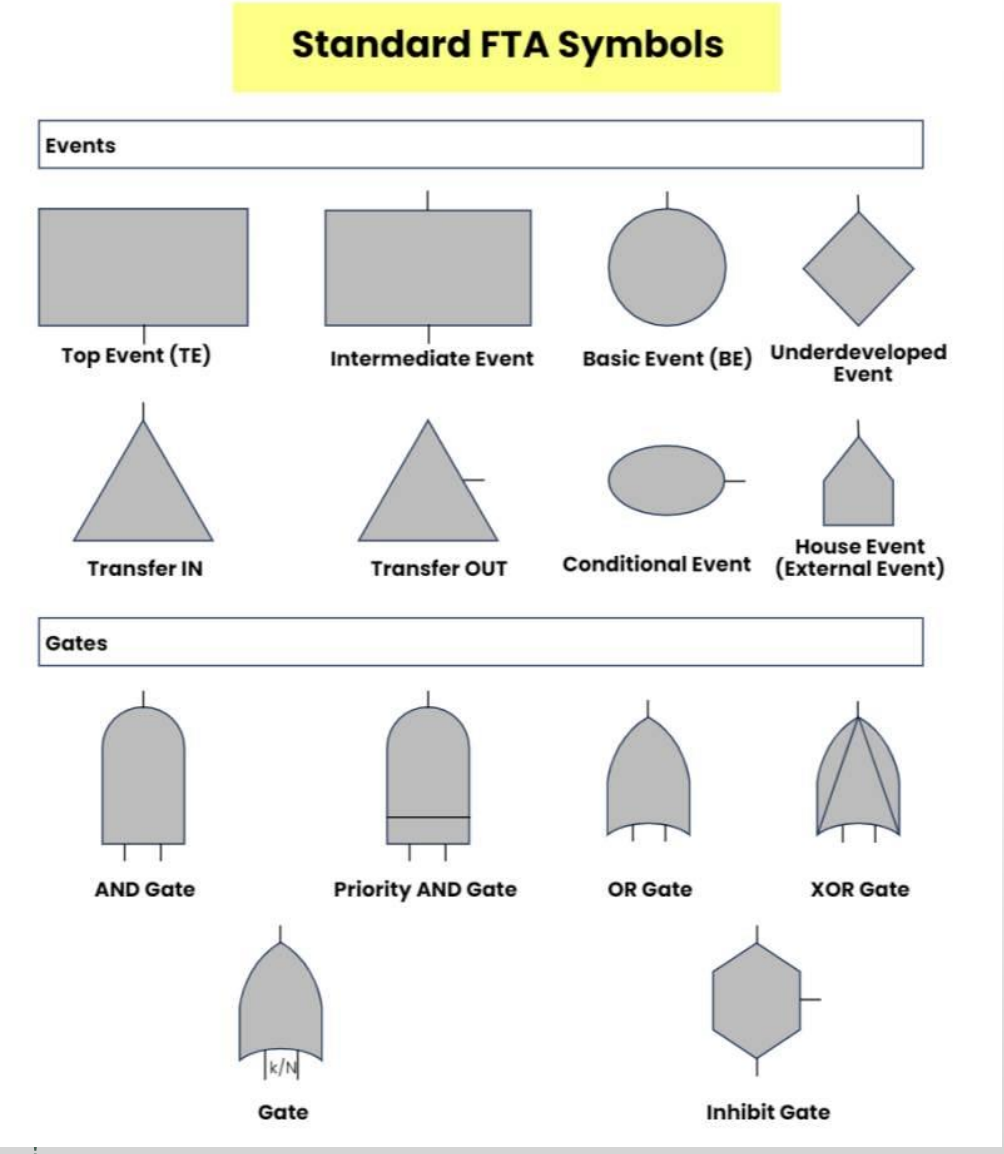
Fault Tree Analysis (FTA)

- ประเมินหาความล้มเหลวของระบบ แล้วระบุหาสาเหตุทั้งหมดที่เป็นไปได้ ที่ทำให้เกิดความล้มเหลวหรือปัญหา ที่คิดว่าสำคัญที่จะป้องกันไม่ให้เกิดขึ้น
- แผนภูมิต้นไม้ คล้าย Ishikawa diagram แต่มีสัญลักษณ์เฉพาะ

Potential Areas of Use(s)

FTA can be used to establish the pathway to the root cause of the failure. FTA can be used to investigate complaints or deviations in order to fully understand their root cause and to ensure that intended improvements will fully resolve the issue and not lead to other issues (i.e. solve one problem yet cause a different problem). Fault Tree Analysis is an effective tool for evaluating how multiple factors affect a given issue. The output of an FTA includes a visual representation of failure modes. It is useful both for risk assessment and in developing monitoring programs.

Fault Tree Analysis (FTA)



ที่มา: https://www.edrawmax.com/article/fault-tree-analysis-symbols.html

Potential use:

Root cause analysis and creation of diagnostic manuals/ processes

Monitoring and controlling performance of the process/systems

Assisting in designing a system. The FTA can be used as a design tool that helps

To create (output / lower level) requirements.

Investigation of complaints or deviations

Tool for Risk Assessment (Cont.)

Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)

- ระบุและจัดการความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับอันตราย (ความเสี่ยง) ที่เกิดจากการปนเปื้อนทางกายภาพ เคมีและเชื้อโรค >> หลักการเดียวกันกับที่ใช้ในอุตสาหกรรมอาหาร >> To identify Process Critical Control Points (CCP) to prevent, to remove or to mitigate biological, microbiological, chemical or physical hazards.
- ต้องมีความเข้าใจในกระบวนการ เพื่อที่จะระบุถึงจุดวิกฤตในกระบวนการ >> Hazard analysis + CCP identification
- จัดให้มีการตรวจติดตามของจุดวิกฤตในกระบวนการผลิต (facilitates monitoring of critical points)

I.5 Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)

HACCP is a systematic, proactive, and preventive tool for assuring product quality, reliability, and safety (see WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7). It is a structured approach that applies technical and scientific principles to analyze, evaluate, prevent, and control the risk or adverse consequence(s) of hazard(s) due to the design, development, production, and use of products.

HACCP consists of the following seven steps:

1. conduct a hazard analysis and identify preventive measures for each step of the process;
2. determine the critical control points;
3. establish critical limits;
4. establish a system to monitor the critical control points;
5. establish the corrective action to be taken when monitoring indicates that the critical control points are not in a state of control;
6. establish system to verify that the HACCP system is working effectively;
7. establish a record-keeping system.

