อุตสาหกรรมผลิตวัคซีน 8

สุมนา ขมวิลัย

"ยาชีววัตถุ"[1] หมายความถึง สารก่อภูมิแพ้ (allergens) แอนติเจน (antigens) วัคซีน (vaccines) ฮอร์โมน (hormones) ไซโตไคน์ (cytokines) เอนไซม์ (enzymes) ผลิตภัณฑ์จากเซลล์ต้นกำเนิด (stem cells) ผลิตภัณฑ์จากเนื้อเยื่อ (tissues) ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเลือดหรือพลาสมาของมนุษย์ (human whole blood and plasma derivatives) เซรุ่ม (immune sera) อิมมูโนโกลบุลิน (immunoglobulins) แอนติบอดีที่ได้จากกลุ่มของเซลล์ที่เกิดจากเซลล์เดียว (monoclonal antibodies) ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการหมักหรือจากดีเอ็นเอสายผสม (fermentation or recombinant DNA) สารช่วยในการพิเคราะห์โรคที่ใช้โดยตรงกับมนุษย์ หรือสัตว์ หรือยาแผนปัจจุบันที่ผลิตโดยกระบวนการอย่างหนึ่งอย่างใด ดังต่อไปนี้

1. การเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ หรือเซลล์ชั้นสูง (eukaryotic cells)

2. การสกัดสารจากเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิตทั้งมนุษย์ สัตว์ และพืช (extraction of substances from Biological tissues including human, animal and plant tissue (allergen)

3. เทคนิคดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA or rDNA techniques)

4. เทคนิคการผสมต่างพันธุ์ (hybridoma technique)

5. การขยายพันธุ์จุลินทรีย์ในตัวอ่อนหรือในสัตว์ (propagation of microorganisms in embryo or animals)

6. กระบวนการอื่นๆ ตามที่รัฐมนตรีประกาศ

วัคซีน เป็นผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ ที่ประกอบด้วยสารซึ่งกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของผู้รับ (คนหรือสัตว์) ซึ่งเรียกว่า "แอนติเจน (antigens)" และสารประกอบอื่นๆ อันได้แก่ สารเสริมฤทธิ์ (adjuvants) สารกันเสีย (preservatives) และของเหลวสำหรับแขวนตะกอน (suspending fluid) เพื่อให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อเชื้อโรค สารพิษ หรือชีวโมเลกุลก่อโรค ซึ่งมีผลในการป้องกันการเกิดโรคหรือทำให้ความรุนแรงของโรคลดลง สารเสริมฤทธิ์เป็นตัวช่วยให้เกิดภูมิคุ้มกันได้ดีขึ้น เช่น เกลืออะลูมิเนียม ส่วนของเหลวแขวนตะกอนอาจเป็นน้ำ หรือน้ำเกลือ

คำว่า "วัคซีน" (vaccine)[2] มีรากศัพท์มาจากภาษาลาตินว่า "*vaccin-us*" หรือ "vacca" แปลว่าวัว "cow" เนื่องจากในอดีต (พ.ศ. 2339) เอ็ดวาร์ด เจนเนอร์สังเกตพบว่าคนเลี้ยงวัวที่เคยติดเชื้อฝีดาษวัว (cowpox) จะไม่ป่วยเป็นไข้ทรพิษ (smallpox) เขาจึงลองเอาหนองของคนที่กำลังป่วยด้วยโรคฝีดาษวัว(cowpox) ไปสะกิดที่ผิวหนังของเด็กหนุ่มผู้ที่ไม่เคยป่วยด้วยโรคฝีดาษวัว (cowpox) หรือไข้ทรพิษมาก่อน พบว่าเด็กผู้นั้นไม่ป่วยเป็นไข้ทรพิษ (smallpox) จึงเป็นที่มาของการคิดค้นวัคซีนเพื่อป้องกันโรค

วัคซีนต่างจากยาดังต่อไปนี้

- วัคซีนจัดอยู่ในโปรแกรมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศ (EPI หรือ NIP) ดำเนินการจัดสรรให้ประชาชนโดยกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข
- วัคซีนใช้สำหรับแม่และเด็ก
- วัคซีนใช้สำหรับป้องกันโรค ไม่ได้ใช้รักษาโรคเหมือนยา

• วัคซีนส่วนใหญ่มีราคาถูก ยกเว้นวัคซีนใหม่ที่อาจมีราคาแพง

• วัคซีนมีไม่มากชนิด และมีผู้ผลิตจำนวนน้อยราย

• จำนวนครั้งที่ใช้คือครั้งเดียวหรือน้อยครั้ง

• วัคซีนมีกฎระเบียบควบคุมเฉพาะในการผลิตและควบคุมคุณภาพ

• วัคซีนส่วนใหญ่มีอายุสั้น ต้องแช่เย็นและต้องจัดส่งโดยวิธีการพิเศษ (cold chain)

ประเภทของวัคซีน[3]

ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย แบ่งตามชนิดของสารกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ได้เป็น 5 ประเภท ได้แก่

1. วัคซีนเชื้อตาย (Inactivated vaccines)

เป็นวัคซีนที่เตรียมได้จากการนำเชื้อโรคหรือจุลินทรีย์ที่มีลักษณะใกล้เคียงกับเชื้อโรคมาทำลายด้วยวิธีต่างๆ เช่น ใช้ความร้อน ใช้สารเคมี เชื้อที่ตายแล้วในรูปของวัคซีน เมื่อถูกนำส่งเข้าร่างกาย จะสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ โดยไม่ก่อให้เกิดการติดเชื้อ ข้อดีของวัคซีนชนิดนี้คือ ถ้าเชื้อถูกทำลายหมดจะมีความปลอดภัยต่อการติดเชื้อ ข้อเสียคือ ต้องการการฉีดกระตุ้นหลายครั้ง และเนื่องจากเป็นเชื้อทั้งตัว ส่วนของเชื้อที่ไม่กระตุ้นภูมิคุ้มกันอาจก่อให้เกิดการแพ้ หรืออาการที่ไม่พึงประสงค์ได้ ตัวอย่างวัคซีนเชื้อตายได้แก่ วัคซีนป้องกันโรคไอกรน (Pertussis) ชนิดทั้งเซลล์ (whole cell) วัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบเอชนิดเชื้อตาย

2. วัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (Live-attenuated vaccines)

เป็นวัคซีนที่ได้จากการนำเชื้อโรคหรือจุลินทรีย์ที่มีลักษณะใกล้เคียงกับเชื้อโรค มาลดความรุนแรงของการก่อโรคลง จนไม่สามารถก่อโรคได้ในสัตว์ทดลองและคนกลุ่มหนึ่ง ข้อดีของวัคซีนนี้ คือ สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันระยะยาวได้ วัคซีนบางชนิดให้ครั้งเดียวก็สามารถกระตุ้นให้ร่างกายเกิดภูมิคุ้มกันต่อเชื้อก่อโรคนั้นๆ ได้ตลอดชีวิต ข้อเสียคือ เชื้ออาจกลายพันธุ์กลับมาเป็นเชื้อที่ก่อโรครุนแรงได้ วัคซีนชนิดนี้จึงไม่เหมาะกับผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือผู้ที่อยู่ใกล้ชิดกับคนที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ตัวอย่างวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ได้แก่ วัคซีนป้องกันวัณโรค (วัคซีนบีซีจี) วัคซีนป้องกันโรคหัด คางทูม หัดเยอรมัน (MMR) และวัคซีนป้องกันโรคโปลิโอชนิดกิน (OPV) ในบางประเทศมีการใช้ใช้วัคซีนป้องกันโรคโปลิโอชนิดเชื้อตาย

3. วัคซีนท็อกซอยด์ (Toxoid vaccines)

เป็นวัคซีนที่เตรียมจากการทำให้พิษ (toxin) ของเชื้อโรคหมดพิษไป ได้สารที่เรียกว่า “ท็อกซอยด์ (toxoid)” เมื่อฉีดท็อกซอยด์เข้าร่างกาย ท็อกซอยด์จะไม่ก่อให้เกิดโรค แต่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ ข้อดีคือ วัคซีนนี้ค่อนข้างปลอดภัย ข้อเสียคือ ทำให้เกิดภูมิคุ้มกันระยะสั้น ต้องฉีดกระตุ้นซ้ำเป็นระยะๆ ตัวอย่างวัคซีนชนิดนี้ได้แก่ วัคซีนป้องกันโรคคอตีบ (Diphtheria) บาดทะยัก (Tetanus) โรคคอตีบและบาดทะยักเป็นโรคที่เกิดจากพิษของแบคทีเรีย ไม่ใช่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย นอกจากนี้วัคซีนป้องกันโรคไอกรนของบางบริษัททำเป็นวัคซีนท็อกซอยด์ เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดได้จากการใช้วัคซีนเชื้อตาย ได้แก่ อาการบวมแดงบริเวณที่ฉีด และอาการทางสมองซึ่งอาจจะพบได้ในบางราย

4. วัคซีนหน่วยย่อย (Subunit vaccines)

เป็นวัคซีนที่ผลิตโดยการแยกบางส่วนของเชื้อโรคที่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี หรือแอนติเจนมาเป็นสาระสำคัญในวัคซีน วัคซีนประเภทนี้อาจต้องอาศัยระบบการนำส่งวัคซีน เพื่อช่วยให้แอนติเจนทำงานได้ดี วัคซีนบางชนิดใช้เทคโนโลยีตัดต่อยีน เช่น วัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี ผลิตโดยนำยีนส่วนที่สร้างเปลือกชั้นนอกของไวรัสตับอักเสบบีไปต่อกับยีนของยีสต์ ได้ยีสต์สายพันธุ์ที่สร้างโปรตีนเปลือกชั้นนอกของไวรัสตับอักเสบบี นำยีสต์นี้ไปสร้างโปรตีนเพื่อเพิ่มจำนวนให้มากขึ้น แล้วสกัดแยกโปรตีนนี้ให้บริสุทธิ์ เพื่อผลิตเป็นวัคซีนต่อไป ข้อดีของวัคซีนนี้คือ ค่อนข้างปลอดภัย ข้อเสียคือ อาจมีการปนเปื้อนของสารก่อการแพ้จากยีสต์

5. วัคซีนเชื่อมผนึก (Conjugated vaccines)

เป็นวัคซีนผสมที่มีหน่วยย่อย (subunit) ของเชื้อที่กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ไม่ดีเชื่อมผนึกกับโปรตีนหรือท็อกซอยด์บางชนิด ทำให้วัคซีนเชื่อมผนึกนี้สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี ตัวอย่างเช่น เปลือกส่วนแคปซูลโพลีแซคคาไรด์ (polysaccharide capsule) ของเชื้อฮิบ (*Haemophilus influenzae* type b) กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ไม่ดี แต่เมื่อเชื่อมผนึกกับท็อกซอยด์ของเชื้อคอตีบหรือเชื้อบาดทะยักจะสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีขึ้น

ขั้นตอนการวิจัยและพัฒนาวัคซีนโดยทั่วไป แบ่งเป็น 2 ขั้นตอน ดังนี้

1. การพัฒนาวัคซีนในระยะก่อนการศึกษาในคน (Pre-clinical phase)

- การศึกษากลไกการเกิดโรค
- การค้นคว้าหาแอนติเจนที่กระตุ้นภูมิคุ้มกันสามารถป้องกันโรค
- พัฒนากระบวนการผลิตและวิธีการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ
- ผลิตในห้องปฏิบัติการและทำการทดสอบในสัตว์ทดลองซึ่งผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจรรยาบรรณการใช้สัตว์ทดลอง

2. การพัฒนาวัคซีนในระยะการศึกษาในคน (Clinical phase)

- ผลิตในโรงงานกึ่งอุตสาหกรรมและทำการทดสอบในคนระยะที่ 1, 2, 3 ซึ่งได้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจรรยาบรรณการใช้ยาในคน
- ผลิตในระดับอุตสาหกรรมและจดทะเบียน และเฝ้าระวังการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

การตั้งตำรับวัคซีน

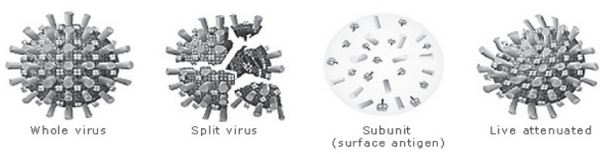
การตั้งตำรับวัคซีน อาจอยู่ในรูปวัคซีนสำหรับป้องกันโรคเดียว เช่น วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า วัคซีนป้องกันโรคไข้สมองอักเสบเจอี หรือวัคซีนสำหรับป้องกันหลายโรคพร้อมกัน เช่น วัคซีนป้องกันโรคคอตีบ บาดทะยัก ไอกรน (DTP) วัคซีนป้องกันโรคหัด คางทูม หัดเยอรมัน (MMR)

เป้าหมายขององค์การอนามัยโลกเกี่ยวกับวัคซีน[3]

วัคซีนทั้งหมดที่ใช้ในโปรแกรมสร้างเสริมภูมิคุ้มกัน (Immunization) ต้องรับประกันคุณภาพได้ร้อยละ 100 คำว่าวัคซีนที่รับประกันคุณภาพร้อยละ 100 หมายถึง

- สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (NRA) และกองชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ต้องไม่มีส่วนได้เสียกับผู้ผลิต
- กองชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งเป็นผู้ตรวจสอบคุณภาพของวัคซีน และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ต้องผ่านการประเมินจากองค์การอนามัยโลก (fully functional system + 6 regulatory functions)
- วัคซีนนั้นต้องไม่มีปัญหาที่ยังไม่ได้แก้ไขค้างอยู่
- มีการเฝ้าระวังอาการข้างเคียงอย่างใกล้ชิดในการใช้ในคน

วัคซีนที่จำหน่ายให้ UN ต้อง Prequalified โดยองค์การอนามัยโลก เพื่อแสดงว่าเป็นวัคซีนที่ได้ผลิตและตรวจสอบตามหัวข้อ Technical Report Series (TRS) ตามมาตรฐาน WHO Good Manufacturing Practices (GMP) ขององค์การอนามัยโลก ซึ่งเป็นวัคซีนที่มีผลการทดสอบทั้งทาง preclinical และ clinical มีคุณภาพ ความปลอดภัย และมีประสิทธิภาพตามมาตรฐานข้อกำหนดในทะเบียนและที่ระบุไว้ในการประมูลของ United Nation (UN Tender) และเป็นวัคซีนที่องค์การอนามัยโลกได้ร่วมมือกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศผู้ผลิตในการตรวจสอบ ควบคุมผลิตภัณฑ์เพื่อให้แน่ใจว่าผลิตภัณฑ์ได้มาตรฐานสากล[4]



วัคซีนส่วนใหญ่ผลิตจากเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส ประกอบด้วย complex mixtures of proteins, lipids, and biological materials อื่นๆ บางชนิดผลิตจากเชื้อจุลินทรีย์ชนิดติดเชื้อ (pathogenic) หรือชนิดเชื้อเป็นและแพร่กระจายได้ (transmissible microorganisms) กระบวนการผลิตส่วนใหญ่ผลิตโดย aseptic process จึงจำเป็นต้องผลิตในห้องสะอาด และสร้างคุณภาพเข้าไปในผลิตภัณฑ์ตั้งแต่ต้นเมื่อเริ่มวิจัยพัฒนา จัดหา ค้นคว้าสารออกฤทธิ์ วัตถุดิบ ควบคุมกระบวนการผลิต การทำให้บริสุทธิ์ การบรรจุ จนเป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและจัดส่งถึงมือผู้ใช้ (Building Quality into the Products) มีการควบคุมกระบวนการผลิตต่างๆ การออกแบบห้องสะอาด ระบบอากาศเป็น unidirectional airflow (UDAF) systems การตรวจสอบควบคุมสิ่งแวดล้อมในการผลิต environmental monitoring (EM) ตลอดจนสุขอนามัยของผู้ปฏิบัติงาน มาตรฐานวิธีปฏิบัติงาน และการบริหารจัดการลดความเสี่ยงในการปฏิบัติงาน (Risk management) จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ผลิตมีคุณภาพมาตรฐานสม่ำเสมอ ปราศจากสิ่งแปลกปลอม และปราศจากเชื้อ มีความปลอดภัยในการใช้ มีประสิทธิภาพ ความแรงตามมาตรฐาน และมีความคงตัวตลอดอายุของวัคซีน

ข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลกเกี่ยวกับหน้าที่ของกระทรวงสาธารณสุขในการควบคุมแหล่งผลิตวัคซีน

• กระทรวงสาธารณสุขต้องมีกฎระเบียบชัดเจนในการผลิตวัคซีน

• มีข้อกำหนดและหลักเกณฑ์ในการจดทะเบียนยาชีววัตถุ

• มีมาตรการตรวจสอบ หลังการจำหน่าย (AEFI)

• มีระบบตรวจสอบคุณภาพของผลิตภัณฑ์ Lot release ทุกรุ่นผลิต

• มีห้องปฏิบัติการที่ผ่านการประเมิน (Laboratory assessed)

• มีหลักเกณฑ์การตรวจประเมินGMP ในผู้ผลิตวัคซีน

• มีการประเมินผลการรักษาทางคลินิกทั้งทางด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ

การจัดระดับความเสี่ยงของเชื้อโรค (จุลินทรีย์และสารชีวภาพ) ที่ใช้ผลิตวัคซีน

การจัดแบ่งระดับความเสี่ยงและความรุนแรงของผลกระทบที่จะมีต่อบุคคลและชุมชนออกเป็น 4 ระดับคือ

“กลุ่มเสี่ยงที่ 1” หมายความถึงเชื้อโรค (จุลินทรีย์หรือสารชีวภาพ) ที่มีความเสี่ยงต่อมนุษย์หรือสัตว์ที่สามารถแพร่กระจายสู่ชุมชนในระดับต่ำ และไม่ก่อโรคในมนุษย์หรือสัตว์

“กลุ่มเสี่ยงที่ 2” หมายความถึงเชื้อโรค (จุลินทรีย์หรือสารชีวภาพ) ที่มีความเสี่ยงต่อมนุษย์หรือสัตว์ในระดับปานกลาง และควบคุมการแพร่กระจายสู่ชุมชนให้อยู่ในวงจำกัดได้ สามารถก่อโรคในมนุษย์หรือสัตว์ แต่ไม่มีอันตรายร้ายแรงต่อผู้ที่ทำงานในห้องปฏิบัติการ ชุมชน ปศุสัตว์ หรือสิ่งแวดล้อม การสัมผัสจุลชีพหรือสารชีวภาพในห้องปฏิบัติการอาจก่อให้เกิดการติดเชื้อรุนแรงได้ แต่ควบคุมการแพร่กระจายสู่ชุมชนให้อยู่ในวงจำกัดได้ เนื่องจากมีวิธีการป้องกันหรือรักษาที่มีประสิทธิภาพ

“กลุ่มเสี่ยงที่ 3” หมายความถึงเชื้อโรค (จุลินทรีย์หรือสารชีวภาพ) ที่มีความเสี่ยงต่อมนุษย์หรือสัตว์ในระดับสูง แต่มีความเสี่ยงในการแพร่กระจายสู่ชุมชนในระดับต่ำ อาจก่อโรคร้ายแรงในมนุษย์หรือสัตว์ หรือก่อให้เกิดผลกระทบทางเศรษฐกิจอย่างรุนแรง แต่โดยปกติจะไม่ติดต่อ จึงมีการแพร่กระจายสู่ชุมชนอยู่ในระดับต่ำ

“กลุ่มเสี่ยงที่ 4” หมายความถึงเชื้อโรค (จุลินทรีย์หรือสารชีวภาพ) ที่มีความเสี่ยงต่อมนุษย์หรือสัตว์ และการแพร่กระจายสู่ชุมชนในระดับสูง อาจก่อโรคร้ายแรงในมนุษย์หรือสัตว์ และอาจติดต่อโดยทางตรงหรือทางอ้อมไปยังมนุษย์หรือสัตว์อื่น จึงมีการแพร่กระจายสู่ชุมชนอยู่ในระดับสูง

