
การสร้างศักยภาพการเป็นห้องปฏิบัติการอ้างอิงสากล ผ่านการพัฒนาและการตรวจรับรองระบบคุณภาพ ISO guide 34: 2009

ธีระพล คชาชีวะ และสุภาพร ภูมิอมร

สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000

บทคัดย่อ การประกันคุณภาพห้องปฏิบัติการอ้างอิงในระดับสากล จำเป็นต้องมีระบบคุณภาพ สถาบันชีววัตถุ เป็นหน่วยงานควบคุมกำกับของรัฐในการประกันคุณภาพวัคซีนและชีววัตถุในห้องปฏิบัติการ เริ่มจากการตรวจวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ มีระบบคุณภาพว่าด้วยการทดสอบและการสอบเทียบเครื่องมือ ISO/IEC 17025: 2005 ซึ่งได้พัฒนาระบบคุณภาพนี้มาอย่างต่อเนื่อง แต่ในการควบคุมคุณภาพวัคซีนนั้น จำเป็นต้องใช้วัคซีนอ้างอิงมาตรฐานเพื่อควบคุมคุณภาพผลการทดสอบควบคุมไปกับตัวอย่างวัคซีน จึงได้สร้างศักยภาพการเป็นห้องปฏิบัติการอ้างอิงระดับสากลผ่านการพัฒนาคุณภาพว่าด้วยการผลิตวัสดุอ้างอิงตามมาตรฐาน ISO guide 34: 2009 โดยมีการจัดเตรียมวัคซีนอ้างอิงมาตรฐานหลายชนิดในรูปแบบแห้ง เพื่อง่ายต่อการจัดเก็บ ได้นานเนื่องจากความคงตัวสูงและที่สำคัญง่ายต่อการขนส่ง มีระบบการบริหารจัดการวัคซีนโดยการสร้างคลังเก็บวัคซีนมาตรฐานของภูมิภาค มีกระบวนการพัฒนาห้องปฏิบัติการอ้างอิงด้านวัคซีนโดยการพัฒนาบุคลากร เพื่อให้มีความรู้ ความเข้าใจในระบบคุณภาพใหม่ จัดทำเอกสารเพิ่มเติมรวมถึงคู่มือคุณภาพ ก่อนขอรับการตรวจรับรองระบบคุณภาพ ISO guide 34: 2009 เป็นหน่วยงานแรกของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ในปี 2557

บทนำ

สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เป็นหน่วยงานเดียวในประเทศไทยที่ทำหน้าที่ควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์วัคซีนและชีววัตถุอื่น ๆ โดยเป็นห้องปฏิบัติการอ้างอิงด้านยาชีววัตถุของประเทศ⁽¹⁾ มีบทบาทที่สำคัญคือการควบคุมการผลิตโดยเฉพาะวัคซีนและการตรวจสอบคุณภาพทางห้องปฏิบัติการ เพื่อยืนยันว่าวัคซีนมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ สามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีในคนปกติ และเนื่องจากวัคซีนมีลักษณะโครงสร้างของโมเลกุลที่ซับซ้อน มีความเปราะบางในตัวสูง และวิธีการผลิตหรือการควบคุมคุณภาพต้องอาศัยวิธีทางชีววิธี⁽²⁻⁴⁾ ที่มีความเปราะบางสูงเช่นกัน แม้จะปฏิบัติด้วยนักวิเคราะห์ ห้องปฏิบัติการและเครื่องมือเดียวกัน ผลการวิเคราะห์ก็ยังคงมีความเปราะบางค่อนข้างมาก ต้องมีการควบคุมกำกับที่ค่อนข้างเข้มงวด จึงจำเป็นต้องมีการควบคุมการผลิตก่อนจำหน่าย⁽⁵⁾ เพื่อตรวจสอบว่าทุกกระบวนการผลิตมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพเหมือนกับที่ได้รับอนุมัติเมื่อขึ้นทะเบียน โดยเฉพาะการทดสอบทางชีววิธีเพื่อตรวจสอบค่าความแรง (potency) พบว่าวัคซีนแต่ละชนิดมีวิธีที่จำเพาะในการทดสอบแตกต่างกัน แต่ทุกการทดสอบต้องอาศัยวัคซีนอ้างอิงมาตรฐานในการทดสอบควบคู่ไปกับตัวอย่างวัคซีนทุกครั้ง เพื่อควบคุมคุณภาพชีววัตถุทั้งในขั้นตอนของการขึ้นทะเบียน การควบคุมการผลิต ตลอดจนการเฝ้าระวังชีววัตถุหลังจำหน่าย ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการประกันและควบคุมคุณภาพชีววัตถุให้เป็นไปตามข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลก จะเห็นได้ว่าวัคซีนอ้างอิงมาตรฐานมีความสำคัญเพื่อยืนยันว่าผลการทดสอบทางห้องปฏิบัติการมีความน่าเชื่อถือและสามารถสอบกลับได้ในระดับสากล⁽⁶⁾ ซึ่งเดิมสถาบันชีววัตถุ ได้จัดหา จัดเตรียมและสอบเทียบค่าวัคซีนอ้างอิงมาตรฐานเพื่อใช้ในประเทศ นั้นหมายถึงผู้ผลิตในประเทศใช้วัคซีนอ้างอิงมาตรฐานเดียวกันในการควบคุมคุณภาพวัคซีนตัวอย่างที่ผลิตในประเทศ แต่เนื่องจากผู้ผลิตวัคซีนในประเทศมีน้อย และผลิตภัณฑ์มีจำนวนไม่มาก สถาบันชีววัตถุจึงมีแนวคิดในการจัดเตรียมชีววัตถุมาตรฐานในระดับภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ขึ้นตั้งแต่ปี 2547 โดยได้รับเงินสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลกประจำประเทศไทย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างศักยภาพในการช่วยเหลือตนเองในระดับภูมิภาคของห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพวัคซีน (National Control Laboratory, NCL) ปัจจุบันชีววัตถุมาตรฐานที่เป็นวัคซีนมาตรฐานสากล ต้องมีการสั่งซื้อทุกปี เพื่อนำมาใช้ในการสอบเทียบค่ามาตรฐานสากล ซึ่งมีราคาแพงและบางชนิดไม่มีการจัดเตรียมขึ้นโดยห้องปฏิบัติการขององค์การอนามัยโลก เนื่องจากเป็นวัคซีนป้องกันโรคเฉพาะภูมิภาค เช่น วัคซีนป้องกันโรคไข้มองอักเสบ เจอี (JE vaccine) เป็นต้น สถาบันชีววัตถุ จึงได้พัฒนาการจัดเตรียมวัคซีนอ้างอิงมาตรฐานขึ้นและพยายามผลักดันให้สามารถนำไปใช้ได้ในระดับภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้เนื่องจากการจัดเตรียมวัคซีนมาตรฐานในระดับภูมิภาค จะเป็นแนวทางหนึ่งของการขยายขีดความสามารถของการเป็นห้องปฏิบัติการอ้างอิงในระดับสากลรวมถึงการพัฒนากระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการผลิตวัคซีน⁽⁷⁾ ซึ่งจะเป็นการเพิ่มศักยภาพของการเป็นห้องปฏิบัติการอ้างอิงเช่นเดียวกัน ดังนั้นสถาบันชีววัตถุ จึงพัฒนาศักยภาพการเป็นห้องปฏิบัติการอ้างอิง โดยการพัฒนาการจัดเตรียมวัคซีนอ้างอิงมาตรฐาน กระบวนการพัฒนาห้องปฏิบัติการด้านวัคซีนโดยการพัฒนาบุคลากร จัดทำเอกสารคุณภาพและอื่น ๆ เพื่อเตรียมพร้อมขอการรับรองระบบคุณภาพว่าด้วยการผลิตวัคซีนอ้างอิงตามข้อกำหนด ISO guide 34: 2009

การดำเนินการ

1. พัฒนาการจัดเตรียมวัคซีนอ้างอิงมาตรฐาน

ได้พัฒนาการจัดเตรียมวัคซีนอ้างอิงมาตรฐานหลายชนิด โดยการพัฒนาการจัดเตรียมจากเดิมในรูปของเหลวเป็นรูปผงแห้ง เช่น วัคซีนอ้างอิงมาตรฐานสำหรับวัคซีนคางทูม⁽⁹⁾ บีซีจี⁽¹⁰⁾ หัด หัดเยอรมัน และไวรัสโรตาโดยปรับส่วนประกอบให้ได้อย่างครอบคลุมที่เหมาะสมต่อการจัดเก็บในระยะยาว โดยการควบคุมคุณภาพก่อนและหลังการทำแห้งได้แก่ การศึกษาคุณลักษณะทางกายภาพของผงแห้งที่ได้ การชั่งน้ำหนักก่อนและหลังการบรรจุ การตรวจหาปริมาณความชื้นที่หลงเหลือหลังการทำแห้ง การตรวจสอบความสามารถในการละลาย การวัดค่าความเป็นกรดต่าง (pH) ก่อนและหลังการบรรจุ รวมถึงการศึกษาค่าความแรง และความคงตัวของวัคซีนอ้างอิงมาตรฐาน

