ประกาศกระทรวงสาธารณสุข

เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๖๗

อาศัยอำนาจตามความในข้อ ๕ ข้อ ๖ (๙) และ (๑๐) และข้อ ๗ (๔) ของกฎกระทรวงกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการผลิตยาแผนปัจจุบัน พ.ศ. ๒๕๔๖ ออกตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ และข้อ ๖ ข้อ ๗ (๘) (๙) และ (๑๐) และข้อ ๑๒ (๔) ของกฎกระทรวงการขออนุญาตและการออกใบอนุญาตผลิต ขาย นำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักรซึ่งยาแผนโบราณ พ.ศ. ๒๕๕๕ ออกตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยพระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ ๓) พ.ศ. ๒๕๒๒ และพระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ ๕) พ.ศ. ๒๕๓๐ รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข ออกประกาศไว้ ดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ประกาศนี้ให้มีผลบังคับเมื่อพ้นกำหนดสามสิบวันนับแต่วันประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป

ข้อ ๒ ให้ยกเลิกประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๙ ลงวันที่ ๑๘ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๕๙

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

ให้หัวหน้าฝ่ายผลิต หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ และผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปในกรณีที่มีการแต่งตั้งเพิ่มเติม ตามที่ระบุใน Chapter 2 Personnel ของ Guide to Good Manufacturing Practice for Medical Products Part I เป็นเภสัชกรที่มีใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม และเป็นตำแหน่งงานประจำเต็มเวลา

ข้อ ๔ ให้ยกเลิกความในข้อ ๓ ของประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดหลักเกณฑ์และวิธีการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๙ ลงวันที่ ๘ กุมภาพันธ์ พ.ศ. ๒๕๕๙ ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๙ ลงวันที่ ๑๘ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๕๙ และให้ใช้ความต่อไปนี้แทน

“ข้อ ๓ ให้ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนโบราณ และผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ผลิตยาแผนโบราณดังต่อไปนี้ ต้องดำเนินการและปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาเฉพาะในส่วนที่เกี่ยวข้องตามภาคผนวก ๒ แนบท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข 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) ยาที่ผลิตโดยใช้เภสัชเคมีภัณฑ์ชนิดที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดเป็นสารช่วยในกระบวนการผลิต

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

ข้อ ๕ ให้ยกเลิกความในข้อ ๖ วรรคแรก ของประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๙ ลงวันที่ ๘ กุมภาพันธ์ พ.ศ. ๒๕๕๙ ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๙ ลงวันที่ ๑๘ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๕๙ และให้ใช้ข้อความต่อไปนี้แทน

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

ประกาศ ณ วันที่ ๒๐ พฤศจิกายน พ.ศ. ๒๕๖๗
สมศักดิ์ เทพสุทิน
รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข

ภาคผนวก ๑ หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน แนบท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ 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.

Editor: PIC/S Secretariat
14 rue du Roveray
CH-1207 Geneva

e-mail: info@picscheme.org
web site: http://www.picscheme.org

TABLE OF CONTENT

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
CHAPTER 2 - PERSONNEL 8
Principle 8
General 8
Key Personnel 9
Training 11
Personnel Hygiene 11
Consultants 12
CHAPTER 3 - PREMISES AND EQUIPMENT 13
Principle 13
Premises 13
General 13
Production Area 13
Storage Areas 15
Quality Control Areas 15
Ancillary Areas 16
Equipment 16
CHAPTER 4 - DOCUMENTATION 18
Principle 18
Required GMP Documentation (by type) 18
Generation and Control of Documentation 19
Good Documentation Practices 20
Retention of Documents 20
Specifications 21
Specifications for starting and packaging materials 21
Specifications for intermediate and bulk products 21
Specifications for finished products 21
Manufacturing Formula and Processing Instructions 22
Packaging Instructions 23
Batch Processing Records 23
Batch Packaging Records 24
Procedures and Records 25
Receipt 25

Sampling 25
Testing 25
Other 25
CHAPTER 5 - PRODUCTION 27
Principle 27
General 27
Prevention of Cross-contamination in Production 28
Validation 30
Starting Materials 31
Processing Operations - Intermediate and Bulk Products 34
Packaging Materials 34
Packaging Operations 34
Finished Products 36
Rejected, Recovered and Returned Materials 36
Product Shortage due to Manufacturing Constraints 37
CHAPTER 6 - QUALITY CONTROL 38
Principle 38
General 38
Good Quality Control Laboratory Practice 39
Documentation 39
Sampling 40
Testing 40
On-going Stability Programme 42
Technical Transfer of Testing Methods 44
CHAPTER 7 - OUTSOURCED ACTIVITIES 45
Principle 45
General 45
The Contract Giver 45
The Contract Acceptor 46
The Contract 47
CHAPTER 8 - COMPLAINTS AND PRODUCT RECALL 48
Principle 48
Personnel and Organisation 48
Procedures for Handling and Investigating Complaints Including Possible Quality Defects 49
Investigation and Decision-making 50
Root Cause Analysis and Corrective and Preventative Actions 51
Product Recalls and Other Potential Risk-Reducing Actions 51
CHAPTER 9 - SELF INSPECTION 54
Principle 54

CHAPTER 1

PHARMACEUTICAL QUALITY 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 [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.

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;

(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) of 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.

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.

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;

(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.

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.

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

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

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.

CHAPTER 2

PERSONNEL

PRINCIPLE

The correct manufacture of medicinal products relies upon people. For this reason there must be sufficient qualified personnel to carry out all the tasks which are the responsibility of the manufacturer. Individual responsibilities should be clearly understood by the individuals and recorded. All personnel should be aware of the principles of Good Manufacturing Practice that affect them and receive initial and continuing training, including hygiene instructions, relevant to their needs.

GENERAL

2.1 The manufacturer should have an adequate number of personnel with the necessary qualifications and practical experience. Senior management should determine and provide adequate and appropriate resources (human, financial, materials, facilities and equipment) to implement and maintain the Pharmaceutical Quality System and continually improve its effectiveness. The responsibilities placed on any one individual should not be so extensive as to present any risk to quality.

2.2 The manufacturer must have an organisation chart in which the relationships between the heads of Production, Quality Control and where applicable Head of Quality Assurance or Quality Unit referred to in point 2.5 and the position of the Authorised Person(s) are clearly shown in the managerial hierarchy.

2.3 People in responsible positions should have specific duties recorded in written job descriptions and adequate authority to carry out their responsibilities. Their duties may be delegated to designated deputies of a satisfactory qualification level. There should be no gaps or unexplained overlaps in the responsibilities of those personnel concerned with the application of Good Manufacturing Practice.

2.4 Senior management has the ultimate responsibility to ensure an effective Pharmaceutical Quality System is in place to achieve the *quality objectives,* and, that roles, responsibilities, and authorities are defined, communicated and implemented throughout the organisation. Senior management should establish a quality policy that describes the overall intentions and direction of the company related to quality and should ensure continuing suitability and effectiveness of the Pharmaceutical Quality System and GMP compliance through participation in management review.

KEY PERSONNEL

2.5 Senior Management should appoint Key Management Personnel including the head of Production, the head of Quality Control, and if at least one of these persons is not responsible for the release of products the Authorised Person(s) designated for the purpose. Normally, key posts should be occupied by full-time personnel. The heads of Production and Quality Control must be independent from each other. In large organisations, it may be necessary to delegate some of the functions listed in 2.7, 2.8 and 2.9. Additionally, depending on the size and organisational structure of the company, a separate Head of Quality Assurance or Head of the Quality Unit may be appointed. Where such a function exists usually some of the responsibilities described in 2.7, 2.8 and 2.9 are shared with the Head of Quality Control and Head of Production and senior management should therefore take care that roles, responsibilities, and authorities are defined.

2.6 The duties of the Authorised Person(s) are described in the national requirements and can be summarised as follows:

a) An Authorised Person must ensure that each batch of medicinal products has been manufactured and checked in compliance with the laws in force in that country and in accordance with the requirements of the Marketing Authorisation;

b) The Authorised Person(s) must meet the qualification requirements laid down in the national legislation, they shall be permanently and continuously at the disposal of the holder of the Manufacturing Authorisation to carry out their responsibilities;

c) The responsibilities of an Authorised Person may be delegated, but only to other Authorised Person(s).

2.7 The head of Production generally has the following responsibilities:

(i) To ensure that products are produced and stored according to the appropriate documentation in order to obtain the required quality;

(ii) To approve the instructions relating to production operations and to ensure their strict implementation;

(iii) To ensure that the production records are evaluated and signed by an authorised person;

(iv) To ensure the qualification and maintenance of his department, premises and equipment;

(v) To ensure that the appropriate validations are done;

(vi) To ensure that the required initial and continuing training of his department personnel is carried out and adapted according to need.

2.8 The head of Quality Control generally has the following responsibilities:

(i) To approve or reject, as he/she sees fit, starting materials, packaging materials, intermediate, bulk and finished products;

(ii) To ensure that all necessary testing is carried out and the associated records evaluated;

(iii) To approve specifications, sampling instructions, test methods and other Quality Control procedures;

(iv) To approve and monitor any contract analysts;

(v) To ensure the qualification and maintenance of his/her department, premises and equipment;

(vi) To ensure that the appropriate validations are done;

(vii) To ensure that the required initial and continuing training of his department personnel is carried out and adapted according to need.

Other duties of Quality Control are summarised in Chapter 6.

2.9 The heads of Production, Quality Control and where relevant, Head of Quality Assurance or Head of Quality Unit, generally have some shared, or jointly exercised, responsibilities relating to quality including in particular the design, effective implementation, monitoring and maintenance of the Pharmaceutical Quality System. These may include, subject to any national regulations:

(i) The authorisation of written procedures and other documents, including amendments;

(ii) The monitoring and control of the manufacturing environment;

(iii) Plant hygiene;

(iv) Process validation;

(v) Training;

(vi) The approval and monitoring of suppliers of materials;

(vii) The approval and monitoring of contract manufacturers and providers of other GMP related outsourced activities;

(viii) The designation and monitoring of storage conditions for materials and products;

(ix) The retention of records;

(x) The monitoring of compliance with the requirements of Good Manufacturing Practice;

(xi) The inspection, investigation, and taking of samples, in order to monitor factors which may affect product quality;

(xii) Participation in management reviews of process performance, product quality and of the Pharmaceutical Quality System and advocating continual improvement;

(xiii) Ensuring that a timely and effective communication and escalation process exists to raise quality issues to the appropriate levels of management.

TRAINING

2.10 The manufacturer should provide training for all the personnel whose duties take them into production and storage areas or into control laboratories (including the technical, maintenance and cleaning personnel), and for other personnel whose activities could affect the quality of the product.

2.11 Besides the basic training on the theory and practice of the Pharmaceutical Quality System and Good Manufacturing Practice, newly recruited personnel should receive training appropriate to the duties assigned to them. Continuing training should also be given, and its practical effectiveness should be periodically assessed. Training programmes should be available, approved by either the head of Production or the head of Quality Control, as appropriate. Training records should be kept.

2.12 Personnel working in areas where contamination is a hazard, e.g. clean areas or areas where highly active, toxic, infectious or sensitising materials are handled, should be given specific training.

2.13 Visitors or untrained personnel should, preferably, not be taken into the production and quality control areas. If this is unavoidable, they should be given information in advance, particularly about personal hygiene and the prescribed protective clothing. They should be closely supervised.

2.14 The Pharmaceutical Quality System and all the measures capable of improving its understanding and implementation should be fully discussed during the training sessions.

PERSONNEL HYGIENE

2.15 Detailed hygiene programmes should be established and adapted to the different needs within the factory. They should include procedures relating to the health, hygiene practices and clothing of personnel. These procedures should be understood and followed in a very strict way by every person whose duties take him into the production and control areas. Hygiene programmes should be promoted by management and widely discussed during training sessions.

2.16 All personnel should receive medical examination upon recruitment. It must be the manufacturer’s responsibility that there are instructions ensuring that health conditions that can be of relevance to the quality of products come to the

manufacturer's knowledge. After the first medical examination, examinations should be carried out when necessary for the work and personal health.

2.17 Steps should be taken to ensure as far as is practicable that no person affected by an infectious disease or having open lesions on the exposed surface of the body is engaged in the manufacture of medicinal products.

2.18 Every person entering the manufacturing areas should wear protective garments appropriate to the operations to be carried out.

2.19 Eating, drinking, chewing or smoking, or the storage of food, drink, smoking materials or personal medication in the production and storage areas should be prohibited. In general, any unhygienic practice within the manufacturing areas or in any other area where the product might be adversely affected should be forbidden.

2.20 Direct contact should be avoided between the operator's hands and the exposed product as well as with any part of the equipment that comes into contact with the products.

2.21 Personnel should be instructed to use the hand-washing facilities.

2.22 Any specific requirements for the manufacture of special groups of products, for example sterile preparations, are covered in the annexes.

CONSULTANTS

2.23 Consultants should have adequate education, training, and experience, or any combination thereof, to advise on the subject for which they are retained.

Records should be maintained stating the name, address, qualifications, and type of service provided by these consultants.

CHAPTER 3

PREMISES AND EQUIPMENT

PRINCIPLE

Premises and equipment must be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out. Their layout and design must aim to minimise the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance in order to avoid cross-contamination, build-up of dust or dirt and, in general, any adverse effect on the quality of products.

PREMISES

General

3.1. Premises should be situated in an environment which, when considered together with measures to protect the manufacture, presents minimal risk of causing contamination of materials or products.

3.2. Premises should be carefully maintained, ensuring that repair and maintenance operations do not present any hazard to the quality of products. They should be cleaned and, where applicable, disinfected according to detailed written procedures.

3.3. Lighting, temperature, humidity and ventilation should be appropriate and such that they do not adversely affect, directly or indirectly, either the medicinal products during their manufacture and storage, or the accurate functioning of equipment.

3.4. Premises should be designed and equipped so as to afford maximum protection against the entry of insects or other animals.

3.5. Steps should be taken in order to prevent the entry of unauthorised people. Production, storage and quality control areas should not be used as a right of way by personnel who do not work in them.

Production Areas

3.6 Cross-contamination should be prevented for all products by appropriate design and operation of manufacturing facilities. The measures to prevent cross-contamination should be commensurate with the risks. Quality Risk Management principles should be used to assess and control the risks.

Depending of the level of risk, it may be necessary to dedicate premises and equipment for manufacturing and/or packaging operations to control the risk presented by some medicinal products.

Dedicated facilities are required for manufacturing when a medicinal product presents a risk because:

i. the risk cannot be adequately controlled by operational and/ or technical measures,

ii. scientific data from the toxicological evaluation does not support a controllable risk (e.g. allergenic potential from highly sensitising materials such as beta-lactams) or

iii. relevant residue limits, derived from the toxicological evaluation, cannot be satisfactorily determined by a validated analytical method.

Further guidance can be found in Chapter 5 and in Annexes 2, 3, 4, 5 & 6.

3.7. Premises should preferably be laid out in such a way as to allow the production to take place in areas connected in a logical order corresponding to the sequence of the operations and to the requisite cleanliness levels.

3.8. The adequacy of the working and in-process storage space should permit the orderly and logical positioning of equipment and materials so as to minimise the risk of confusion between different medicinal products or their components, to avoid cross-contamination and to minimise the risk of omission or wrong application of any of the manufacturing or control steps.

3.9. Where starting and primary packaging materials, intermediate or bulk products are exposed to the environment, interior surfaces (walls, floors and ceilings) should be smooth, free from cracks and open joints, and should not shed particulate matter and should permit easy and effective cleaning and, if necessary, disinfection.

3.10 Pipework, light fittings, ventilation points and other services should be designed and sited to avoid the creation of recesses which are difficult to clean. As far as possible, for maintenance purposes, they should be accessible from outside the manufacturing areas.

3.11. Drains should be of adequate size, and have trapped gullies. Open channels should be avoided where possible, but if necessary, they should be shallow to facilitate cleaning and disinfection.

3.12. Production areas should be effectively ventilated, with air control facilities (including temperature and, where necessary, humidity and filtration) appropriate both to the products handled, to the operations undertaken within them and to the external environment.

3.13 Weighing of starting materials usually should be carried out in a separate weighing room designed for such use.

3.14. In cases where dust is generated (e.g. during sampling, weighing, mixing and processing operations, packaging of dry products), specific provisions should be taken to avoid cross-contamination and facilitate cleaning.

3.15. Premises for the packaging of medicinal products should be specifically designed and laid out so as to avoid mix-ups or cross-contamination.

3.16 Production areas should be well lit, particularly where visual on-line controls are carried out.

3.17. In-process controls may be carried out within the production area provided they do not carry any risk to production.

Storage Areas

3.18. Storage areas should be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of materials and products: starting and packaging materials, intermediate, bulk and finished products, products in quarantine, released, rejected, returned or recalled.

3.19. Storage areas should be designed or adapted to ensure good storage conditions. In particular, they should be clean and dry and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these should be provided, checked and monitored.

3.20 Receiving and dispatch bays should protect materials and products from the weather. Reception areas should be designed and equipped to allow containers of incoming materials to be cleaned where necessary before storage.

3.21. Where quarantine status is ensured by storage in separate areas, these areas must be clearly marked and their access restricted to authorised personnel. Any system replacing the physical quarantine should give equivalent security.

3.22. There should normally be a separate sampling area for starting materials. If sampling is performed in the storage area, it should be conducted in such a way as to prevent contamination or cross-contamination.

3.23. Segregated areas should be provided for the storage of rejected, recalled or returned materials or products.

3.24. Highly active materials or products should be stored in safe and secure areas.

3.25. Printed packaging materials are considered critical to the conformity of the medicinal product and special attention should be paid to the safe and secure storage of these materials.

Quality Control Areas

3.26. Normally, Quality Control laboratories should be separated from production areas. This is particularly important for laboratories for the control of biologicals, microbiologicals and radioisotopes, which should also be separated from each other.

3.27. Control laboratories should be designed to suit the operations to be carried out in them. Sufficient space should be given to avoid mix-ups and cross-contamination. There should be adequate suitable storage space for samples and records.

3.28. Separate rooms may be necessary to protect sensitive instruments from vibration, electrical interference, humidity, etc.

3.29. Special requirements are needed in laboratories handling particular substances, such as biological or radioactive samples.

Ancillary Areas

3.30. Rest and refreshment rooms should be separate from other areas.

3.31. Facilities for changing clothes and for washing and toilet purposes should be easily accessible and appropriate for the number of users. Toilets should not directly communicate with production or storage areas.

3.32. Maintenance workshops should as far as possible be separated from production areas. Whenever parts and tools are stored in the production area, they should be kept in rooms or lockers reserved for that use.

3.33. Animal houses should be well isolated from other areas, with separate entrance (animal access) and air handling facilities.

EQUIPMENT

3.34. Manufacturing equipment should be designed, located and maintained to suit its intended purpose.

3.35. Repair and maintenance operations should not present any hazard to the quality of the products.

3.36. Manufacturing equipment should be designed so that it can be easily and thoroughly cleaned. It should be cleaned according to detailed and written procedures and stored only in a clean and dry condition.

3.37. Washing and cleaning equipment should be chosen and used in order not to be a source of contamination.

3.38. Equipment should be installed in such a way as to prevent any risk of error or of contamination.

3.39. Production equipment should not present any hazard to products. Parts of production equipment that come into contact with the product must not be reactive, additive or absorptive to such an extent that it will affect the quality of the product and thus present any hazard.

3.40. Balances and measuring equipment of an appropriate range and precision should be available for production and control operations.

3.41. Measuring, weighing, recording and control equipment should be calibrated and checked at defined intervals by appropriate methods. Adequate records of such tests should be maintained.

3.42. Fixed pipework should be clearly labelled to indicate the contents and, where applicable, the direction of flow.

3.43. Distilled, deionised and, where appropriate, other water pipes should be sanitised according to written procedures that detail the action limits for microbiological contamination and the measures to be taken.

3.44. Defective equipment should, if possible, be removed from production and quality control areas, or at least be clearly labelled as defective.

CHAPTER 4

DOCUMENTATION

PRINCIPLE

Good documentation constitutes an essential part of the quality assurance system and is key to operating in compliance with GMP requirements. The various types of documents and media used should be fully defined in the manufacturer's Quality Management System. Documentation may exist in a variety of forms, including paper-based, electronic or photographic media. The main objective of the system of documentation utilised must be to establish, control, monitor and record all activities which directly or indirectly impact on all aspects of the quality of medicinal products. The Quality Management System should include sufficient instructional detail to facilitate a common understanding of the requirements, in addition to providing for sufficient recording of the various processes and evaluation of any observations, so that ongoing application of the requirements may be demonstrated.

There are two primary types of documentation used to manage and record GMP compliance: instructions (directions, requirements) and records/reports. Appropriate good documentation practice should be applied with respect to the type of document.

Suitable controls should be implemented to ensure the accuracy, integrity, availability and legibility of documents. Instruction documents should be free from errors and available in writing. The term 'written' means recorded, or documented on media from which data may be rendered in a human readable form.

REQUIRED GMP DOCUMENTATION (BY TYPE)

Site Master File: A document describing the GMP related activities of the manufacturer.

Instructions (directions, or requirements) type:

Specifications: Describe in detail the requirements with which the products or materials used or obtained during manufacture have to conform. They serve as a basis for quality evaluation.

Manufacturing Formulae, Processing, Packaging and Testing Instructions: Provide detail all the starting materials, equipment and computerised systems (if any) to be used and specify all processing, packaging, sampling and testing instructions. In-process controls and process analytical technologies to be employed should be specified where relevant, together with acceptance criteria.

Procedures: (Otherwise known as Standard Operating Procedures, or SOPs), give directions for performing certain operations.

Protocols: Give instructions for performing and recording certain discreet operations.

Technical Agreements: Are agreed between contract givers and acceptors for outsourced activities.

Record/Report type:

Records: Provide evidence of various actions taken to demonstrate compliance with instructions, e.g. activities, events, investigations, and in the case of manufactured batches a history of each batch of product, including its distribution. Records include the raw data which is used to generate other records. For electronic records regulated users should define which data are to be used as raw data. At least, all data on which quality decisions are based should be defined as raw data.

Certificates of Analysis: Provide a summary of testing results on samples of products or materials[2] together with the evaluation for compliance to a stated specification.

Reports: Document the conduct of particular exercises, projects or investigations, together with results, conclusions and recommendations.

GENERATION AND CONTROL OF DOCUMENTATION

4.1 All types of document should be defined and adhered to. The requirements apply equally to all forms of document media types. Complex systems need to be understood, well documented, validated, and adequate controls should be in place. Many documents (instructions and/or records) may exist in hybrid forms, i.e. some elements as electronic and others as paper based. Relationships and control measures for master documents, official copies, data handling and records need to be stated for both hybrid and homogenous systems. Appropriate controls for electronic documents such as templates, forms, and master documents should be implemented. Appropriate controls should be in place to ensure the integrity of the record throughout the retention period.

4.2 Documents should be designed, prepared, reviewed, and distributed with care. They should comply with the relevant parts of Product Specification Files, Manufacturing and Marketing Authorisation dossiers, as appropriate. The reproduction of working documents from master documents should not allow any error to be introduced through the reproduction process.

4.3 Documents containing instructions should be approved, signed and dated by appropriate and authorised persons. Documents should have unambiguous contents and be uniquely identifiable. The effective date should be defined.

---

[2] Alternatively the certification may be based, in-whole or in-part, on the assessment of real time data (summaries and exception reports) from batch related process analytical technology (PAT), parameters or metrics as per the approved Marketing Authorisation dossier.

4.4 Documents containing instructions should be laid out in an orderly fashion and be easy to check. The style and language of documents should fit with their intended use. Standard Operating Procedures, Work Instructions and Methods should be written in an imperative mandatory style.

4.5 Documents within the Quality Management System should be regularly reviewed and kept up-to-date. When a document has been revised, systems should be operated to prevent inadvertent use of superseded documents.

4.6 Documents should not be hand-written; although, where documents require the entry of data, sufficient space should be provided for such entries.

GOOD DOCUMENTATION PRACTICES

4.7 Handwritten entries should be made in clear, legible, indelible way.

4.8 Records should be made or completed at the time each action is taken and in such a way that all significant activities concerning the manufacture of medicinal products are traceable.

4.9 Any alteration made to the entry on a document should be signed and dated; the alteration should permit the reading of the original information. Where appropriate, the reason for the alteration should be recorded.

RETENTION OF DOCUMENTS

4.10 It should be clearly defined which record is related to each manufacturing activity and where this record is located. Secure controls must be in place to ensure the integrity of the record throughout the retention period and validated where appropriate.

4.11 Specific requirements apply to batch documentation which must be kept for one year after expiry of the batch to which it relates or at least five years after certification of the batch by the Authorised Person, whichever is the longer. For investigational medicinal products, the batch documentation must be kept for at least five years after the completion or formal discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used. Other requirements for retention of documentation may be described in legislation in relation to specific types of product (e.g. Advanced Therapy Medicinal Products) and specify that longer retention periods be applied to certain documents.

4.12 For other types of documentation, the retention period will depend on the business activity which the documentation supports. Critical documentation, including raw data (for example relating to validation or stability), which supports information in the Marketing Authorisation should be retained whilst the authorisation remains in force. It may be considered acceptable to retire certain documentation (e.g. raw data supporting validation reports or stability reports) where the data has been superseded by a full set of new data. Justification for this should be documented and should take into account the requirements for

retention of batch documentation; for example, in the case of process validation data, the accompanying raw data should be retained for a period at least as long as the records for all batches whose release has been supported on the basis of that validation exercise.

The following section gives some examples of required documents. The quality management system should describe all documents required to ensure product quality and patient safety.

SPECIFICATIONS

4.13 There should be appropriately authorised and dated specifications for starting and packaging materials, and finished products.

Specifications for starting and packaging materials

4.14 Specifications for starting and primary or printed packaging materials should include or provide reference to, if applicable:

a) A description of the materials, including:
   - The designated name and the internal code reference;
   - The reference, if any, to a pharmacopoeial monograph;
   - The approved suppliers and, if reasonable, the original producer of the material;
   - A specimen of printed materials;

b) Directions for sampling and testing;

c) Qualitative and quantitative requirements with acceptance limits;

d) Storage conditions and precautions;

e) The maximum period of storage before re-examination.

Specifications for intermediate and bulk products

4.15 Specifications for intermediate and bulk products should be available for critical steps or if these are purchased or dispatched. The specifications should be similar to specifications for starting materials or for finished products, as appropriate.

Specifications for finished products

4.16 Specifications for finished products should include or provide reference to:

a) The designated name of the product and the code reference where applicable;

b) The formula;

c) A description of the pharmaceutical form and package details;

d) Directions for sampling and testing;

e) The qualitative and quantitative requirements, with the acceptance limits;

f) The storage conditions and any special handling precautions, where applicable;

g) The shelf-life.

MANUFACTURING FORMULA AND PROCESSING INSTRUCTIONS

Approved, written Manufacturing Formula and Processing Instructions should exist for each product and batch size to be manufactured.

4.17 The Manufacturing Formula should include:

a) The name of the product, with a product reference code relating to its specification;

b) A description of the pharmaceutical form, strength of the product and batch size;

c) A list of all starting materials to be used, with the amount of each, described; mention should be made of any substance that may disappear in the course of processing;

d) A statement of the expected final yield with the acceptable limits, and of relevant intermediate yields, where applicable.

4.18 The Processing Instructions should include:

a) A statement of the processing location and the principal equipment to be used;

b) The methods, or reference to the methods, to be used for preparing the critical equipment (e.g. cleaning, assembling, calibrating, sterilising);

c) Checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned process, and that equipment is clean and suitable for use;

d) Detailed stepwise processing instructions [e.g. checks on materials, pre-treatments, sequence for adding materials, critical process parameters (time, temp etc)];

e) The instructions for any in-process controls with their limits;

f) Where necessary, the requirements for bulk storage of the products; including the container, labeling and special storage conditions where applicable;

g) Any special precautions to be observed.

Packaging Instructions

4.19 Approved Packaging Instructions for each product, pack size and type should exist. These should include, or have a reference to, the following:

a) Name of the product; including the batch number of bulk and finished product;

b) Description of its pharmaceutical form, and strength where applicable;

c) The pack size expressed in terms of the number, weight or volume of the product in the final container;

d) A complete list of all the packaging materials required, including quantities, sizes and types, with the code or reference number relating to the specifications of each packaging material;

e) Where appropriate, an example or reproduction of the relevant printed packaging materials, and specimens indicating where to apply batch number references, and shelf life of the product;

f) Checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned packaging operations (line clearance), and that equipment is clean and suitable for use;

g) Special precautions to be observed, including a careful examination of the area and equipment in order to ascertain the line clearance before operations begin;

h) A description of the packaging operation, including any significant subsidiary operations, and equipment to be used;

i) Details of in-process controls with instructions for sampling and acceptance limits.

Batch Processing Record

4.20 A Batch Processing Record should be kept for each batch processed. It should be based on the relevant parts of the currently approved Manufacturing Formula and Processing Instructions, and should contain the following information:

a) The name and batch number of the product;

b) Dates and times of commencement, of significant intermediate stages and of completion of production;

c) Identification (initials) of the operator(s) who performed each significant step of the process and, where appropriate, the name of any person who checked these operations;

d) The batch number and/or analytical control number as well as the quantities of each starting material actually weighed (including the batch number and amount of any recovered or reprocessed material added);

e) Any relevant processing operation or event and major equipment used;

f) A record of the in-process controls and the initials of the person(s) carrying them out, and the results obtained;

g) The product yield obtained at different and pertinent stages of manufacture;

h) Notes on special problems including details, with signed authorisation for any deviation from the Manufacturing Formula and Processing Instructions;

i) Approval by the person responsible for the processing operations.

Note: Where a validated process is continuously monitored and controlled, then automatically generated reports may be limited to compliance summaries and exception / out-of-specification (OOS) data reports.

Batch Packaging Record

4.21 A Batch Packaging Record should be kept for each batch or part batch processed. It should be based on the relevant parts of the Packaging Instructions.

The batch packaging record should contain the following information:

a) The name and batch number of the product;

b) The date(s) and times of the packaging operations;

c) Identification (initials) of the operator(s) who performed each significant step of the process and, where appropriate, the name of any person who checked these operations;

d) Records of checks for identity and conformity with the packaging instructions, including the results of in-process controls;

e) Details of the packaging operations carried out, including references to equipment and the packaging lines used;

f) Whenever possible, samples of printed packaging materials used, including specimens of the batch coding, expiry dating and any additional overprinting;

g) Notes on any special problems or unusual events including details, with signed authorisation for any deviation from the Packaging Instructions;

h) The quantities and reference number or identification of all printed packaging materials and bulk product issued, used, destroyed or returned to stock and the quantities of obtained product, in order to provide for an adequate reconciliation. Where there are robust electronic controls in place during packaging there may be justification for not including this information;

i) Approval by the person responsible for the packaging operations.

PROCEDURES AND RECORDS

Receipt

4.22 There should be written procedures and records for the receipt of each delivery of each starting material, (including bulk, intermediate or finished goods), primary, secondary and printed packaging materials.

4.23 The records of the receipts should include:

a) The name of the material on the delivery note and the containers;

b) The "in-house" name and/or code of material (if different from a);

c) Date of receipt;

d) Supplier's name and manufacturer's name;

e) Manufacturer's batch or reference number;

f) Total quantity and number of containers received;

g) The batch number assigned after receipt;

h) Any relevant comment.

4.24 There should be written procedures for the internal labeling, quarantine and storage of starting materials, packaging materials and other materials, as appropriate.

Sampling

4.25 There should be written procedures for sampling, which include the methods and equipment to be used, the amounts to be taken and any precautions to be observed to avoid contamination of the material or any deterioration in its quality.

Testing

4.26 There should be written procedures for testing materials and products at different stages of manufacture, describing the methods and equipment to be used. The tests performed should be recorded.

Other

4.27 Written release and rejection procedures should be available for materials and products, and in particular for the certification for sale of the finished product by the Authorised Person(s). All records should be available to the Authorised Person. A system should be in place to indicate special observations and any changes to critical data.

4.28 Records should be maintained for the distribution of each batch of a product in order to facilitate recall of any batch, if necessary.

4.29 There should be written policies, procedures, protocols, reports and the associated records of actions taken or conclusions reached, where appropriate, for the following examples:

- Validation and qualification of processes, equipment and systems;
- Equipment assembly and calibration;
- Technology transfer;
- Maintenance, cleaning and sanitation;
- Personnel matters including signature lists, training in GMP and technical matters, clothing and hygiene and verification of the effectiveness of training;
- Environmental monitoring;
- Pest control;
- Complaints;
- Recalls;
- Returns;
- Change control;
- Investigations into deviations and non-conformances;
- Internal quality/GMP compliance audits;
- Summaries of records where appropriate (e.g. product quality review);
- Supplier audits.

4.30 Clear operating procedures should be available for major items of manufacturing and test equipment.

4.31 Logbooks should be kept for major or critical analytical testing, production equipment, and areas where product has been processed. They should be used to record in chronological order, as appropriate, any use of the area, equipment/method, calibrations, maintenance, cleaning or repair operations, including the dates and identity of people who carried these operations out.

4.32 An inventory of documents within the Quality Management System should be maintained.

CHAPTER 5

PRODUCTION

PRINCIPLE

Production operations must follow clearly defined procedures; they must comply with the principles of Good Manufacturing Practice in order to obtain products of the requisite quality and be in accordance with the relevant manufacturing and marketing authorisations.

GENERAL

5.1. Production should be performed and supervised by competent people.

5.2. All handling of materials and products, such as receipt and quarantine, sampling, storage, labelling, dispensing, processing, packaging and distribution should be done in accordance with written procedures or instructions and, where necessary, recorded.

5.3. All incoming materials should be checked to ensure that the consignment corresponds to the order. Containers should be cleaned where necessary and labelled with the prescribed information.

5.4. Damage to containers and any other problem which might adversely affect the quality of a material should be investigated, recorded and reported to the Quality Control Department.

5.5. Incoming materials and finished products should be physically or administratively quarantined immediately after receipt or processing, until they have been released for use or distribution.

5.6. Intermediate and bulk products purchased as such should be handled on receipt as though they were starting materials.

5.7. All materials and products should be stored under the appropriate conditions established by the manufacturer and in an orderly fashion to permit batch segregation and stock rotation.

5.8. Checks on yields, and reconciliation of quantities, should be carried out as necessary to ensure that there are no discrepancies outside acceptable limits.

5.9. Operations on different products should not be carried out simultaneously or consecutively in the same room unless there is no risk of mix-up or cross-contamination.

5.10. At every stage of processing, materials and products should be protected from microbial and other contamination.

5.11. When working with dry materials and products, special precautions should be taken to prevent the generation and dissemination of dust. This applies particularly to the handling of highly hazardous, including highly sensitising materials.

5.12. At all times during processing, all materials, bulk containers, major items of equipment and where appropriate rooms used should be labelled or otherwise identified with an indication of the product or material being processed, its strength (where applicable) and batch number. Where applicable, this indication should also mention the stage of production.

5.13. Labels applied to containers, equipment or premises should be clear, unambiguous and in the company's agreed format. It is often helpful in addition to the wording on the labels to use colours to indicate status (for example, quarantined, accepted, rejected, clean).

5.14. Checks should be carried out to ensure that pipelines and other pieces of equipment used for the transportation of materials and products from one area to another are connected in a correct manner.

5.15. Any deviation from instructions or procedures should be avoided as far as possible. If a deviation occurs, it should be approved in writing by a competent person, with the involvement of the Quality Control department when appropriate.

5.16. Access to production premises should be restricted to authorised personnel.

PREVENTION OF CROSS-CONTAMINATION IN PRODUCTION

5.17. Normally, the production of non-medicinal products should be avoided in areas and with equipment destined for the production of medicinal products but, where justified, could be allowed where the measures to prevent cross-contamination with medicinal products described below and in Chapter 3 can be applied. The production and/or storage of technical poisons, such as pesticides (except where these are used for manufacture of medicinal products) and herbicides, should not be allowed in areas used for the manufacture and / or storage of medicinal products.

5.18. Contamination of a starting material or of a product by another material or product should be prevented. This risk of accidental cross-contamination resulting from the uncontrolled release of dust, gases, vapours, aerosols, genetic material or organisms from active substances, other materials (starting or in-process), and products in process, from residues on equipment, and from operators' clothing should be assessed. The significance of this risk varies with the nature of the contaminant and that of the product being contaminated. Products in which cross-contamination is likely to be most significant are those administered by injection and those given over a long time. However, contamination of all products poses a risk to patient safety dependent on the nature and extent of contamination.

5.19. Cross-contamination should be prevented by attention to design of the premises and equipment as described in Chapter 3. This should be supported by attention to process design and implementation of any relevant technical or organizational

measures, including effective and reproducible cleaning processes to control risk of cross-contamination.

5.20 A Quality Risk Management process, which includes a potency and toxicological evaluation, should be used to assess and control the cross-contamination risks presented by the products manufactured. Factors including; facility/equipment design and use, personnel and material flow, microbiological controls, physico-chemical characteristics of the active substance, process characteristics, cleaning processes and analytical capabilities relative to the relevant limits established from the evaluation of the products should also be taken into account. The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the necessity for and extent to which premises and equipment should be dedicated to a particular product or product family. This may include dedicating specific product contact parts or dedication of the entire manufacturing facility. It may be acceptable to confine manufacturing activities to a segregated, self-contained production area within a multiproduct facility, where justified.

5.21 The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the extent of technical and organisational measures required to control risks for cross-contamination. These could include, but are not limited to, the following:

Technical Measures

i. Dedicated manufacturing facility (premises and equipment);

ii. Self-contained production areas having separate processing equipment and separate heating, ventilation and air-conditioning (HVAC) systems. It may also be desirable to isolate certain utilities from those used in other areas;

iii. Design of manufacturing process, premises and equipment to minimize risk for cross-contamination during processing, maintenance and cleaning;

iv. Use of “closed systems” for processing and material/product transfer between equipment;

v. Use of physical barrier systems, including isolators, as containment measures;

vi. Controlled removal of dust close to source of the contaminant e.g. through localised extraction;

vii. Dedication of equipment, dedication of product contact parts or dedication of selected parts which are harder to clean (e.g. filters), dedication of maintenance tools;

viii. Use of single use disposable technologies;

ix. Use of equipment designed for ease of cleaning;

x. Appropriate use of air-locks and pressure cascade to confine potential airborne contaminant within a specified area;

xi. Minimising the risk of contamination caused by recirculation or re-entry of untreated or insufficiently treated air;

xii. Use of automatic clean in place systems of validated effectiveness;

xiii. For common general wash areas, separation of equipment washing, drying and storage areas.

Organisational Measures

i. Dedicating the whole manufacturing facility or a self-contained production area on a campaign basis (dedicated by separation in time) followed by a cleaning process of validated effectiveness;

ii. Keeping specific protective clothing inside areas where products with high risk of cross-contamination are processed;

iii. Cleaning verification after each product campaign should be considered as a detectability tool to support effectiveness of the Quality Risk Management approach for products deemed to present higher risk;

iv. Depending on the contamination risk, verification of cleaning of non product contact surfaces and monitoring of air within the manufacturing area and/or adjoining areas in order to demonstrate effectiveness of control measures against airborne contamination or contamination by mechanical transfer;

v. Specific measures for waste handling, contaminated rinsing water and soiled gowning;

vi. Recording of spills, accidental events or deviations from procedures;

vii. Design of cleaning processes for premises and equipment such that the cleaning processes in themselves do not present a cross-contamination risk;

viii. Design of detailed records for cleaning processes to assure completion of cleaning in accordance with approved procedures and use of cleaning status labels on equipment and manufacturing areas;

ix. Use of common general wash areas on a campaign basis;

x. Supervision of working behaviour to ensure training effectiveness and compliance with the relevant procedural controls.

5.22 Measures to prevent cross-contamination and their effectiveness should be reviewed periodically according to set procedures.

VALIDATION

5.23 Validation studies should reinforce Good Manufacturing Practice and be conducted in accordance with defined procedures. Results and conclusions should be recorded.

5.24 When any new manufacturing formula or method of preparation is adopted, steps should be taken to demonstrate its suitability for routine processing. The defined process, using the materials and equipment specified, should be shown to yield a product consistently of the required quality.

5.25 Significant amendments to the manufacturing process, including any change in equipment or materials, which may affect product quality and/or the reproducibility of the process, should be validated.

5.26 Processes and procedures should undergo periodic critical re-validation to ensure that they remain capable of achieving the intended results.

STARTING MATERIALS

5.27 The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of starting materials, together with their purchase and acceptance, should be documented as part of the pharmaceutical quality system. The level of supervision should be proportionate to the risks posed by the individual materials, taking account of their source, manufacturing process, supply chain complexity and the final use to which the material is put in the medicinal product. The supporting evidence for each supplier / material approval should be maintained. Staff involved in these activities should have a current knowledge of the suppliers, the supply chain and the associated risks involved. Where possible, starting materials should be purchased directly from the manufacturer of the starting material.

5.28 The quality requirements established by the manufacturer for the starting materials should be discussed and agreed with the suppliers. Appropriate aspects of the production, testing and control, including handling, labelling, packaging and distribution requirements, complaints, recalls and rejection procedures should be documented in a formal quality agreement or specification.

5.29 For the approval and maintenance of suppliers of active substances and excipients, the following is required:

Active substances

Supply chain traceability should be established and the associated risks, from active substance starting materials to the finished medicinal product, should be formally assessed and periodically verified. Appropriate measures should be put in place to reduce risks to the quality of the active substance.

The supply chain and traceability records for each active substance (including active substance starting materials) should be available and be retained by the manufacturer of the medicinal product.

Audits should be carried out at the manufacturers and distributors of active substances to confirm that they comply with the relevant good manufacturing practice and good distribution practice requirements. The holder of the manufacturing authorisation shall verify such compliance either by himself/herself or through an entity acting on his/her behalf under a contract. For veterinary medicinal products, audits should be conducted based on risk.

Audits should be of an appropriate duration and scope to ensure that a full and clear assessment of GMP is made; consideration should be given to potential cross- contamination from other materials on site. The report should fully reflect

what was done and seen on the audit with any deficiencies clearly identified. Any required corrective and preventive actions should be implemented.

Further audits should be undertaken at intervals defined by the quality risk management process to ensure the maintenance of standards and continued use of the approved supply chain.

Excipients

Excipients and excipient suppliers should be controlled appropriately based on the results of a formalised quality risk assessment in accordance with the PIC/S Guideline PI 045-1 'Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate Good Manufacturing Practice for excipients of medicinal products for human use'.

5.30 For each delivery of starting material the containers should be checked for integrity of package, including tamper evident seal where relevant, and for correspondence between the delivery note, the purchase order, the supplier's labels and approved manufacturer and supplier information maintained by the medicinal product manufacturer. The receiving checks on each delivery should be documented.

5.31 If one material delivery is made up of different batches, each batch must be considered as separate for sampling, testing and release.

5.32 Starting materials in the storage area should be appropriately labelled (see section 13). Labels should bear at least the following information:

i. The designated name of the product and the internal code reference where applicable;

ii. A batch number given at receipt;

iii. Where appropriate, the status of the contents (e.g. in quarantine, on test, released, rejected);

iv. Where appropriate, an expiry date or a date beyond which retesting is necessary.

When fully computerised storage systems are used, all the above information need not necessarily be in a legible form on the label.

5.33 There should be appropriate procedures or measures to assure the identity of the contents of each container of starting material. Bulk containers from which samples have been drawn should be identified (see Chapter 6).

5.34 Only starting materials which have been released by the Quality Control department and which are within their retest date should be used.

5.35 Manufacturers of finished products are responsible for any testing of starting materials[3] as described in the marketing authorisation dossier. They can utilise

[3] A similar approach should apply to packaging materials as stated in section 5.45.

partial or full test results from the approved starting material manufacturer but must, as a minimum, perform identification testing[4] of each batch according to Annex 8.

5.36 The rationale for the outsourcing of this testing should be justified and documented and the following requirements should be fulfilled:

i. Special attention should be paid to the distribution controls (transport, wholesaling, storage and delivery) in order to maintain the quality characteristics of the starting materials and to ensure that test results remain applicable to the delivered material;

ii. The medicinal product manufacturer should perform audits, either itself or via third parties, at appropriate intervals based on risk at the site(s) carrying out the testing (including sampling) of the starting materials in order to assure compliance with Good Manufacturing Practice and with the specifications and testing methods described in the marketing authorisation dossier;

iii. The certificate of analysis provided by the starting material manufacturer/supplier should be signed by a designated person with appropriate qualifications and experience. The signature assures that each batch has been checked for compliance with the agreed product specification unless this assurance is provided separately;

iv. The medicinal product manufacturer should have appropriate experience in dealing with the starting material manufacturer (including experience via a supplier) including assessment of batches previously received and the history of compliance before reducing in-house testing. Any significant change in the manufacturing or testing processes should be considered;

v. The medicinal product manufacturer should also perform (or via a separately approved contract laboratory) a full analysis at appropriate intervals based on risk and compare the results with the material manufacturer's or supplier's certificate of analysis in order to check the reliability of the latter. Should this testing identify any discrepancy then an investigation should be performed and appropriate measures taken. The acceptance of certificates of analysis from the material manufacturer or supplier should be discontinued until these measures are completed.

5.37 Starting materials should only be dispensed by designated persons, following a written procedure, to ensure that the correct materials are accurately weighed or measured into clean and properly labelled containers.

5.38 Each dispensed material and its weight or volume should be independently checked and the check recorded.

5.39 Materials dispensed for each batch should be kept together and conspicuously labelled as such.

---

[4] Identity testing of starting materials should be performed according to the methods and the specifications of the relevant marketing authorisation dossier.

PROCESSING OPERATIONS: INTERMEDIATE AND BULK PRODUCTS

5.40 Before any processing operation is started, steps should be taken to ensure that the work area and equipment are clean and free from any starting materials, products, product residues or documents not required for the current operation.

5.41 Intermediate and bulk products should be kept under appropriate conditions.

5.42 Critical processes should be validated (see "Validation" in this Chapter).

5.43 Any necessary in-process controls and environmental controls should be carried out and recorded.

5.44 Any significant deviation from the expected yield should be recorded and investigated.

PACKAGING MATERIALS

5.45 The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of primary and printed packaging materials shall be accorded attention similar to that given to starting materials.

5.46 Particular attention should be paid to printed materials. They should be stored in adequately secure conditions such as to exclude unauthorised access. Cut labels and other loose printed materials should be stored and transported in separate closed containers so as to avoid mix-ups. Packaging materials should be issued for use only by authorised personnel following an approved and documented procedure.

5.47 Each delivery or batch of printed or primary packaging material should be given a specific reference number or identification mark.

5.48 Outdated or obsolete primary packaging material or printed packaging material should be destroyed and this disposal recorded.

PACKAGING OPERATIONS

5.49 When setting up a programme for the packaging operations, particular attention should be given to minimising the risk of cross-contamination, mix-ups or substitutions. Different products should not be packaged in close proximity unless there is physical segregation.

5.50 Before packaging operations are begun, steps should be taken to ensure that the work area, packaging lines, printing machines and other equipment are clean and free from any products, materials or documents previously used, if these are not required for the current operation. The line-clearance should be performed according to an appropriate check-list.

5.51 The name and batch number of the product being handled should be displayed at each packaging station or line.

5.52 All products and packaging materials to be used should be checked on delivery to the packaging department for quantity, identity and conformity with the Packaging Instructions.

5.53 Containers for filling should be clean before filling. Attention should be given to avoid and remove any contaminants such as glass fragments and metal particles.

5.54 Normally, filling and sealing should be followed as quickly as possible by labelling. If it is not the case, appropriate procedures should be applied to ensure that no mix-ups or mislabelling can occur.

5.55 The correct performance of any printing operation (for example code numbers, expiry dates) to be done separately or in the course of the packaging should be checked and recorded. Attention should be paid to printing by hand which should be re-checked at regular intervals.

5.56 Special care should be taken when using cut-labels and when over-printing is carried out off-line. Roll-feed labels are normally preferable to cut-labels, in helping to avoid mix-ups.

5.57 Checks should be made to ensure that any electronic code readers, label counters or similar devices are operating correctly.

5.58 Printed and embossed information on packaging materials should be distinct and resistant to fading or erasing.

5.59 On-line control of the product during packaging should include at least checking the following:

i. General appearance of the packages;

ii. Whether the packages are complete;

iii. Whether the correct products and packaging materials are used;

iv. Whether any over-printing is correct;

v. Correct functioning of line monitors.

Samples taken away from the packaging line should not be returned.

5.60 Products which have been involved in an unusual event should only be reintroduced into the process after special inspection, investigation and approval by authorised personnel. Detailed record should be kept of this operation.

5.61 Any significant or unusual discrepancy observed during reconciliation of the amount of bulk product and printed packaging materials and the number of units produced should be investigated and satisfactorily accounted for before release.

5.62 Upon completion of a packaging operation, any unused batch-coded packaging materials should be destroyed and the destruction recorded. A documented procedure should be followed if un-coded printed materials are returned to stock.

FINISHED PRODUCTS

5.63 Finished products should be held in quarantine until their final release under conditions established by the manufacturer.

5.64 The evaluation of finished products and documentation which is necessary before release of product for sale is described in Chapter 6 (Quality Control).

5.65 After release, finished products should be stored as usable stock under conditions established by the manufacturer.

REJECTED, RECOVERED AND RETURNED MATERIALS

5.66 Rejected materials and products should be clearly marked as such and stored separately in restricted areas. They should either be returned to the suppliers or, where appropriate, reprocessed or destroyed. Whatever action is taken should be approved and recorded by authorised personnel.

5.67 The reprocessing of rejected products should be exceptional. It is only permitted if the quality of the final product is not affected, if the specifications are met and if it is done in accordance with a defined and authorised procedure after evaluation of the risks involved. Record should be kept of the reprocessing.

5.68 The recovery of all or part of earlier batches which conform to the required quality by incorporation into a batch of the same product at a defined stage of manufacture should be authorised beforehand. This recovery should be carried out in accordance with a defined procedure after evaluation of the risks involved, including any possible effect on shelf life. The recovery should be recorded.

5.69 The need for additional testing of any finished product which has been reprocessed, or into which a recovered product has been incorporated, should be considered by the Quality Control Department.

5.70 Products returned from the market and which have left the control of the manufacturer should be destroyed unless without doubt their quality is satisfactory; they may be considered for re-sale, re-labelling or recovery in a subsequent batch only after they have been critically assessed by the Quality Control Department in accordance with a written procedure. The nature of the product, any special storage conditions it requires, its condition and history, and the time elapsed since it was issued should all be taken into account in this assessment. Where any doubt arises over the quality of the product, it should not be considered suitable for re-issue or re-use, although basic chemical reprocessing to recover active ingredient may be possible. Any action taken should be appropriately recorded.

PRODUCT SHORTAGE DUE TO MANUFACTURING CONSTRAINTS

5.71 The manufacturer should report to the marketing authorisation holder (MAH) any constraints in manufacturing operations which may result in abnormal restriction in the supply. This should be done in a timely manner to facilitate reporting of the restriction in supply by the MAH, to the relevant competent authorities, in accordance with its legal obligations.

CHAPTER 6

QUALITY CONTROL

PRINCIPLE

This chapter should be read in conjunction with all relevant sections of the GMP guide.

Quality Control is concerned with sampling, specifications and testing as well as the organisation, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are carried out, and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged satisfactory. Quality Control is not confined to laboratory operations, but must be involved in all decisions which may concern the quality of the product. The independence of Quality Control from Production is considered fundamental to the satisfactory operation of Quality Control.

GENERAL

6.1 Each holder of a manufacturing authorisation should have a Quality Control Department. This department should be independent from other departments, and under the authority of a person with appropriate qualifications and experience, who has one or several control laboratories at his disposal. Adequate resources must be available to ensure that all the Quality Control arrangements are effectively and reliably carried out.

6.2 The principal duties of the head of Quality Control are summarised in Chapter 2. The Quality Control Department as a whole will also have other duties, such as to establish, validate and implement all quality control procedures, oversee the control of the reference and/or retention samples of materials and products when applicable, ensure the correct labelling of containers of materials and products, ensure the monitoring of the stability of the products, participate in the investigation of complaints related to the quality of the product, etc. All these operations should be carried out in accordance with written procedures and, where necessary, recorded.

6.3 Finished product assessment should embrace all relevant factors, including production conditions, results of in-process testing, a review of manufacturing (including packaging) documentation, compliance with Finished Product Specification and examination of the final finished pack.

6.4 Quality Control personnel should have access to production areas for sampling and investigation as appropriate.

GOOD QUALITY CONTROL LABORATORY PRATCTICE

6.5 Control laboratory premises and equipment should meet the general and specific requirements for Quality Control areas given in Chapter 3. Laboratory equipment should not be routinely moved between high risk areas to avoid accidental cross-contamination. In particular, the microbiological laboratory should be arranged so as to minimize risk of cross-contamination.

6.6 The personnel, premises, and equipment in the laboratories should be appropriate to the tasks imposed by the nature and the scale of the manufacturing operations. The use of outside laboratories, in conformity with the principles detailed in Chapter 7, Outsourced Activities, can be accepted for particular reasons, but this should be stated in the Quality Control records.

Documentation

6.7 Laboratory documentation should follow the principles given in Chapter 4. An important part of this documentation deals with Quality Control and the following details should be readily available to the Quality Control Department:

(i) Specifications;

(ii) Procedures describing sampling, testing, records (including test worksheets and/or laboratory notebooks), recording and verifying;

(iii) Procedures for and records of the calibration/qualification of instruments and maintenance of equipment;

(iv) A procedure for the investigation of Out of Specification and Out of Trend results;

(v) Testing reports and/or certificates of analysis;

(vi) Data from environmental (air, water and other utilities) monitoring, where required;

(vii) Validation records of test methods, where applicable.

6.8 Any Quality Control documentation relating to a batch record should be retained following the principles given in Chapter 4 on retention of batch documentation.

6.9 Some kinds of data (e.g. tests results, yields, environmental controls) should be recorded in a manner permitting trend evaluation. Any Out of Trend or Out of Specification data should be addressed and subject to investigation.

6.10 In addition to the information which is part of the batch documentation, other raw data such as laboratory notebooks and/or records should be retained and readily available.

Sampling

6.11 The sample taking should be done and recorded in accordance with approved written procedures that describe:

(i) The method of sampling;

(ii) The equipment to be used;

(iii) The amount of the sample to be taken;

(iv) Instructions for any required sub-division of the sample;

(v) The type and condition of the sample container to be used;

(vi) The identification of containers sampled;

(vii) Any special precautions to be observed, especially with regard to the sampling of sterile or noxious materials;

(viii) The storage conditions;

(ix) Instructions for the cleaning and storage of sampling equipment.

6.12 Samples should be representative of the batch of materials or products from which they are taken. Other samples may also be taken to monitor the most stressed part of a process (e.g. beginning or end of a process). The sampling plan used should be appropriately justified and based on a risk management approach.

6.13 Sample containers should bear a label indicating the contents, with the batch number, the date of sampling and the containers from which samples have been drawn. They should be managed in a manner to minimize the risk of mix-up and to protect the samples from adverse storage conditions.

6.14 Further guidance on reference and retention samples is given in Annex 19.

Testing

6.15 Testing methods should be validated. A laboratory that is using a testing method and which did not perform the original validation, should verify the appropriateness of the testing method. All testing operations described in the Marketing Authorisation or technical dossier should be carried out according to the approved methods.

6.16 The results obtained should be recorded. Results of parameters identified as critical quality attributes should be trended and checked to make sure that they are consistent with each other. Any calculations should be critically examined.

6.17 The tests performed should be recorded and the records should include at least the following data:

(i) Name of the material or product and, where applicable, dosage form;

(ii) Batch number and, where appropriate, the manufacturer and/or supplier;

(iii) References to the relevant specifications and testing procedures;

(iv) Test results, including observations and calculations, and reference to any certificates of analysis;

(v) Dates of testing;

(vi) Initials of the persons who performed the testing;

(vii) Initials of the persons who verified the testing and the calculations, where appropriate;

(viii) A clear statement of approval or rejection (or other status decision) and the dated signature of the designated responsible person;

(ix) Reference to the equipment used.

6.18 All the in-process controls, including those made in the production area by production personnel, should be performed according to methods approved by Quality Control and the results recorded.

6.19 Special attention should be given to the quality of laboratory reagents, solutions, glassware, reference standards and culture media. They should be prepared and controlled in accordance with written procedures. The level of controls should be commensurate to their use and to the available stability data.

6.20 Reference standards should be established as suitable for their intended use. Their qualification and certification, as such, should be clearly stated and documented. Whenever compendial reference standards from an officially recognised source exist, these should preferably be used as primary reference standards unless fully justified (the use of secondary standards is permitted once their traceability to primary standards has been demonstrated and is documented). These compendial materials should be used for the purpose described in the appropriate monograph unless otherwise authorised by the National Competent Authority.

6.21 Laboratory reagents, solutions, reference standards and culture media should be marked with the preparation and opening date and the signature of the person who prepared them. The expiry date of reagents and culture media should be indicated on the label, together with specific storage conditions. In addition, for volumetric solutions, the last date of standardisation and the last current factor should be indicated.

6.22 Where necessary, the date of receipt of any substance used for testing operations (e.g. reagents, solutions and reference standards) should be indicated on the container. Instructions for use and storage should be followed. In certain cases it may be necessary to carry out an identification test and/or other testing of reagent materials upon receipt or before use.

6.23 Culture media should be prepared in accordance with the media manufacturer's requirements unless scientifically justified. The performance of all culture media should be verified prior to use.

6.24 Used microbiological media and strains should be decontaminated according to a standard procedure and disposed of in a manner to prevent the cross-contamination and retention of residues. The in-use shelf life of microbiological media should be established, documented and scientifically justified.

6.25 Animals used for testing components, materials or products, should, where appropriate, be quarantined before use. They should be maintained and controlled in a manner that assures their suitability for the intended use. They should be identified, and adequate records should be maintained, showing the history of their use.

On-going stability programme

6.26 After marketing, the stability of the medicinal product should be monitored according to a continuous appropriate programme that will permit the detection of any stability issue (e.g. changes in levels of impurities or dissolution profile) associated with the formulation in the marketed package.

6.27 The purpose of the on-going stability programme is to monitor the product over its shelf life and to determine that the product remains, and can be expected to remain, within specifications under the labelled storage conditions.

6.28 This mainly applies to the medicinal product in the package in which it is sold, but consideration should also be given to the inclusion in the programme of bulk product. For example, when the bulk product is stored for a long period before being packaged and/or shipped from a manufacturing site to a packaging site, the impact on the stability of the packaged product should be evaluated and studied under ambient conditions. In addition, consideration should be given to intermediates that are stored and used over prolonged periods. Stability studies on reconstituted product are performed during product development and need not be monitored on an on-going basis. However, when relevant, the stability of reconstituted product can also be monitored.

6.29 The ongoing stability programme should be described in a written protocol following the general rules of Chapter 4 and results formalised as a report. The equipment used for the ongoing stability programme (stability chambers among others) should be qualified and maintained following the general rules of Chapter 3 and Annex 15.

6.30 The protocol for an on-going stability programme should extend to the end of the shelf life period and should include, but not be limited to, the following parameters:

(i) Number of batch(es) per strength and different batch sizes, if applicable;

(ii) Relevant physical, chemical, microbiological and biological test methods;

(iii) Acceptance criteria;

(iv) Reference to test methods;

(v) Description of the container closure system(s);

(vi) Testing intervals (time points);

(vii) Description of the conditions of storage (standardised ICH/VICH conditions for long term testing, consistent with the product labelling, should be used);

(viii) Other applicable parameters specific to the medicinal product.

6.31 The protocol for the on-going stability programme can be different from that of the initial long term stability study as submitted in the Marketing Authorisation dossier provided that this is justified and documented in the protocol (for example the frequency of testing, or when updating to ICH/VICH recommendations).

6.32 The number of batches and frequency of testing should provide a sufficient amount of data to allow for trend analysis. Unless otherwise justified, at least one batch per year of product manufactured in every strength and every primary packaging type, if relevant, should be included in the stability programme (unless none are produced during that year). For products where on-going stability monitoring would normally require testing using animals and no appropriate alternative, validated techniques are available, the frequency of testing may take account of a risk-benefit approach. The principle of bracketing and matrixing designs may be applied if scientifically justified in the protocol.

6.33 In certain situations, additional batches should be included in the on-going stability programme. For example, an on-going stability study should be conducted after any significant change or significant deviation to the process or package. Any reworking, reprocessing or recovery operation should also be considered for inclusion.

6.34 Results of on-going stability studies should be made available to key personnel and, in particular, to the Authorised Person(s). Where on-going stability studies are carried out at a site other than the site of manufacture of the bulk or finished product, there should be a written agreement between the parties concerned. Results of on-going stability studies should be available at the site of manufacture for review by the competent authority.

6.35 Out of specification or significant atypical trends should be investigated. Any confirmed out of specification result, or significant negative trend, affecting product batches released on the market should be reported to the relevant competent authorities. The possible impact on batches on the market should be considered in accordance with Chapter 8 of the GMP Guide and in consultation with the relevant competent authorities.

6.36 A summary of all the data generated, including any interim conclusions on the programme, should be written and maintained. This summary should be subjected to periodic review.

Technical transfer of testing methods

6.37 Prior to transferring a test method, the transferring site should verify that the test method(s) comply with those as described in the Marketing Authorisation or the relevant technical dossier. The original validation of the test method(s) should be reviewed to ensure compliance with current ICH/VICH requirements. A gap analysis should be performed and documented to identify any supplementary validation that should be performed, prior to commencing the technical transfer process.

6.38 The transfer of testing methods from one laboratory (transferring laboratory) to another laboratory (receiving laboratory) should be described in a detailed protocol.

6.39 The transfer protocol should include, but not be limited to, the following parameters:

(i) Identification of the testing to be performed and the relevant test method(s) undergoing transfer;

(ii) Identification of the additional training requirements;

(iii) Identification of standards and samples to be tested;

(iv) Identification of any special transport and storage conditions of test items;

(v) The acceptance criteria which should be based upon the current validation study of the methodology and with respect to ICH/VICH requirements.

6.40 Deviations from the protocol should be investigated prior to closure of the technical transfer process. The technical transfer report should document the comparative outcome of the process and should identify areas requiring further test method revalidation, if applicable.

6.41 Where appropriate, specific requirements described in other guidelines should be addressed for the transfer of particular testing methods (e.g. Near Infrared Spectroscopy).

CHAPTER 7

OUTSOURCED ACTIVITIES

PRINCIPLE

Any activity covered by the GMP Guide that is outsourced should be appropriately defined, agreed and controlled in order to avoid misunderstandings which could result in a product or operation of unsatisfactory quality. There must be a written contract between the Contract Giver and the Contract Acceptor which clearly establishes the roles and responsibilities of each party. The Pharmaceutical Quality System of the Contract Giver must clearly state the way that the Authorised Person certifying each batch of product for release exercises his/her full responsibility.

Note: This Chapter deals with the responsibilities of manufacturers towards the Competent Regulatory Authorities with respect to the granting of marketing and manufacturing authorisations. It is not intended in any way to affect the respective liability of Contract Acceptors and Contract Givers to consumers; this is governed by other provisions of national law.

GENERAL

7.1 There should be a written contract covering the outsourced activities, the products or operations to which they are related, and any technical arrangements made in connection with it.

7.2 All arrangements for the outsourced activities including any proposed changes in technical or other arrangements should be in accordance with regulations in force, and the Marketing Authorisation for the product concerned, where applicable.

7.3 Where the Marketing Authorisation holder and the manufacturer are not the same, appropriate arrangements should be in place, taking into account the principles described in this chapter.

THE CONTRACT GIVER

7.4 The Pharmaceutical Quality System of the Contract Giver should include the control and review of any outsourced activities. The Contract Giver is ultimately responsible to ensure processes are in place to assure the control of outsourced activities. These processes should incorporate quality risk management principles and notably include:

7.4.1 Prior to outsourcing activities, the Contract Giver is responsible for assessing the legality, suitability and the competence of the Contract

Acceptor to carry out successfully the outsourced activities. The Contract Giver is also responsible for ensuring by means of the contract that the principles and guidelines of GMP as interpreted in this Guide are followed;

7.4.2 The Contract Giver should provide the Contract Acceptor with all the information and knowledge necessary to carry out the contracted operations correctly in accordance with regulations in force, and the Marketing Authorisation for the product concerned. The Contract Giver should ensure that the Contract Acceptor is fully aware of any problems associated with the product or the work which might pose a hazard to his/her premises, equipment, personnel, other materials or other products;

7.4.3 The Contract Giver should monitor and review the performance of the Contract Acceptor and the identification and implementation of any needed improvement.

7.5 The Contract Giver should be responsible for reviewing and assessing the records and the results related to the outsourced activities. He/she should also ensure, either by himself/herself, or based on the confirmation of the Contract Acceptor's Authorised Person, that all products and materials delivered to him/her by the Contract Acceptor have been processed in accordance with GMP and the Marketing Authorisation.

THE CONTRACT ACCEPTOR

7.6 The Contract Acceptor must be able to carry out satisfactorily the work ordered by the Contract Giver such as having adequate premises, equipment, knowledge, experience, and competent personnel.

7.7 The Contract Acceptor should ensure that all products, materials and knowledge delivered to him/her are suitable for their intended purpose.

7.8 The Contract Acceptor should not subcontract to a third party any of the work entrusted to him/her under the contract without the Contract Giver's prior evaluation and approval of the arrangements. Arrangements made between the Contract Acceptor and any third party should ensure that information and knowledge, including those from assessments of the suitability of the third party, are made available in the same way as between the original Contract Giver and Contract Acceptor.

7.9 The Contract Acceptor should not make unauthorised changes, outside the terms of the Contract, which may adversely affect the quality of the outsourced activities for the Contract Giver.

7.10 The Contract Acceptor should understand that outsourced activities, including contract analysis, may be subject to inspection by the competent authorities.

THE CONTRACT

7.11 A contract should be drawn up between the Contract Giver and the Contract Acceptor which specifies their respective responsibilities and communication processes relating to the outsourced activities. Technical aspects of the contract should be drawn up by competent persons suitably knowledgeable in related outsourced activities and Good Manufacturing Practice. All arrangements for outsourced activities must be in accordance with regulations in force and the Marketing Authorisation for the product concerned and agreed by both parties.

7.12 The contract should describe clearly which party to the contract has responsibility for conducting each step of the outsourced activity, e.g. knowledge management, technology transfer, supply chain, subcontracting, quality and purchasing of materials, testing and releasing materials, undertaking production and quality controls (including in-process controls, sampling and analysis).

7.13 All records related to the outsourced activities, e.g. manufacturing, analytical and distribution records, and reference samples, should be kept by, or be available to, the Contract Giver. Any records relevant to assessing the quality of a product in the event of complaints or a suspected defect or to investigating in the case of a suspected falsified product must be accessible and specified in the relevant procedures of the Contract Giver.

7.14 The contract should permit the Contract Giver to audit outsourced activities, performed by the Contract Acceptor or their mutually agreed subcontractors.

CHAPTER 8

COMPLAINTS AND PRODUCT RECALL

PRINCIPLE

In order to protect public and animal health, a system and appropriate procedures should be in place to record, assess, investigate and review complaints including potential quality defects, and if necessary, to effectively and promptly recall medicinal products for human or veterinary use and investigational medicinal products from the distribution network. Quality Risk Management principles should be applied to the investigation and assessment of quality defects and to the decision-making process in relation to product recalls corrective and preventative actions and other risk-reducing actions. Guidance in relation to these principles is provided in Chapter 1.

All concerned Competent Authorities should be informed in a timely manner in case of a confirmed quality defect (faulty manufacture, product deterioration, detection of falsification, non-compliance with the marketing authorisation or product specification file, or any other serious quality problems) with a medicinal or investigational medicinal product which may result in the recall of the product or an abnormal restriction in the supply. In situations where product on the market is found to be non-compliant with the marketing authorisation, there may be a requirement to notify concerned Competent Authorities. Reference should be made to relevant legislative requirements.

In case of outsourced activities, a contract should describe the role and responsibilities of the manufacturer, the marketing authorisation holder and/or sponsor and any other relevant third parties in relation to assessment, decision-making, and dissemination of information and implementation of risk-reducing actions relating to a defective product. Guidance in relation to contracts is provided in Chapter 7. Such contracts should also address how to contact those responsible at each party for the management of quality defect and recall issues.

PERSONNEL AND ORGANISATION

8.1 Appropriately trained and experienced personnel should be responsible for managing complaint and quality defect investigations and for deciding the measures to be taken to manage any potential risk(s) presented by those issues, including recalls. These persons should be independent of the sales and marketing organisation, unless otherwise justified. If these persons do not include the Authorised Person involved in the certification for release of the concerned batch or batches, the latter should be made formally aware of any investigations, any risk-reducing actions and any recall operations, in a timely manner.

8.2 Sufficient trained personnel and resources should be made available for the handling, assessment, investigation and review of complaints and quality defects

and for implementing any risk-reducing actions. Sufficient trained personnel and resources should also be available for the management of interactions with Competent Authorities.

8.3 The use of inter-disciplinary teams should be considered, including appropriately trained Quality Management personnel.

8.4 In situations in which complaint and quality defect handling is managed centrally within an organisation, the relative roles and responsibilities of the concerned parties should be documented. Central management should not, however, result in delays in the investigation and management of the issue.

PROCEDURES FOR HANDLING AND INVESTIGATING COMPLAINTS INCLUDING POSSIBLE QUALITY DEFECTS

8.5 There should be written procedures describing the actions to be taken upon receipt of a complaint. All complaints should be documented and assessed to establish if they represent a potential quality defect or other issue.

8.6 Special attention should be given to establishing whether a complaint or suspected quality defect relates to falsification.

8.7 As not all complaints received by a company may represent actual quality defects, complaints which do not indicate a potential quality defect should be documented appropriately and communicated to the relevant group or person responsible for the investigation and management of complaints of that nature, such as suspected adverse events.

8.8 There should be procedures in place to facilitate a request to investigate the quality of a batch of a medicinal product in order to support an investigation into a reported suspected adverse event.

8.9 When a quality defect investigation is initiated, procedures should be in place to address at least the following:

i. The description of the reported quality defect.

ii. The determination of the extent of the quality defect. The checking or testing of reference and/or retention samples should be considered as part of this, and in certain cases, a review of the batch production record, the batch certification record and the batch distribution records (especially for temperature-sensitive products) should be performed.

iii. The need to request a sample, or the return, of the defective product from the complainant and, where a sample is provided, the need for an appropriate evaluation to be carried out.

iv. The assessment of the risk(s) posed by the quality defect, based on the severity and extent of the quality defect.

v. The decision-making process that is to be used concerning the potential need for risk-reducing actions to be taken in the distribution network, such as batch or product recalls, or other actions.

vi. The assessment of the impact that any recall action may have on the availability of the medicinal product to patients/animals in any affected market, and the need to notify the relevant authorities of such impact.

vii. The internal and external communications that should be made in relation to a quality defect and its investigation.

viii. The identification of the potential root cause(s) of the quality defect.

ix. The need for appropriate Corrective and Preventive Actions (CAPAs) to be identified and implemented for the issue, and for the assessment of the effectiveness of those CAPAs.

INVESTIGATION AND DECISION-MAKING

8.10 The information reported in relation to possible quality defects should be recorded, including all the original details. The validity and extent of all reported quality defects should be documented and assessed in accordance with Quality Risk Management principles in order to support decisions regarding the degree of investigation and action taken.

8.11 If a quality defect is discovered or suspected in a batch, consideration should be given to checking other batches and in some cases other products, in order to determine whether they are also affected. In particular, other batches which may contain portions of the defective batch or defective components should be investigated.

8.12 Quality defect investigations should include a review of previous quality defect reports or any other relevant information for any indication of specific or recurring problems requiring attention and possibly further regulatory action.

8.13 The decisions that are made during and following quality defect investigations should reflect the level of risk that is presented by the quality defect as well as the seriousness of any non-compliance with respect to the requirements of the marketing authorisation/product specification file or GMP. Such decisions should be timely to ensure that patient and animal safety is maintained, in a way that is commensurate with the level of risk that is presented by those issues.

8.14 As comprehensive information on the nature and extent of the quality defect may not always be available at the early stages of an investigation, the decision-making processes should still ensure that appropriate risk-reducing actions are taken at an appropriate time-point during such investigations. All the decisions and measures taken as a result of a quality defect should be documented.

8.15 Quality defects should be reported in a timely manner by the manufacturer to the marketing authorisation holder/sponsor and all concerned Competent Authorities

in cases where the quality defect may result in the recall of the product or in an abnormal restriction in the supply of the product.

ROOT CAUSE ANALYSIS AND CORRECTIVE AND PREVENTATIVE ACTIONS

8.16 An appropriate level of root cause analysis work should be applied during the investigation of quality defects. In cases where the true root cause(s) of the quality defect cannot be determined, consideration should be given to identifying the most likely root cause(s) and to addressing those.

8.17 Where human error is suspected or identified as the cause of a quality defect, this should be formally justified and care should be exercised so as to ensure that process, procedural or system-based errors or problems are not overlooked, if present.

8.18 Appropriate CAPAs should be identified and taken in response to a quality defect. The effectiveness of such actions should be monitored and assessed.

8.19 Quality defect records should be reviewed and trend analyses should be performed regularly for any indication of specific or recurring problems requiring attention.

PRODUCT RECALLS AND OTHER POTENTIAL RISK-REDUCING ACTIONS

8.20 There should be established written procedures, regularly reviewed and updated when necessary, in order to undertake any recall activity or implement any other risk-reducing actions.

8.21 After a product has been placed on the market, any retrieval of it from the distribution network as a result of a quality defect should be regarded and managed as a recall. (This provision does not apply to the retrieval (or return) of samples of the product from the distribution network to facilitate an investigation into a quality defect issue/report.)

8.22 Recall operations should be capable of being initiated promptly and at any time. In certain cases recall operations may need to be initiated to protect public or animal health prior to establishing the root cause(s) and full extent of the quality defect

8.23 The batch/product distribution records should be readily available to the persons responsible for recalls, and should contain sufficient information on wholesalers and directly supplied customers (with addresses, phone and/or fax numbers inside and outside working hours, batches and amounts delivered), including those for exported products and medical samples.

8.24 In the case of investigational medicinal products, all trial sites should be identified and the countries of destination should be indicated. In the case of an investigational medicinal product for which a marketing authorisation has been

issued, the manufacturer of the investigational medicinal product should, in cooperation with the sponsor, inform the marketing authorisation holder of any quality defect that could be related to the authorised medicinal product. The sponsor should implement a procedure for the rapid unblinding of blinded products, where this is necessary for a prompt recall. The sponsor should ensure that the procedure discloses the identity of the blinded product only in so far as is necessary.

8.25 Consideration should be given following consultation with the concerned Competent Authorities, as to how far into the distribution network a recall action should extend, taking into account the potential risk to public or animal health and any impact that the proposed recall action may have. The Competent Authorities should also be informed in situations in which no recall action is being proposed for a defective batch because the batch has expired (such as with short shelf-life products.)

8.26 All concerned Competent Authorities should be informed in advance in cases where products are intended to be recalled. For very serious issues (i.e. those with the potential to seriously impact upon patient or animal health), rapid risk-reducing actions (such as a product recall) may have to be taken in advance of notifying the Competent Authorities. Wherever possible, attempts should be made to agree these in advance of their execution with the concerned Competent Authorities

8.27 It should also be considered whether the proposed recall action may affect different markets in different ways, and if this is the case, appropriate market-specific risk-reducing actions should be developed and discussed with the concerned Competent Authorities. Taking account of its therapeutic use the risk of shortage of a medicinal product which has no authorised alternative should be considered before deciding on a risk-reducing action such as a recall. Any decisions not to execute a risk-reducing action which would otherwise be required should be agreed with the Competent Authority in advance.

8.28 Recalled products should be identified and stored separately in a secure area while awaiting a decision on their fate. A formal disposition of all recalled batches should be made and documented. The rationale for any decision to rework recalled products should be documented and discussed with the relevant Competent Authority. The extent of shelf-life remaining for any reworked batches that are being considered for placement onto the market should also be considered.

8.29 The progress of the recall process should be recorded until closure and a final report issued, including a reconciliation between the delivered and recovered quantities of the concerned products/batches.

8.30 The effectiveness of the arrangements in place for recalls should be periodically evaluated to confirm that they remain robust and fit for use. Such evaluations should extend to both within office-hour situations as well as out-of-office hour situations and, when performing such evaluations, consideration should be given as to whether mock-recall actions should be performed. This evaluation should be documented and justified.

8.31 In addition to recalls, there are other potential risk-reducing actions that may be considered in order to manage the risks presented by quality defects. Such actions may include the issuance of cautionary communications to healthcare professionals in relation to their use of a batch that is potentially defective. These should be considered on a case-by-case basis and discussed with the concerned Competent Authorities.

CHAPTER 9

SELF INSPECTION

PRINCIPLE

Self inspections should be conducted in order to monitor the implementation and compliance with Good Manufacturing Practice principles and to propose necessary corrective measures.

9.1. Personnel matters, premises, equipment, documentation, production, quality control, distribution of the medicinal products, arrangements for dealing with complaints and recalls, and self inspection, should be examined at intervals following a pre-arranged programme in order to verify their conformity with the principles of Quality Assurance.

9.2. Self inspections should be conducted in an independent and detailed way by designated competent person(s) from the company. Independent audits by external experts may also be useful.

9.3. All self inspections should be recorded. Reports should contain all the observations made during the inspections and, where applicable, proposals for corrective measures. Statements on the actions subsequently taken should also be recorded.

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

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

Editor: PIC/S Secretariat
14 rue du Roveray
CH-1207 Geneva

e-mail: info@picscheme.org
web site: http://www.picscheme.org

TABLE OF CONTENTS

Page

1. INTRODUCTION 1

1.1 Objective 1
1.2 Scope 1

2. QUALITY MANAGEMENT 4

2.1 Principles 4
2.2 Quality Risk Management 4
2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s) 5
2.4 Responsibility for Production Activities 6
2.5 Internal Audits (Self Inspection) 6
2.6 Product Quality Review 6

3. PERSONNEL 7

3.1 Personnel Qualifications 7
3.2 Personnel Hygiene 7
3.3 Consultants 8

4. BUILDINGS AND FACILITIES 8

4.1 Design and Construction 8
4.2 Utilities 9
4.3 Water 9
4.4 Containment 10
4.5 Lighting 10
4.6 Sewage and Refuse 10
4.7 Sanitation and Maintenance 10

5. PROCESS EQUIPMENT 11

5.1 Design and Construction 11
5.2 Equipment Maintenance and Cleaning 11
5.3 Calibration 12
5.4 Computerized Systems 13

Page

6. DOCUMENTATION AND RECORDS 14

6.1 Documentation System and Specifications 14
6.2 Equipment Cleaning and Use Record 14
6.3 Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging Materials 15
6.4 Master Production Instructions (Master Production and Control Records) 15
6.5 Batch Production Records (Batch Production and Control Records) 16
6.6 Laboratory Control Records 17
6.7 Batch Production Record Review 17

7. MATERIALS MANAGEMENT 18

7.1 General Controls 18
7.2 Receipt and Quarantine 18
7.3 Sampling and Testing of Incoming Production Materials 19
7.4 Storage 19
7.5 Re-evaluation 20

8. PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS 20

8.1 Production Operations 20
8.2 Time Limits 21
8.3 In-process Sampling and Controls 21
8.4 Blending Batches of Intermediates or APIs 22
8.5 Contamination Control 22

9. PACKAGING AND IDENTIFICATION LABELLING OF APIS AND INTERMEDIATES 23

9.1 General 23
9.2 Packaging Materials 23
9.3 Label Issuance and Control 23
9.4 Packaging and Labelling Operations 24

10. STORAGE AND DISTRIBUTION 25

10.1 Warehousing Procedures 25
10.2 Distribution Procedures 25

Page

11. LABORATORY CONTROLS 26

11.1 General Controls 26
11.2 Testing of Intermediates and APIs 27
11.3 Validation of Analytical Procedures - see Section 12. 27
11.4 Certificates of Analysis 27
11.5 Stability Monitoring of APIs 28
11.6 Expiry and Retest Dating 28
11.7 Reserve/Retention Samples 29

12. VALIDATION 29

12.1 Validation Policy 29
12.2 Validation Documentation 30
12.3 Qualification 30
12.4 Approaches to Process Validation 30
12.5 Process Validation Program 31
12.6 Periodic Review of Validated Systems 32
12.7 Cleaning Validation 32
12.8 Validation of Analytical Methods 33

13. CHANGE CONTROL 33

14. REJECTION AND RE-USE OF MATERIALS 34

14.1 Rejection 34
14.2 Reprocessing 34
14.3 Reworking 35
14.4 Recovery of Materials and Solvents 35
14.5 Returns 35

15. COMPLAINTS AND RECALLS 36

16. CONTRACT MANUFACTURERS (INCLUDING LABORATORIES) 36

17. AGENTS, BROKERS, TRADERS, DISTRIBUTORS, REPACKERS AND RELABELLERS 37

17.1 Applicability 37
17.2 Traceability of Distributed APIs and Intermediates 37
17.3 Quality Management 38

Page

17.4 Repackaging, Relabelling and Holding of APIs and Intermediates 38
17.5 Stability 38
17.6 Transfer of Information 38
17.7 Handling of Complaints and Recalls 38
17.8 Handling of Returns 39

18. SPECIFIC GUIDANCE FOR APIs MANUFACTURED BY CELL CULTURE/FERMENTATION 39

18.1 General 39
18.2 Cell Bank Maintenance and Record Keeping 40
18.3 Cell Culture/Fermentation 41
18.4 Harvesting, Isolation and Purification 42
18.5 Viral Removal/Inactivation Steps 42

19. APIs FOR USE IN CLINICAL TRIALS 42

19.1 General 42
19.2 Quality 43
19.3 Equipment and Facilities 43
19.4 Control of Raw Materials 43
19.5 Production 43
19.6 Validation 44
19.7 Changes 44
19.8 Laboratory Controls 44
19.9 Documentation 44

20. GLOSSARY 45

1. INTRODUCTION

1.1 Objective

This document (Guide) is intended to provide guidance regarding good manufacturing practice (GMP) for the manufacturing of active pharmaceutical ingredients (APIs) under an appropriate system for managing quality. It is also intended to help ensure that APIs meet the requirements for quality and purity that they purport or are represented to possess.

In this Guide "manufacturing" includes all operations of receipt of materials, production, packaging, repackaging, labelling, relabelling, quality control, release, storage and distribution of APIs and the related controls. In this Guide the term "should" indicates recommendations that are expected to apply unless shown to be inapplicable, modified in any relevant annexes to the GMP Guide, or replaced by an alternative demonstrated to provide at least an equivalent level of quality assurance.

The GMP Guide as a whole does not cover safety aspects for the personnel engaged in the manufacture, nor aspects of protection of the environment. These controls are inherent responsibilities of the manufacturer and are governed by national laws.

This Guide is not intended to define registration requirements or modify pharmacopoeial requirements and does not affect the ability of the responsible competent authority to establish specific registration requirements regarding APIs within the context of marketing/manufacturing authorisations. All commitments in registration documents must be met.

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.

This Guide excludes whole blood and plasma as the PIC/S GMP Guide for Blood Establishments lays down the detailed requirements for the collection and testing of blood. However, it does include APIs that are produced using blood or plasma as raw materials. Finally, the Guide does not apply to bulk-packaged medicinal products. It applies to all other active starting materials subject to any derogations described in the annexes to the GMP Guide, in particular Annexes 2 to 7 where supplementary guidance for certain types of API may be found. The annexes will consequently undergo a review but in the meantime and only until this review is complete, manufacturers may choose to continue to use Part I of the basic requirements and the relevant annexes for products covered by those annexes, or may already apply Part II.

Section 19 contains guidance that only applies to the manufacture of APIs used in the production of investigational medicinal products although it should be noted that its application in this case, although recommended, is not required in PIC/S countries.

An “API Starting Material” is a raw material, intermediate, or an API that is used in the production of an API and that is incorporated as a significant structural fragment into the structure of the API. An API Starting Material can be an article of commerce, a material purchased from one or more suppliers under contract or commercial agreement, or produced in-house. API Starting Materials normally have defined chemical properties and structure.

The manufacturer should designate and document the rationale for the point at which production of the API begins. For synthetic processes, this is known as the point at which "API Starting Materials" are entered into the process. For other processes (e.g. fermentation, extraction, purification, etc), this rationale should be established on a case-by-case basis. Table 1 gives guidance on the point at which the API Starting Material is normally introduced into the process.

> From this point on, appropriate GMP as defined in this Guide should be applied to these intermediate and/or API manufacturing steps. This would include the validation of critical process steps determined to impact the quality of the API. However, it should be noted that the fact that a manufacturer chooses to validate a process step does not necessarily define that step as critical.

The guidance in this document would normally be applied to the steps shown in gray in Table 1. It does not imply that all steps shown should be completed. The stringency of GMP in API manufacturing should increase as the process proceeds from early API steps to final steps, purification, and packaging. Physical processing of APIs, such as granulation, coating or physical manipulation of particle size (e.g. milling, micronizing), should be conducted at least to the standards of this Guide.

This GMP Guide does not apply to steps prior to the introduction of the defined "API Starting Material".

Table 1: Application of this Guide to API Manufacturing

Type of Manufacturing	Application of this Guide to steps (shown in grey) used in this type of manufacturing				
Chemical Manufacturing	Production of the API Starting Material	Introduction of the API Starting Material into process	Production of Intermediate(s)	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
API derived from animal sources	Collection of organ, fluid, or tissue	Cutting, mixing, and/or initial processing	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
API extracted from plant sources	Collection of plant	Cutting and initial extraction(s)	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
Herbal extracts used as API	Collection of plants	Cutting and initial extraction		Further extraction	Physical processing, and packaging
API consisting of comminuted or powdered herbs	Collection of plants and/or cultivation and harvesting	Cutting/ comminuting			Physical processing, and packaging
Biotechnology: fermentation / cell culture	Establishment of master cell bank and working cell bank	Maintenance of working cell bank	Cell culture and/or fermentation	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
"Classical" Fermentation to produce an API	Establishment of cell bank	Maintenance of the cell bank	Introduction of the cells into fermentation	Isolation and purification	Physical processing, and packaging



2. QUALITY MANAGEMENT

2.1 Principles

2.10 Quality should be the responsibility of all persons involved in manufacturing.

2.11 Each manufacturer should establish, document, and implement an effective system for managing quality that involves the active participation of management and appropriate manufacturing personnel.

2.12 The system for managing quality should encompass the organisational structure, procedures, processes and resources, as well as activities necessary to ensure confidence that the API will meet its intended specifications for quality and purity. All quality related activities should be defined and documented.

2.13 There should be a quality unit(s) that is independent of production and that fulfils both quality assurance *(QA)* and quality control *(QC)* responsibilities. This can be in the form of separate QA and QC units or a single individual or group, depending upon the size and structure of the organization.

2.14 The persons authorised to release intermediates and APIs should be specified.

2.15 All quality related activities should be recorded at the time they are performed.

2.16 Any deviation from established procedures should be documented and explained. Critical deviations should be investigated, and the investigation and its conclusions should be documented.

2.17 No materials should be released or used before the satisfactory completion of evaluation by the quality unit(s) unless there are appropriate systems in place to allow for such use (e.g. release under quarantine as described in Section 10.20 or the use of raw materials or intermediates pending completion of evaluation).

2.18 Procedures should exist for notifying responsible management in a timely manner of regulatory inspections, serious GMP deficiencies, product defects and related actions (e.g. quality related complaints, recalls, regulatory actions, etc.).

2.19 To achieve the quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented quality system incorporating Good Manufacturing Practice, Quality Control and Quality Risk Management.

2.2 Quality Risk Management

2.20 Quality risk management is a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the active substance. It can be applied both proactively and retrospectively.

2.21 The quality risk management system should ensure that:

- 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 through communication with the user of the active substance.

- 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.

2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s)

2.30 The quality unit(s) should be involved in all quality-related matters.

2.31 The quality unit(s) should review and approve all appropriate quality-related documents.

2.32 The main responsibilities of the independent quality unit(s) should not be delegated. These responsibilities should be described in writing and should include but not necessarily be limited to:

1. Releasing or rejecting all APIs. Releasing or rejecting intermediates for use outside the control of the manufacturing company;

2. Establishing a system to release or reject raw materials, intermediates, packaging and labelling materials;

3. Reviewing completed batch production and laboratory control records of critical process steps before release of the API for distribution;

4. Making sure that critical deviations are investigated and resolved;

5. Approving all specifications and master production instructions;

6. Approving all procedures impacting the quality of intermediates or APIs;

7. Making sure that internal audits (self-inspections) are performed;

8. Approving intermediate and API contract manufacturers;

9. Approving changes that potentially impact intermediate or API quality;

10. Reviewing and approving validation protocols and reports;

11. Making sure that quality related complaints are investigated and resolved;

12. Making sure that effective systems are used for maintaining and calibrating critical equipment;

13. Making sure that materials are appropriately tested and the results are reported;

14. Making sure that there is stability data to support retest or expiry dates and storage conditions on APIs and/or intermediates where appropriate; and

15. Performing product quality reviews (as defined in Section 2.6).

2.4 Responsibility for Production Activities

The responsibility for production activities should be described in writing, and should include but not necessarily be limited to:

1. Preparing, reviewing, approving and distributing the instructions for the production of intermediates or APIs according to written procedures;

2. Producing APIs and, when appropriate, intermediates according to pre-approved instructions;

3. Reviewing all production batch records and ensuring that these are completed and signed;

4. Making sure that all production deviations are reported and evaluated and that critical deviations are investigated and the conclusions are recorded;

5. Making sure that production facilities are clean and when appropriate disinfected;

6. Making sure that the necessary calibrations are performed and records kept;

7. Making sure that the premises and equipment are maintained and records kept;

8. Making sure that validation protocols and reports are reviewed and approved;

9. Evaluating proposed changes in product, process or equipment; and

10. Making sure that new and, when appropriate, modified facilities and equipment are qualified.

2.5 Internal Audits (Self Inspection)

2.50 In order to verify compliance with the principles of GMP for APIs, regular internal audits should be performed in accordance with an approved schedule.

2.51 Audit findings and corrective actions should be documented and brought to the attention of responsible management of the firm. Agreed corrective actions should be completed in a timely and effective manner.

2.6 Product Quality Review

2.60 Regular quality reviews of APIs should be conducted with the objective of verifying the consistency of the process. Such reviews should normally be conducted and documented annually and should include at least:

- A review of critical in-process control and critical API test results;
- A review of all batches that failed to meet established specification(s);

- A review of all critical deviations or non-conformances and related investigations;
- A review of any changes carried out to the processes or analytical methods;
- A review of results of the stability monitoring program;
- A review of all quality-related returns, complaints and recalls; and
- A review of adequacy of corrective actions.

2.61 The result of this review should be evaluated and an assessment made of whether corrective action or any revalidation should be undertaken. Reasons for such corrective action should be documented. Agreed corrective actions should be completed in a timely and effective manner.

3. PERSONNEL

3.1 Personnel Qualifications

3.10 There should be an adequate number of personnel qualified by appropriate education, training and/or experience to perform and supervise the manufacture of intermediates and APIs.

3.11 The responsibilities of all personnel engaged in the manufacture of intermediates and APIs should be specified in writing.

3.12 Training should be regularly conducted by qualified individuals and should cover, at a minimum, the particular operations that the employee performs and GMP as it relates to the employee's functions. Records of training should be maintained. Training should be periodically assessed.

3.2 Personnel Hygiene

3.20 Personnel should practice good sanitation and health habits.

3.21 Personnel should wear clean clothing suitable for the manufacturing activity with which they are involved and this clothing should be changed when appropriate. Additional protective apparel, such as head, face, hand, and arm coverings, should be worn when necessary, to protect intermediates and APIs from contamination.

3.22 Personnel should avoid direct contact with intermediates or APIs.

3.23 Smoking, eating, drinking, chewing and the storage of food should be restricted to certain designated areas separate from the manufacturing areas.

3.24 Personnel suffering from an infectious disease or having open lesions on the exposed surface of the body should not engage in activities that could result in compromising the quality of APIs. Any person shown at any time (either by medical examination or supervisory observation) to have an apparent illness or open lesions should be excluded from activities where the health condition could adversely affect the quality of the APIs until the condition is corrected or qualified

medical personnel determine that the person's inclusion would not jeopardize the safety or quality of the APIs.

3.3 Consultants

3.30 Consultants advising on the manufacture and control of intermediates or APIs should have sufficient education, training, and experience, or any combination thereof, to advise on the subject for which they are retained.

3.31 Records should be maintained stating the name, address, qualifications, and type of service provided by these consultants.

4. BUILDINGS AND FACILITIES

4.1 Design and Construction

4.10 Buildings and facilities used in the manufacture of intermediates and APIs should be located, designed, and constructed to facilitate cleaning, maintenance, and operations as appropriate to the type and stage of manufacture. Facilities should also be designed to minimize potential contamination. Where microbiological specifications have been established for the intermediate or API, facilities should also be designed to limit exposure to objectionable microbiological contaminants as appropriate.

4.11 Buildings and facilities should have adequate space for the orderly placement of equipment and materials to prevent mix-ups and contamination.

4.12 Where the equipment itself (e.g., closed or contained systems) provides adequate protection of the material, such equipment can be located outdoors.

4.13 The flow of materials and personnel through the building or facilities should be designed to prevent mix-ups or contamination.

4.14 There should be defined areas or other control systems for the following activities:

- Receipt, identification, sampling, and quarantine of incoming materials, pending release or rejection;
- Quarantine before release or rejection of intermediates and APIs;
- Sampling of intermediates and APIs;
- Holding rejected materials before further disposition (e.g., return, reprocessing or destruction);
- Storage of released materials;
- Production operations;
- Packaging and labelling operations; and
- Laboratory operations.

4.15 Adequate, clean washing and toilet facilities should be provided for personnel. These washing facilities should be equipped with hot and cold water as appropriate, soap or detergent, air driers or single service towels. The washing

and toilet facilities should be separate from, but easily accessible to, manufacturing areas. Adequate facilities for showering and/or changing clothes should be provided, when appropriate.

4.16 Laboratory areas/operations should normally be separated from production areas. Some laboratory areas, in particular those used for in-process controls, can be located in production areas, provided the operations of the production process do not adversely affect the accuracy of the laboratory measurements, and the laboratory and its operations do not adversely affect the production process or intermediate or API.

4.2 Utilities

4.20 All utilities that could impact on product quality (e.g. steam, gases, compressed air, and heating, ventilation and air conditioning) should be qualified and appropriately monitored and action should be taken when limits are exceeded. Drawings for these utility systems should be available.

4.21 Adequate ventilation, air filtration and exhaust systems should be provided, where appropriate. These systems should be designed and constructed to minimise risks of contamination and cross-contamination and should include equipment for control of air pressure, microorganisms (if appropriate), dust, humidity, and temperature, as appropriate to the stage of manufacture. Particular attention should be given to areas where APIs are exposed to the environment.

4.22 If air is recirculated to production areas, appropriate measures should be taken to control risks of contamination and cross-contamination.

4.23 Permanently installed pipework should be appropriately identified. This can be accomplished by identifying individual lines, documentation, computer control systems, or alternative means. Pipework should be located to avoid risks of contamination of the intermediate or API.

4.24 Drains should be of adequate size and should be provided with an air break or a suitable device to prevent back-siphonage, when appropriate.

4.3 Water

4.30 Water used in the manufacture of APIs should be demonstrated to be suitable for its intended use.

4.31 Unless otherwise justified, process water should, at a minimum, meet World Health Organization (WHO) guidelines for drinking (potable) water quality.

4.32 If drinking (potable) water is insufficient to assure API quality, and tighter chemical and/or microbiological water quality specifications are called for, appropriate specifications for physical/chemical attributes, total microbial counts, objectionable organisms and/or endotoxins should be established.

4.33 Where water used in the process is treated by the manufacturer to achieve a defined quality, the treatment process should be validated and monitored with appropriate action limits.

4.34 Where the manufacturer of a non-sterile API either intends or claims that it is suitable for use in further processing to produce a sterile drug (medicinal) product, water used in the final isolation and purification steps should be monitored and controlled for total microbial counts, objectionable organisms, and endotoxins.

4.4 Containment

4.40 Dedicated production areas, which can include facilities, air handling equipment and/or process equipment, should be employed in the production of highly sensitizing materials, such as penicillins or cephalosporins.

4.41 Dedicated production areas should also be considered when material of an infectious nature or high pharmacological activity or toxicity is involved (e.g., certain steroids or cytotoxic anti-cancer agents) unless validated inactivation and/or cleaning procedures are established and maintained.

4.42 Appropriate measures should be established and implemented to prevent cross-contamination from personnel, materials, etc. moving from one dedicated area to another.

4.43 Any production activities (including weighing, milling, or packaging) of highly toxic non-pharmaceutical materials such as herbicides and pesticides should not be conducted using the buildings and/or equipment being used for the production of APIs. Handling and storage of these highly toxic non-pharmaceutical materials should be separate from APIs.

4.5 Lighting

4.50 Adequate lighting should be provided in all areas to facilitate cleaning, maintenance, and proper operations.

4.6 Sewage and Refuse

4.60 Sewage, refuse, and other waste (e.g., solids, liquids, or gaseous by-products from manufacturing) in and from buildings and the immediate surrounding area should be disposed of in a safe, timely, and sanitary manner. Containers and/or pipes for waste material should be clearly identified.

4.7 Sanitation and Maintenance

4.70 Buildings used in the manufacture of intermediates and APIs should be properly maintained and repaired and kept in a clean condition.

4.71 Written procedures should be established assigning responsibility for sanitation and describing the cleaning schedules, methods, equipment, and materials to be used in cleaning buildings and facilities.

4.72 When necessary, written procedures should also be established for the use of suitable rodenticides, insecticides, fungicides, fumigating agents, and cleaning and sanitizing agents to prevent the contamination of equipment, raw materials, packaging/labelling materials, intermediates, and APIs.

5. PROCESS EQUIPMENT

5.1 Design and Construction

5.10 Equipment used in the manufacture of intermediates and APIs should be of appropriate design and adequate size, and suitably located for its intended use, cleaning, sanitization (where appropriate), and maintenance.

5.11 Equipment should be constructed so that surfaces that contact raw materials, intermediates, or APIs do not alter the quality of the intermediates and APIs beyond the official or other established specifications.

5.12 Production equipment should only be used within its qualified operating range.

5.13 Major equipment (e.g., reactors, storage containers) and permanently installed processing lines used during the production of an intermediate or API should be appropriately identified.

5.14 Any substances associated with the operation of equipment, such as lubricants, heating fluids or coolants, should not contact intermediates or APIs so as to alter their quality beyond the official or other established specifications. Any deviations from this should be evaluated to ensure that there are no detrimental effects upon the fitness for purpose of the material. Wherever possible, food grade lubricants and oils should be used.

5.15 Closed or contained equipment should be used whenever appropriate. Where open equipment is used, or equipment is opened, appropriate precautions should be taken to minimize the risk of contamination.

5.16 A set of current drawings should be maintained for equipment and critical installations (e.g., instrumentation and utility systems).

5.2 Equipment Maintenance and Cleaning

5.20 Schedules and procedures (including assignment of responsibility) should be established for the preventative maintenance of equipment.

5.21 Written procedures should be established for cleaning of equipment and its subsequent release for use in the manufacture of intermediates and APIs. Cleaning procedures should contain sufficient details to enable operators to clean each type of equipment in a reproducible and effective manner. These procedures should include:

- Assignment of responsibility for cleaning of equipment;
- Cleaning schedules, including, where appropriate, sanitizing schedules;

- A complete description of the methods and materials, including dilution of cleaning agents used to clean equipment;
- When appropriate, instructions for disassembling and reassembling each article of equipment to ensure proper cleaning;
- Instructions for the removal or obliteration of previous batch identification;
- Instructions for the protection of clean equipment from contamination prior to use;
- Inspection of equipment for cleanliness immediately before use, if practical; and
- Establishing the maximum time that may elapse between the completion of processing and equipment cleaning, when appropriate.

5.22 Equipment and utensils should be cleaned, stored, and, where appropriate, sanitized or sterilized to prevent contamination or carry-over of a material that would alter the quality of the intermediate or API beyond the official or other established specifications.

5.23 Where equipment is assigned to continuous production or campaign production of successive batches of the same intermediate or API, equipment should be cleaned at appropriate intervals to prevent build-up and carry-over of contaminants (e.g. degradants or objectionable levels of micro-organisms).

5.24 Non-dedicated equipment should be cleaned between production of different materials to prevent cross-contamination.

5.25 Acceptance criteria for residues and the choice of cleaning procedures and cleaning agents should be defined and justified.

5.26 Equipment should be identified as to its contents and its cleanliness status by appropriate means.

5.3 Calibration

5.30 Control, weighing, measuring, monitoring and test equipment that is critical for assuring the quality of intermediates or APIs should be calibrated according to written procedures and an established schedule.

5.31 Equipment calibrations should be performed using standards traceable to certified standards, if existing.

5.32 Records of these calibrations should be maintained.

5.33 The current calibration status of critical equipment should be known and verifiable.

5.34 Instruments that do not meet calibration criteria should not be used.

5.35 Deviations from approved standards of calibration on critical instruments should be investigated to determine if these could have had an impact on the quality of

the intermediate(s) or API(s) manufactured using this equipment since the last successful calibration.

5.4 Computerized Systems

5.40 GMP related computerized systems should be validated. The depth and scope of validation depends on the diversity, complexity and criticality of the computerized application.

5.41 Appropriate installation qualification and operational qualification should demonstrate the suitability of computer hardware and software to perform assigned tasks.

5.42 Commercially available software that has been qualified does not require the same level of testing. If an existing system was not validated at time of installation, a retrospective validation could be conducted if appropriate documentation is available.

5.43 Computerized systems should have sufficient controls to prevent unauthorized access or changes to data. There should be controls to prevent omissions in data (e.g. system turned off and data not captured). There should be a record of any data change made, the previous entry, who made the change, and when the change was made.

5.44 Written procedures should be available for the operation and maintenance of computerized systems.

5.45 Where critical data are being entered manually, there should be an additional check on the accuracy of the entry. This can be done by a second operator or by the system itself.

5.46 Incidents related to computerized systems that could affect the quality of intermediates or APIs or the reliability of records or test results should be recorded and investigated.

5.47 Changes to the computerized system should be made according to a change procedure and should be formally authorized, documented and tested. Records should be kept of all changes, including modifications and enhancements made to the hardware, software and any other critical component of the system. These records should demonstrate that the system is maintained in a validated state.

5.48 If system breakdowns or failures would result in the permanent loss of records, a back-up system should be provided. A means of ensuring data protection should be established for all computerized systems.

5.49 Data can be recorded by a second means in addition to the computer system.

6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.1 Documentation System and Specifications

6.10 All documents related to the manufacture of intermediates or APIs should be prepared, reviewed, approved and distributed according to written procedures. Such documents can be in paper or electronic form.

6.11 The issuance, revision, superseding and withdrawal of all documents should be controlled with maintenance of revision histories.

6.12 A procedure should be established for retaining all appropriate documents (e.g., development history reports, scale-up reports, technical transfer reports, process validation reports, training records, production records, control records, and distribution records). The retention periods for these documents should be specified.

6.13 All production, control, and distribution records should be retained for at least 1 year after the expiry date of the batch. For APIs with retest dates, records should be retained for at least 3 years after the batch is completely distributed.

6.14 When entries are made in records, these should be made indelibly in spaces provided for such entries, directly after performing the activities, and should identify the person making the entry. Corrections to entries should be dated and signed and leave the original entry still readable.

6.15 During the retention period, originals or copies of records should be readily available at the establishment where the activities described in such records occurred. Records that can be promptly retrieved from another location by electronic or other means are acceptable.

6.16 Specifications, instructions, procedures, and records can be retained either as originals or as true copies such as photocopies, microfilm, microfiche, or other accurate reproductions of the original records. Where reduction techniques such as microfilming or electronic records are used, suitable retrieval equipment and a means to produce a hard copy should be readily available.

6.17 Specifications should be established and documented for raw materials, intermediates where necessary, APIs, and labelling and packaging materials. In addition, specifications may be appropriate for certain other materials, such as process aids, gaskets, or other materials used during the production of intermediates or APIs that could critically impact on quality. Acceptance criteria should be established and documented for in-process controls.

6.18 If electronic signatures are used on documents, they should be authenticated and secure.

6.2 Equipment Cleaning and Use Record

6.20 Records of major equipment use, cleaning, sanitization and/or sterilization and maintenance should show the date, time (if appropriate), product, and batch number of each batch processed in the equipment, and the person who performed the cleaning and maintenance.

6.21 If equipment is dedicated to manufacturing one intermediate or API, then individual equipment records are not necessary if batches of the intermediate or API follow in traceable sequence. In cases where dedicated equipment is employed, the records of cleaning, maintenance, and use can be part of the batch record or maintained separately.

6.3 Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging Materials

6.30 Records should be maintained including:

- The name of the manufacturer, identity and quantity of each shipment of each batch of raw materials, intermediates or labelling and packaging materials for API's; the name of the supplier; the supplier's control number(s), if known, or other identification number; the number allocated on receipt; and the date of receipt;
- The results of any test or examination performed and the conclusions derived from this;
- Records tracing the use of materials;
- Documentation of the examination and review of API labelling and packaging materials for conformity with established specifications; and
- The final decision regarding rejected raw materials, intermediates or API labelling and packaging materials.

6.31 Master (approved) labels should be maintained for comparison to issued labels.

6.4 Master Production Instructions (Master Production and Control Records)

6.40 To ensure uniformity from batch to batch, master production instructions for each intermediate and API should be prepared, dated, and signed by one person and independently checked, dated, and signed by a person in the quality unit(s).

6.41 Master production instructions should include:

- The name of the intermediate or API being manufactured and an identifying document reference code, if applicable;
- A complete list of raw materials and intermediates designated by names or codes sufficiently specific to identify any special quality characteristics;
- An accurate statement of the quantity or ratio of each raw material or intermediate to be used, including the unit of measure. Where the quantity is not fixed, the calculation for each batch size or rate of production should be included. Variations to quantities should be provided they are justified;
- The production location and major production equipment to be used;
- Detailed production instructions, including the:
  - sequences to be followed,
  - ranges of process parameters to be used,

- sampling instructions and in-process controls with their acceptance criteria, where appropriate,
- time limits for completion of individual processing steps and/or the total process, where appropiate; and
- expected yield ranges at appropriate phases of processing or time;

- Where appropriate, special notations and precautions to be followed, or cross-references to these; and
- The instructions for storage of the intermediate or API to assure its suitability for use, including the labelling and packaging materials and special storage conditions with time limits, where appropriate.

6.5 Batch Production Records (Batch Production and Control Records)

6.50 Batch production records should be prepared for each intermediate and API and should include complete information relating to the production and control of each batch. The batch production record should be checked before issuance to assure that it is the correct version and a legible accurate reproduction of the appropriate master production instruction. If the batch production record is produced from a separate part of the master document, that document should include a reference to the current master production instruction being used.

6.51 These records should be numbered with a unique batch or identification number, dated and signed when issued. In continuous production, the product code together with the date and time can serve as the unique identifier until the final number is allocated.

6.52 Documentation of completion of each significant step in the batch production records (batch production and control records) should include:

- Dates and, when appropriate, times;
- Identity of major equipment (e.g., reactors, driers, mills, etc.) used;
- Specific identification of each batch, including weights, measures, and batch numbers of raw materials, intermediates, or any reprocessed materials used during manufacturing;
- Actual results recorded for critical process parameters;
- Any sampling performed;
- Signatures of the persons performing and directly supervising or checking each critical step in the operation;
- In-process and laboratory test results;
- Actual yield at appropriate phases or times;
- Description of packaging and label for intermediate or API;
- Representative label of API or intermediate if made commercially available;
- Any deviation noted, its evaluation, investigation conducted (if appropriate) or reference to that investigation if stored separately; and
- Results of release testing.

6.53 Written procedures should be established and followed for investigating critical deviations or the failure of a batch of intermediate or API to meet specifications. The investigation should extend to other batches that may have been associated with the specific failure or deviation.

6.6 Laboratory Control Records

6.60 Laboratory control records should include complete data derived from all tests conducted to ensure compliance with established specifications and standards, including examinations and assays, as follows:

- A description of samples received for testing, including the material name or source, batch number or other distinctive code, date sample was taken, and, where appropriate, the quantity and date the sample was received for testing;
- A statement of or reference to each test method used;
- A statement of the weight or measure of sample used for each test as described by the method; data on or cross-reference to the preparation and testing of reference standards, reagents and standard solutions,
- A complete record of all raw data generated during each test, in addition to graphs, charts, and spectra from laboratory instrumentation, properly identified to show the specific material and batch tested;
- A record of all calculations performed in connection with the test, including, for example, units of measure, conversion factors, and equivalency factors;
- A statement of the test results and how they compare with established acceptance criteria;
- The signature of the person who performed each test and the date(s) the tests were performed; and
- The date and signature of a second person showing that the original records have been reviewed for accuracy, completeness, and compliance with established standards.

6.61 Complete records should also be maintained for:

- Any modifications to an established analytical method,
- Periodic calibration of laboratory instruments, apparatus, gauges, and recording devices;
- All stability testing performed on APIs; and
- Out-of-specification (OOS) investigations.

6.7 Batch Production Record Review

6.70 Written procedures should be established and followed for the review and approval of batch production and laboratory control records, including packaging and labelling, to determine compliance of the intermediate or API with established specifications before a batch is released or distributed.

6.71 Batch production and laboratory control records of critical process steps should be reviewed and approved by the quality unit(s) before an API batch is released or distributed. Production and laboratory control records of non-critical process

steps can be reviewed by qualified production personnel or other units following procedures approved by the quality unit(s).

6.72 All deviation, investigation, and OOS reports should be reviewed as part of the batch record review before the batch is released.

6.73 The quality unit(s) can delegate to the production unit the responsibility and authority for release of intermediates, except for those shipped outside the control of the manufacturing company.

7. MATERIALS MANAGEMENT

7.1 General Controls

7.10 There should be written procedures describing the receipt, identification, quarantine, storage, handling, sampling, testing, and approval or rejection of materials.

7.11 Manufacturers of intermediates and/or APIs should have a system for evaluating the suppliers of critical materials.

7.12 Materials should be purchased against an agreed specification, from a supplier or suppliers approved by the quality unit(s).

7.13 If the supplier of a critical material is not the manufacturer of that material, the name and address of that manufacturer should be known by the intermediate and/or API manufacturer.

7.14 Changing the source of supply of critical raw materials should be treated according to Section 13, Change Control.

7.2 Receipt and Quarantine

7.20 Upon receipt and before acceptance, each container or grouping of containers of materials should be examined visually for correct labelling (including correlation between the name used by the supplier and the in-house name, if these are different), container damage, broken seals and evidence of tampering or contamination. Materials should be held under quarantine until they have been sampled, examined or tested as appropriate, and released for use.

7.21 Before incoming materials are mixed with existing stocks (e.g., solvents or stocks in silos), they should be identified as correct, tested, if appropriate, and released. Procedures should be available to prevent discharging incoming materials wrongly into the existing stock.

7.22 If bulk deliveries are made in non-dedicated tankers, there should be assurance of no cross-contamination from the tanker. Means of providing this assurance could include one or more of the following:

- certificate of cleaning
- testing for trace impurities

- audit of the supplier.

7.23 Large storage containers, and their attendant manifolds, filling and discharge lines should be appropriately identified.

7.24 Each container or grouping of containers (batches) of materials should be assigned and identified with a distinctive code, batch, or receipt number. This number should be used in recording the disposition of each batch. A system should be in place to identify the status of each batch.

7.3 Sampling and Testing of Incoming Production Materials

7.30 At least one test to verify the identity of each batch of material should be conducted, with the exception of the materials described below in 7.32. A supplier's Certificate of Analysis can be used in place of performing other tests, provided that the manufacturer has a system in place to evaluate suppliers.

7.31 Supplier approval should include an evaluation that provides adequate evidence (e.g., past quality history) that the manufacturer can consistently provide material meeting specifications. Full analyses should be conducted on at least three batches before reducing in-house testing. However, as a minimum, a full analysis should be performed at appropriate intervals and compared with the Certificates of Analysis. Reliability of Certificates of Analysis should be checked at regular intervals.

7.32 Processing aids, hazardous or highly toxic raw materials, other special materials, or materials transferred to another unit within the company's control do not need to be tested if the manufacturer's Certificate of Analysis is obtained, showing that these raw materials conform to established specifications. Visual examination of containers, labels, and recording of batch numbers should help in establishing the identity of these materials. The lack of on-site testing for these materials should be justified and documented.

7.33 Samples should be representative of the batch of material from which they are taken. Sampling methods should specify the number of containers to be sampled, which part of the container to sample, and the amount of material to be taken from each container. The number of containers to sample and the sample size should be based upon a sampling plan that takes into consideration the criticality of the material, material variability, past quality history of the supplier, and the quantity needed for analysis.

7.34 Sampling should be conducted at defined locations and by procedures designed to prevent contamination of the material sampled and contamination of other materials.

7.35 Containers from which samples are withdrawn should be opened carefully and subsequently reclosed. They should be marked to indicate that a sample has been taken.

7.4 Storage

7.40 Materials should be handled and stored in a manner to prevent degradation, contamination, and cross-contamination.

7.41 Materials stored in fiber drums, bags, or boxes should be stored off the floor and, when appropriate, suitably spaced to permit cleaning and inspection.

7.42 Materials should be stored under conditions and for a period that have no adverse affect on their quality, and should normally be controlled so that the oldest stock is used first.

7.43 Certain materials in suitable containers can be stored outdoors, provided identifying labels remain legible and containers are appropriately cleaned before opening and use.

7.44 Rejected materials should be identified and controlled under a quarantine system designed to prevent their unauthorised use in manufacturing.

7.5 Re-evaluation

7.50 Materials should be re-evaluated as appropriate to determine their suitability for use (e.g., after prolonged storage or exposure to heat or humidity).

8. PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS

8.1 Production Operations

8.10 Raw materials for intermediate and API manufacturing should be weighed or measured under appropriate conditions that do not affect their suitability for use. Weighing and measuring devices should be of suitable accuracy for the intended use.

8.11 If a material is subdivided for later use in production operations, the container receiving the material should be suitable and should be so identified that the following information is available:

- Material name and/or item code;
- Receiving or control number;
- Weight or measure of material in the new container; and
- Re-evaluation or retest date if appropriate.

8.12 Critical weighing, measuring, or subdividing operations should be witnessed or subjected to an equivalent control. Prior to use, production personnel should verify that the materials are those specified in the batch record for the intended intermediate or API.

8.13 Other critical activities should be witnessed or subjected to an equivalent control.

8.14 Actual yields should be compared with expected yields at designated steps in the production process. Expected yields with appropriate ranges should be established based on previous laboratory, pilot scale, or manufacturing data. Deviations in yield associated with critical process steps should be investigated to determine their impact or potential impact on the resulting quality of affected batches.

8.15 Any deviation should be documented and explained. Any critical deviation should be investigated.

8.16 The processing status of major units of equipment should be indicated either on the individual units of equipment or by appropriate documentation, computer control systems, or alternative means.

8.17 Materials to be reprocessed or reworked should be appropriately controlled to prevent unauthorized use.

8.2 Time Limits

8.20 If time limits are specified in the master production instruction (see 6.41), these time limits should be met to ensure the quality of intermediates and APIs. Deviations should be documented and evaluated. Time limits may be inappropriate when processing to a target value (e.g., pH adjustment, hydrogenation, drying to predetermined specification) because completion of reactions or processing steps are determined by in-process sampling and testing.

8.21 Intermediates held for further processing should be stored under appropriate conditions to ensure their suitability for use.

8.3 In-process Sampling and Controls

8.30 Written procedures should be established to monitor the progress and control the performance of processing steps that cause variability in the quality characteristics of intermediates and APIs. In-process controls and their acceptance criteria should be defined based on the information gained during the development stage or historical data.

8.31 The acceptance criteria and type and extent of testing can depend on the nature of the intermediate or API being manufactured, the reaction or process step being conducted, and the degree to which the process introduces variability in the product's quality. Less stringent in-process controls may be appropriate in early processing steps, whereas tighter controls may be appropriate for later processing steps (e.g., isolation and purification steps).

8.32 Critical in-process controls (and critical process monitoring), including the control points and methods, should be stated in writing and approved by the quality unit(s).

8.33 In-process controls can be performed by qualified production department personnel and the process adjusted without prior quality unit(s) approval if the adjustments are made within pre-established limits approved by the quality unit(s). All tests and results should be fully documented as part of the batch record.

8.34 Written procedures should describe the sampling methods for in-process materials, intermediates, and APIs. Sampling plans and procedures should be based on scientifically sound sampling practices.

8.35 In-process sampling should be conducted using procedures designed to prevent contamination of the sampled material and other intermediates or APIs. Procedures should be established to ensure the integrity of samples after collection.

8.36 Out-of-specification (OOS) investigations are not normally needed for in-process tests that are performed for the purpose of monitoring and/or adjusting the process.

8.4 Blending Batches of Intermediates or APIs

8.40 For the purpose of this document, blending is defined as the process of combining materials within the same specification to produce a homogeneous intermediate or API. In-process mixing of fractions from single batches (e.g., collecting several centrifuge loads from a single crystallization batch) or combining fractions from several batches for further processing is considered to be part of the production process and is not considered to be blending.

8.41 Out-Of-Specification batches should not be blended with other batches for the purpose of meeting specifications. Each batch incorporated into the blend should have been manufactured using an established process and should have been individually tested and found to meet appropriate specifications prior to blending.

8.42 Acceptable blending operations include but are not limited to:

- Blending of small batches to increase batch size
- Blending of tailings (i.e., relatively small quantities of isolated material) from batches of the same intermediate or API to form a single batch.

8.43 Blending processes should be adequately controlled and documented and the blended batch should be tested for conformance to established specifications where appropriate.

8.44 The batch record of the blending process should allow traceability back to the individual batches that make up the blend.

8.45 Where physical attributes of the API are critical (e.g., APIs intended for use in solid oral dosage forms or suspensions), blending operations should be validated to show homogeneity of the combined batch. Validation should include testing of critical attributes (e.g., particle size distribution, bulk density, and tap density) that may be affected by the blending process.

8.46 If the blending could adversely affect stability, stability testing of the final blended batches should be performed.

8.47 The expiry or retest date of the blended batch should be based on the manufacturing date of the oldest tailings or batch in the blend.

8.5 Contamination Control

8.50 Residual materials can be carried over into successive batches of the same intermediate or API if there is adequate control. Examples include residue adhering to the wall of a micronizer, residual layer of damp crystals remaining in

a centrifuge bowl after discharge, and incomplete discharge of fluids or crystals from a processing vessel upon transfer of the material to the next step in the process. Such carryover should not result in the carryover of degradants or microbial contamination that may adversely alter the established API impurity profile.

8.51 Production operations should be conducted in a manner that will prevent contamination of intermediates or APIs by other materials.

8.52 Precautions to avoid contamination should be taken when APIs are handled after purification.

9. PACKAGING AND IDENTIFICATION LABELLING OF APIS AND INTERMEDIATES

9.1 General

9.10 There should be written procedures describing the receipt, identification, quarantine, sampling, examination and/or testing and release, and handling of packaging and labelling materials.

9.11 Packaging and labelling materials should conform to established specifications. Those that do not comply with such specifications should be rejected to prevent their use in operations for which they are unsuitable.

9.12 Records should be maintained for each shipment of labels and packaging materials showing receipt, examination, or testing, and whether accepted or rejected.

9.2 Packaging Materials

9.20 Containers should provide adequate protection against deterioration or contamination of the intermediate or API that may occur during transportation and recommended storage.

9.21 Containers should be clean and, where indicated by the nature of the intermediate or API, sanitized to ensure that they are suitable for their intended use. These containers should not be reactive, additive, or absorptive so as to alter the quality of the intermediate or API beyond the specified limits.

9.22 If containers are re-used, they should be cleaned in accordance with documented procedures and all previous labels should be removed or defaced.

9.3 Label Issuance and Control

9.30 Access to the label storage areas should be limited to authorised personnel.

9.31 Procedures should be used to reconcile the quantities of labels issued, used, and returned and to evaluate discrepancies found between the number of containers labelled and the number of labels issued. Such discrepancies should be investigated, and the investigation should be approved by the quality unit(s).

9.32 All excess labels bearing batch numbers or other batch-related printing should be destroyed. Returned labels should be maintained and stored in a manner that prevents mix-ups and provides proper identification.

9.33 Obsolete and out-dated labels should be destroyed.

9.34 Printing devices used to print labels for packaging operations should be controlled to ensure that all imprinting conforms to the print specified in the batch production record.

9.35 Printed labels issued for a batch should be carefully examined for proper identity and conformity to specifications in the master production record. The results of this examination should be documented.

9.36 A printed label representative of those used should be included in the batch production record.

9.4 Packaging and Labelling Operations

9.40 There should be documented procedures designed to ensure that correct packaging materials and labels are used.

9.41 Labelling operations should be designed to prevent mix-ups. There should be physical or spatial separation from operations involving other intermediates or APIs.

9.42 Labels used on containers of intermediates or APIs should indicate the name or identifying code, the batch number of the product, and storage conditions, when such information is critical to assure the quality of intermediate or API.

9.43 If the intermediate or API is intended to be transferred outside the control of the manufacturer's material management system, the name and address of the manufacturer, quantity of contents, and special transport conditions and any special legal requirements should also be included on the label. For intermediates or APIs with an expiry date, the expiry date should be indicated on the label and Certificate of Analysis. For intermediates or APIs with a retest date, the retest date should be indicated on the label and/or Certificate of Analysis.

9.44 Packaging and labelling facilities should be inspected immediately before use to ensure that all materials not needed for the next packaging operation have been removed. This examination should be documented in the batch production records, the facility log, or other documentation system.

9.45 Packaged and labelled intermediates or APIs should be examined to ensure that containers and packages in the batch have the correct label. This examination should be part of the packaging operation. Results of these examinations should be recorded in the batch production or control records.

9.46 Intermediate or API containers that are transported outside of the manufacturer's control should be sealed in a manner such that, if the seal is breached or missing, the recipient will be alerted to the possibility that the contents may have been altered.

10. STORAGE AND DISTRIBUTION

10.1 Warehousing Procedures

10.10 Facilities should be available for the storage of all materials under appropriate conditions (e.g. controlled temperature and humidity when necessary). Records should be maintained of these conditions if they are critical for the maintenance of material characteristics.

10.11 Unless there is an alternative system to prevent the unintentional or unauthorised use of quarantined, rejected, returned, or recalled materials, separate storage areas should be assigned for their temporary storage until the decision as to their future use has been taken.

10.2 Distribution Procedures

10.20 APIs and intermediates should only be released for distribution to third parties after they have been released by the quality unit(s). APIs and intermediates can be transferred under quarantine to another unit under the company's control when authorized by the quality unit(s) and if appropriate controls and documentation are in place.

10.21 APIs and intermediates should be transported in a manner that does not adversely affect their quality.

10.22 Special transport or storage conditions for an API or intermediate should be stated on the label.

10.23 The manufacturer should ensure that the contract acceptor (contractor) for transportation of the API or intermediate knows and follows the appropriate transport and storage conditions.

10.24 A system should be in place by which the distribution of each batch of intermediate and/or API can be readily determined to permit its recall.

11. LABORATORY CONTROLS

11.1 General Controls

11.10 The independent quality unit(s) should have at its disposal adequate laboratory facilities.

11.11 There should be documented procedures describing sampling, testing, approval or rejection of materials, and recording and storage of laboratory data. Laboratory records should be maintained in accordance with Section 6.6.

11.12 All specifications, sampling plans, and test procedures should be scientifically sound and appropriate to ensure that raw materials, intermediates, APIs, and labels and packaging materials conform to established standards of quality and/or purity. Specifications and test procedures should be consistent with those included in the registration/filing. There can be specifications in addition to those in the registration/filing. Specifications, sampling plans, and test procedures, including changes to them, should be drafted by the appropriate organizational unit and reviewed and approved by the quality unit(s).

11.13 Appropriate specifications should be established for APIs in accordance with accepted standards and consistent with the manufacturing process. The specifications should include a control of the impurities (e.g. organic impurities, inorganic impurities, and residual solvents). If the API has a specification for microbiological purity, appropriate action limits for total microbial counts and objectionable organisms should be established and met. If the API has a specification for endotoxins, appropriate action limits should be established and met.

11.14 Laboratory controls should be followed and documented at the time of performance. Any departures from the above described procedures should be documented and explained.

11.15 Any out-of-specification result obtained should be investigated and documented according to a procedure. This procedure should require analysis of the data, assessment of whether a significant problem exists, allocation of the tasks for corrective actions, and conclusions. Any resampling and/or retesting after OOS results should be performed according to a documented procedure.

11.16 Reagents and standard solutions should be prepared and labelled following written procedures. “Use by” dates should be applied as appropriate for analytical reagents or standard solutions.

11.17 Primary reference standards should be obtained as appropriate for the manufacture of APIs. The source of each primary reference standard should be documented. Records should be maintained of each primary reference standard’s storage and use in accordance with the supplier’s recommendations. Primary reference standards obtained from an officially recognised source are normally used without testing if stored under conditions consistent with the supplier’s recommendations.

11.18 Where a primary reference standard is not available from an officially recognized source, an “in-house primary standard” should be established. Appropriate

testing should be performed to establish fully the identity and purity of the primary reference standard. Appropriate documentation of this testing should be maintained.

11.19 Secondary reference standards should be appropriately prepared, identified, tested, approved, and stored. The suitability of each batch of secondary reference standard should be determined prior to first use by comparing against a primary reference standard. Each batch of secondary reference standard should be periodically requalified in accordance with a written protocol.

11.2 Testing of Intermediates and APIs

11.20 For each batch of intermediate and API, appropriate laboratory tests should be conducted to determine conformance to specifications.

11.21 An impurity profile describing the identified and unidentified impurities present in a typical batch produced by a specific controlled production process should normally be established for each API. The impurity profile should include the identity or some qualitative analytical designation (e.g. retention time), the range of each impurity observed, and classification of each identified impurity (e.g. inorganic, organic, solvent). The impurity profile is normally dependent upon the production process and origin of the API. Impurity profiles are normally not necessary for APIs from herbal or animal tissue origin. Biotechnology considerations are covered in ICH Guideline Q6B.

11.22 The impurity profile should be compared at appropriate intervals against the impurity profile in the regulatory submission or compared against historical data in order to detect changes to the API resulting from modifications in raw materials, equipment operating parameters, or the production process.

11.23 Appropriate microbiological tests should be conducted on each batch of intermediate and API where microbial quality is specified.

11.3 Validation of Analytical Procedures - see Section 12.

11.4 Certificates of Analysis

11.40 Authentic Certificates of Analysis should be issued for each batch of intermediate or API on request.

11.41 Information on the name of the intermediate or API including where appropriate its grade, the batch number, and the date of release should be provided on the Certificate of Analysis. For intermediates or APIs with an expiry date, the expiry date should be provided on the label and Certificate of Analysis. For intermediates or APIs with a retest date, the retest date should be indicated on the label and/or Certificate of Analysis.

11.42 The Certificate should list each test performed in accordance with compendial or customer requirements, including the acceptance limits, and the numerical results obtained (if test results are numerical).

11.43 Certificates should be dated and signed by authorised personnel of the quality unit(s) and should show the name, address and telephone number of the original manufacturer. Where the analysis has been carried out by a repacker or

reprocessor, the Certificate of Analysis should show the name, address and telephone number of the repacker/reprocessor and a reference to the name of the original manufacturer.

11.44 If new Certificates are issued by or on behalf of repackers/reprocessors, agents or brokers, these Certificates should show the name, address and telephone number of the laboratory that performed the analysis. They should also contain a reference to the name and address of the original manufacturer and to the original batch Certificate, a copy of which should be attached.

11.5 Stability Monitoring of APIs

11.50 A documented, on-going testing program should be designed to monitor the stability characteristics of APIs, and the results should be used to confirm appropriate storage conditions and retest or expiry dates.

11.51 The test procedures used in stability testing should be validated and be stability indicating.

11.52 Stability samples should be stored in containers that simulate the market container. For example, if the API is marketed in bags within fiber drums, stability samples can be packaged in bags of the same material and in smaller-scale drums of similar or identical material composition to the market drums.

11.53 Normally the first three commercial production batches should be placed on the stability monitoring program to confirm the retest or expiry date. However, where data from previous studies show that the API is expected to remain stable for at least two years, fewer than three batches can be used.

11.54 Thereafter, at least one batch per year of API manufactured (unless none is produced that year) should be added to the stability monitoring program and tested at least annually to confirm the stability.

11.55 For APIs with short shelf-lives, testing should be done more frequently. For example, for those biotechnological/biologic and other APIs with shelf-lives of one year or less, stability samples should be obtained and should be tested monthly for the first three months, and at three month intervals after that. When data exist that confirm that the stability of the API is not compromised, elimination of specific test intervals (e.g. 9 month testing) can be considered.

11.56 Where appropriate, the stability storage conditions should be consistent with the ICH guidelines on stability.

11.6 Expiry and Retest Dating

11.60 When an intermediate is intended to be transferred outside the control of the manufacturer's material management system and an expiry or retest date is assigned, supporting stability information should be available (e.g. published data, test results).

11.61 An API expiry or retest date should be based on an evaluation of data derived from stability studies. Common practice is to use a retest date, not an expiration date.

11.62 Preliminary API expiry or retest dates can be based on pilot scale batches if (1) the pilot batches employ a method of manufacture and procedure that simulates the final process to be used on a commercial manufacturing scale; and (2) the quality of the API represents the material to be made on a commercial scale.

11.63 A representative sample should be taken for the purpose of performing a retest.

11.7 Reserve/Retention Samples

11.70 The packaging and holding of reserve samples is for the purpose of potential future evaluation of the quality of batches of API and not for future stability testing purposes.

11.71 Appropriately identified reserve samples of each API batch should be retained for one year after the expiry date of the batch assigned by the manufacturer, or for three years after distribution of the batch, whichever is the longer. For APIs with retest dates, similar reserve samples should be retained for three years after the batch is completely distributed by the manufacturer.

11.72 The reserve sample should be stored in the same packaging system in which the API is stored or in one that is equivalent to or more protective than the marketed packaging system. Sufficient quantities should be retained to conduct at least two full compendial analyses or, when there is no pharmacopoeial monograph, two full specification analyses.

12. VALIDATION

12.1 Validation Policy

12.10 The company's overall policy, intentions, and approach to validation, including the validation of production processes, cleaning procedures, analytical methods, in-process control test procedures, computerized systems, and persons responsible for design, review, approval and documentation of each validation phase, should be documented.

12.11 The critical parameters/attributes should normally be identified during the development stage or from historical data, and the ranges necessary for the reproducible operation should be defined. This should include:

- Defining the API in terms of its critical product attributes;
- Identifying process parameters that could affect the critical quality attributes of the API;
- Determining the range for each critical process parameter expected to be used during routine manufacturing and process control.

12.12 Validation should extend to those operations determined to be critical to the quality and purity of the API.

12.2 Validation Documentation

12.20 A written validation protocol should be established that specifies how validation of a particular process will be conducted. The protocol should be reviewed and approved by the quality unit(s) and other designated units.

12.21 The validation protocol should specify critical process steps and acceptance criteria as well as the type of validation to be conducted (e.g. retrospective, prospective, concurrent) and the number of process runs.

12.22 A validation report that cross-references the validation protocol should be prepared, summarising the results obtained, commenting on any deviations observed, and drawing the appropriate conclusions, including recommending changes to correct deficiencies.

12.23 Any variations from the validation protocol should be documented with appropriate justification.

12.3 Qualification

12.30 Before starting process validation activities, appropriate qualification of critical equipment and ancillary systems should be completed. Qualification is usually carried out by conducting the following activities, individually or combined:

- Design Qualification (DQ): documented verification that the proposed design of the facilities, equipment, or systems is suitable for the intended purpose.
- Installation Qualification (IQ): documented verification that the equipment or systems, as installed or modified, comply with the approved design, the manufacturer's recommendations and/or user requirements.
- Operational Qualification (OQ): documented verification that the equipment or systems, as installed or modified, perform as intended throughout the anticipated operating ranges.
- Performance Qualification (PQ): documented verification that the equipment and ancillary systems, as connected together, can perform effectively and reproducibly based on the approved process method and specifications.

12.4 Approaches to Process Validation

12.40 Process Validation (PV) is the documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce an intermediate or API meeting its predetermined specifications and quality attributes.

12.41 There are three approaches to validation. Prospective validation is the preferred approach, but there are exceptions where the other approaches can be used. These approaches and their applicability are listed below.

12.42 Prospective validation should normally be performed for all API processes as defined in 12.12. Prospective validation performed on an API process should be

completed before the commercial distribution of the final drug product manufactured from that API.

12.43 Concurrent validation can be conducted when data from replicate production runs are unavailable because only a limited number of API batches have been produced, API batches are produced infrequently, or API batches are produced by a validated process that has been modified. Prior to the completion of concurrent validation, batches can be released and used in final drug product for commercial distribution based on thorough monitoring and testing of the API batches.

12.44 An exception can be made for retrospective validation for well established processes that have been used without significant changes to API quality due to changes in raw materials, equipment, systems, facilities, or the production process. This validation approach may be used where:

(1) Critical quality attributes and critical process parameters have been identified;

(2) Appropriate in-process acceptance criteria and controls have been established;

(3) There have not been significant process/product failures attributable to causes other than operator error or equipment failures unrelated to equipment suitability; and

(4) Impurity profiles have been established for the existing API.

12.45 Batches selected for retrospective validation should be representative of all batches made during the review period, including any batches that failed to meet specifications, and should be sufficient in number to demonstrate process consistency. Retained samples can be tested to obtain data to retrospectively validate the process.

12.5 Process Validation Program

12.50 The number of process runs for validation should depend on the complexity of the process or the magnitude of the process change being considered. For prospective and concurrent validation, three consecutive successful production batches should be used as a guide, but there may be situations where additional process runs are warranted to prove consistency of the process (e.g., complex API processes or API processes with prolonged completion times). For retrospective validation, generally data from ten to thirty consecutive batches should be examined to assess process consistency, but fewer batches can be examined if justified.

12.51 Critical process parameters should be controlled and monitored during process validation studies. Process parameters unrelated to quality, such as variables controlled to minimize energy consumption or equipment use, need not be included in the process validation.

12.52 Process validation should confirm that the impurity profile for each API is within the limits specified. The impurity profile should be comparable to or better than

historical data and, where applicable, the profile determined during process development or for batches used for pivotal clinical and toxicological studies.

12.6 Periodic Review of Validated Systems

12.60 Systems and processes should be periodically evaluated to verify that they are still operating in a valid manner. Where no significant changes have been made to the system or process, and a quality review confirms that the system or process is consistently producing material meeting its specifications, there is normally no need for revalidation.

12.7 Cleaning Validation

12.70 Cleaning procedures should normally be validated. In general, cleaning validation should be directed to situations or process steps where contamination or carryover of materials poses the greatest risk to API quality. For example, in early production it may be unnecessary to validate equipment cleaning procedures where residues are removed by subsequent purification steps.

12.71 Validation of cleaning procedures should reflect actual equipment usage patterns. If various APIs or intermediates are manufactured in the same equipment and the equipment is cleaned by the same process, a representative intermediate or API can be selected for cleaning validation. This selection should be based on the solubility and difficulty of cleaning and the calculation of residue limits based on potency, toxicity, and stability.

12.72 The cleaning validation protocol should describe the equipment to be cleaned, procedures, materials, acceptable cleaning levels, parameters to be monitored and controlled, and analytical methods. The protocol should also indicate the type of samples to be obtained and how they are collected and labelled.

12.73 Sampling should include swabbing, rinsing, or alternative methods (e.g., direct extraction), as appropriate, to detect both insoluble and soluble residues. The sampling methods used should be capable of quantitatively measuring levels of residues remaining on the equipment surfaces after cleaning. Swab sampling may be impractical when product contact surfaces are not easily accessible due to equipment design and/or process limitations (e.g., inner surfaces of hoses, transfer pipes, reactor tanks with small ports or handling toxic materials, and small intricate equipment such as micronizers and microfluidizers).

12.74 Validated analytical methods having sensitivity to detect residues or contaminants should be used. The detection limit for each analytical method should be sufficiently sensitive to detect the established acceptable level of the residue or contaminant. The method's attainable recovery level should be established. Residue limits should be practical, achievable, verifiable and based on the most deleterious residue. Limits can be established based on the minimum known pharmacological, toxicological, or physiological activity of the API or its most deleterious component.

12.75 Equipment cleaning/sanitization studies should address microbiological and endotoxin contamination for those processes where there is a need to reduce total microbiological count or endotoxins in the API, or other processes where

such contamination could be of concern (e.g., non-sterile APIs used to manufacture sterile products).

12.76 Cleaning procedures should be monitored at appropriate intervals after validation to ensure that these procedures are effective when used during routine production. Equipment cleanliness can be monitored by analytical testing and visual examination, where feasible. Visual inspection can allow detection of gross contamination concentrated in small areas that could otherwise go undetected by sampling and/or analysis.

12.8 Validation of Analytical Methods

12.80 Analytical methods should be validated unless the method employed is included in the relevant pharmacopoeia or other recognised standard reference. The suitability of all testing methods used should nonetheless be verified under actual conditions of use and documented.

12.81 Methods should be validated to include consideration of characteristics included within the ICH guidelines on validation of analytical methods. The degree of analytical validation performed should reflect the purpose of the analysis and the stage of the API production process.

12.82 Appropriate qualification of analytical equipment should be considered before starting validation of analytical methods.

12.83 Complete records should be maintained of any modification of a validated analytical method. Such records should include the reason for the modification and appropriate data to verify that the modification produces results that are as accurate and reliable as the established method.

13. CHANGE CONTROL

13.10 A formal change control system should be established to evaluate all changes that may affect the production and control of the intermediate or API.

13.11 Written procedures should provide for the identification, documentation, appropriate review, and approval of changes in raw materials, specifications, analytical methods, facilities, support systems, equipment (including computer hardware), processing steps, labelling and packaging materials, and computer software.

13.12 Any proposals for GMP relevant changes should be drafted, reviewed, and approved by the appropriate organisational units, and reviewed and approved by the quality unit(s).

13.13 The potential impact of the proposed change on the quality of the intermediate or API should be evaluated. A classification procedure may help in determining the level of testing, validation, and documentation needed to justify changes to a validated process. Changes can be classified (e.g. as minor or major) depending on the nature and extent of the changes, and the effects these changes may impart on the process. Scientific judgement should determine what additional

testing and validation studies are appropriate to justify a change in a validated process.

13.14 When implementing approved changes, measures should be taken to ensure that all documents affected by the changes are revised.

13.15 After the change has been implemented, there should be an evaluation of the first batches produced or tested under the change.

13.16 The potential for critical changes to affect established retest or expiry dates should be evaluated. If necessary, samples of the intermediate or API produced by the modified process can be placed on an accelerated stability program and/or can be added to the stability monitoring program.

13.17 Current dosage form manufacturers should be notified of changes from established production and process control procedures that can impact the quality of the API.

14. REJECTION AND RE-USE OF MATERIALS

14.1 Rejection

14.10 Intermediates and APIs failing to meet established specifications should be identified as such and quarantined. These intermediates or APIs can be reprocessed or reworked as described below. The final disposition of rejected materials should be recorded.

14.2 Reprocessing

14.20 Introducing an intermediate or API, including one that does not conform to standards or specifications, back into the process and reprocessing by repeating a crystallization step or other appropriate chemical or physical manipulation steps (e.g., distillation, filtration, chromatography, milling) that are part of the established manufacturing process is generally considered acceptable. However, if such reprocessing is used for a majority of batches, such reprocessing should be included as part of the standard manufacturing process.

14.21 Continuation of a process step after an in-process control test has shown that the step is incomplete is considered to be part of the normal process. This is not considered to be reprocessing.

14.22 Introducing unreacted material back into a process and repeating a chemical reaction is considered to be reprocessing unless it is part of the established process. Such reprocessing should be preceded by careful evaluation to ensure that the quality of the intermediate or API is not adversely impacted due to the potential formation of by-products and over-reacted materials.

14.3 Reworking

14.30 Before a decision is taken to rework batches that do not conform to established standards or specifications, an investigation into the reason for non-conformance should be performed.

14.31 Batches that have been reworked should be subjected to appropriate evaluation, testing, stability testing if warranted, and documentation to show that the reworked product is of equivalent quality to that produced by the original process. Concurrent validation is often the appropriate validation approach for rework procedures. This allows a protocol to define the rework procedure, how it will be carried out, and the expected results. If there is only one batch to be reworked, then a report can be written and the batch released once it is found to be acceptable.

14.32 Procedures should provide for comparing the impurity profile of each reworked batch against batches manufactured by the established process. Where routine analytical methods are inadequate to characterize the reworked batch, additional methods should be used.

14.4 Recovery of Materials and Solvents

14.40 Recovery (e.g. from mother liquor or filtrates) of reactants, intermediates, or the API is considered acceptable, provided that approved procedures exist for the recovery and the recovered materials meet specifications suitable for their intended use.

14.41 Solvents can be recovered and reused in the same processes or in different processes, provided that the recovery procedures are controlled and monitored to ensure that solvents meet appropriate standards before reuse or co-mingling with other approved materials.

14.42 Fresh and recovered solvents and reagents can be combined if adequate testing has shown their suitability for all manufacturing processes in which they may be used.

14.43 The use of recovered solvents, mother liquors, and other recovered materials should be adequately documented.

14.5 Returns

14.50 Returned intermediates or APIs should be identified as such and quarantined.

14.51 If the conditions under which returned intermediates or APIs have been stored or shipped before or during their return or the condition of their containers casts doubt on their quality, the returned intermediates or APIs should be reprocessed, reworked, or destroyed, as appropriate.

14.52 Records of returned intermediates or APIs should be maintained. For each return, documentation should include:

- Name and address of the consignee
- Intermediate or API, batch number, and quantity returned

- Reason for return
- Use or disposal of the returned intermediate or API

15. COMPLAINTS AND RECALLS

15.10 All quality related complaints, whether received orally or in writing, should be recorded and investigated according to a written procedure.

15.11 Complaint records should include:

- Name and address of complainant;
- Name (and, where appropriate, title) and phone number of person submitting the complaint;
- Complaint nature (including name and batch number of the API);
- Date complaint is received;
- Action initially taken (including dates and identity of person taking the action);
- Any follow-up action taken;
- Response provided to the originator of complaint (including date response sent); and
- Final decision on intermediate or API batch or lot.

15.12 Records of complaints should be retained in order to evaluate trends, product-related frequencies, and severity with a view to taking additional, and if appropriate, immediate corrective action.

15.13 There should be a written procedure that defines the circumstances under which a recall of an intermediate or API should be considered.

15.14 The recall procedure should designate who should be involved in evaluating the information, how a recall should be initiated, who should be informed about the recall, and how the recalled material should be treated.

15.15 In the event of a serious or potentially life-threatening situation, local, national, and/or international authorities should be informed and their advice sought.

16. CONTRACT MANUFACTURERS (INCLUDING LABORATORIES)

16.10 All contract manufacturers (including laboratories) should comply with the GMP defined in this Guide. Special consideration should be given to the prevention of cross-contamination and to maintaining traceability.

16.11 Contract manufacturers (including laboratories) should be evaluated by the contract giver to ensure GMP compliance of the specific operations occurring at the contract sites.

16.12 There should be a written and approved contract or formal agreement between the contract giver and the contract acceptor that defines in detail the GMP responsibilities, including the quality measures, of each party.

16.13 The contract should permit the contract giver to audit the contract acceptor's facilities for compliance with GMP.

16.14 Where subcontracting is allowed, the contract acceptor should not pass to a third party any of the work entrusted to him under the contract without the contract giver's prior evaluation and approval of the arrangements.

16.15 Manufacturing and laboratory records should be kept at the site where the activity occurs and be readily available.

16.16 Changes in the process, equipment, test methods, specifications, or other contractual requirements should not be made unless the contract giver is informed and approves the changes.

17. AGENTS, BROKERS, TRADERS, DISTRIBUTORS, REPACKERS AND RELABELLERS

17.1 Applicability

17.10 This section applies to any party other than the original manufacturer who may trade and/or take possession, repack, relabel, manipulate, distribute or store an API or intermediate.

17.11 All agents, brokers, traders, distributors, repackers, and relabellers should comply with GMP as defined in this Guide.

17.2 Traceability of Distributed APIs and Intermediates

17.20 Agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should maintain complete traceability of APIs and intermediates that they distribute. Documents that should be retained and available include:

- Identity of original manufacturer
- Address of original manufacturer
- Purchase orders
- Bills of lading (transportation documentation)
- Receipt documents
- Name or designation of API or intermediate
- Manufacturer’s batch number
- Transportation and distribution records
- All authentic Certificates of Analysis, including those of the original manufacturer
- Retest or expiry date

17.3 Quality Management

17.30 Agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should establish, document and implement an effective system of managing quality, as specified in Section 2.

17.4 Repackaging, Relabelling and Holding of APIs and Intermediates

17.40 Repackaging, relabelling and holding of APIs and intermediates should be performed under appropriate GMP controls, as stipulated in this Guide, to avoid mix-ups and loss of API or intermediate identity or purity.

17.41 Repackaging should be conducted under appropriate environmental conditions to avoid contamination and cross-contamination.

17.5 Stability

17.50 Stability studies to justify assigned expiration or retest dates should be conducted if the API or intermediate is repackaged in a different type of container than that used by the API or intermediate manufacturer.

17.6 Transfer of Information

17.60 Agents, brokers, distributors, repackers, or relabellers should transfer all quality or regulatory information received from an API or intermediate manufacturer to the customer, and from the customer to the API or intermediate manufacturer.

17.61 The agent, broker, trader, distributor, repacker, or relabeller who supplies the API or intermediate to the customer should provide the name of the original API or intermediate manufacturer and the batch number(s) supplied.

17.62 The agent should also provide the identity of the original API or intermediate manufacturer to regulatory authorities upon request. The original manufacturer can respond to the regulatory authority directly or through its authorized agents, depending on the legal relationship between the authorized agents and the original API or intermediate manufacturer. (In this context "authorized" refers to authorized by the manufacturer.)

17.63 The specific guidance for Certificates of Analysis included in Section 11.4 should be met.

17.7 Handling of Complaints and Recalls

17.70 Agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should maintain records of complaints and recalls, as specified in Section 15, for all complaints and recalls that come to their attention.

17.71 If the situation warrants, the agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should review the complaint with the original API or intermediate manufacturer in order to determine whether any further action, either with other customers who may have received this API or intermediate or with the regulatory authority, or both, should be initiated. The investigation into the cause for the

complaint or recall should be conducted and documented by the appropriate party.

17.72 Where a complaint is referred to the original API or intermediate manufacturer, the record maintained by the agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should include any response received from the original API or intermediate manufacturer (including date and information provided).

17.8 Handling of Returns

17.80 Returns should be handled as specified in Section 14.52. The agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should maintain documentation of returned APIs and intermediates.

18. SPECIFIC GUIDANCE FOR APIs MANUFACTURED BY CELL CULTURE/FERMENTATION

18.1 General

18.10 Section 18 is intended to address specific controls for APIs or intermediates manufactured by cell culture or fermentation using natural or recombinant organisms and that have not been covered adequately in the previous sections. It is not intended to be a stand-alone Section. In general, the GMP principles in the other sections of this document apply. Note that the principles of fermentation for “classical” processes for production of small molecules and for processes using recombinant and non-recombinant organisms for production of proteins and/or polypeptides are the same, although the degree of control will differ. Where practical, this section will address these differences. In general, the degree of control for biotechnological processes used to produce proteins and polypeptides is greater than that for classical fermentation processes.

18.11 The term “biotechnological process” (biotech) refers to the use of cells or organisms that have been generated or modified by recombinant DNA, hybridoma or other technology to produce APIs. The APIs produced by biotechnological processes normally consist of high molecular weight substances, such as proteins and polypeptides, for which specific guidance is given in this Section. Certain APIs of low molecular weight, such as antibiotics, amino acids, vitamins, and carbohydrates, can also be produced by recombinant DNA technology. The level of control for these types of APIs is similar to that employed for classical fermentation.

18.12 The term “classical fermentation” refers to processes that use microorganisms existing in nature and/or modified by conventional methods (e.g. irradiation or chemical mutagenesis) to produce APIs. APIs produced by “classical fermentation” are normally low molecular weight products such as antibiotics, amino acids, vitamins, and carbohydrates.

18.13 Production of APIs or intermediates from cell culture or fermentation involves biological processes such as cultivation of cells or extraction and purification of material from living organisms. Note that there may be additional process steps, such as physicochemical modification, that are part of the manufacturing process. The raw materials used (media, buffer components) may provide the potential for

growth of microbiological contaminants. Depending on the source, method of preparation, and the intended use of the API or intermediate, control of bioburden, viral contamination, and/or endotoxins during manufacturing and monitoring of the process at appropriate stages may be necessary.

18.14 Appropriate controls should be established at all stages of manufacturing to assure intermediate and/or API quality. While this Guide starts at the cell culture/fermentation step, prior steps (e.g. cell banking) should be performed under appropriate process controls. This Guide covers cell culture/fermentation from the point at which a vial of the cell bank is retrieved for use in manufacturing.

18.15 Appropriate equipment and environmental controls should be used to minimize the risk of contamination. The acceptance criteria for quality of the environment and the frequency of monitoring should depend on the step in production and the production conditions (open, closed, or contained systems).

18.16 In general, process controls should take into account:

- Maintenance of the Working Cell Bank (where appropriate);
- Proper inoculation and expansion of the culture;
- Control of the critical operating parameters during fermentation/cell culture;
- Monitoring of the process for cell growth, viability (for most cell culture processes) and productivity where appropriate;
- Harvest and purification procedures that remove cells, cellular debris and media components while protecting the intermediate or API from contamination (particularly of a microbiological nature) and from loss of quality;
- Monitoring of bioburden and, where needed, endotoxin levels at appropriate stages of production; and
- Viral safety concerns as described in ICH Guideline Q5A *Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*.

18.17 Where appropriate, the removal of media components, host cell proteins, other process-related impurities, product-related impurities and contaminants should be demonstrated.

18.2 Cell Bank Maintenance and Record Keeping

18.20 Access to cell banks should be limited to authorized personnel.

18.21 Cell banks should be maintained under storage conditions designed to maintain viability and prevent contamination.

18.22 Records of the use of the vials from the cell banks and storage conditions should be maintained.

18.23 Where appropriate, cell banks should be periodically monitored to determine suitability for use.

18.24 See ICH Guideline Q5D *Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of*

Biotechnological/Biological Products for a more complete discussion of cell banking.

18.3 Cell Culture/Fermentation

18.30 Where aseptic addition of cell substrates, media, buffers, and gases is needed, closed or contained systems should be used where possible. If the inoculation of the initial vessel or subsequent transfers or additions (media, buffers) are performed in open vessels, there should be controls and procedures in place to minimize the risk of contamination.

18.31 Where the quality of the API can be affected by microbial contamination, manipulations using open vessels should be performed in a biosafety cabinet or similarly controlled environment.

18.32 Personnel should be appropriately gowned and take special precautions handling the cultures.

18.33 Critical operating parameters (for example temperature, pH, agitation rates, addition of gases, pressure) should be monitored to ensure consistency with the established process. Cell growth, viability (for most cell culture processes), and, where appropriate, productivity should also be monitored. Critical parameters will vary from one process to another, and for classical fermentation, certain parameters (cell viability, for example) may not need to be monitored.

18.34 Cell culture equipment should be cleaned and sterilized after use. As appropriate, fermentation equipment should be cleaned, and sanitized or sterilized.

18.35 Culture media should be sterilized before use when appropriate to protect the quality of the API.

18.36 There should be appropriate procedures in place to detect contamination and determine the course of action to be taken. This should include procedures to determine the impact of the contamination on the product and those to decontaminate the equipment and return it to a condition to be used in subsequent batches. Foreign organisms observed during fermentation processes should be identified as appropriate and the effect of their presence on product quality should be assessed, if necessary. The results of such assessments should be taken into consideration in the disposition of the material produced.

18.37 Records of contamination events should be maintained.

18.38 Shared (multi-product) equipment may warrant additional testing after cleaning between product campaigns, as appropriate, to minimize the risk of cross-contamination.

18.4 Harvesting, Isolation and Purification

18.40 Harvesting steps, either to remove cells or cellular components or to collect cellular components after disruption, should be performed in equipment and areas designed to minimize the risk of contamination.

18.41 Harvest and purification procedures that remove or inactivate the producing organism, cellular debris and media components (while minimizing degradation, contamination, and loss of quality) should be adequate to ensure that the intermediate or API is recovered with consistent quality.

18.42 All equipment should be properly cleaned and, as appropriate, sanitized after use. Multiple successive batching without cleaning can be used if intermediate or API quality is not compromised.

18.43 If open systems are used, purification should be performed under environmental conditions appropriate for the preservation of product quality.

18.44 Additional controls, such as the use of dedicated chromatography resins or additional testing, may be appropriate if equipment is to be used for multiple products.

18.5 Viral Removal/Inactivation Steps

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

18.51 Viral removal and viral inactivation steps are critical processing steps for some processes and should be performed within their validated parameters.

18.52 Appropriate precautions should be taken to prevent potential viral contamination from pre-viral to post-viral removal/inactivation steps. Therefore, open processing should be performed in areas that are separate from other processing activities and have separate air handling units.

18.53 The same equipment is not normally used for different purification steps. However, if the same equipment is to be used, the equipment should be appropriately cleaned and sanitized before reuse. Appropriate precautions should be taken to prevent potential virus carry-over (e.g. through equipment or environment) from previous steps.

19. APIs FOR USE IN CLINICAL TRIALS

19.1 General

19.10 Not all the controls in the previous sections of this Guide are appropriate for the manufacture of a new API for investigational use during its development. Section 19 provides specific guidance unique to these circumstances.

19.11 The controls used in the manufacture of APIs for use in clinical trials should be consistent with the stage of development of the drug product incorporating the API. Process and test procedures should be flexible to provide for changes as

knowledge of the process increases and clinical testing of a drug product progresses from pre-clinical stages through clinical stages. Once drug development reaches the stage where the API is produced for use in drug products intended for clinical trials, manufacturers should ensure that APIs are manufactured in suitable facilities using appropriate production and control procedures to ensure the quality of the API.

19.2 Quality

19.20 Appropriate GMP concepts should be applied in the production of APIs for use in clinical trials with a suitable mechanism of approval of each batch.

19.21 A quality unit(s) independent from production should be established for the approval or rejection of each batch of API for use in clinical trials.

19.22 Some of the testing functions commonly performed by the quality unit(s) can be performed within other organizational units.

19.23 Quality measures should include a system for testing of raw materials, packaging materials, intermediates, and APIs.

19.24 Process and quality problems should be evaluated.

19.25 Labelling for APIs intended for use in clinical trials should be appropriately controlled and should identify the material as being for investigational use.

19.3 Equipment and Facilities

19.30 During all phases of clinical development, including the use of small-scale facilities or laboratories to manufacture batches of APIs for use in clinical trials, procedures should be in place to ensure that equipment is calibrated, clean and suitable for its intended use.

19.31 Procedures for the use of facilities should ensure that materials are handled in a manner that minimizes the risk of contamination and cross-contamination.

19.4 Control of Raw Materials

19.40 Raw materials used in production of APIs for use in clinical trials should be evaluated by testing, or received with a supplier's analysis and subjected to identity testing. When a material is considered hazardous, a supplier's analysis should suffice.

19.41 In some instances, the suitability of a raw material can be determined before use based on acceptability in small-scale reactions (i.e., use testing) rather than on analytical testing alone.

19.5 Production

19.50 The production of APIs for use in clinical trials should be documented in laboratory notebooks, batch records, or by other appropriate means. These documents should include information on the use of production materials, equipment, processing, and scientific observations.

19.51 Expected yields can be more variable and less defined than the expected yields used in commercial processes. Investigations into yield variations are not expected.

19.6 Validation

19.60 Process validation for the production of APIs for use in clinical trials is normally inappropriate, where a single API batch is produced or where process changes during API development make batch replication difficult or inexact. The combination of controls, calibration, and, where appropriate, equipment qualification assures API quality during this development phase.

19.61 Process validation should be conducted in accordance with Section 12 when batches are produced for commercial use, even when such batches are produced on a pilot or small scale.

19.7 Changes

19.70 Changes are expected during development, as knowledge is gained and the production is scaled up. Every change in the production, specifications, or test procedures should be adequately recorded.

19.8 Laboratory Controls

19.80 While analytical methods performed to evaluate a batch of API for clinical trials may not yet be validated, they should be scientifically sound.

19.81 A system for retaining reserve samples of all batches should be in place. This system should ensure that a sufficient quantity of each reserve sample is retained for an appropriate length of time after approval, termination, or discontinuation of an application.

19.82 Expiry and retest dating as defined in Section 11.6 applies to existing APIs used in clinical trials. For new APIs, Section 11.6 does not normally apply in early stages of clinical trials.

19.9 Documentation

19.90 A system should be in place to ensure that information gained during the development and the manufacture of APIs for use in clinical trials is documented and available.

19.91 The development and implementation of the analytical methods used to support the release of a batch of API for use in clinical trials should be appropriately documented.

19.92 A system for retaining production and control records and documents should be used. This system should ensure that records and documents are retained for an appropriate length of time after the approval, termination, or discontinuation of an application.

20. GLOSSARY

Acceptance Criteria

Numerical limits, ranges, or other suitable measures for acceptance of test results.

Active Pharmaceutical Ingredient (API) ***(or Drug Substance)***

Any substance or mixture of substances intended to be used in the manufacture of a drug (medicinal) product and that, when used in the production of a drug, becomes an active ingredient of the drug product. Such substances are intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease or to affect the structure and function of the body.

API Starting Material

A raw material, intermediate, or an API that is used in the production of an API and that is incorporated as a significant structural fragment into the structure of the API. An API Starting Material can be an article of commerce, a material purchased from one or more suppliers under contract or commercial agreement, or produced in-house. API Starting Materials are normally of defined chemical properties and structure.

Batch (or Lot)

A specific quantity of material produced in a process or series of processes so that it is expected to be homogeneous within specified limits. In the case of continuous production, a batch may correspond to a defined fraction of the production. The batch size can be defined either by a fixed quantity or by the amount produced in a fixed time interval.

Batch Number (or Lot Number)

A unique combination of numbers, letters, and/or symbols that identifies a batch (or lot) and from which the production and distribution history can be determined.

Bioburden

The level and type (e.g. objectionable or not) of micro-organisms that can be present in raw materials, API starting materials, intermediates or APIs. Bioburden should not be considered contamination unless the levels have been exceeded or defined objectionable organisms have been detected.

Calibration

The demonstration that a particular instrument or device produces results within specified limits by comparison with those produced by a reference or traceable standard over an appropriate range of measurements.

Computer System

A group of hardware components and associated software, designed and assembled to perform a specific function or group of functions.

Computerized System

A process or operation integrated with a computer system.

Contamination

The undesired introduction of impurities of a chemical or microbiological nature, or of foreign matter, into or onto a raw material, intermediate, or API during production, sampling, packaging or repackaging, storage or transport.

Contract Manufacturer

A manufacturer performing some aspect of manufacturing on behalf of the original manufacturer.

Critical

Describes a process step, process condition, test requirement, or other relevant parameter or item that must be controlled within predetermined criteria to ensure that the API meets its specification.

Cross-Contamination

Contamination of a material or product with another material or product.

Deviation

Departure from an approved instruction or established standard.

Drug (Medicinal) Product

The dosage form in the final immediate packaging intended for marketing. (Reference Q1A)

Drug Substance

See Active Pharmaceutical Ingredient

Expiry Date (or Expiration Date)

The date placed on the container/labels of an API designating the time during which the API is expected to remain within established shelf life specifications if stored under defined conditions, and after which it should not be used.

Impurity

Any component present in the intermediate or API that is not the desired entity.

Impurity Profile

A description of the identified and unidentified impurities present in an API.

In-Process Control (or Process Control)

Checks performed during production in order to monitor and, if appropriate, to adjust the process and/or to ensure that the intermediate or API conforms to its specifications.

Intermediate

A material produced during steps of the processing of an API that undergoes further molecular change or purification before it becomes an API. Intermediates may or may not be isolated. (Note: this Guide only addresses those intermediates produced after the point that the company has defined as the point at which the production of the API begins.)

Lot

See Batch

Lot Number see Batch Number

See Batch Number

Manufacture

All operations of receipt of materials, production, packaging, repackaging, labelling, relabelling, quality control, release, storage, and distribution of APIs and related controls.

Material

A general term used to denote raw materials (starting materials, reagents, solvents), process aids, intermediates, APIs and packaging and labelling materials.

Mother Liquor

The residual liquid which remains after the crystallization or isolation processes. A mother liquor may contain unreacted materials, intermediates, levels of the API and/or impurities. It may be used for further processing.

Packaging Material

Any material intended to protect an intermediate or API during storage and transport.

Procedure

A documented description of the operations to be performed, the precautions to be taken and measures to be applied directly or indirectly related to the manufacture of an intermediate or API.

Process Aids

Materials, excluding solvents, used as an aid in the manufacture of an intermediate or API that do not themselves participate in a chemical or biological reaction (e.g. filter aid, activated carbon, etc).

Process Control

See In-Process Control

Production

All operations involved in the preparation of an API from receipt of materials through processing and packaging of the API.

Qualification

Action of proving and documenting that equipment or ancillary systems are properly installed, work correctly, and actually lead to the expected results. Qualification is part of validation, but the individual qualification steps alone do not constitute process validation.

Quality Assurance (QA)

The sum total of the organised arrangements made with the object of ensuring that all APIs are of the quality required for their intended use and that quality systems are maintained.

Quality Control (QC)

Checking or testing that specifications are met.

Quality Unit(s)

An organizational unit independent of production which fulfils both Quality Assurance and Quality Control responsibilities. This can be in the form of separate QA and QC units or a single individual or group, depending upon the size and structure of the organization.

Quarantine

The status of materials isolated physically or by other effective means pending a decision on their subsequent approval or rejection.

Raw Material

A general term used to denote starting materials, reagents, and solvents intended for use in the production of intermediates or APIs.

Reference Standard, Primary

A substance that has been shown by an extensive set of analytical tests to be authentic material that should be of high purity. This standard can be: (1) obtained from an officially recognised source, or (2) prepared by independent synthesis, or (3) obtained from existing production material of high purity, or (4) prepared by further purification of existing production material.

Reference Standard, Secondary

A substance of established quality and purity, as shown by comparison to a primary reference standard, used as a reference standard for routine laboratory analysis.

Reprocessing

Introducing an intermediate or API, including one that does not conform to standards or specifications, back into the process and repeating a crystallization step or other appropriate chemical or physical manipulation steps (e.g., distillation, filtration, chromatography, milling) that are part of the established manufacturing process. Continuation of a process step after an in-process control test has shown that the step is incomplete is considered to be part of the normal process, and not reprocessing.

Retest Date

The date when a material should be re-examined to ensure that it is still suitable for use.

Reworking

Subjecting an intermediate or API that does not conform to standards or specifications to one or more processing steps that are different from the established manufacturing process to obtain acceptable quality intermediate or API (e.g., recrystallizing with a different solvent).

Signature (signed)

See definition for signed

Signed (signature)

The record of the individual who performed a particular action or review. This record can be initials, full handwritten signature, personal seal, or authenticated and secure electronic signature.

Solvent

An inorganic or organic liquid used as a vehicle for the preparation of solutions or suspensions in the manufacture of an intermediate or API.

Specification

A list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria that are numerical limits, ranges, or other criteria for the test described. It establishes the set of criteria to which a material should conform to be considered acceptable for its intended use. "Conformance to specification" means that the material, when tested according to the listed analytical procedures, will meet the listed acceptance criteria.

Validation

A documented program that provides a high degree of assurance that a specific process, method, or system will consistently produce a result meeting pre-determined acceptance criteria.

Validation Protocol

A written plan stating how validation will be conducted and defining acceptance criteria. For example, the protocol for a manufacturing process identifies processing equipment, critical process parameters/operating ranges, product characteristics, sampling, test data to be collected, number of validation runs, and acceptable test results.

Yield, Expected

The quantity of material or the percentage of theoretical yield anticipated at any appropriate phase of production based on previous laboratory, pilot scale, or manufacturing data.

Yield, Theoretical

The quantity that would be produced at any appropriate phase of production, based upon the quantity of material to be used, in the absence of any loss or error in actual production.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PE 009-16 (Annexes)
1 February 2022

GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS ANNEXES

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

Editor: PIC/S Secretariat
14 rue du Roveray
CH-1207 Geneva

e-mail: info@picscheme.org
web site: http://www.picscheme.org

ANNEXES

Annex 1 (Manufacture of sterile medicinal products) 1
Principle 1
General 1
Clean room and clean air device classification 2
Clean room and clean air device monitoring 3
Isolator technology 5
Blow/fill/seal technology 6
Terminally sterilised products 6
Aseptic preparation 7
Personnel 7
Premises 8
Equipment 10
Sanitation 10
Processing 10
Sterilisation 13
Sterilisation by heat 13
Moist heat 14
Dry heat 14
Sterilisation by radiation 14
Sterilisation with ethylene oxide 15
Filtration of medicinal products which cannot be sterilised in their final container 16
Finishing of sterile products 16
Quality control 17

Annex 2A
(Manufacture of advanced therapy medicinal products for human use) 19
Scope 19
Principle 23
Part A: General guidance 24
Supplimentary provisions to PIC/S GMP Guide Part I 25
Chapter 1 Pharmaceutical quality system 25
Chapter 2 Personnel 25
Chapter 3 Premises and equipment 26
Chapter 4 Documentation 30
Chapter 5 Production 31
Chapter 6 Quality control 42
Chapter 7 Outsourced activities 47
Chapter 8 Complaints and product recall 48
Part B: Specific guidance on selected product types 49
Common glossary to Annex 2A and 2B 52

Annex 2B
(Manufacture of biological medicinal substances and products for human use) 59
Scope 59
Principle 61
Part A: General guidance 63
Personnel 63
Premises and equipment 63
Animals 66
Documentation 67

Production 67
Starting and raw materials 68
Seed lot and cell bank system 70
Operating principles 71
Quality control 73
Part B: Specific guidance on selected product types 74

Annex 3 (Manufacture of radiopharmaceuticals) 79
Principle 79
Introduction 79
Quality assurance 80
Personnel 81
Premises and equipment 81
Documentation 82
Production 82
Quality control 83
Reference and retention samples 85
Distribution 85
Glossary 85

Annex 4
(Manufacture of veterinary medicinal products other than immunologicals) 86
Manufacture of premixes for medicated feeding stuffs 86
The manufacture of ectoparasiticides 87
The manufacture of veterinary medicinal products containing penicillins 87
Retention of samples 87
Sterile veterinary medicinal products 87

Annex 5 (Manufacture of immunological veterinary medical products) 88
Principle 88
Personnel 88
Premises 89
Equipment 92
Animals and animal houses 93
Disinfection Waste disposal 93
Production 94
Starting materials 94
Quality control 97

Annex 6 (Manufacture of medicinal gases) 98
Principle 98
Manufacture of active substance gases 98
Manufacture of medicinal gases 99
Personnel 99
Premises and equipment 100
Documentation 101
Production 102
Quality control 105
Transportation of packaged gases 106
Glossary 107

Annex 7 (Manufacture of herbal medicinal products) 109
Principle 109
Premises 111
Storage areas 111
Production area 111
Equipment 111
Documentation 111
Specifications for starting materials 111
Processing instructions 113
Quality Control 113

Annex 8 (Sampling of starting and packaging materials) 114
Principle 114
Personnel 114
Starting materials 114
Packaging material 115

Annex 9 (Manufacture of liquids, creams and ointments) 116
Principle 116
Premises and equipment 116
Production 116

Annex 10
(Manufacture of pressurised metered dose aerosol preparations for inhalation) 118
Principle 118
General 118
Premises and equipment 118
Production and quality control 119

Annex 11 (Computerised systems) 120
Principle 120
General 120
Risk management 120
Personnel 120
Suppliers and service providers 120
Project phase 121
Validation 121
Operational phase 122
Data 122
Accuracy checks 122
Data storage 122
Printouts 122
Audit trails 122
Change and configuration management 122
Periodic evaluation 122
Security 123
Incident management 123
Electronic signature 123
Batch release 123
Business continuity 123
Archiving 124
Glossary 124

Annex 12 (Use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products) 125
Introduction 125
Responsibilities 125
Dosimetry 126
Validation of the process 126
Commissioning of the plant 127
General 127
Gamma irradiators 127
Electron beam irradiators 128
Premises 129
Processing 129
Gamma irradiators 130
Electron beam irradiators 130
Documentation 131
Microbiological monitoring 131

Annex 13 (Manufacture of investigational medicinal products) 132
Introduction 132
Scope 133
Pharmaceutical Quality System 134
Personnel 135
Premises and equipment 136
Documentation 136
Production 138
Quality control 142
Release of batches 143
Outsourced operations 145
Complaints 145
Recalls and returns 145
Glossary 146

Annex 14
(Manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma) 149
Glossary 149
Scope 151
Principles 151
Quality management 153
Traceability and post collection measures 154
Premises and equipment 156
Manufacturing 156
Quality control 158
Release of intermediate and finished products 159
Retention of plasma pool samples 159
Disposal of waste 159
Addendum 159

Annex 15 (Qualification and validation) 163
Principle 163
General 163
Organising and Planning for Qualification and Validation 163
Documentation, including VMP 164
Qualification Stages for Equipment, Facilities and Systems 165
Re-qualification 167

Process Validation 167
Verification of Transportation 171
Validation of Packaging 172
Qualification of Utilities 172
Validation of Test Methods 172
Cleaning Validation 173
Change Control 174
Glossary 175

Annex 16 (Authorised person and batch release) 178
Scope 178
General Principles 178
The Process of Certification 179
Relying on GMP Assessments by Third Parties, e.g. Audits 185
Handling of Unexpected Deviations 186
The Release of a Batch 186
Glossary 187
Appendix I 188
Appendix II 189

Annex 17 (Real Time Release Testing and Parametric Release) 190
Principle 190
Scope 190
Real Time Release Testing (RTRT) 190
Parametric Release and Sterilisation 192
Glossary 194

Annex 18 [GMP Guide for active pharmaceutical ingredients]** 196

Annex 19 (Reference and retention samples) 197
Scope 197
Principle 197
Duration of storage 198
Size of reference and retention samples 198
Storage conditions 199
Written agreements 199
Reference samples – General points 199
Retention samples – General points 200
Reference and retention samples for parallel imported / parallel distributed products 200
Reference and retention samples in the case of closedown of a manufacturer 200

Annex 20 (Quality risk management)*** 202
Foreword and scope of application 202
Introduction 202
Scope 204
Principles of quality risk management 204

** The EU first adopted the ICH GMP Guide on APIs as Annex 18 to the EU GMP Guide while PIC/S adopted it as a stand-alone GMP Guide (PE 007). The Guide has now been adopted as Part II of the PIC/S GMP Guide (see PE 009 (Part II)).

*** This Annex is voluntary.

General quality risk management process 204
Responsibilities 205
Initiating a quality risk management process 206
Risk assessment 206
Risk control 207
Risk communication 208
Risk review 208
Risk management methodology 208
Integration of quality risk management into industry and regulatory operations 209
Definitions 210
References 212

Appendix I: Risk Management Methods and Tools 213
Basic Risk Management Facilitation Methods 213
Failure Mode Effects Analysis (FMEA) 213
Potential Areas of Use(s) 213
Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA) 213
Fault Tree Analysis (FTA) 214
Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) 214
Hazard Operability Analysis (HAZOP) 215
Preliminary Hazard Analysis (PHA) 215
Risk Ranking and Filtering 216
Supporting Statistical Tools 216

Appendix II: Potential Applications For Quality Risk Management 217
Quality Risk Management as Part of Integrated Quality Management 217
Quality Risk Management as Part of Regulatory Operations 218
Quality Risk Management as Part of Development 219
Quality Risk Management for Facilities, Equipment and Utilities 219
Quality Risk Management as Part of Materials Management 220
Quality Risk Management as Part of Production 221
Quality Risk Management as Part of Laboratory Control and Stability Studies 222
Quality Risk Management as Part of Packaging and Labelling 222

GLOSSARY 223

ANNEX 1

MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS

PRINCIPLE

The manufacture of sterile products is subject to special requirements in order to minimise risks of microbiological contamination, and of particulate and pyrogen contamination. Much depends on the skill, training and attitudes of the personnel involved. Quality Assurance is particularly important, and this type of manufacture must strictly follow carefully established and validated methods of preparation and procedure. Sole reliance for sterility or other quality aspects must not be placed on any terminal process or finished product test.

Note: This guidance does not lay down detailed methods for determining the microbiological and particulate cleanliness of air, surfaces, etc. Reference should be made to other documents such as the EN/ISO Standards.

GENERAL

1. The manufacture of sterile products should be carried out in clean areas entry to which should be through airlocks for personnel and/or for equipment and materials. Clean areas should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air which has passed through filters of an appropriate efficiency.

2. The various operations of component preparation, product preparation and filling should be carried out in separate areas within the clean area. Manufacturing operations are divided into two categories; firstly those where the product is terminally sterilised, and secondly those which are conducted aseptically at some or all stages.

3. Clean areas for the manufacture of sterile products are classified according to the required characteristics of the environment. Each manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in the operational state in order to minimise the risks of particulate or microbial contamination of the product or materials being handled.

   In order to meet “in operation” conditions these areas should be designed to reach certain specified air-cleanliness levels in the “at rest” occupancy state. The “at rest” state is the condition where the installation is installed and operating, complete with production equipment but with no operating personnel present. The “in operation” state is the condition where the installation is functioning in the defined operating mode with the specified number of personnel working.

   The “in operation” and “at rest” states should be defined for each clean room or suite of clean rooms.

For the manufacture of sterile medicinal products 4 grades can be distinguished.

Grade A: The local zone for high risk operations, e.g. filling zone, stopper bowls, open ampoules and vials, making aseptic connections. Normally such conditions are provided by a laminar air flow work station. Laminar air flow systems should provide a homogeneous air speed in a range of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value) at the working position in open clean room applications. The maintenance of laminarity should be demonstrated and validated.
A uni-directional air flow and lower velocities may be used in closed isolators and glove boxes.

Grade B: For aseptic preparation and filling, this is the background environment for the grade A zone.

Grade C and D: Clean areas for carrying out less critical stages in the manufacture of sterile products

CLEAN ROOM AND CLEAN AIR DEVICE CLASSIFICATION

4. Clean rooms and clean air devices should be classified in accordance with EN ISO 14644-1. Classification should be clearly differentiated from operational process environmental monitoring. The maximum permitted airborne particle concentration for each grade is given in the following table:

Grade	Maximum permitted number of particles/m³ equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
	0.5μm	5.0μm	0.5μm	5.0μm
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3,520,000	29,000	not defined	not defined

5. For classification purposes in Grade A zones, a minimum sample volume of 1m³ should be taken per sample location. For Grade A the airborne particle classification is ISO 4.8 dictated by the limit for particles ≥5.0 μm. For Grade B (at rest) the airborne particle classification is ISO 5 for both considered particle sizes. For Grade C (at rest & in operation) the airborne particle classification is ISO 7 and ISO 8 respectively. For Grade D (at rest) the airborne particle classification is ISO 8. For classification purposes EN/ISO 14644-1 methodology defines both the minimum number of sample locations and the sample size based on the class limit of the largest considered particle size and the method of evaluation of the data collected.

6. Portable particle counters with a short length of sample tubing should be used for classification purposes because of the relatively higher rate of precipitation of

particles ≥5.0µm in remote sampling systems with long lengths of tubing. Isokinetic sample heads should be used in unidirectional airflow systems.

7. "In operation" classification may be demonstrated during normal operations, simulated operations or during media fills as worst-case simulation is required for this. EN ISO 14644-2 provides information on testing to demonstrate continued compliance with the assigned cleanliness classifications.

CLEAN ROOM AND CLEAN AIR DEVICE MONITORING

8. Clean rooms and clean air devices should be routinely monitored in operation and the monitoring locations based on a formal risk analysis study and the results obtained during the classification of rooms and/or clean air devices.

9. For Grade A zones, particle monitoring should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment assembly, except where justified by contaminants in the process that would damage the particle counter or present a hazard, e.g. live organisms and radiological hazards. In such cases monitoring during routine equipment set up operations should be undertaken prior to exposure to the risk. Monitoring during simulated operations should also be performed. The Grade A zone should be monitored at such a frequency and with suitable sample size that all interventions, transient events and any system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded. It is accepted that it may not always be possible to demonstrate low levels of ≥5.0 µm particles at the point of fill when filling is in progress, due to the generation of particles or droplets from the product itself.

10. It is recommended that a similar system be used for Grade B zones although the sample frequency may be decreased. The importance of the particle monitoring system should be determined by the effectiveness of the segregation between the adjacent Grade A and B zones. The Grade B zone should be monitored at such a frequency and with suitable sample size that changes in levels of contamination and any system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded.

11. Airborne particle monitoring systems may consist of independent particle counters; a network of sequentially accessed sampling points connected by manifold to a single particle counter; or a combination of the two. The system selected must be appropriate for the particle size considered. Where remote sampling systems are used, the length of tubing and the radii of any bends in the tubing must be considered in the context of particle losses in the tubing. The selection of the monitoring system should take account of any risk presented by the materials used in the manufacturing operation, for example those involving live organisms or radiopharmaceuticals.

12. The sample sizes taken for monitoring purposes using automated systems will usually be a function of the sampling rate of the system used. It is not necessary for the sample volume to be the same as that used for formal classification of clean rooms and clean air devices.

13. In Grade A and B zones, the monitoring of the ≥5.0 µm particle concentration count takes on a particular significance as it is an important diagnostic tool for early detection of failure. The occasional indication of ≥5.0 µm particle counts may be false counts due to electronic noise, stray light, coincidence, etc. However consecutive or regular counting of low levels is an indicator of a possible contamination event and should be investigated. Such events may indicate early failure of the HVAC system, filling equipment failure or may also be diagnostic of poor practices during machine set-up and routine operation.

14. The particle limits given in the table for the “at rest” state should be achieved after a short “clean up” period of 15-20 minutes (guidance value) in an unmanned state after completion of operations.

15. The monitoring of Grade C and D areas in operation should be performed in accordance with the principles of quality risk management. The requirements and alert/action limits will depend on the nature of the operations carried out, but the recommended “clean up period” should be attained.

16. Other characteristics such as temperature and relative humidity depend on the product and nature of the operations carried out. These parameters should not interfere with the defined cleanliness standard.

17. Examples of operations to be carried out in the various grades are given in the table below (see also paragraphs 28 to 35):

Grade	Examples of operations for terminally sterilised products (see para. 28-30)
A	Filling of products, when unusually at risk
C	Preparation of solutions, when unusually at risk. Filling of products
D	Preparation of solutions and components for subsequent filling

Grade	Examples of operations for aseptic preparations (see para. 31-35)
A	Aseptic preparation and filling
C	Preparation of solutions to be filtered
D	Handling of components after washing

18. Where aseptic operations are performed monitoring should be frequent using methods such as settle plates, volumetric air and surface sampling (e.g. swabs and contact plates). Sampling methods used in operation should not interfere with zone protection. Results from monitoring should be considered when reviewing batch documentation for finished product release. Surfaces and personnel should be monitored after critical operations. Additional microbiological monitoring is also required outside production operations, e.g. after validation of systems, cleaning and sanitisation.

19. Recommended limits for microbiological monitoring of clean areas during operation:

	Recommended limits for microbial contamination [a]			
Grade	Air sample cfu/m³	Settle plates (diam. 90 mm), cfu/4 hours [b]	Contact plates (diam. 55 mm), cfu/plate	Glove print 5 fingers cfu/glove
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notes: [a] These are average values.

[b] Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours.

20. Appropriate alert and action limits should be set for the results of particulate and microbiological monitoring. If these limits are exceeded operating procedures should prescribe corrective action.