การผลิตวัคซีน

การผลิตวัคซีนประกอบด้วยขั้นตอนต่างๆ มากมาย เริ่มจากการที่เชื้อจะสร้างแอนติเจนขึ้น หลังจากนั้นนำเชื้อที่ได้มาเพาะเลี้ยงในเซลล์ปฐมภูมิ อาทิ ไข่ไก่ (เช่น เชื้อโรคไข้หวัด) หรือการนำไปเพาะเลี้ยงอย่างต่อเนื่องในเซลล์มนุษย์ (เช่น เชื้อไวรัสตับอักเสบเอ)[5] แบคทีเรียจะเจริญเติบโตภายในเครื่องปฏิกรณ์ชีวภาพ (เช่น เชื้อ *H.influenzae* type b) หรือบางครั้งอาจได้โปรตีนจากการเพิ่มจำนวน (recombinant) จากไวรัสและแบคทีเรียในยีสต์ แบคทีเรีย และเซลล์เพาะเลี้ยง หลังจากแอนติเจนถูกสร้างขึ้นแล้ว ก็จะถูกแยกออกจากเซลล์ที่ใช้ในการสร้างซึ่งในบางกรณีอาจต้องการไวรัสที่ถูกยับยั้ง หรือกระบวนการทำให้บริสุทธิ์ต่อไป รีคอมบิแนนต์โปรตีนที่ได้ต้องผ่านกระบวนการอาทิ อุลตราฟิลเตรชัน (ultrafiltration) และโครมาโตกราฟฟีแบบคอลัมน์ (column chromatography) สุดท้ายวัคซีนจะถูกสร้างขึ้นโดยการเติมสารจำพวกแอดจูแวนท์ สารเพิ่มความคงตัว และสารกันบูด สารพวกแอดจูแวนท์ช่วยเพิ่มระยะเวลาการตอบสนองต่อแอนติเจนของร่างกาย สารเพิ่มความคงตัวจะช่วยให้ยามีอายุการใช้ยาวนานขึ้นร่วมกับสารกันบูดที่ใช้ผสมในส่วนประกอบ

ตำรับยาที่เป็นหลายโด๊สและป้องกันผลอันมิพึงประสงค์จากปฏิกิริยาระหว่างวัคซีนบางชนิด อาทิ การติดเชื้อจำพวก S*taphylococcus* ก่อให้เกิดโรคคอตีบเนื่องมาจากส่วนผสมของสารกันบูดไม่เพียงพอ[6,7] นอกจากนี้ในบางตำรับต้องผสมสารอื่นๆ เพิ่มเติม สารที่นิยมได้แก่ พวกอะลูมิเนียมซึ่งทำหน้าที่เป็นแอดจูแวนท์ ยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกันการเติบโตของเชื้อในวัคซีนขณะทำการเก็บรักษา ฟอร์มาลดีไฮด์ทำหน้าที่ยับยั้งแบคทีเรียที่พบในผลิตภัณฑ์พวกท็อกซอยด์ ไธเทอโรซอลเป็นสารกันบูดสำหรับวัคซีนหลายโด๊ส อย่างไรก็ดี การผลิตวัคซีนร่วมยังคงมีความยากในการผลิตและการพัฒนาเนื่องจากฤทธิ์ที่เข้ากันไม่ได้และปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนและส่วนผสมที่เกี่ยวข้อง 8 เทคนิคการผลิตวัคซีนได้รับการพัฒนาจากการเพาะเลี้ยงในเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเป็นสิ่งที่ได้รับความสำคัญมากขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับการเพาะเลี้ยงแบบดั้งเดิมหรือในเซลล์ไข่ เนื่องมาจากผลิตภัณฑ์ที่ได้จะมีประสิทธิภาพมากกว่าขณะที่ปัญหาการปนเปื้อนจะน้อยกว่า มีการคาดการณ์ว่าเทคโนโลยีรีคอมบิแนนต์ที่ใช้ป้องกันโรคพันธุกรรมจะเติบโตขึ้นจากการใช้ท็อกซอยด์ของไวรัสและแบคทีเรีย การให้วัคซีนหลายชนิดร่วมกันก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งเพื่อลดปริมาณแอนติเจน อย่างไรก็ดีต้องมีการป้องกันผลอันไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยาโดยใช้รูปแบบโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับเชื้อโรค (pathogen-associated molecular pattern)[8]

การผลิตวัคซีน ต้องมีการผลิตที่ถูกต้องตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต (Good Manufacturing Practice หรือ GMP) ตามเกณฑ์ PIC/S (Pharmaceutical International Convention/Scheme) และตามมาตรฐานสากลขององค์การอนามัยโลก ดังนั้นจึงต้องผลิตและบรรจุในบริเวณที่สะอาด ตามข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต (Good manufacturing practices, GMP)

เป็นส่วนหนึ่งของการประกันคุณภาพเพื่อทำให้เกิดความเชื่อมั่นว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตออกมามีคุณภาพดีสม่ำเสมอ เหมาะสำหรับการใช้ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการดำเนิน

การผลิต และการควบคุมคุณภาพตลอดจนการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการและอุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิตและการวิเคราะห์ (Validation)

การประกันคุณภาพ (Quality Assurance) หมายถึง การปฏิบัติการ หรือการดำเนินการทุกอย่าง เพื่อให้ได้มาซึ่งผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพมาตรฐานตามที่กำหนด การประกันคุณภาพจะรวมถึงหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good manufacturing practice หรือ GMP) หลักการปฏิบัติที่ดีในการควบคุมคุณภาพ (Good Laboratory Practice) การวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ตลอดจนปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพมาตรฐานของผลิตภัณฑ์

ระบบการควบคุมคุณภาพของยาชีววัตถุของกองชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข มีดังนี้

1. การควบคุมคุณภาพ ต้องมีห้องปฏิบัติการที่สามารถตรวจสอบ

1.1 ความแรง (potency) และความปลอดภัย (safety) ของวัคซีนที่นำสั่งเข้ามาในราชอาณาจักร และต้องมีการตรวจสอบเอกสารการผลิต และการตรวจสอบวิเคราะห์ (manufactures' protocols) รวมทั้งมีการตรวจคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการผลิต

1.2 ตรวจความคงตัวของวัคซีนหลังการเก็บ

1.3 ตรวจ antibody responses ของวัคซีน

1.4 ตรวจ immunity ของวัคซีน

2. ผู้ผลิตในประเทศอาจนำสั่ง unfinished bulk materials เข้ามาในราชอาณาจักรโดยอาจนำมาเจือจาง ผสม และบรรจุในประเทศ แต่ผู้ผลิตต้องตรวจคุณภาพของผลิตภัณฑ์หลังการบรรจุ และส่งตัวอย่างพร้อมเอกสารการบรรจุ และตรวจสอบไปให้ฝ่ายควบคุมคุณภาพของกองชีววัตถุ (NCL) ทำการตรวจสอบวิเคราะห์วัคซีนตามข้อกำหนดที่ระบุในมาตรฐานตามที่จดทะเบียน

กองชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข (NCL) มีหน้าที่เกี่ยวกับ Lot release ยาชีววัตถุทุกรุ่นผลิตตามระบบ ดังนี้

1. ผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยง หรือผู้ผลิตเป็นผู้ผลิตใหม่ ต้องยื่นเอกสารการผลิตและตรวจสอบ (manufactures' protocols) พร้อมตัวอย่างผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ผลิตภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่เก็บในระหว่างกระบวนการผลิตทุกรุ่นผลิต

2. ผลิตภัณฑ์ที่ให้ผลการตรวจวิเคราะห์ที่ไม่คงที่ ต้องยื่นผลการตรวจพร้อมเอกสารการผลิต และการวิเคราะห์ (manufactures' protocols) ทุกรุ่นผลิต

3. ผลิตภัณฑ์ที่จำหน่ายในท้องตลาดมานานแล้วโดยไม่มีปัญหา จะจำหน่ายได้หลังจากผู้ผลิตส่งผลของการตรวจวิเคราะห์ทุกรุ่นผลิตให้ NCL พร้อมเอกสารการผลิตและการวิเคราะห์ (manufactures' protocols)

4. NCL ต้องกำหนดมาตรฐานยาชีววัตถุตามตำรายา (Pharmacopoeia) และมาตรฐานที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก

5. NCL ต้องจัดเตรียมหรือจัดหาแหล่งสารมาตรฐาน สำหรับให้ผู้ผลิตใช้ตรวจสอบวิเคราะห์

6. กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (NRA) ต้องออกใบอนุญาตให้ผู้ผลิต ผลิตยาชีววัตถุและกำหนดมาตรฐานทางเทคนิคในการผลิตให้แก่ผู้ผลิต

7. ผู้ผลิตยาชีววัตถุต้องมีการตรวจสอบผลิตภัณฑ์ทั้งทาง In vitro และ In vivo test

8. ผู้ผลิตต้องมีอาคารสัตว์ทดลองที่ได้มาตรฐานสำหรับตรวจสอบทาง preclinical และ potency (แยกระหว่างไวรัสและแบคทีเรีย) sterility, innocuity, pyrogenicity และ stability test

9. ผู้ผลิตต้องมีโครงสร้างการบริหารงานที่ชัดเจนแสดงถึงการปฏิบัติงานของบุคลากรฝ่ายควบคุมคุณภาพ ฝ่ายประกันคุณภาพ และฝ่ายผลิต เป็นอิสระต่อกัน

เอกสารการผลิตและประกันคุณภาพที่ต้องยื่นจดทะเบียนประกอบด้วย

ข้อกำหนดมาตรฐานของวัคซีนที่ต้องระบุข้อมูลของวัตถุดิบ strain ของเชื้อตั้งต้น (origin) master and working seeds batches การขยายพันธุ์ เชื้อที่ได้มาเพาะเลี้ยงในเซลล์ปฐมภูมิ วิธีการทำให้เชื้ออ่อนฤทธิ์ ความคงตัว แอนติเจน การตรวจวิเคราะห์พร้อมใบแสดงผล

(certificate of analysis) กระบวนการผลิต กระบวนการทำให้บริสุทธิ์ และตรวจวิเคราะห์ พร้อมผลการตรวจสอบความถูกต้องของการผลิตและควบคุมคุณภาพ (validation) เอกสารแสดงให้เห็นว่า strain ของเชื้อที่ใช้ผลิตไม่มีการเปลี่ยนแปลงระหว่างกระบวนการผลิต ความคงตัวของผลิตภัณฑ์ ฯลฯ

ข้อบ่งใช้ที่ระบุในเอกสารกำกับยาที่ยื่นขอจดทะเบียนยากับกระทรวงสาธารณสุข

ต้องมีรายละเอียดของการศึกษาทางคลินิกในคน (Clinical phase) ตามข้อกำหนดในมาตรฐานGCP (Good Clinical Practice) และต้องแสดงผลการศึกษา pharmacokinetic, pharmacodynamic, clinical safety และ efficacy

การดำเนินการจัดการด้านบุคลากรที่ทำงานด้านผลิตวัคซีน ให้ดำเนินการ ดังนี้

1. บุคลากรที่ทำงานด้านผลิตวัคซีนต้องอยู่ภายใต้การควบคุมของผู้ที่ได้ผ่านการฝึกอบรมด้านเทคนิคที่ใช้ในการผลิตวัคซีน ยาชีววัตถุ และมีความรู้ทางวิทยาศาสตร์ซึ่งเป็นพื้นฐานการผลิตวัคซีน ยาชีววัตถุ

2. การผลิตวัคซีนต้องจัดให้มีบุคลากรผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางที่เหมาะสมในการผลิตวัคซีน ยาชีววัตถุตามแผนงานที่วางไว้

บุคลากรที่ทำการผลิตวัคซีนต้องผ่านการอบรมมาแล้วเป็นอย่างดีว่ามีความสามารถที่จะปฏิบัติตามทุกขั้นตอนที่ระบุไว้ใน master formula นอกจากนี้ยังต้องมีการศึกษาอบรมเพิ่มพูนความรู้ใหม่ๆ เป็นระยะๆ ตลอดจนทบทวนอบรม ข้อควรระวังในการผลิตเภสัชภัณฑ์ขั้นตอนต่างๆ สุขภาพของพนักงาน ไม่เป็นโรคหรือมีสภาวะใดๆ ที่มีผลต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ ร่างกายต้องสะอาด ผมต้องตัดสั้นหรือเก็บมิดชิดภายใต้หมวกคลุม รวมทั้งการเปลี่ยนเสื้อผ้าหรือสวมเสื้อคลุมเมื่อเข้าสู่บริเวณที่มีการผลิต เป็นสิ่งที่เภสัชกรผู้ผลิตจะต้องสังวรไว้ตลอดเวลา ดังนี้

- ผ่านการคัดเลือกด้วยความรอบคอบ เพื่อให้ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ได้อย่างถูกต้อง
- ไม่เป็นโรคหรือมีสภาวะใดๆ ที่มีผลต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์
- เข้มงวดในเรื่องสุขลักษณะและความสะอาด
- รายงานการเจ็บป่วยต่างๆ ซึ่งอาจทำให้มีการกระจายของเชื้อสู่สภาพแวดล้อมของการทำงาน
- ได้รับการตรวจสุขภาพเป็นระยะๆ โดยต้องไม่มีบุคคลที่มีการเจ็บป่วยที่อาจส่งผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ในพื้นที่การผลิต
- จัดให้มีบุคลากรจำนวนน้อยที่สุดในพื้นที่สะอาดและปราศจากเชื้อในระหว่างการผลิต และจัดให้มีการควบคุมตรวจสอบการผลิตให้อยู่ภายนอกห่างจากพื้นที่นี้
- ระหว่างปฏิบัติงานในแต่ละวันห้ามบุคลากรผ่านพื้นที่ที่มีการปฏิบัติงานเกี่ยวกับจุลินทรีย์หรือสัตว์ที่มีชีวิตไปยังพื้นที่ปฏิบัติงานเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์หรือสิ่งมีชีวิตอื่นนอกจากมีการตรวจสอบจนมั่นใจว่ามีการขจัดสิ่งปนเปื้อนแล้ว รวมถึงการเปลี่ยนเสื้อผ้าและรองเท้า ต้องทำตามมาตรฐานการปฏิบัติโดยเคร่งครัด
- ห้ามบุคคลที่ไม่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตเข้าไปในบริเวณการผลิตแต่หากมีกรณีจำเป็นต้องเข้าไปในบริเวณนั้น ต้องให้บุคคลเหล่านั้นสวมชุดปราศจากเชื้อ
- ให้จัดแยกการทำงานระหว่างผู้ทำงานในกระบวนการผลิต กับผู้ทำงานรับผิดชอบดูแลสัตว์ทดลองออกจากกัน
- ต้องขึ้นทะเบียนชื่อและคุณสมบัติของผู้รับผิดชอบในการอนุมัติบันทึกกระบวนการผลิตแต่ละรุ่น ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด
- ต้องมีการฝึกอบรมบุคลากรในกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพในสาขาต่างๆ อย่างเหมาะสม และมีบันทึกการฝึกอบรม และประเมินความสำเร็จของการฝึกอบรมเป็นระยะ
- จัดให้มีการฉีดวัคซีนที่เหมาะสมแก่บุคลากรทุกคนในส่วนการผลิต การบำรุงรักษา การทดสอบและการดูแลสัตว์ทดลอง รวมทั้งทดสอบวัณโรคระยะติดต่อเป็นประจำ ต้องระมัดระวังปัญหาของผู้ปฏิบัติงานบางส่วนอาจสัมผัสเชื้อก่อโรคสารพิษ หรือสารก่อภูมิแพ้ รวมทั้งหลีกเลี่ยงความเสี่ยงของการเกิดการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์

ด้วยสารเหล่านี้

• การเข้าสถานที่ผลิตวัคซีนบีซีจีต้องมีความเข้มงวด อนุญาตให้เข้าได้เฉพาะผู้ทำงานที่ได้รับการตรวจสุขภาพเป็นประจำ พนักงานที่เกี่ยวข้องกับการผลิตเลือดและผลิตภัณฑ์เลือดจากมนุษย์ควรได้รับการฉีดวัคซีนต้านไวรัสตับอักเสบบีด้วย

อาคารสถานที่และอุปกรณ์

บริเวณผลิตวัคซีนต้องมีการออกแบบที่ถูกต้องเริ่มตั้งแต่ทางเข้าออกของพนักงาน ห้องเปลี่ยนเสื้อผ้าโดยใช้ชุด Lint-free ที่นึ่งฆ่าเชื้อแล้ว ทางเข้าออกของวัตถุดิบ วัสดุ และอุปกรณ์ต่างๆ ต้องผ่านแอร์ล๊อค (Air lock)

แอร์ล๊อค (Air lock) ไม่สามารถเปิดพร้อมกัน 2 ด้าน ต้องเปิดได้ทีละด้าน อากาศที่ผ่านเข้าไปภายในห้องสะอาดต้องผ่านการกรองด้วยตัวกรองขนาดต่างๆ ตามระดับความสะอาดของห้อง และความดันอากาศในห้องที่สะอาดที่สุดต้องสูงกว่าบริเวณข้างเคียงที่สะอาดน้อยกว่า

ทิศทางการไหลของอากาศต้องไม่ก่อให้เกิดการนำสิ่งปนเปื้อนเข้าไปสู่บริเวณที่สะอาด ดังนั้นจึงต้องมีการติดตั้งเครื่องวัดความแตกต่างของความดันอากาศระหว่างห้องสะอาดเทียบกับความดันอากาศภายนอก โดยเฉพาะเครื่องวัดความแตกต่างของความดันอากาศภายในห้องบรรจุซึ่งเป็นห้องสะอาดที่สุดต้องมีสัญญาณเตือน เมื่อความดันตกลงมาถึงจุดที่กำหนด

การออกแบบสถานที่ผลิตวัคซีนซึ่งเป็นยาปราศจากเชื้อ ควรหลีกเลี่ยงการเข้าออกของผู้ควบคุมหรือผู้ที่ไม่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตและบรรจุ เช่น ออกแบบให้สามารถเห็นการปฏิบัติงานภายในห้องสะอาดได้จากภายนอก หรือผ่านโทรทัศน์วงจรปิด เพื่อป้องกันการปนเปื้อนจากการเข้าออก

ในการผลิตวัคซีนซึ่งมีทั้งแบคทีเรียและไวรัส ได้แยกระบบอากาศ ระบบน้ำ ระบบกำจัดของเสียออกจากบริเวณผลิตเชื้อเป็นและยาปราศจากเชื้ออื่น อากาศที่ออกมาจะถูกดึงเข้าไปในบริเวณความดันอากาศต่ำซึ่งมีระดับการกรองพิเศษ (Double HEPA Filter) โดยจะกรองเชื้อจุลินทรีย์ไว้ก่อนที่จะปล่อยอากาศบริสุทธิ์ที่ปราศจากเชื้อออกมาข้างนอก นอกจากนี้ยังมีระบบทำลายของเสียหรือ Waste ซึ่งจะถูกนึ่งด้วยตู้นึ่งที่แยกต่างหากภายหลังจากได้ฆ่าเชื้อด้วยน้ำยาแล้ว และผ่านไปยังถังนึ่งใต้ดิน (Killed tank) ซึ่งสามารถนึ่งของเสียได้ถึงอุณหภูมิ 132 °ซ. เพื่อฆ่าสปอร์ (Spore) ของเชื้อที่อาจหลงเหลืออีกครั้งหนึ่งก่อนปล่อยออกไป ซึ่งระบบนี้ไปผ่านการตรวจสอบว่าน้ำเสียที่ปล่อยออกไปรวมทั้งอากาศที่ออกจากห้องผลิตปราศจากเชื้อแล้ว

ภายในห้องสะอาดต้องไม่มีบริเวณที่ดักฝุ่นหรือส่วนที่ยื่นออกมากักฝุ่น ท่อต่างๆ ควรติดตั้งให้สามารถทำความสะอาดได้ง่าย ท่อน้ำทิ้งต้องต่อข้องอเป็นรูปตัวยู (U-shape) เพื่อสามารถเทน้ำยาฆ่าเชื้อลงไปแช่ไว้หลังเลิกงาน

