

การบริหารความเสี่ยงของการปะปนกันของยาสำหรับการเปลี่ยนแปลงในการผลิตยาเพนปัจจุบัน

สุทรีสา เกตุสุริยงค์*

จิตรา รุกิจการพานิช*

บทคัดย่อ

การผลิตยาต้องเป็นไปตามข้อกำหนดด้านคุณภาพ แต่ในกระบวนการผลิตยามีโอกาสที่จะเกิดการปะปนกันของยา โดยเฉพาะเมื่อมีการผลิตยาหลายรายการ โดยใช้เครื่องมือเดียวกันซึ่งจะเป็นอันตรายต่อผู้บริโภคและส่งผลกระทบต่อภาพลักษณ์ขององค์กร งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อปรับปรุงระบบการบริหารความเสี่ยงในประเด็นการปะปนกันของยา โดยดำเนินการตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข จากการประเมินความเสี่ยงในโรงงานผลิตยาที่เป็นกรณีศึกษาพบความเสี่ยงที่ยอมรับไม่ได้ 2 ความเสี่ยง (คะแนนความเสี่ยง = 25) เกิดจากความผิดพลาดของผู้ปฏิบัติงาน ซึ่งเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดการปะปนกันของยา ในงานวิจัยนี้ได้ใช้แนวทางการประกันคุณภาพอย่างเข้มงวด เพื่อเป็นมาตรการป้องกันการปะปนกันของยาในขั้นตอนการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ยาและการทำความสะอาดสายการผลิตของกระบวนการบรรจุยา ผลการศึกษาพบว่าสามารถลดระดับความเสี่ยงให้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้ (คะแนนความเสี่ยง = 5) และกำหนดให้ใช้มาตรการป้องกันดังกล่าวในการผลิตยาทุกครั้ง

คำสำคัญ: ระบบบริหารความเสี่ยง, การปะปน

Abstract

Risk Management of Medicine Mixed up for Changes in Modern Pharmaceutical Manufacturing
Sutteesa Getsuriyong*, Jittra Rukijkanpanich*

*Department of Industrial Engineering, Faculty of Engineering, Chulalongkorn University

The pharmaceutical manufacturing process must concern a quality requirement. There have been chances of mixed-up of pharmaceutical products particularly when multiple drugs were produced by using the same equipment. The mixed-up results in harmful effects on consumers and affects the image of organizations. Therefore, the objective of this research was to improve risk management system, particularly the problem associated with the mixed-up. The risk management system was conducted according to the Notification of Ministry of Public Health. In this research, two unacceptable risks (risk score equal 25) caused by human errors was found from risk assessment. Those were the main causes of the mixed-up. A strict quality assurance guideline was applied in this study as a prevention measure of the mixed-up in the process of product storage and line cleaning of filling. The result showed that the level of risk was reduced to acceptable risks (risk score equal 5). Then, the prevention measure was established in all the medicine production.

Keyword: risk management system, mixed-up

*ภาควิชาวิศวกรรมอุตสาหการ คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภูมิหลังและเหตุผล

กระบวนการผลิตยาที่มีผลต่อคุณภาพของยา ดังนั้นจะต้องดำเนินการอย่างถูกต้องและเหมาะสมทุกขั้นตอน⁽¹⁾ ทั้งนี้ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา(อย.)ได้นำหลักเกณฑ์ Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme Good Manufacturing Practice (PIC/S GMP) มาใช้เป็นแนวทางในการประกันคุณภาพเพื่อเป็นการสร้างความมั่นใจให้แก่ผู้บริโภคว่าจะได้รับยาที่มีคุณภาพ⁽²⁾ โดยปัญหาการปะปนกันของยา (mixed-up) เป็นปัญหาสำคัญมากที่อาจทำให้ผู้บริโภคเป็นอันตรายถึงขั้นเสียชีวิตหรือพิการได้ ดังนั้น จึงต้องพึงระวังไม่ให้เกิดขึ้นในกระบวนการผลิตยา โดยต้องมีมาตรการป้องกันไม่ให้เกิดการปะปนกันของยา⁽³⁾

ข่าวในหนังสือพิมพ์ต่างๆ เมื่อวันที่ 6 กันยายน พ.ศ.2556 ระบุว่า โรงพยาบาลแห่งหนึ่งพบการบรรจุยาผิดแผงที่ส่งมาจากโรงงานอุตสาหกรรมผลิตยาแห่งหนึ่ง⁽⁴⁾ และจากรายงานการเรียกคินยาของ อย.พบว่าเกิดจากปัญหาการปะปนกันของยามีจำนวน 2 รายงาน⁽⁵⁾ ซึ่งปัญหาการปะปนกันของยาที่เกิดขึ้นในกระบวนการผลิตนับว่าเป็นการผลิตยาที่ผิดมาตรฐานจีเอ็มพีและเป็นความผิดพลาดที่ไม่ควรเกิดขึ้น

ดังนั้น ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาเพื่อปรับปรุงระบบการบริหารความเสี่ยงในประเด็นการปะปนกันของยา ทั้งนี้โดยให้สอดคล้องกับประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา ฉบับ พ.ศ.2554 ขั้นตอนการศึกษาจะเริ่มตั้งแต่การชี้บ่งความเสี่ยง การวิเคราะห์ความเสี่ยงและปัจจัยที่เกี่ยวข้อง การประเมินความเสี่ยงและการคิดค้นมาตรการป้องกันไม่ให้เกิดการปะปนกันของยา

แนวคิดที่เกี่ยวข้องในการปรับปรุงระบบการบริหารความเสี่ยง

ขั้นตอนในกระบวนการผลิตยาที่มีความเสี่ยง

การผลิตยารูปแบบยาเม็ดเริ่มต้นจากการผสมวัตถุดิบต่างๆ เข้าด้วยกันทำเป็นแกรนูล (granule) และนำแกรนูลไป