2. กระบวนการพัฒนาห้องปฏิบัติการอ้างอิงด้านวัคซีนและการพัฒนาเพื่อรองรับระบบคุณภาพว่าด้วยการเป็นผู้ผลิตวัสดุอ้างอิง

ดำเนินการพัฒนาห้องปฏิบัติการอ้างอิงด้านวัคซีนหลายด้านพร้อมด้วยการพัฒนาศักยภาพของหน่วยงาน โดยมีจุดประสงค์เพื่อรองรับระบบคุณภาพใหม่ที่ว่าด้วยการผลิตวัสดุอ้างอิงตามข้อกำหนด ISO guide 34: 2009 ดังนี้

2.1 การพัฒนาบุคลากร โดยส่งเสริมให้บุคลากรได้ศึกษาทบทวนระบบคุณภาพในหลายด้าน เช่น ระบบคุณภาพ ISO/IEC 17025: 2005⁽⁸⁾ ระบบคุณภาพว่าด้วยการบริหารจัดการ ISO 9001: 2008/2015 หลักปฏิบัติที่ดีในการผลิตยาชีววัตถุ (Good Manufacturer Practice) และการศึกษากระบวนการว่าด้วยการผลิตวัสดุอ้างอิงตามข้อกำหนด ISO guide 34: 2009 ได้เชิญผู้เชี่ยวชาญภายนอกที่มีประสบการณ์มาบรรยาย เพื่อให้บุคลากรได้เรียนรู้ระบบคุณภาพจากผู้มีประสบการณ์จริง รวมถึงได้เข้าร่วมการสัมมนาทั้งภาคบรรยายและการอบรมเชิงปฏิบัติการ นอกจากนี้บุคลากรที่เกี่ยวข้องยังได้เรียนรู้ตามข้อกำหนดมาตรฐาน ISO guide 35: 2006 และผ่านการอบรมเชิงปฏิบัติการ “เรื่องมาตรฐาน ISO guide 34, ISO guide 35 และ ISO 13528” ความรู้ที่ได้จากระบบคุณภาพ ISO guide 34: 2009 ได้นำมาศึกษาเปรียบเทียบข้อกำหนด ISO/IEC 17025: 2005 กับ ISO guide 34: 2009 เพื่อดูความแตกต่างของข้อกำหนดก่อนดำเนินการจัดทำเอกสารคุณภาพเพิ่มเติมเพื่อให้สอดคล้องกับระบบ ISO guide 34: 2009

2.2 ดำเนินการสร้างอาคารคลังเก็บวัคซีนของภูมิภาค ได้เสนอโครงการจัดเตรียมคลังเก็บวัคซีนของภูมิภาคต่อสถาบันวัคซีนแห่งชาติ (มหาดชน) โดยได้รับเงินสนับสนุนงบประมาณจำนวน 7.8 ล้านบาท ในปี 2556 ซึ่งโครงการนี้ได้ถูกบรรจุไว้ในวาระแห่งชาติด้านวัคซีนโดยได้รับความเห็นชอบจากคณะรัฐมนตรี เมื่อวันที่ 18 มกราคม 2554 ซึ่งมีสถาบันวัคซีนแห่งชาติทำหน้าที่ประสานและติดตามความก้าวหน้าของโครงการอย่างต่อเนื่อง การก่อสร้างได้ดำเนินการแล้วเสร็จในเดือนกรกฎาคมปี 2557 เป็นอาคาร 2 ชั้น ประกอบด้วยพื้นที่สำหรับก่อสร้าง (วัดตามแนวหลังคา) วัดตามส่วนที่ยาวที่สุด 26.88 เมตร × ส่วนที่กว้างที่สุด 9.35 เมตร รวม 251.328 ตารางเมตร พื้นที่ใช้สอย (วัดพื้นที่ภายในรวมห้องแช่แข็ง) กว้าง 5 เมตร × ยาว 20 เมตร อาคาร 2 ชั้น รวม 200 ตารางเมตร ส่วนปริมาตรห้องแช่แข็ง (วัดปริมาตรภายใน) กว้าง 5 เมตร × ยาว 10 เมตร สูง 2.5 เมตร รวมพื้นที่ใช้สอย 125 ตารางเมตร (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1 อาคารคลังวัคซีนมาตรฐานของภูมิภาค

2.3 จัดทำคู่มือควบคุมคุณภาพการผลิตชีววัตถุอ้างอิงมาตรฐาน ฉบับภาษาไทยครั้งแรกเมื่อวันที่ 23 กรกฎาคม 2555 และมีการปรับปรุง ทบทวนและเพิ่มเติมหลังจากได้รับการตรวจติดตามทั้งภายในและภายนอก โดยแก้ไขเพิ่มเติม ครั้งที่ 1 เมื่อวันที่ 20 พฤศจิกายน 2555 แก้ไขครั้งที่ 2 เมื่อวันที่ 20 สิงหาคม 2556 แก้ไขครั้งที่ 3 เมื่อวันที่ 15 ตุลาคม 2556 และแก้ไขครั้งสุดท้าย เมื่อวันที่ 8 กันยายน 2557 หลังได้รับการตรวจประเมินจริง เพื่อให้เนื้อหามีความสอดคล้องกับระบบข้อกำหนด ISO guide 34 มากยิ่งขึ้น

2.4 จัดทำเอกสารคุณภาพด้วยวิธีมาตรฐานการปฏิบัติงาน (Standard Operating Procedure, SOP) และแบบฟอร์มการบันทึกผลการปฏิบัติงาน (Worksheet, WS) เพิ่มเติมในหลายฉบับให้สอดคล้องกับข้อกำหนดของ ISO guide 34: 2009 มากยิ่งขึ้นรวมทั้งสิ้น 13 ฉบับ

2.5 การจัดทำฐานข้อมูลระบบคุณภาพในห้องปฏิบัติการ

ดำเนินการจัดทำฐานข้อมูลการสอบเทียบเครื่องมือวิทยาศาสตร์ ฐานข้อมูลการประชุมฝึกอบรม สัมมนาฐานและฐานข้อมูลเอกสารมาตรฐานการปฏิบัติงาน เพื่อให้สามารถตรวจสอบและติดตามข้อมูลที่เป็นปัจจุบัน ในระบบคุณภาพ

3. การขอการรับรองระบบคุณภาพด้วยการผลิตชีววัตถุอ้างอิงตามข้อกำหนด ISO guide 34: 2009

ได้ดำเนินการขอรับรองระบบคุณภาพตามมาตรฐาน ISO guide 34: 2009 ในปี 2557 โดยขอ การรับรองวัดชิ้นอ้างอิงมาตรฐานสำหรับตรวจสอบคุณภาพวัดชิ้นคางทูม ต่อสำนักมาตรฐานห้องปฏิบัติการ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซึ่งเป็นองค์กรที่ทำหน้าที่ให้การรับรองความสามารถห้องปฏิบัติการด้านการแพทย์ และสาธารณสุข และลงนามในข้อตกลงว่าด้วยการยอมรับร่วมด้านการรับรองกับองค์กรภูมิภาคเอเชียแปซิฟิก ว่าด้วยการรับรองห้องปฏิบัติการ (Asia Pacific Laboratory Accreditation Cooperation, APLAC) และในระดับสากล กับองค์กรระหว่างประเทศว่าด้วยการรับรองห้องปฏิบัติการ (International Laboratory Accreditation Cooperation, ILAC) สถาบันชีววัตถุ ถือเป็นห้องปฏิบัติการแรกของกรมฯ ที่ยื่นขอการรับรองตามมาตรฐาน ISO guide 34: 2009 โดยได้รับการตรวจประเมินในวันที่ 10 และ 12 มิถุนายน 2557 รวม 2 วัน โดยผู้ตรวจ ประเมินเป็นบุคลากรภายนอกกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซึ่งข้อบกพร่องและข้อสังเกตที่ได้รับจะนำมาปรับปรุงแก้ไข เพื่อให้ระบบมีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ผลการดำเนินการ

