

เอกสารวิชาการ

เรื่อง

การพัฒนาระบบการอนุญาตก่อนวางตลาดถุงบรรจุโลหิต  
(Blood Bags) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการคุ้มครองผู้บริโภค

โดย

ยุวดี พัฒนวงศ์

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กระทรวงสาธารณสุข

# เอกสารวิชาการ

## เรื่อง

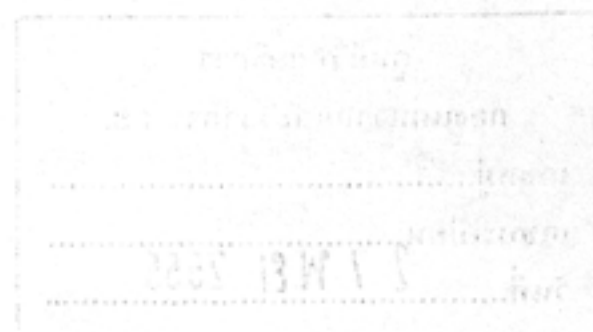
การพัฒนาระบบการอนุญาตก่อนวางตลาดถุงบรรจุโลหิต  
(Blood Bags) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการคุ้มครองผู้บริโภค

โดย

ยุวดี พัฒนวงศ์

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กระทรวงสาธารณสุข



## บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

เนื่องจากระบบการพิจารณาและจัดประเภทผลิตภัณฑ์ถุงบรรจุโลหิตของประเทศไทยในปัจจุบันมีความแตกต่างจากหลายประเทศ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถุงบรรจุโลหิตที่มีน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตบรรจุอยู่ด้วยซึ่งไทยจัดเป็นยาแต่ต่างประเทศส่วนใหญ่จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ หรือถุงเปล่าสำหรับบรรจุโลหิตซึ่งไทยจัดเป็นเครื่องมือแพทย์ในระดับที่ไม่ต้องประเมินเอกสารวิชาการก่อนอนุญาตให้จำหน่ายขณะที่หลายประเทศมีการประเมินก่อนอนุญาต ระบบการประเมินคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์และการประเมินระบบคุณภาพการผลิตระหว่างยา และเครื่องมือแพทย์นั้นมีเกณฑ์การประเมินที่แตกต่างกัน การจำแนกผลิตภัณฑ์ที่แตกต่างอาจเป็นอุปสรรคต่อการขออนุญาตวางตลาดผลิตภัณฑ์นั้นดังกรณีของถุงบรรจุโลหิตที่มีน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตบรรจุอยู่ด้วย ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องทำการศึกษาที่ขึ้นมาโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระบบการอนุญาตก่อนวางตลาดถุงบรรจุโลหิตทุกชนิดระหว่างประเทศไทยและต่างประเทศ และเพื่อเสนอแนะแนวทางในการพัฒนาระบบการอนุญาตของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการคุ้มครองผู้บริโภค โดยนอกจากศึกษาวิเคราะห์ระบบการควบคุมถุงบรรจุโลหิตแล้วยังสำรวจข้อมูลทะเบียนตำรับยาถุงบรรจุโลหิตที่มีน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตบรรจุอยู่และสัมภาษณ์เชิงลึกผู้ผลิตและผู้นำเข้าเพื่อสำรวจข้อคิดเห็นหากมีการพัฒนาระบบการควบคุม ตลอดจนศึกษารวบรวมองค์ความรู้ที่เกี่ยวข้องในเรื่องส่วนประกอบของโลหิต การเก็บรักษาและการนำไปใช้ประโยชน์ ชนิดของถุงบรรจุโลหิต มาตรฐานของถุง มาตรฐานฉลาก ข้อมูลสารป้องกันการแข็งตัวของโลหิตหรือสารเสริมอื่น ๆ ที่ช่วยยืดอายุและรักษาสภาพส่วนประกอบของโลหิต

จากการวิเคราะห์ข้อมูลผลการศึกษา สรุปข้อเสนอแนะเพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาระบบการอนุญาตถุงบรรจุโลหิต ได้แก่ ควรยกระดับการควบคุมถุงบรรจุโลหิตทุกชนิดพร้อมกำหนดมาตรฐานขั้นต่ำที่ไทยยอมรับ ต้องเตรียมความพร้อมของห้องปฏิบัติการทดสอบ ในการพิจารณาออกกฎระเบียบใหม่ควรรับฟังความคิดเห็นของผู้ประกอบการที่จะได้รับผลกระทบด้วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งข้อกำหนดเรื่องการแสดงฉลากถุงบรรจุโลหิต ระยะเวลาที่เหมาะสมเพื่อให้ผู้ประกอบการเตรียมความพร้อม การจัดอบรมผู้ประกอบการในการจัดเตรียมเอกสารตามระบบอาเซียน (ASEAN CSDD) ได้อย่างถูกต้อง ตลอดจนควรจัดทำคู่มือขั้นตอนในการยื่นคำขอและดำเนินการต่าง ๆ ตามระบบใหม่ที่ชัดเจนเพื่อให้ผู้ประกอบการและเจ้าหน้าที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาใช้เป็นแนวทางในการปฏิบัติได้ถูกต้องและเข้าใจตรงกัน

## คำนำ

ถุงบรรจุโลหิตเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่งในระบบการสาธารณสุขของทุกประเทศทั้งในสภาวะปกติและสถานการณ์ฉุกเฉิน และมีแนวโน้มความต้องการใช้เพิ่มมากขึ้นทุกปีทั้งในศูนย์บริการโลหิตและสถานพยาบาลต่าง ๆ การควบคุมถุงบรรจุโลหิตให้มีคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย จึงเป็นสิ่งสำคัญมาก การนำถุงบรรจุโลหิตที่ไม่ได้มาตรฐานไปเจาะเก็บโลหิตของผู้บริจาคนอกจากอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้บริจาคโลหิตแล้ว ยังอาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยที่ได้รับการถ่ายส่วนประกอบของโลหิตที่บรรจุในถุงที่ไม่ได้มาตรฐาน ปัจจุบันระบบการควบคุมถุงบรรจุโลหิตในต่างประเทศมีการพัฒนาไปมาก ผู้ศึกษาเห็นว่าประเทศไทยมีความจำเป็นต้องพัฒนาระบบการควบคุมถุงบรรจุโลหิตก่อนอนุญาตให้วางจำหน่ายในตลาด เพื่อให้สอดคล้องกับหลักปฏิบัติในสากลและเพิ่มประสิทธิภาพการคุ้มครองผู้บริโภคของไทย

ผู้ศึกษาหวังว่าข้อเสนอแนะในการพัฒนาระบบการอนุญาตก่อนวางตลาดถุงบรรจุโลหิต รวมทั้งข้อมูลวิชาการที่จำเป็นในทุกด้านที่เกี่ยวข้องไม่ว่าจะเป็นความรู้ในเรื่องส่วนประกอบของโลหิต การเก็บรักษาและการนำไปใช้ประโยชน์ ชนิดของถุงบรรจุโลหิต มาตรฐานของถุง มาตรฐานในการแสดงฉลากถุง ข้อมูลสารป้องกันการแข็งตัวของโลหิตหรือสารเสริมอื่น ๆ ที่ช่วยยืดอายุและรักษาสภาพส่วนประกอบของโลหิต และตัวอย่างระบบการควบคุมถุงบรรจุโลหิตในหลายประเทศ จะเป็นประโยชน์ต่อการดำเนินงานพัฒนาระบบการควบคุมถุงบรรจุโลหิตของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และเป็นประโยชน์ต่อเจ้าหน้าที่ผู้ควบคุม รวมทั้งผู้ประกอบการ ต่อไป



## กิตติกรรมประกาศ

ผู้ศึกษาขอขอบคุณศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย ที่ได้ให้การสนับสนุนข้อมูลความรู้ และให้โอกาสผู้ศึกษาได้ดูงานระบบการผลิตและการควบคุมคุณภาพพวงบรจุโลหิตของสภากาชาดไทย ตลอดจนได้ให้ข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ และขอขอบคุณผู้ผลิตและผู้นำเข้าพวงบรจุโลหิตจากภาคเอกชน ทุกรายที่สละเวลาให้ข้อมูลและข้อคิดเห็นต่าง ๆ รวมทั้งขอขอบคุณเจ้าหน้าที่กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ เจ้าหน้าที่สำนัทยา และผู้ที่มีส่วนสนับสนุนในการศึกษาจนสำเร็จลุล่วง

## สารบัญ

	หน้า
คำนำ	i
กิตติกรรมประกาศ	ii
บทสรุปสำหรับผู้บริหาร	iii
สารบัญ	ก
สารบัญตาราง	ง
สารบัญรูปภาพ	จ
สารบัญแผนภูมิ	ฉ
<b>บทที่ 1 บทนำ</b>	<b>1</b>
ความเป็นมาและความสำคัญของการศึกษา	1
วัตถุประสงค์ของการศึกษา	1
ขอบเขตการศึกษา	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
<b>บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม</b>	<b>3</b>
ความจำเป็นในการใช้ถุงบรรจุโลหิตและอันตรายที่อาจเกิดขึ้น	3
ชนิดของส่วนประกอบของโลหิต การเก็บรักษา และการนำไปใช้	5
ถุงบรรจุโลหิต	14
น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตและน้ำยาเก็บรักษาสภาพของโลหิตและส่วนประกอบของโลหิต	23
การป้องกันการแข็งตัวและการเก็บรักษาสภาพส่วนประกอบของโลหิต	23
น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิต (Anticoagulant solutions) ที่ใช้กับถุงบรรจุโลหิต	24
น้ำยาเสริม (Additive Solution-AS)	30
น้ำยาเสริมสำหรับเกล็ดเลือด (Platelet Additive Solution-PAS)	31
การจัดประเภทผลิตภัณฑ์ถุงบรรจุโลหิตและระบบการอนุญาตก่อนวางตลาดของประเทศไทยในปัจจุบัน	33
ถุงบรรจุโลหิตที่เป็นถุงเปล่า	33
ถุงบรรจุโลหิตที่บรรจุน้ำยา anticoagulant or additive solution	35
ถุงบรรจุโลหิตที่ใช้ในการเตรียมส่วนประกอบของโลหิตโดยวิธี Apheresis	37
เอกสารที่ต้องยื่นขอขึ้นทะเบียนเครื่องมือแพทย์ตามข้อกำหนด ASEAN CSDT	37
เอกสารที่ต้องยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญตามข้อกำหนด ACTD	39

## สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
การจัดประเภทผลิตภัณฑ์ถุงบรรจุโลหิตและระบบการอนุญาตก่อนวางตลาดของประเทศ ไทยในปัจจุบัน (ต่อ)	
มาตรฐานการผลิตเครื่องมือแพทย์	41
มาตรฐานการผลิตยา	45
<b>บทที่ 3 วิธีการศึกษา</b>	<b>48</b>
<b>บทที่ 4 ผลการศึกษา</b>	<b>50</b>
การควบคุมถุงบรรจุโลหิตในกลุ่มสหภาพยุโรป(EU)	50
การควบคุมถุงบรรจุโลหิตในประเทศสหรัฐอเมริกา	53
การควบคุมถุงบรรจุโลหิตในประเทศแคนาดา	58
การควบคุมถุงบรรจุโลหิตในประเทศออสเตรเลีย	61
มาตรฐานถุงบรรจุโลหิต	64
มาตรฐาน ISO 3826	64
มาตรฐาน European Pharmacopoeia	70
มาตรฐานออสเตรเลีย	75
มาตรฐาน ANSI/AAMI/ISO 10993-1	77
มาตรฐานมอก. 1298-2554	78
การแสดงฉลากและการบรรจุถุงบรรจุโลหิต	79
ข้อกำหนด ISO 3826-1(2003)	79
ข้อกำหนด ISO 3826-2 (2008)	81
ข้อกำหนด European Pharmacopoeia	82
ข้อกำหนด AABB (American Association of Blood Banks)	83
USFDA Revisions to Labelling Requirements for Blood and Blood Components, including Source Plasma ข้อกำหนด USFDA	84
การแสดงฉลากโลหิตและส่วนประกอบของโลหิตตาม Guidelines for the Blood Transfusion Services in the UK	86
การแสดงฉลากส่วนประกอบของโลหิตตาม Australian Red Cross Blood Service	89
การแสดงฉลากตามร่างความตกลงอาเซียนว่าด้วยบทบัญญัติหรือข้อบังคับด้าน เครื่องมือแพทย์	90

## สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่ 4 ผลการศึกษา (ต่อ)	
ข้อมูลทะเบียนตำรับยาถุงบรรจุโลหิตที่บรรจุสารป้องกันการแข็งตัวของโลหิตหรือสารเสริมอื่น ๆ	94
ข้อคิดเห็นต่อการพัฒนาการควบคุมถุงบรรจุโลหิตเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการคุ้มครองผู้บริโภค และการเตรียมความพร้อมของผู้ผลิตและผู้นำเข้า	108
บทที่ 5 บทสรุปและข้อเสนอแนะ	113
บรรณานุกรม	116
ภาคผนวก	121
ภาคผนวกที่ 1: นิยามศัพท์	122
ภาคผนวกที่ 2: ตัวอย่างการแสดงผลจากถุงบรรจุโลหิต	126
ภาคผนวกที่ 3: แบบสำรวจผู้ประกอบการผลิตหรือนำเข้าถุงบรรจุโลหิตของประเทศไทย	128
ภาคผนวกที่ 4: แบบสัมภาษณ์ เรื่องข้อคิดเห็นต่อการพัฒนาการควบคุมถุงบรรจุโลหิตเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการคุ้มครองผู้บริโภค และการเตรียมความพร้อมของผู้ผลิตและผู้นำเข้า	133



## สารบัญตาราง

	หน้า	
ตารางที่ 1	Top ten SARs reported to the European Commission in 2009 by all member states	4
ตารางที่ 2	Storage and Expiration Requirements for Whole Blood	5
ตารางที่ 3	Storage and Expiration Requirements for Red Blood Cell Components	7
ตารางที่ 4	Storage and Expiration Requirements for Platelet Components	9
ตารางที่ 5	Storage and Expiration Requirements for Plasma Components	11
ตารางที่ 6	Single Blood Bag system	15
ตารางที่ 7	Double Blood Bag system	16
ตารางที่ 8	Triple Blood Bag system	17
ตารางที่ 9	Quadruple Blood Bag system	18
ตารางที่ 10	การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของเม็ดโลหิตแดง (Nonleukocyte-Reduced Red Blood Cells) ระหว่างเก็บรักษาใน Anticoagulant และ Additive Solutions ชนิดต่าง ๆ	25
ตารางที่ 11	Anticoagulant-Preservative Solutions (mg in 63 ml)	26
ตารางที่ 12	Anticoagulant-Preservative Solutions (mg in 70 ml)	26
ตารางที่ 13	Composition of additive solutions for red cells (mg/100 ml solution)	31
ตารางที่ 14	Platelet Additive solutions	32
ตารางที่ 15	การแบ่งกลุ่มเครื่องมือแพทย์ และการจัดประเภทถุงบรรจุโลหิตในประเทศต่าง ๆ	64
ตารางที่ 16	Alternative biological test methods	68
ตารางที่ 17	สาระสำคัญที่แตกต่างกันระหว่างมาตรฐาน ISO 3826-1:2003 และ มอก.1298-2554	78
ตารางที่ 18	Blood bag base label dimensions (width x depth)	89
ตารางที่ 19	ทะเบียนตำรับยาถุงบรรจุโลหิตที่บรรจุสารป้องกันการแข็งตัวของโลหิตหรือสารเสริมอื่น ๆ	95
ตารางที่ 20	ส่วนประกอบของ Anticoagulant solutions ที่ใส่ในถุงบรรจุโลหิตที่ได้รับทะเบียนตำรับยาแล้ว	100

## สารบัญตาราง (ต่อ)

		หน้า
ตารางที่ 21	ส่วนประกอบของ Additive or preservative solutions ที่ใส่ในถุงบรรจุโลหิตที่ได้รับทะเบียนตำรับยาแล้ว	101
ตารางที่ 22	ถุงบรรจุโลหิตที่มีน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิต ที่ผลิตโดยศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย	102
ตารางที่ 23	ตัวอย่าง Caution ที่ระบุบนฉลากและเอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้	104

## สารบัญรูปภาพ

		หน้า
รูปภาพที่ 1	ส่วนประกอบของโลหิตที่สำคัญ	5
รูปภาพที่ 2	กระบวนการผลิตส่วนประกอบของโลหิตและอนุพันธ์ของพลาสมา	13
รูปภาพที่ 3	Transfer bag	15
รูปภาพที่ 4	Single Blood Bag	16
รูปภาพที่ 5	Double Blood Bags	16
รูปภาพที่ 6	Triple Blood Bags	17
รูปภาพที่ 7	Quadruple Blood Bags	18
รูปภาพที่ 8	Blood bags with in-line filter	19
รูปภาพที่ 9	Sample Diversion Pouch	19
รูปภาพที่ 10	Top and Bottom Blood bag System	20
รูปภาพที่ 11	Top and Top Blood bag System	20
รูปภาพที่ 12	ส่วนประกอบของถุงบรรจุโลหิต	21
รูปภาพที่ 13	Base label layout for 400 to 600 ml bags: dimensions in millilitres	87

## สารบัญแผนภูมิ

		หน้า
แผนภูมิที่ 1	การประเมินเครื่องมือแพทย์ Class IIb ให้จำหน่ายได้ในยุโรป	52

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความเป็นมาและความสำคัญของการศึกษา

เนื่องจากระบบการพิจารณาและจัดประเภทผลิตภัณฑ์ฉีดยาบรรจุโลหิตของประเทศไทยในปัจจุบันมีความแตกต่างจากในหลายประเทศส่วนใหญ่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งฉีดยาบรรจุโลหิตที่มีน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิต (Anticoagulant solutions) บรรจุในถุงด้วย ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้จัดเป็นยาและรับขึ้นทะเบียนตำรับยามานานแล้ว โดยเกณฑ์การพิจารณาประเมินคุณภาพประสิทธิภาพ และความปลอดภัย ของฉีดยาบรรจุโลหิตนี้เป็นไปตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม เริ่มตั้งแต่การประเมินระบบคุณภาพการผลิตโดยใช้มาตรฐานตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products) การประเมินเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ตามแบบยาสามัญโดยใช้ตำรายาที่รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขประกาศเป็นเอกสารหลักในการอ้างอิง และกรณีฉีดยาบรรจุโลหิตที่นำเข้ามาจากต่างประเทศต้องส่งหนังสือรับรองการขายจากประเทศผู้ผลิตในรูปแบบที่กำหนดของผลิตภัณฑ์ยา (Certificate of Free sale for Pharmaceutical Products) ทำให้ผู้นำเข้าฉีดยาบรรจุโลหิตที่มีน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตที่ผลิตในประเทศที่จัดฉีดยาบรรจุโลหิตนี้เป็นเครื่องมือแพทย์ไม่สามารถยื่นเอกสารขอขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย หรือมีความเป็นไปได้สูงที่จะไม่ได้รับอนุญาตให้ขึ้นทะเบียนตำรับยา ประกอบกับมีผู้เชี่ยวชาญที่เป็นผู้ใช้ได้แจ้งปัญหาการจัดประเภทผลิตภัณฑ์ฉีดยาบรรจุโลหิตเป็นยาของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทำให้ตลาดฉีดยาบรรจุโลหิตของไทยไม่เปิดกว้างให้มีฉีดยาหลากหลายชนิดให้เลือกใช้

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยามีนโยบายให้จัดฉีดยาบรรจุโลหิตที่มีน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตเป็นเครื่องมือแพทย์ (เป็นไปตามมติของคณะทำงานพิจารณาจัดประเภทผลิตภัณฑ์ในกรณีที่มีปัญหาในการวินิจฉัย ครั้งที่ 1/2553 วันที่ 16 มีนาคม 2553) อย่างไรก็ตามด้วยหลักเกณฑ์ตามพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2551 ในปัจจุบันจัดฉีดยาบรรจุโลหิตเป็นเครื่องมือแพทย์ทั่วไปที่มีการควบคุมในระดับต่ำสุดโดยไม่มีการประเมินเอกสารวิชาการ จึงมีความจำเป็นต้องทำการศึกษาขึ้นเพื่อรองรับการพัฒนาระบบการอนุญาตก่อนวางตลาด (Premarketing control) ฉีดยาบรรจุโลหิตของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาให้สอดคล้องกับสากลและเพิ่มประสิทธิภาพการคุ้มครองผู้บริโภคต่อไป

#### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระบบการอนุญาตก่อนวางตลาด (Premarketing control) ฉีดยาบรรจุโลหิตทุกชนิดระหว่างประเทศไทยและต่างประเทศ

2. เพื่อเสนอแนะแนวทางในการพัฒนาระบบการอนุญาตก่อนวางตลาดถุงบรรจุโลหิตของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการคุ้มครองผู้บริโภค

### ขอบเขตการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา โดยศึกษา วิเคราะห์ระบบการควบคุมก่อนวางตลาด (Premarketing Control) สำหรับถุงบรรจุโลหิตทุกชนิด ทั้งชนิดถุงเปล่า ถุงที่บรรจุน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตและน้ำยาเก็บรักษาสภาพส่วนประกอบของโลหิต รวมทั้งถุงที่ใช้ในระบบ Apheresis โดยวิเคราะห์ระบบการควบคุมของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในปัจจุบัน เปรียบเทียบกับระบบการควบคุมในต่างประเทศ (ยุโรป สหรัฐอเมริกา แคนาดา ออสเตรเลีย และประเทศอื่น ๆ บางประเทศ) รวมทั้งข้อมูลพื้นฐานที่จำเป็นได้แก่ ชนิดของส่วนประกอบโลหิตที่จะนำมาบรรจุในถุง การเก็บรักษา ส่วนประกอบของโลหิตและการนำไปใช้รักษาโรค ชนิดของน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตและน้ำยาอื่น ๆ ชนิดของถุงบรรจุโลหิตที่มีหลายระบบ มาตรฐานของถุงและการแสดงฉลาก นอกจากนี้มีการรวบรวมข้อมูลทะเบียนตำรับยา "น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตที่บรรจุในถุงเก็บโลหิต" ทั้งจากฐานข้อมูลของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และจากการสำรวจข้อมูลโดยตรงจากผู้ผลิตและผู้นำเข้า ทั้งภาคเอกชนและภาครัฐ ตลอดจนมีการสัมภาษณ์เชิงลึกผู้ผลิตและผู้นำเข้าเรื่องข้อคิดเห็นต่อการพัฒนาการควบคุมถุงบรรจุโลหิตเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการคุ้มครองผู้บริโภค และการเตรียมความพร้อมของผู้ผลิตและผู้นำเข้า แล้วนำข้อมูลทั้งหมดมาวิเคราะห์และจัดทำข้อเสนอแนะในการพัฒนาระบบการควบคุมของไทยให้มีประสิทธิภาพในการคุ้มครองผู้บริโภคมากขึ้นโดยสร้างภาระน้อยที่สุดกับผู้ประกอบการ ระยะเวลาที่ทำการศึกษา คือ มีนาคม – สิงหาคม 2555

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เจ้าหน้าที่ผู้ปฏิบัติงานของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาโดยเฉพาะอย่างยิ่งจากกองควบคุมเครื่องมือแพทย์และสำนักงาน มีความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องในระบบการควบคุมก่อนวางตลาดถุงบรรจุโลหิตในต่างประเทศ และความรู้พื้นฐานที่ควรทราบในเรื่องชนิดของถุง ส่วนประกอบของโลหิต และชนิดของน้ำยาที่บรรจุในถุง และใช้เป็นเอกสารอ้างอิงในการพัฒนางานต่อไป

2. ผู้ประกอบการทั้งผู้ผลิตและผู้นำเข้ามีความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องและรับทราบแนวทางปฏิบัติในการควบคุมถุงบรรจุโลหิตในระดับสากล และใช้เป็นแนวทางในการจัดเตรียมเอกสารประกอบการยื่นคำขออนุญาตผลิตภัณฑ์ได้อย่างถูกต้องต่อไปตามนโยบายของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

3. ระบบการอนุญาตหรือประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของถุงบรรจุโลหิตทุกชนิดก่อนวางตลาดมีแนวทางในการพัฒนาให้สอดคล้องกับเกณฑ์สากล โดยสร้างภาระแก่ผู้ประกอบการเท่าที่จำเป็น และผู้บริโภคได้รับการคุ้มครองเพิ่มขึ้น



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรม

#### ความจำเป็นในการใช้ถุงบรรจุโลหิตและอันตรายที่อาจเกิดขึ้น

ถุงบรรจุโลหิตเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่งในระบบการสาธารณสุขของทุกประเทศทั้งในสภาวะปกติและสถานการณ์ฉุกเฉิน และมีแนวโน้มความต้องการใช้เพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ อันเนื่องมาจากประชากรสถานพยาบาล ภัยคุกคามของโรค และภัยพิบัติจากธรรมชาติที่เพิ่มขึ้นทุกปี ศูนย์บริการโลหิตและสถานพยาบาลต่าง ๆ ในประเทศไทยทั่วทุกแห่ง จำเป็นต้องใช้ถุงบรรจุโลหิตทุกวัน ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย เป็นแหล่งผลิตถุงบรรจุโลหิตและส่วนประกอบของโลหิตชนิดต่าง ๆ ที่สำคัญเพื่อจ่ายให้สถานพยาบาลส่วนใหญ่ของประเทศนำไปใช้ช่วยชีวิตผู้ป่วยได้เป็นจำนวนมากในแต่ละปี และทำให้ผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคเลือดสามารถมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยในแต่ละปีมีผู้บริจาคโลหิตให้สภากาชาดไทยในกรุงเทพมหานครและสาขาในส่วนภูมิภาครวมปีละประมาณ 1.8 ล้านยูนิต (ข้อมูลปี 2552) โดยปัจจุบันความต้องการใช้โลหิตในแต่ละวันจำนวนมาก ทำให้โลหิตที่สำรองไว้ในธนาคารเลือดต่างๆไม่เพียงพอต่อความต้องการใช้ จึงเกิดการขาดแคลนอยู่เสมอๆ โดยปกติมักมีโลหิตสำรองใช้ได้ไม่เกิน 2 อาทิตย์เท่านั้น

แหล่งจำหน่ายถุงบรรจุโลหิตในประเทศไทยยังมาจากผู้นำเข้าและผู้ผลิตภาคเอกชนด้วยรวมกันแล้วประมาณไม่ต่ำกว่าปีละ 3 ล้านถุง (ข้อมูลปี 2554) ข้อมูลขององค์การอนามัยโลก (ปี 2551) ทั่วโลกมีโลหิตที่รับบริจาคได้ ปีละ 92 ล้านยูนิต<sup>62</sup> ข้อมูลในประเทศสวีเดนพบการใช้ถุงบรรจุโลหิตปีละประมาณ 450,000 – 500,000 ถุง<sup>63</sup> ในสหรัฐอเมริกาประมาณว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการถ่ายเม็ดโลหิตแดงปีละ 15 ล้านคนจากทั่วโลกปีละ 85 ล้านคน<sup>64</sup> และในสหราชอาณาจักรมีผู้บริจาคโลหิต > 2 ล้านยูนิตในแต่ละปี<sup>18</sup>

การควบคุมถุงบรรจุโลหิตให้มีคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย จึงเป็นสิ่งสำคัญมาก การใช้ถุงบรรจุโลหิตที่ไม่ได้มาตรฐานอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อทั้งผู้บริจาคโลหิต (donor) [เช่น ใช้ถุงและเข็มเจาะเก็บโลหิตที่ไม่ปราศจากเชื้อ] และอันตรายต่อผู้ป่วยที่ได้รับการถ่ายโลหิตและส่วนประกอบของโลหิตที่บรรจุในถุงที่ไม่ได้มาตรฐาน [เช่น ถุงเก็บโลหิตที่ทำจากวัสดุที่เป็นพิษหรือปล่อยสารที่เป็นอันตรายต่อร่างกายเข้าไปปนเปื้อนกับโลหิตที่เก็บรักษา หรือวัสดุที่ใช้ทำเป็นพลาสติกที่ไม่มีคุณสมบัติดีพอที่จะรักษาสภาพของส่วนประกอบโลหิตไว้ได้ หรือถุงที่มีการแสดงฉลากที่ไม่ถูกต้อง] นอกจากนี้ยังต้องพิจารณาคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตรวมทั้งน้ำยาเก็บรักษาสภาพส่วนประกอบของโลหิตที่ใช้ใส่ในถุงเพื่อยืดอายุส่วนประกอบของโลหิตในระหว่างเก็บรักษาด้วย

ในสหรัฐอเมริกา<sup>17</sup> USFDA ประมาณว่ามีความผิดพลาดในการถ่ายเลือด 414 รายในแต่ละปี โดยพบว่าสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตในระหว่างปี 2548 – 2552 มากที่สุดคือ การบาดเจ็บที่ปอดอย่าง

เฉียบพลัน (transfusion-related acute lung injury:TRALI) 48% รองลงมาตามลำดับได้แก่ hemolytic transfusion reactions, non-ABO (blood type) 16%, microbial infections 10%, hemolytic transfusion reactions (ABO) 12%, transfusion-associated circulatory overload 11%, anaphylaxis 3% นอกจากนี้ยังพบความผิดพลาดจากการแสดงฉลากในข้อที่ป่งของโลหิตผู้บริจาคที่ crossmatch กับผู้ป่วย ซึ่งอาจลดความผิดพลาดนี้โดยใช้ระบบ Bar Coding and Radiofrequency Identification หรือใช้ Passive RF transponder microchips ไปติดตั้งไว้ที่ข้อมือผู้ป่วยหรือถุงบรรจุโลหิต เป็นต้น

ในสหราชอาณาจักร<sup>18</sup> MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) ได้รวบรวมรายงาน serious adverse events (SAEs) จากการถ่ายเลือดที่ได้รับในช่วงวันที่ 8 พฤศจิกายน 2548 – 31 ธันวาคม 2553 พบมี SAEs 3952 ราย SARs (serious adverse reactions) 2057 ราย ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่ของ SAEs (60%) มาจากความผิดพลาดของมนุษย์ เช่น Component labeling error, Sample processing error, Pre-transfusion testing error, Component collection error, Expired component available for transfusion ความผิดพลาดอื่น ๆ เช่น Storage errors, Distribution errors, Materials errors (product defects, blood bags and quality of blood bag label) ในยุโรป รายงาน SARs 10 ชนิดแรกที่ EC ได้รับจากสมาชิก 27 ประเทศ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Top ten SARs reported to the European Commission in 2009  
by all member states<sup>18</sup>

Reaction type		Non-death	Death
1	Anaphylaxis / hypersensitivity	1,344	8
2	Haemolysis – non immunological	330	1
3	Pyrogenic reaction	256	0
4	Transfusion related acute lung injury	223	15
5	Transfusion transmitted bacterial infection	189	6
6	Transfusion associated circulatory overload (TACO)	164	7
7	Febrile non-haemolytic transfusion reaction (FNHTR)	120	0
8	Haemolysis – immunological, ABO	119	4
9	Haemolysis – immunological, other allo-antibody	108	5
10	HBV	46	1
	HCV	60	1
	Total transfusion transmitted viral infections	106	2

ในการเจาะเก็บโลหิตลงในถุงบรรจุโลหิต นอกจากจะใช้ Anticoagulant ที่เหมาะสมแล้ว ปริมาตรของโลหิตที่รับบริจาคจะต้องมีปริมาตรที่พอเหมาะกับ Anticoagulant ในถุงนั้น ๆ ด้วย ซึ่งตามมาตรฐานสากล (American Association of Blood Bank : AABB Standard)<sup>19</sup> ได้กำหนดเกณฑ์ดังนี้

ขนาดถุงบรรจุโลหิต	ปริมาตร Anticoagulant	ปริมาตรโลหิตที่รับบริจาค (ml)	± ไม่เกิน 10%
ขนาดบรรจุ 350 ml	49 ml	350 ml	315-385 ml
ขนาดบรรจุ 450 ml	63 ml	450 ml	405-495 ml

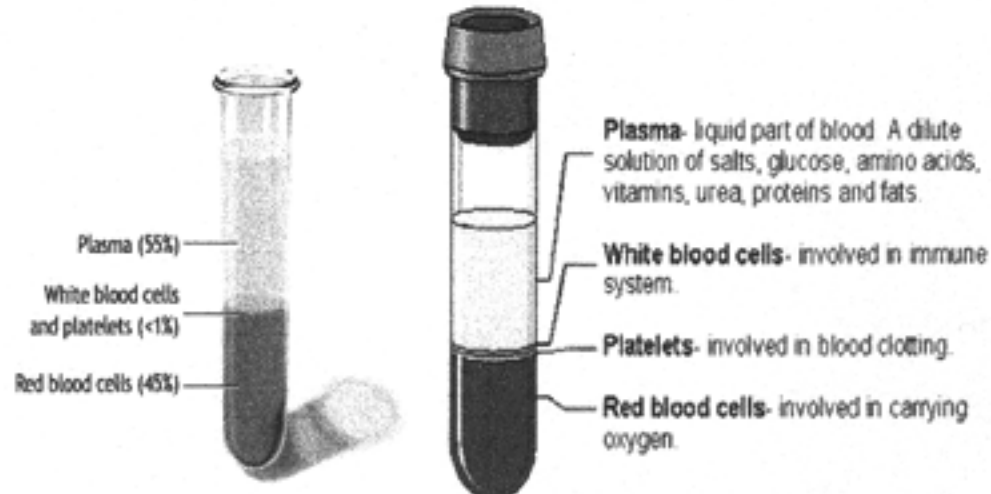


การรับบริจาคโลหิตมากเกินไปกว่ากำหนด (มากกว่า 10%) จะทำให้โลหิตที่รับบริจาคมีปริมาณมาก ทำให้ Anticoagulant ไม่เพียงพอ เกิดการแข็งตัว (Clot) ของเลือดได้ง่าย

การรับบริจาคโลหิตได้น้อยกว่ากำหนด (น้อยกว่า 10%) หากนำโลหิตนี้ไปใช้กับผู้ป่วย ก็จะทำให้เกิดภาวะกรดเกิน (Acidosis) ซึ่งจะเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้

## ชนิดของส่วนประกอบของโลหิต การเก็บรักษา และการนำไปใช้<sup>16,19,21</sup>

ส่วนประกอบของโลหิตที่สำคัญดังแสดงตามรูปภาพที่ 1 โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้



รูปภาพที่ 1 ส่วนประกอบของโลหิตที่สำคัญ

### 1. โลหิตรวมหรือโลหิตครบส่วน (Whole blood)

คือโลหิตซึ่งเจาะเก็บจากผู้บริจาค ต้องเจาะเก็บในภาชนะที่ปราศจากเชื้อซึ่งมีน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตในสัดส่วนของน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตต่อโลหิตคือ 1.4:10 (เจาะเก็บโลหิตปริมาณ 450 ml ในถุงเก็บโลหิตที่มีน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิต 63 ml) และมีค่า hematocrit อย่างน้อยร้อยละ 33 (ประมาณ 36-44%) จะต้องเก็บโลหิตรวมในอุณหภูมิ 1-6°C ปัจจุบันมีการใช้โลหิตรวมน้อยมาก จะใช้กับผู้ป่วยเฉพาะที่ต้องการเพิ่มทั้ง oxygen carrying capacity และเพิ่มปริมาตรของโลหิตในร่างกายเท่านั้นโดยควรใช้ fresh blood (โลหิตที่เจาะเก็บภายใน 24 ชั่วโมง) เช่น ผู้ป่วยที่ต้องการ mass transfusion (เช่นผู้ป่วยได้รับอุบัติเหตุหนักมีการเสียเลือดมากประมาณร้อยละ 20 ขึ้นไป การทำ neonatal exchange transfusion) การเก็บรักษาและระยะเวลาสูงสุดที่ยอมให้เก็บโลหิตรวม ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 Storage and Expiration Requirements for Whole Blood<sup>21</sup>

Component	Storage	Expiration
Whole Blood	1-6 °C. If intended for room temperature components, store at 1-6° C within 8 hours of collection	ACD/CPD/CP2D: 21 days CPDA-1: 35 days
Whole Blood Irradiated	1-6° C	Original expiration or 28 days from date of irradiation, whichever is sooner

ACD = adenine-citrate-dextrose, CPD = citrate-phosphate-dextrose, CP2D = citrate-phosphate-2dextrose, CPDA-1 = citrate-phosphate-dextrose-adenine-1

## 2. เม็ดโลหิตแดง (Red Blood Cells)

### 2.1 เม็ดโลหิตแดงเข้มข้น (Red Blood Cells, มีชื่อเรียกในสมัยก่อนว่า Packed Red Cells-PRC หรือ Plasma-Reduced Blood)

คือโลหิตที่แยกพลาสมาออกโดยการปั่นโลหิตรวม (centrifugation of whole blood) หรือแยกพลาสมาเมื่อโลหิตแดงตกตะกอนแล้ว (sedimentation method) วิธีปั่นโดยเตรียมจากการนำโลหิตรวมในถุง primary มาปั่นแยกเอาส่วนของเม็ดโลหิตแดงออกจากพลาสมา จากนั้นจึงย้ายร้อยละ 80 ของส่วนพลาสมาไปยังถุง satellite โดยในถุง primary จะมีเม็ดโลหิตแดงเข้มข้นและพลาสมาที่เหลือร้อยละ 20 อยู่ PRC ที่เตรียมได้นี้ต้องมีค่า hematocrit  $\geq$  ร้อยละ 80 (ประมาณ 70-80%) และต้องแยกก่อนโลหิตหมดอายุ กรณีที่เตรียม PRC โดยใช้ additive solution (AS) เพื่อช่วยเก็บรักษาเม็ดโลหิตแดงเข้มข้นให้นานขึ้น ทำให้ค่า hematocrit อยู่ระหว่างร้อยละ 55-65 เม็ดโลหิตแดงเข้มข้นไม่ว่าจะเตรียมโดยวิธีใดและใช้น้ำยาป้องกันโลหิตแข็งชนิดใด จะต้องเก็บที่อุณหภูมิระหว่าง 1-6°C เม็ดโลหิตแดงเข้มข้นใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะซีด (anemia) เรื้อรังและไม่ต้องการปริมาตรของเลือดเพิ่มจากเดิม เช่น ผู้ป่วยโรคเลือด โรคไต และเด็กทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีภาวะซีด (premature infant)

### 2.2 เม็ดโลหิตแดงแช่แข็ง (Red Blood Cells Frozen; Red Blood cells Deglycerolized)

คือ โลหิตที่เก็บแช่แข็งในอุณหภูมิที่เหมาะสม โดยมีน้ำยาป้องกันไม่ให้เม็ดโลหิตแดงแตก (cryoprotective agent เช่น น้ำยา glycerol ) เนื่องจากเกิดเกล็ดน้ำแข็งในเม็ดโลหิตแดง แต่ต้องล้างน้ำยานี้ออกก่อนนำไปให้ผู้ป่วย หรือทำตามคำแนะนำของผู้ผลิต

ก่อนที่จะให้ผู้ป่วยต้องแน่ใจว่าล้างน้ำยาออกได้หมด โดยมี hemoglobin เหลืออยู่ในส่วนน้ำน้อยมาก และเหลือเม็ดโลหิตแดง  $\geq$  ร้อยละ 80 ของจำนวนเดิม

เม็ดโลหิตแดงควรแช่แข็งภายใน 6 วันหลังเจาะ และเม็ดโลหิตแดงที่มีน้ำยาเสริม (additive solution) ควรแช่แข็งก่อนที่จะหมดอายุ

### 2.3 เม็ดโลหิตแดงที่ล้างแล้ว (Washed Red Blood Cells)

คือ เม็ดโลหิตแดงที่ได้ภายหลังการล้างด้วยน้ำยาที่เหมาะสม โดยใช้วิธีล้างที่สามารถขจัดพลาสมาออกได้มากที่สุด ส่วนจำนวนเม็ดโลหิตขาวและเกล็ดโลหิตที่เหลือขึ้นกับวิธีใช้

### 2.4 เม็ดโลหิตแดงที่มีจำนวนเม็ดโลหิตขาวน้อย (Leukocyte depleted Red Blood Cells)<sup>19</sup>

คือ โลหิตที่เตรียมโดยวิธีที่แยกเม็ดโลหิตขาวออกโดยให้เหลือเม็ดโลหิตขาวจำนวนไม่เกิน  $5 \times 10^6$  ตัว (white cells)/ถุง (unit/pack) (มาตรฐานในสหรัฐอเมริกา) หรือ  $1.0 \times 10^6$  ตัว/ถุง (มาตรฐานในยุโรป) และเหลือจำนวนเม็ดโลหิตแดงอย่างน้อยร้อยละ 85 ของจำนวนเริ่มต้น

### 2.5 เม็ดโลหิตแดงปริมาณน้อย (Low volume unit)<sup>19</sup>

คือ เม็ดโลหิตแดงเข้มข้นซึ่งเตรียมจากโลหิตรวม (whole blood) ปริมาณ 300-404 ml ที่บรรจุลงในน้ำยากันเลือดแข็งในปริมาณน้ำยาที่คำนวณสำหรับโลหิตรวม  $450 \pm 45$  ml หรือเตรียมจากโลหิตรวมปริมาณ 333-449 ml ที่บรรจุลงในน้ำยากันเลือดแข็งในปริมาณน้ำยาที่คำนวณสำหรับโลหิตรวม



500 ± 50 ml สามารถนำไปให้ผู้ป่วยได้ โดยฉลากระบุว่าเป็น “Low-volume unit: XXX ml Packed Red Cells” ส่วนประกอบของโลหิตชนิดอื่น เช่น platelets, FFP(Fresh Frozen Plasma) และ cryoprecipitate ไม่ควรเตรียมจาก low-volume units

การเก็บรักษาและระยะเวลาสูงสุดที่ยอมให้เก็บเม็ดเลือดแดง ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 Storage and Expiration Requirements for Red Blood Cell Components<sup>21</sup>

Component	Storage	Expiration
Red Blood Cells (RBCs), RBCs Leukocytes Reduced	1-6° C	ACD/CPD/CP2D: 21 days CPDA-1: 35 days Additive solution (AS-1, AS-3, AS-5): 42 days Open system: 24 hours
RBCs Irradiated	1-6 °C	Original expiration or 28 days from date of irradiation, whichever is sooner
Washed RBCs	1-6° C	24 hours
Apheresis RBCs, Apheresis RBCs Leukocytes Reduced	1-6° C	CPDA-1: 35 days Additive solution (AS-1, AS-3, AS-5): 42 days Open system: 24 hours
Frozen RBCs 40% glycerol or 20% glycerol	≤ -65° C if 40% glycerol or as FDA approval; ≤ -120° C if 20% glycerol or as FDA approval	10 years; or a policy shall be developed if rare frozen units are to be retained beyond this time
Deglycerolized RBCs	1-6° C	Open system: 24 hours or as FDA approved Closed system: 14 days or as FDA approved
Rejuvenated RBCs	1-6 °C	CPD/CPDA-1: 24 hours CPD/AS-1: freeze after rejuvenation at ≤ 42 days
Washed Rejuvenated RBCs	1-6 °C	24 hours

ตารางที่ 3 Storage and Expiration Requirements for Red Blood Cell Components (ต่อ)

Component	Storage	Expiration
Frozen Rejuvenated RBCs	$\leq -65^{\circ} \text{C}$	10 years AS-1: 3 years A policy shall be developed if rare frozen units are to be retained beyond this time.
Deglycerolized Rejuvenated RBCs	$1-6^{\circ} \text{C}$	24 hours or as approved by FDA

ACD = adenine-citrate-dextrose, AS-1 = additive solution 1, AS-3 = additive solution 3, AS-5 = additive solution 5, CPD = citrate-phosphate-dextrose, CP2D = citrate-phosphate-2dextrose, CPDA-1 = citrate-phosphate-dextrose-adenine-1, FDA = US Food and Drug Administration

### 3. เกล็ดโลหิต (Platelets)

#### 3.1 เกล็ดโลหิตเข้มข้น (Platelet Concentrate - PC)

คือ เกล็ดโลหิตในพลาสมา ซึ่งเตรียมโดยการปั่นแยกจากโลหิตรวม วิธีเตรียมมี 2 วิธี ได้แก่ วิธี PRP method นิยมใช้ในสหรัฐอเมริกา ซึ่งประกอบด้วย soft spin ตามด้วย hard spin และวิธี Buffy coat method ใช้ในยุโรป ซึ่งประกอบด้วย hard spin of whole blood แยกได้ buffy coat ที่คงเหลือใน primary container เพื่อนำ buffy coat ไปเพาะ (harvest) เกล็ดโลหิตต่อไป เกล็ดเลือดที่ได้จากวิธี Buffy coat method เก็บที่อุณหภูมิห้อง (ไม่น้อยกว่า  $20^{\circ}\text{C}$ ) ได้นาน 24 ชั่วโมง

วิธี PRP method มีขั้นตอนการปั่นแยก 2 ขั้นตอน โดยครั้งแรกจะปั่นแบบ soft or light spin เพื่อแยก platelet rich plasma (PRP) ประมาณ 250 ml ออกจากโลหิตรวม และนำส่วนของ PRP ที่ได้ย้ายมาอยู่ในถุง satellite มาทำการปั่นแบบ heavy spin จะได้เกล็ดโลหิตเข้มข้นที่ยังจับกลุ่มกัน ตกตะกอนอยู่ที่ก้นถุง เวลาใช้งานต้องนำเกล็ดโลหิตเข้มข้นถุงนั้นไปวางในแนวนอนที่อุณหภูมิห้อง ( $20-24^{\circ}\text{C}$ ) ประมาณ 1-2 ชั่วโมง เพื่อให้มีการกระจายตัวของเกล็ดโลหิต จากนั้นจึงสามารถนำไปให้ผู้ป่วย

เกล็ดโลหิตเข้มข้นที่เตรียมจากโลหิตรวมต้องมีปริมาณเกล็ดโลหิตอย่างน้อย  $5.5 \times 10^{10}$  ตัวต่อถุง อาจมีเม็ดโลหิตแดงหรือเม็ดโลหิตขาวปนได้บ้างเล็กน้อยในปริมาณไม่เกิน  $0.2 \times 10^{10}$  ตัวต่อถุง ส่วนของพลาสมามีประมาณ 45-65 ml เพื่อให้เพียงพอต่อการรักษา pH ที่มากกว่า 6.2 จนถึงวันหมดอายุ ต้องเก็บเกล็ดโลหิตเข้มข้นที่อุณหภูมิระหว่าง  $20-24^{\circ}\text{C}$  โดยเขย่าเกล็ดโลหิตเบาๆ ตลอดเวลาที่เก็บ เกล็ดโลหิตเข้มข้นใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดโลหิตต่ำ (Thrombocytopenia) เกล็ดโลหิตทำงานผิดปกติ ภาวะเลือดออก (Bleeding) ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากการสร้างไม่เพียงพอ หรือมีการทำลายเกล็ดโลหิตอย่างมาก

### 3.2 เกล็ดโลหิตเข้มข้นชนิดรวมถุงที่มีจำนวนเม็ดโลหิตขาวน้อย (Pooled Leukocyte-Depleted Platelets)

คือ เกล็ดโลหิตเข้มข้นที่มีจำนวนเม็ดโลหิตขาวน้อยนำมารวมกัน ซึ่งจะต้องมีจำนวนเม็ดโลหิตขาวน้อยกว่า  $5 \times 10^6$  ตัวต่อถุงที่รวมแล้ว

การเก็บรักษาและระยะเวลาสูงสุดที่ยอมให้เก็บเกล็ดเลือด ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4<sup>21</sup> Storage and Expiration Requirements for Platelet Components\*

Component	Storage	Expiration
Platelets	20-24° C with continuous gentle agitation	24 hours to 5 days depending on collection system
Platelets Irradiated	20-24 °C with continuous gentle agitation	No change from original expiration date
Platelets Leukocytes Reduced	20-24° C with continuous gentle agitation	Open system: 4 hours Closed system: No change in expiration date
Pooled Platelets (open or closed system)	20-24 °C with continuous gentle agitation	Open system: 4 hours Closed system: Not in AABB Standards. Expiration date should be earliest expiration date in pool.
Pooled Platelets Leukocytes Reduced	20-24° C with continuous gentle agitation	Open system: 4 hours Closed system: 4 hours after pooling or 5 days following collection using an approved FDA system
Apheresis Platelets	20-24° C with continuous gentle agitation	24 hours to 5 days depending on collection system
Apheresis Platelets Irradiated	20-24 ° C with continuous gentle agitation	No change from original expiration date
Apheresis Platelets Leukocytes Reduced	20-24° C with continuous gentle agitation	Open system: 4 hours Closed system: 5 days or 7 days if in an approved FDA-monitored program

\*Platelet component storage temperatures presume that all reasonable steps are taken to maintain the temperature at 20-24° C as required by CFR 600.15. FDA = US Food and Drug Administration

#### 4. พลาสมา (Plasma)

##### 4.1 พลาสมาสดแช่แข็ง (Fresh Frozen Plasma - FFP)

คือ พลาสมาที่แยกจากโลหิตรวม ซึ่งอาจเตรียมจาก primary centrifugation ของโลหิตรวมที่แยกได้เม็ดโลหิตแดงและพลาสมา คือปั่นโลหิตรวมในถุง primary แล้วแยกส่วนที่เป็นของเหลว(พลาสมา) ไปยังถุง satellite หรือเตรียมจาก platelet-rich plasma (PRP) โดยนำ PRP มาทำ hard centrifugation

