การพัฒนาโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในห้องสะอาดสำหรับยาฉีดด้วยแนวทางการประเมินความเสี่ยง

น.ส.กิ่งกาญจน์ ศิริมัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมอุตสาหการ ภาควิชาวิทยาการเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2565
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

DEVELOPMENT OF ENVIRONMENTAL MONITORING PROGRAM IN PARENTERAL CLEANROOM BY RISK-BASED APPROACH

Miss Kingkarn Sirimai

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Industrial Pharmacy
Department of Pharmaceutics and Industrial Pharmacy
FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES
Chulalongkorn University
Academic Year 2022

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การพัฒนาโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในห้องสะอาดสำหรับยาฉีดด้วยแนวทางการประเมินความเสี่ยง
โดย	น.ส.กิ่งกาญจน์ ศิริมัย
สาขาวิชา	เภสัชกรรมอุตสาหการ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.วฤณ ฐิตาภิวัฒนกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศรัณย์ เตชะเสน

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.นฤพร สุตัณฑวิบูลย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.วฤณ ฐิตาภิวัฒนกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศรัณย์ เตชะเสน)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.วีระเกียรติ บุญกนกวงศ์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.มนตรี จาตุรันต์ภิญโญ)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

กิ่งกาญจน์ ศิริมัย : การพัฒนาโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในห้องสะอาดสำหรับยาฉีดด้วยแนวทางการประเมินความเสี่ยง. (DEVELOPMENT OF ENVIRONMENTAL MONITORING PROGRAM IN PARENTERAL CLEANROOM BY RISK-BASED APPROACH) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. ภญ. ดร.วฤณ ฐิตาภิวัฒนกุล, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. ดร.ศรัณย์ เตชะเสน

การตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมมีบทบาทสำคัญในการสร้างความมั่นใจต่อระดับความสะอาดของสภาพแวดล้อมในระหว่างกระบวนการผลิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการผลิตผลิตภัณฑ์ประเภทยาฉีด โดยควรต้องกำหนดให้มีโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมอย่างเป็นประจำ เพื่อลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนจากเชื้อจุลินทรีย์และอนุภาคสิ่งแปลกปลอมอื่นๆ ในการศึกษาวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมตามแนวทางการประเมินความเสี่ยงในห้องสะอาดสำหรับยาฉีดของแผนกบรรจุผลิตภัณฑ์ ศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา สภากาชาดไทย จำนวน 13 ห้อง แนวทางการจัดการความเสี่ยงคุณภาพอ้างอิงตาม International Council for Harmonization Q9 โดยใช้เครื่องมือ Risk ranking and filtering ในการประเมินและจัดระดับความเสี่ยงเพื่อกำหนดความถี่และตำแหน่งในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม สำหรับขั้นตอนการระบุความเสี่ยง มีการประเมินความเสี่ยงเพื่อค้นหาปัจจัยที่อาจทำให้เกิดการปนเปื้อนจากเชื้อจุลินทรีย์ด้วย Fishbone diagram ในการวิเคราะห์ความเสี่ยง ได้ทำการเลือกปัจจัยที่จะส่งกระทบผลต่อคุณภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ ในแง่ของความรุนแรงและโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อน ปัจจัยที่นำมาพิจารณา ได้แก่ กิจกรรมการผลิต, ระยะเวลาที่มีการปฏิบัติงาน, ขั้นตอนกระบวนการผลิต, ความยากง่ายต่อการทำความสะอาดอุปกรณ์, ความถี่ในการทำความสะอาดและกำจัดเชื้อโรค, ข้อมูลประวัติแนวโน้มของการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม, จำนวนบุคลากรที่ปฏิบัติงาน และการมีท่อเดรนหรือท่อน้ำในพื้นที่ ทั้งนี้เกณฑ์และคะแนนของแต่ละปัจจัยจะถูกกำหนดและประเมินโดยคณะทำงานประเมินความเสี่ยง เพื่อคำนวณค่าความเสี่ยงและจัดระดับได้เป็น 5 ระดับ แนวทางการประเมินความเสี่ยงนำไปสู่โปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมใหม่ ซึ่งมีความถี่ในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมของแต่ละพื้นที่ได้เป็นสัปดาห์ละครั้ง จำนวน 5 ห้อง สองสัปดาห์ครั้ง จำนวน 1 ห้อง และสามเดือนครั้ง จำนวน 7 ห้อง สำหรับตำแหน่งและวิธีการทดสอบที่ประเมินได้ คือ Particle count 26 ตำแหน่ง, Volumetric air sampling 26 ตำแหน่ง, Settle plate 29 ตำแหน่ง และ Contact plate 33 ตำแหน่ง ในขั้นตอนการทบทวนความเสี่ยงพบว่าหลังจากเปลี่ยนโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมใหม่ผลการตรวจยังคงผ่านตามเกณฑ์ที่กำหนด และเมื่อพิจารณาจากการคำนวณ %Contamination recovery rate (CRR) พบว่ายังคงผ่านตามเกณฑ์ที่กำหนดเช่นเดียวกัน ดังนั้นจึงไม่ได้มีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์หรือระดับการปนเปื้อนในห้องสะอาด โดยรวมแล้วความสำเร็จของโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมจะขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพของการประเมินความเสี่ยง การวิเคราะห์ข้อมูลที่เกี่ยวข้อง และวิธีในการทดสอบตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม อย่างไรก็ตามสิ่งที่สำคัญหลังจากที่จัดทำหรือปรับปรุงโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมแล้วจะต้องมีการประเมินและปรับปรุงโปรแกรมอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ เพื่อให้มั่นใจว่าสภาวะแวดล้อมในพื้นที่สะอาดจะคงอยู่ในสถานะที่ควบคุมได้และไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สาขาวิชา	เภสัชกรรมอุตสาหการ	ลายมือชื่อนิสิต .....
ปีการศึกษา	2565	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

6176269933 : MAJOR INDUSTRIAL PHARMACY

KEYWORD: Environmental monitoring, Risk assessment, Contamination, Cleanroom, Parenteral product

Kingkarn Sirimai : DEVELOPMENT OF ENVIRONMENTAL MONITORING PROGRAM IN PARENTERAL CLEANROOM BY RISK-BASED APPROACH. Advisor: Asst. Prof. VARIN TITAPIWATANAKUN, Ph.D. Co-advisor: Asst. Prof. SARUN TEJASEN, Ph.D.

Environmental monitoring is an essential role in ensuring the cleanliness of the environment in a manufacturing operation, especially in the production of parenteral products. To minimize the risk of microbial and particle contamination, a routine environmental monitoring program must be established. This study was to develop a risk-based environmental monitoring program for the filling division of the parenteral cleanroom, Plasma Fractionation Centre, The Thai Red Cross Society. The quality risk management approach of the International Council for Harmonization Q9 guideline was used, with a risk ranking and filtering tool to determine the frequency and sampling locations of monitoring program in 13 rooms. In risk identification step, potential factors of microbial contamination were identified using a fishbone diagram. Followed by risk analysis step, factors affecting the quality and safety of the product were selected in terms of the severity and probability of contamination risk. Manufacturing activity, duration of activity, process step, equipment design, cleaning and disinfection frequency, environmental monitoring history, number of personnel and water supply were investigated. Criteria and score range of 4 severity factors and 6 probability factors were defined and evaluated by the risk assessment team to calculate risk criticality. The sum of score for each severity and probability factor can be divided into 5 levels of the risk criticality and was expressed by risk matrix. The risk-based approach led to a new environmental monitoring program with 5, 1 and 7 rooms to be monitored weekly, bi-weekly and quarterly, respectively. While sampling was conducted at 26, 26, 29 and 33 locations for non-viable particles, volumetric air sampling, settle plates, and contact plates, respectively. In the risk review step, the implementation of the new monitoring program showed no impact on the quality of the product or contamination levels in the cleanroom, based on the successful percentage of contamination recovery rate (CRR) in all viable particle tests. Overall, the success of an environmental monitoring program will depend on the effectiveness of its risk assessment, monitoring techniques, and data analysis. It is important to continuously evaluate and improve the program to ensure that the manufacturing environment is maintained in a state of control.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Field of Study:	Industrial Pharmacy	Student's Signature .....
Academic Year:	2022	Advisor's Signature .....
		Co-advisor's Signature .....

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาวิจัยในครั้งนี้สามารถประสบความสำเร็จลุล่วงไปด้วยดีต้องขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ผศ. ภญ. ดร.วฤณ ฐิตาภิวัฒนกุล และอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ผศ. ดร.ศรัณย์ เตชะเสน ที่ได้สนับสนุนให้คำปรึกษา คำแนะนำ และให้กำลังใจเป็นอย่างดีตลอดการวิจัย ขอบพระคุณอาจารย์ที่เดินทางร่วมกันมาจนกระทั่งงานวิจัยครั้งนี้สำเร็จ

ขอขอบพระคุณ ภก.กฤต เพชรสุวรรณ ที่ได้ให้คำแนะนำจนมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมเพิ่มมากขึ้น ขอขอบคุณ ภญ.กานต์สินี โชว์วิวัฒนา คุณเกียรติศักดิ์ โกศร และคุณปณิตา พรมเมตตา ที่ได้ให้ความช่วยเหลือสนับสนุนข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมที่เกี่ยวข้องจนสามารถดำเนินการสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี นอกจากนี้ขอขอบคุณเพื่อนร่วมงานที่ศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา สภากาชาดไทย ทุกท่าน รวมไปถึงครอบครัวที่ได้ให้การสนับสนุนข้อมูลและเป็นกำลังใจที่ดีเสมอมา

สุดท้ายนี้ขอบคุณตนเองที่ตั้งใจ ไม่ยอมแพ้ และพยายามจนสำเร็จ หวังเป็นอย่างยิ่งว่าวิทยานิพนธ์ฉบับนี้จะสามารถเป็นประโยชน์และเป็นแนวทางให้กับผู้ที่สนใจศึกษาเกี่ยวกับการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในห้องสะอาด หากมีข้อผิดพลาดประการใดต้องอภัยไว้ ณ ที่นี้ด้วย

กิ่งกาญจน์ ศิริมัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ค

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... ง

กิตติกรรมประกาศ ..... จ

สารบัญ ..... ฉ

สารบัญตาราง ..... ฌ

สารบัญรูปภาพ ..... ฏ

สารบัญคำย่อ ..... ฐ

บทที่ 1 บทนำ 1

1.1 แนวเหตุผล ทฤษฎีที่สำคัญหรือสมมติฐาน 1

1.2 วัตถุประสงค์ 2

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย 3

บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง 4

2.1 หลักเกณฑ์ข้อกำหนดในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม 4

2.2 วิธีตรวจติดตามสิ่งปนเปื้อนภายในห้องสะอาด (Environmental monitoring method) 9

2.2.1 Air sampling method 10

2.2.2 Surface sampling method 11

2.2.3 วิธีการตรวจสอบการปนเปื้อนอนุภาค (Non-viable particles, Particle count) 11

2.3 การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ (Quality risk management) 12

2.3.1 กระบวนการทั่วไปในการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ 12

2.3.2 การประเมินความเสี่ยง (Risk Assessment) 13

2.3.3 การควบคุมความเสี่ยง (Risk Control) 14

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.3.4 การสื่อสารความเสี่ยง (Risk Communication) 14
2.3.5 การทบทวนความเสี่ยง (Risk Review) 14
2.4 เครื่องมือในการวิเคราะห์ความเสี่ยง 15
2.5 การประยุกต์ใช้แนวทางการประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม 16
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย 24
3.1 การเตรียมความพร้อมก่อนเริ่มประเมินความเสี่ยง (Pre-Assessment) 24
3.1.1 กำหนดทีมประเมินความเสี่ยง (Risk assessment team) 24
3.1.2 ทบทวนข้อมูลที่เกี่ยวข้องการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม 25
3.2 การระบุความเสี่ยง (Risk identification) 26
3.3 การวิเคราะห์ความเสี่ยง (Risk analysis) 27
3.3.1 วิเคราะห์ความเสี่ยงแต่ละปัจจัยจาก Fishbone diagram 27
3.3.2 การเลือกปัจจัยเพื่อกำหนดเกณฑ์ประเมินความเสี่ยง 27
3.4 การกำหนดเกณฑ์ประเมินและจัดระดับความเสี่ยง (Risk evaluation) 28
3.4.1 การกำหนดความถี่ (Frequency) และตำแหน่งทดสอบ (Sampling locations) 28
3.4.2 การกำหนดวิธีทดสอบในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Monitoring method) .. 30
3.5 การกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Risk control) 32
3.6 การติดตามผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Risk Review) 32
บทที่ 4 ผลการศึกษาและอภิปรายผล 33
4.1 การเตรียมความพร้อมก่อนเริ่มประเมินความเสี่ยง (Pre-Assessment) 33
4.1.1 การกำหนดทีมประเมินความเสี่ยง 33
4.1.2 การทบทวนข้อมูลที่เกี่ยวข้องการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม 34
4.2 การระบุความเสี่ยง (Risk identification) 48
4.3 การวิเคราะห์ความเสี่ยง (Risk analysis) 50

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

4.3.1 การวิเคราะห์ความเสี่ยงแต่ละปัจจัยจาก Fishbone diagram..... 50
4.3.2 การเลือกปัจจัยเพื่อกำหนดเกณฑ์การประเมินความเสี่ยง..... 65
4.4 การกำหนดเกณฑ์ประเมินและจัดระดับความเสี่ยง (Risk evaluation)..... 69
4.4.1 การกำหนดความถี่ (Frequency) และตำแหน่งทดสอบ (Sampling locations)..... 69
4.4.2 การกำหนดวิธีและตำแหน่งทดสอบในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม 72
4.5 การกำหนดโปรแกรมตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Risk control)..... 98
4.6 การติดตามผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Risk review) 103
4.7 อภิปรายผลการวิจัย 106
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย..... 108
บรรณานุกรม..... 110
ภาคผนวก..... 112
ประวัติผู้เขียน..... 116

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 เกณฑ์การยอมรับสำหรับการตรวจสอบการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์* 5

ตาราง 2 จำนวนอนุภาคสูงสุดที่ยอมให้มีได้ในปริมาตรอากาศ 1 ลูกบาศก์เมตร 5

ตาราง 3 จำนวนตำแหน่งน้อยที่สุดที่ต้องทดสอบภายในพื้นที่สะอาด (4)..... 6

ตาราง 4 Suggested initial contamination recovery rates in aseptic environments..... 8

ตาราง 5 ตัวอย่างการคำนวณค่าต่ำสุดและสูงสุดทางทฤษฎีของค่า RPN 20

ตาราง 6 ตัวอย่างการกำหนดเกณฑ์สำหรับจัดระดับความเสี่ยงจากค่า RPN..... 20

ตาราง 7 ตัวอย่าง Risk matrix including risk classes..... 21

ตาราง 8 ตัวอย่าง Risk matrix displaying detection against risk class..... 21

ตาราง 9 สรุปขั้นตอนการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม 23

ตาราง 10 สรุปเกณฑ์การพิจารณาการทดสอบตามระดับความเสี่ยง 23

ตาราง 11 Risk matrix เพื่อกำหนดปัจจัยที่มีผลกระทบต่อการปนเปื้อน..... 27

ตาราง 12 การแบ่งระดับคะแนนและความเสี่ยงของด้าน Severity และ Probability..... 28

ตาราง 13 การจัดระดับความเสี่ยงเพื่อกำหดความถี่ในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม 29

ตาราง 14 การจัดระดับความเสี่ยงเพื่อกำหนดจำนวนตำแหน่งในการทดสอบ 29

ตาราง 15 การจัดระดับความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีการทดสอบ..... 31

ตาราง 16 ตารางแสดงข้อมูลความถี่และวิธีทดสอบของพื้นที่หรือห้องสะอาด 13 ห้อง..... 34

ตาราง 17 รายงานความเบี่ยงเบนในปี 2017-2022 ที่เกี่ยวกับการทดสอบในพื้นที่สะอาด 36

ตาราง 18 รายงานความเบี่ยงเบนความเบี่ยงเบนในปี 2017 – 2022 ที่เกี่ยวกับการตรวจสอบความถูกต้องของการวิธีการแต่งกายแบบปราศจากเชื้อ..... 38

ตาราง 19 ข้อมูลความถี่ในการทำความสะอาดพื้นที่..... 41

ตาราง 20 ข้อมูลวัตถุประสงค์การใช้งานหรือกิจกรรมภายในห้องสะอาดทั้ง 13 ห้อง 46

Chulalongkorn University

ตาราง 21 ข้อมูลเกณฑ์การควบคุมอุณหภูมิ ความชื้นสัมพัทธ์ และความแตกต่างของความดัน 63
ตาราง 22 การประเมินความเสี่ยงเพื่อเลือกปัจจัยที่จะนำมากำหนดเป็นเกณฑ์การประเมิน..... 64
ตาราง 23 ปัจจัยสำหรับกำหนดเกณฑ์การประเมินความเสี่ยง 66
ตาราง 24 เกณฑ์การประเมินความเสี่ยงและการให้คะแนน..... 67
ตาราง 25 การคิดคะแนนความเสี่ยงของด้าน Severity และ Probability..... 69
ตาราง 26 การแบ่งคะแนนความเสี่ยงตามระดับความเสี่ยง 69
ตาราง 27 การจัดระดับความเสี่ยงตามคะแนนที่ประเมินได้ (Risk criticalilty matrix)..... 70
ตาราง 28 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดความถี่ในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม 71
ตาราง 29 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดจำนวนตำแหน่งในการทดสอบ 71
ตาราง 30 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2096 Gowning..... 73
ตาราง 31 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2128 Airlock (In) 74
ตาราง 32 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2098 Corridor..... 75
ตาราง 33 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2100 Post Autoclave..... 76
ตาราง 34 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2100 Post Autoclave – Clean booth..... 78
ตาราง 35 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2099 Filling..... 80
ตาราง 36 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2099 Filling - RABS..... 82
ตาราง 37 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2129 Airlock (Out)..... 84
ตาราง 38 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2102 De-gowning 85
ตาราง 39 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2089 Gowning..... 86
ตาราง 40 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2092 Material airlock..... 87
ตาราง 41 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2090 Capping..... 88
ตาราง 42 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2090 Capping - RABS..... 90
ตาราง 43 ตำแหน่งในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม 92

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตาราง 44 โปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมจากการประเมินความเสี่ยง..... 98
ตาราง 45 เปรียบข้อมูลจำนวนตำแหน่งที่ใช้ในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม..... 101
ตาราง 46 เปรียบเทียบจำนวนตำแหน่งทดสอบต่อปีระหว่างโปรแกรมเดิมและโปรแกรมใหม่ 101
ตาราง 47 ค่าใช้จ่ายในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมต่อปี..... 102
ตาราง 48 ผลการทดสอบหัวข้อ Non-viable particle test หลังจากเปลี่ยนโปรแกรม..... 104
ตาราง 49 การคำนวณ %CRR ของพื้นที่ Grade A ปี 2023..... 104
ตาราง 50 การคำนวณ %CRR ของพื้นที่ Grade B ปี 2023..... 105

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูป 1 ภาพรวมของกระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ (3) 13

รูป 2 ตำแหน่งการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในปัจจุบัน 35

รูป 3 ทิศทางการเคลื่อนที่ของพนักงาน ผลิตภัณฑ์ และวัสดุ 47

รูป 4 Fishbone diagram ความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ในห้องสะอาด 49

รูป 5 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2096 Gowning 73

รูป 6 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2128 Airlock (In) 74

รูป 7 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2098 Corridor 75

รูป 8 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2100 Post Autoclave 77

รูป 9 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2100CB Clean booth 79

รูป 10 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2099 Filling 81

รูป 11 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2099 Filling - RABS 83

รูป 12 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2129 Airlock (Out) 84

รูป 13 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2102 De-gowning 85

รูป 14 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2089 Gowning 86

รูป 15 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2092 Material airlock 87

รูป 16 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2090 Capping 89

รูป 17 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2090 Capping – RABS 91

รูป 18 ตำแหน่งการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมจากการประเมินความเสี่ยง 99

รูป 19 เปรียบเทียบตำแหน่งการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมระหว่างโปรแกรมเดิมและใหม่ 100

รูป 20 การคำนวณ %CRR พื้นที่ Grade B เปรียบเทียบระหว่างปี 2021 – 2023 105

CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญคำย่อ

คำย่อ	คำเต็ม
EM	Environmental monitoring
PC	Particle count (Non-viable particle)
AS	Volumetric air sampling
SP	Settle plate
CP	Contact plate
CRR	Contamination recovery rate
TSA	Tryptic soy agar
RPN	Risk priority number
QRM	Quality risk management

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 1
บทนำ

1.1 แนวเหตุผล ทฤษฎีที่สำคัญหรือสมมติฐาน

ในการผลิตยาปราศจากเชื้อมีข้อกำหนดสำคัญที่ต้องควบคุม คือ ความปราศจากเชื้อ (Sterile) โดยมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการประกันคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ดังนั้นจึงจำเป็นที่ต้องมีการควบคุมสภาวะแวดล้อมในการผลิตเป็นพิเศษ เพื่อให้ผลิตภัณฑ์มีคุณภาพและสอดคล้องตามข้อกำหนด ไม่มีการปนเปื้อนจากเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมอื่นๆอยู่ในผลิตภัณฑ์ (1)

การดำเนินการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมเพื่อเป็นการประเมินความสะอาดของกระบวนการผลิตหรือสภาพแวดล้อมในกระบวนการผลิต ประเมินประสิทธิภาพของวิธีการทำความสะอาดพื้นที่และการฆ่าเชื้อ รวมถึงการควบคุมสิ่งแวดล้อม การตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมจะมุ่งเน้นไปที่การควบคุมการปนเปื้อนมากกว่าเพียงแค่การตรวจพบเหตุการณ์การปนเปื้อน กิจกรรมหรือตำแหน่งที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนควรที่จะมีแนวทางลดความเสี่ยงและควบคุมอย่างเหมาะสม กรณีที่ไม่สามารถลดความเสี่ยงได้ต้องมีการตรวจติดตามและพิจารณาแนวโน้มอย่างสม่ำเสมอ โดยการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมยังคงมีบทบาทสำคัญและถือเป็นหนึ่งในเครื่องมือที่ใช้ประเมินการควบคุมสภาวะแวดล้อมในกระบวนการผลิต

ตามหลักเกณฑ์ข้อกำหนดใน PIC/S Guide to good manufacturing practice for medicinal products, Annex 1 Manufacture of sterile medicinal products (2) กำหนดให้ในการดำเนินการผลิตยาปราศจากเชื้อต้องควบคุมระดับความสะอาดของสภาวะแวดล้อมอย่างเหมาะสม เพื่อลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อนอนุภาคหรือเชื้อจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์หรือวัสดุที่กำลังจัดการ โดยในการดำเนินการผลิตยาปราศจากเชื้อจะต้องมีการกำหนดโปรแกรมตรวจติดตามสภาวะ แวดล้อมภายในห้องสะอาด (Environmental monitoring program) เพื่อตรวจติดตามและป้องกันการปนเปื้อนอนุภาคที่เกิดขึ้นในกระบวนการผลิต ในส่วนความถี่และตำแหน่งของการตรวจติดตามขึ้นกับการศึกษาวิเคราะห์ความเสี่ยง ภายในห้องสะอาดจะต้องมีการควบคุมและตรวจสอบสิ่งปนเปื้อนให้อยู่ภายในเกณฑ์ที่กำหนด หัวข้อที่ควรมีการตรวจติดตาม เช่น การตรวจสอบการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ (Viable particle) การตรวจสอบอนุภาค (Non-viable particles / Total particles) การตรวจสอบ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

อุณหภูมิ ความชื้นสัมพัทธ์ รวมไปถึงการจำลองวิธีการบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ (Aseptic process simulation) เป็นต้น

ศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา สภากาชาดไทย ดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่ได้จากพลาสมามนุษย์ โดยจัดเป็นประเภทยาชีววัตถุและยาปราศจากเชื้อ พื้นที่ผลิตจะแบ่งออกเป็น 3 แผนก ได้แก่ แผนกตกตะกอนพลาสมาโปรตีน แผนกทำโปรตีนให้บริสุทธิ์ แผนกบรรจุผลิตภัณฑ์ รวมมีห้องสะอาดจำนวนทั้งหมด 110 ห้อง ในส่วนของการทำให้ปราศจากเชื้อจะใช้วิธี Aseptic technique ดังนั้นการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมจึงเป็นสิ่งสำคัญในการควบคุมและลดการปนเปื้อนในระหว่างกระบวนการผลิต สำหรับโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในปัจจุบันจะกำหนดความถี่ของการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมที่ทุก 1 เดือน เหมือนกันในทุกพื้นที่ ส่วนตำแหน่งที่ใช้เป็นตัวแทนในการตรวจติดตามของแต่ละห้องไม่ได้พิจารณาเลือกจากตำแหน่งที่มีความเสี่ยงสูงสุด โดยยังไม่ได้มีการนำเอาหลักการประเมินความเสี่ยงมาประยุกต์ใช้ในการดำเนินการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

ในการประยุกต์แนวทางของการจัดการความเสี่ยงคุณภาพ (Quality risk management) ดำเนินการโดยอ้างอิงตามแนวทางของ ICH Q9 guideline (3) ที่ประกอบไปด้วยการประเมินความเสี่ยง การควบคุมความเสี่ยง การสื่อสารความเสี่ยงและการทบทวนความเสี่ยง โดยนำมาใช้กำหนดความถี่ ตำแหน่ง และวิธีตรวจสอบในโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม เพื่อให้มีระดับของการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมภายในห้องสะอาดได้อย่างเหมาะสมกับแต่ละพื้นที่ ป้องกันการปนเปื้อนที่เกิดขึ้นในกระบวนการผลิตไม่ให้ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ในการประเมินความเสี่ยงจะอยู่บนพื้นฐานของความรู้เชิงวิทยาศาสตร์และต้องมีการเชื่อมโยงไปถึงการปกป้องผู้ใช้ผลิตภัณฑ์ยา รวมไปถึงระดับของการดำเนินการ ความเป็นทางการ และการจัดทำเอกสารของการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพให้มีความเหมาะสมตามระดับของความเสี่ยงที่ประเมินได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.2 วัตถุประสงค์

1.2.1 เพื่อประยุกต์ใช้แนวทางการประเมินความเสี่ยงต่อการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมภายในห้องสะอาด

1.2.2 เพื่อกำหนดความถี่และตำแหน่งวิกฤตในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมภายในห้องสะอาด

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

1.3.1 เพื่อปรับปรุงโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมแบบประจำภายในห้องสะอาดระหว่างกระบวนการผลิตยาปราศจากเชื้อให้มีความเหมาะสมและสอดคล้องตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ในการผลิตยา

1.3.2 สามารถควบคุมและติดตามสภาวะแวดล้อมภายในห้องสะอาดระหว่างกระบวนการผลิตยาปราศจากเชื้อ ลดความเสี่ยงที่จะเกิดการปนเปื้อนทำให้ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

1.3.3 มีแนวทางในการจัดการเมื่อผลตรวจการติดตามสภาวะแวดล้อมออกนอกช่วงที่กำหนด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 2
การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

จากที่ยังไม่ได้นำหลักการประเมินความเสี่ยงมาประยุกต์ใช้โปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมของศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา สภากาชาดไทย ดังนั้นในการพัฒนาโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมโดยใช้แนวทางการประเมินความเสี่ยงจึงได้มีการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยแบ่งออกเป็น 5 หัวข้อ ดังนี้

2.1 หลักเกณฑ์ข้อกำหนดในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

อ้างอิงตามหลักเกณฑ์ข้อกำหนดตามหลักเกณฑ์ข้อกำหนดใน PIC/S Guide to good manufacturing practice for medicinal products, Annex 1 Manufacture of sterile medicinal products (2) กำหนดให้ในการดำเนินการผลิตยาปราศจากเชื้อต้องควบคุมระดับความสะอาดของสภาวะแวดล้อมอย่างเหมาะสม เพื่อลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อนอนุภาคหรือเชื้อจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์หรือวัสดุที่กำลังจัดการ โดยในการดำเนินการผลิตยาปราศจากเชื้อจะต้องมีการกำหนดโปรแกรมตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมภายในห้องสะอาด (Environmental monitoring program) เพื่อตรวจติดตามและป้องกันการปนเปื้อนอนุภาคที่เกิดขึ้นในกระบวนการผลิต หัวข้อที่ควรมีการตรวจติดตาม เช่น การตรวจสอบการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ (Viable particle) การตรวจสอบอนุภาค (Non-viable particles / Total particles) การตรวจสอบอุณหภูมิ ความชื้นสัมพัทธ์ รวมไปถึงการจำลองวิธีการบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ (Aseptic process simulation) เป็นต้น โดยสำหรับหัวข้อในการตรวจติดตามเชื้อจุลินทรีย์กำหนดเกณฑ์การยอมรับตามที่กำหนดในตาราง 1 ซึ่งวิธีในการตรวจสอบเชื้อจุลินทรีย์ควรมีการใช้ร่วมกันระหว่าง Settle plates, volumetric air sampling และ surface sampling แต่วิธีที่เลือกต้องไม่มีผลกระทบต่อรูปแบบการไหลของอากาศ สำหรับในพื้นที่เกรด A, B พื้นผิวของห้องสะอาดและอุปกรณ์ควรต้องมีการตรวจสอบหลังจบกิจกรรมที่ดำเนินการ การตรวจติดตามเชื้อจุลินทรีย์ควรมีการตรวจสอบในห้องสะอาดที่ยังไม่ได้ใช้งาน เช่น หลังการทำความสะอาดฆ่าเชื้อ ก่อนเริ่มกระบวนผลิต หลังจบกระบวนการผลิต หลังจากปิดระบบ เป็นต้น เพื่อตรวจสอบถึงแนวโน้มที่จะเกิดการปนเปื้อนหรือแนวโน้มที่สภาวะภายในห้องไม่อยู่ในระดับที่ควบคุม เชื้อจุลินทรีย์ที่ตรวจพบในพื้นที่สะอาดเกรด A, B ควรต้องมีการตรวจสอบเอกลักษณ์ของเชื้อ (Identification) และพิจารณาถึงผลกระทบของเชื้อที่

ตรวจพบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ นอกจากการตรวจสอบเชื้อจุลินทรีย์แล้วกำหนดให้ต้องตรวจสอบจำนวนอนุภาคที่มีอยู่ภายในพื้นที่ด้วย โดยจำนวนอนุภาคสูงสุดในอากาศที่ยอมให้มีได้ในแต่ละระดับความสะอาดของพื้นที่ดังแสดงในตาราง 2

*ตาราง 1 เกณฑ์การยอมรับสำหรับการตรวจสอบการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์**

ระดับ	Air sample (CFU/m^3)	Settle plates (CFU/4 hours) **	Contact plates (CFU/plate)	Glove print, Including 5 fingers on both hands (CFU/glove)
A	No growth			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

หมายเหตุ: 1) * กำหนดเป็นค่าเฉลี่ย / ** Settle plate ต้องให้สัมผัสอากาศไม่เกิน 4 ชั่วโมง

2) การทดสอบ Personal monitoring อ้างอิงตามเกณฑ์ของ Contact plates ยกเว้นตำแหน่งถุงมือใช้เกณฑ์ Glove print

ตาราง 2 จำนวนอนุภาคสูงสุดที่ยอมให้มีได้ในปริมาตรอากาศ 1 ลูกบาศก์เมตร

Grade	Maximum permitted number of particles/m^3 equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
	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	ไม่กำหนด	ไม่กำหนด

สำหรับการพิจารณาตำแหน่งการตรวจติดตามสภาแวดล้อมในการตรวจรับรองห้องสะอาดอ้างอิงตาม ISO 14644-1 Cleanrooms and associated controlled environments Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration (4) กำหนดจำนวนตำแหน่งที่น้อยที่สุดสำหรับการทดสอบ (Number of sampling locations) การตรวจวัดจำนวนอนุภาคที่มีในอากาศ (Airborne particle) โดยจำนวนตำแหน่งจะสัมพันธ์กับขนาดพื้นที่ของแต่ละห้องสะอาด ดังแสดงในตารางที่ 3

ตาราง 3 จำนวนตำแหน่งน้อยที่สุดที่ต้องทดสอบภายในพื้นที่สะอาด (4)

Area of cleanroom (m^2) less than or equal to	Minimum number of sampling location to be tested (N_L)
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Area of cleanroom (m^2) less than or equal to	Minimum number of sampling location to be tested (N_L)
352	24
436	25
636	26
1000	27
> 1000	See Formula A.1
Note 1 If the considered area falls between two values in the table, the greater of the two should be selected. Note 2 In the case of unidirectional airflow, the area may be considered as the cross section of the moving air perpendicular to the direction of the airflow. In all other cases the area may be considered as the horizontal plan area of the cleanroom or clean zone.	

จำนวนตำแหน่งทดสอบสำหรับพื้นที่สะอาดที่มีขนาดใหญ่มากกว่า 1,000 m^2 ให้ใช้สูตรในการคำนวณ (A.1) โดยที่ N_L คือ จำนวนตำแหน่งที่น้อยที่สุดที่ต้องทดสอบ ส่วน A คือ พื้นที่ (m^2)

สูตรคำนวณ (A.1) $$N_L = 27 \times \frac{A}{1000}$$

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สำหรับตำแหน่งที่ควรพิจารณาเลือกเป็นตัวแทนจะพิจารณาดังนี้

1) กำหนดจำนวนตำแหน่งที่ต้องทดสอบ (N_L) ตามตารางที่ 3

2) แบ่งพื้นที่ในห้องสะอาดออกเป็นพื้นที่ย่อยเท่าๆกันตามจำนวนตำแหน่งที่ต้องทดสอบ (N_L)

3) เลือกตำแหน่งที่เป็นตัวแทนจากในพื้นที่ย่อยที่แบ่งไว้ โดยตำแหน่งดังกล่าวควรสามารถเป็นตัวแทนของสภาวะแวดล้อมบริเวณพื้นที่นั้นได้ โดยตำแหน่งในการทดสอบสามารถเพิ่มได้ขึ้นกับระดับของความวิกฤตของกิจกรรมในพื้นที่นั้น

4) ในแต่ละตำแหน่งที่เลือกจะต้องวางตำแหน่งของเครื่องมือวัดจำนวนอนุภาคให้อยู่ในระนาบเดียวกับกิจกรรมของการทำงานหรือจุดอื่นที่กำหนด

ตามข้อกำหนดในเภสัชตำรับ USP43 <1116> Microbiological control and monitoring of aseptic processing environments (5) (6) แนะนำให้มีการคำนวณอัตราของการปนเปื้อน (Contamination recovery rate; CRR) แทนการกำหนดค่า Alert level และ Action level เพื่อพิจารณาแนวโน้มของสภาวะแวดล้อมภายในพื้นที่ เนื่องจากข้อจำกัดในด้านความแม่นยำและความถูกต้องของการทดสอบการเจริญเติบโตและนับจำนวนของเชื้อจุลินทรีย์ ดังนั้นจึงสามารถพิจารณาความถี่ที่ตรวจพบการปนเปื้อนมากกว่าจำนวน cfu ของเชื้อจุลินทรีย์ที่ตรวจพบในตัวอย่างเดียว นอกจากนี้จำนวน cfu ไม่ได้สามารถบอกได้โดยตรงถึงเชื้อจุลินทรีย์ที่มีอยู่ แต่เป็นการวัดการปนเปื้อนที่อาจเกิดจากกลุ่มของสิ่งมีชีวิต ทั้งนี้การปนเปื้อนที่ตรวจพบได้จากหลายตำแหน่งในสภาพแวดล้อมภายในช่วงเวลาทดสอบเดียวกัน อาจบ่งชี้ได้ถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นต่อผลิตภัณฑ์และควรต้องได้รับการประเมินอย่างรอบคอบ กรณีพบการปนเปื้อนเกิดขึ้นพร้อมกันในหลายตำแหน่งหรือหลายพื้นที่อาจเกิดขึ้นจากวิธีการสุ่มตัวอย่างที่ไม่ดี ดังนั้นควรต้องมีการตรวจสอบอย่างรอบคอบตามลำดับก่อนที่จะสรุปผลเกี่ยวกับการการเปื้อนและผลกระทบที่อาจเกิดขึ้น ทั้งนี้การเว้นช่วงสุ่มตัวอย่างซ้ำในระยะเวลาหลายวันหลังจากการปนเปื้อนอาจพบว่ามีผลการปนเปื้อนเพียงเล็กน้อยหรือลดลงจากเดิมได้ เนื่องจากสภาวะระหว่างการสุ่มตัวอย่างในครั้งหนึ่งอาจไม่สามารถทำซ้ำให้เหมือนเดิมในครั้งถัดไปได้

อัตราการเกิดเหตุการณ์ (Incident rate) คือ อัตราที่ตัวอย่างจากการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมพบว่ามีการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ ตัวอย่างเช่น Incident rate 1% หมายความว่ามีเพียง 1% ของตัวอย่างที่ทดสอบเท่านั้นที่มีการปนเปื้อนเกิดขึ้น โดยไม่คำนึงถึงจำนวนโคโลนีที่ตรวจพบ กล่าวอีกนัยหนึ่ง คือ 99% ของตัวอย่างที่ทดสอบนั้นไม่มีการปนเปื้อนโดยสิ้นเชิง เกณฑ์ที่แนะนำของ Contamination recovery rate (CRR) ในแต่ละหัวข้อทดสอบทางจุลชีววิทยาแสดงในตาราง 4 กรณีที่ค่า CRR เกินจากเกณฑ์ที่กำหนดอาจพิจารณายอมรับได้ในห้องที่มีกิจกรรมภายในห้องอยู่ในระดับความเสี่ยงต่ำ ทั้งนี้การคำนวณค่า Contamination recovery rate (CRR) คำนวณได้จากสูตร

$$CRR = \frac{\text{Number of EM sample with microbial growth}}{\text{Number of total EM sample}} \times 100$$

ตาราง 4 Suggested initial contamination recovery rates in aseptic environments

Room classification	Active air sample (%)	Settle plate 4 h exposure (%)	Contact plate or Swab (%)	Glove or Garment (%)
Isolator Closed RABS (ISO5 or better)	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
ISO 5 (Grade A)	< 1	< 1	< 1	< 1
ISO 6	< 3	< 3	< 3	< 3
ISO 7 (Grade B)	< 5	< 5	< 5	< 5
ISO 8 (Grade C)	< 10	< 10	< 10	< 10

ทั้งนี้จากที่ได้ทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการคำนวณค่า Contamination recovery rate (CRR) พบว่ามีงานวิจัยของ Frit A. Boom และคณะในปี 2020 (7) ที่ได้แนะนำเอาไว้เช่นเดียวกันว่าในการพิจารณาการปนเปื้อนภายในพื้นที่ รวมถึงการกำหนดข้อมูลแนวโน้มของการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Trend analysis) ควรใช้ค่า Contamination recovery rate (CRR) จะเหมาะสมมากกว่าสำหรับการตรวจสอบทางจุลชีววิทยา (Microbiological monitoring)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.2 วิธีตรวจติดตามสิ่งปนเปื้อนภายในห้องสะอาด (Environmental monitoring method)

จากการทบทวนข้อมูลงานวิจัยภายในห้องสะอาดจะต้องมีการควบคุมและตรวจสอบสิ่งปนเปื้อนให้อยู่ภายในเกณฑ์ที่กำหนด โดยจะมีวิธีในการตรวจสอบการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ (Viable particle) และอนุภาค (Non-viable particles) ดังนี้ (8-10)

วิธีการตรวจสอบการปนเปื้อนจากเชื้อจุลินทรีย์ (Microbiological monitoring)

ในกรณีที่มีการดำเนินการผลิตแบบปราศจากเชื้อ ควรกำหนดวิธีการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมโดยใช้วิธีการต่างๆ เช่น Settle plates, Volumetric air และ Surface sampling (เช่น Swab, Contact plates) วิธีการสุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการดำเนินงานตรวจติดตามจะต้องไม่ทำให้เกิดการปนเปื้อน ทั้งนี้ควรมีการตรวจติดตามทางจุลชีววิทยาเพิ่มเติม (Microbiological environment

monitoring) เพื่อป้องกันการปนเปื้อนจากเชื้อจุลินทรีย์นอกเหนือจากการตรวจติดตามระหว่างกระบวนการผลิต เช่น หลังจากตรวจสอบความถูกต้องของระบบการทำความสะอาดและการฆ่าเชื้อแล้ว วิธีการตรวจติดตามการปนเปื้อนจากเชื้อจุลินทรีย์สามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ตามวิธีการเก็บตัวอย่างจากอากาศ (Air sampling method) และจากพื้นผิว (Surface sampling method) รายละเอียดดังนี้

2.2.1 Air sampling method

2.2.1.1 การวางจานอาหารเพาะเชื้อ (Settle plates)

วิธี Settle plates เป็นวิธีการที่ใช้ตรวจเชื้อจุลินทรีย์จากอากาศภายในห้องผลิตยาปราศจากเชื้อ จัดเป็นการเก็บตัวอย่างอากาศแบบ Passive (Passive air sampling) โดยการวางจานเพาะเชื้อที่บรรจุอาหารเลี้ยงเชื้อให้สัมผัสกับอากาศภายในห้องตามจุดที่กำหนดไว้ในแผนผัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งจุดวิกฤติที่บรรจุยา เมื่อครบเวลาที่กำหนดโดยส่วนใหญ่แล้วมักจะกำหนดเวลาที่ไม่เกิน 4 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำจานเพาะเชื้อไปบ่มที่อุณหภูมิที่กำหนด เพื่อนับจำนวนเชื้อที่ขึ้นบนจานเพาะเลี้ยง ความเสี่ยงจากการสัมผัสใดๆที่ทำให้ผิวหน้าของจานเพาะเชื้อแห้ง ความลึกและสภาพของวุ้นถือเป็นตัวแปรสำคัญ เช่นเดียวกับสภาพแวดล้อมในห้องสะอาด อาหารเลี้ยงเชื้อในจานเพาะเชื้อจะแห้งเร็วขึ้นถ้าหากการไหลของอากาศมากเกินไปหรือความชื้นในอากาศต่ำ ดังนั้นเวลาที่เปิดให้อากาศสัมผัสกับจานเพาะเชื้อต้องเป็นไปตามเวลาที่กำหนด

2.2.1.2 การเก็บตัวอย่างจากปริมาตรอากาศ (Volumetric air, Active air samplers)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