ตอกอัดเป็นเม็ด จากนั้นจึงบรรจุลงแผงและหีบห่อเป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปในที่สุด⁽⁶⁾ โดยอาศัยเครื่องจักรที่ต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (process validation) และการตรวจรับรองเครื่องจักร (equipment qualification) เพื่อการผลิตยาที่มีคุณภาพสม่ำเสมอ สอดคล้องตามมาตรฐานการผลิตยา ทั้งนี้เมื่อมีการเปลี่ยนรายการยาที่จะผลิตหรือเปลี่ยนรุ่น (lot) ของการผลิต ก็จะมีขั้นตอนการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ยาและการทำความสะอาดตลอดสายการผลิต และก่อนที่จะเริ่มดำเนินการผลิตยารุ่นต่อไป ผู้ปฏิบัติงานจะต้องแน่ใจว่าในบริเวณที่ผลิตยานั้นไม่มีสิ่งใดๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องหลงเหลืออยู่⁽²⁾ รวมถึงมีความสะอาดอย่างหมดจดด้วยเพื่อป้องกันการปนเปื้อน งานวิจัยนี้ให้ความสำคัญในขั้นตอนการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ยาและการทำความสะอาดเครื่องจักรและบริเวณที่ผลิตยาก่อนการผลิตยารุ่นต่อไป ซึ่งเป็นขั้นตอนในกระบวนการผลิตที่มีความเสี่ยงต่อการปะปนกันของยา ไม่รวมถึงสาเหตุทางกายภาพ เช่น การวางผังโรงงาน การวางผังเครื่องจักร เป็นต้น

PIC/S-GMP

PIC/S-GMP คือ หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาที่เป็นมาตรฐานของ Pharmaceutical Inspection Co-operation Schemes หรือ PIC/S ซึ่งเป็นมาตรฐานที่ใช้ในกลุ่มประเทศยุโรป⁽⁷⁾ ปัจจุบัน ประเทศไทยได้ประกาศใช้มาตรฐาน GMP ของ PIC/S⁽⁸⁾ โดยประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2554 มีผลบังคับใช้ วันที่ 5 ตุลาคม 2554 มี 19 หมวด 528 ข้อกำหนด ซึ่งมีกรอบแนวคิดการประเมินความเสี่ยงกำหนดไว้ในหมวด 1 เรื่อง การบริหารคุณภาพ⁽²⁾ เพื่อให้สอดคล้องตามประกาศดังกล่าว งานวิจัยจึงได้นำแนวคิดการประเมินความเสี่ยงนี้มาใช้ในการป้องกันไม่ให้เกิดปัญหาการปะปนกันของยา โดยหน่วยงานประกันคุณภาพได้กำหนดนโยบายการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพ แนวทางการประเมินความเสี่ยง และความรับผิดชอบโดยจัดตั้งคณะทำงานประเมินความเสี่ยงซึ่งมีความรู้ความชำนาญในกระบวนการประกอบไปด้วยหัวหน้างาน ผู้



ปฏิบัติงาน วิศวกร และเจ้าหน้าที่ฝ่ายประกันคุณภาพเป็นผู้ดำเนินการตามแนวทางหรือขั้นตอนการประเมินความเสี่ยงที่จะกล่าวต่อไป

ความเสี่ยงและการประเมินความเสี่ยง

จากการทบทวนเอกสารงานวิจัยและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง⁽⁹⁻¹¹⁾ สรุปได้ว่าความเสี่ยง (risk) หมายถึง เหตุการณ์ที่อาจเกิดขึ้นและจะสร้างความเสียหายได้ ในกรณีการผลิตรายก็คือ ความเสียหายต่อทรัพย์สิน การเกิดอันตราย การถูกดำเนิน การตามกฎหมาย และการสูญเสียชื่อเสียงขององค์กร

การประเมินความเสี่ยง (risk assessment) หมายถึง การวิเคราะห์ความเป็นไปได้ของโอกาสในการเกิดเหตุการณ์ที่เป็นความเสี่ยง (likelihood) และความรุนแรงของผลกระทบเมื่อเกิดเหตุการณ์ที่เป็นความเสี่ยง (impact) ซึ่งจะประกอบไปด้วย 6 ขั้นตอนหลัก^(10,11) ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 การชี้บ่งความเสี่ยง (risk identification) คือ การค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลกระทบต่อเป้าหมายหรือองค์กร โดยเทคนิคที่ใช้ในการชี้บ่งความเสี่ยง⁽¹²⁾ เช่น what if analysis*, FMEA† และ FTA‡ เป็นต้น

ขั้นตอนที่ 2 การวิเคราะห์ความเสี่ยง (risk analysis) คือ จะเท่ากับผลคูณระหว่างระดับโอกาสในการเกิดความเสี่ยง (likelihood) กับระดับความรุนแรงของผลกระทบ (impact) โดยจะมีระดับความเสี่ยง (degree of risk) ที่แตกต่างกันไป

ขั้นตอนที่ 3 การประเมินความเสี่ยง (risk evaluation) คือ การให้คะแนนความเสี่ยง (risk score) เพื่อจัดลำดับความสำคัญแล้วนำมาเปรียบเทียบกับเกณฑ์การตัดสินใจที่ตั้งไว้ว่าจัดเป็นความเสี่ยงที่ยอมรับได้หรือความเสี่ยงที่ยอมรับไม่ได้ ซึ่งความเสี่ยงที่ยอมรับไม่ได้ต้องมีการจัดการความเสี่ยงเพื่อให้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้ต่อไป

ขั้นตอนที่ 4 การจัดการความเสี่ยง (risk management) คือ การใช้แนวทางการประกันคุณภาพอย่างเข้มงวดเพื่อลดโอกาสในการเกิดความเสี่ยงทั้งหมดอยู่ในระดับที่ยอมรับได้

ขั้นตอนที่ 5 การติดตามและการทบทวน (monitoring and review) คือ การติดตามและทบทวนผลจากการจัดการความเสี่ยง ทบทวนเกณฑ์การยอมรับความเสี่ยงเป็นระยะๆ เพื่อให้มั่นใจได้ว่า ระบบสามารถควบคุมความเสี่ยงและสามารถปรับเปลี่ยนได้เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลง

ขั้นตอนที่ 6 การสื่อสารส่งต่อข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยง (risk communication) คือ การแลกเปลี่ยนข้อมูลการจัดการความเสี่ยงให้ผู้ที่เกี่ยวข้องรับทราบและบันทึกเป็นหลักฐานทุกครั้ง

การประกันคุณภาพ

การประกันคุณภาพ (quality assurance) หมายถึง กระบวนการที่เป็นระบบและมีการปฏิบัติตามแบบแผนที่กำหนดไว้เพื่อให้เกิดความมั่นใจในมาตรฐานของสินค้าหรือบริการว่าจะสามารถตอบสนองความต้องการด้านคุณภาพได้ตามที่ได้ตกลงกันและยังเป็นการสร้างความมั่นใจให้กับลูกค้าว่าจะได้รับแต่สินค้าและบริการที่มีคุณภาพเท่านั้น⁽¹³⁾ นอกจากนี้ยังอาศัยหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตและปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์⁽²⁾ และต้องมีมาตรการการควบคุมผลิตภัณฑ์อย่างครบวงจรตลอดอายุการใช้งานของผลิตภัณฑ์นั้น⁽¹⁴⁾ โดยเป็นผลรวมของการบริหารจัดการที่มีวัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ยามีคุณภาพตามที่กำหนดสำหรับจุดมุ่งหมายในการใช้^(2,15) ดังนั้นกระบวนการผลิตยาก็จำเป็นต้องมีการควบคุมทุกขั้นตอนตลอดจนมีการตรวจสอบจนแน่ใจว่าผลิตภัณฑ์ยามีคุณภาพสม่ำเสมอ โดยจะยึดหลักการผลิตตามแนวปฏิบัติที่ดีในการผลิตยา

* what if analysis เทคนิคชี้บ่งอันตรายจากการใช้คำถาม “จะเกิดอะไรขึ้น...ถ้า.....?” ด้วยวิธีการระดมสมองของกลุ่มคนที่มีประสบการณ์ มีการจัดระเบียบรายการคำถามที่เป็นหมวดหมู่ตามลำดับขั้นตอนการผลิต คำถามเกี่ยวกับอันตรายที่เฉพาะเจาะจง ซึ่งชี้บ่งอันตรายที่เกี่ยวข้องหรือสถานการณ์ที่เป็นอันตรายหรืออุบัติเหตุที่อาจมีอยู่หรืออาจเกิดขึ้นได้

† Failure Modes and Effect Analysis (FMEA) เหมาะสำหรับการประเมินความเสี่ยงอันเนื่องมาจากความล้มเหลวของอุปกรณ์ มีเป้าหมายหลัก คือ การกำจัดสาเหตุของความล้มเหลวและเพิ่มโอกาสในการตรวจพบก่อนที่จะเกิดความเสียหาย

‡ Fault-Tree Analysis (FTA) เป็นเทคนิคคิดย้อนกลับที่อาศัยหลักการทางตรรกวิทยาในการใช้เหตุและผลเพื่อนำไปวิเคราะห์หาสาเหตุของการเกิดอันตรายนั้นๆ ซึ่งจะแสดงเป็นลักษณะแผนภูมิต้นไม้

เพื่อให้สอดคล้องกับมาตรฐาน PIC/S-GMP ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการประกันคุณภาพทั้งในส่วนของการดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพเพื่อทำให้เกิดความเชื่อมั่นว่าผลิตภัณฑ์ยา มีคุณภาพดีสม่ำเสมอและไม่เกิดความเสี่ยงต่อความปลอดภัยของผู้บริโภค⁽²⁾ แนวความคิดในการปรับปรุงระบบการจัดการความเสี่ยงของการศึกษานี้สามารถอธิบายได้ด้วยรูปที่ 1

ระเบียบวิธีศึกษา

งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาในโรงงานผลิตยาแผนปัจจุบันขนาดใหญ่ มีจำนวนพนักงานประมาณ 1,500 คน โดยเริ่มต้นศึกษาขั้นตอนการผลิตยาแบบยาเม็ด เริ่มตั้งแต่กระบวนการผสมยา กระบวนการตอกอัดเป็นเม็ดจนถึง



รูปที่ 1 แนวความคิดในการปรับปรุงระบบการจัดการความเสี่ยง

กระบวนการบรรจุยาลงทึบห่อ มีการจัดเก็บระหว่างกระบวนการและพบว่าขั้นตอนที่ต้องอาศัยผู้ปฏิบัติงาน ได้แก่ กระบวนการบรรจุยาลงทึบห่อ ซึ่งมีโอกาสเกิดการปะปนกันของยาเมื่อมีการเปลี่ยนรายการยาที่จะผลิตหรือเปลี่ยนรุ่นของการผลิต ในกระบวนการดังกล่าวมี 2 ขั้นตอนที่เกี่ยวข้อง คือ การจัดเก็บผลิตภัณฑ์ยาและการทำความสะอาดตลอดสายการผลิต ในการชี้บ่งความเสี่ยงและประเมินความเสี่ยงโดยใช้เทคนิค what if analysis เพราะว่า นอกจากจะเป็นวิธีการชี้บ่งความเสี่ยงที่ใช้งานได้ง่ายและสามารถใช้ได้กับอุปกรณ์ทุกชนิดและกิจกรรมทุกประเภทแล้ว ยังสามารถใช้ได้กับทุกขั้นตอนการทำงานที่ไม่ซับซ้อนด้วย ในการดำเนินการชี้บ่งความเสี่ยงนั้น ได้เริ่มต้นจากการศึกษากระบวนการผลิตทุกขั้นตอนโดยพิจารณาว่ากระบวนการมีขั้นตอนสำคัญอะไรบ้าง ความเสี่ยงของกระบวนการอยู่ในขั้นตอนใด การชี้บ่งความเสี่ยงทั้งหมดจากกิจกรรมนั้นๆ เครื่องจักร/อุปกรณ์นั้นๆ จะพบว่า มีทั้งความเสี่ยงที่ยอมรับได้และความเสี่ยงที่ยอมรับไม่ได้ การศึกษานี้ได้ให้ความสำคัญกับความเสี่ยงที่ยอมรับไม่ได้ซึ่งมีผลกระทบต่อสุขภาพของผู้ใช้ยา โดยมีคณะทำงานประเมินความเสี่ยงทำการรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องและข้อมูลทางสถิติย้อนหลัง 3 ปี เพื่อสร้างเกณฑ์การให้คะแนนระดับโอกาสในการเกิดความเสี่ยงซึ่งจำแนกเป็น 5 ระดับ มีระดับคะแนน 1-5 ดังแสดงในตารางที่ 1 เกณฑ์การให้คะแนนระดับความรุนแรงของผลกระทบจำแนกเป็น 5 ระดับ มีระดับคะแนน 1-5 ดังแสดงในตารางที่ 2 จากนั้นจึงนำความเสี่ยงที่ได้มาทำการ