FFP ที่เตรียมจากโลหิตรวมอาจแช่แข็งภายใน 8 ชั่วโมงหลังเจาะเก็บเลือด (เรียกว่า FFP) หรือ ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเจาะเก็บโลหิต (เรียกว่า Plasma Frozen Within 24 Hours After Phlebotomy หรือ FP24 หรือ PF- 24) FFP ที่เตรียมจาก apheresis collection อาจแช่แข็งภายใน 6 ชั่วโมง หลังเก็บหรือตามที่อยู่ผลิตระบุ (เรียกว่า FFP ด้วย) ในการแช่แข็งดังกล่าวนี้ labile coagulation factors ที่มีอยู่ในพลาสมาอันได้แก่ factor V factor VIII และ stable factors ยังคงสภาพได้ดีในปริมาณมากกว่า 50% ของระดับที่มีในผู้บริจาค การเก็บพลาสมาสดแช่แข็งทั้งสามชนิดดังกล่าวต้องเก็บที่อุณหภูมิ  $\leq -18^{\circ}\text{C}$  FFP นำไปใช้ในการรักษาผู้ป่วยภาวะเลือดออกหรือเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยที่ขาด coagulation factors มาแต่กำเนิด ผู้ป่วยโรคตับรุนแรง ผู้ป่วยเนื่องจากได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตเกินขนาด

##### 4.2 Cryoprecipitated Antihemophilic Factor (AHF)

คือ ตะกอน (Cold insoluble) ซึ่งแยกจากพลาสมาสดแช่แข็ง ในการแยกตะกอน จะต้องเตรียมพลาสมาสดแช่แข็งโดยระบบปิด โดยละลายพลาสมาสดแช่แข็งที่อุณหภูมิ  $1-6^{\circ}\text{C}$  ทันทีที่ละลายหมด จะต้องปั่นแยกโดยเร็วที่อุณหภูมิ  $1-6^{\circ}\text{C}$  จะได้ตะกอนเข้มข้นที่ช่วยในการแข็งตัวของเลือด แยกส่วนของเหลวที่เป็นพลาสมาบรรจุใน satellite bag โดยวิธีซึ่งปราศจากเชื้อ ส่วนตะกอนนำไป resuspend ในพลาสมาปริมาณน้อยประมาณ 15 ml แล้วนำไปแช่แข็งภายในเวลา 1 ชั่วโมง เนื่องจากเป็นการตกตะกอนในที่เย็นและได้สารที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง จึงเรียกส่วนประกอบเลือดนี้ว่า Cryoprecipitate (CRYO) หรือ Antihemophilic factor (AHF) Cryoprecipitate AHF ทุกถุงต้องมีปริมาณ Factor VIII อย่างน้อย 80 IU และ Fibrinogen อย่างน้อย 150 mg นอกจากนี้ยังมี von Willebrand factor (vWF), Factor XIII และ Fibronectin ถุงที่บรรจุพลาสมา  $\geq 15$  ml เรียกว่า wet cryoprecipitate ในขณะที่ถุงที่บรรจุพลาสมา  $< 10$  ml เรียกว่า dry cryoprecipitate ซึ่งอาจมีปริมาณ fibrinogen น้อยกว่า wet cryoprecipitate (90 vs 140 mg/bag) Cryoprecipitate AHF ต้องเก็บที่อุณหภูมิ  $-18^{\circ}\text{C}$  ซึ่งจะเก็บได้นาน 12 เดือนนับจากวันเจาะเก็บเลือด Cryoprecipitate AHF ใช้ทดแทน factor VIII ในผู้ป่วยที่เป็น hemophilia A และ von Willebrand's disease ทดแทน fibrinogen ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดออกทางสุติกรรมหรือภาวะอื่นๆ ที่ขาด fibrinogen เป็นต้น

##### 4.3 พลาสมาเหลว (Liquid Plasma)

คือ พลาสมาซึ่งแยกจากโลหิตรวม ณ เวลาใดระหว่างเก็บโลหิตรวมจนถึง 5 วันหลังจากวันหมดอายุของโลหิตรวม



#### 4.4 พลาสมาที่ละลายแล้ว (Thawed Plasma)

คือ พลาสมาที่ละลายจากพลาสมาสดแช่แข็ง (FFP และ PF-24) โดยละลายที่อุณหภูมิ 30-37 °C ในระบบปิด แล้วเก็บที่อุณหภูมิ 1-6 °C เป็นเวลา 1-5 วัน มีอายุ 5 วันหลังจากวันที่ละลายพลาสมาสดแช่แข็ง พลาสมาที่ละลายแล้วมีปริมาณ factor V และ factor VIII น้อยลง ไม่เป็นที่ยอมรับของ USFDA ในขณะที่มีอยู่ใน AABB Standards and the circular of Information for the Use of Human Blood and Blood Component

#### 4.5 พลาสมาที่เหลือจากแยก Cryoprecipitate (Cryoprecipitate Reduced Plasma)

คือพลาสมาที่เหลือจากการแยก Cryoprecipitate สามารถนำมาแช่แข็งที่อุณหภูมิ -18°C เก็บได้นาน 12 เดือน เตรียมจากพลาสมาสดแช่แข็งโดยกระบวนการ rapid freezing ตามด้วยการละลาย (thawing) และปั่น ซึ่งแยกส่วน Cryoprecipitate ออก จะได้พลาสมาที่มีปริมาณ factor VIII, von Willebrand factor (vWF) และ fibrinogen ปริมาณ plasma proteins อื่นๆ เหมือนในพลาสมาสดแช่แข็ง ใช้รักษาผู้ป่วยโรค Thrombotic thrombocytopenic purpura

#### 4.6 Recovered Plasma (Plasma for manufacture)

คือ พลาสมาและพลาสมาเหลวที่ไม่ใช้ในการถ่ายโลหิตของศูนย์รับบริจาคโลหิต ซึ่งจะถูกส่งไปให้โรงงานแยกพลาสมาเพื่อผลิตอนุพันธ์ของพลาสมา เช่น albumin และ/หรือ immune globulins

#### 4.7 Solvent/Detergent- Treated Plasma (SD-Plasma)

คือ พลาสมาที่เตรียมจาก pool of plasma จากผู้บริจาคโลหิตหลายคน (ไม่เกิน 2500 คน) และนำไปผ่านกระบวนการลด pathogen ด้วยสาร 1% trinitrobutyl phosphate (TNBP) และ 1% Triton-X ปริมาณพลาสมาที่ได้คือ 200 ml ต่อถุง ต้องแช่แข็งที่อุณหภูมิ -18°C เก็บได้นาน 12 เดือน มีวางจำหน่ายในยุโรป แต่ไม่มีการวางตลาดในสหรัฐอเมริกาแล้ว

การเก็บรักษาและระยะเวลาสูงสุดที่ยอมให้เก็บพลาสมา ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 Storage and Expiration Requirements for Plasma Components<sup>21</sup>

Component	Storage	Expiration
Fresh Frozen Plasma (FFP)	$\leq -18^{\circ}\text{C}$ or $\leq -65^{\circ}\text{C}$	$\leq -18^{\circ}\text{C}$ : 12 months $\leq -65^{\circ}\text{C}$ : 7 years (FDA approval is required to store longer than 12 months.)
FFP (after thawing)	1-6°C	24 hours
Plasma Frozen Within 24 Hours After Phlebotomy	$\leq -18^{\circ}\text{C}$	12 months from original collection
Plasma Frozen Within 24 Hours After Phlebotomy (after thawing)	1-6°C	24 hours

ตารางที่ 5 Storage and Expiration Requirements for Plasma Components\* (ต่อ)

Component	Storage	Expiration
Thawed Plasma	1-6°C	5 days from beginning of thawing of original unit
Apheresis FFP	≤ -18°C	12 months from original collection date
Thawed Apheresis FFP	1-6°C	24 hours
Liquid Plasma	1-6°C	5 days after expiration of RBCs
Cryoprecipitated AHF	≤ -18°C	12 months from original collection date
Thawed Cryoprecipitated AHF	20-24°C	Open system or pooled: 4 hours Single unit: 6 hours
Plasma Cryoprecipitate Reduced	≤ -18°C	12 months from original collection date
Plasma Cryoprecipitate Reduced (after thawing)	1-6°C	5 days
Recovered Plasma, liquid or frozen	Refer to short supply agreement in 21 CFR 601.22	Refer to short supply agreement in 21 CFR 601.22

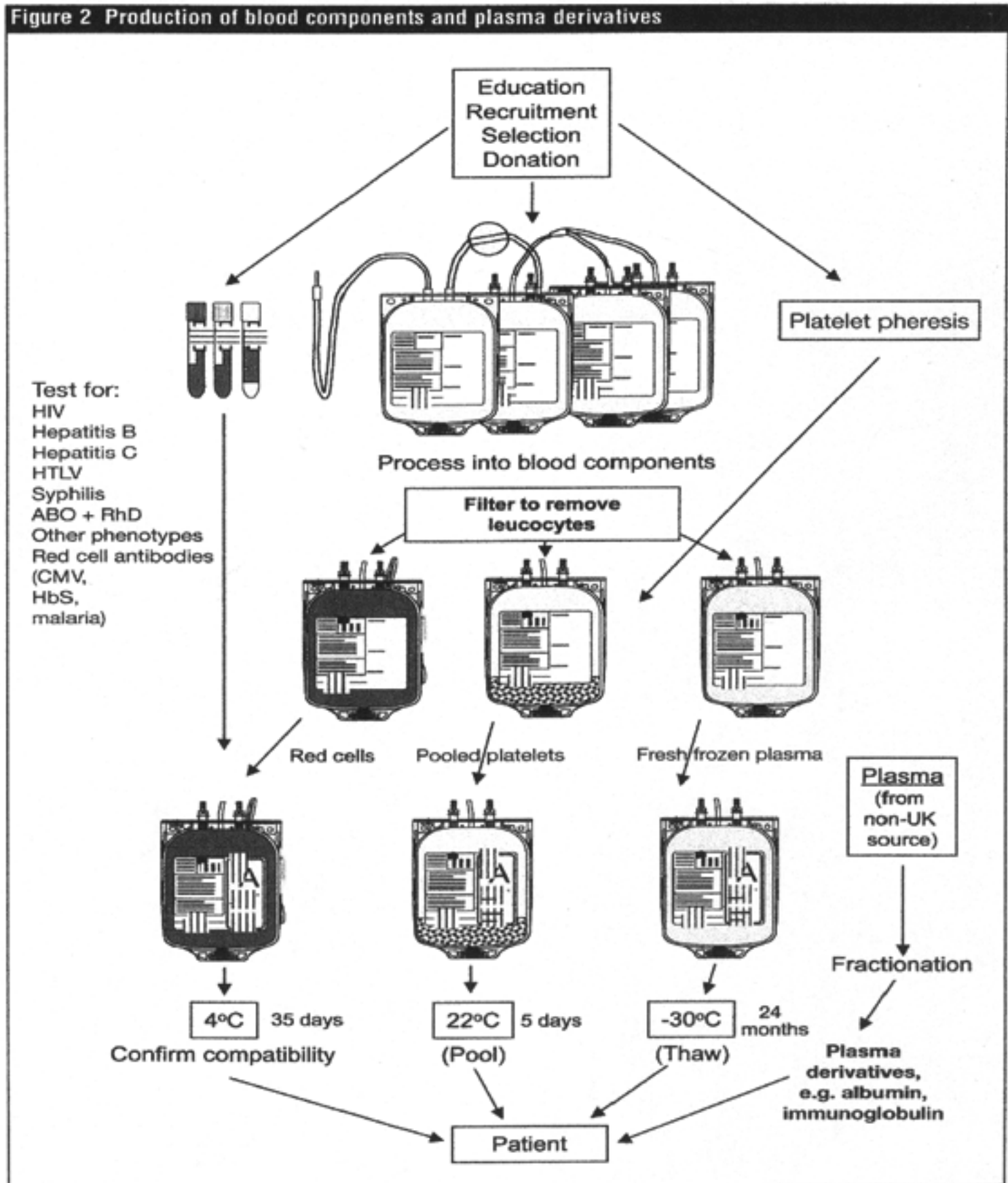
\*AHF = antihemophilic factor, CFR = Code of Federal Regulations, FFP = Fresh Frozen Plasma, FDA = US Food and Drug Administration, RBCs = Red Blood Cells

### 5. Granulocytes

ส่วนใหญ่ Granulocytes ในสหรัฐอเมริกาเตรียมจาก apheresis techniques แม้ว่า buffy coat ที่ได้จากการบริจาคโลหิตรวมอาจมีประโยชน์ต่อทารก จำนวนขั้นต่ำของ Apheresis granulocytes ควรเป็น  $\geq 1 \times 10^{10}$  Lower yield components เพียงพอใช้ถ่ายเลือดให้ทารกซึ่งเป็นผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่จำเป็นต้องใช้ Granulocytes ต้องไม่ใช่ Granulocytes ที่มีจำนวนเม็ดโลหิตขาวน้อย ต้องไม่เขย่า Granulocytes ระหว่างจัดเก็บ และไม่ควรเก็บในตู้เย็น Granulocytes ถูกทำลายได้ง่าย ต้องนำ Granulocytes ไปใช้ในทันทีภายใน 24 ชั่วโมงที่รวบรวมได้ ศูนย์บริการโลหิตจึงจัดทำบัญชีรายชื่อผู้บริจาคที่ตรวจไม่พบการติดเชื้อและยืนยันบริจาคโลหิตในสถานการณ์ฉุกเฉินเพื่อเตรียม Granulocytes

การเก็บรักษา Apheresis Granulocytes และ Apheresis Granulocytes Irradiated ต้องเก็บที่อุณหภูมิ 20-24°C โดยไม่เขย่า Apheresis Granulocytes เก็บได้ 24 ชั่วโมง ส่วน Apheresis Granulocytes Irradiated เก็บได้นานเท่าที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงไปจาก original collection date

เพื่อให้เกิดความเข้าใจมากขึ้น ตัวอย่างการผลิต Blood Components และ Plasma Derivatives ดังแสดง  
ในรูปภาพที่ 2



รูปภาพที่ 2 กระบวนการผลิตส่วนประกอบของโลหิตและอนุพันธ์ของพลาสมา

## ถุงบรรจุโลหิต

ถุงบรรจุโลหิต เป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่งในการเตรียมโลหิตและส่วนประกอบของโลหิตชนิดต่างๆ ในการบริการโลหิตเพื่อรักษาและช่วยชีวิตผู้ป่วยจำนวนมากของศูนย์บริการโลหิตและสถานพยาบาลทั่วประเทศ โดยเป็นภาชนะที่ใช้เก็บโลหิตของผู้บริจาค แยกและprocessให้ได้องค์ประกอบของโลหิตตามวัตถุประสงค์ในการใช้รักษาโรค ตลอดจนใช้เก็บรักษาโลหิตและส่วนประกอบของโลหิตให้คงคุณภาพที่ดีตลอดระยะเวลาที่เก็บรักษาจนถึงนำไปใช้กับผู้ป่วยได้ตามวัตถุประสงค์

### วัตถุประสงค์หรือประโยชน์ของการใช้ถุงบรรจุโลหิต สรุปได้ดังนี้

1. ใช้เก็บรักษาโลหิตไม่ให้แข็งตัวโดยถุงที่บรรจุน้ำยาป้องกันไม่ให้โลหิตแข็งตัว
2. สามารถทนแรงเหวี่ยงปั่นแยกเป็นส่วนประกอบโลหิตชนิดต่างๆและเก็บรักษาโลหิตและส่วนประกอบของโลหิตให้มีคุณสมบัติการรักษาได้ตามเวลาที่กำหนด เช่น เม็ดโลหิตแดง เกล็ดเลือด พลาสมา Cryoprecipitate
3. สะดวกในการเจาะเก็บโลหิตและการให้เลือดผู้ป่วยที่ไม่ต้องใช้เข็มอากาศ
4. มีสายเชื่อม (transfer tube และ collection tube) และ port ทำให้การเตรียมส่วนประกอบของโลหิตเป็นระบบปิด (closed system) ซึ่งไม่มีการติดต่อรหว่างอากาศภายนอกกับภายในถุง จึงมีความปลอดภัยเพิ่มขึ้น ต่อผู้บริจาคและผู้ป่วยที่รับโลหิต
5. มีความปราศจากเชื้อ และ endotoxin (เมื่อผลิตตามมาตรฐานที่กำหนด)
4. สามารถเก็บตัวอย่างโลหิตที่บริจาคเพื่อตรวจสอบคุณภาพ ความเข้ากันได้ของโลหิตผู้บริจาคและผู้รับบริจาค (crossmatch) และการตรวจซ้ำต่างๆ

ถุงบรรจุโลหิตแบ่งได้เป็น 2 ชนิดหลักตามวิธีการแยกหรือได้มาของส่วนประกอบของโลหิต ดังนี้

1. ถุงบรรจุโลหิตที่ใช้เจาะเก็บโลหิตรวมหรือใช้ในการเตรียมส่วนประกอบของโลหิตแบบดั้งเดิม โดยไม่ใช้เครื่องมือแยกเซลล์อัตโนมัติ (Conventional technique) ซึ่งการเตรียมส่วนประกอบของโลหิตโดยวิธีนี้เป็นการปั่นแยกโลหิตรวมหรือส่วนประกอบของโลหิตที่บรรจุในถุงด้วยเครื่องปั่นที่สามารถปรับอุณหภูมิได้ (Refrigerated centrifuge) วิธีนี้นิยมใช้ทั่วไปในงานธนาคารเลือดเนื่องจากสะดวกและเสียค่าใช้จ่ายไม่สูงมาก
2. ถุงบรรจุโลหิตที่ใช้เจาะเก็บโลหิตเฉพาะส่วนหรือใช้ในการเตรียมส่วนประกอบของโลหิตโดยวิธี Apheresis (Blood bags for apheresis products) เพื่อแยกส่วนประกอบของโลหิตที่ต้องการจากผู้บริจาคเพียงคนเดียว (Single donor) และคืนส่วนอื่นๆ ที่ไม่ต้องการกลับสู่ผู้บริจาค นิยมใช้เครื่องมือแยกเซลล์อัตโนมัติ (Blood cell separator) การเตรียมส่วนประกอบของโลหิตโดยวิธีนี้ผู้บริจาคสามารถบริจาคซ้ำได้อีกในระยะเวลาที่สั้นกว่าการบริจาคโลหิตรวม แต่วิธีนี้ต้องใช้เครื่องมือและอุปกรณ์ที่มีราคาแพงจึงมี



ค่าใช้จ่ายสูง จะทำในบางกรณี เช่น การแยกเกล็ดเลือดจากผู้บริจาคที่ได้รับการตรวจแล้วว่าสามารถเข้ากันได้กับผู้ป่วยที่มี antibody ต่อเกล็ดเลือด

### ชนิดของถุงบรรจุโลหิตที่ใช้เจาะเก็บโลหิตรวม

แบ่งตามชนิดของส่วนประกอบโลหิตที่ต้องการเตรียมได้ดังนี้

1. **ถุงบรรจุโลหิตเดี่ยว (Single blood bag)** เพื่อใช้เก็บโลหิตรวม โดยทั่วไปจะไม่นำโลหิตที่ได้จากผู้บริจาคครั้งแรกไปเตรียมส่วนประกอบของโลหิตทันที เนื่องจากมีโอกาสน้อยสูงที่พบผลบวกจากโรคที่ติดต่อกจากการให้เลือด ซึ่งจะทราบผลการตรวจหลังจากที่เตรียมส่วนประกอบของโลหิตไปแล้ว ทำให้เสียค่าใช้จ่ายและเสียเวลาที่ต้องใช้ในการเตรียมส่วนประกอบของโลหิต การเตรียมส่วนประกอบของโลหิตจากถุงบรรจุโลหิตเดี่ยวให้ได้เม็ดโลหิตแดงและพลาสมา ทำได้โดยใช้ถุงเปล่าที่เรียกว่า transfer bag ช่วยย้ายพลาสมาออกจากถุงเดี่ยวที่บรรจุโลหิตรวม ซึ่ง transfer bag มีลักษณะคล้ายถุง satellite แต่มีเข็มพลาสติก (cannula) ติดอยู่ที่ปลายสายถุง เมื่อใช้เข็มนี้แทงเข้าไปที่ port ของถุงเดี่ยวที่บรรจุโลหิตรวมแล้วบีบย้ายพลาสมาไปยัง transfer bag ทำให้การเตรียมส่วนประกอบของโลหิตวิธีนี้เป็นระบบเปิด (open system) มีการติดต่อกับอากาศภายนอกกับภายในถุง ซึ่งเม็ดเลือดแดงในถุงบรรจุโลหิตเดี่ยวและพลาสมาใน transfer bag มีอายุใช้งานเพียง 24 ชั่วโมงหลังการเตรียม ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ดังแสดงในตารางที่ 6 และรูปภาพที่ 3 และรูปภาพที่ 4

ตารางที่ 6 SINGLE BLOOD BAG system\*

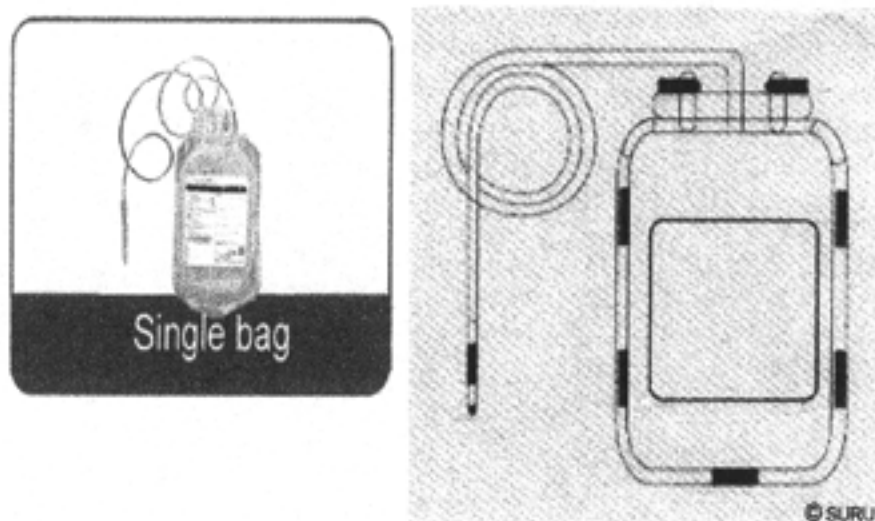
Bag Capacity (ml)	Anticoagulant	Packing
	Type	Quantity
250 ml	CPD / CPDA / CPDA II	35 ml
300 ml	CPD / CPDA / CPDA II	42 ml
350 ml	CPD / CPDA / CPDA II	49 ml
450 ml	CPD / CPDA / CPDA II	63 ml
500 ml	CPD / CPDA / CPDA II	70 ml

\* used for collection of whole human blood having anticoagulant CPDA / CPDA II / CPD solutions BP / USP



รูปภาพที่ 3 Transfer bag





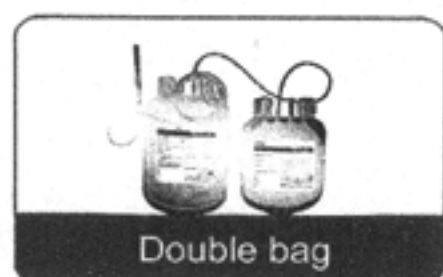
รูปภาพที่ 4 Single Blood Bag

2. ถุงบรรจุโลหิตแบบพ่วงกัน 2 ใบ (Double blood bags) เพื่อใช้แยกโลหิตรวมเป็น เม็ดโลหิตแดง และ พลาสมา ประกอบด้วยถุง primary 1 ถุงที่บรรจุน้ำยาป้องกันโลหิตแข็งตัว และถุง satellite 1 ถุง ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ดังแสดงในตารางที่ 7 และรูปภาพที่ 5

ตารางที่ 7 DOUBLE BLOOD BAG system\*

Bag Capacity (ml)		Anticoagulant		Packing
Primary (ml)	Satellite (ml)	Type	Quantity	Inner / Outer
350 ml	300 ml	CPDA / CPDA - II / CPD	49 ml	1 x 6 / 60
450 ml	300 ml	CPDA / CPDA - II / CPD	63 ml	1 x 6 / 60
450 ml	400 ml	CPDA / CPDA - II / CPD	63 ml	1 x 6 / 60
500 ml	300 ml	CPDA / CPDA - II / CPD	70 ml	1 x 6 / 60

\*used for separation of two components from whole human blood. The Double Blood Bag system includes one primary bag having anticoagulant CPDA / CPDA II / CPD Solutions BP/USP and one empty satellite bag



รูปภาพที่ 5 Double Blood Bags

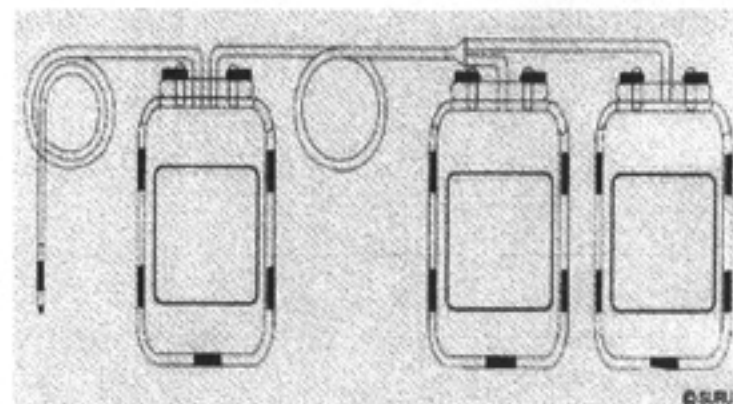
3. ถุงบรรจุโลหิตแบบพ่วงกัน 3 ใบ (Triple blood bags) เพื่อใช้แยกโลหิตรวมเป็นส่วนประกอบของโลหิต 3 ชนิด เช่น เม็ดโลหิตแดง พลาสมา และ เกล็ดเลือด หรือ เม็ดโลหิตแดง พลาสมา และ เม็ดโลหิตขาว ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ดังแสดงในตารางที่ 8 และรูปภาพที่ 6

ตารางที่ 8 TRIPLE BLOOD BAG system\*

Bag Capacity (ml)		Anticoagulant	Packing
Primary	Satellite	Type	Quantity Inner / Outer
300 ml	300 ml	CPDA / CPDA II / CPD / SAGM	42 ml 1 x 4 / 40
350 ml	300 ml	CPDA / CPDA II / CPD / SAGM	49 ml 1 x 4 / 40
450 ml	300 ml	CPDA / CPDA II / CPD / SAGM	63 ml 1 x 4 / 40
450 ml	400 ml	CPDA / CPDA II / CPD / SAGM	63 ml 1 x 4 / 40
500 ml	300 ml	CPDA / CPDA II / CPD / SAGM	70 ml 1 x 4 / 40

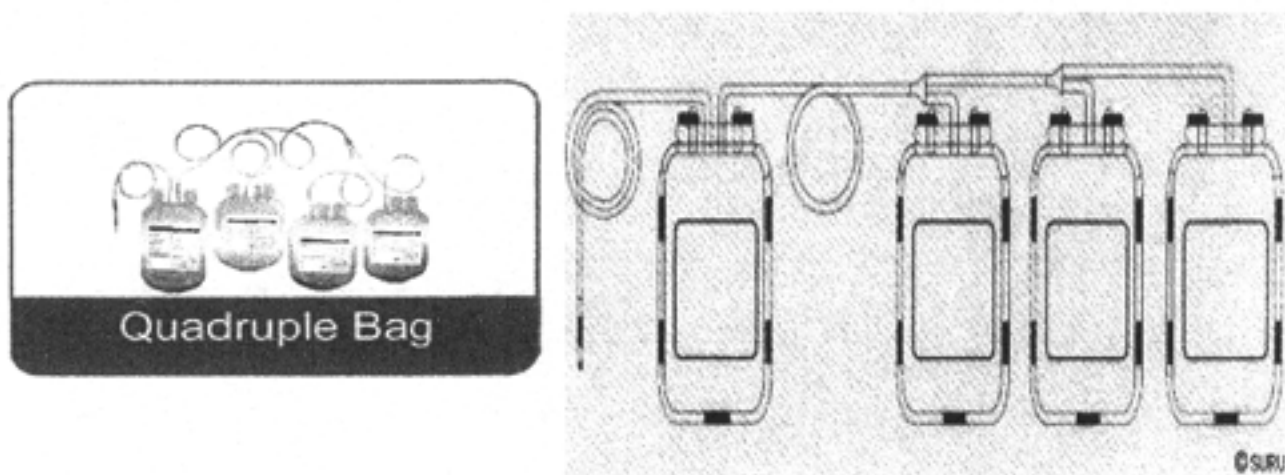
\*used for separation of three components from whole human blood. The Triple Blood Bag system includes one primary bag having anticoagulant CPDA / CPDA II / CPD solution BP / USP and two empty satellite bags

The Triple SAGM Blood Bag system includes one primary bag having anticoagulant CPD Solution BP / USP, SAGM solution in another bag and one empty satellite bag.



รูปภาพที่ 6 Triple Blood Bags

4. ถุงบรรจุโลหิตแบบพ่วงกัน 4 ใบ (Quadruple blood bags) เพื่อใช้แยกโลหิตรวมเป็นส่วนประกอบของโลหิต 4 ชนิด ได้แก่ เม็ดโลหิตแดง พลาสมา เกล็ดเลือด และ Cryoprecipitate หรือ เม็ดโลหิตแดง พลาสมา เกล็ดเลือด และเม็ดโลหิตขาว ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ดังแสดงในตารางที่ 9 และรูปภาพที่ 7



รูปภาพที่ 7 Quadruple Blood Bags

ตารางที่ 9 QUADRUPLE BLOOD BAG system\*

Bag Capacity (ml)		Anticoagulant	Packing	
Primary	Satellite	Type	Quantity	Inner / Outer
350 ml	300 ml	CPDA / CPDA II / CPD / SAGM	49 ml	1 x 3 / 30
450 ml	300 ml	CPDA / CPDA II / CPD / SAGM	63 ml	1 x 3 / 30
450 ml	400 ml	CPDA / CPDA II / CPD / SAGM	63 ml	1 x 3 / 30
500 ml	300 ml	CPDA / CPDA II / CPD / SAGM	70 ml	1 x 3 / 30

\*used for separation of four components from whole human blood. The Quadruple Blood Bag system includes one primary bag having anticoagulant CPDA / CPDA - II / CPD solution USP / BP and three empty satellite bags

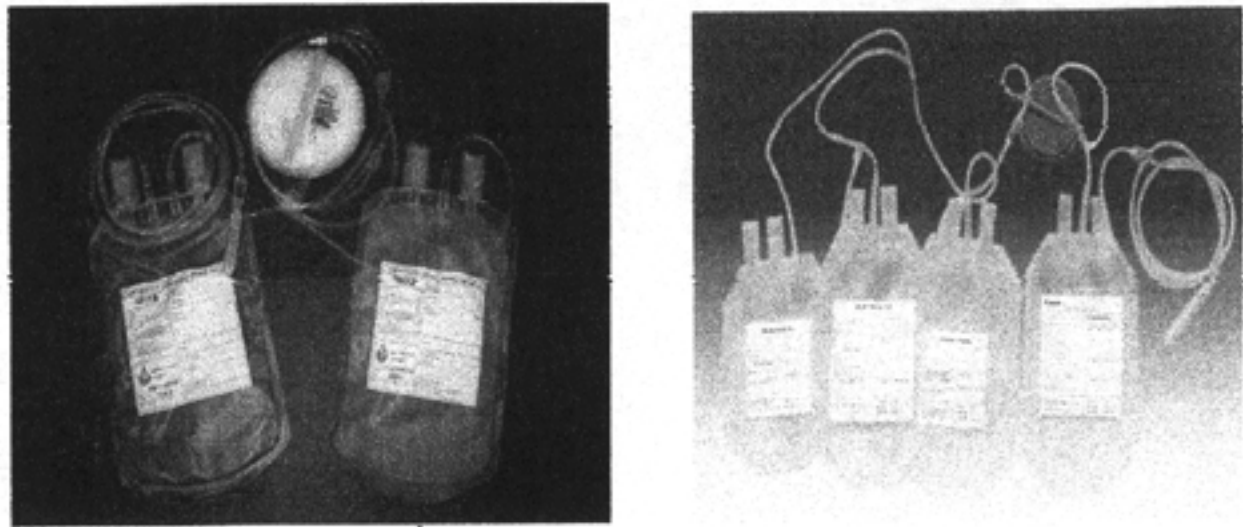
The Quadruple SAGM Blood Bag system includes one primary bag having anticoagulant CPD solution BP / USP, SAGM solution in another bag and two empty satellite bags

### ชนิดของถุงบรรจุโลหิตที่ใช้เจาะเก็บโลหิตรวม แบ่งตามการออกแบบหรือพัฒนาระบบ

#### 1. ถุงบรรจุโลหิตแบบมีชุดกรองเม็ดโลหิตขาว (Blood bag with in-line filter) (รูปภาพที่ 8)

ส่วนประกอบโลหิตที่เตรียมได้ เช่น leukodepleted red blood cells, leukodepleted plasma เนื่องจากการมีเม็ดเลือดขาวปนในส่วนประกอบโลหิตที่จะให้ผู้ป่วย มีผลเสียหลายอย่าง เช่น กระตุ้นให้เกิดการสร้าง antibody ต่อ HLA การถ่ายทอดเชื้อไวรัส และการเกิดไข้หนาวสั่นหลังการรับเลือด การลดเม็ดโลหิตขาวในถุงบรรจุโลหิตทำได้ 2 วิธี คือ วิธี Inverted Centrifugation ซึ่งได้ leukocyte-poor red blood cells เหลือเม็ดโลหิตขาวประมาณ  $0.2 \times 10^9$  ต่อ unit(ถุง) และวิธีการกรองแยกเม็ดโลหิตขาว ออกด้วยชุดกรองเม็ดโลหิตขาว ซึ่งสามารถลดเม็ดโลหิตขาวเหลือน้อยกว่า  $5 \times 10^6$  ต่อ unit(ถุง)

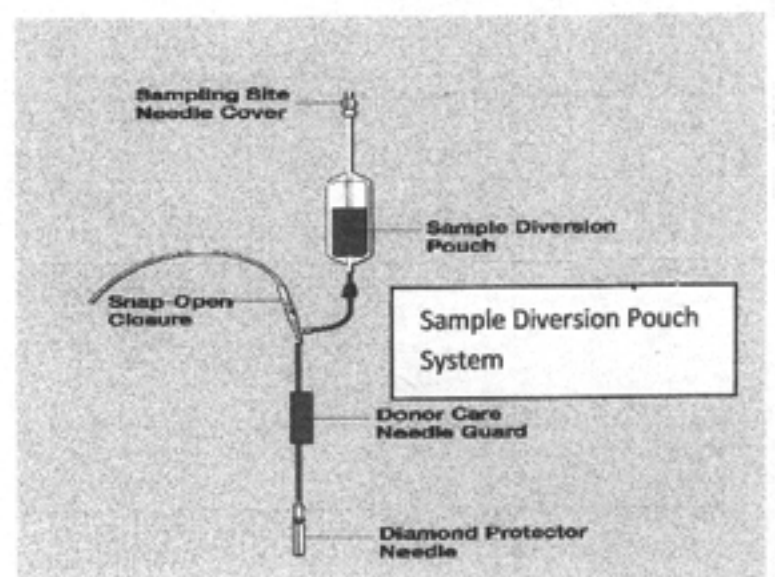




รูปภาพที่ 8 Blood bags with in-line filter

## 2. ถุงบรรจุโลหิตที่มีถุงแยกสำหรับเก็บตัวอย่างโลหิต (sample diversion pouch)

Diversion pouch (ดูรูปภาพที่ 9) จะผลิตมาเป็นชุดติดกับสายถุงบรรจุโลหิต โดยอยู่บริเวณระหว่างเข็มเจาะโลหิตและ collection bag เมื่อทำการแทงเข็มเจาะโลหิตแล้ว โลหิตส่วนแรกจะไหลเข้ามาใน diversion pouch ก่อนในปริมาณประมาณ 30-50 ml หรือแล้วแต่การออกแบบของผู้ผลิตถุงบรรจุโลหิตและความต้องการนำโลหิตไปตรวจ จากนั้น clamp ปิดสายเพื่อป้องกันการไหลย้อนกลับของโลหิตใน diversion pouch แล้วจึงหัก breakable valve เพื่อปล่อยให้โลหิตส่วนต่อมาไหลเข้า collection bag ที่มีน้ำยากันโลหิตแข็งบรรจุอยู่ตามกระบวนการปกติ จากนั้นทำการแบ่งโลหิตที่อยู่ใน diversion pouch ใส่หลอดสูญญากาศ (vacuum tube) ผ่านทาง sampling port เพื่อนำไปตรวจทางห้องปฏิบัติการ การเก็บตัวอย่างโลหิตลงหลอดนี้จะเป็นระบบปิด (closed system) จึงช่วยลดอัตราการปนเปื้อนของตัวอย่างโลหิตที่เก็บด้วยวิธีดั้งเดิมโดยการใช้กรรไกรตัดสายถุงโลหิตแล้วเก็บตัวอย่างโลหิตใส่หลอดที่เป็นระบบเปิด (open system) ได้ เทคนิคการแยกเอาโลหิตปริมาณส่วนแรก (Diversion of the first part of the blood) มีวัตถุประสงค์เพื่อป้องกันเชื้อจุลินทรีย์ที่ผิวหนังของผู้บริจาคโลหิตปนเปื้อนเข้าไปในถุงเก็บโลหิต มาตรฐาน AABB ก็ได้แนะนำให้ใช้ diversion pouch ในการเตรียมเกล็ดเลือดเข้มข้นเพื่อช่วยลดการปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรียในส่วนประกอบของโลหิต



รูปภาพที่ 9 Sample Diversion Pouch



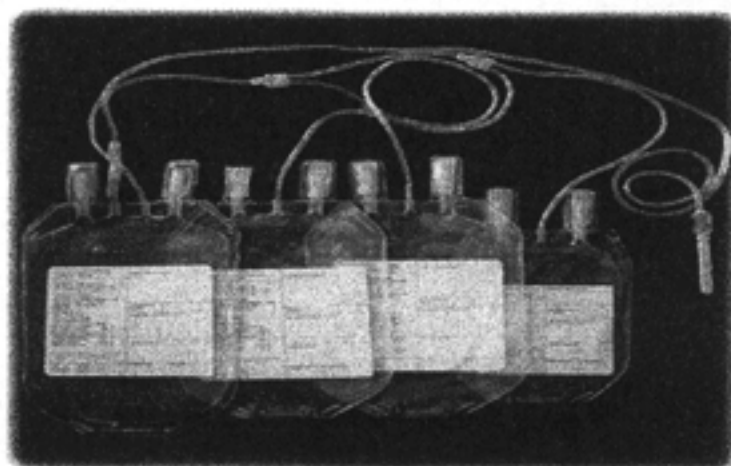
3. ถุงบรรจุโลหิตที่ออกแบบให้มีระบบการแยกส่วนประกอบของโลหิตที่แตกต่างกันไป  
เช่น

- Top and Bottom Blood bag System ดังรูปภาพที่ 10



รูปภาพที่ 10 Top and Bottom Blood bag System

- Top and Top Blood bag System ดังรูปภาพที่ 11

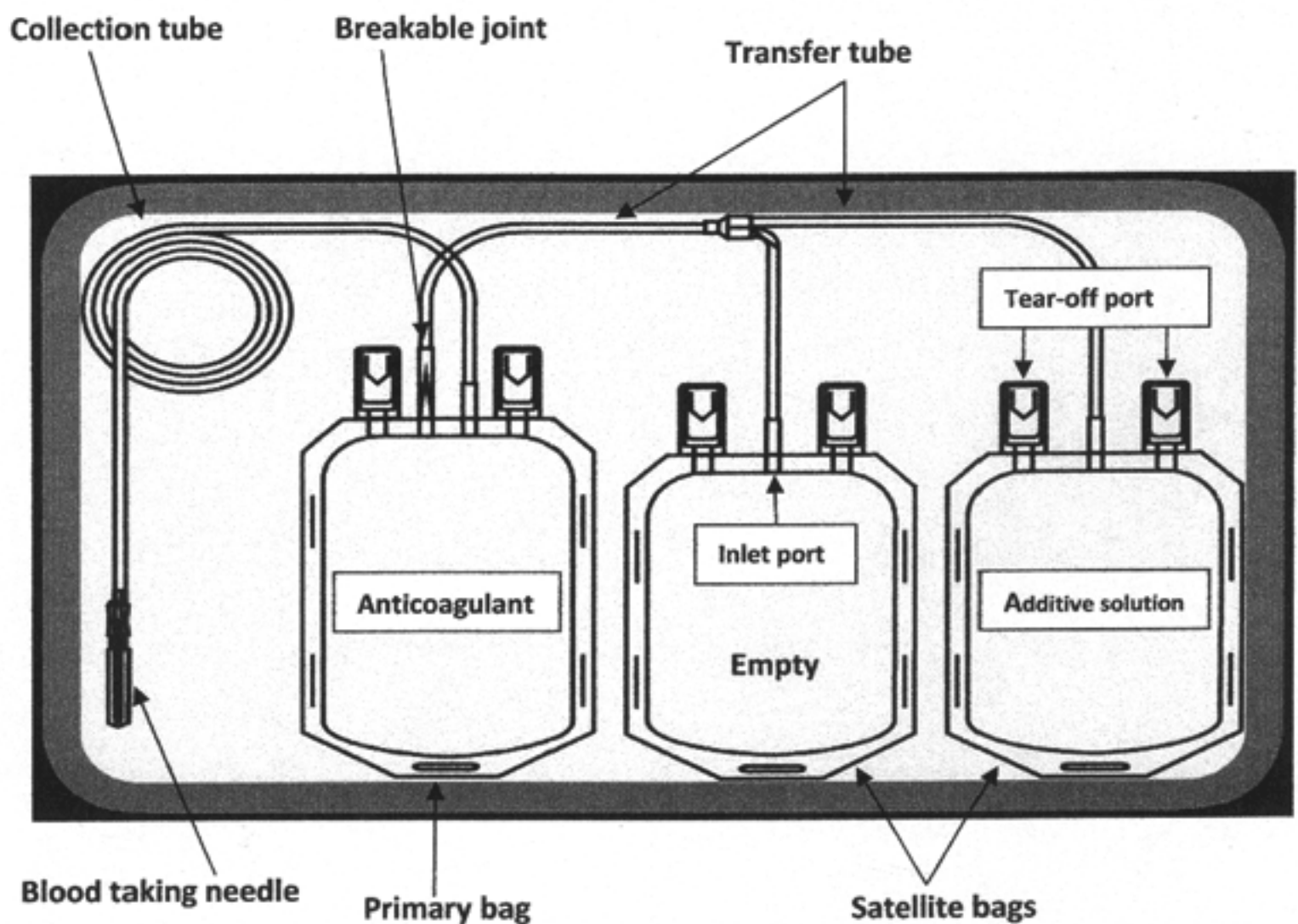


รูปภาพที่ 11 Top and Top Blood bag System

#### ส่วนประกอบของถุงบรรจุโลหิตที่ใช้เจาะเก็บโลหิตรวม

ส่วนประกอบหลักของถุงบรรจุโลหิต คือ ถุงพลาสติกบรรจุโลหิตและส่วนประกอบของโลหิต (plastic container(s)) น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิต (anticoagulant solution) และ/หรือน้ำยาเก็บรักษาความคงสภาพของส่วนประกอบของโลหิต (เช่น additive solution for red blood cells and platelets) ที่บรรจุในถุงตามความเหมาะสมหรือวัตถุในการแยกโลหิต สายเข้า (collection tube) สายส่ง (transfer tube) เข็มเจาะโลหิต (blood-taking needle) ปลายเข็มเข็ม (protective cap or needle sheath/cover) needle guard port และส่วนประกอบอื่นๆ เช่น รูแขวนหรือที่แขวน (eyelets or suspension) ซึ่งถุงบรรจุโลหิตอาจต่อเข้ากับชุดกรองเม็ดโลหิตขาว (leucocyte filter as a whole blood filter or a blood component filter) และอาจมี sample diversion pouch หรือเรียกว่า pre-donation sampling device ด้วยหรือไม่ก็ได้ ในส่วนของถุงพลาสติกบรรจุโลหิตอาจจำแนกชนิดของถุงได้ดังนี้ กรณีถุงเดี่ยวจะบรรจุ anticoagulant solution กรณีถุงพวงหลายถุงอาจแบ่งได้เป็น primary or collection bag

ที่บรรจุ anticoagulant solution, empty transfer or satellite bag(s), transfer or satellite bag with additive solution ตัวอย่างส่วนประกอบของถุงบรรจุโลหิต ดังแสดงในรูปภาพที่ 12



รูปภาพที่ 12 ส่วนประกอบของถุงบรรจุโลหิต

### การบริจาคเฉพาะส่วนประกอบของโลหิต (Apheresis)<sup>20, 23</sup>

Apheresis เป็นการเตรียมส่วนประกอบของโลหิต เพื่อแยกส่วนประกอบของโลหิตที่ต้องการจากผู้บริจาคเพียงคนเดียว (Single donor) และคืนส่วนอื่นๆ ที่ไม่ต้องการกลับสู่ผู้บริจาคโดยมีทั้ง Manual (non-closed system) apheresis และแบบใช้เครื่องมือแยกเซลล์อัตโนมัติ (Blood cell separator) ซึ่งสะดวกและเสี่ยงต่อการติดเชื้อน้อยกว่าแบบ Manual คำว่า Apheresis (หรืออาจใช้คำว่า Pheresis หรือ Hemapheresis) มาจากภาษากรีก "Aphaios" หรือ "Aphaeresis" ซึ่งมีความหมายว่า "to take from" หรือ "taking away" และการให้คำจำกัดความของ Apheresis ดังนี้

**Aphaeresis** means a method of obtaining one or more blood components by machine processing of whole blood in which the residual components of the blood are returned to the donor during or at the end of the process. (sources: eucomed medical technology<sup>29</sup>, [www.transfusionguidelines.org.uk](http://www.transfusionguidelines.org.uk), [www.donatingplasma.org](http://www.donatingplasma.org)<sup>61</sup>)

**Apheresis** is a procedure in which blood is separated into its basic components (red cells, white cells, platelets, and plasma), and one or more of these is selectively removed from the blood. The procedure is usually accomplished by removing venous whole blood from the body, separating the blood into cellular and noncellular (plasma) parts or "fractions," and returning the cellular fraction to the patient (source: [www.princeton.edu](http://www.princeton.edu))

ประโยชน์ของ Apheresis ได้แก่

1. การบริจาคพลาสมา (Plasmapheresis)
2. การบริจาคเซลล์เม็ดโลหิต (Cytapheresis)
3. Therapeutic Apheresis ใช้รักษาโรคหรืออาการผิดปกติที่มีสาเหตุจากเซลล์เม็ดโลหิตหรือส่วนประกอบของโลหิตผิดปกติ และต้องการลดจำนวนส่วนประกอบของโลหิตที่ผิดปกติ โดยนำส่วนประกอบของโลหิตที่ผิดปกติออกไป และอาจเพิ่มส่วนประกอบของโลหิตที่ผู้ป่วยขาดหรือมีในปริมาณน้อยกว่าปกติ นอกจากนี้ยังนำมาใช้รักษากรณีต้องการกำจัด antibody หรือ immune complex หรือ สารจับกับโปรตีน และสารพิษในกระแสโลหิตออกจากร่างกาย รูปแบบของ Therapeutic Apheresis เช่น plasmapheresis, plasma exchange, plasma perfusion, cytapheresis (erythrocytapheresis, plateletapheresis, leukapheresis, lymphapheresis, lymphoplasmapheresis)

เครื่องมือแยกเซลล์อัตโนมัติ (Blood cell separator) เป็นเครื่องมือหลักของ Apheresis โดยระบบการแยกส่วนประกอบของโลหิตหลักที่นิยมมี 2 แบบ คือ แบบปั่นแยกเซลล์ (Centrifugal type machine or Centrifugal system) ซึ่งริเริ่มพัฒนาในสหรัฐอเมริกา และแบบกรองแยกเซลล์ (Membrane filter type machine or Membrane filtration system) ซึ่งริเริ่มพัฒนาในยุโรปและญี่ปุ่น สำหรับเครื่องปั่นแยกเซลล์อัตโนมัตินั้นแบ่งการทำงานได้เป็น 2 แบบ คือ Intermittent flow centrifuge (IFC) และ Continuous flow centrifuge (CFC) การทำงาน คือ เจาะเลือดผู้บริจาคออกมาผสมกับน้ำยาป้องกันโลหิตแข็งตัวที่ใส่เข้า line ในระบบ แล้วปั่นแยกส่วนประกอบของโลหิตที่ต้องการ และเก็บส่วนประกอบของโลหิตที่ต้องการ การทำงานเป็นระบบอัตโนมัติโดยมีการคืนส่วนประกอบของโลหิตที่เหลือให้ผู้บริจาคด้วย ชุดส่วนประกอบของ Apheresis (Apheresis set) นอกจากเครื่องมือปั่นแยกเซลล์อัตโนมัติแล้ว ยังมีอุปกรณ์อื่นๆที่เรียกว่า disposable equipment ซึ่งมีความหลากหลายขึ้นกับเทคนิคการแยกเซลล์ที่ใช้ เช่น apheresis needle, tube, Y-Junction, clamps, disposable bowl, ถังบรรจุโลหิตหลายแบบ เช่น ถังบรรจุน้ำยาป้องกันโลหิตแข็งตัว ถังบรรจุ red blood cell additive solution ถังสำหรับเก็บเม็ดโลหิตแดง ถังสำหรับเก็บพลาสมา และถังบรรจุเกล็ดโลหิต เป็นต้น