จัดเป็นการเก็บตัวอย่างอากาศแบบ Active (Active air sampling) ซึ่งจะแตกต่างจากวิธี Settle plates ที่จะนับจำนวนของเชื้อจุลินทรีย์ที่สะสมอยู่บนพื้นผิวจานเพาะเชื้อ ในขณะที่วิธี Active air samples จะตรวจนับจำนวนเชื้อจุลินทรีย์ที่มีอยู่ในปริมาตรอากาศโดยใช้เครื่องมือเก็บตัวอย่างอากาศ (Air-sampler) ที่มีอยู่หลายประเภท เช่น Slit-to-agar, Sieve Impactor, Centrifugal sampler เป็นต้น เครื่องมือเหล่านี้ใช้วัดปริมาณอากาศที่ตกกระทบบนผิวของอาหารเลี้ยงเชื้อ หากในอากาศมีการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์จะพบโคโลนีของเชื้อปรากฏอยู่บนพื้นผิดของจานอาหารเลี้ยงเชื้อหลังจากนำไปบ่มที่อุณหภูมิและเวลาที่กำหนด

2.2.2 Surface sampling method

2.2.2.1 การใช้จานสัมผัสเชื้อ (Contact plates)

วิธี Contact plates เป็นวิธีการที่ใช้สำหรับตรวจสอบการปนเปื้อนที่พื้นผิว โดยภายในจานเพาะเชื้อจะมีอาหารเลี้ยงเชื้อที่ถูกเติมให้อยู่ในระดับขอบจานเพื่อให้พื้นผิวที่เป็นวุ้นเมื่อแห้งแล้วจะขยายตัวเกินขอบจาน จานเพาะเชื้อโดยทั่วไปจะมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 50 – 55 mm และมีพื้นที่ผิว 25 cm^3 พื้นผิววุ้นที่นูนขึ้นจะช่วยให้สามารถกดลงบนพื้นผิวที่ต้องการได้ หลังจากสัมผัสพื้นผิวที่ต้องการทดสอบแล้วปิดฝาจานเพาะเชื้อ นำไปบ่มตามเวลาและอุณหภูมิที่กำหนด วิธีนี้ถือเป็นการทดสอบเชิงปริมาณเนื่องจากเป็นการสัมผัสระหว่างจานเพาะเชื้อกับพื้นผิว โดยเหมาะสำหรับตรวจสอบบนพื้นผิวที่มีลักษณะเรียบและแบน เช่น เครื่องมือผลิต พื้น ผนัง และที่ถุงมือหรือเสื้อผ้าของพนักงาน ภายในห้องสะอาดเกรด A, B ในกระบวนผลิตแบบปราศจากเชื้อ วิธี Contact plates จะใช้ทดสอบกับถุงมือของพนักงานและเสื้อผ้า ส่วนใหญ่แล้วจะทดสอบหลังจากที่ปฏิบัติงานเสร็จแล้ว เนื่องจากในการสุ่มตัวอย่างอาจทำให้เกิดการปนเปื้อนหรือเปียกชื้นได้ในจุดที่สัมผัสกับจานเพาะเชื้อ

2.2.2.2 การสวอบ (Swab)

วิธี Swab จะประกอบไปด้วยก้านสำลีแบบปราศจากเชื้อ (Sterile cotton tips) โดยวัสดุของก้านอาจทำมาจากไม้หรือพลาสติก ส่วนตัวปลายอาจทำมาจาก cotton, viscose, alginate และอื่นๆ บางชนิดจะต้องทำให้ชุด Swab เปียกก่อนด้วย Diluent ที่กำหนดก่อนใช้งาน วิธีการ Swab ทำได้โดยถูพื้นผิวที่ต้องการและหมุนไปมาเพื่อให้ทุกส่วนของไม้ Swab สัมผัสกับพื้นผิวที่ต้องการเก็บตัวอย่าง หลังจากนั้นนำไม้ Swab แตะลงบนจานอาหารเลี้ยงเชื้อ หรือนำไม้ Swab แช่ลงใน Diluent แล้วนำไปทดสอบด้วยวิธี Pour plate หรือ Membrane filtration

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

2.2.3 วิธีการตรวจสอบการปนเปื้อนอนุภาค (Non-viable particles, Particle count)

การตรวจสอบอนุภาคในอากาศ (Airborne particle) ภายในห้องสะอาดจะตรวจนับที่ขนาดอนุภาค 0.5 µm และ 5.0 µm อุปกรณ์ที่ใช้ตรวจสอบจะใช้เครื่อง Particle counter นับจำนวนอนุภาค ทั้งนี้เนื่องจากว่าเชื้อจุลินทรีย์มักจะไม่ได้แขวนลอยอยู่ในอากาศ แต่จะสะสมหรือเกาะติดอยู่กับอนุภาคหรือสิ่งแปลกปลอมชนิดอื่นๆในอากาศ ดังนั้นในการตรวจสอบการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ภายในห้องสะอาดจึงจำเป็นต้องตรวจสอบอนุภาคชนิด Non-viable particles ร่วมด้วย

2.3 การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ (Quality risk management)

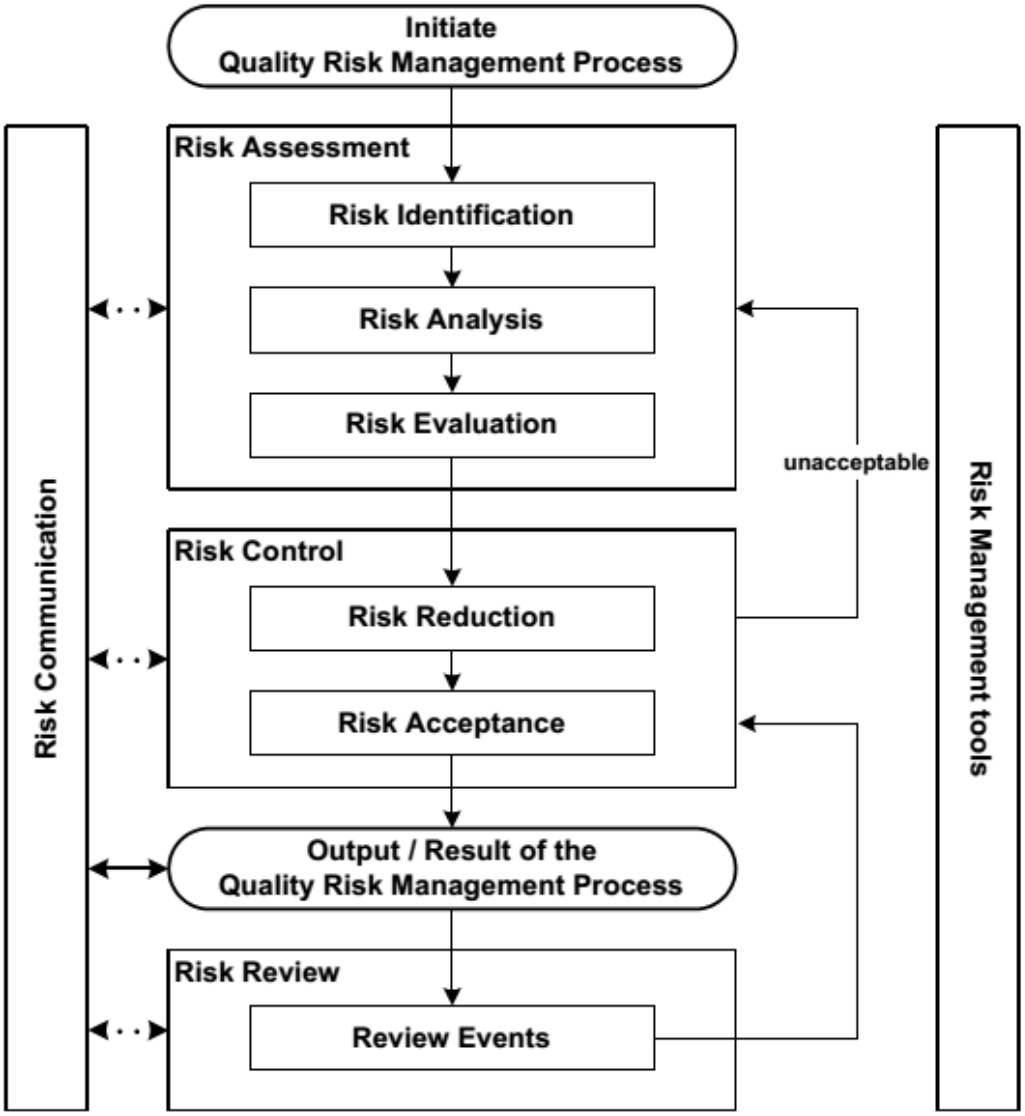
อ้างอิงตามแนวทางของ ICH Q9 guideline (3) โดยหลักการของการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพมีด้วยกัน 2 ประการ คือ 1) การประเมินความเสี่ยงต่อคุณภาพต้องอยู่บนพื้นฐานของความรู้ทางวิทยาศาสตร์และต้องมีการเชื่อมโยงไปถึงการปกป้องผู้ใช้ผลิตภัณฑ์ยา 2) ระดับของการดำเนินการ ความเป็นทางการ และการจัดทำเอกสารของการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพให้มีความเหมาะสมตามระดับของความเสี่ยงที่ประเมินได้

2.3.1 กระบวนการทั่วไปในการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

การจัดการความเสี่ยงความเสี่ยงด้านคุณภาพ เป็นกระบวนการที่เป็นระบบในการประเมิน, ควบคุม, สื่อสาร และทบทวน ความเสี่ยงต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาในตลอดช่วงวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา

รูปแบบจำลองสำหรับการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพดังแสดงในแผนภาพที่ 1 ทั้งนี้สามารถปรับเปลี่ยนขั้นตอนได้ขึ้นกับแต่ละเรื่องที่จะดำเนินการจัดการความเสี่ยงเพื่อให้มีความเหมาะสม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



รูป 1 ภาพรวมของกระบวนการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ (3)

2.3.2 การประเมินความเสี่ยง (Risk Assessment)

การประเมินความเสี่ยงควรเริ่มต้นด้วยการอธิบายถึงปัญหาที่เกิดขึ้นให้ชัดเจน หรือตอบคำถามเกี่ยวกับความเสี่ยงที่เกิดขึ้น เพื่อเลือกเครื่องมือจัดการความเสี่ยงที่เหมาะสม การประเมินความเสี่ยงประกอบด้วย 3 กระบวนการ ได้แก่

1) การระบุความเสี่ยง (Risk Identification) การใช้ข้อมูลอย่างเป็นระบบเพื่อระบุความเสี่ยงหรือปัญหาที่เกิดขึ้น โดยข้อมูลดังกล่าวหมายรวมไปถึงข้อมูลในอดีต การวิเคราะห์เชิง

ทฤษฎี ความคิดเห็น และข้อกังวลของผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย การระบุความเสี่ยงจัดเป็นพื้นฐานสำหรับการดำเนินการจัดการความเสี่ยงในขั้นตอนถัดไป

2) การวิเคราะห์ความเสี่ยง (Risk Analysis) การอธิบายถึงแหล่งที่มาของความเสี่ยงและผลกระทบความเสี่ยงหรือลักษณะความเสียหายที่เกิดจากความเสี่ยง โดยเป็นการเชื่อมโยงระหว่างโอกาสที่จะเกิดความเสี่ยงและความรุนแรงของปัญหา

3) การหาค่าความเสี่ยง/การจัดระดับความเสี่ยง (Risk Evaluation) เปรียบเทียบความเสี่ยงที่ระบุและวิเคราะห์ได้กับเกณฑ์ความเสี่ยงที่กำหนด เพื่อช่วยในการตัดสินใจจัดการตามลำดับความรุนแรง

2.3.3 การควบคุมความเสี่ยง (Risk Control)

รวมไปถึงการตัดสินใจลดและยอมรับความเสี่ยง วัตถุประสงค์ของการควบคุมความเสี่ยง คือ การลดความเสี่ยงให้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้ โดยจำนวนหรือระดับกิจกรรมที่ต้องดำเนินการเพื่อควบคุมความเสี่ยงขึ้นอยู่กับระดับของความเสี่ยงที่ประเมินได้ โดยการควบคุมความเสี่ยงแบ่งออกได้เป็น 2 กระบวนการ ได้แก่

1) การลดความเสี่ยง (Risk Reduction) การดำเนินการเพื่อลดโอกาสการเกิดหรือลดความรุนแรงของความเสี่ยงหรืออันตรายนั้นๆ รวมไปถึงการเพิ่มความสามารถในการตรวจพบความเสี่ยงจัดเป็นส่วนหนึ่งของการควบคุมความเสี่ยง

2) การยอมรับความเสี่ยง (Risk Acceptance) การตัดสินใจที่จะยอมรับความเสี่ยงในระดับที่รับได้ เนื่องจากความเสี่ยง/ปัญหาบางประเภทไม่สามารถที่จะจัดการลดความเสี่ยงได้ทั้งหมด ทั้งนี้ระดับที่ยอมรับได้ขึ้นอยู่หลายปัจจัย ดังนั้นจึงควรพิจารณาตัดสินใจแยกเป็นแต่ละกรณีไป

2.3.4 การสื่อสารความเสี่ยง (Risk Communication)

การสื่อสารถึงข้อมูลการจัดการความเสี่ยง เช่น การประเมินความเสี่ยง การตัดสินใจ การดำเนินการลดความเสี่ยง ผลการประเมินการดำเนินการต่อผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้อง เพื่อเป็นการแลกเปลี่ยนหรือแบ่งปันข้อมูลตามความเหมาะสม

2.3.5 การทบทวนความเสี่ยง (Risk Review)

การทบทวนหรือตรวจติดตามผลของการดำเนินการจัดการความเสี่ยง โดยพิจารณาจากความรู้และประสบการณ์ใหม่ๆ ข้อมูล หรือหลักฐานที่ผ่านมา

2.4 เครื่องมือในการวิเคราะห์ความเสี่ยง

ในการวิเคราะห์หาความเสี่ยงมีเครื่องมือที่สามารถนำมาใช้ได้หลากหลายรายการ เครื่องมือแต่ละชนิดมีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้แตกต่างกันขึ้นกับวัตถุประสงค์ที่ต้องการวิเคราะห์ความเสี่ยง และสามารถใช้หลายเครื่องมือร่วมกันได้ ตัวอย่างเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยง (11) (12) ได้แก่ Basic risk management facilitation methods (flowcharts, check sheets etc.), Failure Mode Effects Analysis (FMEA), Failure Mode Effects and Criticality Analysis (FMECA), Fault Tree Analysis (FTA), Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP), Hazard Operability Analysis (HAZOP), Preliminary Hazard Analysis (PHA), Risk ranking and filtering, Supporting statistical tools ทั้งนี้อย่างหนึ่งที่ควรเน้น คือ การพัฒนาตาราง Risk matrix เพื่อใช้จัดระดับความเสี่ยงในขั้นตอนการประเมินความเสี่ยง โดยผลกระทบ (Impact) และโอกาสที่จะเกิดความเสี่ยง (Probability) สามารถแบ่งออกได้เป็นหลายระดับเพื่อสร้างเป็น Risk matrix โดยสรุปตัวอย่างเครื่องมือวิเคราะห์ความเสี่ยงนิยมใช้จากหน่วยงาน Product Quality Research Institute Manufacturing Technology Committee (PQRI-MTC) มีดังนี้

2.4.1 Diagram analysis (Flowcharts, Check sheets, Process mapping)

2.4.2 Risk ranking and filtering

2.4.3 Fault-tree analysis (FTA)

2.4.4 Hazard operability analysis (HAZOP)

2.4.5 Hazard analysis and critical control point (HACCP)

2.4.6 Failure modes effects analysis (FMEA)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สำหรับการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ได้พิจารณาเลือกใช้เครื่อง Risk ranking and filtering เนื่องจากพิจารณาว่ามีข้อดีตรงที่เหมาะสำหรับค้นหาความเสี่ยงและจัดระดับความเสี่ยงบนพื้นฐานของความรุนแรง (Severity) โอกาสที่จะเกิดความเสี่ยง (Probability) และการตรวจพบความเสี่ยง (Detectability) เป็นเครื่องมือที่ใช้งานง่าย สื่อสารชัดเจน สามารถแสดงข้อมูลได้ทั้งเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณได้ โดยต้องกำหนดปัจจัยถ่วงน้ำหนัก (Weighing factors) และคะแนนความเสี่ยง

2.5 การประยุกต์ใช้แนวทางการประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีหลายการศึกษาที่มีข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม และในบางงานศึกษาวิจัยได้มีการนำเครื่องมือในการวิเคราะห์ความเสี่ยงมาประยุกต์ใช้ในการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม ดังนี้

การศึกษาของ Terra Kremer และ Ravi Patel ในปี 2019 (13) ได้ศึกษาวิจัยเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อจุลินทรีย์ที่ตรวจพบในระหว่างการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Viable environmental monitoring) ตามโปรแกรมที่กำหนดไว้กับผลการทดสอบหาจำนวนเชื้อจุลินทรีย์ (Bioburden) ในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป เนื่องจากในการผลิตยาปราศจากเชื้อจำเป็นต้องมีการควบคุมให้ผลิตภัณฑ์มีความปราศจากเชื้อ (Sterile) ถ้ามีการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์จะส่งผลต่อความปลอดภัยของผู้ใช้ยาได้ โดยจากการศึกษาพบว่าผลการทดสอบทั้งสองหัวข้อมีความสัมพันธ์กันที่อาจบอกได้ถึงแนวโน้มของการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ข้อมูลดังกล่าวยังไม่ได้แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญเชิงสถิติ แต่อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษาวิจัยนี้มีคำแนะนำว่าในการพัฒนาโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม ปัจจัยเรื่องความเสี่ยงของสภาวะแวดล้อมในระหว่างกระบวนการผลิตที่จะมีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ควรเป็นหัวข้อที่ควรนำมาพิจารณาร่วมด้วย เพื่อให้ผู้ผลิตยังคงตระหนักถึงปัจจัยในกระบวนการผลิตที่อาจส่งผลต่อคุณภาพทางจุลชีววิทยาของผลิตภัณฑ์สุดท้ายได้ ถึงแม้ว่าอาจจะไม่ได้แสดงผลกระทบโดยตรงดังที่กล่าวถึงในการศึกษานี้ แต่สามารถใช้เป็นตัวที่บ่งชี้ว่าสภาพแวดล้อมในการผลิตยังคงอยู่ในระดับที่ควบคุมได้

Tham KW และ Zuraimi MS ในปี 2005 (14) ได้มีการศึกษาเกี่ยวความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของเชื้อแบคทีเรียในอากาศ (Airborne viable bacteria) กับอนุภาคที่ตรวจพบภายในห้องที่มีการควบคุมสภาวะแวดล้อม โดยจากการศึกษาพบว่าเชื้อแบคทีเรียที่มีในอากาศส่วนใหญ่มักเกิดจากมนุษย์และจะมีการปลดปล่อยอนุภาคของเชื้อแบคทีเรียมากขึ้นเมื่อได้รับความร้อน จำนวนเชื้อแบคทีเรียช่วงขนาด 1-3 ไมครอน จะพบได้ที่อุณหภูมิ 20 องศาเซลเซียส มากกว่า 26 องศาเซลเซียส ส่วนแบคทีเรียขนาดมากกว่า 7.5 ไมครอน พบว่ามีความสัมพันธ์ใกล้เคียงกับขนาดอนุภาคที่พบทั่วไปในขนาดต่ำสุด และได้พบว่าขนาดอนุภาคของเชื้อแบคทีเรีย 3 – 7.5 ไมครอน มักจะรวมอยู่ด้วยกันเป็นกลุ่มก้อน ในขณะที่เชื้อแบคทีเรียที่ขนาด 1 – 2 ไมครอน มักจะอยู่อย่างอิสระ อย่างไรก็ตามพบว่าอุณหภูมิส่งผลกระทบโดยตรงต่อจำนวนเชื้อแบคทีเรียที่ตรวจพบในพื้นที่ แต่ทั้งนี้จำนวนอนุภาค

เชื้อแบคทีเรียที่ตรวจพบมีจำนวนน้อยมากเมื่อเทียบกับจำนวนอนุภาคทั้งหมดภายในห้อง โดยพบจำนวนเชื้อแบคทีเรียที่ขนาดอนุภาคแตกต่างกันอยู่ในระดับที่ต่ำมากน้อยกว่า 1% จากข้อมูลดังกล่าวจึงพิจารณาได้ว่าในการตรวจสอบการปนเปื้อนจากเชื้อจุลินทรีย์จึงควรมีการตรวจสอบจำนวนอนุภาคทั้งหมด (Non-viable particle) ร่วมกันกับการตรวจสอบหาเชื้อจุลินทรีย์ (Viable particle) เนื่องจากจำนวนอนุภาคสิ่งแปลกปลอมที่ตรวจพบอาจเป็นเชื้อจุลินทรีย์ได้

ในการศึกษาวิจัยของ Whyte W และ Eaton T ปี 2017 (15) ได้มีการอธิบายถึงวิธีจัดการความเสี่ยงโดยใช้เครื่องมือ Hazard analysis and critical control point (HACCP) โดยนำมาปรับใช้กับห้องสะอาด และมีขั้นตอนดังนี้ 1) ระบุแหล่งที่มาที่อาจทำให้เกิดการปนเปื้อนภายในพื้นที่สะอาด 2) ประเมินความเสี่ยงจากแต่ละแหล่งที่มาและระบุวิธีการปรับปรุงหรือควบคุมเพื่อลดความเสี่ยงอย่างเหมาะสม 3) กำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมโดยใช้วิธีการสุ่มตัวอย่างที่ถูกต้องเหมาะสม เพื่อสำหรับติดตามหรือควบคุมผลกระทบจากการปนเปื้อนที่จะเกิดขึ้น รวมถึงกำหนดระดับของ Alert และ Action level ที่ต้องดำเนินการเมื่อผลการทดสอบไม่อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด 4) ตรวจติดตามอย่างต่อเนื่องว่าระบบในการควบคุมการปนเปื้อนยังคงสามารถทำงานได้ดีโดยการทบทวนอัตราการปนเปื้อนที่เกิดขึ้น ผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม วิธีการประเมินความเสี่ยง วิธีการควบคุม และกำหนดเกณฑ์การยอมรับอย่างเหมาะสม 5) จัดทำโปรแกรมและเก็บรักษาเอกสารอย่างเหมาะสม 6) ฝึกอบรมพนักงาน ทั้งนี้ในการประเมินความเสี่ยงจะต้องมีการระบุแหล่งที่มาของการปนเปื้อนทั้งจากในอากาศ การสัมผัสพื้นผิว และของเหลว เมื่อได้รับระดับความเสี่ยงจากแหล่งที่มาแต่ละแห่งแล้ว จำเป็นต้องพิจารณาว่าความเสี่ยงนั้นยอมรับได้หรือไม่ ถ้าหากไม่สามารถยอมรับความเสี่ยงได้จะต้องมีวิธีการควบคุมการปนเปื้อนต่อไป โดยในการคำนวณระดับความเสี่ยงจะพิจารณาจากด้านความรุนแรงที่จะเกินอันตรายหรือผลกระทบ (Severity) กับโอกาสที่จะเกิดอันตราย (Probability) จากสูตรที่ 1

สูตรที่ 1	ระดับความเสี่ยง = Severity of harm x Probability of harm

อีกทางเลือกหนึ่งในการวิเคราะห์ความเสี่ยงโดยใช้การคำนวณ Risk priority number (RPN) ซึ่งจะมีการนำตัวแปรในด้านความสามารถในการตรวจพบความเสี่ยง (Detectability) เข้ามาคำนวณดังแสดงในสูตรที่ 2

สูตรที่ 2	RPN = Severity x Occurrence x Detection

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ในการคำนวณโดยใช้ค่า RPN จะมีประโยชน์หากสามารถตรวจพบความเสี่ยงได้ก่อนที่จะถึงปลายทาง ทั้งนี้ในส่วนของการตรวจหาเชื้อจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์สามารถทำได้โดยการทดสอบความปราศจากเชื้อ (Sterility test) แต่วิธีดังกล่าวค่อนข้างยากต่อการหาเชื้อจุลินทรีย์ รวมถึงประสิทธิภาพของวิธีการตรวจพบค่อนข้างไม่มีความแตกต่างกัน ถึงแม้ว่าในการสุ่มตัวอย่างจากอากาศของเหลว และพื้นผิวสามารถถือเป็นวิธีการตรวจพบความเสี่ยงได้ แต่อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของการทำซ้ำ (Recovery efficiency) ของวิธีการสุ่มตัวอย่างมักไม่สามารถทำได้ และโดยทั่วไปตัวแปรจากวิธีดังกล่าวค่อนข้างมีน้ำหนักน้อยกว่าความรุนแรงและโอกาสการเกิดขึ้น ดังนั้นจึงสามารถละเว้นในส่วนของตัวแปรด้านความสามารถในการตรวจพบความเสี่ยง (Detectability) และคำนวณระดับของความเสี่ยงวิกฤต (Criticality) ตามที่กำหนดในสูตรที่ 1 ได้เช่นกัน ทั้งนี้หากใช้วิธีการวิเคราะห์สูตรที่ 1 จำเป็นต้องกำหนดความหมายของ Severity และ Probability ภายในพื้นที่สะอาด (Cleanroom) โดย Severity (หรือที่เรียกว่า Criticality) เมื่อนำไปใช้กับการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ในอากาศหรือที่พื้นผิวของผลิตภัณฑ์ภายในพื้นที่สะอาด สามารถพิจารณากำหนดได้จากปัจจัยเสี่ยงต่อไปนี้ คือ 1) ความเข้มข้น/จำนวนของเชื้อจุลินทรีย์ที่อยู่ในแหล่งที่มาของการปนเปื้อน 2) ความสะดวกต่อการแพร่กระจายของเชื้อจุลินทรีย์จากแหล่งกำเนิดสะสมลงในผลิตภัณฑ์ 3) พื้นที่ของผลิตภัณฑ์ที่มีโอกาสสัมผัสกับเชื้อจุลินทรีย์ ส่วนตัวแปรถัดมา คือ ความถี่ (หรือที่เรียกว่าโอกาสที่จะเกิดความเสี่ยง) สามารถประเมินได้ในกรณีของการปนเปื้อนที่พื้นผิวจากจำนวนครั้งของการสัมผัสกับพื้นผิวที่ปนเปื้อน และในกรณีของการสะสมในอากาศจากระยะเวลาที่ผลิตภัณฑ์สัมผัสกับการปนเปื้อนในอากาศ จากนั้นต้องกำหนดคะแนนความเสี่ยงและจัดระดับความเสี่ยงโดยการคูณค่าเหล่านี้เข้าด้วยกัน ทั้งนี้ก่อนหน้านี้ในปี 2004 Whyte W และ Eaton T (16) ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับการประเมินความเสี่ยงความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ (Microbial risk assessment) ภายในห้องสะอาดสำหรับผลิตยา โดยได้ใช้เครื่องมือ FMECA ในการคำนวณระดับความเสี่ยงจากสูตร Risk = Criticality of occurrence x Frequency of occurrence โดย Criticality จะพิจารณาถึงเชื้อจุลินทรีย์ที่ตรวจพบ ส่วน Frequency จะพิจารณาจากระยะเวลาที่มีการสัมผัส (Exposure time) ทั้งนี้มีการศึกษาวิจัยของ Hirohito Katayama และคณะ ในปี 2008 (17) ได้มีการประเมินความเสี่ยงในสถานที่ผลิตยาปราศจากเชื้อ โดยอ้างอิงวิธีการคำนวณของ Whyte-Eaton เช่นกัน ในการศึกษาวิจัยใช้เครื่อง FMEA เพื่อคำนวณคะแนนความเสี่ยงจากสูตร Risk of microbiological contamination = AxBxCxD

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

โดยที่ A = microbiological contamination in/on a source

B = ease of dispersion and transfer

C = proximity of source to the criteria area

D = effectiveness of control methods

การศึกษาของ Ildiko Ziegler และคณะ ในปี 2017 (18) ได้มีการนำหลักการบริหารความเสี่ยงคุณภาพมาประยุกต์ใช้ในการกำหนดตำแหน่งและความถี่ในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมของโรงงานผลิตยาฮอร์โมนชนิดเม็ด โดยในการศึกษาได้ใช้เครื่องมือในการวิเคราะห์ความเสี่ยงได้แก่ Hazard analysis and critical control point (HACCP) ทั้งนี้จากการศึกษาสามารถกำหนดจุดวิกฤต (Critical control points) และเกณฑ์คะแนนความเสี่ยงได้ทั้งหมด 11 ปัจจัย ได้แก่ Temperature, Wet or dry state of premise, Drains and sinkers, Processing, Duration of activity, Cleaning and disinfectant of equipment, Cleaning and disinfection of premise, Direct effects of outer environment on the finished product, Hygiene load by the personnel, Processing equipment hazard และ Former microbiological environmental monitoring data เมื่อกำหนดเกณฑ์และคะแนนความเสี่ยงแล้วจัดระดับความเสี่ยงจากค่า RPN (Risk priority number) ด้วยสูตร RPN = P x S (P = Probability, S = Severity) ทั้งนี้คำนวณเกณฑ์คะแนนความเสี่ยงได้จากการรวมคะแนน RPN ดังตารางที่ 5 และกำหนดเกณฑ์ในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมจากการประเมินความเสี่ยงดังแสดงในตารางที่ 6

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตาราง 5 ตัวอย่างการคำนวณค่าต่ำสุดและสูงสุดทางทฤษฎีของค่า RPN

Hazard	Theoretically Lowest Scoring		Theoretically Highest Scoring	
	Probability	Severity	Probability	Severity
Temperature		0		3
Wet or dry state of premise	1		2	
Drains and sinkers	0		2	
Processing		0		2
Duration of activity	0	0	3	3
Cleaning and disinfectant of equipment	1		3	
Cleaning and disinfection of premise	1		3	
Direct effects of outer environment on the finished product		1		3
Hygiene load	1		3	
Processing equipment hazard		0		1
Monitoring history	0		2	
Sum	P = 4	S = 1	P = 18	S = 12
RPN	4		216	

ตาราง 6 ตัวอย่างการกำหนดเกณฑ์สำหรับจัดระดับความเสี่ยงจากค่า RPN

No.	Level	RPN score	Sampling points
C1	Low	4 - 69	based on consideration of the function premises
C2	Medium	70 - 145	at least 4 surface samples
C3	High	146 - 216	at least 6 surface samples

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการศึกษาของ Tim Sandle ในปี 2012 (19) พบว่าได้มีการประยุกต์ใช้แนวทางการประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดความถี่ในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในสถานที่ผลิตยาชีววัตถุ โดยได้มีการระบุความเสี่ยงและประเมินผลในด้านของความรุนแรง (Severity) ของการปนเปื้อนและโอกาส (Probability) ที่จะเกิดการปนเปื้อน ทั้งนี้ในส่วนของการระบุความเสี่ยง (Hazard identification) ได้มีการใช้เครื่องมือ Hazard analysis and critical control point (HACCP) โดยพารามิเตอร์ที่ได้ คือ Temperature, Wet or dry state, Floor drains, Processing activity, Duration of activity, Cleaning and disinfection frequencies, Location of the process in relation to final formulation, Room occupancy, Fixed and mobile equipment และ Environmental monitoring history จากนั้นประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดความถี่ด้วยเครื่องมือ Risk ranking and filtering สำหรับความถี่ในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมจะแบ่งออกเป็น 3 ระดับ ตามการประเมินความเสี่ยง ได้แก่ สัปดาห์ละครั้ง สองสัปดาห์ครั้ง และเดือนละครั้ง โดยจะประเมินความเสี่ยงในด้าน Severity และ Probability เพื่อจัดระดับความเสี่ยง (ตารางที่ 7) จากนั้นนำระดับความเสี่ยงที่ได้มาประเมินร่วมกับด้าน Detectability (ตารางที่ 8) เพื่อพิจารณาเลือกความถี่หรือจัดกลุ่มของห้องที่เหมาะสม

ตาราง 7 ตัวอย่าง Risk matrix including risk classes

Probability	Severity		
	Low	Medium	High
	(0-5)	(5-10)	(11-15)
High (12-16)	Risk Class 2	Risk Class 1	Risk Class 1
Medium (6-11)	Risk Class 3	Risk Class 2	Risk Class 2
Low (0-5)	Risk Class 3	Risk Class 3	Risk Class 3

ตาราง 8 ตัวอย่าง Risk matrix displaying detection against risk class

Risk class	Detectability		
	Low	Medium	High
1	High priority	High priority	Medium priority
2	High priority	Medium priority	Low priority
3	Medium priority	Low priority	Low priority

การศึกษาของ Tim Eaton และคณะ (20) ระบุถึงการคำนวณตำแหน่งการทดสอบ Air sampling สำหรับการตรวจรับรองสภาวะภายในห้องสะอาด โดยในการกำหนดจำนวนตำแหน่งที่อ้างอิงตาม ISO 14644-1 จะให้แบ่งพื้นที่ภายในห้องเป็นจำนวนพื้นที่เท่าๆกันแล้วจึงเลือกตำแหน่งที่จะทดสอบ โดยกรณีดังกล่าวจะเหมาะกับพื้นที่ภายในห้องมีลักษณะเป็นสี่เหลี่ยมจัตุรัสหรือสี่เหลี่ยมผืนผ้า แต่จะแบ่งพื้นที่ได้ยากในกรณีที่พื้นที่ภายในห้องไม่ได้สมมาตร ดังนั้นในงานศึกษาวิจัยจึงได้กำหนดวิธีไว้ดังนี้ 1) แบ่งพื้นที่ภายในห้องเป็นสี่เหลี่ยมผืนผ้าย่อย โดยให้เริ่มพิจารณาจากพื้นที่สี่เหลี่ยมย่อยที่แบ่งไว้ที่มีขนาดใหญ่สุดก่อนแล้วจึงค่อยพิจารณาสี่เหลี่ยมย่อยส่วนที่มีขนาดเล็กรองลงมา 2) ระบุขนาดพื้นที่ (m^2) ของพื้นที่ย่อย 3) คำนวณจำนวนตำแหน่งที่ต้องทดสอบในแต่ละพื้นที่ย่อยได้จากสูตร (ขนาดพื้นที่ย่อย (m^2) / ขนาดพื้นที่ทั้งหมด (m^2)) x จำนวนตำแหน่งที่ทดสอบตามที่กำหนดใน ISO 14644-1

คณะทำงาน BioPhorum Operations Group (21) ได้มีการศึกษาแนวกำหนดแผนการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม โดยใช้เครื่องมือ FMEA และ HACCP ช่วยระบุความเสี่ยงที่เกิดการปนเปื้อนโดยนำมาใช้ในการกำหนดแผนการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมตั้งแต่เริ่มตรวจรับรองห้องสะอาด สำหรับการกำหนดตำแหน่งในการทดสอบและวิธีการทดสอบจะใช้การประเมินแบบ Grid-by-grid assessment ด้วยการแบ่งพื้นที่ออกเป็นสี่เหลี่ยม (Grid) ตามกระบวนการผลิตหรือกิจกรรมที่มีการปฏิบัติงาน กำหนดปัจจัยและเกณฑ์คะแนนความเสี่ยงเพื่อสำหรับใช้ในการประเมินความเสี่ยงในหัวข้อ 1) พื้นผิวของอุปกรณ์และความง่ายต่อการทำความสะอาด 2) จำนวนผู้ปฏิบัติงาน 3) ทิศทางการเคลื่อนที่ของบุคลากรและวัสดุ 4) โอกาสในการสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ 5) กิจกรรมที่มีการปฏิบัติงานโดยบุคลากรและความซับซ้อนของกิจกรรม 6) ระยะเวลาที่มีการปฏิบัติงาน จากนั้นประเมินความเสี่ยงและให้คะแนนความเสี่ยงในแต่ละพื้นที่เพื่อกำหนดความถี่และวิธีการทดสอบตามระดับความเสี่ยงที่ประเมินได้แบ่งเป็น 3 ระดับ คือ ต่ำ กลาง และสูง สำหรับวิธีการทดสอบประกอบไปด้วยหัวข้อ Non-viable particles, Volumetric air sampling, Settle plate และ Contact plate โดยในแต่ละพื้นที่ไม่จำเป็นต้องทดสอบครบทุกหัวข้อให้พิจารณาเลือกตามความเหมาะสม ทั้งนี้ทั่วไปแล้วหัวข้อทดสอบที่เลือกในแต่ละพื้นที่ควรเป็นการทดสอบ viable 1 หัวข้อ (active หรือ passive) การทดสอบ non-viable 1 หัวข้อ และการทดสอบที่พื้นผิว (surface sampling) 1 หัวข้อ โดยสรุปสามารถกำหนดขั้นตอนในกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมตามแนว

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ทางการประเมินความเสี่ยงได้เป็น 7 ขั้นตอน ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 9 ส่วนเกณฑ์การพิจารณาทดสอบในแต่ละพื้นที่ดังแสดงในตารางที่ 10

ตาราง 9 สรุปขั้นตอนการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

ขั้นตอน	รายละเอียด
1	กำหนดทีมในการร่วมประเมินความเสี่ยงจากหน่วยงานต่างๆ ได้แก่ ผู้เชี่ยวชาญที่มีความทางจุลชีววิทยา หน่วยงานประกันคุณภาพ ตรวจสอบความถูกต้อง ผลิต ควบคุมคุณภาพ และวิศวกรรม โดยจะต้องมีการอบรมเกี่ยวกับวิธีการประเมินความเสี่ยงให้ทุกคนในทีมมีความเข้าใจถึงวิธีการประเมินและวัตถุประสงค์ของการประเมินความเสี่ยง
2	แบ่งพื้นที่ภายในห้องเป็นพื้นที่สี่เหลี่ยมย่อย (Grid) และระบุกิจกรรมที่มีการปฏิบัติงานในแต่ละพื้นที่
3	จับคู่ระหว่างพื้นที่และกิจกรรมในพื้นที่
4	รวมพื้นที่แต่ละ Grid ตามส่วนการทำงาน (Functional sections)
5	ประเมินความเสี่ยงในแต่ละ Grid จากเกณฑ์การประเมินความเสี่ยงทั้ง 6 ปัจจัย
6	รวบรวมข้อมูลอื่นๆที่เกี่ยวข้องที่อาจส่งผลต่อการประเมิน เช่น ผลการศึกษา smoke studies การตรวจรับรองประสิทธิภาพของระบบ HVAC วิธีการควบคุมในแต่ละพื้นที่ ข้อมูลย้อนหลังเกี่ยวกับผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้มที่เคยออกนอกเกณฑ์ที่กำหนด เป็นต้น
7	ทบทวนข้อมูลในแต่ละพื้นที่เพื่อพิจารณาเลือกตำแหน่งและวิธีทดสอบ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตาราง 10 สรุปเกณฑ์การพิจารณาการทดสอบตามระดับความเสี่ยง

ระดับความเสี่ยง	การทดสอบใน EMPQ	การทดสอบตามรอบปกติ
ต่ำ	ไม่จำเป็น	ไม่จำเป็น (ยกเว้นมีข้อมูลแนวโน้มที่ต้องติดตามจาก EMPQ)
กลาง	จำเป็น	ไม่จำเป็น
สูง	จำเป็น	จำเป็น

บทที่ 3
วิธีดำเนินการวิจัย

เนื้อหาในบทนี้กล่าวถึงวิธีดำเนินการวิจัยในการพัฒนาโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมตามแนวทางการประเมินความเสี่ยง โดยกำหนดขอบเขตการศึกษาวิจัยในพื้นที่สะอาดสำหรับผลิตยาฉีดของแผนกบรรจุผลิตภัณฑ์ ศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา สภากาชาดไทย ระดับความสะอาดเกรด A, B จำนวน 13 ห้อง ทั้งนี้ในการพิจารณาเลือกพื้นที่ดังกล่าวในการศึกษาวิจัยอันเนื่องจากถือว่าเป็นบริเวณวิกฤตในกระบวนการผลิต ถ้าหากเกิดการปนเปื้อนจะส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์และทำให้ผลิตภัณฑ์เสียหายได้ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่ต้องควบคุมสภาวะแวดล้อมในระหว่างการผลิตให้เหมาะสม โดยสำหรับกระบวนการบรรจุจะมีการรับผลิตภัณฑ์ Final bulk มาจากแผนกทำโปรตีนให้บริสุทธิ์ ทั้งนี้ผลิตภัณฑ์ Final bulk ดังกล่าวจะต้องมีการตรวจสอบคุณภาพในหัวข้อ Bacterial endotoxins และ Sterility รวมไปถึงผลิตภัณฑ์จะถูกบรรจุอยู่ในถังสแตนเลสที่มีการควบคุมและทดสอบ Pressure hold test ว่าภายในถังอยู่ในสภาวะแรงดันบวก ดังนั้นจึงมั่นใจได้ว่าผลิตภัณฑ์ที่รับเข้ามาจะมีการควบคุมและป้องกันไม่ให้เกิดการปนเปื้อนด้วยมาตรฐานเดียวกันก่อนถึงกระบวนการบรรจุผลิตภัณฑ์ โดยในการประเมินความเสี่ยงดำเนินการตามแนวทางของ ICH guideline Q9 (3) ด้วยเครื่องมือ Risk ranking and filtering ทั้งนี้สามารถแบ่งได้เป็น 6 ส่วน ได้แก่ 1) การเตรียมความพร้อมก่อนเริ่มประเมินความเสี่ยง 2) การระบุความเสี่ยง 3) การวิเคราะห์ความเสี่ยง 4) การกำหนดเกณฑ์ประเมินและจัดระดับความเสี่ยง 5) การกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม และ 6) การติดตามผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

3.1 การเตรียมความพร้อมก่อนเริ่มประเมินความเสี่ยง (Pre-Assessment)

3.1.1 กำหนดทีมประเมินความเสี่ยง (Risk assessment team)

กำหนดทีมประเมินความเสี่ยงเพื่อร่วมวิเคราะห์ปัจจัยและประเมินความเสี่ยง ในทีมประกอบไปด้วยตัวแทนจากหลายหน่วยงาน ได้แก่ หน่วยงานควบคุมคุณภาพ ประกันคุณภาพ ผลิต และวิศวกรรม โดยตัวแทนจากแต่ละหน่วยงานต้องมีความรู้ความเข้าใจและมีประสบการณ์ทำงานในด้านที่เกี่ยวข้องอย่างน้อย 3-5 ปี ทีมประเมินความเสี่ยงมีหน้าที่ในการระดมความคิดเพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ภายในพื้นที่สะอาด ร่วมประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

3.1.1.1 ตัวแทนจากหน่วยงานควบคุมคุณภาพ ตำแหน่ง นักจุลชีววิทยา โดยเป็นผู้ที่มีความรู้และประสบการณ์การทำงานในด้านการทดสอบทางจุลชีววิทยา รวมถึงมีความรู้เกี่ยวกับข้อมูลของเชื้อจุลินทรีย์และการปนเปื้อน