ตารางที่ 1 ระดับโอกาสในการเกิดความเสี่ยง

| ระดับ | โอกาส | คำอธิบาย |
|-------|----------------|---|
| 5 | Almost certain | มีโอกาสเกิดขึ้นสูง เช่น ความถี่ในการเกิดขึ้นทุกเดือนหรือไม่สามารถคาดเดาได้ |
| 4 | Likely | มีโอกาสเกิดขึ้นปานกลาง เช่น ความถี่ในการเกิดขึ้นมากกว่า 1 ครั้งในช่วง 6 เดือน |
| 3 | Possible | มีโอกาสเกิดได้บ้าง เช่น ความถี่ในการเกิดขึ้นมากกว่า 1 ครั้งในช่วง 1-2 ปี |
| 2 | Unlikely | มีโอกาสในการเกิดน้อย เช่น ความถี่ในการเกิดขึ้นมากกว่า 1 ครั้งในช่วง 2-3 ปี |
| 1 | Rare | มีโอกาสในการเกิดยาก เช่น ไม่เคยเกิดขึ้นเลยมากกว่า 3 ปีขึ้นไป |

หมายเหตุ : ระยะเวลาหรือความถี่ในการเกิดความเสี่ยงกำหนดจากนโยบายของหน่วยงานประกันคุณภาพ



ตารางที่ 2 ระดับความรุนแรงของผลกระทบ

| ระดับ | ผลกระทบ | คำอธิบาย |
|-------|--------------|---|
| 5 | Catastrophic | - มีข้อร้องเรียนจากลูกค้า มีการเรียกคืนยา มีผลกระทบต่อสุขภาพของผู้บริโภคหรือเป็นอันตรายถึงชีวิต |
| 4 | Major | - กระบวนการผลิตหยุดชะงัก - มีแนวโน้มที่จะมีผลกระทบต่อข้อกำหนดคุณภาพทางเคมี เช่น การพิสูจน์เอกลักษณ์ (identification) ปริมาณตัวยาสำคัญในแต่ละเม็ด (content uniformity) สารไม่บริสุทธิ์ (impurity) |
| 3 | Moderate | - มีแนวโน้มที่จะมีผลกระทบต่อข้อกำหนดของคุณภาพทางกายภาพ เช่น ความแข็ง ความหนา ความกร่อน การแตกตัวของเม็ดยา |
| 2 | Minor | - มีแนวโน้มที่จะเกิดข้อบกพร่องในรูปลักษณะของเม็ดยา (appearance defect) |
| 1 | Negligible | - ไม่มีผลต่อกระบวนการผลิต ข้อกำหนดคุณภาพผลิตภัณฑ์ และผู้บริโภค |

วิเคราะห์และให้คะแนน ซึ่งจะเท่ากับผลคูณระหว่างระดับโอกาสในการเกิดความเสี่ยงกับระดับความรุนแรงของผลกระทบ ต่อจากนั้นจึงทำการจัดลำดับความสำคัญของความเสี่ยงแล้ว นำมาเปรียบเทียบกับเกณฑ์การพิจารณาตัดสินใจและสรุปได้ว่าเป็นความเสี่ยงที่ยอมรับได้หรือความเสี่ยงที่ยอมรับไม่ได้ ดังแสดงในตารางที่ 3 ทั้งนี้ ค่าคะแนนความเสี่ยงตั้งแต่ 10 คะแนนขึ้นไปนั้นจัดเป็นความเสี่ยงที่ยอมรับไม่ได้ อธิบายได้ว่าถ้าความรุนแรงของผลกระทบต่ำมีค่าคะแนนเท่ากับ 2 แต่มีโอกาสในการเกิดความเสี่ยงสูง เช่น เกิดขึ้นได้ทุกเดือนหรือไม่สามารถคาดเดาได้มีค่าคะแนนเท่ากับ 5 ก็ควรพิจารณาจัดว่าเป็นความเสี่ยงที่ยอมรับไม่ได้ หรือถ้าความรุนแรงของผลกระทบสูงมีค่าคะแนนเท่ากับ 5 ถึงแม้มีโอกาสในการเกิดความเสี่ยงได้ยากมีค่าคะแนนเท่ากับ 1 ก็ควรพิจารณาจัดว่าเป็นความเสี่ยงที่ยอมรับไม่ได้เช่นกัน

ความเสี่ยงที่ยอมรับไม่ได้จะถูกนำมาวิเคราะห์หาสาเหตุหลักด้วยเทคนิคการวิเคราะห์แขนงข้อบกพร่อง (Fault Tree Analysis: FTA) เพื่อหารากของสาเหตุ จากนั้นจึงจัดทำมาตรการป้องกันความเสี่ยงในการปะปนกันของยา โดยใช้แนวทางการประกันคุณภาพอย่างเข้มงวดก่อนเริ่มการดำเนินการบรรจุยาต่อไป ซึ่งเป็นการลดโอกาสในการเกิดการปะปนกันของยาได้ หลังจากนั้นนำมามาตรการป้องกันดังกล่าวไปทดลองปฏิบัติจริงเป็นระยะเวลา 1 เดือน ในขั้นตอนการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ยาและการทำความสะอาดสายการผลิตของ