## น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตและน้ำยาเก็บรักษาสภาพส่วนประกอบของโลหิต<sup>14,19,21</sup>

### การป้องกันการแข็งตัวและการเก็บรักษาสภาพของโลหิตและส่วนประกอบของโลหิต (Anticoagulant and Blood Preservation)

ในระหว่างการเก็บรักษาโลหิตและส่วนประกอบของโลหิตที่บรรจุในถุงพลาสติกซึ่งมีสภาพแวดล้อมต่างกับร่างกายของมนุษย์ จะเกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี (Biochemical changes of stored blood) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเม็ดโลหิตแดงและเกล็ดเลือดซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพของโลหิตและส่วนประกอบของโลหิตที่จะนำไปใช้กับผู้ป่วย

การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีภายในเม็ดโลหิตแดงซึ่งทำให้ความมีชีวิต (Viability) และความสามารถในการทำงาน (Function) ของเม็ดโลหิตแดงลดลง เรียกว่า Storage lesions ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญ ได้แก่ การลดลงของ pH, การสร้าง lactic acid, การลด glucose consumption, การลดลงของระดับ ATP, การลดลงของระดับ 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG)

ความมีชีวิตหรือ %Viability ของเม็ดโลหิตแดง หมายถึงร้อยละของ stored red cells ที่ยังคงอยู่ในกระแสโลหิตหลังจากให้โลหิตไปแล้ว 24 ชั่วโมง ปัจจุบัน USFDA กำหนดเกณฑ์ต้องมีอย่างน้อย 75% การหา viability จะต้องตรวจสอบ in vivo red cell survival โดยอาศัย ATP เป็น indicator หากระดับ ATP ลดลงต่ำกว่าร้อยละ 30 ของค่าปกติ เซลล์จะมี low viability กล่าวคือ การสูญเสีย ATP ทำให้ cellular rigidity เพิ่มขึ้น ในขณะที่เดียวกันก็ทำให้ red cell membrane integrity และ deformability ลดลง เมื่อ ATP ลดจะเกิดการ leak ของ  $\text{Na}^+$  และ  $\text{K}^+$  จาก red cell membrane ในระดับที่มากกว่าที่เกิดขึ้นปกติในร่างกาย โดย  $\text{K}^+$  leak มากกว่า

ส่วน red cell function เช่น oxygen delivery มีความสัมพันธ์อย่างมากกับระดับของ (2,3-DPG) โดยพบว่าในระหว่างเก็บรักษาโลหิตด้วยระบบที่เป็นอยู่ ระดับของ 2,3-DPG จะลดลงใกล้ 0 ภายในระยะเวลาสองสัปดาห์ ส่งผลให้ความสามารถของเซลล์ในการขนส่ง oxygen ไปยังเนื้อเยื่อลดลงร้อยละ 50 เกณฑ์ USFDA สำหรับ red cell lysis กำหนดไว้ที่ไม่เกินร้อยละ 1 ซึ่ง red cell ที่เก็บรักษาร่วมกับ white cell หรือไม่มี plasma มีแนวโน้มที่จะทำให้เม็ดโลหิตแตก แต่มีระดับแตกต่างกันไปในผู้บริจาคแต่ละราย

ในการลดลงของ pH ในระหว่างเก็บเม็ดโลหิตแดง เกิดจากการสร้าง lactate ซึ่งเป็นผลของกระบวนการ glycolysis เมื่อ pH ลดลง ทำให้ phosphatase 3 enzyme activity เพิ่มขึ้น จึงส่งผลให้เกิดการทำลาย 2,3-DPG

การเกิด platelet storage lesions (PSL) ก็ทำนองเดียวกับเม็ดเลือดแดง โดยการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีที่สำคัญของเกล็ดเลือดที่ทำให้ viability และ function ของเกล็ดเลือดลดลง คือ การลดลงของ pH (The American Association of Blood Banks(AABB) แนะนำว่าไม่ควรใช้เกล็ดเลือดที่มี  $\text{pH} < 6.2$



ในขณะที่ยุโรปแนะนำให้ใช้เกล็ดเลือดที่มี pH >7.4) การเกิด glycolysis ของ lactic acid การลดลงของ ATP และการเกิด carbon dioxide จาก oxidative metabolism of free fatty acids

เพื่อให้เกิด storage lesions ในระหว่างเก็บโลหิตและส่วนประกอบของโลหิตน้อยที่สุด จึงมีความจำเป็นต้องเติมน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตซึ่งทำหน้าที่เป็นแหล่งอาหารและพลังงานให้โลหิตในถุงบรรจุโลหิตด้วย รวมทั้งความจำเป็นต้องใช้น้ำยาเสริมสำหรับการเก็บรักษาเม็ดโลหิตแดง และเกล็ดเลือดตามความเหมาะสม เพื่อให้โลหิตและส่วนประกอบของโลหิตมีคุณภาพที่ดีตลอดระยะเวลาเก็บรักษาและการนำไปใช้รักษาผู้ป่วย

การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของเม็ดโลหิตแดงดังแสดงในตารางที่ 10

**น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิต (Anticoagulant solutions) ที่ใช้กับถุงบรรจุโลหิต**

วัตถุประสงค์ของการเจาะเก็บโลหิต (whole blood) ลงในถุงบรรจุโลหิตที่มี Anticoagulant คือ ป้องกันโลหิตแข็งตัว (prevent clotting) และถนอมโลหิตให้อยู่ยาวนาน (cell preservation) โดยรักษา cell viability และ cell function ให้ยังคงอยู่ในระหว่างการเก็บรักษาโลหิต

การพัฒนาสูตร anticoagulant-preservative มุ่งไปที่การส่งเสริมการสร้าง ATP ซึ่งจำเป็นที่จะต้องใช้สารช่วยที่มีหน้าที่ต่างๆ กันดังนี้

- Citrate เป็นตัวช่วยยับยั้งกระบวนการแข็งตัวของโลหิต (coagulation) โดยเข้าไปจับ (chelating) กับแคลเซียมในพลาสมา ซึ่งแคลเซียมมีบทบาทสำคัญในกระบวนการแข็งตัวของโลหิต Sodium citrate เป็นสารป้องกันโลหิตแข็งที่สำคัญที่สุด ใช้เป็นชนิดแรกจนถึงปัจจุบันเนื่องจากราคาถูก หาได้ง่ายและไม่เป็นอันตรายถ้าได้รับในขนาดปกติ แต่ถ้าได้รับในปริมาณที่มากเกินไป เช่น จากการถ่ายโลหิตเป็นจำนวนมากในเวลารวดเร็วก็อาจทำให้เกิด hypoglycemia ได้

- Dextrose เป็นแหล่งของน้ำตาลกลูโคสของเม็ดโลหิตแดง และเป็นสารจำเป็นในการสร้าง ATP ผ่านกระบวนการ glycolysis เพื่อให้ได้ citrate ก่อนเข้าสู่ citric acid cycle (Kreb's cycle)

- Sodium biphosphate ทำหน้าที่เป็น buffer สำหรับควบคุมความเป็นกรดต่างไม่ให้ต่ำลง เนื่องจากมีการสร้าง lactic acid ที่เป็น end product จากกระบวนการ glycolysis ระหว่างการเก็บรักษาโลหิต

- Adenine เป็นสารเสริม (supplement) ที่ช่วยในการสังเคราะห์และเพิ่มระดับ ATP ในเม็ดโลหิตแดง จึงช่วยให้ viability ดีขึ้น เมื่อเทียบกับน้ำยาที่ไม่มี adenine โดย adenine เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ ATP ไปเพิ่ม activity ของเอนไซม์ adenine phosphoribosyl transferase ทำให้ช่วยรักษาระดับ adenine nucleotide pool ภายในเซลล์ได้

น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตชนิดต่างๆ ที่ใช้ในงานบริการโลหิตมีส่วนประกอบที่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 11 และ ตารางที่ 12

ตารางที่ 10 การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของเม็ดโลหิตแดง(Nonleukocyte-Reduced Red Blood Cells) ระหว่างเก็บรักษาใน Anticoagulant และ Additive Solutions ชนิดต่าง ๆ<sup>21</sup>

Variable	CPD		CPDA-1				AS-1	AS-3	AS-5
	Whole Blood		Whole Blood	Red Blood Cells	Whole Blood	Red Blood Cells	Red Blood Cells	Red Blood Cells	Red Blood Cells
Days of storage	0	21.00	0	0	35.00	35.00	42.00	42.00	42.00
% Viable cells (24 hours posttransfusion)	100.00	80.00	100.00	100.00	79.00	71.00	76 (64-85)	84.00	80.00
pH (measure at 37 C)	7.20	6.84	7.60	7.55	6.98	6.71	6.60	6.50	6.50
ATP (% of initial value)	100.00	86.00	100.00	100.00	56 ( $\pm$ 16)	45 ( $\pm$ 12)	60.00	59.00	68.50
2,3-DPG (% of initial value)	100.00	44.00	100.00	100.00	< 10.00	< 10.00	< 5.00	< 10.00	< 5.00
Plasma K <sup>+</sup> (mmol/L)	3.90	21.00	4.20	5.10	27.30	78.50*	50.00	46.00	45.60
Plasma hemoglobin	17.00	191.00	82.00	78.00	461.00	658.00*	N/A	386.00	N/A
% Hemolysis	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.50	0.90	0.60

\*Values for plasma hemoglobin and potassium concentrations may appear somewhat high in 35-day stored RBC units, the total plasma in these units is only about 70 mL.

ตารางที่ 11 Anticoagulant-Preservative Solutions (mg in 63 ml)\*<sup>19</sup>

*Variable	CPD	CP2D	CPDA-1	ACD-A	ACD-B	4% Citrate
pH	5.3-5.9	5.3-5.9	5.3-5.9	4.5-5.5	4.5-5.5	6.4-7.5
Ratio (ml solution to blood)	1.4:10	1.4:10	1.4:10	1.5:10	2.5:10	0.625:10
USFDA-approved shelf life (days)	21	21	35	Automated collection of RBCs, Platelets, and FFP		Automated collection of plasma and for plasma exchange
<b>Content</b>						
Sodium citrate	1660	1660	1660	1386	832	2520
Citric acid	206	206	206	504	504	As needed for pH adjustment
Dextrose	1610	3220	2010	1599	956	
Monobasic sodium phosphate	140	140	140			
Adenine	0	0	17.3			

\*For collection of 450 ml whole blood (or automated collections); CPD=citrate-phosphate-dextrose; CP2D=citrate-phosphate-dextrose-dextrose; CPDA-1=citrate-phosphate-dextrose-adenine; ACD-A=acid-citrate-dextrose(formula A); ACD-B=acid-citrate-dextrose(formula B); FFP=Fresh Frozen Plasma

ตารางที่ 12 Anticoagulant-Preservative Solutions (mg in 70 ml)\*<sup>19</sup>

Variable	CPD	CP2D	CPDA-1
pH	5.3-5.9	5.3-5.9	5.3-5.9
Ratio (ml solution to blood)	1.4:10	1.4:10	1.4:10
USFDA-approved shelf life (days)	21	21	35
<b>Content</b>			
Sodium citrate	1840	1840	1840
Citric acid	209	229	229
Dextrose	1780	3570	2230
Monobasic sodium phosphate	155	155	155
Adenine	0	0	19

\*For collection of 500 ml whole blood; CPD=citrate-phosphate-dextrose; CP2D=citrate-phosphate-dextrose-dextrose; CPDA-1=citrate-phosphate-dextrose-adenine

1. น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตที่ใช้กับถุงบรรจุโลหิตตาม European Pharmacopoeia 7.0 monograph Anticoagulant and Preservative Solutions for Human Blood<sup>59</sup>

คำจำกัดความ "Anticoagulant and preservative solutions for human blood" are sterile and pyrogen-free solutions prepared with water for injections, filtered, distributed in the final containers and sterilized." และแบ่งน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตที่ใช้กับถุงบรรจุโลหิต เป็น 2 กลุ่ม

(1) Anticoagulant acid-citrate-glucose solutions (ACD)<sup>59</sup>

ส่วนประกอบ	สูตร A	สูตร B	Content limit % stated in the formulae
Sodium citrate	22.0 g	13.2 g	95.0 – 105.0
Citric acid monohydrate	8.0 g	4.8 g	90.0 – 110.0
or Citric acid, anhydrous	7.3 g	4.4 g	90.0 – 110.0
Glucose monohydrate*	24.5 g	14.7 g	95.0 – 105.0
Or Glucose, anhydrous*	22.3 g	13.4 g	95.0 – 105.0
Water for injection to	1000.0 ml	1000.0 ml	
Volume to be used per 100 ml of blood	15.0 ml	25.0 ml	

\* The competent authority may require that the substances comply with the test for pyrogens given in the monographs on Glucose monohydrate and Glucose, anhydrous, respectively.

(2) Anticoagulant citrate-phosphate-glucose solution (CPD)<sup>59</sup>

ส่วนประกอบ		Content limit % stated in the formulae
Sodium citrate	26.3 g	95.0 – 105.0
Citric acid monohydrate	3.27 g	90.0 – 110.0
or citric acid, anhydrous	2.99 g	90.0 – 110.0
Glucose monohydrate*	25.5 g	95.0 – 105.0
or Glucose, anhydrous*	23.2 g	95.0 – 105.0
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate	2.51 g	95.0 – 105.0
Water for injections to	1000.0 ml	
Volume to be used per 100 ml of blood	14.0 ml	

\* The competent authority may require that the substances comply with the test for pyrogens given in the monographs on Glucose monohydrate and Glucose, anhydrous, respectively.



การควบคุมคุณภาพทั้งน้ำยา ACD และ CPD ตาม European Pharmacopoeia (EU Ph.)

1. ลักษณะ A colourless or faintly yellow, clear liquid, practically free from particles.
2. การทดสอบ ได้แก่ การทดสอบเอกลักษณ์ (Identification), pH, Hydroxymethylfurfural, Sterility, Pyrogens
3. การวิเคราะห์หาปริมาณ Citric acid, Sodium citrate และ Reducing sugars ในกรณีน้ำยา ACD และ การวิเคราะห์หาปริมาณ Sodium dihydrogen phosphate, Citric acid, Sodium citrate และ Reducing sugars ในกรณีน้ำยา CPD

การเก็บรักษาน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตทั้งน้ำยา ACD และ CPD ตาม EU Ph.

Storage in an airtight, tamper-proof containers (of glass or plastic), protected from light

การแสดงฉลากน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตทั้งน้ำยา ACD และ CPD ตาม EU Ph.

ระบุสูตรและปริมาตรของน้ำยา และปริมาตรโลหิตสูงสุดที่สามารถบรรจุในถุงบรรจุโลหิต

2. น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตที่ใช้กับถุงบรรจุโลหิตตาม The United States Pharmacopoeia (USP 35) monograph Anticoagulant Solutions<sup>60</sup>  
น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตที่ใช้กับถุงบรรจุโลหิตตาม USP ได้แก่

(1) Anticoagulant Citrate Dextrose Solution<sup>60</sup>

ส่วนประกอบ*	สูตร A	สูตร B	Content limit	สูตร A	สูตร B
Sodium citrate (dihydrate)	22.0 g	13.2 g	Total Citrate, expressed as citric acid anhydrous	20.59 g – 22.75 g	12.37 g – 13.67 g
or Sodium citrate (anhydrous)	19.3 g	11.6 g			
Citric acid (anhydrous )	7.3 g	4.4 g			
or Citric acid (monohydrate)	8.0 g	4.8 g	Dextrose	23.28 g – 25.73 g	13.96 g – 15.44 g
Dextrose (monohydrate)	24.5 g	14.7 g			
or Dextrose (anhydrous)	22.3 g	13.4 g	Sodium (Na)	4.90 g – 5.42 g	2.94 g – 3.25 g
Water for injection to	1000 ml	1000 ml			

\* no antimicrobial agents

(2) Anticoagulant Citrate Phosphate Dextrose Solution<sup>60</sup>

ส่วนประกอบ*		Content limit	
Sodium citrate (dihydrate)	26.3 g	Total Citrate, expressed as citric acid anhydrous	19.16 g – 21.18 g
or Sodium citrate (anhydrous)	23.06 g		
Citric acid (anhydrous )	2.99 g	Monobasic sodium phosphate monohydrate	2.11 g – 2.33 g
or Citric acid (monohydrate)	3.27 g	Dextrose monohydrate	24.22 g – 26.78 g
Dextrose (monohydrate)	25.5 g	Sodium (Na)	6.21 g – 6.86 g
or Dextrose (anhydrous)	23.2 g		
Monobasic sodium phosphate monohydrate	2.22 g		
or Monobasic sodium phosphate anhydrous	1.93 g		
Water for injection to	1000 ml		

\* no antimicrobial agents

(3) Anticoagulant Citrate Phosphate Dextrose Adenine Solution<sup>60</sup>

ส่วนประกอบ*		Content limit	
Sodium citrate (dihydrate)	26.3 g	Total Citrate, expressed as citric acid anhydrous	19.16 g – 21.18 g
or Sodium citrate (anhydrous)	23.06 g		
Citric acid (anhydrous )	2.99 g	Monobasic sodium phosphate monohydrate	2.11 g – 2.33 g
or Citric acid (monohydrate)	3.27 g	Dextrose monohydrate	30.30 g – 33.50 g
Dextrose (monohydrate)	31.9 g	Sodium (Na)	6.21 g – 6.86 g
or Dextrose (anhydrous)	29.0 g	Adenine	0.247 g – 0.303 g
Monobasic sodium phosphate monohydrate	2.22 g		
or Monobasic sodium phosphate anhydrous	1.93 g		
Adenine	0.275 g		
Water for injection to	1000 ml		

\* no antimicrobial agents

การควบคุมคุณภาพทั้งน้ำยาทั้งสามกลุ่มตาม USP

1. การทดสอบ ได้แก่ การทดสอบเอกลักษณ์ (Identification), pH, Bacterial endotoxins, Chloride, อื่น ๆ ตามข้อกำหนดของ Injections

2. การวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญในน้ำยาแต่ละกลุ่ม ได้แก่ Total citrate, Sodium, Dextrose, Total phosphate, Adenine

การเก็บรักษาน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตทั้งสามกลุ่มตาม USP

Preserve in single-dose containers, of colorless, transparent, Type I or Type II glass, or of a suitable plastic material

การแสดงฉลากน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตทั้งสามกลุ่มตาม USP

ระบุปริมาตร (ml) ของน้ำยาที่ใช้ต่อ 100 ml ของโลหิต( whole blood) หรือ ปริมาตร (ml) ของน้ำยาที่ใช้ต่อโลหิต( whole blood) ที่จะบรรจุในถุงบรรจุโลหิต

**น้ำยาเสริม (Additive Solution-AS)<sup>14,16,24</sup>**

นอกจากใช้น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตแล้ว ยังมีการใช้น้ำยาเสริม(Additive solution-AS) เติมไปในเม็ดโลหิตแดงหลังจากเอาพลาสมาออกไปแล้ว ระบบของน้ำยาเสริม (Additive system) ประกอบด้วยถุงเก็บโลหิตหลัก( primary collection bag) ที่บรรจุน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิต และมีถุงพ่วง (satellite bags) อีกอย่างน้อย 2 ถุง โดยถุงแรกเป็นถุงเปล่า (empty bag) และถุงที่สองบรรจุ AS (ในถุงบรรจุโลหิตขนาด 450 ml จะมีปริมาตร AS อยู่ 100 ml ถ้าเป็นถุงบรรจุโลหิตขนาด 500 ml จะมี AS มากกว่าเล็กน้อย) ในขั้นตอนการเตรียมเม็ดโลหิตแดงเข้มข้น หลังจากนั้นนำพลาสมาออกจาก primary bag แล้วจะเติม AS จาก satellite bag กลับเข้าไปผสมกับเม็ดโลหิตแดงเข้มข้น AS มีสารอาหารสำหรับรักษาเม็ดโลหิตแดง ได้แก่สาร sodium chloride, dextrose, adenine และสารอื่นๆ ที่ช่วยเสริม red cell survival และ function ทำให้เม็ดโลหิตแดงอยู่ได้ถึง 42 วัน และได้เม็ดโลหิตแดงที่มี hematocrit ประมาณร้อยละ 60 (ต่ำกว่าเม็ดโลหิตแดงเข้มข้นที่เตรียมโดยวิธีปกติ) ซึ่งเป็นระดับที่ทำให้อัตราการไหลเวียนโลหิตดี ไม่เหน็ด ง่ายต่อการให้โลหิต การผสม AS เข้ากับเม็ดโลหิตแดง จะต้องผสมภายใน 72 ชั่วโมงภายหลังการเจาะโลหิต (phlebotomy) ข้อดีของการใช้น้ำยาเสริมนอกจากช่วยเพิ่มระยะเวลาเก็บรักษาเม็ดโลหิตแดง ช่วยลดความเหน็ดแล้ว ยังมีข้อดีอื่นๆ ได้แก่ ช่วยกำจัด excessive nutrients ในเกล็ดเลือด และช่วยให้ควบคุม optimal ratio ของ red cell to nutrients ได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม AS มีข้อเสียคือ ราคาแพง มี glucose และ electrolyte ปริมาณค่อนข้างสูง อาจมีข้อจำกัดกรณีผู้ป่วยโรคเบาหวานหรือทอนรับ electrolyte เพิ่มมากขึ้นไม่ได้ และทำให้ได้เม็ดโลหิตแดงที่มี hematocrit ต่ำกว่าปกติ

น้ำยาเสริม (AS) ชนิดต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 13 Composition of additive solutions for red cells (mg/100 ml solution)<sup>14</sup>

Composition	SAG	SAGM	AS-1 (Adsol <sup>®</sup> )	AS-3 (Nutricel <sup>®</sup> )	AS-5 (Optisol <sup>®</sup> )	Circle Pack (Cir/PK <sup>®</sup> )
Dextrose	900	900	2200	1100	900	400
Adenine	17	17	27	30	30	7
Monobasic sodium phosphate	-	-	-	276	-	285
Mannitol	-	520	750	-	525	-
Sodium Chloride	877	877	900	410	877	718
Sodium Citrate	-	-	-	588	-	588
Citric Acid	-	-	-	42	-	42
Primary bag anticoagulant	CPD	CPD	CPD	CP2D	CPD	CP2D

SAG=saline-adenine-glucose; SAGM=saline-adenine-glucose-mannitol

### น้ำยาเสริมสำหรับเกล็ดเลือด (Platelet Additive solution-PAS)

น้ำยาเสริมสำหรับเกล็ดเลือดเป็นน้ำยาช่วยให้เก็บรักษาเกล็ดเลือดได้นานขึ้น มีการศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนาสูตรที่หลากหลายของน้ำยาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการเก็บรักษาเกล็ดเลือด (platelet survival) ลดปริมาณพลาสมาในการถ่ายโลหิตซึ่งจะช่วยให้ลดการแพ้และการเกิดไข้ในการถ่ายโลหิต และบางครั้งยังช่วย inactivate pathogen ด้วย ส่วนใหญ่น้ำยาเสริมสำหรับเกล็ดเลือดประกอบด้วยสาร acetate เป็นอาหารสำหรับเกล็ดเลือดโดยไปช่วยสร้าง bicarbonate เมื่อ oxidized โดยเกล็ดเลือดจะเกิด buffering capacity สารอื่นที่ใช้แทนคือ glucose แต่อาจไปทำลายระบบ pH เนื่องจากการสร้าง lactic acid การเติม buffering substances ตัวอื่น เช่น phosphate, magnesium และ bicarbonate จะช่วยรักษา pH ที่เป็นกลางไว้ สารตัวอื่น เช่น L-carnitine ก็ไปลด platelet metabolism และยับยั้ง apoptosis สำหรับการลดปริมาณพลาสมาในการถ่ายโลหิตนั้นพบว่าสิ่งสำคัญคือการคงไว้ซึ่งการทำงานของ purinergic platelet receptor และกระบวนการ ADP-degrading activities ในพลาสมา การศึกษาวิจัยส่วนใหญ่เป็น in vitro studies ควรมีการศึกษาวิจัยทางคลินิกมากขึ้นเพื่อยืนยัน in vitro results

น้ำยาเสริมสำหรับเกล็ดเลือดชนิดต่างๆ ตามตารางที่ 14



ตารางที่ 14 Platelet Additive solutions<sup>24</sup>

New name	citrate	phosphate	acetate	magnesium	potassium	gluconate	glucose	Alternate names	Previous ISBT 128 name
PAS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS		not named
PAS-A	X	X			X			PAS (1)	not named
PAS-B	X		X					PAS II, PAS-2, SSP, T-Sol	PASII
PAS-C	X	X	X					PAS III, PAS-3, Intersol	PASIII
PAS-D	X		X	X	X	X		Composol PS	PAS IIIMgK (note, Composol PS should not have been called PAS IIIMgK)
PAS-E	X	X	X	X	X			PAS IIIM, SSP <sup>1</sup>	not named
PAS-F			X	X	X	X		PlasmaLyte A, Isoplate	not named
PAS-G	X	X	X	X	X		X		not named

NS=normal saline Source: Ringwald,J., Zimmermann,R., and Eckstein,R: The New Generation of Platelet Additive Solution for Storage at 22°C: Development and Current Experience, Vol 20, No 2(April), 2006 pp 158-164

## การจัดประเภทผลิตภัณฑ์ถุงบรรจุโลหิตและระบบการอนุญาตก่อนวางตลาดของประเทศไทยในปัจจุบัน

1. ถุงบรรจุโลหิตที่เป็นถุงเปล่า (Empty blood bags or blood bags without anticoagulant/preservative solutions )

จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ตามพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2551 ที่ให้นิยามคำว่า เครื่องมือแพทย์ ไว้ดังนี้

**เครื่องมือแพทย์** หมายความว่า

" (1) เครื่องมือ เครื่องใช้ เครื่องกล วัตถุที่ใช้ใส่เข้าไปในร่างกายมนุษย์หรือสัตว์ น้ำยาที่ใช้ตรวจในห้องปฏิบัติการ ผลิตภัณฑ์ ซอฟต์แวร์ หรือวัตถุอื่นใด ที่ผู้ผลิตมุ่งหมายเฉพาะสำหรับใช้อย่างหนึ่งอย่างใด ดังต่อไปนี้ ไม่ว่าจะใช้โดยลำพัง ใช้ร่วมกันหรือใช้ประกอบกับสิ่งอื่นใด

(ก) ประกอบโรคศัลปะ ประกอบวิชาชีพเวชกรรม ประกอบวิชาชีพการพยาบาลและการผดุงครรภ์ ประกอบวิชาชีพทันตกรรม ประกอบวิชาชีพเทคนิคการแพทย์ ประกอบวิชาชีพกายภาพบำบัด และ ประกอบวิชาชีพการสัตวแพทย์ตามกฎหมายว่าด้วยการนั้นหรือประกอบวิชาชีพทางการแพทย์และสาธารณสุขอื่นตามที่รัฐมนตรีประกาศกำหนด

(ข) วินิจฉัย ป้องกัน ติดตาม บำบัด บรรเทา หรือรักษา โรคของมนุษย์หรือสัตว์

(ค) วินิจฉัย ติดตาม บำบัด บรรเทา หรือรักษา การบาดเจ็บของมนุษย์หรือสัตว์

(ง) ตรวจสอบ ทดแทน แก้ไข ดัดแปลง พยุง ค้ำ หรือจุนด้านกายวิภาคหรือกระบวนการทางสรีระของร่างกายมนุษย์หรือสัตว์

(จ) ประดับประคองหรือช่วยชีวิตมนุษย์หรือสัตว์

(ฉ) คุมกำเนิด หรือช่วยการเจริญพันธุ์ของมนุษย์หรือสัตว์

(ช) ช่วยเหลือหรือช่วยชดเชยความทุพพลภาพหรือพิการของมนุษย์หรือสัตว์

(ซ) ให้ข้อมูลจากการตรวจสิ่งส่งตรวจจากร่างกายมนุษย์หรือสัตว์ เพื่อวัตถุประสงค์ทางการแพทย์หรือการวินิจฉัย

(ณ) ทำลายหรือฆ่าเชื้อสำหรับเครื่องมือแพทย์

(2) อุปกรณ์ หรือส่วนประกอบของเครื่องมือ เครื่องใช้ เครื่องกล ผลิตภัณฑ์ หรือวัตถุตาม (1)

(3) เครื่องมือ เครื่องใช้ เครื่องกล ผลิตภัณฑ์ หรือวัตถุอื่นที่รัฐมนตรีประกาศกำหนดว่าเป็นเครื่องมือแพทย์ ผลสัมฤทธิ์ตามความมุ่งหมายของสิ่งที่กล่าวถึงตาม (1) ซึ่งเกิดขึ้นในร่างกายมนุษย์หรือสัตว์ ต้องไม่เกิดจากกระบวนการทางเภสัชวิทยา วิทยาภูมิคุ้มกันหรือปฏิกิริยาเผาผลาญให้เกิดพลังงานเป็นหลัก "

การควบคุมเครื่องมือแพทย์ตามพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2551 จำแนกเครื่องมือแพทย์ได้เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

(1) เครื่องมือแพทย์ที่ต้องมีใบอนุญาตให้ผลิตหรือนำเข้า จึงจะผลิตหรือนำเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทยได้ (เป็นเครื่องมือแพทย์ที่รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขประกาศตามมาตรา 6(1)) เช่น ถุงยางอนามัย กระจกสำหรับการตรวจโรค กระจกสำหรับการศัลยกรรม ชุดตรวจที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ เพื่อการวินิจฉัย และเลนส์สัมผัส

(2) เครื่องมือแพทย์ที่ต้องมีใบรับแจ้งรายการละเอียดผลิตหรือนำเข้า จึงจะผลิตหรือนำเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทยได้ (เป็นเครื่องมือแพทย์ที่รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขประกาศตามมาตรา 6(2)) เช่น อุปกรณ์กายภาพบำบัด เครื่องตรวจวัดระดับแอลกอฮอล์ เต้านมเทียมใช้ฝังในร่างกาย อุปกรณ์เสริมหรือกระชับเต้านม

(3) เครื่องมือแพทย์ทั่วไป คือ เครื่องมือแพทย์อื่นๆ ที่ไม่ใช่เครื่องมือแพทย์ที่รัฐมนตรีฯ ประกาศตามมาตรา 6(1) และมาตรา 6(2)

ผู้ผลิตหรือนำเข้าเครื่องมือแพทย์ทั้ง 3 กลุ่ม ต้องได้รับใบจดทะเบียนสถานประกอบการผลิตหรือนำเข้าเครื่องมือแพทย์จากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ก่อน จึงสามารถยื่นคำขออนุมัติผลิตภัณฑ์ตามประเภทหรือชนิดของเครื่องมือแพทย์ 3 กลุ่มดังกล่าวข้างต้น ในการยื่นคำขอรับใบอนุญาตสำหรับเครื่องมือแพทย์ตามข้อ (1) หรือขอรับใบรับแจ้งรายการละเอียดตามข้อ (2) ต้องยื่นเอกสารข้อมูลทางวิชาการตามแนวทางของ ASEAN Common Submission Dossier Template (ASEAN CSDT) ซึ่งเป็นไปตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาและกฎกระทรวงที่เกี่ยวข้อง ได้แก่

- ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่อง กำหนดแบบตามกฎกระทรวงการขออนุญาตและการออกใบอนุญาตผลิตเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2555 ลงวันที่ 19 กรกฎาคม พ.ศ. 2555
- ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่อง กำหนดแบบตามกฎกระทรวงการขออนุญาตและการออกใบอนุญาตนำเข้าเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2555 ลงวันที่ 19 กรกฎาคม พ.ศ. 2555
- ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่อง กำหนดแบบตามกฎกระทรวงการแจ้งรายการละเอียดและการออกใบรับแจ้งรายการละเอียดผลิตเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2555 ลงวันที่ 19 กรกฎาคม พ.ศ. 2555
- ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่อง กำหนดแบบตามกฎกระทรวงการแจ้งรายการละเอียดและการออกใบรับแจ้งรายการละเอียดนำเข้าเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2555 ลงวันที่ 19 กรกฎาคม พ.ศ. 2555

กรณีเครื่องมือแพทย์ทั่วไป ทั้งผู้ผลิตและผู้นำเข้าเครื่องมือแพทย์ไม่ต้องยื่นเอกสารตาม ASEAN CSDT ให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเมินมาตรฐาน ความปลอดภัย และประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ แต่ผู้นำเข้าต้องยื่นหนังสือรับรองแสดงว่าเครื่องมือแพทย์ที่จะนำเข้าได้รับอนุญาตให้จำหน่าย

ในประเทศผู้ผลิต (Free Sale Certificate) และหนังสือรับรองคุณภาพของระบบการผลิตของผู้ผลิตต่างประเทศ (Quality System Certificate สำหรับเครื่องมือแพทย์บางชนิด) เพื่อให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาออกหนังสือรับรองประกอบการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ไว้แสดงต่อด่านตรวจสอบเครื่องมือแพทย์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในการตรวจปล่อยสินค้า (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 34) พ.ศ. 2549 เรื่องกำหนดเครื่องมือแพทย์ที่ห้ามนำเข้าหรือขายลงวันที่ 19 กรกฎาคม พ.ศ. 2549 ประกอบกับ ระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาว่าด้วยหลักเกณฑ์เกี่ยวกับหนังสือรับรองที่ใช้ในการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ และการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ที่ได้รับการยกเว้นไม่ต้องแสดงหนังสือรับรองต่อพนักงานเจ้าหน้าที่ ณ ด่านอาหารและยา พ.ศ. 2550 ลงวันที่ 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2550

การขอจดทะเบียนสถานประกอบการผลิตและนำเข้าเครื่องมือแพทย์ ต้องดำเนินการตาม

- กฎกระทรวงกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจดทะเบียนสถานประกอบการผลิตเครื่องมือแพทย์ พ.ศ.2552 ลงวันที่ 19 พฤศจิกายน พ.ศ. 2552 ประกอบกับ ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่อง กำหนดแบบตามกฎกระทรวงกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจดทะเบียนสถานประกอบการผลิตเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2552 ลงวันที่ 18 พฤษภาคม พ.ศ.2553 (สำหรับการผลิต)

- กฎกระทรวงกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจดทะเบียนสถานประกอบการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ พ.ศ.2552 ลงวันที่ 19 พฤศจิกายน พ.ศ. 2552 ประกอบกับประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่อง กำหนดแบบตามกฎกระทรวงกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจดทะเบียนสถานประกอบการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2552 ลงวันที่ 18 พฤษภาคม พ.ศ. 2553 (สำหรับการนำเข้า)

อุปกรณ์โลหิตและเครื่องมือแพทย์ส่วนใหญ่ (มากกว่า 90%) ที่จำหน่ายในประเทศไทยนั้น จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ทั่วไป

## 2. อุปกรณ์โลหิตที่บรรจุน้ำยา anticoagulant or additive solution

เป็น drug-device combination products ซึ่งมีการขึ้นทะเบียนตำรับยา (ยาสามัญ หรือ Generic drugs ไว้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยานานแล้ว (จากฐานข้อมูลทะเบียนตำรับยาของสำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา) จึงจัดเป็นยามานานแล้ว



ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 ให้นิยามคำว่า ยา ไว้ดังนี้

ยา หมายความว่า

- " (1) วัตถุที่รับรองไว้ในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ
- (2) วัตถุที่มุ่งหมายสำหรับใช้ในการวินิจฉัย บำบัด บรรเทา รักษา หรือป้องกันโรค หรือความเจ็บป่วยของมนุษย์หรือสัตว์
- (3) วัตถุที่เป็นเภสัชเคมีภัณฑ์ หรือเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูป หรือ
- (4) วัตถุที่มุ่งหมายสำหรับให้เกิดผลแก่สุขภาพ โครงสร้าง หรือการกระทำหน้าที่ใด ๆ ของร่างกายของมนุษย์หรือสัตว์ "

การยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาต้องยื่นคำขอขึ้นทะเบียนยาสามัญตามเกณฑ์ของอาเซียน คือ ACTD หรือ ASEAN Common Technical Dossier

ทั้งนี้ผู้ผลิตหรือผู้นำเข้าถุงบรรจุโลหิตที่บรรจุ Anticoagulant solutions or preservative solutions ต้องได้รับใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน (กรณีผลิต) หรือใบอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร (กรณีนำเข้า) โดยผู้ผลิตต้องมีระบบประกันคุณภาพการผลิตตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา (GMP or Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical products) ซึ่งปัจจุบันประเทศไทยใช้มาตรฐาน GMP ของ PIC/S (มีผลบังคับใช้ประมาณกลางปี 2554) แทนมาตรฐาน GMP ขององค์การอนามัยโลก และผู้ผลิตต้องจัดให้มีเภสัชกรเป็นผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการควบคุมดูแลการผลิตด้วย ผู้นำเข้าใช้หนังสือรับรอง GMP ตามมาตรฐานของประเทศผู้ผลิตและต้องมีเภสัชกรเป็นผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการควบคุมดูแลการนำเข้าด้วย ผู้ผลิตถุงบรรจุโลหิตที่ได้รับใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน และผู้นำเข้าถุงบรรจุโลหิตที่ได้รับใบอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักรเท่านั้นจึงสามารถยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันได้

แม้ว่าคณะทำงานพิจารณาจัดประเภทผลิตภัณฑ์ในกรณีที่มีปัญหาในการวินิจฉัยได้มีมติในการประชุมครั้งที่ 1/2553 วันที่ 16 มีนาคม พ.ศ. 2553 ให้ปรับเปลี่ยนการจัดผลิตภัณฑ์ถุงบรรจุโลหิตที่บรรจุ Anticoagulant solutions จากยา มาเป็นเครื่องมือแพทย์เนื่องจากเห็นว่า สารต้านการแข็งตัวของโลหิตอยู่ในถุงบรรจุโลหิต ออกฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของโลหิตที่บรรจุอยู่ในถุง มิได้ออกฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของโลหิตกับมนุษย์โดยตรง ดังนั้นผลิตภัณฑ์ถุงเก็บโลหิตที่บรรจุสารต้านการแข็งตัวของโลหิตจึงควรจัดเป็นเครื่องมือแพทย์มากกว่ายา ตามนิยามของเครื่องมือแพทย์ในพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2551 เมื่อเทียบกับนิยามของยาตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 แต่ในระหว่างรอให้มีการพัฒนาการควบคุมถุงบรรจุโลหิตตามพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2551 อย่างเหมาะสม ให้ผู้ประกอบการรายใหม่ที่ประสงค์จะผลิตหรือนำเข้าถุงบรรจุโลหิตยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาต่อไปก่อน

3. ถุงบรรจุโลหิตที่ใช้เจาะเก็บโลหิตเฉพาะส่วนหรือใช้ในการเตรียมส่วนประกอบของโลหิตโดยวิธี Apheresis ( Apheresis bags หรือ Blood bags for apheresis products)

Apheresis bags เป็น component หนึ่งใน Apheresis set/system ซึ่งมีการใช้ทั้งถุงบรรจุโลหิตที่เป็นถุงเปล่าและถุงที่บรรจุ anticoagulant หรือ additive solutions มีการขึ้นทะเบียนตำรับยา Apheresis set ในแบบยาสามัญเช่นเดียวกับถุงบรรจุโลหิตที่มี anticoagulant หรือ additive solutions ซึ่งใช้เจาะโลหิตรวม

**เอกสารที่ต้องยื่นขอขึ้นทะเบียนเครื่องมือแพทย์ตามข้อกำหนด ASEAN CSST<sup>25</sup>**

ASEAN CSST หรือ ASEAN Common Submission Dossier Template คือ ชุดเอกสารการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์เป็นมาตรฐานหรือรูปแบบเดียวกันของกลุ่มประเทศอาเซียน ซึ่งเป็นไปตามข้อตกลงร่วมกันของอาเซียนตามมติของคณะทำงานด้านผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์ (Medical Device Product Working Group หรือ MDPWG) ของอาเซียน ซึ่งมีรายละเอียดในภาคผนวกที่ 4 ตามร่างความตกลงอาเซียนว่าด้วยบทบัญญัติหรือข้อบังคับด้านเครื่องมือแพทย์ สรุปสาระสำคัญของเอกสารที่ต้องยื่นขออนุญาตจำหน่ายเครื่องมือแพทย์ก่อนวางตลาดตาม ASEAN CSST ได้ดังต่อไปนี้

(1) บทสรุปเกี่ยวกับเครื่องมือแพทย์ (executive summary) ต้องประกอบด้วยข้อมูลที่มีการระบุรายละเอียดดังต่อไปนี้

- สรุปภาพรวมของเครื่องมือแพทย์ (Overview) เช่น ข้อมูลเบื้องต้นอธิบายถึงผลิตภัณฑ์ วัตถุประสงค์การใช้ ข้อบ่งใช้ ลักษณะใหม่ (Novel features) และสรุปเนื้อหาของเอกสาร CSST
- ประวัติการจำหน่ายเครื่องมือแพทย์ในตลาดเชิงพาณิชย์
- วัตถุประสงค์การใช้ และข้อบ่งใช้ ตามที่ระบุในฉลาก
- ข้อมูลการอนุญาตให้จำหน่ายเครื่องมือแพทย์ในประเทศต่างๆ
- ข้อมูลการขออนุญาตวางตลาดเครื่องมือแพทย์ที่ยังอยู่ระหว่างการพิจารณาของประเทศต่างๆ
- ข้อมูลที่สำคัญเกี่ยวกับความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงานของเครื่องมือแพทย์

(2) หลักการที่จำเป็นที่เกี่ยวข้องเพื่อแสดงถึงความปลอดภัยและการมีสมรรถนะในการทำงานของเครื่องมือแพทย์ และวิธีที่ใช้เพื่อทดสอบความสอดคล้องกับหลักการที่จำเป็นต่างๆ (Relevant Essential Principles and Method Used to Demonstrate Conformity) วิธีการทดสอบที่ใช้

อาจรวมถึงวิธีมาตรฐานซึ่งเป็นที่ยอมรับหรือมาตรฐานอื่นๆ วิทยาการที่ทันสมัย (state of art) หรือวิธีการที่ใช้ภายในของอุตสาหกรรม เปรียบเทียบกับเครื่องมือแพทย์ที่คล้ายคลึงกันอื่นๆ ที่วางตลาดแล้ว

(3) รายละเอียดเครื่องมือแพทย์ (Device Description) ได้แก่

- ลักษณะโดยทั่วไปและหลักการทำงาน (Device description & features) โดยอธิบายลักษณะทั่วไป รายละเอียดการทำงานของเครื่องมือแพทย์ วัสดุที่ใช้ทำ ส่วนประกอบของเครื่องมือแพทย์ อุปกรณ์เสริม(accessories)ที่ใช้ บรรจุภัณฑ์ และควรมีรายละเอียดเกี่ยวกับการทำงานของส่วนประกอบแต่ละส่วนอย่างสมบูรณ์ ประกอบการอธิบายโดยใช้แผนภูมิ รูปภาพ หรือการวาดภาพตามความเหมาะสม
- วัตถุประสงค์ของการใช้ (Intended use)
- ข้อบ่งใช้ (Indication)
- คำแนะนำในการใช้ (Instructions of use)
- ข้อห้ามใช้ (Contraindications)
- คำเตือน (Warnings)
- ข้อควรระวัง (Precautions)
- ผลอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ (Potential adverse effects)
- การรักษาหรือวินิจฉัยโรคด้วยทางเลือกอื่นนอกเหนือจากการใช้เครื่องมือแพทย์ (Alternative therapy)
- รายละเอียดและคุณสมบัติของวัสดุที่ใช้ (Materials) ในการผลิตหรือเป็นส่วนประกอบของเครื่องมือแพทย์ ซึ่งจำเป็นต่อการแสดงความสอดคล้องกับหลักการที่จำเป็นที่เกี่ยวข้อง
- ข้อกำหนดอื่นๆที่เกี่ยวข้อง (Other Relevant Specifications) หมายถึงข้อกำหนดเกี่ยวกับการทำงานและการแสดงสมรรถนะของเครื่องมือแพทย์
- ข้อมูลรายละเอียดอื่นๆที่สำคัญ (Other Descriptive Information) ที่จำเป็นเพื่อแสดงความสอดคล้องกับหลักการที่จำเป็นที่เกี่ยวข้อง เช่น Biocompatibility

(4) เอกสารสรุปการทวนสอบและการตรวจสอบความถูกต้องของการออกแบบ (Summary of Design Verification and Validation documents) ได้แก่

- Pre-clinical Studies ประกอบด้วย Software Verification and Validation Studies (if applicable) และ Studies for Devices containing Biological Material
- Clinical evidence ซึ่งรวมถึง Use of Existing Bibliography

(5) การแสดงฉลาก (Device Labelling) ซึ่งรวมถึงฉลาก เอกสารกำกับ คู่มือการใช้

(6) ผลการวิเคราะห์ความเสี่ยง (Risk Analysis)

(7) ข้อมูลผู้ผลิต (Manufacturer Information) ซึ่งรวมถึงกรรมวิธีการผลิต วิธีการประกันคุณภาพที่เหมาะสม แหล่งผลิตทุกแห่งที่เกี่ยวข้อง

เอกสารที่ต้องยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ (Generic Drugs) ตามข้อกำหนด ACTD<sup>13</sup>

ACTD หรือ ASEAN Common Technical Dossier คือชุดเอกสารการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นมาตรฐานหรือรูปแบบเดียวกันของกลุ่มประเทศอาเซียน ซึ่งเป็นไปตามข้อตกลงร่วมกันของอาเซียน ตามมติของคณะทำงานด้านผลิตภัณฑ์ยา (Pharmaceutical Product Working Group หรือ PPWG) ของอาเซียน

Anticoagulant solutions ที่ใช้ใส่ถุงบรรจุโลหิตส่วนใหญ่เป็นยาที่อยู่ในตำรายาและใช้กันอย่างแพร่หลายแล้ว จึงไม่จัดเป็นยาใหม่ เอกสารที่ควรยื่นคำขอประเมินคุณภาพของน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตจึงเป็นเอกสารที่ต้องยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบยาสามัญ (Generic Drugs) ซึ่งปัจจุบันสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้กำหนดให้ยื่นคำขอตาม ACTD Part II:Quality ประกอบด้วยข้อมูล 3 ตอน ดังต่อไปนี้

ตอนที่ A: สารบัญ (Section A: Table of Content)

ตอนที่ B: บทสรุปโดยรวมด้านคุณภาพ (Section B: Quality Overall Summary)

ตอนที่ C: เนื้อหา (Section C: Body of Data)

โดยต้องส่งข้อมูลที่มีเนื้อหาในหัวข้อต่อไปนี้



<b>S. วัตถุประสงค์ยาสำคัญ (Drug Substance)</b>	
<b>S1 ข้อมูลทั่วไป (General Information)</b> 1.1 ชื่อตัวยา (Nomenclature) 1.2 สูตรโครงสร้าง (Structure) 1.3 คุณสมบัติทั่วไป (General Properties) <b>S2 การผลิต (Manufacture)</b> 2.1 ชื่อและที่อยู่ผู้ผลิต (Manufacturer (s)) <b>S3 คุณสมบัติ (Characterization)</b> 3.1 การตรวจวิเคราะห์โครงสร้างและคุณสมบัติอื่นๆ (Elucidation of Structure and Other Characteristics) 3.2 สารปนเปื้อน (Impurities)	<b>S4 การควบคุมตัวยาสำคัญ (Control of Drug Substance)</b> 4.1 ข้อกำหนดมาตรฐาน (Specification) และหนังสือรับรองการวิเคราะห์ (COA) 4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures) 4.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures) <b>S5 มาตรฐานอ้างอิง (Reference Standards or Materials)</b> <b>S7 ความคงสภาพ (Stability)</b>
<b>P. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (Drug Product)</b>	
<b>P1 ลักษณะยาและส่วนประกอบ (Description and Composition)</b> <b>P2 การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)</b> 2.2 ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Components of the Drug Product) 2.2.1 ตัวยาสำคัญ (Active Ingredients) 2.2.2 สารปรุงแต่ง (Excipients) 2.3 ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished Product) 2.3.1 การพัฒนาสูตรตำรับยา (Formulation Development) 2.3.2 ปริมาณยาที่เกิน (Overages) 2.3.3 คุณสมบัติทางเคมีกายภาพและชีวภาพ (Physicochemical and Biological Properties) 2.5 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System) 2.6 คุณสมบัติทางจุลชีววิทยา (Microbiological Attributes) 2.7 ความเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์ (Compatibility)	<b>P3 การผลิต (Manufacture)</b> 3.1 สูตรยาต่อรุ่นการผลิต (Batch Formula) 3.2 กระบวนการผลิต และวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต (Manufacturing Process and Process Control) 3.3 การควบคุมขั้นตอนที่สำคัญ และสารที่ได้ระหว่างการผลิต (สารมัธยันตร์) (Control of Critical Steps and Intermediates) 3.4 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)

P. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (Drug Product) (ต่อ)	
<p>P4 การควบคุมสารปรุงแต่ง (Control of excipients)</p> <p>4.1 ข้อกำหนดมาตรฐาน (Specifications)</p> <p>4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)</p> <p>4.3 สารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ (Excipients of Human or Animal Origin)</p> <p>P5 การควบคุมผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (Control of Finished Product)</p> <p>5.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification) และหนังสือรับรองการวิเคราะห์ (COA)</p> <p>5.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)</p> <p>5.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)</p> <p>5.4 การวิเคราะห์รุ่นการผลิต (Batch analyses)</p> <p>5.5 การตรวจลักษณะเฉพาะของสารเจือปน (Characterization of Impurities)</p> <p>5.6 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)</p>	<p>P6 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)</p> <p>P7 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure system)</p> <p>P8 ความคงสภาพ (Stability)</p> <p>- บทสรุปด้านความคงสภาพ (Stability Summary and Conclusion)</p> <p>- วิธีการศึกษาความคงสภาพและคำรับรองในการศึกษาความคงสภาพหลังจากยาได้รับอนุมัติให้จำหน่าย (Post - approval stability protocol and stability commitment)</p> <p>- ข้อมูลความคงสภาพ (Stability data)</p>

### มาตรฐานการผลิตเครื่องมือแพทย์

1. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ประกาศกระทรวงสาธารณสุขเรื่อง หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2548 เมื่อวันที่ 27 มิถุนายน 2548 โดยมีแนวทางจาก ISO13485:2003 Medical Devices-Quality Management Systems-Requirements for Regulatory Purposes ซึ่งปัจจุบันเป็นมาตรฐานตามความสมัครใจ มีเนื้อหาประกอบด้วย

## นิยามศัพท์

**หมวดที่ 1 ระบบการบริหารงานคุณภาพ ( Quality management system )**

ข้อ 2. ข้อกำหนดทั่วไป ( General requirements )

ข้อ 3. ข้อกำหนดด้านเอกสาร ( Documentation requirements )

**หมวดที่ 2 ความรับผิดชอบของฝ่ายบริหาร ( Management responsibility )**

ข้อ 4. นโยบายคุณภาพ ( Quality policy )

ข้อ 5. วัตถุประสงค์ด้านคุณภาพ ( Quality objectives )

ข้อ 6. อำนาจหน้าที่ และความรับผิดชอบ ( Authority and responsibility )

ข้อ 7. ตัวแทนฝ่ายบริหาร ( Management representative )

**หมวดที่ 3 การจัดการทรัพยากร (Resource management)**

ข้อ 8. ทรัพยากรบุคคล ( Human resources )

ข้อ 9. โครงสร้างพื้นฐาน ( Infrastructure )

ข้อ 10. สภาพแวดล้อมในการทำงาน ( Work environment )

**หมวดที่ 4 การผลิต ( Manufacturing )**

ข้อ 11. การวางแผน ( Planning )

ข้อ 12. ข้อกำหนดที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ ( Requirements related to the product )

ข้อ 13. การออกแบบและพัฒนา ( Design and development ) (ถ้ามี)

ข้อ 14. การจัดซื้อ ( Purchasing )

ข้อ 15. การดำเนินการผลิตและการบริการ ( Production and service ) – ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ 16. การดำเนินการผลิตและการบริการ ( Production and service ) – ข้อกำหนดเฉพาะ

ข้อ 17. การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและการบริการ

ข้อ 18. การซัพพลายและการสอบกลับได้

ข้อ 19. ทรัพย์สินของลูกค้า (ถ้ามี)

ข้อ 20. การเก็บรักษาผลิตภัณฑ์

ข้อ 21. การควบคุมเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจสอบและทดสอบ ( Control of inspection and testing devices )

**หมวดที่ 5 การตรวจสอบ การทดสอบ และการแก้ไข**

(Inspection, Testing and Corrective action)

ข้อ 22. การตรวจสอบและทดสอบผลิตภัณฑ์ ( Inspection and testing of product )

ข้อ 23. การตรวจติดตามภายใน ( Internal audit )

ข้อ 24. การควบคุมผลิตภัณฑ์ที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด ( Control of nonconforming product )

ข้อ 25. การปฏิบัติการแก้ไข ( Corrective action )

## 2. ข้อกำหนดของมาตรฐาน ISO 13485

มาตรฐาน ISO 13485 เป็นมาตรฐานที่พัฒนาขึ้น เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาระบบบริหารคุณภาพสำหรับผู้ผลิตเครื่องมือแพทย์ ครอบคลุมตั้งแต่ การออกแบบ การผลิต การขาย การติดตั้ง และการบริการ โดยมีเป้าหมายเพื่อให้ผลิตเครื่องมือแพทย์ที่มีคุณภาพ และปลอดภัยกับผู้ใช้งาน ประกาศใช้ครั้งแรก เมื่อปี 2539 ประกอบด้วยข้อกำหนดหลัก ๆ ทั้งหมด 8 ข้อ ได้แก่

### 1. ขอบเขตของมาตรฐาน (Scope)

- บททั่วไป (General)
- การประยุกต์ใช้ (Application)

### 2. เอกสารอ้างอิง (Normative reference)

### 3. คำศัพท์ และความหมาย (Terms and definitions)

- active implantable medical device, active medical device, advisory notice, customer complaint, implantable medical device, labeling, medical device, sterile medical device

### 4. ระบบบริหารคุณภาพ (Quality management system)

#### 4.1 ข้อกำหนดทั่วไป (General requirements)

#### 4.2 ข้อกำหนดด้านเอกสาร (Documentation requirements)

- บททั่วไป (General), คู่มือคุณภาพ (Quality manual), การควบคุมเอกสาร (Control of documents), การควบคุมบันทึก (Control of records)

### 5. ความรับผิดชอบของฝ่ายบริหาร (Management responsibility)

#### 5.1 ความมุ่งมั่นของผู้บริหาร (Management commitment)

#### 5.2 การให้ความสำคัญกับลูกค้า (Customer focus)

#### 5.3 นโยบายคุณภาพ (Quality policy)

#### 5.4 การวางแผน (Planning) : วัตถุประสงค์คุณภาพ (Quality objectives) และ การวางแผน

#### 5.5 ระบบจัดการคุณภาพ (Quality management system planning)

- หน้าที่ความรับผิดชอบ อำนาจ และการสื่อสาร

#### 5.6 การทบทวนของฝ่ายบริหาร (Management review)

- บททั่วไป (General), ข้อมูลสำหรับการทบทวน (Review input), ผลที่ได้จากการทบทวน (Review output)

### 6. การจัดการทรัพยากร (Resource management)

- การจัดสรรทรัพยากร (Provision of resources), ทรัพยากรบุคคล (Human resources), โครงสร้างพื้นฐาน (Infrastructure), สภาพแวดล้อมในการทำงาน (Work environment)



## 7. การสร้างผลิตภัณฑ์ (Product realization)

### 7.1 การวางแผนการสร้างผลิตภัณฑ์ (Planning of product realization)

### 7.2 กระบวนการที่เกี่ยวข้องกับลูกค้า (Customer-related processes)

- การกำหนดข้อกำหนดที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์
- การทบทวนข้อกำหนดที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์
- การสื่อสารกับลูกค้า

### 7.3 การออกแบบและพัฒนา (Design and development)

- การวางแผนการออกแบบและพัฒนา
- ข้อมูลสำหรับการออกแบบและพัฒนา
- ผลที่ได้จากการออกแบบและพัฒนา
- การทบทวนการออกแบบและพัฒนา
- การทวนสอบการออกแบบและพัฒนา
- การทดสอบความถูกต้องของการออกแบบและพัฒนา
- การควบคุมการเปลี่ยนแปลงการออกแบบและพัฒนา

### 7.4 การจัดซื้อ (Purchasing)

- กระบวนการจัดซื้อ ข้อมูลการจัดซื้อ การทวนสอบผลิตภัณฑ์ที่จัดซื้อ

### 7.5 การผลิตและบริการ (Production and service provision)

- การควบคุม (Control of Production and service provision)
- การทดสอบความถูกต้องของกระบวนการ (Validation of processes for Production and service provision)
- การบ่งชี้และการสอบกลับได้ (Identification and traceability)
- ทรัพย์สินของลูกค้า (Customer property)
- การเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ (Preservation of product)

### 7.6 การควบคุมเครื่องมือที่ใช้เฝ้าติดตามและวัด

(Control of monitoring and measuring devices)

## 8. การวัด การวิเคราะห์ และการปรับปรุง (Measurement, analysis and improvement)

- บททั่วไป การเฝ้าติดตามและวัด การควบคุมผลิตภัณฑ์ที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด
- การวิเคราะห์ข้อมูล การปรับปรุง (General, Corrective action, Preventive action)

## มาตรฐานการผลิตยา

ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขเรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2554 ลงวันที่ 14 เมษายน 2554 ที่ใช้แนวทางตาม Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) Guide to Manufacturing Practices for Medicinal Products PE 009-9 1 September 2009 โดยมีเนื้อหาสรุปได้ดังนี้

### หมวด 1 การบริหารคุณภาพ

หลักการ การประกันคุณภาพ หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา การควบคุมคุณภาพ การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์ และการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพ

### หมวด 2 บุคลากร

หลักการ บุคลากรหลัก การฝึกอบรม และสุขอนามัยส่วนบุคคล

### หมวด 3 อาคารสถานที่และเครื่องมือ

หลักการ อาคารสถานที่ บริเวณการดำเนินการผลิต บริเวณจัดเก็บ บริเวณควบคุมคุณภาพ บริเวณอื่น ๆ และเครื่องมือ

### หมวด 4 การดำเนินการด้านเอกสาร

หลักการ ข้อกำหนดทั่วไป ข้อกำหนด ข้อกำหนดสำหรับวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุ ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป สูตรการผลิต และคำแนะนำกระบวนการผลิต คำแนะนำการบรรจุ บันทึกกระบวนการผลิต บันทึกการบรรจุ วิธีการปฏิบัติและบันทึก (การรับ การส่งตัวอย่าง การทดสอบ อื่นๆ)

### หมวด 5 การดำเนินการผลิต

หลักการ ข้อกำหนดทั่วไป การป้องกันการปนเปื้อนข้ามในการดำเนินการผลิต การตรวจสอบความถูกต้อง วัตถุดิบ การดำเนินการกระบวนการผลิต ผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต และผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ วัสดุการบรรจุ การดำเนินการบรรจุ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป วัตถุที่ไม่ผ่านข้อกำหนด วัตถุที่นำกลับมาใช้ใหม่ และวัตถุที่ส่งกลับคืน

### หมวด 6 การควบคุมคุณภาพ

หลักการ ข้อกำหนดทั่วไป หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีสำหรับห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ เอกสาร การส่งตัวอย่าง การทดสอบ การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง

### หมวด 7 การจ้างการผลิตและการวิเคราะห์

หลักการ ข้อกำหนดทั่วไป ผู้ว่าจ้าง ผู้รับจ้าง สัญญาจ้าง

### หมวด 8 ข้อร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

หลักการ ข้อร้องเรียน การเรียกคืนผลิตภัณฑ์

### หมวด 9 การตรวจสอบตนเอง

มีหลักการคือ ต้องทำการตรวจสอบตนเองเพื่อให้มีการตรวจติดตามการปฏิบัติว่า มีการดำเนินการอย่างถูกต้องเป็นไปตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต รวมถึงเพื่อเป็นการเสนอแนะมาตรการการแก้ไขที่จำเป็น

### หมวด 10 การสุ่มตัวอย่างวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุ

หลักการ บุคลากร วัตถุดิบ และวัสดุการบรรจุ

### หมวด 11 ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างจัดเก็บ

ขอบเขต หลักการทั่วไป ระยะเวลาการจัดเก็บ จำนวนตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่างจัดเก็บ สภาพะ การจัดเก็บ ข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษร ตัวอย่างอ้างอิง ตัวอย่างจัดเก็บ ตัวอย่างอ้างอิงและตัวอย่าง จัดเก็บในกรณีและผู้ผลิตปิดกิจการ

### หมวด 12 การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

หลักการ การวางแผนสำหรับการตรวจสอบความถูกต้อง การดำเนินการด้านเอกสาร การตรวจ รับรอง (การออกแบบ การติดตั้ง การทำงาน สมรรถนะสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือที่ใช้ งานอยู่ กระบวนการก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย พร้อมการผลิตเพื่อจำหน่ายย้อนหลัง) การตรวจสอบความ ถูกต้องของการทำความสะอาด การควบคุมการเปลี่ยนแปลง การตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ

### หมวด 13 การผลิตยาน้ำ ครีม และซีมีง

หลักการ อาคารสถานที่และเครื่องมือ การดำเนินการผลิต

### หมวด 14 การผลิตยาปราศจากเชื้อ

หลักการ ข้อกำหนดทั่วไป การแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด การตรวจ ติดตามห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด เทคโนโลยีไอโซเลเตอร์ (Isolator Technology) เทคโนโลยี การเป่าขึ้นรูป การบรรจุและการปิดผนึก ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย ผลิตภัณฑ์ที่ เตรียมโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ บุคลากร อาคารสถานที่ เครื่องมือ สุขลักษณะ กระบวนการ การทำ ให้ปราศจากเชื้อ การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อน ความร้อนชื้น ความร้อนแห้ง การทำให้ปราศจาก เชื้อด้วยรังสี การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทิลีนออกไซด์ การกรองผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่สามารถทำให้ ปราศจากเชื้อในภาชนะบรรจุสุดท้าย ขั้นตอนสุดท้ายของผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ การควบคุมคุณภาพ

### หมวด 15 การผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ที่ไม่ใช่ยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน

การผลิตสารผสมล่วงหน้าสำหรับอาหารสัตว์ผสมยา การผลิตสารกำจัดปรสิตภายนอกตัวสัตว์ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ผสมเพนนิซิลลิน การเก็บตัวอย่างอ้างอิง (หมวด 1 ข้อ 7(8) และหมวด 6 ข้อ 180) ผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ปราศจากเชื้อ

### หมวด 16 การผลิตยาเตรียมแอโรโซลสำหรับสูดดมแบบกำหนดขนาดใช้

หลักการ ข้อกำหนดทั่วไป อาคารสถานที่และเครื่องมือ การดำเนินการผลิตและการควบคุม คุณภาพ

**หมวด 17 การผลิตเภสัชภัณฑ์รังสี**

หลักการ บุคลากร อาคารสถานที่และเครื่องมือ การดำเนินการผลิต การควบคุมคุณภาพ การจัดจำหน่ายและการเรียกคืน

**หมวด 18 การใช้รังสีชนิดก่อไอออน (Ionising radiation) ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา**

หลักการ ความรับผิดชอบ การวัดปริมาณรังสี การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ การทดสอบโรงงานฉายรังสีก่อนเริ่มดำเนินการ(ข้อกำหนดทั่วไป เครื่องฉายรังสีแกมมา เครื่องฉายรังสีลำแสงอิเล็กตรอน) การทดสอบซ้ำของโรงงานฉายรังสี อาคารสถานที่ กระบวนการ การดำเนินการด้านเอกสาร การตรวจติดตามจุลินทรีย์

**หมวด 19 ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์**

หลักการ บุคลากร การตรวจสอบความถูกต้อง



## บทที่ 3 วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา โดยศึกษา วิเคราะห์ระบบการควบคุมก่อนวางตลาด (Premarketing Control) สำหรับถุงบรรจุโลหิตทุกชนิด ทั้งชนิดถุงเปล่า ถุงที่บรรจุน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตและน้ำยาเก็บรักษาสภาพส่วนประกอบของโลหิต รวมทั้งถุงที่ใช้ในระบบ Apheresis โดยวิเคราะห์ระบบการควบคุมของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในปัจจุบัน เปรียบเทียบกับระบบการควบคุมในต่างประเทศ (ยุโรป สหรัฐอเมริกา แคนาดา ออสเตรเลีย และประเทศอื่น ๆ) ซึ่งต้องวิเคราะห์ ถอดความ ข้อมูลภาษาอังกฤษจำนวนมาก และทำความเข้าใจข้อมูลต่าง ๆ รวมทั้งข้อมูลพื้นฐานที่จำเป็นได้แก่ ชนิดของส่วนประกอบโลหิตที่จะนำมาบรรจุในถุง การเก็บรักษาส่วนประกอบของโลหิตและการนำไปใช้รักษาโรค ชนิดของน้ำยาต่าง ๆ ชนิดของถุงบรรจุโลหิตที่มีหลายระบบ มาตรฐานของถุงและการแสดงฉลาก ซึ่งแหล่งข้อมูลที่ค้นคว้าได้แก่ หนังสือ เอกสารวิชาการ กฎหมายและคู่มือที่เกี่ยวข้อง การสืบค้นข้อมูลจากอินเทอร์เน็ต การติดต่อสอบถามโดยตรงกับหน่วยงานที่ควบคุมถุงบรรจุโลหิตในต่างประเทศ นอกจากนี้มีการรวบรวมข้อมูลทะเบียนตำรับยา “น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตที่บรรจุในถุงเก็บโลหิต” ทั้งจากฐานข้อมูลของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และจากการสำรวจข้อมูลโดยตรงจากผู้ผลิตและผู้นำเข้าทั้งภาคเอกชนและภาครัฐ ตลอดจนมีการสัมภาษณ์เชิงลึกเพื่อรับทราบข้อคิดเห็นและการเตรียมความพร้อมของผู้ผลิตและผู้นำเข้าที่จะได้รับผลกระทบโดยตรงหากมีการเปลี่ยนแปลงหรือพัฒนาระบบการอนุญาตถุงบรรจุโลหิตก่อนวางตลาดของประเทศไทยเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการคุ้มครองผู้บริโภค แล้วนำข้อมูลทั้งหมดมาวิเคราะห์และจัดทำข้อเสนอแนะในการพัฒนาระบบการควบคุมของไทยให้มีประสิทธิภาพในการคุ้มครองผู้บริโภคมากขึ้นโดยสร้างภาระน้อยที่สุดกับผู้ประกอบการ

### ขั้นตอนการศึกษามีดังนี้

1. ศึกษา รวบรวมข้อมูลทางวิชาการของถุงบรรจุโลหิต (ชนิดของถุง การนำไปใช้เจาะเก็บโลหิต ใช้แยกและจัดเตรียมส่วนประกอบของโลหิต ตลอดจนใช้เก็บโลหิตและส่วนประกอบของโลหิต)
2. ศึกษา รวบรวมข้อมูลทางวิชาการของโลหิตและส่วนประกอบของโลหิต (ชนิดของโลหิต การเก็บรักษา และการนำไปใช้รักษาโรค)
3. ศึกษา รวบรวมข้อมูลทางวิชาการของน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิต (Anticoagulant solutions) และน้ำยาเก็บรักษาสภาพของส่วนประกอบของโลหิต (Preservative solutions เช่น Additive solutions) ซึ่งบรรจุในถุงบรรจุโลหิต
4. ศึกษา รวบรวมข้อมูลทะเบียนตำรับยา “น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตที่บรรจุในถุงเก็บโลหิต” ซึ่งรวมถึงน้ำยา preservative solutions ต่าง ๆ ที่บรรจุในถุง จากฐานข้อมูลทะเบียนตำรับยาของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

5. ค้นคว้าศึกษารวบรวมข้อกำหนดมาตรฐานของถุงบรรจุโลหิตทั้งมาตรฐานของไทย ต่างประเทศและมาตรฐานสากล รวมถึงมาตรฐานเรื่องฉลากของถุงบรรจุโลหิต
6. ศึกษาดูงานการผลิตถุงบรรจุโลหิตและกระบวนการรับบริจาคและจัดเตรียมโลหิตที่จะนำไปใช้ของสภากาชาดไทย และกระบวนการรับบริจาคและจัดเตรียมโลหิตที่จะนำไปใช้ของธนาคารเลือด มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
7. รวบรวมรายชื่อผู้ประกอบการ (ผู้ผลิตและผู้นำเข้าถุงบรรจุโลหิต) และจัดทำแบบสำรวจข้อมูล จากผู้ประกอบการเกี่ยวกับรายละเอียดถุงบรรจุโลหิต โดยนำข้อมูลวิชาการที่ศึกษาได้จากข้อ 1 ถึงข้อ 6 มากำหนดเนื้อหา และความครอบคลุมประเด็นสำคัญที่ต้องการ ตลอดจนตรวจสอบความถูกต้อง ครอบคลุมกับผู้ประกอบการบางราย ก่อนนำไปใช้
8. จัดทำแบบสัมภาษณ์เจาะลึกผู้ประกอบการ เรื่องข้อคิดเห็นต่อการพัฒนาการควบคุมถุงบรรจุโลหิตเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการคุ้มครองผู้บริโภค และการเตรียมความพร้อมของผู้ผลิตและผู้นำเข้าโดย ตรวจสอบความถูกต้องครอบคลุมกับผู้ประกอบการบางราย ก่อนนำไปใช้
9. เก็บรวบรวม วิเคราะห์ และสรุปข้อมูลการตอบแบบสำรวจและแบบสัมภาษณ์
10. ค้นคว้า ศึกษา รวบรวมข้อมูลระบบการอนุญาตถุงบรรจุโลหิตก่อนออกตลาดและการจำแนกผลิตภัณฑ์หรือระดับการควบคุมในประเทศไทย และต่างประเทศ
11. วิเคราะห์เปรียบเทียบการควบคุมถุงบรรจุโลหิตในประเทศไทยและต่างประเทศ
12. สรุปผลการศึกษาและจัดทำข้อเสนอแนะ

## บทที่ 4 ผลการศึกษา

### การควบคุมถุงบรรจุโลหิตในกลุ่มสหภาพยุโรป (EU)

กฎหมายที่ควบคุมเครื่องมือแพทย์ในยุโรปมี 3 ฉบับ ได้แก่

- Medical Devices Directive 93/42/EEC
- In Vitro Diagnostic Medical Device Directive 98/79/EC
- Active Implantable Medical Device Directive 90/385/EC

ถุงบรรจุโลหิต (Blood Bag) เป็นเครื่องมือแพทย์ภายใต้ Medical Devices Directive (MDD) 93/42/EEC และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม (แก้ไขล่าสุดโดย Directives 2007/47/EC) ซึ่งตาม Article 1-2(a) ใน MDD ให้นิยามคำว่า เครื่องมือแพทย์ (medical device) หมายถึง "any instrument, apparatus, appliance, software, material or other article, whether used alone or in combination, including the software intended by its manufacturer to be used specifically for diagnostic and/or therapeutic purposes and necessary for its proper application, intended by the manufacturer to be used for human beings for the purpose of:

- diagnosis, prevention, monitoring, treatment or alleviation of disease,
- diagnosis, monitoring, treatment, alleviation of or compensation for an injury or handicap,
- investigation, replacement or modification of the anatomy or of a physiological process,
- control of conception,

and which does not achieve its principal intended action in or on the human body by pharmacological, immunological or metabolic means, but which may be assisted in its function by such means "

และตาม MDD ควบคุมเครื่องมือแพทย์โดยจำแนกเครื่องมือแพทย์ตามความเสี่ยงเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ (1) Class I – Low risk medical devices (2) Class IIa – Low-moderate risk medical devices (3) Class IIb – Moderate-high risk medical devices (4) Class III - High risk medical devices โดยมีเกณฑ์การพิจารณาจัดกลุ่ม 18 Rules ตาม Annex IX ของ MDD ซึ่งถุงบรรจุโลหิต (Blood Bag) จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ Class IIb ตาม Rule 18 ที่ระบุว่า "By derogation from other rules, blood bags are in Class IIb" และไม่ว่าจะเป็นถุงเปล่า ถุงบรรจุน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตหรือน้ำยาเก็บรักษาสภาพส่วนประกอบโลหิต ถุงสำหรับบรรจุโลหิตรวม เม็ดโลหิตแดง เกล็ดเลือด พลาสมา หรือเม็ดโลหิตขาว ในระยะเวลาสั้นก่อนนำไปใช้ให้ผู้ป่วย และถุงสำหรับบรรจุโลหิตระยะยาว ก็

จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ Class IIb ซึ่ง Notified Body ( Third Parties ที่ได้รับการแต่งตั้งโดยหน่วยงานควบคุมเครื่องมือแพทย์ในประเทศกลุ่ม EU ซึ่งปัจจุบันมีให้เลือกประมาณ 60 Notified Bodies) เป็นผู้ประเมินความเหมาะสมสอดคล้อง (conformity assessment) หากได้รับการประเมินผ่านผลิตภัณฑ์นั้นก็ จะได้รับ CE MARK และสามารถจำหน่ายใน EU ได้ การประเมินเครื่องมือแพทย์ Class IIb ตามกฎใน MDD ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1 สามารถประเมินระบบคุณภาพการผลิต (Full Quality Assurance System) (ISO 13485) ตาม MDD Annex II โดยไม่ต้องประเมินเรื่องการออกแบบผลิตภัณฑ์ หรืออาจเลือกประเมินแบบ Type –Examination ตาม Annex III ควบกับการประเมินเรื่องใดเรื่องหนึ่งดังต่อไปนี้

- (1) Verification (Examination and testing of each product or homogenous batch of productsตาม Annex IV หรือ
- (2) Production Quality Assurance (Audit of the production quality assurance system ISO13485 excluding design) ตาม Annex V หรือ
- (3) Production Quality Assurance (Audit of final inspection and testing ISO13485 excluding design & manufacture) ตาม Annex VI

หมายเหตุ: ตามเอกสาร Medical Devices: Guidance document Classification of medical devices (MEDDEV 2.4/1 Rev.9 June 2010) ของ European Commission<sup>27</sup> ได้อธิบาย Rule 18 โดยระบุว่า Blood bags (including those containing or coated with an anticoagulant) จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ Class IIb และระบุว่า " Where blood bags have a function greater than for storing purposes and include systems for preservation other than anti-coagulants then other rules (e.g. rule 13) may apply." (Rule 13 มีข้อความที่เกี่ยวข้องว่า "All devices incorporating, as an integral part, a substance which, if used separately, can be considered to be a medicinal product, as defined in Article 1 of Directive 2001/83/EC, and which is liable to act on the human body with action ancillary to that of the devices, are in Class III.") ต่อมาตามเอกสาร Manual on Borderline and Classification in the community regulatory framework for medical devices Version 1.11 (12-2011)<sup>28</sup> ขยายความว่า Products qualified as medical devices incorporating a medicinal substance with ancillary action according to MEDDEV 2.1/3 rev 2 รวมถึง Blood bags containing anticoagulant or preservation agents ดังนั้นถุงสำหรับบรรจุโลหิตที่บรรจุ additive solutions ก็จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ Class IIb ด้วย

ส่วน Aphaeresis systems และWhole blood processing system จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ Class IIb ตาม Rule 11 เนื่องจากเป็น Active medical device (Rule 11 ระบุว่า "All active devices intended to administer, and or remove medicines, body liquids or other substances to or from the body are in Class IIa, unless this is done in a manner that is potentially hazardous, taking

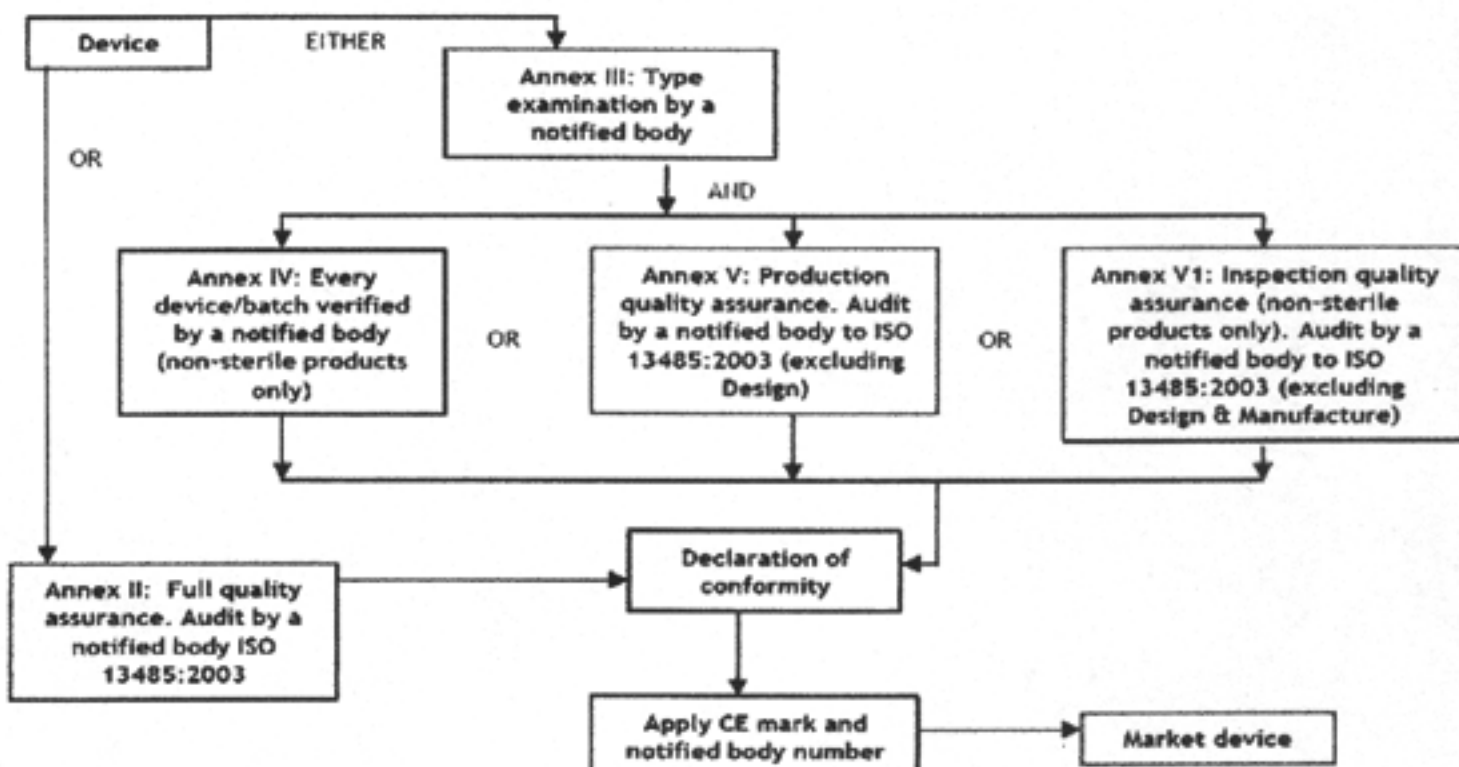


account of the nature of the substances involved, of the part of the body concerned and of the mode of application in which case they are in Class IIb.")

สำหรับ Stand alone solutions ที่ใช้สำหรับ collection, processing and storage โลหิตและส่วนประกอบของโลหิต ส่วนใหญ่จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ Class IIb ตาม Rule 3 ที่ระบุว่า "All non-invasive devices intended for modifying the biological or chemical composition of blood, other body liquids or other liquids intended for infusion into the body are in Class IIb, unless the treatment consists of filtration, centrifugation or exchanges of gas, heat, in which case they are in Class IIa." Stand alone solutions ดังกล่าว เช่น Anticoagulant solutions, Platelet additive solutions, Red blood cell additive solutions (หน่วยงานควบคุมยาและเครื่องมือแพทย์ของอังกฤษจัด Platelet additive solutions เป็นเครื่องมือแพทย์) อย่างไรก็ตามในบางกรณีอาจจัดเป็นยา เนื่องจากสามารถเข้าข่ายยาตาม Article 1-2 ใน Directive 2001/83/EC ที่ให้นิยามคำว่า ยา (medicinal product) หมายถึง " (a) Any substance or combination of substances presented as having properties for treating or preventing disease in human beings; or (b) Any substance or combination of substances which may be used in or administered to human beings either with a view to restoring, correcting or modifying physiological functions by exerting a pharmacological, immunological or metabolic action, or to making a medical diagnosis" ทั้งนี้ขึ้นกับข้อบ่งใช้ และ primary action ของน้ำยา

### แผนภูมิที่ 1 การประเมินเครื่องมือแพทย์ Class IIb ให้จำหน่ายได้ในยุโรป

#### CLASS IIB MEDICAL DEVICES - CE MARKING ROUTES



### การควบคุมอุปกรณ์โลหิตในประเทศสหรัฐอเมริกา

ตาม section 201(h) ใน FD&C (Federal Food, Drug, and Cosmetic) Act 1938 ให้นิยามคำว่า **เครื่องมือแพทย์ (medical device)** หมายถึง "... an instrument, apparatus, implement, machine, contrivance, implant, in vitro reagent, or other similar or related article, including any component, part, or accessory, which is--

- (1) recognized in the official National Formulary, or the United States Pharmacopeia, or any supplement to them,
- (2) intended for use in the diagnosis of disease or other conditions, or in the cure, mitigation, treatment, or prevention of disease, in man or other animals, or
- (3) intended to affect the structure or any function of the body of man or other animals, and which does not achieve its primary intended purposes through chemical action within or on the body of man or other animals and which is not dependent upon being metabolized for the achievement of its primary intended purposes."

ตาม section 201(g) ใน FD&C Act 1938 ให้นิยามคำว่า **ยา (drug)** หมายถึง

" (A) articles recognized in the official United States Pharmacopoeia, official Homoeopathic Pharmacopoeia of the United States, or official National Formulary, or any supplement to any of them; and (B) articles intended for use in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease in man or other animals; and (C) articles (other than food) intended to affect the structure or any function of the body of man or other animals; and (D) articles intended for use as a component of any articles specified in clause (A), (B), or (C)...."

ตาม section 351(i) ใน PHS (Public Health Service) Act 1944 (as amended by the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009, title VII of the Patient Protection and Affordable Care Act, Pub. L. No. 111-148, § 7002 (2010)) ให้นิยามคำว่า **ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ (biological product)** หมายถึง " a virus, therapeutic serum, toxin, antitoxin, vaccine, blood, blood component or derivative, allergenic product, protein (except any chemically synthesized polypeptide), or analogous product, or arsphenamine or derivative of arsphenamine (or any other trivalent organic arsenic compound), applicable to the prevention, treatment, or cure of a disease or condition of human beings."

ตาม 21 CFR (Code of Federal Regulations) 3.2(e) ให้นิยามคำว่า **Combination product** หมายถึง " a product comprised of any combination of a drug and a device; a biological product and a device; a drug and a biological product; or a drug, device, and a biological product ." ซึ่งจากนิยามนี้ Combination product ได้แก่

(1) A product comprised of two or more regulated components, i.e., drug/device, biologic/device, drug/biologic, or drug/device/biologic, that are physically, chemically, or otherwise combined or mixed and produced as a single entity

(2) Two or more separate products packaged together in a single package or as a unit and comprised of drug and device products, device and biological products, or biological and drug products

(3) A drug, device, or biological product packaged separately that according to its investigational plan or proposed labeling is intended for use only with an approved individually specified drug, device, or biological product where both are required to achieve the intended use, indication, or effect and where upon approval of the proposed product the labeling of the approved product would need to be changed, e.g., to reflect a change in intended use, dosage form, strength, route of administration, or significant change in dose

(4) Any investigational drug, device, or biological product packaged separately that according to its proposed labeling is for use only with another individually specified investigational drug, device, or biological product where both are required to achieve the intended use, indication, or effect.

U.S.FDA จำแนกเครื่องมือแพทย์ตามความเสี่ยงเป็น 3 กลุ่ม (ตาม Medical Device Amendments of 1976 ซึ่งมีผลบังคับใช้เมื่อ 28 May 1976) ดังนี้

(1) Class I device เป็นเครื่องมือแพทย์ที่ควบคุมในระดับ General control เพียงพอที่จะยืนยันความปลอดภัยและประสิทธิผลของเครื่องมือแพทย์ หรือเป็นเครื่องมือแพทย์ที่ไม่ใช่ life-sustaining หรือ life-supporting หรือไม่ใช่เครื่องมือแพทย์ที่สำคัญในการป้องกันความบกพร่องของสุขภาพมนุษย์ หรือมีความเสี่ยงต่ำ (เครื่องมือแพทย์ประมาณ 40% เป็น Class I device)

การควบคุมระดับ General control หมายถึงการควบคุมในเรื่องของ Registration of manufacturing facilities, Listing of device types, Premarket notification (510(k)) requirements, Good Manufacturing Practices, Prohibition against adulterated or misbranded devices, Banned devices, Record keeping และ Repair, replacement, refund

Class I device หลายชนิดได้รับยกเว้นในเรื่อง premarket review and/or quality system requirements แต่การยกเว้นมีข้อจำกัดตามที่ระบุใน 21 CFR

(2) Class II device เป็นเครื่องมือแพทย์ที่ควบคุมในระดับ General control อย่างเดียวไม่เพียงพอที่จะยืนยันความปลอดภัยและประสิทธิผลของเครื่องมือแพทย์ ต้องเพิ่ม Special control ด้วย (เครื่องมือแพทย์ประมาณ 50% เป็น Class II device)

การควบคุมระดับ Special control หมายถึงการควบคุมในเรื่องของ Guidance, Performance standards (Discretionary, voluntary national or international standard, recognized by rulemaking), Postmarket surveillance, Patient registries และอื่นๆ

Class II device บางชนิดได้รับยกเว้นในเรื่อง premarket review and/or quality system requirements แต่การยกเว้นมีข้อจำกัดตามที่ระบุใน 21 CFR ส่วนใหญ่ของ Premarket notification (510(k)) requirements เป็น Class II devices ส่วนน้อยมากที่เป็น Class I devices

(3) Class III device เป็นเครื่องมือแพทย์ที่ยังไม่มีข้อมูลในปัจจุบันที่เพียงพอที่จะยืนยันความปลอดภัยและประสิทธิผลหากควบคุมระดับ General control ควบคู่กับ Special control ได้แก่เครื่องมือแพทย์ที่เป็น life-sustaining หรือ life-supporting หรือมีความสำคัญในการป้องกันความบกพร่องของสุขภาพมนุษย์ หรือมีความเสี่ยง (เครื่องมือแพทย์ประมาณ <10% เป็น Class III device) การควบคุม Class III device ต้องทำทั้ง General control และ ใช้ Premarket approval (PMA) requirements แทน Premarket notification (510(k)) requirements PMA ต้องใช้เอกสารที่เป็น valid scientific evidence หรือ clinical data เพื่อแสดงความปลอดภัยและประสิทธิผลของเครื่องมือแพทย์ ซึ่งต้องการข้อมูลมากกว่า 510k Premarket notification

#### 510(K) Premarket Notification (PMN)

เป็นไปตาม section 510(k) ใน FD&C Act ผู้ประกอบการต้องแสดงให้เห็นว่าเป็นเครื่องมือแพทย์ที่มีความปลอดภัยและประสิทธิผลเทียบเท่ากับ (substantially equivalent (SE)) เครื่องมือแพทย์ที่เป็น predicate device (เครื่องมือแพทย์ที่จำหน่ายอย่างถูกกฎหมายก่อน 28 May 1976 ซึ่งเป็นวันที่ Medical Device Amendments of 1976 มีผลบังคับใช้) ในการเปรียบเทียบว่าเป็น substantially equivalent เครื่องมือแพทย์นั้นต้องมีข้อบ่งชี้เหมือนกัน และเป็นเทคโนโลยีเหมือนกันหรือเทคโนโลยีต่างกันแต่ต้องสามารถแสดง substantially equivalent กับ เครื่องมือแพทย์ที่เป็น predicate device (Class III device หลัง 28 May 1976 ที่ substantially equivalent กับเครื่องมือแพทย์ predicate class III ให้ยื่นคำขอแบบ 510k Premarket notification หากยังไม่มีประกาศให้ยื่นคำขอแบบ PMA ใน 21 CFR)

เอกสารที่ต้องยื่นคำขอตาม 510K Premarket Notification เช่น

- Proposed labels, labeling, Indications for Use statement
- Truthful and Accurate statement, Photographs, Engineering drawings
- Statement of similarities and/or differences with predicate device
- Performance data (bench, animal, clinical)
- Sterilization, software, hardware information
- Clinical data

-Only needed if there is an important difference with the predicate device

-Must be collected under an IDE Investigation, similar to PMA's



การจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ถุงบรรจุโลหิต และ Apheresis System ของ U.S.FDA

**(1) ถุงบรรจุโลหิตที่เป็นถุงเปล่า**

จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ Class 2 (Performance Standard) ตาม 21CFR Subchapter H Part 864 Subpart J 864.9100 – Empty container for the collection and processing of blood and blood components แต่มีการมอบหมายตาม Intercenter Agreement between the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) and the Center for Devices and Radiological Health (CDRH)<sup>34,35</sup> ที่มี effective date เมื่อวันที่ 31 ตุลาคม 2534 ให้ Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) เป็น Lead Center คือ ผู้พิจารณาอนุมัติผลิตภัณฑ์ถุงบรรจุโลหิตมนุษย์ที่เป็นถุงเปล่า ให้จำหน่ายได้ในท้องตลาด โดยพิจารณาตามเกณฑ์ของกฎหมายเครื่องมือแพทย์

คำอธิบาย Empty container for the collection and processing of blood and blood components ตาม 21 CFR คือ "A device intended for medical purpose that is an empty plastic bag or plastic or glass bottle used to collect , store, or transfer blood and blood components for further processing."

**(2) ถุงบรรจุโลหิตที่ใส่ anticoagulant หรือ additive solution**

จัดเป็นผลิตภัณฑ์ที่อยู่ในการพิจารณาและกำกับดูแลโดย CBER (CBER เป็น Lead center) แม้เป็น drug – device combination product ไม่ใช่ biological-device combination product ทั้งนี้เป็นไปตาม Intercenter Agreement between the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) ที่มี effective date เมื่อวันที่ 31 ตุลาคม 2534 ประกอบกับความตกลงระหว่าง CBER กับ CDRH ดังกล่าวในข้อ (1)

**(3) Apheresis system**

Automated blood cell separator จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ Class 2 (Special Controls Guidance Document: Automated Blood Cell Separator Device Operating by Centrifugal or Filtration Separation Principle<sup>40</sup>) ตาม 21CFR Subchapter H Part 864 Subpart J 864.9245 แต่มีการมอบหมายให้ CBER เป็น Lead center ผู้พิจารณาอนุมัติผลิตภัณฑ์ตามเกณฑ์ของกฎหมายเครื่องมือแพทย์

คำอธิบาย Automated blood cell separator ตาม 21 CFR คือ " A device that uses a centrifugal or filtration separation principle to automatically withdraw whole blood from a donor, separate the whole blood into blood components, collect one or more of the blood components, and return to the donor the remainder of the whole blood and blood components. The automated blood cell separator device is intended for routine collection of blood and blood components for transfusion or further manufacturing use."

เดิมเคยจัด Automated blood cell separator เป็นเครื่องมือแพทย์ Class III ซึ่งต้องยื่นคำขอแบบ PMA จึงมีการออก Guidance เพื่อสนับสนุนการเปลี่ยนประเภทเครื่องมือแพทย์เป็น Class II ที่ต้องยื่นคำขอแบบ 510k โดยกำหนดให้แสดงข้อมูลความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ Automated blood cell separator ซึ่งมีความเสี่ยงในเรื่องต่างๆ เช่น possible loss of blood due to leaks, thrombosis due to activation of factors by foreign surfaces, moderate-severe toxic reaction to citrate anticoagulant, damage to area blood cells, electrical shock hazard, air embolism และอื่นๆ ตลอดจนให้ผู้ประกอบการส่งรายงานหากพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้เครื่องมือแพทย์นี้เป็นกรณีพิเศษกว่าปกติทั่วไป

#### หลักเกณฑ์ Combination products ของ USFDA

เนื่องจากมี Combination products หลากหลายชนิดขึ้นเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ซึ่งยากในการพิจารณาตีความว่าจะจัดผลิตภัณฑ์เป็น เครื่องมือแพทย์ ยา หรือชีววัตถุ เนื่องจากอาจตีความเข้านิยามของ Device หรือ Drug หรือ Biological product แม้จะมีเกณฑ์การพิจารณาเป็นแนวทางระหว่างเครื่องมือแพทย์กับยา หรือเครื่องมือแพทย์กับชีววัตถุ ที่ระบุเงื่อนไขของการจัดเป็นเครื่องมือแพทย์ว่า " which does not achieve its primary intended purposes through chemical action within or on the body of man or other animals and which is not dependent upon being metabolized for the achievement of its primary intended purposes." แต่ก็ยังไม่สามารถนำไปตีความที่ชัดเจนตรงกันได้ U.S.FDA จึงให้มินิยามคำว่า Combination product ปรับโครงสร้างหน่วยงานควบคุมองค์กรโดยเพิ่มหน่วยงาน Office of Combination Products (OCP) in the Office of the Commissioner เพื่อเป็นศูนย์การจัดประเภทของผลิตภัณฑ์และประสานหน่วยงานควบคุมเครื่องมือแพทย์ (CDRH) หน่วยงานควบคุมยา (CBER) และหน่วยงานควบคุมชีววัตถุ (CDER) ที่ได้รับมอบหมายดำเนินการตาม Intercenter Agreement ระหว่างกัน ปัจจุบัน U.S.FDA ได้จัดทำร่างคู่มือสำหรับผู้ประกอบการและเจ้าหน้าที่ U.S.FDA เพื่อช่วยในการตีความได้แก่

- Draft Guidance for Industry and FDA Staff: Classification of Products as Drugs and Devices & Additional Product Classification Issues<sup>36</sup>
- Draft Guidance for Industry and FDA Staff: Interpretation of the Term "Chemical Action" in the Definition of Device under Section 201(h) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act<sup>37</sup>

และให้ความชัดเจนในคำจำกัดความของ Primary Mode of Action of a Combination Product<sup>38</sup> นอกจากนี้ในเรื่องการควบคุมคุณภาพการผลิตหรือข้อกำหนดสำหรับผู้ผลิต device, drug, biological product ก็มีความแตกต่างกัน คือ การผลิตยาสำเร็จรูปต้องดำเนินการผลิตตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา (Current Good Manufacturing Practices – cGMP) ตาม 21 CFR Parts 210 และ 211 ส่วนชีววัตถุซึ่งรวมโลหิตและส่วนประกอบของโลหิตมี cGMP ตาม 21 CFR Parts 600-680 ในขณะที่การ

ผลิตเครื่องมือแพทย์ต้องปฏิบัติตาม Quality system regulation (QSR) ใน 21 CFR Part 820 ดังนั้น U.S.FDA ได้จัดทำร่างคู่มือ Current Good Manufacturing Practice for Combination Products<sup>39</sup> กำหนดแนวทางการประเมินผู้ผลิต Combination product โดยกรณี constituent part ของ Combination products นั้น packaged separately and intended for use only with another approved or investigational, individually specified drug, device, or biological product ให้ผู้ผลิตปฏิบัติตาม ข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด เช่น Drug-Device Combination products ผู้ผลิตต้องปฏิบัติตาม 21 CFR Parts 210, 211 ในการผลิต constituent part ที่เป็นยา และ ปฏิบัติตาม 21 CFR Part 820 ในการผลิต constituent part ที่เป็นเครื่องมือแพทย์ แต่ในกรณี combined or mixed or produced as a single entity (single-entity combination products) หรือ co-packed combination products หลังนำ constituent parts มารวมกันแล้ว สามารถนำข้อกำหนดทั้ง cGMP ยาและ QSR เครื่องมือแพทย์มา พิจารณาเป็นองค์รวม ซึ่งมีเงื่อนไขอีกหลายอย่าง

### การควบคุมอุปกรณ์โลหิตในประเทศแคนาดา

ตาม Food and Drugs Act 1985 section 2 ของแคนาดา ให้นิยามคำว่า **เครื่องมือแพทย์ (medical device)** หมายถึง " any article, instrument, apparatus or contrivance, including any component, part or accessory thereof, manufactured, sold or represented for use in

- (a) the diagnosis, treatment, mitigation or prevention of a disease, disorder or abnormal physical state, or its symptoms, in human beings or animals
- (b) restoring, correcting or modifying a body function or the body structure of human beings or animals
- (c) the diagnosis of pregnancy in human beings or animals or
- (d) the care of human beings or animals during pregnancy and at and after birth of the offspring, including care of the offspring

and includes a contraceptive device but does not include a drug "

และให้นิยามคำว่า **ยา (drug)** หมายถึง " any substance or mixture of substances manufactured, sold or represented for use in

- (a) the diagnosis, treatment, mitigation or prevention of a disease, disorder or abnormal physical state, or its symptoms, in human beings or animals,
- (b) restoring, correcting or modifying organic functions in human beings or animals, or
- (c) disinfection in premises in which food is manufactured, prepared or kept "

ตาม Medical Devices Regulations 1998 แบ่งเครื่องมือแพทย์ตามความเสี่ยงเป็น 4 กลุ่ม คือ Class I (low risk) to Class IV (high risk) ผู้ผลิต ผู้นำเข้า และผู้จัดจำหน่าย medical device ทุกกลุ่ม

(class) ต้องได้ Establishment Licence และผู้ผลิตเครื่องมือแพทย์ Class II, III, IV ต้องได้รับ Device License ด้วยจึงจะจำหน่ายเครื่องมือแพทย์ในแคนาดาได้ [ ผู้ผลิต(manufacturer) หมายถึง " a person who sells a medical device under their own name, or under a trade-mark, design, trade name or other name or mark owned or controlled by the person, and who is responsible for designing, manufacturing, assembling, processing, labelling, packaging, refurbishing or modifying the device, or for assigning to it a purpose, whether those tasks are performed by that person or on their behalf."] ผู้ผลิตทั้งที่มีสถานที่ตั้งในแคนาดาและต่างประเทศนอกแคนาดาซึ่งผลิตเครื่องมือแพทย์ Class II, III, IV ต้องได้ Quality system requirements (CAN/CSA ISO 13485: 2003 (ใช้ฉบับล่าสุด)) ในการขอ Device Licence สำหรับผู้ผลิตเครื่องมือแพทย์ Class II ไม่ต้องผ่าน Scientific pre-market review (ต่างจากเครื่องมือแพทย์ Class III, IV) โดยยื่น Attestation of Compliance with safety and effectiveness, intended use and product identification/description แต่ Health Canada มีอำนาจขอเอกสารข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพของเครื่องมือแพทย์เพิ่มเติมจากผู้ผลิตได้เพื่อประกอบการพิจารณาออก medical device license

กรณีเครื่องมือแพทย์ Class III เอกสารข้อมูลวิชาการที่ต้องยื่นคำขอ ได้แก่

- conditions for use, label
- description of device and materials in manufacturing and packaging
- marketing history, method of sterilization
- studies that the manufacturer relies on to ensure safety and effectiveness
- a list of the standards complied with in the design and manufacture of the device to satisfy the safety and effectiveness requirements
- a bibliography of all published reports dealing with the use, safety and effectiveness of the device
- a copy of the quality management system certificate certifying that the quality management system under which the device is designed and manufactured satisfies National Standard of Canada CAN/CSA-ISO 13485:03, Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes

กรณีเครื่องมือแพทย์ Class IV ยื่นเอกสารเหมือน Class III และเพิ่มเติมเอกสาร เช่น

- a risk assessment comprising an analysis and evaluation of the risks, and the risk reduction measures adopted to satisfy the safety and effectiveness requirements
- a quality plan setting out the specific quality practices, resources and sequence of activities relevant to the device



- the manufacturing process of the device
- the specifications of the materials used in the manufacture and packaging of the device
- detailed information on all studies on which the manufacturer relies to ensure that the device meets the safety and effectiveness requirements, including
  - (i) pre-clinical and clinical studies,
  - (ii) process validation studies,
  - (iii) if appropriate, software validation studies, and
  - (iv) literature studies

การจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ถุงบรรจุโลหิต และ Apheresis System ของ Health Canada

(1) **ถุงบรรจุโลหิตที่เป็นถุงเปล่า (Empty blood bag) และที่บรรจุน้ำยา anticoagulant or additive Solution** (Containers and/or blood bags used for blood collection (whether they contain an anticoagulant or additive solution or not)

Empty blood bag จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ Class 2 ต้องปฏิบัติตาม Medical Device Regulations ควบคุมโดย Medical Devices Bureau of the Therapeutic Products Directorate (TPD) of Health Canada

Blood bag containing anticoagulant or additive solution จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ Class 2 แต่เนื่องจาก anticoagulant or additive solution จัดเป็นยา ดังนั้นจึงเป็น Combination product ที่จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ การพิจารณาจึงเป็น combination review และฉลากถุงต้องระบุ รหัส DIN ที่แสดงว่าใช้น้ำยาที่ได้รับอนุมัติจาก Biologics and Genetic Therapies Directorate (BGTD) of Health Canada แล้ว

หมายเหตุ: กรณีสอง Anticoagulant or additive solutions (or preservative solutions) [Standalone solutions] จัดเป็นยา ต้องปฏิบัติตาม Part C ใน Food and Drug Regulations โดยต้องได้ Drug Identification Number (DIN) ซึ่งจะจำหน่ายในแคนาดาได้ ควบคุมโดย Biologics and Genetic Therapies Directorate (BGTD) และ Health Products and Food Branch Inspectorate

(2) **Apheresis system**

Automated blood cell separator จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ Class 3 ต้องปฏิบัติตาม Medical Device Regulations ควบคุมโดย Medical Devices Bureau of the Therapeutic Products Directorate (TPD) of Health Canada

Health Canada ได้กำหนดนโยบายเรื่อง Combination product เพื่อช่วยให้การจัดประเภทผลิตภัณฑ์มีความชัดเจนขึ้น ดังนี้

- (1) กำหนดคำนิยามต่างๆ ได้แก่

“Combination product” is a therapeutic product that combines a drug component and a device component (which by themselves would be classified as a drug or a device), such that the distinctive nature of the drug component and device component is integrated in a singular product.