ISOLATOR TECHNOLOGY

21. The utilisation of isolator technology to minimise human interventions in processing areas may result in a significant decrease in the risk of microbiological contamination of aseptically manufactured products from the environment. There are many possible designs of isolators and transfer devices. The isolator and the background environment should be designed so that the required air quality for the respective zones can be realised. Isolators are constructed of various materials more or less prone to puncture and leakage. Transfer devices may vary from a single door to double door designs to fully sealed systems incorporating sterilisation mechanisms.

22. The transfer of materials into and out of the unit is one of the greatest potential sources of contamination. In general the area inside the isolator is the local zone for high risk manipulations, although it is recognised that laminar air flow may not exist in the working zone of all such devices.

23. The air classification required for the background environment depends on the design of the isolator and its application. It should be controlled and for aseptic processing it should be at least grade D.

24. Isolators should be introduced only after appropriate validation. Validation should take into account all critical factors of isolator technology, for example the quality of the air inside and outside (background) the isolator, sanitisation of the isolator, the transfer process and isolator integrity.

25. Monitoring should be carried out routinely and should include frequent leak testing of the isolator and glove/sleeve system.

BLOW/FILL/SEAL TECHNOLOGY

26. Blow/fill/seal units are purpose built machines in which, in one continuous operation, containers are formed from a thermoplastic granulate, filled and then sealed, all by the one automatic machine. Blow/fill/seal equipment used for aseptic production which is fitted with an effective grade A air shower may be installed in at least a grade C environment, provided that grade A/B clothing is used. The environment should comply with the viable and non viable limits at rest and the viable limit only when in operation. Blow/fill/seal equipment used for the production of products which are terminally sterilised should be installed in at least a grade D environment.

27. Because of this special technology particular attention should be paid to, at least the following:

- equipment design and qualification
- validation and reproducibility of cleaning-in-place and sterilisation-in-place
- background clean room environment in which the equipment is located
- operator training and clothing
- interventions in the critical zone of the equipment including any aseptic assembly prior to the commencement of filling.

TERMINALLY STERILISED PRODUCTS

28. Preparation of components and most products should be done in at least a grade D environment in order to give low risk of microbial and particulate contamination, suitable for filtration and sterilisation. Where the product is at a high or unusual risk of microbial contamination, (for example, because the product actively supports microbial growth or must be held for a long period before sterilisation or is necessarily processed not mainly in closed vessels), then preparation should be carried out in a grade C environment.

29. Filling of products for terminal sterilisation should be carried out in at least a grade C environment.

30. Where the product is at unusual risk of contamination from the environment, for example because the filling operation is slow or the containers are wide-necked or are necessarily exposed for more than a few seconds before sealing, the filling should be done in a grade A zone with at least a grade C background. Preparation and filling of ointments, creams, suspensions and emulsions should generally be carried out in a grade C environment before terminal sterilisation.

ASEPTIC PREPARATION

31. Components after washing should be handled in at least a grade D environment. Handling of sterile starting materials and components, unless subjected to sterilisation or filtration through a micro-organism-retaining filter later in the process, should be done in a grade A environment with grade B background.

32. Preparation of solutions which are to be sterile filtered during the process should be done in a grade C environment; if not filtered, the preparation of materials and products should be done in a grade A environment with a grade B background.

33. Handling and filling of aseptically prepared products should be done in a grade A environment with a grade B background.

34. Prior to the completion of stoppering, transfer of partially closed containers, as used in freeze drying, should be done either in a grade A environment with grade B background or in sealed transfer trays in a grade B environment.

35. Preparation and filling of sterile ointments, creams, suspensions and emulsions should be done in a grade A environment, with a grade B background, when the product is exposed and is not subsequently filtered.

PERSONNEL

36. Only the minimum number of personnel required should be present in clean areas; this is particularly important during aseptic processing. Inspections and controls should be conducted outside the clean areas as far as possible.

37. All personnel (including those concerned with cleaning and maintenance) employed in such areas should receive regular training in disciplines relevant to the correct manufacture of sterile products. This training should include reference to hygiene and to the basic elements of microbiology. When outside staff who have not received such training (e.g. building or maintenance contractors) need to be brought in, particular care should be taken over their instruction and supervision.

38. Staff who have been engaged in the processing of animal tissue materials or of cultures of micro-organisms other than those used in the current manufacturing process should not enter sterile-product areas unless rigorous and clearly defined entry procedures have been followed.

39. High standards of personal hygiene and cleanliness are essential. Personnel involved in the manufacture of sterile preparations should be instructed to report any condition which may cause the shedding of abnormal numbers or types of contaminants; periodic health checks for such conditions are desirable. Actions to be taken about personnel who could be introducing undue microbiological hazard should be decided by a designated competent person.

40. Wristwatches, make-up and jewellery should not be worn in clean areas.

41. Changing and washing should follow a written procedure designed to minimise contamination of clean area clothing or carry-through of contaminants to the clean areas.

42. The clothing and its quality should be appropriate for the process and the grade of the working area. It should be worn in such a way as to protect the product from contamination.

43. The description of clothing required for each grade is given below:

- Grade D: Hair and, where relevant, beard should be covered. A general protective suit and appropriate shoes or overshoes should be worn. Appropriate measures should be taken to avoid any contamination coming from outside the clean area.
- Grade C: Hair and where relevant beard and moustache should be covered. A single or two-piece trouser suit, gathered at the wrists and with high neck and appropriate shoes or overshoes should be worn. They should shed virtually no fibres or particulate matter.
- Grade A/B: Headgear should totally enclose hair and, where relevant, beard and moustache; it should be tucked into the neck of the suit; a face mask should be worn to prevent the shedding of droplets. Appropriate sterilised, non-powdered rubber or plastic gloves and sterilised or disinfected footwear should be worn. Trouser-legs should be tucked inside the footwear and garment sleeves into the gloves. The protective clothing should shed virtually no fibres or particulate matter and retain particles shed by the body.

44. Outdoor clothing should not be brought into changing rooms leading to grade B and C rooms. For every worker in a grade A/B area, clean sterile (sterilised or adequately sanitised) protective garments should be provided at each work session. Gloves should be regularly disinfected during operations. Masks and gloves should be changed at least for every working session.

45. Clean area clothing should be cleaned and handled in such a way that it does not gather additional contaminants which can later be shed. These operations should follow written procedures. Separate laundry facilities for such clothing are desirable. Inappropriate treatment of clothing will damage fibres and may increase the risk of shedding of particles.

PREMISES

46. In clean areas, all exposed surfaces should be smooth, impervious and unbroken in order to minimise the shedding or accumulation of particles or micro-organisms and to permit the repeated application of cleaning agents, and disinfectants where used.

47. To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be no uncleanable recesses and a minimum of projecting ledges, shelves, cupboards and equipment. Doors should be designed to avoid those uncleanable recesses; sliding doors may be undesirable for this reason.

48. False ceilings should be sealed to prevent contamination from the space above them.

49. Pipes and ducts and other utilities should be installed so that they do not create recesses, unsealed openings and surfaces which are difficult to clean.

50. Sinks and drains should be prohibited in grade A/B areas used for aseptic manufacture. In other areas air breaks should be fitted between the machine or sink and the drains. Floor drains in lower grade clean rooms should be fitted with traps or water seals to prevent backflow.

51. Changing rooms should be designed as airlocks and used to provide physical separation of the different stages of changing and so minimise microbial and particulate contamination of protective clothing. They should be flushed effectively with filtered air. The final stage of the changing room should, in the at-rest state, be the same grade as the area into which it leads. The use of separate changing rooms for entering and leaving clean areas is sometimes desirable. In general hand washing facilities should be provided only in the first stage of the changing rooms.

52. Both airlock doors should not be opened simultaneously. An interlocking system or a visual and/or audible warning system should be operated to prevent the opening of more than one door at a time.

53. A filtered air supply should maintain a positive pressure and an air flow relative to surrounding areas of a lower grade under all operational conditions and should flush the area effectively. Adjacent rooms of different grades should have a pressure differential of 10-15 pascals (guidance values). Particular attention should be paid to the protection of the zone of greatest risk, that is, the immediate environment to which a product and cleaned components which contact the product are exposed. The various recommendations regarding air supplies and pressure differentials may need to be modified where it becomes necessary to contain some materials, e.g. pathogenic, highly toxic, radioactive or live viral or bacterial materials or products. Decontamination of facilities and treatment of air leaving a clean area may be necessary for some operations.

54. It should be demonstrated that air-flow patterns do not present a contamination risk, e.g. care should be taken to ensure that air flows do not distribute particles from a particlegenerating person, operation or machine to a zone of higher product risk.

55. A warning system should be provided to indicate failure in the air supply. Indicators of pressure differences should be fitted between areas where these differences are important. These pressure differences should be recorded regularly or otherwise documented.

EQUIPMENT

56. A conveyor belt should not pass through a partition between a grade A or B area and a processing area of lower air cleanliness, unless the belt itself is continually sterilised (e.g. in a sterilising tunnel).

57. As far as practicable equipment, fittings and services should be designed and installed so that operations, maintenance and repairs can be carried out outside the clean area. If sterilisation is required, it should be carried out, wherever possible, after complete reassembly.

58. When equipment maintenance has been carried out within the clean area, the area should be cleaned, disinfected and/or sterilised where appropriate, before processing recommences if the required standards of cleanliness and/or asepsis have not been maintained during the work.

59. Water treatment plants and distribution systems should be designed, constructed and maintained so as to ensure a reliable source of water of an appropriate quality. They should not be operated beyond their designed capacity. Water for injections should be produced, stored and distributed in a manner which prevents microbial growth, for example by constant circulation at a temperature above 70°C.

60. All equipment such as sterilisers, air handling and filtration systems, air vent and gas filters, water treatment, generation, storage and distribution systems should be subject to validation and planned maintenance; their return to use should be approved.

SANITATION

61. The sanitation of clean areas is particularly important. They should be cleaned thoroughly in accordance with a written programme. Where disinfectants are used, more than one type should be employed. Monitoring should be undertaken regularly in order to detect the development of resistant strains.

62. Disinfectants and detergents should be monitored for microbial contamination; dilutions should be kept in previously cleaned containers and should only be stored for defined periods unless sterilised. Disinfectants and detergents used in Grades A and B areas should be sterile prior to use.

63. Fumigation of clean areas may be useful for reducing microbiological contamination in inaccessible places.

PROCESSING

64. Precautions to minimise contamination should be taken during all processing stages including the stages before sterilisation.

65. Preparations of microbiological origin should not be made or filled in areas used for the processing of other medicinal products; however, vaccines of dead

organisms or of bacterial extracts may be filled, after inactivation, in the same premises as other sterile medicinal products.

66. Validation of aseptic processing should include a process simulation test using a nutrient medium (media fill).Selection of the nutrient medium should be made based on dosage form of the product and selectivity, clarity, concentration and suitability for sterilisation of the nutrient medium.

67. The process simulation test should imitate as closely as possible the routine aseptic manufacturing process and include all the critical subsequent manufacturing steps. It should also take into account various interventions known to occur during normal production as well as worst-case situations.

68. Process simulation tests should be performed as initial validation with three consecutive satisfactory simulation tests per shift and repeated at defined intervals and after any significant modification to the HVAC-system, equipment, process and number of shifts. Normally process simulation tests should be repeated twice a year per shift and process.

69. The number of containers used for media fills should be sufficient to enable a valid evaluation. For small batches, the number of containers for media fills should at least equal the size of the product batch. The target should be zero growth and the following should apply:

- When filling fewer than 5000 units, no contaminated units should be detected.
- When filling 5,000 to 10,000 units:
  a) One (1) contaminated unit should result in an investigation, including consideration of a repeat media fill;
  b) Two (2) contaminated units are considered cause for revalidation, following investigation.
- When filling more than 10,000 units:
  a) One (1) contaminated unit should result in an investigation;
  b) Two (2) contaminated units are considered cause for revalidation, following investigation[1].

70. For any run size, intermittent incidents of microbial contamination may be indicative of low-level contamination that should be investigated. Investigation of gross failures should include the potential impact on the sterility assurance of batches manufactured since the last successful media fill.

71. Care should be taken that any validation does not compromise the processes.

72. Water sources, water treatment equipment and treated water should be monitored regularly for chemical and biological contamination and, as appropriate, for endotoxins. Records should be maintained of the results of the monitoring and of any action taken.

---

[1] For further details on the validation of aseptic processing, please refer to the PIC/S Recommendation on the Validation of Aseptic Processing (PI 007).

73. Activities in clean areas and especially when aseptic operations are in progress should be kept to a minimum and movement of personnel should be controlled and methodical, to avoid excessive shedding of particles and organisms due to over-vigorous activity. The ambient temperature and humidity should not be uncomfortably high because of the nature of the garments worn.

74. Microbiological contamination of starting materials should be minimal. Specifications should include requirements for microbiological quality when the need for this has been indicated by monitoring.

75. Containers and materials liable to generate fibres should be minimised in clean areas.

76. Where appropriate, measures should be taken to minimise the particulate contamination of the end product.

77. Components, containers and equipment should be handled after the final cleaning process in such a way that they are not recontaminated.

78. The interval between the washing and drying and the sterilisation of components, containers and equipment as well as between their sterilisation and use should be minimised and subject to a time-limit appropriate to the storage conditions.

79. The time between the start of the preparation of a solution and its sterilisation or filtration through a micro-organism-retaining filter should be minimised. There should be a set maximum permissible time for each product that takes into account its composition and the prescribed method of storage.

80. The bioburden should be monitored before sterilisation. There should be working limits on contamination immediately before sterilisation, which are related to the efficiency of the method to be used. Bioburden assay should be performed on each batch for both aseptically filled product and terminally sterilised products. Where overkill sterilisation parameters are set for terminally sterilised products, bioburden might be monitored only at suitable scheduled intervals. For parametric release systems, bioburden assay should be performed on each batch and considered as an in-process test. Where appropriate the level of endotoxins should be monitored. All solutions, in particular large volume infusion fluids, should be passed through a micro-organism-retaining filter, if possible sited immediately before filling.

81. Components, containers, equipment and any other article required in a clean area where aseptic work takes place should be sterilised and passed into the area through double-ended sterilisers sealed into the wall, or by a procedure which achieves the same objective of not introducing contamination. Non-combustible gases should be passed through micro-organism retentive filters.

82. The efficacy of any new procedure should be validated, and the validation verified at scheduled intervals based on performance history or when any significant change is made in the process or equipment.

STERILISATION

83. All sterilisation processes should be validated. Particular attention should be given when the adopted sterilisation method is not described in the current edition of the European (or other relevant) Pharmacopoeia or when it is used for a product which is not a simple aqueous or oily solution. Where possible, heat sterilisation is the method of choice. In any case, the sterilisation process must be in accordance with the marketing and manufacturing authorisations.

84. Before any sterilisation process is adopted its suitability for the product and its efficacy in achieving the desired sterilising conditions in all parts of each type of load to be processed should be demonstrated by physical measurements and by biological indicators where appropriate. The validity of the process should be verified at scheduled intervals, at least annually, and whenever significant modifications have been made to the equipment. Records should be kept of the results.

85. For effective sterilisation the whole of the material must be subjected to the required treatment and the process should be designed to ensure that this is achieved.

86. Validated loading patterns should be established for all sterilisation processes.

87. Biological indicators should be considered as an additional method for monitoring the sterilisation. They should be stored and used according to the manufacturer's instructions, and their quality checked by positive controls. If biological indicators are used, strict precautions should be taken to avoid transferring microbial contamination from them.

88. There should be a clear means of differentiating products which have not been sterilised from those which have. Each basket, tray or other carrier of products or components should be clearly labelled with the material name, its batch number and an indication of whether or not it has been sterilised. Indicators such as autoclave tape may be used, where appropriate, to indicate whether or not a batch (or sub-batch) has passed through a sterilisation process, but they do not give a reliable indication that the lot is, in fact, sterile.

89. Sterilisation records should be available for each sterilisation run. They should be approved as part of the batch release procedure.

STERILISATION BY HEAT

90. Each heat sterilisation cycle should be recorded on a time/temperature chart with a sufficiently large scale or by other appropriate equipment with suitable accuracy and precision. The position of the temperature probes used for controlling and/or recording should have been determined during the validation, and where applicable also checked against a second independent temperature probe located at the same position.

91. Chemical or biological indicators may also be used, but should not take the place of physical measurements.

92. Sufficient time must be allowed for the whole of the load to reach the required temperature before measurement of the sterilising time-period is commenced. This time must be determined for each type of load to be processed.

93. After the high temperature phase of a heat sterilisation cycle, precautions should be taken against contamination of a sterilised load during cooling. Any cooling fluid or gas in contact with the product should be sterilised unless it can be shown that any leaking container would not be approved for use.

MOIST HEAT

94. Both temperature and pressure should be used to monitor the process. Control instrumentation should normally be independent of monitoring instrumentation and recording charts. Where automated control and monitoring systems are used for these applications they should be validated to ensure that critical process requirements are met. System and cycle faults should be registered by the system and observed by the operator. The reading of the independent temperature indicator should be routinely checked against the chart recorder during the sterilisation period. For sterilisers fitted with a drain at the bottom of the chamber, it may also be necessary to record the temperature at this position, throughout the sterilisation period. There should be frequent leak tests on the chamber when a vacuum phase is part of the cycle.

95. The items to be sterilised, other than products in sealed containers, should be wrapped in a material which allows removal of air and penetration of steam but which prevents recontamination after sterilisation. All parts of the load should be in contact with the sterilising agent at the required temperature for the required time.

96. Care should be taken to ensure that steam used for sterilisation is of suitable quality and does not contain additives at a level which could cause contamination of product or equipment.

DRY HEAT

97. The process used should include air circulation within the chamber and the maintenance of a positive pressure to prevent the entry of non-sterile air. Any air admitted should be passed through a HEPA filter. Where this process is also intended to remove pyrogens, challenge tests using endotoxins should be used as part of the validation.

STERILISATION BY RADIATION

98. Radiation sterilisation is used mainly for the sterilisation of heat sensitive materials and products. Many medicinal products and some packaging materials are radiation-sensitive, so this method is permissible only when the absence of deleterious effects on the product has been confirmed experimentally. Ultraviolet irradiation is not normally an acceptable method of sterilisation.

99. During the sterilisation procedure the radiation dose should be measured. For this purpose, dosimetry indicators which are independent of dose rate should be used, giving a quantitative measurement of the dose received by the product itself. Dosimeters should be inserted in the load in sufficient number and close enough together to ensure that there is always a dosimeter in the irradiator. Where plastic dosimeters are used they should be used within the time-limit of their calibration. Dosimeter absorbances should be read within a short period after exposure to radiation.

100. Biological indicators may be used as an additional control

101. Validation procedures should ensure that the effects of variations in density of the packages are considered.

102. Materials handling procedures should prevent mix-up between irradiated and nonirradiated materials. Radiation sensitive colour disks should also be used on each package to differentiate between packages which have been subjected to irradiation and those which have not.

103. The total radiation dose should be administered within a predetermined time span.

STERILISATION WITH ETHYLENE OXIDE

104. This method should only be used when no other method is practicable. During process validation it should be shown that there is no damaging effect on the product and that the conditions and time allowed for degassing are such as to reduce any residual gas and reaction products to defined acceptable limits for the type of product or material.

105. Direct contact between gas and microbial cells is essential; precautions should be taken to avoid the presence of organisms likely to be enclosed in material such as crystals or dried protein. The nature and quantity of packaging materials can significantly affect the process.

106. Before exposure to the gas, materials should be brought into equilibrium with the humidity and temperature required by the process. The time required for this should be balanced against the opposing need to minimise the time before sterilisation.

107. Each sterilisation cycle should be monitored with suitable biological indicators, using the appropriate number of test pieces distributed throughout the load. The information so obtained should form part of the batch record.

108. For each sterilisation cycle, records should be made of the time taken to complete the cycle, of the pressure, temperature and humidity within the chamber during the process and of the gas concentration and of the total amount of gas used. The pressure and temperature should be recorded throughout the cycle on a chart. The record(s) should form part of the batch record.

109. After sterilisation, the load should be stored in a controlled manner under ventilated conditions to allow residual gas and reaction products to reduce to the defined level. This process should be validated.

FILTRATION OF MEDICINAL PRODUCTS WHICH CANNOT BE STERILISED IN THEIR FINAL CONTAINER

110. Filtration alone is not considered sufficient when sterilisation in the final container is possible. With regard to methods currently available, steam sterilisation is to be preferred. If the product cannot be sterilised in the final container, solutions or liquids can be filtered through a sterile filter of nominal pore size of 0.22 micron (or less), or with at least equivalent micro-organism retaining properties, into a previously sterilised container. Such filters can remove most bacteria and moulds, but not all viruses or mycoplasmas. Consideration should be given to complementing the filtration process with some degree of heat treatment.

111. Due to the potential additional risks of the filtration method as compared with other sterilisation processes, a second filtration via a further sterilised micro-organism retaining filter, immediately prior to filling, may be advisable. The final sterile filtration should be carried out as close as possible to the filling point.

112. Fibre-shedding characteristics of filters should be minimal.

113. The integrity of the sterilised filter should be verified before use and should be confirmed immediately after use by an appropriate method such as a bubble point, diffusive flow or pressure hold test. The time taken to filter a known volume of bulk solution and the pressure difference to be used across the filter should be determined during validation and any significant differences from this during routine manufacturing should be noted and investigated. Results of these checks should be included in the batch record. The integrity of critical gas and air vent filters should be confirmed after use. The integrity of other filters should be confirmed at appropriate intervals.

114. The same filter should not be used for more than one working day unless such use has been validated.

115. The filter should not affect the product by removal of ingredients from it or by release of substances into it.

FINISHING OF STERILE PRODUCTS

116. Partially stoppered freeze drying vials should be maintained under Grade A conditions at all times until the stopper is fully inserted.

117. Containers should be closed by appropriately validated methods. Containers closed by fusion, e.g. glass or plastic ampoules should be subject to 100% integrity testing. Samples of other containers should be checked for integrity according to appropriate procedures.

118. The container closure system for aseptically filled vials is not fully integral until the aluminium cap has been crimped into place on the stoppered vial. Crimping of the cap should therefore be performed as soon as possible after stopper insertion.

119. As the equipment used to crimp vial caps can generate large quantities of non-viable particulates, the equipment should be located at a separate station equipped with adequate air extraction.

120. Vial capping can be undertaken as an aseptic process using sterilised caps or as a clean process outside the aseptic core. Where this latter approach is adopted, vials should be protected by Grade A conditions up to the point of leaving the aseptic processing area, and thereafter stoppered vials should be protected with a Grade A air supply until the cap has been crimped.

121. Vials with missing or displaced stoppers should be rejected prior to capping. Where human intervention is required at the capping station, appropriate technology should be used to prevent direct contact with the vials and to minimise microbial contamination.

122. Restricted access barriers and isolators may be beneficial in assuring the required conditions and minimising direct human interventions into the capping operation.

123. Containers sealed under vacuum should be tested for maintenance of that vacuum after an appropriate, pre-determined period.

124. Filled containers of parenteral products should be inspected individually for extraneous contamination or other defects. When inspection is done visually, it should be done under suitable and controlled conditions of illumination and background. Operators doing the inspection should pass regular eye-sight checks, with spectacles if worn, and be allowed frequent breaks from inspection. Where other methods of inspection are used, the process should be validated and the performance of the equipment checked at intervals. Results should be recorded.

QUALITY CONTROL

125. The sterility test applied to the finished product should only be regarded as the last in a series of control measures by which sterility is assured. The test should be validated for the product(s) concerned.

126. In those cases where parametric release has been authorised, special attention should be paid to the validation and the monitoring of the entire manufacturing process.

127. Samples taken for sterility testing should be representative of the whole of the batch, but should in particular include samples taken from parts of the batch considered to be most at risk of contamination, e.g.:

a) for products which have been filled aseptically, samples should include containers filled at the beginning and end of the batch and after any significant intervention;

b) for products which have been heat sterilised in their final containers, consideration should be given to taking samples from the potentially coolest part of the load.

ANNEX 2A

MANUFACTURE OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE

SCOPE

The methods employed in the manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) are a critical factor in shaping the appropriate regulatory control. ATMPs can be defined therefore largely by reference to their method of manufacture. For example, for gene therapy ATMPs, genetic modifications can be obtained through a variety of methods (e.g. viral & non-viral vectors, mRNA, ex vivo and in vivo genome-editing tools). The genetically modified cells can be of human origin (autologous or allogeneic) or of animal origin (xenogeneic cells), either primary or established cell lines. In a medicinal product, the genetically modified cells or gene therapy products can be presented alone or combined with medical devices.

This annex provides additional and specific guidance on the full range of ATMPs (as defined in the glossary) and the active substances that are used in their manufacture. This annex applies both to investigational ATMPs and market-authorised ATMPs. It can also be applied to ATMP manufacturing in hospital settings and for compassionate use programs, where authorised by national law.

Although one of the objectives of this present annex was to prepare a document that would stand for several years, the field is quickly changing. It is recognised that amendments may be necessary to accommodate technological change, to clarify uncertainty or to specifically recognise important alternatives. Comments are therefore invited at any stage of the life of this edition.

This annex is divided into two main parts:

1. Part A contains supplementary guidance and alternative provisions on the manufacture of ATMPs, from control over seed lots and cell banks through to finishing activities and testing.

2. Part B contains further guidance on selected types of ATMPs and its substances.

APPLICATION OF THIS ANNEX

This annex, along with several other annexes of the Guide to GMP, provides guidance, which supplements that in Part I: *Basic Requirements for Medicinal Products* and in Part II: *Basic Requirements for active pharmaceutical ingredients* of the PIC/S GMP Guide. This annex is not a stand-alone document and should be applied in conjunction with PIC/S GMP guidelines and annexes. It has

however been written in a manner that it could enable development of a standalone guide if integrated with PIC/S GMP Part I, Part II, and related annexes.

Where due to the nature of the product or technical necessities, specific guidance is provided in this annex, compliance with this annex is expected and takes precedence over other sections in the PIC/S GMP Guide unless there are good reasons for not doing so with documented sound scientific rationale applied using QRM principles.

In certain cases, other national laws may be applicable to the starting materials for ATMPs. For example:

(a) Tissues and cells used as starting materials of ATMPs may be subject to other national legislation that cover donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution.

(b) For blood or blood components used as starting materials for ATMPs, national legislation may provide the technical requirements for the selection of donors and the collection and testing of blood and blood components.

The manufacturing process for ATMPs is product-specific and different design approaches are possible. The appropriate application of GMP should be described, justified in the Clinical Trial Application (CTA) or Marketing Authorisation (MA), and in accordance with national law. Consideration may be given to defining which manufacturing process steps are required to manufacture starting materials, ATMP active substance, or the finished ATMP. In some cases, the manufacturing process between the ATMP active substance and the final product can be defined as continuous.

The manufacture and control of genetically modified organisms also needs to comply with other local, national or regional requirements. Appropriate containment should be established and maintained in facilities where any genetically modified organism is handled. Advice should be obtained according to national law in order to establish and maintain the appropriate Biological Safety Level. GMP should be adhered alongside these requirements.

Table 1 gives examples of where this annex applies. It should be noted that this table is illustrative only and is not meant to describe the precise scope. It should also be understood that adherence to the GMP or GMP principles for the manufacturing steps indicated in the corresponding table is dependent on applicable national legislation. The level of GMP requirements increases from early to later steps in the manufacture of ATMP active substances. The inclusion of some early steps of manufacture within the scope of this annex does not imply that those steps will be routinely subject to inspection by the authorities. According to national legislation more or less stringent approaches on the application of GMP on those early stages may apply.

Table 1. Illustrative guide to manufacturing activities within the scope of Annex 2A

Example Products	**Application of this Annex (see note[1])**			
Gene therapy: mRNA	Linear DNA template preparation	In vitro cell free transcription	mRNA purification	Formulation, filling
Gene therapy: in vivo viral vectors	Plasmid manufacturing	Establishment of MCB, WCB[2]	Vector manufacturing and purification	Formulation, filling
Gene therapy: in vivo non-viral vectors (naked DNA, lipoplexes, polyplexes, etc.)	Plasmid manufacturing	Establishment of bacterial bank[2]	Fermentation and purification	Formulation, filling
Gene therapy: ex-vivo genetically modified cells	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells	Plasmid manufacturing	Ex-vivo genetic modification of cells	Formulation, filling
		Vector manufacturing[3]		
Somatic cell therapy	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells	Establishment of MCB, WCB or primary cell lot or cell pool[2]	Cell isolation, culture purification, combination with non-cellular components	Formulation, combination, filling
Tissue engineered products	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells	Initial processing, isolation and purification, establish MCB, WCB, primary cell lot or cell pool[2]	Cell isolation, culture, purification, combination with non-cellular components	Formulation, combination, filling

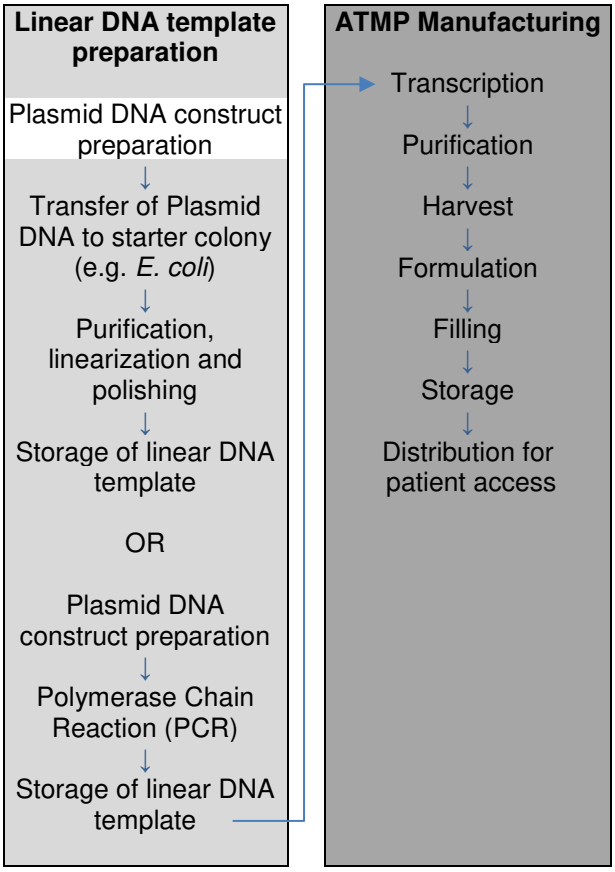
[1] Application of this annex applies to manufacturing steps illustrated in dark grey. Application of this annex or principles of this annex apply to steps illustrated in light grey apply depending on the requirements of national legislation.

[2] Refer to points 5.32 for establishment of cell banks and seed lots.

[3] In the case of gene therapy ex-vivo genetically modified cells, this guide applies to vector manufacturing except where otherwise authorised by national law where principles of GMP should apply.

The following are some non-exhaustive examples in the application of GMP to the manufacture of ATMP.

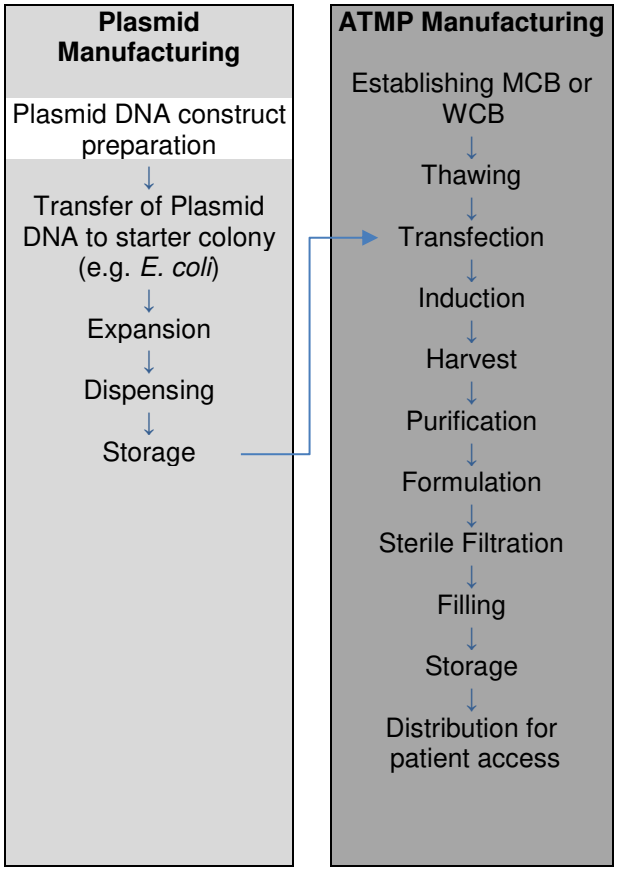
Figure 1: Example of gene therapy mRNA ATMP manufacturing



- GMP requirements can vary from early steps in making the plasmid DNA construct to later steps but should align with Annex 2A and PIC/S GMP Guide Part II or principles of these requirements as applicable under national legislation.
- Refer to Section 5.23 for additional information in determining the appropriate application of GMP.

- A Marketing Authorisation Holder (MAH) may justify these steps to be a continuous process producing both the ATMP active substance and medicinal product.
- PIC/S GMP Part I and Part II along with applicable annexes apply as appropriate to the step of manufacture.

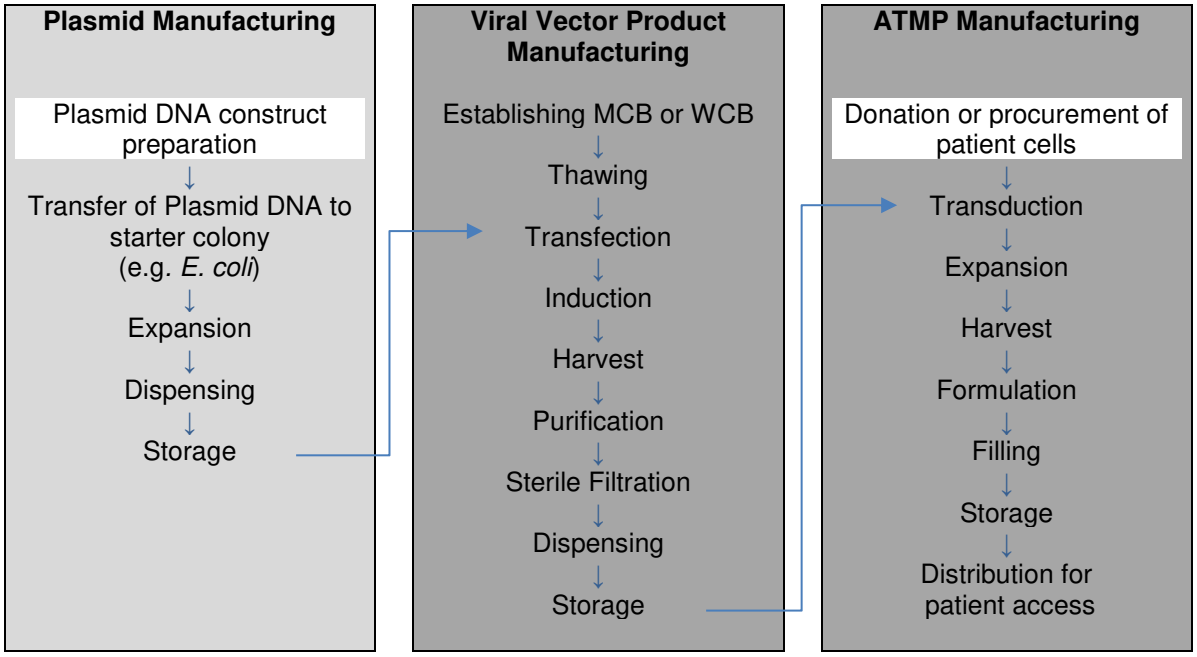
Figure 2: Example of in vivo viral vector gene therapy ATMP manufacturing



- GMP requirements can vary from early steps in making the plasmid DNA construct to later steps but should align with Annex 2A and PIC/S GMP Guide Part II or principles of these requirements as applicable under national legislation.
- Refer to Section 5.23 for additional information in determining the appropriate application of GMP.

- A MAH may justify these steps to be a continuous process producing both the ATMP active substance and medicinal product.
- PIC/S GMP Part I and Part II along with applicable annexes apply as appropriate to the step of manufacture.

Figure 3: Example of autologous CAR-T therapy ATMP manufacturing



- GMP requirements can vary from early steps in making the plasmid DNA construct to later steps but should align with principles of Annex 2A and PIC/S GMP Guide Part II or principles of these requirements as applicable under national legislation.
- Refer to Section 5.23 for additional information in determining the appropriate application of GMP.

- GMP requirements applied to the manufacture of a viral vector should align with Annex 2A and PIC/S GMP Part II or principles of these requirements as applicable under national legislation.
- Refer to Section 5.23 for additional information in determining the appropriate application of GMP.

- The application of this guide does not include the donation or procurement of patient cells.
- A MAH may justify these steps to be a continuous process producing both the ATMP active substance and medicinal product.
- PIC/S GMP Part I and Part II along with applicable annexes apply as appropriate to the step of manufacture.

PRINCIPLE

The manufacture of ATMPs involves certain specific considerations arising from the nature of the products and the processes. The ways in which biological medicinal products are manufactured, controlled and administered make some particular precautions necessary.

Since materials and processing conditions used in manufacturing processes are designed to provide conditions for the growth of specific cells and microorganisms, this provides an opportunity for extraneous microbial contaminants (e.g. bacteria, fungi) to grow. In addition, some products may be limited in their ability to withstand a wide range of purification techniques, particularly those designed to inactivate or remove adventitious viral

contaminants. The design of the processes, equipment, facilities, utilities, the conditions of preparation and addition of buffers and reagents, sampling and training of the operators are key considerations to minimise such contamination events (i.e. engineering and technical controls). In addition, manufacturing processes need to be well designed and controlled so as not to add further variability to the product.

Product specifications such as those in pharmacopoeial monographs, CTA, and MA will dictate whether and to what manufacturing stage substances and materials can have a defined level of bioburden or need to be sterile. Similarly, manufacturing must be consistent with other specifications set out in the CTA or MA (e.g. number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank).

For biological materials that cannot be sterilized (e.g. by filtration), processing must be conducted aseptically to minimise the introduction of contaminants. Where they exist, other guidance documents should be consulted on the validation of specific manufacturing methods (e.g. virus removal or inactivation). The application of appropriate environmental controls and monitoring and, wherever feasible, in-situ cleaning and sterilisation systems together with the use of closed systems and sterile disposable product-contact equipment can significantly reduce the risk of accidental contamination and cross-contamination.

ATMPs require a combination of unique biological methods and standard physico-chemical assays for their Quality Control (QC). For many cell-based products, there is variability introduced through the starting materials that cannot be overcome by the manufacturing process or In-Process Controls (IPCs). Adequate control of the starting and raw materials, well defined characterisation of the ATMP active substance and ATMP drug product release testing form the crucial part of the QC. Controls should take into consideration the intrinsic variability of the biological material needed for ATMP manufacturing. A robust manufacturing process is therefore crucial and in-process controls take on a particular importance in the manufacture of biological active substances and medicinal products.

PART A: GENERAL GUIDANCE

Part A provides alternative or supplementary provisions to respective sections in Part I, II and annexes of the PIC/S GMP Guide, where necessary. Where this annex provides specific guidance for the manufacture of ATMPs (including modification, replacement or redundancy of other sections), this will be clearly indicated. In the absence of specific guidance for ATMPs, compliance with other sections in the PIC/S GMP Guide is expected.

Note: Where the term Marketing Authorisation Holder (MAH) is used, unless otherwise specified, it should be intended to signify the “Sponsor” for investigational ATMP that is used according to a CTA or equivalent.

SUPPLIMENTARY PROVISIONS TO PIC/S GMP GUIDE PART I

CHAPTER 1 PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

Pharmaceutical Quality System

1.1 ATMPs 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 CTA, MA and any other regulations relevant to the production, control and release of medicinal products as applicable. Special provisions apply for the supply of products that have a two-step release process (described in Section 6.14) or such that do not meet release specifications where there is no alternative treatment available (described in Sections 6.11 to 6.13). (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 1.4, xv)

Quality Risk Management

1.2 GMP applies to the lifecycle stages from the manufacture of investigational ATMP, technology transfer, and commercial manufacturing through to product discontinuation. The biological processes may display inherent variability, so that the range and nature of by-products may be variable. As a result, Quality Risk Management (QRM) principles as detailed in Annex 20 are particularly important for this class of medicinal products and should be used to develop their control strategy across all stages of development and manufacturing steps to minimise variability and to reduce the opportunity for contamination and cross-contamination. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 1.2)

CHAPTER 2 PERSONNEL

2.1 The health status of personnel should be taken into consideration for product safety. Personnel (including those concerned with cleaning, maintenance or quality control) employed in areas where ATMP active substances and products are manufactured and tested should receive training, and periodic retraining, specific to the products manufactured and to the duties assigned to them, including any specific safety measures to protect product, personnel and the environment.

2.2 Any changes in the health status of personnel, which could adversely affect the quality of the product, should prevent work in the production area. Health monitoring of staff should be commensurate with the risk; medical advice should be sought for personnel involved with hazardous organisms. General consideration should be given to Occupational Health & Safety (OH&S) for personnel involved with hazardous substances as required by national law.

2.3 Every person entering the manufacturing areas should wear clean protective garments appropriate to the operations to be carried out.

Where required to minimise the opportunity for cross-contamination, restrictions on the movement of all personnel (including QC, maintenance and cleaning personnel) should be controlled based on QRM principles.

In general, personnel should not pass from areas of exposure to live micro-organisms, genetically modified organisms, toxins or animals to areas where other products, inactivated products or different organisms are handled. If such route is unavoidable, a Contamination Control Strategy (CCS) based on QRM principles should be applied (refer to Section 3.4 CCS). (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 2.18)

CHAPTER 3 PREMISES AND EQUIPMENT

PREMISES

Production Areas

3.1 Cross-contamination should be prevented for all products by appropriate design and operation of manufacturing facilities. The measures to prevent cross-contamination should be commensurate with the risks to product quality. QRM principles should be used to assess and control the risks.

Depending on the level of risk presented by some ATMPs and the materials involved in their production (for example, viruses), it may be necessary to dedicate premises and equipment for manufacturing and/or packaging operations to control the risk. Segregated production areas should be used for the manufacture of ATMPs presenting a risk that cannot be adequately controlled by operational and/or technical measures. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 3.6)

3.2 Concurrent production of two or more different ATMPs/batches in the same area might be permitted due to adequate operational and/or technical control where justified under QRM principles applied across the entire sequence of manufacturing steps. For example:

(a) The use of more than one closed isolator (or other closed systems) in the same room at the same time is acceptable, provided that appropriate mitigation measures are taken to avoid cross-contamination or mix-ups of materials.

(b) When more than one isolator is used to process different viral vectors within the same room there should be 100% air exhaustion from the room and the facility (i.e. no recirculation). In addition, in case of concurrent production of viral vectors, it is necessary to provide for closed, separate and unidirectional waste handling.

(c) The possibility of using more than one biosafety cabinet (BSC) in the same room is only acceptable if effective technical and organisational measures are implemented to separate the activities. The simultaneous use of more than one BSC entails additional risks and, therefore, it should be demonstrated that the measures implemented are effective to avoid risks to the quality of the product and any mix-ups. The rationale should be justified based on QRM principles.

(d) The use of multiple closed systems in the same area is permitted, in the case that their close state can be demonstrated. (refer to point 3.13.)

3.3 The measures and procedures necessary for containment (i.e. for environment and operator safety) should not conflict with those for product quality.

3.4 Special precautions should be taken in the case of manufacturing activities involving infectious viral vectors (e.g. oncolytic viruses, replication competent vectors) that should be segregated based on a documented CCS and QRM principles. The manufacturer should justify the level of segregation required based on the CCS and through QRM principles. The outcome of the QRM process should determine the necessity for and extent to which the premises and equipment should be dedicated to a particular product. In some cases, dedicated facilities, dedicated areas or dedicated equipment may be required in accordance with the national law. Simultaneous incubation and/or storage of replication competent vectors/products, or infected materials/products, with other materials/products is not acceptable.

3.5 Air handling units should be designed, constructed and maintained to minimise the risk of cross-contamination between different manufacturing areas and may need to be specific for an area. Consideration, based on QRM principles, should be given to the use of single pass air systems.

3.6 If materials (such as culture media and buffers) have to be measured or weighed during the production process, small stocks may be kept in the production area for a specified duration based on defined criteria (e.g. duration of manufacture of the batch or of the campaign). (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 3.13)

3.7 Positive pressure areas should be used to process sterile products, but negative pressure in specific areas at the point of exposure of pathogens is acceptable for containment reasons. Where negative pressure areas or BSCs are used for aseptic processing of materials with particular risks (e.g. pathogens), they should be surrounded by a positive pressure clean zone of appropriate Grade. These pressure cascades should be clearly defined and continuously monitored with appropriate alarm settings as defined by Annex 1. The design of such areas should be such that measures put in place to prevent release of material into the surrounding environment should not compromise sterility assurance level (SAL) of the product and vice versa.

3.8 Air vent filters that are directly linked to the sterility of the product (e.g. to maintain the integrity of a closed system) should be hydrophobic, monitored during use (e.g. pressure differential monitoring if appropriate) and validated for their scheduled life span with integrity testing at appropriate intervals based on appropriate QRM principles. If pressure monitoring or integrity testing is technically not feasible for the filter system, vendor supplied information may be considered for approval. However, this has to be taken into account in the CCS as an additional risk factor especially for short shelf life ATMPs, where microbiological quality tests are not available at the time of batch release prior to medical product administration.

3.9 Drainage systems must be designed so that effluents can be effectively neutralised or decontaminated to minimise the risk of cross-contamination. They must comply with national law to minimize the risk of contamination of the external environment according to the risk associated with the biohazardous nature of waste materials. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 3.11)

3.10 The degree of environmental control of particulate and microbial contamination of the production premises should be adapted to the product and the production step, bearing in mind the potential level of contamination of the starting materials and the risks to the product. The microbiological environmental monitoring programme should be supplemented by the inclusion of methods to detect the presence of specific microorganisms (e.g. host organism, yeasts, moulds, anaerobes, etc.) where indicated by the QRM principles.

3.11 Where processes are not closed and there is exposure of the product to the immediate room environment without a subsequent microbial inactivation process, (e.g. during additions of supplements, media, buffers, gasses, manipulations) appropriate environmental conditions should be applied. For aseptic manipulations parameters in line with Annex 1 (i.e. Grade A with Grade B background) should be applied. The environmental monitoring program should include testing and monitoring of non-viable contamination, viable contamination and air pressure differentials. The monitoring locations should be determined having regards to the QRM principles. The number of samples, volume, and frequency of monitoring, alert and action limits should be appropriate taking into account the QRM principles. Sampling methods should not pose a risk of contamination to the manufacturing operations. Where appropriate control is required in the process, temperature and relative humidity should be monitored. All environmental monitoring results should be trended.

3.12 Only in exceptional circumstances when an appropriate manufacturing environment is not available, a less stringent environment than that specified in Section 3.11 above may be acceptable for processes that are not closed where approved by the Competent Authority and in accordance with CTA or MA or other national requirements. However, this option should be considered exceptional and applicable only if the product is intended to treat a life-threatening condition where no alternative therapeutic options exist. The environment must be specified and justified to provide patient benefit that outweighs the significant risk created by manufacturing under less stringent environments. If the Competent Authority grants an approval, the manufacturer must pursue establishing the appropriate environment as improvements in the technology occur.

3.13 For closed systems, a lower classified area than Grade A in background Grade B might be acceptable based on the outcome of a QRM assessment. The appropriate level of air classification and monitoring should be determined having regard to the specific risks, considering the nature of the product, the manufacturing process and the equipment used. QRM should be used to determine whether the technology used supports reduced monitoring, in particular where monitoring can be a source of contamination. This is in addition to:

(a) The use of technologies as e.g. processing inside single use sterile disposable kits, or processing using closed, automated manufacturing platform or incubation in closed flasks, bags or fermenters in Grade C may be acceptable if adequate control measures are implemented to avoid the risk of microbial contamination and cross-contamination (e.g. appropriate control of materials, personnel flows and cleanliness). Particular attention should be paid if the materials are subsequently moved to a clean area of higher Grade.

(b) If the closed system can be shown to remain integral throughout the entire usage, a background of Grade D might be acceptable.

Requirements of Annex 1 regarding the provision of closed system should be considered.

3.14 In exceptional circumstances, it is permissible to perform a manufacturing step in premises that are not under direct control of the ATMP manufacturer or MAH (including for example placing equipment used to perform manufacturing steps in hospital wards or theatre) where approved by the Competent Authority and in accordance with CTA or MA or other national requirements. In such cases, it should be demonstrated that the process maintains its validated status in accordance to principles and guidelines in Annex 15, Annex 20 and in this annex. These arrangements should be subject to approval by the Competent Authority. The responsibilities of each parties should be defined in written technical agreements.

EQUIPMENT

3.15 Production equipment should not present any hazard to the products. The parts of the production equipment that come into contact with the product must not be reactive, additive or absorptive to such an extent that it will affect the quality of the product and thus present any hazard.

In addition, if single use systems (i.e. disposable systems) are used, the manufacturer should take into account and verify the impact on the product from extractable, leachable, insoluble particulate and insoluble matter derived from such systems. Annex 1 regarding provisions for single use systems should be considered. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 3.39)

3.16 Where required to minimise the risk of cross-contamination, restrictions on the movement of equipment should be applied. In general, equipment should not be moved from high-risk areas to other areas, or between high-risk areas (e.g. equipment used for the handling of cells from infected donors or the handling of oncolytic viruses). Where the relocation of equipment is unavoidable, after reviewing engineering and/ or technical modifications, the risk should be assessed in line with QRM principles, mitigated and monitored to ensure an effective cross-contamination control strategy (refer to Section 3.4 CCS). The qualification status of the equipment moved should also be considered.

3.17 The design of equipment used during handling of live organisms and cells, including those for sampling, should be considered to prevent any contamination during processing.

3.18 Primary containment[4] should be designed and periodically tested to ensure the prevention of escape of biological agents into the immediate working environment.

[4] See Main GMP Glossary on ‘Containment’.

3.19 Electronic systems used to support manufacturing must be qualified in accordance with Annex 11 and 15. Any analytical testing performed on materials not used in manufacturing but that support bioinformatics informing the manufacturing process (e.g. patient gene sequencing) should be validated. Such analytical equipment is expected to be qualified prior to use.

CHAPTER 4 DOCUMENTATION

Specifications

4.1 Specifications for ATMP starting and raw materials may need additional documentation on the source, origin, distribution chain, method of manufacture, and controls applied, to assure an appropriate level of control and oversight including their microbiological quality.

4.2 Some products may require specific definition of what materials constitute a batch. For autologous and donor-matched situations, the manufactured product should be viewed as a batch.

Traceability

4.3 Where human cells or tissues are used, full traceability is required from starting and raw materials, including all substances coming into contact with the cells or tissues through to confirmation of the receipt of the products at the point of use whilst maintaining the privacy of individuals and confidentiality of health-related information, according to national legislation.

4.4 For starting materials of human origin, the identification of the supplier and the anatomical environment from which the cells/tissues/virus originates (or, as appropriate, the identification of the cell-line, master cell bank, seed lot) should also be described.

4.5 A system that enables the bidirectional tracking of cells/tissues contained in ATMPs from the point of donation, through manufacturing, to the delivery of the finished product to the recipient should be created. This system can be manual or automated. It should be used throughout the manufacturing lifecycle to include clinical trial and commercial batches.

4.6 Traceability records should be kept as an auditable document and unequivocally linked to the relevant batch record. The storage system should ensure that traceability data allow for easy access, in case of an adverse reaction from the patient.

4.7 Traceability records for cellular and tissue-based products and for any personalized ATMP must be retained 30 years after the expiry date of the product unless otherwise specified in the MA/CTA or national law. Particular care should be taken to maintain the traceability of products for special use cases, such as donor-matched cells. National requirements applied to blood components in regard to traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events apply to blood components when they are used as starting or raw materials in the manufacturing process of medicinal products. Human cells

including haematopoietic cells must comply with the principles laid down in national law concerning traceability.

4.8 When xenogeneic cells are used as starting materials for ATMPs, information permitting the identification of the donor animal should be kept for 30 years unless otherwise specified in the MA/CTA or national legislation.

CHAPTER 5 PRODUCTION

General

5.1 ATMPs must comply with the applicable national requirements on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products.

Viral safety for gene therapy ATMPs should be ensured by having systems in place that ensure the quality of starting (including cell banks and viral seed stocks) and raw materials through the production process.

5.2 The conditions for sample collection, additions and transfers involving replication competent vectors or materials from infected donors should prevent the release of viral/infected material.

5.3 At every stage of processing, materials and products should be protected from microbial and any other contamination. Appropriate contamination control and monitoring strategies should be implemented (refer to Section 3.4 CCS). Particular consideration should be given to the risk of cross-contamination between cell preparations from different donors and, where applicable, from donors having different positive serological markers. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.10)

5.4 The use of antimicrobials may be necessary to reduce bioburden associated with the procurement of living tissues and cells. However, the use of antimicrobials does not replace the requirement for aseptic manufacturing. When antimicrobials are used, their use should be recorded; they should be removed as soon as possible, unless the presence thereof in the finished product is specifically foreseen in the CTA or MA (e.g. antibiotics that are part of the matrix of the finished product). Additionally, it is important to ensure that antimicrobials do not interfere with any product microbial contamination testing or sterility testing, and that they are not present in the finished product (unless specifically justified in the CTA or MA).

5.5 Labels applied to containers, equipment or premises should be clear, well defined and in the manufacturer's agreed format.

Care should be taken in the preparation, printing, storage and application of labels, including any specific text for patient-specific or autologous product. For products containing cells derived from human cells or tissue, donor's labels should contain all relevant information that is needed to provide full traceability. In the case of autologous products, the unique patient identifier and the statement "for autologous use only" should be indicated on the outer packaging or, where

there is no outer packaging, on the immediate packaging or as otherwise specified in national law.

Alternative approaches/measures are permitted as long as the risk of erroneous administration of the product is adequately mitigated. For investigational ATMPs that are blinded, the requirement to state “autologous use” can be substituted by a barcode or an alternative equivalent mechanism that ensures blinding while maintaining patient safety. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.13)

5.6 When setting up a programme for primary and secondary packaging operations, particular attention should be given to minimising the risk of cross-contamination, mix-ups or substitutions. Sterility and/or low bioburden requirements should be adhered to and segregation strategies should be applied. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.49)

5.7 If closed systems are used for the production of ATMPs, checks should be carried out to ensure that all pieces of the equipment are connected in a correct manner to assure the closed state. Special attention should be given to apply these tests to automated systems. If feasible and based on QRM principles, for example considering testing carried out by vendors, the integrity of single use systems should be verified at adequate frequency prior to use and potentially post use, possibly automatically. The integrity of reused equipment should be verified before use after cleaning and sterilisation.

5.8 A system is no longer considered closed when materials are added or withdrawn without aseptic techniques (e.g. without use of sterile connectors or filters aseptically connected).

5.9 Where chromatography equipment is used, a suitable control strategy for matrices, the housings and associated equipment (adapted to the risks) should be implemented when used in campaign manufacture and in multi-product environments. The re-use of the same matrix at different stages of processing is discouraged due to risk of carryover contamination. Any such re-usage should be supported by appropriate validation data. Acceptance criteria, operating conditions, regeneration methods, life span, and sanitization or sterilisation methods of chromatography columns should be defined.

5.10 Careful attention should be paid to specific requirements at any cryopreservation stages, e.g. the rate of temperature change during freezing or thawing. The type of storage chamber, placement and retrieval process should minimise the risk of cross-contamination, maintain the quality of the products and facilitate their accurate retrieval. Documented procedures should be in place for the secure handling and storage of products with positive serological markers.

5.11 The suitability of selected packaging material should be considered. The adhesiveness, durability and legibility of printed text of labels used for containers that are stored at ultra-low temperatures (- 60 °C or lower) should be verified. Additionally, apply a holistic approach to minimize the risk to container closure integrity (CCI) that can occur during storage at ultra-low temperatures. Evidence-based data should be generated to support the selection of the appropriate primary packaging components and qualification of the container/closure sealing process.

Prevention of Cross-contamination in Production

5.12 An evidence-based QRM process should be used to assess and control the cross-contamination risks presented by the products manufactured. Factors to take into account include:

(a) vectors used and the risk of occurrence of replication competent virus (including different level of risk derived from the use of replication limited, replication defective, conditional replication and replication incompetent vectors),

(b) facility/equipment design and use,

(c) personnel and material flow,

(d) microbiological and other adventitious agent controls,

(e) characteristics of the starting materials/active substance and raw materials,

(f) process characteristics,

(g) clean room conditions,

(h) cleaning processes, and

(i) analytical capabilities relative to the relevant limits established from the evaluation of the products.

The outcome of the QRM process should be the basis for determining the process workflow and necessity for and extent to which premises and equipment should be dedicated or single use systems should be used for a particular product. This may include dedicating specific product contact parts or dedication of the entire manufacturing facility. It may be acceptable to confine manufacturing activities to a segregated, self-contained production area within a multiproduct facility, where justified. Results should be reviewed jointly with the CCS.

(Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.20)

5.13 The methods used for sterilisation, disinfection, virus removal or inactivation should be validated. In cases where a virus inactivation or removal process is performed during manufacture, measures to avoid the risk of recontamination should be taken. (refer to Section 5.19(a))

5.14 An emergency plan for dealing with accidental release of viable organisms should be in place. This should address methods and procedures for containment, protection of operators, cleaning, decontamination and safe return to use. Accidental spillages, especially of live organisms, must be dealt with quickly and safely. Decontamination measures should be available for each organism or groups of related organisms in line with the QRM process. Decontamination measures should be validated for effectiveness.

5.15 If obviously contaminated, such as by spills or aerosols, or if a potential hazardous organism is involved, production and control materials, including

paperwork, must be adequately disinfected, or the information transferred out by other means. An assessment of the impact on the immediate products and any others in the affected area should also be made.

5.16 The risks of cross-contamination should be assessed having regard to the characteristics of the product (e.g. biological characteristics of the starting materials, possibility to withstand purification techniques) and manufacturing process (e.g. the use of processes that provide extraneous microbial contaminants the opportunity to grow). For ATMPs that cannot be sterilised, any open processing (e.g. filling) must be conducted aseptically to minimise the introduction of contaminants.

5.17 In all manufacturing steps that may lead to unwanted formation of aerosols (e.g. centrifugation, working under vacuum, homogenisation, and sonication) appropriate mitigation measures should be implemented to avoid cross-contamination. Special precautions should be taken when working with infectious materials.

5.18 Measures to prevent cross-contamination appropriate to the risks identified should be put in place. Measures that can be considered to prevent cross-contamination include, among others:

(a) segregated premises,

(b) dedicating the entire manufacturing facility or a self-contained production area on a campaign basis (separation in time) followed by a cleaning process of validated effectiveness,

(c) adequate cleaning procedures:

i. the cleaning procedure (technique, number of sanitation steps, etc.) should be adapted to the specific characteristics of the product and of the manufacturing process;

ii. a risk-assessment should be used to determine the cleaning and decontamination procedures that are necessary, including the frequency thereof;

iii. as a minimum, there should be appropriate cleaning and decontamination between each batch; and

iv. all cleaning and decontamination procedures should be validated.

(d) use of “closed systems” for processing and for material or product transfer between individual processing equipment,

(e) use of air locks and pressure cascade to confine potential airborne contaminant within a specified area,

(f) utilisation of single use systems,

(g) other suitable organisational measures, such as the:

i. dedication of certain parts of equipment (e.g. filters) to a given type of product with a specific risk profile;

ii. keeping specific protective clothing inside areas where products with high-risk of contamination are processed;

iii. implementing adequate measures to handling waste, contaminated rinsing water and soiled gowning; and

iv. imposing restrictions on the movement of personnel.

(Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.21)

Validation

5.19 During process validation potential limited availability of quantities of tissue/cells has to be taken into account. A strategy on gaining maximum process knowledge has to be implemented.

Validation studies should be conducted in accordance with defined procedures. Results and conclusions should be recorded, in particular:

(a) ATMPs manufactured for exploratory, early phase clinical trials (phase I and phase I/II), are expected to be validated proportionately with the knowledge and the risk associated with the respective phase. All aseptic and sterilisation processes as well as virus inactivation or removal for investigational and authorised ATMPs are expected to be validated. The effectiveness of disinfection methods should be proven. For all phases, the principles as outlined in Annex 13 should be applied.

(b) For all aseptic processes, aseptic process simulations should be performed as part of initial validation and repeated thereafter every six months in line with Annex 1. In the case of infrequent production (i.e. if the interval between the production of two batches is more than six months but less than a year), it is acceptable that the process simulation test is done prior to manufacturing of the next batch. This is provided that, the results of the process simulation test are available prior to the starting of production. Any deviation from this approach needs to be thoroughly justified by QRM principles considering all aspects of product nature, product quality and patient safety.

(c) If the ATMP is not produced on a routine basis (i.e. over a year), the aseptic process simulation should be conducted at least in triplicate prior to the start of manufacturing, involving all relevant operators. QRM principles should be applied in accordance with Annex 1. Any deviation from this approach needs to be thoroughly justified by QRM principles considering all aspects of product nature, product quality and patient safety.

(d) The use of surrogate material during process validation may be acceptable when there is shortage of the starting materials (e.g. autologous ATMPs, allogeneic in a matched-donor scenario, allogeneic where there is no expansion of cells to MCB). The representativeness of surrogate starting material should be evaluated, including – for example – donor age, use of materials from healthy donors, anatomical source (e.g. femur vs. iliac crest)

or other different characteristics (e.g. use of representative cell-types or use of cells at a higher passage number than that foreseen in the product specifications).

(e) Where possible, consideration should be given to complementing the use of surrogate materials with samples from the actual starting materials for key aspects of the manufacturing process. For instance, in the case of an ATMP based on modification of autologous cells to treat a genetic disorder, process validation using the autologous cells (affected by the condition) may be limited to those parts of the process that focus on the genetic modification itself. Other aspects could be validated using a representative surrogate cell type.

(Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.23)

Control of different types of materials including ATMP Active Substances

5.20 For the approval and maintenance of suppliers of materials, the following is required:

ATMP Active substances

The supply chain traceability should be established. Associated risks, from active substance starting materials to the finished medicinal product, should be formally assessed and periodically verified. Appropriate measures should be put in place to reduce risks to the quality of the active substance.

The supply chain and traceability records for each active substance should be available and be retained by the manufacturer of the ATMP.

Raw materials and process aids

Prior to setting up the manufacturing process and whenever a change of the respective material is implemented, a QRM process should assess the risk of contamination from the relevant materials as well as their influence on the entire manufacturing process and the resulting product. Appropriate measures should be put in place to reduce risks to the quality of the materials.

Material directly in contact with the ATMP during manufacture and storage

All materials that come in direct contact with the ATMP should be of appropriate quality. The risk of microbiological contamination should be assessed especially for single use systems.

(Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.29)

5.21 Only materials that have been released by the Quality Unit and that are within their expiration or retest date should be used. Where the results of necessary tests are not available, it may be permissible to process materials before the results of the tests are available, the risk of using a potentially failed material and its potential impact on other batches should be clearly described and assessed under the principles of QRM. In such cases, release of a finished product is

conditional on satisfactory results of these tests. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.34)

5.22 A regular qualification of the vendors (e.g. manufacturers and distributors) of all materials to confirm that they comply with the relevant GMP requirements should be performed. Whether an on-site audit needs to be performed at a manufacturer's or distributor's premises should be defined based on QRM principles. Generally, audits need to be performed at vendors of all materials defined as critical for the manufacturing process according to its product risk profile (PRP). Refer to provisions detailed in Chapter 7 as modified by this annex.

5.23 Application of QRM principles to the total supply chain is a critical part of the process to understand the risks to material quality. The principles of quality by design (QbD) as described in ICH Q8 Guideline on Pharmaceutical Development could be applied:

(a) The MAH should define what constitutes ATMP active substances, starting materials, raw materials and other materials such as single use systems, primary packaging materials and any other materials in direct contact with the product during manufacture by means of Product Risk Profiles (PRP). The PRP should be used to justify the levels of control that apply to individual materials.

(b) Establish the Quality Target Product Profile (QTPP) and define the Critical Quality Attributes (CQA) and the Critical Process Parameters (CPP) for the ATMP to establish PRP appropriately.

(c) For each material used, identify the risks presented to the quality, safety and function from its source through to its incorporation in the finished product dosage form. Areas for consideration should include, but are not limited to:

i. transmissible spongiform encephalopathy;

ii. potential for viral contamination;

iii. potential for microbiological or endotoxin/pyrogen contamination;

iv. potential, in general, for any impurity originating from the raw materials, or generated as part of the process and carried over;

v. sterility assurance for materials claimed to be sterile;

vi. potential for any impurities carried over from other processes, in absence of dedicated equipment and/or facilities;

vii. environmental control and storage/transportation conditions including cold chain management; if appropriate and

viii. stability.

(d) With respect to the use and function of each material, consider the following:

i. pharmaceutical form and use of the medicinal product containing the material;

ii. function of the material in the formulation, and for gene therapy products the impact on the gene expression of that material;

iii. degree of which the function of the final product is dependent from the material assessed and how likely it is to be controlled further into the manufacturing process (i.e. if the gene sequence is wrong how easily can this be detected and corrected or if the product is contaminated how likely can this be detected or corrected later in the manufacturing process);

iv. time of preparation of the material in respect to the time of administration of the final product;

v. quantity of material with particular reference to the implication of small final product batch sizes (e.g. 5-50 mg);

vi. any known quality defects/fraudulent adulterations, both globally and at a local company level related to the material;

vii. known or potential impact on the CQA and CPP of the ATMP; and

viii. other factors as identified or known to be relevant to assuring patient safety.

(e) Document the risk profile as low, medium, or high based on the above assessment and use this outcome to determine the PRP. On this basis, the MAH should establish and document the elements of PIC/S GMP that are needed to be in place in order to control and maintain the QTPP.

(f) Once the PRP and the appropriate GMP have been defined, ongoing risk review should be performed through mechanisms such as:

i. number of defects connected to batches of respective material received;

ii. type/severity of such defects;

iii. monitoring and trend analysis of material quality;

iv. observation of trends in drug product quality attributes; this will depend on the nature and role of material; and

v. observed organisational, procedural or technical/process changes at the material manufacturer.

(g) Incorporate the PRP into the CTA or MA as applicable.

(h) The QTPP, once approved in the production process by the Competent Authority, should guide the manufacturer through what controls are important and expected and which can be exempted. The manufacturer should have a

control strategy established that justifies the level of testing performed for incoming starting materials.

5.24 Particular attention should be paid to avoiding contamination and to minimising the variability of the materials. Specifications related to the product (such as those in pharmacopoeial monographs, CTA, or MA), will dictate whether and to what stage substances and materials can have a defined level of bioburden or need to be sterile.

5.25 For products where final sterilisation is not possible and the ability to remove microbial by-products is limited, the controls required for the quality of materials and on the aseptic manufacturing process assume greater importance. Where a CTA or MA provides for an allowable type and level of bioburden, for example at the ATMP active substance stage, the control strategy should address the means by which this is maintained within the specified limits.

5.26 The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of starting materials, raw materials and materials that come in direct contact with the products during manufacture and storage (e.g. single use systems) together with their purchase and acceptance should be documented as part of the pharmaceutical quality system. The level of oversight should be proportionate to the risks posed by the individual materials taking account of their source, manufacturing process, supply chain complexity and the final use to which the material is put in the ATMP. The supporting evidence for each supplier / material approval should be maintained. Personnel involved in these activities should have a current knowledge of the suppliers, the supply chain and the associated risks involved. Where possible, these materials should be purchased directly from the manufacturer or a manufacturer approved supplier. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.27)

5.27 For starting material of human origin, the agreement between the ATMP manufacturer (or, as appropriate, the MAH) and the supplier (including blood and tissue establishments) should contain clear provisions about the transfer of information. In particular, this should include test results performed by the supplier, traceability data, and transmission of health donor information that may become available after the supply that may have an impact on the quality or safety of the ATMPs manufactured. National laws that are required as part of the donation and procurement of human blood and blood components, haematopoietic progenitor cells, human tissues and cells for manufacturing purposes need to be adhered to. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.28)

5.28 The quality requirements established by the manufacturer in the MA or CTA for materials classified as critical during QRM process (according to PRP profile) should be discussed and agreed with the suppliers during the product life cycle. Appropriate aspects of the production, testing and control, including handling, labelling, packaging and distribution requirements, complaints, recalls and rejection procedures should be documented in a formal quality agreement. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.28)

Human Blood, Tissues and Cells Used as Starting Materials

5.29 The donation, procurement and testing of human blood, tissues and cells used as starting materials for ATMPs should be in accordance with the applicable national law.

(a) The procurement, donation and testing of blood, cells and tissues is regulated in some countries. Such supply sites must hold appropriate approvals from the Competent Authority(ies) which should be verified as part of supplier management.

(b) For cell therapies, the maintenance of the aseptic processing from time of procurement of cells through manufacturing and administration back into the patient should be ensured.

(c) Where such human cells or tissues are imported, they must meet equivalent national standards of quality and safety. The traceability and serious adverse reaction and serious adverse event notification requirements may be set out in national law.

(d) There may be some instances where processing of blood, tissues and cells used as starting materials for ATMPs will be conducted at blood or tissue establishments. This is permissible only if authorised by national law (e.g. the material would be otherwise compromised and processing involves only minimal manipulation).

(e) Blood, tissue and cells are released by the Responsible Person (RP) in the blood or tissue establishment before shipment to the ATMP manufacturer. After that, normal medicinal product starting material controls apply. The test results of all tissues / cells supplied by the tissue establishment should be available to the manufacturer of the medicinal product. Such information must be used to make appropriate material segregation and storage decisions. In cases where manufacturing must be initiated prior to receiving test results from the tissue establishment, tissue and cells may be shipped to the medicinal product manufacturer, provided controls are in place to prevent cross-contamination with tissue and cells that have been released by the RP in the tissue establishment.

(f) A technical agreement clearly defining the responsibilities should be in place between all involved parties (e.g. manufacturers, tissue establishment, sponsors, MAH).

(g) The transport of blood, tissues and cells to the manufacturing site must be controlled by a written agreement between the responsible parties. The manufacturing sites should have documentary evidence of adherence to the specified storage and transport conditions.

(h) Continuation of traceability requirements started at tissue establishments through to the recipient(s), and vice versa, including materials in contact with the cells or tissues should be maintained.

Seed Lot and Cell Bank System

5.30 A system of master and working virus seed lots and/or cell banks is recommended if the production of allogeneic ATMP involves cell culture or propagation in embryos and animals. This can prevent the unwanted drift of properties, which might ensue from repeated subcultures or multiple generations.

5.31 The number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank, the active substance and finished product should be consistent with specifications in the MA or CTA.

5.32 As part of product lifecycle management, establishment of seed lots and cell banks, including master and working generations, as well as maintenance and storage, should be performed under appropriate GMP conditions. This should include an appropriately controlled environment to protect the seed lot and the cell bank and the personnel handling it. During the establishment of the seed lot and cell bank, no other living or infectious material (e.g. virus, cell lines or cell strains) should be handled simultaneously in the same area or by the same persons. For all stages prior to the establishment of the master seed or cell bank generation, principles of GMP may be applied. For all pre-master bank stages, documentation should be available to support traceability. All issues related to components used during the development with potential impact on product safety (e.g. reagents of biological origin) from initial sourcing and genetic development should be documented.

5.33 Following the establishment of master and working cell banks and master and working seed lots, quarantine and release procedures should be followed. This should include adequate characterisation and testing for contaminants. Their on-going suitability for use should be further demonstrated by the consistency of the characteristics and quality of the successive batches of product. Evidence of the stability and recovery of the seeds and banks should be documented and records should be kept in a manner permitting trend evaluation.

5.34 Seed lots and cell banks should be stored and used in such a way as to minimise the risks of contamination (e.g. stored in the vapour phase of liquid nitrogen in sealed containers) or alteration. Control measures for the storage of different seeds and/or cells in the same area or equipment should prevent mix-up and take into account the infectious nature of the materials to prevent cross-contamination.

5.35 Cell based ATMPs are often generated from a cell stock obtained from limited number of passages. In contrast with the two-tiered system of Master and Working cell banks, the number of production runs from a cell stock is limited by the number of aliquots obtained after expansion and does not cover the entire life cycle of the product. Cell stock changes should be addressed in the MA/CTA and thereby covered by a validation and comparability protocol, as the inter-donor variability may change the product.

5.36 Storage containers should be sealed, clearly labelled and kept at an appropriate temperature. A stock inventory must be kept. The storage temperature and, where used, the liquid nitrogen levels should be continuously monitored. Deviation from set limits and corrective and preventive action taken should be recorded.

5.37 It is desirable to split stocks and to store the split stocks at different locations to minimise the risks of total loss. The controls at such locations should provide the assurances outlined in the preceding paragraphs.

5.38 The storage and handling conditions for stocks should be managed according to the same procedures and parameters. Once containers are removed from the seed lot / cell bank management system, the containers should not be returned to stock.

CHAPTER 6 QUALITY CONTROL

6.1 In-process controls have a greater importance in ensuring the consistency of the quality of ATMPs than for conventional products. In-process control testing should be performed at appropriate stages of production to control those conditions that are important for the quality of the finished product.

General

6.2 The head of quality control is responsible for control of ATMP active substances, starting materials, raw materials and other materials such as primary packaging materials and any other material in direct contact with the product during manufacture as well as medical devices that are used in combined ATMPs. Further, the head of quality control is responsible to control the quality of the ATMP throughout all stages of manufacture. In case of autologous products or allogeneic products in a donor-matched scenario, the match between the origin of the starting material and the recipient should be verified.

6.3 Samples should be representative of the batch of materials or products from which they are taken. Other samples may also be taken to monitor the worst-case part of a process (e.g. beginning or end of a process). The sampling plan used should be appropriately justified and based on a risk management approach. Certain types of cells (e.g. autologous cells used in ATMPs) may be available in limited quantities and, where allowed in the CTA or MA, a modified testing and sample retention strategy may be developed and documented. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 6.12)

6.4 Sample containers should bear a label indicating the contents, with the batch number, the date of sampling and the containers from which samples have been drawn. They should be managed in a manner to minimize the risk of mix-up and to protect the samples from adverse storage conditions. When containers are too small, the use of a qualified bar code or other means that permit access to this information should be considered. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 6.13)

6.5 In line with requirements of Annex 19, a reference sample of a batch of starting material, raw materials, packaging material and finished product should be drawn. As a general principle, a reference sample should be of sufficient size to permit the carrying out on at least two occasions of the full analytical controls on the batch foreseen in the CTA or MA. In case of a continuous process, where the ATMP active substance will immediately be turned into the ATMP drug product, only a reference sample of the ATMP drug product needs to be drawn. However, it is acknowledged that drawing reference samples may not always be feasible

due to scarcity of the materials or limited size of the batches (e.g. autologous products, allogeneic products in a matched donor scenario, products for ultra-rare diseases, and products for use in first-in-man clinical trials with a very small-scale production). In these cases, alternative approaches should be justified and authorised in the corresponding CTA/MA.

6.6 Samples of the starting materials should generally be kept for two years after the batch release. However, it is acknowledged that the retention of samples may be challenging due to scarcity of the materials. Due to this intrinsic limitation, it is justified not to keep reference samples of the cells/tissues used as starting materials in the case of autologous ATMPs and certain allogeneic ATMPs (i.e. matched donor scenario). In other cases, where the scarcity of the materials is also a concern, the sampling strategy may be adapted based on risk assessment and appropriately implemented mitigation measures. For cases where the starting material is an established cell bank system, there is no need to keep cell bank vials specifically for the purpose of reference samples.

6.7 In line with requirements of Annex 19, a sample of a fully packaged unit (retention sample) should be kept per batch for at least one year after the expiry date (national requirements might differ). A retention sample is, however, not expected in the case of autologous products or allogeneic products, where justified (e.g. in a matched donor scenario), as the unit produced with the patient's tissues/cells constitutes what should be administered to the patient. When it is not possible to keep a retention sample, photographs or copies of the label are acceptable for inclusion in the batch records.

6.8 Shorter retention periods as mentioned in Section 6.6 and 6.7 might be justified based on the stability and shelf life of the product. In cases of short shelf life, the manufacturer should consider if the retention of the sample under conditions that prolong the shelf life (such as cryopreservation) is representative for the intended purpose. For instance, cryopreservation of fresh-cells may render the sample inadequate for characterisation purposes but the sample may be adequate for sterility or viral safety controls (the volume of the samples can be reduced according to the intended purpose). When cryostorage of a sample is considered inadequate for the intended purpose, the manufacturer should consider alternative approaches that are scientifically justified.

On-going stability programme

6.9 The protocol for the on-going stability programme can be different from that of the initial long term stability study as submitted in the MA dossier provided that this is justified and documented in the protocol (e.g. the frequency of testing, or when updating to ICH/VICH recommendations). Stability studies on the reconstituted and thawed product are performed during product development and need not be monitored on an on-going basis. The use of surrogate materials (i.e. material derived from healthy volunteers) or alternative scientifically sounds approaches are acceptable in case of autologous products (or matched donor scenario) where the entire batch needs to be administered to the patient. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 6.31)

Release

6.10 In general, batches of ATMPs should only be released for sale or supply to the market after certification by an Authorised Person. The batch release specifications are not limited to analytical results (also refer to out of specification (OOS) results). In line with PIC/S GMP Guide Part I Sections 1.4 (xv), 2.6. and 6.34 the Authorised Person should assess the quality of each batch considering processing records, results from environmental monitoring, monitoring of process parameters, analytical results and all deviations from standard procedures and protocols. Until a batch is certified, it should remain at the site of manufacture or be shipped under quarantine to another site, which has been approved for that purpose by the relevant Competent Authority (if applicable) and is controlled appropriately within the manufacturer's quality system. Generally, a finished product that does not meet release specifications should not be administered to a patient unless otherwise justified.

6.11 Where authorised by national law, the administration of a product that does not meet the release specification might be performed under exceptional circumstances (such as when there is no alternative treatment available that would provide the same therapeutic outcome and the administration of the failed products could be lifesaving).

6.12 In cases, referred to in point 6.11, where product does not meet release specification, the responsibility and the decision of the patient treatment are solely of the treating physician and are beyond the remit of this PIC/S annex. The Authorised Person, the MAH and/or the Sponsor of the clinical trial should consider the following in making the product available:

The treating physician should provide in writing a rationale and/or request to the Authorised Person and MAH.

(a) Batch manufacturing records and documentation provided to the treating physician should clearly state that the batch has failed the release specifications and describe the parameters that have not been met.

(b) When responding to a treating physician's request, the MAH should provide its evaluation of the risks of product administration. However, it is solely the physician's decision to administer the finished product that does not meet release specifications.

(c) The Authorised Person (or delegate) should report the supply of the product to the relevant Competent Authorities, on behalf of the MAH in accordance with their legal obligations.

6.13 The clinical trial Sponsor or MAH should have procedures in place that describe steps to be taken if product does not meet release specification but may be released to permit treatment. Individual instances that do not meet release specifications may be addressed through lot-by-lot release programmes and specific case-by-case, risk-based assessments, where such programs exist within national law.

6.14 For ATMPs with a short shelf life, where established analytical tests might not permit batch certification prior to product administration, alternative methods of obtaining equivalent data should be considered (e.g. rapid microbiological methods).

Subject to approval from the Competent Authority, batch certification of short shelf life products performed prior to completion of all product quality control is permitted when the testing timelines would not allow for effective distribution to a patient.

(a) A suitable control strategy must be in place, built on enhanced understanding of the product and process performance. This must take into account the controls and attributes of starting materials, raw materials and intermediates.

(b) The procedure for batch certification should provide an exact and detailed description of the entire release procedure, including responsibilities of the different personnel involved in assessment of production and analytical data.

(c) The procedure for batch certification and release of short shelf life ATMP may be carried out in two or more stages:

i. Assessment by designated person(s) of batch processing records, results from environmental monitoring (where available) which should cover production conditions, all deviations from standard procedures and protocols as well as the available analytical results for review in preparation for the initial certification by the Authorised Person.

ii. Assessment of the final analytical tests and other information available for final certification by the Authorised Person. A procedure should be in place to describe the measures to be taken (including liaison with clinical staff) where out of specification test results are obtained. Such events should be fully investigated and the relevant corrective and preventive actions taken to prevent recurrence.

(d) Increased reliance on process validation should be considered as supporting data for batch release in absence of a complete analytical results panel, even in case of investigational ATMP.

(e) A continuous assessment of the effectiveness of the pharmaceutical quality system must be in place. This includes the records being kept in a manner, which permits trend evaluation.

Batch release process in cases of decentralised / point of care manufacturing

6.15 In the exceptional circumstances where approved by the Competent Authority and in accordance with CTA or MA or other national requirements, manufacturing of the ATMP may take place in sites close to the patient (e.g. ATMPs with short shelf life, clinical advantage of using fresh cells as opposed to freezing the starting materials/finished product, advantages of using automated equipment, etc.). This includes manufacturing models where partial manufacturing occurs at a central site and finishing occurs at a local site. It also includes manufacturing models where there are no steps occurring at a central site and the active substance is provided to a number of local sites where full manufacture occurs. In such cases, steps in the manufacturing of the ATMPs may occur in multiple sites that may be also located in treatment centres (point of care) including hospitals. National law might require GMP-manufacturing authorisations and/ or authorisations for the procurement and/or manufacture of blood, cells and tissues intended to be used for ATMP manufacturing at the central site and the satellite sites.

6.16 The batch certification and release process becomes particularly important in the case of ATMPs manufactured under a decentralised system as manufacturing in multiple sites increases the risk of variability for the product. In particular, through the batch certification and release process it must be ensured that each batch released at any of the sites has been manufactured and quality controlled in accordance with the requirements of the CTA or MA and other relevant regulatory requirements including compliance with GMP. The steps of the batch certification and release process should be clearly documented in a standard operating procedure (SOP). The following conditions need to be respected:

(a) A "responsible site", should be identified. The responsible site is responsible for the oversight of the decentralised sites. During the product life cycle, the responsible site:

i. must have availability of an Authorised Person;

ii. must ensure that those involved in the batch certification and release process are adequately qualified and trained for their tasks;

iii. should perform audits to confirm compliance with the batch certification and release process (as descripted in SOP);

iv. must ensure that there is a written contract/technical agreement between the responsible site and the decentralised sites establishing the responsibilities of each party, and

v. must ensure that there are written arrangements to:

- timely report quality defects, deviations or non-conformity to the central site;

- ensure deviations are investigated to identify root cause(s) and implement corrective and preventive measures as appropriate; and

- ensure deviations are approved by a delegated person (after having assessed the impact on quality, safety and efficacy), with the involvement of the Authorised Person as appropriate.

(b) The Authorised Person should have ultimate responsibility for the batch certification (responsibility cannot be delegated). However, it should be possible for the Authorised Person of the responsible site to rely on data/information that is transmitted to the Authorised Person by qualified and trained personnel at the decentralised sites.

When permitted by national law, the Authorised Person may delegate release to trained and qualified personnel at the decentralised site to act under the direction of the Authorised Person for exceptional situations (e.g. life threatening cases or off-hours). The following conditions apply:

i. There is a detailed algorithm that determines the cases when the product can be released at the local site without the preliminary approval of the Authorised Person, including deviations that do not require the intervention of the Authorised Person. If technology permits this step can be performed by a validated computer system.

ii. The Authorised Person reviews all releases that have occurred at a decentralised site within an appropriately justified timeframe to confirm the adequacy of the releases including:

- determining that the local sites can continue release;
- if any product needs to be recalled or a product alert needs to be issued (see recall section in Chapter 8);
- if any provision in the release procedure and /or technical agreement needs modification; and
- the product has not been released without Authorised Person authorisation when required.

CHAPTER 7 OUTSOURCED ACTIVITIES

OTHERS

7.1 Collection of starting materials and highly specialised testing in the jurisdictions that are subject to licensing (e.g. karyotype testing, exome sequencing) can be outsourced to non GMP licensed third party, as allowed by national law, provided:

(a) there is a rationale and a justification in the quality system;

(b) the contract giver takes responsibility to ensure that the contract acceptor demonstrates an appropriate level of GMP commensurate to the risk to the product and the activities performed using the principles of Annex 20; and

(c) that proportionate qualifications/validations as appropriate are conducted (with reference to Annex 15 and Annex 20) to demonstrate that the activities are not detrimental to the quality of the product manufactured.

CHAPTER 8 COMPLAINTS AND PRODUCT RECALL

PRODUCT RECALLS AND OTHER POTENTIAL RISK-REDUCING ACTIONS

8.1 If additional donor (human or animal) health information becomes available after procurement, which affects product quality, a 'look-back' procedure needs to be initiated. This involves an analysis of the risk(s) and of the need for corrective or preventive measures.

8.2 In addition to recalls, other risk-reducing actions may be considered to manage the risks presented by quality defects, such as the transmission of appropriate information to healthcare professionals which may be important for:

(a) a single batch product (e.g. autologous ATMP where the entire batch has been administered), or

(b) products where patient treatment interruption presents a higher risk than continued use of the recalled product.

In such cases, the MAH/manufacturer needs to provide information to the treating physician and to the Competent Authority. Quality defect notifications, pharmacovigilance signals and other notifications should also be sent as set in national law.

(Replaces PICS GMP Guide Part I Section 8.31)

8.3 In order to test the robustness of the recall procedure (or healthcare professional notification) consideration should be given to performing mock recall or mock transmission of appropriate information to healthcare professionals. Such evaluations should extend to both within office-hour situations as well as out-of-office hour situations.

The frequency of the mock recall (or mock transmission of appropriate information to healthcare professionals) should be justified by the manufacturer considering factors such as the stage of the product development and the complexity of the supply. For authorised products, a yearly frequency is recommended unless otherwise justified.

(Replaces PICS GMP Guide Part I Section 8.30)

PART B: SPECIFIC GUIDANCE ON SELECTED PRODUCT TYPES

B1. ANIMAL SOURCED PRODUCTS

This guidance applies to animal materials, which includes materials from establishments such as abattoirs. Since the supply chains can be extensive and complex, controls based on QRM principles need to be applied, see also requirements of appropriate pharmacopoeial monographs, including the need for specific tests at defined stages. Documentation to demonstrate the supply chain traceability[5] and clear roles of participants in the supply chain, typically including a sufficiently detailed and current process map, should be in place.

B 1.1 Monitoring programmes should be in place for animal disease that is of concern to human health. Organisations should take into account reports from trustworthy sources on national disease prevalence when compiling their assessment of risk and mitigation factors. Such organisations include the World Organisation for Animal Health (OIE, Office International des Epizooties). This should be supplemented by information on health monitoring and control programme(s) at national and local levels, the latter to include the sources (e.g. farm or feedlot) from which the animals are drawn and the control measures in place during transport to the abattoirs.

B 1.2 Control measures for starting and raw materials at establishments such as abattoirs should include appropriate elements of a Quality Management System to assure a satisfactory level of operator training, materials traceability, control and consistency. These measures may be drawn from sources outside PIC/S GMP but should be shown to provide equivalent levels of control. Xenogeneic starting material should comply with other national laws.

B 1.3 Control measures for starting or raw materials should be in place, which prevent interventions, which may affect the quality of materials, or which at least provides evidence of such activities, during their progression through the manufacturing and supply chain. This includes the movement of material between sites of initial collection, partial and final purification(s), storage sites, hubs, consolidators and brokers. Details of such arrangements should be recorded within the traceability system and any breaches recorded, investigated and actions taken.

B 1.4 Regular audits of the starting or raw material supplier should be undertaken which verify compliance with controls for materials at the different stages of manufacture. Issues must be investigated to a depth appropriate to their significance, for which full documentation should be available. Systems should also be in place to ensure that effective corrective and preventive actions are taken.

B 1.5 Cells, tissues and organs intended for the manufacture of xenogeneic cell based medicinal products should be obtained only from animals that have been bred in captivity (barrier facility) specifically for this purpose and under no circumstances should cells, tissues and organs from wild animals or from abattoirs be used. Tissues of founder animals similarly should not be used. The health status of the animals should be monitored and documented.

---

5 See PIC/S GMP Chapter 5

B2. GENE THERAPY MEDICINAL PRODUCTS (GTMPs)

There are several types of gene therapy products. Synthetic GTMPs are within the scope of the guidance in this section. For cell-based gene therapy products, some aspects of the guidance in Section B3 may also be applicable.

B2.1 The manufacture and testing of GTMPs raises specific issues regarding the safety and quality of the final product and safety issues for recipients and staff. A risk based approach for operator, environment and patient safety and the implementation of controls based on the biological hazard class should be applied. National requirements and, if applicable, international safety measures should be applied.

B2.2 A description of the production of viral and non-viral vectors, nucleic acids (e.g. plasmids, linear DNA, mRNA, siRNA) and genetically modified cells should be available in sufficient detail to ensure the traceability of the products from the starting material (plasmids, gene of interest and regulatory sequences, cell banks, and viral or non-viral vector stock) to the finished product.

B2.3 The following considerations apply to the ex-vivo gene transfer to recipient cells:

(a) Traceability requirements must be maintained. (refer to Section 4.3 to 4.8)

(b) There should be a clear batch definition, from cell source to final product container(s). (refer Section 4.2)

(c) For products that utilise non-biological means to deliver the gene, their physico-chemical properties should be documented and tested.

(d) Although the vector used for the manipulation of the cell will not be part of the final product, all early processes (e.g. design to construction to manufacturing of the plasmid, as well as establishment of cell banks) in the manufacture of viral vectors are considered critical and their quality needs to be under control. In the case that due to national requirements the manufacture of viral vectors are not required under full GMP sufficient quality standards (“principles of GMP”) should be applied in their manufacture.

Manufacture of Viral Vectors and Plasmids under “principles of GMP”

B2.4 Annex 2A and elements of Part II of the PIC/S GMP Guide can be considered for the manufacturing of viral vectors and plasmids where appropriate (refer to the examples in light grey in Table 1).

Manufacturers of viral vectors and plasmids should have a quality management system in place that allows them to apply sections of the guideline most relevant to ensure the quality of the starting materials having regard to the relevant risks for the quality, safety and efficacy of the finished product.

B2.5 The ATMP manufacturer is responsible for appropriate quality of the viral vectors and plasmids used as starting materials. Special attention should be given to requirements described in section 5.23 to 5.28 of this guideline.

(a) The ATMP manufacturer should follow national requirements and apply QRM considering the risk presented by the vector to the safety and quality of the ATMP to justify which sections of Annex 2A and elements of Part II of the PIC/S GMP Guide are applicable for manufacture and testing of viral vectors and plasmids. A defined and controlled manufacturing process should be implemented as a result.

(b) Sufficient quality standards should be applied for the manufacture of plasmids used for the establishment of vectors or early stages of mRNA GTMPs (refer to Table 1). The design through to construction of the nucleic acid (plasmid) preparation by molecular biological and in silico methods is considered under the scope of research and development and therefore not part of the respective Annex.

(c) Relevant provisions in Annex 1 are also applicable. The manufacturer should justify the applicability extent using QRM. In general, products that can be sterile filtered should follow the relevant sections in the Annex 1, otherwise aseptic manufacturing provisions should be followed.

B2.6 If the manufacturing of the vectors is outsourced, the ATMP manufacturer should assess the risk presented by the vector to the quality and safety of the ATMP and thereby select a suitable vector supplier that is able to comply with the GMP standards required by national legislation.

The appropriate sections of Annex 2A and elements of Part II of the PIC/S GMP Guide relevant for the specific product should be determined in the agreement between the ATMP manufacturer and the vector manufacturer and cover relevant aspects (e.g. quality management, documentation, raw materials, cell banks, production, testing and control, storage, and other aspects of handling and distribution, as appropriate). In addition the vector manufacturer should be part of the ATMP manufacturer's vendor qualification programme. The level of supervision and further testing by the ATMP manufacturer should be proportionate to the risks posed by the individual materials.

B3 SOMATIC HUMAN AND XENOGENEIC CELL THERAPY PRODUCTS AND TISSUE ENGINEERED PRODUCTS AND COMBINED ATMPs

For genetically modified cell-based products that are not classified as GTMPs, some aspects of guidance in Section B2 may be applicable.

B3.1 In the manufacture of such products involving human or xenogeneic cells special attention should be given to traceability requirements (refer to Section 4.3 to 4.8) and definition of a batch (refer to Section 4.2).

B3.2 Authorised sources of cellular products, bio-molecules, bio-materials, scaffolds, matrices, and other substances that are licensed medicinal products or medical devices should be used where available.

B3.3 During the life cycle of the product where devices, including custom-made devices, are incorporated as part of the product, an appropriate Quality Agreement should be made between manufacturer and device suppliers to assure consistent quality of the device.

COMMON GLOSSARY TO ANNEX 2A AND 2B

The Glossary in the main GMP Guide applies also to Annex 2A & B. Entries in this common glossary are only included where the terms are used in Annex 2A & B and require further explanation. Definitions, which already exist, have been deemed appropriate.

ATMP Active substance
The active substance of a product is defined in the relevant CTA or MA authorisation dossier. The ATMP active substance is regarded equivalent to an API.

Adjuvant
A chemical or biological substance that enhances the immune response against an antigen.

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)
ATMP means any of the following medicinal products for human use:

(a) Gene therapy medicinal product (GTMP):

'GTMP' means a biological medicinal product, which has the following characteristics:

i. It contains an active substance, which contains or consists of a recombinant nucleic acid used in or administered to human beings with a view to regulating, repairing, replacing, adding or deleting a genetic sequence;

ii. Its therapeutic, prophylactic or diagnostic effect relates directly to the recombinant nucleic acid sequence it contains, or to the product of genetic expression of this sequence.

Normally GTMPs shall not include vaccines against infectious diseases which would be regulated as per Annex 2B. However, the Competent Authority can make a determination that should follow Annex 2A when this is beneficial and appropriate (e.g. mRNA vaccines that are manufactured using the same platform).

(b) Somatic cell therapy medicinal product:

'Somatic cell therapy medicinal product' means a biological medicinal product, which has the following characteristics:

i. contains or consists of cells or tissues that have been subject to substantial manipulation so that biological characteristics, physiological functions or structural properties relevant for the intended clinical use have been altered, or of cells or tissues that are not intended to be used for the same essential function(s) in the recipient and the donor;

ii. is presented as having properties for, or is used in or administered to human beings with a view to treating, preventing or diagnosing a

disease through the pharmacological, immunological or metabolic action of its cells or tissues.

(c) Tissue engineered product:

'Tissue engineered product' means a product that:

i. contains or consists of engineered cells or tissues, and

ii. is presented as having properties for, or is used in or administered to human beings with a view to regenerating, repairing or replacing a human tissue.

A tissue-engineered product may contain cells or tissues of human or animal origin, or both. The cells or tissues may be viable or non-viable. It may also contain additional substances, such as cellular products, bio-molecules, biomaterials, chemical substances, scaffolds or matrices. Products containing or consisting exclusively of non-viable human or animal cells and/or tissues, which do not contain any viable cells or tissues and which do not act principally by pharmacological, immunological or metabolic action, shall be excluded from this definition.

Cells or tissues shall be considered 'engineered' if they fulfil at least one of the following conditions:

i. the cells or tissues have been subject to substantial manipulation, so that biological characteristics, physiological functions or structural properties relevant for the intended regeneration, repair or replacement are achieved; or

ii. the cells or tissues are not intended to be used for the same essential function or functions in the recipient as in the donor.

(d) Combined ATMPs:

'Combined ATMP' means an advanced therapy medicinal product that fulfils the following conditions:

i. it must incorporate, as an integral part of the product, one or more medical devices or one or more active implantable medical devices, and
ii. its cellular or tissue part must contain viable cells or tissues or its cellular or tissue part containing non-viable cells or tissues must be liable to act upon the human body with action that can be considered as primary to that of the devices referred to.

(e) A product that is classified or determined to be an ATMP by the PIC/S participating authority in its own jurisdiction according to national law.

Allergoids
Allergens, which are chemically modified to reduce IgE reactivity.

Antibody
Proteins produced by the B-lymphocytes that bind to specific antigens. Antibodies may be divided into 2 main types based on key differences in their method of manufacture.

Monoclonal antibodies (MAb)
Homogenous antibody population obtained from a single clone of lymphocytes or by recombinant technology and which bind to a single epitope.

Polyclonal antibodies
Derived from a range of lymphocyte clones, produced in human and animals in response to the epitopes on most 'non-self' molecules

Antigens
Substances (e.g. toxins, foreign proteins, bacteria, tissue cells) capable of inducing specific immune responses.

Area
A specific set of rooms within a building associated with the manufacturing of any one product or multiple products that has a common air-handling unit.

Authorised Person
Person recognised by the authority as having the necessary basic scientific and technical background and experience.

Note: For expanded clarity beyond the definition in the PIC/S GMP Guide, the Authorised Person performs certification of batches in line with MA/CTA. After certification, the batches of medicinal products can be released for sale or supply to the market. The Authorised Person has the overall responsibility for release of the products.

Bioburden
The level and type (i.e. objectionable or not) of micro-organism present in raw materials, media, biological substances, intermediates or products. Regarded as contamination when the level and/or type exceed specifications.

Biological medicinal product
A biological medicinal product is a product, of which the active substance is a biological substance. A biological substance is a substance that is produced by or extracted from a biological source and that needs for its characterisation and the determination of its quality a combination of physico-chemical-biological testing, together with the production process and its control.

Biosafety level (BSL)
The containment conditions required to safely handle organisms of different hazards ranging from BSL1 (lowest risk, unlikely to cause human disease) to BSL4 (highest risk, cause severe disease, likely to spread and no effective prophylaxis or treatment available).

Campaign manufacture
The manufacture of a series of batches of the same product in sequence in a given period of time followed by strict adherence to accepted control measures before transfer to another product. The products are not run at the same time but may be run on the same equipment.

Closed system
Where an active substance or product is not exposed to the immediate room environment during manufacture.

Contained use
An operation, in which genetically modified organisms are cultured, stored, used, transported, destroyed or disposed of and for which barriers (physical / chemical / biological) are used to limit their contact with the general population and the environment.

Critical Process Parameter (CPP)
A process parameter whose variability has an impact on a CQA and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality. (ICH Q8R2)

Critical Quality Attribute (CQA)
A physical, chemical, biological, or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality. (ICH Q8R2)

Ex-vivo
Where procedures are conducted on tissues or cells outside the living body and returned to the living body.

Feeder cells
Cells used in co-culture to maintain pluripotent stem cells. For human embryonic stem cell culture, typical feeder layers include mouse embryonic fibroblasts (MEFs) or human embryonic fibroblasts that have been treated to prevent them from dividing.

Fermenter
In case of (mammalian) cell lines, the term fermenter should be understood as bioreactor.

Gene
A sequence of DNA that codes for one (or more) protein(s).

Gene transfer
A process to transfer a gene in cells, involving an expression system contained in a delivery system known as a vector, which can be of viral, as well as non-viral origin. After gene transfer, genetically modified cells are also termed *transduced cells*.

Genetically modified organism (GMO)
An organism, with the exception of human beings, in which the genetic material has been altered in a way that does not occur naturally by mating and/or natural recombination. For the purpose of this annex, GMO is intended to cover mutations that are not occurring because of a natural event but are generated by human intervention.

Hapten
A low molecular weight molecule that is not in itself antigenic unless conjugated to a ‘carrier’ molecule.

Hybridoma
An immortalised cell line that secrete desired (monoclonal) antibodies and are typically derived by fusing B-lymphocytes with tumour cells.

In-vivo
Procedures conducted in living organisms.

Look-back
Documented procedure to trace ATMPs active substances or products, which may be adversely affected by the use or incorporation of animal or human materials either when such materials fail release tests due to the presence of contaminating agent or when conditions of concern become apparent in the source animal or human.

Master cell bank (MCB)
An aliquot of a single pool of cells, which generally has been prepared from the selected cell clone under defined conditions, dispensed into multiple containers and stored under defined conditions. The MCB is used to derive all working cell banks.

Master transgenic bank
As above but for transgenic plants or animals.

Master virus seed (MVS)
As above, but in relation to viruses.

Material directly in contact with the ATMP during manufacture and storage
Non exhaustive example list: Processing containers (e.g. fermenters, cell culture flasks and plates, blood bag systems, single use equipment used in automated manufacturing platforms, beads for separation techniques, chromatographic column material), cryo-containers for storage and primary packaging material.

Monosepsis (axenic)
A single organism in culture, which is not contaminated with any other.

Multi-product facility
A facility that manufactures, concurrently or in campaign mode, a range of different ATMPs active substances and products and within which equipment train either may or may not be dedicated to specific substances or products.

Plasmid
A plasmid is a piece of DNA usually present in a bacterial cell as a circular entity separated from the cell chromosome; it can be modified by molecular biology techniques, purified out of the bacterial cell and used to transfer its DNA to another cell.

Primary cell lot
A pool of primary cells minimally expanded to attain a sufficient number for a limited number of applications**.**

Principles of GMP:
The Annex 2A in conjunction with PIC/S GMP guidelines and annexes describes the manufacture of ATMP active substances and ATMP drug products. However, aspects of these guidelines are also relevant for early stages in the ATMP manufacture (e.g. manufcatur of viral vectors, plasmids) where full GMP is not required under national legislation. As a result, the ATMP manufacturer should make sure that all relevant GMP aspects for the manufacturing of those materials are implemented that ensure process control and consistency, investigation of anomalies and control of change.

Processing aids
Substance used in the manufacture of the active substance and medicinal product, which may be present in the finished product e.g. anti-foaming agents, puffer and media additives (salts, pH indicators), enzymes not considered under raw materials

Quality Target Product Profile (QTPP)
A prospective summary of the quality characteristics of a drug product that ideally will be achieved to ensure the desired quality, taking into account safety and efficacy of the drug product. (ICHQ8R2)

Raw materials
All materials that come in direct contact with the product during the manufacturing process but are not necessarily part of the final formulation (e.g. cryoprotectants, feeder cells, reagents, culture media, buffers, serum, enzymes, cytokines, and growth factors).

Responsible Person (RP) for blood or tissue establishment
This term is equivalent to the EU term "Responsible Person". The RP is responsible for the release of the starting material to the ATMP manufacturer. **Blood or tissue establishment:** this term is equivalent to the EU term and for the purpose of this annex is the facility that is authorised according to national law to perform processing (minimal manipulation) of the starting material of human origin.

Scaffold
A support, delivery vehicle or matrix that may provide structure for or facilitate the migration, binding or transport of cells and/or bioactive molecules.

Somatic cells
Cells, other than reproductive (germ line) cells, which make up the body of a human or animal. These cells may be autologous (from the patient), allogeneic (from another human being) or xenogeneic (from animals) somatic living cells, that have been manipulated or altered ex vivo, to be administered in humans to obtain a therapeutic, diagnostic or preventive effect.

Specified pathogen free (SPF)
Animal materials (e.g. chickens, embryos or cell cultures) used for the production or quality control of biological medicinal products derived from groups (e.g. flocks or herds) of animals free from specified pathogens (SPF). Such flocks or herds are defined as animals sharing a common environment and having their own caretakers who have no contact with non-SPF groups.

Transgenic
An organism that contains a foreign gene in its normal genetic component for the expression of biological pharmaceutical materials.

Vector
An agent of transmission, which transmits genetic information from one cell or organism to another, e.g. plasmids, liposomes, viruses.

Viral vector
A vector derived from a virus and modified by means of molecular biology techniques in a way as to retain some, but not all, the parental virus genes; if the genes responsible for virus replication capacity are deleted, the vector is made replication-incompetent.

Viral Vector replication incompetent / devoid
No ability of the vector to replicate.

Viral Vector replication limited / defective / conditional replication
A constrained ability to replicate where the intent is for the vector may be to target a particular tissue or target cell type with a planned integration required for clinical efficacy of the gene therapy.

Working cell bank (WCB)
A homogeneous pool of cells preferably derived from a MCB, which are distributed uniformly into a number of containers, stored in such a way to ensure stability and intended for use in production.

Working transgenic bank (WTB)
As above but for transgenic plants or animals.

Working virus seed (WVS)
As above but in relation to viruses.

Zoonosis (zoonotic)
Animal diseases that can be transmitted to humans.

ANNEX 2B

MANUFACTURE OF BIOLOGICAL MEDICINAL SUBSTANCES AND PRODUCTS FOR HUMAN USE

SCOPE

The methods employed in the manufacture of biological active substances and biological medicinal products for human use ('biological active substances and medicinal products') are a critical factor in shaping the appropriate regulatory control. Biological active substances and medicinal products can be defined therefore largely by reference to their method of manufacture. This annex provides guidance on the full range of active substances and medicinal products defined as biological with the exception of Advanced Therapy Medicinal Products ("ATMPs"). The ATMPs are not covered by the present guideline. Manufacturers of ATMPs should refer to PIC/S Annnex 2A Manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products for Human Use.

This annex is divided into two main parts:

a) Part A contains supplementary guidance on the manufacture of biological active substances and medicinal products, from control over seed lots and cell banks through to finishing activities and testing.

b) Part B contains further guidance on selected types of biological active substances and medicinal products.

This annex, along with several other annexes of the PIC/S Guide to GMP, provides guidance which supplements that in Part I and in Part II of the Guide. There are two aspects to the scope of this annex:

a) Stage of manufacture - for biological active substances to the point immediately prior to their being rendered sterile, the primary guidance source is Part II. Guidance for the subsequent manufacturing steps of biological products are covered in Part I.

b) Type of product - this annex provides guidance on the full range of medicinal products defined as biological with the exception of ATMPs.

These two aspects are shown in Table 1; it should be noted that this table is illustrative only and is not meant to describe the precise scope. It should also be understood that in line with the corresponding table in Part II of the Guide, the level of GMP increases in detail from early to later steps in the manufacture of biological active substances but GMP principles should always be adhered to. The inclusion of some early steps of manufacture within the scope of this Annex does not imply that those steps will be routinely subject to inspection by the authorities.

Antibiotics are not defined as biological medicinal products, however where biological stages of manufacture occur, guidance in this Annex may be used.

Guidance for medicinal products derived from fractionated human blood or plasma is covered in Annex 14 and for non-transgenic plant products in Annex 7.

In certain cases, other legislation may be applicable to the starting materials for biologicals. For example,

(a) Tissue and cells used as starting materials for medicinal products, donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells of tissue and cells may be covered by national legislation. Such tissues and cells may provide the active substances for some biological medicinal product within the scope of this annex at which point GMP and other medicinal product legislation requirements apply.

(b) Blood or blood components used as starting materials for medicinal products, national legislation may provide the technical requirements for the selection of donors, collection, testing, processing, storage, and distribution of human blood and blood components[1].

Additionally, the manufacture and control of genetically modified organisms needs to comply with local and national requirements. Appropriate containment should be established and maintained in facilities where any genetically modified micro-organism is handled[2]. Advice should be obtained according to national legislation in order to establish and maintain the appropriate Biological Safety Level. There should be no conflicts with GMP requirements.

Table 1. Illustrative guide to manufacturing activities within the scope of Annex 2B

Type and source of material	Example product	Application of this guide to manufacturing steps shown in grey			
1. Animal or plant sources: non-transgenic	Heparins, insulin, enzymes, proteins, allergen extract, immunosera	Collection of plant, organ, animal material or fluid[3]	Cutting, mixing, and / or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling
2. Virus or bacteria / fermentation / cell culture	Viral or bacterial vaccines; enzymes, proteins	Establishment & maintenance of MCB[4], WCB, MVS, WVS	Cell culture and/or fermentation	Inactivation when applicable, isolation and purification	Formulation, filling
3. Biotechnology fermentation/ cell culture	Recombinant products, MAb, allergens, vaccines	Establishment & maintenance of MCB and WCB, MSL, WSL	Cell culture and /or fermentation	Isolation, purification, modification	Formulation, filling

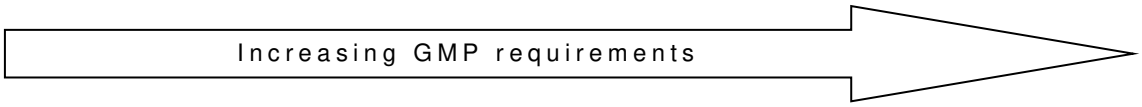
1 In the EEA, this is Directive 2002/98/EC and its Commission Directives.

2 In the EEA, this is Directive 2009/41/EC on contained use of genetically modified micro-organisms.

3 See section B1 for the extent to which GMP principles apply.

4 See section on 'Seed lot and cell bank system' for the extent to which GMP applies.

4. Animal sources: transgenic	Recombinant proteins	Master and working transgenic bank	Collection, cutting, mixing, and/or initial processing	Isolation, purification and modification	Formulation, filling
5. Plant sources: transgenic	Recombinant proteins, vaccines, allergens	Master and working transgenic bank	Growing, harvesting[5]	Initial extraction, isolation, purification, modification	Formulation, filling
6. Human sources	Urine derived enzymes, hormones	Collection of fluid[6]	Mixing, and/or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling
7. Human sources	Products from cells and tissues, not classified as ATMPs	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells[7]	Initial processing, isolation and purification.	Cell isolation, culture, purification, combination with non-cellular components	Formulation, combination, filling



See Glossary for explanation of acronyms.

PRINCIPLE

The manufacture of biological active substances and medicinal products involves certain specific considerations arising from the nature of the products and the processes. The ways in which biological medicinal products are manufactured, controlled and administered make some particular precautions necessary.

Unlike conventional medicinal products, which are manufactured using chemical and physical techniques capable of a high degree of consistency, the manufacture of biological active substances and medicinal products involves biological processes and materials, such as cultivation of cells or extraction from living organisms. These biological processes may display inherent variability, so that the range and nature of by-products may be variable. As a result, quality risk management (QRM) principles are particularly important for this class of materials and should be used to develop the control strategy across all stages of manufacture so as to minimise variability and to reduce the opportunity for contamination and cross-contamination.

Since materials and processing conditions used in cultivation processes are designed to provide conditions for the growth of specific cells and microorganisms, this provides extraneous microbial contaminants the opportunity

[5] In the EEA: HMPC guideline on Good Agricultural and Collection Practice - EMEA/HMPC/246816/2005 may be applied to growing, harvesting and initial processing in open fields.

[6] For principles of GMP apply, see explanatory text in 'Scope'.

[7] In the EEA, human tissues and cells must comply with Directive 2004/23/EC and implementing Directives at these stages.

to grow. In addition, some products may be limited in their ability to withstand a wide range of purification techniques particularly those designed to inactivate or remove adventitious viral contaminants. The design of the processes, equipment, facilities, utilities, the conditions of preparation and addition of buffers and reagents, sampling and training of the operators are key considerations to minimise such contamination events.

Specifications related to products (such as those in Pharmacopoeial monographs, Clinical Trial Authorisation (CTA), and Marketing Authorisation (MA)) will dictate whether and to what stage substances and materials can have a defined level of bioburden or need to be sterile. Similarly, manufacturing must be consistent with other specifications set out in the CTA or MA (e.g. number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank).

For biological materials that cannot be sterilized (e.g. by filtration), processing must be conducted aseptically to minimise the introduction of contaminants. Where they exist, other guidance documents should be consulted on the validation of specific manufacturing methods, e.g. virus removal or inactivation. The application of appropriate environmental controls and monitoring and, wherever feasible, in-situ cleaning and sterilisation systems together with the use of closed systems can significantly reduce the risk of accidental contamination and cross-contamination.

Control usually involves biological analytical techniques, which typically have a greater variability than physico-chemical determinations. A robust manufacturing process is therefore crucial and in-process controls take on a particular importance in the manufacture of biological active substances and medicinal products.

Biological medicinal products which incorporate human tissues or cells must comply with national requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.[8] Collection and testing of this material must be done in accordance with an appropriate quality system and in accordance with applicable national requirements[9]. Furthermore, national requirements[10] on traceability apply from the donor (while maintaining donor confidentiality) through stages applicable at the Tissue Establishment and then continued under medicines legislation through to the institution where the product is used.

Biological active substances and medicinal products must comply with the applicable national guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products.

[8] In the EEA, these are Directive 2004/23/EC and Directive 2006/17/EC.

[9] In the EEA, this is the Commission Directive 2006/86/EC.

[10] In the EEA, this is Directive 2006/86/EC.

PART A: GENERAL GUIDANCE

PERSONNEL

1. Personnel (including those concerned with cleaning, maintenance or quality control) employed in areas where biological active substances and products are manufactured and tested should receive training, and periodic retraining, specific to the products manufactured and to their work, including any specific security measures to protect product, personnel and the environment.

2. The health status of personnel should be taken into consideration for product safety. Where necessary, personnel engaged in production, maintenance, testing and animal care (and inspections) should be vaccinated with appropriate specific vaccines and have regular health checks.

3. Any changes in the health status of personnel, which could adversely affect the quality of the product, should preclude work in the production area and appropriate records kept. Production of BCG vaccine and tuberculin products should be restricted to staff who are carefully monitored by regular checks of immunological status or chest X-ray. Health monitoring of staff should be commensurate with the risk, medical advice should be sought for personnel involved with hazardous organisms.

4. Where required to minimise the opportunity for cross-contamination, restrictions on the movement of all personnel (including quality control (QC), maintenance and cleaning staff) should be controlled on the basis of QRM principles. In general, personnel should not pass from areas where exposure to live micro-organisms, genetically modified organisms, toxins or animals to areas where other products, inactivated products or different organisms are handled. If such passage is unavoidable, the contamination control measures should be based on QRM principles.

PREMISES AND EQUIPMENT

5. As part of the control strategy, the degree of environmental control of particulate and microbial contamination of the production premises should be adapted to the active substance, intermediate or finished product and the production step, bearing in mind the potential level of contamination of the starting materials and the risks to the product. The environmental monitoring programme should be supplemented by the inclusion of methods to detect the presence of specific microorganisms (i.e. host organism, yeasts, moulds, anaerobes, etc) where indicated by the QRM process.

6. Manufacturing and storage facilities, processes and environmental classifications should be designed to prevent the extraneous contamination of products. Prevention of contamination is more appropriate than detection and removal, although contamination is likely to become evident during processes such as fermentation and cell culture. Where processes are not closed and there is therefore exposure of the product to the immediate room environment (e.g. during additions of supplements, media, buffers, gasses,) control measures should be put in place, including engineering and environmental controls on the basis of

QRM principles. These QRM principles should take into account the principles and guidance from the appropriate sections of Annex 1[11] when selecting environmental classification cascades and associated controls.

7. Dedicated production areas should be used for the handling of live cells. Dedicated production area should be used for the manufacture of pathogenic organisms (i.e. Biosafety level 3 or 4).

8. Manufacture in a multi-product facility may be acceptable where the following, or equivalent (as appropriate to the product types involved) considerations and measures are part of an effective control strategy to prevent cross-contamination:

   (a) Knowledge of key characteristics of all cells, organisms and any adventitious agents (e.g. pathogenicity, detectability, persistence, susceptibility to inactivation) within the same facility.

   (b) Where production is characterised by multiple small batches from different starting materials, factors such as the health status of donors and the risk of total loss of product should be taken into account when considering the acceptance of concurrent working during development of the control strategy.

   (c) Live organisms and spores are prevented from entering non-related areas or equipment by addressing all potential routes of cross-contamination and utilizing single use components and engineering measures such as closed systems.

   (d) Control measures to remove the organisms and spores before the subsequent manufacture of other products, these control measures should also take the heating, ventilation and air conditioning (HVAC) system into account. Cleaning and decontamination for the organisms and spores should be validated.

   (e) Environmental monitoring, specific for the micro-organism being manufactured, where the micro-organisms are capable of persistence in the manufacturing environment and where methods are available, is conducted in adjacent areas during manufacture and after completion of cleaning and decontamination. Attention should also be given to risks arising with use of certain monitoring equipment (e.g. airborne particle monitoring) in areas handling live and/or spore forming organisms.

   (f) Products, equipment, ancillary equipment (e.g. for calibration and validation) and disposable items are only moved within and removed from such areas in a manner that prevents contamination of other areas, other products and different product stages (e.g. prevent contamination of inactivated or toxoided products with non-inactivated products).

   (g) Campaign based manufacturing.

[11] Although the title of Annex 1 refers to the manufacture of sterile medicinal products it is not the intention to force the manufacture of sterile product at a stage when a low bioburden is appropriate and authorised. Its use is because it is the PIC/S GMP source of guidance on all of the classified manufacturing areas including the lower grades D and C.

9. For finishing (secondary) operations[12], the need for dedicated facilities will depend on consideration of the above together with additional considerations such as the specific needs of the biological medicinal product and on the characteristics of other products, including any non-biological products, in the same facility. Other control measures for finishing operations may include the need for specific addition sequences, mixing speeds, time and temperature controls, limits on exposure to light and containment and cleaning procedures in the event of spillages.

10. The measures and procedures necessary for containment (i.e. for environment and operator safety) should not conflict with those for product quality.

11. Air handling units should be designed, constructed and maintained to minimise the risk of cross-contamination between different manufacturing areas and may need to be specific for an area. Consideration, based on QRM principles, should be given to the use of single pass air systems.

12. Positive pressure areas should be used to process sterile products but negative pressure in specific areas at the point of exposure of pathogens is acceptable for containment reasons. Where negative pressure areas or safety cabinets are used for aseptic processing of materials with particular risks (e.g. pathogens), they should be surrounded by a positive pressure clean zone of appropriate grade. These pressure cascades should be clearly defined and continuously monitored with appropriate alarm settings.

13. Equipment used during handling of live organisms and cells, including those for sampling, should be designed to prevent any contamination during processing.

14. Primary containment[13] should be designed and periodically tested to ensure the prevention of escape of biological agents into the immediate working environment.

15. The use of 'clean in place' and ‘steam in place’ (‘sterilisation in place’) systems should be used where possible. Valves on fermentation vessels should be completely steam sterilisable.

16. Air vent filters should be hydrophobic and validated for their scheduled life span with integrity testing at appropriate intervals based on appropriate QRM principles.

17. Drainage systems must be designed so that effluents can be effectively neutralised or decontaminated to minimise the risk of cross-contamination. Local regulation must be complied with to minimise the risk of contamination of the external environment according to the risk associated with the biohazardous nature of waste materials.

18. Due to the variability of biological products or manufacturing processes, relevant/critical raw materials (such as culture media and buffers) have to be measured or weighed during the production process. In these cases, small stocks

[12] Formulation, filling and packaging

[13] See main GMP Glossary on ‘Containment’.

of these raw materials may be kept in the production area for a specified duration based on defined criteria such as for the duration of manufacture of the batch or of the campaign.

ANIMALS

19. A wide range of animal species are used in the manufacture of a number of biological medicinal products. These can be divided into 2 broad types of sources:

    (a) Live groups, herds, flocks: examples include polio vaccine (monkeys), immunosera to snake venoms and tetanus (horses, sheep and goats), allergens (cats), rabies vaccine (rabbits, mice and hamsters), transgenic products (goats, cattle).

    (b) Animal materials derived post-mortem and from establishments such as abattoirs: examples include, abattoir sources for enzymes, anticoagulants and hormones (sheep and pigs).

    In addition, animals may also be used in quality control either in generic assays, e.g. pyrogenicity, or specific potency assays, e.g. pertussis vaccine (mice), pyrogenicity (rabbits), BCG vaccine (guinea-pigs).

20. In addition to compliance with TSE regulations, other adventitious agents that are of concern (zoonotic diseases, diseases of source animals) should be monitored by an ongoing health programme and recorded. Specialist advice should be obtained in establishing such programmes. Instances of ill-health occurring in the source/donor animals should be investigated with respect to their suitability and the suitability of in-contact animals for continued use (in manufacture, as sources of starting and raw materials, in quality control and safety testing), the decisions must be documented. A look-back procedure should be in place which informs the decision making process on the continued suitability of the biological active substanceor medicinal productin which the animal sourced starting or raw materials have been used or incorporated. This decision-making process may include the re-testing of retained samples from previous collections from the same donor animal (where applicable) to establish the last negative donation. The withdrawal period of therapeutic agents used to treat source/donor animals must be documented and used to determine the removal of those animals from the programme for defined periods.

21. Particular care should be taken to prevent and monitor infections in the source / donor animals. Measures should include the sourcing, facilities, husbandry, biosecurity procedures, testing regimes, control of bedding and feed materials. This is of special relevance to specified pathogen free animals where pharmacopoeial monograph requirements must be met. Housing and health monitoring should be defined for other categories of animals (e.g. healthy flocks or herds).

22. For products manufactured from transgenic animals, traceability should be maintained in the creation of such animals from the source animals.

23. Note should be taken of national requirements on the protection of animals used for scientific purposes[14]. Housing for animals used in production and control of biological active substances and medicinal products should be separated from production and control areas.

24. For different animal species, key criteria should be defined, monitored, and recorded. These may include age, weight and health status of the animals.

25. Animals, biological agents, and tests carried out should be the subject of an identification system to prevent any risk of confusion and to control all identified hazards.

DOCUMENTATION

26. Starting and raw materials may need additional documentation on the source, origin, distribution chain, method of manufacture, and controls applied, to assure an appropriate level of control including their microbiological quality.

27. Some product types may require specific definition of what materials constitutes a batch, particularly cells.

28. Where human cell or tissue donors are used, full traceability is required from starting and raw materials, including all substances coming into contact with the cells or tissues through to confirmation of the receipt of the products at the point of use whilst maintaining the privacy of individuals and confidentiality of health related information[15]. Traceability records must be retained for 30 years after the expiry date of the medicinal product. Particular care should be taken to maintain the traceability of products for special use cases, such as donor-matched cells. National requirements[16] in regards to traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events apply to blood components when they are used as starting or raw materials in the manufacturing process of medicinal products.

PRODUCTION

29. Given the variability inherent in many biological active substances and medicinal products, steps to increase process robustness thereby reducing process variability and enhancing reproducibility at the different stages of the product lifecycle such as process design should be reassessed during Product Quality Reviews.

30. Since cultivation conditions, media and reagents are designed to promote the growth of cells or microbial organisms, typically in an axenic state, particular attention should be paid in the control strategy to ensure there are robust steps that prevent or minimise the occurrence of unwanted bioburden and associated metabolites and endotoxins. For medicinal products from cells and tissues where

[14] In the EEA, this is Directive 2010/63/EC.

[15] In the EEA, see Article 15 of Regulation 1394/ 2007.

[16] In the EEA, these are Directives 2002/98/EC and 2005/61/EC.

production batches are frequently small the risk of cross-contamination between cell preparations from different donors with various health status should be controlled under defined procedures and requirements.

STARTING AND RAW MATERIALS

31. The source, origin and suitability of biological starting and raw materials (e.g. cryoprotectants, feeder cells, reagents, culture media, buffers, serum, enzymes, cytokines, growth factors) should be clearly defined. Where the necessary tests take a long time, it may be permissible to process starting materials before the results of the tests are available, the risk of using a potentially failed material and its potential impact on other batches should be clearly understood and assessed under the principles of QRM. In such cases, release of a finished product is conditional on satisfactory results of these tests. The identification of all starting materials should be in compliance with the requirements appropriate to its stage of manufacture. For biological medicinal products further guidance can be found in Part I and Annex 8 and for biological active substances in Part II.

32. The risk of contamination of starting and raw materials during their passage along the supply chain must be assessed, with particular emphasis on TSE. Materials that come into direct contact with manufacturing equipment or the product (such as media used in media fill experiments and lubricants that may contact the product) must also be taken into account.

33. Given that the risks from the introduction of contamination and the consequences to the finished product is the same irrespective of the stage of manufacture, establishment of a control strategy to protect the product and the preparation of solutions, buffers and other additions should be based on the principles and guidance contained in the appropriate sections of Annex 1. The controls required for the quality of starting and raw materials and on the aseptic manufacturing process, assume greater importance particularly for products, in respect of which final sterilisation is not possible. Where a CTA or MA provides for an allowable type and level of bioburden, for example at active substance stage, the control strategy should address the means by which this is maintained within the specified limits.

34. Where sterilisation of starting and raw materials is required, it should be carried out where possible by heat. Where necessary, other appropriate methods may also be used for inactivation of biological materials (e.g. irradiation and filtration).

35. Reduction in bioburden associated with procurement of living tissues and cells may require the use of other measures such as antibiotics at early manufacturing stages. This should be avoided, but where it is necessary their use should be justified, they should be removed from the manufacturing process at the stage specified in the CTA or MA.

36. The donation, procurement and testing of human tissues and cells used as starting materials for biological medicinal products should be in accordance with national law requirements. [17] Traceability for human tissues and cells used as starting materials for biological medicinal products should be maintained from the donor to the batch of a finished medicinal product. Appropriate arrangements should be made between the manufacturer and the supplier of tissues and cells regarding the transfer of health donor information that may become available after the supply of the starting material and which may have an impact on the quality or safety of the medicinal product manufactured therefrom.

(a) Their procurement, donation and testing is regulated in some countries[18]. Such supply sites must hold appropriate approvals from the national competent authority(ies) which should be verified as part of starting material supplier management.

(b) Where such human cells or tissues are imported, they must meet equivalent national standards of quality and safety[19]. The traceability and serious adverse reaction and serious adverse event notification requirements may be set out in national legislation[20].

(c) There may be some instances where processing of cells and tissues used as starting materials for biological medicinal products will be conducted at tissue establishments[21].

(d) Tissue and cells are released by the Responsible Person (RP) in the tissue establishment before shipment to the medicinal product manufacturer, after which normal medicinal product starting material controls apply. The test results of all tissues / cells supplied by the tissue establishment should be available to the manufacturer of the medicinal product. Such information must be used to make appropriate material segregation and storage decisions. In cases where manufacturing must be initiated prior to receiving test results from the tissue establishment, tissue and cells may be shipped to the medicinal product manufacturer provided controls are in place to prevent cross-contamination with tissue and cells that have been released by the RP in the tissue establishment.

(e) The transport of human tissues and cells to the manufacturing site must be controlled by a written agreement between the responsible parties. The manufacturing sites should have documentary evidence of adherence to the specified storage and transport conditions.

(f) Continuation of traceability requirements started at tissue establishments through to the recipient(s), and vice versa, including materials in contact with the cells or tissues, should be maintained.

(g) A technical agreement should be in place between the responsible parties (e.g. manufacturers, tissue establishment, Sponsors, MA Holder) which defines the tasks of each party, including the RP and Authorised Person.

---

[17] In the EEA, this is Directive 2004/23/EC or for blood-derived cells, compliance with Directive 2002/98 regarding donation, procurement and testing.

[18] In the EEA, this is Directive 2004/23/EC and its Commission directives.

[19] In the EEA, they must be equivalent to those laid down in Directive 2004/23/EC.

[20] In the EEA, this is Directive 2006/86/EC.

[21] In the EEA, such processing steps, are under the scope of 2004/23/EC and the Responsible Person (RP).

37. (…)[22]

38. Where human or animal cells are used in the manufacturing process as feeder cells, appropriate controls over the sourcing, testing, transport and storage should be in place[23], including control of compliance with national requirements for human cells.

SEED LOT AND CELL BANK SYSTEM

39. In order to prevent the unwanted drift of properties which might ensue from repeated subcultures or multiple generations, the production of biological medicinal substances and products obtained by microbial culture, cell culture or propagation in embryos and animals should be based on a system of master and working virus seed lots and/or cell banks.

40. The number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank, the biological active substance and the finished product should be consistent with specifications in the CTA or MA.

41. As part of product lifecycle management, establishment of seed lots and cell banks, including master and working generations, should be performed under appropriate GMP conditions. This should include an appropriately controlled environment to protect the seed lot and the cell bank and the personnel handling it. During the establishment of the seed lot and cell bank, no other living or infectious material (e.g. virus, cell lines or cell strains) should be handled simultaneously in the same area or by the same persons. For all stages prior to the establishment of the master seed or cell bank generation, principles of GMP may be applied. For all pre-master bank stages, documentation should be available to support traceability. All issues related to components used during the development with potential impact on product safety (e.g. reagents of biological origin) from initial sourcing and genetic development should be documented. For vaccines the requirements of pharmacopoeial monographs will apply[24].

42. Following the establishment of master and working cell banks and master and working seed lots, quarantine and release procedures should be followed. This should include adequate characterization and testing for contaminants. Their on-going suitability for use should be further demonstrated by the consistency of the characteristics and quality of the successive batches of product. Evidence of the stability and recovery of the seeds and banks should be documented and records should be kept in a manner permitting trend evaluation.

43. Seed lots and cell banks should be stored and used in such a way as to minimize the risks of contamination (e.g. stored in the vapour phase of liquid nitrogen in sealed containers) or alteration. Ensuring compliance with measures for the storage of different seeds and/or cells in the same area or equipment should

---

[22] This line has been intentionally left blank to harmonise with the formatting structure of the EU GMP Guide.

[23] In the EEA, this includes compliance with Directive 2004/23 EC for human cells.

[24] In the EEA, this is Ph Eur monograph 2005;153 “Vaccines for human use”.

prevent mix-up and take into account the infectious nature of the materials to prevent cross contamination.

44. (…)[25]

45. Storage containers should be sealed, clearly labelled and kept at an appropriate temperature. A stock inventory must be kept. The storage temperature should be recorded continuously and, where used, the liquid nitrogen level monitored. Deviation from set limits and corrective and preventive action taken should be recorded.

46. It is desirable to split stocks and to store the split stocks at different locations so as to minimize the risks of total loss. The controls at such locations should provide the assurances outlined in the preceding paragraphs.

47. The storage and handling conditions for stocks should be managed according to the same procedures and parameters. Once containers are removed from the seed lot / cell bank management system, the containers should not be returned to stock.

OPERATING PRINCIPLES

48. Change management should, on a periodic basis, take into account the effects, including cumulative effects of changes (e.g. to the process) on the quality, safety and efficacy of the finished product.

49. Critical operational (process) parameters, or other input parameters which affect product quality, need to be identified, validated, documented and be shown to be maintained within requirements.

50. A control strategy for the entry of articles and materials into production areas should be based on QRM principles. For aseptic processes, heat stable articles and materials entering a clean area or clean/contained area should preferably do so through a double-ended autoclave or oven. Heat labile articles and materials should enter through an air lock with interlocked doors where they are subject to effective surface sanitisation procedures. Sterilisation of articles and materials elsewhere is acceptable provided that they are multiple wrappings, as appropriate to the number of stages of entry to the clean area, and enter through an airlock with the appropriate surface sanitisation precautions.

51. The growth promoting properties of culture media should be demonstrated to be suitable for its intended use. If possible, media should be sterilized in situ. In-line sterilizing filters for routine addition of gases, media, acids or alkalis, anti-foaming agents etc. to fermenters should be used where possible.

52. Addition of materials or cultures to fermenters and other vessels and sampling should be carried out under carefully controlled conditions to prevent

[25] This line has been intentionally left blank to harmonise with the formatting structure of the EU GMP Guide.

contamination. Care should be taken to ensure that vessels are correctly connected when addition or sampling takes place.

53. Continuous monitoring of some production processes (e.g. fermentation) may be necessary; such data should form part of the batch record. Where continuous culture is used, special consideration should be given to the quality control requirements arising from this type of production method.

54. Centrifugation and blending of products can lead to aerosol formation and containment of such activities to minimise cross-contamination is necessary.

55. Accidental spillages, especially of live organisms, must be dealt with quickly and safely. Qualified decontamination measures should be available for each organism or groups of related organisms. Where different strains of single bacteria species or very similar viruses are involved, the decontamination process may be validated with one representative strain, unless there is reason to believe that they may vary significantly in their resistance to the agent(s) involved.

56. If obviously contaminated, such as by spills or aerosols, or if a potential hazardous organism is involved, production and control materials, including paperwork, must be adequately disinfected, or the information transferred out by other means.

57. In cases where a virus inactivation or removal process is performed during manufacture, measures should be taken to avoid the risk of recontamination of treated products by non-treated products.

58. For products that are inactivated by the addition of a reagent (e.g. micro-organisms in the course of vaccine manufacture) the process should ensure the complete inactivation of live organism. In addition to the thorough mixing of culture and inactivant, consideration should be given to contact of all product-contact surfaces exposed to live culture and, where required, the transfer to a second vessel.

59. A wide variety of equipment is used for chromatography. QRM principles should be used to devise the control strategy on matrices, the housings and associated equipment when used in campaign manufacture and in multi-product environments. The re-use of the same matrix at different stages of processing is discouraged. Acceptance criteria, operating conditions, regeneration methods, life span and sanitization or sterilisation methods of columns should be defined.

60. Where irradiated equipment and materials are used, Annex 12 should be consulted for further guidance.

61. There should be a system to assure the integrity and closure of containers after filling where the final products or intermediates represent a special risk and procedures to deal with any leaks or spillages. Filling and packaging operations need to have procedures in place to maintain the product within any specified limits, e.g. time and/or temperature.

62. Activities in handling vials containing live biological agents, must be performed in such a way to prevent the contamination of other products or egress of the live

agents into the work environment or the external environment. The viability of such organisms and their biological classification should take into consideration as part of the management of such risks.

63. Care should be taken in the preparation, printing, storage and application of labels, including any specific text for patient-specific product of the contents on the immediate and outer packaging.

In the case of autologous products, the unique patient identifier and the statement "for autologous use only" should be indicated on the outer packaging or, where there is no outer packaging, on the immediate packaging.

64. The compatibility of labels with ultra-low storage temperatures, where such temperatures are used, should be verified.

65. Where donor (human or animal health) information becomes available after procurement, which affects product quality, it should be taken into account in recall procedures.

QUALITY CONTROL

66. In-process controls have a greater importance in ensuring the consistency of the quality of biological active substance and medicinal products than for conventional products. In-process control testing should be performed at appropriate stages of production to control those conditions that are important for the quality of the finished product.

67. Where intermediates can be stored for extended periods of time (days, weeks or longer), consideration should be given to the inclusion of finished product batches made from materials held for their maximum in-process periods in the on-going stability programme.

68. (…) [26]

69. For cellular products, sterility tests should be conducted on antibiotic-free cultures of cells or cell banks to provide evidence for absence of bacterial and fungal contamination and to be able to detection fastidious organisms where appropriate.

70. For biological medicinal products with a short shelf life, which for the purposes of the annex is taken to mean a period that does not permit release when sterility testing results are provided after 14 days or less, and which need batch certification before completion of all end product quality control tests (e.g. sterility tests) a suitable control strategy must be in place. Such controls need to be built on enhanced understanding of product and process performance and take into account the controls and attributes of starting and raw materials. The exact and detailed description of the entire release procedure, including the responsibilities of the different personnel involved in assessment of production and analytical

[26] This line has been intentionally left blank to harmonise with the formatting structure of the EU GMP Guide.

data is essential. A continuous assessment of the effectiveness of the quality assurance system must be in place including records kept in a manner which permit trend evaluation.

Where end product tests are not available due to their short shelf life, alternative methods of obtaining equivalent data to permit batch certification should be considered (e.g. rapid microbiological methods). The procedure for batch certification and release may be carried out in two or more stages:

(a) Assessment by designated person(s) of batch processing records, results from environmental monitoring (where available) which should cover production conditions, all deviations from normal procedures and the available analytical results for review in preparation for the initial certification by the Responsible Person.

(b) Assessment of the final analytical tests and other information available for final certification by the Authorised Person. A procedure should be in place to describe the measures to be taken (including liaison with clinical staff) where out of specification test results are obtained. Such events should be fully investigated and the relevant corrective and preventive actions taken to prevent recurrence documented.

PART B: SPECIFIC GUIDANCE ON SELECTED PRODUCT TYPES

B1. ANIMAL SOURCED PRODUCTS[27]

This guidance applies to animal materials which includes materials from establishments such as abattoirs. Since the supply chains can be extensive and complex, controls based on QRM principles need to be applied, see also requirements of appropriate pharmacopoeial monographs, including the need for specific tests at defined stages. Documentation to demonstrate the supply chain traceability[28] and clear roles of participants in the supply chain, typically including a sufficiently detailed and current process map, should be in place.

1. Monitoring programmes should be in place for animal disease that are of concern to human health. Organisations should take into account reports from trustworthy sources on national disease prevalence when compiling their assessment of risk and mitigation factors. Such organisations include the World Organisation for Animal Health (OIE, Office International des Epizooties[29]). This should be supplemented by information on health monitoring and control programme(s) at national and local levels, the latter to include the sources (e.g. farm or feedlot) from which the animals are drawn and the control measures in place during transport to the abattoirs.

2. Where abattoirs are used to source animal tissues, they should be shown to operate to stringent standards. Account should be taken of reports from national

[27] In the EEA, see also PhEur monograph requirements, 0333

[28] See PIC/S GMP Chapter 5.

[29] http://www.oie.int/eng/en_index.htm

regulatory organisations[30] which verify compliance with the requirements of food safety and quality, veterinary and plant health legislation.

3. Control measures for starting or raw materials at establishments such as abattoirs should include appropriate elements of a Quality Management System to assure a satisfactory level of operator training, materials traceability, control and consistency. These measures may be drawn from sources outside PIC/S GMP but should be shown to provide equivalent levels of control.

4. Control measures for starting or raw materials should be in place which prevent interventions which may affect the quality of materials, or which at least provides evidence of such activities, during their progression through the manufacturing and supply chain. This includes the movement of material between sites of initial collection, partial and final purification(s), storage sites, hubs, consolidators and brokers. Details of such arrangements should be recorded within the traceability system and any breaches recorded, investigated and actions taken.

5. Regular audits of the starting or raw material supplier should be undertaken which verify compliance with controls for materials at the different stages of manufacture. Issues must be investigated to a depth appropriate to their significance, for which full documentation should be available. Systems should also be in place to ensure that effective corrective and preventive actions are taken.

B2. ALLERGEN PRODUCTS

Materials may be manufactured by extraction from natural sources or manufactured by recombinant DNA technology.

1. Source materials should be described in sufficient detail to ensure consistency in their supply, e.g. common and scientific name, origin, nature, contaminant limits, method of collection. Those derived from animals should be from healthy sources. Appropriate biosecurity controls should be in place for colonies (e.g. mites, animals) used for the extraction of allergens. Allergen products should be stored under defined conditions to minimise deterioration.

2. The production process steps including pre-treatment, extraction, filtration, dialysis, concentration or freeze-drying steps should be described in detail and validated.

3. The modification processes to manufacture modified allergen extracts (e.g. allergoids, conjugates) should be described. Intermediates in the manufacturing process should be identified and controlled.

4. Allergen extract mixtures should be prepared from individual extracts from single source materials. Each individual extract should be considered as one active substance.

[30] In the EEA, this is the Food and Veterinary Office http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm.

B.3 ANIMAL IMMUNOSERA PRODUCTS

1. Particular care should be exercised on the control of antigens of biological origin to assure their quality, consistency and freedom from adventitious agents. The preparation of materials used to immunise the source animals (e.g. antigens, hapten carriers, adjuvants, stabilising agents), the storage of such material immediately prior to immunisation should be in accordance with documented procedures.

2. The immunisation, test bleed and harvest bleed schedules should conform to those approved in the CTA or MA.

3. The manufacturing conditions for the preparation of antibody sub-fragments (e.g. Fab or $F(ab')_2$) and any further modifications must be in accordance with validated and approved parameters. Where such enzymes are made up of several components, their consistency should be assured.

B.4 VACCINES

1. Where eggs are used, the health status of all source flocks used in the production of eggs (whether specified pathogen free or healthy flocks) should be assured.

2. The integrity of containers used to store intermediate products and the hold times must be validated.

3. Vessels containing inactivated products should not be opened or sampled in areas containing live biological agents.

4. The sequence of addition of active ingredients, adjuvants and excipients during the formulation of an intermediate or final product must be in compliance with specifications.

5. Where organisms with a higher biological safety level (e.g. pandemic vaccine strains) are to be used in manufacture or testing, appropriate containment arrangements must be in place. The approval of such arrangements should be obtained from the appropriate national authority(ies) and the approval documents be available for verification.

B.5 RECOMBINANT PRODUCTS

1. Process condition during cell growth, protein expression and purification must be maintained within validated parameters to assure a consistent product with a defined range of impurities that is within the capability of the process to reduce to acceptable levels. The type of cell used in production may require increased measures to be taken to assure freedom from viruses. For production involving multiple harvest, the period of continuous cultivation should be within specified limits.

2. The purification processes to remove unwanted host cell proteins, nucleic acids, carbohydrates, viruses and other impurities should be within defined validated limits.

B6. MONOCLONAL ANTIBODY PRODUCTS

1. Monoclonal antibodies may be manufactured from murine hybridomas, human hybridomas or by recombinant DNA technology. Control measures appropriate to the different source cells (including feeder cells if used) and materials used to establish the hybridoma / cell line should be in place to assure the safety and quality of the product. It should be verified that these are within approved limits. Freedom from viruses should be given particular emphasis. It should be noted that data originating from products generated by the same manufacturing technology platform may be acceptable to demonstrate suitability.

2. Criteria to be monitored at the end of a production cycle and for early termination of production cycles should be verified that these are within approved limits.

3. The manufacturing conditions for the preparation of antibody sub-fragment (e.g. Fab, $F(ab')_2$, scFv) and any further modifications (e.g. radio labelling, conjugation, chemical linking) must be in accordance with validated parameters.

B7. TRANSGENIC ANIMAL PRODUCTS

Consistency of starting material from a transgenic source is likely to be more problematic than is normally the case for non-transgenic biotechnology sources. Consequently, there is an increased requirement to demonstrate batch-to-batch consistency of product in all respects.

1. A range of species may be used to produce biological medicinal products, which may be expressed into body fluids (e.g. milk) for collection and purification. Animals should be clearly and uniquely identified and backup arrangements should be put in place in the event of loss of the primary marker.

2. The arrangements for housing and care of the animals should be defined such that they minimise the exposure of the animals to pathogenic and zoonotic agents. Appropriate measures to protect the external environment should be established. A health-monitoring programme should be established and all results documented, any incident should be investigated and its impact on the continuation of the animal and on previous batches of product should be determined. Care should be taken to ensure that any therapeutic products used to treat the animals do not contaminate the product.

3. The genealogy of the founder animals through to production animals must be documented. Since a transgenic line will be derived from a single genetic founder animal, materials from different transgenic lines should not be mixed.

4. The conditions under which the product is harvested should be in accordance with CTA or MA conditions. The harvest schedule and conditions under which animals may be removed from production should be performed according to approved procedures and acceptance limits.

B8. TRANSGENIC PLANT PRODUCTS

Consistency of starting material from a transgenic source is likely to be more problematic than is normally the case for non-transgenic biotechnology sources. Consequently, there is an increased requirement to demonstrate batch-to-batch consistency of product in all respects.

1. Additional measures, over and above those given in Part A, may be required to prevent contamination of master and working transgenic banks by extraneous plant materials and relevant adventitious agents. The stability of the gene within defined generation numbers should be monitored.

2. Plants should be clearly and uniquely identified, the presence of key plant features, including health status, across the crop should be verified at defined intervals through the cultivation period to assure consistency of yield between crops.

3. Security arrangements for the protection of crops should be defined, wherever possible, such that they minimise the exposure to contamination by microbiological agents and cross-contamination with non-related plants. Measures should be in place to prevent materials such as pesticides and fertilisers from contaminating the product. A monitoring programme should be established and all results documented, any incident should be investigated and its impact on the continuation of the crop in the production programme should be determined.

4. Conditions under which plants may be removed from production should be defined. Acceptance limits should be set for materials (e.g. host proteins) that may interfere with the purification process. It should be verified that the results are within approved limits.

5. Environmental conditions (temperature, rain), which may affect the quality attributes and yield of the recombinant protein from time of planting, through cultivation to harvest and interim storage of harvested materials should be documented. The principles in documents such as 'Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin'[31] should be taken into account when drawing up such criteria.

GLOSSARY

See Annex 2A

[31] EMA, WHO or equivalent

ANNEX 3

MANUFACTURE OF RADIOPHARMACEUTICALS

PRINCIPLE

The manufacture of radiopharmaceuticals should be undertaken in accordance with the principles of Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I and II. This annex specifically addresses some of the practices, which may be specific for radiopharmaceuticals.

Note i. Preparation of radiopharmaceuticals in radiopharmacies (hospitals or certain pharmacies), using Generators and Kits with a marketing authorisation or a national licence, is not covered by this guideline, unless covered by national requirement.

Note ii. According to radiation protection regulations it should be ensured that any medical exposure is under the clinical responsibility of a practitioner. In diagnostic and therapeutic nuclear medicine practices a medical physics expert should be available.

Note iii. This annex is also applicable to radiopharmaceuticals used in clinical trials.

Note iv. Transport of radiopharmaceuticals is regulated by the International Atomic Energy Association (IAEA) and radiation protection requirements.

Note v. It is recognised that there are acceptable methods, other than those described in this annex, which are capable of achieving the principles of Quality Assurance. Other methods should be validated and provide a level of Quality Assurance at least equivalent to those set out in this annex.

INTRODUCTION

1. The manufacturing and handling of radiopharmaceuticals is potentially hazardous. The level of risk depends in particular upon the types of radiation, the energy of radiation and the half-lives of radioactive isotopes. Particular attention must be paid to the prevention of cross-contamination, to the retention of radionuclide contaminants, and to waste disposal.

2. Due to short shelf-life of their radionuclides, some radiopharmaceuticals may be released before completion of all quality control tests. In this case, the exact and detailed description of the whole release procedure including the responsibilities of the involved personnel and the continuous assessment of the effectiveness of the quality assurance system is essential.

3. This guideline is applicable to manufacturing procedures employed by industrial manufacturers, Nuclear Centres/Institutes and PET Centres for the production and quality control of the following types of products:

- Radiopharmaceuticals
- Positron Emitting (PET) Radiopharmaceuticals
- Radioactive Precursors for radiopharmaceutical production
- Radionuclide Generators

Type of manufacture	Non - GMP *	GMP part II & I (Increasing) including relevant annexes			
Radiopharmaceuticals PET Radiopharmaceuticals Radioactive Precursors	*Reactor/Cyclotron Production*	*Chemical synthesis*	*Purification steps*	*Processing, formulation and dispensing*	*Aseptic or final sterilization*
Radionuclide Generators	*Reactor/Cyclotron Production*	*Processing*			

* *Target and transfer system from cyclotron to synthesis rig may be considered as the first step of active substance manufacture.*

4. The manufacturer of the final radiopharmaceutical should describe and justify the steps for manufacture of the active substance and the final medicinal product and which GMP (part I or II) applies for the specific process/manufacturing steps.

5. Preparation of radiopharmaceuticals involves adherence to regulations on radiation protection.

6. Radiopharmaceuticals to be administered parenterally should comply with sterility requirements for parenterals and, where relevant, aseptic working conditions for the manufacture of sterile medicinal products, which are covered in PIC/S GMP Guide, Annex 1.

7. Specifications and quality control testing procedures for the most commonly used radiopharmaceuticals are specified in the European (or other relevant) Pharmacopoeia or in the marketing authorisation.

Clinical Trials

8. Radiopharmaceuticals intended for use in clinical trials as investigational medicinal products should in addition be produced in accordance with the principles in PIC/S GMP Guide, Annex 13.

QUALITY ASSURANCE

9. Quality assurance is of even greater importance in the manufacture of radiopharmaceuticals because of their particular characteristics, low volumes and in some circumstances the need to administer the product before testing is complete.

10. As with all pharmaceuticals, the products must be well protected against contamination and cross-contamination. However, the environment and the operators must also be protected against radiation. This means that the role of an effective quality assurance system is of the utmost importance.

11. It is important that the data generated by the monitoring of premises and processes are rigorously recorded and evaluated as part of the release process.

12. The principles of qualification and validation should be applied to the manufacturing of radiopharmaceuticals and a risk management approach should be used to determine the extent of qualification/validation, focusing on a combination of Good Manufacturing Practice and Radiation Protection.

PERSONNEL

13. All manufacturing operations should be carried out under the responsibility of personnel with additional competence in radiation protection. Personnel involved in production, analytical control and release of radiopharmaceuticals should be appropriately trained in radiopharmaceutical specific aspects of the quality management system. The Authorised Person should have the overall responsibility for release of the products.

14.. All personnel (including those concerned with cleaning and maintenance) employed in areas where radioactive products are manufactured should receive additional training adapted to this class of products. .

15. Where production facilities are shared with research institutions, the research personnel must be adequately trained in GMP regulations and the QA function must review and approve the research activities to ensure that they do not pose any hazard to the manufacturing of radiopharmaceuticals.

PREMISES AND EQUIPMENT

General

16. Radioactive products should be manufactured in controlled (environmental and radioactive) areas. All manufacturing steps should take place in self-contained facilities dedicated to radiopharmaceuticals

17. Measures should be established and implemented to prevent cross-contamination from personnel, materials, radionuclides etc. Closed or contained equipment should be used whenever appropriate. Where open equipment is used, or equipment is opened, precautions should be taken to minimize the risk of contamination. The risk assessment should demonstrate that the environmental cleanliness level proposed is suitable for the type of product being manufactured.

18. Access to the manufacturing areas should be via a gowning area and should be restricted to authorised personnel.

19. Workstations and their environment should be monitored with respect to radioactivity, particulate and microbiological quality as established during performance qualification (PQ).

20. Preventive maintenance, calibration and qualification programmes should be operated to ensure that all facilities and equipment used in the manufacture of radiopharmaceutical are suitable and qualified. These activities should be carried out by competent personnel and records and logs should be maintained.

21. Precautions should be taken to avoid radioactive contamination within the facility. Appropriate controls should be in place to detect any radioactive contamination, either directly through the use of radiation detectors or indirectly through a swabbing routine.

22. Equipment should be constructed so that surfaces that come into contact with the product are not reactive, additive or absorptive so as to alter the quality of the radiopharmaceutical.

23. Re-circulation of air extracted from area where radioactive products are handled should be avoided unless justified. Air outlets should be designed to minimize environmental contamination by radioactive particles and gases and appropriate measures should be taken to protect the controlled areas from particulate and microbial contamination.

24. In order to contain radioactive particles, it may be necessary for the air pressure to be lower where products are exposed, compared with the surrounding areas. However, it is still necessary to protect the product from environmental contamination. This may be achieved by, for example, using barrier technology or airlocks, acting as pressure sinks.

Sterile production

25. Sterile radiopharmaceuticals may be divided into those, which are manufactured aseptically, and those, which are terminally sterilised. The facility should maintain the appropriate level of environmental cleanliness for the type of operation being performed. For manufacture of sterile products the working zone where products or containers may be exposed to the environment, the cleanliness requirements should comply with the requirements described in the PIC/S GMP Guide, Annex 1.

26. For manufacture of radiopharmaceuticals a risk assessment may be applied to determine the appropriate pressure differences, air flow direction and air quality.

27. In case of use of closed and automated systems (chemical synthesis, purification, on-line sterile filtration) a grade C environment (usually “Hot-cell”) will be suitable. Hot-cells should meet a high degree of air cleanliness, with filtered feed air, when closed. Aseptic activities must be carried out in a grade A area.

28. Prior to the start of manufacturing, assembly of sterilised equipment and consumables (tubing, sterilised filters and sterile closed and sealed vials to a sealed fluid path) must be performed under aseptic conditions

DOCUMENTATION

29. All documents related to the manufacture of radiopharmaceuticals should be prepared, reviewed, approved and distributed according to written procedures.

30. Specifications should be established and documented for raw materials, labelling and packaging materials, critical intermediates and the finished radiopharmaceutical. Specifications should also be in place for any other critical items used in the manufacturing process, such as process aids, gaskets, sterile filtering kits, that could critically impact on quality.

31. Acceptance criteria should be established for the radiopharmaceutical including criteria for release and shelf life specifications (examples: chemical identity of the isotope, radioactive concentration, purity, and specific activity).

32. Records of major equipment use, cleaning, sanitisation or sterilisation and maintenance should show the product name and batch number, where appropriate, in addition to the date and time and signature for the persons involved in these activities.

33. Records should be retained for at least 3 years unless another timeframe is specified in national requirements.

PRODUCTION

34. Production of different radioactive products in the same working area (i.e. hot-cell, LAF unit), at the same time should be avoided in order to minimise the risk of cross-contamination or mix-up.

35. Special attention should be paid to validation including validation of computerised systems which should be carried out in accordance in compliance PIC/S GMP Guide, Annex 11. New manufacturing processes should be validated prospectively.

36. The critical parameters should normally be identified before or during validation and the ranges necessary for reproducible operation should be defined.

37. Integrity testing of the membrane filter should be performed for aseptically filled products, taking into account the need for radiation protection and maintenance of filter sterility.

38. Due to radiation exposure it is accepted that most of the labelling of the direct container, is done prior to manufacturing. Sterile empty closed vials may be labelled with partial information prior to filling providing that this procedure does not compromise sterility or prevent visual control of the filled vial.

QUALITY CONTROL

39. Some radiopharmaceuticals may have to be distributed and used on the basis of an assessment of batch documentation and before all chemical and microbiology tests have been completed.
Radiopharmaceutical product release may be carried out in two or more stages, before and after full analytical testing:

a) Assessment by a designated person of batch processing records, which should cover production conditions and analytical testing performed thus far, before allowing transportation of the radiopharmaceutical under quarantine status to the clinical department.

b) Assessment of the final analytical data, ensuring all deviations from normal procedures are documented, justified and appropriately released prior to documented certification by the Authorised Person. Where certain test results are not available before use of the product, the Authorised Person should conditionally certify the product before it is used and should finally certify the product after all the test results are obtained.

40. Most radiopharmaceuticals are intended for use within a short time and the period of validity with regard to the radioactive shelf-life, must be clearly stated.

41. Radiopharmaceuticals having radionuclides with long half-lives should be tested to show, that they meet all relevant acceptance criteria before release and certification by the Authorised Person.

42. Before testing is performed samples can be stored to allow sufficient radioactivity decay. All tests including the sterility test should be performed as soon as possible.

43. A written procedure detailing the assessment of production and analytical data, which should be considered before the batch is dispatched, should be established.

44. Products that fail to meet acceptance criteria should be rejected. If the material is reprocessed, pre-established procedures should be followed and the finished product should meet acceptance criteria before release. Returned products may not be reprocessed and must be stored as radioactive waste.

45. A procedure should also describe the measures to be taken by Authorised Person if unsatisfactory test results (Out-of-Specification) are obtained after dispatch and before expiry. Such events should be investigated to include the relevant corrective and preventative actions taken to prevent future events.
This process must be documented.

46. Information should be given to the clinical responsible persons, if necessary. To facilitate this, a traceability system should be implemented for radiopharmaceuticals.

47. A system to verify the quality of starting materials should be in place. Supplier approval should include an evaluation that provides adequate assurance that the

material consistently meets specifications. The starting materials, packaging materials and critical process aids should be purchased from approved suppliers.

REFERENCE AND RETENTION SAMPLES

48. For radiopharmaceuticals sufficient samples of each batch of bulk formulated product should be retained for at least six months after expiry of the finished medicinal product unless otherwise justified through risk management.

49. Samples of starting materials, other than solvents gases or water used in the manufacturing process should be retained for at least two years after the release of the product. That period may be shortened if the period of stability of the material as indicated in the relevant specification is shorter.

50. Other conditions may be defined by agreement with the competent authority, for the sampling and retaining of starting materials and products manufactured individually or in small quantities or when their storage could raise special problems.

DISTRIBUTION

51. Distribution of the finished product under controlled conditions, before all appropriate test results are available, is acceptable for radiopharmaceuticals, providing the product is not administered by the receiving institute until satisfactory test results has been received and assessed by a designated person.

GLOSSARY

Preparation: handling and radiolabelling of kits with radionuclide eluted from generators or radioactive precursors within a hospital. Kits, generators and precursors should have a marketing authorisation or a national licence.

Manufacturing: production, quality control and release and delivery of radiopharmaceuticals from the active substance and starting materials.

Hot–cells: shielded workstations for manufacture and handling of radioactive materials. Hot-cells are not necessarily designed as an isolator.

Authorised person: Person recognised by the authority as having the necessary basic scientific and technical background and experience.

ANNEX 4

MANUFACTURE OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS OTHER THAN IMMUNOLOGICALS

MANUFACTURE OF PREMIXES FOR MEDICATED FEEDING STUFFS

For the purposes of these paragraphs,

- *a medicated feeding stuff* is any mixture of a veterinary medicinal product or products and feed or feeds which is ready prepared for marketing and intended to be fed to animals without further processing because of its curative or preventative properties or other properties (e.g. medical diagnosis, restoration, correction or modification of physiological functions in animals):

- *a pre-mix for medicated feeding stuffs* is any veterinary medicinal product prepared in advance with a view to the subsequent manufacture of medicated feeding stuffs.

1. The manufacture of premixes for medicated feeding stuffs requires the use of large quantities of vegetable matter which is likely to attract insects and rodents. Premises should be designed, equipped and operated to minimize this risk (point 3.4.) and should also be subject to a regular pest control programme.

2. Because of the large volume of dust generated during the production of bulk material for premixes, specific attention should be given to the need to avoid cross contamination and facilitate cleaning (point 3.14), for example through the installation of sealed transport systems and dust extraction, whenever possible. The installation of such systems does not, however, eliminate the need for regular cleaning of production areas.

3. Parts of the process likely to have a significant adverse influence on the stability of the active ingredients) (e.g. use of steam in pellet manufacture) should be carried out in an uniform manner from batch to batch.

4. Consideration should be given to undertake the manufacture of premixes in dedicated areas which, if at all possible, do not form part of a main manufacturing plant. Alternatively, such dedicated areas should be surrounded by a buffer zone in order to minimize the risk of contamination of other manufacturing areas.

THE MANUFACTURE OF ECTOPARASITICIDES

5. In derogation from point 3.6, ectoparasiticides for external application to animals, which are veterinary medicinal products, and subject to marketing authorisation, may be produced and filled on a campaign basis in pesticide specific areas. However, other categories of veterinary medicinal products should not be produced in such areas.

6. Adequate validated cleaning procedures should be employed to prevent cross contamination, and steps should be taken to ensure the secure storage of the veterinary medicinal product in accordance with the guide.

THE MANUFACTURE OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING PENICILLINS

7. The use of penicillins in veterinary medicine does not present the same risks of hypersensitivity in animals as in humans. Although incidents of hypersensitivity have been recorded in horses and dogs, there are other materials which are toxic to certain species, e.g. the ionophore antibiotics in horses. Although desirable, the requirements that such products be manufactured in dedicated, self-contained facilities (point 3.6) may be dispensed with in the case of facilities dedicated to the manufacture of veterinary medicinal products only. However, all necessary measures should be taken to avoid cross contamination and any risk to operator safety in accordance with the guide. In such circumstances, penicillin-containing products should be manufactured on a campaign basis and should be followed by appropriate, validated decontamination and cleaning procedures.

RETENTION OF SAMPLES (POINT 1.4. VIII AND POINT 6.14.)

8. It is recognized that because of the large volume of certain veterinary medicinal products in their final packaging, in particular premixes, it may not be feasible for manufacturers to retain samples from each batch in its final packaging. However, manufacturers should ensure that sufficient representative samples of each batch are retained and stored in accordance with the guide.

9. In all cases, the container used for storage should be composed of the same material as the market primary container in which the product is marketed.

STERILE VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS

10. Where this has been accepted by the competent authorities, terminally sterilized veterinary medicinal products may be manufactured in a clean area of a lower grade than the grade required in the annex on "Sterile preparations", but at least in a grade D environment.

ANNEX 5

MANUFACTURE OF IMMUNOLOGICAL VETERINARY MEDICAL PRODUCTS

PRINCIPLE

The manufacture of immunological veterinary medicinal products has special characteristics which should be taken into consideration when implementing and assessing the quality assurance system.

Due to the large number of animal species and related pathogenic agents, the variety of products manufactured is very wide and the volume of manufacture is often low; hence, work on a campaign basis is common. Moreover, because of the very nature of this manufacture (cultivation steps, lack of terminal sterilization, etc.), the products must be particularly well protected against contamination and cross-contamination. The environment also must be protected especially when the manufacture involves the use of pathogenic or exotic biological agents and the worker must be particularly well protected when the manufacture involves the use of biological agents pathogenic to man.

These factors, together with the inherent variability of immunological veterinary medicinal products and the relative inefficiency in particular of final product quality control tests in providing adequate information about products, means that the role of the quality assurance system is of the utmost importance. The need to maintain control over all of the following aspects of GMP, as well as those outlined in this Guide, cannot be overemphasized. In particular, it is important that the data generated by the monitoring of the various aspects of GMP (equipment, premises, product etc.) are rigorously assessed and informed decisions, leading to appropriate action, are made and recorded.

PERSONNEL

1. All personnel (including those concerned with cleaning and maintenance) employed in areas where immunological products are manufactured should be given training in and information on hygiene and microbiology. They should receive additional training specific to the products with which they work.

2. Responsible personnel should be formally trained in some or all of the following fields: bacteriology, biology, biometry, chemistry, immunology, medicine, parasitology, pharmacy, pharmacology, virology and veterinary medicine and should also have an adequate knowledge of environmental protection measures.

3. Personnel should be protected against possible infection with the biological agents used in manufacture. In the case of biological agents known to cause disease in humans, adequate measures should be taken to prevent infection of personnel working with the agent or with experimental animals.

   Where relevant, the personnel should be vaccinated and subject to medical examination.

4. Adequate measures should be taken to prevent biological agents being taken outside the manufacturing plant by personnel acting as a carrier. Dependent on the type of biological agent, such measures may include complete change of clothes and compulsory showering before leaving the production area.

5. For immunological products, the risk of contamination or cross-contamination by personnel is particularly important.

   Prevention of contamination by personnel should be achieved by a set of measures and procedures to ensure that appropriate protective clothing is used during the different stages of the production process.

   Prevention of cross-contamination by personnel involved in production should be achieved by a set of measures and procedures to ensure that they do not pass from one area to another unless they have taken appropriate measures to eliminate the risk of contamination. In the course of a working day, personnel should not pass from areas where contamination with live microorganisms is likely or where animals are housed to premises where other products or organisms are handled. If such a passage is unavoidable, clearly defined decontamination procedures, including change of clothing and shoes, and, where necessary, showering, should be followed by staff involved in any such production.

   Personnel entering a contained area where organisms had not been handled in open circuit operations in the previous twelve hours to check on cultures in sealed, surface decontaminated flasks would not be regarded as being at risk of contamination, unless the organism involved was an exotic.

PREMISES

6. Premises should be designed in such a way as to control both the risk to the product and to the environment.

   This can be achieved by the use of containment, clean, clean/contained or controlled areas.

7. Live biological agents should be handled in contained areas. The level of containment should depend on the pathogenicity of the microorganism and whether it has been classified as exotic.

8. Inactivated biological agents should be handled in clean areas. Clean areas should also be used when handling non-infected cells isolated from multicellular organisms and, in some cases, filtration-sterilized media.

9. Open circuit operations involving products or components not subsequently sterilized should be carried out within a laminar air flow work station (grade A) in a grade B area.

10. Other operations where live biological agents are handled (quality control, research and diagnostic services, etc.) should be appropriately, contained and separated if production operations are carried out in the same building. The level of containment should depend on the pathogenicity of the biological agent and whether they have been classified as exotic. Whenever diagnostic activities are carried out, there is the risk of introducing highly pathogenic organisms. Therefore, the level of containment should be adequate to cope with all such risks. Containment may also be required if quality control or other activities are carried out in buildings in close proximity to those used for production.

11. Containment premises should be easily disinfected and should have the following characteristics:

    a) The absence of direct venting to the outside;

    b) a ventilation with air at negative pressure. Air should be extracted through HEPA filters and not be recirculated except to the same area, and provided further HEPA filtration is used (normally this condition would be met by routing the recirculated air through the normal supply HEPAs for that area). However, recycling of air between areas may be permissible provided that it passes through two exhaust HEPAs, the first of which is continuously monitored for integrity, and there are adequate measures for safe venting of exhaust air should this filter fail;

    c) air from manufacturing areas used for the handling of exotic organisms should be vented through 2 sets of HEPA filters in series, and that from production areas not recirculated;

    d) a system for the collection and disinfect ion of liquid effluents including contaminated condensate from sterilizers, biogenerators, etc. Solid wastes, including animal carcasses, should be disinfected, sterilized or incinerated as appropriate. Contaminated filters should be removed using a safe method;

    e) changing rooms designed and used as air locks, and equipped with washing and showering facilities if appropriate. Air pressure differentials should be such that there is no flow of air between the work area and the external environment or risk of contamination of outer clothing worn outside the area;

    f) an air lock system for the passage of equipment, which is constructed so that there is no flow of contaminated air between the work area and the external environment or risk of contamination of equipment within the lock. The air lock should be of a size which enables the effective surface decontamination of materials being passed through it. Consideration should be given to having a timing device on the door interlock to allow sufficient time for the decontamination process to be effective.

    g) in many instances, a barrier double-door autoclave for the secure removal of waste materials and introduction of sterile items.

12. Equipment passes and changing rooms should have an interlock mechanism or other appropriate system to prevent the opening of more than one door at a time. Changing rooms should be supplied with air filtered to the same standard as that for the work area, and extracts to produce an adequate air circulation independent of that of the work area. Equipment passes should normally be ventilated in the same way, but unventilated passes, or those equipped with supply air only, may be acceptable.

13. Production operations such as cell maintenance, media preparation, virus culture, etc. likely to cause contamination should be performed in separate areas. Animals and animal products should be handled with appropriate precautions.

14. Production areas where biological agents particularly resistant to disinfect ion (e.g. spore-forming bacteria) are handled should be separated and dedicated to that particular purpose until the biological agents have been inactivated.

15. With the exception of blending and subsequent filling operations, one biological agent only should be handled at a time within an area.

16. Production areas should be designed to permit disinfect ion between campaigns, using validated methods.

17. Production of biological agents may take place in controlled areas provided it is carried out in totally enclosed and heat sterilized equipment, all connections being also heat sterilized after making and before breaking. it may be acceptable for connections to be made under local laminar air flow provided these are few in number and proper aseptic techniques are used and there is no risk of leakage. The sterilization parameters used before breaking the connections must be validated for the organisms being used. Different products may be placed in different biogenerators, within the same area, provided that there is no risk of accidental cross-contamination. However, organisms generally subject to special requirements for containment should be in areas dedicated to such products.

18. Animal houses where animals intended or used for production are accommodated, should be provided with the appropriate containment and/or clean area measures, and should be separate from other animal accommodation.

    Animal houses where animals used for quality control, involving the use of pathogenic biological agents, are accommodated, should be adequately contained.

19. Access to manufacturing areas should be restricted to authorised personnel. Clear and concise written procedures should be posted as appropriate.

20. Documentation relating to the premises should be readily available in a plant master file.

    The manufacturing site and buildings should be described in sufficient detail (by means of plans and written explanations) so that the designation and conditions of use of all the rooms are correctly identified as well as the biological agents which are handled in them. The flow of people and product should also be clearly marked.

    The animal species accommodated in the animal houses or otherwise on the site should be identified.

The activities carried out in the vicinity of the site should also be indicated.

Plans of contained and/or clean area premises, should describe the ventilation system indicating inlets and outlets, filters and their specifications, the number of air changes per hour, and pressure gradients. They should indicate which pressure gradients are monitored by pressure indicator.

EQUIPMENT

21. The equipment used should be designed and constructed so that it meets the particular requirements for the manufacture of each product.

Before being put into operation the equipment should be qualified and validated and subsequently be regularly maintained and validated.

22. Where appropriate, the equipment should ensure satisfactory primary containment of the biological agents.

Where appropriate, the equipment should be designed and constructed as to allow easy and effective decontamination and/or sterilization.

23. Closed equipment used for the primary containment of the biological agents should be designed and constructed as to prevent any leakage or the formation of droplets and aerosols.

Inlets and outlets for gases should be protected so as to achieve adequate containment e.g. by the use of sterilizing hydrophobic filters.

The introduction or removal of material should take place using a sterilizable closed system, or possibly in an appropriate laminar air flow.

24. Equipment where necessary should be properly sterilized before use, preferably by pressurized dry steam. other methods can be accepted if steam sterilization cannot be used because of the nature of the equipment. It is important not to overlook such individual items as bench centrifuges and water baths.

Equipment used for purification, separation or concentration should be sterilized or disinfected at least between use for different products. The effect of the sterilization methods on the effectiveness and validity of-the equipment should be studied in order to determine the life span of the equipment.

All sterilization procedures should be validated.

25. Equipment should be designed so as to prevent any mix-up between different organisms or products. Pipes, valves and filters should be identified as to their function.

Separate incubators should be used for infected and non infected containers and also generally for different organisms or cells. Incubators containing more that one organism or cell type will only be acceptable if adequate steps are taken to seal, surface decontaminate and segregate the containers. Culture vessels, etc. should be individually labelled. The cleaning and disinfection of the items can be particularly difficult and should receive special attention.

Equipment used for the storage of biological agents or products should be designed and used in such a manner as to prevent any possible mix-up. All stored items should be clearly and unambiguously labelled and in leak-proof containers. Items such as cells and organisms seed stock should be stored in dedicated equipment.

26. Relevant equipment, such as that requiring temperature control, should be fitted with recording and/or alarm systems.

To avoid breakdowns, a system of preventive maintenance, together with trend analyses of recorded data, should be implemented.

27. The loading of freeze driers requires an appropriate clean/contained area.

Unloading freeze driers contaminates the immediate environment. Therefore, for single-ended freeze driers, the clean room should be decontaminated before a further manufacturing batch is introduced into the area, unless this contains the same organisms, and double door freeze driers should be sterilized after each cycle unless opened in a clean area.

Sterilization of freeze driers should be done in accordance with item 23. In case of campaign working, they should at least be sterilized after each campaign.

ANIMALS AND ANIMAL HOUSES

28. ...

29. Animal houses should be separated from the other production premises and suitably designed.

30. The sanitary status of the animals used for production should be defined, monitored, and recorded. Some animals should be handled as defined in specific monographs (e.g. Specific Pathogens Free flocks).

31. Animals, biological agents, and tests carried out should be the subject of an identification system so as to prevent any risk of confusion and to control all possible hazards.

DISINFECTION - WASTE DISPOSAL

32. Disinfect ion and/or wastes and effluents disposal may be particularly important in the case of manufacture of immunological products. Careful consideration should therefore be given to procedures and equipment aiming at avoiding environmental contamination as well as to their validation and qualification.

PRODUCTION

33. Because of the wide variety of products, the frequently large number of stages involved in the manufacture of immunological veterinary medicinal products and the nature of the biological processes, careful attention must be paid to

adherence to validated operating procedures, to the constant monitoring of production at all stages and to in-process controls.

Additionally, special consideration should be given to starting materials, media and the use of a seed lot system.

STARTING MATERIALS

34. The suitability of starting materials should be clearly defined in written specifications. These should include details of the supplier, the method of manufacture, the geographical origin and the animal species from which the materials are derived. The controls to be applied to starting materials must be included. Microbiological controls are particularly important.

35. The results of tests on starting materials must comply with the specifications. Where the tests take a long time (e.g. eggs from SPF flocks) it may be necessary to process starting materials before the results of analytical controls are available. In such cases, the release of a finished product is conditional upon satisfactory results of the tests on starting materials.

36. Special attention should be paid to a knowledge of the supplier's quality assurance system in assessing the suitability of a source and the extent of quality control testing required.

37. Where possible, heat is the preferred method for sterilizing starting materials. If necessary, other validated methods, such as irradiation, may be used.

Media

38. The ability of media to support the desired growth should be properly validated in advance.

39. Media should preferably be sterilized in situ or in line. Heat is the preferred method. Gases, media, acids, alkalis, defoaming agents and other materials introduced into sterile biogenerators should themselves be sterile.

Seed lot and cell bank system

40. In order to prevent the unwanted drift of properties which might ensue from repeated subcultures or multiple generations, the production of immunological veterinary medicinal products obtained by microbial, cell or tissue culture, or propagation in embryos and animals, should be based on a system of seed lots and/or cell banks.

41. The number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank and the finished product should be consistent with the dossier of authorisation for marketing.

42. Seed lots and cell banks should be adequately characterized and tested for contaminants. Acceptance criteria for new seed lots should be established. Seed lots and cell banks should be established, stored and used in such a way as to

minimize the risks of contamination, or any alteration. During the establishment of the seed lot and cell bank, no other living or infectious material (e.g. virus or cell lines) should be handled simultaneously in the same area or by the same person.

43. Establishment of the seed lot and cell bank should be performed in a suitable environment to protect the seed lot and the cell bank and, if applicable, the personnel handling it and the external environment.

44. The origin, form and storage conditions of seed material should be described in full. Evidence of the stability and recovery of the seeds and banks should be provided. Storage containers should be hermetically sealed, clearly labelled and stored at an appropriate temperature. Storage conditions should be properly monitored. An inventory should be kept and each container accounted for.

45. Only authorised personnel should be allowed to handle the material and this handling should be done under the supervision of a responsible person. Different seed lots or cell banks should be stored in such a way to avoid confusion or cross-contamination errors. It is desirable to split the seed lots and cell banks and to store the parts at different locations so as to minimize the risk of total loss.

Operating principles

46. The formation of droplets and the production of foam should be avoided or minimized during manufacturing processes. centrifugation and blending procedures which can lead to droplet formation should be carried out in appropriate contained or clean/contained areas to prevent transfer of live organisms.

47. Accidental spillages, especially of live organisms, must be dealt with quickly and safely. Validated decontamination measures should be available for each organism. Where different strains of single bacteria species or very similar viruses are involved, the process need be validated against only one of them, unless there is reason to believe that they may vary significantly in their resistance to the agent(s) involved.

48. Operations involving the transfer of materials such as sterile media, cultures or product should be carried out in pre-sterilized closed systems wherever possible. Where this is not possible, transfer operations must be protected by laminar airflow work stations.

49. Addition of media or cultures to biogenerators and other vessels should be carried out under carefully controlled conditions to ensure that contamination is not introduced. Care must be taken to ensure that vessels are correctly connected when addition of cultures takes place.

50. When necessary, for instance when two or more fermentors are within a single area, sampling and addition ports, and connectors (after connection, before the flow of product, and again before disconnection) should be sterilized with steam. In other circumstances, chemical disinfection of ports and laminar air flow protection of connections may be acceptable.

51. Equipment, glassware, the external surfaces of product containers and other such materials must be disinfected before transfer from a contained area using a validated method (see 47 above). Batch documentation can be a particular problem. only the absolute minimum required to allow operations to GMP standards should enter and leave the area. If obviously contaminated, such as by spills or aerosols, or if the organism involved is an exotic, the paperwork must be adequately disinfected through an equipment pass, or the information transferred out by such means as photocopy or fax.

52. Liquid or solid wastes such as the debris after harvesting eggs, disposable culture bottles, unwanted cultures or biological agents, are best sterilized or disinfected before transfer from a contained area. However, alternatives such as sealed containers or piping may be appropriate in some cases.

53. Articles and materials, including documentation, entering a production room should be carefully controlled to ensure that only materials concerned with production are introduced. There should be a system which ensures that materials entering a room are reconciled with those leaving so that accumulation of materials within the room does not occur.

54. Heat stable articles and materials entering a clean area or clean/contained area should do so through a double-ended autoclave or oven. Heat labile articles and materials should enter through an airlock with interlocked doors where they are disinfected. Sterilization of articles and materials elsewhere is acceptable provided that they are double wrapped and enter through an airlock with the appropriate precautions.

55. Precautions must be taken to avoid contamination or confusion during incubation. There should be a cleaning and disinfection procedure for incubators. Containers in incubators should be carefully and clearly labelled.

56. With the exception of blending and subsequent filling operations (or when totally enclosed systems are used) only one live biological agent may be handled within a production room at any given time. Production rooms must be effectively disinfected between the handling of different live biological agents.

57. Products should be inactivated by the addition of inactivant accompanied by sufficient agitation. The mixture should then be transferred to a second sterile vessel, unless the container is of such a size and shape as to be easily inverted and shaken so as to wet all internal surfaces with the final culture/ inactivant mixture.

58. Vessels containing inactivated product should not be opened or sampled in areas containing live biological agents. All subsequent processing of inactivated products should take place in clean areas grade A-B or enclosed equipment dedicated to inactivated products.

59. Careful consideration should be given to the validation of methods for sterilization, disinfection, virus removal and inactivation.

60. Filling should be carried out as soon as possible following production. Containers of bulk product prior to filling should be sealed, appropriately labelled and stored under specified conditions of temperature.

61. There should be a system to assure the integrity and closure of containers after filling.

62. The capping of vials containing live biological agents must be performed in such a way that ensures that contamination of other products or escape of the live agents into other areas or the external environment does not occur.

63. For various reasons there may be a delay between the filling of final containers and their labelling and packaging. Procedures should be specified for the storage of unlabelled containers in order to prevent confusion and to ensure satisfactory storage conditions. Special attention should be paid to the storage of heat labile or photosensitive products. Storage temperatures should be specified.

64. For each stage of production, the yield of product should be reconciled with that expected from that process. Any significant discrepancies should be investigated.

QUALITY CONTROL

65. In-process controls play a specially important role in ensuring the consistency of the quality of biological medicinal products. Those controls which are crucial for the quality (e.g. virus removal) but which cannot be carried out on the finished product, should be performed at an appropriate stage of production.

66. It may be necessary to retain samples of intermediate products in sufficient amount and under appropriate storage conditions to allow repetition or confirmation of a batch control.

67. There may be a requirement for the continuous monitoring of data during a production process, for example monitoring of physical parameters during fermentation.

68. Continuous culture of biological products is a common practice and special consideration needs to be given to the quality control requirements arising from this type of production method.

ANNEX 6

MANUFACTURE OF MEDICINAL GASES

PRINCIPLE

This Annex deals with the manufacture of active substance gases and the manufacture of medicinal gases.

The delineation between the manufacture of the active substance and the manufacture of the medicinal product should be clearly defined in each Marketing Authorisation dossier. Normally, the production and purification steps of the gas belong to the field of manufacture of active substances. Gases enter the pharmaceutical field from the first storage of gas intended for such use.

Manufacture of active substance gases should comply with the Basic Requirements of this Guide (Part II), with the relevant part of this Annex, and with the other Annexes of the Guide if relevant.

Manufacture of medicinal gases should comply with the basic requirements of this Guide (Part I), with the relevant part of this Annex and with the other Annexes of the Guide if relevant.

In the exceptional cases of continuous processes where no intermediate storage of gas between the manufacture of the active substance and the manufacture of the medicinal product is possible, the whole process (from starting materials of active substance to medicinal finished product) should be considered as belonging to the pharmaceutical field. This should be clearly stated in the Marketing Authorisation dossier.

The Annex does not cover the manufacture and handling of medicinal gases in hospitals unless this is considered industrial preparation or manufacturing. However, relevant parts of this Annex may be used as a basis for such activities.

Manufacture of active substance gases

Active substance gases can be prepared by chemical synthesis or be obtained from natural sources followed by purification steps, if necessary (as for example in an air separation plant).

1. The processes corresponding to these two methods of manufacturing active substance gases should comply with Part II of the Basic Requirements. However:

   (a) the requirements regarding starting materials for active substances (Part II, Chapter 7) do not apply to the production of active substance gases by air separation (however, the manufacturer should ensure that the quality of ambient air is suitable for the established process and any changes in the quality of ambient air do not affect the quality of the active substance gas);

(b) the requirements regarding on-going stability studies (Part II, Chapter 11.5), which are used to confirm storage conditions and expiry/retest dates (Part II, Chapter 11.6), do not apply in case initial stability studies have been replaced by bibliographic data; and

(c) the requirements regarding reserve/retention samples (Part II, Chapter 11.7) do not apply to active substance gases, unless otherwise specified.

2. The production of active substance gases through a continuous process (e.g. air separation) should be continuously monitored for quality. The results of this monitoring should be kept in a manner permitting trend evaluation.

3. In addition:

(a) transfers and deliveries of active substance gases in bulk should comply with the same requirements as those mentioned below for the medicinal gases (sections 19 to 21 of this Annex);

(b) filling of active substance gases into cylinders or into mobile cryogenic vessels should comply with the same requirements as those mentioned below for the medicinal gases (sections 22 to 37 of this Annex) as well as Part II Chapter 9.

Manufacture of medicinal gases

Manufacture of medicinal gases is generally carried out in closed equipment. Consequently, environmental contamination of the product is minimal. However, risks of contamination (or cross contamination with other gases) may arise, in particular because of the reuse of containers.

4. Requirements applying to cylinders should also apply to cylinders bundles (except storage and transportation under cover).

PERSONNEL

5. All personnel involved in the manufacture and distribution of medicinal gases should receive an appropriate GMP training applying to this type of products. They should be aware of the critically important aspects and potential hazards for patients from these products.

