การพัฒนาระบบควบคุมยาสัตว์ วัตถุอันตราย (ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ) และเชื้อดื้อยาในการเลี้ยงสัตว์

เรียบเรียงโดย

นายสัตวแพทย์ศศิ เจริญพจน์

ฝ่ายยาสัตว์และการจัดการเชื้อดื้อยา

กองควบคุมอาหารและยาสัตว์

กรมปศุสัตว์

2560

การพัฒนาระบบควบคุมยาสัตว์ วัตถุอันตราย (ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ) และเชื้อดื้อยาในการเลี้ยงสัตว์

เรียบเรียงโดย นายสัตวแพทย์ศศิ เจริญพจน์
ฝ่ายยาสัตว์และการจัดการเชื้อดื้อยา
กองควบคุมอาหารและยาสัตว์
กรมปศุสัตว์

พิมพ์ครั้งที่ 1 2560

หนังสือ รหัสมาตรฐานสากล ISBN : 978–616–358– 279-9

จำนวน 250 เล่ม

จัดพิมพ์โดย กรมปศุสัตว์ กระทรวงเกษตรและสหกรณ์
69/1 ถนนพญาไท แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทรศัพท์ 0-2653-4444

พิมพ์ที่ โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด
145, 147 ถนนเลี่ยงเมืองนนทบุรี ตำบลตลาดขวัญ อำเภอเมือง
จังหวัดนนทบุรี 11000
โทรศัพท์ 0-2525-4807-9 โทรสาร 0-2525-4855

สารจากผู้บริหาร

ปัจจุบันประเทศต่าง ๆ มุ่งเน้นการคุ้มครองความปลอดภัยของผู้บริโภคภายในประเทศเข้มงวดมากขึ้น ประเทศไทยเป็นผู้ส่งออกสินค้าปศุสัตว์ลำดับต้น ๆ ของโลก บุคลากรของกรมปศุสัตว์ต้องติดตามสถานการณ์และประเด็นความปลอดภัยของอาหารที่มาจากการเลี้ยงสัตว์ ซึ่งกรมปศุสัตว์ให้ความสำคัญกับการกำกับดูแลและพัฒนาระบบในการควบคุมยาสำหรับสัตว์ ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ ซึ่งเป็นปัจจัยการผลิตที่สำคัญในการควบคุมโรค เพื่อให้มีการนำไปใช้อย่างเหมาะสม ไม่ทำให้เกิดปัญหาสารตกค้างและสร้างปัญหาเชื้อดื้อยา ซึ่งกำลังเป็นวิกฤตสุขภาพร่วมกันของโลกที่จำเป็นต้องประสานความร่วมมือเพื่อแก้ไขปัญหาตามแนวทางสุขภาพหนึ่งเดียว (One health)

องค์กรหลักด้านสุขภาพอนามัยและมาตรฐานอาหารระหว่างประเทศ ได้แก่ องค์การอนามัยโลก (WHO) องค์การอาหารและเกษตรแห่งสหประชาชาติ (FAO) และองค์การโรคระบาดสัตว์ระหว่างประเทศ (OIE) ร่วมกับผู้นำระดับประเทศทั่วโลกให้คำมั่นในการกำหนดมาตรการที่จำเป็นในการควบคุมยาและเวชภัณฑ์ทั้งในคนและสัตว์เข้มงวดขึ้น เพื่อสงวนยาจำเป็นไว้ใช้ในการรักษาโรคทั้งในมนุษย์และสัตว์ และยังมีประเด็นอื่นที่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยจากสารตกค้าง องค์กรที่เกี่ยวข้องภายในกรมปศุสัตว์ต้องเข้ามามีบทบาทและพัฒนาขีดความสามารถให้เท่าทันกับการพัฒนาในต่างประเทศ เพื่อคุ้มครองผู้บริโภคในประเทศและสามารถเชื่อมโยงกับมิติด้านการค้าเพื่อประกอบการตัดสินใจทางการบริหาร ซึ่งต้องอาศัยความพร้อมและความเข้าใจทางวิชาการเพื่อใช้ในการเจรจาต่อรองในเวทีการค้าระหว่างประเทศและกับประเทศคู่ค้าทั้งแบบทวิภาคีและพหุภาคี การทำงานด้านนี้ต้องใช้ความรู้ ความเข้าใจทางวิชาการและเชื่อมโยงกับกฎหมายหลายฉบับ ทั้งกฎหมายว่าด้วยยา กฎหมายว่าด้วยอาหารสัตว์ กฎหมายว่าด้วยวัตถุอันตราย เกี่ยวข้องกับการประกอบอาชีพของเกษตรกรผู้เลี้ยงสัตว์ ผู้ประกอบวิชาชีพการสัตวแพทย์ ระบบการค้าระหว่างประเทศ ระบบสังคม และเศรษฐกิจส่วนรวม

ผมจึงหวังเป็นอย่างยิ่งว่า หนังสือการพัฒนาระบบควบคุมยาสัตว์ วัตถุอันตราย (ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ) และเชื้อดื้อยาในการเลี้ยงสัตว์ฉบับนี้ ซึ่งนายสัตวแพทย์ศศิ เจริญพจน์ ได้ศึกษา ค้นคว้า ประมวลความรู้ ความเข้าใจทั้งด้านวิชาการ และกฎระเบียบจะเป็นประโยชน์ต่อทั้งเจ้าหน้าที่ภาครัฐและภาคเอกชนผู้เกี่ยวข้อง ตลอดจนเป็นการยกระดับมาตรฐานสินค้าเกษตร ตามนโยบายกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ ปี 2560 ต่อไป

(นายสรวิศ ธานีโต)
รองอธิบดีกรมปศุสัตว์

คำนิยม

ภารกิจหลักของกรมปศุสัตว์ ซึ่งเกี่ยวข้องกับกองควบคุมอาหารและยาสัตว์ คือ ตรวจสอบและรับรองคุณภาพสินค้าปศุสัตว์ อาหารสัตว์ ยาสัตว์และวัตถุอันตรายด้านการปศุสัตว์ ระบบการผลิตปศุสัตว์และสินค้าปศุสัตว์ และกระบวนการอื่นที่เกี่ยวข้องในด้านการปศุสัตว์เพื่อให้ได้มาตรฐานและมีความปลอดภัย กำกับดูแล ตรวจสอบกระบวนการปศุสัตว์ด้วยกฎหมาย เงื่อนไข กฎระเบียบให้ได้มาตรฐานสากลและความร่วมมือกับต่างประเทศ จากข้อมูลสรุปผลการตรวจประเมินสมรรถนะระบบงานสัตวแพทย์บริการและสุขภาพสัตว์ของประเทศไทย (Evaluation of Performance of Veterinary Services : PVS) โดยองค์การสุขภาพสัตว์โลก (World Organization for Animal Health : OIE) ครั้งที่ 1 ระหว่างวันที่ 15 - 30 มีนาคม 2555 ซึ่งเป็นการประเมินในเบื้องต้นโดยคณะผู้เชี่ยวชาญ OIE ได้เยี่ยมชมและหารือกับหน่วยงานต่าง ๆ ของกรมปศุสัตว์ กระทรวงสาธารณสุข และภาคการศึกษา สรุปผลการประเมินว่าโดยภาพรวมประเทศไทยมีระบบงานสัตวแพทย์บริการและสุขภาพสัตว์ที่เข้มแข็ง และมีมาตรฐานโดยเฉพาะในด้านระบบการผลิตและควบคุมโรคสัตว์ปีกเพื่อการส่งออก แต่ยังมีจุดอ่อนที่ต้องปรับปรุงพัฒนาระบบการควบคุมยาสัตว์และเวชภัณฑ์ การประเมินครั้งที่ 2 Performance Veterinary Service (PVS) Gap Analysis Mission ระหว่างวันที่ 7 – 16 มกราคม พ.ศ. 2557 คณะผู้เชี่ยวชาญ OIE ให้คำแนะนำเพิ่มเติมว่าภาครัฐและเอกชนที่เกี่ยวข้องต้องให้ความสำคัญกับบทบาทของสัตวแพทย์ในการควบคุมเวชภัณฑ์สัตว์ ตั้งแต่ต้นทาง การควบคุมการกระจายและการใช้ที่เหมาะสม แลกเปลี่ยนข้อมูลร่วมมือกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในการกำกับดูแลโดยมีคณะกรรมการที่เกี่ยวข้องเป็นการเฉพาะให้สอดคล้องกับ OIE standards

ผมหวังเป็นอย่างยิ่งว่า หนังสือตำราวิชาการเล่มนี้ซึ่งได้ประมวลความรู้ทางวิชาการที่จำเป็นในการพัฒนาระบบควบคุมยาสัตว์ วัตถุอันตราย (ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ) และเชื้อดื้อยาในการเลี้ยงสัตว์ ซึ่งนายสัตวแพทย์ศศิ เจริญพจน์ ผู้เขียนได้ค้นคว้า ศึกษา ประกอบกับประสบการณ์ในการทำงานด้านยาสัตว์ วัตถุอันตราย เชื้อดื้อยา ซึ่งต้องมีการประสานการทำงานร่วมกับหน่วยงานต่าง ๆ จะเป็นประโยชน์ต่อเจ้าหน้าที่ภาครัฐ ภาคเอกชนที่เกี่ยวข้องและผู้สนใจ ในการถ่ายทอดองค์ความรู้ ข้อมูลวิชาการ ช่วยเสริมสร้างการพัฒนาเพิ่มศักยภาพและสมรรถนะบุคลากรในกระบวนการปศุสัตว์ไทยให้ได้มาตรฐาน มีความเป็นมืออาชีพ มีความรู้ความเข้าใจ พร้อมรับการเปลี่ยนแปลง เผชิญปัจจัยเสี่ยง ตลอดจนส่งเสริมการสร้างคุณค่าความสำคัญในอาชีพเกษตรกรด้านการปศุสัตว์ ที่สามารถพึ่งพาตนเอง มีการควบคุมยาสัตว์และวัตถุอันตรายอย่างเหมาะสม เพื่อยกระดับคุณภาพอาชีพเกษตรกร และคุ้มครองผู้บริโภค

นายสัตวแพทย์รักไทย งามภักดิ์
ผู้อำนวยการกองควบคุมอาหารและยาสัตว์

สารบัญ

	หน้า
บทนำ	1
วัตถุประสงค์	3
บทที่ 1 การประเมินความเสี่ยงยาสัตว์เพื่ออนุญาตให้ใช้ในสัตว์บริโภคเป็นอาหาร	4
ที่มาและความสำคัญ	5
การประเมินความเสี่ยงจากยาสัตว์	5
ปัญหาจากการใช้ Model diet ใน standard food basket ของ JECFA/CODEX	26
New approach for estimating safety from drug residues	28
โครงการมาตรฐานอาหาร FAO/WHO (Codex)	35
การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสามัญ (Generic drugs) เทียบกับยาต้นแบบ (Original or Reference drugs)	37
การศึกษาชีวสมมูลและการกำหนดระยะเวลาหยุดยาสำหรับสัตว์	42
วิจารณ์และสรุป	46
บรรณานุกรม	47
บทที่ 2 กรณีศึกษาการประเมินความเสี่ยงสารปรับปรุงคุณภาพซาก Ractopamine และปัญหาการค้าระหว่างประเทศ	51
ที่มาและความสำคัญ	52
กฎหมายของประเทศไทย	56
ประเด็นการค้าระหว่างประเทศ	57
องค์การการค้าโลก (World Trade Organization)	59
การวิจัยผลของการใช้และสารตกค้าง Ractopamine ในสุกร	61

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
วิจารณ์และสรุป	62
ข้อเสนอแนะและแนวทางดำเนินการ	67
การดำเนินการเพื่อควบคุม ป้องกัน การใช้สารเร่งเนื้อแดงหรือสารกลุ่ม (β-Agonist)	69
บรรณานุกรม	70
บทที่ 3 การควบคุมคุณภาพและการควบคุมการกระจายยาที่นำมาใช้ในสัตว์	72
ที่มาและความสำคัญ	73
หลักเกณฑ์สำคัญที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพยาสัตว์	73
กรอบกฎหมายในการกำกับดูแลยาสัตว์	76
สหรัฐอเมริกา (USA)	76
สหภาพยุโรป	87
ญี่ปุ่น	91
การควบคุมยาของประเทศไทย	92
การกระจายยาของประเทศไทย	99
แนวทางการควบคุมการกระจายยาสำหรับสัตว์	106
แนวทางควบคุมการผลิต การกระจาย และการใช้อาหารสัตว์ที่มียา (Medicated feed)	116
แนวทางการควบคุมคุณภาพยาหลังผสมลงในอาหารสัตว์ของประเทศไทย	122
สรุป	127
บรรณานุกรม	128

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่ 4 ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาด (detergents) และฆ่าเชื้อ (disinfectants) ในการปศุสัตว์	132
ที่มาและความสำคัญ	133
นิยามศัพท์ที่เกี่ยวข้อง	133
การกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อทำความสะอาดในการปศุสัตว์ของประเทศไทย	136
ชนิดและคุณสมบัติของสารฆ่าเชื้อ	139
การทดสอบผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ ทำความสะอาด	154
ปัจจัยที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของสารฆ่าเชื้อ	157
ความสำคัญของคุณภาพน้ำในการเลี้ยงสัตว์	164
คุณภาพน้ำมีผลต่อตัวสัตว์ และการใช้ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ และยาต้านจุลชีพ	168
เชื้อดื้อยาและสารฆ่าจุลชีพ	170
สรุป	171
บรรณานุกรม	171
บทที่ 5 การจัดการเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ และการลดการใช้ยาในการเลี้ยงสัตว์	175
ที่มาและความสำคัญ	176
ผลกระทบของการดื้อยาต้านจุลชีพและการใช้ยาปฏิชีวนะ	180
ตัวอย่างมาตรการควบคุมการใช้ยาและเฝ้าระวังเชื้อดื้อยา	182
การเฝ้าระวังการใช้ยาในสหภาพยุโรป	188
แผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย พ.ศ. 2560-2564	193
มาตรการควบคุมเชื้อดื้อยาและลดการใช้ยาของกรมปศุสัตว์และข้อเสนอแนะ	197
สรุป	203

สารบัญ (ต่อ)

		หน้า
บรรณานุกรม		203
บทส่งท้าย		209
ภาคผนวก		
ภาคผนวก ก-1	ตัวเลขปริมาณการบริโภคอาหารที่ค่าสูง (97.5th percentile) ที่ JECFA นำมาใช้ในการประเมินการรับสัมผัสอันตรายแบบเฉียบพลัน Global Estimated Acute Dietary Exposure (GEADE) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2013	211
ภาคผนวก ก-2	ตัวเลขปริมาณการบริโภคอาหารที่ JECFA นำมาใช้ในการประเมินการรับสัมผัสอันตรายในระยะยาว แบบ Global Estimated Chronic Dietary Exposure (GECDE) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2013	212
ภาคผนวก ข	การแปลงหน่วย International Unit (IU) ของยาต้านจุลชีพเป็นหน่วยมิลลิกรัมของสารออกฤทธิ์ (Active ingredients)	218
ภาคผนวก ค	The Antimicrobial Spectrum of Disinfectants	219
ภาคผนวก ง	Characteristics of Selected Disinfectants	220
ภาคผนวก จ	การนำเสนอ Thailand's Strategies to reduce the use of antibiotics in pig industry for AMR containment the 8th Asian Pig Veterinary Society Congress ณ เมือง Wuhan สาธารณรัฐประชาชนจีน 12 -15 พฤษภาคม ค.ศ. 2017	221

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1-1	Model Diet Food basket (food factor): ปริมาณการบริโภคอาหารของมนุษย์ใน 1 วัน	11
ตารางที่ 1-2	เปรียบเทียบระดับสารตกค้างที่พบจริงกับ Safe tissue concentration	16
ตารางที่ 1-3	เปรียบเทียบค่า ADI : TMDI (ในกรณีนี้ทำตามวิธีของอเมริกาซึ่งใช้ค่า MAR	17
ตารางที่ 1-4	เปรียบเทียบ MRL ของสาร และระยะหยุดยาของผลิตภัณฑ์ยากันบิด Lasalocid	20
ตารางที่ 1-5	ตัวอย่างเปรียบเทียบ TMDI VS. EDI approach (1)	22
ตารางที่ 1-6	TMDI VS. EDI approach (2) เมื่อคิดการบริโภคไข่ตามตาม model diet 100 g	23
ตารางที่ 1-7	GECDE for Monepantel for sheep (ประชากรทั่วไป น้ำหนัก 60 Kg)	31
ตารางที่ 1-8	Simplified food consumption factors proposed for use in chronic exposure assessment (modified based on the data and method proposed by the JECFA Expert Meeting, 2011)	32
ตารางที่ 1-9	การกำหนดระยะหยุดยาในสัตว์น้ำ	35
ตารางที่ 2-1	Theoretical Maximum Daily Intake (TMDI) of Ractopamine Residues	63
ตารางที่ 2-2	Estimated Daily Intake (EDI) of Ractopamine Residues	63
ตารางที่ 2-3	ปริมาณสารตกค้างที่พบจริงเทียบกับค่า MRL	63
ตารางที่ 3-1	Sample table for collating and summarizing interpretation of relevant factor considered in completing the release assessment.	80
ตารางที่ 3-2-1	Per capita consumption data for red meats, poultry, fish and shellfish for the year 2001	81
ตารางที่ 3-2-2	Prevalence of Salmonella contamination of various animal-derived food commodities and qualitative contamination rankings	82

สารบัญตาราง (ต่อ)

		หน้า
ตารางที่ 3-2-3	Possible process for ranking qualitatively the probability of human exposure to a given bacteria in a given food commodity	82
ตารางที่ 3-3	possible risk estimation outcome based on the integration of release, exposure, and consequence assessment ranking	83
ตารางที่ 3-4	Possible process for ranking (High, Medium, Low) of extent of antimicrobial drug use in animals base on duration and method of administration	84
ตารางที่ 3-5	Example of potential risk management steps associate with the approval of antimicrobial new animal drugs in food producing animals based on the level of risk (High, Medium, Low)	85
ตารางที่ 3-6	Listed of medically important antmicrobial based on GFI #152 USFDA	85
ตารางที่ 3-7	ยาผสมอาหารสัตว์ที่ต้องใช้ตามใบสั่งสัตวแพทย์ในสหรัฐอเมริกา	87
ตารางที่ 3-8	ค่าเบี่ยงเบนที่ยอมรับได้ของยาในอาหารสัตว์ตามข้อเสนอในสหภาพยุโรป	91
ตารางที่ 3-9	จำนวนผู้ประกอบธุรกิจยาในประเทศไทย พ.ศ. 2556	100
ตารางที่ 3-10	เปรียบเทียบสัดส่วนการกระจายและใช้อาหารสัตว์	105
ตารางที่ 3-11	ตัวอย่างรายการยาที่มีการใช้ในสุกร	106
ตารางที่ 3-12	มาตรการตาม พ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510	107
ตารางที่ 3-13	ตัวอย่างการจัดแบ่งประเภทยาและควบคุมการกระจายยา	111
ตารางที่ 3-14	WHO listing of critically important antimicrobials for human medicine 5th revision 2017	112
ตารางที่ 3-15	แนวทางกำกับดูแลอาหารสัตว์ที่มียา	117
ตารางที่ 3-16	เปรียบเทียบความแรงหรือความเข้มข้นของยาผสมอาหารสัตว์	118
ตารางที่ 3-17	ค่าเบี่ยงเบนที่ยอมรับได้ของยาในอาหารสัตว์	123

สารบัญตาราง (ต่อ)

หน้า

ตารางที่ 4-1	การดำเนินการเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดและผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ ซึ่งเป็นวัตถุอันตรายด้านการปศุสัตว์	138
ตารางที่ 4-2	ตัวอย่าง กรด - ด่าง ที่ใช้ทำความสะอาดฆ่าเชื้อในการปศุสัตว์	141
ตารางที่ 4-3	ตัวอย่างความเข้มข้นของก๊าซฟอร์มัลดีไฮด์สำหรับฆ่าเชื้อในบริเวณต่าง ๆ	142
ตารางที่ 4-4	ประเภทและตัวอย่างสารลดแรงตึงผิว	150
ตารางที่ 4-5	ประเภทสารเคมีหรือวิธีการทำลายเชื้อ	152
ตารางที่ 4-6	จำนวนใบอนุญาต ใบแจ้งการดำเนินการ และใบสำคัญ ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดและผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ	153
ตารางที่ 4-7	จำนวนผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อแบ่งตามผลการทดสอบประสิทธิภาพ	153
ตารางที่ 4-8	ชนิด จำนวนผลิตภัณฑ์ทำความสะอาด และฆ่าเชื้อที่กรมปศุสัตว์กำกับดูแล	153
ตารางที่ 4-9	เกณฑ์ค่าคลาดเคลื่อนสารสำคัญ	156
ตารางที่ 4-10	ตัวอย่างสารฆ่าเชื้อที่ใช้พ่นทำความสะอาดรถขนส่งสัตว์และจุ่มรองเท้า ในสหภาพยุโรป	159
ตารางที่ 4-11	มาตรฐานคุณภาพน้ำบาดาลที่ใช้บริโภค	165
ตารางที่ 4-12	ค่าคุณภาพน้ำที่เหมาะสมสำหรับการบริโภคของสัตว์และมนุษย์	168
ตารางที่ 5-1	น้ำหนักเฉลี่ยของสัตว์เป็นกิโลกรัม ที่ใช้ในการคำนวณ PCU	189
ตารางที่ 5-2	ผลการประเมินระบบการจัดการเชื้อดื้อยาของประเทศไทยปี พ.ศ. 2560	194
ตารางที่ 5-3	การเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาในการเลี้ยงสัตว์ (Active Surveillance on AMR : กรมปศุสัตว์)	198
ตารางที่ 5-4	ฟาร์มมาตรฐานและ capacity ในการเลี้ยงสัตว์ของฟาร์มมาตรฐาน	200

สารบัญรูป

		หน้า
รูปที่ 1-1	Gallo-Torres Procedure	8
รูปที่ 1-2	การหาค่า MIC (Minimum inhibitory concentration)	10
รูปที่ 1-3	ความสัมพันธ์ระหว่าง Total residue กับ safe tissue concentration และ marker reside กับค่า MRL	12
รูปที่ 1-4	กระบวนการวิเคราะห์ความเสี่ยง (Risk analysis)	14
รูปที่ 1-5	การประเมินค่า NOAEL จาก Dose response threshold	15
รูปที่ 1-6	ขั้นตอนการประเมินความเสี่ยงเพื่อจัดตั้งค่า MRL ของ JECFA แบบ chronic exposure assessment โดยใช้ค่าสารตกค้างสูงสุด (แบบ TMDI)	20
รูปที่ 1-7	ขั้นตอนการประเมินความเสี่ยงเพื่อจัดตั้งค่า MRL ของ JECFA แบบ chronic exposure assessment โดยใช้ค่า median (แบบ EDI)	21
รูปที่ 1-8	Statistic approach to determine MRL base on the EDI concept ความสัมพันธ์ระหว่างค่า MRL และ median concentration ของสารตกค้างที่นำมาใช้คำนวณแบบ EDI	22
รูปที่ 1-9	เปรียบเทียบ New JECFA method กับ CVMP method	24
รูปที่ 1-10	แสดงการแก้ปัญหากรณีข้อมูลสารตกค้างที่ได้รับมีความผันแปรในกลุ่มสูง	25
รูปที่ 1-11	ความสัมพันธ์ระหว่างค่าทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์	39
รูปที่ 1-12	เปรียบเทียบยา 2 ทะเบียนที่มี Bioequivalence แต่มีระยะหยุดยาต่างกัน	43
รูปที่ 2-1	สูตรโครงสร้างโมเลกุลสาร Ractopamine	52
รูปที่ 2-2	Recommended maximum residue limit of Ractopamine	53
รูปที่ 2-3	ร้อยละการตรวจพบฟาร์มสุกรใช้สารเร่งเนื้อแดง (β-Agonist)	69
รูปที่ 3-1	การควบคุมการกระจายอาหารสัตว์ที่มียา (Medicated feed : MF) ตามใบสั่งสัตวแพทย์	90

สารบัญรูป (ต่อ)

		หน้า
รูปที่ 3-2	ปริมาณการผลิตและการกระจายยา Amoxicillin ในประเทศ (หน่วย: ตัน)	104
รูปที่ 3-3	ช่องทางและสัดส่วนการกระจายยาสัตว์และเภสัชเคมีภัณฑ์	104
รูปที่ 3-4	การเทอาหารสัตว์ลงถังในแต่ละโรงเรือน	126
รูปที่ 3-5	อาหารที่อยู่ส่วนบนสุดจะตกลงมาก่อน	126
รูปที่ 5-1	นายกรัฐมนตรีกล่าวถ้อยแถลงเรื่องเชื้อดื้อยา (AMR) ในฐานะประธานของกลุ่มประเทศ G-77 ในการประชุมผู้นำระดับสูงระหว่างการประชุมสมัชชาสหประชาชาติ (UNGA)	175
รูปที่ 5-2	เปรียบเทียบความสูญเสียจากเชื้อดื้อยาโดยองค์การอนามัยโลก	177
รูปที่ 5-3	เปรียบเทียบจำนวนผู้เสียชีวิตจากเชื้อดื้อยาปี ค.ศ. 2050 และสาเหตุอื่น ๆ	178
รูปที่ 5-4	มติ WHO–OIE-FAO และ UN	180
รูปที่ 5-5	บทบาทรัฐบาลด้าน AMR	180
รูปที่ 5-6	เปรียบเทียบปริมาณการบริโภคยาในมนุษย์และสัตว์และผลของมาตรการยกเลิก AGP ในเดนมาร์ค (DK) และ สหภาพยุโรป (EU)	191
รูปที่ 5-7	มาตรการเฝ้าระวังปริมาณการใช้ยาในฟาร์มสุกรเดนมาร์ค (Yellow -Red card)	192
รูปที่ 5-8	การเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาของสหรัฐอเมริกา	193
รูปที่ 5-9	Logo and slogan of Thailand AMR containment programe	196
รูปที่ 5-10	เปรียบเทียบต้นทุนการเลี้ยงโดยใช้ผลิตภัณฑ์ทดแทนยาของภาคเอกชน	200
รูปที่ 5-11	ตัวอย่างแผน 5 ปี การเลี้ยงสุกรโดยไม่ใช้ยาปฏิชีวนะในภาคเอกชน	201
รูปที่ 5-12	ประสิทธิภาพการผลิตสุกรไม่ใช้ยาปฏิชีวนะในฟาร์มที่ปลอดจากโรคระบาดสำคัญ	201
รูปส่งท้าย	MoU ระหว่างกรมปศุสัตว์ และ ANMV/ANSES ประเทศฝรั่งเศส (OIE Collaborating Center for Veterinary Medicinal Products)	210

บทนำ

ปัจจัยการดำรงชีวิตของมนุษย์ คือ อาหาร ที่อยู่อาศัย เครื่องนุ่งห่ม ยารักษาโรค เช่นเดียวกัน การเลี้ยงสัตว์เพื่อเป็นอาหารก็ต้องการอาหาร ที่อยู่อาศัย ยารักษาโรค เป็นส่วนหนึ่งในห่วงโซ่ความปลอดภัยอาหารตั้งแต่ฟาร์มถึงโต๊ะอาหาร ตำราฉบับนี้ เนื้อหาเกี่ยวกับการพัฒนาระบบควบคุมยาสัตว์ วัตถุอันตราย (ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ) และเชื้อดื้อยาในการเลี้ยงสัตว์ ให้ความสำคัญกับการผลิตอาหารปลอดภัย ซึ่งต้องมีการควบคุมปัจจัยการผลิตที่นำมาใช้ให้เหมาะสม เพื่อลดความเจ็บป่วยของสัตว์และมนุษย์

ดังนั้นการพัฒนาระบบควบคุมยาสัตว์ วัตถุอันตราย (ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ) เชื้อดื้อยาในการเลี้ยงสัตว์ จึงเริ่มต้นตามขั้นตอน ดังนี้

1. ประเมินความเสี่ยงยาสัตว์ โดยพิจารณาความปลอดภัยจากสารตกค้างและเชื้อดื้อยาก่อนที่จะอนุญาตให้ใช้ในสัตว์ที่บริโภคเป็นอาหาร พิจารณาคัดเลือกละเอียดลึกระดับโมเลกุลของยาหรือสารเคมีที่จะนำมาใช้ในสัตว์ จากการประเมินความเสี่ยงยาสัตว์ตามกระบวนการคณะกรรมาธิการมาตรฐานอาหารระหว่างประเทศ (Codex) และประเทศคู่ค้า ซึ่งมีประเด็นทางวิชาการที่น่าสนใจ รายละเอียดได้กล่าวถึงในบทที่ 1

2. ยกตัวอย่างกรณีศึกษาการประเมินความเสี่ยงของสารปรับปรุงคุณภาพซากสุกร Ractopamine ตำราฉบับนี้ให้ความสำคัญตัวอย่างกรณีศึกษาเพื่อเป็นรูปแบบในการศึกษา ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้ เนื่องจากความเห็นทางวิชาการที่มีความแตกต่าง มีข้อขัดแย้งในแต่ละประเทศในการกำหนดนโยบายและส่งผลต่อการเจรจาการค้าระหว่างประเทศ เพื่อแสดงให้เห็นถึงความสำคัญและความจำเป็นที่ต้องมีการพัฒนางานวิชาการด้านนี้ให้มากขึ้นเพื่อสนับสนุนการกำหนดมาตรฐาน เพื่อคุ้มครองผู้บริโภคและรักษาผลประโยชน์ของประเทศจึงได้นำมาแสดงในตำรานี้ รายละเอียดได้กล่าวถึงในบทที่ 2

3. การควบคุมคุณภาพและการควบคุมการกระจายยาที่จะนำมาใช้ในสัตว์ เพื่อให้ได้ยาที่มีคุณภาพ และประสิทธิผล ซึ่งเกี่ยวข้องกับกฎหมายและการทำงานของกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ โดยกรมปศุสัตว์ และกระทรวงสาธารณสุขโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา รายละเอียดได้กล่าวถึงในบทที่ 3

4. การสุขาภิบาลการเลี้ยงสัตว์เป็นสิ่งสำคัญ ที่อยู่อาศัยของสัตว์เป็นทั้งที่พัก ที่กินอาหาร และรวมถึงที่ขับถ่ายสิ่งปฏิกูลต่างๆ ดังนั้นผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อจึงจำเป็นและเป็นสิ่งสำคัญในการควบคุม ป้องกันโรคในการเลี้ยงสัตว์ และมีผลต่อสุขภาพสัตว์และมนุษย์ รายละเอียดได้กล่าวถึงในบทที่ 4

5. เชื้อดื้อยาสามารถเกิดขึ้นได้เสมอ โดยเฉพาะหากใช้ยาอย่างไม่สมเหตุผลในคนและสัตว์ ตำราฉบับนี้จึงให้รายละเอียดการจัดการเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพเพื่อพัฒนาระบบและลดการใช้ยาในการเลี้ยงสัตว์ รายละเอียดได้กล่าวถึงในบทที่ 5

ผู้เขียนได้สืบค้นทั้งจากการรายงานขององค์การระหว่างประเทศ ศูนย์สัตวแพทย์ขององค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป วารสารและตำรา รายงานการประชุมสัมมนาทั้งในและต่างประเทศ รวมทั้งประสบการณ์ในการทำงาน เพื่อเป็นข้อมูลวิชาการสำหรับผู้เกี่ยวข้องพร้อมข้อเสนอแนะในการพัฒนาปรับปรุงระบบงาน และให้คำแนะนำเกษตรกร ซึ่งจะมีผลต่อการควบคุมเชื้อดื้อยาและสารตกค้าง สามารถพัฒนางานคุ้มครองผู้บริโภคด้านอาหารปลอดภัย (Food safety) และการพัฒนาการเลี้ยงสัตว์และความมั่นคงในการผลิตอาหารที่มาจากสัตว์ (Food Security) ซึ่งจำเป็นต้องมีการควบคุม และลดการใช้ยาและสารเคมี อย่างเป็นขั้นตอน เพื่อเพิ่มความเชื่อมั่นในการผลิตสินค้าอาหารที่มาจากสัตว์และคงขีดความสามารถในการแข่งขันของประเทศ

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเป็นเอกสารเผยแพร่องค์ความรู้ทางวิชาการเพื่อเพิ่มศักยภาพและสมรรถนะบุคลากรในกระบวนการปศุสัตว์ไทยในการพัฒนาระบบควบคุมยาสัตว์ วัตถุอันตราย (ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ) และการจัดการเชื้อดื้อยาในการเลี้ยงสัตว์
2. เพื่อเป็นแนวทางการประเมินความเสี่ยงสารปนเปื้อนจากยาสัตว์ตกค้างในห่วงโซ่อาหารตามวิธีการของคณะกรรมาธิการมาตรฐานอาหารระหว่างประเทศ และประเทศคู่ค้า และกำหนดแนวทางประเมินความเสี่ยงของประเทศไทย
3. เพื่อเป็นเอกสารเผยแพร่กฎระเบียบใหม่ ๆ นโยบายประเทศคู่ค้า และนโยบายระหว่างประเทศที่สำคัญในการควบคุมยาสัตว์ ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ และการจัดการเชื้อดื้อยา
4. เพื่อเป็นต้นแบบในการวิเคราะห์ และปรับปรุงระบบการดำเนินการในการควบคุมยาสัตว์ วัตถุอันตราย (ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ) และการจัดการเชื้อดื้อยาในการเลี้ยงสัตว์
5. เพื่อยกระดับมาตรฐานความเชื่อมั่นในการเลี้ยงสัตว์ และการผลิตสินค้าปศุสัตว์ ตามนโยบายกระทรวงเกษตรและสหกรณ์

บทที่ 1

การประเมินความเสี่ยง ยาสัตว์ เพื่ออนุญาตให้ใช้ ในสัตว์บริโภคเป็นอาหาร

ที่มาและความสำคัญ

การปนเปื้อนของสารเคมีในอาหารเป็นเรื่องที่มีความสำคัญทางด้านสาธารณสุขที่ได้รับความสนใจทั่วโลก และมีผลกระทบต่อการค้าระหว่างประเทศ การปนเปื้อนอาจมีที่มาจากมลภาวะในอากาศ น้ำ และพื้นดิน หรืออาจเกิดจากสารเคมีที่นำมาใช้เช่น ยาสัตว์ (Veterinary drugs) สารกำจัดแมลง (Pesticides) วัตถุเจือปนในอาหาร (Food additive) รวมไปถึงสารที่ช่วยในกระบวนการผลิตอาหาร (Processing aids) สำหรับอันตรายของสารตกค้างในอาหารที่มาจากสารเคมี นักวิทยาศาสตร์และหน่วยงานที่ดูแลด้านสุขภาพได้พัฒนาวิธีการในการประเมินความเสี่ยง (Risk assessment) เพื่อประเมินความปลอดภัยจากการได้รับสารเคมีเหล่านั้นต่อมนุษย์ ซึ่งมีอยู่ 4 ขั้นตอนคือ การบ่งชี้อันตราย (Hazard identification), การอธิบายลักษณะของอันตราย (Hazard characterization) การประเมินการสัมผัส (Exposure assessment) และการอธิบายความเสี่ยง (Risk characterization)

อันตราย (Hazard) จากสารเคมีในอาหารอาจทำให้เกิดความเจ็บป่วยฉับพลัน (acute illness) ในขณะที่สารตกค้างจากยาสัตว์ สารกำจัดแมลง และสารปนเปื้อนในอาหารจากสิ่งแวดล้อมมีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดผลกระทบต่อสุขภาพได้ในระยะยาว (long-term adverse effect) เพื่อจะลดผลกระทบในทางลบที่อาจเกิดขึ้น องค์การระหว่างประเทศ เช่น องค์การอาหารและเกษตรแห่งสหประชาชาติ (FAO) องค์การอนามัยโลก (WHO) คณะกรรมาธิการมาตรฐานอาหารระหว่างประเทศ (CODEX Alimentarious Commission) และองค์การสุขภาพสัตว์โลก (World organization of Animal Health) ได้เข้ามาเกี่ยวข้องและสนับสนุนการดำเนินการต่าง ๆ จำนวนมาก เพื่อลดความเสี่ยงจากอันตรายดังกล่าว โดยได้จัดให้มีกลไกในการวิเคราะห์ความเสี่ยง (Risk analysis) อย่างเป็นระบบ ซึ่งประกอบด้วย การประเมินความเสี่ยง (Risk assessment) การจัดการความเสี่ยง (Risk management) และการสื่อสารความเสี่ยง (Risk communication)

การประเมินความเสี่ยงในระดับนานาชาติบนพื้นฐานของข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ทำให้เกิดมาตรการจัดการความเสี่ยงทั้งในระดับประเทศ ภูมิภาค และมาตรฐานระหว่างประเทศ เช่น CODEX standard, guideline ตลอดจนคำแนะนำ (Recommendation) ต่าง ๆ ซึ่งจำเป็นต้องทราบและทำการประเมินการสัมผัสอันตรายผ่านทางอาหาร (Dietary exposure assessment) จากข้อมูลการบริโภคอาหารที่มีการปนเปื้อนสารเคมี

การประเมินความเสี่ยงจากยาสัตว์

การประเมินความเสี่ยงของยาสัตว์ตกค้างเป็นหลักการสำคัญในขั้นตอนการคัดเลือกและอนุญาตให้มีการนำยาสำหรับสัตว์โมเลกุลใหม่มาใช้ในสัตว์แต่ละประเภท โดยเฉพาะความเสี่ยงด้านความปลอดภัยต่อสุขภาพมนุษย์อันเนื่องมาจากการใช้ยาในสัตว์เลี้ยงเพื่อการบริโภค เป็นประเด็นที่มีการกล่าวถึงกันมาก และเป็นปัญหาทางการค้าระหว่างประเทศ ทั้งในด้านปัญหาอันเนื่องมาจากสารตกค้างจากยาสัตว์ในอาหาร และการดื้อยาของเชื้อจุลชีพในมนุษย์

สารตกค้างจากยาสัตว์

Residues of Veterinary Drugs หรือยาสัตว์ตกค้างตามนิยามของคณะกรรมาธิการมาตรฐานอาหารระหว่างประเทศ (CODEX) หมายถึง สารหรือตัวยา ตั้งต้น (parent drug) สารที่เกิดจากกระบวนการสร้างและสลาย (metabolites) สารปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ยา (associated impurities) ซึ่งเกิดขึ้นจากการใช้ยาและมีการตกค้างในอวัยวะหรือผลิตผลของสัตว์ที่นำมาบริโภค

โดยปกติเมื่อมีการใช้ยาในสัตว์ มีโอกาสที่จะพบสารตกค้างจากยาสัตว์ได้โดยเฉพาะในระดับที่ต่ำมาก ๆ ในผลิตภัณฑ์ เนื้อ นม ไข่ และหากไม่มีระยะเวลาของการหยุดให้ยาที่นานเพียงพอในการขับยาออกจากร่างกายสัตว์ ก็มีโอกาสที่จะพบสารตกค้างจากยาสัตว์ในปริมาณที่มากขึ้น จนถึงระดับที่อาจเป็นอันตรายต่อผู้บริโภคได้ โดยเฉพาะหากมีการนำยามาใช้ผิดวัตถุประสงค์ เช่น นำยาสำหรับมนุษย์มาใช้ในสัตว์ การนำยาไปใช้ในสัตว์ต่างชนิดนอกเหนือจากที่ระบุไว้ในฉลาก การระบุถึงอันตรายจากยาสัตว์ตกค้างที่มีผลต่อมนุษย์เป็นงานที่ค่อนข้างซับซ้อน เป็นปัญหาต่อการการคุ้มครองผู้บริโภค และการค้าระหว่างประเทศ อาจจัดกลุ่มของอันตรายจากยาสัตว์ตกค้างได้ ดังนี้

1. อันตรายจากความเป็นพิษ (Toxicological Hazards)

สามารถเกิดโดยเฉียบพลัน หรือพิษสะสมเรื้อรัง เช่น สารกลุ่ม β – adrenergic agonists เช่น Clenbuterol, Salbutamol ซึ่งจัดเป็นอนุพันธ์ของ Adrenaline ใช้เพื่อรักษาโรคหอบหืดในมนุษย์แต่มีการนำมาใช้ผิดวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มปริมาณเนื้อแดง ลดไขมันในสัตว์ หรือการทำให้เกิดมะเร็ง (Carcinogenicity) เช่น Diethystilbestrol (DES) ในอดีตเคยมีการใช้ผสมอาหารสัตว์เพื่อเร่งการเจริญเติบโตในหลายประเทศ เมื่อให้เป็นระยะเวลานานทำให้เกิดเนื้องอกในหนูที่มี mammary tumour virus และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อบริเวณช่องคลอด สหรัฐอเมริกาห้ามใช้ผสมอาหารสัตว์ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1979

2 . อันตรายทางจุลชีววิทยาโดยทำให้เชื้อแบคทีเรียดื้อยา (Bacterial Resistance)

การถ่ายทอดการดื้อยาของแบคทีเรียก่อโรคในสัตว์ไปสู่มนุษย์ อันเนื่องมาจากการใช้ยาในสัตว์ เป็นประเด็นที่มีการนำมาพิจารณา นอกจากนี้ยาต้านจุลชีพที่ตกค้างในผลิตภัณฑ์อาจมีผลรบกวนเชื้อจุลชีพในระบบทางเดินอาหารของผู้บริโภคและทำให้เชื้อดื้อยาเพิ่มจำนวนมากขึ้น ในการกำหนดปริมาณยาสัตว์ตกค้างที่อนุญาตให้มีได้ในอาหารจึงต้องพิจารณาในประเด็นนี้ด้วย

ความปลอดภัยจากยาสัตว์ตกค้างในสัตว์ที่บริโภคเป็นอาหาร

จากนิยามยาสัตว์ตกค้างของ CODEX ยาสัตว์ตกค้างที่อาจเป็นอันตรายต่อผู้บริโภคไม่จำเป็นต้องอยู่ในรูปแบบของสารประกอบดั้งเดิม (parent drug) ที่ให้แก่สัตว์ แต่อาจอยู่ในรูปของสารที่เปลี่ยนรูปไปเป็นเมตาบอไลท์อิสระ (free metabolites) หรือ เมตาบอไลท์ที่ไปจับกับโมเลกุลอื่นหรือเนื้อเยื่อสัตว์ก็ได้ (bound residues) การสะสมสารตกค้างในเนื้อเยื่อสัตว์ขึ้นกับอัตราการดูดซึมยา (absorption) ขอบเขตการแพร่กระจายของยา (distribution) อัตราการเมตาบอลิซึ่มจากการที่ยามีการเปลี่ยนแปลงในร่างกาย (metabolism) และการขับออก (excretion) ของสารประกอบตั้งต้น (parent drug) และเมตาบอไลท์ (metabolites) ของยา นอกจากนี้อัตราส่วนของ parent drug ต่อ metabolites ที่มาจากยาชนิดเดียวกันจะแตกต่างกันไปในเนื้อเยื่อแต่ละชนิด โดยยาบางชนิดอาจขับออกจากร่างกายโดยไม่มีการเปลี่ยนรูป แต่ยาส่วนใหญ่จะถูกเปลี่ยนรูป (biotransformation) ที่ตับและไตก่อนขับออกจากร่างกาย

ในสภาพสารเมตาบอไลท์ชนิดต่าง ๆ ที่มีขั้วสูงขึ้นกว่าสารเดิม ซึ่งโดยหลักการแล้ว ยาที่ให้กับสัตว์ทุกชนิดสามารถทำให้เกิดสารตกค้างได้ทั้งในเนื้อ นม ไข่ที่นำมาบริโภค ขึ้นกับขนาดยาที่ให้ ช่วงเวลาของการให้ยาและระยะหยุดยาที่เหมาะสม ซึ่งทราบได้จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยการให้ยาที่ติดฉลากสารกัมมันตภาพรังสี (radiolabeled drug) เพื่อติดตาม (tracking) ยาที่เปลี่ยนแปลงในร่างกายสัตว์ทำให้ทราบการเปลี่ยนแปลงและการเกิดสารตกค้าง(Metabolism and residue kinetic study of veterinary drug) โดยจะทำการตรวจวิเคราะห์ทางรังสีวิทยา เพื่อหาปริมาณยาสัตว์ทั้งหมดในแต่ละเนื้อเยื่อ (Total residues depletion study)

ปริมาณยาตกค้างทั้งหมด (total residues) ในแต่ละอวัยวะหรือเนื้อเยื่อจะแสดงในรูปที่สมมูล (equivalent) กับ parent drug มีหน่วยเป็นมิลลิกรัม/อาหาร 1 กิโลกรัม โดยจะตรวจวัดยาในกล้ามเนื้อ (muscle), ไขมัน (skin/fat) ,ตับ (liver), ไต (kidney), นม (milk), ไข่ (eggs) ซึ่งเป็นเนื้อเยื่อที่จะมีการกำหนดมาตรฐานสารตกค้างที่อนุญาตให้มีได้ (MRLs) และบริเวณที่ให้ยา (injection site) ในกรณีที่เป็นยาฉีดเพราะอาจมีสารตกค้างสะสมได้มากกว่าที่อื่น นอกจากนี้อาจมีการเก็บเนื้อเยื่ออื่นเพิ่มเติม เพื่อหาสารตกค้าง เช่น หัวใจ (heart) , ลำไส้เล็ก (small intestine), กึ๋นในสัตว์ปีก (gizzard) รวมถึงเครื่องในอื่นที่มีการบริโภค (edible offal) หากมีประเด็นด้านการประเมินความปลอดภัย (safety assessment) เช่น เครื่องในที่คาดว่าจะมียานั้นสะสมอยู่ในปริมาณมาก หรือการขับออกจากอวัยวะนั้นต้องใช้เวลานานกว่าอวัยวะอื่น เป็นต้น

ทั้งนี้การศึกษาความปลอดภัยจากสารตกค้างตามมาตรฐานแล้วจะดำเนินการในห้องปฏิบัติการที่ได้รับรองระบบ **GLP (Good Laboratory Practice)** เพื่อประกันความน่าเชื่อถือและความสมบูรณ์ของข้อมูลจากการศึกษาในทุกขั้นตอน ตั้งแต่การวางแผนการวิจัย การดำเนินการ การจดบันทึก การตรวจสอบ การจัดทำรายงาน ตามข้อกำหนดของหน่วยงานที่อนุมัติทะเบียนและการใช้ยาสัตว์

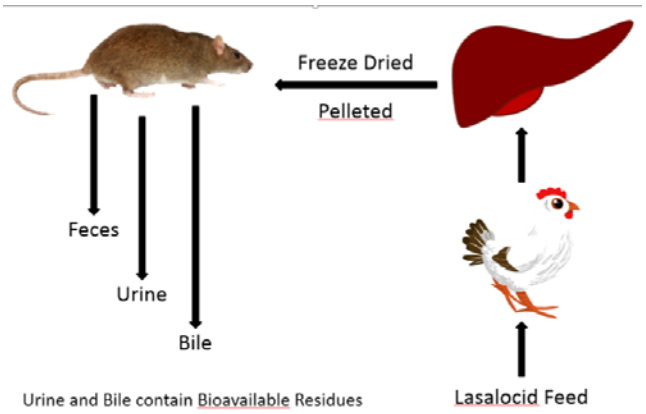
Total residue คือ ปริมาณยาสัตว์ตกค้างทั้งหมดในเนื้อเยื่อของสัตว์ที่สามารถนำมาบริโภค (edible tissue) หาได้จากผลรวมของยาทั้งที่เป็นตัวยาเดิม (parent) และยาที่เปลี่ยนรูปไปในร่างกายสัตว์ (metabolites) โดยการศึกษาทาง radiolabeled study หรือ วิธีการอื่นที่เทียบเท่า

Extractable residue คือ ยาสัตว์ตกค้างในเนื้อเยื่อส่วนต่าง ๆ ซึ่งสามารถสกัดออกมาได้โดยใช้สารเคมีในขั้นตอนการสกัดตามปกติ เช่น กรดหรือด่าง ตัวทำละลายอินทรีย์ หรือโดยใช้เอนไซม์ โดยสารที่ใช้สกัดต้องไม่ทำลายยาตกค้างนั้น ๆ

Non extractable residue คือ สารตกค้างที่ไม่สามารถสกัดแยกออกมา โดยวิธีการปกติทั่วไป แต่สามารถหาปริมาณได้จากผลต่างของ Total residues และ Extractable residues ที่สกัดออกมาได้ ซึ่งอาจเกิดจาก การรวมตัวของสารตกค้างกับองค์ประกอบของสิ่งที่มีชีวิต (endogenous compound) หรือ ปฏิกิริยาทางเคมีของยา (parent drug or metabolites) กับ macromolecule กลายเป็น สารตกค้างตรึงแน่น

Bound residue หรือ สารตกค้างตรึงแน่น คือ ยาสัตว์ตกค้างที่รวมตัวกับโมเลกุลขนาดใหญ่ในร่างกายของสัตว์ที่ได้รับยาด้วยพันธะโควาเล้นท์ซึ่งเสถียร โดยถือว่าสารที่ยังคงเหลืออยู่ในส่วนที่สกัดออกมาไม่ได้ในส่วนนี้ คือสารตกค้างตรึงแน่น

Bioavailable residue คือ ยาตกค้างในเนื้อเยื่อสัตว์ที่สามารถดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตในร่างกายได้เมื่อมีการบริโภคโดยผ่านระบบทางเดินอาหารซึ่งจะมีผลทางพิษวิทยาต่อร่างกาย และมีความสำคัญ สามารถหาได้โดยใช้วิธีที่เหมาะสม (เช่น Gallo – Torres method) และได้นำมาใช้เป็น alternative approach ในการประเมินความเป็นพิษจากสารตกค้างของ USA ในบางกรณี โดยการให้เนื้อเยื่อสัตว์ (เช่น ตับไก่) ที่ได้รับยาที่ต้องการศึกษาและทราบปริมาณยาตกค้าง (bound residue) กับหนูทดลอง (test animals) เพื่อตรวจหาสารตกค้าง bioavailable residue ในไก่ ที่ร่างกายของหนูสามารถดูดซึมได้ โดยวัดจากยาที่ขับออกมาในปัสสาวะ (urine) และน้ำดี (bile) ของหนูที่บริโภคตับไก่ที่มียา โดยหากยาสัตว์ตกค้างไม่ถูกดูดซึมในร่างกายสัตว์ทดลอง (หนู) ความเป็นพิษจะลดลง ยกเว้นกรณี carcinogen



รูปที่ 1 -1 แสดง Gallo-Torres Procedure

Marker residues คือ สารตกค้างบ่งชี้ที่ใช้เป็นเกณฑ์ในการเฝ้าระวังตามกฎหมาย เป็นส่วนหนึ่งของยาสัตว์ตกค้างทั้งหมดซึ่งอาจอยู่ในรูปสารตั้งต้น และ / หรือ สารเมตาบอไลท์ก็ได้ สามารถตรวจพบได้ในเนื้อเยื่อที่นำมาบริโภค (กล้ามเนื้อ ไขมัน ตับ ไต ไข่ นม) ในปริมาณที่แตกต่างกัน เป็นชนิดที่มีอันตรายทางพิษวิทยา และสามารถใช้เป็นตัวแทนในการเฝ้าระวังยาสัตว์ตกค้างชนิดนั้น ๆ แทนการตรวจหาปริมาณยาสัตว์ตกค้างทั้งหมด (total residues) เพราะได้มีการศึกษาจากการให้ยาที่ติดฉลากกัมมันตภาพรังสีจนทราบอัตราส่วนปริมาณความสัมพันธ์ที่แน่นอนระหว่าง marker residue กับ total residues ในแต่ละเนื้อเยื่อแล้ว

Marker/total ratio คือ อัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นของ marker residues ในแต่ละเนื้อเยื่อกับความเข้มข้นของ total residue ซึ่งแสดงในรูปปริมาณที่สมมูลกับ parent drug

Target tissue คือ เนื้อเยื่อหรือผลิตภัณฑ์จากสัตว์ เช่น กล้ามเนื้อ ตับ ไต ไข่ นม ที่ถูกนำมาใช้ในการกำหนดค่า MRL เพื่อเฝ้าระวังปริมาณสารตกค้าง ซึ่งโดยปกติจะกำหนดในเนื้อเยื่อบริโภคที่สารตกค้างถูกขับออกช้าที่สุดด้วย

Acceptable Daily Intake (ADI) คือ Health based guidance value ที่นำมาใช้ในการประเมินความปลอดภัยของยาสัตว์ กำหนดเป็นปริมาณของสารตกค้างที่ผู้บริโภคสามารถบริโภคได้ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุกวันตลอดช่วงอายุโดยปราศจากความเสี่ยงต่อสุขภาพ

Maximum Residue Limit for Veterinary Drug (MRL) คือ ปริมาณสูงสุดของสารตกค้างจากการใช้ยาสัตว์ในอาหารที่หน่วยงานของรัฐ หรือคณะกรรมาธิการมาตรฐานอาหารระหว่างประเทศ (CODEX)อนุญาตให้มีได้ตามกฎหมาย หรืออนุญาตให้พบได้ในอาหาร มีหน่วยเป็น mg/kg หรือ µg/kg ของน้ำหนักสด (โดยวัดจากปริมาณ marker residues ซึ่งส่วนใหญ่ได้แก่ parent drug ยกเว้นบางกรณีที่ metabolites มีความเป็นพิษมากกว่า parent drug) โดยมีที่มาจากชนิดและปริมาณของสารที่มนุษย์สามารถรับได้ต่อวันโดยไม่เกิดอันตรายหรือที่เรียกว่า ADI ในการจัดตั้งค่า MRL จะพิจารณาทั้งจากข้อมูลผลการประเมินความเสี่ยง ตลอดจนเทคโนโลยีในการผลิตอาหาร เช่น สารตกค้างจากยาสัตว์ในอาหารจะไปทำลายจุลลินทรีย์ที่อาจนำมาใช้ในการผลิตอาหารบางชนิดหรือไม่ นอกจากนั้นค่า MRL อาจมีการปรับให้ต่ำลงให้สอดคล้องกับข้อแนะนำในการใช้ยาตามความจำเป็น หรือที่เรียกว่า good practice in the use of veterinary drugs ตลอดจนความสามารถในการตรวจวิเคราะห์

หมายเหตุ ความหมายของ “Tolerance” ของสหรัฐอเมริกาเทียบได้กับค่า “MRL” ของสหภาพยุโรปและของ CODEX แต่คำว่า Tolerance ของยุโรปจะหมายถึงสภาพที่สัตว์ได้รับยาเกินขนาดโดยไม่เกี่ยวข้องกับประเด็นสารตกค้างและความปลอดภัยผู้บริโภค

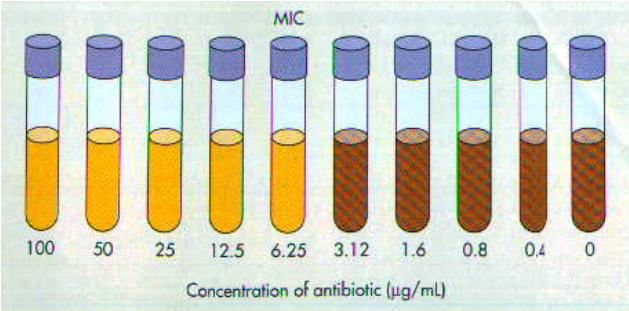
โดยทั่วไปการประเมินความปลอดภัยของยาสัตว์เพื่อกำหนดค่า Acceptable Daily Intake (ADI) ใช้วิธีการศึกษาทางด้านพิษวิทยา (toxicological ADI) ซึ่งได้มาจากหาปริมาณยาในระดับสูงสุดที่ไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่อสุขภาพในสัตว์ทดลอง (No–observable adversed– effect level หรือ NOAEL) ทั้งแบบเฉียบพลันและ/หรือเรื้อรังในด้านต่าง ๆ และนำค่า NOAEL ที่ได้จากสัตว์ทดลองที่พบว่าไวต่อยามากที่สุด หรือมีค่า NOAEL ต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับสัตว์ชนิดอื่นที่นำมาทดลอง (most sensitive endpoint) มาใช้คำนวณหาค่า Toxicological ADI ในมนุษย์ ดังนี้

$$\text{ADI (mg / น้ำหนักมนุษย์ 1 kg / วัน)} = \frac{\text{NOAEL (mg / น้ำหนักตัวสัตว์ 1 kg / วัน)}}{\text{Safety factor}}$$

โดย safety factor ที่ใช้อาจมีค่าได้ตั้งแต่ 100 – 2000 ขึ้นอยู่กับความเสี่ยงของชนิดยาและวิธีการทดลองหาค่า NOAEL ในสัตว์ทดลองว่ามีความสมบูรณ์เพียงใด แต่โดยปกติจะใช้ 100 (หรือ 10 x 10) สำหรับความไม่แน่นอน (uncertainties) ที่มนุษย์อาจไวต่อความเป็นพิษมากกว่าสัตว์ทดลอง 10 เท่า และความแตกต่างทางพันธุกรรมของผู้บริโภคแต่ละราย ซึ่งอาจมีช่วงของความผันแปรมากกว่าพันธุกรรมของสัตว์ทดลองที่นำมาใช้ในการศึกษาอีก 10 เท่า แต่ในกรณียาซึ่งมีฤทธิ์ทาง teratogenic effect หรือ non – genotoxic carcinogen เมื่อให้ในขนาด dose สูงในสัตว์ทดลอง อาจใช้ค่า Safety factor = 1000 (ยาที่เป็น genotoxic carcinogen จะไม่อนุญาตให้นำมาใช้ในสัตว์เพื่อการบริโภค) และในกรณีที่กำหนดค่า ADI เป็นการชั่วคราว จะต้องกำหนด safety factor เพิ่มอีก 2 เท่า (x 2) เป็นการชั่วคราว ซึ่งต้องมีข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติมภายในระยะเวลาที่กำหนดเพื่อปรับไปสู่ ค่า ADI ที่จะกำหนดจริงต่อไป

แต่จากปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพ คณะกรรมาธิการมาตรฐานอาหารระหว่างประเทศ (CODEX) ได้มีการทบทวนการจัดตั้งค่า ADI ว่าควรพิจารณาข้อมูลทั้งด้านพิษวิทยา (Toxicological endpoint) ผลทางเภสัชวิทยาหรือทางจุลชีววิทยา (microbiological endpoint) ที่อาจทำให้ผู้บริโภคผลิตภัณฑ์ที่มียาต้านจุลชีพตกค้างเกิดอันตรายจากการดื้อยาของเชื้อจุลชีพในลำไส้ผู้บริโภคได้ เนื่องจากการบริโภคยาหรือสารตกค้างจากยาต้านจุลชีพสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระบบนิเวศของจุลชีพปกติที่

อาศัยอยู่ในลำไส้ การจัดตั้งค่า ADI จึงได้กำหนดให้ใช้ค่า MIC (Minimum inhibitory concentration) ในการคำนวณด้วยอีกสูตรหนึ่ง เพื่อให้ทราบค่า Microbiological ADI ดังนี้



รูปที่ 1-2 แสดงการหาค่า MIC (Minimum inhibitory concentration)

$$\text{Microbiological ADI (mg / น้ำหนักมนุษย์ 1 kg) / วัน)} = \frac{MIC_{calc}\ (\mu g/g) \times MCC\ (g)}{FA^{*} \times SF \times BW\ (kg)}$$

MIC_{calc} = ค่าเฉลี่ยปริมาณความเข้มข้นต่ำสุดของยาต้านจุลชีพที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ 50 % ของจำนวนเชื้อทั้งหมดที่นำมาทดสอบ โดยจะนำเชื้อที่พบได้ในลำไส้มนุษย์มาทดสอบจำนวน 10 genus ได้แก่ *E.coli* and species of *Bacteroides, Bifidobacterium, Clostridium, Enterococcus, Eubacterium(Collinsella), Fusobacterium, Lactobacillus, Peptostreptococcus/Peptococcus*) จำนวนอย่างน้อย 100 isolates และเลือกค่า MIC ของเชื้อที่ไวต่อยามากที่สุด

MCC = Mass of colon content ปริมาณความจุของลำไส้มนุษย์ (220 กรัม)
SF = Safety factor (1 – 10) ใช้ 1 เมื่อข้อมูลที่ทดลองมีมากพอ
BW = น้ำหนักตัวเฉลี่ย 60 กิโลกรัม
FA = Fraction of an oral dose available (0 ถึง 1)

หมายเหตุ *เนื่องจากยาซึ่งดูดซึมได้ดีมีปริมาณเหลืออยู่ในลำไส้น้อยจะมีผลน้อยต่อการคัดเลือกเชื้อดื้อยาภายในลำไส้มนุษย์ การหา microbiological ADI จากยาสัตว์ตกค้าง จึงกำหนดให้นำค่า FA มาคำนวณด้วยซึ่งคำนวณได้จาก ค่า 1 - Systemic bioavailability

Systemic bioavailability คือ สัดส่วนของปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดเมื่อให้ทางปากเทียบกับปริมาณยาเมื่อให้ทางเส้นเลือด โดยถือว่าการฉีดยาเข้าเส้นเลือดมีการดูดซึมเป็น 100 % (ค่า Bioavailability = 1) ซึ่งสามารถใช้ตัวเลขจากการศึกษาในสัตว์ทดลองได้ ดังนี้

Ex. ค่า Bioavailability ของยา enrofloxacin ใน rat คือ 75 %
ค่า FA คือ 1 – 0.75 = 0.25

โดยพิจารณาค่า ADI ทั้ง 2 ค่าที่ได้ทั้งจากการศึกษาข้อมูลทางพิษวิทยาและเภสัชวิทยา ค่าใดต่ำกว่าจะนำตัวเลขนั้นมาใช้คำนวณหาค่าปริมาณสูงสุดของสารตกค้างจากยาสัตว์ที่ยอมให้มีได้ในผลิตภัณฑ์สัตว์ (Maximum Residue Limit หรือ MRL) เพื่อให้ได้ความปลอดภัยสูงสุดต่อผู้บริโภค

Safe Tissue Concentration (STC) คือ ปริมาณสารตกค้างทั้งหมดของยาในแต่ละเนื้อเยื่อของสัตว์ ซึ่งมนุษย์สามารถบริโภคได้ในแต่ละวันตลอดช่วงอายุ โดยผู้บริโภคจะยังคงได้รับสารตกค้างจากยาชนิดนั้นไม่เกินค่า ADI

$$\text{Safe tissue concentration} = \frac{\text{ADI} \times 60\ \text{kg}^*}{\text{Food factor}}$$

* = น้ำหนักเฉลี่ยของมนุษย์ (body weight)

Food factor or Consumption factor คือ ค่าเฉลี่ยการบริโภคอาหารของมนุษย์ใน 1 วัน ซึ่ง CODEX (JECFA),EU,USA กำหนดไว้เท่ากันในลักษณะ model ที่เป็น conservative theoretical food basket คือ (เนื้อสัตว์ 500 g หรือ ปลา 300 g) + นม 1.5 ลิตร + ไข่ 100 g สำหรับตัวเลขปริมาณเนื้อสัตว์ 500 g นั้น การประเมินการบริโภคของ EU และ CODEX จะแตกต่างจาก USA

EU และ CODEX ตั้งเกณฑ์การประเมิน (worse case) และคิดให้ผู้บริโภคที่ทานเนื้อสัตว์จากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจำนวน 500 g นั้น บริโภคผลรวมของเนื้อเยื่อทั้ง 4 ชนิด คือ กล้ามเนื้อ (muscle) 300 g <u>บวก</u>ไต (kidney) 50 g <u>บวก</u>ตับ (liver) 100 g <u>และ</u>ไขมัน 50 g ทุกวัน

USA ตั้งเกณฑ์การประเมินโดยให้ผู้บริโภคที่ทานเนื้อสัตว์จากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจำนวน 500 g นั้น บริโภคกล้ามเนื้อ (muscle) 300 g <u>หรือ</u> ไต (kidney) 50 g <u>หรือ</u> ตับ (liver) 100 g <u>หรือ</u> ไขมัน 50 g ชนิดใดชนิดหนึ่งเท่านั้นใน 1 วัน

โดยปริมาณเนื้อ 500 g จะมาจากสัตว์ชนิดใดก็ได้ ซึ่งกำหนดค่อนข้างสูงเพื่อความปลอดภัยผู้บริโภค (Upper confidence limit) โดยการประเมินความเสี่ยงนั้นจะคำนวณให้ผลรวมของสารตกค้างทั้งหมดจากการใช้ยาสัตว์นั้นที่ผู้บริโภคมีโอกาสได้รับใน 1 วัน จะต้องไม่มากกว่าค่า ADI ที่กำหนดไว้

ตารางที่ 1-1 Model Diet Food basket (food factor): ปริมาณการบริโภคอาหารของมนุษย์ใน 1 วัน

Mammals		Poultry		Fish		Milk	Eggs	Honey
กล้ามเนื้อ	300 g	กล้ามเนื้อ	300 g	กล้ามเนื้อและผิวหนังตามธรรมชาติ	300 g	1.5 L	100 g	20 g
ไขมัน	50 g	ไขมัน + หนัง	90 g					
ตับ	100 g	ตับ	100 g					
ไต	50 g	ไต	10 g					

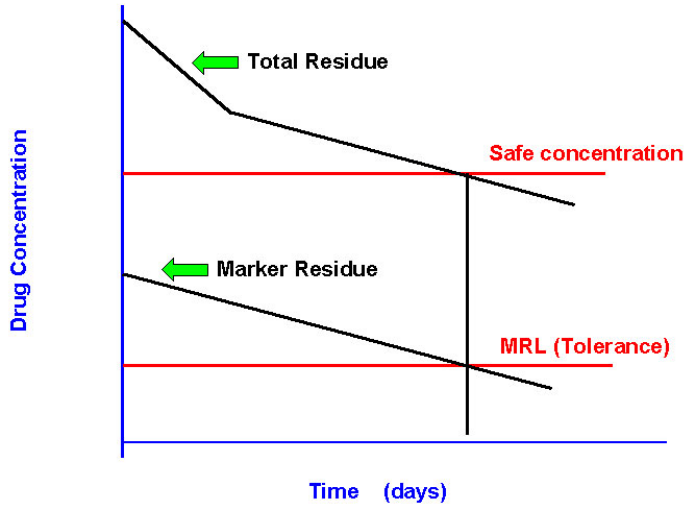
- EU และ CODEX กำหนดปริมาณการบริโภคน้ำผึ้ง 20 g / คน / วัน
- ปริมาณนมกำหนดไว้สูงเพื่อความมั่นใจว่าทารกและเด็กจะไม่ได้รับยาสัตว์ตกค้างเกินค่า ADI
- การกำหนดมาตรฐานของปริมาณการบริโภคเนื้อเยื่อ ที่แตกต่างกัน จะมีผลต่อการกำหนดระดับปริมาณสูงสุดของสารตกค้างจากการใช้ยาสัตว์ในอาหาร ดังจะกล่าวต่อไป

ในกระบวนการอนุมัติยาสัตว์ชนิดใหม่ จำเป็นต้องมีการศึกษาปริมาณสารตกค้างทั้งหมด (total residues) จากการใช้ยาในสัตว์ เพื่อให้มั่นใจว่าระยะหยุดยาที่กำหนดจะไม่มีสารตกค้างเหลืออยู่ในเนื้อเยื่อบริโภคในระดับที่อาจเป็นอันตรายต่อผู้บริโภค แต่ในทางปฏิบัติการเฝ้าระวังสารตกค้าง เป็นการยากที่จะพัฒนาวิธีวิเคราะห์ metabolites ทุกชนิดที่เกิดจากยาในทุกเนื้อเยื่อ การตรวจหาเฉพาะ marker residue ซึ่งเป็นตัวแทนของยาตกค้างทั้งหมดใน target tissue จึงถูกนำมาใช้ในการเฝ้าระวังสารตกค้างในอาหารแทนการตรวจวัด total residues เพราะในขณะที่ปริมาณของ total residues ในทุกเนื้อเยื่อที่บริโภคได้ (edible tissues) ลดต่ำกว่าค่า safe tissue concentration ที่กำหนด ปริมาณของ marker residue ใน target tissue นั้นก็จะลดลงต่ำกว่าค่า MRL (Tolerance) ดังแสดงในรูปที่ 1-3 โดย marker residue อาจอยู่ในรูป parent drug หรือ metabolite ก็ได้ขึ้นอยู่กับการเปลี่ยนแปลงของยาแต่ละชนิดในร่างกาย

เมื่อทราบ marker residue ที่จะใช้เป็นตัวแทนสารตกค้างทั้งหมดแล้ว จะดำเนินการศึกษาระยะเวลาการขับออกของ marker residue (marker residue depletion study) ในแต่ละเนื้อเยื่อเป้าหมาย เพื่อกำหนดระยะหยุดยา (withdrawal period) ให้พบสารตกค้างไม่เกินค่า MRLs ทั้งนี้การคำนวณเพื่อกำหนดระยะหยุดยา นั้น จะทำโดยใช้ผลจากการวิเคราะห์การถดถอยแบบ linear regression analysis โดยระยะหยุดยาจะกำหนดที่ one- sided upper tolerance limit (95th or 99th percentile of population) ที่พบสารตกค้างต่ำกว่าค่า MRL ณ ระดับความเชื่อมั่นทางสถิติที่กำหนด (95% confidence level) โดย USA แนะนำการคำนวณที่ 99th percentile of population

EU แนะนำการคำนวณที่ 99th percentile of population ซึ่ง EU โดย Committee for Medicinal Product for Veterinary Use (CVMP) ได้จัดทำและเสนอ (Drafted) Guideline on approach towards harmonisation of withdrawal periods เพื่อรับฟังความเห็นในปี 2016 - 2017

และยาที่นำมาศึกษาในขั้นตอนนี้จะผลิตจากสถานที่ผลิตที่ได้รับการรับรองมาตรฐานหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา GMP (Good manufacturing practice)



รูปที่ 1- 3 ความสัมพันธ์ระหว่าง total residue กับ safe tissue concentration และ marker reside กับค่า MRL

การกำหนด ค่า MRL โดยเลือก target tissue ที่ยาสัตว์ตกค้างถูกขับออกช้าที่สุดทำให้มั่นใจได้ว่า ในการเฝ้าระวังสารตกค้างโดยตรวจวัดเฉพาะ marker residues ไม่ให้เกินค่า MRL ที่กำหนดในเนื้อเยื่อที่เป็น target tissue ดังกล่าว โดยปริมาณสารตกค้างทั้งหมด (total residue) ในทุกเนื้อเยื่อที่นำมาบริโภคจะลดลงต่ำกว่าค่า safe tissue concentration (STC)

การประเมินความเสี่ยง (Risk assessment) เป็นกระบวนการทางวิทยาศาสตร์ ที่เกี่ยวข้องกับหลายสาขาวิชา เช่น ระบาดวิทยา แบคทีเรียวิทยา พยาธิวิทยา รวมถึงแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ ซึ่งต้องมีการกำหนดชนิดของอันตราย คุณลักษณะของอันตรายในด้านความสัมพันธ์ระหว่างขนาดและผลตอบสนอง (dose – response) การประเมินความถี่ในการได้รับทางอาหาร และการอธิบายลักษณะของความเสี่ยงโดยพิจารณาถึงความไม่แน่นอนที่อาจเกิดขึ้น ซึ่งเป็นขั้นตอนสุดท้ายที่ช่วยประเมินความน่าเชื่อถือของการประเมินความเสี่ยง เพื่อตอบคำถามว่า มีความเป็นไปได้มากน้อยเพียงใดที่สารปนเปื้อนจะก่อให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ต่อสุขภาพ ยกตัวอย่างเช่น การกำหนดค่า Acceptable daily intake เพื่อระบุถึงปริมาณสารตกค้างที่มนุษย์สามารถบริโภคได้ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ตลอดชีวิตโดยไม่เกิดอันตราย

ขั้นตอนการประเมินความเสี่ยง Human food safety เพื่อกำหนดค่า MRLs

สารตกค้างที่เกิดขึ้นในร่างกายสัตว์ที่ได้รับยาอาจอยู่ในรูปของสารตั้งต้น (parent drug) , metabolites และสารตกค้างตรึงแน่น (bound residues) ซึ่งต้องมีการประเมินความเสี่ยง และจัดการความเสี่ยง โดยการจัดตั้งค่า MRLs และระยะหยุดยา (withdrawal time) โดยมีขั้นตอนต่าง ๆ ดังนี้

1. Hazard identification คือ การบ่งชี้ให้ทราบชนิดและอันตรายของยาสัตว์ตกค้างในผลิตภัณฑ์สัตว์ที่มีผลต่อสุขภาพมนุษย์ โดยการศึกษา

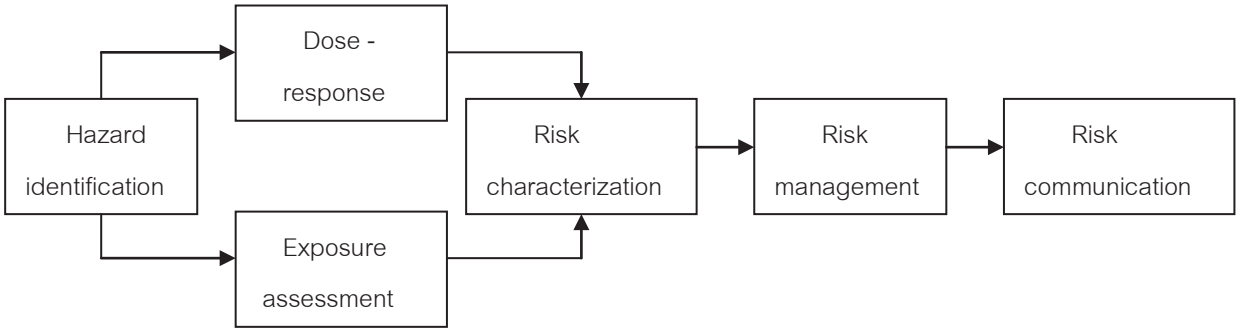
1.1 Total residues and metabolism (Target species) เพื่อระบุ marker residue ที่เป็น active substances ใน target tissue และอัตราส่วนของ marker : total residues เพื่อใช้ในการคำนวณค่า MRL โดยศึกษากระบวนการ metabolism ของยาโดยการติดฉลากรังสี Carbon-14 (Radiolabeled substances, ^{14}C) หรือ Tritium (^{3}H) เพื่อให้ทราบปริมาณการกระจายและขับออกของยาสัตว์และสัดส่วนของสารที่จะเลือกมาเป็น marker residue ในแต่ละอวัยวะหรือเนื้อเยื่อ ซึ่งต้องทราบ major metabolites ของยาที่มีปริมาณ 100 μg/kg หรือ 10 % ขึ้นไปของปริมาณ total residue ในสัตว์ทุกชนิดที่มีการนำยาไปใช้ โดยวัดเร็วที่สุดหลังสัตว์ถูกทำให้เสียชีวิต (Euthanasia) โดยให้ยาในขนาด 1 – 1.5 เท่าของขนาดการใช้ยาจริง

1.2 Comparative metabolism – toxicological species เพื่อเปรียบเทียบกระบวนการ metabolism ของยาในร่างกายสัตว์ทดลองชนิดต่างๆ กับสัตว์เพื่อการบริโภค เพราะการประเมินค่า NOEL ในสัตว์ทดลอง เช่น rat, mouse, dog เพื่ออนุมานความปลอดภัยไปยังผู้บริโภคนั้นจำเป็นต้องมั่นใจได้ว่าลักษณะอัตราการเกิดสารตกค้างและเมตาบอไลท์ซึ่งทำให้เกิดพิษในสัตว์ทดลองที่เลือกมากำหนดค่า NOEL นั้นจะมีความคล้ายคลึงกันกับในสัตว์เพื่อการบริโภคทุกชนิดที่ต้องการนำยาไปใช้จริง

2 Hazard characterization คือ การแสดงให้เห็นถึงลักษณะของอันตรายจากสารตกค้างทางคุณภาพและปริมาณ โดยการระบุค่า Health–based guidance value เช่น ค่า ADI (Acceptable daily intake) หรือ ARfD (Acute reference dose) สำหรับยาสัตว์ส่วนมากจะทำโดยการกำหนดค่า ADI โดยการหาค่า NOEL จากการศึกษาทางพิษวิทยา และ เภสัชวิทยา เพื่อระบุความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาที่ได้รับกับความเป็นพิษ (Dose response assessment) ในแง่ของความถี่และความรุนแรงอาจที่เกิดขึ้น เพื่อนำมาประเมินความเสี่ยงของอันตรายที่มีต่อผู้บริโภคและกำหนดค่า ADI

3 Exposure assessment คือ การประเมินการได้รับยาสัตว์ตกค้างเข้าสู่ร่างกาย ซึ่งต้องประมาณการบริโภคอาหาร (Food factor) ต่อวัน ซึ่งควรประเมินโดยใช้ค่าสูงเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดอันตราย และอาจตั้งสมมุติฐานว่าผลิตภัณฑ์สัตว์ทั้งหมดที่บริโภคมี marker residues ตกค้างเท่ากับค่า MRL (total residue จะเท่ากับค่า safe tissue concentration (STC) ซึ่งในกรณียาสัตว์ต้องทราบอัตราส่วน marker : total residue ดังรูปที่ 1-3 เพื่อสามารถนำปริมาณสารตกค้างที่ได้รับไปเปรียบเทียบกับค่า ADI

4 Risk characterization คือ การอธิบายลักษณะของความเสี่ยง โดยนำผลการประเมินการได้รับสารตกค้างในข้อ 3 มาเปรียบเทียบกับค่า health based guidance ที่เกี่ยวข้อง ซึ่งกรณี ยาสัตว์มักนำมาเปรียบเทียบกับค่า ADI ซึ่งเป็นการดูความเป็นพิษในระยะยาวซึ่งทราบค่า ADI ของยาแต่ละโมเลกุลจากการศึกษาเพื่อนำมาพิจารณาว่าจำเป็นต้องกำหนดค่า MRL หรือไม่ โดยนำข้อมูลที่ได้รับจากขั้นตอนที่ 1 – 3 มาเชื่อมโยงและวิเคราะห์เพื่อประเมินความรุนแรงหรือความเป็นไปได้ทางคุณภาพและปริมาณของอันตรายต่อสุขภาพ อันเนื่องมาจากยาสัตว์ตกค้าง รวมทั้งความไม่แน่นอนและความผันแปรในกระบวนการประเมินความเสี่ยง (uncertainty and variability) ซึ่งปริมาณของอันตรายจากยาสัตว์ตกค้างที่ผู้บริโภคอาจได้รับสามารถควบคุมได้โดยการกำหนดระยะหยุดยาที่เหมาะสม ในขณะที่สารบางชนิดอาจไม่จำเป็นต้องมีระยะหยุดยาและไม่เป็นพิษต่อร่างกาย

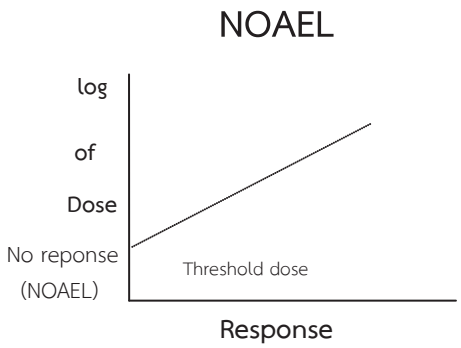


รูปที่ 1-4 กระบวนการวิเคราะห์ความเสี่ยง (Risk analysis)

ตัวอย่างการประเมินความเสี่ยงของยาในสหรัฐอเมริกา

สมมุติยาใหม่รหัส KO 103 ซึ่งจะนำมาใช้ในสุกรโดยต้องระบุอันตรายและการสัมผัสอันตราย Risk = Hazard x Exposure เพื่อกำหนดค่า NOEL, ADI, MRL ตามลำดับ

1. **ประเมินค่า No–observed-adverse-effect Level** จากการศึกษาความเป็นพิษในสัตว์ทดลอง เช่น genotoxicity, chronic toxicity, acute toxicity



รูปที่ 1-5 การประเมินค่า NOAEL จาก Dose response threshold

2. **คำนวณหาค่า ADI ในมนุษย์** โดยการอนุมาน (extrapolate) จากค่า NOEL ในสัตว์

สมมุติจากการทดลองได้ค่า NOAEL = 0.1 mg/kg/วัน

กำหนด Safety factor = 100

ADI = NOEL / Safety factor

= 0.1 / 100 = 0.001 mg/kg/d

ADI = 1 μg / kg bw / วัน

3. **กำหนดปริมาณของยาสัตว์ตกค้างทั้งหมดที่สามารถมีตกค้างได้ในแต่ละเนื้อเยื่อของสัตว์ ซึ่งผู้บริโภคสามารถบริโภคได้อย่างปลอดภัย (STC)**

$$\text{Safe tissue concentration (STC)} = \frac{\text{ADI} \times \text{Human weight}}{\text{Food factor}}$$

$$\text{STC กล้ามเนื้อ} = \frac{1\ \mu g/kg/d \times 60\ kg}{300\ g/d} = 0.2\ \mu g/g = 0.2\ ppm$$

$$\text{STC ไขมัน} = \frac{1\ \mu g/kg/d \times 60\ kg}{50\ g/d} = 1.2\ \mu g/g = 1.2\ ppm$$

$$\text{STC ตับ} = \frac{1\ \mu g/kg/d \times 60\ kg}{100\ g/d} = 0.6\ \mu g/g = 0.6\ ppm$$

$$\text{STC ไต} = \frac{1\ \mu g/kg/d \times 60\ kg}{50\ g/d} = 1.2\ \mu g/g = 1.2\ ppm$$

4. นำค่า STC ที่คำนวณได้เทียบกับปริมาณยาที่ตกค้างจากการให้ยาจริงในสัตว์ทดลองที่เป็นเป้าหมายของการนำยาไปใช้ (Target species) โดยค่า STC ในแต่ละเนื้อเยื่อต้องสูงกว่าปริมาณสารตกค้างจริงที่เกิดจากการให้ยา

ตารางที่ 1-2 เปรียบเทียบระดับสารตกค้างที่พบจริงกับ safe tissue concentration

เนื้อเยื่อ	ระดับสารตกค้างทั้งหมดที่ยอมรับได้[1](ppm; μg/g)	ระดับสารตกค้างจริงที่ตรวจพบ[2] (ppm ; μg/g)
กล้ามเนื้อ	0.2	0.01 – 0.03[2]
ไขมัน	1.2	< 0.01 – 0.02[2]
ตับ	0.6	0.33 – 0.4[2]
ไต	1.2	0.42 – 0.5[2]

<u>หมายเหตุ</u> 1 Safe tissue concentration

2. Maximum actual residue กรณีนี้เป็นค่าเฉลี่ยจากการศึกษาทั้งหมด 4 ครั้ง ให้ยาขนาด 1.5 เท่าของ Dose ปกติ ระยะหยุดยา 3 วัน

5. ตั้งเกณฑ์ Theoretical Maximum Daily Intake (TMDI) โดยใช้ข้อมูลปริมาณยาสัตว์ตกค้างสูงสุด เช่น MAR ซึ่งใช้ในสหรัฐอเมริกา หรือ MRL ซึ่งใช้ใน EU และ CODEX

5.1 กำหนดให้ผู้บริโภคได้รับอาหารที่มีสารตกค้างจากยาในระดับปริมาณที่ตรวจพบสูงสุด ตามข้อ 4 (Maximum Actual Residue : MAR) ทุกวันตลอดชีวิต เมื่อมีการให้ยาในขนาด recommended maximum dose โดยมีระยะหยุดยาตามที่กำหนด ดังนี้

5.2 สมมุติให้ผู้บริโภคได้รับปริมาณอาหารสูงสุดตามที่กำหนดไว้ใน Food basket ทุกวัน แล้วนำมาคำนวณหาค่า TMDI (โดยค่า TMDI ที่คำนวณได้ต้องไม่มากกว่าค่า ADI) ดังนี้

Theoretical maximum daily intake (TMDI) : เป็นการประเมินการได้รับสารตกค้างจากยาสัตว์ในอาหารโดยใช้โมเดลการบริโภคอาหารร่วมกับความเข้มข้นสารตกค้างที่พบสูงสุดโดยโมเดลการบริโภคอาหารอาจมาจากโมเดลที่ใช้ในมาตรฐานระหว่างประเทศ เช่น GEMS/Food consumption cluster diets หรือ นำข้อมูลการบริโภคอาหารในแต่ละประเทศ/ภูมิภาคมาเป็นตัวแทน ซึ่งจะกล่าวต่อไป

GEMS/Food consumption cluster diets: เป็นรูปแบบการเก็บข้อมูลปริมาณการบริโภคอาหารต่อหัวของประชากรแต่ละกลุ่มตามแนวทางของ FAO

ตารางที่ 1-3 เปรียบเทียบ ค่า ADI : TMDI (ในกรณีนี้ทำตามวิธีของอเมริกาซึ่งใช้ค่า MAR)
ปริมาณสารตกค้างที่ผู้บริโภคสามารถรับได้ในแต่ละวัน (ADI) กับ ปริมาณสารตกค้างสูงสุดที่ผู้บริโภคอาจได้รับในทางทฤษฎีเมื่อบริโภคอาหารปริมาณสูงสุดตาม Food basket ต่อน้ำหนักร่างกาย 1 kg (TMDI)

Food Factor (FF) ปริมาณบริโภคเนื้อ 500 g ไม่คิดการบริโภคไข่และนม (ไม่ใช้ยาในไก่ และวัวนม)	สัดส่วน ADI ในแต่ละเนื้อเยื่อ โดยคำนวณกลับจากค่า STC (STC / bw) x FF x FF/500	ปริมาณสารตกค้างทั้งหมดที่ผู้บริโภคอาจได้รับโดยคิดจาก Maximum Actual Residue(MAR) (MAR/bw) x FF x FF/500
กล้ามเนื้อ 300 g	(0.2 /60) x 300 x 300/500 = 0.6	(0.03 /60) x 300 x 300/500 = 0.09
ไขมัน 50 g	(1.2 /60) x 50 x 50/500 = 0.1	(0.02/60) x 50 x 50/500 = 0.0017
ตับ 100 g	(0.6 /60) x100 x 100/500 = 0.2	(0.4/ 60)x 100 x 100/500 = 0.133
ไต 50 g	(1.2 /60) x50 x 50/500 = 0.1	(0.5/ 60) x 50 x 50/500 = 0.042
Total 500 g	ADI = 1 µg / kg bw / วัน	TMDI = 0.267 µg / kg bw / วัน

หมายเหตุ การประเมินความเสี่ยงก่อนยาวางจำหน่ายคือการประเมินการได้รับยาสัตว์ตกค้างสูงสุดที่ได้จากการศึกษาเปรียบเทียบกับค่า ADI ซึ่ง**หากพบว่า ค่า TMDI < ค่า ADI ถือว่าไม่มีความเสี่ยง (no risk)** แต่หาก TMDI > ADI ต้องทำ risk management เพื่อลดโอกาสในการได้รับยาสัตว์ตกค้างในผลิตภัณฑ์ และในการทำ quantitative risk assessment หลังจากยาวางจำหน่าย จะสุ่มตรวจวิเคราะห์หาปริมาณยาสัตว์ตกค้างจากการวัด marker residue ที่พบในแต่ละเนื้อเยื่อเทียบกับค่า MRLs ที่กำหนดจากสภาพการใช้ยาจริง

6. จัดตั้งค่า MRLs (ปริมาณ marker residues ที่ยอมรับได้) เพื่อใช้เป็นค่าอ้างอิงในการเฝ้าระวังสารตกค้างจากยาสัตว์ตามกฎหมาย ซึ่งต้องนำอัตราส่วนของ marker : total reidue ในแต่ละเนื้อเยื่อซึ่งทราบจากการศึกษามาคำนวณ

กรณีนี้จากการศึกษา Total residue depletion and Metabolism study ในสุกรพบว่า marker residue ของยารหัส KO 103 คือ parent drug ซึ่งมีอัตราส่วนปริมาณ parent drug : metabolite ประมาณ 25 : 75 (%) ทั้งในตับและไตสุกร

ค่า MRLs จะกำหนดจากปริมาณของ marker residue ในเนื้อเยื่อนั้น ซึ่งการกำหนดค่า MRLs ต่ำยิ่งปลอดภัยต่อผู้บริโภค เพื่อความปลอดภัยที่มากขึ้นจึงประมาณอัตราส่วน parent drug : metabolite ของยาตัวนี้ ประมาณ 20 : 80 หรือคิดเป็นอัตราส่วนของ marker : total residues เท่ากับ 1 : 5 ในเนื้อเยื่อทั้งตับและไต (หรือเท่ากับ 0.2)

ดังนั้นค่า MRL สำหรับยานี้จะคำนวณจากค่า ratio of marker residue to total residue ในแต่ละเนื้อเยื่อ (0.2) x STC โดยผู้ผลิตยาอาจอนุมานใช้อัตราส่วนซึ่งได้จากการศึกษาในตับที่ได้นี้ กับกล้ามเนื้อด้วย ซึ่งโดยปกติกล้ามเนื้อจะพบ metabolite น้อยกว่าที่ตับ ดังนั้น

Maximum residue limit =

Ration of marker residue to total residues x Safe tissue concentration

MRL ในกล้ามเนื้อสุกร = 0.2 x 0.2 = 0.04 ppm

MRL ในตับสุกร = 0.2 x 0.6 = 0.12 ppm

หมายเหตุ : *ในการจัดทำค่า MRLs ต้องมั่นใจว่าผลรวมของปริมาณยาสัตว์ตกค้างจาก 4 เนื้อเยื่อ รวม นม และไข่ที่มีการอนุมัติให้ใช้ยานั้น เมื่อรวมกันแล้วต้องไม่เกินค่า ADI และ เนื่องจากผลิตภัณฑ์ยา KK 166 ที่นำมาเป็นตัวอย่างของการประเมินความเสี่ยงนี้จะใช้เฉพาะในสุกร ไม่มีการนำไปใช้ในสัตว์ปีกและวัวนม จึงไม่ต้องนำปริมาณการบริโภคนมและไข่มาคำนวณ หากเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีการขออนุมัติเพื่อใช้ในวัวนม และไก่ด้วย ต้องนำปริมาณการบริโภคนมและไข่ต่อวันมาคิดใน Food basket ด้วย โดยในการคำนวณปริมาณสารตกค้างทั้งหมดในแต่ละเนื้อเยื่อของสัตว์ (STC) ที่ผู้บริโภคสามารถบริโภคได้นั้น จะต้องสำรองค่า ADI ไว้ สำหรับการบริโภคผลิตภัณฑ์นมและไข่ที่อาจมียาตกค้างอยู่นอกเหนือจากการบริโภคเนื้อสัตว์ด้วย ดังนี้

1. ผลิตภัณฑ์ที่อนุมัติให้ใช้ทั้งในวัวนม และสัตว์ให้เนื้อชนิดอื่นเช่น สุกร

Safe tissue concentration for milk = ADI reserved for milk[1] x 60 kg BW / ปริมาณบริโภคนม 1,500 ml / day

2. ผลิตภัณฑ์ที่อนุมัติให้ใช้ทั้งในไก่ไข่และสัตว์ให้เนื้อชนิดอื่น

Safe tissue concentration for eggs = ADI reserved for eggs[2] x 60 kg BW / ปริมาณบริโภคไข่ 100 g / day

หมายเหตุ 1 : USA กำหนดที่ 50 %

2 : USA กำหนดที่ 20 %

นอกจากนี้กรณีที่มีการนำสารเคมีซึ่งเป็นยาสำหรับสัตว์นำไปใช้เป็นยากำจัดแมลง (pesticides) ด้วยนั้นการประเมินการได้รับยาสัตว์ตกค้าง ต้องเผื่อสำหรับยาสัตว์ตกค้างในผลิตภัณฑ์ที่ได้จากพืชรวมอยู่ด้วย ซึ่งอาจมีผลทางพิษวิทยาต่อสิ่งมีชีวิตในลักษณะที่เป็น ***"Cocktail effect"*** ได้ซึ่ง Committee for Veterinary Medicinal Products ของสหภาพยุโรปกำหนดให้แบ่งค่า ADI ให้สำหรับยาสัตว์ไม่เกิน 45 % ของค่า ADI ทั้งหมด

ระบบการดำเนินงานของ CODEX ในการจัดตั้งค่า MRLs จะดำเนินการโดยคณะกรรมการวิชาการมาตรฐานอาหาร CODEX สาขาสารตกค้างจากยาสัตว์ในอาหาร (CODEX Committee on Residue of Veterinary Drugs in Foods : CCRVDF) ซึ่งเป็น Risk manager ได้จากข้อมูลการศึกษาทางวิทยาศาสตร์ซึ่งประเมินโดยผู้เชี่ยวชาญ Joint Expert Committee for Food Additives(JECFA) ซึ่งเป็น Risk Assessor ดังนี้

1. ผลการศึกษาทางพิษวิทยาในสัตว์ทดลอง (Toxicological studies) เพื่อประเมินความปลอดภัยของยาสัตว์ (NOAEL,ADI) และการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของยาที่นำไปใช้ในร่างกายสัตว์โดยการติดฉลากกัมมันตภาพรังสี (Radiolabeled residue depletion studies)

2. การดูดซึม (Bioavailability) ของสารตกค้างในร่างกาย (bioavailability of bound residue) การกำหนด target tissues ซึ่งควรเป็นเนื้อเยื่อที่บริโภคโดยเฉพาะเนื้อเยื่อที่สารตกค้างถูกขับออกช้าที่สุด และ marker residues เพื่อใช้เป็นเกณฑ์ในการตรวจวัดและกำหนดความปลอดภัยจากสารตกค้าง
3. ข้อมูลปริมาณสารตกค้างอันเนื่องมาจากการใช้ยาสัตว์ ตามหลักเกณฑ์ที่ดีของการใช้ยาสัตว์ (Good Practice in the Use of Veterinary Drugs : GPVD) และระยะเวลาในการหยุดยา (withdrawal periods) ที่เพียงพอในการกำจัดสารตกค้าง (โดยใช้สถิติมาคำนวณ)
4. วิธีการวิเคราะห์ที่เหมาะสม ในการตรวจสอบสารตกค้าง (validated analytical methods)

และจากการที่ สหภาพยุโรปมีระบบการประเมินที่เข้มงวดกว่า USA โดยการประเมินความเสี่ยงคำนวณจากการที่ผู้บริโภครับประทานเนื้อเยื่อทั้ง 4 ชนิด คือ กล้ามเนื้อ ไขมัน ตับ ไต รวมถึง ไข่และนม ตามที่ระบุใน food basket ใน 1 วัน การประเมินความปลอดภัยจึงต้องมีการปันส่วนหรือกระจายค่า ADI ไปในทุกชิ้นส่วน ในขณะที่สหรัฐอเมริกา ประเมินตามหลักคิดว่าใน 1 วัน ผู้บริโภคจะรับประทานเนื้อเยื่อชนิดใดเพียง 1 ชนิดเท่านั้น เช่น ถ้าผู้บริโภคทานตับแล้ว ก็จะไม่ทานกล้ามเนื้อ จึงใช้ค่า ADI ทั้งหมด ไปกับเนื้อเยื่อใดเนื้อเยื่อหนึ่งเท่านั้น

- EU : 4 tissues every day, ADI is distributed to over 4 tissues
- USA : only one tissue every day (หรือที่เรียกว่า <u>one meat concept</u>) ,
  ADI is fully allocated to each tissue

ดังนั้น หากการจัดตั้งค่า ADI ของสหภาพยุโรป และสหรัฐอเมริกา ได้ค่า ADI เท่ากัน การกำหนดค่า MRL ของสหภาพยุโรปจะต่ำกว่าของสหรัฐอเมริกา และการกำหนดระยะเวลาหยุดให้ยา (withdrawal time) ของการใช้ผลิตภัณฑ์ยาตัวเดียวในยุโรปจะกันนานกว่าการใช้ผลิตภัณฑ์ยานั้นในสหรัฐอเมริกา ซึ่งมีผลต่อการค้าสินค้าอาหารระหว่างประเทศ

นอกจากการคำนวณหรือตั้งสมมุติฐานลักษณะปริมาณการบริโภคที่ต่างกันแล้ว ค่า MRLs ของแต่ละประเทศที่ต่างกันอาจมีที่มาจากหลายสาเหตุ อันเนื่องจากความแตกต่างของวิธีการศึกษาและการคำนวณ เช่น

1. การกำหนดค่า NOAEL ที่ได้จากการศึกษาความเป็นพิษในสัตว์ทดลอง ซึ่งทำการทดลองในหลายชนิดสัตว์
2. การกำหนดค่า safety factor
3. วิธีคำนวณเพื่อจัดตั้งค่า MRLs และระยะเวลาหยุดใช้ยาในสัตว์

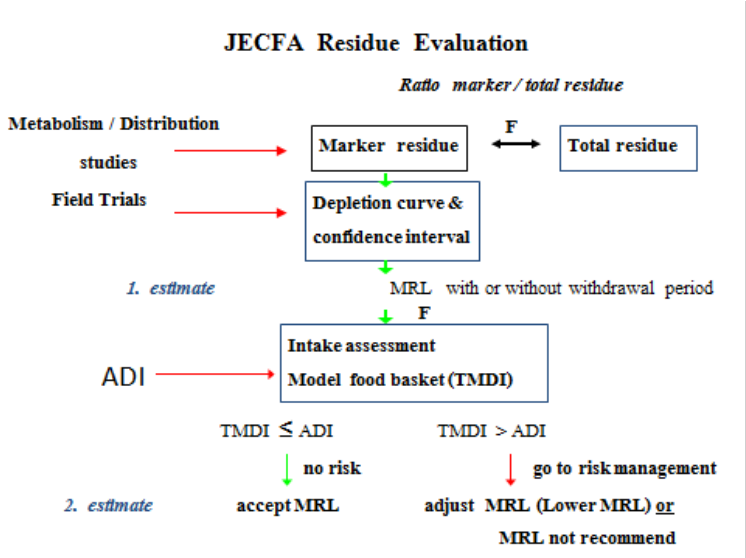
ตารางที่ 1- 4 เปรียบเทียบ MRL ของสาร และระยะหยุดยาของผลิตภัณฑ์ยากันบิด Lasalocid

Tissues	EU	JECFA	Japan	USA
Liver	300	1200	400	400
Kidney	150	600	400	
Muscle	60	400	100	
Skin-Fat	300	600	1000	1200
Eggs	150	----	200	-----
ADI	300	300	300	600
Withdrawal time of VMP	5 days	----	0 days	0 days

ในแง่ของการประเมินความเสี่ยง คำว่าระยะหยุดยา (withdrawal time หรือ withdrawal period) หมายถึง ระยะเวลาหลังจากมีการให้ยาสัตว์ครั้งสุดท้ายโดยไม่นำสัตว์ไปฆ่า หรือนำไข่หรือนมมาบริโภคเพื่อความมั่นใจว่าสารตกค้างในเนื้อเยื่อดังกล่าวจะไม่เกินค่า MRLs ที่กำหนด การกำหนดระยะหยุดยาจึงมีความสัมพันธ์กับการกำหนดค่า MRLs ในแต่ละเนื้อเยื่อของอาหารที่มาจากสัตว์และค่า ADI ในผู้บริโภค โดย JECFA ระบุว่า

" The calculated intake of residues is compared with the ADI, and the time point of depletion below the ADI is selected to determine MRLs"

ทั้งนี้การประเมินของ JECFA จะใช้หลักการประเมินการได้รับสารตกค้าง (exposure assessment) เหมือนกันกับสหภาพยุโรป ซึ่งแตกต่างจากของสหรัฐอเมริกาดังกล่าวข้างต้น



รูปที่ 1-6 ขั้นตอนการประเมินความเสี่ยงเพื่อจัดตั้งค่า MRL ของ JECFA
แบบ chronic exposure assessment โดยใช้ค่าสารตกค้างสูงสุด (แบบ TMDI)

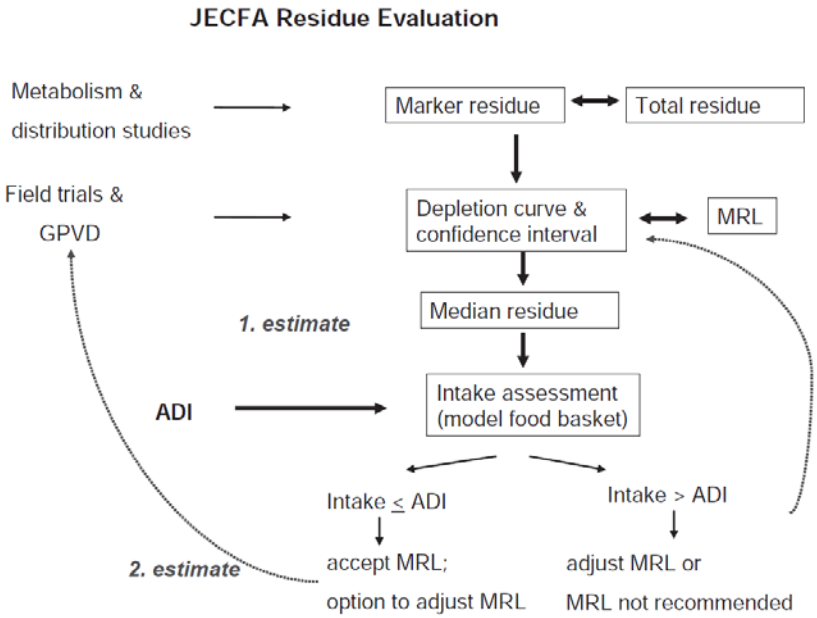
Chronic exposure assessment

แนวทางการประเมินความเสี่ยงของ JECFA ซึ่งเป็นผู้ประเมินความเสี่ยงของ CODEX มีแนวทางการประเมินการบริโภค ในลักษณะ Chronic exposure assessment 2 แบบ

1.Threoretical Maximum Daily Intake (TMDI) ซึ่งใช้หลักการว่าผู้บริโภคได้รับอาหารที่มีสารตกค้างในปริมาณเท่ากับค่า MRLs ที่กำหนด แนวทางนี้ได้รับการยอมรับตั้งแต่การประชุม JECFA meeting ครั้งที่ 34 ในปี ค.ศ. 1986 หรืออาจเรียกได้ว่าเป็น worse case concept

2. Estimated Dietary Intake (EDI) ซึ่งใช้หลักการว่าผู้บริโภคได้รับอาหารที่มีสารตกค้างในปริมาณเฉลี่ยที่ค่ากลางมัธยฐาน Median residue level (Residue averaging at median value) ซึ่งเริ่มนำมาใช้ในการประชุม JECFA ครั้งที่ 66 ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2006

โดย JECFA ระบุว่า การนำค่า EDI มาใช้แทนนั้นมีความถูกต้องและน่าเชื่อถือมากกว่าในการประมาณการได้รับสารตกค้างจริงในระยะยาว (actual long term exposure) และเป็นเครื่องมือที่เหมาะสมในการประเมินว่ามีความเสี่ยงจากสารตกค้างแบบเรื้อรัง หรือ chronic (lifetime) risks

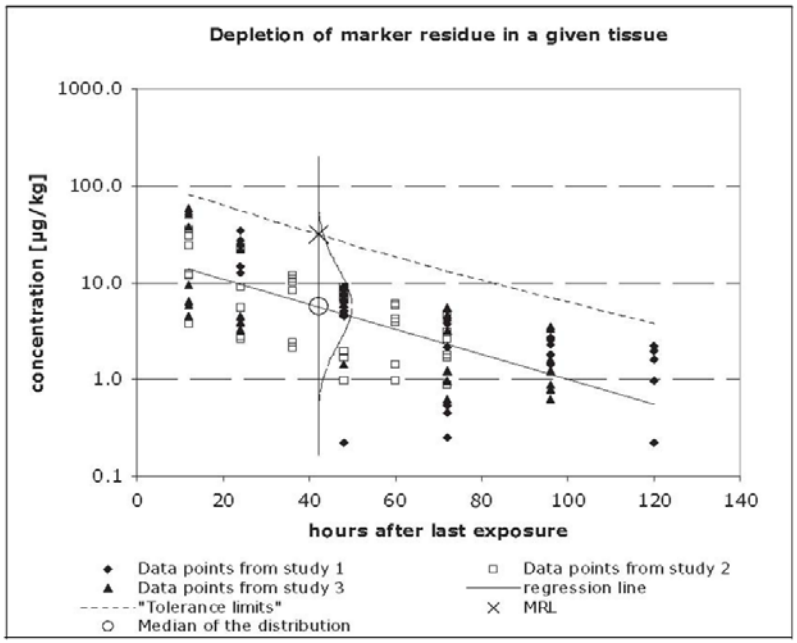


รูปที่ 1- 7 ขั้นตอนการประเมินความเสี่ยงเพื่อจัดตั้งค่า MRL ของ JECFA แบบ chronic exposure assessment โดยใช้ค่า median (แบบ EDI)

EDI approach ที่นำมาใช้ JECFA ระบุความเชื่อมโยงของการจัดตั้งค่า MRL และ daily residue intake (as expresses through EDI) ดังนี้

"The MRL and the median concentration are derived from the same time point of the depletion data of the marker residue. The MRL is a point on the curve describing the upper-one sided limit 95 % confidence limit over the 95th percentile.