พื้น ฝาผนัง และเพดานของบริเวณสะอาดต้องเรียบไม่มีรอยแตกร้าว ทนต่อน้ำยาทำความสะอาด หรือน้ำยาฆ่าเชื้อ ทำด้วยวัสดุกันฝุ่น รอยต่อระหว่างพื้นหรือฝ้ากับฝาผนังต้องไม่เป็นมุมฉาก เนื่องจากจะเป็นที่สะสมของฝุ่น และไม่สามารถทำความสะอาดได้ง่าย ควรเป็นมุมโค้ง (Curve) บุคลากรหรือพนักงานที่ปฏิบัติงานในบริเวณสะอาดควรมีจำนวนน้อยที่สุด และได้รับการฝึกอบรมเกี่ยวกับระเบียบวินัยข้อควรระวัง ตลอดจนการรักษาสุขอนามัยและความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับจุลชีววิทยา และมีการอบรม

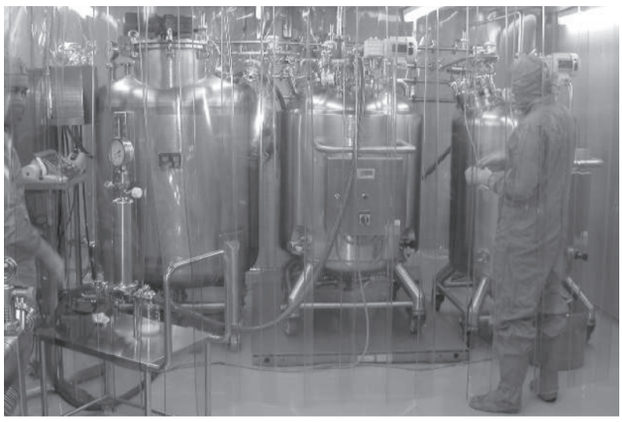
พนักงานเป็นประจำสม่ำเสมอ พร้อมทั้งมีบันทึกการฝึกอบรมในแต่ละครั้ง

เสื้อผ้าที่ใช้ในบริเวณสะอาดต้องทำจากวัสดุชนิดที่ไม่ปล่อยเส้นใยฝุ่นผง (lint-free) คลุมศีรษะทั้งหมด มีผ้าปิดหน้า ปิดปาก สวมถุงมือ และรองเท้าซึ่งทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว

อุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิตต้องเป็นชนิดที่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้ และต้องซ่อมบำรุงนอกบริเวณสะอาดได้ โดยมีการกำหนดระยะเวลาการบำรุงรักษา ควรตรวจสอบความถูกต้อง (Validation) เป็นระยะๆ

ตู้อบหรือตู้นึ่งสำหรับทำให้ปราศจากเชื้อ (Hot Air or Steam Sterilizer) ต้องเปิดได้ 2 ทาง (Double Doors) เพื่อให้อุปกรณ์หรือผลิตภัณฑ์ที่นึ่งฆ่าเชื้อแล้วถูกนำออกไปในบริเวณที่สะอาดได้โดยไม่ผ่านประตูทางเข้า ซึ่งมีระดับความสะอาดน้อยกว่า

วัตถุดิบและภาชนะบรรจุจะถูกกักกันไว้ในบริเวณ Quarantine Area เพื่อรอการตรวจสอบจากฝ่ายประกันคุณภาพก่อนนำไปใช้ผลิต วัตถุดิบและภาชนะบรรจุทุกชนิดและทุกรุ่น ต้องได้รับการอนุมัติจากฝ่ายควบคุมคุณภาพก่อนนำไปใช้ การผลิตต้องดำเนินไปตามกระบวนการผลิตที่ระบุในเอกสารการผลิตทุกขั้นตอน และลงบันทึกตาม



บันทึกการผลิต (Batch production record) ยากึ่งสำเร็จรูป (Intermediate products) ต้องมีการตรวจสอบตามที่ระบุในข้อกำหนด

บริเวณผลิต ผสม แบ่งบรรจุซึ่งเป็นบริเวณปราศจากเชื้อต้องทำความสะอาดเป็นประจำตามที่กำหนด โดยใช้น้ำยาฆ่าเชื้อสลับกันเพื่อป้องกันไม่ให้เชื้อจุลินทรีย์ดื้อต่อน้ำยาฆ่าเชื้อและน้ำยาทำความสะอาดที่ใช้ต้องมีการตรวจนับจำนวนจุลินทรีย์ จำนวนฝุ่นผง ในอากาศและบริเวณพื้นผิว เครื่องมือ อุปกรณ์ ที่อยู่ในบริเวณสะอาดเป็นระยะๆ ในขณะปฏิบัติงาน มีการรมควัน (Fumigation) ภายในห้องสะอาดเป็นระยะๆ ตามที่กำหนดเพื่อลดการปนเปื้อนจุลินทรีย์ในบริเวณที่ไม่สามารถทำความสะอาดได้ถึง

ก๊าซที่จะนำมาใช้พ่นเข้าไปในน้ำยาเพื่อใช้แทนที่อากาศในภาชนะบรรจุต้องผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรองให้ปราศจากเชื้อ

การผลิตวัคซีนต้องมีมาตรฐานสำหรับวิธีปฏิบัติการของกระบวนการผลิตทั้งหมด มีการบันทึกทุกขั้นตอนของการผลิต และมีการปรับปรุงให้ทันสมัย

ข้อกำหนดสำหรับสารตั้งต้น ต้องมีรายละเอียดของแหล่งที่มา วิธีการผลิต และรายละเอียดวิธีการควบคุมโดยเฉพาะทางจุลชีววิทยา เพื่อให้มั่นใจว่ามีความเหมาะสมแก่การนำไปใช้ และเป็นเงื่อนไขหนึ่งในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

การเติมอาหารเลี้ยงเชื้อและเชื้อลงในถังหมักและถังอื่นๆ ต้องทำด้วยความระมัดระวัง และต้องตรวจสอบให้แน่ใจว่าถังนั้นได้ประกอบอย่างถูกต้อง ก่อนที่จะเติมเชื้อลงไป อาหารเลี้ยงเชื้อควรทำให้ปราศจากเชื้อ ในภาชนะที่ใช้ในการผลิต สารที่ต้องเติมลงในถังหมัก เช่น ก๊าซ กรด ด่าง

สารขจัดฟอง ต้องทำให้ปราศจากเชื้อโดยผ่านการกรองในระบบ

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องกระทำด้วยความรอบคอบ

การทำให้เชื้อหรือสารพิษหมดฤทธิ์ระหว่างการผลิต ต้องมีมาตรการเพื่อหลีกเลี่ยงความเสี่ยงของการปนเปื้อนระหว่างผลิตภัณฑ์ ที่ผ่านกระบวนการแล้วกับผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่ผ่านกระบวนการ

การผลิตวัคซีนที่ใช้กระบวนการทำให้บริสุทธิ์ โดยวิธีโครมาโตกราฟฟีต้องแยกเครื่องมือและอุปกรณ์ สำหรับผลิต ผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด ต้องทำความสะอาดอุปกรณ์และทำให้ปราศจากเชื้อ ในการผลิตผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นต้องกำหนดอายุการใช้งานของคอลัมน์ และวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อของอุปกรณ์ และมีการตรวจสอบติดตามปริมาณเชื้อและปริมาณ Endotoxin ในระบบเป็นพิเศษ

บันทึกการผลิตวัคซีน

บันทึกการผลิตยาชีววัตถุ ต้องมีรายละเอียดประวัติการผลิตยาแต่ละรุ่น แสดงข้อมูลของผลิตภัณฑ์ที่ได้ผ่านการผลิต การทดสอบ การบรรจุ และการกระจายดังนี้

- ชื่อยาและความแรง
- วันที่ผลิต
- ครั้งที่ผลิต
- สูตรตำรับของยาแต่ละครั้งที่ผลิต รวมทั้งเอกลักษณ์ (identification) ของพันธุ์เชื้อ (seed) หรือสารตั้งต้น
- ครั้งที่ผลิตของส่วนประกอบแต่ละชนิดในสูตรยา
- ปริมาณยาหรือสารที่ได้ในขั้นตอนผลิตยาระยะต่างๆ
- การตรวจสอบและควบคุมอย่างเข้มงวดตลอดการผลิตและลงลายมือชื่อกำกับทุกขั้นตอนที่กำหนด
- บันทึกการทดสอบระหว่างการผลิตทุกขั้นตอน และผลการทดสอบ
- ตัวอย่างฉลาก
- ลักษณะเฉพาะของวัสดุสำหรับการบรรจุ
- การอนุมัติของผู้รับผิดชอบในการควบคุมการดำเนินการผลิต โดยการลงลายมือชื่อและวัน เดือน ปีที่อนุมัติ
- รายงานผลการวิเคราะห์ ที่ผู้รับผิดชอบได้ลงลายมือชื่อพร้อมวัน เดือน ปี รับรองว่ายารุ่นที่ผลิตเป็นไปตามข้อกำหนดตามที่ขึ้นทะเบียนไว้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
- บันทึกการอนุมัติปล่อยผ่านยาของฝ่ายควบคุมคุณภาพ ถ้าไม่ปล่อยผ่านยา ต้องมีบันทึกการกำจัดหรือการนำไปใช้ประโยชน์อื่นของรุ่นการผลิตนั้น

บันทึกการผลิตยาต้องสามารถตรวจสอบกลับไปได้ทุกขั้นตอนของการผลิต รวมถึงบันทึกการทำให้ปราศจากเชื้อของเครื่องมือ อุปกรณ์ และวัสดุที่ใช้ในการผลิตทั้งหมด บันทึกการกระจายยาชีววัตถุต้องเรียกดูได้ทันทีเมื่อจำเป็นต้องเรียกเก็บยาคืน

ระดับความสะอาดห้องสะอาดที่ใช้ผลิตวัคซีนตามมาตรฐานขององค์การอนามัยโลก[9]

การแบ่งระดับความสะอาดและสิ่งแวดล้อม (EM) ของห้องสะอาดและ LF ที่ใช้ผลิตวัคซีน (Classification and environmental monitoring (EM) of clean rooms and laminar flow work Stations) แบ่งตามมาตรฐาน ISO 14644-1 ซึ่งต้องตรวจสอบสภาพแวดล้อมทั้งขณะทำงาน (in operation) และขณะหยุดทำงาน (at rest) แบ่งเป็น 4 ระดับ คือ

Grade A: เป็นบริเวณที่ต้องระวังเป็นพิเศษ เช่น บริเวณบรรจุวัคซีน เป็นบริเวณอยู่ภายใต้ laminar air flow work station ที่มีความแรงลมสม่ำเสมอ 0.36-0.54 เมตร/วินาที ที่จุดทำงาน มีการไหลของลมไปในทิศทางเดียวกัน

Grade B: เป็นบริเวณนอก larminar air flow ของ grade A สำหรับการผลิตวัคซีนแบบ aseptic preparation และบรรจุวัคซีน

Grade C and D: เป็นบริเวณสะอาดที่ใช้ในขั้นตอนผลิตวัคซีนที่ไม่ง่ายต่อการปนเปื้อน

การตรวจสอบความถูกต้อง (validation) ของ

ตารางที่ 1 ระดับความสะอาดในบริเวณผลิตวัคซีนแบ่งตาม EN ISO 14644-1 ตามสิ่งแวดล้อม
(Maximum permitted airborne particulate concentration per air grade)[1]

	At rest		In operation	
Grade	Max. permitted particles /m3		Max. permitted particles /m3	
	≥ 0.5 μm	≥ 5.0 μm	≥ 0.5 μm	≥ 5.0 μm
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

ห้องสะอาดเพื่อดูฝุ่นผงในห้องผลิตวัคซีนต้องเก็บตัวอย่างทั้งขณะหยุดทำงานและขณะทำงาน ต้องตรวจประสิทธิภาพของระบบ HVAC และมีตารางบำรุงรักษาเพื่อให้สภาพห้องอยู่ในเกณฑ์ระดับความสะอาดที่ต้องการ ผลการตรวจสอบความถูกต้อง (validation) ต้องไม่เกิน 12 เดือน มีการตรวจสอบการรั่วของตัวกรองอากาศในห้องสะอาดระดับ A และ B ทุก 6 เดือน มีการตรวจสอบติดตามต่อเนื่องตามมาตรฐาน ISO 14644-1 (clean room routine environmental monitoring according ISO 14644-1) หากผลการติดตามตรวจสอบต่อเนื่องไม่ผ่านเกณฑ์มาตรฐาน (out of trend = OOT) ต้องตรวจสอบความถูกต้อง (validation) ใหม่หมด

ห้องปฏิบัติการ และอาคารสัตว์ทดลอง ต้องได้รับการออกแบบและก่อสร้างด้วยวัสดุที่มีคุณภาพมาตรฐาน สามารถควบคุม รักษาความสะอาด ให้ปราศจากฝุ่น แมลง และสัตว์อื่นพื้นที่ผิวของผนัง พื้น เพดาน ต้องเรียบไม่มีรอยแตก ไม่มีเศษวัสดุหลุดร่วง ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อได้ง่าย ในกรณีที่มีความจำเป็น ต้องทำท่อระบายน้ำ ให้แยกท่อออกจากพื้นที่ปราศจากเชื้อ การติดตั้งท่อระบายต้องทำให้แน่นพอดี ด้วยท่อที่มีประสิทธิภาพ มีส่วนป้องกันการไหลย้อนกลับ เพื่อป้องกันเชื้อจุลินทรีย์จากภายนอกไม่ให้เข้ามาปนเปื้อน และต้องติดตั้งเครื่องทำความร้อนหรือวิธีอื่นใดเพื่อฆ่าเชื้อในท่อ สำหรับช่องเปิดบนพื้นใดๆ ต้องเปิดได้และตื้น สามารถทำความสะอาดได้ง่ายและเชื่อมต่อสู่ท่อระบายน้ำทิ้งภายนอกโดยมีระบบป้องกันไม่ให้เชื้อจุลินทรีย์จากภายนอกไหลย้อนกลับเข้ามาปนเปื้อน อ่างล้างต้องแยกออกจากพื้นที่ปราศจากเชื้อ อ่างล้างที่ติดตั้งไว้ในบริเวณที่สะอาด ต้องทำจากวัสดุที่เหมาะสม ไม่มีช่องน้ำล้น น้ำที่ใช้ต้องเป็นไปตามมาตรฐานน้ำดื่ม

มีระบบป้องกันการปนเปื้อนจากสารพิษ จุลินทรีย์ก่อโรค ไวรัสและสารอื่นๆ ที่ใช้ในการผลิต รวมทั้งจุลินทรีย์ก่อโรคจากผู้ปฏิบัติงานมิให้มาปนเปื้อนในระบบระบายน้ำหรือกระจายในอากาศระหว่างกระบวนการผลิต

การใช้แสงสว่าง ความร้อน ระบบอากาศ และเครื่องปรับอากาศ ต้องควบคุมให้อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์อยู่ในระดับที่เหมาะสมกับการผลิตวัคซีนแต่ละชนิด

ตัวอาคารต้องอยู่ในสภาพดี มีการตรวจสภาพของอาคารเป็นประจำ หากเกิดการชำรุดต้องซ่อมแซมด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษ ไม่ให้เกิดผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์เนื้อที่ของอาคารต้องมีพื้นที่ปฏิบัติงานให้เพียงพอกับงานที่ต้องทำ สามารถดำเนินการควบคุมและติดต่อสื่อสารได้อย่างมีประสิทธิภาพ ห้องและอาคารทั้งหมดต้องมีความสะอาดถูกสุขอนามัยตลอดเวลา ในกรณีจำเป็นต้องใช้ห้องสำหรับผลิตยาชีววัตถุเพื่อวัตถุประสงค์อื่น เมื่อใช้เสร็จแล้วก่อนเริ่มต้นการผลิตวัคซีนอีกครั้ง ต้องทำความสะอาดห้องอย่างละเอียดรอบคอบ ให้ถูกสุขลักษณะพื้นที่สำหรับเตรียมเนื้อเยื่อสัตว์และการเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ที่ยังไม่ได้ใช้ในกระบวนการผลิต ต้องแยกออกจากพื้นที่ที่ใช้สำหรับผลิตยาชีววัตถุปราศจากเชื้อโดยเด็ดขาด รวมทั้งการแยกระบบอากาศ และผู้ปฏิบัติงานด้วย

ตารางที่ 2 มาตรฐานจำนวนเชื้อในห้องสะอาดระดับต่างๆ
(Commended 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	-

หมายเหตุ: (a) These are average values

(b) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours

ตารางที่ 3 ระดับความสะอาดของห้องสะอาดที่ใช้ผลิตวัคซีนในขั้นตอนต่างๆ ตามมาตรฐานองค์การอนามัยโลก
(Recommended clean room grades for general activities in the manufacture of prequalified vaccines)[2]

กิจกรรมทั่วไป (General Activities)		
กิจกรรม (activity)	**ระบบเปิด** (Open Systems)	**ระบบปิด** (Closed Systems)
บริเวณรับและเก็บวัตถุดิบ Raw materials receipt and storage	• UNC (unclassified)	• N/A (not applicable)
บริเวณเก็บตัวอย่างวัตถุดิบ Raw materials sampling	• Non-growth promoting materials: Sampling hoods with dust control/ fume control in UNC[(1)] • Growth-promoting materials: Sampling hood with HEPA air supply and dust control in D • Sterile materials: in specialized areas[(2)]	• N/A
บริเวณเตรียมเครื่องแก้ว และอุปกรณ์ก่อนนึ่งฆ่าเชื้อ Preparation of glassware and accessory equipment for sterilization by heat	• D	• N/A
บริเวณเก็บเครื่องแก้วและ อุปกรณ์หลังนึ่ง ฆ่าเชื้อ Storage of glassware and accessory equipment after heat sterilization	• D (fully enclosed wrapping, such as autoclave bags) or C (with barrier protection, such as flask openings covered with aluminum foil)	• UNC (pharma-sealed containers)

กิจกรรมทั่วไป (General Activities)		
กิจกรรม (activity)	**ระบบเปิด** (Open Systems)	**ระบบปิด** (Closed Systems)
บริเวณเตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อสำหรับนึ่งไอน้ำ Preparation of media to be sterilized by heat	• Component weighing, mixing: D	• N/A
บริเวณเตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อที่ทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรอง Preparation of media to be sterilized by filtration	• Component weighing, mixing: C	• Media final filtration: UDAF in D (a closed system is normally equired)
บริเวณเก็บอาหารเลี้ยงเชื้อหลังนึ่งฆ่าเชื้อ Storage of media after sterilization	• C for sealed but “open” containers	• D for closed containers
บริเวณเตรียมวัตถุดิบสำหรับอบฆ่าเชื้อ Preparation of excipients to be sterilized by heat	• Component weighing, mixing: D	• N/A
บริเวณเตรียมวัตถุดิบสำหรับทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรอง Preparation of excipients to be sterilized by filtration	• Component weighing, mixing: C • Excipient final filtration: A in B	• Excipient final filtration: D
Production of master and working seeds	• UDAF or Class II biosafety cabinet in C [3]	• Isolator or Class III biosafety cabinet in D
Seed storage	• N/A	• UNC
Thawing and small-scale expansion of seeds	• Open manipulation of seeds / inoculation of flasks, plates, slants: UDAF in D. Alternative use of a Class II biosafety cabinet acceptable.	• Manipulation in isolator or Class III biosafety cabinet: D • Incubation: closed containers in D
Inoculation of production media	• UDAF in D	• D
Large-scale replication	• Open systems are discouraged[4]	• D
Harvesting	• C	• D
Pre-inactivation dissociation / purification	• C	• D
Inactivation	• C	• D
Purification post-inactivation	• C	• D
Storage of post-inactivation bulks	• Not recommended	• D
Formulation of filling bulks prior to sterile filtration	• C	• D
Final sterile filtration	• A in B	• D
Formulation after final sterile filtration	• A in B	• D