3.1.1.2 ตัวแทนจากหน่วยงานประกันคุณภาพ ได้แก่ เภสัชกร ผู้ที่ทำหน้าที่ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยา โดยเป็นผู้ที่มีความรู้ความเชี่ยวชาญในข้อกำหนด PIC/S GMP และด้านระบบคุณภาพ (Pharmaceutical quality system) เช่น การประเมินความเสี่ยง การเลือกใช้เครื่องมือในการวิเคราะห์หาสาเหตุและแก้ไขป้องกัน เป็นต้น ประสบการณ์การทำงานด้านงานประกันคุณภาพเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 5 ปี

3.1.1.3 ตัวแทนจากหน่วยงานผลิต ได้แก่ เภสัชกรและนักวิทยาศาสตร์การแพทย์ ผู้ที่ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการผลิตยา โดยเป็นผู้มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับขั้นตอนการผลิตยาของศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา สภากาชาดไทย ประสบการณ์การทำงานด้านการผลิตเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 5 ปี

3.1.1.4 ตัวแทนจากหน่วยงานวิศวกรรม ได้แก่ วิศวกร ผู้ทำหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุมและบำรุงรักษาระบบอากาศ ระบบทำความเย็น และระบบน้ำ โดยมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับระบบอากาศภายในห้องสะอาดและระบบการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมภายในอาคารเป็นอย่างดีด้วยประสบการณ์ในการทำงานเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 5 ปี

3.1.2 ทบทวนข้อมูลที่เกี่ยวข้องการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ทบทวนข้อมูลที่เกี่ยวข้องในด้านต่างๆเพื่อนำข้อมูลมาใช้ประกอบการระบุความเสี่ยง (Risk identification) และวิเคราะห์ความเสี่ยง (Risk analysis) ในขั้นตอนถัดไป รวมถึงเป็นข้อมูลสำหรับพิจารณากำหนดปัจจัยหลักในการประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม โดยดำเนินการทบทวนข้อมูลที่เกี่ยวข้องดังนี้

3.1.2.1 ทบทวนโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมของพื้นที่สะอาดและตำแหน่งที่เป็นตัวแทนในการตรวจติดตามสภาวะวแวดล้อมของแต่ละห้องหรือพื้นที่

3.1.2.2 ทบทวนข้อมูลแนวโน้มผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Trend analysis) ในช่วงระยะเวลา 1 ปี ตั้งแต่ปี 2021 – 2022 โดยพิจารณาผลการตรวจพบเชื้อจุลินทรีย์และอนุภาคในแต่ละพื้นที่สะอาดที่ตรวจสอบในหัวข้อ Non-viable particle, Settle plate, Volumetric air sampling

และ Contact plate เพื่อวิเคราะห์ข้อมูลการตรวจพบเชื้อและอนุภาค และนำข้อมูลมาใช้ประกอบการพิจารณากำหนดปัจจัยประเมินความเสี่ยง

3.1.2.3 ทบทวนข้อมูลความเบี่ยงเบน (Deviation) ที่เคยเกิดขึ้นเกี่ยวกับการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในช่วงปี 2017 – 2022 เพื่อทบทวนและสรุปข้อมูลของสาเหตุความเบี่ยงเบนจากการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม และนำข้อมูลมาใช้ประกอบการวิเคราะห์หาสาเหตุที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนในขั้นตอนระบุความเสี่ยงและสำหรับพิจารณากำหนดปัจจัยที่ประเมินความเสี่ยง

3.1.2.4 ทบทวนข้อมูลการทำความสะอาดพื้นที่ห้องสะอาด ได้แก่ ความถี่ในการทำความสะอาด รูปแบบการทำความสะอาด ชนิดของน้ำยาทำความสะอาด

3.1.2.5 ทบทวนวิธีการและเครื่องมือในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในปัจจุบัน (Monitoring method) โดยปัจจุบันกำหนดให้ทดสอบในหัวข้อ Non-viable particle, Settle plate, Volumetric air sampling และ Contact plate

3.1.2.6 สำรวจกิจกรรมและการปฏิบัติงานในแต่ละห้องสะอาด เพื่อเก็บข้อมูลของกิจกรรมที่เกิดขึ้นในพื้นที่ ตำแหน่งที่ตั้งของเครื่องมือและอุปกรณ์ในห้อง ทิศทางและรูปแบบการไหลของอากาศ ระยะเวลาการปฏิบัติงาน จำนวนพนักงานที่ปฏิบัติงานในห้อง รวมถึงข้อมูลของ Process flow ทิศทางการเคลื่อนของ Material flow, Personnel flow, Product flow ในแต่ละพื้นที่

3.2 การระบุความเสี่ยง (Risk identification)

ระดมความคิดจากตัวแทนของแต่ละหน่วยงานในทีมประเมินความเสี่ยง เพื่อระบุปัจจัย (Potential risk factors) ที่อาจทำให้เกิดการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ภายในพื้นที่หรือห้องสะอาดของศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา สภากาชาดไทย โดยใช้เครื่องมือ Fishbone diagram ในการวิเคราะห์แยกตามแต่ละหัวข้อ ได้แก่ Man, Machine, Material, Method, Measurement และ Environment โดยการค้นหาความเสี่ยงจะดำเนินการอยู่บนพื้นฐานของความรู้ ความเข้าใจ และประสบการณ์เกี่ยวกับขั้นตอนหรือกระบวนการผลิตยาปราศจากเชื้อของทีมประเมินความเสี่ยง โดยหลังจากที่ได้ปัจจัยที่อาจทำให้เกิดการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ภายในพื้นที่หรือห้องสะอาดจากการระดมความคิดของทีมประเมินความเสี่ยงแล้ว นำทุกปัจจัยที่ระบุใน Fishbone diagram มาวิเคราะห์ความเสี่ยงต่อในขั้นตอนวิเคราะห์ความเสี่ยง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

3.3 การวิเคราะห์ความเสี่ยง (Risk analysis)

3.3.1 วิเคราะห์ความเสี่ยงแต่ละปัจจัยจาก Fishbone diagram

วิเคราะห์ความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นของแต่ละปัจจัยที่ได้มาจาก Fishbone diagram ในด้านของความรุนแรงเมื่อเกิดการปนเปื้อน (Severity) และโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อน (Probability) โดยการพิจารณาผลกระทบแต่ละด้านกำหนดให้ประเมินออกมาในเชิงคุณภาพ 3 ระดับ ได้แก่ สูง (High) กลาง (Medium) ต่ำ (Low)

3.3.2 การเลือกปัจจัยเพื่อกำหนดเกณฑ์ประเมินความเสี่ยง

3.3.2.1 เลือกปัจจัยที่จะนำมาใช้ประเมินความเสี่ยง (Selected risk factors) เพื่อสำหรับกำหนดความถี่และจำนวนตำแหน่งในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม โดยพิจารณาจากปัจจัยใน Fishbone diagram และจากการทบทวนข้อมูลสภาวะแวดล้อม โดยพิจารณาเลือกจากปัจจัยที่ส่งผลกระทบในด้านของความรุนแรงเมื่อเกิดการปนเปื้อน (Severity) และโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อน (Probability) ที่จัดระดับความเสี่ยงวิกฤต (Criticality) จากใน Risk matrix (ตารางที่ 11) ได้เป็นความเสี่ยงในระดับสูง

ตาราง 11 Risk matrix เพื่อกำหนดปัจจัยที่มีผลกระทบต่อการปนเปื้อน

Criticality (S x P)	**Severity (S)**		
Probability (P)	**High**	**Medium**	**Low**
High	High	High	Medium
Medium	High	Medium	Low
Low	Medium	Low	Low

3.3.2.2 กำหนดเกณฑ์การประเมินและคะแนนความเสี่ยงของปัจจัยที่เลือกมาในด้านของความรุนแรงเมื่อเกิดการปนเปื้อน (Severity) และโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อน (Probability) โดยให้คะแนนเป็นตัวเลข เริ่มตั้งแต่ 1 คะแนนเป็นต้นไป

หมายเหตุ: สำหรับปัจจัยด้านความสามารถในการตรวจพบการปนเปื้อน (Detectability) เนื่องจากว่าการกำหนดความถี่ในโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมปัจจุบันจะกำหนดเท่ากันที่ 1 เดือน ถ้าหากกำหนดคะแนนความเสี่ยงจะมีคะแนนเท่ากันทุกห้อง ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จึงไม่ได้พิจารณานำด้าน Detectability มาประเมินความเสี่ยงร่วมด้วย ประกอบกับอ้างอิงตามแนวทางการศึกษาของ

ในการศึกษาวิจัยของ Whyte W และ Eaton T ปี 2017 (15) เนื่องจากปัจจัยในด้าน Detectability จากการตรวจวิเคราะห์ทางจุลชีววิทยาจะค่อนข้างเหมือนกันในทุกความเสี่ยง ทำให้มีผลต่อการประเมินค่อนข้างน้อย ดังนั้นจึงคิดคำนวณค่าความเสี่ยงด้าน Severity และ Probability เท่านั้นได้

3.4 การกำหนดเกณฑ์ประเมินและจัดระดับความเสี่ยง (Risk evaluation)

3.4.1 การกำหนดความถี่ (Frequency) และตำแหน่งทดสอบ (Sampling locations)

กำหนดคะแนนความเสี่ยงและจัดระดับความเสี่ยงโดยใช้เครื่องมือ Risk ranking and filtering โดยคะแนนความเสี่ยงที่ได้จะสามาถนำมาแบ่งระดับความเสี่ยง (Risk level) เป็น 5 ระดับ ได้แก่ สูงมาก (Very High), สูง (High), กลาง (Medium) , ต่ำ (Low) และ ต่ำมาก (Very Low) เพื่อนำมาใช้พิจารณากำหนดความถี่และจำนวนตำแหน่งในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

3.4.1.1 กำหนดเกณฑ์คะแนนความเสี่ยงโดยคำนวณคะแนนแยกเป็นของในแต่ละด้านก่อน คะแนนจากปัจจัยในด้านความรุนแรง (Severity factors) และปัจจัยด้านโอกาส (Probability factors) จะถูกแบ่งออกเป็น 5 ระดับ ดังแสดงในตารางที่ 12

ตาราง 12 การแบ่งระดับคะแนนและความเสี่ยงของด้าน Severity และ Probability

Factor	**Level (score)**				
Severity	Severe	Significant	Moderate	Minor	Negligible
Probability	Very Likely	Likely	Possible	Unlikely	Very Unlikely

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

3.4.1.2 ในการคำนวณคะแนนความเสี่ยงสามารถคำนวณได้จากผลรวมของปัจจัยในด้านความรุนแรง (Severity factors) คูณกับผลรวมของปัจจัยด้านโอกาส (Probability factors) ดังสูตร

$$\text{Criticality} = S \times P$$

โดยที่ Criticality = ระดับของเสี่ยง (Degree of risk)

S = ผลรวมของปัจจัยด้าน Severity

P = ผลรวมของปัจจัยด้าน Probability

3.4.1.3 นำเกณฑ์คะแนนความเสี่ยงที่คำนวณได้จากข้อ 3.4.1.1 มาพิจารณาจัดระดับความสำคัญของความเสี่ยง (Criticality) ตามที่กำหนดในตารางที่ 13 เพื่อจัดระดับของความเสี่ยงโดยแบ่งออกเป็น 5 ระดับ ได้แก่ Very High, High, Medium, Low และ Very Low

ตาราง 13 การจัดระดับความเสี่ยงเพื่อกำหดความถี่ในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

Criticality (SxP)	Severity (S)				
Probability (P)	**Severe**	**Significant**	**Moderate**	**Minor**	**Negligible**
Very Likely	Very High	Very High	High	High	Medium
Likely	Very High	High	High	Medium	Low
Possible	High	High	Medium	Low	Low
Unlikely	High	Medium	Low	Low	Very Low
Very Unlikely	Medium	Low	Low	Very Low	Very Low

3.4.1.4 เมื่อคำนวณคะแนนและจัดระดับความเสี่ยง (Criticality) จะทำให้ทราบถึงระดับความเสี่ยงของแต่ละห้องหรือพื้นที่สะอาดแล้ว ต่อมากำหนดให้พิจารณาเลือกความถี่และจำนวนตำแหน่งทดสอบน้อยที่สุดในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมแบ่งตามระดับความเสี่ยงที่ประเมินได้ดังแสดงในตารางที่ 14 โดยจำนวนตำแหน่งการทดสอบที่น้อยที่สุด (Minimum sampling location) อ้างอิงตามในข้อกำหนด ISO 14644-1 (4) ที่มีการกำหนดจำนวนตำแหน่งน้อยที่สุดสำหรับทดสอบ Non-viable particle โดยพิจารณาจากขนาดของพื้นที่

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตาราง 14 การจัดระดับความเสี่ยงเพื่อกำหนดจำนวนตำแหน่งในการทดสอบ

Risk Level	Frequency	Minimum sampling location
Very High	Daily/Each batch	Equal to ISO 14644-1
High	Weekly	Half of ISO 14644-1
Medium	Bi-Weekly	
Low	Monthly	At least 1 – 2 locations
Very Low	Quarterly	

3.4.1.5 ดำเนินการประเมินความเสี่ยงตามเกณฑ์และคะแนนที่กำหนด เพื่อกำหนดความถี่และจำนวนตำแหน่งที่ทดสอบ โดยก่อนเริ่มดำเนินการประเมินตามแนวทางที่กำหนดจะต้องอบรมทีมประเมินความเสี่ยงและเจ้าของพื้นที่เกี่ยวกับหลักเกณฑ์การประเมินและการให้คะแนนความเสี่ยง เพื่อให้ทุกคนมีความเข้าใจเกี่ยวกับแนวทางการประเมินที่ถูกต้องตรงกัน

3.4.2 การกำหนดวิธีทดสอบในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Monitoring method)

สำหรับวิธีการทดสอบที่จะระบุในโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมประกอบไปด้วย 4 หัวข้อ ได้แก่ Non-viable particle, Volumetric air, Settle plate และ Contact plate สำหรับหัวข้ออุณหภูมิ ความชื้นสัมพัทธ์ และความแตกต่างการของความดัน เนื่องจากกำหนดให้มีการตรวจสอบและบันทึกทุกวันที่มีการปฏิบัติงาน ดังนั้นจึงไม่ได้พิจารณาใส่หัวข้อการทดสอบดังกล่าวในโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม การกำหนดวิธีทดสอบจะอ้างอิงตามการศึกษาของคณะทำงาน BioPhorum Operations Group (21) โดยมีการแบ่งพื้นที่ภายในห้องแล้วประเมินจากกิจกรรมที่มีการปฏิบัติงานในแต่ละพื้นที่ รายละเอียดดังนี้

3.4.2.1 แบ่งพื้นที่ภายในห้องสะอาดแต่ละห้อง โดยพิจารณาแบ่งพื้นที่ให้เป็นสี่เหลี่ยมย่อยแยกตามกิจกรรมที่มีการปฏิบัติงานหรือตำแหน่งที่ตั้งของเครื่องมือและอุปกรณ์ภายในพื้นที่ กรณีเป็นห้องหรือพื้นที่ขนาดไม่ใหญ่มากหรือเป็นห้องที่ไม่ได้มีกิจกรรมการผลิต ไม่จำเป็นต้องแบ่งพื้นที่ในห้องออกเป็นพื้นที่ย่อยได้

3.4.2.2 ระบุข้อมูลกิจกรรมที่มีการปฏิบัติงานในแต่ละพื้นที่ย่อยที่ได้แบ่งเอาไว้ในข้อ 3.4.2.1 และพิจารณาความเสี่ยงของแต่ละกิจกรรมในพื้นที่ย่อย โดยการพิจารณาความเสี่ยงของแต่ละกิจกรรมแยกออกได้เป็น 2 ด้าน คือ ความรุนแรงเมื่อเกิดการปนเปื้อน (Severity) และโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อน (Probability) โดยการพิจารณาผลกระทบแต่ละด้านกำหนดให้ประเมินออกมาในเชิงคุณภาพ 3 ได้แก่ สูง กลาง ต่ำ ดังแสดงในตารางที่ 11 (ตารางเดียวกับข้อ 3.3.2.1)

3.4.2.3 การเลือกวิธีในการทดสอบ (Monitoring method) สามารถพิจารณาเลือกจากระดับความเสี่ยงของแต่ละกิจกรรมที่ประเมินได้ตามตารางที่ 15 วิธีการทดสอบจะประกอบไปด้วยหัวข้อ Non-viable particle, Volumetric air, Settle plate และ Contact plate โดยกรณีประเมินว่าในพื้นที่มีกิจกรรมที่มีความเสี่ยงในระดับสูงจะกำหนดให้ทดสอบครบทุกหัวข้อ ส่วนความเสี่ยงระดับกลางกำหนดให้อย่างน้อยต้องทดสอบหัวข้อ Non-viable particle ร่วมกับ Volumetric air ส่วนหัวข้อ Settle plate และ Contact plate พิจารณาตามความเหมาะสมของพื้นที่ สำหรับความ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

เสี่ยงระดับต่ำกำหนดให้ทดสอบ Non-viable particle ร่วมกับหัวข้อทดสอบ Viable particle test อย่างน้อย 1 หัวข้อ โดยอ้างอิงตามการศึกษาของ คณะทำงาน BioPhorum Operations Group (21) ที่กำหนดให้การเลือกวิธีทดสอบควรต้องมี Non-viable particle ร่วมกับหัวข้อทดสอบ Viable particle test อย่างน้อย 1 หัวข้อ แต่ทั้งนี้ถึงแม้ว่าจากการประเมินความเสี่ยงและจัดระดับแล้วกิจกรรมและตำแหน่งดังกล่าวมีความเสี่ยงอยู่ในระดับต่ำ กรณีที่เป็นช่วงเริ่มต้นเพื่อให้ได้ข้อมูลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมภายในห้องอย่างครอบคลุมและครบถ้วนมากที่สุด อาจสามารถพิจารณาเลือกทุกตำแหน่งเป็นตัวแทนของการตรวจติดตามได้ขึ้นกับความเหมาะสมได้

ตาราง 15 การจัดระดับความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีการทดสอบ

Risk Level	Location	Monitoring method
High	Sample	- Non-viable particle, Volumetric air, Settle plate, Contact plate
Medium	Optional	- Non-viable particle and Volumetric air - Settle plate and Contact plate base on location
Low	Optional	- Non-viable particle and at least viable particle test

ทั้งนี้การเลือกวิธีทดสอบในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมจะต้องพิจารณาทิศทางการเคลื่อนที่ของวัสดุ ผลิตภัณฑ์ และผู้ปฏิบัติงาน ไม่เลือกทดสอบในตำแหน่งที่ขัดขวางการปฏิบัติงาน โดยอ้างอิงจากผลการศึกษาของ Tham KW และ Zuraimi MS ในปี 2005 (14) ในการทดสอบหัวข้อ Non-viable particle และ Volumetric air จะพิจารณากำหนดจำนวนตำแหน่งทดสอบที่อยู่ในบริเวณเดียวกัน เนื่องจากถ้าหากผลการตรวจวัดจำนวนอนุภาค Non-viable particle เกินจากเกณฑ์ที่กำหนดจะได้สามารถตรวจสอบยืนยันว่าความผิดปกติที่เกิดขึ้นอาจเป็นเชื้อจุลินทรีย์ด้วยวิธี Volumetric air สำหรับตำแหน่งที่ทดสอบ Settle plate จะพิจารณาจากตำแหน่งที่มีความเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดการปนเปื้อนได้มากที่สุด เช่น บริเวณ Air return ส่วนการทดสอบหัวข้อ Contact plate จะพิจารณาจากตำแหน่งพื้นผิวสัมผัสภายในพื้นที่ที่มีความเสี่ยงที่เกิดการปนเปื้อนได้

โดยสรุปเมื่อได้วิธีการทดสอบตามที่ประเมินความเสี่ยงจากกิจกรรมภายในห้องแล้ว ในการเลือกตำแหน่งทดสอบจะพิจารณาบริเวณที่มีความเสี่ยงที่ผลิตภัณฑ์จะเกิดการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์หรือจุดที่มีโอกาสสัมผัสสภาวะแวดล้อม บริเวณที่ทำความสะอาดยาก บริเวณที่อาจรบกวนหรือก่อให้เกิดการปนเปื้อนกับผลิตภัณฑ์เมื่อสุ่มตัวอย่างมาทดสอบ จากนั้นจึงเลือกหัวข้อวิธีทดสอบที่เหมาะสมกับตำแหน่งที่ต้องการเลือกเป็นตัวแทนในการทดสอบ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

3.5 การกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Risk control)

หลังจากที่ประเมินความเสี่ยงของแต่ละพื้นที่สะอาดตามแนวทางการประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดความถี่ ตำแหน่งในการตรวจติดตาม รวมถึงกำหนดวิธีการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม จากนั้นสรุปเป็นโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Environmental monitoring program) ที่ได้จากการประเมินความเสี่ยง โดยจะต้องประกอบไปด้วยรายละเอียดของชื่อห้อง ความถี่ ตำแหน่ง และวิธีการตรวจติดตาม

3.6 การติดตามผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Risk Review)

3.6.1 ดำเนินการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมภายในห้องสะอาดตามโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมที่ได้จากการประเมินความเสี่ยง ในหัวข้อการทดสอบตามวิธีการตรวจติดตามสิ่งปนเปื้อนภายในห้องสะอาด ได้แก่ Non-viable particle, Settle plates, Volumetric air sampling และ Contact plate

3.6.2 รวบรวมข้อมูลผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม เพื่อประเมินและพิจารณาแนวโน้มของผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Trend analysis) หลังจากที่ได้ปรับโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม โดยวิเคราะห์ข้อมูลทั้งในส่วนของจำนวนเชื้อจุลินทรีย์และจำนวนอนุภาคที่ตรวจพบในแต่ละห้อง เปรียบเทียบระหว่างโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมเดิมและโปรแกรมใหม่

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 4
ผลการศึกษาและอภิปรายผล

ในส่วนของผลการศึกษาและการอภิปรายผลได้มีการดำเนินการอ้างอิงตามแนวทางของ ICH Q9 guideline เพื่อจัดทำโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม โดยแบ่งเป็น 5 ส่วน ดังนี้

4.1 การเตรียมความพร้อมก่อนเริ่มประเมินความเสี่ยง (Pre-Assessment)

4.1.1 การกำหนดทีมประเมินความเสี่ยง

ทีมที่ร่วมวิเคราะห์ปัจจัยและประเมินความเสี่ยงจะประกอบไปด้วยตัวแทนจากหน่วยงานควบคุมคุณภาพ ประกันคุณภาพ ผลิต และวิศวกรรม ของศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมาสภากาชาดไทย จำนวน 8 ท่าน โดยมีความรู้และประสบการณ์การทำงานในด้านที่เกี่ยวข้องเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 3 – 5 ปี

4.1.1.1 ตัวแทนจากหน่วยงานควบคุมคุณภาพ 2 ท่าน ตำแหน่ง นักจุลชีววิทยา โดยเป็นผู้ที่มีความรู้และประสบการณ์การทำงานในด้านการทดสอบทางจุลชีววิทยาเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 3 ปี รวมถึงมีความรู้เกี่ยวกับข้อมูลของเชื้อจุลินทรีย์และการปนเปื้อน

4.1.1.2 ตัวแทนจากหน่วยงานประกันคุณภาพ 2 ท่าน ตำแหน่ง เภสัชกร ผู้ที่ทำหน้าที่ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยา โดยเป็นผู้ที่มีความรู้ความเชี่ยวชาญในข้อกำหนด PIC/S GMP และงานด้านระบบคุณภาพ (Pharmaceutical quality system) เช่น การประเมินความเสี่ยง การเลือกใช้เครื่องมือในการวิเคราะห์หาสาเหตุและแก้ไขป้องกัน เป็นต้น ประสบการณ์การทำงานด้านงานประกันคุณภาพเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 5 ปี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

4.1.1.3 ตัวแทนจากหน่วยงานประกันคุณภาพ 1 ท่าน ตำแหน่ง นักวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยเป็นผู้ที่มีความรู้และประสบการณ์การทำงานในการทดสอบตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในห้องสะอาด การตรวจรับรองห้องสะอาด การตรวจติดตามระบบน้ำ โดยมีประสบการณ์ทำงานในด้านดังกล่าวเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 5 ปี

4.1.1.4 ตัวแทนจากหน่วยงานผลิต 2 ท่าน ตำแหน่ง เภสัชกร และนักวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยเป็นผู้ที่ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการผลิตยา มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับขั้นตอนการผลิตยาชีววัตถุและยาปราศจากเชื้อ ประสบการณ์ทำงานด้านการผลิตเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 5 ปี

4.1.1.5 ตัวแทนจากหน่วยงานวิศวกรรม 1 ท่าน ตำแหน่ง วิศวกร ผู้ทำหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุมและบำรุงรักษาระบบอากาศ ระบบทำความเย็น และระบบน้ำ โดยมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับระบบอากาศภายในห้องสะอาดและระบบการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมภายในอาคารเป็นอย่างดีด้วยประสบการณ์ในการทำงานเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 5 ปี

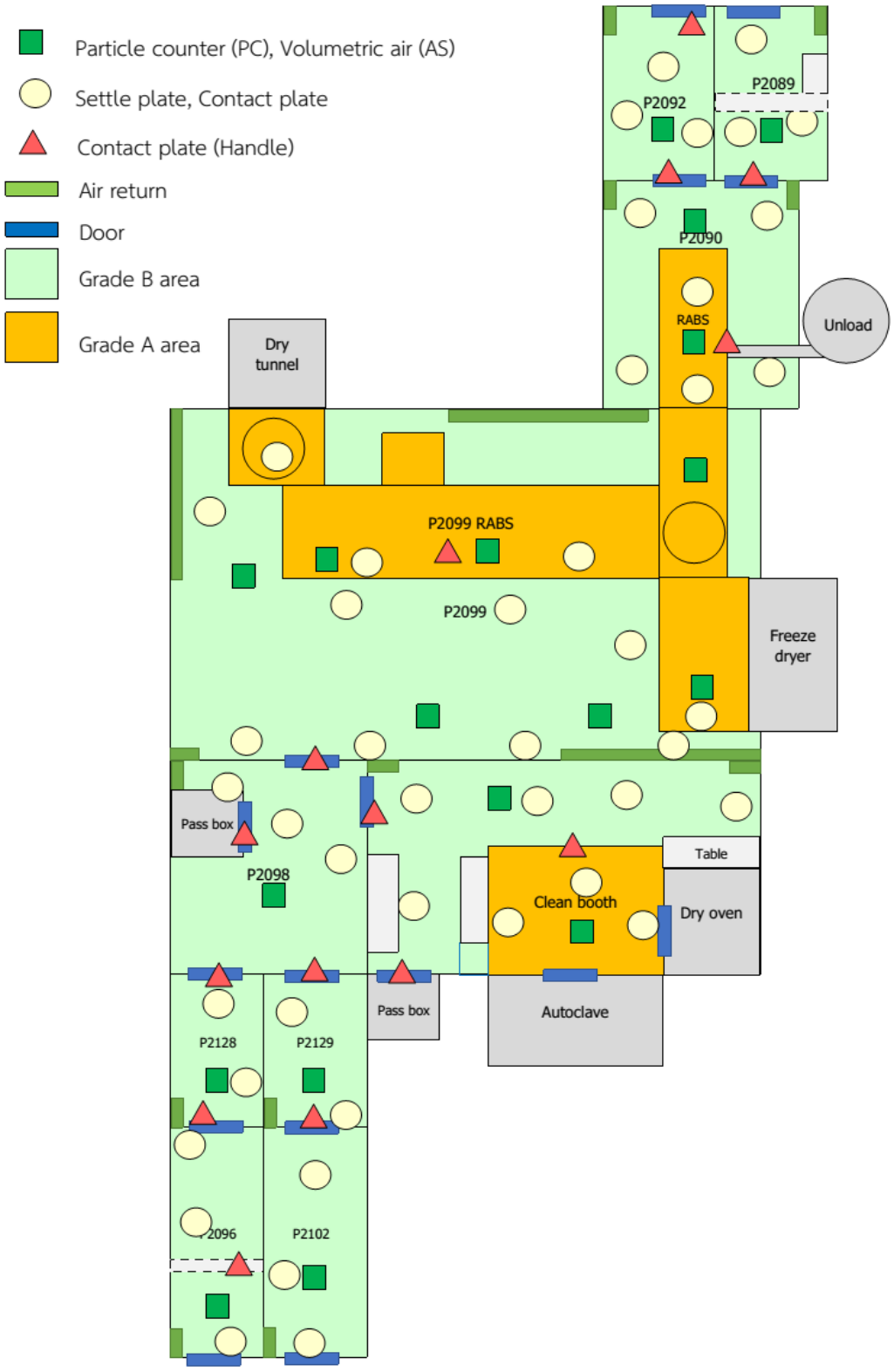
4.1.2 การทบทวนข้อมูลที่เกี่ยวข้องการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

4.1.2.1 จากการการทบทวนโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในพื้นที่สะอาดของแผนกบรรจุผลิตภัณฑ์ ศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา สภากาชาดไทย พบว่าพื้นที่สะอาดระดับเกรด A, B จำนวน 13 ห้อง ดังแสดงในตารางที่ 16 กำหนดความถี่ในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมของทุกห้องและพื้นที่ด้วยความถี่ที่เท่ากัน 1 เดือน โดยในโปรแกรมกำหนดให้ตรวจติดตามในหัวข้อ Non-viable particle, Settle plates, Volumetric air sampling และ Contact plate ส่วนตำแหน่งในการตรวจติดตามดังแสดงในรูปที่ 2

ตาราง 16 ตารางแสดงข้อมูลความถี่และวิธีทดสอบของพื้นที่หรือห้องสะอาด 13 ห้อง

No.	Room No.	Room Name	Grade	Frequency	Monitoring method			
					PC	AS	SP	CP
1	P2096	Gowning	B	Monthly	1	1	3	4
2	P2128	Airlock (AL-IN)	B	Monthly	2	1	2	3
3	P2098	Corridor	B	Monthly	1	1	3	4
4	P2100	Post Autoclave	B	Monthly	5	1	5	6
5	P2100	Post Autoclave - Clean Booth	A	Monthly	3	1	3	4
6	P2099	Filling	B	Monthly	8	3	8	9
7	P2099	Filling - RABS	A	Monthly	4	4	4	5
8	P2129	Airlock (AL-OUT)	B	Monthly	2	1	2	3
9	P2102	De-Gowning	B	Monthly	3	1	3	4
10	P2089	Gowning	B	Monthly	1	1	3	4
11	P2092	Material Airlock (MAL)	B	Monthly	1	1	3	4
12	P2090	Capping	B	Monthly	1	1	4	5
13	P2090	Capping - RABS	A	Monthly	1	1	2	3
รวมทั้งหมด					33	18	45	58

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



รูป 2 ตำแหน่งการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในปัจจุบัน

4.1.2.2 จากการทบทวนข้อมูลแนวโน้มผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Trend analysis) ในพื้นที่สะอาด 13 ห้อง ช่วงระยะเวลา 1 ปี ตั้งแต่ปี 2021 – 2022 โดยพิจารณาผลการตรวจพบเชื้อจุลินทรีย์และอนุภาคของแต่ละพื้นที่ที่ตรวจสอบในหัวข้อ Non-viable particle, Settle plates, Volumetric air sampling และ Contact plate เพื่อนำมาวิเคราะห์ข้อมูลการตรวจพบเชื้อจุลินทรีย์และอนุภาคสิ่งแปลมปลอมประกอบการพิจารณากำหนดปัจจัยที่ประเมินความเสี่ยง โดยข้อมูลแนมโน้มของผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมจะมีการกำหนดระดับ Alert level และ Action level จาก Average±3SD ทั้งนี้จากการทบทวนข้อมูลแนวโน้มย้อนหลัง 1 ปี พบว่าสามารถแบ่งแต่ละพื้นที่ได้เป็น 4 ระดับ คือ 1) อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด 2) เคยเกินจากระดับ Alert level แต่ไม่ถึง Action level 3) เกินจากระดับ Action level 4) เกินจากระดับ Action level มากกว่า 1 ครั้ง (ข้อมูลแนวโน้มผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม ภาคผนวก รูป ก. - ค.)

4.1.2.3 ทบทวนข้อมูลความเบี่ยงเบน (Deviation) ที่เกี่ยวกับการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมที่เคยเกิดขึ้นในช่วงปี 2017 – 2022 โดยผลการทบทวนความเบี่ยงเบนของการตรวจติดตามสภาพแวดล้อม (Environment monitoring) ที่เกิดขึ้นภายในศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา ระหว่างปี 2017 – 2022 พบว่ามีรายงานความเบี่ยงเบนจากการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมไม่ผ่านเกณฑ์ที่กำหนดทั้งหมด 34 รายงาน ดังแสดงในตารางที่ 17 และ 18 โดยเป็นผลการทดสอบที่เกี่ยวกับพื้นที่สะอาดจำนวน 24 รายงาน และเป็นการตรวจสอบความถูกต้องของการวิธีการแต่งกายแบบปราศจากเชื้อประจำปี (Aseptic gowning validation) จำนวน 10 รายงาน มีรายละเอียดความเบี่ยงเบนดังนี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตาราง 17 รายงานความเบี่ยงเบนในปี 2017-2022 ที่เกี่ยวกับการทดสอบในพื้นที่สะอาด

ลำดับ	วันที่ทดสอบ	พื้นที่	ห้อง	เกรด	หัวข้อการทดสอบ	จำนวนเชื้อจุลชีพที่พบ (CFU)
1	07/12/17	QC	Gowning – M (P1052)	D	Contact plate	75
2	07/12/17	QC	Personal air lock-PAL (P1062)	C	Contact plate	38
3	07/12/17	QC	Biosafety cabinet (P1063)	A	Contact plate	1

ลำดับ	วันที่ทดสอบ	พื้นที่	ห้อง	เกรด	หัวข้อการทดสอบ	จำนวนเชื้อจุลชีพที่พบ (CFU)
4	23/11/17	QC	Gowning – F (P1051) No.1	D	Contact plate	59
5	23/11/17	QC	Gowning – F (P1051) No.2	D	Contact plate	121
6	05/04/18	Filling	LAF(P2099)	A	Air sample	1
7	18/03/19	Fractionation	Bowl Washing (P2011)	C	Air sample	106
8	18/03/19	Fractionation	Clean booth (P2012CB)	A	Contact plate	1
9	18/03/19	Fractionation	Paste II Harvest Packaging (P2020)	C	Contact plate	27
10	25/07/19	Filling	Gowning (P2089)	B	Settle plate	25
11	18/09/19	Filling	LAF (P2099)	A	Air sample	1
12	13/12/19	QC	Biosafety Cabinet (P1063)	A	Air sample	1
13	21/01/20	Filling	Vial washing (P2093)	C	Contact plate	264
14	21/01/20	Filling	Clean booth (CB04)	A	Contact plate	1
15	23/01/20	Purification	Factor VIII viral inactivation (P2046)	C	Contact plate	41
16	11/02/20	Filling	LAF (P2099)	A	Air sample	1
17	25/02/20	Filling	Preparation (P2107)	C	Contact plate	51
18	14/02/20	Fractionation	Paste I+II+III Harvest (P2015)	C	Contact plate	105

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ลำดับ	วันที่ทดสอบ	พื้นที่	ห้อง	เกรด	หัวข้อการทดสอบ	จำนวนเชื้อจุลชีพที่พบ (CFU)
19	10/07/20	Fractionation	Fractionation (P2018)	C	Settle plate	338
20	10/07/20	Fractionation	In process control (P2022)	C	Contact plate	37
21	10/07/20	Fractionation	Paste II Harvest (P2020)	C	Contact plate	36
22	10/08/20	Fractionation	Cryo Separation (P2013)	C	Contact plate	60
23	10/08/20	Fractionation	Paste I,III Harvest (2021)	C	Contact plate	41
24	17/04/21	Filling	Washing (Unclean zone) (P2108)	C	Air sample	153

ตาราง 18 รายงานความเบี่ยงเบนความเบี่ยงเบนในปี 2017 – 2022 ที่เกี่ยวกับการตรวจสอบความถูกต้องของการวิธีการแต่งกายแบบปราศจากเชื้อ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ลำดับ	วันที่ทดสอบ	พนักงาน	จุดที่ทดสอบไม่ผ่าน	จำนวนเชื้อจุลชีพที่พบ (CFU)
1	27/04/19	A	Glove (R)	31
2	24/01/20	B	Chest (L) รอบที่ 2 Chest (R) รอบที่ 1	26 8
3	09/12/20	C	Chest (L) รอบที่ 3	13
4	06/04/21	D	Chest (L) รอบที่ 1 Chest (L) รอบที่ 2 Chest (R) รอบที่ 2	9 6 7
5	07/07/22	E	Chest (R) รอบที่ 1 Chest (L) รอบที่ 2	23 13

ลำดับ	วันที่ทดสอบ	พนักงาน	จุดที่ทดสอบไม่ผ่าน	จำนวนเชื้อจุลชีพที่พบ (CFU)
6	07/07/22	F	Glove (L) รอบที่ 1 Glove (R) รอบที่ 1	1 1
7	07/07/22	G	Chest (L) รอบที่ 1 Chest (L) รอบที่ 2 Chest (L) รอบที่ 3	8 8 10
8	07/07/22	H	Chest (L) รอบที่ 3	9
9	19/09/22	I	Chest (L) รอบที่ 1	6
10	19/09/22	J	Chest (L) รอบที่ 1	7

รายงานความเบี่ยงเบนที่เกี่ยวกับพื้นที่สะอาด จำนวน 24 รายงาน สามารถแยกรายละเอียดตามสาเหตุที่เกิดขึ้นได้ดังนี้

- พื้นที่สะอาดเกรด A, B ในช่วงปี 2017 – 2019 พบว่าส่วนใหญ่สาเหตุเกิดจากวิธีการทำความสะอาดที่กำหนดไว้ยังมีรายละเอียดไม่ชัดเจน และพนักงานที่ปฏิบัติยังไม่เข้าใจในวิธีการทำความสะอาด รวมถึงมีการใช้งานอุปกรณ์ทำความสะอาดไม่เหมาะสม ทั้งนี้ได้ค้นหาสาเหตุและแก้ไขป้องกันความเบี่ยงเบนที่เกิดขึ้นแล้ว โดยมีการปรับปรุงรายละเอียดของวิธีทำงานและกำหนดให้มีการจัดอบรมพนักงานซ้ำเป็นประจำ (Refresh training) ตามรอบที่กำหนดแล้ว โดยไม่พบรายงานความเบี่ยงเบนที่เกิดจากพนักงานและวิธีการทำความสะอาดที่ไม่เหมาะสมเกิดขึ้นอีกตั้งแต่ปี 2020 จนถึงปัจจุบัน
- พื้นที่สะอาดเกรด A ในปี 2020 พบว่าที่ผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมไม่ผ่านเกณฑ์ที่กำหนดจำนวน 2 ครั้ง คือ ภายในตู้ปลอดเชื้อ (Clean booth) และภายในบริเวณ RABs โดยผลทดสอบไม่ผ่านในหัวข้อ Contact plate และ Volumetric air sampling ตามลำดับ จากการสืบสวนสาเหตุพบว่าเกิดจากการใช้น้ำยาทำความสะอาดที่หมดอายุ เนื่องจากพนักงานไม่ได้ตรวจสอบวันหมดอายุก่อนใช้งาน จึงส่งผลให้ประสิทธิภาพในการทำความสะอาดลดลง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

- พื้นที่สะอาดเกรด C จากการทบทวนพบว่าสาเหตุที่ทำให้เกิดความเบี่ยงเบนมากที่สุดนั้นเกิดจากการใช้ชุดสะอาดที่ชำรุดในระหว่างการปฏิบัติงานโดยเฉพาะรองเท้า ซึ่งสอดคล้องกับการพบปริมาณเชื้อจุลชีพที่เกินเกณฑ์ที่กำหนด จากการทดสอบหัวข้อ Contact plate ที่พื้นผิวของพื้นห้องสะอาด ทั้งนี้เมื่อดำเนินการคัดแยกชุดสะอาดที่ชำรุดออกจากพื้นที่ รวมถึงกำหนดรอบในการเปลี่ยนและตรวจสอบชุดสะอาดตั้งแต่ในช่วงปี 2021 พบว่ารายงานการเกิดความเบี่ยงเบนที่เกิดขึ้นในพื้นที่เกรด C ลดลง โดยพบเพียง 1 เรื่องเท่านั้นในปี 2021 ที่ห้อง Washing (Unclean zone) (P2108) หลังจากนั้นจนถึงปัจจุบันยังไม่มีรายงานความเบี่ยงเบนลักษณะดังกล่าวเกิดขึ้นซ้ำอีก
- สำหรับในปี 2021 พบรายงานความเบี่ยงเบนที่เกี่ยวกับพื้นที่สะอาดจำนวน 1 เรื่องเท่านั้น คือ ห้อง Washing (Unclean zone) (P2108) เป็นห้องสำหรับล้างอุปกรณ์ในการผลิต จากการสืบสวนสาเหตุพบว่าบริเวณพื้นของห้องมีรอยแตกโดยเฉพาะบริเวณท่อระบายน้ำ ส่งผลให้เกิดการสะสมของเชื้อจุลินทรีย์และสิ่งแปลมปลอม และยากต่อทำความสะอาดได้ โดยได้มีการแก้ไขและป้องกันเรียบร้อยแล้วและหลังจากนั้นยังไม่พบรายงานความเบี่ยงเบนในลักษณะดังกล่าวเกิดขึ้นซ้ำอีก

รายงานความเบี่ยงเบนที่เกี่ยวกับการตรวจสอบความถูกต้องของการวิธีการแต่งกายแบบปราศจากเชื้อประจำปี พบจำนวน 10 รายงาน โดยพนักงานที่จะสามารถเข้าไปปฏิบัติงานในพื้นที่สะอาดเกรด A, B จำเป็นต้องผ่านการทดสอบความถูกต้องของการวิธีการแต่งกายแบบปราศจากเชื้อจำนวน 3 ครั้งติดต่อกันจึงจะสามารถเข้าปฏิบัติงานในพื้นที่ได้ โดยจากทบทวนรายงานความเบี่ยงเบนพบว่าจุดทดสอบที่ไม่ผ่านมากที่สุด คือ บริเวณหน้าอก (Chest) พนักงานที่ทดสอบไม่ผ่านเป็นพนักงานใหม่ และพนักงานที่โดยปกติไม่ได้ปฏิบัติงานในพื้นที่สะอาดเกรด A, B ส่งผลให้ยังไม่ชำนาญในวิธีการแต่งกายเข้าพื้นที่ ทั้งนี้ได้มีการแก้ไขเพิ่มรอบการอบรมเกี่ยวกับการแต่งกายเข้าพื้นที่เพิ่มขึ้นก่อนทดสอบ ในส่วนของการทดสอบที่ไม่ผ่านได้มีกำหนดไว้ในเอกสารวิธีทำงานอย่างชัดเจนว่าพนักงานที่ทดสอบไม่ผ่านจะไม่สามารถให้เข้าปฏิบัติงานในพื้นที่เกรด A, B เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการปนเปื้อนในพื้นที่และส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์โดยมีสาเหตุจากพนักงาน สำหรับรายงานความเบี่ยงเบนที่เกิดขึ้นเนื่องจากเป็นพนักงานใหม่และเป็นพนักงานที่ไม่ได้ปฏิบัติงานในพื้นที่สะอาดเกรด A, B ประกอบกับในการผลิตแต่ละรุ่นการผลิตจะต้องมีการตรวจสอบ Personal monitoring