ตารางที่ 3 เกณฑ์ความสามารถในการยอมรับความเสี่ยง

| คะแนนความเสี่ยง | ระดับความเสี่ยง | ระดับความเสี่ยง |
|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1-3 | 1 | ยอมรับได้ |
| 4-9 | 2 | ยอมรับได้ |
| 10-15 | 3 | ยอมรับไม่ได้ |
| 16-25 | 4 | ยอมรับไม่ได้ |

กระบวนการบรรจุยา โดยมีการติดตามทบทวนผลจากการดำเนินการและการประเมินผลจากการปฏิบัติงานด้วย

ผลการศึกษา

จากการศึกษาขั้นตอนการผลิตยา พบว่า เมื่อมีการเปลี่ยนรายการยาหรือเปลี่ยนรุ่นการผลิต มีขั้นตอนการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ยาและการทำความสะอาดสายการผลิตของกระบวนการบรรจุยาที่ต้องอาศัยผู้ปฏิบัติงาน ซึ่งเป็นขั้นตอนที่มีความเสี่ยงต่อการปะปนกันของยาได้หากผู้ปฏิบัติงานขาดความระมัดระวัง จากการใช้เทคนิค what if analysis เพื่อชี้บ่งความเสี่ยงในกระบวนการผลิตยา พบว่า ความเสี่ยงที่ทำให้เกิดการปะปนกันของยา ได้แก่ 1) พนักงานทำการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ยาไม่ถูกต้อง 2) พนักงานไม่ตรวจสอบทำความสะอาดสายการผลิต (line clearance) ซึ่งจัดเป็นความเสี่ยงที่ยอมรับไม่ได้ และสามารถอธิบายเหตุผลสนับสนุนได้ดังนี้

จากการประเมินความเสี่ยงที่มีระดับความรุนแรงของผลกระทบเท่ากับ 5 อธิบายได้ว่า ปัญหาการปะปนกันของยาต่างชนิดในแผงยาเดียวกันย่อมส่งผลกระทบต่อความเชื่อมั่นของผู้ใช้ยาและสามารถเกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ และจากการประเมินความเสี่ยงมีระดับโอกาสในการเกิดความเสียหายเท่ากับ 5 อธิบายได้ว่าถ้าหากผู้ปฏิบัติงานทำงานผิดพลาดและไม่มีมาตรการป้องกันย่อมมีโอกาสเกิดการปะปนกันของยาได้ โดยผลคูณระหว่างโอกาสในการเกิดความเสียหายกับระดับความรุนแรงของผลกระทบจะเท่ากับ 25

หลังจากนั้นได้วิเคราะห์หาสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดการปะปนกันของยาที่เกิดจากผู้ปฏิบัติงาน ซึ่งพบได้ 3 สาเหตุหลักได้แก่ สาเหตุหลักที่ 1 พนักงานจัดเก็บผลิตภัณฑ์ยาสำหรับบรรจุไม่เป็นระเบียบ สาเหตุหลักที่ 2 พนักงานเกิดความสับสนเมื่อผลิตภัณฑ์ยาไม่มีป้ายบ่งชี้หรือป้ายบอกสถานะ สาเหตุหลักที่ 3 พนักงานไม่ตรวจสอบความสะอาดของเครื่องจักรและบริเวณผลิตยา ก่อนเริ่มดำเนินการบรรจุยา ซึ่งสามารถอธิบายได้ด้วยรูปที่ 2

จากสาเหตุหลักเบื้องต้น จึงได้นำมาจัดทำเป็นมาตรการป้องกันการปะปนกันของยาโดยใช้แนวทางการประกันคุณภาพอย่างเข้มงวด โดยกำหนดให้มีการตรวจสอบในครั้งแรกโดยพนักงานฝ่ายผลิตและการตรวจสอบซ้ำโดยเจ้าหน้าที่ฝ่ายประกันคุณภาพจนมั่นใจ ก่อนที่จะเริ่มดำเนินการบรรจุยา รุ่นต่อไป ดัง 2 มาตรการต่อไปนี้

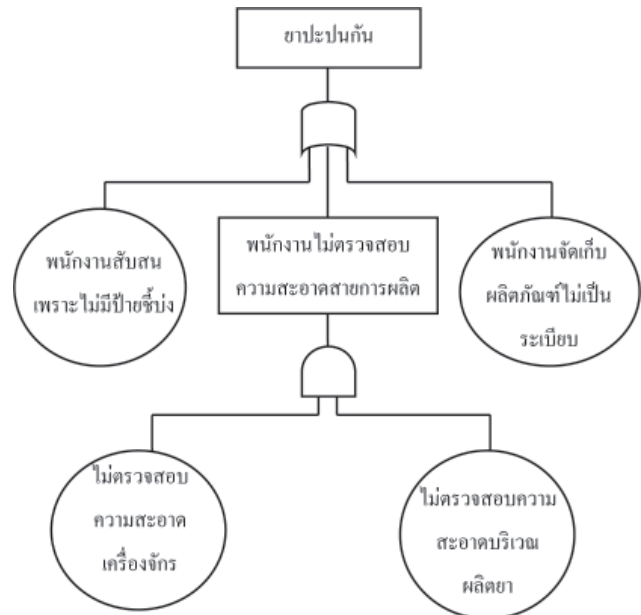
ตารางที่ 4 มาตรการที่ 1

มาตรการป้องกันความเสี่ยงที่ 1 กระบวนการบรรจุยาลงหีบห่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อลดความเสี่ยงต่อการปะปนกันของยาในขั้นตอนการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ยาสำหรับบรรจุ