“Immunological” is understood as an action in or on the body by stimulation and/or mobilisation of cells and/or products involved in a specific immune reaction.

“Metabolic” is understood as an action which involves an alteration of the normal chemical processes participating in, and available for, normal body function. The fact that a product is itself metabolized does not imply that it achieves its principal intended action by metabolic means.

“Pharmacological” is understood as an interaction between the molecules of the substance in question and a cellular constituent, usually referred to as a receptor, which either results in a direct response, or which blocks the response to another agent and, for the purposes of this policy, includes anti-infective activity.

(2) แต่งตั้งคณะกรรมการ Therapeutic Products Classification Committee โดย Director General of TPD คณะกรรมการนี้มีหน้าที่ develop, maintain, evaluate and recommend for approval policies, procedures and guidelines concerning the classification and review of therapeutic products as drugs, devices or combination products; to assess submissions for combination products referred to it and determine an appropriate classification and review mechanism for the submission

(3) Combination product จะถูกควบคุมตามกฎหมาย Medical Devices Regulations โดย Therapeutic Products Directorate (TPD) หรือตามกฎหมาย Food and Drug Regulations โดย Biologics Genetic Therapies Directorate (BGTD)

### **การควบคุมอุปกรณ์โลหิตในประเทศออสเตรเลีย**

Therapeutic Goods Administration (TGA) , Division of the Australian Government Department of Health and Ageing เป็นหน่วยงานควบคุม โดยมีกฎหมายที่เกี่ยวข้อง คือ Therapeutic Goods Act 1990, Therapeutic Goods Regulations 1990 และ Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulation 2002

ตาม Therapeutic Goods Act 1990 ของออสเตรเลีย ให้นิยามคำว่า **เครื่องมือแพทย์ (medical device)** หมายถึง “ any instrument, apparatus, appliance, material or other article (whether used alone or in combination, and including the software necessary for its proper

application) intended, by the person under whose name it is or is to be supplied, to be used for human beings for the purpose of one or more of the following:

- (a) diagnosis, prevention, monitoring, treatment or alleviation of disease
- (b) diagnosis, monitoring, treatment, alleviation of or compensation for an injury or handicap
- (c) investigation, replacement or modification of the anatomy or of a physiological process
- (d) control of conception

and that does not achieve its principal intended action in or on the human body by pharmacological, immunological or metabolic means, but that may be assisted in its function by such means; or....."

และให้นิยามคำว่า ยา (medicine) หมายถึง " therapeutic goods that are represented to achieve, or are likely to achieve, their principal intended action by pharmacological, chemical, immunological or metabolic means in or on the body of a human or animal "

Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulation 2002 จำแนกเครื่องมือแพทย์ตามความเสี่ยง ได้แก่

- (1) Medical Device Class I - Low Risk
- (2) Medical Device Class IIa - Low-medium Risk
- (3) Medical Device Class IIb - Medium-high risk
- (4) Medical Device Class III - High Risk
- (5) AIMD (Active Implantable Medical Devices)

เครื่องมือแพทย์ที่ได้รับการขึ้นทะเบียน (Australian Register of Therapeutic Goods-ARTG) จึงสามารถจำหน่ายในออสเตรเลียได้ การประเมินเครื่องมือแพทย์ก่อนออกสู่ท้องตลาดของ TGA ขึ้นกับชนิดของเครื่องมือแพทย์ ส่วนใหญ่ของ Medical Device Class I (non-sterile และ non-measuring devices) ไม่มีการประเมิน แต่ผู้ผลิต (หมายถึง the person who is responsible for the design, production, packaging and labelling of the device before it is supplied under the person's name, whether or not it is the person, or another person acting on the person's behalf, who carries out those operations) ต้องยื่นข้อมูลวิชาการที่จำเป็นพร้อม Declaration of Conformity ให้ TGA เพื่อได้รับ ARTG (ARTG is a register of therapeutic goods accepted for importation into, supply for use in, or exportation from Australia) ผู้ผลิต Medical Device Class I (sterile และ measuring devices), Class IIa, Class IIb, Class III, AIMD ต้องยื่นขอรับการประเมินระบบคุณภาพการผลิตต่อ TGA (apply for TGA Conformity Assessment Certificate) เมื่อได้รับการประเมินผ่าน (ได้ Manufacturer's Evidence ซึ่ง Manufacturer's Evidence หมายถึง conformity assessment evidence that demonstrates that a manufacturer has appropriate manufacturing processes to

make the devices) ซึ่งผู้ผลิตต้องนำ Manufacturer's Evidence พร้อมจัดทำ Declaration of Conformity มาขึ้นขอรับ ARTG โดยเอกสารที่ต้องยื่นคำขอรับ ARTG ขึ้นกับชนิดของเครื่องมือแพทย์ กรณีเครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงสูง หรือค่อนข้างสูงเช่น Medical Device Class IIb บางชนิด, Class III, AMD ต้องมีข้อมูลวิชาการมากเพียงพอที่จะสนับสนุนความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงานของเครื่องมือแพทย์

การจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์ถุงบรรจุโลหิต และ Apheresis System ของ TGA

ตาม Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulation 2002 ประกอบกับ Australian medical devices guidance document number 35- Device-medicine boundary products November 2005<sup>50</sup> ได้จำแนกถุงบรรจุโลหิตและผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

(1) ถุงบรรจุโลหิตที่เป็นถุงเปล่า (Empty blood bag) และที่บรรจุน้ำยา anticoagulant or additive Solution

จัดเป็น Medical Device Class IIb (ทั้ง blood bags without anticoagulant/preservative และ blood bags which contain and deliver an anticoagulant/preservative

(2) Preservative solutions for use in blood bags

จัดเป็น Medical Device Class IIb

(3) Apheresis Solutions

จัดเป็น Medical Device Class IIb

(4) Apheresis system

Automated blood cell separator จัดเป็น Medical Device Class IIb

การจำแนกชนิดเครื่องมือแพทย์ และการจัดประเภทถุงบรรจุโลหิตในประเทศต่าง ๆ สรุปได้ตาม ตารางที่ 15



ตารางที่ 15 การแบ่งกลุ่มเครื่องมือแพทย์ และการจัดประเภทถุงบรรจุโลหิตในประเทศต่าง ๆ

ประเทศ: การแบ่งกลุ่มเครื่องมือแพทย์	Empty blood bag	Blood bag containing anticoagulant	Apheresis system	
	Device	Device	Drug	Device
EU: Class I, Class II A, Class II B, Class III	Class II B	Class II B		Class II B
US: Class I, Class II, Class III	Class II (Performance standard)		Evaluated and approved by CBER	Class II (Special control)
Canada: Class I, Class II, Class III, Class IV	Class II	Class II		Class III
Australia: Class I, Class II a, Class II b, Class III	Class II b	Class II b		Class II b
Japan: Class I, Class II, Class III, Class IV	Class II?		/	Class III
Chinese Taipei: Class 1, Class 2, Class 3	Class 2	Class 2		Class 2
Singapore: Class I, Class II a, Class II b, Class III	Class II b	Class II b		Class II b

### มาตรฐานถุงบรรจุโลหิต

ข้อกำหนดหรือมาตรฐานถุงบรรจุโลหิตมีความหลากหลาย ซึ่งมีทั้งข้อกำหนดระหว่างประเทศ (ISO) และข้อกำหนดของประเทศต่าง ๆ ข้อกำหนดที่สำคัญ ได้แก่

1. ISO 3826-1 (2003) Plastics collapsible containers for human blood and blood components Part 1: Conventional containers

เป็นข้อกำหนดสำหรับภาชนะพลาสติกบรรจุโลหิตและส่วนประกอบของโลหิตของมนุษย์ที่ไม่มีตัวกรองเลือด (Filter) ISO 3821-1 (2003) ให้นิยาม Plastic container ว่า " container, of plastics material, complete with collecting tube and needle, port(s), anticoagulant and/or preservative solutions and transfer tube(s) and associated container(s), where applicable " และกำหนดมาตรฐานภาชนะ(ถุง)พลาสติกบรรจุโลหิตและส่วนประกอบของโลหิตในเรื่องต่าง ๆ ได้แก่

**(1) รูปร่างและมิติ (Dimensions)****(2) การออกแบบ (Design)**

(2.1) การออกแบบและผลิตถุงบรรจุโลหิต ต้องให้มีความปลอดภัยและสะดวกในการบรรจุโลหิตของผู้บริจาค การเก็บรักษา การแยกส่วนประกอบของโลหิตและทำให้มีคุณภาพตามวัตถุประสงค์การใช้ (Processing) การขนส่ง และการนำโลหิตหรือส่วนประกอบของโลหิตที่ได้ไปใช้ รวมทั้งต้องออกแบบให้เกิดการปนเปื้อนจุลินทรีย์น้อยที่สุดเมื่อใช้เจาะเก็บโลหิต เตรียมพลาสมา บั่นแยก หรือ resuspend cellular components และต้องใช้งานได้กับ transfusion set และ centrifuge cup

(2.2) ปริมาณอากาศ (Air content) ปริมาณอากาศทั้งหมดในแต่ละชุด เมื่อหารด้วยจำนวนถุงในชุดนั้น ต้องไม่เกิน 15 ml และเมื่อใช้ตามคำแนะนำของผู้ผลิตต้องสามารถบรรจุโลหิตโดยไม่ให้อากาศเข้าได้

(2.3) ระยะเวลาการถ่ายออกภายใต้ความดัน (Emptying under pressure) น้ำต้องไหลออกจากถุงบรรจุหมดภายในเวลา 2 นาที โดยไม่รั่วซึม

**(2.4) Pilot samples**

(2.5) ระยะเวลาการบรรจุโลหิต (Rate of collection) ต้องบรรจุของเหลวทดสอบได้เท่ากับ ปริมาตรที่ระบุไว้ที่ฉลากภายในเวลาน้อยกว่า 8 นาที

**(2.6) Collection and transfer tube****(2.7) เข็มแทงเข้าเส้นโลหิต (Blood-taking needle)****(2.8) Outlet port****(2.9) หูหรือรูแขวน (Suspension)****(3) คุณลักษณะที่ต้องการ (Requirements)**

(3.1) ถุงบรรจุโลหิตต้องโปร่งใส (transparent) ไม่มีสีหรือค่อนข้างไม่มีสี (virtually colourless) ยืดหยุ่น (flexible) ปราศจากเชื้อ (sterile) ปราศจากสารไพโรเจน (non-pyrogenic) ไม่มีพิษ ไม่แตก ไม่มีการซึมผ่านของจุลินทรีย์ และเข้ากันได้กับโลหิตและส่วนประกอบของโลหิต น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิต และน้ำยาเก็บรักษาสภาพส่วนประกอบของโลหิต รวมทั้งมีคุณสมบัติทางเคมี ฟิสิกส์และชีวภาพที่ทำให้โลหิตและส่วนประกอบของโลหิตที่บรรจุในถุงมีความคงตัวในระหว่างที่ยังไม่หมดอายุ ตลอดจนสารที่ปลดปล่อยจากถุงบรรจุโลหิตเมื่อบรรจุ น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตและ/หรือน้ำยาเก็บสภาพส่วนประกอบของโลหิต โลหิตและส่วนประกอบของโลหิต ต้องมีปริมาณไม่เกินที่กำหนด

**(3.2) คุณลักษณะทางฟิสิกส์ (Physical requirements)**

(3.2.1) กระบวนการผลิต ประกอบ และเก็บรักษาถุงบรรจุโลหิตต้องดำเนินการภายใต้สภาวะที่สะอาดและถูกสุขลักษณะตามกฎหมายระเบียบภายในประเทศที่เหมาะสมโดยคำนึงถึงกฎหมายและความตกลงระหว่างประเทศที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งดำเนินการอย่างระมัดระวังในทุกขั้นตอนเพื่อลดการปนเปื้อนของจุลินทรีย์และสิ่งแปลกปลอม

(3.2.2) ความปราศจากเชื้อ (Sterilization)

(3.2.3) ความโปร่งใส (Transparency)

(3.2.4) Coloration วัสดุที่ใช้ทำถุงบรรจุโลหิตต้องไม่มีสีในระดับที่มีผลต่อการประเมินสีของโลหิตที่จะถูกบรรจุในถุง

(3.2.5) ความคงสภาพต่อการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ (Thermal stability)

(3.2.6) การซึมผ่านของไอน้ำ (Water vapour transmission)

(3.2.7) การรั่วซึม (Resistance to leakage)

(3.2.8) อนุภาคปนเปื้อน (Particulate contamination) เมื่อบรรจุของเหลวที่ใช้ทดสอบ ต้องไม่พบอนุภาคปนเปื้อน

### (3.3) คุณสมบัติทางเคมี (Chemical Requirements)

(3.3.1) คุณสมบัติของวัสดุ (Raw container or sheeting) ที่ใช้ทำถุงบรรจุโลหิต

- วัสดุทำด้วย Polyolefins กากที่เหลือจากการเผา ต้องไม่เกิน 0.5 mg/g

- วัสดุทำด้วย PVC containing plasticizers ต้องไม่เกิน 1 mg/g

(3.3.2) คุณสมบัติของสารละลายที่สกัดได้

- ปริมาณ Oxidizable constituents ต้องไม่เกิน 1.5 ml

- ปริมาณ แอมโมเนีย ต้องไม่เกิน 0.8 mg/l

- ปริมาณ คลอไรด์ไอออน ต้องไม่เกิน 4 mg/l

- ปริมาณโลหะ: แบเรียม, โครเมียม, ทองแดง, ตะกั่ว แต่ละชนิดต้องไม่เกิน 1mg/l

- ปริมาณโลหะ: ดีบุก, แคดเมียม แต่ละชนิดต้องไม่เกิน 0.1 mg/l

- ปริมาณโลหะอลูมิเนียม ต้องไม่เกิน 0.05 mg/l

- ปริมาณโลหะหนัก ต้องไม่เกิน 2 mg/l

- ความเป็นกรด-ด่าง (Acidity or alkalinity)

-sodium hydroxide solution 0.01 mol/l ต้องไม่เกิน 0.4 ml หรือ

hydrochloric acid 0.01 mol/l ต้องไม่เกิน 0.8 ml

- ปริมาณกากที่ไม่ระเหย (Residue on evaporation) ต้องไม่เกิน 5 mg หรือ 50 mg/l

- ความเหลืองแสง (Opalescence)

เหลืองแสงได้เล็กน้อย แต่ต้องไม่มากกว่าสารแขวนลอยอ้างอิง

- สีของสารละลาย (Coloration) ต้องไม่มีสี

- การดูดกลืนแสง (UV absorbance)

ค่าการดูดกลืนแสงในช่วงความยาวคลื่น 230 nm – 360 nm

ต้องไม่เกิน 0.25 สำหรับถุงบรรจุโลหิตที่มีความจุระบุไม่เกิน 100 ml และ

ต้องไม่เกิน 0.2 สำหรับถุงบรรจุโลหิตที่มีความจุระบุเกิน 100 ml

- ปริมาณ plasticizer เช่น di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) ต้องไม่เกิน 15 mg/100 ml

#### (3.4) คุณลักษณะทางชีวภาพ (Biological requirements)

(3.4.1) ถุงบรรจุโลหิตต้องไม่มีผลกระทบต่อประสิทธิภาพการรักษาของโลหิตและส่วนประกอบของโลหิต และไม่ปลดปล่อยสารที่อาจก่อพิษ พิษต่อเซลล์ ยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย ก่อไข้ หรือก่อปฏิกิริยาทำลายโลหิต

(3.4.2) การซึมผ่านของจุลินทรีย์ (Impermeability for microorganisms)

(3.4.3) ความเข้ากันได้ (Compatibility)

ถุงบรรจุโลหิตต้องไม่ปลดปล่อยสารเข้าสู่ น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตหรือน้ำยาเก็บรักษาสภาพส่วนประกอบของโลหิต และ/หรือโลหิตหรือส่วนประกอบของโลหิต ในปริมาณที่เป็นพิษ ก่อไข้ หรือทำลายเม็ดโลหิต โดยให้ทำการทดสอบ Bacterial endotoxins, ความเป็นพิษต่อเซลล์ เนื้อเยื่อเพาะเลี้ยง (Cytotoxicity) และ การทำลายเม็ดโลหิต (Haemolysis)

(4) การบรรจุ (Packaging)

(5) การแสดงฉลาก (Labelling)

(6) น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตและ/หรือน้ำยาเก็บรักษาสภาพส่วนประกอบของโลหิต (Anticoagulant and/or preservative solutions) ต้องมีคุณภาพเป็นไปตามข้อกำหนดในตำรายาหรือกฎระเบียบภายในประเทศ

ใน ISO 3821-1 (2003) แสดงวิธีทดสอบในภาคผนวก ดังนี้

ภาคผนวก A - Chemical tests ได้แก่ วิธีทดสอบ Residue on ignition, Oxidizable constituents, Ammonia, Chloride ions, Metals and heavy metals, Acidity or alkalinity, Evaporation residue, Turbidity and degree of opalescence, Degree of coloration, UV absorption, และ Plasticizer as extractable di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)

ภาคผนวก B - Physical tests ได้แก่ วิธีทดสอบ Transparency, Rate of Collection, Permanence of labelling, และ Particulate contamination

ภาคผนวก C - Biological tests ได้แก่ วิธีทดสอบ Impermeability to microorganisms, Bacterial endotoxins, Cytotoxicity, Haemolysis, และ Alternative biological test methods (ตามตารางที่ 16 )



ตารางที่ 16 Alternative biological test methods

Reference	Biological test	Test method recommended for use
C.6.1	Interaction with blood	ISO 10993-4 <sup>a</sup>
C.6.2	Cell culture cytotoxicity	ISO 10993-5 United States Pharmacopoeia, Biological Reactivity Tests, In-vitro <88>
C.6.3	Haemolysis	European Pharmacopoeia United States Pharmacopoeia, Pharmacopeial Forum, Volume 23, No 5 (Sept.-Oct. 1997), p.4651, in Sterile single-use plastic large-volume containers for human blood and blood components under hemolytic potential
C.6.4	Systemic injection (acute toxicity)	ISO 10993-11 European Pharmacopoeia United States Pharmacopoeia, Biological Reactivity Tests, In-vitro <88>
C.6.5	Sensitization	ISO 10993-10
C.6.6	Intracutaneous injection (Irritation)	ISO 10993-4 United States Pharmacopoeia
C.6.7	Testing for pyrogens	European Pharmacopoeia United States Pharmacopoeia

a Proposed selection of test for interaction with blood: Level 1 – Blood path indirect; Level 2 – circulating blood.

2. ISO 3826-2 (2008) Plastics collapsible containers for human blood and blood components Part 2: Graphical symbols for use on labels and instruction leaflets

ดูรายละเอียดในหัวข้อการแสดงผลและการบรรจุถุงบรรจุโลหิต หน้า 81

3. ISO 3826-3 (2006) Plastics collapsible containers for human blood and blood components Part 3: Blood bag systems with integrated features

มาตรฐานนี้ไม่ครอบคลุม Automated blood collection systems

Integrated features และข้อกำหนดในการออกแบบ (Design) ได้แก่

(1) Leucocyte filter (LCF) คือตัวกรองเม็ดเลือดขาวเพื่อลดจำนวน Leucocytes ในโลหิตหรือส่วนประกอบของโลหิต อาจทำงานด้วย gravity หรือ pressure filtration ที่อุณหภูมิ 4 °C หรืออุณหภูมิโดยรอบ Leucocyte filter ที่ใช้กับถุงบรรจุโลหิตมีทั้งแบบ whole blood filter หรือ blood component filter และอาจใช้กับ transfusion equipment อื่นๆได้ ส่วนมาตรฐานอาจเป็นไปตามข้อกำหนดภายในประเทศ

ผู้ผลิตต้องให้คำแนะนำในวัตถุประสงค์ของการใช้ Leucocyte filter โดยมีปัจจัยในการพิจารณาได้แก่ ความล่าช้าระหว่างการบรรจุโลหิตและการลดจำนวนเม็ดโลหิตขาว ความจุของตัวกรอง อุณหภูมิในการกรองโลหิต ความสูงของการกรอง ความดันที่ใช้ ความเหมาะสมในการปั่นแยก

(2) Pre-donation sampling device (PDS) คืออุปกรณ์ที่ต่อต้านเส้นทางการให้เลือดของผู้บริจาค เพื่อแยกเลือดส่วนแรกที่รับจากผู้บริจาค

ต้องสามารถนำเลือดตัวอย่างของผู้บริจาคจาก PDS บรรจุในหลอดเก็บตัวอย่าง ภายใต้สภาวะ aseptic ได้ และถ้า PDS ประกอบด้วย collection pouch, pouch ต้องมีความจุอย่างต่ำ 35 ml

PDS ต้องออกแบบให้มีอัตราการบรรจุโลหิต (mean flow rate) อย่างต่ำ 50 ml/min เมื่อทำการทดสอบตาม ISO 3826-1 (2003), Clause B.2.

ต้องมีอุปกรณ์ในการป้องกันไม่ให้เกิดการไหลกลับของโลหิตและ/หรืออากาศจากจุดที่เก็บตัวอย่างโลหิตไปสู่ผู้บริจาคและโลหิตที่บรรจุใน PDS แล้ว

ถ้าจำเป็นต้องเก็บตัวอย่างเป็นการเฉพาะ อาจจำเป็นต้องหลีกเลี่ยงการมีयाป้องกันการแข็งตัวของโลหิตและการทำลายเม็ดโลหิตใน PDS

ผู้ผลิตต้องให้คำแนะนำในการใช้ PDS อย่างเหมาะสม

(3) Top-and-bottom bag (TBB) คือ ถุงที่ประกอบด้วย top-and-bottom inlets and outlets เป็นส่วนหนึ่งของ multiple bag system ใช้ในการปั่นแยก anticoagulant whole blood โดยพลาสติกจะถูกแยกผ่าน top และ เม็ดเลือดแดงเข้มข้นผ่านทาง bottom outlet ของถุง ส่วนที่อยู่กลางระหว่างพลาสติก และเม็ดเลือดแดง เรียกว่า buffy coat ซึ่งประกอบด้วยเกล็ดเลือดและเม็ดโลหิตขาวจำนวนมาก

(4) Platelet storage bag (PSB) คือ ถุงเหมาะสำหรับเก็บ therapeutic dose ของเกล็ดเลือดเข้มข้น โดยอาจได้มาจากโลหิตของผู้บริจาคคนเดียวหรือหลายคน

ถุงเก็บเกล็ดเลือดต้องมีคุณสมบัติให้ก๊าซออกซิเจนและก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ผ่านเข้าออกได้สะดวก (good gas permeability) และสามารถเก็บรักษาเกล็ดเลือดเข้มข้นที่อุณหภูมิที่ควบคุมได้เป็นเวลานานหลายวันโดยมีการเขย่าถุงเก็บเกล็ดเลือดอย่างต่อเนื่อง (under continuous agitation) ในระหว่างการเก็บ ปัจจัยที่มีผลต่อความคงตัวของเกล็ดเลือดได้แก่ จำนวนและปริมาตรของเกล็ดเลือด ขนาดของถุงบรรจุ และการเขย่า

(5) Needle stick protection device (NPD) คือ อุปกรณ์ที่ต่อต้านเส้นทางการให้เลือดของผู้บริจาค บรรจุเข็มเจาะเลือดผู้รับบริจาค ใช้ป้องกัน undesirable needle sticks หลังจากใช้เข็มเจาะเลือดผู้บริจาค

ผู้ผลิตต้องให้คำแนะนำในการใช้ NPD อย่างเหมาะสม และมาตรฐานอาจเป็นไปตามข้อกำหนดภายในประเทศ

ข้อกำหนดอื่นๆใน ISO 3826-3 (2006) ได้แก่

(1) รูปร่างและมิติ (Dimension) ตาม ISO 3826-1 (2003)

- ส่วนประกอบของ Blood bag system with integrated features – Top-and-bottom bag system with integrated red cell filter, platelet storage bag and pre-donation sampling device

- แสดงส่วนประกอบของ Blood bag system with integrated features – Quadruple blood bag system with integrated whole blood filter and pre-donation sampling device

(2) ปริมาณอากาศ (Air content)

ข้อจำกัดของปริมาณอากาศใช้สำหรับภาชนะบางชนิด เช่น top-and-bottom bag และ platelet bag เมื่อเป็น final storage containers โดยคำนวณตาม ISO 3826-1 (2003), 5.2 แต่ไม่ต้องคำนวณปริมาณอากาศใน filter sub-assembly หรือ pre-donation pouch ที่ไม่ได้ต่อกับ final collected blood component product

(3) คุณลักษณะที่ต้องการ ทั้งลักษณะทั่วไปและคุณลักษณะทางด้านฟิสิกส์ เคมี และชีวภาพตาม ISO 3826-1:2003, Clause 6 ที่เกี่ยวข้องกับ Integrated features แต่ละชนิด มีรายละเอียดใน ISO 3826-3:2006 Table 1- Applicability to ISO 3826-1:2003, Clause 6, requirements, for blood bag systems with integrated features

(4) การบรรจุ ตาม ISO 3826-1:2003, Clause 7 ที่เกี่ยวข้องกับ Integrated features แต่ละชนิด มีรายละเอียดใน ISO 3826-3:2006 Table 2- Applicability to ISO 3826-1:2003, Clause 7, packaging, for blood bag systems with integrated features

(5) การแสดงฉลาก ตาม ISO 3826-1:2003, Clause 8 ที่เกี่ยวข้องกับ Integrated features แต่ละชนิด มีรายละเอียดใน ISO 3826-3:2006 Table 3-Applicability to ISO 3826-1:2003, Clause 8, labelling, for blood bag systems with integrated features

(6) น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตและ/หรือน้ำยาเก็บรักษาสภาพส่วนประกอบของโลหิต (Anticoagulant and/or preservative solutions) ต้องมีคุณภาพเป็นไปตามข้อกำหนดในตำรายาหรือกฎระเบียบภายในประเทศ

2. European Pharmacopoeia 7.0 (7<sup>th</sup> edition, published 15 July 2010)

(1) Sterile Plastic Containers for Human Blood and Blood Components (3.2.3)

ตาม European Pharmacopoeia 7.0 มีข้อกำหนดสำหรับภาชนะพลาสติกที่ใช้บรรจุ เก็บรักษา แยกส่วนประกอบของโลหิตของมนุษย์และทำให้มีคุณภาพตามวัตถุประสงค์การใช้(Processing) และนำโลหิตหรือส่วนประกอบของโลหิตของมนุษย์ที่ได้ไปใช้ สรุปได้ดังนี้

(1.1) คุณภาพของวัสดุที่ใช้ทำภาชนะบรรจุโลหิต(ถุงบรรจุโลหิต) กรณีใช้ Plasticised polyvinyl chloride เป็นวัสดุ การควบคุมคุณภาพเป็นไปตาม European Pharmacopoeia 7.0 Materials

Based on Plasticised Poly(vinyl chloride) for Containers for Human Blood and Blood Components (3.1.1.1)

(1.1.1) ภาชนะพลาสติกบรรจุโลหิตอาจผลิตจากหนึ่งหรือหลาย polymers ถ้าจำเป็นอาจเติม additives และในการใช้งานตามปกติ วัสดุที่ใช้ทำภาชนะบรรจุโลหิตและภาชนะบรรจุโลหิตต้องไม่ปลดปล่อย monomers หรือสารอื่นใดในปริมาณที่อาจเป็นอันตรายหรือเปลี่ยนแปลงโลหิตหรือส่วนประกอบของโลหิตให้ผิดปกติได้

(1.1.2) วัสดุต้องประกอบด้วย poly(vinyl chloride) ไม่น้อยกว่า 55 % และ additives ซึ่งมีหลายชนิดให้เลือกใช้เพื่อปรับคุณสมบัติทางเคมี ฟิสิกส์ และเชิงกลของ poly(vinyl chloride) ให้เหมาะสมกับวัตถุประสงค์ของการใช้ประโยชน์

(1.1.3) การผลิตวัสดุโดยใช้กระบวนการ polymerization ต้องมีปริมาณ residual vinyl chloride น้อยกว่า 1 ppm โดยมีการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตด้วยการทดสอบต่อไปนี้

- การตรวจหาปริมาณ vinyl chloride ซึ่งต้องไม่เกิน 1 ppm โดยวิธี head-space gas chromatography
- ชนิดและปริมาณ additives ที่ใช้เติม polymer ได้แก่
  - ก. di(2-ethylhexyl)phthalate (plastic additive 01) ต้องมีปริมาณไม่เกิน 40%
  - ข. zinc octanoate (zinc 2-ethylhexanoate) (plastic additive 02) ต้องมีปริมาณไม่เกิน 1%
  - ค. calcium stearate หรือ zinc stearate หรือส่วนผสมของ calcium stearate กับ zinc stearate แต่ละชนิดต้องมีปริมาณไม่เกิน 1 %
  - ง. N,N'-diacylethylenediamines (plastic additive 03) ต้องมีปริมาณไม่เกิน 1%
  - จ. epoxidised soya oil หรือ epoxidised linseed oil หรือส่วนผสมของ oil ทั้งสอง แต่ละชนิดต้องมีปริมาณไม่เกิน 10%

[epoxidised soya oil (plastic additive 04) มีปริมาณ oxiran oxygen 6-8% และ iodine value ไม่เกิน 6 และ epoxidised linseed oil (plastic additive 05) มีปริมาณ oxiran oxygen ไม่เกิน 10% และ iodine value ไม่เกิน 7]

- antioxidants ที่เติมใน vinyl chloride monomer ในปริมาณที่ต่ำมาก อาจถูกตรวจพบใน polymer หรืออาจไม่มีการใช้ Antioxidants ใน polymer
- ultramarine blue เป็นสารแต่งสีเพียงตัวเดียวที่อนุญาตให้ใช้
- ผู้จัดหาวัตถุดิบต้องสามารถแสดงว่าวัตถุดิบแต่ละรุ่นการผลิตนั้นมีคุณภาพและส่วนประกอบตามที่ระบุหรือเป็นที่พอใจ



(1.1.4) ลักษณะของ poly(vinyl chloride) คือ Colourless or pale yellow powder, beads, granules or, after transformation, translucent sheets of varying thickness or containers, with a slight odour. On combustion it gives off dense, black smoke

(1.1.5) การตรวจสอบเอกลักษณ์ (Identification) ของ polyvinyl chloride และ plastic additives 01, 04, 05

(1.1.6) การทดสอบ

- ความเป็นกรด-ด่าง
- การดูดกลืนแสง
- Reducing substances
- Primary aromatic amines ไม่เกิน 20 ppm
- Plastic additives 01, 04 และ 05
- Plastic additives 03
- Barium ไม่เกิน 5 ppm ใช้ atomic emission spectrometry
- Cadmium ไม่เกิน 0.6 ppm ใช้ atomic absorption spectrometry
- Calcium ไม่เกิน 0.07 ppm ใช้ atomic emission spectrometry
- Tin ไม่เกิน 20 ppm ใช้ atomic emission spectrometry
- Zinc ไม่เกิน 0.2 % ใช้ atomic absorption spectrometry
- โลหะหนัก ไม่เกิน 50 ppm
- Water extractable substances

(1.1.7) การวิเคราะห์ปริมาณ poly(vinyl chloride)

(1.1.8) การทดสอบเพิ่มเติมในถุงเปล่าปราศจากเชื้อ (sterile and empty containers)

กรณีถุงบรรจุน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด ต้องเทน้ำยาออกและสกัดด้วยน้ำ ตามวิธีทดสอบที่ระบุ แล้วทดสอบ Reducing substances, ความเป็นกรด-ด่าง, Chlorides, Ammonium, Water extractable substances, การดูดกลืนแสง และ Extractable plastic additive 01

น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตต้องมีการควบคุมคุณภาพตาม monograph ของ Anticoagulant and preservative solutions for human blood และทดสอบเพิ่มเติมโดยวัดการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 280 nm

(1.2) วัสดุ นอกเหนือจากที่ระบุใน Pharmacopoeia อาจนำมาใช้ทำภาชนะบรรจุโลหิตได้ ถ้าได้รับอนุญาตจากหน่วยงานควบคุมให้ใช้วัสดุนั้นได้ และถุงบรรจุโลหิตที่ผลิตจากวัสดุนั้นได้มาตรฐานตามข้อกำหนดของ Sterile Plastic Containers for Human Blood and Blood Components ซึ่งโดยทั่วไปแล้วมีหลักว่าวัสดุที่ใช้ต้องไม่ปลดปล่อย monomers หรือสารอื่นใดในปริมาณที่อาจเป็นอันตรายหรือเปลี่ยนแปลงโลหิตให้ผิดปกติได้

(1.3) ภาชนะพลาสติกบรรจุโลหิตอาจบรรจุน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตด้วยขึ้นกับวัตถุประสงค์ของการใช้ และน้ำยาดังกล่าวต้องเป็นชนิดปราศจากเชื้อ ความจุของถุงบรรจุโลหิตขึ้นกับ nominal capacity (ปริมาตรของโลหิตที่จะบรรจุในถุง) ที่หน่วยงานควบคุมระดับประเทศกำหนด และปริมาตรของน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิต รูปร่างถุงบรรจุโลหิตต้องเหมาะสมกับการใช้งานทั้งบรรจุ เก็บ บั่นแยก suspend, fix แยกและทำให้ส่วนประกอบของโลหิตเหมาะสำหรับวัตถุประสงค์ของการใช้งาน (process) และนำไปใช้งาน

(1.4) ภาชนะบรรจุโลหิตอาจมีลักษณะเป็นภาชนะเดี่ยว(single unit) หรือภาชนะชุด(collecting containers)ประกอบด้วยภาชนะหลัก(primary container) และภาชนะsecondary containers จำนวนหนึ่งหรือมากกว่า ซึ่งต่อกับส่วนประกอบอื่น ๆ เช่น สายส่งผ่านโลหิต(tubes) ที่เชื่อมต่อระหว่างภาชนะบรรจุ เพื่อช่วยให้การแยกส่วนประกอบของโลหิตเป็นระบบปิด (closed system) ทางออก(outlets)ซึ่งมีรูปร่างและขนาดที่เหมาะสมในการเชื่อมภาชนะบรรจุกับอุปกรณ์ให้เลือด ปลอดภัยหุ้มเข็ม(protective coverings on the blood-taking needle) และส่วนประกอบอื่น ๆ ซึ่งต้องทำให้มั่นใจได้ว่าจะมีความปราศจากเชื้อ ง่ายต่อการถอดแต่เป็น tamper-proof

(1.5) คุณลักษณะ(Character) ของภาชนะบรรจุโลหิต ต้องมีความโปร่งใสเพียงพอ (sufficiently transparent) ที่สามารถตรวจพินิจภาชนะด้วยสายตาทั้งก่อนและหลังบรรจุโลหิต และมีความยืดหยุ่นเพียงพอโดยมีความต้านทานต่ำเหมาะกับการใช้งานทั้งบรรจุและทำให้ภาชนะว่างเปล่าหรือถ่ายโลหิตและส่วนประกอบของโลหิตออก ภาชนะบรรจุโลหิตต้องมีอากาศไม่มากกว่า 5 ml

(1.6) การทดสอบคุณภาพของภาชนะบรรจุโลหิต

- ความต้านทานต่อการปั่นแยก (Resistance to centrifugation) ต้องไม่มีการรั่วซึม (ตรวจสอบจาก indicator paper) และบิดเบี้ยวอย่างถาวร

- ความต้านทานต่อการยืด (Resistance to stretch) ต้องไม่มีการแตกหรือเสียหาย

- การรั่วซึม (Leakage) ต้องไม่มีการรั่วซึม

- การซึมผ่านของไอน้ำ (Vapour permeability) เมื่อทดสอบตามที่กำหนด มวลที่หายไปต้องไม่เกิน 1%

- ระยะเวลาการถ่ายออกภายใต้ความดัน (Emptying under pressure)

น้ำต้องไหลออกจากถุงภายในเวลา 2 นาที

- ความเร็วในการบรรจุโลหิต (speed of filling)

ปริมาตรของเหลวทดสอบที่ไหลสูงสุดในเวลา 8 นาที ต้องไม่น้อยกว่าความจุของถุง

- ความทนทานต่อการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ (Resistance to temperature variations)

- ความโปร่งใส (Transparency)

- สารละลายที่สกัดได้ (Extractable matter) ทดสอบตามชนิดของวัสดุที่ใช้ทำภาชนะบรรจุโลหิต

- ผลการทำลายเม็ดโลหิต (Haemolytic effects in buffered system)

- ความปราศจากเชื้อ (Sterility)
- สารไพโรเจน (Pyrogens)
- ความเป็นพิษ (Abnormal toxicity)

(2) Empty Sterile Containers of Plasticised Poly(vinyl chloride) for Human Blood and Blood Components (3.2.4)

ตาม European Pharmacopoeia 7.0 มีข้อกำหนดสำหรับภาชนะพลาสติกเปล้าทำด้วย polyvinyl chloride ที่ใช้บรรจุโลหิตและส่วนประกอบของโลหิตของมนุษย์ สรุปได้ดังนี้

(2.1) คุณภาพของวัสดุ Plasticised polyvinyl chloride ที่ใช้ทำภาชนะบรรจุโลหิต เป็นไปตาม European Pharmacopoeia 7.0 Materials Based on Plasticised Poly(vinyl chloride) for Containers for Human Blood and Blood Components and for containers for aqueous solutions for intravenous infusion (3.1.1)

(2.2) วิธีทดสอบตาม Sterile Plastic Containers for Human Blood and Blood Components (3.2.3) และทดสอบ extractable matter ดังต่อไปนี้

- ความเป็นกรด-ด่าง (Acidity or alkalinity)
- การดูดกลืนแสง (Absorbance) ในช่วงความยาวคลื่น 230 nm – 250 nm และ 251 nm – 360 nm
- Oxidisable substances
- Extractable di(2-ethylhexyl) phthalate
- Chlorides, Ammonium
- ปริมาณกากที่ไม่ระเหย (Residue on evaporation)

(3) Sterile Containers of Plasticised Poly(vinyl chloride) for Human Blood Containing Anticoagulant Solution) (3.2.5)

ตาม European Pharmacopoeia 7.0 มีข้อกำหนดสำหรับภาชนะพลาสติกทำด้วย polyvinyl chloride ที่ใช้บรรจุโลหิตของมนุษย์ซึ่งบรรจุน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตไว้ในภาชนะด้วย สรุปได้ดังนี้

(3.1) น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตที่ใช้กับถุงบรรจุโลหิต มีคุณภาพตามข้อกำหนดใน monograph Anticoagulant and Preservative Solutions for Human Blood

(3.2) ก่อนบรรจุน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตและโลหิต ภาชนะเปล้าต้องมีคุณภาพตาม Empty Sterile Containers of Plasticised Poly(vinyl chloride) for Human Blood and Blood Components (3.2.4)

(3.3) คุณภาพของวัสดุ Plasticised polyvinyl chloride ที่ใช้ทำภาชนะบรรจุโลหิต เป็นไปตาม European Pharmacopoeia 7.0 Materials Based on Plasticised Poly(vinyl chloride) for Containers

for Human Blood and Blood Components and for containers for aqueous solutions for intravenous infusion (3.1.1)

(3.4) วิธีทดสอบตาม Sterile Plastic Containers for Human Blood and Blood Components (3.2.3) และทดสอบปริมาตรน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิต กับ extractable matter ดังต่อไปนี้

- Volume of anticoagulant solution, Spectrophotometric examination
- Extractable di(2-ethylhexyl) phthalate

3. Standard for Plasticized Polyvinyl Chloride(PVC) Blood Bags มาตรฐานออสเตรเลียที่ปรากฏใน Therapeutic Goods Order No.68 ซึ่งออกโดยอาศัยกฎหมาย Therapeutic Goods Act 1989 ได้แก่

(1) AS 3787.1-1997 General requirements for single-use, sterile plasticized polyvinyl chloride (PVC) packs for human blood Part 1: Single blood packs shall constitute the standard for all single blood packs (มาตรฐานนี้ไม่ใช้กับ blood bag systems used for the freezing of red cells)

ในบทนำได้ระบุความแตกต่าง ๆ ระหว่างมาตรฐานนี้และ ISO 3826-1993 ไว้ดังนี้

(i) วิธีทดสอบทางเคมีและข้อกำหนดทางชีวภาพใน ISO Standard ไม่เพียงพอ เช่น วิธีทดสอบทางเคมีใช้ water extract ซึ่งไม่เหมาะกับ blood pack (ISO 3826-2003 ยังใช้ water extract)

(ii) ข้อกำหนดการแสดงผลฉลากในมาตรฐานนี้อ้างอิง Therapeutic Goods Order (TGO) - General requirements for labels for therapeutic devices, and the Australian Red Cross Blood Service - Guidelines for blood and blood component labels

(iii) วิธีทดสอบทางฟิสิกส์ใน ISO Standard ไม่เฉพาะเจาะจงเพียงพอ เช่นไม่มีวิธีทดสอบการปนเปื้อนอนุภาค (ISO 3826-2003 มีวิธีทดสอบการปนเปื้อนอนุภาคแล้ว)

เนื้อหาของ AS 3787.1-1997 ประกอบด้วยหัวข้อ ขอบข่าย เอกสารอ้างอิง นิยามศัพท์ การออกแบบ องค์ประกอบของ Blood Pack สมรรถนะการทำงาน (Performance) ของ Blood Collection Pack น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิต การบรรจุ(Packing) การแสดงเครื่องหมาย (Marking) และภาคผนวกที่แสดงวิธีทดสอบสิ่งต่อไปนี้ – Strength of needle joints, needle projector for leakage, suspension device(s)

– Strength of connection and leakage between collection tube and soft-walled container (bag)

– Strength of connection between closure-piercing device and outlet port

– Transparency, loss of contents, resistance to stretch,



- Leakage of the blood collection pack under pressure, delivery volume
- Time for filling the blood collection pack to its nominal capacity (collection rate)
- Air content of blood collection pack, resistance to centrifugation
- Particulate contamination (limit test), pyrogens (bacterial endotoxins), cytotoxicity
- Preparation and identification of extracts for chemical testing
- Epoxidized oils, di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), tri((2-ethylhexyl) trimellitate (TETM)
- N,N'-diacylethylenediamines, vinyl chloride monomer (VCM), polyvinyl chloride
- Trace metals, Calcium, Zinc, reducing substances, residue on evaporation
- Alkylene oxide, alkylene chlorohydrin and alkylene glycol residues
- Volume of anticoagulant solution

(2) AS 3787.2-1997 General requirements for single-use, sterile plasticized polyvinyl chloride (PVC) packs for human blood Part 2: Multiple blood packs shall constitute the standard for all multiple blood pack systems (มาตรฐานนี้ไม่ใช้กับ blood bag systems used for the freezing of red cells)

ในบทนำได้ระบุความแตกต่าง ๆ ระหว่างมาตรฐานนี้และ ISO 3826-1993 ไว้ดังนี้

(i) วิธีทดสอบทางเคมีและข้อกำหนดทางชีวภาพใน ISO Standard ไม่เพียงพอ เช่น วิธีทดสอบทางเคมีใช้ water extract ซึ่งไม่เหมาะกับ blood pack (ISO 3826-2003 ยังใช้ water extract)

(ii) ข้อกำหนดการแสดงผลในมาตรฐานอ้างอิง Therapeutic Goods Order (TGO) - General requirements for labels for therapeutic devices, and the Australian Red Cross Blood Service - Guidelines for blood and blood component labels

(iii) วิธีทดสอบทางฟิสิกส์ใน ISO Standard ไม่เฉพาะเจาะจงเพียงพอ เช่น ไม่มีวิธีทดสอบการปนเปื้อนอนุภาค (ISO 3826-2003 มีวิธีทดสอบการปนเปื้อนอนุภาคแล้ว)

(iv) ไม่มีข้อกำหนดเฉพาะสำหรับ multiple blood pack systems

เนื้อหาของ AS 3787.2-1997 ประกอบด้วยหัวข้อ ขอบข่าย เอกสารอ้างอิง นิยามศัพท์ การออกแบบ องค์ประกอบของ Multiple Blood Pack System Components สมรรถนะการทำงาน (Performance) ของ Blood Collection Pack and Satellite Pack น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตและ Additive Solutions การบรรจุ(Packing) การแสดงเครื่องหมาย (Marking) และภาคผนวกที่แสดงวิธีทดสอบสิ่งต่อไปนี้

- Strength of needle joints, needle projector for leakage, suspension device(s)
- Strength of connection and leakage between collection tube and soft-walled container (bag) of blood collection pack and between transfer tube and satellite pack
- Strength of connection between closure-piercing device and outlet port

