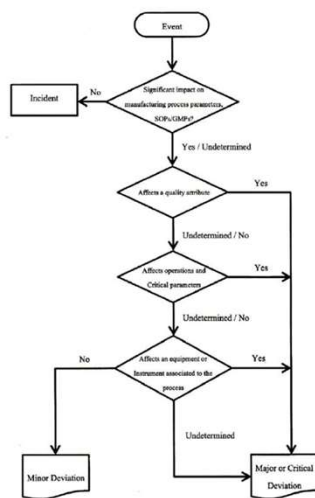


QUALITY MANAGEMENT SYSTEM

1

คำศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับ Pharmaceutical Quality System



รูปที่ 1 Decision tree for deviation classification

Incident เหตุการณ์ที่ผิดเพี้ยนไปจากปกติและไม่มีผลกระทบต่อคุณภาพ แต่อย่างไรก็ตามต้องบันทึกความเหมาะสมเพื่อใช้ในกรณีจำเป็นภายหลังที่ต้องสืบสวน

Deviation/nonconformity สิ่งที่ไม่สอดคล้องกับ GMP ข้อกำหนด กฎลักษณะ และมาตรฐานวิธีปฏิบัติ ความเบี่ยงเบนที่เกิดขึ้นต้องบันทึก ประเมิน และอาจต้องสืบสวนหาสาเหตุเพื่อจัดการสาเหตุของปัญหาและป้องกันไม่ให้เกิดขึ้นซ้ำอีก

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

“Deviation/ Nonconformity” โดยเภสัชกรโศรดา หวังเมธิกุล ตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรการอุตสาหกรรม ปีที่ 3 ฉบับที่ 1 (2558)

2



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

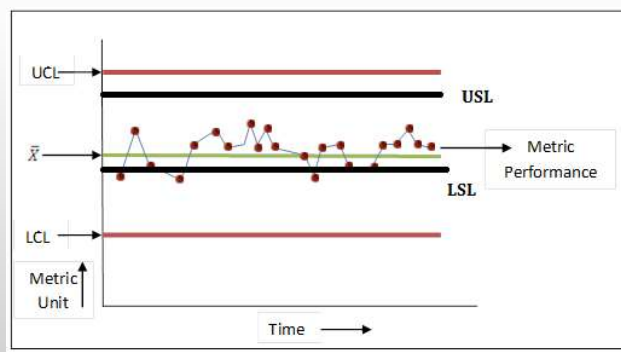
Critical Deviations

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.

3

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/>

4



การจัดการสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด

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

5

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

6



ระบบปฏิบัติการแก้ไข/ปฏิบัติการป้องกัน

(Corrective action/preventive action system: CAPA)

- **Correction** แก้ไขเพื่อขจัดเหตุการณ์ผิดปกติที่เกิดขึ้นให้เข้าสู่สภาวะปกติ
- **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



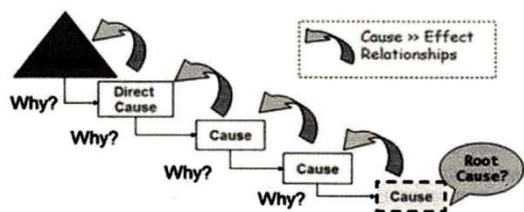
ระบบปฏิบัติการแก้ไข/ปฏิบัติการป้องกัน

(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

Why? น้ำหนักยดบนขึ้น

Why? เพราะเครื่องจักรเร็ว

Why? เพราะประเก็นเสื่อม

Why? เพราะซื้อประเก็นคุณภาพต่ำ

Why? เพราะซื้อได้ถูกกว่า

Why? เพราะการจัดซื้อพิจารณาแต่ประหยัดต้นทุนระยะสั้น

แก้ไข

ทำความเข้าใจ ตรวจสอบเช็คคราบน้ำมัน

ซ่อมเครื่องจักร

เปลี่ยน ประเก็น

เปลี่ยน specification ประเก็น

เปลี่ยนนโยบายการจัดซื้อ

เปลี่ยนนโยบายการประเมินการจัดซื้อใหม่ระยะสั้น

ปรากฏการณ์และสาเหตุ

1. เครื่องกลชุดทำงาน
2. เพราะพิวซัด เนื่องจากโอเวอร์โหลด
3. เพราะน้ำมันหล่อลื่นในแบริ่งไม่พอ
4. เพราะปั๊มน้ำมันสกปรก
5. เพราะแกน (shaft) ของปั๊มสึกหรอ
6. เพราะมีฝุ่นและความสกปรกเข้าไป