The median is the corresponding point on the regression line for the same time point. Both figures are obtained from a statistical evaluation of the data"



รูปที่ 1-8 Statistic approach to determine MRL base on the EDI concept
ความสัมพันธ์ระหว่างค่า MRL และ median concentration
ของสารตกค้างที่นำมาใช้คำนวณแบบ EDI

ซึ่งการคิดแบบที่ 2 ซึ่งใช้ปริมาณสารตกค้างเฉลี่ย ที่ค่ามัธยฐานจากข้อมูลการศึกษาสารตกค้างชุดเดียวกัน ทำให้ได้ตัวเลขปริมาณสารตกค้างในอาหารที่นำมาใช้ในการประเมินความเสี่ยงมีปริมาณลดลงหรือน้อยกว่าวิธีคิดแบบที่ 1 เป็นผลให้สามารถกำหนดค่า MRLs ได้สูงขึ้น หรือกำหนดระยะเวลาหยุดยาได้สั้นลง ดังตัวอย่างกรณีผู้ผลิตยากันบิดขอปรับค่า MRL ในไข่และระยะหยุดยาสำหรับไก่ไข่ใหม่ จาก 5 วัน เหลือ 2 วัน

ตารางที่ 1-5 ตัวอย่างเปรียบเทียบ TMDI VS. EDI approach (1)

ระยะหยุดยาที่ 2 วัน	สารตกค้างที่พบ µg/kg	ระยะหยุดยา 5 วัน	สารตกค้างที่พบ µg/kg
2	560	5	262
2	448	5	182
2	638	5	224
2	497	5	437
ค่าเฉลี่ย (Mean)	538	ค่าเฉลี่ย (Mean)	276
ค่าเบี่ยงเบน SD	82.1	ค่าเบี่ยงเบน SD	112

EDI (median)	529	EDI (median)	243
TMDI (Actual residue mean+ 2 SD)	700	TMDI (Actual residue mean+ 2 SD)	500

TMDI approach สารตกค้างจะลดลงถึงระดับที่ปลอดภัยเมื่อมีระยะหยุดยาในไก่ไข่ 5 วัน

EDI approach สารตกค้างจะลดลงถึงระดับที่ปลอดภัยเมื่อมีระยะหยุดยาในไก่ไข่ 2 วัน

โดยระดับที่ปลอดภัยคิดจากการเทียบปริมาณสารตกค้างกับค่า ADI

ตารางที่ 1-6 TMDI VS. EDI approach (2) เมื่อคิดการบริโภคไข่ตาม ตาม model diet 100 g

ADI = 60 µg

TMDI approach	700 µg/kg @ 2 days	TMDI approach	500 µg/kg @ 5 days
Model Egg consumption (0.1 Kg)	70 µg/kg	Model Egg consumption (0.1 Kg)	50 µg/kg
EDI approach	529 µg/kg @ 2 days	EDI approach	243 µg/kg @ 5 days
Model Egg consumption (0.1 Kg)	**53 µg**	Model Egg consumption (0.1 Kg)	**24 µg**

ทั้งนี้การกำหนดค่า MRLs อาจระบุเป็นตัวเลขในเชิงปริมาณ (quantified level) หรืออาจไม่กำหนด (not specified) ก็ได้ หากพบว่าสารตกค้างอันเกิดจากการนำยาไปใช้ในสัตว์ชนิดนั้นไม่เกิดผลกระทบต่อสุขภาพ โดยการกำหนดค่า MRLs จะกำหนดในเนื้อเยื่อ 4 ชนิด ได้แก่ กล้ามเนื้อ ไขมัน ตับ ไต รวมถึงนมและไข่ หากมีการนำไปใช้ในสัตว์ให้นมหรือสัตว์ให้ไข่ เพื่อใช้เป็นมาตรฐานความปลอดภัยผู้บริโภค (food safety) และใช้อ้างอิงการค้าขายระหว่างประเทศ (International trade) โดยมีหน่วยในเนื้อเยื่อ 1 กิโลกรัม ดังนี้

ppm = part per million หรือ mg / kg ($1 / 10^6$)

ppb = part per billion หรือ µg / kg ($1 / 10^9$)

หมายเหตุ

ADI "not specified" หมายถึง ไม่มีความจำเป็นต้องกำหนดค่า ADI เนื่องจากการประเมินความเสี่ยงพบว่าการบริโภคสารตกค้างที่เกิดจากการใช้ยาสัตว์ตามหลักเกณฑ์ที่ดีมีช่วงความปลอดภัยเพียงพอและสรุปได้ว่าไม่มีอันตรายต่อสุขภาพมนุษย์

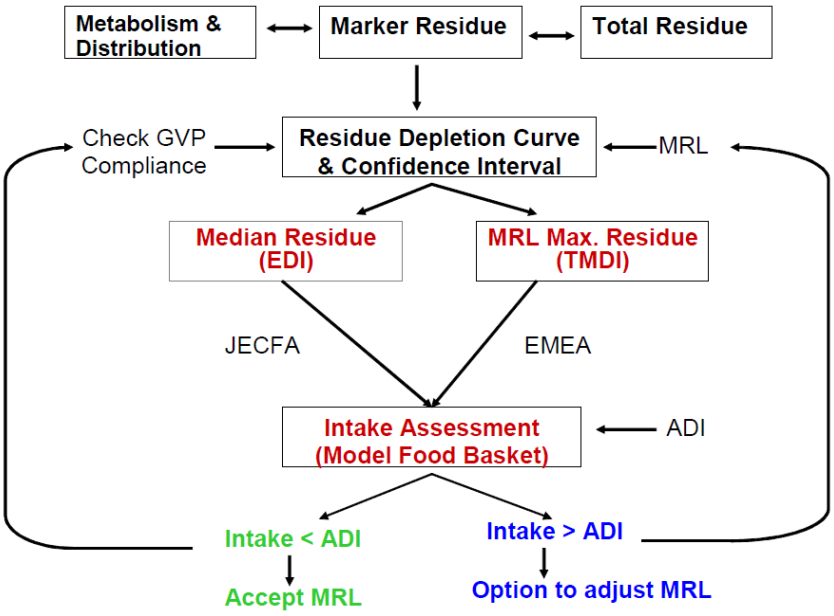
MRL "not specified" or unnecessary หมายถึง ไม่มีความจำเป็นต้องกำหนดค่า MRL เนื่องจากระดับปริมาณสารตกค้างที่ตรวจพบในเนื้อเยื่อเมื่อใช้ยาสัตว์อย่างถูกต้องตามหลักเกณฑ์การใช้ที่ดีสามารถบริโภคได้อย่างปลอดภัย (very wide safety margin)
ในกรณีที่ระดับสารตกค้าง (marker residue) ที่พบในเนื้อเยื่อต่ำเกินกว่าความสามารถในการวิเคราะห์ (limit of quantitation) จะระบุว่า **MRL as guidance limit**

ดังกรณีตัวอย่าง Growth hormone, Recombinant bovine somatotropins ซึ่ง JECFA ระบุผลการประเมิน ADI "not specified" และ MRL "not specified"

Recommended MRL หมายถึง ข้อมูลการศึกษาที่มีเพียงพอที่จะกำหนดค่า MRL โดยอาจมีที่มาจาก toxicological ADI ,microbiological ADI หรือ pharmacological ADI

การประเมิน chronic dietary exposure ของสหภาพยุโรป

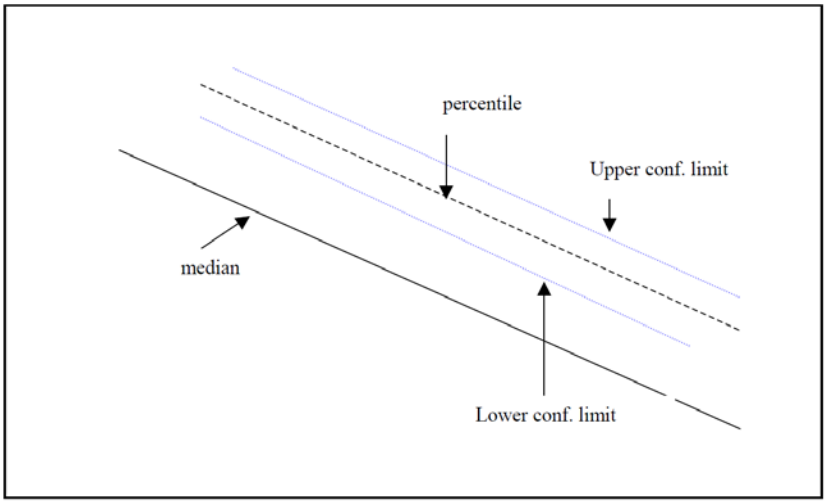
การประเมิน chronic exposure นั้น Committee of Medicinal products for Veterinary Use (CVMP) โดยหน่วยงานกลางแห่งสหภาพยุโรป European Medicinal Agency (EMA) ยังใช้การประเมินโดยวิธีที่คิดว่าผู้บริโภคจะได้รับสารตกค้างในอาหารที่มาจากสัตว์โดยทุกเนื้อเยื่อที่มีการกำหนดค่า MRL นั้นจะมีสารตกค้างในแต่ละเนื้อเยื่อเท่ากับค่า MRL หรือที่เรียกว่าแบบ Theoretical Maximum Daily Intake (TMDI) ซึ่งเมื่อนำไปเทียบกับค่า ADI แล้ว ผู้บริโภคยังปลอดภัย โดย CVMP เห็นว่า EDI approach ไม่เพียงพอที่จะนำมาใช้คุ้มครองความปลอดภัยผู้บริโภคในกรณีที่ได้รับสารตกค้างสูงกว่าค่า median ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้



รูปที่ 1-9 เปรียบเทียบ New JECFA method กับ CVMP method

อย่างไรก็ตาม EU เห็นว่า new JECFA approach นี้แม้เป็น model ที่เหมาะสมในการประเมินความเสี่ยงจากสารตกค้างแบบเรื้อรัง แต่มีความเห็นว่าการจัดตั้งค่า MRL โดยวิธีการนี้จะทำให้ไม่สามารถเชื่อมโยงความสัมพันธ์ระหว่างค่า MRL ที่จัดตั้งและค่า ADI (ค่า MRL ที่เสนอไม่สามารถยืนยันได้ว่าการสารตกค้างที่ผู้บริโภคได้รับจะต่ำกว่าค่า ADI เมื่อมีการคำนวณโดยใช้ค่า TMDI) และมีความเห็นเพิ่มเติม ดังนี้

1. EDI approach จะยอมรับได้ก็ต่อเมื่อ ADI มีที่มาจาก chronic exposure data <u>และ</u> มีข้อมูลที่แสดงได้ว่า acute exposure ไม่มีอันตราย
2. การกำหนดค่า MRL โดยใช้ค่า median (EDI approach) จะทำให้ค่า MRL ที่จะจัดตั้งมีความอ่อนไหวต่อทั้งความผันแปรและการเบี่ยงเบนของข้อมูลแต่ละรายการที่ใช้ในการหาค่า median หากข้อมูลที่ได้รับมีค่าสูงที่แตกต่างออกไปมากอยู่ในชุดข้อมูลที่นำมาคำนวณ ซึ่งเกี่ยวกับการวางแผนและคุณภาพของการศึกษาวิจัย ในกรณีที่พบว่าข้อมูลมีลักษณะดังกล่าวควรปรับเพิ่มค่า MRL ที่จะจัดตั้ง หรือออกแบบการทดลองโดยเพิ่มจำนวนสัตว์ทดลอง และความถี่ของการเก็บตัวอย่างเพื่อวิเคราะห์สารตกค้างให้มากขึ้น
3. EU แนะนำวิธีการแก้ปัญหากรณีข้อมูลสารตกค้างจากสัตว์ทดลองที่ได้รับมีความผันแปรในกลุ่มทดลองสูงตามข้อ 2 โดยการให้ใช้ค่าทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่นต่ำของ percentile ที่เลือกแทนที่ระดับความเชื่อมั่นสูง (ตามรูปที่ 10) การทำเช่นนี้ EU ระบุว่าจะทำให้การจัดตั้งค่า MRL ลดต่ำลงในกรณี weak data และ MRL จะสูงขึ้นหากข้อมูลมีความผันแปรต่ำ (strong data) และหากเห็นว่าการทำเช่นนี้ได้ MRL ต่ำเกินไป สามารถเลือกค่า percentile ที่สูงขึ้น เช่น 99th percentile แทน 95th percentile



รูปที่ 1-10 แสดงการแก้ปัญหากรณีข้อมูลสารตกค้างที่ได้รับมีความผันแปรในกลุ่มสูง

นอกจากนั้นการเปลี่ยนจาก TMDI มาเป็น EDI นั้น ยังไม่คลอบคลุมสถานการณ์ความเป็นพิษแบบเฉียบพลัน (acute scenario) ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้ในสมมุติฐานว่าหากมีการได้รับสารตกค้างในปริมาณมาก ในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ (short-term high residue exposure) โดยเฉพาะกับสารที่สามารถทำให้เกิดอันตรายเฉียบพลัน (เช่น สารที่ ค่า ADI/NOAEL มีที่มาจาก acute effect) และในกรณีนี้ ต้องการการ

ประเมินที่จำเพาะเพื่อความมั่นใจว่าการจัดตั้งค่า MRLs นั้นเพียงพอที่จะคุ้มครองความปลอดภัยจาก acute risk ที่เกี่ยวข้อง ซึ่ง JECFA ยังไม่ได้จัดทำขั้นตอนสำหรับการประเมินยาสัตว์ตกค้างในกรณี acute intake scenarios และแนะนำว่า JECFA ควรพิจารณาหลักการของ **Acute reference dose (ARfd)** เพิ่มเติมในกรณี short–term "high residue" exposure ทั้งนี้ JECFA ได้ยอมรับว่าการประเมินโดยใช้ค่า EDI ยังมีข้อจำกัดตามข้างต้นจริง และ JECFA ยังไม่ได้พัฒนาหลักการในการประเมิน acute dietary exposure อย่างไรก็ตาม JECFA ระบุว่าการใช้ model diet ตะกร้าอาหารแบบเดิม conservative เกินไป สำหรับ chronic dietary exposure assessment

ปัญหาจากการใช้ Model diet ใน standard food basket ของ JECFA/CODEX

การประชุม Dietary exposure assessment methodologies for residue of veterinary drugs ของ JECFA ในปี ค.ศ. 2011 มีข้อสรุปว่าการใช้ model diet หรือ Standard food basket แบบเดิมที่นำมาใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ.1989 นั้น conservative เกินไป สำหรับ chronic dietary exposure assessment ในขณะที่ข้อเสนอจากผลการประชุมคณะทำงานของ CODEX (CCRVDF) ว่าผู้บริโภคทั่วไปไม่ได้ทานอาหารจากเนื้อสัตว์หลายชิ้นส่วนปริมาณมากในคราวเดียวกัน การนำ model diet มาใช้โดย JECFA จึงควรพิจารณาแนวทางของสหรัฐอเมริกา คือ นำเนื้อเยื่อมาใช้เพียงชนิดเดียว และไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงรายการในตะกร้าอาหาร (food basket)

"<u>one meat</u> + two eggs + milk + honey"

ที่ประชุมได้มีการระบุถึงกรณี **β – agonist ractopamine** ซึ่งผลการศึกษาเพิ่มเติมของจีนพบสารตกค้างใน ปอด และเครื่องในอื่น ๆ ซึ่งยังไม่มีข้อมูลการบริโภคใน model diet ในขณะที่มีการบริโภคปอดและลำไส้มากในจีน ซึ่ง CCRVDF ได้ร้องขอให้ JECFA พิจารณาขยายขอบข่ายของ model diet ให้คลอบคลุมเนื้อเยื่ออวัยวะอื่น ๆ ด้วย ซึ่งเป็นที่มาของการพัฒนา model ที่เรียกว่า Global Estimated Acute Dietary Exposure *(GEADE)* และ Global Estimated Chronic Dietary Exposure (*GECDE*)

ข้อพิจารณาของ JECFA ต่อวิธีการประเมิน chronic dietary exposure

chronic dietary exposure ควรครอบคลุมปริมาณการบริโภคอาหารในระยะยาวโดยเปรียบเทียบปริมาณสารตกค้างที่ผู้บริโภคจะได้รับกับค่าที่เกี่ยวข้องกับการทำให้เกิดความเป็นพิษแบบเรื้อรัง (health-based guidance value) เช่น ค่า ADI ทั้งนี้การนำตัวเลขปริมาณสารตกค้างที่ผู้บริโภคจะได้รับ มาใช้ในการคำนวณ นั้น ในการประชุมครั้งที่ 70 ในปี ค.ศ. 2008 JECFA ได้ตัดสินใจใช้การคำนวณปริมาณสารตกค้างแบบปริมาณเฉลี่ยที่ค่ามัธยฐาน (EDI) แทนแบบที่คิดว่าผู้บริโภคจะได้รับสารตกค้างในทางทฤษฎีเท่ากับค่า MRL หรือที่เรียกว่าแบบ Theoretical Maximum Daily Intake (TMDI)

ข้อพิจารณาของ JECFA ต่อวิธีการประเมิน acute (short-term) dietary exposure

acute dietary exposure ควรคลอบคลุมปริมาณการบริโภคอาหาร 1 มื้อ หรือ ใน 1 วัน โดยนำปริมาณสารตกค้างที่ผู้บริโภคจะได้รับมาเปรียบเทียบกับ Acute Reference dose (ARfd) โดยควรครอบคลุมทั้งประชากรทั่วไป และเด็ก

Exposure assessment

คู่มือกระบวนการทำงานของ CODEX Alimentarious Commission กำหนดความหมายของ “exposure assessment” คือ the qualitative and/or quantitative evaluation of the likely intake of biological, chemical ,and physical agents via food as well as exposure from other sources if relevant” สำหรับกรณีสารเคมีนั้น dietary exposure assessment จะพิจารณาการเกิดขึ้นและความเข้มข้นของสารเคมีในอาหาร รูปแบบการบริโภคอาหารที่ปนเปื้อนสารเคมี รวมไปถึงโอกาสที่ผู้บริโภคจะมีการบริโภคอาหารบางชนิดจำนวนมากและมีสารเคมีปนเปื้อนอยู่ในปริมาณมากด้วย ซึ่งอาจมีการแบ่งประชากร เป็นบุคคลทั่วไป เด็ก และทารก โดย WHO ได้จัดทำ Guidelines ในการศึกษา dietary intake of chemical contaminants ในปี ค.ศ. 1985 และที่ผ่านมาได้มีโครงการ GEMs/Food (Global Environment System-Food Contamination and Assessment Programme) เพื่อช่วยสนับสนุนกระบวนการการประเมินดังกล่าวในลักษณะเครือข่ายระหว่างประเทศและภูมิภาค ซึ่งมีการรวบรวมข้อมูลรูปแบบการบริโภคอาหารและรายงานการปนเปื้อนสารเคมีในอาหารไปที่ WHO GEMS Food database ซึ่งรวมรวบข้อมูลจากทั่วโลกโดยจัดหมวดหมู่ออกเป็น 13 กลุ่ม (cluster diets) ตาม GEMS/Food consumption cluster diets ซึ่งครอบคลุมค่าเฉลี่ยรูปแบบการบริโภคอาหารใน 13 ภูมิภาคจาก 184 ประเทศทั่วโลก โดยไทยและจีนรวมอยู่กับประเทศในเอเชีย 15 ประเทศใน cluster G ซึ่งทั้งไทยและจีนยังคงมาตรการห้ามพบสารตกค้าง Ractopamine ที่ CODEX ได้จัดตั้งค่า MRLS แล้ว โดยข้อมูลผลการศึกษาสารตกค้างจากยากลุ่ม β- agonist “Ractopamine” ของจีนพบสารตกค้างในเครื่องใน หลายชนิดที่ CODEX ไม่ได้กำหนดค่า MRLs และไม่ได้ประเมินการบริโภคเครื่องในรวมถึงปอดในตะกร้าอาหารที่ JECFA นำมาใช้ในการประเมินความเสี่ยง ชิ้นส่วนเครื่องในที่พบสารตกค้างสูงดังกล่าวมีการบริโภคในจีนและหลายประเทศรวมถึงไทย ดังรายละเอียดในบทที่ 2 “กรณีศึกษาการประเมินความเสี่ยงสารปรับปรุงคุณภาพซาก Ractopamine และปัญหาการค้าระหว่างประเทศ”

Dietary exposure assessment methodologies

เพื่อปรับปรุงวิธีการประเมินการได้รับสัมผัสยาสัตว์ตกค้างจากการบริโภคอาหารดังกล่าว ซึ่งต้องมีการปรับปรุงข้อมูลและประมาณการบริโภคเฉลี่ยของประชากรในแต่ละพื้นที่ FAO/WHO ได้ขอข้อมูลปริมาณการบริโภคอาหารจากสมาชิก ในปี ค.ศ. 2010 และมีผู้ส่งข้อมูลให้ จำนวน 47 ประเทศ

ข้อมูลการบริโภคอาหารที่ใช้ในการประเมิน acute exposure data

JECFA กำหนดให้ใช้ large portion size หรือคือ ปริมาณการบริโภคอาหารที่นำมาใช้เป็นตัวแทนที่ 97.5th percentile ที่ได้รับจากการสำรวจข้อมูลการบริโภคจริงของผู้บริโภคเป็นรายบุคคลใน 1 วัน (one person day) ที่มีการส่งข้อมูลเข้ามาให้ JECFA พิจารณาจาก 47 ประเทศหรือจาก GEM/Food large portion size database (WHO,2013) โดยหากมีการสำรวจการบริโภคในระยะเวลา 2 วัน ให้คิดแต่ละวันแยกกันเป็นคนละข้อมูล

ข้อมูลการบริโภคอาหารที่ใช้ในการประเมิน chronic exposure data

JECFA กำหนดให้ใช้ข้อมูลจากการสำรวจปริมาณการบริโภคมากกว่า 1 วัน เพื่อให้เป็นตัวแทนของรูปแบบการบริโภคตามปกติ โดยค่าเฉลี่ยการบริโภคอาหารที่นำมาใช้ในการหา percentile เป็นการคำนวณการบริโภคต่อวันสำหรับแต่ละคนจากการสำรวจหลายวัน ซึ่ง 97.5thpercentile ที่ได้รับจากการสำรวจข้อมูลเป็นในระยะเวลาหลายวันจะมีแนวโน้มต่ำลง และสามารถใช้เป็นตัวแทน high chronic consumption

ทั้งนี้ JECFA ยังระบุว่าการสำรวจการบริโภคอาหารที่มีการบริโภคกันเป็นส่วนใหญ่ เช่น เนื้อ ระยะเวลาในการสำรวจไม่ค่อยมีผลต่อข้อมูล เนื่องจากการบริโภคจะไม่ผันแปรมากนักในแต่วัน แต่จะมีความสำคัญในอาหารที่บริโภคไม่บ่อยแต่บริโภคมากเฉพาะกลุ่มในบางประเทศ เช่น ตับ ไต ซึ่งเป็นอวัยวะมีแนวโน้มพบสารตกค้างสูง และควรเพิ่มระยะเวลาในการสำรวจข้อมูลดังกล่าว ซึ่งการสำรวจที่นานขึ้นจะทำให้ได้สัดส่วนของผู้บริโภคที่บริโภคอาหารดังกล่าวเพิ่มมากขึ้น ในขณะเดียวกันปริมาณเฉลี่ยในการบริโภคจะลดลงหากมีการขยายระยะเวลาสำรวจออกไป

New methods for chronic and acute dietary exposure estimation

การกำหนดมาตรฐานความปลอดภัยทางอาหารจากยาสัตว์ตกค้าง โดยการจัดตั้งค่า MRLs ของ CODEX จะตั้งอยู่บนพื้นฐานของข้อมูลทางวิทยาศาสตร์จากการประเมินความเสี่ยง (Risk assessment) ของสารตกค้างจากยาสัตว์ ซึ่งในส่วนของการประเมินการบริโภค ในการประชุม JECFA ปี ค.ศ.2011 ได้ปรับเปลี่ยนวิธีการคิดปริมาณการบริโภคอาหารจากการคิดแบบตะกร้าอาหาร model diet approach (Standard food basket) มาพิจารณาปริมาณการบริโภคอาหารตามที่มีการสำรวจจริง (food consumption survey approach) เพื่อให้สามารถสะท้อนความแตกต่างของลักษณะในการบริโภคอาหารของแต่ละกลุ่มประชากรในแต่ละพื้นที่ได้มากกว่าเดิม ควบคู่ไปกับตอบสนองความต้องการในการประเมิน ทั้งแบบ acute และ chronic assessment ไปในคราวเดียวกัน และได้มีการนำมาใช้ในการประเมินความเสี่ยงของสารตกค้างจากยาสัตว์ของ JECFA เพื่อแนะนำการจัดตั้งค่า MRLs ตั้งแต่การประชุม JECFA ครั้งที่ 78 ในปี ค.ศ. 2013 โดยใช้คู่ขนานไปกับการประเมินแบบ model diet approach ที่คำนวณปริมาณสารตกค้างแบบ EDI

New approach for estimating safety from drug residues

การประเมินความปลอดภัยของยาสัตว์ตกค้างในอาหาร โดยปกติได้มาจากผลการศึกษาในสัตว์ทดลอง หรือบางกรณีอาจมีการทดลองให้ยาในมนุษย์โดยตรง รวมถึงผลการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) ตลอดจนแบบจำลองในคอมพิวเตอร์ (in silico) ซึ่งที่ผ่านมาจะให้ความสำคัญกับการศึกษาความเป็นพิษแบบเรื้อรังจากการได้รับสารตกค้างในระดับต่ำเป็นเวลานาน โดยกำหนดค่า Health-based guidance value (HBGV) คือ ADI ซึ่งได้จากการให้ยาต่อเนื่องในสัตว์ทดลอง (repeated dose exposure study) เพื่อกำหนดค่า NOAEL

บางกรณีมีความเป็นไปได้ที่สารตกค้างจากยาสัตว์จะทำให้เกิดความเสี่ยงต่อสุขภาพมนุษย์จากการได้รับสารตกค้างผ่านการบริโภคอาหารเพียง 1 มื้อ ตัวอย่างเช่น เหตุการณ์ความเป็นพิษเฉียบพลันจากการบริโภคตับวัวและแกะรวมถึงเนื้อวัวในยุโรป รวมถึงความเป็นพิษจากสารตกค้างที่เหลืออยู่ ณ จุดที่มี

การฉีดยาในตัวสัตว์ รวมไปถึงการบริโภคอาหารบางอย่างที่มีสารตกค้างสะสมอยู่ในปริมาณมากของประชากรบางกลุ่ม รวมไปถึงการพบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของระบบนิเวศน์ของจุลชีพในลำไส้มนุษย์จากการได้รับยาต้านจุลชีพแบบเฉียบพลันที่ต่างจากการได้รับในระยะยาว ในกรณีนี้ JECFA และ EU ระบุว่าการใช้ค่า ADI จะไม่เหมาะสม จึงควรมีการจัดตั้งค่า HBGV โดยใช้ค่า ARfD เพื่อมาใช้แทนค่า ADI ซึ่งการหาค่า ARfD จะนำมาใช้เมื่อข้อมูลจากการศึกษาพบว่ามีแนวโน้มที่อาจจะเกิดอันตรายจากความเป็นพิษเฉียบพลัน ยกตัวอย่าง เช่น ยา carazoral ที่เป็น β-adrenoreceptor blocking agent ซึ่งถูกนำมาใช้เป็นยาทำให้สัตว์ซึม (sedative) ในการขนส่งสุกร จากการศึกษาพบว่าหลังฉีดยา 2 ชั่วโมงมีสารตกค้าง ณ จุดฉีดยา 18 μg ซึ่งมากกว่าค่า ARfD ที่กำหนดไว้ถึง 3 เท่า และแนะนำว่าการใช้ยาซึมดังกล่าวก่อนการขนส่งสัตว์มาโรงฆ่าอาจไม่ปลอดภัย เป็นต้น

Acute Reference Dose (ARfD) คือ Health based guidance value ที่นำมาใช้ในการประเมินความปลอดภัยของยาสัตว์ กำหนดเป็นปริมาณของสารตกค้างที่ผู้บริโภคสามารถบริโภค (ingest) ได้ ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม <u>ในช่วงระยะเวลา 24 ชั่วโมงหรือน้อยกว่า</u>โดยปราศจากความเสี่ยงต่อสุขภาพมนุษย์

Health- based guidance value (HBGV) คือ ค่าซึ่งแสดงเป็นตัวเลขที่ได้จากการนำระดับความเป็นพิษที่ศึกษาในสัตว์ทดลอง เช่นค่า NOAEL หารด้วยค่า safety factor (เพื่อแทน uncertainty factor) และได้ค่าเป็นตัวเลขที่แสดงระดับความปลอดภัยของสารที่ผู้บริโภคสามารถรับได้ในช่วงเวลาที่กำหนด (เช่น ตลออายุขัย (ค่า ADI) หรือภายใน 24 ชั่วโมง (ค่า ARfD) โดยปราศจากความเสี่ยงต่อสุขภาพมนุษย์เท่าที่พอจะประมาณความเสี่ยงได้ (without appreciable health risk)

GEADE : **Global Estimated Acute Dietary Exposure**

คือ Model ในการประเมิน acute dietary exposure เพื่อแสดงถึงการรับสัมผัสอันตรายแบบเฉียบพลันจากยาสัตว์ตกค้างในอาหารที่บริโภค เป็นการพิจารณา high-level exposure จากข้อมูลอาหารที่นำมาบริโภคที่มาจากสัตว์ในแต่ละรายการ โดยเลือกข้อมูลสารตกค้างที่พบสูง (high residue) ในแต่ละชนิดของอาหารที่ผู้บริโภคอาจจะได้รับ (เช่น ปริมาณสารตกค้างที่ค่า MRL หรือ high residue ที่พบจากการศึกษาการขับออกของยา เช่น upper one-sided 95 % confidence limit ที่ 95th percentile residue concentration) ร่วมกับข้อมูลที่มีค่าสูงของการบริโภคอาหารในแต่ละวัน (97.5^{th} percentile) ของอาหารนั้น (meat, offal, milk, others) ตามสมการ

$$GEADE = \frac{97.5^{th}\ \text{percentile food consumption (1 person-day)} \times \text{High residue tissue}}{\text{Body weight}}$$

ทั้งนี้ตัวเลขปริมาณการบริโภคอาหาร (เนื้อเยื่อ) ที่ค่าสูง (97.5^{th} percentile) ที่ JECFA จะนำมาใช้ในสมการการคำนวณการรับสัมผัสอันตรายแบบเฉียบพลัน (GEADE) *เป็นข้อมูลที่ได้จากการรวบรวมข้อมูลระหว่างประเทศที่เป็นการสำรวจแบบ one person day data และคัดเลือกเพื่อนำมาใช้เป็นตัวแทนโดยระบุ*

อยู่ในตารางที่ใช้ประกอบการคำนวณแบบ new acute approach (GEADE) ของ JECFA ในการประชุม Joint FAO/WHO meeting on Dietary exposure assessment methodologies for residue of veterinary drug ปี ค.ศ. 2011 **ตามภาคผนวก ก-1** *ซึ่งจัดกลุ่มการบริโภคของประชากรเป็น 2 กลุ่ม คือ ประชากรปกติ และเด็กอายุ 2 -6 ปี ซึ่งนำมาใช้ในการประเมินการรับสัมผัสสารตกค้างในการประชุม JECFA ครั้งที่ 78 ในปี ค.ศ. 2013 (โดยมีตัวเลขปริมาณการบริโภคปอดที่ 97.5th percentile จำนวน 300 g สำหรับประชากรปกติตามผลการสำรวจของจีนที่สามารถนำมาใช้ในการคำนวณระบุอยู่ใน model การบริโภคที่จะนำมาใช้นี้ด้วย)*

GECDE : Global Estimated Chronic Dietary Exposure

คือ Model ในการประเมิน chronic dietary exposure เพื่อแสดงถึงการรับสัมผัสอันตรายในระยะยาวจากยาสัตว์ตกค้างในอาหารของกลุ่มประชากร โดยเลือกจากข้อมูลปริมาณการได้รับสารตกค้างที่คำนวณได้สูงที่สุด (highest value) ของเนื้อเยื่อ จากการใช้ตัวเลขปริมาณการบริโภคที่ค่าสูง (high exposure, 97.5th percentile) จากข้อมูลอาหาร (เนื้อเยื่อ) ทุกชนิดที่มีสารตกค้างจากการใช้ยานั้นที่ปริมาณสารตกค้างระดับ median <u>บวก</u> ด้วยข้อมูลปริมาณสารตกค้างจากเนื้อเยื่ออื่นที่คิดจากปริมาณการบริโภคอาหารที่ค่าเฉลี่ย (mean exposure)

ในการเลือกเนื้อเยื่อที่มีสารตกค้างสูงที่สุด (highest value) ต้องทำการคำนวณหาปริมาณสารตกค้างที่ได้รับจากแต่ละเนื้อเยื่อ ดังสมการ

High-level exposure from each animal product (mg/kg body weight per day or mg/day)	=	**97.5th percentile consumption** (kg/kg body weight per day or kg/day)	x	**Median residue**[1] (mg/kg)

[1] It should be noted that the median has to be determined based on at least four or five observations; reporting of the 95% confidence interval around the median is advisable.

เมื่อเลือกค่า highest exposure ที่ได้จากการคำนวณสารตกค้างในแต่ละเนื้อเยื่อแล้ว นำมาคำนวณแบบ GECDE ตามสมการ

GECDE (mg/kg body weight per day or mg/day)	=	**Highest exposure from one animal product** (mg/kg body weight per day or kg/day)	x	**Total mean exposure from all other products** (mg/kg body weight per day or mg/day)

ทั้งนี้ตัวเลขปริมาณการบริโภคอาหาร (เนื้อเยื่อ)ที่ค่าสูง (97.5th percentile) และค่าเฉลี่ย (mean) ที่ JECFA นำมาใช้ในสมการการคำนวณการรับสัมผัสในระยะยาว (GECDE) เป็นข้อมูลที่ได้จากการรวบรวมข้อมูลระหว่างประเทศที่เป็นการสำรวจการบริโภครายบุคคลตั้งแต่ 2 วัน ขึ้นไปแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยใน 1 วัน เพื่อให้ได้รูปแบบการบริโภคตามปกติของบุคคล (individual records of 2 days duration or more) และเพื่อเป็นการประเมินแบบ conservative approach สำหรับประชากรส่วนน้อยที่อาจมีการบริโภคอาหารชนิดใดชนิดหนึ่งมาก JECFA ได้เลือกค่าที่สูงที่สุดจากทุกๆ ข้อมูล เพื่อนำมาใช้เป็นตัวแทนโดยได้ระบุอยู่ในตารางที่ใช้ประกอบการคำนวณแบบ new chronic approach (GECDE) ของ JECFA ในการประชุม Joint FAO/WHO meeting on Dietary exposure assessment methodologies for residue of veterinary drug ปี ค.ศ. 2011 **ตามภาคผนวก ก-2** *โดยจัดกลุ่มการบริโภคของประชากรเป็น 3 กลุ่ม คือ ประชากรปกติ เด็กอายุ 2 -6 ปี และทารกอายุ 0-3 เดือน เนื่องจากสัดส่วนของการบริโภคอาหารของเด็กต่อน้ำหนักตัวจะมากกว่าผู้ใหญ่*

ตัวอย่างการคำนวณปริมาณการได้รับสารตกค้างแบบ *GECDE* ยาถ่ายพยาธิ Monepantel ในแกะ

ข้อมูลสารตกค้างที่ 28 วันหลังจากใช้ยา ได้ค่าการได้รับสัมผัสแบบเรื้อรังตาม new approach GECDE ของ JECFA เท่ากับ 275 µg/คน/วัน โดยเลือกค่าสารตกค้างสูงที่สุด(high exposure) คือ ตับ (211.9 µg) บวกกับแต่ละค่าเฉลี่ยของเนื้อเยื่อที่เหลือทั้งหมด (mean exposure) คือ กล้ามเนื้อ (0.8 µg) + ไต (1.0 µg) + ไขมัน (60.9 µg)

ตารางที่ 1-7 GECDE for Monepantel for sheep (ประชากรทั่วไปน้ำหนัก 60 Kg)

Food Categories	Median residue concentration from regression line (µg/kg)	Corrected residue concentration (µg/kg)[a]	Food consumption, high chronic (g/day)	Food consumption, mean chronic (g/day)	High chronic exposure (µg/person Per day)	Mean chronic exposure (µg/person per day)
Sheep muscle	76.0	71.4	373	11	26.6	0.8
Sheep kidney	169.0	240.7	200	4	48.1	1.0
Sheep liver	595.0	847.4	250	4	211.9	3.4
Sheep fat	1156	1646.4	70	37	115.3	60.9
GECDE						274.6[b]

[a] The correction includes the ratio of marker residue concentration to total residue concentration for each tissue and the molecular weight correction. Total residue = marker residue/ratio (marker/total) × molecular weight correction. Ratios of 1.0 for muscle and 0.66 for kidney, liver and fat. Molecular weight correction of 0.94.

[b] The GECDE is the sum of the highlighted values for high chronic exposure and mean chronic exposure.

โดยการประเมินของ JECFA จะใช้น้ำหนักคนปกติ 60 กิโลกรัม เด็ก 15 กิโลกรัม และทารก 5 กิโลกรัม ทั้งนี้ New approach โดย JECFA นี้ ยังอยู่ในระหว่างการทดสอบและประเมินโดยทำควบคู่ไปกับ model diet แบบ EDI และยังจำเป็นต้องมีการทบทวนเป็นระยะตามข้อมูลการบริโภคที่อาจได้รับเพิ่มเติมหรือมีการ

เปลี่ยนรูปแบบการบริโภคตามผลการสำรวจรวมถึงการพัฒนาข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ ซึ่ง JECFA ระบุว่าควรมีการทบทวนการประเมินวิธีที่นำมาใช้อย่างสม่ำเสมอ

นอกจากนี้แคนาดาได้เสนอรูปแบบ model อย่างง่าย (Simplified model) ดังตารางที่ 1-8 ที่นำมาใช้ทั้งการประเมินแบบ acute และ chronic exposure โดยรวมการบริโภคทุกชนิดสัตว์มาแบ่งกลุ่มตามเนื้อเยื่อโดยมีส่วนของเครื่องใน (other offal) เพิ่มเข้ามา แทนตารางการบริโภคที่ JECFA เสนอใหม่ในการประเมินแบบ GEADE และ GECDE ซึ่งจากการทดสอบโดย JECFA กับสารตกค้างจากยา triclabendazole ในวัวและแกะ ผลการประเมินพบว่าจะได้ค่าการรับสัมผัสสารตกค้างแบบเรื้อรัง (chronic exposure) มากกว่า model การบริโภคที่เสนอโดย JECFA

ตารางที่ 1-8 Simplified food consumption factors proposed for use in chronic exposure assessment (modified based on the data and method proposed by the JECFA Expert Meeting, 2011)

	General population (60 kg)		Children (2–6 years) (15 kg)		
	Mean total population (g/person per day)	High-level chronic consumer (g/person per day)	Mean total population (g/person per day)	High-level chronic consumer (g/person per day)	Infants (5 kg) (g/person per day)
Muscle[a]	300	425	100	200	—
Liver	15	250	—	—	—
Kidney	10	200	—	—	—
Other offal[b]	25	250	2	110	—
Fat[c]	75	75	10	30	—
Eggs	75	150	30	115	—
Milk	400	1050	600	1050	750
Honey	5	50	2	20	—

[a] For fish, muscle and skin in natural proportion.

[b] When unconventional offal tissues are to be included in the exposure assessment, 25 g mean consumption and 250 g high- level consumption for adults and 2 g mean consumption and 110 g high-level consumption for children to be divided between conventional (liver and kidney) and unconventional (e.g. lungs) offal tissues.

[c] For swine and poultry, skin and fat.

ทั้งนี้การประเมินสารตกค้างจากยาสัตว์โดย JECFA ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2013 เป็นต้นมา จะมีการคำนวณทั้งแบบ EDI และแบบ New approach (GEADE และ/หรือ GECDE) โดยนำมาเทียบกับ Healh-based guidance value (HBGV : ADI และ/หรือ AfRD เพื่อให้ CODEX committee on residue of veterinary drugs สามารถนำข้อมูลจากการประเมินความเสี่ยงมาพิจารณากำหนดมาตรการในการจัดการความเสี่ยงอย่างเหมาะสม ทั้งนี้หากเป็นโมเลกุลของยาที่สามารถกำหนด HBGs ได้ การกำหนดระดับที่อนุญาตให้มีสารตกค้างในผลิตภัณฑ์ เป็นการควบคุมอันตราย (Hazard) จากปริมาณสารตกค้างที่ผู้บริโภคจะได้รับซึ่งต้องมีการกำหนดระยะหยุดยาที่เหมาะสมในแต่ละผลิตภัณฑ์ก่อนอนุมัติให้ยาวางจำหน่ายในท้องตลาด

ตัวอย่างผลการประเมินผลิตภัณฑ์ยากำจัดแมลง Ivermectin ของ JECFA ปี ค.ศ. 2015

Acute dietary exposure assessment : injection site

ARfD : 200 µg/kg bw

GEADE : 52 µg/kg bw for general population, 87 µg/Kg BW for children corresponding, respectively 27 % and 43 % of ARfD

Chronic dietary exposure assessment

ADI : 0-10 µg/kg bw

EDI : 38 µg/person per day, based on a 60 Kg individual

Intake : 6 % of ADI

GECDE : 0.9 µg/kg bw for general population, 1.5 µg/kg bw per day for children

Intake : 9 % and 15 % of ADI respectively

MRL Comment: 400 µg/kg for fat, 100 µg/kg for kidney, 800 µg/kg for liver and 30 µg/kg for muscle in cattle

การอนุมาน (Extrapolate) MRLs ข้ามชนิดสัตว์ (species)

ในหลักการแล้วการกำหนดค่า MRLs จะพิจารณาตามโมเลกุลของชนิดยา ที่นำไปใช้ในแต่ละชนิดสัตว์ ซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาข้อมูลการดูดซึม (absorption) การเปลี่ยนแปลง (metabolite) การกระจาย (distribution) และการขับออก (excretion) ของยาในสัตว์แต่ละชนิดที่มีค่าเภสัชจลนศาสตร์แตกต่างกัน และกำหนดค่า MRLs ในแต่ละเนื้อเยื่อตามชนิดสัตว์ที่มีการนำยาไปใช้ ซึ่งการกำหนดค่า MRLs นั้น จำเป็นต้องทราบอัตราส่วนของสารตกค้างที่จะนำมาใช้เป็น marker residue เทียบกับ total residue ที่เกิดขึ้นทั้งหมดในร่างกายสัตว์ แต่สำหรับยาบางชนิดที่ไม่ค่อยเปลี่ยนรูปในร่างกายสัตว์ หรือยาส่วนใหญ่อยู่ในรูป parent compound จะทำให้ค่า marker to total residue (MR:TR ratio) ซึ่งเป็น parameter ที่สำคัญในการคำนวณค่า MRL ในแต่ละชนิดสัตว์ไม่มีความแตกต่างกัน การอนุมานค่า MRLs หรือ นำค่า MRLs มาใช้ข้ามชนิดสัตว์ สามารถทำได้โดยเฉพาะกรณีนี้ ทั้งนี้หากมีการอนุมานค่า MRLs ไป minor species โดยมีข้อมูลการขับออกของสารตกค้าง (Residue depletion study) ในสัตว์ชนิดนั้นเพียงพอจะใช้คำว่า “extension” และจะใช้คำว่า “extrapolation” ในกรณีที่ข้อมูลการขับออกของยาในสัตว์ชนิดที่จะอนุมานค่า MRLs มานั้นมีไม่เพียงพอ

การศึกษาการขับออกของสารตกค้างเพื่อกำหนดค่า MRL สำหรับน้ำผึ้ง

การใช้ผลิตภัณฑ์ยาในการผลิตน้ำผึ้ง จัดเป็นการใช้ยา minor use in minor species VICH หรือInternational Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products ซึ่งเป็น โครงการความร่วมมือของหน่วยงานที่กำกับดูแลยาสัตว์และผู้ผลิตยา original ของสหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป และญี่ปุ่น ได้จัดทำ Drafted Guideline และ

อยู่ระหว่างเวียนข้อคิดเห็น GL56 *"Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing species: study design recommendations for residue studies in honey for establishing MRLs and withdrawal periods"* ในขณะที่ JECFA ซึ่งเป็น risk assessor ของ CODEX กำลังจัดทำ Guidance ในการจัดตั้งค่า MRLs ในน้ำผึ้ง และอาจมีการนำข้อมูลการเฝ้าระวังสารตกค้างในน้ำผึ้งของประเทศสมาชิกมาใช้ประกอบการจัดตั้งค่า MRLs เหมือนที่ JMPR (Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues) เคยใช้ในการจัดทำค่า MRLs ในพริก (spices)

Drafted VICH guideline ระบุว่า "the most practical withdrawal period in honey is zero –day withdrawal. ซึ่งหมายถึงควรให้สามารถใช้ยาได้จนถึงวันที่นำน้ำผึ้งมาบริโภค โดยสารตกค้างที่อาจตรวจพบในน้ำผึ้งยังอยู่ในระดับที่ปลอดภัยจากการกำหนดค่า MRLs (ปกติจะมีการเก็บรวมรวมน้ำผึ้งเมื่อมีน้ำผึ้งเต็มช่องที่เก็บน้ำผึ้ง 75 % ขึ้นไป) ในขณะที่การศึกษาสารตกค้างในน้ำผึ้งมีความแตกต่างจากสัตว์ชนิดอื่น และมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์มาเกี่ยวข้องไม่มาก ในขณะที่ความเข้มข้นของปริมาณสารตกค้างจะน้อยลงจากการถูกเจือจางในน้ำผึ้งที่ผลิตเพิ่มขึ้น และบางส่วนอาจได้รับผลกระทบจากความร้อนในรังผึ้ง ความเป็นกรดของน้ำผึ้ง (pH 3.4-6.1) และปฏิกิริยาเคมีกับน้ำผึ้งเอง อย่างไรก็ตามการศึกษาควรทำในหลายพื้นที่และภูมิภาคเพื่อให้ข้อมูลมีความสมบูรณ์

ทั้งนี้การศึกษา Metabolism and total residue studies โดยใช้ radiolabeled drug ไม่มีความจำเป็นต้องนำมาใช้ในการจัดตั้งค่า MRL หรืออนุมัติทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์ยาสำหรับผึ้ง โดยสารตกค้างที่เฝ้าระวังส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปสารตั้งต้น (parent drug) ที่ไม่เปลี่ยนรูปในร่างกาย แต่ควรทราบคุณสมบัติทางกายภาพ เคมี และความคงตัวของสารออกฤทธิ์

Zero Tolerance

ในอดีตการควบคุมสารตกค้างใน USA และ EU กำหนดว่าต้องมีระยะหยุดยาซึ่งไม่มีสารตกค้าง (no residue) แต่เมื่อเทคโนโลยีการตรวจวิเคราะห์สารตกค้างพัฒนามากขึ้น ได้นำมาซึ่งการกำหนดระดับสารตกค้างที่สามารถยอมรับได้ในผลิตภัณฑ์เพื่อการบริโภค (Tolerance level) หรือค่า MRL โดยอาหารที่มีสารตกค้างมากกว่าค่า MRL ถือว่าผิดกฎหมายและจะไม่สามารถวางจำหน่ายให้ผู้บริโภค แต่เนื่องจากกระบวนการในการจัดตั้งค่า MRL เป็นเรื่องซึ่งซับซ้อนและมีค่าใช้จ่ายสูง บางประเทศก็อาจไม่ได้จัดตั้งค่า MRL โดยเฉพาะยาซึ่งไม่มีการใช้กับสัตว์ภายในประเทศ *ทั้งนี้การไม่กำหนดค่า MRL ของ USA หรือ EU เทียบเท่ากับการกำหนดไว้ที่ zero tolerance หมายถึง การห้ามตรวจพบสารตกค้างนั่นเอง (no residue)*

Zero Risk

ในแง่ของสารตกค้าง การปราศจากความเสี่ยงจากสารตกค้างโดยสิ้นเชิง หมายถึง การไม่มีการใช้สารเคมีทุกชนิดรวมถึงการควบคุมวัตถุดิบอาหารสัตว์ สิ่งรองพื้น สภาพแวดล้อมในโรงเรือนทุกอย่าง ซึ่งการไม่ใช้ยาเพื่อการควบคุมโรคในสภาพการเลี้ยงสัตว์หนาแน่น อาจนำไปสู่ความเสี่ยงที่มากขึ้นในเรื่องของโรคสัตว์ติดคน (Zoonosis) CODEX จึงยอมรับ ***"Zero risk standards"*** โดยการกำหนดค่า ADI หรืออีกนัยหนึ่งจัดเป็น ***Negligible risk*** หรือความเสี่ยงที่ยอมรับได้นั่นเองเนื่องจาก Zero risk ยากจะเกิดขึ้นได้จริง

ยาสัตว์ตกค้างในสัตว์น้ำ (Aquaculture)

เนื่องจากอุณหภูมิอาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของยาในร่างกาย โดยอุณหภูมิที่ต่ำจะทำให้ยาขับออกจากร่างกายสัตว์ช้าลง การกำหนดระยะหยุดยาในสัตว์น้ำจึงมีการศึกษาการขับออกของยาอย่างน้อย 2 อุณหภูมิ และกำหนดระยะหยุดยาเป็น *"degree – days"* เพื่อแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิและเวลา เช่น การกำหนดระยะหยุดยา 300 degree – days ดังตาราง

ตารางที่ 1- 9 การกำหนดระยะหยุดยาในสัตว์น้ำ

ระยะหยุดยา (วัน)	อุณหภูมิน้ำ (°C)	Degree days
20	15	300
15	20	300
12	25	300

โดยมาตรฐานสำหรับระยะหยุดยาในสัตว์น้ำกรณีใช้นอกเหนือจากฉลาก คือ 500 degree days ปัจจุบันทะเบียนยาต้านจุลชีพสำหรับสัตว์น้ำที่อนุญาตให้ใช้ในสหรัฐอเมริกามีจำนวนไม่มาก เช่น oxytetracycline ,sulfadimethoxine/ormethoprim และ florfenical และแม้ว่าสหภาพยุโรป และ CODEX จะมีการกำหนดมาตรฐาน ค่า MRL ให้กับ oxolinic acid แต่หากผลิตภัณฑ์ที่ส่งไปจำหน่ายในอเมริกาพบสารตกค้างดังกล่าว ในทางเทคนิคก็ยังจัดว่าเป็นสารตกค้างที่ผิดกฎหมาย (illegal residue)

การวิเคราะห์ความเสี่ยงกับการคุ้มครองผู้บริโภคและการค้าระหว่างประเทศ

จากข้อตกลงสุขอนามัยและอนามัยพืช (SPS) ขององค์การค้าโลก การกำหนดมาตรการในการคุ้มครองผู้บริโภคของทุกประเทศต้องอยู่บนพื้นฐานของการประเมินความเสี่ยงที่มีต่อสุขภาพมนุษย์ ซึ่งเป็นงานที่ซับซ้อนและยุ่งยาก แต่จำเป็นต้องทำ เพราะความปลอดภัยทางอาหารเป็นสิ่งสำคัญต่อผู้บริโภคและการค้าระหว่างประเทศ ซึ่งองค์การการค้าโลกให้การยอมรับมาตรฐานของของคณะกรรมาธิการมาตรฐานอาหารระหว่างประเทศ (CODEX) เป็นมาตรฐานกลางในการกำกับดูแลความปลอดภัยของอาหาร

โครงการมาตรฐานอาหาร FAO/WHO (CODEX)

CODEX เป็นชื่อเรียกโดยทั่วไปของคณะกรรมาธิการมาตรฐานอาหารระหว่างประเทศ FAO /WHO (CODEX Alimentarius Commission : CAC) ซึ่งจัดตั้งโดยหน่วยงานในสหประชาชาติ 2 หน่วยงาน คือ FAO และ WHO ในปี ค.ศ. 1962 มีหน้าที่กำหนดมาตรฐานอาหารให้เป็นมาตรฐานสากล เพื่อคุ้มครองสุขภาพอนามัยของผู้บริโภคด้านความปลอดภัยทางอาหาร และอำนวยความสะดวกในทางการค้าระหว่างประเทศ ซึ่งสอดคล้องกับข้อตกลง SPS โดยมีคณะกรรมาธิการ (Commission) ซึ่งประกอบด้วยผู้แทนจากประเทศสมาชิกเป็นผู้บริหาร และกำหนดนโยบายทำหน้าที่ตัดสินใจขั้นสุดท้ายในการกำหนดมาตรฐาน มีคณะกรรมการบริหาร (The Executive Committee) รับผิดชอบด้านบริหาร โดยมี ฝ่ายเลขานุการ คือ

FAO / WHO Secretariat รับผิดชอบในการดำเนินงานและประสานงานกับประเทศสมาชิกซึ่งประเทศไทยเป็นสมาชิก และส่งผู้แทนเข้าร่วมประชุมอย่างต่อเนื่อง

ในด้านการกำหนดมาตรฐานสารตกค้างจากยาสัตว์ในอาหาร CODEX กำหนดให้มีคณะกรรมการวิชาการสาขาสารตกค้างจากยาสัตว์ในอาหาร (Committee on Residue of Veterinary Drugs in Foods : CCRVDF) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1986 เพื่อพิจารณาจัดทำมาตรฐานยาสัตว์ตกค้างในอาหาร ซึ่งต่อมาได้กำหนดให้ CCRVDF ทำหน้าที่ในฐานะผู้จัดการความเสี่ยง (Risk manager) โดยมีคณะผู้เชี่ยวชาญ JECFA (Joint Expert FAO/WHO on Food Additive and Contaminant) เป็นผู้ประเมินความปลอดภัย (Risk assessors) สำหรับการประเมินด้านประสิทธิผล (efficacy) ของยานั้น อยู่นอกเหนือขอบข่ายงานของ JECFA/CODEX

JECFA โดยผู้เชี่ยวชาญจาก WHO เป็นฝ่ายพิจารณากำหนดค่า Acceptable Daily Intake (ADIs) และผู้เชี่ยวชาญจาก FAO เป็นฝ่ายพิจารณากำหนดค่า Maximum Residue Limits (MRLs) โดยในการพิจารณากำหนดค่า MRLs นอกจะพิจารณาข้อมูลสารตกค้างจากการใช้ยาสัตว์ เมื่อมีการดำเนินการตามข้อกำหนดการควบคุมการใช้ยาทางสัตวแพทย์ (Good Practice in the Use of Veterinary Drugs) โดยมีช่วงระยะหยุดยาที่เหมาะสม (withdrawal period) โดยประเมินการบริโภคผลิตภัณฑ์จากเนื้อสัตว์สำหรับคนน้ำหนัก 60 กิโลกรัมใน 1 วัน เช่น แบบ EDI ที่ใช้ standard food basket คือ

กล้ามเนื้อ	300	g	ไขมัน	50	g	น้ำผึ้ง	20 g
ตับ	100	g	ไข่	100	g		
ไต	50	g	นม	1.5	L		

<u>และ/หรือ</u> new approach โดยใช้ข้อมูลการบริโภคจากการสำรวจตามที่ได้กล่าวมาแล้ว เมื่อได้ค่า MRLs ที่กำหนดโดย JECFA แล้ว ฝ่ายเลขานุการ CCRVDF จะนำร่าง MRL เวียนขอข้อคิดเห็นจากประเทศสมาชิก หลังจากนั้นจะนำเสนอคณะกรรมาธิการ CODEX พิจารณารับเป็น CODEX Standard on Veterinary Residues ซึ่งปัจจุบัน มีค่า MRLs ของยาสัตว์ที่ผ่านการพิจารณาในขั้นสุดท้าย (Step 8) และประกาศใช้เป็นทางการแล้ว โดยระบุว่าไม่จำเป็นต้องกำหนดค่า MRL (MRL not specified) เช่น (Bovine, porcine) Somatotropins, Estradiol 17 β, Progesterone โดยประเทศไทยนำมาบังคับใช้ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 303) พ.ศ. 2550 เรื่อง อาหารที่มียาสัตว์ตกค้าง ตามพระราชบัญญัติอาหาร พ.ศ. 2522 จำนวน 44 ชนิด

นอกจากการกำหนดมาตรฐานสารตกค้างแล้ว CCRVDF ยังจัดทำ Guideline เช่น

- Code of Practice for Control of the Use of Veterinary Drugs
- Code of practice to minimize and contain antimicrobial resistance
- CODEX Guidelines for the Establishment of a Regulatory Program for Control of Veterinary Drug Residue in Foods
- กำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์สารตกค้างจากยาสัตว์ในอาหาร โดยจัดทำหลักเกณฑ์เพื่อคัดเลือกวิธีวิเคราะห์ สำหรับบรรจุใน Guidelines

งานของ CODEX ผูกพันกับข้อกำหนดขององค์การค้าโลก (World Trade Organization : WTO) ซึ่งจะใช้มาตรฐานของ CODEX ในการระงับข้อพิพาททางการค้าระหว่างประเทศ ตามข้อกำหนด

มาตรการสุขอนามัยและสุขอนามัยพืช (Sanitary and Phytosanitary Measure : SPS) ซึ่งต้องมีพื้นฐานจากข้อมูลวิทยาศาสตร์ และการประเมินความเสี่ยง

สำหรับสาร ซึ่งจัดเป็น prohibited substances เช่น สารในกลุ่ม Nitrofurans ซึ่งระบุใน EU Regulation 37/2010 การตรวจพบไม่ว่าระดับเท่าใด สหภาพยุโรปถือว่าไม่ปลอดภัยต่อผู้บริโภค โดยเฉพาะ Nitrofurans เป็น genotoxic carcinogen จัดเป็นสาร no threshold toxic effect ไม่สามารถกำหนดระดับการได้รับสัมผัสที่ปลอดภัยได้ จึงห้ามใช้ในการเลี้ยงสัตว์ แต่อาจมีการกำหนดระดับ MRPL (Minimum Required Performance Limit) ให้กับ prohibited substances ได้ซึ่งเป็นการ harmonised ความสามารถทางการทดสอบวิเคราะห์ระหว่างห้องปฏิบัติ ซึ่ง EU Commission และ/หรือ EU Reference Laboratories นำมาใช้กับสารบางชนิดที่ห้ามใช้ในประเทศสมาชิก เพื่อแสดงถึงประสิทธิภาพของวิธีวิเคราะห์ของแต่ละห้องปฏิบัติการที่ใช้ตรวจสารชนิดนั้น ๆ โดย EU มีการกำหนดค่า MRPL และอาจนำมาใช้เป็น reference point of action (RPA) ด้วยในบางกรณีสำหรับสารห้ามใช้บางรายการ เช่น Choramphenicol, Nitofurans ซึ่งเป็นยาต้านจุลชีพ โดยมีการกำหนด MRPL เท่ากับ 0.3 μg/kg และ 1 μg/kg ตามลำดับ ทั้งนี้ในกรณีที่กำหนดให้ระดับ MRPL เป็น RPA ด้วยนั้น หากตรวจพบยาต้องห้ามต่ำกว่าระดับ reference point of action (RPA) ที่กำหนด จะไม่มีการเรียกคืนสินค้ามาทำลาย แต่จะมีการเฝ้าระวังสินค้าใน lot ถัดไปเพิ่มมากขึ้น

ทั้งนี้การพิจารณาความปลอดภัยทางอาหารอันเนื่องมาจากยาสัตว์ตกค้าง ต้องดำเนินการวิเคราะห์ความเสี่ยงเพื่อจัดตั้งค่า MRLs ซึ่งในบางกรณีได้มีการกำหนดระดับยาสัตว์ตกค้างที่ Zero tolerance หรือห้ามมี (No residue) ในผลิตภัณฑ์ โดยเฉพาะกับยาที่ห้ามใช้เด็ดขาด เช่น สารกลุ่ม β-agonists

การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสามัญ (Generic drugs) เทียบกับยาต้นแบบ (Original or Reference drugs)

คำจำกัดความ

Generic drugs : ยาสามัญ

ยาที่เป็นชนิดและรูปแบบเดียวกับยาต้นแบบ แต่มาจากแหล่งผลิตหรือกระบวนการผลิตที่แตกต่างออกไป

Original or Reference drugs: ยาต้นแบบ

ยาที่ผลิตเพื่อจำหน่ายครั้งแรกในโลก มักจะได้รับการจดสิทธิบัตรยา

Therapeutic equivalence : ความเท่าเทียมกันทางผลการรักษา

ผลิตภัณฑ์ยาที่ให้ประสิทธิผลในการรักษาและความปลอดภัยเท่าเทียมกัน สามารถใช้ทดแทนกันได้ ผลิตภัณฑ์ยาจะมีความเท่าเทียมกันทางผลการรักษา เมื่อผลิตภัณฑ์ยานั้นมีตัวยาสำคัญหรือโครงสร้างของส่วนออกฤทธิ์เหมือนกัน และหลังจากให้ยาในขนาดเท่ากันแล้วให้ผลทางคลินิก คือมีประสิทธิผล ความปลอดภัยเหมือนกัน เมื่อใช้รักษามนุษย์หรือสัตว์ด้วยวิธีการให้ยาเหมือนกันตามข้อบ่งใช้และ

เงื่อนไขที่ระบุในเอกสารกำกับยา การพิสูจน์ความเท่าเทียมกันทางผลการรักษาสามารถทำได้ด้วยวิธีการศึกษาชีวสมมูล วิธีศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชพลศาสตร์ทางคลินิก หรือในหลอดทดลอง

Bioequivalence : ชีวสมมูล

ความเท่าเทียมกันของของค่า Bioavailability ของยาสามัญเทียบกับยาต้นแบบ ผลิตภัณฑ์ยาจะมีชีวสมมูลกัน เมื่อผลิตภัณฑ์ยานั้นมีความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม หรือเป็น Pharmaceutical alternatives และหลังจากให้ยาที่มีขนาดยา (molar dose) เดียวกัน แล้วค่าชีวประสิทธิผลเท่าเทียมกัน ซึ่งหมายถึงผลิตภัณฑ์ยามีประสิทธิผลและความปลอดภัยเช่นเดียวกัน

หมายเหตุ กรณียาสำหรับสัตว์ ข้อมูลการศึกษาชีวสมมูลสามารถใช้ทำนายว่ายา Generic มีประสิทธิผลและความความปลอดภัยเท่าเทียมยาต้นแบบ ในกรณีนำไปใช้กับตัวสัตว์เท่านั้น แต่ไม่ได้รวมถึงความปลอดภัยจากสารตกค้างจากการใช้ยาในสัตว์ เพราะแม้ยา 2 ชื่อการค้าที่มีค่าชีวประสิทธิผลเท่าเทียมกันหรือชีวสมมูลกัน เมื่อมีการศึกษาการขับออกของสารตกค้างจากเนื้อเยื่อสัตว์แล้วก็อาจมีระยะหยุดยาแตกต่างกันได้

Bioavailability : ชีวประสิทธิผล

ชีวประสิทธิผล หมายถึง อัตราเร็ว (Rate) และปริมาณ (Extent) ตัวยาสำคัญหรือโครงสร้างของส่วนออกฤทธิ์จากผลิตภัณฑ์ยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (Systemic circulation) และสามารถกระจายไปถึงตำแหน่งของการออกฤทธิ์ แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ “Absolute bioavailability” เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาทางหลอดเลือดซึ่งถือว่ามีชีวประสิทธิผลเท่ากับ 100% เช่น ยาน้ำสำหรับรับประทานกับยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และ “Relative bioavailability” เมื่อเปรียบเทียบกับยาในรูปแบบอื่นๆ ที่มีวิธีการให้ยาเหมือนกันหรือวิธีการอื่นที่ไม่ใช่การให้ยาทางหลอดเลือด เช่น ยาเม็ดกับยาน้ำสำหรับรับประทาน

Pharmaceutical equivalence : ความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม

ผลิตภัณฑ์ยาที่มีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม หรือเภสัชกรรมสมมูลต้องมีตัวยาสำคัญขนาดความแรง รูปแบบยาเดียวกัน โดยเข้ามาตรฐานข้อกำหนดเหมือนกันหรือเทียบเท่ากัน ผลิตภัณฑ์ยาที่มีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม อาจจะมีหรือไม่มีชีวสมมูลกัน เนื่องจากอาจมีส่วนผสมอย่างอื่นๆ และกรรมวิธีการผลิตแตกต่างกัน ซึ่งอาจทำให้การละลายในร่างกาย และ/หรือการดูดซึมยาช้าหรือเร็วต่างกัน นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงกรรมวิธีการผลิตยังอาจมีผลต่อการเกิด impurity และ by products ที่แตกต่างกันซึ่งมีความสำคัญทางพิษวิทยา

Pharmaceutical alternatives

ผลิตภัณฑ์ยาจะเป็น pharmaceutical alternatives เมื่อผลิตภัณฑ์ยานั้นมีโครงสร้างของส่วนออกฤทธิ์เหมือนกัน แต่รูปแบบทางเคมีอาจแตกต่างกัน (เช่น เป็น ester หรือเกลือต่างชนิดกัน เป็นต้น) หรือมีรูปแบบยาแตกต่างกัน (เช่น ยาเม็ด, ยาแคปซูล) หรือมีขนาดความแรงต่างกัน

ยาสองยี่ห้อ ชนิดเดียวกัน รูปแบบเหมือนกัน มีปริมาณของตัวยาในยาเตรียมเท่ากัน ถือว่ายาทั้งสองยี่ห้อมี Chemical (Pharmaceutical) equivalence

ยาที่มี chemical equivalence และถูกดูดซึมได้ดีพอกัน คือมีค่า Bioavalability ใกล้เคียงกัน ถือว่ายามี Bioequivalence

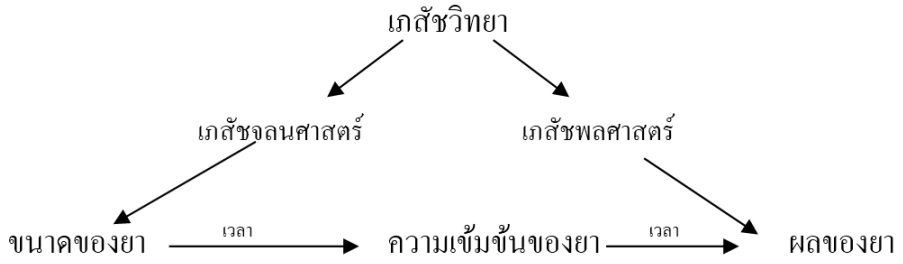
ยาที่มี Bioequivalence มักให้ผลในการรักษาพอกัน คือมี Therapeutic equivalence แต่ยาที่มี Bioavailability ต่างกัน อาจให้ผลในการรักษาใกล้เคียงกันได้ หากระดับของยาในเลือดอยู่ใน Therapeutic range

แนวความคิดเกี่ยวกับอัตราและปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิตในรูปเดิม เรียกว่า Bioavailability

ยาสองยี่ห้อ ชนิดเดียวกัน รูปแบบเหมือนกัน มีปริมาณของตัวยาในยาเตรียมเท่ากันแต่ อัตราการแตกตัว (Disintegration) และ/หรือ การละลาย (Dissolution) ต่างกัน จะถูกดูดซึมไม่เท่ากัน ความเข้มข้นของยาในเลือดจะต่างกัน เรียก Bioinequivalence

ปัจจัยทางเภสัชกรรมที่ทำให้เกิด Bioinequivalence คือ วัตถุดิบ กรรมวิธีการผลิต การควบคุมคุณภาพ

การประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเกี่ยวข้องกับค่าทางเภสัชวิทยา ซึ่งแบ่งได้เป็น 2 ส่วน คือ เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และเภสัชพลศาสตร์หรือเภสัชฤทธิ์วิทยา (pharmacodynamics) เภสัชจลนศาสตร์จะบอกถึง ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดกับเวลาที่ผ่านไปหลังให้ยา ซึ่งขึ้นกับกระบวนการต่างๆ ที่ร่างกายมีต่อยา ได้แก่ การดูดซึม การกระจาย การเปลี่ยนแปลง (metabolism) และการขับถ่ายยา โดยระดับของยาในเลือดจะมีผลต่อผลในการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์จากยา เภสัชจลน์ศาสตร์จึงเป็นพื้นฐานสำคัญในการกำหนดระยะเวลาหยุดยา (withdrawal time) ด้วย สำหรับเภสัชพลศาสตร์จะเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์และผลของยาต่อร่างกาย



รูปที่ 1-11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์

ผลการรักษาที่ดีจะเกิดขึ้นเมื่อตัวยาสำคัญจากผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในการรักษาสามารถเข้าสู่ตำแหน่งของการออกฤทธิ์ในปริมาณที่ให้ผลการรักษาและมีระยะเวลาที่เพียงพอ ดังนั้นการศึกษาประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ยาที่มีส่วนประกอบของตัวยาสำคัญที่ต้องการผลการรักษาจึงเป็นการทำนายว่าผลิตภัณฑ์ยานั้นให้ผลการรักษาที่ดีหรือไม่ ผลการรักษาที่แตกต่างกันของผลิตภัณฑ์ยามีความสัมพันธ์กับค่าชีวประสิทธิผล (Bioavailability) ของตัวยาสำคัญ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องศึกษาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญจากผลิตภัณฑ์ยาจนกระทั่งถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด และไปยังตำแหน่งของการออกฤทธิ์เพื่อให้ทราบค่าชีวประสิทธิผลของตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยออกจากผลิตภัณฑ์ยานั้นๆโดยเฉพาะอย่างยิ่งผลิตภัณฑ์ยาสามัญ (Generic product) ซึ่งมีตัวยาสำคัญเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ (Original product) และต้องการใช้แทนผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ ผลิตภัณฑ์ยาสามัญนั้นๆ ควรมีความเท่าเทียมกันทางผลการรักษา (Therapeutic

equivalence) กับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ จึงจะสามารถใช้แทนกันได้ การที่ผลิตภัณฑ์ยาจะให้ผลการรักษาที่เท่าเทียมกัน ผลิตภัณฑ์ยานั้นๆจะต้องมีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical equivalence) และมีชีวสมมูล (Bioequivalence) หรือมีชีวประสิทธิผลที่เท่ากัน (Comparable bioavailability) การประเมินความเท่าเทียมกัน (Equivalence studies) โดยทั่วไปต้องทำการศึกษาในมนุษย์หรือสัตว์ซึ่งเป็น target species ที่ได้รับยา (in vivo studies) แต่ในบางกรณีสามารถยกเว้นการศึกษาใน target species ได้ หรือที่เรียกว่า ***"biowaiver"*** การยกเว้นจะมีหลักเกณฑ์ในการยกเว้น เช่น พิจารณาจากหลักเกณฑ์ "Biopharmaceutics Classification System (BSC)" ซึ่งมีที่มาจากหลักการที่ว่ายาเตรียมใดๆ ที่มีคุณสมบัติในการละลายและซึมผ่านที่ดีใกล้เคียงกัน ถือว่ามี Bioavailability ใกล้เคียงกัน และมีประสิทธิผลและความปลอดภัยใน Target species ใกล้เคียงกัน

Directive 2001/82/EC สหภาพยุโรปให้นิยามคำว่า ผลิตภัณฑ์ยาสามัญหรือ Generic products หมายถึง "a medicinal product which has

- the same qualitative and quantitative composition in active substances and the same pharmaceutical form as the reference medicinal product, and whose bioequivalence with the reference medicinal product has been demonstrated by appropriate bioavailability studies."

- Shall not be placed on the market until ten years have elapse from the authorization of the reference product (longer period for minor species and food producing animals)

- Different salts, esters, ethers, isomers, mixtures of isomers, complexes or derivatives of an active substance normally considered as same active substance, unless they differ significantly in properties with regard to safety and/or efficacy.