6. Personnel of subcontractors that could influence the quality of medicinal gases (such as personnel in charge of maintenance of cylinders or valves) should be appropriately trained.

PREMISES AND EQUIPMENT

Premises

7. Cylinders and mobile cryogenic vessels should be checked, prepared, filled and stored in a separate area from non-medicinal gases, and there should be no exchange of cylinders/mobile cryogenic vessels between these areas. However, it could be accepted to check, prepare, fill and store other gases in the same areas, provided they comply with the specifications of medicinal gases and that the manufacturing operations are performed according to GMP standards.

8. Premises should provide sufficient space for manufacturing, testing and storage operations to avoid the risk of mix-up. Premises should be designated to provide:

   a) separate marked areas for different gases;

   b) clear identification and segregation of cylinders/mobile cryogenic vessels at various stages of processing (e.g. “waiting checking”, "awaiting filling", "quarantine", "certified", “rejected “,“prepared deliveries”).

   The method used to achieve these various levels of segregation will depend on the nature, extent and complexity of the overall operation. Marked-out floor areas, partitions, barriers, signs, labels or other appropriate means could be used.

9. Empty cylinders/home cryogenic vessels after sorting or maintenance, and filled cylinders/home cryogenic vessels should be stored under cover, protected from adverse weather conditions. Filled cylinders/mobile cryogenic vessels should be stored in a manner that ensures that they will be delivered in a clean state, compatible with the environment in which they will be used.

10. Specific storage conditions should be provided as required by the Marketing Authorisation (e.g. for gas mixtures where phase separation occurs on freezing).

Equipment

11. Equipment should be designed to ensure the correct gas is filled into the correct container. There should normally be no cross connections between pipelines carrying different gases. If cross connections are needed (e.g. filling equipment of mixtures), qualification should ensure that there is no risk of cross contamination between the different gases. In addition, the manifolds should be equipped with specific connections. These connections may be subject to international or national standards. The use of connections meeting different standards at the same filling site should be carefully controlled, as well as the use of adaptors needed in some situations to bypass the specific fill connection systems.

12. Tanks and tankers should be dedicated to a single and defined quality of gas. However, medicinal gases may be stored or transported in the same tanks, other containers used for intermediate storage, or tankers, as the same non-medicinal gas, provided that the quality of the latter is at least equal to the quality of the medicinal gas and that GMP standards are maintained. In such cases, quality risk management should be performed and documented.

13. A common system supplying gas to medicinal and non-medicinal gas manifolds is only acceptable if there is a validated method to prevent backflow from the non-medicinal gas line to the medicinal gas line.

14. Filling manifolds should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases. In exceptional cases, filling gases used for other medical purposes on manifolds dedicated to medicinal gases may be acceptable if justified and performed under control. In these cases, the quality of the non-medicinal gas should be at least equal to the required quality of the medicinal gas and GMP standards should be maintained. Filling should then be carried out by campaigns.

15. Repair and maintenance operations (including cleaning and purging) of equipment, should not adversely affect the quality of the medicinal gases. In particular, procedures should describe the measures to be taken after repair and maintenance operations involving breaches of the system's integrity. Specifically it should be demonstrated that the equipment is free from any contamination that may adversely affect the quality of the finished product before releasing it for use. Records should be maintained.

16. A procedure should describe the measures to be taken when a tanker is back into medicinal gas service (after transporting non-medicinal gas in the conditions mentioned in section 12, or after a maintenance operation). This should include analytical testing.

DOCUMENTATION

17. Data included in the records for each batch of cylinders / mobile cryogenic vessels must ensure that each filled cylinder is traceable to significant aspects of the relevant filling operations. As appropriate, the following should be entered:

    a) the name of the product;

    b) batch number;

    c) the date and the time of the filling operations;

    d) identification of the person(s) carrying out each significant step (e.g. line clearance, receipt, preparation before filling, filling etc.);

    e) batch(es) reference(s) for the gas(es) used for the filling operation as referred to in section 22, including status;

    f) equipment used (e.g. filling manifold);

    g) quantity of cylinders/mobile cryogenic vessels before filling, including individual identification references and water capacity(ies);

    h) pre-filling operations performed (see section 30);

    i) key parameters that are needed to ensure correct fill at standard conditions;

    j) results of appropriate checks to ensure the containers have been filled;

    k) a sample of the batch label;

l) specification of the finished product and results of quality control tests (including reference to the calibration status of the test equipment);

m) quantity of rejected cylinders/mobile cryogenic vessels, with individual identification references and reasons for rejections;

n) details of any problems or unusual events, and signed authorisation for any deviation from filling instructions; and

o) certification statement by the Authorised Person, date and signature.

18. Records should be maintained for each batch of gas intended to be delivered into hospital tanks. These records should, as appropriate, include the following (items to be recorded may vary depending on local legislation):

a) name of the product;

b) batch number;

c) identification reference for the tank (tanker) in which the batch is certified;

d) date and time of the filling operation;

e) identification of the person(s) carrying out the filling of the tank (tanker);

f) reference to the supplying tanker (tank), reference to the source gas as applicable;

g) relevant details concerning the filling operation;

h) specification of the finished product and results of quality control tests (including reference to the calibration status of the test equipment);

i) details of any problems or unusual events, and signed authorisation for any deviation from filling instructions; and

j) certification statement by the Authorised Person, date and signature.

PRODUCTION

Transfers and deliveries of cryogenic and liquefied gas

19. The transfers of cryogenic or liquefied gases from primary storage, including controls before transfers, should be in accordance with validated procedures designed to avoid any contamination. Transfer lines should be equipped with non-return valves or other suitable alternatives. Flexible connections, and coupling hoses and connectors should be flushed with the relevant gas before use.

20. The transfer hoses used to fill tanks and tankers should be equipped with product-specific connections. The use of adaptors allowing the connection of tanks and tankers not dedicated to the same gases should be adequately controlled.

21. Deliveries of gas may be added to tanks containing the same quality of gas provided that a sample is tested to ensure that the quality of the delivered gas is

acceptable. This sample may be taken from the gas to be delivered or from the receiving tank after delivery.

Note: See specific arrangements in section 42 for filling of tanks retained by customers at the customer's premises.

Filling and labelling of cylinders and mobile cryogenic vessels

22. Before filling cylinders and mobile cryogenic vessels, a batch (batches) of gas(es) should be determined, controlled according to specifications and approved for filling.

23. In the case of continuous processes as those mentioned in 'Principle', there should be adequate in-process controls to ensure that the gas complies with specifications.

24. Cylinders, mobile cryogenic vessels and valves should conform to appropriate technical specifications and any relevant requirements of the Marketing Authorisation. They should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases. Cylinders should be colour-coded according to relevant standards. They should preferably be fitted with minimum pressure retention valves with non-return mechanism in order to get adequate protection against contamination.

25. Cylinders, mobile cryogenic vessels and valves should be checked before first use in production, and should be properly maintained. Where medical devices have gone through a conformity assessment procedure[1], the maintenance should address the medical device manufacturer's instructions.

26. Checks and maintenance operations should not affect the quality and the safety of the medicinal product. The water used for the hydrostatic pressure testing carried out on cylinders should be at least of drinking quality.

27. As part of the checks and maintenance operations, cylinders should be subject to an internal visual inspection before fitting the valve, to make sure they are not contaminated with water or other contaminants. This should be done:

- when they are new and initially put into medicinal gas service;
- following any hydrostatic statutory pressure test or equivalent test where the valve is removed;
- whenever the valve is replaced.

After fitting, the valve should be kept closed to prevent any contamination from entering the cylinder. If there is any doubt about the internal condition of the cylinder, the valve should be removed and the cylinder internally inspected to ensure it has not been contaminated.

28. Maintenance and repair operations of cylinders, mobile cryogenic vessels and valves are the responsibility of the manufacturer of the medicinal product. If

[1] In the EU/EEA, these devices are marked «CE».

subcontracted, they should only be carried out by approved subcontractors, and contracts including technical agreements should be established. Subcontractors should be audited to ensure that appropriate standards are maintained.

29. There should be a system in place to ensure traceability of cylinders, mobile cryogenic vessels and valves.

30. Checks to be performed before filling should include:

a) in the case of cylinders, a check, carried out according to defined procedure, to ensure there is a positive residual pressure in each cylinder;

- if the cylinder is fitted with a minimum pressure retention valve, when there is no signal indicating there is a positive residual pressure, the correct functioning of the valve should be checked, and if the valve is shown not to function properly the cylinder should be sent to maintenance,
- if the cylinder is not fitted with a minimum pressure retention valve, when there is no positive residual pressure the cylinder should be put aside for additional measures, to make sure it is not contaminated with water or other contaminants; additional measures could consist of internal visual inspection followed by cleaning using a validated method;

b) a check to ensure that all previous batch labels have been removed;

c) a check that any damaged product labels have been removed and replaced;

d) a visual external inspection of each cylinder, mobile cryogenic vessel and valve for dents, arc burns, debris, other damage and contamination with oil or grease; cleaning should be done if necessary;

e) a check of each cylinder or mobile cryogenic vessel outlet connection to determine that it is the proper type for the particular gas involved;

f) a check of the date of the next test to be performed on the valve (in the case of valves that need to be periodically tested);

g) a check of the cylinders or mobile cryogenic vessels to ensure that any tests required by national or international regulations (e.g. hydrostatic pressure test or equivalent for cylinders) have been conducted and still is valid; and

h) a check to determine that each container is colour-coded as specified in the Marketing Authorisation (colour-coding of the relevant national / international standards).

31. A batch should be defined for filling operations.

32. Cylinders which have been returned for refilling should be prepared with care in order to minimise risks for contamination in line with the procedures defined in the Marketing Authorisation. These procedures, which should include evacuation and/or purging operations, should be validated.

Note: For compressed gases a maximum theoretical impurity of 500 ppm v/v should be obtained for a filling pressure of 200 bar at 15°C (and equivalent for other filling pressures).

33. Mobile cryogenic vessels that have been returned for refilling should be prepared with care in order to minimise the risks of contamination, in line with the procedures defined in the Marketing Authorisation. In particular, mobile vessels with no residual pressure should be prepared using a validated method.

34. There should be appropriate checks to ensure that each cylinder/mobile cryogenic vessel has been properly filled.

35. Each filled cylinder should be tested for leaks using an appropriate method, prior to fitting the tamperevident seal or device (see section 36). The test method should not introduce any contaminant into the valve outlet and, if applicable, should be performed after any quality sample is taken.

36. After filling, cylinders valves should be fitted with covers to protect the outlets from contamination. Cylinders and mobile cryogenic vessels should be fitted with tamper-evident seals or devices.

37. Each cylinder or mobile cryogenic vessel should be labelled. The batch number and the expiry date may be on a separate label.

38. In the case of medicinal gases produced by mixing two or more different gases (in-line before filling or directly into the cylinders); the mixing process should be validated to ensure that the gases are properly mixed in every cylinder and that the mixture is homogeneous.

QUALITY CONTROL

39. Each batch of medicinal gas (cylinders, mobile cryogenic vessels, hospital tanks) should be tested in accordance with the requirements of the Marketing Authorisation and certified.

40. Unless different provisions are required in the Marketing Authorisation, the sampling plan and the analysis to be performed should comply, in the case of cylinders with the following requirements.

    a) In the case of a single medicinal gas filled via a multi-cylinder manifold, the gas from at least one cylinder from each manifold filling cycle should be tested for identity and assay each time the cylinders are changed on the manifold.

    b) In the case of a single medicinal gas filled put into cylinders one at a time, the gas from at least one cylinder of each uninterrupted filling cycle should be tested for identity and assay. An example of an uninterrupted filling cycle is one shift's production using the same personnel, equipment, and batch of gas to be filled.

    c) In the case of a medicinal gas produced by mixing two or more gases in a cylinder from the same manifold, the gas from every cylinder should be tested

for assay and identity of each component gas. For excipients, if any, testing on identity could be performed on one cylinder per manifold filling cycle (or per uninterrupted filling cycle in case of cylinders filled one at a time). Fewer cylinders may be tested in case of validated automated filling system.

d) Premixed gases should follow the same principles as single gases when continuous in-line testing of the mixture to be filled is performed.

Premixed gases should follow the same principle as medicinal gases produced by mixing gases in the cylinders when there is no continuous in-line testing of the mixture to be filled.

Testing for water content should be performed unless otherwise justified.

Other sampling and testing procedures that provide at least equivalent level of quality assurance may be justified

41. Unless different provisions are required in the Marketing Authorisation, final testing on mobile cryogenic vessels should include a test for assay and identity on each vessel. Testing by batches should only be carried out if it has been demonstrated that the critical attributes of the gas remaining in each vessel before refilling have been maintained.

42. Cryogenic vessels retained by customers (hospital tanks or home cryogenic vessels), which are refilled in place from dedicated tankers do not need to be sampled after filling, provided that a certificate of analysis on the contents of the tanker accompanies the delivery. However, it should be demonstrated that the specification of the gas in the vessels is maintained over the successive refillings.

43. Reference and retention samples are not required, unless otherwise specified.

44. On-going stability studies are not required in case initial stability studies have been replaced by bibliographic data.

TRANSPORTATION OF PACKAGED GASES

45. Filled gas cylinders and home cryogenic vessels should be protected during transportation so that, in particular, they are delivered to customers in a clean state compatible with the environment in which they will be used.

GLOSSARY

Definition of terms relating to manufacture of medicinal gases, which are not given in the glossary of the current PIC/S Guide to GMP, but which are used in this Annex are given below.

Active substance gas
Any gas intended to be an active substance for a medicinal product.

Air separation
Separation of atmospheric air into its constituent gases using fractional distillation at cryogenic temperatures.

Compressed gas
Gas which, when packaged under pressure is entirely gaseous at all temperatures above -50^0 C.

Container
A container is a cryogenic vessel, (tank, tanker or other type of mobile cryogenic vessel), a cylinder, a cylinder bundle or any other package that is in direct contact with the gas.

Cryogenic gas
Gas which liquefies at 1.013 bar at temperatures below -150^0 C.

Cylinder
Container usually cylindrical suited for compressed, liquefied or dissolved gas, fitted with a device to regulate the spontaneous outflow of gas at atmospheric pressure and room temperature.

Cylinder bundle
An assembly of cylinders, which are fastened together interconnected by a manifold, transported and used as a unit.

Evacuate
To remove the residual gas from a container / system to a pressure less than 1.013 bar using a vacuum system.

Gas
Any substance that is completely gaseous at 1.013 bar and $+20^0$ C or has a vapour pressure exceeding 3 bar at $+ 50^0$ C.

Home cryogenic vessel
Mobile cryogenic vessel designed to hold liquid oxygen and dispense gaseous oxygen at patients' home.

Hydrostatic pressure test
Test performed as required by national or international regulations in order to ensure that pressure containers are able to withstand pressures up to the container's design pressure.

Liquefied gas
A gas which, when packaged for transport, is partially liquid (or solid) at a temperature above -50^0 C.

Manifold
Equipment or apparatus designed to enable one or more gas containers to be emptied and filled at the same time.

Maximum theoretical residual impurity
Gaseous impurity coming from a possible backflow that remains after the cylinders pre-treatment before filling. The calculation of the maximum theoretical residual impurity is only relevant for compressed gases and supposes that these gases act as perfect gases.

Medicinal gas
Any gas or mixture of gases classified as a medicinal product.

Minimum pressure retention valve
A cylinder valve, which maintains a positive pressure above atmospheric pressure in a gas cylinder after use, in order to prevent internal contamination of the cylinder.

Mobile cryogenic vessel
Mobile thermally insulated container designed to maintain the contents in a liquid state. In the Annex, this term does not include the tankers.

Non-return valve
Valve which permits flow in one direction only.

Purge
To remove the residual gas from a container / system by first pressurising and then venting the gas used for purging to 1.013 bar.

Tank
Static thermally insulated container designed for the storage of liquefied or cryogenic gas. They are also called “Fixed cryogenic vessels”.

Tanker
In the context of the Annex, thermally insulated container fixed on a vehicle for the transport of liquefied or cryogenic gas.

Valve
Device for opening and closing containers.

Vent
To remove the residual gas from a container / system down to 1.013 bar, by opening the container / system to atmosphere.

ANNEX 7

MANUFACTURE OF HERBAL MEDICINAL PRODUCTS

PRINCIPLE

Because of their often complex and variable nature, control of starting materials, storage and processing assume particular importance in the manufacture of herbal medicinal products.

The "starting material" in the manufacture of an herbal medicinal product[1] can be a medicinal plant, an herbal substance[2] or an herbal preparation[1]. The herbal substance should be of suitable quality and supporting data should be provided to the manufacturer of the herbal preparation/herbal medicinal product. Ensuring consistent quality of the herbal substance may require more detailed information on its agricultural production. The selection of seeds, cultivation and harvesting conditions represent important aspects of the quality of the herbal substance and can influence the consistency of the finished product. Recommendations on an appropriate quality assurance system for good agricultural and collection practice are provided in national or international guidance documents on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin[3].

This Annex applies to all herbal starting materials: medicinal plants, herbal substances or herbal preparations.

[1] Throughout the annex and unless otherwise specified, the term "herbal medicinal product / preparation" includes "traditional herbal medicinal product / preparation".

[2] The terms herbal substance and herbal preparation are considered to be equivalent to the terms herbal drug and herbal drug preparation respectively.

[3] European Medicines Agency (EMA), World Health Organization (WHO) or equivalent.

Table illustrating the application of Good Practices to the manufacture of herbal medicinal products [4]

Activity	Good Agricultural and Collection Practice (GACP) #	Part II of the GMP Guide †	Part I of the GMP Guide †
Cultivation, collection and harvesting of plants, algae, fungi and lichens, and collection of exudates			
Cutting, and drying of plants, algae, fungi, lichens and exudates *			
Expression from plants and distillation**			
Comminution, processing of exudates, extraction from plants, fractionation, purification, concentration or fermentation of herbal substances			
Further processing into a dosage form including packaging as a medicinal product			

Explanatory Notes

†..The GMP classification of the herbal material is dependent upon the use made of it by the manufacturing authorisation holder. The material may be classified as an active substance, an intermediate or a finished product. It is the responsibility of the manufacturer of the medicinal product to ensure that the appropriate GMP classification is applied.

* Manufacturers should ensure that these steps are carried out in accordance with the marketing authorisation / registration. For those initial steps that take place in the field, as justified in the marketing authorisation / registration, the national or international standards of Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin (GACP)# are applicable. GMP is applicable to further cutting and drying steps.

** Regarding the expression from plants and distillation, if it is necessary for these activities to be an integral part of harvesting to maintain the quality of the product within the approved specifications, it is acceptable that they are performed in the field, provided that the cultivation is in compliance with national or international standards of GACP#. These circumstances should be regarded as exceptional and justified in the relevant marketing authorisation / registration documentation. For activities carried out in the field, appropriate documentation, control, and validation according to the GMP principles should be assured. Regulatory authorities may carry out GMP inspections of these activities in order to assess compliance.

[4] This table expands in detail the herbal section of Table 1 in Part II of the GMP Guide.

EMA, WHO or equivalent

PREMISES

Storage areas

1. Herbal substances should be stored in separate areas. The storage area should be equipped in such a way as to give protection against the entry of insects or other animals, especially rodents. Effective measures should be taken to prevent the spread of any such animals and micro-organisms brought in with the crude substance, to prevent fermentation or mould growth and to prevent cross-contamination. Different enclosed areas should be used to quarantine incoming herbal substances and for the approved herbal substances.

2. The storage area should be well aerated and the containers should be located in such a way as to allow free circulation of air.

3. Special attention should be paid to the cleanliness and good maintenance of the storage areas particularly when dust is generated.

4. Storage of herbal substances and herbal preparations may require special conditions of humidity, temperature or light protection; these conditions should be provided and monitored.

Production area

5. Specific provisions should be made during sampling, weighing, mixing and processing operations of herbal substances and herbal preparations whenever dust is generated, to facilitate cleaning and to avoid cross-contamination, as for example, dust extraction, dedicated premises, etc.

Equipment

6. The equipment, filtering materials etc. used in the manufacturing process must be compatible with the extraction solvent, in order to prevent any release or undesirable absorption of substance that could affect the product.

DOCUMENTATION

Specifications for starting materials

7. Herbal medicinal product manufacturers must ensure that they use only herbal starting materials manufactured in accordance with GMP and the Marketing Authorisation dossier. Comprehensive documentation on audits of the herbal starting material suppliers carried out by, or on behalf of the herbal medicinal product manufacturer should be made available. Audit trails for the active substance are fundamental to the quality of the starting material. The manufacturer should verify, where appropriate, whether the suppliers of the herbal substance / preparation are in compliance with Good Agricultural and Collection Practice[5] and – if not – apply appropriate controls in line with Quality Risk Management (QRM).

[5] EMA, WHO or equivalent

8. To fulfil the specification requirements described in the basic requirements of the Guide (Chapter 4), documentation for herbal substances / preparations should include:

- the binomial scientific name of plant (genus, species, subspecies / variety and author (e.g. Linnaeus); other relevant information such as the cultivar name and the chemotype should also be provided, as appropriate;
- details of the source of the plant (country or region of origin and where applicable, cultivation, time of harvesting, collection procedures, possible pesticides used, possible radioactive contamination, etc.);
- which part(s) of the plant is/are used;
- when a dried plant is used, the drying system should be specified;
- a description of the herbal substance and its macro and microscopic examination;
- suitable identification tests including, where appropriate, identification tests for constituents with known therapeutic activity, or markers. Specific distinctive tests are required where an herbal substance is liable to be adulterated / substituted. A reference authentic specimen should be available for identification purposes;
- the water content for herbal substances, determined in accordance with the relevant Pharmacopoeia;
- assay of constituents of known therapeutic activity or, where appropriate, of markers; the methods suitable to determine possible pesticide contamination and limits accepted in accordance with relevant Pharmacopoeia methods or, in absence of thereof, with an appropriate validated method, unless otherwise justified;
- tests to determine fungal and/or microbial contamination, including aflatoxins, other mycotoxins, pest-infestations and limits accepted, as appropriate;
- tests for toxic metals and for likely contaminants and adulterants, as appropriate;
- tests for foreign materials, as appropriate;
- any other additional test according to the relevant Pharmacopoeia general monograph on herbal substances or to the specific monograph of the herbal substance, as appropriate.

Any treatment used to reduce fungal/microbial contamination or other infestation should be documented. Specifications and procedures should be available and should include details of process, tests and limits for residues.

Processing instructions

9. The processing instructions should describe the different operations carried out upon the herbal substance such as cleaning, drying, crushing and sifting, and include drying time and temperatures, and methods used to control cut size or particle size.

10. In particular, there should be written instructions and records, which ensure that each container of herbal substance is carefully examined to detect any adulteration/substitution or presence of foreign matter, such as metal or glass pieces, animal parts or excrement, stones, sand, etc., or rot and signs of decay.

11. The processing instructions should also describe security sieving or other methods of removing foreign materials and appropriate procedures for cleaning/selection of plant material before the storage of the approved herbal substance or before the start of manufacturing.

12. For the production of an herbal preparation, instructions should include details of solvent, time and temperatures of extraction, details of any concentration stages and methods used.

QUALITY CONTROL

Sampling

13. Due to the fact that medicinal plant/herbal substances are heterogeneous in nature, their sampling should be carried out with special care by personnel with particular expertise. Each batch should be identified by its own documentation.

14. A reference sample of the plant material is necessary, especially in those cases where the herbal substance is not described in the relevant Pharmacopoeia. Samples of unmilled plant material are required if powders are used.

15. Quality Control personnel should have particular expertise and experience in herbal substances, herbal preparations and/or herbal medicinal products in order to be able to carry out identification tests and recognise adulteration, the presence of fungal growth, infestations, non-uniformity within a delivery of crude material, etc.

16. The identity and quality of herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products should be determined in accordance with the relevant current national or international guidance on quality and specifications of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products and, where relevant, to specific pharmacopoeial monographs.

ANNEX 8

SAMPLING OF STARTING AND PACKAGING MATERIALS

PRINCIPLE

Sampling is an important operation in which only a small fraction of a batch is taken. Valid conclusions on the whole cannot be based on tests which have been carried out on non-representative samples. Correct sampling is thus an essential part of a system of Quality Assurance.

Note: Sampling is dealt with in Chapter 6 of the Guide to GMP, items 6.11 to 6.14. These supplementary guidelines give additional guidance on the sampling of starting and packaging materials.

PERSONNEL

1. Personnel who take samples should receive initial and on-going regular training in the disciplines relevant to correct sampling. This training should include:

   - sampling plans,
   - written sampling procedures,
   - the techniques and equipment for sampling,
   - the risks of cross-contamination,
   - the precautions to be taken with regard to unstable and/or sterile substances,
   - the importance of considering the visual appearance of materials, containers and labels,
   - the importance of recording any unexpected or unusual circumstances.

STARTING MATERIALS

2. The identity of a complete batch of starting materials can normally only be ensured if individual samples are taken from all the containers and an identity test performed on each sample. It is permissible to sample only a proportion of the containers where a validated procedure has been established to ensure that no single container of starting material will be incorrectly identified on its label.

3. This validation should take account of at least the following aspects:

   - nature and status of the manufacturer and of the supplier and their understanding of the GMP requirements of the Pharmaceutical Industry;
   - the Quality Assurance system of the manufacturer of the starting material;
   - the manufacturing conditions under which the starting material is produced and controlled;
   - the nature of the starting material and the medicinal products in which it will be used.

   Under such arrangements, it is possible that a validated procedure exempting identity testing of each incoming container of starting material could be accepted for:

   - starting materials coming from a single product manufacturer or plant;
   - starting materials coming directly from a manufacturer or in the manufacturer's sealed container where there is a history of reliability and regular audits of the manufacturer's Quality Assurance system are conducted by the purchaser (the manufacturer of the medicinal products or by an officially accredited body.

   It is improbable that a procedure could be satisfactorily validated for:

   - starting materials supplied by intermediaries such as brokers where the source of manufacture is unknown or not audited;
   - starting materials for use in parenteral products.

4. The quality of a batch of starting materials may be assessed by taking and testing a representative sample. The samples taken for identity testing could be used for this purpose. The number of samples taken for the preparation of a representative sample should be determined statistically and specified in a sampling plan. The number of individual samples which may be blended to form a composite sample should also be defined, taking into account the nature of the material, knowledge of the supplier and the homogeneity of the composite sample.

PACKAGING MATERIAL

5. The sampling plan for packaging materials should take account of at least the following: the quantity received, the quality required, the nature of the material (e.g. primary packaging materials and/or printed packaging materials), the production methods, and the knowledge of Quality Assurance system of the packaging materials manufacturer based on audits. The number of samples taken should be determined statistically and specified in a sampling plan.

ANNEX 9

MANUFACTURE OF LIQUIDS, CREAMS AND OINTMENTS

PRINCIPLE

Liquids, creams and ointments may be particularly susceptible to microbial and other contamination during manufacture. Therefore special measures must be taken to prevent any contamination.

Note: The manufacture of liquids, creams and ointments must be done in accordance with the GMP described in the PIC Guide to GMP and with the other supplementary guidelines, where applicable. The present guidelines only stress points which are specific to this manufacture.

PREMISES AND EQUIPMENT

1. The use of closed systems of processing and transfer is recommended in order to protect the product from contamination. Production areas where the products or open clean containers are exposed should normally be effectively ventilated with filtered air.

2. Tanks, containers, pipework and pumps should be designed and installed so that they may be readily cleaned and if necessary sanitised. In particular, equipment design should include a minimum of dead-legs or sites where residues can accumulate and promote microbial proliferation.

3. The use of glass apparatus should be avoided wherever possible. High quality stainless steel is often the material of choice for product contact parts.

PRODUCTION

4. The chemical and microbiological quality of water used in production should be specified and monitored. Care should be taken in the maintenance of water systems in order to avoid the risk of microbial proliferation. After any chemical sanitization of the water systems, a validated flushing procedure should be followed to ensure that the sanitising agent has been effectively removed.

5. The quality of materials received in bulk tankers should be checked before they are transferred to bulk storage tanks.

6. Care should be taken when transferring materials via pipelines to ensure that they are delivered to their correct destination.

7. Materials likely to shed fibres or other contaminants, like cardboard or wooden pallets, should not enter the areas where products or clean containers are exposed.

8. Care should be taken to maintain the homogeneity of mixtures, suspensions, etc. during filling. Mixing and filling processes should be validated. Special care should be taken at the beginning of a filling process, after stoppages and at the end of the process to ensure that homogeneity is maintained.

9. When the finished product is not immediately packaged, the maximum period of storage and the storage conditions should be specified and respected.

ANNEX 10

MANUFACTURE OF PRESSURISED METERED DOSE AEROSOL PREPARATIONS FOR INHALATION

PRINCIPLE

Manufacture of pressurised aerosol products for inhalation with metering valves requires some special provisions arising from the particular nature of this pharmaceutical form. It should occur under conditions which minimise microbial and particulate contamination. Assurance of the quality of the valve components and, in the case of suspensions, of uniformity is also of particular importance.

Note: The manufacture of metered dose aerosols must be done in accordance with the GMP described in the PIC Guide to GMP and with the other supplementary guidelines, where applicable. The present guidelines only stress points which are specific to this manufacture.

GENERAL

1. There are presently two common manufacturing and filling methods as follows:

   a) Two-shot system (pressure filling). The active ingredient is suspended in a high boiling point propellant, the dose is filled into the container, the valve is crimped on and the lower boiling point propellant is injected through the valve stem to make up the finished product. The suspension of active ingredient in propellant is kept cool to reduce evaporation loss.

   b) One-shot process (cold filling). The active ingredient is suspended in a mixture of propellants and held either under high pressure and/or at a low temperature. The suspension is then filled directly into the container in one shot.

PREMISES AND EQUIPMENT

2. Manufacture and filling should be carried out as far as possible in a closed system.

3. Where products or clean components are exposed, the area should be fed with filtered air, should comply with the requirements of at least a Grade D environment and should be entered through airlocks.

PRODUCTION AND QUALITY CONTROL

4. Metering valves for aerosols are a more complex engineering article than most pharmaceutical components. Specifications, sampling and testing should be appropriate for this situation. Auditing the Quality Assurance system of the valve manufacturer is of particular importance.

5. All fluids (e.g. liquid or gaseous propellants) should be filtered to remove particles greater than 0.2 micron. An additional filtration where possible immediately before filling is desirable.

6. Containers and valves should be cleaned using a validated procedure appropriate to the use of the product to ensure the absence of any contaminants such as fabrication aids (e.g. lubricants) or undue microbiological contaminants. After cleaning, valves should be kept in clean, closed containers and precautions taken not to introduce contamination during subsequent handling, e.g. taking samples. Containers should be provided to the filling line in a clean condition or cleaned on line immediately before filling.

7. Precautions should be taken to ensure uniformity of suspensions at the point of fill throughout the filling process.

8. When a two-shot filling process is used, it is necessary to ensure that both shots are of the correct weight in order to achieve the correct composition. For this purpose, 100% weight checking at each stage is often desirable.

9. Controls after filling should ensure the absence of undue leakage. Any leakage test should be performed in a way which avoids microbial contamination or residual moisture.

ANNEX 11

COMPUTERISED SYSTEMS

PRINCIPLE

This annex applies to all forms of computerised systems used as part of a GMP regulated activities. A computerised system is a set of software and hardware components which together fulfil certain functionalities.

The application should be validated; IT infrastructure should be qualified.

Where a computerised system replaces a manual operation, there should be no resultant decrease in product quality, process control or quality assurance. There should be no increase in the overall risk of the process.

GENERAL

1. Risk Management

Risk management should be applied throughout the lifecycle of the computerised system taking into account patient safety, data integrity and product quality. As part of a risk management system, decisions on the extent of validation and data integrity controls should be based on a justified and documented risk assessment of the computerised system.

2. Personnel

There should be close cooperation between all relevant personnel such as Process Owner, System Owner, Authorised Persons and IT. All personnel should have appropriate qualifications, level of access and defined responsibilities to carry out their assigned duties.

3. Suppliers and Service Providers

3.1 When third parties (e.g. suppliers, service providers) are used e.g. to provide, install, configure, integrate, validate, maintain (e.g. via remote access), modify or retain a computerised system or related service or for data processing, formal agreements must exist between the manufacturer and any third parties, and these agreements should include clear statements of the responsibilities of the third party. IT-departments should be considered analogous.

3.2 The competence and reliability of a supplier are key factors when selecting a product or service provider. The need for an audit should be based on a risk assessment.

3.3 Documentation supplied with commercial off-the-shelf products should be reviewed by regulated users to check that user requirements are fulfilled.

3.4 Quality system and audit information relating to suppliers or developers of software and implemented systems should be made available to inspectors on request.

PROJECT PHASE

4. Validation

4.1 The validation documentation and reports should cover the relevant steps of the life cycle. Manufacturers should be able to justify their standards, protocols, acceptance criteria, procedures and records based on their risk assessment.

4.2 Validation documentation should include change control records (if applicable) and reports on any deviations observed during the validation process.

4.3 An up to date listing of all relevant systems and their GMP functionality (inventory) should be available.

For critical systems an up-to-date system description detailing the physical and logical arrangements, data flows and interfaces with other systems or processes, any hardware and software pre-requisites, and security measures should be available.

4.4 User Requirements Specifications should describe the required functions of the computerised system and be based on documented risk assessment and GMP impact. User requirements should be traceable throughout the life-cycle.

4.5 The regulated user should take all reasonable steps to ensure that the system has been developed in accordance with an appropriate quality management system. The supplier should be assessed appropriately.

4.6 For the validation of bespoke or customised computerised systems there should be a process in place that ensures the formal assessment and reporting of quality and performance measures for all the life-cycle stages of the system.

4.7 Evidence of appropriate test methods and test scenarios should be demonstrated. Particularly, system (process) parameter limits, data limits and error handling should be considered. Automated testing tools and test environments should have documented assessments for their adequacy.

4.8 If data are transferred to another data format or system, validation should include checks that data are not altered in value and/or meaning during this migration process.

OPERATIONAL PHASE

5. Data

Computerised systems exchanging data electronically with other systems should include appropriate built-in checks for the correct and secure entry and processing of data, in order to minimize the risks.

6. Accuracy Checks

For critical data entered manually, there should be an additional check on the accuracy of the data. This check may be done by a second operator or by validated electronic means. The criticality and the potential consequences of erroneous or incorrectly entered data to a system should be covered by risk management.

7. Data Storage

7.1 Data should be secured by both physical and electronic means against damage. Stored data should be checked for accessibility, readability and accuracy. Access to data should be ensured throughout the retention period.

7.2 Regular back-ups of all relevant data should be done. Integrity and accuracy of backup data and the ability to restore the data should be checked during validation and monitored periodically.

8. Printouts

8.1 It should be possible to obtain clear printed copies of electronically stored data.

8.2 For records supporting batch release it should be possible to generate printouts indicating if any of the data has been changed since the original entry.

9. Audit Trails

Consideration should be given, based on a risk assessment, to building into the system the creation of a record of all GMP-relevant changes and deletions (a system generated "audit trail"). For change or deletion of GMP-relevant data the reason should be documented. Audit trails need to be available and convertible to a generally intelligible form and regularly reviewed.

10. Change and Configuration Management

Any changes to a computerised system including system configurations should only be made in a controlled manner in accordance with a defined procedure.

11. Periodic Evaluation

Computerised systems should be periodically evaluated to confirm that they remain in a valid state and are compliant with GMP. Such evaluations should include, where appropriate, the current range of functionality, deviation records,

incidents, problems, upgrade history, performance, reliability, security and validation status reports.

12. Security

12.1 Physical and/or logical controls should be in place to restrict access to computerised system to authorised persons. Suitable methods of preventing unauthorised entry to the system may include the use of keys, pass cards, personal codes with passwords, biometrics, restricted access to computer equipment and data storage areas.

12.2 The extent of security controls depends on the criticality of the computerised system.

12.3 Creation, change, and cancellation of access authorisations should be recorded.

12.4 Management systems for data and for documents should be designed to record the identity of operators entering, changing, confirming or deleting data including date and time.

13. Incident Management

All incidents, not only system failures and data errors, should be reported and assessed. The root cause of a critical incident should be identified and should form the basis of corrective and preventive actions.

14. Electronic Signature

Electronic records may be signed electronically. Electronic signatures are expected to:

a. have the same impact as hand-written signatures within the boundaries of the company,
b. be permanently linked to their respective record,
c. include the time and date that they were applied.

15. Batch release

When a computerised system is used for recording certification and batch release, the system should allow only Authorised Persons to certify the release of the batches and it should clearly identify and record the person releasing or certifying the batches. This should be performed using an electronic signature.

16. Business Continuity

For the availability of computerised systems supporting critical processes, provisions should be made to ensure continuity of support for those processes in the event of a system breakdown (e.g. a manual or alternative system). The time required to bring the alternative arrangements into use should be based on risk and appropriate for a particular system and the business process it supports. These arrangements should be adequately documented and tested.

17. Archiving

Data may be archived. This data should be checked for accessibility, readability and integrity. If relevant changes are to be made to the system (e.g. computer equipment or programs), then the ability to retrieve the data should be ensured and tested.

GLOSSARY

Application
Software installed on a defined platform/hardware providing specific functionality.

Bespoke/Customised computerised system
A computerised system individually designed to suit a specific business process.

Commercial off-the-shelf software
Software commercially available, whose fitness for use is demonstrated by a broad spectrum of users.

IT Infrastructure
The hardware and software such as networking software and operation systems, which makes it possible for the application to function.

Life cycle
All phases in the life of the system from initial requirements until retirement including design, specification, programming, testing, installation, operation, and maintenance.

Process owner
The person responsible for the business process.

System owner
The person responsible for the availability, and maintenance of a computerised system and for the security of the data residing on that system.

Third Party
Parties not directly managed by the holder of the manufacturing and/or import authorisation.

ANNEX 12

USE OF IONISING RADIATION IN THE MANUFACTURE OF MEDICINAL PRODUCTS

INTRODUCTION

Ionising radiation may be used during the manufacturing process for various purposes including the reduction of bioburden and the sterilisation of starting materials, packaging components or products and the treatment of blood products.

There are two types of irradiation process: Gamma irradiation from a radioactive source and high energy Electron irradiation (Beta radiation) from an accelerator.

Gamma irradiation: two different processing modes may be employed:

(i) Batch mode: the products is arranged at fixed locations around the radiation source and cannot be loaded or unloaded while the radiation source is exposed.

(ii) Continuous mode: an automatic system conveys the products into the radiation cell, past the exposed radiation source along a defined path and at an appropriate speed, and out of the cell.

Electron irradiation: the product is conveyed past a continuous or pulsed beam of high energy electrons (Beta radiation) which is scanned back and forth across the product pathway.

RESPONSIBILITIES

1. Treatment by irradiation may be carried out by the pharmaceutical manufacturer or by an operator of a radiation facility under contract (a "contract manufacturer"), both of whom must hold an appropriate manufacturing authorisation.

2. The pharmaceutical manufacturer bears responsibility for the quality of the product including the attainment of the objective of irradiation. The contract operator of the radiation facility bears responsibility for ensuring that the dose of radiation required by the manufacturer is delivered to the irradiation container (i.e. the outermost container in which the products are irradiated).

3. The required dose including justified limits will be stated in the marketing authorisation for the product.

DOSIMETRY

4. Dosimetry is defined as the measurement of the absorbed dose by the use of dosimeters. Both understanding and correct use of the technique is essential for the validation, commissioning and control of the process.

5. The calibration of each batch of routine dosimeters should be traceable to a national or international standard. The period of validity of the calibration should be stated, justified and adhered to.

6. The same instrument should normally be used to establish the calibration curve of the routine dosimeters and to measure the change in their absorbance after irradiation. If a different instrument is used, the absolute absorbance of each instrument should be established.

7. Depending on the type of dosimeter used, due account should be taken of possible causes of inaccuracy including the change in moisture content, change in temperature, time elapsed between irradiation and measurement, and the dose rate.

8. The wavelength of the instrument used to measure the change in absorbance of dosimeters and the instrument used to measure their thickness should be subject to regular checks of calibration at intervals established on the basis of stability, purpose and usage.

VALIDATION OF THE PROCESS

9. Validation is the action of proving that the process, i.e. the delivery of the intended absorbed dose to the product, will achieve the expected results. The requirements for validation are given more fully in the note for guidance on "the use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products".

10. Validation should include dose mapping to establish the distribution of absorbed dose within the irradiation container when packed with product in a defined configuration.

11. An irradiation process specification should include at least the following:

    a) details of the packaging of the product;

    b) the loading pattern(s) of product within the irradiation container. Particular care needs to be taken, when a mixture of products is allowed in the irradiation container, that there is no underdosing of dense product or shadowing of other products by dense product. Each mixed product arrangement must be specified and validated;

    c) the loading pattern of irradiation containers around the source (batch mode) or the pathway through the cell (continuous mode);

    d) maximum and minimum limits of absorbed dose to the product [and associated routine dosimetry];

e) maximum and minimum limits of absorbed dose to the irradiation container and associated routine dosimetry to monitor this absorbed dose;

f) other process parameters, including dose rate, maximum time of exposure, number of exposures, etc.

When irradiation is supplied under contract at least parts (d) and (e) of the irradiation process specification should form part of that contract.

COMMISSIONING OF THE PLANT

General

12. Commissioning is the exercise of obtaining and documenting evidence that the irradiation plant will perform consistently within predetermined limits when operated according to the process specification. In the context of this annex, predetermined limits are the maximum and minimum doses designed to be absorbed by the irradiation container. It must not be possible for variations to occur in the operation of the plant which give a dose to the container outside these limits without the knowledge of the operator.

13. Commissioning should include the following elements:

a. Design

b. Dose mapping;

c. Documentation;

d. Requirement for re-commissioning.

Gamma irradiators

Design

14. The absorbed dose received by a particular part of an irradiation container at any specific point in the irradiator depends primarily on the following factors:

a) the activity and geometry of the source;

b) the distance from source to container;

c) the duration of irradiation controlled by the timer setting or conveyor speed;

d) the composition and density of material, including other products, between the source and the particular part of the container.

15. The total absorbed dose will in addition depend on the path of containers through a continuous irradiator or the loading pattern in a batch irradiator, and on the number of exposure cycles.

16. For a continuous irradiator with a fixed path or a batch irradiator with a fixed loading pattern, and with a given source strength and type of product, the key plant parameter controlled by the operator is conveyor speed or timer setting.

Dose Mapping

17. For the dose mapping procedure, the irradiator should be filled with irradiation containers packed with dummy products or a representative product of uniform density. Dosimeters should be placed throughout a minimum of three loaded irradiation containers which are passed through the irradiator, surrounded by similar containers or dummy products. If the product is not uniformly packed, dosimeters should be placed in a larger number of containers.

18. The positioning of dosimeters will depend on the size of the irradiation container. For example, for containers up to 1 x 1 x 0.5 m, a three-dimensional 20 cm grid throughout the container including the outside surfaces might be suitable. If the expected positions of the minimum and maximum dose are known from a previous irradiator performance characterisation, some dosimeters could be removed from regions of average dose and replaced to form a 10 cm grid in the regions of extreme dose.

19. The results of this procedure will give minimum and maximum absorbed doses in the product and on the container surface for a given set of plant parameters, product density and loading pattern.

20. Ideally, reference dosimeters should be used for the dose mapping exercise because of their greater precision. Routine dosimeters are permissible but it is advisable to place reference dosimeters beside them at the expected positions of minimum and maximum dose and at the routine monitoring position in each of the replicate irradiation containers. The observed values of dose will have an associated random uncertainty which can be estimated from the variations in replicate measurements.

21. The minimum observed dose, as measured by the routine dosimeters, necessary to ensure that all irradiation containers receive the minimum required dose will be set in the knowledge of the random variability of the routine dosimeters used.

22. Irradiator parameters should be kept constant, monitored and recorded during dose mapping. The records, together with the dosimetry results and all other records generated, should be retained.

Electron Beam Irradiators

Design

23. The absorbed dose received by a particular portion of an irradiated product depends primarily on the following factors:

    a) the characteristics of the beam, which are: electron energy, average beam current, scan width and scan uniformity;

    b) the conveyor speed;

    c) the product composition and density;

d) the composition, density and thickness of material between the output window and the particular portion of product;

e) the output window to container distance.

24. Key parameters controlled by the operator are the characteristics of the beam and the conveyor speed.

Dose Mapping

25. For the dose mapping procedure, dosimeters should be placed between layers of homogeneous absorber sheets making up a dummy product, or between layers of representative products of uniform density, such that at least ten measurements can be made within the maximum range of the electrons. Reference should also be made to sections 18 to 21.

26. Irradiator parameters should be kept constant, monitored and recorded during dose mapping. The records, together with the dosimetry results and all other records generated, should be retained.

Re-commissioning

27. Commissioning should be repeated if there is a change to the process or the irradiator which could affect the dose distribution to the irradiation container (e.g. change of source pencils). The extent to re-commissioning depends on the extent of the change in the irradiator or the load that has taken place. If in doubt, re-commission.

PREMISES

28. Premises should be designed and operated to segregate irradiated from non-irradiated containers to avoid their cross-contamination. Where materials are handled within closed irradiation containers, it may not be necessary to segregate pharmaceutical from non-pharmaceutical materials, provided there is no risk of the former being contaminated by the latter.

Any possibility of contamination of the products by radionuclide from the source must be excluded.

PROCESSING

29. Irradiation containers should be packed in accordance with the specified loading pattern(s) established during validation.

30. During the process, the radiation dose to the irradiation containers should be monitored using validated dosimetry procedures. The relationship between this dose and the dose absorbed by the product inside the container must have been established during process validation and plant commissioning.

31. Radiation indicators should be used as an aid to differentiating irradiated from non-irradiated containers. They should not be used as the sole means of differentiation or as an indication of satisfactory processing.

32. Processing of mixed loads of containers within the irradiation cell should only be done when it is known from commissioning trials or other evidence that the radiation dose received by individual containers remains within the limits specified.

33. When the required radiation dose is by design given during more than one exposure or passage through the plant, this should be with the agreement of the holder of the marketing authorisation and occur within a predetermined time period. Unplanned interruptions during irradiation should be notified to the holder of the marketing authorisation if this extends the irradiation process beyond a previously agreed period.

34. Non-irradiated products must be segregated from irradiated products at all times. Methods or doing this include the use of radiation indicators (31.) and appropriate design of premises (28.).

Gamma irradiators

35. For continuous processing modes, dosimeters should be placed so that at least two are exposed in the irradiation at all times.

36. For batch modes, at least two dosimeters should be exposed in positions related to the minimum dose position.

37. For continuous process modes, there should be a positive indication of the correct position of the source and an interlock between source position and conveyor movement. Conveyor speed should be monitored continuously and recorded.

38. For batch process modes source movement and exposure times for each batch should be monitored and recorded.

39. For a given desired dose, the timer setting or conveyor speed requires adjustment for source decay and source additions. The period of validity of the setting or speed should be recorded and adhered to.

Electron Beam Irradiators

40. A dosimeter should be placed on every container.

41. There should be continuous recording of average beam current, electron energy, scan-width and conveyor speed. These variables, other than conveyor speed, need to be controlled within the defined limits established during commissioning since they are liable to instantaneous change.

DOCUMENTATION

42. The numbers of containers received, irradiated and dispatched should be reconciled with each other and with the associated documentation. Any discrepancy should be reported and resolved.

43. The irradiation plant operator should certify in writing the range of doses received by each irradiated container within a batch or delivery.

44. Process and control records for each irradiation batch should be checked and signed by a nominated responsible person and retained. The method and place or retention should be agreed between the plant operator and the holder of the marketing authorisation.

45. The documentation associated with the validation and commissioning of the plant should be retained for one year after the expiry date or at least five years after the release of the last product processed by the plant, whichever is the longer.

MICROBIOLOGICAL MONITORING

46. Microbiological monitoring is the responsibility of the pharmaceutical manufacturer. It may include environmental monitoring where product is manufactured and pre-irradiation monitoring of the product as specified in the marketing authorisation.

ANNEX 13

MANUFACTURE OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

INTRODUCTION

These guidelines lay down appropriate tools to address specific issues concerning investigational medicinal products with regard to good manufacturing practice. The tools are flexible to provide for changes as knowledge of the process increases and appropriate to the stage of development of the product.

An investigational medicinal product is a pharmaceutical form of an active substance or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including a product with a marketing authorisation when used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the authorised form, or when used for an unauthorised indication, or when used to gain further information about the authorised form.

Unless otherwise defined in national law, manufacturing is defined as total and partial manufacture, as well as the various processes of dividing up, packaging and labelling (including blinding).

Investigational medicinal products shall be manufactured by applying manufacturing practices which ensure the quality of such medicinal products in order to safeguard the safety of the subject and the reliability and robustness of clinical data generated in the clinical trial ("good manufacturing practice").

The good manufacturing practice requirements for investigational medicinal products are set out in these guidelines. Various other parts of the PIC/S GMP Guide provide useful guidance also and they should be considered.

Procedures need to be flexible to provide for changes as knowledge of the process increases and appropriate to the stage of development of the products.

In clinical trials there may be added risk to the subjects compared to patients treated with authorised medicinal products. The application of good manufacturing practice for the manufacture and import of investigational medicinal products is intended to ensure that subjects are not placed at undue risk, and that the results of clinical trials are unaffected by inadequate quality, safety or efficacy arising from unsatisfactory manufacture or import. (Note: the reference to ‘Import’ here and in other parts of this annex refers to importation activities into the relevant country, which should be performed in accordance with applicable national laws/requirements.) Equally, it is intended to ensure that there is consistency between batches of the same investigational medicinal product used in the same or different clinical trials and that changes during the development of an investigational medicinal product are adequately documented and justified.

The production of investigational medicinal products involves added complexity in comparison with authorised medicinal products by virtue of lack of fixed routines, variety of clinical trial designs and consequent packaging designs. Randomisation and blinding add to that complexity an increased risk of product cross-contamination and mix-up. Furthermore, there may be incomplete knowledge of the potency and toxicity of the product and a lack of full process validation. Moreover, authorised products may be used which have been re-packaged or modified in some way. These challenges require personnel with a thorough understanding of and training in the application of good manufacturing practice to investigational medicinal products. The increased complexity in manufacturing operations requires a highly effective quality system.

For manufacturers to be able to apply and comply with good manufacturing practice for investigational medicinal products, co-operation between manufacturers and sponsors of clinical trials is required. This co-operation should be described in a technical agreement between the sponsor and manufacturer.

1. SCOPE

These guidelines apply to manufacture or import of investigational medicinal products for human use.

Reconstitution of investigational medicinal products is not considered manufacturing, unless otherwise subject to national law, and therefore is not covered by this guideline.

The reconstitution is understood as the simple process of dissolving or dispersing the investigational medicinal product for administration of the product to a trial subject, or diluting or mixing the investigation medicinal product with some other substance(s) used as a vehicle for the purpose of administering it to a trial subject.

Reconstitution is not mixing several ingredients, including the active substance, together to produce the investigational medicinal product. An investigational medicinal product must exist before a process can be defined as reconstitution.

The process of reconstitution has to be undertaken as close in time as possible to administration and has to be defined in the clinical trial application dossier and document available at the clinical trial site.

While these guidelines do not apply to the activities listed below, PIC/S Participating Authorities should, in accordance with national law, make those processes subject to appropriate and proportionate requirements to ensure subject safety and reliability and robustness of the data generated in the clinical trial:

- Re-labelling or re-packaging, where those processes are carried out in hospitals, health centres or clinics, by pharmacists or other persons legally authorised in the country concerned to carry out such processes, and if the investigational medicinal products are intended to be used exclusively in hospitals, health centres or clinics taking part in the same clinical trial in the same country;

- The preparation of radiopharmaceuticals used as diagnostic investigational medicinal products where this process is carried out in hospitals, health centres or clinics, by pharmacists or other persons legally authorised in the country concerned to carry out such processes, and where the investigational medicinal products are intended to be used exclusively in hospitals, health centres or clinics taking part in the same clinical trial in the same country;

- The preparation of medicinal products for use as investigational medicinal products, where this process is carried out in hospitals, health centres or clinics legally authorised in the country concerned to carry out such process and where the investigational medicinal products are intended to be used exclusively in hospitals, health centres or clinics taking part in the same clinical trial in the same country.

2. PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

The pharmaceutical quality system which is designed, set-up and verified by the manufacturer should be described in written procedures, taking into account the guidance in Chapter 1 of Part 1 of the PIC/S GMP Guide, as applicable, to investigational medicinal products.

The product specifications and manufacturing instructions may be changed during development, but full control and traceability of the changes should be documented and maintained. Deviations from any predefined specifications and instructions should be registered, investigated and corrective and preventive action measures initiated as appropriate.

The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of starting materials, together with their purchase and acceptance, should be documented as part of the pharmaceutical quality system to ensure the integrity of the supply chain and protect against falsified products. The level of supervision should be proportionate to the risks posed by the individual materials, taking into account their source, manufacturing process, supply chain complexity and the final use to which the material is put in the investigational medicinal product. The supporting evidence for each supplier approval and material approval should be documented and maintained.

2.1. Product specification file

1. The product specification file brings together and contains all of the essential reference documents to ensure that investigational medicinal products are manufactured according to good manufacturing practice for investigational medicinal products and the clinical trial authorisation. The product specification file is one of the essential elements of the pharmaceutical quality system.

2. Applicable sections of the product specification file should be available at the start of manufacturing of the first batch of the investigational medicinal product for use in a clinical trial.

3. The product specification file should be continually updated as development of the product proceeds, ensuring appropriate traceability to the previous versions. It should include, or refer to, at least the following documents:

   i. specifications and analytical methods for starting materials, packaging materials, intermediate product, bulk product and finished product;
   ii. manufacturing methods;
   iii. in-process testing and methods;
   iv. approved label copy;
   v. relevant clinical trial authorisations and amendments thereof, clinical trial protocol and randomisation codes, as appropriate;
   vi. relevant technical agreements with contract givers and acceptors, as appropriate;
   vii. stability plan and reports;
   viii. details of plans and arrangements for reference and retention samples;
   ix. storage and transport conditions; and
   x. details of the supply chain including manufacturing, packaging, labelling and testing sites for the investigational medicinal products, preferably in the format of a comprehensive diagram.

4. This list of documents is neither exhaustive nor exclusive.

5. The contents of the product specification file will vary depending on the product and the stage of development.

6. Where different manufacturing steps are carried out at different locations under the responsibility of different Authorised Persons, it is acceptable to maintain separate files limited to information of relevance to the activities at the respective locations. The manufacturing site should have access to the necessary documentation of the product specification file, including changes, to enable the relevant activities to be performed.

3. PERSONNEL

1. The guidance in Chapter 2 of Part 1 of the PIC/S GMP Guide should be taken into account, as appropriate, in relation to the manufacture of investigational medicinal products.

2. All personnel involved with the manufacture, import, storage or handling of investigational medicinal products should be appropriately trained in the requirements specific to these types of product.

3. Even where the number of staff involved in the manufacturing or import of investigational medicinal products is small, there should be, for each batch, separate people responsible for production and quality control.

4. The Authorised Person who certifies the finished batch of investigational

medicinal products for use in the clinical trial should ensure that there are systems in place that meet the requirements of good manufacturing practice and should have a broad knowledge of pharmaceutical development, clinical trial processes and supply chain of the batch concerned.

4. PREMISES AND EQUIPMENT

1. The toxicity, potency or sensitising potential may not be fully understood for investigational medicinal products and this reinforces the need to minimise all risks of cross-contamination. The design of equipment and premises, inspection/test methods and acceptance limits to be used after cleaning should reflect the nature of these risks and take account of the quality risk management principles detailed in Chapters 3 and 5 of Part 1 of the PIC/S GMP Guide.

2. Consideration should be given to campaign manufacturing, where appropriate. Account should be taken of the solubility of the product in decisions about the choice of cleaning solvent.

3. A quality risk management process, which includes a potency and toxicological evaluation, should be used to assess and control the cross-contamination risks presented by the investigational medicinal products manufactured. Factors that should be taken into account include:

    i. facility/equipment design and use;
    ii. personnel and material flow;
    iii. microbiological controls;
    iv. physio-chemical characteristics of the active substance;
    v. process characteristics;
    vi. cleaning processes;
    vii. analytical capabilities relative to the relevant limits established from the evaluation of the investigational medicinal products.

4. Premises and equipment are expected to be qualified in accordance with Annex 15 to the PIC/S GMP Guide.

5. DOCUMENTATION

1. Documentation should be generated and controlled in line with the principles detailed in the PIC/S GMP Guide, Part I, Chapter 4. The retention period for instructions and records required to demonstrate compliance with good manufacturing practice should be defined according to the type of document while complying with any relevant national laws. The documentation shall be consistent with the Product Specification File. Documents which are part of the Product Specification File shall be retained for the period of at least 5 years, unless otherwise specified in relevant national laws.

2. The sponsor may have specific responsibilities for document retention of the clinical trial master file according to relevant national laws but unless

otherwise specified in national laws, should retain such documentation for at least 25 years after the end of the trial. If the sponsor and the manufacturer are not the same entity, the sponsor has to make appropriate arrangements with the manufacturer to fulfil the sponsor's requirement to retain the clinical trial master file. Arrangement for retention of such documents and the type of documents to be retained should be defined in an agreement between the sponsor and manufacturer.

5.1 Specification and instructions

1. Specifications for starting materials, immediate packaging materials, intermediate products, bulk products and finished products, manufacturing formulae and processing and packing instructions should be as comprehensive as possible given the current state of knowledge. They should be re-assessed during development and updated as necessary. Each new version should take into account the latest data, current technology used, regulatory and pharmacopoeial developments and should allow traceability to the previous document. Any changes should be carried out according to a written procedure which should address any implications for product quality such as stability and bioequivalence. The approval process for instructions and changes thereof shall include responsible personnel at the manufacturing site.

2. Rationales for changes should be recorded and the consequences of a change on product quality and on any on-going clinical trials should be investigated and fully documented.

5.2 Order

The manufacturer should retain the order for the investigational medicinal product as part of the batch documentation. The order should request the processing and/or packaging of a certain number of units and/or their distribution and be given by or on behalf of the sponsor to the manufacturer. The order should be in writing, though it may be transmitted by electronic means, and be precise enough to avoid any ambiguity. It should be formally authorised by the sponsor or his representative and refer to the product specification file and the relevant clinical trial protocol as appropriate.

5.3 Manufacturing formulae and processing instructions

1. For every manufacturing operation or supply there should be clear and adequate written instructions and written records which are prepared using the specific clinical study information detailed in the product specification file. Records are particularly important for the preparation of the final version of the documents to be used in routine manufacture once the marketing authorisation is granted.

2. The relevant information in the product specification file should be used to draft the detailed written instructions on processing, packaging, quality control testing, and storage, including storage conditions.

5.4 Packaging instructions

1. Investigational medicinal products are normally packed in an individual way for each subject included in the clinical trial. The number of units to be packaged should be specified prior to the start of the packaging operations, including units necessary for carrying out quality control and for any retention samples to be kept. Sufficient reconciliations should take place to ensure that the correct quantity of each product required has been accounted for at each stage of processing.

2. Procedures should describe the specification, generation, testing, security, distribution, handling and retention of any randomisation code used for packaging investigational medicinal products as well as code-break mechanism. Appropriate records should be maintained.

5.5 Batch records

1. Batch records should be kept in sufficient detail for the sequence of operations to be accurately determined. These records should contain any relevant remarks which justify procedures used and any changes made, enhance knowledge of the product, develop the manufacturing operations and document deviations from predefined requirements.

2. Batch manufacturing records should be retained by the manufacturer for at least 5 years after the completion or formal discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used, or in accordance with the requirements of national laws.

6. PRODUCTION

6.1. Packaging materials

Specifications and quality control checks should include measures to guard against unintentional unblinding due to changes in appearance between different batches of packaging materials.

6.2. Manufacturing operations

1. During development critical parameters should be identified and in-process controls primarily used to control the process. Provisional production parameters and in-process controls may be deduced from prior experience, including that gained from earlier development work. Careful consideration by key personnel is called for in order to formulate the necessary instructions and to adapt them continually to the experience gained in production. Parameters identified and controlled should be justifiable based on knowledge available at the time.

2. The manufacturing process is not required to be validated to the extent necessary for routine production but shall be validated in its entirety, as far as is appropriate, taking into account the stage of product development. The validation should be documented in accordance with the requirements

detailed in Annex 15 of the PIC/S GMP Guide. The manufacturer shall identify the process steps that safeguard the safety of the subject and the reliability and robustness of the clinical trial data generated in the clinical study.

3. To avoid cross-contamination, written cleaning procedures and analytical methods to verify the cleaning process should be available.

4. For sterile products, the validation of controls and processes related to assurance of sterility should be of the same standards as for authorised medicinal products and take account of the principles for the manufacture of sterile medicinal products as detailed in Annex 1 to the PIC/S GMP Guide. Likewise, when required, virus inactivation/removal and removal of other impurities of biological origin should be demonstrated, to assure the safety of biotechnologically derived and biological products by following the scientific principles and techniques defined in the available guidance in this area.

5. Validation of aseptic processes presents special problems where the batch size is small; in these cases, the number of units filled may be the maximum number filled in production. If practicable, and otherwise consistent with simulating the process, a larger number of units should be filled with media to provide greater confidence in the results obtained. Filling and sealing is often a manual or semi-automated operation presenting great challenges to sterility, so enhanced attention should be given to operator training and validating the aseptic technique of individual operators.

6.3. Modification of comparator products

1. If a product is modified, data should be available (e.g. stability, comparative dissolution or bioavailability) to demonstrate that these changes do not significantly alter the original quality characteristics of the product.

2. The expiry date stated for the comparator product in its original packaging might not be applicable to the product where it has been repackaged in a different container that may not offer equivalent protection, or be compatible with the product. A suitable retest date, taking into account the nature of the product, the characteristics of the container and the storage conditions to which the product may be subjected, should be determined by or on behalf of the sponsor. Such a date should be justified and must not be later than the expiry date of the original package. There should be compatibility of expiry dating and clinical trial duration.

3. A reference sample of comparator product, which has been repackaged or over encapsulated for blinding purposes, should be taken at a point representative of the additional processing and retained, as the additional processing step could have an impact on stability or be needed for identification purposes in the event of a quality defect investigation, which would not be covered by the commercial retained sample.

6.4 Blinding operations

1. Where products are blinded, systems should be in place to ensure that the blind is achieved and maintained while allowing for identification of "blinded"

products, when necessary, including batch numbers of the products before the blinding operation. Rapid identification of product should also be possible in an emergency. Where the manufacturer has been delegated the responsibility for generation of randomisation codes, the manufacturer should enable that unblinding information is available to the appropriate responsible investigator site personnel before investigational medicinal products are supplied.

2. Where products are blinded, the expiry date assigned to all products should be stated at the expiry of the shortest dated product so that the blinding is maintained.

6.5 Packaging

1. During packaging of investigational medicinal products, it may be necessary to handle different products on the same packaging line at the same time. The risk of product unintentional mixing (mix-ups) must be minimised by using appropriate procedures and/or specialised equipment as appropriate and relevant staff training. Documentation must be sufficient to demonstrate that appropriate segregation has been maintained during any packaging operations.

2. Packaging and labelling of investigational medicinal products are likely to be more complex and more liable to errors which are also harder to detect than for authorised medicinal products, particularly when blinded products with similar appearance are used. Precautions against mislabelling such as reconciliation, line clearance, in- process control checks by appropriately trained staff should accordingly be intensified.

3. The packaging must ensure that the investigational medicinal product remains in good condition during transport and storage at intermediate destinations. Any opening or tampering of the outer packaging during transport should be readily discernible.

4. Re-packaging operations may be performed by authorised personnel at a hospital, health centre or clinic that meet the requirements of relevant national laws or requirements (i.e. in healthcare establishments that are not otherwise subject to good manufacturing practices).

6.6 Labelling

1. The labelling of investigational medicinal products shall comply with the requirements of relevant national laws or requirements, and where no such requirements exist, it should address at least the following elements, unless their absence can be justified, e.g. use of a centralised electronic randomisation system:

    i. name, address and telephone number of the sponsor, contract research organisation or investigator (the main contact for information on the product, clinical trial and emergency unblinding);
    ii. the name/identifier and strength/potency, and in the case of blinded trials, all product labelling should indicate “placebo/comparator or

[name/identifier] + [strength/potency]"

iii. pharmaceutical dosage form, route of administration, and quantity of dosage units;

iv. the batch and/or code number to identify the contents and packaging operation;

v. a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;

vi. the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number;

vii. the name of the investigator (if not included in (i) or (v));

viii. directions for use (reference may be made to a leaflet or other explanatory document intended for the trial subject or person administering the product);

ix. "For clinical trial use only" or similar wording;

x. the storage conditions;

xi. period of use (use-by date, expiry date or re-test date as applicable), in month/year format and in a manner that avoids any ambiguity; and

xii. "keep out of reach of children" except when the product is for use in trials where the product is not taken home by subjects.

2. The information which shall appear on the labelling should comply with any relevant national laws or requirements. The labelling operation should be performed at an authorised manufacturing site in accordance with relevant national laws or requirements.

3. If it becomes necessary to change the expiry date, an additional label should be affixed to the investigational medicinal product. This additional label should state the new expiry date and repeat the batch number and clinical trial reference number. It may be superimposed on the old expiry date, but for quality control reasons, not on the original batch number.

4. The re-labelling operation should be performed by appropriately trained staff in accordance with good manufacturing practice principles and specific standard operating procedures and should be checked by a second person. This additional labelling should be properly documented in the batch records. To avoid mistakes the additional labelling activity should be carried out in an area which is partitioned or separated from other activities. A line clearance at the start and end of activity should be carried out and label reconciliation performed. Any discrepancies observed during reconciliation should be investigated and accounted for before release.

5. The re-labelling operation may be performed by authorised personnel at a hospital, health centre or clinic that meet the requirements of relevant national laws or requirements (i.e. in healthcare establishments that are not subject to good manufacturing practices).

7. QUALITY CONTROL

1. The manufacturer should establish and maintain a quality control system placed under the authority of a person who has the requisite qualifications and is independent of production.

2. As processes may not be standardised or fully validated, testing takes on more importance in ensuring that each batch meets the approved specification at the time of testing.

3. Quality control of the investigational medicinal product, including that of the comparator product, should be performed in accordance with the information submitted in the application for the clinical trial, as authorised by the relevant country.

4. Verification of the effectiveness of blinding should be performed and recorded.

5. Retention periods for samples of investigational medicinal products should comply with the relevant national laws or other requirements.

6. Samples are retained to fulfil two purposes: firstly, to provide a sample for future analytical testing, and secondly, to provide a specimen of the finished investigational medicinal product which may be used in the investigation of a product quality defect.

7. Samples may therefore fall into two categories:

   - Reference sample: a sample of a batch of starting material, packaging material or finished product which is stored for the purpose of being analysed should the need arise. Where stability permits, reference samples from critical intermediate stages, e.g. those requiring analytical testing and release, or intermediates which are transported outside of the manufacturer's control, should be kept.

   - Retention sample: a sample of a fully packaged unit from a batch of finished product. It is stored for identification purposes. For example, presentation, packaging, labelling, package leaflet, batch number, expiry date should the need arise during the shelf life of the batch concerned.

8. There may be exceptional circumstances where this requirement can be met without retention of duplicate samples, e.g. where small amounts of a batch are packaged for different markets or in the production of very expensive medicinal products.

9. For retention samples it is acceptable to store information related to the final packaging as written, photographic or electronic records, if such records provide sufficient information, e.g. examples of packaging, labelling and any accompanying documentation to permit investigations associated with the use of the product. In case of electronic records, the system should comply with the requirements of Annex 11 of the PIC/S GMP Guide.

10. Where reference samples and retention samples are presented identically, i.e. as fully packaged units, the samples may be regarded as interchangeable.

11. Samples are not expected of an investigational medicinal product which is an unblinded comparator in its original packaging and sourced from the authorised supply chain in the country in which the clinical trial is intended to occur or of a product which holds a marketing authorisation granted by the national competent authority of the country in which the clinical trial occurs. (Note: In the EU, it might be the European Commission that has granted the marketing authorisation.)

12. The storage location of samples should be defined in a technical agreement between the sponsor and the manufacturer(s) and should allow timely access by the competent authorities.

13. Reference samples of finished product should be stored under defined storage conditions in the country in which the manufacturer is located or in another country where appropriate arrangements have been made between (or on behalf of) the two countries to ensure that the manufacturer of the investigational medicinal product applies standards of good manufacturing practice at least equivalent to those laid down by the PIC/S GMP Guide. In exceptional circumstances, the reference samples of the finished product may be stored by the manufacturer in another country, in which case this should be justified and documented in a technical agreement between the sponsor, the manufacturer and the storage site.

14. The reference sample should be of sufficient size to perform, on at least two occasions, all critical quality attribute tests as defined in the investigational medicinal product dossier authorised by the relevant country. Any exception to this should be justified to, and agreed with, the national competent authority.

8. RELEASE OF BATCHES

1. Release of investigational medicinal products should not occur until after the Authorised Person has certified that the relevant requirements have been met. The Authorised Person should take into account the elements listed below, as appropriate.

2. The scope of the certification can be limited to assuring that the products are in accordance with the authorisation of the clinical trial and any subsequent processing carried out by the manufacturer for the purpose of blinding, trial-specific packaging and labelling.

3. The information in the product specification file should form the basis for assessment of the suitability for certification and release of a particular batch by the Authorised Person and should therefore be accessible to him or her.

4. Assessment by the Authorised Person of each batch for certification prior to release should take account of the principles detailed in Annex 16 of the PIC/S GMP Guide and may include as appropriate;

i. batch records, including control reports, in-process test reports and release reports demonstrating compliance with the product specification file, the order, protocol and randomisation code. These records should include all deviations or planned changes, and any consequent additional checks and tests, and should be completed and endorsed by the staff authorised to do so according to the quality system;
ii. production conditions;
iii. cleaning records;
iv. the qualification status of facilities, validation status of processes and methods;
v. examination of finished packs;
vi. the results of any analyses or tests performed after importation, where relevant;
vii. stability plan and reports;
viii. the source and verification of conditions of storage and shipment;
ix. audit reports concerning the quality system of the manufacturer;
x. documents certifying that the manufacturer is authorised to manufacture investigational medicinal product for export (as applicable under national law); by the appropriate authorities in the relevant country;
xi. where relevant, regulatory requirements for marketing authorisation, good manufacturing practice standards applicable and any official verification of compliance with good manufacturing practice;
xii. verification of the supply chain including manufacturing, packaging, labelling and testing sites for the investigational medicinal products; and
xiii. all factors of which the Authorised Person is aware that are relevant to the quality of the batch.

5. The relevance of the above elements is affected by the country of origin of the product, the manufacturer, the status of the product, i.e. with or without a marketing authorisation granted by the relevant competent authority, and the phase of development of the product.

6. Where investigational medicinal products are produced and packaged at different sites under the supervision of different Authorised Persons, sharing of responsibilities amongst the Authorised Persons in relation to compliance of a batch must be defined in a document formally agreed by all parties.

7. Where required to support certification, the Authorised Person has to ensure that the investigational medicinal product has been stored and transported under conditions that maintain product quality and supply chain security. Relevant situations may include short expiry date products released prior to final Authorised Person certification, or where return of investigational medicinal products to an authorised manufacturer for re-labelling and re-packaging remains a possibility.

8. Where the manufacturer is delegated by the sponsor to perform the regulatory release in addition to certification by the Authorised Person, the

arrangements should be defined in an agreement between the sponsor and the manufacturer. Relevant clinical trial authorisation and amendment information should be available for reference in the product specification file and the manufacturer should ensure the necessary clinical trial authorisations are in place and prior to shipping product for use in the trial.

9. After certification by the Authorised Person, the investigational medicinal product should be stored and transported under conditions that maintain product quality and supply chain security.

10. The Authorised Person is not required to certify re-packaging (section 6.5) or re-labelling (section 6.6) performed by authorised personnel at a hospital, health centre or clinic that meet the requirements of relevant national laws or requirements.

9. OUTSOURCED OPERATIONS

Activities which are outsourced should be defined, agreed and controlled by written contracts between the contract giver and the party to whom the operations are outsourced in accordance with the principles detailed in Part I, Chapter 7 of the PIC/S GMP Guide.

10. COMPLAINTS

1. There should be written procedures describing the actions to be taken upon receipt of a complaint at the manufacturing, storage or importation site. All complaints should be documented and assessed to establish if they represent a potential quality defect or other issue. The procedures should ensure that the sponsor is able to assess the complaints to determine if they justify the reporting of a serious breach to the relevant competent authority.

2. The investigation of quality defect should be performed in accordance with the principles detailed in Part I, Chapter 8 of the PIC/S GMP Guide.

3. The conclusions of the investigation should be discussed between the manufacturer and the sponsor, if different, in a timely manner. This should involve the Authorised Person and those responsible for the relevant clinical trial in order to asses any potential impact on the trial, product development and on subjects.

11. RECALLS AND RETURNS

11.1 Recalls

1. Procedures for retrieving investigational medicinal products and documenting such retrievals should be in line with relevant national laws and guidelines, and be agreed by the sponsor in cooperation with the manufacturer, where different. The manufacturer, investigator and the sponsor's representative need to understand their obligations under the retrieval procedure. The

procedures for retrieval of investigational medicinal products should be in accordance with the principles detailed in Chapter 8 of the PIC/S GMP Guide.

2. To facilitate recall, a detailed inventory of the shipments made by the manufacturer should be maintained.

11.2 Returns

Returned investigational medicinal products should be clearly identified and stored in an appropriately controlled, dedicated area. Inventory records of returned products should be kept.

11.3 Destruction

1. The manufacturer or sponsor's representative should destroy investigational medicinal products only with prior written authorisation by the sponsor. The arrangements for destruction of investigational medicinal products have to be described in the protocol. Any arrangement between sponsor and manufacturer in this regard should be defined in their technical agreement.

2. Destruction of unused investigational medicinal products should be carried out only after reconciliation of delivered, used and recovered products and after investigation and satisfactory explanation of any discrepancies upon which the reconciliation has been accepted.

3. Records of destruction operations should be retained, including a dated certificate of destruction or a receipt for destruction to the sponsor. These documents should clearly identify or allow traceability to the batches and/or patient numbers involved and the actual quantities destroyed.

GLOSSARY TO ANNEX 13

Blinding
A procedure in which one or more parties to the trial are kept unaware of the treatment assignment(s). Single-blinding usually refers to the subject(s) being unaware, and double-blinding usually refers to the subject(s), investigator(s), monitor, and, in some cases, data analyst(s) being unaware of the treatment assignment(s). In relation to an investigational medicinal product, blinding shall mean the deliberate disguising of the identity of the product in accordance with the instructions of the sponsor. Unblinding shall mean the disclosure of the identity of blinded products.

Campaign manufacturing
Manufacturing a series of batches of the same product in sequence in a given period of time followed by an appropriate (validated) cleaning procedure.

Clinical trial
Any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of an investigational product(s) and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s), and/or to study absorption, distribution, metabolism, and excretion of one or more investigational medicinal product(s) with the object of ascertaining its/their safety and/or efficacy.

Comparator product
An investigational medicinal product used as a reference, including as a placebo, in a clinical trial.

Expiry date
The date placed on the container/labels of an investigational medicinal products designating the time during which the investigational medicinal products is expected to remain within established shelf life specifications if stored under defined conditions, and after which it should not be used.

Investigational medicinal product
A pharmaceutical form of an active substance or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including a product with a marketing authorisation when used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the authorised form, or when used for an unauthorised indication, or when used to gain further information about the authorised form.

Investigator
A person responsible for the conduct of the clinical trial at a trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at a trial site, the investigator is the responsible leader of the team and may be called the principal investigator.

Manufacturer/importer of Investigational Medicinal Products
Any holder of the authorisation to manufacture/import.

Manufacture
All operations of purchase of materials and products, production, quality control, release, storage, distribution of investigational medicinal products and the related controls. Note that the word 'preparation' as used in this Annex should be taken as synonymous with the word ‘manufacture’.

Order
The order should request the processing and/or packaging of a certain number of units and/or their shipment and be given by or on behalf of the sponsor to the manufacturer.

Preparation
See ‘Manufacture’ above.

Product Specification File
A reference file containing, or referring to files containing, all the information necessary to draft the detailed written instructions on processing, packaging, quality control testing, batch release and shipping of an investigational medicinal product.

Randomisation
The process of assigning trial subjects to treatment or control groups using an element of chance to determine the assignments in order to reduce bias.

Randomisation Code
A listing in which the treatment assigned to each subject from the randomisation process is identified.

Retest date
The date when a material should be re-examined to ensure that it is still suitable for use.

Regulatory Release
The verification of batch certification and that the clinical trial site is trained, qualified and has the necessary approvals, thus is ready to receive investigational medicinal product.

Shipping
The operation of packaging for shipment and sending of ordered medicinal products for clinical trials.

Sponsor
An individual, company, institution or organisation which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial.

ANNEX 14

MANUFACTURE OF MEDICINAL PRODUCTS DERIVED FROM HUMAN BLOOD OR PLASMA

CONTENTS

Glossary
1. Scope
2. Principles
3. Quality Management
4. Traceability and Post Collection Measures
5. Premises and equipment
6. Manufacturing
7. Quality Control
8. Release of intermediate and finished products
9. Retention of plasma pool samples
10. Disposal of waste

GLOSSARY

Blood
Blood[1] means whole blood collected from a single (human) donor and processed either for transfusion or for further manufacturing.

Blood component
A blood component[2] means a therapeutic constituent of blood (red cells, white cells, platelets and plasma) that can be prepared by various methods, using conventional blood bank methodology (e.g. centrifugation, filtration, freezing). This does not include haematopoietic progenitor cells.

Blood establishment
A blood establishment[3] is any structure or body that is responsible for any aspect of the collection and testing of human blood and blood components, whatever their intended purpose, and their processing, storage and distribution when intended for transfusion.

Blood products
A blood product[4] means any therapeutic product derived from human blood or plasma.

Fractionation, fractionation plant
Fractionation is the manufacturing process in a plant (fractionation plant) during which plasma components are separated/purified by various physical and chemical methods such as e.g. precipitation, chromatography.

---

1 For EU/EEA as referred to in Directive 2002/98/EC (Art. 3a)

2 For EU/EEA as referred to in Directive 2002/98/EC (Art. 3b)

3 For EU/EEA as referred to in Directive 2002/98/EC (Art. 3e)

4 For EU/EEA as referred to in Directive 2002/98/EC (Art. 3c)

Good Practice guidelines
Good practice guidelines give interpretation on the national standards and specifications defined for quality systems in blood establishments[5].

Medicinal products derived from human blood or human plasma
Medicinal products derived from human blood or human plasma[6] are medicinal products based on blood constituents which are prepared industrially by public or private establishments.

Plasma for fractionation
Plasma for fractionation is the liquid part of human blood remaining after separation of the cellular elements from blood collected in a container containing an anticoagulant, or separated by continuous filtration or centrifugation of anti-coagulated blood in an apheresis procedure; it is intended for the manufacture of plasma derived medicinal products, in particular albumin, coagulation factors and immunoglobulins of human origin and specified in the European (or other relevant) Pharmacopoeia (Ph. Eur.) monograph "Human Plasma for fractionation" (0853).

Plasma Master File (PMF)
A Plasma Master File[7] is a stand-alone document, which is separate from the dossier for marketing authorisation. It provides all relevant detailed information on the characteristics of the entire human plasma used as a starting material and/or a raw material for the manufacture of sub/intermediate fractions, constituents of the excipients and active substances, which are part of plasma, derived medicinal products or medical devices.

Processing
Processing[8] means any step in the preparation of blood component that is carried out between the collection of blood and the issuing of a blood component, e.g. separation and freezing of blood components. In this Annex, processing in addition refers to those operations performed at the blood establishment that are specific to plasma to be used for fractionation.

Responsible Person (RP)
A person responsible for securing that each batch of (biological) active substance or medicinal product has been manufactured and checked in compliance with the laws in force and in accordance with the specifications and/or requirements of the marketing authorisation. The RP is equivalent to the EU term "Qualified Person" [9].

Responsible Person (RP) for blood establishment
A person responsible for ensuring that every unit of blood or blood components has been collected and tested, processed, stored and distributed in compliance with the laws in force. This term is equivalent to the EU term "Responsible Person"[10].

---

5 For EU/EEA as established in the Annex of Directive 2005/62/EC

6 For EU/EEA as referred to as referred to in Directive 2001/83/EC (Art. 1 No. 10)

7 For EU/EEA as referred to in Directive 2001/83/EC (Annex I, Part III, No. 1.1.a)

8 For EU/EEA as according to the terminology of directive 2005/62/EC

9 For EU/EEA, see Article 48 of Directive 2001/83/EC and Article 52 of Directive 2001/82/EC.

10 For EU/EEA, see Article 9 of Directive 2002/98/EC.

Contract fractionation program
This is a contract fractionation in a national plant of a fractionator/manufacturer, using starting material from other countries and manufacturing products not intended for the national market.

1. SCOPE

1.1 The provisions of this Annex apply to medicinal products derived from human blood or plasma, fractionated in or imported into the country. The Annex applies also to the starting material (e.g. human plasma) for these products. In line with national legislation[11] the requirements may apply also for stable derivatives of human blood or human plasma (e.g. Albumin) incorporated into medical devices.

1.2 This Annex defines specific Good Manufacturing Practices (GMP) requirements for collection, processing, storage and transport of human plasma used for fractionation and for the manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma.

1.3 The Annex addresses specific provisions for when starting material is imported from other countries and for contract fractionation programs for other countries.

1.4 The Annex does not apply to blood components intended for transfusion.

2. PRINCIPLES

2.1 Medicinal products derived from human blood or plasma (and their active substances which are used as starting materials) must comply with the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice[12] as well as the relevant marketing authorisation. They are considered to be biological medicinal products and the starting materials include biological substances, such as cells or fluids (including blood or plasma) of human origin. Certain special features arise from the biological nature of the source material. For example, disease- transmitting agents, especially viruses, may contaminate the source material. The quality and safety of these products relies therefore on the control of source materials and their origin as well as on the subsequent manufacturing procedures, including infectious marker testing, virus removal and virus inactivation.

2.2 In principle active substances used as starting material for medicinal products must comply with the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice (see 2.1). For starting materials derived from human blood and plasma national[13] or international requirements for blood establishments involved in the collection, preparation and testing are to be followed. Collection, preparation and testing

[11] For EU/EEA as set out in Directive 2003/63/EC

[12] For EU/EEA this is laid down in Commission Directive 2003/94/EC and the EU Guidelines on GMP published by the European Commission.

[13] For EU/EEA requirement for the collection and testing are defined in Directive 2002/98/EC.

must be performed in accordance with an appropriate quality system[14] and for which standards and specifications are defined. Furthermore, the national[15] or international requirements on traceability and serious adverse reactions and serious adverse event notifications from the donor to the recipient should be applied. Reference is hereby made to international guidelines as defined in the addendum. In addition the monographs of the relevant Pharmacopoeia[16] are to be observed.

2.3 Starting material for the manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma imported from other countries and intended for use or distribution within the country must meet the national[17] standards.

2.4 In the case of contract fractionation programs the starting material imported from other countries must comply with the national or equivalent[18] quality and safety requirements for blood components. The activities conducted within the country must fully comply with GMP. Consideration should be given to national[19] standards and specifications relating to a quality system for blood establishments, the traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events and the relevant WHO guidelines and recommendations as listed in the addendum.

2.5 All subsequent steps after collection and testing (e.g. processing (including separation), freezing, storage and transport to the manufacturer) must therefore be done in accordance with the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice[20]. Normally, these activities would be carried out under the responsibility of a Responsible Person in an establishment with a manufacturing authorisation. Where specific processing steps in relation to plasma for fractionation take place in a blood establishment, the specific appointment of a Responsible Person may, however, not be proportionate given the presence and responsibility of a Responsible Person of the blood establishment. To address this particular situation and to ensure the legal responsibilities of the Responsible Person are properly addressed, the fractionation plant/manufacturer should establish a contract in accordance with Chapter 7 of the GMP Guide with the blood establishment that defines respective responsibilities and the detailed

---

14 For EU/EEA standards and specifications for quality systems are defined in the Annex of Directive 2005/62/EC and interpreted in the Good Practice guidelines referred to in Article 2 (2) of Directive 2005/62/EC.

15 For EU/EEA requirements on traceability and serious adverse reactions and serious adverse event notifications are defined in Directive 2005/61/EC.

16 For EU/EEA this is the European Pharmacopoeia as defined in Directive 2002/98/EC.

17 For EU/EEA these standards are equivalent to Community Standards and specifications relating to a quality system for blood establishments as set out in Commission Directive 2005/62/EC (Recital 6; Article 2(3)), the traceability and serious adverse reaction and serious adverse event notification requirements as set out in Commission Directive 2005/61/EC (Recital 5; Article 7), and the technical requirements for blood and blood components as set out in Commission Directive 2004/33/EC (Recital 4; point 2.3 of Annex V).

18 For EU/EEA reference is made to the quality and safety requirements as laid down in Directive 2002/98/EC and in Annex V of Directive 2004/33/EC.

19 For EU/EEA considerations should be given to the Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments set out in Commission Directive 2005/62/EC and the traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events as set out in Commission Directive 2005/61/EC.

20 For EU/EEA the requirements of Directive 2001/83/EC apply.

requirements in order to ensure compliance. The Responsible Person of the blood establishment and the Responsible Person of the fractionation/manufacturing plant (see 3.5) should be involved in drawing up this contract. The Responsible Person should ensure that audits are performed to confirm that the blood establishment complies with the contract.

2.6 Depending on national legislation, specific requirements for documentation and other arrangements relating to the starting material of plasma-derived medicinal products are defined in the Plasma Master File.

3. QUALITY MANAGEMENT

3.1 Quality management should govern all stages from donor selection in the blood establishment up to delivery of the finished product by the finished product manufacturer. Traceability of each donation up to and including the delivery of plasma to the fractionation plant should be ensured by the blood establishment through accurate identification procedures, record maintenance and an appropriate labelling system according to national[21] or international requirements, and should be maintained during further manufacturing and distribution of final products by the manufacturer.

3.2 Blood or plasma used as source material for the manufacture of medicinal products must be collected and processed by blood establishments and be tested in laboratories which apply quality systems in accordance with national[22] or international standards. Reference is made to documents listed in the addendum. The blood establishments have to be authorised and subject to regular inspections by a national competent authority[23]. Contract fractionation programs have to be notified to the competent authority by the manufacturer[24].

3.3 If plasma is imported from other countries it should only be purchased from approved suppliers (e.g. blood establishments, including external warehouses). They should be named in the specifications for starting materials as defined by the fractionation plant/manufacturer, and be accepted by the competent authority (e.g. following an inspection) of the importing country and by the Responsible Person of the importing fractionation plant. Certification and release of plasma (plasma for fractionation) as starting material is mentioned in section 6.8.

3.4 Supplier qualification, including audits, should be performed by the fractionation plant/manufacturer of the finished product including test laboratory according to written procedures. Re-qualification of suppliers should be performed at regular intervals taking a risk-based approach into account.

3.5 The fractionation plant/manufacturer of the finished product should establish written contracts with the supplying blood establishments. As a minimum the following key aspects should be addressed:

- definition of duties and respective responsibilities

[21] For EU/EEA reference is made to Directive 2005/61/EC and to Directive 2005/62/EC.

[22] For EU/EEA reference is made to Directive 2005/62/EC.

[23] For EU/EEA as referred to in Directive 2002/98/EC

[24] For EU/EEA it is the competent authority as referred to in Directive 2001/83/EC.

- quality system and documentation requirements
- donor selection criteria and testing
- requirements for the separation of blood into blood components/plasma
- freezing of plasma
- storage and transport of plasma
- traceability and post donation / collection information (including adverse events).

The test results of all units supplied by the blood establishment should be available to the fractionation plant/manufacturer of the medicinal product. In addition, any fractionation step subcontracted should be defined in a written contract.

3.6 A formal change control system should be in place to plan, evaluate and document all changes that may affect the quality or safety of the products, or traceability. The potential impact of proposed changes should be evaluated. The need for additional testing and validation, especially viral inactivation and removal steps, should be determined.

3.7 An adequate safety strategy should be in place to minimise the risk from infectious agents and emerging infectious agents. This strategy should involve a risk assessment that:

- defines an inventory holding time (internal quarantine time) before processing the plasma i.e. to remove look back units[25].
- considers all aspects of virus reduction and/or testing for infectious agents or surrogates.
- considers the virus reduction capabilities, the pool size and other relevant aspects of the manufacturing processes.

4. TRACEABILITY AND POST COLLECTION MEASURES

4.1 There must be a system in place that enables each donation to be traced, from the donor and the donation via the blood establishment through to the batch of medicinal product and vice versa.

4.2 Responsibilities for traceability of the product should be defined (there should be no gaps):

- from the donor and the donation in the blood establishment to the fractionation plant (this is the responsibility of the RP of the blood establishment);
- from the fractionation plant to the manufacturer of the medicinal product and any secondary facility, whether a manufacturer of a medicinal product or of a medical device (this is the responsibility of the RP).

[25] Plasma units donated by donors during a defined period (as defined on a national / EU basis) before it is found that a donation from a high-risk donor should have been excluded from processing, e.g. due to a positive test result.

4.3 Data needed for full traceability must be stored according to national legislation[26].

4.4 The contracts (as mentioned in 3.5) between the blood establishments (including testing laboratories) and the fractionation plant/manufacturer should ensure that traceability and post collection measures cover the complete chain from the collection of the plasma to all manufacturers responsible for release of the final products.

4.5 The blood establishments should notify the fractionating plant/manufacturer of any event which may affect the quality or safety of the product including serious adverse events and reactions[27] and other relevant information found subsequent to donor acceptance or release of the plasma, e.g. look back information[28] (post-collection information). Where the fractionation plant/manufacturer is located in another country, the information should be forwarded to the manufacturer responsible for release in the country of any product manufactured from the plasma concerned. In both cases, if relevant for the quality or safety of the final product, this information should be forwarded to the competent authority[29] responsible for the fractionation plant/manufacturer as required by national legislation.

4.6 The notification procedure as described in 4.5 also applies when an inspection of a blood establishment by a competent authority leads to a withdrawal of an existing licence/certificate/ approval.

4.7 The management of post-collection information should be described in standard operating procedures and taking into account obligations and procedures for informing the competent authorities. Post-collection measures should be available as defined in national or relevant international recommendations[30].

The blood establishment and the fractionation/manufacturer should inform each other if, following donation:

- It is found that the donor did not meet the relevant donor health criteria;
- A subsequent donation from a donor previously found negative for viral markers is found positive for any of the viral markers;
- It is discovered that testing for viral markers has not been carried out according to agreed procedures;
- The donor has developed an infectious disease caused by an agent potentially transmissible by plasma-derived products (HBV, HCV, HAV and other non-A, non-B, non-C hepatitis viruses, HIV-1 and 2 and other agents in the light of current knowledge);

---

[26] For EU/EEA this is for at least 30 years according to Article 4 of Directive 2005/61/EC and Article 14 of Directive 2002/98/EC. Both Directives are linked to Article 109 of Directive 2001/83/EC by defining specific rules for medicinal products derived from human blood or plasma.

[27] For EU/EEA reference is made to in Annex II part A and Annex III part A of Directive 2005/61/EC.

[28] Information that appears if a subsequent donation from a donor previously found negative for viral markers is found positive for any of the viral markers or any other risk factors which may induce a viral infection.

[29] For EU/EEA this is the competent authority as referred to in Directive 2001/83/EC.

[30] For EU/EEA referene is made to the “Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products" in its current version as adopted by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and published by the European Medicines Agency. Current version at date of publication: CPMP/BWP/269/95.

- The donor develops Creutzfeldt-Jakob disease (CJD or vCJD);
- The recipient of blood or a blood component develops post-transfusion infection which implicates or can be traced back to the donor.

In the event of any of the above, a re-assessment of the batch documentation should always be carried out. The need for withdrawal of the given batch should be carefully considered, taking into account criteria such as the transmissible agent involved, the size of the pool, the time period between donation and seroconversion, the nature of the product and its manufacturing method.

5. PREMISES AND EQUIPMENT

5.1 In order to minimise microbiological contamination or the introduction of foreign material into the plasma pool, thawing and pooling of plasma units should be performed in an area conforming at least to the Grade D requirements defined in Annex 1 of the PIC/S GMP Guide. Appropriate clothing should be worn including face masks and gloves. All other open manipulations during the manufacturing process should be done under conditions conforming to the appropriate requirements of Annex 1 of the PIC/S GMP Guide.

5.2 Environmental monitoring should be performed regularly, especially during the 'opening' of plasma containers, and during subsequent thawing and pooling processes in accordance with Annex 1 of the PIC/S GMP Guide.

5.3 In the production of plasma-derived medicinal products, appropriate viral inactivation or removal procedures are used and steps should be taken to prevent cross contamination of treated with untreated products. Dedicated and distinct premises and equipment should be used for manufacturing steps before and after viral inactivation treatment.

5.4 To avoid placing routine manufacture at risk of contamination from viruses used during validation studies, the validation of methods for virus reduction should not be conducted in production facilities. Validation should be performed according to international recommendations[31].

6. MANUFACTURING

Starting material

6.1 The starting material should comply with the requirements of all relevant monographs of the relevant Pharmacopoeia and of the conditions laid down in the respective marketing authorisation dossier (including the Plasma Master File if applicable). These requirements should be defined in the written contract (see 3.5) between the blood establishment and the fractionating plant/manufacturer and controlled through the quality system.

[31] For EU/EEA reference is made to the "Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses" in its current version as adopted by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and published by the European Medicines Agency. Current version at date of publication: CHMP/BWP/268/95.

6.2. Starting material imported for contract fractionation programs should comply with the requirements as specified in 2.4.

6.3 Depending on the type of collection (i.e. either whole blood collection or automated apheresis) different processing steps may be required. All processing steps (e.g. centrifugation and/or separation, sampling, labelling, freezing) should be defined in written procedures.

6.4 Any mix-ups of units and of samples, especially during labelling, as well as any contamination, e.g. when cutting the tube segments/sealing the containers, must be avoided.

6.5 Freezing is a critical step for the recovery of proteins that are labile in plasma, e.g. clotting factors. Freezing should therefore be performed as soon as possible after collection (see the European Pharmacopoeia monograph No 0853 "*Human Plasma for Fractionation*" and where relevant, monograph No 1646 "*Human Plasma pooled and treated for virus inactivation*", or other relevant Pharmacopoeia), following a validated method.

6.6 The storage and transport of blood or plasma at any stage in the transport chain to the fractionation plant should be defined and recorded. Any deviation from the defined temperature should be notified to the fractionation plant. Qualified equipment and validated procedures should be used.

Certification/release of plasma for fractionation as starting material

6.7 Plasma for fractionation should only be released, i.e. from a quarantine status, through systems and procedures that assure the quality needed for the manufacture of the finished product. It should only be distributed to the plasma fractionation plant/manufacturer after it has been documented by the Responsible Person of the blood establishment (or in case of blood/plasma collection in other countries by a person with equivalent responsibilities and qualifications) that the plasma for fractionation does comply with the requirements and specifications defined in the respective written contracts and that all steps have been performed in accordance with Good Practice and GMP Guidelines, as appropriate.

6.8 On entering the fractionation plant, the plasma units should be released for fractionation under the responsibility of the Responsible Person. The Responsible Person should confirm that the plasma complies with the requirements of all relevant monographs and the conditions laid down in the respective marketing authorisation dossier (including the Plasma Master File if applicable) or, in case of plasma to be used for contract fractionation programs, with the requirements as specified in 2.4.

Processing of plasma for fractionation

6.9 The steps used in the fractionation process vary according to product and manufacturer and usually include several fractionation/purification procedures, some of which may contribute to the inactivation and/or removal of potential contamination.

6.10 Requirements for the processes of pooling, pool sampling and fractionation/purification and virus inactivation/removal should be defined and followed thoroughly.

6.11 The methods used in the viral inactivation process should be undertaken with strict adherence to validated procedures and in compliance with the methods used in the virus validation studies. Detailed investigation of failures in virus inactivation procedures should be performed. Adherence to the validated production process is especially important in the virus reduction procedures as any deviation could result in a safety risk for the final product. Procedures which take this risk into consideration should be in place.

6.12 Any reprocessing or reworking may only be performed after a quality risk management exercise has been performed and using processing steps as defined in the relevant marketing authorisation.

6.13 A system for clearly segregating/distinguishing between products or intermediates which have undergone a process of virus reduction, from those which have not, should be in place.

6.14 Depending on the outcome of a thorough risk management process (taking into consideration possible differences in epidemiology) production in campaigns including clear segregation and defined validated cleaning procedures should be adopted when plasma/intermediates of different origins is processed at the same plant. The requirement for such measures should be based on international recommendations[32]. The risk management process should consider whether it is necessary to use dedicated equipment in the case of contract fractionation programs.

6.15 For intermediate products intended to be stored, a shelf-life should be defined based on stability data.

6.16 The storage and transport of intermediate and finished medicinal products at any stage of the transport chain should be specified and recorded. Qualified equipment and validated procedures should be used.

7. QUALITY CONTROL

7.1 Testing requirements for viruses or other infectious agents should be considered in the light of knowledge emerging on infectious agents and on the availability of appropriate, validated test methods.

7.2 The first homogeneous plasma pool (e.g. after separation of the cryoprecipitate from the plasma pool) should be tested using validated test methods of suitable sensitivity and specificity, according to the relevant Pharmacopoeia monographs[33].

[32] For EU/EEA, see Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections, EMEA/CPMP/BWP/125/04.

[33] For EU/EEA reference is made to the relevant European Pharmacopoeia monographs (e.g. No 0853).

8. RELEASE OF INTERMEDIATE AND FINISHED PRODUCTS

8.1 Only batches derived from plasma pools tested and found negative for virus markers / antibodies and found in compliance with the relevant Pharmacopoeia monographs, including any specific virus cut-off limits, and with the approved specifications (e.g. Plasma Master File if applicable), should be released.

8.2 The release of intermediates intended for further in-house processing or delivery to a different site and the release of finished products should be performed by the Responsible Person and in accordance with the approved marketing authorisation.

8.3. The release of intermediates and final products used in contract fractionation programs should be performed by the Responsible Person on the basis of standards agreed with the contract giver and compliance with PIC/S GMP standards.

9. RETENTION OF PLASMA POOL SAMPLES

One plasma pool may be used to manufacture more than one batch and/or product. Retention samples and corresponding records from every pool should be kept for at least one year after the expiry date of the finished medicinal product with the longest shelf-life derived from the pool.

10. DISPOSAL OF WASTE

There should be written procedures for the safe and documented storage and disposal of waste, disposable and rejected items (e.g. contaminated units, units from infected donors, out of date blood, plasma, intermediate or finished products).

ADDENDUM

The Addendum lists EU-specific directives and guidelines which give further guidance on specific topics or must be implemented by EU/EEA Member States.

Addendum

A) EU/EEA Member States have been obliged to implement the following Directives and guidelines:

1. for collection and testing of blood and blood components:

Directive/Guidelines	**Title**	**Scope**
Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council	Setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components, amending Directive 2001/83/EC.	Art.2 Defines standards of quality and safety for the collection and testing of human blood and blood components, whatever their intended purpose, and for their processing, storage and distribution when intended for transfusion.
Commission Directive 2004/33/EC	Implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components	Defines the provision of information to prospective donors and information required from donors (Part A and B, Annex II), eligibility of donors (Annex III), storage, transport and distribution conditions for blood and blood components (Annex IV), as well as quality and safety requirements for blood and blood components (Annex V).
Commission Directive 2005/61/EC	Implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events.	Defines traceability requirements for blood establishments, donors, blood and blood components, and for the final destination of each unit, whatever the intended purpose. It further defines the reporting requirements in the event of serious adverse events and reactions.
Commission Directive 2005/62/EC	Implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments.	Defines the implementation of quality system standards and specifications as referred to in article 47 of Directive 2001/83/EC.

2. for collection and regulatory submission of data/information for plasma for fractionation:

Directive/ Guidelines	**Title**	**Scope**
Directive 2001/83/EC of the European Parliament and the Council	On the Community Code relating to medicinal products for human use.	Art. 2 Medicinal products for human use intended to be placed on the market in Member States and either prepared industrially or manufactured by a method involving an industrial process, covering medicinal products derived from human blood or human plasma.
Commission Directive 2003/63/EC	Amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use; Amending the Annex on documentation of medicinal products	
Commission Directive 2003/94/EC	Laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use	Art. 1 Principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use
EU Guidelines to Good Manufacturing Practice	Giving interpretation on the principles and guidelines on GMP	
EMEA/CHMP/BWP/3794/03 Rev.1, 15. Nov. 2006	Guideline on the Scientific data requirements for a Plasma Master File (PMF) Revision 1	
EMEA/CPMP/BWP/125/04 EMEA Guideline	Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections	

B. Other relevant documents:

Document	Title	Scope
PE 005	PIC/S GMP Guide for blood establishments	Guidance for GMP for blood establishments
Recommendation No. R (95) 15 (Council of Europe)	Guide to the Preparation, use and quality assurance of blood components	
World Health Organization WHO Technical Report Series No 941, 2007; Annex 4	WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation	Guidance on the production, control and regulation of human plasma for fractionation, adopted by the 56th meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization, 24-28 October 2005
World Health Organization, WHO Technical Report Series, No. 961, 2011; Annex 4	WHO guidelines on Good Manufacturing Practices for blood establishments	

Reference should be made to the latest revisions of these documents for current guidance.

ANNEX 15

QUALIFICATION AND VALIDATION

PRINCIPLE

This Annex describes the principles of qualification and validation which are applicable to the facilities, equipment, utilities and processes used for the manufacture of medicinal products and may also be used as supplementary optional guidance for active substances without introduction of additional requirements to Part II. It is a GMP requirement that manufacturers control the critical aspects of their particular operations through qualification and validation over the life cycle of the product and process. Any planned changes to the facilities, equipment, utilities and processes, which may affect the quality of the product, should be formally documented and the impact on the validated status or control strategy assessed. Computerised systems used for the manufacture of medicinal products should also be validated according to the requirements of Annex 11. The relevant concepts and guidance presented in ICH Q8, Q9, Q10 and Q11 should also be taken into account.

GENERAL

A quality risk management approach should be applied throughout the lifecycle of a medicinal product. As part of a quality risk management system, decisions on the scope and extent of qualification and validation should be based on a justified and documented risk assessment of the facilities, equipment, utilities and processes. Retrospective validation is no longer considered an acceptable approach.

Data supporting qualification and/or validation studies which were obtained from sources outside of the manufacturers own programmes may be used provided that this approach has been justified and that there is adequate assurance that controls were in place throughout the acquisition of such data.

1. ORGANISING AND PLANNING FOR QUALIFICATION AND VALIDATION

1.1 All qualification and validation activities should be planned and take the life cycle of facilities, equipment, utilities, process and product into consideration.

1.2 Qualification and validation activities should only be performed by suitably trained personnel who follow approved procedures.

1.3 Qualification/validation personnel should report as defined in the pharmaceutical quality system although this may not necessarily be to a quality management or a quality assurance function. However, there should be appropriate quality oversight over the whole validation life cycle.

1.4 The key elements of the site qualification and validation programme should be clearly defined and documented in a validation master plan (VMP) or equivalent document.

1.5 The VMP or equivalent document should define the qualification/validation system and include or reference information on at least the following:

i. Qualification and Validation policy;
ii. The organisational structure including roles and responsibilities for qualification and validation activities;
iii. Summary of the facilities, equipment, systems, processes on site and the qualification and validation status;
iv. Change control and deviation management for qualification and validation ;
v. Guidance on developing acceptance criteria;
vi. References to existing documents;
vii. The qualification and validation strategy, including requalification, where applicable.

1.6 For large and complex projects, planning takes on added importance and separate validation plans may enhance clarity

1.7 A quality risk management approach should be used for qualification and validation activities. In light of increased knowledge and understanding from any changes during the project phase or during commercial production, the risk assessments should be repeated, as required. The way in which risk assessments are used to support qualification and validation activities should be clearly documented.

1.8 Appropriate checks should be incorporated into qualification and validation work to ensure the integrity of all data obtained.

2. DOCUMENTATION, INCLUDING VMP

2.1 Good documentation practices are important to support knowledge management throughout the product lifecycle.

2.2 All documents generated during qualification and validation should be approved and authorised by appropriate personnel as defined in the pharmaceutical quality system.

2.3 The inter-relationship between documents in complex validation projects should be clearly defined.

2.4 Validation protocols should be prepared which defines the critical systems, attributes and parameters and the associated acceptance criteria.

2.5 Qualification documents may be combined together, where appropriate, e.g. installation qualification (IQ) and operational qualification (OQ).

2.6 Where validation protocols and other documentation are supplied by a third party providing validation services, appropriate personnel at the manufacturing site should confirm suitability and compliance with internal procedures before approval. Vendor protocols may be supplemented by additional documentation/test protocols before use.

2.7 Any significant changes to the approved protocol during execution, e.g. acceptance criteria, operating parameters etc., should be documented as a deviation and be scientifically justified.

2.8 Results which fail to meet the pre-defined acceptance criteria should be recorded as a deviation, and be fully investigated according to local procedures. Any implications for the validation should be discussed in the report.

2.9 The review and conclusions of the validation should be reported and the results obtained summarised against the acceptance criteria. Any subsequent changes to acceptance criteria should be scientifically justified and a final recommendation made as to the outcome of the validation.

2.10 A formal release for the next stage in the qualification and validation process should be authorised by the relevant responsible personnel either as part of the validation report approval or as a separate summary document. Conditional approval to proceed to the next qualification stage can be given where certain acceptance criteria or deviations have not been fully addressed and there is a documented assessment that there is no significant impact on the next activity.

3. QUALIFICATION STAGES FOR EQUIPMENT, FACILITIES, UTILITIES AND SYSTEMS.

3.1 Qualification activities should consider all stages from initial development of the user requirements specification through to the end of use of the equipment, facility, utility or system. The main stages and some suggested criteria (although this depends on individual project circumstances and may be different) which could be included in each stage are indicated below:

User requirements specification (URS)

3.2 The specification for equipment, facilities, utilities or systems should be defined in a URS and/or a functional specification. The essential elements of quality need to be built in at this stage and any GMP risks mitigated to an acceptable level. The URS should be a point of reference throughout the validation life cycle.

Design qualification (DQ)

3.3 The next element in the qualification of equipment, facilities, utilities, or systems is DQ where the compliance of the design with GMP should be demonstrated and documented. The requirements of the user requirements specification should be verified during the design qualification.

Factory acceptance testing (FAT) /Site acceptance testing (SAT)

3.4 Equipment, especially if incorporating novel or complex technology, may be evaluated, if applicable, at the vendor prior to delivery.

3.5 Prior to installation, equipment should be confirmed to comply with the URS/ functional specification at the vendor site, if applicable.

3.6 Where appropriate and justified, documentation review and some tests could be performed at the FAT or other stages without the need to repeat on site at IQ/OQ if it can be shown that the functionality is not affected by the transport and installation.

3.7 FAT may be supplemented by the execution of a SAT following the receipt of equipment at the manufacturing site.

Installation qualification (IQ)

3.8 IQ should be performed on equipment, facilities, utilities, or systems.

3.9 IQ should include, but is not limited to the following:

i. Verification of the correct installation of components, instrumentation, equipment, pipe work and services against the engineering drawings and specifications;
ii. Verification of the correct installation against pre-defined criteria;
iii. Collection and collation of supplier operating and working instructions and maintenance requirements;
iv. Calibration of instrumentation;
v. Verification of the materials of construction.

Operational qualification (OQ)

3.10 OQ normally follows IQ but depending on the complexity of the equipment, it may be performed as a combined Installation/Operation Qualification (IOQ).

3.11 OQ should include but is not limited to the following:

i. Tests that have been developed from the knowledge of processes, systems and equipment to ensure the system is operating as designed;
ii. Tests to confirm upper and lower operating limits, and/or “worst case” conditions.

3.12 The completion of a successful OQ should allow the finalisation of standard operating and cleaning procedures, operator training and preventative maintenance requirements.

Performance qualification (PQ)

3.13 PQ should normally follow the successful completion of IQ and OQ. However, it may in some cases be appropriate to perform it in conjunction with OQ or Process Validation.

3.14 PQ should include, but is not limited to the following:

i. Tests, using production materials, qualified substitutes or simulated product proven to have equivalent behaviour under normal operating conditions with worst case batch sizes. The frequency of sampling used to confirm process control should be justified;

ii. Tests should cover the operating range of the intended process, unless documented evidence from the development phases confirming the operational ranges is available.

4. RE-QUALIFICATION

4.1 Equipment, facilities, utilities and systems should be evaluated at an appropriate frequency to confirm that they remain in a state of control.

4.2 Where re-qualification is necessary and performed at a specific time period, the period should be justified and the criteria for evaluation defined. Furthermore, the possibility of small changes over time should be assessed.

5. PROCESS VALIDATION

General

5.1 The requirements and principles outlined in this section are applicable to the manufacture of all pharmaceutical dosage forms. They cover the initial validation of new processes, subsequent validation of modified processes, site transfers and ongoing process verification. It is implicit in this annex that a robust product development process is in place to enable successful process validation.

5.2 Section 5 should be used in conjunction with relevant guidelines on Process Validation[1].

5.2.1 A guideline on Process Validation is intended to provide guidance on the information and data to be provided in the regulatory submission only. However GMP requirements for process validation continue throughout the lifecycle of the process

5.2.2 This approach should be applied to link product and process development. It will ensure validation of the commercial manufacturing process and maintenance of the process in a state of control during routine commercial production.

[1] In the EU/EEA, see EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012

5.3 Manufacturing processes may be developed using a traditional approach or a continuous verification approach. However, irrespective of the approach used, processes must be shown to be robust and ensure consistent product quality before any product is released to the market. Manufacturing processes using the traditional approach should undergo a prospective validation programme wherever possible prior to certification of the product. Retrospective validation is no longer an acceptable approach.

5.4 Process validation of new products should cover all intended marketed strengths and sites of manufacture. Bracketing could be justified for new products based on extensive process knowledge from the development stage in conjunction with an appropriate ongoing verification programme.

5.5 For the process validation of products, which are transferred from one site to another or within the same site, the number of validation batches could be reduced by the use of a bracketing approach. However, existing product knowledge, including the content of the previous validation, should be available. Different strengths, batch sizes and pack sizes/ container types may also use a bracketing approach if justified.

5.6 For the site transfer of legacy products, the manufacturing process and controls must comply with the marketing authorisation and meet current standards for marketing authorisation for that product type. If necessary, variations to the marketing authorisation should be submitted.

5.7 Process validation should establish whether all quality attributes and process parameters, which are considered important for ensuring the validated state and acceptable product quality, can be consistently met by the process. The basis by which process parameters and quality attributes were identified as being critical or non-critical should be clearly documented, taking into account the results of any risk assessment activities.

5.8 Normally batches manufactured for process validation should be the same size as the intended commercial scale batches and the use of any other batch sizes should be justified or specified in other sections of the GMP guide.

5.9 Equipment, facilities, utilities and systems used for process validation should be qualified. Test methods should be validated for their intended use.

5.10 For all products irrespective of the approach used, process knowledge from development studies or other sources should be accessible to the manufacturing site, unless otherwise justified, and be the basis for validation activities.

5.11 For process validation batches, production, development, or other site transfer personnel may be involved. Batches should only be manufactured by trained personnel in accordance with GMP using approved documentation. It is expected that production personnel are involved in the manufacture of validation batches to facilitate product understanding.

5.12 The suppliers of critical starting and packaging materials should be qualified prior to the manufacture of validation batches; otherwise a justification based on the application of quality risk management principles should be documented.

5.13 It is especially important that the underlying process knowledge for the design space justification (if used) and for development of any mathematical models (if used) to confirm a process control strategy should be available.

5.14 Where validation batches are released to the market this should be pre-defined. The conditions under which they are produced should fully comply with GMP, with the validation acceptance criteria, with any continuous process verification criteria (if used) and with the marketing authorisation or clinical trial authorisation.

5.15 For the process validation of investigational medicinal products (IMP), please refer to Annex 13.

Concurrent validation

5.16 In exceptional circumstances, where there is a strong benefit-risk ratio for the patient, it may be acceptable not to complete a validation programme before routine production starts and concurrent validation could be used. However, the decision to carry out concurrent validation must be justified, documented in the VMP for visibility and approved by authorised personnel.

5.17 Where a concurrent validation approach has been adopted, there should be sufficient data to support a conclusion that any given batch of product is uniform and meets the defined acceptance criteria. The results and conclusion should be formally documented and available to the Authorised Person prior to certification of the batch.

Traditional process validation

5.18 In the traditional approach, a number of batches of the finished product are manufactured under routine conditions to confirm reproducibility.

5.19 The number of batches manufactured and the number of samples taken should be based on quality risk management principles, allow the normal range of variation and trends to be established and provide sufficient data for evaluation. Each manufacturer must determine and justify the number of batches necessary to demonstrate a high level of assurance that the process is capable of consistently delivering quality product.

5.20 Without prejudice to 5.19, it is generally considered acceptable that a minimum of three consecutive batches manufactured under routine conditions could constitute a validation of the process. An alternative number of batches may be justified taking into account whether standard methods of manufacture are used and whether similar products or processes are already used at the site. An initial validation exercise with three batches may need to be supplemented with further data obtained from subsequent batches as part of an on-going process verification exercise.

5.21 A process validation protocol should be prepared which defines the critical process parameters (CPP), critical quality attributes (CQA) and the associated acceptance criteria which should be based on development data or documented process knowledge.

5.22 Process validation protocols should include, but are not limited to the following:

i. A short description of the process and a reference to the respective Master Batch Record;

ii. Functions and responsibilities;

iii. Summary of the CQAs to be investigated;

iv. Summary of CPPs and their associated limits;

v. Summary of other (non-critical) attributes and parameters which will be investigated or monitored during the validation activity, and the reasons for their inclusion;

vi. List of the equipment/facilities to be used (including measuring/monitoring/recording equipment) together with the calibration status;

vii. List of analytical methods and method validation, as appropriate;

viii. Proposed in-process controls with acceptance criteria and the reason(s) why each in-process control is selected;

ix. Additional testing to be carried out, with acceptance criteria;

x. Sampling plan and the rationale behind it;

xi. Methods for recording and evaluating results;

xii. Process for release and certification of batches (if applicable).

Continuous process verification

5.23 For products developed by a quality by design approach, where it has been scientifically established during development that the established control strategy provides a high degree of assurance of product quality, then continuous process verification can be used as an alternative to traditional process validation.

5.24 The method by which the process will be verified should be defined. There should be a science based control strategy for the required attributes for incoming materials, critical quality attributes and critical process parameters to confirm product realisation. This should also include regular evaluation of the control strategy. Process Analytical Technology and multivariate statistical process control may be used as tools. Each manufacturer must determine and justify the number of batches necessary to demonstrate a high level of assurance that the process is capable of consistently delivering quality product.

5.25 The general principles laid down in 5.1 – 5.14 above still apply.

Hybrid approach

5.26 A hybrid of the traditional approach and continuous process verification could be used where there is a substantial amount of product and process knowledge and understanding which has been gained from manufacturing experience and historical batch data.

5.27 This approach may also be used for any validation activities after changes or during ongoing process verification even though the product was initially validated using a traditional approach.

Ongoing Process Verification during Lifecycle

5.28 Paragraphs 5.28-5.32 are applicable to all three approaches to process validation mentioned above, i.e. traditional, continuous and hybrid.

5.29 Manufacturers should monitor product quality to ensure that a state of control is maintained throughout the product lifecycle with the relevant process trends evaluated.

5.30 The extent and frequency of ongoing process verification should be reviewed periodically. At any point throughout the product lifecycle, it may be appropriate to modify the requirements taking into account the current level of process understanding and process performance.

5.31 Ongoing process verification should be conducted under an approved protocol or equivalent documents and a corresponding report should be prepared to document the results obtained. Statistical tools should be used, where appropriate, to support any conclusions with regard to the variability and capability of a given process and ensure a state of control.

5.32 Ongoing process verification should be used throughout the product lifecycle to support the validated status of the product as documented in the Product Quality Review. Incremental changes over time should also be considered and the need for any additional actions, e.g. enhanced sampling, should be assessed.

6. VERIFICATION OF TRANSPORTATION

6.1 Finished medicinal products, investigational medicinal products, bulk product and samples should be transported from manufacturing sites in accordance with the conditions defined in the marketing authorisation, the approved label, product specification file or as justified by the manufacturer.

6.2 It is recognised that verification of transportation may be challenging due to the variable factors involved however, transportation routes should be clearly defined. Seasonal and other variations should also be considered during verification of transport

6.3 A risk assessment should be performed to consider the impact of variables in the transportation process other than those conditions which are continuously controlled or monitored, e.g. delays during transportation, failure of monitoring devices, topping up liquid nitrogen, product susceptibility and any other relevant factors.

6.4 Due to the variable conditions expected during transportation, continuous monitoring and recording of any critical environmental conditions to which the product may be subjected should be performed, unless otherwise justified.

7. VALIDATION OF PACKAGING

7.1 Variation in equipment processing parameters especially during primary packaging may have a significant impact on the integrity and correct functioning of the pack, e.g. blister strips, sachets and sterile components; therefore primary and secondary packaging equipment for finished and bulk products should be qualified.

7.2 Qualification of the equipment used for primary packing should be carried out at the minimum and maximum operating ranges defined for the critical process parameters such as temperature, machine speed and sealing pressure or for any other factors.

8. QUALIFICATION OF UTILITIES

8.1 The quality of steam, water, air, other gases etc. should be confirmed following installation using the qualification steps described in section 3 above.

8.2 The period and extent of qualification should reflect any seasonal variations, if applicable, and the intended use of the utility.

8.3 A risk assessment should be carried out where there may be direct contact with the product, e.g. heating, ventilation and air-conditioning (HVAC) systems, or indirect contact such as through heat exchangers to mitigate any risks of failure.

9. VALIDATION OF TEST METHODS

9.1 All analytical test methods used in qualification, validation or cleaning exercises should be validated with an appropriate detection and quantification limit, where necessary, as defined in Chapter 6 of the PIC/S GMP guide Part I.

9.2 Where microbial testing of product is carried out, the method should be validated to confirm that the product does not influence the recovery of microorganisms.

9.3 Where microbial testing of surfaces in clean rooms is carried out, validation should be performed on the test method to confirm that sanitising agents do not influence the recovery of microorganisms.

10. CLEANING VALIDATION

10.1 Cleaning validation should be performed in order to confirm the effectiveness of any cleaning procedure for all product contact equipment. Simulating agents may be used with appropriate scientific justification. Where similar types of equipment are grouped together, a justification of the specific equipment selected for cleaning validation is expected.

10.2 A visual check for cleanliness is an important part of the acceptance criteria for cleaning validation. It is not generally acceptable for this criterion alone to be

used. Repeated cleaning and retesting until acceptable residue results are obtained is not considered an acceptable approach.

10.3 It is recognised that a cleaning validation programme may take some time to complete and validation with verification after each batch may be required for some products e.g. investigational medicinal products. There should be sufficient data from the verification to support a conclusion that the equipment is clean and available for further use.

10.4 Validation should consider the level of automation in the cleaning process. Where an automatic process is used, the specified normal operating range of the utilities and equipment should be validated.

10.5 For all cleaning processes an assessment should be performed to determine the variable factors which influence cleaning effectiveness and performance, e.g. operators, the level of detail in procedures such as rinsing times etc. If variable factors have been identified, the worst case situations should be used as the basis for cleaning validation studies.

10.6 Limits for the carryover of product residues should be based on a toxicological evaluation[2]. The justification for the selected limits should be documented in a risk assessment which includes all the supporting references. Limits should be established for the removal of any cleaning agents used. Acceptance criteria should consider the potential cumulative effect of multiple items of equipment in the process equipment train.

10.6.1 Therapeutic macromolecules and peptides are known to degrade and denature when exposed to pH extremes and/or heat, and may become pharmacologically inactive. A toxicological evaluation may therefore not be applicable in these circumstances.

10.6.2 If it is not feasible to test for specific product residues, other representative parameters may be selected, e.g. total organic carbon (TOC) and conductivity.

10.7 The risk presented by microbial and endotoxin contamination should be considered during the development of cleaning validation protocols.

10.8 The influence of the time between manufacture and cleaning and the time between cleaning and use should be taken into account to define dirty and clean hold times for the cleaning process.

10.9 Where campaign manufacture is carried out, the impact on the ease of cleaning at the end of the campaign should be considered and the maximum length of a campaign (in time and/or number of batches) should be the basis for cleaning validation exercises.

10.10 Where a worst case product approach is used as a cleaning validation model, a scientific rationale should be provided for the selection of the worst case product and the impact of new products to the site assessed. Criteria for determining the worst case may include solubility, cleanability, toxicity, and potency.

---

[2] In the EU/EEA, this is the EMA Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities

10.11 Cleaning validation protocols should specify or reference the locations to be sampled, the rationale for the selection of these locations and define the acceptance criteria.

10.12 Sampling should be carried out by swabbing and/or rinsing or by other means depending on the production equipment. The sampling materials and method should not influence the result. Recovery should be shown to be possible from all product contact materials sampled in the equipment with all the sampling methods used.

10.13 The cleaning procedure should be performed an appropriate number of times based on a risk assessment and meet the acceptance criteria in order to prove that the cleaning method is validated.

10.14 Where a cleaning process is ineffective or is not appropriate for some equipment, dedicated equipment or other appropriate measures should be used for each product as indicated in chapters 3 and 5 of the PIC/S GMP Guide.

10.15 Where manual cleaning of equipment is performed, it is especially important that the effectiveness of the manual process should be confirmed at a justified frequency.

11. CHANGE CONTROL

11.1 The control of change is an important part of knowledge management and should be handled within the pharmaceutical quality system.

11.2 Written procedures should be in place to describe the actions to be taken if a planned change is proposed to a starting material, product component, process, equipment, premises, product range, method of production or testing, batch size, design space or any other change during the lifecycle that may affect product quality or reproducibility.

11.3 Where design space is used, the impact on changes to the design space should be considered against the registered design space within the marketing authorisation and the need for any regulatory actions assessed.

11.4 Quality risk management should be used to evaluate planned changes to determine the potential impact on product quality, pharmaceutical quality systems, documentation, validation, regulatory status, calibration, maintenance and on any other system to avoid unintended consequences and to plan for any necessary process validation, verification or requalification efforts.

11.5 Changes should be authorised and approved by the responsible persons or relevant functional personnel in accordance with the pharmaceutical quality system.

11.6 Supporting data, e.g. copies of documents, should be reviewed to confirm that the impact of the change has been demonstrated prior to final approval.

11.7 Following implementation, and where appropriate, an evaluation of the effectiveness of change should be carried out to confirm that the change has been successful.

12. GLOSSARY

Definitions of terms relating to qualification and validation which are not given in other sections of the current PIC/S Guide to GMP are given below.

Bracketing approach:

A science and risk based validation approach such that only batches on the extremes of certain predetermined and justified design factors, e.g. strength, batch size, and/or pack size, are tested during process validation. The design assumes that validation of any intermediate levels is represented by validation of the extremes. Where a range of strengths is to be validated, bracketing could be applicable if the strengths are identical or very closely related in composition, e.g. for a tablet range made with different compression weights of a similar basic granulation, or a capsule range made by filling different plug fill weights of the same basic composition into different size capsule shells. Bracketing can be applied to different container sizes or different fills in the same container closure system.

Change Control

A formal system by which qualified representatives of appropriate disciplines review proposed or actual changes that might affect the validated status of facilities, systems, equipment or processes. The intent is to determine the need for action to ensure and document that the system is maintained in a validated state.

Cleaning Validation

Cleaning validation is documented evidence that an approved cleaning procedure will reproducibly remove the previous product or cleaning agents used in the equipment below the scientifically set maximum allowable carryover level.

Cleaning verification

The gathering of evidence through chemical analysis after each batch/campaign to show that the residues of the previous product or cleaning agents have been reduced below the scientifically set maximum allowable carryover level.

Concurrent Validation

Validation carried out in exceptional circumstances, justified on the basis of significant patient benefit, where the validation protocol is executed concurrently with commercialisation of the validation batches.

Continuous process verification

An alternative approach to process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated. (ICH Q8)

Control Strategy:

A planned set of controls, derived from current product and process understanding that ensures process performance and product quality. The controls 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. (ICH Q10)

Critical process parameter (CPP)

A process parameter whose variability has an impact on a critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality. (ICH Q8)

Critical quality attribute (CQA)

A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an approved limit, range or distribution to ensure the desired product quality. (ICH Q8)

Design qualification (DQ)

The documented verification that the proposed design of the facilities, systems and equipment is suitable for the intended purpose.

Design Space

The multidimensional combination and interaction of input variables, e.g. material attributes, and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval. (ICH Q8)

Installation Qualification (IQ)

The documented verification that the facilities, systems and equipment, as installed or modified, comply with the approved design and the manufacturer's recommendations.

Knowledge management

A systematic approach to acquire, analyse, store and disseminate information. (ICH Q10)

Lifecycle

All phases in the life of a product, equipment or facility from initial development or use through to discontinuation of use.

Ongoing Process Verification (also known as continued process verification)

Documented evidence that the process remains in a state of control during commercial manufacture.

Operational Qualification (OQ)

The documented verification that the facilities, systems and equipment, as installed or modified, perform as intended throughout the anticipated operating ranges.

Performance Qualification (PQ)

The documented verification that systems and equipment can perform effectively and reproducibly based on the approved process method and product specification.

Process Validation

The documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined specifications and quality attributes.

Product realisation

Achievement of a product with the quality attributes to meet the needs of patients, health care professionals and regulatory authorities and internal customer requirements. (ICH Q10)

Prospective Validation

Validation carried out before routine production of products intended for sale.

Quality by design

A systematic approach that begins with predefined objectives and emphasises product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management.

Quality risk management

A systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to quality across the lifecycle. (ICH Q9)

Simulated agents

A material that closely approximates the physical and, where practical, the chemical characteristics, e.g. viscosity, particle size, pH etc., of the product under validation.

State of control

A condition in which the set of controls consistently provides assurance of acceptable process performance and product quality.

Traditional approach

A product development approach where set points and operating ranges for process parameters are defined to ensure reproducibility.

User requirements Specification (URS)

The set of owner, user, and engineering requirements necessary and sufficient to create a feasible design meeting the intended purpose of the system.

Worst Case

A condition or set of conditions encompassing upper and lower processing limits and circumstances, within standard operating procedures, which pose the greatest chance of product or process failure when compared to ideal conditions. Such conditions do not necessarily induce product or process failure.

ANNEX 16

CERTIFICATION BY THE AUTHORISED PERSON AND BATCH RELEASE

SCOPE

This Annex provides guidance on the certification by an Authorised Person and on batch release of medicinal products for human or veterinary use within a Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) Participating Authority or made for export. The principles of this guidance also apply to investigational medicinal products (IMP) for human use, subject to any difference in the legal provisions and more specific guidance published by PIC/S Participating Authorities under national law.

Guidance in this Annex on the certification of batches by a manufacturer of a medicinal product is within the scope of the Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. However, each PIC/S Participating Authority may decide whether guidance expressed in this annex should become a legally-binding standard in relation to imported medicinal products.

This Annex does not address any controls on release of medicinal products by a National Competent Authority under national law (e.g. certain blood and immunological products); however, this Annex does apply to the Authorised Person certification and subsequent release of such batches.

The basic arrangements for batch release for a medicinal product are defined by its marketing authorisation (MA). Nothing in this Annex should be taken as overriding those arrangements.

GENERAL PRINCIPLES

The ultimate responsibility for the performance of a medicinal product over its lifetime, its safety, quality and efficacy, lies with the marketing authorisation holder (MAH).

However, the Authorised Person is responsible for ensuring that each individual batch has been manufactured and checked in compliance with national requirements in accordance with the requirements of the marketing authorisation (MA) and with Good Manufacturing Practice (GMP).

The process of batch release comprises of:

i. The checking of the manufacture and testing of the batch in accordance with defined release procedures.

ii. The certification of the finished product batch performed by an Authorised Person signifying that the batch is in compliance with GMP and the requirements of its MA. This represents the quality release of the batch.

iii. The transfer to saleable stock, and/or export of the finished batch of product which should take into account the certification performed by the Authorised Person. If this transfer is performed at a site other than that where certification takes place, then the arrangement should be documented in a written agreement between the sites.

The purpose of controlling batch release is notably to ensure that:

i. The batch has been manufactured and checked in accordance with the requirements of its MA.

ii. The batch has been manufactured and checked in accordance with the principles and guidelines of GMP.

iii. Any other relevant legal requirements are taken into account.

iv. In the event that a quality defect as referred to in Chapter 8 of PIC/S GMP Guide, Part I, needs to be investigated or a batch recalled, to ensure that any Authorised Persons involved in the certification or confirmation[1] and any relevant records are readily identifiable.

1. THE PROCESS OF CERTIFICATION

1.1. Each batch of finished product must be certified[2] by an Authorised Person before being released for sale, supply or export. Certification can only be performed by an Authorised Person of the manufacturer and/or importer which are described in the MA.

1.2. Any Authorised Person involved in the certification or confirmation of a batch must have detailed knowledge of the steps for which they are taking responsibility. The Authorised Persons should be able to prove their continuous training regarding the product type, production processes, technical advances and changes to GMP.

1.3. There may be several sites involved in the various stages of manufacture, importation, testing and storage of a batch before it undergoes certification. Regardless of how many sites are involved, the Authorised Person performing certification of the finished product must ensure that all necessary steps have been completed under accepted pharmaceutical quality systems to assure compliance of the batch with GMP, the MA and any other national requirements where certification is taking place.

---

[1] Information required for the confirmation, where Authorised Person responsibilities for the batch are being transferred between sites, is recommended in Appendix I to this Annex.

[2] The contents of a batch certificate for medicinal products are recommended in Appendix II to this Annex. The content of a batch certificate may differ from Appendix II as required under national law or as required to facilitate arrangements between National Competent Authorities.

1.4. Each manufacturing site must have at least one Authorised Person.

1.4.1 Where the site only undertakes partial manufacturing operations in relation to a batch, then an Authorised Person at that site must at least confirm that the operations undertaken by the site have been performed in accordance with GMP and the terms of the written agreement detailing the operations for which the site is responsible. If the Authorised Person is responsible for providing confirmation of compliance for those operations with the relevant MA, then the Authorised Person should have access to the necessary details of the MA.

1.4.2 The Authorised Person who performs certification of the finished product batch should assume full responsibility for all stages of manufacture of the batch or this responsibility may be shared with other Authorised Persons who have provided confirmation for specified steps in the manufacture and control of a batch. These could be other Authorised Persons who are operating under the same manufacturing authorisation holder or operating under different manufacturing authorisation holders

1.4.3 Any sharing of responsibilities amongst Authorised Persons in relation to compliance of a batch must be defined in a written agreement. This document should detail responsibility for assessment of the impact any deviation(s) has/have on compliance of the batch with GMP and the MA.

1.5 For medicinal products manufactured outside the jurisdiction of a National Competent Authority, physical importation and certification are the final stages of manufacturing which precede the transfer to saleable stock of the batch, depending on national law.

1.5.1 The process of certification as described in Section 1 of this Annex, applies to all medicinal products intended to be released within domestic markets, or for export, irrespective of the complexity of the supply chain and the global locations of manufacturing sites involved.

1.5.2 In accordance with the principles described in Section 1.4 of this Annex and the law in each jurisdiction, the Authorised Person certifying the finished medicinal product batch may take account of the confirmation by, and share defined responsibilities with, other Authorised Persons in relation to any manufacturing or importation operations taking place at other sites in the same jurisdiction and other manufacturing authorisation holders defined in the relevant MA.

1.5.3 Conditions of storage and transport for the batch and the sample, if sent separately, should be taken into account by the Authorised Person before certification of a batch.

1.5.4 The Authorised Person certifying the finished product is responsible for ensuring that each finished medicinal product batch has been manufactured in accordance with GMP and the MA. The Authorised Person is also responsible for ensuring that the finished medicinal product batch has undergone testing required upon importation in accordance with national law.

1.5.5 If sampling of imported product is necessary, it should be fully representative of the batch. Samples may either be taken after arrival in the jurisdiction of the National Competent Authority, or be taken at the manufacturing site located in

another jurisdiction in accordance with national law and a technically justified approach which is documented within the company's quality system. Responsibilities in relation to the sampling should be defined in a written agreement between the sites. Any samples taken outside the National Competent Authority jurisdiction should be shipped under equivalent transport conditions as the batch that they represent.

1.5.6 Where sampling is performed at a manufacturing site located in another jurisdiction, the technical justification should include a formal Quality Risk Management process to identify and manage any risks associated with this approach. This should be fully documented and include at least the following elements:

i. Audit of the manufacturing activity including any sampling activity in the other jurisdiction and evaluation of subsequent transportation steps of both the batch and samples to ensure that the samples are representative of the imported batch.

ii. A comprehensive scientific study, including data to support any conclusions that samples taken in the other jurisdiction are representative of the batch after importation. This study should at least include:

- description of the sampling process in the other jurisdiction;
- description of the transported conditions of the sample and the imported batch. Any differences should be justified;
- comparative analysis of samples taken in the other jurisdiction and samples taken after importation; and
- consideration of the time interval between sampling and importation of the batch and generation of data to support appropriate defined limits.

iii. Provision for random periodic analysis of samples taken after importation to justify ongoing reliance on samples taken in another jurisdiction.

iv. A review of any unexpected result or confirmed out of specification result. These may have implications for reliance on sampling performed at a manufacturing site located in another jurisdiction and should be notified to the National Competent Authority for the site where certification is performed. Such an occurrence should be regarded as a potential quality defect and investigated in line with the guidance in Chapter 8 of the PIC/S GMP Guide, Part I.

1.5.7 Different imported finished product batches may originate from the same bulk product batch. If testing upon importation is required (see 1.5.4), the Authorised Person(s) certifying the different finished product batches may base their decision on the quality control testing of the first imported finished batch provided that a justification has been documented based on Quality Risk Management principles. This should take into account the provisions of paragraph 1.5.6 in relation to reliance on any samples taken in another jurisdiction. Evidence should be available to ensure that the integrity and identity of the imported finished product batch has been established through documented verification of at least the following:

i. relevant requirements for storage of the bulk product prior to packaging have been satisfied;

ii. the finished product batch has been stored and transported under the required conditions;

iii. the consignment has remained secure and there is no evidence of tampering during storage or transportation;

iv. correct identification of the product has been established; and

v. the sample(s) tested are representative of all finished product batches derived from the bulk batch.

1.6 The Authorised Person must ensure that the following operational responsibilities are fulfilled prior to certification of a batch:

i. Certification is permitted under the terms of any authorisation by the national competent authority.

ii. Any additional duties and requirements of national law are complied with.

iii. Certification is recorded in accordance with this Annex and in accordance to national law.

1.7 In addition, the Authorised Person has responsibility for ensuring points 1.7.1 to 1.7.21 are secured. These tasks may be delegated to appropriately trained personnel or third parties. It is recognised that the Authorised Person will need to rely on the pharmaceutical quality system and the Authorised Person should have on-going assurance that this reliance is well founded.

1.7.1 All activities associated with manufacture and testing of the medicinal product have been conducted in accordance with the principles and guidelines of GMP.

1.7.2 The entire supply chain of the active substance and medicinal product up to the stage of certification is documented and available for the Authorised Person. This should include the manufacturing sites of the starting materials and packaging materials for the medicinal product and any other materials deemed critical through a risk assessment of the manufacturing process. The document should preferably be in the format of a comprehensive diagram, where each party, including subcontractors of critical steps such as the sterilisation of components and equipment for aseptic processing, are included.

1.7.3 All audits of sites involved in the manufacture and the testing of the medicinal products and in the manufacture of the active substance have been carried out and that the audit reports are available to the Authorised Person performing the certification.

1.7.4 All sites of manufacture, analysis and certification are compliant with the terms of the MA for the intended jurisdiction.

1.7.5 All manufacturing activities and testing activities are consistent with those described in the MA.

1.7.6 The source and specifications of starting materials and packaging materials used in the batch are compliant with the MA. Supplier quality management systems are in place that ensures only materials of the required quality have been supplied.

1.7.7 For medicinal products, the active substances have been manufactured in accordance with GMP and, where required, distributed in accordance with Good Distribution Practice (GDP) for Active Substances.

1.7.8 Active substances used in the manufacture of medicinal products for human use shall only be imported if the active substances comply with the following requirements:

i. the active substances have been manufactured in accordance with standards of GMP and, where applicable, distributed in accordance with Good Distribution Practice according to national law; and
ii. there is evidence of GMP compliance of the manufacturer of the active substance in accordance to national law.

1.7.9 The excipients used to manufacture a medicinal product have been manufactured with an appropriate good manufacturing practice. Where applicable, this shall be in accordance with PI 045-1: Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use.

1.7.10 When relevant, the TSE (Transmissible Spongiform Encephalopathy) status of all materials used in batch manufacture is compliant with the terms of the MA.

1.7.11 All records are complete and endorsed by appropriate personnel. All required in-process controls and checks have been made.

1.7.12 All manufacturing and testing processes remain in the validated state. Personnel are trained and qualified as appropriate.

1.7.13 Finished product quality control (QC) test data complies with the Finished Product Specification described in the MA, or where authorised, the Real Time Release Testing programme.

1.7.14 Any regulatory post-marketing commitments relating to manufacture or testing of the product have been addressed. On-going stability data continues to support certification.

1.7.15 The impact of any change to product manufacturing or testing has been evaluated and any additional checks and tests are complete.

1.7.16 All investigations pertaining to the batch being certified (including out of specification and out of trend investigations) have been completed to a sufficient level to support certification.

1.7.17 A batch should not be certified if there are any on-going complaints, investigations or recalls that may have impact on the batch.

1.7.18 The required technical agreements are in place.

1.7.19 The self-inspection programme is active and current.

1.7.20 The appropriate arrangements for distribution and shipment are in place.

1.7.21 Where required in national law, safety features have been affixed to the packaging enabling wholesale distributors and persons authorised or entitled to supply medicinal products to the public to:

i. verify the authenticity of the medicinal product;
ii. identify individual packs; and
iii. verify, via a device, of whether the outer packaging has been tampered with.

1.8 For certain products, special guidance may apply, such as PIC/S GMP Guide Annex 2: Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use, and Annex 3: Manufacture of Radiopharmaceuticals.

1.9 In the case of parallel importation and parallel distribution, any repackaging operation carried out on a batch which has already been released must be approved by the competent authority of the intended market, as applicable under national law.

1.9.1 Prior to certification of a repacked batch the Authorised Person should confirm compliance with national requirements for parallel importation and rules for parallel distribution.

1.9.2 The Authorised Person, who is responsible for the certification of the batch in the MA of the repackaged finished product, certifies that the repackaging has been performed in accordance with the relevant authorisation pertaining to the repackaged product and GMP.

1.10 Recording of Authorised Person certification:

1.10.1 The certification of a medicinal product is recorded by the Authorised Person in the document provided for that purpose. The record should show that each production batch satisfies the following provisions:

i. Each batch of medicinal products has been manufactured and checked in compliance with national law and in accordance with the requirements of the marketing authorisation.
ii. In the case of medicinal products coming from another jurisdiction each production batch has a full qualitative analysis, a quantitative analysis of at least all the active substances and all the other tests or checks necessary to ensure the quality of medicinal products in accordance with the requirements of the marketing authorisation. Such testing is also performed in the importing country where required in national law.
iii. In the case of medicinal products imported from another jurisdiction, where appropriate arrangements have been made with the exporting jurisdiction to ensure that the manufacturer of the medicinal product applies standards of good manufacturing practice at least equivalent to those laid down by the national competent authority, and to ensure that the controls referred to under point (ii) have been carried out in the exporting country, the authorised person may be relieved of responsibility for carrying out those controls.

iv. The record must be kept up to date as operations are carried out and must remain at the disposal of the agents of the National Competent Authority the longer of one year after expiry of the batch or five years unless otherwise specified in national law.

1.10.2 The control report referred to in 1.10.1 or another proof for release for sale, supply, or export, based on an equivalent system, should be made available for the batch in order to be exempted from further controls when entering another National Competent Authority jurisdiction.

2. RELYING ON GMP ASSESSMENTS BY THIRD PARTIES, E.G. AUDITS

In some cases the Authorised Person will rely on the correct functioning of the pharmaceutical quality system of sites involved in the manufacture of the product and this may be derived from audits conducted by third parties.

2.1 Relying on assessment by third parties, e.g. audits should be in accordance with Chapter 7 of the PIC/S GMP Guide in order to appropriately define, agree and control any outsourced activity.

2.2 Special focus should be given to the approval of audit reports:

i. The audit report should address general GMP requirements, as for example the quality management system, all relevant production and quality control procedures related to the supplied product, e.g. active substance manufacturing, quality control testing, primary packaging, etc. All audited areas should be accurately described resulting in a detailed report of the audit.

ii. It should be determined whether the manufacture and quality control of the active substance and medicinal product complies with GMP or in case of manufacture in another jurisdiction, GMP at least equivalent to that of each National Competent Authority.

iii. In case of outsourced activities compliance with the MA should be verified.

iv. The Authorised Person should ensure that a written final assessment and approval of third party audit reports have been made. The Authorised Person should have access to all documentation which facilitates review of the audit outcome and continued reliance on the outsourced activity.

v. Outsourced activities with critical impact on product quality should be defined in accordance with the principles of Quality Risk Management as described in Annex 20 of the PIC/S GMP Guide. According to this, the Authorised Person should be aware of the outcome of an audit with critical impact on the product quality before certifying the relevant batches.

vi. Repeated audits should be performed in accordance with the principles of Quality Risk Management.

3. HANDLING OF UNEXPECTED DEVIATIONS

Provided registered specifications for active substances, excipients, packaging materials and medicinal products are met, an Authorised Person may consider confirming compliance or certifying a batch where an unexpected deviation concerning the manufacturing process and/or the analytical control methods from details contained within the MA and/or GMP has occurred. The deviation should be thoroughly investigated and the root cause corrected. This may require the submission of a variation to the MA for the continued manufacture of the product.

3.1 The impact of the deviation should be assessed in accordance with a quality risk management process using an appropriate approach such as described in Annex 20 of the PIC/S GMP Guide. The quality risk management process should include the following;

i. Evaluation of the potential impact of the deviation on quality, safety or efficacy of the batch(es) concerned and conclusion that the impact is negligible.
ii. Consideration of the need to include the affected batch(es) in the ongoing stability programme.
iii. In the case of biological medicinal products, consideration that any deviations from the approved process can have an unexpected impact on safety and efficacy.

Taking account that responsibilities may be shared between more than one Authorised Person involved in the manufacture and control of a batch, the Authorised Person performing certification of a batch of medicinal product should be aware of and take into consideration any deviations which have the potential to impact compliance with GMP and/or compliance with the MA.

4. THE RELEASE OF A BATCH

4.1 Batches of medicinal products should only be released for sale or supply to the market after certification by an Authorised Person as described above. Until a batch is certified, it should remain at the site of manufacture or be shipped under quarantine to another site which has been approved for that purpose by the relevant National Competent Authority.

4.2 Safeguards to ensure that uncertified batches are not transferred to saleable stock should be in place and may be physical in nature, e.g. the use of segregation and labelling or electronic in nature, e.g. the use of validated computerised systems. When uncertified batches are moved from one authorised site to another, the safeguards to prevent premature release should remain.

4.3 The steps necessary to notify Authorised Person certification to the site where the transfer to saleable stock is to take place should be defined within a technical agreement. Such notification by an Authorised Person to the site should be formal and unambiguous and should be subject to the requirements of Chapter 4 of the PIC/S GMP Guide, Part I.

4.4 National law may require a specific release for the local market (market release) by the MAH which takes into consideration the certification of the finished product by the manufacturer.

GLOSSARY TO ANNEX 16

Certain words and phrases in this annex are used with the particular meanings defined below. Reference should also be made to the Glossary in the main part of the PIC/S GMP Guide.

Certification of the finished product batch
The certification in a document by an Authorised Person, as defined in this annex, and represents the quality release of the batch before the batch is released for sale or distribution.

Confirmation (Confirm and confirmed have equivalent meanings)
A signed statement by an Authorised Person that a process or test has been conducted in accordance with GMP and the relevant marketing authorisation or clinical trial authorisation, product specification file and/or technical agreement, as applicable, as agreed in writing with the Authorised Person responsible for certifying the finished product batch before release. The Authorised Person providing a confirmation takes responsibility for those activities being confirmed.

Finished product batch
With reference to the control or test of the finished product, a finished medicinal product batch is an entity which comprises all the units of a pharmaceutical form which are made from the same initial quantity of material and have undergone the same series of manufacturing and/or sterilisation operations or, in the case of a continuous production process, all the units manufactured in a given period of time. In the context of this annex the term in particular denotes the batch of product in its final pack for release to the market.

Importer
Any holder of the authorisation to import as required by national law.

Jurisdiction
A jurisdiction is a territory within which a court or government agency is exercising its power. A jurisdiction can be e.g. a State (whether internationally recognised or not) or a region.

APPENDIX I
Recommended content of the confirmation of the partial manufacturing of a medicinal product

[LETTER HEAD OF MANUFACTURER WHO CARRIED OUT THE MANUFACTURING ACTIVITY]

1. Name of the product and description of the manufacturing stage (e.g. paracetamol 500 mg tablets, primary packaging into blister packs).

2. Batch number.

3. Name and address of the site carrying out the partial manufacturing.

4. Reference to the Technical Quality Agreement (in accordance with Chapter 7 of the PIC/S GMP Guide).

5. Confirmation statement.

   I hereby confirm that the manufacturing stages referred to in the Technical Quality Agreement have been carried out in full compliance with the GMP requirements of the [insert jurisdiction] and the terms described in the Agreement for ensuring compliance with the requirements of the Marketing Authorisation(s) as provided by [Contract Giver/manufacturer certifying and releasing the batch].

6. Name of the Authorised Person confirming the partial manufacturing.

7. Signature of Authorised Person confirming the partial manufacturing.

8. Date of signature.

APPENDIX II
Recommended content of the Batch Certificate for Medicinal Products

[LETTER HEAD OF THE BATCH CERTIFYING AND RELEASING MANUFACTURER]

1. Name, strength/potency, dosage form and package size (identical to the text on the finished product package).

2. Batch number of the finished product.

3. Name of the destination country/countries of the batch.

4. Certification statement.

   I hereby certify that all the manufacturing stages of this batch of finished product have been carried out in full compliance with the GMP requirements of the [insert jurisdiction] and [as applicable] with the requirements of the Marketing Authorisation(s) of the destination country/countries.

5. Name of the Authorised Person certifying the batch.

6. Signature of the Authorised Person certifying the batch.

7. Date of signature.

ANNEX 17

REAL TIME RELEASE TESTING AND PARAMETRIC RELEASE

1. PRINCIPLE

1.1 Medicinal products must comply with their approved specifications and subject to compliance with GMP, can normally be released to market by performing a complete set of tests on active substances and/or finished products as defined in the relevant marketing authorisation or clinical trial authorisation. In specific circumstances, where authorised, based on product knowledge and process understanding, information collected during the manufacturing process can be used instead of end-product testing for batch release. Any separate activities required for this form of batch release should be integrated into the Pharmaceutical Quality System (PQS).

2. SCOPE

2.1 This document is intended to outline the requirements for application of Real Time Release Testing (RTRT) and parametric release, where the control of critical parameters and relevant material attributes are authorised as an alternative to routine end-product testing of active substances and/or finished products. A specific aim of this guideline is to incorporate the application of RTRT to any stage in the manufacturing process and to any type of finished products or active substances, including their intermediates.

3. REAL TIME RELEASE TESTING (RTRT)

3.1 Under RTRT, a combination of in-process monitoring and controls may provide, when authorised, a substitute for end-product testing as part of the batch release decision. Interaction with all relevant regulatory authorities prior and during the assessment process preceding regulatory approval is required. The level of interaction will depend on the level of complexity of the RTRT control procedure applied on site.

3.2 When designing the RTRT strategy, the following minimum criteria are expected to be established and met:

(i) Real time measurement and control of relevant in-process material attributes and process parameters should be accurate predictors of the corresponding finished product attributes.

(ii) The valid combination of relevant assessed material attributes and process controls to replace finished product attributes should be established with scientific evidence based on material, product and process knowledge.

(iii) The combined process measurements (process parameters and material attributes) and any other test data generated during the manufacturing process should provide a robust foundation for RTRT and the batch release decision.

3.3 A RTRT strategy should be integrated and controlled through the PQS. This should include or reference information at least of the following:

- quality risk management, including a full process related risk assessment, in accordance with the principles described in the PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Part I Chapter 1 and Part II Chapter 2,
- change control program,
- control strategy,
- specific personnel training program,
- qualification and validation policy,
- deviation/CAPA system,
- contingency procedure in case of a process sensor/equipment failure,
- periodic review/assessment program to measure the effectiveness of the RTRT plan for continued assurance of product quality.

3.4 In accordance with the principles described in the PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Part I Chapter 1, Part II Chapter 13 and Annex 15, the change control program is an important part of the real time release testing approach. Any change that could potentially impact product manufacturing and testing, or the validated status of facilities, systems, equipment, analytical methods or processes, should be assessed for risk to product quality and impact on reproducibility of the manufacturing process. Any change should be justified by the sound application of quality risk management principles, and fully documented. After change implementation, an evaluation should be undertaken to demonstrate that there are no unintended or deleterious impact on product quality.

3.5 A control strategy should be designed not only to monitor the process, but also to maintain a state of control and ensure that a product of the required quality will be consistently produced. The control strategy should describe and justify the selected in-process controls, material attributes and process parameters which require to be routinely monitored and should be based on product, formulation and process understanding. The control strategy is dynamic and may change throughout the lifecycle of the product requiring the use of a quality risk management approach and of knowledge management. The control strategy should also describe the sampling plan and acceptance/rejection criteria.

3.6 Personnel should be given specific training on RTRT technologies, principles and procedures. Key personnel should demonstrate adequate experience, product and process knowledge and understanding. Successful implementation of RTRT requires input from a cross-functional/multi-disciplinary team with relevant experience on specific topics, such as engineering, analytics, chemometric modeling or statistics.

3.7 Important parts of the RTRT strategy are validation and qualification policy, with particular reference to advanced analytical methods. Particular attention should be focused on the qualification, validation and management of in-line and on-line

analytical methods, where the sampling probe is placed within the manufacturing equipment.

3.8 Any deviation or process failure should be thoroughly investigated and any adverse trending indicating a change in the state of control should be followed up appropriately.

3.9 Continuous learning through data collection and analysis over the life cycle of a product is important and should be part of the PQS. With advances in technology, certain data trends, intrinsic to a currently acceptable process, may be observed. Manufacturers should scientifically evaluate the data, in consultation if appropriate, with the regulatory authorities, to determine how or if such trends indicate opportunities to improve quality and/or consistency.

3.10 When RTRT has been approved, this approach should be routinely used for batch release. In the event that the results from RTRT fail or are trending toward failure, a RTRT approach may not be substituted by end-product testing. Any failure should be thoroughly investigated and considered in the batch release decision depending on the results of these investigations, and must comply with the content of the marketing authorisation and GMP requirements. Trends should be followed up appropriately.

3.11 Attributes (e.g. uniformity of content) that are indirectly controlled by approved RTRT should still appear in the Certificate of Analysis for batches. The approved method for testing the end-product should be mentioned and the results given as “Complies if tested” with a footnote: “Controlled by approved Real Time Release Testing”.

4. PARAMETRIC RELEASE AND STERILISATION

4.1 This section provides guidance on parametric release which is defined as the release of a batch of terminally sterilised product based on a review of critical process control parameters rather than requiring an end-product testing for sterility.

4.2 An end-product test for sterility is limited in its ability to detect contamination as it utilises only a small number of samples in relation to the overall batch size, and secondly, culture media may only stimulate growth of some, but not all, microorganisms. Therefore, an end-product testing for sterility only provides an opportunity to detect major failures in the sterility assurance system (i.e. a failure that results in contamination of a large number of product units and/or that result in contamination by the specific microorganisms whose growth is supported by the prescribed media). In contrast, data derived from in-process controls (e.g. pre-sterilisation product bioburden or environmental monitoring) and by monitoring relevant sterilisation parameters can provide more accurate and relevant information to support sterility assurance of the product.

4.3 Parametric release can only be applied to products sterilised in their final container using either moist heat, dry heat or ionising radiation (dosimetric release).

4.4 To utilise this approach, the manufacturer should have a history of acceptable GMP compliance and a robust sterility assurance program in place to demonstrate consistent process control and process understanding.

4.5 The sterility assurance program should be documented and include, at least, the identification and monitoring of the critical process parameters, steriliser cycle development and validation, container/packaging integrity validation, bioburden control, environmental monitoring program, product segregation plan, equipment, services and facility design and qualification program, maintenance and calibration program, change control program, personnel training, and incorporate a quality risk management approach.

4.6 Risk management is an essential requirement for parametric release and should focus on mitigating the factors which increase the risk of failure to achieve and maintain sterility in each unit of every batch. If a new product or process is being considered for parametric release, then a risk assessment should be conducted during process development including an evaluation of production data from existing products if applicable. If an existing product or process is being considered, the risk assessment should include an evaluation of any historical data generated.

4.7 Personnel involved in the parametric release process should have experience in the following areas: microbiology, sterility assurance, engineering, production and sterilisation. The qualifications, experience, competency and training of all personnel involved in parametric release should be documented.

4.8 Any proposed change which may impact on sterility assurance should be recorded in the change control system and reviewed by appropriate personnel who are qualified and experienced in sterility assurance.

4.9 A pre-sterilisation bio-burden monitoring program for the product and components should be developed to support parametric release. The bioburden should be performed for each batch. The sampling locations of filled units before sterilization should be based on a worst-case scenario and be representative of the batch. Any organisms found during bioburden testing should be identified to confirm that they are not spore forming which may be more resistant to the sterilising process.

4.10 Product bio-burden should be minimised by appropriate design of the manufacturing environment and the process by:

- good equipment and facility design to allow effective cleaning, disinfection and sanitisation;
- availability of detailed and effective procedures for cleaning, disinfection and sanitisation;
- use of microbial retentive filters where possible;
- availability of operating practices and procedures which promote personnel hygiene and enforce appropriate garment control;
- appropriate microbiological specifications for raw materials, intermediates and process aids (e.g. gases)

4.11 For aqueous or otherwise microbiologically unstable products, the time lag between dissolving the starting materials, product fluid filtration, and sterilisation

should be defined in order to minimise the development of bioburden and an increase in endotoxins (if applicable).

Sterilisation Process

4.12 Qualification and validation are critical activities to assure that sterilisation equipment can consistently meet cycle operational parameters and that the monitoring devices provide verification of the sterilisation process.

4.13 Periodic requalification of equipment and revalidation of processes should be planned and justified in accordance with the requirements of the PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes 1 and 15.

4.14 Appropriate measurement of critical process parameters during sterilisation is a critical requirement in a parametric release program. The standards used for process measuring devices should be specified and the calibration should be traceable to national or international standards.

4.15 Critical process parameters should be established, defined and undergo periodic re-evaluation. The operating ranges should be developed based on sterilisation process, process capability, calibration tolerance limits and parameter criticality.

4.16 Routine monitoring of the steriliser should demonstrate that the validated conditions necessary to achieve the specified process is achieved in each cycle. Critical processes should be specifically monitored during the sterilisation phase.

4.17 The sterilisation record should include all the critical process parameters. The sterilisation records should be checked for compliance to specification by at least two independent systems. These systems may consist of two people or a validated computer system plus a person.

4.18 Once parametric release has been approved by the regulatory authorities, decisions for release or rejection of a batch should be based on the approved specifications and the review of critical process control data. Routine checks of the steriliser, changes, deviations, unplanned and routine planned maintenance activities should be recorded, assessed and approved before releasing the products to the market. Non-compliance with the specification for parametric release cannot be overruled by a finished product passing the test for sterility.

5. GLOSSARY

Control strategy
A planned set of controls, derived from current product and process understanding that ensures process performance and product quality. The controls 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.

Critical Process Parameters:
A process parameter whose variability has an impact on a critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality [ICH Q8 (R2)].

Critical Quality Attributes
A physical, chemical, biological, or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality. [ICH Q8 (R2)]

Parametric release
One form of RTRT. Parametric release for terminally sterilised product is based on the review of documentation on process monitoring (e.g. temperature, pressure, time for terminal sterilisation) rather than the testing of a sample for a specific attribute (ICH Q8 Q&A).

Real time release testing
The ability to evaluate and ensure the quality of in-process and/or final product based on process data, which typically include a valid combination of measured material attributes and process controls. (ICH Q8)

State of Control
A condition in which the set of controls consistently provides assurance of continued process performance and product quality. (ICH Q10)

[ANNEX 18]

[GMP GUIDE FOR ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS] [1]

[1] The EU first adopted the ICH GMP Guide on APIs as Annex 18 to the EU GMP Guide while PIC/S adopted it as a stand-alone GMP Guide (PE 007). The Guide has now been adopted as Part II of the PIC/S GMP Guide (see PE 009 (Part II)).

ANNEX 19

REFERENCE AND RETENTION SAMPLES

1. SCOPE

1.1 This Annex to the Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products ("the GMP Guide") gives guidance on the taking and holding of reference samples of starting materials, packaging materials or finished products and retention samples of finished products.

1.2 Specific requirements for investigational medicinal products are given in Annex 13 to the Guide.

1.3 This annex also includes guidance on the taking of retention samples for parallel imported / distributed medicinal products.

2. PRINCIPLE

2.1 Samples are retained to fulfil two purposes; firstly to provide a sample for analytical testing and secondly to provide a specimen of the fully finished product. Samples may therefore fall into two categories:

Reference sample: a sample of a batch of starting material, packaging material or finished product which is stored for the purpose of being analyzed should the need arise during the shelf life of the batch concerned. Where stability permits, reference samples from critical intermediate stages (e.g. those requiring analytical testing and release) or intermediates that are transported outside of the manufacturer's control should be kept.

Retention sample: a sample of a fully packaged unit from a batch of finished product. It is stored for identification purposes. For example, presentation, packaging, labelling, patient information leaflet, batch number, expiry date should the need arise during the shelf life of the batch concerned. There may be exceptional circumstances where this requirement can be met without retention of duplicate samples e.g. where small amounts of a batch are packaged for different markets or in the production of very expensive medicinal products.

For finished products, in many instances the reference and retention samples will be presented identically, i.e. as fully packaged units. In such circumstances, reference and retention samples may be regarded as interchangeable.

2.2 It is necessary for the manufacturer, importer or site of batch release, as specified under section 7 and 8, to keep reference and/or retention samples from each batch of finished product and, for the manufacturer to keep a reference sample from a batch of starting material (subject to certain exceptions – see 3.2 below) and/or intermediate product. Each packaging site should keep reference samples of each batch of primary and printed packaging materials. Availability of printed

materials as part of the reference and/or retention sample of the finished product can be accepted.

2.3 The reference and/or retention samples serve as a record of the batch of finished product or starting material and can be assessed in the event of, for example, a dosage form quality complaint, a query relating to compliance with the marketing authorisation, a labelling/packaging query or a pharmacovigilance report.

2.4 Records of traceability of samples should be maintained and be available for review by competent authorities.

3. DURATION OF STORAGE

3.1 Reference and retention samples from each batch of finished product should be retained for at least one year after the expiry date. The reference sample should be contained in its finished primary packaging or in packaging composed of the same material as the primary container in which the product is marketed (for veterinary medicinal products other than immunologicals, see also Annex 4, paragraphs 8 and 9).

3.2 Unless a longer period is required under the law of the country of manufacture (whose competent authority is a PIC/S Member), samples of starting materials (other than solvents, gases or water used in the manufacturing process) should be retained for at least two years after the release of product. That period may be shortened if the period of stability of the material, as indicated in the relevant specification, is shorter. Packaging materials should be retained for the duration of the shelf life of the finished product concerned.

4. SIZE OF REFERENCE AND RETENTION SAMPLES

4.1 The reference sample should be of sufficient size to permit the carrying out, on, at least, two occasions, of the full analytical controls on the batch in accordance with the Marketing Authorisation File which has been assessed and approved by the relevant Competent Authority / Authorities. Where it is necessary to do so, unopened packs should be used when carrying out each set of analytical controls. Any proposed exception to this should be justified to, and agreed with, the relevant competent authority.

4.2 Where applicable, national requirements relating to the size of reference samples and, if necessary, retention samples, should be followed.

4.3 Reference samples should be representative of the batch of starting material, intermediate product or finished product from which they are taken. Other samples may also be taken to monitor the most stressed part of a process (e.g. beginning or end of a process). Where a batch is packaged in two, or more, distinct packaging operations, at least one retention sample should be taken from each individual packaging operation. Any proposed exception to this should be justified to, and agreed with, the relevant competent authority.

4.4 It should be ensured that all necessary analytical materials and equipment are still available, or are readily obtainable, in order to carry out all tests given in the specification until one year after expiry of the last batch manufactured.

5. STORAGE CONDITIONS

5.1 […] *

5.2 Storage conditions should be in accordance with the marketing authorisation (e.g. refrigerated storage where relevant).

6. WRITTEN AGREEMENTS

6.1 Where the marketing authorisation holder is not the same legal entity as the site(s) responsible for batch release, the responsibility for taking and storage of reference/retention samples should be defined in a written agreement between the two parties in accordance with Chapter 7 of the PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice. This applies also where any manufacturing or batch release activity is carried out at a site other than that with overall responsibility for the batch and the arrangements between each different site for the taking and keeping of reference and retention samples should be defined in a written agreement.

6.2 The Authorised Person who certifies a batch for sale should ensure that all relevant reference and retention samples are accessible at all reasonable times. Where necessary, the arrangements for such access should be defined in a written agreement.

6.3 Where more than one site is involved in the manufacture of a finished product, the availability of written agreements is key to controlling the taking and location of reference and retention samples.

7. REFERENCE SAMPLES – GENERAL POINTS

7.1 Reference samples are for the purpose of analysis and, therefore, should be conveniently available to a laboratory with validated methodology. For starting materials and packaging materials used for medicinal products, this is the original site of manufacture of the finished product. For finished products, this is the original site of manufacture.

7.2 […] *

* This Section is specific to the EU GMP Guide and has not been adopted by PIC/S.

8. RETENTION SAMPLES – GENERAL POINTS

8.1 A retention sample should represent a batch of finished products as distributed and may need to be examined in order to confirm non-technical attributes for compliance with the marketing authorisation or national legislation. The retention samples should preferably be stored at the site where the Authorised Person (AP) certifying the finished product batch is located.

8.2 […] *

8.3 Retention samples should be stored at the premises of an authorised manufacturer in order to permit ready access by the Competent Authority.

8.4 Where more than one manufacturing site is involved in the manufacture importation/packaging/testing/batch release, as appropriate of a product, the responsibility for taking and storage of retention samples should be defined in a written agreement(s) between the parties concerned.

9. REFERENCE AND RETENTION SAMPLES FOR PARALLEL IMPORTED / PARALLEL DISTRIBUTED PRODUCTS

Note: This section is only applicable if the national legislation deals with parallel imported / parallel distributed products.

9.1 Where the secondary packaging is not opened, only the packaging material used needs to be retained, as there is no, or little, risk of product mix up.

9.2 Where the secondary packaging is opened, for example, to replace the carton or patient information leaflet, then one retention sample, per packaging operation, containing the product should be taken, as there is a risk of product mix-up during the assembly process. It is important to be able to identify quickly who is responsible in the event of a mix-up (original manufacturer or parallel import assembler), as it would affect the extent of any resulting recall.

10. REFERENCE AND RETENTION SAMPLES IN THE CASE OF CLOSEDOWN OF A MANUFACTURER

10.1 Where a manufacturer closes down and the manufacturing authorisation is surrendered, revoked, or ceases to exist, it is probable that many unexpired batches of medicinal products manufactured by that manufacturer remain on the market. In order for those batches to remain on the market, the manufacturer should make detailed arrangements for transfer of reference and retention samples (and relevant GMP documentation) to an authorised storage site. The manufacturer should satisfy the Competent Authority that the arrangements for storage are satisfactory and that the samples can, if necessary, be readily accessed and analysed.

* This Section is specific to the EU GMP Guide and has not been adopted by PIC/S.

10.2 If the manufacturer is not in a position to make the necessary arrangements this may be delegated to another manufacturer. The Marketing Authorisation holder (MAH) is responsible for such delegation and for the provision of all necessary information to the Competent Authority. In addition, the MAH should, in relation to the suitability of the proposed arrangements for storage of reference and retention samples, consult with the competent authority of each country in which any unexpired batch has been placed on the market.

10.3 […] *

_____

* This Section is specific to the EU GMP Guide and has not been adopted by PIC/S.

ANNEX 20*

QUALITY RISK MANAGEMENT

FOREWORD AND SCOPE OF APPLICATION

1. The new GMP Annex 20 corresponds to ICH Q9 guideline on Quality Risk Management. It provides guidance on a systematic approach to quality risk management facilitating compliance with GMP and other quality requirements. It includes principles to be used and options for processes, methods and tools which may be used when applying a formal quality risk management approach.

2. To ensure coherence, GMP Part I, Chapter 1 on Quality Management, has been revised to include aspects of quality risk management within the quality system framework. A similar revision is planned for Part II of the Guide. Other sections of the GMP Guide may be adjusted to include aspects of quality risk management in future broader revisions of those sections.

3. With the revision of the chapters on quality management in GMP Parts I and II quality risk management becomes an integral part of a manufacturer's quality system. Annex 20 itself is not intended, however, to create any new regulatory expectations; it provides an inventory of internationally acknowledged risk management methods and tools together with a list of potential applications at the discretion of manufacturers.

4. It is understood that the ICH Q9 guideline was primarily developed for quality risk management of medicinal products for human use. With the implementation in Annex 20 benefits of the guideline, such as processes, methods and tools for quality risk management are also made available to the veterinary sector.

5. While the GMP guide is primarily addressed to manufacturers, the ICH Q9 guideline, has relevance for other quality guidelines and includes specific sections for regulatory agencies.

6. However, for reasons of coherence and completeness, the ICH Q9 guideline has been transferred completely into GMP Annex 20.

INTRODUCTION

7. *Risk management* principles are effectively utilized in many areas of business and government including finance, insurance, occupational safety, public health, pharmacovigilance, and by agencies regulating these industries. Although there are some examples of the use of *quality risk management* in the pharmaceutical industry today, they are limited and do not represent the full contributions that risk management has to offer. In addition, the importance of *quality systems* has been

* This Annex is voluntary.

recognized in the pharmaceutical industry and it is becoming evident that quality risk management is a valuable component of an effective quality system.

8. It is commonly understood that *risk* is defined as the combination of the probability of occurrence of *harm* and the *severity* of that harm. However, achieving a shared understanding of the application of risk management among diverse *stakeholders* is difficult because each stakeholder might perceive different potential harms, place a different probability on each harm occurring and attribute different severities to each harm. In relation to pharmaceuticals, although there are a variety of stakeholders, including patients and medical practitioners as well as government and industry, the protection of the patient by managing the risk to quality should be considered of prime importance.

9. The manufacturing and use of a drug (medicinal) product, including its components, necessarily entail some degree of risk. The risk to its quality is just one component of the overall risk. It is important to understand that product *quality* should be maintained throughout the *product lifecycle* such that the attributes that are important to the quality of the drug (medicinal) product remain consistent with those used in the clinical studies. An effective quality risk management approach can further ensure the high quality of the drug (medicinal) product to the patient by providing a proactive means to identify and control potential quality issues during development and manufacturing. Additionally, use of quality risk management can improve the decision making if a quality problem arises. Effective quality risk management can facilitate better and more informed decisions, can provide regulators with greater assurance of a company's ability to deal with potential risks and can beneficially affect the extent and level of direct regulatory oversight.

10. The purpose of this document is to offer a systematic approach to quality risk management. It serves as a foundation or resource document that is independent of, yet supports, other ICH Quality documents and complements existing quality practices, requirements, standards, and guidelines within the pharmaceutical industry and regulatory environment. It specifically provides guidance on the principles and some of the tools of quality risk management that can enable more effective and consistent risk based decisions, both by regulators and industry, regarding the quality of drug substances and drug (medicinal) products across the product lifecycle. It is not intended to create any new expectations beyond the current regulatory requirements.

11. It is neither always appropriate nor always necessary to use a formal risk management process (using recognized tools and/ or internal procedures e.g. standard operating procedures). The use of informal risk management processes (using empirical tools and/ or internal procedures) can also be considered acceptable.

12. Appropriate use of quality risk management can facilitate but does not obviate industry's obligation to comply with regulatory requirements and does not replace appropriate communications between industry and regulators.

SCOPE

13. This guideline provides principles and examples of tools for quality risk management that can be applied to different aspects of pharmaceutical quality. These aspects include development, manufacturing, distribution, and the inspection and submission/review processes throughout the lifecycle of drug substances, drug (medicinal) products, biological and biotechnological products (including the use of raw materials, solvents, excipients, packaging and labeling materials in drug (medicinal) products, biological and biotechnological products).

PRINCIPLES OF QUALITY RISK MANAGEMENT

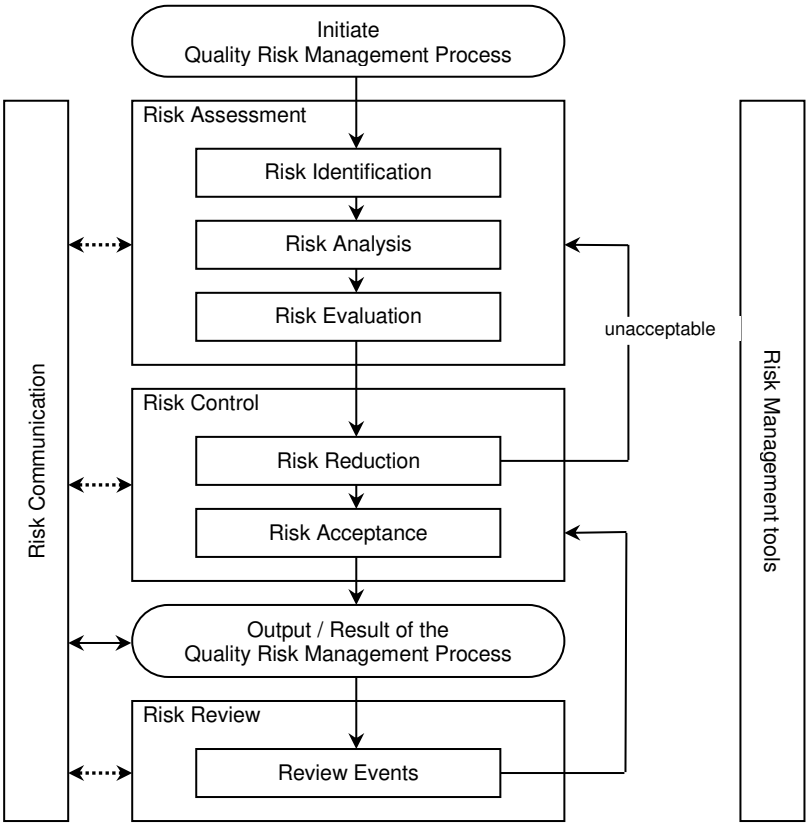
14. Two primary principles of quality risk management are:

- 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.

GENERAL QUALITY RISK MANAGEMENT PROCESS

15. Quality risk management is a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the drug (medicinal) product across the product lifecycle. A model for quality risk management is outlined in the diagram (Figure 1). Other models could be used. The emphasis on each component of the framework might differ from case to case but a robust process will incorporate consideration of all the elements at a level of detail that is commensurate with the specific risk.

Figure 1: Overview of a typical quality risk management process



16. Decision nodes are not shown in the diagram above because decisions can occur at any point in the process. These decisions might be to return to the previous step and seek further information, to adjust the risk models or even to terminate the risk management process based upon information that supports such a decision. Note: “unacceptable” in the flowchart does not only refer to statutory, legislative or regulatory requirements, but also to the need to revisit the risk assessment process.

Responsibilities

17. Quality risk management activities are usually, but not always, undertaken by interdisciplinary teams. When teams are formed, they should include experts from the appropriate areas (e.g. quality unit, business development, engineering, regulatory affairs, production operations, sales and marketing, legal, statistics and clinical) in addition to individuals who are knowledgeable about the quality risk management process.

18. Decision *makers* should:

- take responsibility for coordinating quality risk management across various functions and departments of their organization; and
- assure that a quality risk management process is defined, deployed and reviewed and that adequate resources are available.

Initiating a Quality Risk Management Process

19. Quality risk management should include systematic processes designed to coordinate, facilitate and improve science-based decision making with respect to risk. Possible steps used to initiate and plan a quality risk management process might include the following:

- 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

Risk Assessment

20. Risk assessment consists of the identification of hazards and the analysis and evaluation of risks associated with exposure to those hazards (as defined below). Quality risk assessments begin with a well-defined problem description or risk question. When the risk in question is well defined, an appropriate risk management tool (see examples in section 5) and the types of information needed to address the risk question will be more readily identifiable. As an aid to clearly defining the risk(s) for risk assessment purposes, three fundamental questions are often helpful:

1. What might go wrong?
2. What is the likelihood (probability) it will go wrong?
3. What are the consequences (severity)?

Risk identification is a systematic use of information to identify hazards referring to the risk question or problem description. Information can include historical data, theoretical analysis, informed opinions, and the concerns of stakeholders. Risk identification addresses the “What might go wrong?” question, including identifying the possible consequences. This provides the basis for further steps in the quality risk management process.

22. ***Risk analysis*** is the estimation of the risk associated with the identified hazards. It is the qualitative or quantitative process of linking the likelihood of occurrence and severity of harms. In some risk management tools, the ability to detect the harm (detectability) also factors in the estimation of risk.

23. ***Risk evaluation*** compares the identified and analyzed risk against given risk criteria. Risk evaluations consider the strength of evidence for all three of the fundamental questions.

24. In doing an effective risk assessment, the robustness of the data set is important because it determines the quality of the output. Revealing assumptions and reasonable sources of uncertainty will enhance confidence in this output and/or help identify its limitations. Uncertainty is due to combination of incomplete knowledge about a process and its expected or unexpected variability. Typical

sources of uncertainty include gaps in knowledge gaps in pharmaceutical science and process understanding, sources of harm (e.g., failure modes of a process, sources of variability), and probability of detection of problems.

25. The output of a risk assessment is either a quantitative estimate of risk or a qualitative ***description*** of a range of risk. When risk is expressed quantitatively, a numerical probability is used. Alternatively, risk can be expressed using qualitative descriptors, such as “high”, “medium”, or “low”, which should be defined in as much detail as possible. Sometimes a "risk score" is used to further define descriptors in risk ranking. In quantitative risk assessments, a risk estimate provides the likelihood of a specific consequence, given a set of risk-generating circumstances. Thus, quantitative risk estimation is useful for one particular consequence at a time. Alternatively, some risk management tools use a relative risk measure to combine multiple levels of severity and probability into an overall estimate of relative risk. The intermediate steps within a scoring process can sometimes employ quantitative risk estimation.

Risk Control

26. *Risk control* includes decision making to reduce and/or accept risks. The purpose of risk control is to ***reduce*** the risk to an acceptable level. The amount of effort used for risk control should be proportional to the significance of the risk. Decision makers might use different processes, including benefit-cost analysis, for understanding the optimal level of risk control.

27. Risk control might focus on the following questions:

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

28. ***Risk reduction*** focuses on processes for mitigation or avoidance of quality risk when it exceeds a specified (acceptable) level (see Fig. 1). Risk reduction might include actions taken to mitigate the severity and probability of harm. Processes that improve the detectability of hazards and quality risks might also be used as part of a risk control strategy. The implementation of risk reduction measures can introduce new risks into the system or increase the significance of other existing risks. Hence, it might be appropriate to revisit the risk assessment to identify and evaluate any possible change in risk after implementing a risk reduction process.

29. ***Risk acceptance*** is a decision to accept risk. Risk acceptance can be a formal decision to accept the residual risk or it can be a passive decision in which residual risks are not specified. For some types of harms, even the best quality risk management practices might not entirely eliminate risk. In these circumstances, it might be agreed that an appropriate quality risk management strategy has been applied and that quality risk is reduced to a specified (acceptable) level. This (specified) acceptable level will depend on many parameters and should be decided on a case-by-case basis.

Risk Communication

30. ***Risk communication*** is the sharing of information about risk and risk management between the decision makers and others. Parties can communicate at any stage of the risk management process (see Fig. 1: dashed arrows). The output/result of the quality risk management process should be appropriately communicated and documented (see Fig. 1: solid arrows). Communications might include those among interested parties; e.g., regulators and industry, industry and the patient, within a company, industry or regulatory authority, etc. The included information might relate to the existence, nature, form, probability, severity, acceptability, control, treatment, detectability or other aspects of risks to quality. Communication need not be carried out for each and every risk acceptance. Between the industry and regulatory authorities, communication concerning quality risk management decisions might be effected through existing channels as specified in regulations and guidances.

Risk Review

31. Risk management should be an ongoing part of the quality management process. A mechanism to review or monitor events should be implemented.

32. The output/results of the risk management process should be reviewed to take into account new knowledge and experience. Once a quality risk management process has been initiated, that process should continue to be utilized for events that might impact the original quality risk management decision, whether these events are planned (e.g. results of product review, inspections, audits, change control) or unplanned (e.g. root cause from failure investigations, recall). The frequency of any review should be based upon the level of risk. Risk review might include reconsideration of risk acceptance decisions (section 4.4).

RISK MANAGEMENT METHODOLOGY

33. Quality risk management supports a scientific and practical approach to decision-making. It provides documented, transparent and reproducible methods to accomplish steps of the quality risk management process based on current knowledge about assessing the probability, severity and sometimes detectability of the risk.

34. Traditionally, risks to quality have been assessed and managed in a variety of informal ways (empirical and/ or internal procedures) based on, for example, compilation of observations, trends and other information. Such approaches continue to provide useful information that might support topics such as handling of complaints, quality defects, deviations and allocation of resources.

35. Additionally, the pharmaceutical industry and regulators can assess and manage risk using recognized risk management tools and/ or internal procedures (e.g., standard operating procedures). Below is a non-exhaustive list of some of these tools (further details in Annex 1 and Chapter 8):

- Basic risk management facilitation methods (flowcharts, check sheets etc.)
- 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
- Supporting statistical tools

36. It might be appropriate to adapt these tools for use in specific areas pertaining to drug substance and drug (medicinal) product quality. Quality risk management methods and the supporting statistical tools can be used in combination (e.g. Probabilistic Risk Assessment). Combined use provides flexibility that can facilitate the application of quality risk management principles.

37. The degree of rigor and formality of quality risk management should reflect available knowledge and be commensurate with the complexity and/ or criticality of the issue to be addressed.

INTEGRATION OF QUALITY RISK MANAGEMENT INTO INDUSTRY AND REGULATORY OPERATIONS

38. Quality risk management is a process that supports science-based and practical decisions when integrated into quality systems (see Annex II). As outlined in the introduction, appropriate use of quality risk management does not obviate industry's obligation to comply with regulatory requirements. However, effective quality risk management can facilitate better and more informed decisions, can provide regulators with greater assurance of a company's ability to deal with potential risks, and might affect the extent and level of direct regulatory oversight. In addition, quality risk management can facilitate better use of resources by all parties.

39. Training of both industry and regulatory personnel in quality risk management processes provides for greater understanding of decision-making processes and builds confidence in quality risk management outcomes.

40. Quality risk management should be integrated into existing operations and documented appropriately. Annex II provides examples of situations in which the use of the quality risk management process might provide information that could then be used in a variety of pharmaceutical operations. These examples are provided for illustrative purposes only and should not be considered a definitive or exhaustive list. These examples are not intended to create any new expectations beyond the requirements laid out in the current regulations.

41. Examples for industry and regulatory operations (see Annex II):

- Quality management

42. Examples for industry operations and activities (see Annex II):

- Development
- Facility, equipment and utilities
- Materials management
- Production
- Laboratory control and stability testing
- Packaging and labelling

43. Examples for regulatory operations (see Annex II):

- Inspection and assessment activities

44. While regulatory decisions will continue to be taken on a regional basis, a common understanding and application of quality risk management principles could facilitate mutual confidence and promote more consistent decisions among regulators on the basis of the same information. This collaboration could be important in the development of policies and guidelines that integrate and support quality risk management practices.