เพื่อตรวจสอบการปนเปื้อนที่พนักงาน ทั้งนี้ไม่พบว่ามีความเบี่ยงเบนเกิดขึ้นจากพนักงานตั้งแต่ปี 2020 จนถึงปัจจุบัน

4.1.2.4 จากการทบทวนข้อมูลการทำความสะอาดพื้นที่ห้องสะอาด ได้แก่ ความถี่ในการทำความสะอาด รูปแบบการทำความสะอาด ชนิดของน้ำยาทำความสะอาด สรุปได้ดังนี้

4.1.2.4.1 ความถี่ในการทำความสะอาด กำหนดความถี่ในการทำความสะอาดแบ่งออกเป็นทุกวันที่ปฏิบัติงาน ทุกสัปดาห์ และทุกเดือน ดังแสดงในตารางที่ 19 สำหรับกรณีที่ไม่มีการปฏิบัติงานในพื้นที่ติดต่อกันมากกว่า 7 วัน จะต้องทำความสะอาดพื้นที่ก่อนเริ่มทำการผลิต

ตาราง 19 ข้อมูลความถี่ในการทำความสะอาดพื้นที่

ระดับความสะอาดเกรด A และ B	**ทุกวันปฏิบัติงาน**	**ทุกสัปดาห์**	**ทุกเดือน**
เครื่องจักร พื้นผิวสเตนเลส	✓	✓	✓
RABS บริเวณถุงมือและกระจก	✓	✓	✓
สวิตซ์ไฟ ด้ามจับประตู โทรศัพท์	✓	✓	✓
โต๊ะ เก้าอี้ ตู้ รถเข็น ชั้นวางของ อุปกรณ์อื่นๆ	✓	✓	✓
ผนัง ประตูห้อง	✓	✓	✓
พื้นห้อง	✓	✓	✓
Pass box	✓	✓	✓
เพดาน Air return และกล้องวงจรปิด	-	-	✓
ระดับความสะอาดเกรด C และ D	**ทุกวันปฏิบัติงาน**	**ทุกสัปดาห์**	**ทุกเดือน**
เครื่องจักร พื้นผิวสเตนเลส อ่างน้ำ	✓	✓	✓
สวิตซ์ไฟ ด้ามจับประตู โทรศัพท์	✓	✓	✓
โต๊ะ เก้าอี้ ตู้ รถเข็น ชั้นวางของ อุปกรณ์อื่นๆ	-	✓	✓
ผนัง ประตูห้อง	-	✓	✓
พื้นห้อง	-	✓	✓
ท่อเดรน	✓	✓	✓
Pass box	✓	✓	✓
เพดาน Air return และกล้องวงจรปิด	-	-	✓

4.1.2.4.2 รูปแบบการทำความสะอาด ในการทำความสะอาดจะให้เริ่มจากเพดาน ผนัง ไปจนถึงพื้น โดยให้เก็บเศษสิ่งสกปรกที่เป็นชิ้นใหญ่ออกจากพื้นที่ก่อนเริ่มทำความสะอาด ในการทำความสะอาดจะต้องเตรียมน้ำยาทำความสะอาดลงในถังน้ำจำนวน 2 ใบ เพื่อสำหรับใช้ทำความสะอาดไม้ถู ส่วนอีกถังเอาไว้สำหรับชุบเพื่อเช็ดทำความสะอาด เพื่อป้องกันไม่ให้เกินปะปนกัน ทั้งนี้จะต้องแยกไม้ถูและผ้าเช็ดทำความสะอาดในการทำความสะอาดเพดาน ผนัง และพื้น สำหรับการทำความสะอาดพื้นผิวเครื่องจักร อุปกรณ์ต่างๆ กำหนดให้เช็ดทำความสะอาดจุดที่สะอาดมากที่สุดก่อน แล้วจึงค่อยทำความสะอาดส่วนที่สะอาดน้อยลงตามลำดับ และเริ่มทำความสะอาดจากพื้นที่ต่ำกว่าไปพื้นที่สูง ด้านในสุดออกมาด้านนอก และต้องเช็ดทำความสะอาดไปในทิศทางเดียวกันจากซ้ายไปขวาหรือขวาไปซ้ายเท่านั้น ไม่เช็ดทำความสะอาดย้อนกลับไปกลับมา การทำความสะอาดท่อเดรนสำหรับอ่างน้ำและพื้นจะใช้สารละลาย NaOH เทลงในท่อเดรนอย่างน้อย 1 ลิตร สำหรับสิ่งสกปรกที่มีส่วนประกอบเป็นโปรตีน เช่น คราบเปื้อนของพลาสมา ตะกอนโปรตีน เป็นต้น ให้ทำความสะอาดพื้นผิวดังกล่าวทันทีด้วย 70% Ethanol

4.1.2.4.3 ชนิดของน้ำยาทำความสะอาด

- การทำความสะอาดพื้นที่จะมีการใช้น้ำยาทำความสะอาดพื้นที่ทั้งหมด 4 ชนิด ได้แก่ LpH® se III, Vesphene® III se ที่จัดเป็นน้ำยาทำความสะอาดฆ่าเชื้อในพื้นที่กลุ่ม Phenolic สลับใช้ชนิดละ 1 เดือน โดยกำหนดให้ใช้ LpH® se III ทำความสะอาดพื้นที่ในเดือนคี่ ส่วนน้ำยา Vesphene® III se จะใช้ทำความสะอาดพื้นที่ในเดือนคู่ เมื่อทำความสะอาดด้วยน้ำยา LpH® se III หรือ Vesphene® III se แล้วทิ้งไว้ 10 นาที จากนั้นเช็ดทำความสะอาดอีกครั้งด้วย 70% Ethanol และน้ำยาทำความสะอาดฆ่าเชื้อที่มีการใช้งานอีก 1 ชนิด คือ Spor-Klenz® โดยจะใช้เมื่อพบเชื้อรา ยีสต์ หรือโมลด์ หรือเมื่อพิจารณาแล้วว่ามีแนวโน้มเกิดความผิดปกติต่อสภาวะแวดล้อม สำหรับพื้นที่สะอาดเกรด A และ B กำหนดให้ใช้น้ำยาฆ่าเชื้อ Spor-Klenz® ทำความสะอาดพื้นที่วันแรกของเดือน
- การทำความสะอาดเครื่องมือและอุปกรณ์ในกระบวนการผลิตจะใช้สารละลาย NaOH ที่ความเข้มข้นต่างๆในการทำความสะอาด ร่วมกับน้ำบริสุทธิ์ (Purified water) และน้ำ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ปราศจากเชื้อสำหรับยาฉีด (Sterile water for injection) ที่อุณหภูมิสูง เพื่อกำจัดคราบโปรตีนหรือการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์

4.1.2.5 จากการทบทวนข้อมูลเกี่ยวกับวิธีการทำความสะอาดอุปกรณ์และเครื่องมือผลิต พบว่าจะสามารถแบ่งประเภทในการทำความสะอาดได้เป็น 2 ประเภท คือ การทำความสะอาดด้วยมือ (Manual cleaning) และการทำความสะอาดโดยใช้เครื่องล้างทำความสะอาด ได้แก่ เครื่อง Washing machine และผ่านระบบ Clean in place (CIP) โดยสำหรับวิธีการทำความสะอาดจะเป็นไปในลักษณะเดียวกัน เนื่องด้วยว่าผลิตภัณฑ์ที่ยาที่ผลิตจะเป็นกลุ่มของโปรตีนโดยจัดเป็นกลุ่มยาชีววัตถุ ดังนั้นในการทำความสะอาดจะมีการใช้ด่าง (NaOH) และน้ำที่ใช้ล้างทำความสะอาดจะมีอุณหภูมิสูง เพื่อทำให้โปรตีนเสื่อมสภาพ สำหรับการทำความสะอาดเครื่องมือและอุปกรณ์ที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์โดยตรงจะต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการล้างทำความสะอาด (Cleaning validation) โดยจากที่ได้ทบทวนข้อมูลพบว่าวิธีการทำความสะอาดอุปกรณ์และเครื่องมือในแผนกบรรจุผลิตภัณฑ์ได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการล้างทำความสะอาดแล้ว รวมถึงมีการกำหนดระยะเวลา Dirty hold time, Clean hold time รวมไปถึง Sterile hold time ของอุปกรณ์ ดังนั้นจึงค่อนข้างมั่นใจได้ว่าอุปกรณ์และเครื่องมือที่นำมาใช้งานจะมีความสะอาดถ้าหากมีการปฏิบัติตามวิธีการกำหนดไว้ แต่จากการทบทวนข้อมูลรายงานความเบี่ยงเบนยังไม่เคยมีพบความเบี่ยงเบนที่เกี่ยวข้องกับการปนเปื้อนจากการทำความสะอาดอุปกรณ์ในการผลิต แต่ทั้งนี้ในส่วนของอุปกรณ์ที่ใช้ในการบรรจุจะมีบางชิ้นที่เป็นการใช้ร่วมกันระหว่างผลิตภัณฑ์ ดังนั้นจึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดการปนเปื้อนได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

4.1.2.6 จากการทบทวนวิธีการและเครื่องมือในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

- Non-viable particle: การตรวจสอบอนุภาคในอากาศ (Airborne particle) ภายในห้องสะอาด อุปกรณ์ที่ใช้ตรวจสอบจะใช้เครื่อง Particle counter Hach Ultra รุ่น 3445 ที่มีหลักการทำงานแบบ Light diffraction เพื่อนับจำนวนอนุภาค โดยวางเครื่องมือในตำแหน่งที่กำหนด กำหนดเวลา Delay time ก่อนเริ่มทำการตรวจวัดจำนวนอนุภาคประมาณ 1-5 นาที ในการทดสอบให้ตั้งค่าเครื่องมือเพื่อเก็บตัวอย่างปริมาณอากาศในพื้นที่ด้วยอัตราเร็วลม 100 LPM ปริมาณอากาศที่สุ่ม Grade A, B 1,000 L เวลาในการทดสอบต่อจุด 10.30 นาที ส่วนพื้นที่ Grade C, D 100 L เวลาในการทดสอบต่อจุด 1.10 นาที โดยต้องกำหนดให้มากกว่าปริมาณอากาศที่ต้องการเล็กน้อย เพื่อป้องกันอัตราเร็ว

ลมลดลงระหว่างการสุ่มตัวอย่าง ทั้งนี้ก่อนที่จะเริ่มกระบวนการสุ่มจะต้องมีการกำหนด Delay time 3 นาทีจึงจะสามารถเริ่มการทดสอบได้ เมื่อครบตามระยะเวลาที่กำหนด เครื่องจะตรวจวัดออกมาเป็นจำนวนอนุภาคแยกตามขนาดตั้งแต่ 0.5 – 10.0 µm เครื่องมือกำหนดรอบสอบเทียบเครื่องมือเป็นประจำปีละ 1 ครั้ง โดยก่อนนำเข้าไปในพื้นที่จะต้องมีการทำความสะอาดทั้งก่อนและหลังใช้งาน

- Volumetric air sampling: ดำเนินการสุ่มตัวอย่างอากาศเพื่อตรวจวัดจำนวนเชื้อจุลินทรีย์ด้วยเครื่อง Air sampler รุ่น MAS-100NT และ ActiveCount100 โดยวางจานอาหารเลี้ยงเชื้อแบบแข็งชนิด Tryptic soy agar (TSA) ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 90 mm เปิดเครื่อง Air sampler เพื่อสุ่มตัวอย่างอากาศปริมาตร 1,000 L โดยจะใช้เวลาในการสุ่ม 10 นาที ทั้งนี้จะต้องมีการกำหนด Delay time ก่อนที่จะเริ่มการสุ่มเป็นเวลา 1 นาทีจึงจะสามารถเริ่มการทดสอบได้ จากนั้นนำจานอาหารเลี้ยงเชื้อไปบ่มเพาะเชื้อตามอุณหภูมิและระยะเวลาที่กำหนดเพื่อตรวจนับจำนวนเชื้อจุลินทรีย์ โดยผลการตรวจนับจะอยู่ในหน่วย CFU/m^3 เครื่องมือมีกำหนดรอบสอบเทียบเครื่องมือปีละ 1 ครั้ง สำหรับอุปกรณ์ก่อนนำเข้าในพื้นที่จะต้องมีการทำความสะอาดทั้งก่อนและหลังใช้งาน
- Settle plate: การวางจานอาหารเลี้ยงเชื้อแบบแข็งชนิด Tryptic soy agar (TSA) ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 90 mm ในตำแหน่งที่กำหนด โดยต้องห่างจากผนังและตำแหน่ง Air return ประมาณ 30 ซม. เปิดฝาจานอาหารเลี้ยงเชื้อให้สัมผัสอากาศเป็นเวลาไม่เกิน 4 ชั่วโมง เมื่อครบเวลาแล้วปิดฝาจาน จากนั้นนำจานอาหารเลี้ยงเชื้อไปบ่มเพาะเชื้อตามอุณหภูมิและระยะเวลาที่กำหนด โดยผลตรวจนับจำนวนเชื้อจุลินทรีย์อยู่ในหน่วย CFU/4 hr. กำหนดให้ตรวจสอบวันหมดอายุของจานอาหารเลี้ยงเชื้อก่อนใช้งานโดยต้องครอบคลุมไปถึงวันที่นำไปบ่มเพาะเชื้อด้วย รวมถึงก่อนนำไปใช้งานจะต้องตรวจสอบ Growth promotion test ในส่วนของภาชนะบรรจุ TSA plate จะห่อพลาสติก 3 ชั้น การใช้งานทดสอบจะดึงออกทีละชั้นตามระดับความสะอาดที่นำเข้าไป
- Contact plate: นำจานอาหารเลี้ยงเชื้อแบบแข็งชนิด Tryptic soy agar (TSA) ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 55 mm สัมผัสกับบริเวณพื้นผิวที่เรียบตามตำแหน่งที่กำหนดไว้ เช่น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ผนัง โต๊ะ ประตู เสื้อผ้า โดยเปิดฝาจานอาหารเลี้ยงเชื้อให้แตะสัมผัสกับพื้นที่ต้องการทดสอบเป็นเวลา 5-10 วินาที เมื่อครบเวลาแล้วปิดฝา ทั้งนี้หลังการทดสอบจะต้องมีการทำความสะอาดบริเวณที่มีการทดสอบด้วยผ้าปราศจากเส้นใยชุบด้วย 70% แอลกอฮอล์ จานอาหารเลี้ยงเชื้อไปบ่มเพาะเชื้อตามอุณหภูมิและระยะเวลาที่กำหนดเพื่อตรวจนับจำนวนเชื้อจุลินทรีย์ในหน่วย CFU/Plate กำหนดให้ตรวจสอบวันหมดอายุของจานอาหารเลี้ยงเชื้อก่อนใช้งานโดยต้องครอบคลุมไปถึงวันที่นำไปบ่มเพาะเชื้อด้วย รวมถึงก่อนนำไปใช้งานจะต้องตรวจสอบ Growth promotion test ในส่วนของภาชนะบรรจุ TSA plate จะห่อพลาสติก 3 ชั้น การใช้งานทดสอบจะดึงออกทีละชั้นตามระดับความสะอาดที่นำเข้าไป

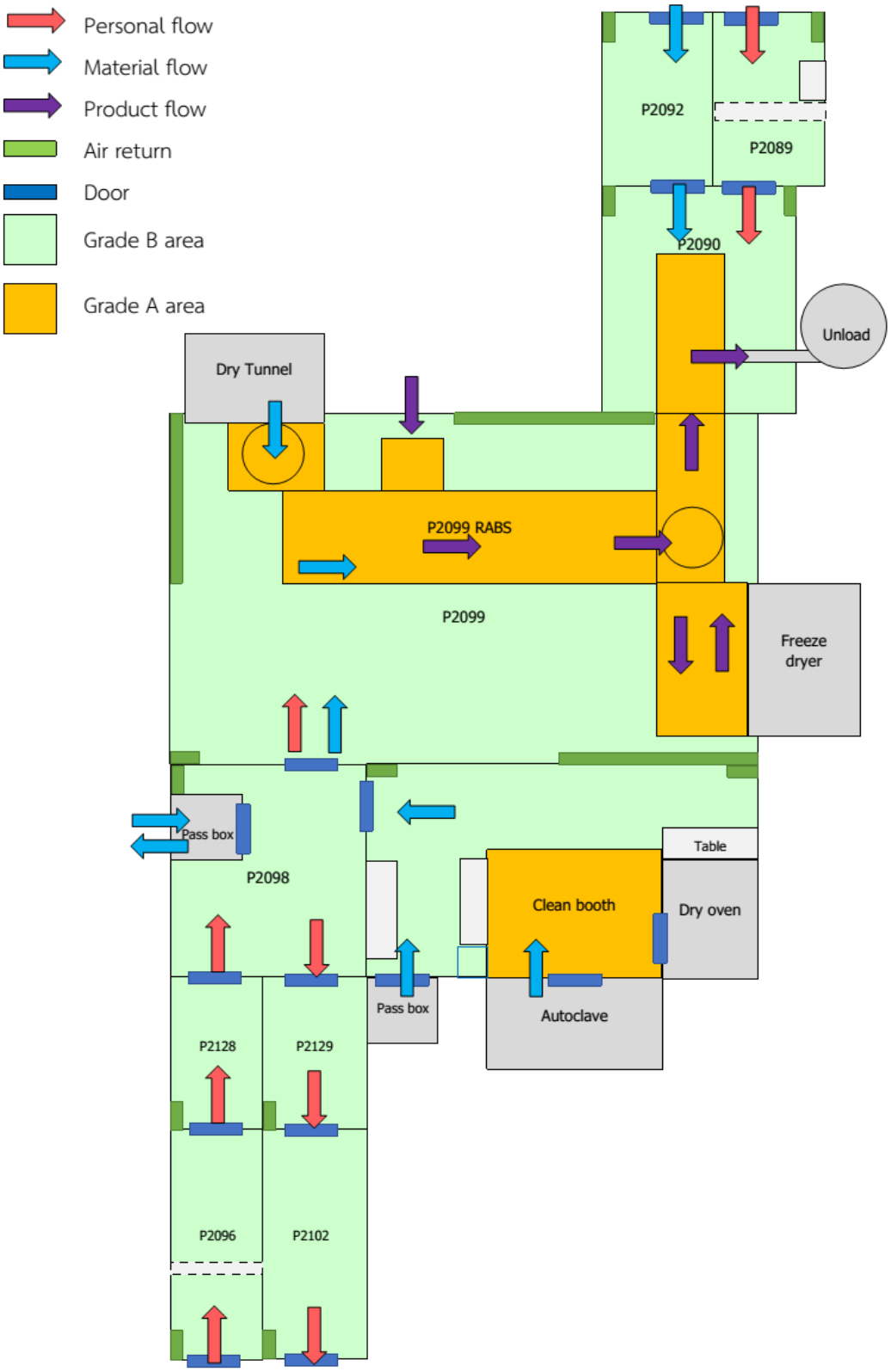
4.1.2.7 จากการสำรวจกิจกรรมและการปฏิบัติงานในแต่ละห้องสะอาด รวมถึงตำแหน่งที่ตั้งของเครื่องมือและอุปกรณ์ในห้อง ทิศทางและรูปแบบการไหลของอากาศ ระยะเวลาการปฏิบัติงาน จำนวนพนักงานที่ปฏิบัติงานในห้อง รวมถึงข้อมูลของ Process flow, Material flow, Personnel flow ของแต่ละห้อง เพื่อนำข้อมูลมาประกอบการประเมินความเสี่ยง โดยได้ข้อมูลวัตถุประสงค์การใช้ปฏิบัติงานในห้องดังตารางที่ 20 และทิศทางการปฏิบัติงานภายในพื้นที่ดังรูปที่ 3 สำหรับตำแหน่งของท่อเดรนและท่อน้ำภายในพื้นที่พบว่าภายในพื้นที่เกรด A, B ของแผนกบรรจุผลิตภัณฑ์ทั้ง 13 พื้นที่ไม่มีห้องที่มีท่อเดรนและท่อน้ำภายในพื้นที่ สำหรับระบบอากาศภายในห้องสะอาดจะมีการตรวจสอบประสิทธิภาพการทำงานของ HEPA filter และมีการบำรุงรักษาอย่างเหมาะสม โดยทดสอบประสิทธิภาพของแผ่นกรอง HEPA filter ตามรอบความถี่อย่างน้อยปีละ 2 ครั้ง รวมถึงมีการกำหนดรอบและอายุการใช้งานของการเปลี่ยนแผ่นกรอง HEPA filter ส่วนการตรวจสอบ Airflow visualization จะกำหนดเป็นประจำทุก 6 เดือน หรือเมื่อมีการเปลี่ยนแปลง และภายในโรงงานจะมีระบบ Building management system (BMS) เพื่อติดตามสภาวะแวดล้อมในพื้นที่ ได้แก่ อุณหภูมิ ความชื้น และความแตกต่างของความดัน โดยสามารถตรวจติดตามได้ตลอดเวลาและแจ้งเตือนเมื่อค่าไม่อยู่เกณฑ์ที่กำหนด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตาราง 20 ข้อมูลวัตถุประสงค์การใช้งานหรือกิจกรรมภายในห้องสะอาดทั้ง 13 ห้อง

No.	Room No.	Room Name	Grade	Area (m^2)	Activity
1	P2096	Gowning	B	7.4	แต่งกายเข้าพื้นที่
2	P2128	Airlock (AL-IN)	B	8.3	แอร์ล็อคสำหรับเข้าสู่พื้นที่
3	P2098	Corridor	B	62.6	ทางผ่านของพนักงานและอุปกรณ์
4	P2100	Post Autoclave	B	10.3	รับอุปกรณ์ที่ผ่านการนึ่งฆ่าเชื้อหรืออบแห้งแล้ว
5	P2100	Post Autoclave - Clean Booth	A	21.4	รับอุปกรณ์ที่ผ่านการนึ่งฆ่าเชื้อหรืออบแห้งแล้ว
6	P2099	Filling	B	5.5	บรรจุผลิตภัณฑ์ลงขวด
7	P2099	Filling - RABS	A	7.4	บรรจุผลิตภัณฑ์ลงขวด
8	P2129	Airlock (AL-OUT)	B	2.7	แอร์ล็อคสำหรับการออกจากพื้นที่
9	P2102	De-Gowning	B	2.7	เปลี่ยนชุดแต่งกายออกจากพื้นที่
10	P2089	Gowning	B	5.4	แต่งกายเข้าพื้นที่
11	P2092	Material Airlock (MAL)	B	12.9	ทางผ่านเข้าออกของวัสดุอุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิต
12	P2090	Capping	B	1.8	ปิดผนึกฝาผลิตภัณฑ์
13	P2090	Capping - RABS	A	6	ปิดผนึกฝาผลิตภัณฑ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



รูป 3 ทิศทางการเคลื่อนที่ของพนักงาน ผลิตภัณฑ์ และวัสดุ

4.2 การระบุความเสี่ยง (Risk identification)

ในการระดมความคิด (Brainstorming) จากตัวแทนในทีมประเมินความเสี่ยงโดยใช้ Fishbone diagram (รูป 4) วิเคราะห์แยกตามแต่ละด้าน ได้แก่ Man, Machine, Material, Method, Measurement และ Environment ในหัวข้อความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ในพื้นที่หรือสะอาด โดยพิจารณาบนพื้นฐานของความรู้ความเข้าใจในขั้นตอนและกระบวนการผลิตยาปราศจากเชื้อ ทั้งนี้พบว่าสามารถระบุความเสี่ยงได้จำนวน 29 ปัจจัย แยกตามแต่ละหัวข้อดังนี้

4.2.1 คน (Man)

สิ่งที่อาจทำให้เกิดการปนเปื้อนที่มีสาเหตุมาจากคน ได้แก่ การแต่งกาย พฤติกรรม จำนวนพนักงาน และสุขอนามัยส่วนบุคคล

4.2.2 เครื่องจักร (Machine)

สิ่งที่อาจทำให้เกิดการปนเปื้อนที่มีสาเหตุมาจากเครื่องจักร ได้แก่ ประเภทของเครื่องมือ รูปแบบของเครื่องมือ ประสิทธิภาพของแผ่นกรอง HEPA ท่อเดรน/ท่อน้ำ รูปแบบการไหลของอากาศ อัตราการหมุนเวียน

4.2.3 วัสดุ (Material)

สิ่งที่อาจทำให้เกิดการปนเปื้อนที่มีสาเหตุมาจากวัสดุหรือวัตถุดิบ ได้แก่ น้ำยาทำความสะอาดพื้นที่ น้ำยาทำความสะอาดเครื่องมือ วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ วัสดุที่ใช้ในการผลิต หีบห่อภาชนะบรรจุ และคุณภาพของน้ำที่ใช้ในการผลิต

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

4.2.4 วิธีการ (Method)

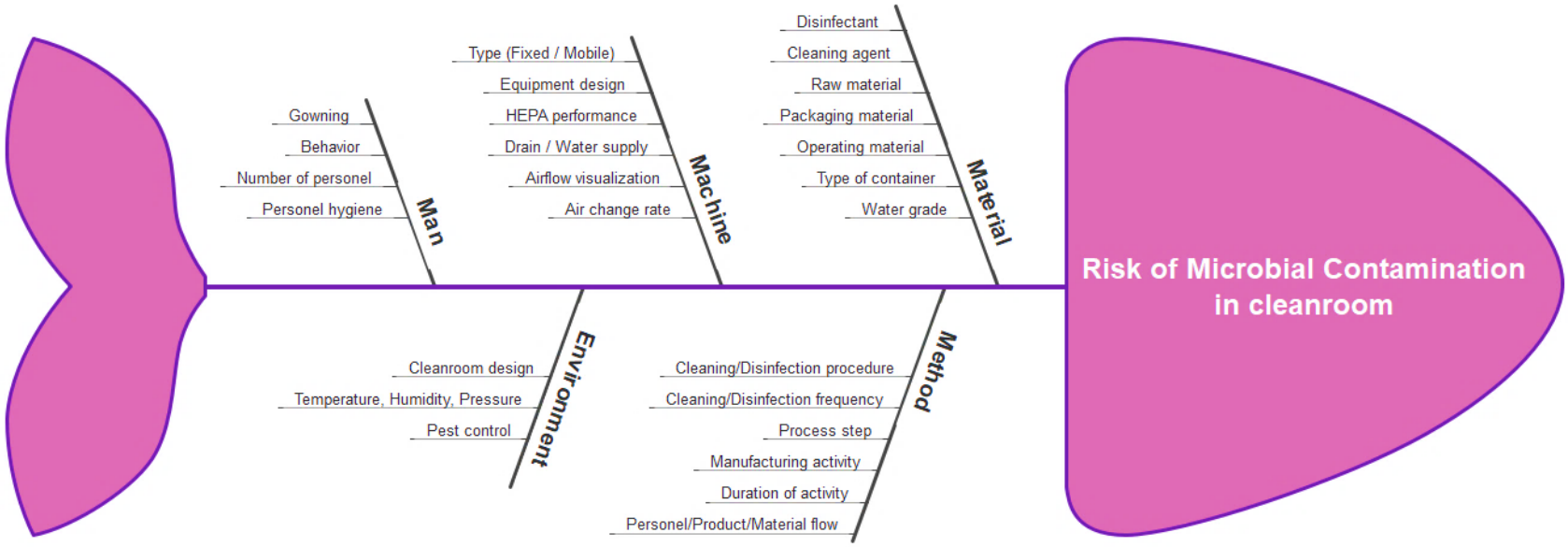
สิ่งที่อาจทำให้เกิดการปนเปื้อนที่มีสาเหตุมาจากวิธี ได้แก่ วิธีทำความสะอาดและกำจัดเชื้อ ความถี่ในการทำความสะอาดและกำจัดเชื้อ ขั้นตอนการผลิต กิจกรรมภายในพื้นที่สะอาด ระยะเวลาที่มีการปฏิบัติงานในพื้นที่ ทิศทางแผนผังการทำงานของคน/ผลิตภัณฑ์/วัสดุ

4.2.5 วิธีทดสอบ (Measurement)

สิ่งที่อาจทำให้เกิดการปนเปื้อนที่มีสาเหตุมาจากวิธีทดสอบ ได้แก่ อุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม วิธีการสุ่มทดสอบ และอาหารเลี้ยงเชื้อ TSA plate

4.2.6 สภาพแวดล้อม (Environment)

สิ่งที่อาจทำให้เกิดการปนเปื้อนที่มีสาเหตุมาจากสภาพแวดล้อม ได้แก่ การออกแบบห้องสะอาด อุณหภูมิ/ความชื้น/ความดัน การควบคุมแมลงและสัตว์รบกวน



รูป 4 Fishbone diagram ความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ในห้องสะอาด

4.3 การวิเคราะห์ความเสี่ยง (Risk analysis)

4.3.1 การวิเคราะห์ความเสี่ยงแต่ละปัจจัยจาก Fishbone diagram

จากการนำทั้ง 29 ปัจจัย ที่ได้จากขั้นตอนการระบุความเสี่ยง (Risk identification) มาวิเคราะห์และพิจารณาเลือกปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพและความปลอดภัยในผลิตภัณฑ์ยาของศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา สภากาชาดไทย เพื่อมากำหนดเป็นปัจจัยในด้านของความรุนแรงเมื่อเกิดการปนเปื้อน (Severity) และโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อน (Probability) รายละเอียดในการพิจารณาแต่ละปัจจัยแยกตามแต่ละหัวข้อใน Fishbone diagram มีดังนี้

Man

4.3.1.1 การแต่งกาย (Gowning)

การแต่งกายของพนักงานในการเข้าพื้นที่สะอาดเกรด A, B มีผลอย่างมากต่อการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ เพราะถ้าหากพนักงานแต่งกายไม่ถูกต้องตามวิธีการหรือขั้นตอนที่กำหนดไว้ อาจส่งผลให้เกิดการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ได้ จากการพิจารณาพบว่าพนักงานที่จะสามารถเข้าพื้นที่สะอาดเกรด A, B จะต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการแต่งกายแบบปราศจากเชื้อ (Aseptic gowning validation) เป็นประจำทุกปี ส่วนพนักงานที่จะสามารถเข้าปฏิบัติงานในกระบวนการผลิตจะต้องผ่านการทดสอบการจำลองวิธีการบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ (Aseptic filling process simulation) จึงจะสามารถเข้าปฏิบัติงานได้ รวมถึงในส่วนของวิธีการเข้าพื้นที่และวิธีการแต่งกายกำหนดให้มีการอบรมซ้ำ (Refresh training) อยู่ในแผนฝึกอบรมสำหรับพนักงานที่ต้องปฏิบัติงานเป็นประจำอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง ในส่วนของการความรุนแรงที่จะเกิดจากการพนักงานแต่งกายไม่ถูกต้องจึงมีความเสี่ยงในระดับปานกลาง ส่วนโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อนเนื่องจากที่ได้ทบทวนข้อมูลรายงานความเบี่ยงเบนในข้อ 4.1.2.3 การทบทวนข้อมูลความเบี่ยงเบน (Deviation) ที่เกี่ยวกับการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมที่เคยเกิดขึ้นในช่วงปี 2017 – 2022 พบว่าเคยเกิดความเบี่ยงเบนจากการที่พนักงานแต่งกายไม่ถูกต้องแต่ในปัจจุบันมีวิธีแก้ไขและยังไม่เกิดขึ้นซ้ำอีกจึงพิจารณาโอกาสที่จะเกิดจากการแต่งกายของพนักงานอยู่ในระดับปานกลาง ดังนั้นจากการวิเคราะห์ความเสี่ยงจึงพิจารณาไม่เลือกปัจจัยนี้เป็นปัจจัยหลักในการกำหนดเกณฑ์ความเสี่ยงเพื่อจัดทำโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

4.3.1.2 พฤติกรรมของพนักงาน (Behavior)

พฤติกรรมและการปฏิบัติตัวของพนักงานภายในพื้นที่สะอาดมีผลมีผลอย่างมากต่อการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ ถ้าหากพนักงานมีพฤติกรรมที่ไม่เหมาะสมอาจส่งผลให้เกิดการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ได้ แต่ทั้งนี้เนื่องจากพิจารณาว่าพนักงานที่จะสามารถเข้าพื้นที่สะอาดเกรด A, B จะต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการแต่งกายแบบปราศจากเชื้อ (Aseptic gowning validation) เป็นประจำทุกปี ส่วนพนักงานที่จะสามารถเข้าปฏิบัติงานในกระบวนการผลิตจะต้องผ่านการทดสอบการจำลองวิธีการบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ (Aseptic filling process simulation) จึงจะสามารถเข้าปฏิบัติงานได้ รวมถึงมีการกำหนดแผนอบรมพนักงานเกี่ยวกับวิธีการปฏิบัติตัวที่ดีภายในห้องสะอาดเป็นประจำทุกปี (Refresh training) อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง ประกอบกับที่ได้ทบทวนข้อมูลรายงานความเบี่ยงเบนในข้อ 4.1.2.3 การทบทวนข้อมูลความเบี่ยงเบน (Deviation) ที่เกี่ยวกับการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมที่เคยเกิดขึ้นในช่วงปี 2017 – 2022 พบว่ายังไม่มีรายงานความเบี่ยงเบนที่เคยเกิดขึ้นจากพนักงานปฏิบัติตนไม่เหมาะสม ดังนั้นจากการวิเคราะห์ความเสี่ยงจึงพิจารณาไม่เลือกปัจจัยนี้มาเป็นปัจจัยหลักในการกำหนดเกณฑ์ความเสี่ยงเพื่อจัดทำโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

4.3.1.3 จำนวนพนักงาน (Number of personnel)

จำนวนพนักงานที่ปฏิบัติงานภายในห้องสะอาดมีผลโดยตรงต่อความเสี่ยงในการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ ถ้ามีจำนวนพนักงานมากเกินไปภายในห้องจะส่งผลให้มีอนุภาคและเชื้อจุลินทรีย์ภายในห้องเพิ่มมากขึ้น โอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อนจึงมีมากกว่าห้องที่มีจำนวนพนักงานน้อยหรือไม่มีพนักงานปฏิบัติงานภายในห้อง ประกอบกับข้อมูลสนับสนุนจากการศึกษาของ Tham KW และ Zuraimi MS ในปี 2005 ที่ได้ศึกษาวิจัยเกี่ยวความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของเชื้อแบคทีเรียในอากาศ (Airborne viable bacteria) กับอนุภาคที่ตรวจพบภายในห้องที่มีการควบคุมสภาวะแวดล้อม โดยพบว่าเชื้อแบคทีเรียที่มีในอากาศส่วนใหญ่มักมาจากคนที่ปฏิบัติงานในพื้นที่และจะมีการปลดปล่อยอนุภาคของเชื้อแบคทีเรียมากขึ้นเมื่อได้รับความร้อน ดังนั้นจำนวนพนักงานที่มากขึ้นจะทำให้อุณหภูมิภายในพื้นที่สูงขึ้น รวมถึงมีโอกาสที่จะปลดปล่อยอนุภาคสิ่งปนเปื้อนจากพนักงานได้มากกว่าห้องที่มีจำนวนพนักงานน้อยหรือไม่มีการปฏิบัติงาน ด้วยเหตุผลดังกล่าวจึงพิจารณาเลือกจำนวนพนักงานมาเป็นปัจจัยด้านโอกาสที่จะเกิดความเสี่ยง (Probability factor)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

4.3.1.4 สุขอนามัยส่วนบุคคล (Personnel hygiene)

สุขอนามัยส่วนบุคคลของพนักงานที่ปฏิบัติงานภายในห้องสะอาดถือเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ ถ้าหากพนักงานที่ปฏิบัติงานมีสุขอนามัยส่วนบุคคลที่ไม่ดีอาจมีโอกาสนำพาเอาสิ่งปนเปื้อนจากภายนอกเข้ามาภายในห้องปฏิบัติงานได้ แต่ทั้งนี้เนื่องจากวิธีการเข้าพื้นที่สะอาดของศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา สภากาชาดไทย พนักงานจะต้องเปลี่ยนชุดที่สวมใส่มาจากข้างนอกและสวมใส่ชุดเข้าพื้นที่ตามที่ได้กำหนดไว้ ชุดแต่งกายที่ใส่มาจากข้างนอกจะถูกเก็บแยกตู้เก็บชุดกันกับชุดเข้าพื้นที่สะอาด ก่อนเข้าพื้นที่พนักงานต้องล้างทำความสะอาดมือให้เรียบร้อย อีกทั้งชุดสำหรับเข้าพื้นที่ผ่านการซักทำความสะอาดตามรูปแบบที่กำหนดไว้ และในการเข้าพื้นที่สะอาดเกรด A, B จะต้องสวมชุดทั้งหมด 3 ชั้น ได้แก่ ชุด CNC, ชุดเข้าพื้นที่เกรด C, D และชุดเข้าพื้นที่เกรด A, B รวมถึงจะต้องใส่ถุงมือ แว่นตา หน้ากากอนามัย ประกอบกับมีวิธีการกำหนดให้ตรวจสอบสุขอนามัยสวนบุคคลของพนักงาน เช่น ตรวจเล็บ หนวด เสื้อผ้า เป็นต้น อีกทั้งมีการกำหนดแผนอบรมพนักงานเกี่ยวกับวิธีการปฏิบัติตัวที่ดีภายในห้องสะอาดเป็นประจำทุกปี (Refresh training) อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง โอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อนจากสุขอนามัยส่วนบุคคลของพนักงานค่อนข้างอยู่ในระดับต่ำ ประกอบกับที่ได้ทบทวนข้อมูลรายงานความเบี่ยงเบนในข้อ 4.1.2.3 การทบทวนข้อมูลความเบี่ยงเบน (Deviation) ที่เกี่ยวกับการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมที่เคยเกิดขึ้นในช่วงปี 2017 – 2022 พบว่ายังไม่มีรายงานความเบี่ยงเบนที่เคยเกิดขึ้นจากสุขอนามัยส่วนบุคคล ดังนั้นจึงไม่นำมาพิจารณาเป็นปัจจัยหลักในการกำหนดเกณฑ์ความเสี่ยงเพื่อจัดทำโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Machine

4.3.1.5 ประเภทของเครื่องมือ (Type of machine)

ประเภทของเครื่องมือในห้องสะอาดเป็นปัจจัยที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ โดยเครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินการผลิตภายในห้องสะอาดจะสามารถแบ่งได้ 2 ประเภท คือ ติดตั้งภายในห้อง (Fixed) กับเป็นแบบเคลื่อนที่ได้ (Mobile) กรณีห้องสะอาดที่ต้องมีการเคลื่อนย้ายอุปกรณ์หรือเครื่องมือจากพื้นที่อื่นเข้ามาในห้องอาจทำให้เกิดการปนเปื้อนได้ในระหว่างการขนย้าย จึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดการปนเปื้อนและส่งผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ แต่จากการวิเคราะห์พบว่าเครื่องมือส่วนใหญ่เป็นชนิดที่ติดตั้งภายในห้องและมักจะออกแบบเป็นระบบปิด ส่วนในกรณีที่ต้องเคลื่อนย้ายอุปกรณ์เข้ามาในห้องจะต้องผ่านการทำความสะอาดแล้วตามวิธีการที่กำหนด ตามที่ได้มี

การทบทวนข้อมูลในข้อ 4.1.2.7 จากการสำรวจถึงตำแหน่งที่ตั้งของเครื่องมือและอุปกรณ์ในห้อง รวมถึงจะมีการกำหนดทิศทางการเคลื่อนของพนักงานและวัสดุที่นำมาเข้ามาในพื้นที่ ดังนั้นจึงมีโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อนจากการเคลื่อนย้ายเครื่องมือเข้ามาภายในห้องได้ค่อนข้างน้อย ทีมประเมินความเสี่ยงจึงไม่นำมาพิจารณาเป็นปัจจัยในการกำหนดโปรแกรม

4.3.1.6 รูปแบบของเครื่องมือ (Equipment design)

เครื่องมือที่ใช้ภายในห้องสะอาดควรต้องได้รับการออกแบบมาให้ง่ายต่อการทำความสะอาด เพื่อลดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ ถ้าหากเครื่องมือไม่ได้รับการทำความสะอาดอย่างเหมาะสมอาจทำให้เป็นแหล่งสะสมและเกิดการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ได้ โดยจากการทบทวนข้อมูลเกี่ยวกับวิธีการทำความสะอาดในข้อ 4.1.2.5 การทบทวนข้อมูลเกี่ยวกับวิธีการทำความสะอาดอุปกรณ์และเครื่องมือผลิต พบว่าเครื่องมือและอุปกรณ์ที่มีการสัมผัสกับผลิตภัณฑ์จะมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทำความสะอาดแล้ว แต่ทั้งนี้มีข้อมูลว่าอุปกรณ์ในการผลิตบางชิ้นยังมีการใช้งานร่วมกันระหว่างผลิตภัณฑ์ ดังนั้นจึงพิจารณาว่าถ้าภายในห้องสะอาดมีเครื่องมือที่ยากต่อการเข้าถึงทำความสะอาดและนำไปใช้ในการผลิตยาหรือทำความสะอาดอย่างไม่เหมาะสมอาจเกิดการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ โดยจะส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ได้ด้านความรุนแรงได้มากกว่า ดังนั้นทีมประเมินความเสี่ยงจึงพิจารณาเลือกเป็นปัจจัยในด้านของความรุนแรง (Severity factor)

4.3.1.7 ท่อเดรน/ท่อน้ำ (Drain / Water supply)