แก้ไข

เปลี่ยนฟิวส์

เพิ่มรอบของปั๊มน้ำมันเครื่อง

เปลี่ยนปั๊ม

เปลี่ยนแกน

แก้ด้วยการทำความสะอาดเครื่องจักร

"Deviation/ Nonconformity" โดยเภสัชกรโสรดา พงษ์เมธิกุล ศิษย์ฝึกในวาระสารเภสัชกรการอุตสาหกรรม ปีที่ 3 ฉบับที่ 1 (2558)


9



ระบบการบริหารเปลี่ยนแปลง (Change management system)

Change control

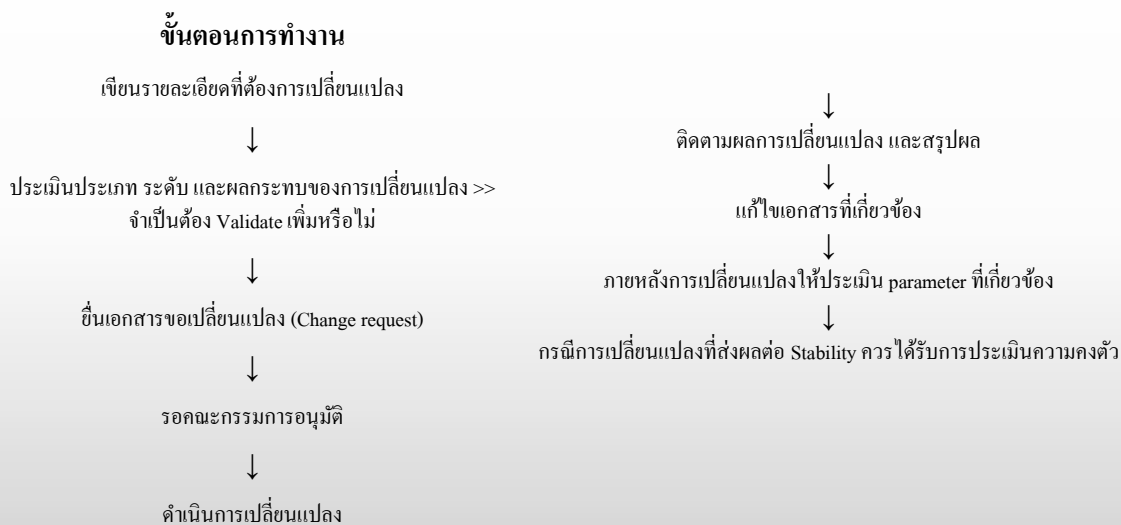
- การควบคุมการเปลี่ยนแปลงที่อาจมีผลกระทบต่อสถานะของการตรวจสอบความถูกต้อง (Validation status) ของสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบเครื่องมือหรือกระบวนการ
- เพื่อพิจารณาความจำเป็นในการดำเนินการโดยมีตัวแทนจากหน่วยงานที่เหมาะสมทำหน้าที่ทบทวนข้อเสนอให้เกิดความมั่นใจ และมีการจัดทำเอกสารว่าระบบนั้นยังคงสถานะที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง

การเปลี่ยนแปลง ดังต่อไปนี้จำเป็นต้องทำการ Revalidate

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


10

ระบบการบริหารเปลี่ยนแปลง (Change management system)