DEFINITIONS

Decision maker(s) – Person(s) with the competence and authority to make appropriate and timely quality risk management decisions

Detectability - the ability to discover or determine the existence, presence, or fact of a hazard

Harm – damage to health, including the damage that can occur from loss of product quality or availability

Hazard - the potential source of harm (ISO/IEC Guide 51)

Product Lifecycle – all phases in the life of the product from the initial development through marketing until the product's discontinuation

Quality – the degree to which a set of inherent properties of a product, system or process fulfils requirements (see ICH Q6a definition specifically for "quality" of drug substance and drug (medicinal) products.)

Quality risk management – a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the drug (medicinal) product across the product lifecycle

Quality system – the sum of all aspects of a system that implements quality policy and ensures that quality objectives are met

Requirements – the explicit or implicit needs or expectations of the patients or their surrogates (e.g. health care professionals, regulators and legislators). In this document, “requirements” refers not only to statutory, legislative, or regulatory requirements, but also to such needs and expectations.

Risk – the combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm (ISO/IEC Guide 51)

Risk acceptance – the decision to accept risk (ISO Guide 73)

Risk analysis – the estimation of the risk associated with the identified hazards

Risk assessment – a systematic process of organizing information to support a risk decision to be made within a risk management process. It consists of the identification of hazards and the analysis and evaluation of risks associated with exposure to those hazards.

Risk communication – the sharing of information about risk and risk management between the decision maker and other stakeholders

Risk control – actions implementing risk management decisions (ISO Guide 73)

Risk evaluation – the comparison of the estimated risk to given risk criteria using a quantitative or qualitative scale to determine the significance of the risk

Risk identification – the systematic use of information to identify potential sources of harm (hazards) referring to the risk question or problem description

Risk management – the systematic application of quality management policies, procedures, and practices to the tasks of assessing, controlling, communicating and reviewing risk

Risk reduction – actions taken to lessen the probability of occurrence of harm and the severity of that harm

Risk review – review or monitoring of output/results of the risk management process considering (if appropriate) new knowledge and experience about the risk

Severity – a measure of the possible consequences of a hazard

Stakeholder – any individual, group or organization that can affect, be affected by, or perceive itself to be affected by a risk. Decision makers might also be stakeholders. For the purposes of this guideline, the primary stakeholders are the patient, healthcare professional, regulatory authority, and industry

Trend – a statistical term referring to the direction or rate of change of a variable(s)

REFERENCES

ICH Q8 Pharmaceutical development

ISO/IEC Guide 73:2002 - Risk Management - Vocabulary - Guidelines for use in Standards

ISO/IEC Guide 51:1999 - Safety Aspects - Guideline for their inclusion in standards

Process Mapping by the American Productivity & Quality Center 2002, ISBN 1928593739

IEC 61025 - Fault Tree Analysis (FTA)

IEC 60812 Analysis Techniques for system reliability—Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA)

Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2nd Edition 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983

Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press ISBN 0849319102

The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996 ISBN 0527763209

WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals

IEC 61882 - Hazard Operability Analysis (HAZOP)

ISO 14971:2000 - Application of Risk Management to Medical Devices

ISO 7870:1993 - Control Charts

ISO 7871:1997 - Cumulative Sum Charts

ISO 7966:1993 - Acceptance Control Charts

ISO 8258:1991 - Shewhart Control Charts

What is Total *Quality Control?; The Japanese Way,* Kaoru Ishikawa (Translated by David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339

APPENDIX I: RISK MANAGEMENT METHODS AND TOOLS

The purpose of this appendix is to provide a general overview of and references for some of the primary tools that might be used in quality risk management by industry and regulators. The references are included as an aid to gain more knowledge and detail about the particular tool. This is not an exhaustive list. It is important to note that no one tool or set of tools is applicable to every situation in which a quality risk management procedure is used.

I.1 Basic Risk Management Facilitation Methods

Some of the simple techniques that are commonly used to structure risk management by organizing data and facilitating decision-making are:

- Flowcharts
- Check Sheets
- Process Mapping
- Cause and Effect Diagrams (also called an Ishikawa diagram or fish bone diagram)

I.2 Failure Mode Effects Analysis (FMEA)

FMEA (see IEC 60812) provides for an evaluation of potential failure modes for processes and their likely effect on outcomes and/or product performance. Once failure modes are established, risk reduction can be used to eliminate, contain, reduce or control the potential failures. FMEA relies on product and process understanding. FMEA methodically breaks down the analysis of complex processes into manageable steps. It is a powerful tool for summarizing the important modes of failure, factors causing these failures and the likely effects of these failures.

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.

I.3 Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)

FMEA might be extended to incorporate an investigation of the degree of severity of the consequences, their respective probabilities of occurrence, and their detectability, thereby becoming a Failure Mode Effect and Criticality Analysis (FMECA; see IEC 60812). In order for such an analysis to be performed, the product or process specifications should be established.

FMECA can identify places where additional preventive actions might be appropriate to minimize risks.

Potential Areas of Use(s)

FMECA application in the pharmaceutical industry should mostly be utilized for failures and risks associated with manufacturing processes; however, it is not limited to this application. The output of an FMECA is a relative risk "score" for each failure mode, which is used to rank the modes on a relative risk basis.

I.4 Fault Tree Analysis (FTA)

The FTA tool (see IEC 61025) is an approach that assumes failure of the functionality of a product or process. This tool evaluates system (or subsystem) failures one at a time but can combine multiple causes of failure by identifying causal chains. The results are represented pictorially in the form of a tree of fault modes. At each level in the tree, combinations of fault modes are described with logical operators (AND, OR, etc.). FTA relies on the experts' process understanding to identify causal factors.

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.

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.

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.

I.6 Hazard Operability Analysis (HAZOP)

HAZOP (see IEC 61882) is based on a theory that assumes that risk events are caused by deviations from the design or operating intentions. It is a systematic brainstorming technique for identifying hazards using so-called “guide-words”. “Guide-words” (e.g., No, More, Other Than, Part of, etc.) are applied to relevant parameters (e.g., contamination, temperature) to help identify potential deviations from normal use or design intentions. It often uses a team of people with expertise covering the design of the process or product and its application.

Potential Areas of Use(s)

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.

I.7 Preliminary Hazard Analysis (PHA)

PHA is a tool of analysis based on applying prior experience or knowledge of a hazard or failure to identify future hazards, hazardous situations and events that might cause harm, as well as to estimate their probability of occurrence for a given activity, facility, product or system. The tool consists of: 1) the identification of the possibilities that the risk event happens, 2) the qualitative evaluation of the extent of possible injury or damage to health that could result and 3) a relative ranking of the hazard using a combination of severity and likelihood of occurrence, and 4) the identification of possible remedial measures.

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.

I.8 Risk Ranking and Filtering

Risk ranking and filtering is a tool for comparing and ranking risks. Risk ranking of complex systems typically requires evaluation of multiple diverse quantitative and qualitative factors for each risk. The tool involves breaking down a basic risk question into as many components as needed to capture factors involved in the risk. These factors are combined into a single relative risk score that can then be used for ranking risks. “Filters,” in the form of weighting factors or cut-offs for risk scores, can be used to scale or fit the risk ranking to management or policy objectives.

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.

I.9 Supporting Statistical Tools

Statistical tools can support and facilitate quality risk management. They can enable effective data assessment, aid in determining the significance of the data set(s), and facilitate more reliable decision making. A listing of some of the principal statistical tools commonly used in the pharmaceutical industry is provided:

(i) Control Charts, for example:

- Acceptance Control Charts (see ISO 7966)
- Control Charts with Arithmetic Average and Warning Limits (see ISO 7873)
- Cumulative Sum Charts (see ISO 7871)
- Shewhart Control Charts (see ISO 8258)
- Weighted Moving Average

(ii) Design of Experiments (DOE)

(iii) Histograms

(iv) Pareto Charts

(v) Process Capability Analysis

APPENDIX II: POTENTIAL APPLICATIONS FOR QUALITY RISK MANAGEMENT

This Appendix is intended to identify potential uses of quality risk management principles and tools by industry and regulators. However, the selection of particular risk management tools is completely dependent upon specific facts and circumstances. These examples are provided for illustrative purposes and only suggest potential uses of quality risk management. This Annex is not intended to create any new expectations beyond the current regulatory requirements.

II.1 Quality Risk Management as Part of Integrated Quality Management

Documentation

To review current interpretations and application of regulatory expectations

To determine the desirability of and/or develop the content for SOPs, guidelines, etc.

Training and education

To determine the appropriateness of initial and/or ongoing training sessions based on education, experience and working habits of staff, as well as on a periodic assessment of previous training (e.g., its effectiveness)

To identify the training, experience, qualifications and physical abilities that allow personnel to perform an operation reliably and with no adverse impact on the quality of the product

Quality defects

To provide the basis for identifying, evaluating, and communicating the potential quality impact of a suspected quality defect, complaint, trend, deviation, investigation, out of specification result, etc.

To facilitate risk communications and determine appropriate action to address significant product defects, in conjunction with regulatory authorities (e.g., recall)

Auditing/Inspection

To define the frequency and scope of audits, both internal and external, taking into account factors such as:

- Existing legal requirements
- Overall compliance status and history of the company or facility
- Robustness of a company's quality risk management activities
- Complexity of the site
- Complexity of the manufacturing process
- Complexity of the product and its therapeutic significance
- Number and significance of quality defects (e.g. recall)
- Results of previous audits/inspections

- Major changes of building, equipment, processes, key personnel
- Experience with manufacturing of a product (e.g. frequency, volume, number of batches)
- Test results of official control laboratories

Periodic review

To select, evaluate and interpret trend results of data within the product quality review

To interpret monitoring data (e.g., to support an assessment of the appropriateness of revalidation or changes in sampling)

Change management / change control

To manage changes based on knowledge and information accumulated in pharmaceutical development and during manufacturing

To evaluate the impact of the changes on the availability of the final product

To evaluate the impact on product quality of changes to the facility, equipment, material, manufacturing process or technical transfers

To determine appropriate actions preceding the implementation of a change, e.g., additional testing, (re)qualification, (re)validation or communication with regulators

Continual improvement

To facilitate continual improvement in processes throughout the product lifecycle

II.2 Quality Risk Management as Part of Regulatory Operations

Inspection and assessment activities

To assist with resource allocation including, for example, inspection planning and frequency, and inspection and assessment intensity (see "Auditing" section in Annex II.1)

To evaluate the significance of, for example, quality defects, potential recalls and inspectional findings

To determine the appropriateness and type of post-inspection regulatory follow-up

To evaluate information submitted by industry including pharmaceutical development information

To evaluate impact of proposed variations or changes

To identify risks which should be communicated between inspectors and assessors to facilitate better understanding of how risks can be or are controlled (e.g. parametric release, Process Analytical Technology (PAT)).

II.3 Quality Risk Management as Part of Development

To design a quality product and its manufacturing process to consistently deliver the intended performance of the product (see ICH Q8)

To enhance knowledge of product performance over a wide range of material attributes (e.g. particle size distribution, moisture content, flow properties), processing options and process parameters

To assess the critical attributes of raw materials, solvents, Active Pharmaceutical Ingredient (API) starting materials, APIs, excipients, or packaging materials

To establish appropriate specifications, identify critical process parameters and establish manufacturing controls (e.g., using information from pharmaceutical development studies regarding the clinical significance of quality attributes and the ability to control them during processing)

To decrease variability of quality attributes:

- reduce product and material defects
- reduce manufacturing defects

To assess the need for additional studies (e.g., bioequivalence, stability) relating to scale up and technology transfer

To make use of the “design space” concept (see ICH Q8)

II.4 Quality Risk Management for Facilities, Equipment and Utilities

Design of facility / equipment

To determine appropriate zones when designing buildings and facilities, e.g.,

- flow of material and personnel
- minimize contamination
- pest control measures
- prevention of mix-ups
- open versus closed equipment
- clean rooms versus isolator technologies
- dedicated or segregated facilities / equipment

To determine appropriate product contact materials for equipment and containers (e.g., selection of stainless steel grade, gaskets, lubricants)

To determine appropriate utilities (e.g., steam, gases, power source, compressed air, heating, ventilation and air conditioning (HVAC), water)

To determine appropriate preventive maintenance for associated equipment (e.g., inventory of necessary spare parts)

Hygiene aspects in facilities

To protect the product from environmental hazards, including chemical, microbiological, and physical hazards (e.g., determining appropriate clothing and gowning, hygiene concerns)

To protect the environment (e.g., personnel, potential for cross-contamination) from hazards related to the product being manufactured

Qualification of facility/equipment/utilities

To determine the scope and extent of qualification of facilities, buildings, and production equipment and/or laboratory instruments (including proper calibration methods)

Cleaning of equipment and environmental control

To differentiate efforts and decisions based on the intended use (e.g. multi-versus single-purpose, batch versus continuous production)

To determine acceptable (specified) cleaning validation limits

Calibration/preventive maintenance

To set appropriate calibration and maintenance schedules

Computer systems and computer controlled equipment

To select the design of computer hardware and software (e.g., modular, structured, fault tolerance)

To determine the extent of validation, e.g.:

- identification of critical performance parameters
- selection of the requirements and design
- code review
- the extent of testing and test methods
- reliability of electronic records and signatures

II.5 Quality Risk Management as Part of Materials Management

Assessment and evaluation of suppliers and contract manufacturers

To provide a comprehensive evaluation of suppliers and contract manufacturers (e.g., auditing, supplier quality agreements)

Starting material

To assess differences and possible quality risks associated with variability in starting materials (e.g., age, route of synthesis).

Use of materials

To determine whether it is appropriate to use material under quarantine (e.g., for further internal processing)

To determine appropriateness of reprocessing, reworking, use of returned goods

Storage, logistics and distribution conditions

To assess the adequacy of arrangements to ensure maintenance of appropriate storage and transport conditions (e.g., temperature, humidity, container design)

To determine the effect on product quality of discrepancies in storage or transport conditions (e.g. cold chain management) in conjunction with other ICH guidelines

To maintain infrastructure (e.g. capacity to ensure proper shipping conditions, interim storage, handling of hazardous materials and controlled substances, customs clearance)

To provide information for ensuring the availability of pharmaceuticals (e.g. ranking risks to the supply chain)

II.6 Quality Risk Management as Part of Production

Validation

To identify the scope and extent of verification, qualification and validation activities (e.g., analytical methods, processes, equipment and cleaning methods

To determine the extent for follow-up activities (e.g., sampling, monitoring and re-validation)

To distinguish between critical and non-critical process steps to facilitate design of a validation study

In-process sampling & testing

To evaluate the frequency and extent of in-process control testing (e.g., to justify reduced testing under conditions of proven control)

To evaluate and justify the use of process analytical technologies (PAT) in conjunction with parametric and real time release

Production planning

To determine appropriate production planning (e.g. dedicated, campaign and concurrent production process sequences)

II.7 Quality Risk Management as Part of Laboratory Control and Stability Studies

Out of specification results

To identify potential root causes and corrective actions during the investigation of out of specification results

Retest period / expiration date

To evaluate adequacy of storage and testing of intermediates, excipients and starting materials

II.8 Quality Risk Management as Part of Packaging and Labelling

Design of packages

To design the secondary package for the protection of primary packaged product (e.g., to ensure product authenticity, label legibility)

Selection of container closure system

To determine the critical parameters of the container closure system

Label controls

To design label control procedures based on the potential for mix-ups involving different product labels, including different versions of the same label

_____

GLOSSARY

Definitions given below apply to the words as used in this Guide. They may have different meanings in other contexts.

Action limit
Established criteria, requiring immediate follow-up and corrective action if exceeded.

Air lock
An enclosed space with two or more doors, and which is interposed between two or more rooms, e.g. of differing class of cleanliness, for the purpose of controlling the air-flow between those rooms when they need to be entered. An air-lock is designed for and used by either people or goods.

Alert limit
Established criteria giving early warning of potential drift from normal conditions which are not necessarily grounds for definitive corrective action but which require follow-up investigation.

Authorised person
Person recognised by the authority as having the necessary basic scientific and technical background and experience.

Batch (or lot)
A defined quantity of starting material, packaging material or product processed in one process or series of processes so that it could be expected to be homogeneous.

Note: To complete certain stages of manufacture, it may be necessary to divide a batch into a number of subbatches, which are later brought together to form a final homogeneous batch. In the case of continuous manufacture, the batch must correspond to a defined fraction of the production, characterised by its intended homogeneity.

For the control of the finished product, a batch of a medicinal products comprises all the units of a pharmaceutical form which are made from the same initial mass of material and have undergone a single series of manufacturing operations or a single sterilisation operation or, in the case of a continuous production process, all the units manufactured in a given period of time.

Batch number (or lot number)
A distinctive combination of numbers and/or letters which specifically identifies a batch.

Biogenerator
A contained system, such as a fermenter, into which biological agents are introduced along with other materials so as to effect their multiplication or their

production of other substances by reaction with the other materials. Biogenerators are generally fitted with devices for regulation, control, connection, material addition and material withdrawal.

Biological agents
Microorganisms, including genetically engineered microorganisms, cell cultures and endoparasites, whether pathogenic or not.

Bulk product
Any product which has completed all processing stages up to, but not including, final packaging.

Calibration
The set of operations which establish, under specified conditions, the relationship between values indicated by a measuring instrument or measuring system, or values represented by a material measure, and the corresponding known values of a reference standard.

Cell bank
Cell bank system: A cell bank system is a system whereby successive batches of a product are manufactured by culture in cells derived from the same master cell bank (fully characterised for identity and absence of contamination). A number of containers from the master cell bank are used to prepare a working cell bank. The cell bank system is validated for a passage level or number of population doublings beyond that achieved during routine production.

Master cell bank: A culture of (fully characterised) cells distributed into containers in a single operation, processed together in such a manner as to ensure uniformity and stored in such a manner as to ensure stability. A master cell bank is usually stored at -70°C or lower.

Working cell bank: A culture of cells derived from the master cell bank and intended for use in the preparation of production cell cultures. The working cell bank is usually stored at -70°C or lower.

Cell culture
The result from the in-vitro growth of cells isolated from multicellular organisms.

Clean area
An area with defined environmental control of particulate and microbial contamination, constructed and used in such a way as to reduce the introduction, generation and retention of contaminants within the area.

Note: The different degrees of environmental control are defined in the Supplementary Guidelines for the Manufacture of sterile medicinal products.

Clean/contained area
An area constructed and operated in such a manner that will achieve the aims of both a clean area and a contained area at the same time.

Containment
The action of confining a biological agent or other entity within a defined space.

Primary containment: A system of containment which prevents the escape of a biological agent into the immediate working environment. It involves the use of closed containers or safety biological cabinets along with secure operating procedures.

Secondary containment: A system of containment which prevents the escape of a biological agent into the external environment or into other working areas. It involves the use of rooms with specially designed air handling, the existence of airlocks and/or sterilises for the exit of materials and secure operating procedures. In many cases it may add to the effectiveness of primary containment.

Contained area
An area constructed and operated in such a manner (and equipped with appropriate air handling and filtration) so as to prevent contamination of the external environment by biological agents from within the area.

Controlled area
An area constructed and operated in such a manner that some attempt is made to control the introduction of potential contamination (an air supply approximating to grade D may be appropriate), and the consequences of accidental release of living organisms. The level of control exercised should reflect the nature of the organism employed in the process. At a minimum, the area should be maintained at a pressure negative to the immediate external environment and allow for the efficient removal of small quantities of airborne contaminants.

Computerised system
A system including the input of data, electronic processing and the output of information to be used either for reporting or automatic control.

Cross contamination
Contamination of a starting material or of a product with another material or product.

Crude plant (vegetable drug)
Fresh or dried medicinal plant or parts thereof.

Cryogenic vessel
A container designed to contain liquefied gas at extremely low temperature.

Cylinder
A container designed to contain gas at a high pressure.

Exotic organism
A biological agent where either the corresponding disease does not exist in a given country or geographical area, or where the disease is the subject of prophylactic measures or an eradication programme undertaken in the given country or geographical area.

Finished product
A medicinal products which has undergone all stages of production, including packaging in its final container.

Herbal medicinal products
Medicinal products containing, as active ingredients, exclusively plant material and/or vegetable drug preparations.

Infected
Contaminated with extraneous biological agents and therefore capable of spreading infection.

In-process control
Checks performed during production in order to monitor and if necessary to adjust the process to ensure that the product conforms to its specification. The control of the environment or equipment may also be regarded as a part of in-process control.

Intermediate product
Partly processed material which must undergo further manufacturing steps before it becomes a bulk product.

Liquifiable gases
Those which, at the normal filling temperature and pressure, remain as a liquid in the cylinder.

Manifold
Equipment or apparatus designed to enable one or more gas containers to be filled simultaneously from the same source.

Manufacture
All operations of purchase of materials and products, Production, Quality Control, release, storage, distribution of medicinal products and the related controls.

Manufacturer
Holder of a manufacturing authorisation.

Media fill
Method of evaluating an aseptic process using a microbial growth medium. (Media fills are synonymous to simulated product fills, broth trials, broth fills etc.).

Medicinal plant
Plant the whole or part of which is used for pharmaceutical purpose.

Medicinal products
Any medicine or similar product intended for human use, which is subject to control under health legislation in the manufacturing or importing State.

Packaging
All operations, including filling and labelling, which a bulk product has to undergo in order to become a finished product.

Note: Sterile filling would not normally be regarded as part of packaging, the bulk product being the filled, but not finally packaged, primary containers.

Packaging material
Any material employed in the packaging of a medicinal products, excluding any outer packaging used for transportation or shipment. Packaging materials are referred to as primary or secondary according to whether or not they are intended to be in direct contact with the product.

Procedures
Description of the operations to be carried out, the precautions to be taken and measures to be applied directly or indirectly related to the manufacture of a medicinal products.

Production
All operations involved in the preparation of a medicinal products, from receipt of materials, through processing and packaging, to its completion as a finished product.

Qualification
Action of proving that any equipment works correctly and actually leads to the expected results. The word validation is sometimes widened to incorporate the concept of qualification.

Quality control
See Chapter 1.

Quarantine
The status of starting or packaging materials, intermediate, bulk or finished products isolated physically or by other effective means whilst awaiting a decision on their release or refusal.

Radiopharmaceutical
"Radiopharmaceutical" means any medicinal products which, when ready for use, contains one or more radionuclides (radioactive isotopes) included for a pharmaceutical purpose.

Reconciliation
A comparison, making due allowance for normal variation, between the amount of product or materials theoretically and actually produced or used.

Record
See Chapter 4.

Recovery
The introduction of all or part of previous batches of the required quality into another batch at a defined stage of manufacture.

Reprocessing
The reworking of all or part of a batch of product of an unacceptable quality from a defined stage of production so that its quality may be rendered acceptable by one or more additional operations.

Return
Sending back to the manufacturer or distributor of a medicinal products which may or may not present a quality defect.

Seed lot
Seed lot system: A seed lot system is a system according to which successive batches of a product are derived from the same master seed lot at a given passage level. For routine production, a working seed lot is prepared from the master seed lot. The final product is derived from the working seed lot and has not undergone more passages from the master seed lot than the vaccine shown in clinical studies to be satisfactory with respect to safety and efficacy. The origin and the passage history of the master seed lot and the working seed lot are recorded.

Master seed lot: A culture of a micro-organism distributed from a single bulk into containers in a single operation in such a manner as to ensure uniformity, to prevent contamination and to ensure stability. A master seed lot in liquid form is usually stored at or below -70°C. A freeze-dried master seed lot is stored at a temperature known to ensure stability.

Working seed lot: A culture of a micro-organism derived from the master seed lot and intended for use in production. Working seed lots are distributed into containers and stored as described above for master seed lots.

Specification
See Chapter 4.

Starting material
Any substance used in the production of a medicinal products, but excluding packaging materials.

Sterility
Sterility is the absence of living organisms. The conditions of the sterility tests are given in the European (or other relevant) Pharmacopoeia.*

Validation
Action of proving, in accordance with the principles of Good Manufacturing Practice, that any procedure, process, equipment, material, activity or system actually leads to the expected results (see also qualification).

---

* The procedures and precautions employed should be such as to give a theoretical level of not more than one living micro-organism in 10^6 units in the final product.

ภาคผนวก ๒ หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ
แนบท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา
พ.ศ. ๒๕๖๗

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ประกอบด้วย

นิยามศัพท์
หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑
หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๒
ภาคผนวก

ภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ
ภาคผนวก ๒ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุสำหรับใช้ในมนุษย์
ภาคผนวก ๓ การผลิตเภสัชภัณฑ์รังสี
ภาคผนวก ๔ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ที่ไม่ใช่ยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน
ภาคผนวก ๕ การผลิตผลิตภัณฑ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันสำหรับสัตว์
ภาคผนวก ๖ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพร
ภาคผนวก ๗ การสุ่มตัวอย่างวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุ
ภาคผนวก ๘ การผลิตยาน้ำ ครีม และขี้ผึ้ง
ภาคผนวก ๙ การผลิตยาเตรียมแอโรโซลสำหรับสูดดมแบบกำหนดขนาดใช้
ภาคผนวก ๑๐ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์
ภาคผนวก ๑๑ การใช้รังสีชนิดก่อไอออน (Ionising radiation) ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา
ภาคผนวก ๑๒ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัย
ภาคผนวก ๑๓ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์
ภาคผนวก ๑๔ การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง
ภาคผนวก ๑๕ การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก
ภาคผนวก ๑๖ ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน

นิยามศัพท์

ขีดจำกัดปฏิบัติการ (Action limit) หมายความว่า เกณฑ์หรือขอบเขตที่กำหนดขึ้น ซึ่งถ้าอยู่นอกเหนือจากเกณฑ์นี้ จะต้องได้รับการติดตามและปฏิบัติการแก้ไขโดยทันที

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

ขีดจำกัดเตือน (Alert limit) หมายความว่า เกณฑ์หรือขอบเขตที่กำหนดขึ้นเพื่อเป็นการเตือนถึงแนวโน้มที่ค่าแสดงความเปลี่ยนแปลงจากสภาวะปกติ ซึ่งไม่จำเป็นต้องปฏิบัติการแก้ไข แต่ต้องมีการสืบสวนติดตามหาสาเหตุ

ผู้ที่ได้รับมอบหมาย (Authorised person) หมายความว่า บุคคลผู้ที่มีความรู้พื้นฐานทางวิทยาศาสตร์และเทคนิค และมีประสบการณ์ ที่ได้รับมอบหมายจากองค์กร ทั้งนี้ ให้หมายความรวมถึงผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการตามที่กำหนดไว้ในกฎหมายว่าด้วยยา

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

หมายเหตุ : เพื่อให้บางขั้นตอนในการผลิตสมบูรณ์ อาจจำเป็นต้องแบ่งรุ่นผลิตเป็นรุ่นย่อย ซึ่งต่อมาจะนำมารวมเข้าด้วยกันเป็นรุ่นเดียวกัน ที่มีความสม่ำเสมอในขั้นสุดท้าย หรือกรณีของการผลิตแบบต่อเนื่อง การกำหนดรุ่นผลิตจะเป็นส่วนหนึ่งของการผลิตที่กำหนดขึ้นโดยมีคุณลักษณะที่สม่ำเสมอกัน

สำหรับการควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป รุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ยาจะประกอบด้วยทุกหน่วยของเภสัชภัณฑ์ที่ผลิตจากวัตถุดิบตั้งต้นที่เหมือนกัน และผ่านขั้นตอนกระบวนการผลิตเดียวกัน หรือผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อครั้งเดียวกัน ในกรณีของกระบวนการผลิตแบบต่อเนื่อง ผลิตภัณฑ์ทุกหน่วยที่ผลิตในช่วงระยะเวลาที่กำหนดจะถือเป็นรุ่นเดียวกัน

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

เครื่องเพาะชีวมวล (Biogenerator) หมายความว่า ระบบกักเก็บ เช่น ถังหมัก ที่นำสารชีววัตถุพร้อมกับวัสดุอื่นเข้าไปเพื่อให้สารชีววัตถุเพิ่มจำนวน หรือเพื่อผลิตสารอื่นโดยการทำปฏิกิริยากับวัตถุอื่น เครื่องเพาะชีวมวลทั่วไปจะติดตั้งกับอุปกรณ์สำหรับกำกับดูแล ควบคุม เชื่อมต่อ เติม หรือนำวัตถุออกจากถัง

สารชีววัตถุ (Biological agents) หมายความว่า จุลินทรีย์ รวมถึงจุลินทรีย์จากพันธุวิศวกรรม เซลล์เพาะเลี้ยง และเอนโดพาราไซท์ (endoparasites) ทั้งที่ก่อและไม่ก่อให้เกิดโรค

ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ (Bulk product) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการผลิตทุกขั้นตอนอย่างสมบูรณ์ แต่ยังไม่รวมถึงการบรรจุใส่ภาชนะสุดท้าย

การสอบเทียบ (Calibration) หมายความว่า การดำเนินการซึ่งกำหนดขึ้นภายใต้สภาวะที่กำหนด เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าที่ได้จากเครื่องวัด หรือระบบการวัดกับค่ามาตรฐานอ้างอิง

ธนาคารเซลล์ (Cell bank)

ระบบธนาคารเซลล์ (Cell bank system) หมายความว่า ระบบที่มีการผลิตหลายรุ่นผลิตภัณฑ์อย่างต่อเนื่องโดยเพาะเลี้ยงเซลล์ที่มาจากธนาคารเซลล์แม่บท (ผ่านการตรวจสอบลักษณะอย่างสมบูรณ์ในเอกลักษณ์และปราศจากการปนเปื้อน) ภาชนะบรรจุจำนวนมากจากธนาคารเซลล์แม่บทถูกนำมาใช้เตรียมธนาคารเซลล์ที่ใช้งาน ต้องตรวจสอบความถูกต้องของธนาคารเซลล์แม่บทสำหรับระดับการผ่านหรือจำนวนประชากรทวีคูณที่เกินกว่าที่ได้จากการผลิตที่ทำประจำ

ธนาคารเซลล์แม่บท (Master cell bank) หมายความว่า การเพาะเลี้ยงเซลล์ที่มีการตรวจสอบลักษณะอย่างสมบูรณ์ที่แจกจ่ายในภาชนะบรรจุในการปฏิบัติงานเพียงครั้งเดียว และผ่านกระบวนการที่มั่นใจในความสม่ำเสมอและเก็บรักษาที่มั่นใจในความคงตัว ปกติเก็บรักษาที่อุณหภูมิ –๗๐ องศาเซลเซียส หรือต่ำกว่า

ธนาคารเซลล์ที่ใช้งาน (Working cell bank) หมายความว่า การเพาะเลี้ยงเซลล์ที่มาจากธนาคารเซลล์แม่บท และมีวัตถุประสงค์นำมาใช้เพื่อการผลิตเซลล์เพาะเลี้ยง ปกติเก็บรักษาที่อุณหภูมิ –๗๐ องศาเซลเซียส หรือต่ำกว่า

การเพาะเลี้ยงเซลล์ (Cell culture) หมายความว่า ผลที่ได้จากการเจริญเติบโตของเซลล์ภายนอกร่างกายที่ถูกแยกออกมาจากสิ่งมีชีวิตหลายเซลล์

บริเวณสะอาด (Clean area) หมายความว่า บริเวณที่มีการควบคุมการปนเปื้อนของอนุภาคและจุลินทรีย์ในสภาวะแวดล้อมให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด การก่อสร้างและการใช้งานจะต้องทำในลักษณะที่ลดสิ่งปนเปื้อนที่จะนำเข้าไปที่จะเกิดขึ้น หรือที่ถูกกักอยู่ในบริเวณนั้น

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

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

การกักเก็บ (Containment) หมายความว่า การจำกัดสารชีววัตถุหรือสารอื่นภายในบริเวณกำหนด

การกักเก็บปฐมภูมิ (Primary containment) หมายความว่า ระบบการกักเก็บซึ่งป้องกันการเล็ดลอดของสารชีววัตถุเข้าสู่สภาพแวดล้อมที่ปฏิบัติงาน ด้วยการใช้ภาชนะปิดหรือตู้ชีวนิรภัยร่วมกับมีวิธีการปฏิบัติงานที่ปลอดภัย

การกักเก็บทุติยภูมิ (Secondary containment) หมายความว่า ระบบการกักเก็บที่ป้องกันการเล็ดลอดของสารชีววัตถุเข้าสู่สิ่งแวดล้อมภายนอก หรือเข้าสู่พื้นที่ปฏิบัติงาน ด้วยการใช้ห้องจัดการอากาศที่ได้รับการออกแบบมาเป็นพิเศษ มีระบบแอร์ล็อค และ/หรือเครื่องมือทำให้ปราศจากเชื้อบริเวณทางออกของวัตถุร่วมกับมีวิธีปฏิบัติงานที่ปลอดภัย ในหลายกรณี อาจนำมาเพิ่มเติมเพื่อประสิทธิผลของการกักเก็บปฐมภูมิ

บริเวณกักเก็บ (Contained area) หมายความว่า บริเวณที่สร้างขึ้นและติดตั้งระบบอากาศ และการกรองอากาศที่เหมาะสม และใช้งานในลักษณะเพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ในการป้องกันสภาวะแวดล้อมภายนอกจากการปนเปื้อนโดยสารชีววัตถุจากภายในบริเวณนั้น

บริเวณควบคุม (Controlled area) หมายความว่า บริเวณที่สร้างขึ้นและใช้งานในลักษณะเพื่อให้มีการควบคุมการนำเอาสิ่งปนเปื้อนเข้าไป โดยอากาศที่ให้เข้าไปที่เหมาะสมควรอยู่ในระดับ ดี (D) โดยประมาณ และควบคุมการปล่อยจุลินทรีย์ที่มีชีวิตออกมา ระดับการควบคุมจะขึ้นกับชนิดของจุลินทรีย์ที่ใช้ในกระบวนการ อย่างน้อยที่สุดบริเวณนี้จะต้องทำให้มีความดันในห้องต่ำกว่าสภาวะแวดล้อมภายนอกที่อยู่ติดกัน และให้มีประสิทธิภาพในการกำจัดสิ่งปนเปื้อน แม้มีปริมาณเล็กน้อยในอากาศ

ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ (Computerised system) หมายความว่า ระบบที่รวมถึงการป้อนข้อมูลเข้าไป กระบวนการทางอิเล็กทรอนิกส์และการให้ข้อมูลออกมาเพื่อใช้สำหรับการรายงาน หรือการควบคุมแบบอัตโนมัติ

การปนเปื้อนข้าม (Cross contamination) หมายความว่า การปนเปื้อนของวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ด้วยวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น

พืชสมุนไพร (Crude plant (vegetable drug)) หมายความว่า พืชทางยาหรือส่วนของพืชชนิดสดหรือแห้ง

ภาชนะแช่แข็ง (Cryogenic vessel) หมายความว่า ภาชนะที่ออกแบบเพื่อเก็บก๊าซเหลวที่อุณหภูมิต่ำมาก

ถังทรงกระบอก (Cylinder) หมายความว่า ภาชนะที่ออกแบบเพื่อเก็บก๊าซความดันสูง

สิ่งมีชีวิตสายพันธุ์แปลก (Exotic organism) หมายความว่า สารชีววัตถุซึ่งไม่มีโรคอยู่ในประเทศหรือพื้นที่ทางภูมิศาสตร์ หรือมีโรคที่อยู่ภายใต้มาตรการป้องกันหรือแผนการกำจัดที่ดำเนินการอยู่ในประเทศหรือพื้นที่ทางภูมิศาสตร์

ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished product) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาที่ผ่านทุกขั้นตอนของการดำเนินการผลิต รวมถึงการบรรจุใส่ภาชนะสุดท้าย

ผลิตภัณฑ์ยาสมุนไพร (Herbal medicinal products) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญที่เป็นวัตถุจากพืชเท่านั้น และ/หรือผลิตภัณฑ์ยาเตรียมยาจากพืช

การติดเชื้อ (Infected) หมายความว่า การปนเปื้อนด้วยสารชีววัตถุที่ไม่พึงประสงค์ และทำให้เกิดการกระจายของการติดเชื้อ

การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต (In-process control) หมายความว่า การตรวจสอบระหว่างการดำเนินการผลิต เพื่อตรวจติดตามและปรับกระบวนการหากจำเป็น เพื่อให้แน่ใจว่าได้ผลิตภัณฑ์ถูกต้องตรงตามข้อกำหนด การควบคุมสภาวะแวดล้อมหรือเครื่องมืออาจถือเป็นส่วนหนึ่งของการควบคุมระหว่างกระบวนการ

ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต (Intermediate product) หมายความว่า วัตถุดิบที่ผ่านกระบวนการบางส่วนแล้วซึ่งจะต้องผ่านขั้นตอนการผลิตต่อไปอีก ก่อนที่จะได้เป็นผลิตภัณฑ์รอบรรจุ

ก๊าซที่เป็นของเหลว (Liquifiable gases) หมายความว่า ก๊าซที่ยังเป็นของเหลวในกระบอกขณะบรรจุภายใต้อุณหภูมิและความดันปกติ

เครื่องมือเติมก๊าซหลายถัง (Manifold) หมายความว่า เครื่องมือหรืออุปกรณ์ที่ออกแบบให้สามารถเติมก๊าซที่มาจากแหล่งเดียวกันลงในภาชนะบรรจุมากกว่าหนึ่งถังได้พร้อมกัน

การผลิต (Manufacture) หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการจัดซื้อวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ การดำเนินการผลิต การควบคุมคุณภาพ การปล่อยผ่าน การจัดเก็บ และการจัดส่งผลิตภัณฑ์ยา และการควบคุมอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

ผู้ผลิต (Manufacturer) หมายความว่า ผู้รับอนุญาตผลิตยา ตามกฎหมายว่าด้วยยา

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

พืชทางยา (Medicinal plant) หมายความว่า พืชทั้งหมดหรือบางส่วนที่นำมาใช้เพื่อวัตถุประสงค์ทางยา

ผลิตภัณฑ์ยา (Medicinal products) หมายความว่า ยาตามกฎหมายว่าด้วยยา

การบรรจุ (Packaging) หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่าง ตั้งแต่การนำผลิตภัณฑ์รอบรรจุมาบรรจุใส่ภาชนะบรรจุปฐมภูมิและติดฉลาก จนได้เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

หมายเหตุ : การบรรจุยาปราศจากเชื้อลงในภาชนะบรรจุปฐมภูมิ ไม่ถือเป็นส่วนของการบรรจุ แต่ถือว่าเป็นส่วนของกระบวนการผลิต

วัสดุการบรรจุ (Packaging material) หมายความว่า วัสดุที่ใช้ในการบรรจุผลิตภัณฑ์ยา อาจเป็นชนิดปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ ขึ้นกับว่ามีการสัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์หรือไม่ แต่ไม่รวมถึงวัสดุการบรรจุภายนอกที่ใช้ในการเคลื่อนย้ายหรือขนส่ง

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

การดำเนินการผลิต (Production) หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องในการเตรียมผลิตภัณฑ์ยา เริ่มจากการรับวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผ่านไปยังกระบวนการผลิต และการบรรจุจนเสร็จสมบูรณ์ได้เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

การตรวจรับรอง (Qualification) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าเครื่องมือต่าง ๆ มีการทำงานอย่างถูกต้องและได้ผลตามที่คาดหวัง คำว่า การตรวจสอบความถูกต้อง บางกรณีมีความหมายครอบคลุมถึงการตรวจรับรองไว้ด้วย

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

การกักกัน (Quarantine) หมายความว่า สถานะของวัตถุดิบหรือวัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ถูกจัดแยกไว้ต่างหากโดยวิธีการทางกายภาพ หรือวิธีการอื่นที่มีประสิทธิภาพ ในระหว่างรอการตัดสินเพื่อการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน

เภสัชภัณฑ์รังสี (Radiopharmaceutical) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาพร้อมใช้ที่มีนิวไคลด์กัมมันตรังสี (ไอโซโทปกัมมันตภาพรังสี) หนึ่งชนิดหรือมากกว่าหนึ่งชนิดที่นำมาใช้เพื่อวัตถุประสงค์ทางยา

การตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณ (Reconciliation) หมายความว่า การเปรียบเทียบระหว่างปริมาณของผลิตภัณฑ์ตามทฤษฎีกับที่ผลิตได้จริง หรือปริมาณของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุตามทฤษฎีกับที่ใช้ไปจริงว่าอยู่ในช่วงการแปรผันปกติที่ยอมรับได้

บันทึก (Record) หมายความว่า เอกสารที่แสดงประวัติของผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่น รวมถึงการจัดส่งผลิตภัณฑ์นั้น และข้อมูลทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์

การนำกลับมาใช้ใหม่ (Recovery) หมายความว่า การนำทั้งหมดหรือบางส่วนของรุ่นของผลิตภัณฑ์ที่ผ่านมา ที่มีคุณภาพตามข้อกำหนดมาผสมรวมในรุ่นอื่นของผลิตภัณฑ์เดียวกันในขั้นตอนที่กำหนดของการผลิต

การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม (Reprocessing) หมายความว่า การนำผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการผลิตหรือผลิตภัณฑ์รอบบรรจุหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปของรุ่นหรือครั้งที่ผลิตที่มีคุณภาพไม่ตรงตามข้อกำหนดในขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่ง มาทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับเพื่อให้มีคุณภาพเป็นที่ยอมรับ

การคืนผลิตภัณฑ์ (Return) หมายความว่า การคืนผลิตภัณฑ์ ซึ่งอาจจะมีหรือไม่มีข้อบกพร่องในเรื่องคุณภาพกลับคืนมายังผู้ผลิตหรือผู้จัดจำหน่าย

รุ่นพันธุ์เชื้อ (Seed lot)

ระบบรุ่นพันธุ์เชื้อ (Seed lot system) หมายความว่า ระบบที่รุ่นผลิตผลิตภัณฑ์หลายรุ่นได้มาจากรุ่นพันธุ์เชื้อแม่บทเดียวกันในระดับการผ่านที่กำหนด สำหรับการผลิตที่ทำเป็นประจำ รุ่นพันธุ์เชื้อที่ใช้งานถูกเตรียมขึ้นจากรุ่นพันธุ์เชื้อแม่บท ผลิตภัณฑ์ขั้นสุดท้ายที่ได้จากรุ่นพันธุ์เชื้อที่ใช้งาน และไม่มีจำนวนการผ่านจากรุ่นพันธุ์เชื้อแม่บทมากกว่าวัคซีนที่ได้ถูกแสดงให้เห็นในการทดลองทางคลินิกแล้วว่าเป็นที่พอใจในแง่ความปลอดภัยและประสิทธิผล ต้องบันทึกแหล่งกำเนิดและประวัติการผ่านของรุ่นพันธุ์เชื้อแม่บทและรุ่นพันธุ์เชื้อที่ใช้งาน

รุ่นพันธุ์เชื้อแม่บท (Master seed lot) หมายความว่า การเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ที่แจกจ่ายจากแหล่งเดียวลงสู่ภาชนะบรรจุย่อย ๆ ในการดำเนินงานเพียงครั้งเดียวในลักษณะเพื่อความมั่นใจในความสม่ำเสมอ เพื่อป้องกันการปนเปื้อน และเพื่อให้มั่นใจในความคงตัว รุ่นพันธุ์เชื้อแม่บทที่อยู่ในรูปของเหลวถูกเก็บรักษาที่อุณหภูมิต่ำกว่า –๗๐ องศาเซลเซียส แต่รุ่นพันธุ์เชื้อแม่บทที่อยู่ในรูปผงเยือกแห้งถูกเก็บรักษาในอุณหภูมิที่มั่นใจในความคงตัว

รุ่นพันธุ์เชื้อที่ใช้งาน (Working seed lot) หมายความว่า การเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ที่ได้จากรุ่นพันธุ์เชื้อแม่บทเพื่อนำมาใช้ในการผลิต รุ่นพันธุ์เชื้อที่ใช้งานอยู่ในภาชนะที่แจกจ่ายหรือเก็บรักษาตามที่มีคำอธิบายในรุ่นพันธุ์เชื้อแม่บท

ข้อกำหนด (Specification) หมายความว่า เอกสารที่แสดงรายละเอียดความต้องการของผลิตภัณฑ์หรือวัตถุดิบ หรือวัสดุการบรรจุที่ใช้หรือได้ระหว่างการผลิต มีความถูกต้องตรงกับที่กำหนดไว้ ข้อกำหนดนี้จะใช้เป็นเกณฑ์ในการประเมินคุณภาพ

วัตถุตั้งต้น (Starting material) หมายความว่า สารที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา แต่ไม่รวมถึงวัสดุการบรรจุ

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

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

อนึ่ง หากปรากฏว่ามีคำศัพท์เดียวกันที่บัญญัติไว้ในส่วนที่ ๒ หรือภาคผนวกด้วย ให้ยึดถือนิยามศัพท์ที่บัญญัติไว้ในส่วนที่ ๒ หรือภาคผนวกนั้นเป็นหลัก

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑

หมวด ๑
การบริหารจัดการคุณภาพ

หลักการ

ผู้รับอนุญาตผลิตต้องทำการผลิตผลิตภัณฑ์ยาเพื่อให้มีความมั่นใจว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้มีความเหมาะสมสำหรับจุดมุ่งหมายในการใช้ มีความถูกต้องตรงตามข้อกำหนดของทะเบียนตำรับยา และไม่เกิดความเสี่ยงต่อผู้บริโภคอันเนื่องมาจากผลิตภัณฑ์มีคุณภาพ ประสิทธิผล หรือความปลอดภัยไม่เพียงพอ การบรรลุวัตถุประสงค์คุณภาพเป็นความรับผิดชอบของผู้บริหารระดับสูง ซึ่งต้องการการมีส่วนร่วมและความมุ่งมั่นจากบุคลากรทุกฝ่ายในทุกระดับขององค์กร รวมถึงผู้ส่งมอบและผู้จัดจำหน่ายเพื่อให้วัตถุประสงค์คุณภาพประสบความสำเร็จอย่างน่าเชื่อถือ ระบบของการประกันคุณภาพรวมถึงหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา และการควบคุมคุณภาพต้องมีการออกแบบให้มีรายละเอียดครบถ้วน ครอบคลุมอย่างเข้าใจและนำไปปฏิบัติอย่างถูกต้อง มีการกำหนดไว้เป็นเอกสารอย่างครบถ้วนและมีการตรวจติดตามอย่างมีประสิทธิภาพ ระบบการประกันคุณภาพทุกส่วนควรมีทรัพยากรเพียงพอและมีบุคลากรที่มีความสามารถ มีอาคารสถานที่ เครื่องมือและสิ่งอำนวยความสะดวกที่เหมาะสมและเพียงพอ รวมถึงความรับผิดชอบทางกฎหมายสำหรับผู้รับอนุญาตผลิตและสำหรับผู้ที่ได้รับมอบหมาย

หลักการพื้นฐานของการประกันคุณภาพ หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต และการควบคุมคุณภาพจะมีความสัมพันธ์ระหว่างกัน ในหมวดนี้ได้อธิบายไว้เพื่อเน้นถึงความสัมพันธ์และความสำคัญต่อการดำเนินการผลิตและการควบคุมของผลิตภัณฑ์ยา

นอกเหนือจากการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ นี้แล้ว ให้ปฏิบัติตามภาคผนวกที่เกี่ยวข้องด้วย

การประกันคุณภาพ

ข้อ ๑ การประกันคุณภาพเป็นแนวคิดที่ครอบคลุมทุกอย่างที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ เป็นผลรวมของการบริหารจัดการที่มีวัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ยามีคุณภาพตามที่กำหนดสำหรับจุดมุ่งหมายในการใช้ ดังนั้นการประกันคุณภาพจึงเป็นการรวมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาและปัจจัยอื่นไว้ด้วยกัน

ผู้รับอนุญาตผลิตต้องจัดให้มีระบบการประกันคุณภาพที่เหมาะสมสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาดังนี้

๑.๑ ผลิตภัณฑ์ยามีการออกแบบและพัฒนาโดยคำนึงถึงข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา และหลักเกณฑ์และวิธีการในห้องปฏิบัติการ

๑.๒ การดำเนินการผลิตและการควบคุมมีการกำหนดให้ชัดเจนโดยนำเอาหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยามาใช้

๑.๓ กำหนดความรับผิดชอบในการบริหารจัดการให้ชัดเจน

๑.๔ มีการจัดการผลิต การจัดหา การใช้วัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุอย่างถูกต้อง

๑.๕ มีการควบคุมที่จำเป็นของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต มีการควบคุมระหว่างการผลิต และมีการตรวจสอบความถูกต้อง

๑.๖ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปผ่านกระบวนการผลิตและตรวจสอบอย่างถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้

๑.๗ ผลิตภัณฑ์ยาจะนำไปจำหน่ายหรือส่งมอบไม่ได้ถ้ายังไม่ผ่านการรับรองจากผู้ที่ได้รับมอบหมายว่ารุ่นผลิตนั้นมีการผลิตและควบคุมอย่างถูกต้องตามทะเบียนตำรับยาและกฎเกณฑ์อื่นที่เกี่ยวข้องกับการผลิต การควบคุม และการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยา

๑.๘ มีการจัดการที่ดีเพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ยามีการจัดเก็บ การจัดส่ง และการจัดการที่ต่อเนื่อง เพื่อให้มีคุณภาพตลอดอายุการใช้

๑.๙ มีวิธีการปฏิบัติสำหรับการตรวจสอบตนเองและการตรวจติดตามคุณภาพซึ่งทำเป็นประจำ เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความสามารถในการปฏิบัติตามระบบประกันคุณภาพ

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

ข้อ ๒ หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาเป็นส่วนของการประกันคุณภาพ ซึ่งทำให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ผ่านขั้นตอนการผลิตและได้รับการควบคุมอย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้มีคุณภาพที่เหมาะสมสำหรับจุดมุ่งหมายการใช้และตรงตามทะเบียนตำรับยาหรือข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาเกี่ยวข้องกับการดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพ ข้อกำหนดพื้นฐานของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยามีดังนี้

๒.๑ มีการกำหนดกระบวนการผลิตทั้งหมดอย่างชัดเจน มีการทบทวนอย่างเป็นระบบโดยพิจารณาจากข้อมูลและประสบการณ์ที่ผ่านมา และแสดงให้เห็นว่ามีความสามารถในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาให้มีคุณภาพตามที่กำหนด และถูกต้องตามข้อกำหนดอย่างสม่ำเสมอ

๒.๒ มีการตรวจสอบความถูกต้องของขั้นตอนวิกฤตของกระบวนการผลิตและเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการอย่างมีนัยสำคัญ

๒.๓ จัดให้มีสิ่งอำนวยความสะดวกที่จำเป็นอย่างเพียงพอ ประกอบด้วย

(๑) บุคลากรที่มีคุณสมบัติและผ่านการฝึกอบรมอย่างเหมาะสม

(๒) สถานที่และเนื้อที่อย่างเพียงพอ

(๓) เครื่องมือและการบริการที่เหมาะสม

(๔) วัตถุ ภาชนะบรรจุ และฉลากถูกต้อง

(๕) วิธีการปฏิบัติและคำแนะนำที่ผ่านการรับรอง

(๖) การจัดเก็บและการขนย้ายที่เหมาะสม

๒.๔ มีคำแนะนำและวิธีการปฏิบัติซึ่งเขียนโดยใช้ภาษาที่ผู้ปฏิบัติเข้าใจได้ง่าย ไม่คลุมเครือ และมีความจำเพาะใช้ได้กับสิ่งอำนวยความสะดวกที่มี

๒.๕ ผู้ปฏิบัติงานได้รับการฝึกอบรมเกี่ยวกับวิธีการปฏิบัติอย่างถูกต้อง

๒.๖ มีการบันทึกระหว่างการผลิตเพื่อแสดงให้เห็นว่าทุกขั้นตอนที่กำหนดในวิธีการปฏิบัติและคำแนะนำที่ระบุไว้ได้มีการปฏิบัติจริง และปริมาณกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์เป็นไปตามที่คาดหวังไว้ ในกรณีที่มีความเบี่ยงเบนอย่างมีนัยสำคัญ ต้องบันทึกและสืบสวนหาสาเหตุ

๒.๗ บันทึกการผลิตและบันทึกการจำหน่ายต้องสามารถสอบกลับได้ถึงประวัติที่สมบูรณ์ของรุ่นผลิตนั้น ต้องเก็บรักษาไว้ในรูปแบบที่เข้าใจได้และสามารถนำออกมาใช้ได้

๒.๘ การจัดส่งผลิตภัณฑ์ ต้องให้มีความเสี่ยงต่อคุณภาพน้อยที่สุด

๒.๙ มีระบบการเรียกเก็บคืนผลิตภัณฑ์จากการขายหรือการส่งมอบ

๒.๑๐ มีระบบการตรวจสอบข้อร้องเรียนเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ในท้องตลาด การสืบสวนหาสาเหตุของผลิตภัณฑ์ที่มีความบกพร่องด้านคุณภาพ และมีมาตรการที่เหมาะสมในการจัดการกับผลิตภัณฑ์ที่มีความบกพร่อง และมาตรการในการป้องกันการเกิดซ้ำ

การควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๓ การควบคุมคุณภาพเป็นส่วนของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาซึ่งเกี่ยวข้องกับการสุ่มตัวอย่าง ข้อกำหนด และการทดสอบ มีการทำงานร่วมกับหน่วยงานอื่นภายในองค์กร ในการดำเนินการด้านเอกสารและวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่าน เพื่อให้มั่นใจได้ว่าไม่มีการปล่อยผ่านวัตถุหรือวัสดุการบรรจุเพื่อนำไปใช้ หรือไม่มีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่ายหรือจัดส่ง จนกว่าจะผ่านการตัดสินว่ามีคุณภาพเป็นที่น่าพอใจ

ข้อกำหนดพื้นฐานของการควบคุมคุณภาพ ได้แก่

๓.๑ มีสิ่งอำนวยความสะดวกเพียงพอ มีผู้ปฏิบัติงานที่ผ่านการฝึกอบรม และมีวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการรับรองสำหรับการสุ่มตัวอย่าง การตรวจสอบและการทดสอบวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตผลิตภัณฑ์รอบรรจุ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมตามความเหมาะสม เพื่อให้เป็นไปตามวัตถุประสงค์ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

๓.๒ การสุ่มตัวอย่างวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องปฏิบัติโดยผู้ปฏิบัติงานและด้วยวิธีการที่ผ่านการรับรองจากฝ่ายควบคุมคุณภาพ

๓.๓ มีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบ

๓.๔ มีการบันทึกเพื่อแสดงให้เห็นว่า วิธีการปฏิบัติในการสุ่มตัวอย่าง การตรวจสอบและการทดสอบได้มีการปฏิบัติจริงตามที่กำหนด หากเกิดความเบี่ยงเบนใดๆ ต้องมีการบันทึกและสืบสวน

๓.๕ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปมีปริมาณสารออกฤทธิ์ถูกต้อง และมีคุณภาพตรงตามทะเบียนตำรับยา มีความบริสุทธิ์ตามข้อกำหนดบรรจุในภาชนะที่เหมาะสมและปิดฉลากที่ถูกต้อง

๓.๖ มีการบันทึกผลของการตรวจสอบและการทดสอบวัตถุ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป พร้อมทั้งนำไปประเมินเปรียบเทียบกับข้อกำหนด การประเมินผลิตภัณฑ์ประกอบไปด้วยการทบทวนและการประเมินการดำเนินการด้านเอกสารของการผลิต รวมถึงการประเมินความเบี่ยงเบนจากวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้

๓.๗ ไม่มีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์รุ่นใดเพื่อจำหน่ายหรือส่งมอบก่อนได้รับการรับรองโดยหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพหรือผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปว่าผลิตภัณฑ์มีความถูกต้องตรงตามทะเบียนตำรับยา

๓.๘ มีการเก็บรักษาตัวอย่างวัตถุตั้งต้นและผลิตภัณฑ์ไว้อ้างอิงในจำนวนที่เพียงพอ เพื่อการตรวจสอบผลิตภัณฑ์ในอนาคตหากจำเป็น และต้องเก็บรักษาในภาชนะบรรจุที่ส่งออกจำหน่าย นอกจากเป็นกรณีของการผลิตในภาชนะบรรจุขนาดใหญ่

การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์

ข้อ ๔ มีการทบทวนคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมดที่ขึ้นทะเบียนตำรับไว้ซึ่งรวมถึงผลิตภัณฑ์ยาสำหรับส่งออกด้วย โดยให้ทำเป็นระยะอย่างสม่ำเสมอหรือหมุนเวียนกันทำวัตถุประสงค์ในการทบทวนจะต้องครอบคลุมเรื่องความสม่ำเสมอของกระบวนการผลิตและการควบคุม ความเหมาะสมของข้อกำหนดที่ใช้ในปัจจุบันสำหรับวัตถุตั้งต้นและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป เพื่อพิจารณาแนวโน้มและเพื่อพัฒนาผลิตภัณฑ์และกระบวนการให้ดียิ่งขึ้นการทบทวนเหล่านี้ต้องทำเป็นลายลักษณ์อักษรเป็นประจำทุกปี โดยดูจากผลการทบทวนครั้งก่อนประกอบด้วย และอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๔.๑ การทบทวนเกี่ยวกับวัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ โดยเฉพาะในกรณีของวัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุที่มาจากแหล่งใหม่

๔.๒ การทบทวนเกี่ยวกับผลของการควบคุมระหว่างกระบวนการในส่วนที่เป็นจุดวิกฤตและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป

๔.๓ การทบทวนเกี่ยวกับทุกรุ่นผลิตที่พบว่าไม่ผ่านข้อกำหนดและการสืบสวนหาสาเหตุ

๔.๔ การทบทวนเกี่ยวกับทุกความเบี่ยงเบน หรือการไม่สอดคล้องตามข้อกำหนดที่มีนัยสำคัญ การสืบสวนหาสาเหตุ ประสิทธิผลของปฏิบัติการแก้ไข และปฏิบัติการป้องกัน

๔.๕ การทบทวนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการหรือวิธีวิเคราะห์

๔.๖ การทบทวนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของการยื่นคำขออนุญาต การอนุญาต การปฏิเสธเอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยา รวมถึงเอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับประเทศที่ ๓ ในกรณีของการส่งออก

๔.๗ การทบทวนเกี่ยวกับผลของการตรวจติดตามความคงสภาพ และแนวโน้มที่ไม่พึงประสงค์

๔.๘ การทบทวนเกี่ยวกับการคืนผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมด ข้อร้องเรียน และการเรียกเก็บยาคืนที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพผลิตภัณฑ์ รวมถึงการสืบสวนหาสาเหตุทันที

๔.๙ การทบทวนความเพียงพอของปฏิบัติการแก้ไขของกระบวนการหรืออุปกรณ์ที่เกิดขึ้นก่อนหน้า

๔.๑๐ กรณีของยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับใหม่ หรือมีการเปลี่ยนแปลงไปจากทะเบียนตำรับต้องทำการทบทวนเงื่อนไขหรือคำรับรองที่ได้ทำไว้เกี่ยวกับการตรวจสอบภายหลังที่ผลิตภัณฑ์ยาออกสู่ตลาดแล้ว

๔.๑๑ สถานะของการตรวจรับรองเครื่องมือและระบบสนับสนุนการผลิตที่เกี่ยวข้อง เช่น ระบบอากาศระบบน้ำ ก๊าซอัด และอื่นๆ

๔.๑๒ การทบทวนเกี่ยวกับข้อตกลงทางเทคนิค (Technical agreements) เพื่อให้แน่ใจว่ามีความทันสมัยอยู่เสมอ

ผู้รับอนุญาตผลิตต้องประเมินผลของการทบทวนนี้ และต้องนำมาประเมินว่า จะต้องมีปฏิบัติการแก้ไขและป้องกัน หรือการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำด้วยหรือไม่ เหตุผลสำหรับปฏิบัติการแก้ไขนั้นต้องทำเป็นลายลักษณ์อักษร ปฏิบัติการแก้ไขและปฏิบัติการป้องกันที่ตกลงกันไว้ ต้องแล้วเสร็จทันเวลาที่กำหนดอย่างมีประสิทธิภาพ ต้องมีวิธีการปฏิบัติสำหรับการบริหารจัดการ ทั้งในเรื่องของการจัดการแบบต่อเนื่องและการทบทวนวิธีการแก้ไขเหล่านั้น รวมถึงประสิทธิภาพของวิธีการปฏิบัติดังกล่าวต้องได้รับการทวนสอบในระหว่างการตรวจสอบตนเอง การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์อาจแบ่งเป็นกลุ่มตามประเภทของผลิตภัณฑ์ เช่น ยารูปแบบของแข็ง ยารูปแบบของเหลว ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ และอื่นๆ

ในกรณีที่เจ้าของทะเบียนตำรับยาไม่ใช่ผู้รับอนุญาตผลิต ต้องมีข้อตกลงทางเทคนิคระหว่างฝ่ายต่าง ๆ ซึ่งกำหนดหน้าที่ความรับผิดชอบที่เกี่ยวข้องในการจัดทำการทบทวนคุณภาพ ผู้ที่ได้รับมอบหมายสำหรับการรับรองรุ่นผลิตสุดท้ายและเจ้าของทะเบียนตำรับยาต้องร่วมกันสร้างความมั่นใจว่ามีการทบทวนคุณภาพในเวลาที่กำหนดและถูกต้อง

การบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

ข้อ ๕ การบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพคือ กระบวนการที่เป็นระบบสำหรับการประเมิน การควบคุม การสื่อสาร และการทบทวนความเสี่ยงต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา โดยสามารถนำไปประยุกต์ได้ทั้งการเตรียมการล่วงหน้าและการทบทวนย้อนหลัง

ข้อ ๖ ระบบการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

๖.๑ การประเมินความเสี่ยงต่อคุณภาพต้องใช้พื้นฐานความรู้ทางวิทยาศาสตร์ ประสบการณ์เกี่ยวกับกระบวนการ และท้ายสุดต้องเชื่อมโยงไปสู่การคุ้มครองผู้ป่วย

๖.๒ ระดับของการบริหารจัดการ ระเบียบแบบแผน และเอกสารของกระบวนการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องสัมพันธ์กับระดับของความเสี่ยง

ตัวอย่างของกระบวนการต่าง ๆ และการประยุกต์การบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพอย่างน้อยสามารถหาได้จากภาคผนวก ๒๐ ของเอกสาร Guide to Good Manufacturing Practices for Medicinal Products PE009-12, issued date 1 October 2015

หมวด ๒
บุคลากร

หลักการ

การจัดทำและรักษาระบบประกันคุณภาพให้คงอยู่ได้และการผลิตผลิตภัณฑ์ยาอย่างถูกต้องนั้นขึ้นอยู่กับผู้ปฏิบัติงาน ดังนั้น จึงเป็นความรับผิดชอบของผู้รับอนุญาตผลิตที่ต้องจัดหาบุคลากรที่มีคุณสมบัติเหมาะสมในจำนวนที่เพียงพอสำหรับการปฏิบัติงาน โดยแต่ละคนต้องเข้าใจในภาระหน้าที่อย่างชัดเจนและมีการบันทึกไว้ บุคลากรทุกคนต้องตระหนักในหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตและได้รับการฝึกอบรมก่อนปฏิบัติงาน มีการฝึกอบรมอย่างต่อเนื่อง รวมถึงมีคำแนะนำเรื่องสุขอนามัยที่เกี่ยวข้องกับงานที่ทำ

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๑ ผู้รับอนุญาตผลิตต้องจัดให้มีบุคลากรที่มีคุณสมบัติเหมาะสมและประสบการณ์ในจำนวนที่เพียงพอ ภาระหน้าที่ที่มอบหมายให้แต่ละบุคคลต้องไม่มากเกินไปจนเกิดความเสี่ยงต่อคุณภาพ

ข้อ ๒ ผู้รับอนุญาตผลิตต้องมีผังองค์กร บุคลากรที่มีตำแหน่งรับผิดชอบต้องมีการกำหนดภาระหน้าที่เป็นลายลักษณ์อักษรในคำบรรยายลักษณะงาน (Job descriptions) และมีอำนาจหน้าที่เพียงพอในงานที่รับผิดชอบ อาจมีผู้ที่มีคุณสมบัติในระดับที่สามารถปฏิบัติหน้าที่แทนได้ บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาต้องไม่มีภาระหน้าที่ที่ซ้ำซ้อนหรือเกิดช่องว่างที่ไม่สามารถหาผู้รับผิดชอบได้

บุคลากรหลัก

ข้อ ๓ บุคลากรหลักประกอบด้วยหัวหน้าฝ่ายผลิตและหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ ต้องเป็นอิสระไม่ขึ้นต่อกัน หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพมีหน้าที่ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป หากองค์กรใดที่หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพมิได้รับผิดชอบปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป องค์กรต้องแต่งตั้งผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ทั้งนี้ หัวหน้าฝ่ายผลิต หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ และผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องเป็นเภสัชกรที่มีใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม และต้องเป็นตำแหน่งงานประจำเต็มเวลา

ข้อ ๔ หัวหน้าฝ่ายผลิตโดยทั่วไปมีความรับผิดชอบดังต่อไปนี้

๔.๑ ให้ความมั่นใจว่ามีการผลิตผลิตภัณฑ์และจัดเก็บอย่างถูกต้องตรงตามที่ระบุไว้ในเอกสารเพื่อให้ได้คุณภาพตามที่กำหนด

๔.๒ รับรองวิธีการปฏิบัติทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการผลิต และต้องมั่นใจว่ามีการนำไปปฏิบัติอย่างเคร่งครัด

๔.๓ ให้ความมั่นใจว่ามีการประเมินบันทึกการดำเนินการผลิตและลงลายมือชื่อโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายก่อนส่งไปยังฝ่ายควบคุมคุณภาพ

๔.๔ ตรวจสอบการบำรุงรักษาสถานที่และเครื่องมือในฝ่ายผลิต

๔.๕ ให้ความมั่นใจว่ามีการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม

๔.๖ ให้ความมั่นใจว่าบุคลากรในฝ่ายผลิตผ่านการฝึกอบรมก่อนปฏิบัติงานและมีการอบรมอย่างต่อเนื่องตามที่กำหนด โดยปรับใช้ให้เหมาะสมได้ตามความต้องการ

ข้อ ๕ หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพโดยทั่วไปมีความรับผิดชอบดังต่อไปนี้

๕.๑ รับรองหรือไม่รับรองผลการตรวจสอบวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

๕.๒ ประเมินบันทึกการผลิต

๕.๓ ให้ความมั่นใจว่ามีการทดสอบทุกอย่างที่จำเป็น

๕.๔ รับรองข้อกำหนด วิธีการสุ่มตัวอย่าง วิธีการทดสอบและวิธีปฏิบัติในการควบคุมคุณภาพ

๕.๕ รับรองและตรวจติดตามผู้รับจ้างวิเคราะห์ตามสัญญาการจ้างวิเคราะห์

๕.๖ ตรวจสอบการบำรุงรักษาสถานที่และเครื่องมือในฝ่ายควบคุมคุณภาพ

๕.๗ ให้ความมั่นใจว่ามีการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม

๕.๘ ให้ความมั่นใจว่าบุคลากรในฝ่ายควบคุมคุณภาพผ่านการฝึกอบรมก่อนปฏิบัติงานและมีการอบรมอย่างต่อเนื่องตามที่กำหนด โดยปรับใช้ให้เหมาะสมได้ตามความต้องการ

ข้อ ๖ หัวหน้าฝ่ายผลิตและหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพมีความรับผิดชอบร่วมกันในงานที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพ ดังต่อไปนี้

๖.๑ อนุมัติวิธีการปฏิบัติและเอกสารอื่น รวมถึงการแก้ไข

๖.๒ ตรวจติดตามและควบคุมสภาวะแวดล้อมในการผลิต

๖.๓ สุขลักษณะของสถานที่ผลิต

๖.๔ ตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

๖.๕ การฝึกอบรม

๖.๖ รับรองและตรวจติดตามผู้ส่งมอบวัตถุดิบวัสดุการบรรจุ

๖.๗ รับรองและตรวจติดตามผู้รับจ้างผลิตตามสัญญาการจ้างผลิต

๖.๘ กำหนดและตรวจติดตามสภาวะการเก็บรักษาวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์

๖.๙ เก็บรักษาบันทึก

๖.๑๐ ตรวจติดตามการปฏิบัติตามข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

๖.๑๑ ตรวจสอบ สืบสวน และเก็บตัวอย่าง เพื่อตรวจติดตามปัจจัยที่อาจมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

การฝึกอบรม

ข้อ ๗ ผู้รับอนุญาตผลิตต้องจัดให้มีการฝึกอบรมบุคลากรทุกคนที่มีหน้าที่เข้าไปในบริเวณการดำเนินการผลิตหรือห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ และบุคลากรอื่นที่มีกิจกรรมซึ่งมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ รวมถึงพนักงานเทคนิค พนักงานซ่อมบำรุง และพนักงานทำความสะอาดด้วย

ข้อ ๘ บุคลากรใหม่ต้องได้รับการฝึกอบรมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ทั้งด้านทฤษฎีและการปฏิบัติ รวมทั้งต้องได้รับการฝึกอบรมในหน้าที่ที่ได้รับมอบหมายต้องมีการฝึกอบรมอย่างต่อเนื่อง และมีการประเมินประสิทธิภาพในการปฏิบัติเป็นประจำ ต้องจัดให้มีกำหนดการฝึกอบรมที่ผ่านการรับรองจากหัวหน้าฝ่ายผลิตหรือหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพแล้วแต่ความเหมาะสม และต้องเก็บรักษาบันทึกการฝึกอบรมไว้

ข้อ ๙ บุคลากรที่ทำงานในบริเวณที่มีการปนเปื้อนซึ่งก่อให้เกิดอันตราย เช่น บริเวณสะอาด หรือบริเวณที่มีสารออกฤทธิ์สูง สารที่เป็นพิษ สารที่ทำให้เกิดการติดเชื้อหรือทำให้เกิดการแพ้ ต้องได้รับการฝึกอบรมเฉพาะด้าน

ข้อ ๑๐ ผู้เยี่ยมชมหรือบุคลากรที่ไม่ผ่านการฝึกอบรมต้องไม่เข้าไปในบริเวณการดำเนินการผลิตและบริเวณควบคุมคุณภาพ แต่ถ้าหลีกเลี่ยงไม่ได้ ต้องให้ข้อมูลล่วงหน้าโดยเฉพาะเกี่ยวกับสุขอนามัยส่วนบุคคลและคำแนะนำในการสวมใส่เครื่องแต่งกายในการป้องกันการปนเปื้อน และต้องให้การดูแลอย่างใกล้ชิด

ข้อ ๑๑ แนวคิดของการประกันคุณภาพและมาตรการทุกอย่างที่ส่งเสริมความเข้าใจและการนำไปปฏิบัติต้องให้มีการอภิปรายอย่างกว้างขวางในระหว่างการฝึกอบรม

สุขอนามัยส่วนบุคคล

ข้อ ๑๒ ต้องจัดทำรายละเอียดเกี่ยวกับสุขอนามัยและปรับให้เหมาะสมกับความต้องการที่แตกต่างกันภายในโรงงาน ซึ่งประกอบไปด้วยวิธีการปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ หลักปฏิบัติด้านสุขอนามัย และการแต่งกายของบุคลากร วิธีการปฏิบัติเหล่านี้ทุกคนที่มีหน้าที่ที่ต้องเข้าไปในบริเวณดำเนินการผลิตและบริเวณควบคุมต้องเข้าใจและปฏิบัติตามอย่างเข้มงวด รายละเอียดเกี่ยวกับสุขอนามัย ต้องได้รับการส่งเสริมโดยฝ่ายบริหาร และสนับสนุนให้มีการอภิปรายอย่างกว้างขวางในระหว่างการฝึกอบรม

ข้อ ๑๓ บุคลากรทุกคนต้องได้รับการตรวจสุขภาพก่อนรับเข้าทำงาน เป็นความรับผิดชอบของผู้รับอนุญาตผลิตในการจัดให้มีคำแนะนำเกี่ยวกับสุขภาพที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ภายหลังจากได้รับการตรวจสุขภาพครั้งแรกแล้ว ต้องมีการตรวจซ้ำตามความจำเป็นให้เหมาะสมกับงานที่ทำและสุขภาพของบุคลากร

ข้อ ๑๔ ต้องมีขั้นตอนที่ทำให้มั่นใจได้ว่าผู้ที่มีโรคติดเชื้อหรือมีแผลเปิดบนผิวหนังของร่างกายจะไม่เกี่ยวข้องในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

ข้อ ๑๕ ทุกคนที่เข้าไปในบริเวณการผลิตต้องสวมใส่เครื่องแต่งกายตามความเหมาะสมกับงานที่ปฏิบัติ

ข้อ ๑๖ ห้ามรับประทานอาหาร ห้ามดื่มเครื่องดื่ม ห้ามเคี้ยวของขบเคี้ยว ห้ามสูบบุหรี่ หรือเก็บอาหาร เครื่องดื่ม บุหรี่ หรือยาประจำตัวในบริเวณดำเนินการผลิตและบริเวณจัดเก็บผลิตภัณฑ์ที่อยู่ระหว่างผลิต ต้องไม่มีการปฏิบัติที่ไม่ถูกสุขอนามัยในบริเวณการผลิตหรือบริเวณอื่น ซึ่งสิ่งดังกล่าวอาจมีผลไม่พึงประสงค์ต่อผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๗ ห้ามผู้ปฏิบัติงานใช้มือสัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ยา รวมถึงส่วนของวัสดุการบรรจุปฐมภูมิและบริเวณของเครื่องมือที่มีการสัมผัสกับผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๘ บุคลากรต้องได้รับคำแนะนำการใช้สิ่งอำนวยความสะดวกในการล้างมือ

ข้อ ๑๙ ในกรณีที่มีข้อกำหนดเฉพาะสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์เฉพาะกลุ่ม เช่น การเตรียมยาปราศจากเชื้อ ให้ปฏิบัติตามข้อกำหนดเฉพาะด้วย

หมวด ๓
อาคารสถานที่และเครื่องมือ

หลักการ

อาคารสถานที่และเครื่องมือต้องอยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม มีการออกแบบ สร้าง ดัดแปลง และบำรุงรักษาให้เหมาะสมกับการใช้งาน การวางผังและออกแบบต้องมีจุดมุ่งหมายที่จะให้เกิดความเสี่ยงต่อความผิดพลาดน้อยที่สุด การทำความสะอาดและบำรุงรักษาต้องทำได้อย่างมีประสิทธิผลเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม การสะสมของฝุ่นละออง และสิ่งอื่นใดที่จะมีผลไม่พึงประสงค์ต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

อาคารสถานที่

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๑ อาคารสถานที่ต้องตั้งอยู่ในสภาวะแวดล้อมซึ่งเมื่อพิจารณาร่วมกับมาตรการอื่นในการปกป้องการผลิตแล้ว มีความเสี่ยงน้อยที่สุดที่จะเป็นสาเหตุในการปนเปื้อนของวัตถุและวัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒ อาคารสถานที่ต้องมีการบำรุงรักษาอย่างระมัดระวัง การซ่อมแซมและการบำรุงรักษาต้องมั่นใจว่าไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ต้องทำความสะอาดสถานที่และฆ่าเชื้อตามความเหมาะสม ตามรายละเอียดวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้

ข้อ ๓ ต้องมีแสงสว่าง อุณหภูมิ ความชื้น และการระบายอากาศอย่างเหมาะสม ไม่ก่อให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์ทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อผลิตภัณฑ์ยาระหว่างการผลิตและการจัดเก็บ หรือมีผลต่อความแม่นยำของเครื่องมือ

ข้อ ๔ อาคารสถานที่ต้องออกแบบ ติดตั้งอุปกรณ์ป้องกันไม่ให้แมลงและสัตว์อื่นเข้ามาได้

ข้อ ๕ ต้องจัดให้มีขั้นตอนการป้องกันไม่ให้ผู้ที่ไม่มีหน้าที่เข้าไปในบริเวณดำเนินการผลิต คลังสินค้า และบริเวณการควบคุมคุณภาพ รวมถึงต้องไม่เป็นทางเดินผ่านของบุคลากรที่ไม่ได้ทำงานในบริเวณนั้น

บริเวณการดำเนินการผลิต

ข้อ ๖ ยาที่มีอันตรายร้ายแรง เช่น ยาที่ทำให้เกิดการแพ้สูง ได้แก่กลุ่มเพนิซิลลินกลุ่มเซฟาโลสปอรินหรือผลิตภัณฑ์ชีวภาพ (Biological preparation) ผลิตภัณฑ์จากจุลินทรีย์ที่มีชีวิต ผลิตภัณฑ์ยาปฏิชีวนะ ฮอร์โมน ยาที่เป็นพิษต่อเซลล์ ยาที่ออกฤทธิ์แรงตามการจัดประเภทโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาต้องแยกพื้นที่เฉพาะที่มีสิ่งอำนวยความสะดวกครบถ้วนสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าว เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดการปนเปื้อนข้าม (Cross contamination) ในบางกรณีผลิตภัณฑ์เหล่านี้อาจยอมรับให้ผลิตในบริเวณการผลิตเดียวกันกับการผลิตยาอื่นได้ ด้วยการใช้หลักการของการแยกเวลาผลิต (Campaign) และต้องจัดให้มีข้อควรระวังเฉพาะที่ต้องปฏิบัติ รวมถึงต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องตามความเห็นชอบของพนักงานเจ้าหน้าที่ผู้อนุญาตสำหรับการผลิตสารที่เป็นพิษ เช่น สารฆ่าสัตว์รังควาน (Pesticides) สารฆ่าวัชพืช (Herbicides) ไม่อนุญาตให้ทำการผลิตในอาคารสถานที่เดียวกับการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

ข้อ ๗ ต้องวางผังอาคารสถานที่ให้การดำเนินการผลิตต่อเนื่องไปตามลำดับของขั้นตอนการดำเนินการและระดับความสะอาดที่กำหนด

ข้อ ๘ ต้องมีพื้นที่เพียงพอในการทำงานและการจัดเก็บระหว่างกระบวนการเพื่อให้มีการวางเครื่องมือและวัตถุต่าง ๆ อย่างเป็นระเบียบในตำแหน่งที่สมควร เพื่อให้เกิดความเสี่ยงน้อยที่สุดต่อการปะปนระหว่างผลิตภัณฑ์ยาต่างชนิดกันหรือส่วนประกอบต่างชนิดกัน รวมถึงเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม และให้เกิดความเสี่ยงน้อยที่สุดในการข้ามขั้นตอนหรือความผิดพลาดในขั้นตอนการผลิตหรือการควบคุม

ข้อ ๙ ในบริเวณที่วัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุปฐมภูมิ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือผลิตภัณฑ์รอบรรจุมีการสัมผัสกับสภาวะแวดล้อม พื้นผิวภายในสถานที่ (ผนัง พื้น และเพดาน) ต้องเรียบ ปราศจากรอยแตกร้าวหรือรอยต่อที่เชื่อมไม่สนิท รวมทั้งไม่ปล่อยอนุภาค ต้องทำความสะอาดได้ง่ายและมีประสิทธิภาพ ในกรณีจำเป็นต้องสามารถทำการฆ่าเชื้อได้

ข้อ ๑๐ ท่อ หลอดไฟ จุดระบายอากาศ และงานบริการอื่น ต้องหลีกเลี่ยงการออกแบบและติดตั้งที่ทำให้มีซอกมุมซึ่งทำความสะอาดได้ยาก หากเป็นไปได้การบำรุงรักษาต้องทำได้จากภายนอกบริเวณการผลิต

ข้อ ๑๑ ท่อระบายน้ำให้มีขนาดเหมาะสม และมีที่ดักเพื่อป้องกันการย้อนกลับ หากเป็นไปได้ต้องไม่เป็นทางระบายน้ำที่เป็นระบบเปิด แต่ถ้าจำเป็น ต้องเป็นชนิดตื้นเพื่อให้ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อได้ง่าย

ข้อ ๑๒ บริเวณการดำเนินการผลิตต้องมีการถ่ายเทอากาศที่มีประสิทธิภาพ มีสิ่งอำนวยความสะดวกในการควบคุมอากาศ เช่น อุณหภูมิ ความชื้น และการกรองอากาศให้เหมาะสมทั้งต่อผลิตภัณฑ์ การดำเนินการที่ทำอยู่ภายในบริเวณนั้น และต่อสิ่งแวดล้อมภายนอก

ข้อ ๑๓ การชั่งวัตถุตั้งต้นต้องทำในห้องชั่งซึ่งแยกต่างหากที่มีการออกแบบสำหรับการชั่งเป็นการเฉพาะ

ข้อ ๑๔ ในกระบวนการที่มีการเกิดฝุ่น เช่น ระหว่างสุ่มตัวอย่าง ชั่ง ผสม ดำเนินการผลิต และบรรจุผลิตภัณฑ์ชนิดแห้ง ต้องให้ความสำคัญเป็นกรณีพิเศษเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้ามและให้ทำความสะอาดได้ง่าย

ข้อ ๑๕ อาคารสถานที่สำหรับการบรรจุผลิตภัณฑ์ยา ต้องออกแบบและวางผังเพื่อให้หลีกเลี่ยงการปะปน หรือการปนเปื้อนข้าม

ข้อ ๑๖ บริเวณการดำเนินการผลิตต้องมีแสงสว่างเพียงพอ โดยเฉพาะบริเวณที่มีการควบคุมด้วยสายตาในสายการผลิต

ข้อ ๑๗ การควบคุมระหว่างกระบวนการอาจทำภายในบริเวณการดำเนินการผลิตได้โดยมีเงื่อนไขว่าต้องไม่นำความเสี่ยงมาสู่การดำเนินการผลิต

บริเวณจัดเก็บ

ข้อ ๑๘ บริเวณจัดเก็บต้องมีพื้นที่เพียงพอในการจัดเก็บวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ผลิตภัณฑ์ในสถานะกักกัน ปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน ผลิตภัณฑ์ส่งคืน หรือผลิตภัณฑ์เรียกคืนได้อย่างเป็นระเบียบ

ข้อ ๑๙ บริเวณจัดเก็บต้องออกแบบหรือดัดแปลงให้อยู่ในสภาวะที่ดีสำหรับการจัดเก็บ โดยเฉพาะต้องสะอาดและแห้ง และรักษาอุณหภูมิให้อยู่ในขีดจำกัดที่ยอมรับ โดยเฉพาะในกรณีที่ต้องมีการจัดเก็บในสภาวะพิเศษ เช่น อุณหภูมิ ความชื้น ต้องจัดให้มีสถานที่พร้อมทั้งต้องมีการตรวจสอบและตรวจติดตาม

ข้อ ๒๐ บริเวณรับและส่งสินค้าต้องสามารถป้องกันสินค้าจากสภาพอากาศ บริเวณรับสินค้าต้องออกแบบและติดตั้งอุปกรณ์ทำความสะอาดภาชนะบรรจุวัตถุและวัสดุการบรรจุที่ส่งเข้ามา ก่อนนำไปจัดเก็บ

ข้อ ๒๑ สินค้าในสถานะกักกันให้จัดเก็บในบริเวณแยกต่างหาก บริเวณนี้ต้องบ่งชี้ให้ชัดเจน และผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้นที่สามารถเข้าสู่บริเวณนี้ได้ ระบบอื่นที่ใช้แทนการกักกันทางกายภาพต้องให้ระดับการป้องกันที่เท่าเทียมกัน

ข้อ ๒๒ ต้องมีบริเวณแยกต่างหากสำหรับการสุ่มตัวอย่างวัตถุตั้งต้น ถ้าทำการสุ่มตัวอย่างในบริเวณจัดเก็บ ต้องทำโดยมีการป้องกันการปนเปื้อนและการปนเปื้อนข้าม

ข้อ ๒๓ ต้องมีบริเวณแยกต่างหากสำหรับการจัดเก็บวัตถุและวัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนด ผลิตภัณฑ์เรียกคืน หรือผลิตภัณฑ์ส่งคืน

ข้อ ๒๔ วัตถุหรือผลิตภัณฑ์ที่ออกฤทธิ์แรง ต้องจัดเก็บในบริเวณที่มีความปลอดภัยและมั่นคง

ข้อ ๒๕ วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ต้องมีความถูกต้องตรงกันกับผลิตภัณฑ์ยา และเก็บรักษาในบริเวณที่มีการรักษาความปลอดภัยที่แน่นหนา

บริเวณควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๒๖ ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพต้องแยกจากบริเวณการดำเนินการผลิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพชีววัตถุ จุลชีววิทยา และไอโซโทปกัมมันตรังสี ซึ่งแต่ละห้องต้องแยกจากกันด้วย

ข้อ ๒๗ ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพต้องออกแบบให้เหมาะสมกับการดำเนินการ มีพื้นที่เพียงพอที่จะไม่ทำให้เกิดการปะปนและการปนเปื้อนข้าม มีบริเวณสำหรับจัดเก็บตัวอย่างและจัดเก็บบันทึกได้อย่างเหมาะสมเพียงพอ

ข้อ ๒๘ เครื่องมือที่มีความไวต่อการสั่นสะเทือน การรบกวนของกระแสไฟฟ้า ความชื้นและอื่น ๆ ต้องมีห้องแยกต่างหาก

ข้อ ๒๙ ต้องมีข้อกำหนดเฉพาะของห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการปฏิบัติกับตัวอย่างสารบางชนิด เช่น ตัวอย่างชีววัตถุ หรือตัวอย่างกัมมันตรังสี

บริเวณอื่น ๆ

ข้อ ๓๐ ห้องพักผ่อนต้องแยกออกจากบริเวณอื่น ๆ

ข้อ ๓๑ ห้องเปลี่ยนเสื้อผ้า อ่างล้างมือ และสุขา ต้องสามารถเข้าใช้ได้ง่ายและมีจำนวนเพียงพอสำหรับผู้ใช้ห้องสุขาต้องไม่อยู่ติดกับบริเวณการดำเนินการผลิตหรือบริเวณจัดเก็บ

ข้อ ๓๒ ห้องสำหรับงานซ่อมบำรุงต้องแยกจากบริเวณการดำเนินการผลิต หากเก็บอะไหล่หรืออุปกรณ์การบำรุงรักษาในบริเวณการดำเนินการผลิตต้องเก็บในห้องหรือตู้เก็บของที่จัดไว้เฉพาะ

ข้อ ๓๓ สถานที่เลี้ยงสัตว์ต้องแยกต่างหากจากบริเวณอื่น รวมถึงต้องมีทางเข้าของสัตว์และระบบอากาศแยกต่างหาก

เครื่องมือ

ข้อ ๓๔ เครื่องมือการผลิตต้องออกแบบ จัดวางและบำรุงรักษาให้เหมาะสมกับจุดมุ่งหมายการใช้

ข้อ ๓๕ การซ่อมแซมและบำรุงรักษาต้องไม่ทำให้เกิดอันตรายต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

ข้อ ๓๖ เครื่องมือการผลิตต้องออกแบบให้ล้างได้ง่ายและสะอาดอย่างทั่วถึง การทำความสะอาดต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ ภายหลังจากทำความสะอาดแล้วให้เก็บไว้ในสภาวะที่สะอาดและแห้ง

ข้อ ๓๗ ต้องเลือกใช้อุปกรณ์สำหรับการล้างและทำความสะอาดที่ไม่เป็นแหล่งกำเนิดของการปนเปื้อน

ข้อ ๓๘ ต้องติดตั้งเครื่องมือในลักษณะที่ป้องกันความเสี่ยงต่อความผิดพลาดหรือการปนเปื้อน

ข้อ ๓๙ เครื่องมือการผลิตต้องไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผลิตภัณฑ์ รวมถึงชิ้นส่วนของเครื่องมือที่ใช้ในการผลิตที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ต้องไม่เกิดปฏิกิริยา ปล่อยสาร หรือดูดซับสารจนเกิดผลต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์หรือทำให้เกิดอันตราย

ข้อ ๔๐ เครื่องชั่งและเครื่องวัดต้องมีช่วงการใช้งานและความแม่นยำที่เหมาะสมสำหรับการดำเนินการผลิตและการควบคุม

ข้อ ๔๑ เครื่องชั่งเครื่องวัด เครื่องบันทึก และเครื่องควบคุมต้องสอบเทียบและตรวจสอบในช่วงเวลาที่กำหนดไว้ด้วยวิธีที่เหมาะสมต้องมีการเก็บรักษาบันทึกการทดสอบไว้

ข้อ ๔๒ ท่อที่ติดตั้งไว้ต้องมีการบ่งชี้สิ่งที่อยู่ภายใน และทิศทางการไหลให้ชัดเจน

ข้อ ๔๓ ท่อน้ำกลั่น ท่อน้ำบริสุทธิ์ และท่อน้ำชนิดอื่น ต้องมีการกำจัดเชื้อตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ซึ่งต้องมีรายละเอียดของขีดจำกัดปฏิบัติการสำหรับการปนเปื้อนจุลินทรีย์ และมาตรการที่ต้องทำ

ข้อ ๔๔ เครื่องมือที่ชำรุด ต้องนำออกไปจากบริเวณการดำเนินการผลิตและบริเวณการควบคุมคุณภาพหรืออย่างน้อยต้องติดป้ายให้ชัดเจนว่าชำรุด

หมวด ๔
การดำเนินการด้านเอกสาร

หลักการ

การดำเนินการด้านเอกสารที่ดีเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของระบบประกันคุณภาพ และเป็นกุญแจสำคัญในการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา เอกสารและสื่อประเภทต่าง ๆ ที่ใช้ต้องมีการกำหนดไว้อย่างครบถ้วนในระบบบริหารจัดการคุณภาพของผู้ผลิต อาจอยู่ในรูปแบบที่แตกต่างกัน ซึ่งรวมถึงสิ่งพิมพ์ สื่ออิเล็กทรอนิกส์ หรือภาพถ่าย ระบบเอกสารที่ใช้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อสร้าง ควบคุม ตรวจสอบและบันทึกกิจกรรมทั้งหมด ซึ่งส่งผลโดยตรงหรือทางอ้อมต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาในทุกด้าน ในระบบการบริหารจัดการคุณภาพ นอกจากต้องมีการบันทึกของกระบวนการต่าง ๆ และการประเมินผลของข้อสังเกตใด ๆ แล้ว ต้องมีรายละเอียดของคำแนะนำที่เพียงพอ เพื่อช่วยให้มีความเข้าใจในความต้องการหรือข้อกำหนดให้ตรงกัน และอาจแสดงถึงการดำเนินงานอย่างต่อเนื่องตามความต้องการหรือข้อกำหนดนั้น

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

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

เอกสารจำเป็นที่เกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา (แบ่งตามประเภท)

ข้อมูลแม่บทของสถานที่ผลิตยา : เอกสารที่ให้รายละเอียดของกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการผลิตตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

ประเภทของคำแนะนำ (แนวทางหรือข้อกำหนด) :

ข้อกำหนด : อธิบายรายละเอียดความต้องการที่ผลิตภัณฑ์ วัตถุ หรือวัสดุการบรรจุ ที่ใช้หรือที่ได้รับในระหว่างการผลิตจะต้องปฏิบัติตาม ข้อกำหนดเหล่านี้เป็นพื้นฐานในการประเมินคุณภาพ

สูตรการผลิต คำแนะนำกระบวนการผลิต การบรรจุ และวิธีการทดสอบ : อธิบายรายละเอียดของวัตถุตั้งต้น เครื่องมือ และระบบคอมพิวเตอร์ (ถ้ามี) ที่ใช้ทั้งหมด และให้ระบุถึงวิธีการดำเนินการทั้งหมดของกรรมวิธีการผลิต การบรรจุ การสุ่มตัวอย่าง และการทดสอบ ถ้ามีการควบคุมระหว่างขั้นตอนการผลิต และการใช้เทคโนโลยีการวิเคราะห์ให้ระบุตามความเหมาะสม รวมถึงเกณฑ์การยอมรับ

วิธีการปฏิบัติ : (หรือมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ หรือ SOPs) ให้คำอธิบายวิธีการดำเนินการในแต่ละการปฏิบัติงาน

โปรโตคอล (เกณฑ์วิธี) : ให้คำแนะนำในการปฏิบัติงานและการบันทึกอย่างรอบคอบในแต่ละการปฏิบัติงาน

สัญญาทางเทคนิค : เป็นสัญญาระหว่างผู้ว่าจ้างกับผู้รับจ้างสำหรับการดำเนินกิจกรรมโดยบุคคลภายนอก

ประเภทของบันทึก/รายงาน :

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

ใบรับรองผลการวิเคราะห์ : เป็นผลสรุปของการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ หรือวัตถุวัสดุการบรรจุ พร้อมกับการประเมินความสอดคล้องกับข้อกำหนดที่ระบุไว้หรืออีกทางหนึ่ง การรับรองอาจขึ้นอยู่กับผลการประเมินข้อมูลตามเวลาจริง (real time) ไม่ว่าจะเป็นทั้งหมดหรือบางส่วน (บทสรุปหรือรายงานข้อยกเว้น) ที่มาจากรุ่นผลิตที่เกี่ยวข้องกับเทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ พารามิเตอร์ หรือเมตริกซ์ตามเอกสารทะเบียนตำรับยาที่ได้รับการอนุมัติ

รายงาน : เอกสารที่เกี่ยวกับการดำเนินกิจกรรม โครงการ หรือการสืบสวน พร้อมกับผลการดำเนินการ ข้อสรุป และข้อเสนอแนะ

การจัดทำและการควบคุมเอกสาร

ข้อ ๑ เอกสารทุกประเภทต้องมีการกำหนดไว้อย่างชัดเจนและต้องปฏิบัติตามข้อกำหนด ซึ่งบังคับใช้อย่างเท่าเทียมกันในเอกสารทุกรูปแบบและประเภทของสื่อ กรณีที่ใช้ระบบที่ซับซ้อน ต้องทำความเข้าใจ มีการบันทึก ตรวจสอบความถูกต้อง และมีระบบการควบคุมที่เหมาะสม เอกสารหลายประเภท (คำแนะนำและ/หรือบันทึก) อาจอยู่ในหลายรูปแบบ เช่น มีบางส่วนอยู่ในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์ และส่วนอื่น ๆ เป็นรูปแบบสิ่งพิมพ์ ความสัมพันธ์ และมาตรการการควบคุมของเอกสารต้นแบบ สำเนาอย่างเป็นทางการ การจัดการข้อมูล และการบันทึกต้องมีการกำหนดไว้สำหรับระบบเอกสารที่ใช้สื่อชนิดเดียว และเอกสารที่ใช้สื่อหลายชนิดประกอบกันต้องมีการควบคุมเอกสารอิเล็กทรอนิกส์ที่เหมาะสม เช่น แม่แบบเอกสาร แบบฟอร์ม เอกสารต้นแบบ ที่ต้องมีการควบคุมที่เหมาะสมเพื่อให้มั่นใจในความถูกต้องสมบูรณ์ของบันทึกตลอดระยะเวลาการเก็บรักษา

ข้อ ๒ เอกสารต้องออกแบบจัดทำทบทวน และแจกจ่ายอย่างระมัดระวังมีความถูกต้อง หรือสอดคล้องตรงกับเอกสารในส่วนที่เกี่ยวข้องกับข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ การผลิตและทะเบียนตำรับยาตามความเหมาะสม การเตรียมเอกสารที่ใช้ในการทำงานต้องไม่ให้มีข้อผิดพลาดใด ๆ เกิดขึ้นในกระบวนการทำสำเนาจากเอกสารต้นแบบ

ข้อ ๓ เอกสารที่เกี่ยวกับวิธีปฏิบัติต้องมีการรับรองลงลายมือชื่อและวันที่โดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย เอกสารต้องไม่มีข้อความที่คลุมเครือ เนื้อหาต้องระบุอย่างชัดเจน และต้องกำหนดวันที่มีผลบังคับใช้

ข้อ ๔ เอกสารที่เกี่ยวกับคำแนะนำการปฏิบัติต้องจัดรูปแบบให้เป็นระเบียบและตรวจสอบได้ง่าย ภาษาและและรูปแบบของเอกสารต้องตรงตามวัตถุประสงค์การใช้งาน มาตรฐานวิธีการปฏิบัติ คำแนะนำและวิธีต่าง ๆ ต้องเขียนในลักษณะเป็นข้อบังคับ

ข้อ ๕ เอกสารในระบบบริหารจัดการคุณภาพต้องมีการทบทวนอย่างสม่ำเสมอและเป็นปัจจุบัน เมื่อมีการปรับปรุงเอกสารต้องมีระบบการดำเนินการเพื่อป้องกันไม่ให้มีการนำเอกสารที่ยกเลิกแล้วมาใช้

ข้อ ๖ เอกสารต้องไม่เขียนด้วยลายมือถ้าเอกสารที่ต้องมีการลงบันทึกข้อมูล ต้องเว้นช่องว่างสำหรับการลงบันทึกให้เพียงพอ

ข้อปฏิบัติที่ดีในการดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อ ๗ การลงบันทึกข้อมูลด้วยการเขียนให้ใช้หมึกถาวรเขียนให้ชัดเจนอ่านง่าย

ข้อ ๘ ต้องลงบันทึกให้สมบูรณ์เมื่อปฏิบัติงานแต่ละขั้นตอนเสร็จสิ้นการบันทึกกิจกรรมสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาต้องตรวจสอบกลับได้

ข้อ ๙ การแก้ไขบันทึกต้องลงลายมือชื่อและวันที่กำกับการแก้ไขข้อมูลหลังแก้ไขแล้ว ต้องให้อ่านข้อมูลเดิมได้ ต้องบันทึกเหตุผลการแก้ไขไว้ด้วยตามความเหมาะสม

การเก็บรักษาเอกสาร

ข้อ ๑๐ ต้องระบุไว้อย่างชัดเจนว่า บันทึกใดเป็นบันทึกที่เกี่ยวข้องกับแต่ละกิจกรรมการผลิต รวมทั้งสถานที่ที่เก็บบันทึก และต้องมีระบบการควบคุมความปลอดภัยของเอกสารเพื่อให้มั่นใจว่าบันทึกมีความถูกต้องสมบูรณ์ตลอดช่วงเวลาเก็บรักษาและมีการตรวจสอบความถูกต้อง ตามความเหมาะสม

ข้อ ๑๑ มีข้อกำหนดเฉพาะสำหรับเอกสารที่เกี่ยวกับรุ่นผลิตที่ต้องเก็บรักษาไว้ ๑ ปีหลังวันสิ้นอายุของผลิตภัณฑ์รุ่นผลิตนั้น หรืออย่างน้อย ๕ ปีหลังจากผู้ที่ได้รับมอบหมายรับรองรุ่นผลิตนั้น โดยให้ยึดถือระยะเวลาที่นานกว่า เอกสารที่เกี่ยวกับรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ยาวิจัย ต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย ๕ ปีหลังจากที่การทดลองทางคลินิกล่าสุดที่ใช้ผลิตภัณฑ์ยารุ่นผลิตนั้นได้เสร็จสิ้นหรือสิ้นสุดอย่างเป็นทางการ ข้อกำหนดอื่นที่เกี่ยวกับระยะเวลาการเก็บรักษาเอกสาร อาจมีการกำหนดไว้ในกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับประเภทของผลิตภัณฑ์เฉพาะนั้น เช่น ผลิตภัณฑ์ยาเพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products) และมีการกำหนดระยะเวลาการเก็บรักษาเอกสารบางประเภทนานกว่า

ข้อ ๑๒ ระยะเวลาการเก็บรักษาเอกสารสำหรับเอกสารประเภทอื่น ๆ ให้ขึ้นกับกิจกรรมทางธุรกิจที่เกี่ยวกับเอกสารเหล่านั้น เอกสารสำคัญซึ่งรวมถึงข้อมูลดิบ (เช่น เอกสารที่เกี่ยวข้องกับการตรวจสอบความถูกต้อง หรือความคงตัว) ซึ่งเป็นข้อมูลที่ใช้สนับสนุนทะเบียนตำรับยาจะต้องเก็บรักษาไว้หากทะเบียนตำรับยานั้นยังมีผลบังคับใช้อยู่ อาจพิจารณายกเลิกเอกสารบางอย่าง (เช่น ข้อมูลดิบสำหรับสนับสนุนรายงานการตรวจสอบความถูกต้อง หรือความคงตัว) ถ้าข้อมูลเหล่านั้นถูกแทนที่ด้วยข้อมูลใหม่ทั้งชุด การยกเลิกเอกสารต้องให้เหตุผลและทำเป็นลายลักษณ์อักษร และต้องคำนึงถึงการเก็บรักษาเอกสารที่เกี่ยวกับรุ่นผลิต เช่น ในกรณีของข้อมูลดิบของการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ จะต้องเก็บรักษาข้อมูลไว้เป็นระยะเวลาอย่างน้อยเท่ากับบันทึกของทุกรุ่นผลิตที่ปล่อยผ่านโดยใช้พื้นฐานของการตรวจสอบความถูกต้องนั้น

ข้อต่อไปนี้เป็นตัวอย่างของเอกสารที่จำเป็นบางอย่างในระบบการบริหารจัดการคุณภาพต้องระบุเอกสารที่จำเป็นทุกประเภท ทั้งนี้เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ และความปลอดภัยของผู้ป่วย

ข้อกำหนด

ข้อ ๑๓ ต้องมีข้อกำหนดที่ได้รับการอนุมัติและลงวันที่กำกับไว้สำหรับวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อกำหนดสำหรับวัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุ

ข้อ ๑๔ ข้อกำหนดสำหรับวัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุปฐมภูมิหรือวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วอย่างน้อยต้องประกอบด้วย หรือให้มีเอกสารอ้างอิง (ถ้ามี)

๑๔.๑ ข้อมูลของวัตถุและวัสดุการบรรจุ ประกอบด้วย

(๑) ชื่อที่กำหนดและรหัสอ้างอิง

(๒) เอกสารอ้างอิง เช่น หัวข้อ (โมโนกราฟ) ในตำรายา

(๓) ผู้ส่งมอบ (หมายถึงผู้ขายหรือผู้ให้บริการ) ที่ผ่านการรับรองหรือผู้ผลิตของวัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุตามความเหมาะสม หรือผู้ผลิตของผลิตภัณฑ์

(๔) ตัวอย่างของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว

๑๔.๒ วิธีการสุ่มตัวอย่างและการทดสอบ

๑๔.๓ ข้อกำหนดเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณพร้อมขีดจำกัดการยอมรับ

๑๔.๔ สภาวะการเก็บรักษาและข้อควรระวัง

๑๔.๕ ระยะเวลานานที่สุดของการเก็บรักษาก่อนที่จะมีการตรวจสอบซ้ำ

ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ

ข้อ ๑๕ ต้องจัดทำข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์รอบบรรจุสำหรับขั้นตอนสำคัญ หรือในกรณีที่มีการซื้อเข้ามาหรือส่งออกขายข้อกำหนดนี้ต้องคล้ายคลึงกับข้อกำหนดของวัตถุตั้งต้นหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปตามความเหมาะสม

ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๑๖ ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปอย่างน้อยต้องประกอบด้วยหรือให้มีเอกสารอ้างอิงดังต่อไปนี้

๑๖.๑ ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียน และรหัสอ้างอิง (ถ้ามี)

๑๖.๒ สูตรตำรับ

๑๖.๓ ข้อมูลลักษณะรูปแบบของเภสัชภัณฑ์และรายละเอียดของภาชนะหีบห่อ

๑๖.๔ วิธีการสุ่มตัวอย่างและการทดสอบ

๑๖.๕ ข้อกำหนดเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณ พร้อมด้วยขีดจำกัดการยอมรับ

๑๖.๖ สภาวะการเก็บรักษา และข้อควรระวังพิเศษ (ถ้ามี)

๑๖.๗ อายุการใช้

สูตรการผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิต

สูตรการผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิต ต้องจัดทำสำหรับแต่ละผลิตภัณฑ์ และแต่ละขนาดของรุ่นที่จะทำการผลิต เป็นเอกสารที่ต้องมีการอนุมัติอย่างเป็นทางการ เอกสารเหล่านี้มักรวมเป็นเอกสารชุดเดียวกัน

ข้อ ๑๗ สูตรการผลิต อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๑๗.๑ ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา และรหัสอ้างอิงของผลิตภัณฑ์ที่มีความสัมพันธ์กับข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์นี้

๑๗.๒ รูปแบบและลักษณะเภสัชภัณฑ์ ความแรงของผลิตภัณฑ์ และขนาดของรุ่นผลิต

๑๗.๓ รายการของวัตถุตั้งต้นทุกชนิดที่ใช้ พร้อมทั้งปริมาณของแต่ละชนิด เขียนโดยใช้ชื่อที่กำหนดและรหัสอ้างอิงที่เฉพาะของวัตถุตั้งต้นนั้น และต้องระบุด้วยว่าสารใดบ้างที่อาจหายไประหว่างกระบวนการผลิต

๑๗.๔ กำหนดผลผลิตที่คาดว่าจะได้พร้อมกับขีดจำกัดการยอมรับ และผลผลิตระหว่างการผลิต (ถ้ามี)

ข้อ ๑๘ คำแนะนำกระบวนการผลิต อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๑๘.๑ ระบุสถานที่ของกระบวนการผลิตและเครื่องมือหลักที่ใช้ในการผลิต

๑๘.๒ วิธีการหรืออ้างอิงวิธีการที่ใช้สำหรับการเตรียมเครื่องมือที่สำคัญ เช่น การทำความสะอาด การประกอบอุปกรณ์การสอบเทียบการทำให้ปราศจากเชื้อ

๑๘.๓ การตรวจสอบว่าเครื่องมือและสถานที่ผลิตปราศจากผลิตภัณฑ์ เอกสาร และวัตถุจากการผลิตครั้งก่อนหน้านี้ และที่ไม่ต้องใช้ในการวางแผนกระบวนการผลิตครั้งนี้และเครื่องมือสะอาดเหมาะสมกับการใช้งาน

๑๘.๔ รายละเอียดขั้นตอนกระบวนการผลิตเช่น การตรวจสอบวัตถุ การเตรียมขั้นต้น ลำดับการเติมวัตถุพารามิเตอร์ของกระบวนการวิกฤต (เช่น เวลา อุณหภูมิ)

๑๘.๕ การควบคุมระหว่างกระบวนการ พร้อมทั้งขีดจำกัดที่กำหนด

๑๘.๖ ข้อกำหนดการจัดเก็บผลิตภัณฑ์รอบรรจุ รวมถึงภาชนะ ฉลาก และสภาวะพิเศษของการเก็บรักษา (ถ้ามี)

๑๘.๗ ข้อควรระวังพิเศษ

คำแนะนำการบรรจุ

ข้อ ๑๙ ต้องมีคำแนะนำการบรรจุสำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดในเรื่องของขนาด และประเภทภาชนะบรรจุที่รับการอนุมัติแล้ว ต้องประกอบด้วยหรือมีเอกสารอ้างอิงดังต่อไปนี้

๑๙.๑ ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยารวมถึงรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์รอบรรจุและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

๑๙.๒ รูปแบบและลักษณะเภสัชภัณฑ์ และความแรง(ถ้ามี)

๑๙.๓ ขนาดบรรจุแสดงเป็นจำนวน น้ำหนัก หรือปริมาตรของผลิตภัณฑ์ในภาชนะบรรจุสุดท้าย

๑๙.๔ รายการของวัสดุการบรรจุทั้งหมดที่ต้องการสำหรับขนาดของรุ่นผลิต รวมทั้งปริมาณ ขนาด และประเภท พร้อมทั้งรหัสหรือหมายเลขอ้างอิงที่มีความสัมพันธ์กับข้อกำหนดของวัสดุการบรรจุแต่ละชนิด

๑๙.๕ ตัวอย่างหรือสำเนาของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว และตัวอย่างที่ระบุตำแหน่งของการพิมพ์หมายเลขรุ่นและวันสิ้นอายุ

๑๙.๖ การตรวจสอบเครื่องมือและสถานที่ทำงานว่าต้องปราศจากผลิตภัณฑ์ เอกสาร หรือวัตถุหรือวัสดุการบรรจุจากการทำงานครั้งก่อนหน้านี้ และที่ไม่ต้องใช้ในขั้นตอนของการบรรจุครั้งนี้ (line clearance) และเครื่องมือต้องสะอาดเหมาะสมกับการใช้งาน

๑๙.๗ สถานที่และเครื่องมือก่อนเริ่มการปฏิบัติงานต้องตรวจสอบอย่างระมัดระวังเป็นพิเศษว่าปราศจากสิ่งตกค้างหรือหลงเหลือจากการผลิตครั้งก่อน

๑๙.๘ การอธิบายวิธีการบรรจุรวมถึงขั้นตอนการดำเนินการย่อยที่มีนัยสำคัญและเครื่องมือที่จะนำมาใช้

๑๙.๙ รายละเอียดของการควบคุมระหว่างการบรรจุ พร้อมทั้งคำแนะนำสำหรับการสุ่มตัวอย่างและขีดจำกัดที่ยอมรับ

บันทึกกระบวนการผลิต

ข้อ ๒๐ บันทึกกระบวนการผลิตต้องเก็บรักษาไว้สำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นที่ทำการผลิตซึ่งต้องมีข้อมูลที่เกี่ยวข้องตามสูตรตำรับและคำแนะนำกระบวนการผลิตที่ได้การรับอนุมัติครั้งล่าสุด และต้องประกอบด้วยข้อมูลดังต่อไปนี้

๒๐.๑ ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาและรุ่นผลิต

๒๐.๒ วันและเวลา นับตั้งแต่เริ่มต้นการผลิต ขั้นตอนที่สำคัญระหว่างการผลิต จนกระทั่งการผลิตเสร็จสิ้นสมบูรณ์

๒๐.๓ ลายมือชื่อของผู้ปฏิบัติงานในแต่ละขั้นตอนสำคัญของกระบวนการผลิต และมีลายมือชื่อของผู้ตรวจสอบขั้นตอนเหล่านี้ตามความเหมาะสม

๒๐.๔ หมายเลขรุ่นหรือหมายเลขควบคุมการวิเคราะห์และปริมาณของวัตถุตั้งต้นแต่ละชนิดที่ชั่งจริง รวมถึงหมายเลขรุ่นและปริมาณของวัตถุตั้งต้นที่นำกลับมาใช้ใหม่หรือนำมาผ่านกระบวนการใหม่ที่ผสมเข้าไปด้วย

๒๐.๕ กระบวนการผลิตใด ๆ ที่เกี่ยวข้อง และเครื่องมือหลักที่ใช้

๒๐.๖ บันทึกของการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตและลายมือชื่อของผู้ปฏิบัติ และผลการควบคุมที่ได้

๒๐.๗ ปริมาณผลผลิตที่ได้ในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการผลิต

๒๐.๘ บันทึกปัญหาที่เกิดขึ้นพร้อมทั้งรายละเอียด และลายมือชื่อผู้อนุมัติความเบี่ยงเบนไปจากสูตรการผลิต และคำแนะนำกระบวนการผลิตในกรณีที่ยอมรับได้

๒๐.๙ อนุมัติโดยผู้รับผิดชอบในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการผลิต

หมายเหตุ : ในกรณีที่กระบวนการที่ถูกตรวจสอบความถูกต้องแล้วถูกตรวจติดตามและควบคุมอย่างต่อเนื่อง รายงานที่ออกโดยอัตโนมัติอาจถูกจำกัดให้มีเฉพาะรายงานบทสรุปการปฏิบัติตามข้อกำหนด และข้อยกเว้นหรือการไม่ผ่านข้อกำหนด (out-of-specification)

บันทึกรุ่นการบรรจุ

ข้อ ๒๑ ต้องเก็บรักษาบันทึกรุ่นการบรรจุของผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นหรือบางส่วนของรุ่นในกรณีที่มีการบรรจุไม่ต่อเนื่องกันตามคำแนะนำการบรรจุที่เกี่ยวข้อง

บันทึกรุ่นการบรรจุของผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นต้องประกอบด้วยข้อมูลดังต่อไปนี้

๒๑.๑ ชื่อผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาและรุ่นผลิต

๒๑.๒ วันและเวลาของการบรรจุ

๒๑.๓ ลายมือชื่อของผู้ปฏิบัติงานในแต่ละขั้นตอนสำคัญของการดำเนินการบรรจุ และมีลายมือชื่อของผู้ตรวจสอบขั้นตอนเหล่านี้ตามความเหมาะสม

๒๑.๔ บันทึกการตรวจสอบเอกลักษณ์และความถูกต้องตรงกันกับคำแนะนำการบรรจุ รวมถึงผลของการควบคุมระหว่างการบรรจุ

๒๑.๕ รายละเอียดของวิธีการบรรจุ เครื่องมือ และสายการบรรจุที่ใช้

๒๑.๖ ตัวอย่างของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ซึ่งระบุหมายเลขรุ่น วันสิ้นอายุ และอื่น ๆ ที่พิมพ์เพิ่มเติม

๒๑.๗ บันทึกปัญหาที่เกิดขึ้นพร้อมทั้งรายละเอียด และลายมือชื่อผู้อนุมัติความเบี่ยงเบนไปจากคำแนะนำการบรรจุ

๒๑.๘ ปริมาณและหมายเลขอ้างอิง หรือการบ่งชี้ของวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วทุกชนิดและผลิตภัณฑ์รอบรรจุที่รับมาใช้ไปทำลายหรือส่งคืนคลัง เพื่อการตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณทั้งหมดกับปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่บรรจุได้ในกรณีที่ใช้ระบบอิเล็กทรอนิกส์ที่สมบูรณ์น่าเชื่อถือในการควบคุมการบรรจุอาจมีเหตุผลที่ไม่ต้องมีข้อมูลเหล่านี้

๒๑.๙ อนุมัติโดยผู้รับผิดชอบในการบรรจุ

วิธีการปฏิบัติและบันทึก

การรับ

ข้อ ๒๒ ต้องมีวิธีการปฏิบัติและบันทึกอย่างเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการรับแต่ละครั้งของวัตถุตั้งต้น (รวมถึงผลิตภัณฑ์รอบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป) วัสดุการบรรจุปฐมภูมิวัสดุการบรรจุทุติยภูมิ และวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว

ข้อ ๒๓ บันทึกการรับอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๒๓.๑ ชื่อของวัตถุ วัสดุการบรรจุในใบส่งของ และบนภาชนะบรรจุ

๒๓.๒ ชื่อที่กำหนด และ/หรือรหัสของวัตถุวัสดุการบรรจุ (ถ้าแตกต่างจากข้อ๒๓.๑)

๒๓.๓ วันที่รับ

๒๓.๔ ชื่อผู้ส่งมอบ และชื่อของผู้ผลิต

๒๓.๕ หมายเลขรุ่นผลิตของผู้ผลิต หรือหมายเลขอ้างอิง

๒๓.๖ ปริมาณทั้งหมด และจำนวนของภาชนะบรรจุที่รับ

๒๓.๗ หมายเลขรุ่นที่กำหนดหลังจากการรับ

๒๓.๘ ข้อสังเกตที่เกี่ยวข้อง

ข้อ ๒๔ ต้องมีวิธีการปฏิบัติอย่างเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการติดฉลาก การกักกัน และการจัดเก็บวัตถุตั้งต้นวัสดุการบรรจุและวัตถุอื่นตามความเหมาะสม

การสุ่มตัวอย่าง

ข้อ ๒๕ ต้องมีวิธีการปฏิบัติอย่างเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการสุ่มตัวอย่าง ซึ่งประกอบด้วยวิธีการสุ่มตัวอย่าง และอุปกรณ์ที่ใช้ ปริมาณตัวอย่างที่เก็บ และข้อควรระวังที่ต้องสังเกตเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนหรือการเสื่อมคุณภาพของวัตถุและวัสดุการบรรจุ

การทดสอบ

ข้อ ๒๖ ต้องมีวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการทดสอบวัตถุ วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์ในแต่ละขั้นตอนของการผลิต ซึ่งอธิบายถึงวิธีการและเครื่องมือที่ใช้รวมทั้งต้องบันทึกผลการทดสอบ

อื่น ๆ

ข้อ ๒๗ ต้องมีวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรในการปล่อยผ่านและไม่ผ่านสำหรับวัตถุและวัสดุการบรรจุ รวมถึงผลิตภัณฑ์โดยเฉพาะการออกเอกสารการจำหน่ายผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องออกโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายให้ทำหน้าที่นี้ บันทึกทั้งหมดต้องเก็บรักษาเพื่อให้ผู้ที่ได้รับมอบหมายเรียกใช้ได้ ต้องจัดให้มีระบบแสดงผล เมื่อพบข้อสังเกตที่ผิดปกติและการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ในข้อมูลที่สำคัญ

ข้อ ๒๘ ต้องเก็บรักษาบันทึกของการจำหน่ายผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นเพื่อเป็นข้อมูลในกรณีมีเหตุจำเป็นที่ต้องเรียกคืนผลิตภัณฑ์รุ่นนั้น

ข้อ ๒๙ ต้องมีนโยบาย วิธีการปฏิบัติ โปรโตคอล (เกณฑ์วิธี) รายงาน และบันทึกการดำเนินการที่เกี่ยวข้อง หรือข้อสรุปที่ได้อย่างเป็นลายลักษณ์อักษรตามความเหมาะสม ดังตัวอย่างต่อไปนี้

๒๙.๑ การตรวจสอบความถูกต้องและการตรวจรับรองของกระบวนการ เครื่องมือ และระบบ

๒๙.๒ การประกอบเครื่องมือและการสอบเทียบ

๒๙.๓ การถ่ายทอดเทคโนโลยี

๒๙.๔ การบำรุงรักษาการทำความสะอาดและสุขอนามัย

๒๙.๕ เรื่องเกี่ยวกับบุคลากรซึ่งรวมถึงบัญชีลายมือชื่อ การฝึกอบรมที่เกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาและเรื่องทางเทคนิคการแต่งกาย สุขอนามัย และการตรวจสอบประสิทธิผลของการฝึกอบรม

๒๙.๖ การตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

๒๙.๗ การควบคุมสัตว์และแมลง

๒๙.๘ ข้อร้องเรียน

๒๙.๙ การเรียกคืนผลิตภัณฑ์

๒๙.๑๐ การคืนผลิตภัณฑ์

๒๙.๑๑ การควบคุมการเปลี่ยนแปลง

๒๙.๑๒ การสืบสวนเมื่อพบความเบี่ยงเบน และผลที่ไม่สอดคล้องกัน

๒๙.๑๓ การตรวจสอบภายในด้านคุณภาพ หรือการตรวจประเมินการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

๒๙.๑๔ สรุปบันทึกต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง (เช่น การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์)

๒๙.๑๕ การตรวจประเมินผู้ผลิต/ผู้จัดจำหน่าย

ข้อ ๓๐ ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่ชัดเจนเกี่ยวกับการใช้เครื่องมือหลักของการผลิตและการทดสอบ

ข้อ ๓๑ ต้องจัดให้มีและเก็บรักษาสมุดบันทึกสำหรับเครื่องมือหลัก หรือเครื่องมือสำคัญที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์ การผลิต และพื้นที่ที่ใช้ทำงาน สมุดบันทึกต้องบันทึกโดยเรียงตามลำดับการใช้ตามความเหมาะสม การใช้งานใด ๆ ของพื้นที่เครื่องมือหรือวิธีทำการสอบเทียบการบำรุงรักษาการทำความสะอาดหรือการซ่อมแซมต้องมีการบันทึกลงลายมือชื่อผู้ปฏิบัติงานและวันที่กำกับ

ข้อ ๓๒ รายการของเอกสารในระบบการบริหารจัดการคุณภาพต้องเก็บรักษาไว้

หมวด ๕
การดำเนินการผลิต

หลักการ

การดำเนินการผลิตต้องทำตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้อย่างชัดเจน และต้องถูกต้องตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพตามที่กำหนดและเป็นไปตามทะเบียนตำรับยา

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๑ การดำเนินการผลิตต้องปฏิบัติและควบคุมโดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถ

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

ข้อ ๓ วัตถุและวัสดุการบรรจุที่รับเข้ามาทุกครั้งต้องตรวจสอบให้แน่ใจว่าถูกต้องตรงกับที่สั่งซื้อ ภาชนะบรรจุต้องทำความสะอาดและมีฉลากที่มีข้อมูลตามที่กำหนด

ข้อ ๔ ภาชนะบรรจุที่เสียหายและมีปัญหาอื่น ๆ ซึ่งอาจเกิดผลที่ไม่ต้องการต่อคุณภาพของวัตถุวัสดุการบรรจุ ต้องสืบสวน บันทึก และรายงานให้ฝ่ายควบคุมคุณภาพทราบ

ข้อ ๕ วัตถุวัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่รับเข้ามา ต้องกักกันไว้ทันทีหลังจากรับหรือผลิตเสร็จ จนกว่าจะมีการปล่อยผ่านให้นำไปใช้หรือจำหน่ายได้

ข้อ ๖ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต(Intermediates)และผลิตภัณฑ์รอบรรจุ (Bulk products)ที่ซื้อมา ต้องมีการจัดการในการรับเข้ามาเช่นเดียวกับวัตถุตั้งต้น

ข้อ ๗ วัตถุวัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ทุกชนิด ต้องเก็บรักษาในสภาวะที่เหมาะสมตามที่ผู้ผลิตกำหนด และเก็บให้เป็นระเบียบ จัดแยกแต่ละรุ่น และสะดวกต่อการหมุนเวียนไปใช้

ข้อ ๘ ต้องทำการตรวจสอบผลผลิตและตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณเมื่อจำเป็น เพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีความแตกต่างเกินกว่าขีดจำกัดที่ยอมรับ

ข้อ ๙ ต้องไม่ทำการผลิตผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันในห้องเดียวกันในเวลาเดียวกันหรือผลิตต่อเนื่องกัน นอกจากว่าไม่มีความเสี่ยงของการปะปนหรือการปนเปื้อนข้าม

ข้อ ๑๐ ในทุกขั้นตอนของกระบวนการ ต้องมีการป้องกันผลิตภัณฑ์และวัตถุจากการปนเปื้อนจุลินทรีย์และสิ่งปนเปื้อนอื่น

ข้อ ๑๑ ในการทำงานกับวัตถุหรือผลิตภัณฑ์ชนิดแห้ง ต้องระวังเป็นพิเศษเพื่อป้องกันการเกิดและการฟุ้งกระจายของฝุ่น โดยเฉพาะวัตถุตั้งต้นที่ออกฤทธิ์แรงหรือทำให้เกิดการแพ้

ข้อ ๑๒ ตลอดเวลาระหว่างกระบวนการผลิต วัตถุทั้งหมด ภาชนะที่บรรจุผลิตภัณฑ์ในขั้นตอนต่าง ๆ เครื่องมือหลัก และห้องผลิตต้องติดฉลากหรือมีป้ายบ่งชี้ของผลิตภัณฑ์หรือวัตถุที่กำลังอยู่ในกระบวนการต้องระบุความแรง หมายเลขรุ่น และขั้นตอนของการดำเนินการผลิตด้วย

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

ข้อ ๑๔ ต้องมีการตรวจสอบเพื่อให้แน่ใจว่าท่อและชิ้นส่วนอื่นของเครื่องมือที่ใช้สำหรับการส่งลำเลียงผลิตภัณฑ์จากบริเวณหนึ่งไปยังอีกบริเวณหนึ่ง มีการเชื่อมต่อในลักษณะที่ถูกต้อง

ข้อ ๑๕ ต้องหลีกเลี่ยงความเบี่ยงเบนจากคำแนะนำหรือวิธีการปฏิบัติ ถ้ามีความเบี่ยงเบนเกิดขึ้นต้องรับรองเป็นลายลักษณ์อักษรโดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถ พร้อมทั้งการมีส่วนร่วมของฝ่ายควบคุมคุณภาพตามความเหมาะสม

ข้อ ๑๖ การเข้าไปในบริเวณการดำเนินการผลิต ต้องจำกัดเฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมาย

ข้อ ๑๗ ให้หลีกเลี่ยงการดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่ยาในบริเวณเดียวกันกับที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา และไม่ใช้เครื่องมือที่ใช้สำหรับการดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

การป้องกันการปนเปื้อนข้ามในการดำเนินการผลิต

ข้อ ๑๘ ต้องหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนวัตถุตั้งต้นหรือการปนเปื้อนผลิตภัณฑ์จากวัตถุหรือจากผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น ความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้ามโดยไม่ตั้งใจเกิดขึ้นจากการไม่มีการควบคุมการปล่อยฝุ่น ก๊าซ ไอ สเปรย์ หรือจุลินทรีย์จากวัตถุและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต จากสิ่งที่ตกค้างบนเครื่องมือ และเสื้อผ้าของผู้ปฏิบัติงานความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้าม มีความสำคัญแปรผันตามประเภทของสิ่งปนเปื้อนและของผลิตภัณฑ์ที่เกิดการปนเปื้อนสิ่งปนเปื้อนที่มีอันตรายมากคือสารที่ทำให้เกิดการแพ้สูง ผลิตภัณฑ์ชีวภาพที่มีจุลินทรีย์ที่มีชีวิต ฮอร์โมนบางชนิด สารที่เป็นพิษต่อเซลล์ และวัตถุที่ออกฤทธิ์แรงผลิตภัณฑ์ที่มีอันตรายมากที่สุดเมื่อมีการปนเปื้อน คือ ยาฉีด ยาใช้ในปริมาณมากต่อครั้ง หรือยาที่ใช้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน

ข้อ ๑๙ ต้องหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้ามโดยเทคนิคที่เหมาะสม หรือมีมาตรการในการจัดการเช่น

๑๙.๑ ดำเนินการผลิตในบริเวณแยกต่างหาก ซึ่งเป็นข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์พวกเพนิซิลลิน วัคซีนที่มีชีวิต ผลิตภัณฑ์แบคทีเรียที่มีชีวิต และผลิตภัณฑ์ชีววัตถุบางชนิด หรือทำการผลิตโดยการแยกเวลาผลิต หลังจากนั้นให้ทำความสะอาดอย่างเหมาะสม

๑๙.๒ จัดให้มีแอร์ล็อค และการกำจัดอากาศตามความเหมาะสม

๑๙.๓ ให้มีการกรองอากาศที่หมุนเวียนหรืออากาศที่นำกลับเข้ามาใหม่เพื่อลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนจากอากาศ

๑๙.๔ เก็บเครื่องแต่งกายสำหรับใช้ปฏิบัติงานไว้ภายในบริเวณที่ทำการผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงเป็นพิเศษที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนข้าม

๑๙.๕ ใช้วิธีการทำความสะอาดและการกำจัดสิ่งปนเปื้อนที่มีประสิทธิผล เนื่องจากการทำความสะอาดเครื่องมือที่ไม่มีประสิทธิผลมักเป็นแหล่งเกิดการปนเปื้อนข้าม

๑๙.๖ ใช้ “ระบบปิด” ในการดำเนินการผลิต

๑๙.๗ มีการทดสอบสารตกค้างและใช้ฉลากแสดงสถานะสะอาดติดที่เครื่องมือที่ผ่านการทำความสะอาดแล้ว

ข้อ ๒๐ ต้องมีการตรวจสอบมาตรการและประสิทธิผลในการป้องกันการปนเปื้อนข้ามเป็นระยะตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้

การตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๒๑ การศึกษาการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องปฏิบัติให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ รวมทั้งต้องมีการบันทึกและสรุปผลการศึกษา

ข้อ ๒๒ เมื่อมีสูตรการผลิตหรือวิธีการผลิตใหม่ต้องมีขั้นตอนที่แสดงให้เห็นว่ากระบวนการที่ทำเป็นประจำมีความเหมาะสม รวมถึงต้องแสดงให้เห็นว่ากระบวนการที่กำหนด การใช้วัตถุและเครื่องมือตามที่ระบุจะให้ผลผลิตของผลิตภัณฑ์ที่มีความสม่ำเสมอและมีคุณภาพตามที่ต้องการ

ข้อ ๒๓ ในกรณีมีการเปลี่ยนแปลงแก้ไขที่สำคัญในกระบวนการผลิต รวมถึงการเปลี่ยนแปลงเครื่องมือ วัตถุซึ่งอาจมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ และ/หรือกระบวนการผลิตที่ทำซ้ำได้เหมือนเดิม ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๒๔ ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำของกระบวนการและวิธีการปฏิบัติเป็นระยะ เพื่อให้แน่ใจว่ายังคงมีความสามารถทำให้ได้ผลตามที่ต้องการ

วัตถุตั้งต้น (Starting Materials)

ข้อ ๒๕ การจัดซื้อวัตถุตั้งต้นเป็นการดำเนินการที่สำคัญต้องมีผู้ปฏิบัติงานที่มีความรู้โดยเฉพาะและมีรายละเอียดของผู้ส่งมอบ

ข้อ ๒๖ ต้องจัดซื้อวัตถุตั้งต้นจากผู้ส่งมอบที่ผ่านการรับรองและมีรายชื่ออยู่ในข้อกำหนดของวัตถุตั้งต้นชนิดนั้นซึ่งจัดทำโดยผู้ผลิตยาและต้องมีการพิจารณาร่วมกับผู้ส่งมอบเท่านั้น และต้องซื้อโดยตรงจากผู้ผลิตวัตถุตั้งต้นการผลิตและการควบคุมวัตถุตั้งต้นที่มีข้อสงสัยให้มีการพิจารณาร่วมกันระหว่างผู้ผลิตยาและผู้ส่งมอบ ประกอบด้วยข้อกำหนดสำหรับการจัดการ การติดฉลากและการบรรจุที่กำหนดรวมถึงวิธีการปฏิบัติสำหรับการจัดการกับข้อร้องเรียนและการไม่ยอมรับวัตถุตั้งต้น

ข้อ ๒๗ การส่งมอบทุกครั้งต้องตรวจสอบความสมบูรณ์และการปิดผนึกของภาชนะบรรจุ รวมทั้งตรวจสอบความถูกต้องตรงกันระหว่างใบส่งของกับฉลากของผู้ส่งมอบ

ข้อ ๒๘ การส่งมอบวัตถุตั้งต้นแต่ละครั้งหากวัตถุตั้งต้นชนิดเดียวกันมีหลายรุ่นผลิต ต้องแยกการสุ่มตัวอย่าง การทดสอบและการปล่อยผ่านของแต่ละรุ่น

ข้อ ๒๙ วัตถุตั้งต้นที่จัดเก็บในบริเวณจัดเก็บต้องมีการติดฉลากที่เหมาะสม (ดูหมวด ๕ ข้อ ๑๓) ฉลากต้องมีข้อมูลอย่างน้อยดังต่อไปนี้

๒๙.๑ ชื่อที่กำหนดและรหัสอ้างอิง (ถ้ามี)

๒๙.๒ หมายเลขรุ่นที่กำหนดเมื่อมีการรับ

๒๙.๓ สถานะของวัตถุตั้งต้นเช่น กักกัน รอการทดสอบ ปล่อยผ่าน ไม่ผ่าน

๒๙.๔ วันสิ้นอายุ หรือวันครบกำหนดการทดสอบซ้ำ

ถ้าใช้ระบบที่ควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ในการจัดเก็บวัตถุตั้งต้นข้อมูลทั้งหมดไม่จำเป็นต้องอยู่ในรูปของฉลาก

ข้อ ๓๐ ต้องมีวิธีการปฏิบัติหรือมาตรการที่เหมาะสมเพื่อให้มั่นใจในเอกลักษณ์ของวัตถุตั้งต้นที่อยู่ในแต่ละภาชนะ รวมถึงต้องมีการบ่งชี้ภาชนะวัตถุตั้งต้นที่ถูกสุ่มตัวอย่าง

ข้อ ๓๑ วัตถุตั้งต้นที่มีการปล่อยผ่านโดยฝ่ายควบคุมคุณภาพและยังอยู่ภายในอายุการใช้เท่านั้นจึงจะนำไปใช้ได้

ข้อ ๓๒ วัตถุตั้งต้นต้องจ่ายโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น และปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้เพื่อให้แน่ใจว่าจ่ายวัตถุตั้งต้นที่ถูกต้อง มีการชั่งหรือตวงอย่างแม่นยำ บรรจุในภาชนะที่สะอาด และติดฉลากถูกต้อง

ข้อ ๓๓ ต้องมีการตรวจสอบชนิด และน้ำหนัก หรือปริมาตรของวัตถุตั้งต้นที่จ่ายโดยให้มีบุคคลที่สองทำการตรวจสอบซ้ำ และมีการบันทึกผล

ข้อ ๓๔ วัตถุตั้งต้นที่จ่ายสำหรับการผลิตแต่ละรุ่นต้องเก็บรวมไว้ด้วยกันและติดฉลากให้ชัดเจน

การดำเนินการกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิตและผลิตภัณฑ์รอบรรจุ

ข้อ ๓๕ ก่อนที่จะเริ่มดำเนินการกระบวนการผลิตต้องแน่ใจว่าบริเวณที่ทำงานและเครื่องมือมีความสะอาด ปราศจากวัตถุตั้งต้น ผลิตภัณฑ์ ผลิตภัณฑ์ตกค้างหรือเอกสารที่ไม่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการกระบวนการผลิตครั้งนี้หลงเหลืออยู่

ข้อ ๓๖ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์รอบรรจุต้องเก็บภายใต้สภาวะที่เหมาะสม

ข้อ ๓๗ กระบวนการวิกฤตต้องตรวจสอบความถูกต้องตามที่กำหนดในภาคผนวก ๑๔ การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๓๘ ต้องทำการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต และการควบคุมสภาวะแวดล้อมการผลิต รวมถึงมีการบันทึก

ข้อ ๓๙ ผลผลิตที่ได้ถ้ามีความเบี่ยงเบนอย่างมีนัยสำคัญจากที่กำหนดไว้ ต้องมีการบันทึกและสืบสวนหาสาเหตุ

วัสดุการบรรจุ

ข้อ ๔๐ การจัดซื้อ การจัดการ และการควบคุมวัสดุการบรรจุปฐมภูมิและวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วต้องปฏิบัติเช่นเดียวกับวัตถุตั้งต้น

ข้อ ๔๑ วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ต้องเก็บรักษาไว้ในสภาวะที่ปลอดภัยเพียงพอ เช่น ห้ามผู้ที่ไม่เกี่ยวข้องเข้าถึง ฉลากชนิดที่ตัดเสร็จเรียบร้อยแล้ว หรือวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วที่แยกเป็นชิ้น ต้องเก็บและขนย้ายในภาชนะปิดแยกกันเพื่อหลีกเลี่ยงการปะปน วัสดุการบรรจุที่จะนำไปใช้ต้องได้รับการอนุมัติจ่ายโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น และปฏิบัติตามเอกสารวิธีการปฏิบัติที่รับรองแล้ว

ข้อ ๔๒ วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วและวัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ส่งมอบทุกครั้งหรือทุกรุ่น ต้องให้หมายเลขอ้างอิงเฉพาะหรือเครื่องหมายบ่งชี้เฉพาะ

ข้อ ๔๓ วัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ล้าสมัยหรือเป็นรุ่นเก่าที่เลิกใช้งานแล้ว หรือวัสดุการบรรจุที่เหลือจากการใช้งานซึ่งพิมพ์หมายเลขรุ่นผลิตแล้ว ต้องนำไปทำลายและมีบันทึกการทำลาย

การดำเนินการบรรจุ

ข้อ ๔๔ ในการจัดกำหนดการสำหรับดำเนินการบรรจุ ต้องลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้าม การปะปน หรือการสลับกัน โดยต้องไม่ทำการบรรจุผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันในสถานที่ใกล้ชิดกัน นอกจากมีการแยกทางกายภาพตามความเหมาะสม เช่น มีผนังกั้นเป็นสัดส่วน

ข้อ ๔๕ ก่อนเริ่มดำเนินการบรรจุหีบห่อต้องจัดให้บริเวณที่ทำงาน สายการบรรจุ เครื่องพิมพ์ และอุปกรณ์อื่นมีความสะอาดและปราศจากผลิตภัณฑ์อื่นใด วัสดุการบรรจุ หรือเอกสารของการบรรจุครั้งก่อนหลงเหลืออยู่ โดยต้องทำการตรวจสอบตามรายการตรวจสอบที่เหมาะสม

ข้อ ๔๖ ต้องแสดงชื่อและหมายเลขรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ที่กำลังบรรจุในแต่ละตำแหน่งหรือสายการบรรจุ

ข้อ ๔๗ ต้องตรวจสอบผลิตภัณฑ์และวัสดุการบรรจุทุกชนิดที่จะใช้ เมื่อมีการส่งมายังแผนกบรรจุว่ามีปริมาณ เอกลักษณ์ และความถูกต้องตรงกับคำแนะนำการบรรจุ

ข้อ ๔๘ ภาชนะบรรจุก่อนการบรรจุต้องสะอาด และกำจัดสิ่งปนเปื้อน เช่น เศษแก้ว เศษโลหะ

ข้อ ๔๙ เมื่อบรรจุใส่ภาชนะและปิดผนึกแล้ว ต้องทำการติดฉลากให้เร็วที่สุด ถ้าไม่สามารถทำได้ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่เหมาะสมเพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีการปะปนหรือการติดฉลากผิด

ข้อ ๕๐ ต้องทำการตรวจสอบและบันทึกความถูกต้องของการพิมพ์ เช่น รุ่นผลิต วันสิ้นอายุไม่ว่าจะทำการพิมพ์แยกกันหรือพิมพ์ในระหว่างบรรจุ ในกรณีที่เป็นการพิมพ์ด้วยมือต้องตรวจสอบซ้ำเป็นระยะ

ข้อ ๕๑ กรณีที่ใช้ฉลากที่ตัดเสร็จเรียบร้อยแล้วและมีการพิมพ์นอกสายการบรรจุ ต้องป้องกันมิให้มีการปะปนกัน หากเป็นไปได้ให้ใช้ฉลากชนิดม้วน

ข้อ ๕๒ ต้องมีการตรวจสอบเพื่อให้แน่ใจว่าเครื่องอิเล็กทรอนิกส์สำหรับอ่านรหัส เครื่องนับฉลาก หรืออุปกรณ์คล้ายกันมีการทำงานอย่างถูกต้อง

ข้อ ๕๓ ข้อมูลที่พิมพ์หรือประทับนูนบนวัสดุการบรรจุ ต้องเห็นชัดเจนและทนทานไม่ลบเลือน

ข้อ ๕๔ การควบคุมผลิตภัณฑ์แบบออนไลน์ระหว่างการบรรจุ ต้องมีการตรวจสอบดังต่อไปนี้

๕๔.๑ ลักษณะทั่วไปของภาชนะบรรจุ

๕๔.๒ ความสมบูรณ์ของภาชนะบรรจุ

๕๔.๓ ความถูกต้องของผลิตภัณฑ์และวัสดุการบรรจุที่ใช้

๕๔.๔ ความถูกต้องของการพิมพ์

๕๔.๕ ความถูกต้องในการทำงานของอุปกรณ์ตรวจติดตามที่สายการบรรจุ

ตัวอย่างที่นำออกไปจากสายการบรรจุ ต้องไม่นำกลับคืนมาใช้อีก

ข้อ ๕๕ ผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ที่ไม่ปกติ สามารถนำกลับคืนมาในกระบวนการได้หลังจากมีการตรวจสอบเป็นพิเศษ สืบสวน และผ่านการรับรองจากผู้ที่ได้รับมอบหมายแล้วเท่านั้น และต้องเก็บบันทึกรายละเอียดในการดำเนินการ

ข้อ ๕๖ การตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณผลิตภัณฑ์รอบบรรจุและวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว กับจำนวนผลิตภัณฑ์ที่บรรจุได้ ถ้าพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญหรือผิดปกติ ต้องสืบสวนสาเหตุและได้เหตุผลที่น่าพอใจก่อนจึงปล่อยผ่านได้

ข้อ ๕๗ หลังจากดำเนินการบรรจุเสร็จเรียบร้อยแล้ว วัสดุการบรรจุที่มีการพิมพ์หมายเลขรุ่นผลิตแล้วต้องนำไปทำลายและบันทึกการทำลาย ถ้ายังไม่มีการพิมพ์ให้ส่งกลับคืนคลังโดยทำตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้

ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๕๘ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องกักกันจนกว่าจะมีการปล่อยผ่านภายใต้เงื่อนไขที่กำหนดโดยผู้ผลิต

ข้อ ๕๙ ต้องมีการประเมินผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและเอกสารก่อนการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ไปจำหน่าย

ข้อ ๖๐ หลังจากปล่อยผ่าน ต้องเก็บรักษาผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปในคลังสินค้าภายใต้เงื่อนไขที่กำหนดโดยผู้ผลิต

วัตถุที่ไม่ผ่านข้อกำหนด วัตถุที่นำกลับมาใช้ใหม่ และวัตถุที่ส่งกลับคืน

ข้อ ๖๑ วัตถุและผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนดต้องทำเครื่องหมายให้ชัดเจนและเก็บแยกในบริเวณควบคุม อาจต้องส่งกลับคืนไปยังผู้ส่งมอบหรืออาจไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมหรือทำลายแล้วแต่ความเหมาะสม ไม่ว่าจะปฏิบัติการโดยวิธีใดต้องผ่านการรับรองและบันทึกโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย

ข้อ ๖๒ การนำผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนดไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมเป็นกรณีพิเศษ สามารถทำได้เมื่อไม่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์สุดท้าย มีความถูกต้องตรงตามข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ และถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดซึ่งได้รับอนุมัติภายหลังจากผ่านการประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งต้องเก็บรักษาบันทึกผลการดำเนินการดังกล่าวไว้

ข้อ ๖๓ การนำผลิตภัณฑ์ทั้งหมดหรือบางส่วนของรุ่นที่ผ่านมาที่มีคุณภาพตามข้อกำหนดกลับมาใช้ใหม่โดยผสมกับอีกรุ่นหนึ่งของผลิตภัณฑ์ชนิดเดียวกันในขั้นตอนที่กำหนดของการผลิต ต้องถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดซึ่งได้รับการอนุมัติหลังจากผ่านการประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง รวมถึงผลที่อาจจะเกิดต่ออายุการใช้ของผลิตภัณฑ์ โดยต้องมีการบันทึกผลการดำเนินการดังกล่าวไว้

ข้อ ๖๔ ฝ่ายควบคุมคุณภาพต้องจัดให้มีการทดสอบเพิ่มเติมสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ได้มีการนำไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม หรือมีการนำผลิตภัณฑ์กลับมาใช้ใหม่ผสมร่วมลงไป

ข้อ ๖๕ ผลิตภัณฑ์ที่ส่งคืนมาจากท้องตลาดซึ่งไม่อยู่ภายใต้การควบคุมของผู้ผลิตต้องนำไปทำลาย ยกเว้นในกรณีที่ผู้ผลิตพิจารณาแล้วว่าการนำไปจำหน่ายใหม่ นำไปติดฉลากใหม่ หรือนำกลับมาใช้ใหม่ร่วมกับรุ่นต่อไปได้ผ่านการประเมินอย่างเข้มงวดจากฝ่ายควบคุมคุณภาพตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ และพบว่าไม่มีข้อสงสัยในคุณภาพการประเมินนี้ต้องพิจารณาถึงประเภทของผลิตภัณฑ์ สภาวะพิเศษของการเก็บรักษาที่กำหนด สภาพและประวัติ และเวลาที่ผ่านไปหลังจากจำหน่ายถ้ามีข้อสงสัยในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ต้องไม่นำ

กลับมาจำหน่ายหรือนำกลับมาใช้ใหม่ แม้ว่าสามารถนำตัวยาสำคัญกลับคืนมาใช้ใหม่ได้การปฏิบัติการทุกอย่างต้องมีการบันทึกอย่างเหมาะสม

หมวด ๖
การควบคุมคุณภาพ

หลักการ

การควบคุมคุณภาพเป็นการดำเนินการที่เกี่ยวข้องกับการสุ่มตัวอย่าง ข้อกำหนดการทดสอบ และร่วมกับหน่วยงานอื่นภายในองค์กรในการบริหารจัดการระบบเอกสารและวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่านเพื่อให้เกิดความมั่นใจว่าวัตถุวัสดุการบรรจุได้รับการปล่อยผ่านไปใช้ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปได้รับการปล่อยผ่านไปจำหน่าย ต่อเมื่อมีการตัดสินแล้วว่าได้ผ่านการทดสอบที่จำเป็นและมีคุณภาพการควบคุมคุณภาพไม่ได้จำกัดเฉพาะการดำเนินการในห้องปฏิบัติการ แต่เกี่ยวข้องในการตัดสินใจทุกอย่างที่อาจเกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ความเป็นอิสระของการควบคุมคุณภาพจากการดำเนินการผลิตเป็นพื้นฐานที่สำคัญต่อการดำเนินการของการควบคุมคุณภาพ

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๑ ผู้รับอนุญาตผลิตยาต้องมีฝ่ายควบคุมคุณภาพที่เป็นอิสระจากฝ่ายอื่น บริหารจัดการโดยผู้ที่มีคุณสมบัติเหมาะสมและมีประสบการณ์ทำงานในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ รวมถึงต้องมีทรัพยากรอย่างเพียงพอมีการจัดการควบคุมคุณภาพได้อย่างมีประสิทธิภาพและน่าเชื่อถือ

ข้อ ๒ หน้าที่หลักของหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพได้กำหนดไว้ในหมวด ๒ บุคลากร นอกจากนี้ฝ่ายควบคุมคุณภาพยังมีหน้าที่อื่นอีก เช่น การจัดทำวิธีการปฏิบัติในการควบคุมคุณภาพทั้งหมด การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการปฏิบัติเหล่านี้และการนำไปปฏิบัติ การเก็บตัวอย่างอ้างอิงของวัตถุวัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ การควบคุมความถูกต้องของการติดฉลากของภาชนะบรรจุ วัตถุวัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์ การควบคุมความถูกต้องของการตรวจติดตามความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ รวมถึงมีส่วนร่วมในการสืบสวนข้อร้องเรียนที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ฯลฯ การดำเนินการทั้งหมดเหล่านี้ ต้องดำเนินการให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรและทำการบันทึกไว้

ข้อ ๓ การประเมินผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องรวบรวมปัจจัยทุกอย่างที่เกี่ยวข้อง ซึ่งประกอบด้วยสภาวะในการดำเนินการผลิต ผลของการทดสอบในระหว่างกระบวนการผลิต การทบทวนเอกสารบันทึกกระบวนการผลิตและเอกสารบันทึกการบรรจุ ความสอดคล้องกับข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและการตรวจสอบภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๔ บุคลากรฝ่ายควบคุมคุณภาพสามารถเข้าไปยังบริเวณการดำเนินการผลิตเพื่อทำการสุ่มตัวอย่างและตรวจสอบตามความเหมาะสม

หลักเกณฑ์และวิธีการสำหรับห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๕ ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพและเครื่องมือต้องสอดคล้องกับข้อกำหนดทั่วไปและข้อกำหนดเฉพาะสำหรับบริเวณการควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๖ บุคลากร สถานที่ และเครื่องมือในห้องปฏิบัติการต้องเหมาะสมกับงานที่ทำ โดยลักษณะและขนาดของการผลิต การใช้ห้องปฏิบัติการภายนอกต้องดำเนินการให้สอดคล้องตามหลักการที่กำหนดไว้ในหมวด ๗ การจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ ทั้งนี้ การจ้างวิเคราะห์ อาจยอมรับได้สำหรับบางกรณีโดยได้รับความเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และต้องระบุไว้ในบันทึกการควบคุมคุณภาพ

การดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อ ๗ การจัดทำเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมคุณภาพสำหรับห้องปฏิบัติการต้องมีรายละเอียด ดังนี้

๗.๑ ข้อกำหนด

๗.๒ วิธีการปฏิบัติในการสุ่มตัวอย่าง

๗.๓ วิธีการปฏิบัติในการทดสอบและบันทึก ประกอบด้วยบันทึกการวิเคราะห์และสมุดบันทึก

๗.๔ รายงานการวิเคราะห์และใบรับรองการวิเคราะห์

๗.๕ ข้อมูลจากการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมตามที่กำหนด

๗.๖ บันทึกการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบตามที่เกี่ยวข้อง

๗.๗ วิธีการปฏิบัติ บันทึกของการสอบเทียบและการบำรุงรักษาเครื่องมือ

ข้อ ๘ เอกสารการควบคุมคุณภาพที่เกี่ยวข้องกับบันทึกการผลิต ต้องเก็บรักษาไว้เป็นเวลาอย่างน้อย ๑ ปี หลังจากวันสิ้นอายุของผลิตภัณฑ์รุ่นนั้น

ข้อ ๙ ข้อมูลบางชนิด เช่น ผลการวิเคราะห์และการทดสอบ ผลผลิต การควบคุมสภาวะแวดล้อม ต้องบันทึกในลักษณะที่สามารถประเมินแนวโน้มได้

ข้อ ๑๐ นอกจากข้อมูลที่เป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต ข้อมูลที่เป็นต้นฉบับอื่น เช่น สมุดบันทึกการปฏิบัติการและ/หรือบันทึกการปฏิบัติการ ต้องเก็บรักษาไว้และพร้อมให้ตรวจสอบได้

การสุ่มตัวอย่าง

ข้อ ๑๑ การสุ่มตัวอย่างต้องดำเนินการตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการอนุมัติซึ่งอธิบายถึง

๑๑.๑ วิธีการสุ่มตัวอย่าง

๑๑.๒ เครื่องมือที่ใช้

๑๑.๓ ปริมาณตัวอย่างที่สุ่ม

๑๑.๔ คำแนะนำสำหรับการแบ่งตัวอย่าง

๑๑.๕ ชนิดและสภาพของภาชนะบรรจุตัวอย่าง

๑๑.๖ การบ่งชี้ถึงภาชนะบรรจุที่ถูกสุ่มตัวอย่าง

๑๑.๗ ข้อควรระวังพิเศษที่ต้องสังเกต โดยเฉพาะการสุ่มตัวอย่างวัตถุที่ปราศจากเชื้อหรือที่เป็นอันตราย

๑๑.๘ สภาวะการเก็บรักษา

๑๑.๙ ข้อแนะนำสำหรับการทำความสะอาด และการเก็บเครื่องมือที่ใช้ในการสุ่มตัวอย่าง

ข้อ ๑๒ ตัวอย่างอ้างอิง ต้องเป็นตัวแทนของรุ่นของวัตถุวัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์ที่สุ่มตัวอย่าง อาจมีการเก็บตัวอย่างอื่นเพิ่มเติม เพื่อตรวจติดตามขั้นตอนสำคัญของกระบวนการ เช่น ตอนเริ่มต้นหรือตอนสุดท้ายของกระบวนการผลิต

ข้อ ๑๓ ภาชนะบรรจุตัวอย่างต้องติดฉลากระบุถึงสิ่งที่บรรจุอยู่ภายใน รวมทั้งหมายเลขรุ่น วันที่สุ่มตัวอย่าง และภาชนะที่ได้ทำการสุ่มตัวอย่างมา

ข้อ ๑๔ ตัวอย่างอ้างอิงจากผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปแต่ละรุ่นต้องเก็บรักษาไว้ในภาชนะบรรจุสุดท้ายและเก็บรักษาภายใต้สภาวะที่แนะนำไว้อย่างน้อย ๑ ปีหลังจากวันสิ้นอายุของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปตัวอย่างของวัตถุตั้งต้น(ยกเว้น ตัวทำละลาย ก๊าซ และน้ำ) ถ้ามีความคงสภาพดี ต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย ๒ ปีหลังจากปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ถ้าผลความคงสภาพตามที่ระบุในข้อกำหนดสั้นกว่า ระยะเวลาการเก็บอาจจะสั้นกว่านี้ ตัวอย่างอ้างอิงของวัตถุวัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องมีจำนวนเพียงพอที่จะทำการตรวจสอบอย่างสมบูรณ์ได้อย่างน้อยสองครั้ง

การทดสอบ

ข้อ ๑๕ วิธีการวิเคราะห์ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง การทดสอบทั้งหมดที่อธิบายไว้ในทะเบียนตำรับยาต้องดำเนินการตามวิธีการที่ได้รับอนุมัติ

ข้อ ๑๖ ต้องบันทึกและตรวจสอบผลการทดสอบที่ได้ในการคำนวณต้องตรวจสอบอย่างระมัดระวัง

ข้อ ๑๗ ต้องมีการบันทึกการทดสอบ ซึ่งบันทึกอย่างน้อยต้องประกอบด้วยข้อมูลดังต่อไปนี้

๑๗.๑ ชื่อของวัตถุวัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์และรูปแบบของเภสัชภัณฑ์

๑๗.๒ หมายเลขรุ่น ชื่อผู้ผลิตผู้ส่งมอบ ตามความเหมาะสม

๑๗.๓ การอ้างอิงถึงข้อกำหนดและวิธีการปฏิบัติที่เกี่ยวข้อง

๑๗.๔ ผลการทดสอบประกอบด้วยข้อสังเกต การคำนวณ และการอ้างอิงถึงใบรับรองผลการวิเคราะห์

๑๗.๕ วันที่ทำการทดสอบ

๑๗.๖ ลายมือชื่อของผู้ที่ทำการทดสอบ

๑๗.๗ ลายมือชื่อของผู้ที่ทำการทวนสอบการทดสอบและการคำนวณตามความเหมาะสม

๑๗.๘ ข้อความที่แสดงให้ชัดเจนถึงการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน หรือสถานะการตัดสินใจอื่นและลายมือชื่อพร้อมวันที่ของผู้รับผิดชอบที่ได้รับมอบหมาย

ข้อ ๑๘ การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตทั้งหมดที่ทำในบริเวณการดำเนินการผลิตโดยบุคลากรฝ่ายผลิต ต้องดำเนินการตามวิธีการที่ได้รับการอนุมัติจากฝ่ายควบคุมคุณภาพ และมีการบันทึกผลการทดสอบไว้

ข้อ ๑๙ คุณภาพของสารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ เครื่องแก้วสำหรับตวงวัด และสารละลาย สารมาตรฐานอ้างอิง และอาหารเพาะเชื้อต้องทำการเตรียมให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้

ข้อ ๒๐ สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการที่จะเก็บไว้ใช้เป็นเวลานาน ต้องมีฉลากระบุวันที่ที่เตรียมและลายมือชื่อผู้ที่เตรียม สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการที่ไม่คงตัวและอาหารเพาะเชื้อ ต้องระบุวันสิ้นอายุและสภาวะการเก็บรักษาบนฉลากนอกจากนี้ สำหรับสารละลายที่ทราบความเข้มข้นแน่นอน ต้องระบุวันที่หาค่าความเข้มข้นครั้งสุดท้ายและค่าแฟคเตอร์ล่าสุด

ข้อ ๒๑ ให้ระบุวันที่ที่รับและเปิดใช้สารที่ใช้ในการทดสอบไว้บนภาชนะบรรจุ เช่น สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ สารมาตรฐานอ้างอิง และต้องปฏิบัติตามคำแนะนำในการใช้และการเก็บรักษาในบางกรณีสารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการอาจจำเป็นต้องทำการทดสอบพิสูจน์เอกลักษณ์และ/หรือการทดสอบอื่นภายหลังการรับหรือก่อนการใช้

ข้อ ๒๒ สัตว์ทดลองที่ใช้สำหรับทดสอบต้องกักกันไว้ก่อนนำมาใช้ตามความเหมาะสม สัตว์ทดลองเหล่านี้ต้องดูแลและควบคุมให้มีความเหมาะสมกับวัตถุประสงค์ที่จะใช้ นอกจากนี้ ต้องมีการบ่งชี้และบันทึกที่เพียงพอเพื่อแสดงประวัติของการใช้สัตว์ทดลองเหล่านี้

การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง

ข้อ ๒๓ ภายหลังปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ออกสู่ตลาด ต้องมีการตรวจติดตามความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาตามที่กำหนดไว้ในแผนอย่างต่อเนื่อง เพื่อให้สามารถตรวจหาปัญหาที่เกี่ยวกับความคงสภาพของสูตรตำรับในภาชนะบรรจุที่จำหน่าย เช่น การเปลี่ยนแปลงของระดับปริมาณสิ่งปนเปื้อน หรือข้อมูลการละลาย

ข้อ ๒๔ วัตถุประสงค์ของการศึกษาความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง เพื่อตรวจติดตามอายุการใช้ของผลิตภัณฑ์ยา และเพื่อพิจารณาว่าผลิตภัณฑ์นั้นมีคุณภาพและคาดว่ายังคงมีคุณภาพตามข้อกำหนดภายใต้สภาวะการเก็บรักษาที่ระบุไว้บนฉลาก

ข้อ ๒๕ การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ให้ใช้กับผลิตภัณฑ์ยาที่บรรจุในภาชนะที่จำหน่าย สำหรับผลิตภัณฑ์รอบรรจุให้มีแผนการติดตามความคงสภาพด้วย เช่น เมื่อเก็บผลิตภัณฑ์รอบรรจุไว้เป็นเวลานานก่อนทำการบรรจุหรือรอการส่งต่อจากสถานที่ผลิตไปยังสถานที่บรรจุ ต้องมีการประเมินและศึกษาผลกระทบต่อความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ภายใต้สภาวะปกติ รวมถึงต้องติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่เก็บและรอใช้เป็นเวลานานหากมีการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ผสมน้ำหรือตัวทำละลายอื่นก่อนใช้ได้ศึกษาภายหลังการผสมตามช่วงเวลาต่างๆในระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์แล้ว ในการตรวจติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว ไม่จำเป็นต้องตรวจในแต่ละช่วงเวลาภายหลังการผสม อย่างไรก็ตาม ยังคงแนะนำว่าหากสามารถทำได้ ต้องติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์ผสมน้ำหรือตัวทำละลายอื่นก่อนใช้ตามช่วงเวลาต่าง ๆ

ข้อ ๒๖ ต้องมีการเขียนโปรโตคอลและจัดทำรายงานผลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ตามหลักการที่กำหนดไว้ในหมวด ๔ การดำเนินการด้านเอกสารรวมทั้งต้องมีการตรวจรับรองและบำรุงรักษาเครื่องมือที่ใช้ในการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง เช่น ตู้สำหรับติดตามความคงสภาพที่สภาวะตามหลักการที่ระบุไว้ในหมวด ๓ อาคารสถานที่และเครื่องมือ และภาคผนวก ๑๔ การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๒๗ โปรโตคอลสำหรับการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ต้องครอบคลุมถึงวันสิ้นอายุการใช้ของผลิตภัณฑ์ยานั้น และอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๒๗.๑ จำนวนรุ่นผลิตสำหรับแต่ละความแรง และขนาดรุ่นผลิต (ถ้ามี)

๒๗.๒ วิธีการทดสอบทางกายภาพ เคมี จุลชีววิทยา และชีววิทยา

๒๗.๓ เกณฑ์การยอมรับ

๒๗.๔ อ้างอิงวิธีการทดสอบที่ใช้

๒๗.๕ รายละเอียดของระบบภาชนะบรรจุและการปิดผนึก

๒๗.๖ ช่วงเวลาการทดสอบที่เวลาต่างๆ

๒๗.๗ รายละเอียดของสภาวะการเก็บ โดยเฉพาะสภาวะในการทดสอบให้ใช้ตามประกาศของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

๒๗.๘ พารามิเตอร์ที่เฉพาะเจาะจงสำหรับแต่ละผลิตภัณฑ์ยา (ถ้ามี)

ข้อ ๒๘ โปรโตคอลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องอาจแตกต่างจากการศึกษาความคงสภาพแบบระยะยาวที่ได้ยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้ โดยมีข้อแม้ว่าต้องมีการให้เหตุผลที่สมควรและระบุไว้ในโปรโตคอล เช่น ความถี่ของการทดสอบ หรือปรับให้เป็นปัจจุบันตามประกาศของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ข้อ ๒๙ จำนวนรุ่นผลิตและความถี่ของการทดสอบ ต้องให้ข้อมูลเพียงพอสำหรับการวิเคราะห์แนวโน้ม นอกจากมีเหตุผลเพียงพอ ให้ทำการติดตามความคงสภาพอย่างน้อย ๑ รุ่นผลิตต่อปี ในทุกความแรงและทุกประเภทของวัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ใช้ เว้นแต่ไม่มีการผลิตในระหว่างปี สำหรับผลิตภัณฑ์ที่การตรวจติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องซึ่งปกติทดสอบโดยใช้สัตว์ทดลองและไม่มีวิธีการอื่นที่เหมาะสมซึ่งผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ความถี่ของการทดสอบอาจจะพิจารณาจากความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องอาจนำหลักการของการออกแบบแบบแบรกเกตติง และการออกแบบแบบเมทริกซิงมาใช้หากมีการระบุเหตุผลตามหลักวิทยาศาสตร์ในโปรโตคอล

ข้อ ๓๐ ในบางสถานการณ์ การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องอาจมีการเพิ่มจำนวนรุ่นผลิตที่ศึกษา เช่น เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงหรือมีความเบี่ยงเบนอย่างมีนัยสำคัญในกระบวนการหรือวัสดุการบรรจุ รวมถึงการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม หรือการนำกลับมาใช้ใหม่

ข้อ ๓๑ ผลของการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ต้องเสนอไปยังบุคลากรหลัก โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมายการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องที่สถานที่อื่นนอกเหนือจากสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์รอบรรจุหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องมีข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษรระหว่างหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง รายงานผลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องให้มีเก็บไว้ที่สถานที่ที่ได้รับอนุญาตผลิตยา เพื่อให้ตรวจสอบได้

ข้อ ๓๒ การไม่ผ่านข้อกำหนด หรือแนวโน้มที่มีความผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ ต้องมีการสืบสวนหาสาเหตุการยืนยันผลของการไม่ผ่านข้อกำหนดหรือแนวโน้มเชิงลบที่มีนัยสำคัญต้องมีการรายงานต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาผลกระทบที่เป็นไปได้ต่อแต่ละรุ่นผลิตในท้องตลาดต้องพิจารณาตามที่ระบุไว้ในหมวด ๘ ข้อร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์และต้องแจ้งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ข้อ ๓๓ ผลสรุปของข้อมูลทั้งหมด รวมถึงผลสรุปแต่ละช่วงเวลาของแผนการติดตาม ต้องเขียนเป็นลายลักษณ์อักษรและเก็บรักษาไว้ ผลสรุปนี้ต้องมีการทบทวนเป็นระยะ

หมวด ๗
การจ้างการผลิตและการวิเคราะห์

หลักการ

การจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ต้องมีการกำหนดเงื่อนไข ข้อตกลง และการควบคุมให้ชัดเจนเพื่อหลีกเลี่ยงการเข้าใจผิดซึ่งจะส่งผลให้ผลิตภัณฑ์หรืองานที่ทำมีคุณภาพไม่เป็นที่น่าพอใจ โดยต้องทำสัญญาจ้างเป็นลายลักษณ์อักษรระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้างซึ่งกำหนดหน้าที่ของแต่ละฝ่ายให้ชัดเจน โดยสัญญาจ้างดังกล่าวต้องระบุถึงวิธีการและความรับผิดชอบของผู้ที่ได้รับมอบหมายปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นออกจำหน่ายให้ชัดเจน

หมายเหตุ : เนื้อหาในหมวดนี้เกี่ยวกับความรับผิดชอบของผู้รับอนุญาตผลิตที่มีต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาซึ่งเป็นผู้อนุญาตการผลิตและรับขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยไม่ครอบคลุมถึงความรับผิดของผู้รับจ้างและผู้ว่าจ้างที่มีต่อผู้บริโภค

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๑ ต้องมีการจัดทำสัญญาจ้างเป็นลายลักษณ์อักษรครอบคลุมข้อตกลงของการผลิตการวิเคราะห์รวมถึงข้อตกลงทางเทคนิคที่เกี่ยวข้องภายใต้สัญญาดังกล่าว

ข้อ ๒ ข้อตกลงทุกอย่างของสัญญาจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ รวมถึงข้อเสนอในการเปลี่ยนแปลงเทคนิคหรือข้อตกลงอื่น ต้องเป็นไปอย่างถูกต้องตรงตามทะเบียนตำรับยาของผลิตภัณฑ์นั้น

ผู้ว่าจ้าง

ข้อ ๓ ผู้ว่าจ้างต้องรับผิดชอบในการประเมินความสามารถของผู้รับจ้าง ในการทำงานให้สำเร็จลุล่วงตามที่ต้องการ และปฏิบัติตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาที่กำหนดไว้ในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้

ข้อ ๔ ผู้ว่าจ้างต้องจัดให้มีข้อมูลทุกอย่างที่จำเป็นแก่ผู้รับจ้างในการดำเนินการตามสัญญาจ้างอย่างถูกต้องตามทะเบียนตำรับยาและกฎเกณฑ์อื่นที่กำหนดผู้ว่าจ้างต้องแน่ใจว่าผู้รับจ้างมีความระมัดระวังต่อปัญหาทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์หรืองานที่ทำซึ่งอาจเกิดอันตรายต่ออาคารสถานที่ เครื่องมือ บุคลากร วัตถุอื่นหรือผลิตภัณฑ์อื่นของผู้รับจ้าง

ข้อ ๕ ผู้ว่าจ้างต้องทำให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์และวัตถุทุกอย่างที่ผู้รับจ้างส่งมอบมาให้ถูกต้องตรงกับข้อกำหนด หรือผลิตภัณฑ์ที่ส่งมอบมาให้นั้นได้มีการปล่อยผ่านโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย

ผู้รับจ้าง

ข้อ ๖ ผู้รับจ้างต้องมีอาคารสถานที่และเครื่องมือที่เพียงพอ มีความรู้และประสบการณ์ มีบุคลากรที่มีความสามารถทำงานตามที่ผู้ว่าจ้างสั่งทำ สัญญาจ้างการผลิตต้องทำกับผู้รับอนุญาตผลิตเท่านั้น

ข้อ ๗ ผู้รับจ้างต้องทำให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์หรือวัตถุทุกอย่างที่ผู้ว่าจ้างส่งมอบมาให้ มีความเหมาะสมตามวัตถุประสงค์

ข้อ ๘ ผู้รับจ้างต้องไม่นำงานที่ได้รับมอบหมายให้ทำตามสัญญาจ้าง ไปมอบหมายต่อให้บุคคลที่สามโดยไม่ได้รับการอนุมัติจากผู้ว่าจ้าง ข้อตกลงที่ทำระหว่างผู้รับจ้างและบุคคลที่สามต้องมีข้อมูลเกี่ยวกับการผลิตและการวิเคราะห์เหมือนกับที่ผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้างทำไว้แต่เดิม

ข้อ ๙ ผู้รับจ้างต้องไม่ทำกิจกรรมใด ๆ ที่อาจเกิดผลเสียต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตหรือวิเคราะห์ให้ผู้ว่าจ้าง

สัญญาจ้าง

ข้อ ๑๐ สัญญาจ้างต้องทำขึ้นระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้างซึ่งต้องกำหนดความรับผิดชอบของแต่ละฝ่ายที่เกี่ยวข้องกับการผลิตและการควบคุมผลิตภัณฑ์เกณฑ์ทางเทคนิคของสัญญาจ้างต้องทำขึ้นโดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถที่เหมาะสมในด้านเทคโนโลยีเภสัชกรรม การวิเคราะห์ และหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ข้อตกลงทุกอย่างสำหรับการผลิตและการวิเคราะห์ต้องถูกต้องตามทะเบียนตำรับยาและเห็นพ้องกันทั้งสองฝ่าย

ข้อ ๑๑ สัญญาจ้างต้องกำหนดวิธีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นเพื่อจำหน่ายของผู้ที่ได้รับมอบหมายว่าแต่ละรุ่นได้ทำการผลิตและตรวจสอบว่าถูกต้องตามข้อกำหนดที่ระบุในทะเบียนตำรับยา

ข้อ ๑๒ สัญญาจ้างต้องอธิบายอย่างชัดเจนว่าผู้ใดรับผิดชอบสำหรับการจัดซื้อ การทดสอบ และปล่อยผ่านวัตถุตั้งต้นวัสดุการบรรจุ ผู้ใดรับผิดชอบในการดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพ รวมถึงการควบคุมระหว่างการผลิต ผู้ใดรับผิดชอบในการสุ่มตัวอย่างและวิเคราะห์กรณีของสัญญาจ้างการวิเคราะห์ ต้องกำหนดว่าผู้รับจ้างจะทำการสุ่มตัวอย่างที่สถานที่ของผู้ผลิตหรือไม่

ข้อ ๑๓ บันทึกการผลิต บันทึกการวิเคราะห์ บันทึกการจำหน่าย และตัวอย่างอ้างอิง ต้องเก็บหรือจัดให้มีโดยผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้างต้องมีบันทึกที่เกี่ยวข้องกับการประเมินคุณภาพผลิตภัณฑ์ ในกรณีของการร้องเรียนหรือสงสัยว่าบกพร่องให้ตรวจสอบได้ อีกทั้งต้องกำหนดวิธีการปฏิบัติในการดำเนินการกับข้อบกพร่องหรือการเรียกเก็บคืนของผู้ว่าจ้าง

ข้อ ๑๔ สัญญาจ้างต้องระบุให้ผู้ว่าจ้างสามารถเข้าตรวจเยี่ยมสถานที่ปฏิบัติงานของผู้รับจ้างได้

ข้อ ๑๕ สัญญาจ้างการวิเคราะห์ ต้องระบุว่าผู้รับจ้างยินยอมให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเข้าไปตรวจสอบได้

หมวด ๘
ข้อร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

หลักการ

ข้อร้องเรียนทุกอย่างและข้อมูลอื่นที่เกี่ยวข้องกับความบกพร่องของผลิตภัณฑ์ที่อาจเกิดขึ้นต้องมีการทบทวนอย่างเอาใจใส่ตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ เพื่อให้มีความพร้อมสำหรับทุกอย่างที่อาจเกิดขึ้นได้ จึงต้องกำหนดให้มีระบบการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบกพร่องหรือสงสัยว่ามีข้อบกพร่องจากท้องตลาดอย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพ

ข้อร้องเรียน

ข้อ ๑ ต้องกำหนดผู้ที่รับผิดชอบในการจัดการกับข้อร้องเรียน การหามาตรการแก้ไข รวมทั้งทีมงานสนับสนุนอย่างเพียงพอ ถ้าผู้ที่รับผิดชอบไม่ใช่ผู้มีอำนาจในการตัดสินใจ ต้องมีการแจ้งให้ผู้ที่ได้รับมอบหมายทราบถึงข้อร้องเรียนที่เกิดขึ้น รวมถึงการสืบสวนหรือการเรียกเก็บคืน

ข้อ ๒ ต้องเขียนวิธีการปฏิบัติที่ระบุถึงการดำเนินการที่เกี่ยวข้องกับข้อร้องเรียน รวมถึงความจำเป็นที่ต้องมีการเรียกเก็บคืนในกรณีที่มีข้อร้องเรียนเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ที่บกพร่อง

ข้อ ๓ ต้องบันทึกรายละเอียดข้อร้องเรียนที่เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์บกพร่อง และการสืบสวนที่ดำเนินการทั้งหมด ผู้ที่รับผิดชอบในการควบคุมคุณภาพต้องมีส่วนร่วมในการศึกษาถึงปัญหาดังกล่าวด้วย

ข้อ ๔ ถ้าพบว่าผลิตภัณฑ์รุ่นใดบกพร่องหรือสงสัยว่าบกพร่อง ต้องพิจารณาตรวจสอบผลิตภัณฑ์รุ่นอื่นด้วย เพื่อตรวจสอบว่ามีผลด้วยหรือไม่ โดยเฉพาะต้องทำการสืบสวนผลิตภัณฑ์รุ่นที่นำเอาผลิตภัณฑ์รุ่นที่มีข้อบกพร่องมาทำซ้ำและผสมรวมเข้าไป

ข้อ ๕ ต้องบันทึกการตัดสินและมาตรการทุกอย่างที่ทำเนื่องจากผลของข้อร้องเรียน โดยมีการอ้างอิงถึงบันทึกการผลิตของรุ่นดังกล่าวด้วย

ข้อ ๖ บันทึกข้อร้องเรียนต้องมีการทบทวนเป็นประจำ สำหรับปัญหาเฉพาะหรือปัญหาที่เกิดขึ้นซ้ำกันหลายครั้งต้องให้ความสนใจเป็นพิเศษและอาจต้องเรียกเก็บผลิตภัณฑ์คืนจากท้องตลาด

ข้อ ๗ ต้องให้ความใส่ใจเป็นพิเศษต่อข้อร้องเรียนที่มีสาเหตุมาจากยาปลอม

ข้อ ๘ ผู้ผลิตต้องแจ้งให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบถึงแนวทางที่จะดำเนินการในกรณีที่พบข้อผิดพลาดร้ายแรงในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาเสื่อมคุณภาพ ตรวจพบยาปลอม หรือปัญหารุนแรงอื่นที่เกิดกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์

การเรียกคืนผลิตภัณฑ์

ข้อ ๙ ต้องกำหนดผู้ที่รับผิดชอบในการดำเนินการและประสานงานในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ โดยต้องจัดให้มีทีมงานอย่างเพียงพอในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ตามระดับความเร่งด่วนอย่างเหมาะสมผู้ที่รับผิดชอบต้องเป็นอิสระจากฝ่ายขายหรือฝ่ายการตลาด ถ้าผู้ที่รับผิดชอบไม่ใช่ผู้ที่ได้รับมอบหมาย ต้องมีการแจ้งให้ผู้มีอำนาจตัดสินใจทราบถึงการดำเนินการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๐ กิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ต้องมีการกำหนดวิธีการปฏิบัติ รวมถึงมีการตรวจสอบและปรับปรุงให้เป็นปัจจุบันเป็นประจำตามความจำเป็น

ข้อ ๑๑ การดำเนินการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ต้องสามารถทำได้ทันทีและตลอดเวลา

ข้อ ๑๒ ถ้ามีการเรียกเก็บคืนผลิตภัณฑ์เนื่องจากมีข้อบกพร่องหรือสงสัยว่าบกพร่อง ต้องแจ้งให้หน่วยงานควบคุมยาของทุกประเทศที่ผลิตภัณฑ์นั้นส่งไปทราบโดยทันที

ข้อ ๑๓ ผู้ที่รับผิดชอบในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ต้องได้รับบันทึกการจัดจำหน่ายที่มีข้อมูลอย่างเพียงพอของผู้ขายส่งและลูกค้าที่ได้รับผลิตภัณฑ์โดยตรง ซึ่งประกอบด้วยที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์โทรสารทั้งในเวลาและนอกเวลาทำการ รุ่นและปริมาณที่ส่งมอบ ทั้งนี้ รวมถึงผลิตภัณฑ์ที่มีการส่งออกและตัวอย่างสำหรับแพทย์ด้วย

ข้อ ๑๔ ผลิตภัณฑ์ที่เรียกคืนต้องมีการบ่งชี้และเก็บแยกต่างหากในพื้นที่ที่ปลอดภัยระหว่างการรอการตัดสินใจในการจัดการต่อไป

ข้อ ๑๕ ต้องมีการบันทึกความคืบหน้าในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์และจัดทำรายงานสรุป รวมถึงมีการตรวจสอบความสอดคล้องระหว่างปริมาณที่ส่งออกไปจำหน่ายกับปริมาณที่เรียกคืนมาได้

ข้อ ๑๖ ต้องประเมินประสิทธิผลของการจัดการในการเรียกคืนอย่างสม่ำเสมอ

หมวด ๙
การตรวจสอบตนเอง

หลักการ

ต้องทำการตรวจสอบตนเองเพื่อให้มีการตรวจติดตามการปฏิบัติว่ามีการดำเนินการอย่างถูกต้องเป็นไปตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา รวมถึงเพื่อเป็นการเสนอแนะมาตรการการแก้ไขที่จำเป็น

ข้อ ๑ ต้องมีการตรวจสอบบุคลากร อาคารสถานที่ เครื่องมือ การดำเนินการด้านเอกสาร การดำเนินการผลิต การควบคุมคุณภาพ การจำหน่ายผลิตภัณฑ์ยา การจัดการที่เกี่ยวข้องกับการร้องเรียนและการเรียกเก็บคืน และการตรวจสอบตนเองในช่วงเวลาตามที่มีการกำหนดไว้ล่วงหน้า เพื่อทวนสอบว่ามีความสอดคล้องกับหลักการของการประกันคุณภาพ

ข้อ ๒ การตรวจสอบตนเองต้องทำอย่างเป็นอิสระและดำเนินการตามรายละเอียดที่กำหนด โดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถที่ได้รับมอบหมายจากองค์กร หรืออาจตรวจสอบโดยผู้ตรวจประเมินอิสระที่เป็นผู้เชี่ยวชาญจากภายนอก

ข้อ ๓ การตรวจสอบตนเองต้องมีการบันทึก รายงานการตรวจสอบต้องประกอบด้วยข้อสังเกตระหว่างการตรวจสอบ และข้อเสนอแนะสำหรับมาตรการการแก้ไข (ถ้ามี) รวมถึงต้องมีการบันทึกรายการของวิธีปฏิบัติการแก้ไข (Corrective action) ที่ต้องทำต่อไปด้วย

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๒

หมวด ๑
บทนำ

วัตถุประสงค์

เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ใช้บังคับเป็นหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตสำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมภายใต้ระบบที่เหมาะสมในการบริหารจัดการคุณภาพ และเพื่อช่วยให้มั่นใจว่าสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมนั้นเป็นไปตามข้อกำหนดด้านคุณภาพและความบริสุทธิ์ที่กำหนด

เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ ไม่ครอบคลุมเรื่องความปลอดภัยของบุคลากรที่ปฏิบัติงานในสถานที่ผลิตยา รวมทั้งไม่ได้กำหนดวิธีการป้องกันสิ่งแวดล้อม โดยให้ไปอยู่ในการควบคุมภายใต้กฎหมายอื่นที่เกี่ยวข้อง

นอกจากนี้ เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ไม่รวมถึงข้อกำหนดในการขึ้นทะเบียนตำรับยา หรือการปรับเปลี่ยนข้อกำหนดของตำรายา และไม่ส่งผลต่อหน่วยงานที่รับผิดชอบในการจัดทำข้อกำหนดเกี่ยวกับการขึ้นทะเบียนตำรับยา หรือออกใบอนุญาตผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม รวมทั้งข้อผูกพันทั้งหมดในเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับต้องเป็นไปตามเงื่อนไขที่ได้รับรองไว้

ขอบเขต

เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ใช้สำหรับการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้ในผลิตภัณฑ์ยาสำหรับมนุษย์และสัตว์ โดยใช้สำหรับการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมชนิดปราศจากเชื้อที่ทำให้ปราศจากเชื้อทันทีภายหลังการผลิตซึ่งการทำให้ปราศจากเชื้อและเทคนิคปราศจากเชื้อ สำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมปราศจากเชื้อให้ปฏิบัติตามหลักการและข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา รวมทั้ง ภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ

ในกรณีของสารฆ่าปรสิตภายนอกที่ใช้สำหรับสัตว์ อาจนำมาตรฐานอื่น ๆ นอกเหนือจากประกาศกระทรวงสาธารณสุขในส่วนนี้มาใช้ได้ หากสามารถทำให้มั่นใจว่าวัตถุนั้นมีคุณภาพที่เหมาะสม

เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ไม่รวมถึงเลือดและพลาสมา เนื่องจากมีภาคผนวก ๑๓ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์ ซึ่งมีรายละเอียดข้อกำหนดในการเก็บตัวอย่าง และการทดสอบเลือดไว้แล้ว อย่างไรก็ตาม เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ให้ใช้บังคับกับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ผลิตโดยใช้เลือดหรือพลาสมาเป็นวัตถุดิบ แต่ไม่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่อยู่ในรูปผลิตภัณฑ์รอบรรจุ เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ใช้บังคับกับวัตถุตั้งต้นที่เป็นสารออกฤทธิ์อื่น ๆ ซึ่งอาจเกิดการเสื่อมสลายตามที่ระบุไว้ในภาคผนวกอื่น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ที่ระบุอยู่ในภาคผนวก ๒ การผลิตสารชีววัตถุออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุสำหรับใช้ในมนุษย์ จนถึงภาคผนวก ๖ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพร ซึ่งอาจมีข้อบังคับเสริมเพิ่มเติมสำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมบางชนิด

“วัตถุตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม” คือ วัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้ในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมและเป็นโครงสร้างส่วนสำคัญของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม วัตถุตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมสามารถที่จะจัดหาได้จากผู้ส่งมอบรายเดียวหรือหลายรายภายใต้สัญญาหรือข้อตกลงทางการค้า หรือที่ผลิตขึ้นเอง โดยปกติ มีการกำหนดโครงสร้างและคุณสมบัติทางเคมีของวัตถุตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมไว้

ผู้ผลิตต้องออกแบบและบันทึกเหตุผลสำหรับจุดเริ่มต้นของการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม สำหรับกระบวนการสังเคราะห์เป็นจุดที่สารตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมถูกนำเข้าสู่กระบวนการ สำหรับกระบวนการอื่น ๆ (เช่น การหมัก การสกัด การทำให้บริสุทธิ์) อาจพิจารณาเหตุผลเป็นกรณีไป ตามตารางที่ ๑ แสดงถึงจุดที่สารตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมถูกนำเข้าสู่กระบวนการ

จากจุดดังกล่าว ต้องนำหลักเกณฑ์ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขในส่วนนี้มาใช้ในขั้นตอนของการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และ/หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม รวมถึงการตรวจสอบความถูกต้องของขั้นตอนของกระบวนการวิกฤตที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม อย่างไรก็ตาม ต้องทราบว่า ผู้ผลิตที่เลือกจะตรวจสอบความถูกต้องของขั้นตอนของกระบวนการอาจไม่กำหนดให้ขั้นตอนเหล่านั้นเป็นขั้นตอนวิกฤตก็ได้

โดยปกติจะนำหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ไปใช้กับขั้นตอนที่แสดงไว้ด้วยเครื่องหมายดอกจัน (*) ในตารางที่ ๑ แต่ตารางดังกล่าวไม่ได้แสดงขั้นตอนทั้งหมดอย่างครบถ้วนสมบูรณ์ ทั้งนี้ ความเข้มงวดในการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมจะต้องเพิ่มขึ้นจากขั้นตอนเริ่มต้นจนถึงขั้นตอนสุดท้ายของกระบวนการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม การทำให้บริสุทธิ์ และการบรรจุหีบห่อ กระบวนการทางกายภาพของการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม เช่น การทำแกรนูล การเคลือบ หรือวิธีการจัดการทางกายภาพของขนาดอนุภาค (เช่น การบด การลดขนาดอนุภาคให้เล็กลง) อย่างน้อยต้องปฏิบัติตามเอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้

เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ไม่บังคับใช้กับขั้นตอนก่อนที่จะนำ “วัตถุตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม (API Starting Material)” เข้าสู่กระบวนการ

นอกเหนือจากการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๒ นี้แล้ว ให้ปฏิบัติตามภาคผนวกอื่นตามที่เกี่ยวข้องด้วย

ตารางที่ ๑ การใช้เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

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

หมวด ๒
การบริหารจัดการคุณภาพ

หลักการ

ข้อ ๑ คุณภาพเป็นความรับผิดชอบของทุกคนที่เกี่ยวข้องกับการผลิต

ข้อ ๒ ผู้ผลิตต้องจัดให้มีระบบ จัดทำเอกสาร และมีการใช้ระบบที่มีประสิทธิภาพสำหรับจัดการกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ซึ่งต้องอาศัยการมีส่วนร่วมอย่างเต็มที่ของบุคลากรด้านการบริหารจัดการ และบุคลากรด้านการผลิตอย่างเหมาะสม

ข้อ ๓ ระบบสำหรับการจัดการคุณภาพต้องประกอบด้วยโครงสร้างขององค์กร วิธีการปฏิบัติ กระบวนการ และทรัพยากร รวมทั้งกิจกรรมที่จำเป็น เพื่อให้เกิดความเชื่อมั่นว่าสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเป็นไปตามข้อกำหนดด้านคุณภาพและความบริสุทธิ์ กิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพทั้งหมดต้องมีการกำหนดและจัดทำเป็นเอกสาร

ข้อ ๔ ต้องจัดให้มีหน่วยงานคุณภาพที่แยกเป็นอิสระจากฝ่ายผลิต ซึ่งรับผิดชอบทั้งด้านการประกันคุณภาพและการควบคุมคุณภาพ อาจเป็นรูปแบบของหน่วยงานประกันคุณภาพ และหน่วยงานควบคุมคุณภาพแยกจากกัน หรือเป็นหน่วยงานเดียวหรือเป็นกลุ่มงาน ขึ้นกับขนาดและโครงสร้างขององค์กร

ข้อ ๕ ต้องกำหนดบุคคลที่ได้รับมอบหมายให้ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๖ ต้องมีการบันทึกทุกกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพขณะที่มีการปฏิบัติงาน

ข้อ ๗ ความเบี่ยงเบนจากวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ต้องมีการบันทึกพร้อมคำอธิบาย ต้องมีการสืบสวนหาสาเหตุของความเบี่ยงเบนวิกฤต และบันทึกผลการสืบสวนพร้อมข้อสรุปไว้เป็นเอกสาร

ข้อ ๘ ต้องไม่มีการปล่อยผ่าน หรือใช้วัตถุใด ๆ ก่อนที่หน่วยงานคุณภาพจะประเมินคุณภาพเสร็จสิ้น เว้นแต่มีระบบที่เหมาะสม (เช่น การปล่อยผ่านภายใต้การกักกันตามที่ระบุในหมวด ๑๐ หัวข้อ วิธีการปฏิบัติงานในการจัดส่ง ข้อ ๓ หรือการใช้วัตถุดิบ หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่รอการประเมินผลจนเสร็จสิ้น)

ข้อ ๙ ต้องจัดให้มีวิธีการปฏิบัติในการแจ้งเรื่องจัดการเกี่ยวกับการตรวจประเมินข้อบกพร่องตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ปัญหาคุณภาพของผลิตภัณฑ์ และการดำเนินการต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง (เช่น ข้อร้องเรียนเกี่ยวกับคุณภาพ การเรียกคืนผลิตภัณฑ์ การดำเนินการตามกฎหมาย) ให้เป็นไปตามระยะเวลาที่กฎหมายกำหนด

ข้อ ๑๐ เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์คุณภาพ ต้องมีการออกแบบ และใช้ระบบคุณภาพร่วมกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา การควบคุมคุณภาพ และการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพอย่างถูกต้อง

การบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

ข้อ ๑๑ การบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพ คือ กระบวนการที่เป็นระบบสำหรับการประเมินการควบคุม การสื่อสาร และการทบทวนความเสี่ยงต่อคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม โดยสามารถนำไปประยุกต์ได้ทั้งการเตรียมการล่วงหน้า และการทบทวนย้อนหลัง

ข้อ ๑๒ ระบบการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องมั่นใจได้ว่า

๑๒.๑ การประเมินความเสี่ยงต่อคุณภาพต้องใช้พื้นฐานความรู้ทางวิทยาศาสตร์ ประสบการณ์เกี่ยวกับกระบวนการ และต้องเชื่อมโยงไปสู่การคุ้มครองผู้ป่วยโดยผ่านการสื่อสารกับผู้ใช้สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๑๒.๒ ระดับของความพยายาม พิธีการ และเอกสารของกระบวนการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องสัมพันธ์กับระดับของความเสี่ยง

ตัวอย่างกระบวนการและการประยุกต์ใช้การบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ อาจปฏิบัติตามคำแนะนำ เรื่อง Quality risk management, Annex 20 ของ PIC/S GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS ANNEXES: PE 009-12 (Annexes) 1 October 2015 และฉบับที่แก้ไขเพิ่มเติม

ความรับผิดชอบของหน่วยงานคุณภาพ

ข้อ ๑๓ หน่วยงานคุณภาพต้องมีส่วนร่วมในทุกเรื่องที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพ

ข้อ ๑๔ หน่วยงานคุณภาพต้องทบทวน และอนุมัติเอกสารทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพที่เหมาะสม

ข้อ ๑๕ ความรับผิดชอบหลักของหน่วยงานคุณภาพที่เป็นอิสระต้องไม่มีการมอบหมายให้หน่วยงานอื่นดำเนินการแทน โดยต้องกำหนดความรับผิดชอบทั้งหมดเป็นลายลักษณ์อักษร และอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๑๕.๑ ปล่อยผ่าน หรือไม่ผ่านสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมทั้งหมด และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตสำหรับนำไปใช้นอกการควบคุมของผู้ผลิต

๑๕.๒ จัดให้มีระบบปล่อยผ่านหรือไม่ผ่านวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต วัสดุการบรรจุ รวมทั้งฉลาก

๑๕.๓ ทบทวนขั้นตอนของกระบวนการวิกฤตต่าง ๆ ในบันทึกการดำเนินการผลิต และบันทึกการควบคุมคุณภาพที่เสร็จสิ้นแล้ว เพื่อที่จะปล่อยผ่านสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมก่อนการจัดส่ง

๑๕.๔ สืบสวนหาสาเหตุความเบี่ยงเบนวิกฤตพร้อมดำเนินการแก้ไข

๑๕.๕ อนุมัติข้อกำหนด และคำแนะนำการดำเนินการผลิตทั้งหมด

๑๕.๖ อนุมัติวิธีปฏิบัติทั้งหมดที่มีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๑๕.๗ จัดให้มีการตรวจสอบตนเอง

๑๕.๘ อนุมัติการจ้างผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๑๕.๙ อนุมัติการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ที่มีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๑๕.๑๐ ทบทวน และอนุมัติโปรโตคอล และรายงานการตรวจสอบความถูกต้อง

๑๕.๑๑ สืบสวนหาสาเหตุของข้อร้องเรียนที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพ พร้อมดำเนินการแก้ไข

๑๕.๑๒ บำรุงรักษา และสอบเทียบเครื่องมือวิกฤตโดยใช้ระบบที่มีประสิทธิภาพ

๑๕.๑๓ ทดสอบวัตถุด้วยวิธีที่เหมาะสม และจัดทำรายงานผลการทดสอบ

๑๕.๑๔ จัดให้มีข้อมูลความคงสภาพสำหรับสนับสนุนวันที่ทดสอบซ้ำ หรือวันสิ้นอายุ และสภาวะการจัดเก็บของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

๑๕.๑๕ ดำเนินการทบทวนคุณภาพของผลิตภัณฑ์ (ตามที่ระบุในหัวข้อ การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์)

ความรับผิดชอบสำหรับกิจกรรมการดำเนินการผลิต

ข้อ ๑๖ ความรับผิดชอบต่อกิจกรรมการดำเนินการผลิตต้องกำหนดไว้เป็นลายลักษณ์อักษร และอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๑๖.๑ จัดทำ ทบทวน อนุมัติ และแจกจ่ายคำแนะนำสำหรับการดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้

๑๖.๒ ดำเนินการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตตามข้อแนะนำที่ได้รับการอนุมัติแล้ว

๑๖.๓ ทบทวนบันทึกการดำเนินการผลิตทั้งหมด และทำให้มั่นใจว่าบันทึกมีการลงข้อมูลพร้อมลายมือชื่อครบถ้วนสมบูรณ์

๑๖.๔ ทำให้มั่นใจว่ามีการประเมินและจัดทำรายงานความเบี่ยงเบนในการดำเนินการผลิตทั้งหมด และความเบี่ยงเบนวิกฤตต้องสืบสวนหาสาเหตุและบันทึกสรุปผล

๑๖.๕ ทำให้มั่นใจว่าสิ่งอำนวยความสะดวกในการดำเนินการผลิตสะอาด และผ่านการกำจัดเชื้อที่เหมาะสม

๑๖.๖ สอบเทียบอุปกรณ์ที่จำเป็น และเก็บบันทึกไว้

๑๖.๗ บำรุงรักษาสถานที่และเครื่องมือ และเก็บบันทึกไว้

๑๖.๘ ทบทวนและอนุมัติโปรโตคอลและรายงานการตรวจสอบความถูกต้อง

๑๖.๙ ประเมินผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงในผลิตภัณฑ์ กระบวนการ หรือเครื่องมือ

๑๖.๑๐ ทำให้มั่นใจว่าการเปลี่ยนแปลงผลิตภัณฑ์ กระบวนการ เครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก และอุปกรณ์ที่ถูกดัดแปลงแก้ไข มีคุณสมบัติเหมาะสม

การตรวจสอบภายใน (การตรวจสอบตนเอง)

ข้อ ๑๗ เพื่อให้สอดคล้องตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตสำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องมีการตรวจสอบตนเองอย่างสม่ำเสมอตามระยะเวลาที่กำหนด ซึ่งผ่านการอนุมัติแล้ว

ข้อ ๑๘ ข้อบกพร่องที่ตรวจพบ และการดำเนินการแก้ไข ต้องจัดทำเป็นเอกสาร และนำเสนอให้ฝ่ายบริหารที่รับผิดชอบขององค์กรทราบ การดำเนินการแก้ไขที่ได้รับความเห็นชอบแล้วจะต้องดำเนินการให้แล้วเสร็จอย่างมีประสิทธิภาพในระยะเวลาที่กำหนด

การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๙ ต้องมีการทบทวนคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเป็นประจำทุกปี และเป็นลายลักษณ์อักษร โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนความสม่ำเสมอของกระบวนการ ซึ่งอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๑๙.๑ การทบทวนเกี่ยวกับผลของการควบคุมระหว่างกระบวนการที่เป็นจุดวิกฤต และผลการทดสอบสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมในหัวข้อที่วิกฤต

๑๙.๒ การทบทวนทุกรุ่นผลิตที่พบว่าไม่ผ่านข้อกำหนด

๑๙.๓ การทบทวนเกี่ยวกับทุกความเบี่ยงเบนวิกฤต หรือความไม่สอดคล้องตามข้อกำหนด และการสืบสวนหาสาเหตุที่เกี่ยวข้อง

๑๙.๔ การทบทวนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ หรือวิธีวิเคราะห์

๑๙.๕ การทบทวนเกี่ยวกับผลของการตรวจติดตามความคงสภาพ

๑๙.๖ การทบทวนเกี่ยวกับการคืนผลิตภัณฑ์ ข้อร้องเรียน และการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพทั้งหมด

๑๙.๗ การทบทวนความเหมาะสมเพียงพอของการดำเนินการแก้ไข

ข้อ ๒๐ ผลของการทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์ต้องมีการประเมิน และนำมาใช้พิจารณาว่าจะต้องมีดำเนินการแก้ไข หรือตรวจสอบความถูกต้องซ้ำหรือไม่ เหตุผลในการดำเนินการแก้ไขจะต้องจัดทำเป็นเอกสาร ดำเนินการแก้ไขที่ได้รับความเห็นชอบแล้ว ต้องดำเนินการให้แล้วเสร็จอย่างมีประสิทธิภาพในระยะเวลาที่กำหนด

หมวด ๓
บุคลากร

คุณสมบัติของบุคลากร

ข้อ ๑ ต้องมีจำนวนบุคลากรที่เพียงพอซึ่งผ่านการรับรองในด้านการศึกษา การฝึกอบรม และ/หรือ ประสบการณ์ ในการปฏิบัติงานและควบคุมการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๒ ความรับผิดชอบของบุคลากรทุกคนที่ร่วมในการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องระบุให้ชัดเจนเป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๓ ต้องดำเนินการฝึกอบรมอย่างสม่ำเสมอโดยบุคลากรที่มีคุณสมบัติเหมาะสม และอย่างน้อยต้องครอบคลุมงานที่รับผิดชอบ รวมทั้งหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตโดยต้องมีการเก็บรักษาบันทึกการฝึกอบรม และการฝึกอบรมต้องมีการประเมินเป็นระยะ ๆ

สุขอนามัยของบุคลากร

ข้อ ๔ บุคลากรต้องปฏิบัติตามหลักสุขอนามัยและสุขลักษณะที่ดี

ข้อ ๕ บุคลากรต้องสวมใส่เสื้อผ้าที่สะอาดเหมาะสมสำหรับกิจกรรมการผลิตในส่วนที่เกี่ยวข้อง และต้องมีการเปลี่ยนเสื้อผ้าตามความเหมาะสม หากจำเป็น ต้องมีการสวมเครื่องป้องกันเพิ่มเติม เช่น อุปกรณ์คลุมศีรษะ ใบหน้า มือ และแขน เป็นต้น เพื่อป้องกันการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๖ บุคลากรต้องหลีกเลี่ยงการสัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๗ การสูบบุหรี่ การรับประทานอาหาร การดื่มเครื่องดื่ม การเคี้ยวของขบเคี้ยว และการจัดเก็บอาหาร ต้องจำกัดไว้ในพื้นที่ที่กำหนดโดยแยกออกจากพื้นที่ผลิต

ข้อ ๘ บุคลากรที่ป่วยจากโรคติดเชื้อ หรือมีบาดแผลเปิดบนผิวหนังของร่างกาย ต้องไม่เข้าร่วมในกิจกรรมที่อาจทำให้เกิดความเสียหายต่อคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม บุคลากรที่มีการเจ็บป่วยที่ชัดเจน หรือเกิดบาดแผลเปิด (ไม่ว่าได้รับการวินิจฉัยทางการแพทย์ หรือจากการสังเกตการณ์ของหัวหน้างาน) ต้องไม่ให้ปฏิบัติหน้าที่ในกิจกรรมที่อาจมีผลเสียต่อคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม จนกว่าจะหายเป็นปกติ หรือได้รับการวินิจฉัยจากบุคลากรทางการแพทย์แล้วว่า การเข้าร่วมกิจกรรมของบุคลากรนั้นจะไม่เกิดความเสี่ยงต่อความปลอดภัย หรือคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ที่ปรึกษา

ข้อ ๙ ที่ปรึกษาที่ให้คำแนะนำเกี่ยวกับการผลิต และการควบคุมของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องมีการศึกษา การฝึกอบรม และประสบการณ์ในสาขาที่เกี่ยวข้องอย่างเพียงพอ เพื่อให้คำแนะนำในเรื่องที่ได้รับการว่าจ้าง

ข้อ ๑๐ ต้องเก็บรักษาบันทึกโดยระบุชื่อ ที่อยู่ คุณสมบัติ และรูปแบบของการบริการของที่ปรึกษา

หมวด ๔
อาคารและสิ่งอำนวยความสะดวก

การออกแบบและการก่อสร้าง

ข้อ ๑ อาคารและสิ่งอำนวยความสะดวกที่ใช้ในการผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องกำหนดสถานที่ หรือตำแหน่งออกแบบ และสร้างขึ้นในลักษณะที่ง่ายต่อการทำความสะอาด การบำรุงรักษา และการดำเนินงาน ตามความเหมาะสมกับชนิดและขั้นตอนในการผลิต รวมทั้งต้องออกแบบสิ่งอำนวยความสะดวกเพื่อลดการปนเปื้อนที่อาจจะเกิดขึ้น ในกรณีที่มีข้อกำหนดทางจุลชีววิทยาสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องออกแบบสิ่งอำนวยความสะดวกต่าง ๆ เพื่อจำกัดการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ที่ไม่เป็นที่ยอมรับตามความเหมาะสม

ข้อ ๒ อาคารและสิ่งอำนวยความสะดวกต้องมีพื้นที่เพียงพอสำหรับการจัดวางเครื่องมือและวัตถุต่าง ๆ ให้เป็นระเบียบเรียบร้อย เพื่อป้องกันการปะปนและการปนเปื้อน

ข้อ ๓ หากตัวเครื่องมือมีระบบป้องกันวัตถุต่าง ๆ ที่เพียงพอ เช่น ระบบปิด หรือระบบกักเก็บ จึงจะสามารถตั้งเครื่องมือนั้นไว้ภายนอกได้

ข้อ ๔ ทิศทางของวัตถุและบุคลากรภายในอาคาร หรือสิ่งอำนวยความสะดวก ต้องออกแบบเพื่อป้องกันการปะปนหรือการปนเปื้อน

ข้อ ๕ ต้องกำหนดพื้นที่ หรือมีระบบควบคุมอื่น ๆ สำหรับกิจกรรมต่อไปนี้

๕.๑ การรับสินค้า การพิสูจน์เอกลักษณ์ การสุ่มตัวอย่าง และการกักกันของวัตถุที่เข้ามาการรอการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน

๕.๒ การกักกันก่อนการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่านของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๕.๓ การสุ่มตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๕.๔ การกักวัตถุที่ไม่ผ่านก่อนที่จะทำลาย เช่น การส่งคืน การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมหรือการทำลาย เป็นต้น

๕.๕ การจัดเก็บวัตถุที่ปล่อยผ่านแล้ว

๕.๖ การดำเนินการผลิต

๕.๗ การดำเนินงานสำหรับการบรรจุหีบห่อ และการติดฉลาก

๕.๘ การดำเนินงานในห้องปฏิบัติการ

ข้อ ๖ ต้องจัดสิ่งอำนวยความสะดวกสำหรับการชำระล้าง และห้องสุขาที่สะอาด และเพียงพอสำหรับบุคลากร สิ่งอำนวยความสะดวกสำหรับการชำระล้างต้องติดตั้งระบบน้ำร้อนและน้ำเย็นอย่างเหมาะสม มีสบู่หรือน้ำยาชำระล้าง มีเครื่องเป่าอากาศแห้งหรือกระดาษเช็ดมือที่ใช้ครั้งเดียว และต้องแยกสิ่งอำนวยความสะดวกสำหรับการชำระล้างและห้องสุขาออกจากพื้นที่ผลิตแต่ให้สามารถเข้าถึงได้ง่าย ต้องมีสิ่งอำนวยความสะดวกที่เพียงพอสำหรับการชำระร่างกาย หรือการเปลี่ยนเสื้อผ้า ตามความเหมาะสม

ข้อ ๗ บริเวณควบคุมคุณภาพ และการดำเนินงานในห้องปฏิบัติการต้องแยกออกจากบริเวณการดำเนินการผลิต กรณีการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต สามารถตั้งอยู่ในพื้นที่การดำเนินการผลิตได้ หากการดำเนินการผลิตไม่ส่งผลกระทบต่อความแม่นยำของการวัดทางห้องปฏิบัติการ และการดำเนินงานทางห้องปฏิบัติการต้องไม่ส่งผลกระทบต่อการดำเนินการผลิต หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ระบบสนับสนุนการผลิต

ข้อ ๘ ระบบสนับสนุนการผลิตทั้งหมดที่อาจมีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ [เช่น ไอน้ำ ก๊าซ อากาศอัด และระบบอากาศ (heating, ventilation and air conditioning)] ต้องมีการตรวจรับรองและติดตามอย่างเหมาะสม และต้องมีการดำเนินการเมื่อเกินขีดจำกัด รวมถึงต้องจัดให้มีแผนผังของระบบสนับสนุนการผลิต

ข้อ ๙ ต้องมีระบบหมุนเวียนอากาศ ระบบกรองอากาศ และระบบระบายอากาศออกสู่ภายนอกที่เพียงพอตามความเหมาะสม ต้องออกแบบและสร้างระบบเหล่านี้เพื่อลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อน และการปนเปื้อนข้าม รวมถึงเครื่องมือสำหรับการควบคุมความดันอากาศ จุลินทรีย์ ฝุ่น ความชื้น และอุณหภูมิที่เหมาะสมกับขั้นตอนของการผลิต ต้องให้ความใส่ใจเป็นพิเศษกับบริเวณที่สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องสัมผัสกับสิ่งแวดล้อม

ข้อ ๑๐ อากาศที่หมุนเวียนกลับเข้าสู่บริเวณผลิตต้องมีการตรวจวัดที่เหมาะสม เพื่อควบคุมความเสี่ยงในการปนเปื้อน และการปนเปื้อนข้าม

ข้อ ๑๑ ท่อที่ติดตั้งถาวรต้องมีการบ่งชี้อย่างเหมาะสม โดยใช้ระบบการควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ ระบบเอกสาร การบ่งชี้ท่อแต่ละสาย หรือใช้วิธีอื่น ๆ ต้องติดตั้งท่อในตำแหน่งที่หลีกเลี่ยงความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๑๒ ท่อระบายน้ำทิ้งต้องมีขนาดเพียงพอ และต้องติดตั้งอุปกรณ์ดักอากาศ หรืออุปกรณ์อื่นที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการไหลย้อนกลับ

น้ำ

ข้อ ๑๓ น้ำที่ใช้ในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องแสดงให้เห็นว่ามีความเหมาะสมสำหรับการใช้งาน

ข้อ ๑๔ น้ำที่ใช้ในกระบวนการ อย่างน้อยต้องเป็นไปตามเกณฑ์คุณภาพน้ำดื่มตามแนวทางปฏิบัติขององค์การอนามัยโลก เว้นแต่กรณีที่กำหนดเป็นอย่างอื่น

ข้อ ๑๕ หากการใช้น้ำดื่มไม่เพียงพอที่จะประกันคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และต้องการใช้ข้อกำหนดคุณภาพน้ำด้านเคมี หรือด้านจุลชีววิทยาที่เข้มงวดกว่า ต้องจัดทำข้อกำหนดที่เหมาะสมสำหรับคุณลักษณะทางกายภาพหรือเคมี ปริมาณจุลินทรีย์ สิ่งมีชีวิตที่ไม่เป็นที่ยอมรับ หรือเอนโดท็อกซิน

ข้อ ๑๖ กรณีน้ำที่ใช้ในกระบวนการได้รับการจัดการโดยผู้ผลิต เพื่อให้ผ่านเกณฑ์คุณภาพที่นิยามไว้ ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง และติดตามกระบวนการจัดการด้านคุณภาพภายใต้ขีดจำกัดปฏิบัติการอย่างเหมาะสม

ข้อ ๑๗ กรณีผู้ผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมชนิดไม่ปราศจากเชื้อทั้งที่ตั้งใจ หรือกล่าวอ้างว่าเหมาะสำหรับใช้ในกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ น้ำที่ใช้ในขั้นตอนการแยกและการทำให้บริสุทธิ์ในขั้นสุดท้ายต้องมีการติดตามและควบคุมจำนวนจุลินทรีย์ทั้งหมด จุลินทรีย์ที่ไม่เป็นที่ยอมรับ และเอนโดท็อกซิน

การกักเก็บ

ข้อ ๑๘ ต้องมีบริเวณผลิตแยกเฉพาะ รวมถึงสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบอากาศ และเครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินการผลิตสารที่มีโอกาสเกิดการแพ้สูง เช่น เพนนิซิลลิน เซฟาโลสปอริน

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

ข้อ ๒๐ ต้องจัดทำ และดำเนินมาตรการที่เหมาะสม เพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้ามที่เกิดจากการเคลื่อนย้ายบุคลากร และวัตถุ ฯลฯ จากบริเวณแยกเฉพาะแห่งหนึ่งไปยังอีกแห่งหนึ่ง

ข้อ ๒๑ การดำเนินการผลิต (รวมถึงการชั่ง การบด หรือการบรรจุ) ของวัตถุที่ไม่ใช่ยาที่มีความเป็นพิษสูง เช่น สารฆ่าวัชพืช และสารฆ่าสัตว์รังควาน ต้องไม่ดำเนินการในอาคารเดียวกัน หรือใช้เครื่องมือเดียวกันกับที่ใช้ในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม การดูแลและการเก็บรักษาวัตถุที่ไม่ใช่ยาที่มีความเป็นพิษสูงต้องแยกจากสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

แสงสว่าง

ข้อ ๒๒ ต้องมีแสงสว่างเพียงพอในทุกบริเวณ เพื่อสะดวกในการดำเนินงานในการทำความสะอาด การบำรุงรักษา และการดำเนินงานต่าง ๆ ได้อย่างเหมาะสม

สิ่งปฏิกูลและขยะ

ข้อ ๒๓ สิ่งปฏิกูล ขยะ และของเสียอื่น ๆ (เช่น ของแข็ง ของเหลว หรือก๊าซที่เกิดขึ้นจากการผลิต) ทั้งจากภายในอาคาร ตัวอาคาร และบริเวณโดยรอบต้องกำจัดทิ้งในลักษณะที่ปลอดภัย และถูกหลักสุขอนามัย ภายในระยะเวลาที่กำหนด ต้องแสดงสถานะของภาชนะและท่อสำหรับของเสียให้ชัดเจน

สุขอนามัยและการบำรุงรักษา

ข้อ ๒๔ อาคารที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องมีการบำรุงรักษาอย่างเหมาะสม รวมทั้งมีการซ่อมแซมและรักษาไว้ในสภาพที่สะอาด

ข้อ ๒๕ ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติ สำหรับการมอบหมายความรับผิดชอบด้านสุขอนามัย การกำหนดตารางการทำความสะอาด วิธีการ เครื่องมือ และวัตถุที่ใช้ในการทำความสะอาด ทั้งอาคาร และสิ่งอำนวยความสะดวกต่าง ๆ ไว้เป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๒๖ ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการใช้สารกำจัดหนู สารกำจัดแมลง สารฆ่าเชื้อรา สารรมควัน และสารทำความสะอาดและฆ่าเชื้อเพื่อป้องกันการปนเปื้อนเครื่องมือ วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ฉลากผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

หมวด ๕
เครื่องมือที่ใช้ในกระบวนการ

การออกแบบและการก่อสร้าง

ข้อ ๑ เครื่องมือที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องออกแบบอย่างเหมาะสม และมีขนาดเพียงพอ รวมถึงต้องจัดวางให้เหมาะสมสำหรับการใช้งาน การทำความสะอาด การฆ่าเชื้อ และการบำรุงรักษา

ข้อ ๒ พื้นผิวของเครื่องมือที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่สัมผัสเกินกว่าข้อกำหนดที่จัดทำขึ้นอย่างเป็นทางการ หรือข้อกำหนดอื่น

ข้อ ๓ ต้องใช้เครื่องมือสำหรับการดำเนินการผลิตตามช่วงการทำงานของเครื่องมือนั้น

ข้อ ๔ ต้องระบุเครื่องมือหลัก (เช่น เครื่องปฏิกรณ์ ภาชนะสำหรับจัดเก็บ) ที่ติดตั้งอย่างถาวรตามสายการผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๕ สารที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของเครื่องมือ เช่น สารหล่อลื่น ของเหลวร้อน หรือ สารหล่อเย็น ต้องไม่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม เนื่องจากอาจทำให้คุณภาพไม่เป็นไปตามข้อกำหนดที่จัดทำขึ้นอย่างเป็นทางการ หรือข้อกำหนดอื่น รวมทั้งต้องมีการประเมินความเบี่ยงเบนใด ๆ ที่เกิดขึ้น เพื่อให้มั่นใจว่าจะไม่มีผลเสียต่อวัตถุต่าง ๆ ทั้งนี้ อย่างน้อยต้องใช้สารหล่อลื่นและน้ำมันที่มีมาตรฐานเทียบเท่ากับที่ใช้ในอุตสาหกรรมอาหาร

ข้อ ๖ ต้องใช้เครื่องมือที่เป็นระบบปิด หรือระบบกักเก็บตามความเหมาะสม กรณีที่ใช้เครื่องมือระบบเปิด หรือมีการเปิดใช้เครื่องมือต้องปฏิบัติตามข้อควรระวังที่เหมาะสม เพื่อลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อน

ข้อ ๗ ต้องมีการเก็บรักษาแผนผังที่เป็นปัจจุบันสำหรับเครื่องมือ และการติดตั้งในส่วนของระบบวิกฤต (เช่น ระบบการทำงานของเครื่องมือ และระบบสนับสนุนการผลิต)

การบำรุงรักษาและการทำความสะอาดเครื่องมือ

ข้อ ๘ ต้องกำหนดตารางเวลาและวิธีการปฏิบัติ (รวมถึงการมอบหมายความรับผิดชอบ) สำหรับการบำรุงรักษาเครื่องมือเชิงป้องกัน

ข้อ ๙ ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการทำความสะอาดเครื่องมือ และการปล่อยผ่านเครื่องมือที่สะอาดแล้วดังกล่าวไปใช้ในการผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องมีรายละเอียดวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาดอย่างเพียงพอที่จะช่วยให้ผู้ปฏิบัติงานทำความสะอาดเครื่องมือแต่ละชนิดในลักษณะที่ทำซ้ำได้ และมีประสิทธิภาพ วิธีการปฏิบัติเหล่านี้อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๙.๑ การมอบหมายความรับผิดชอบในการทำความสะอาดเครื่องมือ

๙.๒ กำหนดเวลาการทำความสะอาด และการฆ่าเชื้อตามความเหมาะสม

๙.๓ คำอธิบายอย่างชัดเจนเกี่ยวกับวิธีการและวัตถุที่ใช้ รวมถึงวิธีการเจือจางสารทำความสะอาดที่ใช้ในการทำความสะอาดเครื่องมือ

๙.๔ คำแนะนำสำหรับการถอดและประกอบชิ้นส่วนของเครื่องมือแต่ละชิ้น เพื่อให้มั่นใจว่าจะสามารถทำความสะอาดได้อย่างเหมาะสม

๙.๕ ข้อแนะนำในการนำสิ่งที่บ่งชี้ถึงรุ่นผลิตก่อนหน้าออกจากเครื่องมือก่อนการทำความสะอาด

๙.๖ ข้อแนะนำในการป้องกันเครื่องมือที่ใช้ในการทำความสะอาดจากการปนเปื้อนก่อนใช้งาน

๙.๗ การตรวจสอบความสะอาดของเครื่องมือทันทีก่อนใช้งาน (หากสามารถทำได้)

๙.๘ การกำหนดระยะเวลานานที่สุดที่ยอมรับได้ภายหลังเสร็จสิ้นกระบวนการผลิต จนถึงการทำความสะอาดเครื่องมือ

ข้อ ๑๐ ต้องทำความสะอาด จัดเก็บเครื่องมือและเครื่องใช้ และฆ่าเชื้อ หรือทำให้ปราศจากเชื้อ ตามความเหมาะสม เพื่อป้องกันการปนเปื้อนหรือตกค้างของวัตถุใด ๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเกินกว่าข้อกำหนดที่เป็นทางการหรือข้อกำหนดอื่นที่จัดทำไว้

ข้อ ๑๑ กรณีที่มีการใช้เครื่องมือในการดำเนินการผลิตแบบต่อเนื่อง (continuous) หรือแบบแยกเวลาผลิตในรุ่นผลิตติดต่อกันสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมชนิดเดียวกันต้องมีการทำความสะอาดเครื่องมือตามช่วงเวลาที่เหมาะสม เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการปนเปื้อน และการตกค้างของสารปนเปื้อน (เช่น สารเสื่อมสลาย หรือจุลินทรีย์ปนเปื้อนในระดับที่ไม่เป็นที่ยอมรับ)

ข้อ ๑๒ เครื่องมือที่ไม่ได้แยกใช้เฉพาะ ต้องมีการทำความสะอาดระหว่างการดำเนินการผลิตของวัตถุดิบที่ต่างชนิดกันเพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้าม

ข้อ ๑๓ ต้องกำหนดเกณฑ์การยอมรับสำหรับสารตกค้าง และการเลือกวิธีการทำความสะอาดและชนิดของสารทำความสะอาดไว้ให้ชัดเจน

ข้อ ๑๔ ต้องระบุส่วนประกอบ และสถานะความสะอาดของเครื่องมือด้วยวิธีการที่เหมาะสม

การสอบเทียบ

ข้อ ๑๕ เครื่องมือที่ใช้สำหรับการควบคุม การชั่ง การตวง การวัด การติดตาม และการทดสอบที่วิกฤตเพื่อประกันคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องสอบเทียบตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้เป็นลายลักษณ์อักษร และตามระยะเวลาที่กำหนดไว้

ข้อ ๑๖ การสอบเทียบเครื่องมือต้องดำเนินการโดยใช้มาตรฐานที่สืบย้อนกลับได้ถึงมาตรฐานที่ได้รับการรับรอง (ถ้ามี)

ข้อ ๑๗ ต้องเก็บรักษาบันทึกการสอบเทียบ

ข้อ ๑๘ ต้องแสดงสถานะการสอบเทียบที่เป็นปัจจุบันของเครื่องมือวิกฤต

ข้อ ๑๙ ต้องไม่ใช้เครื่องมือที่ไม่ผ่านเกณฑ์การสอบเทียบ

ข้อ ๒๐ ต้องมีการสืบสวนหาสาเหตุย้อนหลัง เพื่อพิจารณาผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเมื่อพบความเบี่ยงเบนจากมาตรฐานการสอบเทียบของเครื่องมือวิกฤต นับตั้งแต่ผลการสอบเทียบครั้งล่าสุดที่ผ่านเกณฑ์

ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

ข้อ ๒๑ ต้องตรวจสอบความถูกต้องของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ความลึก และขอบเขตของการตรวจสอบความถูกต้องขึ้นอยู่กับความหลากหลาย ความซับซ้อน และความวิกฤตของการประยุกต์ใช้คอมพิวเตอร์

ข้อ ๒๒ การตรวจรับรองการติดตั้ง และการตรวจรับรองการทำงานที่เหมาะสม ต้องแสดงให้เห็นถึงความเหมาะสมของฮาร์ดแวร์ และซอฟต์แวร์ของคอมพิวเตอร์ในการดำเนินงานที่ได้รับมอบหมาย

ข้อ ๒๓ ซอฟต์แวร์ที่จำหน่ายเชิงพาณิชย์ซึ่งได้รับการรับรองคุณภาพแล้ว ไม่จำเป็นต้องตรวจสอบในระดับเดียวกัน ถ้าระบบที่มีอยู่ไม่ได้ตรวจสอบความถูกต้องในขณะที่ทำการติดตั้ง สามารถทำการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังได้ หากมีการดำเนินการด้านเอกสารที่เหมาะสม

ข้อ ๒๔ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ต้องมีการควบคุมที่เพียงพอเพื่อป้องกันการเข้าถึง หรือการเปลี่ยนแปลงข้อมูลโดยผู้ที่ไม่ได้รับมอบหมาย ต้องมีการควบคุมเพื่อป้องกันการตกหล่นของข้อมูล (เช่น ระบบถูกปิด และข้อมูลที่ไม่ได้บันทึก) ต้องมีการบันทึกข้อมูลการเปลี่ยนแปลง คือ สิ่งที่เปลี่ยนแปลง การทำรายการก่อนหน้า ผู้ทำการเปลี่ยนแปลง และเวลาที่มีการเปลี่ยนแปลง

ข้อ ๒๕ ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการทำงาน และการบำรุงรักษาระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

ข้อ ๒๖ กรณีที่ทำรายการข้อมูลวิกฤตด้วยตนเองต้องมีการตรวจสอบเพิ่มเติมกับความถูกต้องของการทำรายการ ซึ่งสามารถทำได้โดยผู้ปฏิบัติงานคนที่สอง หรือโดยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๒๗ ต้องบันทึก และสืบสวนหาสาเหตุกรณีที่เกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ซึ่งส่งผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม หรือความน่าเชื่อถือของข้อมูลหรือผลการทดสอบ

ข้อ ๒๘ การเปลี่ยนแปลงระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติสำหรับการเปลี่ยนแปลงและต้องได้รับการมอบหมายอย่างเป็นทางการ มีการบันทึกเป็นเอกสาร และได้รับการทดสอบ ต้องเก็บบันทึกการเปลี่ยนแปลงทั้งหมด รวมทั้งการดัดแปลง หรือการเพิ่มเติมที่เกิดขึ้นกับฮาร์ดแวร์ ซอฟต์แวร์ และส่วนประกอบที่วิกฤตอื่นของระบบ บันทึกเหล่านี้ต้องแสดงให้เห็นว่าระบบยังคงอยู่ในสถานะที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๒๙ หากระบบชำรุดเสียหาย หรือล้มเหลวอาจทำให้เกิดการสูญเสียข้อมูลอย่างถาวร ต้องมีระบบสำรองข้อมูลที่ทำให้มั่นใจในการปกป้องข้อมูลสำหรับระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ทั้งหมด

ข้อ ๓๐ การบันทึกข้อมูลสามารถใช้วิธีอื่นนอกเหนือจากระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ได้

หมวด ๖
การดำเนินการด้านเอกสารและการบันทึก

ระบบการดำเนินการด้านเอกสารและข้อกำหนด

ข้อ ๑ ต้องจัดทำ ทบทวน อนุมัติ และแจกจ่ายเอกสารทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ตามวิธีการปฏิบัติที่ระบุไว้เป็นลายลักษณ์อักษร เอกสารดังกล่าวสามารถอยู่ในรูปแบบกระดาษหรือรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์

ข้อ ๒ การจัดทำใหม่ การปรับปรุงแก้ไข การใช้แทน และการยกเลิกเอกสารทั้งหมด ต้องมีการควบคุมและเก็บรักษาประวัติการปรับปรุงไว้เป็นหลักฐาน

ข้อ ๓ ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติเพื่อรักษาเอกสารที่เหมาะสมทั้งหมด (เช่น รายงานประวัติเอกสาร รายงานการขยายขนาดการผลิต รายงานการถ่ายทอดเทคโนโลยี รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ บันทึกการฝึกอบรม บันทึกการดำเนินการผลิต บันทึกการควบคุม และบันทึกการจัดส่ง) ต้องมีการระบุระยะเวลาสำหรับการเก็บรักษาเอกสารเหล่านี้

ข้อ ๔ บันทึกการดำเนินการผลิต การควบคุม และการจัดส่งทั้งหมด ต้องเก็บรักษาเป็นเวลาอย่างน้อย ๑ ปี นับจากวันสิ้นอายุของรุ่นผลิต สำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่กำหนดวันที่ทดสอบซ้ำต้องเก็บรักษาบันทึกไว้เป็นเวลาอย่างน้อย ๓ ปี หลังจากจำหน่ายหมด

ข้อ ๕ ต้องลงบันทึกอย่างถาวรให้สมบูรณ์เมื่อปฏิบัติงานแต่ละขั้นตอนเสร็จสิ้น ต้องระบุบุคคลที่ทำการบันทึก รวมถึงการแก้ไขในบันทึกต้องลงลายมือชื่อและวันที่กำกับการแก้ไข ต้องให้อ่านข้อมูลเดิมได้ หากจำเป็นต้องบันทึกเหตุผลการแก้ไขไว้ด้วย

ข้อ ๖ ในระหว่างช่วงเวลาการเก็บรักษาบันทึกต้นฉบับ หรือสำเนาของบันทึกต้องพร้อมใช้งานในสถานที่ที่มีกิจกรรมที่เกี่ยวข้องบันทึกต้องสามารถแสดงให้ดูได้ทันทีจากที่ใด ๆ เช่น โดยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์

ข้อ ๗ ข้อกำหนด ข้อแนะนำ วิธีการปฏิบัติ และบันทึกสามารถเก็บรักษาไว้เป็นต้นฉบับหรือสำเนาที่ถูกต้อง เช่น สำเนาภาพถ่าย ไมโครฟิล์ม หรือสำเนาต้นฉบับ หากใช้เทคนิคการลดขนาด เช่น การถ่ายภาพลงไมโครฟิล์มหรือบันทึกอิเล็กทรอนิกส์ ต้องมีเครื่องมือในการสืบค้นที่เหมาะสม และมีวิธีในการผลิตสำเนาถาวร

ข้อ ๘ ต้องจัดทำข้อกำหนดและบันทึกเป็นเอกสารสำหรับวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ฉลาก และวัสดุการบรรจุ รวมถึงอุปกรณ์ช่วย ปะเก็น วัตถุอื่น ๆ ที่ใช้ในกระบวนการผลิต ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีผลกระทบวิกฤตต่อคุณภาพต้องจัดทำเกณฑ์การยอมรับเป็นเอกสารสำหรับการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต

ข้อ ๙ หากใช้ลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์ในเอกสารต้องสามารถยืนยันตัวบุคคลได้ และมีระบบรักษาความปลอดภัย

เครื่องมือสำหรับทำความสะอาดและบันทึกการใช้งาน

ข้อ ๑๐ บันทึกการใช้เครื่องมือหลักต้องระบุการทำความสะอาด การกำจัดเชื้อ การทำให้ปราศจากเชื้อ และการบำรุงรักษา โดยแสดงวันและเวลาด้วย นอกจากนี้ บันทึกต้องแสดงชื่อผลิตภัณฑ์ และหมายเลขรุ่นของแต่ละรุ่นที่ใช้เครื่องมือหลัก รวมทั้งผู้ที่ทำความสะอาดและบำรุงรักษา

ข้อ ๑๑ ในกรณีที่ใช้เครื่องมือแยกเฉพาะสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมแต่ละชนิด ไม่จำเป็นต้องจัดทำบันทึกการใช้เครื่องแยกของแต่ละเครื่องมือ หากบันทึกการผลิตแต่ละรุ่นผลิตสามารถลำดับการตรวจสอบกลับได้ และสามารถบันทึกการทำความสะอาด การบำรุงรักษา และการใช้งานเป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต หรือบันทึกเก็บแยกไว้ต่างหาก

บันทึกของวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ฉลาก และวัสดุการบรรจุของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๑๒ ต้องเก็บรักษาบันทึกไว้ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

๑๒.๑ ชื่อผู้ผลิต เอกลักษณ์ และปริมาณที่รับแต่ละครั้งของแต่ละรุ่นผลิตของวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือฉลาก และวัสดุการบรรจุของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม รวมทั้งชื่อผู้ส่งมอบ หมายเลขควบคุมของผู้ส่งมอบ (ถ้ารู้) หมายเลขบ่งชี้อื่น ๆ จำนวนภาชนะบรรจุที่รับ และวันที่ได้รับ

๑๒.๒ ผลการทดสอบหรือตรวจสอบ และสรุปผล

๑๒.๓ บันทึกการสอบกลับของการใช้วัตถุ

๑๒.๔ เอกสารการตรวจสอบ และทบทวนความถูกต้องและสอดคล้องของฉลากและวัสดุการบรรจุของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๑๒.๕ ข้อสรุปเกี่ยวกับการไม่ผ่านของวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือฉลาก และวัสดุการบรรจุของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๑๓ ฉลากต้นฉบับที่ได้รับการรับรองต้องเก็บรักษาไว้สำหรับเปรียบเทียบกับฉลากที่นำมาใช้งาน

คำแนะนำการดำเนินการผลิตแม่บท (บันทึกการดำเนินการผลิตและการควบคุมแม่บท)

ข้อ ๑๔ ต้องจัดเตรียมเอกสารคำแนะนำการดำเนินการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมแต่ละชนิด ลงวันที่ และลงลายมือชื่อโดยบุคคลหนึ่ง และมีการตรวจสอบอย่างอิสระโดยบุคลากรที่อยู่ในหน่วยงานคุณภาพ เพื่อให้มั่นใจว่าทุกรุ่นผลิตมีความสม่ำเสมอ

ข้อ ๑๕ คำแนะนำการดำเนินการผลิตแม่บท อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๑๕.๑ ชื่อของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ผลิต และเอกสารระบุรหัสอ้างอิงของผลิตภัณฑ์ (ถ้ามี)

๑๕.๒ รายการของวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตทุกชนิดต้องเขียนโดยใช้ชื่อที่กำหนดและรหัสอ้างอิงที่เฉพาะของวัตถุดิบ

๑๕.๓ ปริมาณหรืออัตราส่วนของวัตถุดิบ หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตแต่ละชนิด รวมทั้งหน่วยวัดที่ใช้ต้องระบุให้ชัดเจน หากปริมาณที่ใช้ไม่แน่นอนต้องแสดงการคำนวณขนาดของแต่ละรุ่นผลิต หรืออัตราการดำเนินการผลิต และการปรับเปลี่ยนปริมาณต้องมีความถูกต้อง

๑๕.๔ สถานที่สำหรับการดำเนินการผลิต และเครื่องมือสำคัญที่ใช้ในการดำเนินการผลิต

๑๕.๕ คำแนะนำการดำเนินการผลิตโดยละเอียด อย่างน้อยต้องประกอบด้วย

(๑) ลำดับขั้นตอนในการปฏิบัติงาน

(๒) ช่วงของพารามิเตอร์ของกระบวนการที่ใช้

(๓) คำแนะนำในการเก็บตัวอย่าง และการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต พร้อมกับเกณฑ์การยอมรับที่เหมาะสม

(๔) ระยะเวลาที่ใช้จนเสร็จสิ้นในแต่ละขั้นตอน หรือจนกระทั่งเสร็จสิ้นกระบวนการทั้งหมด

(๕) ช่วงของผลผลิตที่คาดว่าจะได้ในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการ หรือเวลาที่เหมาะสม

๑๕.๖ ข้อปฏิบัติพิเศษและข้อควรระวัง หรือการอ้างอิงอื่นที่เกี่ยวข้อง

๑๕.๗ คำแนะนำสำหรับการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม รวมถึงฉลากและวัสดุการบรรจุ และสภาวะการเก็บรักษาเฉพาะ (ถ้ามี) เพื่อให้มั่นใจว่ามีความเหมาะสมในการนำไปใช้งาน

บันทึกการดำเนินการผลิต (บันทึกการดำเนินการผลิตและการควบคุม)

ข้อ ๑๖ ต้องเตรียมบันทึกการดำเนินการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมแต่ละชนิด ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลที่สมบูรณ์เกี่ยวกับการดำเนินการผลิตและการควบคุมของแต่ละรุ่น และต้องตรวจสอบบันทึกการดำเนินการผลิตก่อนการอนุมัติให้นำไปใช้เพื่อให้มั่นใจว่าเป็นต้นฉบับและสำเนาที่แจกจ่ายอย่างถูกต้องตามระบบเอกสาร ถ้าจัดทำบันทึกการดำเนินการผลิตแยกต่างหากจากเอกสารแม่บทต้องมีการอ้างอิงถึงคำแนะนำการดำเนินการผลิตฉบับที่เป็นปัจจุบัน

ข้อ ๑๗ ต้องระบุหมายเลขรุ่นผลิตเฉพาะในบันทึกกระบวนการผลิต ลงวันที่ และลายมือชื่อก่อนแจกจ่าย ทั้งนี้ ในการดำเนินการผลิตที่ต่อเนื่องกันสามารถใช้รหัสผลิตภัณฑ์ ซึ่งระบุวันที่และเวลาร่วมด้วยจนกว่าจะมีการกำหนดหมายเลขสุดท้าย

ข้อ ๑๘ การดำเนินการด้านเอกสารเมื่อเสร็จสิ้นแต่ละขั้นตอนสำคัญในบันทึกการดำเนินการผลิต (บันทึกการดำเนินการผลิตและการควบคุม) ต้องประกอบด้วย

๑๘.๑ วันที่และเวลาตามความเหมาะสม

๑๘.๒ เครื่องมือหลักที่ใช้ (เช่น อุปกรณ์ทำปฏิกิริยา อุปกรณ์สำหรับทำให้แห้ง เครื่องบดย่อย)

๑๘.๓ เอกลักษณ์เฉพาะของแต่ละรุ่นผลิต รวมทั้งน้ำหนัก การตวง การวัด และหมายเลขรุ่นผลิตของวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารที่ถูกทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมในระหว่างการผลิต

๑๘.๔ ค่าพารามิเตอร์ของกระบวนการวิกฤตตามผลที่เกิดขึ้นจริง

๑๘.๕ การดำเนินการสุ่มตัวอย่าง

๑๘.๖ ลายมือชื่อของผู้ปฏิบัติงานในแต่ละขั้นตอนวิกฤต และต้องมีลายมือชื่อของผู้ตรวจสอบในแต่ละขั้นตอน

๑๘.๗ ผลการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต และผลทางห้องปฏิบัติการ

๑๘.๘ ปริมาณที่ผลิตได้จริงในแต่ละขั้นตอน หรือเวลาที่เหมาะสม

๑๘.๙ รายละเอียดของบรรจุภัณฑ์ และฉลากสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๑๘.๑๐ ตัวอย่างฉลากหรือวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วสำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหากผลิตเพื่อจำหน่าย

๑๘.๑๑ บันทึกความเบี่ยงเบน พร้อมทั้งรายละเอียดผลการประเมิน ผลการสืบสวน รวมถึงการอ้างอิงถึงการสืบสวนหาสาเหตุดังกล่าว

๑๘.๑๒ ผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๙ ต้องจัดทำและปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติสำหรับการสืบสวนหาสาเหตุของความเบี่ยงเบนวิกฤตหรือความล้มเหลวของรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องขยายการสืบสวนหาสาเหตุไปยังรุ่นผลิตอื่นที่อาจมีความเกี่ยวข้องกับความล้มเหลว หรือมีความเบี่ยงเบนดังกล่าว

บันทึกการควบคุมทางห้องปฏิบัติการ

ข้อ ๒๐ บันทึกการควบคุมทางห้องปฏิบัติการต้องประกอบด้วยข้อมูลที่ได้มาจากการทดสอบทั้งหมดเพื่อให้มั่นใจว่าผลลัพธ์ที่ได้ รวมทั้งการตรวจสอบและการตรวจวิเคราะห์สอดคล้องตามข้อกำหนดและมาตรฐานที่จัดทำขึ้น ดังต่อไปนี้

๒๐.๑ รายละเอียดของตัวอย่าง วัตถุที่นำมาทดสอบ อย่างน้อยต้องประกอบด้วยชื่อ หรือแหล่งที่มา หมายเลขรุ่นผลิต หรือรหัสอื่น ๆ วันที่สุ่มตัวอย่าง ปริมาณ และวันที่ได้รับตัวอย่างเพื่อทดสอบ

๒๐.๒ เอกสารอ้างอิงของแต่ละวิธีที่ใช้ในการทดสอบ

๒๐.๓ เอกสารข้อมูลการชั่ง การตวง หรือการวัดตัวอย่างที่ใช้สำหรับแต่ละการทดสอบตามวิธีการที่ระบุไว้ โดยมีข้อมูล หรือการอ้างอิงถึงการเตรียมและการทดสอบสำหรับสารมาตรฐานอ้างอิง สารที่ใช้ทำปฏิกิริยา และสารละลายมาตรฐาน

๒๐.๔ บันทึกข้อมูลดิบทั้งหมดที่เกิดขึ้นในระหว่างแต่ละการทดสอบ นอกจากนี้ หากผลการทดสอบอยู่ในรูปแบบกราฟ แผนภูมิ และสเปกตรัมที่ได้ผลจากการใช้เครื่องมือทางห้องปฏิบัติการต้องแสดงชื่อสารที่เฉพาะเจาะจง และรุ่นตัวอย่างที่ทำการทดสอบ

๒๐.๕ บันทึกการคำนวณทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบ รวมถึงหน่วยที่วัด ปัจจัยที่มีการเปลี่ยนแปลง และปัจจัยที่เทียบเท่า

๒๐.๖ รายงานผลการทดสอบ และการเปรียบเทียบกับเกณฑ์การยอมรับที่จัดทำขึ้น

๒๐.๗ ลายมือชื่อของผู้ที่ทำการทดสอบ และวันที่ทำการทดสอบในแต่ละครั้ง

๒๐.๘ วันที่และลายมือชื่อของผู้ทบทวน หรือตรวจสอบซ้ำเพื่อแสดงให้เห็นว่ามีการทบทวนความถูกต้อง ครบถ้วน และสอดคล้องกับมาตรฐานที่ได้จัดทำไว้

ข้อ ๒๑ บันทึกที่สมบูรณ์ต้องประกอบด้วย

๒๑.๑ การปรับเปลี่ยนใด ๆ ของวิธีวิเคราะห์ที่ได้จัดทำขึ้น

๒๑.๒ การสอบเทียบเครื่องมือ อุปกรณ์ เครื่องมือวัด และเครื่องบันทึกที่ใช้ในห้องปฏิบัติการเป็นระยะ ๆ

๒๑.๓ ผลการทดสอบความคงสภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๒๑.๔ การสืบสวนหาสาเหตุกรณีผลการทดสอบไม่เป็นไปตามข้อกำหนด

การทบทวนบันทึกกระบวนการผลิต

ข้อ ๒๒ ต้องจัดทำ และปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติสำหรับการทบทวนและรับรองบันทึกกระบวนการผลิตและการควบคุมทางห้องปฏิบัติการ รวมทั้งวัสดุการบรรจุและฉลากเพื่อตรวจสอบความสอดคล้องกับข้อกำหนดที่จัดทำขึ้นของผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมก่อนการปล่อยผ่านหรือจัดส่งรุ่นผลิต

ข้อ ๒๓ ต้องทบทวนและรับรองบันทึกกระบวนการผลิต และการควบคุมทางห้องปฏิบัติการของขั้นตอนต่าง ๆ ของกระบวนการวิกฤตโดยหน่วยงานคุณภาพก่อนการปล่อยผ่าน หรือจัดส่งรุ่นผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม สำหรับกระบวนการที่ไม่วิกฤตสามารถทบทวนบันทึกการดำเนินการผลิต และการควบคุมทางห้องปฏิบัติการโดยบุคลากรฝ่ายผลิต หรือหน่วยงานอื่นที่ได้รับมอบหมายตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการรับรองจากหน่วยงานคุณภาพ

ข้อ ๒๔ ต้องทบทวนรายงานความเบี่ยงเบน รายงานการสืบสวนหาสาเหตุ และรายงานสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดทั้งหมด โดยเป็นส่วนหนึ่งของการทบทวนบันทึกรุ่นผลิตก่อนการปล่อยผ่านรุ่นผลิตนั้น

ข้อ ๒๕ หน่วยงานคุณภาพสามารถมอบหมายความรับผิดชอบ และอำนาจในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตไปยังหน่วยงานการดำเนินการผลิต ยกเว้นกรณีที่ส่งออกไปนอกการควบคุมของผู้ผลิต

หมวด ๗
การจัดการวัตถุ

การควบคุมทั่วไป

ข้อ ๑ ต้องมีวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรอธิบายเกี่ยวกับการรับสินค้า การพิสูจน์เอกลักษณ์ การกักกัน การจัดเก็บ การจัดการ การสุ่มตัวอย่าง การทดสอบ และการอนุมัติหรือการไม่ผ่านข้อกำหนดของวัตถุ

ข้อ ๒ ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และ/หรือ สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องมีระบบการประเมินผู้ส่งมอบวัตถุที่เป็นส่วนวิกฤต

ข้อ ๓ ต้องซื้อวัตถุตามข้อกำหนดที่ตกลงจากผู้ส่งมอบ หรือผู้ส่งมอบที่ผ่านการรับรองจากหน่วยงานคุณภาพ

ข้อ ๔ หากผู้ส่งมอบวัตถุวิกฤตไม่ได้เป็นผู้ผลิตเอง ต้องทราบชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๕ การเปลี่ยนแหล่งที่มาของการส่งมอบวัตถุดิบวิกฤตให้ปฏิบัติตาม หมวด ๑๓ การควบคุมการเปลี่ยนแปลง

การรับและการกักกัน

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

ข้อ ๗ ก่อนที่จะนำวัตถุไปเก็บรวมกับของเดิม (เช่น ตัวทำละลาย หรือวัตถุที่ต้องเก็บในภาชนะขนาดใหญ่) ต้องตรวจสอบการบ่งชี้ให้ถูกต้อง ผ่านการทดสอบตามความเหมาะสม และมีการปล่อยผ่านแล้ว ต้องมีวิธีการปฏิบัติเพื่อป้องกันความผิดพลาดในการรับวัตถุเข้าไปเก็บรวมกับของเดิมที่มีอยู่

ข้อ ๘ หากมีการส่งมอบวัตถุในปริมาณมากโดยใช้ถังบรรจุที่ใช้ร่วมกันหลายผลิตภัณฑ์ ต้องมั่นใจว่าจะไม่เกิดการปนเปื้อนข้ามจากถังบรรจุ และอย่างน้อยต้องตรวจสอบได้จากวิธีใดวิธีหนึ่ง ดังนี้

๘.๑ ใบรับรองการทำความสะอาด

๘.๒ การทดสอบความไม่บริสุทธิ์ของสาร

๘.๓ การตรวจสอบผู้ส่งมอบ

ข้อ ๙ ต้องบ่งชี้สถานะของภาชนะจัดเก็บขนาดใหญ่ และชุดหัวจ่ายที่ติดมา เส้นทางถ่ายเข้าและเส้นทางปล่อยออกอย่างเหมาะสม

ข้อ ๑๐ ต้องมีการบ่งชี้สถานะของแต่ละภาชนะบรรจุ หรือกลุ่มของภาชนะบรรจุของวัตถุให้ชัดเจน โดยระบุรหัสอ้างอิง หมายเลขรุ่นที่รับ หรือหมายเลขรุ่นผลิตที่มีความแตกต่างกัน โดยหมายเลขดังกล่าวต้องถูกใช้ในการบันทึกการจัดการของแต่ละรุ่นผลิต

การสุ่มตัวอย่างและการทดสอบวัตถุที่ใช้ในการดำเนินการผลิต

ข้อ ๑๑ ต้องทำการทดสอบเพื่อทวนสอบเอกลักษณ์ของวัตถุแต่ละรุ่นผลิต อย่างน้อยหนึ่งการทดสอบ ยกเว้นวัตถุที่ระบุไว้ในข้อ ๑๓ สามารถใช้ใบรับรองการวิเคราะห์ของผู้ส่งมอบแทนการทวนสอบดังกล่าว โดยมีเงื่อนไขว่าผู้ผลิตต้องมีระบบในการประเมินผู้ส่งมอบ

ข้อ ๑๒ การรับรองผู้ส่งมอบต้องมีหลักฐานเพียงพอ เช่น ประวัติคุณภาพที่ผ่านมา เพื่อให้ผู้ส่งมอบสามารถจัดหาวัตถุที่เป็นไปตามข้อกำหนด การวิเคราะห์แบบเต็มรูปแบบต้องดำเนินการอย่างน้อย ๓ รุ่นผลิต ก่อนเลือกใช้การทดสอบที่กำหนดขึ้นเอง อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์แบบเต็มรูปแบบต้องดำเนินการเป็นระยะในช่วงเวลาที่เหมาะสมแล้วเปรียบเทียบกับใบรับรองการวิเคราะห์ และต้องตรวจสอบความน่าเชื่อถือของใบรับรอง ผลการวิเคราะห์อย่างสม่ำเสมอ

ข้อ ๑๓ วัตถุที่ช่วยในกระบวนการผลิต วัตถุดิบที่เป็นอันตรายหรือเป็นพิษสูง วัตถุพิเศษอื่น ๆ หรือวัตถุที่ถูกส่งต่อไปยังหน่วยงานอื่นภายใต้การควบคุมของผู้ผลิต ไม่จำเป็นต้องทำการทดสอบเอกลักษณ์ หากมีใบรับรองการวิเคราะห์ของผู้ผลิตซึ่งแสดงให้เห็นว่าวัตถุดิบเหล่านี้เป็นไปตามข้อกำหนดที่จัดทำขึ้น ต้องนำข้อมูลการตรวจสอบด้วยสายตาของภาชนะบรรจุ ฉลาก และบันทึกหมายเลขรุ่นผลิตมาประกอบการตรวจสอบเอกลักษณ์ ทั้งนี้ ต้องแสดงเหตุผลและลงบันทึกเป็นลายลักษณ์อักษรในกรณีที่ไม่มีการทดสอบดังกล่าวข้างต้น

ข้อ ๑๔ ตัวอย่างวัตถุที่ถูกสุ่มต้องเป็นตัวแทนของทั้งรุ่นผลิต โดยวิธีการสุ่มตัวอย่างต้องระบุ หมายเลขภาชนะบรรจุที่ถูกสุ่มตัวอย่าง ตำแหน่งที่สุ่มตัวอย่าง และปริมาณของวัตถุที่ถูกสุ่มตัวอย่างในแต่ละภาชนะบรรจุ จำนวนภาชนะบรรจุ และปริมาณของตัวอย่างที่ถูกสุ่มต้องขึ้นอยู่กับแผนการสุ่มตัวอย่างซึ่งพิจารณาจากความสำคัญ และความแปรปรวนของวัตถุ ประวัติคุณภาพที่ผ่านมาของผู้ส่งมอบ และปริมาณที่ต้องการสำหรับการวิเคราะห์

ข้อ ๑๕ ต้องดำเนินการสุ่มตัวอย่างวัตถุในสถานที่ที่กำหนด และปฏิบัติตามวิธีการที่ได้ถูกออกแบบเพื่อป้องกันการปนเปื้อน และการปนเปื้อนข้ามจากวัตถุอื่น

ข้อ ๑๖ ภาชนะบรรจุที่ถูกสุ่มตัวอย่างต้องเปิดอย่างระมัดระวัง และปิดกลับคืนทันที และต้องทำเครื่องหมายเพื่อแสดงว่าได้สุ่มตัวอย่างแล้ว

การจัดเก็บ

ข้อ ๑๗ ต้องจัดการและจัดเก็บวัตถุไว้ในลักษณะที่ป้องกันการเสื่อมสภาพ การปนเปื้อน และการปนเปื้อนข้าม

ข้อ ๑๘ วัตถุที่บรรจุในถังไฟเบอร์ ถุง หรือกล่องต้องจัดเก็บไว้สูงจากพื้นตามความเหมาะสม มีระยะห่างที่เหมาะสมเพื่อให้ทำความสะอาดและเข้าไปตรวจสอบได้

ข้อ ๑๙ ต้องจัดเก็บวัตถุภายใต้สภาวะที่กำหนด รวมถึงระยะเวลาในการจัดเก็บต้องไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของวัตถุ และต้องมีการควบคุมวัตถุโดยนำวัตถุที่รับเข้ามาก่อนไปใช้งานก่อน

ข้อ ๒๐ วัตถุที่จัดเก็บอยู่ในภาชนะบรรจุที่เหมาะสมสามารถจัดเก็บไว้ภายนอกอาคารได้ โดยต้องมีฉลากบ่งชี้ให้ชัดเจน และต้องมีการทำความสะอาดภาชนะบรรจุอย่างเหมาะสมก่อนการเปิดใช้

ข้อ ๒๑ วัตถุที่ไม่ผ่านข้อกำหนดต้องบ่งชี้สถานะ และควบคุมภายใต้ระบบการกักกันที่ถูกออกแบบเพื่อป้องกันการนำไปใช้โดยไม่ได้รับอนุญาต

การประเมินซ้ำ

ข้อ ๒๒ ต้องประเมินวัตถุซ้ำตามความเหมาะสม เพื่อให้ตัดสินใจได้ว่ามีความเหมาะสมในการใช้ เช่น ในกรณีที่มีการจัดเก็บเป็นเวลานาน หรือสัมผัสกับความร้อนหรือความชื้น

หมวด ๘
การดำเนินการผลิตและการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต

การดำเนินการผลิต

ข้อ ๑ วัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องชั่ง ตวง หรือวัด ภายใต้สภาวะที่เหมาะสมซึ่งไม่ส่งผลกระทบต่อการใช้งาน อุปกรณ์การชั่ง ตวง หรือวัดต้องมีความแม่นยำอย่างเหมาะสมสำหรับการใช้งานตามความต้องการ

ข้อ ๒ หากมีการแบ่งใช้วัตถุเพื่อใช้ในการดำเนินการผลิต ภาชนะบรรจุที่ใช้บรรจุต้องเหมาะสม และต้องระบุข้อมูลอย่างน้อย ดังต่อไปนี้

๒.๑ ชื่อวัตถุ และ/หรือรหัสอ้างอิง

๒.๒ หมายเลขที่รับ หรือหมายเลขที่ควบคุม

๒.๓ น้ำหนัก หรือปริมาตรในภาชนะบรรจุใหม่

๒.๔ วันที่ประเมินซ้ำ หรือวันที่ทดสอบซ้ำ ตามความเหมาะสม

ข้อ ๓ การชั่ง ตวง วัด หรือแบ่งวัตถุในขั้นตอนวิกฤตต้องมีพยาน หรือการควบคุมที่เทียบเท่า ก่อนนำไปใช้งานต้องทวนสอบว่าเป็นวัตถุที่ระบุไว้ในบันทึกการผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่จะผลิต

ข้อ ๔ กิจกรรมวิกฤตอื่น ๆ ต้องมีพยาน หรือมีการควบคุมที่เทียบเท่า

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

ข้อ ๖ ต้องบันทึกข้อมูลและอธิบายความเบี่ยงเบนใด ๆ ที่เกิดขึ้น และต้องดำเนินการสืบสวนหาสาเหตุในกรณีที่เกิดความเบี่ยงเบนวิกฤต

ข้อ ๗ ต้องบ่งชี้สถานะของเครื่องมือหลักแต่ละเครื่องที่ใช้ในกระบวนการ หรือโดยการจัดทำเอกสาร ระบบการควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ หรือทางเลือกอื่นที่เหมาะสม

ข้อ ๘ วัตถุที่นำไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม หรือทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ต้องได้รับการควบคุมอย่างเหมาะสมเพื่อป้องกันการนำไปใช้โดยไม่ได้รับอนุญาต

การกำหนดระยะเวลา

ข้อ ๙ หากมีการกำหนดระยะเวลาในแต่ละขั้นตอนของคำแนะนำในการดำเนินการผลิตแม่บท (ดูหมวด ๖ ข้อ ๑๕) ต้องมั่นใจได้ว่าผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมมีคุณภาพเป็นไป

ตามที่กำหนด โดยต้องบันทึกและประเมินความเบี่ยงเบนที่เกิดขึ้น ระยะเวลาที่กำหนดอาจไม่เหมาะสมในการที่จะได้ค่าตามเป้าหมาย เช่น การปรับค่าพีเอช ปฏิกิริยาการเติมไฮโดรเจน การทำแห้ง ตามที่ได้กำหนดไว้

ข้อ ๑๐ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่เก็บไว้สำหรับใช้ในกระบวนการต้องเก็บภายใต้สภาวะที่เหมาะสม เพื่อให้มั่นใจว่าเหมาะสมในการนำไปใช้

การสุ่มตัวอย่างและการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต

ข้อ ๑๑ ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรเพื่อติดตามความก้าวหน้า และการควบคุมประสิทธิภาพของกระบวนการในแต่ละขั้นตอนที่อาจก่อให้เกิดความเบี่ยงเบนในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องกำหนดเกณฑ์การยอมรับสำหรับการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต โดยใช้พื้นฐานของข้อมูลที่เกิดขึ้นระหว่างขั้นตอนการพัฒนาหรือข้อมูลเดิม

ข้อ ๑๒ เกณฑ์การยอมรับ รูปแบบ และขอบเขตของการทดสอบต้องกำหนดตามคุณลักษณะทางธรรมชาติของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ผลิต กระบวนการทำปฏิกิริยา หรือขั้นตอนของกระบวนการต้องมีความเข้มงวดเป็นพิเศษในขั้นตอนกระบวนการในช่วงท้าย เช่น ขั้นตอนการแยกและการทำให้บริสุทธิ์

ข้อ ๑๓ การควบคุมที่วิกฤตในระหว่างกระบวนการผลิต (และการติดตามในกระบวนการวิกฤต) รวมถึงจุดที่ควบคุมและวิธีการควบคุมต้องระบุเป็นลายลักษณ์อักษร และได้รับการรับรองจากหน่วยงานคุณภาพ

ข้อ ๑๔ การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตต้องดำเนินการโดยบุคลากรฝ่ายผลิตที่มีคุณสมบัติเหมาะสม และการปรับเปลี่ยนกระบวนการผลิตที่ไม่ผ่านการอนุมัติจากหน่วยงานคุณภาพสามารถกระทำได้ภายในขอบเขตที่หน่วยงานคุณภาพกำหนดไว้โดยการทดสอบ และผลการทดสอบทั้งหมดต้องบันทึกไว้ในบันทึกการผลิต

ข้อ ๑๕ ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับอธิบายวิธีการสุ่มตัวอย่างวัตถุในระหว่างการผลิต ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมในระหว่างกระบวนการผลิต แผนและวิธีการสุ่มตัวอย่างต้องอยู่บนพื้นฐานทางวิทยาศาสตร์

ข้อ ๑๖ การสุ่มตัวอย่างระหว่างกระบวนการผลิตต้องดำเนินการโดยใช้วิธีการปฏิบัติที่สามารถป้องกันการปนเปื้อน วัตถุที่ถูกสุ่มตัวอย่าง ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติเพื่อให้มั่นใจในความคงสภาพของตัวอย่างหลังจากเก็บ

ข้อ ๑๗ ในกรณีที่ผลการทดสอบในระหว่างกระบวนการผลิตเพื่อติดตาม และ/หรือการปรับกระบวนการไม่เป็นไปตามข้อกำหนดอาจไม่จำเป็นต้องทำการสืบสวนหาสาเหตุ

รุ่นผลิตผสมของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๑๘ การผสมตามหัวข้อนี้ หมายถึง กระบวนการผสมรวมผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีข้อกำหนดเดียวกัน เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่เป็นเนื้อเดียวกัน การผสมระหว่างกระบวนการผลิตของส่วนต่าง ๆ จากรุ่นผลิตเดี่ยว (เช่น การจัดเก็บสารที่ได้จากการหมุนเหวี่ยงหลายครั้งจากรุ่นการตกผลึกเดียวกัน) หรือรวมส่วนต่าง ๆ จากหลายรุ่นผลิตเพื่อผ่านกระบวนการถัดไปถือเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการผลิต และไม่ถือเป็นการผสม

ข้อ ๑๙ รุ่นผลิตที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดต้องไม่นำไปผสมกับรุ่นผลิตอื่น ๆ เพื่อวัตถุประสงค์ให้เป็นไปตามข้อกำหนด แต่ละรุ่นที่นำมาผสมกันต้องถูกผลิตขึ้นโดยใช้กระบวนการที่กำหนด และต้องทดสอบแต่ละรุ่นซึ่งต้องเป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนดจึงจะนำมาผสมรวมกันได้

ข้อ ๒๐ การดำเนินการผสมที่ยอมรับได้ เช่น

๒๐.๑ การผสมของรุ่นผลิตขนาดเล็กเพื่อเพิ่มขนาดของรุ่นผลิต

๒๐.๒ การผสมเศษที่เหลือจากรุ่นผลิตอื่นของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมชนิดเดียวกัน

ข้อ ๒๑ กระบวนการผสมต้องถูกควบคุม และลงบันทึกในเอกสารอย่างเพียงพอ และต้องทดสอบรุ่นที่ผสมเพื่อให้สอดคล้องกับข้อกำหนดที่ได้จัดทำขึ้น

ข้อ ๒๒ บันทึกรุ่นผลิตของกระบวนการผสมต้องสามารถสืบย้อนกลับไปยังแต่ละรุ่นผลิตที่นำมาผสมได้

ข้อ ๒๓ ในกรณีที่ลักษณะทางกายภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมมีความวิกฤต (เช่น สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมสำหรับการใช้ในรูปแบบยารับประทานแบบของแข็ง หรือรูปแบบแขวนตะกอน) ต้องตรวจสอบความถูกต้องของการดำเนินการผสมเพื่อให้เป็นเนื้อเดียวกันของรุ่นที่ผสมกันแล้ว การตรวจสอบความถูกต้องรวมถึงการทดสอบของคุณลักษณะวิกฤต (เช่น การกระจายขนาดอนุภาค ความหนาแน่น) ที่อาจได้รับผลกระทบจากกระบวนการผสม

ข้อ ๒๔ หากการผสมส่งผลต่อความคงสภาพ ต้องทำการทดสอบความคงสภาพของรุ่นผลิตที่ผสมขั้นสุดท้าย

ข้อ ๒๕ วันสิ้นอายุ หรือวันที่ทดสอบซ้ำของรุ่นที่ผสมกันขึ้นอยู่กับวันที่ผลิตของเศษเหลือ หรือรุ่นผลิตที่เก่าที่สุดที่นำมาผสม

การควบคุมการปนเปื้อน

ข้อ ๒๖ สารที่เป็นเศษส่วนเหลือในการผลิตสามารถนำเข้าไปผสมกับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเดียวกันได้ หากมีการควบคุมอย่างเพียงพอ เช่น สารคงเหลือที่ติดอยู่กับผนังของเครื่องบดย่อยละเอียด ชั้นตกค้างของผลึกชั้นที่คงเหลืออยู่ในภาชนะของเครื่องหมุนเหวี่ยงแรงหนีศูนย์กลางและของเหลว หรือผลึกจากอุปกรณ์ หรือภาชนะที่ถูกถ่ายไปยังขั้นตอนต่อไปของกระบวนการ ซึ่งต้องไม่มีการปนเปื้อนของสารสลายตัว หรือจุลินทรีย์ ซึ่งส่งผลเสียต่อค่าความไม่บริสุทธิ์ที่กำหนดของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๒๗ ต้องดำเนินการผลิตในลักษณะที่ป้องกันการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมจากวัตถุอื่น ๆ

ข้อ ๒๘ ต้องดำเนินการตามข้อควรระวังเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อน เมื่อมีการจัดการสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมภายหลังการทำให้บริสุทธิ์

หมวด ๙
การบรรจุและการติดฉลากบ่งชี้สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

หลักการทั่วไป

ข้อ ๑ ต้องมีวิธีการปฏิบัติงานเป็นลายลักษณ์อักษรอธิบายการรับสินค้า การบ่งชี้ การกักกัน การสุ่มตัวอย่าง การตรวจสอบ และ/หรือการทดสอบ การปล่อยผ่าน และการจัดการวัสดุการบรรจุและฉลากต่าง ๆ

ข้อ ๒ วัสดุการบรรจุและฉลากต่าง ๆ ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดที่จัดทำขึ้น หากไม่เป็นไปตามข้อกำหนดต้องไม่ปล่อยผ่าน เพื่อป้องกันการนำไปใช้ในกระบวนการอย่างไม่เหมาะสม

ข้อ ๓ ต้องเก็บรักษาบันทึกของการจัดส่งฉลาก และวัสดุการบรรจุทุกครั้ง โดยแสดงใบรับสินค้า การตรวจสอบหรือการทดสอบทั้งที่ยอมรับ และที่ไม่ปล่อยผ่าน

วัสดุการบรรจุ

ข้อ ๔ ภาชนะบรรจุต้องมีการป้องกันที่เหมาะสมเพื่อป้องกันความเสื่อมสภาพ หรือการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการขนส่ง และการจัดเก็บตามข้อแนะนำ

ข้อ ๕ ภาชนะบรรจุต้องสะอาด และเป็นไปตามคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และทำให้ปราศจากเชื้อเพื่อมั่นใจว่าเหมาะสมตามวัตถุประสงค์ในการใช้ ภาชนะบรรจุต้องไม่ทำปฏิกิริยาจนทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมให้ไม่ผ่านข้อกำหนด

ข้อ ๖ หากนำภาชนะบรรจุมาใช้ซ้ำต้องทำความสะอาดตามเอกสารวิธีการปฏิบัติ และต้องนำฉลากเดิมออกไปทั้งหมด

การพิมพ์และการควบคุมฉลาก

ข้อ ๗ ต้องจำกัดการเข้าถึงสถานที่เก็บรักษาฉลาก โดยเข้าได้เฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น

ข้อ ๘ ต้องมีวิธีการปฏิบัติสำหรับฉลากในเรื่องความสอดคล้องของปริมาณ การเบิกจ่าย การใช้ และการคืนฉลาก ต้องมีการสืบสวนหาสาเหตุในกรณีพบจำนวนที่ติดอยู่บนภาชนะบรรจุ และที่จ่ายออกไม่สอดคล้องกัน โดยต้องทำการสอบสวน และอนุมัติจากหน่วยงานคุณภาพ

ข้อ ๙ วัสดุการบรรจุที่เหลือจากการใช้งานซึ่งพิมพ์หมายเลขรุ่นผลิตแล้ว ต้องนำไปทำลายทั้งหมด ฉลากที่ส่งคืนต้องแยกเก็บเป็นสัดส่วน เพื่อป้องกันการสับสนหรือปะปนกัน และต้องมีการบ่งชี้สถานะให้ถูกต้อง

ข้อ ๑๐ ฉลากที่เป็นรุ่นเก่าเลิกใช้งานแล้ว หรือที่ล้าสมัยต้องทำลายทิ้ง

ข้อ ๑๑ เครื่องมือที่ใช้ในการพิมพ์ฉลากต้องมีการควบคุมเพื่อให้มั่นใจว่าสิ่งที่พิมพ์ออกมาเป็นไปตามลักษณะที่ระบุไว้ในบันทึกการดำเนินการผลิต

ข้อ ๑๒ วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของข้อความให้เป็นไปตามที่กำหนดไว้ในบันทึกการดำเนินการผลิตแม่บท และต้องบันทึกผลการตรวจสอบไว้เป็นหลักฐาน

ข้อ ๑๓ ต้องแนบตัวอย่างฉลากที่พิมพ์แล้วไว้ในบันทึกการดำเนินการผลิต

การบรรจุและการติดฉลาก

ข้อ ๑๔ ต้องมีการจัดทำเอกสารวิธีการปฏิบัติงานเพื่อให้มั่นใจว่านำวัสดุการบรรจุ และฉลากที่ถูกต้องไปใช้

ข้อ ๑๕ การดำเนินการติดฉลากต้องออกแบบให้ป้องกันการปะปน ต้องมีการแบ่งแยกทางกายภาพหรือเว้นระยะห่างจากการดำเนินการที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมอื่น

ข้อ ๑๖ ฉลากที่ติดบนภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องระบุชื่อ รหัส หมายเลขรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ และสภาวะการจัดเก็บ เมื่อข้อมูลเหล่านี้เป็นข้อมูลวิกฤตที่ทำให้มั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๑๗ หากมีการเคลื่อนย้ายผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมออกจากการควบคุมของระบบการบริหารจัดการของผู้ผลิต ต้องระบุชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต จำนวนหรือปริมาณ และสภาวะการขนส่งพิเศษ รวมถึงข้อกำหนดพิเศษตามกฎหมายไว้บนฉลากด้วย สำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีวันสิ้นอายุต้องระบุวันสิ้นอายุไว้บนฉลากและใบรับรองผลการวิเคราะห์ กรณีที่ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีวันที่ทดสอบซ้ำต้องระบุวันที่ทดสอบซ้ำไว้บนฉลากและ/หรือในใบรับรองผลการวิเคราะห์

ข้อ ๑๘ สิ่งอำนวยความสะดวกที่ใช้ในการบรรจุและติดฉลากต้องทำการตรวจสอบทันทีก่อนใช้ เพื่อให้มั่นใจว่าไม่มีวัสดุการบรรจุที่ไม่เกี่ยวข้องกับการบรรจุหลงเหลืออยู่ และต้องบันทึกผลการตรวจสอบไว้ในบันทึกการดำเนินการผลิต บันทึกการใช้สิ่งอำนวยความสะดวก หรือระบบเอกสารอื่น ๆ

ข้อ ๑๙ ต้องตรวจสอบวัสดุการบรรจุ และฉลากของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเพื่อให้มั่นใจว่าภาชนะบรรจุ และวัสดุการบรรจุในรุ่นผลิตมีฉลากถูกต้อง การตรวจสอบนี้เป็นส่วนหนึ่งของการดำเนินการบรรจุ ต้องบันทึกผลของการตรวจสอบไว้ในบันทึกดำเนินการผลิต หรือบันทึกการควบคุม

ข้อ ๒๐ ภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ทำการขนย้ายออกไปจากการควบคุมของผู้ผลิต ต้องปิดผนึกในลักษณะที่ทำให้สังเกตเห็นได้ว่าหากผนึกขาดหรือหายไป ผู้รับจะรับรู้ และระวังถึงความเป็นไปได้ที่สิ่งที่บรรจุอาจมีการเปลี่ยนแปลง

หมวด ๑๐
การจัดเก็บและการจัดส่ง

วิธีการปฏิบัติงานในสถานที่เก็บสินค้า

ข้อ ๑ ต้องมีสิ่งอำนวยความสะดวกสำหรับการจัดเก็บวัตถุต่าง ๆ ภายใต้สภาวะที่เหมาะสม เช่น การควบคุมอุณหภูมิ และความชื้นสัมพัทธ์ตามความจำเป็น ต้องเก็บรักษาบันทึกของสภาวะการจัดเก็บไว้ กรณีสภาวะการจัดเก็บเป็นสิ่งที่วิกฤตสำหรับการรักษาความคงสภาพ

ข้อ ๒ หากไม่มีระบบการควบคุมอื่นที่สามารถป้องกันการนำไปใช้โดยไม่ได้รับอนุญาต ต้องมีบริเวณแยกต่างหากสำหรับการจัดเก็บวัตถุที่อยู่ในสถานะกักกัน ไม่ผ่านข้อกำหนด ถูกส่งกลับคืน และถูกเรียกเก็บคืนให้เป็นสัดส่วนชัดเจน จนกว่าจะมีการตัดสินใจดำเนินการในขั้นตอนต่อไป

วิธีการปฏิบัติงานในการจัดส่ง

ข้อ ๓ ต้องปล่อยผ่านสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต เพื่อจัดส่งไปยังสถานที่อื่นโดยหน่วยงานคุณภาพ สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่เคลื่อนย้ายภายใต้สภาวะการกักกันไปยังหน่วยงานอื่นของผู้ผลิตต้องได้รับการอนุมัติจากหน่วยงานคุณภาพ โดยมีระบบเอกสารและการควบคุมที่เหมาะสม

ข้อ ๔ ต้องเคลื่อนย้ายสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตในลักษณะที่ไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพ

ข้อ ๕ ต้องระบุสภาวะพิเศษในการขนส่ง หรือจัดเก็บบนฉลากของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

ข้อ ๖ ผู้ผลิตต้องมั่นใจว่าผู้รับจ้างขนส่งสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ทราบและปฏิบัติตามสภาวะการขนส่ง และการจัดเก็บที่เหมาะสม

ข้อ ๗ สถานที่ผลิตต้องมีระบบในการกระจายสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และ/หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตแต่ละรุ่นผลิตที่พร้อมสำหรับการเรียกเก็บคืน

หมวด ๑๑
การควบคุมในห้องปฏิบัติการ

การควบคุมทั่วไป

ข้อ ๑ หน่วยงานคุณภาพต้องมีสิ่งอำนวยความสะดวกที่เพียงพอสำหรับการกำจัดของเสียจากห้องปฏิบัติการ

ข้อ ๒ ต้องมีเอกสารวิธีการปฏิบัติที่เกี่ยวกับวิธีการสุ่มตัวอย่าง การทดสอบ การปล่อยผ่าน หรือการไม่ปล่อยผ่านของวัตถุต่าง ๆ รวมทั้งมีการบันทึก และการเก็บรักษาข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ โดยต้องเก็บรักษาบันทึกทางห้องปฏิบัติการตามหมวด ๖ หัวข้อ บันทึกควบคุมทางห้องปฏิบัติการ

ข้อ ๓ ข้อกำหนด แผนการสุ่มตัวอย่าง และวิธีทดสอบต้องเหมาะสมและเป็นไปตามหลักวิชาการ เพื่อให้มั่นใจว่าวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และวัสดุการบรรจุเป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนดด้านคุณภาพ และ/หรือความบริสุทธิ์ ข้อกำหนด และวิธีทดสอบต้องสอดคล้องกับข้อกำหนดตามตำรายา และอาจมีข้อกำหนดเพิ่มเติมได้ ข้อกำหนด แผนการสุ่มตัวอย่าง และวิธีทดสอบ รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดต้องร่างโดยหน่วยงานที่เหมาะสม มีการทบทวน และอนุมัติโดยหน่วยงานคุณภาพ

ข้อ ๔ ต้องจัดทำข้อกำหนดที่เหมาะสมสำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมให้เป็นไปตามมาตรฐานที่ยอมรับ และมีความสอดคล้องกับกระบวนการผลิต โดยข้อกำหนดต้องรวมถึงสารไม่บริสุทธิ์ (เช่น สารไม่บริสุทธิ์อินทรีย์ สารไม่บริสุทธิ์อนินทรีย์ และตัวทำละลายตกค้าง) ด้วย หากสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมมีข้อกำหนดด้านจุลชีววิทยา และเอ็นโดท็อกซิน ต้องกำหนดขีดจำกัดปฏิบัติการที่เหมาะสมของปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ เอ็นโดท็อกซิน และจุลินทรีย์อื่น ๆ ที่ปนเปื้อน

ข้อ ๕ การควบคุมทางห้องปฏิบัติการต้องปฏิบัติ และบันทึก ณ เวลาที่ปฏิบัติงาน หากมีวิธีการปฏิบัติที่แตกต่างจากที่กำหนดไว้ต้องบันทึก และอธิบายเหตุผล

ข้อ ๖ กรณีที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด ต้องสืบสวนหาสาเหตุ และบันทึกไว้ตามวิธีการที่กำหนด ซึ่งต้องมีการวิเคราะห์ข้อมูล ประเมินระดับของปัญหา กำหนดวิธีการแก้ไข และสรุปผล หากมีการสุ่มตัวอย่าง และ/หรือทดสอบซ้ำต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนด

ข้อ ๗ ต้องเตรียม และติดฉลากสารละลายมาตรฐานและสารเคมีที่ใช้ในการวิเคราะห์และทดสอบ ตามวิธีการที่กำหนดไว้ โดยต้องระบุวันสิ้นอายุไว้ตามความเหมาะสม

ข้อ ๘ ต้องจัดหาสารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิที่เหมาะสมสำหรับการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม พร้อมบันทึกแหล่งที่มา และต้องเก็บบันทึกเกี่ยวกับการใช้ และการเก็บรักษาสารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิ ตามคำแนะนำของผู้ส่งมอบ สารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิที่ได้จากแหล่งที่เชื่อถือได้ไม่จำเป็นต้องทดสอบก่อนใช้ หากจัดเก็บในสภาวะตามคำแนะนำของผู้ส่งมอบ

ข้อ ๙ หากสารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิไม่ได้มาจากแหล่งที่เชื่อถือได้ ต้องจัดทำข้อกำหนดมาตรฐานเบื้องต้นของผู้ผลิต และทำการทดสอบแบบสมบูรณ์ในหัวข้อการพิสูจน์เอกลักษณ์ และความบริสุทธิ์ พร้อมเก็บบันทึกไว้

ข้อ ๑๐ สารมาตรฐานอ้างอิงทุติยภูมิต้องเตรียมพิสูจน์เอกลักษณ์ ทดสอบ อนุมัติ และจัดเก็บอย่างเหมาะสม ต้องประเมินความเหมาะสมของสารมาตรฐานอ้างอิงทุติยภูมิแต่ละรุ่นผลิตก่อนการใช้ครั้งแรก โดยสอบเทียบกับสารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิ และต้องมีการทดสอบซ้ำตามที่กำหนดไว้ในโปรโตคอล

การทดสอบผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๑๑ แต่ละรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ต้องมีการทดสอบที่เหมาะสมตามมาตรฐานที่กำหนดไว้

ข้อ ๑๒ ต้องจัดทำข้อมูลของสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปน ทั้งที่สามารถและไม่สามารถพิสูจน์เอกลักษณ์ได้ที่เกิดขึ้นในระหว่างการดำเนินการผลิตโดยกระบวนการผลิตที่ควบคุมเป็นพิเศษสำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมแต่ละชนิด ข้อมูลของสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนต้องรวมถึงเอกลักษณ์ หรือการวิเคราะห์เชิงคุณภาพ ช่วงของการพบสารไม่บริสุทธิ์แต่ละชนิด และการจัดประเภทของสารไม่บริสุทธิ์ที่สามารถพิสูจน์เอกลักษณ์ได้ (เช่น สารอนินทรีย์ สารอินทรีย์ หรือตัวทำละลาย) ข้อมูลของสารไม่บริสุทธิ์ที่ขึ้นกับกระบวนการผลิต และแหล่งกำเนิดของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ไม่จำเป็นต้องจัดทำข้อมูลของสารไม่บริสุทธิ์สำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ได้จากแหล่งกำเนิดของพืชหรือเนื้อเยื่อของสัตว์ ในกรณีเทคโนโลยีชีวภาพให้ปฏิบัติตาม ICH Guideline Q6B

ข้อ ๑๓ ต้องมีการเปรียบเทียบข้อมูลของสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนกับข้อมูลที่กำหนดตามกฎหมายในช่วงเวลาที่เหมาะสม หรือเปรียบเทียบกับข้อมูลเดิมเพื่อตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม อันเนื่องมาจากการปรับเปลี่ยนวัตถุดิบ พารามิเตอร์การทำงานของเครื่องมือ หรือกระบวนการของการดำเนินการผลิต

ข้อ ๑๔ ถ้ามีการกำหนดคุณภาพทางจุลินทรีย์ ต้องทำการทดสอบทางจุลชีววิทยาที่เหมาะสมของแต่ละรุ่นผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (ดูหมวด ๑๒ การตรวจสอบความถูกต้อง)

ใบรับรองผลการวิเคราะห์

ข้อ ๑๕ การออกใบรับรองผลการวิเคราะห์ของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมแต่ละรุ่นผลิตต้องเป็นฉบับจริง หรือฉบับที่มีการรับรองที่น่าเชื่อถือ

ข้อ ๑๖ ใบรับรองผลการวิเคราะห์ของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องมีข้อมูลชื่อ เกรด หมายเลขรุ่นผลิต และวันปล่อยผ่าน สำหรับผลิตภัณฑ์ที่กำหนดวันสิ้นอายุต้องระบุวันสิ้นอายุไว้บนฉลาก และใบรับรองผลการวิเคราะห์ กรณีที่กำหนดวันที่ทดสอบซ้ำต้องระบุไว้บนฉลาก และ/หรือใบรับรองผลการวิเคราะห์

ข้อ ๑๗ ใบรับรองผลการวิเคราะห์ต้องระบุการทดสอบแต่ละรายตามตำรายา หรือตามข้อกำหนดของลูกค้า พร้อมทั้งขีดจำกัดการยอมรับ และผลที่เป็นค่าตัวเลข (หากผลการทดสอบเป็นแบบตัวเลข)

ข้อ ๑๘ ใบรับรองผลการวิเคราะห์ต้องระบุวันที่ และลงลายมือชื่อโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายจากหน่วยงานคุณภาพ และต้องแสดงชื่อ ที่อยู่ และหมายเลขโทรศัพท์ของผู้ผลิตเดิม หากใบรับรองผลการวิเคราะห์

ออกโดยผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ที่ทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมจะต้องแสดงชื่อ ที่อยู่ และหมายเลขโทรศัพท์ของผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม และการอ้างอิงถึงชื่อของผู้ผลิตเดิม

ข้อ ๑๙ หากใบรับรองผลการวิเคราะห์ใหม่ออกโดยผู้แบ่งบรรจุ ผู้ทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม ตัวแทนหรือนายหน้าต้องแสดงชื่อ ที่อยู่ และหมายเลขโทรศัพท์ของห้องปฏิบัติการที่ดำเนินการวิเคราะห์ และต้องมีการอ้างอิงถึงชื่อ ที่อยู่ของผู้ผลิตเดิม และใบรับรองรุ่นผลิตของผู้ผลิตเดิม พร้อมแนบสำเนาใบรับรองรุ่น การวิเคราะห์ของผู้ผลิตเดิม

การติดตามความคงสภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๒๐ ต้องจัดทำเอกสารแผนการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง เพื่อติดตามคุณลักษณะความคงสภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และต้องนำผลที่ได้มายืนยันสภาวะการจัดเก็บที่เหมาะสม รวมทั้งวันที่ทดสอบซ้ำ หรือวันสิ้นอายุ

ข้อ ๒๑ ต้องตรวจสอบความถูกต้องวิธีการทดสอบที่ใช้ในการทดสอบความคงสภาพ และวิธีทดสอบต้องสามารถบ่งชี้ความคงสภาพได้

ข้อ ๒๒ ตัวอย่างที่ใช้ทดสอบความคงสภาพต้องจัดเก็บในภาชนะบรรจุที่มีลักษณะเหมือน หรือจำลองภาชนะบรรจุที่จำหน่ายในท้องตลาด เช่น หากสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมบรรจุในถุงที่อยู่ในถังไฟเบอร์ ตัวอย่างที่ใช้ทดสอบสามารถบรรจุในถุงที่เป็นวัสดุชนิดเดียวกัน และในถังที่ใช้วัสดุที่คล้ายคลึงหรือเหมือนกันกับที่จำหน่ายในท้องตลาดโดยใช้ขนาดที่เล็กกว่า

ข้อ ๒๓ ต้องทำการศึกษาความคงสภาพของรุ่นผลิตเพื่อจำหน่าย ๓ รุ่นแรก เพื่อยืนยันวันที่ทดสอบซ้ำหรือวันสิ้นอายุ อย่างไรก็ตาม หากมีข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้าแสดงว่าสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมมีความคงสภาพอย่างน้อย ๒ ปี สามารถใช้ข้อมูลที่น้อยกว่า ๓ รุ่นผลิตได้

ข้อ ๒๔ ต้องมีการศึกษาความคงสภาพอย่างต่อเนื่องอย่างน้อยปีละ ๑ รุ่น เว้นแต่ไม่มีการผลิตในระหว่างปี

ข้อ ๒๕ สำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีอายุสั้นต้องทำการทดสอบถี่ขึ้น เช่น สารเทคโนโลยีชีวภาพหรือชีววัตถุ และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมอื่นที่มีอายุ ๑ ปี หรือน้อยกว่า ต้องทำการทดสอบทุกเดือนในช่วง ๓ เดือนแรก หลังจากนั้นให้ทำการทดสอบทุก ๓ เดือน หากข้อมูลที่ได้ยืนยันว่าความคงสภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมไม่เสียหายสามารถพิจารณายกเลิกการทดสอบในช่วงระหว่างก่อนวันสิ้นอายุได้

ข้อ ๒๖ สภาวะการจัดเก็บของการทดสอบความคงสภาพต้องสอดคล้องตามแนวทางปฏิบัติของการศึกษาความคงสภาพตามข้อแนะนำของ ICH (ICH guidelines on stability)

การกำหนดวันสิ้นอายุและวันที่ทดสอบซ้ำ

ข้อ ๒๗ หากมีการเคลื่อนย้ายผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตออกนอกการควบคุมของระบบการบริหารจัดการวัตถุของผู้ผลิต และมีการกำหนดวันสิ้นอายุหรือวันที่ทดสอบซ้ำต้องมีข้อมูลสนับสนุนความคงสภาพ (เช่น ข้อมูลที่ตีพิมพ์ ผลการทดสอบ)

ข้อ ๒๘ วันสิ้นอายุ หรือวันที่ทดสอบซ้ำของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมต้องได้มาจากการประเมินข้อมูลที่ได้จากการศึกษาความคงสภาพ โดยทั่วไปจะกำหนดเป็นวันที่ทดสอบมากกว่าการกำหนดเป็นวันสิ้นอายุ

ข้อ ๒๙ ในเบื้องต้น การกำหนดวันสิ้นอายุหรือวันที่ทดสอบซ้ำของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมสามารถใช้ข้อมูลจากรุ่นผลิตต้นแบบ ในกรณีดังต่อไปนี้

๒๙.๑ รุ่นผลิตต้นแบบใช้วิธีการผลิต และวิธีการปฏิบัติที่จำลองกระบวนการผลิตที่ใช้สำหรับการผลิตเพื่อการค้า

๒๙.๒ คุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเป็นตัวแทนของสารที่ผลิตเพื่อการค้า

ข้อ ๓๐ ต้องเก็บตัวอย่างที่สามารถเป็นตัวแทนสำหรับการทดสอบซ้ำ

ตัวอย่างสำรอง/ตัวอย่างเก็บกัน

ข้อ ๓๑ การบรรจุและการเก็บตัวอย่างสำรองมีวัตถุประสงค์เพื่อการประเมินคุณภาพของรุ่นผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมในอนาคต ไม่ใช่เพื่อการศึกษาความคงสภาพ

ข้อ ๓๒ ตัวอย่างสำรองของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมแต่ละรุ่นผลิตที่ได้รับการบ่งชี้ที่เหมาะสมแล้วต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย ๑ ปี หลังจากวันสิ้นอายุที่กำหนดโดยผู้ผลิต หรือเก็บไว้อย่างน้อย ๓ ปี ภายหลังจากการจำหน่าย โดยให้เลือกเวลาที่นานกว่า สำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ระบุวันที่ทดสอบซ้ำต้องเก็บรักษาตัวอย่างสำรองอย่างน้อย ๓ ปีภายหลังจากการจำหน่ายรุ่นผลิตหมดแล้ว

ข้อ ๓๓ ต้องจัดเก็บตัวอย่างสำรองในระบบภาชนะบรรจุเดียวกับที่จัดเก็บสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมหรือในระบบการป้องกันที่ไม่ด้อยกว่าที่วางจำหน่ายในตลาด และต้องเก็บรักษาให้เพียงพอสำหรับการวิเคราะห์ครบถ้วนอย่างน้อย ๒ ครั้ง ตามวิธีวิเคราะห์ที่ระบุไว้ในตำรายา หรือตามวิธีวิเคราะห์ตามข้อกำหนดของผู้ผลิตหากไม่มีการระบุไว้ในตำรายา

หมวด ๑๒
การตรวจสอบความถูกต้อง

นโยบายการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๑ นโยบายในภาพรวมของผู้ผลิต เจตนารมณ์ และแนวทางการตรวจสอบความถูกต้อง รวมถึงการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการดำเนินการผลิต วิธีการปฏิบัติในการทำความสะอาด วิธีการวิเคราะห์ วิธีการปฏิบัติในการทดสอบระหว่างกระบวนการผลิต ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ และบุคลากรที่รับผิดชอบต่อการออกแบบ การทบทวน การอนุมัติ และการดำเนินการด้านเอกสารของการตรวจสอบความถูกต้องแต่ละระยะ ต้องจัดทำขึ้นเป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๒ ต้องมีการบ่งชี้พารามิเตอร์หรือลักษณะวิกฤตระหว่างการดำเนินการพัฒนา หรือจากข้อมูลเดิม และต้องกำหนดช่วงการยอมรับที่จำเป็นสำหรับการทำซ้ำได้ และต้องรวมถึง

๒.๑ การกำหนดลักษณะวิกฤตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๒.๒ การบ่งชี้พารามิเตอร์ของกระบวนการที่มีผลกระทบต่อลักษณะทางคุณภาพวิกฤตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๒.๓ การกำหนดช่วงการยอมรับของแต่ละพารามิเตอร์ของกระบวนการวิกฤตซึ่งคาดว่าจะถูกใช้ในระหว่างการผลิต และการควบคุมกระบวนการที่ดำเนินการตามปกติ

ข้อ ๓ การตรวจสอบความถูกต้อง ต้องครอบคลุมถึงกระบวนการวิกฤตที่ส่งผลต่อคุณภาพ และความบริสุทธิ์ของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

เอกสารการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๔ ต้องจัดทำโปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องเป็นลายลักษณ์อักษร ซึ่งระบุวิธีการในการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการพิเศษ ต้องทบทวนและอนุมัติโปรโตคอลโดยหน่วยงานคุณภาพ และหน่วยงานอื่นที่ได้รับมอบหมาย

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

ข้อ ๖ ต้องจัดทำรายงานการตรวจสอบความถูกต้องโดยอ้างอิงตามโปรโตคอลซึ่งประกอบด้วยรายงานผลที่ได้รับ ความเห็นเกี่ยวกับข้อเบี่ยงเบนที่พบ และการสรุปผลที่เหมาะสม รวมถึงคำแนะนำในการเปลี่ยนแปลงกระบวนการเพื่อแก้ไขข้อบกพร่อง

ข้อ ๗ การเปลี่ยนแปลงใด ๆ ไปจากโปรโตคอลของการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องทำเป็นเอกสารพร้อมแสดงเหตุผลที่เหมาะสม

การตรวจรับรอง

ข้อ ๘ ก่อนเริ่มกิจกรรมการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ ต้องทำการตรวจรับรองความเหมาะสมของเครื่องมือวิกฤต และระบบสนับสนุนให้สมบูรณ์ ซึ่งการตรวจรับรองนี้ประกอบด้วยการดำเนินกิจกรรม (ทั้งแบบแยกหรือแบบรวมกิจกรรม) ดังต่อไปนี้

๘.๑ การตรวจรับรองการออกแบบเป็นการพิสูจน์และจัดทำเป็นเอกสารเพื่อยืนยันว่าการออกแบบสถานที่ สิ่งอำนวยความสะดวก เครื่องมือ หรือระบบมีความเหมาะสมตามวัตถุประสงค์ที่ต้องการ

๘.๒ การตรวจรับรองการติดตั้งเป็นการพิสูจน์และจัดทำเป็นเอกสารเพื่อยืนยันว่าเครื่องมือหรือระบบที่ติดตั้งหรือดัดแปลง สอดคล้องกับการออกแบบที่ได้รับการรับรองตามคำแนะนำของผู้ผลิต และ/หรือตามความต้องการของผู้ใช้งาน

๘.๓ การตรวจรับรองการทำงานเป็นการพิสูจน์และจัดทำเป็นเอกสารเพื่อยืนยันว่าเครื่องมือหรือระบบที่ถูกติดตั้ง หรือดัดแปลงสามารถทำงานได้ตามวัตถุประสงค์ตลอดช่วงการทำงานที่กำหนดไว้

๘.๔ การตรวจรับรองสมรรถนะเป็นการพิสูจน์และจัดทำเป็นเอกสารเพื่อยืนยันว่าเครื่องมือและระบบที่เชื่อมต่อเข้าด้วยกันสามารถทำงานได้อย่างมีประสิทธิผล และสามารถทำซ้ำได้ตามวิธีของกระบวนการ และข้อกำหนดที่ได้รับอนุมัติ

แนวทางการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

ข้อ ๙ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการเป็นเอกสารหลักฐานเพื่อพิสูจน์ว่ากระบวนการสามารถทำงานได้ตามพารามิเตอร์ที่กำหนดอย่างมีประสิทธิภาพ และสามารถทำซ้ำได้ เพื่อผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมได้ตามข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ และลักษณะคุณภาพที่กำหนดไว้ก่อนหน้า

ข้อ ๑๐ การตรวจสอบความถูกต้องมี ๓ แนวทาง โดยการตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่ายที่ควรดำเนินการมากกว่า แต่มีข้อยกเว้นหากวิธีการอื่นสามารถใช้แทนได้

ข้อ ๑๑ การตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย ปกติใช้กับทุกกระบวนการของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมตามที่นิยามไว้ในข้อ ๓ ซึ่งต้องดำเนินการให้เสร็จสมบูรณ์ก่อนจำหน่ายยาสำเร็จรูปที่ผลิตโดยใช้สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมในเชิงพาณิชย์

ข้อ ๑๒ การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย ดำเนินการในกรณีที่ไม่สามารถจัดหาข้อมูลจากการทำการผลิตซ้ำด้วยข้อจำกัดของจำนวนรุ่นผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ผลิตไม่บ่อยหรือรุ่นผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมนั้นผลิตจากกระบวนการตรวจสอบความถูกต้องที่ถูกดัดแปลง ดังนั้นก่อนที่กระบวนการตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่ายจะเสร็จสมบูรณ์ สามารถปล่อยผ่านสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมรุ่นผลิตนั้น และนำไปใช้ในการผลิตเป็นยาสำเร็จรูปในเชิงพาณิชย์ โดยต้องติดตามและทำการทดสอบรุ่นผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมอย่างละเอียด

ข้อ ๑๓ สามารถทำการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังได้ เมื่อกระบวนการผลิตไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญต่อคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม อันเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงของวัตถุดิบ เครื่องมือ ระบบ สิ่งอำนวยความสะดวก หรือกระบวนการผลิต การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังนำไปใช้ได้ในกรณีต่อไปนี้

๑๓.๑ มีการบ่งชี้ลักษณะทางคุณภาพวิกฤต และพารามิเตอร์ของกระบวนการวิกฤต

๑๓.๒ มีการจัดทำเกณฑ์การยอมรับ และการควบคุมในระหว่างกระบวนการผลิตที่เหมาะสม

๑๓.๓ ไม่มีคุณลักษณะที่ล้มเหลวของกระบวนการและผลิตภัณฑ์อย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากความผิดพลาดของบุคลากรหรือเครื่องมือ ทั้งนี้ ไม่รวมถึงความเหมาะสมของเครื่องมือ

๑๓.๔ มีการจัดทำข้อมูลประวัติของสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปน หรือที่มีอยู่ในสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๑๔ รุ่นผลิตที่เลือกสำหรับทำการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังต้องเป็นตัวแทนของทุกรุ่นผลิตในช่วงของการทบทวนข้อมูล รวมทั้งรุ่นผลิตที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด และต้องมีจำนวนรุ่นที่มากพอที่จะแสดงผลของความสม่ำเสมอของกระบวนการ ตัวอย่างเก็บกันสามารถนำมาใช้ทดสอบเพื่อใช้เป็นข้อมูลสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง

โปรแกรมการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

ข้อ ๑๕ จำนวนกระบวนการสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องขึ้นอยู่กับความซับซ้อน หรือระดับของการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการ สำหรับการตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย และพร้อมการผลิตเพื่อการจำหน่าย ต้องใช้อย่างน้อย ๓ รุ่นผลิตติดต่อกันหรืออาจมากกว่า ในสถานการณ์ที่ต้องพิสูจน์ความสม่ำเสมอของกระบวนการ (เช่น กระบวนการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีความซับซ้อน หรือใช้เวลานาน) สำหรับการตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังให้ใช้ข้อมูลจาก ๑๐-๓๐ รุ่นผลิต ติดต่อกัน เพื่อประเมินความสม่ำเสมอของกระบวนการ แต่อาจใช้จำนวนรุ่นผลิตที่น้อยกว่าหากมีเหตุผลสนับสนุนที่เพียงพอ

ข้อ ๑๖ ต้องควบคุม และติดตามพารามิเตอร์ของกระบวนการวิกฤตในระหว่างการศึกษาการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ สำหรับพารามิเตอร์ของกระบวนการที่ไม่เกี่ยวข้องกับคุณภาพ เช่น การปรับค่าเพื่อลดการใช้พลังงาน ไม่จำเป็นต้องระบุไว้ในการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

ข้อ ๑๗ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการต้องยืนยันได้ว่าข้อมูลสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนในสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมอยู่ในขีดจำกัดที่กำหนด ข้อมูลของสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนต้องไม่มากกว่าข้อมูลประวัติเดิม และประวัติสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนที่ได้จัดทำขึ้นจากการรวบรวมข้อมูลระหว่างพัฒนากระบวนการหรือสำหรับรุ่นผลิตที่นำมาใช้ในการศึกษาหลักทางคลินิกและพิษวิทยา

การทบทวนระบบการตรวจสอบความถูกต้องเป็นระยะ

ข้อ ๑๘ ต้องมีการประเมินระบบและกระบวนการเป็นระยะ เพื่อพิสูจน์ให้เห็นว่าการดำเนินการยังคงเป็นไปอย่างถูกต้อง กรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างไม่มีนัยสำคัญเกิดขึ้นกับระบบหรือกระบวนการ และการทบทวนคุณภาพที่ยืนยันว่าระบบหรือกระบวนการยังผลิตสารที่เป็นไปตามข้อกำหนดอย่างสม่ำเสมอไม่จำเป็นต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ

การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

ข้อ ๑๙ ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำความสะอาด โดยทั่วไปแล้วการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำความสะอาดขึ้นกับสถานการณ์ หรือขั้นตอนที่เครื่องมือหรืออุปกรณ์มีการสัมผัสสารหลายชนิดที่มีความเสี่ยงสูงสุดต่อคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม เช่น ในช่วงต้นของการ

ดำเนินการผลิต อาจไม่จำเป็นต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำความสะอาดเครื่องมือ ซึ่งสารตกค้างถูกกำจัดออกไปในขั้นตอนที่ทำให้บริสุทธิ์ขั้นต่อไป

ข้อ ๒๐ การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำความสะอาดต้องสะท้อนถึงรูปแบบการใช้งานของเครื่องมือจริง หากสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตชนิดต่าง ๆ ผลิตโดยเครื่องมือเดียวกัน และทำความสะอาดด้วยวิธีการเดียวกัน สามารถเลือกตัวแทนของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเพื่อนำมาใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาดได้ ซึ่งในการเลือกให้ยึดหลักค่าการละลาย และความยากในการทำความสะอาด และการคำนวณค่าขีดจำกัดของสารตกค้าง ซึ่งขึ้นอยู่กับความแรง ความเป็นพิษ และความคงสภาพ

ข้อ ๒๑ โปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำความสะอาดต้องอธิบายถึงเครื่องมือที่ถูกทำความสะอาด วิธีการปฏิบัติ วัตถุที่ใช้ ระดับความสะอาดที่ยอมรับ พารามิเตอร์ที่จะตรวจสอบและควบคุม และวิธีการวิเคราะห์ โปรโตคอลต้องระบุชนิดของตัวอย่างที่เก็บ วิธีการที่เก็บ และการติดฉลาก

ข้อ ๒๒ การสุ่มตัวอย่างต้องรวมถึงการชะล้าง (swab) หรือวิธีการอื่น (เช่น การสกัดโดยตรง) ตามความเหมาะสม เพื่อตรวจสอบสารตกค้างที่ไม่ละลายน้ำและละลายน้ำ วิธีการสุ่มตัวอย่างที่ใช้ต้องสามารถวัดระดับปริมาณของสารตกค้างที่เหลืออยู่บนพื้นผิวเครื่องมือหลังจากการทำความสะอาด การสุ่มตัวอย่างจากการชะล้างอาจจะทำไม่ได้ในเชิงปฏิบัติหากพื้นผิวที่สัมผัสผลิตภัณฑ์ไม่สามารถเข้าถึงได้ง่าย เนื่องจากการออกแบบอุปกรณ์ หรือข้อจำกัดของกระบวนการ เช่น พื้นผิวด้านในของท่อสายยาง ท่อถ่ายโอน ถังปฏิกิริยาที่มีช่องขนาดเล็ก หรือทำงานกับวัตถุมีพิษ และอุปกรณ์ที่ซับซ้อนขนาดเล็ก (เช่น เครื่องบดย่อยอนุภาคให้มีขนาดเล็ก)

ข้อ ๒๓ ต้องใช้วิธีวิเคราะห์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ที่มีความไวในการตรวจสอบสารตกค้างหรือสารปนเปื้อน ขีดจำกัดของการตรวจพบสำหรับแต่ละวิธีการของการตรวจวิเคราะห์ต้องมีความไวเพียงพอที่จะตรวจพบระดับการยอมรับที่กำหนดขึ้นของสารตกค้างหรือสารปนเปื้อน ขีดจำกัดของสารตกค้างต้องปฏิบัติได้ ได้ผลลัพธ์และตรวจพิสูจน์ได้ และขึ้นอยู่กับสารตกค้างที่เป็นอันตรายมากที่สุด ข้อจำกัดต่าง ๆ ต้องจัดทำขึ้นโดยอ้างอิงบนพื้นฐานของฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา พิษวิทยา หรือลักษณะทางกายภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเท่าที่ทราบ หรือส่วนประกอบที่เป็นอันตรายมากที่สุด

ข้อ ๒๔ การศึกษาเรื่องการทำความสะอาดและการฆ่าเชื้อของเครื่องมือ ต้องระบุเชื้อจุลินทรีย์ และเอ็นโดท็อกซินที่ปนเปื้อนในกระบวนการต่าง ๆ ซึ่งจำเป็นต้องลดจำนวนจุลินทรีย์ หรือเอ็นโดท็อกซินในสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม หรือกระบวนการอื่นที่คำนึงถึงการปนเปื้อน (เช่น การใช้สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ไม่ปราศจากเชื้อเพื่อผลิตผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ)

ข้อ ๒๕ ต้องตรวจสอบวิธีการทำความสะอาดในช่วงระยะเวลาที่เหมาะสมหลังจากการตรวจสอบความถูกต้อง เพื่อให้แน่ใจว่าวิธีปฏิบัติมีประสิทธิภาพเมื่อใช้ในการดำเนินการผลิตตามปกติ ความสะอาดของเครื่องมือสามารถตรวจสอบได้โดยการวิเคราะห์ และการตรวจสอบด้วยสายตา ในกรณีการตรวจสอบการปนเปื้อนที่มีการปนเปื้อนในปริมาณมากในพื้นที่ขนาดเล็กซึ่งไม่สามารถตรวจสอบได้โดยการสุ่ม และ/หรือการวิเคราะห์ให้ใช้การตรวจสอบด้วยสายตา

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

ข้อ ๒๖ ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ เว้นแต่เป็นวิธีที่ระบุไว้ในตำรายาหรือหนังสืออ้างอิงมาตรฐานอื่น ๆ ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนดความเหมาะสมของวิธีทดสอบทุกหัวข้อ ต้องทวนสอบภายใต้สภาวะที่แท้จริงของการใช้งาน และมีการบันทึกเป็นเอกสาร

ข้อ ๒๗ วิธีการวิเคราะห์ต้องถูกตรวจสอบความถูกต้องโดยพิจารณาร่วมกับแนวทางปฏิบัติของ International Conference on Harmonization (ICH) guidelines โดยระดับของการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ต้องสะท้อนถึงวัตถุประสงค์ของการวิเคราะห์ และขั้นตอนของกระบวนการดำเนินการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๒๘ ต้องตรวจรับรองเครื่องมือวิเคราะห์ก่อนเริ่มต้นการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

ข้อ ๒๙ ต้องเก็บรักษาวิธีการวิเคราะห์ที่ถูกตรวจสอบความถูกต้องสมบูรณ์แล้ว และหากปรับเปลี่ยนวิธีวิเคราะห์ต้องระบุเหตุผลที่ปรับเปลี่ยน โดยมีข้อมูลสนับสนุนและทวนสอบผลของการปรับเปลี่ยนว่ามีความถูกต้องและน่าเชื่อถือ

หมวด ๑๓
การควบคุมการเปลี่ยนแปลง

ข้อ ๑ ต้องจัดทำระบบการควบคุมการเปลี่ยนแปลง เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดที่อาจส่งผลกระทบต่อการดำเนินการผลิต และการควบคุมของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๒ ต้องมีวิธีการปฏิบัติสำหรับการบ่งชี้ การดำเนินการด้านเอกสาร การทบทวนที่เหมาะสม และการอนุมัติการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับวัตถุดิบ ข้อกำหนด วิธีการวิเคราะห์ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุน เครื่องมือ (รวมถึงฮาร์ดแวร์คอมพิวเตอร์) ขั้นตอนของกระบวนการ วัสดุการบรรจุและฉลาก และซอฟท์แวร์ของคอมพิวเตอร์

ข้อ ๓ ข้อเสนอสำหรับการเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาต้องได้รับการร่าง ทบทวน และอนุมัติโดยหน่วยงานตามโครงสร้างขององค์กรที่เหมาะสม และได้รับการทบทวนและอนุมัติโดยหน่วยงานคุณภาพ

ข้อ ๔ ต้องประเมินผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม การแบ่งประเภทของวิธีปฏิบัติจะช่วยในการกำหนดระดับของการทดสอบการตรวจสอบความถูกต้อง และการดำเนินการด้านเอกสารที่จำเป็นต้องตัดสินใจในการเปลี่ยนแปลงของกระบวนที่ได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว การแบ่งประเภทของการเปลี่ยนแปลงขึ้นอยู่กับลักษณะ และขอบเขตของการเปลี่ยนแปลง และอาจส่งผลกระทบต่อกระบวนการในการตัดสินใจ โดยอาศัยหลักวิชาการต้องพิจารณาถึงการทดสอบเพิ่มเติม และการศึกษาวิธีการตรวจสอบความถูกต้องที่เหมาะสม เพื่อตัดสินใจในการเปลี่ยนแปลงกระบวนการที่ได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๕ เมื่อเริ่มดำเนินการตามการเปลี่ยนแปลงที่ได้รับการอนุมัติ ต้องตรวจสอบเพื่อให้มั่นใจว่าเอกสารทั้งหมดที่ได้รับผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงได้รับการปรับปรุงแล้ว

ข้อ ๖ ภายหลังการเริ่มดำเนินการตามการเปลี่ยนแปลง ต้องมีการประเมินผลจากรุ่นผลิตแรกที่ผลิต หรือทดสอบภายใต้การเปลี่ยนแปลงนั้น

ข้อ ๗ ต้องประเมินการเปลี่ยนแปลงวิกฤต ซึ่งมีแนวโน้มที่จะส่งผลกระทบต่อวันที่ต้องทดสอบซ้ำ หรือวันสิ้นอายุที่กำหนดไว้ หากจำเป็น สามารถนำตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ผลิตโดยกระบวนการที่มีการปรับเปลี่ยนไปศึกษาความคงสภาพในสภาวะเร่ง และ/หรือเพิ่มเติมเข้าไปในโปรแกรมการติดตามความคงสภาพ

ข้อ ๘ ผู้ผลิตต้องแจ้งการเปลี่ยนแปลงจากวิธีการควบคุมกระบวนการ และการดำเนินการผลิตที่ได้จัดทำไว้ ที่สามารถส่งผลกระทบต่อคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมให้ผู้เกี่ยวข้องทราบทุกครั้ง

หมวด ๑๔
การไม่ปล่อยผ่านและการนำวัตถุกลับมาใช้ใหม่

การไม่ปล่อยผ่าน

ข้อ ๑ ต้องทำการบ่งชี้และกักกันผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดไว้ สามารถนำผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมดังกล่าวไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม หรือทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ และต้องบันทึกวิธีการจัดการผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ไม่ปล่อยผ่าน

การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม

ข้อ ๒ สามารถนำผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ไม่เป็นไปตามมาตรฐานหรือข้อกำหนด ไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม โดยวิธีการตกผลึก หรือขั้นตอนการจัดการทางเคมีหรือกายภาพที่เหมาะสม (เช่น การกลั่น การกรอง โครมาโตกราฟี การบดละเอียด) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการผลิตที่ถูกกำหนดขึ้นได้ อย่างไรก็ตาม หากการทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมดังกล่าวถูกนำมาใช้เป็นประจำต้องเขียนวิธีการปฏิบัติเพิ่มเติมเป็นส่วนหนึ่งของมาตรฐานกระบวนการผลิต

ข้อ ๓ ในระหว่างกระบวนการผลิต หากมีการหยุดผลิตในขั้นตอนที่ยังไม่เสร็จสิ้น เช่น มีการทดสอบเพื่อควบคุมระหว่างกระบวนการ และมีการดำเนินการผลิตต่อ ถือว่าเป็นกระบวนการปกติ ไม่ถือว่าเป็นการทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม

ข้อ ๔ การนำสารที่ไม่ทำปฏิกิริยากลับเข้าสู่กระบวนการเพื่อทำปฏิกิริยาทางเคมีซ้ำ ถือเป็นการทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม เว้นแต่ว่าเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการผลิตตามปกติที่ได้จัดทำไว้ ต้องประเมินผลกระทบการทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมดังกล่าวด้วยความระมัดระวัง เพื่อให้มั่นใจว่าคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม จะไม่ได้รับผลกระทบเนื่องมาจากการก่อตัวที่เกิดขึ้นของสารที่ไม่ต้องการ และสารที่เกิดจากการทำปฏิกิริยามากเกินไป

การทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่

ข้อ ๕ ต้องดำเนินการสืบสวนหาสาเหตุ ก่อนที่จะดำเนินการนำรุ่นผลิตที่ไม่เป็นไปตามมาตรฐานหรือข้อกำหนดไปทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่

ข้อ ๖ รุ่นผลิตที่ทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ต้องถูกประเมิน ทดสอบ และทดสอบความคงสภาพตามความจำเป็น และต้องมีเอกสารสนับสนุน เพื่อแสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์ที่มีการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่มีคุณภาพเช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ที่ผลิตโดยกระบวนการเดิมด้วยการตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย ควบคู่กับการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ โดยในโปรโตคอลต้องระบุวิธีปฏิบัติของการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ว่าจะดำเนินการอย่างไร พร้อมผลที่คาดว่าจะได้รับ ถ้ามีการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่เพียงหนึ่งรุ่นผลิตจะต้องทำเป็นรายงาน และการปล่อยผ่านรุ่นผลิตดังกล่าวจะกระทำได้ต่อเมื่อคุณภาพเป็นที่ยอมรับ

ข้อ ๗ วิธีการปฏิบัติต้องเปรียบเทียบข้อมูลความไม่บริสุทธิ์ในแต่ละรุ่นผลิตที่ทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่เทียบกับรุ่นผลิตที่ดำเนินการตามกระบวนการที่กำหนด หากวิธีการวิเคราะห์ตามปกติไม่เพียงพอที่จะอธิบายลักษณะเฉพาะในรุ่นผลิตที่ทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ จะต้องเพิ่มเติมวิธีการวิเคราะห์

การนำสารหรือตัวทำละลายกลับมาใช้ใหม่

ข้อ ๘ การนำกลับมาใช้ใหม่ (เช่น สารละลายหลังการตกผลึก หรือสารละลายที่ผ่านการกรอง) ของสารที่ใช้ทำปฏิกิริยา ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม สามารถทำได้หากดำเนินการตามวิธีปฏิบัติที่ได้รับอนุมัติ และวัตถุที่นำกลับมาใช้ใหม่เป็นไปตามข้อกำหนดที่เหมาะสมตามวัตถุประสงค์ในการนำไปใช้

ข้อ ๙ สามารถนำตัวทำละลายกลับมาใช้ใหม่ และนำมาใช้ซ้ำในกระบวนการเดียวกัน หรือในกระบวนการที่แตกต่างกันได้ หากมีการควบคุมและตรวจติดตาม เพื่อให้มั่นใจว่าตัวทำละลายเป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนดก่อนนำไปใช้ หรือผสมร่วมกับสารที่ได้รับอนุมัติอื่น ๆ

ข้อ ๑๐ ตัวทำละลายใหม่ ตัวทำละลายที่นำกลับมาใช้ใหม่ และสารที่ใช้ทำปฏิกิริยาสามารถนำมาผสมรวมกันได้ในแต่ละกระบวนการผลิต หากมีผลการทดสอบที่เพียงพอ

ข้อ ๑๑ การใช้ตัวทำละลาย สารละลายหลังการตกผลึก และสารอื่นที่นำกลับมาใช้ใหม่ต้องมีการบันทึกเป็นเอกสาร

ผลิตภัณฑ์ส่งคืน

ข้อ ๑๒ ต้องกักกัน และบ่งชี้เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่รับคืนกลับมา

ข้อ ๑๓ ต้องดำเนินการทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม ทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ หรือทำลายตามความเหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่รับคืนกลับมา หากสภาวะการเก็บรักษา สภาวะในระหว่างการขนส่ง หรือภาชนะที่ใช้ในการขนส่งมีข้อสงสัยเกี่ยวกับคุณภาพ

ข้อ ๑๔ ต้องเก็บรักษาบันทึกผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ถูกส่งคืนทุกครั้ง และบันทึกต้องประกอบด้วย

๑๔.๑ ชื่อและที่อยู่ของผู้ส่งคืน

๑๔.๒ ชื่อ หมายเลขรุ่นผลิต และปริมาณที่ส่งคืนของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

๑๔.๓ เหตุผลในการส่งคืน

๑๔.๔ การใช้ หรือการกำจัดผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ส่งคืน

หมวด ๑๕
ข้อร้องเรียนและการเรียกคืน

ข้อ ๑ ข้อร้องเรียนทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพทั้งทางวาจา หรือเป็นลายลักษณ์อักษร ต้องบันทึกและสืบสวนตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้

ข้อ ๒ บันทึกข้อร้องเรียนต้องประกอบด้วย

๒.๑ ชื่อและที่อยู่ของผู้ร้องเรียน

๒.๒ ชื่อ (และตำแหน่ง ตามความเหมาะสม) และหมายเลขโทรศัพท์ของผู้ร้องเรียน

๒.๓ ลักษณะของข้อร้องเรียน (ระบุชื่อและรุ่นผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม)

๒.๔ วันที่ได้รับข้อร้องเรียน

๒.๕ การเริ่มดำเนินการ (รวมถึงวันที่และชื่อของผู้ที่ดำเนินการ)

๒.๖ การติดตามผลการดำเนินการ

๒.๗ การแจ้งผลต่อผู้ร้องเรียน (รวมถึงวันที่ส่งแจ้ง)

๒.๘ สรุปผลการดำเนินการขั้นสุดท้ายต่อรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๓ ต้องเก็บบันทึกข้อร้องเรียนไว้เพื่อประเมินแนวโน้มของความถี่ และความรุนแรงของข้อร้องเรียน พร้อมทั้งข้อคิดเห็นในการดำเนินการแก้ไขเพิ่มเติม และในบางกรณีต้องดำเนินการแก้ไขและป้องกันไม่ให้เกิดปัญหาซ้ำในทันทีตามความเหมาะสม

ข้อ ๔ ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษร ซึ่งระบุถึงสถานการณ์ที่ต้องเรียกคืนผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๕ ต้องมีวิธีการปฏิบัติในการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ซึ่งประกอบด้วย

๕.๑ ผู้รับผิดชอบในการประเมินข้อมูล

๕.๒ วิธีการเริ่มต้นในการเรียกคืน

๕.๓ ผู้ที่ต้องได้รับทราบข้อมูลการเรียกคืน

๕.๔ วิธีการจัดการกับสิ่งที่ถูกเรียกคืน

ข้อ ๖ ในกรณีที่เกิดอุบัติการณ์ที่ร้ายแรง หรือเป็นอันตรายถึงชีวิตต้องแจ้งให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และ/หรือหน่วยงานควบคุมยาของทุกประเทศที่ผลิตภัณฑ์นั้นถูกส่งไปทราบโดยทันที

หมวด ๑๖
การจ้างผลิตและการจ้างวิเคราะห์

ข้อ ๑ ผู้รับจ้างผลิต และวิเคราะห์ต้องปฏิบัติตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตที่กำหนดไว้ในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ และต้องให้ความสำคัญเป็นพิเศษในการป้องกันการปนเปื้อนข้ามและการสอบกลับได้

ข้อ ๒ ผู้ว่าจ้างต้องประเมินผู้รับจ้าง เพื่อให้มั่นใจว่าผู้รับจ้างปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต โดยเฉพาะในส่วนที่เกี่ยวข้องในสถานที่ของผู้รับจ้าง

ข้อ ๓ สัญญาจ้างต้องจัดทำขึ้นระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง ซึ่งต้องกำหนดความรับผิดชอบเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต รวมถึงมาตรการด้านคุณภาพของแต่ละฝ่าย

ข้อ ๔ สัญญาจ้างต้องระบุให้ผู้ว่าจ้างสามารถเข้าตรวจประเมินสถานที่ปฏิบัติงานของผู้รับจ้างได้ เพื่อให้แน่ใจว่าปฏิบัติได้สอดคล้องตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต รวมทั้งต้องระบุว่าผู้รับจ้างยินยอมให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เข้าไปตรวจสอบได้ด้วย

ข้อ ๕ ห้ามไม่ให้ผู้รับจ้างทำการจ้างบุคคลที่สามในงานที่ตนรับจ้างตามที่ระบุไว้ในสัญญา เว้นแต่จะมีการประเมินผล และการอนุมัติข้อตกลงโดยผู้ว่าจ้างก่อน

ข้อ ๖ ต้องเก็บบันทึกการผลิตและการวิเคราะห์ไว้ที่สถานที่ทำกิจกรรมนั้น ๆ และพร้อมให้ตรวจสอบได้

ข้อ ๗ ต้องไม่ทำการเปลี่ยนแปลงกระบวนการ เครื่องมือ วิธีการทดสอบ ข้อกำหนด หรือข้อตกลงอื่น ๆ ตามที่ระบุในสัญญา เว้นแต่ได้แจ้งผู้ว่าจ้าง และได้รับการอนุมัติการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว

หมวด ๑๗
ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ และผู้ติดฉลากใหม่

การบังคับใช้

ข้อ ๑ ในหัวข้อนี้จะใช้กับภาคส่วนที่ไม่ใช่ผู้ผลิตโดยตรง ซึ่งอาจทำธุรกิจการค้า และ/หรือเข้าไปมีกรรมสิทธิ์ในการแบ่งบรรจุ ติดฉลากใหม่ จัดการ จัดส่ง หรือจัดเก็บสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

ข้อ ๒ ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ทั้งหมดต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาที่กำหนดไว้ในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้

การตรวจสอบกลับได้ของการจัดส่งสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

ข้อ ๓ ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ต้องเก็บรักษาข้อมูลที่สามารถสอบกลับได้โดยสมบูรณ์ของการจัดส่งสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต โดยจัดทำ และเก็บเอกสารไว้ให้ตรวจสอบได้ ซึ่งข้อมูลประกอบด้วย

๓.๑ ชื่อผู้ผลิต

๓.๒ ที่อยู่ของผู้ผลิต

๓.๓ ใบสั่งซื้อ

๓.๔ เอกสารการจัดส่ง

๓.๕ เอกสารการรับสินค้า

๓.๖ ชื่อเดิมหรือชื่อที่ตั้งขึ้นใหม่ของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

๓.๗ หมายเลขรุ่นผลิตของผู้ผลิต

๓.๘ บันทึกการขนส่งและการจัดส่ง

๓.๙ ใบรับรองผลการวิเคราะห์ทั้งหมด (รวมถึงจากผู้ผลิต) ที่เป็นฉบับจริง

๓.๑๐ วันที่ครบกำหนดการทดสอบซ้ำหรือวันสิ้นอายุ

การบริหารจัดการคุณภาพ

ข้อ ๔ ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ต้องจัดทำระบบเอกสาร และดำเนินการบริหารจัดการระบบคุณภาพอย่างมีประสิทธิภาพ ตามที่ระบุในหมวด ๒ การบริหารจัดการคุณภาพ

การแบ่งบรรจุ การติดฉลากใหม่ และการจัดเก็บสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมและผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

ข้อ ๕ การแบ่งบรรจุ การติดฉลากใหม่ และการจัดเก็บสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตที่กำหนดไว้ เพื่อหลีกเลี่ยงการปะปน และมีผลเสียต่อการบ่งชี้ หรือความบริสุทธิ์ของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

ข้อ ๖ การแบ่งบรรจุต้องดำเนินการภายใต้สภาวะแวดล้อมที่เหมาะสม เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนและการปนเปื้อนข้าม

ความคงสภาพ

ข้อ ๗ ต้องดำเนินการศึกษาความคงสภาพเพื่อกำหนดวันสิ้นอายุ หรือวันที่ครบกำหนดการทดสอบซ้ำ หากสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตถูกนำมาแบ่งบรรจุในภาชนะบรรจุที่ต่างชนิดกันกับของผู้ผลิต

การส่งต่อข้อมูล

ข้อ ๘ ตัวแทน นายหน้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ต้องแจ้งข้อมูลด้านคุณภาพหรือข้อมูลที่กำหนดตามกฎหมายที่ได้รับจากผู้ผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตให้แก่ลูกค้า รวมทั้งจากลูกค้าให้ผู้ผลิต

ข้อ ๙ ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ต้องให้ข้อมูลชื่อผู้ผลิต และหมายเลขรุ่นผลิตที่ส่งมอบของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตแก่ลูกค้า

ข้อ ๑๐ ตัวแทนต้องแจ้งชื่อผู้ผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเมื่อมีการร้องขอ ผู้ผลิตสามารถแจ้งต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้โดยตรง หรือโดยผ่านผู้ได้รับการมอบอำนาจ ขึ้นอยู่กับความสัมพันธ์ทางกฎหมายระหว่างผู้ผลิต และผู้ได้รับการมอบอำนาจ

ข้อ ๑๑ ต้องปฏิบัติตามข้อแนะนำที่อยู่ในหมวด ๑๑ หัวข้อ ใบรับรองผลการวิเคราะห์

การจัดการข้อร้องเรียนและการเรียกเก็บคืน

ข้อ ๑๒ ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ต้องจัดเก็บบันทึกรายละเอียดของข้อร้องเรียน และการเรียกคืนทุกเรื่องตามหมวด ๑๕ ข้อร้องเรียนและการเรียกคืน

ข้อ ๑๓ หากมีเหตุอันสมควร ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ต้องร่วมกับผู้ผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตทำการทบทวนข้อร้องเรียนที่เกิดขึ้นเพื่อกำหนดมาตรการเพิ่มเติม ร่วมกับลูกค้า และ/หรือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา การสืบสวนหาสาเหตุของข้อร้องเรียนหรือการเรียกคืนต้องดำเนินการ และบันทึกโดยบุคคลที่เหมาะสม

ข้อ ๑๔ ในกรณีที่ข้อร้องเรียนเกี่ยวข้องกับผู้ผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต บันทึกต่าง ๆ ที่ถูกจัดเก็บโดยตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ต้องมีข้อมูลที่มีการดำเนินการโดยผู้ผลิต (รวมถึงวันที่ และข้อมูลที่ดำเนินการ)

การจัดการผลิตภัณฑ์ที่ถูกส่งคืน

ข้อ ๑๕ ผลิตภัณฑ์ที่ถูกส่งคืนต้องถูกดำเนินการตามที่กำหนดไว้ในหมวด ๑๔ หัวข้อ ผลิตภัณฑ์ส่งคืน ข้อ ๑๔ ตัวแทน นายหน้า ผู้ประกอบการค้า ผู้จัดจำหน่าย ผู้แบ่งบรรจุ หรือผู้ติดฉลากใหม่ต้องเก็บรักษาเอกสารของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่ถูกส่งคืน

หมวด ๑๘
ข้อกำหนดเฉพาะสำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ผลิตโดยวิธีการเพาะเลี้ยงเซลล์หรือการหมัก

หลักการทั่วไป

ข้อ ๑ ในข้อนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อกำหนดวิธีการควบคุมที่จำเพาะสำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่ผลิตโดยวิธีการเพาะเลี้ยงเซลล์ หรือการหมักโดยใช้สิ่งมีชีวิตธรรมชาติ หรือที่เป็นสายผสม หลักการในการหมักแบบดั้งเดิมสำหรับการผลิตโมเลกุลขนาดเล็ก และสำหรับกระบวนการที่ใช้สิ่งมีชีวิตธรรมชาติ หรือที่เป็นสายผสมในการผลิตโปรตีน และ/หรือโพลีเปปไทด์ จะใช้หลักการเดียวกัน แม้ว่าระดับการควบคุมจะแตกต่างกัน โดยทั่วไปกระบวนการทางเทคโนโลยีชีวภาพที่ใช้ในการผลิตโปรตีนและโพลีเปปไทด์จะมีระดับของการควบคุมมากกว่ากระบวนการหมักโดยวิธีการดั้งเดิม

ข้อ ๒ กระบวนการเทคโนโลยีชีวภาพ (ไบโอเทค) หมายถึง การใช้เซลล์หรือสิ่งมีชีวิตที่ถูกผลิตขึ้น หรือมีการดัดแปลงโดยเทคโนโลยีดีเอ็นเอสายผสม การผสมต่างพันธุ์ หรือเทคโนโลยีอื่น ๆ เพื่อผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ผลิตขึ้นโดยกระบวนการเทคโนโลยีชีวภาพจะประกอบด้วยสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น โปรตีนและโพลีเปปไทด์ ในส่วนของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก เช่น สารปฏิชีวนะ กรดอะมิโน วิตามิน และคาร์โบไฮเดรต สามารถผลิตได้ด้วยเทคโนโลยีดีเอ็นเอสายผสม ระดับการควบคุมของการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมดังกล่าวมีความคล้ายคลึงกับที่ใช้ในกระบวนการหมักโดยวิธีการดั้งเดิม

ข้อ ๓ การหมักโดยวิธีการดั้งเดิม หมายถึง กระบวนการที่ใช้จุลินทรีย์ที่มีอยู่ตามธรรมชาติ และ/หรือการดัดแปลงโดยวิธีการดั้งเดิม (เช่น การฉายรังสี หรือการทำให้เกิดการกลายพันธุ์โดยสารเคมี) เพื่อผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ผลิตโดยการหมักโดยวิธีการดั้งเดิมโดยทั่วไปจะเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก เช่น สารปฏิชีวนะ กรดอะมิโน วิตามิน และคาร์โบไฮเดรต

ข้อ ๔ การผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตจากการเพาะเลี้ยงเซลล์ หรือการหมักที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทางชีววิทยา เช่น การเพาะเลี้ยงเซลล์หรือการสกัด และการทำให้วัตถุที่ได้จากสิ่งมีชีวิตมีความบริสุทธิ์ วิธีดังกล่าวอาจมีกระบวนการเพิ่มเติม เช่น การดัดแปลงทางเคมีกายภาพซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการการผลิต วัตถุดิบที่ใช้ (เช่น อาหารเพาะเลี้ยง ส่วนประกอบของบัฟเฟอร์) อาจทำให้เกิดการเจริญของจุลินทรีย์ที่ปนเปื้อนขึ้นอยู่กับแหล่งวัตถุดิบ วิธีการเตรียม และวัตถุประสงค์ในการนำไปใช้ของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต การควบคุมเชื้อที่มีอยู่ การปนเปื้อนไวรัสและ/หรือเอ็นโดท็อกซินในระหว่างการผลิต และการตรวจติดตามกระบวนการที่เหมาะสมในแต่ละขั้นตอนอาจเป็นสิ่งจำเป็น

ข้อ ๕ ต้องจัดให้มีการควบคุมที่เหมาะสมในทุกขั้นตอนของการผลิต เพื่อทำให้มั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และ/หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม เอกสารหลักเกณฑ์ในส่วนนี้ครอบคลุมการเลี้ยงเซลล์และการหมัก โดยเริ่มต้นจากการนำขวดของธนาคารเซลล์มาใช้ในการผลิต แต่ทั้งนี้การเตรียมการก่อนปฏิบัติงานจริง (เช่น การทำธนาคารเซลล์) ต้องปฏิบัติภายใต้กระบวนการควบคุมที่เหมาะสม

ข้อ ๖ ต้องใช้อุปกรณ์การผลิต และมีการควบคุมสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสมเพื่อลดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนให้มีน้อยที่สุด เกณฑ์การยอมรับด้านคุณภาพของสภาวะแวดล้อม และความถี่ในการติดตาม ต้องขึ้นอยู่กับขั้นตอนในการดำเนินการผลิต และสภาวะในการดำเนินการผลิต (เช่น ระบบเปิด ระบบปิด หรือระบบการกักเก็บ)

ข้อ ๗ ต้องมีการควบคุมกระบวนการ ดังนี้

๗.๑ การบำรุงรักษาธนาคารเซลล์ที่ใช้งานอย่างเหมาะสม

๗.๒ การเพาะและขยายจำนวนเชื้ออย่างเหมาะสม

๗.๓ การควบคุมพารามิเตอร์วิกฤตระหว่างการหมักหรือการเพาะเลี้ยงเซลล์

๗.๔ การติดตามกระบวนการเติบโตและการอยู่รอดของเซลล์ (สำหรับกระบวนการเพาะเลี้ยงเซลล์) และผลผลิตตามความเหมาะสม

๗.๕ วิธีการปฏิบัติในการเก็บเกี่ยวและการทำให้บริสุทธิ์ในขั้นตอนแยกเซลล์ ซากเซลล์ และส่วนประกอบของอาหารเลี้ยงเซลล์ ในขณะดียวกันต้องป้องกันผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมจากการปนเปื้อน (โดยเฉพาะการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์) และการสูญเสียคุณภาพ

๗.๖ การติดตามเชื้อที่มีอยู่และระดับเอ็นโดท็อกซิน (ถ้าจำเป็น) ให้อยู่ในระดับค่าที่เหมาะสมในขั้นตอนของการผลิต

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

ข้อ ๘ ต้องแสดงให้เห็นถึงความเหมาะสมในการกำจัดส่วนประกอบของอาหารเลี้ยงเชื้อ โปรตีนของเซลล์เจ้าบ้าน สารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ สารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ และสารปนเปื้อน

การเก็บรักษาธนาคารเซลล์และการเก็บบันทึก

ข้อ ๙ ต้องจำกัดการเข้าถึงธนาคารเซลล์เฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น

ข้อ ๑๐ ต้องจัดเก็บรักษาธนาคารเซลล์ภายใต้สภาวะที่กำหนด เพื่อรักษาสภาพการรอดชีวิตของเซลล์และการป้องกันการปนเปื้อน

ข้อ ๑๑ ต้องเก็บรักษาบันทึกการใช้ขวด (ไวแอล) จากธนาคารเซลล์ และรักษาสภาวะการจัดเก็บ

ข้อ ๑๒ ต้องมีการตรวจติดตามธนาคารเซลล์เป็นระยะตามความเหมาะสม เพื่อตรวจว่ายังคงมีความเหมาะสมสำหรับใช้งาน

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

การเพาะเลี้ยงเซลล์/การหมัก

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

ข้อ ๑๕ หากการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์มีผลต่อคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม การดำเนินการในภาชนะเปิดต้องดำเนินการในตู้ชีวนิรภัย หรือดำเนินการภายใต้สภาวะแวดล้อมที่มีการควบคุมในระดับเดียวกัน

ข้อ ๑๖ บุคลากรต้องแต่งกายให้เหมาะสม และระมัดระวังเป็นพิเศษในการเพาะเลี้ยงสิ่งมีชีวิต

ข้อ ๑๗ ต้องติดตามพารามิเตอร์วิกฤต (เช่น อุณหภูมิ ค่าความเป็นกรดด่าง อัตราเร็วในการคนการเติมก๊าซ ค่าความดัน) เพื่อให้มั่นใจในความสม่ำเสมอตามกระบวนการที่กำหนด ต้องติดตามการเติบโตการอยู่รอด และผลผลิตของเซลล์ (สำหรับกระบวนการเพาะเลี้ยงเซลล์) พารามิเตอร์วิกฤตจะแปรผันจากกระบวนการหนึ่งไปยังกระบวนการอื่น และสำหรับกระบวนการหมักโดยวิธีการดั้งเดิมบางพารามิเตอร์ (เช่น การอยู่รอดของเซลล์) อาจไม่จำเป็นต้องติดตาม

ข้อ ๑๘ เครื่องมือสำหรับเพาะเลี้ยงเซลล์ต้องทำความสะอาด และทำให้ปราศจากเชื้อภายหลังการใช้ ส่วนเครื่องมือสำหรับการหมักต้องทำความสะอาด กำจัดเชื้อ หรือทำให้ปราศจากเชื้อตามความเหมาะสม

ข้อ ๑๙ ก่อนการใช้อาหารเลี้ยงเชื้อต้องทำให้ปราศจากเชื้อตามความเหมาะสม เพื่อรักษาคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๒๐ ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติที่เหมาะสมสำหรับการตรวจสอบการปนเปื้อน และกำหนดวิธีการดำเนินการเพื่อจัดการปัญหาที่ตรวจพบ รวมถึงต้องมีวิธีการปฏิบัติในการพิจารณาผลกระทบของการปนเปื้อนต่อผลิตภัณฑ์ และในการกำจัดการปนเปื้อนของเครื่องมือก่อนนำไปใช้ในการผลิตรุ่นถัดไป หากพบสิ่งมีชีวิตแปลกปลอมในขั้นตอนของกระบวนการหมักต้องระบุชนิด และต้องประเมินผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์หากจำเป็น ผลการประเมินดังกล่าวต้องนำมาพิจารณาวิธีการในการจัดการกับปัญหาที่เกิดขึ้น

ข้อ ๒๑ ต้องเก็บรักษาบันทึกของการปนเปื้อนที่เกิดขึ้น

ข้อ ๒๒ หากมีการใช้เครื่องมือร่วมกันในการผลิตผลิตภัณฑ์หลายชนิด ต้องมีการทดสอบเพิ่มเติมตามความเหมาะสมภายหลังทำความสะอาด เพื่อลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้ามระหว่างการผลิตผลิตภัณฑ์อย่างต่อเนื่องแบบแยกตามเวลาผลิต (campaigns)

การเก็บเกี่ยว การคัดแยก และการทำให้บริสุทธิ์

ข้อ ๒๓ ขั้นตอนในการเก็บเกี่ยว การกำจัดเซลล์ หรือส่วนประกอบของเซลล์ หรือการเก็บส่วนประกอบของเซลล์หลังจากเซลล์แตก ต้องปฏิบัติงานในเครื่องมือและพื้นที่ที่ออกแบบเพื่อลดความเสี่ยงของการปนเปื้อน

ข้อ ๒๔ ต้องมีวิธีปฏิบัติงาน เรื่อง การเก็บเกี่ยว และการทำให้บริสุทธิ์โดยการกำจัดหรือทำลายฤทธิ์ของจุลินทรีย์ที่ใช้ในการผลิต เศษของเซลล์ และส่วนประกอบของอาหารเลี้ยงเชื้อ (ในขณะที่พยายามลด

การสลายตัว การปนเปื้อน และการสูญเสียคุณภาพ) ที่เพียงพอ เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ถูกนำกลับมาใช้ใหม่มีคุณภาพสม่ำเสมอ

ข้อ ๒๕ เครื่องมือและอุปกรณ์ต่าง ๆ ต้องทำความสะอาดอย่างถูกต้องตามความเหมาะสม มีการฆ่าเชื้อภายหลังการใช้ การผลิตต่อเนื่องหลายรุ่นผลิตโดยปราศจากการทำความสะอาดสามารถกระทำได้ หากไม่เกิดความเสียหาย หรือกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๒๖ หากมีการใช้ระบบเปิด การทำให้บริสุทธิ์ต้องปฏิบัติภายใต้สภาวะแวดล้อมที่เหมาะสม เพื่อการรักษาคุณภาพของผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒๗ การควบคุมเพิ่มเติมอื่น ๆ เช่น การใช้โครมาโตกราฟีชนิดเรซิน หรือการทดสอบเฉพาะเพิ่มเติมอาจมีความเหมาะสมหากต้องใช้เครื่องมือร่วมกันสำหรับผลิตภัณฑ์หลายชนิด

ขั้นตอนการกำจัด/การทำลายฤทธิ์ไวรัส

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

ข้อ ๒๙ ขั้นตอนการกำจัด และการทำลายฤทธิ์ของเชื้อไวรัสเป็นขั้นตอนกระบวนการวิกฤตสำหรับบางกระบวนการ และต้องปฏิบัติตามพารามิเตอร์ที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๓๐ ต้องปฏิบัติตามข้อควรระวังที่เหมาะสม เพื่อป้องกันโอกาสที่ไวรัสจะปนเปื้อนนับตั้งแต่ช่วงก่อนถึงหลังขั้นตอนการกำจัดหรือทำลายฤทธิ์ไวรัส ดังนั้นกระบวนการของระบบเปิดต้องปฏิบัติในบริเวณที่เป็นสัดส่วนแยกจากกิจกรรมอื่น ๆ และมีการแยกระบบอากาศด้วย

ข้อ ๓๑ โดยปกติจะไม่ใช้เครื่องมือเดียวกันในขั้นตอนการทำให้บริสุทธิ์ที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม หากมีความจำเป็นต้องใช้เครื่องมือเดียวกัน ต้องทำความสะอาดเครื่องมือและฆ่าเชื้ออย่างเหมาะสมก่อนนำมาใช้ซ้ำ และต้องปฏิบัติตามข้อควรระวังที่เหมาะสมเพื่อป้องกันโอกาสที่เชื้อไวรัสถูกนำพาไปยังบริเวณอื่น ๆ (เช่น ผ่านทางเครื่องมือ หรือสิ่งแวดล้อม) จากขั้นตอนที่เกิดขึ้นก่อนหน้า

หมวด ๑๙
สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้ในการทดลองทางคลินิก

หลักการทั่วไป

ข้อ ๑ การควบคุมในข้ออื่น ๆ บางข้อก่อนหน้านี้อาจไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในระหว่างการพัฒนาในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมชนิดใหม่ที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิก

ข้อ ๒ การควบคุมที่ใช้ในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่นำมาใช้สำหรับการทดลองทางคลินิกต้องสอดคล้องกับขั้นตอนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่มีสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม กระบวนการผลิตและวิธีการทดสอบ ต้องมีความยืดหยุ่นเพื่อให้มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อมีความรู้ของกระบวนการเพิ่มขึ้นและการทดลองทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยามีความก้าวหน้าจากขั้นตอนก่อนการทดลองทางคลินิกจนถึงขั้นตอนการทดลองทางคลินิก เมื่อการพัฒนายาดำเนินถึงขั้นตอนที่มีการนำสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมไปผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิก ผู้ผลิตต้องทำให้มั่นใจได้ว่าสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมถูกผลิตภายใต้อาคารสถานที่ สิ่งอำนวยความสะดวก การดำเนินการผลิต และการควบคุมที่เหมาะสม เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพ

คุณภาพ

ข้อ ๓ ต้องนำเอาหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตมาประยุกต์ใช้ให้เหมาะสมกับการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิก โดยใช้กลไกที่เหมาะสมในการปล่อยผ่านรุ่นผลิต

ข้อ ๔ ต้องมีหน่วยคุณภาพที่เป็นอิสระจากฝ่ายผลิต เพื่อทำหน้าที่ปล่อยผ่านหรือไม่ผ่านสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิกในแต่ละรุ่นผลิต

ข้อ ๕ หน้าที่ในการทดสอบบางขั้นตอนที่ปกติปฏิบัติโดยหน่วยงานคุณภาพ สามารถปฏิบัติโดยหน่วยงานอื่นขององค์กร

ข้อ ๖ มาตรการเชิงคุณภาพต้องรวมถึงระบบการทดสอบ วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อ ๗ ต้องมีการประเมินผลปัญหาของกระบวนการและคุณภาพ

ข้อ ๘ การติดฉลากสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิกต้องได้รับการควบคุมอย่างเหมาะสม และต้องระบุว่าเป็นสารที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิก

เครื่องมือและสิ่งอำนวยความสะดวก

ข้อ ๙ ในระหว่างขั้นตอนของการพัฒนาทางคลินิก รวมถึงการใช้สิ่งอำนวยความสะดวก หรือห้องปฏิบัติการขนาดเล็กในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิก ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่มั่นใจได้ว่าเครื่องมือได้รับการสอบเทียบ สะอาด และเหมาะสมตามวัตถุประสงค์ของการใช้

ข้อ ๑๐ วิธีการปฏิบัติในการใช้สิ่งอำนวยความสะดวกต้องทำให้มั่นใจได้ว่าวัตถุได้รับการจัดการในลักษณะที่สามารถลดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนและการปนเปื้อนข้ามได้

การควบคุมวัตถุดิบ

ข้อ ๑๑ ต้องประเมินวัตถุดิบในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิก โดยการทดสอบ หรือการรับผลการวิเคราะห์จากผู้ส่งมอบ และมีการทดสอบเอกลักษณ์เพิ่มเติม หากวัตถุดิบเป็นสารอันตรายต้องมีข้อมูลผลการวิเคราะห์จากผู้ส่งมอบอย่างเพียงพอ

ข้อ ๑๒ ในบางกรณีการผลิตในขนาดเล็กต้องมีการประเมินความเหมาะสมของวัตถุดิบก่อนใช้ ร่วมกันกับการทดสอบและวิเคราะห์

การผลิต

ข้อ ๑๓ การผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิกต้องลงบันทึกในบันทึกของห้องปฏิบัติการและบันทึกการผลิต หรือวิธีการอื่นที่เหมาะสม โดยต้องลงบันทึกข้อมูลการใช้ วัตถุที่ใช้ในการผลิต เครื่องมือ กระบวนการ และข้อสังเกต

ข้อ ๑๔ ผลผลิตที่คาดว่าจะได้จากการผลิตอาจมีความแตกต่างมากหรือน้อยกว่าผลผลิตที่คาดว่าจะได้ในกระบวนการผลิตเพื่อการค้า ซึ่งอาจไม่จำเป็นต้องสืบสวนหาสาเหตุ

การตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๑๕ โดยปกติกระบวนการตรวจสอบความถูกต้องของการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิกจะไม่มีความเหมาะสม หากมีการผลิตเพียงหนึ่งรุ่นผลิต หรือมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการในระหว่างการพัฒนาสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ซึ่งทำให้กระบวนการการผลิตซ้ำกระบวนการเดิมทำได้ยาก การควบคุม การสอบเทียบ และการตรวจรับรองเครื่องมือตามความเหมาะสมจะประกันคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมในระหว่างขั้นตอนการพัฒนา

ข้อ ๑๖ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ ต้องดำเนินการตามข้อกำหนดในหมวด ๑๒ การตรวจสอบความถูกต้อง ในรุ่นผลิตเพื่อการค้า รุ่นผลิตในขนาดการผลิตต้นแบบ และรุ่นผลิตขนาดเล็ก

การเปลี่ยนแปลง

ข้อ ๑๗ การเปลี่ยนแปลงคาดว่าจะเกิดขึ้นได้ในระหว่างการพัฒนา เนื่องจากเกิดการเรียนรู้ และการขยายขนาดการผลิต การเปลี่ยนแปลงทุกอย่างที่เกิดขึ้นในกระบวนการผลิต ข้อกำหนด หรือวิธีการทดสอบ ต้องได้รับการบันทึกอย่างเหมาะสม

การควบคุมในห้องปฏิบัติการ

ข้อ ๑๘ หากวิธีวิเคราะห์ที่ใช้เพื่อประเมินผลรุ่นผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิกยังไม่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องมีเหตุผลถูกต้องทางวิชาการรองรับ

ข้อ ๑๙ ต้องมีระบบการเก็บกันตัวอย่างสำรองของทุกรุ่นผลิตเพื่อให้มั่นใจว่ามีจำนวนของแต่ละตัวอย่างสำรองเพียงพอถูกจัดเก็บตามระยะเวลาที่เหมาะสมหลังจากการอนุมัติ การยุติ หรือการหยุดการทดลองทางคลินิก

ข้อ ๒๐ การกำหนดวันสิ้นอายุ และวันทดสอบซ้ำ ตามที่ระบุใน หมวด ๑๑ หัวข้อ การกำหนดวันสิ้นอายุและวันที่ทดสอบซ้ำ ให้นำมาใช้กับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิก แต่จะไม่ถูกบังคับใช้สำหรับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมชนิดใหม่ที่อยู่ในระยะเริ่มต้นของการทดลองทางคลินิก

การดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อ ๒๑ ต้องมีระบบที่มั่นใจได้ว่าข้อมูลที่เกิดขึ้นในระหว่างการพัฒนา และการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิกได้รับการบันทึกเป็นเอกสาร

ข้อ ๒๒ การพัฒนา และวิธีวิเคราะห์ที่ใช้เพื่อสนับสนุนการปล่อยผ่านของรุ่นผลิตของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิกต้องมีการบันทึกอย่างเหมาะสม

ข้อ ๒๓ ต้องจัดให้มีระบบการเก็บรักษาบันทึกการผลิตและการควบคุมที่มั่นใจได้ว่าข้อมูล และเอกสารถูกจัดเก็บตามระยะเวลาที่เหมาะสมหลังจากการปล่อยผ่าน

หมวด ๒๐
นิยามศัพท์

เกณฑ์การยอมรับ (Acceptance Criteria) หมายความว่า ขีดจำกัดที่เป็นตัวเลข ช่วง หรือค่าการตรวจวัดอื่น ๆ ที่เหมาะสมเพื่อใช้เป็นเกณฑ์ในการยอมรับผลการทดสอบ

สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม (หรือสารที่เป็นยา) [Active Pharmaceutical Ingredient (API) (or Drug Substance)] หมายความว่า สารเดี่ยวหรือสารผสมที่มีวัตถุประสงค์ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งสารดังกล่าวเป็นสารสำคัญที่มีการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหรือมีฤทธิ์ในการบำบัด บรรเทา รักษา ป้องกันโรค หรือทำให้เกิดผลกระทบแก่สุขภาพ โครงสร้าง หรือการทำหน้าที่ใด ๆ ของร่างกายมนุษย์หรือสัตว์ หรือเกิดผลกระทบในการวินิจฉัยโรค

วัตถุตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม (API Starting Material) หมายความว่า วัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ใช้ในการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และที่เป็นส่วนหนึ่งของโครงสร้างสำคัญของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมวัตถุตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม อาจเป็นสารที่มีจำหน่ายทั่วไป หรือซื้อได้จากผู้ส่งมอบรายเดียวหรือหลายรายที่อยู่ภายใต้สัญญา หรือข้อตกลงทางการค้า หรือเป็นวัตถุที่ผลิตขึ้นเอง โดยปกติ วัตถุตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมจะมีการกำหนดคุณสมบัติทางเคมีและโครงสร้างไว้อย่างชัดเจน

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

กรณีของการผลิตแบบต่อเนื่องอาจจำเป็นต้องแบ่งรุ่นผลิตเป็นรุ่นย่อยขนาดของรุ่นผลิตสามารถกำหนดโดยปริมาณที่แน่นอน หรือปริมาณการผลิตในช่วงเวลาที่แน่นนอน

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

เชื้อที่มีอยู่ (Bioburden) หมายความว่า ระดับและชนิดของจุลินทรีย์ (เช่น จุลินทรีย์ที่ยอมรับหรือไม่ยอมรับ) ซึ่งอาจพบอยู่ในวัตถุดิบ วัตถุตั้งต้นของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม เชื้อที่มีอยู่ไม่จัดเป็นการปนเปื้อน ยกเว้นมีปริมาณเกินกำหนด หรือเป็นจุลินทรีย์ที่ไม่ยอมรับ

การสอบเทียบ (Calibration) หมายความว่า การแสดงให้เห็นว่าเครื่องมือหรืออุปกรณ์เฉพาะให้ผลการทำงานอยู่ในขีดจำกัดที่กำหนดโดยเปรียบเทียบกับมาตรฐานอ้างอิง หรือมาตรฐานที่ตรวจสอบกลับได้ในช่วงที่เหมาะสมสำหรับการวัด

ระบบคอมพิวเตอร์ (Computer System) หมายความว่า กลุ่มของส่วนประกอบฮาร์ดแวร์และซอฟต์แวร์ที่เกี่ยวข้อง ซึ่งได้รับการออกแบบและประกอบขึ้นเพื่อใช้ในการทำงาน หรือกลุ่มของการทำงาน

ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ (Computerized System) หมายความว่า กระบวนการหรือการดำเนินงานที่บูรณาการกับระบบคอมพิวเตอร์

การปนเปื้อน (Contamination) หมายความว่า การเกิดการปะปนจากสารไม่บริสุทธิ์ของสารเคมี จุลินทรีย์ตามธรรมชาติหรือสิ่งแปลกปลอมที่ปนเข้าสู่วัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมในระหว่างการดำเนินการผลิต การสุ่มตัวอย่าง การบรรจุ การบรรจุหีบห่อใหม่ การจัดเก็บ หรือการขนส่ง

ผู้รับจ้างผลิต (Contract Manufacturer) หมายความว่า ผู้ผลิตที่ดำเนินการตามวิธีการผลิตบางส่วนในนามของผู้ผลิตเดิม

วิกฤต (Critical) หมายความว่า คำอธิบายถึงขั้นตอน และสภาวะในกระบวนการผลิต ข้อกำหนดในการทดสอบ หรือพารามิเตอร์อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง หรือหัวข้ออื่นที่ต้องถูกควบคุมตามเกณฑ์ที่ได้กำหนดไว้ เพื่อมั่นใจได้ว่าสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมมีคุณภาพตรงตามข้อกำหนด

การปนเปื้อนข้าม (Cross-Contamination) หมายความว่า การปนเปื้อนของวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์โดยวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น

ความเบี่ยงเบน (Deviation) หมายความว่า ความแตกต่างจากคำแนะนำที่ได้รับการอนุมัติ หรือมาตรฐานที่กำหนดไว้

ผลิตภัณฑ์ยา [Drug (Medicinal) Product] หมายความว่า รูปแบบผลิตภัณฑ์ที่บรรจุอยู่ในวัสดุการบรรจุสุดท้ายสำหรับวางขายในท้องตลาด

สารที่เป็นยา (Drug Substance) ดูคำว่า สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

วันสิ้นอายุ [Expiry Date (or Expiration Date)] หมายความว่า วันที่ระบุไว้บนภาชนะบรรจุ หรือฉลากของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่กำหนดช่วงเวลาที่สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมคาดหวังว่ายังคงมีคุณภาพมาตรฐานตามข้อกำหนดตามอายุการใช้ที่กำหนดไว้ หากจัดเก็บภายใต้เงื่อนไขที่ระบุ และต้องไม่นำมาใช้หลังจากวันที่ระบุไว้

สารไม่บริสุทธิ์ (Impurity) หมายความว่า ส่วนประกอบใดก็ตามที่ปรากฏอยู่ในผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมซึ่งไม่ประสงค์จะให้มีอยู่

โปรไฟล์สารไม่บริสุทธิ์ (Impurity Profile) หมายความว่า ลักษณะของสารไม่บริสุทธิ์ที่เจือปนอยู่ในสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ซึ่งสามารถพิสูจน์เอกลักษณ์และที่ไม่สามารถพิสูจน์เอกลักษณ์ได้

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

ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต (Intermediate) หมายความว่า สารที่ผลิตขึ้นในระหว่างขั้นตอนของกระบวนการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมซึ่งได้มีการเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุล หรือการทำให้บริสุทธิ์ก่อนที่จะเป็นสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ซึ่งผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตอาจจะถูกแยก หรือไม่ถูกแยกออกมา (หมายเหตุ ประกาศฯ ในส่วนนี้ ให้ใช้เฉพาะกับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่ถูกผลิตขึ้นหลังขั้นตอนที่ผู้ผลิตกำหนดให้เป็นจุดเริ่มต้นของการดำเนินการผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม)

รุ่นผลิต หรือครั้งที่รับ/ผลิต (Lot) ดู รุ่นผลิต

หมายเลขรุ่นผลิต (Lot Number) ดู หมายเลขรุ่นผลิต

การผลิต (Manufacture) หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการรับวัตถุ การดำเนินการผลิต การบรรจุ การบรรจุหีบห่อใหม่ การติดฉลาก การติดฉลากใหม่ การควบคุมคุณภาพ การปล่อยผ่าน การจัดเก็บ และการจัดส่งสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และการควบคุมอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

วัตถุ (Material) หมายความว่า คำทั่วไปที่นำมาใช้แสดงถึงวัตถุดิบ (วัตถุตั้งต้น สารที่ใช้ทำปฏิกิริยา ตัวทำละลาย) สารช่วยในกระบวนการ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต วัตถุสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม วัสดุการบรรจุ และวัสดุทำฉลาก

สารละลายหลังตกผลึก (Mother Liquor) หมายความว่า ของเหลวส่วนที่เหลือหลังจากกระบวนการตกผลึกหรือกระบวนการแยกสาร สารละลายหลังตกผลึกอาจประกอบด้วยสารที่ไม่มีการทำปฏิกิริยา ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และ/หรือสารไม่บริสุทธิ์เจือปน สารละลายหลังตกผลึกอาจถูกนำไปใช้ในกระบวนการอื่น ๆ ต่อไป

วัสดุการบรรจุ (Packaging Material) หมายความว่า วัสดุใด ๆ ที่ใช้เพื่อป้องกันผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมในระหว่างการจัดเก็บ และการขนส่ง

วิธีการปฏิบัติ (Procedure) หมายความว่า เอกสารคำอธิบายสำหรับการปฏิบัติงาน ข้อควรระวัง และมาตรการที่ถูกนำไปใช้ทั้งทางตรงและทางอ้อมที่เกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

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

การควบคุมกระบวนการ (Process Control) ดู การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต

การดำเนินการผลิต (Production) หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องในการเตรียมสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม เริ่มจากการรับวัตถุผ่านไปยังกระบวนการผลิต และการบรรจุสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

การตรวจรับรอง (Qualification) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าเครื่องมือ หรือระบบเสริมต่าง ๆ มีการติดตั้งอย่างเหมาะสม มีการทำงานอย่างถูกต้อง และได้ผลตามที่คาดหวัง การตรวจรับรองเป็นส่วนหนึ่งของการตรวจสอบความถูกต้อง แต่การตรวจรับรองในแต่ละขั้นตอนเดี่ยว ๆ ไม่ถือเป็นการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

การประกันคุณภาพ [Quality Assurance (QA)] หมายความว่า ผลรวมของการบริหารจัดการที่มีวัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจได้ว่าสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมมีคุณภาพตามการใช้งานที่กำหนด และยังคงไว้ซึ่งระบบคุณภาพ

การควบคุมคุณภาพ [Quality Control (QC)] หมายความว่า การตรวจสอบหรือทดสอบตามข้อกำหนด

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

การกักกัน (Quarantine) หมายความว่า สถานะของวัตถุที่ถูกจัดแยกไว้ต่างหากโดยวิธีการทางกายภาพ หรือวิธีการอื่นที่มีประสิทธิผลในระหว่างรอการตัดสินเพื่อการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน

วัตถุดิบ (Raw Material) หมายความว่า คำทั่วไปที่แสดงถึงวัตถุตั้งต้น สารที่ใช้ทำปฏิกิริยา และตัวทำละลายที่ใช้เพื่อการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

สารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิ (Reference Standard, Primary) หมายความว่า สารที่แสดงผลของการวิเคราะห์ และทดสอบว่าเป็นสารแท้ที่มีความบริสุทธิ์สูง ซึ่งอาจจะได้มาโดยวิธีการใดวิธีการหนึ่ง ดังนี้

(๑) ได้มาจากแหล่งที่ได้รับการยอมรับอย่างเป็นทางการ

(๒) จัดเตรียมขึ้นเองโดยการสังเคราะห์

(๓) ได้มาจากการผลิตสารที่มีความบริสุทธิ์สูงที่มีอยู่แล้ว

(๔) จัดเตรียมขึ้นโดยการทำให้สารที่มีการผลิตอยู่แล้วบริสุทธิ์ขึ้น

สารมาตรฐานอ้างอิงทุติยภูมิ (Reference Standard, Secondary) หมายความว่า สารที่มีคุณภาพและความบริสุทธิ์ตามที่กำหนด ซึ่งแสดงโดยการเปรียบเทียบกับสารมาตรฐานอ้างอิงปฐมภูมิ และใช้เป็นสารมาตรฐานอ้างอิงสำหรับการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการที่ทำเป็นประจำ

การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม (Reprocessing) หมายความว่า การนำผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีคุณภาพไม่ตรงตามมาตรฐานหรือข้อกำหนดกลับเข้าสู่กระบวนการ และทำซ้ำในขั้นตอนการตกผลึก หรือขั้นตอนอื่น ๆ ทางเคมีและทางกายภาพที่เหมาะสม [เช่น การกลั่น การกรอง การทำโครมาโตกราฟี (Chromatography) การบด] ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการผลิตที่กำหนดขึ้นแต่สำหรับขั้นตอนของกระบวนการที่ต่อเนื่อง ภายหลังการทดสอบและควบคุมในระหว่างผลิต ซึ่งพบว่าขั้นตอนการผลิตไม่สมบูรณ์ถือเป็นขั้นตอนปกติไม่เป็นการทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม

วันที่ทดสอบซ้ำ (Retest Date) หมายความว่า วันที่วัตถุต้องได้รับการตรวจสอบซ้ำ เพื่อให้มั่นใจว่า ยังมีความเหมาะสมในการใช้

การทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ (Reworking) หมายความว่า การนำผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีคุณภาพไม่ตรงตามมาตรฐาน หรือข้อกำหนดมาผ่านกระบวนการผลิตที่ต่างจากกระบวนการเดิมในขั้นตอนใดหรือขั้นตอนหนึ่งหรือหลายขั้นตอน (เช่น การตกผลึกซ้ำด้วยตัวทำละลายที่ต่างจากเดิม) เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่มีคุณภาพเป็นที่ยอมรับ

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

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

ตัวทำละลาย (Solvent) หมายความว่า ของเหลวอนินทรีย์หรืออินทรีย์ที่ใช้เป็นตัวละลายสารสำหรับเตรียมสารละลาย หรือของเหลวแขวนตะกอนในการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตหรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม

ข้อกำหนด (Specification) หมายความว่า รายการของการทดสอบที่อ้างอิงถึงวิธีวิเคราะห์และเกณฑ์การยอมรับที่เหมาะสมที่มีขีดจำกัดเป็นตัวเลข พิสัย หรือเกณฑ์อื่น ๆ สำหรับการทดสอบที่ระบุไว้ ข้อกำหนดเป็นตัวกำหนดชุดของหลักเกณฑ์ที่วัตถุต้องสอดคล้องเพื่อให้ถือว่ายอมรับได้กับวัตถุประสงค์ของการ

ใช้งาน คำว่า “ความสอดคล้องตามข้อกำหนด” หมายความว่า วัตถุเป็นไปตามเกณฑ์การยอมรับเมื่อทดสอบตามหัวข้อในวิธีการวิเคราะห์ที่กำหนดไว้

การตรวจสอบความถูกต้อง (Validation) หมายความว่า โปรแกรมที่จัดทำเป็นเอกสารแสดงให้เห็นว่ามีการประกันคุณภาพในระดับที่มีความเชื่อมั่นสูง ซึ่งกระบวนการ วิธีการ หรือระบบจะทำให้เกิดผลเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้อย่างสม่ำเสมอ

โปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้อง (Validation Protocol) หมายความว่า แผนการดำเนินการที่เป็นลายลักษณ์อักษรที่ระบุวิธีการตรวจสอบความถูกต้องและเกณฑ์การยอมรับ เช่น โปรโตคอลสำหรับกระบวนการผลิตที่ระบุถึงเครื่องมือที่ใช้ในกระบวนการ พารามิเตอร์ของกระบวนการวิกฤต/ช่วงการดำเนินงาน ลักษณะของผลิตภัณฑ์ การสุ่มตัวอย่าง การเก็บข้อมูลที่ทดสอบ จำนวนครั้งของการตรวจสอบความถูกต้อง และผลการทดสอบที่ยอมรับได้

ผลผลิตที่คาดว่าจะได้ (Yield, Expected) หมายความว่า ปริมาณของสาร หรือร้อยละของผลผลิตตามทฤษฎีที่คาดว่าจะได้ในขั้นตอนใด ๆ ที่เหมาะสมของการผลิต โดยขึ้นอยู่กับข้อมูลของห้องปฏิบัติการ ข้อมูลรุ่นผลิตต้นแบบ หรือข้อมูลการผลิต ที่ผ่านมา

ผลผลิตตามทฤษฎี (Yield, Theoretical) หมายความว่า ปริมาณที่จะผลิตได้ในขั้นตอนใด ๆ ที่เหมาะสมของการผลิต ซึ่งขึ้นอยู่กับปริมาณของสารที่จะนำมาใช้โดยไม่มีการสูญเสียหรือมีข้อผิดพลาดใด ๆ ในการผลิต

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา
ภาคผนวก

ภาคผนวก ๑
การผลิตยาปราศจากเชื้อ

หลักการ

การผลิตยาปราศจากเชื้อต้องมีข้อกำหนดเพิ่มเติมเป็นพิเศษเพื่อให้มีความเสี่ยงน้อยที่สุดจากการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ อนุภาค และไพโรเจน (Pyrogen) โดยต้องเน้นที่ทักษะ การฝึกอบรม และทัศนคติที่ถูกต้องของบุคลากรที่เกี่ยวข้อง การประกันคุณภาพมีความสำคัญเป็นพิเศษ และการผลิตผลิตภัณฑ์ยาประเภทนี้ต้องปฏิบัติอย่างเคร่งครัดตามวิธีการเตรียมและวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ซึ่งผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ความน่าเชื่อถือในความปราศจากเชื้อหรือประเด็นอื่นเกี่ยวกับคุณภาพต้องไม่ขึ้นกับกระบวนการสุดท้ายของการผลิต หรือการทดสอบผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปแต่เพียงอย่างเดียว

หมายเหตุ : ข้อกำหนดในภาคผนวกนี้ไม่มีรายละเอียดวิธีการสำหรับตรวจหาจุลินทรีย์ และระดับความสะอาดของอากาศ พื้นผิวโดยให้อ้างอิงจากเอกสารอื่น เช่น มาตรฐานของ EN/ISO (International Organization for Standardization)

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อต้องทำในบริเวณสะอาด ทางเข้าสำหรับผู้ปฏิบัติงาน ทางเข้าสำหรับเครื่องมือ วัตถุตั้งต้นหรือวัสดุการบรรจุ ต้องผ่านแอร์ล็อค บริเวณสะอาดต้องดูแลรักษาให้มีมาตรฐานความสะอาดที่เหมาะสม และอากาศที่จ่ายเข้าต้องผ่านแผ่นกรองที่มีประสิทธิภาพเหมาะสม

ข้อ ๒ การปฏิบัติงานในการเตรียมส่วนประกอบ การเตรียมผลิตภัณฑ์ และการบรรจุต้องทำในบริเวณที่แยกกันเป็นสัดส่วนภายในบริเวณสะอาด การดำเนินการผลิตแบ่งเป็นสองประเภท ประเภทแรกเป็นการผลิตด้วยกระบวนการทำให้ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย (Terminally sterilised) และประเภทที่สองเป็นการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ (Conducted aseptically) ในบางขั้นตอน หรือทุกขั้นตอนการผลิต

ข้อ ๓ บริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อ แบ่งตามคุณลักษณะที่กำหนดของสภาวะแวดล้อมกระบวนการผลิตแต่ละขั้นตอนต้องการระดับความสะอาดของสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสมในสถานะกำลังปฏิบัติงาน เพื่อให้มีความเสี่ยงน้อยที่สุดในการปนเปื้อนของอนุภาคหรือจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์ วัตถุหรือวัสดุการบรรจุ

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

สถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” เป็นสภาวะที่มีการติดตั้งระบบและเปิดใช้งาน พร้อมทั้งมีการทำงานของเครื่องมือผลิต แต่ไม่มีผู้ปฏิบัติงานอยู่ในบริเวณนั้น

สถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” เป็นสภาวะที่มีการเปิดใช้งานระบบที่ติดตั้งไว้ตามวิธีการใช้ที่กำหนด พร้อมทั้งมีผู้ปฏิบัติงานกำลังปฏิบัติงานตามจำนวนที่ระบุ

ต้องมีการกำหนดสถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” และสถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” สำหรับห้องสะอาดแต่ละห้อง หรือกลุ่มของห้องสะอาด

บริเวณผลิตยาปราศจากเชื้อ แบ่งเป็น ๔ ระดับ

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

ไอโซเลเตอร์ (Isolators) และตู้ทำงานที่มีถุงมือ อาจใช้การไหลของอากาศไปในทิศทางเดียวกัน (Uni-directional air flow) และใช้ความเร็วที่ต่ำกว่า

ระดับ บี : เป็นบริเวณสภาวะแวดล้อมสำหรับบริเวณระดับ เอ ที่ใช้สำหรับการเตรียม และการบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ

ระดับ ซี และ ดี : เป็นบริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อในขั้นตอนที่มีความวิกฤตน้อยกว่า

การแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

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

ระดับ	จำนวนอนุภาคสูงสุดที่ยอมให้มีได้ในปริมาตรอากาศ ๑ ลูกบาศก์เมตร ที่มีขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่าที่ระบุ			
	ไม่มีการปฏิบัติงาน (at rest)		กำลังปฏิบัติงาน (in operation)	
	๐.๕ ไมโครเมตร	๕.๐ ไมโครเมตร	๐.๕ ไมโครเมตร	๕.๐ ไมโครเมตร
เอ	๓,๕๒๐	๒๐	๓,๕๒๐	๒๐
บี	๓,๕๒๐	๒๙	๓๕๒,๐๐๐	๒,๙๐๐
ซี	๓๕๒,๐๐๐	๒,๙๐๐	๓,๕๒๐,๐๐๐	๒๙,๐๐๐
ดี	๓,๕๒๐,๐๐๐	๒๙,๐๐๐	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ

ข้อ ๕ สำหรับการแบ่งประเภทในระดับ เอ ตัวอย่างปริมาตรอากาศต้องไม่น้อยกว่า ๑ ลูกบาศก์เมตรต่อตำแหน่งการสุ่มตัวอย่าง

ระดับ เอ ปริมาณอนุภาคในอากาศให้เป็นไปตามมาตรฐาน ISO 4.8 กำหนดโดยขีดจำกัดอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐ ไมโครเมตร

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

ระดับ ซี (ไม่มีการปฏิบัติงานและกำลังปฏิบัติงาน) จำนวนอนุภาคในอากาศให้เป็นไปตามมาตรฐาน ISO 7 และ ISO 8 ตามลำดับ