1. พัฒนาการจัดเตรียมวัดชิ้นอ้างอิงมาตรฐาน

การจัดเตรียมวัดชิ้นอ้างอิงมาตรฐานในรูปแบบแห้ง เป็นการทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง เพื่อให้วัดชิ้นอ้างอิงมาตรฐาน นั้นสามารถเก็บได้นาน มีปริมาณมากเพียงพอต่อการใช้งานในระยะยาว โดยวัดชิ้นที่จัดเตรียมขึ้นนั้นมาจากวัดชิ้น อ้างอิงมาตรฐานสากลจากห้องปฏิบัติการขององค์การอนามัยโลก ซึ่งนำมาพัฒนาการผลิตและจัดเตรียมวัดชิ้นมาตรฐาน ในรูปแบบแห้งตั้งแต่ปี 2553 (ตารางที่ 2) โดยจัดเตรียมวัดชิ้นอ้างอิงมาตรฐานสำหรับวัดชิ้นป้องกันโรคคางทูมและ ตีพิมพ์ในวารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ในปี 2554⁽⁹⁾ จากนั้นในปี 2555-2557 ได้พัฒนาการจัดเตรียมวัดชิ้น อ้างอิงมาตรฐานสำหรับตรวจสอบคุณภาพวัดชิ้นปัสสาวะ หัด หัดเยอรมันและไวรัสโรตา ตามลำดับ ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ระหว่างการ ศึกษาความคงตัวในระยะยาว เช่น วัดชิ้นอ้างอิงมาตรฐานสำหรับตรวจสอบคุณภาพวัดชิ้นป้องกันโรคหัด และ ระยะสั้น เช่น วัดชิ้นอ้างอิงมาตรฐานสำหรับตรวจสอบคุณภาพวัดชิ้นป้องกันโรคหัดเยอรมันและไวรัสโรตา ยกเว้นวัดชิ้น อ้างอิงมาตรฐานสำหรับตรวจสอบคุณภาพวัดชิ้นป้องกันโรคคางทูมและปัสสาวะได้ผ่านการศึกษาคงตัวระยะยาวแล้ว และตีพิมพ์ในวารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์และวารสารวิชาการสาธารณสุข^(9, 10) ซึ่งสำหรับวัดชิ้นอ้างอิงมาตรฐาน

สำหรับตรวจสอบคุณภาพวัคซีนป้องกันโรคปอดอักเสบที่ได้รับรางวัลผลงานดีเด่นจากการประชุมวิชาการประจำปีของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในปี 2556 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การพัฒนาศักยภาพของการจัดเตรียมวัคซีนอ้างอิงมาตรฐาน

วัคซีนอ้างอิงมาตรฐานใช้ สำหรับการควบคุมคุณภาพ ของวัคซีน	ปีที่ผลิต	อยู่ระหว่างการศึกษา	ตีพิมพ์ในวารสาร
ป้องกันโรคคางทูม	2553	ตรวจติดตามเป็นระยะ ๆ	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ปี 2554
ป้องกันโรคหัด	2554	ตรวจติดตามเป็นระยะ ๆ	วิชาการสาธารณสุขปี 2557*
ป้องกันโรคหัดเยอรมัน	2556	ความคงตัว ระยะยาว	อยู่ระหว่างการพิจารณาตีพิมพ์
ป้องกันโรคหัดเยอรมัน	2557	ความคงตัว ระยะสั้น	-
ป้องกันโรคคางทูมและโรคหัดเยอรมัน	2557	ความคงตัว ระยะสั้น	-

* ได้นำเสนอผลงานวิชาการที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในปี 2556 และได้รับรางวัลผลงานดีเด่น

2. กระบวนการพัฒนาห้องปฏิบัติการอ้างอิงด้านวัคซีนและการพัฒนาเพื่อรองรับระบบคุณภาพว่าด้วยการเป็นผู้ผลิตวัสดุอ้างอิง

จากการพัฒนาบุคลากรให้มีความรู้ระบบคุณภาพ ISO guide 34: 2009 เพื่อรองรับการตรวจประเมินในปี 2557 นั้น ได้มีการจัดเตรียมเอกสารเพิ่มเติมให้สอดคล้องกับระบบคุณภาพ ISO guide 34: 2009 โดยการทบทวนเปรียบเทียบกับระบบ ISO/IEC 17025: 2005 ที่ดำเนินการอยู่ในห้องปฏิบัติการ (ตารางที่ 3) พบว่ามีเอกสารที่ต้องดำเนินการเพิ่มเติมที่แตกต่างจากระบบ ISO/IEC 17025: 2005 อยู่ 3 ข้อหลักคือ 1) เรื่องของคำศัพท์และคำจำกัดความที่เป็นไปตามระบบคุณภาพที่เกี่ยวข้องกับ ISO guide 34: 2009 (ISO/IEC 17000, ISO/IEC 17025, ISO guide 30, ISO guide 9000 และ ISO/IEC guide 99) ได้แก่ผู้ผลิตวัสดุอ้างอิง ผู้รับเหมาช่วง การผลิตวัสดุอ้างอิงวัสดุอ้างอิงรับรอง ความสัมพันธ์ของวัสดุอ้างอิง การสอบกลับได้ทางมาตรวิทยาและความไม่แน่นอนของการวัด 2) การควบคุมงานและหรือวัสดุอ้างอิงที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด 3) ข้อกำหนดด้านการผลิตและวิชาการ ได้แก่ข้อกำหนดทั่วไปที่ครอบคลุมถึงการผลิตวัสดุอ้างอิงที่ได้รับการรับรองและที่ไม่ได้รับการรับรอง ผู้รับเหมาช่วง การวางแผนการผลิต การจัดการวัสดุและการจัดเก็บ กระบวนการผลิตวัสดุ การประเมินผลข้อมูล การประเมินความเป็นเนื้อเดียวกัน การประเมินความคงตัว คุณลักษณะ การกำหนดค่าคุณสมบัติและความไม่แน่นอน เอกสารและใบรับรองสำหรับผู้ใช้ และการบริการจัดส่ง

3. การขอการรับรองระบบคุณภาพว่าด้วยการผลิตวัสดุอ้างอิงตามข้อกำหนด ISO guide 34: 2009

สถาบันชีววัตถุ ได้รับการตรวจประเมินระบบคุณภาพตามมาตรฐาน ISO guide 34: 2009 ในปี พ.ศ. 2557 โดยมีผู้เชี่ยวชาญจากภายนอกกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ มาเป็นผู้ตรวจประเมิน ในระยะเวลา 2 วัน พบว่ามีข้อบกพร่องจำนวน 6 ข้อ (ตารางที่ 4) และข้อสังเกตจำนวน 6 ข้อ (ตารางที่ 5) ข้อบกพร่องและข้อสังเกตที่ได้รับการแก้ไขและส่งให้กับสำนักมาตรฐานห้องปฏิบัติการ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์เรียบร้อยแล้วในเดือนกันยายน 2557 รายละเอียดการแก้ไขตามตารางที่ 6 สำหรับการแก้ไขข้อบกพร่องและตารางที่ 7 สำหรับการแก้ไขข้อสังเกต

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบข้อกำหนดระหว่างระบบคุณภาพ ISO/IEC 17025: 2005 กับ ISO guide 34: 2009