HACCP

Process Step; CCP No	Hazards	Critical Limits	Monitoring Procedure	Frequency	Preventive measure	Corrective action	Record	Respons. person
Raw & Packaging Material; CCP#1	Microbio. Chem. & Physical Contamin.	No unqualifi. product to be used	Apply supply quality assurance	Each supply	Qualified raw material supply; Checked MSDS; Approved Supplier List; Specification	Change supplier or brand; Employee training	Materials Receiving report	Assigned receiver (QA)
RMM Storage; CP#1	Microbial growth	<4 ^{0}C Max. 3 days	Temperature log is properly running and monitored	Routinely (morning & evening)	Proper storage temperature and time	Reject the raw meat	Temperature log sheet; Discard register	Assigned Person (QA)
Water Boiling; CCP#2	Survival of Pathogens	CT ≥71 ^{0}C	Check the CT; Follow up the time and temperature and record keeping	Each Batch	Check The Core Temperature (CT) of product	Adjust the temperature and time by setting the equipment well; Call the engineer to repair	Time and CT log; Maintenance register	Assigned Person (QA)
Packing; CCP#3	Physical contam.	No foreign material; No leakage	Visual linspection by packing operator	Each Pack	Personal hygiene and physical inspection	Retain, rework or discard based foreign material identified	Inspection Report	Assigned Person (QA)
Storage & Distribution; CP#2	Microbial Growth	≤4 ^{0}C Shelf-life 14 days	Check the storage temperature and shelf-life and record keeping	Routinely	Check the time and temperature	Retain or reject based on product testing by panelist	Temperature log; Delivery report	Assigned Person (QA)

Tool for Risk Assessment (Cont.)

Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)

Potential Areas of Use(s)

HACCP might be used to identify and manage risks associated with physical, chemical and biological hazards (including microbiological contamination). HACCP is most useful when product and process understanding is sufficiently comprehensive to support identification of critical control points. The output of a HACCP analysis is risk management information that facilitates monitoring of critical points not only in the manufacturing process but also in other life cycle phases.

Tool for Risk Assessment (Cont.)

Hazard Operability Analysis (HAZOP)

"What if" or "What happened if" questions

"Guide-words" (e.g. No. More, Other than, Part of, etc.)

- ระบุการเบี่ยงเบนที่อาจเกิดขึ้นได้ในการใช้งานปกติ
- ใช้วิธีระดมสมอง (Brainstorming) มาระบุอันตรายที่จะเกิด (ใช้คำช่วย เช่น ไม่ทำงาน, เกินกว่าหรือมากกว่า เป็นอย่างอื่น) โดยตั้งอยู่บนทฤษฎีที่ว่า ความเสี่ยงที่เกิดขึ้น เกิดจากการเบี่ยงเบนของการออกแบบหรือการทำงานของระบบ เครื่องจักร

Process

Form a team

↓

Identify the elements of the systems

↓

Consider variations in operating parameters

↓

Identify any hazards or failure points

Potential Areas of Use(s) Proactive QRM

HAZOP can be applied to manufacturing processes, including outsourced production and formulation as well as the upstream suppliers, equipment and facilities for drug substances and drug (medicinal) products. It has also been used primarily in the pharmaceutical industry for evaluating process safety hazards. As is the case with HACCP, the output of a HAZOP analysis is a list of critical operations for risk management. This facilitates regular monitoring of critical points in the manufacturing process.

Tool for Risk Assessment (Cont.)

Preliminary Hazard Analysis (PHA)

การวิเคราะห์อยู่บนพื้นฐานของการนำเอาประสบการณ์หรือความรู้เกี่ยวกับสิ่งที่เป็นอันตราย (ความเสี่ยง) ที่มีมาก่อน มาระบุถึงสิ่งที่เป็นอันตราย ที่อาจเกิดในอนาคต

- To identify future risk
- The identification of the possibilities that the risk event happens
- The qualitative evaluation of the extent of possible injury or damage to health that could result

Proactive QRM

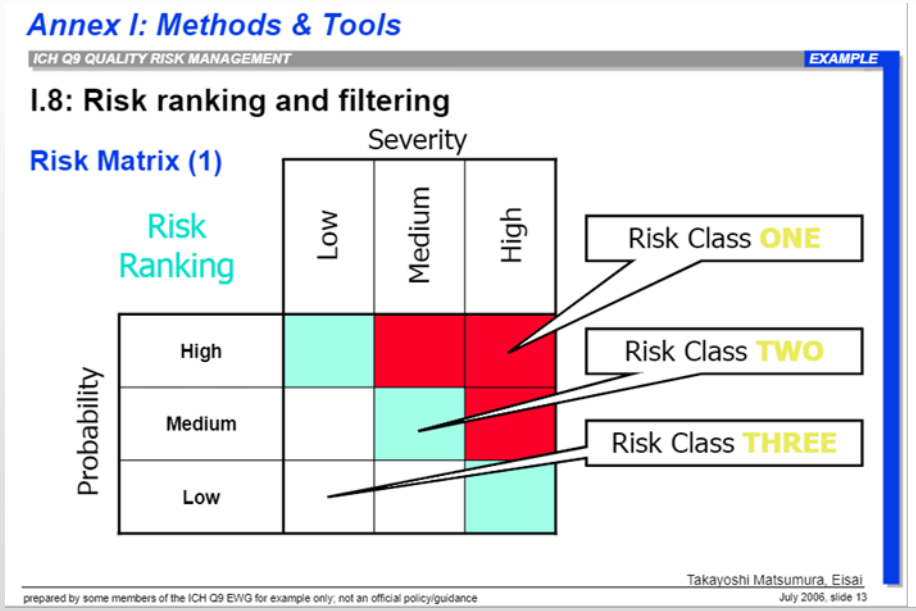
Potential Areas of Use(s)

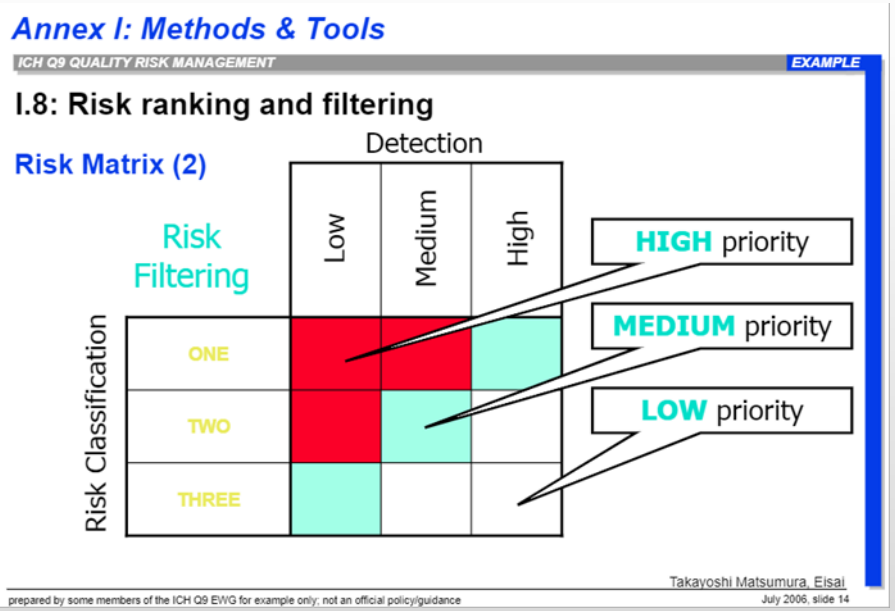
PHA might be useful when analyzing existing systems or prioritizing hazards where circumstances prevent a more extensive technique from being used. It can be used for product, process and facility design as well as to evaluate the types of hazards for the general product type, then the product class, and finally the specific product. PHA is most commonly used early in the development of a project when there is little information on design details or operating procedures; thus, it will often be a precursor to further studies. Typically, hazards identified in the PHA are further assessed with other risk management tools such as those in this section.