เป้าหมาย ไม่มีเหตุการณ์การปะปนกันของยา

| ลำดับที่ | มาตรการป้องกันความเสี่ยง | ผู้รับผิดชอบ | หัวข้อเรื่องที่ควบคุม | ผู้ตรวจติดตาม |
|----------|--|--------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| 1 | บริเวณจัดเก็บต้องมีพื้นที่เพียงพอในการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ยาบรรจุ มีการแบ่งแยกชัดเจนตามสถานะ เช่น กักกัน (quarantine), ปลดปล่อย (pass), ไม่ผ่าน (reject) | พนักงาน บรรจุยา | สถานะของ ผลิตภัณฑ์ยา | เจ้าหน้าที่ฝ่าย ประกันคุณภาพ |
| 2 | การจัดเก็บอย่างเป็นระเบียบ จัดแยกตามรายการผลิตภัณฑ์ยา และเลขที่รุ่นการผลิต | พนักงาน บรรจุยา | ผลิตภัณฑ์ยา และเลขที่รุ่นการผลิต | เจ้าหน้าที่ฝ่าย ประกันคุณภาพ |



รูปที่ 2 Fault Tree Diagram ของความเสี่ยงต่อการปะปนกันของยา

มาตรการที่ 1 เจ้าหน้าที่ฝ่ายประกันคุณภาพดำเนินการตรวจสอบการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ยาสำหรับบรรจุอย่างถูกต้องตามสถานะของผลิตภัณฑ์ มีความสัมพันธ์กับสาเหตุหลักที่ 1 และ 2 ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 4

มาตรการที่ 2 เจ้าหน้าที่ฝ่ายประกันคุณภาพดำเนินการตรวจสอบความสะอาดสายการผลิตเมื่อมีการเปลี่ยนรายการยาหรือเปลี่ยนรุ่นการผลิต มีความสัมพันธ์กับสาเหตุหลักที่ 3 ดังแสดงในตารางที่ 5



ตารางที่ 5 มาตรการที่ 2

มาตรการป้องกันความเสี่ยงที่ 2 กระบวนการบรรจุลงหีบห่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อลดความเสี่ยงต่อการปะปนกันของยาเมื่อมีการเปลี่ยนรายการยาหรือการเปลี่ยนรุ่นการผลิต

เป้าหมาย ไม่มีเหตุการณ์การปะปนกันของยา

| ลำดับที่ | มาตรการป้องกันความเสี่ยง | ผู้รับผิดชอบ | หัวข้อเรื่องที่ควบคุม | ผู้ตรวจติดตาม |
|----------|---|--|--|---|
| 1 | เมื่อเสร็จสิ้นการบรรจุลงหีบห่อให้ดำเนินการทำความสะอาดเครื่องจักรและบริเวณที่ผลิตตามมาตรฐานวิธีปฏิบัติ | พนักงาน บรรจุยา | ชอกมูมที่ทำ ความสะอาด ได้ยาก | หัวหน้างาน |
| 2 | ก่อนเริ่มดำเนินการบรรจุยา มีการตรวจสอบความสะอาดสายการผลิตสำหรับเครื่องจักรที่ทำความสะอาดแล้ว <ul style="list-style-type: none"> เครื่องจักร อุปกรณ์ที่ใช้บรรจุยาต้องไม่มีฝุ่นผงยา คราบน้ำยาทำความสะอาดตกค้าง เม็ดยาหรือวัสดุการบรรจุตกค้างตามชอกมูมหรือจุดวิกฤต ตรวจสอบการลงบันทึกเอกสารล็อกบุ๊ก (log book) ของเครื่องจักร ตรวจสอบป้ายชี้บ่งสถานะของเครื่องจักร | พนักงาน บรรจุยา พนักงาน บรรจุยา | ความสะอาด การลงบันทึก ครบถ้วน สถานะถูกต้อง | เจ้าหน้าที่ฝ่าย ประกันคุณภาพ เจ้าหน้าที่ฝ่าย ประกันคุณภาพ เจ้าหน้าที่ฝ่าย ประกันคุณภาพ |
| 3 | ก่อนเริ่มดำเนินการบรรจุยา มีการตรวจสอบความสะอาดสายการผลิตสำหรับบริเวณที่ทำการบรรจุยาที่ทำความสะอาดแล้ว <ul style="list-style-type: none"> ผนังห้อง ขอบหน้าต่าง ขอบประตู พื้นห้องต้องสะอาด ต้องไม่มีฝุ่นผงยา คราบน้ำยาทำความสะอาดตกค้าง เม็ดยาหรือวัสดุการบรรจุที่เป็นของเสีย เม็ดยาหรือวัสดุการบรรจุ เอกสารอื่นๆของผลิตภัณฑ์ยา ล็อกก่อนหน้าตกค้างหลงเหลืออยู่ ไม่มีเครื่องจักร อุปกรณ์การผลิตที่ไม่จำเป็นอยู่ในพื้นที่เพื่อให้งานสะดวกที่สุด ตรวจสอบป้ายชี้บ่งสถานะการทำงานทำความสะอาดสถานที่บรรจุยา ตรวจสอบสภาวะการทำงานของสถานที่บรรจุยา เช่น ความดัน ความชื้นสัมพัทธ์ อุณหภูมิ | พนักงาน บรรจุยา พนักงาน บรรจุยา พนักงาน บรรจุยา | ความสะอาด รายการเครื่องจักร ที่จำเป็นต้องใช้ สถานะถูกต้อง สภาวะเป็นไป ตามข้อกำหนด | เจ้าหน้าที่ฝ่าย ประกันคุณภาพ เจ้าหน้าที่ฝ่าย ประกันคุณภาพ เจ้าหน้าที่ฝ่าย ประกันคุณภาพ |
| 4 | ช่วงเริ่มต้นการบรรจุยา มีการตรวจสอบความถูกต้องของลักษณะเม็ดยา | พนักงาน บรรจุยา | ลักษณะเม็ดยา | เจ้าหน้าที่ฝ่าย ประกันคุณภาพ |

จากมาตรการข้างต้นได้เริ่มนำไปปฏิบัติจริงในกระบวนการบรรจุยาเป็นระยะเวลา 1 เดือนตามแผนการดำเนินการของมาตรการป้องกัน ดังแสดงในตารางที่ 6