11

คำศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับ GMP

- **การนำกลับมาใช้ใหม่ (Recovery)** = การนำทั้งหมดหรือบางส่วนของรุ่นของผลิตภัณฑ์ ที่ผ่านมา ที่มีคุณภาพตามข้อกำหนดมาผสมรวมในรุ่นอื่นของผลิตภัณฑ์เดียวกันในขั้นตอนที่กำหนดการผลิต
- **การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม (Reprocessing)** = การนำผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการผลิต หรือผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปของรุ่นหรือครั้งที่ผลิตที่มีคุณภาพไม่ตรงตามข้อกำหนดใน ขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่ง มาทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับเพื่อให้มีคุณภาพเป็นที่ยอมรับ
- **การทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ (Reworking)** = การนำผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือ สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีคุณภาพไม่ตรงตามมาตรฐาน หรือข้อกำหนดมาผ่านกระบวนการผลิตที่ต่างจาก กระบวนการเดิมในขั้นตอนใดหรือขั้นตอนหนึ่งหรือหลายขั้นตอน (เช่น การตกผลึกซ้ำด้วยตัวทำละลายที่ต่าง จากเดิม) เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีคุณภาพเป็นที่ยอมรับ

12



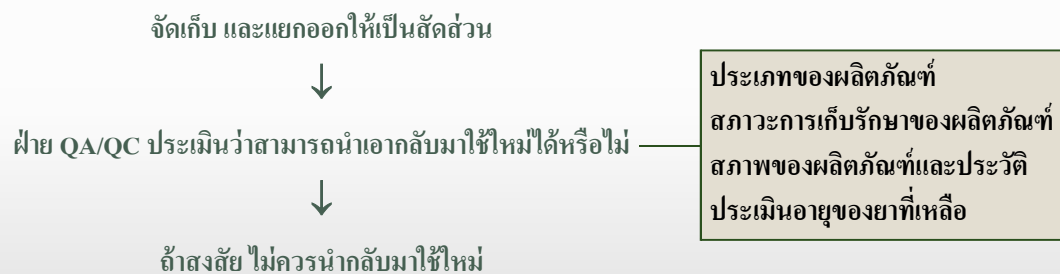
คำศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับ GMP

- การคืนผลิตภัณฑ์ (Return) = การคืนผลิตภัณฑ์ซึ่งอาจจะมีหรือไม่มีข้อบกพร่องในเรื่องคุณภาพกลับคืนมายังผู้ผลิตหรือผู้จัดจำหน่าย
- ขอร้องเรียน (Complaint) = ความบกพร่องของผลิตภัณฑ์ หรือสิ่งที่ลูกค้าไม่ได้รับตามความต้องการ
- ผู้ที่รับผิดชอบทางด้าน QC ต้องมีส่วนร่วมในการศึกษาปัญหา
- การเรียกคืนผลิตภัณฑ์ (Recall) = การเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบกพร่องหรือสงสัยว่ามีข้อบกพร่องในเรื่องคุณภาพจากท้องตลาด โดยพนักงานเจ้าหน้าที่ของสำนักงานอย. ผู้ผลิต หรือผู้จัดจำหน่าย
- ผู้ที่รับผิดชอบต้องไม่ใช่ว่าฝ่ายขายหรือการตลาด พร้อมคิดต่อได้ทุก 24 ชม.