Tool for Risk Assessment (Cont.)

Risk ranking and filtering

มีการประเมินผลคูณของปัจจัย ได้แก่ Probability, Severity, และ Detection คล้ายกับ FMEA แต่ไม่ได้แสดงเป็นตัวเลข บอกระดับความเสี่ยงแค่ High, Medium, Low





ที่มา: https://studylib.net/doc/9199289/ich-q9-quality-risk-management

Tool for Risk Assessment (Cont.)

Risk ranking and filtering

Potential Areas of Use(s)

Risk ranking and filtering can be used to prioritize manufacturing sites for inspection/audit by regulators or industry. Risk ranking methods are particularly helpful in situations in which the portfolio of risks and the underlying consequences to be managed are diverse and difficult to compare using a

single tool. Risk ranking is useful when management needs to evaluate both quantitatively-assessed and qualitatively-assessed risks within the same organizational framework.

ตารางที่ 1 ตัวอย่างการบูรณาการระบบคุณภาพและการบริหารความเสี่ยง

ระบบคุณภาพ	application	เครื่องมือ QRM
deviation & out of specification	สอบสวนหาสาเหตุ	ผังก้างปลา decision tree
	ประเมินผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์	Risk priority number FMEA HACCP
change control	ประเมินความเสี่ยงหากไม่เปลี่ยนแปลง หรือหากเปลี่ยนแปลง	การอธิบายด้วยเหตุผลทางวิทยาศาสตร์
internal audit	การคัดเลือกหัวข้อที่จะ audit	ดูสถิติการเกิด deviation risk ranking & filtering
supplier audit	การกำหนดความถี่การตรวจ supplier	risk ranking & filtering
environment monitoring system	กำหนดตำแหน่งที่จะสุ่มตัวอย่าง EMS	risk ranking
validation	การกำหนด criticality of computerized system	risk ranking
	การค้นหาหัวข้อที่จำเป็นต้อง validate	risk priority number FMEA

WHO TRS 981 Annex 2,2013

Table 3
Examples of common risk management tools

Risk management tool	Description, attributes	Potential applications
Tools		
Diagram analysis • Flowcharts • Check sheets • Process mapping • Cause/effect diagrams	• Simple techniques that are commonly used to gather and organize data, structure risk management processes and facilitate decision-making	• Compilation of observations, trends or other empirical information to support a variety of less complex deviations, complaints, defaults or other circumstances
Risk ranking and filtering	• Method to compare and rank risks • Typically involves evaluation of multiple diverse quantitative and qualitative factors for each risk, and weighting factors and risk score	• Prioritizing operating areas or sites for audit or assessment • Useful for situations when the risks and underlying consequences are diverse and difficult to compare using a single tool
Fault-tree analysis	• Method used to identify all root causes of an assumed failure or problem • Used to evaluate system or subsystem failures one at a time, but can combine multiple causes of failure by identifying causal chains • Relies heavily on full process understanding to identify causal factors	• Investigate product complaints • Evaluate deviations

continues

WHO TRS 981 Annex 2,2013

Table 3 *continued*

Risk management tool	Description, attributes	Potential applications
Tools		
Hazard operability analysis (HAZOP)	• Tool assumes that risk events are caused by deviations from the design and operating intentions • Uses a systematic technique to help identify potential deviations from normal use or design intentions	• Access manufacturing processes, suppliers, facilities and equipment • Commonly used to evaluate process safety hazards
Hazard analysis and critical control point (HACCP)	• Identify and implement process controls that consistently and effectively prevent hazard conditions from occurring • Bottom-up approach that considers how to prevent hazards from occurring and/or propagating • Emphasizes strength of preventive controls rather than ability to detect	• Better for preventive applications than reactive • Valuable precursor or complement to process validation • Assessment of the efficacy of critical control points and the ability to consistently execute them for any process

WHO TRS 981 Annex 2,2013

Failure modes effects analysis (FMEA)	• Assumes comprehensive understanding of the process and that CPPs have been defined prior to initiating the assessment. Tool ensures that CPPs will be met. • Assesses potential failure modes for processes, and the probable effect on outcomes and/or product performance • Once failure modes are known, risk reduction actions can be applied to eliminate, reduce or control potential failures	• Evaluate equipment and facilities; analyse a manufacturing process to identify high risk steps and/or critical parameters

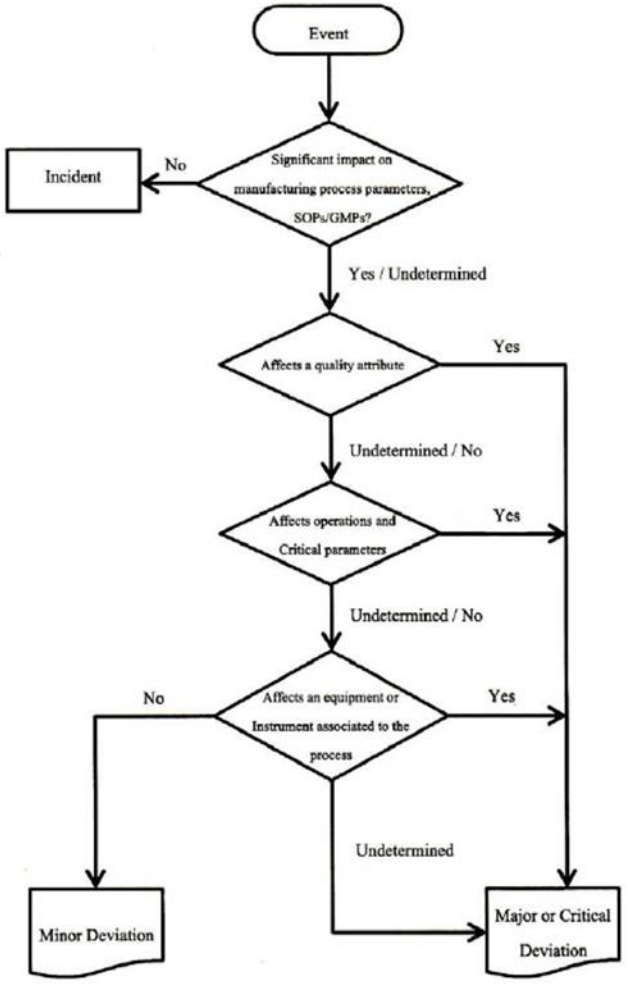
continues

Table 3 *continued*

Risk management tool	Description, attributes	Potential applications
Tools		
Failure modes effects analysis (FMEA)	• Highly dependent upon strong understanding of product, process and/or facility under evaluation • Output is a relative "risk score" for each failure mode	

Source: Based on reference 9. This table has been amended, but was originally produced within the context of the Product Quality Research Institute (PQRI), 2107 Wilson Blvd, Suite 700, Arlington, Virginia 22201-3042, USA; web site: http://www.pqri.org/index.asp. PQRI has kindly agreed to the use of its material.

คำศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับ Pharmaceutical Quality System



รูปที่ 1 Decision tree for deviation classification

Incident เหตุการณ์ที่ผิดเพี้ยนไปจากปกติและไม่มีผลกระทบกับคุณภาพ แต่อย่างไรก็ตามต้องบันทึกตามความเหมาะสมเพื่อใช้ในกรณีจำเป็นภายหลังที่ต้องสืบสวน

Deviation/nonconformity สิ่งที่ไม่สอดคล้องกับ GMP ข้อกำหนด คุณลักษณะ และมาตรฐานวิธีปฏิบัติ ความเบี่ยงเบนที่เกิดขึ้นต้องบันทึก ประเมิน และอาจต้องสืบสวนหาสาเหตุเพื่อขจัดสาเหตุของปัญหาและป้องกันไม่ให้เกิดขึ้นซ้ำอีก

(WHO, Draft Deviation Handling and Quality Risk Management Guidance)

"Deviation/ Nonconformity" โดยเภสัชกรโศรดา หวังเมธีกุล ตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรการอุตสาหกรรม ปีที่ 3 ฉบับที่ 1 (2558)

Minor Deviations

When the deviation does not affect any quality attribute, a critical process parameter, or an equipment or instrument critical for process or control, it would be categorized as Minor, and

Major Deviations

When the deviation affects a quality attribute, a critical process parameter, an equipment or instrument critical for process or control, of which the impact to patients (or personnel/environment) is unlikely, the deviation is categorized as Major requiring immediate action, investigation, and documented as such by the appropriate SOP. Possible examples of

Critical Deviations

When the deviation affects a quality attribute, a critical process parameter, an equipment or instrument critical for process or control, of which the impact to patients (or personnel or environment) is highly probable, including life threatening situation, the deviation is categorized as Critical requiring immediate action, investigated, and documented as such by the appropriate SOP.

ตัวอย่าง Deviation ที่เกิดจาก
- ความไม่สอดคล้องตาม GMP
- มาตรฐานวิธีปฏิบัติ
- ข้อกำหนดคุณลักษณะ?

Incident หรือ Deviation ???

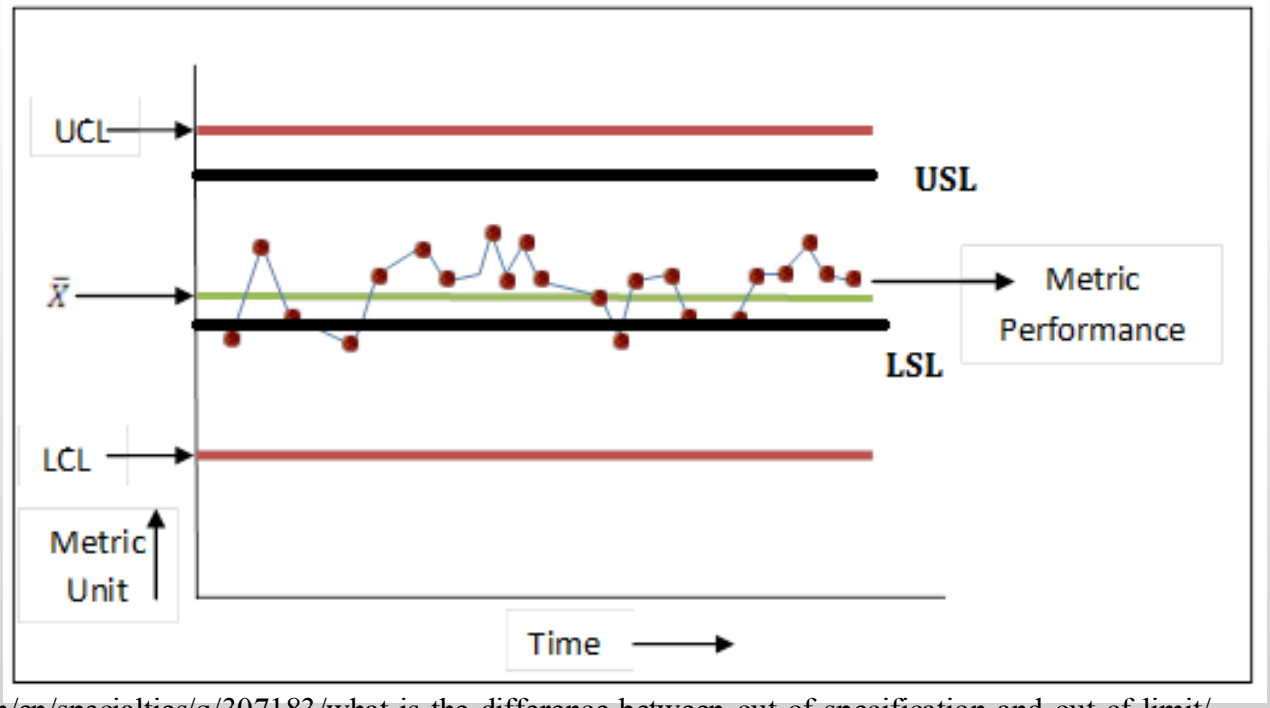
- คลังพัสดุที่จัดเก็บพัสดุที่ไม่ไวต่ออุณหภูมิ เกิดไฟดับชั่วคราว
- ค่าควบคุมกระบวนการ หรือการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Environmental monitoring) ถึง Alert level แต่ยังอยู่ในระดับที่ยอมรับได้
- ค่าความแตกต่างของความดัน (Pressure differential) ของห้องตอกที่เป็น Class D อยู่นอกช่วงค่าที่กำหนด
- การเริ่มกระบวนการผลิตโดยไม่ได้ทำ Line clearance