ท่อเดรนและท่อน้ำที่มีภายในพื้นที่สะอาดมีความเสี่ยงต่อการที่จะเป็นแหล่งสะสมและเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ได้ โดยจากการประเมินผลกระทบและความรุนแรงในการเกิดการปนเปื้อนอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากในการใช้งานท่อน้ำจะกำหนดให้มีการปล่อยน้ำทิ้งก่อนใช้งาน 5-10 นาที และมีการกำหนดให้ทำความสะอาดท่อเป็นประจำตามรอบและวิธีการที่กำหนด แต่ทั้งนี้ห้องที่มีท่อเดรนหรือท่อน้ำจะมีโอกาสสูงที่จะเกิดการปนเปื้อนได้มากกว่าห้องที่ไม่มีท่อเดรนหรือท่อน้ำ ถึงแม้ว่าจากการทบทวนข้อมูลในข้อ 4.1.2.7 ห้องที่ระดับความสะอาดเกรด A, B ของแผนกบรรจุผลิตภัณฑ์จะไม่มีห้องที่มีท่อเดรนหรือท่อน้ำ แต่พิจารณาว่าควรเป็นหนึ่งในปัจจัยที่เลือกมาประเมินด้านโอกาสที่จะเกิดความเสี่ยง (Probability factor)

4.3.1.8 ประสิทธิภาพของแผ่นกรอง HEPA filter (HEPA performance)

ระบบอากาศภายในห้องสะอาดต้องผ่านการกรองอย่างเหมาะสมเพื่อให้มั่นใจว่าอากาศที่เข้ามาภายในห้องเป็นอากาศที่สะอาด โดยต้องมีการตรวจสอบประสิทธิภาพการทำงานของ HEPA filter

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

และมีการบำรุงรักษาอย่างเหมาะสม ถ้าหากมีการรั่วของตัวกรอง HEPA หรือระบบอากาศทำงานไม่เต็มประสิทธิภาพ อาจทำให้เกิดการปนเปื้อนจากสิ่งแปลกปลอมหรือเชื้อจุลินทรีย์จากภายนอกเข้ามาในพื้นที่ได้ จากการวิเคราะห์ความเสี่ยงตามที่ได้มีการทบทวนข้อมูลในข้อ 4.1.2.7 พบว่าเนื่องจากกำหนดให้มีการทดสอบประสิทธิภาพของแผ่นกรอง HEPA filter ตามรอบความถี่อย่างน้อยปีละ 2 ครั้ง รวมถึงมีการกำหนดรอบและอายุการใช้งานของการเปลี่ยนแผ่นกรอง HEPA filter ดังนั้นในการพิจารณาประเมินความความเสี่ยงต่อความรุนแรงและโอกาสที่จะเกิดความเสี่ยงจากการปนเปื้อน เนื่องจากประสิทธิภาพของแผ่นกรอง HEPA filter ไม่เหมาะสมถือว่าอยู่ในระดับปานกลาง ดังนั้นจึงไม่นำมาพิจารณาเป็นปัจจัยในการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

4.3.1.9 รูปแบบการไหลของอากาศ (Airflow visualization)

ทิศทางการไหลของอากาศมีผลต่อการปนเปื้อนภายในห้องสะอาด โดยทิศทางการเคลื่อนที่ของอากาศจะต้องอยู่ในทิศทางที่ถูกต้องตามที่ได้ออกแบบไว้ โดยตรวจสอบได้จากการดูทิศทางการไหลของอากาศ (Airflow visualization)และค่าความแตกต่างความดันระหว่างห้อง (Differential pressure) โดยจะต้องอยู่ในค่าที่กำหนดเพื่อรักษาสภาวะของห้องสะอาดให้เป็นแรงดันบวก (Positive pressure) ทั้งนี้เนื่องจากตามที่ได้ทบทวนข้อมูลในข้อ 4.1.2.7 กำหนดให้มีการตรวจสอบ Airflow visualization เป็นประจำทุก 6 เดือน หรือเมื่อมีการเปลี่ยนแปลง ในส่วนของค่าความความแตกต่างของความดันจะมีระบบตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในอาคาร คือ ระบบ Building management system (BMS) ติดตามตลอดเวลาและแจ้งเตือนเมื่อค่าไม่อยู่เกณฑ์ที่กำหนด ดังนั้นพิจารณาว่ามีความรุนแรงและโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อนจากรูปแบบการไหลอากาศที่ไม่เหมาะสมอยู่ในระดับปานกลาง จึงไม่เลือกเป็นปัจจัยหลักในการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

4.3.1.10 อัตราการหมุนเวียนอากาศ (Air change rate)

อัตราการหมุนเวียนอากาศ รอบการเปลี่ยนถ่ายอากาศต่อชั่วโมงต้องอยู่ในช่วงที่กำหนดตามที่ได้มีการตรวจรับรองห้องสะอาด เพื่อให้เจือจางหรือกำจัดสิ่งปนเปื้อนที่อาจเกิดขึ้นภายในห้องสะอาด ถ้าหากอัตราการหมุนเวียนอากาศไม่เหมาะสมจึงอาจมีโอกาสสิ่งปนเปื้อนสะสมอยู่ภายในห้องและส่งผลเกิดการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ได้ แต่ทั้งนี้ตามที่ได้ทบทวนข้อมูลในข้อ 4.1.2.7 กำหนดให้มีการตรวจสอบอัตราการหมุนเวียนอากาศภายในห้องสะอาดเป็นประจำทุก 6 เดือน หรือเมื่อมีการเปลี่ยนแปลง ดังนั้นพิจารณาว่ามีความรุนแรงและโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อนจากอัตราการหมุนเวียน

อากาศที่ไม่เหมาะสมอยู่ในระดับปานกลาง จึงไม่เลือกเป็นปัจจัยหลักในการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

Material

4.3.1.11 น้ำยาทำความสะอาดพื้นที่ (Disinfectant)

พื้นที่สะอาดจำเป็นต้องได้รับการทำความสะอาดด้วยน้ำยาทำความสะอาดฆ่าเชื้อ เพื่อกำจัดและลดการปนเปื้อนจากเชื้อจุลินทรีย์หรืออนุภาคต่างๆ แต่ถ้าหากน้ำยาทำความสะอาดที่ใช้ในการทำความสะอาดพื้นที่ไม่มีประสิทธิภาพ อาจทำให้ในพื้นที่มีการสะสมของเชื้อจุลินทรีย์และเกิดการปนเปื้อนสู่ผลิตภัณฑ์ได้ โดยจากการทบทวนข้อมูลการทำความสะอาดพื้นที่ห้องสะอาดในข้อ 4.1.2.4 น้ำยาทำความสะอาดที่มีการใช้ คือ LpH® , Vesphene® + 70%Ethanol โดย LpH® และ Vesphene® จะใช้สลับกันในแต่ละเดือน ตามด้วย 70%Ethanol และในวันแรกของเดือนจะใช้น้ำยาฆ่าเชื้อ Spor-Klenz® ที่สามารถกำจัดสปอร์ของเชื้อได้ด้วย ทั้งนี้เนื่องจากน้ำยาทำความสะอาดที่ใช้งานมีข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพก่อนนำมาใช้งาน และสำหรับการนำไปใช้ในพื้นที่สะอาดเกรด A, B น้ำยาทำความสะอาดจะต้องทำให้ปราศจากเชื้อด้วยการกรองให้ปราศจากเชื้อ ดังนั้นพิจารณาว่ามีความรุนแรงและโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อนจากน้ำยาทำความสะอาดพื้นที่อยู่ในระดับต่ำ จึงไม่เลือกเป็นปัจจัยหลักในการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

4.3.1.12 น้ำยาทำความสะอาดเครื่องมือ (Cleaning agent)

ในการทำความสะอาดเครื่องมือและอุปกรณ์ในการผลิตจะมีการล้างในแบบ Manual และล้างผ่านระบบ Clean in place (CIP) ตามที่ได้มีการทบทวนข้อมูลในข้อ 4.1.2.5 เกี่ยวกับวิธีการทำความสะอาดอุปกรณ์และเครื่องมือผลิต โดยถ้าหากน้ำยาทำความสะอาดที่ใช้ในการทำความสะอาดเครื่องมือไม่มีประสิทธิภาพ อาจทำให้เครื่องมือหรืออุปกรณ์มีการสะสมของเชื้อจุลินทรีย์และเกิดการปนเปื้อนสู่ผลิตภัณฑ์ได้ ทั้งนี้จากข้อมูลในการล้างทำความสะอาดจะใช้เบสและน้ำที่อุณหภูมิสูงเท่านั้น โดยเบส (NaOH) ที่นำมาใช้งานต้องได้รับการตรวจวิเคราะห์และปล่อยผ่านจากแผนกควบคุมคุณภาพ ดังนั้นพิจารณาว่ามีความรุนแรงและโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อนจากน้ำยาทำความสะอาดพื้นที่อยู่ในระดับต่ำ จึงไม่เลือกเป็นปัจจัยหลักในการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

4.3.1.13 วัตถุดิบที่ใช้ในการผลิต (Raw material)

ในกระบวนการผลิตนอกเหนือจากใส่วัตถุดิบตัวยาสำคัญแล้ว ยังจะต้องมีการเติมวัตถุดิบหรือสารช่วยปรุงแต่งอื่นๆเพิ่มเติมอีก โดยถ้าหากวัตถุดิบที่นำมาใช้มีการปนเปื้อนจากเชื้อจุลินทรีย์อาจ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ส่งผลให้เกิดการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ยาได้ ทั้งนี้เนื่องจากวัตถุดิบที่มีการนำมาใช้ในการผลิตกำหนดต้องได้รับการตรวจวิเคราะห์และปล่อยผ่านจากแผนกควบคุมคุณภาพเพื่อยืนยันว่ามีคุณภาพตามข้อกำหนด วัตถุดิบบางชนิดกำหนดให้ผู้ผลิตต้องมีการตรวจสอบในหัวข้อปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ และในส่วนของสภาพภายนอกจะต้องมีการตรวจสอบความสมบูรณ์ของภาชนะหีบห่อแล้ว ดังนั้นพิจารณาว่ามีความรุนแรงและโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อนจากวัสดุที่ใช้ในการผลิตอยู่ในระดับต่ำ จึงไม่เลือกเป็นปัจจัยหลักในการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

4.3.1.14 วัสดุการบรรจุที่ใช้ในการผลิต (Packaging material)

สำหรับวัสดุการบรรจุที่ใช้ในการผลิตอาจไม่ได้ก่อให้เกิดการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ได้โดยตรง เนื่องจากวัสดุการบรรจุจะใช้ในขั้นตอนบรรจุหีบห่อผลิตภัณฑ์ซึ่งเป็นขั้นตอนที่ปิดผนึกผลิตภัณฑ์เรียบร้อยแล้ว ดังนั้นจึงไม่อาจส่งผลให้เกิดการปนเปื้อนที่กระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ได้ พิจารณาแล้วว่ามีความรุนแรงและโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อนจากวัสดุที่ใช้ในการผลิตอยู่ในระดับต่ำ จึงไม่เลือกเป็นปัจจัยหลักในการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

4.3.1.15 วัสดุที่ใช้ในการผลิต (Operating material)

วัสดุต่างๆที่มีการนำมาใช้ในการผลิตที่เป็นชนิดใช้แล้วทิ้ง (Single use) เช่น ตัวกรอง ถุงสุ่มตัวอย่างแบบปราศจากเชื้อ เป็นต้น ถ้าหากวัสดุที่นำมาใช้เหล่านี้เกิดการปนเปื้อนจุลินทรีย์อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ได้ในระดับสูง แต่เนื่องจากวัสดุที่นำมาใช้ในกระบวนการจะกำหนดให้ต้องมีการทำให้ปราศจากเชื้อมาจากผู้ผลิต หรือในการนำมาใช้บางขั้นตอนก็จำเป็นต้องนำไปทำให้ปราศจากเชื้อ รวมถึงกำหนดให้กลุ่มของสินค้าวัสดุที่ใช้ในการผลิตจะต้องมีการตรวจสอบสภาพความสมบูรณ์ของภาชนะบรรจุหีบห่อก่อนใช้ ดังนั้นจึงมีโอกาสที่จะเกิดความเสี่ยงอยู่ในระดับต่ำ จึงไม่เลือกเป็นปัจจัยหลักในการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

4.3.1.16 หีบห่อภาชนะบรรจุ (Container)

หีบห่อภาชนะบรรจุของวัสดุที่นำมาใช้กระบวนการผลิต ถ้าหากมีการใช้ภาชนะประเภทที่เป็นกระดาษ กล่องลูกฟูก และมีการนำเข้ามาในพื้นที่อาจจะทำให้เกิดการปนเปื้อนต่อผลิตภัณฑ์ได้ ทั้งนี้เนื่องจากมีการกำหนดในเอกสารวิธีทำงานระบุว่าในกรณีที่ภาชนะบรรจุเป็นแบบกระดาษ หรือลังกล่องลูกฟูก โดยจะต้องนำภาชนะบรรจุชั้นนอกออกก่อนให้เหลือแต่ภาชนะบรรจุชั้นในที่เป็นถุงพลาสติกถึงจะสามารถนำเข้าพื้นที่สะอาดได้ ภาชนะบรรจุที่เป็นชนิดลังกระดาษ กล่องลูกฟูก หรือชนิดที่สามารถจะทำให้เกิดอนุภาคหรือการปนเปื้อนที่เพิ่มขึ้นจะไม่อนุญาตให้นำเข้าพื้นที่ ดังนั้น

พิจารณาว่ามีความรุนแรงและผลกระทบจากความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนอยู่ในระดับปานกลาง สำหรับโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อนจากหีบห่อภาชนะบรรจุอยู่ในระดับต่ำ ดังนั้นจึงไม่เลือกเป็นปัจจัยหลักในการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

4.3.1.17 คุณภาพของน้ำที่ใช้ในการผลิต (Water grade)

น้ำถือเป็นวัตถุดิบอย่างหนึ่งสำหรับใช้ในการผลิตและการล้างทำความสะอาด โดยถ้าหากน้ำที่นำมาใช้มีคุณภาพไม่เหมาะสมตามกำหนดอาจทำให้เกิดการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ได้ ทั้งนี้ทีมประเมินพิจารณาว่าความเสี่ยงที่จะเกิดการปนเปื้อนจากคุณภาพของน้ำที่ใช้ในการผลิตอยู่ในระดับที่ปานกลาง เนื่องจากมีการตรวจติดตามระบบน้ำ (Water system monitoring) เป็นประจำ ในหัวข้อ pH, Conductivity, TOC, Nitrate, Endotoxin และ Microbial limit test รวมถึงถ้าหากจะมีนำน้ำมาใช้ในการผลิตจะต้องเก็บตัวอย่างมาตรวจสอบในหัวข้อ pH, Conductivity, TOC และ Endotoxin เพื่อเป็นการควบคุมและตรวจติดตามไม่ให้มีการปนเปื้อนจากเชื้อจุลินทรีย์เกินจากการเกณฑ์ที่กำหนด ดังนั้นจึงไม่เลือกความเสี่ยงจากคุณภาพของน้ำที่ใช้ในการผลิตเป็นปัจจัยหลักในการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

4.3.1.18 วิธีการทำความสะอาด (Cleaning / Disinfection procedure)

4.3.1.18.1 วิธีการทำความสะอาดพื้นที่

พื้นที่สะอาดและเครื่องมือจะต้องได้รับการทำความสะอาดด้วยวิธีที่เหมาะสม เพื่อลดความเสี่ยงจากที่จะทำให้เกิดการปนเปื้อนและเป็นแหล่งสะสมของเชื้อจุลินทรีย์ โดยพื้นที่สะอาดภายในศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา สภากาชาดไทย กำหนดให้มีการทำความสะอาดตามวิธีการที่ได้กำหนดไว้อย่างเป็นลายลักษณ์อักษร ตามที่ได้ทบทวนข้อมูลในข้อ 4.1.2.4 เกี่ยวกับการทำความสะอาดพื้นที่ห้องสะอาด วิธีทำความสะอาดที่กำหนดไว้มีดังนี้

- การทำความสะอาดจะเริ่มจากเพดาน ผนัง พื้น การทำความสะอาดพื้นจะต้องจะต้องเก็บเศษสิ่งสกปรกชิ้นใหญ่ออกจากพื้นที่ก่อนเริ่มทำความสะอาด กรณีพื้นเปียกต้องใช้ไม้รีดน้ำกำจัดน้ำออกให้หมดก่อน
- การทำความสะอาดต้องเตรียมน้ำยาทำความสะอาดในถังน้ำ 2 ถัง โดยถังที่ 1 สำหรับไว้ทำความสะอาดไม้ถู หลังจากใช้ไม้ถูเช็ดทำความสะอาดพื้นที่แล้วให้จุ่มลงน้ำถังที่ 1 บีบให้หมาดบนตะแกรง จากนั้นเมื่อจะเช็ดทำความสะอาดต่อให้จุ่มลงใน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ถังที่ 2 บีบให้หมาดบนตะแกรงที่ 1 จากนั้นทำความสะอาดให้ทั่วจากด้านในสุดออกมา ไม่เหยียบซ้ำไปในบริเวณที่ทำความสะอาดแล้ว ทั้งนี้ต้องแยกอุปกรณ์กันระหว่างการทำความสะอาดเพดาน ผนัง และพื้น

- การทำความสะอาดพื้นผิวเครื่องจักร อุปกรณ์ต่างๆจะพ่นน้ำยาทำความสะอาดลงบนผ้าสะอาด และเช็ดทำความสะอาดจากพื้นที่สูงไปยังบริเวณพื้นที่ต่ำกว่าจากด้านในสุดก่อนออกมาด้านนอก วิธีเช็ดจะต้องเช็ดไปในทิศทางเดียวกันจากซ้ายไปขวาหรือขวาไปซ้ายเท่านั้น ห้ามเช็ดแบบย้อนกลับไปกลับมา
- ท่อเดรนสำหรับอ่างน้ำกำหนดให้ต้องมีการใช้เบสเทลงในท่อเดรนอย่างน้อย 1 ลิตร
- การทำความสะอาดอุปกรณ์สแตนเลสที่มีคราบฝังแน่นหรือคราบสนิมให้ขัดด้วยน้ำยากำจัดคราบสนิมตามความเหมาะสม
- น้ำยาทำความสะอาดพื้นที่กำหนดให้ใช้ 2 ชนิด โดยชนิดที่ 1 คือ LpH® และ Vesphene® ต้องสลับใช้ชนิดละ 1 เดือน เพื่อลดความเสี่ยงจากการที่เชื้อจุลินทรีย์สามารถทนทานต่อประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อของน้ำยาทำความสะอาด หลังจากทำความสะอาดด้วยน้ำยาชนิดที่ 1 ให้ทิ้งไว้ 10 นาที แล้วจึงใช้น้ำยาทำความสะอาดชนิดที่ 2 คือ 70% Ethanol เพื่อกำจัดเชื้ออีกครั้งหนึ่งและลดความเสี่ยงจากคราบตกค้างของน้ำยาชนิดที่ 1 รวมถึงวันแรกของเดือนจะใช้น้ำยาฆ่าเชื้อ Spor-Klenz® เพื่อกำจัดเชื้อรา และเมื่อพบเชื้อรา ยีสต์ จากการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมจะต้องทำความสะอาดพื้นที่ทั้งหมดด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อ Spor-Klenz®

4.3.1.18.2 วิธีการทำความสะอาดเครื่องมือและอุปกรณ์

เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้งานในกระบวนการผลิตจะต้องมีการล้างทำความสะอาดตามวิธีการและระยะเวลาที่กำหนด เพื่อลดการปนเปื้อนและการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ไม่ได้ล้างทำความสะอาดตามวิธีและระยะเวลาที่กำหนดจะมีผลกระทบและมีโอกาสที่จะเกิดความเสี่ยงในการปนเปื้อนจากเชื้อจุลินทรีย์ได้ ทั้งนี้ตามที่ได้ทบทวนข้อมูลในข้อ 4.1.2.5 เครื่องมือและอุปกรณ์ในการผลิตจะใช้น้ำที่มีอุณหภูมิและเบสร้อน ประเภทในการล้างทำความสะอาดมีทั้งแบบที่เป็นการล้างทำความสะอาดเองด้วยมือ (Manual) และล้างแบบอัตโนมัติโดยใช้ระบบ Clean in place (CIP) โดยหลังการล้างทำความสะอาดจะต้องมีการเก็บตัวอย่างน้ำสุดท้ายที่ใช้ล้าง

เครื่องมือมาตรวจสอบในหัวข้อ pH, Conductivity และ Endotoxin ซึ่งสามารถใช้เป็นข้อมูลที่แสดงถึงความสะอาดของเครื่องมือหลังการล้างได้ว่าไม่มีสารที่ใช้ล้างทำความสะอาดหรือผลิตภัณฑ์หลงเหลืออยู่ ประกอบกับเครื่องมือและอุปกรณ์ที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์จะต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำความสะอาด (Cleaning validation) เรียบร้อยแล้ว ดังนั้นจึงสามารถมั่นใจในวิธีของการล้างทำความสะอาดได้

ทั้งนี้จากรายละเอียดวิธีการทำความสะอาดพื้นที่และเครื่องมือดังที่ได้กล่าวไปแล้วในข้างต้น ทีมประเมินจึงพิจารณาว่าเนื่องจากวิธีการทำความสะอาดมีการตรวจสอบและควบคุมที่ชัดเจน อีกทั้งในการทำความสะอาดของทุกพื้นที่จะปฏิบัติตามวิธีการที่กำหนดในรูปแบบเดียวกัน ดังนั้นจึงประเมินว่าในส่วนของวิธีทำความสะอาดจะมีความรุนแรงของผลกระทบและโอกาสที่จะเกิดความเสี่ยงอยู่ในระดับปานกลาง

4.3.1.19 ความถี่ในการทำความสะอาด (Cleaning / Disinfection frequency)

ความถี่ในการทำความสะอาดจะส่งผลโดยตรงต่อความรุนแรงและโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อนจากเชื้อจุลินทรีย์ภายในพื้นที่สะอาด ตามที่ได้ทบทวนข้อมูลในข้อ 4.1.2.4 เกี่ยวกับความถี่ในการทำความสะอาด พบว่ากำหนดให้มีความถี่ในการทำความสะอาดทั้งแบบทุกวัน สัปดาห์ละครั้ง และเดือนละครั้ง ขึ้นอยู่กับประเภทของห้องสะอาด อุปกรณ์ และเครื่องมือ ในกรณีที่ไม่มีการปฏิบัติงานในพื้นที่ติดต่อกันเกินกว่า 7 วัน ก่อนเริ่มดำเนินการผลิตจะต้องทำความสะอาดพื้นที่ก่อน เนื่องจากพื้นที่หรือห้องที่มีความถี่ในการทำความน้อยจะมีโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อนได้มากกว่าพื้นที่หรือห้องที่ทำความสะอาดเป็นประจำทุกวัน รวมไปถึงห้องที่มีความถี่ในการทำความสะอาดน้อยอาจเป็นแหล่งสะสมของสิ่งแปลกปลอมหรือเชื้อจุลินทรีย์ได้เป็นจำนวนมาก ถ้าหากเกิดการปนเปื้อนจะส่งผลกระทบความเสียหายต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ได้มากกว่า ดังนั้นจึงพิจารณาเลือกปัจจัยความถี่ในการทำความสะอาดมาเป็นปัจจัยเสี่ยงในการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมทั้งในด้านของความรุนแรง (Severity factor) และโอกาส (Probability factor)

4.3.1.20 ขั้นตอนกระบวนการผลิต (Process step)

สำหรับกระบวนการผลิตยาปราศจากเชื้อในขั้นตอนหรือกระบวนการผลิตที่เป็นขั้นสุดท้ายมักจะเป็นการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยรูปแบบต่างๆขึ้นกับคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ ในส่วนของผลิตภัณฑ์ของศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา สภากาชาดไทย เป็นการผลิตยาด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อ (Aseptic technique) และทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้ายด้วยการกรอง เพราะฉะนั้นใน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

กระบวนการผลิตจำเป็นต้องควบคุมในทุกขั้นตอนเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการปนเปื้อน ทั้งนี้พิจารณาว่าหากเกิดการปนเปื้อนในขั้นตอนสุดท้ายจะมีความเสี่ยงที่จะส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์มากกว่าขั้นตอนการผลิตในช่วงแรก เนื่องจากปริมาณของเชื้อจุลินทรีย์ที่เกิดการปนเปื้อนเข้ามาอาจไม่สามารถกำจัดออกไปได้หมดในการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยการกรองในขั้นสุดท้าย ในขณะที่ถ้าหากการปนเปื้อนเกิดขึ้นช่วงขั้นตอนแรกๆอาจมีความรุนแรงของผลกระทบที่เกิดขึ้นต่อผลิตภัณฑ์น้อยกว่าเนื่องจากยังมีอีกหลายขั้นตอนในกระบวนการผลิตที่สามารถลดการปนเปื้อนจากเชื้อจุลินทรีย์ได้ ดังนั้นจึงประเมินปัจจัยความเสี่ยงจากขั้นตอนกระบวนการผลิตมีความรุนแรงหรือผลกระทบที่เกิดขึ้นต่อผลิตภัณฑ์ในระดับสูง ส่วนโอกาสที่จะเกิดความเสี่ยงอยู่ในระดับปานกลาง จากการพิจารณาดังกล่าวจึงเลือกปัจจัยขั้นตอนกระบวนการผลิตเป็นปัจจัยเสี่ยงในการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในด้านของความรุนแรง (Severity factor)

4.3.1.21 กิจกรรมในกระบวนการผลิต (Manufacturing activity)

ในขั้นตอนการผลิตยาปราศจากเชื้อโดยส่วนใหญ่มักดำเนินการในระบบปิดเพื่อป้องกันการปนเปื้อนที่จะส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ แต่ในบางขั้นตอนก็มีความจำเป็นที่อาจเป็นระบบเปิดซึ่งจะทำให้ผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตในขั้นตอนนั้นมีโอกาสสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมภายนอก ดังนั้นในแต่ละพื้นที่หรือแต่ละห้องที่มีกิจกรรมจะมีความเสี่ยงไม่เท่ากัน ทีมประเมินจึงพิจารณาเลือกกิจกรรมในกระบวนการผลิตเป็นปัจจัยเสี่ยงในการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมทั้งในด้านของความรุนแรง (Severity factor) และโอกาสที่เกิดความเสี่ยง (Probability factor) เนื่องจากกิจกรรมหรือขั้นตอนที่เป็นระบบเปิดจะส่งผลให้ทำให้มีโอกาสเกิดการปนเปื้อนและความรุนแรงในการส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ได้มากกว่าขั้นตอนการผลิตที่เป็นระบบปิด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

4.3.1.22 ระยะเวลาที่มีกิจกรรม (Duration of activity)

ระยะเวลาที่มีกิจกรรมภายในพื้นที่สะอาดส่งผลโดยตรงโอกาสเกิดการปนเปื้อนและมีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ พื้นที่หรือห้องที่มีการปฏิบัติงานในระยะเวลาที่นานจะมีโอกาสเกิดการปนเปื้อนและมีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ได้มากกว่าห้องที่มีระยะเวลาปฏิบัติงานไม่นานหรือไม่มีการปฏิบัติงานในห้องเลย โดยแต่ละพื้นที่หรือห้องสะอาดจะมีระยะเวลาในการปฏิบัติงานหรือมีระยะที่มีกิจกรรมในห้องแตกต่างกันจึงย่อมมีความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นแตกต่างกันในแต่ละห้อง ดังนั้นจึงพิจารณาเลือกปัจจัยเสี่ยงในส่วนของระยะเวลาที่มีกิจกรรมเพื่อมากำหนดโปรแกรมการตรวจติดตาม

สภาวะแวดล้อมทั้งในด้านของความรุนแรง (Severity factor) และโอกาสที่เกิดความเสี่ยง (Probability factor)

4.3.1.23 เส้นทางการทำงานของคน/ผลิตภัณฑ์/วัสดุ (Personnel/Product/Material flow)

ในการปฏิบัติงานภายในห้องสะอาดต้องมีกำหนดเส้นทางเข้าออกพื้นที่ของผู้ปฏิบัติงาน ผลิตภัณฑ์ และวัสดุหรือวัตถุดิบที่ต้องใช้ในการผลิต โดยทางเข้าออกของพนักงานต้องแบ่งแยกจากกันให้ชัดเจนกับทางเข้าออกของผลิตภัณฑ์และวัสดุต่างๆ เพื่อหลีกเลี่ยงความเสี่ยงที่จะเกิดการปนเปื้อนระหว่างกัน ตามที่ได้มีการทบทวนข้อมูลในข้อ 4.1.2.7 เกี่ยวกับทิศทางการเคลื่อนที่เข้าออกของบุคลากร วัสดุ ผลิตภัณฑ์ โดยทีมประเมินความเสี่ยงพิจารณาว่าพื้นที่มีการแยกทางเข้าออกและกำหนดแผนผังที่ชัดเจน อีกทั้งมีการอบรมพนักงานที่เกี่ยวข้องในการเข้าพื้นที่เป็นประจำทุกปี ดังนั้นประเมินว่ามีความเสี่ยงต่ำจึงไม่เลือกเป็นปัจจัยหลัก

4.3.1.24 อุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (EM Equipment)

อุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม ได้แก่ เครื่อง Portable particle counter และ Air sampler โดยจากการทบทวนข้อมูลในข้อ 4.1.2.6 เกี่ยวกับวิธีการและเครื่องมือในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม พบว่าอุปกรณ์ที่เข้าไปทดสอบในพื้นที่เพื่อทดสอบจะต้องผ่านการเช็ดทำความสะอาดทั้งก่อนและหลังใช้งาน รวมถึงพื้นที่จัดเก็บอุปกรณ์เป็นพื้นที่สะอาดเช่นเดียวกัน ไม่ได้นำออกไปยังพื้นที่ที่ไม่มีการควบคุมระดับของความสะอาด ดังนั้นจึงพิจารณาว่ามีความรุนแรงจากผลกระทบและโอกาสในการเกิดการปนเปื้อนอยู่ในระดับต่ำ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

4.3.1.25 วิธีการสุ่มทดสอบ (Sampling technique)

ในการสุ่มทดสอบเพื่อเก็บตัวอย่างการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมมีโอกาสทำให้เกิดการปนเปื้อนได้ การทดสอบที่ต้องใช้จานอาหารเลี้ยงเชื้อ (Viable particle test) หากมีการสุ่มทดสอบด้วยวิธีการที่ไม่เหมาะสม อาจทำให้บริเวณดังกล่าวมีรอยคราบของอาหารเลี้ยงเชื้อและทำให้เกิดการปนเปื้อนได้ แต่ทั้งนี้เนื่องจากการทบทวนข้อมูลในข้อ 4.1.2.6 เกี่ยวกับวิธีการและเครื่องมือในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม ทีมประเมินความเสี่ยงพิจารณาว่าผู้ที่จะสามารถเป็นผู้ทดสอบได้จะต้องผ่านการอบรมและตรวจรับรองก่อนจึงจะสามารถปฏิบัติงานได้ (Competency test) และหลังทดสอบจะต้องทำความสะอาดตามวิธีที่กำหนดไว้เพื่อป้องกันการเปื้อน ดังนั้นพิจารณาว่ามีความรุนแรงและโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อนอยู่ในระดับต่ำ และไม่เลือกเป็นปัจจัยหลักในการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

4.3.1.26 อาหารเลี้ยงเชื้อ (Media)

อาหารเลี้ยงเชื้อ (Media) ที่ใช้ในการทดสอบหัวข้อ Viable particle test จะใช้อาหารเลี้ยงเชื้อชนิดแข็ง TSA plate สำหรับขนาด 90 mm ใช้ทดสอบ Volumetric air sampling และ Settle plate ส่วนขนาด 55 mm จะใช้ทดสอบ Contact plate ทั้งนี้ตามที่ได้มีการทบทวนข้อมูลในข้อ 4.1.2.6 เกี่ยวกับวิธีการและเครื่องมือในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม พบว่าอาหารเลี้ยงเชื้อที่จะนำมาใช้งานมีการตรวจรับและทดสอบ Growth promotion test ก่อนใช้งาน ส่วนจานอาหารเลี้ยงเชื้อที่นำมาใช้จะถูกห่อหุ้มด้วยพลาสติก 3 ชั้น การนำมาใช้งานจะดึงชั้นพลาสติกที่ห่อหุ้มออกตามระดับของความสะอาดในพื้นที่ เช่น ถ้าหากเข้าพื้นที่ Grade D จะต้องดึงพลาสติกออก 1 ชั้น ต่อมาเข้าพื้นที่ Grade C ก็ต้องดึงออกอีก 1 ชั้น และดึงออกชั้นสุดท้ายเมื่อเข้าพื้นที่ Grade A, B ดังนั้นพิจารณาว่ามีความรุนแรงและโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อนอยู่ในระดับต่ำ และไม่เลือกเป็นปัจจัยหลักในการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

4.3.1.27 การออกแบบห้องสะอาด (Cleanroom design)

การออกแบบพื้นที่หรือห้องสะอาดไม่เหมาะสมจะทำให้ยากต่อการทำความสะอาดและเข้าถึง รวมถึงถ้าหากในการเข้าพื้นที่ไม่มี Air lock จะทำให้มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนได้ ทั้งนี้จากการประเมินพบว่าพื้นที่หรือห้องสะอาดที่ปฏิบัติงานมีการออกแบบพื้นที่อย่างเหมาะสม โดยทางเข้าสู่บริเวณพื้นที่สะอาดจะต้องผ่าน Air lock ก่อนเพื่อป้องกันการปนเปื้อน และมีการออกแบบให้สามารถดำเนินการผลิตได้ต่อเนื่องตามลำดับขั้นตอนของการดำเนินการและตามระดับของความสะอาด พื้นผิวเรียบ ไม่ปลดปล่อยอนุภาค ปราศจากรอยแตกร้าว ทำความสะอาดได้ง่ายและมีประสิทธิภาพ ถ้าหากภายในพื้นที่มีรอยแตกร้าวต้องรีบดำเนินการซ่อมแซม จากการทบทวนข้อมูลในข้อ 4.1.2.7 พบว่าพื้นที่ได้รับการออกแบบให้ Air lock ก่อนเข้าพื้นที่ ประกอบกับจากการทบทวนความเบี่ยงเบนในปี 2017 – 2022 ไม่เคยมีรายงานความเบี่ยงเบนที่มีสาเหตุเกิดจากภายในพื้นที่สะอาดมีรอยแตกร้าว ดังนั้นจึงพิจารณาว่ามีความรุนแรงจากผลกระทบอยู่ในระดับปานกลาง โอกาสในการเกิดความเสี่ยงอยู่ในระดับปานกลาง

4.3.1.28 อุณหภูมิ / ความชื้น / ความดัน (Temperature / Humidity / Pressure)

ภายในพื้นที่หรือห้องสะอาดของศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา สภากาชาดไทย มีการควบคุมอุณหภูมิ ความชื้น และความดัน อย่างเหมาะสม ดังแสดงในตารางที่ 21 เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดผลกระทบทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ เนื่องจากในบางผลิตภัณฑ์อาจไวต่อ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

อุณหูมิหรือความชื้นและทำให้ผลิตภัณฑ์เสื่อมสลายได้ หรือถ้าหากภายในพื้นที่มีอุณหภูมิที่เย็นหรือมีความชื้นอาจทำให้มีสภาวะที่เหมาะสมต่อการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ได้ ทั้งนี้จากการทบทวนข้อมูลในข้อ 4.1.2.7 ศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา สภากาชาดไทย มีระบบตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในอาคาร คือ ระบบBuilding management system (BMS) ติดตามตลอดเวลาและแจ้งเตือนเมื่อค่าไม่อยู่เกณฑ์ที่กำหนด รวมถึงในห้องที่มีกระบวนการผลิตกำหนดให้ต้องจดบันทึกค่าอุณหภูมิ ความชื้นสัมพัทธ์ และความแตกต่างของความดัน ก่อนและหลังจบกระบวนการทุกครั้ง ดังนั้นพิจารณาว่ามีความรุนแรงและโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อนอยู่ในระดับต่ำ และไม่เลือกเป็นปัจจัยหลักในการกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

ตาราง 21 ข้อมูลเกณฑ์การควบคุมอุณหภูมิ ความชื้นสัมพัทธ์ และความแตกต่างของความดัน

ระดับความสะอาด	อุณหภูมิ	ความชื้นสัมพัทธ์	ความแตกต่างของความดัน
A, B	19 ± 3 °C	≤ 65 %RH	15 ± 5 Pa
C, D	21 ± 3 °C	≤ 65 %RH	15 ± 5 Pa
CNC	≤ 25 °C	≤ 75 %RH	-

4.3.1.29 การควบคุมแมลงและสัตว์รบกวน (Pest control)

อาคารสถานที่ในการผลิตยาต้องออกแบบและมีการติดตั้งอุปกรณ์ป้องกันไม่ให้แมลงและสัตว์อื่นเข้ามาได้ ก่อนเข้าไปในพื้นที่จะมีระบ Air lock โดยถ้าหากมีแมลงและสัตว์รบกวนเข้าไปในพื้นที่อาจทำให้เกิดการปนเปื้อนและมีความรุนแรงที่จะส่งผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ได้ในระดับสูง แต่ทั้งนี้ในส่วนของการควบคุมและป้องกันพบว่าได้มีการกำหนดวิธีควบคุมแมลงและสัตว์รบกวนเอาไว้เป็นลายลักษณ์อักษรอย่างชัดเจน โดยมีการจ้างหน่วยงานภายนอกเข้ามาควบคุมกำจัดแมลงและสัตว์รบกวนตามรอบระยะเวลาที่กำหนดอ รวมถึงมีข้อห้ามนำอาหารหรือเครื่องดื่มเข้ามาในพื้นที่ ดังนั้นจึงพิจารณาว่ามีโอกาสที่จะเกิดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนจากแมลงและสัตว์รบกวนอยู่ในระดับต่ำ

โดยสรุปในการวิเคราะห์ความเสี่ยงจากทั้ง 29 ปัจจัยที่ได้มาจากในขั้นตอนระบุความเสี่ยงเพื่อพิจารณาเลือกปัจจัยที่มีความรุนแรง (Severity factor) และโอกาสที่จะเกิดความเสี่ยง (Probability factor) ในระดับสูง ดังแสดงในตารางที่ 22 เพื่อนำปัจจัยดังกล่าวมาใช้ในการประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม ทั้งนี้จากการวิเคราะห์สามารถเลือก

มาได้ทั้งหมด 7 ปัจจัย โดยในส่วนของปัจจัยของเครื่องมือที่อยู่ในพื้นที่สะอาดข้อ 4.3.1.6 ได้พิจารณาเพิ่มเติมถึงว่าถ้าภายในห้องมีเครื่องมือหรืออุปกรณ์ภายในพื้นที่มากเกินอาจทำให้ยากต่อการทำความสะอาดและมีโอกาสเป็นแหล่งสะสมของเชื้อจุลินทรีย์แล้วทำให้เกิดการปนเปื้อนได้ ดังนั้นในส่วนของปัจจัยนี้จึงจะพิจารณารวมทั้งความยากง่ายต่อการทำความสะอาดเครื่องมือและพื้นที่สะอาด รวมไปถึงจากการทบทวนข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในข้อ 4.1.2 พิจารณาเลือกในส่วนของข้อมูลแนวโน้มประวัติผลการตรวจพบเชื้อจุลินทรีย์และอนุภาค (Environmental History trend) ว่าควรนำมาพิจารณาด้วยในปัจจัยของโอกาสที่จะเกิดความเสี่ยง (Probability factor) ดังนั้นจึงมีทั้งหมด 8 ปัจจัยที่จะนำมาพิจารณากำหนดเกณฑ์การประเมิน ได้แก่ จำนวนพนักงาน ความยากง่ายต่อการทำความสะอาดเครื่องมือและพื้นที่สะอาด ท่อเดรน/ท่อน้ำ ความถี่ในการทำความสะอาด ระยะเวลาที่มีกิจกรรมในห้อง กิจกรรมการผลิต ขั้นตอนการผลิต และข้อมูลแนวโน้มที่ผ่านมา

ทั้งนี้พบว่าทั้ง 8 ปัจจัยที่ได้พิจารณาเลือกมากำหนดเป็นเกณฑ์การประเมินความเสี่ยงมีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Ildiko Ziegler และคณะ ในปี 2017 (18) และการศึกษาของ Tim Sandle ในปี 2012 (19) ตามที่ได้ทบทวนวรรณกรรมในข้อ 2.5 ที่เป็นการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการประยุกต์แนวทางการประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม โดยในงานศึกษาวิจัยดังกล่าวได้เลือกทั้ง 8 ปัจจัยนี้เป็นส่วนหนึ่งในการประเมินความเสี่ยงเพื่อพัฒนาโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมเช่นเดียวกัน

ตาราง 22 การประเมินความเสี่ยงเพื่อเลือกปัจจัยที่จะนำมากำหนดเป็นเกณฑ์การประเมิน

Topic	Severity	Probability	Risk Level	Remark
Gowning	Medium	Medium	Medium	
Behavior	Medium	Low	Low	
Number of personnel	Medium	High	High	Probability
Personnel hygiene	Medium	Low	Low	
Type of Equipment / Instrument	Low	Low	Low	
Equipment design	High	Medium	High	Severity
HEPA performance	Medium	Medium	Medium	
Drain / Water supply	Medium	High	High	Probability
Airflow visualization	Medium	Medium	Medium	
Air change rate	Medium	Medium	Medium	

Topic	Severity	Probability	Risk Level	Remark
Disinfectant	Low	Low	Low	
Cleaning agent	Low	Low	Low	
Raw material	Low	Low	Low	
Packaging material	Low	Low	Low	
Operating material	Low	Low	Low	
Container	Medium	Low	Medium	
Water grade	Medium	Medium	Medium	
Disinfectant/Cleaning procedure	Medium	Medium	Medium	
Cleaning frequency	High	High	High	Severity, Probability
Duration of activity	High	High	High	Severity, Probability
Manufacturing activity	High	High	High	Severity, Probability
Process step	High	Medium	High	Severity
Flow	Medium	Medium	Medium	
Cleanroom design	Medium	Medium	Medium	
Environment	Low	Low	Low	
Pest control	High	Low	Medium	
EM Historical data	Medium	High	High	Probability
EM Equipment	Low	Low	Low	
Sampling technique	Low	Low	Low	
Media (TSA plate)	Low	Low	Low	

4.3.2 การเลือกปัจจัยเพื่อกำหนดเกณฑ์การประเมินความเสี่ยง

4.3.2.1 จากการวิเคราะห์ความเสี่ยงในข้อ 4.3.1 ได้พิจารณาเลือกปัจจัยที่จัดอยู่ในความเสี่ยงระดับสูงได้ทั้งหมด 8 ปัจจัย โดยสามารถแบ่งออกเป็นปัจจัยที่ส่งผลกระทบในด้านของ Severity และ Probability ดังตารางที่ 23