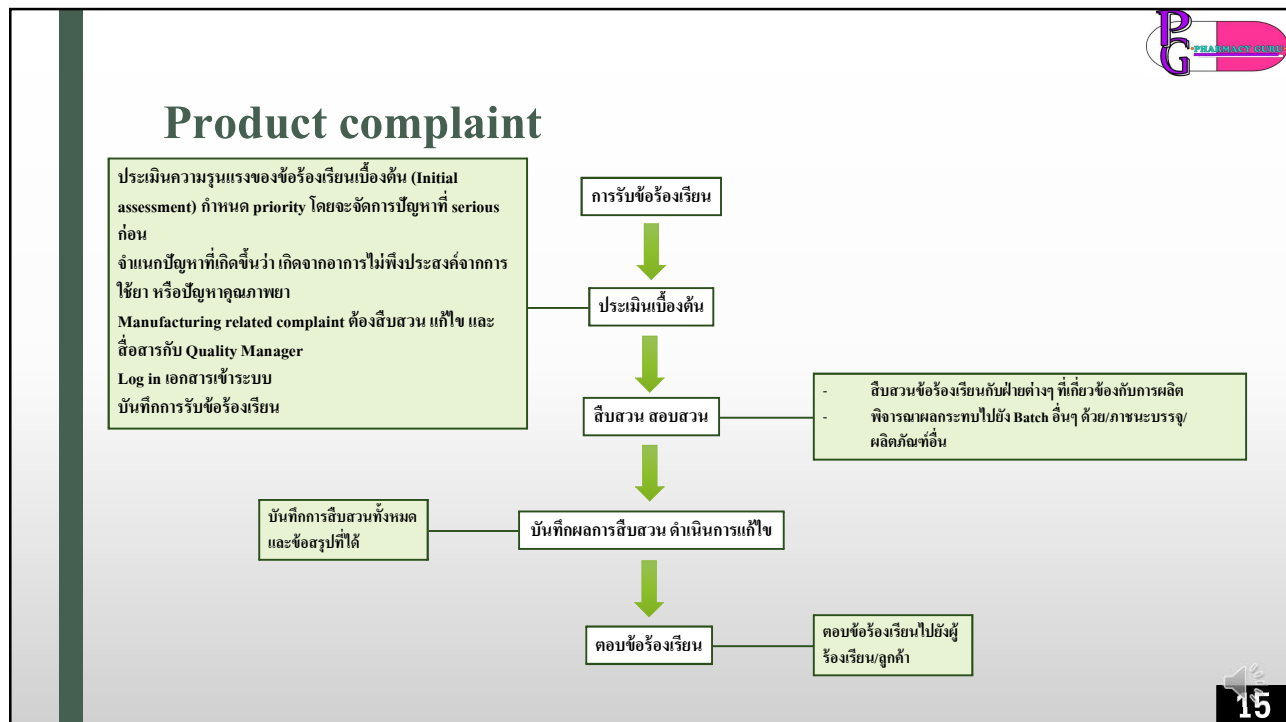
13



Return



14





Product Recall

2.2 การจัดระดับความรุนแรงของปัญหาคุณภาพยา



รูปที่ 4 การจัดระดับความรุนแรงของปัญหา

ระดับ 1 อันตรายต่อชีวิต เช่น อาจทำให้พิการ หรือเกิดอันตรายร้ายแรงต่อร่างกายของผู้ใช้ยา หรือยาปลอม