Generic Animal Drug and Patent Term Restoration Act (GADPTRA) ค.ศ. 1988 ให้นิยามคำว่า Generic new animal drug หมายถึง

- Copy of an FDA-approved brand-name reference listed new animal drug (RLNAD)
- Same as brand name drug in dosage form, strength, route of administration, quality, performance characteristics, and intended use
- Must demonstrate bioequivalence to the RLNAD or qualify for a waiver of this requirement (biowaiver)
- Manufacturing, packaging, and testing sites must pass the same quality standards as those of brand name drugs

วิธีการศึกษาที่ได้รับการยอมรับว่าแสดงถึงความเท่าเทียมกันของของผลิตภัณฑ์มีได้หลายวิธี

1. การศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์ (Comparative pharmacokinetic studies) หรือที่เรียกว่าการศึกษาชีวสมมูล (Bioequivalence)
2. การศึกษาเปรียบเทียบการละลายในหลอดทดลอง (in vitro dissolution studies)
3. การศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิก (Comparative Clinical studies)

การศึกษาความเท่าเทียมกันของผลิตภัณฑ์ยา Generic เทียบกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงหรือยาต้นแบบดังกล่าวเป็นเกณฑ์ประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยที่สำคัญของยาที่ขึ้นทะเบียนทั้งในมนุษย์และสัตว์ ในต่างประเทศจะมีเกณฑ์ในการศึกษาข้อมูลดังกล่าวทั้งในยาสำหรับมนุษย์และยาสำหรับสัตว์ ในขณะที่ประเทศไทยมีการนำมาใช้กับการขึ้นทะเบียนยาสำหรับมนุษย์แล้ว และมีประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ลงวันที่ 6 มีนาคม 2552 เรื่อง ASEAN Guideline for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies และคู่มือการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา แต่ยังไม่มีการนำมาใช้กับยาสำหรับสัตว์ และได้กำหนดให้ผลิตภัณฑ์ยาสามัญใหม่ ทั้งที่ผลิตในประเทศไทยและนำเข้าจากต่างประเทศ ซึ่งมีตัวยาสำคัญ ขนาด ความแรง และรูปแบบเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาใหม่ซึ่งได้รับทะเบียนตำรับหลังปี พ.ศ. 2535

ในบางกรณีสามารถศึกษาการละลาย/ปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลองแทนการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ได้ หากยาสามัญและยาต้นแบบนั้นเป็นยาจากผู้ผลิตเดียวกัน ที่มีรูปแบบและสัดส่วนของ active ingredient/inactive ingredient เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ที่ได้เคยศึกษาชีวประสิทธิผลเปรียบเทียบกับยาต้นแบบมาแล้ว แต่มีความแรงต่างกัน

ส่วนกรณีที่ได้รับการยกเว้นไม่ต้องศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ได้แก่ ยาในรูปสารละลายปราศจากเชื้อสำหรับใช้ทางหลอดเลือด ยาสำหรับใช้ภายนอก เช่น ครีม ขี้ผึ้ง เจล ยาฉีดพ่น ซึ่งหวังผลการรักษาเฉพาะที่ ยาที่ให้โดยไม่หวังผลการดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย เช่น ยาลดกรด ยาถ่ายพยาธิ ยาหยอดตา ยาหยอดหู ยาที่ให้โดยวิธีสูดดมในลักษณะเป็นก๊าซหรือไอระเหย และยา oral solution เช่น elixir , syrup, tincture ที่มี Pharmaceutical equivalence กับยาต้นแบบ

วิธีการเปรียบเทียบผลของชีวสมมูล

การศึกษาชีวสมมูลของยาจะศึกษาเปรียบเทียบ bioavailability ของยาสามัญและยาต้นแบบ การวัด rate และ extent ของยาดังกล่าวสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่

- Plasma Drug Concentration
- Urinary Drug Excretion
- Acute Pharmacodynamic effect
- Clinical Observation

วิธีที่ใช้กันมากที่สุด คือ การวัด Plasma Drug Concentration จะใช้ค่า parameter 3 ตัว ในการเปรียบเทียบคือ

1. Time for peak plasma (blood) concentration (Tmax)
2. Peak plasma drug concentration (Cmax)
3. Area under the plasma drug concentration versus time curve (AUC)

ข้อกำหนดสำหรับเภสัชตำรับที่ต้องมีการศึกษาชีวสมมูล

1. ยาซึ่งมีหลักฐานหรือรายงานวิจัยที่เชื่อถือได้ ระบุว่าให้ผลการรักษาไม่เท่าเทียมกับยาต้นแบบ

2. ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (Narrow Therapeutic Index) หรือกราฟความสัมพันธ์ระหว่างผลการรักษาและขนาดยาค่อนข้างชัน ทำให้จำเป็นต้องหาขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย/สัตว์ เป็นราย ๆ ไป และต้องติดตามผลการใช้ยา

3. ยาที่ออกแบบให้มีการปลดปล่อยตัวยาในลักษณะพิเศษ เช่น sustained release

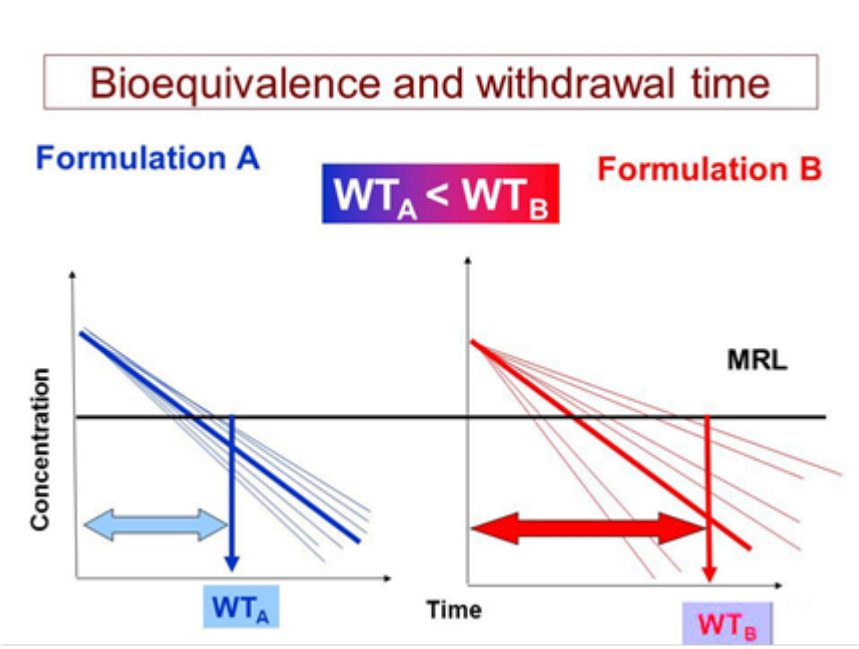
4. ยาซึ่งมีคุณสมบัติทาง physiochemical ที่อาจทำให้ชีวประสิทธิผล (Bioavailability) เปลี่ยนแปลง เช่น มีค่าการละลายน้ำน้อยกว่า 5 mg/ml มีปริมาณการละลายน้ำน้อยกว่า 50 % ในเวลา 30 นาที หรือการศึกษาการละลาย (dissolution test) ของยาสามัญแตกต่างจากยาต้นแบบอย่างมีนัยสำคัญ

5. ยาที่มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์แสดงว่าตัวยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารในบริเวณเฉพาะเจาะจง หรือตัวยาถูกดูดซึมได้น้อย และการดูดซึมมีการแปรปรวนสูง ยาที่มี extensively presystemic metabolism และยาที่มี nonlinear pharmacokinetics

การศึกษาชีวสมมูลและการกำหนดระยะหยุดยาสำหรับสัตว์

ข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบชีวประสิทธิผลของ Amoxicillin จำนวน 3 ชื่อการค้าที่ขายในประเทศไทย พบว่าค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของระดับตัวยา Amoxicillin ในเลือดของสุกรที่ทำการศึกษาของยา 3 ชื่อการค้ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Kanjana,et al,2015) ซึ่งจะส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาสัตว์ และจากหลักฐานทางวิชาการพบว่าการนำยามาใช้ในระดับความเข้มข้นที่ต่ำกว่าค่า MPCs (Mutant Prevention Concentrations) หรืออยู่ในช่วง Mutant selection window จะทำให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยา

ในด้านความปลอดภัยจากสารตกค้าง (residues) แม้พิสูจน์ได้ว่ายา 2 ผลิตภัณฑ์ที่มีสารออกฤทธิ์ (active ingredients) ความแรง (strength) รูปแบบยา (dosage form) วิธีการใช้ (route of administration) ในการให้ยากับสัตว์เหมือนกัน ตลอดจนผลการศึกษาชีวสมมูล (bioequivalence) พบว่ามีความเท่าเทียมกัน แต่ระยะหยุดยา (withdrawal time) ที่จำเป็นต้องมีเพื่อให้ยาสามารถขับออกของจากเนื้อเยื่อสัตว์เพื่อให้มีสารตกค้างไม่เกินค่า MRLs ที่กำหนดก็อาจมีความแตกต่างกันระหว่างผลิตภัณฑ์ต้นแบบหรือผลิตภัณฑ์อ้างอิงกับผลิตภัณฑ์ยาสามัญ เพราะความแตกต่างของสารที่ไม่ออกฤทธิ์ในผลิตภัณฑ์ ที่มีผลต่อค่าการละลายและการซึมผ่าน ตลอดจนกรรมวิธีการผลิตที่แตกต่างกันที่ส่งผลกระทบให้การขับออกของยาจากร่างกายสัตว์มีความแตกต่างกันได้



รูปที่ 1-12 เปรียบเทียบยา 2 ทะเบียนที่มี Bioequivalence แต่มีระยะหยุดยาต่างกัน

การควบคุมปริมาณยาสัตว์ตกค้างในผลิตภัณฑ์ให้ไม่กินค่า MRLs นั้น เกี่ยวข้องโดยตรงกับการขึ้นทะเบียนตำรับยา ซึ่งจะระบุขนาดการใช้ยา (dose) ระยะเวลาในการให้ยา (duration) และระยะหยุดยา (withdrawal period) ตามฉลากยา ซึ่งต้องพิจารณาว่าระยะหยุดยาที่กำหนดนั้นยาวนานเพียงพอต่อการขับยาออกจากร่างกายสัตว์หรือไม่ และเมื่อมีการนำไปใช้จริงในพื้นที่ ก็ไม่ควรกำหนดระยะหยุดยาสั้นกว่าที่ระบุในฉลากที่ได้ผ่านการพิจารณาแล้ว เพื่อความมั่นใจว่าจะมียาสัตว์ตกค้างไม่เกินค่า MRLs ที่กำหนด ซึ่งปัจจุบันประเทศไทยมีการกำหนดมาตรฐานค่า MRLs ของยาสัตว์โดยรับมาตรฐานกลางของ CODEX มาใช้ ในขณะที่ประเทศผู้วิจัยยา เช่น สหภาพยุโรป สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น มีการประเมินการจัดตั้งค่า MRLs ให้กับสารออกฤทธิ์ทุกรายการที่นำมาใช้ในสัตว์ โดยค่า MRLs จะถูกกำหนดตามโมเลกุลสารออกฤทธิ์ของยาแต่ละชนิด (pharmaceutical substance) ในขณะที่ระยะหยุดยานั้นจะเกี่ยวข้องกับการศึกษาการขับออกของยาในแต่ละผลิตภัณฑ์ (trade name) ซึ่งอาจมีความแตกต่างกันไปในแต่ละผลิตภัณฑ์

การกำหนดระยะหยุดยาให้กับผลิตภัณฑ์ยาแต่ละผลิตภัณฑ์นั้นเพื่อมั่นใจว่าเมื่อนำมาใช้อย่างถูกต้อง (Good veterinary Practice) ตามวิธีการใช้ที่กำหนดไว้ในฉลากยาแล้ว จะพบสารตกค้างไม่เกินค่า MRLs ผู้วิจัยยาในกลุ่มสหภาพยุโรป สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น ออสเตรเลีย แคนาดาและบางประเทศในเอเชีย รวมถึงลาตินอเมริกา จะมีข้อมูลผลศึกษาการขับออกของยาในแต่ละผลิตภัณฑ์ยา (trade name) ที่สอดคล้องกับค่า MRLs ที่กำหนดเป็นกฎหมาย

สำหรับประเทศไทยซึ่งมีการรับค่า MRLs ที่ได้จากการประเมินความเสี่ยงตามมาตรฐานกลางของ CODEX มาใช้เป็นมาตรฐานในประเทศ แต่ยังไม่ได้กำหนดให้ผู้ผลิตยาในประเทศ ต้องศึกษาข้อมูลเพื่อกำหนดระยะหยุดยาเฉพาะในแต่ละผลิตภัณฑ์ในขั้นตอนการขึ้นทะเบียนตำรับ อาจมีคำถามว่าจะทราบได้อย่างไรว่าระยะหยุดยาที่กำหนดให้กับยาจะพบสารตกค้างไม่เกินค่า MRLs ที่กำหนด ซึ่งเคยมีคำถามดังกล่าว

ในช่วงที่ผู้ประเมินจากหน่วยงาน Food and Veterinary Office ของสหภาพยุโรปเดินทางมาตรวจสอบระบบควบคุมยาสัตว์และสารตกค้างในประเทศไทย

เนื่องจากทะเบียนตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้ตาม พ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510 มีจำนวนมาก และจากการพัฒนาวิธีตรวจวิเคราะห์สารตกค้างและความเข้มงวดในการตรวจสอบสารตกค้างที่เพิ่มขึ้นมากในช่วงที่ผ่านมา ผู้เลี้ยงสัตว์ได้ให้ความสำคัญกับระยะหยุดยาที่ระบุไว้ในฉลากยาเพิ่มมากขึ้น หากยามีประสิทธิภาพและราคาใกล้เคียงกัน ก็จะเลือกผลิตภัณฑ์ที่มีระยะหยุดยาสั้น ในขณะที่ผู้ประกอบการยาสัตว์ส่วนหนึ่งต้องการให้มีการกำหนดระยะหยุดยาที่เป็นมาตรฐานเท่ากันในทุกผลิตภัณฑ์ที่รับขึ้นทะเบียนหากเป็นตัวยาโมเลกุลเดียวกันที่มีรูปแบบ วิธีการใช้ เหมือนกับยาต้นแบบ (Original product) ซึ่งยาต้นแบบนั้นจะมีข้อมูลผลการศึกษาเต็มรูปแบบ (full dossier) ในขณะที่ผู้ผลิตยาภายในประเทศส่วนใหญ่ผลิตยาสามัญ (Generic drug) หลังจากยาต้นแบบหมดสิทธิบัตรยา ส่วนใหญ่ไม่มีข้อมูลผลการศึกษาดังกล่าว

เพื่อประกันความปลอดภัยให้กับผู้บริโภค และให้ความมั่นใจกับประเทศคู่ค้า กรมปศุสัตว์และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ให้ข้อมูลกับผู้ประเมินจากสหภาพยุโรปว่า ในการขึ้นทะเบียนตำรับยาจะใช้ระยะเวลาหยุดยาที่ยาวนานที่สุดเท่าที่มีข้อมูลอ้างอิง ซึ่งเป็นแนวทางที่ดำเนินการในช่วงที่ผ่านมา

สำหรับการกำหนดระยะหยุดยามาตรฐานให้เท่ากันสำหรับยาสามัญทุกทะเบียนที่ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเพื่อกำหนดระยะหยุดยานั้น ควรทำในลักษณะข้อแนะนำเพื่อเป็นแนวทางในการกำหนดระยะหยุดยาดังกล่าวเท่านั้น โดยการอนุมาน (extrapolate) จากข้อมูลที่มีการศึกษาของยาต้นแบบและใส่ค่า safety factor หรืออาจเรียกว่า uncertainty factor เพิ่มเติมเพื่อกำหนดระยะหยุดยาให้เท่ากันเฉพาะกับยา Generic แต่ไม่ควรกำหนดระยะหยุดยาของยา Generic ให้เท่ากันกับยาต้นแบบเลยตามการร้องขอของผู้ประกอบการบางส่วน โดยไม่มีข้อมูลผลการศึกษาเพื่อกำหนดระยะหยุดยา

การกำหนดระยะหยุดยาสำหรับยา Generic ให้เท่ากันกับยาต้นแบบ (Pioneer drug) หรือคือการได้รับการยกเว้นไม่ต้องศึกษา Tissue (marker) residue depletion study นั้น สหรัฐอเมริการะบุว่าอาจทำได้หากผลิตภัณฑ์ยาสามัญนั้นเข้าเกณฑ์ได้รับการยกเว้นไม่ต้องส่งข้อมูลการศึกษาชีวสมมูล ตามเกณฑ์ Biowaiver โดยต้องพิจารณา formulation ของยาที่มีผลต่อการละลาย ซึ่งต้องพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ ตามรูปแบบยา

- ยาในรูปแบบผงละลายน้ำให้ทางปาก (soluble powder oral dosage form)
- ยาผสมอาหารสัตว์ ซึ่งต้องเป็นชนิดที่ละลายในน้ำได้ดี และยาบางชนิดอาจได้จากการหมักจุลชีพกับสารอาหาร (Fermented product) และนำ dried fermentation biomass ดังกล่าว มาใช้ผสมอาหารสัตว์เลยโดยไม่ได้สกัดแต่ตัวยาออกฤทธิ์ออกมา ซึ่งอาจส่งผลต่อความสามารถในการละลายของตัวยา

Center for Veterinary Medicine, USFDA ให้แนวทางในการยอมรับ Biowaiver สำหรับยาที่อยู่ในรูปแบบผงละลายน้ำให้ทางปาก และยาผสมอาหารสัตว์ (Medicated aricle Type A) อย่างใดอย่างหนึ่งก็ได้ ดังนี้

- เปรียบเทียบ formulation ของผลิตภัณฑ์ที่นำมาเทียบกับผลิตภัณฑ์อ้างอิงว่ามีสารออกฤทธิ์ (active ingredients) และสารที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive ingredients) เหมือนกัน กระบวนการผลิตเหมือนกัน เพราะสารที่ไม่ออกฤทธิ์อาจมีผลต่อความสามารถในการดูดซึมสารออกฤทธิ์ของยาได้

- แสดงค่าการละลาย (solubility) ที่ได้จากผลการศึกษาผลิตภัณฑ์ตนเองเทียบกับมาตรฐานตำรายาของสหรัฐอเมริกา (USP) ว่าอยู่ในเกณฑ์การละลายที่ดี (Soluble) ขึ้นไป โดยระบุส่วนประกอบ และข้อมูลของสารออกฤทธิ์

หากผลิตภัณฑ์ดังกล่าวผ่านเกณฑ์ Biowaiver จึงจะได้รับอนุมัติให้กำหนดระยะหยุดยาสำหรับผลิตภัณฑ์ของตนเองเท่ากันกับระยะหยุดยาของผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ

ตัวอย่างเอกสารการประเมินยา Generic ตาม ANADA 200-344 สหรัฐอเมริกา

Tiamulin Soluble Antibiotic (tiamulin) Water Soluble Powder for oral use in the treatment of swine dysentery and pneumonia ซึ่งระบุผลการประเมินในหัวข้อการกำหนดระยะหยุดยา ว่า

Withdrawal Times:

Because a waiver of the in vivo bioequivalence study was granted, the withdrawal times are those previously assigned to the pioneer product.

The withdrawal times established for tiamulin soluble powder under 21 CFR 520.2455 are:

1) 3 days before slaughter when given to swine at a dose of 3.5 mg of tiamulin per pound of body weight for 5 days, and

2) 7 days before slaughter when given to swine at a dose of 10.5 mg per pound of body weight for 5 days.

ทั้งนี้ข้อกำหนดในการขึ้นทะเบียนยาสามัญ (Generic drug) ของสหรัฐอเมริกา ภายใต้ The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, as amended by the Generic Animal Drug and Patent Term Restoration Act (GADPTRA) of 1988, ระบุว่าการยื่นข้อมูลเพื่อขึ้นทะเบียนยาสามัญนั้นต้องแสดงข้อมูลว่า Generic products bioequivalent to pioneer แต่สำหรับยาบางรูปแบบนั้นอาจได้รับการยกเว้นไม่ต้องมีข้อมูล in vivo bioequivalence study และในกรณีเป็นยาที่ใช้ในสัตว์ที่บริโภคเป็นอาหาร Generic products นั้น ไม่ต้องส่งข้อมูลเพื่อประเมิน New target animal safety and effectiveness data and human food safety data แต่ต้องมีข้อมูล tissue residue data เว้นแต่ผลิตภัณฑ์นั้นเข้าเกณฑ์ Biowaiver ทั้งนี้เป็นหน้าที่ของผู้ผลิตยาต้องส่งวิธีวิเคราะห์สารตกค้างเพื่อระบุเป็น Regulatory method to test residue

วิจารณ์และสรุป

ปัจจุบันหลักการกำหนดมาตรฐานปริมาณยาสัตว์ตกค้างสูงสุดที่สามารถมีได้ในผลิตภัณฑ์ (MRLs) เป็นหนึ่งในมาตรการจัดการความเสี่ยงที่สำคัญในการจัดการความปลอดภัยของสารเคมีซึ่งถูกนำมาใช้เพื่อประกันความปลอดภัยทางอาหารโดยพิจารณาตามชนิดโมเลกุลสารออกฤทธิ์ของยาสัตว์ โดยต้องมีการประเมินความเสี่ยงลักษณะของอันตรายทั้งทางพิษวิทยา และเชื้อดื้อยากรณีเป็นยาต้านจุลชีพ และประมาณการได้รับสารตกค้างผ่านทางอาหารทั้งแบบเฉียบพลัน (Acute) และแบบเรื้อรัง (chronic) ร่วมกับการประเมินข้อมูลการบริโภคอาหารที่มีสารตกค้าง ซึ่งมีโมเดลการประเมินความเสี่ยง และรูปแบบการประเมินการบริโภคผลิตภัณฑ์จากสัตว์ ที่ซับซ้อนกว่าในอดีตมากขึ้น การประเมินการได้รับสัมผัสอันตรายผ่านทางอาหารจำเป็นต้องมีข้อมูล 2 ส่วน คือ ข้อมูลการบริโภคอาหาร (food consumption) และ ข้อมูลความเข้มข้นของสารเคมี (chemical concentration) ในอาหาร เมื่อทราบปริมาณการได้รับสัมผัสอันตรายทางอาหารจากการประเมินความเสี่ยงแล้ว จะนำมาเปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ (Health-base guidance value : HBGV) เช่น ADI (Acceptable Daily Intake) ซึ่งได้มาจากผลการศึกษาอันตรายหรือความเป็นพิษแบบเรื้อรัง และ/หรือ ARfD (Acute reference Dose) ซึ่งได้มาจากผลการศึกษาอันตรายหรือความเป็นพิษแบบแบบเฉียบพลัน ซึ่งการประเมินการได้รับสัมผัสอันตรายจากยาสัตว์ตกค้างผ่านทางอาหารในอดีตจะประเมินข้อมูลจากการบริโภคอาหารที่มีโอกาสได้รับอันตรายแบบเรื้อรัง ปัจจุบันให้ความสำคัญกับการประเมินความเป็นพิษแบบเฉียบพลันมากขึ้นและ JECFA ได้จัดทำเป็น Guideline การประเมินความเป็นพิษแบบเฉียบพลัน Acute reference dose (ARfD) ในปี ค.ศ. 2016 โดยการประเมินการได้รับอันตรายแบบเฉียบพลันจะครอบคลุมช่วงเวลาในการบริโภคภายใน 24 ชั่วโมง ในขณะที่การการประเมินการได้รับอันตรายแบบเรื้อรังจะครอบคลุมค่าเฉลี่ยของการบริโภคอาหารที่มีสารเคมีปนเปื้อนทุกวันตลอดอายุขัย และในหลักการของการประเมินการได้รับสัมผัสอันตรายมีแนวโน้มที่จะตั้งสมมุติฐานประมาณการได้รับสารเคมีในปริมาณมากกว่าปกติ (worse case) ซึ่งการคำนวณชนิดและปริมาณอาหารที่ประชากรในกลุ่มเสี่ยงบริโภคมีความแตกต่างจากประชากรทั่วไป ตลอดจนความแตกต่างในด้านอายุ น้ำหนักของผู้บริโภค และอื่น ๆ model การบริโภคอาหารที่ใช้ในการประเมินต้องให้ความสำคัญกับการบริโภคเครื่องในที่คนตะวันตกไม่บริโภค เช่น ปอด ลำไส้ มากขึ้น เนื่องจากอาจพบสารตกค้างจากยาสัตว์ในเครื่องในสัตว์หลายชนิดที่มีการบริโภคในปริมาณมากกว่าเนื้อเยื่ออื่น

การประเมินอันตรายของยาสัตว์ตกค้างต่างจากการประเมินอันตรายจากสารเคมีปนเปื้อนอื่น ๆ ใน อาหาร เนื่องจากยาสัตว์จะถูกดูดซึม มีการเปลี่ยนรูปและกระจายไปตกค้างในแต่ละอวัยวะของสัตว์ชนิดต่าง ๆ แตกต่างกันไป ตามค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ และอาจไม่อยู่ในรูปตัวยาเดิมที่ให้กับสัตว์ ในขณะที่ยาห้ามใช้บางรายการ เช่น Nitrofurans ยังคงหลักการของ Zero tolerance เนื่องจากยังไม่สามารถระบุได้ว่าโอกาสในการเกิดอันตรายขึ้นกับความถี่และปริมาณในการได้รับสัมผัสหรือไม่ เมื่อมีการกำหนดมาตรฐานปริมาณสารตกค้างสูงสุดที่อนุญาตให้มีได้ในอาหารแล้ว จำเป็นต้องมีการศึกษาการขับออกของยา (withdrawal residue depletion study) ในแต่ละผลิตภัณฑ์ (veterinary medicinal products) ที่มีการขึ้นทะเบียนตำรับไว้เพื่อพิสูจน์ว่าเมื่อนำไปใช้ในสัตว์แต่ละชนิดแล้วจะมีสารตกค้างไม่เกินค่า MRLs ที่กำหนด อย่างไรก็ตามการศึกษาข้อมูลเพื่อกำหนดระยะหยุดยาในสัตว์ ยังไม่ได้กำหนดเป็นข้อบังคับในการขึ้นทะเบียน

ตำรับยาสัตว์ในประเทศไทย ซึ่งในหลักการควรพัฒนางานวิจัยเพื่อศึกษาข้อมูลดังกล่าว โดยในช่วงที่อยู่ระหว่างเตรียมความพร้อมพัฒนางานวิจัยทางห้องปฏิบัติการ ภาครัฐควรจัดทำหลักเกณฑ์ข้อแนะนำเพื่อให้มีแนวทาง (guidance) ในการกำหนดระยะหยุดยาที่เหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์ยาสามัญที่ผลิตในประเทศ

ในการจัดการความเสี่ยง (Risk management) เมื่อได้มีการกำหนดค่า MRLs ให้กับโมเลกุลของยาและการกำหนดระยะเวลาหยุดยาให้กับผลิตภัณฑ์ยาตามกฎหมายแล้ว จำเป็นต้องมีมาตรการในการควบคุมการผลิตยา (manufacturing) การนำเข้า (import) การกระจาย (distribution) รวมไปถึงการควบคุมช่องทางการการกระจายยาและเภสัชเคมีภัณฑ์ซึ่งเป็นวัตถุดิบในการผลิตยาสำเร็จรูปและการใช้ (usage) ที่เหมาะสม ซึ่งจะกล่าวในบทถัดไป โดยต้องพิจารณาสภาพการเลี้ยงสัตว์ และช่องทางการเข้าถึงยาของผู้ใช้ภายในประเทศ รวมถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด ซึ่งควรต้องพัฒนาความรู้ กฎระเบียบ มาตรฐาน ยาสัตว์ อาหารสัตว์ผสมยา การนำยาไปใช้ (Good Veterinary Practice) ให้มีความสอดคล้องและเชื่อมโยงระหว่างการกำหนดมาตรฐานยาสัตว์ตกค้าง (MRLs) กับการรับขึ้นทะเบียนยาและกำกับดูแลปัจจัยการผลิตที่เกี่ยวข้อง เช่น ยาสัตว์ อาหารสัตว์ผสมยา ซึ่งจำเป็นต้องปรับปรุงข้อกำหนด กฎระเบียบ และมาตรฐานที่เกี่ยวข้องให้กลมกลืนกันต่อไป

บรรณานุกรม

กระทรวงสาธารณสุข. 2550. “ประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 303) พ.ศ. 2550 เรื่องอาหารที่มียาสัตว์ตกค้าง พระราชบัญญัติอาหาร พ.ศ. 2522.” [Online] Available : http://elib.fda.moph.go.th/fulltext2/lawfda/38063/1.pdf. [10 สิงหาคม 2550]

ปาจรีย์ ลิลิตการตกุล. 2003. ชีวสมมูล (bioequivalence) 1. ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. 2552. “ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พ.ศ. 2552 เรื่อง ASEAN Guideline for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence studies และคู่มือการศึกษา ชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา “[Online] Available : http://drug.fda.moph.go.th/zone_law/files/drug100_TH.pdf [6 มีนาคม 2552]

Center for Veterinary Medicine, USFDA. 2016. “Drafted revised guideline : General Principles for Evaluating the Safety of Compounds Used in Food - Producing Animals” [Online] Available:https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceCompliance Enforcement/GuidanceforIndustry/UCM052180.pdf. Accessed August 5, 2017

Center for Veterinary Medicine, USFDA. 2005. “Guideline for General Principle for Evaluating the Safety of Compounds Used in Food – Producing Animals” [Online] Available : https://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/2005d-0219-gdl0001.pdf.Accessed April 5, 2017

Richard Ellis, Center for Veterinary Medicine, USFDA. Regulatory Approach for Control of Residues of Veterinary Drugs. Online] Available : http://www.fao.org/3/contents/f25f1bdd-8d87-5c34-b1b4-814a60bb1a2e/y5723e0h.htm Accessed May 5, 2017

Codex Alimentarius Commission. 2000. Joint FAO/WHO Food Standards Programme 2nd ed., RevisedVol. 1A. General requirements (Definitions Risk Analysis Terms Related to Food Safety, 23rd session). Rome, Italy

Codex Alimentarius Commission. 2000. Report of the 12th Session of the Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods (Alinorm 01 / 31). Rome, Italy. 127 -132 p.

Codex Alimentarius Commission. 2001. Report of the 13th Session of the Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods. Discussion Paper on Risk Principles and Methodologies in the Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods.

Committee for Veterinary Medicinal Products. 1998. “The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Summary Report of Enrofloxacin.” [Online] Available : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014142.pdf. Accessed July 23, 2017

Committee for Medicinal Product for Veterinary Use. 2008. “Reflection paper on the new approach developed by JECFA for exposure and MRL assessment of residues of VMP “[Online]Available:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/ 2009/10/WC500004526.pdf. Accessed March 23, 2017

Committee for Medicinal Product for Veterinary Use. 2015. “(Drafted) Guideline on approach towards harmonisation of withdrawal periods.” [Online] Available : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500210929.pdf. Accessed March 20,2017

European Commission. 2001. “Notice to Applicants and Note for Guidance, Establish of Maximum Residue Limits (MRLs) for Residues of Veterinary Medicinal Products in Foodstuffs of Animal Origin, Volume 8.” [Online] Available : https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-8/pdf/vol8_10-2005_en.pdf. Accessed March 25,2017

Government Official Reports. Ministry of Agriculture. Antimicrobial Feed Additives. Report from the Commission on Antimicrobial Feed Additives Stockholm 1997. pp 225 - 340

H Richard Adams. 2001. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Iowa State University Press. 8th edition : 1149 – 1174.

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 1999. Technical Report Series 888, WHO, 1999. Evaluation of Certain Veterinary Drug Residues in Food. Fifties Report of the Joint FAO/ WHO Expert Committee on Food Additives.1999. pp. 1 - 54

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). 2006. Technical Report Series 936, WHO, 2006. Evaluation of Certain Veterinary Drug Residues in Food. Fifties Report of the Joint FAO/ WHO Expert Committee on Food Additives. pp. 1 - 32

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).2016. "Guidance document for the establishment of Acute Reference Dose (ARfD) for veterinary drug residues in food" [Online] Available : http://www.who.int/foodsafety/chem/jecfa/Guidance_ARfD.pdf. Accesses July 31, 2016

Kanjana Imsilp, Saranya Poapolathep, Amnart Poapolathep and et al.. 2015. Comparative Bioavailabilities of Amoxycillin Products for Applications in Pigs in Thailand. The 7th Asian Pig Veterinary Society Congress. Bangkok, Thailand.

Maryln K.perez., 1977. Human Safety Data Collection and Evaluation for the Approval of New Animal Drugs. Journal of Toxicology and Environment Health. 3 : 837 – 857.

Nikolas A. Botsoglou and Dimitrios J. Fletouris.. 2001. Drug Residue and Public Health. Drug Residues in Foods. p. 269 – 29512.

Shargel L, Wu – Pong S, B. C Yu A. 2005. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics 6th edition. Appleton & Lange, [Online] Available http:// www.mhpharmacotherapy.com /007160393X/downloads/007160393X_Shargel_TOC.pdf. Accessed July 23, 2017

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine (CVM), 2008. Guidance for Industry, Waiver of In vivo Demonstration of Bioequivalence of Animal Drugs in Soluble Powder Oral Dosage Form Products and Type A Medicated Articles. Rockville, USA.

VICH Steering Committee. 2005. "Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in humanfood : General approach to establish A microbiological ADI. VICH GL 36."[Online] Available : https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary /Guidance ComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM124674.pdf. Accessed July 23, 2017

VICH Steering Committee. 2015. “Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods; VICH GL48(R) (MRK)” [Online] Available : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/04/WC500105052.pdf. Accessed July 29,2017

VICH Steering Committee. 2015. “Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Metabolism study to determine the quantity and identify the nature4 of residue; VICH GL46(R) (MRK)” [Online] Available : https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM207939.pdf. Accessed July 31,2017

VICH Steering Committee. 2017. “Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing species: study design recommendations for residue studies in honey for establishing MRLs and withdrawal period. VICH GL56” [Online] Available : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientificguideline/2017/02/WC500222252.pdf. Accessed July 28,2017

Willium A. Moats., and Marjorie B. Medina., 1996. Veterinary Drug Residues Food Safety. American chemical Society., California USA. pp. 1 - 45

World Health Organization. 2012. “Joint FAO/WHO Expert Meeting on Dietary Exposure Assessment Methodologies for Residues of Veterinary Drugs. Final Report Including Report of Stakeholder Meeting” : 78 [Online] Available : http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/agns/pdf/jecfa/Dietary_Exposure_Assessment_Methodologies_for_Residues_of_Veterinary_Drugs.pdf. Accessed July 28,2017

บทที่ 2

กรณีศึกษาการประเมินความเสี่ยง สารปรับปรุงคุณภาพซาก Ractopamine และปัญหาการค้าระหว่างประเทศ

ที่มาและความสำคัญ

สารกลุ่มเบต้าอะโกนิสท์เป็นสารที่ออกฤทธิ์ต่อ β- receptor หลายแห่งในร่างกาย รวมถึงระบบหลอดเลือด หัวใจ ทางเดินหายใจ และกล้ามเนื้อ และมีการนำมาใช้ผิดวัตถุประสงค์เพื่อปรับปรุงคุณภาพซาก หรือเร่งเนื้อแดงในการเลี้ยงสัตว์ในหลายประเทศสารกลุ่มนี้มีทั้งหมดไม่น้อยกว่า 20 ชนิด บางชนิด เช่น Clenbuterol มีรายงานใน Ireland ว่าทำให้มีผู้เสียชีวิต 3 คน เนื่องจากการสูดดมขณะผสมยาลงในอาหารสัตว์ และมีรายงานการพบความเป็นพิษจากสารตกค้างกลุ่มนี้ในอาหารในประเทศ สเปน ฝรั่งเศส ฮ่องกง และจีน แต่ที่มีข้อมูลพบว่ามีการลักลอบใช้ในประเทศไทยที่สำคัญ คือ Salbutamol ซึ่งขึ้นทะเบียนเป็นยาบรรเทาอาการหอบในผู้ป่วย และที่พบเป็นส่วนน้อยคือแรคโตปามิน (Ractopamine) ซึ่งมีความพยายามจะขึ้นทะเบียนเป็นยาเพื่อนำมาใช้ทดแทนการลักลอบใช้สารตัวอื่นที่มีพิษรุนและเฉียบพลันกว่าแต่ Ractopamine ยังเป็นสารต้องห้ามในหลายประเทศ เช่น สหภาพยุโรป รัสเซีย จีน รวมถึงประเทศไทยหากพบในผลิตภัณฑ์ที่นำเข้าหรือส่งออกไปในประเทศดังกล่าวจะถูกระงับการนำเข้า กรมปศุสัตว์ได้ใช้ทั้งมาตรการทางกฎหมายและขอความร่วมมือจากผู้เกี่ยวข้องไม่นำสารกลุ่มเบต้าอะโกนิสท์ดังกล่าวมาใช้ในการเลี้ยงสัตว์

สหรัฐอเมริกา ได้อนุญาตให้มีการใช้สาร Ractopamine เพื่อปรับปรุงคุณภาพซากสุกร ในปี ค.ศ. 1999 และต่อมาได้เพิ่มข้อบ่งใช้ในโค โดยข้อมูลจากการศึกษาของผู้ผลิตระบุว่าการให้ยาดังกล่าวในสุกรในขนาด 20 ppm ผสมอาหารสัตว์ 16 % protein ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 28 วันจนส่งสุกรขาย สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการเลี้ยง ดังนี้

-เพิ่มปริมาณเนื้อแดง 5 kg ลดไขมัน 3 kg

-ลดปริมาณการใช้อาหารสัตว์ได้ 18.5 kg

-ลดระยะเวลาการเลี้ยงได้ 4 วันและสุกรขับถ่ายของเสียลดลง 18 kg

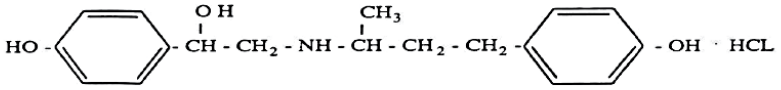
Chemical Name (ractopamine hydrochloride): Benzenemethanol, 4-hydroxy-α-[[[3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]methyl]-, hydrochloride

CAS Registry Number: 90274-24-1

Molecular Formula: $C_{18}H_{23}O_3N{\cdot}HCl$

Molecular Weight: 337.8

Structural Formula:



MIXTURE OF ALL STEREOISOMERS RR, SS, RS, SR

รูปที่ 2-1 สูตรโครงสร้างโมเลกุลสาร Ractopamine

ยานี้ขึ้นทะเบียนในสหรัฐอเมริกาประเภท Type A medicated Article โดยการศึกษาของผู้ผลิตระบุว่ามี pharmacodynamics dose ในมนุษย์ต่ำกว่า Clenbuterol ประมาณ 1,000 เท่า อย่างไรก็ตามเอกสารกำกับยาสำหรับสัตว์ในสหรัฐอเมริการะบุคำเตือนและข้อควรระวังในการใช้ คือ

Warning *: Individuals with cardiovascular disease should exercise special caution to avoid exposure*

Caution *: may increase the number of injured and/or fatiqued pigs during marketing, Not for use in breeding swine*

ซึ่งต่อมาผู้ผลิตได้ขอลดขนาดการใช้ยาตามฉลากยาจาก 20 ppm เหลือ 10 ppm แต่ยังต้องระบุคำเตือนดังกล่าวในฉลากยา และได้มีการเสนอให้ CODEX กำหนดระดับสารตกค้างจากการใช้สารดังกล่าวเพื่อเป็นมาตรฐานระหว่างประเทศ ซึ่งคณะกรรมการวิชาการมาตรฐานสารตกค้างจากยาสัตว์ในอาหารซึ่งเป็น Risk manager ได้เสนอให้คณะกรรมาธิการมาตรฐานอาหารระหว่างประเทศ (CODEX Alimentarious Commission : CAC) กำหนดระดับสารตกค้างตามผลการพิจารณาโดยคณะผู้ประเมินความเสี่ยง (Risk assessor) ของ FAO/WHO หรือที่เรียกว่า JECFA จำนวน 3 ครั้ง ในปี ค.ศ. 2004, 2006 และ ค.ศ 2010 ซึ่ง JECFA เสนอให้กำหนดค่า Acceptable daily intake 0-1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม BW และระดับสารตกค้าง ที่ยอมให้มีได้ในเนื้อเยื่อ/อวัยวะสุกรและวัว ดังนี้

Ractopamine

Acceptable daily intake: 0–1 µg/kg bw

Residues definition: Ractopamine

Recommended maximum residue limits (MRLs)

Species	Fat (µg/kg)	Kidney (µg/kg)	Liver (µg/kg)	Muscle (µg/kg)
Cattle	10	90	40	10
Pigs	10	90	40	10

รูปที่ 2-2 Recommended maximum residue limit of Ractopamine

อย่างไรก็ตาม การนำมาพิจารณาในที่ประชุม CODEX Committee on Residue of Veterinary Drug in Food ครั้งที่ 17 ปี ค.ศ. 2007 ผู้แทนสหภาพยุโรปคัดค้าน โดยระบุว่ามีระยะเวลาในการพิจารณาข้อมูลไม่เพียงพอ และสหภาพยุโรปมีกฎหมายห้ามใช้สารกลุ่ม Beta –agonists

ในการประชุมคณะกรรมการวิชาการ CODEX Committee on Residue of Veterinary drugs in Food (CCRVDF) ครั้งที่ 18 ผู้แทนสหภาพยุโรปอ้างผลการประเมินโดยหน่วยงาน Europe Food Safety Authority สรุปได้ว่าข้อมูลที่ JECFA พิจารณายังมีความไม่แน่นอนสูง และข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในมนุษย์มีน้อยเกินไปในการที่จะกำหนดระดับปริมาณสารที่มนุษย์สามารถรับได้ใน 1 วัน (Acceptable Daily

Intake) จึงยังไม่สมควรยอมรับให้มีการกำหนดระดับสารตกค้างในผลิตภัณฑ์สัตว์ (Maximum residue limit) แต่ผู้แทน FAO/WHO (JECFA) ให้ข้อมูลคัดค้านว่า ตามหลักจริยธรรมแล้ว การประเมินความปลอดภัยของยาสัตว์ไม่ควรนำมาทดลองใช้กับมนุษย์จำนวนมาก และจากการศึกษาเปรียบเทียบในสัตว์ทดลองพบว่าลิงเป็นสัตว์ที่มีความไวต่อความเป็นพิษจากยามากที่สุด และเหมาะที่จะนำมาใช้เป็นตัวแทนในการอนุมานความเป็นพิษในมนุษย์จากสารตกค้างของยาดังกล่าว ทั้งนี้ความเห็นของ JECFA และการเสนอให้รับค่า MRLs ของยา Ractopamine ได้รับการสนับสนุนจากประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศในกลุ่มลาตินอเมริกา เกาหลี ฟิลิปปินส์ ออสเตรเลีย และนิวซีแลนด์ ซึ่งอนุมัติให้ใช้ยา Ractopamine ในประเทศแล้ว ในขณะที่ประเทศญี่ปุ่นไม่ออกความเห็น เพราะแม้ญี่ปุ่นจะยอมรับให้มีค่า MRLs ของ Ractopamine ในผลิตภัณฑ์จากสัตว์ที่นำเข้าประเทศญี่ปุ่นได้แต่ยังไม่มีการอนุมัติให้ใช้ยาดังกล่าวในญี่ปุ่น

ผู้แทนจากสาธารณรัฐประชาชนจีนได้นำเสนอข้อมูลการศึกษาสารตกค้างจากยา Ractopamine ในสุกร 3 สายพันธุ์ โดยให้ Ractopamine ผสมลงในอาหารสัตว์ในขนาด 20 ppm (ซึ่งเท่ากับขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้คือ 5 -20 ppmในขณะที่การศึกษาสารตกค้างตามมาตรฐาน CODEX กำหนดให้ศึกษาโดยให้ยาในปริมาณ 1.5 เท่าของขนาดการให้ยาสูงสุด) เป็นระยะเวลา 30 วัน พบว่าเมื่อกำหนดระยะหยุดยาที่ 12 ชั่วโมง ระดับสารตกค้างในตับและ ไตยังสูงกว่าค่า MRL ที่เสนอโดย JECFA โดยตรวจพบสารตกค้างในตับสูงสุดที่ 106 ppb (MRL = 40 ppb) และในไตสูงสุดที่ 374 ppb (MRL = 90ppb) นอกจากนี้แม้กำหนดระยะหยุดยานานถึง 11 วัน ก็ยังพบ สารตกค้างในปอด กระเพาะ และลำไส้ ซึ่งเป็นเนื้อเยื่อที่ยังไม่มีการกำหนดค่า MRLs และเป็นเนื้อเยื่อที่คนประเทศในเอเชียบริโภคกันมาก ประเทศจีนจึงเสนอให้ถอนการพิจารณาค่า MRL กลับไปที่ step 6 และส่งให้ JECFA ประเมินใหม่ โดยเห็นว่าข้อบ่งใช้ยาดังกล่าวตามที่แนะนำในฉลากว่าไม่ต้องมีระยะหยุดยานั้น ไม่เพียงพอในการคุ้มครองความปลอดภัยผู้บริโภค ซึ่งผู้เชี่ยวชาญ JECFA ระบุว่าข้อมูลการศึกษาของประเทศจีน ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการกำหนดระดับความเป็นพิษในมนุษย์ (ADI) และระดับสารตกค้างในผลิตภัณฑ์สัตว์ (MRLs) ที่ JECFA เสนอมา แต่หากผลการศึกษาพบสารตกค้างเกินค่ามาตรฐาน MRLs ที่ JECFA เสนอก็จำเป็นต้องมีการขยายระยะเวลาหยุดให้ยาออกไป

ในการประชุม CCRVDF ครั้งที่ 18 ข้าพเจ้าได้สอบถามผู้แทนจาก China Institute of Veterinary Drug Control สาธารณรัฐประชาชนจีนเพิ่มเติมเป็นการส่วนตัว ทราบว่าการศึกษาสารตกค้างจากยา Ractopamine ของประเทศจีน ไม่ได้ศึกษาเพื่อประกอบการพิจารณารับขึ้นทะเบียนยาดังกล่าว เนื่องจากในประเทศจีนมีกฎหมายห้ามใช้สารกลุ่ม Beta- agonists ในการเลี้ยงสัตว์เช่นเดียวกับสหภาพยุโรปในวาระการประชุมนี้ที่ประชุมเสียงส่วนใหญ่มีมติว่า ไม่มีข้อมูลใหม่เพียงพอที่จะส่งให้ JECFA ซึ่งเป็นผู้ประเมินความเสี่ยงของ CODEX ไปทำการประเมินเพื่อทบทวนการกำหนดค่า MRL ใหม่ในกล้ามเนื้อ ไขมัน ตับ และไต และมีมติให้ส่งข้อมูลดังกล่าวไปที่ คณะกรรมาธิการมาตรฐานอาหารระหว่างประเทศ (CODEX Alimentarius Commission : CAC) โดยสหภาพยุโรป จีน และนอร์เวย์ ขอสงวนสิทธิ์ในการคัดค้านผลสรุปดังกล่าว เนื่องจากมีความเห็นที่แตกต่างในการแปลผลข้อมูลทางวิทยาศาสตร์

ผลการประชุม CODEX Alimentarious Commission (CAC) ปี ค.ศ. 2009 และ ค.ศ. 2010 ซึ่งเป็นการประชุมในระดับบริหารยังไม่มีมติให้ผ่านมาตรฐานค่า MRL และให้คงไว้ที่ Step 8 เช่นเดิม โดยสหภาพยุโรปมีนโยบายคัดค้านการใช้ยาในวัตถุประสงค์อื่นที่ไม่ใช่การรักษาโรค ในขณะที่จีนอ้างผลการศึกษาในประเทศ ซึ่งผู้เชี่ยวชาญ JECFA ได้ประเมินด้วยแล้ว โดย JECFA เป็นคณะผู้เชี่ยวชาญที่คัดเลือกจาก FAO และ WHO ได้พิจารณาข้อมูลทางวิทยาศาสตร์รวมถึงผลการศึกษาของประเทศจีนแล้วว่ายังปลอดภัยตามมาตรฐาน CODEX ยกเว้นการกำหนดระดับสารตกค้างในปอด ซึ่งยังขาดข้อมูลในระดับนานาชาติด้านการบริโภค ซึ่งอาจจำเป็นต้องมีมาตรการเฉพาะในการจัดการความเสี่ยง อย่างไรก็ตาม หลายประเทศเห็นว่า ข้อมูลจากการประเมินความเสี่ยงของ JECFA สรุปว่าสารตกค้างจากการใช้ Ractopamine ตามขนาดที่แนะนำในกล้ามเนื้อ ไขมัน ตับ ไต อยู่ในระดับที่ปลอดภัยจึงควรกำหนดค่ามาตรฐาน MRLs ทั้งนี้ที่ประชุมมีมติให้ตั้งกลุ่มทำงานพิเศษเพื่อช่วยเหลือประธาน CAC หาทางออกเรื่องดังกล่าว โดยเน้นการจัดการความเสี่ยง (Risk management) และเสนอ CAC พิจารณาในการประชุมคราวถัดไป

การประชุมคณะกรรมาธิการมาตรฐานอาหารระหว่างประเทศ (CODEX Alimentarius Commission : CAC) ครั้งที่ 35 ระหว่างวันที่ 2-6 กรกฎาคม 2555 ณ กรุงโรม ประเทศอิตาลี ซึ่งเป็นที่ประชุมพหุภาคีด้าน Food Safety ที่องค์การการค้าโลกใช้อ้างอิงในกรณีมีข้อขัดแย้งทางการค้าระหว่างประเทศ ที่ต้องพิจารณาในศาลระหว่างประเทศ ตัดสินใจให้มีการนับคะแนนโหวตโดยเป็นการลงมติลับเพื่อยอมรับการกำหนดค่ามาตรฐานสารตกค้าง (Maximum residue limits: MRLs) จากการใช้สาร Ractopamineในอาหารสัตว์ ซึ่งเป็นประเด็นค้างมาเป็นเวลาไม่ต่ำกว่า 10 ปี เนื่องจากความเห็นทางวิทยาศาสตร์จากการวิเคราะห์ความเสี่ยงไม่สอดคล้องกันระหว่างประเทศสนับสนุน เช่น สหรัฐอเมริกา แคนาดา ซึ่งกฎหมายในประเทศเหล่านั้นอนุญาตให้ใช้ได้ในการเลี้ยงสัตว์ และประเทศคัดค้าน เช่น สหภาพยุโรป จีน ซึ่งห้ามใช้สารตัวนี้ในการเลี้ยงสัตว์ ผลการประชุมมีมติเห็นชอบค่า MRLs ของ Ractopamine ใน4 เนื้อเยื่อ คือเนื้อ ตับ ไต และไขมัน ของโคและสุกร ด้วยคะแนนโหวต 69 ต่อ 67 เสียง จากผลการประชุมดังกล่าวอาจส่งผลกระทบต่ออุตสาหกรรมการผลิตเนื้อสัตว์ของไทยทั้งการผลิตภายในประเทศ และการนำเข้า-ส่งออกผลิตภัณฑ์เนื้อสัตว์ทั้งนี้มติดังกล่าวมีขอบข่ายเฉพาะการกำหนดมาตรฐานสารตกค้างจากการใช้ Ractopamine ในสุกร และโคในเนื้อเยื่อ 4 ชนิด เท่านั้น คือ เนื้อ ไขมัน ตับ ไต โดยไม่รวมถึงเครื่องในชนิดอื่น เนื่องจากชาวตะวันตกส่วนใหญ่ ไม่บริโภคผลิตภัณฑ์เครื่องในดังกล่าว และไม่รวมถึงการอนุญาตหรือไม่อนุญาตให้ใช้สาร Ractopamine ในแต่ละประเทศ

กรมปศุสัตว์ได้รับรายงานการปฏิบัติราชการของปศุสัตว์เขต 1 ตามหนังสือที่ กษ 0616 (1)/1857 ลงวันที่ 30 ตุลาคม 2555 พบว่ามีการใช้สาร Ractopamine เพิ่มขึ้น หลังจากคณะกรรมาธิการ CODEX มีมติกำหนดระดับสารตกค้างค่า MRLs ของ Ractopamine ในเนื้อ ไขมัน ตับ ไต ซึ่งอาจทำให้เกิดความสับสนกับผู้ประกอบการเลี้ยงสัตว์ในประเทศไทย

กฎหมายของประเทศไทย

ประทศไทยไม่ได้มีกฎหมายหรือระเบียบในการห้ามนำเข้า หรือกีดกันสินค้าปศุสัตว์จากประเทศหนึ่งประเทศใด กรณีการนำเข้าเนื้อสุกรจากต่างประเทศก็เช่นกัน การนำเข้าจำเป็นต้องปฏิบัติตามระเบียบที่เกี่ยวข้อง สำหรับกรณีที่ประเทศสหรัฐอเมริกามีการใช้สารปรับปรุงคุณภาพซากในสุกร ซึ่งจะส่งผลให้พบสารตกค้างในผลิตภัณฑ์ได้นั้น ประเทศไทยมีกฎระเบียบที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 269 เรื่อง มาตรฐานอาหารที่มีการปนเปื้อนสารเคมีกลุ่มเบต้าอะโกนิสต์กำหนดให้อาหารทุกชนิดมีมาตรฐานโดยตรวจไม่พบการปนเปื้อนของสารเคมีกลุ่มเบต้าอะโกนิสต์ และเกลือของสารกลุ่มนี้ รวมถึงสารในกระบวนการสร้างและสลาย (metabolites) ของสารดังกล่าว ประกาศ ณ วันที่ 21 เมษายน พ.ศ. 2546 ตามพ.ร.บ. อาหาร พ.ศ. 2522 โดยการตรวจวิเคราะห์ให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์ เงื่อนไข วิธีการตรวจวิเคราะห์ทางวิชาการที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศ โดยความเห็นชอบของคณะกรรมการอาหาร ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยามีประกาศลงวันที่ 18 สิงหาคม พ.ศ. 2549 กำหนดให้ห้องปฏิบัติการต้องสามารถตรวจสารเบต้าอะโกนิสต์ (β-Agonist) และเกลือของสาร และสารในกระบวนการสร้างและสลายในอาหารทุกชนิดได้ต่ำถึงระดับ 1ppb และต้องตรวจพบสารดังกล่าวน้อยกว่า 1 ppb ด้วย

- ประกาศกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ เรื่อง กำหนดชื่อ ประเภท ชนิดหรือลักษณะของอาหารสัตว์ที่ไม่อนุญาตให้นำเข้าเพื่อขาย และกำหนดชื่อ ประเภท ชนิดหรือลักษณะของวัตถุที่เติมในอาหารสัตว์ที่ห้ามใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตอาหารสัตว์เพื่อขาย ประกาศ ณ วันที่ 3 ธันวาคม พ.ศ. 2535 ตามพ.ร.บ. ควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ พ.ศ. 2525 ไม่อนุญาตให้นำเข้าเพื่อขายซึ่งอาหารสัตว์ทุกประเภทที่มีสารเคมีภัณฑ์กลุ่ม (β-Agonist) เป็นส่วนผสมในอาหารสัตว์นั้น และห้ามใช้สาร เคมีภัณฑ์กลุ่ม (β-Agonist) ทุกชนิดเป็นวัตถุที่เติมในอาหารสัตว์ในการผลิตอาหารสัตว์เพื่อขาย

- ประกาศกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ เรื่อง กำหนดวัตถุที่ห้ามใช้เป็นส่วนผสมในอาหารสัตว์ พ.ศ. 2559 ประกาศ ณ วันที่ 11 มกราคม 2559 ตามพ.ร.บ. ควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ พ.ศ. 2558 ห้ามใช้ยาเภสัชเคมีภัณฑ์ เกลือของเภสัชเคมีภัณฑ์ เภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปและเคมีภัณฑ์กลุ่มเบต้าอะโกนิสต์ (β-Agonist) และสารอื่นรวม 9 รายการเป็นส่วนผสมในอาหารสัตว์

- สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาขึ้นทะเบียน Ractopamine เป็นยาสำหรับสัตว์ตามพ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510 ระบุข้อบ่งใช้ผสมอาหารสัตว์ในขนาด 5– 20 ppm ในในสุกรน้ำหนักตั้งแต่ 65 กิโลกรัมถึงขาย โดยไม่มีระยะหยุดยา ฉลากระบุเป็นยาควบคุมพิเศษ ขายให้เกษตรกรตามใบสั่งจากสัตวแพทย์เท่านั้น (แต่ต้องออกประกาศกระทรวงกำหนดให้เป็นยาควบคุมพิเศษก่อนจึงจะมีผลบังคับในทางปฏิบัติ)

การกำหนดมาตรฐานสารตกค้างจากยาสัตว์ในอาหารตามพ.ร.บ. อาหาร พ.ศ. 2522 โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาที่ผ่านมาจะรับมาตรฐาน CODEX มาใช้ยกเว้นกรณีสารกลุ่ม β-Agonist ที่มีการประกาศใช้มาตรฐานสอดคล้องกับประกาศกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ตามกฎหมายว่าด้วยอาหารสัตว์และสหภาพยุโรป ทำให้ผู้นำเข้าไม่สามารถนำเข้ายาที่รับขึ้นทะเบียนไว้แล้วตามกฎหมายยาได้ เนื่องจากการใช้ต้องผสมลงในอาหารสัตว์และจะตรวจพบสารตกค้างในผลิตภัณฑ์ แม้ประกาศตามกฎหมายทั้ง 3 ฉบับ อาจมีความไม่สอดคล้องกันอยู่บ้าง แต่จากการที่กระทรวงเกษตรและสหกรณ์มีประกาศห้ามใช้ ในทางปฏิบัติผู้รับอนุญาตนำเข้ายาตามกฎหมายยาจึงไม่มีการนำเข้ายาดังกล่าวมาใช้ในประเทศไทย

การประชุมหารือ "ครัวไทยสู่ครัวโลกบูรณาการ 5 กระทรวง" วันที่ 17 ตุลาคม พ.ศ. 2556

รัฐมนตรีที่เกี่ยวข้อง 5 กระทรวง ได้แก่ กระทรวงเกษตรและสหกรณ์ กระทรวงสาธารณสุข กระทรวงอุตสาหกรรม กระทรวงวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี และกระทรวงพาณิชย์ มีมติ"ให้คงประกาศห้ามตรวจพบ ของกระทรวงสาธารณสุข และประกาศห้ามใช้สารกลุ่ม Beta agonist ในอาหารสัตว์ ของกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ ไว้เช่นเดิม โดยยังไม่ต้องแก้ไขประกาศ"

ประเด็นการค้าระหว่างประเทศ

เมื่อคณะกรรมาธิการ CODEX ได้มีมติในการประชุมครั้งที่ 35 ในปี พ.ศ. 2555 ณ กรุงโรม ประเทศอิตาลี เห็นชอบให้กำหนดค่า MRLs ของสาร Ractopamine ในเนื้อสุกร เนื้อโคและเครื่องในบางประเภทแล้ว ประเทศสหรัฐอเมริกาและแคนาดา ได้สอบถามความคืบหน้าการดำเนินการต่อกรณีดังกล่าวจากประเทศไทย รวมทั้งมีการสร้างแรงกดดันเพื่อให้ประเทศไทยปฏิบัติตามมติของคณะกรรมาธิการ CODEX รวมทั้งอาจถูกนำเข้ากระบวนการฟ้องร้องต่อองค์การการค้าโลก (WTO) หากไม่มีความคืบหน้าในการดำเนินการตามมติดังกล่าว

National Pork Producer (NPPC) ของสหรัฐอเมริกาได้ยื่นคำร้องต่อสำนักผู้แทนการค้าสหรัฐฯ (USTR) ในปี พ.ศ. 2555 ให้พิจารณาตัดสิทธิพิเศษทางศุลกากร (GSP) ต่อไทยโดยอ้างอุปสรรคทางการค้าที่ไทยมีต่อผลิตภัณฑ์จากสุกรสหรัฐ ซึ่งมีการใช้สารกลุ่ม β – agonists คือ Ractopamine จะทำให้พบสารตกค้างในผลิตภัณฑ์ ขัดต่อประกาศของกระทรวงสาธารณสุข ตามกฎหมายอาหารของประเทศไทย ซึ่งห้ามพบสารตกค้าง

การประเมินปัญหาและอุปสรรคทางการค้า

สำนักงานผู้แทนการค้าสหรัฐ (USTR) มีการจัดทำรายงานการประเมินปัญหาและอุปสรรคทางการค้าของประเทศคู่ค้าสหรัฐที่มีผลกระทบต่อการค้าสหรัฐ (National Trade Estimate : NTE) เป็นประจำทุกปี โดยรวบรวมข้อมูลที่เป็นปัญหาและอุปสรรคทางการค้าจากสถานทูตสหรัฐอเมริกาในต่างประเทศและจากหน่วยงานภาครัฐและภาคเอกชน รวมทั้งผู้มีส่วนได้ส่วนเสียมาจัดทำเป็นรายงานเผยแพร่

ในช่วงปลายเดือนมีนาคมของทุกปี และเห็นว่าประเทศไทยมีมาตรการกีดกันการนำเข้าเนื้อสุกรและผลิตภัณฑ์จากสหรัฐ อเมริกา โดยห้ามพบสาร Ractopamine ตกค้างในเนื้อสุกรและผลิตภัณฑ์ที่นำเข้า โดยสหรัฐอเมริกาและแคนาดาพยายามเร่งรัดให้ประเทศไทยแก้ไขกฎระเบียบที่จะอนุญาตให้พบสารตกค้างจากการใช้ยาดังกล่าวได้ในผลิตภัณฑ์ตลอดจนการสนับสนุนให้มีใช้สารปรับปรุงคุณภาพซาก Ractopamine ในไทยมาอย่างต่อเนื่องโดยมีความพยายามติดต่อกันหลายปีตั้งแต่ก่อนการกำหนดมาตรฐานสารตกค้าง Ractopamine ใน CODEX ซึ่งผู้เกี่ยวข้องในประเทศไทย ต้องทำงานร่วมกันเพื่อปรับปรุงข้อมูลในส่วนของไทยในรายงาน NTE ในแต่ละปีให้ตรงกับความเป็นจริงมากที่สุด เพราะเป็นข้อมูลที่สหรัฐอเมริกาอาจนำมาใช้ประกอบการพิจารณาจัดอันดับสถานะของไทยในบัญชีรายชื่อของประเทศคู่ค้าที่ทำการละเมิดทรัพย์สินทางปัญญาของสหรัฐฯ ในมาตรา 301 พิเศษ (Special 301 Provision of the Trade Act of 1974) รวมทั้งการพิจารณาให้สิทธิพิเศษทางภาษีศุลกากรภายใต้โครงการ GSP (Generalized System of Preferences) ของสหรัฐอเมริกา

การประชุมที่กระทรวงการต่างประเทศ วันที่ 9 ตุลาคม 2558

ที่ปรึกษาฝ่ายเกษตรของสถานทูต และผู้แทนของสมาคมผู้ผลิตเนื้อสุกร มลรัฐไอโอวา สหรัฐอเมริกาหารือกับไทยในประเด็นเนื้อสุกรที่มีการใช้สาร Ractopamine โดยทางฝ่ายสหรัฐอเมริกายกข้อดีของการอยู่ฝ่ายเดียวกับสหรัฐอเมริกาโดยเฉพาะเรื่องทางการค้าที่จะมีสหรัฐอเมริกาเป็นพันธมิตรในการค้าโลกหรือในเวทีสากลต่างๆโดยสหรัฐอเมริกาต้องการเข้ามาเปิดตลาดผลิตภัณฑ์สุกรในไทยซึ่ง CODEX มีการกำหนดค่า MRLออกมาแล้วแต่ไทยยังห้ามพบ และห้ามใช้สารนี้

ฝ่ายไทยตอบโดยยืนยันตามมติของที่ประชุมรัฐมนตรี 5 กระทรวง ข้างต้น (สำหรับการนำเข้าทางกระทรวงพาณิชย์เสนอความเห็นเรื่องความไม่เป็นธรรมทางการค้าหากมีการอนุญาตให้นำเข้าผลิตภัณฑ์สุกรที่มีการใช้สาร Ractopamine ในขณะที่ทางไทยยังไม่อนุญาตให้ใช้)

การตอบข้อพิจารณาของไทยต่อรายงานการประเมินอุปสรรคทางการค้า (NTE) ของสหรัฐฯ ประจำปี พ.ศ. 2558

การประเมินความปลอดภัยของ CODEX พิจารณากำหนดความปลอดภัยจากการบริโภคเนื้อเยื่อเพียง 4 ชนิด ในขณะที่ผู้บริโภคชาวไทย บริโภคเครื่องในหลายชนิด โดยมีข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษาของประเทศจีนซึ่งส่งให้ผู้เชี่ยวชาญ JECFA (WHO/FAO) พิจารณาแล้วพบว่ามีสารตกค้างในเครื่องในชนิดอื่นสูงมาก ในขณะที่กระทรวงสาธารณสุขยังไม่สามารถกำหนดค่า MRL ตาม CODEX ด้วยเหตุผลเพื่อการจัดการความเสี่ยง การกำหนด MRLs จะทำให้เกิดการลักลอบใช้ และมีปัญหาในการสื่อสารความเสี่ยงกับผู้บริโภค ประเทศไทยจึงมีการตรวจติดตามและการเฝ้าระวังการใช้สารกลุ่มนี้ โดยมีการเก็บตัวอย่างอาหารสัตว์และปัสสาวะของสัตว์เพื่อตรวจสารตกค้าง ทั้งที่ฟาร์ม ด่าน และโรงฆ่า

ข้อมูลจากการบรรยายของ Dr. Glen Kenedy ผู้เชี่ยวชาญด้านการตรวจสอบสารตกค้างจาก Reference Laboratory ของสหภาพยุโรปขณะเดินทางมาประเทศไทย ระบุว่าประเทศที่ส่งผลิตภัณฑ์สัตว์ไปสหภาพยุโรป หากจะมีการใช้สารที่สหภาพยุโรปห้ามใช้สำหรับผลิตภัณฑ์บริโภคในประเทศ ต้องจัดทำ

- Split system เพื่อแยกการเลี้ยงสัตว์ที่ไม่มีการใช้สารต้องห้ามในทุกขั้นตอนของการเลี้ยง เพื่อส่งออกโดยมีระบบ Certification & Testing
- มีระบบ HACCP ที่ดีในโรงงานอาหารสัตว์ แต่ไม่จำเป็นต้องแยกโรงงานผลิตอาหารสัตว์
- มี Rapid Test ตรวจหาสารต้องห้าม เพื่อสร้างความเชื่อมั่น

หมายเหตุ อย่างไรก็ตามในปี พ.ศ. 2560 สหภาพยุโรปยังไม่อนุญาตให้มีการนำเข้าสุกรจากประเทศบราซิลที่อนุญาตให้ใช้ Ractopamine ภายหลังการเดินทางไปตรวจสอบระบบ Split system ของประเทศบราซิล

องค์การการค้าโลก (World Trade Organization

องค์การการค้าโลก (World Trade Organization, WTO) เป็นองค์การนานาชาติสังกัดองค์การสหประชาชาติ (UN) เป็นผลจากข้อตกลงการเจรจาทางการค้ารอบอุรุกวัยโดยประเทศสมาชิกแกตต์ได้ตกลงที่จะยกฐานะแกตต์ซึ่งเป็นสัญญาการค้าระหว่างประเทศให้มีฐานะเป็นองค์กรระหว่างประเทศ เพื่อทำหน้าที่พัฒนาระบบการค้าเสรีระหว่างประเทศสมาชิก เป็นเวทีสำหรับการเจรจาต่อรอง ตกลงและขจัดข้อขัดแย้งในเงื่อนไขและกฎเกณฑ์ทางการค้าและการบริการ จัดตั้งขึ้นแทนความตกลงทั่วไปว่าด้วยการค้าและภาษีศุลกากร เมื่อวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2538 สำนักงานใหญ่ตั้งอยู่ที่นครเจนีวา ประเทศสวิตเซอร์แลนด์ WTO ทำหน้าที่ดูแลข้อตกลงย่อย 3 ข้อตกลง คือ ความตกลงทั่วไปว่าด้วยการค้าและภาษีศุลกากร (General Agreement on Tariff and Trade : GATT) ที่ดำเนินการมาก่อนหน้านี้, ความตกลงทั่วไปว่าด้วยการค้าบริการ (General Agreement on Trade in Services; GATS) และ ความตกลงว่าด้วยการค้าที่เกี่ยวข้องกับทรัพย์สินทางปัญญา (The agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights; TRIPS) องค์กรสูงสุดที่มีหน้าที่กำกับดูแลการปฏิบัติงานของ WTO คือ ที่ประชุมระดับรัฐมนตรี ซึ่งกำหนดให้มีการประชุมอย่างน้อยทุก 2 ปี เพื่อพิจารณาตัดสินใจในเรื่องสำคัญ มีสมาชิกทั้งหมด 164 ประเทศ

หลักการสำคัญของ WTO

1. มาตรการการค้าระหว่างประเทศต้องไม่เลือกปฏิบัติ (Non-discrimination) เท่าเทียม (Equivalence) กับสินค้าภายในประเทศ และมีความโปร่งใส (Transparency) โดยต้องให้ความร่วมมือกับประเทศอื่น เมื่อได้รับข้อเรียกร้องให้ชี้แจงข้อเท็จจริงเกี่ยวกับกฎระเบียบเกี่ยวกับมาตรการการค้า

2. คุ้มครองผู้ผลิตภายในด้วยภาษีศุลกากรเท่านั้น (Tariff-only protection) โดยห้ามใช้มาตรการจำกัดการนำเข้าทุกชนิด ในขณะที่มาตรการภาษีต้องลดลงภายในระยะเวลาที่กำหนด แต่มีสิทธิใช้ข้อยกเว้นในกรณีฉุกเฉินและจำเป็น เช่น เพื่อรักษาสุขภาพของประชาชน สัตว์ และพืช เพื่อศีลธรรมอันดีและเพื่อความมั่นคงภายใน

3. การรวมกลุ่มทางการค้าเพื่อลดภาษีสามารถทำได้ เพื่อขยายการค้าแต่ต้องไม่มีจุดประสงค์เพื่อกีดกันการนำเข้าสินค้าจากประเทศนอกกลุ่ม (no trade blocs) และเมื่อรวมกลุ่มทางการค้าแล้วต้องไม่กระทบผลประโยชน์เดิมของประเทศนอกกลุ่ม

4. มีกระบวนการยุติข้อพิพาททางการค้าให้คู่กรณี และให้สิทธิพิเศษแก่ประเทศกำลังพัฒนาในการปฏิบัติตามพันธกรณี โดยผ่อนผันให้ประเทศกำลังพัฒนาจำกัดการนำเข้าได้ เพื่อพัฒนาเศรษฐกิจและรักษาเสถียรภาพดุลการชำระเงิน และอาจให้สิทธิพิเศษศุลกากร (GSP) แก่ประเทศกำลังพัฒนาได้

มาตรการสุขอนามัยและสุขอนามัยพืช (SPS)

ความตกลงว่าด้วยการใช้บังคับมาตรการสุขอนามัยและสุขอนามัยพืช (Agreement on the Application of Sanitary and Phytosanitary Measures : SPS) เกิดขึ้นหลังจากการเจรจาในรอบอุรุกวัยของแกตต์มีสาระสำคัญดังนี้

1. รัฐบาลทุกประเทศมีสิทธิในการกำหนดระดับของการคุ้มครองที่จำเป็น เพื่อสร้างความมั่นใจในการปกป้องสุขภาพชีวิตมนุษย์ สัตว์ และพืช โดยสามารถนำมาตรการ SPS มาใช้ในทุกกระบวนการที่เกี่ยวกับการค้าได้ ตั้งแต่ การผลิต การตรวจสอบ การรับรองสินค้าขั้นสุดท้าย บรรจุภัณฑ์ การปิดฉลากที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับความปลอดภัยทางอาหาร โดยอยู่บนพื้นฐานของวิทยาศาสตร์ และไม่เลือกปฏิบัติทั้งนี้ต้องไม่นำไปสู่การกีดกันทางการค้าอย่างแอบแฝง มาตรการที่ใช้ต้องสอดคล้องกับมาตรฐานระหว่างประเทศ เพื่อป้องกันไม่ให้ประเทศสมาชิกกำหนดมาตรฐานตามใจชอบ ซึ่งอาจเป็นอุปสรรคต่อการค้า โดยให้การยอมรับมาตรฐานของคณะกรรมาธิการมาตรฐานอาหารระหว่างประเทศ (CODEX) ในการกำกับดูแลความปลอดภัยของอาหาร และมาตรฐานขององค์การโรคระบาดสัตว์ระหว่างประเทศ (Office International des Epizooties : OIE) ในการกำกับดูแลสุขภาพสัตว์และโรคสัตว์ติดต่อระหว่างสัตว์และมนุษย์ ว่าเป็นมาตรฐานที่เหมาะสมในการคุ้มครองผู้บริโภค ซึ่งประเทศสมาชิกสามารถนำไปใช้เป็นมาตรฐานและแนวทางในการวิเคราะห์ความเสี่ยง และจะใช้เป็นข้อตัดสินในกรณีที่เกิดข้อพิพาททางการค้าระหว่างประเทศ

2. ประเทศสมาชิกสามารถกำหนดมาตรการ SPS ที่เข้มงวดกว่ามาตรฐานระหว่างประเทศได้ หรือหากไม่มีการกำหนดมาตรฐานในองค์การระหว่างประเทศ แต่ละประเทศสามารถกำหนดมาตรฐาน SPS มาใช้เอง แต่ต้องมีการประเมินความเสี่ยง (Risk assessment) ที่เชื่อถือได้มาสนับสนุนและกำหนดระดับการป้องกันที่เหมาะสม (Appropriate level of SPS protection) ซึ่งมีผลต่อการค้าเสรีน้อยที่สุด และใช้เป็นมาตรฐานเดียวกันกับสินค้าภายในประเทศและนำเข้า

3. ประเทศสมาชิกสามารถใช้มาตรการป้องกันล่วงหน้า (Precautionary principle) เป็นการชั่วคราว ในกรณีที่หลักฐานทางวิทยาศาสตร์ยังไม่เพียงพอในการสรุป แต่ต้องมีการทบทวนภายในระยะเวลาที่เหมาะสม

Precautionary principal

หลักการป้องกันล่วงหน้า คือ การดำเนินการเพื่อป้องกันสุขภาพอนามัยของผู้บริโภค โดยการตัดสินใจของ Risk manager เพื่อใช้มาตรการจัดการความเสี่ยงเป็นการชั่วคราวก่อนที่จะมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ชี้ชัดได้โดยตรงว่าจะมีอันตรายเกิดขึ้น โดยบางกรณีข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ในการประเมินความเสี่ยงโดยสมบูรณ์ยังมีไม่เพียงพอ แต่มีหลักฐานซึ่งมีเหตุผลสนับสนุนความเป็นไปได้ว่าจะมีอันตรายต่อมนุษย์ เช่น ปัญหาการถ่ายทอดดื้อยาจากสัตว์สู่มนุษย์ ความตกลง SPS ให้แนวทางว่าสามารถนำมาตรการป้องกันล่วงหน้ามาใช้เป็นการชั่วคราวได้ แต่ต้องอยู่บนพื้นฐานของการประเมินความเสี่ยงโดยต้องมีการทบทวนในช่วงเวลาอันสมควร

ทั้งนี้การห้ามใช้สารกลุ่มกลุ่ม β – agonists ของกระทรวงเกษตรและสหกรณ์นอกจากเป็นไปเพื่อการคุ้มครองผู้บริโภคภายในประเทศที่มีลักษณะการบริโภคที่แตกต่างจากชาติตะวันตกแล้วยังสอดคล้องกับข้อกำหนดของอีกหลายประเทศที่เป็นประเทศคู่ค้ากับประเทศไทย เช่น สหภาพยุโรป ซึ่งประเทศไทยส่งสินค้าปศุสัตว์ไปสหภาพยุโรป การอนุญาตให้มีการใช้สารดังกล่าวในประเทศไทย อาจทำให้มีการปนเปื้อนข้ามในกระบวนการผลิตอาหารสัตว์ เนื่องจากยาดังกล่าวระบุวิธีใช้โดยการผสมลงในอาหารสัตว์ ซึ่งอาจจะมีผลกระทบต่อการส่งออกสินค้าเกษตรของไทยไปสหภาพยุโรปได้เช่นกัน การห้ามใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวของประเทศไทยไม่ได้เจาะจงห้ามเฉพาะสารหรือผลิตภัณฑ์ชนิดหนึ่งชนิดใดจากประเทศหนึ่งประเทศใด และใช้กับอาหารสัตว์ทุกชนิดที่นำเข้ามาและผลิตภายในประเทศ การใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวเป็นเพียงทางเลือกหนึ่งของการเลี้ยงสัตว์ในบางประเทศ หรือบางสถานที่เท่านั้น ซึ่งผู้ส่งออกอยู่ในวิสัยที่จะตัดสินใจใช้สารหรือไม่ใช้สารดังกล่าวก็ย่อมได้ ประเด็นเรื่องการอนุญาตให้ใช้หรือไม่ให้ใช้สารกลุ่มนี้ในแต่ละประเทศจึงไม่ใช่ประเด็นที่สามารถนำมากล่าวว่าเป็นอุปสรรคหรือกีดกันทางการค้าในขณะที่การใช้ยาตัวนี้อาจจะทำให้ไม่มีการศึกษาพัฒนาการปรับปรุงพันธุ์สุกร ซึ่งหลายประเทศให้ความสำคัญกับการพัฒนาพันธ์สัตว์ เพื่อลดการใช้ยาและสารเคมี

การวิจัยผลของการใช้และสารตกค้าง Ractopamine ในสุกร

การใช้สาร Ractopamine ซึ่งมีวิธีการใช้ผสมลงในอาหารสัตว์เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยของผู้บริโภคโดยเฉพาะชาวไทยที่บริโภคเครื่องในหลายชนิดนอกเหนือจากที่มีการพิจารณาค่า MRLs ใน CODEX ซึ่งโดยปกติแล้วเป็นหน้าที่ของผู้ผลิตยาดังกล่าวที่ควรส่งข้อมูลความปลอดภัยในเครื่องในที่คนไทยบริโภคให้กับหน่วยงานของรัฐด้วย ในกรณีนี้จำเป็นต้องมีการศึกษาข้อมูลเพิ่มเติม โดยเฉพาะปริมาณสารตกค้างในเครื่องใน สำนักงานมาตรฐานสินค้าเกษตรและอาหารแห่งชาติ (มกอช.) ได้สนับสนุนงบประมาณให้กรมปศุสัตว์ ในการศึกษาข้อมูลซึ่งเป็นข้อมูลภายในที่ผู้ศึกษาต้องส่งให้สำนักงานมาตรฐานสินค้าเกษตรและอาหารแห่งชาติ โดยใช้ระยะเวลาในการศึกษาประมาณ 2 ปี โดยเจ้าหน้าที่กรมปศุสัตว์ ทั้งนี้การใช้สารกลุ่ม β -agonists ซึ่งมีการห้ามใช้ปรับปรุงคุณภาพซากสัตว์ในหลายประเทศ เนื่องจากมีผลโดยตรงต่อตัวสัตว์ เช่น ก่อให้เกิดอาการเครียด เกิดความสูญเสียในระหว่างการขนส่ง แล้วยังเกิดผลกระทบต่อผู้บริโภคที่ได้รับผลผลิตจากสัตว์ที่ได้ใช้สารในกลุ่มนี้ เช่น มีอาการกล้ามเนื้อสั่น กระตุก กระตุ้นการเต้นของหัวใจ กรมปศุสัตว์จึงได้ศึกษาผลวิจัย

กระทบจากการใช้สาร Ractopamine ในสุกรขุน ต่อสมรรถนะการผลิต สวัสดิภาพสัตว์ สุขภาพสัตว์ ระบบภูมิคุ้มกัน คุณภาพเนื้อ คุณภาพซาก การตกค้างในอวัยวะต่างๆ ข้อมูลสารตกค้างจากผลการศึกษาในเบื้องต้นในปี พ.ศ. 2560 พบสารตกค้างสูงในเครื่องในหลายชนิดที่ CODEX ยังไม่กำหนดค่า Maximum residue limits (MRLs) โดยเฉพาะปอดสอดคล้องกับผลการศึกษาของจีน

วิจารณ์และสรุป

จากการประเมินของผู้เชี่ยวชาญ JECFA โดยใช้ข้อมูลการศึกษาทางพิษวิทยาของผู้ผลิตยา ได้กำหนดระดับปริมาณของสารตกค้างทั้งหมด (total residue) ที่ผู้บริโภคสามารถบริโภคได้ ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ในแต่ละวัน ตลอดช่วงอายุโดยปราศจากความเสี่ยงต่อสุขภาพ ดังนี้

Acceptable Daily Intake (ADI) สำหรับ Ractopamine ไม่เกิน 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม หรือเท่ากับ 60 ไมโครกรัมสำหรับผู้บริโภคที่มีน้ำหนักตัว 60 กิโลกรัมตามมาตรฐานการคำนวณของ JECFA

Maximum Residue Limit (MRL) หรือ ปริมาณสูงสุดของสารตกค้างที่อนุญาตให้พบได้จากการใช้ยาสัตว์ในผลิตภัณฑ์อาหาร ในเนื้อเยื่อสุกร 4 ชนิด ซึ่งในหลักการผู้ผลิตยาต้องส่งข้อมูล ดังนี้

1. หาปริมาณสารตกค้างที่เกิดขึ้นทั้งหมด(total residue) จากการให้ยาติดฉลากกัมมันตรังสี (radiolabeled study) ^{14}C-Ractopamine Hydrochloride กับสัตว์
2. ระบุ marker residue ที่จะใช้เป็นตัวแทนในการเฝ้าระวังสารตกค้าง เนื่องจากการตรวจวัด total residue ต้องใช้ radio-labeled compound ที่ใช้ในการศึกษาวิจัยตามข้อ 1 เท่านั้น จากผลการศึกษา marker residue ในที่นี้คือ parent compound หรือ Ractopamine ซึ่งเป็นตัวยาที่ให้กับสัตว์
3. หาอัตราส่วน marker-total residue ณ ระยะเวลาหยุดยา อัตราส่วนจะเปลี่ยนแปลงตามระยะเวลาหยุดยา เนื่องจากการเปลี่ยนรูปของยาเกิดเป็น metabolites) ในขณะที่ขนาด dose ของยาไม่ค่อยมีผล ยกเว้นกรณี very high dose ในกรณีของ Ractopamine ผู้ผลิตให้ยาในขนาด 30 ppm คิดเป็น 1.5 เท่า ของ maximum dose เพื่อเป็น safety margin เผื่อสำหรับกรณีสัตว์ได้รับยามากจากการ overdose หรือ poor homogeneity ในขั้นตอนการผสมยากับอาหารสัตว์
4. ศึกษาและตรวจวัดการขับออกของ marker residue จากตัวสัตว์เพื่อจัดตั้งค่า MRLs โดยใช้ marker residue เพื่อเป็นตัวแทนของ total residue ในการเฝ้าระวังสารตกค้าง
5. ค่า MRL ที่กำหนด จะพิจารณาว่าผู้บริโภคต้องได้รับ total residue จากการบริโภคผลิตภัณฑ์สัตว์ที่ได้รับยาเฉพาะ 4 เนื้อเยื่อ ต่ำกว่าค่า ADI หรือ (TMDI< ADI)

สรุปผลจากการคำนวณของ JECFA โดยคิดปริมาณการบริโภคอาหารที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยง (Food basket) 4 เนื้อเยื่อของสุกร **โดยตั้งสมมุติฐาน (worse case scenario) ว่าเนื้อเยื่อมี**

สารตกค้างเท่ากับค่า MRLผู้บริโภคจะได้รับ total residue เท่ากับ 50.5 ไมโครกรัม/คน/วัน หรือคิดเป็น 84% ของ ADI ดังแสดงในตาราง

ตารางที่ 2-1 Theoretical Maximum Daily Intake (TMDI) of Ractopamine Residues

Food Item	MRL (µg/Kg)	Food basket (Kg)	MR/TR[1]	TMDI (µg)
Muscle	10	0.300	1	3.0
Liver	40	0.100	5	20.0
Kidney	90	0.050	6	27.0
Fat	10	0.050	1	0.5
ค่า ADI ไม่เกิน 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม หรือคิดเป็น 60 ไมโครกรัม/น้ำหนักผู้บริโภค 60 Kg				**50.5** **(84 % of ADI)**

[1]MR = marker residue (parent drug); TR = total residue ที่ JECFA ใช้ในการประเมิน

แต่หากคำนวณโดยใช้ Estimated daily intake หรือ EDI ซึ่งใช้ค่า median residue values **ผู้บริโภคจะได้รับสารตกค้าง 9.1 ไมโครกรัม/คน/วัน หรือคิดเป็น 15% ของ ADI** ดังแสดง

ตารางที่ 2-2 Estimated Daily Intake (EDI) of Ractopamine Residues

Tissue	Actual median residue by marker ractopamine (mcg)	Marker-total ratio to total residue	Expected median total residue (mcg)	Food basket (Kg)	EDI (mcg)
Muscle	5	1	5	0.3	1.5
Fat	2.5	1	3	0.05	0.15
Liver	8	6.29	51	0.1	5.1
Kidney	15	3.05	46	0.05	2.3
EDI (all tissue total)					9.1

ในขณะที่ข้อมูลจากการศึกษา 3 ครั้งในสหรัฐอเมริกาโดยให้ยาในขนาด 20 ppm ของผู้ผลิต ตามข้อบ่งใช้ซึ่งไม่มีระยะหยุดยา และตรวจวิเคราะห์สารตกค้างโดยเครื่อง HPLC พบสารตกค้างจริง ดังแสดง

ตารางที่ 2-3 ปริมาณสารตกค้างที่พบจริงเทียบกับค่า MRL

Tissue	MRL (µg/Kg)	Pig residues (µg/kg)
Liver	40	11-15
Muscle	10	5
Kidney	90	22-32
Fat	10	< 2

โดยข้อมูลจากการศึกษาพบว่าสารตกค้างจากการให้ยาในขนาดดังกล่าวต่ำกว่า safe tissue concentration ใน 4 เนื้อเยื่อ คือ กล้ามเนื้อ ไขมัน ตับ ไต ตามมาตรฐานการศึกษาในสหรัฐอเมริกาและ CODEX ผลการศึกษาดังกล่าวของผู้ผลิตยาสนับสนุนการกำหนดระยะหยุดยา 0 วัน ตามข้อบ่งใช้ในฉลากยาที่ได้รับอนุมัติในสุกร และได้รับการอนุมัติให้ใช้ในทวีปอเมริกาแล้ว 17 ประเทศ เอเชียแปซิฟิก 9 ประเทศ (รวมทั้งตามกฎหมายยาของประเทศไทย) แต่มีประกาศกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ห้ามใช้ผสมลงในอาหารสัตว์ตามกฎหมายว่าด้วยการควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ โดยประเทศญี่ปุ่นมีการกำหนดค่า ADI/MRL แต่ยังไม่มีการอนุญาตให้ใช้ภายในประเทศญี่ปุ่นแต่อย่างใด

ปัจจุบันผู้ผลิตยาดังกล่าวยังไม่ส่งข้อมูลปริมาณสารตกค้างในเนื้อเยื่อชนิดอื่นให้ CODEX เพื่อประเมินความปลอดภัยเพิ่มเติม ในขณะที่คนไทยบริโภคเครื่องในหลายชนิด อีกทั้งการกำหนดระดับสารตกค้างในผลิตภัณฑ์ของ CODEX ไม่ได้ผูกพันบังคับว่าประเทศต่าง ๆ ต้องอนุญาตให้ใช้ยาดังกล่าวหรือไม่ ซึ่งเป็นภาระหน้าที่ของบริษัทยา ที่ต้องส่งข้อมูลมาให้หน่วยงานที่เกี่ยวข้องพิจารณา ซึ่ง ณ เวลาที่ JECFA/CODEX ประเมินก็ยังไม่มีแนวทางการประเมินความเสี่ยงจากการบริโภคเครื่องในหลายชนิดที่ทำให้เกิดความเป็นพิษเฉียบพลัน หรือเรื้อรังของผู้บริโภคใน CODEX ในขณะที่รายงานการประเมินข้อมูลจากการศึกษาสารตกค้างเพิ่มเติมโดยประเทศจีน ที่ส่งให้คณะผู้เชี่ยวชาญ JECFA (FAO/WHO) ซึ่งเป็น risk assessor ของ CODEX ประเมินในปี ค.ศ. 2010 JECFA สรุปรายงานและมีข้อแนะนำ ดังนี้

Conclusion and recommendations

The Committee concluded that, based on the data provided, including those from the three breeds of pigs in the studies undertaken by the People's Republic of China, and corresponding dietary information, the recommended MRLs are compliant with the ADI as regards consumption of pig tissues of muscle, liver, kidney and fat. The estimated daily intake is approximately 50% of the upper bound of the ADI for a 60 kg person. Substituting specific organ tissue data in the model diet employed by the Committee for liver and kidney would result in dietary intakes that are still below the upper bound of the ADI, ***with the exception of lung tissue, where specific risk management measures may need to be considered****. International food consumption data on offal and other organ tissues such as lung are lacking and further work should be undertaken to address this issue.*

JECFA ระบุว่าการศึกษาของประเทศจีนที่พบสารตกค้างในปอดในระดับสูงนั้น ไม่มีผลต่อการกำหนดระดับสารตกค้าง (MRL) ในเนื้อเยื่อ 4 ชนิด ที่ JECFA ประเมินไปแล้วโดยใช้ข้อมูลของผู้ผลิตยา (ขนาด dose 30 ppm) สำหรับผลการศึกษาของจีน (ขนาด dose 20 ppm) เมื่อคำนวณเฉพาะการบริโภค 4 เนื้อเยื่อตามเกณฑ์การประเมินของ JECFA ซึ่งคำนวณโดยใช้ Estimated daily intake หรือ EDI ซึ่งใช้ค่า median residue values จากการตกค้างจริง (การประเมินปริมาณสารตกค้างแบบ EDI ตามที่กล่าวถึงในบทที่ 1

ใช้ตัวเลขสารตกค้างจากการคำนวณทางสถิติต่ำกว่าการประเมินโดยใช้ค่า TMDI : Theoretical maximum daily intake) นั้น ผู้บริโภคจะได้รับสารตกค้างประมาณ 50 % ของ ADI แต่ในกรณีผู้บริโภคมีการบริโภคเครื่องในสัตว์ที่มีสารตกค้างในปริมาณมาก เช่น ปอดแทนเนื้อเยื้ออื่นในตะกร้าอาหาร (Food basket or food factor) ของ CODEX ซึ่งปัจจุบันมีเพียง 4 เนื้อเยื่อ เมื่อนำการบริโภคปอดมารวมด้วยจะมีผลทำให้ได้รับสารตกค้างเกินระดับความปลอดภัยของมนุษย์ที่สามารถรับได้ต่อวัน (Acceptable Daily Intake : ADI) ซึ่ง **JECFA แนะนำให้แต่ละประเทศพิจารณามาตรการจัดการความเสี่ยงที่จำเพาะสำหรับแต่ละประเทศ เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการบริโภคเครื่องใน (offal) และเนื้อเยื่ออื่น เช่น ปอด ในระดับนานาชาติ ซึ่งต้องมีการทำงานเพิ่มเติม**

ทั้งนี้มีข้อสังเกตว่า ข้อมูลจากการศึกษาสารตกค้างของประเทศจีนที่ผ่านการประเมินโดย JECFA นั้น ระดับสารตกค้างที่พบในปอดมีความแปรปรวนมากอย่างมีนัยสำคัญ และ JECFA ได้นำตัวเลขการบริโภคปอด 300 g มาใช้ในตะกร้าอาหารแทนการบริโภคตับและไต (150 g) โดยใช้ conversion factor ของ marker to total residue เท่ากับ 1 ในการคำนวณ Dietary exposure estimates พบว่า Estimated daily intake (EDI) สูงกว่าค่า ADI และเมื่อมีการนำตัวเลขการบริโภคปอด 250 g จากข้อมูลการสำรวจการบริโภคอาหารตามที่ Chinese Centre for Disease Control ระบุมาแทนตัวเลขตับและไต (150 g) ในตะกร้าอาหาร (food basket) **พบว่าปริมาณสารตกค้างที่ผู้บริโภคจะได้รับสูงกว่าค่า ADI 8.3 -8.8 %**

จะเห็นได้ว่าวิธีการประเมินการได้รับสารตกค้าง (Dietary exposure) เกี่ยวข้องโดยตรงกับความเข้มข้นของปริมาณสารตกค้างในอาหาร และปริมาณการบริโภคอาหารของประชากร ซึ่งสามารถนำตัวเลขสารตกค้างมาใช้ได้หลายลักษณะขึ้นอยู่กับผู้ประเมิน โดยมีทั้งแบบ Worst case scenario ที่คิดว่าผู้บริโภคได้รับสารตกค้างสูงสุดเท่ากับค่า MRL (หรือที่เรียกว่า TMDI) และแบบที่คิดจากค่า median ของสารตกค้างที่พบจริงจากการศึกษามาใช้ในการคำนวณ (หรือที่เรียกว่า EDI) ซึ่งมีผลต่อผลลัพธ์การได้รับสัมผัสสารตกค้างของประชากรและการกำหนดระดับและมาตรการจัดการความเสี่ยงของประเทศ (appropriate level of protection) ให้กับประชากรกลุ่มเสี่ยง โดยปัจจุบันยังยังไม่มีมาตรฐานการบริโภคเครื่องในระดับนานาชาติ ที่จะนำมาใช้ในการคำนวณการบริโภค ซึ่ง JECFA ใช้ตัวเลขปอด 300 g ทดแทนการบริโภคตับและไต 150 g ในตะกร้าอาหารมาตรฐานของ CODEX เพื่อประเมินความเสี่ยงจากการบริโภคปอด ประเทศไทยจึงสามารถใช้มาตรการป้องกันล่วงหน้า (precautionary measures) จากข้อมูลการศึกษาของจีนและผลการศึกษาในประเทศตามหลักการ SPS ของ WTO เพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของผู้บริโภคภายในประเทศ โดยนำข้อมูลผลการศึกษาที่ได้มาพิจารณาในโมเดลความเสี่ยงที่เหมาะสมกับการบริโภคของคนไทย และประชากรกลุ่มเสี่ยง

ทั้งนี้การศึกษาสารตกค้างจากการให้ยา Ractopamine โดยกรมปศุสัตว์จะทำให้ทราบผลกระทบของการใช้สาร Ractopamine ในสุกรขุนในด้านต่างๆ สามารถนำมาใช้เป็นส่วนหนึ่งในการกำหนดแนวทางและนโยบายในการควบคุมสารปรับปรุงคุณภาพซากตลอดจนการศึกษาวิจัยเชิงลึกในด้านต่างๆ ต่อไป อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวในประเทศไทยยังมีข้อจำกัดที่ไม่สามารถศึกษาระดับปริมาณสารตกค้าง

ที่เกิดขึ้นทั้งหมด (total residues) ที่เกิดจากการให้ยากับตัวสัตว์ ซึ่งต้องเป็นการศึกษาทางรังสีวิทยา โดยติดฉลากสารกัมมันตภาพรังสี เนื่องจากข้อจำกัดของเครื่องมือและห้องปฏิบัติการด้านรังสีวิทยา ข้อมูลที่ได้จึงต้องใช้ประกอบกับข้อมูลการศึกษาของผู้ผลิต ที่อาจทราบอัตราส่วนของสารตกค้างที่เกิดขึ้นทั้งหมด กับ marker residues ในเนื้อเยื่ออื่น ๆ หรืออาจใช้วิธีการอนุมานจากข้อมูล และนำมาใช้ประกอบในการคำนวณเพื่อประเมินความเสี่ยงร่วมกับข้อมูลปริมาณการบริโภคของคนไทยในแต่ละกลุ่ม หรืออาจนำเข้า model การประเมินแบบ Global Estimated Acute Dietary Exposure (GEADE) และ Global Estimated Chronic Dietary Exposure (GECDE) ตามภาคผนวก ก ซึ่ง JECFA เริ่มนำมาใช้ในการประเมินการได้รับสัมผัสอันตรายจากสารตกค้างตั้งแต่ปี ค.ศ. 2013 หรือ ใช้ Simplified food consumption factors proposed for use in chronic exposure assessment ที่เสนอในการประชุม JECFA ในปี ค.ศ. 2011 ดังตารางที่ 1-8 ซึ่งรวมค่า high level (250 g for adult) ของการบริโภคเครื่องในชนิดอื่น (other offal) นอกเหนือจากตับและไตในตะกร้าอาหารแล้ว ดังรายละเอียดที่ได้แสดงไว้ในบทที่ 1 รวมถึงพิจารณา model การประเมินความเสี่ยงแบบอื่นทั้งแบบ chronic และ acute ในประชากรกลุ่มเสี่ยง เช่น กลุ่มที่บริโภคเครื่องในมากและมีภาวะโรคหัวใจ ด้วยต่อไป

สำหรับข้อบ่งใช้ยา Ractopamine ที่ขึ้นทะเบียนโดยไม่ได้กำหนดระยะเวลาหยุดยา ซึ่งคาดว่าจะมีผลต่อคุณภาพซากหากหยุดให้ยาก่อนการจับสัตว์ไปขาย นอกจากนี้หากมีการเพิ่มขนาดการผสมยาดังกล่าวลงในอาหารสัตว์โดยเกษตรกร หรือผสมไม่ถูกต้อง เนื่องจากประสิทธิภาพของเครื่องมือที่ทำให้ยากระจายตัวในอาหารสัตว์ไม่สม่ำเสมอ มีโอกาสจะทำให้พบสารตกค้างเกินมาตรฐานค่า MRLs ที่กำหนดได้ เนื่องจากยาดังกล่าวไม่มีระยะเวลาหยุดยาในข้อบ่งใช้

การอนุญาตการนำเข้าเนื้อสุกรจากต่างประเทศมาบริโภคในประเทศไทย มีส่วนเกี่ยวข้องกับการทบทวนการกำหนดระดับปริมาณสารตกค้างสูงสุดของสาร Ractopamine ในสุกร ตามพระราชบัญญัติอาหาร พ.ศ. 2522 ของกระทรวงสาธารณสุข ซึ่งปัจจุบันประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 269 ลงวันที่ 21 เมษายน พ.ศ. 2546 เรื่อง มาตรฐานอาหารที่มีการปนเปื้อนสารเคมีกลุ่มเบต้าอะโกนิสต์ กำหนดให้อาหารทุกชนิดมีมาตรฐานโดยตรวจไม่พบการปนเปื้อนของสารเคมีกลุ่มเบต้าอะโกนิสต์ และเกลือของสารกลุ่มนี้รวมถึงสารในกระบวนการสร้างและสลาย (metabolites) ของสารดังกล่าว ยังมีผลบังคับใช้ โดยการตรวจวิเคราะห์ให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์ เงื่อนไข วิธีการตรวจวิเคราะห์ทางวิชาการที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศ โดยความเห็นชอบของคณะกรรมการอาหาร ซึ่งแม้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยามีประกาศลงวันที่ 18 สิงหาคม พ.ศ. 2549 กำหนดให้ห้องปฏิบัติการต้องสามารถตรวจสารเบต้าอะโกนิสต์ (β-Agonist) และเกลือของสาร และสารในกระบวนการสร้างและสลายในอาหารทุกชนิดได้ต่ำถึงระดับ 1 ppb ซึ่งเป็นการกำหนดระดับขั้นต่ำที่เป็นเป้าหมายของการตรวจหาสารเบต้าอะโกนิสต์ที่ห้องปฏิบัติการต้องสามารถตรวจได้ แต่ไม่ใช่เป็นการกำหนดระดับ (limit) ที่อนุญาตให้ตรวจพบ โดยประกาศดังกล่าวยังได้ระบุว่าต้องตรวจพบสารดังกล่าวน้อยกว่า 1 ppb ด้วย ซึ่งหมายถึงยังใช้มาตรการ Zero tolerance กับสารกลุ่มดังกล่าว