หัวข้อ	ข้อกำหนด ISO/IEC 17025: 2005	หัวข้อ	ข้อกำหนด ISO guide 34: 2009
1.	ขอบข่าย : ข้อกำหนดครอบคลุมการทดสอบและการสอบเทียบเครื่องมือ	1.	ขอบข่าย : ข้อกำหนดครอบคลุมถึงการผลิตวัสดุอ้างอิง
2.	เอกสารอ้างอิง : ISO/IEC 17000 และ VIM	2.	เอกสารอ้างอิง : ครอบคลุมข้อกำหนด ISO/IEC 17025, ISO guide 30, 31 และ 35 รวมถึง ISO guide 98-3, 99, ISO 9000, 10012, 15189 และ 17000
3.	คำศัพท์และคำจำกัดความ : ISO/IEC 17000 และ VIM	3.	คำศัพท์และคำจำกัดความ: เป็นไปตาม ISO/IEC 17000, ISO/IEC 17025, ISO guide 30 และ 35, ISO 9000 และ ISO/IEC guide 99
		3.1	ผู้ผลิตวัสดุอ้างอิง (Reference material producer)
		3.2	ผู้รับเหมาช่วง (Subcontractors)
		3.3	การผลิตวัสดุอ้างอิง (Production of a reference material)
		3.4	วัสดุอ้างอิง (Reference material)
		3.5	วัสดุอ้างอิงรับรอง (Certified Reference material)
		3.6	ความสัมพันธ์ของวัสดุอ้างอิง (Commutability of a reference material)
		3.7	การสอบย้อนกลับทางมาตรวิทยา (Metrological traceability)
		3.8	ความไม่แน่นอนของการวัด (Measurement uncertainty)
4.9	การควบคุมงานทดสอบและหรือสอบเทียบที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด	4.9	การควบคุมงานและหรือวัสดุอ้างอิงที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด
5.	ข้อกำหนดด้านวิชาการ	5.	ข้อกำหนดด้านการผลิตและวิชาการ
5.1	ทั่วไป: ข้อกำหนดว่าด้วยการวัดความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของการวิเคราะห์และหรือการสอบเทียบเครื่องมือ รวมถึงการฝึกอบรมบุคลากรและการกำหนดคุณลักษณะบุคลากร	5.1	ทั่วไป: ข้อกำหนดจะครอบคลุมถึงการผลิตวัสดุอ้างอิงที่ได้รับการรับรองและที่ไม่ได้รับการรับรอง
		5.3	ผู้รับเหมาช่วง
		5.4	การวางแผนการผลิต
		5.7	การจัดการวัสดุและการจัดเก็บ
		5.8	กระบวนการผลิตวัสดุ
		5.11	การประเมินผลข้อมูล
		5.13	การประเมินความเป็นเนื้อเดียวกัน
		5.14	การประเมินความคงตัว
		5.15	คุณลักษณะ
		5.16	การกำหนดค่าคุณสมบัติและความไม่แน่นอน
		5.17	เอกสารและใบรับรองสำหรับผู้ใช้
		5.18	การบริการจัดส่ง

ตารางที่ 4 ข้อบกพร่องที่ได้รับจากการตรวจประเมิน ISO guide 34: 2009

ลำดับที่	รายละเอียดข้อบกพร่องที่พบ	จำนวน (เรื่อง)
1.	ข้อมูลผลการฝึกอบรมบุคลากรใหม่ สำหรับการผลิตสารชีววัตถุมาตรฐานอ้างอิงตามหนังสือที่ สธ 0603/- ลงวันที่ 1 สิงหาคม 2554 มีเกณฑ์การประเมินผลและการอบรม เรื่องความรู้ ความเข้าใจทางสถิติไม่เหมาะสม	1
2.	เอกสาร SOP 03 04 017 มีรายละเอียดไม่ครอบคลุมตามข้อกำหนด ISO/IEC 17025: 2005 ดังนี้ 1. หน้า 1/7 ไม่ได้ระบุวิธีการตรวจว่าเป็น Membrane filtration หรือ Direct inoculation อย่างชัดเจนในหัวข้อใหญ่ 2. หน้า 2/7 ข้อ 5. หลักการ บรรทัดที่ 3 “...ชีววัตถุอ้างอิงมาตรฐานนั้น ปลอดภัยจะไม่พบตะกอนของอาหารเลี้ยงเชื้อ” คำว่า “ตะกอน” ไม่สื่อถึงการเจริญเติบโตของเชื้อทั่วไป ซึ่งอาจจะชุ่นแต่ไม่มีตะกอน 3. หน้า 4/7 ข้อ 10.6 Negative control มีรายละเอียดไม่เหมาะสม ได้แก่ 3.1 ตารางที่ 1 ไม่พบการระบุจำนวนตัวอย่างที่ทดสอบและ 3.2 ไม่พบการทดสอบ Presence of antimicrobial activity	1
3.	การควบคุมเอกสารและข้อมูล ไม่ถูกต้อง ดังนี้ 1. เอกสาร SOP 03 04 014 เรื่อง Preparation and calibration of working reference standard preparation for mumps vaccine มีรายละเอียดที่จำเป็นและสำคัญไม่ครบถ้วนตามการปฏิบัติงานจริง 2. WS 03 04 029 เรื่อง Stability study of working reference standard preparation มีเนื้อหาในแต่ละช่วงไม่สอดคล้องกัน เช่น การกำหนดช่วงเวลากับการศึกษา Stability เป็นต้น 3. ไม่พบวิธี/ขั้นตอนการวัด pH ของ working reference standard preparation ที่ผลิตขึ้น	1
4.	ไม่พบ Technical record ที่เป็นข้อมูลดิบ (First primary data) ในการตรวจวัดค่า pH	1
5.	การทำ Homogeneity ในขั้นตอนการสุ่มตัวอย่าง ไม่เป็นไปตามเอกสาร SOP 03 04 031 และไม่พบ Technical record ในการสุ่มตัวอย่าง	1
6.	ไม่พบเกณฑ์การกำหนดค่า pH (Assignment of property value)	1

ตารางที่ 5 ข้อสังเกตที่พบจากการตรวจประเมิน ISO guide 34: 2009

ลำดับที่	รายละเอียดข้อข้อสังเกตที่พบ	จำนวน (เรื่อง)
1.	ไม่พบ Validation data ที่สนับสนุนการดำเนินการ การขนส่งชีววัตถุมาตรฐานอ้างอิง ตามเอกสาร SOP 03 04 032	1
2.	การทบทวนคำขอ ข้อเสนอ และข้อสัญญา ในเอกสาร QCM บทที่ 5 และ SOP 03 00 027 ไม่มีการระบุ	1
3.	การประชุม Management review ตามข้อกำหนด ISO guide 34: 2009 ไม่ครอบคลุมภาวะ Management system และ Production process มีแต่การพิจารณาเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับข้อบกพร่องจากการทำ Internal audit	1
4.	สถานที่และสภาวะแวดล้อมควรปรับปรุง พบห้องปลอดเชื้อ (Cleanroom) หมายเลข 214/1 และ 214/2 ที่ใช้สำหรับการเตรียมวัสดุอ้างอิง WRP (Working reference preparation) สำหรับ Mumps vaccine เป็นห้องที่ใช้ในการวิเคราะห์หาความแรง พิสูจน์เอกลักษณ์ ความเป็นเนื้อเดียวกัน ความคงตัว การสอบเทียบ งานวิจัยและพัฒนาวัคซีนชนิดอื่น และผู้ปฏิบัติงานคนหนึ่ง ทำงานกับไวรัสหลายชนิด หลายผลิตภัณฑ์ จึงควรต้องแสดงให้เห็นระบบประกันคุณภาพ ที่มีมาตรการควบคุมไม่ให้เกิดข้อผิดพลาดจากบุคลากรจากการปนเปื้อน และจากการใช้ห้อง Cleanroom ที่มากเกินไป	1
5.	Material processing (การดำเนินการงานการผลิตวัสดุอ้างอิง) ควรแก้ไขดังนี้ - คู่มือคุณภาพ QCM บทที่ 23 เรื่อง กระบวนการตรวจรับวัสดุ หัวข้อและเนื้อหา ไม่ครอบคลุมตามข้อกำหนด - SOP 03 04 014 เรื่อง การเตรียมและการสอบเทียบ WRP ฉบับแก้ไขครั้งที่ 7 - หน้า 1/9 ข้อ 4 นิยามและคำย่อ ข้อ 4.4 CCID₅₀ (Cell culture infective dose) ไม่มีคำว่า “50%” ในคำอธิบาย - หน้า 2/9 บรรทัดแรก “และคำนวณค่าเฉลี่ย (Geometric mean; G.M.)...” ไม่มีคำว่า “เรขาคณิต” หลังคำว่าค่าเฉลี่ย - หน้า 4/9 ข้อ 10 วิธีดำเนินการ ไม่พบ - ข้อ 10.1 การประมาณจำนวนเซลล์และการระบุขนาดของ Tissue culture flasks ที่ใช้กับการผลิต WRP และใช้กับ Control ซึ่งแตกต่างกัน - ข้อ 10.4 Multiplicity of infection (MOI) (จำนวนไวรัส/ จำนวนเซลล์) โดยประมาณ - หน้า 5/9 ข้อ 10.9.3 ถึง 10.9.4 ไม่พบขั้นตอนการทำให้เกิด Homogeneity - หน้า 6/9 ข้อ 10.10.1 “เติม Maintenance medium... ทุกหลุม” ไม่ได้ระบุว่าจะให้เติมในภาชนะอะไร	1
6.	เอกสาร SOP 03 04 018 หน้า 3/6 ข้อ 10.1.1 กล่าวว่า Homogeneity ของงานด้าน Cell culture ต้องมีค่า %CV < 25% แต่ในทางปฏิบัติการตรวจ Homogeneity ตามเอกสาร SOP 03 04 031 ใช้การเปรียบเทียบตามตาราง One-way ANOVA	1