- ตัวอย่างเช่น
- พบเชื้อก่อโรคในเครื่องบรรจุ หรือเชื้อที่รั่วจากฟิล์ม
 - พบเศษแก้ว หรืออนุภาคที่มองเห็นได้ในยาปราศจากเชื้อ
 - ยาปลอม เช่น พบปริมาณตัวยาสำคัญต่ำกว่าหรือมากกว่า 20% ตามที่ระบุในทะเบียนตำรับยา
 - ยาปลอมที่ตรวจพบเอกลักษณ์ไม่ตรงตามที่ขึ้นทะเบียน เช่น การตรวจพบยาแบบปัจจุบันในยาแบบโบราณ
 - ยาปราศจากเชื้อหรือยาที่เป็นกลุ่ม NTI ที่มีผลจากระบุชื่อตัวยาสำคัญหรือความแรงของตัวยาสำคัญ ไม่ตรงกับข้อมูลที่ระบุไว้ในเอกสารบรรจุภัณฑ์ เช่น ยาเม็ดระบอบความแรงขนาด 250 มิลลิกรัม แต่ในภาชนะบรรจุ เป็นยาขนาดความแรง 500 มิลลิกรัม
 - มีการปนเปื้อนผลิตภัณฑ์ยาอื่นที่ขึ้นรูปในไลน์การผลิตเดียวกันที่ระบุในเอกสารที่อาจก่อให้เกิดอันตรายร้ายแรงและส่งผลกระทบต่อสุขภาพของผู้ใช้ยาที่ได้รับยา กลุ่มเสี่ยง เช่น ยาลดความดันโลหิตปนเปื้อนในภาชนะบรรจุของยาตัวอื่นที่ให้แก่ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง รวมถึงยังไม่สามารถระบุได้ว่ายาที่ปนเปื้อนเป็นยาชนิดใด
 - มีการปนเปื้อนสารที่ก่อให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อร่างกายอย่างฉับพลันที่กล่าวคือ Impurity หรือ Contaminant ที่มีข้อมูลการศึกษาชี้แจงว่าก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกาย เช่น โลหะหนัก
 - พบสารปนเปื้อน (Contaminant) ในผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ หรือสารปนเปื้อนที่พบในยาที่ไม่สามารถระบุชนิดหรือไม่มีข้อมูลการศึกษาชี้แจงปริมาณและผลของความปลอดภัยที่ชัดเจน เช่น พบอนุภาคที่มองเห็นด้วยตาเปล่าในยาฉีด ซึ่งไม่สามารถระบุชนิดของอนุภาคดังกล่าวได้
 - พบความบกพร่องของภาชนะบรรจุของยาปราศจากเชื้อก่อนเปิดใช้งาน ที่มีผลต่อคุณภาพของยาหรืออาจเป็นเหตุให้เกิดการปนเปื้อนของเชื้อโรค และอาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อผู้ใช้ยาหรือผู้รับทราบยา เช่น ยาปราศจากเชื้อยาที่เป็นพิษต่อเซลล์
 - ปัญหาคุณภาพยาที่พบหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าความบกพร่องด้านคุณภาพจะส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยของสาธารณชน เช่น ปริมาณตัวยาสำคัญของวัคซิ้นที่ผลิตขึ้นจำนวนมากไม่ผ่านการควบคุมการแพร่กระจายของโรคได้
 - เอกสารระบุข้อความ ขาดข้อมูลที่จำเป็น วิธีการใช้ยา สภาวะการเก็บรักษา ไม่ตรงตามที่ขึ้นทะเบียน และอาจส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยของผู้ใช้ยาอย่างร้ายแรง เช่น ยาในกลุ่ม NTI ระบุขนาดที่รับประทานจาก 0.5 มิลลิกรัม เป็น 5 มิลลิกรัม

Example of Class I Quality Defect

Assembly/Potency ยานี้ผลิตในภาชนะบรรจุแบบปลอดเชื้อ >20%



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

Example of Class II Quality Defect

ยาปลอมตาม มาตรา 74 Assembly/Potency ยานี้ผลิตในภาชนะบรรจุแบบปลอดเชื้อ >20% (Ex. lot 1 Assembly 90-110 ต่อวัน 70.00-89.99 ต่อ 110.01-130.00) คลังสินค้ารวม 500 มิลลิกรัม ความดัน 250 มิลลิกรัม แต่ในภาชนะบรรจุ เป็นยาขนาดความแรง 500 มิลลิกรัม



รูปที่ 8 ยาปลอมตาม มาตรา 74 พ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510

ระดับ 2 ยาที่ไม่ปลอดภัยต่อผู้ใช้ยาซึ่งก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ใช้ยา แต่ไม่ถึงระดับร้ายแรง