- Transparency, loss of contents, resistance to stretch,
- Leakage of the blood collection pack or satellite pack under pressure, delivery volume
- Time for filling the blood collection pack to its nominal capacity (collection rate)
- Air content of blood collection pack and satellite pack, resistance to centrifugation
- Resistance of satellite pack intended for storage of frozen blood components to temperature variation
- Particulate contamination (limit test), pyrogens (bacterial endotoxins), cytotoxicity
- Preparation and identification of extracts for chemical testing
- Epoxidized oils, di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), tri((2-ethylhexyl) trimellitate (TETM)
- N,N'-diacylethylenediamines, vinyl chloride monomer (VCM), polyvinyl chloride
- Trace metals, Calcium, Zinc, reducing substances, residue on evaporation
- Alkylene oxide, alkylene chlorohydrin and alkylene glycol residues
- Volume of anticoagulant solution and additive solution

#### 4. ANSI/AAMI/ISO 10993-1 Biological Evaluation of Medical Devices – Part 1: Evaluation and Testing

หน่วยงานอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (USFDA) ยอมรับมาตรฐานดังกล่าวในการประเมิน Empty Container for the Collection and Processing of Blood and Blood Components ซึ่งหมายถึง เครื่องมือที่มีวัตถุประสงค์ทางการแพทย์ โดยเป็นถุงพลาสติกเปล่า (empty plastic bag) หรือ ขวดพลาสติกหรือขวดแก้ว (plastic or glass bottle) ใช้สำหรับบรรจุ เก็บ ส่งผ่านโลหิตหรือส่วนประกอบของโลหิต เพื่อไปดำเนินการกระบวนการอื่นต่อ (for further processing)

ปัจจุบันมีประกาศกระทรวงอุตสาหกรรมฉบับที่ 3891 (พ.ศ. 2551) กำหนดมาตรฐานการประเมินทางชีวภาพของเครื่องมือแพทย์เล่ม 1 : การประเมินและการทดสอบ มาตรฐานเลขที่ มอก. 2395 เล่ม 1-2551 ซึ่งมาตรฐานนี้กำหนดขึ้นโดยรับ ISO 10993-1:2003 Biological Evaluation of Medical Devices-Part 1: Evaluation and Testing มาใช้ในระดับเหมือนกันทุกประการ (identical) โดยใช้ ISO ฉบับภาษาอังกฤษเป็นหลัก มาตรฐานนี้กำหนดหลักการทั่วไปที่ใช้ในการประเมินทางชีวภาพของเครื่องมือแพทย์ การแบ่งประเภทของเครื่องมือแพทย์ตามลักษณะการสัมผัสและระยะเวลาที่สัมผัสกับร่างกาย และการทดสอบ 2 ประเภท ประกอบด้วย การทดสอบเพื่อประเมินผลการตอบสนองเบื้องต้นทางชีวภาพของเครื่องมือแพทย์ เช่น ความเป็นพิษต่อเซลล์ ความไวต่อการตอบสนอง การระคายเคือง ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นที่ชั้นได้ผิวหนัง ความเป็นพิษต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกายที่เป็นพิษเฉียบพลัน เป็นพิษกึ่งเฉียบพลัน และเป็นพิษกึ่งเรื้อรัง ความเป็นพิษต่อระบบพันธุกรรม ผลที่เกิดขึ้นเฉพาะที่ภายหลังการฝังวัสดุทางการแพทย์ใน

ร่างกาย ความเข้ากันได้กับเลือดของเครื่องมือแพทย์ และการทดสอบเพื่อประเมินเพิ่มเติมทางชีวภาพ เช่น ความเป็นพิษเรื้อรัง การก่อมะเร็ง ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ การเสื่อมสลายทางชีวภาพของเครื่องมือแพทย์ นอกจากนี้ยังกำหนดการเลือกผลทางชีวภาพดังกล่าวข้างต้นที่จะต้องทดสอบสำหรับเครื่องมือแพทย์แต่ละประเภท และการประกันวิธีทดสอบโดยการทวนซ้ำและทำซ้ำ

#### 5. มอก. 1298-2554 มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมเรื่อง ภาชนะพลาสติกปราศจากเชื้อสำหรับบรรจุโลหิตและส่วนประกอบของโลหิต

มาตรฐานนี้มีเนื้อหาส่วนใหญ่เป็นไปตาม มาตรฐาน ISO 3826-1:2003 สารสำคัญที่แตกต่างกันสรุปได้ตามตารางที่ 17

ตารางที่ 17 สารสำคัญที่แตกต่างกันระหว่างมาตรฐาน ISO 3826-1:2003 และ มอก. 1298-2554

หัวข้อ	ISO 3826-1:2003	มอก. 1298-2554
ข้อกำหนดทั่วไป (หัวข้อการออกแบบ)	มี ข้อ 5.1	ไม่มี
ปริมาณอากาศ- เมื่อใช้ตามวิธีใช้ที่ผู้ผลิตระบุ สามารถรับโลหิตของผู้บริจาค โดยอากาศเข้าไม่ได้	มี ข้อ 5.2.2	ไม่มี
วิธีทดสอบ	ไม่มี	มี ข้อ 9.2
Pilot samples	มี ข้อ 5.4	ไม่มี
สายเข้าและสายส่งของแต่ละชุด ต้องมีหมายเลขเดียวกัน ติดถาวร โดยมีระยะห่างกันแต่ละช่องไม่เกิน 7 cm	ไม่มี	มี ข้อ 4.1.4
ลักษณะทั่วไป - ไม่เหมือนกัน เช่น ISO 3826-1:2003 "shall be transparent, virtually colourless" มอก. 1298-2554 "ต้องโปร่งแสง ไม่มีสีหรือสีออกเหลืองเล็กน้อย"	ข้อ 6.1	ข้อ 5.1
Conditions of manufacture	มี ข้อ 6.2.1	ไม่มี
Sterilization - ไม่เหมือนกัน เช่น ISO 3826-1:2003 กำหนดวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อ แต่ไม่มีวิธีทดสอบ มอก. 1298-2554 กำหนดว่าต้องมีความปราศจากเชื้อ การทดสอบเป็นไปตาม USP หรือ EP หัวข้อ sterility tests	ข้อ 6.2.2	ข้อ 5.5.1
Coloration (material of the sterilized plastics container)	มี ข้อ 6.2.4	ไม่มี
Thermal stability - ISO 3826-1:2003 หลังทำตามวิธีทดสอบควรปราศจากอนุภาคปนเปื้อน มอก. 1298-2554 หลังทำตามวิธีทดสอบมีความทนต่อการหมุนเหวี่ยง	ข้อ 6.2.5 และ ข้อ 6.2.8	ข้อ 5.3.2 และ ข้อ 5.3.4
อนุภาคปนเปื้อน มอก. 1298-2554 ไม่มีวิธีทดสอบ ISO 3826-1:2003 มีวิธีทดสอบ	ข้อ 6.2.8	ข้อ 5.3.6
ปริมาณสารละลายที่สกัดได้ vinyl chloride monomer	ไม่มี	มี ข้อ 5.4.2.11
ปริมาณโลหะหนักที่สกัดได้	มี ข้อ 6.3.2	ไม่มี

ตารางที่ 17 สารสำคัญที่แตกต่างกันระหว่างมาตรฐาน ISO 3826-1:2003 และ มอก. 1298-2554 (ต่อ)

หัวข้อ	ISO 3826-1:2003	มอก. 1298-2554
ข้อกำหนดทั่วไป (หัวข้อคุณลักษณะทางชีวภาพ)	มี ข้อ 6.4.1	ไม่มี
การแสดงผลไม่เหมือนกัน	ข้อ 8	ข้อ 7
การชักตัวอย่างและเกณฑ์ตัดสิน	ไม่มี	มี ข้อ 8
วิธีทดสอบการซึมผ่านของจุลินทรีย์ต่างกัน	Annex C ข้อ C.2	ข้อ 9.22
วิธีทดสอบ Endotoxin ISO 3826-1:2003 ระบุให้ทำตาม relevant pharmacopoeia มอก. 1298-2554 แสดงวิธีทดสอบซึ่งปฏิบัติตาม USP	Annex C ข้อ C.3	ข้อ 9.21

### การแสดงผลและการบรรจุบรรจุโลหิต

#### (Labelling and Packaging of Blood Bags)

ข้อกำหนดหรือมาตรฐานฉลากและการบรรจุบรรจุโลหิต มีทั้งข้อกำหนดระหว่างประเทศ ข้อกำหนดของประเทศต่าง ๆ ข้อกำหนดเฉพาะ และข้อกำหนดทั่วไป สรุปข้อกำหนดที่สำคัญ ได้แก่

1. ISO 3826-1 (2003) Plastics collapsible containers for human blood and blood components Part 1: Conventional containers กำหนดมาตรฐานฉลากและการบรรจุบรรจุโลหิต ดังนี้

#### การบรรจุ (Packaging)

(1) การกำหนดอายุการเก็บหรือวันหมดอายุของถุงบรรจุโลหิตต้องอาศัยข้อมูลความคงสภาพ ประกอบ ถ้ำบรรจุน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตและ/หรือน้ำยาเก็บรักษาสภาพส่วนประกอบของโลหิต กำหนดวันหมดอายุต้องไม่ยาวนานกว่าเวลาที่ปริมาณน้ำยาในถุงหายไปเท่ากับร้อยละ 5 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิและความชื้นตามที่กำหนด

(2) วัสดุที่ใช้ทำภาชนะที่บรรจุบรรจุโลหิต (overpackage) หรือที่ห่อหุ้มเพื่อปกป้องถุงบรรจุโลหิตที่อยู่ภายใน ต้องไม่ทำปฏิกิริยากับพลาสติกที่เป็นวัสดุของถุงบรรจุโลหิตหรือน้ำยาที่อยู่ในถุงและ วัสดุที่ใช้ต้องไม่เอื้อต่อการเจริญเติบโตของรา หากมีการใช้สารเคมีฆ่าเชื้อราต้องมีหลักฐานยืนยันว่า สารเคมีจะไม่ซึมผ่านมาสัมผัสถุงบรรจุโลหิตและสิ่งบรรจุในถุง

(3) ภาชนะที่บรรจุบรรจุโลหิต ต้องปิดผนึกในลักษณะที่ทำให้ทราบได้ว่าภาชนะบรรจุนั้นถูกเปิด มาก่อนหรือไม่ (tamperproof) และต้องแข็งแรงเพียงพอที่จะป้องกันความเสียหายที่อาจเกิดขึ้นกับถุงบรรจุโลหิตในขณะเก็บรักษา ขนส่งและใช้งาน

(4) ถุงบรรจุโลหิตและส่วนประกอบต้องเรียงอยู่ในภาชนะบรรจุอย่างเหมาะสม ในลักษณะที่สายเข้าและสายส่งไม่เสียหาย เช่น บิด พับ พับไขว้



### การแสดงฉลาก (Labelling)

การแสดงฉลากของบรรจุภัณฑ์ต้องเป็นไปตามกฎระเบียบภายในประเทศ หากไม่มีกฎระเบียบภายในประเทศ การแสดงฉลากให้ดำเนินการตามข้อกำหนดต่อไปนี้ โดยอาจใช้สัญลักษณ์ (graphical symbols) ตาม ISO 15223

#### (1) ฉลากของถุงบรรจุโลหิต (Label on plastics container) ต้องแสดงข้อมูลต่อไปนี้

- ก. ชนิดของโลหิตหรือส่วนประกอบของโลหิตที่จะบรรจุ และข้อบ่งใช้  
(description of the contents and intended use)
- ข. สูตรส่วนประกอบ และปริมาตร(มล.)หรือน้ำหนัก(กรัม) ของน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตและ/หรือน้ำยาเก็บรักษาสภาพส่วนประกอบของโลหิตและปริมาตร(มล.)หรือน้ำหนัก(กรัม) ของโลหิตหรือส่วนประกอบของโลหิตที่จะบรรจุ
- ค. ข้อความระบุเงื่อนไขของการปราศจากเชื้อ (sterility) และการปราศจากสารไพโรเจน (non-pyrogenicity)
- ง. คำเตือนที่แสดงว่า ห้ามใช้เมื่อพบว่าถุงบรรจุโลหิตชำรุด
- จ. คำเตือนว่า not to vent
- ฉ. คำเตือนว่า ใช้ได้ครั้งเดียว
- ช. การอ้างอิงสำหรับวิธีการใช้ถุงบรรจุโลหิต (a reference to the instructions for use of the plastics container)
- ซ. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต และ/หรือชื่อและที่อยู่ของผู้จัดจำหน่าย
- ณ. รหัสรุ่นที่ผลิต

ถ้าพื้นที่ฉลากไม่เพียงพอแสดงข้อมูลดังกล่าวทุกข้อ สามารถแสดงข้อมูลตามข้อ ง จ ฉ ช ในเอกสารวิธีการใช้แทน

ถ้าเหมาะสมที่จะทำได้ สามารถเพิ่มข้อมูลเกี่ยวกับวันที่ไม่ควรใช้ถุงสำหรับบรรจุโลหิต และ รหัสของผลิตภัณฑ์ (manufacturer's product code)

#### (2) ฉลากของภาชนะบรรจุถุงบรรจุโลหิต (Label on over-package) ต้องแสดงข้อมูลต่อไปนี้

- ก. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต และ/หรือชื่อและที่อยู่ของผู้จัดจำหน่าย
- ข. คำอธิบายผลิตภัณฑ์หรือส่วนประกอบภายในภาชนะ
- ค. วันหมดอายุของถุงบรรจุโลหิต
- ง. คำเตือนที่แสดงว่าห้ามใช้หลังเปิดภาชนะบรรจุถุงบรรจุโลหิตแล้ว N วัน (ถ้าไม่มีกฎระเบียบภายในประเทศกำหนดค่า N ให้ผู้ผลิตเป็นผู้กำหนดค่า N)

(3) ฉลากของกล่องขนส่งสินค้า (Label on shipping box) กล่องที่ตั้งบนแท่นวางสินค้า (pallet) ควรแสดงฉลากให้เห็นได้ โดยฉลากต้องแสดงข้อมูลต่อไปนี้

- ก. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต และ/หรือชื่อและที่อยู่ของผู้จัดจำหน่าย
- ข. คำอธิบายผลิตภัณฑ์หรือส่วนประกอบภายในกล่อง
- ค. วิธีหรือเงื่อนไขการเก็บรักษา
- ง. รหัสรุ่นที่ผลิต
- จ. วันหมดอายุของถุงบรรจุโลหิต
- ฉ. ถ้ากล่องทำหน้าที่เป็นภาชนะบรรจุถุงบรรจุโลหิต ให้แสดงคำเตือนที่แสดงว่าห้ามใช้หลังเปิดภาชนะบรรจุถุงบรรจุโลหิตแล้ว N วัน (ถ้าไม่มีกฎระเบียบภายในประเทศกำหนดค่า N ให้ผู้ผลิตเป็นผู้กำหนดค่า N)

#### (4) ข้อกำหนดสำหรับฉลากของถุงบรรจุโลหิต

(4.1) ต้องสงวนพื้นที่ฉลากที่เหมาะสมสำหรับแสดงข้อมูลของผู้ผลิตถุงบรรจุโลหิตและข้อมูลของผู้ใช้ (โดยทั่วไป 30% ของพื้นที่ฉลากสำหรับผู้ผลิตแสดงข้อมูล และ 70% ของพื้นที่ฉลากสำหรับผู้ใช้หรือผู้บรรจุเลือดแสดงข้อมูล)

(4.2) ถุงบรรจุโลหิตต้องมีพื้นที่บางส่วนที่ไม่บดบังด้วยฉลากหรือเครื่องหมาย ทำให้สามารถตรวจพินิจน้ำยาหรือโลหิตที่บรรจุในถุงบรรจุโลหิตได้

(4.3) หมึกพิมพ์ข้อความต้องไม่ซึมเข้าไปในเนื้อพลาสติก

(4.4) ข้อความหรือเครื่องหมายที่พิมพ์บนฉลากต้องสามารถอ่านได้ตลอดระยะเวลาการใช้งาน

(4.5) กาวติดฉลากต้องไม่เอื้อต่อการเจริญเติบโตของเชื้อรา และต้องมีหลักฐานยืนยันว่าจะไม่มีผลเสียต่อถุงบรรจุโลหิตและสิ่งบรรจุในถุง

(4.6) ความพยายามที่จะลอกฉลากออกจะมีผลให้ฉลากถูกทำลาย

(4.7) เมื่อทดสอบด้วยวิธี B.3 ของ ISO 3826-1 (2003) ฉลากจะไม่แยกออกจากถุงบรรจุโลหิตหลังจากนำถุงขึ้นจากน้ำ และสิ่งที่พิมพ์บนฉลากหรือถุงบรรจุโลหิตยังคงอ่านได้

2. ISO 3826-2 (2008) Plastics collapsible containers for human blood and blood components Part 2: Graphical symbols for use on labels and instruction leaflets ประกอบด้วยสัญลักษณ์ที่ใช้แสดงบนฉลากและเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์ประเภทภาชนะพลาสติกสำหรับบรรจุโลหิตและส่วนประกอบของโลหิต โดยที่สัญลักษณ์นี้ไม่ได้ไปแทนที่กฎระเบียบภายในประเทศที่ใช้บังคับอยู่ (ISO 15223-1, Medical devices-Symbols to be used with medical device labels, labeling and information to be supplied-Part 1:General requirements ได้นำสัญลักษณ์นี้ไปใช้)

สัญลักษณ์ที่ใช้ใน ISO 3826-1(2003) แบ่งเป็น Basic symbol (graphical representation of a particular object or feature) และ Compound symbol (graphical representation of a concept formed by the combination of two or more basic symbols)

Basic symbols แสดงสัญลักษณ์ของ Blood or blood component container, Double needle apheresis protocol, Single needle apheresis protocol, Whole blood, Red blood cell concentrate, Plasma, Buffy coat, Platelet concentrate, Anticoagulant, Processing, Leukocyte filter และ Pathogen reduced

Compound symbols แสดงสัญลักษณ์ต่อไปนี้

- Compound symbols for "solution" ได้แก่ Additive solution, Anticoagulant solution และ Saline solution
- Compound symbols for "blood or blood component containers" ได้แก่ Buffy coat container, Plasma container, Platelets container, Processing container, Red blood cell container และ Whole blood container
- Compound symbols for "processes for blood and blood components" ได้แก่ Leukocyte Filtration และ Pathogen reduction processing

### 3. European Pharmacopoeia 7.0 (7<sup>th</sup> edition, published 15 July 2010)

#### การบรรจุ (Packaging)

การบรรจุภาชนะพลาสติกที่ใช้บรรจุโลหิตและส่วนประกอบของโลหิต ทั้งภาชนะที่เป็นถุงเปล่า และที่บรรจุน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตและ/หรือน้ำยาเก็บรักษาสภาพส่วนประกอบของโลหิต มีข้อกำหนด คือ ถุงบรรจุโลหิตต้องบรรจุในภาชนะชั้นนอกป้องกันอีกชั้น (protective envelopes) เมื่อเปิดภาชนะชั้นนอกออกแล้ว ถุงบรรจุโลหิตต้องไม่มีรอยรั่วซึม ไม่มีการเจริญเติบโตของเชื้อรา ภาชนะชั้นนอกต้องแข็งแรงเช่น เพียงพอที่จะป้องกันความเสียหายที่อาจเกิดขึ้นกับถุงบรรจุโลหิตในขณะที่เก็บรักษา ขนส่ง และใช้งาน ต้องปิดผนึกในลักษณะที่ทำให้ทราบได้ว่าภาชนะบรรจุนั้นถูกเปิดมาก่อนหรือไม่

#### การแสดงฉลาก (Labelling)

(1) การแสดงฉลากต้องเป็นไปตามกฎหมายภายในประเทศและความตกลงระหว่างประเทศ

(2) ฉลากต้องแสดงข้อมูลต่อไปนี้

ก. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต

ข. เลขที่หรืออักษรแสดงครั้งที่ผลิต ซึ่งสามารถตรวจสอบย้อนหลังถึงประวัติการผลิตถุงบรรจุ

โลหิตและวัสดุพลาสติกที่ใช้ผลิตได้



ค. ต้องมีพื้นที่ฉลากที่สงวนไว้แสดงข้อมูลเกี่ยวกับ กลุ่มเลือด (blood group) เลขที่อ้างอิง (reference number) และข้อความอื่นตามที่กำหนดไว้ในกฎหมายภายในประเทศและความตกลงระหว่างประเทศ และมีพื้นที่ว่างสำหรับการแสดงข้อมูลเพิ่มเติม (supplementary labelling)

ง. ฉลากถุงบรรจุโลหิต(ที่สามารถมองเห็นโดยผ่านภาชนะชั้นนอก) และภาชนะชั้นนอกที่บรรจุถุงบรรจุโลหิต ต้องแสดงข้อมูลดังนี้

- วันหมดอายุของถุงบรรจุโลหิต
- เมื่อเปิดภาชนะชั้นนอกที่บรรจุถุงบรรจุโลหิตออกแล้ว ต้องใช้ถุงบรรจุโลหิตภายใน 10 วัน

(3) หมึก สิ่งพิมพ์หรือเขียน บนฉลาก ต้องไม่ซึมเข้าไปในเนื้อพลาสติก และยังสามารถอ่านได้ตลอดอายุการใช้งาน

#### 4. AABB(American Association of Blood Banks)<sup>19</sup>

##### การบรรจุ (Packaging)

ถุงบรรจุโลหิตต้องได้รับอนุญาตจากหน่วยงานอาหารและยาสหรัฐอเมริกา(USFDA) และต้องปราศจากสารไพโรเจน คุณสมบัติของถุงบรรจุโลหิตที่ต้องการ คือ ง่ายในการเข้ารูป (easily formed) ง่ายต่อกระบวนการแยกส่วนประกอบของโลหิตและทำให้มีคุณภาพตามวัตถุประสงค์ในการใช้ (easily processed) ยืดหยุ่น แข็งแรงทนทานไม่แตกหักง่าย ไม่คงอเนก ทนต่อการขีดข่วน วัสดุหรือพลาสติกที่ใช้ทำถุงบรรจุโลหิตควรทนต่อกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ (sterilization) โดยวิธี gamma irradiation, ethylene oxide, electron beam หรือทั้งสามวิธี ควรให้ก๊าซออกซิเจนและคาร์บอนไดออกไซด์ผ่านเข้าออกได้อย่างเพียงพอ แต่ต้องป้องกันไม่ให้น้ำจากส่วนประกอบของโลหิตระเหยออกมาได้ และต้องไม่มีผลเสียต่อความปลอดภัย ความบริสุทธิ์ และ potency ของโลหิต

วัสดุที่ใช้กันมากในการทำถุงบรรจุโลหิตคือ Polyvinyl chloride (PVC) และ plasticizer ที่ผสม ในพลาสติกคือ di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) เพื่อเพิ่มความยืดหยุ่น อย่างไรก็ตามถุงบรรจุโลหิตที่ทำจาก PVC มีข้อเสียคือแตกง่ายเมื่อบรรจุส่วนประกอบของโลหิตที่แช่แข็ง พลาสติกชนิดอื่นที่ใช้กัน ได้แก่ Polyolefin ซึ่งไม่มี DEHP เหมาะกับการบรรจุส่วนประกอบของโลหิตบางชนิด และ Latex-free plastic containers ซึ่งเหมาะกับการถ่ายเลือดให้ผู้ป่วยที่แพ้ latex ถุงบรรจุโลหิตจะถูกบรรจุในภาชนะอีกชั้น (Overpackage เช่น pouches/packages) ซึ่งเมื่อเปิดแล้วควรใช้ถุงภายในเวลาที่ผู้ผลิตระบุ (Unused containers are stored within open packages until the expiration date or time. The opened pouches are labeled with the date and time that they are opened.)



ภาชนะที่ใช้ขนส่งสินค้า (shipping containers) ควรมีการประเมินความถูกต้อง (validated) เพื่อความแน่ใจว่าสามารถรักษาอุณหภูมิได้ตามที่ต้องการ

#### การแสดงฉลาก (Labelling)

Base label ต้องแสดงชื่อผู้ผลิต กาวที่ใช้ปิดฉลากทั้ง base labels และ additive labels ต้องใช้ชนิดที่ USFDA อนุมัติ และหากเนื้อที่ฉลากบนถุงบรรจุโลหิตไม่เพียงพอ อาจใช้ tied tags เป็นทางเลือกเพิ่มเติมโดยเฉพาะกรณีที่ไม่ต้องปิดโดยตรงที่ถุงบรรจุโลหิต (Tie tags รวมข้อมูลเช่น patient's identifying information, name of hospital where the patient will be administered for surgery, date of surgery) USFDA อนุมัติให้ใช้ ระบบ Machine-readable information ที่เรียกว่า "ABC Codabar" ในปี 2528 ต่อมาในปี 2543 USFDA อนุมัติให้ใช้ The International Society of Blood Transfusion (ISBT) 128 symbology แทน ซึ่ง AABB Standards ในปี 2548 ก็มีข้อกำหนดให้ใช้ ISBT 128 Symbol ซึ่งมีผลบังคับใช้เมื่อวันที่ 1 พฤษภาคม 2551 USFDA มีข้อกำหนดซึ่งมีผลบังคับใช้เมื่อวันที่ 26 เมษายน 2549 โดยให้การแสดงฉลากสำหรับ Blood components ต้องใช้ bar-coded label ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลที่เป็น eye-readable format 4 อย่างได้แก่ (1) unique facility identifier (เช่น registration number), (2) lot number relating to the donor, (3) product code (4) ABO group and Rh type. USFDA ยังมีข้อกำหนดเกี่ยวกับ label size, ตำแหน่งที่จะแสดงข้อมูลบนฉลาก, ชนิดของข้อมูล และ สีบังคับต่างๆ ของตัวอักษรหรือเครื่องหมายในการแสดงข้อความบนฉลาก

ฉลากสำหรับภาชนะบรรจุส่วนประกอบของโลหิตอาจแสดงข้อมูลเฉพาะข้อใดข้อหนึ่งหรือหลายข้อดังต่อไปนี้ (1) hold for further manufacturing (2) for emergency use only (3) for autologous use only (4) not for transfusion (5) irradiated (6) biohazard (7) from a therapeutic phlebotomy (8) screened for special factors (e.g. HLA type or cytomegalovirus (CMV) antibody status)

#### 5. USFDA Revisions to Labelling Requirements for Blood and Blood Components, including Source Plasma (มีผลบังคับใช้วันที่ 2 กรกฎาคม 2555)<sup>41</sup>

ตาม CFR Part 606 - Current Good Manufacturing Practice for Blood and Blood Components Subpart G - Additional Labeling Standards for Blood and Blood Components มีข้อกำหนดเกี่ยวกับข้อมูลที่แสดงบนฉลากภาชนะบรรจุโลหิตและส่วนประกอบของโลหิต ได้แก่

- (1) proper name of the product in a prominent position, with any appropriate modifiers and attributes
- (2) name, address, unique facility identifier
- (3) donor or lot number relating the unit to the donor
- (4) expiration date including the day, month, and year
- (5) volume of the product (whole blood, plasma, platelets, partial units of Red Blood Cells
- (6) name and volume of source material (where applicable)
- (7) recommended storage temperature (degree Celsius)
- (8) ข้อความต่อไปนี้ หากนำมาผลิตภัณฑ์ไปใช้ถ่ายเลือด

- Rx only; See circular of information for indications, contraindications, cautions, and methods of infusion; proper identify intended recipient; This product may transmit infectious agents.; appropriate donor classification statement

(9) ABO group and Rh type of donor (หากนำไปใช้ถ่ายเลือดหรือตามความเหมาะสม) อาจไม่ระบุ Rh type สำหรับ Cryoprecipitated Antihemophilic Factor (AHF)

(10) ข้อความ "Caution:For Manufacturing Use Only" หรือ "Caution: For Use in Manufacturing Noninjectable Products Only"

(11) รายการผลการตรวจ communicable disease agents หากนำมาผลิตภัณฑ์ไปใช้ถ่ายเลือด

(12) ผลการตรวจเลือดผู้บริจาคที่ตรวจพบ communicable disease agents

(13) หากนำมาผลิตภัณฑ์ไปใช้ถ่ายเลือด ฉลากต้องแสดง encoded information in a format that is machine- readable and approved for use by the Director, CBER ซึ่ง machine-readable information ต้องประกอบด้วยข้อมูลอย่างน้อยได้แก่ (a) A unique facility identifier (b) Lot number relating to the donor (c) Product code (d) ABO and Rh of the donor และมีคุณสมบัติ 3 ประการ ได้แก่ (a) be unique to the blood or blood component (b) be surrounded by sufficient blank space so that the machine-readable information can be scanned correctly (c) remain intact under normal conditions of use

(14) ข้อความ "NOT FOR TRANSFUSION" หากไม่เหมาะที่จะนำไปใช้ถ่ายเลือด

รวมทั้งมีข้อกำหนดของสีฉลากภาชนะบรรจุโลหิตที่จะนำไปใช้ถ่ายเลือดต้องเป็นสีขาว ตัวอักษรข้อความทั่วไปสีดำยกเว้นบางกรณีเช่น Blood group ให้ใช้เป็นที่กำหนด และมีข้อกำหนดเฉพาะข้อมูลที่

ต้องแสดงสำหรับ labels ของ whole blood, red blood cells, plasma, source plasma label, blood and blood components shipped in an emergency prior to completion of required tests, blood and blood components intended for autologous transfusion, tie-tag label

6. การแสดงฉลากโลหิตและส่วนประกอบของโลหิตตาม Guidelines for the Blood Transfusion Services in the UK<sup>61</sup>

ระบบการแสดงฉลาก (The labeling system) มีองค์ประกอบดังนี้

a) **The base label** – the label applied to the blood pack by the manufacturer of the blood pack or harness, bearing the manufacturer's container information and lot number Codabar barcodes, specified cautionary text, and guide marks to assist in the positioning of overstick labels

b) **The donation identification number label** – a label bearing the ISBT 128 donation identification number barcode. Produced in sets these labels ensure the accurate and unique labelling of all blood packs and samples taken from a single donation event. Allocated at the point of donation, this number is fundamental to the secure audit trail for blood components

c) **The blood group label** – A label bearing the ISBT 128 nationally defined short form unit identifier barcode, the ISBT 128 blood group barcode, and the Codabar expiry date barcode. Also contains eye-readable information on blood group and expiry. Applied by the Blood Service prior to release into stock

d) **The component label** – a label bearing the Codabar product barcode, together with component specific information. Applied at the time of component manufacture by the Blood Service. (The existing Codabar component label will be replaced with the ISBT 128 product code (blood components))

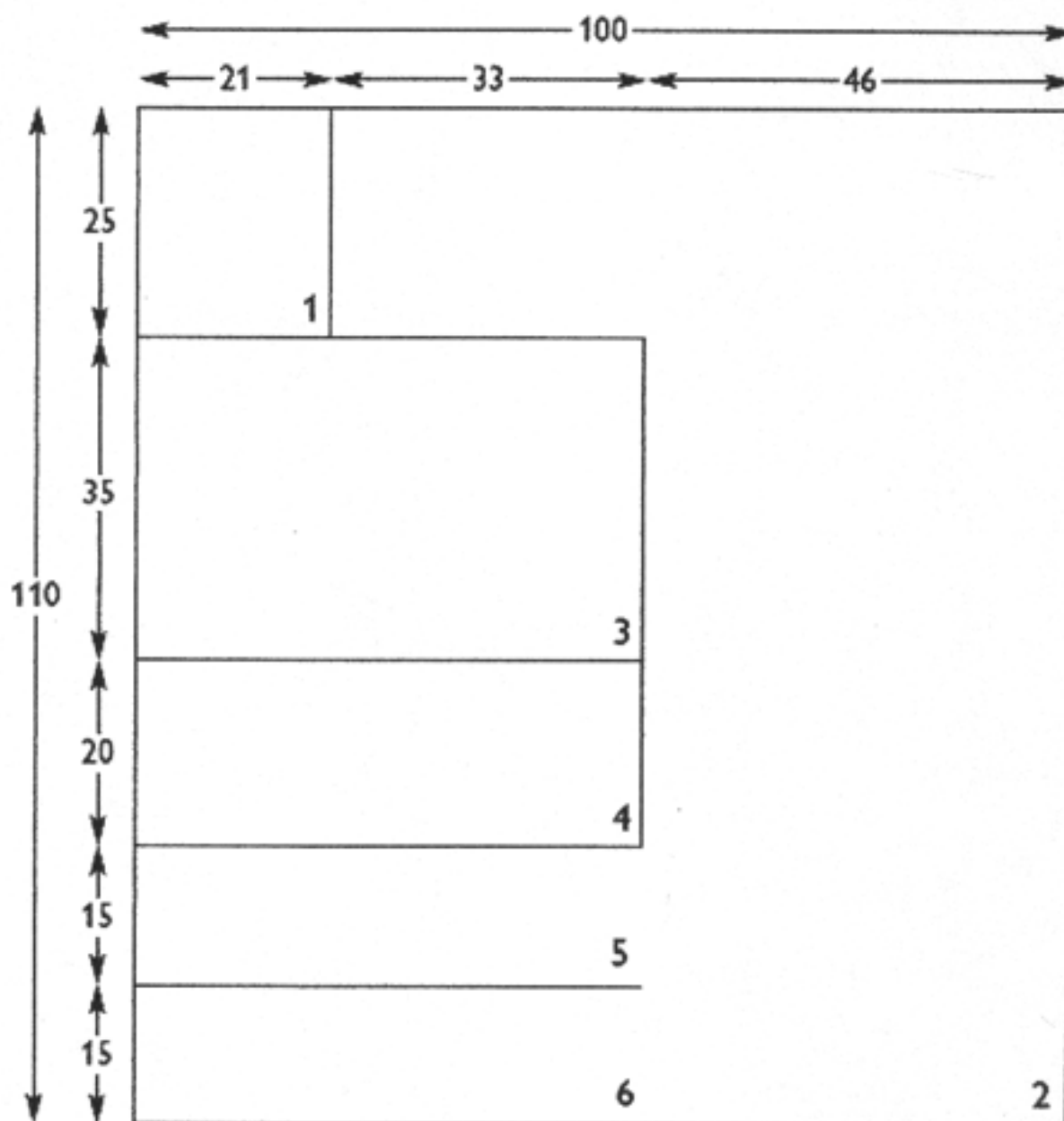
**The labels indicated in b–d above are all affixed onto the base label..**

[ISBT 128 is an internationally defined coding system for the barcoding of information on blood components, progenitor cells and tissue. Designed by the International Society of Blood Transfusion (ISBT) working party on automation and data processing, the responsibility for the worldwide management and distribution of the ISBT 128 Technical Specification and

associated databases now resides with the International Council for Commonality in Blood Banking Automation Inc. (ICCBBA).]

#### Specification for blood pack base labels<sup>61</sup>

ข้อกำหนดด้านมิติที่ควรจะเป็นของถุงบรรจุโลหิตหลังจากกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว แสดงตามรูปภาพที่ 13 และตารางที่ 18 The manufacturer's logo may be printed in a colour of their choice. All other printing to be black on white. Labels, adhesive and ink must comply with the requirements of the International Organization for Standardization Standard ISO 3826-1:2003, Plastics collapsible containers for human blood and blood components - Part 1: Conventional containers. Label adhesives must be tested and approved by manufacturers in accordance with applicable current versions of the ISO 10993 series of standards: Biological evaluation of medical devices (biocompatibility standards).



รูปภาพที่ 13 Base label layout for 400 to 600 ml bags: dimensions in millimetres<sup>61</sup>



**Area 1** แสดงข้อมูลเกี่ยวกับผู้ผลิต (logo, name and address of manufacturer, and CE mark)

**Area 4** แสดงข้อความ 'Do not re-use this container' 'Do not vent' หรือเครื่องหมาย



- 'CE' mark and registration number,
- on primary blood collection packs the formulation and volume of anticoagulant
- on additive packs the formulation and volume of the additive solution.

**Area 3** (subsequently covered when the Blood Transfusion Service applies a component label). Alternatively the information may be conveyed using approved medical device symbols (published in current versions of ISO 3826-2, ISO 15223-1 and EN980)

แสดงข้อมูลต่อไปนี้

- maximum volume of blood/component that is to be collected into the container
- 'Do not use if there is any visible sign of deterioration'
- 'The contents and/or fluid pathways of this pack are sterile and pyrogen-free' or 'The contents and/or fluid pathways of this pack are sterile and non-pyrogenic'
- storage temperature range for unused packs
- where a pack is specifically intended for the storage of a particular component, the identity of that component, e.g. 'Suitable for the storage of platelets'
- 'Do not use after DD/MM/YY' where DD is the day number, MM the month number and YY the year. For clarity, the expiry date will be midnight on the date shown. It is permissible to use only MM/YY; in this instance the expiry date will be midnight on the last day of the month/year shown
- if appropriate, the words 'Use within x days of opening the immediate overwrap' where x is the number of days validated by the manufacturer

**Area 5** pack batch or lot number must be printed in both eye-readable and barcoded formats

**Area 6** the pack type (list/catalogue) number must be printed in eye-readable and barcoded formats.

Labelling of the overwrapping shall comply with ISO 3826-1:2003.

[ในปี 2553 EU กำหนดให้ระบุชื่อสาร DEHP บนฉลากถุงบรรจุโลหิตที่ใช้ DEHP เป็น Plasticizer ด้วย]

**ตารางที่ 18 Blood bag base label dimensions (width x depth)<sup>61</sup>**

100 ml bag	60 x 85 ± 5 mm
250 ml bag	90 x 85 ± 5 mm
400 ml bag	105 x 105 ± 5 mm
500 ml bag	105 x 105 ± 5 mm
600 ml bag	105 x 105 ± 5 mm
(extract from ISO 3826-1)	

**สำหรับตัวอย่าง Blood Component Labelling ดูในภาคผนวก หน้า 126-127**

**7. การแสดงฉลากส่วนประกอบของโลหิตตาม Australian Red Cross Blood Service<sup>65</sup>**

ฉลากของถุงบรรจุส่วนประกอบของโลหิตต้องแสดงข้อมูลต่อไปนี้

- (1) Proper name (eg, Red Cells), including any qualifications or modifications
- (2) Component code
- (3) Temperature range at which the component is to be stored
- (4) Anticoagulant and/or additive used in the preparation of the components, when appropriate, and the volume
- (5) Contents or volume (standard content, according to this *Blood Component Information*, is assumed unless otherwise indicated on the label)
- (6) An identifier indicating that the collection and processing was performed by the Australian Red Cross Blood Service

- (7) Expiry date and time, which varies with the component, anticoagulant, additive, and method of preparation
- (8) Donation or pool identification number
- (9) When a blood component is split into two or more components, each subunit is identified with a unique component code with the component code text indicating the nature of the split.
- (10) Donor's category (ie, autologous or directed, if applicable. Note that autologous and directed labels also contain patient-specific details)
- (11) ABO and Rh (D) blood groups;
- (12) Special handling information, as required;
- (13) Donation tested and non-reactive for specified markers for HIV 1 & 2, hepatitis B & C, HTLV, and syphilis;
- (14) ข้อความต่อไปนี้
  - PROPERLY IDENTIFY INTENDED RECIPIENT;
  - DO NOT USE IF CONTENTS SHOW VISIBLE SIGNS OF DETERIORATION;
  - WARNING: THIS PRODUCT MAY TRANSMIT INFECTIOUS AGENTS;
  - SEE CIRCULAR OF INFORMATION FOR CAUTIONS & INSTRUCTIONS.

#### 8. การแสดงฉลากตามร่างความตกลงอาเซียนว่าด้วยบทบัญญัติหรือข้อบังคับด้านเครื่องมือแพทย์<sup>25</sup>

ร่างความตกลงอาเซียนว่าด้วยบทบัญญัติหรือข้อบังคับด้านเครื่องมือแพทย์ (ASEAN Agreement on Medical Device Directive) ที่คาดว่าจะมีกำหนดเวลาลงนามเพื่อบังคับใช้ในกลุ่มประเทศสมาชิกอาเซียนภายในวันที่ 31 ธันวาคม 2557 ได้กำหนดแนวทางการแสดงฉลากเครื่องมือแพทย์ที่จะจำหน่ายในประเทศสมาชิกอาเซียนไว้ในภาคผนวก 9 ซึ่งจะกล่าวถึงเฉพาะข้อกำหนดที่น่าจะเป็นข้อกำหนดทั่วไปของอุตสาหกรรมโลหิต ซึ่งได้แก่

##### ข้อกำหนดทั่วไป (Labelling requirements)

(1) เมื่อมีความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติและมีความเหมาะสม ข้อมูลที่จำเป็นในการชี้บ่งและการใช้งานเครื่องมือแพทย์ให้ปลอดภัยควรจัดให้มีบนตัวผลิตภัณฑ์(เครื่อง) และ/หรือ บนภาชนะบรรจุเครื่องมือแพทย์แต่ละหน่วย (primary level of packaging) และ/หรือ บนภาชนะชั้นนอก (secondary level of

packaging) หากไม่สามารถบรรจุ individual package of each unit ควรจัดทำข้อมูลไว้ที่เอกสารกำกับ/โบแทรก/สื่ออื่นใดที่บรรจุควบคู่หรือปรากฏไปพร้อมกับเครื่องมือหนึ่งหรือหลายเครื่อง

(2) ในกรณีที่เจ้าของผลิตภัณฑ์ส่งมอบเครื่องมือหลายเครื่องให้กับผู้ใช้คนเดียว และ/หรือ สถานที่แห่งเดียว อาจส่งคู่มือการใช้งานชุดเดียวได้ ในสถานการณ์เช่นนี้ผู้ใช้เครื่องมือควรขอรับคู่มือเพิ่มโดยการร้องขอ

(3) สิ่งที่ใช้ในการแสดงฉลาก รูปแบบ เนื้อหา ความสามารถที่จะอ่านได้ และตำแหน่งที่แสดงฉลากควรมีความเหมาะสมกับเครื่องมือแต่ละชนิด/เครื่อง เหมาะสมกับวัตถุประสงค์ในการใช้ ความรู้ด้านเทคนิค ประสบการณ์ การศึกษา หรือการฝึกอบรมของผู้ใช้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งวิธีการใช้งานควรเขียนในลักษณะที่ผู้ใช้สามารถทำความเข้าใจได้ทันที และอาจอธิบายเพิ่มเติมด้วยภาพวาดเส้น (drawings) และ แผนภาพ (drawings) เครื่องมือบางชนิดอาจจำเป็นต้องจัดทำข้อมูลสำหรับผู้ใช้ที่เป็นผู้เชี่ยวชาญในวิชาชีพด้านสาธารณสุขแยกต่างหากจากบุคคลทั่วไปที่ไม่มีความเชี่ยวชาญ

(4) วิธีการใช้งาน (Instructions for Use - IFU) อาจไม่มีความจำเป็น หรืออาจทำแบบย่อสำหรับเครื่องมือที่มีความเสี่ยงต่ำ หรือปานกลาง หากสามารถใช้เครื่องมือได้อย่างปลอดภัย และเป็นไปตามความมุ่งหมายของเจ้าของผลิตภัณฑ์ที่ไม่ต้องให้มีวิธีการใช้งานดังกล่าว

(5) การแสดงฉลากทั้งหมดที่เป็นกระดาษต้องส่งมอบไปพร้อมกับผลิตภัณฑ์

(6) ความเสี่ยงที่หลงเหลืออยู่ที่ได้รับการชี้บ่งไว้ในการวิเคราะห์ความเสี่ยงควรสะท้อนออกมาเป็นข้อห้ามใช้หรือเป็นคำเตือนในการแสดงฉลาก

(7) การใช้เครื่องหมายหรือสัญลักษณ์ (symbols) ที่เป็นที่ยอมรับในสากลควรส่งเสริม ยกเว้นกรณีผู้ป่วยหรือผู้ใช้อย่างขาดความเข้าใจในเครื่องหมายจนอาจไม่ปลอดภัยในการใช้เครื่องมือ ในกรณีที่เครื่องหมายไม่เป็นที่เข้าใจได้ชัดเจนแก่ผู้ใช้ เช่นบุคคลทั่วไปที่ไม่ใช่ผู้เชี่ยวชาญ หรือเครื่องหมายใหม่ๆ ที่เริ่มนำมาใช้ควรมีคำอธิบายไว้

(8) ตัวอักษรทุกตัวในการแสดงฉลากต้องมีขนาดที่เหมาะสมและพิมพ์อย่างชัดเจน

**เนื้อหาของการแสดงฉลาก (Content of Labelling)**

**(ก) Primary and Secondary Levels of Packaging**

**ข้อมูลเพื่อการติดต่อ**

การแสดงฉลากต้องระบุชื่อและรายละเอียดสำหรับติดต่อของเจ้าของผลิตภัณฑ์ (ที่อยู่ และ/หรือ หมายเลขโทรศัพท์ และ/หรือ หมายเลขโทรสาร และ/หรือ เว็บไซต์ (website address) ของเจ้าของผลิตภัณฑ์ เพื่อให้ความช่วยเหลือทางเทคนิคแก่ผู้ใช้



### ข้อมูลทั่วไป (General)

การแสดงฉลากสำหรับเครื่องมือแพทย์ทุกชนิดควรมีข้อมูลต่างๆ ดังนี้

- (1) รายละเอียดที่เพียงพอสำหรับผู้ใช้ในการชี้บ่งเครื่องมือ หากไม่ชัดเจนให้ระบุวัตถุประสงค์ในการใช้งาน ผู้ใช้ และผู้ป่วยที่ต้องใช้เครื่องมือนั้น และอาจรวมเนื้อหาของบรรจุภัณฑ์ด้วย
- (2) ข้อบ่งชี้ที่อาจเป็นรหัสรุ่น/หมายเลขรุ่นที่ผลิต (batch code/lot number) (เช่น บน single-use disposable devices or reagents) หรือ เลขหมายประจำเครื่อง (serial number) (เช่น บน electrically powered medical devices) เพื่อให้สามารถปฏิบัติการได้อย่างเหมาะสมในการติดตาม และเรียกคืนเครื่องมือ
- (3) ข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนของวันที่ที่เครื่องมือสามารถใช้อย่างปลอดภัย อย่างน้อยต้องแสดงปีและเดือน (เช่น บน devices supplied sterile, single-use disposable devices or reagents) และข้อมูลที่เกี่ยวข้องได้แก่ สภาพะการเก็บและshelf life ของเครื่องหลังเปิด primary container รวมทั้งสภาพะการเก็บและความคงตัวของ working solutions สำหรับเครื่องมือนอกเหนือจากที่กล่าวข้างต้นต้องแสดงวันที่ผลิตตามความเหมาะสมของชนิดเครื่องมือ ซึ่งอาจรวมถึงรหัสรุ่น/หมายเลขรุ่นที่ผลิต หรือเลขหมายประจำเครื่อง
- (4) คำเตือน ข้อควรระวัง ข้อจำกัด หรือข้อห้ามใช้
- (5) สมรรถนะการทำงานของเครื่องที่เจ้าของผลิตภัณฑ์มุ่งหมาย และผลข้างเคียงที่ไม่พึงปรารถนา
- (6) ข้อบ่งชี้บนบรรจุภัณฑ์ด้านนอกของการจัดเก็บเป็นพิเศษ และ/หรือ เงื่อนไขการเคลื่อนย้าย และจัดการผลิตภัณฑ์เพื่อนำมาใช้
- (7) รายละเอียดของบำรุงรักษา หรือการเคลื่อนย้ายและจัดการก่อนที่จะสามารถใช้งานได้ (เช่น การฆ่าเชื้อ การประกอบขั้นสุดท้าย การสอบเทียบ การเตรียม reagents และ/หรือ control materials ฯลฯ)

หมายเหตุ: การระบุสถานที่ผลิตเครื่องมือแพทย์และข้อมูลผู้นำเข้าเป็นทางเลือก(ไม่เป็นข้อบังคับ) และกรณีต่อไปนี้ไม่จัดเป็นการผลิตสำหรับการแสดงฉลาก: simple operations consisting of removal of dust, sifting or screening, sorting, classifying, matching (including the making up of sets of articles), washing, painting, cutting up; changes of packing and breaking up and assembly of consignments; simple placing in bottles, flasks, bags, cases, boxes, fixing on cards or boards, and all other simple packing operations; the affixing of marks, labels or other like distinguishing signs on products or their packaging; etc.