ตาราง 23 ปัจจัยสำหรับกำหนดเกณฑ์การประเมินความเสี่ยง

Factor	Severity (S)	Probability (P)
Process step	■	
Manufacturing activity	■	■
Duration of activity	■	■
Cleaning and disinfection frequency		■
EM Historical data		■
Number of personnel		■
Drains / Water supply		■
Equipment design	■	

4.3.2.2 พิจารณากำหนดเกณฑ์การประเมินและคะแนนความเสี่ยงของของแต่ละปัจจัยที่เลือกมาในด้านของ Severity และ Probability โดยจากทั้ง 8 ปัจจัยกำหนดเป็น Factor A – H ดังแสดงในตารางที่ 24

Factor A กิจกรรมกระบวนการ (Manufacturing activity): แบ่งเกณฑ์ออกเป็น 3 ระดับตามประเภทของกิจกรรมภายในพื้นที่สะอาด ได้แก่ พื้นที่ไม่มีกระบวนการผลิต พื้นที่มีการผลิตแต่เป็นระบบปิด และพื้นที่ในการผลิตแบบที่ผลิตภัณฑ์สัมผัสกับสภาวะแวดล้อม

Factor B ระยะเวลาที่มีกิจกรรม (Duration of activity): ระยะเวลาที่มีการกิจกรรมภายในพื้นที่ถ้าหากมีระยะเวลานานจะมีโอกาสและมีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ในระดับสูง โดยแบ่งเกณฑ์ออกเป็น 3 ระดับตามระยะเวลาที่มีการปฏิบัติงานของศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา สภากาชาดไทย ได้แก่ ไม่มีกิจกรรมหรือระยะเวลาที่มีกิจกรรมไม่เกิน 30 นาที ระยะเวลา 30 นาที ถึง 4 ชั่วโมง ระยะเวลา 4 – 8 ชั่วโมง และระยะเวลามากกว่า 8 ชั่วโมง

Factor C ขั้นตอนกระบวนการผลิต (Process step): เนื่องจากในกระบวนการผลิตยาฉีดของศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา สภากาชาดไทย เป็นการทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรอง (Sterile filtration) และบรรจุผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อ (Aseptic technique) ดังนั้นถ้าหากมีการปนเปื้อนในระหว่างขั้นตอนสุดท้ายหรือกระบวนการบรรจุจะส่งผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ในระดับสูง โดยพิจารณาแบ่งเกณฑ์โดยอ้างอิงตามขั้นตอนกระบวนการผลิตและทำให้ปราศจากเชื้อ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ได้แก่ พื้นที่การผลิตที่เป็นขั้นตอนก่อนการทำให้ปราศจากเชื้อหรือการบรรจุ 2 ขั้นตอนหรือมากกว่า พื้นที่การผลิตที่เป็นขั้นตอนก่อนการทำให้ปราศจากเชื้อหรือการบรรจุ 1 ขั้นตอน และพื้นที่การผลิตที่เป็นขั้นตอนสุดท้าย

Factor D ความยากง่ายต่อการทำความสะอาดเครื่องมือและพื้นที่สะอาด (Equipment and cleanroom design): แบ่งเกณฑ์ออกตามลักษณะของการทำความสะอาดพื้นที่ ได้แก่ พื้นที่ไม่มีอุปกรณ์หรือเครื่องจักร พื้นที่ง่ายต่อการทำความสะอาด และพื้นที่ยากต่อการทำความสะอาด

Factor E ความถี่ในการทำความสะอาดและกำจัดเชื้อ (Cleaning and disinfection frequency): แบ่งเกณฑ์ในการทำความสะอาดออกเป็น 3 ระดับ อ้างอิงตามความถี่ในการทำความสะอาดตามในเอกสารวิธีทำงาน ได้แก่ ทำความสะอาดทุกวัน สัปดาห์ละครั้ง และเดือนละครั้ง

Factor F: ข้อมูลผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมย้อนหลัง (Environmental monitoring history): แบ่งเกณฑ์ออกเป็น 4 ระดับ อ้างอิงจากข้อมูลผลทดสอบที่ได้จากในข้อ 4.1.2 ได้แก่ ผลการทดสอบในพื้นที่ไม่เคยเกินจากระดับ Alert level, เกินจากระดับ Alert level แต่ไม่เกิน Action level, เกินจาก Action level 1-2 ครั้งใน 1 ปี และเกินจาก Action level มากกว่า 2 ครั้งใน 1 ปี

Factor G: จำนวนผู้ปฏิบัติงาน (Number of personnel): แบ่งเกณฑ์ของจำนวนพนักงานเป็น 3 ระดับ ได้แก่ ไม่มีพนักงานปฏิบัติงานในห้อง จำนวนพนักงานน้อยกว่าครึ่งหนึ่งของที่กำหนด และจำนวนพนักงานมากกว่าครึ่งหนึ่งของที่กำหนด อ้างอิงตามข้อมูลจำนวนพนักงานที่ปฏิบัติงานและจากการตรวจรับรองห้องสะอาด (Cleanroom qualification)

Factor H: ท่อเดรน/ท่อน้ำ (Drain/Water supply): พิจารณาจากการที่ในพื้นที่มีหรือไม่มีท่อเดรน/ท่อน้ำ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตาราง 24 เกณฑ์การประเมินความเสี่ยงและการให้คะแนน

Item	Criteria	Score
Factor A: Manufacturing activity (Severity & Probability)		
Opened processing	Product exposed directly to environment	3
Closed processing	Fully closed system	2
Non processing	Non processing	1
Factor B: Duration of activity (Severity & Probability)		
Long duration	More than 8 hours	4
Medium duration	4 – 8 hours	3
Short duration	30-minute to 4 hours	2

Item	Criteria	Score
No activity	Not more than 30-minute or no activity	1
Factor C: Process step (Severity)		
Final step	Final process step	3
One step removed	Distance one step from final step	2
Two or more step removed	Distance two or more step from final step	1
Factor D: Equipment and Cleanroom design (Severity)		
Hard	Hard to clean up	3
Normal	Easy to clean up	2
No equipment	No equipment / machine	1
Factor E: Cleaning and disinfection frequency (Probability)		
Low frequency	Monthly	3
Medium frequency	Weekly	2
High frequency	Daily	1
Factor F: Environmental monitoring history (Probability)		
Multiple excursions	Over action level more than 2 time in 1 year	4
Excursions	Over action level 1-2 time in 1 year	3
Acceptable	Over alert level but not more than action level	2
Good	Never over alert level	1
Factor G: Number of personnel (Probability)		
High load	More than half of maximum personnel	3
Medium load	Less than half of maximum personnel	2
Low load	Non processing	1
Factor H: Water supply (Probability)		
Water supply / Drain	Present	2
	No present	1

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

4.4 การกำหนดเกณฑ์ประเมินและจัดระดับความเสี่ยง (Risk evaluation)

4.4.1 การกำหนดความถี่ (Frequency) และตำแหน่งทดสอบ (Sampling locations)

4.4.1.1 จากการกำหนดช่วงคะแนนความเสี่ยงของแต่ละปัจจัยในตารางที่ 25 โดยอ้างอิงตามแนวทางของ Ildiko Ziegler และคณะ ในปี 2017 (18) พบว่าคะแนนรวมสูงสุดและต่ำสุดของปัจจัยในด้านความรุนแรง (Severity factors) และปัจจัยด้านโอกาส (Probability factors) จากการรวมคะแนนด้าน Severity คะแนนสูงสุด 13 คะแนน คะแนนต่ำสุด 4 คะแนน ส่วนคะแนนด้าน Probability คะแนนสูงสุด 19 คะแนน คะแนนต่ำสุด 6 คะแนน จากนั้นนำช่วงคะแนนที่สูงสุดและต่ำสุดของแต่ละด้านมาแบ่งช่วงคะแนนออกเป็น 5 ระดับ ดังตารางที่ 26

ตาราง 25 การคิดคะแนนความเสี่ยงของด้าน Severity และ Probability

Factor	Severity		Probability	
	Highest Score	Lowest Score	Highest Score	Lowest Score
A	3	1	3	1
B	4	1	4	1
C	3	1	-	-
D	3	1	-	-
E	-	-	3	1
F	-	-	4	1
G	-	-	3	1
H	-	-	2	1
Sum	13	4	19	6

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตาราง 26 การแบ่งคะแนนความเสี่ยงตามระดับความเสี่ยง

Risk	Score				
	Very High	High	Medium	Low	Very Low
Severity	13-12	11-10	9-8	7-6	5-4
Probability	19-17	16-14	13-11	10-8	7-6

4.4.1.2 นำเกณฑ์คะแนนความเสี่ยงที่คำนวณได้จากข้อ 4.4.1.1 มาจัดระดับความสำคัญของความเสี่ยง (Criticality) ตามที่กำหนดในตารางที่ 27 โดยแบ่งออกเป็น 5 ระดับ ได้แก่ Very High, High, Medium, Low และ Very Low

ตาราง 27 การจัดระดับความเสี่ยงตามคะแนนที่ประเมินได้ (Risk criticalilty matrix)

Criticality (SxP)	**Severity (S) (Risk Score)**				
Probability (P) (Risk Score)	**Severe (12-13)**	**Significant (10-11)**	**Moderate (8-9)**	**Minor (6-7)**	**Negligible (4-5)**
Very Likely (17-19)	Very High (Daily)	Very High (Daily)	High (Weekly)	High (Weekly)	Medium (Bi-weekly)
Likely (14-16)	Very High (Daily)	High (Weekly)	High (Weekly)	Medium (Bi-weekly)	Low (Monthly)
Possible (11-13)	High (Weekly)	High (Weekly)	Medium (Bi-weekly)	Low (Monthly)	Low (Monthly)
Unlikely (8-10)	High (Weekly)	Medium (Bi-weekly)	Low (Monthly)	Low (Monthly)	Very Low (Quarterly)
Very Unlikely (6-7)	Medium (Bi-weekly)	Low (Monthly)	Low (Monthly)	Very Low (Quarterly)	Very Low (Quarterly)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

4.4.1.3 ทีมประเมินความเสี่ยงและเจ้าของพื้นที่ได้รับการอบรมเกี่ยวกับเกณฑ์การประเมินความเสี่ยงและการให้คะแนนเพื่อกำหนดความถี่และจำนวนตำแหน่งในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม โดยจากการประเมินและให้คะแนนในแต่ละปัจจัยของทั้ง 13 พื้นที่ พบว่าสามารถจัดระดับความเสี่ยงได้เป็นระดับ High 5 พื้นที่ ระดับ Medium 1 พื้นที่ และ Very low 7 พื้นที่ ทั้งนี้จากระดับความเสี่ยงที่ประเมินได้เมื่อดูตาม Risk criticality matrix (ตารางที่ 27) จะกำหนดความถี่ในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมแบ่งออกได้เป็นสัปดาห์ละครั้ง จำนวน 5 ห้อง สองสัปดาห์ครั้ง จำนวน 1 ห้อง และสามเดือนครั้ง จำนวน 7 ห้อง ดังที่แสดงในตารางที่ 28 ส่วนจำนวนตำแหน่งทดสอบที่ต้องทดสอบดังแสดงในตารางที่ 29

ตาราง 28 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดความถี่ในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

Room Name	Severity Factor Score					Probability Factor Score							Criticality
	A	B	C	D	Level	A	B	E	F	G	H	Level	
1. Gowning	1	1	1	1	Negligible	1	1	1	1	2	1	Very Unlikely	Very Low
2. Corridor	1	1	1	1	Negligible	1	1	1	2	2	1	Unlikely	Very Low
3. Filling	3	3	3	3	Severe	3	3	1	1	3	1	Possible	High
4. Filling (RABS)	3	3	3	3	Severe	3	3	1	1	3	1	Possible	High
5. Post Autoclave	2	3	2	3	Significant	2	3	1	2	3	1	Possible	High
6. Post Autoclave - Clean booth	2	3	2	2	Moderate	2	3	1	1	3	1	Possible	Medium
7. De-gowning	1	1	1	1	Negligible	1	1	1	1	2	1	Very Unlikely	Very Low
8. Airlock (In)	1	1	1	1	Negligible	1	1	1	1	1	1	Very Unlikely	Very Low
9. Airlock (Out)	1	1	1	1	Negligible	1	1	1	1	1	1	Very Unlikely	Very Low
10. Gowning	1	1	1	1	Negligible	1	1	1	1	1	1	Very Unlikely	Very Low
11. Capping	3	3	3	3	Severe	3	3	1	1	3	1	Possible	High
12. Capping (RABS)	3	3	3	3	Severe	3	3	1	1	3	1	Possible	High
13. Material Airlock	1	1	1	1	Negligible	1	1	1	2	2	1	Unlikely	Very Low

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตาราง 29 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดจำนวนตำแหน่งในการทดสอบ

Room Name	Grade	Area (m^2)	Criticality	Frequency	Minimum sampling locations	
					ISO 14644-1	Risk-based
1. Gowning	B	7.4	Very Low	Quarterly	4	2
2. Corridor	B	8.3	Very Low	Quarterly	5	1
3. Filling	B	62.6	High	Weekly	12	6
4. Filling (RABS)	A	10.3	High	Weekly	6	3
5. Post Autoclave	B	21.4	High	Weekly	6	3
6. Post Autoclave - Clean booth	A	5.5	Medium	Bi-weekly	3	2
7. De-gowning	B	7.4	Very Low	Quarterly	4	1

Room Name	Grade	Area (m^2)	Criticality	Frequency	Minimum sampling locations	
					ISO 14644-1	Risk-based
8. Airlock (In)	B	2.7	Very Low	Quarterly	2	1
9. Airlock (Out)	B	2.7	Very Low	Quarterly	2	1
10. Gowning	B	5.4	Very Low	Quarterly	3	1
11. Capping	B	12.9	High	Weekly	6	3
12. Capping (RABS)	A	1.8	High	Weekly	1	1
13. Material Airlock	B	6	Very Low	Quarterly	3	1

4.4.2 การกำหนดวิธีและตำแหน่งทดสอบในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

หลังจากที่ได้ความถี่และจำนวนตำแหน่งในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมแล้วในข้อ 4.4.1 จากนั้นต้องมาพิจารณาเลือกวิธีทดสอบ (Monitoring method) และตำแหน่งที่ทดสอบ (Sampling Locations) ในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม เพื่อให้กำหนดในโปรแกรมอย่างชัดเจนและสามารถตรวจสอบได้อย่างถูกต้อง โดยในการกำหนดวิธีและตำแหน่งได้อ้างอิงการดำเนินการตามแนวทางคณะทำงาน BioPhorum Operations Group (21) โดยจะต้องระบุกิจกรรมที่มีการปฏิบัติงานในห้องและแผนผังการทำงาน ในกรณีที่ภายในห้องมีพื้นที่ค่อนข้างใหญ่จะต้องแบ่งพื้นที่ภายในห้องออกเป็นสี่เหลี่ยมย่อย เพื่อให้สามารถพิจารณาความเสี่ยงของแต่ละกิจกรรมได้อย่างครบถ้วนและครอบคลุมทุกพื้นที่ เมื่อสามารถจับคู่กิจกรรมที่มีการปฏิบัติงานกับโซนพื้นที่ในห้องได้แล้วจากนั้นดำเนินการประเมินความเสี่ยงของแต่ละกิจกรรมดังกล่าวในด้านของ Severity และ Probability ต่อผลกระทบเชิงคุณภาพแบ่งออกเป็น 3 ระดับ ได้แก่ สูง กลาง และต่ำ

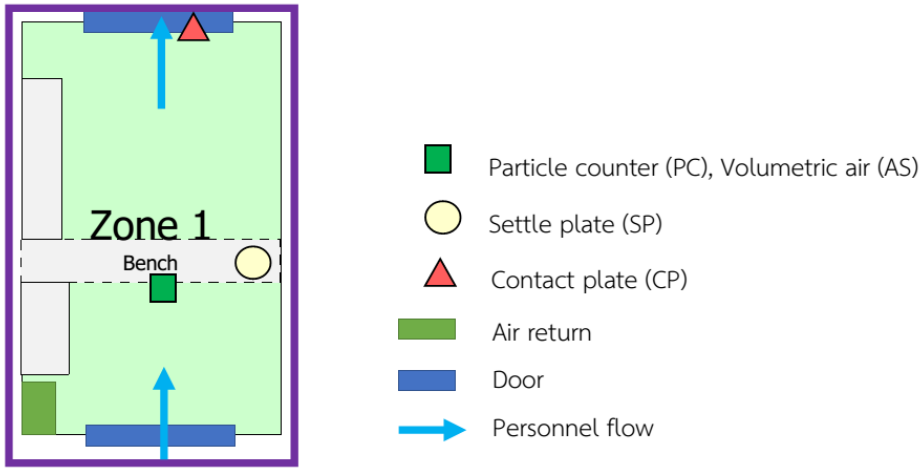
จากการประเมินความเสี่ยงของแต่ละกิจกรรมในพื้นที่ทั้งหมด พบว่าสามารถกำหนดตำแหน่งและวิธีการทดสอบที่ประเมินได้ คือ Particle counter (Non-viable particle) (PC) 26 ตำแหน่ง, Volumetric air sampling (AS) 26 ตำแหน่ง, Settle plate (SP) 29 ตำแหน่ง และ Contact plate (CP) 33 ตำแหน่ง รายละเอียดการประเมินในแต่ละพื้นที่ดังแสดงในข้อ 4.4.2.1 – 4.4.2.13

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

4.4.2.1 ห้อง P2096 Gowning (Grade B)

ตาราง 30 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2096 Gowning

พื้นที่	กิจกรรม	Severity	Probability	Risk Level	Monitoring method
1	สวมชุดแต่งกายเข้าพื้นที่ Grade A, B	Medium	Medium	Medium	Non-viable particle, Volumetric air
การประเมินผล: เนื่องจากเป็นห้องสำหรับสวมชุดแต่งกายเพื่อเข้าพื้นที่ Grade A, B โดยก่อนเข้าพื้นที่พนักงานจะสวมชุดสะอาดสำหรับเข้าพื้นที่ Grade C อยู่ก่อนแล้ว กิจกรรมภายในห้องจึงเป็นสวมชุด Grade A, B ทับเข้าไปอีกชั้นหนึ่ง จากนั้นจึงเข้าไปยังพื้นที่ Grade A, B ที่เป็นบริเวณปฏิบัติงาน โดยภายในห้องไม่ได้มีผลิตภัณฑ์อยู่ในพื้นที่ และเป็นทางเข้าของบุคลากรเท่านั้น จากการประเมินได้ระดับความเสี่ยงในระดับปานกลาง ดังนั้นวิธีในกา รทดสอบจึงเป็น Non-viable particle กับ Volumetric air และได้เพิ่มหัวข้อ Settle plate กับ Contact plate ในบริเวณที่เป็นจุดเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเพิ่มเติม				

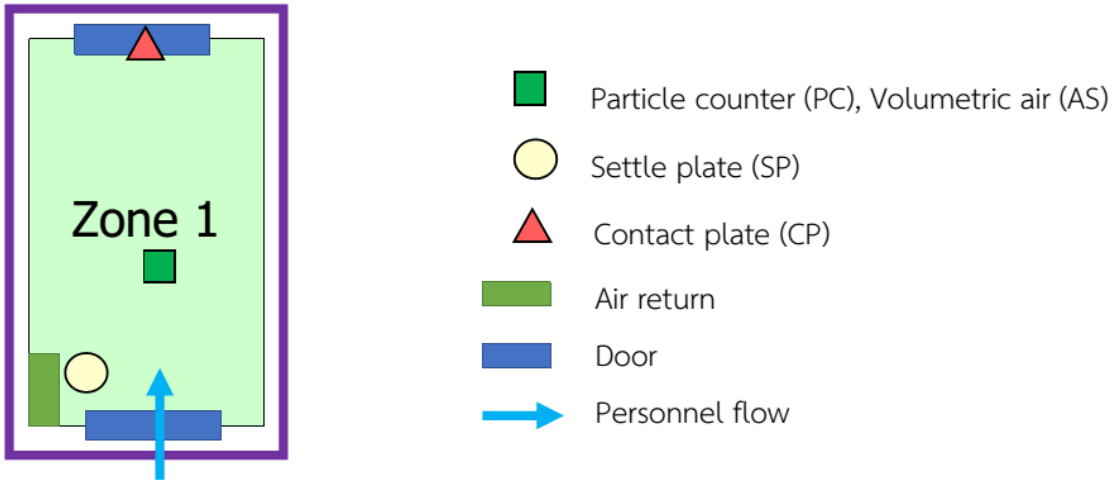


รูป 5 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2096 Gowning

4.4.2.2 ห้อง P2128 Airlock (In) (Grade B)

ตาราง 31 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2128 Airlock (In)

พื้นที่	กิจกรรม	Severity	Probability	Risk Level	Monitoring method
1	แอร์ล็อคทางผ่านสำหรับเข้าพื้นที่ Grade A, B	Medium	Low	Low	Non-viable particle and at least viable particle test
การประเมินผล: เนื่องจากเป็นห้อง Airlock หลังจากสวมชุดแต่งกายก่อนเข้าพื้นที่ Grade A, B โดยเป็นทางเข้าของบุคลากรเท่านั้น จากการประเมินได้ระดับความเสี่ยงในระดับต่ำ ดังนั้นวิธีในการทดสอบจึงเป็น Non-viable particle และเลือก Viable particle test อย่างน้อย 1 หัวข้อ โดยเลือกเพิ่มหัวข้อ Settle plate กับ Contact plate ในบริเวณที่เป็นจุดเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเพิ่มเติม					

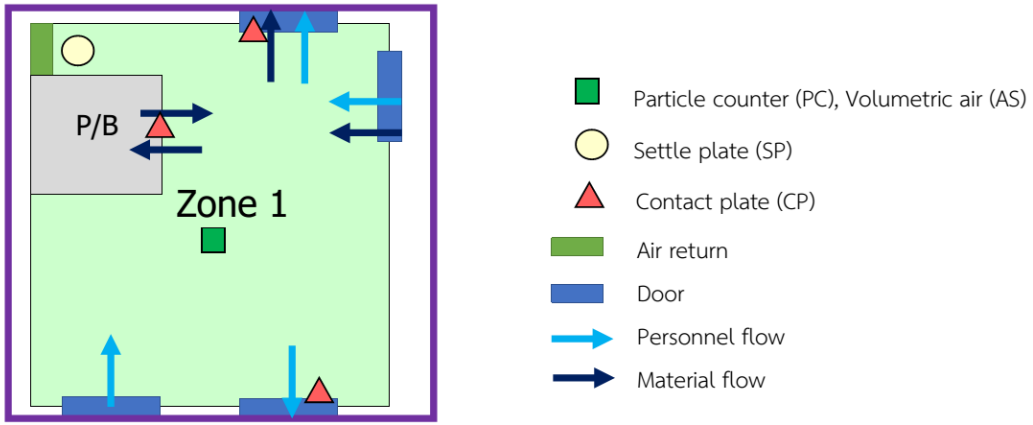


รูป 6 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2128 Airlock (In)

4.4.2.3 ห้อง P2098 Corridor (Grade B)

ตาราง 32 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2098 Corridor

พื้นที่	กิจกรรม	Severity	Probability	Risk Level	Monitoring method
1	นำอุปกรณ์เข้าออกพื้นที่ระหว่าง Grade B และ C ผ่านทาง Pass box เพื่อเข้าห้องบรรจุและเป็นทางผ่านของอุปกรณ์ที่นึ่งฆ่าเชื้อแล้วจากห้อง Post Autoclave เข้าห้อง Filling ทางผ่านเข้าออกพื้นที่เพื่อเข้าห้อง Filling ของพนักงาน	Medium	Medium	Medium	Non-viable particle, Volumetric air
การประเมินผล: ภายในห้องนี้จะเป็นทางผ่านของบุคลากรและวัสดุอุปกรณ์ในการนำเข้าออกห้องบรรจุ แต่ไม่ได้มีการจัดเก็บหรือเปิดสัมผัสกับสภาวะแวดล้อม เป็นเพียงทางผ่านเท่านั้น จากการประเมินได้ระดับความเสี่ยงในระดับปานกลาง ดังนั้นวิธีในการทดสอบจึงเป็น Non-viable particle กับ Volumetric air และเพิ่มหัวข้อ Settle plate กับ Contact plate ในบริเวณที่เป็นจุดเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเพิ่มเติม				

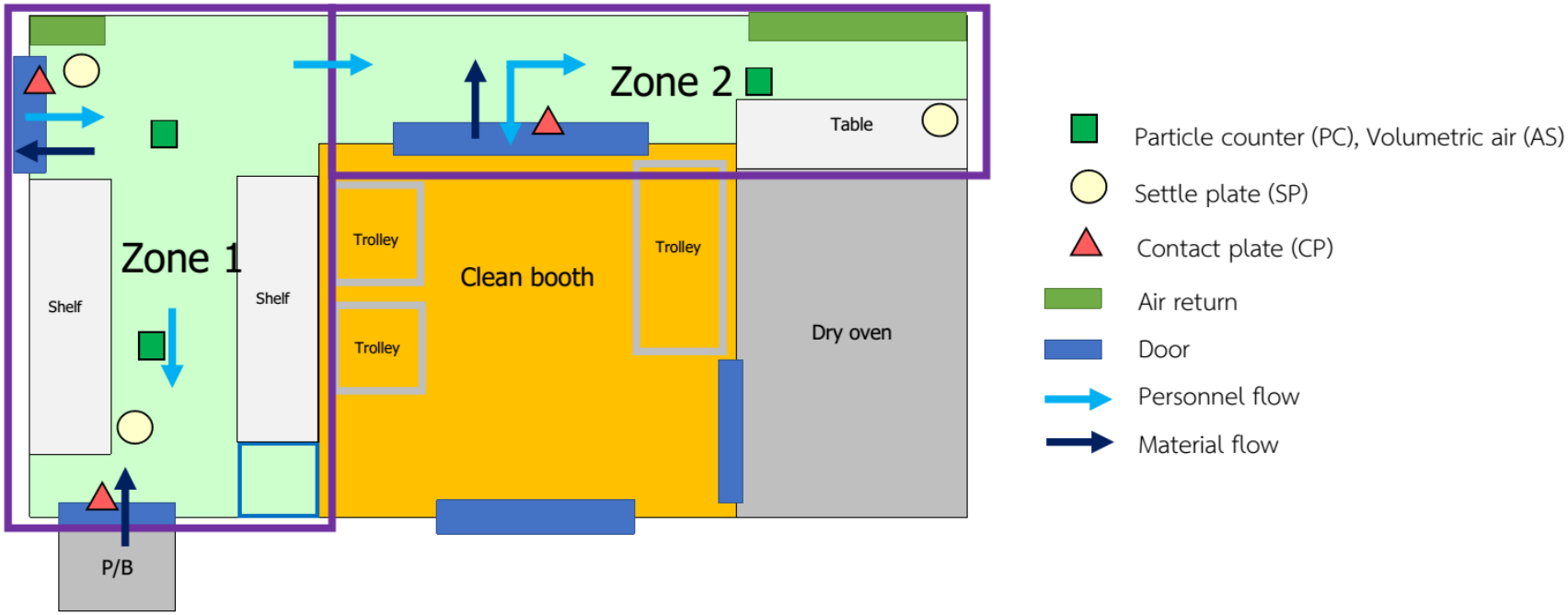


รูป 7 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2098 Corridor

4.4.2.4 ห้อง P2100 Post Autoclave (Grade B)

ตาราง 33 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2100 Post Autoclave

พื้นที่	กิจกรรม	Severity	Probability	Risk Level	Monitoring method
1	จัดเก็บน้ำยาทำความสะอาดที่กรองแล้วและอะไหล่สำรองและเป็นทางเข้าของอุปกรณ์การผลิตผ่านทาง Pass box	Medium	Medium	Medium	Non-viable particle, Volumetric air
2	ทางผ่านเข้าไปรับอุปกรณ์การผลิตที่นึ่งฆ่าเชื้อหรือที่ผ่านการอบจากเครื่อง Dry oven และจัดเก็บอุปกรณ์	Medium	Low	Low	Non-viable particle and at least viable particle test
การประเมินผล: ในการประเมินได้แบ่งพื้นที่ออกเป็น 2 ส่วน กิจกรรมภายในห้องจะมีส่วนหนึ่งเป็นพื้นที่สำหรับจัดเก็บน้ำยาทำความสะอาดที่กรองแล้ว ดังนั้นจึงพิจารณาว่าถ้าหากเกิดการปนเปื้อนในน้ำยาทำความสะอาดอาจทำให้เกิดการปนเปื้อนในห้องบรรจุและมีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ระดับความเสี่ยงประเมินได้จึงเป็นระดับปานกลาง วิธีในการทดสอบจึงเป็น Non-viable particle และ Volumetric air ส่วนอีกพื้นที่จะเป็นทางผ่านในการเข้ามารับอุปกรณ์ที่นึ่งฆ่าเชื้อแล้วกับอุปกรณ์ที่ผ่านการอบจากเครื่อง Dry oven โดยอุปกรณ์ดังกล่าวจะอยู่ในภาชนะปิด ไม่ได้สัมผัสกับสภาวะแวดล้อมโดยตรง ดังนั้นจึงประเมินความเสี่ยงอยู่ในระดับต่ำ วิธีในการทดสอบจึงเป็น Non-viable particle และหัวข้อ Viable particle test อย่างน้อย 1 หัวข้อ โดยเลือกเพิ่มหัวข้อ Settle plate กับ Contact plate ในบริเวณที่เป็นจุดเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเพิ่มเติม				

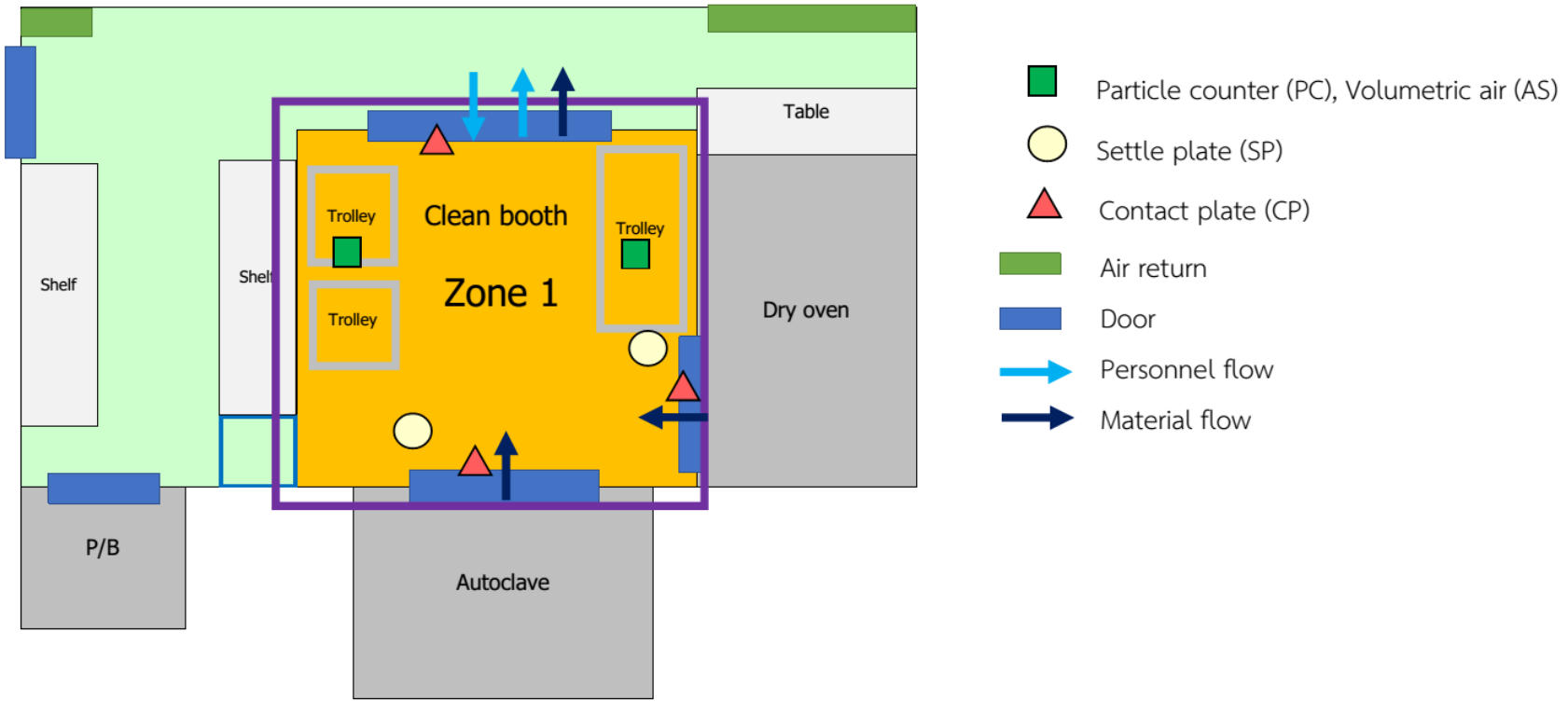


รูป 8 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2100 Post Autoclave

4.4.2.5 ห้อง P2100CB Post Autoclave – Clean booth (Grade A)

ตาราง 34 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2100 Post Autoclave – Clean booth

พื้นที่	กิจกรรม	Severity	Probability	Risk Level	Monitoring method
1	Clean booth สำหรับรับอุปกรณ์ที่ผ่านการนึ่งฆ่าเชื้อและอุปกรณ์ที่ผ่านการอบร้อนเพื่อนำไปเข้าห้องบรรจุ	High	Low	Medium	Non-viable particle, Volumetric air
การประเมินผล: พื้นที่สะอาดในส่วนนี้จะเป็นอุปกรณ์สะอาด Clean booth (Grade A) ที่อยู่ภายในห้อง Background Grade B โดยจะสำหรับรับอุปกรณ์ที่ผ่านการนึ่งฆ่าเชื้อจาก Autoclave และการอบร้อนจากเครื่อง Dry oven ก่อนนำเข้าไปห้องบรรจุ โดยอุปกรณ์ที่ต้องผ่านการนึ่งฆ่าเชื้อจะเป็นจำพวกจุกยางและอุปกรณ์ในการบรรจุที่จะต้องสัมผัสกับผลิตภัณฑ์โดยตรง ดังนั้นจึงมี Severity ในระดับสูง แต่เนื่องจากอุปกรณ์ดังกล่าวจะอยู่ในภาชนะปิด จะไปเปิดออกและประกอบที่ห้องบรรจุเท่านั้น โอกาสที่จะสัมผัสกับสภาวะแวดล้อมภายนอกจึงอยู่ในระดับต่ำ ดังนั้นระดับความเสี่ยงประเมินได้จึงเป็นระดับปานกลาง วิธีในการทดสอบจึงเป็น Non-viable particle กับ Volumetric air โดยได้เลือกเพิ่มหัวข้อ Settle plate กับ Contact plate ในบริเวณที่เป็นจุดเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเพิ่มเติม				



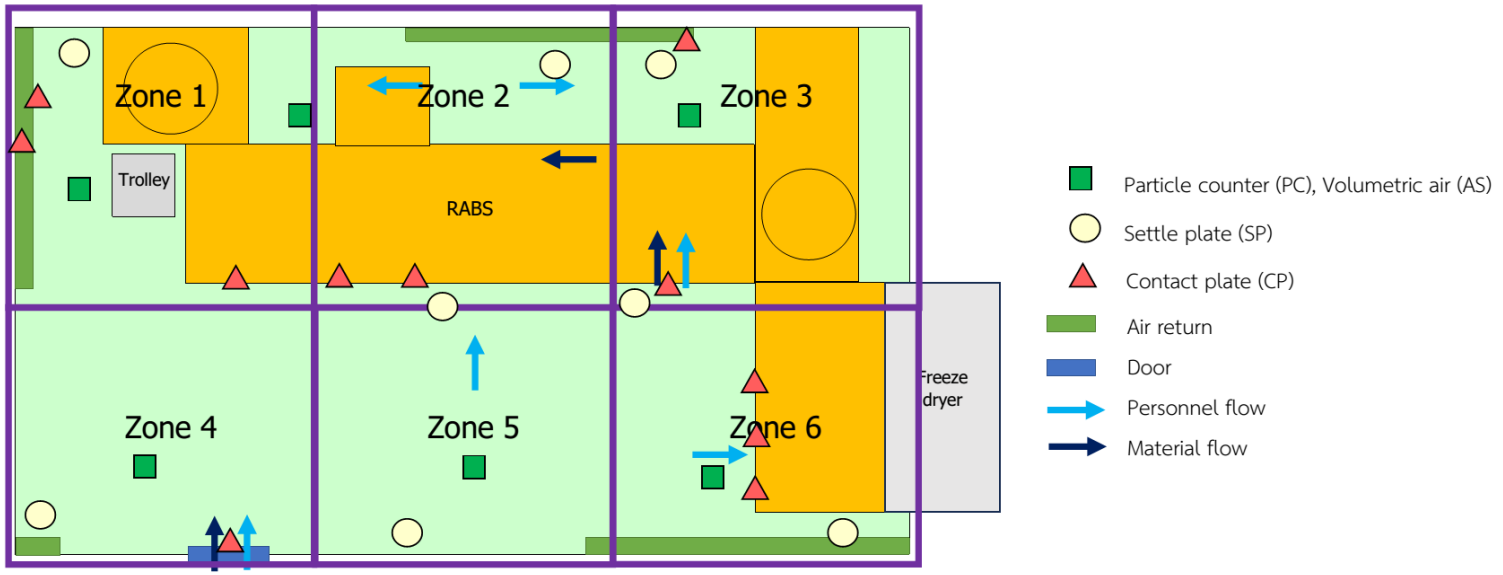
รูป 9 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2100CB Clean booth

4.4.2.6 ห้อง P2099 Filling (Background of RABS, Grade B)

ตาราง 35 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2099 Filling

พื้นที่	กิจกรรม	Severity	Probability	Risk Level	Monitoring method
1	ตรวจสอบขวดที่ส่งมาจาก Dry tunnel เพื่อนำไปบรรจุ แก้ไขกรณีขวดติดรางส่งขวด	High	High	High	Non-viable particle, Volumetric air, Settle plate, Contact plate
2	ตรวจสอบปริมาณยาใน Service tank เติมจุกยางและแก้ไขกรณีจุกยางติดขัดไม่ลง Hopper ควบคุมการทำงานของเครื่องบรรจุผ่านตู้ควบคุม	High	High	High	Non-viable particle, Volumetric air, Settle plate, Contact plate
3	ตรวจสอบขวดบรรจุและปิดผนึกด้วยจุกยางแล้วส่งต่อไปยัง ห้องปิดผนึกฝาขวด นำขวดออกจากถาด Reject	High	High	High	Non-viable particle, Volumetric air, Settle plate, Contact plate
4	ทางผ่านเข้าออกของพนักงานที่เข้าห้องบรรจุ	Medium	Medium	Medium	Non-viable particle, Volumetric air
5	สำหรับวางรถเข็นและอุปกรณ์ในการตรวจติดตามสภาวะ แวดล้อมระหว่างการบรรจุ	Medium	Medium	Medium	Non-viable particle, Volumetric air
6	เรียงขวดผลิตภัณฑ์ที่บรรจุแล้วเข้าเครื่อง Freeze dryer	High	High	High	Non-viable particle, Volumetric air, Settle plate, Contact plate

การประเมินผล: ภายในห้อง P2099 จะเป็น Background Grade B ของ RABS (Grade A) โดยในบริเวณพื้นที่โซน 1, 2, 3 และ 4 จะเป็นส่วนที่มีการบรรจุผลิตภัณฑ์และนำผลิตภัณฑ์เข้าเครื่อง Freeze dryer ดังนั้นจึงมี Severity และ Probability ที่จะมีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ในระดับสูง ระดับความเสี่ยงที่ประเมินได้จึงเป็นระดับสูง จำเป็นต้องทำทุกหัวข้อทดสอบถ้าหากบริเวณที่เลือกดังกล่าวไม่ขัดขวางหรือทำให้เกิดการปนเปื้อนต่อการบรรจุ ส่วนพื้นที่โซน 4, 5 จะเป็นบริเวณทางผ่านเข้าออกและสำหรับวางรถเข็นอุปกรณ์ชั่วคราวในช่วงที่มีการบรรจุ ระดับความเสี่ยงที่ประเมินได้เป็นระดับปานกลาง ดังนั้นวิธีในการทดสอบจึงเป็น Non-viable particle และ Volumetric air โดยได้เลือกเพิ่มหัวข้อ Settle plate กับ Contact plate ในบริเวณที่เป็นจุดเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเพิ่มเติม

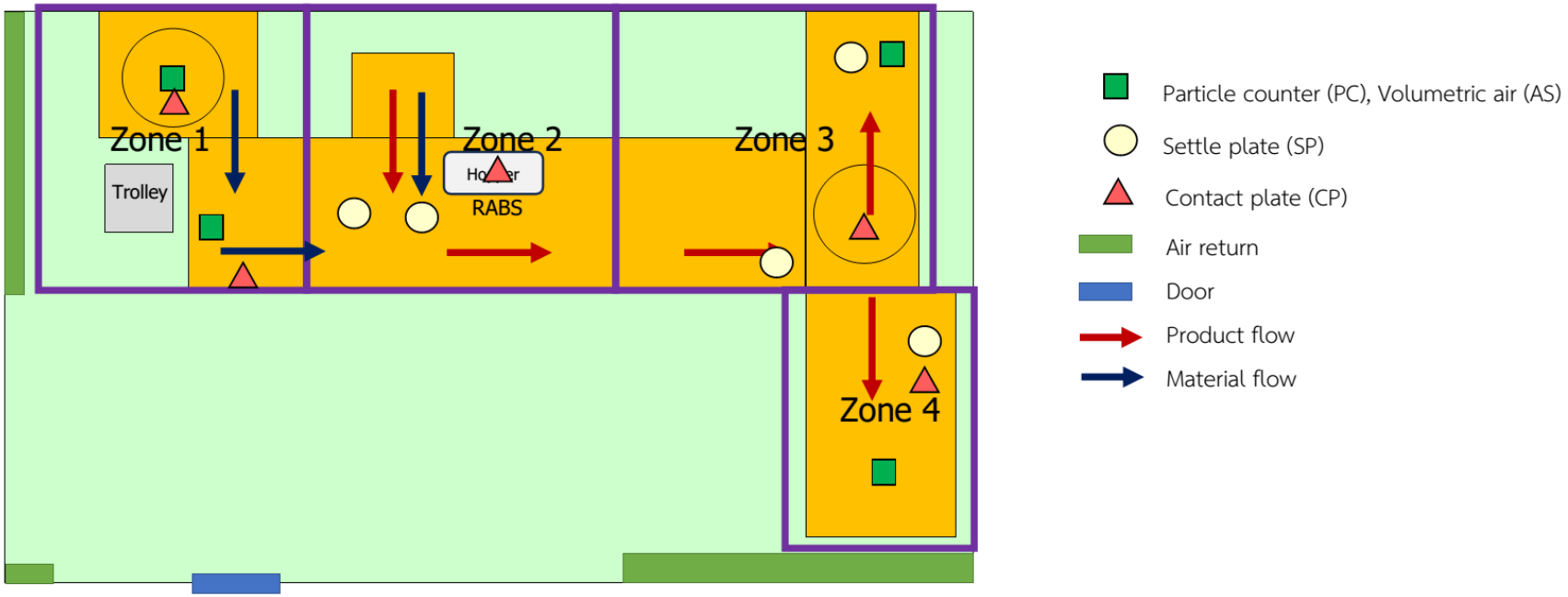


รูป 10 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2099 Filling

4.4.2.7 ห้อง P2099 Filling - RABS (Grade A)