กิจกรรมทั่วไป (General Activities)		
กิจกรรม (activity)	**ระบบเปิด** (Open Systems)	**ระบบปิด** (Closed Systems)
Storage of sterile filling bulks	• N/A	• D[5] or UNC depending on closure
Filling	• Filling bulk tank with open connections to be located in A in B • Filling operation in A in B	• Closed filling bulk tank: D • Filling in isolator or Class III biosafety cabinet: A in D
Transfer of fully stoppered liquid vaccines prior to capping	• Capping areas within aseptic core (A/B) separated from filling zone: A in B • Capping areas outside aseptic core, separated from aseptic filling zone: UDAF for transfer, and UDAF in D for capping / crimping	• N/A
Transfer of partially stoppered vials from filling to lyophilization	• On a continuous belt: Grade A in Grade B • In a mobile unit: Grade A air with cart in a Grade B surround • Transfer of open ampoules from lyophilizer to sealing: Grade A in Grade B	• In closed validated transfer containers: UNC
Loading area of lyophilizer	• Grade A in Grade B	• N/A
Transfer of fully stoppered vials from lyophilization to capping area	• Transfer systems without additional air supply: B • Transfer in a mobile unit providing Grade A air: D[6]	• In closed validated transfer containers: UNC
Capping of lyophilized vials	• Grade A[7]	• N/A
Visual inspection	• UNC	• UNC
Labeling	• UNC	• UNC
Packaging	• UNC	• UNC
Quality control laboratories	• Sterility test: A in B	• Sterility test: isolator in D

ตารางที่ 4 ระดับความสะอาดตามขั้นตอนของการผลิตวัคซีนเฉพาะอย่าง (Vaccine - specifie production activities)

SUBUNIT and CONJUGATE VACCINES		
กิจกรรม (activity)	**ระบบเปิด** (Open Systems)	**ระบบปิด** (Closed Systems)
Cell disruption or dissociation	• C	• D
Component purification	• C	• D
Component sterile filtration	• Intermediates sterilization: C • Final sterilization: A in C	• D
Activation and conjugation reactions	• C	• D
Conjugate purification	• C	• D
Conjugate sterilization	• N/A	• Intermediate sterilization: C Final sterilization: A in B

INACTIVATED VIRAL VACCINES with STERILE FILTRATION		
Viral seed / cell seed storage	• N/A	• UNC
Tissue collection and disruption (primary cells)	• C	• N/A
Cell expansion	• UDAF in C	• D
Thawing and small-scale expansion of seeds	• UDAF in C	• N/A
Preparation of inoculum	• UDAF in D	• D
Inoculation of production cells	• UDAF in D	• D
Viral replication	• C	• D
Media changes / additions	• UDAF in D	• D
Harvesting	• C	• D
Concentration / buffer changes	• C	• D
Pre-inactivation purification	• C	• D
Inactivation	• C	• D
Post-inactivation purification	• C	• D
Formulation before final sterile filtration	• UDAF in C	• D
Sterile filtrations	• A in B	• C
Formulation after final sterile filtration	• A in B	• C
Filling	• Oral or nasal administration: A in B[8] • Parenteral administration: A in B	• Filling in isolators requires a grade D background

VACCINES PREPARED WITHOUT STERILE FILTRATION		
กิจกรรม (activity)	**ระบบเปิด** (Open Systems)	**ระบบปิด** (Closed Systems)
Preparation of materials to be heat sterilized	• D	• N/A
Preparation of materials to be filter sterilized	• C	• N/A
Preparation of growth cells	• UDAF in C	• D
Preparation of inoculum	• UDAF in C	• D
Replication	• C with open manipulations in UDAF / C	• D
Harvesting, purification	• C with open manipulations in UDAF / C	• D
Treatment by non-sterilizing temperatures	• C with open manipulations in UDAF / C	• D
Filling, lyophilization (see general activities), capping	• Bulks containing live bacteria for oral administration: A in B[9] • Bulks containing live viruses for oral or nasal administration: A in B[8] • Bulks containing live mycobacteria or viruses, or heat-killed bacteria for SC, ID, or IM administration: A in B[10]	• Filling in isolators requires a grade D background
EGG-BASED VACCINES		
Egg incubation and candling	• UNC	• N/A
Egg inoculation and sealing	• UDAF in C	• N/A
Inoculated egg incubation	• Unsealed eggs: C[11]	• Sealed eggs: D
Egg harvesting	• UDAF in C (in cases where the product is sterile filtered, UDAF in D may be acceptable)	• N/A
Pre-inactivation viral purification	• C or UDAF in D	• D
Pre-inactivation bulk storage	• C	• D
Post-inactivation viral purification	• C	• D
EXPRESSION OF SEQUENCES IN GENETICALLY MODIFIED BACTERIA, YEAST, OR INSECT CELLS		
Storage of production cell	• UNC	• UNC
Expansion of production cell	• D for systems with selective media, C for systems without selective media	• D
Harvesting	• D for systems with selective media, C for systems without selective media	• D
Purification	• C	• D
Formulation	• Pre-sterilization: C • Post-sterilization: A in B	• D

CHEMICALLY SYNTHESIZED ANTIGENS		
กิจกรรม (activity)	**ระบบเปิด** (Open Systems)	**ระบบปิด** (Closed Systems)
Chemical synthesis, purification	• GMP for active pharmaceutical ingredients	• GMP for active pharmaceutical ingredients
Conjugation reactions	• D	• D
Formulation	• D if prior to heat sterilization • C if prior to sterile filtration • A in B if after sterilization	• D

หมายเหตุ:

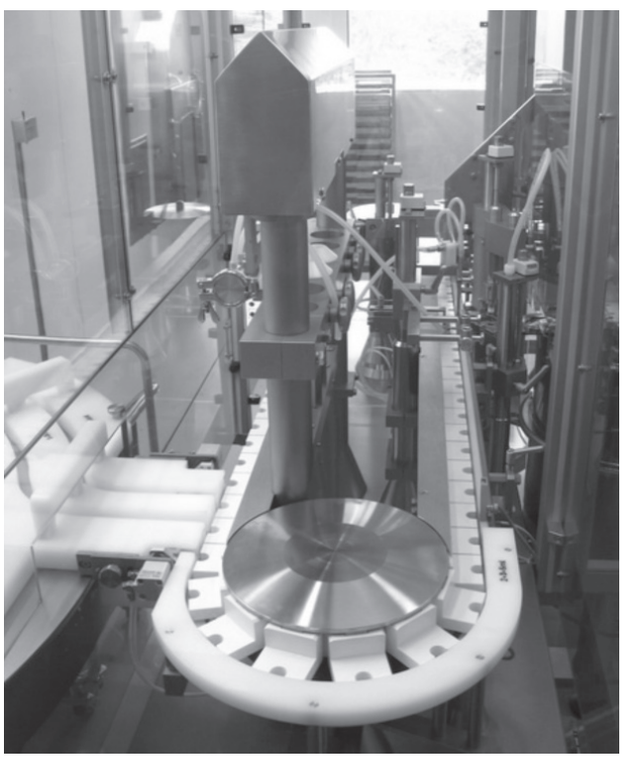
(1) UDAF in C or D or UNC (unclassified) refers to the situation where a unidirectional airflow system may not be classified as Grade A (due to the lack of a Grade B surrounding) but can provide significant additional protection to operations.

การผลิตวัคซีนหลายชนิดโดยใช้ห้อง สถานที่และอุปกรณ์ร่วมกัน ให้จัดแผนการผลิตชีววัตถุแต่ละชนิดแบบ campaign basis คือ ให้อยู่ในระบบต่อเนื่องเป็นช่วงเวลาหนึ่ง โดยมีการผลิตหลายรุ่นติดต่อกัน และมีการหยุดผลิตเพื่อทำความสะอาดฆ่าเชื้อภายในห้องและอุปกรณ์ต่างๆ ให้เรียบร้อย ก่อนที่จะผลิตยาชีววัตถุอื่นต่อไป

ให้แยกเก็บพันธุ์เชื้อแต่ละรุ่น (seed lot) และเซลล์แบ็งค์ (cell bank) ที่ใช้สำหรับผลิตยาชีววัตถุออกจากวัสดุอื่นๆ การนำเข้าหรือนำออกให้กระทำเฉพาะผู้ที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องเท่านั้นการใช้จุลินทรีย์และเซลล์ที่มีชีวิตให้กระทำโดยใช้เครื่องมือและอุปกรณ์ที่สามารถควบคุมจุลินทรีย์และเซลล์ที่เพาะเลี้ยง ให้คงความบริสุทธิ์และไม่ให้เกิดการปนเปื้อนในกระบวนการผลิต

การบรรจุผลิตภัณฑ์ เช่น วัคซีนเชื้อตาย ท็อกซอยด์ หรือสารสกัดจากแบคทีเรีย รวมถึงผลิตภัณฑ์ที่ผลิตจากเทคนิคดีเอ็นเอสายผสมที่ได้ทำให้หมดฤทธิ์แล้ว ในบริเวณอาคารสถานที่ร่วมกับยาชีววัตถุปราศจากเชื้ออื่นๆ ให้กระทำได้โดยต้องขจัดการปนเปื้อนอย่างถูกต้อง หลังการบรรจุต้องใช้ กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อและการล้างตามความเหมาะสม

การผลิตผลิตภัณฑ์จากจุลินทรีย์ที่มีการสร้างสปอร์ ต้องใช้สถานที่และอุปกรณ์ที่ออกแบบเฉพาะจนเสร็จ



สิ้นกระบวนการที่ทำให้หมดฤทธิ์ โดยเฉพาะเชื้อ *Bacillus anthracis, Clostridium botulinum* และ *Clostridium tetani* จะต้องใช้ความระมัดระวังเป็นพิเศษ โดยให้ใช้เครื่องมือเฉพาะสำหรับเชื้อแต่ละชนิดเท่านั้นในกรณีจำเป็นต้องใช้สถานที่และอุปกรณ์ร่วมกัน ให้ทำการผลิตครั้งละหนึ่งผลิตภัณฑ์ ตามแบบ campaign basis เท่านั้น

ภาชนะบรรจุของจุลินทรีย์หรือสารชีวภาพ (biological substances) ที่ใช้ในทุกขั้นตอนการผลิตต้องติดฉลากให้ชัดเจน ไม่หลุดง่าย เพื่อป้องกันการสับสนและ

ต้องป้องกันการปนเปื้อนอย่างเหมาะสม โดย

• แยกพื้นที่ของกระบวนการผลิตออกจากพื้นที่การบรรจุ

• ไม่ทำการผลิตผลิตภัณฑ์ต่างชนิดในเวลาเดียวกัน เว้นแต่มีการแยกสถานที่และอุปกรณ์การผลิตออกจากกันอย่างเด็ดขาดไว้แล้ว

• มีระบบควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อหรือสารอันตรายใด ๆ โดยใช้ระบบแอร์ล็อค ระบบการดูดอากาศทิ้ง (air extraction) การเปลี่ยนเสื้อผ้า การล้างและการขจัดการปนเปื้อนของเครื่องมือและอุปกรณ์อย่างมีประสิทธิภาพ

• มีระบบป้องกันการปนเปื้อนอันเนื่องมาจากการไหลเวียนกลับของอากาศที่ไม่ผ่านการกรอง หรือจากการกลับเข้ามาใหม่ โดยอุบัติเหตุของอากาศที่ถูกดูดทิ้ง

• ใช้ระบบปิดในการดำเนินการผลิต

• มีการป้องกันการฟุ้งกระจายของละออง (aerosol) ในอากาศที่อาจเกิดขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากการปั่นแยกตะกอนหรือการบดผสม

• แยกตัวอย่างที่มีพยาธิสภาพที่รับเข้ามาเพื่อการวินิจฉัย ออกจากพื้นที่ที่ใช้สำหรับการผลิตยาชีววัตถุ

• ใช้ภาชนะที่ปราศจากเชื้อหรือที่มีเอกสารรับรองว่ามีปริมาณจุลินทรีย์ (bioburden) ในระดับต่ำ

การดำเนินการผลิตวัคซีน ให้ใช้พื้นที่ที่มีความดันอากาศเป็นบวก (positive pressure) ในกระบวน การผลิต แต่การปฏิบัติเกี่ยวกับเชื้อก่อโรค ให้ใช้พื้นที่ซึ่งออกแบบเฉพาะที่มีความดันอากาศเป็นลบ (negative pressure) และต้องเป็นไปตามข้อกำหนดในการควบคุมผลิตภัณฑ์นั้นๆ (containment requirements)

หน่วยจัดการระบบอากาศ (air-handling units) ต้องออกแบบเฉพาะเพื่อใช้กับพื้นที่ที่มีการผลิต (processing area) ตามระดับความเสี่ยงของจุลินทรีย์หรือสารก่อโรค ในกรณีที่มีการนำอากาศไหลเวียนกลับมาใช้ ต้องให้ไหลเวียนผ่านเฉพาะบริเวณที่มีการผลิตเดิมเท่านั้น และต้องมีการตรวจพิสูจน์เพื่อแสดงให้เห็นว่าสามารถป้องกันการปนเปื้อนต่อผลิตภัณฑ์และไม่เป็นอันตรายต่อผู้ปฏิบัติงานและสิ่งแวดล้อม การทำงานโดยใช้จุลินทรีย์หรือสารก่อโรคกลุ่มที่มีความเสี่ยง กลุ่มที่ 4 ต้องไม่ให้ไหลเวียนกลับมาใช้อีก การดูดอากาศออกจากบริเวณที่มีจุลินทรีย์หรือสารก่อโรคในกลุ่มที่มีความเสี่ยงระดับ 3 และ 4 ต้องดูดออกผ่านเครื่องกรองชนิดทำให้ปราศจากเชื้อ และมีการตรวจสภาพการทำงานของเครื่องกรองอากาศอย่างสม่ำเสมอ

กรณีที่มีการใช้สิ่งที่ทำให้ติดโรคได้ในกระบวนการผลิต ของเสียจากการผลิต ต้องใช้ระบบขจัดการปนเปื้อนที่มีประสิทธิภาพแบบจำเพาะ

ระบบการวางท่อ วาล์ว และตัวกรองอากาศ ต้องออกแบบอย่างเหมาะสมสะดวกในการทำความสะอาดและทำให้ปราศจากเชื้อ วาล์วบนถังหมักต้องเป็นชนิดที่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อด้วยไอน้ำ ตัวกรองอากาศ (air-vent filter) ต้องเป็นชนิดไม่ดูดซับน้ำ (hydrophobic) และได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง

สารที่จำเป็นต้องตวงหรือชั่งระหว่างกระบวนการผลิต เช่น บัฟเฟอร์ ให้เก็บในบริเวณที่ผลิตโดยไม่ส่งกลับไปเก็บในสต๊อกทั่วไป วัสดุแห้งที่ใช้ในการเตรียมบัฟเฟอร์ อาหารเลี้ยงเชื้อ และอื่นๆ ต้องชั่งและเตรียมเป็นสารละลายในพื้นที่ควบคุมเฉพาะ ที่จะไม่ทำให้เกิดการปนเปื้อนในกระบวนการผลิต

อาคารเลี้ยงสัตว์และการดูแล

อาคารสำหรับการผลิตและควบคุมวัคซีนที่มีการใช้สัตว์ ต้องออกแบบและใช้วัสดุก่อสร้างให้เหมาะสมกับสภาพการใช้งาน ถูกสุขลักษณะและง่ายต่อการดูแลรักษาความสะอาด โดยจะต้องปราศจากแมลงและสัตว์อื่นมารบกวน มีบริเวณกักกันสัตว์ที่เข้ามาใหม่มีสถานที่เก็บอาหารสัตว์แยกไว้โดยเฉพาะ มีห้องปฏิบัติการสำหรับสัตว์ (inoculation room) โดยเฉพาะแยกออกจากห้องผ่าชันสูตรซาก (postmortem room) ต้องมีระบบกำจัดเชื้อของกรงสัตว์ ของเสียและซากสัตว์ อย่างมีประสิทธิภาพ

การควบคุมคุณภาพและการทดสอบความปลอดภัยของสัตว์ที่ใช้เพื่อการผลิต ต้องมีการบันทึกสุขภาพของสัตว์และติดตามตรวจสอบอย่างสม่ำเสมอ และจัดให้มีสถานที่เปลี่ยนเสื้อผ้า เครื่องแต่งกายเฉพาะสำหรับเจ้าหน้าที่ที่ทำงานในอาคารเลี้ยงสัตว์ และมีห้องอาบน้ำตามความจำเป็น กรณีมีการใช้ลิงในการผลิตหรือ

ควบคุมคุณภาพยาชีววัตถุ ต้องมีการพิจารณาให้เป็นไปตามข้อกำหนดใน Revised Requirements for Biological Substances No.7 ขององค์การอนามัยโลก

ฉลากวัคซีน

วัคซีนทุกชนิดต้องมีฉลากแสดงชัดเจน และคงทนถาวรติดที่ภาชนะบรรจุในทุกสภาพการเก็บรักษาข้อมูลบนฉลากที่ติดบนภาชนะและฉลากที่หีบห่อ ต้องได้รับการอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยต้องแสดงข้อมูลให้ครบถ้วน ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม รวมทั้งต้องแสดงข้อมูลเพิ่มเติม ดังนี้

• สภาวะการเก็บรักษา หรือข้อควรระวังที่จำเป็นในการขนส่ง

• วิธีใช้ คำเตือน และข้อควรระวังที่จำเป็น

• ชนิดและปริมาณของสารอื่นใด ที่อาจทำให้ผู้ใช้บางรายเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ในกรณีภาชนะบรรจุยามีขนาดเล็กจนไม่อาจแสดงฉลากที่มีข้อความตามที่กำหนด การยกเว้นให้เป็นไปตามมาตรา 25(3) แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม

ฉลากบนหีบห่อ นอกจากต้องมีข้อมูลที่แสดงในฉลากบนภาชนะบรรจุแล้ว อย่างน้อยต้องแสดงชนิดและปริมาณของสารกันเสีย (preservatives) หรือสารเติมแต่ง (additives) ในผลิตภัณฑ์ด้วย

เอกสารกำกับยา ต้องระบุวิธีการใช้ ข้อห้ามใช้ หรืออาการไม่พึงประสงค์

การประกันคุณภาพและการควบคุมคุณภาพ

ฝ่ายประกันคุณภาพและควบคุมคุณภาพมีหน้าที่ดังต่อไปนี้

• เตรียมรายละเอียด วิธีและขั้นตอนในการทดสอบหรือการวิเคราะห์

• ตรวจสอบการระบุชื่อและสถานะของตัวอย่างโดยละเอียดถี่ถ้วน และแยกเก็บ ไม่ให้เกิดการสับสนและปนเปื้อนระหว่างกัน

• ตรวจสอบการควบคุมและติดตามสภาวะแวดล้อม ความถูกต้องของเครื่องมือให้เหมาะสมเพียงพอสำหรับการผลิต โดยละเอียดถี่ถ้วน

• ปล่อยผ่านหรือไม่ปล่อยผ่านวัตถุดิบและยาระหว่างผลิต

• ปล่อยผ่านหรือไม่ปล่อยผ่านวัสดุสำหรับการบรรจุ

• ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปแต่ละรุ่น

• ประเมินความเหมาะสมของสภาวะที่ใช้ในการเก็บวัตถุดิบ สารหรือยาระหว่างผลิต และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

• ประเมินคุณภาพและความคงสภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป รวมทั้งวัตถุดิบ สาร หรือยาระหว่างผลิต

• กำหนดวันสิ้นอายุให้มีความถูกต้องตามสภาวะการเก็บรักษา

• จัดทำและทบทวนวิธีการควบคุมคุณภาพและข้อกำหนดต่างๆ

• ตรวจสอบผลิตภัณฑ์ที่ถูกส่งคืนและพิจารณาความเหมาะสมในการปล่อยหรือผ่านให้จำหน่ายได้อีกหรือนำกลับไปผ่านกระบวนการผลิตใหม่ หรือทำลาย รวมทั้งเก็บรักษาบันทึกการกระจายผลิตภัณฑ์ให้สามารถตรวจสอบได้

ห้องปฏิบัติการในการควบคุมคุณภาพ ต้องออกแบบการติดตั้งอุปกรณ์ในห้องปฏิบัติการ รวมทั้งพื้นที่ใช้สอยต่างๆ ให้เหมาะสมกับสภาพการทำงาน เพียงพอสำหรับเก็บเอกสาร ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ การจัดทำบันทึกและการทดสอบ ควรจัดสร้างเป็นอาคารแยกออกจากพื้นที่การผลิต

การควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต ในกรณีไม่สามารถทดสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปได้ ให้ทำการทดสอบในระหว่างขั้นตอนของการผลิตที่เหมาะสม

การทดสอบวัตถุดิบทั้งด้านคุณภาพและปริมาณตามข้อกำหนด ในกรณีจำเป็นอาจใช้ใบรับรองของผู้ผลิตวัตถุดิบแทนการทดสอบ โดยผู้ผลิตวัตถุดิบนั้นต้องมีประวัติการผลิตที่เชื่อถือได้และได้รับการตรวจสอบอย่างสม่ำเสมอจากผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องทดสอบเอกลักษณ์ด้วยวิธีที่น่าเชื่อถือเพียงพออย่างน้อยหนึ่งการทดสอบ

การเก็บตัวอย่างยาระหว่างผลิตและยาสำเร็จรูปต้องเก็บในปริมาณที่เพียงพอ และเก็บรักษาในสภาวะที่เหมาะสม เพื่อการตรวจสอบซ้ำหรือการตรวจสอบยืนยันกระบวนการควบคุมคุณภาพยา หรือผลิตภัณฑ์ในรุ่นนั้นๆ

ขั้นตอนของการปฏิบัติที่สำคัญในการผลิต ต้องมีการตรวจสอบและบันทึกข้อมูลอย่างต่อเนื่องระหว่างผลิต

การผลิตด้วยวิธีการเพาะเลี้ยงอย่างต่อเนื่อง ต้องมีการควบคุมคุณภาพเป็นพิเศษ

การบรรจุต้องใช้วัสดุสำหรับการบรรจุที่ไม่มีผลกระทบต่อคุณภาพของยาที่ผลิต และสามารถป้องกันผลกระทบจากภายนอกและการปนเปื้อนที่อาจเกิดขึ้น และผ่านการตรวจสอบจากฝ่ายควบคุมคุณภาพก่อนนำไปใช้ นอกจากนี้ยังต้องตรวจสอบการรั่วหลังการบรรจุโดยใช้เครื่องอัดสูญญากาศ การบรรจุยาที่ดีต้องมีการป้องกันข้อผิดพลาดที่จะเกิดขึ้น และต้องให้ได้ยาที่บรรจุแล้วมีคุณภาพมาตรฐานตามข้อกำหนดที่ต้องการ นอกจากนี้ยังต้องมีการจดบันทึกการบรรจุยาทุกรุ่นในบันทึกการบรรจุ (Batch packaging records)

หลังการบรรจุและส่งออกจำหน่ายจะต้องเก็บตัวอย่างยาทุกรุ่นที่ผลิตไว้ในห้องเก็บตัวอย่าง อย่างน้อย 1 ปีหลังวันหมดอายุ และฝ่ายประกันคุณภาพต้องติดตามตรวจสอบความคงตัวของยาที่เก็บไว้เพื่อยืนยันอายุของยาตามที่ระบุไว้บนฉลาก (Follow-up-stability study) ตัวอย่างยาที่ศึกษาความคงสภาพต้องบรรจุในภาชนะที่บรรจุจำหน่ายจริง และเก็บในอุณหภูมิที่กำหนดตามสภาวะการเก็บจริงของยานั้น และตามที่เขียนบนฉลาก หรือเก็บ

ในสภาพที่เลวกว่าแต่มีตัวอย่างบางส่วนเก็บตามสภาวะที่ระบุบนฉลากเพื่อเป็น monitor

วัคซีนที่ผลิตทุกรุ่นต้องผ่านการตรวจสอบ และอนุมัติจากฝ่ายประกันคุณภาพก่อนที่จะติดฉลากและบรรจุหีบห่อ และเมื่อบรรจุแล้วต้องติดฉลาก “Quarantine” รอจนกว่าจะได้รับการอนุมัติ (Lot Release) จากกองชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ จึงที่จะจัดจำหน่ายให้ลูกค้าได้

เอกสารอ้างอิง

1. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน สำหรับยาชีววัตถุ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2549.

2. Stern AM, Markel H. The history of vaccines and immunization: familiar patterns, new challenges. Health Aff (Millwood). 2005;24:611—21.

3. Good manufacturing practices for sterile pharmaceutical preparations in: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-fourth Report, Geneva, World Health Organization, 2010, Annex 4 (WHO Technical Report Series 957). Available from: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_957_eng.pdf

4. Guided by Experts Committee on Standardization of Biological (ECBS) recommendations on safety, efficacy issued in WHO Technical.

5. The Washington Post [Internet]: Three ways to make a vaccine. Available from: http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/graphic/2009/11/24/GR2009112401834.html

6. Thimerosal in vaccines. Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration; 2007.

7. Muzumdar JM, Cline RR. Vaccine supply, demand, and policy: a primer. J Am Pharm Assoc. 2009;49:e87—99.

8. Bae K, Choi J, Jang Y, Ahn S, Hur B. Innovative vaccine production technologies: the evolution and value of vaccine production technologies. Arch Pharm Res. 2009;32:465—80.

9. WHO [Internet]. Environmental monitoring of clean rooms in vaccine manufacturing facilities; 2011. Available from: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/env_monitoring_cleanrooms_draft.pdf

5. วัคซีนเชื่อมผนึก (Conjugated vaccines)

เป็นวัคซีนผสมที่มีหน่วยย่อย (subunit) ของเชื้อที่กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ไม่ดีเชื่อมผนึกกับโปรตีนหรือท็อกซอยด์บางชนิด ทำให้วัคซีนเชื่อมผนึกนี้สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี ตัวอย่างเช่น เปลือกส่วนแคปซูลโพลีแซคคาไรด์ (polysaccharide capsule) ของเชื้อฮิบ (*Haemophilus influenzae* type b) กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ไม่ดี แต่เมื่อเชื่อมผนึกกับท็อกซอยด์ของเชื้อคอตีบหรือเชื้อบาดทะยักจะสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีขึ้น

ขั้นตอนการวิจัยและพัฒนาวัคซีนโดยทั่วไป แบ่งเป็น 2 ขั้นตอน ดังนี้

1. การพัฒนาวัคซีนในระยะก่อนการศึกษาในคน (Pre-clinical phase)

- การศึกษากลไกการเกิดโรค
- การค้นคว้าหาแอนติเจนที่กระตุ้นภูมิคุ้มกันสามารถป้องกันโรค
- พัฒนากระบวนการผลิตและวิธีการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ
- ผลิตในห้องปฏิบัติการและทำการทดสอบในสัตว์ทดลองซึ่งผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจรรยาบรรณการใช้สัตว์ทดลอง

2. การพัฒนาวัคซีนในระยะการศึกษาในคน (Clinical phase)

- ผลิตในโรงงานกึ่งอุตสาหกรรมและทำการทดสอบในคนระยะที่ 1, 2, 3 ซึ่งได้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจรรยาบรรณการใช้ยาในคน
- ผลิตในระดับอุตสาหกรรมและจดทะเบียน และเฝ้าระวังการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

การตั้งตำรับวัคซีน

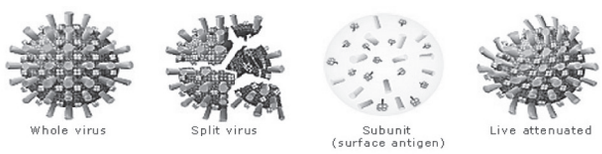
การตั้งตำรับวัคซีน อาจอยู่ในรูปวัคซีนสำหรับป้องกันโรคเดียว เช่น วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า วัคซีนป้องกันโรคไข้สมองอักเสบเจอี หรือวัคซีนสำหรับป้องกันหลายโรคพร้อมกัน เช่น วัคซีนป้องกันโรคคอตีบ บาดทะยัก ไอกรน (DTP) วัคซีนป้องกันโรคหัด คางทูม หัดเยอรมัน (MMR)

เป้าหมายขององค์การอนามัยโลกเกี่ยวกับวัคซีน[3]

วัคซีนทั้งหมดที่ใช้ในโปรแกรมสร้างเสริมภูมิคุ้มกัน (Immunization) ต้องรับประกันคุณภาพได้ร้อยละ 100 คำว่าวัคซีนที่รับประกันคุณภาพร้อยละ 100 หมายถึง

- สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (NRA) และกองชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ต้องไม่มีส่วนได้เสียกับผู้ผลิต
- กองชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งเป็นผู้ตรวจสอบคุณภาพของวัคซีน และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ต้องผ่านการประเมินจากองค์การอนามัยโลก (fully functional system + 6 regulatory functions)
- วัคซีนนั้นต้องไม่มีปัญหาที่ยังไม่ได้แก้ไขค้างอยู่
- มีการเฝ้าระวังอาการข้างเคียงอย่างใกล้ชิดในการใช้ในคน

วัคซีนที่จำหน่ายให้ UN ต้อง Prequalified โดยองค์การอนามัยโลก เพื่อแสดงว่าเป็นวัคซีนที่ได้ผลิตและตรวจสอบตามหัวข้อ Technical Report Series (TRS) ตามมาตรฐาน WHO Good Manufacturing Practices (GMP) ขององค์การอนามัยโลก ซึ่งเป็นวัคซีนที่มีผลการทดสอบทั้งทาง preclinical และ clinical มีคุณภาพ ความปลอดภัย และมีประสิทธิภาพตามมาตรฐานข้อกำหนดในทะเบียนและที่ระบุไว้ในการประมูลของ United Nation (UN Tender) และเป็นวัคซีนที่องค์การอนามัยโลกได้ร่วมมือกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศผู้ผลิตในการตรวจสอบ ควบคุมผลิตภัณฑ์เพื่อให้แน่ใจว่าผลิตภัณฑ์ได้มาตรฐานสากล[4]



วัคซีนส่วนใหญ่ผลิตจากเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส ประกอบด้วย complex mixtures of proteins, lipids, and biological materials อื่นๆ บางชนิดผลิตจากเชื้อจุลินทรีย์ชนิดติดเชื้อ (pathogenic) หรือชนิดเชื้อเป็นและแพร่กระจายได้ (transmissible microorganisms) กระบวนการผลิตส่วนใหญ่ผลิตโดย aseptic process จึงจำเป็นต้องผลิตในห้องสะอาด และสร้างคุณภาพเข้าไปในผลิตภัณฑ์ตั้งแต่ต้นเมื่อเริ่มวิจัยพัฒนา จัดหา ค้นคว้าสารออกฤทธิ์ วัตถุดิบ ควบคุมกระบวนการผลิต การทำให้บริสุทธิ์ การบรรจุ จนเป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและจัดส่งถึงมือผู้ใช้ (Building Quality into the Products) มีการควบคุมกระบวนการผลิตต่างๆ การออกแบบห้องสะอาด ระบบอากาศเป็น unidirectional airflow (UDAF) systems การตรวจสอบควบคุมสิ่งแวดล้อมในการผลิต environmental monitoring (EM) ตลอดจนสุขอนามัยของผู้ปฏิบัติงาน มาตรฐานวิธีปฏิบัติงาน และการบริหารจัดการลดความเสี่ยงในการปฏิบัติงาน (Risk management) จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ผลิตมีคุณภาพมาตรฐานสม่ำเสมอ ปราศจากสิ่งแปลกปลอม และปราศจากเชื้อ มีความปลอดภัยในการใช้ มีประสิทธิภาพ ความแรงตามมาตรฐาน และมีความคงตัวตลอดอายุของวัคซีน

ข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลกเกี่ยวกับหน้าที่ของกระทรวงสาธารณสุขในการควบคุมแหล่งผลิตวัคซีน

• กระทรวงสาธารณสุขต้องมีกฎระเบียบชัดเจนในการผลิตวัคซีน

• มีข้อกำหนดและหลักเกณฑ์ในการจดทะเบียนยาชีววัตถุ

• มีมาตรการตรวจสอบ หลังการจำหน่าย (AEFI)

• มีระบบตรวจสอบคุณภาพของผลิตภัณฑ์ Lot release ทุกรุ่นผลิต

• มีห้องปฏิบัติการที่ผ่านการประเมิน (Laboratory assessed)

• มีหลักเกณฑ์การตรวจประเมินGMP ในผู้ผลิตวัคซีน

• มีการประเมินผลการรักษาทางคลินิกทั้งทางด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ

การจัดระดับความเสี่ยงของเชื้อโรค (จุลินทรีย์และสารชีวภาพ) ที่ใช้ผลิตวัคซีน

การจัดแบ่งระดับความเสี่ยงและความรุนแรงของผลกระทบที่จะมีต่อบุคคลและชุมชนออกเป็น 4 ระดับคือ

“กลุ่มเสี่ยงที่ 1” หมายความถึงเชื้อโรค (จุลินทรีย์หรือสารชีวภาพ) ที่มีความเสี่ยงต่อมนุษย์หรือสัตว์ที่สามารถแพร่กระจายสู่ชุมชนในระดับต่ำ และไม่ก่อโรคในมนุษย์หรือสัตว์

“กลุ่มเสี่ยงที่ 2” หมายความถึงเชื้อโรค (จุลินทรีย์หรือสารชีวภาพ) ที่มีความเสี่ยงต่อมนุษย์หรือสัตว์ในระดับปานกลาง และควบคุมการแพร่กระจายสู่ชุมชนให้อยู่ในวงจำกัดได้ สามารถก่อโรคในมนุษย์หรือสัตว์ แต่ไม่มีอันตรายร้ายแรงต่อผู้ที่ทำงานในห้องปฏิบัติการ ชุมชน ปศุสัตว์ หรือสิ่งแวดล้อม การสัมผัสจุลชีพหรือสารชีวภาพในห้องปฏิบัติการอาจก่อให้เกิดการติดเชื้อรุนแรงได้ แต่ควบคุมการแพร่กระจายสู่ชุมชนให้อยู่ในวงจำกัดได้ เนื่องจากมีวิธีการป้องกันหรือรักษาที่มีประสิทธิภาพ

“กลุ่มเสี่ยงที่ 3” หมายความถึงเชื้อโรค (จุลินทรีย์หรือสารชีวภาพ) ที่มีความเสี่ยงต่อมนุษย์หรือสัตว์ในระดับสูง แต่มีความเสี่ยงในการแพร่กระจายสู่ชุมชนในระดับต่ำ อาจก่อโรคร้ายแรงในมนุษย์หรือสัตว์ หรือก่อให้เกิดผลกระทบทางเศรษฐกิจอย่างรุนแรง แต่โดยปกติจะไม่ติดต่อ จึงมีการแพร่กระจายสู่ชุมชนอยู่ในระดับต่ำ

“กลุ่มเสี่ยงที่ 4” หมายความถึงเชื้อโรค (จุลินทรีย์หรือสารชีวภาพ) ที่มีความเสี่ยงต่อมนุษย์หรือสัตว์ และการแพร่กระจายสู่ชุมชนในระดับสูง อาจก่อโรคร้ายแรงในมนุษย์หรือสัตว์ และอาจติดต่อโดยทางตรงหรือทางอ้อมไปยังมนุษย์หรือสัตว์อื่น จึงมีการแพร่กระจายสู่ชุมชนอยู่ในระดับสูง

การผลิตวัคซีน

การผลิตวัคซีนประกอบด้วยขั้นตอนต่างๆ มากมาย เริ่มจากการที่เชื้อจะสร้างแอนติเจนขึ้น หลังจากนั้นนำเชื้อที่ได้มาเพาะเลี้ยงในเซลล์ปฐมภูมิ อาทิ ไข่ไก่ (เช่น เชื้อโรคไข้หวัด) หรือการนำไปเพาะเลี้ยงอย่างต่อเนื่องในเซลล์มนุษย์ (เช่น เชื้อไวรัสตับอักเสบเอ)[5] แบคทีเรียจะเจริญเติบโตภายในเครื่องปฏิกรณ์ชีวภาพ (เช่น เชื้อ *H.influenzae* type b) หรือบางครั้งอาจได้โปรตีนจากการเพิ่มจำนวน (recombinant) จากไวรัสและแบคทีเรียในยีสต์ แบคทีเรีย และเซลล์เพาะเลี้ยง หลังจากแอนติเจนถูกสร้างขึ้นแล้ว ก็จะถูกแยกออกจากเซลล์ที่ใช้ในการสร้างซึ่งในบางกรณีอาจต้องการไวรัสที่ถูกยับยั้ง หรือกระบวนการทำให้บริสุทธิ์ต่อไป รีคอมบิแนนต์โปรตีนที่ได้ต้องผ่านกระบวนการอาทิ อุลตราฟิลเตรชัน (ultrafiltration) และโครมาโตกราฟฟีแบบคอลัมน์ (column chromatography) สุดท้ายวัคซีนจะถูกสร้างขึ้นโดยการเติมสารจำพวกแอดจูแวนท์ สารเพิ่มความคงตัว และสารกันบูด สารพวกแอดจูแวนท์ช่วยเพิ่มระยะเวลาการตอบสนองต่อแอนติเจนของร่างกาย สารเพิ่มความคงตัวจะช่วยให้ยามีอายุการใช้ยาวนานขึ้นร่วมกับสารกันบูดที่ใช้ผสมในส่วนประกอบ

ตำรับยาที่เป็นหลายโด๊สและป้องกันผลอันมิพึงประสงค์จากปฏิกิริยาระหว่างวัคซีนบางชนิด อาทิ การติดเชื้อจำพวก S*taphylococcus* ก่อให้เกิดโรคคอตีบเนื่องมาจากส่วนผสมของสารกันบูดไม่เพียงพอ[6,7] นอกจากนี้ในบางตำรับต้องผสมสารอื่นๆ เพิ่มเติม สารที่นิยมได้แก่ พวกอะลูมิเนียมซึ่งทำหน้าที่เป็นแอดจูแวนท์ ยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกันการเติบโตของเชื้อในวัคซีนขณะทำการเก็บรักษา ฟอร์มาลดีไฮด์ทำหน้าที่ยับยั้งแบคทีเรียที่พบในผลิตภัณฑ์พวกท็อกซอยด์ ไธเทอโรซอลเป็นสารกันบูดสำหรับวัคซีนหลายโด๊ส อย่างไรก็ดี การผลิตวัคซีนร่วมยังคงมีความยากในการผลิตและการพัฒนาเนื่องจากฤทธิ์ที่เข้ากันไม่ได้และปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนและส่วนผสมที่เกี่ยวข้อง 8 เทคนิคการผลิตวัคซีนได้รับการพัฒนาจากการเพาะเลี้ยงในเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเป็นสิ่งที่ได้รับความสำคัญมากขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับการเพาะเลี้ยงแบบดั้งเดิมหรือในเซลล์ไข่ เนื่องมาจากผลิตภัณฑ์ที่ได้จะมีประสิทธิภาพมากกว่าขณะที่ปัญหาการปนเปื้อนจะน้อยกว่า มีการคาดการณ์ว่าเทคโนโลยีรีคอมบิแนนต์ที่ใช้ป้องกันโรคพันธุกรรมจะเติบโตขึ้นจากการใช้ท็อกซอยด์ของไวรัสและแบคทีเรีย การให้วัคซีนหลายชนิดร่วมกันก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งเพื่อลดปริมาณแอนติเจน อย่างไรก็ดีต้องมีการป้องกันผลอันไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยาโดยใช้รูปแบบโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับเชื้อโรค (pathogen-associated molecular pattern)[8]

การผลิตวัคซีน ต้องมีการผลิตที่ถูกต้องตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต (Good Manufacturing Practice หรือ GMP) ตามเกณฑ์ PIC/S (Pharmaceutical International Convention/Scheme) และตามมาตรฐานสากลขององค์การอนามัยโลก ดังนั้นจึงต้องผลิตและบรรจุในบริเวณที่สะอาด ตามข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต (Good manufacturing practices, GMP)

เป็นส่วนหนึ่งของการประกันคุณภาพเพื่อทำให้เกิดความเชื่อมั่นว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตออกมามีคุณภาพดีสม่ำเสมอ เหมาะสำหรับการใช้ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการดำเนิน

การผลิต และการควบคุมคุณภาพตลอดจนการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการและอุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิตและการวิเคราะห์ (Validation)