### ข้อกำหนดเพิ่มเติม

การแสดงผลสำหรับเครื่องมือแพทย์บางชนิด ควรมีข้อมูลต่อไปนี้

- (1) หากเครื่องมือมีการฆ่าเชื้อต้องมีข้อบ่งชี้สภาวะการฆ่าเชื้อ และวิธีปฏิบัติที่จำเป็นในกรณีที่บรรจุภัณฑ์ที่ฆ่าเชื้อแตกเสียหาย และคำอธิบายวิธีการฆ่าเชื้อซ้ำ
- (2) หากเครื่องมือได้รับการระบุโดยเจ้าของผลิตภัณฑ์ว่ามีจุดมุ่งหมายเพื่อใช้ครั้งเดียวเท่านั้นก็ให้มีข้อบ่งชี้สถานะนั้น
- (3) หากเป็นเครื่องมือที่มีจุดมุ่งหมายใช้เพื่อการทดลองทางคลินิก (clinical investigation) หรือการวิจัย ให้มีข้อบ่งชี้ตามสถานะนั้น
- (4) หากเป็นเครื่องมือที่มีจุดมุ่งหมายเพื่อใช้ในการวิจัยเท่านั้น ฉลากต้องแสดง "research use only"
- (5) หากเป็นเครื่องมือที่มีจุดมุ่งหมายเพื่อการนำเสนอ หรือใช้ในการสาธิตเท่านั้น ฉลากต้องแสดง "for presentation or demonstration purposes only: not for use on humans"

### ข. วิธีการใช้งาน (Instructions For Use (IFU) / เอกสารที่ให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วย

#### (Patient Information Leaflet)

สำหรับเครื่องมือแพทย์ที่มีวิธีการใช้งาน / เอกสารที่ให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วย ควรระบุวันที่ออก หรือแก้ไขครั้งล่าสุดของวิธีการใช้งาน และ หมายเลขที่บ่งตามความเหมาะสม

วิธีการใช้งานควรรวมถึงรายละเอียดที่ใช้แจ้งผู้ใช้ และ/หรือผู้ป่วย และทำให้เจ้าหน้าที่ทางการแพทย์สามารถสรุปให้ผู้ป่วยทราบถึงข้อห้ามใช้ คำเตือน และข้อควรระวังที่ต้องให้ความสนใจ รายละเอียดควรครอบคลุมประเด็นต่างๆเหล่านี้โดยเฉพาะอย่างยิ่ง คือ

- (1) ข้อควรระวัง และ/หรือ มาตรการที่ต้องปฏิบัติในเหตุการณ์ที่มีการเปลี่ยนแปลงสมรรถนะ หรือการทำงานผิดปกติของเครื่องมือ รวมทั้งหมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ ตามความเหมาะสม
- (2) ยา/สารทางการแพทย์ หรือวัสดุทางชีวภาพใดๆที่ประกอบรวมเข้าไปในเครื่องมือเป็นส่วนเดียวกันกับเครื่องมือ
- (3) ข้อกำหนดใดๆเกี่ยวกับ special facilities หรือการอบรมพิเศษ หรือคุณสมบัติเฉพาะของผู้ใช้เครื่องมือ และ/หรือ บุคคลที่สาม
- (4) ข้อควรระวังใดๆที่เกี่ยวข้องกับการกำจัดเครื่องมือ และ/หรืออุปกรณ์ช่วย (เช่น เข็ม) วัสดุสิ้นเปลืองที่ใช้กับเครื่องมือ (เช่น แบตเตอรี่ หรือ reagents) หรือ สารใดๆที่มีต้นกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ ที่มีแนวโน้มว่าจะทำให้เกิดการติดเชื้อ

## ข้อมูลทะเบียนตำรับยาถุงบรรจุโลหิตที่บรรจุสารป้องกันการแข็งตัวของโลหิตหรือสารเสริมอื่น ๆ

ผลการสำรวจข้อมูลจากผู้ผลิตและผู้นำเข้าประกอบกับฐานข้อมูลทะเบียนตำรับยาของสำนักงานพบว่าผู้ประกอบการผลิตเพียง 1 ราย และมีผู้นำเข้า 4 ราย รวม 17 ตำรับ ดังมีรายละเอียดตามตารางที่ 19 โดยมีชนิดและส่วนประกอบของสารป้องกันการแข็งตัวของโลหิตดังแสดงในตารางที่ 20 และสารเสริมแสดงในตารางที่ 21 ถุงบรรจุโลหิตที่สภากาชาดไทยผลิตได้แสดงไว้ในตารางที่ 22 นอกจากนี้ยังได้รวบรวมตัวอย่างข้อควรระวังที่ระบุบนฉลากและเอกสารกำกับยาไว้ด้วยดังแสดงในตารางที่ 23

ตารางที่ 19 ทะเบียนตำรับยาถุงบรรจุโลหิตที่บรรจุสารป้องกันการแข็งตัวของโลหิตหรือสารเสริมอื่น ๆ

ลำดับ ที่	ชื่อผู้รับอนุญาต	เลขทะเบียน ตำรับยา	ชื่อการค้า	ส่วนประกอบ Anticoagulant	ส่วนประกอบ Additive	Blood bag system และ ปริมาตรโลหิตที่จะเจาะเก็บ	ประเทศ ที่ผลิต	หมายเหตุ
1	บริษัท คาวาซุมิ ลาบอราทอรี (ประเทศไทย) จำกัด	2A 137/42	Anticoagulant Citrate Phosphate Dextrose Solution	CPD Solution 35, 49, 63, 70 ml	-	Single 250, 350, 450, 500 ml Double, Triple	ไทย	Shelf life 3 ปี To be used within 21 days after opening the overpackage
2	บริษัท คาวาซุมิ ลาบอราทอรี (ประเทศไทย) จำกัด	2A 138/42	Anticoagulant Citrate Phosphate Dextrose Adenine Solution	CPDA-1 Solution 35, 42, 49, 56, 63, 70 ml	-	Single 250, 300, 350, 400, 450, 500 ml Double, Triple, Quadruple	ไทย	Shelf life 3 ปี To be used within 21 days after opening the overpackage
3	บริษัท คาวาซุมิ ลาบอราทอรี (ประเทศไทย) จำกัด	2A 285/43	Anticoagulant Citrate Phosphate Dextrose Solution/ Saline Adenine Glucose Manitol Solution	CPD Solution 32, 49, 56, 63, 70 ml	SAGM Solution 56, 78, 89, 100, 110 ml	Triple, Quadruple 250, 300, 350, 400, 450, 500 ml	ไทย	Shelf life 3 ปี To be used within 21 days after opening the overpackage
4	บริษัท คาวาซุมิ ลาบอราทอรี (ประเทศไทย) จำกัด	2A 7/54 (E)	Sepacell Integra C- MAP	CPD Solution 28, 56 ml	MAP Solution 50, 95 ml	Quadruple 200, 400 ml	ไทย	Shelf life 3 ปี To be used within 21 days after opening the overpackage
5	บริษัท เทอรูโม (ประเทศไทย) จำกัด	2C 136/40	Teruflex CPDA-1 Solution	CPDA-1 Solution 49, 63 ml	-	Single 350, 450 ml Double, Triple, Quadruple	ญี่ปุ่น	Shelf life 2.5 ปี After opening, unused bags may be stored for 15 days by returning cover film to original position



ตารางที่ 19 ทะเบียนตำรับยาถุงบรรจุโลหิตที่บรรจุสารป้องกันการแข็งตัวของโลหิตหรือสารเสริมอื่น ๆ (ต่อ)

ลำดับ ที่	ชื่อผู้รับอนุญาต	เลขทะเบียน ตำรับยา	ชื่อการค้า	ส่วนประกอบ Anticoagulant	ส่วนประกอบ Additive	Blood bag system และ ปริมาตรโลหิตที่จะเจาะเก็บ	ประเทศ ที่ผลิต	หมายเหตุ
6	บริษัท เทอรูโม (ประเทศไทย) จำกัด	2C 24/42	Teruflex Blood Bag System (CPD/AS-5 Solution)	CPD Solution Solution 63 ml	AS-5(Optisol) Solution 100 ml	Triple, Quadruple 450 ml	ญี่ปุ่น	Shelf life 2.5 ปี After opening, unused bags may be stored for 15 days by returning cover film to original position
7	บริษัท เทอรูโม (ประเทศไทย) จำกัด	2C 94/50	Imuflex Blood Bag System	CPD Solution 63 ml	AS-5(Optisol) Solution 100 ml	-Quadruple 450 ml -Blood bag system with integral whole blood leucocyte reduction filter (saving platelets) with diversion blood sampling arm CPD/optisol solution	ญี่ปุ่น	Shelf life 2.5 ปี After opening, unused bags may be stored for 15 days by returning cover film to original position
8	บริษัท เทอรูโม (ประเทศไทย) จำกัด	2C 23/54	Terumo Blood Bag CPDA-1	CPDA-1 Solution 49, 63 ml	-	Single 350, 450 ml Double, Triple, Quadruple	อินเดีย	Shelf life 2.5 ปี After opening, unused bags may be stored for 15 days by returning cover film to original position
9	บริษัท เทอรูโม (ประเทศไทย) จำกัด	2C 20/54	Terumo Blood Bag CPD/SAGM-2	CPD Solution 49, 63 ml	AS-5(Optisol) Solution 80, 100 ml	Triple, Quadruple 350, 450 ml	อินเดีย	Shelf life 2.5 ปี Use the blood bags as soon as possible within 15 days after opening the aluminium foilpack

ตารางที่ 19 ทะเบียนตำรับยาถุงบรรจุโลหิตที่บรรจุสารป้องกันการแข็งตัวของโลหิตหรือสารเสริมอื่น ๆ (ต่อ)

ลำดับ ที่	ชื่อผู้รับอนุญาต	เลขทะเบียน ตำรับยา	ชื่อการค้า	ส่วนประกอบ Anticoagulant	ส่วนประกอบ Additive	Blood bag system และ ปริมาตรโลหิตที่จะเจาะเก็บ	ประเทศ ที่ผลิต	หมายเหตุ
10	บริษัท เอ็มมีเนชั่น อินเตอร์เนชั่นแนล จำกัด	2C 9/35	CPD-Adenine 1 Whole Blood (Human) Blood Collection Pack	CPDA-1 Solution 49, 63 ml	-	Single 350, 450 ml Double, Triple, Quadruple	สิงคโปร์	Shelf life 3 ปี
11	บริษัท เอ็มมีเนชั่น อินเตอร์เนชั่นแนล จำกัด	2C 18/45	CPD Whole Blood (Human) Blood Collection Pack (450ml) with SAGM Solution	CPD Solution 63 ml	SAGM Solution 100 ml	Triple, Quadruple 450 ml	สิงคโปร์	Shelf life 3 ปี
12	บริษัท เฟนวอล (ประเทศไทย) จำกัด	2C 50/52	Alyx 2RBC-LR Kit	ACD-A Solution 500 ml	AS-1 (Adsol) Solution 500 ml	- <b>Apheresis sets:</b> ถุงน้ำเกลือ ถุงACD-A, ถุงAS-1,ถุงเปล่า, Separation chamber, ชุด กรองเม็ดเลือดขาว ฯลฯ -ใช้แยกเก็บRBC2ยูนิตโดยการ ปั่นแยก เพื่อใช้กับเครื่อง Alyx System	USA (packed in Puerto Rico)	Shelf life 2 ปี
13	บริษัท เฟนวอล (ประเทศไทย) จำกัด	2C 51/52	Alyx RBC/Plasma Kit	ACD-A Solution 500 ml	AS-1 (Adsol) Solution 500 ml	- <b>Apheresis sets</b> ทำนอง เดียวกับข้อ 12 -ใช้แยกเก็บRBCและplasma โดยการปั่นแยก	USA (packed in Puerto Rico)	Shelf life 2 ปี

ตารางที่ 19 ทะเบียนตำรับยาถุงบรรจุโลหิตที่บรรจุสารป้องกันการแข็งตัวของโลหิตหรือสารเสริมอื่น ๆ (ต่อ)

ลำดับ ที่	ชื่อผู้รับอนุญาต	เลขทะเบียน ตำรับยา	ชื่อการค้า	ส่วนประกอบ Anticoagulant	ส่วนประกอบ Additive	Blood bag system และ ปริมาตรโลหิตที่จะเจาะเก็บ	ประเทศ ที่ผลิต	หมายเหตุ
14	บริษัท เฟนวอล (ประเทศไทย) จำกัด	2C 70/52	Amicus Apheresis Kit – Single Needle	ACD-A solution 1000 ml	-	- <b>Apheresis sets</b> ทำนอง เดียวกับข้อ 12 -สำหรับยืดระยะเวลาการเก็บรักษา เกล็ดเลือดพร้อมด้วยพลาสมา และการเก็บ RBC เพื่อใช้กับ เครื่อง Amicus Separator	Puerto Rico, USA and Dominican	Shelf life 2 ปี
15	บริษัท เฟนวอล (ประเทศไทย) จำกัด	2C 68/52	Anticoagulant Citrate Phosphate Dextrose Solution, USP (CPD) Blood-Pack Unit, Transfer Pack Container with Adsol Red Cell PreservationSolution	CPD solution 63 ml	AS-1 (Adsol) Solution 100 ml	Triple, Quadruple 350, 450 ml	Puerto Rico, USA	Shelf life 2 ปี*

\*1. Unused units in open foil pouch may be kept to 60 days by folding and securing open end of foil pouch to prevent possible loss of moisture.

2. Direct handling of product surfaces prior to extended storage in the foil pouch, may result in mold growth.

3. Units removed from the foil pouch must be used within 4 days (96 hours). Units out of foil pouch for longer than 4 days must be discarded.

ตารางที่ 19 ทะเบียนตำรับยาถุงบรรจุโลหิตที่บรรจุสารป้องกันการแข็งตัวของโลหิตหรือสารเสริมอื่น ๆ (ต่อ)

ลำดับ ที่	ชื่อผู้รับอนุญาต	เลขทะเบียน ตำรับยา	ชื่อการค้า	ส่วนประกอบ Anticoagulant	ส่วนประกอบ Additive	Blood bag system และ ปริมาตรโลหิตที่จะเจาะเก็บ	ประเทศ ที่ผลิต	หมายเหตุ
16	บริษัท เฟนวอล (ประเทศไทย) จำกัด	2C 69/52	Anticoagulant Citrate Phosphate Dextrose Adenine Solution (CPDA-1)	CPDA-1 solution 63 ml	-	Single, Double, Quadruple 350, 450 ml	Puerto Rico, USA	Shelf life 2 ปี*
17	บริษัท เฟนวอล (ประเทศไทย) จำกัด	2C 6/55	CPD/Adsol Quadruple Blood Collection System	CPD solution 63 ml	AS-1 (Adsol) solution 100 ml	Quadruple 450 ml	ฝรั่งเศส	Shelf life 2 ปี*

\*1. Unused units in open foil pouch may be kept to 60 days by folding and securing open end of foil pouch to prevent possible loss of moisture.

2. Direct handling of product surfaces prior to extended storage in the foil pouch, may result in mold growth.

3. Units removed from the foil pouch must be used within 4 days (96 hours). Units out of foil pouch for longer than 4 days must be discarded.



ตารางที่ 20 ส่วนประกอบของ Anticoagulant solutions ที่ใช้ในถุงบรรจุโลหิตที่ได้รับทะเบียนตำรับยาแล้ว

สาร	CPD Kawasumi	CPD Terumo, Eminence, Fenwal		CPDA-1 Kawasumi	CPDA-1 Terumo			CPDA-1 Eminence	CPDA-1 Fenwal	ACD-A Fenwal
		1.66 g	2.63		2.63 g	1.2887 g	1.660 g hydrous			
Sodium citrate (dihydrate)	2.63 g	1.66 g	2.63	2.63 g	1.2887 g	1.660 g hydrous	2.630 g	2.63 g	1.66 g	2.2 g
Citric acid (anhydrous )		188 mg	299 mg					299 mg		730 mg
Citric acid (monohydrate)	327 mg			327 mg	160 mg	206 mg hydrous	327 mg		206 mg	
Dextrose (monohydrate)		1.61 g	2.55 g					3.19 g	2.01 g	2.45 g
Dextrose (anhydrous)					1.42 g	1.83 g	2.9000 g			
Glucose, anhydrous	2.32 g			2.90 g						
Monobasic sodium phosphate monohydrate		140 mg	222 mg					222 mg	140 mg	
Monobasic sodium phosphate (Sodium dihydrogen phosphate) dihydrate	251 mg			251 mg	123 mg	140 mg hydrous/ 158 mg dihydrate	251 mg dihydrate			
Adenine				27.5 mg	13.5 mg	17.3 mg	27.5 mg	27.5 mg	17.3 mg	
Water for injection to	100 ml	63 ml	100 ml	100 ml	49 ml	63 ml	100 ml	100 ml	63 ml	100 ml

ตารางที่ 21 ส่วนประกอบของ Additive or preservative solutions ที่ใส่ในถุงบรรจุโลหิตที่ได้รับทะเบียนตำรับยาแล้ว

สาร	SAGM Kawasumi	MAP Kawasumi	AS-5 (Optisol) Terumo	SAGM Eminence	AS-1 (Adsol) Fenwal
Sodium chloride	877 mg	797 mg	877 mg	877 mg	900 mg
Adenine	16.9 mg	14 mg	30 mg	16.9 mg	27 mg
Glucose	818 mg				
Dextrose (monohydrate)		721 mg	900 mg	900 mg	2.2 g
Mannitol	525 mg	1457 mg	525 mg	525 mg	750 mg
Monobasic sodium phosphate		94 mg			
Sodium citrate		150 mg			
Citric acid		20 mg			
Water for injection to	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml

ตารางที่ 22 ถุงบรรจุโลหิตที่มีน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิต ที่ผลิตโดยศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย

ลำดับ ที่	ชื่อผลิตภัณฑ์	ส่วนประกอบ Anticoagulant	Blood bag system และ ปริมาตรโลหิตที่จะเจาะเก็บ	หมายเหตุ		
1	Citrate Phosphate Dextrose Solution (CPD Solution)	CPD solution (49 ml, 63 ml)		Single, Double, Triple, Quadruple 350, 450 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Shelf life 1 ปี</li> <li>- ถุงชั้นนอกเมื่อเปิดแล้วจะต้องใช้ภายใน 1 เดือน ถ้าใช้ไม่หมดให้ปิดถุงให้สนิท ถุงชั้นในเมื่อเปิดแล้ว จะต้องใช้ภายใน 10 วัน</li> <li>- เก็บถุงบรรจุโลหิตที่อุณหภูมิห้อง (15-30°C) อย่าให้ถูกแสงแดดหรือความร้อน</li> <li>- น้ำยาเมื่อผสมโลหิตแล้วเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 1-6° C เก็บโลหิตได้ 21 วัน</li> <li>- ถุงรหัส S 3224 ใช้เก็บ platelets ที่อุณหภูมิ 20-24° C ได้ 5 วัน</li> </ul>	
		Citric acid (anhydrous)	146.51 mg			188.37 mg
		Sodium citrate (dihydrate)	1,288.7 mg			1,656.9 mg
		Monobasic sodium phosphate (monohydrate)	108.78 mg			139.86 mg
		Dextrose (anhydrous)	1,249.5 mg			1,606.5 mg
		Water for injection to	49 ml			63 ml
2	Citrate Phosphate Dextrose Solution (CPD Solution)  สำหรับถุงบรรจุโลหิต ชนิดพร้อมถุงเก็บ ตัวอย่างโลหิต (sample diversion pouch)	CPD solution (49 ml, 63 ml) ส่วนประกอบเหมือน ผลิตภัณฑ์ชื่อ 1		Single, Double, Triple, Quadruple 350, 450 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>-เหมือนผลิตภัณฑ์ชื่อ 1</li> <li>-เพิ่มอุปกรณ์ sample diversion pouch</li> </ul>	

ตารางที่ 22 ถุงบรรจุโลหิตที่มีน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิต ที่ผลิตโดยศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย (ต่อ)

ลำดับ ที่	ชื่อผลิตภัณฑ์	ส่วนประกอบ Anticoagulant	Blood bag system และ ปริมาตรโลหิตที่จะเจาะเก็บ	หมายเหตุ		
3	Citrate Phosphate Dextrose Adenine Solution (CPD A-1 Solution)	CPDA-1 solution (49 ml, 63 ml)		Single, Double, Triple, Quadruple 350, 450 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Shelf life 1 ปี</li> <li>- ถุงชั้นนอกเมื่อเปิดแล้วจะต้องใช้ภายใน 1 เดือน ถ้าใช้ไม่หมดให้ปิดถุงให้สนิท ถุงชั้นในเมื่อเปิดแล้ว จะต้องใช้ภายใน 10 วัน</li> <li>- เก็บถุงบรรจุโลหิตที่อุณหภูมิห้อง (15-30°C) อย่าให้ถูกแสงแดดหรือความร้อน</li> <li>- น้ำยาเมื่อผสมโลหิตแล้วเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 1-6° C เก็บโลหิตได้ 35 วัน</li> <li>- ถุงรหัส S 3224 ใช้เก็บ platelets ที่อุณหภูมิ 20-24° C ได้ 5 วัน</li> </ul>	
		Citric acid (anhydrous)	146.51 mg			188.37 mg
		Sodium citrate (dihydrate)	1,288.7 mg			1,656.9 mg
		Monobasic sodium phosphate (monohydrate)	108.78 mg			139.86 mg
		Dextrose (monohydrate)	1,563.1 mg			2,009.7 mg
		Adenine	13.475			17.325 mg
		Water for injection to	49 ml			63 ml
4	CPDA-1 Solution เหมือนข้อ 3 และเพิ่ม ถุงเก็บตัวอย่างโลหิต	CPDA-1 solution (49 ml, 63 ml) ส่วนประกอบ น้ำยาเหมือนผลิตภัณฑ์ข้อ 3	Single, Double, Triple, Quadruple 350, 450 ml	-เหมือนผลิตภัณฑ์ข้อ 3 และเพิ่มถุงเก็บ ตัวอย่างโลหิต(sample diversion pouch)		
5	CPDA-1 Solution เหมือนข้อ 3 และเพิ่ม ชุดกรองเม็ดโลหิตขาว กับถุงเก็บตัวอย่าง โลหิต	CPDA-1 solution (63 ml) ส่วนประกอบเหมือน ผลิตภัณฑ์ข้อ 3	Double, Triple, Quadruple 450 ml	-เหมือนผลิตภัณฑ์ข้อ 3 และเพิ่มชุดกรองเม็ด โลหิตขาว (whole blood filter) กับ ถุงเก็บ ตัวอย่างโลหิต (sample diversion pouch)		



ตารางที่ 23 ตัวอย่าง Caution ที่ระบุบนฉลากและเอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้

Product Owners	CAUTION ฉลากของ Bags	CAUTION ฉลากของ Overpackage
<p>Kawasumi, Japan</p> <p>โดย บริษัท คาวาซุมิ ลาบอราทอรี (ประเทศไทย) จำกัด เป็นผู้ผลิต</p>	<p><b>Primary bag</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- STERILE, PYROGEN-FREE</li> <li>- See instructions for use</li> <li>- Do not reuse. Do not vent. Do not use in case of any visible sign of haemolysis or deterioration.</li> <li>- Mix blood and anticoagulant at several times during collection.</li> <li>- Do not add any medicine.</li> <li>- Crossmatch before transfusion</li> <li>- Infusion set must have a filter</li> <li>- To be stored at 4°C ±2° C</li> </ul> <p><b>Transfer bag</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- STERILE, PYROGEN-FREE</li> <li>- See instructions for use</li> <li>- Do not reuse. Do not vent.</li> </ul> <p>When frozen, store in appropriate container and avoid physical shocks.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Store the blood component at the specified temperature</li> <li>- Infusion set must have a filter</li> </ul> <p><b>Transfer bag for platelet storage</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- STERILE, PYROGEN-FREE</li> <li>- See instructions for use</li> <li>- Do not reuse. Do not vent.</li> <li>- Platelet to be stored at 22°C ±2° C</li> <li>- Infusion set must have a filter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- STERILE, PYROGEN-FREE</li> <li>- Unused bags in opened pouches may be kept 21 days by folding and SECURING open end of pouch to prevent possible loss of moisture.</li> <li>- Store at room temperature 1°C-30° C</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>- STERILE, PYROGEN-FREE</li> <li>- See instructions for use</li> <li>- Do not reuse. Do not vent.</li> <li>- Do not use in case of any visible sign of haemolysis or deterioration.</li> <li>- When frozen, store in appropriate container and avoid physical shocks.</li> <li>- To be stored at room temperature</li> <li>- To be used within 21 days after opening the overpackage.</li> <li>- Store the blood component at the specified temperature</li> </ul>
<p><b>เอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์</b></p> <p>-ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ และสารไพโรเจน</p> <p><b>(คำเตือน)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ห้ามใช้ถ้าซองเปิดฉีก หรือ ซ้ำรอย, ก่อนเปิดซอง เก็บรักษาในสถานที่ ที่มีอุณหภูมิ 1-30° C อย่าเก็บในสถานที่อุณหภูมิร้อนจัด หรือ ชื้น</li> <li>- ใช้ได้ภายใน 21 วัน หลังจากเปิดซอง</li> <li>- อย่าใช้เครื่องมือชุดนี้ถ้ามีน้ำยาที่อยู่ในถุงขุ่น</li> <li>- ในระหว่างทำการเก็บเจาะเลือด โปรดเขย่าถุงหลาย ๆ ครั้ง เพื่อให้เลือดผสมกับน้ำยาที่อยู่ในถุงอย่างทั่วถึง</li> <li>- เก็บถุงที่บรรจุเลือดแล้วไว้ในที่ ๆ มีอุณหภูมิระหว่าง 4°C ±2° C</li> <li>- ตรวจสอบรูปเลือดก่อนที่จะทำการถ่ายเลือดให้กับผู้รับ</li> <li>- เช็กรูปเลือดของผู้รับให้ตรงกับกรุปเลือดที่มีอยู่</li> <li>- ห้ามผสมยาทุกชนิดลงในเลือดอย่างเด็ดขาด</li> <li>- ก่อนทำการถ่ายเลือด โปรดเขย่าให้เลือดผสมกันอย่างทั่วถึง, ชุดถ่ายเลือดต้องมีเครื่องกรอง</li> </ul>		

ตารางที่ 23 ตัวอย่าง Caution ที่ระบุบนฉลากและเอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้ (ต่อ)

Product Owners	CAUTION ฉลากของ Bags	CAUTION ฉลากของ Overpackage
<p>Terumo Corporation, Japan</p> <p>โดย บริษัท เทอรูโม (ประเทศไทย) จำกัด เป็นผู้นำเข้า</p>	<p><b>Primary bag</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DO NOT VENT</li> <li>- Sterile, non-pyrogenic fluid path</li> <li>- Do not use unless the anticoagulant is clear</li> <li>- Store blood within a 2° range between 1° and 6° C</li> <li>- Cross-match before transfusion.</li> <li>- Identify recipient as partner to cross-match</li> <li>- Do not add medication to this blood.</li> <li>- Mix blood thoroughly immediately before use and do not warm before administration.</li> <li>- Infusion set must have a filter.</li> <li>- See circular for dosage information/</li> </ul> <p><b>Primary bag</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DO NOT VENT</li> <li>- For single use only. Sterile and non-pyrogenic fluid path</li> <li>- Do not use unless the solution is clear</li> <li>- Read the instructions carefully before use. Do not add medication</li> <li>- Mix blood thoroughly immediately before use. Store blood at 4°C ±2° C</li> <li>- Cross-match before transfusion.</li> <li>- Identify recipient as partner to cross-match. Infusion set must have a filter.</li> </ul> <p><b>Transfer bag</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- STERILE, NON-PYROGENIC FLUID PATH</li> <li>-DO NOT VENT</li> </ul> <p><b>Transfer bag for platelet storage</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- STERILE, NON-PYROGENIC FLUID</li> <li>- DO NOT VENT</li> <li>- Store platelets 5 days at 20-24° C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- STERILE, NON-PYROGENIC FLUID PATH</li> <li>- DO NOT USE UNLESS ANTICOAGULANT IS CLEAR.</li> <li>- Store at room temperature.</li> <li>- Avoid Storage at excessive heat.</li> <li>- After opening, unused bags may be stored for 15 days by returning cover film to original position.</li> </ul> <p>CAUTION: Federal (U.S.A.) law prohibits dispensing without prescription.</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Do not use unless the solution(s) is(are) clear.</li> <li>-Do not use if the packaging or product has been damaged or soiled.</li> <li>- Store at room temperature.</li> <li>- Use the blood bags as soon as possible, within 15 days after opening the blister tray</li> </ul> <hr/> <p>Recommended Storage: Room temperature (25 °C/77 °F). Avoid excessive heat. Protect from freezing. CAUTION: The law prohibits dispensing without prescription.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- After opening, unused bags may be stored for 15 days by returning cover film to original position and sealing with tape to prevent possible loss of moisture.</li> <li>-See instructions for blood collection.</li> </ul> <hr/> <p><b>Transfer bag for platelet storage</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- For single use only. Sterile and non-pyrogenic fluid path.</li> <li>- Sterilized by steam</li> <li>- Store platelets up to 5 days at 22±2° C</li> </ul>
<p><b>เอกสารกำกับยา (วิธีใช้และข้อควรระวัง)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ควรเก็บเลือดให้มีอุณหภูมิระหว่าง 1-6° C, ห้ามผสมยาใด ๆ ลงในเลือดที่เก็บ</li> <li>- ให้ผสมเลือดให้เข้ากับน้ำยาโดยตลอดทันทีก่อนใช้ และให้กระทำการถ่ายเลือดโดยปราศจากความร้อน</li> <li>- ให้ตรวจปฏิกิริยาของเลือดของผู้ให้และผู้รับ ก่อนถ่ายเลือดบวกหรือลบ (Rh Type positive or negative) พร้อมกับตรวจหมู่เลือดของผู้ให้ (ABO blood group of donor), ตรวจเลือดของผู้รับ (ABO blood group of recipient)</li> <li>- เครื่องมือการถ่ายเลือด จะต้องมีเครื่องมือสำหรับกรองด้วย</li> <li>- โปรดตรวจดูขนาดของยาก่อนใช้ (น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด 63 ซีซี ใช้สำหรับผสมเลือด 450 ซีซี)</li> </ul>		

ตารางที่ 23 ตัวอย่าง Caution ที่ระบุบนฉลากและเอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้ (ต่อ)

Product Owners	CAUTION ฉลากของ Bags	CAUTION ฉลากของ Overpackage
<p>Fenwal, USA</p> <p>โดยบริษัท เฟนวอล (ประเทศไทย) จำกัด เป็นผู้นำเข้า</p>	<p><b>Primary bag</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Store blood between 1 and 6° C</li> <li>- Sterile, non-pyrogenic fluid path.</li> <li>- Steam sterilized.</li> <li>- Do not use if there is any visible evidence of deterioration.</li> <li>-Do not vent. Single use only.</li> <li>- Dispose of container appropriately.</li> <li>- Do not use unless solution is clear.</li> <li>- See instructions for use for additional product and country specific information.</li> <li>-See circular of information for indications, contraindications, cautions and methods of infusion.</li> <li>-VOLUNTEER DONOR</li> <li>- This product may transmit infectious agents. Rx only. PROPERLY IDENTIFY INTENDED RECIPIENT</li> </ul> <p><b>Transfer bag for RBC storage</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Intended for storage of RBC products, prepared from 450 ml CPD whole blood or blood components.</li> <li>- Store between 1- 6° C</li> <li>- For the collection, processing and/or storage of blood or blood components.</li> <li>-Single use only. Sterile, non-pyrogenic fluid path.Steam sterilized.</li> <li>- Dispose of container appropriately</li> <li>- See instructions for use for additional product and country specific information.</li> <li>-See circular of information for indications, contraindications, cautions and methods of infusion.</li> <li>- VOLUNTEER DONOR</li> <li>- This product may transmit infectious agents. Rx only. PROPERLY IDENTIFY INTENDED RECIPIENT</li> </ul> <p><b>Transfer bag for platelet storage</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Store platelet 3 days at 20-24°C</li> <li>- อื่น ๆ ทำนองเดียวกับ Transfer bag for RBC storage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rx Only</li> <li>- See instructions for use</li> <li>- Sterile, non-pyrogenic fluid path. Steam sterilized.</li> <li>- Single use only. Do not vent.</li> <li>- Do not use if there is any visible evidence of deterioration.</li> <li>- Dispose of container appropriately.</li> <li>- Store at controlled room temperature (refer to direction insert)</li> <li>-Unused units in open foil pouch may be kept to 60 days by folding and securing open end of foil pouch to prevent possible loss of moisture.</li> <li>-Direct handling of product surfaces prior to extended storage in the foil pouch, may result in mold growth.</li> <li>-Units removed from the foil pouch must be used within 4 days (96 hours). Units out of foil pouch for longer than 4 days must be discarded.</li> </ul>

ตารางที่ 23 ตัวอย่าง Caution ที่ระบุบนฉลากและเอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้ (ต่อ)

<p><b>Product Owners</b></p> <p>Fenwal, USA</p> <p>โดยบริษัท เฟนวอล (ประเทศไทย) จำกัด เป็นผู้นำเข้า</p>	<p style="text-align: center;"><b>เอกสารกำกับยา (ข้อควรระวัง)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ไม่พียงนำไปใช้ หากพบว่าน้ำยาในถุงมีสีขุ่น</li> <li>- จดชื่อและหมายเลขอ้างอิงของผู้บริจาดลงบนฉลากที่ติดกับถุงเลือดตามหลักปฏิบัติในการเจาะเก็บเลือด ตรวจสอบให้แน่ใจว่าหมายเลขที่พิมพ์บนสายเจาะเลือดเป็นเลขเดียวกันกับหมายเลขที่ฉลากถุงเลือด</li> <li>- หมั่นเขย่าถุงเลือดในระหว่างเจาะเก็บเลือด และเขย่าหลังจากเจาะเก็บเลือดแล้ว เพื่อให้เลือดและกับน้ำยากันเลือดแข็งตัวได้ผสมเข้ากันดี</li> <li>- นำถุงเลือดไปเก็บในอุณหภูมิระหว่าง 1 ถึง 6°C</li> <li>- นำเลือดนี้ไปใช้งานกับคนใช้ในช่วงไม่เกิน 35 วัน หลังจากเจาะเก็บ หากจะนำไปใช้งานอื่น ให้ปฏิบัติตามวิธีการใช้ส่วนประกอบเลือดตามมาตรฐานสากล</li> </ul>
---	---



## ข้อคิดเห็นต่อการพัฒนาการควบคุมถุงบรรจุโลหิตเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการคุ้มครองผู้บริโภค และการเตรียมความพร้อมของผู้ผลิตและผู้นำเข้า

จากการสัมภาษณ์ความคิดเห็นของผู้ผลิตและผู้นำเข้าถุงบรรจุโลหิตส่วนใหญ่ที่จะต้องได้รับผลกระทบหากมีการปรับเปลี่ยนหรือพัฒนากระบวนการเก็บรักษาโลหิตของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยเปลี่ยนถุงบรรจุโลหิตชนิดที่ใส่น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตและ/หรือน้ำยาเก็บรักษาสภาพส่วนประกอบของโลหิตจากที่เคยเป็น "ยา" มาจัดเป็น "เครื่องมือแพทย์ชนิดที่ต้องขอใบอนุญาต" หรือหากเปลี่ยนถุงบรรจุโลหิตชนิดถุงเปล่าไม่ใส่น้ำยาใดๆ จากเดิมที่เป็น "เครื่องมือแพทย์ทั่วไป" มาจัดเป็น "เครื่องมือแพทย์ชนิดที่ต้องขอใบอนุญาต" โดยเน้นการสัมภาษณ์ผู้ผลิตและผู้นำเข้าถุงบรรจุโลหิตที่มีน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตและ/หรือน้ำยาเก็บรักษาสภาพของส่วนประกอบของโลหิตที่ได้รับอนุญาตให้ผลิตหรือนำเข้าในลักษณะที่เป็นยา โดยได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยากับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแล้วทุกราย ได้แก่ (1) บริษัท คาวาซุมิ ลาบอราทอรี (ประเทศไทย) จำกัด ซึ่งเป็นผู้ประกอบการผลิตภาคเอกชนรายเดียวของประเทศไทย (2) บริษัท เทอรูโม (ประเทศไทย) จำกัด (3) บริษัท เฟนวอล (ประเทศไทย) จำกัด และ (4) บริษัท เอ็มมีเน็นซ์ อินเตอร์เนชันแนล จำกัด ซึ่งส่วนใหญ่แล้วหลายบริษัทดังกล่าวยังเป็นผู้นำเข้าถุงบรรจุโลหิตชนิดถุงเปล่ารายใหญ่ด้วย นอกจากนี้ยังได้สัมภาษณ์ผู้ประกอบการนำเข้าถุงบรรจุโลหิตชนิดถุงเปล่ารายใหญ่อื่น คือ บริษัท เทคโนโลยีคัล จำกัด และบริษัท เฟรเชนีอุส คาบี (ไทยแลนด์) จำกัด รวมถึงความคิดเห็นของผู้ผลิตถุงบรรจุโลหิตภาครัฐรายเดียวของประเทศไทย คือ สภาอากาศไทยด้วย

สรุปข้อคิดเห็นที่ได้รับจากผู้ผลิตและผู้นำเข้าซึ่งจะได้รับผลกระทบโดยตรง ได้ดังนี้

### 1. ประเด็นคำถาม " ความคิดเห็นต่อการยกระดับการควบคุมถุงบรรจุโลหิตชนิดถุงเปล่า จากเครื่องมือแพทย์ทั่วไป เป็นเครื่องมือแพทย์ที่ต้องขอใบอนุญาต "

- กลุ่มที่เห็นด้วย (1 ราย) ให้เหตุผลว่า เป็นสิ่งที่ดีเพิ่มความปลอดภัยแก่ผู้บริโภค
- กลุ่มที่ไม่เห็นด้วย (4 ราย) ให้เหตุผลว่า ไม่มีความจำเป็นเพราะไม่มีน้ำยา ระดับความเสี่ยงไม่ต่างจากเครื่องมือแพทย์ทั่วไปเช่น blood donor set, blood administration set แต่ถ้าประเทศ ASEAN อื่นๆ เช่นสิงคโปร์ปฏิบัติเหมือนกัน คือ ต้องยื่นเอกสาร CSDT บริษัทก็ยินดีปฏิบัติตาม

- 1 ราย เสนอให้จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ที่ควบคุมมาตรฐาน เช่น ISO 13485 และมอก.1298 ก็พอ เพราะใช้โดยผู้เชี่ยวชาญและอีก 1 รายเห็นว่าควรแยกการควบคุมเป็นประกาศกระทรวงฯ อีกฉบับต่างหาก

### 2. ประเด็นคำถาม " ความคิดเห็นต่อการควบคุมถุงบรรจุโลหิตที่บรรจุน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดหรือน้ำยาต่างๆ จากยา เป็นเครื่องมือแพทย์ที่ต้องขอใบอนุญาต "

- ส่วนใหญ่เห็นด้วย (5 ราย) แต่ควรกำหนดมาตรการในการขออนุญาตให้ละเอียดเพราะมีส่วนผสมของ anticoagulant solution, เห็นด้วยเพราะสอดคล้องกับ EU ที่จัดเป็นเครื่องมือแพทย์
- ไม่เห็นด้วย 1 ราย เพราะเกรงว่าการจัดเป็นเครื่องมือแพทย์จะทำให้ระดับการควบคุมการผลิต

และควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ลดลง

- 1 رأيเห็นว่าควรจัดเป็นเครื่องมือแพทย์ที่ควบคุมมาตรฐาน เช่น ISO 13485 และมอก.1298 ก็ น่าจะพอเพราะใช้โดยผู้เชี่ยวชาญ

3. ประเด็นคำถาม "ความคิดเห็นหากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดมาตรฐาน ฤงบรรจุโลหิต ตามมาตรฐาน ISO 3826-1:2003 เรื่อง Plastics collapsible containers for human blood and blood components Part 1: Conventional containers หรือมาตรฐาน มอก. 1298-255X เรื่อง ภาชนะพลาสติกปราศจากเชื้อสำหรับบรรจุโลหิตและส่วนประกอบของโลหิต (Sterile Plastic Containers for Human Blood and Blood Components) "

- ผู้ผลิตเห็นด้วย แต่ไม่ควรบังคับกรณีส่งออกเพราะต้องใช้มาตรฐานตามประเทศผู้สั่งซื้อซึ่งรวมถึง วิธีทดสอบ การชักตัวอย่าง และเกณฑ์ตัดสิน เป็นต้น, ห่วงรอเวลาทดสอบ และมาตรฐาน ISO 3826-1:2003 และมอก.ไม่รวมถุงพลาสติกพิเศษ เช่น ถุงเก็บ platelets

- ผู้นำเข้าเห็นด้วยเนื่องจากเป็นมาตรฐานสากล โดยบาง رأيเห็นว่าควรเลือกมาตรฐานรับรอง อย่างใดอย่างหนึ่งโดยให้กองควบคุมเครื่องมือแพทย์กำหนดมาตรฐานออกมาเองและประกาศใช้ หรือมี การแจ้งมาตรฐานเมื่อมีการประกาศใช้ฉบับล่าสุดเพื่อให้ผู้นำเข้ายื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงได้ทันตาม ระยะเวลาที่กำหนด และถ้าการทดสอบของทั้งสองมาตรฐานแตกต่างกันจะต้องทำอย่างไร, บาง رأيเห็นว่าควรเลือกเฉพาะมาตรฐานบางข้อที่สำคัญเท่านั้น, บาง رأيเห็นว่าควรให้บริษัทสามารถเลือกใช้ตาม มาตรฐานชนิดใดชนิดหนึ่งได้

4. ประเด็นคำถาม " ความคิดเห็นต่อการยื่นคำขออนุญาตผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์ฤงบรรจุ โลหิตโดยจัดทำเอกสารตาม ACSDT (ASEAN Common Submission Dossier Template) "

- ส่วนใหญ่เห็นด้วย แต่เห็นว่าควรจัดอบรมการเตรียมเอกสารตาม ACSDT เพราะเป็นเรื่องใหม่และ ฤงบรรจุโลหิตเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเฉพาะกลุ่ม มี 1 รายกังวลข้อมูล knowhow ที่เป็นความลับ และมี 2 รายไม่ทราบรายละเอียด ACSDT จึงไม่สามารถให้ความเห็น

5. ประเด็นคำถาม " ความคิดเห็นต่อการยื่นคำขอและการออกใบอนุญาตผลิตหรือนำเข้า ผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์ฤงบรรจุโลหิตในลักษณะกลุ่ม (Group/Family) และเห็นว่าควร แบ่งกลุ่มอย่างไร ยกตัวอย่างแนวปฏิบัติในต่างประเทศ (หากมีข้อมูล) "

- เห็นด้วยอย่างยิ่ง สะดวกต่อทั้งผู้พิจารณาและบริษัทผู้ยื่นคำขอ เพราะเป็นการลดขั้นตอนของ การทำขึ้น ลดเวลาการตรวจเอกสารพิจารณา

- เห็นด้วย ถ้ามีความคล้ายคลึงกันในกลุ่มก็น่าจะทำได้ บางรายเสนอให้ grouping ตามจำนวนฤง และชนิดน้ำยาที่แตกต่างกันโดยในแต่ละgroupผู้ประกอบการต้องเลือกspecที่เป็นตัวแทน group ส่งทดสอบ ซึ่งควรเป็น code/spec ที่ซับซ้อนหรือมีส่วนประกอบมากที่สุดใน group ในกรณีเกิด code ใหม่ ซึ่ง spec หรือส่วนประกอบไม่ได้ซับซ้อนไปกว่า code ตัวแทนที่เคยยื่นทดสอบแล้ว ไม่ควรต้องยื่นขออนุญาตใหม่

- บางรายเสนอว่าควรออกใบอนุญาตในลักษณะกลุ่ม โดยจัดกลุ่มตามชนิดของน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดหรือวัตถุประสงค์ในการใช้ เช่น ชุดของการทำ Apheresis kits โดยประเทศสิงคโปร์จะทำการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ทุกผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับ Apheresis kits

- บางรายเสนอว่าควรมีแนวปฏิบัติเรื่องการต่ออายุ และการเรียกคืนผลิตภัณฑ์หากเกิดปัญหา

#### 6. ประเด็นคำถาม " ความคิดเห็นเรื่องข้อกำหนดฉลาก และเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์ ควรมีแนวทางอย่างไร "

- ควรมีนโยบายของ overpackage,
- การแสดงรายละเอียดฉลากบนถุง อาจทำได้ยาก เพราะ package ขนาดเล็ก ควรให้แสดงที่ overpackage แทนได้
- การแปลภาษาไทยอาจทำให้เข้าใจผิด ควรใช้ศัพท์ที่ผู้ใช้ซึ่งเป็นผู้เชี่ยวชาญอยู่แล้วเข้าใจได้ดี เช่น non-pyrogen, Do not vent
- ไม่สามารถเปิดบรรจุภัณฑ์ เพื่อเพิ่มข้อความใน inner package ได้ ควรให้เพิ่มบน outer package หรือ เอกสารกำกับแทน
- การติดฉลากเพิ่มที่ inner package มีผลไปลดพื้นที่พลาสติกที่มีคุณสมบัติ exchange gas oxygen และ carbon dioxide
- ควรแสดง legal manufacturer ก็เพียงพอเพราะบริษัทแม่ หรือ owner ก็ต้องรับผิดชอบคุณภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้ทางบริษัทไม่สามารถแกะบรรจุภัณฑ์ เพราะภายในภาชนะ overpackage ทำการ sterile มาจากผู้ผลิต (บนบรรจุภัณฑ์มีการแสดงชื่อบริษัทแม่อยู่แล้ว)
- เห็นว่าต้องจัดทำฉลากและเอกสารกำกับให้ถูกต้องก่อนนำออกขายหรือส่งมอบลูกค้า แต่ขณะนำเข้าที่ด่านตรวจสอบยังไม่ต้องจัดทำฉลากและเอกสารกำกับให้ถูกต้อง

#### 7. ประเด็นคำถาม " หากปัจจุบัน Blood Bag ที่ผลิตหรือนำเข้าใช้วัสดุ PVC ผู้ผลิตมีนโยบายเปลี่ยนไปใช้วัสดุอื่นหรือไม่ "

- เกือบทุกรายยังคงใช้ PVC ที่มี DEHP และยังไม่มียุทธศาสตร์เปลี่ยนไปใช้วัสดุอื่น บางรายให้ความเห็นว่าการเปลี่ยนมาใช้ non DEHP ควรคำนึงถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจหรือต้นทุน และจำนวน supplier ต้องมากพอ เพื่อ competitive ราคา และมียุทธศาสตร์ใช้ PVC ที่เป็น DEHP free อยู่แล้ว

#### 8. ประเด็นคำถาม " ความคิดเห็นในการควบคุม Apheresis sets ซึ่งมี Blood bags เป็นองค์ประกอบหนึ่งนั้น ควรแยกการควบคุมเป็นประกาศกระทรวงสาธารณสุขอีกฉบับต่างหากจากการควบคุม Blood bags หรือไม่ อย่างไร "

- กลุ่มที่เห็นว่าควรแยก (3 ราย) เพราะการใช้งานต่างกัน ใน Apheresis sets มีหลาย function ทั้ง donation และ therapeutic และต่อกับผู้ป่วยหรือผู้บริจาคตลอดเวลา หรือ Apheresis มีสารละลายทดแทน สาร anticoagulant และนำส่วนประกอบของเลือดกลับคืนผู้ป่วย



- กลุ่มที่เห็นว่าไม่ควรแยก (1 ราย) เพราะเป็นอุปกรณ์ประกอบ set
- 1 รายเสนอว่าขึ้นกับผู้ควบคุมสามารถเขียนประกาศให้ครอบคลุมในฉบับเดียวได้หรือไม่
- 1 รายเสนอว่าควรควบคุมตาม level ของเครื่องมือแพทย์
- 1 รายเสนอว่า Apheresis set มี 2 ระบบ กรณี open system ควบคุมเป็นเครื่องมือแพทย์ทั่วไป เหมือน transfer bag กรณี closed system ขึ้นทะเบียนเป็นเครื่องมือแพทย์ควบคุม

9. ประเด็นคำถาม "ผู้ประกอบการมีการเตรียมความพร้อมอย่างไร หากมีประกาศกระทรวงสาธารณสุขกำหนดให้ Blood bags ที่เป็นถุงเปล่าและถุงบรรจุน้ำยาต่างๆ เป็นเครื่องมือแพทย์ที่ต้องขอใบอนุญาต และผู้ประกอบการต้องการเวลาเตรียมความพร้อมเท่าใดก่อนประกาศกระทรวงสาธารณสุขมีผลบังคับใช้ "

- 1 รายแจ้งว่ามีความพร้อม
  - 1 ราย แจ้งว่าขึ้นกับระยะเวลาขอใบอนุญาตและระยะเวลาการตรวจรับรองได้มอก.
  - 1 รายแจ้งว่าต้องเตรียมความพร้อม คือ ศึกษาการจัดเอกสารตาม ACSDT และมีมาตรฐานปฏิบัติตาม ISO 3826-1:2003 และขึ้นกับผู้ผลิตด้วยว่ามีเอกสารและมาตรฐานตรงตาม requirements หรือไม่
  - ที่เหลือขอระยะเวลาแตกต่างกันไป คือ 6-12 เดือน, 1 ปี หรือยืดหยุ่นได้, ไม่น้อยกว่า 1 ปี เพื่อ
- (1) ศึกษาและจัดทำเอกสารวิชาการเพื่อยื่นคำขออนุญาต (2) จดลากและสินค้าที่อยู่ระหว่างการผลิตและสินค้าสำเร็จรูปที่เดิมอยู่ได้พรบ.ยา บริษัทจำเป็นต้องใช้สินค้าให้หมดไป (3) การเปลี่ยนแปลงควรเริ่มมีผลบังคับใช้โดยนับจากวันที่ผลิต บางรายต้องการเวลามากกว่า 2 ปี เพราะบางประเทศผู้ผลิตมีการจัดประเภทผลิตภัณฑ์เป็นยา จึงไม่มีเอกสารที่สอดคล้องกับการอนุญาตแบบเครื่องมือแพทย์ จึงต้องการเวลาในการทำความเข้าใจและจัดเตรียมเอกสาร

10 ประเด็นคำถาม " ผู้ประกอบการต้องการให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเตรียมความพร้อมหรือดำเนินการอย่างไร เพื่อรองรับการควบคุมถุงบรรจุโลหิตเป็นเครื่องมือแพทย์ที่ต้องขอใบอนุญาต "

- สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาควรมีวิธีควบคุมให้มั่นใจได้ว่าผลิตภัณฑ์มีคุณภาพและความปลอดภัยแม้จัดเป็นเครื่องมือแพทย์
- ขอให้แจ้งผู้ประกอบการว่าต้องการเอกสารอะไรบ้างเพื่อขึ้นทะเบียนถุงบรรจุโลหิตเป็นเครื่องมือแพทย์ที่ต้องขอใบอนุญาตด่วนที่สุด เพื่อบริษัทจะได้เตรียมเอกสารได้พร้อมเมื่อกฎหมายออก
- ควรจัดให้มีแนวทางและขั้นตอนการปฏิบัติที่ชัดเจน
- ควรระบุรายละเอียดของเอกสารต่างๆที่ต้องใช้ประกอบในการขึ้นทะเบียนให้ชัดเจนและระยะเวลาในการดำเนินการขึ้นทะเบียนตั้งแต่เริ่มดำเนินการยื่นเอกสารจนถึงออกใบอนุญาต
- ควรให้ความยืดหยุ่นสำหรับผู้ประกอบการรายเก่าที่มีผู้ใช้ผลิตภัณฑ์ถุงบรรจุโลหิตในท้องตลาด



เนื่องจากหากเกิดปัญหานำเข้าไม่ได้จะเกิดภาวะขาดแคลนสินค้า ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อปริมาณโลหิตในธนาคารเลือดที่อาจไม่เพียงพอต่อความต้องการใช้ของผู้ป่วย

- จะทำตามหลักของอย. เพื่อความถูกต้องทุกกรณี
- อย. อยากให้ชี้แจงและมี Guidance ขั้นตอนการขอใบอนุญาตของ Blood bag ให้ชัดเจน (สถานที่ยื่นคำขอ, ขั้นตอน, วิธีการ, ค่าใช้จ่าย) ทั้งกรณีผลิตเพื่อขายในประเทศ และผลิตเพื่อส่งออก
- ขอให้ชี้แจง ผู้ผลิตหรือนำเข้าต้องมีทะเบียนยา (Anticoagulant/preservative solutions) ก่อนมายื่นขออนุญาตผลิตถุงบรรจุโลหิตใหม่, ปัจจุบันฉลากยาระบุทะเบียนยา เปลี่ยนเป็นเครื่องมือแพทย์ต้องระบุในฉลากหรือไม่, กรณีมีน้ำยาสูตรใหม่ หรือเปลี่ยนแปลงสูตร ต้องทำอะไร ต้องยื่น stability data หรือไม่ ที่หน่วยงานใด และควรมีหนังสือชี้แจงคำถามและคำตอบให้กับผู้ประกอบการได้เข้าใจ
- ขอให้มีการกำหนดระยะเวลาการดำเนินการของอย. ที่จะอนุมัติและออกใบอนุญาต เพื่อให้ผู้ประกอบการสามารถประมาณการและวางแผนธุรกิจและการขายได้
- ขอให้กำหนดระยะเวลาที่ชัดเจนในการเปลี่ยนแปลงจากยา เป็นเครื่องมือแพทย์ เนื่องจากผู้ประกอบการต้องเตรียมความพร้อม
- ขอให้ทำ public hearing ของร่างข้อกำหนดการขอใบอนุญาตของถุงบรรจุโลหิตก่อน เพื่อให้ผู้ประกอบการแต่ละรายจะได้พิจารณาข้อจำกัดของตน (หากมี) จะได้เตรียมความพร้อมล่วงหน้า

#### 11 ประเด็นคำถาม " ข้อคิดเห็นและข้อเสนอแนะอื่น ๆ "

- แม้เปลี่ยนการควบคุมถุงบรรจุโลหิตที่บรรจุ Anticoagulant เป็นเครื่องมือแพทย์ ควรให้มีเภสัชกรเป็นผู้ควบคุมการผลิตไว้
- เจ้าหน้าที่ควรมีมาตรฐานในการพิจารณาเอกสารให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน เพื่อผู้ประกอบการจะได้จัดหาข้อมูลให้ได้ถูกต้อง
- หลังจาก Blood bag เปลี่ยนเป็นเครื่องมือแพทย์แล้ว สารเคมีที่นำมาผลิตเป็นน้ำยาของ Blood bag ต้องยื่นขอนำเข้าสารเคมีกับสำนักยาหรือไม่
- กรณีเปลี่ยนเป็นเครื่องมือแพทย์ โรงงานมีความจำเป็นต้องมีเภสัชกรประจำโรงงานผลิตหรือไม่ และยื่นขอจดเภสัชกรกับสำนักยาหรือไม่
- ขอให้ชี้แจงจำนวนตัวอย่างแต่ละรุ่นที่ผลิตหรือนำเข้าที่ผู้ประกอบการต้องเก็บจำนวนเท่าใดที่เพียงพอต่อการตรวจสอบและวิเคราะห์ ขอให้อย. พิจารณาจำนวนที่ไม่เป็นภาระแก่ผู้ประกอบการมากเกินไป
- กรณีผลิตเพื่อส่งออก ผู้ประกอบการจำเป็นต้องมีใบอนุญาตผลิต Blood bag หรือไม่
- กรณีส่งออก ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงฉลากหรือผลิตภัณฑ์ ต้องยื่นขอเปลี่ยนแปลงกับอย. หรือไม่ ใช้เวลาในการอนุมัติเท่าไร
- ควรแยก requirements ของถุงบรรจุโลหิต ที่ต้องขออนุญาต จาก Apheresis และ ถุงเปล่า

## บทที่ 5

### บทสรุปและข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการศึกษา

1. ในต่างประเทศขณะที่สหรัฐอเมริกา มีหน่วยงานกลุ่มชีววัตถุ ของ USFDA เป็นผู้พิจารณาอนุมัติ อนุญาตบรรจุโลหิตทุกชนิดทั้งถุงเปล่าและถุงที่มีน้ำยา Anticoagulant และญี่ปุ่นซึ่งจัดเฉพาะบรรจุโลหิตที่บรรจุ Anticoagulant solutions เป็นยา) แต่ในต่างประเทศส่วนใหญ่เกือบทุกประเทศ จัดบรรจุโลหิตที่บรรจุ Anticoagulant solutions และน้ำยาเสริมต่างๆ เป็นเครื่องมือแพทย์ ไม่ใช่ยา และเป็นเครื่องมือแพทย์ในระดับกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลางถึงเสี่ยงมาก ในระดับเช่นเดียวกับบรรจุโลหิตที่เป็นถุงเปล่า ด้วยเหตุผลหลักคือตัวยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตที่ใส่ในถุงมีจุดมุ่งหมายเพื่อป้องกันไม่ให้โลหิตที่เจาะเก็บแข็งตัว โดยไม่ได้หวังผลไปออกฤทธิ์โดยตรงต่อร่างกายมนุษย์ และมีขั้นตอนการประเมินเอกสารทางวิชาการของผลิตภัณฑ์ทั้งด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยทั้งถุงเปล่าและถุงที่มี Anticoagulant ผสมอยู่ก่อนอนุญาตให้วางตลาด โดยส่วนการประเมินระบบคุณภาพการผลิตกลุ่ม EU แคนาดา ออสเตรเลีย สิงคโปร์ ใช้ ISO 13485 เป็นมาตรฐาน ในขณะที่สหรัฐฯแม้หน่วยงานกลุ่มชีววัตถุได้รับมอบหมายให้เป็นผู้พิจารณาบรรจุโลหิตที่เป็นถุงเปล่าและถุงที่มี Anticoagulant ก็ต้องใช้เกณฑ์ GMP ด้านเครื่องมือแพทย์ในการประเมินโรงงานผลิตในส่วนของถุง กรณีถุงมี Anticoagulant ก็มีแนวทางใช้เกณฑ์ GMP ด้านยามาพิจารณาส่วนของการผลิตน้ำยา Anticoagulant และมีการประเมิน ผลิตภัณฑ์ Anticoagulant ที่บรรจุในถุงด้วย ในขณะที่กลุ่ม EU ใช้มาตรฐาน ISO 13485 ในการประเมินระบบคุณภาพการผลิตได้กับโรงงานผลิตถุงเปล่าและถุงที่มี Anticoagulant โดยยึดหลักการประเมินผลิตภัณฑ์ตาม Essential Principles of Safety and Performance of Medical Device และ Conformity Assessment of Medical Devices เมื่อเปรียบเทียบกับระบบการควบคุมของประเทศไทยจะเห็นว่าทั้งถุงเปล่าและถุงที่มี Anticoagulant ผสมอยู่ (หากจัดเป็นเครื่องมือแพทย์) ก็เป็นเครื่องมือแพทย์ทั่วไปที่มีการควบคุมในระดับต่ำสุดเท่านั้น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงมีเหตุผลที่สมควรปรับระดับการควบคุมทั้งถุงเปล่าและถุงที่มี Anticoagulant ผสมอยู่ โดยควรมีการประเมินข้อมูลวิชาการก่อนอนุญาตการวางตลาดในประเทศไทย

2. ถุงบรรจุโลหิตที่เป็น Apheresis bag ในต่างประเทศ จะพิจารณาทั้งระบบ ซึ่งถุงบรรจุโลหิต (มีทั้งถุงเปล่าและถุงบรรจุน้ำยา Anticoagulant/Additive solutions) เป็นเพียงส่วนประกอบส่วนหนึ่งของ Apheresis system ซึ่งหลายประเทศส่วนใหญ่จัด Apheresis system เป็นเครื่องมือแพทย์กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงกว่า Blood bags ทั่วไป เนื่องจากเป็น Active medical device

3. ภาวะบรรจุโลหิตที่มี Anticoagulant ที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้กับสำนักงาน มีขึ้นทะเบียนไว้ตั้งแต่ปี 2535 2540 2542 2543 2545 2550 2552 2554 โดยได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบตลอดชีพที่ไม่มีระบบการต่ออายุทะเบียน และไม่ได้ใช้ระบบการประเมินภาชนะบรรจุแบบเต็มรูปหรือมีการกำหนดมาตรฐานขั้นต่ำของไทย จึงสมควรแก่เวลาที่จะมีการทบทวนโดยเฉพาะอย่างยิ่งตำรับเก่า ๆ

4. มาตรฐานของภาวะบรรจุโลหิต มีเกณฑ์มาตรฐานหลายเกณฑ์ให้เลือกเป็นเกณฑ์อ้างอิง ประเทศไทยมีมาตรฐานมอก.1298-2554 เรื่องภาชนะพลาสติกปราศจากเชื้อสำหรับบรรจุโลหิตและส่วนประกอบของโลหิตซึ่งพัฒนามาจากหลายมาตรฐานโดยใช้ISO3826-1เป็นพื้นฐานซึ่งอาจนำมาใช้บังคับได้บางส่วน ยกเว้นข้อกำหนดเรื่องการแสดงฉลาก และควรเปิดกว้างยอมรับมาตรฐานอื่นๆ ที่เทียบเท่าหรือสูงกว่าด้วย

5. ข้อกำหนดในเรื่องการแสดงฉลากจำเป็นที่ผู้ประกอบการและเจ้าหน้าที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาต้องให้ความสำคัญอย่างมาก เนื่องจากมีกรณีเกิดอันตรายต่อผู้ป่วยจาก Container Label Error และการแสดงฉลากของภาวะบรรจุโลหิตมี special requirements ซึ่งมีรายละเอียดและความซับซ้อนอย่างมาก ฉลากจากโรงงานผลิตภาวะบรรจุโลหิตเป็นเพียง primary label (เรียกว่า Base label) ซึ่งมีข้อกำหนดต้องจัดทำ (เช่น ตำแหน่งที่จะใส่ข้อความ สีหมึกที่ใช้พิมพ์ข้อความ และคุณภาพของกาบติดฉลาก) ที่อำนวยความสะดวกให้ศูนย์บริการโลหิต/สถานพยาบาล/ผู้ผลิต Blood and blood product สามารถติดฉลาก (secondary label) เพื่อระบุ Blood component identification ต่อไป

6. สำหรับผู้ผลิตภาวะบรรจุโลหิตที่มี Anticoagulant ซึ่งตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 กำหนดให้มีเภสัชกรเป็นผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการควบคุมการผลิตนั้น ตามพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2551 มาตรา 6 (7) ได้ให้อำนาจรัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขในการประกาศให้มีเภสัชกรทำหน้าที่ควบคุมการผลิตภาวะบรรจุโลหิตได้เช่นกันซึ่งหากเปลี่ยนสถานะภาวะบรรจุโลหิตที่มี Anticoagulant จากยาเป็นเครื่องมือแพทย์ ก็ควรรักษาระดับการควบคุมที่ไม่ด้อยกว่ายา เพื่อการคุ้มครองผู้บริโภคที่มีความจำเป็นต้องใช้ภาวะบรรจุโลหิตจำนวนมากในแต่ละปี

มาตรา 6 (7) ของพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2551 ระบุว่า " เพื่อประโยชน์ในการควบคุมเครื่องมือแพทย์และคุ้มครองความปลอดภัยของผู้บริโภค ให้รัฐมนตรีโดยคำแนะนำของคณะกรรมการมีอำนาจประกาศกำหนด เครื่องมือแพทย์ที่ต้องจัดให้มีผู้ควบคุมการผลิต นำเข้า หรือขายตลอดจนกำหนดคุณสมบัติ จำนวนและหน้าที่ของผู้ควบคุม"

7. ข้อคิดเห็นหลายอย่างที่ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ผลิตและผู้นำเข้าภาวะบรรจุโลหิตควรรับไว้พิจารณา เช่น การแสดงฉลากในเนื้อที่จำกัด การแสดงฉลากที่ไม่ควรกระทำการใด ๆ กับ Individual blood bag label เนื่องจากอาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ การคงใช้ข้อความภาษาอังกฤษบางอย่างน่าจะทำให้ผู้ใช้ซึ่งเป็นผู้เชี่ยวชาญเข้าใจได้ดีกว่าการแปลภาษาไทยในพื้นที่จำกัดของฉลาก การพิจารณาข้อกำหนด Overpackage label และ Shipment label รวมทั้งการจัดทำคู่มือในการยื่นคำขออนุญาตผลิตหรือนำเข้าเครื่องมือแพทย์เพื่อให้ผู้ประกอบการสามารถปฏิบัติได้ถูกต้อง คู่มือคำถาม-คำตอบที่ชัดเจนใน



วิธีปฏิบัติที่สำคัญ ระยะเวลาที่เหมาะสมในการเตรียมความพร้อมของผู้ประกอบการ การอบรม  
 ผู้ประกอบการและเจ้าหน้าที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในการยื่นคำขอตาม ASEAN  
 Common Submission Dossier Template (ASEAN CSDT) ห้องปฏิบัติการที่จะรองรับการทดสอบตาม  
 มาตรฐานที่กำหนด เป็นต้น

### ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการพัฒนากระบวนการอนุญาตก่อนวางจำหน่ายถุงบรรจุโลหิตทุกชนิด โดยยกระดับการควบคุมเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการคุ้มครองผู้บริโภคและสอดคล้องกับสากล ควรจัดเป็นเครื่องมือแพทย์ที่ต้องขอใบอนุญาตโดยเฉพาะอย่างยิ่งถุงบรรจุโลหิตที่มี Anticoagulant และ/หรือ Preservative solutions บรรจุในถุง กรณีถุงเปล่าการควบคุมขั้นต่ำสุดคือกำหนดมาตรฐานขั้นต่ำบังคับไว้ รวมทั้งยกระดับการควบคุม Apheresis set ซึ่งรวม Apheresis bag เป็นเครื่องมือแพทย์ระดับต้องขอใบอนุญาตโดยพิจารณาทั้งระบบ (เช่น Automatic blood separator, Needle, Chamber, Apheresis blood bags, Normal saline bag, Disposable apheresis sets)

ถุงบรรจุโลหิตที่มี Anticoagulant หรือน้ำยาเสริมต่าง ๆ ต้องมีข้อมูล Drug profile ซึ่งควรใช้เอกสารตามแนวทางการยื่นเอกสารขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญเฉพาะ ACTD Part Quality และผู้ผลิตถุงที่มี Anticoagulant ควรมีเภสัชกรเป็นผู้ควบคุมดูแลการผลิตเหมือนเดิม โดยอาศัยอำนาจรัฐมนตรีตามมาตรา 6(7) ของพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2551

2. ควรมีการเตรียมความพร้อมของห้องปฏิบัติการที่จะรองรับการทดสอบได้ตามมาตรฐานที่กำหนด รวมทั้งกำหนดจำนวนตัวอย่างถุงบรรจุโลหิตที่ต้องใช้ในการทดสอบให้ชัดเจน เพื่อเป็นแนวทางสำหรับผู้ประกอบการ

3. ควรนำข้อคิดเห็นที่ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ประกอบการมาพิจารณาเนื่องจากเป็นผู้ได้รับผลกระทบโดยตรงหากมีการพัฒนาระบบการอนุญาตผลิตภัณฑ์ถุงบรรจุโลหิต

4. เนื่องจาก CSDT เป็นข้อกำหนดที่กว้างมาก เพื่อให้เกิดความชัดเจนในทางปฏิบัติ ควรจัดทำคู่มือหรือแนวทางในการจัดเตรียมเอกสารสำหรับถุงบรรจุโลหิตโดยเฉพาะ และจัดอบรมให้ทั้งผู้ประกอบการและเจ้าหน้าที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบและทำความเข้าใจได้ถูกต้องตรงกัน

5. เจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาควรศึกษาและทำความเข้าใจอย่างละเอียดในเรื่องชนิดของถุง (Blood bag system และ Apheresis system) มาตรฐานของถุง มาตรฐานฉลาก ชนิดส่วนประกอบของโลหิตที่จะบรรจุในถุงและการเก็บรักษา รายละเอียดเอกสารที่ต้องยื่นขอใบอนุญาต เช่น CSDT, ACTD เพื่อจะได้ร่างกฎระเบียบที่จะพัฒนาระดับการควบคุมถุงบรรจุโลหิตและปฏิบัติงานในการพิจารณารับและประเมินคำขอใบอนุญาตได้ถูกต้องและเป็นแนวทางเดียวกัน



## บรรณานุกรม

1. กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. พระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2551. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2552.
2. กฎกระทรวงกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจดทะเบียนสถานประกอบการผลิตเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2552 ลงวันที่ 19 พฤศจิกายน พ.ศ. 2552
3. กฎกระทรวงกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจดทะเบียนสถานประกอบการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2552 ลงวันที่ 19 พฤศจิกายน พ.ศ. 2552
4. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่อง กำหนดแบบตามกฎกระทรวงกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจดทะเบียนสถานประกอบการผลิตเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2552 ลงวันที่ 18 พฤษภาคม พ.ศ. 2553
5. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่อง กำหนดแบบตามกฎกระทรวงกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจดทะเบียนสถานประกอบการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2552 ลงวันที่ 18 พฤษภาคม พ.ศ. 2553
6. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่อง กำหนดแบบตามกฎกระทรวงการขออนุญาตและการออกใบอนุญาตผลิตเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2555 ลงวันที่ 19 กรกฎาคม พ.ศ. 2555
7. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่อง กำหนดแบบตามกฎกระทรวงการขออนุญาตและการออกใบอนุญาตนำเข้าเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2555 ลงวันที่ 19 กรกฎาคม พ.ศ. 2555
8. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่อง กำหนดแบบตามกฎกระทรวงการแจ้งรายการละเอียดและการออกใบรับแจ้งรายการละเอียดผลิตเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2555 ลงวันที่ 19 กรกฎาคม พ.ศ. 2555
9. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่อง กำหนดแบบตามกฎกระทรวงการแจ้งรายการละเอียดและการออกใบรับแจ้งรายการละเอียดนำเข้าเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2555 ลงวันที่ 19 กรกฎาคม พ.ศ. 2555
10. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 34) พ.ศ. 2549 เรื่องกำหนดเครื่องมือแพทย์ที่ห้ามนำเข้าหรือขาย ลงวันที่ 19 กรกฎาคม พ.ศ. 2549
11. ระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาว่าด้วยหลักเกณฑ์เกี่ยวกับหนังสือรับรองที่ใช้ในการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ และการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ที่ได้รับการยกเว้นไม่ต้องแสดงหนังสือรับรองต่อพนักงานเจ้าหน้าที่ ณ ด่านอาหารและยา พ.ศ. 2550 ลงวันที่ 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2550
12. พระราชบัญญัติยา พ.ศ.2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม. พิมพ์ครั้งที่ 2. 2537.
13. กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. (2552). "คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ (Generic Drugs) แบบ ASEAN Harmonization
14. นรินทร์ กิจเกรียงไกรกุล. น้ำยากันโลหิตแข็งและน้ำยาเสริมสำหรับเก็บเม็ดโลหิตแดง. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2555: 1 : 51-58
15. นรินทร์ กิจเกรียงไกรกุล. การใช้ถุงบรรจุโลหิตที่มี Diversion pouch. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2553: 3 : 227-230
16. เพ็ญภา คลังสินศิริกุล. บรรณาธิการ. ภูมิคุ้มกันโลหิตวิทยาและธนาคารเลือด. พิมพ์ครั้งที่ 2. เชียงใหม่ : หจก. ธนบรรณาการพิมพ์, 2553.
17. Dubin CH.Technology, Vigilance, and Blood Transfusions. How U.S. Hospitals and the Federal Government Are Working to Reduce adverse Events. P&T 2010: 35: 374-376

18. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). March 2012. Report on the UK Regulation of Blood Safety and Quality 2005-2010.
19. Kakaiya R, Aronson CA, Julleis J. Whole Blood Collection and Component Processing. In : Roback JD, Combs MR, Grossman BJ, Hillyer CD, eds. Technical Manual. 16<sup>th</sup>ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks (AABB), 2008: 189-225
20. Smith JW, Burgstaler EA. Blood Component Collection by Apheresis. In : Roback JD, Combs MR, Grossman BJ, Hillyer CD, eds. Technical Manual. 16<sup>th</sup>ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks (AABB), 2008:229-238
21. Lockwood WB, Leonard J, Lilrs SL. Storage, Monitoring, Pretransfusion Processing, and Distribution of Blood Components. In : Roback JD, Combs MR, Grossman BJ, Hillyer CD, eds. Technical Manual. 16<sup>th</sup>ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks (AABB), 2008: 283-298
22. Ramsey G. Regulatory Issues in Blood Banking. In : Roback JD, Combs MR, Grossman BJ, Hillyer CD, eds. Technical Manual. 16<sup>th</sup>ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks (AABB), 2008: 91-100
23. Langenbrunner JC. Apheresis: Definitions, Descriptions, and Developments. In : Langenbrunner JC, ed. Health Technology Case Study 23: The Safety, Efficacy, and Cost Effectiveness of Therapeutic Apheresis. Washington, D.C.: OTA's Publishing Office, 1983: 11-21.
24. International Council for Commonality in Blood Banking (ICCBBA). Platelet Additive Solution (PAS). [available at <http://www.iccbba.org/tech-library/international-nomenclature/platelet-additive-solution-pas-3> (accessed July 28, 2012)]
25. ASEAN Medical Device Directive. Version 1.1. Draft for National Consultation dated 8 May 2012. Annex 4 ASEAN Common Submission Dossier Template (CSDT) and Annex 9 Labelling Requirements
26. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices and its amendments: Directive 98/79/EC, Directive 2000/70/EC, Directive 2001/104/EC, Regulation (EC) No 1882/2003 and Directive 2007/47/EC
27. European Commission. Classification of medical devices, Guidelines relating to the application of the Council Directive 93/42/EEC on medical devices. MEDDEV 2.4/1 Rev. 9 June 2010.
28. European Commission. Manual on Borderline and Classification in the Community Regulatory Framework for Medical Devices. Version 1.11 (12-2011)
29. Eucomed Medical Technology. Backgrounder: Medical device classification in the area of blood. April 2011.
30. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Medical Devices and Medicinal Products. Bulletin No. 17. Amended February 2011.
31. Office of the Federal Register National Archives and Records Administration. Code of Federal Regulations 21 Parts 800 to 1299. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2010.
32. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act 1938. [available at [http://epw.senate.gov/FDA\\_001.pdf](http://epw.senate.gov/FDA_001.pdf) (accessed July 23, 2012)]

33. Food and Drug Administration. Classification of Products as Drugs and Devices and Product Classification Issues. [available at <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm258946.htm> (accessed July 22, 2012)]
34. Food and Drug Administration. Intercenter Agreements. [available at <http://www.fda.gov/CombinationProducts/JurisdictionalInformation/IntercenterAgreements/default.htm> (accessed July 22, 2012) ]
35. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Review of Agreements, Guidances, and Practices Specific to Assignment of Combination Products in Compliance with the Medical Device User Fee and Modernization Act of 2002; Request for Comments. Federal Register 2006 : 71: 56988-56991.
36. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry and FDA Staff: Classification of Products as Drugs and Devices & Additional Product Classification Issues (Draft Guidance). June 2011.
37. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry and FDA Staff: Interpretation of the Term "Chemical Action" in the Definition of Device under Section 201(h) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (Draft Guidance). June 2011.
38. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Definition of Primary Mode of Action of a Combination Product. Federal Register 2005 : 70: 49848-49862
39. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Current Good Manufacturing Practice for Combination Products (Proposed rule). Federal Register 2009 : 74: 48423-48431
40. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Agency Information Collection Activities; Submission for Office of Management and Budget Review; Comment Request: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff; Class II Special Controls Guidance Document; Automated Blood Cell Separator Device Operating by Centrifugal or Filtration Separation Principle. Federal Register 2012 : 77: 41410-41411
41. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. 21 CFR Parts 606, 610, and 640 Revisions to Labelling Requirements for Blood and Blood Components, Including Source Plasma. Federal Register 2012 : 77: 7-18
42. Food and Drugs Act 1985 (Last amended on June 16, 2008). [available at <http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/F-27/> (accessed August 16, 2012)]
43. Medical Device Regulations 1998. [available at <http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/M.html> (accessed August 16, 2012)]
44. Health Canada. Drug/medical device combination products (effective as of March 1, 2006). [available at [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/applic-demande/pol/combo\\_mixte\\_pol\\_2006-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/applic-demande/pol/combo_mixte_pol_2006-eng.php) (accessed August 16, 2012)]
45. Health Canada. Guidance Document: Guidance on supporting evidence to be provided for new and amended licence applications for Class III and Class IV medical devices, not including In Vitro



- Diagnostic Devices (IVDDs)(effective as of July 4, 2012). [available at [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/applic-demande/guide-ld/md\\_gd\\_data\\_im\\_ld\\_donnees\\_ciii\\_civ-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/applic-demande/guide-ld/md_gd_data_im_ld_donnees_ciii_civ-eng.php) (accessed August 16, 2012)]
46. Therapeutic Goods Act 1989 and 2011 amendment. [available at <http://www.comlaw.gov.au/Series/C2004A03952> (accessed July 9, 2012)]
  47. Therapeutic Goods Regulations 1990. [available at <http://www.comlaw.gov.au/Series/F1996B00406> (accessed July 9, 2012)]
  48. Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulations 2002 <http://www.comlaw.gov.au/Series/F2002B00237>
  49. Therapeutic Goods Administration. Australian regulatory guidelines for medical devices (ARGMD) Version 1.1, May 2011.[available at <http://www.tga.gov.au/pdf/devices-argmd.pdf> (accessed July 9, 2012)]
  50. Therapeutic Goods Administration. Australian medical devices guidance document number 35 Device-medicine boundary products.( November 2005). [available at <http://www.tga.gov.au/pdf/devices-guidelines-35.pdf> (accessed July 9, 2012)]
  51. สำนักงานมาตรฐานอุตสาหกรรม. มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม ภาชนะพลาสติกปราศจากเชื้อสำหรับบรรจุโลหิตและส่วนประกอบของโลหิต มาตรฐานเลขที่ มอก. 1298-2554.
  52. สำนักงานมาตรฐานอุตสาหกรรม. มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม การประเมินทางชีวภาพของเครื่องมือแพทย์ เล่มที่ 1: การประเมินและการทดสอบ มาตรฐานเลขที่ มอก. 2395 เล่ม 1-2551 (identical adoption of ISO 10993-1:2003 Biological evaluation of medical devices-Part1: Evaluation and testing)
  53. International Organization for Standardization. ISO 3826-1:2003: Plastics collapsible containers for human blood and blood components- Part 1: Conventional containers
  54. International Organization for Standardization. ISO ISO 3826-2:2008: Plastics collapsible containers for human blood and blood components- Part 2: Graphical symbols for use on labels and instruction leaflets
  55. International Organization for Standardization. ISO 3826-3:2006: Plastics collapsible containers for human blood and blood components- Part 2: Blood bag systems with integrated features
  56. International Organization for Standardization. ISO 13485:2003 Medical Devices-Quality management systems-Requirements for regulatory purposes.
  57. Australian Standard. AS 3787.1-1997: General requirements for single-use, sterile, plasticized polyvinyl chloride (PVC) packs for human blood Part 1: Single blood pack systems
  58. Australian Standard. AS 3787.2-1997: General requirements for single-use, sterile, plasticized polyvinyl chloride (PVC) packs for human blood Part 2: Multiple blood pack systems
  59. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM).European Pharmacopoeia. 7<sup>th</sup>ed. Strasbourg: 2010.
  60. The United States Pharmacopeial Convention. USP 35. Rockville, MD: 2012.
  61. The United Kingdom Blood Transfusion Services. Guidelines for the Blood Transfusion Services in the UK. 7<sup>th</sup> ed. London : TSO (The Stationery Office), 2005.
  62. WHO global database on blood safety 2008.



63. Jegrelius Institute for Applied Green Chemistry. The art of buying what is not available on the market Blood Bags – A pilot case to stimulate eco-innovation within the healthcare sector. Ostersund : Daus Tryckeri, 2010.
64. Carson JL. Grossman BJ. Kleinman S. et al. Red Blood Cell transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med.* 26 March 2012.
65. Australian Red Cross Blood Service. Blood Component Information Circular of Information – An extension of blood component labels 2012. Last updated December 2011. Melbourne Victoria :Australian Red Cross Blood Service, 2012.

## ภาคผนวก

## ภาคผนวกที่ 1

### นิยามศัพท์<sup>61</sup>

**Additive solution** means a solution specifically formulated to maintain beneficial properties of cellular components during storage.

**Apheresis** means a method of obtaining one or more blood components by machine processing of whole blood in which the residual components of the blood are returned to the donor during or at the end of the process.

**Apheresis** means A blood collection process in which some part of the donation is returned to the donor.

**Blood** means whole human blood collected from a donor and processed either for transfusion or for further manufacturing.

**Blood collection system** Individual assemblies for the collection of whole blood, complete with any associated filters, ports, transfer tubes and associated transfer packs and where applicable, tube and needle for collecting blood, needle-stick protection device and pre-donation sampling device..

**Blood component** means a therapeutic constituent of human blood (red cells, white cells, platelets and plasma) that can be prepared by various methods.

**Buffy coat** means a blood component prepared by centrifugation of a unit of whole blood, and which contains a considerable proportion of the leucocytes and platelets.

**Container** The primary blood collecting pack or pack attached to an apheresis harness where appropriate.

**Cryoprecipitate** means a plasma component prepared from plasma, fresh-frozen, by freeze-thaw precipitation of proteins and subsequent concentration and re-suspension of the precipitated proteins in a small volume of plasma.

**Cryopreservation** means prolongation of the storage life of blood components by freezing.

**Granulocytes, apheresis** means a concentrated suspension of granulocytes obtained by apheresis.

**Plasma** means the liquid portion of the blood in which the cells are suspended. Plasma may be separated from the cellular portion of a whole blood collection for therapeutic use as fresh-frozen plasma or further processed to cryoprecipitate and cryoprecipitate-depleted plasma for transfusion. It may be used for the manufacture of medicinal products derived from human blood and human plasma or used in the preparation of pooled platelets, or pooled, leucocyte-depleted platelets. It may also be used for resuspension of red cell preparations for exchange transfusion or perinatal transfusion.

**Plasma, cryoprecipitate-depleted for transfusion** means a plasma component prepared from a unit of plasma, fresh-frozen. It comprises the residual portion after the cryoprecipitate has been removed.

**Plasma, fresh-frozen** means the supernatant plasma separated from a whole blood donation or plasma collected by apheresis, frozen and stored.

**Platelets, apheresis** means a concentrated suspension of blood platelets obtained by apheresis.

**Platelets, apheresis, leucocyte-depleted** means a concentrated suspension of blood platelets, obtained by apheresis, and from which leucocytes are removed.

**Platelets, recovered, pooled** means a concentrated suspension of blood platelets, obtained by processing of whole blood units and pooling the platelets from the units during or after separation.

**Platelets, recovered, pooled, leucocyte-depleted** means a concentrated suspension of blood platelets, obtained by processing of whole blood units and pooling the platelets from the units during or after separation, and from which leucocytes are removed.

**Platelets, recovered, single unit** means a concentrated suspension of blood platelets, obtained by processing of a single unit of whole blood.

**Platelets, recovered, single unit, leucocyte-depleted** means a concentrated suspension of blood platelets, obtained by processing of a single whole blood unit from which leucocytes are removed.

**Red cells** means the red cells from a single whole blood donation, with a large proportion of the plasma from the donation removed.

**Red cells, apheresis** means the red cells from an apheresis red cell donation.



**Red cells, buffy coat removed** means the red cells from a single whole blood donation, with a large proportion of the plasma from the donation removed. The buffy coat, containing a large proportion of the platelets and leucocytes in the donated unit, is removed.

**Red cells, buffy coat removed, in additive solution** means the red cells from a single whole blood donation, with a large proportion of the plasma from the donation removed. The buffy coat, containing a large proportion of the platelets and leucocytes in the donated unit, is removed. A nutrient or preservative solution is added.

**Red cells in additive solution** means the red cells from a single whole blood donation, with a large proportion of the plasma from the donation removed. A nutrient or preservative solution is added.

**Red cells, leucocyte-depleted** means the red cells from a single whole blood donation, with a large proportion of the plasma from the donation removed, and from which leucocytes are removed.

**Red cells, leucocyte-depleted, in additive solution** means the red cells from a single whole blood donation, with a large proportion of the plasma from the donation removed, and from which leucocytes are removed. A nutrient or preservative solution is added.

**Serious adverse event** means any untoward occurrence associated with the collection, testing, processing, storage and distribution, of blood or blood components that might lead to death or life-threatening, disabling or incapacitating conditions for patients or which results in, or prolongs, hospitalization or morbidity.

**Serious adverse reaction** means an unintended response in a donor or in a patient associated with the collection or transfusion of blood or blood components that is fatal, life-threatening, disabling, or which results in or prolongs hospitalization or morbidity.

**Shelf life.** The period between the date of sterilisation of the container and the date after which the container should not be used for the collection of blood.

**Tamper evident:** A package [or device] which has an indication or barrier to entry or opening which if breached or missing, can reasonably be expected to provide visible evidence to consumers that tampering has occurred.

**Traceability** means the ability to trace each individual unit of blood or blood component derived thereof from the donor to its final destination, whether this is a recipient, a manufacturer of medicinal products or disposal, and vice versa (Commission Directives on haemovigilance/traceability).

**Washed** means a process of removing plasma or storage medium from cellular products by centrifugation, decanting of the supernatant liquid from the cells and addition of an isotonic suspension fluid, which in turn is generally removed and replaced following further centrifugation of the suspension. The centrifugation, decanting, replacing process may be repeated several times.

**Whole blood** means a single blood donation.



สำนักงานการแพทย์ของออสเตรเลีย  
พฉ.ก

### EXAMPLE LABELS

#### Red Cell

**Collection date** → Collection Date 12 Apr 2011

**Component** → **RED CELLS in SAG-M**  
Leucocyte Depleted

**Specific details (Inc. Modifications)** → Store at +2C to +6C  
Volume: 246 ml  
Irradiated for IUT  
For Intrauterine Transfusion

**Unique identifier (Unit or donation number)** → Label # 0035718

**Expiry date and time** → EXPIRY DATE 13 Apr 2011 11:52

**Blood Group** → **Rh D POSITIVE**

**TRANSFUSION INSTRUCTIONS**  
1 PROPERLY IDENTIFY INTENDED RECIPIENT  
2 DO NOT USE IF CONTENTS SHOW VISIBLE SIGNS OF DETERIORATION

**WARNING**  
THIS PRODUCT MAY TRANSMIT INFECTIOUS AGENTS  
SEE CIRCULAR OF INFORMATION FOR CAUTIONS AND INSTRUCTIONS

Donation tested and non-reactive for specified markers for HIV 1&2, hepatitis B&C, HTLV and syphilis.  
Collected and processed by Australian Red Cross Blood Service  
For more information Telephone 1300 13 60 13

#### Red Cell (phenotyped)

**Collection date** → Collection Date 08 Jun 2011

**Component** → **RED CELLS in SAG-M**  
Leucocyte Depleted

**Phenotypes** → **Rh D NEGATIVE**  
r<sup>w</sup>r<sup>-</sup> D<sup>-</sup> C<sup>+</sup> E<sup>-</sup> c<sup>+</sup> e<sup>+</sup> Cw<sup>+</sup> K<sup>+</sup> k<sup>-</sup> Kpa<sup>+</sup>  
Kpb<sup>-</sup> Fya<sup>+</sup> Fyb<sup>-</sup> Jka<sup>+</sup> Jkb<sup>-</sup> M<sup>+</sup> N<sup>-</sup> S<sup>+</sup> s<sup>-</sup>  
P1<sup>+</sup> Lea<sup>-</sup> Leb<sup>+</sup> Lua<sup>-</sup> Lub<sup>+</sup> Coa<sup>-</sup> Cob<sup>+</sup>  
Bga<sup>-</sup> Bgb<sup>-</sup> Bgc<sup>-</sup> Wta<sup>+</sup>

**Unique identifier (Unit or donation number)** → Label # 0035722

**Expiry date and time** → EXPIRY DATE 20 Jul 2011 23:55

**Blood Group** → **Rh D NEGATIVE**

**TRANSFUSION INSTRUCTIONS**  
1 PROPERLY IDENTIFY INTENDED RECIPIENT  
2 DO NOT USE IF CONTENTS SHOW VISIBLE SIGNS OF DETERIORATION

**WARNING**  
THIS PRODUCT MAY TRANSMIT INFECTIOUS AGENTS  
SEE CIRCULAR OF INFORMATION FOR CAUTIONS AND INSTRUCTIONS

Donation tested and non-reactive for specified markers for HIV 1&2, hepatitis B&C, HTLV and syphilis.  
Collected and processed by Australian Red Cross Blood Service  
For more information Telephone 1300 13 60 13



**Platelet**

Unique identifier  
(Unit or donation number)

Preparation date

Preparation Date  
12 Apr 2011



Pool # 0035724

EXPIRY DATE  
17 Apr 2011 23:59

Expiry date  
and time



Component

**PLATELETS POOLED**  
in SSP+ Leucocyte Depleted



12320



510

**Rh D POSITIVE**

Blood Group

Specific details  
(Incl. Modifications)

Store at +20C to +24C  
Platelet count: >240 x10<sup>9</sup> per pack  
Volume: 256 ml

Made from 4 donations

**TRANSFUSION INSTRUCTIONS**

- 1 PROPERLY IDENTIFY INTENDED RECIPIENT
- 2 DO NOT USE IF CONTENTS SHOW VISIBLE SIGNS OF DETERIORATION

**WARNING**

THIS PRODUCT MAY TRANSMIT INFECTIOUS AGENTS  
SEE CIRCULAR OF INFORMATION FOR CAUTIONS AND INSTRUCTIONS

Donation tested and non-reactive  
for specified markers for HIV 1&2,  
hepatitis B&C, HTLV and syphilis.

Collected and processed by  
**Australian Red Cross**  
**Blood Service**

For more information  
Telephone 1300 13 60 13







## (7) ชุดของถุงบรรจุโลหิต

Single bag บรรจุเลือดได้ ..... ml บรรจุ Anticoagulant-Preservation Solution ..... ml

Double bags ประกอบด้วย .....

Triple bags ประกอบด้วย .....

Quadruple bags ประกอบด้วย .....

Apheresis sets ประกอบด้วย .....

(8) วัสดุที่ใช้ทำ Blood bags  PVC  Polyolefin  อื่นๆระบุ .....

(9) Shelf life .....

(10) ฉลาก (โปรดแนบฉลากหรือสำเนาฉลากมาด้วย)

(11) เอกสารกำกับยาภาษาไทยและภาษาอังกฤษ (โปรดแนบเอกสารกำกับยาหรือสำเนาเอกสารกำกับยามาด้วย)

(12) ปริมาณและมูลค่าการผลิตหรือนำเข้ายาตัวรับนี้

ปี 2554 ปริมาณ  Single.....ถุง  Double.....ชุด  Triple.....ชุด

Quadruple.....ชุด  Apheresis sets .....ชุด

มูลค่ารวมปี 2554 .....บาท

ปี 2553 ปริมาณ  Single.....ถุง  Double.....ชุด  Triple.....ชุด

Quadruple.....ชุด  Apheresis sets .....ชุด

มูลค่ารวมปี 2553 .....บาท

ปี 2552 ปริมาณ  Single.....ถุง  Double.....ชุด  Triple.....ชุด

Quadruple.....ชุด  Apheresis sets .....ชุด

มูลค่ารวมปี 2552 .....บาท

ตำรับยาที่..... (โปรดสำเนาแบบสำรวจเพิ่มหากมีมากกว่า 2 ตำรับ)

- (1) Trade name .....
- (2) เลขทะเบียนตำรับยา.....
- (3) ชื่อผู้ผลิต .....
- ที่ตั้งในจังหวัด/เมือง ..... ประเทศ .....
- (4) ชนิด Anticoagulant-Preservation Solution  CPD  CP2D  CPDA-1  CPDA-2  CPDA-3  
 ACD-A  ACD-B % Citrate .....
- (5) ชนิด RBC Additive Solution (ถ้ามี)  AS-1 (Adsol)  AS-3 (Nutricel)  AS-5 (Optisol)  
 SAG  SAGM  Circle Pack (Cir/Pk)
- (6) ชนิด Platelet Additive Solution (ถ้ามี)  PAS  PAS-A  PAS-B  PAS-C  
 PAS-D  PAS-E  PAS-F  PAS-G
- (7) ชุดของถุงบรรจุโลหิต
- Single bag บรรจุเลือดได้ ..... ml บรรจุ Anticoagulant-Preservation Solution ..... ml
- Double bags ประกอบด้วย .....
- .....
- Triple bags ประกอบด้วย .....
- .....
- Quadruple bags ประกอบด้วย .....
- .....
- Apheresis sets ประกอบด้วย .....
- .....
- (8) วัสดุที่ใช้ทำ Blood bags  PVC  Polyolefin  อื่นๆระบุ .....
- (9) Shelf life .....
- (10) ฉลาก (โปรดแนบฉลากหรือสำเนาฉลากมาด้วย)
- (11) เภสการกำกับยาภาษาไทยและภาษาอังกฤษ (โปรดแนบเอกสารกำกับยาหรือสำเนาเอกสารกำกับยามาด้วย)
- (12) ปริมาณและมูลค่าการผลิตหรือนำเข้ายาตำรับนี้
- ปี 2554 ปริมาณ  Single.....ถุง  Double.....ชุด  Triple.....ชุด  
 Quadruple.....ชุด  Apheresis sets .....ชุด
- มูลค่ารวมปี 2554 .....บาท
- ปี 2553 ปริมาณ  Single.....ถุง  Double.....ชุด  Triple.....ชุด  
 Quadruple.....ชุด  Apheresis sets .....ชุด
- มูลค่ารวมปี 2553 .....บาท
- ปี 2552 ปริมาณ  Single.....ถุง  Double.....ชุด  Triple.....ชุด  
 Quadruple.....ชุด  Apheresis sets .....ชุด
- มูลค่ารวมปี 2552 .....บาท



**คำนิยามของ Integrated Solutions ต่าง ๆ****1. Anticoagulant Solutions**

The mode of action of anticoagulant solutions is to bind calcium thus preventing the clotting cascade and keeping the blood freely circulating in the extracorporeal set. The binding of calcium modifies the chemical composition of the blood which is intended for infusion. This is only applicable to those anticoagulants where there is a claim associated with blood collection and blood processing.

**2. Red Blood Cell Additive Solutions**

These solutions are intended to maintain the pH and glucose levels of the Red Blood Cells (RBCs) and reduce lysis thereby preventing their degradation up to 42 days in refrigerated storage. It maintains the chemical composition of RBCs intended for infusion.

**3. Platelet Additive Solutions**

These solutions modify the chemical composition of the blood by acting as a plasma extender. The additive solution is intended to maintain the pH and glucose levels of the platelets and provide a medium to allow platelet storage for 5-7 days (depending on local regulations). It maintains the chemical composition of platelets intended for infusion.

**4. Washing Solutions**

The washing solutions are intended to reduce the amount of substances in blood components regarded as harmful for the patients' health (e.g. cold agglutinin antibodies, cytokines, freezing agents, etc.)

**5. Freezing Solutions**

The freezing solutions are intended to prevent storage lesions to blood cells during the freezing process and deep freezing storage. The freezing of blood components is intended to build up a stock of blood products with special properties like rare blood groups, etc. They contain glycerol or other chemicals that replace water and thereby modify the chemical composition of blood.

## ภาคผนวกที่ 4

แบบสัมภาษณ์ เรื่องข้อคิดเห็นต่อการพัฒนาการควบคุมถุงบรรจุโลหิตเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการคุ้มครองผู้บริโภค และการเตรียมความพร้อมของผู้ผลิตและผู้นำเข้า

วันที่ให้สัมภาษณ์ .....

### ส่วนที่ 1 ข้อมูลผู้ประกอบการ

1. ชื่อผู้ประกอบการ .....
2. สถานที่ตั้ง .....
- รหัสไปรษณีย์ ..... Website (ถ้ามี).....
3. ชื่อผู้ให้สัมภาษณ์ ..... ตำแหน่ง.....
- โทรศัพท์ ..... โทรศัพท์มือถือ ..... โทรสาร.....
- e-mail .....

### ส่วนที่ 2 ประเด็นคำถาม

1. ความคิดเห็นต่อการยกระดับการควบคุมถุงบรรจุโลหิตชนิดถุงเปล่า จากเครื่องมือแพทย์ทั่วไป เป็นเครื่องมือแพทย์ที่ต้องขอใบอนุญาต

คำตอบ .....

.....

.....

2. ความคิดเห็นต่อการควบคุมถุงบรรจุโลหิตที่บรรจุน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดหรือน้ำยาต่างๆ จากยา เป็นเครื่องมือแพทย์ที่ต้องขอใบอนุญาต

คำตอบ .....

.....

.....

3. ความคิดเห็นหากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดมาตรฐานถุงบรรจุโลหิต ตามมาตรฐาน ISO 3826-1:2003 เรื่อง Plastics collapsible containers for human blood and blood components Part 1: Conventional containers หรือมาตรฐาน มอก. 1298-255X เรื่อง ภาชนะพลาสติกปราศจากเชื้อสำหรับบรรจุโลหิตและส่วนประกอบของโลหิต (Sterile Plastic Containers for Human Blood and Blood Components)

คำตอบ .....

.....

.....

4. ความคิดเห็นต่อการยื่นคำขออนุญาตผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์ถุงบรรจุโลหิตโดยจัดทำเอกสารตาม ACSDT (ASEAN Common Submission Dossier Template)

คำตอบ .....

.....

5. ความคิดเห็นต่อการยื่นคำขอและการออกใบอนุญาตผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์ถุงบรรจุโลหิตในลักษณะกลุ่ม (Group/Family) และเห็นว่าควรแบ่งกลุ่มอย่างไร ยกตัวอย่างแนวปฏิบัติในต่างประเทศ (หากมีข้อมูล)

คำตอบ .....

.....

.....

6. ความคิดเห็นเรื่องข้อกำหนดฉลาก และเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์ ควรมีแนวทางอย่างไร

คำตอบ .....

.....

.....

7. หากปัจจุบัน Blood Bag ที่ผลิตหรือนำเข้าใช้วัสดุ PVC ผู้ผลิตมีนโยบายเปลี่ยนไปใช้วัสดุอื่นหรือไม่

คำตอบ .....

.....

8. ความคิดเห็นในการควบคุม Apheresis sets ซึ่งมี Blood bags เป็นองค์ประกอบหนึ่งนั้น ควรแยกการควบคุมเป็นประกาศกระทรวงสาธารณสุขอีกฉบับต่างหากจากการควบคุม Blood bags หรือไม่ อย่างไร

คำตอบ .....

9. ผู้ประกอบการมีการเตรียมความพร้อมอย่างไร หากมีประกาศกระทรวงสาธารณสุขกำหนดให้ Blood bags ที่เป็นถุงเปล่าและถุงบรรจุน้ำยาต่างๆ เป็นเครื่องมือแพทย์ที่ต้องขอใบอนุญาต และผู้ประกอบการต้องการเวลาเตรียมความพร้อมเท่าใดก่อนประกาศกระทรวงสาธารณสุขมีผลบังคับใช้

คำตอบ .....

10. ผู้ประกอบการต้องการให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเตรียมความพร้อมหรือดำเนินการอย่างไร เพื่อรองรับการควบคุมถุงบรรจุโลหิตเป็นเครื่องมือแพทย์ที่ต้องขอใบอนุญาต

คำตอบ .....

11. ข้อคิดเห็นและข้อเสนอแนะอื่น ๆ

.....