ตาราง 36 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2099 Filling - RABS

พื้นที่	กิจกรรม	Severity	Probability	Risk Level	Monitoring method
1	ขวดที่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อจาก Dry tunnel ถูกส่งเข้ามาเรียงอยู่บริเวณ Turntable รอการนำไปบรรจุ	High	High	High	Non-viable particle, Volumetric air, Settle plate, Contact plate
2	บรรจุลงขวดและปิดผนึกด้วยจุกยาง ปรับตำแหน่งตัวดูดจุกยางและปรับปริมาตรระหว่างบรรจุ	High	High	High	Non-viable particle, Volumetric air, Settle plate, Contact plate
3	ส่งขวดยาที่ปิดผนึกด้วยจุกยางแล้วไปปิดผนึกฝาที่อีกห้อง แต่กรณีของยาที่ต้องทำเป็น Lyophilized จะส่งไปอีกด้านเพื่อเข้าเครื่อง Freeze dryer	High	High	High	Non-viable particle, Volumetric air, Settle plate, Contact plate
4	ขวดที่บรรจุยาแล้วส่งมาเพื่อเรียงเข้าเครื่อง Freeze dryer โดยกรณีของยา Lyophilized จะปิดผนึกด้วยจุกยางเพียงครึ่งหนึ่งก่อน	High	High	High	Non-viable particle, Volumetric air, Settle plate, Contact plate
การประเมินผล: เนื่องจากจัดเป็น RABS (Grade A) สำหรับใช้ในการบรรจุผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อ (Aseptic technique) สามารถแบ่งออกได้เป็น 4 ส่วน ตามลำดับกิจกรรม โดยผลิตภัณฑ์จะมีโอกาสสัมผัสกับสภาวะแวดล้อมได้ในระหว่างบรรจุ ดังนั้นจึงมี Severity และ Probability ต่อผลิตภัณฑ์สูง ระดับความเสี่ยงที่ประเมินได้จึงเป็นระดับสูง จำเป็นต้องทำทุกหัวข้อทดสอบโดยที่ต้องไม่ขัดขวางการปฏิบัติงานหรือทำให้เกิดการปนเปื้อนต่อการบรรจุ					

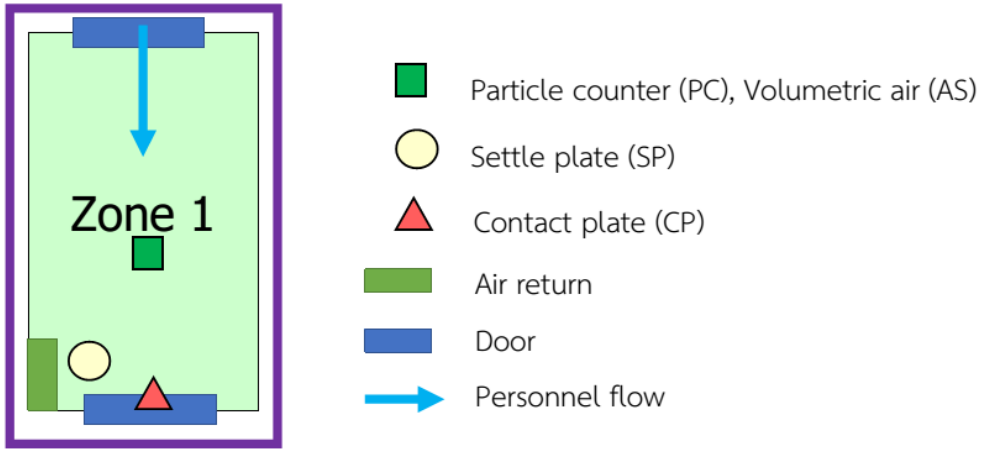


รูป 11 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2099 Filling - RABS

4.4.2.8 ห้อง P2129 Airlock (Out) (Grade B)

ตาราง 37 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2129 Airlock (Out)

พื้นที่	กิจกรรม	Severity	Probability	Risk Level	Monitoring method
1	แอร์ล็อคทางผ่านสำหรับออกจากพื้นที่ Grade A, B	Low	Low	Low	Non-viable particle and at least viable particle test
การประเมินผล: เนื่องจากเป็นห้อง Airlock เพื่อออกจากพื้นที่ Grade A, B โดยเป็นทางออกของบุคลากรเท่านั้น จากการประเมินระดับความเสี่ยงเป็นระดับต่ำ ดังนั้นวิธีในการทดสอบจึงเป็น Non-viable particle และหัวข้อ Viable particle test อย่างน้อย 1 หัวข้อ โดยได้เลือกหัวข้อ Settle plate กับ Contact plate ในบริเวณที่เป็นจุดเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเพิ่มเติม					

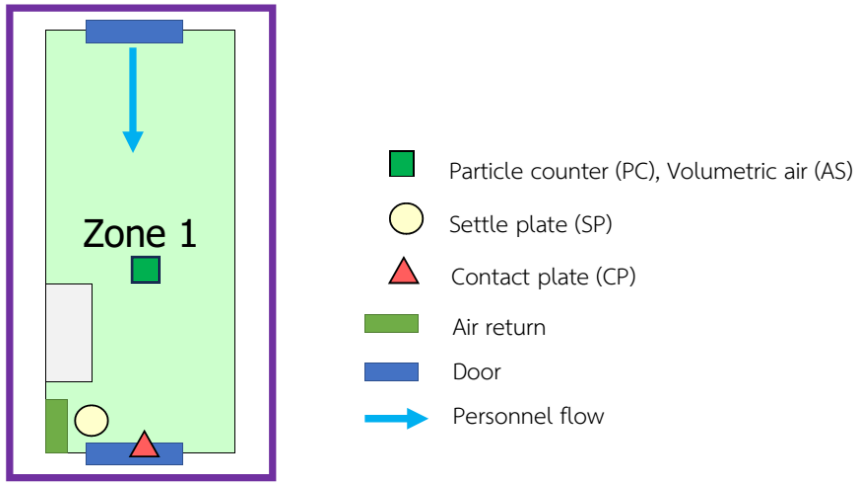


รูป 12 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2129 Airlock (Out)

4.4.2.9 ห้อง P2102 De-gowning (Grade B)

ตาราง 38 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2102 De-gowning

พื้นที่	กิจกรรม	Severity	Probability	Risk Level	Monitoring method
1	ถอดชุดแต่งกาย Grade A, B เพื่อออกจากพื้นที่	Low	Low	Low	Non-viable particle and at least viable particle test
การประเมินผล: เนื่องจากเป็นห้องสำหรับถอดชุดแต่งกายเพื่อออกจากพื้นที่ Grade A, B โดยเป็นทางออกของบุคลากรเท่านั้น จากการประเมินได้ระดับความเสี่ยงในระดับต่ำ ดังนั้นวิธีในการทดสอบจึงเป็น Non-viable particle และหัวข้อ Viable particle test อย่างน้อย 1 หัวข้อ โดยได้เลือกหัวข้อ Settle plate กับ Contact plate ในบริเวณที่เป็นจุดเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเพิ่มเติม					

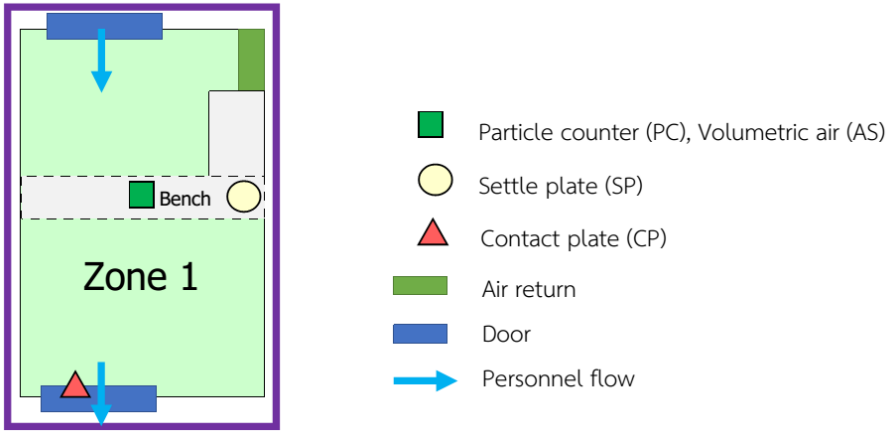


รูป 13 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2102 De-gowning

4.4.2.10 ห้อง P2089 Gowning (Grade B)

ตาราง 39 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2089 Gowning

พื้นที่	กิจกรรม	Severity	Probability	Risk Level	Monitoring method
1	สวมชุดแต่งกายเข้าพื้นที่ Grade A, B เพื่อเข้าไปที่ห้องปิดผนึกฝาผลิตภัณฑ์	Medium	Medium	Medium	Non-viable particle, Volumetric air
การประเมินผล: เนื่องจากเป็นห้องสำหรับสวมชุดแต่งกายเพื่อเข้าพื้นที่ Grade A, B โดยก่อนเข้าพื้นที่พนักงานจะสวมชุดสะอาดสำหรับเข้าพื้นที่ Grade C อยู่ก่อนแล้ว กิจกรรมภายในห้องจึงเป็นการสวมชุด Grade A, B ทับเข้าไปอีกชั้นหนึ่ง โดยภายในห้องไม่ได้มีผลิตภัณฑ์อยู่ในพื้นที่ และเป็นทางเข้าของบุคลากรเท่านั้น จากการประเมินได้ระดับความเสี่ยงในระดับปานกลาง ดังนั้นวิธีในการทดสอบจึงเป็น Non-viable particle และ Volumetric air โดยได้เลือกหัวข้อ Settle plate กับ Contact plate ในบริเวณที่เป็นจุดเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเพิ่มเติม				

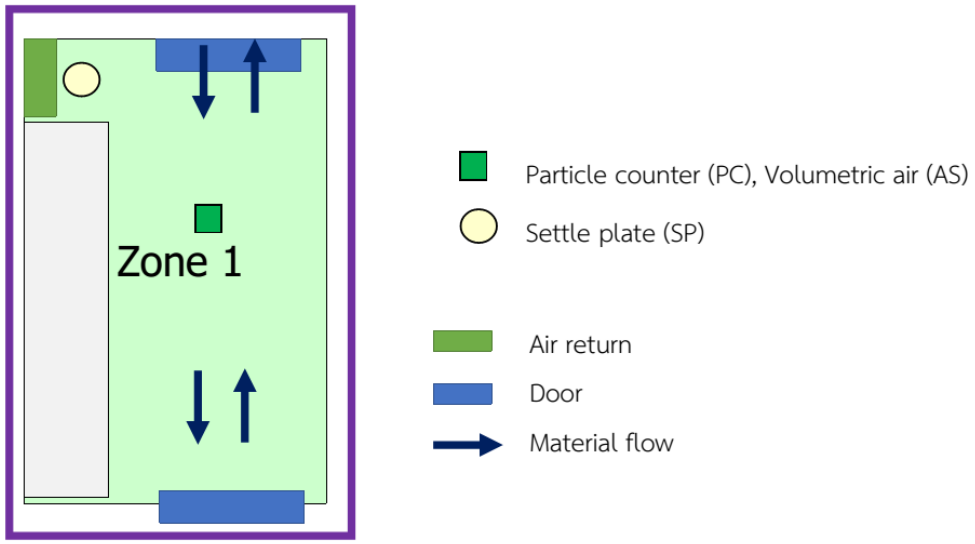


รูป 14 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2089 Gowning

4.4.2.11 ห้อง P2092 Material airlock (Grade B)

ตาราง 40 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2092 Material airlock

พื้นที่	กิจกรรม	Severity	Probability	Risk Level	Monitoring method
1	ทางผ่านเข้าออกของวัสดุอุปกรณ์ที่ใช้ในการปิดผนึกฝา	Medium	Medium	Medium	Non-viable particle, Volumetric air
การประเมินผล: ห้อง P2092 จัดเป็น Airlock สำหรับผ่านเข้าออกของวัสดุอุปกรณ์ในการปิดผนึกฝาผลิตภัณฑ์ โดยวัสดุอุปกรณ์ดังกล่าวจะอยู่ในภาชนะปิด ไม่ได้สัมผัสกับสภาวะแวดล้อมโดยตรง จากการประเมินได้ระดับความเสี่ยงในระดับปานกลาง ดังนั้นวิธีในการทดสอบจึงเป็น Non-viable particle และ Volumetric air					

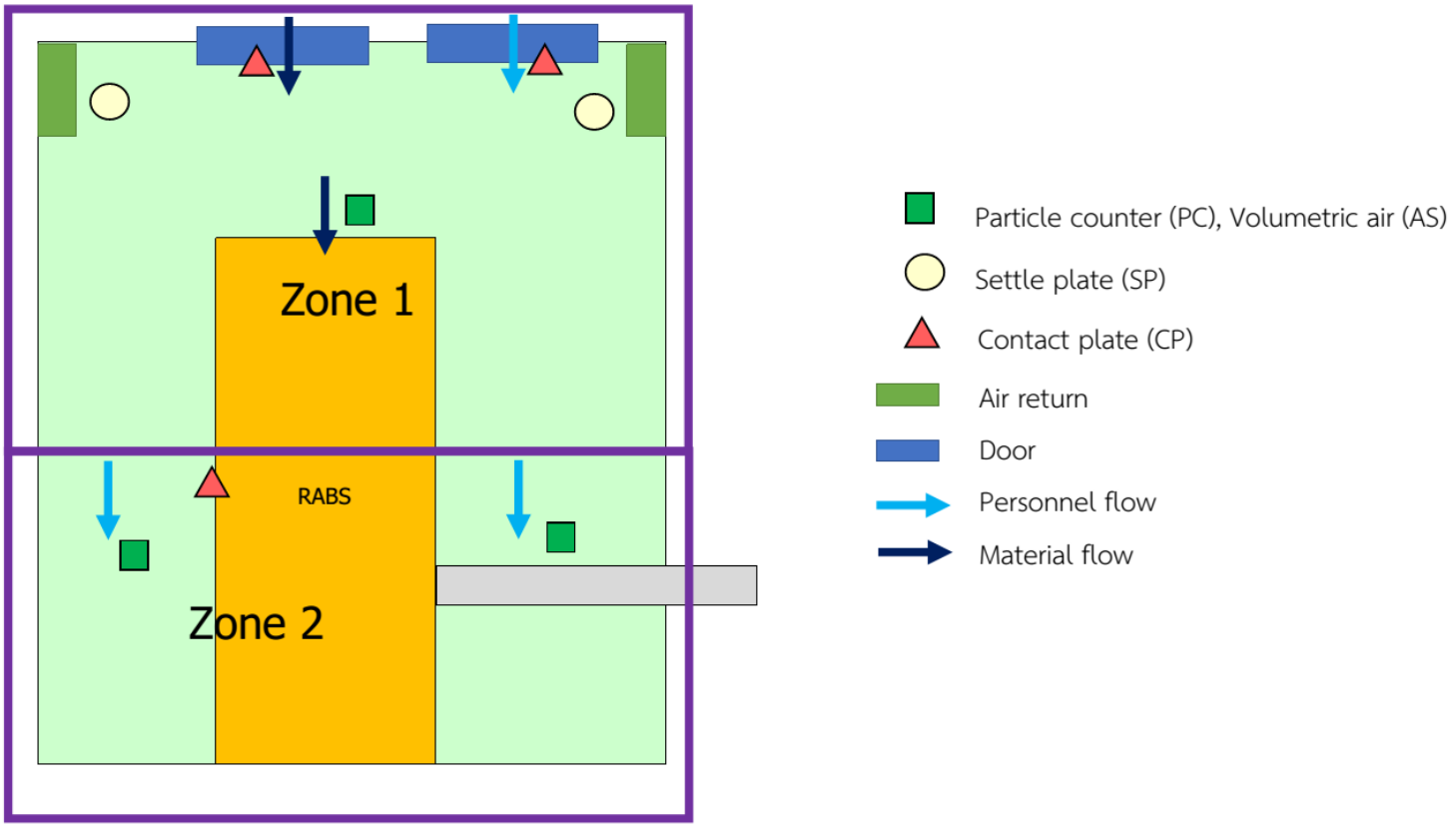


รูป 15 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2092 Material airlock

4.4.2.12 ห้อง P2090 Capping (Background RABS, Grade B)

ตาราง 41 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2090 Capping

พื้นที่	กิจกรรม	Severity	Probability	Risk Level	Monitoring method
1	นำฝาอะลูมิเนียมและอุปกรณ์ในกระบวนการปิดผนึกฝาเข้ามาในห้อง เติมฝาอะลูมิเนียมสำหรับใช้ปิดผนึก	Medium	Medium	Medium	Non-viable particle, Volumetric air
2	ตรวจสอบการปิดผนึกฝา และส่งผลิตภัณฑ์ที่ปิดผนึกฝาเรียบร้อยแล้วไปที่ห้อง Unload	Medium	Medium	Medium	Non-viable particle, Volumetric air
การประเมินผล: ภายในห้อง P2090 จะเป็น Background Grade B ของ RABS (Grade A) สำหรับการปิดผนึกฝาผลิตภัณฑ์ โดยแบ่งบริเวณพื้นที่เป็น 2 ส่วน เป็นส่วนสำหรับที่รับขวดผลิตภัณฑ์ที่ปิดผนึกด้วยจุกยางแล้วเข้ามาปิดผนึกฝาอะลูมิเนียม และเป็นส่วนที่พนักงานต้องเติมฝาอะลูมิเนียมเข้าเครื่อง ทั้งนี้ในส่วนของผลิตภัณฑ์จะมีการปิดผนึกด้วยจุกยางมาแล้ว ดังนั้นจึงพิจารณา Severity และ Probability ต่อผลิตภัณฑ์ในระดับปานกลาง ระดับความเสี่ยงที่ประเมินได้จึงเป็นระดับปานกลาง ดังนั้นวิธีในการทดสอบจึงเป็น Non-viable particle กับ Volumetric air และเพิ่มการทดสอบ Settle plate กับ Contact plate ในตำแหน่งที่มีความเสี่ยงเพิ่มเติม				



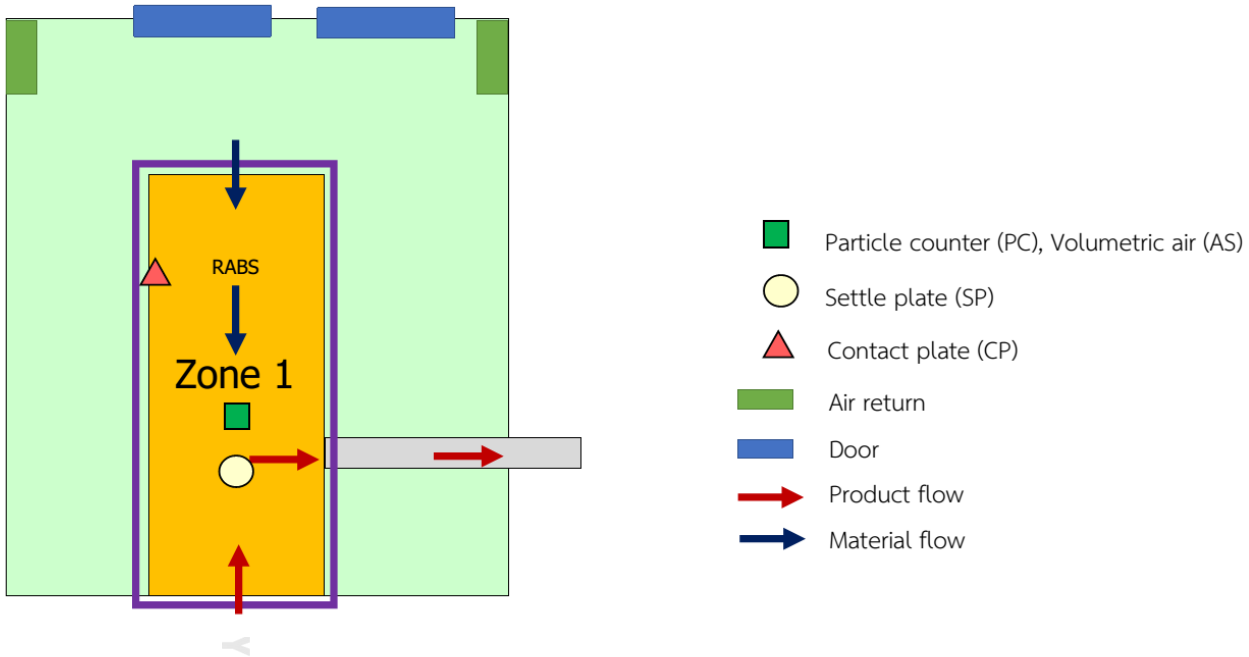
รูป 16 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2090 Capping

4.4.2.13 ห้อง P2090 Capping - RABS (Grade A)

ตาราง 42 การประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดวิธีทดสอบในห้อง P2090 Capping - RABS

พื้นที่	กิจกรรม	Severity	Probability	Risk Level	Monitoring method
1	ปิดผนึกฝาและส่งผลิตภัณฑ์ที่ปิดผนึกฝาเรียบร้อยแล้วไปที่ห้อง Unload	High	Medium	High	Non-viable particle, Volumetric air, Settle plate, Contact plate
การประเมินผล: เนื่องจากจัดเป็น RABS (Grade A) สำหรับใช้ในการปิดผนึกฝาบรรจุผลิตภัณฑ์ โดยเนื่องจากผลิตภัณฑ์จะมีการปิดผนึกด้วยจุกยางมาแล้ว โอกาสที่ผลิตภัณฑ์จะเกิดการปนเปื้อนจากสภาวะแวดล้อมจึงอยู่ในระดับปานกลาง แต่ถ้าหากเกิดการปนเปื้อนจะมีความรุนแรงและผลกระทบในระดับสูง ดังนั้นระดับความเสี่ยงที่ประเมินได้จึงเป็นระดับสูง จำเป็นต้องทำทุกหัวข้อทดสอบ โดยที่ต้องไม่ขัดขวางการทำงานหรือทำให้เกิดการปนเปื้อนต่อการปิดผนึก				

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย Chulalongkorn University



รูป 17 การกำหนดพื้นที่เพื่อประเมินความเสี่ยงในห้อง P2090 Capping – RABS

จากการประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดความวิธีในการตรวจติดตามสามารถสรุปวิธีการทดสอบและตำแหน่งที่ทดสอบได้เป็น Particle counter (Non-viable particle) (PC) 26 ตำแหน่ง , Volumetric air sampling (AS) 26 ตำแหน่ง, Settle plate (SP) 29 ตำแหน่ง และ Contact plate (CP) 33 ตำแหน่ง รายละเอียดตำแหน่งที่ทดสอบดังแสดงในตารางที่ 43

ตาราง 43 ตำแหน่งในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

Room No.	Zone	Risk Level	Monitoring method	Sampling location
P2096	1	Medium	PC, AS	ทดสอบบริเวณตรงกลางของ Bench
			SP	วางบน Bench ฝั่งขวามือ
			CP	ด้ามจับประตูด้านที่ต้องเปิดประตูเข้าพื้นที่ไปที่ห้อง P2128
P2128	1	Low	PC, AS	บนพื้นตรงกลางห้อง P2128
			SP	วางบนพื้นห้องบริเวณหน้า Return air โดยมีระยะห่างไม่น้อยกว่า 30 ซม.
			CP	ด้ามจับประตูด้านที่ต้องเปิดประตูเข้าพื้นที่ไปที่ห้อง P2098
P2098	1	Medium	PC, AS	บนพื้นตรงกลางห้อง P2098
			SP	วางบนพื้นห้องบริเวณหน้า Return air โดยมีระยะห่างไม่น้อยกว่า 30 ซม.
			CP	ด้ามจับประตูด้านที่ต้องเปิดประตูเข้าพื้นที่ไปที่ห้อง P2099
			CP	ด้ามจับประตูด้านที่ต้องเปิดประตูออกจากพื้นที่ไปที่ห้อง P2129
			CP	ด้ามจับประตูของ Pass box ด้านที่เปิดเพื่อนำของเข้าพื้นที่
P2100	1	Medium	PC, AS	บนพื้นบริเวณหน้าประตูห้อง P2100 ก่อนถึง Clean booth

Room No.	Zone	Risk Level	Monitoring method	Sampling location
			PC, AS	บนพื้นระหว่างหน้าตู้เก็บอุปกรณ์กับชั้นวางน้ำยาทำความสะอาด
			SP	วางบนพื้นห้องระยะห่างจาก Return air ไม่น้อยกว่า 30 ซม. ติดกับประตูห้อง P2100
			SP	วางบนพื้นห้องบริเวณถัดจากตู้เก็บอุปกรณ์อะไหล่สำรอง
			CP	ด้ามจับประตูด้านที่ต้องเปิดประตูเข้าพื้นที่ไปที่ห้อง P2098
			CP	ด้ามจับประตู Pass box ที่นำของเข้ามาที่ห้อง P2100
	2	Low	PC, AS	บริเวณเยื้องกับประตู Clean booth ด้านหน้า Return air
			SP	วางบนพื้นห้องระยะห่างจาก Return air ไม่น้อยกว่า 30 ซม. บริเวณท้ายห้อง P2100
			CP	ด้ามจับประตูที่เปิดเข้า Clean booth
P2100CB	1	Medium	PC, AS	วางบนรถเข็นบริเวณด้านที่ใกล้เครื่อง Dry oven
			PC, AS	วางบนรถเข็นบริเวณด้านที่ติดกับชั้นวางอุปกรณ์
			SP	บนรถเข็นติดกับผนัง Stainless ฝั่งเครื่อง Dry oven
			SP	บนรถเข็นติดกับด้านหน้าเครื่อง Autoclave
			CP	ผนัง Stainless บริเวณประตูเครื่อง Dry oven
			CP	ผนัง Stainless บริเวณประตูเครื่อง Autoclave
			CP	ด้ามจับประตู Clean booth ที่ต้องเปิดออกเพื่อนำอุปกรณ์ออกไปยังห้องบรรจุ
P2099	1	High	PC, AS	บนพื้นบริเวณกึ่งกลางระหว่าง Return air กับ RABS ตรง Turntable

CHULALONGKORN UNIVERSITY จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Room No.	Zone	Risk Level	Monitoring method	Sampling location
			SP	บนพื้นมุมห้องตรงกลางระหว่าง Return air กับ Turntable ที่เชื่อมต่อ Dry Tunnel
			CP	ผนังด้านบน Return air ตรงข้าม Turntable ที่เชื่อมต่อกับ Dry tunnel
	2	High	PC, AS	บนพื้นถัดจาก Turntable บริเวณด้านหลัง RABS
			SP	บนพื้นหน้าตู้ Control เครื่อง Filling
			CP	ด้ามจับประตู RABS จุดแรกตรงรางส่งขวดหลังผ่าน Turntable
			CP	ด้ามจับประตู RABS จุดที่สองตรงรางส่งขวดก่อนถึงจุดบรรจุ
			CP	ด้ามจับประตู RABS ที่ใกล้กับตู้ Control เครื่อง Filling
	3	High	PC, AS	พื้นห้องถัดจากประตูทางผ่านด้านหลัง RABS ห่างจาก Return air ประมาณ 30 ซม.
			SP	ด้านหลัง RABS เยื้องกับห้อง Capping บนพื้นหน้า Return air ประมาณ 30 ซม.
			CP	ผนังด้านบน Return air บริเวณหลังเครื่อง RABS
			CP	ด้ามจับประตู RABS ที่จะผ่านไปบริเวณหลังเครื่อง RABS
	4	Medium	PC, AS	บริเวณพื้นหน้าประตูห้องที่ติดกับห้อง P2098
			SP	วางบนพื้นห้องระยะห่างจาก Return air ไม่น้อยกว่า 30 ซม. ติดกับห้อง P2098
			CP	ด้ามจับประตูที่จะออกจากห้องบรรจุเพื่อไปห้อง P2098
	5	Medium	PC, AS	บนพื้นห้อง P2099 บริเวณใกล้กับเครื่อง Mobile clean booth
			SP	วางบนพื้นใกล้ๆกับเครื่อง Particle count online ติดกับห้อง P2100

Room No.	Zone	Risk Level	Monitoring method	Sampling location
	6	High	PC, AS	บนพื้นห้อง P2099 บริเวณหน้าตู้ RABS ที่ติดกับเครื่อง Freeze dryer
			SP	บนพื้นหน้า Return air ที่ติดกับเครื่อง Freeze dryer
			CP	ด้ามจับประตู RABS บริเวณเรียงขวดลง tray ก่อนถึงเครื่อง Freeze dryer
			CP	ด้ามจับประตู RABS บริเวณหน้าเครื่อง Freeze dryer
			CP	ด้ามจับประตู RABS บริเวณหน้าเครื่อง Freeze dryer
			CP	ผนังด้านบน Return air ซึ่งอยู่ติดกับห้อง P2100
P2099 RABS	1	High	PC, AS	บนพื้น RABS บริเวณ Turntable ที่สำหรับส่งขวดยาเข้ามาภายในห้องบรรจุ
			SP	บนพื้น RABS บริเวณใกล้กับรางสำหรับส่งขวดยาก่อนถึงจุดบรรจุ
			CP	บนพื้น RABS บริเวณ Turntable ที่สำหรับส่งขวดยาเข้ามาภายในห้องบรรจุ
	2	High	PC, AS	บนพื้น RABS หลังผ่านจุด Turntable ใกล้กับรางสำหรับส่งขวดยาก่อนถึงจุดบรรจุ
			SP	บนพื้น RABS หลังผ่านจุด Turntable ใกล้กับรางสำหรับส่งขวดยาก่อนถึงจุดบรรจุ
			SP	บนพื้น RABS บริเวณใกล้กับจุดบรรจุ
			CP	บนพื้น RABS หลังผ่านจุด Turntable ใกล้กับรางสำหรับส่งขวดยาก่อนถึงจุดบรรจุ
			CP	บริเวณ Hopper ที่บรรจุจุกยาง
	3	High	PC, AS	บนพื้น RABS ตรงจุดที่ต้องลำเลียงขวดยาไปที่ห้อง Unload
			SP	บนพื้น RABS หลังปิดผนึกจุกยางก่อนจะถึง Turntable

CHULALONGKORN UNIVERSITY

Room No.	Zone	Risk Level	Monitoring method	Sampling location
			SP	บนพื้น RABS ตรงจุดที่ต้องลำเลียงขวดยาไปที่ห้อง Unload
			CP	บนพื้น RABS ตรง Turntable หลังกระบวนการปิดผนึกจุกยางที่จะส่งไปห้อง Unload
	4	High	PC, AS	บนพื้น RABS บริเวณหน้าเครื่อง Freeze dryer
			SP	บนพื้น RABS บริเวณข้าง Turntable ใกล้กับจุด Particle count online sensor
			CP	บนพื้น RABS บริเวณหน้าเครื่อง Freeze dryer
P2129	1	Low	PC, AS	บนพื้นบริเวณตรงกลางห้อง
			SP	วางบนพื้นห้องระยะห่างจาก Return air ไม่น้อยกว่า 30 ซม.
			CP	ด้ามจับประตูด้านที่ต้องเปิดประตูออกจากพื้นที่ไปที่ห้อง P2102
P2102	1	Low	PC, AS	บนพื้นบริเวณตรงกลางห้อง
			SP	วางบนพื้นห้องระยะห่างจาก Return air ไม่น้อยกว่า 30 ซม.
			CP	ด้ามจับประตูด้านที่ต้องเปิดประตูออกจากพื้นที่ไปยัง Grade C
P2089	1	Medium	PC, AS	ทดสอบบริเวณตรงกลางของ Bench
			SP	บน Bench ด้านซ้ายมือติดกับตู้เก็บอุปกรณ์
			CP	ด้ามจับประตูด้านที่ต้องเปิดประตูเข้าพื้นที่ไปที่ห้อง P2090
P2092	1	Medium	PC, AS	บริเวณตรงกึ่งกลางห้อง
			SP	บนชั้นวางอุปกรณ์วัสดุการบรรจุที่ติดกับประตูทางออก

CHULALONGKORN UNIVERSITY จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Room No.	Zone	Risk Level	Monitoring method	Sampling location
P2090	1	Medium	PC, AS	ตรงกลางห้องก่อนถึง RABS บริเวณที่เติมฝาอะลูมิเนียม
			SP	บนพื้นห้องเยื้องกับ Return air ระยะห่างไม่น้อยกว่า 30 ซม. ด้านที่ติดกับห้อง P2092
			SP	บนพื้นห้องเยื้องกับ Return air ระยะห่างไม่น้อยกว่า 30 ซม. ด้านที่ติดกับห้อง P2089
			CP	ด้ามจับประตูด้านที่ต้องเปิดประตูออกจากพื้นที่ไปที่ห้อง P2089
			CP	ด้ามจับประตูด้านที่ต้องเปิดประตูเพื่อนำอุปกรณ์จากห้อง P2092 เข้ามาภายในห้อง
	2	Medium	PC, AS	วางบนพื้นห้องระหว่างผนังกับ RABS ตรงตำแหน่งที่ต้องตรวจสอบการปิดผนึกฝาขวด
			PC, AS	วางบนพื้นห้องระหว่าง RABS และใกล้กับรางลำเลียงขวดยาที่จะส่งไปห้อง Unload
			SP	วางบนพื้นห้องตรงตำแหน่งที่ต้องตรวจสอบการปิดผนึกฝาขวด
P2090 RABS	1	High	PC, AS	บริเวณที่ใกล้กับรางลำเลียงขวดยาที่จะส่งไปห้อง Unload
			SP	บริเวณที่ใกล้กับรางลำเลียงขวดยาที่จะส่งไปห้อง Unload
			CP	บริเวณด้ามจับประตู RABS

หมายเหตุ: PC = Particle counter (Non-viable particle), AS = Volumetric air sampling, SP = Settle plate, CP = Contact plate

4.5 การกำหนดโปรแกรมตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Risk control)

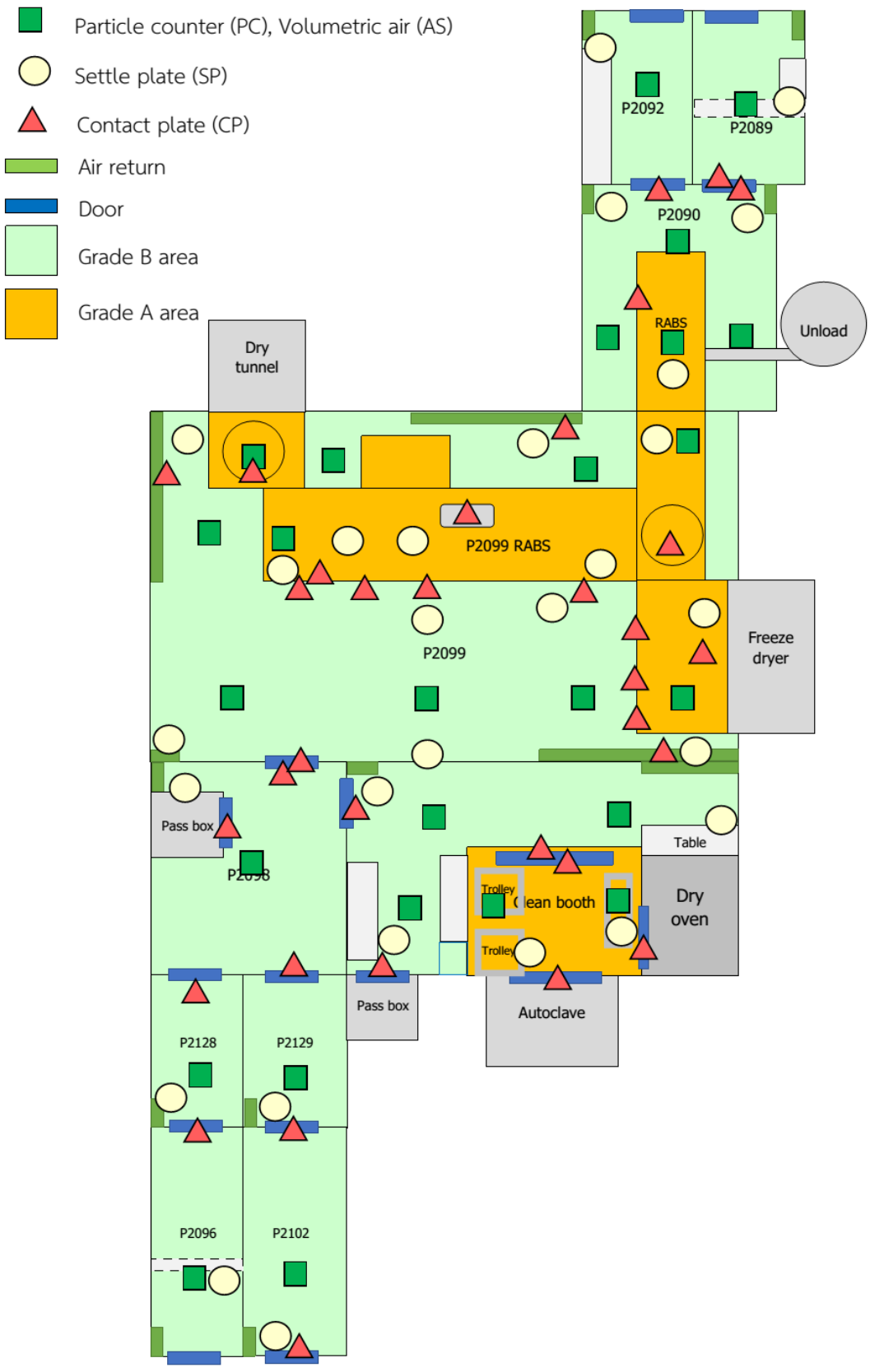
จากการประเมินความเสี่ยงสามารถสรุปโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Environmental monitoring program) ได้ดังตาราง 44 แบ่งออกเป็นความถี่ในการตรวจติดตามสัปดาห์ละครั้ง จำนวน 5 ห้อง สองสัปดาห์ครั้ง จำนวน 1 ห้อง และสามเดือนครั้ง จำนวน 7 ห้อง สำหรับตำแหน่งในการตรวจติดตามดังแสดงในรูปที่ 18 และเปรียบเทียบตำแหน่งระหว่างโปรแกรมเดิมและโปรแกรมใหม่ดังรูปที่ 19 ทั้งนี้เมื่อเปรียบเทียบจำนวนที่ตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมจากโปรแกรมเดิมเปรียบเทียบกับโปรแกรมใหม่พบว่ามีจำนวนตำแหน่งและจำนวน TSA plate ที่ต้องใช้ในการทดสอบลดน้อยลง ดังแสดงข้อมูลเปรียบเทียบในตารางที่ 45

ตาราง 44 โปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมจากการประเมินความเสี่ยง

No.	Room No.	Room Name	Grade	Frequency	Monitoring method			
					PC	AS	SP	CP
1	P2096	Gowning	B	Quarterly	1	1	1	1
2	P2128	Airlock (AL-IN)	B	Quarterly	1	1	1	1
3	P2098	Corridor	B	Quarterly	1	1	1	3
4	P2100	Post Autoclave	B	Weekly	3	3	3	3
5	P2100	Post Autoclave - Clean Booth	A	Bi-weekly	2	2	2	3
6	P2099	Filling	B	Weekly	6	6	7	11
7	P2099	Filling - RABS	A	Weekly	4	4	6	5
8	P2129	Airlock (AL-OUT)	B	Quarterly	1	1	1	1
9	P2102	De-Gowning	B	Quarterly	1	1	1	1
10	P2089	Gowning	B	Quarterly	1	1	1	1
11	P2092	Material Airlock (MAL)	B	Quarterly	1	1	1	-
12	P2090	Capping	B	Weekly	3	3	3	2
13	P2090	Capping - RABS	A	Weekly	1	1	1	1
รวมทั้งหมด					26	26	29	33

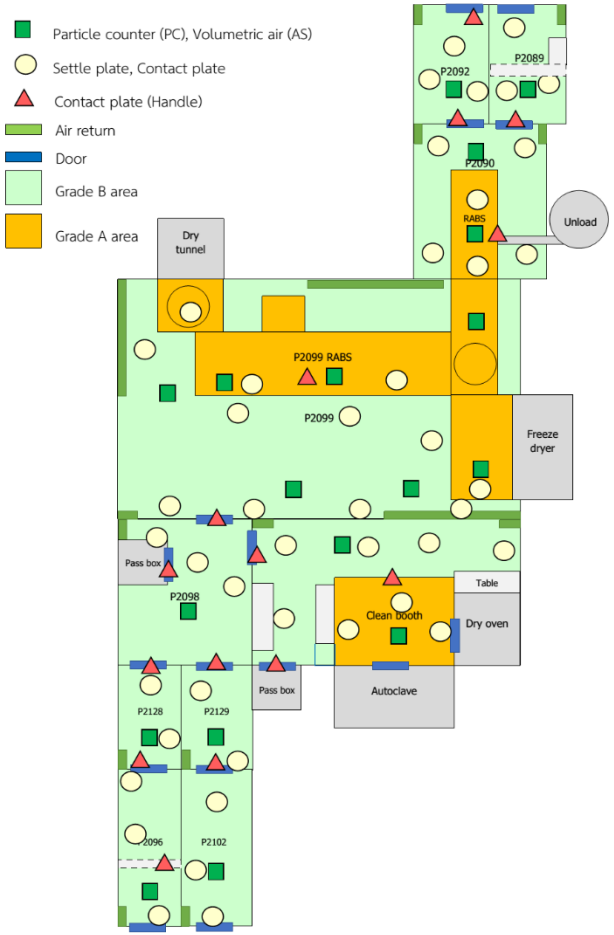
หมายเหตุ: PC = Particle counter (Non-viable particle), AS = Volumetric air sampling
SP = Settle plate, CP = Contact plate