ส่วนตารางที่ 7 แสดงการเปรียบเทียบว่าก่อนการจัดทำมาตรการมีโอกาสในการเกิดความเสียหายเท่ากับ 5 โดยใช้ข้อมูลในอดีตมาสนับสนุน แต่เมื่อมีการใช้มาตรการแล้วทำให้โอกาส

ในการเกิดความเสียหายลดลงเหลือเท่ากับ 1 ทั้งนี้หน่วยงานประกันคุณภาพได้ทบทวนมาตรการป้องกันแล้วพบว่า มาตรการทั้ง 2 ได้ผลเป็นอย่างดีทำให้โอกาสในการปะปนกันของยาเกิดได้ยากขึ้น ต่อมาจึงได้กำหนดให้ใช้มาตรการป้องกันดังกล่าวเป็นมาตรฐานการปฏิบัติงานในการผลิตยาทุกครั้งเพื่อป้องกันการปะปนกันของยา

ตารางที่ 6 แผนการดำเนินมาตรการป้องกัน

| มาตรการที่ | รายละเอียด | ความถี่ | การดำเนินการ | ระยะเวลา |
|------------|---|---|---|----------|
| 1 | ตรวจสอบการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ยาบรรจุ | เช้า - บ่าย | ถ้าพบความผิดปกติแจ้งผู้เกี่ยวข้องดำเนินการแก้ไขทันทีและผู้ตรวจสอบทำการตรวจสอบอีกครั้งหลังจากการแก้ไขเสร็จ | 1 เดือน |
| 2 | ตรวจสอบความสะอาดสายการผลิตจนมั่นใจก่อนเริ่มดำเนินการบรรจุยา | เมื่อมีการเปลี่ยนรายการยาหรือการเปลี่ยนรุ่นการผลิต | บันทึกเอกสารเป็นหลักฐานทุกครั้ง | 1 เดือน |
| | ตรวจสอบความถูกต้องของลักษณะเม็ดยา | สุ่มตรวจ 2 ครั้งในช่วงเวลา 15 นาทีแรกที่เริ่มบรรจุยา สุ่มครั้งที่ 1 เมื่อเวลาผ่านไป 5 นาที สุ่มครั้งที่ 2 เมื่อเวลาผ่านไป 10 นาที | การสุ่มตัวอย่างเม็ดยา ถ้าพบการปะปนหยุดบรรจุทันที ถ้าพบการปะปนหยุดบรรจุทันทีและเมื่อครบเวลา 15 นาทีหากไม่พบการปะปนกันของยาสามารถบรรจุยาตามปกติ | 1 เดือน |

ตารางที่ 7 ระดับความเสี่ยงเปรียบเทียบก่อนและหลังใช้มาตรการป้องกันความเสี่ยง

| ลำดับที่ | ความเสี่ยง | ก่อนปรับปรุง | | | มาตรการที่ | หลังปรับปรุง | | |
|----------|--|--------------|-------|-----------------------------------|------------|--------------|-------|-----------------------------------|
| | | ความรุนแรง | โอกาส | คะแนนความเสี่ยง (ระดับความเสี่ยง) | | ความรุนแรง | โอกาส | คะแนนความเสี่ยง (ระดับความเสี่ยง) |
| 1 | พนักงานจัดเก็บผลิตภัณฑ์ยาบรรจุไม่ถูกต้อง | 5 | 5 | 25 (ยอมรับไม่ได้) | 1 | 5 | 1 | 5 (ยอมรับได้) |
| 2 | พนักงานไม่ตรวจสอบความสะอาดสายการผลิต | 5 | 5 | 25 (ยอมรับไม่ได้) | 2 | 5 | 1 | 5 (ยอมรับได้) |

วิจารณ์และข้อยุติ

ปัญหาการปะปนกันของยาเป็นสิ่งที่พึงระวังไม่ให้เกิดขึ้นในกระบวนการผลิตยา ซึ่งในกระบวนการผลิตยาและการบรรจุยาสิ่งที่น่าจะมีขั้นตอนการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ยาและการทำความสะอาดสายการผลิตโดยอาศัยผู้ปฏิบัติงาน หากผู้ปฏิบัติงานผิดพลาดย่อมมีโอกาสทำให้เกิดการปะปนกันของยาได้ งานวิจัยนี้จึงทำการปรับปรุงระบบการบริหารความเสี่ยง

สำหรับประเด็นการปะปนกันของยาเมื่อมีการเปลี่ยนรายการยาหรือการเปลี่ยนรุ่นการผลิตโดยเฉพาะการผลิตยาหลายรายการที่ใช้เครื่องมือเดียวกันในโรงงานผลิตยาแผนปัจจุบันขนาดใหญ่แห่งหนึ่งและได้ดำเนินการตามกระบวนการประเมินความเสี่ยงตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับ 2554 ผลจากการดำเนินการพบว่า งานวิจัยนี้ได้ใช้วิธี what if analysis เป็นเครื่องมือเพื่อการชี้บ่งความเสี่ยงที่เป็นไปได้ทั้งหมดใน