สารเบต้าอะโกนิสต์ เป็นหนึ่งในสารที่ห้ามใช้ตาม Council Directive 96/22 ของสหภาพยุโรปสารที่ห้ามใช้ดังกล่าวจะไม่มีและไม่สามารถกำหนดระดับ MRLs (Maximum residue limits) ได้ แต่สหภาพยุโรปอาจมีกำหนดระดับ MRPL (Minimum required performance limit) ให้กับ prohibited substances ได้ซึ่งเป็นการharmonization ความสามารถทางการทดสอบวิเคราะห์ระหว่างห้องปฏิบัติ ซึ่ง EU Commission และ/หรือ EU Reference Laboratories นำมาใช้กับสารบางชนิดที่ห้ามใช้ในประเทศสมาชิกเพื่อแสดงถึงประสิทธิภาพของวิธีวิเคราะห์ของแต่ละห้องปฏิบัติการที่ใช้ตรวจสารชนิดนั้น ๆ โดย EU มีการกำหนดค่า MRPL และอาจนำมาใช้เป็น reference point of action (RPA) ด้วยในบางกรณีสำหรับสารห้ามใช้บางรายการ เช่น Choramphenical , Nitofurans ซึ่งเป็นยาต้านจุลชีพ และมีการกำหนด MRPL เท่ากับ 0,3 μg/kg และ 1 μg/kg ตามลำดับทั้งนี้ในกรณีที่กำหนดให้ระดับ MRPL เป็น RPA ด้วยนั้น หากตรวจพบยาต้องห้ามต่ำกว่าระดับ reference point of action (RPA) ที่กำหนด จะไม่มีการเรียกคืนสินค้ามาทำลาย แต่จะมีการเฝ้าระวังสินค้าใน lot ถัดไปเพิ่มมากขึ้นอย่างไรก็ตามประเทศที่มีการห้ามใช้สารเบต้าอะโกนิสต์ เช่น สหภาพยุโรป ยังไม่มีการกำหนดระดับ MRPA หรือ reference point of action ให้กับสารนี้แต่อย่างใด

กรณีพระราชบัญญัติควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ พ.ศ. 2525 และ พ.ศ. 2558 ยังคงประกาศห้ามใช้สารกลุ่ม Beta – agoinists ซึ่งรวมถึงสาร Ractopamine ผสมลงในอาหารสัตว์นั้น เป็นไปตามมาตรการ precautionary measures ซึ่งสามารถอ้างอิงผลการศึกษาสารตกค้างในเครื่องในของสาธารณรัฐประชาชนจีน ที่ JECFA ได้ประเมินข้อมูลแล้วและข้อมูลการศึกษาในประเทศไทย โดยสหภาพยุโรปและจีนมีปริมาณการผลิตสุกรรวมกันประมาณ 70 % ของการผลิตทั่วโลก ซึ่งสมาคมผู้ผลิตอาหารสัตว์ไทย สมาคมผู้เลี้ยงสุกรแห่งชาติ และกรมปศุสัตว์มีแนวทางที่ชัดเจนร่วมกัน คือ ไม่อนุญาตให้มีการนำสารดังกล่าวมาใช้ในการเลี้ยงสัตว์ในประเทศไทย และหากมีการใช้ในการเลี้ยงสุกรที่ประเทศสหรัฐอเมริกา ก็จะตรวจพบในผลิตภัณฑ์จากสุกร ซึ่งเกี่ยวข้องกับการดำเนินการตามกฎหมายว่าด้วยอาหาร

ข้อเสนอแนะและแนวทางดำเนินการ

การเจรจาระหว่างประเทศ ในระยะถัดไปต้องมีการเตรียมการอย่างรอบด้านและติดตามความคืบหน้าของ model ในการประเมินความเสี่ยงทั้งแบบ acute และ chronic รวมถึงการศึกษาข้อมูลสารตกค้างและประเมินการบริโภค ซึ่งเป็นภาระของประเทศไทยที่ต้องดำเนินการ เพื่อกำหนดความปลอดภัยให้กับผู้บริโภคชาวไทยที่มีการบริโภคเครื่องใน โดยเฉพาะกลุ่มเสี่ยงในบางพื้นที่ให้มีความปลอดภัย สำหรับยาที่มีวัตถุประสงค์การใช้เพื่อปรับปรุงคุณภาพซาก (Repartitioning agent) ไม่ใช่ยาที่จำเป็นต้องใช้ในการรักษาโรคในสัตว์ และยังมีข้อกำหนดการใช้โดยไม่มีระยะเวลาหยุดยา การกำหนดมาตรฐานสารตกค้างในกล้ามเนื้อ ไขมัน ตับ ไต จึงยังไม่เพียงพอ สำหรับคนไทยที่บริโภคเครื่องใน ซึ่งจากการศึกษาในประเทศจีนพบว่าสารตกค้างจะสะสมในเครื่องในหลายชนิด และพบในปริมาณสูงมากในปอด จึงจำเป็นต้องมีมาตรการในการจัดการความเสี่ยงที่เหมาะสมโดยเฉพาะของแต่ละประเทศรวมถึงการศึกษา Acute cardiovascular toxicity จากการได้รับสารตกค้างที่สะสมในเครื่องในสัตว์หลายชนิดซึ่งมีมากกว่าที่สะสมในตับและไต ทั้งนี้หากไม่มีข้อมูลความปลอดภัย ควรมีการเพิกถอนทะเบียนตำรับยาดังกล่าว เพื่อให้ประกาศกระทรวงตามกฎหมายทั้ง 3 ฉบับที่เกี่ยวข้องกับการอนุญาตให้ใช้สารกลุ่ม β – agonists และการกำหนดระดับปริมาณสารตกค้าง

โดยเฉพาะ Ractopamine ตามกฎหมายอาหาร ยา และอาหารสัตว์ เป็นไปโดยสอดคล้องกันเพื่อประโยชน์ในการคุ้มครองผู้บริโภคและการเจรจากับประเทศคู่ค้า แต่อาจทำให้มีแรงกดดันเพิ่มมากขึ้น

มีกรณีตัวอย่างของประเทศญี่ปุ่นอนุญาตให้นำเข้าเนื้อหมูที่มีการใช้สาร Ractopamine ได้ แต่ยังไม่อนุญาตให้ใช้เลี้ยงสัตว์ภายในประเทศตามกฎหมายอาหารสัตว์ สำหรับประเทศไทยยังคงใช้มาตรฐานเดียวกันทั้งเนื้อหมูที่บริโภคในประเทศและส่งออก ซึ่งบางประเทศ เช่นสหรัฐอเมริกาพยายามจะให้ประเทศไทยกำหนดระดับสารตกค้างในเนื้อเยื่อ 4 ชนิด โดยเฉพาะกับสินค้านำเข้าประเด็นนี้จะเกี่ยวข้องกับการตีความทางกฎหมายตามมาตรการสุขอนามัยและสุขอนามัยพืช ภายใต้พันธกรณีของประเทศที่เป็นสมาชิกองค์การการค้าโลก ซึ่งประเทศไทยได้ยืนยันหลักการของการใช้มาตรฐานเดียวกันในกรณีนี้สำหรับสินค้าที่ผลิตในประเทศ และนำเข้าจากต่างประเทศ ในขณะที่บางประเทศ เช่น แคนาดา เสนอมาตรการเพื่อรับรองการผลิตสุกรที่จะไม่มีการใช้ Ractopamine เพื่อการส่งออกให้ประเทศไทยให้การรับรอง

การสนับสนุนให้มีการการจัดทำมาตรฐานบังคับการใช้ยาในฟาร์มสุกร สามารถยกระดับมาตรฐานการเลี้ยงสัตว์ภายในประเทศ ป้องกันการนำเข้าสินค้าที่ต่ำกว่ามาตรฐานจากต่างประเทศได้และประเทศที่ต้องการส่งสินค้ามาประเทศไทยมีภาระต้องพิสูจน์ความเท่าเทียมของประสิทธิภาพในการควบคุมป้องกันในทุกระบบที่เกี่ยวข้อง ตั้งแต่การผลิตที่ฟาร์ม โรงงานผลิตอาหารสัตว์ สถานที่ฆ่าสัตว์ และระบบสืบย้อนกลับ

การประชาสัมพันธ์ให้ความรู้ผู้บริโภค ให้ความรู้วิธีการเลือกซื้อเนื้อสุกร รวมถึงการทำโครงการเขียงสะอาด ซึ่งพัฒนาเป็นโครงการเนื้ออนามัย และปศุสัตว์ OK จะช่วยเสริมมาตรการทางกฎหมายและแสดงถึงความเข้มแข็งทางนโยบายและการดำเนินการเพื่อคุ้มครองผู้บริโภค

การพัฒนาพันธุ์สุกร กรมปศุสัตว์สามารถพัฒนา ปรับปรุงและขยายพันธุ์เพิ่มจำนวน และนำไปกระจายสู่เกษตรกร เพิ่มจำนวนผลผลิตลูกสุกร สมรรถนะการผลิตของสุกรขุน ลักษณะและคุณภาพซากคุณภาพเนื้อสุกรขุน ร่วมกับสร้างความเข้าใจกับผู้บริโภคเพื่อลดการใช้ยาผิดวัตถุประสงค์ และการใช้ยาไม่สมเหตุผล

การบังคับใช้กฎหมายกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ โดยกรมปศุสัตว์ให้ความสำคัญกับการบังคับใช้กฎหมายเพื่อคุ้มครองผู้บริโภคคามนโยบายรัฐบาล ซึ่งได้มีการปรับปรุง พ.ร.บ.ควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ พ.ศ. 2525 เป็น พ.ร.บ.ควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ พ.ศ. 2558 โดยกำหนดนิยามอาหารสัตว์ให้มีความหมายรวมถึงน้ำ และเพิ่มบทลงโทษผู้ผลิต นำเข้า ขาย ใช้ วัตถุที่ห้ามใช้ผสมอาหารสัตว์ เป็นจำคุกไม่เกิน 3 ปี ปรับไม่เกิน 60,000 บาทหรือทั้งจำทั้งปรับ จากเดิมพระราชบัญญัติควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ พ.ศ. 2525 ผู้ฝ่าฝืนมีความผิดและมีบทลงโทษต้องจำคุก 1 ปี หรือปรับไม่เกิน 10,000 บาท หรือทั้งจำทั้งปรับ ในขณะเดียวกันต้องพัฒนามาตรการในการควบคุมการกระจาย และการขายเภสัชเคมีภัณฑ์ ตาม พ.ร.บ. ยา พ.ศ.2510 และ พ.ร.บ. ที่เกี่ยวข้องซึ่งหน่วยงานของภาครัฐมีนโยบายดำเนินการในทุกด้านอย่างจริงจัง เข้มงวดและต่อเนื่อง เพื่อหยุดยั้งการใช้สารต้องห้าม

การดำเนินการเพื่อควบคุมป้องกันการใช้สารเร่งเนื้อแดงหรือสารกลุ่ม (β-Agonist)

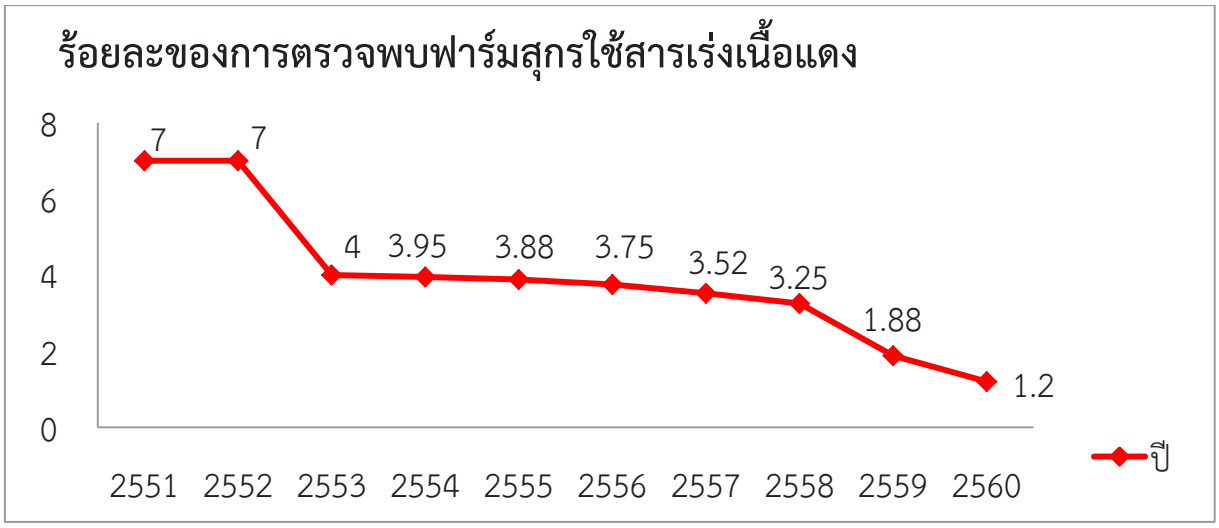
เนื่องจากมีผู้เลี้ยงสุกรบางส่วนลักลอบใช้สารเร่งเนื้อแดง ชนิด Salbutamol, Ractopamine และ Clenbuterol ในการเลี้ยงสุกรซึ่งเป็นอันตรายกับผู้บริโภค กรมปศุสัตว์ได้ดำเนินการ ดังนี้

1) ตรวจสอบการลักลอบการใช้สารเร่งเนื้อแดงในฟาร์มเลี้ยงสุกรทั่วประเทศ จำนวนประมาณ 5,000 แห่ง โดยสุ่มเก็บปัสสาวะและอาหารสัตว์ในฟาร์มสุกร เพื่อตรวจวิเคราะห์สารเร่งเนื้อแดง จำนวนประมาณ 50,000 ตัวอย่าง/ปี และดำเนินคดีตามกฎหมายกับฟาร์มสุกรที่ลักลอบใช้สารเร่งเนื้อแดง

2) ตรวจสอบสารเร่งเนื้อแดงในปัสสาวะสุกรก่อนและหลังฆ่าในโรงฆ่าสุกรทั่วประเทศ จำนวนประมาณ 2,300 ตัวอย่าง/ปี เพื่อควบคุมการฆ่าและการจำหน่ายเนื้อสุกรที่ปนเปื้อนสารเร่งเนื้อแดง

3) ตรวจสอบสารเร่งเนื้อแดงในปัสสาวะสุกรเคลื่อนย้าย ณ ด่านกักกันสัตว์ ทั่วประเทศ จำนวนประมาณ 10,000 ตัวอย่าง/ปี เพื่อตรวจสอบฟาร์มต้นทางที่มีการลักลอบใช้สารเร่งเนื้อแดง

4) รวมทั้งรณรงค์ประชาสัมพันธ์ให้ผู้เลี้ยงสุกรตระหนักถึงอันตรายของสารเร่งเนื้อแดงต่อผู้บริโภค และเข้าร่วมโครงการฟาร์มสุกรปลอดสารเร่งเนื้อแดงซึ่งให้การสนับสนุนและรับรองโดยกรมปศุสัตว์ ซึ่งจะทำให้ฟาร์มสุกรไม่ใช้สารเร่งเนื้อแดงในการเลี้ยงสุกร โดยมีเป้าหมายตรวจรับรองฟาร์มสุกรปลอดสาร 5,000 ฟาร์ม/ปี



รูปที่ 2-3 ร้อยละการตรวจพบฟาร์มสุกรใช้สารเร่งเนื้อแดง (β-Agonist)

จากความเข้มงวดในการปฏิบัติงานของพนักงานเจ้าหน้าที่ของกรมปศุสัตว์ ทำให้มีการใช้สารเร่งเนื้อแดงของผู้เลี้ยงสุกรลดลง อย่างไรก็ตามการแก้ไขปัญหาการใช้สารเร่งเนื้อแดง จะต้องอาศัยความร่วมมือของเกษตรกรที่ต้องมีจิตสำนึกที่ดีต่อผู้บริโภคไม่ใช้ยาหรือสารที่เป็นอันตรายต่อผู้บริโภคและผู้บริโภคต้องรู้จักเลือกซื้อเนื้อสุกรที่สะอาดปลอดภัย โดยเนื้อสุกรปกติเมื่อหั่นทิ้งไว้จะพบน้ำซึมออกมาบริเวณผิว แต่เนื้อที่มีสารเร่งเนื้อแดงจะมีลักษณะค่อนข้างแห้ง ส่วนของ 3 ชั้น ปกติจะมีเนื้อแดง 2 ส่วน ต่อมัน 1 ส่วน (33%) แต่เนื้อ

สุกรที่ใช้สารเร่งเนื้อแดงจะมีปริมาณเนื้อแดงสูงถึง 3 ส่วน ต่อมัน 1 ส่วน (25%) และเนื้อจะมีสีแดงคล้ำกว่าปกติ ผู้บริโภคจึงควรเลือกซื้อเนื้อสุกรที่มีแหล่งผลิตที่น่าเชื่อถือ หรือมีป้ายรับรองจากหน่วยราชการ เช่น ป้ายทองอาหารปลอดภัย หรือตรารับรองของกรมปศุสัตว์ ก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่จะทำให้ได้เนื้อหมู หรือเนื้อสัตว์ต่างๆ มาบริโภคได้อย่างปลอดภัย

เงื่อนไขการนำเข้าสินค้าปศุสัตว์เข้ามาในราชอาณาจักรไทย

ประเทศไทยไม่ได้มีกฎหมายหรือระเบียบในการห้ามนำเข้าหรือกีดกันสินค้าปศุสัตว์จากประเทศหนึ่งประเทศใด กรณีการนำเข้าเนื้อสุกรจากสหรัฐอเมริกาก็เช่นกัน การนำเข้าจำเป็นต้องปฏิบัติตามขั้นตอนของกฎหมายและระเบียบที่เกี่ยวข้องเช่นเดียวกับประเทศอื่น ได้แก่

1. ส่งหนังสือแจ้งความประสงค์ขอนำเข้า ซึ่งกรมปศุสัตว์จะมีหนังสือแจ้งขั้นตอนที่ต้องปฏิบัติและขอให้ตอบแบบสอบถามที่เกี่ยวข้องเพื่อประเมินสถานการณ์ด้านโรคระบาดสัตว์ และความปลอดภัยของอาหาร

2. ส่งผู้แทนจากกรมปศุสัตว์ไปตรวจรับรองแหล่งผลิต ณ ประเทศผู้ส่งออก ซึ่งผลการตรวจว่าแหล่งผลิตผ่านการตรวจรับรองจะมีอายุ 2 ปี

3. หน่วยงานด้านสัตวแพทย์ของประเทศผู้ส่งออกจะส่งร่างใบรับรองสุขอนามัยสินค้ามาให้กรมปศุสัตว์พิจารณา เพื่อเปรียบเทียบกับคำแนะนำขององค์การโรคระบาดสัตว์ระหว่างประเทศ (OIE)

4. กรมปศุสัตว์ประกาศว่าสถานที่ผลิต (ฟาร์มหรือโรงงาน) นั้นได้รับการรับรองให้ส่งออกสินค้าปศุสัตว์มายังประเทศไทย

บรรณานุกรม

กองควบคุมอาหาร. 2546. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 269 เรื่อง มาตรฐานอาหารที่มีการปนเปื้อนสารเคมีกลุ่มเบต้าอะโกนิสต์. กระทรวงสาธารณสุข.

ประกาศกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ เรื่อง กำหนดชื่อ ประเภท ชนิดหรือลักษณะของอาหารสัตว์ที่ไม่อนุญาตให้นำเข้าเพื่อขาย และกำหนดชื่อ ประเภท ชนิดหรือลักษณะของวัตถุที่เติมในอาหารสัตว์ที่ห้ามใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตอาหารสัตว์เพื่อขาย ประกาศ ณ วันที่ 3 ธันวาคม พ.ศ. 2535

ประกาศกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ เรื่อง กำหนดวัตถุที่ห้ามใช้เป็นส่วนผสมในอาหารสัตว์ พ.ศ. 2559 ประกาศ ณ วันที่ 11 มกราคม 2559 [Online] Available http://afvc.dld.go.th/index.php/2016-04-12-04-46-53/func-startdown/64/ [10 สิงหาคม 2550]

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. 2549. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง หลักเกณฑ์ เงื่อนไข และวิธีการตรวจวิเคราะห์การปนเปื้อนสารเคมีบางชนิดในอาหาร. กระทรวงสาธารณสุข.

Chee Wun. 2012. Beta agonist & Ractopamine hydrochloride overview. Presentation in Thailand .

Codex Alimentarius Commission. 2008. Report of the 17th Session of the Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods

CODEX Alimentarious Commission. 2010. Excerpt from FAO JECFA monograph 9 addendum to the residue monograph for ractopamine hydrochloride, thirty-third session. [Online] Available : ftp://ftp.fao.org/codex/Meetings/CAC/cac33/cac33_CRD02e.pdf. Accessed August 5, 2017

D.E. Moody et al. 2000. Phenethanolamine Repartitioning Agents. Farm Animal Metabolism and Nutrition. Biotechnology Department, The Scottish Agricultural College, Edinburgh, UK. p 65 - 96

European Commission. 2013. “In order to evaluate the control of residues and contaminant in live animal and animal products including controls on veterinary medicinal products.”

European Food Safety Authority (EFSA). 2009. SCIENTIFIC OPINION Safety evaluation of ractopamine. Scientific Opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed [Online] Available : http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.20091041/epdf. Accessed August 5, 2017

Froman B.G. Michael. 2015. National Trade Estimate Report on Foreign Trade Barriers [Online] Available:https://ustr.gov/sites/default/files/2015%20NTE%20Combined.pdf. Accessed August 1, 2017

Watkins, L., et al. 1990. The Effect of Various Levels of Ractopamine Hydrochloride on the Performance and Carcass Characteristics of Finishing Swine, Journal of Animal Science. 68(11): 3588-3595. [Online] Available: file:///C:/Users/ADMIN/Downloads/Final%20Report%20BR%202013-6850.pdf. Accessed August 5, 2017

World Health Organization. 2012. “Joint FAO/WHO Expert Meeting on Dietary Exposure Assessment Methodologies for Residues of Veterinary Drugs. Final Report Including Report of Stakeholder Meeting” : 78 [Online] Available : http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/agns/pdf/jecfa/Dietary_Exposure_Assessment_Methodologies_for_Residues_of_Veterinary_Drugs.pdf. Accessed July 28,2017

บทที่ 3

การควบคุมคุณภาพ
และการควบคุมการกระจาย
ยาที่นำมาใช้ในสัตว์

ที่มาและความสำคัญ

ขั้นตอนในการพัฒนายาใหม่เพื่อใช้ในอุตสาหกรรมการเลี้ยงสัตว์มีกระบวนการในการรับรองและการอนุมัติให้ใช้ ที่มีความซับซ้อนที่ควรต้องพิจารณามาก ซึ่งเมื่อรวมขั้นตอนของการขึ้นทะเบียนยาสัตว์ชนิดใหม่ด้วยจะใช้เวลาเฉลี่ยประมาณ 10 ปี จึงสามารถนำมาใช้ในตลาดได้จริง โดยการขึ้นทะเบียนยาสำหรับสัตว์จะพิจารณาข้อมูลแยกตามการใช้ในสัตว์แต่ละชนิด เช่น ยาต้านจุลชีพที่ใช้ในวัว จะพิจารณาข้อมูลการใช้แยกชนิดวัวเนื้อ และวัวนม ยาต้านจุลชีพที่ใช้ในไก่จะพิจารณาว่าใช้ในไก่ไข่ หรือไก่กระทง ซึ่งสัตว์มีหลายชนิด แต่ละชนิดยังมีรูปแบบและวิธีการให้ยาที่แตกต่างกันนอกจากข้อมูลการศึกษาสารตกค้างจากการใช้ยาตามที่กล่าวไว้ในบทที่ 1 ซึ่งได้จากการศึกษาทดสอบทั้งในห้องปฏิบัติการ และในทางคลินิก เพื่อพิสูจน์ว่ายาใหม่ที่จะนำไปใช้ มีปลอดภัยต่อมนุษย์และสัตว์แล้ว การกำกับดูแลควบคุมเชื้อดื้อยาและสารตกค้างจากยาสัตว์ต้องให้ความสำคัญกับกระบวนการในการควบคุมคุณภาพ ตั้งแต่การผลิต การควบคุมการกระจายยาและการนำยาไปใช้ในรูปแบบและวิธีการต่าง ๆ ทั้งยาสำเร็จรูปและการใช้ยาผสมลงในอาหารสัตว์ของผู้เกี่ยวข้อง ซึ่งต้องมีการพัฒนาระบบในการควบคุมยาสัตว์ให้สามารถกำกับดูแลคุณภาพและติดตามการกระจายยาได้โดยการพัฒนากฎระเบียบตามกฎหมายที่เกี่ยวข้องร่วมกับการมีระบบสารสนเทศ เพื่อให้มีการกำกับดูแลการการจ่ายยาและนำยาไปใช้โดยเฉพาะยาต้านจุลชีพได้อย่างมีประสิทธิภาพ ช่วยป้องกันการรั่วไหลของยาออกจากระบบ ซึ่งควรกำกับดูแลในแต่ละขั้นตอนโดยผู้ประกอบวิชาชีพ ประเทศไทยต้องพัฒนาระบบควบคุมและติดตามการกระจายยาที่มีประสิทธิภาพ เพื่อลดการรั่วไหลของยา ทั้งยาสำเร็จรูปที่มีทะเบียนและเภสัชเคมีภัณฑ์เพื่อให้มีการนำไปใช้ได้อย่างเหมาะสม ไม่ทำให้เกิดปัญหาสารตกค้างเกินมาตรฐาน และเพื่อควบคุมเชื้อดื้อยา

หลักเกณฑ์สำคัญที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพยาสัตว์

1. Good Manufacturing Practice (GMP) หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (ยาสัตว์) เพื่อประกันคุณภาพ (quality) ของยาที่ผลิตออกมาจากโรงงาน เดิมเป็นคำแนะนำทั่วไปที่ผู้ผลิตสามารถนำไปปรับปรุงให้เข้ากับสถานที่ผลิตยาแต่ละแห่ง ซึ่งจะต้องมีการควบคุมทดสอบต่าง ๆทุกระยะเริ่มตั้งแต่วัตถุดิบที่นำมาใช้ กรรมวิธีในการผลิต อุปกรณ์ที่ใช้ ตลอดจนถึงบุคลากรที่มีส่วนในการผลิตด้วย ซึ่งยาสัตว์และยาคนจะใช้หลักเกณฑ์ GMP เดียวกัน ยกเว้น GMP สำหรับสถานที่ผลิตยาสำหรับผสมอาหารสัตว์ (medicate premix) มาตรฐาน GMP ที่เป็นสากล เช่น PIC/S GMP จะมีหมวด GMP เฉพาะ เนื่องจากยารูปแบบดังกล่าวมีส่วนประกอบของธัญพืชเป็นสื่อ ในขณะที่สถานที่ผลิตอาหารสัตว์ (Feed mill) ที่นำยาในรูปแบบสำหรับผสมอาหารสัตว์ (medicated premix) มาผสมเพื่อจำหน่ายเป็นอาหารสัตว์ที่มียา (Medicated feed) จะต้องดำเนินการตามมาตรฐาน GMP ในการผลิตอาหารสัตว์ที่มียา (Medicated Feed Mill GMP) ซึ่งไม่มีระบุใน PIC/S GMP ซึ่งเป็นหลักเกณฑ์การผลิตยาสำเร็จรูปที่เป็นมาตรฐานระหว่างประเทศ สำหรับประเทศไทยกระทรวงสาธารณสุขโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ออกประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง วัตถุที่ได้รับการยกเว้นไม่เป็นยา (ฉบับที่ 35) พ.ศ. 2560 ลงวันที่ 26 พฤษภาคม 2560 ยกเว้นอาหารสัตว์ผสมสำเร็จรูปที่ผสมกับยา (medicated feed) ออกจากการเป็นยา ซึ่งกรมปศุสัตว์ต้องดำเนินการกำกับดูแลตามกฎหมายอาหารสัตว์ เช่นเดียวกับหลายประเทศในสหรัฐอเมริกาและยุโรป โดยต้องเป็นไปตามมาตรฐาน GMP ที่สอดคล้องและเหมาะสมสำหรับสถานที่ผลิตอาหารสัตว์ที่มียาในระดับสากลเช่นกัน

2. Good Laboratory Practice (GLP) หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการศึกษาข้อมูลการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ (non clinical) เพื่อพิสูจน์ความปลอดภัย (safety) ของยาสัตว์ชนิดใหม่ (New Animal Drugs) ก่อนขออนุมัติขึ้นทะเบียน เพื่อให้ได้ข้อมูลความปลอดภัยต่อมนุษย์และสัตว์ในด้านต่าง ๆ เช่น

2.1 ความเป็นพิษทั้งแบบเฉียบพลัน และระยะยาว (Acute and chronic toxicity)

2.2 ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (Reproductive toxicity)

2.3 ความเป็นพิษต่อการกลายพันธุ์(Mutagenicity)

2.4 ความเป็นพิษต่อการเกิดมะเร็ง (Carcinogenicity)

2.5 ความปลอดภัยทางจุลชีววิทยา (Microbiological safety)

2.6 การศึกษาทางเภสัชจลน์ศาสตร์ (Pharmacokinetic study)

2.8 การศึกษาปริมาณสารตกค้างเพื่อกำหนดระยะหยุดยาที่ปลอดภัย (Residue depletion study)

2.9 การศึกษาชีวสมมูล (Bioequivalence study)

3. Good Clinical Practice (GCP) หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการทดสอบทางคลินิก เพื่อพิสูจน์ประสิทธิผล (efficacy) ของยาสัตว์ โดยทำการศึกษากับสัตว์ในฟาร์ม (field trials) ก่อนขออนุมัติขึ้นทะเบียน

การกำหนดเป็นหลักเกณฑ์ที่ดี (Good Practice) เพื่อประกันความถูกต้องและน่าเชื่อถือของข้อมูลที่ได้จากการศึกษาวิจัยเพื่อพิสูจน์ประสิทธิผลและความปลอดภัย ว่ามีคุณภาพได้มาตรฐาน ซึ่งสถานะของ GMP GLP และ GCP ในแต่ละประเทศอาจมีความแตกต่างกัน โดยประเทศที่เป็นผู้ผลิตยาสัตว์ชนิดใหม่ (New Animal Drugs) เช่น อเมริกา สหภาพยุโรปและญี่ปุ่น หลักเกณฑ์มาตรฐานดังกล่าวจะมีผลบังคับใช้เป็นกฎหมาย โดยจะมีการตรวจประเมินเพื่อออกใบอนุญาต (License) ให้กับผู้ที่จะผลิตยาตามมาตรฐาน GMP หรือหน่วยงานที่จะทำการศึกษาข้อมูลตามมาตรฐาน GLP และ GCP โดยแยกชนิดตามหมวดการผลิตยา หรือหัวข้อการศึกษา เช่น ได้รับมาตรฐาน GMP หมวดผลิตยาฉีด มาตรฐาน GLP ในหัวข้อการศึกษาปริมาณสารตกค้าง และมาตรฐาน GCP ในการศึกษาประสิทธิผลในการรักษา เป็นต้น โดยหน่วยงานราชการจะเป็นผู้ตรวจประเมิน (Audit) และออกใบอนุญาตดังกล่าว

เริ่มแรกในปี พ.ศ. 2530 ประเทศไทยได้นำหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาของอาเซียน (ASEAN GMP) มาปรับปรุงให้เหมาะสมกับอุตสาหกรรมผลิตยาในประเทศ และประกาศใช้ในลักษณะเป็นข้อแนะนำให้ปฏิบัติ (Recommendation) ซึ่งการผลิตยาคนและยาสัตว์จะใช้มาตรฐาน GMP เดียวกัน และต่อมาได้ประกาศใช้บังคับให้มาตรฐาน GMP เป็นมาตรฐานบังคับสำหรับผู้ผลิตยาตามกฎหมายว่าด้วยยาของประเทศไทยและเพื่อพัฒนาคุณภาพระบบการผลิตยา กระทรวงสาธารณสุขได้ดำเนินการออกประกาศเพิ่มเติมเพื่อยกระดับมาตรฐานการผลิตยาของประเทศไทยให้เป็นไปตามหลักการประกันคุณภาพและหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต (Good Manufacturing Practice; GMP) ตามเกณฑ์ของ PIC/S ซึ่งเป็นมาตรฐานที่ยอมรับในระดับสากล เพื่อสร้างความมั่นใจให้แก่บุคลากรทางการแพทย์และประชาชนว่าผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตภายในประเทศมีคุณภาพ มาตรฐาน และปลอดภัยตามเกณฑ์ที่ได้รับอนุญาต โดยกำหนดให้สถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบันทุกแห่งและสถานที่ผลิตยาแผนโบราณที่เข้าข่ายกลุ่มเสี่ยงสูง ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (GMP) โดยการบังคับใช้เป็นกฎหมายตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียด

เกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2554 ซึ่งสอดคล้องตาม PIC/S GMP ตั้งแต่วันที่ 5 ตุลาคม 2555 และประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2557 ตามลำดับและต่อมามีประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องการกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันและแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ พ.ศ. 2559 โดยมีภาคผนวกเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับยาสัตว์ เช่น ผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ที่ไม่ใช่ยากระตุ้นภูมิคุ้มกันได้แก่การผลิตสารผสมล่วงหน้าสำหรับอาหารสัตว์ผสมยา (medicated premix) การผลิตสารกำจัดปรสิตภายนอกตัวสัตว์ การผลิตผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ผสมเพนนิซิลลิน ผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ปราศจากเชื้อ การผลิตผลิตภัณฑ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันสำหรับสัตว์รวมถึงมีหมวดที่เกี่ยวการผลิตผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพรเป็นการเฉพาะตามพ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510 เป็นต้น และตั้งแต่วันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2559 เป็นต้นมา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในฐานะหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาของประเทศได้ผ่านการรับรองให้เข้าร่วมเป็นภาคีสมาชิก PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)] ลำดับที่ 49 อย่างเป็นทางการ เป็นการยืนยันระดับมาตรฐานระบบการตรวจและหน่วยตรวจประเมินด้านยาตามหลักเกณฑ์วิธีการในการผลิตยา (Good Manufacturing Practice: GMP) ของประเทศไทยเป็นไปตามเกณฑ์ของ PIC/S ซึ่งเป็นมาตรฐานที่ยอมรับในระดับสากล

สำหรับการทดสอบประสิทธิผล เช่นการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญใหม่ (สำหรับมนุษย์) ตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่องการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญใหม่ซึ่งทำการศึกษาโดยสถาบันหรือห้องปฏิบัติการของต่างประเทศ (ฉบับแก้ไขเพิ่มเติม) พ.ศ. 2555 กำหนดให้ดำเนินการในสถาบันหรือห้องปฏิบัติการตามมาตรฐาน ISO/IEC 17025 และ/หรือ มาตรฐาน GLP ถึงแม้ว่าขณะนี้จะยังไม่มีการกำหนดขั้นตอนการศึกษาข้อมูลเพื่อพิสูจน์ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสัตว์ในประเทศไทยตามมาตรฐาน GLP และ GCP แต่ในการพิจารณาทะเบียนตำรับยาสัตว์ชนิดใหม่ที่ผลิตจากต่างประเทศ จะมีการพิจารณาข้อมูลทางวิชาการจากการศึกษาตามแนวทาง GLP และ GCP ที่ได้มีการศึกษาในประเทศผู้ผลิตเช่นกัน

จากความแตกต่างของข้อกำหนดและรายละเอียดทางด้านเทคนิควิธีการในการศึกษาเพื่อพิสูจน์ความปลอดภัย (safety) และประสิทธิผล (efficacy) ของยาสัตว์ เพื่อขึ้นทะเบียนยาสัตว์ของแต่ละประเทศ โดยเฉพาะประเทศที่มีการวิจัยยาชนิดใหม่ที่ยังมีความแตกต่างกัน ทำให้ยาสัตว์ที่ผ่านการทดสอบและได้รับการพิจารณาให้ขึ้นทะเบียนแล้วในประเทศผู้ผลิต เช่น สหรัฐอเมริกา หากส่งออกไปจำหน่ายต่างประเทศ เช่น ยุโรป และญี่ปุ่นก็อาจจำเป็นต้องทำการทดสอบใหม่ตามข้อกำหนดของประเทศนั้นอีกทำให้ต้องสิ้นเปลืองระยะเวลาและเงินทุนมากขึ้น เป็นอุปสรรคต่อการพัฒนายาสัตว์ องค์การโรคระบาดสัตว์ระหว่างประเทศ (OIE) จึงได้สนับสนุนให้มีการประชุมไตรภาคีระหว่างสหภาพยุโรป สหรัฐอเมริกา และญี่ปุ่น เพื่อปรับความต้องการทางด้านเทคนิคในการขึ้นทะเบียนยาสัตว์ของแต่ละประเทศให้สอดคล้องกัน หรือที่เรียกว่า International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH) โดยเริ่มดำเนินการเป็นทางการในปี ค.ศ. 1996 โดยมีแคนาดา ออสเตรเลีย นิวซีแลนด์ เข้าร่วมประชุมและให้ข้อมูล เพื่อให้แนวทางการศึกษาวิจัยเพื่อเป็นข้อมูลในการพิจารณาอนุมัติทะเบียนตำรับยาสำหรับสัตว์มีข้อมูลจากการศึกษาในแนวทางเดียวกัน เพื่อความรวดเร็วประหยัดงบประมาณและได้ผลิตภัณฑ์ที่มีมาตรฐานคุณภาพ ประสิทธิผลและความปลอดภัย โดยปัจจุบันมีการ

จัดทำ Guidelines ที่เกี่ยวข้องและนำไปใช้ร่วมกันได้แล้วจำนวนมาก และได้ขยายขอบเขตการหารือมายังประเทศนอกกลุ่ม โดยจัดให้มีการประชุม VICH outreach forum ทุก 9 เดือน เพื่อสื่อสารกับประเทศในกลุ่มเอเชีย ลาตินอเมริกา ตะวันออกกลาง และส่วนอื่น ๆ ในขณะที่ASEAN ได้จัดให้มีการประชุม ASEAN focal point for Veterinary Products (AFVP) เพื่อ Harmonizedรายละเอียดกระบวนการในการขึ้นทะเบียนยาสัตว์เป็นประจำทุกปี โดยตั้งแต่ ปี ค.ศ. 2014 ได้ขยายขอบข่ายการทำงานให้คลอบคลุมด้านยาสัตว์ และเชื้อดื้อยา ซึ่งเป็น Global agenda จากเดิมที่ขอบข่ายจะเป็นเฉพาะด้านวัคซีนสำหรับสัตว์ โดยการประชุมดังกล่าวอยู่ภายใต้การประชุม ASEAN Sectoral Working Group on Livestock ของรัฐมนตรีเกษตรอาเซียน ซึ่งผู้เขียนเป็นตัวแทนประเทศไทยเข้าประชุม ASEAN Focal Point for Veterinary Products และเคยได้รับมอบหมายให้เป็นตัวแทน ASEAN เข้าประชุม VICH outreach forum เพื่อแลกเปลี่ยนข้อมูลและพัฒนาระบบงานด้านนี้หลายครั้ง

กรอบกฎหมายในการกำกับดูแลยาสัตว์

สหรัฐอเมริกา (USA)

กฎหมายหลักที่ใช้ในการควบคุมยาคือ พ.ร.บ. อาหาร ยา และเครื่องสำอาง **(The Federal Food, Drug and Cosmetic Act)** ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1938 และในปี ค.ศ. 1968 ได้มีการแก้ไขในส่วนยาสัตว์ห้ามไม่ให้สัตวแพทย์ใช้ยานอกเหนือไปจากที่ระบุไว้ในฉลาก และแบ่งยาสัตว์ออกเป็น 2 ประเภท ในปี ค.ศ. 1989 คือ

1) Over-the counter drugs ยาสัตว์สามัญหรือ OTC ที่ผู้ใช้ยาสัตว์สามารถซื้อได้เอง เนื่องจากเป็นผลิตภัณฑ์ที่ไม่อยู่ในข่ายควบคุม โดยต้องติดฉลาก มีคำอธิบายวิธีใช้และปริมาณการใช้อย่างละเอียดที่ผู้ใช้ทั่วไปเข้าใจได้ง่าย

2) Prescription drugs ยาสัตว์ที่อยู่ในข่ายควบคุมที่ต้องใช้ใบสั่งยาจากสัตวแพทย์ ยาสัตว์ประเภทนี้ ได้แก่ ยาที่หากใช้ไม่ถูกต้องแล้วจะเหลือยาตกค้างในตัวสัตว์ซึ่งอาจก่อให้เกิดผลกระทบต่อมนุษย์ เช่น ยาต้านจุลชีพชนิดใหม่ ที่ใช้ในระดับป้องกันและรักษาโรคต้องติดฉลาก Rx หรือ Prescription only และมีข้อควรระวังการใช้ โดยสัตวแพทย์เป็นผู้สั่งจ่ายยา ส่วนการใช้ยาจะต้องกระทำโดยสัตวแพทย์ หรือตามคำแนะนำของสัตวแพทย์ เท่านั้น

สหรัฐอเมริกาได้ออกพระราชบัญญัติสำคัญเกี่ยวกับยาสัตว์โดยตรงอีก 2 ฉบับ คือ

1. The Animal Medicinal Drug Use Clarification Act (AMDUCA) ค.ศ. 1994

มีผลบังคับใช้ในปีค.ศ. 1996 อนุญาตให้สัตวแพทย์สั่งใช้ยานอกเหนือจากที่ระบุไว้ในฉลาก (Extra label Use) ภายใต้เงื่อนไขที่กำหนด ทั้งนี้เพราะกระบวนการตรวจสอบรับรองผลิตภัณฑ์ ก่อนอนุญาต

ให้ใช้ยาสัตว์ในอเมริกามีความเข้มงวดและใช้เวลานานมาก ข้อมูลจาก Animal Health Institute ของอเมริกา ระบุว่า ในการพัฒนายาสัตว์ชนิดใหม่จนผ่านกระบวนการรับรองคุณภาพเข้าสู่ตลาดจะใช้เวลาเฉลี่ยประมาณ 11 ปี และเฉลี่ยมีเพียง 1 ชนิดจากเคมีพันธ์ 7,500 ชนิดที่ผ่านกระบวนการศึกษา พัฒนา และสามารถขึ้นทะเบียนได้ โดยในช่วงตั้งแต่ปี ค.ศ. 1990–1995 มียาสัตว์ชนิดใหม่เพียง 6 ชนิดที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียน กฎหมายนี้มีเพื่อเพื่อช่วยให้เกิดความยืดหยุ่นมากขึ้น โดยให้สามารถใช้ยานอกเหนือจากที่ระบุในฉลากได้ ในกรณีมีความจำเป็นอย่างยิ่ง โดยให้อยู่ภายใต้การตัดสินใจของสัตวแพทย์ที่ปฏิบัติงาน (Veterinary Practitioner) เพื่อรักษาเป้าหมายสูงสุดในด้านความปลอดภัยต่อสุขภาพของผู้บริโภค

Extra–Label Use Policy for Veterinarians นโยบายซึ่งอนุญาตให้มีการใช้ยานอกเหนือจากฉลาก เพื่อการรักษาสัตว์ที่บริโภคเป็นอาหารได้ ในกรณีซึ่งไม่มียารักษา หรือมียาที่ผ่านการอนุมัติใช้แล้วแต่ยานั้นใช้ไม่ได้ผล โดยอนุญาตให้สัตว์แพทย์เท่านั้นเป็นผู้ใช้ หรือ สั่งใช้ยานอกเหนือจากข้อบ่งใช้ที่ระบุในฉลากได้ ตามเงื่อนไขที่กำหนด (ยกเว้นยาบางชนิดตามที่กล่าวไว้) แต่ไม่อนุญาตให้ใช้ยานอกเหนือจากฉลากในลักษณะการนำไปใช้ผสมอาหารสัตว์นอกเหนือชนิด และวิธีการให้ที่ได้รับอนุมัติ

การใช้ยาสัตว์นอกเหนือจากที่ระบุในฉลาก (Extra label use)หมายถึง

(1) การนำยาที่ใช้สำหรับมนุษย์มาใช้เพื่อการรักษาสัตว์

(2) การนำยาไปใช้ในสัตว์ต่างชนิด (species) นอกเหนือจากที่ระบุไว้ในฉลาก

(3) การใช้ยาในขนาดปริมาณที่แตกต่างไปจากที่ระบุไว้ในฉลาก

โดยให้สามารถใช้นอกเหนือจากที่ระบุไว้ในฉลากได้กรณีมีความจำเป็นแต่ต้องมีข้อบ่งชี้ตามที่กำหนด ดังนี้

- สัตวแพทย์ผู้สั่งใช้ยาต้องเป็นผู้รับผิดชอบในการตรวจวินิจฉัยพร้อมที่จะติดตามอาการป่วย
- ต้องกำหนดระยะหยุดยาที่แน่ใจได้ว่าไม่มีสารตกค้างเกินปริมาณที่กฎหมายกำหนด และสามารถระบุตัวสัตว์ที่ได้รับการรักษานั้นได้
- ไม่มียาอื่นในตลาดที่สามารถรักษาสภาวะโรคนั้นที่สัตวแพทย์วินิจฉัยได้แล้ว
- มีการเก็บบันทึกการใช้ยา

รายการยาที่สหรัฐอเมริกาไม่อนุญาตให้ใช้ยานอกเหนือจากฉลาก

1. ในลักษณะเป็นอาหารสัตว์ผสมยายกเว้นรายการที่อนุญาต และต้องเป็นไปตามฉลากที่ได้รับอนุมัติ

2. ยาบางชนิดก็ไม่อนุญาตให้ใช้นอกเหนือจากฉลากไม่ว่ากรณีใด ๆ กับสัตว์ที่ใช้เป็นอาหาร ได้แก่

- Chloramphenicol
- Beta – agonists เช่น clenbuterol, salbutamol,
- Diethylstilbestrol (DES)
- Clenbuterol
- Nitroimidazoles เช่น dimetridazole,metronidazole, ipronidazole

- Nitrofurans เช่น furazolidone, nitrofurazone

- Sulfonamide drugs ในโคนมระยะให้นม (lactating cow)โดยปัจจุบันมีเพียงยา sulfadimethoxine (SDM), sulfabromomethazine และ sulfaethoxypyridazine ที่ผ่านการรับรองให้ใช้ได้แต่มีเฉพาะยา SDM ที่วางจำหน่าย การใช้ยากลุ่ม sulfonamides ใด ๆ นอกจากที่ระบุข้างต้นในโคนมอายุเกินกว่า 20 เดือน ผิดกฎหมาย และห้ามใช้ SDM นอกเหนือไปจากฉลาก

- Fluoroquinolones เช่น norfloxacin, enrofloxacin, sarafloxacin (ปัจจุบันที่อนุญาตให้ใช้มีเฉพาะ Enrofloxacinในโคเนื้อ เท่านั้น

- Glycopeptides เช่น vancomycin

- Phenybutazone ในวัวนมอายุตั้งแต่ 20 เดือน ขึ้นไป

- Adamantane และ neuraminidase inhibitor ที่ผ่านการรับรองให้ใช้ในการรักษาหรือป้องกันไวรัส Influenza A ห้ามใช้ในไก่ เป็ด และ ไก่งวง

- Dipyrone

- ยากลุ่ม Cephalosporins ยกเว้น cephapirin ในวัว สุกร ไก่ และ ไก่งวง

2. The Animal Drug Availability Act (ADAA) ค.ศ.1996

มีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มปริมาณยาสัตว์ในท้องตลาดและสนับสนุนอุตสาหกรรมการเลี้ยงสัตว์มากขึ้นโดย

- ให้มีความยืดหยุ่นในการประเมินและอนุมัติยาสัตว์ชนิดใหม่ และลดความเข้มงวดของข้อกำหนดให้มีการทดสอบภาคสนาม (field studies)

- สนับสนุนการระบุปริมาณการใช้ยาเป็นช่วงที่แนะนำให้ใช้ได้ แทนการบอกเป็นปริมาณแน่นอนเพียงอย่างเดียว

- กำหนดยาสัตว์ชนิดใหม่เรียกว่า “Veterinary Feed Directive Drugs” หรือ VFD โดยผู้ผลิตอาหารสัตว์กระจายอาหารสัตว์ผสมยา โดยสัตว์แพทย์เป็นผู้สั่งใช้ ซึ่ง Center for Veterinary Medicine (CVM) เป็นผู้พิจารณาว่าผลิตภัณฑ์ที่จะนำมาใช้ในอาหารสัตว์ตัวใดจะจัดเป็น VFD drug หรือ เป็นยาสามัญ (OTC) โดยนโยบายของ CVM กำหนดให้ยาต้านจุลชีพชนิดใหม่ทุกตัวต้องขึ้นทะเบียนเป็น VFD drug เท่านั้น (แต่ยาต้านจุลชีพที่ขึ้นทะเบียนไปก่อนหน้านี้เพื่อนำไปใช้ผสมอาหารสัตว์ เช่น chlortetracycline ไม่ได้กำหนดให้ใช้ใบสั่งจ่ายยาจากสัตวแพทย์ โดยผู้ผลิตอาหารสัตว์ที่จะสามารถผสม VFD drugs ลงไปในอาหารสัตว์ (ซึ่งจะเรียกว่า VFD Feed) จะต้องขออนุญาตเป็นผู้ผลิตอาหารสัตว์ผสมยา (Medicated Feed Mill License) จาก Animal Feed Division ด้วย โดยทั้งสัตว์แพทย์, ฟาร์ม และบริษัทที่จัดหา VFD Feed ตามใบสั่งของสัตวแพทย์ ต้องเก็บสำเนาใบสั่งจ่ายของสัตวแพทย์ไว้ สำหรับฟาร์มที่ผลิตอาหารสัตว์ผสมยา หรือ VFD Feed ใช้ภายในฟาร์ม ต้องมีใบสั่งใช้และจะมีมาตรฐานสำหรับการผสมภายในฟาร์ม (farm mixer) เช่นกัน

หมายเหตุ ยาชนิดใหม่ หมายถึง ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญชนิดใหม่, ยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่, สูตรผสมใหม่ หรือรูปแบบวิธีการให้ยาใหม่

กฎหมายของสหรัฐอเมริกาเมื่อประกาศใช้ จะรวบรวมตีพิมพ์เป็นทางการใน Code of Federal Regulations (CFR) มีทั้งหมด 50 titles และจะปรับปรุงข้อมูลที่มีการเพิ่มเติม แก้ไขทุกปี ส่วนที่เกี่ยวข้องกับ Food and Drugs จะระบุอยู่ใน Title 21 ซึ่งให้นิยามยาสัตว์ และอาหารสัตว์ ดังนี้

New animal drug หมายถึง *"any drug intended for use for animals other than man, including any drug intended for use in animal feed but not including such animal feed"*

Animal feed หมายถึง *"an article which is intended for use for food for animals other than man and which is intended for use as a substantial source of nutrients in the diet of the animal, and is not limited to a mixture intended to be the sole ration of the animal."*

A Medicated Feed หมายถึง *"any feed which contain drug ingredients intended or represented for the cure, mitigation, treatment, or prevention of disease of animals other than man or which contains drug ingredients intended to affect the structure or any function of the body of animals other than man. Antibiotic included in a feed at growth promotion and/or feed efficiency level are drugs and feeds containing such antibiotic are included in the foregoing definition of "Medicated Feed"*

การแบ่งประเภทยาสัตว์ (Animal Drugs) ของสหรัฐอเมริกาตามระยะหยุดการให้ยา

Category I : ยาสัตว์ซึ่งไม่ต้องมีระยะหยุดการให้ยา ที่ขนาดการใช้ในระดับต่ำที่สุดในแต่ละชนิดสัตว์ที่มีการการอนุมัติให้ใช้ยานั้น

Category II : ยาสัตว์ซึ่งต้องมีระยะหยุดการให้ยา ที่ขนาดการใช้ในระดับต่ำที่สุดอย่างน้อยในสัตว์1 ชนิด ที่มีการอนุมัติให้ใช้ยานั้น หรือ เป็นยาที่ต้องตรวจไม่พบสารตกค้าง (No residue) หรือ Zero tolerance เพราะเป็นสารก่อมะเร็ง

การแบ่งประเภทอาหารสัตว์ผสมยา (Medicated Feeds) ตามความเข้มข้นของยา

Type A medicated articles คือผลิตภัณฑ์ยา (Animal drug) ซึ่งระบุข้อบ่งใช้ผสมอาหารสัตว์ ซึ่งห้ามใช้ผสมอาหารสัตว์ในลักษณะนอกเหนือจากฉลาก

Type B medicated feed (intermediate product) คือ การนำ Type A medicated articles มาผสมกับอาหารสัตว์ เช่น วิตามิน เกลือแร่ โดยต้องมีส่วนประกอบของสื่อที่เป็นสารอาหารไม่น้อยกว่า 25 % ของน้ำหนัก แต่ยังไม่สามารถนำไปใช้กับสัตว์โดยตรงได้ โดยก่อนนำไปให้สัตว์ต้องเจือจางด้วยวัตถุดิบอาหารสัตว์อย่างน้อย 1 ชนิด เพื่อผลิต Type C Medicated Feed

Type B Medicated Feed ได้มาจากการนำ Type A medicated articles มาเจือจาง โดยสามารถมีความเข้มข้นของยาได้สูงสุดไม่เกิน 200 เท่า และ 100 เท่าของขนาดการใช้จริงในสัตว์ สำหรับยาใน Category I ที่ไม่ต้องมีระยะหยุดยาและ Category II ที่ต้องมีระยะหยุดยาตามลำดับ

Type C medicated feed คืออาหารสัตว์ที่มียาซึ่งอยู่ในสภาพพร้อมนำไปใช้ให้สัตว์กิน ผู้ผลิตอาหารสัตว์ผสมยาต้องมาขึ้นทะเบียนและมีใบอนุญาตผลิต Medicated feed license (MFML) จาก Animal feed division, Center for Veterinary Medicine, Food and Drug administration (CVM, FDA) หากมีการผลิต Type B/C medicated feed โดยใช้ยาที่จัดอยู่ใน Category II / Type A medicated article ต้องได้รับการตรวจประเมิน GMP ทุก 2 ปี

นโยบายเกี่ยวกับยาต้านจุลชีพของสหรัฐอเมริกา ได้แก่

1. Guidance for industry (GFI) #152 Evaluating the Safety of Antimicrobial New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern วันที่ 19 ตุลาคม ค.ศ. 2003

กำหนดให้มีการประเมินความปลอดภัยของยาต้านจุลชีพที่มีการใช้ใน food producing animal และผลกระทบต่อแบคทีเรียที่เป็น human health concern เพื่อเป็น guideline ในการวิเคราะห์ความเสี่ยงของการนำยาต้านจุลชีพมาใช้ในสัตว์ที่บริโภคเป็นอาหาร

1.1 การประเมินระดับความปลอดภัยของ Antimicrobial new animal drugs ต่อผลกระทบด้านสุขภาพมนุษย์ ใช้กระบวนการตามลำดับ คือ

Hazard characterizationการอธิบายลักษณะอันตรายเป็นการวิเคราะห์ข้อมูลองค์ประกอบ โครงสร้างของตัวยา และข้อมูลการดื้อยาของเชื้อ

Qualitative risk assessment ดำเนินการตามแนวทางของ OIE Ad hoc Group on Antimicrobial Resistance มี 4 ขั้นตอน ได้แก่

Release assessment การที่ยาต้านจุลชีพทำให้เกิดการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียในช่วงที่สัตว์ได้รับยา

Exposure assessment ผู้บริโภคได้รับแบคทีเรียดื้อยาปนเปื้อนอยู่ในอาหาร

Consequence assessment ผู้บริโภคป่วยจากการได้รับแบคทีเรียดื้อยาดังกล่าว

1.1.1 ขั้นตอน A: Release Assessment

คือโอกาสที่จะพบแบคทีเรียดื้อยาหลังจากสัตว์ได้รับยานั้นๆ แบ่งเป็นระดับ High, Medium และ Low ซึ่งผู้ขอขึ้นทะเบียนยาต้องเป็นผู้รายงานข้อมูลมายัง USFDA

ตารางที่ 3-1 Sample table for collating and summarizing interpretation of relevant factor considered in completing the release assessment

Relevant parameters	Extent to which relevant factors favor emergence of resistance	Release[2] (H.M.L)
	Comments/conclusions regarding factors	
Mechanism of activity		
Spectrum of activity		
Pharmacokinetics		
Pharmacodynamics		
Resistance mechanism(s)		
Resistance transfer		
Selection pressure		
Other factors[1]		

[1]Other factors may be identified that are thought to be of importance to the evaluation. After submission of the hazard characterization, the sponsor may wish to consult with FDA regarding additional factors prior to completing the assessment. [2]Potential for favoring the release of resistant bacteria.

1.1.2 ขั้นตอน B: Exposure Assessment

คือโอกาสที่คนจะได้รับแบคทีเรียดื้อยา แบ่งเป็นระดับ High, Medium และ Low ซึ่งประกอบด้วย 2 ส่วนคือ

ส่วนแรกศึกษาปริมาณการบริโภคผลิตภัณฑ์จากสัตว์แยกเป็นรายชนิดสัตว์ (ปอนด์/ประชากร/ปี) และแบ่งกลุ่มตามปริมาณการบริโภค เป็น High (H), Medium (M), และ Low (L)

ตารางที่ 3-2-1 Per capita consumption data for red meats, poultry, fish and shellfish for the year 2001

Commodity	*Per capita* consumption* (pounds per capita per year)	Qualitative ranking**
Beef	62.9	High
Chicken	53.9	High
Pork	46.7	High
Fish and shellfish	15.2	Medium
Turkey	13.7	Medium
Lamb and mutton	0.8	Low
Veal	0.5	Low
Total meat	193.7	

*From USDA Economic Research Service; Boneless, trimmed (edible) weight. **Qualitative ranking based on relative proportion of the total per capita consumption of meat that is attributable to each of the individual meat commodities.

ส่วนที่สองคือ พิจารณาเปอร์เซ็นต์ความชุกของการพบแบคทีเรียจากเนื้อสัตว์แต่ละชนิดที่มีการอนุมัติให้ใช้ยาเป็น High (H), Medium (M), และ Low (L) คือมีความชุกของการพบแบคทีเรียแต่ละชนิดที่ปนเปื้อน > 25 %, 5-25 % และ < 5 % ตามลำดับ เมื่อนำข้อมูลทั้งสองส่วนมาสรุปจะได้เป็นโอกาสที่ผู้บริโภคจะได้รับแบคทีเรียดื้อยา

ตารางที่ 3-2-2 Prevalence of Salmonella contamination of various animal-derived food commodities and qualitative contamination rankings

Commodity	Baseline prevalence (%)[1]	Calendar Year 2001 Prevalence (%)[1,2]	Qualitative ranking[3]
Ground Turkey	49.9	26.2	High
Ground Chicken	44.6	19.5	Medium
Broilers	20.0	11.9	Medium
Market hog	8.7	3.8	Low
Ground Beef	7.5	2.8	Low
Cows/bulls	2.7	2.4	Low
Steer/Heifer	1.0	0.6	Low

[1]As reported in the USDA/FSIS, 1998-2001" [2]Prevalence data for CY 2001 for all size slaughter establishments and establishments that produce raw ground product [3]Relative qualitative ranking of the level of contamination among various food commodities, Low (< 5%), Medium (5 – 25%), High (> 25%), is a general ranking, proposed here for illustrative purposes only, and may be subject to modification to more appropriately reflect the most current data.

ตารางที่ 3-2-3 Possible process for ranking qualitatively the probability of human exposure to a given bacteria in a given food commodity

Amount of food Commodity contamination	Probability of human exposure to a give bacteria		
	Amount of food commodity being consumed		
	High	**Medium**	**Low**
High	H	H	M
Medium	H	M	L
Low	M	L	L

1.1.3 ขั้นตอน C: Consequence Assessment

คือโอกาสที่คนจะได้รับแบคทีเรียดื้อยาแล้วจะกระทบหรือส่งผลต่อสุขภาพตามมา แบ่งตามระดับความสำคัญของยาในคนได้แก่ Critically important, Highly important และ Important ข้อมูลในส่วนนี้เปลี่ยนแปลงได้ตามข้อมูล Impact ที่มีการรายงานในคน ซึ่งข้อมูลที่ใช้ใน GFI#152 ขณะนั้นระบุให้ ยาในกลุ่ม 3rd Cephalosporins, Fluoroquinolone, Macrolide และ Trimeth/Sulfamethจัดเป็น Critically important antimicrobial drugs

1.1.4 สรุป Risk estimation

โดยการรวมผลจากข้อมูลทั้ง 3 ขั้นตอนที่ผ่านมาเพื่อระบุความเสี่ยงในภาพรวม สามารถจัดลำดับได้เป็น High, Medium และ Low ได้ดังนี้

ตารางที่ 3-3 possible risk estimation outcome based on the integration of release, exposure, and consequence assessment ranking

Release	Exposure	Consequence	Risk Estimation
low	low	important	low
low	medium	important	low
medium	low	important	low
low	low	highly important	low
low	high	important	medium
high	low	important	medium
medium	medium	important	medium
medium	high	important	medium
high	medium	important	medium
high	high	important	medium
low	medium	highly important	medium
low	high	highly important	medium
medium	medium	highly important	medium
medium	low	highly important	medium
medium	high	highly important	medium
high	low	highly important	medium
high	medium	highly important	medium
low	low	critically important	high
high	high	highly important	high
low	medium	critically important	high
medium	low	critically important	high
low	high	critically important	high
high	low	critically important	high
medium	medium	critically important	high
medium	high	critically important	high
high	medium	critically important	high
high	high	critically important	high

1.2 แนวทางการจัดการความเสี่ยง

เมื่อได้ผลการประเมินความเสี่ยงแล้ว การจัดการความเสี่ยงมีได้หลายวิธี เช่นระงับการขึ้นทะเบียนยาหากพบว่าไม่ปลอดภัย หรืออนุญาตภายใต้เงื่อนไขที่กำหนด เช่น

- กำหนด marketing status เป็น OTC: Over the counter ไม่ต้องมีใบสั่งสัตวแพทย์, Rx: Prescription มีใบสั่งสัตวแพทย์, และ VFD: Vet feed directive (มีใบสั่งสัตวแพทย์กรณีเป็นยาข้อบ่งใช้ผสมอาหารสัตว์)
- ห้ามการใช้ในลักษณะนอกเหนือจากฉลาก (Extra - label use prohibition)
- จำกัดขอบเขตการใช้ (Extent of use limitations) เช่น ช่วงระยะเวลา และการกำหนดให้รักษารายตัว (individual animals) หรือกลุ่ม (selected groups or pens) หรือทั้งฝูง (flocks or herds)

ตารางที่ 3-4 Possible process for ranking (High, Medium, Low) of extent of antimicrobial drug use in animals base on duration and method of administration

Duration of use	Intended administration to :		
	Individual animals	select groups or pens of animals	flocks or herds of animals
Short (<6 days)	**L**[1]	**M**[2]	**H**[3]
Medium (6-21 days)	**L**	**M**	**H**
Long (>21 days)	**M**	**H**	**H**

[1]Low, [2]Medium, and [3]High extent of use

และอาจมีมาตรการจัดการความเสี่ยงเพิ่มเติม เช่น กำหนดแนวทางการติดตามภายหลังจากยาได้ขึ้นทะเบียนแล้ว เช่น National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS)โดยยาที่ผลการประเมินความเสี่ยง High ก็สามารถใช้ได้หากมีการกำหนดเงื่อนไขการใช้ที่เหมาะสม ภายใต้คำแนะนำของ Advisory committee

1.3 สรุปแนวทางการจัดการความเสี่ยง ตามตัวอย่างมาตรการจัดการความเสี่ยงยาสัตว์

ตารางที่ 3-5 Example of potential risk management steps associate with the approval of antimicrobial new animal drugs in food producing animals based on the level of risk (High, Medium, Low)

Approval conditions	Category 1 (High)	Category 2 (Medium)	Category 3 (Low)
Marketing Status[1]	Rx	Rx/VFD	Rx/VFD/OTC
Extra-label use (ELU)	ELU Restrictions	Restrictions in some cases[3]	ELU permitted
Extent of use[2]	Low	Low, medium	Low, medium, high
Post-approval monitoring (e.g., NARMS)	Yes	Yes	In certain cases
Advisory committee review considered	Yes	In certain cases[3]	No

[1]Prescription (Rx), Veterinary Feed Directive (VFD), Over-the-counter (OTC)[2] See Table 3-4 for characterization of extent of use [3] These risk management steps may be appropriate for certain Category 2 drugs that were ranked critically important for consequence assessment and ranked "high" for release or exposure assessment

ผลจากการประเมินดังกล่าว USFDA ได้จัดกลุ่มยาต้านจุลชีพเป็น 3 กลุ่ม คือ important, highly important และ critically important antimicrobial ซึ่งจะมีการปรับปรุงเป็นระยะตามข้อมูลใหม่

ตารางที่ 3-6 Listed of medically important antmicrobial based on GFI #152 USFDA

IMPORTANT	HIGHLY IMPORTANT	CRITICALLY IMPORTANT
Cephalosporins, 1st generation	Aminoglycosides	Cephalosporins, 3rd generation
Cephalosporins, 2nd generation	Aminopenicillins	Flouroquinolones
Cephamycins	Antipseudomonal penicillins	Macrolides
Monobactams	Carbapenems	Trimethoprim/sulfa
Quinolones	Cephalosporins, 4th generation	
	Chloramphenicol	
	Clindamycin	
	Glycopeptides	
	Isoniazid	
	Metronidazile	
	Natural penicillins	
	Oxazolidones	
	Penase-resistant penicillins	
	Polymyxin B	
	Pyrazinamide	
	Rifamycins	
	Streptogramins	
	Tetracyclines	

2. Guidance for industry (GFI) #209 The Judicious Use of Medically Important Antimicrobial Drugs in Food-Producing Animals วันที่ 13 เมษายน ค.ศ. 2012 เสนอหลักการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์แบบ judicious use for medically important antimicrobial drugs ในสัตว์ โดยไม่ให้นำยาต้านจุลชีพกลุ่มที่มีความสำคัญมาใช้ในวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มผลผลิต และต้องการให้การใช้ยากลุ่มนี้ในวัตถุประสงค์เพื่อการรักษา ควบคุม และป้องกันโรคในสัตว์ อยู่ภายใต้การกำกับดูแลของสัตวแพทย์เท่านั้น (veterinarian oversight) เนื่องจาก ณ เวลานั้นยาต้านจุลชีพส่วนใหญ่ที่ใช้ในสหรัฐอเมริกาสามารถจำหน่ายได้โดยไม่มีใบสั่งสัตวแพทย์ และยังอนุญาตให้นำยาในกลุ่มนี้ (medically important antimicrobial drugs) ไปใช้ในวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มผลผลิต และเสริมการเจริญเติบโต

3. Guidance for industry (GFI) #213 New Animal Drugs and New Animal Drug Combination Products Administered in or on Medicated Feed or Drinking Water of Food-Producing Animals: Recommendations for Drug Sponsors for Voluntarily Aligning Product Use Conditions with GFI # 209 วันที่ 12 ธันวาคม ค.ศ. 2013 เป็นมาตรการขอความร่วมมือให้ผู้มีทะเบียนตำรับยาสัตว์ทั้งยาต้นแบบ และยาสามัญยกเลิกข้อบ่งใช้ของยาในกลุ่ม medically important antimicrobials สำหรับการใช้เป็น Growth promoters ซึ่งเป็นการให้ยาในระดับต่ำเป็นระยะเวลานานในสัตว์ กำหนดเป้าหมายดำเนินการให้แล้วเสร็จภายใน 12 ธันวาคม ค.ศ. 2016

"***Phasing out*** the use of medically important antimicrobials in food producing animal for food production purpose (enhance growth or improve feed efficiency) and

และกำหนดให้การใช้ยากลุ่มนี้ทั้งที่อยู่ในรูปแบบผสมอาหารสัตว์และยาละลายน้ำต้องมีใบสั่งยาจากสัตวแพทย์

"Phasing in" the oversight of veterinarian for the remaining therapeutic uses of such drugs"

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ Aminoglycosides (streptomycin, spectinomycin), Lincosamides (lincomycin), Macrolides (tylosin, erythromycin), Penicillins (penicillin G procain), Streptogramins (virginiamycin), Sulfonamides (sulfamethazine) และ Tetracyclines (chlortetracycline, oxytetracycline) รวมถึง avilamycin ซึ่งมียาบางชนิดที่สามารถใช้เสริมการเจริญเติบโตและใช้ได้โดยไม่ต้องมีใบสั่งสัตวแพทย์ ได้แก่ avilamycin, Ionophores, bacitracin, bambermycin

การห้ามการใช้ extra label use of medicated feed เป็นการห้ามเด็ดขาดแม้ว่าจะเป็นสัตวแพทย์ก็ตาม ดังนั้นยาต้านจุลชีพที่เป็น medical importance และได้สมัครใจถอนชื่อออกแล้วตามนโยบาย GFI #209 หากพบว่ามีการนำมาใช้เพื่อ production purpose จะถือว่าใช้ extra label use และผิดกฎหมายทันที

4. Final Rules of Vet Feed Directives (VFD) นโยบาย USFDA เพื่อปรับปรุงการนำยามาใช้ผสมอาหารสัตว์ (VFD drug / VFD feed) เสนอเมื่อวันที่ 12 ธันวาคม ค.ศ. 2013 และมีผลบังคับตั้งแต่ 1 มกราคม ค.ศ. 2017 โดยได้ปรับสถานะยาในกลุ่ม medically important antimicrobial drugs ที่ใช้ผสมอาหารสัตว์เพื่อ รักษา ป้องกัน ควบคุมโรค จากยาที่สามารถซื้อมาใช้ได้เองโดยฟาร์มเกษตรกรเป็นยาที่ต้องซื้อและใช้ตามใบสั่งสัตวแพทย์เท่านั้น สอดคล้องกับการใช้ยาละลายน้ำโดยให้ใบสั่งมีอายุไม่เกิน 6 เดือน และเก็บบันทึกไว้อย่างน้อย 2 ปี โดยสัตวแพทย์เก็บตัวจริง และให้โรงงานอาหารสัตว์และฟาร์มเก็บสำเนา โดยสามารถเก็บในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์ได้และเปลี่ยนวิธีการเขียนใบสั่งจากการระบุปริมาณอาหารสัตว์ เป็น

ระบุจำนวนสัตว์โดยประมาณและจำนวนวันที่สัตว์ได้รับยาโดยต้องระบุชนิดสัตว์ production class และอนุญาตให้ระบุจำนวนครั้งของการ reorder/refill ใบสั่งยาได้หากเป็นยาที่อนุญาตให้ refill ใบสั่ง ทั้งนี้ห้ามนำ VFD drugs มา combination เอง จะอนุญาตให้ใช้เฉพาะ approved combination VFD drugs เท่านั้น, โดยการเขียนใบสั่งของสัตวแพทย์ต้องสอดคล้องกับแนวทาง Veterinarian client patient relationship (VCPR) ซึ่งมีองค์ประกอบที่สำคัญในการบ่งชี้ว่าเป็นไปตาม VCPR มี 3 ประการคือ

- สัตวแพทย์ผู้สั่งใช้ยามีความเกี่ยวข้องกับเจ้าของสัตว์และรับผิดชอบสุขภาพสัตว์
- มีความรู้เพียงพอจากการตรวจสัตว์จริง และ/หรือคุ้นเคยกับฟาร์มและรับผิดชอบในการตรวจวินิจฉัย
- พร้อมที่จะติดตามอาการป่วยและประเมินผลการใช้ยา

ตารางที่ 3-7 ยาผสมอาหารสัตว์ที่ต้องใช้ตามใบสั่งสัตวแพทย์ในสหรัฐอเมริกา

Over the counter drug	VFD
Avilamycin (AGP)	Macrolides
Ionophores	Penicillin
Bacitracin	Tetracycline
Bambermycin	Streptogramins
Carbadox (Removable Recommended)	Aminoglycosides
Other veterinary use only agents	Lincosamides
	Sulfonamides
	Phenicol
	Avilamycin (Therapeutic)

สหภาพยุโรป

ระบบกฎหมายของสหภาพยุโรป (European Law) เมื่อผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมาธิการ และรัฐสภายุโรป การประกาศใช้อย่างเป็นทางการ จะพิมพ์ลงใน Official Journal of The European Communities ของสหภาพยุโรป ซึ่งมี 2 ประเภทหลัก คือ

1. EU Regulations เป็นกฎข้อบังคับ (Laws) ซึ่งมีผลบังคับใช้ทั้งสหภาพยุโรปในทุกประเทศสมาชิก

2. EU Directives เป็นกฎประชาคม (Community Law) ที่ประเทศสมาชิกต้องนำไปบังคับใช้โดยการออกกฎในแต่ละประเทศให้สอดคล้องกับ Directives ภายในระยะเวลาที่กำหนด

Directive 81/852 หรือ Veterinary Medicinal Products Directive ค.ศ. 2001 กำหนดให้การใช้ยาต้านจุลชีพในขนาดเพื่อป้องกันและรักษาโรค (feed premix) ต้องมีใบสั่งยาจากสัตวแพทย์เท่านั้น**สำหรับ antibiotic growth promoter สหภาพยุโรปได้มีมาตรการห้ามมาเป็นลำดับ และห้ามใช้ยาทุกชนิดในวัตถุประสงค์ดังกล่าวในปี ค.ศ. 2006**

Directive 2001/82 (Community Code Relating to Veterinary medicinal products) ค.ศ. 2001 ระบุเกี่ยวกับข้อกำหนดในการขึ้นทะเบียนเพื่อจำหน่ายยาสัตว์ (รวมถึง Homeopathy Veterinary Medicinal Products) กระบวนการในการวางจำหน่าย การผลิต การนำเข้า การติดฉลาก การครอบครอง การกระจาย การนำยาสำหรับสัตว์ไปใช้ การเฝ้าระวัง รวมไปถึงการกำหนดให้มีคณะกรรมการยาสัตว์ในสหภาพยุโรป โดยให้นิยามของยาสัตว์และคำศัพท์ที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

Veterinary Medicinal Product: "Any substance or combination of substance (a) present for treating and preventing disease of animals. (b) capable for use in animals with a view to making a medical diagnosis or to restoring, correcting or modifying physiological functions in animals."

Withdrawal period (ระยะหยุดยา) หมายถึง ช่วงระยะเวลาที่จำเป็นระหว่างการให้ยาครั้งสุดท้ายกับสัตว์ภายใต้สภาพปกติ และการนำมาผลิตเป็นอาหาร เพื่อมั่นใจได้ว่าจะไม่มีสารตกค้างเกินปริมาณที่กำหนด (MRLs) ตาม Regulation 37/2010 ของสหภาพยุโรป

โดยยาสัตว์ที่จะได้รับอนุญาตให้วางจำหน่ายในสหภาพยุโรป (marketing authorization) จะต้องผ่านการประเมิน ดังนี้

1 คุณภาพ (quality) โดยคุณภาพจะเกี่ยวข้องกับคุณลักษณะทางเคมี เภสัชวิทยาของส่วนประกอบ รวมถึงรายละเอียดในกระบวนการผลิต การบรรจุ การศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะการเก็บรักษา ตามแต่ชนิดของสูตรตำรับและวิธีการให้ยา

2. ประสิทธิผล (efficacy) โดยผู้ผลิตต้องมีข้อมูลการศึกษาสนับสนุนประสิทธิผลของยา

3. ความปลอดภัย (safety) ทั้งต่อผู้บริโภค เกษตรกรผู้ใช้ยาสัตว์ ตัวสัตว์และสิ่งแวดล้อมโดยต้องมี การกำหนดค่า MRLs (Maximum residue limits) ให้กับสารออกฤทธิ์ของยาสัตว์ที่อาจตกค้างในผลิตภัณฑ์อาหารที่มาจากสัตว์ในระดับที่ไม่เป็นอันตรายต่อผู้บริโภค ทั้งนี้การกำหนดค่า MRLs มีวัตถุประสงค์

3.1 กำหนดระยะหยุดการให้ยาที่เหมาะสม

3.2 ช่วยในการจัดทำแผนการเฝ้าระวังสารตกค้าง (residue surveillance)

เพื่อป้องกันไม่ให้มีสารตกค้างเกินค่า MRLs ที่กำหนด และด้วยเหตุที่ระยะหยุดการให้ยานั้นถึงแม้เป็นยาชนิดเดียวกัน แต่หากมีส่วนผสมในสูตรตำรับยา ระยะเวลาการให้ และวิธีการใช้แตกต่างกัน ก็จะมีผลต่อขบวนการดูดซึม กระจาย กำจัด และการเปลี่ยนแปลงของยาภายในร่างกายสัตว์แตกต่างกัน มีผลให้ยาชนิดเดียวกันอาจมีระยะหยุดยาที่จะตรวจไม่พบสารตกค้างเกินค่า MRLs ได้แตกต่างกัน ผู้ผลิตยาแต่ละรายจึงต้องกำหนดระยะหยุดยาที่จำเพาะสำหรับผลิตภัณฑ์ของตนเอง ก่อนได้รับอนุญาตให้วางจำหน่าย

เพื่อป้องกันความทุกข์ทรมานต่อสัตว์อันเกิดจากไม่มียารักษา ในกรณีที่มีความจำเป็นหากจะมีการนำยาการใช้ยานอกเหนือจากฉลาก (off label use หรือ extra label use) สำหรับสัตว์ที่นำมาบริโภคเป็นอาหารต้องดำเนินการตาม cascade system ให้พิจารณาเรียงตามลำดับขั้นความเสี่ยง (risk based)ดังนี้

- ใช้ยาที่มีทะเบียนที่ระบุให้ใช้สัตว์ต่างชนิด หรือเงื่อนไขข้อบ่งใช้อื่นในสัตว์ชนิดเดียวกัน
- ใช้ยาที่ขึ้นทะเบียนสำหรับมนุษย์
- สัตวแพทย์สั่งให้บุคคลที่ได้รับอนุญาตปรุงยาเพื่อใช้เป็นการชั่วคราว

โดยสารออกฤทธิ์ของยาที่จะนำมาใช้ต้องผ่านการประเมินและมีการกำหนดสถานะค่า MRLs ในกฎระเบียบที่เกี่ยวข้อง โดยสัตวแพทย์ต้องตระหนักถึงความปลอดภัยในห่วงโซ่อาหาร และกำหนดระยะหยุดยาที่เหมาะสม ซึ่งหากยาที่นำมาใช้ไม่ระบุระหยุดยาในสัตว์ชนิดนั้นสัตวแพทย์ต้องกำหนดระยะหยุดยาไม่น้อยกว่า

- 7 วัน สำหรับสัตว์ที่จะนำไข่มาบริโภค
- 7 วัน สำหรับสัตว์ที่จะนำนมมาบริโภค
- 28 วัน สำหรับไก่และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ที่จะนำ ไขมัน เครื่องใน เนื้อสัตว์มาบริโภค

ทั้งนี้สหภาพยุโรปอยู่ระหว่างปรับปรุงกฎระเบียบกลางดังกล่าว เพื่อส่งเสริมให้มีการพัฒนายาที่จะนำมาใช้ใน minor species และ เพิ่มประเด็นที่เกี่ยวกับความเสี่ยงจากเชื้อดื้อยาต่อสุขภาพมนุษย์

Regulation 37/2010 ค.ศ. 2009 (Pharmacological active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin) ซึ่งปรับปรุงจากปี Regulation 2377/90 ค.ศ. 1990 ที่ยกเลิกไป โดยกำหนดมาตรฐานปริมาณสารตกค้างจากสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่นำมาใช้ในสัตว์ ที่อนุญาตให้พบได้ในผลิตภัณฑ์อาหารที่ได้จากสัตว์ (Maximum Residue Limits: MRLs) ซึ่งต้องทำการประเมินความเสี่ยงเพื่อระบุถึงอันตรายจากการได้รับสัมผัสปริมาณสารตกค้าง โดยมีหลักการว่าผลิตภัณฑ์สัตว์เพื่อการบริโภคต้องไม่มีสารตกค้างที่อาจทำให้เกิดอันตรายต่อสุขภาพ โดยระบุให้สารทุกชนิดที่มีฤทธิ์ทางเภสัชในยาสำหรับสัตว์ต้องระบุสถานะภาพของการประเมินค่า MRLsสำหรับโมเลกุลของสารออกฤทธิ์ โดยระบุใน ภาคผนวก (Annex) ของข้อบังคับนี้ ได้แก่

Allowed substances มี 2 กลุ่ม

- สารที่สามารถจัดตั้งค่า Acceptable Daily Intake (ADI) และ Final MRLs ได้ โดยมีข้อมูลความปลอดภัยด้านพิษวิทยา การเหนี่ยวนำให้เชื้อปกติในลำไส้ดื้อยา ข้อมูลและวิธีวิเคราะห์สารตกค้างสนับสนุนเพียงพอ
- สารที่มีข้อมูลเพียงพอที่แสดงความปลอดภัยไม่จำเป็นต้องกำหนดค่า MRLs เนื่องจากสารตกค้าง ไม่มีความเสี่ยงต่อผู้บริโภค (No MRL required)

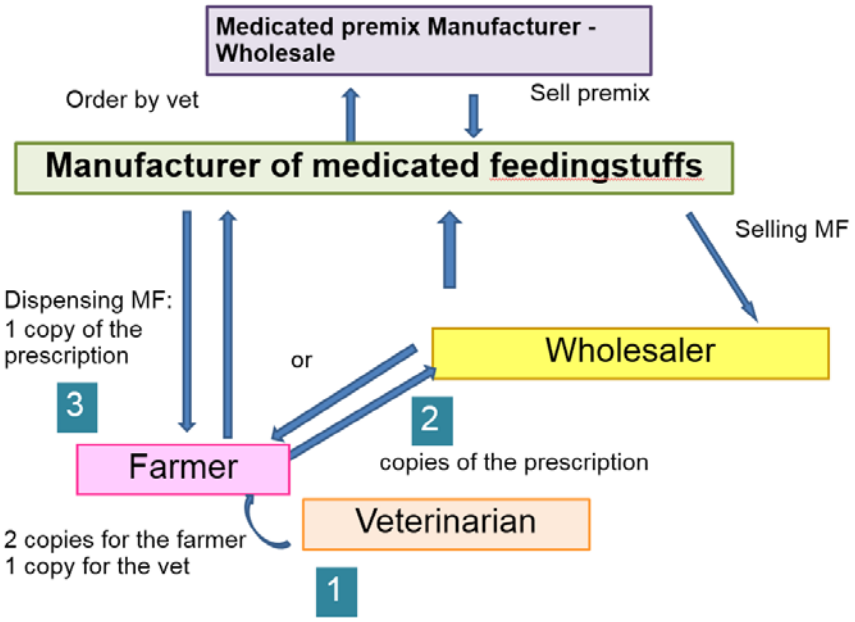
Prohibited substances

สารตกค้างนั้นไม่ว่าในขนาดปริมาณเท่าใดอาจมีอันตรายต่อผู้บริโภคในระดับความเสี่ยงที่ไม่สามารถยอมรับได้หรือ ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในการประเมินความเสี่ยง ยังไม่สามารถกำหนดค่า ADI และ MRL จึงห้ามใช้ในสัตว์เพื่อการบริโภคและไม่อนุญาตให้มีสารตกค้างโดยเด็ดขาด ได้แก่ chloramphenicol,l *Aristolochiaspp*.,nitrofurans,chloroform,Chlorpromazine,Colchisine,Dimetridazole,Dapsone, Metronidazole,Nirofurans,Ronidazole

Directive 90 / 167 (Laying down the Conditions Governing the Preparation, Placing on the Market and Use of Medicated Feedingstuffs in the Community) ค.ศ.1990 เป็นข้อกำหนดเกี่ยวกับการเตรียม การจำหน่าย และการนำไปใช้ โดยระบุส่วนประกอบ และการติดฉลากอาหารสัตว์ผสมยา ทั้งนี้การจำหน่ายต้องมีใบสั่งจากสัตวแพทย์ซึ่งจะมีสำเนาเก็บไว้ที่โรงงานอาหารสัตว์ ฟาร์ม โดยสัตวแพทย์เก็บตัวจริง และสั่งในปริมาณที่เหมาะสมกับการนำไปใช้

"**Medicated feedingstuff**" หมายถึง "any mixture of a veterinary medicinal product or product and feed or feeds which is ready prepared for marketing and intended to be fed to animals without any further processing, because of its curative or preventive properties or other properties as a medicinal product covered by Article 1 (2) of Directive 65/65/EEC"

"**Medicated Premix**"หมายถึง "any veterinary product which has been granted a marketing authorization in accordance with article 4 of council directive 81 / 851 / ECC, prepared in advance with a view to be subsequent manufacture of medicated feedingstuffs.