ตารางที่ 6 การแก้ไขข้อบกพร่องจากการตรวจประเมิน ISO guide 34: 2009

ลำดับที่	รายละเอียดข้อบกพร่อง	การดำเนินการแก้ไข
1.	ข้อมูลผลการฝึกอบรมบุคลากรใหม่ สำหรับการผลิตสารชีววัตถุมาตรฐานอ้างอิง ตามหนังสือที่ สธ 0603/- ลงวันที่ 1 สิงหาคม 2554 มีเกณฑ์การประเมินผล และการอบรมเรื่องความรู้ ความเข้าใจทางสถิติไม่เหมาะสม	1. การขยายผล : ไม่มี 2. ผลการวิเคราะห์หาสาเหตุ : ไม่มี 3. การแก้ไข : ทางกลุ่มชีววัตถุมาตรฐานได้ทำการแก้ไข SOP การฝึกอบรมบุคลากรใหม่สำหรับการผลิตสารชีววัตถุมาตรฐานอ้างอิง โดยได้เพิ่มรายละเอียดในการฝึกอบรมการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการเฉพาะด้าน โดยมีการกำหนดจำนวนครั้งการทดสอบให้ชัดเจนขึ้น 4. การป้องกัน: ให้ความรู้ความเข้าใจกับเจ้าหน้าที่ในการใช้สถิติเพื่อวิเคราะห์ข้อมูลค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ต้องมีผลการทดสอบอย่างน้อย 3 ค่าและให้ปฏิบัติตาม SOP 5. การประเมินผลกระทบ : ไม่มี
2.	Sterility test for mumps vaccine ตามเอกสาร SOP 03 04 017 มีรายละเอียดไม่ครอบคลุมตามข้อกำหนด ISO/ IEC 17025: 2005 ดังนี้ 1. หน้า 1/7 ไม่ได้ระบุวิธีการตรวจว่าเป็น Membrane filtration หรือ Direct inoculation อย่างชัดเจนในหัวข้อใหญ่ 2. หน้า 2/7 ข้อ 5. หลักการ บรรทัดที่ 3 “...ชีววัตถุมาตรฐานอ้างอิงนั้น ปลอดเชื้อจะไม่พบตะกอนขุ่นของอาหารเลี้ยงเชื้อ” คำว่า “ตะกอน” ไม่สื่อถึงการเจริญเติบโตของเชื้อทั่วไป ซึ่งอาจจะขุ่นแต่ไม่มีตะกอน 3. หน้า 4/7 ข้อ 10.6 Negative control มีรายละเอียดไม่เหมาะสม ได้แก่ 3.1 ตารางที่ 1 ไม่พบการระบุจำนวนตัวอย่างที่ทดสอบและ 3.2 ไม่พบการทดสอบ Presence of antimicrobial activity	1. การขยายผล : ไม่มี 2. ผลการวิเคราะห์หาสาเหตุ : ไม่มี 3. การแก้ไข : ทำการทบทวน แก้ไข SOP 03 04 017 ฉบับแก้ไขครั้งที่ 5 โดยได้แก้ไขดังนี้ 1. เปลี่ยนชื่อเอกสารโดยได้ระบุวิธีการตรวจสอบความปราศจากเชื้อว่าใช้วิธี direct inoculation หน้า 1 of 7 2. แก้ไขตัดคำว่า “ตะกอน” ออก ใช้เป็น “ความขุ่นของอาหารเลี้ยงเชื้อ” ข้อ 5.0 หลักการ และข้อ 14 การรายงานผล 3. negative control ได้เพิ่มรายละเอียดเพิ่มเติมเกี่ยวกับตัวอย่างที่จะตรวจสอบเป็น negative control คือใช้ diluents หรืออาหารเลี้ยงเซลล์ และ cell fluid ที่ได้จาก flask cell control ในขั้นตอนการจัดเตรียมชีววัตถุมาตรฐานมาเป็นตัวอย่าง negative control ข้อ 10.7 - ได้เพิ่มตารางแสดงจำนวนตัวอย่างที่สุ่มมาเพื่อตรวจสอบความปราศจากเชื้อตารางที่ 1 - ได้ทำการทดสอบ Growth inhibitory effect ของ WRP. Of Mumps vaccine ที่ปริมาตรส่งตรวจ 0.5 ml/cryotube ว่าเมื่อทดสอบด้วย

ตารางที่ 6 การแก้ไขข้อบกพร่องจากการตรวจประเมิน ISO guide 34: 2009 (ต่อ)

ลำดับที่	รายละเอียดข้อบกพร่อง	การดำเนินการแก้ไข
		อาหารเลี้ยงเชื้อสำหรับทดสอบความปราศจากเชื้อ ปริมาตร 25 ml พบว่าปริมาณของ antibiotic ในตัวอย่างมีน้อยจนไม่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง การเจริญเติบโตของเชื้อได้ (เอกสารแนบ 6) 4. การป้องกัน : ไม่มี 5. การประเมินผลกระทบ : ไม่มี
3.	การควบคุมเอกสารและข้อมูล ไม่ถูกต้อง ดังนี้	
1.	เอกสาร SOP 03 04 014 เรื่อง Preparation and calibration of working reference standard preparation for mumps vaccine มีรายละเอียดที่จำเป็นและสำคัญไม่ครบถ้วน ตามการปฏิบัติงานจริง	1. การขยายผล : ไม่มี
2.	WS 03 04 029 เรื่อง Stability study of working reference standard preparation มีเนื้อหาในแต่ละช่วง ไม่สอดคล้องกัน เช่น การกำหนดช่วงเวลากับ การศึกษา Stability เป็นต้น	2. ผลการวิเคราะห์หาสาเหตุ : มีการใช้เอกสารเป็น คู่มือหลายฉบับ
3.	ไม่พบวิธี/ขั้นตอนการวัด pH ของ working reference standard preparation ที่ผลิตขึ้น	3. การแก้ไข : รวบรวมเนื้อหาในคู่มือฉบับต่าง ๆ ไว้ ใน SOP ฉบับเดียวและทบทวนแก้ไข ดังนี้
		1. ได้มีการทบทวนและแก้ไข SOP 03 04 014 ฉบับแก้ไขครั้งที่ 8 โดยมีการเพิ่มรายละเอียด วิธีดำเนินการดังนี้ - เพิ่มรายละเอียดการวางแผนการผลิต ชีววัตถุมาตรฐานอ้างอิงข้อ 10.1 - เพิ่มรายละเอียดเกี่ยวกับขนาด flask, ปริมาณเซลล์/ขนาด flask ให้ชัดเจน ข้อ 10.2 - เพิ่มรายละเอียดเกี่ยวกับจำนวนไวรัสและ establish titer ของสารมาตรฐานข้อ 10.3 - กำหนดค่า MOI ของไวรัสคางทูม - เพิ่มขั้นตอนการทำให้เกิดความเป็นเนื้อเดียวกันข้อ 10.5 - เพิ่มรายละเอียดการตรวจสอบปนเปื้อน จากส่วนใสที่ได้จาก flask ของ cell control ข้อ 10.10.6 - เพิ่มขั้นตอนการตรวจสอบเอกลักษณ์ ข้อ 10.10.7 - เพิ่มขั้นตอนการตรวจสอบความเป็นเนื้อเดียวกัน 10.10.9 - เพิ่มขั้นตอนการจัดทำเอกสารรับรอง คุณสมบัติและวิธีการใช้งานชีววัตถุมาตรฐาน อ้างอิงข้อ 10.11.8

ตารางที่ 6 การแก้ไขข้อบกพร่องจากการตรวจประเมิน ISO guide 34: 2009 (ต่อ)