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

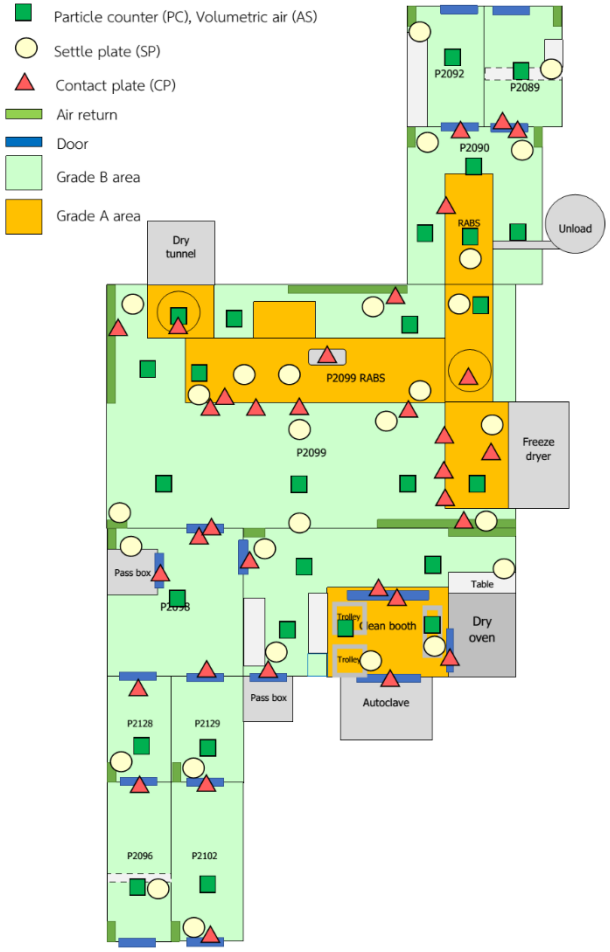


รูป 18 ตำแหน่งการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมจากการประเมินความเสี่ยง

โปรแกรมเดิม



โปรแกรมใหม่



รูป 19 เปรียบเทียบตำแหน่งการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมระหว่างโปรแกรมเดิมและใหม่

ตาราง 45 เปรียบข้อมูลจำนวนตำแหน่งที่ใช้ในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

No.	Room No.	Room Name	Frequency	Sampling location							
				Current				New			
				PC	AS	SP	CP	PC	AS	SP	CP
1	P2096	Gowning	Quarterly	1	1	3	4	1	1	1	1
2	P2128	Airlock (AL-IN)	Quarterly	2	1	2	3	1	1	1	1
3	P2098	Corridor	Quarterly	1	1	3	4	1	1	1	3
4	P2100	Post Autoclave	Weekly	5	1	5	6	3	3	3	3
5	P2100	Post Autoclave - Clean Booth	Bi-weekly	3	1	3	4	2	2	2	3
6	P2099	Filling	Weekly	8	3	8	9	6	6	7	11
7	P2099	Filling - RABS	Weekly	4	4	4	5	4	4	6	5
8	P2129	Airlock (AL-OUT)	Quarterly	2	1	2	3	1	1	1	1
9	P2102	De-Gowning	Quarterly	3	1	3	4	1	1	1	1
10	P2089	Gowning	Quarterly	1	1	3	4	1	1	1	1
11	P2092	Material Airlock (MAL)	Quarterly	1	1	3	4	1	1	1	-
12	P2090	Capping	Weekly	1	1	4	5	3	3	3	2
13	P2090	Capping - RABS	Weekly	1	1	2	3	1	1	1	1
รวมทั้งหมด				33	18	45	58	26	26	29	33
จำนวนการทดสอบทั้งหมด/ครั้ง				33	63		58	26	55		33
จำนวนการทดสอบทั้งหมด/ปี				396	756		696	220	440		248

หมายเหตุ: PC = Particle counter (Non-viable particle), AS = Volumetric air sampling
SP = Settle plate, CP = Contact plate

ตาราง 46 เปรียบเทียบจำนวนตำแหน่งทดสอบต่อปีระหว่างโปรแกรมเดิมและโปรแกรมใหม่

EM Program	ตำแหน่งทดสอบ/ปี		
	Non-viable particle	TSA plate 90 mm	TSA plate 55 mm
Current	396	756	696
New	220	440	248

หมายเหตุ: TSA plate 90 mm สำหรับทดสอบ Volumetric air sampling และ Settle plate
TSA plate 55 mm สำหรับทดสอบ Contact plate

โดยหลังจากที่โปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมใหม่แล้วจะต้องมีการจัดทำเอกสารเพื่อเป็นการแจ้งและสื่อสารให้ผู้เกี่ยวข้องรับทราบและปฏิบัติตามแนวทางเดียวกัน ทั้งนี้จากข้อมูลในตารางที่ 45 เห็นได้ว่าหลังจากการประเมินความเสี่ยงแล้วจำนวนตำแหน่งในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมและ TSA plate ที่ต้องใช้ทดสอบลดลงจากเดิม โดยจากเดิมตำแหน่งในการทดสอบรวมทุกหัวข้อเป็น 154 ตำแหน่ง หลังจากประเมินความเสี่ยงแล้วลดเหลือ 114 ตำแหน่ง หัวข้อทดสอบ Non-viable particle, Settle plate และ Contact plate มีจำนวนตำแหน่งลดลงจากเดิม ในขณะที่หัวข้อ Volumetric air sampling ตำแหน่งเพิ่มขึ้น เนื่องจากในการประเมินเพื่อเลือกวิธีทดสอบได้พิจารณาว่าในตำแหน่งที่ทดสอบ Non-viable particle ควรต้องทดสอบ Volumetric air sampling ร่วมด้วย เพื่อยืนยันในกรณีที่ตรวจพบอนุภาคมีแนวโน้มผิดปกติว่าเป็นการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์หรือเป็นอนุภาคสิ่งแปลกปลอมอื่นๆ อีกทั้งเนื่องจาก Volumetric air sampling เป็นหัวข้อการทดสอบทาง Viable particle test ที่เหมาะสมและน่าเชื่อถือต่อการทดสอบมากกว่าวิธี Settle plate และ Contact plate ทั้งนี้เมื่อนำจำนวนตำแหน่งทดสอบรวมต่อปีตามในตารางที่ 46 มาคำนวณเป็นค่าใช้จ่ายในการทดสอบ ได้แก่ ค่า TSA plate ค่าไฟ และค่าเสื่อมของเครื่องมือ ดังแสดงข้อมูลในตารางที่ 47 พบว่าสามารถลดค่าใช้จ่ายในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมลงได้จาก 78,060 บาท/ปี ลดลงเหลือ 43,216 บาท/ปี รวมแล้วสามารถลดค่าใช้จ่ายลงได้ 34,844 บาทต่อปี ทั้งนี้ยังไม่ได้คำนวณรวมค่าแรงของพนักงานที่ทดสอบ (Man-hour) แต่โดยรวมจะมี Man hour ลดลงตามจำนวนตำแหน่งที่ต้องดำเนินการ โดยในการคำนวณค่าใช้จ่ายของโปรแกรมใหม่ไม่ได้คิดรวมค่าใช้จ่าย 4 ห้อง (Filling, Filling-RABS, Capping, Capping-RABS) เนื่องจากจะถือเป็นค่าใช้จ่ายในส่วนของผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมระหว่างการบรรจุและปิดผนึกที่ต้องทดสอบทุกรุ่นการผลิตที่จะมีการผลิตในทุกสัปดาห์ (Filling – capping in-operation) อยู่แล้ว

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตาราง 47 ค่าใช้จ่ายในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมต่อปี

หัวข้อ	ค่าใช้จ่าย/ปี (บาท)	
	Current EM Program	New EM Program
TSA plate 90 mm (ราคา 33 บาท/plate)	24,948 บาท	14,520 บาท
TSA plate 55 mm (ราคา 27 บาท/plate)	18,792 บาท	6,696 บาท
ค่าไฟและค่าเสื่อมของเครื่องมือ	34,320 บาท	22,000 บาท
รวมทั้งหมด	78,060 บาท	43,216 บาท

4.6 การติดตามผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Risk review)

ผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในหัวข้อ Non-viable particle, Volumetric air sampling, Settle plate และ Contact plate หลังจากเริ่มเปลี่ยนโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในช่วงเดือน พ.ค. - มิ.ย. 2023 พบว่าผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมผ่านตามเกณฑ์ที่กำหนดในทุกหัวข้อที่ทดสอบ โดยผลการตรวจติดตามในหัวข้อ Non-viable particle ดังแสดงในตารางที่ 48 จำนวนอนุภาคที่รายงานเป็นค่าสูงสุดของการทดสอบแต่ละพื้นที่ต่อเดือนในสภาวะ In-operation ยกเว้นในห้อง P2099 Filling – RABS และ P2090 Capping – RABS เป็นผลการทดสอบสภาวะ At-rest (ข้อมูลแนวโน้มผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในหัวข้อ Non-viable particle ดังแสดงในภาคผนวก รูป ง. และรูป จ.) ส่วนของผลการทดสอบในหัวข้อ Viable particle test จากการคำนวณเปอร์เซ็นต์อัตราการปนเปื้อน (Contamination recovery rate; CRR) ตามที่มีระบุในข้อกำหนด USP43 <1116> Microbiological control and monitoring of aseptic processing environments เพื่อพิจารณาแนวโน้มของการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ โดยแยกคิดตามระดับความสะอาดพื้นที่ Grade A และ B เริ่มตั้งแต่เดือน ม.ค. - มิ.ย. ปี 2023 พบว่าพื้นที่ Grade A %CRR = 0% ในทุกหัวข้อการทดสอบ (เกณฑ์ %CRR < 0.1) ส่วนพื้นที่ Grade B ของหัวข้อการทดสอบ Volumetric air sampling %CRR = 2.0% ส่วนหัวข้อการทดสอบ Settle plate และ Contact plate มีค่า %CRR อยู่ที่ 0% (เกณฑ์ %CRR < 5) ดังนั้นจะเห็นได้ว่าหลังจากมีการปรับปรุงพัฒนาโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม แนวโน้มของผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมโดยพิจารณาจากการอัตราการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ยังอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด ไม่ได้มีผลกระทบจากการปนเปื้อนที่เกิดขึ้นหลังจากเปลี่ยนโปรแกรม โดยข้อมูลการคำนวณ %CRR ของแต่ละพื้นที่ดังแสดงในตารางที่ 49 และตารางที่ 50 โดย หัวข้อ Volumetric air sampling มีแนวโน้ม %CRR สูงสุดในทุกหัวข้อทดสอบของพื้นที่ Grade B จึงได้มีการเปรียบเทียบ %CRR ระหว่างปี 2021 ถึงปี 2023 ดังแสดงในรูปที่ 22 (ข้อมูลผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในหัวข้อ Viable particle test หลังเริ่มเปลี่ยนโปรแกรมในเดือน พ.ค. - มิ.ย. 2023 ดังแสดงในภาคผนวก ตาราง ก.)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตาราง 48 ผลการทดสอบหัวข้อ Non-viable particle test หลังจากเปลี่ยนโปรแกรม

No.	Room No.	Room Name	Particle count - May		Particle count - June	
			≥ 0.5 µm	≥ 5.0 µm	≥ 0.5 µm	≥ 5.0 µm
1	P2096	Gowning	840.7	117.4	68.7	4.8
2	P2128	Airlock (AL-IN)	189.1	19.1	121.1	10.5
3	P2098	Corridor	835.1	69.7	6092.4	216.6
4	P2100	Post Autoclave	163.0	19.1	86.0	8.6
5	P2100	Post Autoclave - Clean Booth	5.7	0.0	3.8	0.0
6	P2099	Filling	636.8	44.1	91.9	4.8
7	P2099	Filling - RABS	0.0	0.0	0.0	0.0
8	P2129	Airlock (AL-OUT)	2087.1	296.0	121.1	14.3
9	P2102	De-Gowning	943.0	144.4	97.2	5.7
10	P2089	Gowning	125.4	15.4	87.8	4.8
11	P2092	Material Airlock (MAL)	31.6	13.4	205.4	1.0
12	P2090	Capping	28.9	2.9	8.7	1.0
13	P2090	Capping - RABS	0.0	0.0	0.0	0.0

ตาราง 49 การคำนวณ %CRR ของพื้นที่ Grade A ปี 2023

วิธีการทดสอบ		Grade A area ปี 2023							
		ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.	รวม	%CRR
AS	Microbial found (plate)	0	0	0	0	0	0	0	0%
	Total EM sample (plate)	6	6	6	6	12	24	60	
SP	Microbial found (plate)	0	0	0	0	0	0	0	0%
	Total EM sample (plate)	9	9	9	9	16	32	84	
CP	Microbial found (plate)	0	0	0	0	0	0	0	0%
	Total EM sample (plate)	12	12	12	12	15	30	93	

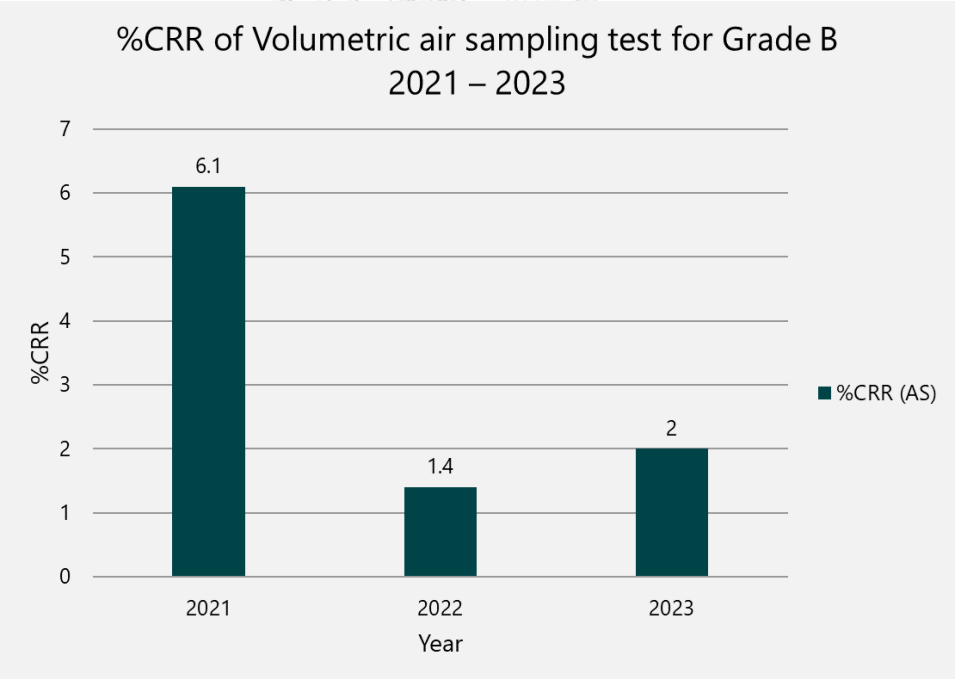
หมายเหตุ: AS = Volumetric air sampling, SP = Settle plate, CP = Contact plate

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตาราง 50 การคำนวณ %CRR ของพื้นที่ Grade B ปี 2023

วิธีการทดสอบ		Grade B area ปี 2023							
		ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.	รวม	%CRR
AS	Microbial found (plate)	1	0	0	0	2	0	3	2.0%
	Total EM sample (plate)	12	12	12	12	34	68	150	
SP	Microbial found (plate)	0	0	0	0	0	0	0	0%
	Total EM sample (plate)	36	36	36	36	33	61	238	
CP	Microbial found (plate)	0	0	0	0	0	0	0	0%
	Total EM sample (plate)	46	46	46	46	35	63	282	

หมายเหตุ: AS = Volumetric air sampling, SP = Settle plate, CP = Contact plate



รูป 20 การคำนวณ %CRR พื้นที่ Grade B เปรียบเทียบระหว่างปี 2021 – 2023

4.7 อภิปรายผลการวิจัย

โดยสรุปวัตถุประสงค์ของโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมภายในพื้นที่สะอาด คือ เพื่อให้มั่นใจว่าภายในพื้นที่ปฏิบัติงานมีสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสมสำหรับการผลิตยาและยังอยู่ในระดับที่ควบคุม โดยเป้าหมายของการพัฒนาโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมตามแนวทางการประเมินความเสี่ยงจะมุ่งเน้นไปที่การเฝ้าติดตามการปนเปื้อนภายในพื้นที่สะอาดเพื่อลดความเสี่ยงของโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อนให้เหลือน้อยที่สุด โดยจากการศึกษาวิจัยในครั้งนี้พบว่ามีประเด็นที่อาจมีข้อกำจัดและควรนำไปพัฒนาปรับปรุงเพิ่มเติมดังต่อไปนี้

4.7.1 ในขั้นตอนการวิเคราะห์ความเสี่ยง (Risk analysis) เพื่อประเมินและพิจารณาเลือกปัจจัยในการนำมากำหนดเป็นเกณฑ์การประเมินความเสี่ยง (Selected risk factors) เนื่องจากเป็นการประเมินผลกระทบต่อตัวแปรด้าน Severity และ Probability ในเชิงคุณภาพระดับสูง กลาง ต่ำ ทำให้ในบางหัวข้อทีมประเมินความเสี่ยงอาจมีความเห็นที่ไม่ตรงกันขึ้นกับความรู้และประสบการณ์ของผู้ประเมินความเสี่ยงแต่ละท่าน ดังนั้นในการประเมินจึงควรต้องมีการกำหนดเกณฑ์ในการประเมินที่ชัดเจน รวมถึงต้องมีข้อมูลสนับสนุนพอสมควรจึงจะสามารถพิจารณาประเมินได้อย่างครบถ้วนและครอบคลุมมากที่สุด

4.7.2 ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้จะพบว่าจากเกณฑ์และคะแนนความเสี่ยงที่ได้กำหนดไว้ พบว่ามีบางหัวข้อที่ไม่ได้ถูกนำมาใช้ประเมินทุกคะแนน เช่น หัวข้อความถี่การทำความสะอาด ระยะเวลาที่มีกิจกรรมในพื้นที่ การมีท่อเดรน/ท่อน้ำ เป็นต้น ทำให้ในส่วนของการให้คะแนนความเสี่ยงหัวดังกล่าวอาจทำให้ทุกพื้นที่จะมีคะแนนที่ไม่แตกต่างกัน เนื่องจากในขั้นตอนการระบุค้นหาความเสี่ยงและการวิเคราะห์ความเสี่ยงเป็นการพิจารณาเกี่ยวกับปัจจัยที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนจากเชื้อจุลินทรีย์ในห้องสะอาด ทำให้ปัจจัยที่นำมาพิจารณาจะเป็นความเสี่ยงสำหรับห้องสะอาดทุก Grade แต่ในงานวิจัยครั้งนี้จะมีขอบเขตอยู่ที่พื้นที่ Grade A, B แต่ทั้งนี้เกณฑ์และคะแนนความเสี่ยงจะมีประโยชน์ที่สามารถนำไปได้พื้นที่สะอาดในทุกระดับ

4.7.3 เนื่องจากพื้นที่สะอาด Grade A, B มีการควบคุมระดับความสะอาดที่ค่อนข้างสูง ดังนั้นในส่วนการกำหนดเกณฑ์จากข้อมูลแนวโน้มประวัติผลการตรวจพบเชื้อจุลินทรีย์และอนุภาค (Environmental History trend) โดยพิจารณาจากระดับ Alert level และ Action level จึงค่อนข้างไม่แตกต่างกัน เพราะอัตราการพบเชื้อจุลินทรีย์ภายในพื้นที่จะอยู่ในระดับที่ต่ำค่อนข้างมาก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

หรือไม่พบเลย จากการทบทวนข้อมูลพบว่าในการพิจารณาแนวโน้มของแต่ละพื้นที่ควรจะกำหนดโดยคำนวณจากค่า %Contamination recovery rate อาจจะทำให้เห็นความแตกต่างได้ชัดเจนมากกว่า

4.7.4 ระดับเกณฑ์คะแนนความเสี่ยงควรจะต้องกำหนดให้ช่วงคะแนน (Rating scale) ห่างกันมากกว่า 1 คะแนน เช่น 1, 3, 5 คะแนน หรือ 1, 5, 10 คะแนน เป็นต้น เพราะเนื่องจากตามที่ได้กล่าวไปในข้อข้างต้นว่าอาจด้วยข้อกำจัดของระดับความสะอาดในพื้นที่ทำให้ในบางปัจจัยมีระดับคะแนนที่ไม่แตกต่างกันมาก ดังนั้นถ้าหากกำหนดช่วงคะแนนที่ต่างกันมากขึ้นอาจช่วยให้สามารถเห็นความแตกต่างของแต่ละพื้นที่ได้ชัดเจนขึ้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 5
สรุปผลการวิจัย

จากการนำแนวทางประเมินความเสี่ยงมาประยุกต์ใช้ในการพัฒนาโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมภายในห้องหรือพื้นที่สะอาดสำหรับยาฉีด เกรด A, B จำนวน 13 พื้นที่ของแผนกบรรจุผลิตภัณฑ์ ศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา สภากาชาดไทย พบว่าจากการประเมินความเสี่ยงจะสามารถจำแนกความถี่ในการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมของแต่ละพื้นที่ได้เป็นสัปดาห์ละครั้ง จำนวน 5 ห้อง สองสัปดาห์ครั้ง จำนวน 1 ห้อง และสามเดือนครั้ง จำนวน 7 ห้อง จากนั้นจึงพิจารณาเลือกจำนวนตำแหน่งในการทดสอบและวิธีการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมให้เหมาะสมกับระดับของความเสี่ยงที่ประเมินได้ สำหรับตำแหน่งและวิธีการทดสอบที่ประเมินได้ คือ Particle counter (Non-viable particle) (PC) 26 ตำแหน่ง, Volumetric air sampling (AS) 26 ตำแหน่ง, Settle plate (SP) 29 ตำแหน่ง และ Contact plate (CP) 33 ตำแหน่ง โดยพบว่าจากการประเมินความเสี่ยงทำให้มีจำนวนตำแหน่งที่ทดสอบลดลงจากโปรแกรมเดิม ทำให้สามารถลดค่าใช้จ่ายทั้งในส่วนของการทดสอบและค่าใช้จ่ายในการจัดซื้อจานอาหารเลี้ยงเชื้อลงได้ โดยจากผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมหลังจากการเปลี่ยนโปรแกรมพบว่าผ่านตามเกณฑ์ที่กำหนดในทุกหัวข้อการทดสอบ และจากการคำนวณ %Contamination recovery rate (CRR) ในหัวข้อ Viable particle test ของพื้นที่ Grade A, B พบว่าแนวโน้มผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมของพื้นที่สะอาดในช่วงเดือน ม.ค. – มิ.ย. 2023 ที่ผ่านมายังคงผ่านตามเกณฑ์ที่กำหนด ประกอบกับข้อมูลแนวโน้มจากการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในช่วง 1 ปีที่ผ่านของปี 2022 ผ่านตามเกณฑ์ที่กำหนดมาโดยตลอด ดังนั้นจึงทำให้มั่นใจและพิจารณาประเมินผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมได้ว่าไม่มีผลกระทบที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนเพิ่มมากขึ้นหลังจากปรับโปรแกรมตามแนวทางการประเมินความเสี่ยง ประกอบกับในส่วนของกระบวนการผลิตที่เป็นกระบวนการวิกฤต (Critical processing) พื้นที่ Grade A จะมีการตรวจติดตามในหัวข้อ Total particle และ Volumetric air sampling ตลอดทั้งช่วงของกระบวนการรวมถึงจะมีการตรวจรับรองห้องสะอาดตามรอบที่กำหนดเป็นประจำ แต่ทั้งนี้ยังควรต้องมีการตรวจติดตามผลการทดสอบอย่างเป็นระยะๆ เพื่อป้องกันผลกระทบหรือความเสี่ยงที่จะเกิดจากการเปลี่ยนโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

โดยรวมแล้วความสำเร็จของโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมจะขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพของการประเมินความเสี่ยง การวิเคราะห์ข้อมูลที่เกี่ยวข้อง และวิธีในการทดสอบตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม อย่างไรก็ตามสิ่งที่สำคัญหลังจากที่จัดทำหรือปรับปรุงโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมแล้วจะต้องมีการประเมินและปรับปรุงโปรแกรมอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ ควรมีการกำหนดรอบในการทบทวนผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมหรือเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงใดๆที่เกี่ยวข้องสภาวะภายในพื้นที่สะอาด เช่น การเปลี่ยนแปลงกิจกรรมภายในพื้นที่สะอาด การปรับปรุงพื้นที่ หรือการซื้อเครื่องจักรใหม่ กรณีที่ผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมมีแนวโน้มผิดปกหรือมีการเปลี่ยนแปลงที่จะส่งผลกระทบต่อสภาวะภายในพื้นที่จำเป็นที่จะต้องมีการทบทวนและประเมินความเสี่ยงเพื่อปรับปรุงโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมภายในพื้นที่ เพื่อให้แน่ใจว่าสภาวะแวดล้อมในพื้นที่สะอาดจะคงอยู่ในสถานะที่ควบคุมได้ โดยไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ โปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมภายในห้องสะอาดที่มีประสิทธิภาพจะสามารถช่วยรับรองและประกันคุณภาพได้ถึงคุณภาพและความปลอดภัยต่อผู้ใช้ยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการผลิตยาฉีดที่จำเป็นต้องควบคุมและป้องกันไม่ให้เกิดการปนเปื้อน อีกทั้งการจัดทำโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมภายในห้องสะอาดตามแนวทางการประเมินความเสี่ยงเป็นสิ่งที่จำเป็นต้องดำเนินการเพื่อให้สอดคล้องตามข้อกำหนดหลักเกณฑ์วิธีการผลิตยาที่ดีด้วย โดยแนวทางการศึกษาวิจัยนี้อาจเป็นประโยชน์ต่อโรงงานผลิตยาฉีดอื่นๆที่สามารถนำแนวทางการประเมินความเสี่ยงไปปรับประยุกต์ใช้ได้เช่นเดียวกัน เพื่อช่วยในปรับปรุงพัฒนาโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมและสามารถช่วยแก้ไขปัญหาที่เกี่ยวกับการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม แต่ในการนำไปประยุกต์ใช้สำหรับโรงงานยาฉีดหรือโรงงานผลิตยาประเภทอื่นอาจต้องปรับปัจจัยและเกณฑ์การประเมินให้เหมาะสม โดยในขั้นตอนระบุความเสี่ยง (Risk identification) และวิเคราะห์ความเสี่ยง (Risk analysis) จะต้องมีการวิเคราะห์และปรับให้เหมาะสมกับพื้นที่ของแต่ละโรงงานจึงจะสามารถนำแนวทางการประเมินความเสี่ยงไปประยุกต์ใช้ในการจัดทำโปรแกรมการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมได้อย่างมีประสิทธิภาพและเหมาะสม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บรรณานุกรม

1. WHO Technical Report Series, No. 961, Annex 6. WHO Good Manufacturing Practices for Sterile Pharmaceutical Products; 2011.

2. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products - PE 009-16 (Annexes), Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products. Geneva, Switzerland: Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S); 2022.

3. Quality Risk Management - ICHQ9. International Council for Harmonisation (ICH); 2005. p.1-20.

4. ISO 14644-1: 2015 Cleanrooms and associated controlled environments - Part 1: Classification of air cleanliness. Geneva, Switzerland, International Organization for Standardization, 2015.

5. The United States Pharmacopeia USP 43. The United States Pharmacopeia Convention. Rockville. 1116 Microbiological control and monitoring of aseptic processing environments.

6. Particle Measuring Systems (PMS) Inc., Application Note 201 2/2018. Particle Transportation 2018. Available at http:www.pmeasuring.com/application-notes/particle-transportation.

7. Boom FA, Brun P, Buhringer S, Touw DJ. Microbiological monitoring during aseptic handling: Methods, limits and interpretation of results. European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences.2020; 155: 105540.

8. Sandle T. Biocontamination Control for Pharmaceuticals and Healthcare. London: Academic Press; 2019.

9. Sandle T. Pharmaceutical Microbiology. Cambridge: Woodhead Publishing Limited; 2016.

10. Sandle T. Sterility, Sterilisation and Sterility Assurance for Pharmaceuticals. Cambridge: Woodhead Publishing Limited; 2013.

11. WHO Technical Report Series, No. 981, Annex 2. WHO Guideline on Quality Risk Management; 2013.

12. Product Quality Research Institute (PQRI), Risk Management Training Guides: Risk Ranking and Filtering. Avaliable at https://pqri.org/wpcontent/uploads/2015/08/pdf/Risk_Rank_Filter_Training_Guide.pdf.

13. Kremer T, Patel R. Correlation between Environmental Monitoring and Product Bioburden. Biomedical Instrumentation & Technology. 2019;53(s2):32-37.

14. Tham KW, Zuraimi MS. Size Relationship Between Airborne Viable Bacteria and Particles in a Controlled Indoor Environment Study. Indoor Air. 2005;15(9):48-57.

15. Eaton T, Whyte W. Assessment of Degree of Risk From Sources of Microbial Contamination in Cleanrooms; 3: Overall Application. European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences 2017; 22(2): 38-49.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

16. Eaton T, Whyte W. Microbial Risk Assessment in Pharmaceutical Cleanrooms. European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences. 2004; 9(1): 16-23.

17. Katayama H, Toda A, Tokunaga Y, Katoh S. Proposal for a New Categorization of Aseptic Processing Facilities Based on Risk Assessment Scores. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 2008;62(4):235-243.

18. Ziegler I, Borbely-Jakab J, Sugo L, Kovacs RJ. Revision of Viable Environmental Monitoring in a Development Pilot Plant Based on Quality Risk Assessment: A Case Study. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2017;71(3):234-244.

19. Sandle T. Application of Quality Risk Management to Set Viable Environmental Monitoring Frequencies in Biotechnology Processing and Support Areas. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2012;66(6):560-579.

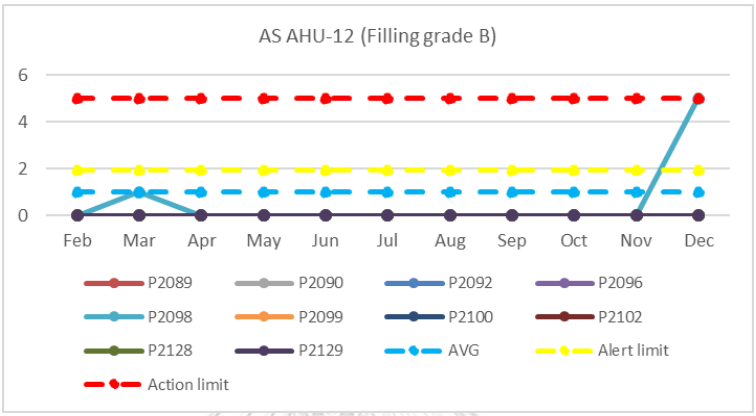
20. Eaton T . Pharmaceutical Cleanroom Classification using ISO 14644 and the EU GGMP Annex 1; Part 1: Testing rationale. European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences. 2020.

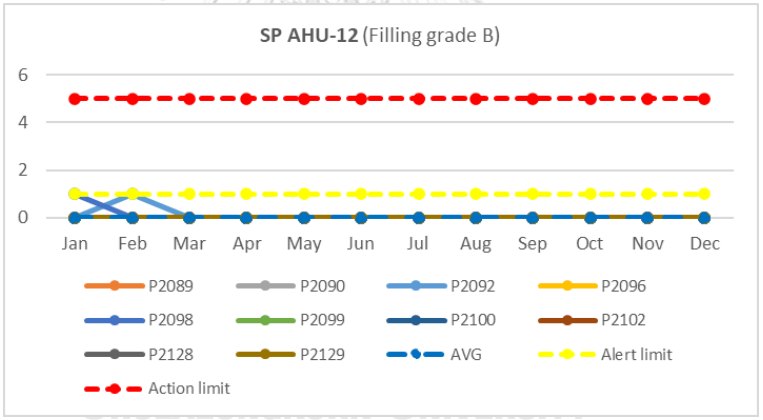
21. BioPhorum Operations Group Ltd., Environmental Monitoring in Modern Biopharmaceutical Drug Product Facilities: A Proposal for a Harmonized Risk-Based Approach to Selecting Monitoring Points and Defining Monitoring Plans 2020. Available at https://www.biophorum.com/download/environmental-monitoring-em-a-harmonized-risk-based-approach-to-selecting-monitoring-points-and-defining-monitoring-plans/.

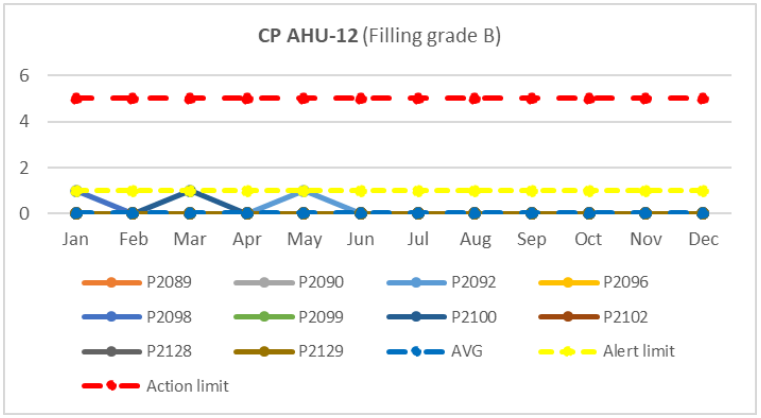
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก

- รูป ก. ข้อมูลแนวโน้มผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Environmental historical trend) หัวข้อ Viable particle test - Volumetric air sampling (AS), Settle plate (SP), Contact plate (CP) พื้นที่ Grade B ในปี 2022

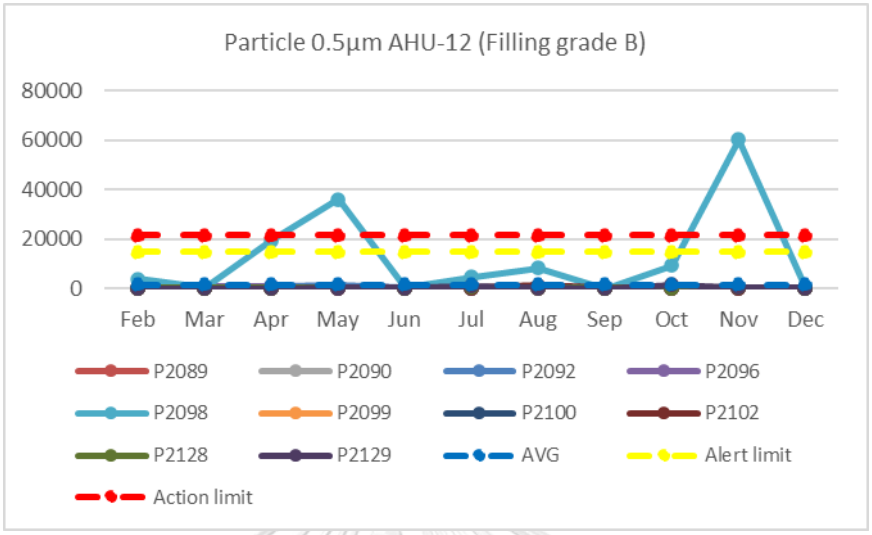




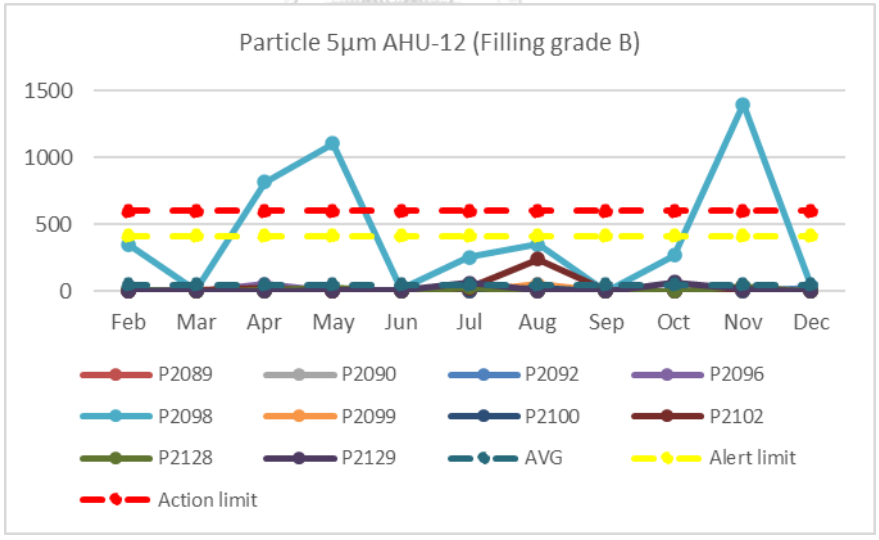


หมายเหตุ: AS = Volumetric air sampling, SP = Settle plate, CP = Contact plate

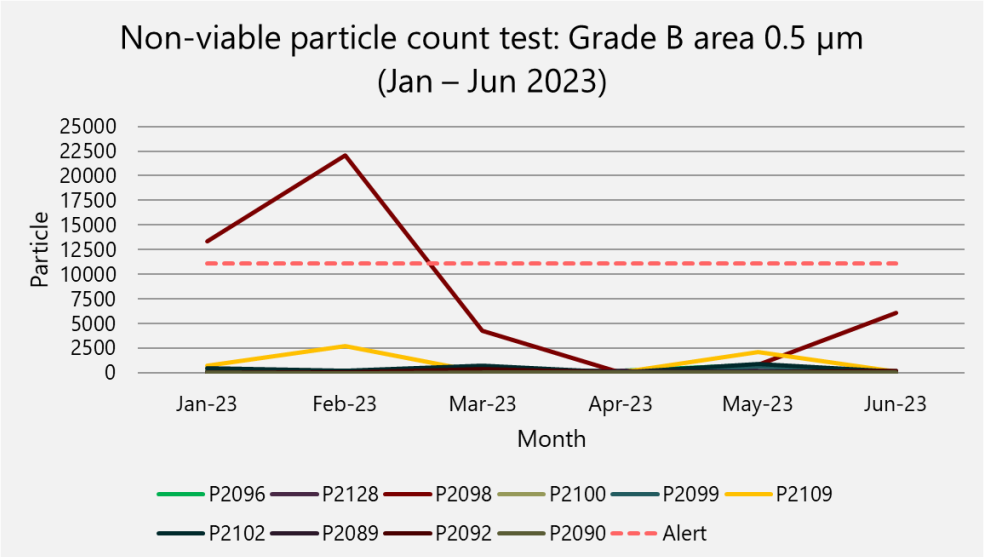
- รูป ข. ข้อมูลแนวโน้มผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Environmental historical trend) หัวข้อ Non-viable particle test ขนาด 0.5 µm พื้นที่ Grade B ในปี 2022



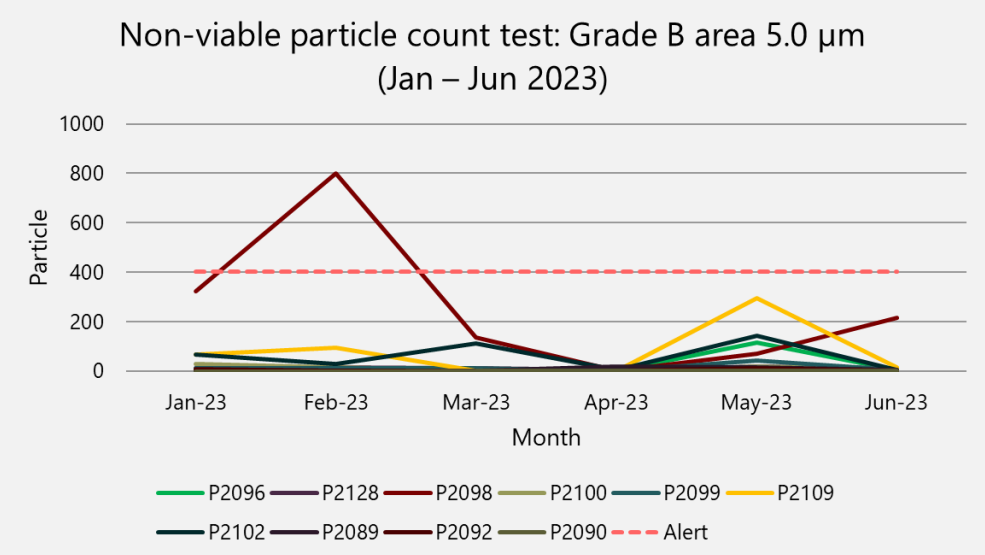
- รูป ค. ข้อมูลแนวโน้มผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อม (Environmental historical trend) หัวข้อ Non-viable particle test ขนาด 5 µm พื้นที่ Grade B ในปี 2022



- รูป ง. ข้อมูลแนวโน้มผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในหัวข้อ Non-viable particle test ขนาด 0.5 µm พื้นที่ Grade B หลังเริ่มเปลี่ยนโปรแกรมในเดือน พ.ค. - มิ.ย. 2023



- รูป จ. ข้อมูลแนวโน้มผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในหัวข้อ Non-viable particle test ขนาด 5.0 µm พื้นที่ Grade B หลังเริ่มเปลี่ยนโปรแกรมในเดือน พ.ค. - มิ.ย. 2023



- ตาราง ก. ข้อมูลผลการตรวจติดตามสภาวะแวดล้อมในหัวข้อ Viable particle test หลังเริ่มเปลี่ยนโปรแกรมในเดือน พ.ค. - มิ.ย. 2023

No.	Room No.	Room Name	May-2023			June-2023		
			AS (CFU)	SP (CFU/ 4hr)	CP (CFU/ plate)	AS (CFU)	SP (CFU/ 4hr)	CP (CFU/ plate)
1	P2096	Gowning	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
2	P2128	Airlock (AL-IN)	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
3	P2098	Corridor	2	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
4	P2100	Post Autoclave	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
5	P2100	Post Autoclave - Clean Booth	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
6	P2099	Filling	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
7	P2099	Filling - RABS	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
8	P2129	Airlock (AL-OUT)	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
9	P2102	De-Gowning	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
10	P2089	Gowning	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
11	P2092	Material Airlock (MAL)	1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
12	P2090	Capping	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
13	P2090	Capping - RABS	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1

หมายเหตุ: 1) ค่าที่รายงานเป็นค่าสูงสุดที่ตรวจพบในแต่ละพื้นที่

2) AS = Volumetric air sampling, SP = Settle plate, CP = Contact plate

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	กิ่งกาญจน์ ศิริมัย
วัน เดือน ปี เกิด	05 สิงหาคม 2532
สถานที่เกิด	ชลบุรี
วุฒิการศึกษา	เภสัชศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ
ที่อยู่ปัจจุบัน	99/73 ซอย14 หมู่ 6 ถ.มิตรสัมพันธ์ ต.บ้านปึก อ.เมือง จ.ชลบุรี 20130
ผลงานตีพิมพ์	-
รางวัลที่ได้รับ	-

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY