

# การรับรองรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์จากพลาสมา ที่ใช้ในประเทศไทย ระหว่างปี พ.ศ. 2550-2563

อุบลวรรณ ชัยอารยะเลิศ ฐิตาภรณ์ ภูติภิญโญวัฒน์ ศรัญญา ชัยจันทร์ และไพศาล พังจันทน์  
สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000

**บทคัดย่อ** ผลิตภัณฑ์จากพลาสมาเป็นยาชีววัตถุที่ผลิตจากพลาสมาของคนหรือสัตว์ จึงอาจมีการปนเปื้อนเชื้อโรคจากเลือดได้ หากการควบคุมกระบวนการผลิตไม่เหมาะสม ดังนั้นภาครัฐจึงมีกระบวนการรับรองรุ่นการผลิตตามแนวทางสากลที่กำหนด โดยองค์การอนามัยโลก เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์จากพลาสมา ได้แก่ Human Albumin, Human Normal Immunoglobulin, Specific Immunoglobulin, Coagulation Factors และเซรุ่มชนิดต่างๆ ก่อนจำหน่าย บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอผลการรับรองรุ่นการผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ใช้ในประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2550-2563 และเป็น การให้ความรู้แก่บุคลากรด้านสาธารณสุขที่เกี่ยวข้องได้ทราบถึงแนวทางการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์จากพลาสมา ตามแนวทางสากล เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในประเทศ ผลการรับรองรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างปี พ.ศ. 2550-2563 จำนวน 3,723 รุ่น โดยวิธีทบทวนเอกสารสรุปกระบวนการผลิตในแต่ละรุ่น พิจารณาผลการวิเคราะห์ แนวโน้มของผลการทดสอบ และตรวจวิเคราะห์ลักษณะทางกายภาพของยาตามที่จัดแจ้งขึ้นทะเบียนไว้ พบว่ามีอัลบูมินที่นำเข้า จากต่างประเทศ จำนวน 3 รุ่น คิดเป็นร้อยละ 0.09 มีลักษณะทางกายภาพไม่เป็นไปตามข้อกำหนด และไม่ได้รับอนุญาตให้ จำหน่ายในประเทศไทย การรับรองรุ่นการผลิตจึงเป็นเครื่องมือที่สำคัญในการควบคุมกำกับผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ใช้ใน ประเทศไทย ซึ่งทำให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์มีคุณภาพและปลอดภัย

**คำสำคัญ:** รับรองรุ่นการผลิต, ยาชีววัตถุ, ผลิตภัณฑ์จากพลาสมา

Corresponding author E-mail: ubonwan.c@dmsc.mail.go.th

Received: 1 January 2021

Revised: 2 March 2021

Accepted: 14 May 2021

## บทนำ

ผลิตภัณฑ์จากพลาสมา (plasma-derived products/blood products) เป็นยาชีววัตถุ (biologics/biological products) ที่ผลิตจากพลาสมาของคนหรือสัตว์ ได้แก่ Human Albumin, Human Normal Immunoglobulin, Specific Immunoglobulin (Human Hepatitis B Immunoglobulin, Human Rabies Immunoglobulin, Human Tetanus Immunoglobulin, Human Anti-D Immunoglobulin, Human Cytomegalovirus Immunoglobulin, Human Varicella-Zoster Immunoglobulin), Coagulation Factors (Factor VIII, Factor IX, Human Fibrinogen) และเซรัมชนิดต่าง ๆ (antiserum) เช่น เซรัมแก้โรคบาดทะยัก เซรัมแก้โรคพิษสุนัขบ้า และเซรัมแก้พิษงูชนิดต่าง ๆ เป็นต้น ในการผลิตใช้พลาสมาเป็นสารตั้งต้น และใช้สารอื่น ๆ จากสิ่งมีชีวิตซึ่งเป็นแหล่งของเชื้อโรค<sup>(1, 2, 3)</sup> เช่น ไวรัส และกระบวนการผลิตมีความซับซ้อน หากการควบคุมการผลิตไม่เหมาะสมจึงมีโอกาสที่จะได้ผลิตภัณฑ์ที่มีการปนเปื้อน คุณภาพไม่สม่ำเสมอ หรือเบี่ยงเบนไปจากมาตรฐานที่กำหนด

องค์การอนามัยโลกมีแนวทางการประกันคุณภาพผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่กำหนด เช่นเดียวกับวัคซีนที่ใช้กับมนุษย์ คือ การรับรองรุ่นการผลิต (Lot release)<sup>(4)</sup> ซึ่งเป็นหนึ่งในกิจกรรมการควบคุมกำกับยาชีววัตถุที่กำหนดให้ดำเนินการโดยหน่วยงานภาครัฐ โดยในประเทศไทยมีหลักการว่า เมื่อยาชีววัตถุได้รับทะเบียนยาจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ให้มีกระบวนการตรวจรับรองอีกครั้งก่อนจำหน่ายยาแต่ละรุ่น โดยพิจารณาจากเอกสารจากผู้ผลิต คือ เอกสารสรุปกระบวนการผลิตของรุ่นนั้น ๆ (Summary Production Protocol: SPP) ที่มีเนื้อหากล่าวถึงกระบวนการผลิตโดยย่อ แต่มีรายละเอียดที่จำเป็นครบถ้วน และแนบเอกสารอื่น ๆ ที่ภาครัฐกำหนด<sup>(5)</sup> ได้แก่ หนังสือรับรองรุ่นการผลิตที่ออกโดยประเทศผู้ผลิต เอกสารแสดงวิธีการ รายละเอียดการขนส่ง และเอกสารที่แสดงคุณภาพระหว่างการขนส่ง เป็นต้น เพื่อประกอบการพิจารณา วิเคราะห์แนวโน้มผลการทดสอบผลิตภัณฑ์ของผู้ผลิต และผลการตรวจสอบคุณภาพยารุ่นนั้นตามความจำเป็น หากข้อมูลการผลิตและยามีคุณภาพเป็นไปตามมาตรฐานที่ชัดเจนจะได้รับใบรับรองรุ่นการผลิต (Certificate of Analysis: CoA) ประกอบการจำหน่ายยารุ่นนั้น ๆ เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์มีคุณภาพสม่ำเสมอทุกรุ่นหลังจากที่ผลิตภัณฑ์ได้รับอนุมัติในการขึ้นทะเบียนตำรับยา ซึ่งแตกต่างจากการควบคุมยาเคมี (chemical drugs)<sup>(6)</sup> ที่สามารถจำหน่ายได้หลังการได้รับทะเบียนยาจาก อย. โดยไม่จำเป็นต้องมีการตรวจสอบรับรองก่อนจำหน่ายแต่ละรุ่นอีก ซึ่งประเทศต่าง ๆ เช่น สหรัฐอเมริกา และสหภาพยุโรป ได้ถือปฏิบัติเช่นกัน<sup>(7, 8)</sup> สำหรับประเทศไทย กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยสถาบันชีววัตถุ ได้ดำเนินการรับรองรุ่นการผลิตตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 โดยความสมัครใจของผู้ผลิตและผู้นำเข้าผลิตภัณฑ์จากพลาสมา โดยได้มีกฎกระทรวงว่าด้วยการรับรองรุ่นการผลิตยาแผนปัจจุบันที่เป็นยาชีววัตถุ พ.ศ. 2553<sup>(9)</sup> และประกาศกระทรวงสาธารณสุขที่เกี่ยวข้อง พ.ศ. 2555<sup>(10)</sup>

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอผลการดำเนินงานรับรองรุ่นการผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ใช้ในประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2550-2563 โดยพิจารณา SPP ในแต่ละรุ่น พิจารณาผลการวิเคราะห์แนวโน้มของผลการทดสอบในผลิตภัณฑ์ และตรวจวิเคราะห์ลักษณะทางกายภาพของยาตามที่ชัดเจนขึ้นทะเบียนไว้ และเป็นการให้ความรู้แก่บุคลากรด้านสาธารณสุขที่เกี่ยวข้องได้ทราบถึงแนวทางการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ใช้ในประเทศตามแนวทางสากล เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ใช้ในประเทศ

## วัสดุและวิธีการ

### ตัวอย่าง

ผลิตภัณฑ์ Human Albumin, Human Normal Immunoglobulin, Specific Immunoglobulin, Coagulation Factors และเซรัมชนิดต่าง ๆ ที่ส่งตรวจเพื่อขอรับรองรุ่นการผลิต ระหว่างปี พ.ศ. 2550-2563 ที่ใช้ในประเทศ จำนวน 3,723 รุ่น

## เครื่องมือ

กล่องตรวจลักษณะทางกายภาพ (Viewing station) เป็นกล่องพลาสติก PVC ที่มีขนาดกว้าง × ยาว × สูง = 50 × 35 × 50 เซนติเมตร มีฉากหลังสีขาวและสีดำ ไม่สะท้อนแสง ตั้งฉากกับพื้นราบสีขาว และมีแสงสว่างจากหลอดฟลูออเรสเซนต์ขนาด 18 วัตต์ และหลอดฮาโลเจนขนาด 50 วัตต์ มีความเข้มแสง 2,000–3,750 ลักซ์ (Lux)

## วิธีการตรวจรับรองรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์จากพลาสมา

การพิจารณารับรองรุ่นการผลิตของประเทศไทย มีขั้นตอนดำเนินการตามหลักการที่เป็นแนวทางสากล ประกอบด้วย

ขั้นตอนที่ 1 พิจารณาเอกสาร SPP เปรียบเทียบกับข้อมูลกระบวนการผลิตและรายการทดสอบ เกณฑ์กำหนดของแต่ละรายการ รวมทั้งชื่อตำรายาที่อ้างอิงที่จัดแจ้งไว้ในกรณีขึ้นทะเบียน ซึ่งเนื้อหาของเอกสาร SPP ประกอบด้วย ชื่อผู้ผลิต เลขที่ที่ได้รับอนุญาต แหล่งผลิต ชื่อผลิตภัณฑ์ รุ่นการผลิต จำนวนหรือปริมาณที่ผลิต วันที่ผลิต วันหมดอายุ ขั้นตอนการผลิต (Flow chart) สายพันธุ์และเซลล์ที่ใช้ กระบวนการขั้นตอนการผลิต สูตรตำรับที่ใช้ในการผลิต รวมทั้งผลการทดสอบคุณภาพของยารุ่นนั้น ๆ เป็นต้น

ขั้นตอนที่ 2 พิจารณาผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพผลิตภัณฑ์จากพลาสมารุ่นนั้น ๆ ที่ตรวจสอบโดยผู้ผลิต และเปรียบเทียบกับผลของผลิตภัณฑ์รุ่นก่อน ๆ ของแต่ละยี่ห้อ เพื่อวิเคราะห์แนวโน้มของผลการทดสอบ (trend analysis) ในหัวข้อประสิทธิผล ได้แก่ ปริมาณโปรตีน (total protein) ความบริสุทธิ์ของ Immunoglobulin (Ig purity) และรายการทดสอบอื่น ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของผลิตภัณฑ์ เช่น ทดสอบปริมาณ Osmolality, prekallikrein activator สำหรับผลิตภัณฑ์ Human Normal Immunoglobulin, intravenous (IVIG) จำนวนอย่างน้อย 40 รุ่นการผลิต ตัวอย่างตั้งผลการวิเคราะห์ปริมาณ Total protein ของยา Human Normal Immunoglobulin, intravenous ยี่ห้อ A

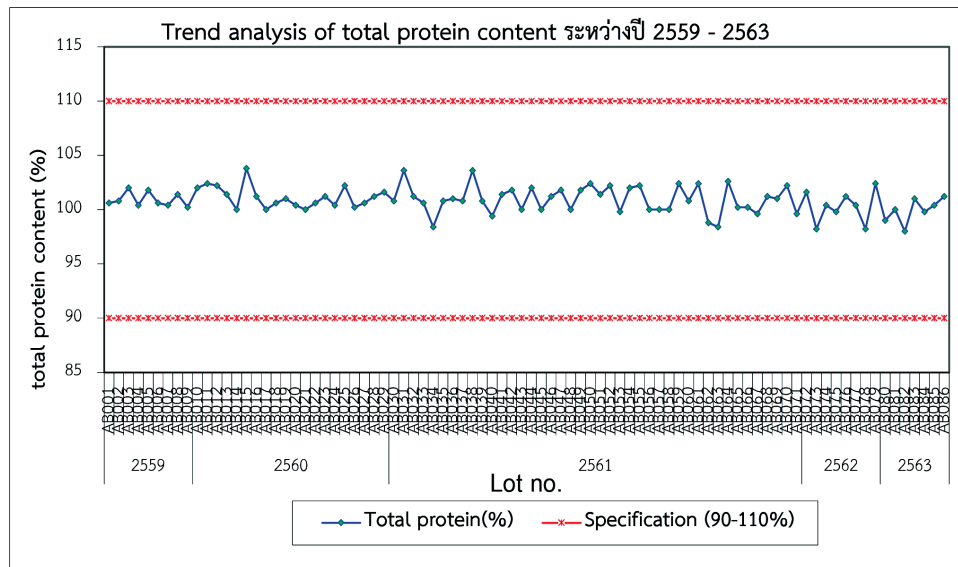
ขั้นตอนที่ 3 วิเคราะห์ลักษณะทางกายภาพ (visual inspection) ของยารุ่นนั้น ๆ โดยการมองด้วยตาเปล่า โดยนำผลิตภัณฑ์จากที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ  $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$  มาวางทิ้งไว้จนตัวอย่างมีอุณหภูมิใกล้เคียงกับอุณหภูมิห้อง และเปิดหลอดไฟภายในกล่อง viewing station ให้มีความเข้มแสงในช่วง 2,000–3,750 ลักซ์ ตรวจสอบสภาพตัวอย่าง บันทึกรายละเอียดความถูกต้อง ความชัดเจนของชื่อผลิตภัณฑ์ หมายเลขวิเคราะห์/รุ่นการผลิต วันผลิต และวันหมดอายุ หลังจากนั้นลอกฉลากของผลิตภัณฑ์ เช็ดทำความสะอาดภาชนะบรรจุด้านนอก หลังจากนั้นตรวจสอบลักษณะของสารละลายในขวดด้วยตาเปล่าภายใต้กล่อง viewing station ดังแสดงในภาพที่ 1 หลังจากสีดำ ให้เขย่าขวดเล็กน้อยแล้วค่อย ๆ หมุนขวดเบา ๆ โดยรอบเพื่อไม่ให้เกิดฟองอากาศ และสังเกตลักษณะของของเหลวในขวดใช้เวลาขวดละ 5 วินาที ตรวจสอบซ้ำเช่นเดียวกันโดยใช้ฉากหลังสีขาว หากผลิตภัณฑ์เป็นสารแขวนตะกอนให้ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องจนสารตกตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นจึงเขย่าให้สารละลายและตะกอนผสมรวมกันอีกครั้งเพื่อสังเกตการละลาย

สำหรับผลิตภัณฑ์ที่เป็นของแข็งหรือผงแห้ง ต้องตรวจสอบลักษณะของผงแห้งก่อนแล้วจึงละลายด้วยน้ำกลั่นหรือตัวทำละลายของผลิตภัณฑ์นั้น ๆ แล้วทำการตรวจสอบลักษณะทางกายภาพเช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ที่เป็นสารละลาย หากผลิตภัณฑ์บรรจุอยู่ในขวดสีชาให้ส่องภายใต้หลอดไฟฮาโลเจน

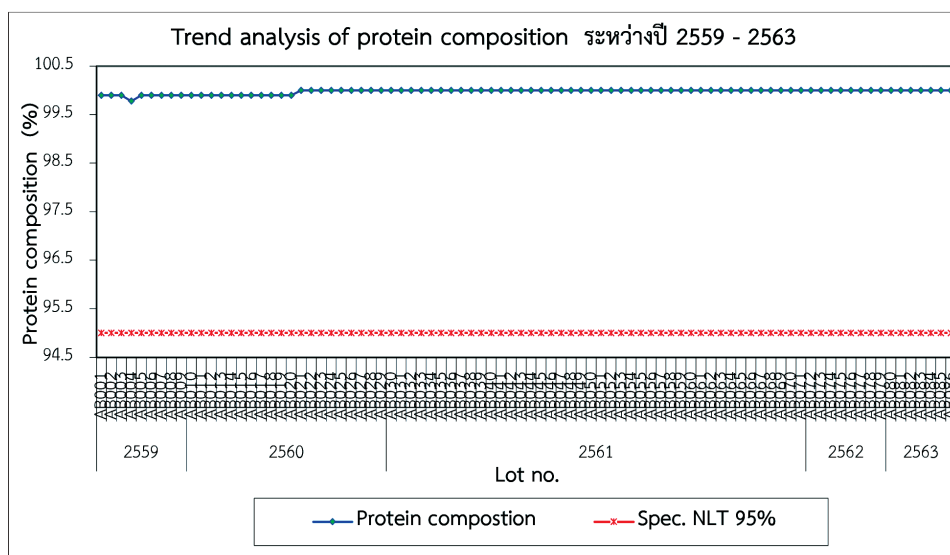
สำหรับเกณฑ์การตัดสินใจ หากข้อมูลในเอกสาร SPP ของยารุ่นนั้น ๆ ถูกต้องตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ มีผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพตามข้อกำหนดที่จัดแจ้งไว้ (Specification) ผลการตรวจสอบคุณภาพด้วยตาเปล่าของผู้ผลิต และภาครัฐเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนดของผลิตภัณฑ์ ไม่พบสิ่งปนเปื้อน และไม่พบปัญหาคุณภาพในการขนส่ง จะได้รับใบรับรองรุ่นการผลิต (Certificate of Lot Release) เพื่อประกอบการจำหน่าย

## ผล

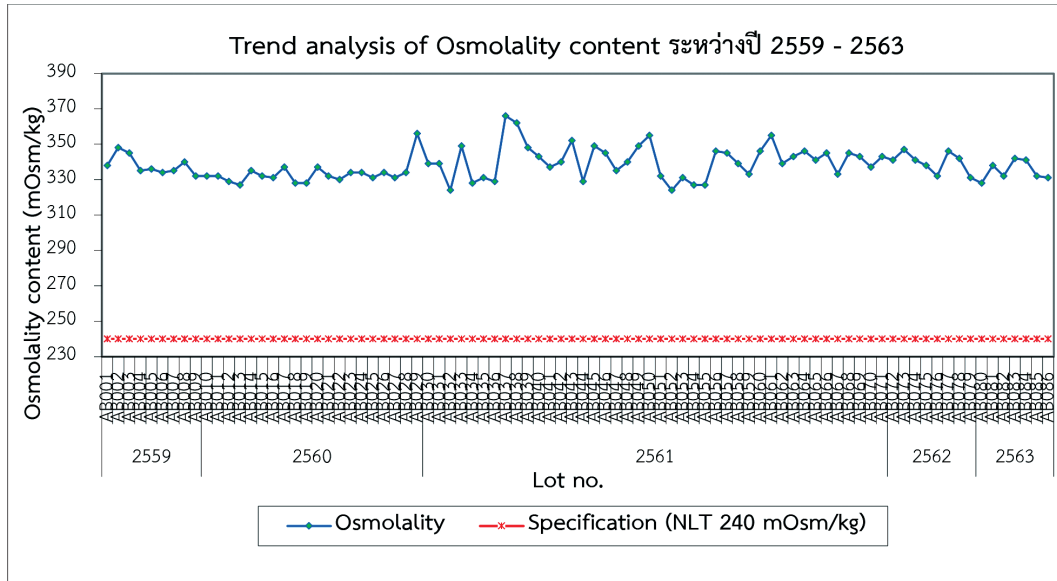
การพิจารณารายละเอียดในเอกสาร SPP ของผลิตภัณฑ์พลาสมาทุกรุ่น ทุกยี่ห้อ ที่ขอการรับรองรุ่นการผลิตนั้น มีข้อมูลการผลิตสอดคล้องตรงตามที่ขอขึ้นทะเบียนไว้กับ อย. และมีผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพที่ดำเนินการโดยผู้ผลิตเป็นไปตามข้อกำหนดตามที่จัดแจ้งในทะเบียนตำรับยาทุกยี่ห้อ เมื่อนำผลที่เป็นการวิเคราะห์เชิงปริมาณมาจัดทำกราฟและวิเคราะห์ค่าแนวโน้ม พบว่ามีค่าอยู่ในช่วง  $\pm 2SD$  เช่น ผลิตภัณฑ์ Human Normal Immunoglobulin, intravenous (IVIG) ยี่ห้อ A มีปริมาณโปรตีนทั้งหมดอยู่ในช่วงร้อยละ 90-110 ความบริสุทธิ์ของโปรตีนมากกว่าร้อยละ 95 และปริมาณ Osmolality ไม่น้อยกว่า 240 mOsm/kg ซึ่งทุกรายการทดสอบนั้นอยู่ภายใต้ข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ และตามที่กำหนดใน European Pharmacopoeia (EP) ดังแสดงในภาพที่ 1, 2 และ 3



ภาพที่ 1 ตัวอย่างผลการวิเคราะห์แนวโน้มปริมาณโปรตีนของ Human Normal Immunoglobulin, intravenous (IVIG) รุ่น AB001-AB087 ของยี่ห้อ A ที่อยู่ในช่วงเกณฑ์ที่กำหนด คือช่วงร้อยละ 90-110



ภาพที่ 2 ตัวอย่างผลการวิเคราะห์แนวโน้มความบริสุทธิ์ของ Human Normal Immunoglobulin, intravenous (IVIG) รุ่น AB001-AB087 ของยี่ห้อ A ที่อยู่ในช่วงเกณฑ์ที่กำหนด คือมากกว่าร้อยละ 95



ภาพที่ 3 ตัวอย่างผลการวิเคราะห์แนวโน้มปริมาณ Osmolality ของ Human Normal Immunoglobulin, intravenous (IVIG) รุ่น AB001-AB087 ของยี่ห้อ A ที่อยู่ในช่วงเกณฑ์ที่กำหนด คือไม่น้อยกว่า 240 mOsm/kg

ผลการตรวจสอบลักษณะทางกายภาพของผลิตภัณฑ์จากพลาสมาด้วยตาเปล่า พบว่าอัลบูมิน (Human albumin) มี 2 รุ่น ที่พบผงสีขาวโปร่งแสง และอีก 1 รุ่น พบผงสีขาวทึบแสง ซึ่งไม่เป็นไปตามข้อกำหนดของ EP คือ กำหนดให้มีสีเหลืองเล็กน้อย หรือไม่มีสี หรือมีสีเหลืองอ่อน หรือสีน้ำตาลอ่อน (Clear or slightly opalescent and colorless or pale yellow)

ดังนั้น ผลิตภัณฑ์จากพลาสมารุ่นที่ไม่ผ่านการรับรองรุ่นการผลิตจากผลการตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีดังกล่าว มีจำนวน 3 รุ่น ในผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ส่งตรวจเพื่อขอการรับรองรุ่นในระหว่างปี พ.ศ. 2550 - 2563 ทั้งสิ้น 3,723 รุ่น ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลการตรวจสอบลักษณะทางกายภาพด้วยตาเปล่า (Visual Inspection) ของผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ยื่นขอการรับรองรุ่นการผลิตระหว่างปี พ.ศ. 2550 - 2563 และจำนวนรุ่นการผลิตที่ไม่ผ่านการรับรอง

ชนิดผลิตภัณฑ์จากพลาสมา	จำนวนที่ขอการรับรองรุ่น		รวม (รุ่นการผลิต)	ไม่ผ่านเกณฑ์ มาตรฐาน (รุ่นการผลิต)
	นำเข้า (รุ่นการผลิต)	ในประเทศ (รุ่นการผลิต)		
Human Albumin	972	118	1,090	3
Human Normal Immunoglobulin	480	48	528	0
Specific Immunoglobulin เช่น Human Hepatitis Immunoglobulin, Human anti-D Immunoglobulin, Human Cytomegalovirus, Tetanus Immunoglobulin, Human Varicella Zoster	450	316	766	0

ตารางที่ 1 ผลการตรวจสอบลักษณะทางกายภาพด้วยตาเปล่า (Visual Inspection) ของผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ยื่นขอการรับรองรุ่นการผลิตระหว่างปี พ.ศ. 2550 - 2563 และจำนวนรุ่นการผลิตที่ไม่ผ่านการรับรอง (ต่อ)

ชนิดผลิตภัณฑ์จากพลาสมา	จำนวนที่ขอการรับรองรุ่น		รวม (รุ่นการผลิต)	ไม่ผ่านเกณฑ์ มาตรฐาน (รุ่นการผลิต)
	นำเข้า (รุ่นการผลิต)	ในประเทศ (รุ่นการผลิต)		
Coagulation Factor เช่น Factor VIII, Factor IX	680	48	728	0
Antiserum เช่น Cobra antivenin, Green pit viper antivenin, Malayan pit viper antivenin, Russel's Viper antivenin	58	392	450	0
Others เช่น Interferon, Solcoseryl, Human Fibrinogen, Sterile Polygelines solution	161	0	161	0
รวม	2,801	922	3,723	3

## วิจารณ์

การรับรองรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์พลาสมาตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก สามารถตรวจสอบและคัดกรองยาที่ไม่มีคุณภาพออกไปได้ก่อนการจำหน่าย โดยจากข้อมูลสรุปกระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์จากพลาสมาจำนวน 3,723 รุ่น ที่ขอการรับรองรุ่นนั้นมีรายละเอียดสอดคล้องตามที่จัดแจ้งขอขึ้นทะเบียนไว้กับ อย. แสดงให้เห็นว่าผู้ผลิตมีความเข้าใจในกระบวนการรับรองรุ่นและควบคุมการผลิตตามกระบวนการที่จัดแจ้งไว้ เมื่อมีการปรับเปลี่ยนแก้ไขขั้นตอนใด ๆ ก็ได้แจ้งขอการรับรองจาก อย. ก่อน และคุณภาพของผลิตภัณฑ์จากพลาสมารุ่นที่ตรวจสอบโดยผู้ผลิตที่แสดงไว้ในเอกสาร SPP เป็นไปตามข้อกำหนด และมีค่าอยู่ในช่วงค่า  $\pm 2SD$  แสดงถึงผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพสม่ำเสมอ การวิเคราะห์แนวโน้มคุณภาพจึงเป็นประโยชน์แก่ผู้ผลิตและหน่วยงานควบคุมกำกับในการติดตามคุณภาพของผลิตภัณฑ์เนื่องจากคุณภาพของผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่เพียงพอนั้นมาจากหลายสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับการผลิต เช่น แหล่งตั้งต้นของการผลิต เครื่องมือที่ใช้ ขั้นตอนการผลิต หรือการเปลี่ยนสารมาตรฐานที่ใช้ในการผลิต เป็นต้น

ประเทศไทยกำหนดให้มีการส่งตัวอย่างผลิตภัณฑ์จากพลาสมาแต่ละรุ่นพร้อมกับการส่งเอกสาร SPP ประกอบการรับรองรุ่น โดยตรวจสอบลักษณะทางกายภาพด้วยตาเปล่า เป็นการตรวจเบื้องต้นของตัวอย่างยาทุกตัวอย่าง และตรวจวิเคราะห์คุณสมบัติอื่น ๆ เช่น ความแรง ปริมาณโปรตีน เป็นต้น ตามที่จำเป็น แตกต่างตามประวัติและคุณภาพของยี่ห้ออื่น ๆ (ซึ่งไม่นำเสนอในเนื้อหา) สำหรับอัลบูมินที่พบว่ามีสิ่งแปลกปลอมจำนวน 3 รุ่นการผลิตนั้น (ร้อยละ 0.09) จะไม่ได้รับอนุญาตให้จำหน่าย อย่างไรก็ตามผงหรือตะกอนที่พบในผลิตภัณฑ์จากพลาสมาอาจจะไม่ใช่สิ่งแปลกปลอมเสมอไป อาจเกิดจากกระบวนการผลิต<sup>(11)</sup> หรือเป็นสารละลายโปรตีนที่เข้มข้น เช่น อัลบูมิน 25% ที่จับตัวกัน จึงต้องพิจารณาเป็นราย ๆ ไป แต่เนื่องจากผลิตภัณฑ์จากพลาสมาเป็นยาฉีดทางหลอดเลือดดำ จึงมีข้อกำหนดที่ต้องปราศจากผงขนาดใหญ่ (visible particle) และใช้ฟิลเตอร์ในการให้ยาที่มีความเข้มข้นโปรตีนสูง เช่น อัลบูมินแก่ผู้ป่วย การตรวจสอบสิ่งแปลกปลอมในขวดยาด้วยตาเปล่าจึงจำเป็นและเป็นประโยชน์สำหรับผู้ใช้จ่าย

ผลการรับรองรุ่นผลิตภัณฑ์จากพลาสมาระหว่างปี พ.ศ. 2550 - 2563 นี้แตกต่างจากในอดีต ซึ่งพบผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านเกณฑ์ทั้ง 3 ด้าน<sup>(11)</sup> คือ พบข้อมูลการผลิตในเอกสาร SPP ที่ไม่ตรงตามที่จัดแจ้งกับที่ขึ้นทะเบียนไว้ด้วยสาเหตุต่างๆ เช่น พบการเปลี่ยนแปลงในกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพที่สำคัญ ปรับเพิ่มขนาด

ของกำลังการผลิตโดยไม่ได้แจ้งแก้ไขทะเบียนยา พบการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดหรือเกณฑ์ของผลวิเคราะห์ พบความผิดพลาดการติดฉลาก ระบุวันที่ผลิตผิด เปลี่ยนแปลงอายุของยาสำเร็จรูป รวมทั้งปรับเปลี่ยนสถานที่ผลิต เป็นต้น และพบคุณภาพของผลิตภัณฑ์อยู่นอกช่วงค่าที่กำหนด รวมทั้งพบสิ่งแปลกปลอม เช่น พบเส้นใยสีขาว ผงสีขาว สีดำ และสีแดง ในผลิตภัณฑ์อัลบูมิน และพบแท่งคล้ายผลึกหรือเศษแก้วในเซรุ่มแกโรบัตทะยัก ซึ่งผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ไม่ผ่านเกณฑ์การพิจารณา เช่น มีกระบวนการผลิตไม่ตรงตามที่จัดแจ้ง ต้องยื่นขอแก้ไขรายละเอียดทะเบียนตำรับยากับ อย. ให้เป็นปัจจุบันเสียก่อน จึงจะได้รับอนุญาตให้จำหน่ายได้ ส่วนด้านคุณภาพของยาหากมีผลการทดสอบไม่เป็นไปตามที่จัดแจ้ง ก็จะไม่ได้รับอนุญาตให้จำหน่าย ขณะเดียวกันหากมีข้อสงสัย เช่น ผลการทดสอบไกล้ออกนอกค่า  $\pm 2SD$  และแนวโน้มของค่าที่ได้ไม่สอดคล้องกับผลจากรุ่นก่อน ๆ (out of trend) สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ จะดำเนินงานโดยประสานงานกับผู้ผลิตและภาครัฐของประเทศผู้ผลิตเพื่อหาหรือถึงความเบี่ยงเบนเหล่านั้น เพื่อพิจารณาผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ เมื่อได้รับข้อมูลเพียงพอทำให้มั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ จึงจะปล่อยผ่านยารุ่นนั้นออกจำหน่าย หากยังมีข้อสงสัยถึงคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย จะมีแนวทางดำเนินการทั้งอาจมีการตรวจสอบยาซ้ำ ตรวจสอบสถานที่ผลิต จนถึงไม่อนุญาตให้จำหน่าย โดยไม่ออกใบรับรองรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์จากพลาสมารุ่นนั้น

สำหรับในต่างประเทศ เช่น องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาจะแสดงผลการรับรองรุ่นที่ผ่านและไม่ผ่านด้วยสาเหตุหลายประการในเว็บไซต์<sup>(12)</sup> มีการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่มีปัญหา ได้แก่ ขวดบรรจุภัณฑ์ที่มีวันที่ผลิตและวันหมดอายุบนฉลากไม่ถูกต้อง จุกยางเสียหาย ค่าความแรงต่ำกว่าที่กำหนดบนฉลาก พบอนุภาคเศษแก้วหรือโลหะ ค่าความเป็นกรด-ด่างเกินกว่าที่กำหนด ค่าความคงตัวของผลิตภัณฑ์ไม่เป็นไปตามที่กำหนด และค่าความแรงลดลงในช่วงเวลาของการศึกษาความคงตัว เป็นต้น โดยส่วนใหญ่เป็นการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ด้วยความสมัครใจของผู้ผลิต ซึ่งเป็นผลจากการรับรองรุ่นที่สื่อสารระหว่างภาครัฐและผู้ผลิต สำหรับประเทศไทย อย. เป็นหน่วยงานหลักของรัฐที่รับผิดชอบข้อมูลการรับรองรุ่นของประเทศ ในอนาคต หากเปิดเผยข้อมูลผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ผ่านและไม่ผ่านการรับรองรุ่นการผลิตจะเป็นประโยชน์แก่หน่วยงานที่เกี่ยวข้องเพื่อใช้เป็นข้อมูลในการจัดซื้อ ซึ่งหน่วยงานที่จัดซื้อควรขอใบรับรองรุ่นการผลิตเพื่อเป็นหลักฐานและมั่นใจว่ายาผ่านการรับรองของภาครัฐตามกฎหมาย อย่างไรก็ตาม การรับรองรุ่นการผลิตเพียงอย่างเดียวไม่สามารถใช้ทดแทนกระบวนการควบคุมกำกับดูแลอื่น ๆ ได้ ทั้งนี้ต้องอาศัยกิจกรรมอื่น ๆ ร่วมด้วย ได้แก่ กระบวนการควบคุมขั้นต้นขึ้นทะเบียน การควบคุมขั้นต้นการผลิตที่ดี การเฝ้าระวังคุณภาพหลังการจำหน่ายที่มีประสิทธิภาพ<sup>(13)</sup> เป็นต้น

## สรุป

การรับรองรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ใช้ในประเทศ จำนวน 3,723 รุ่น ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก โดยการพิจารณาเอกสาร SPP ตรวจสอบแนวโน้มคุณภาพของยาแต่ละรุ่น รวมทั้งตรวจสอบเบื้องต้นดูลักษณะทางกายภาพเป็นเครื่องมือสำคัญที่ช่วยคัดกรองและยืนยันว่ากระบวนการผลิตและคุณภาพของผลิตภัณฑ์จากพลาสมามีคุณภาพสม่ำเสมอตามที่ได้รับอนุมัติในการขึ้นทะเบียนยา ผลการดำเนินการในปี พ.ศ. 2550-2563 พบว่ามีอัลบูมิน จำนวน 3 รุ่น ที่นำเข้ามาจากต่างประเทศที่ไม่ผ่านการรับรองรุ่น เนื่องจากพบผงสีขาวโปร่งแสงและทึบแสงในยา ซึ่งแสดงถึงคุณภาพของผลิตภัณฑ์จากพลาสมารุ่นที่ใช้ในประเทศมีคุณภาพ ซึ่งบุคลากรที่เกี่ยวข้อง เช่น สถานพยาบาลในประเทศมั่นใจได้ว่าผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ได้รับใบรับรองรุ่นการผลิตเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพและปลอดภัย

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณนายเอกลักษณ์ สงแทน นางกาญจนา สุรพีพันธุ์ และนางนงเยาว์ คลังสิน สถาบันชีววัตถุ สำหรับข้อมูลในเนื้อหาที่เกี่ยวข้อง และนางวิชชุดา จริยะพันธุ์ อดีตผู้ทรงคุณวุฒิด้านวิจัยและพัฒนาวิทยาศาสตร์การแพทย์ (ชีววิทยา) สำนักวิชาการวิทยาศาสตร์การแพทย์ ที่ให้คำแนะนำในการเขียนบทความจนสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

## เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. WHO expert committee on biological standardization: forty-third report. [online]. 1994; [cited 2020 Mar 29]; [105 screens]. Available from: URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39048/WHO\\_TRS\\_840\\_\(part1\).pdf;jsessionid=B96DBBCE19DFA819000022367C770019?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39048/WHO_TRS_840_(part1).pdf;jsessionid=B96DBBCE19DFA819000022367C770019?sequence=1).
2. Wikipedia. Blood transfusion. [online]. 2020; [cited 2020 Mar 10]; [26 screens]. Available from: URL: [https://en.wikipedia.org/wiki/Blood\\_transfusion](https://en.wikipedia.org/wiki/Blood_transfusion).
3. Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee (JPAC). Blood products. [online]. 2014; [cited 2020 Mar 10]. [11 screens]. Available from: URL: <https://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/3-providing-safe-blood/3-3-blood-products>.
4. World Health Organization. Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities. [online]. 2010; [cited 2017 Oct 8]; [25 screens]. Available from: URL: [http://www.who.int/biologicals/Guidelines\\_for\\_Lot\\_Release\\_AFTER\\_ECBS\\_27.1.2011.pdf](http://www.who.int/biologicals/Guidelines_for_Lot_Release_AFTER_ECBS_27.1.2011.pdf).
5. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง กำหนดหลักเกณฑ์ และวิธีการขอรับหนังสือรับรองรุ่นการผลิตยาชีววัตถุ และกำหนดแบบคำขอ และแบบหนังสือรับรองรุ่นการผลิตยาชีววัตถุ. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 131 ตอนพิเศษ 216 ง (วันที่ 29 ตุลาคม 2557). หน้า 50.
6. National Institute of Food and Drug Safety. The national lot release system. [online]. 2020; [cited 2020 Mar 29]; [1 screen]. Available from: URL: [http://www.nifds.go.kr/en/wpge/m\\_19/cont\\_02/cont\\_02\\_03\\_02.do](http://www.nifds.go.kr/en/wpge/m_19/cont_02/cont_02_03_02.do).
7. WHO/Health Canada consultation on vaccine lot release; Ottawa, Canada, 28 February – 1 March 2007. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007.
8. European Commission. Control authority batch release of vaccines and blood products. [online]. 1998; [cited 2018 Feb 4]; [17 screens]. Available from: URL: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacos/news/gl981001\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacos/news/gl981001_en.pdf).
9. กฎกระทรวงว่าด้วยการรับรองรุ่นการผลิตยาแผนปัจจุบันที่เป็นยาชีววัตถุ พ.ศ. 2553. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 127 ตอนที่ 66 ก (วันที่ 3 พฤศจิกายน 2553). หน้า 7.
10. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดชนิดหรือรายการของยาชีววัตถุที่ต้องได้รับหนังสือรับรองรุ่นการผลิตก่อนออกจำหน่ายหรือส่งมอบให้ผู้ใช้. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 129 ตอนพิเศษ 47 ง (วันที่ 9 มีนาคม 2555). หน้า 23.
11. วิชชุดา จริยะพันธุ์, วิฑิตาภรณ์ ภูติภินโยวัฒน์, จตุพิธ ตั้งติเวชกุล. การตรวจคุณลักษณะทางกายภาพของชีววัตถุชนิดผลิตภัณฑ์เลือดเพื่อการรับรองรุ่นการผลิตก่อนจำหน่ายในประเทศไทย ระหว่างปี พ.ศ. 2544-2553. วารสารวิทย์ พ 2554; 53(2); 146-54.

12. U.S. Food and Drug Administration. Vaccines, blood & biologics: 2015 biologics recalls. [online]. 2016; [cited 2020 Feb 23]; [1 screen]. Available from: URL: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170111093500/http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/Recalls/ucm436100.htm>.
  13. Gupta RK, Gupta CK, Mallet L. Lot release of vaccines by regulatory authorities and harmonization of testing requirements. In: Nunnally BK, Turula VE, Sitrin RD, editors. Vaccine analysis: strategies, principles, and control. Heidelberg; Springer; 2015. p. 573-596.
-

# Lot Release of Plasma-derived Products in Thailand During 2007–2020

**Ubonwan Chaiarrayalert Titaporn Pootipinyawat Saranya Saichan and Paisan Pangjunan**  
*Institute of Biological Products, Department of Medical Sciences, Tiwanond Road, Nonthaburi 11000, Thailand*

**ABSTRACT** Plasma-derived products are biologics made from humans or animals and may be contaminated with microorganisms from blood due to inappropriate production control. Therefore, the regulatory agency has a lot release process to ensure the quality of plasma-derived products such as Human Albumin, Human Normal Immunoglobulin, Specific Immunoglobulin, Coagulation Factors, and various serums according to the international guidelines established by the World Health Organization. The objective of this study is to present the lot release of both imported and local plasma-derived products in Thailand between 2007 and 2020. Also, it can educate relevant public health personnel on the quality control of plasma-derived products following the international guidelines. This can ensure the quality of 3,723 lots of plasma-derived products used in Thailand during that period. The process was carried out by reviewing the summary production protocols, performing physical appearances of the registered drug and considering the trend analysis of their test results. The results showed that physical appearances by visual inspection of 3 lots (0.09%) of the imported Human Albumin did not comply with the European Pharmacopoeia and were rejected. It can be concluded that the lot release conducted by the regulatory authorities is an important tool for the regulation of plasma-derived products. Therefore, it is essential to ensure the consistent quality of each lot of plasma-derived product before it is released to the market in order to guarantee the product quality and safety.

**Keywords:** Lot release, Biological drug, Plasma-derived products