ลำดับที่	รายละเอียดข้อบกพร่อง	การดำเนินการแก้ไข
		- เพิ่มขั้นตอนการตรวจสอบความคงตัวของชีววัตถุมาตรฐานอ้างอิงข้อ 10.11.9 - เพิ่มแผนภูมิการผลิตชีววัตถุมาตรฐานสำหรับวัคซีนป้องกันโรคคางทูมหน้า 8 of 13 – 9 of 13
		2. ได้มีการปรับแก้ WS ให้สะดวกในการปฏิบัติงาน (เอกสารแนบ 13)
		3. ได้เพิ่มรายละเอียดขั้นตอนการวัด pH โดยให้ปฏิบัติตาม SOP 03 04 031 การศึกษาความเป็นเนื้อเดียวกันของชีววัตถุมาตรฐานอ้างอิงทั้งเรื่อง จำนวนตัวอย่างที่สุ่ม การสุ่มตัวอย่าง ข้อ 10.10.5
		4. การป้องกัน : ไม่มี
		5. การประเมินผลกระทบ : ไม่มี
4.	ไม่พบ Technical record ที่เป็นข้อมูลดิบ (First primary data) ในการตรวจวัดค่า pH	1. การขยายผล : ไม่มี 2. ผลการวิเคราะห์หาสาเหตุ : ไม่มีการบันทึกผลการตรวจวัดค่า pH ใน WS 03 02 009 3. การแก้ไข : กำหนดให้การตรวจ pH ไว้ในคู่มือการปฏิบัติงานการเตรียมและการสอบเทียบวัคซีนอ้างอิงมาตรฐานสำหรับวัคซีนป้องกันโรคคางทูม (SOP 03 04 014) ฉบับแก้ไขครั้งที่ 9 และเน้นย้ำในผู้ปฏิบัติงานบันทึกผลการทดสอบในแบบบันทึกผลการทดสอบ WS 03 02 009 4. การป้องกัน : ไม่มี 5. การประเมินผลกระทบ : ไม่มี
5.	การทำ Homogeneity ในขั้นตอนการสุ่มตัวอย่าง ไม่เป็นไปตามเอกสาร SOP 03 04 031 และไม่พบ Technical record ในการสุ่มตัวอย่าง	1. การขยายผล : ไม่มี 2. ผลการวิเคราะห์หาสาเหตุ : 3. การแก้ไข : ปรับแก้ WS 03 04 031 ให้เพิ่มเติมรายละเอียดในการสุ่มตัวอย่าง 4. การป้องกัน : ให้ปฏิบัติตาม SOP 03 04 031 อย่างเคร่งครัด 5. การประเมินผลกระทบ : ไม่มี

ตารางที่ 6 การแก้ไขข้อบกพร่องจากการตรวจประเมิน ISO guide 34: 2009 (ต่อ)

ลำดับที่	รายละเอียดข้อบกพร่อง	การดำเนินการแก้ไข
6.	ไม่พบเกณฑ์การกำหนดค่า pH (Assignment of property value)	1. การขยายผล : ไม่มี 2. ผลการวิเคราะห์หาสาเหตุ : ทดสอบ pH เพื่อเก็บเป็นข้อมูลประกอบเท่านั้น จึงไม่ได้กำหนดไว้ในเกณฑ์ 3. การแก้ไข : กำหนดช่วงค่า pH ที่เหมาะสมสำหรับวัดชิ้นคางทุมเป็น 6.0 – 8.0 ในข้อ 10.10.4 SOP 03 04 014 ฉบับแก้ไขครั้งที่ 9 และมีการกำหนดใน production plan 4. การป้องกัน : ไม่มี 5. การประเมินผลกระทบ : ไม่มี

ตารางที่ 7 การแก้ไขข้อสังเกตจากการตรวจประเมิน ISO guide 34: 2009

ลำดับที่	รายละเอียดข้อสังเกตที่พบ	จำนวน (เรื่อง)
1.	ไม่พบ Validation data ที่สนับสนุนการดำเนินการ การขนส่งชีววัตถุมาตรฐานอ้างอิงตามเอกสาร SOP 03 04 032	1. การขยายผล : ทำการศึกษาการใช้น้ำแข็งแห้งเพื่อใช้ในการขนส่งชีววัตถุ 2. ผลการวิเคราะห์หาสาเหตุ : 3. การแก้ไข : ศึกษาและรายงานผลการศึกษาการใช้น้ำแข็งแห้งเพื่อใช้ในการขนส่งชีววัตถุ โดยใช้เป็นตัวแทนของชีววัตถุชนิดต่างๆ ที่ต้องขนส่งที่อุณหภูมินี้ 4. การป้องกัน : ไม่มี 5. การประเมินผลกระทบ : ไม่มี
2.	การทบทวนคำขอ ข้อเสนอ และข้อสัญญาในเอกสาร QCM บทที่ 5 และ SOP 03 00 027 ไม่มีการระบุ	1. การขยายผล : ทบทวนเอกสารคู่มือคุณภาพ 2. ผลการวิเคราะห์หาสาเหตุ : ไม่มี 3. การแก้ไข : เพิ่มเนื้อหาบทที่ 5 การทบทวนคำขอ ข้อเสนอ และข้อสัญญาให้ชัดเจน 4. การป้องกัน : ไม่มี 5. การประเมินผลกระทบ : ไม่มี
3.	การประชุม Management review ตามข้อกำหนด ISO guide 34: 2009 ไม่ครอบคลุมภาวะ Management system และ Production process มีแต่การพิจารณาเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับ	1. การขยายผล : ไม่มี 2. ผลการวิเคราะห์หาสาเหตุ : ไม่มี 3. การแก้ไข : ทบทวนคู่มือการปฏิบัติงานการทบทวนการบริหาร (Management Review)

ตารางที่ 7 การแก้ไขข้อสังเกตจากการตรวจประเมิน ISO guide 34: 2009 (ต่อ)

ลำดับที่	รายละเอียดข้อสังเกตที่พบ	จำนวน (เรื่อง)
	ข้อบกพร่องจากการทำ Internal audit	(SOP 03 00 009) โดยเพิ่มการพิจารณาในส่วน ของ ISO Guide 34: 2009 ด้วย ส่วนของ Production process จะให้พิจารณาในหัวข้อ 2.1 4. การป้องกัน : ไม่มี 5. การประเมินผลกระทบ : ไม่มี
4	สถานที่และสภาวะแวดล้อมควรปรับปรุง พบ ห้องปลอดเชื้อ (Cleanroom) หมายเลข 214/1 และ 214/2 ที่ใช้สำหรับการเตรียมวัสดุอ้างอิง WRP (Working reference preparation) สำหรับ Mumps vaccine เป็นห้องที่ใช้ในการ วิเคราะห์หาความแรง พิสูจน์เอกลักษณ์ ความเป็น เนื้อเดียวกัน ความคงตัว การสอบเทียบ งานวิจัย และพัฒนาวัคซีนชนิดอื่น และผู้ปฏิบัติงานคนหนึ่ง ทำงานกับไวรัสหลายชนิด หลายผลิตภัณฑ์ จึงควร ต้องแสดงให้เห็นระบบประกันคุณภาพ ที่มีมาตรการ ควบคุมไม่ให้เกิดข้อผิดพลาดจากบุคลากร จากการปนเปื้อน และจากการใช้ห้อง Cleanroom ที่มากเกินไป	1. การขยายผล : ไม่มี 2. ผลการวิเคราะห์หาสาเหตุ : ไม่มี 3. การแก้ไข : ปัญหาปริมาณห้องปฏิบัติที่มีต้องใช้งาน ตรวจสอบผลิตภัณฑ์หลายชนิดนั้น ทางสถาบันฯ มาตรการจัดการดังนี้ - ได้จัดทำตารางจองห้องปฏิบัติ และขณะปฏิบัติการ จะไม่มี การปฏิบัติงานร่วมกับของผลิตภัณฑ์ หลายๆ ชนิดในเวลาเดียวกัน จึงไม่มีปัญหาเรื่อง cross contamination - มีการตรวจสอบประสิทธิภาพปลอดเชื้อว่ายังคง ทำงานได้อย่างเป็นปกติ และก่อนเริ่มปฏิบัติงาน ผู้ปฏิบัติงานต้องมีการเปิด UV ตู้ปลอดเชื้อ และทำความสะอาดด้วย 70% alcohol - มีการจัดเตรียม SOP ไว้ในพื้นที่ปฏิบัติงาน เพื่อให้ผู้ปฏิบัติงานได้ดูขณะปฏิบัติงาน ทำให้ ไม่เกิดความสับสนถึงแม้ผู้ปฏิบัติงานจะมี หน้าที่รับผิดชอบผลิตภัณฑ์หลายชนิด 4. การป้องกัน : ไม่มี 5. การประเมินผลกระทบ : ไม่มี
5.	Material processing (การดำเนินการผลิต วัสดุอ้างอิง) ควรแก้ไขดังนี้ 1. เอกสารคู่มือคุณภาพ QCM บทที่ 23 เรื่อง กระบวนการตรวจรับวัสดุ หัวข้อและ เนื้อหา ไม่ครอบคลุมตามข้อกำหนด 2. SOP 03 04 014 เรื่อง การเตรียมและ การสอบเทียบ WRP ฉบับแก้ไขครั้งที่ 7 2.1 หน้า 1/9 ข้อ 4 นิยามและคำย่อ ข้อ 4.4 CCID ₅₀ (Cell culture infective	1. การขยายผล : ไม่มี 2. ผลการวิเคราะห์หาสาเหตุ : ไม่มี 3. การแก้ไข : 1. มีการทบทวนและแก้ไข คู่มือคุณภาพ การผลิตชีววัตถุมาตรฐานอ้างอิง ฉบับแก้ไข ครั้งที่ 3 บทที่ 23 กระบวนการผลิต 2. มีการทบทวน และแก้ไข SOP 03 04 014 ฉบับ แก้ไขครั้งที่ 8 โดยมีการแก้ไขเพิ่มเติมดังนี้ - เพิ่มเติมรายละเอียด “50%” ในนิยามและ คำย่อข้อ 4.4