การประกันคุณภาพ (Quality Assurance) หมายถึง การปฏิบัติการ หรือการดำเนินการทุกอย่าง เพื่อให้ได้มาซึ่งผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพมาตรฐานตามที่กำหนด การประกันคุณภาพจะรวมถึงหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good manufacturing practice หรือ GMP) หลักการปฏิบัติที่ดีในการควบคุมคุณภาพ (Good Laboratory Practice) การวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ตลอดจนปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพมาตรฐานของผลิตภัณฑ์

ระบบการควบคุมคุณภาพของยาชีววัตถุของกองชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข มีดังนี้

1. การควบคุมคุณภาพ ต้องมีห้องปฏิบัติการที่สามารถตรวจสอบ

1.1 ความแรง (potency) และความปลอดภัย (safety) ของวัคซีนที่นำสั่งเข้ามาในราชอาณาจักร และต้องมีการตรวจสอบเอกสารการผลิต และการตรวจสอบวิเคราะห์ (manufactures' protocols) รวมทั้งมีการตรวจคุณภาพของผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการผลิต

1.2 ตรวจความคงตัวของวัคซีนหลังการเก็บ

1.3 ตรวจ antibody responses ของวัคซีน

1.4 ตรวจ immunity ของวัคซีน

2. ผู้ผลิตในประเทศอาจนำสั่ง unfinished bulk materials เข้ามาในราชอาณาจักรโดยอาจนำมาเจือจาง ผสม และบรรจุในประเทศ แต่ผู้ผลิตต้องตรวจคุณภาพของผลิตภัณฑ์หลังการบรรจุ และส่งตัวอย่างพร้อมเอกสารการบรรจุ และตรวจสอบไปให้ฝ่ายควบคุมคุณภาพของกองชีววัตถุ (NCL) ทำการตรวจสอบวิเคราะห์วัคซีนตามข้อกำหนดที่ระบุในมาตรฐานตามที่จดทะเบียน

กองชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข (NCL) มีหน้าที่เกี่ยวกับ Lot release ยาชีววัตถุทุกรุ่นผลิตตามระบบ ดังนี้

1. ผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยง หรือผู้ผลิตเป็นผู้ผลิตใหม่ ต้องยื่นเอกสารการผลิตและตรวจสอบ (manufactures' protocols) พร้อมตัวอย่างผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ผลิตภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่เก็บในระหว่างกระบวนการผลิตทุกรุ่นผลิต

2. ผลิตภัณฑ์ที่ให้ผลการตรวจวิเคราะห์ที่ไม่คงที่ ต้องยื่นผลการตรวจพร้อมเอกสารการผลิต และการวิเคราะห์ (manufactures' protocols) ทุกรุ่นผลิต

3. ผลิตภัณฑ์ที่จำหน่ายในท้องตลาดมานานแล้วโดยไม่มีปัญหา จะจำหน่ายได้หลังจากผู้ผลิตส่งผลของการตรวจวิเคราะห์ทุกรุ่นผลิตให้ NCL พร้อมเอกสารการผลิตและการวิเคราะห์ (manufactures' protocols)

4. NCL ต้องกำหนดมาตรฐานยาชีววัตถุตามตำรายา (Pharmacopoeia) และมาตรฐานที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก

5. NCL ต้องจัดเตรียมหรือจัดหาแหล่งสารมาตรฐาน สำหรับให้ผู้ผลิตใช้ตรวจสอบวิเคราะห์

6. กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (NRA) ต้องออกใบอนุญาตให้ผู้ผลิต ผลิตยาชีววัตถุและกำหนดมาตรฐานทางเทคนิคในการผลิตให้แก่ผู้ผลิต

7. ผู้ผลิตยาชีววัตถุต้องมีการตรวจสอบผลิตภัณฑ์ทั้งทาง In vitro และ In vivo test

8. ผู้ผลิตต้องมีอาคารสัตว์ทดลองที่ได้มาตรฐานสำหรับตรวจสอบทาง preclinical และ potency (แยกระหว่างไวรัสและแบคทีเรีย) sterility, innocuity, pyrogenicity และ stability test

9. ผู้ผลิตต้องมีโครงสร้างการบริหารงานที่ชัดเจนแสดงถึงการปฏิบัติงานของบุคลากรฝ่ายควบคุมคุณภาพ ฝ่ายประกันคุณภาพ และฝ่ายผลิต เป็นอิสระต่อกัน

เอกสารการผลิตและประกันคุณภาพที่ต้องยื่นจดทะเบียนประกอบด้วย

ข้อกำหนดมาตรฐานของวัคซีนที่ต้องระบุข้อมูลของวัตถุดิบ strain ของเชื้อตั้งต้น (origin) master and working seeds batches การขยายพันธุ์ เชื้อที่ได้มาเพาะเลี้ยงในเซลล์ปฐมภูมิ วิธีการทำให้เชื้ออ่อนฤทธิ์ ความคงตัว แอนติเจน การตรวจวิเคราะห์พร้อมใบแสดงผล

(certificate of analysis) กระบวนการผลิต กระบวนการทำให้บริสุทธิ์ และตรวจวิเคราะห์ พร้อมผลการตรวจสอบความถูกต้องของการผลิตและควบคุมคุณภาพ (validation) เอกสารแสดงให้เห็นว่า strain ของเชื้อที่ใช้ผลิตไม่มีการเปลี่ยนแปลงระหว่างกระบวนการผลิต ความคงตัวของผลิตภัณฑ์ ฯลฯ

ข้อบ่งใช้ที่ระบุในเอกสารกำกับยาที่ยื่นขอจดทะเบียนยากับกระทรวงสาธารณสุข

ต้องมีรายละเอียดของการศึกษาทางคลินิกในคน (Clinical phase) ตามข้อกำหนดในมาตรฐานGCP (Good Clinical Practice) และต้องแสดงผลการศึกษา pharmacokinetic, pharmacodynamic, clinical safety และ efficacy

การดำเนินการจัดการด้านบุคลากรที่ทำงานด้านผลิตวัคซีน ให้ดำเนินการ ดังนี้

1. บุคลากรที่ทำงานด้านผลิตวัคซีนต้องอยู่ภายใต้การควบคุมของผู้ที่ได้ผ่านการฝึกอบรมด้านเทคนิคที่ใช้ในการผลิตวัคซีน ยาชีววัตถุ และมีความรู้ทางวิทยาศาสตร์ซึ่งเป็นพื้นฐานการผลิตวัคซีน ยาชีววัตถุ

2. การผลิตวัคซีนต้องจัดให้มีบุคลากรผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางที่เหมาะสมในการผลิตวัคซีน ยาชีววัตถุตามแผนงานที่วางไว้

บุคลากรที่ทำการผลิตวัคซีนต้องผ่านการอบรมมาแล้วเป็นอย่างดีว่ามีความสามารถที่จะปฏิบัติตามทุกขั้นตอนที่ระบุไว้ใน master formula นอกจากนี้ยังต้องมีการศึกษาอบรมเพิ่มพูนความรู้ใหม่ๆ เป็นระยะๆ ตลอดจนทบทวนอบรม ข้อควรระวังในการผลิตเภสัชภัณฑ์ขั้นตอนต่างๆ สุขภาพของพนักงาน ไม่เป็นโรคหรือมีสภาวะใดๆ ที่มีผลต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ ร่างกายต้องสะอาด ผมต้องตัดสั้นหรือเก็บมิดชิดภายใต้หมวกคลุม รวมทั้งการเปลี่ยนเสื้อผ้าหรือสวมเสื้อคลุมเมื่อเข้าสู่บริเวณที่มีการผลิต เป็นสิ่งที่เภสัชกรผู้ผลิตจะต้องสังวรไว้ตลอดเวลา ดังนี้

- ผ่านการคัดเลือกด้วยความรอบคอบ เพื่อให้ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ได้อย่างถูกต้อง
- ไม่เป็นโรคหรือมีสภาวะใดๆ ที่มีผลต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์
- เข้มงวดในเรื่องสุขลักษณะและความสะอาด
- รายงานการเจ็บป่วยต่างๆ ซึ่งอาจทำให้มีการกระจายของเชื้อสู่สภาพแวดล้อมของการทำงาน
- ได้รับการตรวจสุขภาพเป็นระยะๆ โดยต้องไม่มีบุคคลที่มีการเจ็บป่วยที่อาจส่งผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ในพื้นที่การผลิต
- จัดให้มีบุคลากรจำนวนน้อยที่สุดในพื้นที่สะอาดและปราศจากเชื้อในระหว่างการผลิต และจัดให้มีการควบคุมตรวจสอบการผลิตให้อยู่ภายนอกห่างจากพื้นที่นี้
- ระหว่างปฏิบัติงานในแต่ละวันห้ามบุคลากรผ่านพื้นที่ที่มีการปฏิบัติงานเกี่ยวกับจุลินทรีย์หรือสัตว์ที่มีชีวิตไปยังพื้นที่ปฏิบัติงานเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์หรือสิ่งมีชีวิตอื่นนอกจากมีการตรวจสอบจนมั่นใจว่ามีการขจัดสิ่งปนเปื้อนแล้ว รวมถึงการเปลี่ยนเสื้อผ้าและรองเท้า ต้องทำตามมาตรฐานการปฏิบัติโดยเคร่งครัด
- ห้ามบุคคลที่ไม่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตเข้าไปในบริเวณการผลิตแต่หากมีกรณีจำเป็นต้องเข้าไปในบริเวณนั้น ต้องให้บุคคลเหล่านั้นสวมชุดปราศจากเชื้อ
- ให้จัดแยกการทำงานระหว่างผู้ทำงานในกระบวนการผลิต กับผู้ทำงานรับผิดชอบดูแลสัตว์ทดลองออกจากกัน
- ต้องขึ้นทะเบียนชื่อและคุณสมบัติของผู้รับผิดชอบในการอนุมัติบันทึกกระบวนการผลิตแต่ละรุ่น ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด
- ต้องมีการฝึกอบรมบุคลากรในกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพในสาขาต่างๆ อย่างเหมาะสม และมีบันทึกการฝึกอบรม และประเมินความสำเร็จของการฝึกอบรมเป็นระยะ
- จัดให้มีการฉีดวัคซีนที่เหมาะสมแก่บุคลากรทุกคนในส่วนการผลิต การบำรุงรักษา การทดสอบและการดูแลสัตว์ทดลอง รวมทั้งทดสอบวัณโรคระยะติดต่อเป็นประจำ ต้องระมัดระวังปัญหาของผู้ปฏิบัติงานบางส่วนอาจสัมผัสเชื้อก่อโรคสารพิษ หรือสารก่อภูมิแพ้ รวมทั้งหลีกเลี่ยงความเสี่ยงของการเกิดการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์

ด้วยสารเหล่านี้

• การเข้าสถานที่ผลิตวัคซีนบีซีจีต้องมีความเข้มงวด อนุญาตให้เข้าได้เฉพาะผู้ทำงานที่ได้รับการตรวจสุขภาพเป็นประจำ พนักงานที่เกี่ยวข้องกับการผลิตเลือดและผลิตภัณฑ์เลือดจากมนุษย์ควรได้รับการฉีดวัคซีนต้านไวรัสตับอักเสบบีด้วย

อาคารสถานที่และอุปกรณ์

บริเวณผลิตวัคซีนต้องมีการออกแบบที่ถูกต้องเริ่มตั้งแต่ทางเข้าออกของพนักงาน ห้องเปลี่ยนเสื้อผ้าโดยใช้ชุด Lint-free ที่นึ่งฆ่าเชื้อแล้ว ทางเข้าออกของวัตถุดิบ วัสดุ และอุปกรณ์ต่างๆ ต้องผ่านแอร์ล๊อค (Air lock)

แอร์ล๊อค (Air lock) ไม่สามารถเปิดพร้อมกัน 2 ด้าน ต้องเปิดได้ทีละด้าน อากาศที่ผ่านเข้าไปภายในห้องสะอาดต้องผ่านการกรองด้วยตัวกรองขนาดต่างๆ ตามระดับความสะอาดของห้อง และความดันอากาศในห้องที่สะอาดที่สุดต้องสูงกว่าบริเวณข้างเคียงที่สะอาดน้อยกว่า

ทิศทางการไหลของอากาศต้องไม่ก่อให้เกิดการนำสิ่งปนเปื้อนเข้าไปสู่บริเวณที่สะอาด ดังนั้นจึงต้องมีการติดตั้งเครื่องวัดความแตกต่างของความดันอากาศระหว่างห้องสะอาดเทียบกับความดันอากาศภายนอก โดยเฉพาะเครื่องวัดความแตกต่างของความดันอากาศภายในห้องบรรจุซึ่งเป็นห้องสะอาดที่สุดต้องมีสัญญาณเตือน เมื่อความดันตกลงมาถึงจุดที่กำหนด

การออกแบบสถานที่ผลิตวัคซีนซึ่งเป็นยาปราศจากเชื้อ ควรหลีกเลี่ยงการเข้าออกของผู้ควบคุมหรือผู้ที่ไม่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตและบรรจุ เช่น ออกแบบให้สามารถเห็นการปฏิบัติงานภายในห้องสะอาดได้จากภายนอก หรือผ่านโทรทัศน์วงจรปิด เพื่อป้องกันการปนเปื้อนจากการเข้าออก

ในการผลิตวัคซีนซึ่งมีทั้งแบคทีเรียและไวรัส ได้แยกระบบอากาศ ระบบน้ำ ระบบกำจัดของเสียออกจากบริเวณผลิตเชื้อเป็นและยาปราศจากเชื้ออื่น อากาศที่ออกมาจะถูกดึงเข้าไปในบริเวณความดันอากาศต่ำซึ่งมีระดับการกรองพิเศษ (Double HEPA Filter) โดยจะกรองเชื้อจุลินทรีย์ไว้ก่อนที่จะปล่อยอากาศบริสุทธิ์ที่ปราศจากเชื้อออกมาข้างนอก นอกจากนี้ยังมีระบบทำลายของเสียหรือ Waste ซึ่งจะถูกนึ่งด้วยตู้นึ่งที่แยกต่างหากภายหลังจากได้ฆ่าเชื้อด้วยน้ำยาแล้ว และผ่านไปยังถังนึ่งใต้ดิน (Killed tank) ซึ่งสามารถนึ่งของเสียได้ถึงอุณหภูมิ 132 °ซ. เพื่อฆ่าสปอร์ (Spore) ของเชื้อที่อาจหลงเหลืออีกครั้งหนึ่งก่อนปล่อยออกไป ซึ่งระบบนี้ไปผ่านการตรวจสอบว่าน้ำเสียที่ปล่อยออกไปรวมทั้งอากาศที่ออกจากห้องผลิตปราศจากเชื้อแล้ว

ภายในห้องสะอาดต้องไม่มีบริเวณที่ดักฝุ่นหรือส่วนที่ยื่นออกมากักฝุ่น ท่อต่างๆ ควรติดตั้งให้สามารถทำความสะอาดได้ง่าย ท่อน้ำทิ้งต้องต่อข้องอเป็นรูปตัวยู (U-shape) เพื่อสามารถเทน้ำยาฆ่าเชื้อลงไปแช่ไว้หลังเลิกงาน

พื้น ฝาผนัง และเพดานของบริเวณสะอาดต้องเรียบไม่มีรอยแตกร้าว ทนต่อน้ำยาทำความสะอาด หรือน้ำยาฆ่าเชื้อ ทำด้วยวัสดุกันฝุ่น รอยต่อระหว่างพื้นหรือฝ้ากับฝาผนังต้องไม่เป็นมุมฉาก เนื่องจากจะเป็นที่สะสมของฝุ่น และไม่สามารถทำความสะอาดได้ง่าย ควรเป็นมุมโค้ง (Curve) บุคลากรหรือพนักงานที่ปฏิบัติงานในบริเวณสะอาดควรมีจำนวนน้อยที่สุด และได้รับการฝึกอบรมเกี่ยวกับระเบียบวินัยข้อควรระวัง ตลอดจนการรักษาสุขอนามัยและความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับจุลชีววิทยา และมีการอบรม

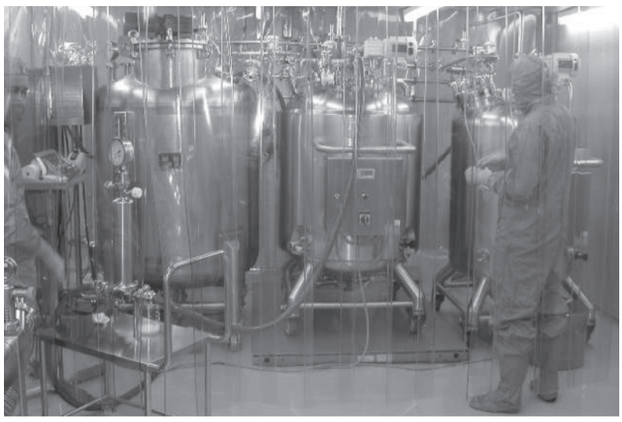
พนักงานเป็นประจำสม่ำเสมอ พร้อมทั้งมีบันทึกการฝึกอบรมในแต่ละครั้ง

เสื้อผ้าที่ใช้ในบริเวณสะอาดต้องทำจากวัสดุชนิดที่ไม่ปล่อยเส้นใยฝุ่นผง (lint-free) คลุมศีรษะทั้งหมด มีผ้าปิดหน้า ปิดปาก สวมถุงมือ และรองเท้าซึ่งทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว

อุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิตต้องเป็นชนิดที่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้ และต้องซ่อมบำรุงนอกบริเวณสะอาดได้ โดยมีการกำหนดระยะเวลาการบำรุงรักษา ควรตรวจสอบความถูกต้อง (Validation) เป็นระยะๆ

ตู้อบหรือตู้นึ่งสำหรับทำให้ปราศจากเชื้อ (Hot Air or Steam Sterilizer) ต้องเปิดได้ 2 ทาง (Double Doors) เพื่อให้อุปกรณ์หรือผลิตภัณฑ์ที่นึ่งฆ่าเชื้อแล้วถูกนำออกไปในบริเวณที่สะอาดได้โดยไม่ผ่านประตูทางเข้า ซึ่งมีระดับความสะอาดน้อยกว่า

วัตถุดิบและภาชนะบรรจุจะถูกกักกันไว้ในบริเวณ Quarantine Area เพื่อรอการตรวจสอบจากฝ่ายประกันคุณภาพก่อนนำไปใช้ผลิต วัตถุดิบและภาชนะบรรจุทุกชนิดและทุกรุ่น ต้องได้รับการอนุมัติจากฝ่ายควบคุมคุณภาพก่อนนำไปใช้ การผลิตต้องดำเนินไปตามกระบวนการผลิตที่ระบุในเอกสารการผลิตทุกขั้นตอน และลงบันทึกตาม



บันทึกการผลิต (Batch production record) ยากึ่งสำเร็จรูป (Intermediate products) ต้องมีการตรวจสอบตามที่ระบุในข้อกำหนด

บริเวณผลิต ผสม แบ่งบรรจุซึ่งเป็นบริเวณปราศจากเชื้อต้องทำความสะอาดเป็นประจำตามที่กำหนด โดยใช้น้ำยาฆ่าเชื้อสลับกันเพื่อป้องกันไม่ให้เชื้อจุลินทรีย์ดื้อต่อน้ำยาฆ่าเชื้อและน้ำยาทำความสะอาดที่ใช้ต้องมีการตรวจนับจำนวนจุลินทรีย์ จำนวนฝุ่นผง ในอากาศและบริเวณพื้นผิว เครื่องมือ อุปกรณ์ ที่อยู่ในบริเวณสะอาดเป็นระยะๆ ในขณะปฏิบัติงาน มีการรมควัน (Fumigation) ภายในห้องสะอาดเป็นระยะๆ ตามที่กำหนดเพื่อลดการปนเปื้อนจุลินทรีย์ในบริเวณที่ไม่สามารถทำความสะอาดได้ถึง

ก๊าซที่จะนำมาใช้พ่นเข้าไปในน้ำยาเพื่อใช้แทนที่อากาศในภาชนะบรรจุต้องผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรองให้ปราศจากเชื้อ

การผลิตวัคซีนต้องมีมาตรฐานสำหรับวิธีปฏิบัติการของกระบวนการผลิตทั้งหมด มีการบันทึกทุกขั้นตอนของการผลิต และมีการปรับปรุงให้ทันสมัย

ข้อกำหนดสำหรับสารตั้งต้น ต้องมีรายละเอียดของแหล่งที่มา วิธีการผลิต และรายละเอียดวิธีการควบคุมโดยเฉพาะทางจุลชีววิทยา เพื่อให้มั่นใจว่ามีความเหมาะสมแก่การนำไปใช้ และเป็นเงื่อนไขหนึ่งในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

การเติมอาหารเลี้ยงเชื้อและเชื้อลงในถังหมักและถังอื่นๆ ต้องทำด้วยความระมัดระวัง และต้องตรวจสอบให้แน่ใจว่าถังนั้นได้ประกอบอย่างถูกต้อง ก่อนที่จะเติมเชื้อลงไป อาหารเลี้ยงเชื้อควรทำให้ปราศจากเชื้อ ในภาชนะที่ใช้ในการผลิต สารที่ต้องเติมลงในถังหมัก เช่น ก๊าซ กรด ด่าง

สารขจัดฟอง ต้องทำให้ปราศจากเชื้อโดยผ่านการกรองในระบบ

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องกระทำด้วยความรอบคอบ

การทำให้เชื้อหรือสารพิษหมดฤทธิ์ระหว่างการผลิต ต้องมีมาตรการเพื่อหลีกเลี่ยงความเสี่ยงของการปนเปื้อนระหว่างผลิตภัณฑ์ ที่ผ่านกระบวนการแล้วกับผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่ผ่านกระบวนการ

การผลิตวัคซีนที่ใช้กระบวนการทำให้บริสุทธิ์ โดยวิธีโครมาโตกราฟฟีต้องแยกเครื่องมือและอุปกรณ์ สำหรับผลิต ผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด ต้องทำความสะอาดอุปกรณ์และทำให้ปราศจากเชื้อ ในการผลิตผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นต้องกำหนดอายุการใช้งานของคอลัมน์ และวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อของอุปกรณ์ และมีการตรวจสอบติดตามปริมาณเชื้อและปริมาณ Endotoxin ในระบบเป็นพิเศษ

บันทึกการผลิตวัคซีน

บันทึกการผลิตยาชีววัตถุ ต้องมีรายละเอียดประวัติการผลิตยาแต่ละรุ่น แสดงข้อมูลของผลิตภัณฑ์ที่ได้ผ่านการผลิต การทดสอบ การบรรจุ และการกระจายดังนี้

- ชื่อยาและความแรง
- วันที่ผลิต
- ครั้งที่ผลิต
- สูตรตำรับของยาแต่ละครั้งที่ผลิต รวมทั้งเอกลักษณ์ (identification) ของพันธุ์เชื้อ (seed) หรือสารตั้งต้น
- ครั้งที่ผลิตของส่วนประกอบแต่ละชนิดในสูตรยา
- ปริมาณยาหรือสารที่ได้ในขั้นตอนผลิตยาระยะต่างๆ
- การตรวจสอบและควบคุมอย่างเข้มงวดตลอดการผลิตและลงลายมือชื่อกำกับทุกขั้นตอนที่กำหนด
- บันทึกการทดสอบระหว่างการผลิตทุกขั้นตอน และผลการทดสอบ
- ตัวอย่างฉลาก
- ลักษณะเฉพาะของวัสดุสำหรับการบรรจุ
- การอนุมัติของผู้รับผิดชอบในการควบคุมการดำเนินการผลิต โดยการลงลายมือชื่อและวัน เดือน ปีที่อนุมัติ
- รายงานผลการวิเคราะห์ ที่ผู้รับผิดชอบได้ลงลายมือชื่อพร้อมวัน เดือน ปี รับรองว่ายารุ่นที่ผลิตเป็นไปตามข้อกำหนดตามที่ขึ้นทะเบียนไว้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
- บันทึกการอนุมัติปล่อยผ่านยาของฝ่ายควบคุมคุณภาพ ถ้าไม่ปล่อยผ่านยา ต้องมีบันทึกการกำจัดหรือการนำไปใช้ประโยชน์อื่นของรุ่นการผลิตนั้น

บันทึกการผลิตยาต้องสามารถตรวจสอบกลับไปได้ทุกขั้นตอนของการผลิต รวมถึงบันทึกการทำให้ปราศจากเชื้อของเครื่องมือ อุปกรณ์ และวัสดุที่ใช้ในการผลิตทั้งหมด บันทึกการกระจายยาชีววัตถุต้องเรียกดูได้ทันทีเมื่อจำเป็นต้องเรียกเก็บยาคืน

ระดับความสะอาดห้องสะอาดที่ใช้ผลิตวัคซีนตามมาตรฐานขององค์การอนามัยโลก[9]

การแบ่งระดับความสะอาดและสิ่งแวดล้อม (EM) ของห้องสะอาดและ LF ที่ใช้ผลิตวัคซีน (Classification and environmental monitoring (EM) of clean rooms and laminar flow work Stations) แบ่งตามมาตรฐาน ISO 14644-1 ซึ่งต้องตรวจสอบสภาพแวดล้อมทั้งขณะทำงาน (in operation) และขณะหยุดทำงาน (at rest) แบ่งเป็น 4 ระดับ คือ

Grade A: เป็นบริเวณที่ต้องระวังเป็นพิเศษ เช่น บริเวณบรรจุวัคซีน เป็นบริเวณอยู่ภายใต้ laminar air flow work station ที่มีความแรงลมสม่ำเสมอ 0.36-0.54 เมตร/วินาที ที่จุดทำงาน มีการไหลของลมไปในทิศทางเดียวกัน

Grade B: เป็นบริเวณนอก larminar air flow ของ grade A สำหรับการผลิตวัคซีนแบบ aseptic preparation และบรรจุวัคซีน

Grade C and D: เป็นบริเวณสะอาดที่ใช้ในขั้นตอนผลิตวัคซีนที่ไม่ง่ายต่อการปนเปื้อน

การตรวจสอบความถูกต้อง (validation) ของ

ตารางที่ 1 ระดับความสะอาดในบริเวณผลิตวัคซีนแบ่งตาม EN ISO 14644-1 ตามสิ่งแวดล้อม
(Maximum permitted airborne particulate concentration per air grade)[1]

	At rest		In operation	
Grade	Max. permitted particles /m3		Max. permitted particles /m3	
	≥ 0.5 μm	≥ 5.0 μm	≥ 0.5 μm	≥ 5.0 μm
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

ห้องสะอาดเพื่อดูฝุ่นผงในห้องผลิตวัคซีนต้องเก็บตัวอย่างทั้งขณะหยุดทำงานและขณะทำงาน ต้องตรวจประสิทธิภาพของระบบ HVAC และมีตารางบำรุงรักษาเพื่อให้สภาพห้องอยู่ในเกณฑ์ระดับความสะอาดที่ต้องการ ผลการตรวจสอบความถูกต้อง (validation) ต้องไม่เกิน 12 เดือน มีการตรวจสอบการรั่วของตัวกรองอากาศในห้องสะอาดระดับ A และ B ทุก 6 เดือน มีการตรวจสอบติดตามต่อเนื่องตามมาตรฐาน ISO 14644-1 (clean room routine environmental monitoring according ISO 14644-1) หากผลการติดตามตรวจสอบต่อเนื่องไม่ผ่านเกณฑ์มาตรฐาน (out of trend = OOT) ต้องตรวจสอบความถูกต้อง (validation) ใหม่หมด

ห้องปฏิบัติการ และอาคารสัตว์ทดลอง ต้องได้รับการออกแบบและก่อสร้างด้วยวัสดุที่มีคุณภาพมาตรฐาน สามารถควบคุม รักษาความสะอาด ให้ปราศจากฝุ่น แมลง และสัตว์อื่นพื้นที่ผิวของผนัง พื้น เพดาน ต้องเรียบไม่มีรอยแตก ไม่มีเศษวัสดุหลุดร่วง ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อได้ง่าย ในกรณีที่มีความจำเป็น ต้องทำท่อระบายน้ำ ให้แยกท่อออกจากพื้นที่ปราศจากเชื้อ การติดตั้งท่อระบายต้องทำให้แน่นพอดี ด้วยท่อที่มีประสิทธิภาพ มีส่วนป้องกันการไหลย้อนกลับ เพื่อป้องกันเชื้อจุลินทรีย์จากภายนอกไม่ให้เข้ามาปนเปื้อน และต้องติดตั้งเครื่องทำความร้อนหรือวิธีอื่นใดเพื่อฆ่าเชื้อในท่อ สำหรับช่องเปิดบนพื้นใดๆ ต้องเปิดได้และตื้น สามารถทำความสะอาดได้ง่ายและเชื่อมต่อสู่ท่อระบายน้ำทิ้งภายนอกโดยมีระบบป้องกันไม่ให้เชื้อจุลินทรีย์จากภายนอกไหลย้อนกลับเข้ามาปนเปื้อน อ่างล้างต้องแยกออกจากพื้นที่ปราศจากเชื้อ อ่างล้างที่ติดตั้งไว้ในบริเวณที่สะอาด ต้องทำจากวัสดุที่เหมาะสม ไม่มีช่องน้ำล้น น้ำที่ใช้ต้องเป็นไปตามมาตรฐานน้ำดื่ม

มีระบบป้องกันการปนเปื้อนจากสารพิษ จุลินทรีย์ก่อโรค ไวรัสและสารอื่นๆ ที่ใช้ในการผลิต รวมทั้งจุลินทรีย์ก่อโรคจากผู้ปฏิบัติงานมิให้มาปนเปื้อนในระบบระบายน้ำหรือกระจายในอากาศระหว่างกระบวนการผลิต

การใช้แสงสว่าง ความร้อน ระบบอากาศ และเครื่องปรับอากาศ ต้องควบคุมให้อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์อยู่ในระดับที่เหมาะสมกับการผลิตวัคซีนแต่ละชนิด

ตัวอาคารต้องอยู่ในสภาพดี มีการตรวจสภาพของอาคารเป็นประจำ หากเกิดการชำรุดต้องซ่อมแซมด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษ ไม่ให้เกิดผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์เนื้อที่ของอาคารต้องมีพื้นที่ปฏิบัติงานให้เพียงพอกับงานที่ต้องทำ สามารถดำเนินการควบคุมและติดต่อสื่อสารได้อย่างมีประสิทธิภาพ ห้องและอาคารทั้งหมดต้องมีความสะอาดถูกสุขอนามัยตลอดเวลา ในกรณีจำเป็นต้องใช้ห้องสำหรับผลิตยาชีววัตถุเพื่อวัตถุประสงค์อื่น เมื่อใช้เสร็จแล้วก่อนเริ่มต้นการผลิตวัคซีนอีกครั้ง ต้องทำความสะอาดห้องอย่างละเอียดรอบคอบ ให้ถูกสุขลักษณะพื้นที่สำหรับเตรียมเนื้อเยื่อสัตว์และการเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ที่ยังไม่ได้ใช้ในกระบวนการผลิต ต้องแยกออกจากพื้นที่ที่ใช้สำหรับผลิตยาชีววัตถุปราศจากเชื้อโดยเด็ดขาด รวมทั้งการแยกระบบอากาศ และผู้ปฏิบัติงานด้วย

ตารางที่ 2 มาตรฐานจำนวนเชื้อในห้องสะอาดระดับต่างๆ
(Commended 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	-

หมายเหตุ: (a) These are average values

(b) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours

ตารางที่ 3 ระดับความสะอาดของห้องสะอาดที่ใช้ผลิตวัคซีนในขั้นตอนต่างๆ ตามมาตรฐานองค์การอนามัยโลก
(Recommended clean room grades for general activities in the manufacture of prequalified vaccines)[2]

กิจกรรมทั่วไป (General Activities)		
กิจกรรม (activity)	**ระบบเปิด** (Open Systems)	**ระบบปิด** (Closed Systems)
บริเวณรับและเก็บวัตถุดิบ Raw materials receipt and storage	• UNC (unclassified)	• N/A (not applicable)
บริเวณเก็บตัวอย่างวัตถุดิบ Raw materials sampling	• Non-growth promoting materials: Sampling hoods with dust control/ fume control in UNC[(1)] • Growth-promoting materials: Sampling hood with HEPA air supply and dust control in D • Sterile materials: in specialized areas[(2)]	• N/A
บริเวณเตรียมเครื่องแก้ว และอุปกรณ์ก่อนนึ่งฆ่าเชื้อ Preparation of glassware and accessory equipment for sterilization by heat	• D	• N/A
บริเวณเก็บเครื่องแก้วและ อุปกรณ์หลังนึ่ง ฆ่าเชื้อ Storage of glassware and accessory equipment after heat sterilization	• D (fully enclosed wrapping, such as autoclave bags) or C (with barrier protection, such as flask openings covered with aluminum foil)	• UNC (pharma-sealed containers)

กิจกรรมทั่วไป (General Activities)		
กิจกรรม (activity)	**ระบบเปิด** (Open Systems)	**ระบบปิด** (Closed Systems)
บริเวณเตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อสำหรับนึ่งไอน้ำ Preparation of media to be sterilized by heat	• Component weighing, mixing: D	• N/A
บริเวณเตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อที่ทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรอง Preparation of media to be sterilized by filtration	• Component weighing, mixing: C	• Media final filtration: UDAF in D (a closed system is normally equired)
บริเวณเก็บอาหารเลี้ยงเชื้อหลังนึ่งฆ่าเชื้อ Storage of media after sterilization	• C for sealed but “open” containers	• D for closed containers
บริเวณเตรียมวัตถุดิบสำหรับอบฆ่าเชื้อ Preparation of excipients to be sterilized by heat	• Component weighing, mixing: D	• N/A
บริเวณเตรียมวัตถุดิบสำหรับทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรอง Preparation of excipients to be sterilized by filtration	• Component weighing, mixing: C • Excipient final filtration: A in B	• Excipient final filtration: D
Production of master and working seeds	• UDAF or Class II biosafety cabinet in C [3]	• Isolator or Class III biosafety cabinet in D
Seed storage	• N/A	• UNC
Thawing and small-scale expansion of seeds	• Open manipulation of seeds / inoculation of flasks, plates, slants: UDAF in D. Alternative use of a Class II biosafety cabinet acceptable.	• Manipulation in isolator or Class III biosafety cabinet: D • Incubation: closed containers in D
Inoculation of production media	• UDAF in D	• D
Large-scale replication	• Open systems are discouraged[4]	• D
Harvesting	• C	• D
Pre-inactivation dissociation / purification	• C	• D
Inactivation	• C	• D
Purification post-inactivation	• C	• D
Storage of post-inactivation bulks	• Not recommended	• D
Formulation of filling bulks prior to sterile filtration	• C	• D
Final sterile filtration	• A in B	• D
Formulation after final sterile filtration	• A in B	• D

กิจกรรมทั่วไป (General Activities)		
กิจกรรม (activity)	**ระบบเปิด** (Open Systems)	**ระบบปิด** (Closed Systems)
Storage of sterile filling bulks	• N/A	• D[5] or UNC depending on closure
Filling	• Filling bulk tank with open connections to be located in A in B • Filling operation in A in B	• Closed filling bulk tank: D • Filling in isolator or Class III biosafety cabinet: A in D
Transfer of fully stoppered liquid vaccines prior to capping	• Capping areas within aseptic core (A/B) separated from filling zone: A in B • Capping areas outside aseptic core, separated from aseptic filling zone: UDAF for transfer, and UDAF in D for capping / crimping	• N/A
Transfer of partially stoppered vials from filling to lyophilization	• On a continuous belt: Grade A in Grade B • In a mobile unit: Grade A air with cart in a Grade B surround • Transfer of open ampoules from lyophilizer to sealing: Grade A in Grade B	• In closed validated transfer containers: UNC
Loading area of lyophilizer	• Grade A in Grade B	• N/A
Transfer of fully stoppered vials from lyophilization to capping area	• Transfer systems without additional air supply: B • Transfer in a mobile unit providing Grade A air: D[6]	• In closed validated transfer containers: UNC
Capping of lyophilized vials	• Grade A[7]	• N/A
Visual inspection	• UNC	• UNC
Labeling	• UNC	• UNC
Packaging	• UNC	• UNC
Quality control laboratories	• Sterility test: A in B	• Sterility test: isolator in D

ตารางที่ 4 ระดับความสะอาดตามขั้นตอนของการผลิตวัคซีนเฉพาะอย่าง (Vaccine - specifie production activities)

SUBUNIT and CONJUGATE VACCINES		
กิจกรรม (activity)	**ระบบเปิด** (Open Systems)	**ระบบปิด** (Closed Systems)
Cell disruption or dissociation	• C	• D
Component purification	• C	• D
Component sterile filtration	• Intermediates sterilization: C • Final sterilization: A in C	• D
Activation and conjugation reactions	• C	• D
Conjugate purification	• C	• D
Conjugate sterilization	• N/A	• Intermediate sterilization: C Final sterilization: A in B

INACTIVATED VIRAL VACCINES with STERILE FILTRATION		
Viral seed / cell seed storage	• N/A	• UNC
Tissue collection and disruption (primary cells)	• C	• N/A
Cell expansion	• UDAF in C	• D
Thawing and small-scale expansion of seeds	• UDAF in C	• N/A
Preparation of inoculum	• UDAF in D	• D
Inoculation of production cells	• UDAF in D	• D
Viral replication	• C	• D
Media changes / additions	• UDAF in D	• D
Harvesting	• C	• D
Concentration / buffer changes	• C	• D
Pre-inactivation purification	• C	• D
Inactivation	• C	• D
Post-inactivation purification	• C	• D
Formulation before final sterile filtration	• UDAF in C	• D
Sterile filtrations	• A in B	• C
Formulation after final sterile filtration	• A in B	• C
Filling	• Oral or nasal administration: A in B[8] • Parenteral administration: A in B	• Filling in isolators requires a grade D background

VACCINES PREPARED WITHOUT STERILE FILTRATION		
กิจกรรม (activity)	**ระบบเปิด** (Open Systems)	**ระบบปิด** (Closed Systems)
Preparation of materials to be heat sterilized	• D	• N/A
Preparation of materials to be filter sterilized	• C	• N/A
Preparation of growth cells	• UDAF in C	• D
Preparation of inoculum	• UDAF in C	• D
Replication	• C with open manipulations in UDAF / C	• D
Harvesting, purification	• C with open manipulations in UDAF / C	• D
Treatment by non-sterilizing temperatures	• C with open manipulations in UDAF / C	• D
Filling, lyophilization (see general activities), capping	• Bulks containing live bacteria for oral administration: A in B[9] • Bulks containing live viruses for oral or nasal administration: A in B[8] • Bulks containing live mycobacteria or viruses, or heat-killed bacteria for SC, ID, or IM administration: A in B[10]	• Filling in isolators requires a grade D background
EGG-BASED VACCINES		
Egg incubation and candling	• UNC	• N/A
Egg inoculation and sealing	• UDAF in C	• N/A
Inoculated egg incubation	• Unsealed eggs: C[11]	• Sealed eggs: D
Egg harvesting	• UDAF in C (in cases where the product is sterile filtered, UDAF in D may be acceptable)	• N/A
Pre-inactivation viral purification	• C or UDAF in D	• D
Pre-inactivation bulk storage	• C	• D
Post-inactivation viral purification	• C	• D
EXPRESSION OF SEQUENCES IN GENETICALLY MODIFIED BACTERIA, YEAST, OR INSECT CELLS		
Storage of production cell	• UNC	• UNC
Expansion of production cell	• D for systems with selective media, C for systems without selective media	• D
Harvesting	• D for systems with selective media, C for systems without selective media	• D
Purification	• C	• D
Formulation	• Pre-sterilization: C • Post-sterilization: A in B	• D

CHEMICALLY SYNTHESIZED ANTIGENS		
กิจกรรม (activity)	**ระบบเปิด** (Open Systems)	**ระบบปิด** (Closed Systems)
Chemical synthesis, purification	• GMP for active pharmaceutical ingredients	• GMP for active pharmaceutical ingredients
Conjugation reactions	• D	• D
Formulation	• D if prior to heat sterilization • C if prior to sterile filtration • A in B if after sterilization	• D

หมายเหตุ:

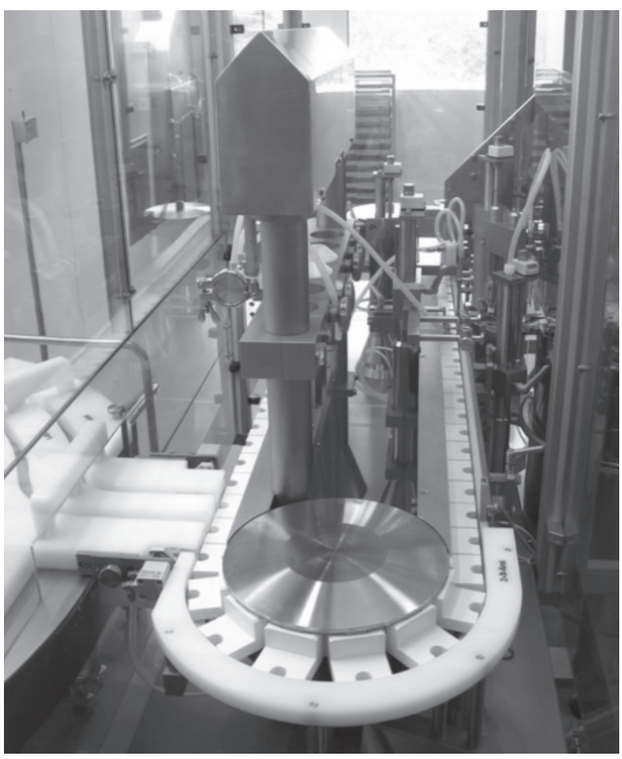
(1) UDAF in C or D or UNC (unclassified) refers to the situation where a unidirectional airflow system may not be classified as Grade A (due to the lack of a Grade B surrounding) but can provide significant additional protection to operations.