- ตัวอย่างเช่น
- ยาที่มีความรุนแรงไม่เข้าข่ายยาปลอม ยาที่มีความรุนแรง ยาเสื่อมคุณภาพ หรือยาที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดในการป้องกันหรือรักษาโรคที่ก่อให้เกิดอันตราย แต่ไม่ถึงระดับร้ายแรง
 - ยาที่มีผลต่อโรคเรื้อรังที่ก่อให้เกิดการระบุตัวยาไม่ผ่านการตรวจสอบหรือการตรวจสอบโดยวิธีการตรวจวิเคราะห์ที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับยา
 - ยาที่ปนเปื้อนในภาชนะบรรจุ ที่อาจก่อให้เกิดอันตรายแต่ไม่ถึงระดับร้ายแรง และไม่ส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยของผู้ใช้ยาในทันที เช่น ยาเม็ดในภาชนะบรรจุของยาอื่น
 - ยาที่พบสารปนเปื้อนหรือสารที่เพิ่มอันตรายต่อร่างกาย แต่ไม่ส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยของผู้ใช้ยาในทันที แต่อาจเกิดผลกระทบหรือส่งผลกระทบต่อสุขภาพร่างกายในระยะยาวได้ เช่น การปนเปื้อนสารที่เพิ่มความเสี่ยงต่อความดันโลหิต
 - พบความบกพร่องของภาชนะบรรจุ ที่มีผลต่อคุณภาพของยาที่บรรจุโดยไม่ได้เกิดอันตรายร้ายแรงและสามารถตรวจสอบพบความบกพร่องได้อย่างชัดเจนก่อนหรือระหว่างการใช้งาน เช่น การที่วัสดุของภาชนะบรรจุ พลาสติกหรือโลหะภายในภาชนะบรรจุยา แตกหรือชำรุดเสียหาย ขาดยาที่ใช้ วิธีการใช้ยา สภาวะการเก็บรักษา ไม่ตรงตามที่ขึ้นทะเบียน และอาจส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยของผู้ใช้ยา เช่น Paracetamol 600mg ระบุขนาดรับประทานจาก 2 ซัปดาห์ เป็น 2 เดือน
 - มีการปนเปื้อนสารที่ก่อให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อร่างกาย กล่าวคือ Impurity หรือ Contaminant ที่มีข้อมูลการศึกษาชี้แจงว่าก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกาย เช่น สารก่อมะเร็งที่มีค่าเกินกว่าปริมาณที่ยอมรับได้ (Acceptance Daily Intake) หรือมาตรฐานสากลในผลิตภัณฑ์

- พบความบกพร่องของภาชนะบรรจุ Non-sterile ก่อนเปิดใช้งาน ที่มีผลต่อคุณภาพของยาหรืออาจเป็นเหตุให้เกิดการปนเปื้อนของเชื้อโรค เช่น ยาที่รับประทาน
- ปริมาณยาที่บรรจุมากกว่าหรือต่ำกว่าตามที่ระบุในเอกสาร ซึ่งเป็นการปนเปื้อนที่รุนแรงอย่างชัดเจน และ/หรือมีผลต่อการรักษาหรือการป้องกัน เช่น ปริมาณยาในกลุ่ม NTI เกินกว่าที่ระบุ ขนาดบรรจุที่ไม่ถูกต้อง

ระดับ 3 ยาที่มีข้อบกพร่องแต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายที่ชัดเจนหรืออาจก่อให้เกิดอันตรายในระดับต่ำ

- ตัวอย่างเช่น
- วัน เดือน ปี ที่ผลิต บนฉลากยาไม่ชัดเจน
 - ยาที่พบปัญหาของวัสดุบรรจุภัณฑ์ หรือภาชนะบรรจุอื่นที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพและประสิทธิภาพของยา
 - ยาที่มีความรุนแรงที่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายที่ชัดเจน เช่น ปัญหาทางกายภาพที่มีผลต่อความปลอดภัยของผู้ใช้ยา เช่น จำนวนเม็ดในแผงไม่ครบถ้วน เม็ดยาในยา ขาดหรือแตกหักระหว่างการขนส่ง มีเม็ดยาเปลี่ยน
 - ปริมาณยาที่บรรจุมากกว่าหรือต่ำกว่าตามที่ระบุในเอกสาร ซึ่งสามารถแก้ไขได้จากการระบุระดับ 2
 - ยาที่ภาชนะบรรจุแตกหักหรือชำรุดก่อนเปิดใช้งาน หรือภาชนะบรรจุบางส่วนไม่มีฉลาก ซึ่งสามารถวินิจฉัยได้ว่าเกิดจากความผิดพลาดในขั้นตอนการผลิตหรือการพิมพ์การติดฉลาก



Product Recall



19



การบ้าน

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

20