ตัวอย่าง Deviation

- Use of unapproved reference standard to test an API or drug product.
- Inadequately trained personnel to perform sterility tests.
- Production started without line clearance.
- Filter integrity test has been carried out using equipment with no documented installation qualification completed.
- Gross misbehavior of staff in a critical aseptic process.
- Pressure differential out of established limits in aseptic fill areas.
- Operational parameter out of range for a parameter defined as non-critical.
- Untrained personnel responsible for segregating the approved and rejected raw material in the warehouse

คำศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับ Pharmaceutical Quality System

- Out of specification = ผลการวิเคราะห์หลุดออกจากข้อกำหนด
- Out of trend = แนวโน้มของกราฟการควบคุมกระบวนการ (Control chart) ที่จะหลุดออกจากเส้นควบคุม



Ref: https://specialties.bayt.com/en/specialties/q/307183/what-is-the-difference-between-out-of-specification-and-out-of-limit/

การจัดการสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด

- กำหนดสถานการณ์ (Define the situation)
- แก้ไขชั่วคราว (fix)
- ระบุสาเหตุพื้นฐาน (Identify Root Cause)
- ปฏิบัติการแก้ไข (Take Corrective & Preventive action)
- ประเมินและติดตามผล (Evaluation and follow up)

Minor Deviations

Minor Deviations may be treated as follows:

Item #	MINOR DEVIATION
1	Description
2	Correction
3	Efficacy and Conclusion
4	Data base record

Major or Critical Deviations

Major or Critical Deviations may be treated as follows:

Item #	MAJOR or CRITICAL DEVIATION
1	Description
2	Correction
3	Efficacy of Correction
4	Batch Disposition, if applicable
5	Root Cause Investigation
6	CAPA
7	Efficacy of Corrective Action
8	Conclusion
9	Data base record

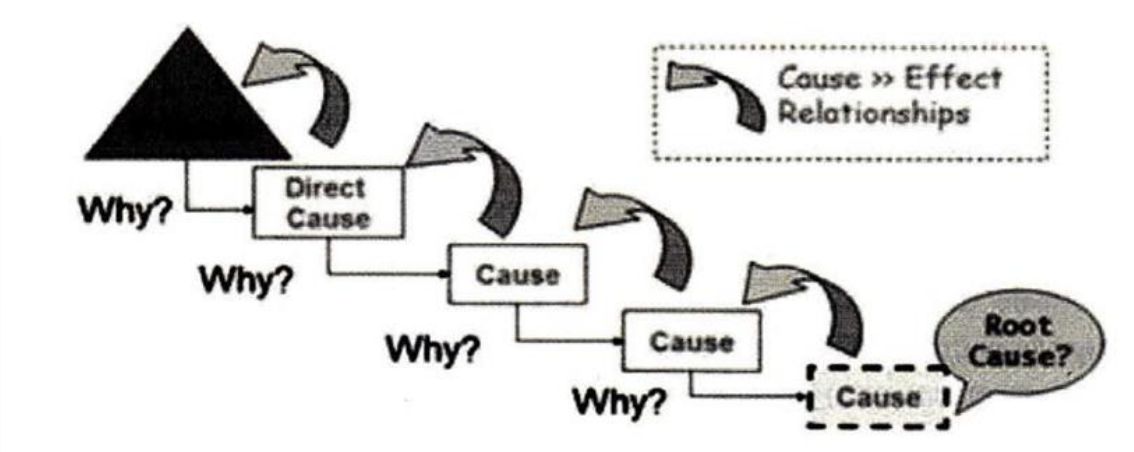
ระบบปฏิบัติการแก้ไข/ปฏิบัติการป้องกัน (Corrective action/preventive action system: CAPA)

- **Correction** แก้ไขเพื่อขจัดเหตุการณ์ผิดปกติที่เกิดขึ้นให้เข้าสู่ภาวะปกติ
- **Corrective action** กิจกรรมที่ขจัดสาเหตุที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ผิดปกติและวิเคราะห์หาสาเหตุ (root cause analysis) หาวิธีป้องกันไม่ให้เกิดเหตุการณ์ผิดปกติซ้ำขึ้นอีก (recurrence)
- **วิธีการสืบสวนหาสาเหตุ (root cause analysis)** นิยมใช้วิธีการ 2 อย่าง ได้แก่ 5 whys or why-why analysis และ Ishikawa or fish bone diagram
- **Preventive action** กิจกรรมที่ป้องกันเหตุการณ์มีแนวโน้มว่าจะเกิดผิดปกติขึ้น

ระบบปฏิบัติการแก้ไข/ปฏิบัติการป้องกัน

(Corrective action/preventive action system: CAPA)

Correction	Corrective action	Preventive action
เกิดเหตุการณ์ผิดปกติ	เกิดเหตุการณ์ผิดปกติ	มีแนวโน้มจะเกิดเหตุการณ์ผิดปกติ
แก้ไขให้กลับสู่สภาวะปกติ	แก้ไขให้กลับเข้าสู่สภาวะปกติ วิเคราะห์หาสาเหตุ (root cause analysis) เพื่อกำหนดวิธีป้องกันไม่ให้เกิดเหตุการณ์ผิดปกติซ้ำขึ้นอีก	วิเคราะห์หาสาเหตุเพื่อหาวิธีป้องกันไม่ให้เกิดเหตุการณ์ผิดปกติขึ้น
ปฏิกิริยาโต้ตอบ	เครื่องมือเชิงรับการแก้ปัญหา (Reactive tool)	เครื่องมือเชิงรุกการป้องกันปัญหา (Proactive tool)
	ปรับปรุงพัฒนาระบบคุณภาพอย่างต่อเนื่อง	ปรับปรุงพัฒนาระบบคุณภาพอย่างต่อเนื่อง



	ปัญหาที่พบ	แก้ไข
Why?	น้ำมันหยดบนพื้น	ทำความสะอาด เช็ดคราบน้ำมัน
Why?	เพราะเครื่องจักรรั่ว	ซ่อมเครื่องจักร
Why?	เพราะประเก็นเสื่อม	เปลี่ยน ประเก็น
Why?	เพราะซื้อประเก็นคุณภาพต่ำ	เปลี่ยน specification ประเก็น
Why?	เพราะซื้อได้ถูกกว่า	เปลี่ยนนโยบายการจัดซื้อ
Why?	เพราะการจัดซื้อพิจารณาแต่ประหยัดต้นทุนระยะสั้น	เปลี่ยนนโยบายการประเมินการจัดซื้อใหม่

ปรากฏการณ์และสาเหตุ	แก้ไข
1. เครื่องกลหยุดทำงาน	
ทำไมจึงหยุด	
2. เพราะฟิวส์ขาด เนื่องจากโอเวอร์โหลด	เปลี่ยนฟิวส์
ทำไมจึงโอเวอร์โหลด	
3. เพราะน้ำมันหล่อลื่นในแบริ่งไม่พอ	เพิ่มรอบของปั๊มน้ำมันเครื่อง
ทำไมน้ำมันหล่อลื่นจึงไม่พอ	
4. เพราะปั๊มมีสภาพไม่สมบูรณ์	เปลี่ยนปั๊ม
ทำไมปั๊มจึงไม่สมบูรณ์	
5. เพราะแกน (shaft) ของปั๊มสึกหรอ	เปลี่ยนแกน
ทำไมแกนจึงสึกหรอ	
6. เพราะมีขี้ผึ้งและความสกปรกเข้าไป	แก้ถาวรโดยการติดตั้งตะแกรงขี้ผึ้งที่ปั๊ม

"Deviation/ Nonconformity" โดยเภสัชกรโศรดา หวังเมธีกุล ตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรการอุตสาหกรรม ปีที่ 3 ฉบับที่ 1 (2558)

ระบบการบริหารเปลี่ยนแปลง (Change management system)

Change control

- การควบคุมการเปลี่ยนแปลงที่อาจมีผลกระทบต่อสถานะของการตรวจสอบความถูกต้อง (Validation status) ของสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบเครื่องมือหรือกระบวนการ
- เพื่อพิจารณาความจำเป็นในการดำเนินการโดยมีตัวแทนจากหน่วยงานที่เหมาะสมทำหน้าที่ทบทวนข้อเสนอให้เกิดความมั่นใจ และมีการจัดทำเอกสารว่าระบบนั้นยังคงสถานะที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง

การเปลี่ยนแปลง ดังต่อไปนี้อาจต้องทำการ Revalidate

- Component and composition
- Manufacturing Equipment
- Manufacturing process
- Preservative
- Batch size
- Manufacturing site change

ระบบการบริหารเปลี่ยนแปลง (Change management system)

ขั้นตอนการทำงาน

เขียนรายละเอียดที่ต้องการเปลี่ยนแปลง

↓

ประเมินประเภท ระดับ และผลกระทบของการเปลี่ยนแปลง >> จำเป็นต้อง Validate เพิ่มหรือไม่

↓

ยื่นเอกสารขอเปลี่ยนแปลง (Change request)

↓

รอคณะกรรมการอนุมัติ

↓

ดำเนินการเปลี่ยนแปลง

↓

ติดตามผลการเปลี่ยนแปลง และสรุปผล

↓

แก้ไขเอกสารที่เกี่ยวข้อง

↓

ภายหลังการเปลี่ยนแปลงให้ประเมิน parameter ที่เกี่ยวข้อง

↓

กรณีการเปลี่ยนแปลงที่ส่งผลต่อ Stability ควรได้รับการประเมินความคงตัว

ระบบการบริหารเปลี่ยนแปลง (Change management system)

■ Change level

Level 1	Level 2	Level 3
Unlikely to have any detectable impact on formulation quality and performance	Likely to have a significant impact on formulation quality and performance	Have a significant impact on formulation quality and performance
Not necessary to validate (PQR and stability study)	Depend on case-by-case (minimum 1 trial)	Revalidation is required (minimum 3 trial)

คำศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับ GMP

- **การนำกลับมาใช้ใหม่ (Recovery)** = การนำทั้งหมดหรือบางส่วนของรุ่นของผลิตภัณฑ์ ที่ผ่านมา ที่มีคุณภาพตามข้อกำหนดมาผสมรวมในรุ่นอื่นของผลิตภัณฑ์เดียวกันในขั้นตอนที่กำหนดการผลิต

- **การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม (Reprocessing)** = การนำผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการผลิต หรือผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปของรุ่นหรือครั้งที่ผลิตที่มีคุณภาพไม่ตรงตามข้อกำหนดใน ขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่ง มาทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับเพื่อให้มีคุณภาพเป็นที่ยอมรับ

- **การทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ (Reworking)** = การนำผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือ สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีคุณภาพไม่ตรงตามมาตรฐาน หรือข้อกำหนดมาผ่านกระบวนการผลิตที่ต่างจาก กระบวนการเดิมในขั้นตอนใดหรือขั้นตอนหนึ่งหรือหลายขั้นตอน (เช่น การตกผลึกซ้ำด้วยตัวทำละลายที่ต่าง จากเดิม) เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีคุณภาพเป็นที่ยอมรับ

คำศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับ GMP

- **การคืนผลิตภัณฑ์ (Return)** = การคืนผลิตภัณฑ์ซึ่งอาจจะมีหรือไม่มีข้อบกพร่องในเรื่องคุณภาพกลับคืนมายังผู้ผลิตหรือผู้จัดจำหน่าย
- **ข้อร้องเรียน (Complaint)** = ความบกพร่องของผลิตภัณฑ์ หรือสิ่งที่ลูกค้าไม่ได้รับตามความต้องการ
- ผู้ที่รับผิดชอบทางด้าน QC ต้องมีส่วนร่วมในการศึกษาปัญหา
- **การเรียกคืนผลิตภัณฑ์ (Recall)** = การเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบกพร่องหรือสงสัยว่ามีข้อบกพร่องในเรื่องคุณภาพจากท้องตลาด โดยพนักงานเจ้าหน้าที่ของสำนักงานอย. ผู้ผลิต หรือผู้จัดจำหน่าย
- ผู้ที่รับผิดชอบต้องไม่ใช่ฝ่ายขายหรือการตลาด พร้อมติดต่อได้ทุก 24 ชม.

Return

จัดเก็บ และแยกออกให้เป็นสัดส่วน

↓

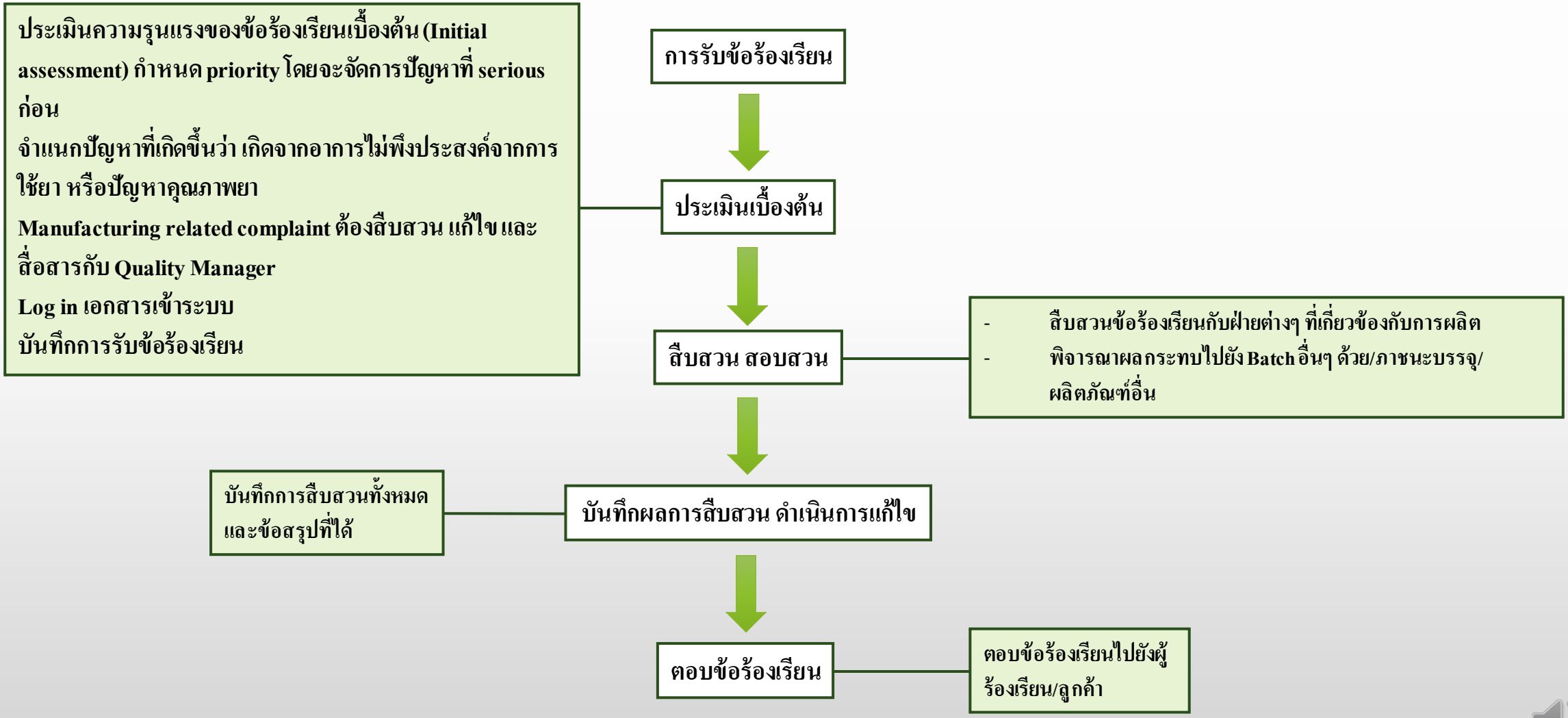
ฝ่าย QA/QC ประเมินว่าสามารถนำเอากลับมาใช้ใหม่ได้หรือไม่

↓

ถ้าสงสัย ไม่ควรนำกลับมาใช้ใหม่

ประเภทของผลิตภัณฑ์
สภาวะการเก็บรักษาของผลิตภัณฑ์
สภาพของผลิตภัณฑ์และประวัติ
ประเมินอายุของยาที่เหลือ

Product complaint



Product Recall

การเรียกคืนผลิตภัณฑ์ เกิดได้จาก ???

การสืบสวนก่อนการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

กำหนดผู้รับผิดชอบในการประสานงานการเรียกคืนผลิตภัณฑ์
ขั้นตอนการแจ้งผู้มีอำนาจตัดสินใจทราบ เพื่อเรียกคืนผลิตภัณฑ์
Mock Recall
รายละเอียดการประเมินประสิทธิภาพของการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

↓

ดำเนินการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

↓

แจ้งให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบ

Product Recall

2.2 การจัดระดับความรุนแรงของปัญหาคุณภาพยา

รูปที่ 4 การจัดระดับความรุนแรงของปัญหา

ระดับ 1

อันตรายต่อชีวิต เช่น อาจทำให้พิการ หรือเกิดอันตรายร้ายแรงต่อร่างกายของผู้ใช้ยา หรือยาปลอม

ตัวอย่างเช่น

- พบเชื้อก่อโรคชนิดรุนแรง หรือเชื้อที่สร้างสารพิษ
- พบเศษแก้ว หรืออนุภาคที่มองเห็นได้ในยาปราศจากเชื้อ
- ยาปลอม เช่น พบมีปริมาณตัวยาสำคัญต่ำกว่าหรือมากกว่า 20% ตามที่ระบุในทะเบียนตำรับยา
- ยาปลอมที่ตรวจพบเอกลักษณ์ไม่ตรงตามที่ขึ้นทะเบียน เช่น การตรวจพบยาแผนปัจจุบันในยาแผนโบราณ
- ยาปราศจากเชื้อหรือยาที่เป็นกลุ่ม NTI ที่มีฉลากระบุชื่อตัวยาสำคัญหรือความแรงของตัวยาสำคัญ ไม่ตรงกับความแรงของยาที่บรรจุในภาชนะบรรจุ เช่น ยาฉีดระบุความแรงบนฉลาก 250 มิลลิกรัม แต่ในภาชนะบรรจุ เป็นยาขนาดความแรง 500 มิลลิกรัม
- มีการปะปนผลิตภัณฑ์ยาอื่นที่มีข้อบ่งใช้ไม่ตรงกับผลิตภัณฑ์ยาที่ระบุบนฉลาก ที่อาจก่อให้เกิดอันตรายร้ายแรงและส่งผลต่อสุขภาพอย่างฉับพลันของผู้ได้รับยากลุ่มเสี่ยง เช่น ยาลดความดันโลหิตปนในภาชนะบรรจุของยาวิตามินที่ให้แก่หญิงตั้งครรภ์ รวมถึงยังไม่สามารถระบุได้ว่ายาที่ปะปนเป็นยาชนิดใด
- มีการปนเปื้อนสารที่ก่อให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อร่างกายอย่างฉับพลันทันที กล่าวคือ Impurity หรือ Contaminant ที่มีข้อมูลการศึกษาชัดเจนว่าก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกาย เช่น โลหะหนัก
- พบสารปนเปื้อน (Contaminant) ในผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ หรือสารปนเปื้อนที่พบนั้นยังไม่สามารถระบุชนิดหรือไม่มีข้อมูลการศึกษาถึงปริมาณและผลของความปลอดภัยที่ชัดเจน เช่น พบอนุภาคที่มองเห็นด้วยตาเปล่าในยาฉีด ซึ่งไม่สามารถระบุชนิดของอนุภาคดังกล่าวได้
- พบความบกพร่องของภาชนะบรรจุของยาปราศจากเชื้อก่อนเปิดใช้งาน ที่มีผลต่อคุณภาพของยาหรืออาจเป็นเหตุให้เกิดการปนเปื้อนของเชื้อก่อโรค และอาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อผู้ใช้ยาหรือผู้บริหารยา เช่น ยาปราศจากเชื้อยาที่เป็นพิษต่อเซลล์
- ปัญหาคุณภาพยาที่พบหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าความบกพร่องด้านคุณภาพจะส่งผลต่อสุขภาพและความปลอดภัยของสาธารณชน เช่น ปริมาณตัวยาสำคัญของวัคซีนพิษสุนัขบ้าที่ไม่สามารถควบคุมการแพร่กระจายของโรคได้
- ฉลากยาระบุข้อความ ขนาดยาที่ใช้ วิธีการใช้ยา สภาวะการเก็บรักษา ไม่ตรงตามที่ขึ้นทะเบียน และอาจส่งผลต่อความปลอดภัยของผู้ใช้ยาอย่างร้ายแรง เช่น ยาในกลุ่ม NTI ระบุขนาดที่ใช้รับประทานจาก 0.5 มิลลิกรัม เป็น 5 มิลลิกรัม

Example of Class I Quality Defect

Assay/Potency ขาดหรือเกินจากปริมาณต่ำสุดหรือสูงสุด >20%

รูปที่ 7 ยาปลอม ตามมาตรา 73 พ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510

Example of Class II Quality Defect

ยาผิดมาตรฐาน มาตรา 74

Assay/Potency ขาดหรือเกินจากปริมาณต่ำสุดหรือสูงสุด ≤20% (Ex. ทย. 1 Assay 90–110 ตรวจได้ 70.00–89.99 หรือ 110.01–130.00)

หัวข้อวิเคราะห์อื่น ผิดมาตรฐานตามทะเบียน หรือตามคำสั่งแก้ไขทะเบียนในมาตรา 86 ทวิ

รูปที่ 8 ยาผิดมาตรฐานตามมาตรา 74 พ.ร.บ. ยา พ.ศ.2510

ระดับ 2

ยาที่ไม่ปลอดภัยต่อผู้ใช้ยาซึ่งก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ใช้ยา แต่ไม่ถึงระดับร้ายแรง

ตัวอย่างเช่น

- ยาผิดมาตรฐานแต่ไม่เข้าข่ายยาปลอม ยาผิดมาตรฐาน ยาเสื่อมคุณภาพ หรือยาที่ไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันหรือรักษาโรคที่ก่อให้เกิดอันตราย แต่ไม่ถึงขั้นร้ายแรง
- ยาที่มีผลวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการระบุว่าไม่ผ่านมาตรฐานหัวข้อใดหัวข้อหนึ่งโดยอ้างอิงวิธีการตรวจวิเคราะห์ตามที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับยา
- ยาอื่นที่ปนในภาชนะบรรจุ ที่อาจก่อให้เกิดอันตรายแต่ไม่ถึงระดับร้ายแรง และไม่ส่งผลต่อความปลอดภัยของผู้ใช้ยาในทันที เช่น ยาวิตามินปนในภาชนะบรรจุของยาอื่น
- ยาที่พบสารปนเปื้อนหรือสารที่เป็นอันตรายต่อร่างกาย แต่ไม่ส่งผลต่อความปลอดภัยของผู้ใช้ยาในทันที แต่อาจเกิดการสะสมหรือมีผลต่อสุขภาพร่างกายในภายหน้าได้ เช่น การปนเปื้อนสารก่อมะเร็งในยาลดความดันโลหิต
- พบความบกพร่องของภาชนะบรรจุ ที่มีผลต่อคุณภาพของยาที่บรรจุโดยไม่ก่อให้เกิดอันตรายร้ายแรงและสามารถตรวจสอบพบความบกพร่องได้อย่างชัดเจนก่อนหรือระหว่างการใช้งาน เช่น การรั่วซึมของภาชนะบรรจุ พบชิ้นส่วนของจุกยางในขวดบรรจุยา
- ฉลากยาระบุข้อความ ขนาดยาที่ใช้ วิธีการใช้ยา สภาวะการเก็บรักษา ไม่ตรงตามที่ขึ้นทะเบียน และอาจส่งผลต่อความปลอดภัยของผู้ใช้ยา เช่น Paracetamol syrup ระบุขนาดรับประทานจาก 2 ช้อนชา เป็น 2 ช้อนโต๊ะ
- มีการปนเปื้อนสารที่ก่อให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อร่างกาย กล่าวคือ Impurity หรือ Contaminant ที่มีข้อมูลการศึกษาชัดเจนว่าก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกาย เช่น สารก่อมะเร็งที่มีค่าเกินกว่าปริมาณที่ยอมรับได้ (Acceptance Daily Intake) หรือมาตรฐานสากลในเภสัชตำรับ
- พบความบกพร่องของภาชนะบรรจุยา Non-sterile ก่อนเปิดใช้งาน ที่มีผลต่อคุณภาพของยาหรืออาจเป็นเหตุให้เกิดการปนเปื้อนของเชื้อก่อโรค เช่น ยาน้ำรับประทาน
- ปริมาณยาที่บรรจุมากกว่าหรือน้อยกว่าตามที่ระบุในฉลาก ซึ่งเป็นยาที่คนไข้จำเป็นต้องได้รับอย่างต่อเนื่อง และ/หรือมีผลต่อการรักษาหรืออาการของคนไข้ เช่น ปริมาณยาน้ำในกลุ่ม NTI เกินกว่าที่ระบุ ยาต้านจุลชีพในรูปแบบยาผงละลายน้ำที่บรรจุผงยามากเกินกว่าที่กำหนด

ระดับ 3

ยาที่มีข้อบกพร่องแต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายที่ชัดเจนหรืออาจก่อให้เกิดอันตรายในระดับต่ำ

ตัวอย่างเช่น

- วัน เดือน ปี ที่ผลิต บนฉลากยาไม่ชัดเจน
- ยาที่พบปัญหาของวัสดุบรรจุทุติยภูมิ หรือภาชนะบรรจุอื่นที่อาจส่งผลต่อคุณภาพและประสิทธิภาพของยา
- ยาผิดมาตรฐานที่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายที่ชัดเจน เช่น ปัญหาทางกายภาพที่ไม่มีผลต่อความปลอดภัยของผู้ใช้ยา เช่น จำนวนเม็ดในแผงไม่ครบถ้วน เม็ดยาบิ่น ยาน้ำแขวนตะกอนเกิดการแยกชั้น สีเม็ดยาเปลี่ยน
- ปริมาณยาที่บรรจุมากกว่าหรือน้อยกว่าตามที่ระบุในฉลาก ซึ่งนอกเหนือไปจากที่ระบุในระดับ 2
- ยาที่ภาชนะบรรจุแสดงข้อมูลบนฉลากไม่ครบถ้วน หรือภาชนะบรรจุบางส่วนไม่มีฉลาก ซึ่งสามารถวินิจฉัยได้ว่าเกิดจากความผิดพลาดในขั้นตอนการพิมพ์หรือการติดฉลาก

Product Recall

รูปที่ 9 เกณฑ์การแจ้งเตือนเฝ้าระวังปัญหาคุณภาพยา

การบ้าน

- ชุด B ข้อ 84 91 93 96
- ชุด C ข้อ 59 99