การผลิตวัคซีนหลายชนิดโดยใช้ห้อง สถานที่และอุปกรณ์ร่วมกัน ให้จัดแผนการผลิตชีววัตถุแต่ละชนิดแบบ campaign basis คือ ให้อยู่ในระบบต่อเนื่องเป็นช่วงเวลาหนึ่ง โดยมีการผลิตหลายรุ่นติดต่อกัน และมีการหยุดผลิตเพื่อทำความสะอาดฆ่าเชื้อภายในห้องและอุปกรณ์ต่างๆ ให้เรียบร้อย ก่อนที่จะผลิตยาชีววัตถุอื่นต่อไป

ให้แยกเก็บพันธุ์เชื้อแต่ละรุ่น (seed lot) และเซลล์แบ็งค์ (cell bank) ที่ใช้สำหรับผลิตยาชีววัตถุออกจากวัสดุอื่นๆ การนำเข้าหรือนำออกให้กระทำเฉพาะผู้ที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องเท่านั้นการใช้จุลินทรีย์และเซลล์ที่มีชีวิตให้กระทำโดยใช้เครื่องมือและอุปกรณ์ที่สามารถควบคุมจุลินทรีย์และเซลล์ที่เพาะเลี้ยง ให้คงความบริสุทธิ์และไม่ให้เกิดการปนเปื้อนในกระบวนการผลิต

การบรรจุผลิตภัณฑ์ เช่น วัคซีนเชื้อตาย ท็อกซอยด์ หรือสารสกัดจากแบคทีเรีย รวมถึงผลิตภัณฑ์ที่ผลิตจากเทคนิคดีเอ็นเอสายผสมที่ได้ทำให้หมดฤทธิ์แล้ว ในบริเวณอาคารสถานที่ร่วมกับยาชีววัตถุปราศจากเชื้ออื่นๆ ให้กระทำได้โดยต้องขจัดการปนเปื้อนอย่างถูกต้อง หลังการบรรจุต้องใช้ กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อและการล้างตามความเหมาะสม

การผลิตผลิตภัณฑ์จากจุลินทรีย์ที่มีการสร้างสปอร์ ต้องใช้สถานที่และอุปกรณ์ที่ออกแบบเฉพาะจนเสร็จ



สิ้นกระบวนการที่ทำให้หมดฤทธิ์ โดยเฉพาะเชื้อ *Bacillus anthracis, Clostridium botulinum* และ *Clostridium tetani* จะต้องใช้ความระมัดระวังเป็นพิเศษ โดยให้ใช้เครื่องมือเฉพาะสำหรับเชื้อแต่ละชนิดเท่านั้นในกรณีจำเป็นต้องใช้สถานที่และอุปกรณ์ร่วมกัน ให้ทำการผลิตครั้งละหนึ่งผลิตภัณฑ์ ตามแบบ campaign basis เท่านั้น

ภาชนะบรรจุของจุลินทรีย์หรือสารชีวภาพ (biological substances) ที่ใช้ในทุกขั้นตอนการผลิตต้องติดฉลากให้ชัดเจน ไม่หลุดง่าย เพื่อป้องกันการสับสนและ

ต้องป้องกันการปนเปื้อนอย่างเหมาะสม โดย

• แยกพื้นที่ของกระบวนการผลิตออกจากพื้นที่การบรรจุ

• ไม่ทำการผลิตผลิตภัณฑ์ต่างชนิดในเวลาเดียวกัน เว้นแต่มีการแยกสถานที่และอุปกรณ์การผลิตออกจากกันอย่างเด็ดขาดไว้แล้ว

• มีระบบควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อหรือสารอันตรายใด ๆ โดยใช้ระบบแอร์ล็อค ระบบการดูดอากาศทิ้ง (air extraction) การเปลี่ยนเสื้อผ้า การล้างและการขจัดการปนเปื้อนของเครื่องมือและอุปกรณ์อย่างมีประสิทธิภาพ

• มีระบบป้องกันการปนเปื้อนอันเนื่องมาจากการไหลเวียนกลับของอากาศที่ไม่ผ่านการกรอง หรือจากการกลับเข้ามาใหม่ โดยอุบัติเหตุของอากาศที่ถูกดูดทิ้ง

• ใช้ระบบปิดในการดำเนินการผลิต

• มีการป้องกันการฟุ้งกระจายของละออง (aerosol) ในอากาศที่อาจเกิดขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากการปั่นแยกตะกอนหรือการบดผสม

• แยกตัวอย่างที่มีพยาธิสภาพที่รับเข้ามาเพื่อการวินิจฉัย ออกจากพื้นที่ที่ใช้สำหรับการผลิตยาชีววัตถุ

• ใช้ภาชนะที่ปราศจากเชื้อหรือที่มีเอกสารรับรองว่ามีปริมาณจุลินทรีย์ (bioburden) ในระดับต่ำ

การดำเนินการผลิตวัคซีน ให้ใช้พื้นที่ที่มีความดันอากาศเป็นบวก (positive pressure) ในกระบวน การผลิต แต่การปฏิบัติเกี่ยวกับเชื้อก่อโรค ให้ใช้พื้นที่ซึ่งออกแบบเฉพาะที่มีความดันอากาศเป็นลบ (negative pressure) และต้องเป็นไปตามข้อกำหนดในการควบคุมผลิตภัณฑ์นั้นๆ (containment requirements)

หน่วยจัดการระบบอากาศ (air-handling units) ต้องออกแบบเฉพาะเพื่อใช้กับพื้นที่ที่มีการผลิต (processing area) ตามระดับความเสี่ยงของจุลินทรีย์หรือสารก่อโรค ในกรณีที่มีการนำอากาศไหลเวียนกลับมาใช้ ต้องให้ไหลเวียนผ่านเฉพาะบริเวณที่มีการผลิตเดิมเท่านั้น และต้องมีการตรวจพิสูจน์เพื่อแสดงให้เห็นว่าสามารถป้องกันการปนเปื้อนต่อผลิตภัณฑ์และไม่เป็นอันตรายต่อผู้ปฏิบัติงานและสิ่งแวดล้อม การทำงานโดยใช้จุลินทรีย์หรือสารก่อโรคกลุ่มที่มีความเสี่ยง กลุ่มที่ 4 ต้องไม่ให้ไหลเวียนกลับมาใช้อีก การดูดอากาศออกจากบริเวณที่มีจุลินทรีย์หรือสารก่อโรคในกลุ่มที่มีความเสี่ยงระดับ 3 และ 4 ต้องดูดออกผ่านเครื่องกรองชนิดทำให้ปราศจากเชื้อ และมีการตรวจสภาพการทำงานของเครื่องกรองอากาศอย่างสม่ำเสมอ

กรณีที่มีการใช้สิ่งที่ทำให้ติดโรคได้ในกระบวนการผลิต ของเสียจากการผลิต ต้องใช้ระบบขจัดการปนเปื้อนที่มีประสิทธิภาพแบบจำเพาะ

ระบบการวางท่อ วาล์ว และตัวกรองอากาศ ต้องออกแบบอย่างเหมาะสมสะดวกในการทำความสะอาดและทำให้ปราศจากเชื้อ วาล์วบนถังหมักต้องเป็นชนิดที่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อด้วยไอน้ำ ตัวกรองอากาศ (air-vent filter) ต้องเป็นชนิดไม่ดูดซับน้ำ (hydrophobic) และได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง

สารที่จำเป็นต้องตวงหรือชั่งระหว่างกระบวนการผลิต เช่น บัฟเฟอร์ ให้เก็บในบริเวณที่ผลิตโดยไม่ส่งกลับไปเก็บในสต๊อกทั่วไป วัสดุแห้งที่ใช้ในการเตรียมบัฟเฟอร์ อาหารเลี้ยงเชื้อ และอื่นๆ ต้องชั่งและเตรียมเป็นสารละลายในพื้นที่ควบคุมเฉพาะ ที่จะไม่ทำให้เกิดการปนเปื้อนในกระบวนการผลิต

อาคารเลี้ยงสัตว์และการดูแล

อาคารสำหรับการผลิตและควบคุมวัคซีนที่มีการใช้สัตว์ ต้องออกแบบและใช้วัสดุก่อสร้างให้เหมาะสมกับสภาพการใช้งาน ถูกสุขลักษณะและง่ายต่อการดูแลรักษาความสะอาด โดยจะต้องปราศจากแมลงและสัตว์อื่นมารบกวน มีบริเวณกักกันสัตว์ที่เข้ามาใหม่มีสถานที่เก็บอาหารสัตว์แยกไว้โดยเฉพาะ มีห้องปฏิบัติการสำหรับสัตว์ (inoculation room) โดยเฉพาะแยกออกจากห้องผ่าชันสูตรซาก (postmortem room) ต้องมีระบบกำจัดเชื้อของกรงสัตว์ ของเสียและซากสัตว์ อย่างมีประสิทธิภาพ

การควบคุมคุณภาพและการทดสอบความปลอดภัยของสัตว์ที่ใช้เพื่อการผลิต ต้องมีการบันทึกสุขภาพของสัตว์และติดตามตรวจสอบอย่างสม่ำเสมอ และจัดให้มีสถานที่เปลี่ยนเสื้อผ้า เครื่องแต่งกายเฉพาะสำหรับเจ้าหน้าที่ที่ทำงานในอาคารเลี้ยงสัตว์ และมีห้องอาบน้ำตามความจำเป็น กรณีมีการใช้ลิงในการผลิตหรือ

ควบคุมคุณภาพยาชีววัตถุ ต้องมีการพิจารณาให้เป็นไปตามข้อกำหนดใน Revised Requirements for Biological Substances No.7 ขององค์การอนามัยโลก

ฉลากวัคซีน

วัคซีนทุกชนิดต้องมีฉลากแสดงชัดเจน และคงทนถาวรติดที่ภาชนะบรรจุในทุกสภาพการเก็บรักษาข้อมูลบนฉลากที่ติดบนภาชนะและฉลากที่หีบห่อ ต้องได้รับการอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยต้องแสดงข้อมูลให้ครบถ้วน ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม รวมทั้งต้องแสดงข้อมูลเพิ่มเติม ดังนี้

• สภาวะการเก็บรักษา หรือข้อควรระวังที่จำเป็นในการขนส่ง

• วิธีใช้ คำเตือน และข้อควรระวังที่จำเป็น

• ชนิดและปริมาณของสารอื่นใด ที่อาจทำให้ผู้ใช้บางรายเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ในกรณีภาชนะบรรจุยามีขนาดเล็กจนไม่อาจแสดงฉลากที่มีข้อความตามที่กำหนด การยกเว้นให้เป็นไปตามมาตรา 25(3) แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม

ฉลากบนหีบห่อ นอกจากต้องมีข้อมูลที่แสดงในฉลากบนภาชนะบรรจุแล้ว อย่างน้อยต้องแสดงชนิดและปริมาณของสารกันเสีย (preservatives) หรือสารเติมแต่ง (additives) ในผลิตภัณฑ์ด้วย

เอกสารกำกับยา ต้องระบุวิธีการใช้ ข้อห้ามใช้ หรืออาการไม่พึงประสงค์

การประกันคุณภาพและการควบคุมคุณภาพ

ฝ่ายประกันคุณภาพและควบคุมคุณภาพมีหน้าที่ดังต่อไปนี้

• เตรียมรายละเอียด วิธีและขั้นตอนในการทดสอบหรือการวิเคราะห์

• ตรวจสอบการระบุชื่อและสถานะของตัวอย่างโดยละเอียดถี่ถ้วน และแยกเก็บ ไม่ให้เกิดการสับสนและปนเปื้อนระหว่างกัน

• ตรวจสอบการควบคุมและติดตามสภาวะแวดล้อม ความถูกต้องของเครื่องมือให้เหมาะสมเพียงพอสำหรับการผลิต โดยละเอียดถี่ถ้วน

• ปล่อยผ่านหรือไม่ปล่อยผ่านวัตถุดิบและยาระหว่างผลิต

• ปล่อยผ่านหรือไม่ปล่อยผ่านวัสดุสำหรับการบรรจุ

• ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปแต่ละรุ่น

• ประเมินความเหมาะสมของสภาวะที่ใช้ในการเก็บวัตถุดิบ สารหรือยาระหว่างผลิต และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

• ประเมินคุณภาพและความคงสภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป รวมทั้งวัตถุดิบ สาร หรือยาระหว่างผลิต

• กำหนดวันสิ้นอายุให้มีความถูกต้องตามสภาวะการเก็บรักษา

• จัดทำและทบทวนวิธีการควบคุมคุณภาพและข้อกำหนดต่างๆ

• ตรวจสอบผลิตภัณฑ์ที่ถูกส่งคืนและพิจารณาความเหมาะสมในการปล่อยหรือผ่านให้จำหน่ายได้อีกหรือนำกลับไปผ่านกระบวนการผลิตใหม่ หรือทำลาย รวมทั้งเก็บรักษาบันทึกการกระจายผลิตภัณฑ์ให้สามารถตรวจสอบได้

ห้องปฏิบัติการในการควบคุมคุณภาพ ต้องออกแบบการติดตั้งอุปกรณ์ในห้องปฏิบัติการ รวมทั้งพื้นที่ใช้สอยต่างๆ ให้เหมาะสมกับสภาพการทำงาน เพียงพอสำหรับเก็บเอกสาร ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ การจัดทำบันทึกและการทดสอบ ควรจัดสร้างเป็นอาคารแยกออกจากพื้นที่การผลิต

การควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต ในกรณีไม่สามารถทดสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปได้ ให้ทำการทดสอบในระหว่างขั้นตอนของการผลิตที่เหมาะสม

การทดสอบวัตถุดิบทั้งด้านคุณภาพและปริมาณตามข้อกำหนด ในกรณีจำเป็นอาจใช้ใบรับรองของผู้ผลิตวัตถุดิบแทนการทดสอบ โดยผู้ผลิตวัตถุดิบนั้นต้องมีประวัติการผลิตที่เชื่อถือได้และได้รับการตรวจสอบอย่างสม่ำเสมอจากผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องทดสอบเอกลักษณ์ด้วยวิธีที่น่าเชื่อถือเพียงพออย่างน้อยหนึ่งการทดสอบ

การเก็บตัวอย่างยาระหว่างผลิตและยาสำเร็จรูปต้องเก็บในปริมาณที่เพียงพอ และเก็บรักษาในสภาวะที่เหมาะสม เพื่อการตรวจสอบซ้ำหรือการตรวจสอบยืนยันกระบวนการควบคุมคุณภาพยา หรือผลิตภัณฑ์ในรุ่นนั้นๆ

ขั้นตอนของการปฏิบัติที่สำคัญในการผลิต ต้องมีการตรวจสอบและบันทึกข้อมูลอย่างต่อเนื่องระหว่างผลิต

การผลิตด้วยวิธีการเพาะเลี้ยงอย่างต่อเนื่อง ต้องมีการควบคุมคุณภาพเป็นพิเศษ

การบรรจุต้องใช้วัสดุสำหรับการบรรจุที่ไม่มีผลกระทบต่อคุณภาพของยาที่ผลิต และสามารถป้องกันผลกระทบจากภายนอกและการปนเปื้อนที่อาจเกิดขึ้น และผ่านการตรวจสอบจากฝ่ายควบคุมคุณภาพก่อนนำไปใช้ นอกจากนี้ยังต้องตรวจสอบการรั่วหลังการบรรจุโดยใช้เครื่องอัดสูญญากาศ การบรรจุยาที่ดีต้องมีการป้องกันข้อผิดพลาดที่จะเกิดขึ้น และต้องให้ได้ยาที่บรรจุแล้วมีคุณภาพมาตรฐานตามข้อกำหนดที่ต้องการ นอกจากนี้ยังต้องมีการจดบันทึกการบรรจุยาทุกรุ่นในบันทึกการบรรจุ (Batch packaging records)

หลังการบรรจุและส่งออกจำหน่ายจะต้องเก็บตัวอย่างยาทุกรุ่นที่ผลิตไว้ในห้องเก็บตัวอย่าง อย่างน้อย 1 ปีหลังวันหมดอายุ และฝ่ายประกันคุณภาพต้องติดตามตรวจสอบความคงตัวของยาที่เก็บไว้เพื่อยืนยันอายุของยาตามที่ระบุไว้บนฉลาก (Follow-up-stability study) ตัวอย่างยาที่ศึกษาความคงสภาพต้องบรรจุในภาชนะที่บรรจุจำหน่ายจริง และเก็บในอุณหภูมิที่กำหนดตามสภาวะการเก็บจริงของยานั้น และตามที่เขียนบนฉลาก หรือเก็บ

ในสภาพที่เลวกว่าแต่มีตัวอย่างบางส่วนเก็บตามสภาวะที่ระบุบนฉลากเพื่อเป็น monitor

วัคซีนที่ผลิตทุกรุ่นต้องผ่านการตรวจสอบ และอนุมัติจากฝ่ายประกันคุณภาพก่อนที่จะติดฉลากและบรรจุหีบห่อ และเมื่อบรรจุแล้วต้องติดฉลาก “Quarantine” รอจนกว่าจะได้รับการอนุมัติ (Lot Release) จากกองชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ จึงที่จะจัดจำหน่ายให้ลูกค้าได้

เอกสารอ้างอิง

1. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน สำหรับยาชีววัตถุ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2549.

2. Stern AM, Markel H. The history of vaccines and immunization: familiar patterns, new challenges. Health Aff (Millwood). 2005;24:611—21.

3. Good manufacturing practices for sterile pharmaceutical preparations in: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-fourth Report, Geneva, World Health Organization, 2010, Annex 4 (WHO Technical Report Series 957). Available from: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_957_eng.pdf

4. Guided by Experts Committee on Standardization of Biological (ECBS) recommendations on safety, efficacy issued in WHO Technical.

5. The Washington Post [Internet]: Three ways to make a vaccine. Available from: http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/graphic/2009/11/24/GR2009112401834.html

6. Thimerosal in vaccines. Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration; 2007.

7. Muzumdar JM, Cline RR. Vaccine supply, demand, and policy: a primer. J Am Pharm Assoc. 2009;49:e87—99.

8. Bae K, Choi J, Jang Y, Ahn S, Hur B. Innovative vaccine production technologies: the evolution and value of vaccine production technologies. Arch Pharm Res. 2009;32:465—80.

9. WHO [Internet]. Environmental monitoring of clean rooms in vaccine manufacturing facilities; 2011. Available from: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/env_monitoring_cleanrooms_draft.pdf