ตารางที่ 7 การแก้ไขข้อสังเกตจากการตรวจประเมิน ISO guide 34: 2009 (ต่อ)

ลำดับที่	รายละเอียดข้อสังเกตที่พบ	จำนวน (เรื่อง)
dose) ไม่มีคำว่า “50%” ในคำอธิบาย		- การใช้ค่าเฉลี่ย ปัจจุบันใช้ค่าเฉลี่ย (mean) ไม่ได้ใช้ค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (geometric mean) ซึ่งแก้ไขตามคำแนะนำของนักสถิติ ซึ่งได้แก้ไขรายละเอียดใน SOP 03 04 014 ฉบับแก้ไขครั้งที่ 8 ไปแล้ว ข้อ 5.0
2.2 หน้า 2/9 บรรทัดแรก “และคำนวณหาค่าเฉลี่ย (Geometric mean; G.M.)...” ไม่มีคำว่า “เรขาคณิต” หลังคำว่าค่าเฉลี่ย		- มีการเพิ่มรายละเอียดเกี่ยวกับขนาด flask, ปริมาณเซลล์/ ขนาด flask และกำหนดค่า MOI ให้ชัดเจน ในวิธีดำเนินการ (Procedures) ข้อ 10.0
2.3 หน้า 4/9 ข้อ 10 วิธีดำเนินการ ไม่พบ		- เพิ่มขึ้นตอนการทำให้มีความเป็นเนื้อเดียวกัน โดยการกวนด้วย magnetic stirrer ในข้อ 10.10.4
- ข้อ 10.1 การประมาณจำนวนเซลล์ และการระบุขนาดของ Tissue culture flasks ที่ใช้กับการผลิต WRP และใช้กับ Control ซึ่งแตกต่างกัน		- มีการระบุชนิดของ plate ให้ชัดเจนว่าเป็น 96-well flat tissue culture plate ในวิธีดำเนินการ
- ข้อ 10.4 Multiplicity of infection (MOI) (จำนวนไวรัส/ จำนวนเซลล์) โดยประมาณ		
2.4 หน้า 5/9 ข้อ 10.9.3 ถึง 10.9.4 ไม่พบขั้นตอนการทำให้เกิด Homogeneity		
2.5 หน้า 6/9 ข้อ 10.10.1 “เติม Maintenance medium... ทุกหลุม” ไม่ได้ระบุว่าให้เติมในภาชนะอะไร		
6. Homogeneity ตามเอกสาร SOP 03 04 018 หน้า 3/6 ข้อ 10.1.1 กล่าวว่า Homogeneity ของงานด้าน Cell culture ต้องมีค่า %CV < 25% แต่ในทางปฏิบัติการตรวจ Homogeneity ตามเอกสาร SOP 03 04 031 ใช้การเปรียบเทียบตามตาราง One-way ANOVA		4. การป้องกัน : ไม่มี 5. การประเมินผลกระทบ : ไม่มี
		1. การขยายผล : ไม่มี 2. ผลการวิเคราะห์สาเหตุ : ไม่มี 3. การแก้ไข : ได้มีการปรับแก้ SOP 03 04 018 ฉบับแก้ไขครั้งที่ 5 โดยอ้างถึง SOP 03 04 031 ฉบับแก้ไขครั้งที่ 3 4. การป้องกัน : มีการระบุการใช้สถิติในขั้นตอนการวางแผนการผลิตชีววัตถุมาตรฐาน

วิจารณ์

การพัฒนาศักยภาพของการจัดเตรียมวัคซีนอ้างอิงมาตรฐาน

เดิมสถาบันฯ ได้จัดเตรียมวัคซีนอ้างอิงมาตรฐานในรูปของเหลว ต่อมาเมื่อได้รับการจัดสรรงบประมาณจัดซื้อเครื่องทำแห้งในปี 2552 จึงได้พัฒนาการจัดเตรียมจากของเหลวมาเป็นผงแห้ง เนื่องจากมีข้อดีหลายประการ เช่น มีความสะดวกในการจัดเก็บ ให้ค่าความคงตัวที่สูงสามารถเก็บไว้ใช้ได้ยาวนานหลายปีและง่ายต่อการขนส่ง จึงได้เร่งพัฒนาการจัดเตรียมวัคซีนอ้างอิงมาตรฐานหลายชนิดโดยเฉพาะวัคซีนที่ใช้ในแผนสร้างเสริมภูมิคุ้มกันในประเทศตั้งแต่ปี 2553 เช่น วัคซีนป้องกันโรคคางทูม วัคซีนโรค หัด หัดเยอรมัน และวัคซีนที่ในอนาคตจะนำมาใช้ในเด็กไทย เช่น วัคซีนป้องกันโรคอุจจาระร่วงในเด็กแรกเกิดไวรัสโรตา วัคซีนทุกชนิดที่พัฒนาขึ้นจะถูกนำมาใช้เป็นวัคซีนอ้างอิงมาตรฐานของประเทศในอนาคต ซึ่งจะต้องถูกกำหนดค่าความแรงร่วมกับผู้ผลิตวัคซีนในประเทศ เช่น วัคซีนป้องกันโรคคางทูม และหัด เป็นต้น นอกจากนี้เพื่อรองรับการจัดเก็บวัคซีนอ้างอิงมาตรฐาน สถาบันฯ ดำเนินการจัดสร้างคลังวัคซีนมาตรฐานของภูมิภาคสืบเนื่องจากการเสนอให้ประเทศไทยเป็นแหล่งเก็บวัคซีนมาตรฐานในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ในปี พ.ศ. 2553 จากการประชุม Regional National Control Laboratory Network Meeting ซึ่งในอนาคตอาคารคลังวัคซีนมาตรฐานจะถูกจัดเก็บไม่เพียงแต่วัคซีนอ้างอิงมาตรฐานในประเทศเท่านั้น ยังเป็นสถานที่จัดเก็บวัคซีนอ้างอิงมาตรฐานของภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ด้วย

กระบวนการพัฒนาห้องปฏิบัติการอ้างอิงด้านวัคซีนและการพัฒนาเพื่อรองรับระบบคุณภาพว่าด้วยการเป็นผู้ผลิตวัสดุอ้างอิง

เอกสารคุณภาพได้ถูกจัดทำขึ้นใหม่ จำนวน 13 ฉบับ เพื่อรองรับระบบคุณภาพว่าด้วยการผลิตวัสดุอ้างอิง ISO guide 34: 2009 และรองรับการตรวจประเมินระบบในปี 2557 ซึ่งสถาบันชีววัตถุ ถือเป็นหน่วยงานแรกของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ที่ยื่นขอการรับรองจากสำนักมาตรฐานห้องปฏิบัติการ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยใช้ระยะเวลา 2 ปี ในการพัฒนาระบบและบุคลากร รวมถึงการจัดทำฐานข้อมูลระบบคุณภาพ เช่น ฐานข้อมูลการสอบเทียบเครื่องมือวิทยาศาสตร์ ฐานข้อมูลการประชุมฝึกอบรม สัมมนาตุนงานและฐานข้อมูลเอกสารมาตรฐานการปฏิบัติงาน เป็นต้น เพื่อให้สามารถตรวจสอบและติดตามข้อมูลที่เป็นปัจจุบันในระบบคุณภาพ รวมทั้งง่ายต่อการค้นหาและการจัดเก็บที่ปลอดภัย ซึ่งการจัดทำระบบคุณภาพใหม่ขึ้นในห้องปฏิบัติการถือเป็นเรื่องที่ทำทนายความสามารถ เพราะต้องใช้เวลาศึกษาทำความเข้าใจพร้อมเปรียบเทียบกับระบบคุณภาพที่ดำเนินการอยู่คือ ISO/IEC 17025: 2005 เพื่อศึกษาความแตกต่างของข้อกำหนด (ตารางที่ 3) ก่อนดำเนินการจัดทำเอกสารเพิ่มเติม ซึ่งส่วนใหญ่เอกสารที่จัดเตรียมขึ้นใหม่ จำนวน 13 ฉบับ (ตารางที่ 1) เป็นเรื่องที่เกี่ยวข้องกับการผลิตวัสดุอ้างอิงทั้งสิ้น ซึ่งอาจมีการจัดเตรียมเอกสารเพิ่มเติมหรือแก้ไขให้สอดคล้องกับระบบคุณภาพ ISO guide 34: 2009 มากยิ่งขึ้น หลังการตรวจประเมิน