กระบวนการผลิตยาแบบยาเม็ด จากการประเมินความเสี่ยงมีความเสี่ยงที่ยอมรับไม่ได้ 2 ความเสี่ยงซึ่งเกี่ยวกับผู้ปฏิบัติงาน (คะแนนความเสี่ยง = 25) ได้แก่ 1) พนักงานจัดเก็บผลิตภัณฑ์ยาอย่างไม่เป็นระเบียบ และ 2) พนักงานไม่ตรวจสอบความสะอาดสายการผลิต ต่อมาใช้วิธี Fault Tree Analysis ในการวิเคราะห์สาเหตุเพื่อจัดทำมาตรการป้องกันซึ่งพบสาเหตุหลักมาจาก 1) พนักงานจัดเก็บผลิตภัณฑ์สำหรับรอการบรรจุอย่างไม่เป็นระเบียบ 2) พนักงานเกิดความล้าสนเมื่อผลิตภัณฑ์ยาไม่มีป้ายบ่งชี้หรือป้ายบอกสถานะ และ 3) พนักงานไม่ตรวจสอบความสะอาดของเครื่องจักรและบริเวณผลิตยา ก่อนเริ่มดำเนินการบรรจุ จากนั้นจึงได้จัดทำมาตรการป้องกันความเสี่ยง 2 มาตรการโดยใช้แนวทางการประกันคุณภาพอย่างเข้มงวดก่อนเริ่มดำเนินการบรรจุ ได้แก่ 1) การตรวจสอบการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ยาบรรจุ และ 2) การตรวจสอบความสะอาดสายการผลิต จากการประเมินผลการปฏิบัติตามมาตรการป้องกันเมื่อมีการเปลี่ยนรายการยาหรือเปลี่ยนรุ่นการผลิตในขั้นตอนการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ยา และการทำความสะอาดสายการผลิตของกระบวนการบรรจุ เป็นระยะเวลา 1 เดือน พบว่าสามารถลดระดับความเสี่ยงให้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้ (คะแนนความเสี่ยง = 5) ดังนั้นมาตรการป้องกันทั้ง 2 มาตรการจึงได้ถูกกำหนดให้เป็นขั้นตอนในมาตรฐานการปฏิบัติงานเพื่อป้องกันการปะปนกันของยา จากข่าวในหนังสือพิมพ์ที่พบปัญหาการบรรจุยาผิดแพ่งนั้นมีความเป็นไปได้ว่าอาจเกิดจากการปะปนกันของยาต่างชนิดกันในกระบวนการผลิตที่มีสาเหตุมาจากความผิดพลาดของผู้ปฏิบัติงาน หากหน่วยงานมีการดำเนินการตามมาตรการป้องกันข้างต้นที่นำเสนอในงานวิจัยนี้ในการผลิตยาทุกครั้ง ปัญหาการปะปนกันของยาจะเกิดขึ้นได้ยาก

ข้อเสนอแนะ

จากการชี้แจงในงานวิจัยนี้ ทำให้พบความเสี่ยงอื่นๆ ด้วย แต่ด้วยข้อจำกัดด้านระยะเวลาในการประเมินผลจึงเน้นเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับผู้ปฏิบัติงาน ในการขยายผลต่อไปที่มีเวลามากขึ้นนั้นควรพิจารณาสาเหตุที่เกิดจากด้านกายภาพ เช่น การ

วางผังโรงงาน อาคารสถานที่ เครื่องจักร และสำหรับบางมาตรการอาจต้องใช้ระยะเวลา ดังนั้น ในการประเมินผลก็ควรมีการติดตามและเฝ้าระวังอย่างต่อเนื่องเพื่อป้องกันข้อบกพร่องต่างๆ ของมาตรการนั้นๆ

เอกสารอ้างอิง

1. สันต์ คอโรมาน. แนวทางในการพัฒนาอุตสาหกรรมผลิตยาแผนปัจจุบันภายในประเทศ. เอกสารวิชาการในสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข, ธันวาคม 2537. (อัคราณา)
2. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข, เรื่องกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2554. ราชกิจจานุเบกษาเล่มที่ 128 ตอนพิเศษ 75 ง. (ลงวันที่ 7 กรกฎาคม 2554) [online] 2013 [cited 2013 August 5]. Available from: URL: http://drug.fda.moph.go.th/zone_law/files/ประกาศ_GMP_ราชกิจจา_2554.pdf
3. ไสรดา หวังเมธิกุล. ค่า GMP. วารสารเภสัชกรรมอุตสาหกรรม 1 (มีนาคม 2556): 21-23.
4. สาธารณสุข. องค์การเภสัชกรรมบรรจุยาผิดให้คนไข้ 5 รายยาโรคหัวใจสลับใส่ชอชงียาความดัน เรียกคืนล็อตมีปัญหาเฝ้าระวังอาคารคนไข้. หนังสือพิมพ์โพสต์ทูเดย์ วันที่ 6 กันยายน 2556;A1,A6
5. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. การเรียกเก็บยาคืน [online] 2014 [cited 2014 April 4]. Available from: URL: http://drug.fda.moph.go.th/zone_gmp/gmp_know.asp
6. ณรงค์ สาริสุต. ยาเม็ด. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: โอ. เอส. พรินติ้งเฮาส์; 2534. 327.
7. The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. [online] March 2014 [cited 2014 April 3]. Available from: URL: <http://www.picscheme.org>
8. สุชาติ จงประเสริฐ. อุตสาหกรรมผลิตยาของไทยก้าวไกลสู่มาตรฐานสากล. วารสารเภสัชกรรมอุตสาหกรรม 1 (มีนาคม 2556): 18-20.
9. เจนเนตร มณีนาถ. นัยน์ชนก หอมโกศล (บรรณาธิการ). การบริหารจัดการความเสี่ยงระดับองค์กร: จากหลักการสู่ภาคปฏิบัติ. กรุงเทพมหานคร: ชัม ชิสเต็ม; 2548. 266.
10. Alhawari S, Karadsheh L, Talet AN, Mansour E. Knowledge-based risk management framework for information technology project. International Journal Information Management 2012;32: 50-65
11. International Conference on Harmonisation of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, Quality Risk Management - Q9, [online] 2005 [cited 2012 April 18]. Available from: URL: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

12. กรมโรงงานอุตสาหกรรม. ระเบียบกรมโรงงานอุตสาหกรรมว่าด้วยหลักเกณฑ์การชี้บ่งอันตรายการประเมินความเสี่ยงและการจัดทำแผนงานบริหารจัดการความเสี่ยง. 2543 (อัดสำเนา)
13. ISPE Glossary of Pharmaceutical and Biotechnology Terminology. [online] 2014 [cited 2014 March 28]. Available from: URL: [http://www.ispe.org/glossary?term=Quality+Assurance+\(QA\)](http://www.ispe.org/glossary?term=Quality+Assurance+(QA))
14. Xiaoqing Tang, Hu Yun. Data model for quality in product lifecycle. Computers in Industry 2008;59:167-79.
15. International Conference on Harmonisation of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Quality System - Q10, [online] 2008 [cited 2012 June 1]. Available from: URL: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>