ระดับ ดี (ไม่มีการปฏิบัติงาน) จำนวนอนุภาคในอากาศให้เป็นไปตาม ISO 8

สำหรับวัตถุประสงค์ในการแบ่งประเภทตามวิธีการในมาตรฐาน EN/ISO 14644-1 ที่ระบุทั้งจำนวนน้อยที่สุดของตำแหน่งการสุ่มตัวอย่างและขนาดตัวอย่าง ซึ่งขึ้นกับขีดจำกัดของขนาดอนุภาคที่ใหญ่ที่สุดในแต่ละระดับ และวิธีประเมินข้อมูลที่ได้

ข้อ ๖ การแบ่งประเภทห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด ควรใช้เครื่องตรวจนับอนุภาคชนิดเคลื่อนย้ายได้ที่มีความยาวท่อสุ่มตัวอย่างสั้น เนื่องจากระบบการสุ่มระยะไกลที่มีท่อยาวจะมีอัตราการตกค้างสูงของอนุภาคที่มีขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐ ไมโครเมตร ระบบที่มีการไหลของอากาศในทิศทางเดียวกัน ควรใช้หัวสุ่มตัวอย่างแบบไอโซไคเนติก (Isokinetic sample heads)

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

การตรวจติดตามห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

ข้อ ๘ ต้องมีการตรวจติดตามห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาดเป็นประจำในขณะกำลังปฏิบัติงาน และตำแหน่งของการตรวจติดตามขึ้นกับการศึกษาวิเคราะห์ความเสี่ยง และผลที่ได้ระหว่างการแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

ข้อ ๙ สำหรับบริเวณระดับ เอ ต้องตรวจติดตามอนุภาคตลอดระยะเวลาของกระบวนการวิกฤต รวมถึงการประกอบเครื่องมือ ยกเว้นมีเหตุผลสนับสนุนว่ากรณีที่การปนเปื้อนในกระบวนการอาจทำให้เครื่องนับอนุภาคเสียหายหรือเกิดอันตราย เช่น อันตรายจากจุลินทรีย์ที่มีชีวิต และอันตรายจากรังสี ในกรณีเช่นนี้ ต้องตรวจติดตามระหว่างการประกอบเครื่องมือก่อนการเดินเครื่องก่อนที่จะสัมผัสกับความเสี่ยง ต้องทำการตรวจติดตามระหว่างการจำลองการปฏิบัติงานด้วยเช่นกัน โดยต้องกำหนดความถี่และขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมในการตรวจติดตามบริเวณระดับ เอ สำหรับเหตุการณ์ที่มีการขัดจังหวะการทำงาน เหตุการณ์ที่มีการติดขัดชั่วคราว เช่น ไฟฟ้าขัดข้อง และกรณีที่ระบบเกิดความเสียหาย ต้องมีการตรวจจับและส่งสัญญาณแจ้งเตือนในกรณีที่อนุภาคเกินขีดจำกัดเตือน ในระหว่างการบรรจุอาจไม่สามารถควบคุมอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐ ไมโครเมตร ให้มีปริมาณต่ำที่ตำแหน่งบรรจุได้ เนื่องจากการเกิดอนุภาคหรือหยดของเหลวขนาดเล็กจากผลิตภัณฑ์เอง

ข้อ ๑๐ ให้ใช้ระบบที่คล้ายกันนี้ในการตรวจติดตามขนาดอนุภาคในบริเวณระดับ บี แม้ว่าความถี่ของการสุ่มตรวจอาจลดลง ความสำคัญของระบบการตรวจติดตามอนุภาคขึ้นอยู่กับประสิทธิผลของการแยกบริเวณระหว่างระดับ เอ และ บี ที่อยู่ติดกัน บริเวณระดับ บี ต้องตรวจติดตามด้วยความถี่และขนาดตัวอย่างที่เหมาะสม

ที่สามารถตรวจจับการเปลี่ยนแปลงของระดับการปนเปื้อนและความเสียหายของระบบ และการส่งสัญญาณแจ้งเตือนในกรณีที่อนุภาคเกินขีดจำกัดเตือน

ข้อ ๑๑ ระบบการตรวจติดตามอนุภาคในอากาศอาจประกอบด้วยอุปกรณ์ตรวจนับอนุภาคชนิดที่แยกเป็นอิสระ หรือชนิดจุดสุ่มตัวอย่างเป็นเครือข่ายหลายชุดต่อเนื่องกันซึ่งเชื่อมต่อกับอุปกรณ์ตรวจนับอนุภาคเครื่องเดียวหรือใช้ร่วมกันทั้งสองชนิด การเลือกระบบต้องให้เหมาะสมกับขนาดอนุภาคที่ต้องการตรวจวัด ในกรณีที่ใช้ระบบสุ่มตัวอย่างระยะไกลต้องพิจารณาถึงความยาว และรัศมีความโค้งของท่อ ซึ่งทำให้เกิดการตกค้างของอนุภาคในท่อ การเลือกระบบตรวจติดตามให้คำนึงถึงความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากวัตถุตั้งต้นที่ใช้ในกระบวนการผลิต เช่น วัตถุตั้งต้นที่เกี่ยวกับจุลินทรีย์ที่มีชีวิตหรือเภสัชภัณฑ์รังสี

ข้อ ๑๒ ขนาดตัวอย่างสำหรับการตรวจติดตามที่ใช้ระบบอัตโนมัติขึ้นอยู่กับอัตราการสุ่มตัวอย่างของระบบที่ใช้อยู่ ปริมาตรของตัวอย่างที่สุ่มไม่จำเป็นต้องเท่ากับปริมาตรที่ใช้ในการแบ่งประเภทของห้องสะอาด และอุปกรณ์อากาศสะอาด

ข้อ ๑๓ ในบริเวณระดับ เอ และ บี การตรวจติดตามจำนวนอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐ ไมโครเมตร เป็นตัวชี้บ่งที่สำคัญที่บอกถึงความล้มเหลวของระดับความสะอาดแต่เนิ่น ๆ บางครั้งผลการตรวจจำนวนอนุภาคขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่า ๕.๐ ไมโครเมตรอาจผิดพลาด เนื่องมาจากสัญญาณรบกวนทางไฟฟ้า ความผิดปกติของลำแสง หรือการรวมตัวของอนุภาคขนาดเล็ก การตรวจพบอนุภาคปริมาณน้อยอย่างต่อเนื่องหรือเป็นประจำเป็นตัวบ่งบอกความเป็นไปได้ในการปนเปื้อน และต้องสืบสวนหาสาเหตุ กรณีดังกล่าวอาจชี้บ่งถึงความล้มเหลวของระบบอากาศ ความล้มเหลวของเครื่องบรรจุ หรือการปฏิบัติที่ไม่เหมาะสมระหว่างการตั้งเครื่องและการปฏิบัติงานประจำ

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

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

ข้อ ๑๖ การกำหนดคุณลักษณะอื่น เช่น อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ ขึ้นอยู่กับผลิตภัณฑ์และลักษณะการปฏิบัติงาน โดยพารามิเตอร์เหล่านี้ต้องไม่ส่งผลกระทบต่อมาตรฐานความสะอาดที่กำหนด

ข้อ ๑๗ การปฏิบัติงานในแต่ละระดับความสะอาด แสดงตามตารางข้างล่าง

ระดับ	การปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย
เอ	บรรจุผลิตภัณฑ์เมื่อมีความเสี่ยงกว่าปกติ
ซี	เตรียมสารละลายเมื่อมีความเสี่ยงกว่าปกติ และการบรรจุผลิตภัณฑ์
ดี	เตรียมสารละลายและส่วนประกอบสำหรับการบรรจุ

ระดับ	การปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ
เอ	เตรียมและบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ
ซี	เตรียมสารละลายก่อนทำการกรอง
ดี	การดำเนินการกับส่วนประกอบหลังการล้าง

ข้อ ๑๘ การปฏิบัติงานโดยกิจกรรมปราศจากเชื้อต้องทำการตรวจติดตามเป็นประจำ ซึ่งสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การวางจานอาหารเพาะเชื้อ การสุ่มตัวอย่างอากาศ และการสุ่มตัวอย่างพื้นผิว เช่น วิธีสวอป (Swabs) และการใช้จานสัมผัส

วิธีการสุ่มตัวอย่างที่ใช้ต้องไม่ส่งผลกระทบต่อระดับความสะอาดของบริเวณที่สุ่ม ผลที่ได้จากการตรวจติดตามต้องนำมาพิจารณาเมื่อทำการทบทวนบันทึกการผลิตสำหรับปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป ต้องตรวจติดตามบริเวณพื้นผิวและผู้ปฏิบัติงานภายหลังจากปฏิบัติงานในส่วนที่วิกฤต และต้องมีการตรวจติดตามจุลินทรีย์เพิ่มเติมนอกเหนือจากการปฏิบัติงานการผลิต เช่น หลังจากการตรวจสอบความถูกต้องของระบบ การทำความสะอาด และการกำจัดเชื้อ

ข้อ ๑๙ ขีดจำกัดสำหรับการตรวจติดตามจุลินทรีย์ของบริเวณสะอาดระหว่างปฏิบัติงาน

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

หมายเหตุ

(ก) เป็นค่าเฉลี่ย

(ข) อาจวางจานอาหารเพาะเชื้อแต่ละจานให้สัมผัสอากาศน้อยกว่า ๔ ชั่วโมง

ข้อ ๒๐ ต้องกำหนดขีดจำกัดเตือน และขีดจำกัดปฏิบัติการที่เหมาะสมสำหรับผลการตรวจติดตามอนุภาคและจุลินทรีย์ ถ้าขีดจำกัดเหล่านี้มีค่าเกินกว่าที่กำหนด ต้องระบุวิธีปฏิบัติการแก้ไข

เทคโนโลยีไอโซเลเตอร์ (Isolator Technology)

ข้อ ๒๑ การใช้เทคโนโลยีไอโซเลเตอร์เพื่อลดการที่ผู้ปฏิบัติงานต้องเข้าไปอยู่ในบริเวณของกระบวนการผลิต ซึ่งมีผลทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ สามารถลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อนจุลินทรีย์จากสิ่งแวดล้อมอย่างมีนัยสำคัญ ไอโซเลเตอร์และอุปกรณ์สำหรับส่งวัตถุเข้าและออกจากไอโซเลเตอร์เพื่อลดการปนเปื้อนมีหลายแบบ ไอโซเลเตอร์และสภาวะแวดล้อมโดยรอบต้องออกแบบเพื่อให้คุณภาพของอากาศสอดคล้องกับข้อกำหนดของบริเวณดังกล่าว ไอโซเลเตอร์ทำจากวัสดุหลายชนิดที่อาจปริแตกและรั่วได้มากน้อยต่างกัน อุปกรณ์สำหรับส่งวัตถุเข้าและออกจากไอโซเลเตอร์มีได้หลายแบบ ตั้งแต่ประตูเดียวจนถึงสองประตูที่ออกแบบให้เป็นระบบปิดสนิท พร้อมทั้งมีกลไกการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๒๒ ต้องระมัดระวังการขนถ่ายของเข้าและออกไอโซเลเตอร์ ซึ่งเป็นหนึ่งในสาเหตุของการปนเปื้อนได้มากที่สุด โดยทั่วไปบริเวณภายในไอโซเลเตอร์เป็นบริเวณสำหรับการปฏิบัติงานที่มีความเสี่ยงสูง เนื่องจากบริเวณทำงานของอุปกรณ์ทั้งหมดนี้อาจมีการไหลของอากาศที่ไม่เป็นลามินาร์ (Laminar)

ข้อ ๒๓ ระดับความสะอาดของอากาศสำหรับสภาวะแวดล้อมที่ไอโซเลเตอร์ตั้งอยู่ขึ้นอยู่กับการออกแบบและการใช้งานของไอโซเลเตอร์ ซึ่งต้องมีการควบคุมโดยเฉพาะ สำหรับไอโซเลเตอร์ในกระบวนการปราศจากเชื้อต้องตั้งในบริเวณที่มีความสะอาดอย่างน้อยระดับ ดี (D)

ข้อ ๒๔ การใช้ไอโซเลเตอร์ต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม โดยให้พิจารณาถึงปัจจัยวิกฤตทั้งหมดของเทคโนโลยีไอโซเลเตอร์ เช่น คุณภาพอากาศภายในและภายนอกของไอโซเลเตอร์ การกำจัดเชื้อของไอโซเลเตอร์ กระบวนการขนถ่าย และความสมบูรณ์ของไอโซเลเตอร์

ข้อ ๒๕ ต้องทำการตรวจติดตามการใช้งานของไอโซเลเตอร์เป็นประจำ และต้องมีการทดสอบการรั่วของไอโซเลเตอร์และระบบถุงมืออย่างสม่ำเสมอ

เทคโนโลยีการเป่าขึ้นรูป การบรรจุ และการปิดผนึก

ข้อ ๒๖ เครื่องเป่าขึ้นรูปบรรจุปิดผนึก เป็นเครื่องจักรที่สร้างขึ้นเพื่อวัตถุประสงค์ให้มีการปฏิบัติงานต่อเนื่องกันภายในเครื่องเดียว ตั้งแต่การนำเม็ดของเทอร์โมพลาสติกมาเป่าขึ้นรูปเป็นภาชนะบรรจุแล้วทำการบรรจุและปิดผนึก ทั้งหมดทำงานโดยเครื่องจักรอัตโนมัติเครื่องเดียว

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

ข้อ ๒๗ เทคโนโลยีการเป่าขึ้นรูป การบรรจุ และการปิดผนึก ต้องดำเนินการอย่างน้อยในเรื่องดังต่อไปนี้

๒๗.๑ การออกแบบและการตรวจรับรองของเครื่องมือ

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

๒๗.๓ สภาวะแวดล้อมของห้องสะอาดที่เครื่องมือตั้งอยู่

๒๗.๔ การฝึกอบรมและเครื่องแต่งกายของผู้ปฏิบัติงาน

๒๗.๕ ตรวจสอบการขัดจังหวะการทำงานในบริเวณวิกฤตของเครื่องมือ รวมถึงการประกอบชิ้นส่วนโดยวิธีปราศจากเชื้อก่อนเริ่มการบรรจุ

ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย

ข้อ ๒๘ การเตรียมส่วนประกอบและผลิตภัณฑ์โดยส่วนใหญ่ต้องทำในสภาวะแวดล้อมอย่างน้อยระดับ ดี เพื่อให้มีความเสี่ยงน้อยในการปนเปื้อนจุลินทรีย์และอนุภาค รวมถึงมีความเหมาะสมสำหรับการกรองและการทำให้ปราศจากเชื้อต่อไป

ถ้าผลิตภัณฑ์มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนจุลินทรีย์มากกว่าปกติ เช่น ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้จุลินทรีย์เติบโตได้ง่าย หรือต้องเก็บไว้เป็นเวลานานก่อนนำไปทำให้ปราศจากเชื้อ หรือกระบวนการผลิตที่ไม่ได้ทำในภาชนะที่ปิด ต้องทำในสภาวะแวดล้อมระดับ ซี

ข้อ ๒๙ การบรรจุผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย ต้องทำในสภาวะแวดล้อมอย่างน้อยระดับ ซี

ข้อ ๓๐ ผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อมมากกว่าปกติ เช่น การดำเนินการบรรจุที่ต้องทำอย่างช้า หรือภาชนะบรรจุมีปากกว้าง หรือจำเป็นต้องสัมผัสกับสภาวะแวดล้อม นานกว่า ๒ – ๓ วินาที ก่อนที่จะปิดผนึก ต้องทำการบรรจุในบริเวณระดับ เอ ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ ซี เป็นอย่างน้อย

การเตรียมและการบรรจุขี้ผึ้ง ครีม ยาแขวนตะกอน และอิมัลชัน (Emulsions) ให้ทำในสภาวะแวดล้อมระดับ ซี ก่อนทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย

ผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ

ข้อ ๓๑ ส่วนประกอบที่ผ่านการล้างแล้วต้องเก็บในสภาวะแวดล้อมอย่างน้อยระดับ ดี วัตถุตั้งต้นและส่วนประกอบที่ปราศจากเชื้อถ้าไม่มีการทำให้ปราศจากเชื้อหรือกรองให้ปราศจากเชื้อในกระบวนการต่อไป ต้องทำในความสะอาดระดับ เอ ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ บี

ข้อ ๓๒ การเตรียมสารละลายที่มีการทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรองระหว่างกระบวนการผลิตต้องทำในสภาวะแวดล้อมระดับ ซี แต่ถ้าไม่ผ่านการกรองต้องเตรียมวัตถุตั้งต้นและผลิตภัณฑ์ในความสะอาดระดับ เอ ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ บี

ข้อ ๓๓ การดำเนินการและการบรรจุผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยกระบวนการปราศจากเชื้อต้องทำในความสะอาดระดับ เอ ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ บี

ข้อ ๓๔ ก่อนปิดจุกยางให้สนิท การเคลื่อนย้ายผลิตภัณฑ์ที่บรรจุในภาชนะที่ยังปิดไม่สนิท เช่น กรณีการทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง ต้องทำในความสะอาดระดับ เอ ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ บี หรือหากใส่ในถาดสำหรับการเคลื่อนย้ายที่ปิดสนิทต้องทำในสภาวะแวดล้อมระดับ บี

ข้อ ๓๕ การเตรียมและบรรจุยาปราศจากเชื้อที่เป็นขี้ผึ้ง ครีม สารแขวนตะกอน และอิมัลชัน(Emulsions) เมื่อผลิตภัณฑ์มีการสัมผัสกับอากาศและไม่มีการกรองภายหลัง ต้องทำในความสะอาดระดับ เอ ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ บี

บุคลากร

ข้อ ๓๖ จำนวนผู้ปฏิบัติงานในบริเวณสะอาดต้องกำหนดให้น้อยที่สุดเท่าที่จำเป็น โดยเฉพาะอย่างยิ่งระหว่างการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ การตรวจสอบและควบคุมให้ทำอยู่ภายนอกบริเวณสะอาดเท่าที่จะทำได้

ข้อ ๓๗ ผู้ปฏิบัติงานทุกคน รวมถึงพนักงานทำความสะอาด และพนักงานซ่อมบำรุงที่เข้าทำงานในบริเวณสะอาดต้องได้รับการฝึกอบรมเป็นประจำในเรื่องระเบียบวินัยที่เกี่ยวข้องกับวิธีการผลิตที่ถูกต้องสำหรับผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ การฝึกอบรมควรรวมถึงความรู้ในด้านสุขอนามัย และความรู้พื้นฐานทางจุลชีววิทยา ถ้ามีบุคคลภายนอกที่ไม่ได้รับการฝึกอบรมดังกล่าว เช่น ผู้ที่รับจ้างมาบำรุงรักษาอาคาร จำเป็นต้องเข้าไปในบริเวณสะอาด ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในการให้คำแนะนำและควบคุมดูแล

ข้อ ๓๘ ห้ามผู้ปฏิบัติงานที่มีการทำงานเกี่ยวข้องกับกระบวนการเตรียมเนื้อเยื่อสัตว์ทดลอง หรือการเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ที่ไม่ได้ใช้ในกระบวนการผลิตที่ดำเนินการอยู่เข้าไปในบริเวณผลิตยาปราศจากเชื้อ นอกจากมีการปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้อย่างเข้มงวดและชัดเจน

ข้อ ๓๙ ต้องมีมาตรฐานขั้นสูงเกี่ยวกับสุขอนามัยและความสะอาดของผู้ปฏิบัติงาน ผู้ปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยาปราศจากเชื้อต้องได้รับการแนะนำให้รายงานถึงทุกสภาวะที่อาจเป็นสาเหตุให้มีการปล่อยสิ่งปนเปื้อนที่มีจำนวนหรือชนิดผิดไปจากปกติ รวมถึงต้องมีการตรวจสุขภาพในกรณีดังกล่าวเป็นระยะ ต้องมีการดำเนินการกับผู้ปฏิบัติงานที่อาจแพร่จุลินทรีย์ที่มากเกินควรจนก่อให้เกิดอันตราย โดยการตัดสินใจของผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับมอบหมาย

ข้อ ๔๐ ห้ามใส่นาฬิกาข้อมือ เครื่องประดับ และห้ามใช้เครื่องสำอางในบริเวณสะอาด

ข้อ ๔๑ การเปลี่ยนเครื่องแต่งกายและการล้างมือต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ เพื่อลดการปนเปื้อนของชุดปฏิบัติงานที่ใช้ในบริเวณสะอาด หรือการนำเอาสิ่งปนเปื้อนเข้าไปในบริเวณสะอาด

ข้อ ๔๒ ชุดปฏิบัติงานและคุณภาพของชุดปฏิบัติงานต้องเหมาะสมสำหรับกระบวนการ และระดับความสะอาดของบริเวณทำงาน ต้องสวมใส่ชุดปฏิบัติงานในลักษณะที่สามารถป้องกันผลิตภัณฑ์จากการปนเปื้อนได้

ข้อ ๔๓ รายละเอียดชุดปฏิบัติงานที่กำหนดสำหรับแต่ละระดับความสะอาด มีดังต่อไปนี้

๔๓.๑ ระดับ ดี สวมที่คลุมผมและเครา สวมชุดคลุมและรองเท้าที่เหมาะสม หรือใช้ที่หุ้มรองเท้าต้องมีมาตรการที่เหมาะสมเพื่อหลีกเลี่ยงสิ่งปนเปื้อนจากภายนอกเข้าไปในบริเวณสะอาด

๔๓.๒ ระดับ ซี สวมที่คลุมผม หนวดและเครา สวมชุดที่เป็นเสื้อและกางเกงติดกัน หรือเสื้อและกางเกงแยกกันเป็น ๒ ชิ้น เสื้อต้องรัดข้อมือและคลุมสูงถึงคอ สวมรองเท้าที่เหมาะสมหรือที่หุ้มรองเท้า ชุดแต่งกายต้องไม่มีการปล่อยเส้นใยหรืออนุภาคออกมา

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

ข้อ ๔๔ ต้องไม่นำเสื้อผ้าที่ใช้นอกบริเวณปฏิบัติงานเข้าไปในห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายที่เข้าไปสู่ห้องระดับ บี และ ซี ผู้ที่ปฏิบัติงานทุกคนในบริเวณของระดับ เอ หรือ บี ต้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายที่สะอาดปราศจากเชื้อ โดยผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อหรือฆ่าเชื้ออย่างเพียงพอทุกครั้งที่เข้าไปปฏิบัติงาน ถุงมือต้องใช้น้ำยาฆ่าเชื้อเป็นระยะระหว่างการปฏิบัติงาน ที่ปิดปากและจมูก และถุงมือต้องเปลี่ยนอย่างน้อยทุกครั้งที่เข้าไปปฏิบัติงาน

ข้อ ๔๕ เครื่องแต่งกายที่ใช้ในบริเวณสะอาดต้องทำความสะอาด และดำเนินการไม่ให้มีการปนเปื้อนซึ่งจะถูกปล่อยออกมาในภายหลัง การดำเนินการดังกล่าวต้องทำตามวิธีการปฏิบัติ ต้องมีอุปกรณ์ในการซักทำความสะอาดแยกต่างหาก วิธีการซักที่ไม่เหมาะสมทำให้เส้นใยเสียหาย และเพิ่มความเสี่ยงต่อการปลดปล่อยอนุภาค

อาคารสถานที่

ข้อ ๔๖ พื้นผิวภายในบริเวณสะอาดต้องเรียบ ไม่ดูดซึมน้ำ และไม่แตกร้าว เพื่อลดการปล่อย หรือสะสมอนุภาคหรือจุลินทรีย์ และต้องทนทานต่อน้ำยาทำความสะอาดและน้ำยาฆ่าเชื้อที่ใช้

ข้อ ๔๗ เพื่อลดการสะสมของฝุ่นละออง และให้ทำความสะอาดได้ง่ายต้องไม่มีซอกมุมที่ทำความสะอาดไม่ได้ และขอบที่ยื่นจากผนัง ชั้นวางของ ตู้และเครื่องมือควรมีน้อยที่สุด ควรออกแบบประตูไม่ให้มีซอกมุมที่เข้าไปทำความสะอาดไม่ได้ ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ประตูชนิดบานเลื่อน

ข้อ ๔๘ ฝ้าเพดานต้องเชื่อมปิดให้สนิท เพื่อป้องกันสิ่งปนเปื้อนจากช่องว่างเหนือฝ้าเพดาน

ข้อ ๔๙ ต้องติดตั้งท่อนำส่ง ท่อลม ท่อปลายเปิดอื่น ๆ โดยไม่ทำให้เกิดซอกมุม ช่องเปิดที่ปิดไม่สนิท และไม่ใช้วัสดุที่มีพื้นผิวที่ทำความสะอาดได้ยาก

ข้อ ๕๐ ในบริเวณระดับ เอ หรือ บี ที่ใช้สำหรับการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ ต้องไม่มีอ่างล้างมือและท่อน้ำทิ้ง ส่วนในบริเวณระดับอื่นต้องติดตั้งอุปกรณ์ดักอากาศระหว่างเครื่องจักร หรืออ่างล้างมือ และท่อน้ำทิ้งในบริเวณสะอาดระดับต่ำกว่า เอ หรือ บี ท่อน้ำทิ้งที่พื้นต้องติดตั้งอุปกรณ์เพื่อป้องกันการไหลย้อนกลับ

ข้อ ๕๑ ห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายต้องออกแบบให้เป็นแอร์ล็อคที่มีการแยกในแต่ละขั้นตอนของการเปลี่ยนเครื่องแต่งกาย เพื่อให้เครื่องแต่งกายเกิดการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์และอนุภาคน้อยที่สุด ต้องมีระบบการไล่อากาศในห้องออกไปอย่างมีประสิทธิภาพด้วยอากาศที่ผ่านการกรอง

ห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายในขั้นตอนท้ายสุดต้องมีความสะอาดในสภาวะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” เท่ากับบริเวณที่จะเข้าไปปฏิบัติงาน ในบางกรณีอาจต้องแยกทางเข้าและทางออกของห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายออกจากกัน และอุปกรณ์ล้างมือให้จัดไว้ในห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายขั้นตอนแรกเท่านั้น

ข้อ ๕๒ ห้ามเปิดประตูแอร์ล็อคสองด้านพร้อมกัน ให้ใช้ระบบอินเตอร์ล็อค (Interlock) หรือระบบเตือนที่มองเห็น หรือระบบเตือนด้วยเสียง เพื่อป้องกันการเปิดประตูมากกว่าหนึ่งด้านพร้อมกัน

ข้อ ๕๓ อากาศที่ผ่านการกรองและจ่ายเข้าไปในห้องเพื่อรักษาระดับความดันห้องให้สูงกว่า ต้องมีทิศทางการไหลของอากาศไปสู่บริเวณโดยรอบที่มีระดับความสะอาดต่ำกว่าในทุกสภาวะที่มีการปฏิบัติงาน และต้องไล่อากาศในห้องออกไปได้อย่างมีประสิทธิภาพ ห้องติดกันที่มีระดับความสะอาดต่างกันต้องมีความดันอากาศแตกต่างกัน คือ ๑๐ – ๑๕ ปาสคาล โดยเฉพาะบริเวณที่มีความเสี่ยงสูงที่สุด คือ บริเวณสภาวะแวดล้อมโดยรอบที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์และส่วนประกอบที่ทำความสะอาดแล้วที่ต้องสัมผัสกับผลิตภัณฑ์

ข้อแนะนำเกี่ยวกับอากาศที่จ่ายเข้าไป และความแตกต่างของความดันอากาศอาจต้องมีการปรับเปลี่ยนตามความจำเป็นในกรณีของวัตถุบางชนิด เช่น สารก่อโรค สารที่มีความเป็นพิษสูง สารกัมมันตรังสี หรือวัตถุตั้งต้น หรือผลิตภัณฑ์ที่เป็นไวรัสหรือแบคทีเรียที่มีชีวิต อาจจำเป็นต้องมีการดำเนินการเพื่อกำจัดสิ่งปนเปื้อนของสิ่งอำนวยความสะดวก และบำบัดอากาศซึ่งปล่อยจากบริเวณสะอาด

ข้อ ๕๔ ต้องแสดงให้เห็นว่ารูปแบบการไหลของอากาศไม่ทำให้เกิดความเสี่ยงของการปนเปื้อน เช่น ต้องระวังเพื่อให้มั่นใจว่าการไหลของอากาศไม่ทำให้เกิดการกระจายอนุภาคจากแหล่งก่อให้เกิดอนุภาคจากบุคลากรการปฏิบัติงาน หรือเครื่องจักรไปยังบริเวณที่มีความเสี่ยงต่อผลิตภัณฑ์ที่สูงกว่า

ข้อ ๕๕ ต้องมีระบบแจ้งเตือนการทำงานผิดปกติของอากาศที่จ่ายเข้ามา ต้องติดตั้งเครื่องวัดความแตกต่างของความดันอากาศระหว่างบริเวณที่ความแตกต่างของความดันในบริเวณที่มีความสำคัญ รวมถึงต้องบันทึกความแตกต่างของความดันอย่างสม่ำเสมอ

เครื่องมือ

ข้อ ๕๖ สายพานลำเลียงต้องไม่ผ่านผนังกั้นระหว่างบริเวณความสะอาดของอากาศระดับ เอ หรือ บี และบริเวณผลิตที่มีระดับความสะอาดที่ต่ำกว่า นอกจากสายพานนั้นผ่านการทำให้ปราศจากเชื้ออย่างต่อเนื่อง เช่น ในอุโมงค์ของการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๕๗ ต้องออกแบบและติดตั้งเครื่องมือ อุปกรณ์ต่อเชื่อม และระบบบริการให้สามารถทำงานบำรุงรักษาและซ่อมแซมได้จากภายนอกบริเวณสะอาดเท่าที่จะทำได้

ถ้าต้องการทำให้ปราศจากเชื้อ หากเป็นไปได้ต้องประกอบเข้าด้วยกันให้สมบูรณ์ก่อนนำไปทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๕๘ การบำรุงรักษาเครื่องมือภายในบริเวณสะอาด หากไม่สามารถรักษามาตรฐานความสะอาดที่กำหนดได้ระหว่างทำการบำรุงรักษา ต้องทำความสะอาดบริเวณนั้น ฆ่าเชื้อหรือทำให้ปราศจากเชื้อก่อนเริ่มปฏิบัติงานต่อไป

ข้อ ๕๙ ระบบการผลิตน้ำและจ่ายน้ำต้องออกแบบ ติดตั้ง และบำรุงรักษาเพื่อให้มั่นใจว่าผลิตน้ำได้คุณภาพที่เหมาะสม รวมถึงต้องไม่ใช้งานเกินกว่ากำลังผลิตของระบบที่ออกแบบไว้

น้ำสำหรับการผลิตยาฉีดต้องผลิต จัดเก็บ และจ่ายไปยังจุดที่ใช้โดยต้องป้องกันการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ เช่น ให้มีการไหลเวียนสม่ำเสมอที่อุณหภูมิสูงกว่า ๗๐ องศาเซลเซียส

ข้อ ๖๐ เครื่องมือทุกชนิด ได้แก่ เครื่องทำให้ปราศจากเชื้อ ระบบอากาศ และการกรองอากาศ รูระบายอากาศและแผ่นกรองก๊าซ ระบบการเตรียมและผลิตน้ำ การจัดเก็บและจ่ายน้ำ ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องและมีแผนบำรุงรักษา รวมถึงต้องผ่านการรับรองก่อนนำกลับไปใช้

สุขลักษณะ

ข้อ ๖๑ สุขลักษณะของบริเวณสะอาดเป็นสิ่งที่สำคัญ ต้องทำความสะอาดตามกำหนดการที่เขียนไว้ เมื่อมีการใช้น้ำยาฆ่าเชื้อต้องมีมากกว่าหนึ่งชนิดหมุนเวียนกันใช้ และมีการตรวจติดตามเป็นประจำเพื่อให้มั่นใจว่าเชื้อไม่มีการพัฒนาเป็นสายพันธุ์ที่มีความต้านทานต่อน้ำยาฆ่าเชื้อ

ข้อ ๖๒ น้ำยาฆ่าเชื้อและสารทำความสะอาดต้องตรวจติดตามว่าไม่มีการปนเปื้อนจุลินทรีย์ น้ำยาที่เจือจางแล้วต้องเก็บในภาชนะบรรจุที่ผ่านการทำความสะอาดและเก็บในเวลาที่กำหนดเท่านั้น นอกจากจะผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ สำหรับน้ำยาฆ่าเชื้อและสารทำความสะอาดที่ใช้ในบริเวณระดับ เอ และ บี ต้องทำให้ปราศจากเชื้อก่อนใช้

ข้อ ๖๓ การรมควันบริเวณสะอาด อาจมีประโยชน์ในการลดการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ในบริเวณซอกมุมที่เข้าไปทำความสะอาดได้ยาก

กระบวนการ

ข้อ ๖๔ ต้องระมัดระวังเพื่อให้มีการปนเปื้อนน้อยที่สุดระหว่างทุกขั้นตอนของกระบวนการ รวมถึงขั้นตอนก่อนที่ทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๖๕ ห้ามผลิตหรือบรรจุผลิตภัณฑ์ที่มาจากจุลินทรีย์ในบริเวณเดียวกับที่ใช้สำหรับกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาชนิดอื่น แต่ถ้าเป็นวัคซีนของจุลินทรีย์ที่ตายแล้ว หรือสารสกัดจากแบคทีเรียหลังจากการทำให้หมดฤทธิ์แล้วอาจทำการบรรจุในบริเวณเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อชนิดอื่นได้

ข้อ ๖๖ การตรวจสอบความถูกต้องของการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ ต้องรวมถึงการทดสอบจำลองกระบวนการโดยใช้อาหารเพาะเชื้อหรือมีเดียฟิลล์ การเลือกอาหารเพาะเชื้อต้องเลือกตามรูปแบบของผลิตภัณฑ์ และความเฉพาะเจาะจง ความใส ความเข้มข้น และความเหมาะสมในการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๖๗ การทดสอบจำลองกระบวนการต้องทำเลียนแบบให้ใกล้เคียงที่สุดกับการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อที่ทำเป็นประจำ และรวมถึงขั้นตอนการผลิตวิกฤตทุกขั้นตอน ต้องรวมถึงสิ่งที่ทำให้เกิดการขัดจังหวะการทำงานระหว่างการผลิตตามปกติ และกรณีแย่ที่สุด

ข้อ ๖๘ การตรวจสอบความถูกต้องครั้งแรก ต้องทำการทดสอบจำลองกระบวนการติดต่อกันสามครั้งต่อผลัดการทำงานจนได้ผลเป็นที่พอใจ และทำซ้ำในช่วงเวลาที่กำหนด รวมถึงหลังจากมีการปรับปรุงที่สำคัญของ

ระบบอากาศ เครื่องมือ กระบวนการ และจำนวนผลัดการทำงาน ตามปกติการทดสอบจำลองกระบวนการให้ทำซ้ำสองครั้งต่อปีต่อผลัดการทำงานและกระบวนการ

ข้อ ๖๙ จำนวนภาชนะบรรจุที่ใช้สำหรับมีเดียฟิลล์ต้องเพียงพอที่สามารถประเมินผลได้ สำหรับรุ่นการผลิตปริมาณน้อยจำนวนภาชนะบรรจุสำหรับมีเดียฟิลล์ต้องใช้อย่างน้อยเท่ากับจำนวนของรุ่นผลิต เป้าหมายต้องไม่พบเชื้อ โดยใช้เกณฑ์ดังนี้

๖๙.๑ เมื่อบรรจุน้อยกว่า ๕,๐๐๐ หน่วย ต้องไม่พบการปนเปื้อน

๖๙.๒ เมื่อบรรจุ ๕,๐๐๐ ถึง ๑๐,๐๐๐ หน่วย

(๑) พบการปนเปื้อน ๑ หน่วย ต้องสืบสวนหาสาเหตุ รวมถึงพิจารณาทำมีเดียฟิลล์ซ้ำ

(๒) พบการปนเปื้อน ๒ หน่วย ต้องพิจารณาสาเหตุเพื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำหลังสืบสวนหาสาเหตุ

๖๙.๓ เมื่อบรรจุมากกว่า ๑๐,๐๐๐ หน่วย

(๑) พบการปนเปื้อน ๑ หน่วย ต้องสืบสวนหาสาเหตุ

(๒) พบการปนเปื้อน ๒ หน่วย ต้องพิจารณาสาเหตุเพื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำหลังสืบสวนหาสาเหตุ

ข้อ ๗๐ การเกิดการปนเปื้อนของเชื้อสำหรับขนาดการผลิตใด ๆ ในบางช่วงของการตรวจสอบมีเดียฟิลล์ อาจแสดงถึงการปนเปื้อนอยู่ในระดับต่ำซึ่งต้องสืบสวนหาสาเหตุ

การสืบสวนหาสาเหตุของการทำมีเดียฟิลล์ไม่ผ่าน ต้องรวมถึงแนวโน้มที่มีผลกระทบต่อการประกันความปราศจากเชื้อของรุ่นผลิตตั้งแต่การทำมีเดียฟิลล์ผ่านครั้งล่าสุด

ข้อ ๗๑ การตรวจสอบความถูกต้องใด ๆ ต้องไม่ทำให้เกิดความเสียหายต่อกระบวนการ

ข้อ ๗๒ แหล่งน้ำ เครื่องมือเตรียมน้ำ และน้ำที่ผ่านการเตรียมต้องตรวจติดตามการปนเปื้อนทางเคมีและชีววิทยาเป็นประจำ และตรวจติดตามเอนโดทอกซิน (Endotoxin) ตามความเหมาะสม และเก็บรักษาผลบันทึกการตรวจติดตาม รวมถึงการดำเนินการแก้ไข

ข้อ ๗๓ กิจกรรมในบริเวณสะอาดต้องมีให้น้อยที่สุด โดยเฉพาะขณะกำลังผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ และการเคลื่อนไหวของผู้ปฏิบัติงานต้องมีการควบคุมและมีแนวทางปฏิบัติ เพื่อหลีกเลี่ยงการปล่อยอนุภาคและจุลินทรีย์เนื่องจากกิจกรรมที่กระทำอย่างเร่งรีบ

ข้อ ๗๔ อุณหภูมิและความชื้นในห้องต้องไม่ทำให้รู้สึกอึดอัด เนื่องจากคุณลักษณะของเสื้อผ้าที่ผู้ปฏิบัติงานสวมใส่

ข้อ ๗๕ วัตถุตั้งต้นต้องมีการปนเปื้อนของจุลินทรีย์น้อยที่สุด ข้อกำหนดของวัตถุตั้งต้นต้องมีการกำหนดคุณภาพด้านจุลินทรีย์ และชี้บ่งโดยการตรวจติดตาม

ข้อ ๗๖ ภาชนะบรรจุและวัตถุในบริเวณสะอาดต้องปลดปล่อยเส้นใยออกมาให้น้อยที่สุด

ข้อ ๗๗ ต้องมีมาตรการตามความเหมาะสม เพื่อลดการปนเปื้อนอนุภาคในผลิตภัณฑ์สุดท้ายให้น้อยที่สุด

ข้อ ๗๘ ส่วนประกอบ ภาชนะบรรจุ และเครื่องมือหลังจากผ่านกระบวนการทำความสะอาดเสร็จแล้วต้องดำเนินการไม่ให้มีการปนเปื้อนซ้ำ

ข้อ ๗๙ ช่วงเวลาระหว่างการล้างกับการทำให้แห้ง และการทำให้ปราศจากเชื้อของส่วนประกอบ ภาชนะบรรจุ และเครื่องมือ รวมทั้งช่วงเวลาระหว่างการทำให้ปราศจากเชื้อกับการนำไปใช้ต้องให้สั้นที่สุด และต้องกำหนดขีดจำกัดของเวลาที่เหมาะสมกับสภาวะการจัดเก็บ

ข้อ ๘๐ ระยะเวลาระหว่างเริ่มเตรียมสารละลายกับการทำให้ปราศจากเชื้อ หรือการกรองผ่านแผ่นกรองเพื่อกำจัดเชื้อต้องสั้นที่สุด ต้องกำหนดเวลาการเก็บรักษาที่นานที่สุดที่ยอมรับได้สำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด โดยพิจารณาจากส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์ และมีคำแนะนำสำหรับวิธีการเก็บรักษา ต้องตรวจติดตามเชื้อที่มีอยู่ก่อนทำให้ปราศจากเชื้อ และกำหนดขีดจำกัดสำหรับเชื้อที่มีอยู่ก่อนเริ่มการทำให้ปราศจากเชื้อซึ่งขึ้นกับประสิทธิภาพของวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อที่ใช้ ต้องวิเคราะห์ปริมาณเชื้อที่มีอยู่ในแต่ละรุ่นผลิต ทั้งผลิตภัณฑ์ที่บรรจุแบบปราศจากเชื้อ และผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้ายที่ทำให้ปราศจากเชื้อแบบเกินจำเป็น (Overkill sterilization) อาจตรวจเชื้อที่มีอยู่ตามช่วงเวลาที่เหมาะสมเท่านั้น สำหรับระบบการปล่อยผ่านโดยพาราเมตริก (Parametric release) การวิเคราะห์ปริมาณเชื้อที่มีอยู่ต้องทำทุกรุ่นการผลิต และถือว่าเป็นการทดสอบระหว่างกระบวนการ ต้องตรวจติดตามระดับของเอนโดทอกซิน (Endotoxin) ตามความเหมาะสม สารละลายทุกชนิดโดยเฉพาะยาฉีดปริมาตรมากต้องกรองผ่านแผ่นกรองเชื้อ และหากเป็นไปได้ ให้กรองในตำแหน่งที่ใกล้กับการบรรจุมากที่สุด

ข้อ ๘๑ ส่วนประกอบ ภาชนะบรรจุ เครื่องมือ และสิ่งอื่นที่ต้องใช้ในบริเวณสะอาดสำหรับกระบวนการปราศจากเชื้อ ต้องทำให้ปราศจากเชื้อและส่งเข้าไปในบริเวณสะอาดโดยผ่านเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อแบบมีประตูสองด้าน ซึ่งฝังอยู่ที่ผนัง หรือโดยวิธีการอื่นที่บรรลุวัตถุประสงค์ในการที่ไม่นำเอาสิ่งปนเปื้อนเข้าไป ก๊าซที่ไม่ติดไฟที่ผ่านเข้าไปใช้ต้องกรองด้วยแผ่นกรองเชื้อ

ข้อ ๘๒ ต้องตรวจสอบความถูกต้องของประสิทธิผลของวิธีการใหม่ที่จะนำมาใช้ และมีการทวนสอบการตรวจสอบความถูกต้องตามระยะเวลาที่กำหนด โดยพิจารณาจากประวัติของสมรรถนะ หรือเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญของกระบวนการหรือเครื่องมือ

การทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๘๓ การทำให้ปราศจากเชื้อทุกกระบวนการต้องตรวจสอบความถูกต้อง รวมถึงวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อที่นำมาใช้ที่ไม่ได้ระบุในเภสัชตำรับฉบับปัจจุบันตามที่รัฐมนตรีประกาศกำหนด หรือวิธีที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้เป็นสารละลายในน้ำหรือในน้ำมันเพียงชนิดเดียว (Simple aqueous or oily solution) และถ้าเป็นไปได้ต้องเลือกใช้วิธีการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อน

ในทุกกรณีของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อต้องเป็นไปตามทะเบียนตำรับยาและใบอนุญาตผลิตยา

ข้อ ๘๔ ก่อนนำกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อวิธีใดมาใช้ ต้องพิสูจน์ให้เห็นว่ากระบวนการนั้นมีความเหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์ และมีประสิทธิผลในการทำให้ปราศจากเชื้ออย่างทั่วถึงสำหรับสิ่งของแต่ละประเภทตามเงื่อนไขที่ต้องการด้วยการวัดค่าทางกายภาพ และการใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพ (Biological indicators) ตามความเหมาะสม

ความถูกต้องของกระบวนการต้องมีการทวนสอบตามระยะเวลาที่กำหนด อย่างน้อยปีละครั้ง และเมื่อมีการปรับเปลี่ยนที่สำคัญของเครื่องมือ รวมถึงต้องมีการบันทึกผลของการตรวจสอบเก็บไว้

ข้อ ๘๕ การทำให้ปราศจากเชื้อที่มีประสิทธิภาพ วัสดุทั้งหมดต้องผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อตามกระบวนการที่กำหนด และต้องออกแบบกระบวนการที่แน่ใจว่าสามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้ตามที่ต้องการ

ข้อ ๘๖ ต้องกำหนดรูปแบบการจัดเรียงสิ่งของตามที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง สำหรับทุกกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๘๗ ควรใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพ (Biological indicators) เป็นวิธีเสริมสำหรับตรวจติดตามการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยต้องเก็บรักษาและใช้ตามคำแนะนำของผู้ผลิตและมีการตรวจสอบคุณภาพด้วยการทำการทดสอบควบคุมทางบวก (Positive control) ถ้ามีการใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพ ต้องระมัดระวังอย่างเข้มงวดไม่ให้มีการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์ของอินดิเคเตอร์ชีวภาพ

ข้อ ๘๘ ต้องมีวิธีที่ชัดเจนในการแยกผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่ผ่านและผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ตะกร้า ถาด หรือภาชนะอื่นที่ใช้ใส่ผลิตภัณฑ์หรือส่วนประกอบต้องติดป้ายให้ชัดเจน ระบุถึงชื่อของผลิตภัณฑ์หรือวัตถุ หมายเลขรุ่น และมีการชี้บอกว่าผ่านหรือยังไม่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ

การใช้อินดิเคเตอร์ เช่น แถบสำหรับออโตเคลฟ บอกได้เพียงว่ารุ่นหรือรุ่นย่อยนั้นได้ผ่านกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ แต่ไม่ได้เป็นสิ่งชี้บอกอย่างน่าเชื่อถือว่ารุ่นนั้นปราศจากเชื้อ

ข้อ ๘๙ ต้องมีบันทึกการทำให้ปราศจากเชื้อแต่ละครั้ง และผ่านการรับรองซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่านรุ่นผลิตนั้น

การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อน

ข้อ ๙๐ การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนแต่ละรอบ ต้องบันทึกบนแผนภาพเวลาและอุณหภูมิที่มีมาตราส่วนซึ่งมีขนาดใหญ่เพียงพอ หรือโดยการใช้อุปกรณ์อื่นที่มีความเที่ยงตรงและแม่นยำเหมาะสมระหว่างการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องมีการหาตำแหน่งการวางอุปกรณ์วัดอุณหภูมิที่ใช้สำหรับการควบคุมและบันทึก ควรมีการตรวจสอบกับอุปกรณ์วัดอุณหภูมิอีกอันที่เป็นอิสระต่อกันที่อยู่ในตำแหน่งเดียวกัน

ข้อ ๙๑ ต้องมีการใช้อินดิเคเตอร์เคมีหรือชีวภาพ แต่ต้องไม่เป็นการใช้แทนการวัดทางกายภาพ

ข้อ ๙๒ ต้องมีเวลาที่เพียงพอที่สิ่งของทั้งหมดมีอุณหภูมิถึงที่กำหนดก่อนเริ่มต้นนับเวลาของช่วงการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยต้องหาเวลานี้สำหรับสิ่งของแต่ละประเภทที่นำไปผ่านกระบวนการ

ข้อ ๙๓ ในระหว่างการทำให้เย็นลงหลังจากผ่านระยะเวลาอุณหภูมิสูงในรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องระวังไม่ให้สิ่งของที่ปราศจากเชื้อแล้วมีการปนเปื้อนโดยของเหลวหรือก๊าซที่ใช้สำหรับทำให้เย็นซึ่งสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ต้องทำให้ปราศจากเชื้อก่อน นอกจากสามารถแสดงให้เห็นว่าภาชนะบรรจุใดที่รั่วจะไม่ผ่านการรับรองสำหรับนำไปใช้

ความร้อนชื้น

ข้อ ๙๔ การตรวจติดตามกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนชื้นต้องวัดทั้งอุณหภูมิและความดัน โดยอุปกรณ์ควบคุมต้องเป็นอิสระจากอุปกรณ์ตรวจติดตามและแผนภาพบันทึก ถ้าใช้ระบบควบคุมและตรวจติดตามอัตโนมัติต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องเพื่อให้แน่ใจว่าได้ตามข้อกำหนดกระบวนการวิกฤต ความผิดพลาดของระบบและรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องมีบันทึกแสดงไว้ในระบบและผู้ปฏิบัติงานสามารถสังเกตเห็นได้ตลอดช่วงเวลาการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องมีการตรวจสอบค่าที่อ่านได้จากตัวชี้บอกอุณหภูมิที่เป็นอิสระเป็นระยะเทียบกับค่าที่บันทึกในแผนภาพ สำหรับเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อที่มีท่อระบายน้ำอยู่ที่ส่วนล่างของตู้ จำเป็นต้องมีการบันทึกอุณหภูมิที่ตำแหน่งนี้ด้วยตลอดช่วงเวลาการทำให้ปราศจากเชื้อ ถ้าในรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อมีช่วงเวลาของการทำให้เป็นสุญญากาศต้องมีการทดสอบการรั่วของตู้เป็นประจำ

ข้อ ๙๕ ถ้าสิ่งของที่ทำให้ปราศจากเชื้อไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ที่บรรจุในภาชนะที่ปิดสนิท ต้องห่อหุ้มด้วยวัตถุที่ยอมให้อากาศผ่านออกมาได้ และยอมให้ไอน้ำซึมผ่านเข้าไปได้ และสามารถป้องกันไม่ให้มีการปนเปื้อนหลังจากการทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ทุกส่วนของสิ่งของต้องสัมผัสกับน้ำหรือไอน้ำที่อุณหภูมิที่กำหนดในเวลาที่กำหนด

ข้อ ๙๖ ต้องระวังเพื่อให้แน่ใจว่าไอน้ำที่ใช้ในการทำให้ปราศจากเชื้อมีคุณภาพที่เหมาะสม และไม่มีสารเจือปนในระดับที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนผลิตภัณฑ์หรือเครื่องมือ

ความร้อนแห้ง

ข้อ ๙๗ กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนแห้งที่ใช้ต้องรวมถึงการหมุนเวียนของอากาศภายในตู้ และมีการรักษาความดันให้สูงกว่าภายนอกเพื่อป้องกันอากาศที่ไม่ปราศจากเชื้อเข้าไปภายใน อากาศที่เข้าไปภายในตู้ต้องผ่านแผ่นกรองอากาศที่มีประสิทธิภาพสูง (HEPA filter)

ถ้าใช้กระบวนการนี้เพื่อกำจัดไพโรเจน (Pyrogen) ต้องทำการทดสอบโดยใช้เอนโดทอกซิน (Endotoxin) เป็นส่วนหนึ่งของการตรวจสอบความถูกต้องด้วย

การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยรังสี

ข้อ ๙๘ การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยรังสีส่วนมากใช้กับวัตถุและผลิตภัณฑ์ที่ไม่ทนต่อความร้อน ผลิตภัณฑ์ยาหลายชนิดและวัสดุการบรรจุบางชนิดไวต่อรังสี ดังนั้น วิธีนี้ใช้ได้เมื่อมีการทดลองยืนยันว่ารังสีไม่มีผลต่อการสลายตัวของผลิตภัณฑ์ การฉายรังสีอัลตราไวโอเลตเป็นวิธีที่ไม่ยอมรับในการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๙๙ ต้องวัดปริมาณรังสีระหว่างขั้นตอนการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยใช้อินดิเคเตอร์(Indicator) วัดปริมาณรังสีซึ่งไม่ขึ้นกับอัตราปริมาณรังสีที่ใช้ แต่เป็นการวัดปริมาณรังสีที่ผลิตภัณฑ์ได้รับ ต้องใช้อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีติดที่ภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ในจำนวนที่เพียงพอและมีระยะใกล้กันเพียงพอ เพื่อให้แน่ใจว่ามีอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีอยู่ในเครื่องฉายรังสี อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่เป็นพลาสติกต้องใช้ภายในขีดจำกัดเวลาของการสอบเทียบค่าการดูดกลืนรังสีจากอุปกรณ์วัดปริมาณรังสี ต้องอ่านภายในระยะเวลาสั้นหลังจากมีการสัมผัสกับรังสี

ข้อ ๑๐๐ อาจใช้อินดิเคเตอร์ชีวภาพเป็นวิธีการควบคุมเพิ่มเติม

ข้อ ๑๐๑ วิธีการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องพิจารณาถึงผลของความแปรผันในความแน่นของภาชนะหีบห่อ

ข้อ ๑๐๒ ต้องมีวิธีการปฏิบัติเพื่อป้องกันการปะปนระหว่างวัตถุที่ผ่านการฉายรังสีแล้วกับวัตถุที่ยังไม่ผ่านการฉายรังสี โดยอาจใช้แผ่นสีที่ไวต่อรังสี (Radiation-sensitive colour disk) ติดบนแต่ละภาชนะหีบห่อ เพื่อแยกระหว่างภาชนะหีบห่อที่ผ่านการฉายรังสี และที่ยังไม่ผ่านการฉายรังสี

ข้อ ๑๐๓ ปริมาณของรังสีทั้งหมดต้องฉายภายในระยะเวลาที่กำหนดไว้

การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทธิลีนออกไซด์

ข้อ ๑๐๔ วิธีนี้ใช้เฉพาะเมื่อไม่สามารถใช้วิธีอื่นได้ ระหว่างการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทธิลีนออกไซด์ต้องแสดงให้เห็นว่าวิธีนี้ไม่มีผลทำให้ผลิตภัณฑ์เสียหาย และแสดงสภาวะกับเวลาที่ใช้ในการกำจัดก๊าซ เพื่อลดก๊าซตกค้างและผลผลิตไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยาจนเหลือถึงขีดจำกัดที่ยอมรับได้สำหรับผลิตภัณฑ์และวัตถุแต่ละประเภท

ข้อ ๑๐๕ การสัมผัสโดยตรงระหว่างก๊าซกับเซลล์ของจุลินทรีย์เป็นสิ่งจำเป็น จึงต้องระวังโดยการหลีกเลี่ยงไม่ให้จุลินทรีย์ถูกห่อหุ้มอยู่ในวัตถุบางชนิด เช่น โปรตีนที่เป็นผลึกหรือแห้ง ชนิดและปริมาณของวัสดุการบรรจุมีผลต่อกระบวนการอย่างมีนัยสำคัญ

ข้อ ๑๐๖ ก่อนวัตถุมีการสัมผัสกับก๊าซ ต้องปรับให้มีความชื้นและอุณหภูมิอยู่ในสมดุลกับค่าที่กำหนดในกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทธิลีนออกไซด์ ต้องพิจารณาผลดีผลเสียของช่วงเวลาที่ใช้ในการปรับสมดุลกับข้อกำหนดที่ต้องให้มีช่วงเวลาสั้นที่สุดก่อนการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๑๐๗ แต่ละรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อต้องตรวจติดตามด้วยอินดิเคเตอร์ชีวภาพ (Biological indicators) ที่เหมาะสม โดยใช้จำนวนชิ้นทดสอบที่พอเหมาะวางกระจายให้ทั่วในสิ่งของที่จะทำให้ปราศจากเชื้อ ข้อมูลที่ได้เป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต

ข้อ ๑๐๘ ระหว่างกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อแต่ละรอบ ต้องบันทึกเวลาที่ใช้ ความดัน อุณหภูมิ ความชื้นภายในตู้ ความเข้มข้นและปริมาณของก๊าซทั้งหมดที่ใช้ ต้องบันทึกความดันและอุณหภูมิตลอดรอบบนแผนภาพ บันทึกนี้เป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต

ข้อ ๑๐๙ ภายหลังการทำให้ปราศจากเชื้อ สิ่งของนั้นต้องเก็บในสภาวะควบคุมที่มีการระบายอากาศเพื่อให้ก๊าซที่หลงเหลือและผลผลิตไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยาลดลงสู่ระดับที่กำหนด กระบวนการนี้ต้องตรวจสอบความถูกต้อง

การกรองผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อในภาชนะบรรจุสุดท้าย

ข้อ ๑๑๐ การใช้วิธีการกรองเพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอ ถ้าหากผลิตภัณฑ์สามารถทำให้ปราศจากเชื้อในภาชนะสุดท้ายได้ การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยไอน้ำเป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุดในปัจจุบัน ถ้าผลิตภัณฑ์ไม่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อในภาชนะสุดท้ายได้ สารละลายหรือของเหลวสามารถใช้วิธีกรองผ่านแผ่นกรองปราศจากเชื้อที่มีขนาดของรู ๐.๒๒ ไมครอนหรือเล็กกว่า หรืออย่างน้อยที่สุดขนาดของรูเท่ากับจุลินทรีย์ที่ค้างอยู่บนแผ่นกรองได้ โดย

กรองใส่ในภาชนะบรรจุที่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว แผ่นกรองดังกล่าวสามารถกำจัดแบคทีเรียและราส่วนมากได้ แต่ไม่สามารถกำจัดไวรัสหรือมัยโคพลาสมา จึงต้องพิจารณาใช้กระบวนการกรองร่วมกับการใช้ความร้อน

ข้อ ๑๑๑ วิธีการกรองมีความเสี่ยงมากกว่ากระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อวิธีอื่น จึงควรมีการกรองครั้งที่สองด้วยแผ่นกรองกักเชื้อที่ปราศจากเชื้ออีกครั้งหนึ่งทันทีก่อนบรรจุ การกรองครั้งสุดท้ายนี้ต้องให้อยู่ใกล้จุดที่ทำการบรรจุมากที่สุด

ข้อ ๑๑๒ แผ่นกรองต้องมีคุณลักษณะที่ปล่อยเส้นใยออกมาน้อยที่สุด

ข้อ ๑๑๓ ต้องทำการตรวจสอบความสมบูรณ์ของแผ่นกรองปราศจากเชื้อก่อนใช้และทันทีหลังจากการกรองเสร็จโดยวิธีที่เหมาะสม เช่น การทดสอบจุดเกิดฟอง (Bubble point test) การทดสอบการแพร่ของอากาศ (Diffusion flow test) หรือการทดสอบการรักษาความดัน (Pressure hold test) ระหว่างการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องหาเวลาที่ใช้ในการกรองของสารละลายที่ทราบปริมาตร และหาความแตกต่างของความดันระหว่างแผ่นกรองที่ใช้ในการกรอง โดยในการผลิตที่ทำเป็นประจำ ถ้าพบว่าระหว่างการกรองค่าเหล่านี้แตกต่างจากที่กำหนดอย่างมีนัยสำคัญ ต้องบันทึกและสืบสวนหาสาเหตุ ผลของการตรวจสอบต้องรวมไว้ในบันทึกการผลิต ความสมบูรณ์ของแผ่นกรองก๊าซและรูระบายอากาศที่จุดวิกฤตต้องตรวจสอบยืนยันหลังจากการใช้ สำหรับแผ่นกรองอื่นควรตรวจสอบยืนยันในระยะเวลาที่เหมาะสม

ข้อ ๑๑๔ ต้องไม่ใช้แผ่นกรองเดียวกันทำการกรองนานกว่าหนึ่งวันทำงาน นอกจากมีการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๑๑๕ แผ่นกรองต้องไม่มีผลต่อผลิตภัณฑ์ โดยการกรองส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ออกไป หรือปล่อยสารบางอย่างเข้ามาในผลิตภัณฑ์

ขั้นตอนสุดท้ายของผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ

ข้อ ๑๑๖ ผลิตภัณฑ์บรรจุในไวแอลที่จะทำให้แห้งแบบเยือกแข็งที่ปิดจุกยางยังไม่สมบูรณ์ ต้องเก็บอยู่ภายใต้สภาวะระดับ เอ ตลอดเวลา จนกระทั่งจุกยางถูกปิดสนิท

ข้อ ๑๑๗ ต้องปิดภาชนะบรรจุโดยวิธีที่ตรวจสอบความถูกต้องแล้วอย่างเหมาะสม ภาชนะบรรจุที่ปิด โดยการหลอม เช่น แอมพูลแก้วหรือพลาสติก ต้องตรวจสอบความสมบูรณ์ทุกภาชนะบรรจุ ภาชนะบรรจุชนิดอื่นต้องตรวจสอบความสมบูรณ์ตามวิธีการที่เหมาะสมจากตัวอย่างที่เก็บมา

ข้อ ๑๑๘ ระบบภาชนะบรรจุและการปิดผนึกสำหรับไวแอลที่บรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อยังไม่สมบูรณ์จนกว่าทำการปิดผนึกฝาอะลูมิเนียม และต้องทำทันทีหลังปิดจุกยาง

ข้อ ๑๑๙ เครื่องมือที่ใช้ปิดผนึกฝาอะลูมิเนียมของไวแอล สามารถก่อให้เกิดอนุภาคเป็นจำนวนมาก จึงควรตั้งแยกต่างหากพร้อมติดตั้งเครื่องดูดอากาศอย่างเพียงพอ

ข้อ ๑๒๐ การปิดผนึกฝาอะลูมิเนียมของไวแอล สามารถดำเนินการโดยกระบวนการปราศจากเชื้อโดยใช้ฝาอะลูมิเนียมที่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ หรือดำเนินการนอกบริเวณปิดจุกยาง โดยมีกระบวนการที่สะอาดต้องป้องกันไวแอลภายใต้ความสะอาดระดับ เอ จนถึงจุดที่ออกจากบริเวณปิดจุกยาง หลังจากนั้นไวแอลที่ปิดจุกยางแล้วต้องป้องกันด้วยลมจ่ายที่มีความสะอาดระดับ เอ จนกระทั่งปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียม

ข้อ ๑๒๑ ไวแอลที่ไม่มีจุกยางหรือปิดจุกไม่สมบูรณ์ต้องถูกคัดออกก่อนปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียม หากมีกิจกรรมที่จำเป็นต้องมีผู้ปฏิบัติงานเข้าไปในบริเวณปิดผนึกฝาอะลูมิเนียม ควรใช้เทคโนโลยีที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการสัมผัสโดยตรงกับไวแอล และลดการปนเปื้อนจุลินทรีย์ให้น้อยที่สุด

ข้อ ๑๒๒ ระบบเรสทริกเทดแอกเซสแบริเออร์ (Restricted access barriers system) ซึ่งเป็นเทคโนโลยีการผลิตสมัยใหม่ และไอโซเลเตอร์ (Isolator) อาจมีประโยชน์ในการให้ความมั่นใจต่อสภาวะที่ต้องการ และลดการที่จะต้องมีผู้ปฏิบัติงานเข้าไปในบริเวณปิดผนึกด้วยฝาอะลูมิเนียม

ข้อ ๑๒๓ การปิดผนึกเพื่อให้ภายในภาชนะบรรจุเป็นสุญญากาศ ต้องทดสอบการรักษาสภาพสุญญากาศตามระยะเวลาที่เหมาะสมที่กำหนดไว้

ข้อ ๑๒๔ ภาชนะที่บรรจุยาฉีดทุกภาชนะต้องตรวจสอบดูสิ่งปนเปื้อนหรือข้อบกพร่องอื่น ถ้าการตรวจสอบทำโดยการดูด้วยสายตาต้องทำภายใต้แสงสว่างและฉากหลังที่ควบคุมสภาวะอย่างเหมาะสม ระหว่างการตรวจสอบต้องหยุดพักสายตาเป็นระยะ ผู้ปฏิบัติงานนี้ต้องผ่านการตรวจสายตาเป็นประจำ ถ้าผู้ปฏิบัติงานสวมแว่นตาต้องตรวจสายตาพร้อมแว่นตา ถ้าใช้วิธีอื่นในการตรวจสอบต้องตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการนั้น และต้องตรวจสมรรถนะของเครื่องมือเป็นระยะ และบันทึกผลการตรวจสอบ

การควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๑๒๕ การทดสอบความปราศจากเชื้อในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปเป็นมาตรการลำดับสุดท้ายของการควบคุมเพื่อการประกันความปราศจากเชื้อ การทดสอบสำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๑๒๖ ในกรณีที่อนุมัติให้ใช้การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก (Parametric release) ต้องเน้นเป็นพิเศษในการตรวจสอบความถูกต้อง และการตรวจติดตามกระบวนการผลิตทั้งหมด

ข้อ ๑๒๗ ตัวอย่างที่ใช้ในการทดสอบความปราศจากเชื้อต้องเป็นตัวแทนของทั้งรุ่น โดยเฉพาะต้องรวมถึงตัวอย่างจากส่วนของรุ่นผลิตที่พิจารณาแล้วว่ามีความเสี่ยงในการปนเปื้อนมากที่สุด เช่น

๑๒๗.๑ ผลิตภัณฑ์ที่ทำการบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ ต้องเก็บตัวอย่างของภาชนะที่บรรจุในตอนเริ่มต้นและตอนสุดท้ายของรุ่น และภายหลังจากมีเหตุการณ์ที่มีการขัดจังหวะการทำงานที่มีนัยสำคัญ

๑๒๗.๒ ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนในภาชนะสุดท้าย ต้องเก็บตัวอย่างผลิตภัณฑ์จากส่วนที่วางไว้บริเวณที่มีอุณหภูมิต่ำที่สุดในตู้

ภาคผนวก ๒
การผลิตผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุสำหรับใช้ในมนุษย์

ขอบเขต

กรรมวิธีที่ใช้ในการผลิตสารชีววัตถุออกฤทธิ์หรือผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเป็นปัจจัยวิกฤตในการกำหนดการควบคุมทางกฎหมายที่เหมาะสม สารออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุจึงนิยามอย่างกว้างโดยการอ้างอิงกับกรรมวิธีการผลิต ภาคผนวกนี้กำหนดหลักเกณฑ์ของสารออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาที่จัดเป็นชีววัตถุไว้อย่างรอบด้าน

ภาคผนวกนี้แบ่งเนื้อหาออกเป็นสองบทหลัก ดังนี้

บทที่ ๑ ประกอบด้วยหลักเกณฑ์เพิ่มเติมสำหรับการผลิตสารชีววัตถุออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุโดยควบคุมตั้งแต่การผลิตรุ่นพันธุ์เชื้อและแหล่งเซลล์ที่ใช้ในการเพาะเลี้ยง หรือการผลิตจากวัตถุตั้งต้นจนเสร็จสิ้นกระบวนการ ตลอดจนถึงวิธีการทดสอบ

บทที่ ๒ ประกอบด้วยหลักเกณฑ์สำหรับสารชีววัตถุออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุบางประเภท

ภาคผนวกนี้ ตลอดจนภาคผนวกอื่นที่เกี่ยวข้องจากประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้จะไปเสริมกับหลักเกณฑ์อื่นที่อยู่ในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ และส่วนที่ ๒ ของประกาศกระทรวงสาธารณสุข ภาคผนวกนี้ครอบคลุม ๒ หัวข้อหลัก ดังนี้

๑) ขั้นตอนการผลิตสารชีววัตถุออกฤทธิ์ ในขั้นตอนการผลิตก่อนเข้าสู่กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อซึ่งหลักเกณฑ์หลักจะอยู่ในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๒ ของประกาศกระทรวงสาธารณสุข หลักเกณฑ์สำหรับขั้นตอนกระบวนการผลิตต่อมาจนได้ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ ระบุอยู่ในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ ของประกาศกระทรวงสาธารณสุข ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุบางประเภท (เช่น ผลิตภัณฑ์ยาเพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products: ATMP) ที่ได้จากการใช้เซลล์เพาะเลี้ยง) ต้องดำเนินการด้วยกระบวนการที่ปลอดเชื้อในทุกขั้นตอนการผลิต

๒) ชนิดของผลิตภัณฑ์ ภาคผนวกนี้กำหนดหลักเกณฑ์ที่ครอบคลุมอย่างรอบด้านของการผลิตชีววัตถุทั้งสารออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ

ทั้งสองหัวข้อหลักที่กล่าวมาแสดงอยู่ในตารางที่ ๑ ซึ่งข้อมูลที่นำเสนอในตารางนี้เป็นการนำเสนอในระดับหนึ่งเท่านั้น มิได้หมายความว่าจะสามารถครอบคลุมได้อย่างละเอียดแม่นยำ และต้องทำความเข้าใจด้วยว่าไม่เพียงแต่ระดับความเข้มงวดของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาจะเพิ่มมากขึ้นในรายละเอียดตั้งแต่ขั้นตอนเริ่มต้นจนถึงขั้นตอนต่อมาในการผลิตสารชีววัตถุออกฤทธิ์ แต่ยังต้องปฏิบัติตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามประกาศฉบับนี้อย่างเคร่งครัดเสมอ ซึ่งสอดคล้องกับตารางอื่นที่เกี่ยวข้องดังแสดงไว้ในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๒ ในขณะที่ขั้นตอนการผลิตระยะเริ่มต้นของกระบวนการที่ครอบคลุมไว้ในภาคผนวกนี้มิได้หมายความว่าขั้นตอนเหล่านี้ต้องอยู่ภายใต้การตรวจประเมินเป็นประจำโดยเจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ยาปฏิชีวนะไม่จัดอยู่ในกลุ่มยาชีววัตถุ อย่างไรก็ตาม กรณีที่มีขั้นตอนการผลิตที่เกี่ยวข้องกับสารชีววัตถุ สามารถนำข้อกำหนดในภาคผนวกนี้มาใช้ได้ หลักเกณฑ์การผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากเลือดหรือพลาสมาของมนุษย์ที่มีการแยกส่วนประกอบระบุไว้ใน

ภาคผนวก ๑๓ และสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ผลิตจากพืชสมุนไพรที่ไม่มีการดัดแปลงทางพันธุกรรมระบุอยู่ในภาคผนวก ๖

ในบางกรณี อาจนำกฎหมายอื่นมาใช้กำกับดูแลวัตถุตั้งต้นสำหรับการผลิตชีววัตถุในกลุ่มต่อไปนี้

๑) เนื้อเยื่อหรือเซลล์ที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ระดับอุตสาหกรรม (เช่น ยา) การบริจาค การจัดหา และการตรวจสอบคุณภาพของเนื้อเยื่อและเซลล์อาจควบคุมด้วยกฎหมายภายในประเทศ

๒) เลือดและส่วนประกอบของเลือดที่ใช้เป็นวัตถุตั้งต้นของผลิตภัณฑ์เพื่อการรักษาโรคบางชนิดด้วยเทคโนโลยีทันสมัย กฎหมายที่มีในประเทศอาจวางข้อกำหนดทางเทคนิคสำหรับการคัดเลือกผู้บริจาค และเจาะเก็บและการตรวจสอบคุณภาพของเลือด และส่วนประกอบของเลือด

๓) การผลิตและการควบคุมสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมจำเป็นต้องปฏิบัติตามข้อกำหนดเฉพาะภายในประเทศ ต้องกำหนดการกักกัน และคงรักษาไว้ให้อยู่ในสถานที่ที่ใช้จัดการกับจุลชีพดัดแปลงพันธุกรรม ต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของกฎหมายภายในประเทศเพื่อกำหนด และรักษาระดับความปลอดภัยทางชีวภาพที่เหมาะสม รวมทั้งมีมาตรการป้องกันการปนเปื้อนข้าม ทั้งนี้ ต้องไม่ขัดแย้งกับข้อกำหนดตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ตามประกาศนี้

ตาราง ๑ หลักเกณฑ์ที่ใช้กับกิจกรรมการผลิตที่อยู่ภายในขอบเขตของภาคผนวก ๒

ชนิดและแหล่งที่มาของวัตถุ	ตัวอย่างผลิตภัณฑ์	การใช้หลักเกณฑ์ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ ในขั้นตอนการผลิตต่าง ๆ ที่แสดงด้วยเครื่องหมายดอกจัน (*)			
๑. แหล่งที่มาจากสัตว์หรือพืช (ที่ไม่มีการดัดแปลงทางพันธุกรรม)	เฮพาริน อินซูลิน เอ็นไซม์ โปรตีน สารสกัด สารก่อภูมิแพ้ ผลิตภัณฑ์เพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง อิมมูโนเซรา	* กระบวนการเก็บรวบรวมพืช อวัยวะ เนื้อเยื่อ และส่วนที่เป็นของเหลว	* การตัดแต่ง การผสม และ/หรือกระบวนการในช่วงเริ่มต้นของการผลิต	* การแยก และการทำให้บริสุทธิ์	* การตั้งสูตรตำรับ และการบรรจุ
๒. ไวรัสหรือแบคทีเรีย / การหมัก / การเพาะเลี้ยงเซลล์	วัคซีนจากไวรัส หรือแบคทีเรีย เอ็นไซม์ โปรตีน	* การสร้าง และการรักษาธนาคารเซลล์แม่บท (MCB), ธนาคารเซลล์ที่ใช้งาน (WCB), รุ่นพันธุ์เชื้อไวรัสแม่บท (MVS), รุ่นพันธุ์เชื้อที่ใช้งาน (WSL)	* การเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อ และ/หรือการหมัก	* การทำให้เชื้อหมดฤทธิ์ หากเกี่ยวข้อง การแยก และการทำให้บริสุทธิ์	*การตั้งสูตรตำรับ และการบรรจุ
๓. การหมัก / การเพาะเลี้ยงเซลล์ด้วยเทคโนโลยีชีวภาพ	ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากวิธีรีคอมบิแนนท์ โมโนโคลนอล แอนติบอดี สารก่อภูมิแพ้ วัคซีน ยีนบำบัด (เวคเตอร์แบบเชื้อไวรัสและที่ไม่ใช่เชื้อไวรัส, พลาสมิด)	*การสร้างและการรักษาธนาคารเซลล์แม่บท (MCB), ธนาคารเซลล์ที่ใช้งาน (WCB), รุ่นพันธุ์เชื้อไวรัสแม่บท (MSL), รุ่นพันธุ์เชื้อที่ใช้งาน (WSL)	*การเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อ และ/หรือการหมัก	*การแยกและการทำให้บริสุทธิ์ และการดัดแปลง	*การตั้งสูตรตำรับ และการบรรจุ
๔. แหล่งที่มาจากสัตว์ดัดแปลงพันธุกรรม	โปรตีนที่ได้จากวิธีรีคอมบิแนนท์ ผลิตภัณฑ์ยาเพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง (ATMPs)	*ธนาคารสารดัดแปลงพันธุกรรมแม่บท และที่ใช้งาน	*การเก็บรวบรวม การตัดแต่ง การผสม และ/หรือกระบวนการในช่วงเริ่มต้นของการผลิต	*การแยกและการทำให้บริสุทธิ์ และการดัดแปลง	*การตั้งสูตรตำรับ และการบรรจุ
๕. แหล่งที่มาจากพืชดัดแปลงพันธุกรรม	โปรตีนที่ได้จากวิธีรีคอมบิแนนท์ วัคซีน สารก่อภูมิแพ้	*ธนาคารสารดัดแปลงพันธุกรรมแม่บท และที่ใช้งาน	การเจริญเติบโต และการเก็บเกี่ยวผลผลิต	*การสกัดครั้งแรก การแยกและการทำให้บริสุทธิ์ และการดัดแปลง	*การตั้งสูตรตำรับ และการบรรจุ
๖. แหล่งที่มาจากมนุษย์	เอ็นไซม์ ฮอร์โมนที่ได้จากปัสสาวะ	*การเก็บรวบรวมส่วนที่เป็นของเหลว	*การผสม และ/หรือกระบวนการในช่วงเริ่มต้นของการผลิต	*การแยก และการทำให้บริสุทธิ์	*การตั้งสูตรตำรับ และการบรรจุ
7. แหล่งที่มาจากมนุษย์หรือ สัตว์	ยีนบำบัด: เซลล์ดัดแปลงพันธุกรรม	การบริจาค การจัดหา และการตรวจสอบคุณภาพของเนื้อเยื่อ หรือเซลล์ที่ใช้ตั้งต้นสำหรับการผลิต	*การผลิตพาหะ และการทำให้เซลล์บริสุทธิ์ และการผ่านกระบวนการ	*การดัดแปลงพันธุกรรมของเซลล์ภายนอกร่างกาย การจัดทำธนาคารเซลล์แม่บท (MCB), ธนาคารเซลล์ที่ใช้งาน (WCB) หรือรุ่นเซลล์ปฐมภูมิ	*การตั้งสูตรตำรับ และการบรรจุ
	การบำบัดด้วยเซลล์ร่างกาย	การบริจาค การจัดหา และการตรวจสอบคุณภาพของเนื้อเยื่อ หรือเซลล์ที่ใช้ตั้งต้นสำหรับการผลิต	*การจัดทำธนาคารเซลล์แม่บท (MCB), ธนาคารเซลล์ที่ใช้งาน (WCB) หรือรุ่นผลิตของเซลล์ปฐมภูมิ หรือการรวมเซลล์	*การแยกเซลล์ การทำให้เซลล์เพาะเลี้ยงบริสุทธิ์ การรวมกับส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์	*การตั้งสูตรตำรับ การผสมรวมผลิตภัณฑ์ และการบรรจุ
	ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ	การบริจาค การจัดหา และการตรวจสอบคุณภาพของเนื้อเยื่อ หรือเซลล์ที่ใช้ตั้งต้นสำหรับการผลิต	*กระบวนการผลิตในช่วงต้น การแยกและการทำให้บริสุทธิ์ การจัดทำธนาคารเซลล์แม่บท (MCB), ธนาคารเซลล์ที่ใช้งาน (WCB) หรือรุ่นการผลิตของเซลล์ปฐมภูมิ หรือการรวมเซลล์	*การแยกเซลล์ การทำให้เซลล์เพาะเลี้ยงบริสุทธิ์ การรวมกับส่วนประกอบที่ไม่ใช่เซลล์	*การตั้งสูตรตำรับ การผสมรวมผลิตภัณฑ์ และการบรรจุ

หลักการ

การผลิตผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเกี่ยวข้องกับข้อพิจารณาเฉพาะเจาะจงที่เกิดจากธรรมชาติของผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิต ดังนั้น วิธีการที่ผลิต การควบคุม และบริหารผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุจำเป็นต้องมีข้อควรระวังเป็นพิเศษบางประการ

ผลิตภัณฑ์ยาทั่วไปแบบดั้งเดิมซึ่งผลิตด้วยเทคนิคทางเคมีและฟิสิกส์มีความสม่ำเสมอสูง ในขณะที่การผลิตสารออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเกี่ยวข้องกับกระบวนการและวัตถุทางชีวภาพ เช่น การเพาะเลี้ยงเซลล์ หรือการสกัดสารจากสิ่งมีชีวิต กระบวนการทางชีวภาพเหล่านี้อาจแสดงความแปรปรวนตามธรรมชาติ ทำให้ขอบเขตและธรรมชาติของผลิตภัณฑ์ที่ได้มีความแปรปรวนด้วย ด้วยเหตุนี้ การประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพจึงมีความสำคัญยิ่งสำหรับวัตถุประเภทนี้ และให้นำมาใช้พัฒนากลยุทธ์การควบคุมผลิตภัณฑ์ในทุกขั้นตอนการผลิตเพื่อลดความแปรปรวนให้เหลือน้อย และลดโอกาสเกิดการปนเปื้อนและการปนเปื้อนข้าม

เนื่องจากวัตถุและสภาวะของกระบวนการที่ใช้ในการเพาะเลี้ยงถูกออกแบบให้มีสภาวะที่เหมาะสมกับการเจริญเติบโตของเซลล์และจุลินทรีย์ที่มีความเฉพาะเจาะจง จึงเปิดโอกาสให้มีการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์ที่มาจากภายนอกได้ นอกจากนี้ ผลิตภัณฑ์หลายชนิดอาจมีข้อจำกัดในความทนต่อเทคนิคต่าง ๆ ของการทำให้บริสุทธิ์ โดยเฉพาะเทคนิคที่ออกแบบมาเพื่อทำให้ไวรัสปนเปื้อนจากภายนอกหมดฤทธิ์หรือขจัดไวรัสนั้น ทั้งนี้ การออกแบบกระบวนการผลิต เครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต สภาวะของการเตรียมและการเติมบัฟเฟอร์ และน้ำยา การสุ่มตัวอย่าง และการฝึกอบรมผู้ปฏิบัติงาน จัดเป็นข้อพิจารณาสำคัญเพื่อลดการเกิดเหตุการณ์ปนเปื้อนดังกล่าวให้เหลือน้อย

ข้อกำหนดเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ (เช่น ข้อกำหนดตามหัวข้อในตำรายา ตามทะเบียนตำรับยา และตามเอกสารประกอบการอนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก) จะเป็นตัวบ่งชี้ว่าสารออกฤทธิ์และวัตถุที่ใช้ต้องมีการกำหนดระดับของเชื้อจุลินทรีย์ที่มีอยู่หรือไม่ หรือจำเป็นต้องทำให้ปราศจากเชื้อหรือไม่ และต้องทำในขั้นตอนใดของกระบวนการผลิตสารชีววัตถุที่ไม่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้ด้วยความร้อน (นั่นคือต้องใช้การกรองปราศจากเชื้อ) กระบวนการต้องกระทำภายใต้เทคนิคปลอดเชื้อเพื่อลดสารปนเปื้อนให้เหลือน้อย การควบคุมและตรวจติดตามสิ่งแวดล้อมในการผลิตอย่างเหมาะสม ไม่ว่าจะเป็นการทำความสะอาดในบริเวณผลิตและระบบการทำให้ปราศจากเชื้อร่วมกับการใช้ระบบปิด สามารถลดความเสี่ยงของการปนเปื้อน และการปนเปื้อนข้ามที่เกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจได้

การควบคุมคุณภาพซึ่งปกติใช้เทคนิคการวิเคราะห์ทางชีวภาพมักจะมีความแปรปรวนในวิธีการมากกว่าการตรวจหาคุณภาพด้วยวิธีทางเคมี-ฟิสิกส์ ดังนั้น กระบวนการผลิตที่มีความแน่นอนสม่ำเสมอ (Robust) ถือเป็นสิ่งที่มีความสำคัญยิ่ง อีกทั้งการควบคุมคุณภาพระหว่างกระบวนการผลิตมีความสำคัญอย่างยิ่งในกระบวนการผลิตสารชีววัตถุออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ

ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีองค์ประกอบของเนื้อเยื่อหรือเซลล์ที่ได้จากมนุษย์ เช่น ผลิตภัณฑ์เพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดภายในประเทศสำหรับขั้นตอนการบริจาค การจัดหา และการตรวจสอบคุณภาพ การเก็บรวบรวม และตรวจสอบผลิตภัณฑ์เหล่านี้ต้องดำเนินการตามมาตรฐานระบบคุณภาพที่เหมาะสม และตามข้อกำหนดภายในประเทศ นอกจากนี้ ต้องนำข้อกำหนดภายในประเทศเกี่ยวกับการตรวจสอบกลับมาใช้เริ่มจากผู้บริจาค (ในขณะที่ต้องรักษาความลับของผู้บริจาค) ผ่านขั้นตอนต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องของหน่วยงานบริการเนื้อเยื่อ และต่อเนื่องภายใต้กฎหมายยาจนถึงสถาบันที่ใช้ผลิตภัณฑ์นั้น

สารออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุต้องเป็นไปตามคำแนะนำภายในประเทศในการลดความเสี่ยงของการถ่ายทอดสารที่ทำให้เกิดโรคสมองอักเสบแบบสปองจิฟอร์มจากสัตว์โดยผ่านทางผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในมนุษย์หรือในสัตว์

บทที่ ๑ หลักเกณฑ์ทั่วไป

บุคลากร

ข้อ ๑ บุคลากรทุกคน (รวมทั้งพนักงานทำความสะอาด พนักงานซ่อมบำรุง หรือเจ้าหน้าที่ฝ่ายควบคุมคุณภาพ) ที่เข้ามาในบริเวณที่ทำการผลิตและทดสอบต้องได้รับการฝึกอบรม และมีการอบรมซ้ำเป็นระยะ ๆ ในเรื่องที่จำเพาะกับผลิตภัณฑ์ที่ผลิตและกับงานที่ทำ ซึ่งรวมถึงมาตรการเฉพาะเจาะจงที่ใช้ในการป้องกันผลิตภัณฑ์ บุคลากรที่ปฏิบัติงาน และสิ่งแวดล้อม

ข้อ ๒ ต้องพิจารณาสถานะสุขภาพของบุคลากรที่ปฏิบัติงานเพื่อความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ กรณีจำเป็น ต้องฉีดวัคซีนจำเพาะที่เหมาะสม และตรวจสุขภาพเป็นประจำให้กับบุคลากรที่มีหน้าที่ปฏิบัติงานในฝ่ายผลิต ฝ่ายซ่อมบำรุง ฝ่ายทดสอบ และฝ่ายดูแลและตรวจสอบสัตว์ทดลอง

ข้อ ๓ การเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพของบุคลากรที่อาจส่งผลกระทบที่ไม่พึงประสงค์ต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ต้องถูกแยกออกจากการปฏิบัติงานในพื้นที่การผลิต และให้เก็บรักษาบันทึกข้อมูลสุขภาพอย่างเหมาะสม การผลิตวัคซีนบีซีจี (BCG vaccine) และผลิตภัณฑ์ทูเบอร์คูลิน (Tuberculin) ต้องจำกัดให้เฉพาะบุคลากรที่ได้รับการตรวจติดตามสุขภาพอย่างระมัดระวัง โดยตรวจสอบสภาวะภูมิคุ้มกันหรือเอ็กซเรย์ทรวงอกเป็นประจำ การตรวจสุขภาพของพนักงานต้องพิจารณาไปพร้อมกับความเสี่ยงในการทำงาน กรณีที่ต้องทำงานกับสิ่งมีชีวิตที่อันตราย ต้องได้รับคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์

ข้อ ๔ กรณีที่จำเป็นเพื่อลดโอกาสในการปนเปื้อนข้าม ต้องจำกัดพื้นที่สำหรับการเคลื่อนย้ายบุคลากร (ประกอบด้วยบุคลากรฝ่ายควบคุมคุณภาพ ฝ่ายซ่อมบำรุง และพนักงานทำความสะอาด) โดยใช้หลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ โดยทั่วไป บุคลากรที่ทำงานในบริเวณที่สัมผัสโดยตรงกับจุลินทรีย์ที่มีชีวิต สิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม สารพิษ หรือสัตว์ทดลอง ต้องไม่ผ่านเข้าไปยังบริเวณที่ทำงานกับผลิตภัณฑ์อื่น ผลิตภัณฑ์ชนิดที่เป็นเชื้อตาย หรือสิ่งที่มีชีวิตชนิดอื่น ในกรณีที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงการผ่านได้ ต้องมีมาตรการควบคุมการปนเปื้อนโดยใช้หลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

ข้อ ๕ ระดับในการควบคุมการปนเปื้อนของอนุภาค และจุลินทรีย์ในพื้นที่ผลิตซึ่งเป็นกลยุทธ์หนึ่งในการควบคุม ต้องปรับให้เหมาะสมตามผลิตภัณฑ์และขั้นตอนการผลิต โดยคำนึงถึงระดับของการปนเปื้อนของวัตถุดิบและความเสี่ยงที่มีต่อผลิตภัณฑ์ หากมีข้อบ่งชี้ตามกระบวนการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ แผนการตรวจติดตามสิ่งแวดล้อมในการทำงาน นอกเหนือจากที่ระบุใน ภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ ต้องเสริมด้วยวิธีการตรวจสอบจุลินทรีย์จำเพาะที่มีอยู่ (เช่น จุลินทรีย์ประจำพื้นที่ จุลินทรีย์ชนิดที่ไม่ต้องการอากาศ) กรณีที่มีการระบุโดยกระบวนการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

ข้อ ๖ ต้องออกแบบสถานที่และสิ่งอำนวยความสะดวกในการผลิตและเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ และจัดประเภทของพื้นที่ทำงานทั้งในส่วนกระบวนการทำงานและสิ่งแวดล้อมเพื่อป้องกันการปนเปื้อนสู่ผลิตภัณฑ์

จากภายนอก ถึงแม้ว่าการปนเปื้อนในกระบวนการทำงานบางขั้นตอน เช่น การหมัก และการเพาะเลี้ยงเซลล์อาจมีหลักฐานยืนยันที่บ่งบอกได้ง่าย แต่การป้องกันการปนเปื้อนเป็นสิ่งที่ต้องดำเนินการมากกว่าการตรวจสอบและกำจัดทิ้งภายหลัง การตรวจสอบสภาวะแวดล้อม และโปรแกรมการทดสอบหาเชื้อที่มีอยู่ในวัตถุที่ใช้ในการผลิต เป็นขั้นตอนที่มีวัตถุประสงค์เพื่อพิสูจน์ยืนยันถึงสภาวะของการควบคุม ในกรณีที่กระบวนการผลิตไม่ใช่กระบวนการแบบปิด ทำให้ผลิตภัณฑ์มีโอกาสสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมภายในห้องได้ เช่น การเติมสารเสริมอาหารเลี้ยงเชื้อ สารละลายบัฟเฟอร์ ก๊าซ การดำเนินการในระหว่างการผลิตผลิตภัณฑ์ยาเพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง จึงต้องมีมาตรการตรวจวัดขณะทำงาน ซึ่งรวมถึงมาตรการควบคุมทางด้านวิศวกรรมและสิ่งแวดล้อมตามหลักการของการประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพ ทั้งนี้ หลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพเหล่านี้ต้องพิจารณาถึงหลักการและข้อกำหนดที่ระบุไว้ในภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ ตามหัวข้อที่เหมาะสม เมื่อทำการเลือกระดับชั้นให้มีความลดหลั่นของสิ่งแวดล้อมในการทำงาน และมาตรการในการควบคุมที่เกี่ยวข้อง

ข้อ ๗ ต้องแยกสถานที่ผลิตเป็นการเฉพาะสำหรับจัดการกับเซลล์ที่มีชีวิตที่มีความคงสภาพในสภาวะแวดล้อมของสถานที่ผลิตจนถึงขั้นตอนการทำให้หมดฤทธิ์ ต้องจัดแยกสถานที่ผลิตไว้เป็นการเฉพาะสำหรับสิ่งมีชีวิตที่สามารถก่อโรครุนแรงในมนุษย์

ข้อ ๘ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุหลายชนิดในพื้นที่เดียวกันอาจทำได้ หากมีข้อพิจารณาหรือมีมาตรการต่อไปนี้หรือที่เทียบเท่าที่มีประสิทธิผล ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของกลยุทธ์การควบคุม โดยใช้หลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ เพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้าม โดยพิจารณาตามความเหมาะสมกับชนิดของผลิตภัณฑ์

๘.๑ ความรู้เกี่ยวกับลักษณะสำคัญของเซลล์ จุลินทรีย์ และสารปนเปื้อนที่มาจากภายนอก (เช่น การก่อโรคของเชื้อ ความสามารถในการตรวจพบ การคงอยู่ และความไวต่อการถูกทำให้หมดฤทธิ์) ภายในสิ่งอำนวยความสะดวกเดียวกัน

๘.๒ กรณีที่ลักษณะของการผลิตถูกกำหนดโดยรุ่นผลิตขนาดเล็กจำนวนหลายรุ่นที่ผลิตจากวัตถุหรือสารตั้งต้นที่แตกต่างกัน (เช่น ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเซลล์) ให้นำปัจจัยด้านสุขภาพของผู้บริจาค และ/หรือความเสี่ยงจากการสูญเสียผลผลิตทั้งหมดของผลิตภัณฑ์ และ/หรือปัจจัยเฉพาะผู้ป่วยมาพิจารณาประกอบระหว่างการพัฒนากลยุทธ์การควบคุมการผลิตเพื่อให้การยอมรับการทำงานไปพร้อมกันได้

๘.๓ ต้องป้องกันสิ่งมีชีวิตที่ยังมีชีวิตอยู่ หรือสปอร์ไม่ให้เข้าไปยังพื้นที่ หรือเครื่องมือที่ไม่มีความเกี่ยวข้อง มาตรการในการควบคุมเพื่อกำจัดสิ่งมีชีวิตหรือสปอร์ก่อนทำการผลิตผลิตภัณฑ์รายการอื่นต่อไปต้องคำนึงถึงระบบการควบคุมอากาศ (HVAC) การทำความสะอาด และการขจัดการปนเปื้อนเพื่อการกำจัดเชื้อและสปอร์ต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง

๘.๔ การตรวจติดตามสิ่งแวดล้อมที่จำเพาะเจาะจงต่อจุลินทรีย์ที่ทำการผลิตต้องดำเนินการในพื้นที่ข้างเคียงทั้งในระหว่างการผลิตและหลังจากการทำความสะอาดและการขจัดการปนเปื้อน ต้องใส่ใจกับเครื่องมือที่ใช้บางประเภท (เช่น เครื่องวัดปริมาณอนุภาคในอากาศ) ในพื้นที่ที่จัดการกับจุลินทรีย์ที่มีชีวิตอยู่และ/หรือจุลินทรีย์สร้างสปอร์

๘.๕ ผลิตภัณฑ์ เครื่องมือ และเครื่องมือเสริม (เช่น เครื่องมือที่ใช้ในการสอบเทียบหรือตรวจสอบความถูกต้อง) และสิ่งของที่ใช้แล้วทิ้ง ต้องนำเข้าไปในหรือนำออกจากพื้นที่ในลักษณะป้องกันการ

ปนเปื้อนพื้นที่อื่น ผลิตภัณฑ์อื่น และขั้นตอนอื่นของผลิตภัณฑ์ (เช่น การป้องกันผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการฆ่าเชื้อหรือทำลายพิษแล้วจากผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่ผ่านการทำลายเชื้อ)

๘.๖ การผลิตต่อเนื่องแบบแยกเวลาผลิต (campaign-based manufacturing) ที่ดำเนินการภายหลังจากวิธีการทำสะอาด และการขจัดการปนเปื้อนที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๙ สำหรับกระบวนการในขั้นตอนการทำสูตรตำรับ การเติม และการบรรจุ ความจำเป็นที่ต้องจัดให้มีพื้นที่แยกไว้เป็นการเฉพาะขึ้นอยู่กับข้อพิจารณาที่กล่าวมาข้างต้น ร่วมกับการพิจารณาถึงความจำเป็นเฉพาะของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุนั้น และลักษณะของผลิตภัณฑ์รายการอื่น ซึ่งรวมถึงผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่ชีววัตถุที่ผลิตภายในสถานที่ผลิตเดียวกัน มาตรการควบคุมอื่น ๆ ในขั้นตอนที่กล่าวมาอาจรวมถึงความจำเป็นเฉพาะในเรื่องลำดับขั้นตอนการผลิต ความเร็วในการผสม ระยะเวลา และการควบคุมระดับอุณหภูมิ ขีดจำกัดของการสัมผัสต่อแสง และการกักเก็บ ตลอดจนวิธีการทำความสะอาดกรณีเกิดการหกกระจายของเชื้อที่ผลิต

ข้อ ๑๐ มาตรการและวิธีปฏิบัติที่จำเป็นสำหรับการกักเก็บ (เช่น ความปลอดภัยของผู้ปฏิบัติงานและสิ่งแวดล้อม) ต้องไม่ขัดแย้งกับมาตรการเพื่อความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๑ เครื่องมือจัดการอากาศต้องได้รับการออกแบบ ติดตั้ง และบำรุงรักษา เพื่อลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อนข้ามให้เหลือน้อยที่สุดในระหว่างพื้นที่การผลิตที่แตกต่างกัน และอาจเป็นระบบที่จำเพาะเจาะจงกับพื้นที่การผลิต ให้พิจารณาใช้ระบบอากาศแบบไหลเวียนทางเดียวโดยอาศัยหลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

ข้อ ๑๒ ต้องใช้บริเวณที่มีแรงดันเป็นบวกในขั้นตอนการผลิตผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ แต่อาจยอมรับสภาพแรงดันที่เป็นลบได้ในบริเวณเฉพาะที่มีการสัมผัสกับเชื้อก่อโรคเพื่อกักเก็บเชื้อ กรณีที่ใช้บริเวณที่มีแรงดันเป็นลบหรือตู้นิรภัยสำหรับกระบวนการที่ปลอดเชื้อของวัตถุที่มีความเสี่ยงเป็นพิเศษ (เช่น เชื้อก่อโรค) ต้องล้อมรอบด้วยบริเวณที่มีระดับความสะอาดที่เหมาะสมและมีแรงดันเป็นบวก การลดหลั่นของระดับความดันของพื้นที่ต้องมีการระบุอย่างชัดเจน และมีการตรวจติดตามอย่างต่อเนื่องพร้อมการติดตั้งสัญญาณเตือนที่เหมาะสม

ข้อ ๑๓ เครื่องมือที่นำมาใช้จัดการกับจุลินทรีย์ที่มีชีวิตและเซลล์ รวมทั้งเครื่องมือที่ใช้สุ่มเก็บตัวอย่างต้องออกแบบเพื่อป้องกันการปนเปื้อนจากสิ่งมีชีวิต และเซลล์อื่นในระหว่างกระบวนการผลิต

ข้อ ๑๔ การกักเก็บปฐมภูมิต้องได้รับการออกแบบ และมีการทดสอบเป็นระยะเพื่อให้มั่นใจว่าสามารถป้องกันการหลุดรอดของสารชีวภาพเข้าสู่สิ่งแวดล้อมในพื้นที่ของการทำงาน

ข้อ ๑๕ ต้องใช้ระบบ “การทำความสะอาดด้วยระบบอัตโนมัติ (clean in place)” และ “การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยระบบอัตโนมัติ” (steam in place/sterilization in place) ในทุกที่ที่สามารถทำได้ ลิ้นปิดเปิดของถังหมักต้องเป็นชนิดที่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อด้วยไอน้ำได้อย่างสมบูรณ์

ข้อ ๑๖ ตัวกรองอากาศต้องเป็นชนิดที่ไม่ดูดซับน้ำ และต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้องตามกำหนดอายุการใช้งาน พร้อมกับการตรวจสอบความสมบูรณ์ของชุดกรองในช่วงเวลาที่เหมาะสมตามหลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

ข้อ ๑๗ ต้องออกแบบระบบการระบายของเสียเพื่อให้ของเสียที่จะระบายทิ้งถูกทำให้หมดพิษ (neutralised) หรือทำลายเชื้อทิ้งได้อย่างมีประสิทธิผล เพื่อลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้ามให้เหลือน้อยที่สุด

โดยต้องปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง เพื่อลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนต่อสิ่งแวดล้อมภายนอกตามความเสี่ยงที่สัมพันธ์กับลักษณะอันตรายทางชีวภาพของของเสีย

ข้อ ๑๘ เนื่องจากความแปรปรวนของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุหรือกระบวนการผลิต อาจต้องวัดหรือชั่งน้ำหนักสารเติมแต่ง หรือสารประกอบบางอย่างที่เกี่ยวข้องหรือที่วิกฤตในระหว่างการดำเนินการผลิต ในกรณีนี้อาจจัดเก็บสารเหล่านี้ไว้ภายในพื้นที่การผลิตภายในระยะเวลาหนึ่งตามเกณฑ์ที่กำหนด เช่น เก็บไว้เป็นระยะเวลาที่ใช้ในการผลิตของรุ่นผลิต หรือในช่วงการผลิตต่อเนื่องแบบแยกเวลา วัตถุเหล่านี้ต้องเก็บรักษาอย่างเหมาะสม

สัตว์ทดลอง

ข้อ ๑๙ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ หรือผลิตวัตถุ/สารชีววัตถุใช้สัตว์ทดลองหลากหลายสายพันธุ์ โดยจำแนกสัตว์ทดลองได้ ๒ ประเภท ตามแหล่งที่มา ดังนี้

๑๙.๑ ฝูงสัตว์ที่มีชีวิต เช่น สัตว์ที่ใช้ในการผลิตวัคซีนป้องกันโรคโปลิโอ (ลิง) ซีรั่มที่มีภูมิคุ้มกันต่อพิษงู และบาดทะยัก (ม้า แพะ และแกะ) สารก่อภูมิแพ้ (แมว) วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า (กระต่าย หนู และหนูแฮมสเตอร์) ผลิตภัณฑ์ดัดแปลงพันธุกรรม (แพะ และวัว)

๑๙.๒ เนื้อเยื่อของสัตว์ทดลอง หรือเซลล์ที่ได้จากสัตว์เสียชีวิตหลังจากการชันสูตร หรือจากหน่วยงานบริการเนื้อเยื่อ เช่น หน่วยฆ่าสัตว์ ตัวอย่างในกลุ่มนี้ เช่น เซลล์ต่างสายพันธุ์ที่มาจากเนื้อเยื่อหรือเซลล์ของสัตว์ เซลล์เลี้ยง (feeder cells) ที่ใช้สนับสนุนการเจริญเติบโตของเซลล์สำหรับผลิตภัณฑ์เพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง จากแหล่งของหน่วยฆ่าสัตว์เพื่อให้ได้เอ็นไซม์ เซลล์จากแกะและสุกรที่ใช้ผลิตสารป้องกันการแข็งตัวของเลือดและฮอร์โมน

นอกจากนี้ สัตว์ทดลองยังอาจนำมาใช้ตรวจสอบคุณภาพไม่ว่าจะเป็นการตรวจวิเคราะห์แบบทั่วไป เช่น การตรวจหาสารก่อไข้ หรือการตรวจวิเคราะห์เฉพาะเจาะจงเพื่อหาความแรง เช่น การตรวจความแรงของวัคซีนป้องกันโรคไอกรน (หนูถีบจักร) การตรวจหาสารก่อไข้ (กระต่าย) การตรวจวัคซีนบีซีจีป้องกันโรควัณโรค (หนูตะเภา)

ข้อ ๒๐ นอกจากต้องปฏิบัติตามข้อบังคับของ Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) แล้ว ยังต้องตรวจติดตามสารปนเปื้อนจากภายนอกอื่น เช่น โรคสัตว์ที่ติดต่อมนุษย์ โรคที่มีแหล่งกำเนิดจากสัตว์ ด้วยแผนการตรวจสุขภาพของสัตว์อย่างต่อเนื่องและต้องบันทึกไว้ โดยต้องได้รับคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญเพื่อจัดทำแผนการตรวจสุขภาพสัตว์ดังกล่าว ในกรณีเกิดปัญหาด้านสุขภาพขึ้น ต้องสืบสวนถึงความเหมาะสมของสัตว์ที่เป็นแหล่งตั้งต้น (source animals) หรือความเหมาะสมของการใช้สัตว์ที่มีปัญหาสุขภาพต่อไป เช่น เพื่อทำการผลิต เพื่อเป็นแหล่งวัตถุดิบสำหรับการผลิต เพื่อการควบคุมคุณภาพ และเพื่อการทดสอบความปลอดภัย พร้อมกับให้บันทึกการตัดสินใจเป็นเอกสาร ต้องมีวิธีปฏิบัติงานแบบมองย้อนกลับเพื่อแจ้งข้อมูลในกระบวนการตัดสินใจเกี่ยวกับความเหมาะสมของวัตถุทางยา หรือผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ หรือมีส่วนประกอบของวัตถุทางยานั้น ทั้งนี้ กระบวนการตัดสินใจดังกล่าวรวมถึงการทดสอบซ้ำในตัวอย่างเก็บกันที่ได้จากการเก็บรวบรวมคราวก่อนจากผู้บริจาคคนเดียวกัน เพื่อจัดทำเป็นแหล่งบริจาคล่าสุดที่ไม่ติดเชื้อ ต้องบันทึกระยะเวลาที่ถอนการให้ยารักษาสัตว์ที่เป็นแหล่งตั้งต้น และใช้พิจารณากำจัดสัตว์เหล่านั้นออกจากโปรแกรมตามระยะเวลาที่กำหนด

ข้อ ๒๑ ต้องเอาใจใส่ดูแลเป็นพิเศษเพื่อการป้องกันและเฝ้าระวังการติดเชื้อในสัตว์ที่เป็นแหล่งตั้งต้นหรือสัตว์ทดลองที่บริจาค โดยมีมาตรการที่ครอบคลุม เช่น การจัดหาแหล่ง สิ่งอำนวยความสะดวก การเลี้ยงสัตว์ วิธีการเพื่อความปลอดภัยทางชีวภาพ วิธีการทดสอบ การควบคุมวัตถุรองนอนของสัตว์และอาหารสัตว์ ซึ่งจัดเป็นสิ่งที่สำคัญอย่างมากกับสัตว์ปลอดเชื้อก่อโรคที่ต้องผ่านข้อกำหนดตามหัวข้อของตำรายา ต้องระบุการจัดสถานที่เลี้ยงสัตว์ และการตรวจติดตามสุขภาพสัตว์ทดลองประเภทอื่นด้วย (เช่น ฝูงสัตว์สุขภาพแข็งแรง)

ข้อ ๒๒ ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตจากสัตว์ดัดแปลงพันธุกรรม ต้องเก็บรักษาระบบการตรวจสอบกลับ (traceability) ในการผลิตสัตว์ดัดแปลงพันธุกรรมจากสัตว์ที่เป็นแหล่งตั้งต้น

ข้อ ๒๓ สถานที่เลี้ยงสัตว์ การดูแลและการกักกันสัตว์ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดภายในประเทศ สถานที่พักของสัตว์ที่นำมาใช้ในการผลิตและการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุต้องแยกออกจากพื้นที่ในการผลิตและการควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๒๔ สำหรับสัตว์ทดลองต่างสายพันธุ์ต้องกำหนดเกณฑ์สำคัญ เช่น ข้อมูลอายุ น้ำหนัก และสถานะสุขภาพของสัตว์ ต้องตรวจติดตาม และบันทึกเป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๒๕ ต้องระบุสัตว์ทดลอง สารชีวภาพ และการทดสอบที่ใช้ในการดำเนินการอย่างเหมาะสม เพื่อป้องกันความเสี่ยงในการผสมปะปน และเพื่อควบคุมสิ่งที่เป็นอันตรายทั้งหมดที่ระบุไว้

การดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อ ๒๖ ข้อกำหนดสำหรับวัตถุตั้งต้นชีววัตถุ อาจจำเป็นต้องดำเนินการด้านเอกสารเพิ่มเติมเกี่ยวกับแหล่งที่มา ต้นกำเนิด ห่วงโซ่การกระจาย วิธีการผลิต และการควบคุมที่ใช้ เพื่อรับประกันระดับการควบคุมที่เหมาะสม รวมถึงคุณภาพด้านจุลชีววิทยาของวัตถุดิบ

ข้อ ๒๗ ผลิตภัณฑ์บางชนิดอาจจำเป็นต้องมีการระบุอย่างเฉพาะเจาะจงถึงวัตถุที่เป็นองค์ประกอบของรุ่นผลิต โดยเฉพาะเซลล์ร่างกายมนุษย์ในบริบทของผลิตภัณฑ์เพื่อบำบัดรักษาขั้นสูง ในสถานการณ์ที่มีการใช้เซลล์หรือเนื้อเยื่อของตนเอง และสามารถเข้ากันได้กับเซลล์ของผู้บริจาค ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นในลักษณะนี้ต้องนับเป็นหนึ่งรุ่นผลิต

ข้อ ๒๘ กรณีที่เซลล์หรือเนื้อเยื่อมนุษย์ของผู้บริจาคถูกนำมาใช้ ต้องตรวจสอบกลับอย่างเต็มรูปแบบตั้งแต่วัตถุตั้งต้นและวัตถุดิบที่ใช้ รวมทั้งสารต่าง ๆ ที่สัมผัสกับเซลล์หรือเนื้อเยื่อ ตลอดไปถึงการยืนยันของการได้รับผลิตภัณฑ์ ณ จุดใช้งาน โดยยังคงเก็บรักษาความเป็นส่วนตัวของบุคคล และเก็บรักษาความลับของข้อมูลด้านสุขภาพ ต้องเก็บรักษาบันทึกเพื่อการตรวจสอบกลับไว้เป็นเวลา ๓๐ ปี หลังจากผลิตภัณฑ์หมดอายุลง ต้องดูแลเป็นกรณีพิเศษเพื่อเก็บรักษาข้อมูลการตรวจสอบกลับของผลิตภัณฑ์กรณีมีการใช้อย่างจำเพาะ เช่น เซลล์ที่เข้าคู่กันได้กับเซลล์ของผู้บริจาค (donor matched) ต้องนำข้อกำหนดภายในประเทศมาใช้กับผลิตภัณฑ์ที่เป็นส่วนประกอบของเลือด เมื่อจำเป็นต้องนำสิ่งนี้มาใช้สนับสนุน หรือเป็นวัตถุดิบในกระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์ยา สำหรับผลิตภัณฑ์ยาเพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง ข้อกำหนดการตรวจสอบกลับเกี่ยวกับเซลล์ที่มาจากมนุษย์และเซลล์ที่ได้จากเลือดต้องเป็นไปตามหลักการที่ระบุในกฎหมายภายในประเทศ การจัดการที่จำเป็นสำหรับการเข้าถึงข้อมูลเพื่อการตรวจสอบกลับและระยะเวลาในการเก็บกันตัวอย่าง ต้องรวมอยู่ในสัญญาทางเทคนิคระหว่างแต่ละฝ่ายที่รับผิดชอบ

การดำเนินการผลิต

ข้อ ๒๙ เนื่องจากความแปรปรวนของสารชีววัตถุและผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ ขั้นตอนในการเพิ่มความแน่นอนสม่ำเสมอของกระบวนการจะช่วยลดระดับความแปรปรวนในกระบวนการผลิต และช่วยเพิ่มความสามารถในการผลิตซ้ำในขั้นตอนต่าง ๆ ของวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ได้ เช่น การออกแบบกระบวนการผลิตต้องทำการประเมินซ้ำในระหว่างการทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์

ข้อ ๓๐ เนื่องจากสภาวะของการเพาะเลี้ยง อาหารเลี้ยงเชื้อ และน้ำยาต่าง ๆ ถูกออกแบบให้ใช้เพื่อสนับสนุนการเจริญเติบโตของเซลล์ หรือจุลินทรีย์ในสภาวะปกติทั่วไป จึงต้องให้ความใส่ใจเป็นพิเศษกับกลยุทธ์การควบคุมเพื่อให้มั่นใจว่ามีขั้นตอนที่แน่นอนสม่ำเสมอเพื่อป้องกัน หรือลดโอกาสเกิดเชื้อที่มีอยู่และเมตาบอไลท์และสารพิษที่เกี่ยวข้อง ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูงที่ได้จากเซลล์ซึ่งมักมีรุ่นผลิตขนาดเล็กต้องมีวิธีการปฏิบัติและข้อกำหนดเพื่อการควบคุมความเสี่ยงของการเกิดการปนเปื้อนข้ามระหว่างการเตรียมเซลล์เพาะเลี้ยงที่ได้จากผู้บริจาคที่มีสถานะสุขภาพแตกต่างกัน

วัตถุตั้งต้น

ข้อ ๓๑ ที่มา แหล่งกำเนิด และความเหมาะสมของวัตถุตั้งต้นและวัตถุดิบชีววัตถุ (เช่น สารป้องกันในภาวะเยือกแข็ง เซลล์เลี้ยง น้ำยาที่ใช้ทำปฏิกิริยา อาหารเลี้ยงเชื้อ สารละลายบัฟเฟอร์ ซีรั่ม เอนไซม์ ไซโตไคน์ ปัจจัยสำหรับการเจริญเติบโต) ต้องกำหนดอย่างชัดเจน กรณีการทดสอบจำเป็นต้องใช้ระยะเวลานาน อาจอนุญาตให้นำวัตถุตั้งต้นไปใช้ก่อนทราบผลทดสอบต่าง ๆ ได้ ซึ่งต้องตระหนักและเข้าใจถึงความเสี่ยงจากการใช้วัตถุตั้งต้นที่คุณสมบัติไม่ผ่านข้อกำหนด และผลกระทบที่อาจเกิดกับรุ่นผลิตอื่น โดยให้ประเมินภายใต้หลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ ในกรณีดังกล่าว การปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปจะขึ้นกับเงื่อนไขของผลการทดสอบต่าง ๆ เหล่านั้นที่น่าพอใจ การพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารตั้งต้นทั้งหมดต้องเป็นไปตามข้อกำหนดที่เหมาะสมกับขั้นตอนการผลิต คำแนะนำเพิ่มเติมสำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอยู่ในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ และ ภาคผนวก ๘ การผลิตยาน้ำ ครีม และขี้ผึ้ง และคำแนะนำสำหรับสารชีววัตถุออกฤทธิ์อยู่ในหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๒ ของประกาศฉบับนี้

ข้อ ๓๒ ต้องประเมินความเสี่ยงของการปนเปื้อนต่อวัตถุตั้งต้นในระหว่างการผ่านตามห่วงโซ่อุปทาน โดยให้ความสำคัญเป็นพิเศษกับ TSE สารที่สัมผัสโดยตรงกับเครื่องมือการผลิตหรือผลิตภัณฑ์ เช่น อาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้ทดสอบความถูกต้องของกระบวนการบรรจุ และสารหล่อลื่นซึ่งอาจสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ ต้องนำมาพิจารณาประกอบด้วย

ข้อ ๓๓ หากกำหนดให้ความเสี่ยงจากการนำมาซึ่งการปนเปื้อน ตลอดจนผลกระทบที่มีต่อผลิตภัณฑ์เป็นสิ่งเดียวกันโดยไม่คำนึงถึงขั้นตอนการผลิต ดังนั้น ต้องจัดทำกลยุทธ์การควบคุมเพื่อป้องกันผลิตภัณฑ์ และเพื่อป้องกันการเตรียมสารละลาย บัฟเฟอร์ และสารเติมอื่น ตามหลักการและคำแนะนำในหัวข้อที่เหมาะสมของภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ ในประกาศฉบับนี้ การควบคุมต่าง ๆ ที่จำเป็นสำหรับคุณภาพของวัตถุดิบ และกระบวนการผลิตที่ปลอดเชื้อโดยเฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ผลิตจากเซลล์เพาะเลี้ยงที่ไม่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นสุดท้ายได้ และมีความสามารถจำกัดในการกำจัดเชื้อที่เป็นของเสีย ถือว่ามีความสำคัญมากยิ่งขึ้น กรณีที่ทะเบียนตำรับยาและเอกสารประกอบการอนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิกยอมให้มีชนิดและปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ในขั้นตอนการผลิตสารออกฤทธิ์ได้ กลยุทธ์การควบคุมต้องกล่าวถึงวิธีการที่ทำให้ชนิดและปริมาณของเชื้อที่มีอยู่ยังอยู่ภายในขีดจำกัดที่ระบุไว้

ข้อ ๓๔ หากจำเป็นต้องทำให้สารตั้งต้นปราศจากเชื้อ ให้ใช้วิธีทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อน แต่หากจำเป็น อาจใช้วิธีการอื่นที่เหมาะสมได้เพื่อฆ่าเชื้อของสารชีววัตถุ เช่น การฉายรังสี และการกรอง

ข้อ ๓๕ การลดปริมาณจุลินทรีย์ที่สัมพันธ์กับการจัดหาเนื้อเยื่อและเซลล์ที่มีชีวิต อาจจำเป็นต้องใช้มาตรการอื่น เช่น การใช้ยาปฏิชีวนะในช่วงต้นของกระบวนการผลิต ในบางสถานการณ์ การใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม เช่น เพื่อบำรุงรักษาพลาสมิดในระบบการสกัด และในการหมัก โดยทั่วไปควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาปฏิชีวนะในมนุษย์ เนื่องจากโอกาสเกิดเชื้อดื้อยา อีกทั้ง การใช้ยาปฏิชีวนะไม่ใช่กลไกที่มีประสิทธิผลในการควบคุมการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ แม้ควรจะหลีกเลี่ยงวิธีการนี้ แต่หากจำเป็น ก็อาจนำวิธีนี้มาใช้ได้หากมีความเหมาะสมและมีการควบคุมอย่างระมัดระวัง และต้องกำจัดยาปฏิชีวนะออกจากกระบวนการผลิตในขั้นตอนตามที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับยาหรือเอกสารประกอบการอนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก

ข้อ ๓๖ เนื้อเยื่อและเซลล์ที่มาจากมนุษย์ที่นำมาใช้เป็นวัตถุตั้งต้นสำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ

๓๖.๑ ในบางประเทศมีข้อบังคับเกี่ยวกับการจัดหา การบริจาค และการทดสอบ ดังนั้น แหล่งที่จัดหาต้องได้รับการอนุมัติที่เหมาะสมจากหน่วยงานที่มีอำนาจควบคุมภายในประเทศ ซึ่งต้องทำการตรวจสอบยืนยันการอนุมัตินั้น โดยเป็นส่วนหนึ่งของการบริหารจัดการผู้จัดหาวัตถุตั้งต้น

๓๖.๒ กรณีมีการนำเข้าเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่มาจากมนุษย์ ต้องผ่านเกณฑ์มาตรฐานด้านคุณภาพและความปลอดภัยภายในประเทศ กฎหมายภายในประเทศอาจมีข้อกำหนดว่าด้วยการตรวจสอบกลับและการรายงานอาการหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง

๓๖.๓ อาจมีบางกรณีที่กระบวนการใช้เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่นำมาใช้เป็นวัตถุตั้งต้นสำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุจะดำเนินการที่หน่วยบริการเนื้อเยื่อ เช่น เพื่อทำให้ได้เซลล์ไลน์ หรือธนาคารเซลล์ ก่อนจัดทำเป็นธนาคารเซลล์แม่บท

๓๖.๔ เนื้อเยื่อและเซลล์ต้องได้รับการอนุมัติปล่อยผ่านโดยผู้รับผิดชอบในหน่วยบริการเนื้อเยื่อ ก่อนส่งมอบให้กับผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งต้องมีการควบคุมวัตถุตั้งต้นของผลิตภัณฑ์ยา หน่วยบริการเนื้อเยื่อต้องมีผลการทดสอบเนื้อเยื่อหรือเซลล์ทั้งหมดเพื่อส่งมอบให้กับผู้ผลิตผลิตภัณฑ์เพื่อนำมาใช้เป็นข้อมูลในการตัดสินใจสำหรับการแบ่งแยกสารและการเก็บรักษา กรณีที่การผลิตต้องเริ่มต้นก่อนได้รับผลการทดสอบจากหน่วยบริการเนื้อเยื่อ โดยที่เนื้อเยื่อและเซลล์อาจถูกส่งให้กับผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ภายใต้การควบคุม เพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้ามกับเนื้อเยื่อหรือเซลล์ที่ได้รับการปล่อยผ่านแล้วจากผู้รับผิดชอบของหน่วยบริการเนื้อเยื่อ

๓๖.๕ การขนส่งเนื้อเยื่อและเซลล์ที่มาจากมนุษย์ไปยังสถานที่ผลิตต้องถูกควบคุมภายใต้สัญญาที่เป็นลายลักษณ์อักษรโดยผู้รับผิดชอบของทุกฝ่าย ทั้งนี้ โรงงานผลิตต้องมีหลักฐานเป็นเอกสารแสดงการปฏิบัติตามสภาวะการเก็บรักษาและการขนส่งที่กำหนด

๓๖.๖ ความต่อเนื่องของข้อกำหนดในการตรวจสอบกลับ เริ่มตั้งแต่หน่วยบริการเนื้อเยื่อจนถึงผู้รับแต่ละราย และในทางกลับกันด้วย ซึ่งรวมถึงการเก็บรักษาวัตถุที่มีการสัมผัสกับเซลล์หรือเนื้อเยื่อด้วย

๓๖.๗ ต้องมีข้อตกลงทางเทคนิคระหว่างผู้รับผิดชอบของแต่ละฝ่ายที่เกี่ยวข้อง เช่น ผู้ผลิต หน่วยงานบริการเนื้อเยื่อ ผู้สนับสนุน ผู้ทรงทะเบียนตำรับยา ซึ่งต้องระบุความรับผิดชอบแต่ละฝ่ายอย่างชัดเจน รวมถึงผู้รับผิดชอบในการปล่อยผ่านเนื้อเยื่อหรือเซลล์ด้วย

ข้อ ๓๗ กรณีที่เกี่ยวกับยีนบำบัด มีข้อพิจารณา ดังนี้

๓๗.๑ สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยพาหะไวรัส วัตถุดิบของผลิตภัณฑ์ คือ ส่วนประกอบที่ได้มาจากพาหะไวรัส เช่น พันธุ์เชื้อไวรัสแม่บท หรือพลาสมิดที่ส่งผ่านพันธุกรรมสู่เซลล์บรรจุ และธนาคารเซลล์แม่บทของเซลล์ไลน์บรรจุ

๓๗.๒ สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยพลาสมิด พาหะชนิดไม่ใช่ไวรัส และจุลินทรีย์ดัดแปลงพันธุกรรมที่ไม่ใช่ไวรัสหรือพาหะไวรัส วัตถุดิบของผลิตภัณฑ์ คือ ส่วนประกอบที่นำมาใช้ในการผลิตเซลล์เพื่อการผลิต นั่นคือ พลาสมิด โฮสท์แบคทีเรีย (host bacteria) และธนาคารเซลล์แม่บทของเซลล์จากจุลินทรีย์สายผสม

๓๗.๓ สำหรับเซลล์ดัดแปลงพันธุกรรม วัตถุดิบของผลิตภัณฑ์ คือ ส่วนประกอบที่ได้มาจากเซลล์ดัดแปลงพันธุกรรม นั่นคือ วัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตพาหะ ผลิตภัณฑ์ยาเตรียมจากเซลล์มนุษย์หรือสัตว์

๓๗.๔ หลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามประกาศนี้นำมาใช้กับระบบธนาคารที่ใช้ในการผลิตพาหะหรือพลาสมิดที่ใช้ในการปลูกถ่ายยีน

ข้อ ๓๘ กรณีที่นำเซลล์จากมนุษย์หรือเซลล์จากสัตว์มาใช้ในกระบวนการผลิตในฐานะที่เป็นเซลล์ร่วมเลี้ยง ต้องมีการควบคุมอย่างเหมาะสมในเรื่องการจัดหา การทดสอบ การขนส่ง และการเก็บรักษา ซึ่งรวมถึงการควบคุมเซลล์จากมนุษย์ที่เป็นไปตามข้อกำหนดของประเทศ

รุ่นพันธุ์เชื้อและระบบธนาคารเซลล์ (Seed lot and Cell bank system)

ข้อ ๓๙ เพื่อป้องกันการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติอันไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากการเพาะเชื้อซ้ำ หรือทำการแพร่พันธุ์ไปหลายรุ่น การผลิตสารชีววัตถุออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่ได้จากการเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ การเพาะเลี้ยงเซลล์ หรือการเพิ่มจำนวนในตัวอ่อนและสัตว์ ต้องอยู่บนพื้นฐานของระบบรุ่นพันธุ์เชื้อไวรัสแม่บทและรุ่นพันธุ์ไวรัสที่ใช้งาน และ/หรือธนาคารเซลล์ ระบบดังกล่าวอาจนำไปใช้ไม่ได้กับผลิตภัณฑ์ยาเพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูงทุกประเภท

ข้อ ๔๐ จำนวนรุ่น [(ทวีคูณ สำเนาจำนวนรุ่นที่เพิ่มขึ้น (passage)] ระหว่างรุ่นพันธุ์เชื้อ หรือธนาคารเซลล์ สารที่เป็นตัวยา และผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปต้องเป็นไปตามข้อกำหนดที่ระบุในทะเบียนตำรับยา หรือเอกสารประกอบการอนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก

ข้อ ๔๑ การจัดทำรุ่นพันธุ์เชื้อ และธนาคารเซลล์ รวมทั้งรุ่นพันธุ์เชื้อแม่บทและรุ่นพันธุ์เชื้อที่ใช้งาน ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการจัดการวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ ต้องดำเนินการภายใต้สภาพการณ์ที่แสดงว่ามีความเหมาะสมซึ่งรวมไปถึงสภาวะแวดล้อมที่มีการควบคุมอย่างเหมาะสมเพื่อป้องกันรุ่นพันธุ์เชื้อ ธนาคารเซลล์ และบุคลากรที่ปฏิบัติงาน ระหว่างจัดทำรุ่นพันธุ์เชื้อและธนาคารเซลล์ต้องไม่มีสิ่งมีชีวิตอื่นหรือวัตถุติดเชื้อ [เช่น ไวรัส เซลล์ไลน์ (cell line) หรือสายพันธุ์ของเซลล์ (cell strain)] ที่ดำเนินการอยู่ในสถานที่เดียวกัน หรือด้วยบุคคลคนเดียวกัน สำหรับขั้นตอนก่อนหน้าการทำรุ่นพันธุ์เชื้อแม่บทหรือธนาคารเซลล์ ที่อาจนำหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยามาปรับใช้ ต้องจัดทำเอกสารเพื่อสนับสนุนการตรวจสอบกลับ ซึ่งรวมถึงประเด็นที่เกี่ยวข้องกับส่วนประกอบที่ใช้ในระหว่างการพัฒนาที่อาจส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ (เช่น น้ำยาที่ใช้ที่มีแหล่งกำเนิดจากสิ่งมีชีวิต) จากแหล่งกำเนิดเริ่มต้น และแหล่งพัฒนาพันธุกรรมที่นำมาใช้ สำหรับวัคซีนให้ปฏิบัติตามข้อกำหนดของตำรายา

ข้อ ๔๒ หลังจากจัดทำธนาคารเซลล์แม่บทและธนาคารเซลล์ที่ใช้งาน และรุ่นพันธุ์เชื้อแม่บท และรุ่นพันธุ์เชื้อที่ใช้งานแล้ว ต้องปฏิบัติตามวิธีการในการกักกันและปล่อยผ่าน ซึ่งรวมถึงการตรวจสอบลักษณะ และการทดสอบสิ่งปนเปื้อนอย่างเพียงพอ ความเหมาะสมในการใช้งานอย่างต่อเนื่องต้องแสดงให้เห็นถึงความสม่ำเสมอของลักษณะและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ในแต่ละรุ่นอย่างต่อเนื่อง ต้องบันทึกหลักฐานทางด้านความคงตัว และการคืนสภาพของพันธุ์เชื้อและธนาคารเป็นเอกสาร และให้เก็บรักษาบันทึกไว้ในลักษณะที่สามารถนำมาใช้ในการประเมินแนวโน้มของผลิตภัณฑ์ได้

ข้อ ๔๓ รุ่นพันธุ์เชื้อและธนาคารเซลล์ต้องเก็บรักษา และนำไปใช้ในลักษณะที่ลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อน หรือการเปลี่ยนแปลงให้เหลือน้อยที่สุด (เช่น การเก็บอยู่ในส่วนที่เป็นไอของภาชนะปิดสนิทที่บรรจุไนโตรเจนเหลว) ต้องมีมาตรการควบคุมเพื่อป้องกันการปะปนสำหรับการเก็บพันธุ์เชื้อ และ/หรือเซลล์ต่างชนิดกันในที่เดียวกันหรือในเครื่องมือเดียวกัน และให้คำนึงถึงธรรมชาติการติดเชื้อจากวัตถุต่าง ๆ เพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้าม

ข้อ ๔๔ ผลิตภัณฑ์ยาที่ทำจากเซลล์มักผลิตจากสต๊อกเซลล์ที่มีจำนวนครั้งที่จำกัดในการเพาะถ่ายเชื้อต่อช่วง ซึ่งต่างจากระบบสองชั้นของธนาคารเซลล์แม่บทและธนาคารเซลล์ที่ใช้งาน จำนวนของการผลิตที่ดำเนินการจากสต๊อกของเซลล์ถูกจำกัดด้วยจำนวนของเซลล์ที่ได้ทำการแบ่งหลังจากการเพิ่มจำนวนแล้ว และไม่ครอบคลุมตลอดช่วงวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ การเปลี่ยนแปลงสต๊อกเซลล์ต้องดำเนินการตามโปรโตคอล การตรวจสอบความถูกต้องของการทำงาน

ข้อ ๔๕ ภาชนะบรรจุต้องปิดผนึก ติดฉลากระบุอย่างชัดเจน และเก็บในอุณหภูมิที่เหมาะสม ต้องเก็บบันทึกการรับ-จ่ายไว้ ต้องทำการบันทึกอุณหภูมิที่เก็บรักษาอย่างต่อเนื่อง และหากใช้ไนโตรเจนเหลวในการเก็บต้องเฝ้าติดตามระดับของไนโตรเจนเหลว ให้บันทึกการเบี่ยงเบนไปจากขีดจำกัดที่กำหนดไว้ รวมทั้งการดำเนินการเพื่อแก้ไขและป้องกันปัญหา

ข้อ ๔๖ ต้องจัดแบ่งสต๊อกเซลล์เป็นส่วน ๆ และเก็บรักษาสต๊อกเซลล์ที่จัดแบ่งแล้วไว้ต่างสถานที่กันเพื่อลดความเสี่ยงที่จะเกิดการสูญเสียทั้งหมดในคราวเดียว การควบคุม ณ สถานที่จัดเก็บต้องรับประกันตามหลักเกณฑ์ที่ระบุในหัวข้อก่อนหน้านี้

ข้อ ๔๗ ต้องจัดการสภาวะของการเก็บรักษา และการดูแลสต๊อกเซลล์ตามวิธีการและพารามิเตอร์แบบเดียวกัน ในทันทีที่ภาชนะบรรจุถูกนำออกมาจากระบบการจัดการรุ่นพันธุ์เชื้อ / ธนาคารเซลล์ ต้องไม่นำภาชนะบรรจุเหล่านั้นกลับคืนเข้าในสต๊อกอีก

หลักการในการปฏิบัติงาน

ข้อ ๔๘ การจัดการการเปลี่ยนแปลงต้องทำเป็นระยะ และให้คำนึงถึงผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป ตลอดจนผลกระทบสะสมของการเปลี่ยนแปลงที่มีต่อกระบวนการ

ข้อ ๔๙ พารามิเตอร์กระบวนการวิกฤต หรือพารามิเตอร์นำเข้าอื่นที่มีผลกระทบต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ต้องมีการบ่งชี้ ตรวจสอบความถูกต้อง และจัดทำเป็นเอกสาร และแสดงให้เห็นว่าพารามิเตอร์เหล่านี้ยังคงรักษาไว้ให้อยู่ภายในข้อกำหนด

ข้อ ๕๐ กลยุทธ์การควบคุมการนำสิ่งของและวัตถุดิบเข้าไปในพื้นที่ผลิตต้องดำเนินการตามหลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพเพื่อลดความเสี่ยงการปนเปื้อน สิ่งของและวัตถุดิบที่ทนต่อความร้อน

ที่ถูกขนย้ายเข้าสู่บริเวณสะอาดหรือบริเวณกักเก็บที่สะอาด ในกระบวนการปลอดเชื้อต้องดำเนินการผ่านหม้อนึ่งความดันสูง หรือตู้อบความร้อนชนิดเปิดได้สองทาง สิ่งของและวัตถุที่ไม่ทนต่อความร้อนให้ทำการส่งผ่านทางแอร์ล็อคที่มีประตูเปิด ๒ ด้าน โดยสิ่งของและวัตถุเหล่านี้ต้องผ่านกระบวนการทำลายเชื้อบนพื้นผิวด้านนอกที่มีประสิทธิผล สิ่งของหรือวัตถุดิบที่ต้องทำให้ปราศจากเชื้อก่อนใช้งานต้องทำการห่อหุ้มหลายชั้นให้เหมาะสมกับจำนวนระดับชั้นของการนำเข้าไปยังพื้นที่สะอาด และส่งผ่านทางแอร์ล็อคที่มีการทำลายเชื้อที่อยู่บนพื้นผิวอย่างเหมาะสม

ข้อ ๕๑ ต้องแสดงให้เห็นว่าอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีคุณสมบัติกระตุ้นการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์มีความเหมาะสมในการใช้งานตามวัตถุประสงค์ ถ้าเป็นไปได้ อาหารเลี้ยงเชื้อต้องถูกทำให้ปราศจากเชื้อในพื้นที่ที่มีการปฏิบัติงานโดยตรง ต้องติดตั้งแผ่นกรองที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้วเพื่อทำให้ปราศจากเชื้อสำหรับขั้นตอนประจำในการเติมก๊าซ อาหารเลี้ยงเชื้อ กรดหรือด่าง สารลดการเกิดฟอง เป็นต้น ลงในถังหมักเลี้ยงเชื้อเท่าที่จะทำได้

ข้อ ๕๒ การเติมวัตถุดิบหรือเชื้อลงในถังหมักเลี้ยงเชื้อหรือถังผสมอื่น และการเก็บตัวอย่าง ต้องทำด้วยความระมัดระวัง และอยู่ในสภาวะควบคุมเพื่อป้องกันการปนเปื้อน ต้องเอาใจใส่เพื่อให้มั่นใจว่าถังผสมมีการเชื่อมต่ออย่างถูกต้องเมื่อมีการเติมสาร หรือมีการเก็บตัวอย่าง

ข้อ ๕๓ ในกรณีที่จำเป็น อาจตรวจติดตามกระบวนการผลิตบางขั้นตอนอย่างต่อเนื่อง (เช่น การเลี้ยงเชื้อในถังหมัก) และข้อมูลที่ได้ถูกเก็บเป็นส่วนหนึ่งของบันทึกรุ่นผลิต เมื่อมีการเลี้ยงเซลล์แบบต่อเนื่อง ให้พิจารณาเป็นพิเศษถึงข้อกำหนดด้านการควบคุมคุณภาพในกรณีที่ใช้วิธีการผลิตในลักษณะดังกล่าว

ข้อ ๕๔ การใช้กระบวนการปั่นเหวี่ยงและการผสมของผลิตภัณฑ์ทำให้เกิดละอองได้ จึงจำเป็นต้องจำกัดพื้นที่กิจกรรมเหล่านี้เพื่อลดความเสี่ยงการปนเปื้อนข้าม

ข้อ ๕๕ เมื่อเกิดอุบัติเหตุหกกระจายโดยเฉพาะของสิ่งมีชีวิต ต้องมีการจัดการอย่างรวดเร็วและปลอดภัย ต้องมีมาตรการขจัดการปนเปื้อนที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วสำหรับสิ่งมีชีวิตแต่ละชนิด หากเกี่ยวกับแบคทีเรียชนิดเดียวกันแต่ต่างสายพันธุ์ หรือไวรัสที่มีความคล้ายคลึงกันมาก ให้ใช้กระบวนที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องสำหรับชนิดเดียวเท่านั้น เว้นแต่มีเหตุผลเพียงพอว่าแบคทีเรียหรือไวรัสนั้นอาจทนทานต่อสารที่ใช้ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ข้อ ๕๖ ถ้าพบการปนเปื้อนอย่างชัดเจนจากการหกหล่นหรือฟุ้งกระจายเป็นละออง หรือมีการใช้สิ่งมีชีวิตที่มีอันตราย การดำเนินการผลิตและวัตถุดิบควบคุม รวมถึงเอกสารการผลิต ต้องได้รับการฆ่าเชื้ออย่างเพียงพอ หรือมีการถ่ายโอนข้อมูลออกไปโดยวิธีการอื่น

ข้อ ๕๗ วิธีที่ใช้ในการทำให้ปราศจากเชื้อ การฆ่าเชื้อ การกำจัดไวรัส หรือการทำให้ไวรัสหมดฤทธิ์ต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๕๘ ในกรณีที่มีกระบวนการทำให้ไวรัสหมดฤทธิ์ หรือการกำจัดไวรัสออกในระหว่างการผลิต ต้องดำเนินมาตรการลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อนซ้ำระหว่างผลิตภัณฑ์ที่ผ่านการกำจัดไวรัสแล้วกับผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่ผ่านการกำจัดไวรัส

ข้อ ๕๙ ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้จุลินทรีย์หมดฤทธิ์ด้วยการเติมสารเคมี (เช่น จุลินทรีย์ที่ใช้ในกระบวนการผลิตวัคซีน) ต้องมีกระบวนการที่ทำให้มั่นใจได้ว่าจุลินทรีย์ที่มีชีวิตเหล่านั้นได้ถูกทำให้หมดฤทธิ์แล้ว ในการผสมจุลินทรีย์ที่ทำการเพาะเลี้ยงกับสารที่ทำให้หมดฤทธิ์ ต้องพิจารณาว่าได้ดำเนินการอย่างทั่วถึง โดยเฉพาะ

บริเวณพื้นผิวของถังผสมที่มีการสัมผัสกับจุลินทรีย์ที่มีชีวิตเหล่านั้น และส่วนที่ใช้เชื่อมต่อในการเคลื่อนย้ายไปสู่ถังผสมอื่น

ข้อ ๖๐ มีเครื่องมือหลายชนิดที่ใช้ในกระบวนการโครมาโตกราฟี จึงให้นำหลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพมาใช้ในการพัฒนากลยุทธ์การควบคุมวัตถุที่ใช้ในการแยกสาร อุปกรณ์ห่อหุ้ม และเครื่องมืออื่นที่สัมพันธ์กันเมื่อทำการผลิตผลิตภัณฑ์อย่างต่อเนื่องแบบแยกเวลาผลิต และการผลิตในสถานที่ที่ใช้ผลิตผลิตภัณฑ์หลายชนิด ไม่สนับสนุนให้นำวัตถุที่ใช้ในการแยกสารกลับมาใช้ซ้ำ แม้จะนำไปใช้ในขั้นตอนต่างกัน ต้องกำหนดเกณฑ์การยอมรับ สภาวะการปฏิบัติงาน วิธีการคืนสภาพ อายุการใช้งาน และวิธีการฆ่าเชื้อ หรือการทำให้ปราศจากเชื้อของคอลัมน์

ข้อ ๖๑ เมื่อมีการฉายรังสีในกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยา ให้ศึกษาคำแนะนำเพิ่มเติมในภาคผนวก ๑๑ การใช้รังสีชนิดก่อไอออนในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

ข้อ ๖๒ ต้องมีระบบการประกันการปิดผนึกที่สมบูรณ์ของภาชนะบรรจุหลังจากกระบวนการบรรจุ กรณีที่ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่เป็นตัวแทนของความเสี่ยง ตลอดจนวิธีปฏิบัติงานเมื่อมีการรั่วซึมและหกหล่นเกิดขึ้น กระบวนการบรรจุและหีบห่อจำเป็นต้องมีวิธีปฏิบัติงานเพื่อรักษาผลิตภัณฑ์ให้อยู่ในขีดจำกัดตามที่ระบุ เช่น เวลา และ/หรืออุณหภูมิ

ข้อ ๖๓ ต้องดำเนินกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับภาชนะที่ใช้ในการบรรจุสารชีวภาพที่มีชีวิต เพื่อป้องกันการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์อื่น หรือการหลุดรอดของสิ่งมีชีวิตเข้าสู่บริเวณทำงานหรือสู่สิ่งแวดล้อมภายนอก ความสามารถในการอยู่รอดของสิ่งมีชีวิต และการจัดประเภททางชีวภาพของสิ่งมีชีวิตนั้นต้องนำมาพิจารณาประกอบการประเมินความเสี่ยงที่เกิดขึ้น

ข้อ ๖๔ ต้องระมัดระวังการจัดเตรียม การพิมพ์ การเก็บรักษา และการติดฉลาก รวมถึงข้อความเฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ให้กับผู้ป่วยเฉพาะราย หรือมีการบ่งบอกการใช้วิธีทางพันธุวิศวกรรมแสดงไว้บนฉลากของภาชนะปฐมภูมิและบรรจุภัณฑ์ทุติยภูมิ ผลิตภัณฑ์ที่มีการใช้กับตัวเองต้องมีตัวบ่งชี้ที่เจาะจงกับผู้ป่วยพร้อมข้อความ “ใช้สำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายเท่านั้น” แสดงไว้บนฉลากที่ติดอยู่บนผลิตภัณฑ์โดยตรง

ข้อ ๖๕ ต้องตรวจสอบยืนยันความเข้ากันได้ของฉลากที่ติดบนภาชนะในกรณีที่ต้องนำไปใช้งานในอุณหภูมิต่ำมาก

ข้อ ๖๖ กรณีที่ได้ข้อมูลสุขภาพของผู้บริจาค และ/หรือของสัตว์ภายหลังการจัดซื้อมา ซึ่งมีผลต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ให้นำมาข้อมูลดังกล่าวมาพิจารณาประกอบวิธีปฏิบัติงานสำหรับการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

การควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๖๗ การควบคุมคุณภาพระหว่างกระบวนการผลิตมีความสำคัญในการยืนยันความสม่ำเสมอของคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มากกว่าผลิตภัณฑ์ที่มีวิธีการผลิตแบบดั้งเดิม การทดสอบระหว่างกระบวนการผลิต ต้องดำเนินการในขั้นตอนการผลิตที่เหมาะสมเพื่อควบคุมสภาวะที่มีความสำคัญต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๖๘ ในกรณีที่สามารถยืดเวลาในการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิตอีกระยะหนึ่ง (เป็นวัน สัปดาห์ หรือนานกว่า) แผนการศึกษาความคงสภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องพิจารณาถึงรุ่นผลิตที่ผลิตขึ้นจากวัตถุระหว่างการผลิตที่เก็บด้วยระยะเวลาสูงสุด

ข้อ ๖๙ เซลล์บางประเภท เช่น เซลล์ที่ได้จากบุคคลคนเดียวกันที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ชีววัตถุเพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง อาจมีปริมาณจำกัด ดังนั้น จึงอาจอนุญาตให้พัฒนาวิธีทดสอบที่ดัดแปลง และกลยุทธ์การเก็บกันตัวอย่าง พร้อมจัดทำเป็นเอกสารไว้ได้ หากกำหนดอยู่ในทะเบียนตำรับยาหรือเอกสารประกอบการอนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก

ข้อ ๗๐ ผลิตภัณฑ์เพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูงที่ผลิตจากเซลล์เพาะเลี้ยง ต้องได้รับการตรวจความปราศจากเชื้อของเซลล์เพาะเลี้ยงหรือธนาคารเซลล์ที่ปราศจากยาปฏิชีวนะ เพื่อยืนยันว่าไม่มีการปนเปื้อนของแบคทีเรียและรา และยังสามารถตรวจหาจุลินทรีย์อื่นที่ปนเปื้อนได้ตามความเหมาะสม

ข้อ ๗๑ ผลิตภัณฑ์ที่มีอายุการใช้งานสั้นที่ต้องการใบรับรองก่อนทำการทดสอบด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์ขั้นตอนสุดท้ายทุกรายการจะแล้วเสร็จ (เช่น การทดสอบความปราศจากเชื้อ) ต้องมีกลยุทธ์การควบคุมที่เหมาะสมในพื้นที่ปฏิบัติงาน ซึ่งมาตรการการควบคุมเหล่านี้ต้องจัดทำขึ้นบนความเข้าใจในตัวผลิตภัณฑ์และกระบวนการที่ดำเนินอยู่ โดยคำนึงถึงการควบคุมและคุณสมบัติของวัตถุที่ใช้ในการผลิตด้วย รายละเอียดของคำอธิบายที่ชัดเจนของวิธีในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ ตลอดจนถึงความรับผิดชอบของบุคลากรที่เกี่ยวข้องในการประเมินการผลิต และข้อมูลการวิเคราะห์เป็นสิ่งสำคัญ ต้องทำการประเมินอย่างต่อเนื่องถึงประสิทธิผลของระบบการประกันคุณภาพ รวมไปถึงการเก็บรักษาบันทึกที่ช่วยในการประเมินแนวโน้ม กรณีที่การทดสอบของผลิตภัณฑ์ในขั้นตอนสุดท้ายไม่สามารถดำเนินการได้ เนื่องจากอายุยาสั้นมาก ต้องนำวิธีที่เป็นทางเลือกอื่นมาพิจารณาเพื่อให้สามารถได้ข้อมูลที่มีความเท่าเทียมเพื่อใช้ในการออกเอกสารรับรองคุณภาพของรุ่นผลิต (เช่น วิธีการตรวจหาจุลินทรีย์อย่างรวดเร็ว) วิธีปฏิบัติในการออกใบรับรองและปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้อาจดำเนินการได้เป็น ๒ ขั้นตอน คือ ก่อนและหลังจากที่มีผลการทดสอบการวิเคราะห์กระบวนการโดยครบถ้วนแล้วเสร็จ

๗๑.๑ การประเมินผลของเอกสารการผลิต และผลจากการตรวจติดตามสิ่งแวดล้อมของการผลิตที่ดำเนินการโดยบุคคลที่ได้รับการมอบหมายต้องครอบคลุมสภาวะของการผลิต การเบี่ยงเบนไปจากวิธีปฏิบัติงานปกติทั้งหมด และผลการตรวจวิเคราะห์ เพื่อนำมาทบทวนและใช้ในการออกใบรับรองแบบมีเงื่อนไขโดยผู้รับผิดชอบ

๗๑.๒ การประเมินผลการทดสอบการวิเคราะห์ขั้นตอนสุดท้าย และข้อมูลอื่นก่อนการออกใบรับรองคุณภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ก่อนการกระจายผลิตภัณฑ์โดยผู้รับผิดชอบ

๗๑.๓ ต้องมีเอกสารวิธีการปฏิบัติที่อธิบายมาตรการที่จะดำเนินการเมื่อผลการตรวจคุณภาพตกข้อกำหนด (รวมถึงการประสานงานกับเจ้าหน้าที่ที่ดูแลการทดลองทางคลินิก) ภายหลังจากที่ได้กระจายผลิตภัณฑ์แล้ว กรณีนี้ ต้องมีการสืบสวนอย่างเต็มรูปแบบ และดำเนินการแก้ไขและป้องกันที่เกี่ยวข้องเพื่อป้องกันการเกิดเหตุการณ์ซ้ำ และให้จัดทำเป็นผลการดำเนินการไว้

วิธีปฏิบัติงานต้องอธิบายถึงมาตรการที่จะดำเนินการโดยผู้รับผิดชอบ หากพบว่าผลการทดสอบที่ได้ไม่เป็นที่น่าพอใจหลังจากที่มีการกระจายสินค้าไปแล้ว

บทที่ ๒ หลักเกณฑ์เฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์บางชนิด

๒.๑ ผลิตภัณฑ์ที่มีแหล่งที่มาจากสัตว์

คำแนะนำนี้ใช้กับผลิตภัณฑ์ที่มาจากสัตว์ รวมถึงวัตถุที่มาจากหน่วยงานบริการ เช่น หน่วยฆ่าสัตว์ เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่ห่วงโซ่อุปทานจะยืดเยื้อและซับซ้อน จึงจำเป็นต้องมีการควบคุมตามหลักการของการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ และให้พิจารณาตามหัวข้อในตำรายาที่เหมาะสม รวมทั้งความจำเป็นสำหรับการทดสอบที่เฉพาะเจาะจงในแต่ละขั้นตอนที่กำหนดไว้ ต้องมีการดำเนินการด้านเอกสารที่แสดงให้เห็นถึงการตรวจสอบกลับในระบบของห่วงโซ่อุปทาน และบทบาทที่ชัดเจนของผู้เกี่ยวข้องในห่วงโซ่อุปทาน รวมถึงรายละเอียดที่เพียงพอของแผนการทำงานที่เป็นปัจจุบัน

ข้อ ๑ ต้องมีโปรแกรมการตรวจติดตามโรคสัตว์ที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพของมนุษย์ องค์การต่าง ๆ ต้องคำนึงถึงรายงานจากแหล่งข้อมูลที่เชื่อถือได้เกี่ยวกับความชุกของโรค และมาตรการในการควบคุมเมื่อทำการรวบรวมการประเมินปัจจัยความเสี่ยงและบรรเทาผลกระทบองค์การดังกล่าว เช่น องค์การเพื่อสุขภาพสัตว์โลก (World Organisation of Animal Health) ทั้งนี้ ต้องเสริมด้วยข้อมูลการตรวจติดตามด้านสุขภาพ และโปรแกรมการควบคุมทั้งระดับประเทศและระดับท้องถิ่น ซึ่งในระดับท้องถิ่นจะครอบคลุมข้อมูลถึงแหล่งที่มา (เช่น ฟาร์มเพาะเลี้ยง หรือฟาร์มขุน) ของสัตว์ และมาตรการในการควบคุมระหว่างการขนย้ายไปยังหน่วยฆ่าสัตว์

ข้อ ๒ กรณีหน่วยฆ่าสัตว์ (abattoir) ที่ใช้เป็นแหล่งที่มาของการผลิตเนื้อเยื่อจากสัตว์ ต้องแสดงให้เห็นว่ามีการดำเนินการตามมาตรฐานที่เข้มงวด โดยพิจารณาจากรายงานของหน่วยงานกำกับดูแลภายในประเทศ ซึ่งเป็นหน่วยงานตรวจสอบยืนยันการปฏิบัติงานตามข้อกำหนดของอาหาร ความปลอดภัย คุณภาพ และกฎหมาย ที่เกี่ยวกับสุขภาพของสัตว์และพืช

ข้อ ๓ มาตรการควบคุมวัตถุดิบทางยา ณ หน่วยบริการ เช่น หน่วยฆ่าสัตว์ ต้องมีองค์ประกอบการบริหารจัดการระบบคุณภาพที่เหมาะสม เพื่อรับประกันว่ามีการฝึกอบรมผู้ปฏิบัติงาน การตรวจสอบกลับของวัตถุ การควบคุม และความสม่ำเสมออยู่ในระดับที่พึงพอใจ มาตรการเหล่านี้อาจอ้างอิงจากแหล่งภายนอกที่นอกเหนือจากมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามประกาศนี้ แต่ต้องมีระดับการควบคุมที่มีความเท่าเทียมกัน

ข้อ ๔ ต้องมีมาตรการการควบคุมวัตถุในการป้องกันการแทรกแซงที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของวัตถุ หรืออย่างน้อยมีหลักฐานแสดงถึงกิจกรรมที่ดำเนินไปตลอดการผลิตและห่วงโซ่อุปทาน ซึ่งรวมถึงการเคลื่อนย้ายวัตถุระหว่างพื้นที่ที่เก็บรวบรวมเบื้องต้น การทำให้บริสุทธิ์บางส่วนหรือในขั้นสุดท้าย สถานที่เก็บรักษา แหล่งเก็บรวบรวม และนายหน้าจัดจำหน่าย รายละเอียดการเตรียมการดังกล่าวต้องบันทึกในระบบการตรวจสอบกลับ และต้องบันทึก สืบสวน และดำเนินการ หากเกิดความผิดพลาด

ข้อ ๕ ต้องตรวจสอบผู้ส่งมอบวัตถุดิบเป็นประจำเพื่อตรวจสอบยืนยันการปฏิบัติตามมาตรการควบคุมวัตถุแต่ละขั้นตอนของการผลิต ประเด็นปัญหาต้องสืบสวนในเชิงลึกถึงระดับที่เหมาะสมกับความสำคัญ พร้อมกับการจัดทำเป็นเอกสารอย่างครบถ้วน อีกทั้งต้องมีระบบการปฏิบัติในหน่วยงานเพื่อให้มั่นใจว่ามีการดำเนินการที่มีประสิทธิผลในการแก้ไขและการป้องกันปัญหา

ข้อ ๖ เซลล์ เนื้อเยื่อ และอวัยวะที่มีวัตถุประสงค์นำมาใช้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาได้มาจากเซลล์ต่างสายพันธุ์ ต้องมาจากสัตว์ที่เพาะเลี้ยงในพื้นที่เฉพาะ (อาคารเพาะเลี้ยงที่มีรั้วกั้นเขต) เพื่อวัตถุประสงค์นี้ และต้องไม่นำ

เซลล์ เนื้อเยื่อ และอวัยวะจากสัตว์ป่าหรือสัตว์จากหน่วยฆ่าสัตว์มาใช้ ในทำนองเดียวกัน ห้ามใช้เนื้อเยื่อของสัตว์รุ่นแรก (founder animals) ด้วยเช่นกัน ต้องตรวจติดตามสถานะสุขภาพสัตว์ และจัดทำเป็นเอกสาร

ข้อ ๗ สำหรับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่ได้จากเซลล์ต่างสายพันธุ์ ให้ปฏิบัติตามคำแนะนำอื่นที่เหมาะสมเกี่ยวกับการจัดหาและการทดสอบเซลล์ที่มาจากสัตว์ เช่น เอกสาร EMA Guideline document on xenogeneic cell-based medicinal products

๒.๒ ผลิตภัณฑ์สารก่อภูมิแพ้

สารก่อภูมิแพ้อาจผลิตได้โดยการสกัดจากแหล่งกำเนิดตามธรรมชาติ หรือผลิตโดยเทคโนโลยีดีเอ็นเอสายผสม

ข้อ ๑ ต้องระบุรายละเอียดของสารก่อภูมิแพ้ที่เป็นแหล่งตั้งต้นอย่างเพียงพอ เพื่อให้มั่นใจถึงความสม่ำเสมอของการจัดหาวัตถุดิบที่นำมาใช้ เช่น การระบุชื่อสามัญ ชื่อวิทยาศาสตร์ แหล่งกำเนิด ถิ่นที่อยู่ตามธรรมชาติ ขีดจำกัดการปนเปื้อน วิธีการเก็บรวบรวม สารก่อภูมิแพ้ที่ได้จากสัตว์ต้องมาจากสัตว์ที่มีสุขภาพแข็งแรง ต้องมีระบบการควบคุมความปลอดภัยทางชีวภาพที่เหมาะสมในการเลี้ยงโคโลนี (เช่น ไร และสัตว์) ที่นำมาสกัดสารก่อภูมิแพ้ ซึ่งต้องจัดเก็บสารก่อภูมิแพ้ในสภาวะที่กำหนดขึ้นเพื่อลดการเสื่อมสภาพให้น้อยที่สุด

ข้อ ๒ ต้องระบุรายละเอียด และตรวจสอบความถูกต้องของขั้นตอนในกระบวนการผลิต ซึ่งประกอบด้วยขั้นตอนก่อนดำเนินการผลิต (pre-treatment) การสกัด การกรอง การแยกสารผ่านเยื่อ การทำให้เข้มข้น หรือการทำเยือกแห้ง

ข้อ ๓ ต้องระบุรายละเอียดขั้นตอนการดัดแปลงในการผลิตสารสกัดสารก่อภูมิแพ้ดัดแปลง เช่น สารก่อภูมิแพ้ดัดแปลง สารก่อภูมิแพ้ที่ถูกคอนจูเกต ต้องบ่งชี้และควบคุมผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต

ข้อ ๔ ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสารผสมของสารสกัดของสารก่อภูมิแพ้ ต้องเตรียมจากสารสกัดของสารก่อภูมิแพ้แต่ละชนิดที่มาจากวัตถุแหล่งเดียว สารสกัดของสารก่อภูมิแพ้แต่ละชนิดถือเป็นสารออกฤทธิ์ ๑ รายการ

๒.๓ ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสารภูมิคุ้มกันจากสัตว์ (Animal Immunosera Products)

ข้อ ๑ ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในการควบคุมสารก่อภูมิแพ้ที่มีแหล่งที่มาจากสิ่งมีชีวิต เพื่อรับประกันคุณภาพ ความสม่ำเสมอ และปราศจากสารเจือปนจากภายนอก การเตรียมสารที่ใช้เพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกันสัตว์ที่เป็นแหล่งต้นตอ (เช่น แอนติเจน ตัวพาแฮปเทน สารเสริม สารเพิ่มความคงตัว) และการเก็บรักษาสารเหล่านี้ก่อนนำไปกระตุ้นภูมิคุ้มกันในสัตว์ต้องปฏิบัติตามวิธีปฏิบัติงานที่จัดทำเป็นเอกสาร

ข้อ ๒ ตารางกำหนดการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน การทดสอบเลือด และการเก็บตัวอย่างเลือดต้องสอดคล้องตามที่ได้รับอนุมัติในทะเบียนตำรับยา หรือเอกสารประกอบการขออนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก

ข้อ ๓ สภาวะการผลิตในการเตรียมส่วนประกอบย่อยของแอนติบอดี (เช่น Fab or F(ab')) และการดัดแปลงต้องเป็นไปตามพารามิเตอร์ที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องและอนุมัติ กรณีที่เอนไซม์ที่ใช้มีส่วนประกอบหลายชนิดต้องรับประกันว่าเอนไซม์มีความสม่ำเสมอในส่วนประกอบทุกครั้งที่นำมาใช้

๒.๔ วัคซีน

ข้อ ๑ การผลิตวัคซีนจากไข่ของสัตว์ปีกต้องรับประกันสุขภาพของสัตว์ปีกทั้งฝูง (แม้ว่าสัตว์ปีกนั้นจะระบุว่าเป็นสัตว์ปลอดโรคหรือมีสุขภาพดีก็ตาม)

ข้อ ๒ ต้องตรวจสอบความถูกต้องของการปิดผนึกที่สมบูรณ์ของภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต และตรวจสอบความถูกต้องของระยะเวลาในการจัดเก็บเช่นกัน

ข้อ ๓ ต้องไม่เปิดภาชนะ หรือสุ่มตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่ทำให้หมดฤทธิ์ในบริเวณที่มีสารชีววัตถุที่มีชีวิต

ข้อ ๔ ลำดับขั้นตอนการเติมสารออกฤทธิ์ สารเสริม และสารปรุงแต่งในขั้นตอนการพัฒนาสูตรตำรับของผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต หรือผลิตภัณฑ์สุดท้าย ต้องเป็นไปตามวิธีที่ระบุไว้ในเอกสารการผลิต หรือบันทึกรุ่นผลิต

ข้อ ๕ การใช้สิ่งมีชีวิตที่มีระดับความปลอดภัยทางชีวภาพสูง (เช่น สายพันธุ์ที่ทำวัคซีนที่ก่อให้เกิดโรคระบาด) เพื่อใช้ในการผลิต หรือการทดสอบ ต้องจัดเตรียมสถานที่ในการกักเก็บที่เหมาะสม และต้องได้รับการอนุมัติจากหน่วยงานที่มีอำนาจควบคุมระดับประเทศ และต้องมีเอกสารการอนุมัติเพื่อการตรวจสอบยืนยัน

๒.๕ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากวิธีดีเอ็นเอสายผสม (Recombinant products)

ข้อ ๑ ต้องรักษาสภาวะของกระบวนการทำงานให้เป็นไปตามพารามิเตอร์ที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการในการเจริญเติบโตของเซลล์ การสกัดโปรตีน และขั้นตอนการทำให้บริสุทธิ์ เพื่อรับประกันว่าผลิตภัณฑ์มีความสม่ำเสมอโดยกระบวนการทำงานสามารถลดระดับของสิ่งที่ไม่บริสุทธิ์ที่มีให้เหลืออยู่ในระดับที่ยอมรับได้ภายในกรอบที่กำหนดไว้ ประเภทของเซลล์ที่ใช้ในการผลิตอาจต้องมีมาตรการบางอย่างเพิ่มเติมเพื่อรับประกันว่าไม่มีไวรัสปนเปื้อนอยู่ การผลิตที่มีการเก็บเกี่ยวหลายครั้ง ระยะเวลาการเพาะเลี้ยงที่ต่อเนื่องต้องดำเนินการภายในช่วงที่กำหนดไว้

ข้อ ๒ กระบวนการทำให้บริสุทธิ์การกำจัดโปรตีนของเซลล์เจ้าบ้านที่ไม่ต้องการ กรดนิวคลิอิก คาร์โบไฮเดรต ไวรัส หรือสิ่งเจือปนอื่น ต้องอยู่ภายในขีดจำกัดตามที่กำหนดซึ่งได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง

๒.๖ ผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอล แอนติบอดี (Monoclonal antibody products)

ข้อ ๑ โมโนโคลนอล แอนติบอดีอาจผลิตจากมูรีน ไฮบริโดมา (murine hybridomas) ไฮบริโดมาของมนุษย์ (human hybridoma) หรือผลิตโดยเทคโนโลยีดีเอ็นเอสายผสม ต้องมีมาตรการที่เหมาะสมในการควบคุมเซลล์ตั้งต้นที่แตกต่างกัน (รวมถึงเซลล์เลี้ยง ถ้ามีการใช้) และวัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตไฮบริโดมา หรือเซลล์ไลน์เพื่อรับประกันความปลอดภัยและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ อีกทั้งต้องตรวจสอบยืนยันว่ามาตรการเหล่านี้ยังอยู่ภายในขีดจำกัดที่ได้รับการอนุมัติ ต้องมุ่งเน้นเป็นพิเศษเรื่องการปราศจากการปนเปื้อนจากไวรัส ข้อมูลที่ได้จากผลิตภัณฑ์ที่ผลิตโดยแพลตฟอร์มเทคโนโลยี (platform technology) แบบเดียวกันอาจยอมรับได้ถ้าแสดงให้เห็นถึงความเหมาะสมของการดำเนินการผลิต

ข้อ ๒ ต้องตรวจสอบยืนยันว่าหลักเกณฑ์ที่จะต้องตรวจติดตามหลังเสร็จสิ้นกระบวนการผลิต และสำหรับการยุติกระบวนการผลิตในช่วงต้น อยู่ภายในขีดจำกัดที่ได้รับการอนุมัติ

ข้อ ๓ สภาวะการผลิตในการเตรียมชิ้นส่วนย่อยของแอนติบอดี (เช่น Fab หรือ F(ab')) และการดัดแปลงแก้ไขเพิ่มเติม (เช่น การติดฉลากกัมมันตรังสี การคอนจูเกต การเชื่อมต่อทางเคมี) ต้องเป็นไปตามพารามิเตอร์ที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง

๒.๗ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากสัตว์ดัดแปลงพันธุกรรม (Transgenic animal products)

ความสม่ำเสมอของวัตถุดิบที่ได้จากแหล่งที่มีการดัดแปลงพันธุกรรมมีแนวโน้มที่จะเกิดปัญหามากกว่าแหล่งทางชีวภาพที่ไม่มีการดัดแปลงพันธุกรรม จึงมีความจำเป็นต้องมีข้อกำหนดเพิ่มขึ้นเพื่อแสดงให้เห็นความสม่ำเสมอของผลิตภัณฑ์ในแต่ละรุ่นผลิตในทุกแง่มุม

ข้อ ๑ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุสามารถทำได้ในสัตว์หลากหลายสปีชีส์ โดยสารชีววัตถุอาจถูกผลิตหรือถูกสร้างขึ้นในของเหลวในร่างกายของสัตว์ (เช่น น้ำนม) ก่อนทำการเก็บรวบรวมมาทำให้บริสุทธิ์ต่อไป สัตว์แต่ละตัวที่ใช้ในการผลิตต้องระบุให้เห็นอย่างชัดเจนด้วยเครื่องหมายที่ไม่เหมือนกัน และต้องจัดเตรียมวิธีการสำรอง ในกรณีเกิดการสูญหายของเครื่องหมายเบื้องต้น (primary marker)

ข้อ ๒ การเลี้ยงและดูแลสัตว์ต้องจัดให้เป็นไปในลักษณะที่สัตว์มีการสัมผัสกับเชื้อก่อโรคและเชื้อที่สามารถติดต่อจากสัตว์สู่มนุษย์ได้ให้น้อยที่สุด ต้องจัดให้มีมาตรการที่เหมาะสมในการป้องกันสัตว์จากสิ่งแวดล้อมภายนอก ต้องจัดเตรียมโปรแกรมตรวจติดตามสุขภาพของสัตว์ รวมถึงต้องบันทึกผลการตรวจติดตามเก็บไว้ หากเกิดเหตุการณ์ไม่ปกติ ต้องสืบสวนหาสาเหตุและพิจารณาผลกระทบต่อการใช้สัตว์ในการผลิตอย่างต่อเนื่อง และผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์รุ่นก่อนหน้าที่ทำการผลิต นอกจากนี้ ต้องดูแลให้มั่นใจว่า ไม่มีผลิตภัณฑ์ที่ใช้รักษาสัตว์ปนเปื้อนผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ

ข้อ ๓ ต้องมีบันทึกการลำดับวงศ์ตระกูลสัตว์ตั้งแต่สัตว์รุ่นแรกที่นำมาใช้งานจนถึงสัตว์ที่ใช้ในการผลิต เนื่องจากสายพันธุ์ของเซลล์ดัดแปลงพันธุกรรมจะได้มาจากยีนของสัตว์รุ่นแรกเพียงตัวเดียว จึงต้องป้องกันไม่ให้สารที่มาจากสัตว์ดัดแปลงพันธุกรรมต่างกันมาผสมปะปนกัน

ข้อ ๔ สภาวะการเก็บผลิตภัณฑ์จากสัตว์ต้องสอดคล้องตามสภาวะที่ระบุอยู่ในทะเบียนตำรับยาหรือเอกสารประกอบการขออนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก ตารางการเก็บและสภาวะการนำสัตว์ออกจากการผลิตต้องปฏิบัติตามมาตรฐานวิธีปฏิบัติงานและขีดจำกัดการยอมรับที่ผ่านการอนุมัติ

๒.๘ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากพืชดัดแปลงพันธุกรรม

ความสม่ำเสมอของวัตถุดิบที่ได้จากแหล่งดัดแปลงพันธุกรรม มีแนวโน้มจะเกิดปัญหามากกว่าวัตถุดิบที่ได้จากแหล่งผลิตโดยชีวเทคโนโลยีที่ไม่มีการดัดแปลงพันธุกรรม จึงมีความจำเป็นต้องมีข้อกำหนดเพิ่มขึ้นเพื่อแสดงให้เห็นความสม่ำเสมอของผลิตภัณฑ์ในแต่ละรุ่นผลิตในทุกแง่มุม

ข้อ ๑ ต้องมีมาตรการเพิ่มเติมจากที่ระบุในบทที่ ๑ เพื่อป้องกันการปนเปื้อนของธนาคารพืชดัดแปลงพันธุกรรมแม่บท และธนาคารพืชดัดแปลงพันธุกรรมที่ใช้งานจากวัตถุโดยพืชที่มาจากภายนอก และสารปนเปื้อนที่มาจากภายนอก รวมถึงต้องตรวจติดตามความคงตัวของยีนภายในช่วงจำนวนรุ่น (generation number) ที่กำหนด

ข้อ ๒ พืชที่ใช้ในการผลิตต้องระบุให้เห็นอย่างชัดเจนด้วยเครื่องหมายที่ไม่เหมือนกัน ต้องตรวจสอบยืนยันลักษณะสำคัญของพืชที่ปลูก รวมถึงความสมบูรณ์แข็งแรง ตามช่วงเวลาที่กำหนดตลอดระยะเวลาการเพาะปลูก เพื่อรับประกันความสม่ำเสมอของผลผลิต

ข้อ ๓ ต้องกำหนดให้มีมาตรการป้องกันและรักษาความปลอดภัยของพืชที่ปลูก เพื่อลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อนด้วยจุลินทรีย์ และการปนเปื้อนข้ามด้วยพืชอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องให้น้อยที่สุด นอกจากนี้ ต้องมีมาตรการป้องกันการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์จากสารอื่น เช่น ยาฆ่าแมลง และปุ๋ย ต้องจัดทำโปรแกรมการตรวจติดตาม และต้องบันทึกผลของการตรวจติดตามไว้ หากมีเหตุการณ์ไม่ปกติ ต้องสืบสวนหาสาเหตุ และพิจารณาผลกระทบต่อการใช้พืชรุ่นนั้นในการผลิตผลิตภัณฑ์ต่อไป

ข้อ ๔ ต้องกำหนดเงื่อนไขการนำพืชออกจากการดำเนินการผลิต และขีดจำกัดการยอมรับสำหรับสารที่อาจรบกวนกระบวนการทำให้บริสุทธิ์ (เช่น โปรตีนจากเซลล์เจ้าบ้าน) และต้องตรวจสอบยืนยันว่าผลที่ได้อยู่ภายในขีดจำกัดการยอมรับที่ได้รับการอนุมัติ

ข้อ ๕ ต้องบันทึกสภาวะแวดล้อม (เช่น อุณหภูมิ ฝน) ที่อาจมีผลกระทบต่อลักษณะด้านคุณภาพ และผลผลิตของผลิตภัณฑ์โปรตีนรีคอมบีแนนท์ที่พืชสร้างขึ้นตั้งแต่เริ่มปลูก ตลอดช่วงการเพาะปลูกไปจนถึงการเก็บเกี่ยว และช่วงระยะเวลาการเก็บรักษาสิ่งที่เก็บเกี่ยวมา โดยการตั้งหลักเกณฑ์ให้พิจารณาตามหลักการตามแนวทางของเอกสาร เช่น Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal origin

๒.๙ ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด

ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดแบ่งออกเป็น ๒ ประเภท คือ พาหะและเซลล์ดัดแปลงพันธุกรรม ข้อกำหนดในส่วนนี้ครอบคลุมผลิตภัณฑ์ ๒ ประเภทนี้ สำหรับผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดที่ได้มาจากเซลล์ อาจนำข้อกำหนดบางส่วนในหัวข้อ ๒.๑๐ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่ได้จากเซลล์ร่างกายมนุษย์และเซลล์สัตว์อื่นและผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ มาบังคับใช้

ข้อ ๑ เนื่องจากเซลล์ที่นำมาใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดได้มาจากมนุษย์ (มาจากคนเดียวกันหรือต่างคนกัน) หรือมาจากสัตว์ (ต่างสายพันธุ์) จึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดการปนเปื้อนจากสารที่มาจากภายนอก (adventitious agents) จึงต้องพิจารณาเป็นกรณีพิเศษในการแยกสารที่ได้มาจากเซลล์คนเดียวกันที่ได้รับมาจากผู้บริจาคที่ติดเชื้อ ความคงทนของมาตรการควบคุมและการทดสอบสำหรับวัตถุตั้งต้น สารเพิ่มความคงตัวขณะแช่แข็ง อาหารเลี้ยงเชื้อ เซลล์ และพาหะต้องปฏิบัติตามหลักการในการประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพ และสอดคล้องกับเอกสารทะเบียนตำรับยา หรือเอกสารประกอบการขออนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก เซลล์ไลน์ที่นำมาใช้เป็นพาหะของไวรัส ตลอดจนมาตรการควบคุมและทดสอบเซลล์ไลน์เหล่านี้ ต้องปฏิบัติตามหลักการในการประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพเช่นเดียวกัน และให้ใช้ระบบของรุ่นพันธุ์เชื้อไวรัส และระบบธนาคารเซลล์ หากมีความเกี่ยวข้อง

ข้อ ๒ ปัจจัยต่าง ๆ เช่น ธรรมชาติของสารพันธุกรรม ประเภทของพาหะ (ที่เป็นไวรัสหรือไม่ใช่ไวรัส) และประเภทของเซลล์ที่ใช้ในการผลิต ย่อมมีโอกาสปนเปื้อนด้วยสิ่งเจือปน สารที่มาจากภายนอก และการปนเปื้อนข้ามที่ต้องนำมาพิจารณาประกอบการจัดทำกลยุทธ์ทั้งปวงเพื่อลดความเสี่ยงให้เหลือน้อย และให้นำกลยุทธ์นี้มาใช้ในการออกแบบกระบวนการผลิต สิ่งอำนวยความสะดวก และเครื่องมือที่ใช้ในการผลิตและเก็บรักษา วิธีการทำความสะอาด และการขจัดการปนเปื้อน การบรจุ การติดฉลาก และการจัดจำหน่ายผลิตภัณฑ์

ข้อ ๓ การผลิตและการทดสอบผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดเกิดปัญหาเฉพาะเกี่ยวกับความปลอดภัยและคุณภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป รวมถึงความปลอดภัยของผู้ใช้ผลิตภัณฑ์และเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง จึงให้ทำการควบคุมผลิตภัณฑ์ตามการจำแนกอันตรายของสารชีวภาพประกอบกับให้นำวิธีการประเมินความเสี่ยงมาใช้เพื่อความปลอดภัยของผู้ปฏิบัติงาน สิ่งแวดล้อม และผู้ป่วย ทั้งนี้ ให้ใช้กฎหมายภายในประเทศหรือมาตรการความปลอดภัยระหว่างประเทศ

ข้อ ๔ ต้องนำหลักการประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพมาใช้ในการควบคุมบุคลากร (รวมถึงเจ้าหน้าที่ฝ่ายควบคุมคุณภาพและเจ้าหน้าที่ซ่อมบำรุง) ทิศทางการไหลของวัตถุ รวมถึงการจัดเก็บ และการทดสอบ (เช่น วัตถุดิบ ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่อยู่ระหว่างการผลิตและผลิตภัณฑ์สุดท้าย และตัวอย่างจากการตรวจติดตามสิ่งแวดล้อม) โดยให้ใช้แผนภูมิการไหลแบบทิศทางเดียว ทั้งนี้ ให้พิจารณาถึงกรณีการเคลื่อนย้ายระหว่างบริเวณที่ใช้สิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมต่าง ๆ กับบริเวณที่ใช้สิ่งมีชีวิตที่ไม่ดัดแปลงทางพันธุกรรม

ข้อ ๕ การออกแบบสถานที่ และเครื่องมือที่ใช้ในการปฏิบัติงานต้องคำนึงถึงวิธีในการทำความสะอาดและการขจัดการปนเปื้อนที่จำเป็นต่อการจัดการสิ่งมีชีวิตชนิดต่าง ๆ และหากเป็นไปได้ ต้องเสริมด้วยวิธีที่ตรวจหาสิ่งมีชีวิตเฉพาะเจาะจงที่ถูกเพาะเลี้ยงไว้เพื่อการผลิตในแผนงานการตรวจติดตามสิ่งแวดล้อมเพิ่มเติม

ข้อ ๖ ต้องมีมาตรการป้องกันการมิให้ไวรัสสายพันธุ์ดั้งเดิมเข้าไปอยู่กับพาหะที่ใช้ในการเพิ่มจำนวน เพราะอาจนำไปสู่การเพิ่มจำนวนของพาหะที่มีความรุนแรงด้วยเทคโนโลยีสายผสมเกิดขึ้น

ข้อ ๗ ต้องมีแผนฉุกเฉินสำหรับจัดการกับกรณีเกิดอุบัติเหตุรั่วไหลของสิ่งมีชีวิต โดยแผนนี้ต้องระบุถึงวิธีการและขั้นตอนปฏิบัติการสำหรับการกักเก็บ การป้องกันผู้ปฏิบัติงาน การทำความสะอาด การขจัดการปนเปื้อน และความปลอดภัยที่จะนำกลับไปใช้ใหม่ ทั้งนี้ ให้ประเมินผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์หรือต่อสิ่งอื่นที่อยู่ในบริเวณเกิดเหตุ

ข้อ ๘ พื้นที่สำหรับการผลิตพาหะของไวรัสต้องแยกออกจากพื้นที่อื่นโดยมีมาตรการเฉพาะ โดยบริหารจัดการการแยกพื้นที่ให้เห็นว่ามีประสิทธิผล หากเป็นไปได้ ต้องดำเนินการในระบบปิดในขั้นตอนการเก็บรวบรวมตัวอย่าง และการขนย้ายเพื่อป้องกันการรั่วไหลของสารจากเชื้อไวรัส

ข้อ ๙ ไม่อนุญาตให้ผลิตพาหะที่มาจากไวรัสยีนบำบัดหลายชนิดในพื้นที่เดียวกัน และเวลาเดียวกัน กรณีที่เป็นการผลิตพาหะชนิดที่ไม่ใช่ไวรัสอาจทำได้ในพื้นที่เดียวกัน โดยการควบคุมที่ใช้หลักการในการประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพ ต้องแสดงให้เห็นว่าวิธีการปฏิบัติในการเปลี่ยนการผลิตจากผลิตภัณฑ์ชนิดหนึ่งไปยังผลิตภัณฑ์อีกชนิดหนึ่งแบบแยกตามเวลา มีประสิทธิผล

ข้อ ๑๐ ต้องมีข้อมูลรายละเอียดที่เพียงพอในขั้นตอนของการผลิตพาหะและเซลล์ดัดแปลงพันธุกรรม เพื่อให้มั่นใจว่าสามารถตรวจสอบกลับผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดได้ตั้งแต่ข้อมูลของวัตถุดิบ (พลาสมิด ยีนที่ใช้และลำดับยีนที่ควบคุม ธนาคารเซลล์ สต๊อกของพาหะไวรัส และที่ไม่ใช่ไวรัส) ไปจนถึงผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๑๑ การขนส่งผลิตภัณฑ์ที่มี และ/หรือประกอบด้วยสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม ต้องสอดคล้องตามกฎหมายระเบียบอย่างเหมาะสม

ข้อ ๑๒ การปลูกถ่ายยีนจากภายนอกร่างกาย (ex-vivo gene) ไปยังเซลล์ผู้รับ มีข้อพิจารณา ดังนี้

๑๒.๑ ต้องดำเนินการในสถานที่ที่จัดไว้เป็นการเฉพาะสำหรับการทำกิจกรรมเหล่านี้ ซึ่งต้องมีการจัดการด้านการกักเก็บอย่างเหมาะสม

๑๒.๒ ต้องมีมาตรการ (รวมถึงข้อพิจารณาในข้อ ๑๐ ของบทที่ ๑ ข้อกำหนดทั่วไป) เพื่อลดโอกาสเกิดการปนเปื้อนข้าม และการผสมปะปนของเซลล์ที่ได้รับจากผู้ป่วยรายอื่น ซึ่งรวมถึงการใช้วิธีการทำความสะอาดที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง การใช้พาหะไวรัสหลายชนิดพร้อมกัน ต้องอยู่ภายใต้การควบคุมตามหลักการในการประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพ ไม่อนุญาตให้นำพาหะไวรัสบางชนิด (เช่น เรโทรไวรัส หรือเลนติไวรัส) มาใช้ในกระบวนการผลิตเซลล์ดัดแปลงพันธุกรรม จนกว่าจะสามารถแสดงให้เห็นว่าปราศจากการเพิ่มจำนวนของพาหะปนเปื้อนที่มีความรุนแรง

๑๒.๓ ต้องคงรักษาข้อกำหนดการตรวจสอบกลับ และมีคำจำกัดความที่ชัดเจนของแต่ละรุ่นผลิตตั้งแต่แหล่งที่มาของเซลล์ ไปจนถึงภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ขั้นสุดท้าย

๑๒.๔ ผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้ใช้การถ่ายโอนยีนไปยังผู้รับด้วยวิธีการทางชีววิทยา ต้องทำการทดสอบและบันทึกหลักฐานคุณสมบัติทางเคมี-ฟิสิกส์ของผลิตภัณฑ์ไว้

๒.๑๐ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่ได้จากเซลล์ร่างกายมนุษย์และเซลล์สัตว์อื่นและผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ (Somatic and xenogeneic cell therapy products and tissue engineered products)

ผลิตภัณฑ์ที่มาจากเซลล์ดัดแปลงพันธุกรรมและไม่ถูกจัดอยู่ในประเภทผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด อาจนำหลักเกณฑ์คำแนะนำบางประการตามข้อ ๒.๙ ผลิตภัณฑ์ยีนส์บำบัด มาใช้ได้ ดังนี้

ข้อ ๑ การใช้สารอื่น (เช่น ผลิตภัณฑ์จากเซลล์ โมเลกุลชีวภาพ สารชีวภาพ สารพยุง โครงเมทริกซ์) ต้องมาจากแหล่งที่มาที่ได้รับอนุญาต (เช่น ผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับอนุญาต หรือเครื่องมือแพทย์ที่ได้รับประเมินตามมาตรฐานวิธี เช่น เครื่องมือแพทย์ที่มีเครื่องหมายรับรอง (marked CE) ตามมาตรฐานยุโรป)

ข้อ ๒ กรณีมีเครื่องมือ (แพทย์) ซึ่งรวมถึงเครื่องมือที่ประกอบขึ้นเอง ที่รวมอยู่เป็นส่วนหนึ่งของผลิตภัณฑ์ยา

๒.๑ ต้องมีข้อตกลงเป็นลายลักษณ์อักษรระหว่างผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาและผู้ผลิตเครื่องมือแพทย์ ข้อตกลงดังกล่าวต้องให้ข้อมูลเกี่ยวกับเครื่องมือแพทย์อย่างเพียงพอ เพื่อหลีกเลี่ยงการเปลี่ยนแปลงแก้ไขคุณสมบัติของเครื่องมือดังกล่าวระหว่างการผลิตผลิตภัณฑ์เพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง ซึ่งยังต้องรวมถึงข้อกำหนดเพื่อควบคุมข้อเสนอการเปลี่ยนแปลงสำหรับเครื่องมือแพทย์

๒.๒ ต้องมีข้อตกลงทางเทคนิคที่กำหนดให้มีการแลกเปลี่ยนข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับความเบี่ยงเบนในการผลิตเครื่องมือแพทย์

ข้อ ๓ เนื่องจากเซลล์ร่างกายที่ได้จากมนุษย์ (จากคนเดียวกันหรือต่างคนกัน) หรือได้จากสัตว์ (เซลล์ต่างสายพันธุ์) มีความเสี่ยงที่จะเกิดการปนเปื้อนจากสารที่มาจากภายนอก ดังนั้น ต้องพิจารณาเป็นพิเศษเกี่ยวกับการแยกวัตถุดิบที่มาจากบุคคลเดียวกันที่ได้มาจากผู้บริจาคที่ติดเชื้อ หรือเกี่ยวกับการรวบรวมเซลล์ ต้องสร้างความมั่นใจในความแน่นอนสม่ำเสมอ (Robustness) ของมาตรการควบคุมและการทดสอบที่นำมาใช้กับแหล่งวัตถุดิบเหล่านี้ สัตว์ที่มีการนำเนื้อเยื่อหรือเซลล์มาใช้ต้องเลี้ยงดู และนำมาผ่านกระบวนการตามหลักการที่กำหนดในแนวทางปฏิบัติที่เกี่ยวข้อง

ข้อ ๔ ต้องให้ความใส่ใจกับข้อกำหนดที่จำเพาะเจาะจงในขั้นตอนระหว่างการแช่แข็ง เช่น อัตราการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิระหว่างการนำไปแช่แข็งหรือการละลาย ชนิดของอุปกรณ์เก็บรักษา ตลอดจนสถานที่ตั้ง

และกระบวนการนำออกมาใช้ใหม่ ต้องลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อนข้าม รักษาคุณภาพของผลิตภัณฑ์ และอำนวยความสะดวกในการนำออกมาใช้ใหม่อย่างแม่นยำ ต้องมีวิธีปฏิบัติงานเป็นลายลักษณ์อักษรเกี่ยวกับการจัดการ และจัดเก็บผลิตภัณฑ์อย่างปลอดภัยด้วยตัวบ่งชี้ทางเชรุ่มวิทยาที่เป็นบวก

ข้อ ๕ ต้องทดสอบความปราศจากเชื้อสำหรับเซลล์เพาะเลี้ยงและธนาคารเซลล์ที่ปราศจากยาปฏิชีวนะ เพื่อแสดงว่าปราศจากการปนเปื้อนจากแบคทีเรียและเชื้อรา และให้คำนึงถึงการตรวจพบสิ่งมีชีวิตที่เจริญได้ในอาหารเลี้ยงเชื้อจำเพาะบางชนิดด้วย

ข้อ ๖ หากเกี่ยวข้อง ต้องจัดให้มีแผนการตรวจติดตามความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาร่วมกันกับตัวอย่างอ้างอิง และตัวอย่างเก็บกันในปริมาณที่เพียงพอสำหรับการตรวจสอบเพิ่มเติม

นิยามศัพท์

สารเสริมฤทธิ์ (Adjuvant) หมายความว่า สารเคมีหรือสารชีวภาพที่ช่วยเพิ่มการกระตุ้นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจน

ผลิตภัณฑ์ยาเพื่อการบำบัดรักษาขั้นสูง (Advanced Therapeutic Medicinal Products: ATMP) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาสำหรับมนุษย์ที่อยู่ในกลุ่มต่อไปนี้ คือ ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดจากเซลล์มนุษย์ และผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ

สารก่อภูมิแพ้ดัดแปลง (Allergoids) หมายความว่า สารก่อภูมิแพ้ที่ถูกดัดแปลงทางเคมีเพื่อลดความไวต่อการเกิดปฏิกิริยาของอิมมูโนโกลบูลิน อี

แอนติเจน (Antigen) หมายความว่า สารที่สามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองต่อระบบภูมิคุ้มกันแบบเฉพาะเจาะจง (เช่น สารพิษ โปรตีนแปลกปลอม แบคทีเรีย เซลล์เนื้อเยื่อ)

แอนติบอดี (Antibody) หมายความว่า โปรตีนที่ผลิตโดยเซลล์บี ลิมโฟไซต์ สามารถจับกับแอนติเจนเฉพาะเจาะจง แอนติบอดีอาจแบ่งออกเป็น ๒ ประเภทหลักตามความแตกต่างของกระบวนการผลิต

โมโนโคลนอล แอนติบอดี (Monoclonal antibody: MAb) หมายความว่า กลุ่มประชากรของแอนติบอดีมีคุณสมบัติที่เหมือนกันซึ่งผลิตมาจากเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์หรือโดยเทคโนโลยีพันธุวิศวกรรม โดยมีความจำเพาะในการเชื่อมตำแหน่งที่เฉพาะเจาะจงบนแอนติเจนเพียงตำแหน่งเดียว

โพลีโคลนอล แอนติบอดี (Polyclonal antibody) หมายความว่า แอนติบอดีที่ได้จากเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์หลายชนิด ซึ่งผลิตขึ้นมาในร่างกายของมนุษย์และสัตว์เพื่อตอบสนองต่อตำแหน่งบนแอนติเจนที่มาจากภายนอกร่างกาย

พื้นที่ (Area) หมายความว่า กลุ่มเฉพาะของห้องภายในสิ่งปลูกสร้างเดียวกันที่เกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์หนึ่งหรือหลายชนิด ซึ่งใช้ระบบจัดการอากาศร่วมกัน

เชื้อที่มีอยู่ (Bioburden) หมายความว่า ปริมาณและประเภทของจุลินทรีย์ที่มีอยู่ในวัตถุดิบ อาหารเลี้ยงเชื้อ สารชีววัตถุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป โดยถือว่าเป็นการปนเปื้อนเมื่อมีปริมาณ และ/หรือประเภทของจุลินทรีย์เกินกว่าข้อกำหนด

ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ (Biological medicinal products) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่มีสารสำคัญออกฤทธิ์เป็นสารชีววัตถุ ซึ่งสารชีววัตถุ คือ สารที่ผลิตหรือสกัดจากแหล่งทางชีวภาพ และจำเป็นต้องมีการ

ตรวจสอบลักษณะและคุณภาพโดยใช้การทดสอบทางฟิสิกส์-เคมี-ชีววิทยาร่วมกัน พร้อมกับกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพ

ระดับความปลอดภัยทางชีวภาพ (Biosafety Level: BSL) หมายความว่า สภาวะการกักเก็บที่ใช้จัดการกับสิ่งมีชีวิตที่มีอันตรายระดับแตกต่างกันโดยจัดแบ่งระดับความปลอดภัยทางชีวภาพเริ่มต้นจากระดับ BSL1 (ความเสี่ยงต่ำสุด ไม่ทำให้เกิดโรคในมนุษย์) จนถึงระดับ BSL4 (ความเสี่ยงสูงสุดที่ก่อให้เกิดโรครุนแรง มีโอกาสแพร่กระจาย และไม่มีวิธีป้องกัน หรือวิธีรักษาที่มีประสิทธิผล)

การผลิตต่อเนื่องแบบแยกเวลาผลิต (Campaigned manufacture) หมายความว่า การผลิตผลิตภัณฑ์เดียวกันหลายรุ่นอย่างต่อเนื่องตามระยะเวลาที่กำหนดไว้ในช่วงหนึ่ง โดยปฏิบัติตามมาตรการการควบคุมที่ได้รับการอนุมัติอย่างเข้มงวด ก่อนเปลี่ยนการผลิตไปยังผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น ทั้งนี้ ไม่มีการผลิตผลิตภัณฑ์หลายชนิดในเวลาเดียวกัน แต่อาจใช้เครื่องมือเครื่องจักรชุดเดียวกันในการผลิต

ระบบปิด (Closed system) หมายความว่า การที่ตัวยาสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ไม่มีการสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมของห้องในระหว่างการผลิต

การใช้แบบกักเก็บ (Contained use) หมายความว่า การปฏิบัติงานที่ใช้กับจุลินทรีย์ดัดแปลงพันธุกรรมที่ถูกเพาะเลี้ยง เก็บรักษา นำมาใช้ ขนถ่าย และทำลายหรือกำจัด โดยใช้ระบบป้องกันแบบขวางกั้น (ทางกายภาพ / เคมี / ชีวภาพ) เพื่อจำกัดการสัมผัสของสิ่งมีชีวิตดังกล่าวกับประชากรทั่วไปและสิ่งแวดล้อมภายนอก

การปล่อยแบบเจตนา (Deliberate release) หมายความว่า การปล่อยจุลินทรีย์ดัดแปลงพันธุกรรมสู่สิ่งแวดล้อมโดยเจตนา

ภายนอกร่างกาย (Ex-vivo) หมายความว่า วิธีการปฏิบัติที่กระทำในเซลล์ หรือเนื้อเยื่อภายนอกร่างกายของสิ่งมีชีวิตแล้วถ่ายกลับคืนสู่ร่างกายของสิ่งมีชีวิตนั้นอีกครั้ง

เซลล์เลี้ยง (Feeder cells) หมายความว่า เซลล์ที่ใช้ร่วมในการเพาะเลี้ยงเพื่อบำรุงรักษาเซลล์ต้นกำเนิด (pluripotent stem cells) การเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดจากตัวอ่อนของมนุษย์ปกติจะใช้ชั้นเซลล์เลี้ยงซึ่งประกอบด้วยไฟโบรบลาสท์จากตัวอ่อนของหนู หรือเซลล์ไฟโบรบลาสท์จากตัวอ่อนมนุษย์ที่ผ่านกระบวนการเพื่อป้องกันการแบ่งตัวของเซลล์ต้นกำเนิด

ถังหมัก (Fermenter) หมายความว่า กรณีที่ใช้กับเซลล์ไลน์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม คำว่า “ถังหมัก” หมายถึง เครื่องเพาะชีวมวล

ยีน (Gene) หมายความว่า ลำดับสายดีเอ็นเอที่เป็นรหัสใช้ผลิตโปรตีนจำเพาะหนึ่งหรือหลายชนิด

การปลูกถ่ายยีน (Gene transfer) หมายความว่า กระบวนการปลูกถ่ายยีนในเซลล์ โดยเกี่ยวข้องกับระบบการแสดงออกของยีนไว้กับระบบนำส่งที่เรียกว่าพาหะ ซึ่งได้จากแหล่งไวรัสหรือไม่ใช่ไวรัส หลังจากการปลูกถ่ายยีน เซลล์ดัดแปลงสารพันธุกรรมนั้นจะเรียกว่า *เซลล์ที่ถูกถ่ายโอนยีน* (transduced cells)

สิ่งมีชีวิตดัดแปลงทางพันธุกรรม (Genetically modified organisms: GMO) หมายความว่า สิ่งมีชีวิต (ยกเว้นมนุษย์) ที่มีการดัดแปลงสารพันธุกรรมในลักษณะที่ไม่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติด้วยการผสมพันธุ์และ/หรือการผสมรวมทางธรรมชาติ

แฮบเทน (Hapten) หมายความว่า โมเลกุลที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำที่ไม่สามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ด้วยขนาดของตัวเอง เว้นแต่จะรวมตัวกับโมเลกุลอื่นที่เป็น “ตัวพา”

ไฮบริโดมา (Hybridoma) หมายความว่า เซลล์ไลน์ที่มีการขยายตัวได้ซึ่งคัดหลั่งแอนติบอดี (โมโนโคลนอล) ที่ต้องการ ปกติแล้วเกิดจากการหลอมรวมของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดบี ลิมโฟไซต์กับเซลล์มะเร็งเข้าด้วยกัน

ภายในร่างกาย (in vivo) หมายความว่า วิธีการปฏิบัติที่กระทำในสิ่งมีชีวิต

วิธีการแบบมองย้อนกลับ (Look-back) หมายความว่า วิธีการปฏิบัติที่จัดทำเป็นเอกสารเพื่อตรวจสอบกลับสารชีววัตถุออกฤทธิ์หรือผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ ซึ่งอาจได้รับผลกระทบอันไม่พึงประสงค์จากการใช้หรือการรวมสารที่มาจากสัตว์หรือมนุษย์เข้าไว้ ซึ่งสารนั้นไม่ผ่านการทดสอบการปล่อยผ่าน เนื่องจากมีสารปนเปื้อน หรือเกิดความกังวลในเรื่องแหล่งที่มาของสารจากมนุษย์หรือสัตว์ปรากฏอย่างชัดเจน

ธนาคารเซลล์แม่บท (Master Cell Bank: MCB) หมายความว่า แหล่งรวมของเซลล์ชนิดเดียวซึ่งเตรียมมาจากการนำโคลนของเซลล์ (cell clone) ที่เลือกแล้วมาเพิ่มจำนวนภายใต้สภาวะควบคุม และแบ่งบรรจุลงในภาชนะย่อย ๆ และเก็บรักษาภายใต้สภาวะที่กำหนดไว้ ธนาคารเซลล์แม่บทนี้ถูกนำมาใช้เพื่อสร้างธนาคารเซลล์ที่ใช้งานทั้งหมด **รุ่นพันธุ์เชื้อไวรัสแม่บท (MVS)** - ความหมายเหมือนที่กล่าวข้างต้น แต่เกี่ยวข้องกับเชื้อไวรัส **ธนาคารสารดัดแปลงพันธุกรรมแม่บท** – ความหมายเหมือนที่กล่าวข้างต้น แต่ใช้สำหรับพืชหรือสัตว์ดัดแปลงพันธุกรรม

สิ่งมีชีวิตเดี่ยวไม่ปนเปื้อน (Monosepsis (axenic)) หมายความว่า สิ่งมีชีวิตชนิดเดียวที่ใช้ในการเพาะเลี้ยงซึ่งไม่ถูกปนเปื้อนด้วยสิ่งมีชีวิตชนิดอื่น

สถานที่ผลิตหลายผลิตภัณฑ์ (Multi-product facility) หมายความว่า สถานที่ที่ใช้ในการผลิตไม่ว่าจะเป็นการผลิตแบบทำพร้อมกันหลายผลิตภัณฑ์ หรือผลิตแบบแยกเวลาผลิต สามารถผลิตสารชีววัตถุออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ชีววัตถุได้หลายชนิด โดยเครื่องมือที่ใช้ในการผลิตอาจมีการแยกจำเพาะหรือไม่แยกจำเพาะต่อการผลิตสารออกฤทธิ์หรือผลิตภัณฑ์ก็ได้

พลาสมิด (Plasmid) หมายความว่า พลาสมิดเป็นชิ้นส่วนของดีเอ็นเอ ที่มักพบอยู่ในเซลล์แบคทีเรียมีลักษณะเป็นวงกลมที่แยกจากโครโมโซมของเซลล์ ซึ่งสามารถดัดแปลงได้ด้วยเทคนิคชีววิทยาโมเลกุล ทำให้บริสุทธิ์และแยกออกจากเซลล์แบคทีเรีย และนำไปใช้ในการถ่ายโอนดีเอ็นเอไปยังเซลล์อื่น

กลุ่มเซลล์ปฐมภูมิ (Primary cell lot) หมายความว่า กลุ่มของเซลล์ปฐมภูมิที่ถูกขยายอย่างน้อยที่สุดให้มีจำนวนพอเพียงต่อการนำไปใช้

ผู้รับผิดชอบ (Responsible Person: RP) หมายความว่า บุคคลที่รับผิดชอบรับประกันว่าแต่ละรุ่นผลิตของสารชีววัตถุออกฤทธิ์หรือผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุมีการผลิต และตรวจสอบให้ถูกต้องตามกฎหมาย และตรงตามข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์ และข้อกำหนดตามที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับไว้ “ผู้รับผิดชอบ” เทียบเท่ากับ “ผู้ที่ได้รับการรับรอง” ตามบัญญัติศัพท์ของสหภาพยุโรป

ผู้รับผิดชอบของหน่วยงานบริการโลหิตหรือเนื้อเยื่อ (Responsible person for blood or tissue establishment) หมายความว่า คำนี้เทียบเท่ากับ คำว่า “ผู้รับผิดชอบ”ตามบัญญัติศัพท์ของสหภาพยุโรป

สารพยุง (Scaffold) หมายความว่า สารหรือแมททริกซ์สำหรับช่วยพยุง ช่วยการนำส่ง ซึ่งอาจเสริมโครงสร้าง หรือเอื้อต่อการเคลื่อนที่ ทำหน้าที่ยึดเกาะ หรือขนส่งเซลล์ และ/หรือโมเลกุลที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ

เซลล์ร่างกาย (Somatic cells) หมายความว่า เซลล์ที่ไม่ใช่เซลล์สืบพันธุ์ซึ่งประกอบขึ้นเป็นร่างกายมนุษย์หรือสัตว์ เซลล์เหล่านี้อาจเป็นเซลล์ร่างกายมีชีวิตที่มาจากตนเอง (จากผู้ป่วย) หรือมาจากบุคคลอื่น หรือมาจากเซลล์ต่างสายพันธุ์ (เช่น จากสัตว์) เซลล์ดังกล่าวนี้มีการจัดการ หรือปรับเปลี่ยนผ่านกระบวนการภายนอกร่างกายของสิ่งมีชีวิต และถ่ายกลับคืนสู่ร่างกายอีกครั้ง เพื่อทำให้ได้ผลเพื่อการบำบัดรักษา การวินิจฉัย หรือการป้องกันโรคในมนุษย์

วัตถุดิบปลอดเชื้อ (Specified pathogen free: SPF) หมายความว่า วัตถุดิบจากสัตว์ (เช่น ไก่ตัวอ่อน หรือเซลล์เพาะเลี้ยง) ที่ใช้ในการผลิต หรือการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มาจากฝูงสัตว์ที่ปลอดจากเชื้อโรคจำเพาะ คำว่า ฝูงสัตว์หรือกลุ่มของสัตว์ดังกล่าว หมายถึง สัตว์ที่เลี้ยงในสิ่งแวดล้อมร่วมกันและได้รับการดูแลจากผู้เลี้ยงที่ไม่ได้สัมผัสกับฝูงสัตว์ที่ไม่ปลอดเชื้อโรค

สิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม (Transgenic) หมายความว่า สิ่งมีชีวิตหนึ่งที่มียีนจากสิ่งมีชีวิตอื่นแทรกอยู่ในองค์ประกอบยีนปกติโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อการแสดงออกของยีนที่ใช้ในการสร้างสารชีววัตถุที่ใช้ทางยา

พาหะ (Vector) หมายความว่า ตัวแทนของการนำส่งซึ่งจะส่งข้อมูลพันธุกรรมจากเซลล์หนึ่งหรือสิ่งมีชีวิตหนึ่งไปยังเซลล์หรือสิ่งมีชีวิตอื่น เช่น พลาสมิด ไลโปโซม ไวรัส

พาหะเชื้อไวรัส (Viral vector) หมายความว่า พาหะที่ได้จากไวรัสและที่ถูกดัดแปลงด้วยเทคนิคชีววิทยาโมเลกุลในลักษณะที่เลือกคงไว้ซึ่งยีนไวรัสพ่อแม่เพียงบางส่วน ถ้ายีนที่เกี่ยวข้องกับความสามารถในการจำลองแบบของไวรัสถูกลบไป พาหะที่ได้ก็จะขาดความสามารถในการจำลองตัวเอง

ธนาคารเซลล์ที่ใช้งาน (Working cell bank: WCB) หมายความว่า กลุ่มของจุลินทรีย์หรือเซลล์ที่เป็นเนื้อเดียวกัน ซึ่งถูกแจกจ่ายอย่างสม่ำเสมอลงในภาชนะบรรจุ และถูกเก็บรักษาให้มีความคงตัวเพื่อนำมาใช้ในการผลิต เซลล์เหล่านี้ได้มาจากธนาคารเซลล์แม่บท **รุ่นพันธุ์เชื้อไวรัสที่ใช้งาน** - ความหมายเหมือนกับที่กล่าวข้างต้น แต่เกี่ยวกับเชื้อไวรัส, **ธนาคารสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมที่ใช้งาน** - ความหมายเหมือนกับที่กล่าวข้างต้น แต่ใช้สำหรับพืชหรือสัตว์ดัดแปลงพันธุกรรม

โรคสัตว์ที่ติดต่อสู่มนุษย์ (Zoonosis) หมายความว่า โรคสัตว์ที่ติดต่อถ่ายทอดสู่มนุษย์ได้

ภาคผนวก ๓
การผลิตเภสัชภัณฑ์รังสี

หลักการ

การผลิตเภสัชภัณฑ์รังสีต้องดำเนินการตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ และ ๒ ของประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ ภาคผนวกนี้ระบุรายละเอียดการปฏิบัติบางประการที่เฉพาะเจาะจงกับเภสัชภัณฑ์รังสี

หมายเหตุ (๑) เนื้อหาในภาคผนวกนี้ไม่ครอบคลุมการเตรียมเภสัชภัณฑ์รังสีจากเครื่องกำเนิด และอุปกรณ์ที่มีใบอนุญาตในหน่วยเตรียมเภสัชภัณฑ์รังสี (ทั้งในโรงพยาบาล และหน่วยเตรียมเภสัชภัณฑ์รังสีนอกโรงพยาบาล) เว้นแต่จะมีข้อกำหนดภายในประเทศ

หมายเหตุ (๒) ตามข้อกำหนดด้านการป้องกันอันตรายจากรังสี ปริมาณรังสีทางการแพทย์ที่ได้รับต้องอยู่ในความรับผิดชอบทางคลินิกของแพทย์ผู้ปฏิบัติงาน (practitioner) ในหน่วยเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ทั้งที่มีการใช้ในการวินิจฉัยและรักษา ต้องมีนักฟิสิกส์การแพทย์อยู่ด้วย

หมายเหตุ (๓) เนื้อหาในภาคผนวกนี้ให้รวมถึงเภสัชภัณฑ์รังสีที่ใช้ในการทดลองทางคลินิกด้วย

หมายเหตุ (๔) การขนส่งเภสัชภัณฑ์รังสีให้เป็นไปตามข้อกำหนดของทบวงการพลังงานปรมาณูระหว่างประเทศ และข้อกำหนดทางด้านการป้องกันอันตรายจากรังสี

หมายเหตุ (๕) วิธีการผลิตแบบอื่นนอกจากที่อธิบายในภาคผนวกนี้สามารถยอมรับได้ หากมีการตรวจสอบความถูกต้อง และแสดงถึงระดับการประกันคุณภาพได้อย่างน้อยเทียบเท่าวิธีที่กล่าวในภาคผนวกนี้

บทนำ

ข้อ ๑ การผลิตและการจัดการกับเภสัชภัณฑ์รังสีก่อให้เกิดอันตรายได้ โดยมีระดับความเสี่ยงขึ้นอยู่กับชนิดของรังสีที่แผ่ออกมา พลังงานของรังสีนั้นและค่าครึ่งชีวิตของไอโซโทปกัมมันตรังสีจึงต้องมีความเข้มงวดในการป้องกันการปนเปื้อนข้าม การปนเปื้อนด้วยนิวไคลด์กัมมันตรังสี (Radionuclide) และการจัดการกากกัมมันตรังสี

ข้อ ๒ เภสัชภัณฑ์รังสีบางชนิดมีค่าครึ่งชีวิตสั้น จึงจำเป็นต้องปล่อยผ่านก่อนเสร็จสิ้นการทดสอบเพื่อควบคุมคุณภาพทั้งหมด ในกรณีดังกล่าว ต้องมีรายละเอียดขั้นตอนการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ รวมถึงความรับผิดชอบของผู้ที่เกี่ยวข้อง และจำเป็นต้องประเมินประสิทธิผลของระบบประกันคุณภาพอย่างต่อเนื่อง

ข้อ ๓ หลักเกณฑ์ฉบับนี้ใช้กับกระบวนการผลิตของผู้ผลิตในภาคอุตสาหกรรม สถาบัน หรือศูนย์เวชศาสตร์นิวเคลียร์ หรือศูนย์ Positron Emission Tomography (PET) ที่มีการผลิตและควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ต่อไปนี้

๓.๑ เภสัชภัณฑ์รังสี

๓.๒ เภสัชภัณฑ์รังสีที่สลายตัวให้โพซิตรอน (PET Radiopharmaceuticals)

๓.๓ สารตั้งต้นกัมมันตรังสี (Radioactive Precursors) เพื่อนำไปใช้ในการผลิตเภสัชภัณฑ์รังสี

๓.๔ เครื่องกำเนิดนิวไคลด์กัมมันตรังสี (Radionuclide generator)

ชนิดของการผลิต	ไม่ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ GMP (Non-GMP)*	ให้ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ และส่วนที่ ๒ รวมทั้งภาคผนวกที่เกี่ยวข้อง ในประกาศฉบับนี้			
- เภสัชภัณฑ์รังสี - เภสัชภัณฑ์รังสีที่สลายตัวให้โพซิตรอน - สารตั้งต้นที่มีฤทธิ์กัมมันตรังสี	*การผลิตในเครื่องปฏิกรณ์ปรมาณูหรือเครื่องไซโคลตรอน*	*การสังเคราะห์ทางเคมี*	*ขั้นการทำให้บริสุทธิ์*	*การดำเนินการผลิตการพัฒนาสูตรตำรับและแบ่งตวง*	*การทำให้ปราศจากเชื้อหรือการทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย*
เครื่องกำเนิดนิวไคลด์กัมมันตรังสี	*การผลิตในเครื่องปฏิกรณ์ปรมาณูหรือเครื่องไซโคลตรอน*	*การดำเนินการผลิต*			

** สารตั้งต้นและระบบการขนส่งจากเครื่องไซโคลตรอนไปที่อุปกรณ์สำหรับการสังเคราะห์ อาจถือว่าเป็นขั้นตอนแรกของการผลิตสารออกฤทธิ์*

ข้อ ๔ ผู้ผลิตต้องอธิบายและให้เหตุผลสนับสนุนขั้นตอนการผลิตสารออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ยาสุดท้าย และนำหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ หรือส่วนที่ ๒ มาใช้ในกระบวนการ/ขั้นตอนการผลิตที่เฉพาะเจาะจง

ข้อ ๕ การเตรียมเภสัชภัณฑ์รังสีต้องปฏิบัติตามข้อกำหนดด้านการป้องกันอันตรายจากรังสี

ข้อ ๖ เภสัชภัณฑ์รังสีที่เป็นยาฉีดต้องเป็นไปตามข้อกำหนด เรื่อง ความปราศจากเชื้อสำหรับยาฉีด และสภาวะการทำงานปราศจากเชื้อสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อที่กำหนดไว้ในภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามประกาศฉบับนี้

ข้อ ๗ ข้อกำหนดและวิธีการทดสอบเพื่อควบคุมคุณภาพเภสัชภัณฑ์รังสีที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย มีระบุอยู่ในตำรายาของยุโรป หรือตำรายาอื่นที่เกี่ยวข้อง หรือที่ได้รับการอนุญาตวางจำหน่าย

การทดลองทางคลินิก

ข้อ ๘ เภสัชภัณฑ์รังสีที่เป็นผลิตภัณฑ์ยาวิจัยในการทดลองทางคลินิกต้องผลิตตามข้อกำหนดในภาคผนวก ๑๒ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัย ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามประกาศฉบับนี้ด้วย

การประกันคุณภาพ

ข้อ ๙ การประกันคุณภาพการผลิตเภสัชภัณฑ์รังสีเป็นสิ่งสำคัญมาก เนื่องจากลักษณะเฉพาะของยาประเภทนี้ และปริมาณการผลิตน้อยมาก อีกทั้งในบางกรณี ต้องให้ยาแก่ผู้ป่วยก่อนการทดสอบทั้งหมดเสร็จสมบูรณ์

ข้อ ๑๐ ระบบการประกันคุณภาพที่มีประสิทธิผลมีความสำคัญอย่างยิ่งยวด เนื่องจากต้องป้องกันมิให้ผลิตภัณฑ์เกิดการปนเปื้อนและการปนเปื้อนข้าม และต้องป้องกันสิ่งแวดล้อมและผู้ปฏิบัติงานจากรังสีด้วย

ข้อ ๑๑ ต้องบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจติดตามสภาวะบริเวณผลิต และการดำเนินการผลิตอย่างเข้มงวด และเป็นส่วนหนึ่งในการประเมินกระบวนการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๒ ให้นำหลักการ เรื่อง การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องมาใช้ในการผลิตเภสัชภัณฑ์รังสี และต้องใช้วิธีการประเมินความเสี่ยงมาพิจารณาขอบเขตของการตรวจรับรอง และการตรวจสอบความถูกต้อง โดยต้องปฏิบัติตามทั้งหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา และข้อกำหนดด้านการป้องกันอันตรายจากรังสี

บุคลากร

ข้อ ๑๓ การดำเนินการผลิตทุกขั้นตอนต้องอยู่ในความรับผิดชอบของบุคลากรที่มีความรู้ด้านการป้องกันอันตรายจากรังสี บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับการผลิต การควบคุมการวิเคราะห์ และการปล่อยผ่านเภสัชภัณฑ์รังสีต้องได้รับการอบรมอย่างเหมาะสมเกี่ยวกับการบริหารจัดการคุณภาพที่เฉพาะเจาะจงกับเภสัชภัณฑ์รังสี ผู้ที่ได้รับมอบหมายต้องเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมดในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๔ บุคลากรทุกคนที่ปฏิบัติหน้าที่ในบริเวณที่มีการผลิตผลิตภัณฑ์กัมมันตรังสี รวมทั้งพนักงานทำความสะอาดและพนักงานซ่อมบำรุง ต้องได้รับการฝึกอบรมเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ประเภทนี้

ข้อ ๑๕ หากสถานที่ผลิตต้องใช้ร่วมกับส่วนงานวิจัย บุคลากรด้านงานวิจัยต้องได้รับการอบรมอย่างเพียงพอเกี่ยวกับข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามประกาศฉบับนี้ และฝ่ายประกันคุณภาพต้องทบทวนและอนุมัติกิจกรรมด้านวิจัย เพื่อให้มั่นใจว่ากิจกรรมการวิจัยนั้นไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อการผลิตเภสัชภัณฑ์รังสี

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

ทั่วไป

ข้อ ๑๖ การผลิตผลิตภัณฑ์กัมมันตรังสีต้องทำในบริเวณที่มีการควบคุม ทั้งด้านสิ่งแวดล้อมและกัมมันตภาพรังสี ทุกขั้นตอนการผลิตต้องทำในพื้นที่ปฏิบัติการระบบปิดที่จัดเตรียมไว้เฉพาะสำหรับเภสัชภัณฑ์รังสี

ข้อ ๑๗ ต้องมีมาตรการป้องกันการปนเปื้อนข้ามจากบุคลากร วัตถุ นิวไคลด์กัมมันตรังสี เป็นต้น ต้องใช้เครื่องมือที่เป็นระบบปิด หากจำเป็นต้องใช้เครื่องมือที่เป็นระบบเปิดต้องระมัดระวังเป็นพิเศษ เพื่อลดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนให้น้อยที่สุด การประเมินความเสี่ยงต้องแสดงให้เห็นว่าระดับความสะอาดของสภาวะแวดล้อมของการผลิตเหมาะสมกับชนิดของผลิตภัณฑ์ที่กำลังผลิต

ข้อ ๑๘ การเข้าถึงบริเวณผลิตต้องเปลี่ยนชุด และจำกัดให้เฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น

ข้อ ๑๙ บริเวณทำงานรวมถึงสภาพแวดล้อมต้องมีการตรวจติดตามกัมมันตภาพรังสี อนุภาค และเชื้อจุลินทรีย์ตามที่กำหนดไว้ในการตรวจรับรองสมรรถนะ

ข้อ ๒๐ ต้องมีแผนการบำรุงรักษาป้องกัน การสอบเทียบ และการตรวจรับรอง ซึ่งดำเนินการโดยผู้ที่มีความรู้ เพื่อให้มั่นใจว่าสิ่งอำนายความสะดวกและเครื่องมือทั้งหมดที่ใช้ในการผลิตเภสัชภัณฑ์รังสีมีความเหมาะสมและผ่านการตรวจรับรอง รวมทั้งต้องเก็บรักษาบันทึกและบัญชีรายการ

ข้อ ๒๑ ต้องระวังการปนเปื้อนของกัมมันตภาพรังสีภายในสถานที่ และสิ่งอำนวยความสะดวก (facility) ต้องควบคุมอย่างเหมาะสมเพื่อตรวจวัดการปนเปื้อนกัมมันตภาพรังสี ซึ่งทำได้ด้วยการวัดโดยตรงด้วยเครื่องมือวัดทางรังสี หรือวัดทางอ้อมโดยทำการทดสอบการซับ (swab) ที่กระทำเป็นประจำ

ข้อ ๒๒ พื้นผิวของเครื่องมือที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ต้องไม่ทำปฏิกิริยา ไม่เกาะติด หรือดูดซับจนส่งผลกระทบต่อคุณภาพของเภสัชภัณฑ์รังสี

ข้อ ๒๓ ต้องหลีกเลี่ยงการนำอากาศที่ออกจากบริเวณทำงานกับผลิตภัณฑ์กัมมันตรังสีหมุนเวียนกลับเข้าไปใหม่ เว้นแต่มีเหตุผลสนับสนุน ต้องออกแบบทางระบายอากาศออกเพื่อลดการปนเปื้อนอนุภาค และก๊าซกัมมันตรังสีสู่สภาวะแวดล้อม รวมทั้งต้องมีระบบป้องกันไม่ให้อนุภาคและเชื้อจุลินทรีย์เข้ามาภายในบริเวณที่ควบคุม

ข้อ ๒๔ ต้องควบคุมความดันบรรยากาศบริเวณที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ให้มีค่าต่ำกว่าความดันบรรยากาศโดยรอบ เพื่อกักเก็บอนุภาคกัมมันตรังสี และต้องป้องกันมิให้ผลิตภัณฑ์เกิดการปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อม ซึ่งทำได้โดยการใช้เทคโนโลยีขวางกั้น หรือมีแอร์ล็อคที่มีความดันต่ำกว่าบริเวณข้างเคียง

การผลิตผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๒๕ เภสัชภัณฑ์รังสีปราศจากเชื้อแบ่งออกเป็นชนิดที่ผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ และชนิดที่มีการทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย สถานที่ และสิ่งอำนวยความสะดวกต้องรักษาระดับความสะอาดของสภาวะแวดล้อมให้เหมาะสมกับประเภทของการดำเนินการผลิต พื้นที่ทำงานสำหรับผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อที่ผลิตภัณฑ์หรือภาชนะบรรจุสัมผัสกับสภาวะแวดล้อมต้องถูกต้องตามข้อกำหนดที่ระบุไว้ในภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ

ข้อ ๒๖ การผลิตเภสัชภัณฑ์รังสีต้องใช้แนวทางการประเมินความเสี่ยงมาพิจารณาเรื่องความแตกต่างของความดัน ทิศทางการไหลของอากาศ และคุณภาพของอากาศ

ข้อ ๒๗ ในกรณีที่มีการใช้ระบบอัตโนมัติซึ่งเป็นระบบปิดในขั้นตอนต่าง ๆ เช่น การสังเคราะห์ทางเคมี การทำให้บริสุทธิ์ การทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรอง ให้ดำเนินการในตู้ปฏิบัติการรังสีสูง (Hot-cell) ในสภาวะแวดล้อมระดับ ซี (C) ทั้งนี้ ตู้ปฏิบัติการรังสีสูงต้องมีการกรองอากาศเข้า และเมื่อปิดตู้ต้องมีระดับความสะอาดของอากาศระดับสูงเหมาะสมกับกิจกรรมภายในตู้ กิจกรรมที่เป็นกระบวนการปราศจากเชื้อต้องทำในบริเวณสะอาดระดับ เอ (A)

ข้อ ๒๘ การประกอบเครื่องมือและอุปกรณ์ปราศจากเชื้อเข้าด้วยกันก่อนเริ่มการผลิต ต้องทำโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ เช่น การประกอบท่อ แผ่นกรองปราศจากเชื้อ ขวดยาฉีดปราศจากเชื้อที่ปิดสนิท

การดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อ ๒๙ เอกสารทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการผลิตเภสัชภัณฑ์รังสีต้องมีการจัดเตรียม ทบทวน อนุมัติและแจกจ่ายตามวิธีการปฏิบัติงานที่จัดทำเป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๓๐ ต้องจัดทำข้อกำหนดเป็นเอกสารสำหรับวัตถุตั้งต้น ฉลาก วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่สำคัญ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปของเภสัชภัณฑ์รังสี ต้องมีข้อกำหนดสำหรับสิ่งของสำคัญที่นำมาใช้ในกระบวนการผลิต ได้แก่ อุปกรณ์หรือสิ่งที่ใช้ช่วยในกระบวนการผลิต หน้ากาก ชุดกรองปราศจากเชื้อ เนื่องจากสิ่งเหล่านี้ล้วนส่งผลกระทบสำคัญต่อคุณภาพทั้งสิ้น

ข้อ ๓๑ ต้องกำหนดเกณฑ์การยอมรับเภสัชภัณฑ์รังสี รวมถึงเกณฑ์การยอมรับการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ และข้อกำหนดของอายุผลิตภัณฑ์ เช่น การระบุเอกลักษณ์ทางเคมีของไอโซโทป ความเข้มข้นของกัมมันภาพรังสี ความบริสุทธิ์ และฤทธิ์กัมมันตภาพรังสีเฉพาะเจาะจง (specific activity)

ข้อ ๓๒ อุปกรณ์หลักที่ใช้ต้องมีบันทึกการใช้ การล้าง การทำความสะอาด หรือการทำให้ปราศจากเชื้อ และการบำรุงรักษา บันทึกต้องมีชื่อของผลิตภัณฑ์และหมายเลขรุ่นผลิต ระบุวันเวลาและลายมือชื่อของผู้ที่เกี่ยวข้องในกิจกรรมนั้น

ข้อ ๓๓ ต้องเก็บรักษาบันทึกไว้อย่างน้อย ๓ ปี เว้นแต่จะมีข้อกำหนดภายในประเทศที่ระบุกรอบเวลาอื่นไว้

การดำเนินการผลิต

ข้อ ๓๔ ต้องไม่ดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์กัมมันตรังสีต่างชนิดพร้อมกันภายในบริเวณปฏิบัติงานเดียวกัน เช่น ตู้ปฏิบัติการรังสีสูง หรือชุดลามินาร์แอร์โฟลว์ เพื่อลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้าม หรือการปะปนของผลิตภัณฑ์ให้เหลือน้อย

ข้อ ๓๕ การตรวจสอบความถูกต้องเป็นเรื่องสำคัญมาก รวมถึงการตรวจสอบความถูกต้องของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ ซึ่งต้องดำเนินการตามภาคผนวก ๑๐ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา กระบวนการผลิตใหม่ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย

ข้อ ๓๖ ต้องสามารถบ่งชี้พารามิเตอร์วิกฤตได้ก่อนหรือระหว่างการตรวจสอบความถูกต้อง และต้องกำหนดพิสัยสำหรับการปฏิบัติการที่สามารถทำซ้ำได้อย่างชัดเจน

ข้อ ๓๗ ผลิตภัณฑ์ที่บรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อต้องมีการตรวจสอบความสมบูรณ์ของแผ่นกรองปราศจากเชื้อที่ใช้ โดยต้องพิจารณาถึงการป้องกันทางรังสี และการบำรุงรักษาความปราศจากเชื้อของแผ่นกรอง

ข้อ ๓๘ เนื่องจากเป็นการทำงานกับรังสีจึงยอมให้สามารถติดฉลากภาชนะบรรจุก่อนการผลิตได้ ขวดยาฉีดเปล่าปราศจากเชื้อที่ปิดอยู่อาจติดฉลากที่มีข้อมูลบางส่วนก่อนการบรรจุได้ โดยมีเงื่อนไขว่ากระบวนการดังกล่าวต้องไม่ทำลายความปราศจากเชื้อ หรือต้องป้องกันการได้รับรังสีของเลนส์ตาถ้าต้องตรวจสอบภายหลังจากบรรจุสารกัมมันตรังสีในขวดยาฉีดแล้ว

การควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๓๙ เภสัชภัณฑ์รังสีบางชนิดอาจถูกนำไปใช้ก่อนการทดสอบทางเคมีและจุลชีววิทยาจะแล้วเสร็จสมบูรณ์ โดยการประเมินจากเอกสารรุ่นผลิต

การปล่อยผ่านเภสัชภัณฑ์รังสี อาจทำได้อย่างน้อย ๒ ระยะ คือ ก่อนและหลังการทดสอบวิเคราะห์ที่สมบูรณ์

๓๙.๑ ผู้มีอำนาจหน้าที่ที่เกี่ยวข้องต้องทำการประเมินบันทึกการผลิต ซึ่งต้องครอบคลุมถึงสภาวะของการผลิตและการทดสอบวิเคราะห์ ก่อนขนส่งเภสัชภัณฑ์รังสีภายใต้สภาวะกักกันไปยังแผนกคลินิก

๓๙.๒ การประเมินข้อมูลการวิเคราะห์ขั้นสุดท้ายเพื่อให้มั่นใจว่าการเบี่ยงเบนทั้งปวงไปจากขั้นตอนการปฏิบัติตามปกติมีการบันทึกเป็นหลักฐาน มีเหตุผลประกอบ และปล่อยผ่านอย่างเหมาะสมก่อนให้การรับรองเป็นเอกสารโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย ในกรณีที่ยังไม่มีผลการทดสอบบางอย่างก่อนการใช้ผลิตภัณฑ์ ผู้ที่ได้รับมอบหมายต้องให้การรับรองผลิตภัณฑ์แบบมีเงื่อนไขก่อนนำไปใช้ และในที่สุดต้องรับรองผลิตภัณฑ์นั้นภายหลังจากได้รับผลการทดสอบทั้งหมด

ข้อ ๔๐ เภสัชภัณฑ์รังสีส่วนมากถูกนำไปใช้อย่างรวดเร็วหลังการผลิต เนื่องจากมีอายุสั้น จึงต้องระบุระยะเวลาที่สามารถนำผลิตภัณฑ์ไปใช้ได้อย่างชัดเจน

ข้อ ๔๑ ต้องทำการทดสอบเภสัชภัณฑ์รังสีที่มีนิวไคลด์กัมมันตรังสีที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว เพื่อแสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์นั้นผ่านเกณฑ์การยอมรับก่อนที่จะปล่อยผ่านหรือรับรองจากผู้ที่ได้รับมอบหมาย

ข้อ ๔๒ สามารถจัดเก็บตัวอย่างเพื่อรอให้สารกัมมันตรังสีสลายตัวจนอยู่ในระดับที่ยอมรับได้ก่อนนำไปทดสอบ แต่ต้องทำการทดสอบทุกอย่าง รวมทั้งการทดสอบความปราศจากเชื้ออย่างเร็วที่สุดที่สามารถทำได้

ข้อ ๔๓ ต้องจัดทำวิธีการปฏิบัติงานเป็นลายลักษณ์อักษรเกี่ยวกับการประเมินการผลิต และข้อมูลการวิเคราะห์ซึ่งต้องพิจารณาก่อนทำการขนส่ง

ข้อ ๔๔ ต้องทิ้งผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านเกณฑ์การยอมรับ ถ้านำวัตถุมาทำการผลิตซ้ำ ต้องปฏิบัติตามวิธีปฏิบัติงานที่จัดทำไว้ก่อน และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องผ่านเกณฑ์การยอมรับก่อนปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ ส่วนผลิตภัณฑ์ที่ถูกส่งคืนมาต้องไม่นำกลับไปผลิตซ้ำ และต้องจัดเก็บในรูปกากกัมมันตรังสี

ข้อ ๔๕ วิธีการปฏิบัติงานต้องอธิบายถึงมาตรการที่ผู้ที่ได้รับมอบหมายต้องดำเนินการ หากภายหลังส่งมอบผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่สิ้นอายุแล้วพบว่าผลการทดสอบไม่ผ่าน เหตุการณ์เช่นนี้ต้องสืบสอนหาความจริง รวมถึงการดำเนินการแก้ไข และป้องกันเพื่อมิให้เกิดเหตุการณ์อีกในอนาคต และต้องมีการบันทึกไว้

ข้อ ๔๖ ต้องให้ข้อมูลแก่ผู้ปฏิบัติงานทางคลินิก และเพื่อช่วยอำนวยความสะดวกในเรื่องข้อมูล ให้นำระบบการตรวจสอบกลับเภสัชภัณฑ์รังสีมาใช้

ข้อ ๔๗ ต้องมีระบบตรวจสอบยืนยันคุณภาพของวัตถุตั้งต้น การรับรองผู้จัดจำหน่ายต้องรวมถึงการประเมินที่รับประกันว่าวัตถุตั้งต้นที่จัดหามีคุณภาพผ่านตามเกณฑ์ข้อกำหนดอย่างสม่ำเสมอ ให้จัดซื้อวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ และอุปกรณ์สำคัญในกระบวนการผลิตจากผู้จัดจำหน่ายที่ได้รับการรับรองแล้ว

ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน

ข้อ ๔๘ ต้องจัดเก็บตัวอย่างเภสัชภัณฑ์รังสีของแต่ละรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์รอบรรจุให้เพียงพอไว้อย่างน้อย ๖ เดือน หลังจากผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปสิ้นอายุ เว้นแต่จะมีเหตุผลด้านการบริหารจัดการความเสี่ยงที่เหมาะสม

ข้อ ๔๙ ต้องเก็บกันตัวอย่างวัตถุตั้งต้นที่ไม่ใช่ตัวทำละลาย ก๊าซ และน้ำที่ใช้ในกระบวนการผลิตอย่างน้อย ๒ ปี หลังจากปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ถ้าความคงสภาพของสารตั้งต้นตามที่ระบุในข้อกำหนดมีระยะเวลาสั้นกว่าการจัดเก็บอาจสั้นกว่าสองปี

ข้อ ๕๐ อาจกำหนดเงื่อนไขอื่น ๆ โดยความตกลงกับเจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เกี่ยวกับการสุ่มและเก็บตัวอย่างวัตถุตั้งต้น และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ผลิตขึ้นเพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย หรือทำการผลิตในปริมาณน้อย หรืออาจเกิดปัญหาในการจัดเก็บ

การกระจายยา

ข้อ ๕๑ สามารถส่งมอบเภสัชภัณฑ์รังสีภายใต้สภาวะควบคุมก่อนการทดสอบทั้งหมดเสร็จสมบูรณ์ได้ บนเงื่อนไขว่าสถาบันที่รับผลิตภัณฑ์จะไม่ใช้ผลิตภัณฑ์ จนกว่าจะได้รับผลการทดสอบและประเมินโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายแล้ว

นิยามศัพท์

การจัดเตรียม (Preparation) หมายความว่า การจัดการ และการติดฉลากรังสีบนอุปกรณ์ด้วยนิวไคลด์กัมมันตรังสีที่ถูกชะออกจากเครื่องกำเนิด หรือสารตั้งต้นกัมมันตรังสีในโรงพยาบาล อุปกรณ์ เครื่องกำเนิด และวัตถุตั้งต้นต้องได้รับการอนุญาตวางจำหน่ายในตลาด หรือมีใบอนุญาต

การผลิต (Manufacturing) หมายความว่า การผลิต การควบคุมคุณภาพ การปล่อยผ่าน และการขนส่งเภสัชภัณฑ์รังสีจากสารออกฤทธิ์และวัตถุตั้งต้น

ตู้ปฏิบัติงานรังสีสูง (Hot-cells) หมายความว่า พื้นที่ปฏิบัติงานที่มีกำบังรังสีสำหรับผลิต และดูแลสารกัมมันตรังสี ตู้ปฏิบัติงานรังสีสูงไม่จำเป็นต้องออกแบบให้เหมือนกับพื้นที่ปฏิบัติงานที่แยกต่างหาก (isolator)

ผู้ที่ได้รับมอบหมาย (Authorised person) หมายความว่า บุคคลผู้มีความรู้พื้นฐานทางวิทยาศาสตร์และเทคนิค และมีประสบการณ์ที่ได้รับมอบหมายจากองค์กร

ภาคผนวก ๔
การผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ที่ไม่ใช่ยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน

การผลิตสารผสมล่วงหน้าสำหรับอาหารสัตว์ผสมยา

ข้อ ๑ การผลิตสารผสมล่วงหน้าสำหรับอาหารสัตว์ผสมยา ต้องใช้ส่วนต่าง ๆ ของพืชในปริมาณมาก ซึ่งดึงดูดแมลงและสัตว์ฟันแทะ การออกแบบสถานที่ผลิต รวมถึงการติดตั้งเครื่องมือและการปฏิบัติงานจึงต้องเป็นไปในลักษณะที่สามารถลดความเสี่ยงดังกล่าว อีกทั้งต้องมีโปรแกรมควบคุมแมลงและสัตว์ที่ปฏิบัติได้อย่างสม่ำเสมอ

ข้อ ๒ ขั้นตอนการผลิตสารผสมล่วงหน้าทำให้เกิดฝุ่นผงในปริมาณมาก จึงต้องตระหนักถึงความสำคัญในการป้องกันการปนเปื้อนข้าม และการเอื้ออำนวยต่อการทำความสะอาด ตัวอย่างเช่น พิจารณาติดตั้งระบบการลำเลียงที่ปิดสนิท หรือระบบกำจัดฝุ่นผงตามความเหมาะสม อย่างไรก็ตาม ถึงแม้จะมีการติดตั้งระบบดังกล่าว แต่การทำความสะอาดบริเวณผลิตอย่างสม่ำเสมอยังคงเป็นเรื่องจำเป็นที่ต้องปฏิบัติ

ข้อ ๓ กระบวนการผลิตที่อาจส่งผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญต่อความคงสภาพของตัวยาสำคัญ ตัวอย่างเช่น การใช้ไอน้ำในการผลิตเพลเล็ต ต้องดำเนินการในลักษณะที่มีความสม่ำเสมอ และเหมือนกันทุกครั้ง ในแต่ละรุ่นที่ผลิต

ข้อ ๔ การผลิตสารผสมล่วงหน้าภายในพื้นที่เฉพาะ ซึ่งไม่ได้ออกแบบให้เป็นส่วนหนึ่งของโรงงานผลิตหลัก ต้องให้ความระมัดระวังเป็นพิเศษ หรือต้องจัดให้มีบัฟเฟอร์โซนล้อมรอบพื้นที่ดังกล่าว เพื่อลดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนไปยังบริเวณผลิตอื่น

การผลิตสารกำจัดปรสิตภายนอกตัวสัตว์

ข้อ ๕ สารกำจัดปรสิตภายนอกตัวสัตว์ที่จัดเป็นผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ที่ต้องขึ้นทะเบียนตำรับยา สามารถทำการผลิตแตกต่างไปจากข้อกำหนดที่ระบุไว้ในหมวด ๓ อาคารสถานที่และเครื่องมือ ข้อ ๖ ได้ กล่าวคือ สามารถผลิตและบรรจุตามหลักการของการแยกเวลาผลิต ภายในบริเวณที่ใช้ผลิตสารฆ่าสัตว์รังควาน (pesticides) แต่ต้องไม่ทำการผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ประเภทอื่นในบริเวณเดียวกัน

ข้อ ๖ ต้องนำวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาดที่ได้ตรวจสอบความถูกต้องแล้ว มาใช้เพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้าม และต้องมีขั้นตอนการดำเนินการที่สร้างความมั่นใจในการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ยาสัตว์อย่างปลอดภัยตามที่ระบุไว้ในเอกสารฉบับนี้

การผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ผสมเพนนิซิลลิน

ข้อ ๗ การใช้เพนนิซิลลินในผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ไม่พบว่ามีความเสี่ยงของการเกิดภาวะภูมิไวเกินในสัตว์เช่นเดียวกับที่เกิดในมนุษย์ ถึงแม้ว่ามีข้อมูลเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะภูมิไวเกินในม้าและในสุนัข แต่พบว่าเกิดจากสารชนิดอื่นซึ่งเป็นพิษต่อสัตว์ดังกล่าว ตัวอย่างเช่น ยาปฏิชีวนะกลุ่มไอโอโนฟอร์ในม้า ถึงแม้จะมีข้อกำหนดว่าการผลิตยาบางชนิดต้องดำเนินการในพื้นที่แยกเฉพาะ ข้อกำหนดดังกล่าวอาจละเว้นได้ ในกรณีที่มีการแยกพื้นที่สำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์เท่านั้น อย่างไรก็ตาม มาตรการทั้งหมดที่จำเป็นสำหรับการป้องกันการปนเปื้อนข้าม

และการรักษาความปลอดภัยของผู้ปฏิบัติงาน ยังคงต้องปฏิบัติต่อไปตามที่ได้ระบุไว้ในเอกสารฉบับนี้ นั่นคือ การผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมเพนนิซิลลิน ต้องดำเนินการผลิตตามหลักการของการแยกเวลาผลิต และภายหลังการผลิตต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำความสะอาด และการกำจัดสิ่งปนเปื้อนที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

การเก็บกันตัวอย่าง

ข้อ ๘ การเก็บกันตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาสัตว์บางชนิดที่บรรจุลงภาชนะบรรจุสุดท้าย หรือผสมในสารผสมล่วงหน้ามีปริมาตรมาก อาจไม่สะดวกที่ผู้ผลิตต้องเลือกเก็บไว้ทั้งภาชนะบรรจุ จึงอาจจัดเก็บตัวอย่างเพียงบางส่วนไว้ แต่ต้องมั่นใจว่ามีจำนวนตัวอย่างเพียงพอ และเก็บรักษาไว้อย่างเหมาะสม

ข้อ ๙ ภาชนะบรรจุที่ใช้ในการเก็บรักษาตัวอย่างต้องทำจากวัสดุชนิดเดียวกันกับที่ใช้กับบรรจุผลิตภัณฑ์ที่วางจำหน่าย

ผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๑๐ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ที่ต้องทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย อาจดำเนินการได้ในบริเวณสะอาดที่มีระดับต่ำกว่าระดับที่ระบุไว้ในภาคผนวก ๑ “การผลิตยาปราศจากเชื้อ” แต่ต้องเป็นบริเวณสะอาดที่มีระดับไม่ต่ำกว่าระดับ ดี (D) ทั้งนี้ ต้องได้รับการอนุมัติจากพนักงานเจ้าหน้าที่ผู้อนุญาตก่อน

ภาคผนวก ๕
การผลิตผลิตภัณฑ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันสำหรับสัตว์

หลักการ

การผลิตผลิตภัณฑ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันสำหรับสัตว์มีลักษณะพิเศษที่ต้องนำมาพิจารณา เมื่อนำระบบประกันคุณภาพมาใช้ปฏิบัติและประเมิน

เนื่องจากมีสายพันธุ์สัตว์จำนวนมากและสารก่อโรคที่เกี่ยวข้อง ทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นมีความหลากหลายและปริมาณการผลิตน้อย ดังนั้น การทำงานโดยทั่วไปเป็นแบบแยกเวลาผลิต นอกจากนี้ เนื่องจากลักษณะเฉพาะของการผลิต (ขั้นตอนการเพาะเลี้ยงเชื้อ การไม่ได้ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย ฯลฯ) จึงต้องป้องกันผลิตภัณฑ์จากการปนเปื้อนและการปนเปื้อนข้ามเป็นพิเศษ และต้องป้องกันสภาวะแวดล้อมจากการปนเปื้อน โดยเฉพาะเมื่อการผลิตเกี่ยวข้องกับการใช้สารก่อโรคหรือสารชีววัตถุแปลกใหม่ รวมทั้งต้องป้องกันพนักงานเป็นพิเศษเมื่อการผลิตเกี่ยวข้องกับการใช้สารชีววัตถุที่ก่อโรคในมนุษย์

ปัจจัยเหล่านี้ร่วมกับความหลากหลายของผลิตภัณฑ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันสำหรับสัตว์ และความด้อยประสิทธิภาพโดยเฉพาะในการทดสอบควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ขั้นสุดท้าย เพื่อให้ได้ข้อมูลเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ที่เพียงพอ ทำให้บทบาทของระบบการประกันคุณภาพมีความสำคัญสูงสุด ความจำเป็นในการคงการควบคุมให้ครอบคลุมทุกหัวข้อของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา รวมทั้งหลักเกณฑ์อื่นที่ได้กล่าวถึงในประกาศฉบับนี้จึงไม่เป็นการเน้นเกินไป โดยเฉพาะข้อมูลที่ได้จากการตรวจติดตามตามหัวข้อของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา (เช่น เครื่องมือ สถานที่ ผลิตภัณฑ์ ฯลฯ) ต้องได้รับการประเมินอย่างเข้มงวด และแจ้งการตัดสินใจเพื่อให้ดำเนินการอย่างเหมาะสม พร้อมทั้งการบันทึก

บุคลากร

ข้อ ๑ บุคลากรทั้งหมด (รวมถึงพนักงานทำความสะอาด และพนักงานซ่อมบำรุง) ที่ปฏิบัติหน้าที่ในบริเวณการผลิตผลิตภัณฑ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันต้องได้รับการฝึกอบรม และได้ข้อมูลด้านสุขอนามัยและจุลชีววิทยา บุคลากรต้องได้รับการฝึกอบรมเพิ่มเติม โดยเฉพาะเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ที่ปฏิบัติงานอยู่

ข้อ ๒ บุคลากรที่รับผิดชอบต้องผ่านการฝึกอบรมอย่างเป็นทางการในบางสาขา หรือทุกสาขาต่อไปนี้ เช่น แบคทีเรียวิทยา ชีววิทยา ชีวมาตร เคมี อิมมูโนวิทยา การแพทย์ พยาธิวิทยา เภสัชกรรม เภสัชวิทยา ไวรัสวิทยา และสัตว์แพทยศาสตร์ และต้องมีความรู้เพียงพอในมาตรการป้องกันสิ่งแวดล้อม

ข้อ ๓ บุคลากรต้องได้รับการป้องกันการติดเชื้อจากสารชีวภาพที่ใช้ในการผลิต ในกรณีที่สารชีวภาพที่ใช้สามารถก่อโรคในมนุษย์ ต้องมีมาตรการเพียงพอในการป้องกันการติดเชื้อของผู้ปฏิบัติงานจากสารชีวภาพ หรือจากสัตว์ทดลอง บุคลากรที่เกี่ยวข้องต้องได้รับการฉีดวัคซีนและตรวจสุขภาพ

ข้อ ๔ ต้องมีมาตรการที่เพียงพอในการป้องกันไม่ให้บุคลากรผู้ปฏิบัติงานเป็นพาหะนำสารชีววัตถุที่ใช้ในการผลิตออกนอกบริเวณโรงงานผลิต ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับชนิดของสารชีววัตถุที่ใช้ มาตรการดังกล่าวอาจรวมถึงการเปลี่ยนชุดเสื้อผ้าทั้งหมด และต้องชำระร่างกายก่อนออกจากพื้นที่การดำเนินการผลิต

ข้อ ๕ ความเสี่ยงของการปนเปื้อน หรือการปนเปื้อนข้ามจากบุคลากรผู้ปฏิบัติงานมีความสำคัญเป็นพิเศษสำหรับผลิตภัณฑ์กระตุ้นภูมิคุ้มกัน

การป้องกันการปนเปื้อนจากบุคลากรที่เกี่ยวข้องในการผลิต ทำได้โดยมีชุดมาตรการหรือวิธีการปฏิบัติเพื่อให้มั่นใจว่าได้สวมใส่เครื่องแต่งกายเพื่อป้องกันการปนเปื้อนที่เหมาะสมระหว่างขั้นตอนต่าง ๆ ของกระบวนการผลิต

การป้องกันการปนเปื้อนข้ามโดยบุคลากรที่เกี่ยวข้องในการดำเนินการผลิต ทำได้โดยมีชุดมาตรการหรือวิธีการปฏิบัติ เพื่อให้มั่นใจว่าบุคลากรจะไม่ผ่านจากพื้นที่หนึ่งไปอีกพื้นที่หนึ่ง เว้นแต่มีมาตรการที่เหมาะสมในการขจัดความเสี่ยงจากการปนเปื้อน ในระหว่างวันทำงานบุคลากรต้องไม่ผ่านบริเวณที่มีโอกาสปนเปื้อนจากจุลินทรีย์ที่มีชีวิต หรือที่มีการเลี้ยงสัตว์ในสถานที่ที่มีการดำเนินการกับผลิตภัณฑ์อื่น หรือสิ่งมีชีวิตอื่น ถ้าไม่สามารถเลี่ยงทางผ่านต้องกำหนดวิธีการปฏิบัติของการขจัดการปนเปื้อนให้ชัดเจน รวมถึงขั้นตอนการเปลี่ยนเครื่องแต่งกายและรองเท้า หากจำเป็น ต้องอาบน้ำ ซึ่งพนักงานที่เกี่ยวข้องในบริเวณดังกล่าวต้องปฏิบัติตาม

บุคลากรที่เข้ามาในบริเวณกักเก็บที่ไม่มีการดำเนินการกับสิ่งมีชีวิตแบบระบบเปิดเป็นเวลาอย่างน้อยสิบสองชั่วโมงก่อนหน้า เพื่อตรวจสอบการเพาะเชื้อในภาชนะปิดที่ผิวหน้าได้รับการขจัดการปนเปื้อน ไม่ถือว่ามีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน เว้นแต่สิ่งมีชีวิตที่ใช้เป็นสายพันธุ์แปลกใหม่

อาคารสถานที่

ข้อ ๖ อาคารสถานที่ต้องออกแบบในลักษณะที่ควบคุมความเสี่ยงต่อทั้งผลิตภัณฑ์และสิ่งแวดล้อม

การควบคุมการปนเปื้อนทำได้โดยการใช้บริเวณกักเก็บ บริเวณสะอาด บริเวณสะอาด/กักเก็บ หรือบริเวณควบคุม

ข้อ ๗ สารชีวภาพที่มีชีวิตต้องดำเนินการในบริเวณกักเก็บ ระดับของการกักเก็บขึ้นอยู่กับความสามารถในการก่อโรคของจุลินทรีย์ และถูกจัดเป็นสายพันธุ์แปลกใหม่หรือไม่

ข้อ ๘ สารชีวภาพที่หมดฤทธิ์ต้องดำเนินการในบริเวณสะอาด และบริเวณสะอาดต้องใช้เป็นที่ดำเนินการกับเซลล์ที่ไม่มีติดเชื้อที่คัดแยกจากจุลินทรีย์ที่มีชีวิตแบบหลายเซลล์ และในบางกรณี อาหารเลี้ยงเชื้อที่ทำให้ปราศจากเชื้อด้วยการกรอง

ข้อ ๙ การดำเนินการแบบระบบเปิดที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์หรือกับส่วนประกอบที่ไม่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนต่อไป ต้องดำเนินการภายใต้ลามินาร์แอร์โฟลว์ ระดับเอ ซึ่งอยู่ในบริเวณระดับบี

ข้อ ๑๐ การปฏิบัติการอื่นเกี่ยวข้องกับการดำเนินการกับสารชีวภาพที่มีชีวิต (เช่น การควบคุมคุณภาพ การวิจัย การบริการตรวจวินิจฉัย) ต้องกักเก็บและแยกบริเวณอย่างเหมาะสม ถ้ามีการดำเนินการผลิตในอาคารเดียวกัน ระดับของการกักเก็บต้องขึ้นกับความสามารถในการก่อโรคของสารชีวภาพ และถูกจัดเป็นสายพันธุ์

แปลกใหม่หรือไม่ เมื่อดำเนินกิจกรรมการตรวจวินิจฉัยมีความเสี่ยงที่จะเกิดสิ่งมีชีวิตก่อโรคชนิดรุนแรง ดังนั้น ระดับการกักเก็บต้องเพียงพอในการจัดการความเสี่ยงทั้งหมด อาจต้องมีการกักเก็บถ้าการควบคุมคุณภาพ หรือมีกิจกรรมอื่นดำเนินการในอาคารที่ใกล้เคียงกับบริเวณที่ดำเนินการผลิต

ข้อ ๑๑ สถานที่กักเก็บต้องทำการฆ่าเชื้อได้ง่าย และควรมีลักษณะดังต่อไปนี้

๑๑.๑ ไม่มีการระบายอากาศออกสู่ภายนอกโดยตรง

๑๑.๒ ถ่ายเทอากาศด้วยแรงดันอากาศลบ อากาศต้องผ่านแผ่นกรองอากาศที่มีประสิทธิภาพสูง (HEPA filters) และไม่มีการหมุนเวียนอากาศ ยกเว้นในบริเวณเดียวกัน และมีการกรองอากาศผ่านแผ่นกรองอากาศที่มีประสิทธิภาพสูงอีกชั้นหนึ่ง (ปกติสภาวะนี้จะทำได้โดยการหมุนเวียนอากาศกลับผ่านแผ่นกรองอากาศที่มีประสิทธิภาพสูงเข้าไปในบริเวณดังกล่าว) อย่างไรก็ตาม การหมุนเวียนอากาศระหว่างบริเวณอาจทำได้ ถ้าอากาศผ่านแผ่นกรองอากาศที่มีประสิทธิภาพสูง ๒ ชุด โดยแผ่นกรองแรกต้องมีการตรวจติดตามความสมบูรณ์ของแผ่นกรองอย่างต่อเนื่อง และต้องมีมาตรการเพียงพอที่จะระบายอากาศออกอย่างปลอดภัยในกรณีที่แผ่นกรองอากาศไม่มีความสมบูรณ์

๑๑.๓ อากาศจากบริเวณผลิตที่ใช้สำหรับสิ่งมีชีวิตสายพันธุ์แปลกใหม่ ต้องมีการระบายผ่านแผ่นกรองอากาศที่มีประสิทธิภาพสูง ๒ ชุด ที่ประกอบต่อกันเป็นอนุกรม และต้องไม่มีการหมุนเวียนของอากาศจากพื้นที่การผลิต

๑๑.๔ ระบบการเก็บและการฆ่าเชื้อของเหลวที่ปลดปล่อยออกมา รวมถึงจากการควบแน่นที่ปนเปื้อนของเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อ เครื่องเพาะชีวมวล ฯลฯ ของเสียในรูปของแข็ง รวมถึงซากสัตว์ต้องฆ่าเชื้อทำให้ปราศจากเชื้อหรือเผาตามความเหมาะสม แผ่นกรองที่ปนเปื้อนต้องเอาออกด้วยวิธีการที่ปลอดภัย

๑๑.๕ ห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายต้องออกแบบและใช้เป็นแอร์ล็อค และมีการติดตั้งอ่างล้างมือและสิ่งอำนวยความสะดวกในการชำระร่างกายตามความเหมาะสม ความแตกต่างของแรงดันอากาศต้องอยู่ในลักษณะที่ไม่มีการไหลของอากาศระหว่างบริเวณปฏิบัติงานกับสภาพแวดล้อมภายนอก หรือความเสี่ยงของการปนเปื้อนจากเครื่องแต่งกายที่สวมใส่จากบริเวณภายนอก

๑๑.๖ ระบบแอร์ล็อคของทางผ่านของเครื่องมือ ซึ่งถูกสร้างในลักษณะที่ไม่มีการไหลของอากาศที่ปนเปื้อนระหว่างบริเวณปฏิบัติงานกับสภาพแวดล้อมภายนอก หรือความเสี่ยงในการปนเปื้อนของเครื่องมือภายในแอร์ล็อค แอร์ล็อคต้องมีขนาดเพียงพอที่สามารถขจัดการปนเปื้อนบนพื้นผิวของวัตถุที่ส่งผ่านได้อย่างมีประสิทธิผล ต้องพิจารณาการติดตั้งอุปกรณ์จับเวลาที่ประตูอินเตอร์ล็อค เพื่อให้มีเวลาเพียงพอสำหรับกระบวนการขจัดการปนเปื้อนอย่างมีประสิทธิผล

๑๑.๗ ในหลายกรณี ต้องใช้ออโตเคลฟชนิดมีประตู ๒ ด้าน เพื่อเอาวัตถุที่ไม่ใช้แล้วออก และนำสิ่งของที่ปราศจากเชื้อแล้วเข้าไปอย่างปลอดภัยไม่ปะปนกัน

ข้อ ๑๒ ทางผ่านของเครื่องมือและห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายต้องมีระบบอินเตอร์ล็อค หรือระบบอื่นที่เหมาะสมในการป้องกันการเปิดประตูมากกว่าหนึ่งบานในแต่ละครั้ง ห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายต้องมีการกรองอากาศมาตรฐานเดียวกับบริเวณปฏิบัติงาน และมีระบบที่ให้อากาศไหลเวียนเพียงพอ และเป็นอิสระจากบริเวณ

ปฏิบัติงาน ปกติแล้วทางผ่านของเครื่องมือต้องมีการถ่ายเทอากาศในลักษณะเดียวกัน แต่ทางผ่านที่ไม่มีการถ่ายเทอากาศ หรือบริเวณที่มีการติดตั้งระบบอากาศอย่างเดียวเท่านั้นก็อาจยอมรับได้

ข้อ ๑๓ การดำเนินงานการผลิต เช่น การเพาะเลี้ยงเซลล์ การเตรียมอาหารเพาะเลี้ยง การเพาะเลี้ยงไวรัสที่มีแนวโน้มจะก่อให้เกิดการปนเปื้อน ต้องดำเนินการในพื้นที่แยกต่างหาก สัตว์และผลิตภัณฑ์จากสัตว์ต้องจัดการอย่างระมัดระวังตามความเหมาะสม

ข้อ ๑๔ บริเวณดำเนินการผลิตที่ซึ่งสารชีวภาพทนต่อการฆ่าเชื้อเป็นพิเศษ เช่น แบคทีเรียที่สามารถสร้างสปอร์ต้องแยกและใช้เฉพาะ เพื่อวัตถุประสงค์นี้จนกว่าจะทำให้สารชีวภาพหมดฤทธิ์

ข้อ ๑๕ ต้องดำเนินการกับสารชีวภาพเพียงหนึ่งชนิดเท่านั้นในแต่ละครั้งภายในบริเวณนั้น ยกเว้นการผสมแล้วต่อด้วยการบรรจุ

ข้อ ๑๖ บริเวณผลิตต้องออกแบบให้ทำการฆ่าเชื้อได้ระหว่างการผลิตแบบแยกเวลาผลิต โดยใช้วิธีการที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๑๗ การดำเนินการผลิตสารชีวภาพอาจดำเนินการในบริเวณควบคุมที่กำหนดไว้ โดยให้ดำเนินการในเครื่องมือระบบปิดทั้งหมด และทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนแล้ว การเชื่อมต่อทั้งหมดต้องทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนทั้งหลังทำการเชื่อมต่อและก่อนการแยกออก อาจยอมรับได้ถ้าการเชื่อมต่อดำเนินการภายใต้ลามินาร์แอร์โฟลว์ที่มีจำนวนการเชื่อมต่อน้อย และใช้เทคนิคปลอดเชื้อที่ถูกต้อง และไม่มีความเสี่ยงของการรั่วพารามิเตอร์ของการทำให้ปราศจากเชื้อที่ใช้ ก่อนการแยกการเชื่อมต่อต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องสำหรับสิ่งมีชีวิตที่ใช้ ผลิตภัณฑ์ที่แตกต่างกันอาจใส่ในเครื่องเพาะชีวมวลต่างกันภายในบริเวณเดียวกันได้ โดยมีเงื่อนไขว่าต้องไม่มีความเสี่ยงที่เกิดจากอุบัติเหตุการปนเปื้อนข้าม อย่างไรก็ตาม สิ่งที่มีชีวิตที่มีข้อกำหนดพิเศษสำหรับการกักเก็บต้องอยู่ในบริเวณแยกเฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์นั้น

ข้อ ๑๘ กรงหรือพื้นที่สำหรับสัตว์ที่มีวัตถุประสงค์ หรือนำมาใช้สำหรับดำเนินการผลิต ต้องมีการกักกันที่เหมาะสม และ/หรือมาตรการทำความสะอาดพื้นที่ และต้องแยกออกจากพื้นที่เลี้ยงสัตว์ชนิดอื่น

กรงหรือพื้นที่สำหรับสัตว์ที่นำมาใช้สำหรับควบคุมคุณภาพที่เกี่ยวข้องกับการใช้สารชีวภาพที่สามารถก่อโรคต้องมีการกักกันอย่างเพียงพอ

ข้อ ๑๙ การเข้าถึงบริเวณการผลิตต้องจำกัดให้เฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมาย ต้องติดประกาศวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรที่ชัดเจน และกระชับถูกต้องตามความเหมาะสม

ข้อ ๒๐ เอกสารที่เกี่ยวข้องกับอาคารสถานที่ต้องมีในแฟ้มหลักของโรงงาน

พื้นที่บริเวณโรงงานผลิตและตัวอาคาร ต้องมีการอธิบายอย่างละเอียดเพียงพอ (ในรูปแบบของแผนผัง และคำอธิบายเป็นลายลักษณ์อักษร) เพื่อบ่งชี้สภาวะและเงื่อนไขในการใช้ห้องทั้งหมดได้อย่างถูกต้อง รวมถึงสารชีวภาพที่ดำเนินการในพื้นที่ ผังการไหลของบุคลากรและผลิตภัณฑ์ต้องทำเครื่องหมายอย่างชัดเจน

ต้องระบุสายพันธุ์ของสัตว์ที่อยู่ในกรงขังหรือในพื้นที่การผลิต

ต้องระบุกิจกรรมที่ดำเนินการในบริเวณรอบพื้นที่ผลิต

แผนผังของบริเวณกักเก็บ และ/หรือบริเวณสะอาด ต้องมีการอธิบายระบบถ่ายเทอากาศ ซึ่งแสดงทางเข้าและทางออกของอากาศ แผ่นกรอง และข้อกำหนดของแผ่นกรอง จำนวนการเปลี่ยนแปลงอากาศต่อชั่วโมง และการไล่ระดับของแรงดัน ต้องระบุว่าการไล่ระดับของแรงดันใดค่าใดที่ต้องตรวจติดตามจากตัวชี้วัดความดัน

เครื่องมือ

ข้อ ๒๑ เครื่องมือที่ใช้ต้องออกแบบ และสร้างให้ได้ตามข้อกำหนดเฉพาะสำหรับการผลิตแต่ละผลิตภัณฑ์

ก่อนนำเครื่องมือมาใช้ต้องผ่านการตรวจรับรอง และการตรวจสอบความถูกต้อง และหลังจากนั้นต้องบำรุงรักษา และตรวจสอบความถูกต้องอย่างสม่ำเสมอ

ข้อ ๒๒ ต้องมั่นใจว่าเครื่องมือสามารถกักเก็บปฐมภูมิของสารชีวภาพอย่างพึงพอใจตามความเหมาะสม

เครื่องมือต้องออกแบบและสร้างเพื่อให้ขจัดการปนเปื้อน และ/หรือทำให้ปราศจากเชื้อได้ง่ายและมีประสิทธิผล ตามความเหมาะสม

ข้อ ๒๓ เครื่องมือระบบปิดที่ใช้สำหรับกักเก็บปฐมภูมิของสารชีววัตถุ ต้องออกแบบและสร้างเพื่อให้ป้องกันการรั่ว หรือการก่อตัวของหยดน้ำและละอองน้ำ (aerosol)

ทางเข้าและทางออกของก๊าซต้องได้รับป้องกันเพื่อให้บรรลุการกักเก็บอย่างเพียงพอ เช่น โดยการใช้แผ่นกรองที่ปราศจากเชื้อชนิดไม่ดูดซับน้ำ

การนำเข้าและนำออกของวัตถุต้องดำเนินการในบริเวณที่เป็นระบบปิดที่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้ หรือหากเป็นไปได้ ภายใต้ลามินาร์แอร์โฟลว์ที่เหมาะสม

ข้อ ๒๔ หากจำเป็น เครื่องมือต้องผ่านการทำให้ปราศจากเชื้ออย่างถูกต้องก่อนการใช้งาน โดยเฉพาะวิธีการใช้ไอน้ำแห้งแรงดันสูง หรือวิธีอื่นก็สามารถยอมรับได้ หากไม่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อด้วยไอน้ำเนื่องจากลักษณะของเครื่องมือ ที่สำคัญต้องไม่มองข้ามเครื่องมือบางประเภท เช่น เครื่องหมุนเหวี่ยงและเครื่องอังไอน้ำ (water bath)

เครื่องมือที่ใช้สำหรับการทำให้บริสุทธิ์ การแยก หรือการทำให้เข้มข้น ต้องผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ หรือการฆ่าเชื้ออย่างน้อยระหว่างการใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ต่างกัน ต้องศึกษาผลกระทบของวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อต่อประสิทธิผล และความสมบูรณ์ของเครื่องมือที่ใช้ เพื่อให้สามารถกำหนดระยะเวลาการใช้งานของเครื่องมือได้

ต้องตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อทั้งหมด

ข้อ ๒๕ เครื่องมือต้องออกแบบเพื่อป้องกันการปะปนระหว่างสิ่งมีชีวิต หรือผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกัน ท่อ วาล์ว และตัวกรองต้องมีการบ่งชี้แต่ละหน้าที่

ตู้บ่มต้องใช้แยกสำหรับบรรจุภัณฑ์ที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ รวมถึงที่มีชีวิตและเซลล์ที่ต่างชนิดกัน ตู้บ่มที่มีสิ่งมีชีวิตหรือเซลล์มากกว่าหนึ่งชนิดสามารถยอมรับได้ หากมีขั้นตอนเพียงพอในการปิดภาชนะ การขจัด

การปนเปื้อนที่พื้นผิว และการแยกภาชนะออกจากกัน ภาชนะในการเพาะเลี้ยงและอื่น ๆ ต้องมีการติดฉลากแยกแต่ละชุด การทำความสะอาดและฆ่าเชื้อสิ่งเหล่านี้ยุ่งยากมาก และต้องให้ความใส่ใจเป็นพิเศษ

เครื่องมือที่ใช้สำหรับจัดเก็บสารชีวภาพหรือผลิตภัณฑ์ต้องออกแบบ และใช้ในลักษณะป้องกันการปะปนกันที่อาจเกิดขึ้นได้ สิ่งที่จัดเก็บต้องติดฉลากอย่างชัดเจน และอยู่ในภาชนะบรรจุที่ป้องกันการรั่วได้ เซลล์และสต๊อคพันธุ์เชื้อต้องแยกเก็บรักษาในเครื่องมือที่แยกเฉพาะ

ข้อ ๒๖ เครื่องมือที่เกี่ยวข้อง เช่น เครื่องมือที่ต้องมีการควบคุมอุณหภูมิ ต้องติดตั้งระบบการบันทึก และ/หรือ ระบบการเตือน

เพื่อหลีกเลี่ยงเครื่องมือเสียใช้งานไม่ได้ ต้องมีระบบการบำรุงรักษาเชิงป้องกัน ร่วมกับการวิเคราะห์แนวโน้มของข้อมูลที่บันทึก

ข้อ ๒๗ การนำสิ่งของเข้าเครื่องทำเยือกแห้ง (freeze drier) ต้องทำในบริเวณสะอาด/กักเก็บอย่างเหมาะสม

การนำสิ่งของออกจากเครื่องทำเยือกแห้งจะปนเปื้อนสู่สภาพแวดล้อม ดังนั้น เครื่องทำเยือกแห้งชนิดทางออกเดียวต้องขจัดการปนเปื้อนในบริเวณสะอาด ก่อนนำรุ่นที่จะดำเนินการผลิตต่อเข้ามาในบริเวณ เว้นแต่การใช้สิ่งมีชีวิตชนิดเดียวกัน และเครื่องทำเยือกแห้งแบบมี ๒ ประตู ต้องทำให้ปราศจากเชื้อหลังการใช้งาน แต่ละรอบ ยกเว้นมีการเปิดในบริเวณสะอาด

การทำให้เครื่องทำเยือกแห้งปราศจากเชื้อ ต้องกระทำให้สอดคล้องกับข้อ ๒๓ ในกรณีการทำงานแบบแยกเวลาผลิต ต้องทำให้ปราศจากเชื้ออย่างน้อยภายหลังแต่ละช่วงของการแยกเวลาผลิต

สัตว์และพื้นที่เลี้ยงสัตว์

ข้อ ๒๘ พื้นที่เลี้ยงสัตว์ต้องแยกออกจากอาคารสถานที่ผลิตอื่น และต้องออกแบบอย่างเหมาะสม

ข้อ ๒๙ ต้องกำหนด ตรวจติดตาม และบันทึกสถานะสุขอนามัยของสัตว์ที่ใช้ในการผลิต สัตว์บางชนิดต้องได้รับการจัดการตามที่กำหนดในหัวข้อ (monograph) เฉพาะตามตำรายา เช่น ฝูงสัตว์ปลอดเชื้อก่อโรคจำเพาะ

ข้อ ๓๐ ต้องมีระบบบ่งชี้สัตว์เลี้ยง สารชีวภาพ และการทดสอบเพื่อป้องกันความเสี่ยงที่เกิดจากความสับสนและเพื่อควบคุมแหล่งอันตรายที่อาจเกิดขึ้นได้ทั้งหมด

การฆ่าเชื้อ - การกำจัดของเสีย

ข้อ ๓๑ การฆ่าเชื้อ และ/หรือการกำจัดของเสียและสิ่งปฏิกูลอาจมีความสำคัญเป็นพิเศษ ในกรณีการผลิตผลิตภัณฑ์กระตุ้นภูมิคุ้มกัน ดังนั้น ต้องพิจารณาอย่างรอบคอบถึงวิธีการปฏิบัติและเครื่องมือ เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนสิ่งแวดล้อม รวมถึงการตรวจสอบความถูกต้องและการตรวจรับรอง

การดำเนินการผลิต

ข้อ ๓๒ เนื่องจากความหลากหลายของผลิตภัณฑ์ บ่อยครั้งจึงมีขั้นตอนมากมายที่เกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันสำหรับสัตว์ และธรรมชาติของกระบวนการทางชีวภาพ จึงต้องให้ความสนใจต่อการปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว เพื่อตรวจติดตามการดำเนินการผลิตอย่างสม่ำเสมอในทุกขั้นตอน และควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต

ต้องพิจารณาเป็นพิเศษเพิ่มเติมสำหรับวัตถุตั้งต้น อาหารเลี้ยงเชื้อ และการใช้ระบบรุ่นพันธุ์เชื้อ

วัตถุตั้งต้น (Starting Materials)

ข้อ ๓๓ ต้องกำหนดความเหมาะสมของวัตถุตั้งต้นในข้อกำหนดที่เป็นลายลักษณ์อักษรอย่างชัดเจน ข้อกำหนดดังกล่าวประกอบด้วยรายละเอียดของผู้ส่งมอบ วิธีการผลิต แหล่งกำเนิดทางภูมิศาสตร์ และสายพันธุ์สัตว์ที่เป็นแหล่งที่มาของวัตถุตั้งต้น ต้องรวมถึงการควบคุมที่นำมาใช้กับวัตถุตั้งต้น โดยเฉพาะที่สำคัญ คือ การควบคุมจุลินทรีย์

ข้อ ๓๔ ผลของการทดสอบวัตถุตั้งต้นจะต้องเป็นไปตามข้อกำหนด ในกรณีที่การทดสอบใช้เวลานาน (เช่น ไข่จากฝูงสัตว์ปลอดเชื้อก่อโรคจำเพาะ) อาจจำเป็นต้องนำวัตถุตั้งต้นไปใช้ก่อนที่จะทราบผลการวิเคราะห์ควบคุมคุณภาพ กรณีเช่นนี้ การปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สุดท้ายสามารถทำได้ก็ต่อเมื่อผลจากการทดสอบวัตถุตั้งต้นเป็นไปตามข้อกำหนด

ข้อ ๓๕ ต้องใส่ใจเป็นพิเศษต่อข้อมูลของผู้ส่งมอบเกี่ยวกับระบบการประกันคุณภาพ เพื่อประเมินความเหมาะสมของแหล่งที่มา และขอบเขตของการทดสอบการควบคุมคุณภาพที่ต้องการ

ข้อ ๓๖ หากเป็นไปได้ วิธีทำให้ปราศจากเชื้อของวัตถุตั้งต้นที่เลือกใช้ คือ การใช้ความร้อน หากจำเป็นอาจใช้วิธีทำให้ปราศจากเชื้ออื่นที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง เช่น การฉายรังสี

อาหารเลี้ยงเชื้อ

ข้อ ๓๗ ต้องตรวจสอบความถูกต้องล่วงหน้าถึงความสามารถของอาหารเลี้ยงเชื้อในการสนับสนุนการเจริญเติบโตของเชื้อ

ข้อ ๓๘ อาหารเลี้ยงเชื้อต้องทำให้ปราศจากเชื้อในที่ผลิต หรือในสายการผลิต การใช้ความร้อนเป็นวิธีที่ควรเลือกใช้ ก๊าซ อาหารเลี้ยงเชื้อ กรด ด่าง สารขจัดฟอง และวัตถุอื่นต้องปราศจากเชื้อก่อนที่จะนำมาใส่ในเครื่องเพาะชีวมวลที่ทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว

รุ่นพันธุ์เชื้อ และระบบธนาคารเซลล์

ข้อ ๓๙ เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดลักษณะที่ไม่พึงประสงค์ ซึ่งอาจเกิดขึ้นจากการเพาะเลี้ยงซ้ำหรือหลายรุ่นพันธุ์เชื้อ การดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันสำหรับสัตว์ที่ได้จากจุลินทรีย์ การเพาะเลี้ยงเซลล์หรือเนื้อเยื่อ หรือการขยายพันธุ์ในตัวอ่อนและสัตว์ ต้องขึ้นกับระบบของรุ่นพันธุ์เชื้อ และ/หรือระบบธนาคารเซลล์

ข้อ ๔๐ จำนวนรุ่น (การเพิ่มแบบทวีคูณ จำนวนรุ่นที่เพาะเลี้ยง (passage)) ระหว่างรุ่นพันธุ์เชื้อ หรือธนาคารเซลล์และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องสอดคล้องกับชุดเอกสารขึ้นทะเบียนสำหรับจำหน่าย

ข้อ ๔๑ ต้องประเมินลักษณะ และทดสอบหาสารปนเปื้อนของรุ่นพันธุ์เชื้อและธนาคารเซลล์อย่างเพียงพอ ต้องจัดทำเกณฑ์การยอมรับรุ่นพันธุ์เชื้อใหม่ ต้องจัดทำรุ่นพันธุ์เชื้อและธนาคารเซลล์ การจัดเก็บและการใช้ในลักษณะที่จะลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อนหรือการเปลี่ยนแปลงระหว่างการจัดทำรุ่นพันธุ์เชื้อและธนาคารเซลล์ ต้องไม่มีการดำเนินการกับวัตถุที่มีชีวิตหรือที่ก่อโรคอื่น เช่น ไวรัสและเซลล์ไลน์ ในบริเวณเดียวกัน โดยผู้ปฏิบัติงานคนเดียวกัน

ข้อ ๔๒ การจัดทำรุ่นพันธุ์เชื้อและธนาคารเซลล์ต้องกระทำในสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสม เพื่อป้องกันรุ่นพันธุ์เชื้อและธนาคารเซลล์ และหากเป็นไปได้ กับบุคลากรผู้ปฏิบัติงานและสภาวะแวดล้อมภายนอก

ข้อ ๔๓ ต้องอธิบายแหล่งที่มา รูปแบบ และสภาวะการเก็บรักษาวัตถุตั้งต้นของพันธุ์เชื้อ (seed material) อย่างสมบูรณ์ ต้องมีข้อมูลความคงสภาพ และการนำกลับมาใช้ได้ของพันธุ์เชื้อและธนาคาร ภาชนะบรรจุสำหรับการเก็บรักษาต้องปิดผนึกแน่นหนามีฉลากระบุอย่างชัดเจน และจัดเก็บที่อุณหภูมิที่เหมาะสม สภาวะการเก็บรักษาต้องได้รับการตรวจติดตามอย่างถูกต้อง สินค้าคงคลังต้องเก็บรักษา และทำบัญชีแต่ละภาชนะบรรจุ

ข้อ ๔๔ เฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้นที่อนุญาตให้จัดการกับวัตถุ และต้องทำภายใต้การกำกับดูแลของหัวหน้าผู้รับผิดชอบ รุ่นพันธุ์เชื้อหรือธนาคารเซลล์ที่ต่างกันต้องจัดเก็บในลักษณะที่หลีกเลี่ยงความผิดพลาดจากความสับสนหรือการปนเปื้อนข้าม ต้องแยกเก็บรุ่นพันธุ์เชื้อและธนาคารเซลล์ และจัดเก็บเป็นส่วน ๆ ในสถานที่ต่างกันเพื่อลดความเสี่ยงในการสูญเสียทั้งหมด

หลักการในการปฏิบัติงาน

ข้อ ๔๕ ในระหว่างกระบวนการผลิตต้องหลีกเลี่ยงการก่อตัวของหยดน้ำและการเกิดฟอง หรือทำให้เกิดน้อยที่สุด ขั้นตอนการปั่นเหวี่ยงและการผสมที่ทำให้เกิดการก่อตัวของหยดน้ำได้ ต้องดำเนินการในบริเวณกักเก็บหรือบริเวณสะอาด/กักเก็บอย่างเหมาะสม เพื่อป้องกันไม่ให้มีการถ่ายโอนของจุลินทรีย์ที่มีชีวิต

ข้อ ๔๖ เมื่อเกิดอุบัติเหตุหกกระจายโดยเฉพาะของสิ่งมีชีวิต ต้องจัดการอย่างรวดเร็วและปลอดภัย ต้องมีมาตรการขจัดการปนเปื้อนที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วสำหรับสิ่งมีชีวิตแต่ละชนิด หากเกี่ยวกับแบคทีเรียชนิดเดียวกันแต่ต่างสายพันธุ์ หรือไวรัสที่มีความคล้ายคลึงกันมาก ให้ใช้กระบวนที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องสำหรับชนิดเดียวเท่านั้น เว้นแต่มีเหตุผลเพียงพอว่าแบคทีเรียหรือไวรัสนั้นอาจทนทานต่อสารที่ใช้ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ข้อ ๔๗ การปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องกับการถ่ายโอนวัตถุ เช่น อาหารเลี้ยงเชื้อที่ปราศจากเชื้อ เชื้อเพาะเลี้ยงหรือผลิตภัณฑ์ หากเป็นไปได้ ต้องดำเนินการในระบบปิดที่ทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ในกรณีที่ไม่สามารถทำได้ ให้ป้องกันการดำเนินการถ่ายโอนภายใต้ลามินาร์แอร์โฟลว์

ข้อ ๔๘ การเติมอาหารเลี้ยงเชื้อหรือเชื้อเพาะเลี้ยงในเครื่องเพาะชีวมวลและภาชนะอื่นต้องดำเนินการภายใต้สภาวะควบคุมอย่างระมัดระวัง เพื่อให้มั่นใจว่าไม่เกิดการปนเปื้อน ต้องระมัดระวังเพื่อให้มั่นใจว่ามีการเชื่อมต่อภาชนะอย่างถูกต้องเมื่อเติมเชื้อเพาะเลี้ยง

ข้อ ๔๙ หากจำเป็น เช่น เมื่อเครื่องหมักตั้งแต่สองตัวขึ้นไปอยู่ในบริเวณเดียวกัน ท่อต่อที่ใช้สุ่มตัวอย่างหรือเติม และตัวเชื่อมต่อ (หลังการเชื่อมต่อก่อนการไหลของผลิตภัณฑ์ และอีกครั้งก่อนการแยกตัวเชื่อมต่อ) ต้องทำให้ปราศจากเชื้อด้วยไอน้ำ ในกรณีอื่นอาจใช้การฆ่าเชื้อท่อต่อโดยใช้สารเคมี และทำการเชื่อมต่อภายใต้ลามินาร์แอร์โฟลว์ เพื่อป้องกันการปนเปื้อนก็ยอมรับได้

ข้อ ๕๐ เครื่องมือ เครื่องแก้ว พื้นผิวภายนอกของภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ และวัตถุอื่น ๆ ต้องมีการฆ่าเชื้อก่อนที่จะถ่ายโอนจากบริเวณกักเก็บโดยใช้วิธีการที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว (ดูข้อ ๔๖) การดำเนินการด้านเอกสารของรุ่นผลิตสามารถเกิดปัญหาได้ เฉพาะเอกสารที่กำหนดให้ใช้ในการดำเนินงานให้เป็นไปตามมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาอย่างน้อยที่สุดเท่านั้นที่จะนำเข้าและออกจากบริเวณผลิตได้ ถ้าเกิดการปนเปื้อนอย่างชัดเจน เช่น จากการทำสารหก หรือการพ่น หรือเกี่ยวข้องกับสิ่งมีชีวิตสายพันธุ์แปลกใหม่ ต้องฆ่าเชื้อเอกสารอย่างพอเพียงผ่านเครื่องมือ หรือถ่ายโอนข้อมูลโดยใช้วิธี เช่น การสำเนา หรือโทรสาร

ข้อ ๕๑ ของเสียจากการผลิตที่อยู่ในรูปของเหลวหรือของแข็ง เช่น เศษเปลือกไข่ ขวดเพาะเชื้อที่ใช้แล้วทิ้ง เชื้อเพาะเลี้ยง หรือสารชีววัตถุที่ไม่ใช้แล้ว ต้องทำให้ปราศจากเชื้อ หรือฆ่าเชื้อก่อนนำออกจากบริเวณกักเก็บ ในบางกรณี อาจใช้วิธีอื่นได้ เช่น ภาชนะบรรจุหรือท่อที่มีการปิดผนึก

ข้อ ๕๒ สิ่งของ วัตถุ รวมทั้งเอกสารที่นำเข้าในห้องดำเนินการผลิต ต้องควบคุมอย่างระมัดระวังเพื่อให้มั่นใจว่ามีเพียงวัตถุที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการผลิตเท่านั้น ต้องมีระบบเพื่อให้มั่นใจว่าวัตถุที่นำเข้ามาในห้องผลิตสอดคล้องกับที่นำออกจากห้องผลิต เพื่อไม่ให้เกิดการสะสมของวัตถุภายในบริเวณดำเนินการผลิต

ข้อ ๕๓ สิ่งของและวัตถุทนต่อความร้อนที่นำเข้าในบริเวณสะอาด หรือบริเวณสะอาด/กักเก็บต้องผ่านออโตเคลฟหรือตู้อบที่มีประตูเปิดสองด้าน วัตถุและสิ่งของที่ไม่ทนความร้อนต้องผ่านทางแอร์ล็อคที่มีประตูปิดแบบอินเตอร์ล็อคที่ผ่านการฆ่าเชื้อ วัตถุและสิ่งของที่ทำให้ปราศจากเชื้อแล้วจากบริเวณอื่นต้องห่อสองชั้น และผ่านแอร์ล็อคด้วยความระมัดระวังอย่างเหมาะสม

ข้อ ๕๔ ต้องระมัดระวังป้องกันการปนเปื้อนหรือความสับสนระหว่างการบ่ม ต้องมีวิธีการปฏิบัติในการทำความสะอาดและฆ่าเชื้อสำหรับตู้บ่ม ภาชนะบรรจุในตู้บ่มต้องปิดฉลากอย่างระมัดระวังและชัดเจน

ข้อ ๕๕ ยกเว้นขั้นตอนของการผสม และต่อด้วยการบรรจุ (หรือเมื่อใช้ระบบปิดทั้งหมด) จะมีสารชีวภาพมีชีวิตชนิดเดียวเท่านั้นที่จะดำเนินการในห้องดำเนินการผลิตในแต่ละช่วงเวลา ห้องดำเนินการผลิตต้องมีการฆ่าเชื้ออย่างมีประสิทธิผลระหว่างดำเนินการกับสารชีวภาพมีชีวิตที่ต่างกัน

ข้อ ๕๖ ผลิตภัณฑ์ต้องทำให้หมดฤทธิ์โดยการเติมสารที่ทำให้หมดฤทธิ์ พร้อมกับการกวนอย่างเพียงพอ ต้องถ่ายโอนของผสมไปยังภาชนะที่สองที่ปราศจากเชื้อ เว้นแต่ภาชนะบรรจุมีขนาดและรูปร่างที่สามารถจับคว่ำและเขย่าผสมได้ง่าย เพื่อให้พื้นผิวภายในเปียกทั้งหมดด้วยส่วนผสมสุดท้ายของเชื้อเพาะเลี้ยง/สารทำให้หมดฤทธิ์

ข้อ ๕๗ ต้องไม่เปิดภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ที่ถูกทำให้หมดฤทธิ์ หรือทำการเก็บตัวอย่างผลิตภัณฑ์ในบริเวณที่มีสารชีวภาพที่มีชีวิต การดำเนินการต่อมาทั้งหมดของผลิตภัณฑ์ที่ถูกทำให้หมดฤทธิ์ต้องกระทำในบริเวณสะอาดระดับ เอ-บี (A – B) หรือภายในเครื่องมือปิดที่แยกเฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ถูกทำให้หมดฤทธิ์

ข้อ ๕๘ ต้องพิจารณาอย่างระมัดระวังต่อการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อ การฆ่าเชื้อ การกำจัดไวรัส และการทำให้หมดฤทธิ์

ข้อ ๕๙ ต้องทำการบรรจุให้เร็วที่สุดเท่าที่ทำได้ต่อจากการดำเนินการผลิต ภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์รอบรรจุก่อนการบรรจุต้องปิดผนึก ติดฉลากอย่างเหมาะสม และจัดเก็บไว้ภายใต้สภาวะอุณหภูมิที่กำหนด

ข้อ ๖๐ ต้องมีระบบประกันความสมบูรณ์ และฝาปิดของภาชนะหลังการบรรจุ

ข้อ ๖๑ การปิดฝาขวดที่มีสารชีวภาพต้องกระทำในลักษณะที่มั่นใจว่าจะไม่เกิดการปนเปื้อนกับผลิตภัณฑ์อื่น หรือการหลุดรอดของสิ่งมีชีวิตเข้าไปในพื้นที่อื่น หรือสภาวะแวดล้อมภายนอก

ข้อ ๖๒ มีเหตุผลหลากหลายที่อาจทำให้เกิดความล่าช้า ระหว่างการบรรจุลงในภาชนะสุดท้ายกับการติดฉลาก และการบรรจุผลิตภัณฑ์ ต้องกำหนดวิธีการปฏิบัติสำหรับการเก็บรักษาภาชนะที่ยังไม่ได้ติดฉลาก เพื่อป้องกันความสับสน และเพื่อให้มั่นใจในสภาวะการเก็บรักษาที่พึงพอใจ ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ที่ไม่ทนต่อความร้อน หรือผลิตภัณฑ์ที่ไวต่อแสง ต้องระบุอุณหภูมิการเก็บรักษา

ข้อ ๖๓ ในแต่ละขั้นของการดำเนินการผลิต ผลผลิตของผลิตภัณฑ์ต้องสอดคล้องกับผลผลิตที่คาดว่าจะได้จากกระบวนการผลิตนั้น ถ้ามีความแตกต่างกันของผลผลิตอย่างมีนัยสำคัญ ต้องสืบสวนหาสาเหตุ

การควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๖๔ การควบคุมระหว่างการผลิตมีบทบาทสำคัญในการประกันความสม่ำเสมอของคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ การควบคุมที่มีความสำคัญต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ เช่น การกำจัดไวรัส ที่ไม่สามารถดำเนินการกับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปได้ ต้องดำเนินการในขั้นตอนที่เหมาะสมระหว่างการดำเนินการผลิต

ข้อ ๖๕ ต้องเก็บกันตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตในปริมาณที่เพียงพอ และจัดเก็บภายใต้สภาวะที่เหมาะสม เพื่อใช้ในการทดสอบซ้ำ หรือยืนยันการควบคุมรุ่นผลิต

ข้อ ๖๖ อาจมีข้อกำหนดสำหรับการตรวจติดตามข้อมูลในระหว่างดำเนินการผลิตอย่างต่อเนื่อง เช่น การตรวจติดตามพารามิเตอร์ทางกายภาพในระหว่างการหมัก

ข้อ ๖๗ การเพาะเลี้ยงผลิตภัณฑ์ทางชีวภาพอย่างต่อเนื่องเป็นการปฏิบัติทั่วไป และต้องพิจารณาเป็นพิเศษในความจำเป็นต่อข้อกำหนดการควบคุมคุณภาพที่เกิดจากวิธีการดำเนินการผลิตวิธีนี้

ภาคผนวก ๖
การผลิตผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพร

หลักการ

ผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพรมีความซับซ้อนและแปรปรวนโดยธรรมชาติ ดังนั้น การควบคุมวัตถุตั้งต้น การจัดเก็บ และกระบวนการผลิตจึงเป็นสิ่งสำคัญในการผลิตยาจากพืชสมุนไพร นอกจากต้องปฏิบัติตามหมวดอื่นแล้ว ให้ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ที่กำหนดในภาคผนวกนี้เพิ่มเติม

วัตถุตั้งต้นที่ใช้ในการผลิตยาจากพืชสมุนไพรอาจเป็นพืชที่มีฤทธิ์ทางยา สารจากพืชสมุนไพร หรือตำรับยาเตรียมจากพืชสมุนไพร โดยวัตถุตั้งต้นเหล่านี้ต้องมีคุณภาพที่เหมาะสม รวมทั้งมีข้อมูลสนับสนุนส่งมอบให้กับผู้ผลิตตำรับยาเตรียม หรือยาจากพืชสมุนไพรด้วย เพื่อให้มั่นใจว่าวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรมีคุณภาพสม่ำเสมอ จำเป็นต้องมีรายละเอียดข้อมูลการผลิตทางเกษตรประกอบด้วยการคัดเลือกเมล็ดพันธุ์ การเพาะปลูก และสภาวะการเก็บเกี่ยวล้วนเป็นสิ่งสำคัญที่มีผลกับคุณภาพของวัตถุตั้งต้น และความสม่ำเสมอของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป คำแนะนำเกี่ยวกับระบบการประกันคุณภาพที่เหมาะสมสำหรับการเพาะปลูก และการเก็บเกี่ยวที่ดีมีกำหนดไว้ใน “หลักเกณฑ์และวิธีการในการเพาะปลูกและการเก็บเกี่ยว” สำหรับวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพร ซึ่งจัดทำไว้เป็นเอกสารแนวทางปฏิบัติภายในประเทศหรือระหว่างประเทศ เช่น หลักเกณฑ์ของ European Medicines Agency (EMA) องค์การอนามัยโลก หรือหลักเกณฑ์อื่นที่เทียบเท่า

หลักเกณฑ์ในภาคผนวกนี้ให้ใช้กับวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรทุกชนิดทั้งพืชที่มีฤทธิ์ทางยา วัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพร หรือตำรับยาเตรียมจากพืชสมุนไพร

ตารางแสดงการนำหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีมาใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพร

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

หมายเหตุ : X หมายความว่า นำหลักเกณฑ์มาใช้

คำอธิบาย

+ การจัดประเภทของวัตถุจากพืชสมุนไพรตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ขึ้นอยู่กับการใช้วัตถุตั้งต้นที่ผลิตโดยผู้รับอนุญาตผลิตยา วัตถุจากพืชสมุนไพรอาจจำแนกได้เป็นตัวยาสำคัญ ผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพรมีหน้าที่สร้างความมั่นใจว่าได้นำหลักเกณฑ์การจัดประเภทตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตมาใช้อย่างเหมาะสม

* ผู้ผลิตต้องทำให้มั่นใจว่าได้ดำเนินการตามขั้นตอนเหล่านี้ตามทะเบียนตำรับยาหรือการขึ้นทะเบียน ทั้งนี้ ขั้นตอนเบื้องต้นที่ดำเนินการในพื้นที่เพาะปลูกตามที่อธิบายไว้ในทะเบียนตำรับยาหรือการขึ้นทะเบียน ต้องนำมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการในการเพาะปลูกและเก็บเกี่ยวสำหรับวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรภายในประเทศหรือระหว่างประเทศมาใช้ นอกจากนี้ หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยายังนำมาใช้ในขั้นตอนการตัด และการทำให้แห้งด้วย

** ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการสกัดด้วยการหีบคั้นพืช และการกลั่น หากกิจกรรมเหล่านี้เป็นส่วนสำคัญของการเก็บเกี่ยวเพื่อรักษาคุณภาพของผลิตภัณฑ์ตามข้อกำหนดที่ได้รับการอนุมัติ ยอมรับได้ที่จะให้กิจกรรมเหล่านี้ดำเนินการในพื้นที่เพาะปลูก หากการเพาะปลูกดำเนินการตามมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการในการเพาะปลูกและการเก็บเกี่ยว (GACP) ภายในประเทศหรือระหว่างประเทศ (เช่น EMA องค์การอนามัยโลก หรือเทียบเท่า) สภาพการณ์เช่นว่านี้ ต้องถือว่าเป็นข้อยกเว้นพิเศษที่ต้องอธิบายไว้ในเอกสารทะเบียนตำรับยาหรือการขึ้นทะเบียน ทั้งนี้ กิจกรรมที่ดำเนินการในพื้นที่เพาะปลูกต้องรับประกันว่ามีการบันทึกหลักฐาน การควบคุม และการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสมโดยเป็นไปตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจทำการตรวจประเมินกิจกรรมเหล่านี้เพื่อประเมินการปฏิบัติตามกฎหมาย/หลักเกณฑ์

อาคารสถานที่

พื้นที่จัดเก็บ

ข้อ ๑ ต้องจัดเก็บวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรในพื้นที่แยกเป็นสัดส่วน มีการป้องกันแมลงหรือสัตว์อื่น โดยเฉพาะหนู ไม่ให้เข้าสู่บริเวณดังกล่าว และมีมาตรการที่มีประสิทธิผลในการป้องกันการแพร่กระจายของสัตว์และจุลินทรีย์ที่อาจปะปนมาในวัตถุตั้งต้น ป้องกันการเกิดการหมัก หรือการเจริญเติบโตของเชื้อรา และป้องกันการปนเปื้อนข้าม ต้องมีพื้นที่แยกเป็นสัดส่วนสำหรับการกักกันวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรที่รับมา และสำหรับเก็บวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรที่ได้รับอนุมัติให้ใช้แล้ว

ข้อ ๒ พื้นที่จัดเก็บต้องมีการระบายอากาศที่ดี การจัดเก็บอยู่ในลักษณะที่ให้อากาศไหลเวียนได้สะดวก

ข้อ ๓ ต้องให้ความสำคัญเป็นพิเศษในเรื่องการทำความสะอาด และการบำรุงรักษาสำหรับพื้นที่จัดเก็บ โดยเฉพาะกรณีที่มีการเกิดฝุ่นผง

ข้อ ๔ การจัดเก็บวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพร หรือตำรับยาเตรียมจากพืชสมุนไพรที่มีการกำหนดสภาวะการเก็บเป็นพิเศษในเรื่องความชื้น อุณหภูมิ การป้องกันแสง ต้องจัดให้มีการดำเนินการและตรวจติดตามสภาวะดังกล่าวด้วย

พื้นที่ดำเนินการผลิต

ข้อ ๕ ต้องมีวิธีการจัดการเป็นพิเศษในระหว่างการสุ่มตัวอย่าง การชั่ง การผสม และการดำเนินการตามขั้นตอนกับวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรและตำรับยาเตรียมจากพืชสมุนไพรในกรณีที่เกิดฝุ่นผง ทั้งนี้ เพื่อช่วยให้การทำความสะอาดง่ายขึ้น และหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม เช่น จัดให้มีเครื่องดูดฝุ่น มีการแยกสถานที่เฉพาะในกระบวนการดังกล่าว เป็นต้น

เครื่องมือ

ข้อ ๖ เครื่องมือ วัสดุตัวกรอง และอื่น ๆ ที่ใช้ในกระบวนการผลิตต้องเข้ากันได้กับตัวทำละลายที่ใช้ในการสกัด เพื่อป้องกันการปล่อยสารหรือการดูดซึมสารที่ไม่พึงประสงค์ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ได้

การดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อกำหนดเฉพาะสำหรับวัตถุตั้งต้น

ข้อ ๗ ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพรต้องใช้วัตถุตั้งต้นจากสมุนไพรที่ผลิตตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาตามประกาศนี้ และตามที่ระบุในเอกสารทะเบียนตำรับยา ต้องจัดให้มีเอกสารรายงานการตรวจประเมินผู้ส่งมอบวัตถุตั้งต้นจากสมุนไพรอย่างครบถ้วน ซึ่งถูกตรวจประเมินโดยผู้ผลิตยาจากพืชสมุนไพร หรือโดยองค์กรอื่นที่ถูกมอบหมาย หลักฐานการตรวจสอบสารสำคัญออกฤทธิ์เป็นพื้นฐานสำคัญของคุณภาพวัตถุตั้งต้น ผู้ผลิตต้องตรวจสอบยืนยันตามความเหมาะสมว่า ผู้ส่งมอบวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรได้ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการเพาะปลูกและการเก็บเกี่ยวหรือไม่ ถ้าไม่มีการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ดังกล่าวแล้ว มีการควบคุมที่เหมาะสมตามแนวทางการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพหรือไม่

ข้อ ๘ เพื่อให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ หมวด ๔ “การดำเนินการด้านเอกสาร” ข้อกำหนดเฉพาะสำหรับวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรหรือตำรับยาเตรียมจากพืชสมุนไพรต้องระบุข้อมูลดังนี้

๘.๑ ชื่อทางวิทยาศาสตร์ของพืชสมุนไพร

๘.๒ รายละเอียดของแหล่งที่มา เช่น ประเทศหรือภูมิภาคต้นกำเนิด และข้อมูลอื่นที่เกี่ยวข้อง เช่น ข้อมูลการเพาะปลูก เวลาในการเก็บเกี่ยว วิธีการเก็บ สารกำจัดศัตรูพืชที่ใช้ การปนเปื้อนจากสารกัมมันตรังสี ฯลฯ

๘.๓ ส่วนของพืชสมุนไพรที่ใช้

๘.๔ กรรมวิธีการทำพืชสมุนไพรให้แห้ง

๘.๕ ลักษณะทางกายภาพของพืชสมุนไพร รวมทั้งการตรวจสอบด้วยสายตา หรือกล้องจุลทรรศน์

๘.๖ การตรวจสอบเอกลักษณ์ของตัวยาสำคัญหรือสารเทียบ ต้องมีการตรวจสอบพิเศษในกรณีที่สารจากพืชสมุนไพรอาจถูกเจือปนหรือใช้อย่างอื่นแทน รวมทั้งต้องมีตัวอย่างอ้างอิงที่พร้อมจะใช้ตรวจเทียบเอกลักษณ์

๘.๗ ปริมาณน้ำในวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรที่ตรวจสอบตามตำรายาที่เกี่ยวข้อง

๘.๘ วิธีวิเคราะห์หรือทดสอบองค์ประกอบของสารออกฤทธิ์ในการรักษาหรือสารเทียบ วิธีการตรวจสอบสารกำจัดศัตรูพืชที่ปนเปื้อนในวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพร และกำหนดเกณฑ์การยอมรับด้วยวิธีการตามตำรายาที่เกี่ยวข้อง หรือวิธีการที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

๘.๙ วิธีการตรวจสอบการปนเปื้อนจากเชื้อรา จุลินทรีย์ รวมถึงอะฟลาท็อกซิน มัยโคท็อกซินอื่น ๆ ชิ้นส่วนของสัตว์และแมลง และกำหนดเกณฑ์การยอมรับ

๘.๑๐ วิธีการตรวจสอบการปนเปื้อนของโลหะหนักที่เป็นพิษ และการปลอมปนสาร

๘.๑๑ วิธีการตรวจสอบสิ่งแปลกปลอม

๘.๑๒ การตรวจสอบอื่นตามข้อกำหนดทั่วไป หรือข้อกำหนดเฉพาะตามตำรายาที่เกี่ยวข้องสำหรับวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรนั้น

ต้องมีการบันทึกการลดการปนเปื้อนของเชื้อรา จุลินทรีย์ หรือสิ่งอื่นใดไว้เป็นเอกสารหลักฐาน มีข้อกำหนดเฉพาะและวิธีการปฏิบัติที่ระบุรายละเอียดของกระบวนการ วิธีการทดสอบ และเกณฑ์การยอมรับสำหรับสิ่งตกค้างในวัตถุตั้งต้น

คำแนะนำเพิ่มเติมในกระบวนการผลิต

ข้อ ๙ จัดทำคำแนะนำกระบวนการผลิต ให้อธิบายถึงการดำเนินการต่าง ๆ กับวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรด้วย เช่น ขั้นตอนการทำความสะอาด การทำให้แห้ง การบด การแร่ง เวลาและอุณหภูมิของการทำให้แห้ง วิธีการที่ใช้ในการควบคุมขนาดชิ้นส่วน หรือขนาดอนุภาคของวัตถุตั้งต้น

ข้อ ๑๐ จัดทำคู่มือและบันทึกการปฏิบัติงานเป็นลายลักษณ์อักษร เพื่อให้มั่นใจว่าวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรทุกหน่วยบรรจุได้รับการตรวจสอบอย่างระมัดระวังในเรื่องการเจือปน/ปลอมปน หรือสิ่งแปลกปลอม เช่น เศษโลหะ เศษแก้ว ชิ้นส่วนหรือมูลสัตว์ หิน กรวด ทราย เป็นต้น รวมทั้งลักษณะที่แสดงถึงการเสื่อมสภาพของวัตถุตั้งต้น

ข้อ ๑๑ จัดทำคำแนะนำกระบวนการผลิตที่อธิบายถึงวิธีการแร่ง หรือวิธีการอื่นที่ใช้เพื่อแยกสิ่งแปลกปลอม วิธีการทำความสะอาด/การคัดแยกชิ้นส่วนของพืชก่อนที่วัตถุตั้งต้นที่ได้รับการอนุมัติใช้จะถูกจัดเก็บ หรือก่อนเริ่มการผลิต

ข้อ ๑๒ สำหรับการผลิตตำรับยาเตรียมจากพืชสมุนไพร ให้จัดทำคำแนะนำกระบวนการผลิตที่รวมรายละเอียดของตัวทำละลาย เวลาและอุณหภูมิของการสกัด รายละเอียดของการทำให้เข้มข้นในขั้นตอนต่าง ๆ และวิธีการที่ใช้

การควบคุมคุณภาพ

การสุ่มตัวอย่าง

ข้อ ๑๓ พืชที่มีฤทธิ์ทางยาหรือวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพรมักจะมีคุณลักษณะไม่เป็นเนื้อเดียวกันโดยธรรมชาติ ดังนั้น การสุ่มตัวอย่างวัตถุตั้งต้นเหล่านี้จึงต้องดำเนินการด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษ โดยบุคลากรที่มีความเชี่ยวชาญเฉพาะ ในแต่ละรุ่นต้องจัดทำเอกสารบันทึกเฉพาะรุ่นไว้

ข้อ ๑๔ ต้องจัดให้มีตัวอย่างอ้างอิงของวัตถุตั้งต้นจากพืช โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในกรณีที่วัตถุตั้งต้นนั้นไม่มีข้อมูลอยู่ในตำรายาที่เกี่ยวข้อง ต้องมีตัวอย่างของวัตถุตั้งต้นจากพืชที่ยังไม่ผ่านการบด ในกรณีที่ใช้วัตถุตั้งต้นนั้นแบบเป็นผง

ข้อ ๑๕ บุคลากรในส่วนของการควบคุมคุณภาพต้องมีความเชี่ยวชาญและประสบการณ์เฉพาะในวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพร ตำรับยาเตรียมจากพืชสมุนไพร และ/หรือผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพร เพื่อให้สามารถดำเนินการทดสอบพิสูจน์เอกลักษณ์ และตรวจสอบการปลอมปน การเจือปนจากการเจริญเติบโตของเชื้อรา การปนเปื้อนของสัตว์และแมลง ความไม่เป็นเนื้อเดียวกันของวัตถุตั้งต้นหยาบที่ได้รับ และอื่น ๆ

ข้อ ๑๖ การพิสูจน์เอกลักษณ์ และการตรวจสอบคุณภาพของวัตถุตั้งต้นจากพืชสมุนไพร ตำรับยาเตรียมจากพืชสมุนไพร และผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพรต้องดำเนินการตามเกณฑ์มาตรฐานของประเทศ หรือมาตรฐานสากลในเรื่องคุณภาพและข้อกำหนดเฉพาะ หรือตามหัวข้อเฉพาะของตำรายาที่เกี่ยวข้อง

ภาคผนวก ๗
การสุ่มตัวอย่างวัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุ

หลักการ

การสุ่มตัวอย่างเป็นการดำเนินการที่สำคัญ เนื่องจากเป็นการนำวัตถุตั้งต้นหรือวัสดุการบรรจุมาแต่เพียงส่วนน้อยของแต่ละรุ่นเท่านั้นสำหรับใช้เป็นตัวแทนในการทดสอบ การสรุปผลที่ถูกต้องไม่สามารถพิจารณาได้จากการทดสอบตัวอย่างที่ไม่เป็นตัวแทนของทั้งรุ่น การสุ่มตัวอย่างที่ถูกต้องจึงเป็นส่วนที่สำคัญอย่างหนึ่งของระบบประกันคุณภาพ

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

บุคลากร

ข้อ ๑ ผู้ที่ทำหน้าที่ในการสุ่มตัวอย่างต้องผ่านการฝึกอบรมในเรื่องการเก็บตัวอย่างที่ถูกต้อง และมีการอบรมอย่างต่อเนื่อง การอบรมอย่างน้อยต้องครอบคลุมในประเด็นต่อไปนี้

๑.๑ แผนการสุ่มตัวอย่าง

๑.๒ วิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรในการสุ่มตัวอย่าง

๑.๓ เทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ในการสุ่มตัวอย่าง

๑.๔ ความเสี่ยงในการปนเปื้อนข้าม

๑.๕ ข้อควรระวังเกี่ยวกับสารที่ไม่คงตัว หรือสารที่ปราศจากเชื้อ

๑.๖ ความสำคัญที่ต้องพิจารณาตรวจสอบลักษณะของวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ภาชนะบรรจุ และฉลากด้วยสายตา

๑.๗ ความสำคัญของการบันทึกสภาวะที่ไม่คาดคิดหรือผิดปกติที่เกิดขึ้น

วัตถุตั้งต้น

ข้อ ๒ มีการเก็บตัวอย่างมาจากทุกภาชนะบรรจุของทั้งรุ่น และนำแต่ละตัวอย่างนั้นมาทำการทดสอบเอกลักษณ์ของวัตถุตั้งต้น ทั้งนี้ อาจยอมให้มีการเก็บตัวอย่างมาจากบางภาชนะบรรจุได้ หากมีการปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วว่าวัตถุตั้งต้นในภาชนะมีการแสดงข้อความบนฉลากถูกต้อง

ข้อ ๓ การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการเก็บตัวอย่างบางภาชนะ อย่างน้อยต้องพิจารณาในประเด็นต่อไปนี้

๓.๑ ประเภท สถานะของผู้ผลิตและผู้ส่งมอบวัตถุตั้งต้น และความเข้าใจต่อข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาของสถานที่ผลิตยา

๓.๒ ระบบการประกันคุณภาพของผู้ผลิตวัตถุตั้งต้น

๓.๓ สภาวะและการควบคุมของผู้ผลิตที่ใช้ทำการผลิตวัตถุตั้งต้น

๓.๔ ประเภทของวัตถุตั้งต้นและผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้วัตถุตั้งต้นนั้น

ภายใต้การจัดการตามที่กล่าวมาข้างต้น อาจยอมรับวิธีการปฏิบัติที่ไม่ต้องกำหนดให้มีการทดสอบเอกลักษณ์ของวัตถุตั้งต้นแต่ละภาชนะบรรจุที่รับเข้ามาได้ สำหรับกรณีต่อไปนี้

๓.๕ ในกรณีที่วัตถุตั้งต้นนั้นมาจากผู้ผลิต หรือโรงงานที่ผลิตวัตถุตั้งต้นชนิดนั้นเพียงชนิดเดียว

๓.๖ วัตถุตั้งต้นนั้นมาจากผู้ผลิตโดยตรง หรืออยู่ในภาชนะของผู้ผลิตที่ผนึกเรียบร้อย โดยต้องเป็นผู้ผลิตที่มีประวัติน่าเชื่อถือ และได้รับการตรวจประเมินระบบการประกันคุณภาพจากผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยา หรือโดยหน่วยงานรับรองระบบที่เป็นทางการ

วิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วดังกล่าว ไม่สามารถใช้ได้ในกรณีต่อไปนี้

๓.๗ วัตถุตั้งต้นที่ส่งมอบโดยพ่อค้าคนกลาง เช่น นายหน้าซึ่งไม่ทราบแหล่งผลิต หรือแหล่งผลิตนั้นยังไม่ได้รับการตรวจรับรอง

๓.๘ วัตถุตั้งต้นที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ยาฉีด

ข้อ ๔ การประเมินคุณภาพของวัตถุตั้งต้นแต่ละรุ่น ต้องได้มาจากการทดสอบตัวอย่างที่เป็นตัวแทนของทั้งรุ่น ซึ่งอาจใช้จากตัวอย่างเดียวกันกับที่ได้ใช้ในการทดสอบเอกลักษณ์ จำนวนตัวอย่างที่จะใช้เป็นตัวแทนของรุ่นต้องกำหนดด้วยวิธีการทางสถิติที่ระบุไว้ในแผนการสุ่มตัวอย่าง ทั้งนี้ ต้องมีการกำหนดจำนวนของตัวอย่างที่นำมารวมกันเป็นตัวอย่างผสม โดยต้องพิจารณาถึงประเภทของวัตถุตั้งต้นนั้น รวมถึงความรู้ของผู้ส่งมอบ และการรวมตัวอย่างต้องผสมเป็นเนื้อเดียวกัน

วัสดุการบรรจุ

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

ภาคผนวก ๘
การผลิตยาน้ำ ครีม และขี้ผึ้ง

หลักการ

ยาน้ำ ครีม และขี้ผึ้ง เป็นผลิตภัณฑ์ที่ไวต่อการปนเปื้อนของจุลินทรีย์และสิ่งอื่นในระหว่างการผลิต ดังนั้นจึงต้องมีมาตรการพิเศษในการป้องกันการปนเปื้อน

หมายเหตุ : การผลิตยาน้ำ ครีม และขี้ผึ้ง ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา และข้อกำหนดอื่นเพิ่มเติมตามที่ปรากฏในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ ข้อกำหนดที่กล่าวถึงต่อไปนี้มุ่งเน้นเฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้องกับการผลิตเท่านั้น

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

ข้อ ๑ เพื่อป้องกันการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ต้องใช้ระบบปิดในกระบวนการผลิต รวมถึงกระบวนการขนถ่ายยาด้วย ทั้งนี้ ในบริเวณผลิตซึ่งผลิตภัณฑ์ หรือภาชนะที่สะอาดเปิดทิ้งไว้สัมผัสกับอากาศโดยตรง ต้องมีการหมุนเวียนอากาศที่มีประสิทธิผลด้วยอากาศที่ผ่านการกรอง

ข้อ ๒ การออกแบบและติดตั้งถัง ภาชนะบรรจุ ท่อ และปั๊ม ต้องสามารถทำความสะอาดได้สะดวก และกำจัดเชื้อได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการออกแบบเครื่องมือ ต้องมีจุดอับหรือมีบริเวณที่สิ่งตกค้างสามารถสะสมซึ่งจะเป็นแหล่งเจริญเติบโตของจุลินทรีย์น้อยจุดที่สุด

ข้อ ๓ อุปกรณ์ที่มีการสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ ต้องเลือกใช้ที่ทำจากเหล็กกล้าไร้สนิมคุณภาพสูง และหลีกเลี่ยงการใช้อุปกรณ์ที่เป็นแก้ว

การดำเนินการผลิต

ข้อ ๔ ต้องมีการกำหนดคุณลักษณะ และตรวจติดตามคุณภาพของน้ำที่ใช้ในการผลิต ทั้งคุณภาพทางด้านเคมีและทางจุลชีววิทยา ต้องมีการบำรุงรักษาระบบน้ำเพื่อหลีกเลี่ยง หรือลดความเสี่ยงในการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ ภายหลังการกำจัดเชื้อในระบบน้ำด้วยสารเคมี ต้องทำการชะล้างสารเคมีที่ใช้ตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว เพื่อให้แน่ใจว่ามีการกำจัดสารเคมีเหล่านั้นอย่างมีประสิทธิผล

ข้อ ๕ วัตถุที่รับเข้ามาในลักษณะของถังขนส่งขนาดใหญ่ ต้องมีการตรวจสอบคุณภาพก่อนที่จะถ่ายไปยังถังเก็บปริมาตรมาก

ข้อ ๖ ต้องระมัดระวังให้การขนถ่ายสารผ่านท่อตรงไปยังปลายทางที่ถูกต้อง

ข้อ ๗ ต้องไม่นำวัสดุที่ปล่อยเส้นใยหรือสิ่งปนเปื้อน ตัวอย่างเช่น กระดาษแข็ง หรือพาเลทที่ทำจากไม้เข้ามาในบริเวณที่ผลิตภัณฑ์ หรือภาชนะบรรจุสะอาดเปิดสัมผัสกับอากาศ

ข้อ ๘ ยาน้ำผสม ยาแขวนตะกอน และยาชนิดอื่นต้องควบคุมให้มีความเป็นเนื้อเดียวกันตลอดเวลาที่บรรจุ กระบวนการผสมและการบรรจุต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในช่วงเริ่มต้นของกระบวนการบรรจุ ภายหลังการหยุดในระหว่างกระบวนการ และช่วงสุดท้ายของกระบวนการ เพื่อให้แน่ใจว่าผลิตภัณฑ์ยังคงความเป็นเนื้อเดียวกัน

ข้อ ๙ ผลิตภัณฑ์ยาที่รอการบรรจุ รวมถึงผลิตภัณฑ์ยาที่บรรจุแล้ว แต่ยังไม่ได้มีการติดฉลากหรือบรรจุกล่องทันที ต้องระบุช่วงเวลานานที่สุดที่ยอมรับในการเก็บและสภาวะการเก็บ

ภาคผนวก ๙
การผลิตยาเตรียมแอโรโซลสำหรับสูดดมแบบกำหนดขนาดใช้

หลักการ

การผลิตผลิตภัณฑ์แอโรโซลอัดแรงดันสำหรับสูดดมซึ่งมีวาล์วสำหรับกำหนดขนาดใช้ต้องมีข้อกำหนดอันเป็นเงื่อนไขพิเศษ เนื่องจากความเฉพาะของยารูปแบบนี้ สภาวะการผลิตยาเตรียมรูปแบบนี้ต้องป้องกันการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์และอนุภาค การประกันคุณภาพในส่วนประกอบของวาล์ว และความสม่ำเสมอของตำรับยาแขวนลอย จัดเป็นส่วนที่มีความสำคัญเป็นพิเศษ

หมายเหตุ : การผลิตแอโรโซลที่มีการกำหนดขนาดใช้ ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาและข้อกำหนดอื่นเพิ่มเติมตามที่ปรากฏในประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ ข้อกำหนดที่กล่าวถึงต่อไปนี้มุ่งเน้นเฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้องกับการผลิตเท่านั้น

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๑ ระบบการผลิตและการบรรจุ ในปัจจุบันมี ๒ วิธี ดังต่อไปนี้

๑.๑ ระบบสองจังหวะ หรือการบรรจุภายใต้ความดัน ตัวยาสำคัญแขวนลอยอยู่ในสารขับดันที่มีจุดเดือดสูง ซึ่งทำการบรรจุยาตามขนาดที่กำหนดไว้ลงในภาชนะบรรจุ จากนั้นปิดผนึกด้วยวาล์วแล้วฉีดสารขับดันที่มีจุดเดือดต่ำกว่าผ่านก้านวาล์วให้เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ดังนั้น จึงควรเก็บยาแขวนลอยในสารขับดันไว้ในที่เย็นเพื่อป้องกันการสูญเสียจากการระเหย

๑.๒ ระบบหนึ่งจังหวะ หรือการบรรจุภายใต้ความเย็น ตัวยาสำคัญแขวนลอยอยู่ในส่วนผสมของสารขับดัน ซึ่งต้องควบคุมให้อยู่ภายใต้สภาวะความดันสูงหรือที่อุณหภูมิต่ำ จากนั้นบรรจุยาแขวนลอยลงในภาชนะบรรจุโดยตรงภายในครั้งเดียว

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

ข้อ ๒ การผลิตและการบรรจุ ต้องดำเนินการภายใต้ระบบปิดให้มากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

ข้อ ๓ อากาศในบริเวณที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์หรือส่วนประกอบที่สะอาด ต้องผ่านการกรอง อีกทั้งต้องเป็นไปตามข้อกำหนดของบริเวณที่มีระดับความสะอาดอย่างน้อยระดับ ดี (D) และการเข้าหรือการออกต้องผ่านแอร์ล็อค

การดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๔ วาล์วสำหรับกำหนดขนาดใช้ของแอโรโซลเป็นชิ้นส่วนที่ซับซ้อนมากกว่าส่วนประกอบอื่น ต้องมีข้อกำหนด การสุ่มตัวอย่าง และการทดสอบวาล์วอย่างเหมาะสม รวมทั้งผู้ผลิตต้องทำการตรวจประเมินระบบประกันคุณภาพของผู้ผลิตวาล์ว

ข้อ ๕ ของไหลทุกชนิด ตัวอย่างเช่น สารขับดันที่เป็นของเหลวหรือก๊าซ ต้องผ่านการกรองเพื่อกำจัดอนุภาคที่มีขนาดใหญ่กว่า ๐.๒ ไมครอน หากเป็นไปได้ ต้องเพิ่มขั้นตอนการกรองที่ใกล้จุดบรรจุมากที่สุด

ข้อ ๖ ภาชนะบรรจุและวาล์วต้องทำความสะอาดตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว โดยต้องเหมาะสมกับการใช้ของผลิตภัณฑ์ เพื่อให้มั่นใจว่าปราศจากสิ่งปนเปื้อนใด ๆ เช่น สารช่วยในการผลิต ตัวอย่างเช่น สารหล่อลื่น หรือสิ่งปนเปื้อนจากจุลินทรีย์ วาล์วที่ผ่านการทำความสะอาดแล้ว ต้องเก็บไว้ในภาชนะปิดที่สะอาด และระมัดระวังการปนเปื้อนก่อนใช้งาน ตัวอย่างเช่น ปนเปื้อนจากการสุ่มตัวอย่าง ทั้งนี้ ภาชนะบรรจุต้องนำไปยังสายการบรรจุภายใต้สภาวะที่สะอาด หรือทำความสะอาดในสายการบรรจุใกล้จุดบรรจุมากที่สุด

ข้อ ๗ การบรรจุผลิตภัณฑ์รูปแบบยาแขวนลอยต้องปฏิบัติด้วยความระมัดระวัง เพื่อให้มั่นใจว่ามีความสม่ำเสมอของตัวยาที่บรรจุตลอดกระบวนการบรรจุ

ข้อ ๘ การบรรจุในระบบสองจังหวะจำเป็นต้องมั่นใจว่าทั้งสองจังหวะนั้นให้น้ำหนักและส่วนประกอบที่ถูกต้อง ดังนั้น ในแต่ละขั้นตอนต้องตรวจสอบน้ำหนักทุกภาชนะบรรจุ

ข้อ ๙ การควบคุมทุกชนิดภายหลังการบรรจุต้องไม่ทำให้เกิดการรั่วซึม การทดสอบการรั่วซึมต้องไม่ทำให้เกิดการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์หรือความชื้นตกค้าง

ภาคผนวก ๑๐
ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

หลักการ

ให้ใช้แนวทางปฏิบัติในภาคผนวกนี้กับระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ทุกรูปแบบที่เป็นส่วนหนึ่งของกิจกรรมเพื่อการควบคุมตามมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ประกอบด้วยชุดของซอฟต์แวร์และส่วนประกอบฮาร์ดแวร์ ซึ่งร่วมกันปฏิบัติการเพื่อการทำงานบางอย่าง

โปรแกรมคอมพิวเตอร์ต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง และโครงสร้างพื้นฐานทางเทคโนโลยีสารสนเทศต้องได้รับการตรวจรับรอง

การนำระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์มาใช้แทนการดำเนินการด้วยบุคลากรต้องไม่มีผลกระทบทำให้คุณภาพของผลิตภัณฑ์ การควบคุมกระบวนการ หรือการประกันคุณภาพลดลง และต้องไม่เพิ่มความเสี่ยงโดยรวมของกระบวนการ

บททั่วไป

การบริหารจัดการความเสี่ยง

ข้อ ๑ ต้องมีการบริหารจัดการความเสี่ยงตลอดวงจรชีวิตของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ โดยคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วย ความสมบูรณ์ของข้อมูลและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ในระบบการบริหารจัดการความเสี่ยง การตัดสินใจเกี่ยวกับขอบเขตของการตรวจสอบความถูกต้อง และการควบคุมความสมบูรณ์ของข้อมูลต้องขึ้นอยู่กับการประเมินความเสี่ยงของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ โดยมีเหตุผลเหมาะสมสนับสนุน และมีการบันทึกไว้เป็นเอกสารหลักฐาน

บุคลากร

ข้อ ๒ บุคลากรที่เกี่ยวข้องทั้งหมด เช่น ผู้รับผิดชอบกระบวนการ ผู้รับผิดชอบระบบ ผู้ที่ได้รับมอบหมายและหน่วยงานเทคโนโลยีสารสนเทศต้องมีความร่วมมือกันอย่างใกล้ชิด บุคลากรทุกคนต้องมีคุณสมบัติ ระดับของการเข้าถึงระบบ และขอบเขตความรับผิดชอบที่เหมาะสมเพื่อให้สามารถปฏิบัติหน้าที่ที่ได้รับมอบหมาย

ผู้จัดหาสินค้าและผู้ให้บริการ

ข้อ ๓ กรณีที่มีการให้บุคคลที่สาม (เช่น ผู้จัดหาสินค้า ผู้ให้บริการ) เป็นผู้ดำเนินการ เช่น ให้จัดหา ติดตั้ง ปรับแต่ง กำหนดค่าการเชื่อมรวม ตรวจสอบความถูกต้อง บำรุงรักษา (เช่น โดยผ่านการเข้าถึงจากระยะไกล) ปรับเปลี่ยน หรือรักษาระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ หรือบริการอื่นที่เกี่ยวข้อง หรือเพื่อการประมวลผลข้อมูลต้องมีการจัดทำข้อตกลงอย่างเป็นทางการระหว่างผู้ผลิตและบุคคลที่สาม และในข้อตกลงต้องมีข้อความระบุถึงความรับผิดชอบของบุคคลที่สามอย่างชัดเจน แผนกเทคโนโลยีสารสนเทศต้องถูกพิจารณาและปฏิบัติในลักษณะเดียวกัน

ข้อ ๔ ความสามารถและความน่าเชื่อถือของผู้จัดหาสินค้าเป็นปัจจัยสำคัญในการเลือกสินค้า หรือผู้ให้บริการ ความจำเป็นในการตรวจสอบต้องขึ้นอยู่กับการประเมินความเสี่ยง

ข้อ ๕ ต้องทบทวนเอกสารที่มากับสินค้าพร้อมใช้งานที่มีวางจำหน่ายอยู่แล้วโดยผู้ใช้ที่มีหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุม เพื่อตรวจสอบว่าความต้องการของผู้ใช้มีอยู่ครบถ้วน

ข้อ ๖ ระบบคุณภาพ และข้อมูลการตรวจสอบที่เกี่ยวข้องกับผู้จัดหาสินค้า หรือผู้พัฒนาซอฟแวร์และระบบที่ติดตั้งไป ต้องมีพร้อมให้ผู้ตรวจประเมินตรวจสอบได้เมื่อถูกร้องขอ

ช่วงของโครงการ

การตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๗ เอกสารการตรวจสอบความถูกต้อง และรายงานต้องครอบคลุมขั้นตอนที่เกี่ยวข้องตามวงจรชีวิตของระบบ ผู้ผลิตต้องสามารถแสดงเหตุผลสนับสนุนมาตรฐาน โปรโตคอล เกณฑ์การยอมรับ วิธีการปฏิบัติ และบันทึกของผู้ผลิตบนพื้นฐานของการประเมินความเสี่ยง

ข้อ ๘ เอกสารการตรวจสอบความถูกต้องต้องมีบันทึกการควบคุมการเปลี่ยนแปลงรวมอยู่ด้วย (ถ้าเกี่ยวข้อง) และมีรายงานเกี่ยวกับการเบี่ยงเบนที่พบในระหว่างกระบวนการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๙ ต้องจัดทำรายชื่อของระบบที่เกี่ยวข้องทั้งหมด รวมทั้งการทำงานที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาของระบบนั้นให้เป็นปัจจุบันอยู่เสมอ

สำหรับระบบที่สำคัญต้องมีคำอธิบายระบบที่เป็นปัจจุบันโดยมีรายละเอียดการจัดวางระบบทั้งทางกายภาพและทางตรรกะ การไหลเวียนของข้อมูลและการเชื่อมต่อกับระบบหรือกระบวนการอื่น ข้อกำหนดเบื้องต้นของฮาร์ดแวร์และซอฟต์แวร์ที่จำเป็นต้องมี รวมทั้งมาตรการรักษาความปลอดภัย

ข้อ ๑๐ ข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้ต้องอธิบายถึงหน้าที่การทำงานที่ต้องการของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ และถูกกำหนดโดยขึ้นอยู่กับการประเมินความเสี่ยง และผลกระทบต่อหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาซึ่งจัดทำไว้เป็นเอกสารหลักฐาน ความต้องการของผู้ใช้ต้องถูกตรวจสอบกลับได้ตลอดวงจรชีวิตของระบบ

ข้อ ๑๑ ผู้ใช้ที่มีหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุมต้องดำเนินการตามขั้นตอนที่เหมาะสมทั้งหมด เพื่อให้แน่ใจว่าระบบได้รับการพัฒนาให้สอดคล้องกับระบบการบริหารจัดการคุณภาพที่เหมาะสม ผู้จัดหาสินค้าต้องได้รับการประเมินอย่างเหมาะสม

ข้อ ๑๒ สำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่ถูกพัฒนาตามความต้องการเฉพาะต้องมีกระบวนการที่จะให้ความมั่นใจว่ามาตรการต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับคุณภาพ และประสิทธิภาพการทำงานในทุกช่วงวงจรชีวิตของระบบได้รับการประเมิน และรายงานอย่างเป็นทางการ

ข้อ ๑๓ ต้องมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่ามีวิธีการทดสอบ และสถานการณ์จำลองในการทดสอบที่เหมาะสมต้องคำนึงถึงโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ขีดจำกัดของพารามิเตอร์ของระบบ (กระบวนการ) ขีดจำกัดของข้อมูล และการจัดการข้อผิดพลาด เครื่องมือทดสอบแบบอัตโนมัติ และสภาพแวดล้อมในการทดสอบต้องมีเอกสารหลักฐานการประเมินความเพียงพอเหมาะสมของเครื่องมือและสภาพแวดล้อมนั้น

ข้อ ๑๔ หากข้อมูลถูกโอนย้ายไปสู่ข้อมูลในรูปแบบหรือระบบอื่น การตรวจสอบความถูกต้องต้องมีการตรวจสอบว่าข้อมูลไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในเชิงมูลค่า และ/หรือความหมายในระหว่างกระบวนการโอนย้ายนี้

ช่วงปฏิบัติการ

ข้อมูล

ข้อ ๑๕ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่มีการแลกเปลี่ยนข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์กับระบบอื่นต้องมีระบบตรวจสอบติดตั้งในตัวที่เหมาะสม เพื่อความถูกต้องและความปลอดภัยของการป้อน และการประมวลผลข้อมูลเพื่อลดความเสี่ยง

การตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๑๖ ข้อมูลสำคัญที่ถูกป้อนด้วยผู้ปฏิบัติงานต้องมีการตรวจสอบเพิ่มเติมว่าข้อมูลถูกต้อง การตรวจสอบนี้อาจทำโดยผู้ปฏิบัติงานที่สอง หรือโดยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว นัยสำคัญและผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นจากข้อมูลที่ผิดพลาด หรือถูกป้อนเข้าระบบอย่างไม่ถูกต้อง ต้องมีการเตรียมการป้องกันภายใต้การบริหารจัดการความเสี่ยง

การเก็บรักษาข้อมูล

ข้อ ๑๗ ข้อมูลต้องได้รับการป้องกันจากความเสียหาย ทั้งด้วยวิธีการทางกายภาพและทางอิเล็กทรอนิกส์ ข้อมูลที่เก็บรักษาไว้ต้องได้รับการตรวจสอบว่าสามารถเข้าถึงได้ อ่านได้ และถูกต้อง การเข้าถึงข้อมูลต้องสามารถทำได้ตลอดระยะเวลาการเก็บของข้อมูล

ข้อ ๑๘ ต้องมีการสำรองข้อมูลทั้งหมดที่เกี่ยวข้องเป็นประจำสม่ำเสมอ ความสมบูรณ์ และความถูกต้องของข้อมูลที่ถูกสำรองไว้ รวมถึงความสามารถในการเรียกคืนข้อมูลต้องได้รับการตรวจสอบในระหว่างการตรวจสอบความถูกต้อง และตรวจสอบติดตามเป็นระยะ

งานพิมพ์

ข้อ ๑๙ ต้องสามารถพิมพ์ และได้สำเนาพิมพ์ที่ชัดเจนของข้อมูลที่จัดเก็บไว้แบบอิเล็กทรอนิกส์

ข้อ ๒๐ สำหรับบันทึกสนับสนุนการปล่อยผ่านรุ่นผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่าย ระบบต้องสามารถสั่งพิมพ์งานพิมพ์ที่บ่งชี้ได้ถ้าข้อมูลถูกเปลี่ยนแปลงหลังจากถูกป้อนเข้าครั้งแรก

บันทึกเพื่อตรวจสอบการเข้าสู่ระบบ

ข้อ ๒๑ จากการประเมินความเสี่ยง ต้องพิจารณาสร้างระบบให้สามารถบันทึกการเปลี่ยนแปลง และการลบข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาทั้งหมด (ระบบต้องสามารถสร้าง "บันทึกเพื่อตรวจสอบการเข้าสู่ระบบ") และมีการบันทึกเหตุผลของการเปลี่ยนแปลง หรือการลบข้อมูลไว้เป็นเอกสารหลักฐาน บันทึกเพื่อตรวจสอบการเข้าสู่ระบบต้องมีอยู่พร้อมใช้งาน และสามารถแปลงให้เป็นรูปแบบที่เข้าใจได้โดยทั่วไป รวมทั้งได้รับการทบทวนอย่างสม่ำเสมอ

การจัดการการเปลี่ยนแปลงและการปรับแต่งค่า

ข้อ ๒๒ การเปลี่ยนแปลงระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ รวมถึงการปรับแต่งค่าของระบบ ต้องดำเนินการภายใต้การควบคุม และเป็นไปตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้เท่านั้น

การประเมินผลเป็นระยะ

ข้อ ๒๓ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ต้องได้รับการประเมินผลเป็นระยะ เพื่อยืนยันว่าระบบอยู่ในสถานะที่ใช้งานได้ และถูกต้องตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ในการประเมินผลนั้นให้พิจารณา (ตามความเหมาะสม) ช่วงการทำงานที่เป็นปัจจุบัน บันทึกการเบี่ยงเบน เหตุการณ์ที่เกิดขึ้น ปัญหา ประวัติการอัพเกรด (upgrade history) สมรรถนะ ความน่าเชื่อถือ ความปลอดภัย และรายงานสถานะการตรวจสอบความถูกต้องของระบบ

ความปลอดภัย

ข้อ ๒๔ ต้องมีการควบคุมทั้งทางกายภาพ และ/หรือทางตรรกะเพื่อจำกัดการเข้าถึงระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ให้เฉพาะกับผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น วิธีการที่เหมาะสมเพื่อป้องกันมิให้ผู้ที่ไม่ได้รับมอบหมายเข้าถึงระบบ เช่น การใช้กุญแจ บัตรผ่าน รหัสส่วนบุคคลบวกกับรหัสผ่าน ไบโอเมตริก การจำกัดการเข้าถึงอุปกรณ์คอมพิวเตอร์ และพื้นที่จัดเก็บข้อมูล

ข้อ ๒๕ ขอบเขตการควบคุมความปลอดภัยขึ้นอยู่กับนัยสำคัญของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

ข้อ ๒๖ ต้องบันทึกการให้ การเปลี่ยนแปลง และการยกเลิกการอนุญาตการเข้าถึงระบบไว้

ข้อ ๒๗ ต้องออกแบบระบบการจัดการข้อมูลและเอกสาร เพื่อให้สามารถบันทึกอัตลักษณ์ของผู้ปฏิบัติงานที่เข้าสู่ระบบ การเปลี่ยนแปลง การยืนยัน หรือการลบข้อมูล รวมทั้งวันที่และเวลา

การจัดการกับเหตุการณ์ที่เกิดขึ้น

ข้อ ๒๘ ต้องรายงานและประเมินเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นทั้งหมด (มิใช่เฉพาะเมื่อระบบหยุดทำงาน และข้อมูลเกิดความผิดพลาดเท่านั้น) เหตุการณ์ที่มีนัยสำคัญต้องสืบสวนหาสาเหตุที่แท้จริง ซึ่งจะเป็นตัวกำหนดวิธีปฏิบัติการแก้ไขและการป้องกันต่อไป

ลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์

ข้อ ๒๙ บันทึกอิเล็กทรอนิกส์อาจถูกลงนามด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์ ลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์ต้องมีลักษณะ ดังนี้

๒๙.๑ มีผลเช่นเดียวกับลายมือชื่อที่เขียนด้วยลายมือภายในขอบเขตของบริษัท

๒๙.๒ ผูกโยงอย่างถาวรไปกับบันทึกที่เกี่ยวข้อง

๒๙.๓ ระบุเวลาและวันที่ที่มีการลงนามด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์

การปล่อยผ่านรุ่นผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่าย

ข้อ ๓๐ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่นำมาใช้เพื่อบันทึกการรับรองและการปล่อยผ่านรุ่นผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่าย ระบบต้องอนุญาตให้เฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้นเป็นผู้รับรองและปล่อยผ่านรุ่นผลิตภัณฑ์ ระบบต้องสามารถบ่งบอก และบันทึกได้อย่างชัดเจนว่าบุคคลใดเป็นผู้ปล่อยผ่านหรือรับรองรุ่นผลิตภัณฑ์นั้น การรับรองและการปล่อยผ่านรุ่นผลิตภัณฑ์ต้องกระทำโดยใช้ลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์

ความต่อเนื่องของธุรกิจ

ข้อ ๓๑ เพื่อความพร้อมใช้งานของระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์โดยเฉพาะระบบที่สนับสนุนกระบวนการที่สำคัญ จำเป็นต้องมีการเตรียมการเพื่อความต่อเนื่องของระบบสนับสนุนเหล่านั้น ในกรณีที่เกิดเหตุการณ์ระบบหยุดทำงาน เช่น ระบบที่ทำงานด้วยผู้ปฏิบัติงาน หรือระบบทางเลือกอื่น เวลาที่ต้องใช้ในการทำให้ระบบทางเลือกทำงานแทนได้จะขึ้นอยู่กับความเสี่ยง และความเหมาะสมของระบบกับกระบวนการทางธุรกิจที่ระบบนั้นสนับสนุนอยู่ การเตรียมระบบทางเลือกเหล่านี้ต้องบันทึกไว้เป็นเอกสารหลักฐาน และได้รับการทดสอบอย่างเพียงพอ

การจัดเก็บ

ข้อ ๓๒ ต้องมีการจัดเก็บข้อมูล และมีการตรวจสอบการเข้าถึงได้ อ่านได้ รวมทั้งความสมบูรณ์ครบถ้วนของข้อมูล ถ้าระบบมีการเปลี่ยนแปลง (เช่น อุปกรณ์คอมพิวเตอร์ หรือ โปรแกรม) ต้องทำการทดสอบเพื่อให้มั่นใจว่ายังสามารถเรียกข้อมูลจากระบบได้

นิยามศัพท์

โปรแกรมคอมพิวเตอร์ (Application) หมายความว่า ซอฟแวร์ที่ติดตั้งบนแพลตฟอร์ม / ฮาร์ดแวร์ที่กำหนดไว้ และให้ฟังก์ชันการทำงานที่เฉพาะเจาะจง

ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่ถูกพัฒนาตามความต้องการเฉพาะ (Bespoke/Customised computerised system) หมายความว่า ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่ถูกออกแบบโดยเฉพาะ เพื่อให้เหมาะสมกับกระบวนการทางธุรกิจที่เฉพาะเจาะจง

ซอฟต์แวร์พร้อมใช้ที่มีวางจำหน่ายในเชิงพาณิชย์ (Commercial of the shelf software) หมายความว่า ซอฟต์แวร์ที่มีวางจำหน่ายในเชิงพาณิชย์ ซึ่งความเหมาะสมในการใช้งานได้รับการยืนยันแล้วโดยผู้ใช้งานที่หลากหลาย

โครงสร้างพื้นฐานทางเทคโนโลยีสารสนเทศ (IT Infrastructure) หมายความว่า ฮาร์ดแวร์และซอฟต์แวร์ เช่น ซอฟต์แวร์ระบบเครือข่ายและระบบปฏิบัติการซึ่งทำให้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ทำงานได้

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

ผู้รับผิดชอบกระบวนการ (Process owner) หมายความว่า บุคคลผู้มีหน้าที่รับผิดชอบกระบวนการทางธุรกิจ

ผู้รับผิดชอบระบบ (System owner) หมายความว่า บุคคลผู้มีหน้าที่รับผิดชอบความพร้อมทำงานและการบำรุงรักษาระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ รวมถึงความปลอดภัยของข้อมูลที่มีอยู่ในระบบนั้น

บุคคลที่สาม (Third party) หมายความว่า กลุ่มบุคคลที่ไม่ได้อยู่ภายใต้การจัดการโดยตรงของผู้รับอนุญาตผลิต และ/หรือผู้รับอนุญาตนำเข้า

ภาคผนวก ๑๑
การใช้รังสีชนิดก่อไอออน (Ionising radiation) ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

บทนำ

รังสีชนิดก่อไอออนอาจใช้ระหว่างกระบวนการผลิตสำหรับวัตถุประสงค์ต่าง ๆ ประกอบด้วยการลดปริมาณเชื้อปนเปื้อน และการทำให้ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ ตัวอย่างเช่น วัตถุตั้งต้น ส่วนประกอบของภาชนะบรรจุหรือผลิตภัณฑ์ และผลิตภัณฑ์จากโลหิต

กระบวนการฉายรังสีมีสองชนิด ได้แก่ การฉายรังสีแกมมาจากแหล่งกำเนิดกัมมันตรังสี และการฉายรังสีอิเล็กตรอนพลังงานสูง (รังสีบีตา (Beta radiation)) จากเครื่องเร่งอนุภาค

การฉายรังสีแกมมา อาจใช้รูปแบบการดำเนินการที่แตกต่างกัน ๒ แบบ คือ

(๑) แบบเป็นรุ่น (Batch mode) เป็นการจัดวางผลิตภัณฑ์ในตำแหน่งที่แน่นอนรอบแหล่งกำเนิดรังสี โดยไม่สามารถนำผลิตภัณฑ์เข้าหรือออกจากบริเวณนั้นขณะสัมผัสกับแหล่งกำเนิดรังสี

(๒) แบบต่อเนื่อง (Continuous mode) เป็นระบบอัตโนมัติที่นำส่งผลิตภัณฑ์ไปตามสายพานเข้าไปในห้องฉายรังสีตามเส้นทางที่กำหนดด้วยความเร็วที่เหมาะสม จากนั้นผ่านออกจากห้อง

การฉายรังสีอิเล็กตรอนเป็นการลำเลียงผลิตภัณฑ์ตามสายพานผ่านลำอิเล็กตรอนพลังงานสูง (รังสีบีตา) แบบต่อเนื่องหรือเป็นช่วง ๆ โดยรังสีจะกราดไปมาผ่านเส้นทางลำเลียงของผลิตภัณฑ์นั้น

ความรับผิดชอบ

ข้อ ๑ การฉายรังสีอาจทำโดยผู้ผลิตยา หรือโรงงานฉายรังสีที่มีสัญญารับจ้างผลิต ซึ่งผู้ดำเนินการฉายรังสีต้องได้รับใบอนุญาตผลิตที่เหมาะสม

ข้อ ๒ ผู้ผลิตยาต้องรับผิดชอบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ รวมทั้งบรรลุวัตถุประสงค์ของการฉายรังสี ส่วนผู้ดำเนินการฉายรังสีต้องรับผิดชอบในการทำให้เชื่อมั่นได้ว่าได้ฉายรังสีในปริมาณที่ผู้ผลิตยาต้องการไปยังภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี นั่นคือ บริเวณชั้นนอกสุดของภาชนะบรรจุซึ่งภายในบรรจุผลิตภัณฑ์ที่รับการฉายรังสี

ข้อ ๓ ปริมาณรังสีและขีดจำกัดที่ต้องการ ต้องแจ้งไว้ในทะเบียนตำรับยา

การวัดปริมาณรังสี

ข้อ ๔ การวัดปริมาณรังสี หมายถึง การวัดปริมาณรังสีดูดกลืนโดยใช้อุปกรณ์วัดปริมาณรังสี ความเข้าใจและเทคนิคการใช้งานอย่างถูกต้องเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการตรวจสอบความถูกต้อง การทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ และการควบคุมกระบวนการ

ข้อ ๕ อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีแต่ละรุ่นที่ใช้งานประจำต้องมีการสอบเทียบ และตรวจสอบกลับได้ถึงมาตรฐานระดับชาติหรือสากล ความถี่ในการสอบเทียบต้องแสดงไว้ที่อุปกรณ์และต้องปฏิบัติตาม

ข้อ ๖ การจัดทำกราฟมาตรฐานการสอบเทียบของอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ใช้งานประจำ และการวัดการเปลี่ยนแปลงค่าการดูดกลืนรังสีหลังจากการฉายรังสีต้องใช้อุปกรณ์เดียวกัน หากมีการใช้อุปกรณ์แตกต่างกันต้องแสดงค่าการดูดกลืนรังสีสัมบูรณ์ของแต่ละอุปกรณ์

ข้อ ๗ ความถูกต้องแม่นยำของปริมาณรังสีที่วัดขึ้นอยู่กับปริมาณความชื้น อุณหภูมิ ช่วงเหลื่อมเวลาระหว่างการฉายรังสี และการวัดอัตราปริมาณรังสี และชนิดของอุปกรณ์วัดปริมาณรังสี

ข้อ ๘ ความยาวคลื่นของเครื่องมือวัดการเปลี่ยนแปลงค่าดูดกลืนรังสี และเครื่องมือวัดความหนาของอุปกรณ์วัดปริมาณรังสี ต้องมีการสอบเทียบอย่างสม่ำเสมอตามช่วงเวลาที่กำหนด ขึ้นอยู่กับความคงสภาพวัตถุประสงค์ และการใช้งานของอุปกรณ์วัดปริมาณรังสี

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

ข้อ ๙ การตรวจสอบความถูกต้องเป็นการพิสูจน์ว่าปริมาณรังสีที่ดูดกลืนโดยผลิตภัณฑ์ให้ผลเป็นไปตามที่คาด

ข้อ ๑๐ การตรวจสอบความถูกต้อง ต้องรวมถึงการจัดทำแผนผังแสดงการกระจายของปริมาณรังสีดูดกลืนภายในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี ซึ่งมีการจัดวางผลิตภัณฑ์ที่ต้องการฉายรังสีตามรูปแบบที่กำหนด

ข้อ ๑๑ ข้อกำหนดของกระบวนการฉายรังสี อย่างน้อยต้องประกอบด้วยหัวข้อต่อไปนี้

๑๑.๑ รายละเอียดของภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์

๑๑.๒ รูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์ในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี ในกรณีที่มีผลิตภัณฑ์หลายชนิดที่มีความหนาแน่นแตกต่างกัน ต้องมั่นใจว่าจะไม่มีผลิตภัณฑ์ที่มีความหนาแน่นสูงได้รับปริมาณรังสีต่ำเกินไป หรือผลิตภัณฑ์ที่มีความหนาแน่นสูงต้องไม่บดบังการรับรังสีของผลิตภัณฑ์อื่น โดยต้องกำหนดรูปแบบของการจัดวางผลิตภัณฑ์ และมีการตรวจสอบความถูกต้อง

๑๑.๓ รูปแบบการจัดวางภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีรอบแหล่งกำเนิดรังสี (แบบเป็นรุ่น) หรือเส้นทางการลำเลียงไปตามสายพาน (แบบต่อเนื่อง)

๑๑.๔ ขีดจำกัดสูงสุดและต่ำสุดของปริมาณรังสีดูดกลืนในผลิตภัณฑ์ และความสัมพันธ์กับการวัดปริมาณรังสีที่ใช้ประจำ

๑๑.๕ ขีดจำกัดสูงสุดและต่ำสุดของปริมาณรังสีดูดกลืนในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี และความสัมพันธ์กับการวัดปริมาณรังสีที่ใช้ประจำ เพื่อตรวจติดตามปริมาณรังสีดูดกลืน

๑๑.๖ พารามิเตอร์อื่นของกระบวนการประกอบด้วยอัตราปริมาณรังสี ระยะเวลาสูงสุดของการฉายรังสี จำนวนครั้งในการฉายรังสี เป็นต้น

การทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ

ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๑๒ การทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ คือ การดำเนินการเพื่อให้ได้มาซึ่งหลักฐานเป็นเอกสารที่แสดงว่าโรงงานฉายรังสีมีการดำเนินการอย่างสม่ำเสมอภายในขีดจำกัดที่กำหนดไว้ล่วงหน้า เมื่อปฏิบัติตามข้อกำหนดของกระบวนการในเนื้อหาของหมวดนี้

ขีดจำกัดที่กำหนดไว้ล่วงหน้า คือ ปริมาณรังสีสูงสุดและต่ำสุดที่ออกแบบไว้ เพื่อให้เกิดการดูดกลืนโดยภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี ผู้ดำเนินการฉายรังสีต้องทราบถึงปัจจัยต่าง ๆ รวมถึงความแปรปรวนที่อาจมีผลกระทบต่อการได้รับปริมาณรังสีออกนอกขีดจำกัดในผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๓ การทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ ประกอบด้วยหัวข้อต่อไปนี้

๑๓.๑ การออกแบบ

๑๓.๒ การจัดทำแผนผังการกระจายรังสี

๑๓.๓ การดำเนินการด้านเอกสาร

๑๓.๔ ข้อกำหนดสำหรับการทดสอบซ้ำของโรงงานฉายรังสี

เครื่องฉายรังสีแกมมา

การออกแบบ

ข้อ ๑๔ ปริมาณรังสีดูดกลืนที่แต่ละส่วนของภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีได้รับ ณ จุดใดจุดหนึ่งจากการฉายรังสี ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่อไปนี้

๑๔.๑ ความเข้ม และรูปทรงของแหล่งกำเนิดรังสี

๑๔.๒ ระยะห่างระหว่างแหล่งกำเนิดรังสีกับภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี

๑๔.๓ ระยะเวลาในการฉายรังสีที่ถูกควบคุมโดยการตั้งเวลาหรือความเร็วของสายพานลำเลียง

๑๔.๔ องค์ประกอบ และความหนาแน่นของวัสดุ รวมถึงผลิตภัณฑ์อื่นที่อยู่ระหว่างแหล่งกำเนิดรังสีและภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี

ข้อ ๑๕ ปริมาณรังสีดูดกลืนทั้งหมดยังขึ้นอยู่กับเส้นทางลำเลียงของภาชนะบรรจุที่ผ่านเครื่องฉายรังสีแบบต่อเนื่อง หรือรูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์แบบเป็นรุ่น และจำนวนรอบในการฉายรังสี

ข้อ ๑๖ เครื่องฉายรังสีแบบต่อเนื่องซึ่งมีเส้นทางลำเลียงที่แน่นอน หรือแบบเป็นรุ่นที่มีรูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์ที่แน่นอนตามความแรงของแหล่งกำเนิดรังสี และชนิดของผลิตภัณฑ์ที่กำหนด พารามิเตอร์หลักที่ควบคุมโดยผู้ปฏิบัติงาน คือ ความเร็วของสายพานลำเลียงหรือการตั้งเวลาในการฉายรังสี

การจัดทำแผนผังการกระจายรังสี

ข้อ ๑๗ วิธีการปฏิบัติในการจัดทำแผนผังการกระจายรังสี ต้องนำภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี ซึ่งบรรจุด้วยผลิตภัณฑ์จำลอง หรือตัวแทนผลิตภัณฑ์ที่มีความหนาแน่นสม่ำเสมอใส่ในเครื่องฉายรังสี ต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีให้ทั่วถึงภายในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีอย่างน้อย ๓ ภาชนะบรรจุที่จะเคลื่อนผ่านเครื่องฉายรังสี และล้อมรอบด้วยภาชนะบรรจุที่คล้ายกันหรือผลิตภัณฑ์จำลอง ถ้าการจัดวางผลิตภัณฑ์ไม่สม่ำเสมอ ต้องวางอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีไว้ในภาชนะบรรจุจำนวนมากกว่า ๓ ภาชนะบรรจุ

ข้อ ๑๘ ตำแหน่งที่ติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสี ขึ้นอยู่กับขนาดของภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี ตัวอย่างเช่น ภาชนะบรรจุขนาดใหญ่ไม่เกิน ๑ x ๑ x ๐.๕ เมตร ต้องจัดวางในลักษณะสามมิติ โดยให้ห่างกัน ๒๐ เซนติเมตร ตลอดทั่วภาชนะบรรจุรวมทั้งบริเวณผิวด้านนอก ทั้งนี้ หากทราบตำแหน่งที่มีปริมาณรังสีต่ำสุดและสูงสุดจากการใช้งานของเครื่องฉายรังสีครั้งก่อน สามารถย้ายอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีจากบริเวณที่มีปริมาณรังสีอยู่ในเกณฑ์ค่าเฉลี่ย ไปวางในบริเวณที่มีปริมาณรังสีสูงสุดและต่ำสุดในลักษณะสามมิติโดยให้ห่างกัน ๑๐ เซนติเมตร

ข้อ ๑๙ ผลของวิธีการปฏิบัติตามข้อ ๑๗ และข้อ ๑๘ ต้องให้ค่าต่ำสุดและสูงสุดของปริมาณรังสีดูดกลืนในผลิตภัณฑ์ และบนผิวของภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีตามพารามิเตอร์ที่โรงงานกำหนด ความหนาแน่นของผลิตภัณฑ์ และรูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒๐ หลักการในการจัดทำแผนผังการกระจายรังสี ต้องใช้อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีอ้างอิงสำหรับการจัดทำแผนผังการกระจายรังสีเพราะมีความเที่ยงตรง ทั้งนี้ สามารถใช้อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ใช้งานประจำในการวัดได้ แต่ต้องมีการติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีอ้างอิงไว้ข้างกันในตำแหน่งที่คาดว่าเป็นจุดที่ได้รับปริมาณรังสีดูดกลืนต่ำสุดและสูงสุดจากการฉายรังสี และในตำแหน่งที่วัดเป็นประจำ โดยต้องมีการติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีในภาชนะบรรจุสำหรับฉายรังสีอื่นในรอบการฉายเดียวกัน โดยค่าของปริมาณรังสีที่วัดได้มีความไม่แน่นอนของการวัด ซึ่งสามารถประมาณได้จากค่าความแปรปรวนของการวัดซ้ำ

ข้อ ๒๑ ต้องมั่นใจว่าในทุกภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีได้รับปริมาณรังสีไม่ต่ำกว่าที่กำหนดจากความแปรปรวนแบบสุ่มของข้อมูลจากอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ใช้งานประจำ

ข้อ ๒๒ พารามิเตอร์ของเครื่องฉายรังสีต้องควบคุมให้คงที่ มีการตรวจติดตาม และบันทึกตลอดช่วงเวลาการจัดทำแผนผังการกระจายรังสี รวมถึงต้องเก็บรักษาบันทึกดังกล่าวพร้อมทั้งผลการวัดปริมาณรังสี และบันทึกอื่นทั้งหมดที่ได้จัดทำไว้

เครื่องฉายรังสีลำแสงอิเล็กตรอน

การออกแบบ

ข้อ ๒๓ ปริมาณรังสีดูดกลืนที่แต่ละส่วนของผลิตภัณฑ์ได้รับ ขึ้นอยู่กับปัจจัยดังต่อไปนี้

๒๓.๑ ลักษณะของลำแสง ได้แก่ พลังงานของอิเล็กตรอน กระแสลำแสงเฉลี่ย ความกว้างและความสม่ำเสมอของการกราดรังสี

๒๓.๒ ความเร็วของสายพานลำเลียง

๒๓.๓ องค์ประกอบของผลิตภัณฑ์และความหนาแน่น

๒๓.๔ องค์ประกอบ ความหนาแน่น และความหนาของวัสดุระหว่างช่องผ่านของลำแสงอิเล็กตรอน และส่วนของผลิตภัณฑ์

๒๓.๕ ระยะทางระหว่างช่องผ่านลำแสงอิเล็กตรอนถึงภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒๔ พารามิเตอร์สำคัญที่ผู้ดำเนินการฉายรังสีต้องควบคุม คือ ลักษณะของลำแสง และความเร็วของสายพานลำเลียง

การจัดทำแผนผังการกระจายรังสี

ข้อ ๒๕ วิธีการปฏิบัติในการจัดทำแผนผังการกระจายรังสี ต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีไว้ระหว่างชั้นของแผ่นดูดกลืนที่เป็นเนื้อเดียวกัน ซึ่งใช้เป็นผลิตภัณฑ์จำลองหรือระหว่างชั้นของตัวแทนผลิตภัณฑ์ที่มีความหนาแน่นสม่ำเสมอ ต้องวัดอย่างน้อย ๑๐ จุด ให้ครอบคลุมกับค่าปริมาณอิเล็กตรอนสูงสุด

ข้อ ๒๖ พารามิเตอร์ของเครื่องฉายรังสีต้องควบคุมให้คงที่ มีการตรวจติดตาม และบันทึกตลอดช่วงเวลาการจัดทำแผนผังการกระจายรังสี รวมถึงต้องเก็บรักษาบันทึกดังกล่าว พร้อมทั้งผลการวัดปริมาณรังสีและบันทึกอื่นทั้งหมดที่ได้จัดทำไว้

การทดสอบซ้ำของโรงงานฉายรังสี

ข้อ ๒๗ การทดสอบโรงงานฉายรังสีต้องมีการทำซ้ำถ้ามีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการหรือเครื่องฉายรังสีซึ่งมีผลกระทบต่อการกระจายของรังสีไปยังภาชนะบรรจุสำหรับฉายรังสี ตัวอย่างเช่น การเปลี่ยนแปลงของแหล่งกำเนิดรังสี ขอบเขตการทดสอบซ้ำของโรงงานฉายรังสีขึ้นอยู่กับระดับการเปลี่ยนแปลงของเครื่องฉายรังสีหรือการจัดเรียงภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ ต้องมีการทดสอบซ้ำทุกครั้งที่มีข้อสงสัย

อาคารสถานที่

ข้อ ๒๘ อาคารสถานที่ต้องได้รับการออกแบบ และดำเนินการเป็นการเฉพาะในการแยกภาชนะบรรจุที่ผ่านการฉายรังสีแล้ว และภาชนะบรรจุที่ยังไม่ผ่านการฉายรังสีออกจากกัน เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม หากสิ่งของบรรจุอยู่ในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีที่ปิด อาจไม่จำเป็นต้องแยกสิ่งของที่เป็นเภสัชภัณฑ์ออกจากสิ่งของที่ไม่ใช่เภสัชภัณฑ์ เพราะไม่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน รวมถึงต้องมีการควบคุม และกำจัดโอกาสที่จะมีการปนเปื้อนผลิตภัณฑ์โดยนิวไคลด์กัมมันตรังสี (Radionuclide)

กระบวนการ

ข้อ ๒๙ รูปแบบการจัดวางผลิตภัณฑ์ภายในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี ต้องมีการกำหนดไว้ในระหว่างการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

ข้อ ๓๐ ระหว่างกระบวนการฉายรังสี ต้องตรวจติดตามปริมาณรังสีที่ภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีโดยใช้วิธีการวัดปริมาณรังสีที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว รวมถึงต้องมีการกำหนดความสัมพันธ์ระหว่าง

ปริมาณรังสีที่ฉายและปริมาณรังสีดูดกลืนที่ผลิตภัณฑ์ได้รับระหว่างการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการและการทดสอบโรงงานฉายรังสี

ข้อ ๓๑ ต้องใช้อินดิเคเตอร์การฉายรังสี (Radiation indicators) เพื่อช่วยแยกภาชนะที่ผ่านการฉายรังสีแล้วและภาชนะที่ไม่ผ่านการฉายรังสี แต่ไม่ควรใช้อินดิเคเตอร์เพียงวิธีเดียวในการแยกความแตกต่างของการผ่านหรือไม่ผ่านการฉายรังสี หรือเป็นเครื่องบ่งชี้ว่ากระบวนการเป็นที่พอใจ

ข้อ ๓๒ กระบวนการฉายรังสีผลิตภัณฑ์ที่มีการจัดเรียงผลิตภัณฑ์ต่างชนิดผสมกันในภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีกระทำได้ต่อเมื่อมีข้อมูลหลักฐานที่ชัดเจนจากการทำกระบวนการทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการหรือหลักฐานอื่น ซึ่งสามารถรับประกันได้ว่าแต่ละภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสีได้รับปริมาณรังสีตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด

ข้อ ๓๓ กรณีมีการกำหนดให้ฉายรังสีผลิตภัณฑ์ซ้ำมากกว่า ๑ ครั้ง เพื่อให้ได้ปริมาณรังสีครบตามต้องการต้องได้รับการตกลงยินยอมระหว่างโรงงานฉายรังสีและผู้ทรงทะเบียนตำรับยา ซึ่งต้องทำการฉายรังสีซ้ำภายในเวลาที่ตกลงกันไว้ล่วงหน้า หากมีการขยายกระบวนการฉายรังสีเกินไปกว่าช่วงเวลาที่ตกลงก่อนหน้า เนื่องจากเกิดเหตุสุดวิสัยระหว่างการฉายรังสีต้องแจ้งเจ้าของทะเบียนตำรับยาทราบ

ข้อ ๓๔ ต้องมีการแยกผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านการฉายรังสีจากผลิตภัณฑ์ที่ฉายรังสีแล้วตลอดกระบวนการ

เครื่องฉายรังสีแกมมา

ข้อ ๓๕ กระบวนการฉายรังสีแบบต่อเนื่อง ต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ผลิตภัณฑ์อย่างน้อย ๒ ชุด ให้สัมผัสรังสีตลอดเวลาที่ดำเนินการฉายรังสี

ข้อ ๓๖ กระบวนการฉายรังสีแบบเป็นรุ่น ต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีที่ผลิตภัณฑ์อย่างน้อย ๒ ชุด ให้สัมผัสรังสี ณ จุดที่สัมพันธ์กับตำแหน่งที่ได้รับปริมาณรังสีต่ำสุดตลอดเวลาที่ดำเนินการฉายรังสี

ข้อ ๓๗ กระบวนการฉายรังสีแบบต่อเนื่องต้องมีการบ่งชี้ตำแหน่งที่ถูกต้องของแหล่งกำเนิดรังสี รวมถึงมีอินเตอร์ล็อคระหว่างตำแหน่งของแหล่งกำเนิดรังสีและการเคลื่อนที่ของสายพานลำเลียง รวมถึงต้องมีการตรวจติดตามความเร็วของสายพานลำเลียงอย่างต่อเนื่อง และบันทึกผล

ข้อ ๓๘ กระบวนการฉายรังสีแบบเป็นรุ่น การเคลื่อนที่ของแหล่งกำเนิดรังสี และระยะเวลาการฉายรังสีสำหรับแต่ละรุ่นผลิต ต้องมีการตรวจติดตามและบันทึกผล

ข้อ ๓๙ เพื่อให้ผลิตภัณฑ์ได้รับปริมาณรังสีตรงตามที่กำหนด ต้องกำหนดให้มีการปรับตั้งเวลา หรือความเร็วของสายพานลำเลียงให้สัมพันธ์กับการเสื่อมสลาย และการเพิ่มของแหล่งกำเนิดรังสี ต้องกำหนดและบันทึกรอบระยะเวลาในการปรับตั้งเวลา หรือความเร็ว

เครื่องฉายรังสีลำแสงอิเล็กตรอน

ข้อ ๔๐ ต้องติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีทุกภาชนะบรรจุสำหรับการฉายรังสี

ข้อ ๔๑ ต้องบันทึกค่าของกระแสลำแสงเฉลี่ย พลังงานอิเล็กตรอน ความกว้างของการกราดรังสี และความเร็วของสายพานลำเลียงอย่างต่อเนื่อง ตัวแปรเหล่านี้นอกจากความเร็วของสายพานลำเลียงจำเป็นต้อง

ควบคุมให้อยู่ในขีดจำกัด ซึ่งกำหนดระหว่างการทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ เนื่องจากตัวแปรเหล่านี้เปลี่ยนแปลงทุกขณะได้ง่าย

การดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อ ๔๒ ต้องตรวจสอบและบันทึกจำนวนผลิตภัณฑ์ที่รับเข้ามาฉายรังสี จำนวนผลิตภัณฑ์ที่ฉายรังสีแล้ว และจำนวนที่ส่งมอบลูกค้า โดยจำนวนต้องสอดคล้องกัน หากมีความคลาดเคลื่อนต้องมีการรายงาน และหาสาเหตุ

ข้อ ๔๓ ผู้ดำเนินการฉายรังสีต้องรับรองผลของปริมาณรังสีที่ผลิตภัณฑ์ได้รับเป็นลายลักษณ์อักษรในทุกภาชนะของแต่ละรุ่นที่มีการฉายรังสีหรือส่งมอบ

ข้อ ๔๔ กระบวนการและบันทึกการควบคุมแต่ละรุ่นของการฉายรังสี ต้องตรวจสอบและลงนามโดยผู้รับผิดชอบที่ได้รับการแต่งตั้งและเก็บรักษาไว้ วิธีการปฏิบัติและสถานที่หรือการเก็บรักษาบันทึก ต้องได้รับการตกลงยินยอมระหว่างผู้ดำเนินการฉายรังสีและผู้ทรงทะเบียนตำรับยา

ข้อ ๔๕ เอกสารเกี่ยวกับการดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องและการทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ ต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อยเป็นเวลา ๑ ปี หลังจากวันสิ้นอายุ หรืออย่างน้อย ๕ ปี หลังจากปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ท้ายสุดที่ออกจากโรงงานฉายรังสี แล้วแต่ว่าระยะเวลาใดนานกว่า

การตรวจติดตามจุลินทรีย์

ข้อ ๔๖ การตรวจติดตามจุลินทรีย์เป็นความรับผิดชอบของผู้ผลิตยา รวมถึงการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมของสถานที่ผลิต และการตรวจติดตามจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์ก่อนฉายรังสี ตามที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับยา

ภาคผนวก ๑๒
การผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัย

หลักการ

ผลิตภัณฑ์ยาวิจัยต้องถูกผลิตภายใต้หลักการ และรายละเอียดคำแนะนำของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ให้นำคำแนะนำอื่นมาใช้เมื่อมีความเกี่ยวข้องและมีความเหมาะสมกับขั้นตอนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ วิธีการปฏิบัติต้องมีความยืดหยุ่นเพื่อรองรับการเปลี่ยนแปลงเมื่อความรู้ด้านกระบวนการเพิ่มขึ้น และเหมาะสมกับขั้นตอนการพัฒนาผลิตภัณฑ์

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการทดลองทางคลินิกอาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์ยาที่วางจำหน่าย การนำหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยามาใช้กับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจว่าไม่เกิดความเสี่ยงต่ออาสาสมัคร และผลการทดลองทางคลินิกไม่ได้รับผลกระทบจากความปลอดภัย คุณภาพ และประสิทธิผลของยาที่ไม่เพียงพอ อันเนื่องจากการผลิตที่ไม่น่าพึงพอใจ นอกจากนี้ ยังมีวัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจถึงความสม่ำเสมอของผลิตภัณฑ์ยาวิจัยชนิดเดียวกันในแต่ละรุ่นผลิตที่ใช้ในการทดลองทางคลินิกเดียวกัน หรือการทดลองทางคลินิกอื่น การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาวิจัยต้องบันทึกเป็นเอกสารหลักฐาน และมีเหตุผลของการพิจารณาอย่างเพียงพอ

การดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัยมีความซับซ้อนกว่าการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่วางจำหน่าย เนื่องจากขาดขั้นตอนที่แน่ชัดเหมือนกับการผลิตที่กระทำเป็นประจำ ความหลากหลายของการออกแบบการทดลองทางคลินิก การออกแบบบรรจุภัณฑ์ ความจำเป็น ความถี่ของการสุ่มตัวอย่าง และการปกปิดการรักษา รวมถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นจากการปนเปื้อนข้าม หรือการปะปนของผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้ ความรู้เกี่ยวกับความแรง และพิษวิทยาของผลิตภัณฑ์อาจยังไม่สมบูรณ์ และขาดการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตอย่างเต็มรูปแบบ หรืออาจใช้ผลิตภัณฑ์ที่จำหน่ายในตลาด ซึ่งมีการแบ่งบรรจุใหม่หรือดัดแปลงการบรรจุในบางลักษณะ

ต้องใช้บุคลากรที่มีความเข้าใจอย่างถ่องแท้ และได้รับการฝึกอบรมในการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัย และจำเป็นต้องร่วมมือกับผู้สนับสนุนการวิจัย ซึ่งเป็นผู้รับผิดชอบสูงสุดในทุกมิติที่เกี่ยวข้องกับการทดลองทางคลินิก รวมทั้งคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาวิจัย เพื่อจัดการกับความท้าทายของการผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัย

ความซับซ้อนของการดำเนินการผลิตที่เพิ่มขึ้นต้องการระบบคุณภาพที่มีประสิทธิผลสูง

ภาคผนวกนี้ยังรวมไปถึงคำแนะนำในเรื่องคำสั่งการผลิต การขนส่ง และการส่งคืนผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในการทดลองทางคลินิก ซึ่งเป็นส่วนที่เชื่อมต่อและส่วนเสริมกับแนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี

หมายเหตุ

ผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ยาวิจัย

ผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ทดสอบ ยาหลอก หรือผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ อาจส่งมอบให้อาสาสมัครที่เข้าร่วมการทดลองทางคลินิก ผลิตภัณฑ์เหล่านี้อาจนำมาใช้เป็นตัวสนับสนุนหรือเป็นยาเพื่อการป้องกัน การวินิจฉัย หรือการบำบัดรักษา และ/หรืออาจจำเป็นเพื่อให้มั่นใจว่าอาสาสมัครได้รับการดูแลรักษาอย่างเพียงพอ รวมถึงอาจนำมาใช้ตามที่ระบุในโครงร่างการวิจัยเพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดการตอบสนองทางสรีรวิทยา ทั้งนี้ ผลิตภัณฑ์เหล่านี้ไม่อยู่ภายใต้ความหมายของผลิตภัณฑ์ยาวิจัย โดยผู้สนับสนุนการวิจัยหรือผู้วิจัยอาจเป็นผู้ส่งมอบผลิตภัณฑ์เหล่านี้ ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องทำให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์เหล่านี้เป็นไปตามประกาศ/การขออนุญาตทำการทดลองทางคลินิก และผลิตภัณฑ์ที่นำมาใช้มีคุณภาพมาตรฐาน เหมาะสมกับวัตถุประสงค์ของการนำไปใช้ในการทดลอง โดยพิจารณาถึงแหล่งที่มาของผลิตภัณฑ์ ไม่ว่าจะเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการอนุมัติการวางจำหน่ายแล้ว หรือผลิตภัณฑ์ที่แบ่งบรรจุใหม่ จึงแนะนำว่าผู้ที่ได้รับมอบหมายควรเข้ามามีส่วนร่วม และให้คำแนะนำเพื่อภารกิจนี้

ใบอนุญาตผลิต และการทำให้คืนรูป

การผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัยทั้งแบบเต็มรูปแบบ และแบบบางส่วน รวมทั้งกระบวนการที่หลากหลายของการแบ่งบรรจุ การบรรจุ หรือรูปแบบผลิตภัณฑ์ต้องอยู่ภายใต้ใบอนุญาตผลิต แต่ใบอนุญาตนี้ไม่รวมถึงการทำให้คืนรูปของผลิตภัณฑ์ เพื่อวัตถุประสงค์ของข้อกำหนดนี้ การทำให้คืนรูป หมายถึง กระบวนการทั่วไปของ

- การละลาย หรือการกระจายผลิตภัณฑ์ยาวิจัย เพื่อบริหารยาให้แก่อาสาสมัครในการทดลอง หรือ
- การเจือจาง หรือการผสมผลิตภัณฑ์ยาวิจัยกับส่วนประกอบอื่น เพื่อเป็นน้ำกระสายยาสำหรับใช้ในการบริหารยานั้น

การทำให้คืนรูปไม่ใช่การผสมส่วนประกอบชนิดต่าง ๆ รวมทั้งตัวยาสำคัญเข้าด้วยกัน เพื่อดำเนินการผลิตเป็นผลิตภัณฑ์ยาวิจัย

ผลิตภัณฑ์ยาวิจัยต้องมีอยู่แล้วก่อนผ่านกระบวนการที่นิยามว่าการทำให้คืนรูป

กระบวนการทำให้คืนรูปต้องกระทำเร็วที่สุดที่สามารถทำได้ก่อนการบริหารยา

ต้องระบุกระบวนการทำให้คืนรูปในคำขออนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก หรือชุดเอกสารผลิตภัณฑ์ยาวิจัยและโครงร่างการทดลองทางคลินิก หรือเอกสารอื่นที่เกี่ยวข้อง ซึ่งมีอยู่ที่สถานที่ที่ศึกษาวิจัย

นิยามศัพท์

การปกปิดการรักษา (Blinding) หมายความว่า วิธีดำเนินการซึ่งทำให้ฝ่ายหนึ่งหรือหลายฝ่ายที่เกี่ยวข้องกับการทดลองไม่ทราบชนิดการรักษาที่อาสาสมัครได้รับ การปกปิดการรักษาฝ่ายเดียว หมายถึง กรณีอาสาสมัครเพียงฝ่ายเดียวไม่ทราบว่าตนเองได้รับการรักษาอะไร และการปกปิดการรักษา ๒ ฝ่าย หมายถึง กรณีทั้งอาสาสมัคร ผู้วิจัย ผู้กำกับดูแลการวิจัย และในบางกรณีผู้วิเคราะห์ข้อมูลไม่ทราบชนิดการรักษาที่อาสาสมัครได้รับ การปกปิดการรักษาในส่วนที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ยาวิจัย หมายถึง การปกปิดเอกลักษณ์ที่ระบุถึงผลิตภัณฑ์ตาม

คำแนะนำของผู้สนับสนุนการวิจัย ขณะที่การเปิดเผยการรักษา หมายถึง การเปิดเผยเอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ที่ทำการปกปิดการรักษา

การทดลองทางคลินิก (Clinical trial) หมายความว่า การศึกษาวิจัยในมนุษย์โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อค้นคว้าหรือยืนยันผลทางคลินิก ผลทางเภสัชวิทยา และ/หรือผลทางเภสัชพลศาสตร์อื่นของผลิตภัณฑ์ยาวิจัย และ/หรือเพื่อค้นหาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากผลิตภัณฑ์ยาวิจัย และ/หรือเพื่อศึกษาการดูดซึม การกระจายตัว การเมตาโบลิซึม และการขับถ่ายผลิตภัณฑ์ยาวิจัยชนิดใดชนิดหนึ่งหรือหลายชนิดออกจากร่างกาย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหาความปลอดภัย และ/หรือประสิทธิผลในการรักษาของผลิตภัณฑ์นั้น

ผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ (Comparator product) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาวิจัย หรือผลิตภัณฑ์ที่วางจำหน่ายในตลาด (ได้แก่ สารตัวควบคุมที่ออกฤทธิ์) หรือยาหลอก ซึ่งใช้เป็นผลิตภัณฑ์อ้างอิงในการทดลองทางคลินิก

ผลิตภัณฑ์ยาวิจัย (Investigational medicinal product) หมายความว่า รูปแบบเภสัชภัณฑ์ของสารออกฤทธิ์หรือยาหลอกที่ใช้เพื่อทดสอบ หรือใช้เป็นผลิตภัณฑ์อ้างอิงในการทดลองทางคลินิก ซึ่งรวมถึงผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุมัติให้จำหน่ายแล้ว แต่นำมาใช้หรือนำมาประกอบ (สูตรตำรับ หรือแบ่งบรรจุ) ในรูปแบบที่ต่างจากรูปแบบที่ได้รับการอนุมัติ หรือนำมาใช้ในข้อบ่งใช้ใหม่ที่ยังไม่เคยได้รับการอนุมัติ หรือนำมาศึกษาหาข้อมูลเพิ่มเติมตามรูปแบบที่รับการอนุมัติแล้ว

ผู้วิจัย (Investigator) หมายความว่า บุคคลที่มีหน้าที่รับผิดชอบการดำเนินการทดลองทางคลินิก ณ สถานที่วิจัย ถ้าการทดลองดำเนินการโดยคณะบุคคลที่สถานที่วิจัย ผู้วิจัยที่รับผิดชอบเป็นหัวหน้าคณะ อาจเรียกว่าผู้วิจัยหลัก

ผู้ผลิตหรือผู้นำเข้าผลิตภัณฑ์ยาวิจัย (Manufacturer/importer of Investigational Medicinal Products) หมายความว่า ผู้ได้รับใบอนุญาตผลิต หรือใบอนุญาตนำเข้าผลิตภัณฑ์

คำสั่ง (order) หมายความว่า คำสั่งสำหรับกระบวนการผลิต การบรรจุ และ/หรือการขนส่งที่ระบุปริมาณที่แน่นอนของผลิตภัณฑ์ยาวิจัย

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

การสุ่มตัวอย่าง (Randomisation) หมายความว่า กระบวนการที่กำหนดว่าอาสาสมัครถูกจัดอยู่ในกลุ่มการรักษาหรือกลุ่มควบคุม โดยการจัดการให้อาสาสมัคร มีโอกาสเท่าเทียมกันในการถูกเลือกให้รับการรักษาอย่างใดอย่างหนึ่ง เพื่อลดอคติของการศึกษาวิจัย

รหัสการสุ่ม (Randomisation code) หมายความว่า รายการแสดงชนิดการรักษาที่อาสาสมัครแต่ละคนได้รับจากกระบวนการสุ่ม

การขนส่ง (Shipping) หมายความว่า การดำเนินการบรรจุเพื่อการขนส่ง และจัดส่งผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับคำสั่งการผลิตสำหรับการทดลองทางคลินิก

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

การบริหารจัดการคุณภาพ

ข้อ ๑ ระบบคุณภาพซึ่งออกแบบ จัดตั้ง และตรวจสอบโดยผู้ผลิตหรือผู้นำเข้าต้องอธิบายรายละเอียดวิธีการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรต่อผู้สนับสนุนการวิจัย โดยเป็นไปตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตและแนวทางอื่นที่นำมาใช้กับผลิตภัณฑ์ยาวิจัย

ข้อ ๒ ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์และคำแนะนำกระบวนการผลิตอาจมีการเปลี่ยนแปลงระหว่างการพัฒนา แต่ต้องเก็บรักษาการควบคุม และการตรวจสอบกลับถึงการเปลี่ยนแปลงอย่างเต็มรูปแบบไว้

บุคลากร

ข้อ ๓ บุคลากรทุกคนที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์วิจัยต้องได้รับการอบรมอย่างเหมาะสม ในเรื่องข้อกำหนดที่จำเพาะเจาะจงตามชนิดของผลิตภัณฑ์เหล่านั้น

แม้ในกรณีที่ผู้เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ยาวิจัยมีจำนวนน้อย ในแต่ละรุ่นที่ผลิตก็ต้องแยกผู้รับผิดชอบในการผลิต และการควบคุมคุณภาพออกจากกัน

ข้อ ๔ ผู้ที่ได้รับมอบหมายต้องให้ความมั่นใจว่ามีระบบอยู่พร้อมตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาและมีความรู้อย่างกว้างขวางในด้านการพัฒนายา และกระบวนการทดลองทางคลินิก คำแนะนำสำหรับผู้ที่ได้รับมอบหมายในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการรับรองผลิตภัณฑ์ยาวิจัยอยู่ในเนื้อหาข้อ ๓๘-๔๑

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

ข้อ ๕ ข้อมูลด้านพิษวิทยา ความแรง และความสามารถในการกระตุ้นการแพ้ของผลิตภัณฑ์ยาวิจัยอาจยังไม่เป็นที่เข้าใจได้อย่างครบถ้วน ดังนั้น จึงจำเป็นต้องลดความเสี่ยงในการปนเปื้อนข้ามให้ได้มากที่สุด การออกแบบเครื่องมือและอาคารสถานที่ การตรวจประเมินหรือวิธีการทดสอบ และขีดจำกัดการยอมรับหลังการทำความสะอาดต้องสะท้อนให้เห็นถึงธรรมชาติของความเสี่ยงเหล่านี้ ต้องพิจารณาวิธีการผลิตต่อเนื่องแบบแยกเวลาผลิตตามความเหมาะสม โดยให้คำนึงถึงความสามารถในการละลายของผลิตภัณฑ์ในการตัดสินเลือกตัวทำละลายสำหรับการทำความสะอาด

การดำเนินการด้านเอกสาร

ข้อกำหนดและคำแนะนำ

ข้อ ๖ ข้อกำหนด (ในส่วนของวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุปฐมภูมิ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป) สูตรการผลิต คำแนะนำในกระบวนการผลิตและการบรรจุต้องครอบคลุมข้อมูลความรู้ที่เป็นปัจจุบัน และต้องทำการประเมินซ้ำเป็นระยะ ๆ ระหว่างการพัฒนา และปรับให้เป็นปัจจุบันตามความจำเป็น

การปรับแก้ไขเป็นฉบับใหม่แต่ละครั้งต้องคำนึงถึงการนำเสนอข้อมูลล่าสุด เทคโนโลยีที่ใช้ในปัจจุบัน ข้อกำหนดตามกฎหมายและข้อกำหนดตามตำรายา และต้องตรวจสอบกลับได้ถึงเอกสารฉบับก่อนหน้า การเปลี่ยนแปลงต้องดำเนินการตามวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษร ซึ่งต้องระบุถึงผลของการเปลี่ยนแปลงที่มีต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ เช่น ความคงสภาพ และชีวสมมูล

ข้อ ๗ ต้องบันทึกเหตุผลของการเปลี่ยนแปลง และทำการศึกษาพร้อมทั้งจัดทำเป็นเอกสารถึงผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ และผลต่อการทดลองทางคลินิกที่กำลังดำเนินอยู่

คำสั่งการผลิต

ข้อ ๘ คำสั่งการผลิตต้องระบุถึงความต้องการในส่วนของกระบวนการผลิต และ/หรือการบรรจุในปริมาณที่แน่นอนของตัวอย่าง และ/หรือการขนส่ง และส่งมอบโดยหรือในนามผู้สนับสนุนการวิจัยไปยังผู้ผลิต คำสั่งการผลิตต้องเป็นลายลักษณ์อักษรที่ชัดเจนและกระชับเพื่อหลีกเลี่ยงความคลุมเครือ (แม้ว่าคำสั่งนั้นจะถูกส่งทางอิเล็กทรอนิกส์) คำสั่งการผลิตต้องมีการรับรองอย่างเป็นทางการ และต้องอ้างอิงถึงเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์และโครงร่างการทดลองทางคลินิกที่เกี่ยวข้องอย่างเหมาะสม

เอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์

ข้อ ๙ เอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ (ดูความหมายจากนิยามศัพท์) ต้องปรับปรุงให้ทันสมัยอย่างต่อเนื่องระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์ โดยต้องมั่นใจว่าสามารถตรวจสอบกลับได้ถึงเอกสารฉบับก่อนหน้าอย่างเหมาะสม เอกสารฉบับนี้อย่างน้อยต้องประกอบ หรืออ้างอิงข้อมูลต่อไปนี้

๙.๑ ข้อกำหนดและวิธีการวิเคราะห์สำหรับวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต ผลิตภัณฑ์รอการบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

๙.๒ วิธีการผลิต

๙.๓ การทดสอบ และวิธีการทดสอบระหว่างกระบวนการผลิต

๙.๔ สำเนาฉลากที่ได้รับการรับรอง

๙.๕ โครงร่างการทดลองทางคลินิก และรหัสการสุ่มตัวอย่างที่เกี่ยวข้อง ตามความเหมาะสม

๙.๖ ข้อตกลงทางเทคนิคร่วมกันระหว่างผู้ทำสัญญาที่เกี่ยวข้อง ตามความเหมาะสม

๙.๗ ข้อมูลความคงสภาพ

๙.๘ สภาวะการเก็บรักษา และการขนส่ง

รายการข้างต้นไม่ถือว่าเป็นข้อมูลทั้งหมด ทั้งนี้ เนื้อหาจะแตกต่างกันได้ขึ้นกับผลิตภัณฑ์และขั้นตอนการพัฒนา ให้นำข้อมูลไปใช้เป็นพื้นฐานการประเมินความเหมาะสมสำหรับการออกใบรับรองและปล่อยผ่านรุ่นผลิตโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย และต้องเป็นผู้ที่สามารถเข้าถึงข้อมูลทั้งหมดได้ กรณีที่ดำเนินการผลิตด้วยขั้นตอนการผลิตที่แตกต่างกันในหลายสถานที่ภายใต้ความรับผิดชอบของผู้ที่ได้รับมอบหมายหลายคน อาจเก็บรักษาเอกสารแยกตามข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับกิจกรรม ณ สถานที่ผลิตแต่ละแห่งนั้น

สูตรการผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิต

ข้อ ๑๐ การดำเนินการผลิตหรือส่งมอบผลิตภัณฑ์ทุกครั้งต้องมีวิธีการปฏิบัติงาน และบันทึกทุกขั้นตอนเป็นลายลักษณ์อักษรอย่างชัดเจนและเพียงพอ หากการดำเนินการไม่ต้องมีการทำซ้ำ อาจไม่จำเป็นต้องมีสูตรแม่บทและคำแนะนำการดำเนินการ บันทึกต่าง ๆ มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการเตรียมเอกสารสุดท้ายที่จะนำไปใช้ในการผลิตเป็นประจำ เมื่อได้รับการอนุมัติการวางจำหน่ายผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๑ ต้องนำข้อมูลจากเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ไปใช้กำหนดรายละเอียดคำแนะนำอย่างเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับกระบวนการผลิต การบรรจุ การทดสอบเพื่อควบคุมคุณภาพ สภาวะในการเก็บรักษา และการขนส่ง

คำแนะนำการบรรจุ

ข้อ ๑๒ โดยทั่วไป ผลิตภัณฑ์ยาวิจัยจะบรรจุในรูปแบบเฉพาะสำหรับอาสาสมัครแต่ละคนตามที่ระบุในการทดลองทางคลินิก ก่อนเริ่มกระบวนการบรรจุต้องมีการกำหนดจำนวนตัวอย่างที่ต้องการนำไปใช้ รวมถึงจำนวนที่จำเป็นสำหรับการควบคุมคุณภาพ และเก็บเป็นตัวอย่างเก็บกัน ต้องตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณอย่างเพียงพอ เพื่อให้มั่นใจว่าจำนวนของแต่ละผลิตภัณฑ์ถูกต้องตามความต้องการในทุกขั้นตอนของการดำเนินการ

บันทึกรุ่นผลิตสำหรับกระบวนการผลิต การทดสอบ และการบรรจุ

ข้อ ๑๓ บันทึกรุ่นผลิตต้องมีรายละเอียดเพียงพอ เพื่อให้การดำเนินการขั้นตอนถัดไปสามารถทำได้อย่างถูกต้อง บันทึกเหล่านี้ต้องประกอบด้วยข้อคิดเห็นที่ใช้ประเมินความเหมาะสมของขั้นตอน และการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น และเพิ่มพูนความรู้ที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์และการพัฒนาวิธีการผลิต

ข้อ ๑๔ ต้องจัดเก็บบันทึกรุ่นผลิต อย่างน้อยเป็นระยะเวลาตามที่กฎหมายกำหนด

การดำเนินการผลิต

วัสดุการบรรจุ

ข้อ ๑๕ ข้อกำหนดและการตรวจสอบการควบคุมคุณภาพ ต้องประกอบด้วยมาตรการป้องกันการเปิดเผยผลิตภัณฑ์โดยไม่ตั้งใจ เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงลักษณะภายนอกของวัสดุการบรรจุของรุ่นผลิตที่ต่างกัน

การดำเนินการผลิต

ข้อ ๑๖ ต้องมีการระบุพารามิเตอร์วิกฤตในระหว่างการพัฒนา และการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตเพื่อใช้ควบคุมกระบวนการ ทั้งนี้ พารามิเตอร์ของกระบวนการผลิต และการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตชั่วคราวอาจกำหนดได้จากประสบการณ์ที่มีมาก่อน รวมทั้งที่ได้จากงานการพัฒนาเบื้องต้น บุคลากรหลักต้องพิจารณาด้วยความระมัดระวัง เพื่อให้คำแนะนำที่จำเป็นและนำคำแนะนำนั้นมาปรับใช้อย่างต่อเนื่องกับประสบการณ์ที่เพิ่มขึ้นในการผลิต ต้องมีเหตุผลสนับสนุนจากความรู้ในขณะนั้นในการกำหนดพารามิเตอร์ที่ระบุและใช้ควบคุม

ข้อ ๑๗ กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัยไม่จำเป็นต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องถึงระดับที่จำเป็นสำหรับการผลิตประจำ แต่อาคารสถานที่ผลิตและเครื่องมือที่ใช้ต้องถูกตรวจรับรอง สำหรับผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อตามมาตรฐานเดียวกับผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการอนุมัติให้จำหน่ายในตลาด ผลการตรวจสอบการทำให้ไวรัสหมดฤทธิ์ หรือการกำจัดไวรัส และสิ่งปนเปื้อนจากแหล่งกำเนิดที่เป็นชีววัตถุ ต้องนำมาแสดงเมื่อได้รับการร้องขอ เพื่อประกันความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการเทคโนโลยีชีวภาพ โดยปฏิบัติตามหลักการทางวิทยาศาสตร์และเทคนิคที่ระบุในคำแนะนำที่มีอยู่ในสาขานี้

ข้อ ๑๘ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการปราศจากเชื้อเมื่อรุ่นผลิตมีขนาดเล็กมักประสบปัญหาพิเศษ ในกรณีนี้ จำนวนของหน่วยที่บรรจุอาจเป็นจำนวนที่มากที่สุดในการผลิต หากเป็นไปได้และสอดคล้องกับการจำลองกระบวนการ ต้องบรรจุสารละลายตัวกลางลงในจำนวนหน่วยที่มาก เพื่อเพิ่มความมั่นใจต่อผลการทดสอบที่ได้ ขั้นตอนการบรรจุ และการปิดผนึกที่ทำโดยบุคคล หรือแบบกึ่งอัตโนมัติมีความเสี่ยงสูงต่อความปราศจากเชื้อ จึงต้องเพิ่มความใส่ใจต่อการฝึกอบรมผู้ปฏิบัติงาน และการตรวจสอบความถูกต้องของเทคนิคกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อของผู้ปฏิบัติงานแต่ละคน

หลักการที่นำมาใช้กับผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ

ข้อ ๑๙ หากมีการดัดแปลงผลิตภัณฑ์ต้องมีข้อมูลสนับสนุนด้านต่าง ๆ (เช่น ความคงสภาพ การละลายเปรียบเทียบ ชีวปริมาณออกฤทธิ์ (Bioavailability)) เพื่อแสดงว่าการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่มีผลทำให้ลักษณะคุณภาพเดิมของผลิตภัณฑ์เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ

ข้อ ๒๐ วันหมดอายุที่แสดงบนผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบบนภาชนะบรรจุเดิม อาจไม่สามารถนำมาใช้ได้กับผลิตภัณฑ์ที่นำมาแบ่งบรรจุในภาชนะบรรจุใหม่ ซึ่งอาจไม่สามารถป้องกันได้เท่าเทียมหรือไม่เข้ากันกับผลิตภัณฑ์ ดังนั้น การกำหนดการใช้ภายในวันที่ที่เหมาะสม โดยคำนึงถึงธรรมชาติของผลิตภัณฑ์ และลักษณะของบรรจุภัณฑ์ รวมทั้งสภาวะการเก็บรักษาตามที่ผลิตภัณฑ์นำไปใช้จริง ต้องถูกกำหนดโดยหรือในนามของผู้สนับสนุนการวิจัย ทั้งนี้ การใช้ภายในวันที่ต้องมีความเหมาะสม และต้องไม่เกินวันสิ้นอายุตามที่ระบุในภาชนะบรรจุเดิม วันสิ้นอายุนี้ต้องสอดคล้องกับช่วงระยะเวลาที่ทำการทดลองทางคลินิก

การดำเนินการปกปิดการรักษา

ข้อ ๒๑ สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีการปกปิดการรักษา ต้องมีระบบที่ทำให้มั่นใจว่าการปกปิดนั้นสัมฤทธิ์ผลและดำรงอยู่ ในขณะที่ยอมให้มีการเปิดเผยผลิตภัณฑ์ที่ “ปกปิด” ได้เมื่อจำเป็น รวมถึงการเปิดเผยหมายเลขรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ก่อนการปกปิดการรักษา ต้องสามารถเปิดเผยผลิตภัณฑ์ได้อย่างรวดเร็วในสถานการณ์ฉุกเฉิน

รหัสการสุ่ม

ข้อ ๒๒ วิธีการปฏิบัติต้องอธิบายถึงรุ่น การรักษาความลับ การกระจาย การจัดการ และการเก็บรักษารหัสการสุ่มที่ใช้สำหรับการบรรจุผลิตภัณฑ์ยาวิจัย และกลไกการเปิดเผยรหัส และจัดเก็บบันทึกอย่างเหมาะสม

การบรรจุ

ข้อ ๒๓ ขณะทำการบรรจุผลิตภัณฑ์ยาวิจัย อาจจำเป็นต้องจัดการกับผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันในสายการบรรจุเดียวกันที่เวลาเดียวกัน ต้องใช้วิธีการปฏิบัติที่เหมาะสม และ/หรืออุปกรณ์พิเศษตามความเหมาะสม รวมทั้งมีการฝึกอบรมพนักงานที่เกี่ยวข้อง เพื่อลดความเสี่ยงของการปะปนผลิตภัณฑ์ให้เหลือน้อยที่สุด

ข้อ ๒๔ การบรรจุและการติดฉลากของผลิตภัณฑ์ยาวิจัยมีความซับซ้อน และมีความรับผิดตามกฎหมายต่อความผิดพลาดที่เกิดขึ้นมากกว่าผลิตภัณฑ์ที่จำหน่ายในตลาด (รวมถึงการตรวจพบที่ยากกว่า) โดยเฉพาะเมื่อมีการใช้ผลิตภัณฑ์ที่ “ปกปิด” การรักษาที่มีลักษณะคล้ายคลึงกัน ต้องเพิ่มความระมัดระวังอย่างเข้มงวดต่อการติดฉลากผิดพลาด เช่น ความสอดคล้องของปริมาณฉลากที่ใช้ การตรวจสอบสายการผลิต การตรวจสอบการควบคุมระหว่างขั้นตอนการผลิต โดยพนักงานที่ผ่านการฝึกอบรมอย่างเหมาะสมแล้ว

ข้อ ๒๕ ต้องให้มั่นใจว่าการบรรจุผลิตภัณฑ์ยาวิจัยยังคงสภาพดีในระหว่างการขนส่ง และการจัดเก็บในระหว่างไปยังจุดหมาย ต้องหาสาเหตุทันทีหากพบว่ามีการเปิดออก หรือฉีกขาดของภาชนะบรรจุด้านนอกระหว่างการขนส่ง

การติดฉลาก

ข้อ ๒๖ ตาราง ๑ ได้รวบรวมเนื้อหาของหัวข้อ ๒๖-๓๐ ต้องมีข้อมูลดังต่อไปนี้บนฉลาก เว้นแต่มีเหตุผลที่เหมาะสมกรณีที่ไม่มีข้อมูลดังกล่าว เช่น การใช้ระบบการสุ่มแบบอิเล็กทรอนิกส์จากส่วนกลาง

๒๖.๑ ชื่อ ที่อยู่และหมายเลขโทรศัพท์ของผู้สนับสนุนการวิจัย องค์กรที่รับทำวิจัยตามสัญญา หรือผู้วิจัย (การติดต่อหลักสำหรับข้อมูลของผลิตภัณฑ์ การทดลองทางคลินิก และการเปิดเผยข้อมูลในกรณีฉุกเฉิน)

๒๖.๒ รูปแบบเภสัชภัณฑ์ ช่องทางการให้ยา ปริมาณยา และในกรณีที่เป็นการทดลองแบบเปิดเผยการรักษา ต้องมีชื่อ/รหัสบ่งชี้ และ ขนาดความแรง/ความแรงยา กรณีเป็นการทดลองแบบปกปิดการรักษา ฉลากต้องมีข้อความระบุว่า “ยาหลอก หรือ [ชื่อ/รหัสบ่งชี้] + [ขนาดความแรง/ความแรงยา]”

๒๖.๓ รุ่นผลิต และ/หรือเลขรหัส เพื่อบ่งชี้ถึงส่วนประกอบ และขั้นตอนการบรรจุ

๒๖.๔ รหัสอ้างอิงโครงการทดลองที่ช่วยระบุการทดลองทางคลินิก สถานที่วิจัย ผู้วิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัย ถ้าไม่เปิดเผยที่อื่น

๒๖.๕ หมายเลขบ่งชี้อาสาสมัครในการทดลอง/หมายเลขการรักษา และหมายเลขครั้งที่มารับการรักษา

๒๖.๖ ชื่อผู้วิจัย (ถ้าไม่แสดงใน ๒๖.๑ หรือ ๒๖.๔)

๒๖.๗ วิธีการใช้ยา (อาจระบุเอกสารอ้างอิงไว้ในเอกสารกำกับยา หรือเอกสารอธิบายอื่นที่จัดทำขึ้นสำหรับอาสาสมัคร หรือบุคคลที่เป็นผู้ให้ผลิตภัณฑ์แก่อาสาสมัคร)

๒๖.๘ มีข้อความ "เพื่อใช้ในการทดลองทางคลินิกเท่านั้น" หรือ คำอื่นที่มีความหมายเหมือนกัน

๒๖.๙ สภาวะการเก็บรักษา

๒๖.๑๐ ช่วงระยะเวลาที่ใช้ (ใช้ภายในวันที่ วันสิ้นอายุ หรือวันที่วิเคราะห์ซ้ำตามความเหมาะสม) ในรูปแบบเดือน/ปี และในลักษณะที่หลีกเลี่ยงความกำกวม

๒๖.๑๑ ข้อความ "เก็บให้พ้นมือเด็ก" ยกเว้นเมื่อผลิตภัณฑ์ถูกใช้ในการทดลอง โดยที่อาสาสมัครไม่ได้นำผลิตภัณฑ์กลับบ้าน

ข้อ ๒๗ ที่อยู่และหมายเลขโทรศัพท์ของการติดต่อหลักสำหรับข้อมูลของผลิตภัณฑ์ การทดลองทางคลินิก และสำหรับการเปิดเผยข้อมูล กรณีฉุกเฉิน ไม่จำเป็นต้องระบุบนฉลาก เนื่องจากอาสาสมัครจะได้รับเอกสารกำกับยา หรือบัตรซึ่งแสดงข้อมูลเหล่านี้ และได้รับคำแนะนำให้เก็บเอกสารนี้ในความครอบครองตลอดเวลา

ข้อ ๒๘ รายละเอียดต้องปรากฏในภาษาที่เป็นทางการของประเทศที่ใช้ผลิตภัณฑ์ยาวิจัยนั้น รายละเอียดที่ระบุในข้อ ๒๖ ต้องปรากฏในบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิและทุติยภูมิ (ยกเว้นกรณีที่อธิบายในข้อ ๒๙ และ ๓๐) ข้อกำหนดตามเนื้อหาของฉลากบนบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิและทุติยภูมิ ได้สรุปไว้ในตารางที่ ๑ ซึ่งอาจรวมถึงภาษาอื่นด้วย

ข้อ ๒๙ เมื่อจัดเตรียมผลิตภัณฑ์แก่อาสาสมัครหรือบุคลากรที่ทำหน้าที่บริหารยาในรูปแบบที่ต้องการให้บรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิอยู่ร่วมกับบรรจุภัณฑ์ทุติยภูมิเสมอ และบรรจุภัณฑ์ทุติยภูมิมีรายละเอียดตามที่ระบุในข้อ ๒๖ ต้องระบุข้อมูลต่อไปนี้ บนฉลากของบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิด้วย (หรือบนอุปกรณ์ให้ยาใด ๆ ซึ่งประกอบด้วยบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิที่ยังปิดผนึกอยู่)

๒๙.๑ ชื่อผู้สนับสนุนการวิจัย องค์กรที่รับทำวิจัยตามสัญญา หรือผู้วิจัย

๒๙.๒ รูปแบบเภสัชภัณฑ์ ช่องทางการให้ยา (อาจไม่รวมถึงผลิตภัณฑ์รูปแบบของแข็งที่ให้โดยการรับประทาน) ปริมาณยา และในกรณีที่เป็นการทดลองทางคลินิกแบบเปิดเผยการรักษา ให้ระบุ ชื่อ/รหัสบ่งชี้ และขนาดความแรง/ความแรงยา

๒๙.๓ รุ่นผลิต และ/หรือเลขรหัส เพื่อระบุส่วนประกอบ และวิธีการบรรจุ

๒๙.๔ รหัสอ้างอิงโครงการทดลองที่ช่วยระบุการทดลองทางคลินิก สถานที่วิจัย ผู้วิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัย ถ้าไม่เปิดเผยที่อื่น

๒๙.๕ หมายเลขบ่งชี้อาสาสมัครในการทดลอง/หมายเลขการรักษา และหมายเลขครั้งที่มารับการรักษา

ข้อ ๓๐ ถ้าบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิอยู่ในรูปแบบบลิสเตอร์ หรือหน่วยขนาดเล็ก เช่น แอมพูล ที่ไม่สามารถระบุรายละเอียดตามที่กำหนดในข้อที่ ๒๖ ได้ ต้องให้ข้อมูลรายละเอียดเช่นเดียวกับฉลากเหล่านั้นบนบรรจุภัณฑ์ชั้นนอก อย่างไรก็ตาม บนภาชนะบรรจุที่สัมผัสกับยา (immediate container) ต้องประกอบด้วยข้อมูลต่อไปนี้

๓๐.๑ ชื่อผู้สนับสนุนการวิจัย องค์กรที่รับทำวิจัยตามสัญญา หรือผู้วิจัย

๓๐.๒ ช่องทางการให้ยา (อาจไม่รวมถึงผลิตภัณฑ์รูปแบบของแข็งที่ให้โดยการรับประทาน) และในกรณีที่เป็นการทดลองแบบเปิดเผยการรักษา ให้ระบุ ชื่อ/รหัสบ่งชี้ และขนาดความแรง/ความแรงยา

๓๐.๓ รุ่นผลิต และ/หรือเลขรหัส เพื่อระบุส่วนประกอบ และวิธีการบรรจุ

๓๐.๔ รหัสอ้างอิงโครงการทดลองที่ช่วยระบุการทดลองทางคลินิก สถานที่วิจัย ผู้วิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัย ถ้าไม่เปิดเผยที่อื่น

๓๐.๕ หมายเลขบ่งชี้อาสาสมัครในการทดลอง/หมายเลขการรักษา และหมายเลขครั้งที่รับการรักษา

ข้อ ๓๑ อาจใช้สัญลักษณ์หรือรูปภาพเพื่อทำให้ข้อมูลที่กล่าวถึงข้างต้นมีความชัดเจนขึ้น อาจแสดงข้อมูลเพิ่มเติม เช่น คำเตือน และ/หรือคำแนะนำเกี่ยวกับการจัดการผลิตภัณฑ์ เช่น ฉลากสำหรับผลิตภัณฑ์ที่เป็นพิษต่อเซลล์หรือผลิตภัณฑ์ที่ต้องการสภาวะการเก็บรักษาพิเศษ

ข้อ ๓๒ การทดลองทางคลินิกที่มีลักษณะเฉพาะ ต้องเพิ่มเติมข้อความต่อไปนี้ในภาชนะบรรจุเดิม แต่ต้องไม่ปิดทับฉลากเดิม

๓๒.๑ ชื่อผู้สนับสนุนการวิจัย องค์กรที่รับทำวิจัยตามสัญญา หรือผู้วิจัย

๓๒.๒ รหัสอ้างอิงการทดลองที่ช่วยระบุสถานที่ทดลอง ผู้วิจัย และอาสาสมัคร

ข้อ ๓๓ ถ้าจำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงข้อมูลการใช้ภายในวันที่ ให้ติดฉลากเสริมบนผลิตภัณฑ์ยาวิจัย ฉลากเสริมนี้ต้องระบุการใช้ภายในวันที่ใหม่ และใช้หมายเลขรุ่นผลิตเดิม โดยอาจปิดทับบนฉลากใช้ภายในวันที่ของเดิม แต่จะไม่ปิดทับบนหมายเลขรุ่นผลิตเดิมด้วยเหตุผลด้านการควบคุมคุณภาพ การดำเนินการดังกล่าวต้องทำในสถานที่ผลิตที่ได้รับอนุญาตผลิตยาที่ถูกต้อง อย่างไรก็ตาม หากเหมาะสม สามารถดำเนินการที่สถานที่ศึกษาวิจัยได้ โดยหรืออยู่ภายใต้การกำกับดูแลของเภสัชกร หรือบุคลากรวิชาชีพด้านสุขภาพอื่นของสถานที่ทำการทดลองทางคลินิกโดยเป็นไปตามกฎหมายภายในประเทศ หากไม่สามารถกระทำได้ อาจดำเนินการโดยผู้กำกับดูแลการทดลองทางคลินิกซึ่งผ่านการอบรมอย่างเหมาะสม การดำเนินการต้องสอดคล้องกับหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ตามมาตรฐานวิธีการปฏิบัติงานเฉพาะเจาะจง และภายใต้กรอบของสัญญา หากเกี่ยวข้อง และต้องถูกตรวจสอบโดยบุคคลที่สอง การติดฉลากเสริมต้องมีการบันทึกอย่างถูกต้องทั้งในเอกสารของการทดลองทางคลินิกและบันทึกรุ่นผลิต

การควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๓๔ ในขณะที่กระบวนการยังไม่ได้จัดทำเป็นมาตรฐาน หรือได้รับการตรวจสอบความถูกต้องอย่างสมบูรณ์ การทดสอบมีความสำคัญเพื่อให้มั่นใจว่าแต่ละรุ่นผลิตมีคุณสมบัติเป็นไปตามข้อกำหนด

ข้อ ๓๕ การควบคุมคุณภาพต้องดำเนินการตามเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ และเป็นไปตามข้อมูลที่ต้องการ ต้องจัดทำและบันทึกการตรวจสอบยืนยันถึงประสิทธิผลของการปกปิดการรักษา

ข้อ ๓๖ การเก็บกันตัวอย่างมีวัตถุประสงค์ ๒ ประการ คือ หนึ่ง เพื่อใช้เป็นตัวอย่างสำหรับการทดสอบวิเคราะห์ และสอง เพื่อใช้เป็นตัวแทนของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ดังนั้น อาจจำแนกตัวอย่างได้เป็น ๒ ประเภท ดังนี้

ตัวอย่างอ้างอิง : ตัวอย่างของรุ่นวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์ที่บรรจุในบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ซึ่งจัดเก็บไว้เพื่อวัตถุประสงค์ในการวิเคราะห์ (เมื่อมีความต้องการ) ในกรณีที่ยามีความคงสภาพดี ต้องเก็บตัวอย่างอ้างอิงจากขั้นตอนวิกฤตในระหว่างการผลิต (เช่น ที่จำเป็นต้องทำการทดสอบ

วิเคราะห์ และปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์) หรือตัวอย่างในระหว่างกระบวนการผลิต ซึ่งมีการขนส่งออกไปนอกการควบคุมของผู้ผลิต

ตัวอย่างเก็บกัน (Retention sample) : ตัวอย่างของหน่วยบรรจุภัณฑ์จากผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปของรุ่นที่ผลิตสำหรับทำการบรรจุในแต่ละครั้ง/ช่วงการทดลอง ตัวอย่างนี้ถูกเก็บรักษาเพื่อวัตถุประสงค์ในการตรวจสอบเอกลักษณ์ ตัวอย่างเช่น รูปแบบผลิตภัณฑ์ บรรจุภัณฑ์ การติดฉลาก เอกสารกำกับยา หมายเลขรุ่นผลิต วันสิ้นอายุ

มีหลายกรณีที่ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันเหมือนกัน กล่าวคือ เป็นหน่วยที่มีบรรจุภัณฑ์สมบูรณ์ กรณีดังกล่าว ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันสามารถใช้แทนกันได้

ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันของผลิตภัณฑ์ยาวิจัย รวมถึงผลิตภัณฑ์ที่ทำการปกปิดการรักษาต้องเก็บรักษาไว้เป็นเวลาอย่างน้อยสองปี หลังจากสิ้นสุดการทดลอง หรือหลังจากการยุติโครงการทดลองทางคลินิกที่มีการนำผลิตภัณฑ์นี้ไปใช้เป็นครั้งสุดท้ายอย่างเป็นทางการ ขึ้นอยู่กับว่าระยะเวลาใดยาวนานกว่ากัน

ให้เก็บรักษาตัวอย่างเก็บกันไว้ จนกว่าได้จัดทำรายงานการทดลองทางคลินิกแล้ว เพื่อยืนยันเอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ยาวิจัย และเป็นส่วนหนึ่งของการสืบสวนหาสาเหตุ ในกรณีที่ผลการทดลองไม่สอดคล้องกัน

ข้อ ๓๗ ต้องระบุสถานที่จัดเก็บตัวอย่างอ้างอิง และตัวอย่างเก็บกันในข้อตกลงทางเทคนิคระหว่างผู้สนับสนุนการวิจัยและผู้ผลิต และต้องให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเข้าถึงได้ในเวลารวดเร็ว

ตัวอย่างอ้างอิง ต้องมีปริมาณเพียงพออย่างน้อยสองเท่าของปริมาณที่ใช้ในการควบคุมการวิเคราะห์เต็มรูปแบบในรุ่นผลิตที่เป็นไปตามข้อกำหนดของชุดเอกสารผลิตภัณฑ์ยาวิจัยที่ใช้ยื่นขออนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก

การจัดเก็บข้อมูลเกี่ยวกับบรรจุภัณฑ์สุดท้ายของ*ตัวอย่างเก็บกัน* สามารถกระทำในรูปแบบการบันทึกเป็นลายลักษณ์อักษร หรือบันทึกเป็นข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ หากบันทึกดังกล่าวมีข้อมูลเพียงพอ ในกรณีที่บันทึกเป็นข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ระบบการจัดเก็บต้องเป็นไปตามข้อกำหนดในภาคผนวก ๑๐ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

การปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์

ข้อ ๓๘ ต้องไม่ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยาวิจัย (ดูข้อ ๔๒) จนกว่าผู้ที่ได้รับมอบหมายได้รับรองว่าผลิตภัณฑ์เป็นไปตามข้อกำหนด โดยพิจารณารายละเอียดตามที่ระบุในข้อ ๓๙

ข้อ ๓๙ การประเมินผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นผลิตเพื่อรับรองคุณภาพก่อนการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ ให้ประกอบด้วยหัวข้อเหล่านี้ ตามความเหมาะสม

๓๙.๑ บันทึกการผลิต รวมถึงรายงานการควบคุมการผลิต รายงานการทดสอบระหว่างการผลิตและรายงานการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ ซึ่งแสดงว่าสอดคล้องกับเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ คำสั่งซื้อ โครงร่างการวิจัย และรหัสการสุ่ม บันทึกเหล่านี้ให้รวมถึงบันทึกความเบี่ยงเบนหรือการเปลี่ยนแปลงแผนงาน และการตรวจสอบเพิ่มเติมที่ตามมา และต้องจัดทำให้แล้วเสร็จ และรับรองใช้โดยพนักงานที่มีอำนาจในการกระทำเพื่อให้สอดคล้องกับระบบคุณภาพ

๓๙.๒ สภาวะการผลิต

๓๙.๓ สถานะของการตรวจสอบความถูกต้องของสิ่งอำนวยความสะดวก กระบวนการ และวิธีการในการผลิต

๓๙.๔ การตรวจสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

๓๙.๕ ผลการวิเคราะห์หรือการทดสอบหลังจากนำเข้าผลิตภัณฑ์ (ถ้าเกี่ยวข้อง)

๓๙.๖ รายงานการศึกษาความคงสภาพ

๓๙.๗ แหล่งและการทวนสอบสภาวะของการจัดเก็บ และการขนส่ง

๓๙.๘ รายงานการตรวจประเมินที่เกี่ยวข้องกับระบบคุณภาพของผู้ผลิต

๓๙.๙ เอกสารที่รับรองว่าผู้ผลิตได้รับอนุญาตผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัย หรือผลิตภัณฑ์ยาเปรียบเทียบสำหรับการส่งออกโดยหน่วยงานที่มีอำนาจของประเทศที่ส่งออก

๓๙.๑๐ ข้อกำหนดตามกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการอนุญาตการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ในตลาด มาตรฐานตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาที่เกี่ยวข้อง และเอกสารทวนสอบที่เป็นทางการของการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

๓๙.๑๑ ปัจจัยอื่นทุกข้อที่บุคลากรด้านคุณภาพทราบว่ามีความเกี่ยวข้องกับคุณภาพของรุ่นผลิต

นัยสำคัญขององค์ประกอบข้างต้นได้รับผลกระทบจากประเทศต้นกำเนิดของผลิตภัณฑ์ ผู้ผลิต และสถานะทางการตลาดของผลิตภัณฑ์ (ได้รับ หรือไม่ได้รับการอนุญาตการจำหน่ายในตลาดในกลุ่มสหภาพยุโรป หรือในประเทศที่สาม) และขั้นตอนของการพัฒนา

ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องทำให้มั่นใจว่าองค์ประกอบดังกล่าว ซึ่งผู้ที่ได้รับมอบหมายใช้พิจารณาเมื่อให้การตรวจรับรองรุ่นผลิต มีความสอดคล้องกับข้อมูลที่กำหนดไว้ (ดูข้อ ๔๓ ประกอบ)

ข้อ ๔๐ กรณีที่ผลิตภัณฑ์ยาวิจัยผลิต และบรรจุที่สถานที่แตกต่างกันภายใต้การควบคุมของผู้ที่ได้รับมอบหมายที่แตกต่างกัน ให้ปฏิบัติตามคำแนะนำให้เป็นไปในแนวทางเดียวกัน

ข้อ ๔๑ หากอนุญาตให้ทำได้ การบรรจุหรือการติดฉลากที่กระทำ ณ สถานที่ของผู้วิจัย หรืออยู่ภายใต้การกำกับของเภสัชกรการทดลองทางคลินิก หรือบุคลากรวิชาชีพด้านสุขภาพอื่น ผู้ที่ได้รับมอบหมายไม่จำเป็นต้องตรวจรับรองกิจกรรมดังกล่าว แต่ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องรับผิดชอบให้มั่นใจว่ากิจกรรมนั้นมีการบันทึกเป็นเอกสารและจัดการอย่างเหมาะสม และสอดคล้องกับหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา และต้องแสวงหาคำแนะนำจากผู้ที่ได้รับมอบหมายในขั้นตอนเหล่านี้

การขนส่ง

ข้อ ๔๒ ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องดูแลผลิตภัณฑ์ยาวิจัย จนกระทั่งสิ้นสุดกระบวนการใน ๒ ขั้นตอนอย่างสมบูรณ์ ได้แก่ การออกใบรับรองผลโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย และการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยาภายใต้ข้อกำหนดที่วางไว้อย่างครบถ้วน ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องทำให้มั่นใจว่ารายละเอียดในคำขออนุญาตนำเข้าหรือผลิตยา เพื่อการ

ทดลองทางคลินิก และการพิจารณาโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายสอดคล้องกับที่ได้รับการยอมรับขั้นสุดท้ายจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ต้องดำเนินการอย่างเหมาะสมเพื่อให้เป็นไปตามข้อกำหนด ในทางปฏิบัติการจัดการนี้จะสัมฤทธิ์ผลสูงสุดโดยผ่านกระบวนการควบคุมการเปลี่ยนแปลงเอกสารข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ และถูกระบุในข้อตกลงทางเทคนิคระหว่างผู้ที่ได้รับมอบหมายและผู้สนับสนุนการวิจัย ทั้งสองขั้นตอนต้องมีการบันทึกและเก็บรักษาไว้ในแฟ้มเอกสารทดลองที่เกี่ยวข้องกัน โดย/หรือในนามของผู้สนับสนุนการวิจัย

ข้อ ๔๓ ต้องทำการขนส่งผลิตภัณฑ์ยาวิจัยให้สอดคล้องกับคำแนะนำที่กำหนด โดย/หรือในนามของผู้สนับสนุนการวิจัยในเรื่องคำสั่งการขนส่ง

ข้อ ๔๔ การเปิดเผยรหัสต้องกระทำต่อบุคคลที่มีหน้าที่รับผิดชอบที่เหมาะสม ก่อนจัดส่งผลิตภัณฑ์ยาวิจัยไปยังสถานที่วิจัย

ข้อ ๔๕ ต้องเก็บรักษารายละเอียดของการขนส่งโดยผู้ผลิตหรือผู้นำเข้า รายละเอียดนี้ต้องระบุชื่อผู้รับอย่างชัดเจน

ข้อ ๔๖ การเคลื่อนย้ายผลิตภัณฑ์ยาวิจัยจากสถานที่วิจัยแห่งหนึ่งไปยังสถานที่วิจัยอื่นถือเป็นข้อยกเว้น กรณีพิเศษ การเคลื่อนย้ายต้องระบุอยู่ในมาตรฐานวิธีการปฏิบัติงาน ต้องทบทวนประวัติของผลิตภัณฑ์ขณะที่ไม่ได้อยู่ในการควบคุมของผู้ผลิต ตัวอย่างเช่น จากรายงานการกำกับดูแลการทดลองทางคลินิก และบันทึกสภาวะการจัดเก็บที่สถานที่วิจัยแห่งแรกโดยเป็นส่วนหนึ่งของการประเมินความเหมาะสมของการเคลื่อนย้ายผลิตภัณฑ์ และให้พิจารณาตามคำแนะนำของผู้ที่ได้รับมอบหมาย ให้ส่งคืนผลิตภัณฑ์ไปยังผู้ผลิต หรือผู้ผลิตอื่นที่ได้มอบหมายเพื่อติดฉลากซ้ำ หากจำเป็น และออกใบรับรองผลโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย ต้องจัดเก็บบันทึกที่เกี่ยวข้อง และให้มั่นใจว่าสามารถตรวจสอบกลับได้อย่างครบถ้วน

ข้อร้องเรียน

ข้อ ๔๗ ต้องมีการหารือข้อสรุปของการสืบสวนข้อร้องเรียนจากปัญหาคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างผู้ผลิต หรือผู้นำเข้ากับผู้สนับสนุนการวิจัย (ถ้าไม่ใช่รายเดียวกัน) ขั้นตอนนี้เกี่ยวข้องกับผู้ที่ได้รับมอบหมาย และผู้ที่รับผิดชอบต่อการทดลองทางคลินิกนั้น เพื่อประเมินผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นกับการทดลองทางคลินิก กับการพัฒนาผลิตภัณฑ์ และกับอาสาสมัคร

การเรียกคืนผลิตภัณฑ์และการส่งคืน

การเรียกคืนผลิตภัณฑ์

ข้อ ๔๘ ขั้นตอนการรับคืนผลิตภัณฑ์ยาวิจัยและเอกสารการรับคืน ต้องได้รับความเห็นชอบโดยผู้สนับสนุนการวิจัย ร่วมกับผู้ผลิตหรือผู้นำเข้า (ถ้าไม่ใช่รายเดียวกัน) ผู้วิจัยและผู้กำกับดูแลการวิจัยต้องเข้าใจหน้าที่ของตนในขั้นตอนการรับยาคืน

ข้อ ๔๙ ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องทำให้มั่นใจว่าผู้ส่งมอบผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ หรือผลิตภัณฑ์ยาอื่นที่ใช้ในการทดลองทางคลินิกมีระบบการสื่อสารกับผู้สนับสนุนการวิจัย เมื่อจำเป็นต้องเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่ถูกส่งมอบ

การส่งคืน

ข้อ ๕๐ ให้ส่งคืนผลิตภัณฑ์ยาวิจัยภายใต้เงื่อนไขข้อตกลงที่กำหนดโดยผู้สนับสนุนการวิจัย และระบุไว้อย่างชัดเจนในขั้นตอนการทำงานที่ได้รับอนุมัติ

ข้อ ๕๑ ให้ระบุผลิตภัณฑ์ยาวิจัยที่ถูกส่งคืนอย่างชัดเจน และจัดเก็บไว้ในพื้นที่ที่แยกจำเพาะที่มีการควบคุมอย่างเหมาะสม ต้องเก็บรักษาบันทึกรายการผลิตภัณฑ์ยาที่ถูกส่งคืน

การทำลาย

ข้อ ๕๒ ผู้สนับสนุนการวิจัยมีหน้าที่ทำลายผลิตภัณฑ์ยาวิจัยที่ไม่ใช้ และ/หรือที่ถูกส่งคืน ต้องไม่ทำลายผลิตภัณฑ์ยาวิจัย จนกว่าจะได้รับการอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรจากผู้สนับสนุนการวิจัย

ข้อ ๕๓ ต้องบันทึก ตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณ และตรวจสอบยืนยันปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่มีการจัดส่ง การใช้ และการรับคืนให้ถูกต้องโดย หรือในนามของผู้สนับสนุนการวิจัยสำหรับสถานที่วิจัยแต่ละแห่ง และในแต่ละช่วงเวลาของการทดลอง การทำลายผลิตภัณฑ์ยาวิจัยที่ไม่ได้ใช้สำหรับสถานที่วิจัยนั้น หรือในช่วงระยะเวลาที่ทำการทดลอง ต้องกระทำเฉพาะหลังจากได้สืบสวนความแตกต่างของปริมาณยาวิจัย โดยมีคำอธิบายที่น่าพอใจ และการยอมรับความสอดคล้องของปริมาณยาแล้ว บันทึกขั้นตอนการทำลายยาต้องกระทำในลักษณะที่สามารถตรวจสอบขั้นตอนต่าง ๆ ทั้งหมดได้ ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องเก็บรักษาบันทึก

ข้อ ๕๔ เมื่อทำลายผลิตภัณฑ์ยาวิจัย ต้องจัดส่งใบรับรองการทำลายที่ระบุวันที่ หรือใบรับสำหรับการทำลายให้ผู้สนับสนุนการวิจัย เอกสารเหล่านี้ต้องระบุอย่างชัดเจน หรือสามารถตรวจสอบกลับได้ถึงรุ่นผลิต และ/หรือหมายเลขของผู้ป่วยที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งปริมาณยาที่แท้จริงที่ถูกทำลาย

ตารางที่ ๑ บทสรุปรายละเอียดบนฉลาก

กรณีทั่วไป

สำหรับทั้งบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิ และบรรจุภัณฑ์ทุติยภูมิ (ข้อ ๒๖) รายละเอียดบนฉลากประกอบด้วย

(๑) ชื่อ ที่อยู่ และหมายเลขโทรศัพท์ของผู้สนับสนุนการวิจัย องค์กรที่รับทำวิจัยตามสัญญา หรือผู้วิจัย (จุดหลักสำหรับการติดต่อข้อมูลของผลิตภัณฑ์ การทดลองทางคลินิก และการเปิดเผยการปกปิดการรักษา กรณีฉุกเฉิน)

ที่อยู่ และหมายเลขโทรศัพท์ของจุดหลักในการติดต่อสำหรับข้อมูลของผลิตภัณฑ์ การทดลองทางคลินิก และการเปิดเผยข้อมูลการปกปิดการรักษา กรณีฉุกเฉินไม่ต้องรวมอยู่ด้วย กรณีที่อาสาสมัครได้รับเอกสารกำกับยา หรือบัตรซึ่งแสดงข้อมูลเหล่านี้ และได้รับคำแนะนำให้เก็บเอกสารนี้ในความครอบครองตลอดเวลา (ข้อ ๒๗)

(๒) รูปแบบทางเภสัชกรรม ช่องทางการให้ยา ปริมาณหน่วยนับ และกรณีที่เป็นการทดลองแบบเปิดเผยการรักษา ให้ระบุ ชื่อ/รหัสบ่งชี้ และขนาดความแรง/ความแรงยา

กรณีที่เป็นการทดลองทางคลินิกแบบปกปิดการรักษา ฉลากต้องมีข้อความที่ระบุว่า "ยาหลอก หรือ [ชื่อ/รหัสบ่งชี้] + [ขนาดความแรง/ความแรงยา]"

(๓) รุ่นผลิต และ/หรือเลขรหัสในการแสดงรายละเอียด และขั้นตอนการบรรจุ

(๔) รหัสโครงการทดลองที่ทำให้ทราบถึงการทดลอง สถานที่วิจัย ผู้วิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย ถ้าไม่เปิดเผยที่อื่น

(๕) หมายเลขจำแนกอาสาสมัครในการทดลอง/หมายเลขการรักษา และหมายเลขครั้งที่รับการรักษา

(๖) ชื่อผู้วิจัย [ถ้าไม่แสดงใน (๑) หรือ (๔)]

(๗) วิธีการใช้ยา (การอ้างอิงอาจระบุอยู่ในเอกสารกำกับยา หรือเอกสารอื่นที่ทำขึ้น เพื่ออธิบายให้กับอาสาสมัคร หรือบุคลากรที่เป็นผู้บริหารผลิตภัณฑ์ยา)

(๘) ข้อความ "เพื่อใช้ในการทดลองทางคลินิกเท่านั้น" หรือคำอื่นที่มีความหมายเหมือนกัน

(๙) สภาวะการจัดเก็บ

(๑๐) ช่วงระยะเวลาที่ใช้ (ระบุใช้ภายในวันที่ วันหมดอายุ หรือวันทดสอบซ้ำตามความเหมาะสม) ในรูปเดือน/ปี และในลักษณะที่หลีกเลี่ยงความกำกวม)

(๑๑) ข้อความ "เก็บให้พ้นมือเด็ก" ยกเว้นเมื่อผลิตภัณฑ์ถูกใช้ในการทดลอง โดยที่อาสาสมัครไม่ได้นำผลิตภัณฑ์กลับบ้าน

บรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิ

กรณีบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิอยู่ร่วมกับบรรจุภัณฑ์ทุติยภูมิเสมอ (เมื่อบรรจุภัณฑ์ด้านนอกแสดงรายละเอียดตามข้อ ๒๖) รายละเอียดบนฉลากประกอบด้วย

(๑) ชื่อ ที่อยู่และหมายเลขโทรศัพท์ของผู้สนับสนุนการวิจัย องค์กรที่รับทำวิจัยตามสัญญา หรือผู้วิจัย (จุดหลักสำหรับการติดต่อข้อมูลของผลิตภัณฑ์ การทดลองทางคลินิก และการเปิดเผยการปกปิดการรักษา กรณีฉุกเฉิน)

ที่อยู่ และหมายเลขโทรศัพท์ของจุดหลักในการติดต่อสำหรับข้อมูลของผลิตภัณฑ์ การทดลองทางคลินิก และการเปิดเผยข้อมูลการปกปิดการรักษา กรณีฉุกเฉินไม่ต้องรวมอยู่ด้วย

(๒) รูปแบบทางเภสัชกรรม ช่องทางการให้ยา ปริมาณหน่วยนับ และกรณีที่เป็นการทดลองแบบเปิดเผยการรักษา ให้ระบุ ชื่อ/รหัสบ่งชี้ และขนาดความแรง/ความแรงยา

กรณีที่เป็นการทดลองทางคลินิกแบบปกปิดการรักษา ฉลากต้องมีข้อความที่ระบุว่า "ยาหลอก หรือ [ชื่อ/รหัสบ่งชี้] + [ขนาดความแรง/ความแรงยา]"

อาจไม่ต้องระบุช่องทางการให้ยาสำหรับรูปแบบยาของแข็งที่ให้โดยการรับประทาน

(๓) รุ่นผลิต และ/หรือเลขรหัสในการแสดงรายละเอียด และขั้นตอนการบรรจุ

(๔) รหัสโครงการทดลองที่ทำให้ทราบถึงการทดลอง สถานที่วิจัย ผู้วิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย ถ้าไม่เปิดเผยที่อื่น

(๕) หมายเลขจำแนกอาสาสมัครในการทดลอง/หมายเลขการรักษา และหมายเลขครั้งที่รับการรักษา

กรณีบลิสเตอร์หรือบรรจุภัณฑ์บรรจุขนาดเล็ก (เมื่อบรรจุภัณฑ์ด้านนอกแสดงรายละเอียดตามข้อ ๒๖) รายละเอียดบนฉลากประกอบด้วย

(๑) ชื่อ ที่อยู่และหมายเลขโทรศัพท์ของผู้สนับสนุนการวิจัย องค์กรที่รับทำวิจัยตามสัญญา หรือผู้วิจัย (จุดหลักสำหรับการติดต่อข้อมูลของผลิตภัณฑ์ การทดลองทางคลินิก และการเปิดเผยการปกปิดการรักษา กรณีฉุกเฉิน)

ที่อยู่ และหมายเลขโทรศัพท์ของจุดหลักในการติดต่อสำหรับข้อมูลของผลิตภัณฑ์ การทดลองทางคลินิก และการเปิดเผยข้อมูลการปกปิดการรักษา กรณีฉุกเฉินไม่ต้องรวมอยู่ด้วย

(๒) รูปแบบทางเภสัชกรรม ช่องทางการให้ยา ปริมาณหน่วยนับ และกรณีที่เป็นการทดลองแบบเปิดเผยการรักษา ให้ระบุ ชื่อ/รหัสบ่งชี้ และขนาดความแรง/ความแรงยา

กรณีที่เป็นการทดลองทางคลินิกแบบปกปิดการรักษา ฉลากต้องมีข้อความที่ระบุว่า "ยาหลอก หรือ [ชื่อ/รหัสบ่งชี้] + [ขนาดความแรง/ความแรงยา]"

อาจไม่ต้องระบุช่องทางการให้ยาสำหรับรูปแบบยาของแข็งที่ให้โดยการรับประทาน

อาจไม่ต้องระบุรูปแบบยาและปริมาณยา

(๓) รุ่นผลิต และ/หรือเลขรหัสในการแสดงรายละเอียด และขั้นตอนการบรรจุ

(๔) รหัสโครงการทดลองที่ทำให้ทราบถึงการทดลอง สถานที่วิจัย ผู้วิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัย ถ้าไม่เปิดเผยที่อื่น

(๕) หมายเลขจำแนกอาสาสมัครในการทดลอง/หมายเลขการรักษา และหมายเลขครั้งที่รับการรักษา

ภาคผนวก ๑๓
การผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์

เนื้อหา

นิยามศัพท์

๑. ขอบเขต
๒. หลักการ
๓. การบริหารจัดการคุณภาพ
๔. ความสามารถในการตรวจสอบกลับและมาตรการหลังการเจาะเก็บ
๕. อาคารสถานที่และเครื่องมือ
๖. การผลิต
๗. การควบคุมคุณภาพ
๘. การปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป
๙. การเก็บกันตัวอย่างพลาสมารวม
๑๐. การกำจัดของเสีย

นิยามศัพท์

โลหิต (Blood) หมายความว่า เลือดทั้งหมดที่เจาะเก็บจากผู้บริจาคเลือดหนึ่งคน (มนุษย์) และผ่านกระบวนการสำหรับการให้ หรือรับโลหิตในการรักษา หรือการนำไปผลิตต่อไป

ส่วนประกอบของโลหิต (Blood component) หมายความว่า ส่วนประกอบของเลือดที่ใช้ในการรักษา (เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด และพลาสมา) ที่เตรียมได้จากหลายวิธีตามมาตรฐานของธนาคารเลือด ได้แก่ การปั่นเหวี่ยง การกรอง และการแช่แข็ง แต่ไม่รวมถึงเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือด (haematopoietic progenitor cells)

หน่วยงานบริการโลหิต (Blood establishment) หมายความว่า องค์กรหรือหน่วยงานที่รับผิดชอบในการเจาะเก็บ และทดสอบโลหิตมนุษย์และส่วนประกอบของโลหิต และนำไปใช้ในกระบวนการ การเก็บรักษาและการจ่าย เพื่อให้หรือรับโลหิตในการรักษา (ทางหลอดเลือด)

ผลิตภัณฑ์โลหิต (Blood products) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการรักษาโรคซึ่งเตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์

กระบวนการในการแยกส่วนประกอบ, สถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบ (Fractionation, fractionation plant) หมายความว่า การดำเนินการผลิตในสถานที่ผลิตระดับอุตสาหกรรม (สถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบ) โดยแยกส่วนประกอบของพลาสมา หรือทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีทางกายภาพและทางเคมีหลากหลายวิธี เช่น การตกตะกอน การทำโครมาโตกราฟฟี

แนวทางวิธีการที่ดีในการปฏิบัติ (Good Practice guidelines) หมายความว่า มาตรฐานและข้อกำหนดภายในประเทศที่กำหนดไว้สำหรับระบบคุณภาพของหน่วยงานบริการโลหิต

ผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์ (Medicinal products derived from human blood or human plasma) หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากส่วนประกอบของโลหิตที่เตรียมในระดับอุตสาหกรรม โดยหน่วยงานของรัฐหรือหน่วยงานเอกชน

พลาสมาที่ใช้ในกระบวนการแยกส่วนประกอบ (Plasma for fractionation) หมายความว่า ส่วนของของเหลวจากโลหิตมนุษย์ที่หลังจากแยกเอาองค์ประกอบเซลล์ออกไปแล้วจากโลหิตที่ถูกเจาะเก็บในภาชนะ หรือถุงบรรจุโลหิตที่บรรจุสารต้านการแข็งตัวของโลหิต หรือถูกแยกออกโดยการกรอง หรือการปั่นเหวี่ยงอย่างต่อเนื่องจากสารต้านการแข็งตัวของโลหิต โดยกระบวนการเอาโลหิตออกจากตัวผู้บริจาคแล้วแยกเอาส่วนประกอบของโลหิตที่ต้องการแล้วคืนส่วนอื่นที่เหลือทั้งหมดกลับคืนสู่ร่างกายของผู้บริจาค (apheresis) โดยพลาสมาที่ได้นี้มีจุดประสงค์เพื่อนำไปใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากพลาสมา โดยเฉพาะอัลบูมิน สารที่ช่วยให้โลหิตแข็งตัว และอิมมูโนโกลบูลินที่มีต้นกำเนิดมาจากมนุษย์ รวมถึงตามที่ระบุอยู่ในหัวข้อ “พลาสมาที่ใช้ในกระบวนการแยกส่วนประกอบ” ของตำรายายุโรป หรือตำรายาอื่นที่เทียบเท่า)

ข้อมูลแม่บทพลาสมา (Plasma Master File, PMF) หมายความว่า เอกสารเฉพาะที่แยกออกจากเอกสารขึ้นทะเบียนตำรับยา มีข้อมูลรายละเอียดที่เกี่ยวกับลักษณะของพลาสมามนุษย์ทั้งหมดที่นำมาใช้เป็นวัตถุตั้งต้นในการผลิต และ/หรือใช้เป็นวัตถุตั้งต้นในการผลิตตะกอนโปรตีน ทั้งที่เป็นผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต/ตะกอนรององค์ประกอบของสารปรุงแต่งและสารออกฤทธิ์ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของพลาสมา ผลิตภัณฑ์ยาหรือเครื่องมือแพทย์ที่เตรียมขึ้นมา

กระบวนการ (Processing) หมายความว่า ขั้นตอนใด ๆ ในการเตรียมส่วนประกอบของโลหิตที่ดำเนินการระหว่างการเจาะเก็บโลหิตและการเตรียมส่วนประกอบของโลหิต ได้แก่ กระบวนการแยก และการแช่แข็งส่วนประกอบของโลหิต ในภาคผนวกนี้ กระบวนการยังหมายถึง การดำเนินการที่เกิดขึ้นที่หน่วยงานบริการโลหิตที่เฉพาะเจาะจงกับพลาสมาที่ใช้สำหรับกระบวนในการแยกส่วนประกอบพลาสมา

ผู้รับผิดชอบ (Responsible Person, RP) หมายความว่า ผู้รับผิดชอบที่ให้ความมั่นใจว่าแต่ละรุ่น หรือครั้งที่รับ/ผลิตของสารออกฤทธิ์ หรือผลิตภัณฑ์ยา (ทางชีวภาพ) ถูกผลิต และได้รับการตรวจสอบให้เป็นไปตามข้อบังคับทางกฎหมาย และเป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน และ/หรือข้อกำหนดตามทะเบียนตำรับยา ผู้รับผิดชอบในที่นี้ เทียบเท่าคำว่า “ผู้ที่ได้รับการรับรอง” ของสหภาพยุโรป

ผู้รับผิดชอบของหน่วยงานบริการโลหิต (Responsible Person (RP) for blood establishment) หมายความว่า ผู้รับผิดชอบในการรับประกันว่าทุกหน่วยของโลหิต หรือส่วนประกอบของโลหิตได้รับการเจาะเก็บและทดสอบ ดำเนินการ เก็บรักษา และจำหน่าย โดยสอดคล้องกับข้อบังคับทางกฎหมาย ซึ่งผู้รับผิดชอบของหน่วยงานบริการโลหิต เทียบเท่ากับคำว่า "ผู้รับผิดชอบ" ของสหภาพยุโรป

การทำสัญญาจ้างผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมา (Contract fractionation program) หมายความว่า สัญญาการจ้างผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมาในอุตสาหกรรมภายในประเทศของผู้ผลิต เพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมาโดยใช้วัตถุตั้งต้นที่มาจากหลายประเทศ และทำการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่เพื่อการขาย

ขอบเขต

ข้อ ๑ บทบัญญัติของภาคผนวกนี้ใช้กับผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์ ที่มีการแยกตะกอนพลาสมาภายในประเทศแล้ว หรือที่นำเข้ามาในประเทศ ภาคผนวกนี้ยังนำมาใช้กับวัตถุตั้งต้น เช่น พลาสมามนุษย์สำหรับผลิตภัณฑ์เหล่านี้ บทบัญญัติข้อกำหนดนี้อาจใช้บังคับกับการผลิตผลิตภัณฑ์ที่เตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์ที่คงตัว (เช่น อัลบูมิน) ที่รวมเข้าไว้ในเครื่องมือแพทย์ด้วย ทั้งนี้ โดยให้สอดคล้องกับกฎหมายภายในประเทศ

ข้อ ๒ ภาคผนวกนี้ระบุถึงข้อกำหนดเฉพาะของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา สำหรับการเจาะเก็บ การดำเนินการ การเก็บรักษา และการขนส่งพลาสมามนุษย์ที่ใช้สำหรับกระบวนการแยกส่วนประกอบพลาสมา และสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์

ข้อ ๓ ภาคผนวกนี้กล่าวถึงบทบัญญัติเฉพาะสำหรับการนำเข้าวัตถุตั้งต้นจากประเทศอื่น และสำหรับการทำสัญญาจ้างผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมากับประเทศอื่น

ข้อ ๔ ภาคผนวกนี้ไม่บังคับใช้กับส่วนประกอบของโลหิตที่ใช้ในการให้ หรือรับโลหิตในการรักษาทางหลอดเลือด

หลักการ

ข้อ ๕ ผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์ (และสารออกฤทธิ์ที่ใช้เป็นวัตถุตั้งต้น) ต้องเป็นไปตามหลักการ และแนวทางของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา รวมทั้งสอดคล้องกับทะเบียนตำรับยา ผลิตภัณฑ์เหล่านี้ถือเป็นผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ และวัตถุตั้งต้นประกอบด้วยสารชีววัตถุ เช่น เซลล์หรือของเหลว (รวมถึงโลหิตหรือพลาสมา) ที่มีต้นกำเนิดมาจากมนุษย์ ซึ่งมีลักษณะเฉพาะที่มาจากธรรมชาติทางชีววิทยาของวัตถุแหล่งกำเนิด ตัวอย่างเช่น สารแพร่กระจายโรค โดยเฉพาะไวรัสที่อาจปนเปื้อนวัตถุแหล่งกำเนิด ดังนั้น คุณภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์เหล่านี้ ขึ้นอยู่กับการควบคุมวัตถุแหล่งกำเนิด และที่มาตลอดจนวิธีการผลิต รวมถึงการตรวจคัดกรองโรคติดเชื้อ การกำจัด และการทำลายฤทธิ์ของไวรัส

ข้อ ๖ ตามหลักการ สารออกฤทธิ์ที่ใช้เป็นวัตถุตั้งต้นสำหรับผลิตภัณฑ์ยาต้องปฏิบัติตามหลักการและแนวทางของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา สำหรับวัตถุตั้งต้นที่เตรียมมาจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์ หน่วยงานบริการโลหิตต้องปฏิบัติตามข้อกำหนดของกฎหมายในประเทศ หรือของระหว่างประเทศว่าด้วยการเจาะเก็บ การเตรียม และการทดสอบ การเจาะเก็บ การเตรียม และการทดสอบต้องปฏิบัติให้สอดคล้องกับระบบคุณภาพที่เหมาะสม รวมถึงมีการกำหนดมาตรฐานและข้อกำหนด นอกจากนี้ ต้องนำข้อกำหนดภายในประเทศ หรือระหว่างประเทศที่ต้องมีกระบวนการตรวจสอบกลับ รวมถึงการแจ้งเตือนอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงจากผู้บริจาคถึงผู้รับบริจาคมาใช้ด้วย การอ้างอิงนี้อยู่ในบทเพิ่มเติมของแนวทางปฏิบัติระหว่างประเทศ และยังต้องปฏิบัติตามรายละเอียดในหัวข้อของตำรายาที่เกี่ยวข้องด้วย

ข้อ ๗ วัตถุตั้งต้นสำหรับผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากโลหิตหรือพลาสมามนุษย์ที่นำเข้ามาจากต่างประเทศเพื่อนำมาใช้หรือแจกจ่ายภายในประเทศ ต้องผ่านเกณฑ์ตามมาตรฐานของประเทศ

ข้อ ๘ ในกรณีที่มีการทำสัญญาการจ้างผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมา วัตถุตั้งต้นที่นำเข้าจากต่างประเทศต้องปฏิบัติตามข้อกำหนดภายในประเทศ หรือเทียบเท่าในด้านคุณภาพและความปลอดภัยสำหรับส่วนประกอบโลหิต กิจกรรมที่ดำเนินการภายในประเทศต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาครบถ้วนทุกข้อ ต้องพิจารณามาตรฐานและข้อกำหนดภายในประเทศที่เกี่ยวกับระบบคุณภาพสำหรับหน่วยงานบริการโลหิต ข้อกำหนดสำหรับการตรวจสอบกลับ และการแจ้งเตือนอาการและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง รวมทั้งแนวทางขององค์การอนามัยโลก

ข้อ ๙ ทุกขั้นตอนต่อเนื่องภายหลังจากการเจาะเก็บ และการทดสอบ (ได้แก่ กระบวนการแยกส่วนประกอบโลหิต การแช่แข็ง การเก็บรักษา และการขนส่งมาที่ผู้ผลิต) ต้องดำเนินการให้เป็นไปตามหลักการ และแนวทางหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา โดยปกติกิจกรรมต่าง ๆ จะถูกดำเนินการภายใต้ความรับผิดชอบของผู้รับผิดชอบ (RP) ของหน่วยงานที่ได้รับอนุญาตให้ดำเนินการผลิตเพื่อจำหน่าย ในกรณีที่ต้องดำเนินการตามกระบวนการเฉพาะเจาะจงกับพลาสมาสำหรับแยกส่วนประกอบโลหิตภายในหน่วยงานบริการโลหิต การแต่งตั้งผู้รับผิดชอบขึ้นมาเป็นการเฉพาะนี้อาจไม่กำหนดให้ต้องมีหน้าที่ความรับผิดชอบเป็นสัดส่วนที่เท่ากับผู้รับผิดชอบของหน่วยงานบริการโลหิต การระบุสถานะที่ชัดเจน และความรับผิดชอบทางกฎหมายของผู้รับผิดชอบของหน่วยงานบริการโลหิตต้องกำหนดไว้ให้ครบถ้วน สถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมา/ผู้ผลิตต้องจัดทำสัญญาให้เป็นไปตามหมวด ๗ การจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ ร่วมกับหน่วยงานบริการโลหิตในการกำหนดความรับผิดชอบของบุคลากร และรายละเอียดของข้อกำหนด ทั้งนี้เพื่อให้มั่นใจว่าได้ปฏิบัติตามข้อกำหนด ผู้รับผิดชอบของหน่วยงานบริการโลหิต และผู้รับผิดชอบของสถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมา/สถานที่ผลิต (ดูข้อ ๑๕) ต้องเข้าร่วมในการจัดทำสัญญาด้วย ผู้รับผิดชอบต้องจัดให้มีการตรวจสอบติดตาม เพื่อยืนยันว่าหน่วยบริการโลหิตปฏิบัติตามสัญญาที่จัดทำขึ้น

ข้อ ๑๐ ข้อกำหนดเฉพาะสำหรับการดำเนินการด้านเอกสาร และข้อตกลงอื่นที่เกี่ยวกับวัตถุตั้งต้นของผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากพลาสมาถูกระบุอยู่ในข้อมูลแม่บทพลาสมา ทั้งนี้ โดยขึ้นอยู่กับกฎหมายภายในประเทศ

การบริหารจัดการคุณภาพ

ข้อ ๑๑ การบริหารจัดการคุณภาพต้องควบคุมทุกขั้นตอนจากการคัดเลือกผู้บริจาคในหน่วยงานบริการโลหิตจนถึงการส่งมอบผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปโดยผู้ผลิต การตรวจสอบกลับผู้บริจาคแต่ละคน จนถึงการส่งมอบพลาสมาสู่สถานที่ผลิต เพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมาต้องรับประกันโดยหน่วยงานบริการโลหิตว่าได้ผ่านวิธีการตรวจเอกลักษณ์ที่แม่นยำ มีการจัดเก็บบันทึก และมีระบบการติดฉลากที่เหมาะสม ตามข้อกำหนดภายในประเทศ หรือระหว่างประเทศ และต้องเก็บรักษาไว้ในระหว่างการผลิต และการกระจายผลิตภัณฑ์สุดท้ายโดยผู้ผลิต

ข้อ ๑๒ โลหิตหรือพลาสมาที่ใช้เป็นวัตถุแหล่งกำเนิดเพื่อผลิตผลิตภัณฑ์ยา ต้องเจาะเก็บ และผ่านกระบวนการโดยหน่วยงานบริการโลหิต และทำการทดสอบในห้องปฏิบัติการที่ใช้ระบบคุณภาพตามมาตรฐานภายในประเทศหรือระหว่างประเทศ หน่วยบริการโลหิตต้องได้รับอนุญาตและได้รับการตรวจสอบเป็นประจำโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผู้ผลิตต้องแจ้งการทำสัญญาการจ้างผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมาให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบ

ข้อ ๑๓ พลาสมาที่นำเข้าจากต่างประเทศต้องซื้อจากผู้ส่งมอบ/ผู้ขายที่ได้รับการรับรองแล้ว (ได้แก่ หน่วยงานบริการโลหิต รวมถึงคลังสินค้าภายนอกที่ทำหน้าที่จัดเก็บพลาสมา) โดยจัดทำเป็นรายชื่อไว้ในข้อกำหนดของวัตถุตั้งต้นตามที่สถานที่ผลิต/ผู้ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมากำหนด และยอมรับโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (เช่น ผ่านการตรวจประเมินแล้ว) ของประเทศผู้นำเข้าพลาสมา และโดยผู้รับผิดชอบของสถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมา การรับรอง และการปล่อยผ่านพลาสมา (พลาสมาที่นำไปใช้ในการแยกส่วนประกอบ) ที่ใช้เป็นวัตถุตั้งต้นในการผลิตระบุอยู่ในข้อ ๓๖

ข้อ ๑๔ การตรวจรับรอง รวมถึงการตรวจประเมินผู้ส่งมอบต้องดำเนินการโดยสถานที่ผลิต/ผู้ผลิตที่ทำการแยกส่วนประกอบพลาสมาของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป รวมถึงการทดสอบทางห้องปฏิบัติการที่สอดคล้องกับขั้นตอนวิธีการปฏิบัติที่จัดทำขึ้นเป็นลายลักษณ์อักษร ต้องตรวจรับรองผู้ส่งมอบซ้ำอย่างสม่ำเสมอเป็นระยะ โดยใช้วิธีการประเมินความเสี่ยง

ข้อ ๑๕ สถานที่เพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมา/ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป ต้องจัดทำสัญญาที่เป็นลายลักษณ์อักษรกับหน่วยงานบริการโลหิตที่ส่งมอบ โดยอย่างน้อยต้องมีรายละเอียดสำคัญต่อไปนี้

๑๕.๑ การกำหนดหน้าที่และความรับผิดชอบที่เกี่ยวเนื่องกัน

๑๕.๒ ระบบคุณภาพและข้อกำหนดด้านเอกสาร

๑๕.๓ หลักเกณฑ์การคัดเลือกผู้บริจาคและการทดสอบ

๑๕.๔ ข้อกำหนดในการแยกโลหิตเป็นส่วนประกอบโลหิตหรือพลาสมา

๑๕.๕ การแช่แข็งพลาสมา

๑๕.๖ การเก็บรักษาและขนส่งพลาสมา

๑๕.๗ การตรวจสอบกลับข้อมูล และข้อมูลหลังการบริจาค/การเจาะเก็บโลหิต (รวมถึงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์)

หน่วยงานบริการโลหิตต้องมีผลการทดสอบของโลหิตทุกยูนิตให้กับสถานที่ผลิต เพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมา/ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยา นอกจากนี้ ขั้นตอนการแยกส่วนประกอบพลาสมาใด ๆ ที่เกิดขึ้นจากการรับจ้างช่วงต้องจัดทำขึ้นเป็นสัญญาที่เป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๑๖ ระบบการควบคุมการเปลี่ยนแปลงอย่างเป็นทางการต้องมีพร้อมสำหรับวางแผน ประเมิน และบันทึกทุกการเปลี่ยนแปลงที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพหรือความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ หรือการตรวจสอบกลับต้องประเมินผลกระทบที่จะเกิดขึ้นจากข้อเสนอการเปลี่ยนแปลง ต้องพิจารณาถึงความจำเป็นที่ต้องทำการทดสอบและตรวจสอบความถูกต้องเพิ่มเติม โดยเฉพาะอย่างยิ่งการทำลายเชื้อไวรัส และขั้นตอนการกำจัดเชื้อไวรัส

ข้อ ๑๗ ต้องมีกลยุทธ์ด้านความปลอดภัยที่เพียงพอเพื่อลดความเสี่ยงจากสารที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อ และสารที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อที่อุบัติใหม่ กลยุทธ์ดังกล่าวต้องมีการประเมินความเสี่ยง ดังต่อไปนี้

๑๗.๑ กำหนดระยะเวลาในการกักกันก่อนนำพลาสมาไปใช้ในการผลิต กล่าวคือ เพื่อทำการคัดแยกยูนิตที่มีการติดเชื้อในช่วงที่ทำการตรวจสอบย้อนกลับผลการบริจาคโลหิตที่ผ่านมา

๑๗.๒ พิจารณาในทุกหลักเกณฑ์ของการลดไวรัส และ/หรือการทดสอบสารที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อหรือสารที่เป็นตัวแทน

๑๗.๓ พิจารณาความสามารถในการลดไวรัส ขนาดการผลิตของพลาสมา และประเด็นอื่นที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิต

ความสามารถในการตรวจสอบกลับและมาตรการหลังการเจาะเก็บ

ข้อ ๑๘ ต้องมีระบบที่สามารถตรวจสอบกลับสำหรับการบริจาคโลหิตทุกครั้ง โดยเริ่มต้นจากผู้บริจาคโลหิตและการบริจาคผ่านหน่วยงานบริการโลหิต ไปตลอดจนถึงรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป รวมถึงการตรวจสอบกลับจากปลายทางด้วย

ข้อ ๑๙ ความรับผิดชอบในการตรวจสอบกลับผลิตภัณฑ์ยาต้องมีการกำหนดไว้ (โดยต้องไม่มีช่วงใดที่ไม่สามารถตรวจสอบกลับได้)

๑๙.๑ เริ่มจากผู้บริจาค และการบริจาคที่หน่วยงานบริการโลหิตไปจนถึงสถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมา (ถือเป็นความรับผิดชอบของผู้รับผิดชอบของหน่วยงานบริการโลหิต)

๑๙.๒ เริ่มจากสถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมาไปจนถึงผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยา และสถานที่ผลิตรอง ไม่ว่าจะเป็นผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยา หรือผู้ผลิตเครื่องมือแพทย์ (ถือเป็นความรับผิดชอบของผู้รับผิดชอบ)

ข้อ ๒๐ ข้อมูลที่จำเป็นต่อการตรวจสอบกลับอย่างเต็มรูปแบบต้องถูกจัดเก็บภายใต้กฎหมายของประเทศ

ข้อ ๒๑ สัญญา (อ้างถึงในข้อ ๑๕) ระหว่างหน่วยงานบริการโลหิต (รวมถึงการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ) และสถานที่ผลิต/ผู้ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมา ต้องมั่นใจได้ว่ามีการตรวจสอบกลับ และมาตรการหลังการเจาะเก็บที่ครอบคลุมตลอด ตั้งแต่การเจาะเก็บพลาสมาไปจนถึงผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมดที่รับผิดชอบปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยาขั้นสุดท้าย

ข้อ ๒๒ หน่วยงานบริการโลหิตต้องแจ้งสถานที่ผลิต/ผู้ผลิตที่แยกส่วนประกอบพลาสมาในเหตุการณ์ที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพหรือความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ รวมถึงเหตุการณ์หรืออาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงและข้อมูลอื่นที่เกี่ยวข้องที่ถูกพบภายหลังจากการยินยอมให้ผู้บริจาคสามารถบริจาคโลหิตได้ หรือการปล่อยผ่านพลาสมา เช่น มีข้อมูลการตรวจสอบกลับถึงผลการบริจาคโลหิตที่ผ่านมา (ข้อมูลหลังการเจาะเก็บโลหิต) หากสถานที่ผลิตหรือผู้ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมาตั้งอยู่ต่างประเทศ ต้องส่งต่อข้อมูลไปยังผู้ผลิตที่รับผิดชอบในการปล่อยผ่านภายในประเทศที่มีการผลิตโดยใช้พลาสมาดังกล่าว ในทั้งสองกรณี หากเกี่ยวข้องกับคุณภาพหรือความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาขั้นสุดท้าย ข้อมูลนี้ต้องถูกส่งต่อไปยังสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่งรับผิดชอบเกี่ยวกับสถานที่ผลิตหรือผู้ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมาตามที่กฎหมายของประเทศบัญญัติไว้

ข้อ ๒๓ กระบวนการแจ้งเตือนที่ระบุไว้ในข้อ ๒๒ นำมาใช้กับการตรวจประเมินหน่วยงานบริการโลหิตโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่งจะนำไปสู่การเพิกถอนใบอนุญาต/ใบรับรอง/การอนุมัติ ที่มีอยู่

ข้อ ๒๔ การบริหารจัดการข้อมูลหลังการเจาะเก็บต้องระบุในมาตรฐานวิธีการปฏิบัติงาน และต้องคำนึงถึงหน้าที่และวิธีการปฏิบัติในการแจ้งต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ต้องมีมาตรการหลังการเจาะเก็บตามที่กำหนดอยู่ในคำแนะนำภายในประเทศหรือระหว่างประเทศที่เกี่ยวข้อง

หน่วยงานบริการโลหิตและสถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบพลาสมา/ผู้ผลิต ต้องแจ้งข้อมูลซึ่งกันและกันให้ทราบ หากเกิดลักษณะต่อไปนี้ ภายหลังการบริจาคโลหิต

๒๔.๑ ผู้บริจาคโลหิตไม่ผ่านตามเกณฑ์การคัดกรองสุขภาพของผู้บริจาคโลหิต

๒๔.๒ พบผู้บริจาคโลหิตในครั้งถัดมามีการติดเชื้อไวรัส ซึ่งการบริจาคครั้งก่อนหน้าไม่พบว่ามีการติดเชื้อไวรัสในผู้บริจาคโลหิตรายดังกล่าว

๒๔.๓ การทดสอบการติดเชื้อไวรัสไม่เป็นไปตามกระบวนการที่ได้ตกลงกัน

๒๔.๔ ผู้บริจาคโลหิตมีโรคติดเชื้อที่มีสาเหตุจากสารก่อเชื้อที่ส่งผ่านมาจากผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากพลาสมา (ได้แก่ ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบซี ไวรัสตับอักเสบเอ และไวรัสตับอักเสบที่ไม่ใช่ชนิด เอ บี และซี ไวรัสภูมิคุ้มกันบกพร่องเอ และไวรัสภูมิคุ้มกันบกพร่องบี และสารก่อเชื้ออื่นที่ค้นพบในปัจจุบัน)

๒๔.๕ ผู้บริจาคโลหิตที่เป็นโรคครูทส์เฟลท์-จาคอบ (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD หรือ vCJD)

๒๔.๖ ผู้รับโลหิตหรือส่วนประกอบของโลหิตเกิดการติดเชื้อภายหลังได้รับโลหิตในการรักษาซึ่งสามารถตรวจสอบกลับไปถึงผู้บริจาคได้

ในกรณีเกิดเหตุการณ์ข้างต้น ต้องทำการประเมินซ้ำในเอกสารการผลิตเสมอ การเพิกถอนรุ่นผลิตดังกล่าวจำเป็นต้องพิจารณาอย่างรอบคอบ โดยพิจารณาถึงหลักเกณฑ์ เช่น สารก่อเชื้อ ขนาดในการผลิต ระยะเวลาระหว่างการบริจาคโลหิต และการเปลี่ยนแปลงในตัวอย่างโลหิต (seroconversion) ธรรมชาติของผลิตภัณฑ์ และวิธีการผลิตที่ใช้

อาคารสถานที่และเครื่องมือ

ข้อ ๒๕ เพื่อลดการปนเปื้อนจากเชื้อจุลินทรีย์ หรือสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่กระบวนการผลิต การละลายพลาสมาแช่แข็ง และการรวมหน่วยพลาสมาต้องทำในห้องสะอาดเกรด ดี (D) ตามที่ระบุในภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ เป็นอย่างน้อย บุคลากรที่ปฏิบัติงานต้องสวมใส่เสื้อผ้า รวมถึงอุปกรณ์ป้องกันที่เหมาะสม เช่น หน้ากากและถุงมือ กระบวนการผลิตอื่นที่ไม่ได้ทำในระบบปิดต้องดำเนินการภายใต้สภาวะที่เหมาะสม ตามที่ระบุไว้ในภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ

ข้อ ๒๖ ต้องมีการเฝ้าระวังสภาพแวดล้อมระหว่างการผลิตเป็นประจำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วงที่มีการเปิดภาชนะบรรจุพลาสมา และระหว่างการละลายพลาสมาแช่แข็ง และการรวมพลาสมา โดยให้เป็นไปตามที่ระบุไว้ในภาคผนวก ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อ

ข้อ ๒๗ ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมจากพลาสมา ต้องมีวิธีการทำลายหรือกำจัดเชื้อไวรัสที่เหมาะสม และต้องมีขั้นตอนป้องกันการปนเปื้อนข้ามในการแยกผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการกำจัดไวรัสแล้ว ออกจาก

ผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่ผ่านกระบวนการกำจัดไวรัส ต้องมีสถานที่และเครื่องมือที่แยกเฉพาะอย่างชัดเจน สำหรับขั้นตอนการผลิตก่อนและหลังการกำจัดไวรัสออกจากผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒๘ ห้ามทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีกำจัดเชื้อไวรัสในสถานที่ผลิต เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนของเชื้อไวรัสเข้าสู่กระบวนการผลิตในระหว่างการศึกษาการตรวจสอบความถูกต้อง การตรวจสอบความถูกต้องให้ดำเนินการตามที่ระบุไว้ในคำแนะนำสากล เช่น CHMP/BWP/268/95 “Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses”

การผลิต

วัตถุตั้งต้น (Starting material)

ข้อ ๒๙ วัตถุตั้งต้นที่นำมาใช้ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดของหัวข้อ (monograph) ที่เกี่ยวข้องตามตำรายาที่เกี่ยวข้อง และต้องเป็นไปตามเงื่อนไขที่ระบุไว้ในชุดเอกสารทะเบียนตำรับยา (รวมถึงเอกสารข้อมูลแม่บทพลาสมา หากมี) ข้อกำหนดเหล่านี้ต้องระบุไว้ในเอกสารสัญญา (ดูข้อ ๑๕) ระหว่างหน่วยงานบริการโลหิตและสถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบโลหิต/ผู้ผลิตเป็นลายลักษณ์อักษร และควบคุมเอกสารโดยระบบคุณภาพ

ข้อ ๓๐ วัตถุตั้งต้นที่นำเข้าจากต่างประเทศเพื่อใช้ในการจ้างผลิตต้องเป็นไปตามข้อกำหนดที่ระบุไว้ในข้อ ๘

ข้อ ๓๑ พลาสมาที่ได้จากการเจาะเก็บต่างวิธีกัน (กล่าวคือ ได้จากโลหิตรวม หรือได้จากกระบวนการ apheresis) อาจมีขั้นตอนของกระบวนการนำไปใช้ที่แตกต่างกัน ทุกขั้นตอนของกระบวนการที่นำมาใช้ (เช่น การปั่นแยกและ/หรือการแยกส่วน การสุ่มตัวอย่าง การติดฉลาก การแช่แข็ง) ต้องกำหนดวิธีการปฏิบัติไว้เป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๓๒ ต้องหลีกเลี่ยงมิให้เกิดการปะปนระหว่างพลาสมาแต่ละหน่วย หรือระหว่างตัวอย่าง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในขั้นตอนการติดฉลาก และต้องหลีกเลี่ยงไม่ให้เกิดการปนเปื้อนในขั้นตอนการตัดสายถุงพลาสมา และขั้นตอนการเชื่อมผนึกสายด้วย

ข้อ ๓๓ การแช่แข็งพลาสมาเป็นขั้นตอนสำคัญในการรักษาโปรตีนในพลาสมาที่เสียสภาพได้ง่าย เช่น สารช่วยการแข็งตัวของเลือด จึงต้องทำการแช่แข็งพลาสมาให้เร็วที่สุดหลังจากการเจาะเก็บ (ดู European Pharmacopoeia monograph No 0853 “Human Plasma for Fractionation” และหัวข้ออื่นที่เกี่ยวข้อง monograph No 1646 “Human Plasma pooled and treated for virus inactivation” หรือตำรายาอื่นที่เกี่ยวข้อง) และต้องมีวิธีตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการแช่แข็งพลาสมาด้วย

ข้อ ๓๔ การเก็บรักษาและขนส่งโลหิตหรือพลาสมาในทุกระยะของระบบการขนส่งไปยังสถานที่ผลิต เพื่อแยกส่วนประกอบโลหิตต้องกำหนดและลงบันทึกในทุกขั้นตอน หากอุณหภูมิมีการเบี่ยงเบนไปจากที่กำหนดไว้ ต้องรีบแจ้งให้สถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบโลหิตรับทราบ ให้ใช้เครื่องมือที่ผ่านการตรวจรับรอง และวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

การรับรองหรือการปล่อยผ่านพลาสมาที่ใช้เป็นวัตถุตั้งต้นสำหรับการผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบ

ข้อ ๓๕ พลาสมาที่ใช้สำหรับการผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบต้องถูกปล่อยผ่านจากการกักกัน โดยผ่านระบบ และกระบวนการที่รับประกันคุณภาพสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป พลาสมานี้ต้องจ่ายให้กับสถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบโลหิตหรือผู้ผลิตเท่านั้น หลังจากที่ได้รับการลงบันทึกการปล่อยผ่านโดยผู้รับผิดชอบของหน่วยงานบริการโลหิต (หรือในกรณีโลหิตหรือพลาสมาที่เจาะเก็บจากต่างประเทศโดยบุคลากรที่มีความรับผิดชอบและมีคุณสมบัติเทียบเท่า) เพื่อยืนยันว่าพลาสมาที่ปล่อยผ่านออกมาเป็นไปตามข้อกำหนด และข้อกำหนดเฉพาะที่ระบุไว้ในสัญญาที่เป็นลายลักษณ์อักษร และทุกขั้นตอนได้ดำเนินการตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

ข้อ ๓๖ ในการรับเข้าสถานที่ผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบโลหิต พลาสมาต้องถูกปล่อยผ่านเพื่อใช้ในการผลิตภายใต้ความรับผิดชอบของผู้รับผิดชอบ ผู้รับผิดชอบต้องยืนยันว่าพลาสมาที่รับเข้ามานั้นเป็นไปตามข้อกำหนดที่ระบุไว้ในหัวข้อทั้งหมดที่เกี่ยวข้องตามตำรายา และเป็นไปตามเงื่อนไขที่ระบุไว้ในชุดเอกสารทะเบียนตำรับยา (รวมถึงเอกสารข้อมูลแม่บทพลาสมา หากมี) กรณีใช้ในการจ้างผลิต ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดที่ระบุไว้ในข้อ ๘

การดำเนินการกับพลาสมาสำหรับใช้ในการผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบ

ข้อ ๓๗ ขั้นตอนที่นำมาใช้ในกระบวนการแยกส่วนประกอบแตกต่างกันไปตามชนิดผลิตภัณฑ์ และผู้ผลิตและมักประกอบด้วยการแยกส่วนประกอบ/วิธีการทำให้บริสุทธิ์ บางวิธีอาจใช้ทำลายฤทธิ์ และ/หรือกำจัด สิ่งปนเปื้อนที่แฝงมาในพลาสมาด้วย

ข้อ ๓๘ ข้อกำหนดของกระบวนการรวมพลาสมา การเก็บตัวอย่างพลาสมารวม การแยกส่วนประกอบ/การทำให้บริสุทธิ์ และการทำลาย หรือกำจัดเชื้อไวรัส ต้องมีการกำหนดไว้ และต้องปฏิบัติตามอย่างเคร่งครัด

ข้อ ๓๙ ต้องปฏิบัติตามวิธีที่ใช้ในกระบวนการทำลายเชื้อไวรัสอย่างเคร่งครัด และต้องเป็นวิธีที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของการกำจัดเชื้อไวรัสแล้ว หากเกิดความล้มเหลวในขั้นตอนการกำจัดเชื้อไวรัส ต้องทำการสืบสวนอย่างละเอียด การปฏิบัติตามกระบวนการผลิตที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง โดยเฉพาะในขั้นตอนการลดเชื้อไวรัส เนื่องจากความเบี่ยงเบนที่เกิดขึ้นอาจส่งผลให้ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปมีความเสี่ยงด้านความปลอดภัย ดังนั้น ต้องมีกระบวนการพิจารณาความเสี่ยงที่เกิดขึ้น

ข้อ ๔๐ การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม (reprocessing) หรือการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ (reworking) ต้องทำหลังจากมีการจัดการความเสี่ยงแล้วเท่านั้น โดยใช้ขั้นตอนที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับยา

ข้อ ๔๑ ต้องมีระบบที่ใช้ในการแยกผลิตภัณฑ์ หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่ผ่านการกำจัดเชื้อไวรัสแล้วออกจากส่วนที่ยังไม่ผ่านการกำจัดเชื้อไวรัสอย่างชัดเจน

ข้อ ๔๒ เมื่อมีการผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ได้จากแหล่งกำเนิดแตกต่างกันภายในสถานที่ผลิตเดียวกัน ต้องวางแผนดำเนินการผลิตแบบแยกเวลา (campaign) แยกจากกันให้ชัดเจน รวมถึงมีวิธีการทำความสะอาดที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว โดยขึ้นอยู่กับผลลัพธ์ของกระบวนการบริหารจัดการความเสี่ยง (ให้พิจารณาความเป็นไปได้ เรื่องความแตกต่างด้านระบาดวิทยา) ข้อกำหนดในการใช้มาตรการดังกล่าวให้อ้างอิงกับคำแนะนำสากล กระบวนการบริหารจัดการความเสี่ยงต้องพิจารณาถึงความจำเป็นในการใช้เครื่องมือการผลิตที่แยกเฉพาะในกรณีรับจ้างผลิตด้วย

ข้อ ๔๓ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่ต้องเก็บรักษา ต้องกำหนดอายุการจัดเก็บโดยพิจารณาจากผลการศึกษาความคงสภาพ

ข้อ ๔๔ การเก็บรักษา และการขนส่งผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป ต้องระบุสภาวะที่เหมาะสม และลงบันทึกในทุกขั้นตอน โดยให้ใช้เครื่องมือที่ผ่านการตรวจรับรอง และวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

การควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๔๕ ข้อกำหนดในการทดสอบหาเชื้อไวรัส หรือสารก่อเชื้อโรคอื่นต้องพิจารณาจากความรู้ใหม่ด้านสารก่อเชื้อโรค และมีวิธีการทดสอบที่เหมาะสม และผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๔๖ ต้องตรวจสอบพลาสมาที่ผสมเป็นเนื้อเดียวกันในขั้นแรก (เช่น หลังจากแยกตะกอนโปรตีนออกจากพลาสมารวมแล้ว) ด้วยวิธีทดสอบที่มีความไวและความจำเพาะเจาะจงที่เหมาะสมซึ่งผ่านการตรวจสอบความถูกต้องตามที่ได้ระบุไว้ในหัวข้อที่เกี่ยวข้องในตำรายา

การปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๔๗ เฉพาะรุ่นผลิตที่ผลิตจากพลาสมารวมที่ให้ผลลบต่อการตรวจหาเชื้อไวรัส และผ่านการตรวจสอบตามหัวข้อที่เกี่ยวข้องในตำรายา รวมถึงผ่านเกณฑ์การตรวจหาเชื้อไวรัสจำเพาะ และเป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานที่ได้รับการรับรองแล้วเท่านั้น (เช่น เอกสารข้อมูลแม่บทพลาสมา) ที่สามารถปล่อยผ่านได้

ข้อ ๔๘ การปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตสำหรับใช้ภายในสถานที่ผลิตหรือส่งออกไปยังสถานที่ผลิตอื่น รวมถึงการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องกระทำโดยผู้รับผิดชอบ และเป็นไปตามที่กำหนดไว้ในทะเบียนตำรับยาที่อนุมัติ

ข้อ ๔๙ การปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปสำหรับการจ้างผลิตเพื่อแยกส่วนประกอบจากพลาสมาต้องกระทำโดยผู้รับผิดชอบตามมาตรฐานที่ทำข้อตกลงไว้กับผู้ให้สัญญา และตามมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ตามประกาศฉบับนี้

การเก็บกันตัวอย่างพลาสมารวม

ข้อ ๕๐ พลาสมารวมหนึ่งรุ่นผลิตอาจนำไปผลิตได้มากกว่าหนึ่งรุ่นผลิต และ/หรือผลิตภัณฑ์ ตัวอย่างเก็บกันและเอกสารการบันทึกที่เกี่ยวข้องจากทุกรุ่นของพลาสมารวมต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย ๑ ปี หลังจากผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปสิ้นอายุ โดยถือเอาอายุที่ยาวที่สุดของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากพลาสมารวมนั้น

การกำจัดของเสีย

ข้อ ๕๑ ต้องมีวิธีการปฏิบัติงานเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับการจัดเก็บและการกำจัดของเสียและผลิตภัณฑ์ไม่ผ่านเกณฑ์ (เช่น โลหิตหรือพลาสมาที่มีการปนเปื้อน โลหิตหรือพลาสมาที่ได้จากผู้บริจาคที่ติดเชื้อ โลหิตพลาสมา ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่หมดอายุ) อย่างปลอดภัย และจัดทำเป็นเอกสาร

ภาคผนวก ๑๔
การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

หลักการ

ภาคผนวกนี้อธิบายหลักการของการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง ซึ่งใช้กับสิ่งอำนวยความสะดวก เครื่องมือ ระบบสนับสนุนการผลิต และกระบวนการในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา และอาจเลือกใช้เป็นคำแนะนำเสริมสำหรับตัวยาสำคัญ โดยไม่ถือเป็นข้อกำหนดเพิ่มเติมของส่วนที่ ๒ หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยากำหนดให้ผู้ผลิตต้องควบคุมประเด็นสำคัญของการดำเนินการผ่านการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์และกระบวนการ การวางแผนเปลี่ยนแปลงที่มีต่อสิ่งอำนวยความสะดวก เครื่องมือ ระบบสนับสนุนการผลิต และกระบวนการ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ต้องจัดทำเป็นเอกสารอย่างเป็นทางการ และทำการประเมินผลกระทบต่อสถานะของการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว และกลยุทธ์การควบคุมระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่นำมาใช้ในการผลิตต้องตรวจสอบความถูกต้องตามหลักเกณฑ์ในภาคผนวก ๑๐ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ด้วย ให้นำแนวคิดและคำแนะนำที่เกี่ยวข้องใน ICH Q8, Q9, Q10, Q11 มาพิจารณาด้วย

บททั่วไป

ให้นำวิธีการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพมาใช้ตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา การตัดสินใจเกี่ยวกับขอบเขต และปริมาณของการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของระบบการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องอยู่บนพื้นฐานของการประเมินความเสี่ยงที่เหมาะสม และจัดทำเป็นเอกสารไว้สำหรับสิ่งอำนวยความสะดวก เครื่องมือ ระบบสนับสนุนการผลิต และกระบวนการ การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง เป็นวิธีการที่ไม่เป็นที่ยอมรับอีกต่อไป

ข้อมูลสนับสนุนการศึกษาการตรวจรับรอง และ/หรือการตรวจสอบความถูกต้อง ซึ่งได้มาจากแหล่งข้อมูลนอกเหนือไปจากของผู้ผลิต อาจนำมาใช้อ้างอิงได้ แต่มีเงื่อนไขว่าต้องมีความเหมาะสม และมีการรับประกันอย่างเพียงพอว่ามีการควบคุมอย่างทั่วถึงตลอดกระบวนการในการจัดหาข้อมูลดังกล่าว

การจัดการและวางแผนการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๑ ต้องมีการวางแผนการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องทุกกิจกรรม โดยให้พิจารณาวงจรชีวิตของสิ่งอำนวยความสะดวก เครื่องมือ ระบบสนับสนุนการผลิต กระบวนการและผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒ ต้องดำเนินกิจกรรมการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องโดยผู้ที่ได้รับการฝึกอบรมอย่างเหมาะสมตามวิธีการที่อนุมัติแล้ว

ข้อ ๓ บุคลากรที่ให้การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องจัดทำรายงานตามที่กำหนดในระบบคุณภาพด้านยา ถึงแม้ว่าจะไม่จำเป็นต้องทำถึงระดับขั้นการบริหารจัดการคุณภาพหรือการประกันคุณภาพ อย่างไรก็ตาม ต้องมีการสอดส่องด้านคุณภาพอย่างเหมาะสมให้ครอบคลุมวงจรชีวิตของการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๔ องค์ประกอบสำคัญของแผนการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องของสถานที่ต้องระบุไว้อย่างชัดเจน และจัดทำเป็นเอกสารไว้ในแผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้อง หรือเอกสารเทียบเท่า

ข้อ ๕ เอกสารแผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้อง หรือเอกสารเทียบเท่าต้องระบุระบบการตรวจรับรอง/การตรวจสอบความถูกต้อง และอย่างน้อยต้องประกอบด้วยข้อมูลต่อไปนี้

๕.๑ นโยบายการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

๕.๒ โครงสร้างองค์กร รวมถึงบทบาทและความรับผิดชอบในกิจกรรมการตรวจรับรอง และการตรวจสอบความถูกต้อง

๕.๓ ข้อสรุปของสิ่งอำนวยความสะดวกในการผลิต เครื่องมือ ระบบ กระบวนการที่มีอยู่ และสถานะการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

๕.๔ การควบคุมการเปลี่ยนแปลงและการจัดการความเบี่ยงเบนของการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

๕.๕ คำแนะนำการพัฒนาหลักเกณฑ์การยอมรับ

๕.๖ การอ้างอิงถึงเอกสารที่มีอยู่แล้ว

๕.๗ กลยุทธ์การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง รวมทั้งการตรวจรับรองซ้ำ หากเกี่ยวข้อง

ข้อ ๖ สำหรับโครงการขนาดใหญ่และซับซ้อน การวางแผนมีความสำคัญมากขึ้น และการวางแผนการตรวจสอบความถูกต้องแยกแต่ละโครงการอาจเพิ่มความชัดเจน

ข้อ ๗ การบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องนำมาใช้ในกิจกรรมการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง หากมีความรู้หรือความเข้าใจเพิ่มขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงระหว่างโครงการ หรือการผลิตเชิงพาณิชย์ให้ทำการประเมินความเสี่ยงซ้ำ การประเมินความเสี่ยงเพื่อสนับสนุนการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องต้องจัดทำเป็นเอกสารให้ชัดเจน

ข้อ ๘ การตรวจทานที่เหมาะสมต้องนำมารวมกับการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง เพื่อให้มั่นใจในความครบถ้วนสมบูรณ์ของข้อมูลทั้งหมดที่ได้รับ

การดำเนินการด้านเอกสาร รวมทั้งแผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๙ หลักเกณฑ์และวิธีการจัดทำเอกสารที่ดี มีความสำคัญต่อการสนับสนุนการจัดการความรู้ตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์

ข้อ ๑๐ เอกสารที่จัดทำขึ้นทั้งหมดระหว่างการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องต้องผ่านการอนุมัติ และอนุญาตโดยบุคลากรที่เหมาะสมตามที่ระบุในระบบคุณภาพด้านยา

ข้อ ๑๑ ความเชื่อมโยงระหว่างเอกสารในโครงการการตรวจสอบความถูกต้องที่ซับซ้อนต้องกำหนดไว้อย่างชัดเจน

ข้อ ๑๒ ต้องจัดเตรียมโปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องซึ่งมีการกำหนดระบบวิกฤต คุณลักษณะ และพารามิเตอร์ รวมทั้งเกณฑ์ยอมรับที่เกี่ยวข้อง

ข้อ ๑๓ เอกสารการตรวจรับรองต่าง ๆ อาจนำมารวมกันได้ ตามความเหมาะสม เช่น เอกสารการตรวจรับรองการติดตั้ง (IQ) กับเอกสารการตรวจรับรองการทำงาน (OQ)

ข้อ ๑๔ หากได้รับโปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องและเอกสารอื่นจากผู้ให้บริการจากภายนอก บุคลากรที่เหมาะสม ณ สถานที่ผลิต ต้องยืนยันความเหมาะสม และสอดคล้องกับวิธีการปฏิบัติภายในก่อนอนุมัติโปรโตคอลจากคู่ค้า อาจเสริมด้วยเอกสารหรือโปรโตคอลการทดสอบอื่นเพิ่มเติมก่อนนำไปใช้ได้

ข้อ ๑๕ การเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญต่อโปรโตคอลที่อนุมัติแล้วในระหว่างการดำเนินการ เช่น เกณฑ์การยอมรับ ค่าพารามิเตอร์การปฏิบัติงาน ต้องถูกบันทึกเป็นความเบี่ยงเบนและต้องมีความเหมาะสมทางวิทยาศาสตร์

ข้อ ๑๖ ผลลัพธ์ที่ไม่ผ่านเกณฑ์การยอมรับที่กำหนดไว้ล่วงหน้าต้องถูกบันทึกเป็นความเบี่ยงเบน และต้องถูกสืบสวนโดยละเอียดตามวิธีการปฏิบัติภายใน รายงานต้องอภิปรายถึงผลกระทบของผลลัพธ์ดังกล่าวที่มีต่อการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๑๗ ต้องรายงานการทบทวนและการสรุปการตรวจสอบความถูกต้องและสรุปผลที่ได้เทียบกับเกณฑ์การยอมรับ การเปลี่ยนแปลงเกณฑ์การยอมรับในภายหลังต้องมีความถูกต้องทางวิทยาศาสตร์ และจัดทำคำแนะนำสุดท้ายตามผลลัพธ์ของการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๑๘ การปล่อยผ่านอย่างเป็นทางการสำหรับขั้นตอนต่อไปของกระบวนการตรวจรับรอง และการตรวจสอบความถูกต้องจะต้องได้รับการอนุญาตจากผู้รับผิดชอบที่เกี่ยวข้อง ไม่ว่าจะเป็นส่วนหนึ่งของการอนุมัติรายงานการตรวจสอบความถูกต้อง หรือเอกสารสรุปแยกส่วน การอนุมัติแบบมีเงื่อนไขให้ดำเนินการตรวจรับรองขั้นต่อไปจะทำได้ต่อเมื่อเกณฑ์การยอมรับ หรือความเบี่ยงเบนยังไม่ได้ระบุอย่างครบถ้วน และมีการประเมินเป็นเอกสารแล้วว่าไม่มีผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญต่อการดำเนินการในขั้นต่อไป

ขั้นตอนการตรวจรับรองเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต และระบบต่าง ๆ

ข้อ ๑๙ กิจกรรมการตรวจรับรองต้องพิจารณาในทุกขั้นตอนโดยเริ่มจากการออกข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้ไปจนสิ้นสุดของการใช้งานเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต และระบบ ขั้นตอนสำคัญและหลักเกณฑ์บางประการที่แนะนำไว้ (แม้ว่าสิ่งเหล่านี้จะขึ้นอยู่กับสภาวะของแต่ละโครงการ และอาจมีความแตกต่างกัน) อาจรวมไว้ในแต่ละขั้นตอนต่อไปนี้

ข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้

ข้อ ๒๐ ต้องระบุข้อกำหนดเฉพาะสำหรับเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุน การผลิต และระบบ ไว้ในข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้ และ/หรือในข้อกำหนดการทำงาน องค์ประกอบสำคัญของคุณภาพต้องถูกสร้างไว้ในขั้นตอนนี้ รวมถึงปรับลดความเสี่ยงด้านหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาให้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้ ข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้ควรเป็นแหล่งที่ใช้อ้างอิงทั่วทั้งวงจรชีวิตของการตรวจสอบความถูกต้อง

การตรวจรับรองการออกแบบ

ข้อ ๒๑ การตรวจรับรองการออกแบบเป็นขั้นตอนต่อจากการตรวจรับรองเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต และระบบ ซึ่งต้องมีการแสดงและบันทึกให้เห็นถึงการออกแบบที่เป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ต้องตรวจสอบยืนยันข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้ในระหว่างการตรวจรับรองการออกแบบ

การทดสอบการยอมรับที่โรงงาน / การทดสอบการยอมรับที่สถานที่ผลิต

ข้อ ๒๒ เครื่องมือโดยเฉพาะที่ใช้เทคโนโลยีใหม่หรือซับซ้อน อาจถูกตรวจประเมินที่แหล่งประกอบของคู่ค้าก่อนส่งมอบ หากเกี่ยวข้อง

ข้อ ๒๓ ก่อนการติดตั้งเครื่องมือ ต้องยืนยันว่าเครื่องมือเป็นไปตามข้อกำหนดตามความต้องการของผู้ใช้ ณ สถานที่ของคู่ค้า หากเกี่ยวข้อง

ข้อ ๒๔ กรณีที่เหมาะสมและมีเหตุผล ต้องทบทวนเอกสาร และทำการทดสอบบางหัวข้อเพื่อการยอมรับที่โรงงาน หรือในขั้นตอนอื่นโดยไม่จำเป็นต้องตรวจรับรองการติดตั้ง/ตรวจรับรองการปฏิบัติงานซ้ำที่สถานที่ผลิต หากแสดงให้เห็นได้ว่าการขนส่ง และการติดตั้งไม่กระทบกับขีดความสามารถการทำงาน

ข้อ ๒๕ การทดสอบการยอมรับที่โรงงานอาจเสริมด้วยการดำเนินการทดสอบการยอมรับที่สถานที่ผลิตหลังจากที่รับเครื่องมือที่สถานที่ผลิต

การตรวจรับรองการติดตั้ง (Installation qualification (IQ))

ข้อ ๒๖ ต้องตรวจรับรองการติดตั้งเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต หรือระบบต่าง ๆ

ข้อ ๒๗ การตรวจรับรองการติดตั้ง อย่างน้อยต้องประกอบด้วยรายการต่อไปนี้

๒๗.๑ การตรวจสอบยืนยันการติดตั้งส่วนประกอบ อุปกรณ์ เครื่องมือ งานท่อนำส่ง และบริการที่ถูกต้องให้เป็นไปตามแบบที่เขียนและข้อกำหนดทางวิศวกรรม

๒๗.๒ การตรวจสอบยืนยันการติดตั้งที่ถูกต้องตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ล่วงหน้า

๒๗.๓ การรวบรวมและสอบทานของคู่มือการปฏิบัติงานและข้อกำหนดการบำรุงรักษาของผู้ส่งมอบ

๒๗.๔ การสอบเทียบอุปกรณ์

๒๗.๕ การพิสูจน์ยืนยันวัสดุที่ใช้ในการก่อสร้าง

การตรวจรับรองการทำงาน

ข้อ ๒๘ การตรวจรับรองการทำงานต้องทำต่อจากการตรวจรับรองการติดตั้ง ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับความซับซ้อนของเครื่องมือ ซึ่งอาจทำการตรวจรับรองการติดตั้ง/ตรวจรับรองการทำงานรวมกันได้

ข้อ ๒๙ การตรวจรับรองการทำงาน อย่างน้อยต้องประกอบด้วยรายการต่อไปนี้

๒๙.๑ การทดสอบที่พัฒนามาจากความรู้ของกระบวนการ ระบบ และเครื่องมือ เพื่อให้มั่นใจว่าระบบทำงานได้ตามที่ออกแบบไว้

๒๙.๒ การทดสอบเพื่อยืนยันขีดจำกัดการทำงานสูงสุดและต่ำสุด และ/หรือ สภาวะ “กรณีแย่ที่สุด”

ข้อ ๓๐ เมื่อการตรวจรับรองการทำงานเสร็จเรียบร้อยแล้ว สามารถใช้เป็นข้อกำหนดของมาตรฐานวิธีการปฏิบัติงาน และวิธีการทำความสะอาด การฝึกอบรมผู้ปฏิบัติงาน และการบำรุงรักษาเชิงป้องกัน

การตรวจรับรองสมรรถนะ

ข้อ ๓๑ โดยปกติ การตรวจรับรองสมรรถนะต้องทำต่อจากการตรวจรับรองการติดตั้ง และการตรวจรับรองการทำงาน ในบางกรณี การตรวจรับรองสมรรถนะอาจสามารถปฏิบัติพร้อมกับการตรวจรับรองการทำงานหรือการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการได้

ข้อ ๓๒ การตรวจรับรองสมรรถนะ อย่างน้อยต้องประกอบด้วยรายการต่อไปนี้

๓๒.๑ การทดสอบซึ่งใช้วัสดุที่ใช้ในการผลิตจริง สารทดแทนที่รับรองแล้ว หรือผลิตภัณฑ์จำลองที่เทียบเท่าภายใต้สภาวะการทำงานปกติ โดยใช้ขนาดรุ่นผลิตที่เป็นกรณีแย่ที่สุด ความถี่ของการเก็บตัวอย่างเพื่อยืนยันการควบคุมกระบวนการต้องมีความเหมาะสม

๓๒.๒ การทดสอบต้องครอบคลุมช่วงการทำงานของกระบวนการที่กำหนดไว้ เว้นแต่มีเอกสารหลักฐานจากขั้นตอนการพัฒนาที่ยืนยันช่วงการทำงาน

การตรวจรับรองซ้ำ

ข้อ ๓๓ ต้องประเมินเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต และระบบต่าง ๆ ตามความถี่ที่เหมาะสมเพื่อยืนยันว่ายังอยู่ภายใต้สถานะการควบคุม

ข้อ ๓๔ เมื่อจำเป็นต้องทำการตรวจรับรองซ้ำ และต้องดำเนินการเมื่อถึงกำหนดเวลา กำหนดเวลาดังกล่าวต้องเหมาะสม และต้องกำหนดเกณฑ์การประเมินผล นอกจากนี้ ต้องประเมินการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยที่เกิดขึ้นตามเวลาด้วย

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ

บททั่วไป

ข้อ ๓๕ ข้อกำหนดและหลักการที่ระบุไว้ในหมวดนี้ สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับการผลิตยารูปแบบต่าง ๆ โดยครอบคลุมถึงการตรวจสอบความถูกต้องเริ่มต้นของกระบวนการใหม่ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการที่มีการดัดแปลงภายหลัง และการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการที่ดำเนินอยู่ ภาคผนวกนี้แสดงให้เห็นเป็นนัยว่าการมีกระบวนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่แน่นอนสม่ำเสมอ (robust) จะช่วยให้การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการประสบความสำเร็จ

ข้อ ๓๖ เนื้อหาในหัวข้อนี้ ให้ใช้ร่วมกับแนวทางที่เกี่ยวข้องกับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศ

๓๖.๑ แนวทางการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการมีวัตถุประสงค์เพื่อให้คำแนะนำเกี่ยวกับข่าวสารและข้อมูลที่จะใช้ยื่นขึ้นทะเบียนตำรับยาเท่านั้น ข้อกำหนดตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการยังต้องดำเนินต่อไปทั่วทั้งวงจรชีวิตของกระบวนการ

๓๖.๒ วิธีการนี้ต้องนำมาใช้เพื่อเชื่อมโยงการพัฒนาผลิตภัณฑ์และกระบวนการ เพื่อให้มั่นใจในความถูกต้องของกระบวนการผลิตเชิงพาณิชย์ และการคงรักษากระบวนการให้อยู่ในสถานะการควบคุมในระหว่างการผลิตเชิงพาณิชย์ที่กระทำเป็นประจำ

ข้อ ๓๗ กระบวนการผลิตอาจพัฒนาขึ้นโดยใช้วิธีการแบบดั้งเดิม หรือวิธีการแบบตรวจสอบยืนยันอย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตาม ไม่ว่าจะใช้วิธีการใด กระบวนการนั้นจะต้องแสดงให้เห็นว่ามีความแน่นอนสม่ำเสมอ และให้ความมั่นใจในคุณภาพผลิตภัณฑ์ที่สม่ำเสมอก่อนที่จะปล่อยผ่านสู่ตลาด กระบวนการผลิตที่ใช้วิธีการแบบดั้งเดิมต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย (หากทำได้) ก่อนที่จะให้การรับรองผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลังเป็นวิธีการที่ไม่เป็นที่ยอมรับอีกต่อไป

ข้อ ๓๘ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ใหม่ต้องครอบคลุมทุกขนาดความแรงของยาที่จะออกสู่ตลาด รวมทั้งสถานที่ผลิต การใช้วิธีการแบบแบรกเกตติงอาจเหมาะสมกับผลิตภัณฑ์ใหม่บนพื้นฐานของความรู้ของกระบวนการผลิตที่กว้างขวาง ซึ่งได้มาจากขั้นตอนพัฒนาร่วมกับแผนการตรวจสอบยืนยันแบบต่อเนื่องที่เหมาะสม

ข้อ ๓๙ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการของผลิตภัณฑ์ที่เคลื่อนย้ายจากสถานที่หนึ่งไปอีกสถานที่หนึ่ง หรืออยู่ในพื้นที่เดียวกัน จำนวนรุ่นผลิตที่ใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องอาจลดลงได้โดยใช้วิธีการแบบแบรกเกตติง แต่ต้องมีความรู้เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ รวมทั้งรายละเอียดการตรวจสอบความถูกต้องคราวก่อน วิธีการแบบแบรกเกตติงอาจใช้กับความแรงยา ขนาดรุ่นผลิต และขนาดบรรจุ/ชนิดวัสดุการบรรจุที่แตกต่างกันได้ด้วยหากมีความเหมาะสม

ข้อ ๔๐ การย้ายสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์เดิม กระบวนการผลิต และการควบคุมต้องเป็นไปตามทะเบียนตำรับยา และผ่านเกณฑ์มาตรฐานปัจจุบันสำหรับทะเบียนตำรับยาประเภทนั้น ถ้าจำเป็น ต้องมีการยื่นแก้ไขการเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับยา

ข้อ ๔๑ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการต้องพิสูจน์ว่าโดยกระบวนการผลิตนั้น ลักษณะเชิงคุณภาพของผลิตภัณฑ์ และพารามิเตอร์ของกระบวนการยังมีอยู่อย่างสม่ำเสมอ ซึ่งถือเป็นสิ่งสำคัญที่ทำให้เกิดความเชื่อมั่นต่อสถานะการตรวจสอบความถูกต้อง และคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ยอมรับได้ พื้นฐานที่ใช้บ่งชี้ว่าพารามิเตอร์ของกระบวนการและลักษณะเชิงคุณภาพสำคัญหรือไม่สำคัญ ต้องบันทึกไว้อย่างชัดเจนโดยพิจารณาจากผลลัพธ์ของกิจกรรมการประเมินความเสี่ยง

ข้อ ๔๒ ตามปกติ รุ่นผลิตสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการให้มีขนาดการผลิตเท่ากับรุ่นผลิตเชิงพาณิชย์ การใช้รุ่นผลิตขนาดอื่นต้องมีความเหมาะสม หรือตามที่ระบุไว้ในข้ออื่นของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

ข้อ ๔๓ เครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต และระบบที่ใช้สำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการต้องผ่านการตรวจรับรอง และมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบที่นำมาใช้

ข้อ ๔๔ ผลิตภัณฑ์ทั้งหมดไม่ว่าจะพัฒนามาจากวิธีการใด ความรู้ในกระบวนการที่ได้จากการศึกษาพัฒนาหรือจากแหล่งอื่นต้องสามารถเข้าถึงได้ในสถานที่ผลิต เว้นแต่มีเหตุผลอื่นที่เหมาะสม และใช้เป็นพื้นฐานสำหรับกิจกรรมการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๔๕ รุ่นผลิตสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ การผลิต การพัฒนา หรือการย้ายสถานที่ผลิต อาจเกี่ยวข้องกับบุคลากร รุ่นผลิตต่าง ๆ ต้องผลิตโดยผู้ที่ผ่านการฝึกอบรมด้านหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาเท่านั้น โดยใช้เอกสารที่อนุมัติแล้ว จึงคาดว่าบุคลากรสายการผลิตจะเข้ามาเกี่ยวข้องกับการผลิตรุ่นผลิตสำหรับการตรวจสอบความถูกต้อง เพื่อเสริมความเข้าใจในผลิตภัณฑ์ได้

ข้อ ๔๖ ผู้ส่งมอบวัตถุตั้งต้น และวัสดุการบรรจุที่สำคัญต้องได้รับการรับรองก่อนทำการผลิตรุ่นผลิตเพื่อการตรวจสอบความถูกต้อง หากต่างไปจากนี้ ต้องบันทึกหลักฐานถึงความเหมาะสมโดยใช้หลักการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

ข้อ ๔๗ มีความสำคัญอย่างยิ่งที่ต้องมีความรู้ด้านกระบวนการเพื่อความเหมาะสมของพื้นที่การออกแบบ (ถ้านำมาใช้) และเพื่อการพัฒนาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ (ถ้านำมาใช้) เพื่อยืนยันกลยุทธ์การควบคุมกระบวนการ

ข้อ ๔๘ รุ่นผลิตสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องที่ถูกปล่อยผ่านสู่ตลาดต้องกำหนดไว้ล่วงหน้า และต้องควบคุมสภาวะการผลิตให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาอย่างครบถ้วนตามเกณฑ์การยอมรับที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ตามเกณฑ์การตรวจสอบยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่อง (ถ้านำมาใช้) และตามทะเบียนตำรับยา หรือตามเอกสารประกอบการขออนุญาตนำเข้าหรือผลิตยาเพื่อการทดลองทางคลินิก

ข้อ ๔๙ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัย ให้อ้างอิงภาคผนวก ๑๒ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัย

การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย

ข้อ ๕๐ การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย อาจไม่ต้องทำแผนการตรวจสอบความถูกต้องให้ครบถ้วนก่อนเริ่มการผลิตตามปกติ การพิจารณาดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่ายต้องมีเหตุผลสนับสนุน จัดทำเป็นเอกสารไว้ในแผนแม่บทการตรวจสอบความถูกต้องให้สามารถเห็นได้ และมีการอนุมัติโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย (authorised person)

ข้อ ๕๑ การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่ายต้องมีข้อมูลเพียงพอ สนับสนุนข้อสรุปว่ารุ่นผลิตมีความสม่ำเสมอ และผ่านเกณฑ์การยอมรับที่กำหนด ต้องจัดทำผลที่ได้ และข้อสรุปเป็นเอกสารอย่างเป็นทางการ และมีพร้อมให้กับผู้ที่ได้รับมอบหมายก่อนการรับรองรุ่นผลิตนั้น

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการแบบดั้งเดิม

ข้อ ๕๒ ตามวิธีการแบบดั้งเดิม ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปจำนวนหลายรุ่นผลิตได้ถูกผลิตภายใต้สภาวะตามปกติเพื่อยืนยันความสามารถในการผลิตซ้ำได้

ข้อ ๕๓ จำนวนรุ่นผลิตที่ผลิตขึ้น และจำนวนตัวอย่างที่เก็บมาต้องอยู่บนพื้นฐานหลักการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพโดยยอมให้มีการกำหนดช่วงปกติของความแปรปรวนและค่าแนวโน้ม และจัดเตรียมข้อมูลให้เพียงพอต่อการประเมิน ผู้ผลิตต้องพิจารณาและปรับตัวเลขจำนวนรุ่นผลิตให้เหมาะสมเพื่อแสดงให้เห็นว่ากระบวนการสามารถผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพอย่างสม่ำเสมอได้

ข้อ ๕๔ โดยทั่วไปถือว่ายอมรับได้ว่าจำนวนรุ่นผลิตขั้นต่ำ ๓ รุ่น ต่อเนื่องกันที่ผลิตขึ้นภายใต้สภาวะตามปกติสามารถพิสูจน์ความถูกต้องของกระบวนการได้ จำนวนรุ่นผลิตอื่นอาจมีความเหมาะสม โดยพิจารณาว่าใช้วิธีการผลิตมาตรฐานหรือไม่ และมีการใช้ผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการที่คล้ายคลึงกันในสถานที่ผลิตหรือไม่ การตรวจสอบความถูกต้องตอนเริ่มต้นที่ใช้รุ่นผลิตจำนวน ๓ รุ่นอาจจำเป็นต้องเสริมด้วยข้อมูลเพิ่มเติมที่ได้มาจาก รุ่นผลิตที่ตามมาภายหลัง ในฐานะที่เป็นส่วนหนึ่งของการตรวจสอบยืนยันของกระบวนการที่ดำเนินอยู่

ข้อ ๕๕ ต้องจัดเตรียมโปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการโดยกำหนดพารามิเตอร์กระบวนการวิกฤต ลักษณะเชิงคุณภาพวิกฤต และเกณฑ์การยอมรับที่เกี่ยวข้อง ซึ่งได้มาจากข้อมูลการพัฒนาหรือความรู้ในกระบวนการที่มีการบันทึกไว้

ข้อ ๕๖ โปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ อย่างน้อยต้องมีรายการต่อไปนี้

๕๖.๑ รายละเอียดอย่างย่อของกระบวนการและการอ้างอิงถึงบันทึกแม่บทในการผลิต

๕๖.๒ หน้าที่และความรับผิดชอบต่าง ๆ

๕๖.๓ สรุปลักษณะเชิงคุณภาพวิกฤตที่จะต้องทำการสืบสวน

๕๖.๔ สรุปพารามิเตอร์กระบวนการวิกฤต และข้อจำกัดที่เกี่ยวข้อง

๕๖.๕ สรุปลักษณะเชิงคุณภาพอื่น (ที่ไม่วิกฤต) และค่าพารามิเตอร์ที่จะต้องทำการสืบสวน หรือเฝ้าระวัง ระหว่างกิจกรรมการตรวจสอบความถูกต้อง และเหตุผลของข้อสรุปนั้น

๕๖.๖ รายชื่อ และสถานะการสอบเทียบเครื่องมือ/สิ่งอำนวยความสะดวกที่จะใช้ (รวมถึงเครื่องมือการวัด/เฝ้าติดตาม/บันทึก)

๕๖.๗ รายชื่อวิธีการวิเคราะห์ และการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

๕๖.๘ ข้อเสนอการควบคุมระหว่างกระบวนการ พร้อมด้วยเกณฑ์การยอมรับ และเหตุผลที่เลือกใช้การควบคุมดังกล่าว

๕๖.๙ การทดสอบเพิ่มเติมที่จะต้องดำเนินการ พร้อมด้วยเกณฑ์การยอมรับ

๕๖.๑๐ แผนการเก็บตัวอย่างและเหตุผล

๕๖.๑๑ วิธีการบันทึก และประเมินผลลัพธ์

๕๖.๑๒ กระบวนการปล่อยผ่าน และการรับรองรุ่นการผลิต (หากเกี่ยวข้อง)

การตรวจสอบยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่อง

ข้อ ๕๗ ผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาขึ้น โดยใช้วิธีการออกแบบเชิงคุณภาพที่ผ่านการพิสูจน์ทางวิทยาศาสตร์ในระหว่างการพัฒนาแล้วว่า กลยุทธ์การควบคุมที่กำหนดขึ้นให้หลักประกันคุณภาพผลิตภัณฑ์อย่างสูง ดังนั้น สามารถใช้การตรวจสอบยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่อง แทนการตรวจสอบความถูกต้องแบบดั้งเดิมได้

ข้อ ๕๘ ต้องกำหนดวิธีที่จะใช้ตรวจสอบยืนยันกระบวนการ ต้องมีกลยุทธ์การควบคุมตามหลักวิทยาศาสตร์ของข้อมูลลักษณะที่กำหนดของวัตถุที่รับเข้า ลักษณะเชิงคุณภาพวิกฤต และพารามิเตอร์กระบวนการวิกฤตเพื่อยืนยันว่าสามารถผลิตผลิตภัณฑ์ได้ รวมทั้งให้มีการประเมินกลยุทธ์การควบคุมอย่างสม่ำเสมอด้วย โดยอาจนำเทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ และการควบคุมกระบวนการเชิงสถิติชนิดหลายตัวแปรมาใช้ ผู้ผลิตต้องกำหนดจำนวนรุ่นผลิตที่จำเป็น เพื่อแสดงให้เห็นถึงการรับประกันอย่างสูงว่ากระบวนการสามารถผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพได้อย่างสม่ำเสมอ

ข้อ ๕๙ หลักการทั่วไปในข้อ ๓๕ – ๔๘ ใช้กับหัวข้อนี้ด้วย

วิธีการแบบลูกผสม

ข้อ ๖๐ วิธีการแบบลูกผสมระหว่างวิธีการแบบดั้งเดิม และวิธีการแบบการตรวจสอบยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่องสามารถนำมาใช้ได้ หากมีความรู้เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์และกระบวนการที่มากพอ และความเข้าใจกระบวนการซึ่งได้มาจากประสบการณ์การผลิต และข้อมูลรุ่นผลิตในอดีต

ข้อ ๖๑ วิธีการนี้อาจนำมาใช้ในกิจกรรมการตรวจสอบความถูกต้องอื่นภายหลังการเปลี่ยนแปลง หรืออยู่ระหว่างการพิสูจน์ยืนยันกระบวนการที่ดำเนินอยู่ แม้ว่าผลิตภัณฑ์นั้นได้ถูกตรวจสอบความถูกต้องเบื้องต้นด้วยวิธีการแบบดั้งเดิมแล้ว

การตรวจสอบยืนยันกระบวนการที่ดำเนินอยู่ระหว่างวงจรชีวิต

ข้อ ๖๒ สำหรับ ข้อ ๖๒ – ๖๖ นำมาใช้กับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการทั้ง ๓ วิธีข้างต้น นั่นคือ วิธีการแบบดั้งเดิม วิธีการตรวจสอบยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่อง และวิธีการแบบลูกผสม

ข้อ ๖๓ ผู้ผลิตต้องเฝ้าระวังคุณภาพของผลิตภัณฑ์เพื่อให้มั่นใจว่า สถานะการควบคุมยังคงรักษาไว้ตลอดช่วงของวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ด้วยการประเมินแนวโน้มของกระบวนการที่เกี่ยวข้อง

ข้อ ๖๔ ต้องทบทวนขอบเขตและความถี่ของการตรวจสอบยืนยันกระบวนการที่ดำเนินอยู่เป็นระยะ และอาจปรับเปลี่ยนข้อกำหนด ณ จุดใดจุดหนึ่งในช่วงวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ โดยพิจารณาจากระดับความเข้าใจของกระบวนการในปัจจุบัน และสมรรถนะของกระบวนการ

ข้อ ๖๕ การตรวจสอบยืนยันกระบวนการที่ดำเนินอยู่ต้องกระทำตามโปรโตคอลที่ได้รับการอนุมัติแล้ว หรือเอกสารเทียบเท่า และให้จัดเตรียมรายงานเพื่อบันทึกผลการพิสูจน์ยืนยันที่ได้ ให้นำเครื่องมือทางสถิติมาใช้ตามความเหมาะสม เพื่อสนับสนุนข้อสรุปเกี่ยวกับความแปรปรวน และความสามารถของกระบวนการและเพื่อความมั่นใจในสถานะการควบคุม

ข้อ ๖๖ ให้ใช้การตรวจสอบยืนยันกระบวนการที่ดำเนินอยู่ตลอดช่วงวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์เพื่อสนับสนุนสถานะของการตรวจสอบความถูกต้องของผลิตภัณฑ์ตามที่บันทึกไว้ในเอกสารการทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์ ต้องพิจารณาการเปลี่ยนแปลงที่เพิ่มขึ้นตามเวลา และต้องประเมินความจำเป็นที่ต้องมีมาตรการเพิ่มเติม เช่น การเก็บตัวอย่างเพิ่ม

การตรวจสอบยืนยันการขนส่ง

ข้อ ๖๗ ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป ผลิตภัณฑ์ยาวิจัย ผลิตภัณฑ์ยารอการบรรจุ และตัวอย่าง ต้องจัดส่งจากสถานที่ผลิตตามสภาวะที่กำหนดในทะเบียนตำรับยา บนฉลากที่อนุมัติแล้ว แฟ้มข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ หรือตามที่ผู้ผลิตกำหนด

ข้อ ๖๘ การตรวจสอบยืนยันการขนส่งเป็นสิ่งที่ท้าทาย เนื่องจากมีหลายปัจจัยเกี่ยวข้อง แต่เส้นทางการขนส่งต้องกำหนดให้ชัดเจน ต้องนำความแปรปรวนทางฤดูกาล และความแปรปรวนอื่นมาพิจารณาในการตรวจสอบยืนยันการขนส่งด้วย

ข้อ ๖๙ ต้องทำการประเมินความเสี่ยงเพื่อพิจารณาผลกระทบจากความแปรปรวนในกระบวนการขนส่งที่นอกเหนือจากสภาวะที่ควบคุม หรือเฝ้าติดตามอย่างต่อเนื่อง เช่น ความล่าช้าระหว่างการขนส่ง อุปกรณ์เฝ้าติดตามล้มเหลว ไนโตรเจนเหลวล้น ความเปราะบางของผลิตภัณฑ์ และปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้อง

ข้อ ๗๐ เนื่องจากสภาวะความแปรปรวนระหว่างการขนส่ง จึงต้องเฝ้าระวัง และบันทึกสภาพแวดล้อมวิกฤตที่อาจส่งผลต่อผลิตภัณฑ์อย่างต่อเนื่อง เว้นแต่จะมีเหตุผลอื่น

การตรวจสอบความถูกต้องของการบรรจุหีบห่อ

ข้อ ๗๑ ความแปรปรวนของค่าพารามิเตอร์กระบวนการของเครื่องมือ โดยเฉพาะในระหว่างการบรรจุแบบปฐมภูมิ อาจมีผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญต่อความสมบูรณ์ และการทำหน้าที่อย่างถูกต้องของชิ้นงานบรรจุ เช่น แผงบลิสเตอร์ ซอง และภาชนะที่ปลอดเชื้อ ดังนั้น ต้องตรวจรับรองเครื่องมือการบรรจุแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและผลิตภัณฑ์รอการบรรจุ

ข้อ ๗๒ การตรวจรับรองเครื่องมือที่ใช้ในการบรรจุแบบปฐมภูมิต้องดำเนินการภายในช่วงปฏิบัติการต่ำสุดและสูงสุดตามพารามิเตอร์กระบวนการวิกฤตที่กำหนดไว้ เช่น อุณหภูมิ ความเร็วเครื่องจักร และความดันในการปิดผนึก หรือปัจจัยอื่น

การตรวจรับรองระบบสนับสนุนการผลิต

ข้อ ๗๓ ต้องยืนยันคุณภาพของไอน้ำ น้ำ อากาศ ก๊าซภายหลังจากการติดตั้ง โดยทำตามขั้นตอนการตรวจรับรอง ในหัวข้อ “ขั้นตอนการตรวจรับรองเครื่องมือ สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบสนับสนุนการผลิต และระบบต่าง ๆ” ข้างต้น

ข้อ ๗๔ ระยะเวลาและขอบเขต (extent) ของการตรวจรับรองต้องสะท้อนถึงความแปรปรวนของฤดูกาล (ถ้าเกี่ยวข้อง) รวมถึงวัตถุประสงค์การใช้งานของระบบสนับสนุนการผลิต

ข้อ ๗๕ ต้องประเมินความเสี่ยงต่อตัวผลิตภัณฑ์เมื่อมีการสัมผัสโดยตรง เช่น ระบบความร้อน ระบบระบายอากาศ และระบบปรับอากาศ (HVAC) หรือมีการสัมผัสทางอ้อมโดยผ่านการถ่ายเทระบายความร้อน เพื่อลดความเสี่ยงต่อความล้มเหลวของระบบ

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบ

ข้อ ๗๖ วิธีวิเคราะห์ทั้งหมดที่ใช้ในการตรวจรับรอง การตรวจสอบความถูกต้อง หรือการทำความสะอาดต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้องภายในขีดจำกัดการตรวจจับ และวัดปริมาณอย่างเหมาะสม หากจำเป็นตามที่กำหนดในหมวด ๖ (การควบคุมคุณภาพ) ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ ของประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับนี้

ข้อ ๗๗ เมื่อทำการทดสอบจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์ ต้องตรวจสอบความถูกต้องของวิธีที่ใช้ เพื่อยืนยันว่าผลิตภัณฑ์ไม่ส่งผลกระทบต่อการฟื้นตัวของจุลินทรีย์

ข้อ ๗๘ เมื่อทำการทดสอบจุลินทรีย์ของพื้นผิวภายในห้องสะอาด ต้องตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบที่ใช้เพื่อยืนยันว่าสารฆ่าเชื้อโรคไม่ส่งผลกระทบต่อการฟื้นตัวของจุลินทรีย์

การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

ข้อ ๗๙ การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาดต้องดำเนินการเพื่อยืนยันประสิทธิผลของวิธีการทำความสะอาดสำหรับเครื่องมือที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ อาจนำสารทำความสะอาดจำลองมาใช้โดยมีเหตุผลทางวิทยาศาสตร์ที่เหมาะสม เครื่องมือเฉพาะที่ใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาดต้องมีความเหมาะสมในกรณีที่เครื่องมือชนิดเดียวกันถูกจัดอยู่ในกลุ่มเดียวกัน

ข้อ ๘๐ การตรวจสอบความสะอาดด้วยสายตาเป็นส่วนสำคัญในเกณฑ์การยอมรับของการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด แต่การใช้วิธีนี้เพียงอย่างเดียวไม่เป็นที่ยอมรับ วิธีทำความสะอาดซ้ำ และทำการทดสอบซ้ำจนได้ผลระดับสารตกค้างที่ต้องการก็ไม่เป็นที่ยอมรับเช่นกัน

ข้อ ๘๑ การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาดต้องใช้เวลาพอสมควร และการตรวจสอบความถูกต้องที่มีการตรวจยืนยันภายหลังจากเสร็จสิ้นแต่ละรุ่นผลิตอาจจำเป็นสำหรับผลิตภัณฑ์บางชนิด เช่น ผลิตภัณฑ์ยาวิจัย ต้องมีข้อมูลที่ได้จากการตรวจยืนยันอย่างเพียงพอ เพื่อสรุปว่าเครื่องมือนั้นมีความสะอาดพร้อมใช้งานครั้งต่อไป

ข้อ ๘๒ การตรวจสอบความถูกต้อง ต้องพิจารณาถึงระดับของความเป็นอัตโนมัติในกระบวนการทำความสะอาด ต้องตรวจสอบความถูกต้องของช่วงการปฏิบัติงานปกติของระบบสนับสนุนการผลิต และเครื่องมือตามที่ระบุไว้หากนำกระบวนการทำงานแบบอัตโนมัติมาใช้

ข้อ ๘๓ ต้องทำการประเมินกระบวนการทำความสะอาดทั้งหมด เพื่อกำหนดปัจจัยตัวแปรที่มีผลต่อประสิทธิผลของการทำความสะอาดและสมรรถนะ เช่น ผู้ปฏิบัติงาน รายละเอียดวิธีการ เช่น เวลาชะล้าง หากมีการบ่งชี้ปัจจัยตัวแปรแล้ว ต้องใช้กรณีที่แย่ที่สุดเป็นพื้นฐานการศึกษาการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

ข้อ ๘๔ ขีดจำกัดของสิ่งตกค้างบนผลิตภัณฑ์ต้องขึ้นอยู่กับการประเมินทางพิษวิทยา ต้องบันทึกเหตุผลของการเลือกขีดจำกัดไว้ในการประเมินความเสี่ยง รวมทั้งการอ้างอิงสนับสนุนทั้งหมด ต้องกำหนดขีดจำกัดของการขจัดสารทำความสะอาดตกค้างที่ใช้ เกณฑ์การยอมรับต้องคำนึงถึงโอกาสที่จะเกิดการสะสมจากผลิตภัณฑ์ต่างรายการกันในสายงานการผลิตที่ใช้เครื่องมือร่วมกัน

ข้อ ๘๕ โมเลกุลบำบัดขนาดใหญ่และเปปไทด์เสื่อมสภาพเมื่อสัมผัสกับความเป็นกรด-ด่างแก่ และ/หรือความร้อน และอาจหมดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ดังนั้น จึงไม่อาจนำการประเมินทางพิษวิทยามาใช้ในสภาพการณ์นี้ได้

ข้อ ๘๖ หากไม่สามารถตรวจสอบสารตกค้างจำเพาะบนผลิตภัณฑ์ได้ อาจเลือกใช้พารามิเตอร์อื่นแทน เช่น คาร์บอนอินทรีย์ทั้งหมด และการนำไฟฟ้า

ข้อ ๘๗ ต้องพิจารณาถึงความเสี่ยงจากการปนเปื้อนจุลินทรีย์ และเอ็นโดท็อกซินระหว่างการพัฒนาโปรโตคอลสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

ข้อ ๘๘ ต้องคำนึงถึงอิทธิพลของช่วงเวลาระหว่างการผลิตและการทำความสะอาด และระหว่างการทำความสะอาด และการใช้งานในการกำหนดช่วงเวลาสะอาดและไม่สะอาดของกระบวนการทำความสะอาด

ข้อ ๘๙ ในกรณีที่มีการผลิตยาต่อเนื่องแบบแยกเวลาผลิต (campaign) ต้องคำนึงถึงความสะดวกในการทำความสะอาดในช่วงท้ายของการผลิตนั้น ช่วงเวลานานสุดในการผลิตต่อเนื่องแบบแยกเวลาผลิต (ระยะเวลาและ/หรือจำนวนรุ่นผลิต) ต้องเป็นพื้นฐานสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด

ข้อ ๙๐ เมื่อนำวิธีกรณีแย่ที่สุดกับตัวผลิตภัณฑ์มาใช้เป็นแบบจำลองในการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด ต้องมีเหตุผลทางวิทยาศาสตร์ในการคัดเลือกผลิตภัณฑ์ที่จะใช้ในกรณีแย่ที่สุด และต้องทำการประเมินผลของผลิตภัณฑ์ใหม่ต่อสถานที่ผลิต เกณฑ์สำหรับการพิจารณากรณีแย่ที่สุดอาจรวมถึงความสามารถในการละลาย ความสามารถในการทำความสะอาด ความเป็นพิษ และความแรงของยา

ข้อ ๙๑ โปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาดต้องระบุ หรืออ้างอิงตำแหน่งที่จะเก็บตัวอย่าง เหตุผลในการเลือกตำแหน่งเหล่านั้น และกำหนดเกณฑ์การยอมรับ

ข้อ ๙๒ การเก็บตัวอย่างต้องกระทำโดยการซับล้าง และ/หรือการชะล้าง หรือวิธีการอื่นโดยขึ้นอยู่กับเครื่องมือในการผลิต วัสดุ และวิธีการเก็บตัวอย่างต้องไม่กระทบกับผลลัพธ์ที่ได้ ต้องแสดงให้เห็นว่ามีความเป็นไปได้ที่วัสดุที่สัมผัสผลิตภัณฑ์ทั้งหมดที่ถูกเก็บตัวอย่างในเครื่องมือด้วยวิธีการเก็บตัวอย่างที่นำมาใช้จะฟื้นตัว

ข้อ ๙๓ วิธีการทำความสะอาดต้องดำเนินการตามจำนวนครั้งที่เหมาะสม บนพื้นฐานการประเมินความเสี่ยงและผ่านเกณฑ์การยอมรับ เพื่อพิสูจน์ว่าวิธีทำความสะอาดนั้นได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๙๔ เมื่อกระบวนการทำความสะอาดไม่มีประสิทธิผลหรือไม่เหมาะสมกับเครื่องมือบางชนิด ต้องใช้เครื่องมือเฉพาะงานผลิต หรือใช้มาตรการอื่นที่เหมาะสมในแต่ละผลิตภัณฑ์ตามที่ระบุไว้ใน หมวด ๓ (อาคารสถานที่และเครื่องมือ) และ ๕ (การดำเนินการผลิต) ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑

ข้อ ๙๕ การทำความสะอาดเครื่องมือด้วยพนักงาน ต้องยืนยันประสิทธิผลของกระบวนการทำความสะอาดด้วยพนักงานด้วยความถี่ที่เหมาะสม

การควบคุมการเปลี่ยนแปลง

ข้อ ๙๖ การควบคุมการเปลี่ยนแปลงเป็นส่วนสำคัญของการจัดการความรู้ และต้องจัดการภายในระบบคุณภาพด้านยา

ข้อ ๙๗ ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรเพื่ออธิบายสิ่งที่ต้องดำเนินการ หากมีความประสงค์ที่จะเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับวัตถุตั้งต้น ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ เครื่องมือในกระบวนการ อาคารสถานที่ช่วงผลิตภัณฑ์ วิธีการผลิต หรือการทดสอบ ขนาดรุ่นผลิต พื้นที่การออกแบบ หรือการเปลี่ยนแปลงอื่นในระหว่างวงจรชีวิตที่อาจมีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ หรือความสามารถในการทำซ้ำของกระบวนการ

ข้อ ๙๘ กรณีที่ใช้พื้นที่การออกแบบ ต้องพิจารณาผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงที่มีต่อพื้นที่การออกแบบโดยเทียบกับพื้นที่การออกแบบที่ลงทะเบียนไว้ในทะเบียนตำรับยา และความจำเป็นต้องได้รับการประเมินสำหรับการดำเนินการตามกฎหมาย

ข้อ ๙๙ ให้นำการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพมาใช้ในการประเมินการเปลี่ยนแปลงที่วางแผนไว้เพื่อพิจารณาผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นกับคุณภาพผลิตภัณฑ์ ระบบคุณภาพด้านยา การจัดทำเอกสาร การตรวจสอบความถูกต้อง สถานะทางกฎหมาย การสอบเทียบ การบำรุงรักษา และระบบอื่นเพื่อหลีกเลี่ยงผลที่อาจเกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจ และเพื่อวางแผนสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการที่จำเป็น การตรวจสอบยืนยัน หรือการตรวจรับรองซ้ำ

ข้อ ๑๐๐ การเปลี่ยนแปลงต้องได้รับการอนุญาต และอนุมัติจากผู้ที่รับผิดชอบ หรือผู้ที่ปฏิบัติหน้าที่ที่เกี่ยวข้องโดยเป็นไปตามระบบคุณภาพด้านยา

ข้อ ๑๐๑ ให้ทบทวนข้อมูลสนับสนุน เช่น สำเนาเอกสาร เพื่อยืนยันให้เห็นถึงผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงก่อนการอนุมัติขั้นสุดท้าย

ข้อ ๑๐๒ ภายหลังจากการเปลี่ยนแปลง และหากเหมาะสม ให้ประเมินประสิทธิผลของการเปลี่ยนแปลงนั้นเพื่อยืนยันว่าการเปลี่ยนแปลงประสบความสำเร็จ

นิยามศัพท์

วิธีการแบบแบรกเกตติง (Bracketing approach) หมายความว่า วิธีการตรวจสอบความถูกต้องบนพื้นฐานหลักวิทยาศาสตร์ และความเสี่ยงที่ใช้เฉพาะบางรุ่นผลิตที่ได้มาจากปัจจัยการออกแบบที่เหมาะสม และกำหนดไว้ล่วงหน้าแบบสุดขั้ว (ทั้งต่ำสุดและสูงสุด) เช่น ความแรงยา ขนาดรุ่นผลิต หรือขนาดบรรจุ ที่นำมาทดสอบระหว่าง

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ การออกแบบจะถือว่าการตรวจสอบความถูกต้องระดับกลางถูกแทนที่ด้วยการตรวจสอบความถูกต้องระดับสุดขั้ว (ทั้งต่ำสุดและสูงสุด) เมื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องด้วยความแรงต่าง ๆ สามารถนำวิธีการแบบแบรกเกตติงมาใช้ได้ หากความแรงเท่ากัน หรือมีองค์ประกอบที่ใกล้เคียงกันมาก เช่น ยาเม็ดที่ผลิตด้วยน้ำหนักแรงกดต่างกันในการอัดเป็นเม็ดจากพื้นฐานแกรนูลคล้ายคลึงกัน หรือยาแคปซูลที่ใช้แรงฉีดอัดต่างกันแต่มีองค์ประกอบแบบเดียวกัน เพื่อเติมลงไปในเปลือกแคปซูลขนาดต่าง ๆ วิธีการแบบแบรกเกตติงสามารถนำไปใช้กับภาชนะบรรจุขนาดต่างกัน หรือตัวฉีดอัดแบบต่างกันแต่อยู่ในระบบภาชนะบรรจุ และฝาปิดแบบเดียวกัน

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

การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด (Cleaning validation) หมายความว่า เอกสารหลักฐานว่าวิธีการทำความสะอาดที่ผ่านการรับรองจะสามารถทำซ้ำในการขจัดผลิตภัณฑ์รุ่นก่อนหน้า หรือสารทำความสะอาดที่ใช้ในเครื่องมือให้มีปริมาณสารตกค้างต่ำกว่าระดับสูงสุดที่อนุญาตตามที่กำหนดไว้

การพิสูจน์ยืนยันการทำความสะอาด (Cleaning verification) หมายความว่า การเก็บรวบรวมหลักฐานตามการวิเคราะห์ทางเคมีหลังจากแต่ละรุ่นผลิต/ผลิตแบบแยกเวลา เพื่อแสดงว่าสิ่งตกค้างจากรุ่นผลิตก่อนหน้าหรือสารทำความสะอาดมีปริมาณลดลงต่ำกว่าระดับสูงสุดที่อนุญาตตามที่กำหนดไว้

การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย (Concurrent validation) หมายความว่า การตรวจสอบความถูกต้องที่กระทำภายใต้สภาวะพิเศษ มีความเหมาะสมบนพื้นฐานของประโยชน์ต่อผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งดำเนินการตามโปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้อง พร้อมกับการจำหน่ายรุ่นผลิตที่ใช้ในการตรวจสอบความถูกต้อง

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

กลยุทธ์การควบคุม (Control Strategy) หมายความว่า ชุดแผนงานของการควบคุมที่ได้มาจากความเข้าใจในผลิตภัณฑ์ และกระบวนการในปัจจุบัน ซึ่งทำให้เชื่อมั่นในสมรรถนะของกระบวนการและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ การควบคุมประกอบไปด้วยพารามิเตอร์และลักษณะที่เกี่ยวข้องกับตัวยา และวัตถุและองค์ประกอบของผลิตภัณฑ์ยา สิ่งอำนวยความสะดวกและสภาวะการทำงานของเครื่องมือ การควบคุมระหว่างกระบวนการ ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และวิธีการที่เกี่ยวข้อง และความถี่ในการเฝ้าติดตามและควบคุม (ICH Q10)

พารามิเตอร์กระบวนการวิกฤต (Critical process parameter (CPP)) หมายความว่า พารามิเตอร์กระบวนการซึ่งความแปรผันมีผลกระทบต่อลักษณะทางคุณภาพวิกฤต และต้องเฝ้าระวังหรือควบคุมเพื่อให้มั่นใจว่ากระบวนการดังกล่าวทำให้เกิดคุณภาพตามที่ต้องการ (ICH Q8)

ลักษณะทางคุณภาพวิกฤต (Critical quality attributes (CQA)) หมายความว่า คุณสมบัติทางกายภาพ เคมี ชีวภาพ หรือทางจุลชีววิทยา หรือลักษณะที่ควรจะอยู่ในขอบเขตจำกัด พิสัย หรือการกระจายตัวที่ได้รับการอนุมัติ เพื่อความมั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ (ICH Q8)

การตรวจรับรองการออกแบบ (Design qualification (DQ)) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าการออกแบบสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือมีความเหมาะสมตามวัตถุประสงค์ที่ต้องการ

พื้นที่การออกแบบ (Design space) หมายความว่า การผสมรวมแบบหลายมิติ และปฏิสัมพันธ์ของค่าตัวแปรที่ป้อนเข้า เช่น ลักษณะของวัตถุ และพารามิเตอร์ของกระบวนการที่แสดงให้เห็นการรับประกันคุณภาพ การดำเนินงานภายในพื้นที่การออกแบบไม่ถือว่าเป็นการเปลี่ยนแปลง การเคลื่อนย้ายออกจากพื้นที่การออกแบบถือว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงขึ้น และทำให้เกิดกระบวนการพิจารณาการเปลี่ยนแปลงภายหลังจากได้รับการอนุมัติทะเบียนตำรับยา ผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นผู้เสนอพื้นที่การออกแบบและต้องได้รับการประเมินและอนุมัติจากหน่วยงานที่มีอำนาจควบคุม (ICH Q8)

การตรวจรับรองการติดตั้ง (Installation qualification (IQ)) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือตามที่ได้มีการติดตั้งหรือปรับปรุง ถูกต้องตรงกับการออกแบบที่ได้รับการรับรอง และข้อแนะนำของผู้ผลิต

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

วงจรชีวิต (Life cycle) หมายความว่า ทุกช่วงเวลาของรอบอายุผลิตภัณฑ์ เครื่องมือ หรือสิ่งอำนวยความสะดวกนับจากการเริ่มต้นพัฒนา หรือการใช้งานโดยตลอด ไปจนถึงการยุติการใช้งาน

การพิสูจน์ยืนยันกระบวนที่กำลังดำเนินอยู่ (เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า การพิสูจน์ยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่อง) (Ongoing Process Verification (also known as continued process verification)) หมายความว่า เอกสารหลักฐานที่ยืนยันว่ากระบวนการยังคงอยู่ในสถานะควบคุมระหว่างการผลิตเชิงพาณิชย์

การตรวจรับรองการทำงาน (Operational Qualification (OQ)) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือที่มีการติดตั้งหรือปรับปรุง สามารถทำงานได้ตามวัตถุประสงค์ตลอดช่วงการทำงานที่กำหนดไว้

การตรวจรับรองสมรรถนะ (Performance Qualification (PQ)) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าระบบและเครื่องมือสามารถทำงานได้อย่างมีประสิทธิผลและสามารถทำซ้ำได้ตามวิธีการของกระบวนการที่ผ่านการรับรองและข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ (Process Validation) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่ากระบวนการที่ทำงานภายใต้พารามิเตอร์ที่กำหนดไว้ สามารถผลิตผลิตภัณฑ์ยาได้อย่างมีประสิทธิผล และสามารถทำซ้ำได้ตามข้อกำหนดและคุณภาพที่กำหนดไว้

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

การตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย (Prospective validation) หมายความว่า การตรวจสอบความถูกต้องที่ทำก่อนการผลิตเป็นประจำเพื่อจำหน่าย

คุณภาพโดยการออกแบบ (Quality by design) หมายความว่า วิธีการที่เป็นระบบซึ่งเริ่มจากการกำหนดวัตถุประสงค์ และให้ความสำคัญกับความเข้าใจในผลิตภัณฑ์และกระบวนการ รวมถึงการควบคุมกระบวนการบนหลักวิทยาศาสตร์ และการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

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

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

สภาวะควบคุม (State of control) หมายความว่า สภาวะชุดการควบคุมที่รับประกันสมรรถนะของกระบวนการและคุณภาพผลิตภัณฑ์ที่ยอมรับได้อย่างสม่ำเสมอ

วิธีการแบบดั้งเดิม (Traditional approach) หมายความว่า วิธีการพัฒนาผลิตภัณฑ์ซึ่งได้กำหนดจุดและช่วงการทำงานของพารามิเตอร์กระบวนการ เพื่อรับประกันความสามารถในการทำซ้ำได้

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

กรณีแย่ที่สุด (Worst case) หมายความว่า สภาวะหรือกลุ่มของสภาวะที่ครอบคลุมขีดจำกัดบนและขีดจำกัดล่างของกระบวนการ และสถานการณ์ที่มีโอกาสสูงสุดที่ผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการล้มเหลว เมื่อเปรียบเทียบกับสภาวะปกติที่สมบูรณ์แบบตามมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ ทั้งนี้ สภาวะนั้นต้องไม่ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการล้มเหลว

ภาคผนวก ๑๕
การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก

หลักการ

ข้อ ๑ คำนิยามของระบบการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกที่ใช้ในภาคผนวกนี้ หมายความว่าระบบการปล่อยผ่านที่รับประกันว่าผลิตภัณฑ์มีคุณภาพตามที่คาดหวัง บนพื้นฐานของข้อมูลที่เก็บรวบรวมระหว่างการผลิต และเป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาว่าด้วยการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก

ข้อ ๒ การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกต้องเป็นไปตามข้อกำหนดพื้นฐานของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาในภาคผนวกที่เกี่ยวข้อง และตามหลักเกณฑ์ต่อไปนี้

การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก

ข้อ ๓ การทดสอบและควบคุมระหว่างการผลิตอย่างครอบคลุมทั้งหมด อาจให้หลักประกันในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปว่าจะผ่านข้อกำหนดมากกว่าการทดสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๔ อาจอนุญาตให้ใช้การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกกับพารามิเตอร์เฉพาะบางตัว เพื่อเป็นทางเลือกแทนการทดสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ทำเป็นประจำ ผู้ที่รับผิดชอบการประเมินผลิตภัณฑ์ร่วมกับเจ้าหน้าที่ที่ทำหน้าที่ตรวจประเมินตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาต้องเป็นผู้อนุญาต ปฏิเสธ หรือเพิกถอนการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก

การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกสำหรับผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ

ข้อ ๕ การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกของผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ ในที่นี้เกี่ยวข้องกับการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ทำเป็นประจำโดยไม่ต้องทำการทดสอบความปราศจากเชื้อ การตัดการทดสอบความปราศจากเชื้อจะทำได้เฉพาะกรณีที่แสดงอย่างชัดแจ้งว่าได้ทำให้ปราศจากเชื้อตามที่ได้กำหนดไว้ และผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๖ เนื่องจากข้อจำกัดเชิงสถิติของวิธีทดสอบ การทดสอบความปราศจากเชื้อเป็นเพียงวิธีการที่มีโอกาสในการตรวจจับความผิดพลาดสำคัญของระบบประกันความปราศจากเชื้อเท่านั้น

ข้อ ๗ อนุญาตให้ปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกได้ หากมีข้อมูลที่แสดงกระบวนการผลิตอย่างถูกต้องในแต่ละรุ่นผลิตที่ให้การรับประกันอย่างเพียงพอในตัวเองว่ากระบวนการผลิตได้ผ่านการออกแบบ และได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว เพื่อให้มั่นใจในความปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์

ข้อ ๘ อนุญาตให้ปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกได้เฉพาะกับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้ายในภาชนะบรรจุสุดท้ายเท่านั้น

ข้อ ๙ วิธีทำให้ปราศจากเชื้อตามข้อกำหนดที่ระบุในตำรายาที่ใช้ความร้อนชื้น ความร้อนแห้ง และรังสีไอออนสามารถนำมาพิจารณาเพื่อการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกได้

ข้อ ๑๐ การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกไม่นำมาใช้กับผลิตภัณฑ์ชนิดใหม่ เนื่องจากระยะเวลาของผลการทดสอบความปราศจากเชื้อที่น่าพอใจ ถือเป็นส่วนหนึ่งของเกณฑ์การยอมรับ แต่มีบางกรณีที่ผลิตภัณฑ์ใหม่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย ซึ่งในมุมมองด้านการประกันความปราศจากเชื้อ รวมทั้งข้อมูลการทดสอบความปราศจากเชื้อที่มีอยู่แล้วของผลิตภัณฑ์อื่น อาจนำมาพิจารณาเชื่อมโยงกันได้

ข้อ ๑๑ ต้องทำการวิเคราะห์ความเสี่ยงของระบบการประกันความปราศจากเชื้อโดยให้ความสำคัญกับการประเมินการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ในส่วนที่ไม่ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๑๒ ผู้ผลิตต้องมีประวัติที่ดีด้านการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

ข้อ ๑๓ เมื่อทำการประเมินการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ต้องนำประวัติการพบผลิตภัณฑ์ที่ไม่ปราศจากเชื้อ และผลการทดสอบความปราศจากเชื้อที่ทำในผลิตภัณฑ์ รวมทั้งผลิตภัณฑ์ที่ผลิตภายใต้ระบบประกันคุณภาพด้านความปราศจากเชื้อที่เหมือนหรือใกล้เคียงกันมาพิจารณาด้วย

ข้อ ๑๔ ต้องมีวิศวกรที่มีประสบการณ์ด้านการประกันความปราศจากเชื้อที่ผ่านการรับรอง และนักจุลชีววิทยาที่ผ่านการรับรอง อยู่ประจำสถานที่ที่ดำเนินการผลิต และทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๑๕ การออกแบบและการตรวจสอบความถูกต้องของผลิตภัณฑ์ต้องให้มั่นใจว่าสามารถคงความสมบูรณ์ภายใต้สภาวะที่เกี่ยวข้องทั้งหมด

ข้อ ๑๖ ระบบควบคุมการเปลี่ยนแปลงต้องมีการทบทวนการเปลี่ยนแปลง โดยบุคลากรประกันความปราศจากเชื้อ

ข้อ ๑๗ ต้องมีระบบเพื่อควบคุมการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์ก่อนการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๑๘ ต้องไม่ให้มีโอกาสปะปนกันระหว่างผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อกับที่ยังไม่ได้ทำให้ปราศจากเชื้อ โดยอาจใช้ตัวกั้นทางกายภาพ หรือระบบอิเล็กทรอนิกส์ที่ได้ตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ข้อ ๑๙ บันทึกการทำให้ปราศจากเชื้อต้องได้รับการตรวจสอบว่าเป็นไปตามข้อกำหนดโดยระบบที่เป็นอิสระจากกันอย่างน้อยสองระบบ ซึ่งระบบดังกล่าวอาจประกอบด้วยบุคคลสองคน หรือระบบคอมพิวเตอร์ที่ตรวจสอบความถูกต้องแล้วกับบุคคลอีกหนึ่งคน

ข้อ ๒๐ รายการเพิ่มเติมต่อไปนี้ต้องนำมายืนยันก่อนการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นผลิต

๒๐.๑ การตรวจสอบการบำรุงรักษาตามแผน และการตรวจสอบประจำทั้งหมดของเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อที่ใช้เสร็จสิ้นสมบูรณ์

๒๐.๒ การซ่อมแซมและการดัดแปลงทั้งหมดต้องผ่านการอนุมัติโดยวิศวกรด้านประกันความปราศจากเชื้อ และนักจุลชีววิทยา

๒๐.๓ อุปกรณ์ทั้งหมดผ่านการสอบเทียบตามกำหนด

๒๐.๔ เครื่องทำให้ปราศจากเชื้อต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้องที่เป็นปัจจุบันตามกระบวนการจัดเรียงผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒๑ ทันทีที่อนุมัติการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก การตัดสินใจปล่อยผ่านหรือไม่ปล่อยผ่านรุ่นผลิตต้องอยู่บนพื้นฐานของข้อกำหนดที่ได้รับการรับรองแล้ว หากผลที่ได้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดสำหรับการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก จะไม่สามารถปล่อยผ่านรุ่นผลิตนั้นได้แม้ว่าผลการทดสอบความปราศจากเชื้อจะผ่านก็ตาม

นิยามศัพท์

การปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก (Parametric Release) หมายความว่า ระบบการปล่อยผ่านที่รับประกันว่าผลิตภัณฑ์มีคุณภาพตามที่คาดหวัง บนพื้นฐานของข้อมูลที่เก็บรวบรวมระหว่างการผลิต และเป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาว่าด้วยการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก

ระบบประกันความปราศจากเชื้อ (Sterility Assurance System) หมายความว่า ผลรวมของการจัดการทั้งหมดที่กระทำเพื่อประกันความปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์ กรณีผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นสุดท้าย จะรวมถึงขั้นตอนต่าง ๆ ดังนี้

(๑) การออกแบบผลิตภัณฑ์

(๒) องค์ความรู้และการควบคุมสภาวะจุลชีววิทยาของวัตถุตั้งต้น และสิ่งช่วยกระบวนการ เช่น ก๊าซและสารหล่อลื่น

(๓) การควบคุมการปนเปื้อนในกระบวนการผลิตเพื่อป้องกันเชื้อจุลินทรีย์แทรกเข้ามา และเพิ่มจำนวนในผลิตภัณฑ์ โดยการทำความสะอาดและการฆ่าเชื้อที่พื้นผิวสัมผัสผลิตภัณฑ์ การป้องกันการปนเปื้อนทางอากาศโดยการจัดการในห้องสะอาด การจำกัดเวลาในกระบวนการผลิต และขั้นตอนการกรอง

(๔) การป้องกันการปะปนกันระหว่างผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อและไม่ปราศจากเชื้อ

(๕) การคงความสมบูรณ์ของผลิตภัณฑ์

(๖) กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ

(๗) ความครอบคลุมของระบบคุณภาพที่ประกอบด้วยระบบประกันความปราศจากเชื้อ เช่น การควบคุมการเปลี่ยนแปลง การฝึกอบรม วิธีการปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษร การตรวจสอบการปล่อยผ่าน การบำรุงรักษาเชิงป้องกันที่วางแผนไว้ การวิเคราะห์รูปแบบความล้มเหลว การป้องกันความผิดพลาดของมนุษย์ การตรวจสอบความถูกต้อง การสอบเทียบ และอื่น ๆ

ภาคผนวก ๑๖
ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน

ขอบเขต

ข้อ ๑ ข้อกำหนดในภาคผนวกนี้ใช้ปฏิบัติในการเก็บรักษา และการจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงของวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ หรือยาสำเร็จรูป และตัวอย่างเก็บกันของยาสำเร็จรูป

ข้อ ๒ ข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์ยาวิจัยอยู่ในภาคผนวก ๑๒ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาวิจัย ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้

หลักการทั่วไป

ข้อ ๓ การเก็บตัวอย่างมีวัตถุประสงค์สองประการ ประการแรก เพื่อเป็นการจัดเตรียมตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์ และประการที่สอง เพื่อเป็นการจัดเตรียมตัวอย่างของยาสำเร็จรูปอย่างเต็มรูปแบบ ฉะนั้น อาจแบ่งตัวอย่างยาได้เป็นสองประเภท คือ

ตัวอย่างอ้างอิง หมายถึง ตัวอย่างของรุ่นวัตถุตั้งต้น วัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ซึ่งจัดเก็บไว้เพื่อวัตถุประสงค์ในการวิเคราะห์ตามความต้องการตลอดช่วงอายุการใช้ของรุ่น กรณีที่มีความคงสภาพดี ต้องมีการจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงจากขั้นตอนระหว่างการผลิตที่สำคัญด้วย เช่น กรณีที่ต้องมีการวิเคราะห์ทดสอบและปล่อยผ่านหรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่มีการขนส่งออกไปนอกเหนือการควบคุมของผู้ผลิต

ตัวอย่างเก็บกัน (Retention Sample) หมายถึง ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปแต่ละรุ่นที่บรรจุหีบห่อสมบูรณ์แล้ว ซึ่งจัดเก็บไว้เพื่อวัตถุประสงค์ในการบ่งชี้ เช่น รูปแบบการจำหน่าย การบรรจุหีบห่อ การติดฉลาก เอกสารกำกับยา หมายเลขรุ่น วันสิ้นอายุ ตลอดช่วงอายุการใช้ของรุ่น อาจมีข้อยกเว้นที่ไม่ต้องเก็บตัวอย่างเป็นสองเท่าของปริมาณที่ใช้ในการตรวจสอบอย่างสมบูรณ์ เช่น รุ่นผลิตที่มีการบรรจุหีบห่อเป็นจำนวนน้อยสำหรับความต้องการของตลาดที่แตกต่างกัน หรือในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่มีราคาแพง

ในหลายกรณี ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป อาจใช้แทนกันได้ นั่นคือ อยู่ในรูปผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่บรรจุหีบห่อสมบูรณ์เหมือนกัน

ข้อ ๔ ผู้ผลิต ผู้นำเข้า หรือผู้ปล่อยผ่านรุ่นผลิตต้องจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิง ตัวอย่างเก็บกันแต่ละรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป สำหรับผู้ผลิตต้องเก็บตัวอย่างอ้างอิงจากรุ่นของวัตถุตั้งต้น (ภายใต้ข้อยกเว้นบางประการตามข้อ ๘) และ/หรือผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต สถานที่บรรจุหีบห่อแต่ละแห่งต้องเก็บตัวอย่างอ้างอิงของวัสดุการบรรจุปฐมภูมิ และวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วของทุกรุ่น ทั้งนี้ ไม่ต้องจัดเก็บ หากวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วเป็นส่วนหนึ่งของตัวอย่างอ้างอิง และ/หรือตัวอย่างเก็บกันของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๕ ตัวอย่างอ้างอิง ตัวอย่างเก็บกันของรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป หรือวัตถุตั้งต้น สามารถใช้ประเมินเหตุการณ์ต่าง ๆ ได้ เช่น ข้อร้องเรียนด้านคุณภาพยา ข้อสงสัยเกี่ยวกับความถูกต้องตรงตามทะเบียนตำรับยา การติดฉลาก การบรรจุหีบห่อ หรือรายงานการเฝ้าระวังทางเภสัชกรรม (Pharmacovigilance report)

ข้อ ๖ บันทึกที่ใช้ในการตรวจสอบกลับของตัวอย่าง ต้องเก็บรักษาและนำมาแสดงเพื่อให้เจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทบทวนได้

ระยะเวลาการจัดเก็บ

ข้อ ๗ ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันแต่ละรุ่นของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องจัดเก็บไว้อย่างน้อย ๑ ปี หลังวันสิ้นอายุ ตัวอย่างอ้างอิงที่เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องบรรจุในวัสดุการบรรจุปฐมภูมิ หรือบรรจุในวัสดุชนิดเดียวกับภาชนะบรรจุปฐมภูมิของผลิตภัณฑ์ที่วางจำหน่าย

ข้อ ๘ ตัวอย่างของวัตถุตั้งต้น (ไม่รวมถึง ตัวทำละลาย ก๊าซ และน้ำที่เป็นวัตถุตั้งต้น) ถ้ามีความคงสภาพดี ต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย ๒ ปี หลังจากปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ถ้าผลความคงสภาพตามที่ระบุในข้อกำหนดสั้นกว่า ระยะเวลาการเก็บอาจจะสั้นกว่าสองปี วัสดุการบรรจุต้องจัดเก็บตลอดอายุการใช้ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

จำนวนตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน

ข้อ ๙ ตัวอย่างอ้างอิงต้องมีจำนวนเพียงพอที่จะทำการตรวจสอบครบถ้วนตามทะเบียนตำรับยาได้ อย่างน้อยสองครั้ง หากจำเป็นต้องตรวจวิเคราะห์ ต้องใช้ตัวอย่างจากภาชนะบรรจุที่ยังไม่ได้เปิด หากไม่เป็นไปตามกรณีดังกล่าวข้างต้น ต้องมีเหตุอันควรและได้รับความเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ข้อ ๑๐ พนักงานเจ้าหน้าที่ผู้อนุญาตอาจกำหนดจำนวนตัวอย่างอ้างอิง และตัวอย่างเก็บกันตามจำนวนที่เห็นสมควร

ข้อ ๑๑ ตัวอย่างอ้างอิงต้องเป็นตัวแทนของรุ่นของวัตถุตั้งต้น ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ถูกสุ่มออกมา อาจมีการเก็บตัวอย่างอื่น ๆ เพิ่มเติม เพื่อตรวจติดตามขั้นตอนสำคัญของกระบวนการ เช่น ตอนเริ่มต้นหรือตอนสุดท้ายของกระบวนการผลิต หากรุ่นผลิตมีการดำเนินการบรรจุด้วยวิธีที่แตกต่างกันอย่างชัดเจน เช่น มีการบรรจุในแผงบลิสเตอร์ หรือบรรจุในขวด หรือบรรจุในขวดแก้วและขวดพลาสติก หรือบรรจุในต่างสายการบรรจุกัน ตัวอย่างเก็บกันต้องเก็บอย่างน้อยที่สุดหนึ่งตัวอย่างจากแต่ละวิธีของการบรรจุ หากไม่เป็นไปตามที่กล่าวข้างต้น ต้องมีเหตุอันควร และได้รับการเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ข้อ ๑๒ ต้องมั่นใจว่ามีหรือพร้อมที่จะหาสารเคมีและเครื่องมือที่จำเป็นในการวิเคราะห์ได้ เพื่อทดสอบทุกหัวข้อตามที่กำหนดไว้ในทะเบียนตำรับยาได้จนถึง ๑ ปี หลังวันสิ้นอายุของการผลิตรุ่นสุดท้าย

สภาวะการจัดเก็บ

ข้อ ๑๓ สภาวะการจัดเก็บต้องเป็นไปตามที่กำหนดไว้ในทะเบียนตำรับยา เช่น เก็บรักษาในตู้เย็น และหากมีการเปลี่ยนแปลงสภาวะการจัดเก็บต้องได้รับอนุมัติจากพนักงานเจ้าหน้าที่ผู้อนุญาต

ข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๑๔ ในกรณีที่เจ้าของทะเบียนตำรับยาไม่ใช่นิติบุคคลเดียวกันกับสถานที่ที่รับผิดชอบปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ ความรับผิดชอบสำหรับการสุ่มและจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน ต้องระบุเป็นลายลักษณ์อักษรไว้ในข้อตกลงระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง ตามที่ระบุไว้ในหมวด ๗ การจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ส่วนที่ ๑ และให้นำมาใช้กับกิจกรรมการผลิตหรือการปล่อยผ่านซึ่งดำเนินการที่สถานที่อื่นที่ไม่ใช่สถานที่ที่รับผิดชอบทั้งหมดสำหรับรุ่นผลิตนั้น และข้อตกลงระหว่างสถานที่ต่าง ๆ ที่รับผิดชอบสุ่มตัวอย่างหรือจัดเก็บตัวอย่างอ้างอิง/ตัวอย่างเก็บกัน ต้องระบุไว้ในข้อตกลงเป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๑๕ ผู้ที่ได้รับมอบหมายซึ่งเป็นผู้ที่รับรองรุ่นผลิตเพื่อการจำหน่ายต้องให้ความมั่นใจว่า ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันที่เกี่ยวข้องทั้งหมดสามารถเข้าถึงได้ในเวลาที่เหมาะสม ในกรณีจำเป็น การจัดให้มีการเข้าถึงดังกล่าวต้องกำหนดไว้ในข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ ๑๖ ในกรณีที่การผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปเกิดขึ้นมากกว่าหนึ่งแห่ง การจัดให้มีข้อตกลงเป็นลายลักษณ์อักษร คือ หัวใจสำคัญของการควบคุมการสุ่มและสถานที่เก็บตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน

ตัวอย่างอ้างอิง - ประเด็นทั่วไป

ข้อ ๑๗ ตัวอย่างอ้างอิงใช้เพื่อวัตถุประสงค์ในการวิเคราะห์และต้องจัดให้มีใช้ได้อย่างสะดวกสำหรับห้องปฏิบัติการที่มีวิธีการวิเคราะห์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ตัวอย่างเก็บกัน - ประเด็นทั่วไป

ข้อ ๑๘ ตัวอย่างเก็บกันต้องเป็นตัวแทนของรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่จำหน่าย และอาจต้องใช้ในการตรวจสอบเพื่อยืนยันคุณสมบัติที่ไม่ใช่ด้านเทคนิค เช่น คุณสมบัติทางกายภาพ ฉลาก และเอกสารกำกับยาว่ามีความถูกต้องตามทะเบียนตำรับยา ต้องเก็บรักษาตัวอย่างเก็บกันไว้ที่สถานที่ที่เก็บรักษารุ่นผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ผู้ที่ได้รับมอบหมายให้การรับรอง

ข้อ ๑๙ ตัวอย่างเก็บกันต้องเก็บไว้ในสถานที่ผลิต และพร้อมให้เจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาตรวจสอบ

ข้อ ๒๐ ในกรณีที่มีแหล่งผลิตมากกว่าหนึ่งแห่งเข้ามาเกี่ยวข้องกับการผลิต การนำเข้า/การบรรจุ/การทดสอบ/การปล่อยผ่านรุ่นผลิต ความรับผิดชอบในการสุ่มและเก็บรักษาตัวอย่างเก็บกันต้องกำหนดไว้ในข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษรระหว่างฝ่ายที่เกี่ยวข้อง

ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกันในกรณีที่ผู้ผลิตปิดกิจการ

ข้อ ๒๑ ในกรณีที่ผู้รับอนุญาตผลิตยาปิดกิจการ หรือถูกสั่งเพิกถอนใบอนุญาตผลิตยา หากยังมีผลิตภัณฑ์ยาที่ยังไม่สิ้นอายุอยู่ในตลาด ผู้ผลิตต้องจัดเตรียมรายละเอียดเกี่ยวกับการย้ายตัวอย่างอ้างอิง ตัวอย่างเก็บกัน และ

เอกสารที่เกี่ยวข้องไปยังสถานที่จัดเก็บที่ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผู้ผลิตยาต้องจัดให้มีการเก็บรักษาตัวอย่างที่น่าพอใจ และสามารถเข้าถึงตัวอย่างเพื่อนำมาวิเคราะห์ได้

ข้อ ๒๒ หากผู้ผลิตไม่อยู่ในฐานะที่สามารถจัดการตามที่จำเป็นได้ อาจมอบหมายให้ผู้ผลิตรายอื่นทำแทน เจ้าของทะเบียนตำรับยามีหน้าที่ในการมอบหมายดังกล่าว และจัดให้มีข้อมูลที่จำเป็นทั้งหมดแก่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา นอกจากนี้ ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับความเหมาะสมของข้อเสนอการจัดการสำหรับการเก็บรักษาตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างเก็บกัน เจ้าของทะเบียนตำรับยาต้องปรึกษากับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กรณีที่ผลิตภัณฑ์ที่วางจำหน่ายอยู่ยังไม่สิ้นอายุ