การขอการรับรองระบบคุณภาพว่าด้วยการผลิตวัสดุอ้างอิงตามข้อกำหนด ISO guide 34:2009

ได้ดำเนินการขอรับรองระบบคุณภาพ ISO guide 34: 2009 ในปี 2557 จากสำนักมาตรฐานห้องปฏิบัติการ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เป็นการตรวจประเมินการขอรับรองการผลิตวัคซีนคางทูมอ้างอิงมาตรฐาน เนื่องจากระบบคุณภาพ ISO guide 34: 2009 จะเน้นในเรื่องข้อกำหนดว่าด้วยการจัดเตรียมสารมาตรฐานทางเคมีเป็นหลัก ซึ่งมีความแตกต่างจากการจัดเตรียมสารมาตรฐานทางชีวภาพ ที่ต้องใช้สิ่งมีชีวิตในการจัดเตรียม ดังนั้นข้อกำหนดบางข้อใน ISO guide 34: 2009 อาจจะไม่เหมาะสมต่อการนำมาใช้กับสารมาตรฐานทางชีวภาพ เช่น ข้อกำหนดว่าด้วยการทดสอบความไม่แน่นอนของการวัด และการทดสอบทางสถิติ เป็นต้น ทำให้ต้องมีการชี้แจงรายละเอียดและ

ทำความเข้าใจร่วมกันระหว่างผู้ตรวจประเมินและผู้รับการตรวจประเมิน อย่างไรก็ตาม สถาบันชีววัตถุ ได้พยายามแก้ไขปรับปรุงสิ่งที่เป็นข้อบกพร่อง จำนวน 6 ข้อ และข้อสังเกต จำนวน 6 ข้อ ให้สอดคล้องกับ ISO guide 34: 2009 เพื่อการพัฒนาระบบคุณภาพดังกล่าว

สรุป

การพัฒนาระบบคุณภาพเพื่อให้ได้มาตรฐานเป็นการประกันคุณภาพของห้องปฏิบัติการให้เป็นที่ยอมรับในระดับสากล สถาบันชีววัตถุ เป็นหน่วยงานควบคุมกำกับของรัฐในการควบคุมคุณภาพวัคซีนและชีววัตถุในห้องปฏิบัติการ ได้พัฒนาระบบคุณภาพห้องปฏิบัติการตามมาตรฐาน ISO/IEC 17025: 2005 ซึ่งเป็นมาตรฐานที่ยอมรับทั่วไป แต่ในการควบคุมคุณภาพวัคซีนนั้น จำเป็นต้องใช้วัคซีนอ้างอิงมาตรฐานเพื่อควบคุมคุณภาพผลการทดสอบควบคู่ไปกับตัวอย่างวัคซีน สถาบันฯ จึงพัฒนาการจัดเตรียมวัคซีนอ้างอิงมาตรฐานในรูปแบบแห้ง เพื่อง่ายต่อการเก็บ จัดเก็บได้นาน เนื่องจากความคงตัวสูงและที่สำคัญง่ายต่อการขนส่ง และเพื่อสร้างศักยภาพการเป็นห้องปฏิบัติการอ้างอิงในระดับสากล กระบวนการพัฒนาห้องปฏิบัติการด้านวัคซีนโดยการพัฒนาบุคลากร การจัดระบบบริหารจัดการวัคซีนอ้างอิงมาตรฐาน ตลอดจนการจัดเตรียมเอกสารคุณภาพที่เกี่ยวข้องกับการผลิตวัคซีนอ้างอิง เพื่อขอรับการตรวจรับรองระบบคุณภาพว่าด้วยการผลิตวัคซีนอ้างอิงตามมาตรฐาน ISO guide 34: 2009 ของประเทศคาดว่าจะได้รับการรับรองในปี พ.ศ. 2558 ซึ่งจะทำให้วัคซีนอ้างอิงมาตรฐานที่ผลิตโดยสถาบันชีววัตถุ เป็นที่ยอมรับในระดับภูมิภาคและสากล

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ บุคลากรทุกท่านของสถาบันชีววัตถุ ที่ได้ให้ความร่วมมือในการพัฒนาระบบคุณภาพว่าด้วยการผลิตวัคซีนอ้างอิงของสถาบันฯ และขอขอบคุณผู้อำนวยการสถาบันฯ นางธีระนารถ จิระไพศาลพงศ์ ที่สนับสนุนให้มีการพัฒนาศักยภาพการผลิตวัคซีนอ้างอิงมาตรฐานและการขอรับการตรวจประเมินตามระบบ ISO guide 34: 2009

เอกสารอ้างอิง

1. กฎกระทรวงแบ่งส่วนราชการกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2552 ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 126 ตอนที่ 98 ก (ลงวันที่ 28 ธันวาคม 2552)
2. กองชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. ข้อกำหนดชีววัตถุ เล่มที่ 1. นนทบุรี: บริษัท กราฟฟิคส์เพช จำกัด; 2541.
3. กองชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. ข้อกำหนดชีววัตถุ เล่มที่ 2. นนทบุรี: บริษัท กราฟฟิคส์เพช จำกัด; 2545.
4. Metz B, van den Dobbelen G, van Els C, van der Gun J, Levels L, van der Pol L, et al. Quality-control issues and approaches in vaccine development. Expert Rev Vaccines 2009; 8(2): 227-38.
5. WHO. Training manual: licensing, lot release, laboratory access. Geneva: World Health Organization; 2001.
6. WHO technical report series no. 932. Annex 2: recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards (revised 2004). Geneva: World Health Organization; 2006.

7. ISO Guide 34: 2009. General requirements for the competence of reference material procedures. Geneva: International Organization for Standardization; 2009.
 8. ISO/IEC 17025: 2005. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Geneva: International Organization for Standardization; 2005.
 9. อัครชัย อาเมน, จิรเดช ปัจฉิม, พรหมฉัตร เจริญพัฒน์, ณัฐกานต์ มิ่งงามทรัพย์, สุภาพร ภูมิอมร. การศึกษาหาสูตรตำรับที่เหมาะสมในการทำแท้งวัคซีนคางทูมอ้างอิงมาตรฐาน. ว กรมวิทย์ พ 2554; 53(2): 97-112.
 10. สุภาพร ภูมิอมร, อัครชัย อาเมน, จิรเดช ปัจฉิม, สิริรัตดา ร่วมพร, สุกัลยาณี ไชยมี. การประเมินความคงตัวของวัคซีนบีซีจีชนิดผงแห้งสำหรับใช้เป็นวัคซีนอ้างอิงมาตรฐานในประเทศ. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2557; 23(2): 369-80.
-

Capacity Building of International Reference Laboratory through Development and ISO guide 34: 2009 Assessments

Teerapon Kachacheewa and Supaporn Phumiamorn

Institute of Biological Products, Department of Medical Sciences, Tiwanon Road, Nonthaburi 11000

ABSTRACT Quality system, a major infrastructure of a reference laboratory, the Institute of Biological Products (IBP), as the National Control and Reference Laboratory for biological products, was primarily implemented with the ISO/IEC 17025:2005 for assuring its testing competency. In addition to vaccine quality testing, reference vaccines are significantly required for perceptible analysis. Consequently, the laboratory competency was extended through another quality system, the ISO Guide 34:2009, the requirements for reference materials producer. Several lyophilized reference vaccines have been produced for simple and long storage; and uncomplicated transportation purpose as well due to their good stability. The regional reference vaccines bank was established for well management of the quality system. Staff development for better understanding of knowledge concerned as well as quality manual preparation and documentation have been processed. The IBP was the first organization under the Department of Medical Sciences which requested for ISO Guide 34: 2009 assessment in B.E. 2557.

Key words: reference material producer, ISO Guide 34: 2009