รูปที่ 3-1 การควบคุมการกระจายอาหารสัตว์ที่มียา (Medicated feed : MF) ตามใบสั่งสัตวแพทย์

โดย medicated premix ที่จะใช้ผสมลงในอาหารสัตว์ได้ต้องได้รับอนุมัติการขึ้นทะเบียนยาแล้วเท่านั้น และผู้ผลิต medicated premix ต้องทดสอบการกระจายเป็นเนื้อเดียวกันในช่วงที่ยอมรับได้ (homogeneity) ความเข้ากันได้กับวัตถุที่เติมในอาหารสัตว์ชนิดอื่นที่เป็นส่วนประกอบสำคัญ (compatibility) และความคงสภาพของ medicated premix หลังผสมลงในอาหารสัตว์ (stability)

ปัจจุบันคณะกรรมาธิการยุโรปได้อนุมัติข้อเสนอให้มีการปรับปรุงกฎระเบียบการควบคุมยาสัตว์ Directive 2001/82 และอาหารสัตว์ผสมยา Directive 90/167 และอยู่ระหว่างการ harmonised ข้อกำหนดที่สำคัญเพิ่มเติมเพื่อลดความเสี่ยงต่อสุขภาพมนุษย์และสัตว์จากยาต้านจุลชีพในสัตว์ เช่น

- ไม่อนุญาตให้ใช้ยาผสมลงในอาหารสัตว์ ในวัตถุประสงค์เพื่อป้องกันโรคและการใช้ยาผสมลงในอาหารสัตว์ในวัตถุประสงค์เพื่อการรักษาให้มีระยะเวลาไม่เกิน 14 วัน
- การผลิตอาหารสัตว์ที่มียา (Medicated feed) ต้องได้รับการรับรองระบบ HACCP
- กำหนดเกณฑ์ในการผสมยาลงในอาหารสัตว์ที่สามารถผสมได้เป็นเนื้อเดียวกัน (homogeneity) โดยพิจารณาคุณสมบัติของยาที่จะผสมและความสามารถในการผสมและระดับของการ

ปนเปื้อนข้าม (carry-over) ที่อนุญาตให้มีได้ของยาจากสูตรการผลิตที่มีการใช้ยาที่สามารถตรวจพบการปนเปื้อนข้ามของยาที่ผสมมาในอาหารสัตว์ชุดที่ไม่ได้ผสมยาซึ่งผลิตในชุดถัดมา โดยปัจจุบันเสนอให้กำหนดระดับการปนเปื้อนข้ามของยาต้านจุลชีพจากชุดก่อนหน้า มาในชุดที่ไม่ใส่ยา (non- target feed) ได้ไม่เกิน 3 % สำหรับสารออกฤทธิ์ที่ไม่ใช่ยาต้านจุลชีพ

- On-farm mixer or mobile mixers ที่จะผสมยาลงในอาหารสัตว์ให้ใช้ผลิตภัณฑ์ยาที่ระบุอัตราการใช้มากกว่า 2 กิโลกรัม/ตันอาหารสัตว์เท่านั้น เพื่อให้สามารถผสมได้เป็นเนื้อเดียวกัน

- กำหนดค่าเบี่ยงเบน (tolerances) ที่ยอมรับได้เมื่อผลการวิเคราะห์ตรวจพบยาในปริมาณที่แตกต่างจากที่ระบุไว้ข้างฉลากในอาหารสัตว์ในกรณียาต้านจุลชีพให้เบี่ยงเบนได้ไม่เกิน ±10 % หากเป็นยาชนิดอื่น ให้มีผลเบี่ยงเบนได้ ดังตาราง

ตารางที่ 3-8 ค่าเบี่ยงเบนที่ยอมรับได้ของยาในอาหารสัตว์ตามข้อเสนอในสหภาพยุโรป

ปริมาณสารออกฤทธิ์ของยาในอาหารสัตว์	ค่าเบี่ยงเบนที่ยอมรับได้
> 500 mg	±10 %
> 10 mg and ≤ 500 mg	±20 %
> 0.5 mg and ≤ 10 mg	±30 %
≤ 0.5 mg	±40 %

- ใบสั่งยาผสมอาหารสัตว์ให้มีอายุไม่เกิน 3 เดือนสำหรับสัตว์ทีบริโภคเป็นอาหาร และไม่เกิน 6 เดือนสำหรับสัตว์เลี้ยงอื่น ๆ

- ปริมาณอาหารสัตว์ที่มียาที่จ่ายตามใบสั่งแต่ละครั้งให้มีปริมาณไม่การใช้เกิน 1 เดือน หรือ 2 สัปดาห์หากเป็นยาต้านจุลชีพและให้เก็บบันทึกไว้อย่างน้อย 5 ปี

- ให้มีการรายงานและรวมรวมข้อมูลการขายและใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์

- กำหนดรายการยาที่ห้ามใช้นอกเหนือจากฉลาก

ทั้งนี้การปรับปรุงดังกล่าวเพื่อ harmonized มาตรฐานของประเทศสมาชิกให้สอดคล้องกัน ซึ่งประเทศสมาชิกส่วนใหญ่ได้มีการดำเนินการและกำหนดมาตรการข้างต้นในแต่ละประเทศอยู่แล้ว แต่ยังมีแตกต่างกันในรายละเอียด เช่น ระดับ carry-over ของยาในอาหารสัตว์ และหลายประเทศ เช่น เนเธอร์แลนด์ห้ามไม่ให้มีการใช้ยากลุ่ม Fluoroquinolone 3rd, 4thCephalosporinsเพื่อการป้องกันโรค และการใช้เพื่อการรักษาต้องมีผลทดสอบความไวของยาว่ายาอื่นใช้ไม่ได้ผล เป็นต้น

ญี่ปุ่น

กฎหมายยา (Pharmaceutical Affairs Law, PAL) ค.ศ. 2009 เป็นกฎหมายหลักในการควบคุมยา กำหนดให้การใช้ยากับสัตว์ที่นำมาบริโภคเป็นอาหารแบ่งเป็น 2 ประเภทหลัก คือ

1) ยาที่ต้องใช้ใบสั่งจ่ายยาจากสัตวแพทย์ (Prescription drugs)
2) ยาสามัญที่เกษตรกรสามารถซื้อได้เอง (Over the counter drugs)

ทั้งนี้ญี่ปุ่นอนุญาตให้มีการใช้ยาที่ระบุข้อบ่งใช้ผสมอาหารเพื่อควบคุม รักษาโรค ในฟาร์มตามใบสั่งสัตวแพทย์ แต่ไม่อนุญาตให้ผสมจากโรงงานอาหารสัตว์ (Feed mill) โดยมีรายชื่อ และขนาดยา ที่ใช้ผสมอาหารสัตว์ ที่มีความเข้มข้นของผลิตภัณฑ์ยาที่ขึ้นทะเบียนเพื่อผสมอาหารสัตว์ ตั้งแต่ 1 – 20 %

การควบคุมยาของประเทศไทย

การกำกับดูแลยาสำหรับสัตว์ของประเทศไทย อยู่ภายใต้การกำกับดูแลของกฎหมาย 2 ฉบับ

1. พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติมอีก 4 ครั้ง คือ ฉบับที่ 2 (พ.ศ. 2518) ฉบับที่ 3 (พ.ศ. 2522) ฉบับที่ 4 (พ.ศ. 2527) และฉบับที่ 5 (พ.ศ. 2530) กำกับดูแลยาสำหรับมนุษย์และยาสำหรับสัตว์ โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

2. พระราชบัญญัติควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ พ.ศ. 2558 ซึ่งปรับปรุงจากพ.ร.บ. ควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ พ.ศ. 2525 กำกับดูแลควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ทุกชนิด โดยกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ กรมปศุสัตว์กำกับดูแลใบอนุญาตอาหารสำหรับสัตว์บก และสัตว์เลี้ยง กรมประมงกำกับดูแลใบอนุญาตอาหารสำหรับสัตว์น้ำ

เนื่องจากอาหารสัตว์ผสมสำเร็จรูปและหัวอาหารสัตว์ที่ผสมยา จัดเป็นยาตาม พ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510 แต่มีการผลิตในสถานที่ผลิตอาหารสัตว์ตาม พ.ร.บ. ควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ พ.ศ. 2558 กระทรวงสาธารณสุขได้ออกประกาศ เรื่องวัตถุที่ได้รับการยกเว้นไม่เป็นยา (ฉบับที่ 35) พ.ศ. 2560 กำหนดให้อาหารสัตว์ผสมสำเร็จรูปและหัวอาหารสัตว์ที่ผสมยาที่ได้รับการอนุมัติให้นำมาใช้ผสมกับอาหารสัตว์นั้น ได้รับการยกเว้นจากการเป็นยา ตามกฎหมายยาซึ่งจะต้องมีการออกประกาศกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ เพื่อกำกับดูแลการผลิต ขาย ใช้อาหารสัตว์ที่ผสมกับยาดังกล่าว ตามกฎหมายว่าด้วยการควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ด้วยต่อไป

กฎหมายควบคุมยาสัตว์ในประเทศไทยตามพ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไข

ตามมาตรา 4 แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 ให้นิยามของยาไว้ 4 ประการ

1. วัตถุที่เป็นเภสัชเคมีภัณฑ์ หรือ เภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูป
2. วัตถุที่มุ่งหมายสำหรับใช้ในการวินิจฉัย บำบัด บรรเทา รักษา ป้องกันโรคหรือความเจ็บป่วยของมนุษย์ หรือสัตว์
3. วัตถุที่มุ่งหมายให้เกิดผลแก่สุขภาพ โครงสร้างหรือ การกระทำหน้าที่ใดๆ ต่อร่างกายมนุษย์หรือสัตว์
4. วัตถุที่รับรองไว้ในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ

วัตถุตาม 1,2 หรือ 4 ไม่หมายความรวมถึง

1. วัตถุที่มุ่งหมายสำหรับใช้ในการเกษตรหรือการอุตสาหกรรมตามที่รัฐมนตรีประกาศ

2. วัตถุที่มุ่งหมายสำหรับใช้เป็นอาหารสำหรับมนุษย์ เครื่องกีฬา เครื่องมือเครื่องใช้ในการส่งเสริมสุขภาพ เครื่องสำอางหรือเครื่องมือและส่วนประกอบของเครื่องมือที่ใช้ในการประกอบโรคศิลปะหรือวิชาชีพเวชกรรม

3. วัตถุที่มุ่งหมายสำหรับใช้ในห้องวิทยาศาสตร์สำหรับการวิจัย การวิเคราะห์หรือการชันสูตรโรคซึ่งมิได้กระทำโดยตรงต่อร่างกายของมนุษย์

เภสัชเคมีภัณฑ์ หมายถึง สารอินทรีย์เคมี หรือ อนินทรีย์เคมี ซึ่งเป็นสารเดี่ยวที่ใช้ปรุง แต่ง เตรียม หรือผสมเป็นยา เช่น ผง salbutamol

เภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูป หมายถึง สารอินทรีย์เคมี หรือ อนินทรีย์เคมี ทั้งที่เป็นสารเดี่ยว หรือ สารผสมที่อยู่ในลักษณะพร้อมที่จะใช้นำมาประกอบในการผลิตเป็นยาสำเร็จรูป เช่น vitamin C ซึ่งทำเป็น granule

ยาสำเร็จรูป ได้แก่ ยาที่อยู่ในสภาพที่พร้อมจะนำไปใช้ในมนุษย์และสัตว์ ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยารับขึ้นทะเบียนตำรับไว้ในรูปแบบต่าง ๆ เช่น ยาละลายน้ำ ยาฉีด ยาผสมอาหารสัตว์ เป็นต้น

ตำรับยา หมายถึง สูตรซึ่งระบุส่วนประกอบ สิ่งปรุงที่มียารวมอยู่ด้วย ไม่ว่าสิ่งปรุงนั้นจะมีรูปลักษณะใด และหมายความรวมถึง ยาซึ่งมีลักษณะเป็นวัตถุสำเร็จรูป ทางเภสัชกรรม ที่พร้อมจะนำไปใช้ในมนุษย์และสัตว์

สารออกฤทธิ์(active ingredfient) หมายถึง วัตถุอันเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของยาที่สามารถมีฤทธิ์บำบัด บรรเทา รักษา ป้องกันโรค หรือความเจ็บป่วย ของมนุษย์และสัตว์

ความแรงของสารออกฤทธิ์ (strength)

1.ความเข้มข้นของยา (concentration) ที่มีปริมาณของสารออกฤทธิ์ระบุเป็นน้ำหนักของสารออกฤทธิ์ต่อหนึ่งหน่วยการใช้

2. การแสดงฤทธิ์ทางการรักษาโรคของยา (potency) ตามที่ได้มีการทดสอบในห้องปฏิบัติการด้วยวิธีที่ผ่านการควบคุมการ ใช้รักษาโรคอย่างได้ผลเพียงพอแล้ว

ตำรับยาแผนปัจจุบัน ระบุความแรงของสารออกฤทธิ์

ชื่อการค้า Oxycline ส่วนประกอบ ใน 1 ml ประกอบด้วย

Oxytetracycline HCl equivalent to oxytetracycline50 mg

Lidocaine hydrochloride 20 mg

Excipient q.s. 1 ml

การควบคุมตามพระราชบัญญัติยา ประกอบด้วย การกำกับดูแลยาก่อนและหลังยาออกสู่ตลาด

I การกำกับดูแลก่อนยาออกสู่ตลาด (premarketing)

1.1 การขออนุญาตผลิตยา

ใบอนุญาตผลิตยา มี 2 ประเภท จำแนกตามประเภทของยา คือ ใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน และใบอนุญาตผลิตยาแผนโบราณ โดยมีขั้นตอนการขออนุญาต ดังนี้

การยกเว้นไม่ต้องขอใบอนุญาตผลิตยาตามมาตรา 13 (1) และ (2)

- การผลิตยาโดยกระทรวง ทบวง กรมในหน้าที่ป้องกันบำบัดโรค สภากาชาดไทย และองค์การเภสัชกรรม
- การผลิตยาตามใบสั่งยาของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมหรือผู้ประกอบโรคศิลปะที่สั่งสำหรับคนไข้เฉพาะราย หรือตามใบสั่งยาของผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์สำหรับสัตว์เฉพาะราย

1.2 การขออนุญาตขายยา

ใบอนุญาตขายยา จำแนกเป็น 5 ประเภท

1.2.1 ใบอนุญาตขายยาแผนปัจจุบัน

1.2.2 ใบอนุญาตขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจุเสร็จที่ไม่ใช่ยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ

1.2.3 ใบอนุญาตขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจุเสร็จสำหรับสัตว์

1.2.4 ใบอนุญาตขายส่งยาแผนปัจจุบัน

1.2.5 ใบอนุญาตขายยาแผนโบราณ

1.2.1 ใบอนุญาตขายยา แผนปัจจุบัน

- สามารถขายได้ทั้งยาคนและยาสัตว์ รวมทั้งยาแผนโบราณและการขายส่ง

1.2.2 ใบอนุญาตขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจุเสร็จ ที่ไม่ใช่ยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ

- เภสัชกร แพทย์ ทันตแพทย์ชั้นหนึ่ง พยาบาล ผดุงครรภ์และผู้ผ่านการอบรมจากกระทรวงสาธารณสุข มีหน้าที่ปฏิบัติการได้
- ไม่สามารถแบ่งขายยาบรรจุเสร็จต่างไปจากสภาพเดิมที่ผลิตได้
- ไม่สามารถขายยาอันตราย และ ยาควบคุมพิเศษ
- สามารถขายยาแผนโบราณได้

1.2.3 ใบอนุญาตขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจุเสร็จสำหรับสัตว์

- ขายได้เฉพาะยาบรรจุเสร็จสำหรับสัตว์เท่านั้น
- เภสัชกรชั้นหนึ่ง ผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์ชั้นหนึ่งหรือชั้นสอง เป็นผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ
- สามารถขายยาอันตรายและยาควบคุมพิเศษได้
- กรณีผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์ชั้นสองไม่สามารถขายยาควบคุมพิเศษได้
- ไม่สามารถจำหน่ายเภสัชเคมีภัณฑ์ ได้เนื่องจากไม่จัดเป็นยาบรรจุเสร็จ (หากมีการขายเภสัชเคมีภัณฑ์หรือยาสำหรับมนุษย์ เป็นการขายยาไม่ตรงตามประเภทใบอนุญาตตามระบุในมาตรา 19 (2)

1.2.4 ใบอนุญาตขายส่งยาแผนปัจจุบัน

- ขายส่งยาแผนปัจจุบัน หมายถึง ขายตรงต่อผู้รับอนุญาตขายยา หน่วยงานราชการ องค์การเภสัชกรรม สถานพยาบาล ผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์
- ผู้ได้รับอนุญาตผลิต นำเข้า ขาย ถือว่าได้รับใบอนุญาตขายส่งด้วย
- สามารถขายได้ทั้งยาคน ยาสัตว์
- เภสัชกรชั้นหนึ่งเท่านั้น มีหน้าที่ปฏิบัติการ
- ไม่มีการปรุงยาตามใบสั่งของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมและผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์

1.2.5 ใบอนุญาตขายยาแผนโบราณ

- ผู้ประกอบโรคศิลปะแผนโบราณสาขาเวชกรรมหรือเภสัชกรรม เป็นผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ

การยกเว้นไม่ต้องขอใบอนุญาตขายยาตามมาตรา 13 (3)

- การขายยาสมุนไพรที่ไม่ใช่ยาอันตราย การขายยาสามัญประจำบ้าน การขายยาซึ่งผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรรมหรือผู้ประกอบโรคศิลปะในสาขาทันตกรรมขายเฉพาะสำหรับคนไข้ของตน หรือการขายยาซึ่งผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์ขายสำหรับสัตว์ที่ตนบำบัดหรือป้องกันโรคหรือการขายยาซึ่งขายโดยกระทรวง ทบวง กรม ในหน้าที่ป้องกันหรือบำบัดโรค สภากาชาดไทยและองค์การเภสัชกรรม

1.3 การขออนุญาตนำหรือสั่งยา

มีใบอนุญาต 2 ประเภท

1. ใบอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

เภสัชกรชั้นหนึ่งเป็นผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการโดยมีสถานที่เก็บยาและอุปกรณ์ที่ควบคุมหรือรักษาคุณภาพยา

2. ใบอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนโบราณเข้ามาในราชอาณาจักร

เภสัชกรชั้นหนึ่ง หรือผู้ประกอบโรคศิลปะแผนโบราณสาขาเวชกรรมหรือเภสัชกรรมเป็นผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการได้ โดยต้องมีสถานที่เก็บยาและอุปกรณ์ที่ควบคุมหรือรักษาคุณภาพยา

การยกเว้นไม่ต้องขอใบอนุญาตนำหรือสั่งยา ตามมาตรา 13 (4) และ (5)

- การนำยาติดตัวเข้ามาในราชอาณาจักร ซึ่งไม่เกินจำนวนที่จำเป็นต้องใช้ภายใน 30 วัน
- การนำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร โดยกระทรวง ทบวง กรม ในหน้าที่ป้องกันหรือบำบัดโรค สภากาชาดไทยและองค์การเภสัชกรรม

1.4 การขึ้นทะเบียนตำรับยา

1.4.1 ขั้นตอนการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่ไม่ใช่ยาใหม่

1.4.1.1 ต้องมีใบอนุญาตผลิตยา

1.4.1.2 ขออนุญาตผลิตยาตัวอย่าง นำหรือสั่งยาตัวอย่าง

1.4.1.3 ขอขึ้นทะเบียนตำรับยา พิจารณา ชื่อ สูตร สรรพคุณ ความปลอดภัย

1.4.2 การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (สำหรับมนุษย์) แบ่งเป็น 2 กรณี

1.4.2.1 กรณีขึ้นทะเบียนยาใหม่ที่เป็นยาต้นแบบ (original drug) จะพิจารณาอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข โดย

- มีการติดตามความปลอดภัยในการใช้ตาม protocol ที่ได้รับความเห็นชอบเป็นเวลาอย่างน้อย 2 ปี
- จำหน่ายยาได้เฉพาะในสถานพยาบาลที่มีแพทย์ดูแล

เมื่อพ้นกำหนดและผ่านความเห็นชอบจะได้รับทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข (unconditional approval)

1.4.2.2. กรณีขึ้นทะเบียนยาสามัญสำหรับมนุษย์ที่ผลิตเลียนแบบยาใหม่ (New Generic Drug)

ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์การศึกษาความเท่าเทียมกันของประสิทธิภาพในการรักษาหรือชีวสมมูล (bioequivalence)

1.4.3 ยาที่ไม่ต้องขึ้นทะเบียนตำรับ ได้แก่

- ยาที่เป็นเภสัชเคมีภัณฑ์ หรือ เภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่ไม่ใช่ยาบรรจุเสร็จ เช่น ยาที่เป็นวัตถุดิบ หรือตัวยาเคมี
- ยาสมุนไพร เช่น ราก ไม้ ใบ ผล ดอกไม้ต่าง ๆ
- ยาตัวอย่างที่ได้รับอนุญาตให้ผลิต หรือ นำสั่งเข้ามาเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา
- ยาที่ได้รับอนุญาตให้นำเข้ามาเพื่อการวิจัย วิเคราะห์ จัดนิทรรศการ

1.5 ยาที่ห้ามผลิต นำเข้า ขาย

ได้แก่ ยาปลอม ยาผิดมาตรฐาน ยาเสื่อมคุณภาพ ยาที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยา และยาที่ทะเบียนตำรับถูกยกเลิกเกินหกเดือนสำหรับผู้รับอนุญาตขายยา

1.5.1 ยาปลอม

- ยาที่แสดงชื่อว่าเป็นยาอื่น หรือแสดงเดือนปีที่ยาสิ้นอายุซึ่งมิใช่ความจริง
- ยาหรือวัตถุที่ทำเทียมทั้งหมดหรือแต่บางส่วนว่าเป็นยาแท้ปลอม
- ยาที่แสดงชื่อหรือเครื่องหมายผู้ผลิต ที่ตั้งสถานที่ผลิตยาที่มิใช่ความจริง
- ยาที่แสดงว่าเป็นยาตามตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้ซึ่งมิใช่ความจริง
- ยาที่ผลิตขึ้นไม่ถูกต้องตามมาตรฐานถึงขนาดที่ปริมาณ หรือ ความแรงของสารออกฤทธิ์ <u>ขาดหรือเกินกว่าร้อยละยี่สิบจากเกณฑ์ต่ำสุดหรือสูงสุด</u> ซึ่งกำหนดไว้ในตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้

1.5.2 ยาผิดมาตรฐาน

- ยาที่ผลิตขึ้นไม่ถูกต้องตามมาตรฐานโดย <u>ปริมาณหรือความแรงของสารออกฤทธิ์ขาดหรือเกินจากเกณฑ์ต่ำสุดหรือสูงสุด</u> ที่กำหนดไว้ในตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้<u>แต่ไม่ถึงขนาดจัดเป็นยาปลอม</u>
- ยาที่ผลิตขึ้นโดยความบริสุทธิ์หรือลักษณะอื่น ซึ่งมีความสำคัญต่อคุณภาพของยาผิดไปจากเกณฑ์ที่กำหนดไว้ ในตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้

1.5.3 ยาเสื่อมคุณภาพ

- ยาที่สิ้นอายุตามที่แสดงไว้ในฉลาก
- ยาที่แปรสภาพจนมีลักษณะเดียวกับยาปลอม หรือยาผิดมาตรฐาน

II การกำกับดูแลหลังยาออกสู่ตลาด (Post marketing)

2.1 การติดตามตรวจสอบ (Monitoring)

- ตรวจสถานประกอบการ
- ตรวจสอบผลิตภัณฑ์ยาสัตว์ทุกขั้นตอน จากสถานที่ผลิต นำเข้า ขาย
- ตรวจสอบการโฆษณา

2.2 อำนาจหน้าที่ของพนักงานเจ้าหน้าที่ ตาม พ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510 (มาตรา 91)

2.2.1 เข้าไปในสถานที่ผลิตยา สถานที่ขายยา สถานที่นำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร หรือสถานที่เก็บยาในระหว่างเวลาทำการ เพื่อตรวจสอบควบคุมให้การเป็นไปตามพระราชบัญญัตินี้

2.2.2 นำยาในปริมาณพอสมควรไปเป็นตัวอย่างเพื่อตรวจสอบวิเคราะห์

2.2.3 ในกรณีมีเหตุอันควรสงสัยว่ามีการกระทำความผิดตามพระราชบัญญัตินี้ อาจเข้าไปในสถานที่ใดๆ เพื่อตรวจสอบยา และอาจยึด หรืออายัดยา และเครื่องมือเครื่องใช้ที่เกี่ยวข้องกับการกระทำความผิด ตลอดจน ภาชนะหรือหีบห่อบรรจุยา และเอกสารที่เกี่ยวกับยาดังกล่าวได้

2.2.4 ประกาศผลการตรวจสอบหรือวิเคราะห์คุณภาพของยาที่นำไปตรวจสอบหรือวิเคราะห์ให้ประชาชนทราบ โดยได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการ ทั้งนี้เพื่อประโยชน์ แก่การคุ้มครองความปลอดภัยของผู้ใช้ยา

2.2.5 ในกรณีที่ปรากฏต่อพนักงานเจ้าหน้าที่ว่า ยาใดเป็นยาที่ไม่ปลอดภัยแก่ผู้ใช้ยา หรืออาจเป็นอันตรายต่อผู้ใช้ยา ให้พนักงานเจ้าหน้าที่มีอำนาจเรียกเก็บ หรือสั่งให้ผู้รับอนุญาตผลิตยา ผู้รับอนุญาตขายยา หรือผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรจัดเก็บยาดังกล่าวของตนคืนภายในระยะเวลาที่พนักงานเจ้าหน้าที่กำหนด และมีอำนาจทำลายยาดังกล่าวเสียได้ ทั้งนี้ตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่กำหนดในกฎกระทรวง

ทั้งนี้ได้มีประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 33) พ.ศ. 2545 เรื่องแต่งตั้งพนักงานเจ้าหน้าที่ เพื่อปฏิบัติการตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 แต่งตั้งให้ข้าราชการผู้มีรายชื่อตามประกาศเป็นพนักงานเจ้าหน้าที่ ในสังกัดกรมปศุสัตว์ กรมประมง เพื่อปฏิบัติการตามมาตรา 91 (1) (2) (3) แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 เฉพาะในส่วนที่เกี่ยวข้องกับยา เภสัชเคมีภัณฑ์ และเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่มุ่งหมายใช้กับสัตว์

2.3 การเรียกเก็บยาคืน (Recall)

ยาที่ออกไปจำหน่ายในท้องตลาด หากภายหลังพบว่ามีความบกพร่องในด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ หรือความปลอดภัย กฎหมายยาตามมาตรา 91 (5) ให้อำนาจพนักงานเจ้าหน้าที่ในการเรียกเก็บยาคืน

- พนักงานเจ้าหน้าที่เป็นผู้สั่งให้ผู้ผลิต ผู้นำเข้า ผู้ขายยาเก็บยาคืน
- พนักงานเจ้าหน้าที่ดำเนินการเก็บยาคืนเอง
- ผู้รับอนุญาตเป็นผู้พบข้อบกพร่องและเรียกเก็บคืนเอง

2.4 การดำเนินการตามกฎหมาย ประกอบด้วย

การเปรียบเทียบปรับ การดำเนินคดีอาญา การสั่งพักใช้ใบอนุญาต การเรียกเก็บยาคืน (15 – 30 วัน)

การสั่งเพิกถอนทะเบียนตำรับ เช่น chloramphenicol ในสัตว์เพื่อการบริโภค และการสั่งระงับการโฆษณา

2.5 การเฝ้าระวัง (Pharmacovigilance)

รายงานอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse drug reaction, ADR) ดำเนินการโดยผู้ประกอบการ สถานพยาบาล และ บุคลากรทางการแพทย์ รายงานหน่วยงานที่รับผิดชอบในการขึ้นทะเบียนตำรับ

Adverse drug reaction, ADR อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

การตอบสนองต่อยาที่เกิดขึ้นโดยมิได้ตั้งใจ และเป็นอันตรายต่อร่างกาย และเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติ

Side effect อาการหรือฤทธิ์ข้างเคียง

เกิดขึ้นในขนาดของยาที่ให้ผลในการรักษา ขึ้นกับขนาดที่ให้ (Dose response) เมื่อหยุดยาฤทธิ์ข้างเคียงจะหายไป อาการที่เกิดไม่อันตรายรุนแรง

ยาสำเร็จรูป (Finished product)

หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่ได้ผ่านกรรมวิธีการผลิตยาทุกขั้นตอนจนเสร็จการผลิตรวมทั้งการบรรจุใส่ภาชนะ ปิดฉลาก และจะบรรจุหีบห่อหรือไม่ก็ตาม

การควบคุมคุณภาพในการขึ้นทะเบียนยาสำเร็จรูป (Finished product)

มีวัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจว่ายาที่ผลิตขึ้นมาในแต่ละรุ่นการผลิตมีลักษณะตรงตามข้อกำหนด (Specification) ซึ่งแตกต่างไปตามหมวดยา และรูปแบบยา เช่น ยาฉีด ยาผง

การควบคุมคุณภาพยาสำเร็จรูป

ในการควบคุมคุณภาพยาสำเร็จรูปจะหาปริมาณตัวยาสำคัญที่มีอยู่จริงเปรียบเทียบกับปริมาณยาที่ระบุไว้บนฉลากจากแหล่งผลิตโดยคำนวณเป็นร้อยละแล้วรายงานผลการวิเคราะห์เป็น Percentagelabelled amount (% la.) ยกตัวอย่างเช่น

โรงงานผลิต Oxytetracycline ชนิด injection ระบุบนฉลากบรรจุยาว่ามีปริมาณ Oxytetracycline 2 mg/mlเมื่อนำมาตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการพบว่า มี Oxytetracycline 1 mg/ml รายงานผลวิเคราะห์จะระบุว่า ตรวจพบ Oxytetracycline 50 % labelled amount (la.)

การสรุปผลวิเคราะห์ปริมาณยา

ในการสรุปผลวิเคราะห์ปริมาณยาจะต้องเปรียบเทียบผลวิเคราะห์ที่ได้กับมาตรฐานที่กำหนด (Specification)ของยาชนิดนั้น โดย Specificationจะต้องมีระบุในเอกสารทะเบียนตำรับยา ซึ่งอาจอ้างอิงมาจากตำรายา (Pharmacopoeia) ยกตัวอย่างเช่น

ตำรายา Thai Pharmacopoeia ระบุ specification ของยา Oxytetracycline ชนิด Injection ซึ่งตรวจหาปริมาณด้วยวิธี Microbiological assay ว่ามีมาตรฐานที่ยอมรับได้ในช่วงตั้งแต่ 90 – 110 % la. ดังนั้นหากผลวิเคราะห์

<u>ตรวจพบปริมาณตัวยาในช่วง</u>		<u>การสรุปผลวิเคราะห์</u>
90 – 110 % label amount	→	เข้ามาตรฐาน
< 90 หรือ > 110 % label amount	→	ผิดมาตรฐาน

<u>การสรุปผลวิเคราะห์</u>: เข้ามาตรฐาน หรือ ผิดมาตรฐาน

การตัดสินคุณภาพยา จากผลวิเคราะห์ปริมาณยา ตาม พ.ร.บ.ยา พ.ศ. 2510

<u>กรณียาปลอมตาม มาตรา 73 (5)</u>

ยาที่ผลิตขึ้นไม่ถูกต้องตามมาตรฐานถึงขนาดที่ปริมาณ หรือความแรงของสารออกฤทธิ์<u>ขาดหรือเกินกว่า*ร้อยละยี่สิบจากเกณฑ์ต่ำสุดหรือสูงสุด*</u> ซึ่งกำหนดไว้ในตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้ตามมาตรา 79

<u>ตัวอย่างเช่น</u>

Oxytetracycline ชนิด Injection ระบุ Specification คือ 90 – 110 % la. หากผลวิเคราะห์พบปริมาณตัวยา Oxytetracycline < 72 หรือ > 132 % la.

สรุป เป็นยาปลอม ตามมาตรา 73 (5) เนื่องจาก < 72 หรือ > 132 % เกินกว่าร้อยละยี่สิบของเกณฑ์ต่ำสุดและสูงสุดที่ระบุไว้ คือ 90 – 110 % la.

กรณียาผิดมาตรฐานตาม มาตรา 74 (1)

ยาที่ผลิตขึ้นไม่ถูกต้องตามมาตรฐานโดยปริมาณหรือความแรงของสารออกฤทธิ์ขาดหรือเกินจากเกณฑ์ ต่ำสุดหรือสูงสุด ที่กำหนดไว้ในตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้ ตามมาตรา 79 แต่ไม่ถึงขนาดดังกล่าวในมาตรา 73 (5)

ตัวอย่างเช่น

Oxytetracycline ชนิด Injection ระบุ Specification 90 – 110 % la.

หากผลวิเคราะห์พบปริมาณตัวยา Oxytetracycline < 90 – 72 % หรือ > 110 – 132 % la.

สรุป เป็นยาผิดมาตรฐานตามมาตรา 74 (1) เนื่องจาก < 90 - 72% หรือ > 110 – 132 % la. ขาดหรือ เกินจากเกณฑ์ต่ำสุดและสูงสุดที่ระบุไว้ แต่ไม่ถึงขนาดเป็นยาปลอม

การเฝ้าระวังคุณภาพยาสัตว์หลังขึ้นทะเบียนตำรับยาโดยกรมปศุสัตว์

กรมปศุสัตว์ได้จัดทำโครงการตรวจสอบคุณภาพยาสัตว์ที่มีการวางจำหน่ายในร้านขายยาส่งตรวจที่สำนักตรวจสอบคุณภาพสินค้าปศุสัตว์ เป็นประจำทุกปี จำนวนอย่างน้อย 340 ตัวอย่าง/ปี แต่เนื่องจากการประกาศผลวิเคราะห์ยาสัตว์ซึ่งต้องผ่านความเห็นขอบของคณะกรรมการยาและการเรียกเก็บยาคืนเป็นอำนาจเฉพาะพนักงานเจ้าหน้าที่ในสังกัดกระทรวงสาธารณสุขและไม่ได้มีการมอบหมายให้กรมปศุสัตว์เมื่อกรมปศุสัตว์ตรวจพบยามีทะเบียนที่ผลการตรวจสอบคุณภาพปรากฏว่าอาจจัดเป็นยาผิดมาตรฐานรวมถึงยาปลอมจะมีการแจ้งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบ และจากการประสานงานที่ผ่านมาทราบว่า หากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาตรวจสอบข้อเท็จจริงแล้วพบว่ายาที่ได้รับแจ้งจากกรมปศุสัตว์เป็นยาที่ไม่ถูกต้องตามกฎหมาย เช่น จัดเป็นยาปลอม หรือยาไม่มีทะเบียนจะดำเนินการแจ้งสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดในพื้นที่เพื่อดำเนินการตามกฎหมายต่อไป ซึ่งการดำเนินการเรียกเก็บยาสัตว์คืนจากท้องตลาดหลายครั้งมีที่มาจากการตรวจสอบควบคุมของกรมปศุสัตว์เช่นกัน

การกระจายยาของประเทศไทย

จากข้อมูลของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในปี พ.ศ. 2559 มีจำนวนทะเบียนตำรับยาที่มีการขึ้นทะเบียนที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) รวมประมาณ 40,000 ทะเบียน ตำรับยาสัตว์ขึ้นทะเบียนที่ผลิตในประเทศประมาณ 2,406 ทะเบียน และนำเข้าประมาณ 1,592 ทะเบียน ในจำนวนนี้เป็นทะเบียนยาปฏิชีวนะที่ใช้ในคนจำนวน 3,371 ทะเบียนและทะเบียนยาปฏิชีวนะที่ใช้ในสัตว์จำนวน 2,000 ทะเบียน (อ้างอิงจากกลุ่มพัฒนาระบบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เดือนธันวาคม 2559) ผู้รับใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันสามารถผลิตได้ทั้งยาสำหรับมนุษย์และยาสำหรับสัตว์ เช่นเดียวกันกับผู้รับใบอนุญาตนำเข้ายาแผนปัจจุบันสามารถนำเข้าได้ทั้งเภสัชเคมีภัณฑ์ ยาสำหรับมนุษย์และยาสำหรับสัตว์ โดยใช้ใบอนุญาตใบเดียวกัน ในขณะที่ผู้ขายยา แม้จะมีใบอนุญาตขายยาบรรจุเสร็จสำหรับสัตว์แยกต่างหากประมาณ 745 ราย แต่ผู้รับใบอนุญาตขายยาแผนปัจจุบันสามารถขายได้ทั้งเภสัชเคมีภัณฑ์ (Active pharmaceutical ingredients) ซึ่งตามกฎหมายไม่ต้องขึ้นทะเบียนยา ซึ่งเป็นการยากที่จะทราบได้ว่าผู้กระจายยา (distributors) ทั้งหมดในระบบยาที่มีอยู่ประมาณ 17,000 รายรวมถึงสถานที่ขายว่ามีผู้ขายกี่รายที่มีการจำหน่ายยาสัตว์ หรือ

เภสัชเคมีภัณฑ์ หากไม่มีระบบสารสนเทศติดตามการขายและการกระจายยาซึ่งควรทำตั้งแต่ต้นทาง ข้อมูลปี พ.ศ. 2556 ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยามีผู้รับใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันในระบบจำนวน 172 ราย และผู้รับใบอนุญาตนำเข้ายาแผนปัจจุบันจำนวน 665 ราย ในจำนวนนี้คาดว่าเป็นผู้ที่มีการผลิตยาสัตว์ จำนวน 60 ราย และมีการนำเข้ายาสัตว์ 70 ราย

ตารางที่ 3-9 จำนวนผู้ประกอบธุรกิจยาในประเทศไทย พ.ศ. 2556

ประเภท	ยาแผนปัจจุบัน	ยาแผนโบราณ
ผู้รับใบอนุญาตผลิตยา	172	1,090
ผู้รับใบอนุญาตนำเข้ายา	665	180
ผู้รับใบอนุญาตขายยา[1]	16,990	2,058
ผู้รับใบอนุญาตขายยาแผนปัจจุบันบรรจุเสร็จ	3,824	-
[1]ผู้รับใบอนุญาตผลิตยาที่มีการผลิตยาสัตว์	60	37
ผู้รับใบอนุญาตนำเข้ายาที่มีการนำเข้ายาสัตว์[1]	70	1
ผู้รับใบอนุญาตขายยาบรรจุเสร็จสำหรับสัตว์	745	-

ที่มา: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพ.ศ.2556 [1]ข้อมูลปี พ.ศ.2559

เพื่อแก้ไขปัญหาการตรวจพบการตกค้างของยาในเนื้อสัตว์กลุ่ม nitrofurans และ chlotamphenicol ในช่วงปี พ.ศ. 2545 ซึ่งสหภาพยุโรป และอีกหลายประเทศห้ามใช้ ประเทศไทยที่ได้มีการเพิกถอนทะเบียนโดยลำดับยากลุ่ม nitrofurans หน่วยงานที่เกี่ยวข้องได้เพิ่มความเข้มงวดในการควบคุมการนำเข้าเภสัชเคมีภัณฑ์บางรายการ ซึ่งพ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510 ไม่ได้กำหนดให้มีใบอนุญาตเฉพาะ และได้รับการยกเว้นขึ้นทะเบียนเภสัชเคมีภัณฑ์ โดยได้มีการออกประกาศตามกฎหมายที่เกี่ยวข้องเพื่อกำกับดูแลการนำเข้าเภสัชเคมีภัณฑ์เฉพาะในรายการที่ต่างประเทศมีการห้ามไม่ให้นำมาใช้ในสัตว์ หรือต่างประเทศมีการควบคุมไม่ให้นำมาใช้นอกเหนือจากฉลาก จำนวน 16 รายการ/กลุ่ม โดยใช้กฎหมายของกระทรวงพาณิชย์และกระทรวงสาธารณสุข ได้แก่ ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง ชนิดของยาเภสัชเคมีภัณฑ์ เกลือของเภสัชเคมีภัณฑ์และเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่ผู้นำเข้ามาในราชอาณาจักรต้องได้รับความเห็นชอบเป็นหนังสือจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (พ.ศ. 2545) ตามพ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510 สอดคล้องกับรายการยาตามประกาศกระทรวงพาณิชย์ พ.ศ.2545 เรื่องการนำยาเภสัชเคมีภัณฑ์ เกลือของเภสัชเคมีภัณฑ์และเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปเข้ามาในราชอาณาจักร ซึ่งออกตามความในพระราชบัญญัติการส่งออกไปนอกและการนำเข้ามาในราชอาณาจักรซึ่งสินค้า พ.ศ.๒๕๒๒ ที่กำหนดให้ยา เภสัชเคมีภัณฑ์ เกลือของเภสัชเคมีภัณฑ์ และเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปตามชนิดและกลุ่มดังต่อไปนี้ เป็นสินค้าที่ต้องขออนุญาตในการนำเข้ามาในราชอาณาจักร และห้ามมิให้ผู้ใดนำเข้า เว้นแต่จะได้รับอนุญาตจากรัฐมนตรีว่าการกระทรวงพาณิชย์หรือผู้ซึ่งรัฐมนตรีว่าการกระทรวงพาณิชย์มอบหมายได้แก่ Aristolochia spp., Chloramphenicol, Chloroform, Chlorpromazine, Colchicin, Dapsone, Nitrofurans, Diethylstilbestrol, Sulfonamides, Fluoroquinolones, Glycopeptides, Dimetridazole, Metronidazole, Ronidazole, Ipronidazole และยาเภสัชเคมีภัณฑ์เกลือของเภสัชเคมีภัณฑ์และเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปอื่นในกลุ่ม Nitroimidazoles

โดยการอนุญาตให้นำยา เภสัชเคมีภัณฑ์ เกลือของเภสัชเคมีภัณฑ์ และเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปดังกล่าว เข้ามาในราชอาณาจักร ผู้นำเข้าต้องได้รับความเห็นชอบเป็นหนังสือจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข เว้นแต่คลอโรฟอร์ม ต้องได้รับความเห็นชอบเป็นหนังสือจากกรมโรงงานอุตสาหกรรม กระทรวงอุตสาหกรรม และนำไปแสดงต่อกรมการค้าต่างประเทศ กระทรวงพาณิชย์ก่อน เมื่อรัฐมนตรีว่าการกระทรวงพาณิชย์ หรือผู้ซึ่งรัฐมนตรีว่าการกระทรวงพาณิชย์มอบหมายอนุญาตแล้ว จึงให้นำเข้ามาในราชอาณาจักรได้ และต่อมาได้มีการระบุรายละเอียดเพิ่มเติมตามระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาว่าด้วยการออกหนังสือรับรองการนำหรือสั่งสินค้าตามประกาศกระทรวงพาณิชย์เข้ามาในราชอาณาจักร (พ.ศ. 2547) ให้ผู้ที่ประสงค์จะขอหนังสือรับรองเพื่อประกอบการขออนุญาตนำเข้า Clenbutarol, Albuterol, Salbutamol หรือยาเภสัชเคมีภัณฑ์เกลือของเภสัชเคมีภัณฑ์และเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่มิใช่กลุ่ม Chloroform ยื่นคำขอที่กองควบคุมยาสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพร้อมแนบหลักฐานใบอนุญาตนำเข้าหรือความจำเป็นในการนำเข้าประกอบคำขอ รวมทั้งผู้ยื่นคำขอต้องระบุด่านนำเข้า และแจ้งข้อมูลการนำเข้า Clenbutarol, Albuterol, Salbutamol, Chloramphenicol, Nitrofurans และเกลือของสารดังกล่าวเพื่อส่งให้ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาภายใน 5 วันทำการนับตั้งแต่มีการนำเข้าหรือได้ส่งเภสัชเคมีภัณฑ์ให้ผู้ที่ว่าจ้างให้ผลิตยาหรือมีการจำหน่ายเภสัชเคมีภัณฑ์ให้ผู้รับอนุญาตรายอื่นโดยแจ้งปริมาณการนำเข้า

จากกการที่พ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510 ยกเว้นการขึ้นทะเบียนให้กับเภสัชเคมีภัณฑ์ แต่จำเป็นต้องมีการควบคุมเภสัชเคมี ได้มีประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง กำหนดหน้าที่ของผู้รับอนุญาตเกี่ยวกับเภสัชเคมีภัณฑ์ที่เป็นสารออกฤทธิ์หรือเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่มีส่วนผสมของสารออกฤทธิ์ พ.ศ. 2556 กำหนดให้มีการจดแจ้งเภสัชเคมีภัณฑ์ และกำหนดให้ผู้รับอนุญาตต้องจัดทำบัญชีแสดงปริมาณการผลิต นำสั่งฯ การขาย การรับคืน และปริมาณคงเหลือในคลังสินค้าตามแบบ ภ.ค. 2 ท้ายประกาศ และส่งรายงานให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาภายในวันที่ 31 มีนาคมของปีถัดไปให้ผู้รับอนุญาตที่ผลิต ขายยาหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักรตามรายการเภสัชเคมีภัณฑ์และเภสัชเคมีภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบเกลือของสารที่เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด ต้องจัดทำรายงานการขายเภสัชเคมีภัณฑ์ ตามแบบ ภ.ค. 3 ท้ายประกาศอย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติประกาศดังกล่าวมีผลกับเฉพาะผู้รับใบอนุญาตที่เป็นผู้นำเข้าหรือผู้ผลิตในประเทศไทยเท่านั้น หากมีการขายต่อให้ distributor ที่เป็นผู้กระจายา ผู้ขายยาดังกล่าวยังไม่มีหน้าที่ต้องรายงานการขาย ทำให้ไม่สามารถติดตามการขายได้และการรวบรวมข้อมูลดังกล่าวต้องมีการพัฒนาระบบสารสนเทศในการติดตาม และเนื่องจากมีการพบการนำยาไปใช้ในทางที่ผิด (drug abuse) จึงได้มีประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่องหลักเกณฑ์วิธีการและเงื่อนไขในการขายยา (พ.ศ. 2558) เพื่อควบคุมการขายยาให้เป็นไปอย่างเหมาะสมและป้องกันการเกิดปัญหาการนำยาไปใช้ในทางที่ผิดโดยประกาศให้ยาสำเร็จรูป 5 ชนิดต้องขายภายใต้หลักเกณฑ์วิธีการและเงื่อนไขที่กำหนดได้แก่

1 ยาทรามาดอล (Tramadol) ตำรับยาเดี่ยวและยาสูตรผสม

2 ยาเดกซ์โตรเมธอร์แฟน (Dextromethorphan) ตำรับยาเดี่ยวและยาสูตรผสม

3 ยาในกลุ่มแอนติฮีสตามีน (Antihistamine) ตามบัญชีรายการยาแนบท้ายประกาศฉบับนี้ในตำรับยาเดี่ยวและยาสูตรผสม

4 ยาจำพวกคอร์ติโคสเตอรอยด์ (Corticosteroids) ในตำรับยาเดี่ยว

5 ยาซิลเดนาฟิล (Sildenafil) ทาดาลาฟิล (Tadalafil) หรือวาเดนาฟิล (Vardenafil) ในตำรับยาเดี่ยว

โดยให้เภสัชกรผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการในสถานที่นำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักรควบคุมการขายส่งยาเฉพาะต่อ

1. ผู้รับอนุญาตขายยาแผนปัจจุบัน
2. ผู้รับอนุญาตขายส่งยาแผนปัจจุบัน
3. ผู้รับอนุญาตให้ดำเนินการสถานพยาบาลประเภทที่ไม่รับผู้ป่วยไว้ค้างคืน

ผู้รับอนุญาตให้ดำเนินการสถานพยาบาลประเภทที่รับผู้ป่วยไว้ค้างคืน และ

4. กระทรวง ทบวง กรม สภากาชาดไทย องค์การเภสัชกรรมโดยให้จำกัดปริมาณการขายส่ง

และหากขายยาให้ผู้รับอนุญาตขายยาแผนปัจจุบันและผู้รับอนุญาตให้ดำเนินการสถานพยาบาลประเภทที่ไม่รับผู้ป่วยไว้ค้างคืนจะต้องมีหลักฐานการสั่งซื้อยา

และล่าสุดคือประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่อง เภสัชเคมีภัณฑ์และเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่ต้องรายงานต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาลงวันที่ 30 มีนาคมพ.ศ. 2560 กำหนดให้ผู้รับอนุญาตผลิต ขาย นำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักรซึ่งเภสัชเคมีภัณฑ์และเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปของกลุ่มยา ดังต่อไปนี้

1. ควิโนโลนและอนุพันธ์ (Quinolone and derivatives)
2. เซฟาโลสปอรินส์ (Cephalosporins)
3. มาโครไลด์ (Marolides)
4. โพลิมิกซินส์ (Polymyxins)

ต้องจัดทำรายงานการขายตามแบบ ภ.ค. 3 ทุกรอบ 4 เดือนโดยให้ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ ณ สถานที่ผลิต ขาย นำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักรควบคุมให้มีการแจ้งข้อมูลการขายเภสัชเคมีภัณฑ์หรือเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปดังกล่าวให้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาผ่านระบบสารสนเทศโดยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจัดทำขึ้น (FDA Reporter) ภายในวันที่ 10 ของทุกเดือน

อย่างไรก็ตามประกาศฯดังกล่าวข้างต้นให้ความสำคัญกับการควบคุมการนำเข้าเภสัชเคมีภัณฑ์เพียงบางชนิด และการควบคุมการกระจายยาที่เป็นปัญหาการนำไปใช้ผิดวัตถุประสงค์ในมนุษย์เป็นส่วนใหญ่หรือนำไปใช้ไม่เหมาะสมมากเกินความจำเป็น ยังไม่ครอบคลุมการแก้ไขปัญหาการกระจายยาสำหรับสัตว์ไม่เหมาะสมที่มีการขายตรงเข้าฟาร์มเกษตรกร โดยเฉพาะยาต้านจุลชีพซึ่งไม่อยู่ในรายการข้างต้น ซึ่งตามปกติแล้วการขายยาตามพ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510 จะต้องดำเนินการในสถานที่ที่ได้รับอนุญาต เช่น สถานที่ขายยาเท่านั้น เว้นแต่การขายส่ง ซึ่งมาตรา 4 พ.ร.บ.ยา ให้นิยาม “ขายส่ง” ว่า

“ขายส่ง” หมายความว่า ขายปลีก ขายตรงต่อผู้รับอนุญาตขายยา ผู้รับอนุญาตขายส่งยา กระทรวง ทบวง กรม สภากาชาดไทย องค์การเภสัชกรรม ผู้ได้รับอนุญาตให้ดำเนินการสถานพยาบาล ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม ผู้ประกอบวิชาชีพพยาบาล ผู้ประกอบวิชาชีพการผดุงครรภ์ ผู้ประกอบวิชาชีพการพยาบาลและการผดุงครรภ์ ผู้ประกอบโรคศิลปะแผนปัจจุบัน หรือผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์

นิยามการขายส่งยาดังกล่าว ไม่รวมถึงการจำหน่ายยาให้ฟาร์มเลี้ยงสัตว์ ตลอดจนสถานที่ผลิตอาหารสัตว์ ที่มีการนำยามาใช้ผสมอาหารสัตว์ ในขณะที่ข้อมูลจากสมาคมธุรกิจเวชภัณฑ์สัตว์และจากการสัมภาษณ์ผู้เกี่ยวข้องคาดว่าช่องทางการกระจายยาสำหรับสัตว์ที่เกษตรกรไปซื้อ ณ สถานที่ขายยา มีประมาณไม่เกิน 3 % ฟาร์มส่วนใหญ่สามารถเข้าถึงยาได้จากการจำหน่ายตรงเข้าฟาร์ม (32 %) ซึ่งเป็นการขายนอกสถานที่ที่ได้รับอนุญาต ซึ่งไม่สามารถดำเนินการได้ตาม พ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510 ของประเทศไทย ถ้าไม่ใช่เป็นการขายส่ง ยกเว้นผู้ประกอบวิชาชีพการสัตวแพทย์ ซึ่งได้รับการยกเว้นตามมาตรา 13 (3) หากขายยาสำหรับสัตว์ให้กับสัตว์ที่ตนบำบัดหรือป้องกันโรค แต่ในทางปฏิบัติเป็นการยากที่จะมีการตรวจสอบการขายยานอกสถานที่ในลักษณะดังกล่าว

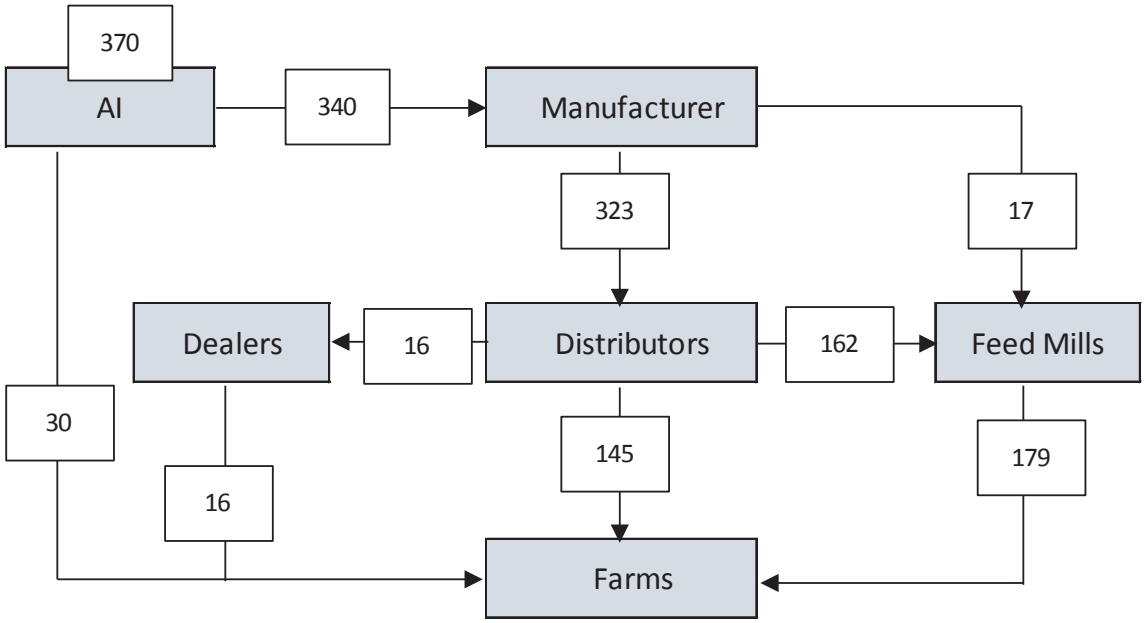
ข้อมูลการตลาดผลิตภัณฑ์สำหรับสัตว์ ปี พ.ศ. 2559

เป็นข้อมูลจากการประมาณการมูลค่าการตลาดของสมาคมธุรกิจเวชภัณฑ์สำหรับสัตว์ โดยในปี พ.ศ. 2559 ตลาดผลิตภัณฑ์สัตว์ส่วนใหญ่เป็นวัตถุที่เติมในอาหารสัตว์ (feed additive) เช่น วิตามิน เกลือแร่ probiotic enzyme และอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยาต้านจุลชีพ มีประมาณ 39 % สำหรับผู้ผลิตและผู้นำเข้ายาตามกฎหมายว่าด้วยยา มีหน้าที่ต้องรายงานปริมาณการผลิตและปริมาณการนำเข้า แต่ยังเป็นการยากที่จะรวมรวมข้อมูลดังกล่าวเพื่อประมาณการผลิต และการนำเข้าในแง่ของปริมาณยาสำเร็จรูป อย่างไรก็ตามผู้ประกอบธุรกิจเวชภัณฑ์สัตว์ประมาณว่าการเลี้ยงสุกรมีสัดส่วนการใช้เวชภัณฑ์สัตว์มากที่สุด คิดเป็นมูลค่าประมาณ 24 % ตามด้วยสัตว์น้ำ 15 % ไก่เนื้อ 12 % และไก่ไข่ 2 % โดยโรงงานอาหารสัตว์ (feed mill) มีสัดส่วนตลาดสูงสุดคือ 29% ของผลิตภัณฑ์ทั้งหมด แต่หากคิดเฉพาะยาต้านจุลชีพโรงงานอาหารสัตว์จะมีสัดส่วนประมาณ 65 % สัดส่วนของเวชภัณฑ์สัตว์สำคัญที่มีการจำหน่ายในประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2556 เป็นดังนี้

1. วัตถุที่เติมในอาหารสัตว์ (feed additive) 39 %
2. ยาต้านจุลชีพผสมอาหารสัตว์ (medicated premix) ยาฉีด (injection) และยาละลายน้ำ (water soluble) 15.9 %
3. วัคซีน (Vaccines) 16 %)
4. วิตามิน เกลือแร่ ผสมอาหาร ละลายน้ำ 8.7 %
5. ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ (Disinfectant) 4.4 %

โดยที่เหลือจะเป็นผลิตภัณฑ์กำจัดพยาธิ (antihelmintic) ผลิตภัณฑ์ปรับปรุงคุณภาพน้ำ (water quality) ผลิตภัณฑ์กำจัดแมลง (ectoparacide) และอื่น ๆ ซึ่งมีมูลค่าตลาดรวมกันประมาณ 3 หมื่นล้านบาท

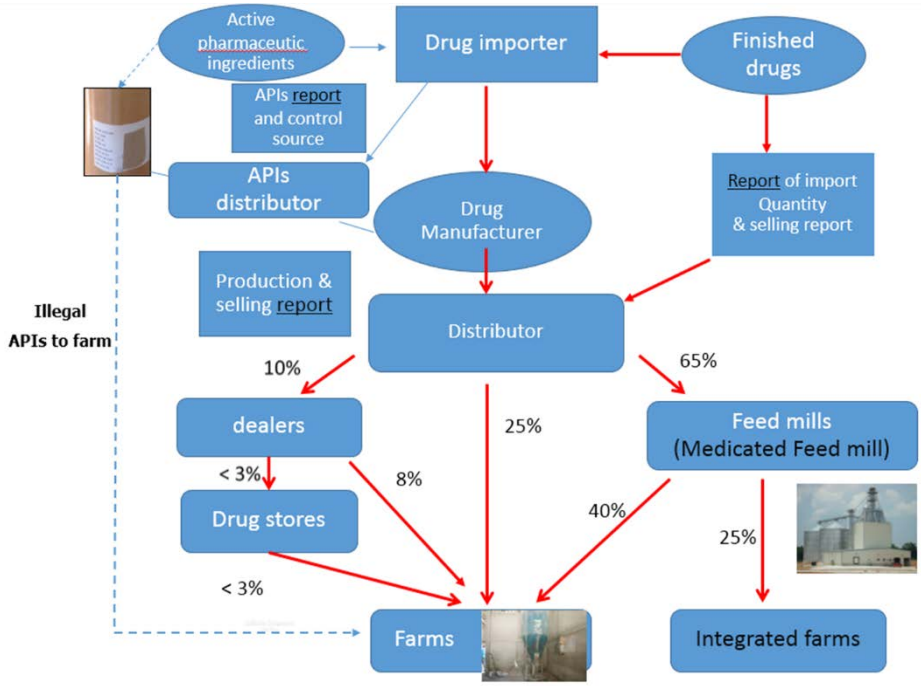
ในปี พ.ศ. 2559 กรมปศุสัตว์ได้ตอบรับองค์การสุขภาพสัตว์โลก (OIE) ในการส่งผู้เชี่ยวชาญมาประเมินในหัวข้อ Rapid assessment of antimicrobial use in animals and antimicrobial resistance in low and middle income countries-contribution to World Bank global report on the economic cost of Antimicrobial Resistance จากการประสานงานกับสมาคมธุรกิจเวชภัณฑ์สัตว์ และผู้เกี่ยวข้องมีตัวอย่างข้อมูลการกระจายของยา amoxicillin ซึ่งเป็นยาที่มีการใช้มากที่สุดในภาคการเลี้ยงสัตว์ของประเทศไทย คือ 30 % หรือคิดเป็นปริมาณเภสัชเคมีภัณฑ์ที่นำเข้ามา 370 ตัน ในจำนวนนี้คาดว่าเข้าสู่สถานที่ผลิตยาที่มีใบอนุญาตเพื่อผลิตเป็นยาสำเร็จรูปในรูปแบบต่าง ๆ จำนวน 340 ตัน และกระจายเข้าสู่ฟาร์มในรูปของเภสัชเคมีผิดกฎหมายประมาณ 30 ตัน amoxicillin เป็นยาต้านจุลชีพที่คาดว่านำมาใช้ในสุกร 20 % หรือ 1 ใน 5 ของยาปฏิชีวนะที่นำมาใช้ในสุกร และคิดเป็น 16 % ของยาต้านจุลชีพที่ใช้ในสัตว์ปีก โดยประมาณว่าราคาขายที่ปลายทางมีราคาสูงขึ้นจากราคาผลิต ณ สถานที่ผลิตประมาณ 3 เท่า



รูปที่ 3-2 ปริมาณการผลิตและการกระจายยา Amoxicillin ในประเทศ (หน่วย : ตัน)

ที่มา : การนำเสนอของสมาคมธุรกิจเวชภัณฑ์สัตว์ ปี พ.ศ. 2559

จากข้อมูลประมาณการโดยผู้ประกอบการยาสัตว์คาดว่ายาต้านจุลชีพ 65 % มีการจำหน่ายให้กับโรงงานอาหารสัตว์ ซึ่งนำยาที่ระบุข้อบ่งใช้ตามทะเบียนว่าให้ผสมลงในอาหารสัตว์ (medicated premix) มาใช้ผสมลงในอาหารสัตว์เป็นอาหารสัตว์ผสมยา (medicated feed) เพื่อควบคุม รักษาโรคในสัตว์ชนิดต่างๆ โดยเฉพาะสัตว์บก และอีก 25 % ขายตรงให้กับฟาร์มเลี้ยงสัตว์ซึ่งการให้ยาในสุกรส่วนใหญ่เป็นการผสมลงในอาหารสัตว์โดยใช้เครื่องผสมอาหารสัตว์ที่ฟาร์ม (farm mixer)



รูปที่ 3-3 ช่องทางและสัดส่วนการกระจายยาสัตว์และเภสัชเคมีภัณฑ์

ที่มา : ตัวเลขประมาณการสมาคมธุรกิจเวชภัณฑ์สัตว์ พ.ศ. 2559

กรมปศุสัตว์ กระทรวงเกษตรและสหกรณ์ มีประกาศห้ามไม่ให้นำยาต้านจุลชีพมาใช้ผสมอาหารในวัตถุประสงค์ในวัตถุประสงค์เพื่อเร่งการเจริญเติบโต และควบคุม รักษาโรค เป็นรายชนิดตั้งแต่ก่อนปี พ.ศ. 2543 และทยอยห้ามมาเป็นลำดับ โดยในปี พ.ศ. 2558 ได้มีประกาศกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ เรื่อง กำหนดชื่อ ประเภท ชนิด ลักษณะหรือคุณสมบัติของวัตถุที่ห้ามใช้ผสมอาหารสัตว์ พ.ศ. 2558 ห้ามใช้ยาต้านจุลชีพทุกชนิดผสมลงในอาหารสัตว์ในวัตถุประสงค์เพื่อเร่งการเจริญเติบโตหรือเพิ่มประสิทธิภาพการใช้อาหารสัตว์ และประกาศกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ เรื่อง กำหนดวัตถุที่ห้ามใช้เป็นส่วนผสมในอาหารสัตว์ พ.ศ. 2559 ห้ามใช้เภสัชเคมีภัณฑ์กลุ่มเบต้าอโกนิสต์ ซึ่งเป็นการรวบรวมประกาศตามพระราชบัญญัติควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ พ.ศ. 2525 มาออกประกาศตามพระราชบัญญัติควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ พ.ศ. 2558

อุตสาหกรรมอาหารสัตว์มีผู้รับใบอนุญาตผลิตอาหารสัตว์สำเร็จรูปในการปศุสัตว์ จำนวน 260 ราย ได้รับการรับรองระบบ GMP 73 ราย ระบบ HACCP 65 ราย (ที่มา : กองควบคุมอาหารและยาสัตว์ กรกฎาคม 2560) ในปี พ.ศ. 2556 มีการผลิตอาหารสัตว์ จำนวน 16.356 ล้านตัน เป็นอาหารสัตว์ปีก 7.7 ล้านตัน อาหารสุกร 4.6 ล้านตัน ไก่ไข่ 1.4 ล้านตัน กุ้ง 1 ล้านตัน ปลา 7.9 ล้านตันและอื่น ๆ 7.6 ล้านตัน (ที่มา สมาคมผู้ผลิตอาหารสัตว์ไทย พ.ศ. 2556) โดยยาที่ผสมอาหารสัตว์ส่วนใหญ่เป็นยาที่ใช้ในสุกร ในขณะที่การใช้ยาในสัตว์ปีก จะอยู่ในรูปละลายน้ำ ยกเว้นยาควบคุมบิดในสัตว์ปีกที่ใช้ผสมอาหารสัตว์ ในขณะที่การใช้ยาในสัตว์น้ำหรือปลาจากการลงพื้นที่ในจังหวัดในภาคอีสานบริเวณที่มีการเลี้ยงปลาในกระชังในพื้นที่ชลประทาน จากการสอบถามสถานที่ขายยาสำหรับสัตว์ ซึ่งมีการขายส่งยาสัตว์ ได้ข้อมูลว่า มีการนำยาที่ขึ้นทะเบียนในสัตว์บก โดยเฉพาะยาสูตรผสม colistin ผสม amoxicillin ไปใช้ในการเลี้ยงปลา คิดเป็นปริมาณยาสำเร็จรูปประมาณ 50 % ของยาที่มีการจำหน่ายจากร้านยาในพื้นที่ดังกล่าว

ตารางที่ 3-10 เปรียบเทียบสัดส่วนการกระจายและใช้อาหารสัตว์

ชนิดสัตว์	Total (ตัน)	ฟาร์มในธุรกิจของบริษัท (integrated farm) (ตัน)	อาหารสัตว์จำหน่ายนอกเครือบริษัท Commercial feed (ตัน)	สัดส่วนอาหารบริษัท : การผสมอาหารในฟาร์ม(farm mix)
ไก่เนื้อ	6,336,502	5,760,918	575,584	**100:0**
ไก่ไข่	2,240,938	851,826	1,389,111	**70:30**
ไก่พันธ์	876,084	766,666	109,418	**100:0**
หมูอนุบาล	581,353	404,190	177,163	**90:10**
หมูพันธุ์	954,864	526,735	428,129	**50:50**
หมูขุน	3,420,865	2,240,809	1,180,056	**30:70**

ที่มา: สมาคมผู้ผลิตอาหารสัตว์ไทย, 2559

โดยอาหารสำหรับการเลี้ยงไก่เนื้อในระยะแรก และระยะสอง จะมีการผสมยาควบคุมบิด (coccidiostats) ซึ่งไม่ใช่ยาปฏิชีวนะในการเลี้ยงสัตว์ทั่วโลกรวมถึงประเทศไทย (ยกเว้นประเทศในกลุ่มสแกนดิเนเวียบางประเทศ ที่มีมาตรการยกเลิกการใช้ยาควบคุมบิดในอาหารสัตว์) ในขณะที่อาหารสำหรับหมูอนุบาล โดยเฉพาะช่วงการเลี้ยงสุกรถึงน้ำหนัก 25 -30 กิโลกรัม อาจมียาผสมมาจากสถานที่ผลิตอาหารสัตว์เพื่อควบคุมโรคในระบบทางเดินอาหารและทางเดินหายใจในสุกรอนุบาลที่มีการหย่านม เปลี่ยนอาหารมากินอาหารหยาบ ซึ่งจะเห็นว่าส่วนใหญ่ 90 % ของการผลิตอาหารหมูขุนฟาร์มจะซื้ออาหารหมูอนุบาลที่ผลิตมาสำเร็จรูป (complete fed) จากสถานที่ผลิตอาหารสัตว์เพื่อความสะดวกในการจัดการภายในฟาร์ม ในขณะที่อาหารหมูรุ่นจะมีการผสมใช้เองในฟาร์มมากกว่า และอาจมีการให้ยาในบางระยะ

ตารางที่ 3-11 ตัวอย่างรายการยาที่มีการใช้ในสุกร

	Antimicrobial	Dosage (g/t of feed)	Timeframe for use	Remarks
Piglets	Tilmicosin	150	15 days to 5 weeks age	Control *Mycoplasma hyopneumoniae,*
	Amoxicillin	250 - 300		Streptococcosis, Glasser's disease
	Colistin	120 - 150		*E.coli*
Nursery 1	Tilmicosin	150	5 - 7(8) weeks age	Control Streptococcosis
	Amoxicillin	250 - 300		Glasser's disease, *E.coli*
	Colistin	120 - 150		The secondary infection from PRRSV

ที่มา : ข้อมูลการตลาดสมาคมธุรกิจเวชภัณฑ์สัตว์ ปี พ.ศ. 2556 ก่อนภาคปศุสัตว์ขับเคลื่อนนโยบายลดการใช้ยา

แนวทางการควบคุมการกระจายยาสำหรับสัตว์

ก. แนวทางภาครัฐในคณะอนุกรรมการเฉพาะกิจศึกษาการปรับประเภทยาต้านจุลชีพ

จากความห่วงกังวลเรื่องการควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะในคนและสัตว์ ที่ยังมีการใช้มากเกินความจำเป็น อันเรื่องจากหลายสาเหตุ เช่น การใช้ยาทดแทนการจัดการฟาร์มที่ดี การไม่มีผู้รับผิดชอบควบคุมการสั่งใช้ยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้ตั้งคณะอนุกรรมการเฉพาะกิจศึกษาการปรับประเภทยาต้านจุลชีพ ภายใต้คณะกรรมการยาในปี พ.ศ. 2556 เพื่อยกระดับยาต้านจุลชีพในมนุษย์และสัตว์หลายรายการให้เป็นยาควบคุมพิเศษ และควบคุมช่องทางการจำหน่ายให้สามารถกำกับดูแลโดยผู้ประกอบวิชาชีพได้มากขึ้น และได้จัดทำหลักเกณฑ์การปรับประเภทยา เพื่อยกระดับยาต้านจุลชีพพร้อมทั้งกำหนดเกณฑ์เบื้องต้นในการกำหนดมาตรการสำหรับยาต้านจุลชีพ ตลอดจนเภสัชเคมีภัณฑ์ โดยมีรายละเอียดดังนี้

1. กรอบรายการยาต้านจุลชีพที่พิจารณาปรับประเภทยา

ดำเนินการจัดประเภทยาตามลำดับความสำคัญโดยเริ่มกับยาในกลุ่ม Antibacterials และ Antimycobacterials

2. มาตรการจัดการความเสี่ยงตามกฎหมายในประเทศไทยที่เกี่ยวกับการควบคุมเชื้อดื้อยา

ตารางที่ 3-12 มาตรการตาม พ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510

มาตรการ	กฎหมาย
1. ด้านการปรับสถานภาพและกระจายยา	
1.1 ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาควบคุมพิเศษ 1.2.1 ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง กำหนดช่องทางการจำหน่ายยาต้านจุลชีพและการแสดงฉลาก จำกัดช่องทางการจำหน่ายยาสำเร็จรูปคน/สัตว์ เช่น การจำกัดการใช้เฉพาะในโรงพยาบาล เพื่อควบคุมการกระจายยาและจำหน่ายยาสำเร็จรูปคน/สัตว์ให้สมเหตุผล - การใช้ยาในชุมชน: - ร้านขายยาแผนปัจจุบัน (ขย.1) - ร้านขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจุเสร็จที่ไม่ใช่ยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ (ขย.2) - ร้านขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจุเสร็จสำหรับสัตว์ (ขย. 3) - ขายได้ทั่วไป - การใช้ยาในความดูแลของผู้ประกอบวิชาชีพ: ยาที่ต้องมีใบสั่งแพทย์ ยาที่เภสัชกรดูแล ยาที่บุคลากรการแพทย์อื่นดูแล หรือการใช้ยาด้วยตนเอง 1.2.2 ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไข การขายยาต้านจุลชีพเพื่อให้ผู้ผลิต/นำเข้าที่เป็นผู้ขายยาตามกฎหมายว่าด้วยการขายยาต้องปฏิบัติตามเงื่อนไขที่ออกตามความในข้อ 10(7) ของกฎกระทรวงการขออนุญาตและออกใบอนุญาตขายยาแผนปัจจุบัน พ.ศ.2556	1. อำนาจรัฐมนตรีออกประกาศตามมาตรา 76 ประกาศยาควบคุมพิเศษ ยาอันตราย ยาสามัญประจำบ้าน 1.2.1 กฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. 2555 ข้อ 6 (1) กำหนดช่องทางการจำหน่าย ข้อ 6(3) แสดงข้อความหรือสัญลักษณ์บนฉลากหรือเอกสารกำกับยา 1.2.2 กฎกระทรวงว่าด้วยการขออนุญาตและการออกใบอนุญาตขายยาแผนปัจจุบัน พ.ศ. 2556
1.3 ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง เภสัชเคมีภัณฑ์ที่ต้องรายงานการขาย และระยะเวลา/ความถี่ของการรายงานต่อเลขาธิการอย. เพื่อติดตามเฝ้าระวังการจำหน่าย รวมถึงจำกัดช่องทางการจำหน่ายเภสัชเคมีภัณฑ์ที่ใช้ในทางเกษตรกรรม (ปศุสัตว์ กสิกรรม) - การจดแจ้งรายการเภสัชเคมีภัณฑ์ที่ผลิต/นำเข้า - การกำหนดด่านนำเข้า - การกำหนดเงื่อนไขในการจำหน่ายโดยให้ใช้เพื่อการผลิตยาและขายให้กับผู้รับอนุญาตผลิต/ขายยาแผนปัจจุบัน หรือบุคคล/	1.3.กฎกระทรวงกำหนดหน้าที่ของผู้รับอนุญาตเกี่ยวกับเภสัชเคมีภัณฑ์ที่เป็นสารออกฤทธิ์หรือเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่มีส่วนผสมของสารออกฤทธิ์ พ.ศ. 2555 ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง กำหนดหน้าที่ของผู้รับอนุญาตเกี่ยวกับเภสัชเคมีภัณฑ์ที่เป็นสารออกฤทธิ์ หรือเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่มีส่วนผสมของสารออกฤทธิ์ พ.ศ. 2556

มาตรการ	กฎหมาย
นิติบุคคล/หน่วยงานที่จำเป็นต้องใช้ตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด - การจัดทำรายงานและบัญชีการผลิต ขาย นำเข้า - การส่งคืนเภสัชเคมีภัณฑ์	
2. ด้านการโฆษณายา	
2.1 ควบคุมการโฆษณายา โดยทบทวนสถานะของยา 2.1.1ยาที่โฆษณาโดยตรงต่อประชาชน (ยาบรรจุเสร็จฯ ยาสามัญประจำบ้าน) 2.1.2ยาที่โฆษณาโดยตรงต่อผู้ประกอบโรคศิลปะ (ยาควบคุมพิเศษ ยาอันตราย)	2.1 พ.ร.บ.ยา หมวด 11 การโฆษณา ต้องมีการอนุญาตโฆษณายา
3. ด้านฉลากและเอกสารกำกับยา	
3.1 การแจ้งคำเตือนบนฉลากและเอกสารกำกับยา 3.2 การแสดงหรือแก้ไขข้อความหรือสัญลักษณ์บนฉลากหรือเอกสารกำกับยาเช่น ข้อกำหนดเนื้อหาความไวของเชื้อในประเทศไทย	3.1 กฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. 2555 ข้อ 3(3) และ 6(3) 3.2 มาตรา 86 ทวิ เรื่องการสั่งแก้ไขทะเบียนตำรับยา 3.3 พ.ร.บ.ยา มาตรา 76(9) มาตรา 86 ทวิ
4.ด้านทบทวนทะเบียนตำรับยา	
คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง แก้ไขทะเบียนตำรับยา 4.1 การสั่งแก้ไขทะเบียนตำรับยา 4.2 การเพิกถอนทะเบียนตำรับยา	4. พ.ร.บ.ยา มาตรา 86 และ 86 ทวิ
5. แก้ไขประกาศกระทรวง เรื่อง วัตถุที่ได้รับการยกเว้นจากการเป็นยา โดยประกาศยกเว้นอาหารสัตว์ที่มียาต้านจุลชีพไม่จัดเป็นยาเพื่อความเหมาะสมในการควบคุมให้สามารถกำกับดูแลอย่างมีประสิทธิภาพ เนื่องจากในทางปฏิบัติไม่สามารถใช้ พรบ.ยากำกับดูแลโรงงานผลิตอาหารสัตว์ผสมยา (Medicated Feed mill) ได้	5. มาตรา 4 วรรค 2 (ก) แห่ง พ.ร.บ.ยา พ.ศ. 2510 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติม

3. การแบ่งประเภทยาตามความเข้มงวดของช่องทางการจำหน่ายและหลักเกณฑ์การจัดประเภทยา

3.1 การจัดประเภทยาตาม พ.ร.บ.ยา พ.ศ. 2510แบ่งประเภทยาได้ 5 ประเภทตามความเข้มงวดของการดูแลการส่งมอบยา ณ สถานที่จำหน่ายยา (ประเภทที่ 1-4 ออกประกาศกระทรวงสาธารณสุขโดยรัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขภายใต้คำแนะนำของคณะกรรมการยา ประเภทที่ 5 ระบุอยู่ใน พ.ร.บ.ยา พ.ศ. 2510) คือ

(1) ยาสามัญประจำบ้าน

- ยาที่รัฐมนตรีประกาศให้เป็นยาสามัญประจำบ้าน
- ยากลุ่มนี้สามารถจำหน่ายได้โดยไม่ต้องมีใบอนุญาตขายยา แต่ต้องมีสูตร ส่วนประกอบ ขนาด บรรจุ การและการแสดงฉลากตามที่กำหนดในประกาศกระทรวง เนื่องจากสูตรส่วนประกอบ ขนาดบรรจุมีผลต่อคุณภาพ และความปลอดภัยของยา
- ตัวอย่างเช่น ยาธาตุน้ำแดง ผงน้ำตาลเกลือแร่

หมายเหตุ ปัจจุบันยังไม่มีประกาศให้ยาสำหรับสัตว์รายการใดเป็นยาสามัญประจำบ้าน แต่มีประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับที่ 34 (พ.ศ. 2548) เรื่อง วัตถุที่ได้รับยกเว้นไม่เป็นยายกเว้นวัตถุที่มุ่งหมายเพื่อใช้ในการเกษตร ได้แก่จุลินทรีย์ผสมอาหารสัตว์ วิตามิน แร่ธาตุ กรดอะมิโน เอนไซม์ ชนิดให้กินทางปากทุกรูปแบบ ให้ได้รับยกเว้นจากการเป็นยาตามกฎหมายว่าด้วยยา และกรมปศุสัตว์ ขึ้นทะเบียนเป็นอาหารสัตว์ตามกฎหมายควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ และยกเว้นวัตถุประเภทปรับปรุงคุณภาพน้ำและดิน และหรือจุลินทรีย์ที่มุ่งหมายสำหรับใช้ในการเพาะเลี้ยงสัตว์บก หรือสัตว์น้ำ โดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อใช้รักษาสภาพวัตถุประเภทฆ่าเชื้อและวัตถุอันตรายที่ใช้ในฟาร์มและบริเวณโดยรอบเพื่อฆ่าเชื้อในสิ่งแวดล้อม หรือฆ่าเชื้อภายนอกตัวสัตว์ หรือฆ่าเชื้อในน้ำที่ให้สัตว์กิน รวมทั้งใช้ปรับสภาพแวดล้อมสัตว์ด้วย รวมถึงกำจัดปรสิตภายนอกตัวสัตว์ที่มุ่งหมายสำหรับใช้ภายนอกตัวสัตว์โดยไม่สามารถดูดซึมเข้าสู่ระบบหมุนเวียนโลหิตหรือของเหลวในร่างกายของสัตว์ได้ และกรมปศุสัตว์ขึ้นทะเบียนเป็นวัตถุอันตรายตามพ.ร.บ. วัตถุอันตราย พ.ศ. 2535

(2) ยาอันตราย

- เป็นยาที่รัฐมนตรีประกาศให้เป็นยาอันตราย
- เภสัชกรหรือ ผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์ควบคุมการจำหน่ายโดยทำหน้าที่ส่งมอบยาให้กับผู้ซื้อ ณ สถานที่ขายยาและให้คำแนะนำตามสมควรโดยไม่ต้องมีใบสั่งยา
- ยาต้านจุลชีพที่ใช้ในสัตว์ทุกตัวเป็นยาอันตราย ยกเว้น chloramphenicol สำหรับม้า สุนัข แมว

(3) ยาควบคุมพิเศษ

- เป็นยาที่รัฐมนตรีประกาศให้เป็นยาควบคุมพิเศษปัจจุบัน มี 83 รายการ
- เภสัชกรชั้นหนึ่ง หรือ ผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์ชั้นหนึ่งเป็นผู้ควบคุมการจำหน่าย โดยจำหน่ายให้เฉพาะผู้รับอนุญาตขายยา แพทย์ ผู้ประกอบโรคศิลปะแผนปัจจุบันชั้นหนึ่งในสาขาทันตกรรม ผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์ชั้นหนึ่ง หรือ จำหน่ายให้กับผู้ซื้อที่มีใบสั่งยาจากแพทย์ ทันตแพทย์ หรือสัตวแพทย์เท่านั้น
- ยาสำหรับสัตว์ที่ประกาศเป็นยาควบคุมพิเศษ ได้แก่ chloramphenicol สำหรับม้า สุนัข แมว และยาสงบประสาท จำนวน 4 กลุ่ม ดังนี้

1. กลุ่มอัลฟ่า-2-อะเดรเนอจิคอะโกนิสต์ (alpha-2-adrenergic agonist) อาทิเช่น ไซลาซีน (Xylazine), เดโทมิดีน (Detomidine), เมเดโทมิดีน (Medetomidine), โรมิฟิดีน (Romifidine), เด็กซ์เมเดโทมิดีน (Dexmedetomidine),
2. กลุ่มเบนโซไดอะซีปีน เดริเวทีฟ (Benzodiazepine derivative) เช่น โซลาซีแปม (Zolazepam) สูตรตำรับยาเดี่ยวและผสม

3. กลุ่มบิวทีโรฟีโนน เดริเวทีฟ (Butyrophenone derivative) เช่น อะซาเพอโรน (Azaperone), โดรเพริดอล (Droperidol)

4. กลุ่มฟีโนไทอะซีน เดริเวทีฟ (Phenothiazine derivative) เช่น อะเซโพรมาซีน (Acepromazine)

โดยข้อความในฉลากและเอกสารกำกับจะระบุ“ขายตามใบสั่งผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์ชั้นหนึ่งเท่านั้น และใช้ภายใต้การกำกับดูแลโดยผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์ชั้นหนึ่งเท่านั้น

(4) ยาบรรรจุเสร็จที่ไม่เป็นยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ

- ยาอื่น ๆ ที่รัฐมนตรี ไม่ได้ประกาศให้เป็น ยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ
- สามารถจำหน่ายได้ในร้านขายยาบรรจุเสร็จ ซึ่งพยาบาลหรือผดุงครรภ์มีหน้าที่ปฏิบัติการ
- ตัวอย่างเช่น ไวตามิน พาราเซตามอล ยาลดกรดในกระเพาะอาหารที่ใช้ในมนุษย์

(5) ยาสมุนไพร

- ยาซึ่งได้จาก พฤกษชาติ สัตว์ หรือ แร่ ซึ่งยังไม่ได้ผสม ปรุง แปรสภาพ
- ไม่ต้องขอใบอนุญาตขายยา
- ไม่ต้องขึ้นทะเบียนตำรับ

3.2 การจำกัดช่องทางการจำหน่ายเพื่อควบคุมการกระจายยา (distribution channel) ตามกฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. 2555 เพื่อจำกัดช่องทางการจัดจำหน่ายในห่วงโซ่อุปทานตามความเหมาะสม (เช่น ความเหมาะสมของสถานที่ ความพร้อมของเครื่องมือในการวินิจฉัยโรค คุณสมบัติที่เหมาะสมของผู้สั่งใช้ยา เงื่อนไขการสั่งใช้ยา เป็นต้น โดยอาจมีได้หลายช่องทาง ดังนี้

R1 ใช้เฉพาะโรงพยาบาล/ใช้เฉพาะสถานพยาบาล

R1.1 ใช้เฉพาะโรงพยาบาล

R1.2 ใช้เฉพาะสถานพยาบาล (โรงพยาบาลและคลินิก)

R2 ใช้เฉพาะโรงพยาบาลที่มีความพร้อมและเครื่องมือในการวินิจฉัยโรค ตลอดการรักษา/สามารถติดตามดูแลผู้ป่วย (follow up) ที่อื่นได้

R3 ใช้เฉพาะสถานพยาบาลที่มีผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง ที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากสภาวิชาชีพในสาขา หรืออนุสาขา

R4 ใช้เฉพาะร้านยาที่ปฏิบัติตามวิธีปฏิบัติทางเภสัชกรรมชุมชนด้านการใช้ยาต้านจุลชีพที่เกี่ยวข้อง

R5 จำกัดให้ผลิต/นำเข้า และจำหน่าย โดยองค์กรที่เหมาะสมเท่านั้นเพื่อควบคุม/จำกัดการกระจายยาให้เป็นไปอย่างเข้มงวดมากขึ้น เช่น ให้จัดซื้อยาและกระจายยาโดยภาครัฐ หรือ องค์การเภสัชกรรมภายใต้เงื่อนไขที่กำหนดเท่านั้น เป็นต้น

R6 จำกัดให้จำหน่ายเฉพาะฟาร์มที่มีเครื่องมือผสมยาลงในอาหารสัตว์ตามมาตรฐาน/สถานที่ผลิตอาหารสัตว์ที่ได้รับการรับรองระบบ GMP/HACCP_เป็นต้น

R6.1 ให้ขายเฉพาะฟาร์มที่มีเครื่องมือผสมยาลงในอาหารสัตว์ตามมาตรฐานหรือโรงงานผสมอาหารสัตว์ที่ได้รับ GMP ตามที่กระทรวงเกษตรและสหกรณ์ประกาศกำหนด

R6.2 ให้ขายเฉพาะโรงงานผสมอาหารสัตว์ที่ได้รับ GMP/HACCP ตามที่กระทรวงเกษตรและสหกรณ์ประกาศกำหนด

ตารางที่ 3-13 ตัวอย่างการจัดแบ่งประเภทยาและควบคุมยาการกระจาย

การแบ่งประเภทยาระดับที่ 1	**การแบ่งประเภทยาระดับย่อย**
ยาควบคุมพิเศษ	ยาคน R1, R2, R3, R5 ยาสัตว์ R6
ยาอันตราย	R4. R5*
ยาบรรจุเสร็จที่ไม่ใช่ยาอันตราย/ยาควบคุมพิเศษ	
ยาสามัญประจำบ้าน	

หมายเหตุ *กรณี R5 ยังไม่ได้สรุปชัดเจนว่าควรจัดเป็นยาอันตรายหรือไม่

หลักเกณฑ์การจัดประเภทยาตามแนวทาง WHO/OIE เพื่อควบคุมปัญหาเชื้อดื้อยา

WHO กำหนดหลักการแบ่งประเภทยาต้านจุลชีพโดยพิจารณาข้อมูลด้านเชื้อดื้อยา และจัดแบ่งตามแนวทาง ดังนี้

ยาที่จัดว่ามีความสำคัญขั้นวิกฤต (Critically Important)

1. ยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อร้ายแรงในมนุษย์ โดยเป็นยาชนิดเดียวที่ใช้รักษาหรือมีทางเลือกจำกัด <u>และ</u>

2. ยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อที่มีสาเหตุจากเชื้อโรคที่อาจติดต่อสู่มนุษย์จากแหล่งอื่น (non-human sources) หรือยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาโรคในมนุษย์ที่เกิดจากเชื้อโรคที่อาจได้รับยีนดื้อยาจากแหล่งอื่นที่ไม่ใช่มนุษย์

ยาที่จัดว่ามีความสำคัญมาก (Highly Important)

1. ยาต้านจุลชีพที่ไม่ใช้รักษาโรคติดเชื้อร้ายแรงในมนุษย์ โดยเป็นยาชนิดเดียวที่ใช้รักษาหรือมีทางเลือกจำกัด หรือ

2. ยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อที่มีสาเหตุจากเชื้อโรคที่อาจติดต่อสู่มนุษย์จากแหล่งอื่น (non-human sources) หรือยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาโรคในมนุษย์ที่เกิดจากเชื้อโรคที่อาจได้รับยีนดื้อยาจากแหล่งอื่นที่ไม่ใช่มนุษย์

ยาที่จัดว่ามีความสำคัญ (Important) (ไม่เข้าเกณฑ์ Critically–highly Important)

สำหรับยาต้านจุลชีพที่ไม่พบการดื้อยาหรือไม่มีแนวโน้มว่าจะดื้อยาจึงจะจัดเป็นยาที่ใช้เองโดยประชาชนโดยไม่ต้องมีใบสั่ง (over the counter drug) ตามแนวทางของสหภาพยุโรป หรือไม่จัดเป็นยาควบคุมพิเศษ ตามกฎหมายว่าด้วยยาของประเทศไทย

ตารางที่ 3-14 WHO listing of critically important antimicrobials for human medicine

WHO listing (5th revision, 2017) of critically important antimicrobials for human medicine		
Critically Important	Highly Important	Important
Highest priority	Amdinopenicillins	Aminocyclitols
Cephalosporins (3rd, 4th and 5th generation)	Amphenicols	Cyclic polypeptides
Quinolones	Cephaloporins and Cephamycins	Nitrofurantoins
Glycopeptides*	Licomsamides	Nitroimidazoles
Macrolides and ketolides*	Penicillins (anti-stephylococcal)	Pleuromutilins
Polymyxins	Riminofenazines	
High priority	Steroid antibacterials	
Aminoglycosides	Streptogramins	
Carbapenems and other penems	Sulfonamides, dihydrofolate reductase inhibitors and combinations	
Glycylcylines	Sulfones	
Lipopeptides	Tertacyclines	
Monobactams	Pseudomonic acids	
Oxazalidinones		
Penicillins (natural aminopenicillins and antipseudomonal)		
Tuberculosis and other mycobacterial drugs		
Ansamycins		
Phosphonic acid derivatives		

ยาสำหรับสัตว์

ในการพิจารณาข้อมูลด้านเชื้อดื้อยาThe World Organization for Animal Health (OIE) จัดแบ่งตามแนวทางของดังนี้

เกณฑ์การแบ่งกลุ่ม (categories) สำหรับสัตว์

Veterinary Critically Important-VCIA: Antimicrobials: are those that meet BOTH criteria 1 AND 2

Veterinary Highly Important Antimicrobials-VHIA: are those that meet criteria 1 or 2

Veterinary Important Antimicrobials-VIA: are those that meet NEITHER criteria 1 or 2

Criterion 1: Response rate to the questionnaire regarding Veterinary Critically Important Antimicrobials

This criterion was met when a majority of the respondents (more than 50%) identified the importance of the antimicrobial class in their response to the questionnaire.

Criterion 2: Treatment of serious animal disease and availability of alternative antimicrobials

This criterion was met when compounds within the class were identified as essential against specific infections and there was a lack of sufficient therapeutic alternatives.

ทั้งนี้การพิจารณาตัดสินใจในการจัดประเภทยาต้านจุลชีพ จะพิจารณาตามความเสี่ยงและการจัดการความเสี่ยงของยาของ WHO และ OIE ด้วย

ข. แนวทางเสนอจากสัตวแพทย์สภา สมาคมฯ และผู้ประกอบการ

สถานการณ์ที่ผ่านมาจากการตรวจสอบโดยกรมปศุสัตว์และหน่วยงานที่เกี่ยวข้องรวมทั้งสื่อมวลชนในปี พ.ศ. 2559-2560 ยังพบปัญหาการกระจายยาไม่เหมาะสมเข้าสู่ฟาร์มเกษตรกร โดยเฉพาะฟาร์มที่ไม่ใช่ฟาร์มมาตรฐาน เช่นกรณี กรมปศุสัตว์ตรวจพบสถานที่ขายยาแผนปัจจุบัน ซึ่งในทางกฎหมายสามารถซื้อ-ขาย เภสัชเคมีภัณฑ์ได้ด้วยมีการขายเภสัชเคมีภัณฑ์จำนวนมากให้กับฟาร์มเลี้ยงสัตว์ คิดเป็นปริมาณการใช้กับผู้ป่วยได้มากกว่า 70,000 ราย การจำหน่ายยาสัตว์ไม่มีทะเบียนทั้งจากผู้รับใบอนุญาตและไม่มีใบอนุญาต รวมถึงการนำยาสำหรับมนุษย์มาใช้ในฟาร์มเลี้ยงสัตว์อย่างไม่เหมาะสม สัตวแพทยสภาและสมาคมที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ สมาคมสัตวแพทย์ผู้ควบคุมฟาร์มสุกรไทย สมาคมสัตวแพทย์ผู้ควบคุมฟาร์มสัตว์ปีก สัตวแพทยสมาคมแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ และสมาคมธุรกิจเวชภัณฑ์สัตว์ ได้มีหนังสือ เรื่อง การควบคุมการกระจายยา และเภสัชเคมีภัณฑ์ ลงวันที่ 10 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2560 ถึงประธานคณะกรรมการยา และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เสนอแนวทางการควบคุมการกระจายยา และเภสัชเคมีภัณฑ์ ดังนี้

1. <u>การควบคุมการกระจายเภสัชเคมีภัณฑ์ประเภทยาปฏิชีวนะ</u> ซึ่งเป็นวัตถุดิบในการผลิตยาผิดกฎหมายและเข้าสู่ฟาร์ม

<u>ที่มา</u> กฎกระทรวงสาธารณสุขกำหนดหน้าที่ของผู้รับอนุญาตเกี่ยวกับเภสัชเคมีภัณฑ์ที่เป็นสารออกฤทธิ์ พ.ศ. 2555 ข้อ 4 (4) กำหนดให้ผู้รับอนุญาตขายเภสัชเคมีภัณฑ์ ให้กับผู้รับอนุญาตผลิต ผู้รับอนุญาตขายยาแผนปัจจุบัน และบุคคล นิติบุคคล หรือหน่วยงานที่จำเป็นต้องใช้ ตามหลักเกณฑ์ที่เลขาธิการอย. ประกาศกำหนด

<u>ข้อเท็จจริง</u> สถานที่ขายยาแผนปัจจุบันมีมากกว่า 10,000 ร้าน ยากต่อการตรวจสอบควบคุมว่าร้านใดที่มีการขายเภสัชเคมีภัณฑ์ และขายให้ผู้ใด โดยกรมปศุสัตว์พบกรณี ผู้รับใบอนุญาตขายยาแผนปัจจุบันขายเภสัชเคมีภัณฑ์จำนวนมาก ให้กับฟาร์มเลี้ยงสัตว์ ในขณะที่เภสัชเคมีภัณฑ์บางส่วนมีการลักลอบนำเข้าและสามารถรั่วไหลในระหว่างขั้นตอนการนำเข้าและเคลื่อนย้าย

<u>ข้อเสนอพิจารณา</u>

1.1 ปรับปรุงกฎกระทรวงกำหนดหน้าที่ของผู้รับอนุญาตเกี่ยวกับเภสัชเคมีภัณฑ์ที่เป็นสารออกฤทธิ์ พ.ศ. 2555 ข้อ 4 (4) โดยกำหนดให้ผู้รับอนุญาตขายเภสัชเคมีภัณฑ์ ให้กับผู้รับอนุญาตผลิต และบุคคล นิติบุคคล หรือหน่วยงานที่จำเป็นต้องใช้ ตามหลักเกณฑ์ที่เลขาธิการอย. ประกาศกำหนดเท่านั้น เพื่อควบคุมช่องทางและสามารถติดตามการกระจาย

1.2 พัฒนาระบบ IT และกำหนดรายการเภสัชเคมีภัณฑ์ที่ต้องมีการรายงานผ่านระบบ FDA reporter เพิ่มเติมให้คลอบคลุมยาปฏิชีวนะทุกชนิดที่มีทะเบียนยาสัตว์ รวมถึงยากลุ่ม Cephalosporins, Quinolones and derivative เพื่อควบคุมการขาย และป้องกันการนำไปใช้ผิดวัตถุประสงค์ รวมถึงการผลิตยาปลอม

1.3 กำหนดให้การขายเภสัชเคมีภัณฑ์ตามข้อ 1.2 กรณีขายให้กับบุคคล นิติบุคคลที่เป็นผู้รับใบอนุญาตตามกฎหมายยา จะต้องมีหลักฐานการสั่งซื้อยาที่ลงนามโดยเภสัชกรผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ

1.4 พัฒนาระบบการตรวจปล่อยเภสัชเคมีภัณฑ์ร่วมกับกรมศุลกากร เพื่อป้องกันการรั่วไหลในขั้นตอนการนำเข้า และศึกษาการนำตัวส่งสัญญาณผ่านระบบดาวเทียมกำหนดตำแหน่งบนโลกหรือ

(Global Positioning System : GPS) เพื่อใช้ติดตั้งกับภาชนะที่บรรจุเภสัชเคมีภัณฑ์ เพื่อให้สามารถติดตามตำแหน่งของภาชนะบรรจุหรือตู้บรรทุกสินค้า รวมถึงสามารถตรวจสอบการเคลื่อนย้ายเภสัชเคมีภัณฑ์ย้อนหลังได้ ทั้งนี้กรมปศุสัตว์อยู่ระหว่างนำมาใช้กับการเคลื่อนย้ายซากสัตว์ที่นำผ่านราชอาณาจักรตามประกาศกรมปศุสัตว์ ปี พ.ศ. 2558

1.5 การจดแจ้งเภสัชเคมีภัณฑ์ ควรระบุหมายเลขเภสัชเคมีภัณฑ์ที่รับจดแจ้งไว้ที่ข้างถังเพื่อใช้ในการสืบย้อนกลับ กรณีพบนอกสถานที่ที่ได้รับอนุญาต

1.6 กำหนดมาตรฐานเภสัชเคมีภัณฑ์ที่นำเข้าให้มีมาตรฐานและแหล่งผลิตเทียบเท่าสินค้าที่นำเข้าสหภาพยุโรป สหรัฐอเมริกา หรือ ญี่ปุ่น

1.7 พัฒนาระบบและประสานข้อมูลการส่งออก นำเข้า เภสัชเคมีภัณฑ์ กับประเทศต้นทาง (International/domestic distribution of API) และประเด็นอื่นอื่น ๆ ตามมติที่ประชุมรัฐมนตรีสาธารณสุขเอเซีย ในการควบคุมเชื้อดื้อยา ณ ประเทศญี่ปุ่น วันที่ 16 เมษายน ค.ศ. 2016

2. <u>การควบคุมการกระจายยาสำหรับสัตว์</u>

<u>ที่มา</u> พ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510 มีเจตนารมณ์ ให้การกระจายยาอันตรายและยาควบคุมพิเศษผ่านผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม เภสัชกรรม และสัตวแพทย์ โดยกำหนดคุณสมบัติของผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการในสถานที่ผลิต นำเข้า ขายยา ประเภทต่าง ๆ เพื่อควบคุมการขายยาในสถานที่ที่ได้รับอนุญาต โดยยกเว้นเฉพาะผู้ประกอบวิชาชีพที่นำยาไปใช้ให้กับคนไข้ของตนหรือสัตว์ซึ่งตนบำบัดหรือป้องกันโรค ได้รับยกเว้นไม่ต้องขอใบอนุญาตดังนี้

มาตรา 13 (3) กำหนดให้การขายยาซึ่งผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์ขายสำหรับสัตว์ซึ่งตนบำบัดหรือป้องกันโรค ได้รับการยกเว้นไม่ต้องมีใบอนุญาตตามพ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510

มาตรา 19 ห้ามมิให้ผู้รับอนุญาตขายยานอกสถานที่เว้นแต่เป็นการขายส่ง

มาตรา 4 กำหนดนิยามการขายส่ง หมายความว่า ขายตรงต่อผู้รับอนุญาตขายยา ผู้รับอนุญาตขายส่งยา กระทรวง ทบวง กรม สภากาชาดไทย องค์การเภสัชกรรม ผู้ได้รับอนุญาตให้ดำเนินการสถานพยาบาล ผู้ประกอบวิชาชีพ ฯลฯ หรือ ผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์

<u>ข้อเท็จจริง</u>

กรมปศุสัตว์ออกใบรับรองสัตวแพทย์ผู้ควบคุมฟาร์มเลี้ยงสัตว์ ซึ่งมีหน้าที่ควบคุมการใช้ยาในสถานประกอบการที่ได้รับการรับรองการปฏิบัติทางการเกษตรที่ดีในการปศุสัตว์

<u>ข้อเสนอพิจารณา</u>

2.1 ซักซ้อมความเข้าใจและแนวทางปฏิบัติที่ถูกต้องให้ผู้รับใบอนุญาต และผู้ประกอบวิชาชีพที่เกี่ยวข้องรับทราบเพื่อถือปฏิบัติได้อย่างถูกต้อง

2.2 กำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงและควบคุมช่องทางการกระจายยาปฏิชีวนะ โดยเห็นควรกำหนดให้การขายยาปฏิชีวนะชนิดให้โดยการฉีด ตั้งแต่ 1,000 มิลลิลิตรและยาชนิดให้ทางปากตั้งแต่ 2,000 มิลลิลิตร หรือ 2 กิโลกรัมให้กับฟาร์มเลี้ยงสัตว์ ผู้ขายต้องเก็บหลักฐานการสั่งซื้อยาปฏิชีวนะที่ลงนามโดยสัตวแพทย์ผู้ควบคุมฟาร์มแห่งนั้น หรือ ผู้ประกอบวิชาชีพการสัตวแพทย์ชั้นหนึ่งกรณีฟาร์มดังกล่าวไม่มีสัตวแพทย์ผู้ควบคุมฟาร์ม

2.3 ยกระดับยาต้านจุลชีพดังต่อไปนี้ เป็นยาควบคุมพิเศษ

กลุ่มที่ 1. Antibiotics/Antibacterials ทุกชนิดที่มีข้อบ่งใช้สำหรับผสมอาหารสัตว์

กลุ่มที่ 2. กลุ่ม Quinolones and derivatives ทุกรูปแบบที่ใช้สำหรับสัตว์

กลุ่มที่ 3. กลุ่ม Cephalosporins ทุกรูปแบบที่ใช้สำหรับสัตว์

กลุ่มที่ 4. กลุ่ม Macrolides ทุกรูปแบบที่ใช้สำหรับสัตว์

กลุ่มที่ 5. กลุ่ม Polymyxins ทุกรูปแบบที่ใช้สำหรับสัตว์

กลุ่มที่ 6. Amoxicillin และ Ampicillin ทุกรูปแบบที่ใช้สำหรับสัตว์

โดยให้มีผลบังคับใช้ภายใน 180 วัน นับแต่วันถัดจากวันประกาศในราชกิจจานุเบกษา และให้ปรับสถานะยาปฏิชีวนะสำหรับสัตว์ทุกตัว เป็นยาควบคุมพิเศษ โดยให้มีผลบังคับใช้ภายใน 5 ปี นับแต่วันถัดจากวันประกาศในราชกิจจานุเบกษา

2.4 กำหนดให้การขายยา colistin ทุกรูปแบบที่มีทะเบียนเป็นยาสำหรับสัตว์ ซึ่งขายให้กับผู้รับใบอนุญาตขายยา หรือสถานพยาบาลสัตว์จะต้องมีหลักฐานการสั่งซื้อยาที่ลงลายมือชื่อผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการของสถานที่ขายยาแห่งนั้น หรือผู้ดำเนินการสถานพยาบาลของสถานพยาบาลแห่งนั้นแล้วแต่กรณี และจัดทำบัญชีการรับและจ่าย ยาดังกล่าว

3. <u>การควบคุมการกระจายยาสำหรับมนุษย์</u>

<u>ที่มา</u> จากกรณีพบยาฉีดขึ้นทะเบียนเป็นยาสำหรับมนุษย์ เช่น ยากลุ่ม Cephalosporins หลายรายการในฟาร์มเลี้ยงสัตว์ ซึ่งยาดังกล่าว หลายประเทศกำหนดให้ มีใบสั่งของผู้ประกอบวิชาชีพ เพื่อให้มีการกำกับดูแล และนำไปใช้ตามใบสั่งของผู้ประกอบวิชาชีพ

<u>ข้อเท็จจริง</u>

การใช้ยานอกเหนือจากฉลาก (extra lable use) ในทางสัตวแพทย์นั้น จะมีการกำหนดเงื่อนไขในลักษณะ cascade system เนื่องจากสัตว์มีหลายชนิด การนำยาไปใช้ในสัตว์ต่างชนิด รวมทั้งการนำยาสำหรับมนุษย์มาใช้ในสัตว์ นั้น ต้องพิจารณาตามความจำเป็นตามลำดับขั้นตอนโดยรอบคอบ และอาจมีการกำหนดห้ามไม่ให้นำยาบางรายการมาใช้ในสัตว์เพื่อการบริโภค เนื่องจากมีผลกระทบต่อการควบคุมสารตกค้าง และเชื้อดื้อยา ซึ่งสัตวแพทยสภาได้จัดทำคู่มือแนวทางปฏิบัติในการใช้ยาตามชนิดสัตว์ เพื่อเป็นแนวทางในการใช้ยาและสั่งใช้ยาของผู้ประกอบวิชาชีพการสัตวแพทย์

<u>ข้อพิจารณา</u>

คณะอนุกรรมการเฉพาะกิจศึกษาการปรับประเภทยาต้านจุลชีพ ภายใต้คณะกรรมการยามีการทำงานและเสนอให้มีการปรับสถานะยาต้านจุลชีพ ในมนุษย์และสัตว์ หลายกลุ่มเป็นยาควบคุมพิเศษ การปรับสถานะยาดังกล่าวมีความสำคัญต่อการควบคุมเชื้อดื้อยาทั้งในสัตว์ และมนุษย์ (one health) เมื่อนำเข้าสู่กระบวนการดำเนินการในลำดับถัดไป จะสามารถช่วยควบคุมการนำยาสำหรับมนุษย์มาใช้ในสัตว์โดยไม่เหมาะสมได้

ข้อควรพิจารณาในการควบคุมเภสัชเคมีภัณฑ์ในประเทศไทย

1.การรายงานการขายเภสัชเคมีภัณฑ์

ควรกำหนดให้มีการรายงานการขายเภสัชเคมีภัณฑ์ที่เป็นยาต้านจุลชีพในทุกกลุ่ม เพื่อเป็นการควบคุมการขายผ่านช่องทางที่ไม่เหมาะสมและเข้าสู่ฟาร์ม โดยกำหนดความถี่ในการรายงานที่เหมะสม แน่นอนในการจัดทำรายงานการขายเภสัชเคมีภัณฑ์ เช่น ทุก 4 เดือน หรือ ทุกสัปดาห์

2.การร่วมมือกันของหน่วยงานราชการ

พัฒนาระบบในการควบคุมการนำเข้า ของหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ กระทรวงพาณิชย์ กระทรวงการต่างประเทศ กรมศุลกากร และการควบคุมการกระจายเภสัชเคมีภัณฑ์ เมื่อเข้ามาในประเทศแล้วให้เข้าสู่สถานที่มีใบอนุญาตตามกฎหมาย มีการกำหนดพิกัดศุลกากร และรหัสสถิติการนำเข้ายา เภสัชเคมี และเคมีภัณฑ์ ที่ชัดเจน ประสานข้อมูลและจำกัดจัดช่องทางอื่นๆ ในการนำเข้า เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมได้ทั่วถึง

ข้อควรพิจารณาในการปรับสถานะยาต้านจุลชีพในประเทศไทย

การปรับสถานะให้ยาต้านจุลชีพเป็นยาควบคุมพิเศษ ควรดำเนินการอย่างเป็นขั้นตอน โดยดำเนินการกับยาความเสี่ยงสูงก่อน เช่น ยาผสมอาหารสัตว์ และ ยา critically imporatant antibiotic ทุกรูปแบบ (dosage form) เช่น 3rd and 4thCepharosporins, Fluoroquinolones, colistin

แนวทางควบคุมการผลิต การกระจาย และการใช้อาหารสัตว์ที่มียา (medicated feed)

ในปี พ.ศ. 2559 มูลค่าตลาดยาต้านจุลชีพสำหรับสัตว์ของประเทศไทยมีมูลค่าประมาณ 5,000 ล้านบาทต่อปี การใช้ยาในสัตว์มีหลายรูปแบบ รูปแบบหนึ่งที่แตกต่างจากการใช้ยาในมนุษย์ คือ การผสมลงในอาหารสัตว์ ซึ่งมีปริมาณสูงมูลค่าประมาณ 2,700 ล้านบาท หรือคิดเป็นมูลค่ามากกว่า 50 % ของการใช้ยาต้านจุลชีพทั้งหมด เทียบกับมูลค่ายาฉีด 1,250 ล้านบาท และวัคซีน 5,400 ล้านบาทการใช้ยาผสมอาหารสัตว์ทำโดยนำยาที่ขึ้นทะเบียนระบุข้อบ่งใช้ผสมอาหารสัตว์ (medicated premix) มาผสมที่ฟาร์ม หรือ โรงงานผสมอาหารสัตว์ เพื่อผลิตเป็นอาหารสัตว์ผสมยา (Medicated Feed) ซึ่งจำเป็นต้องมีการควบคุมการใช้ตามใบสั่งของสัตวแพทย์ ซึ่งขณะนี้อยู่ระหว่างดำเนินการตามกฎหมายว่าด้วยยาและกฎหมายว่าด้วยการควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ นอกจากการควบคุมชนิดของยาที่จะนำมาใช้แล้ว ปริมาณของยาที่ผสมในอาหารสัตว์แต่ละชนิด และช่วงระยะเวลาการให้ยาที่เหมาะสมตามวัตถุประสงค์ เป็นสิ่งที่ต้องมีการเฝ้าระวัง นอกจากนั้นต้องมีการควบคุมช่องทางการจำหน่ายให้เหมาะสมตามความเสี่ยง เช่น กรณียาที่ขึ้นทะเบียนมีความเข้มข้นสูงหากไม่มีการทบทวนทะเบียนให้มีความเข้มข้นสอดคล้องกับประเทศที่มีระบบในการควบคุมยาผสมอาหารสัตว์ (medicated premix) ควรควบคุมให้จำหน่ายให้เฉพาะโรงงานอาหารสัตว์ที่มีระบบควบคุมคุณภาพ GMP และ HACCP เพื่อความมั่นใจในความสามารถในการผสมยากับอาหารสัตว์ให้มีการกระจายตัวสม่ำเสมอเป็นเนื้อเดียวกัน และควรมีระบบตรวจสอบติดตามการขาย การใช้ยา และการผลิตอาหารสัตว์ผสมยาตามรายชนิดสัตว์ และ ช่วงของการเลี้ยงสัตว์ โดยรวบรวมข้อมูลและคำนวณเป็นปริมาณสารออกฤทธิ์ของยา (Active pharmaceutical ingredients : API) เพื่อให้สามารถบริหารความเสี่ยงในการควบคุมการใช้ยาและเชื้อดื้อยาของประเทศได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

ยาสำหรับผสมอาหารสัตว์ (medicated premix)

เป็นยาสำเร็จรูปที่มียาผสมอยู่กับสื่อที่เหมาะสมในความเข้มข้นของยาสูงเกินกว่าที่ให้สัตว์กินโดยตรงได้ ต้องนำไปผสมกับวัตถุดิบอาหารสัตว์ ในปริมาณที่กำหนดตามขนาดการใช้ของยานั้นๆ ตามที่ปรากฏในเอกสารกำกับยาที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับสัตว์ไว้

อาหารสัตว์ผสมยา หรืออาหารสัตว์ที่มียา (medicated feed)

อาหารสัตว์ผสมสำเร็จรูปที่มียาสำหรับผสมอาหารสัตว์ (medicated premix) ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาตามกฎหมายว่าด้วยยาจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแล้ว ผสมกับอาหารสัตว์ตามกฎหมายว่าด้วยอาหารสัตว์ ซึ่งสามารถให้สัตว์กินได้โดยตรงไม่ต้องเจือจาง

จากการที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้ออกประกาศกระทรวงสาธารณสุขยกเว้นอาหารสัตว์ที่มียา ออกจากการเป็นยาตามกฎหมายยา นั้น กรมปศุสัตว์มีแนวทางกำกับดูแลอาหารสัตว์ผสมยาดังนี้

ตารางที่ 3-15 แนวทางกำกับดูแลอาหารสัตว์ที่มียา

	แนวทางกำกับดูแล
สถานที่ผลิตอาหารสัตว์ที่มียา (Medicated feed mill	1. มีใบอนุญาตผลิตอาหารสัตว์ ได้รับการรับรองมาตรฐาน GMP และจดแจ้งเป็นผู้ผลิตอาหารสัตว์ที่มียา 2. มีสัตวแพทย์ผู้ควบคุมการผลิตอาหารสัตว์ที่มียา 3. ควบคุมชนิดยาที่นำมาผสม ควบคุมให้มีการจัดทำบันทึกและฉลากอาหารสัตว์ผสมยา 4. มีข้อมูลผลการทดสอบ homogeneityของเครื่องมือผสมอย่างสม่ำเสมอ 5. มีผลวิเคราะห์ potency อาหารสัตว์ผสมยาชนิดที่มีการวางจำหน่ายสอดคล้องตามเกณฑ์ที่กำหนดตามวงรอบ (periodic program) 6. มีข้อมูลการทดสอบ stability ของอาหารสัตว์ผสมยาที่ผลิตจากโรงงานนั้นเพื่อวางจำหน่าย 7. มีระบบในการควบคุม และป้องกันการการปนเปื้อนข้ามของยา (carry over) 8. มีบันทึกรายการทะเบียนตำรับยาที่นำมาใช้ในโรงงานอาหารสัตว์ และมี (certificate of analysis: COA) ของยาทุกรุ่นการผลิต 9. มีบันทึกสูตรมาตรฐานการผลิตอาหารสัตว์ผสมยา และระบบบันทึกเพื่อการสืบย้อนกลับผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ผสมลงในอาหารสัตว์แต่ละสูตรตำรับ 10. เก็บรักษาบันทึกการผลิตอาหารสัตว์ผสมยาเฉพาะฟาร์มตามใบสั่งใช้ของสัตวแพทย์ (หรือสัตวแพทย์ผู้ควบคุมฟาร์มกรณีเป็นฟาร์มมาตรฐาน)
ยาที่ผสม (medicated premix)	มีทะเบียนตำรับยาที่ระบุข้อบ่งใช้ผสมอาหารสัตว์ มีวิธีวิเคราะห์ยา
อาหารสัตว์ที่มียาซึ่งมีการวางขาย	1. มีการกำหนดมาตรฐานอาหารสัตว์ที่มียาและฉลากมาตรฐาน โดยพิจารณาชนิดสัตว์ ขนาดวิธีการใช้สรรพคุณข้อควรระวัง ระยะหยุดยา วิธีวิเคราะห์ยาในอาหารสัตว์ 2. หากยาที่ผสมลงในอาหารสัตว์เป็นยาควบคุมพิเศษตามพ.ร.บ.ยา การจำหน่ายอาหารสัตว์ผสมยาที่มียาดังกล่าวต้องมีใบสั่งจากสัตวแพทย์ 3. ไม่มีการวางจำหน่ายอาหารสัตว์ผสมยาสำหรับสัตว์ปีก และ สุกรในระยะสุดท้าย

	แนวทางกำกับดูแล
อาหารสัตว์ผสมยาผลิตเฉพาะฟาร์มตามใบสั่งใช้ของสัตวแพทย์	1. มีการติดฉลากตามรูปแบบฉลากมาตรฐานที่กำหนด 2. อาจผสมยาหลายตำรับลงใน Feed ได้ ตามเงื่อนไขดังนี้ - สัตวแพทย์ผู้สั่งใช้ยา ต้องคุ้นเคยกับสภาพการเลี้ยงสัตว์ในฟาร์มดังกล่าว รับผิดชอบในการตรวจวินิจฉัย พร้อมที่จะติดตามอาการป่วย และได้ตระหนักถึงความเข้ากันได้ของยากรณีจำเป็นต้องใช้ยาผสม(พัฒนาระบบสัตวแพทย์ควบคุมฟาร์ม) - กำหนดระยะหยุดยาเพื่อไม่ให้มีสารตกค้างเกินปริมาณมาตรฐานที่กำหนดและสามารถระบุตัวสัตว์ที่ได้รับยาชุดนั้นได้ - ไม่มียาอื่นที่สามารถควบคุม / รักษาสภาวะโรคนั้นที่สัตวแพทย์วินิจฉัย ได้แล้ว - ต้องเป็นยาที่มีทะเบียนตำรับ ระบุข้อบ่งใช้ในสัตว์เพื่อการบริโภค และระบุให้ใช้ผสมอาหารสัตว์ได้เท่านั้น 3. ไม่มีการผสมยาในอาหารสัตว์สำหรับสุกรน้ำหนักเกิน 90 กิโลกรัม และสัตว์ปีกระยะสุดท้าย
การควบคุมการกระจาย	1. มีบันทึกการรับ-จ่าย 2. การกำหนดชนิดอาหารสัตว์ผสมยาที่สามารถวางจำหน่ายได้

กรมปศุสัตว์ได้มีหนังสือที่ 12 พฤศจิกายน 2557 เรื่อง การทบทวนทะเบียนตำรับยาสัตว์และควบคุมการกระจายยาที่ระบุข้อบ่งใช้ผสมอาหารสัตว์เนื่องจากยาที่ขึ้นทะเบียนระบุข้อบ่งใช้ผสมอาหารสัตว์ โดยเฉพาะยาซึ่งมีความเข้มข้นสูง ต้องพิจารณาถึงความสามารถในการผสมยาลงในอาหารสัตว์ของฟาร์มเลี้ยงสัตว์ (farm mixer)และสถานที่ผลิตอาหารสัตว์ (medicated feed mill)ที่มีความแตกต่างกัน การผสมยาลงในอาหารสัตว์หากยาไม่กระจายเป็นเนื้อเดียวกันได้สม่ำเสมอในอาหารสัตว์ จะมีผลต่อปริมาณยาที่สัตว์จะได้รับซึ่งส่งผลต่อประสิทธิผลของยา มีผลต่อปัญหาเชื้อดื้อยาและการควบคุมสารตกค้างจากยาสัตว์ เนื่องจากประเทศไทยมีทะเบียนตำรับยาความเข้มข้นสูงกว่าประเทศที่ผลิตยาต้นตำรับมาก ดังกรณีทะเบียนตำรับยา colistin กรมปศุสัตว์จึงเสนอให้ทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ระบุข้อบ่งใช้ผสมอาหารสัตว์ ให้มีขนาดความแรง และอัตราการใช้ผสมกับอาหารสัตว์ (inclusion rate) สอดคล้องกับ reference formulationหรือมีหลักฐานอ้างอิงว่าสามารถผสมให้เป็นเนื้อเดียวกันได้ในอาหารสัตว์(homogeneity)สอดคล้องกับผลการหารือที่สัตวแพทยสภา

ตารางที่ 3-16 เปรียบเทียบความแรงหรือความเข้มข้นของยาผสมอาหารสัตว์

Active Ingredient	Animal Species	Premix Concentration		
		South East Asia countries	Japan (MAFF)	European members
Colistin	Pig	- 40% premix	- 1%, 2%, 4% premixes	- 1%, 2%, 4%, 12% premixes
Amoxicillin	Pig Poultry	- 50% premix	ไม่มีข้อมูล	- 10%, 20% premixes

นอกจากนี้การมียาผสมอาหารสัตว์ความเข้มข้นสูงจำหน่ายในตลาด จะช่วยให้ต้นทุนในการผลิต และการขนส่งยาถูกลง มีผลต่อราคาต่อ unit ซึ่งต้องมีการแข่งขันด้านราคาในการจำหน่าย การอนุญาตให้มีทะเบียนยาความเข้มข้นสูงเกินกว่า available strength จากที่มีการอนุมัติทะเบียนในต่างประเทศ เช่น

ยุโรป สหรัฐอเมริกา ไม่เป็นการสนับสนุนการใช้ยาสมเหตุผลเพื่อลดการใช้ยาสัตว์ การใช้ยามากเกินความจำเป็น การนำยามาใช้ทดแทนการจัดการฟาร์ม จะเป็นปัญหาในการควบคุมเชื้อดื้อยาและสารตกค้าง

สหภาพยุโรป อยู่ระหว่างทบทวนและ harmonized กฎระเบียบเกี่ยวกับการควบคุมอาหารสัตว์ผสมยา(Proposal on the manufacturing, placing on the market and use of medicated feed and repealing Council Directive 90/167/EC) ซึ่งกำหนดให้มีการควบคุมช่องทางการกระจายยาที่ระบุข้อบ่งใช้ผสมอาหารสัตว์โดยจะกำหนดให้ยาที่มีขนาดการใช้ในอาหารสัตว์น้อยกว่า ๒ กิโลกรัมต่อตันอาหารสัตว์ต้องจำหน่ายให้กับสถานที่ผลิตอาหารสัตว์ที่ได้รับอนุญาตให้ผสมยาลงในอาหารสัตว์ (**Medicated feed mill)** ตามมาตรฐาน GMP และ HACCP สอดคล้องกับการดำเนินการในอเมริกา หลายประเทศในยุโรป และญี่ปุ่นที่มีการจำกัดความเข้มข้นของยาผสมอาหารสัตว์

กรมปศุสัตว์ อยู่ระหว่างการดำเนินการร่างประกาศกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ เรื่องการควบคุมการผลิต นำเข้า ขายและใช้อาหารสัตว์ที่มียา พ.ศ.... ภายใต้ พ.ร.บ.ควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ พ.ศ.2558 ซึ่งผ่านมติคณะกรรมการควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ และอยู่ระหว่างเสนอรัฐมนตรีว่าการกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ลงนาม โดยประกาศกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ได้ระบุรายละเอียดและกำหนดนิยามที่เกี่ยวข้องกับการผลิตนำเข้าขายอาหารสัตว์ที่มียาจากโรงงานอาหาสัตว์และการใช้ยาผสมอาหารสัตว์ในฟาร์ม ดังนี้

“ยาต้านแบคทีเรีย” (Antibacterial drugs) หมายความว่า ยาที่มีฤทธิ์ฆ่า ทำลาย หรือยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย รวมถึงเชื้อมัยโคพลาสมา (*Mycoplasma* spp.)

“ยาต้านจุลชีพ” (Antimicrobial drugs) หมายความว่า ยาที่มีฤทธิ์ฆ่า ทำลาย หรือยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย รา ไวรัส พยาธิ โปรโตซัว

“สถานที่เลี้ยงสัตว์ของตนเอง”หมายความว่า สถานที่ที่ใช้สำหรับเลี้ยงสัตว์ ไม่ว่าสถานที่นั้นจะเป็นกรรมสิทธิ์ของเจ้าของสัตว์หรือของผู้อื่นที่ยินยอมให้เจ้าของสัตว์ใช้สถานที่นั้น

“สัตวแพทย์ผู้ควบคุมฟาร์ม” หมายความว่า สัตวแพทย์ผู้ควบคุมฟาร์มเลี้ยงสัตว์ ตามระเบียบกรมปศุสัตว์ว่าด้วยการขอรับและออกใบรับรองสัตวแพทย์ผู้ควบคุมฟาร์มเลี้ยงสัตว์ และหลักเกณฑ์อื่นที่กรมปศุสัตว์กำหนด

“สัตวแพทย์ผู้ควบคุมระบบการผลิตอาหารสัตว์ที่มียา” หมายความว่า ผู้ประกอบวิชาชีพการสัตวแพทย์ชั้นหนึ่งที่ทำหน้าที่ควบคุมการผลิตอาหารสัตว์ที่มียา โดยอธิบดีกรมปศุสัตว์อาจกำหนดคุณสมบัติหรือเงื่อนไขของสัตวแพทย์ผู้ควบคุมระบบการผลิตอาหารสัตว์ที่มียาเพิ่มเติมได้ตามความจำเป็น

“ใบสั่งใช้ยา”หมายความว่า ใบสั่งใช้ยาซึ่งลงนามโดยสัตวแพทย์ผู้ควบคุมฟาร์ม และใบสั่งใช้ยานั้นต้องมีอายุไม่เกินหกสิบวัน ทั้งนี้ รายละเอียดในใบสั่งใช้ยาให้เป็นไปตามที่อธิบดีประกาศกำหนด

“สัตวบาล” หมายความว่า ผู้จบการศึกษาวุฒิปริญญาตรีขึ้นไป สาขาสัตวศาสตร์ สัตวบาล หรือหลักสูตรสัตวศาสตร์ในชื่อสาขาอื่น

“การป้องกันโรค”หมายความว่า การให้ยากับสัตว์หนึ่งตัวหรือหนึ่งกลุ่มโดยที่สัตว์มีสุขภาพดีหรือไม่ได้แสดงอาการทางคลินิก เพื่อป้องกันการเกิดโรคหรือการติดเชื้อ

ข้อ 1 ห้ามผลิต นำเข้า ขายอาหารสัตว์ที่มียา และห้ามใช้ยาเป็นส่วนผสมในอาหารสัตว์ ดังนี้

(1) ยาที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยา เภสัชเคมีภัณฑ์ และเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูป

(2) ยากลุ่มโพลีมิกซิน (Polymyxins) กลุ่มเพนิซิลลิน (Penicillins) กลุ่มฟลูออโรควิโนโลน (Fluoroquinolones) และยาฟอสโฟมัยซิน(Fosfomycin) ในวัตถุประสงค์เพื่อป้องกันโรคหรือมีวิธีการใช้ขนาดยา ระยะเวลาของการใช้ยานอกเหนือจากที่ระบุในฉลากยาที่ได้รับอนุมัติตามกฎหมายว่าด้วยยา โดยรายชื่อยาให้เป็นไปตามที่อธิบดีประกาศกำหนดโดยความเห็นชอบของคณะกรรมการควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์

(3) ยาตาม (2) ตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปผสมรวมกันในอาหารสัตว์ รายชื่อยาเป็นไปตามอธิบดีประกาศกำหนดโดยความเห็นชอบของคณะกรรมการควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์

(4) ยาต้านแบคทีเรียผสมลงในอาหารสัตว์สำหรับสัตว์แต่ละชนิดในระดับต่ำกว่าที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับยานั้น เว้นแต่เป็นการใช้ยาผสมรวมกันมากกว่า 1 ชนิด โดยมีข้อมูลวิชาการหรือเอกสารอ้างอิง

(5) ยากลุ่มเซฟาโลสปอริน (Cephalosporins) ในอาหารสัตว์

ข้อ 2 ห้ามมิให้ผู้ผลิตอาหารสัตว์ดังต่อไปนี้ ผสมยาต้านแบคทีเรียลงในอาหารสัตว์เพื่อใช้กับสัตว์ที่เลี้ยงไว้เพื่อใช้เป็นอาหาร ในสถานที่เลี้ยงสัตว์ของตนเอง

(ก) ผู้ผลิตอาหารสัตว์สำหรับสุกร ซึ่งมีจำนวนสุกรตั้งแต่ 500 ตัวขึ้นไป

(ข) ผู้ผลิตอาหารสัตว์สำหรับสัตว์ปีกให้เนื้อ ซึ่งมีจำนวนสัตว์ตั้งแต่ 5,000 ตัวขึ้นไป

(ค) ผู้ผลิตอาหารสัตว์สำหรับสัตว์ปีกให้ไข่ ซึ่งมีจำนวนสัตว์ตั้งแต่ 1,000 ตัวขึ้นไป

<u>ผู้ผลิตอาหารสัตว์ตามวรรคหนึ่งอาจผสมยาต้านแบคทีเรียลงในอาหารสัตว์ เพื่อการบำบัดโรคได้โดยต้องปฏิบัติตามเงื่อนไขดังต่อไปนี้</u>

(1) ใช้ยาสำหรับสัตว์ระบุข้อบ่งใช้ผสมอาหารสัตว์ตามใบสั่งใช้ยา และมีหลักฐานการสั่งซื้อยาซึ่งลงลายมือชื่อโดยสัตวแพทย์ผู้ควบคุมฟาร์ม การลงลายมือชื่ออาจใช้ลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์ (E-signature) ก็ได้ และต้องเก็บรักษาใบสั่งใช้ยาและหลักฐานการสั่งซื้อยาไว้ ณ สถานที่ผลิตเป็นเวลาอย่างน้อยสามปี ทั้งนี้ สามารถจัดเก็บในระบบอิเล็กทรอนิกส์ที่สามารถตรวจสอบได้

(2) จดแจ้งเป็นผู้ผลิตอาหารสัตว์ที่มียาเพื่อใช้กับสัตว์ในสถานที่เลี้ยงสัตว์ของตนเอง โดยระบุชื่อและจำนวนของสัตวแพทย์ผู้ควบคุมฟาร์ม และมีสัตวแพทย์ผู้ควบคุมฟาร์ม หรือสัตวบาลที่ได้รับการมอบหมายจากสัตวแพทย์ผู้ควบคุมฟาร์มเป็นผู้ควบคุมการจัดระบบดำเนินการที่เกี่ยวข้อง ตามที่อธิบดีประกาศกำหนด

(3) จัดให้มีระบบควบคุมการผลิตอาหารสัตว์ที่มียาและจัดเก็บเอกสารที่เกี่ยวข้อง เช่น บันทึกการรับ - จ่ายยาที่ใช้ผสมอาหารสัตว์ การเก็บรักษายาผสมอาหารสัตว์ บันทึกการผลิตและการใช้อาหารสัตว์ที่มียาที่สามารถบ่งชี้สัตว์ที่ได้รับยา ตามที่อธิบดีประกาศกำหนด

(4) มีเครื่องมือในการผลิตอาหารสัตว์ที่มียา ซึ่งมีการบำรุงรักษาและตรวจสอบคุณภาพ ตามที่อธิบดีประกาศกำหนด

(5) จัดทำสรุปรายงานปริมาณการใช้ยาผสมอาหารสัตว์ ปีละ 1 ครั้ง ซึ่งมีลายมือชื่อสัตวแพทย์ผู้ควบคุมฟาร์มกำกับ ตามแบบและวิธีการที่อธิบดีประกาศกำหนด

(6) ส่งข้อมูลการทดสอบการกระจายอย่างสม่ำเสมอ (homogeneity) และการทดสอบการปนเปื้อนข้ามของยาจากสูตรอาหารสัตว์ที่มียาไปยังสูตรอาหารสัตว์ที่ไม่มียาให้สำนักงานปศุสัตว์จังหวัดในพื้นที่เพื่อใช้ในการตรวจสอบและติดตาม ภายในวันที่ 30 มิถุนายนของปีถัดไป โดยวิธีการทดสอบให้เป็นไปตามที่อธิบดีประกาศกำหนด

ข้อ 3 ห้ามผู้รับใบอนุญาตผลิตอาหารสัตว์ควบคุมเฉพาะผลิตเพื่อขายอาหารสัตว์ผสมสำเร็จรูปและหัวอาหารสัตว์ที่มียาต้านจุลชีพเป็นส่วนผสม <u>เว้นแต่</u>เป็นไปตามเงื่อนไข ดังนี้

(1) สถานที่ผลิตอาหารสัตว์ต้องได้รับการรับรองระบบการจัดการด้านสุขลักษณะที่ดีในสถานประกอบการ (GMP) และผ่านการจดแจ้งเป็นผู้ผลิตอาหารสัตว์ที่มียาตามที่อธิบดีประกาศกำหนด

(2) ยาต้านจุลชีพต้องเป็นยาสำหรับสัตว์และระบุข้อบ่งใช้ผสมอาหารสัตว์ตามกฎหมายว่าด้วยยา

(3) มีสัตวแพทย์ผู้ควบคุมระบบการผลิตอาหารสัตว์ที่มียา ลงลายมือชื่อในหลักฐานการสั่งซื้อยา การลงลายมือชื่ออาจใช้ลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์ (E-signature) ก็ได้

(4) มีเครื่องมือผลิตอาหารสัตว์ที่มียา ซึ่งมีการบำรุงรักษาและตรวจสอบคุณภาพ ตามที่อธิบดีประกาศกำหนด

(5) ผลิตอาหารสัตว์ที่มียาต้านแบคทีเรียตามใบสั่งใช้ยา ยกเว้นกรณีผลิตอาหารสัตว์สำหรับสุกรน้ำหนักไม่เกิน 25 กิโลกรัม ซึ่งมียาต้านแบคทีเรียไม่เกิน 2 ชนิด เพื่อวางจำหน่ายไม่ต้องมีใบสั่งใช้ยา

(6) มีสัตวแพทย์ผู้ควบคุมระบบการผลิตอาหารสัตว์ที่มียาทำหน้าที่ควบคุมระบบการนำยาผสมลงในอาหารสัตว์ ควบคุมการจัดทำและเก็บเอกสารที่เกี่ยวข้อง เช่น สูตรและบันทึกการผลิตอาหารสัตว์ที่มียา รายการยาที่นำมาใช้ ข้อมูลใบสั่งยา การควบคุมคุณภาพของยาในอาหารสัตว์ ระบบการแยกเก็บอาหารสัตว์ที่มียา และระบบส่งมอบอาหารสัตว์ที่มียาให้กับผู้รับใบอนุญาตขายหรือผู้ใช้ที่สืบย้อนกลับได้ ตามที่อธิบดีประกาศกำหนด โดยสัตวแพทย์ผู้ควบคุมระบบการผลิตอาหารสัตว์ที่มียาต้องไม่ใช่สัตวแพทย์ผู้ออกใบสั่งใช้ยา

(7) มีการเก็บรักษายาอย่างถูกต้องตามสภาพการเก็บรักษาที่ระบุในฉลากยาที่ได้รับอนุมัติตามกฎหมายว่าด้วยยา

(8) มีการตรวจสอบปริมาณยาทุกชนิดหลังผสมลงในอาหารสัตว์ ตามที่อธิบดีประกาศกำหนด

(9) มีการทดสอบการกระจายอย่างสม่ำเสมอ (homogeneity) ของการผลิตอาหารสัตว์ตามที่อธิบดีประกาศกำหนด

(10) มีระบบป้องกันการปนเปื้อนข้ามของยาจากอาหารสัตว์ที่มียาไปยังอาหารสัตว์ที่ไม่มียา (carry over) ตามที่อธิบดีประกาศกำหนด

(11) จัดให้มีการขนส่งอาหารสัตว์ที่มียา และมีฉลากหรือเอกสารระบุรายละเอียด เช่น ชนิด ปริมาณยา ข้อบ่งใช้ ระยะเวลาให้อาหารสัตว์ที่มียาเป็นส่วนผสม ระยะหยุดยา ข้อห้ามใช้ และข้อควรระวัง มอบให้กับผู้รับ ตามที่อธิบดีประกาศกำหนด

(12) จัดทำสรุปรายงานปริมาณการใช้ยาที่นำมาใช้ผสมอาหารสัตว์ โดยมีสัตวแพทย์ผู้ควบคุมระบบการผลิตอาหารสัตว์ที่มียาลงลายมือชื่อกำกับ และรายงานการขายอาหารสัตว์ที่มียาและไม่มียา ปีละ 1 ครั้งตามแบบและวิธีการที่อธิบดีประกาศกำหนด

(13) เก็บหลักฐานที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิต และใบสั่งใช้ยาไว้เพื่อการตรวจสอบเป็นระยะเวลาอย่างน้อยสามปี ทั้งนี้ สามารถจัดเก็บในระบบอิเล็กทรอนิกส์ที่สามารถตรวจสอบได้

(14) ผู้รับใบอนุญาตผลิตอาหารสัตว์ที่มีการใช้ยา โคลิสติน (Colistin) และ อะม็อกซีซิลลิน (Amoxicillin) ต้องจัดให้มีข้อมูลผลทดสอบการดื้อยาของเชื้อ *Salmonella* spp. และ *Escherlichia coli* จากตัวอย่างในฟาร์มเลี้ยงสัตว์ต่อยา โคลิสติน (Colistin) อะม็อกซีซิลลิน (Amoxicillin) และยากลุ่มเซฟาโลสปอริน (Cephalosporins) ในทุกชนิดสัตว์ที่ใช้ยา โคลิสติน (Colistin) อะม็อกซีซิลลิน (Amoxicillin) ผสมลงในอาหารสัตว์ และจัดส่งข้อมูลให้กรมปศุสัตว์ทราบตามแบบและวิธีการที่อธิบดีประกาศกำหนด

(15) ส่งข้อมูลผลการดำเนินการตาม (8) – (10) ให้สำนักงานปศุสัตว์จังหวัดในพื้นที่และกองควบคุมอาหารและยาสัตว์ กรมปศุสัตว์ เพื่อใช้ในการตรวจสอบและติดตามภายในวันที่ 30 มิถุนายนของปีถัดไป

ข้อ 4 ห้ามผู้ผลิต ผู้นำเข้าอาหารสัตว์ควบคุมเฉพาะขายอาหารสัตว์ดังต่อไปนี้ ให้ผู้รับใบอนุญาตขายอาหารสัตว์ควบคุมเฉพาะ

(1) หัวอาหารสัตว์ที่มียาต้านแบคทีเรีย

(2) อาหารสัตว์ที่มียาดังต่อไปนี้

(ก) ยากลุ่ม โพลีมิกซิน (Polymyxins)

(ข) ยากลุ่มเพนิซิลลิน (Penicillins)

(ค) ยากลุ่มเซฟาโลสปอริน (Cephalosporins)

(ง) ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน (Fluoroquinolones)

(จ) ยาฟอสโฟมัยซิน (Fosfomycin)

(3) อาหารสัตว์ที่มียาต้านจุลชีพสำหรับสุกรขุนน้ำหนักตั้งแต่ 90 กิโลกรัมขึ้นไป อาหารสัตว์ที่มียาต้านจุลชีพสำหรับสัตว์ปีกระยะสุดท้าย และสัตว์ปีกระยะให้ไข่เพื่อการบริโภค

(4) อาหารสัตว์ที่มีส่วนผสมของยาต้านแบคทีเรียก่อนได้รับหลักฐานใบสั่งใช้ยาสำหรับอาหารสัตว์ชุดดังกล่าว ยกเว้นอาหารสัตว์สำหรับสุกรน้ำหนักไม่เกิน 25 กิโลกรัม ซึ่งมียาต้านแบคทีเรียไม่เกิน 2 ชนิด

ข้อ 5 ห้ามผู้รับใบอนุญาตขายอาหารสัตว์ควบคุมเฉพาะ ขายอาหารสัตว์ที่มียาต้านแบคทีเรียเป็นส่วนผสม <u>เว้นแต่</u>เป็นไปตามเงื่อนไข ดังนี้

(1) มีใบสั่งใช้ยาซึ่งลงนามโดยสัตวแพทย์ผู้ควบคุมฟาร์ม หรือผู้ประกอบวิชาชีพการสัตวแพทย์ชั้นหนึ่ง ในกรณีอาหารสัตว์สำหรับสุกรน้ำหนักไม่เกิน 25 กิโลกรัม ซึ่งมียาต้านแบคทีเรียไม่เกิน 2 ชนิด ไม่ต้องมีใบสั่งใช้ยาก็ได้

(2) จัดให้มีฉลากหรือเอกสารมอบให้ผู้ซื้อ และมีบันทึกการซื้อขาย

(3) วิธีการขาย ใบสั่งใช้ยา เอกสารหรือฉลากและบันทึกตาม (2) ให้เป็นไปตามที่อธิบดีประกาศกำหนด โดยผู้รับใบอนุญาตขายอาหารสัตว์ควบคุมเฉพาะต้องเก็บรักษาใบสั่งใช้ยา และบันทึกการซื้อขายไว้จนกระทั่งครบรอบปีของใบอนุญาต โดยสามารถเก็บในระบบอิเล็กทรอนิกส์ที่สามารถตรวจสอบได้

แนวทางการควบคุมคุณภาพยาหลังผสมลงในอาหารสัตว์ของประเทศไทย

กรมปศุสัตว์อยู่ระหว่างการดำเนินการร่างประกาศกรมปศุสัตว์เรื่องกำหนดหลักเกณฑ์และวิธีการควบคุมคุณภาพการผลิตอาหารสัตว์ที่มียา ตามพ.ร.บ.ควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ พ.ศ.2558 ซึ่งผ่านมติคณะอนุกรรมการกำหนดมาตรฐานสารผสมล่วงหน้า อาหารเสริมสำหรับสัตว์ วัตถุที่เติมในอาหารสัตว์และอาหารสัตว์ผสมยาแล้ว ดังนี้

ผู้ผลิตอาหารสัตว์ที่มียา(ผสมยา)เพื่อขาย (Medicated feed mill)

ตรวจยาต้านจุลชีพทุกชนิด

ที่มีการใช้ในสถานที่ผลิตอาหารสัตว์ควบคุมเฉพาะ ตามประเภทอาหารสัตว์ที่ผลิต (อัดเม็ดและผง) โดยกำหนดค่าเบี่ยงเบนของยาในอาหารสัตว์ที่ยอมรับได้ ตามมติอนุกรรมการ ดังนี้

ตารางที่ 3-17 ค่าเบี่ยงเบนที่ยอมรับได้ของยาในอาหารสัตว์

สารสำคัญต่ออาหารสัตว์ 1 กิโลกรัม	ค่าเบี่ยงเบนที่ยอมรับได้
> 500 มิลลิกรัม	±10 เปอร์เซ็นต์
> 10 มิลลิกรัมถึง ≤ 500 มิลลิกรัม	± 20 เปอร์เซ็นต์
> 0.5 มิลลิกรัม ถึง ≤ 10 มิลลิกรัม	± 30 เปอร์เซ็นต์

ทดสอบความเป็นเนื้อเดียวกัน (homogeneity) ของการผลิตอาหารสัตว์ที่ยาโดยให้ตรวจยาต้านจุลชีพ อย่างน้อย 1 ชนิด เป็นจำนวนอย่างน้อย 1 ครั้งต่อปี ดังนี้

<u>วิธีการทดสอบ</u> ใส่ยาตามขนาดใช้จริงลงในอาหารสัตว์ที่ผลิตต่อเนื่องกันและเป็นสูตรเดียวกันจำนวนอย่างน้อย 2 ชุดการผลิต และสุ่มตัวอย่างจากการผลิตอาหารสัตว์ชุดที่สองมาทดสอบอย่างน้อยจำนวน 10 ตัวอย่าง ขนาดแต่ละตัวอย่างไม่น้อยกว่า 100 กรัม

<u>เกณฑ์การตัดสิน</u> ต้องพบยาในช่วง 80 – 120 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณยาที่ใส่ ค่าสัมประสิทธิของความผันแปร (Coefficient of variation) ไม่เกิน 10 เปอร์เซ็นต์

ทดสอบการปนเปื้อนข้าม (carry over) ของยาจากสูตรอาหารสัตว์ที่มียาไปยังสูตรอาหารสัตว์ที่ไม่มียา โดยให้ตรวจยาต้านจุลชีพ อย่างน้อย 1 ชนิด เป็นจำนวนอย่างน้อย 1 ครั้งต่อปี ดังนี้

<u>วิธีการทดสอบ</u> ใส่ยาเพื่อทดสอบการปนเปื้อนข้ามในปริมาณเท่ากับขนาดการใช้ยาจริงตามทะเบียนยา ลงในอาหารสัตว์ 2 ชุดซึ่งผลิตต่อเนื่องกันและเป็นสูตรเดียวกัน โดยปริมาณอาหารสัตว์แต่ละชุดที่ผลิต (Batch) เพื่อทดสอบต้องมีปริมาณเท่ากับการผลิตปกติ ทำการสุ่มตัวอย่างจากอาหารสัตว์ชุดที่สองที่ใส่ยาทดสอบ (tracing batch) จำนวนอย่างน้อย 10 ตัวอย่าง ขนาดแต่ละตัวอย่าง ไม่น้อยกว่า 100 กรัม โดยต้องพบปริมาณสารหรือยาทดสอบในช่วง 80 – 120 เปอร์เซ็นต์ ของปริมาณที่ใส่

สำหรับอาหารสัตว์ไม่มียาในชุดที่ผลิตถัดมา (collecting batches) จากชุดที่ใส่ยาทดสอบอีกอย่างน้อย 2 ชุดการผลิต ให้ทำการสุ่มตัวอย่างจากทั้ง 2 ชุด ชุดละอย่างน้อย 10 ตัวอย่าง ทำการทดสอบและหาค่าเฉลี่ยของการปนเปื้อนข้าม

<u>เกณฑ์ตัดสิน</u> ให้มีการปนเปื้อนข้ามได้ไม่เกิน

- 5 เปอร์เซ็นต์ สำหรับอาหารสัตว์ชุดแรกที่ผลิตตามหลังชุดที่ใส่ยาทดสอบ
- 1 เปอร์เซ็นต์สำหรับอาหารสัตว์ชุดที่สองที่ผลิตตามหลังชุดที่ใส่ยาทดสอบ

ฟาร์มที่ใช้ยาผสมลงในอาหารสัตว์ (Farm mixer)

ทดสอบความเป็นเนื้อเดียวกัน (homogeneity) ของการผลิตอาหารสัตว์ที่มีส่วนผสมของยาให้ดำเนินการอย่างน้อยปีละ 1 ครั้งดังนี้

<u>วิธีการทดสอบ</u> ใช้ปริมาณสารหรือยาเพื่อทดสอบจำนวน 100 - 500 พีพีเอ็ม ใส่ลงในอาหารสัตว์ที่ผลิตต่อเนื่องกันจำนวนอย่างน้อย 2 ชุดการผลิต และสุ่มตัวอย่างจากการผลิตอาหารสัตว์ชุดที่สองมาทดสอบอย่างน้อยจำนวน 10 ตัวอย่าง ขนาดแต่ละตัวอย่างไม่น้อยกว่า 100 กรัม

<u>เกณฑ์การตัดสิน</u> ต้องพบสารทดสอบในช่วง 80– 120 เปอร์เซ็นต์ ของปริมาณสารหรือยาที่ใส่ ค่าสัมประสิทธิของความผันแปร (Coefficient of variation) ไม่เกิน 10 เปอร์เซ็นต์

ทดสอบการปนเปื้อนข้าม(carry over) ของยาจากสูตรอาหารสัตว์ที่มียาไปยังสูตรอาหารสัตว์ที่ไม่มียาให้ดำเนินการอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง ดังนี้

<u>วิธีการทดสอบ</u> ใส่สารหรือยาเพื่อทดสอบการปนเปื้อนข้ามในปริมาณเท่ากับขนาดการใช้ยาจริงตามทะเบียนยา ลงในอาหารสัตว์ทั้ง 2 ชุดซึ่งผลิตต่อเนื่องกัน โดยปริมาณอาหารสัตว์แต่ละชุดที่ผลิตเพื่อทดสอบต้องมีปริมาณเท่ากับสูตรปกติที่ผลิต ทำการสุ่มตัวอย่างจากอาหารสัตว์ชุดที่สองที่ใส่สารหรือยาทดสอบ (tracing batch) จำนวนอย่างน้อย 10 ตัวอย่าง ตัวอย่างละ ไม่ต่ำกว่า 100 กรัม โดยต้องพบปริมาณสารหรือยาทดสอบในช่วง 80– 120 เปอร์เซ็นต์ ของปริมาณที่ใส่

สำหรับอาหารสัตว์ในชุดที่ผลิตถัดมา (collecting batches) จากชุดที่ใส่สารหรือยาทดสอบให้สุ่มตัวอย่างจำนวนอย่างน้อย 10 ตัวอย่าง ทำการทดสอบและหาค่าเฉลี่ยของการปนเปื้อนข้าม

<u>เกณฑ์ตัดสิน</u>ให้มีการปนเปื้อนข้ามได้ไม่เกิน 5 เปอร์เซ็นต์ สำหรับอาหารสัตว์ชุดแรกที่ผลิตตามหลังชุดที่ใส่สารหรือยาทดสอบ

การดำเนินการส่งตัวอย่างเพื่อทดสอบให้ส่งทดสอบที่

- ห้องปฏิบัติการของสถานที่ผลิตยาที่ได้รับอนุญาตตามกฎหมายว่าด้วยยา และได้รับการรับรองหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good Manufacturing Practice) หรือ
- ห้องปฏิบัติการที่ได้รับการรับรองระบบมาตรฐาน ISO/IEC 17025 หรือเทียบเท่าในขอบข่ายการทดสอบทางด้านเคมี หรือจุลชีววิทยา แล้วแต่กรณี ดังนี้
- ได้รับการรับรองการทดสอบในขอบข่ายทางด้านเคมี สำหรับกรณีส่งตรวจยาต้านจุลชีพด้วยวิธีทางเคมี ตรวจความเป็นเนื้อเดียวกัน และการปนเปื้อนข้าม
- ได้รับการรับรองการทดสอบในขอบข่ายทางด้านจุลชีววิทยา สำหรับกรณีส่งตรวจยาต้านจุลชีพด้วยวิธีทางจุลชีววิทยา

ข้อควรพิจารณาในการควบคุมอาหารสัตว์ที่มียาในประเทศไทย

1. ความเข้มข้นหรือความแรงของยาผสมอาหารสัตว์ (medicated premix)

ประเทศที่มีการจัดระบบการควบคุมการผลิต หรือ ใช้ ยาผสมลงในอาหารสัตว์ เช่น สหรัฐอเมริกายุโรป ญี่ปุ่น จะมีเกณฑ์ในการขึ้นทะเบียนยาที่มีข้อบ่งใช้ผสมอาหารสัตว์ ซึ่งมีความจำเพาะแตกต่างจากทะเบียนยาทั่วไป ซึ่งนอกจากผู้ผลิตยาจะต้องมีวิธีวิเคราะห์ยาสำเร็จรูปเช่นเดียวกับยารูปแบบอื่น ที่ให้โดยการกินหรือฉีดโดยตรงต่อตัวสัตว์แล้ว จะต้องมีและส่งวิธีวิเคราะห์ยานั้นหลังผสมลงในอาหารสัตว์ (potency) ให้หน่วยงานที่เกี่ยวข้องเพื่อประกอบการพิจารณารับขึ้นทะเบียนตำรับยาผสมอาหารสัตว์ โดยต้องส่งข้อมูลผลการทดสอบการกระจายตัวของยาหลังผสมลงในอาหารสัตว์ (homogeneity) และมีข้อมูลความคงตัวของยาหลังผสมลงในอาหารสัตว์ (stability) เนื่องจากกระบวนการผลิตอาหารสัตว์จะมีความร้อนเกิดขึ้น โดยเฉพาะอาหารเม็ด (pellet feed) ซึ่งจะมีผลต่อคุณภาพยาที่ผสมและผ่านกระบวนการความร้อนในการอัดเม็ดอาหารสัตว์ได้ วิธีวิเคราะห์หาปริมาณยาสำเร็จรูป และยาหลังผสมลงในอาหารสัตว์ ของยาแต่ละชื่อการค้าอาจมีความแตกต่างกัน และเป็นความลับทางการค้า ทั้งนี้จากการตรวจสอบข้อมูลทะเบียนยาผสมอาหารสัตว์ที่ประเทศเหล่านั้นรับขึ้นทะเบียนส่วนมากจะมีความแรงไม่เกิน 20% เนื่องจากจะมีผลต่ออัตราส่วนของผลิตภัณฑ์ยาที่จะนำมาผสมลงในอาหารสัตว์ (inclusion rate) เพื่อให้ได้ขนาดยา (dose) ตามที่ต้องการ หากยามีความเข้มข้นสูงอัตราส่วนหรือปริมาณของผลิตภัณฑ์ยาที่จะนำมาใช้ผสมลงในอาหารสัตว์จะยิ่งน้อย ทำให้มีผลต่อความสามารถของเครื่องมือที่จะผสมยาลงในอาหารสัตว์ (on farm-mixer / feed mill mixer) ให้เป็นเนื้อเดียวกันได้ ตำรา

ยาของสหภาพยุโรป (Europe Pharmacopoeia 7th edition) ให้แนวทางอัตราส่วนของยาผสมอาหารสัตว์ในหัวข้อ Premixes for Medicated Feeding Stuffs for Veterinary Use ดังนี้

"Unless otherwise justified and authorized, the instructions for use state that the concentration of a premix in granulated or powdered form is at least 0.5 per cent in the medicated feeding stuff "

นั่นคือเว้นแต่กรณีที่ได้รับอนุมัติจากหน่วยงานที่รับขึ้นทะเบียน EU Pharmacopoeia แนะนำให้ยาซึ่งจะนำมาใช้ผสมอาหารสัตว์ในรูปแกรนูลหรือผง ต้องมีอัตราส่วนการนำมาใช้อย่างน้อย 5 Kg / ตันอาหารสัตว์

ในขณะที่หลายประเทศ เช่น หน่วยงาน VMD (Veterinary Medicinal Directorate) ของสหราชอาณาจักร ได้กำหนดเกณฑ์การควบคุมช่องทางการกระจายยาที่ระบุข้อบ่งใช้ผสมอาหารสัตว์โดยจะกำหนดให้ยาที่มีขนาดการใช้ในอาหารสัตว์น้อยกว่า 2 กิโลกรัมต่อตันอาหารสัตว์ ให้จำหน่ายให้กับสถานที่ผลิตอาหารสัตว์ที่ได้รับอนุญาตให้ผสมยา และมีมาตรฐาน GMP และ HACCP

ในขณะที่ปัจจุบันทะเบียนตำรับยาผสมอาหารสัตว์ในประเทศไทย มีความแรกประมาณ 40 -50 % เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งจะทำให้มีอัตราส่วนการใช้น้อยกว่า 2 kg/ton feed ซึ่งการทบทวนทะเบียนตำรับยา สามารถกำหนดให้มี available strength อ้างอิง และควบคุมช่องทางการกระจายเข้าสู่โรงงานอาหารสัตว์และฟาร์มให้เหมาะสม โดยกำหนดระยะเวลาที่เหมาะสมให้ผู้ประกอบการสามารถแก้ไขทะเบียนตำรับ ทั้งนี้ข้อกำหนดปัจจุบันในการอนุญาตให้มีการแก้ไขทะเบียนตำรับยาได้โดยไม่ต้องมาขอขึ้นทะเบียนยา ยังไม่รวมถึงการแก้ไขความแรง หรือความเข้มข้นของสูตรตำรับยา ดังนั้นการดำเนินการแก้ไขความเข้มข้นยาจากความเข้มข้นสูงให้ต่ำลง เพื่อให้ inclusion rate ของยาในอาหารสัตว์มีปริมาณสูงขึ้นตามแนวทางของสหภาพยุโรป ญี่ปุ่น หรือสหรัฐอเมริกา ผู้ประกอบการจึงต้องมาขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ เท่านั้น ทำให้ผู้ประกอบการมีความกังวลในเรื่องระยะเวลาของการดำเนินการเป็นอย่างมาก เป็นอุปสรรคต่อการทบทวนทะเบียนตำรับยาสำหรับสัตว์

2. ความพร้อมของสถานที่ผสม

ฟาร์มปศุสัตว์ขนาดกลางขึ้นไปจำนวนมากที่มีการผสมอาหารเอง และนำยามาใช้ผสมอาหารสัตว์ ส่วนใหญ่จะใช้เครื่องผสมอาหารแนวตั้ง (vertical mixer) ซึ่งเหมาะกับการผสมวัตถุดิบอาหารสัตว์ จำเป็นต้องมีการจัดหาเครื่องผสมเพิ่มเติม เช่น เครื่องผสมลูกเต๋า (micro mixer) หรือ เครื่องผสมอาหารแนวนอน หากจะมีการนำยาความเข้มข้นสูงมาผสมลงในอาหารสัตว์ เพื่อให้สามารถผสมได้เนื้อเดียวกัน (homogeneity)

3. การควบคุมคุณภาพการผสมยาลงในอาหารสัตว์

เป็นหน้าที่ของโรงงานอาหารสัตว์ที่นำยามาใช้ผสมลงในอาหารสัตว์เพื่อจำหน่ายให้กับเกษตรกร ต้องตรวจสอบปริมาณยาหลังผสมลงในอาหารสัตว์ (potency) ให้เป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด รวมถึงการทดสอบความสามารถของเครื่องผสม (homogeneity) และควบคุมการปนเปื้อนข้าม (carry over) ของยาจากสูตรอาหารสัตว์ที่ใส่ยาไปยังสูตรอาหารสัตว์ที่ไม่ใส่ยา (non-target feed) ที่ผลิตในชุดติดกันให้มีปริมาณ carry over ของยาไม่เกินระดับที่ประกาศกำหนดเพื่อป้องกันปัญหายาสัตว์ตกค้างในผลิตภัณฑ์ที่อาจเกิดขึ้นได้

โดยเฉพาะในอาหารสำหรับไก่ระยะให้ไข่ ทั้งนี้การวิเคราะห์ potency และ stability ของยาหลังผสมกับอาหารสัตว์ ค่อนข้างยุ่งยากซับซ้อน และอาจมี interference ทั้งจากส่วนประกอบของอาหารสัตว์เอง กับยาอื่นที่อาจมีผสมเพิ่มลงไปในสูตรอาหารเดียวกัน ซึ่งโรงงานผลิตอาหารสัตว์ที่ใช้ยาผสม ควรขอดูข้อมูลผลการทดสอบยาหลังผสมลงในอาหารสัตว์จากผู้ผลิตที่มีทะเบียนยาระบุข้อบ่งใช้ผสมอาหารสัตว์ และส่งตัวอย่างอาหารสัตว์ที่มียาไปทดสอบตามวงรอบที่กำหนด ในห้องปฏิบัติการ ซึ่งอาจเป็นห้องปฏิบัติการของผู้ผลิตยานั้นหรือห้องปฏิบัติการภายนอก ที่ได้รับการรับรอง

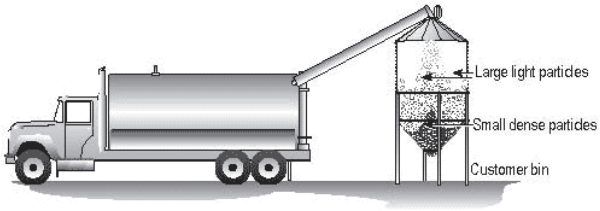
ข้อสังเกต

ผู้ผลิต และ นำเข้า ยาผสมอาหารสัตว์บางส่วนเท่านั้น ที่ส่งข้อมูลชนิด ปริมาณการใช้ยาในอาหารสัตว์และวิธีวิเคราะห์ยา ให้กรมปศุสัตว์ทราบ

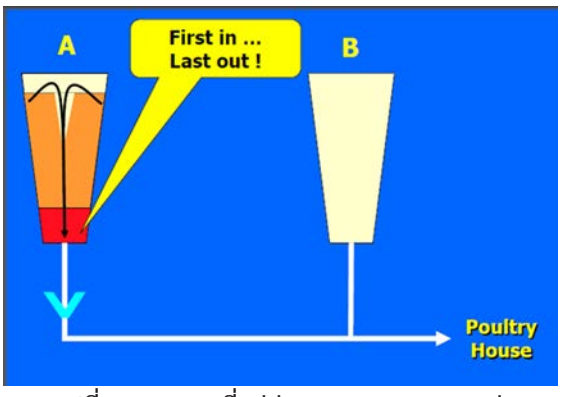
การตรวจวิเคราะห์ยาในอาหารสัตว์ โดยกรมปศุสัตว์ จะพิจารณาจากวิธีวิเคราะห์มาตรฐานและวิธีที่มีผู้ผลิตยาส่งให้เท่านั้น

กรณีศึกษา คำแนะนำเพื่อแก้ปัญหาพบยา Nicarbazin ตกค้างในสัตว์ปีก

จากข้อมูลการเฝ้าระวังยาควบคุมบิดของสหราชอาณาจักรก่อนปี ค.ศ. 2010 พบว่า 80 เปอร์เซ็นต์ ของการพบสารตกค้างของยาที่ใช้ควบคุมบิด (coccidiostat) ซึ่งผสมลงในอาหารสัตว์ปีกมาจากโรงงานอาหารสัตว์ มีสาเหตุมาจากการปนเปื้อนข้าม (carry over) ของยาจากอาหารชุดที่มียามาในอาหารชุดที่ไม่ใส่ยา ซึ่งเกิดขึ้นในขั้นตอนการเทอาหารลงถังเก็บอาหารสัตว์ที่หน้าฟาร์ม ปัญหาดังกล่าวสามารถป้องกันแก้ไขได้ ด้วยการจัดลำดับการเทและการจ่ายอาหารให้กับสัตว์เลี้ยงในแต่ละโรงเรือนของฟาร์ม (bin management)ให้เหมาะสม โดยควรมีถังอาหารหน้าฟาร์มอย่างน้อย 2 ถัง เพราะด้วยลักษณะทางกายภาพของถังที่เป็นทรงสูงแม้ลำดับการเทอาหารสัตว์จะเป็นการเทอาหารชุดสุดท้ายที่ไม่มียาใส่ลงไปทีหลังทับลงไปบนอาหารสัตว์ที่มียา แต่อาหารที่ไม่มียาซึ่งอยู่ส่วนบนในตำแหน่งสูงกว่าตามรูปก็จะตกลงมาก่อนและอาหารที่ยาที่อยู่ด้านล่างจะออกจากถังเป็นลำดับสุดท้าย ดังรูปลูกศรในถัง A



รูปที่ 3-4 การเทอาหารสัตว์ลงถังในแต่ละโรงเรือน



รูปที่ 3-5 อาหารที่อยู่ส่วนบนสุดจะตกลงมาก่อน

โดยควรดำเนินการ ดังนี้

1.ตรวจสอบให้มั่นใจขณะเทอาหารสัตว์ที่ไม่มียา (withdrawal feed) ลงถังหน้าฟาร์มว่าไม่มีอาหารชุดเก่าที่มียาเหลืออยู่ในถัง

2. ขณะเทอาหารสัตว์ที่มียาลงถังระมัดระวังอย่าให้มีเศษอาหารตกบริเวณพื้นหรือปนเปื้อนวัสดุรองพื้น

3. อย่าจับสัตว์บางส่วนส่งขาย (thinnings) ในขณะที่ยังมียาควบคุมบิดในอาหาร

4. ให้ความสำคัญกับระยะหยุดยาซึ่งระบุที่ข้างถุงอาหารสัตว์ที่มียา

ข้อควรพิจารณาในการเลือกใช้ยาผสมอาหารสัตว์ ในสถานที่ผลิตอาหารสัตว์ผสมยาเพื่อขาย

1. ผู้ผลิตยาหรือผู้ผลิตอาหารสัตว์ควรมีวิธีวิเคราะห์สารออกฤทธิ์และทราบ assay limit ที่ยอมรับได้เมื่อผสมยาลงในอาหารสัตว์ โดยมีการส่งตรวจเป็นระยะ

2. ควรเลือกใช้ยาผสมอาหารสัตว์จากผู้ผลิตยาที่มีข้อมูลผลการทดสอบคุณภาพยาหลังผสมลงในอาหารสัตว์แล้ว

3. ควรทราบว่ายานั้นเหมาะในการใช้ผสมอาหารสัตว์แบบใด ผง / เม็ดโดยพิจารณาจาก stability data

4. ควรมีข้อมูล shelf life ของยาแต่ละชนิดในอาหารสัตว์

5. พิจารณาข้อห้ามในการผสมยาลงในอาหารสัตว์ โดยพิจารณา interaction ของยา กับ macro ingredient ในอาหารสัตว์

ข้อควรพิจารณาของฟาร์มในการใช้ยาผสมอาหารสัตว์

1. ใช้ยาที่ระบุข้อบ่งใช้ผสมอาหารสัตว์ ได้ตามคำแนะนำของสัตวแพทย์ในกรณีที่จำเป็นเท่านั้น
2. ควรตรวจสอบถังผสมอาหารสัตว์ว่าสามารถผสมยาได้กระจายตัวเป็นเนื้อเดียวกันในอาหารสัตว์และมีเครื่องมือ อุปกรณ์ ในการชั่งยา และสถานที่เก็บรักษายาที่เหมาะสม
3. มอบหมายผู้รับผิดชอบในการดูแลการผสมยาในอาหารสัตว์ภายใต้คำแนะนำของสัตวแพทย์
4. มีการจัดทำบันทึกการผสม และบันทึกการใช้ยาในฟาร์ม

สรุป

การควบคุมคุณภาพ การควบคุมการกระจายยา และการใช้ยาสัตว์ในประเทศไทย เกี่ยวข้องกับกฎหมายหลายฉบับ ภายใต้การดำเนินการของคณะกรรมการและคณะอนุกรรมการที่เกี่ยวข้องหลายคณะ ทั้งกฎหมายว่าด้วยยา กฎหมายอาหารสัตว์ และกฎหมายนำเข้า ส่งออก ของกระทรวงพาณิชย์โดยเฉพาะกรณีเภสัชเคมีภัณฑ์ซึ่งเป็นวัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตยาสำเร็จรูป ยังมีการลักลอบขายและนำมาใช้ในฟาร์มปศุสัตว์ที่ไม่ใช่ฟาร์มมาตรฐาน การเชื่อมโยงข้อมูลที่ได้จากการศึกษาข้อมูลทางวิชาการและกฎระเบียบทั้งในและต่างประเทศ มีความจำเป็น ซึ่งต้องมีการสื่อสารทำความเข้าใจและรับฟังความคิดเห็นและข้อเสนอแนะจากผู้เกี่ยวข้อง เพื่อนำมาปรับใช้ให้เหมาะสมกับสถานการณ์ในประเทศไทยต่อไป

บรรณานุกรม

กรมปศุสัตว์. 2557. หนังสือ เรื่อง การทบทวนทะเบียนตำรับยาสัตว์และควบคุมการกระจายยาที่ระบุข้อบ่งใช้ผสมอาหารสัตว์ ที่ 12 พฤศจิกายน 2557.

กรมปศุสัตว์ กระทรวงเกษตรและสหกรณ์. 2558. "พระราชบัญญัติควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ พ.ศ. 2558" [Online] Available: http://library2.parliament.go.th/giventake/content_nla2557/law15-050358-1.pdf. Accessed August 7, 2017

กรมปศุสัตว์. 2559. "ประกาศกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ เรื่อง กำหนดวัตถุที่ห้ามใช้เป็นส่วนผสมในอาหารสัตว์ พ.ศ. 2559 ห้ามใช้เภสัชเคมีภัณฑ์กลุ่มเบต้าอโกนิสต์" [Online]. Available: http://afvc.dld.go.th/index.php/2 0 1 6 -0 4 -1 2 -0 4 -4 6 -5 3 / func-startdown/6 4 / [6 สิงหาคม 2560]

กระทรวงพาณิชย์. 2545. "ประกาศกระทรวงพาณิชย์ พ.ศ.2545 เรื่องการนำยาเภสัชเคมีภัณฑ์เกลือของเภสัชเคมีภัณฑ์และเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปเข้ามาในราชอาณาจักร" [Online] Available: http://www.thaiteci.com/upload_images/file/14/1%20(2)%202545.pdf. Accessed August 7, 2017

กระทรวงสาธารณสุข.2510."พระราชบัญญัติยาพ.ศ. 2510."[Online]Available: http://www.fda.moph.go.th/sites/Drug/LawDrug/%E0%B8%A204-20-9999-update.pdf. Accessed August 7, 2017

กระทรวงสาธารณสุข. 2545. "ประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 33) พ.ศ. 2545 เรื่อง แต่งตั้งพนักงานเจ้าหน้าที่ เพื่อปฏิบัติการตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510" [Online]. Available: http://www.fisheries.go.th/management/law/YA2.pdf. [5 สิงหาคม 2560]

กระทรวงสาธารณสุข. 2548. "ประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับที่ 34 (พ.ศ. 2548) เรื่อง วัตถุที่ได้รับยกเว้นไม่เป็นยา" [Online]. Available: http://drug.fda.moph.go.th/zone_law/files/ประกาศยกเว้นไม่เป็นยา_ฉบับที่ 34.pdf. [7 สิงหาคม 2560]

กระทรวงสาธารณสุข. 2554. "ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2554." [Online] Available: http://drug.fda.moph.go.th/zone_law/files/Manual_GMP_PIC_S_2554.pdf. Accessed May 7, 2017

กระทรวงสาธารณสุข. 2555. "กฎกระทรวงกำหนดหน้าที่ของผู้รับอนุญาตเกี่ยวกับเภสัชเคมีภัณฑ์ที่เป็นสารออกฤทธิ์หรือเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่มีส่วนผสมของสารออกฤทธิ์ พ.ศ. 2555" [Online] Available: http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/SitePages/กฎกระทรวง.aspx. Accessed August 5, 2017

กระทรวงสาธารณสุข. 2555."กฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. 25550" [Online] Available: http://drug.fda.moph.go.th/zone_law/law001.asp. Accessed August 5, 2017

กระทรวงสาธารณสุข. 2556. "กฎกระทรวงว่าด้วยการขออนุญาตและการออกใบอนุญาตขายยาแผนปัจจุบัน พ.ศ.2556" [Online] Available: http://drug.fda.moph.go.th/zone_law/files/d5.pdf. Accessed August 5, 2017

กระทรวงสาธารณสุข. 2557. “ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2557.” [Online] Available: http://drug.fda.moph.go.th/zone_admin/files/Ministry-Anouncement-GMP.pdf. Accessed April 7, 2017

กระทรวงสาธารณสุข. 2559. “ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องการกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันและแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ พ.ศ. 2559.” [Online] Available: http://drug.fda.moph.go.th/zone_admin/files/Ministry-Anouncement-GMP.pdf. Accessed August 7, 2017

กระทรวงสาธารณสุข. 2560. “ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง วัตถุที่ได้รับการยกเว้นไม่เป็นยา (ฉบับที่ 35) พ.ศ. 2560.” [Online]. Available: http://203.157.72.106/fulltext2/กฎหมาย/กองควบคุมยา/ประกาศกระทรวง60/35.pdf [5 สิงหาคม 2560]

คณะกรรมการ และ คณะทำงานข้อมูลผลิตภัณฑ์การตลาด สมาคมธุรกิจเวชภัณฑ์สัตว์. 2559. ข้อมูลการตลาดผลิตภัณฑ์สำหรับสัตว์ ปี พ.ศ. 2559.

สัตวแพทยสภา และคณะ. 2560. หนังสือถึงประธานคณะกรรมการยา เรื่อง การควบคุมการกระจายยาและเภสัชเคมีภัณฑ์ ลงวันที่ 10 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2560.

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. 2547. “ระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาว่าด้วยการออกหนังสือรับรองการนำหรือสั่งสินค้าตามประกาศกระทรวงพาณิชย์เข้ามาในราชอาณาจักร (พ.ศ. 2547)” [Online] Available: http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/SitePages/Control Pharmaceutical.aspx. Accessed August 6, 2017

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. 2555. “ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่องการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญใหม่ซึ่งทำการศึกษาโดยสถาบันหรือห้องปฏิบัติการของต่างประเทศ (ฉบับแก้ไขเพิ่มเติม) พ.ศ. 2555 .” [Online]. Available: http://drug.fda.moph.go.th/zone_law/files/drug_1_57.pdf [6 สิงหาคม 2560]

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. 2556. “ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง กำหนดหน้าที่ของผู้รับอนุญาตเกี่ยวกับเภสัชเคมีภัณฑ์ที่เป็นสารออกฤทธิ์ หรือเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่มีส่วนผสมของสารออกฤทธิ์ พ.ศ. 2556” [Online] Available: http://drug.fda.moph.go.th/zone_law/law027.asp Accessed August 5, 2017

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. 2558. “ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่องหลักเกณฑ์วิธีการและเงื่อนไขในการขายยา (พ.ศ. 2558)” [Online] Available: http://drug.fda.moph.go.th/zone_law/law027.asp Accessed August 5, 2017

สำนักงานมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม. 2558. หนังสือประกอบการประชุมสัมมนา เรื่อง ความตกลงว่าด้วยอุปสรรคทางเทคนิคต่อการค้า และความตกลงว่าด้วยการใช้บังคับมาตรการสุขอนามัยและสุขอนามัยพืช. กระทรวงอุตสาหกรรม ระหว่างวันที่ 12–13 ธันวาคม 2538

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. 2559. “ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา.เรื่องแนวทางปฏิบัติสำหรับผู้รับอนุญาตผลิตยา” [Online] Available: http://drug.fda.moph.go.th/zone_law/files/ประกาศอย.เรื่อง%20%20แนวทางปฏิบัติสำหรับผู้ผลิตยาแผนปัจจุบัน.pdf. Accessed August 7, 2017

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. 2560. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง เภสัชเคมีภัณฑ์และเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่ต้องรายงานต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ลงวันที่ 30 มีนาคม พ.ศ. 2560 [Online] Available:http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Notification%20of%20cafes%20and%20medicine/camical.pdf. Accessed August 5, 2017

ASEAN focal point for Veterinary Products (AFPVP). 2014. รายงานการประชุม เรื่องการ Harmonize การขึ้นทะเบียนยาสัตว์ คลอบคลุมด้านยาสัตว์ และเชื้อดื้อยา ณ ประเทศสิงคโปร์. ASEAN Cooperation in Food, Agriculture and Forestry.

Center for Veterinary Medicine. FDA USA. 1994. “Code Federal Regulation Title 21: The Animal Medicinal Drug Use Clarification Act (AMDUCA)” [Online] Available : https://www.avma.org/KB/Resources/Reference/Pages/AMDUCA.aspx. Accessed August 7, 2017

Center for Veterinary Medicine. FDA USA. 2003. “Guidance for Industry#152 Evaluating the Safety of Antimicrobial New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern.” [Online] Available : https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM052519.pdf. Accessed August 7, 2017

Center for Veterinary Medicine. FDA USA. 2012. “Guidance for Industry # 209 The Judicious Use of Medically Important Antimicrobial Drugs in Food-Producing Animals.” [Online] Available : https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM216936.pdf. Accessed August 7, 2017

Center for Veterinary Medicine. FDA USA. 2013. “New Animal Drugs and New Animal Drug Combination Products Administered in or on Medicated Feed or Drinking Water of Food-Producing Animals: Recommendations for Drug Sponsors for Voluntarily Aligning Product Use Conditions with GFI #209.” [Online] Available : https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM299624.pdf. Accessed August 7, 2017

COUNCIL DIRECTIVE. 1990. “Directive 90 / 167 : Laying down the Conditions Governing the Preparation, Placing on the Market and Use of Medicated Feedingstuffsin the Community”[Online] Available: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A31990L0167. Accessed August 7, 2017

Department of Health and Human Services, the United States Food and Drug Administration (USFDA). 2013. “Final Rules of Vet Feed Directives (VFD)” https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2015-06-03/pdf/2015-13393.pdf Accessed April 7, 2017

European Commission. 2014. “Proposal for a regulation of the European parliament and of the council on the manufacturer, placing on the market and use of medicated feed and repealing Council Directive 90/167/EEC” [Online] Available : http://eur-

lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31990L0167:EN:HTML Accessed August 7, 2017

Koseisho, Yakumukyoku. 2009. The Pharmaceutical Affairs Law : bilingual in Japanese and English. Renomedeca CO., LTD.

Lundeen, T. Muirhead S. Ashbacher, G. and Dahlgren S. 2014. Feed Additive Compendium. The Miller Publishing Company.

Patrick, I., Redmond, L. and Jonathan R. 2016. Country Report Thailand, Rapid assessment of antimicrobial use in animals and antimicrobial resistance in low and middle income countries - contribution to World Bank global report on the Economic Cost of Antimicrobial Resistance. Sponsored by the the World Organisation for Animal Health (OIE).

The European Commission. 2009. "COMMISSION REGULATION (EU) No 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin" [Online] Available: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-5/reg_2010_37/reg_2010_37_en.pdf. Accessed August 7, 2017

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL. 2001. "Directive 2001 / 82, Community Code Relating to Veterinary medicinal products." [Online] Available: https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-5/dir_2001_82_cons2009/dir_2001_82_cons2009_en.pdf. Accessed August 7, 2017

The Steering Committee of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH). 1996. What's VICH? [Online] Available: http://www.vichsec.org/what-is-vich.html. Accessed July 7, 2017

The United States Food and Drug Administration (USFDA). 2016. Code of Federal Regulations, TITLE 21, Volume 6 -- Food AND Drugs Chapter I--Food and Drug Administration Department of Health and Human Services Subchapter E--Animal Drugs, Feeds, And Related Products Part 558 -- New Animal Drugs for Use in Animal Feeds. [Online] Available:https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch .cfm?fr=558.5. Accessed August 1, 2017

บทที่ 4

ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาด (detergents) และฆ่าเชื้อ (disinfectants) ในการปศุสัตว์

ที่มาและความสำคัญ

เชื้อจุลชีพที่สามารถทำให้เกิดโรค (pathogenic organisms) เข้ามาสู่โรงเรือนในฟาร์มเลี้ยงสัตว์ โรงงานผลิตอาหาร ตลอดจนคลินิกสัตวแพทย์ได้ทางช่องทางต่าง ๆ ทั้งจากบุคลกรในฟาร์ม รถขนส่ง สัตว์พาหะ และสัตว์เลี้ยงเอง ผลิตภัณฑ์สินค้าปศุสัตว์มีโอกาสที่จะปนเปื้อนเชื้อก่อโรคทางอาหาร เช่น *Salmonella spp.*, *Camplylobacter spp.* จากฟาร์มหรือกระบวนการผลิตที่ไม่เหมาะสมในโรงฆ่าสัตว์ การควบคุมและลดเชื้อดังกล่าวในขั้นตอนการเลี้ยง การขนส่ง จนเข้าโรงฆ่าสัตว์ จะสามารถช่วยลดโอกาสในการเกิดโรคในสัตว์และคนได้ การทำความสะอาดและฆ่าเชื้อโดยใช้ผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสม เป็นสิ่งสำคัญใน การควบคุมป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อโรคในสัตว์ และโรคสัตว์สู่คน (zoonosis) รวมถึงความปลอดภัยในการผลิตอาหาร ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อที่นำมาใช้มีความแตกต่างกันตามวัตถุประสงค์ แต่หลักการที่สำคัญ คือ ต้องมีการทำความสะอาดและชะล้างสิ่งสกปรกก่อนหรือควบคู่ไปกับการฆ่าเชื้อ สัตวแพทย์นอกจากมีหน้าที่ในการจัดทำแผนการป้องกันด้านสุขภาพสัตว์ ซึ่งประกอบไปด้วยการป้องกันโรค การรักษา แล้ว ระบบความปลอดภัยทางชีวภาพภายในฟาร์ม มีความสำคัญและเกี่ยวข้องกับแผนการทำความสะอาดและฆ่าเชื้อภายในฟาร์ม บทนี้จะกล่าวถึงปัจจัยและขั้นตอนที่สำคัญที่เกี่ยวข้องกับ การฆ่าเชื้อ ประเภทของผลิตภัณฑ์ตามกฎหมายว่าด้วยวัตถุอันตรายในการปศุสัตว์ที่เหมาะสมต่อการใช้งาน เพื่อให้มีการนำมาใช้ได้อย่างเหมาะสม และปลอดภัยทั้งต่อผู้ใช้ และสิ่งแวดล้อม รวมถึงปัญหาเชื้อดื้อยาจากสารฆ่าจุลชีพ

นิยามศัพท์ที่เกี่ยวข้อง

American Public Health association และหน่วยงานที่เกี่ยวข้องในสหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป ให้ความหมายของศัพท์เกี่ยวกับการทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ พอสรุปได้ ดังนี้

การทำความสะอาด (cleaning) เป็นกระบวนการทางกายภาพในการจัดการกำจัดสิ่งสกปรก สิ่งปนเปื้อนออกจากสถานที่ต่าง ๆ ในที่นี้คือ ฟาร์มเลี้ยงสัตว์ โรงงานแปรรูปผลิตภัณฑ์สัตว์ โรงงานผลิตอาหารสัตว์

การสุขาภิบาล (sanitizing) การลดจำนวนของเชื้อ (germ) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคให้อยู่ในระดับที่ปลอดภัย (safe level) ตามแนวทางที่กำหนดไว้ (public health code or regulation) สารที่ใช้เป็น sanitizers หลายชนิด เป็นสูตรผสมของ detergent และ disinfectant

การฆ่าเชื้อ (Disinfecting) การทำลายจุลินทรีย์ที่ทำให้เกิดโรคให้หมดสิ้น (ไม่รวมสปอร์) หรือการลดจำนวนจุลชีพที่ทำให้เกิดโรคให้อยู่ในระดับที่ปลอดภัยยอมรับได้ โดยการใช้วิธีทางกายภาพหรือใช้สารเคมีเพื่อทำลายหรือลดจำนวนเชื้อจุลินทรีย์

สารชีวฆาต หรือสารฆ่าจุลชีพ (Biocides) เป็นสารเคมีที่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง หรือ ทำลายจุลชีพ เมื่อนำมาใช้ในระดับความเข้มข้นที่กำหนดในสภาวะที่เหมาะสม จะมีความสามารถในการทำลายเชื้อได้ภายในระยะเวลาหนึ่ง คลอมคลุมสารที่ใช้กับสิ่งมีชีวิตและไม่มีชีวิต

สารฆ่าเชื้อโรค (Disinfectant) เป็นสารหรือส่วนผสมของสารที่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง หรือ ทำลายจุลชีพชนิดต่าง ๆ แต่ไม่รวมสปอร์ เนื่องจากอาจมีฤทธิ์ระคายเคืองจึงนำมาใช้กับสิ่งไม่มีชีวิต ใช้ทำความสะอาดและ ฆ่าเชื้อผิวสัมผัสต่าง ๆ เช่น โรงเรือนเลี้ยงสัตว์ เครื่องมือทางการแพทย์

สารทำความสะอาด (Sanitizer) เป็นสารที่สามารถลดจำนวนของจุลชีพ เช่นแบคทีเรีย

การทำให้ปราศจากเชื้อ (sterilization) เป็นกระบวนการทางกายภาพ เช่น ใช้ความร้อน หรือ เคมี เช่น แก๊ส เพื่อทำลายหรือกำจัดสิ่งมีชีวิตทุกรูปแบบ โดยเฉพาะจุลลินทรีย์

สารระงับเชื้อ (Antiseptics) เป็นสารที่นำมาใช้บนผิวของสิ่งมีชีวิตหรือเนื้อเยื่อ เพื่อป้องกันหรือหยุดการเจริญเติบโตของจุลชีพ ใช้ในการทำความสะอาดแผล มีฤทธิ์และความเป็นพิษต่ำ

สารทำความสะอาด (Detergent ,cleaning agent) ที่ช่วยละลาย ขจัดเศษดิน สารแขวนลอย ไขมันออกจากพื้นผิว มีคุณสมบัติในการลดแรงตึงผิว และทำให้น้ำแทรกซึมเข้าถึงจุดที่ต้องการทำความสะอาด สบู่สามารถจัดเป็น detergent ชนิดหนึ่ง, Disinfectant หลายชนิดมีคุณสมบัติเป็น detergents เช่น chlorine compound, iodophors, QACs)

การชะล้าง (Rinse) เป็นการใช้น้ำทำความสะอาดเพื่อลดการปนเปื้อนในกระบวนการผลิตอาหาร ในบางประเทศอนุญาตให้ใช้สารที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อจุลชีพบางชนิดได้ในขั้นตอนนี้

เชื้อจุลชีพเช่น แบคทีเรีย สามารถถูกฆ่าหรือทำลายได้ โดยผลิตภัณฑ์ต้านจุลชีพ (antimicrobial products) หลายประเภท เช่น ยาปฏิชีวนะ (antibiotic) ซึ่งจัดเป็นยารักษาโรค (medicinal products) และ สารฆ่าจุลชีพ (biocides) ซึ่งจัดเป็นวัตถุอันตราย (Hazardous substances) เช่น disinfectants, antiseptics

สารฆ่าจุลชีพหรือสารฆ่าเชื้อที่นำมาใช้ในการปศุสัตว์

มีวัตถุประสงค์หลัก 4 ประการ

1. ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อภายในฟาร์ม โดยเฉพาะช่วงพักการเลี้ยง
2. สร้างแนวป้องกันเชื้อจุลชีพ เช่น การจุ่มรองเท้าในน้ำยาฆ่าเชื้อ การฆ่าเชื้อรถที่ผ่านเข้าออกและวัสดุเครื่องใช้ สิ่งปฏิกูลในช่วงที่มีโรคระบาด
3. ป้องกันการติดเชื้อ โดยใช้บริเวณผิวสัมผัส เช่น การทำความสะอาดเต้านมวัวนม (ประเทศไทยจัดเป็นยา ตาม พ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510)
4. ถนอมรักษาผลิตภัณฑ์ เช่น ไข่ น้ำเชื้อ

นอกจากนี้อาจมีการนำมาใช้เพื่อลดการปนเปื้อนของเชื้อจุลชีพในอาหารสัตว์ การใช้สารฆ่าจุลชีพเหล่านี้ยังอาจทำให้เกิดสารตกค้างในผลิตภัณฑ์ ซึ่งในต่างประเทศเริ่มให้ความสำคัญในการประเมินความปลอดภัยจากสารตกค้างด้วยเช่นกัน นอกจากนี้ยังสามารถนำมาใช้เพื่อฆ่าจุลชีพในผลิตภัณฑ์อาหารที่มาจากสัตว์ เช่น ซากสัตว์ปีก อย่างไรก็ตาม การใช้ในวัตถุประสงค์นี้ไม่ได้รับอนุญาตในสหภาพยุโรป

สหรัฐอเมริกา

Environment protection agency (EPA) เป็นหน่วยงานที่ทำหน้าที่ขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ และจัดให้ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ เป็น “antimicrobial pesticide” หรือสารที่มีฤทธิ์ทำลายหรือยับยั้งการเจริญเชื้อจุลชีพ เช่น sanitizers, disinfectant เป็นต้น

“Antimicrobial pesticides are substances or mixtures of substances used to destroy or suppress the growth of harmful microorganisms such as bacteria, viruses, or fungi on inanimate objects and surfaces”

regulation 21 CFR 173.300 USFDA อนุญาต ให้ใช้สาร chlorine releasing agent ที่มีความเข้มข้นของคลอรีนสูง ในระดับ sanitizer เช่น คลอรีนไดออกไซด์ ซึ่งมี residue chlorine dioxide ไม่เกิน 3 ppm เพื่อลดการปนเปื้อนเชื้อโดยตรงกับอาหาร เช่น ซากสัตว์ปีกได้

USDA organic regulation (7 CFR205.272) ระบุรายการสารที่อนุญาตให้ใช้ใน sanitizer บนพื้นผิวภาชนะและเครื่องจักรที่สัมผัสกับอาหารอินทรีย์ (organic food contact surfaces) ดังนี้

- Chlorine material
- Hydrogen peroxide
- Ozone

- Peracetic acid/peroxyacetic acid
- Phosphoric acid
- Potassium hydroxide
- Sodium hydroxide

โดยการใช้ chlorine ให้ใช้ในความเข้มข้นที่กำหนดในระดับ sanitizer ได้ และไม่จำเป็นต้อง rinse ด้วยน้ำหลังการใช้

สหภาพยุโรป

Biocide Directive 98/8/EC ค.ศ. 1998 เป็นกฎระเบียบกลางของสหภาพยุโรปที่เกี่ยวกับการอนุญาตให้มีการผลิตและจำหน่าย Biocide ในสหภาพยุโรป ซึ่งแบ่ง Biocides ออกเป็น 23 ชนิด ตั้งแต่ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อในน้ำ ผลิตภัณฑ์ฆ่าจุลชีพในทางสัตวแพทย์ (Veterinary hygiene biocidal products) ไปจนถึง wood preservative และสารกำจัดแมลง (insecticides)

Biocide Products Regulation 528/2012 ค.ศ 2013 ได้ระบุรายละเอียดในการประเมินความเสี่ยงของสารออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ biocides รวมถึงการจัดตั้งระดับสารตกค้างที่อนุญาตให้มีได้ในผลิตภัณฑ์อาหารที่มาจากสัตว์ (maximum residue limits : MRLs) ของสารตกค้างจาก Biocides ในกรณีที่มีความจำเป็น สำหรับผลิตภัณฑ์ที่จะมีการจำหน่ายในสหภาพยุโรป โดยยกเลิก Biocide Directive 98/8/EC

ขั้นตอนการอนุญาตประกอบไปด้วยการประเมินและอนุมัติสารออกฤทธิ์ (EU-approved list of active substances) ในระดับสหภาพยุโรปทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัย และการอนุมัติผลิตภัณฑ์โดยประเทศสมาชิกหรือหน่วยงานกลางของสหภาพยุโรปตามรายการสารออกฤทธิ์ที่ผ่านการประเมินความปลอดภัยต่อ คน สัตว์ และสิ่งแวดล้อมโดยหน่วยงานกลางแล้ว

จากที่มีการนำ Biocides มาใช้ทั้งในกระบวนการผลิตอาหาร การเลี้ยงสัตว์ สหภาพยุโรปได้มีการจัดทำ Guidelines on risk characterization and assessment of maximum residue limits (MRL) for biocides ค.ศ. 2015 ในการประเมินความเสี่ยงและกระบวนการเพื่อพิจารณากำหนดค่า MRLs สำหรับ Biocides ที่มีการนำมาใช้ในการเลี้ยงสัตว์ และเริ่มมีการกำหนดค่า MRLs ชั่วคราว ให้กับ Benzalkonium chloride (BKC) และ Didecyl Dimethyl Ammonium Chloride (DDAC) ซึ่งเป็นสารในกลุ่ม Quaternary ammonium compounds (QACs) ที่มีการนำมาใช้เป็น Biocides ในการเลี้ยงสัตว์ที่ระดับ 0.1 ppm ในอวัยวะ/เนื้อเยื่อสัตว์ ได้แก่ muscle, fat, liver, kidney ของสัตว์ที่บริโภคเป็นอาหาร รวมถึง นม ไข่ น้ำผึ้ง เนื่องจากผลการเฝ้าระวังพบสารตกค้าง เกินกว่า default level MRL คือ 0.01 ppm ซึ่งเป็นค่า default MRLs ที่กำหนดให้กับสารที่เป็นผลิตภัณฑ์กำจัดแมลงสัตว์รบกวน (pesticides) ตาม EU regulation 396/2005 สำหรับสารตกค้างจากผลิตภัณฑ์ดังกล่าวที่อนุญาตให้มีได้ในอาหารและอาหารสัตว์

EU Regulation 853/2004 ค.ศ. 2004 กฎระเบียบเกี่ยวกับสุขอนามัยในการผลิตอาหาร. มีข้อความระบุไม่อนุญาตให้ใช้สารใด ๆ ในวัตถุประสงค์เพื่อลดการปนเปื้อนในขั้นตอนชะล้างซาก นอกจากน้ำสะอาด (เช่น คลอรีนความเข้มข้นสูง ซึ่ง WHO Guideline for Drinking Water Quality กำหนดให้มี free chorine residue ในน้ำดื่มได้ 0.5-1.0 ppm รวมถึง chlorine dioxide, acidified sodium chlorite,trisodium phosphate และ peroxy acid ซึ่งสหรัฐอเมริกาโดย USDA อนุญาตให้ใช้เป็น Pathogen reduction treatments : PRTs เพื่อลดการปนเปื้อนของกระบวนการผลิตในโรงฆ่าสัตว์ได้) โดยการสเปรย์หรือเติมลงในถังน้ำเย็น (chiller tank) ในขั้นตอนของการลดอุณหภูมิซากสัตว์ในกระบวนการผลิต

EU ยังคงยืนยันไม่ให้ใช้สารฆ่าเชื้อจุลชีพในขั้นตอนดังกล่าว แม้มีผลการประเมินความเสี่ยงโดย European Food Safety Authority ของสหภาพยุโรปในปี ค.ศ. 2005 จะระบุว่าการใช้สารฆ่าจุลชีพ 4 รายการข้างต้นในการล้างซากไม่มีความเสี่ยงต่อสุขภาพผู้บริโภค แต่ได้ให้ความเห็นด้วยว่าการนำมาใช้ในกระบวนการผลิตในโรงงานไม่สามารถทดแทนหลักการปฏิบัติที่ดีทางสุขอนามัยเพื่อลดการปนเปื้อน
"the use of antimicrobial solutions does not replace the need for good hygienic practices during processing of poultry carcasses, particularly during handling"

ในขณะที่ Scientific Committee on Health and Environmental Risks and Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks แห่งสหภาพยุโรปให้ความเห็นทางวิทยาศาสตร์ในการประเมินผลกระทบต่อสิ่งแวดล้อมและผลจากการดื้อยา (antimicrobial resistance) ของสาร 4 ชนิดดังกล่าว เมื่อปี ค.ศ. 2008 ว่า "แม้จะมีความเสี่ยงต่ำจากสารตกค้างที่เหลือบนซากสัตว์แต่ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอในการประเมินความเสี่ยงในสิ่งแวดล้อม" และไม่อนุญาตให้สหรัฐอเมริกาใช้สารดังกล่าว ล้างซากสัตว์ปีกที่ส่งมาจำหน่ายในสหภาพยุโรป

Codex Alimentarius Commission คณะกรรมาธิการมาตรฐานอาหารระหว่างประเทศได้จัดทำ, "Guideline for the Control of Campylobacter and Salmonella spp. in Chicken Meat" ในปี ค.ศ. 2011 และอนุญาตให้มีการใช้ สารฆ่าจุลชีพหลายชนิดเพื่อลดการปนเปื้อนโดยการชะล้างซากในโรงฆ่าสัตว์ปีกได้ แต่สหภาพยุโรปยังคงยืนยันมาตรการสุขาภิบาลในการผลิตตั้งแต่ระดับฟาร์มและกระบวนการในโรงฆ่าสัตว์ที่เข้มงวดว่ามีความเหมาะสมในการควบคุมเชื้อจุลชีพมากกว่าการที่จะนำสารเหล่านั้นมาใช้ลดการปนเปื้อนกับซากสัตว์โดยตรงตามแนวที่สหรัฐอเมริกาปฏิบัติ และกรณีดังกล่าวได้เข้าสู่กระบวนการระงับข้อพิพาทในองค์การการค้าโลก (WTO dispute settlement) เนื่องจากสหรัฐอเมริกาเห็นว่ามาตรการที่สหภาพยุโรปนำมาใช้เป็นเป็นอุปสรรคต่อการค้าขัดกับมาตรการ SPS (Sanitary and Phytosanitary Measure) และ TBT (Technical Barriers to trade) ตามพันธกรณีของสมาชิกองค์การการค้าโลก โดยนำ food Safety regulation มาใช้เป็นอุปสรรคทางการค้า

การกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อทำความสะอาดในการปศุสัตว์ของประเทศไทย

งานด้านวัตถุอันตราย ตาม พ.ร.บ. วัตถุอันตราย พ.ศ. 2535 ได้กำหนดให้มีหน่วยงานที่รับผิดชอบงานด้านวัตถุอันตรายด้วยกัน 6 หน่วยงาน ได้แก่ กรมโรงงานอุตสาหกรรม กรมวิชาการเกษตร กรมประมง สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กรมธุรกิจพลังงาน และ กรมปศุสัตว์ โดยประกาศบัญชีรายชื่อในประกาศกระทรวงอุตสาหกรรม เรื่อง บัญชีรายชื่อวัตถุอันตราย พ.ศ.2556 ซึ่งวัตถุอันตรายที่อยู่ในความรับผิดชอบของกรมปศุสัตว์ คือบัญชี 3 ซึ่งแบ่งตามวัตถุประสงค์การใช้งานในด้านการปศุสัตว์ ได้แก่ ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาด ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ ผลิตภัณฑ์กำจัดแมลงและสัตว์รบกวน ผลิตภัณฑ์กำจัดปรสิตภายนอกตัวสัตว์ และผลิตภัณฑ์กำจัดหนู ซึ่งสามารถแบ่งการควบคุมตามความจำเป็นของผลิตภัณฑ์วัตถุอันตรายได้ 4 ชนิด ดังนี้

1. วัตถุอันตรายชนิดที่ 1 ได้แก่ วัตถุอันตรายที่การผลิต การนำเข้า การส่งออก หรือการมีไว้ครอบครองต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่กำหนด
2. วัตถุอันตรายชนิดที่ 2 ได้แก่ วัตถุอันตรายที่การผลิต การนำเข้า การส่งออก หรือการมีไว้ครอบครองต้องแจ้งให้พนักงานเจ้าหน้าที่ทราบก่อนและต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่กำหนด
3. วัตถุอันตรายชนิดที่ 3 ได้แก่ วัตถุอันตรายที่การผลิต การนำเข้า การส่งออก หรือการมีไว้ครอบครองต้องได้รับใบอนุญาต

4. วัตถุอันตรายชนิดที่ 4 ได้แก่ วัตถุอันตรายที่ห้ามมิให้มีการผลิต การนำเข้า การส่งออก หรือการมีไว้ครอบครองยกเว้นเพื่อใช้เป็นสารมาตรฐานในการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ

คณะอนุกรรมการที่เกี่ยวกับวัตถุอันตรายด้านการปศุสัตว์ มี 2 คณะ คือ

1. คณะอนุกรรมการมาตรฐานวัตถุอันตรายด้านการปศุสัตว์ มีอำนาจหน้าที่ ในการเสนอความคิดเห็นเกี่ยวกับการจัดทำประเภทและชนิดของวัตถุอันตราย ตลอดจนหลักเกณฑ์วิธีการและเงื่อนไขในการควบคุมวัตถุอันตรายที่ใช้ในด้านการปศุสัตว์ต่อคณะอนุกรรมการ เพื่อพิจารณาข้อมูลและกลั่นกรองความเป็นอันตรายของวัตถุอันตรายชนิดต่างๆ และการจัดทำร่างประกาศกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ ออกตามความใน พ.ร.บ. วัตถุอันตราย พ.ศ. 2535 เสนอต่อคณะอนุกรรมการเพื่อพิจารณาร่างกฎกระทรวงและประกาศกระทรวงออกตามความใน พ.ร.บ. วัตถุอันตราย พ.ศ. 2535

2. คณะอนุกรรมการเพื่อพิจารณาการขึ้นทะเบียนวัตถุอันตรายด้านการปศุสัตว์ มีอำนาจหน้าที่เสนอความคิดเห็นเกี่ยวกับการกำหนดหลักเกณฑ์และวิธีการอันจำเป็น ตลอดจนขั้นตอนในการขึ้นทะเบียนวัตถุอันตรายด้านการปศุสัตว์ รวมถึงการให้ความเห็นต่อพนักงานเจ้าหน้าที่เกี่ยวกับการขึ้นทะเบียนวัตถุอันตรายด้านการปศุสัตว์

ชนิดของสารหรือผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาด แก้ไขการอุดตันของท่อหรือทางระบายสิ่งปฏิกูลที่จะกล่าวถึงในที่นี้ จะกล่าวตามบัญชีรายชื่อวัตถุอันตราย พ.ศ. 2556 ตามประกาศกระทรวงอุตสาหกรรม ซึ่งออกตามพระราชบัญญัติวัตถุอันตราย พ.ศ. 2535 ที่กรมปศุสัตว์รับผิดชอบ ซึ่งแบ่งผลิตภัณฑ์ตามการประเมินความเสี่ยงและระดับในการควบคุมความเสี่ยง ดังนี้

1. ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดที่จัดเป็น วัตถุอันตรายชนิดที่ 1 ซึ่งกำหนดให้ผู้ประกอบการต้องแจ้งข้อเท็จจริง เท่านั้น โดยไม่ต้องขึ้นทะเบียนหรือขอใบอนุญาต ได้แก่ Anionic surfactants และ Nonionic surfactants ยกเว้น Nonylphenol ethoxylate

2. ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดที่จัดเป็น วัตถุอันตรายชนิดที่ 2 ซึ่งกำหนดให้ผู้ประกอบการต้องขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ (ขอใบสำคัญ) และแจ้งการดำเนินการ ได้แก่ ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในโรงงานผลิตอาหารสัตว์ ฟาร์มเลี้ยงสัตว์ โรงฆ่าสัตว์ และโรงงานแปรรูปผลิตภัณฑ์ที่ใช้เพื่อประโยชน์ในการฆ่าเชื้อโรค ทำความสะอาดหรือแก้ไขการอุดตันของท่อหรือทางระบายสิ่งปฏิกูล เป็นการระบุที่เปิดกว้างซึ่งประกอบการที่มีผลิตภัณฑ์เข้าข่ายในกรณีนี้สามารถจะขอขึ้นทะเบียนได้ เช่น ผลิตภัณฑ์ที่มี Hydrogen Peroxide, Potassium monopersulphate, Iodophor, Ethoxylated, Alcohol เป็นสารสำคัญ

3. ผลิตภัณฑ์กลุ่มทำความสะอาด/ฆ่าเชื้อ ที่จัดเป็น วัตถุอันตรายชนิดที่ 3 ซึ่งกำหนดให้ผู้ประกอบการต้องขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ (ขอใบสำคัญ) และขอใบอนุญาตผลิตหรือนำเข้าหรือส่งออกก่อนจึงจะดำเนินกิจการได้ มีจำนวน 8 กลุ่ม ได้แก่ Acids, Aldehydes, Alkalis, Chlorine and chlorine releasing substances, Phenols and phenolics compounds, Amphoteric Surfactants, Cationic surfactants,Nonylphenol ethoxylate โดยใบสำคัญการขึ้นทะเบียนวัตถุอันตราย 1 สูตร จะต้องมีใบอนุญาตผลิต นำเข้า ส่งออกแล้วแต่กรณีสำหรับสูตรนั้นอีก 1 ฉบับ (ใบสำคัญ 1 ฉบับ ต้องมีใบอนุญาต 1 ฉบับ)

ตารางที่ 4-1 การดำเนินการเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดและผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ ซึ่งเป็นวัตถุอันตรายด้านการปศุสัตว์

วัตถุอันตราย (ชนิดที่ 1)	**วัตถุอันตราย (ชนิดที่ 2, 3)**	
ใบแจ้งข้อเท็จจริงเกี่ยวกับวัตถุอันตรายชนิดที่ 1 ที่กรมปศุสัตว์รับผิดชอบ	**ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนวัตถุอันตราย**	
	ใบรับแจ้งการดำเนินการวัตถุอันตรายชนิดที่ 2	**ใบอนุญาตวัตถุอันตราย (ชนิดที่ 3)**
- กรณีที่ผู้ประกอบการจะผลิต และนำเข้าวัตถุอันตรายชนิดที่1 มีความประสงค์ที่จะผลิต และนำเข้าวัตถุอันตรายชนิดที่ 1 จำเป็นต้องขอรับใบแจ้งข้อเท็จจริงเกี่ยวกับวัตถุอันตรายชนิดที่ 1 ก่อน - ใบแจ้งข้อเท็จจริงเกี่ยวกับวัตถุอันตรายชนิดที่ 1 ที่กรมปศุสัตว์รับผิดชอบ จะไม่มีวันหมดอายุ - ผู้ประกอบการผลิต และนำเข้าวัตถุอันตรายชนิดที่ 1 จะต้องแจ้งปริมาณการผลิต นำเข้า ในรอบหนึ่งปีปฏิทิน ภายในวันที่ 31 มกราคม ของทุกปี	- กรณีที่ผู้ประกอบการจะผลิต นำเข้า ส่งออก และครอบครองวัตถุอันตราย จำเป็นต้องขอขึ้นทะเบียนเพื่อให้ได้ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนก่อน - ใบสำคัญการขึ้นทะเบียน มีอายุ 6 ปี - กรณีที่ผู้ประกอบการจะผลิต นำเข้า ส่งออก และครอบครองวัตถุอันตรายมีความประสงค์ที่จะผลิต นำเข้า ส่งออกและครอบครองวัตถุอันตรายชนิดที่ 2 จำเป็นต้องขอรับใบรับแจ้งการดำเนินการวัตถุอันตรายชนิดที่ 2 (หลังจากที่ได้รับใบสำคัญแล้ว) - ใบรับแจ้งการดำเนินการวัตถุอันตรายชนิดที่ 2 มีอายุ 3 ปี - ในกรณีผลิต ผู้ประกอบการผลิตจะต้องแจ้งปริมาณการผลิต ในรอบหนึ่งปีปฏิทิน ภายในวันที่ 31 มกราคม ของทุกปี	- กรณีที่ผู้ประกอบการจะผลิต นำเข้า ส่งออก และครอบครองวัตถุอันตราย จำเป็นต้องขอขึ้นทะเบียนเพื่อให้ได้ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนก่อน - ใบสำคัญการขึ้นทะเบียน มีอายุ 6 ปี - กรณีที่ผู้ประกอบการจะผลิต นำเข้า ส่งออก และครอบครอง วัตถุอันตรายมีความประสงค์จะผลิต นำเข้า ส่งออก และครอบครอง วัตถุอันตรายชนิดที่ 3 จำเป็นต้องขอรับใบอนุญาตวัตถุอันตรายชนิดที่ 3 (หลังจากที่ได้รับใบสำคัญแล้ว) - ใบอนุญาตวัตถุอันตรายชนิดที่ 3 มีอายุ 3 ปี - ในกรณีผลิต ผู้ผลิตต้องแจ้งปริมาณการผลิต ในรอบหนึ่งปีปฏิทิน ภายในวันที่ 31 มกราคม ของทุกปี

ชนิดและคุณสมบัติของสารฆ่าเชื้อ

สารฆ่าเชื้อ แบ่งตามระดับประสิทธิภาพการทำลายได้ 3 ระดับ คือ

1. สารฆ่าเชื้อที่มีประสิทธิภาพระดับสูง (high-level disinfectant) สามารถทำลายเชื้อจุลชีพได้เกือบทุกชนิดรวมถึงสปอร์ของเชื้อแบคทีเรีย โดยมีระดับประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อคล้ายกับกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อใช้สำหรับการทำลายเชื้อในอุปกรณ์ทางการแพทย์ซึ่งต้องการให้มีการทำลายเชื้อในระดับสูง แต่ไม่สามารถใช้กระบวนการ sterilization ได้ เช่นเครื่องมือผ่าตัดบางชนิดที่ไม่สามารถทนความร้อนสูงหรือความชื้น และเครื่องมือที่มีขนาดใหญ่มาก รวมถึงสามารถใช้ทำความสะอาดสถานที่ซึ่งมีความเสี่ยงในการปนเปื้อนเชื้อก่อโรคสูง เช่น ในโรงพยาบาลสัตว์ การใช้ปัจจัยในกลุ่มนี้เพื่อทำลายเชื้อจะได้ประสิทธิภาพดีหากมีการทำความสะอาดเบื้องต้นก่อนเพื่อกำจัดสารอินทรีย์ที่อาจมีฤทธิ์ขัดขวางการออกฤทธิ์ตัวอย่างในกลุ่มนี้ได้แก่

1.1 สารประกอบกลุ่ม aldehyde สารที่นิยมใช้ คือ glutaraldehyde เข้มข้น 1.5 - 2.5 % ปัจจุบันนี้พบว่า ortho-phthalaldehyde ที่ความเข้มข้น 0.21-0.55% มีประสิทธิภาพสูงกว่า ใช้เวลาทำลายเชื้อน้อยกว่า และระคายเคืองน้อยกว่า glutaraldehyde สามารถทำลายเชื้อและสปอร์ที่ดื้อต่อ glutaraldehyde ได้ด้วย

1.2 สารในกลุ่ม peroxygen เช่น กรด peracetic และ hydrogen peroxide ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นสาร oxidant สาร hydrogen peroxide ที่ความเข้มข้น 3-6% สามารถออกฤทธิ์ทำลายเชื้อแบคทีเรียส่วนใหญ่ ส่วนที่ความเข้มข้นสูง 10-25% สามารถทำลายเชื้อได้ทุกชนิดรวมถึงสปอร์ของแบคทีเรีย สารกลุ่มนี้อาจทำให้เกิดการระคายเคืองของตาและผิวหนังได้ รวมถึงสามารถทำให้เกิดการสึกกร่อนของวัสดุโลหะบางชนิด

1.3 สารฮาโลเจน (halogen) สารสำคัญที่ใช้ในการทำลายเชื้อ ได้แก่ สารที่มีส่วนประกอบของธาตุไอโอดีนหรือคลอรีน สารประกอบไอโอดีนเป็นสารฮาโลเจนที่มีประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อจุลชีพได้สูงสุดและรวดเร็วกว่าสารอื่น สามารถใช้ทำลายเชื้อได้เกือบทุกชนิดรวมถึงเชื้อที่มีความทนทานสูงเช่น เชื้อแบคทีเรียที่สร้างสปอร์และเชื้อ Mycobacterium โดยระดับความเข้มข้นและระดับความเป็นกรดด่างไม่มีผลต่อฤทธิ์ในการทำลายเชื้อ อย่างไรก็ตาม การออกฤทธิ์ของสารประกอบไอโอดีนสามารถถูกยับยั้งได้โดยสารอินทรีย์และสารอนินทรีย์หลายชนิด รวมถึงอุจจาระ ปัสสาวะ เสมหะ และสารคัดหลั่งของร่างกาย สารประกอบคลอรีนเป็นสารที่ใช้บ่อยในการทำลายเชื้อจุลชีพ ปัจจุบันใช้ในรูปสารละลายน้ำ เช่น ธาตุคลอรีน (Cl_2), กรด hypochlorous (HOCL) และ Sodium hypochlorite ($NaOCl_2$) เชื่อว่าธาตุคลอรีนมีกลไกการออกฤทธิ์โดยทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างหมู่ sulhydryl อย่างถาวรของเอนไซม์ที่สำคัญในการดำรงชีวิตของเซลล์โดยกระบวนการ oxidation ส่วนกรด hypochlorous และ sodium hypochlorite นั้น เชื่อว่าออกฤทธิ์โดยการทำปฏิกิริยากับส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้เกิดสารพิษที่ยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึมของเซลล์ ประสิทธิภาพของสารประกอบคลอรีนเพิ่มสูงขึ้นเมื่อมีระดับความเข้มข้นสูงขึ้น ระดับความเป็นกรดเพิ่มสูงขึ้น หรือระดับอุณหภูมิสูงขึ้น สารอินทรีย์หรือสภาพที่เป็นด่างทำให้ประสิทธิภาพการทำลายเชื้อลดลง โดยทั่วไปในกระบวนการทำลายเชื้อใช้สารประกอบคลอรีนที่มีส่วนผสมของอนุภาพคลอรีนอิสระ 100-1000 ส่วนใน 1 ล้านส่วน

2. สารฆ่าเชื้อที่มีประสิทธิภาพระดับปานกลาง (intermediate-level disinfectant) กลุ่มนี้สามารถกำจัดเชื้อจุลชีพได้เป็นส่วนใหญ่ ยกเว้นเชื้อบางชนิดที่มีความทนทานสูงและสปอร์ของแบคทีเรีย สารเคมีที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ formaldehyde เข้มข้น 3-8%, alcohol เข้มข้น 70-95 %, สารประกอบ phenol เข้มข้น 0.4-5 % และสารประกอบไอโอดีน (iodophor) ที่มีส่วนประกอบของอนุภาคไอโอดีนอิสระ 30 - 50 ppm (part per million หรือส่วนในล้านส่วน) เป็นต้น สารประกอบ phenol ออกฤทธิ์โดยการ

ทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ที่มีส่วนประกอบของสารไขมัน ดังนั้นจึงใช้ได้ผลดีกับเชื้อแบคทีเรีย โดยเฉพาะเชื้อ Mycobacterium ที่มีสารไขมันเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ในปริมาณสูง แต่มีประสิทธิภาพต่ำต่อเชื้อไวรัสที่ไม่มีสารไขมันในส่วนของผนังหุ้มอนุภาค และไม่สามารถทำลายสปอร์ของแบคทีเรีย ประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์จะลดลงเมื่อสัมผัสกับความเป็นด่าง

3. สารฆ่าเชื้อที่มีประสิทธิภาพระดับต่ำ (low-level disinfectant) สารในกลุ่มนี้มีความสามารถในการทำลายเชื้อจุลชีพต่ำและไม่สามารถทำลายเชื้อหลายชนิดรวมถึงสปอร์ของแบคทีเรีย เช่น สารในกลุ่ม quaternary ammonium compound (QACs), benzalkonium chloride (BKC) และ cetylpyridinium chloride ซึ่งออกฤทธิ์ทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ โดยที่ระดับความเข้มข้นต่ำมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย (bacteriostatic) และที่ระดับความเข้มข้นสูงมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bacteriocidal)

กลไกการออกฤทธิ์ของสารฆ่าเชื้อ

1. ออกฤทธิ์ที่ผนังเซลล์ชั้นนอก เช่น QACs, chlorhexidine, sodium lauryl sulfate, alkali metals
2. ออกฤทธิ์ที่ผนังเซลล์ชั้นใน เช่น QACs, phenols, alcohol สามารถออกฤทธิ์ได้ถึงผนังเซลล์ชั้นใน
3. ออกฤทธิ์กับส่วนประกอบภายในเซลล์ เช่น hydrogen peroxide,QACs, phenols, formaldehyde

กรดและอนุพันธ์ (Acids)

เป็นสารประกอบที่มีไฮโดรเจนเป็นองค์ประกอบเมื่อละลายน้ำแตกตัวให้ไฮโดรเจนไอออน (H^+) และทำให้ค่า pH ต่ำกว่า 7 เมื่อทำปฏิกิริยากับด่างจะได้เกลือ กรดแก่ (strong acids) แตกตัวในน้ำได้ดีมีประสิทธิภาพในการทำลายจุลชีพสูงแต่อาจไม่ปลอดภัยและมีฤทธิ์กัดกร่อน กรดอ่อน (weak acids) มีประสิทธิภาพในการทำลายจุลชีพไม่สูงเท่ากรดแก่ แต่มีความปลอดภัยมากกว่า ค่า pH 3-5 ยับยั้งการแบ่งตัวของแบคทีเรีย และค่า pH ต่ำกว่า 3 ทำลายแบคทีเรีย กรดแบ่งได้ 2 ประเภท คือ กรดอินทรีย์ ได้จากสิ่งมีชีวิต เช่น acetic acid ใช้ถนอมอาหาร และกรดอนินทรีย์ ได้จากแร่ธาตุ มีความสามารถในการกัดกร่อนสูง เช่น hydrochloric acid (กรดเกลือ) sulfuric acid (กรดกำมะถัน) phosphoric acid (กรดฟอสฟอริก) สารฆ่าเชื้อประเภทนี้ใช้ได้ดีบนพื้นผิวที่ทำด้วยเหล็กปลอดสนิม (stainless steel)

ด่างและอนุพันธ์ (Alkalis หรือ Base)

เป็นสารที่เป็นออกไซด์หรือไฮดรอกไซด์ของโลหะหรือหมู่ธาตุที่เทียบเท่าโลหะ เมื่อละลายน้ำแตกตัวให้อนุมูล ไฮดรอกซิลด์ (OH^-) และทำให้ค่า pH สูงกว่า 7 ด่างที่มีความเข้มข้นต่ำจะออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลลินทรีย์เป็นสารกันเสีย และสามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียและราที่ความเข้มข้นสูง แต่จะมีฤทธิ์กัดกร่อนและระคายเคือง ตัวอย่างที่ใช้เป็นสารฆ่าเชื้อ เช่น sodium hydroxide (NaOH), Sodium bicarbonate ($NaHCO_3$) โดย NaOH สามารถทำลาย prions ซึ่งเป็นจุลลินทรีย์ที่ดื้อต่อยาฆ่าเชื้อมากที่สุดได้ โดยใช้ความเข้มข้น 1-2 N นาน 1 ชั่วโมง ด่างมีคุณสมบัติทำให้ไขมันและน้ำรวมตัวกัน (Emulsion) และทำให้ไขมันกลายเป็นสบู่ (saponify) รวมถึงสลายโปรตีน จึงใช้เป็นส่วนประกอบของน้ำยาล้างทำความสะอาด และสารซักฟอก (detergens) สารฆ่าเชื้อบางชนิดออกฤทธิ์ดีขึ้นในสภาวะด่าง เช่น glutaraldehyde, phenol, hypochlorite ด่างสามารถสร้างความเสียหายให้กับผนังหุ้มสปอร์ของแบคทีเรีย ทำให้ไวต่อการถูกทำลายด้วยความร้อนได้มากขึ้น

ตารางที่ 4-2 ตัวอย่าง กรด–ด่าง ที่ใช้ทำความสะอาดฆ่าเชื้อในการปศุสัตว์

ACID	ALKALIS
ACETIC ACID	SODIUM HYDROXIDE (Caustic soda)
NITRIC ACID	POTASSIUM CARBONATE
PERACETIC ACID	SODIUM GLUCONATE
SULPHURIC ACID	ETHANOLAMINE
OXALIC ACID	SODIUM METASILICATE
POLYACRYLIC ACID	SODIUM PHOSPHATE
	TRISODIUM PHOSPHATE

แอลกอฮอล์ (Alcohol)

สารประกอบอินทรีย์ ที่มีหมู่ไฮดรอกซิล (-OH) ต่อกับอะตอมคาร์บอนของหมู่แอลคิลหรือหมู่ที่แทนแอลคิล ที่ออกฤทธิ์เป็นสารฆ่าจุลชีพ คือ เอธิลแอลกอฮอล์ หรือ เอทานอล (ethanol) และไอโซโพรพานอล (isopropanol) ข้อดีคือระเหยง่าย ทำให้พื้นผิวที่ฆ่าเชื้อแห้งเร็ว เหมาะสำหรับพื้นผิวที่สกปรกน้อย นิยมใช้ในการฆ่าเชื้อบนมือของผู้ปฏิบัติงานในโรงงานอุตสาหกรรมอาหาร และในการฆ่าเชื้อหลังการทำความสะอาดแบบแห้ง (Dry cleaning) สามารถทำลายแบคทีเรีย เชื้อวัณโรค เชื้อรา และไวรัสบางชนิด และเหมาะในการใช้ทำความสะอาดไขมันและสิ่งสกปรกที่ละลายในไขมัน ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อที่ 60 -95 % ช่วงที่ออกฤทธิ์ดี คือ 60 -75 % ความเข้มข้นของ ethanol 70 % ออกฤทธิ์ได้เร็วที่สุดภายใน 1 -2 นาที ความเข้มข้นนี้สามารถทำลายแบคทีเรียภายใน 30 นาที เมื่อผสมกับ 20 % formalin จะฆ่าสปอร์ภายใน 30 นาที alcohol ใช้ร่วมกับสารฆ่าเชื้ออื่นเพื่อเสริมฤทธิ์กับ เช่น iodine, chlohexidine, hydrogen peroxide ข้อดีของ alcohol คือ ออกฤทธิ์เร็ว ไม่เป็นพิษ แต่ไม่ทำลายสปอร์ และติดไฟ

อัลดีไฮด์ (Aldehyde)

สารประกอบอินทรีย์ที่มีอนุมูล CHO อยู่ในโมเลกุล โดยมากได้จากการเติมออกซิเจนให้กับแอลกอฮอล์ การเติมออกซิเจนใช้สารพวก Oxidizing agents เช่น ด่างทับทิม ($KMnO_4$) กับกรดโปตัสเซียมไดโครเมต ($K_2Cr_2O_7$) หรือใช้กรดดินประสิว (HNO3)

แอลกอฮอล์ + O_2 ⟶ แอลดีไฮด์ + H_2O

C_2H_5OH + O_2 ⟶ CH_2CHO + H_2O

Ethyl alcohol Acetaldehyde

Aldehyde ที่นำมาใช้ในการปศุสัตว์ที่สำคัญ ได้แก่

ฟอร์มัลดีไฮด์ (Formaldehyde)

(HCHO) เป็น monoaldehyde ละลายน้ำ ไม่มีสี เป็นของเหลวมีกลิ่นเหม็น มีความเป็นพิษเป็นไดทั้ง mutagen และ carcinogen มีการนำมาใช้ใช้ทำผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อโรค (Antiseptic) และกำจัดกลิ่น ใช้ได้ทั้งในรูปของเหลวและแก๊ส ในสภาพเป็นก๊าซ สามารถใช้รมห้องฆ่าเชื้อโรคได้ดี มักใช้อบห้อง และตู้ฟักไข่ polymerization ของ formaldehyde จะได้เป็นก๊าซซึ่งใช้รมห้องฆ่าเชื้อจุลินทรีย์ ได้ ออกฤทธิ์กว้างมาก สามารถทำลายได้ทั้งแบคทีเรีย ไวรัส เชื้อรา และโปรโตซัว ในสภาพเหลวใช้ทำลายสปอร์ของแบคทีเรียได้ แต่ออก

ฤทธิ์ช้า ต้องการเวลาในการฆ่าเชื้อ 6-12 ชั่วโมง สารอินทรีย์ไม่มีผลต่อประสิทธิภาพของยาฆ่าเชื้อชนิดนี้ ไม่กัดกร่อนโลหะ สี และเนื้อผ้า ใช้ทำผลิตภัณฑ์ formalin (formaldehyde 37 %) สำหรับดองศพ กลไกการฆ่าเชื้อจุลินทรีย์เกิดจากการทำความเสียหายต่อสารพันธุกรรมและการสังเคราะห์โปรตีน ในทางการค้าจะจำหน่ายในรูปสารละลายที่มีความเข้มข้น 37-40% เรียกว่าสารละลายฟอร์มาลีน (Formalin) ซึ่งเมื่อสัมผัสความร้อนจะระเหยเป็นก๊าซ ที่ความเข้มข้น 5 ppm ในอากาศจะก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อร่างกาย และฟอร์มาลีนยังเป็นสารละลายที่ก่อความระคายเคืองรุนแรง เป็นอันตรายต่อผิวหนังอีกด้วย มีความเป็นพิษและเป็นสารก่อมะเร็ง ในการใช้รมควันต้องควบคุมความชื้นเป็นอย่างดี ดังนั้นจึงต้องใช้ด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษ

การรมควัน (fumigation) คือ การทำให้ก๊าซฟอร์มัลดีไฮด์ระเหยออกจากสารละลายฟอร์มาลีนเข้มข้น โดยการทำปฏิกิริยาระหว่างฟอร์มาลีนกับด่างทับทิม ได้ก๊าซที่มีความเป็นพิษ ระคายเคืองตาและทางเดินหายใจมาก วิธีการรมควันที่ถูกต้อง คือ ชั่งด่างทับทิมแล้วใส่ลงไปในในภาชนะที่ทนความร้อนก่อน แล้วจึงเทราดฟอร์มาลีนที่ตวงไว้แล้วลงไปในภาชนะ ปิดห้องหรือตู้รมควันให้สนิท ทิ้งไว้ 20 -30 นาที แล้วเปิดเครื่องดูดอากาศเพื่อระบายก๊าซฟอร์มัลดีไฮด์ออกไป ปัจจุบันการฆ่าเชื้อที่เปลือกไข่ในสถานที่ฟักไข่นิยมทำโดยการรมควันมากกว่าการสเปรย์หรือล้างด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อ

การเตรียมก๊าซฟอร์มัลดีไฮด์ ต้องให้ได้ความเข้มข้นที่เหมาะสมตามการใช้งาน โดยความเข้มข้นก๊าซ 1 เท่า (1 x) หมายถึง ความเข้มข้นของก๊าซที่เกิดจากการใช้สารละลายฟอร์มาลีนเข้มข้น (40 %) ปริมาตร 40 มิลลิลิตร ทำปฏิกิริยากับด่างทับทิม จำนวน 20 กรัม ในปริมาตรของห้องขนาด 100 ลูกบาศก์ฟุต ภายหลังการรมควันจะระบายก๊าซออกจากห้อง หรือใช้สารเคมีแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ 26 -29 % ฉีดเป็นละอองฝอยเพื่อให้ทำปฏิกิริยากับก๊าซฟอร์มัลดีไฮด์ในอากาศ โดยใช้ปริมาตร 1 ใน 3 ของปริมาณฟอร์มาลีนที่ใช้ ประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของก๊าซฟอร์มัลดีไฮด์จะสูงสุดเมื่ออยู่ในระบบที่ปิดสนิท มีความชื้นสัมพัทธ์ประมาณ 75 % อุณหภูมิประมาณ 24 องศาเซลเซียส (กำลัง, 2557)

ตารางที่ 4-3 ตัวอย่างความเข้มข้นของก๊าซฟอร์มัลดีไฮด์สำหรับฆ่าเชื้อในบริเวณต่าง ๆ

กิจกรรมการฆ่าเชื้อโรค	ความเข้มข้นของก๊าซที่ใช้	ระยะเวลาในการรมควัน (นาที)
เปลือกไข่ฟักก่อนเข้าตู้ฟัก	3 X	20
ห้องตู้ฟัก/ห้องตู้เกิด	1-2 X	30
ตู้เกิดหลังนำลูกไก่ออกไปหมดแล้ว	3 X	30
ห้องออกลูกไก่/ห้องพักลูกไก่ (ช่วงไม่มีลูกไก่)	3 X	30
ห้องล้างอุปกรณ์	3 X	30
กล่องใส่ลูกไก่/ถาดไข่	3 X	30
รถขนส่งลูกไก่ (ตอนไม่มีลูกไก่แล้ว)	3 X	20

(ที่มา: เกียรติศักดิ์, 2545)

กลูตาราลดีไฮด์ (Glutaraldehyde)

เป็น dialdehyde สังเคราะห์ได้ในปี 1908 เป็นสารเคมีที่มีคุณสมบัติ ไม่มีสี เป็นของเหลวมัน ช่วงต้น ค.ศ.1970 มีการใช้ Glutaraldehyde รักษาผิวหนัง เช่น หูด herpes มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อเหนือกว่าฟอร์มัลดีไฮด์ ใช้ฆ่าเชื้อรา ไวรัส แบทีเรีย รวมถึง *Mycobacterium* ใช้ที่ความเข้มข้น 1 -3 % ออกฤทธิ์โดยการรวมตัวกับโปรตีน และยับยั้งการสร้าง DNA,RNA ซึ่งเป็นโมเลกุลที่จำเป็นในการดำรงชีพ และมีสมบัติที่ไม่พึงปรารถนาน้อยกว่าฟอร์มัลดีไฮด์ ระเหยเป็นไอน้อยกว่า ไม่กัดกร่อน สามารถใช้ได้กับพลาสติก โลหะ ยาง พลาสติก และเครื่องมือที่มีเลนส์ มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อเครื่องมืออุปกรณ์ทางการแพทย์ที่ไม่สามารถใช้ฆ่าเชื้อด้วยความร้อนได้ แต่ระคายเคืองต่อผิวหนังและเยื่อบุต่าง ๆ มีความคงตัวดี และราคาไม่แพง เวลาที่ใช้ในการฆ่าเชื้อ

ที่มีความเข้มข้น 2 % คือ เชื้อแบคทีเรีย < 2 นาที, เชื้อรา 10 นาที, เชื้อวัณโรค 30 นาที และสปอร์ของแบคทีเรีย 3 ชั่วโมง หน่วยงานทางด้านสิ่งแวดล้อมของประเทศสหรัฐอเมริกา (EPA : Environment Protection Agency) รับรองให้ใช้ได้ในขนาด 1,000 พีพีเอ็ม แต่เมื่อใช้ร่วมกับ QACs จะสามารถลดความเข้มข้นลงเหลือเพียง 500 ppm

ฟีนอล และคลีซอล (Phenols & Cresols)

ฟีนอล เป็นสารประกอบอินทรีย์ที่จากไฮโดรคาร์บอน เรียกอีกอย่างว่า carbolic acid เป็นสารฆ่าเชื้อชนิดแรกที่นำมาใช้ในวงการแพทย์ ออกฤทธิ์โดยทำให้โปรตีนเสื่อมสภาพ และเปลี่ยนความสามารถในการซึมผ่านผนังเซลล์เมมเบรน เมื่อละลายน้ำจะได้สารละลายที่มีสีขาวข้นคล้ายนม มีคุณสมบัติในการทำลายเชื้อแบคทีเรีย (ดีมากสำหรับพวกแกรมบวก) ไวรัส (เฉพาะพวกที่มีเปลือกหุ้ม) และเชื้อรา แต่ไม่สามารถทำลายเชื้อไวรัสชนิดที่ไม่มีเปลือกหุ้ม (เช่น พาร์โวไวรัส โรต้าไวรัส) และสปอร์ของแบคทีเรีย (เช่น บาดทะยัก แอนแทร็กซ์) โดยทั่วไปการใช้ฆ่าเชื้อมักใช้ที่มีความเข้มข้น 5 % สามารถใช้ฆ่าเชื้อโรคบนผิวฟองไข่ อุปกรณ์ ตลอดจนพื้นห้องต่างๆ ได้ดี แต่มักไม่ค่อยนิยมใช้ เพราะมีกลิ่นฉุน และเป็นพิษสูง อย่างไรก็ตามขบวนการทำลายเชื้อสามารถเกิดขึ้นได้แม้ในขณะที่มีสารอินทรีย์อยู่ และออกฤทธิ์ได้ในน้ำกระด้างดังนั้นจึงมีประโยชน์ในการใช้เป็นน้ำยาจุ่มรองเท้า และบริเวณที่ไม่สามารถกำจัดสารอินทรีย์ออกไปได้หมด ไม่นิยมใช้ในโรงงานอุตสาหกรรมอาหาร เนื่องจากมีกลิ่นแรง และทำให้รสผิดปกติได้ง่ายหากหลงเหลืออยู่บนพื้นผิวที่สัมผัสอาหาร

ส่วนคลีซอล (Cresols) เป็นอนุพันธ์ใหม่ที่ใช้แทนฟีนอล เนื่องจากมีความเป็นพิษและกัดกร่อนน้อยกว่า แต่มีฤทธิ์ทำลายแบคทีเรียได้มากกว่าฟีนอล ในทางการค้าที่รู้จักกันดี คือ ไลซอล (Lysol) ซึ่งเป็นส่วนผสมของคลีซอลในสบู่และตัวทำละลายอื่น เพื่อให้ละลายน้ำได้ดีและเสริมฤทธิ์ ซึ่งมักใช้ที่ความเข้มข้น 2% ของไลซอล

ไบฟีนอล (Biphenols)

เป็น hydroxyhalogenated derivatives ของ phenol ที่นิยมใช้กับผิวหนังมากคือ trichlosan เนื่องจากไม่ระคายเคือง นิยมใช้เป็นส่วนผสมในสบู่ ยาสีฟัน น้ำยาบ้วนปากออกฤทธิ์เร็วต่อแบคทีเรียแกรมบวก

Halogens และ Halogen-releasing agents

สารกลุ่ม halogens ได้แก่ fluorine (F_2), Iodine (I_2), chlorine (Cl_2) และ bromine (Br_2) ที่นิยมใช้กันมาก คือ Iodine และ Chlorine

ไอโอดีน และไอโอโดฟอร์ (Iodine & Iodophor)

ไอโอดีน เป็นของแข็งสีดำอมฟ้า มีกลิ่นฉุน ปกติอยู่ในรูปผลึก (Crystal) สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง potassium iodide (KI) และ คอปเปอร์ซัลเฟต ($CuSo_4$) ละลายน้ำได้น้อย ไอโอดีนมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้ทั้งแบคทีเรีย ไวรัส และเชื้อรา และทำลายสปอร์ได้ดีกว่าคลอรีน แต่ไม่สามารถฆ่าเชื้อโปรโตซัวได้ ขบวนการทำลายเชื้อโรคเกิดจากการที่ไอโอดีนอิสระแทรกซึมเข้าไปในเซลล์แล้วเกิดการขัดขวางขบวนการทางเคมี ทำให้โครงสร้างและการสร้างของโปรตีนและสารพันธุกรรมเสียหาย ประสิทธิภาพการทำลายเชื้อโรคจะลดลง เมื่ออยู่ในสภาวะที่เป็นด่าง หรือสภาวะที่มีสารอินทรีย์ปะปนอยู่ ละลายดีในตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น ละลายในแอลกอฮอล์ จะเรียกว่า ทิงเจอร์ไอโอดีน (1-2% Iodine solution in 70% Ethyl Alcohol) เมื่อละลายในน้ำ มีชื่อว่า ลูกอลโซลูชั่น (Lugol's solution) ที่ประกอบด้วย iodine และ potassium iodide ละลายในน้ำที่ความเข้มข้น 5 % และ 10 % ตามลำดับ ใช้เป็นสารระงับเชื้อโรคออกฤทธิ์เร็ว ใช้ในการเตรียมการ

ผ่าตัดและรักษาแผล และหากนำไปละลายในสารลดแรงตึงผิว (Solubilizing surfactant) จะเรียกว่า “Tamed” iodine หรือที่เรียกกันว่า “ไอโอโดฟอร์ (Iodophor)” ซึ่งเป็น iodine-releasing agent ซึ่งมีการปล่อย iodine ออกมาอย่างช้า ๆ ช่วยให้มีความคงตัวดีขึ้น และไม่ระคายเคือง สำหรับไอโอโดฟอร์ เป็นผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อชนิดใหม่ ซึ่งคิดค้นขึ้นมาเพื่อลดคุณสมบัติที่ไม่พึงปรารถนาของทิงเจอร์ไอโอดีนลง แต่ยังคงฤทธิ์การทำลายจุลินทรีย์ไว้เท่าเดิมและเพิ่มคุณสมบัติของสารทำความสะอาดเข้าไปด้วย ที่รู้จักกันดี เช่น povidone-iodine และ betadine เป็นต้น ความเข้มข้นของสารละลายที่เหมาะสมของไอโอโดฟอร์ คือ 1% ไอโอดีน ซึ่งจะมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อโรคสูงสุดในขณะที่มีความเป็นพิษต่ำสุด โดยปกติ ไอโอโดฟอร์ใช้เวลาในการฆ่าเชื้อ ประมาณ 2 นาที แต่ถ้าเป็นเชื้อราและสปอร์ของแบคทีเรียอาจต้องการเวลาเพิ่มขึ้น iodophor ใช้ทำความสะอาดพื้นผิวสัมผัส กำแพง พื้น และเครื่องมือ ใช้กำจัดจุลลินทรีย์ในน้ำดื่ม และน้ำทิ้งก่อนปล่อยสู่สาธารณะ เรียกกระบวนการนี้ว่า iodination สำหรับน้ำดื่มใช้ที่ความเข้มข้น 1 %

สารประกอบไฮโปคลอไรท์ (Hypochlorite) หรือสารประกอบประเภทคลอรีน (Chlorine bases)

สารประกอบเหล่านี้มีความสามารถในการฆ่าเชื้อ จากการปลดปล่อยคลอรีนอิสระในสารละลาย และทำให้โปรตีนเสื่อมสลาย

คลอรีน (Chlorine)

เป็นแก๊ส มีกลิ่นฉุนรุนแรง ที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อจะอยู่ในรูปของ oxidized form ที่เกิดจากการละลายน้ำ ได้แก่ element chlorine (Cl_2) , อนุมูล hypochlorite (OCL^-) หรือ กรด hypochlorous acid (HOCL) ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อมาจากการรวมกันของสารประกอบ 3 ชนิด ข้างต้น ซึ่งชุดทดสอบอย่างง่ายจะวัดปริมาณอนุมูล 3 ชนิดรวมกัน สารละลายคลอรีนที่นิยมใช้ คือ โซเดียมไฮโปคลอไรท์ (NaOCl) ซึ่งมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้ทั้งแบคทีเรีย ไวรัส เชื้อรา และโปรโตซัว ขบวนการทำลายเชื้อโรคเกิดจากการทำปฏิกิริยากับน้ำ แล้วแตกตัวให้คลอรีนอิสระ (Free Chlorine) ออกมา ซึ่งจะไปยับยั้งปฏิกิริยาทางเอ็นไซม์ของเซลล์ ตกตะกอนโปรตีน และทำลายสารพันธุกรรม จะออกฤทธิ์ได้ดีที่ความเข้มข้นของคลอรีนอิสระไม่ต่ำกว่า 200 ppm ในทางการค้าจะจำหน่ายสารละลายไฮโปคลอไรต์ที่มีความเข้มข้นของคลอรีนที่ใช้ได้ (available chlorine) 10 % หรือ 100,000 ppm การทำความสะอาดพื้นผิวนิยมใช้ความเข้มข้น 100-200 ppm แต่ถ้าในบริเวณที่สกปรกมากอาจใช้ได้ถึง 1,000 ppm สามารถทำลายสปอร์ได้ที่ความเข้มข้นประมาณ 2,500 ppm

ประสิทธิภาพของคลอรีน ขึ้นกับอุณหภูมิ ความเข้มข้น ค่า pH ที่เหมาะสมคือ 4-7 ความเข้มข้นที่ใช้ในน้ำดื่ม 0.5-1 mg chlorine/L ซึ่งมักจะทำโดยการเติม chlorine หรือ calcium hypochlorite ลงในน้ำ คลอรีนที่เติมลงไปในน้ำประปาบางส่วนจะทำปฏิกิริยากับโลหะ แร่ธาตุ เนื้อเยื่อและสารอินทรีย์ในน้ำ และจะเฉื่อยลง คลอรีนบางส่วนจะผสมกับแอมโมเนียที่อยู่ในน้ำ ซึ่งจะบั่นทอนการฆ่าเชื้อโรคลง ส่วนคลอรีนที่เหลืออยู่และเป็นอิสระจะฆ่าแบคทีเรียได้ดีกว่า คลอรีนอิสระที่เหลืออยู่ในน้ำประปาจะต้องมีค่าอย่างน้อย 0.2-0.5 ppm โดยตรวจสอบหลังจากเวลากักเก็บเป็นเวลา 30 นาที ในน้ำที่ pH สูงสุดไม่เกิน 7 ถ้าค่า pH สูงกว่า 7 คลอรีนอิสระจะต้องมีค่าอย่างน้อย 0.8 ppm คลอรีนที่ใช้กับเครื่องมือควรมีอนุมูลอิสระ 4-5 ppm

สารไฮโปคลอไรท์ เป็นสารที่มีประจุลบ ไม่ควรใช้ร่วมกับสารชะล้างหรือสารทำความสะอาด (Detergent) ที่มีประจุบวก และไม่ควรผสมสารไฮโปคลอไรท์กับสารทำความสะอาดที่มีฤทธิ์เป็นกรด เพราะจะทำให้เกิดก๊าซคลอรีน ที่เป็นอันตรายต่อระบบทางเดินหายใจ

<u>การยับยั้งจุลินทรีย์ของคลอรีน</u>

WHO Essential Medicines Library แนะนำให้ใช้คลอรีนความเข้มข้น 1,000 ppm เพื่อฆ่าเชื้อพื้นผิวที่ปนเปื้อนอย่างอ่อน เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 15 นาที แล้วล้างออกด้วยน้ำกลั่น และ Martindale 34 edition กล่าวว่า ความเข้มข้นของคลอรีนอิสระ เท่ากับ 10,000 ppm ใช้ฆ่าเชื้อพื้นผิวซึ่งมีเลือด ของเหลวใน

ร่างกาย เชื้อไวรัสโรคเอดส์ เชื้อไวรัสตับอักเสบบี และที่ความเข้มข้น 1,000 ppm จัดเป็นการใช้ใน General Good Hygiene Practice และที่ความเข้มข้น 100 – 300 ppm ใช้เพื่อการทำความสะอาด

ปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมที่มีผลกระทบต่อการยับยั้งจุลินทรีย์ของสารประกอบคลอรีน ได้แก่ pH, อุณหภูมิ สารอินทรีย์ และความกระด้างของน้ำ

(ก) ผลของ pH : ปริมาณของคลอรีนซึ่งอยู่ในรูปกรดไฮโปคอลรัส (HOCl) pH ประมาณ 4.5 ถึง 5.0 ซึ่งจะให้ผลการฆ่าเชื้อดีที่สุด

(ข) ผลของอุณหภูมิ : อุณหภูมิมีผลต่อการทำลายเชื้อ อุณหภูมิสูงประสิทธิผลของคลอรีนในการฆ่าสปอร์ของแบคทีเรียจะดีกว่าการฆ่าเชื้อที่อุณหภูมิต่ำ

(ค) ผลของสารอินทรีย์ : ในสภาวะมีสารอินทรีย์ ประสิทธิผลการทำงานของไฮโปคลอไรท์จะลดลง

(ง) ผลจากความกระด้างของน้ำ : น้ำกระด้างไม่มีผลกระทบทางตรงต่อการทำงานของคลอรีน แต่มีผลทางอ้อม คือ น้ำกระด้างที่มี pH ของน้ำสูงกว่าปกติ pH จะไปลดการทำงานของคลอรีน

ไฮโปคลอไรท์ (hypochlorite) เป็นสารประกอบคลอรีนอนินทรีย์ที่นิยมนำมาใช้เป็นสารฆ่าเชื้อมากที่สุด เนื่องจากไม่เป็นพิษต่อคนในระดับการใช้ที่ความเข้มข้นปกติ เป็นสารกำจัดกลิ่น ประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อสูง ไม่มีสี และไม่มีคราบตกค้าง

<u>ประโยชน์ของคลอรีน</u>

1. ใช้เป็นสารฆ่าเชื้อโรคในน้ำได้อย่างมีประสิทธิภาพ
2. ราคาถูก หาซื้อง่าย มีให้เลือกได้หลายรูปแบบ ทั้งเป็นผง ของเหลว และก๊าซ
3. มีประสิทธิภาพทั้งในรูปของเหลวและของแข็ง
4. การเติมคลอรีนลงน้ำค่อนข้างง่ายและไม่ยุ่งยากซับซ้อน
5. สะดวกต่อการขนส่ง
6. ไม่มีสี ไม่มีคราบตกค้าง

<u>โทษของคลอรีน</u>

1. คลอรีนเมื่อมีความชื้นจะกัดกร่อนโลหะทุกชนิด
2. ระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อ เช่น ตา จมูก เมื่อถูกผิวหนังจะอักเสบ บวมพอง ถ้าสูดดมเข้าไปจะเกิดอาการอึดอัด หายใจไม่สะดวก เจ็บคอ แน่นหน้าอก ถ้าสูดดมมากอาจทำให้เสียชีวิต
3. ประสิทธิภาพลดลงเมื่อมีสารอินทรีย์สูง เนื่องจากคลอรีนส่วนหนึ่งจะไปทำปฏิกิริยากับสารอินทรีย์ ซึ่งทำให้เกิดผลพลอยได้พวก Trihalomethanes (THMs) ซึ่งเป็นสารพิษมีโทษกับร่างกาย เมื่อละลายในน้ำที่ปนเปื้อนสารอินทรีย์มาก ๆ จะสูญเสียประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ
4. ประสิทธิภาพลดลงเมื่อค่า pH เพิ่มขึ้น (ออกฤทธิ์ดี ที่ pH 4-6)
5. การเติมคลอรีนลงในน้ำมาก จะทำให้น้ำเป็นด่างมากขึ้นและสร้างหินปูนได้มากขึ้น
6. ประสิทธิภาพของคลอรีนเสื่อมหรือลดลง เมื่อถูกกับแสงและความร้อน
7. คลอรีนไม่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อโปรโตซัวร์ (Protozoa) จำพวก *Giardia sp.* และ *Cryptosporidium sp*p.

8. การใช้คลอรีนฆ่าเชื้อในน้ำทำให้เกิด halogenated by-products ซึ่งมีแนวโน้มว่าหลายชนิดเป็นสารก่อมะเร็ง ทำให้หลายประเทศเปลี่ยนมาใช้ chlorine-dioxide แทนคลอรีนในการฆ่าเชื้อในน้ำดื่ม

ตัวอย่างสารประกอบคลอรีน ได้แก่

คลอเรต (Chlorate – ClO_3^-)

คลอไรต์ (Chlorite – ClO^-)

ไฮโปคลอไรต์ (Hypochlorite – ClO^-)

เปอร์คลอเรต (Perchlorate – ClO_4^-)

คลอรามีน (Chloramine – NH_2Cl)

คลอรีนไดออกไซด์ (Chlorine dioxide – ClO_2)

กรดคลอริก (Chloric acid – $HClO_3$)

คลอรีนโมโนฟลูออไรด์ (Chlorine monofluoride – ClF) คลอรีนไตรฟลูออไรด์ (Chlorine trifluoride–ClF_3)

คลอรีนเพนต้าฟลูออไรด์ (Chlorine pentafluoride – ClF_5)

ไดคลอรีนโมนอกไซด์ (Dichlorine monoxide – Cl_2O)

ไดคลอรีนเฮบทอกไซด์ (Dichlorine heptaoxide – Cl_2O_7)

กรดไฮโดรคลอริก (Hydrochloric acid – HCl) กรดเปอร์คลอริก (Perchloric acid – $HClO_4$)

และยังมีอยู่ในรูป Chloroisocyanuric acid, Sodium dichloroisocyanurate, Calcium hypochlorite, Sodium hypochlorite

สารปล่อยคลอรีนที่สำคัญ คือ hypochlorites, และ N-chloro compound ที่ผสมกับ chloramines ที่นิยมใช้มากคือ hypochlorites ซึ่งอยู่ในรูปผง เม็ด หรือน้ำ ถ้าเป็นรูปของเหลวจะประกอบด้วย sodium หรือ potassium hypochlorite ในความเข้มข้นที่จะให้ free chlorine 1-15 % ส่วนที่เป็นผงหรือเม็ด จะเป็น sodium หรือ potassium hypochlorite ผสมกับ trisodium phosphate ที่ใช้ทำความสะอาดมักเป็น sodium hypochlorite 5 % hypochlorite มักใช้เป็นสารฟอกผ้าขาว ใช้ในโรงพยาบาล อุตสาหกรรมอาหาร

Organic chloramine ได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง hypochlorite และ สารประกอบ amine หรือ imine ใช้แทน hypochlorite เพราะปล่อย free chlorine ช้ากว่า และไม่เสียประสิทธิภาพเมื่อมีการปนเปื้อนสารอินทรีย์ ก่อความระคายเคืองน้อยกว่า

โซเดียมไฮโปคลอไรท์ (Sodium hypochlorite) จะมีประสิทธิภาพในการทำลายจุลินทรีย์สูงสุดเมื่อ pH ของน้ำอยู่ระหว่าง 6-8 (ค่อนข้างเป็นกลาง) แต่เมื่อ pH สูงขึ้น (เกินกว่า 8 ขึ้นไป) ฤทธิ์ในการทำลายเชื้อจะลดน้อยลง นอกจากนี้ประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อยังลดลงเมื่ออุณหภูมิของน้ำลดต่ำลงมาอยู่ที่ 18.3 ^{0}C และจะลดลงเหลือเพียง 50% เมื่ออุณหภูมิลดต่ำลงมาอยู่ที่ 10^{0}C และเนื่องจากโซเดียมไฮโปคลอไรท์ จะสลายตัวเมื่อถูกแสงแดด ดังนั้นจึงควรเก็บสารละลายไว้ในที่ไม่ถูกแสงแดดและควรเตรียมน้ำยาฆ่าเชื้อใหม่ทุกครั้ง นอกจากนี้ คลอรีนเป็นสารละลายที่มีกลิ่นฉุน การใช้ในสถานที่ปิดไม่มีอากาศถ่ายเท จำเป็นต้องพิจารณาถึงความปลอดภัยและยังต้องระมัดระวังในเรื่องของการกัดกร่อนโลหะและฟอกจางสีด้วย

Sodium dichloroisocyanurate (SDIC) เป็นสารปล่อยคลอรีนที่ใช้เป็นทางเลือกแทน hypochlorite โดยออกฤทธิ์ได้ดีกว่า hypochlorite เมื่อมีสารอินทรีย์ปนเปื้อน และทนแสง UV มากกว่า มีความเสถียรกว่า เมื่อละลายน้ำจะปล่อย active chlorine ในรูปของ HOCL ออกฤทธิ์ทำลายแบคทีเรีย ไวรัส เชื้อรา นิยมใช้ฆ่าเชื้อในน้ำใช้ น้ำเสีย โดยควรใช้ SDIC ในปริมาณที่ให้ free available chlorine 10 ppm และรักษาระดับที่ 1 ppm

Peroxygens และ oxygen releasing agents

เป็นสารที่มีคุณสมบัติเป็น oxidizing agent พร้อมรับ electron สารในกลุ่มนี้ที่เป็นสารฆ่าจุลชีพ ได้แก่ hydeogen peroxide, peracetic acid (PAA) และ chlorine dioxide

ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (Hydrogen peroxide : H_2O_2)

เป็นสารละลายไม่มีสี ไม่มีกลิ่น และเป็นฟองเมื่อสัมผัสกับสารอินทรีย์ (Organic matter) เช่น เลือด หนอง เศษเนื้อเยื่อ มูลสัตว์ เป็นต้น ใช้มากในโรงพยาบาล ออกฤทธิ์โดยตรงต่อไขมันที่เยื่อหุ้มเซลล์ ส่วนประกอบภายในเซลล์ มีความเป็นพิษ กัดกร่อน แต่เนื่องจากสลายตัวเร็วมากจึงยังคงใช้ได้ มีทั้งในรูปสารละลายและแก๊ส ตามบ้านเรือนใช้ความเข้มข้นประมาณ 3-10 % ในทางอุตสาหกรรมจะใช้ความเข้มข้นสูงมากกว่า 30 % ความเข้มข้น 5-20 % มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส (ยกเว้นชนิดที่มีเปลือกหุ้ม) รา ที่ความเข้มข้นสูงสามารถทำลายสปอร์ได้ ใช้ฆ่าเชื้อในน้ำ สามารถใช้สัมผัสกับอาหารได้เพื่อลดการปนเปื้อน ที่ความเข้มข้นไม่เกิน 59 ppm (21 CFR,USA) ขบวนการฆ่าเชื้อเกิดจากการปล่อยอณุมูลอิสระไปทำลายผนังเซลล์ของจุลินทรีย์ และฤทธิ์ของการฆ่าเชื้อจะเกิดขึ้นตลอดเวลาที่เกิดฟองอากาศ ในทางเกษตรอุตสาหกรรมได้ใช้ในโรงฟักไข่ สำหรับการฆ่าเชื้อไข่ฟัก ปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์ที่เป็นส่วนผสมระหว่าง Stabilized peroxide กับไอโอโดฟอร์ หรือควอเทอนารี แอมโมเนียมคอมพาวด์ เพื่อเพิ่มฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อให้กว้างขึ้น สามารถทำลายไวรัสได้ทั้งชนิดที่มีและไม่มีปลอกหุ้ม รวมถึงสปอร์ของแบคทีเรีย ปลอดภัยต่อสิ่งแวดล้อม เพราะแตกตัวเป็น oxygen และน้ำ

Peracetic acid (PAA)

เป็น oxidizing agent ที่ออกฤทธิ์กว้าง สามารถออกฤทธิ์ทำลายแบคทีเรีย ไวรัส เชื้อรา รวมทั้ง *Mycobacterium* และสปอร์ของแบคทีเรียมีกลิ่นฉุนแสบคล้ายน้ำส้มสายชู ไม่มีสี มีความคงตัวน้อยกว่า H_2O_2 เตรียมจาก H_2O_2 และ acetic acid อาจมีการเติม stabilizer เช่น sodium pyrophosphate, hydroxyquinolone ในบางผลิตภัณฑ์อาจเตรียม PAA จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง sodium perborate หรือ sodium percarbonate กับ acetylsalicylate acid หรือ tetraacethlethylene สารประกอบเหล่านี้จะผสมกันในรูปผงแห้งและเติมน้ำ เพื่อกระตุ้นปฏิกิริยาก่อนใช้ ซึ่งผลิตภัณฑ์ชนิดนี้จะมีอายุการเก็บรักษาที่นานขึ้นได้ที่อุณหภูมิห้อง PAA ชนิดเหลวมักใช้ในโรงงานอุตสาหกรรม โรงงานทำผลิตภัณฑ์อาหาร ทั้งนี้เพราะแตกตัวให้สารที่ปลอดภัย สลายตัวได้ตามธรรมชาติ โดยแตกตัวเป็น acetic acid และ peroxide จากนั้นจะกลายเป็นน้ำและ oxygen เนื่องจากมี acetic acid เพียงเล็กน้อยและบางครั้งไม่จำเป็นต้องล้างออก ดังนั้นจึงใช้ได้กับอาหารโดยตรง ที่ความเข้มข้นไม่เกิน 80 ppm (21 CFR, USA) รวมทั้งใช้ทำความสะอาดพื้นผิวต่างๆ ที่สัมผัสอาหาร ใช้เป็นส่วนผสมในน้ำยาทำความสะอาดและน้ำยาฆ่าเชื้อ ออกฤทธิ์ได้ดีแม้มีการปนเปื้อนของสารอินทรีย์และอนินทรีย์ ใช้ได้กับสแตนเลสและวัสดุหลายชนิด เนื่องจากสลายตัวให้ oxygen ดังนั้นต้องเก็บในภาชนะบรรจุที่ทนและแข็งแรง เพราะอาจระเบิดได้และต้องระวังไม่ให้สัมผัสพลาสติก copper และอลูมิเนียม ไม่มีเสถียรภาพ สูญเสียประสิทธิภาพได้ง่ายในระหว่างการเก็บรักษา

Potassium monopersulfate (potassium peroxymonosulfate ($KHSO_5$)

เป็น strong oxidizing agent จะปล่อย oxygen เมื่อละลายน้ำ ทำลายพันธะ sulhydryl (-SH) และ sulfur (S-S) ส่งผลให้โปรตีนสลายตัว ออกฤทธิ์เร็ว ทนต่ออุณหภูมิ ไม่กัดกร่อน ไม่ก่อความระคายเคือง จึงใช้อย่างกว้างขวางในโรงงานอุตสาหกรรมและครัวเรือนมีลักษณะเป็นผงสีขาว ไม่มีกลิ่น ละลายน้ำได้ มีเสถียรภาพดีที่อุณหภูมิปกติ มักอยู่ในรูป triple salt ร่วมกับ potassium sulfate และ potassium bisulfate ออกฤทธิ์ได้กับแบคทีเรีย ไวรัส และเชื้อรา กำจัดอินทรียวัตถุได้ดี สามารถทำงานร่วมกับ chlorine และ

bromine ได้เป็นอย่างดี ในบางผลิตภัณฑ์จะผสมร่วมกับ Sodium dichloroisocyanurate (SDIC) ซึ่งเป็นสารปล่อย active chlorine นอกจากนี้ยังใช้ในการกำจัดน้ำทิ้งน้ำเสีย เพราะกำจัดอินทรียวัตถุได้ เป็นส่วนผสมสำคัญในน้ำยาฆ่าเชื้อไวรัส Foot-and-Mouth Disease (FMD) และ Avian Influenza (AI)

คลอรีนไดออกไซด์ (chlorine dioxide : ClO_2)

เป็นอนุมูลอิสระ (free radical) ที่ทำปฏิกิริยา (oxidizing agent) กับพื้นผิวสัมผัส ที่ออกฤทธิ์กว้างต่อ แบคทีเรีย รา และไวรัส โดยทำปฏิกริยากับโปรตีน และกรดไขมันภายในเซลเมมเบรน ทำให้เซลสูญเสียการควบคุมการซึมผ่านผนังเซลและขัดขวางการสังเคราะห์โปรตีน เป็นสารไม่คงตัวและต้องเตรียมเฉพาะเวลาใช้เท่านั้น กระบวนการทำงานเป็น oxidizing agent และไม่ทำให้เกิดด่างจึงไม่ช่วยสร้างหินปูนในน้ำกระด้าง ออกฤทธิ์ในช่วง pH ที่กว้างกว่า (4-11) คลอรีน มีความสามารถในการฆ่าเชื้อดีมากในน้ำที่มีสารอินทรีย์ค่อนข้างสูง เหมาะที่จะนำมาใช้ทำความสะอาดน้ำดื่มในการปศุสัตว์ ในรูปแก๊สไม่มีความคงตัว ไวต่อการทำปฏิกิริยาและแตกตัวเป็นแก๊ส chlorine และ oxygen จึงไม่มีการผลิตจำหน่ายในรูปแก๊ส มีอายุการเก็บรักษาสั้นแต่ปลอดภัยในสภาพละลายน้ำ ถ้าละลายน้ำจะมีเสถียรภาพสูงขึ้นได้ ขึ้นอยู่กับความเข้มข้น อุณหภูมิ ปริมาณแสง และ neutralizing agents เนื่องจากคลอรีนไดออกไซด์เปลี่ยนรูปไปเป็น chlorite และ chlorate ion ได้อย่างรวดเร็ว ในการใช้เป็นสารฆ่าจุลชีพจะต้องให้ความเข้มข้นสูงกว่า 50 mg/L เพื่อให้มี chlorine dioxide ที่ออกฤทธิ์เหลืออยู่ในน้ำ 2.5 mg/L การใช้ chlorine dioxide เพื่อลดเชื้อจุลชีพในน้ำ ไม่ทำเกิด halomethanes เหมือนการเติมคลอรีนโดยตรงซึ่งจะทำปฏิกิริยากับสารอินทรีย์ในน้ำได้เป็น trihalomethanes เป็นสารก่อมะเร็ง

การผลิตโดยใช้เครื่อง chlorine dioxide generation ค่อนข้างยุ่งยาก อย่างไรก็ดีด้วยเทคโนโลยีใหม่ สามารถผลิต chlorine dioxide ในรูปสารละลายในน้ำในพื้นที่ใช้งานได้ในราคาที่ถูกลง โดยไม่จำเป็นต้องใช้เครื่องมือที่ซับซ้อน เมื่อเปรียบเทียบกับ ไฮโปคลอไรท์ คลอรีนไดออกไซด์ ใช้ความเข้มข้นต่ำกว่าความเข้มข้น 5 ppm บริเวณพื้นผิวสัมผัสอาหารในเวลาอย่างน้อย 1 นาทีมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ (sanitizing) ในขณะที่ความเข้มข้นที่ 100 ppm ในระยะเวลาสัมผัส 10 นาที มีฤทธิ์เป็น disinfectant โดยความสามารถในการออกฤทธิ์ยังอยู่แม้มีสารอินทรีย์เพิ่มมากขึ้น และไม่สร้าง chlorinated organic compound จึงเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมมากกว่า

การเตรียม chlorine dioxide จาก chlorine ทำได้หลายวิธี เช่น เตรียมจากการผสมกรด และด่าง เช่น sodium chlorite ($NaCLO_2$) หรือ sodium chlorate ($NaCLO_3$) ปรับสภาวะให้เป็นกรดด้วย hydrochloric acid (HCL) หรือ sulfuric acid (H_2SO_4) แล้วให้ทำปฏิกิริยากับ chlorine หรือ sodium hypochlorite ซึ่งอาจเติมสารกันเสีย buffer หรือสารยับยั้งการกัดกร่อน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและเสถียรภาพ หรือเตรียมจากปฏิกิริยาระหว่างด่าง sodium chlorite และ sodium hydrogen sulphate กับกรด dichlorocyanuric acid คลอรีนไดออกไซด์ที่มีความเข้มข้นสูงอาจระเบิดได้ ดังนั้นจึงต้องเตรียมทันทีก่อนใช้เท่านั้น ค่าครึ่งชีวิตสั้นมาก ที่ความเข้มข้นสูงจะระคายเคืองต่อตา เยื่อบุต่างๆ และระบบทางเดินหายใจ ไวต่อแสงมาก ดังนั้นต้องเก็บในภาชนะที่กันแสงได้ กัดกร่อนโลหะบางชนิด เช่น copper มักใช้ในรูปของเหลวมากกว่าแก๊ส สารประกอบชนิดนี้ไม่ทำให้กลิ่นหรือรสชาติของน้ำเปลี่ยนไป ใช้ในโรงงานอุตสาหกรรม ฆ่าเชื้อในน้ำใช้และ

น้ำเสีย โดยเฉพาะอย่างยิ่งอุตสาหกรรมอาหาร ส่วนในรูปแก๊สมักใช้ที่ความเข้มข้น 0.5-30 mg/l ใช้รมควันห้องในโรงงาน ห้องปฏิบัติการ ประสิทธิภาพในการรมควันดีกว่า formaldehyde รวมถึงใช้ในการกำจัดกลิ่น

ควอเทอนารี แอมโมเนีย คอมพาวด์ หรือ ควอท

(Quaternary ammonium compounds; QACs)

เช่น Didecyl-dimethyl–ammonium chlorides (Benzalkonium chloride), Alkyl-demethylbenzyl-ammonium chlorides เป็นของเหลว สามารถละลายน้ำได้ดี ไม่มีกลิ่น ไม่ค่อยระคายเคืองต่อผิวหนัง มีคุณสมบัติเป็นสารลดแรงตึงผิวที่มีประจุบวก (cationic surfactants) สามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ทั้งแกรมบวกและลบ และไวรัสที่มีเปลือกหุ้มเท่านั้น ไม่สามารถทำลายพวกไวรัสที่ไม่มีเปลือกหุ้มและสปอร์ของเชื้อราหรือแบคทีเรีย เป็น membrane active agent มีผลต่อ permeability ของเซลล์ เมื่อถูกดูดซึมและแทรกตัวเข้าสู่ผนังเซลล์ชั้นนอกจะทำให้โครงสร้างของผนังเซลล์และเยื่อบุเซลล์เสียหาย เมื่อเข้าสู่ผนังเซลล์ชั้นในจะทำปฏิกิริยากับไขมันและโปรตีน ทำให้เกิดความเสียหายต่อโครงสร้างเช่นกัน ส่งผลให้เกิดการรั่วไหลของส่วนประกอบภายในเซลล์ โปรตีนและสารพันธุกรรมจะสลายตัว ในที่สุดผนังเซลล์จะแตก สารในกลุ่มนี้จะหมดประสิทธิภาพเมื่อต้องสัมผัสกับสารอินทรีย์ สบู่และน้ำกระด้าง อย่างไรก็ตามมีการผลิตออกมาหลาย generation และรุ่นหลังมีประสิทธิภาพดีขึ้นในน้ำกระด้าง และในสภาวะที่มีสารอินทรีย์ ถึงแม้ว่าโดยทั่วไปสารนี้จะมีความเป็นพิษค่อนข้างต่ำ แต่เมื่อสัมผัสเป็นระยะเวลานานก็อาจก่อให้เกิดการระคายเคืองได้เช่นกัน โดยทั่วไปจะใช้ที่ความเข้มข้น 0.01-0.05 % (100-500 ppm) และถ้าใช้ไม่เกิน 200 ppm อาจไม่จำเป็นต้องล้างออกด้วยน้ำ และเนื่องจาก QACs มีประจุเป็นบวก จึงไม่สามารถเข้าได้กับสารที่มีประจุลบ (anionic detergents) เช่น สบู่ แต่หากจำเป็นต้องใช้ร่วมกับสารลดแรงตึงผิวอื่น จะต้องเป็นชนิดที่ไม่มีประจุหรือมีทั้งสองประจุในตัวเดียวกันเท่านั้น นอกจากนี้ยังไม่สามารถใช้ร่วมกับคลอรีนได้ ใช้ล้างทำความสะอาดและฆ่าเชื้อบนพื้นผิว สามารถแทรกซึมผ่านพื้นผิวที่มีรูพรุนได้ดี เมื่อใช้สารประเภทนี้แล้ว จะเกิดฟิลม์บนพื้นผิว ทำให้มีคุณสมบัติยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลลินทรีย์ได้นานขึ้น มีความเป็นพิษต่อปลาและไม่ควรทิ้งลงแหล่งน้ำ

สารลดแรงตึงผิว (Surfactants หรือ Surface-active agents)

สารทำความสะอาดประเภทนี้ทำหน้าที่ลดแรงตึงผิวของสิ่งสกปรก ทำให้สิ่งสกปรกถูกจำกัดได้ง่าย ในทางเคมีโมเลกุลของสารลดแรงตึงผิวประกอบด้วย 2 ส่วน คือ

Hydrophilic group (water-attracting; polar) เป็นส่วนหัวที่มีขั้วสามารถรวมกับน้ำได้ดี

Hydrophobic group (water-repellant; non-polar) เป็นส่วนหางไม่มีขั้วที่ไม่รวมกับน้ำ แต่สามารถละลายกับน้ำมันได้ ด้วยโครงสร้างนี้ นอกจากจะช่วยในกระบวนการทำความสะอาดแล้ว สารลดแรงตึงผิวยังทำหน้าที่เป็นตัวกลางทำให้ของเหลวสองชนิดซึ่งไม่ละลายเป็นเนื้อเดียวกัน สามารถรวมตัวกันได้ เช่น น้ำและน้ำมัน เราเรียกลักษณะนี้ว่าอิมัลชัน (emulsion)

Surfactants แบ่งออกได้เป็น 4 ชนิด ดังนี้

Anionic surfactants

สารลดแรงตึงผิวชนิดประจุลบ สารชนิดนี้เมื่อละลายน้ำแล้วจะแตกตัวให้ประจุลบ เนื่องจากละลายน้ำได้ดีและมีคุณสมบัติในการทำความสะอาดได้ดี มีฟองมาก จึงมักใช้ในการทำผลิตภัณฑ์ทำความสะอาด เช่น น้ำยาล้างจาน ผงซักฟอก แชมพู ครีบอาบน้ำ ใช้ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อในโรงงานอุตสาหกรรมอาหาร สารกลุ่มนี้ เช่น Alkyl sulphates salts, Alkyl ether sulphates, Alkylbenzenesulphonate, Sodium

linear alkylbenzenesulfonate (LAS), Sodium alkyl sulfonate (Sodium alkyl sulfate) (AS), QACs เป็นต้น

Cationic surfactants

เป็นสารลดแรงตึงผิวชนิดประจุบวกสารจำพวกนี้มีฤทธิ์เป็นสารฆ่าจุลชีพน้อย จะออกฤทธิ์โดยทำลายการยอมให้สารผ่านเข้าออกของเซลล์และทำให้ส่วนประกอบภายในเซลล์รั่วไหล ทำให้เซลล์แตกและเกิดการสลายตัวของโปรตีน ไม่มีความสามารถในการทำความสะอาดและไม่มีฟอง แต่ให้ความลื่นสามารถเกาะเส้นผมและพื้นผิวได้ดี ทำงานได้ดีในสภาวะที่เป็นด่างสูง (pH 10-11) ระคายเคืองมากกว่า anionic surfactant ตัวอย่างสารในกลุ่มนี้ ได้แก่ sodium lauryl (dodecyl) เป็นต้น

Non-ionic surfactants

สารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ สารกลุ่มนี้จะแตกต่างกันไป มีทั้งที่ละลายน้ำได้และไม่ละลายน้ำ สารที่ไม่ละลายน้ำ มักใช้เป็นตัวกำจัดฟอง และเป็น emulsifier ที่ดี ส่วนสารที่ละลายน้ำมักใช้เป็นสารทำความสะอาด แต่เนื่องจากมีฟองน้อยจึงมักใช้ร่วมกับ anionic surfactant ใช้เป็นส่วนผสมในผลิตภัณฑ์ผงซักฟอก สารขจัดคราบฝังแน่น ใช้เป็นสารกันเสีย และเป็นส่วนผสมเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของตัวสำคัญในการออกฤทธิ์ชนิดอื่น ตัวอย่างสารในกลุ่มนี้ เช่น Polyether หรือ polyhydroxyl, Alcohol ethoxylates (AE), Alcohol alkoxylates (AA), Alkylphenol polyethylene glycol ether (APEO), polysorbate (Tween), Alkyl alcohol polyethyleneglycol ether, เป็นต้น

Amphoteric surfactants

เป็นสารลดแรงตึงผิวที่มีทั้งประจุบวกและลบอยู่ในโมเลกุลเดียวกัน มีคุณสมบัติเป็นสารทำความสะอาดของประจุลบ และคุณสมบัติในการฆ่าจุลชีพของประจุบวก สามารถฆ่าทำลายแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบได้ดีแม้ใช้ที่ความเข้มข้นต่ำ ไม่ระคายเคือง สามารถทนน้ำกระด้าง ป้องกันไฟฟ้าสถิตและให้ความนุ่มได้ ใช้ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อในโรงงานอุตสาหกรรมผลิตอาหาร ตัวอย่างสารในกลุ่มนี้ ได้แก่ dodecyl-di(aminoethyl)-glycine, dodecyl-ß-alaline เป็นต้น แบคทีเรียบางชนิดโดยเฉพาะอย่างยิ่ง *Pseudomonas* และ *Mycobacterium* รวมทั้งเชื้อรามักพัฒนาการดื้อต่อสารในกลุ่มนี้

ตารางที่ 4-4 ประเภทและตัวอย่างสารลดแรงตึงผิว

ANIONIC SURFACTANTS	NONIONIC SURFACTANTS
DISODIUM LAURYL ETHER SULFATE	POLYETHOXYLATED ALKYL ALCOHOL
DODECYL BENZENE SULFONIC ACID, SODIUM SALT	POLYETHOXYLATED POLYPROPOXYLATED ALKYL ALCOHOL
SODIUM DODECYL BENZENE SULPHONATE	POLYETHOXYLATED PROPOXYLATED ALKYL ALCOHOL
POTASSIUM COCOATE	POLYOXYETHYLENE LAURYL ETHER
POTASSIUM COCOYL GLYCINATE	AMINE OXIDE
SODIUM ALPHA OLEFIN SULFONATE	ALKYL POLYGLYCOSIDE
SODIUM LAURATE	ALKYL GLUCOSIDE
SODIUM LINEAR ALKYL BENZENE SULFONATE	

AMPHOTERIC SURFACTANTS	CATIONIC SURFACTANT
ALKYL DIMETHYL AMINE OXIDE Di-n-DECYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE COCAMIDOPROPYL BETAINE LAURYL DIMETHYL AMINE OXIDE LAURYL DIMETHYL AMINE-N-OXIDE ALKYL DIMETHYL AMINE BETAINE LAURYL DIMETHYL BETAINE	ALKYL BENZYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE DIALKYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE DIDECYL DIMETHYL AMMONIUM BROMIDE OCTYL DECYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE TETRADECYL TRIMETHYL AMMONIUM BROMIDE

Nonylphenol ethoxylated

เป็นสารเคมีที่มีการใช้มานานมากกว่า 40 ปี เพื่อเป็นผลิตภัณฑ์ทำความสะอาด ผลิตภัณฑ์ emulsifiers, wetting and dispersing agents เช่น Polyoxyethylene nonylphenol ether, nonylphenyl polyethyleneglycol ether, macrogol nonylphenol ether, Polyethylene Monononylphenylether Glycols เนื่องจาก Nonylphenol ethoxylated (NPEs) สลายตัวเร็ว Nonylphenol (NP) สลายตัวช้า สะสมจนถึงระดับที่เป็นอันตรายต่อสิ่งแวดล้อม และยังพบว่า NP ทำให้ estrogen ในสัตว์และปลาทดลองอ่อนแอ ซึ่งสหภาพยุโรป สหรัฐอเมริกา แคนาดา ญี่ปุ่น ได้ทบทวนความปลอดภัยด้านสิ่งแวดล้อมของ NPEs และ NP อย่างใกล้ชิด

ผลิตภัณฑ์ detergents ส่วนมากเป็นส่วนผสมของ anionics และ non-ionic surfactants ชนิดของสารหรือผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อหรือทำความสะอาดแก้ไขการอุดตันของท่อหรือทางระบายสิ่งปฏิกูลที่ กรม ปศุสัตว์รับผิดชอบ ตามประกาศกระทรวงอุตสาหกรรม เป็นการกำหนดหมวดหมู่เป็นกลุ่ม ผู้เรียบเรียงได้ค้นคว้ารวบรวมเป็นข้อมูลให้ผู้อ่านสามารถนำไปปฏิบัติงานได้พอสังเขป เนื่องจากวิชาการด้านนี้มีข้อมูลมากซับซ้อน หลากหลายและลึกซึ้ง ซึ่งจำเป็นต้องติดตามความก้าวหน้าทางวิชาการอย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอ

การทำลายเชื้อโดยสมบูรณ์ (Sterilization)

ก๊าซระเหย (gas vapor sterilant) ก๊าซที่มีประสิทธิภาพสูงสำหรับการทำลายเชื้อ จุลชีพและนิยมใช้ ได้แก่ ก๊าซ ethylene oxide ซึ่งเป็นก๊าซไม่มีสีและสามารถละลายในน้ำหรือสารละลายอินทรีย์ได้ ประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของก๊าซ ความชื้น อุณหภูมิและระยะเวลาในการอบก๊าซ สภาพที่เหมาะสม ได้แก่ การใช้ก๊าซที่ระดับความเข้มข้น 450-1,200 มิลลิกรัมต่อลิตร และอบที่อุณหภูมิ 29-65°C ในความชื้นสัมพัทธ์ 30 % เป็นเวลา 2-5 ชั่วโมง

ไอระเหยของ formaldehyde ออกฤทธิ์ฆ่าทำลายเชื้อสมบูรณ์เช่นเดียวกับกลไกการฆ่าเชื้อด้วยก๊าซ ethylene oxide โดยการอบวัตถุที่ต้องการทำลายเชื้อที่ระดับความเข้มข้น 2-5% อุณหภูมิ 60-80°C ก๊าซ ethylene oxide และ formaldehyde มีความเป็นพิษต่อเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิตสูงทำให้เกิดความระคายเคืองได้มาก จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง แต่ในปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์กลุ่มใหม่ เช่น ก๊าซ hydrogen peroxide และก๊าซพลาสม่า (หรือ ionized hydrogen peroxide gas) มีประสิทธิภาพดีในการทำลายเชื้อโรคได้สมบูรณ์ โดยไม่ก่อให้เกิดผลผลิตที่เป็นพิษ

สารเคมี (chemical sterilant) สารเคมีที่ใช้ในกระบวนการฆ่าทำลายเชื้อได้สมบูรณ์ ได้แก่ peracetic acid เข้มข้น 0.2%, glutaraldehyde เข้มข้น 1.5-2.5 % และฟอร์มาลิน (formalin) ฟอร์มาลินได้จากการละลายก๊าซ formaldehyde ในน้ำที่ความเข้มข้น 37 % ฟอร์มาลินที่มีความเข้มข้นสูงมากกว่า 20 %

สามารถออกฤทธิ์ทำลายเชื้อจุลชีพได้ทุกชนิดรวมทั้งสปอร์ การผสมฟอร์มาลินกับ alcohol เช่น ฟอร์มาลิน 20% และ alcohol 70% สามารถช่วยเสริมฤทธิ์ในการทำลายเชื้อ

ตารางที่ 4-5 ประเภทสารเคมีหรือวิธีการทำลายเชื้อ

ประเภท	สารเคมี / วิธีการ	ระดับความเข้มข้นที่ใช้หรือขบวนการทำลายเชื้อ	ประสิทธิภาพในการทำลาย		
			Bacteria	Mycobacteria	Spore
Antiseptic	Alcohol	70-90%	+	+	-
	Iodophor	1-2% (available iodine)	+	+	-
	Chlorhexidine	0.5-4%	+	+	-
	PCMX*	0.5-3.75%	+/-	+/-	-
	Triclosan	0.3-2%	+	+/-	-
Low-level disinfectant	Quaternary ammonium	0.4-1.6%	+/-		-
Intermediate-level disinfectant	Formaldehyde	3-8%	+	+	+/-
	Alcohol	70-95%	+	+	-
	Iodophor	30-50 ppm (free iodine)	+	+/-	-
	สารประกอบ phenol	0.4-5%	+	+	-
High-level disinfectant	Glutaraldehyde	1.5-2.5%	+	+	+
	OPA*	0.21-0.55%	+	+	+
	สารประกอบ chlorine	100-1000 ppm	+	+	+/-
	Hydrogen peroxide	3-25%	+	+	+/-
Gas vapor sterilant	Ethylene oxide	450-1200 mg/L**	+	+	+
	Formaldehyde	2-5%**	+	+	+
	Hydrogen peroxide	30%**	+	+	+
Chemical sterilant	Peracetic acid	0.2%	+	+	+
	Glutaraldehyde	1.5-2.5%	+	+	+

(ที่มา: ภัทรชัย กีรติสิน 2549)

*PCMX, Parachlorometaxylenol; OPA, Ortho-phthalaldehyde

*ระยะเวลาในการทำลายเชื้อขึ้นอยู่กับระดับอุณหภูมิและความต้องการประสิทธิภาพการทำลายเชื้อ

+ หมายถึง มีประสิทธิภาพในการทำลาย

- หมายถึง ไม่มีประสิทธิภาพในการทำลาย

การโฆษณาผลิตภัณฑ์โดยการระบุประสิทธิภาพต้องเป็นไปโดยสอดคล้องกับผลทดสอบประสิทธิภาพ ซึ่งส่วนใหญ่ทำโดยทดสอบกับเชื้อแบคทีเรียตามวิธีมาตรฐาน เพื่อความมั่นใจในการนำผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อไปใช้งานตามวัตถุประสงค์ เช่น ควบคุมโรคระบาด ผู้ผลิตควรทดสอบผลิตภัณฑ์ให้ตรงกับเชื้อก่อโรคที่ต้องการควบคุม ซึ่งสามารถส่งทดสอบได้ที่หน่วยงานของรัฐ เช่น สถาบันการศึกษาคณะสัตวแพทยศาสตร์ และกรมปศุสัตว์

ตารางที่ 4-6 จำนวนใบอนุญาต ใบแจ้งการดำเนินการ และใบสำคัญ ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดและผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ

ผลิตภัณฑ์	ผลิต			นำเข้า			รวมผู้ผลิตและนำเข้า		
	ใบสำคัญการขึ้นทะเบียน	ใบอนุญาตชนิดที่ 3	ใบแจ้งการดำเนินการ (ชนิดที่2)	ใบสำคัญการขึ้นทะเบียน	ใบอนุญาตชนิดที่ 3	ใบแจ้งการดำเนินการ (ชนิดที่2)	ใบสำคัญการขึ้นทะเบียน	ใบอนุญาตชนิดที่ 3	ใบแจ้งการดำเนินการ (ชนิดที่2)
ทำความสะอาด	498	381	8	42	27	4	540	408	12
ฆ่าเชื้อ	288	276	12	101	88	6	389	364	18
ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ	217	215	2	16	15	0	233	230	2
รวม	1003	872	22	159	130	111	1162	1002	32

ที่มา : กองควบคุมอาหารและยาสัตว์ กรมปศุสัตว์ (มิถุนายน พ.ศ. 2560)

ตารางที่ 4-7 จำนวนผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อแบ่งตามผลการทดสอบประสิทธิภาพ

ผลิตภัณฑ์	Bacteria	Avian influenza H5N1 virus	Mold	FMD Virus	Gumboro Virus
ฆ่าเชื้อ	267	60	63	5	3
ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ	188	25	16	1	3
รวม	455	85	79	6	6

ที่มา : กองควบคุมอาหารและยาสัตว์ กรมปศุสัตว์ (มิถุนายน พ.ศ. 2560)

ตารางที่ 4-8 ชนิด จำนวนผลิตภัณฑ์ทำความสะอาด และฆ่าเชื้อที่กรมปศุสัตว์กำกับดูแล

ผลิตภัณฑ์	ฆ่าเชื้อ	ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ
1. ALDEHYDE, GLUTARALDEHYDE, GLYOXAL, FORMALDEHYDE	106	54
GLUTARALDEHYDE	4	0
GLUTARALDEHYDE ผสม CATIONIC SURFACTANT เช่น ALKYL BENZYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE	25	3
GLUTARALDEHYDE ผสม CATIONIC SURFACTANT เช่น ALKYL BENZYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE และ POLYETHOXYLATED NONYL PHENOL	50	24
GLUTARALDEHYDE ผสม CATIONIC SURFACTANT เช่น ALKYL BENZYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE และ POLYETHOXYLATED ALKYL ALCOHOL	19	13
GLUTARALDEHYDE ผสม FORMALDEHYDE หรือ GLYOXAL	8	14
2. CATIONIC SURFACTANT เช่น ALKYL BENZYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE หรือ DIDECYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE	56	28
ALKYL BENZYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE	41	1
DIDECYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE	4	1
ALKYL BENZYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE ผสมกับ DIDECYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE	1	0
ALKYL BENZYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE ผสมกับ POLYETHOXYLATED NONYL PHENOL	10	17
DIDECYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE ผสมกับ POLYETHOXYLATED ALKYL ALCOHOL หรือ OCTYL DECYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE, DIOCTYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE,ISOPROPYL ALCOHOL	0	7
DIDECYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE ผสมกับ POLYETHOXYLATED ALKYL ALCOHOL และ SODIUM HYDROXID	0	2

ตารางที่ 4-8 ชนิด จำนวนผลิตภัณฑ์ทำความสะอาด และฆ่าเชื้อที่กรมปศุสัตว์กำกับดูแล (ต่อ)

ผลิตภัณฑ์	ฆ่าเชื้อ	ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ
3. PEROXIDE	51	6
HYDROGEN PEROXIDE	2	3
HYDROGEN PEROXIDE ผสมกับ PERACETIC ACID และ ACETIC ACID	39	3
HYDROGEN PEROXIDE ผสมกับ PEROXYACETIC ACID	9	0
HYDROGEN PEROXIDE ผสมกับ COCONUT FATTY ACID	1	0
4. Alcohol เช่น ISOPROPYL ALCOHOL ผสมกับ ALKYL BENZYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE, DIDECYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE หรือ Acid	7	6
5. Chlorine and chlorine releasing agent เช่น SODIUM DICHLOROISOCYANURATE AS AVAILABLE CHLORINE, SODIUM HYPOCHLORITE AS AVAILABLE CHLORINE, SODIUM CHLOROPHOSPHATE AS AVAILABLE CHLORINE, TOSYLCHLORAMIDE SODIUM (AS AVAILABLE CHLORINE)	32	9
6. Iodine เช่น POLYETHOXYLATED NONYL PHENOL-IODINE COMPLEX AS AVAILABLE IODINE, IODINE COMPLEX AS AVAILABLE IODINE,	18	17
7. Phenol เช่น ORTHO-PHENYL PHENOL, PHENYLPHENOL, PHENOL+CRESOL+DODECYL BENZENE SULFONIC ACID, 4-CHLORO-3-METHYLPHENOL+ALKYL BENZYL DIMETHYL AMMONIUM CHLORIDE	**6**	**2**

ที่มา : กองควบคุมอาหารและยาสัตว์ กรมปศุสัตว์ (มิถุนายน พ.ศ. 2560)

การทดสอบผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ ทำความสะอาด

เป็นกระบวนการที่สำคัญในการประเมินความเหมาะสมของการนำสารจุลชีพไปใช้ในสภาวะต่าง ๆ ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ และ ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ อาจเป็นสารเคมีตัวเดียวกันก็ได้ ทั้งนี้การจะระบุว่าเป็นผลิตภัณฑ์ประเภทใด ขึ้นอยู่กับวิธีการทดสอบตามเอกสารที่ผู้ประกอบการ นำมายื่นประกอบ คำขอขึ้นทะเบียน เงื่อนไขของวิธีการทดสอบคือการทดสอบในสภาพที่มีสิ่งปนเปื้อน ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อจะถูกนำมาทดสอบโดยการเติม 5 % ซีรั่ม ซึ่งเป็นตัวแทนของสารอินทรีย์ (organic soil) ซึ่งอาจมีอยู่บนผิวสัมผัสในขณะที่มีการใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าว หรืออาจทดสอบในสภาพที่ไม่มีการเติม 5 % ซีรั่ม ซึ่งการใช้ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อตามปกติ ต้องมีการทำความสะอาดผิวหน้าให้สะอาดก่อนใช้ผลิตภัณฑ์ เมื่อผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อถูกทดสอบในสภาวะที่มีสารอินทรีย์จะเรียกว่า one - step หรือผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ (disinfectant cleaners) สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้ทดสอบในสภาวะดังกล่าว จะเรียกว่า two-step disinfectants หรือ เรียกว่าผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ เท่านั้น การเติม ซีรั่มลงไปจึงเหมือนเป็นตัวแทนของความสกปรก (dirty-condition) ซึ่งการผ่านการทดสอบในสภาวะที่ไม่มีตัวแทนของความสกปรก (clean –condition) นั้นจะง่ายกว่าในสภาวะที่มีความสกปรกหรือสารอินทรีย์อยู่ซึ่งจะทำปฏิกริยากับสารฆ่าจุลชีพให้ด้อยประสิทธิภาพ ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญมากที่ต้องทราบสภาวะที่นำมาใช้ในการทดสอบเมื่อจะเลือกใช้ผลิตภัณฑ์ หากผลิตภัณฑ์ผ่านการทดสอบในสภาวะ clean condition ฉลากจะระบุขั้นตอนทำความสะอาดพื้นผิวก่อนใช้ผลิตภัณฑ์ เนื่องจากสารอินทรีย์หรือสิ่งสกปรกสามารถปกป้องเชื้อจุลชีพจากฤทธิ์ของสารฆ่าจุลชีพ นอกเหนือจากความสามารถในการทำลายหรือลดการออกฤทธิ์ของสารฆ่าจุลชีพดังกล่าวให้ออกฤทธิ์ได้น้อยลงหรือช้าลง แต่หากผลิตภัณฑ์ผ่านการทดสอบในสภาวะสกปรก ก็ไม่จำเป็นต้องระบุขั้นตอนการทำความสะอาดพื้นผิวก่อนใช้ผลิตภัณฑ์ที่ฉลาก อย่างไรก็ตาม หากพื้นผิวมีความสกปรกมาก จากเลือดหรือสิ่งขับถ่ายการทำความสะอาดพื้นผิวก็ยังจำเป็น

การแบ่งประเภทผลิตภัณฑ์ตามผลการทดสอบ

ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ

เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีการทดสอบประสิทธิภาพ ด้วยวิธีการปกติ และพิจารณาตามเกณฑ์ AOAC Official Method of Analysis เมื่อทดสอบในอัตราส่วนที่ระบุในฉลากต้องฆ่าเชื้อได้ไม่น้อยกว่า 59 หลอด (carriers) จาก 60 หลอด

ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ

เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีการทดสอบประสิทธิภาพ ด้วยวิธีการ One step cleaning (Organic burden) หรือการทำความสะอาดและฆ่าเชื้อโรคในขั้นตอนเดียว และพิจารณาตามเกณฑ์ AOAC Official Method of Analysis เมื่อทดสอบในอัตราส่วนที่ระบุในฉลากต้องฆ่าเชื้อได้ไม่น้อยกว่า 59 หลอด (carriers) จาก 60 หลอด (เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ)

อัตราส่วนการใช้ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อและมาตรฐานการทดสอบ

ตัวเลขอัตราส่วนการใช้ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อที่แนะนำในฉลาก เป็นตัวเลขทางวิทยาศาสตร์ที่ได้มาจากผลการทดสอบประสิทธิภาพการฆ่าเชื้อในห้องปฏิบัติการ โดยใช้วิธีตามตำรา The Association of Official Analytical Chemist (AOAC,2012) เป็นตำราวิธีวิเคราะห์ที่นิยมใช้ทั่วโลกและวิธีทดสอบประสิทธิภาพการฆ่าเชื้อจุลินทรีย์ที่ใช้ในการทดสอบ คือ

1. เชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) เป็นแบคทีเรียแกรมบวก รูปกลม จึงใช้เป็นตัวแทนการทดสอบเชื้อแกรมบวก
2. เชื้อแบคทีเรีย *Salmonella choleraesuis* (ATCC 10708) เป็นแบคทีเรียแกรมลบ รูปแท่ง จึงใช้เป็นตัวแทนการทดสอบเชื้อแกรมลบ
3. เชื้อแบคทีเรีย *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442) เป็นแบคทีเรียแกรมลบ รูปแท่ง จัดเป็นเชื้อที่พบเสมอในโรงพยาบาล จึงใช้เป็นตัวแทนการทดสอบเชื้อในโรงพยาบาล
4. เชื้อรา *Trichophyton mentagrophytes (* ATCC 9533 เป็นเชื้อรา ที่ทำให้เกิดโรคจึงใช้เป็นตัวแทนการทดสอบเชื้อรา

วิธี AOAC : ใช้ค่า Phenol coefficient (= PC) และวิธี Use-Dilution method โดยเกณฑ์ตัดสินที่ค่า PC ต้องมากกว่า หรือเท่ากับ 0.05 และความเข้มข้นที่ใช้จะต้องฆ่าเชื้อได้ 59 หลอด จาก 60 หลอด (carriers) ในเวลา 10 นาที ดังนั้นเวลา 10 นาที จึงเป็นเวลาการสัมผัสพื้นผิวกับผลิตภัณฑ์ที่สามารถฆ่าเชื้อได้ ซึ่งเราจะเรียกเวลาการสัมผัสว่า contact time

หลักการประเมินประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อโดยวิธี Phenol coefficient

วิธี Phenol coefficient เป็นการหาค่า PC หรือค่าสัมประสิทธิ์ฟีนอล ค่าที่ได้นี้หมายถึงความสามารถในการฆ่าเชื้อของผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อที่ใช้ทดสอบ โดยเปรียบเทียบกับสารละลายมาตรฐาน Phenol 5% (w/v) วิธีการ : เตรียมน้ำยาฆ่าเชื้อ และสารละลาย Phenol ที่หลายๆ ระดับความเข้มข้น แล้วเติมเชื้อจุลินทรีย์ที่ต้องการใช้ทดสอบ 5, 10 และ 15 นาที ตามลำดับ หลังจากนั้นถ่ายสารละลายลงในอาหารเลี้ยงเชื้อ ดูผลจากการเจริญของเชื้อในหลอดอาหารเลี้ยงเชื้อ เปรียบเทียบหาค่า PC

วิธีทดสอบ Use-Dilution ของผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ

เป็นการทดสอบเพื่อยืนยันผลค่าสัมประสิทธิ์ฟีนอล และเพื่อพิจารณาระดับความเจือจางสูงสุดของผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ ที่เหมาะสมสำหรับการนำมาใช้ในการฆ่าเชื้อ (max. dilutions effective for practical disinfection) จากเกณฑ์ที่ยอมรับโดยทั่วไปว่า ระดับความเจือจางของผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อที่จัดว่ามีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ phenol คำนวณจากการนำเลข 20 มาคูณกับค่า PC ของผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ (phenol ที่ 1:20 เป็นระดับความเจือจางมาตรฐานในการใช้เป็นน้ำยาฆ่าเชื้อ)ค่าที่คำนวณได้เป็นสัดส่วนของน้ำที่สามารถ ใช้เจือจางกับผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ 1 ส่วน (number of parts H_2O in which 1 part disinfectant may be mixed) ค่าที่คำนวณโดยวิธีนี้ ต้องมีการทดสอบยืนยันด้วยวิธี Use-Dilution ก่อน ในการทดสอบ ใช้ stainless steel ring เป็นตัวแทนพื้นผิวที่ไม่มีรูพรุน (inanimate surface) โดยใช้เป็น carrier สำหรับเชื้อมาตรฐานที่ใช้ทดสอบผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อที่ระดับความเจือจางซึ่งจัดว่าผ่านเกณฑ์การทดสอบตามวิธี Use-Dilution จะต้องสามารถฆ่าเชื้อมาตรฐานภายในเวลา 10 นาที ได้ไม่น้อยกว่า 59 หลอดจากทั้งหมด 60 หลอด ทั้งนี้จะต้องมีการทดสอบ Phenol resistance ของเชื้อมาตรฐานนั้นๆ ควบคู่ไปด้วย

ซึ่งผลการทดสอบประสิทธิภาพการฆ่าเชื้อเป็นเอกสารที่กำหนดค่าอัตราส่วนผสมการใช้ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อและน้ำที่ใช้เจือจาง ซึ่งจะปรากฏที่ฉลาก

สำหรับการขึ้นทะเบียนวัตถุอันตราย ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อที่กรมปศุสัตว์รับผิดชอบจะต้องมีเอกสารเพิ่มเติมอีก 1 รายการ คือ ใบรับรองการตรวจวิเคราะห์สารสำคัญในผลิตภัณฑ์ เพื่อให้มั่นใจได้ว่าผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อมีชนิดและปริมาณของสารสำคัญตรงตามสูตรที่ผู้ประกอบการกำหนด

การตรวจวิเคราะห์สารสำคัญ

เป็นการตรวจยืนยันว่าในผลิตภัณฑ์มีปริมาณสารสำคัญอยู่ในปริมาณเท่ากับปริมาณที่มีการใส่ลงไปในกระบวนการผลิตหรือไม่ ซึ่งผู้ประกอบการผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดและผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อต้องแนบผลการวิเคราะห์สารสำคัญ ในขั้นตอนขอใบสำคัญขึ้นทะเบียน และมีค่าคลาดเคลื่อนสอดคล้องกับ ประกาศกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ เรื่อง กำหนดเกณฑ์ค่าคลาดเคลื่อนจากปริมาณที่กำหนดไว้ของสารสำคัญในวัตถุอันตรายที่กรมปศุสัตว์รับผิดชอบพ.ศ. 2560 ซึ่งกำหนดให้มีค่าคลาดเคลื่อน ได้ ดังนี้

ตารางที่ 4-9 เกณฑ์ค่าคลาดเคลื่อนสารสำคัญ

ปริมาณของสารสำคัญในวัตถุอันตรายที่ระบุไว้เป็นร้อยละของน้ำหนักต่อปริมาตร (% W/V) ที่ 20 ± 2 องศาเซลเซียส หรือร้อยละของน้ำหนักต่อน้ำหนัก (% W/W)	เกณฑ์ค่าคลาดเคลื่อนที่อนุญาตให้มีได้จากปริมาณของสารสำคัญที่ระบุ
มากกว่า 50 %	ไม่เกิน ± 2.5 กรัม /100 กรัม หรือ กรัม/100 มิลลิลิตร
มากกว่า 25 % ถึง 50 %	ไม่เกิน ± 5 %
มากกว่า 10 % ถึง 25 %	ไม่เกิน ± 6 %
ไม่เกิน ± 6 %	ไม่เกิน ± 10 %

ที่มา : ประกาศกระทรวงเกษตรและสหกรณ์เรื่อง กำหนดเกณฑ์ค่าคลาดเคลื่อนจากปริมาณที่กำหนดไว้ของสารสำคัญในวัตถุอันตรายที่กรมปศุสัตว์รับผิดชอบ พ.ศ. 2560

ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อผลการทดสอบและอัตราส่วนการใช้

ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมมีผลอย่างมากต่อสารฆ่าเชื้อ

1. ความกระด้างของน้ำ (hardness of water) มี ผลต่อผลิตภัณฑ์บางชนิด โดยเฉพาะสารประกอบควอเตอร์นารีแอมโมเนียม (QACs), phenol เนื่องจากผลของแคลเซียมและแมกนีเซียมไอออนที่ไปจับกับสารฆ่าจุลชีพช่วยป้องกันไม่ให้สารดังกล่าวไปทำลายเซลล์เมมเบรน ของแบคทีเรีย สารทำความสะอาด (detergents) บางชนิดอาจมีการเติม EDTA เพื่อช่วยจับกับแร่ธาตุดังกล่าวในน้ำ ในการทดสอบเพื่อใช้งานในฟาร์มเลี้ยงสัตว์ควรกำหนดความกระด้างของน้ำที่ 400 ppm

2. ปริมาณของสารอินทรีย์ที่มีอยู่ (organic load) เช่น ดิน สิ่งรองนอน อาหารสัตว์ สิ่งปฏิกูล มีผลทำให้ประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อจุลินทรีย์ลดลง และช่วยปกป้องจุลลินทรีย์จากการสัมผัสกับสารฆ่าจุลชีพ และทำให้เสื่อมฤทธิ์ได้ โดยเฉพาะสารประกอบ chlorine และ iodine ในทางปศุสัตว์อาจหลีกเลี่ยงไม่ได้ที่จะทำให้ปราศจากสารอินทรีย์ก่อนทำการฉีดพ่นน้ำยาฆ่าเชื้อ สารบางอย่าง เช่น phenol ยังออกฤทธิ์ได้ดีแม้มีสารอินทรีย์เหลืออยู่ แต่ไม่ควรนำไปใช้โดยไม่ทำความสะอาดพื้นผิวก่อน ในการทดสอบการใช้งานในภาคปศุสัตว์ควรใช้ 5% horse serum หรือ bovine serum เป็นตัวแทนของสารอินทรีย์

ประสิทธิภาพของสารเคมีที่ใช้เป็น sanitizing หรือ disinfecting ดูที่ความสามารถในการลดระดับการปนเปื้อน มาตรฐานการทดสอบ ตาม AOAC METHOD 960.09 GERMICIDAL AND DETERGENT SANITIZING ACTION OF DISINFECTANTS ในการลดการปนเปื้อนของวัสดุสัมผัสอาหารโดยปกติแล้วยอมรับที่ 99.999 % ในเวลา 30 วินาที โดยวิธีทดสอบมาตรฐาน (official detergent sanitizer test) โดยใช้เชื้อ *Staphylococcus aureus* and *Escherichia* coli และ 99.9 % ในระยะเวลา 30 วินาทีสำหรับ nonfood contact surface ในขณะที่ การฆ่าเชื้อ (disinfection) ต้องทำลายจุลชีพที่กำหนดภายใน 10 นาที ตามวิธีที่กำหนด สารบางตัวมีฤทธิ์เป็นทั้ง sanitizers และ disinfectants ขั้นตอนในการ sanitization ต้องมีการเตรียมพื้นผิวให้ปราศจากสารอินทรีย์โดยกระบวนการล้างด้วยสารที่เหมาะสม

ปัจจัยที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของสารฆ่าเชื้อ

1.ความเข้มข้นของสารออกฤทธิ์ (concentration) ที่เพิ่มขึ้นโดยทั่วไปจะทำให้ประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อเพิ่มสูงขึ้น แต่ต้องคำนึงถึงข้อจำกัดในด้านความเสี่ยงต่อผู้ใช้ รวมถึงผลต่อวัสดุที่ต้องการฆ่าเชื้อด้วย ซึ่งผลของความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้นจะแตกต่างกันไปในแต่ละสาร ความเข้มข้นที่ลดลงจะทำให้สารต้องใช้ระยะเวลามากขึ้นในการทำลายเชื้อ ในการประเมินผลิตภัณฑ์เมื่อทราบความเข้มข้นที่สารออกฤทธิ์ได้ดีที่สุด จะทำให้สามารถทราบอัตราส่วนในการเจือจาง และนำไปใช้ได้เหมาะสม ผลิตภัณฑ์บางชนิดอาจระบุความเข้มข้นแตกต่างไปตามวัตถุประสงค์การใช้งาน การเจือจางมากเกินไปจะทำให้ผลิตภัณฑ์ด้อยประสิทธิภาพ

2.ระยะเวลาที่สารสัมผัสเชื้อ (contact time) ต้องเพียงพอตามผลการทดสอบขึ้นกับชนิดและความเข้มข้นของแต่ละสารซึ่งมีความแตกต่างกัน ยกตัวอย่าง เช่น 70 % isopropyl alcohol ทำลาย Mycobacterium tuberculosis ได้ภายใน 5 นาที ในขณะที่ phenol ต้องใช้เวลา 2 -3 ชั่วโมง สารบางอย่าง มี residual activity เช่น QACs ในขณะที่บางอย่างระเหยง่าย เช่น alcohol

3. อุณหภูมิ (temperature) ที่เพิ่มสูงขึ้นมีผลต่อประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ โดยเฉพาะสารบางชนิด เช่น quaternary ammonium compound (QACs)

4. การขัดขวางการออกฤทธิ์ (burden) จากสารอินทรีย์ เช่น สิ่งขับถ่าย เลือด โลหะหนัก อิออนที่มีประจุบวก หรือแม้แต่สารลดแรงตึงผิว สามารถขัดขวางการออกฤทธิ์ของสารโดยจับหรือมีปฏิกิริยากับสารออกฤทธิ์

5. ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ค่า pH ที่เพิ่มขึ้นจะทำให้กรดอินทรีย์แตกตัวมากขึ้นและส่งผลให้ประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อลดลง glutaraldehyde จะออกฤทธิ์ได้ดีเมื่อค่า pH มากกว่า 7, QACs ออกฤทธิ์ดี เมื่อค่า pH 9- 10 ค่าความเป็นกรด–ด่าง ยังมีผลต่อ phenol, hypochlorite และสารประกอบ iodine

6. ปริมาณและตำแหน่งที่จุลชีพอาศัยอยู่ (microbial load and location) จุลชีพที่มีจำนวนน้อยและอยู่บริเวณผิว จะถูกทำลายง่ายกว่าจุลชีพที่อยู่ในตำแหน่งที่สารเข้าถึงยาก และมีปริมาณมาก

7. ชนิดของจุลชีพ ประเภทของไวรัส เช่น ไข้หวัดนก โรคปากเท้าเปื่อย และแบคทีเรีย เช่น Salmonella แต่ละชนิดมีโครงสร้างแตกต่างกัน จึงมีความไวรับและการยอมให้สารเจ้าสู่เซลล์ได้แตกต่างกัน

8. ความชื้นสัมพัทธ์ (Relative humidity) มีผลต่อการออกฤทธิ์ของสารในสภาพแก๊ส เช่น formaldehyde ต้องการความชื้นสัมพัทธ์ที่สูงกว่า 70 % จึงจะมีประสิทธิภาพดี

9. วิธีการนำไปใช้ เช่น ในรูปสารละลาย หรือ รมควัน ชนิดและผิวสัมผัสของวัสดุ สถานที่และลักษณะของสิ่งที่ต้องการฆ่าเชื้อ ความทนต่อการระคายเคือง ของผิวสัมผัสที่แตกต่างกัน ในฟาร์มเลี้ยงสัตว์ โรงฟักไข่ โรงฆ่าสัตว์ โรงงานแปรรูปผลิตภัณฑ์สัตว์ โรงงานผลิตอาหารสัตว์ มีผลต่อสารฆ่าจุลชีพ

10. สารเคมีบางชนิด เช่น QACs มีผลให้ iodine ออกฤทธิ์ได้ลดลง

ความคงสภาพและการเก็บรักษา สารบางอย่างเช่น sodium hypochlorite เสื่อมสภาพเร็วหลังการเตรียมเพื่อนำไปใช้ หรือตามระยะเวลาที่เก็บรักษา โดยเฉพาะเมื่อมีความร้อน แสง โดยปกติแล้ว ควรเก็บในที่มืด เย็น ในสภาพความเข้มข้นเดิม

เนื่องจากสารบางชนิดเสื่อมสลายได้ง่ายในสภาพการเก็บรักษาปกติ ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อดังต่อไปนี้ กรมปศุสัตว์กำหนดให้ระบุวันหมดอายุ ไม่เกิน 1 ปี

- Glutaraldehyde
- Hydrogen peroxide
- Sodium hypochlorite
- Sodium hypochlorite as available chlorine
- Peracetic acid
- Iodine
- Chlorhexidine digluconate

การทราบชนิดของความสกปรก ชนิดของเชื้อโรคในฟาร์มเลี้ยงสัตว์ ชนิด คุณสมบัติของสารหรือผลิตภัณฑ์ที่จะทำความสะอาดและหรือฆ่าเชื้อ จะทำให้เลือกใช้ผลิตภัณฑ์ได้ตรงตามวัตถุประสงค์ ในขณะที่การเลือกใช้ ต้องคำนึงถึงผลกระทบต่อสุขภาพและปัญหาสิ่งแวดล้อมด้วยเช่นกัน

ตารางที่ 4-10 ตัวอย่างสารฆ่าเชื้อที่ใช้พ่นทำความสะอาดรถขนส่งสัตว์และจุ่มรองเท้าในสหภาพยุโรป

Disinfection of transporter/trucks	Disinfection of boots and tools
Na-Dichloro-isocyanurate	Na-*p*-toluene-sulfonchloramide
H_2O_2	H_2O_2/acetic acid
Acetic acid	
QAC, QAC+KOH	
Glutaraldehyde (in combination)	
Isopropanol (in combination)	

การอ่านข้อความบนฉลาก

ฉลากเป็นแหล่งข้อมูลที่จะสื่อสารให้เกษตรกรทราบว่าสินค้าของฉลากนั้นคืออะไร วิธีการใช้ วิธีการเก็บรักษา วิธีการทำลาย ข้อควรระวังหรือคำเตือน ข้อแนะนำสำหรับการแพทย์ ลักษณะภาชนะบรรจุ ลักษณะผลิตภัณฑ์ วันที่ผลิต วันที่หมดอายุ ผู้ผลิต ผู้นำเข้า ผู้แทนจำหน่าย ซึ่งมีความสำคัญต่อเกษตรกร ก่อนการใช้งานผู้ใช้ควรอ่านฉลากทุกครั้ง นอกจากจะช่วยให้ทราบความเข้มข้นที่จะต้องใช้ ทำให้สามารถใช้ได้ถูกวิธีและมีประสิทธิภาพปลอดภัยต่อเกษตรกรผู้ใช้ และปลอดภัยต่อสัตว์และมีผลต่อความปลอดภัยของเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์สัตว์ พนักงานเจ้าหน้ามีหน้าที่ให้คำแนะนำแก่ผู้ประกอบการผลิต นำเข้า ผู้ปฏิบัติตามกฎหมายวัตถุอันตรายและเกษตรกรผู้ใช้ผลิตภัณฑ์ ให้ตระหนักและให้ความสำคัญกับการอ่านข้อความบนฉลาก และได้ประโยชน์จากการอ่านฉลาก ซึ่งบนฉลากมีข้อความที่สำคัญและจำเป็นต้องอ่าน ดังนี้

1.ทะเบียนวัตถุอันตรายเลขที่

2. ชื่อทางการค้า

3. ประเภทการใช้จะระบุข้อความใดข้อความหนึ่งดังต่อไปนี้

3.1 ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาด

3.2 ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ

3.3 ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ

4. ชื่อและอัตราส่วนของสารสำคัญ ระบุชื่อและอัตราส่วนของสารสำคัญเป็นภาษาไทย ตัวอย่างการเขียน เช่น กรดฟอสฟอริก (Phosphoric acid) 15.0 % W/W

5. ประโยชน์

5.1 การอ้างอิงประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์จะต้องเป็นไปตามผลการทดสอบประสิทธิภาพเท่านั้น

5.2 ให้ระบุวัตถุประสงค์หรือประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ เช่น ใช้สำหรับฆ่าเชื้อแบคทีเรีย ใช้สำหรับฆ่าเชื้อรา ไม่อนุญาตให้ระบุเป็นชื่อเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อรา แต่เชื้อไวรัสให้ระบุเฉพาะเจาะจงชนิดของเชื้อไวรัส เช่น ไวรัสไข้หวัดนก เอช 5 เอ็น 1 (Avian influenza virus, H5N1)

5.3 ระบุขอบข่ายสิ่งที่ต้องการจะทำความสะอาดหรือฆ่าเชื้อ เช่น พื้นผิว วัสดุ อุปกรณ์ หรือเครื่องมือ เครื่องจักร

5.4 ระบุขอบข่ายสถานที่ที่จะใช้ผลิตภัณฑ์โดยมีขอบข่าย ดังนี้

1) โรงฆ่าสัตว์

2) โรงงานแปรรูปผลิตภัณฑ์สัตว์

3) โรงงานผลิตอาหารสัตว์

4) ฟาร์มเลี้ยงสัตว์

5) บ่อน้ำยาฆ่าเชื้อ

6) โรงฟักไข่

5.5 ยกตัวอย่าง เช่น ประโยชน์ เป็นผลิตภัณฑ์ใช้สำหรับฆ่าเชื้อแบคทีเรีย และเชื้อรา สำหรับพื้น ผนัง วัสดุอุปกรณ์ เครื่องมือ เครื่องจักร ในฟาร์มเลี้ยงสัตว์ โรงฆ่าสัตว์ โรงงานแปรรูปผลิตภัณฑ์สัตว์ และโรงงานผลิตอาหารสัตว์

6. วิธีใช้

6.1 ต้องระบุอัตราส่วนการใช้ โดยสอดคล้องกับผลการทดสอบประสิทธิภาพ

6.2 ให้ระบุวิธีการใช้ เช่น จุ่มแช่ ฉีดพ่น เทราด วัสดุและอุปกรณ์หรือบริเวณ

6.3 กรณีที่เป็นผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อต้องระบุระยะเวลาในการสัมผัสกับพื้นผิวที่ต้องการฆ่าเชื้อ เช่น ฆ่าเชื้อแบคทีเรียจะระบุระยะเวลาตามการทดสอบประสิทธิภาพซึ่งวิธีมาตรฐานจะฆ่าเชื้อในเวลา 10 นาทีจึงกำหนดให้ระบุ “ทิ้งไว้อย่างน้อย 10 นาที”

6.4 กรณีที่เป็นผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อต้องระบุข้อความ “ให้ทำความสะอาดพื้นผิวก่อนทำการฆ่าเชื้อ”

6.5 อัตราส่วนสำหรับการฆ่าเชื้อสามารถแยกออกเป็นสำหรับเชื้อแบคทีเรีย.(ระบุ)..ใช้อัตราส่วน..(ระบุ)....สำหรับเชื้อรา..(ระบุ)..ใช้อัตราส่วน . (ระบุ)... สำหรับไวรัสไข้หวัดนกใช้อัตราส่วน (ระบุ)

6.6 กรณีใช้ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อในบ่อน้ำยาฆ่าเชื้อให้ระบุความถี่ของการเปลี่ยนน้ำยาในบ่อน้ำยาฆ่าเชื้อ "ควรเปลี่ยนผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ ในบ่อทุกวัน”

6.7 การเขียนวิธีการใช้ ให้แยกเป็นหัวข้อ กรณีที่วิธีการใช้มีความแตกต่างกัน เช่น

1) สำหรับทำความสะอาดพื้นผิว ฝาผนัง เพดาน ยานพาหนะ

2) สำหรับทำความสะอาดวัสดุอุปกรณ์ เครื่องมือเครื่องใช้

6.8 กรณีที่เป็นผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อไวรัส ให้ระบุระยะเวลาสำหรับการฆ่าเชื้อตามผลการทดสอบประสิทธิภาพแต่ไม่ควรทิ้งระยะเวลาเกิน 10 นาที เพื่อให้สอดคล้องกับการปฏิบัติจริง

6.9 กรณีผลิตภัณฑ์เป็นผง ให้ระบุเป็น “ใช้ผลิตภัณฑ์. .(ระบุ)..กรัม ผสมกับน้ำ (ระบุ). ลิตร”

6.10 เพิ่มเติมบางข้อตามคุณสมบัติของสาร โดยให้ระบุข้อความดังกล่าวไว้ด้านบนในหัวข้อวิธีใช้ เช่น

1) ใช้ผสมกับน้ำเท่านั้น ห้ามผสม/ใช้ร่วมกับผลิตภัณฑ์ ... เนื่องจากอาจเกิดก๊าซพิษได้ เช่น ผลิตภัณฑ์ที่ให้สารคลอรีน ห้ามผสม/ใช้ร่วมกับผลิตภัณฑ์ชนิดกรด

2) ให้เทผลิตภัณฑ์ลงในน้ำ ห้ามเทน้ำลงในผลิตภัณฑ์ กรณีที่เป็นวัตถุอันตรายมีความเป็นกรด

6.11 ปริมาณการใช้ต้องระบุให้สอดคล้องกับรูปแบบของผลิตภัณฑ์ ดังนี้

1) กรณีของเหลว “ผสม (ชื่อทางการค้า) กับน้ำในอัตราส่วน 1 : ... (หรือใช้ผลิตภัณฑ์ ... มิลลิลิตร/ ลิตรต่อน้ำ .... มิลลิลิตร, ลิตร)”

2) กรณีของแข็งหรือผง “ผสม (ชื่อทางการค้า) ... กรัม /กิโลกรัม/ เม็ด/ ก้อน (กรณีผลิตภัณฑ์มีรูปแบบเป็นเม็ดหรือก้อนให้ระบุ 1 เม็ด/1 ก้อน หนัก....กรัม) กับน้ำ ... มิลลิลิตร/ลิตร ”

3) กรณีของเจล “หยด (ชื่อทางการค้า) ... หยด (1 หยดหนัก.....กรัม) ต่อพื้นที่... ตารางเมตร

7. คำเตือน/ข้อควรระวัง เช่น

7.1 ต้องสวมถุงมือยาง รองเท้ายาง หน้ากาก เพื่อป้องกันไม่ให้ผลิตภัณฑ์สัมผัสร่างกายในขณะปฏิบัติงาน,

7.2 ห้ามดื่มน้ำ รับประทานอาหาร หรือสูบบุหรี่ ขณะใช้ผลิตภัณฑ์ เมื่อใช้ผลิตภัณฑ์หมดแล้วให้ล้างภาชนะบรรจุด้วยน้ำ 3 ครั้ง ก่อนนำไปทำลายหรือกำจัด (พิจารณาตามรูปแบบของภาชนะบรรจุ)

7.3 ห้ามเทผลิตภัณฑ์ที่เหลือ หรือน้ำล้างภาชนะบรรจุ อุปกรณ์ เครื่องพ่นสารลงในแม่น้ำ ลำคลอง และ ท่อระบายน้ำสาธารณะ

7.4 ต้องอาบน้ำ สระผม เปลี่ยนเสื้อผ้า ซักชุดที่สวมทำงานให้สะอาดหลังจากปฏิบัติงานเสร็จแล้ว

7.5 หากข้อมูลที่เฉพาะของแต่ละผลิตภัณฑ์จะมีระบุเพิ่มเติม เช่น กลุ่ม phenol and phenolic compound ระบุ “ผลิตภัณฑ์นี้เป็นพิษต่อสิ่งมีชีวิตในน้ำ”

8. วิธีเก็บรักษา

8.1 ต้องเก็บ (ชื่อผลิตภัณฑ์) ให้มิดชิดในภาชนะบรรจุเดิมที่มีฉลากติดอยู่ แล้วปิดฝาให้สนิท สถานที่เก็บ ต้องแห้ง และเย็น ห่างไกลจากเด็ก อาหาร น้ำดื่ม สัตว์เลี้ยง เปลวไฟ และความร้อน

8.2 ระบุข้อความเพิ่มเติม ตามคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ ดังนี้ <u>เก็บผลิตภัณฑ์ห่างไกลจาก</u>

- Sodium hydroxide เพิ่ม กรด โลหะ และสารประกอบแอมโมเนีย
- Sodium hypochlorite เพิ่ม กรด โลหะ และสารรีดิวซ์
- Sodium hydroxide + Sodium hypochlorite เพิ่ม กรด โลหะ สารประกอบแอมโมเนีย และสารรีดิวซ์
- Phosphoric acid เพิ่ม ด่าง โลหะ และสารรีดิวซ์
- Nitric acid เพิ่ม ด่าง โลหะ และสารรีดิวซ์
- Hydrogen peroxide เพิ่ม ด่าง โลหะ และสารรีดิวซ์
- Peracetic acid เพิ่ม ด่าง โลหะ และสารรีดิวซ์
- Alkyl benzyl dimethyl ammonium chloride เพิ่ม กรด และด่าง
- Glutaraldehyde เพิ่ม กรด ด่าง และสารออกซิไดส์
- Potassium peroxymonosulphate เพิ่ม กรด โลหะ และสารรีดิวซ์
- Linear alkyl benzene sulfonic acid, sodium salt เพิ่ม กรดและด่าง

9. อาการเกิดพิษ ให้ระบุข้อความดังต่อไปนี้

9.1 หากสูดดม อาจก่อ/ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อระบบทางเดินหายใจ

9.2 หากสัมผัสผิวหนัง อาจก่อ/ก่อการระคายเคืองต่อผิวหนัง

9.3 หากเข้าตา อาจก่อ/ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อเยื่อบุนัยน์ตา

9.4 หากกลืนกิน อาจก่อ/ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร

หมายเหตุ หลักเกณฑ์ในการระบุอาการเกิดพิษสำหรับการใช้คำว่า <u>อาจ</u>ก่อให้เกิด / <u>ก่อ</u>ให้เกิด จะพิจารณาจากค่า LD_{50} และ เอกสารข้อมูลความปลอดภัย (Material Safety Data Sheet) ที่ผู้ประกอบการต้องส่งให้เจ้าหน้าที่พิจารณา

<u>อาจ</u>ก่อให้เกิดพิษ (สังเกตได้จากฉลากไม่ต้องแสดงเครื่องหมายระดับความเป็นพิษ)

- ของแข็ง ค่า LD_{50} ทางปากสำหรับหนูทดลอง ที่มีปริมาณมากกว่า 500 mg/Kg
- ของเหลว ค่า LD_{50} ทางปากสำหรับหนูทดลอง ที่มีปริมาณมากกว่า 2000 mg/Kg

ก่อให้เกิดพิษ

- ของแข็ง ค่า LD_{50} ทางปากสำหรับหนูทดลอง ที่มีปริมาณน้อยกว่าหรือเท่ากับ 500 mg/Kg
- ของเหลว ค่า LD_{50} ทางปากสำหรับหนูทดลอง ที่มีปริมาณน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2000 mg/Kg

10. วิธีแก้พิษเบื้องต้น ต้องระบุ ดังนี้

10.1 ถ้าสูดดม ให้นำผู้ป่วยไปยังบริเวณที่มีอากาศถ่ายเทสะดวก

10.2 ถ้าสัมผัสผิวหนัง ให้ล้างออกด้วยน้ำสะอาดจำนวนมาก ถ้าเปื้อนเสื้อผ้าให้รีบถอดออก แล้วชำระร่างกายด้วยสบู่และน้ำให้สะอาด

10.3 ถ้าเข้าตา ให้ล้างด้วยน้ำสะอาดจำนวนมาก จนอาการระคายเคืองทุเลา ถ้าไม่ทุเลาให้ไปพบแพทย์

10.4 ถ้ากลืนกิน ห้ามทำให้อาเจียน ให้ดื่มน้ำหรือนมเพื่อเจือจาง แล้วรีบนำผู้ป่วยส่งแพทย์ทันที พร้อมภาชนะบรรจุ หรือฉลากของ (ชื่อทางการค้า)

11. คำแนะนำสำหรับแพทย์ สำหรับผลิตภัณฑ์ใดที่ไม่มีการรักษาเฉพาะให้ระบุข้อความ “รักษาตามอาการ”

12. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต / ผู้จัดจำหน่าย / ผู้นำเข้า

13. การใส่สัญลักษณ์

13.1 สารสำคัญที่เป็นด่างเข้มข้น กรดเข้มข้น ให้ใส่สัญลักษณ์อันตราย และกัดกร่อน

13.2 ไม่อนุญาตให้ระบุสัญลักษณ์การรับรองระบบคุณภาพ เช่น HACCP, ISO

14. การระบุห้ามวางจำหน่ายตามร้านค้าทั่วไป

<u>เกณฑ์การพิจารณา</u> การระบุห้ามวางจำหน่ายตามร้านค้าทั่วไปพิจารณาจากความเข้มข้นของกรด และ ด่างโดยจะระบุ “ห้ามวางจำหน่ายตามร้านค้าทั่วไป” หากเปอร์เซ็นต์ของสารสำคัญในผลิตภัณฑ์มีปริมาณสูงกว่ากึ่งหนึ่ง (เกิน 50 %) ของความเข้มข้นสูงสุดของกรดและด่าง ตามรายละเอียดดังนี้

14.1 HCl (Hydrochloric Acid) ความเข้มข้นสูงสุดเท่ากับ 37 %

14.2 HNO_3 (Nitric acid) ความเข้มข้นสูงสุดเท่ากับ 69.5 %

14.3 $H2SO_4$ (Sulfuric Acid) ความเข้มข้นสูงสุดเท่ากับ 96 %

14.4 $HC2H_3O_2$ (Acetic Acid) ความเข้มข้นสูงสุดเท่ากับ 99.6 %

14.5 $HClO_4$ (Perchloric Acid) ความเข้มข้นสูงสุดเท่ากับ 70 %

14.6 H_3PO_4 (Phosphoric Acid) ความเข้มข้นสูงสุดเท่ากับ 85 %

14.7 NH_4OH(Ammonium hydroxide) ความเข้มข้นสูงสุดเท่ากับ 57.6 %

14.8 NaOH (Sodium Hydroxide) ความเข้มข้นสูงสุดเท่ากับ 50 %

14.9 H_2O_2 (Hydrogen Peroxide) ความเข้มข้นสูงสุดเท่ากับ 90 %

ข้อควรระวังในการใช้ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ ทำความสะอาด

1. ควรทำความสะอาดมือ หน้า และแขน โดยล้างด้วยสบู่และน้ำให้สะอาดหมดจดทุกครั้งที่แตะต้องกับสารเคมี และควรปฏิบัติให้เป็นนิสัยในการล้างมือ หน้า และแขนทุกครั้ง เมื่อมีโอกาสจับต้องสารเคมี

2. ควรระวังสารอันตรายต่อระบบหายใจ สารบางตัวเป็นอันตรายต่อระบบหายใจอย่างมาก ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง จึงควรใช้หรือผสมในที่ที่มีระบบการถ่ายเทอากาศดี ตัวอย่างของสารเคมีเหล่านี้ คือ acetyl chlorine ,acrylonitrile, ammonium, carbon tetrachloride, chlorine, chloroform, chloroprene, dimethyl sulfate, formaldehyde, fluorine, hydroiodic acid, hydrobromic acid, hydrochloric acid (concentrated), hydrofluoric acid, hydrogen sulfide, chlorides, sulfur dioxide phosphorus, sulfuryl chloride, thionyl chloride

3. ควรสวมใส่ผ้ากันเปื้อนและถุงมือ เพื่อป้องกันอันตรายที่อาจจะเกิดขึ้นได้กับ เสื้อผ้า อวัยวะและผิวหนัง เวลาทำงานกับสารเคมี ควรใส่ผ้ากันเปื้อนหรือเสื้อคลุม รวมทั้งถุงมือด้วย

4. อย่าแตะต้องสารเคมีโดยไม่จำเป็น สารเคมีส่วนใหญ่หรือเกือบทั้งหมดมีอันตรายไม่มากก็น้อย ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงอย่าถูกต้องสารเคมีใดๆ โดยไม่จำเป็น สารเคมีที่พบว่าปลอดภัยในวันนี้ อาจไม่ปลอดภัยในวันข้างหน้าได้

5. ห้ามสูบบุหรี่หรือกินอาหารในบริเวณที่มีสารเคมี เนื่องจากสารเคมีอาจจะเข้าไปในร่างกายโดยปะปนเข้าไปกับอาหาร น้ำดื่ม หรือควันบุหรี่ นอกจากนี้ควันบุหรี่อาจทำให้เกิดไฟไหม้ได้

6. ห้ามชิมหรือดมสารเคมี นอกจากได้รับคำแนะนำจากนักเคมี

7. ห้ามมองตรงลงไปที่ปากภาชนะบรรจุที่มีสารเคมีบรรจุอยู่ เนื่องจากสารเคมีหรือไอสารเคมีอาจพุ่งขึ้นมาถูกใบหน้าหรือตา เป็นอันตรายได้

2. การผสม การเจือจาง การบรรจุ

2.1 ควรเทสารหรือรินสารอย่างช้า ๆ เสมอ เมื่อต้องการถ่ายเทสารชนิดหนึ่งผสมสารลงในสารอีกชนิดหนึ่ง ควรเทลงไปเพียงจำนวนเล็กน้อยในครั้งแรก แล้งสังเกตดูว่ามีอะไรเกิดขึ้นหรือไม่ ถ้าไม่มีอันตรายใด ๆ เกิดขึ้น จึงค่อยเทต่อไปทีละน้อย แต้ถ้าหากมีอะไรเกิดขึ้นผิดปกติ หรือเกรงว่าจะเกิดอันตรายขึ้นได้ ควรปรึกษาผู้รู้ก่อนที่จะเติมสารจำนวนต่อไป

2.2 ต้องเทสารละลายที่เข้มข้นลงสู่สารละลายที่เจือจางกว่า เพื่อเป็นการหลีกเลี่ยงปฏิกิริยารุนแรงหรือการกระเด็นของสารละลายและควรจะทำในตู้ดูดควัน พร้อมทั้งสวมแว่นตานิรภัย

3. การจัดเก็บ และการเก็บรักษา

3.1 ต้องจัดเก็บสารเคมีที่อยู่ในภาชนะบรรจุใหญ่มาก ๆ ไว้ที่ชั้นต่ำที่สุด ทั้งนี้เพื่อความสะดวกและปลอดภัยเวลาจะนำมาใช้

3.2 ห้ามใช้สารเคมีมากกว่าที่กำหนดไว้ เวลาเทสารเคมีออกจากภาชนะควรกะปริมาณสารเท่าที่จำเป็น ส่วนที่เกินให้กำจัดทิ้ง ห้ามเทคืนลงในภาชนะบรรจุเดิม ถ้าไม่มีความแน่ใจเกี่ยวกับสารเคมีตัวใดให้ปรึกษาผู้รู้ก่อน

3.3 สถานที่จัดเก็บ การจัดเก็บต้องวางห่างจากสารที่เข้ากันไม่ได้ เนื่องจากสารอาจเกิดปฏิกิริยาเคมีกัน เช่น เกิดความร้อน เกิดการระเบิด เกิดก๊าซพิษ มีบ่อพักสำหรับน้ำทิ้ง และจัดให้มีวัสดุอุปกรณ์สำหรับดูดซับรวบรวมสารเคมีที่หกรั่วไหลลงพื้นเพื่อนำไปกำจัดต่อไป

สารหรือผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อตามความต้องการในความคาดหวัง

1. สามารถฆ่าเชื้อจุลินทรีย์ที่ทำให้เกิดโรคได้อย่างกว้างขวางที่อุณหภูมิห้อง
2. ออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็ว
3. สารอินทรีย์ สบู่หรือสารทำความสะอาด อุณหภูมิ ความเป็นกรดด่าง ความชื้น ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ
4. มีความคงตัวดี ไม่ว่าเข้มข้นหรือเจือจาง
5. ละลายน้ำได้ และไม่ถูกทำลายฤทธิ์ในน้ำกระด้าง
6. เป็นเนื้อเดียวกัน ไม่ว่าจะเข้มข้นหรือเจือจาง
7. มีความสามารถแทรกซึมและมีคุณสมบัติในการทำความสะอาด แต่ไม่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย
8. ไม่มีฤทธิ์กัดกร่อนหรือทำให้เป็นสนิม
9. ไม่มีกลิ่นหรือมีกลิ่นอ่อน
10. ไม่ระคายเคืองหรือมีความเป็นพิษต่อคนและสัตว์ สิ่งแวดล้อม
11. ไม่ตกค้างในเนื้อสัตว์ ผลิตภัณฑ์สัตว์และน้ำนม
12. ไม่มีสารตกค้างบนภาชนะที่ทำความสะอาด
13. ไม่มีสี หรือไม่ทำให้เปรอะเปื้อน
14. หาง่าย ราคาถูก และสะดวกในการใช้

ความสำคัญของคุณภาพน้ำในการเลี้ยงสัตว์

น้ำเป็นองค์ประกอบที่สำคัญมากในการทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ เป็นพาหะแพร่เชื้อโรคที่สำคัญทั้งในสัตว์และคน สัตว์ต้องการน้ำสะอาดในการบริโภค ประสิทธิภาพของการใช้ยาละลายน้ำ การใช้สารฆ่าเชื้อจุลชีพ และการควบคุมเชื้อดื้อยาเกี่ยวข้องโดยตรงกับการควบคุมคุณภาพของน้ำที่นำมาใช้ในการเลี้ยงสัตว์ น้ำที่เหมาะสมต่อการบริโภคของคนต้องผ่านมาตรฐานความปลอดภัย (safety standard) น้ำที่นำมาให้สัตว์บริโภคหรือใช้ในโรงเรือนก็เช่นกัน สิ่งปนเปื้อนในน้ำที่มีผลต่อคุณภาพน้ำ ได้แก่

1. สิ่งปนเปื้อนทางเคมี (Chemical) มีผลต่อค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของน้ำ เช่น โลหะหนัก สารประกอบคาร์บอน ไนโตรเจน ฟอสฟอรัสจากสิ่งขับถ่ายของสัตว์ ซึ่งมีผลต่อประสิทธิภาพยา และสารฆ่าเชื้อจุลชีพ นอกจากนั้นบางชนิดเป็นสารที่มีพิษ เช่น สารหนู ปรอท แคดเมี่ยม ตะกั่ว น้ำที่ค่า pH เกินกว่า 6.5-8.5 ไม่เหมาะต่อการเลี้ยงสัตว์ และจะทำให้เกิดการกัดกร่อนในระบบการส่งน้ำในฟาร์ม และทำให้เกิดปัญหาในการบำบัดน้ำโดยใช้คลอรีน ซึ่งจะลดประสิทธิภาพที่ pH สูง

2. สิ่งปนเปื้อนทางกายภาพ (Physical) เช่น ตะกอนจากการกัดเซาะ สารแขวนลอยซึ่งกลายเป็นที่สะสมของสารอินทรีย์ สารเคมี และแบคทีเรีย

3. สิ่งปนเปื้อนทางชีววิทยา (Biological) เช่น การปนเปื้อนของแบคทีเรียก่อโรค ที่ทำให้สัตว์ติดเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส โปรโตซัว และพยาธิต่าง ๆ และทำให้เกิดโรคตามมา รวมถึงอาจมีแบคทีเรียที่กินแร่เหล็กซึ่งทำให้เกิดเมือกอุดตันท่อน้ำและนิปเปิล ได้ การใช้ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อในน้ำที่ให้สัตว์บริโภคจะช่วยควบคุมปริมาณเชื้อให้อยู่ในระดับที่ปลอดภัย

การเลี้ยงสัตว์ที่ได้มาตรฐานจำเป็นต้องมีการตรวจสอบคุณภาพน้ำ เป็นประจำ สม่ำเสมอ โดยการตรวจหาปริมาณเชื้อจุลลินทรีย์ ได้แก่ Standard plate count, Total Coliforms, *E.coli* และสารที่มีพิษ โดยอาจใช้มาตรฐานตามเกณฑ์อนุโลมสูงสุดของมาตรฐานน้ำบาดาลที่บริโภคได้ตามประกาศกระทรวงทรัพยากรธรรมชาติและสิ่งแวดล้อม

ตารางที่ 4-11 มาตรฐานคุณภาพน้ำบาดาลที่ใช้บริโภค

มาตรฐานคุณภาพน้ำบาดาลที่ใช้บริโภค				
คุณลักษณะ	**ดัชนีคุณภาพน้ำ**	**หน่วย**	**ค่ามาตรฐาน**	
			เกณฑ์กำหนดที่เหมาะสม	**เกณฑ์อนุโลมสูงสุด**
ทางกายภาพ	1.สี (Colour)	แพลทินัมโคบอลต์	5	15
	2.ความขุ่น (Turbidity)	หน่วยความขุ่น	5	20
	3.ความเป็นกรด-ด่าง (pH)	-	7.0-8.5	6.5-9.2
ทางเคมี	4.เหล็ก (Fe)	มก./ล.	ไม่เกินกว่า 0.5	1.0
	5.แมงกานีส (Mn)	มก./ล.	ไม่เกินกว่า 0.3	0.5
	6.ทองแดง (Cu)	มก./ล.	ไม่เกินกว่า 1.0	1.5
	7.สังกะสี (Zn)	มก./ล.	ไม่เกินกว่า 5.0	15.0
	8.ซัลเฟต (SO_4)	มก./ล.	ไม่เกินกว่า 200	250
	9.คลอไรด์ (Cl)	มก./ล.	ไม่เกินกว่า 250	600
	10.ฟลูออไรด์ (F)	มก./ล.	ไม่เกินกว่า 0.7	1.0
	11.ไนเตรด (NO_3)	มก./ล.	ไม่เกินกว่า 45	45
	12.ความกระด้างทั้งหมด (Total Hardness as $CaCO_3$)	มก./ล.	ไม่เกินกว่า 300	500
	13.ความกระด้างถาวร (Non carbonate hardness as $CaCO_3$)	มก./ล.	ไม่เกินกว่า 200	250
ทางเคมี	14.ปริมาณสารทั้งหมดที่ละลายได้ (Total dissolved solids)	มก./ล.	ไม่เกินกว่า 600	1,200

ตารางที่ 4-11 มาตรฐานคุณภาพน้ำบาดาลที่ใช้บริโภค (ต่อ)

มาตรฐานคุณภาพน้ำบาดาลที่ใช้บริโภค				
คุณลักษณะ	ดัชนีคุณภาพน้ำ	หน่วย	ค่ามาตรฐาน	
			เกณฑ์กำหนดที่เหมาะสม	เกณฑ์อนุโลมสูงสุด
สารพิษ	15.สารหนู (As)	มก./ล.	ต้องไม่มีเลย	0.05
	16.ไซยาไนด์ (CN)	มก./ล.	ต้องไม่มีเลย	0.1
	17.ตะกั่ว (Pb)	มก./ล.	ต้องไม่มีเลย	0.05
	18.ปรอท (Hg)	มก./ล.	ต้องไม่มีเลย	0.001
	19.แคดเนียม (Cd)	มก./ล.	ต้องไม่มีเลย	0.01
	20.ซิลิเนียม (Se)	มก./ล.	ต้องไม่มีเลย	0.01
ทางบักเตรี	21.บักเตรีที่ตรวจพบโดยวิธี Standard plate count	โคโลนีต่อ ลบ.ซม.	ไม่เกินกว่า 500	-
	22.บักเตรีที่ตรวจพบโดยวิธี Most Probable Number (MPN)	เอ็ม.พี.เอ็น ต่อ 100 ลบ.ซม.	น้อยกว่า 2.2	-
	23.อี โคไล (E.coli)	-	ต้องไม่มีเลย	-

ที่มา : ประกาศกระทรวงทรัพยากรธรรมชาติและสิ่งแวดล้อม เรื่อง กำหนดหลักเกณฑ์และมาตรการในทางวิชาการสำหรับการป้องกันด้านสาธารณสุข และการป้องกันในเรื่องสิ่งแวดล้อมเป็นพิษ พ.ศ. 2551 ตีพิมพ์ในราชกิจจานุเบกษา เล่ม 125 ตอนพิเศษ 85 ลงวันที่ 21 พฤษภาคม 2552

ความกระด้าง (Hardness)

เป็นการวัดระดับแคลเซียมคาร์บอเนต และแมกนีเซียมคาร์บอเนต ไบคาร์บอเนต เกลือซัลเฟต และคลอไรด์ แร่ธาตุในน้ำเช่น แคลเซียม เกิดจากน้ำฝนซึ่งมีสภาพเป็นกรดเมื่อซึมผ่านลงไปในขั้นหินปูนใต้ดินจะละลายแคลเซียมออกมา เมื่อมีการสูบน้ำบาดาลมาใช้ก็จะมีสารละลายของแคลเซียมปนอยู่ น้ำอ่อนคือน้ำที่มีแคลเซียมคาร์บอเนตต่ำกว่า 60 มิลลิกรัมต่อน้ำ 1 ลิตร น้ำกระด้างมากจะมีแคลเซียมคาร์บอเนตมากกว่า 180 มิลลิกรัมต่อน้ำ 1 ลิตร น้ำกระด้างร่วมกับสภาพด่างของน้ำที่มากกว่า 7 จะทำให้มีการเกาะเป็นตะกรันของแคลเซียมหรือที่เรียกว่าหินปูนเกาะในระบบท่อส่งน้ำอีกด้วย

ของแข็งละลายทั้งหมด (Total Dissolved Solids)

บ่งบอกความเค็ม (salinity) ของน้ำ จากการมีสารประกอบเกลือหลาบขนิดละลายอยู่ในน้ำ เช่น คาร์บอเนต ไบคาร์บอเนต ซัลเฟต ไนเตรท คลอไรด์ ฟอสเฟต น้ำที่มีความเค็มสูงสัตว์จะไม่อยากกินและมีผลเสียต่อสุขภาพ

มีข้อมูลจากการศึกษาคุณภาพทางเคมีของน้ำที่ใช้เลี้ยงปศุสัตว์ในประเทศไทยซึ่งฟาร์มส่วนใหญ่ตั้งอยู่ในเขต ภาคตะวันตก ภาคตะวันออก และภาคกลาง จากฟาร์มสุกร 68 ฟาร์ม ฟาร์มเลี้ยงไก่ 35 ฟาร์ม และฟาร์มเป็ด 9 ฟาร์ม ซึ่งฟาร์มสุกรส่วนใหญ่เป็นฟาร์มขนาดกลางและส่วนน้อยเป็นฟาร์มขนาดเล็ก และฟาร์มเลี้ยงไก่ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นฟาร์มขนาดกลาง (15 ฟาร์ม) ขนาดเล็ก (15 ฟาร์ม) ส่วนน้อยเป็นฟาร์มขนาดใหญ่ (7 ฟาร์ม) โดยพบว่าแหล่งน้ำที่เกษตรกรใช้เลี้ยงสัตว์ในฟาร์มมากที่สุด คือ แหล่งน้ำใต้ดินจำนวน 68 ฟาร์ม รองลงมาคือแหล่งน้ำผิวดิน จำนวน 27 ฟาร์ม และน้ำประปา จำนวน 3 ฟาร์ม โดยฟาร์มเป็ดส่วนใหญ่ใช้แหล่งน้ำ

ผิวดินมากกว่า ผลการตรวจคุณภาพน้ำทางเคมีพบว่าน้ำที่ใช้เลี้ยงปศุสัตว์ส่วนหนึ่งในบางพื้นที่มีคุณภาพน้ำทางเคมีไม่อยู่ในเกณฑ์มาตรฐานน้ำสำหรับเลี้ยงปศุสัตว์ โดยมีค่า pH นอกช่วง 6.8-7.5 ความกระด้าง (Hardess) มากกว่า 180 ppm คลอไรด์ มากกว่า 250 ppm และปริมาณสารทั้งหมดที่ละลายได้ (Total dissolved solids) มากกว่า 1,000 ppm ในขณะที่ผลการตรวจโลหะหนักเช่น แคลเซียม แมกนีเซียม ฟอสเฟต ซัลเฟต ไนเตรท ฟลูออไรด์พบในปริมาณที่ต่ำเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับมาตรฐานน้ำสำหรับเลี้ยงปศุสัตว์ แต่พบเฉพาะปริมาณแมงกานีส และเหล็กที่มีค่าเกินมาตรฐานน้ำสำหรับบริโภคของมนุษย์ คือ แมงกานีสมากกว่า 0.05 ppm และเหล็กมากกว่า 0.3 ppm ซึ่งเป็นปริมาณที่ไม่ทำให้เกิดผลเสียต่อสุขภาพโดยตรง แต่อาจส่งผลกระทบทางอ้อมต่อระบบการจ่ายน้ำในฟาร์ม ในแหล่งน้ำใต้ดินตามมาตรฐานน้ำบาดาลที่ใช้บริโภคกำหนดมาตรฐานว่าควรพบเหล็กไม่เกิน 0.5 ppm ทั้งนี้ที่ตั้งที่พบคุณภาพของตัวอย่างน้ำดังกล่าวกระจายอยู่ในพื้นที่เขตทุกที่ที่ทำการศึกษาในประเทศไทย โดยพบว่าแหล่งน้ำใต้ดินของฟาร์มเลี้ยงสุกรมี ค่า pH, TDS, และคลอไรด์สูงกว่าฟาร์มเลี้ยงสัตว์ปีกอบ่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าฟาร์มที่ไม่ได้ตั้งอยู่ในพื้นที่ภาคตะวันตกและมีการใช้แหล่งน้ำผิวดิน จะส่งผลให้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการพบแมงกานีสเกินมาตรฐานในแหล่งน้ำสำหรับเลี้ยงปศุสัตว์ สำหรับแหล่งน้ำที่มีค่า pH ต่ำกว่ามาตรฐานนั้นพบได้มากกว่าแหล่งน้ำที่มีค่า pH สูง ซึ่งโดยปกติแล้วน้ำในธรรมชาติมักมีค่าเป็นด่างเนื่องจากมีคาร์บอเนตและไบคาร์บอเนตละลายอยู่ การชะล้างแร่ธาตุในดินและการซึมผ่านชั้นหิน เช่นหินปูนหรือธาตุเหล็ก สามารถทำให้น้ำมีค่า pH สูงมากขึ้น การศึกษาดังกล่าวพบปัญหาน้ำกระด้างในหลายพื้นที่ โดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้อง คือ พื้นที่ที่มีชั้นหินปูนที่น้ำไหลผ่าน โดยเฉพาะแหล่งน้ำใต้ดิน นอกจากนี้ยังพบว่าน้ำที่ผ่านการบำบัดด้วยคลอรีนก็อาจพบเชื้อ *Salmonella spp.* ซึ่งปนเปื้อนอยู่ในน้ำดิบที่นำมาใช้ได้ ในขณะที่การติดตั้งระบบ Biogas system สามารถบำบัดน้ำเสียได้ในระดับหนึ่งเมื่อเทียบกับฟาร์มที่ไม่ติดตั้งโดยทำให้ปริมาณของเชื้อ *E.coli* และ *Coliform* ลดลง แต่กลับทำให้ปริมาณโลหะต่าง ๆ เช่น สังกะสี ทองแดง แคดเมี่ยม ตะกั่วมีความเข้มข้นมากขึ้นกว่าเดิม โดย ปริมาณ Zn ในดินที่ได้จากมูลสุกรที่พบในปริมาณสูงแต่ไม่เกินค่ามาตรฐาน EU นอกจากนี้ยังพบ *Salmonella spp.* จากตัวอย่างน้ำเสียและมูลสุกรตากแห้งก่อนขายออกจากฟาร์มไปทำปุ๋ย (พิษณุ, 2556)

ตารางที่ 4-12 ค่าคุณภาพน้ำที่เหมาะสมสำหรับการบริโภคของสัตว์และมนุษย์

องค์ประกอบทางเคมีและโลหะหนัก	หน่วย	ปริมาณที่เหมาะสมในน้ำ		
		สำหรับการเลี้ยงสัตว์[1]	สำหรับการเลี้ยงสัตว์ [2/]	น้ำดื่มสำหรับบริโภค[3]
Nitrite	ppm	10	10	1
Nitrate	ppm	300	-	10
Nitrite + Nitrate	ppm	-	100	-
Total dissolve solid	ppm	-	-	500
Sulfate	ppm	-	-	250
Fluoride	ppm	3	2	4
Iron	ppm	-	-	0.3
Manganese	ppm	-	0.05	0.05
Copper	ppm	0.5	0.5	1.3
Zinc	ppm	-	24	5
Lead	ppm	0.1	0.1	0.015
Chromium	ppm	5	1	0.1
Cobalt	ppm	1	1	-
Cadmium	ppm	0.5	0.05	0.005
Arsenic	ppm	0.5	0.2	0.05
Mercury	ppm	0.01	0.01	0.002
Selenium	ppm	-	0.05	0.05
Nickel	ppm	-	-	0.1
Aluminium	ppm	-	5	0.05-2
Boron	ppm	5	5	-
Vanadium	ppm	-	0.1	-
Beryllium	ppm	-	-	0.004

ที่มา : [1]Faries et al. (1998); [2]Bagley et al. (1997b); [3] Environmental Protection Agency [EPA] (2003)

คุณภาพน้ำมีผลต่อตัวสัตว์และการใช้ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อและยาต้านจุลชีพ

1. น้ำที่มีค่าเป็นกรดต่ำกว่า 6.5 จะไปกัดกร่อนระบบท่อส่งน้ำส่งผลให้มีการปนเปื้อนโลหะลงในน้ำ หรือการใช้น้ำที่มีค่า pH สูง จะส่งผลทำให้ลดประสิทธิภาพของคลอรีนที่เติมลงในน้ำเพื่อฆ่าเชื้อโรคได้

2. น้ำทีมีค่า pH สูง ๆ จะทำให้ยา Amoxicillin เสื่อมสลายได้เร็วขึ้น

3. Hardeness หรือ ความกระด้างของน้ำ ทำให้เกิดการอุดตันของท่อส่งน้ำในฟาร์ม ทำให้การไหลของน้ำช้าลง และช่วยทำให้เกิด Biofim เป็นที่สะสมของเชื้อโรค

4. การให้ยาในน้ำกระด้างสามารถลดประสิทธิภาพของตัวยาได้ จากการทดลองพบว่าการให้ Enrofloxacin ละลายน้ำในสัตว์ปีก หากเป็นน้ำกระด้างมากกว่า 180 ppm มีผลลดประสิทธิภาพการทำงานของยาสูงที่สุด โดยวัดจากปริมาณยาในซีรัม (Sumano et al.,2004)

5. สัตว์แต่ละชนิดทนต่อปริมาณ TDS หรือปริมาณของแข็งทั้งหมดที่ละลายในน้ำได้ไม่เท่ากัน ระดับที่เหมาะสมสำหรับการเลี้ยงสัตว์ปีก คือ 1,000 ppm (Bagley et al., 1997 b) และสำหรับสุกรไม่ควรเกิน 5,080 ppm ทั้งนี้มีรายงานว่าการใช้น้ำที่มีค่า TDS 5,080 ppm เลี้ยงสุกรหย่านมเทียบกับกลุ่มที่ได้รับน้ำที่มีค่า TDS ต่ำกว่า ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเจริญเติบโต

6. เหล็กและแมงกานิส จะมีผลต่อระบบส่งน้ำในฟาร์ม โดยทำให้เกิดตะกอนสนิม และแบคทีเรียบางชนิดกินแร่ธาตุเป็นอาหาร ทำให้เกิด Biofilm

Biofilm

ไบโอฟิลม์ในท่อส่งน้ำเกิดจากเมือกที่เชื้อจุลชีพสร้างขึ้นและรวมตัวเกาะติดเป็นฟิลม์และคราบสกปรกบริเวณผนังท่อ และช่วยป้องกันเชื้อจากการสัมผัสกับสารฆ่าจุลชีพโดยมีน้ำตาลที่เป็นส่วนประกอบในวิตามินที่ละลายน้ำเป็นแหล่งอาหารของเชื้อ Biofilm เป็นปัญหาสำคัญในระบบน้ำดื่มในโรงเรือนเลี้ยงสัตว์ เป็นแหล่งสะสมของเชื้อโรค และสามารถอุดตันหัวจ่ายน้ำ (nipple) ทำให้สัตว์ดื่มน้ำได้น้อยลง จากการศึกษาพบว่าในสภาวะที่แบคทีเรียสร้าง Biofilm ต้องใช้ปริมาณยาปฏิชีวนะมากกว่าปกติ 10 -1000 เท่า จากที่เคยใช้ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย ในการเลี้ยงสัตว์จึงจำเป็นต้องมีการทำความสะอาดท่อส่งน้ำ โดยใช้สารทำความสะอาดท่อที่เหมาะสมซึ่งกรมปศุสัตว์รับขึ้นทะเบียนและสามารถใช้ได้ในช่วงพักเล้า เช่น sodium hydroxide, phosphoric acid, hydrogen peroxide หรือ peroxide เพราะมีความเข้มข้นสูง หรือการใช้คลอรีนไดออกไซด์ซึ่งเป็น oxidizing agent ละลายน้ำดื่มที่ให้กับสัตว์เป็นประจำ ก็จะสามารถช่วยกำจัด biofilm ได้

ข้อควรพิจารณาในกระบวนการทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ

การดำเนินการทำความสะอาดและฆ่าเชื้อต้องทำเป็นขั้นตอน เพื่อให้กระบวนการฆ่าเชื้อได้สมบูรณ์และลดพิษตกค้างจากสารทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ ดังนี้

1. กำหนดหน่วยงานหรือผู้รับผิดชอบการทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ
2. กำหนดขั้นตอนและวิธีการทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ
3. กำหนดชนิดปริมาณสารเคมีหรือผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อการใช้ผลิตภัณฑ์ต้องตรวจสอบความเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์กับสิ่งที่ต้องการฆ่าเชื้อ เช่น ค่า pH จำนวนเชื้อ อุณหภูมิ ความชื้น รวมถึงความเป็นพิษต่อผู้ใช้และสัตว์ในฟาร์ม เป็นต้น
4. จัดทำแผนงานและความถี่การทำความสะอาดและฆ่าเชื้อโดยควรทราบความเข้มข้นที่เหมาะสม เพราะมีผลต่อประสิทธิภาพ และราคา
5. กำหนดพื้นที่ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ
6. ติดตามผลการทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ
7. ทวนสอบผลการทำความสะอาดและฆ่าเชื้อหากพบว่าผลิตภัณฑ์ที่นำมาใช้ไม่มีประสิทธิภาพจะได้ปรับเปลี่ยนผลิตภัณฑ์หรือวิธีการใช้ให้เหมาะสมโดยควรมีโปรแกรมในการทดสอบโดย swab เชื้อไปทดสอบ

รายละเอียดการดำเนินการควรจัดทำเป็นคู่มือปฏิบัติงาน สำหรับสถานที่ต่าง ๆ เช่น ฟาร์มเลี้ยงสัตว์ โรงฆ่าสัตว์ โรงงานแปรรูปผลิตภัณฑ์สัตว์ โรงงานผลิตอาหารสัตว์

เชื้อดื้อยาและสารฆ่าจุลชีพ

จากนิยามของ sanitizer ที่สามารถฆ่าเชื้อได้ 5 log reduction (99.999 %) จากการทดสอบในหลอดทดลอง หรือหมายถึง เชื้อจุลชีพ 1 ล้านตัว จะมี 10 ตัวที่ยังรอดชีวิต และสามารถเพิ่มจำนวนขึ้นได้พร้อมด้วยภูมิต้านทาน โดยความเข้มข้นเดิมที่เคยใช้อาจใช้ไม่ได้ผล การดื้อของเชื้อส่วนหนึ่งเกิดจากการที่เชื้อไม่สัมผัสโดนสารเคมีนั้นเต็มที่ เนื่องจากไบโอฟิลม์ (biofilm) ซึ่งเป็นสาร polysaccharides ที่เกาะอยู่บริเวณผิวสัมผัส ซึ่งแบคทีเรียหลายชนิดสร้างขึ้น และเป็นที่อยู่อาศัยของเชื้อจุลชีพ ปัจจุบันมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์พบว่าการใช้สารฆ่าจุลชีพประเภท disinfectant ทำให้เชื้อแบคทีเรียดื้อต่อสารฆ่าจุลชีพเอง และเกิดการดื้อข้าม (cross resistance) ต่อยาปฏิชีวนะได้ เช่นการดื้อของ *Salmonella enteritica* และ *Escherichia coli* สายพันธ์ O 157 ที่ทำให้ความเจ็บป่วยต่อ triclosan และยาปฏิชีวนะหลายขนานพร้อมกัน เช่น imipenam, chloramphenicol,erythromycin และยังพบความความสัมพันธ์ในระดับยีนซึ่งทำให้เกิดการการดื้อไปยัง biocide ตัวอื่นได้ triclosan เป็น antiseptic ที่ผสมในสบู่ฆ่าเชื้อ และครีมอาบน้ำ ซึ่งสหรัฐอเมริกาได้ยกเลิกการใช้เป็นส่วนผสมในผลิตภัณฑ์ดังกล่าวที่จำหน่ายโดยไม่มีใบสั่งแพทย์ในปี ค.ศ. 2016 การดื้อของสารฆ่าจุลชีพที่ดื้อข้ามไปยาปฏิชีวนะเกิดจากมีกลไกในการออกฤทธิ์เหมือนกันและการเกิดการดื้อนั้นไม่ได้จำเพาะต่อสารใดสารหนึ่ง เช่น การเปลี่ยนโครงสร้างของผนังเซลล์ทำให้สารฆ่าจุลชีพผ่านเข้าไปได้น้อย การไม่ยอมให้สารผ่านเข้าออกผนังเซลล์ หรือ การมีระบบที่นำสารออกไปนอกเซลล์ (efflux pump) การสร้างเอนไซม์หรือแม้แต่การได้รับยีนดื้อยาซึ่งเป็นเรื่องที่น่ากังวลมาก โดยเฉพาะการใช้สารฆ่าจุลชีพในความเข้มข้นที่ต่ำเกินกว่าจะฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ รวมถึงสารที่เหลืออยู่จากการใช้และตกค้างในสิ่งแวดล้อมช่วยเพิ่มเพิ่มโอกาสในการเกิดการดื้อของเชื้อต่อสารฆ่าจุลชีพ ดังกรณีพบว่าระดับที่เจือจางซึ่งหลงเหลือในสิ่งแวดล้อมของ Quaternary ammonium compounds (QACs) ในบริเวณโรงงานผลิตอาหารสามารถทำให้เชื้อ *Listeria monocytogenes* ดื้อต่อสารฆ่าจุลชีพได้ รวมถึงกรณีการพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของชุมชนจุลชีพในสิ่งแวดล้อม (microbiota)

ในทางสัตวแพทย์มีการพบความเชื่อมโยงของการใช้ chlorhexidine ซึ่งใช้ควบคุมเต้านมอักเสบในวัวนมกับการดื้อยาหลายขนาน เช่น ampicillin, streptomycin,gentamycin ต่อเชื้อ *streptococcus* การใช้สารฆ่าจุลชีพสามารถทำให้เกิดยีนดื้อยาที่มีการถ่ายทอดระหว่างแบคทีเรียได้ และมีรายงานการพบยีนดื้อยาต้านจุลชีพกลุ่ม Beta-lactam และ QACs ซึ่งสามารถถ่ายทอดผ่าน gene element (plasmid,transporon) เดียวกันทำให้สามารถถ่ายทอดการดื้อยาต้านจุลชีพและสารฆ่าจุลชีพได้พร้อมกัน และมีกรณีการพบเชื้อดื้อยา MRSA (Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus) ต่อยากลุ่ม β-Lactams ซึ่งมีสาเหตุจากการเกิด mutations และเชื่อมโยงกับการดื้อสารฆ่าเชื้อ Benzalkonium Chloride ซึ่งใช้มากในสถานพยาบาล

จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการพบอุบัติการณ์ของการดื้อต่อยาปฏิชีวนะ (antibiotic) หลังจากที่เชื้อจุลชีพสัมผัสกับสารฆ่าจุลชีพ (biocides) มีหลักการกลไกที่สำคัญ 5 ประการ

1. Cross–resistance : มีการคัดเลือกยีนที่เข้ารหัสการดื้อยาทั้งต่อสารฆ่าจุลชีพและยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาโรคกลุ่มเดียวหรือหลายกลุ่มซึ่งเกิดจากการมีกลไกการดื้อร่วมกัน

2. มีการเปลี่ยนแปลงต่อการตอบสนองทางกายภาพของเชื้อจุลชีพ โดยลดความสามารถในการผ่านเข้าออกของทั้งสารฆ่าจุลชีพและยาปฏิชีวนะ

3. Co-resistance : การคัดเลือก clone หรือองค์ประกอบของสารพันธุกรรมที่เคลื่อนที่ได้ที่ส่งผ่านการดื้อยาร่วมกันเนื่องจากยีนที่ส่งผ่านการดื้อยาจะอยู่บนส่วนประกอบที่เรียงต่อกันเป็นชุดที่มีความสัมพันธ์กันและส่งผ่านการดื้อยาไปร่วมกันทำให้มีการส่งผ่าน multiple resistance genes ระหว่างเชื้อจุลชีพได้ในคราวเดียวกัน

4. การคัดเลือกทางอ้อมของเชื้อบางส่วนหลังจากสัมผัสกับสารฆ่าจุลชีพ (clonal-drift) และมีผลให้มีความไวต่อทั้งสารฆ่าจุลชีพและยาปฏิชีวนะลดลง

5. การกลายพันธ์บนโครโมโซม

การใช้สารฆ่าจุลชีพจึงต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง เช่นการใช้ถาดน้ำยาฆ่าเชื้อสำหรับจุ่มรองเท้า (foot dip) ที่ตั้งทิ้งไว้ในที่โล่งที่อาจถูกชะล้างให้เจือจางด้วยน้ำฝน การปนเปื้อนของสารอินทรีย์ที่ทำให้ประสิทธิภาพของสารฆ่าจุลชีพต่ำลง อย่างไรก็ตามยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อให้เข้าใจกลไกของการเกิดการดื้อข้าม รวมถึงมีมาตรการในการเฝ้าระวัง เพื่อรักษาประสิทธิภาพของสารฆ่าจุลชีพในการควบคุมการติดเชื้อและความปลอดภัยในการผลิตอาหาร

สรุป

สารฆ่าจุลชีพหรือสารฆ่าเชื้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีคุณค่าที่ช่วยปกป้องอันตรายของเชื้อจุลชีพต่อสุขภาพสัตว์และมนุษย์ มีบทบาทสำคัญในการควบคุมเชื้อโรค ผลิตภัณฑ์กลุ่มดังกล่าวประกอบไปด้วยสารเคมีจำนวนมาก และมีวิธีการใช้ที่หลากหลาย ทั้งในการเลี้ยงสัตว์ การใช้ในโรงเรือน ในน้ำดื่มสำหรับสัตว์ ไปจนถึงกระบวนการในการผลิตอาหาร ตลอดจนสถานพยาบาล การใช้สารฆ่าจุลชีพเพื่อควบคุมป้องกันการระบาดของเชื้อโรคในการเลี้ยงสัตว์ มีความสำคัญมากขึ้นเรื่อย ๆ และมีการใช้มากขึ้นในสภาพการเลี้ยงสัตว์ในปัจจุบัน ซึ่งในต่างประเทศเริ่มพิจารณาปัญหาสารตกค้างที่เกิดจากสารเคมีที่ใช้ในการฆ่าเชื้อดังกล่าวที่อาจพบปนเปื้อนในอาหาร รวมถึงเมื่อสารฆ่าจุลชีพเจือจางลงจากการตกค้างในสิ่งแวดล้อม ยังสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการดื้อของเชื้อโรคต่อสารเคมีทั้งต่อสารฆ่าจุลชีพเองและการเกิดการดื้อข้ามไปยังยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาโรคในสัตว์ ซึ่งแบคทีเรียที่พบในสัตว์สามารถทำให้เกิดโรคในมนุษย์ได้ การเกิดการดื้อยาดังกล่าวจึงมีผลต่อการรักษาโรคในคนได้เช่นกัน ปัจจุบันยังเป็นการยากที่จะระบุถึงความเสี่ยงจากสารตกค้าง และการดื้อยาจากการใช้สารฆ่าจุลชีพแต่ละชนิด ซึ่งต้องพิจารณาเป็นรายกรณีและมีการศึกษาวิจัยเพิ่มขึ้นตามแนวทางในการประเมินความเสี่ยงที่ประเทศผู้นำเข้าสินค้าปศุสัตว์เริ่มนำมาใช้มากขึ้น การพัฒนาระบบควบคุมผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ ทำความสะอาดเพื่อการเลี้ยงสัตว์ในอนาคตต้องให้ความสำคัญกับความปลอดภัยต่อคนและสัตว์จากปัญหาสารตกค้าง และเชื้อดื้อยาจากการใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวด้วย ซึ่งต้องมีการควบคุมการใช้ผลิตภัณฑ์ให้ถูกต้องตามผลการทดสอบ โดยพิจารณาปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ เช่น คุณภาพของน้ำที่ใช้ในฟาร์มปศุสัตว์ ซึ่งมีผลทั้งต่อสุขภาพสัตว์เองและประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ที่นำไปใช้โดยมีน้ำใช้ในฟาร์มเป็นองค์ประกอบสำคัญ

บรรณานุกรม

กมลชัย ตรงวานิชนาม. 2542. ยาฆ่าเชื้อ (Disinfectant and Antiseptic) ในเคมีบำบัดทางสัตวแพทย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ หน้า 44-64.

กระทรวงเกษตรและสหกรณ์. 2555. “ประกาศกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ เรื่อง หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต การนำเข้า การส่งออก' และการมีไว้ในครอบครองเพื่อใช้รับจ้าง ซึ่งวัตถุอันตรายที่กรมปศุสัตว์เป็นผู้รับผิดชอบพ.ศ. 2555” [Online]. Available: http://www.cpcsdo.com/LinkClick.aspx?fileticket=4F3R0x3GDRI %3D&tabid=469 [30 มกราคม 2560]-

กระทรวงเกษตรและสหกรณ์. 2560. “ประกาศกระทรวงเกษตรและสหกรณ์เรื่อง กำหนดเกณฑ์ค่าคลาดเคลื่อนจากปริมาณที่กำหนดไว้ของสารสำคัญในวัตถุอันตรายที่กรมปศุสัตว์รับผิดชอบ พ.ศ. 2560” [Online]. Available: www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2560/E/070/4.PDF

กระทรวงทรัพยากรธรรมชาติและสิ่งแวดล้อม. 2552 ประกาศกระทรวงทรัพยากรธรรมชาติและสิ่งแวดล้อม เรื่อง กำหนดหลักเกณฑ์และมาตรการในทางวิชาการสำหรับการป้องกันด้านสาธารณสุข และการป้องกันในเรื่องสิ่งแวดล้อมเป็นพิษ พ.ศ. 2551 ตีพิมพ์ในราชกิจจานุเบกษา เล่ม 125 ตอนพิเศษ 85 ลงวันที่ 21 พฤษภาคม 2552

กำลัง ชุมพลบัญชร.2557. การจัดการโรงฟักมาตรฐานระดับสากล.คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ หน้า 47-56

เกียรติศักดิ์ สร้อยสุวรรณ. 2545. การฟักไข่และการจัดการโรงฟัก (Incubation and Hatchery Management) คณะวิชาสัตวศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีราชมงคล วิทยาเขตนครศรีธรรมราช.

คนึงนิจ ก่อธรรมฤทธิ์.2550. วัตถุอันตรายด้านการปศุสัตว์.สำนักพัฒนาระบบและรับรองมาตรฐานสินค้าปศุสัตว์ กรมปศุสัตว์ หน้า 4-36

พิษณุ ตุลยกุล. 2556. พิษวิทยาสิ่งแวดล้อมในประเทศไทย ตอน น้ำในฟาร์มปศุสัตว์. ภาควิชาสรีรวิทยา คณะสัตวแพทย์ศาสตร์ มหาวิทยาลัยผ เกษตรศาสตร์ วิทยาเขตบางเขน.กรุงเทพฯ 186 หน้า

ภัทรชัย กีรติสิน. 2549. ตำราวิทยาแบคทีเรียการแพทย์.กรุงเทพมหานคร.หจก.วี.เจ.พริ้นติ้ง

เยาวภา เจิงกลิ่นจันทน์. 2537. ประสิทธิภาพของน้ำยาฆ่าเชื้อที่เป็นส่วนผสมของกลูตารอลดีไฮด์และอัลคิลไดเมททิลเบนซิล แอมโมเนียคลอไรด์ ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย. ประมวลเรื่องการประชุมวิชาการสัตวแพทยสมาคม ครั้งที่ 21 วันที่ 28-30 พ.ย.2537. หน้า 289-295.

รุ่งทิพย์ ชวนชื่น. 2552 Biocide: Antiseptics and disinfectants สารฆ่าเชื้อจุลชีพ: ยาระงับเชื้อโรคและยาฆ่าเชื้อโรค.ภาควิชาสัตวแพทยสาธารณสุข คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. 134 หน้า.

Akos, J. and G. Nagy. 2009. The Stability Of Amoxycillin Trihydrate And Potassium Clavulanate Combination In Aqueous Solutions. Acta Veterinaria Hungarica 57 (4): 485-493.

Andrew, A. O. 2009. Livestock Water Quality: A Field Guide for Cattle, Horses, Poultry and Swine. Agriculture & Agri-Food Canada, Canada.

Bagley,CV.,J.K.Amacher and K.F.Poe.1997a. Utah State University AH/Beef/28.7.cited National research Council.1974. Nutrients and Toxic Substances in Water for Livestock and Poultry.

Center for Food Security and Public Health.,2008.Disinfection 101. Iowa State University 20 p.

Commission regulation 1119/2004., 2014. Amending Annex III to Regulation (EC) No 396/2005 of the European Parliament and of the Council as regards maximum residue levels for benzalkonium chloride and dodecyl dimethyl ammonium chloride in or on certain products Text with EEA relevance.

Codex Alimentarious Commission.2011.Guideline for the Control of Campylobacter and Salmonella in Chicken Meat.

Congressional Research Service Report.2015. US-EU Poultry Dispute on the Use of Pathogen Reduction Treatments (PRTs).

European Medicine Agency. 2015. Guideline on risk characterization and assessment of maximum residue limits (MRL) for biocides.

Faries Jr., C Floron, J.M. Sweeten and J.C. Reagor. 1998. Water Quality: its Relationship to Livestock. Agricultural Communitications, The Texas A&M University System. [Online]. Available: http://hdl.handle.net/1969. 1/87665. Cited Council for Agricultural Science and Technology. 1974. Quality of water for livestock. CAST Report No.26

Joaquín V. Martínez-Suárez, Sagrario Ortiz and Victoria López-Alonso. 2016. Potential Impact of the Resistance to Quaternary Ammonium Disinfectants on the Persistence of Listeria monocytogenes in Food Processing Environments. Frontier in Microbiology.7: 638.

Joint FAO/WHO Food Standards Programme Codex Committee on Food Hygiene, “Guideline for the Control of Camplyobacter and Salmonella spp. in Chicken Meat,” CAC/GL 78-2011, http://www.codexalimentarius.org/.

Kennedy J., Bek J. and Griffin D., 2000. Selection and Use of Disinfectants. Nebraska Cooperative Extension, University of Nebraska, Institute of Agriculture and Natural Resources.

Kimitsu N., Hamamoto H., Inoue RI., Shoji M., Akamine A., Takemori KI., Hamasaki N., Sekimizu K. (1999)."Increase in Resistance of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus to β-Lactams Caused by Mutations Conferring Resistance to Benzalkonium Chloride,a Disinfectant Widely Used in Hospitals". Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology.43(12): 3042–3043. PMC 89614 Freely accessible. PMID 10651623.

Mark C.H. and Jim E.R., 2001. Antiseptics and Disinfectants. In Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8 th ed. Edited by H. Richard Adams. Iowa State University Press, Ames. Iowa. P. 783-795

Maria Amalie Seier-Petersen.2013 Development of Bacterial Resistance to Biocides and Antimicrobial Agents as a Consequence of Biocide Usage. Research group of Bacterial Genomics and Antimicrobial Resistance. National Food Institute. Denmark. 87 p.

Regulation (EC) No 853/2004 of THE European Parliament and the council of 29 April 2004 laying down specific hygiene rules for food of animal origin. 2004.

R.F.KaHRS. 1995. General Disinfection Guidelines. Rev.Sci.Off.int.Epiz.,14(1), 105-122

Scientific Committee on on Emerging and Newly Identified Health Risks.2009.Assessment of the Antibiotic Resistance Effects of Biocides.

Scientific Committee on Health and Environmental Risks and Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, scientific opinion on the environmental impact and effect on antimicrobial resistance of four substances used for the removal of microbial surface contamination of poultry carcasses, April 2008.

Subcommittee on Swine Nutrition Committee on Animal Nutrition National Research Council. 1998. Nutrient Requirements of Swine: 10th Revised Edition. Available Source: http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=6016, September 5, 2011.

Sumano, L. H., O. L. Gutierrez, R. Aguilera, M. R. Rosiles, B. M. J. Bernard and M. J. Gracia. 2004. Influence go Hard Water on the Bioavailability of Enrofloxacin in Broilers. Poultry Science 83: 426-731.

Thomus, A. C., R. E. Sneed. 1996. Drinking Water Quality for Poultry. North Carolina Cooperative Extension Service.

World health organization. 2011. Guidelines for Drinking-water Quality (FOURTH EDITION). p. 427

บทที่ 5

การจัดการเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ

และการลดการใช้ยา

ในการเลี้ยงสัตว์

รูปที่ 5-1

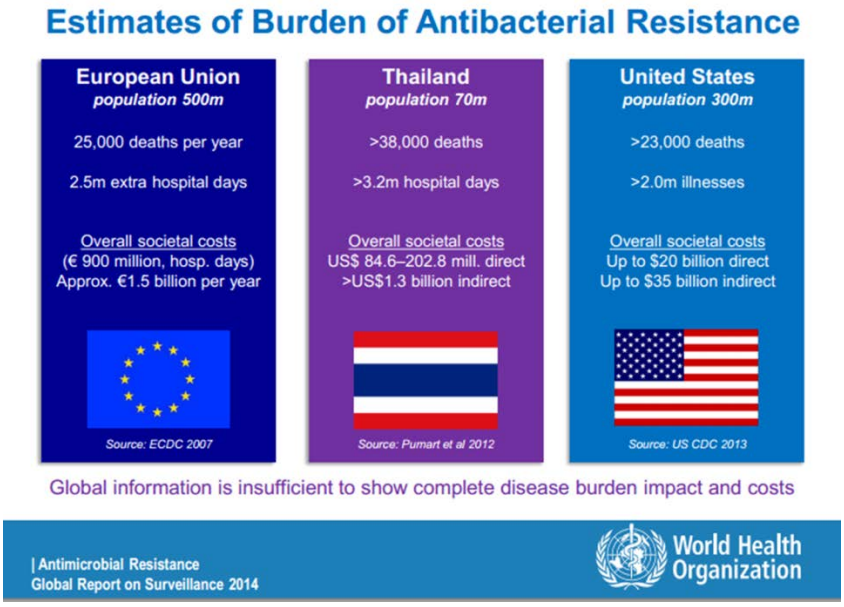
นายกรัฐมนตรีกล่าวถ้อยแถลงเรื่องเชื้อดื้อยา (AMR) ในฐานะประธานของกลุ่มประเทศ G-77 ในการประชุมผู้นำระดับสูงระหว่างการประชุมสมัชชาสหประชาชาติ (UNGA) ณ นครนิวยอร์ก สหรัฐอเมริกา วันที่ 21 กันยายน 2559

ที่มาและความสำคัญ

เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ (Antimicrobial resistance: AMR) เป็นวิกฤตทางสุขภาพร่วมกันของโลกซึ่งจำเป็นต้องแก้ไขปัญหาด้านสุขภาพตามแนวทาง One Health ที่รวมเอาความร่วมมือด้านสุขภาพคน สุขภาพสัตว์ สุขภาพสิ่งแวดล้อม ไว้ด้วยกัน เพื่อการมีสุขภาพที่ดีโดยองค์รวม ซึ่งต้องใช้ความร่วมมือทางวิทยาศาสตร์หลายแขนงต่างสาขา ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการจัดการปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพนั้น เกี่ยวข้องกับการดำเนินการในการพัฒนาระบบการควบคุมยาที่นำมาใช้ในสัตว์ การพัฒนาระบบความปลอดภัยทางชีวภาพหรือระบบป้องกันการติดเชื้อก่อโรคทั้งในโรงพยาบาล ชุมชน ซึ่งในส่วนที่เกี่ยวข้องกับภาคการเลี้ยงสัตว์ประมง และเกษตรกรรมมีการใช้ยาต้านจุลชีพ และผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อชนิดต่าง ๆ ซึ่งจำเป็นต้องมีการดำเนินการเพื่อพัฒนาระบบควบคุมที่เกี่ยวข้องให้สามารถ ลดการปนเปื้อนเชื้อภายในและภายนอกฟาร์มและลดการใช้ยาโดยไม่เหมาะสมหรือไม่จำเป็น

ประเทศไทย ได้กำหนดให้ประเด็นเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพเป็นประเด็นสำคัญเร่งด่วนทางสาธารณสุขจากการศึกษาผลกระทบด้านสุขภาพและเศรษฐศาสตร์จากการติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2553 พบมีการติดเชื้อในโรงพยาบาลจากแบคทีเรียสำคัญ 5 ชนิด (*Escherichia coli*, *Kleibseilla pneumonae*,*Actinobacterbaumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* และ Methicillin-resistance *Staphyllococcus aureus*) ในโรงพยาบาลจำนวน 1,034 แห่ง ซึ่งดื้อยาต้านจุลชีพ จำนวน 87,751 ครั้งทำให้ผู้ป่วยดื้อยาต้านจุลชีพอยู่ในโรงพยาบาลนานขึ้นประมาณ 3.24 ล้านวัน ความสูญเสียทางเศรษฐกิจของยาต้านจุลชีพจากการรักษาการติดเชื้อดื้อยา 2,539 ถึง 6,034 ล้านบาทและต้นทุนทางอ้อมจากการเจ็บป่วยและเสียชีวิตก่อนวัยอันควรประมาณ 4.2 หมื่นล้านบาท หรือคิดเป็นประมาณร้อยละ 0.6 ของผลิตภัณฑ์มวลรวมในประเทศ (Gross Domestic Product: GDP) ทั้งนี้องค์การอนามัยโลกได้จัดทำ WHO Global Report on Surveillance (2557) และได้นำข้อมูลดังกล่าวไปเปรียบเทียบกับข้อมูลของประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศในกลุ่ม EU ประเทศไทยมีประชากรน้อยกว่าแต่มีอัตราตายจากการติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพที่สูงกว่า 5-8 เท่าโดยประมาณ

- ประชากรโลก 7,500 ล้านคน เสียชีวิตจากเชื้อดื้อยา 700,000 ราย
- ประเทศไทย 64 ล้านคน เสียชีวิตจากเชื้อดื้อยา 38,481 ราย
- อินเดีย 1,252 พันล้านคน ทารกเสียชีวิตจากเชื้อดื้อยา 58,000 ราย
- สหรัฐอเมริกา 316 ล้านคน เสียชีวิตจากเชื้อดื้อยา 23,000 ราย
- สหภาพยุโรป 503 ล้านคน เสียชีวิตจากเชื้อดื้อยา 25,000 ราย

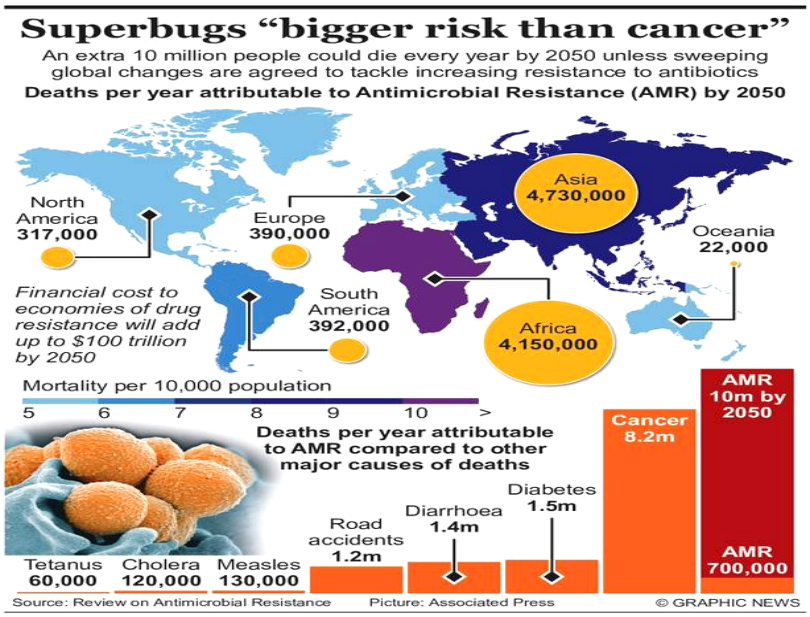


รูปที่ 5-2 เปรียบเทียบความสูญเสียจากเชื้อดื้อยาโดยองค์การอนามัยโลก

ผลกระทบจากเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพเป็นภาระของทั้งประเทศที่พัฒนาแล้วและประเทศกำลังพัฒนา เช่น สหรัฐอเมริกาประมาณการณ์ว่าแต่ละปีมีคนจำนวน 2 ล้านคนป่วยด้วยเชื้อดื้อยา คิดเป็นความสูญเสียประมาณ 21 - 34 พันล้านเหรียญสหรัฐ และจากการศึกษาพบว่ามากกว่าหนึ่งในสามของการติดเชื้อในโรงพยาบาลสามารถป้องกันได้

ทั้งนี้เชื้อดื้อยาจากภายในโรงพยาบาล สามารถถ่ายทอดไปสู่บุคลากรในโรงพยาบาล ผู้ป่วยรายอื่น สิ่งแวดล้อม และชุมชน ได้ เช่นเดียวกับเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในสัตว์ ก็สามารถปนเปื้อนเข้าสู่ระบบห่วงโซ่การบริโภคอาหาร หรือเชื้อสามารถถ่ายทอดรหัสพันธุกรรมไปยังเชื้อสายพันธุ์อื่น ทำให้ขนาดของปัญหามีความซับซ้อนมากขึ้น

การดื้อยาต้านจุลชีพเป็นหนึ่งในภัยคุกคามทางสุขภาพที่สำคัญปัจจุบันแม้จะยังไม่สามารถประมาณขนาดของปัญหาเชื้อดื้อยาจากสัตว์สู่มนุษย์ แต่จากรายงานการศึกษาที่สำคัญระดับโลกโดยการสนับสนุนของรัฐบาลแห่งสหราชอาณาจักรซึ่งได้เผยแพร่ผลการศึกษาในปี ค.ศ. 2016 เรื่อง Tackling drug-resistant infection globally: Final report and recommendation ซึ่งองค์การอนามัยโลก (WHO) องค์การสุขภาพสัตว์โลก (OIE) และองค์การอาหารและเกษตรแห่งสหประชาชาติ (FAO) ยอมรับและนำข้อมูลมาใช้อ้างอิง รายงานดังกล่าวคาดว่าปัจจุบันทั่วโลกมีคนเสียชีวิตจากปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพ ประมาณ 700,000 ราย และหากไม่มีการแก้ปัญหา AMR ในปี ค.ศ. 2050 คาดว่าการเสียชีวิตจะสูงถึง 10 ล้านคนต่อปี (3 วินาทีเสียชีวิต 1คน) ประเมินเป็นความเสียหายทางเศรษฐกิจสูงถึง 3.5 พันล้านล้านบาท (100 trillion USD) โดยทวีปเอเชียและแอฟริกาจะเสียชีวิตมากที่สุด คือ 4.7 และ 4.2 ล้านคน ตามลำดับ



รูปที่ 5-3 เปรียบเทียบจำนวนผู้เสียชีวิตจากเชื้อดื้อยาปี ค.ศ. 2050 และสาเหตุอื่น ๆ

แนวโน้มที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องของ AMR จะทำให้โลกเข้าสู่ยุค Post-antibiotic era ซึ่งการติดเชื้อแบคทีเรียเพียงเล็กน้อยอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ และเข้าสู่ยุคล่มสลายทางการแพทย์แผนปัจจุบัน (Apocalypse of modern medicine) โดยจะไม่สามารถทำหัตถการทางการแพทย์ทั้งการผ่าตัดทั่วไป การผ่าตัดเพื่อการเปลี่ยนหรือปลูกถ่ายอวัยวะ หรือการรักษาด้วยเคมีบำบัด โดยเฉพาะความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นจากการผ่าตัดทำคลอด การเปลี่ยนข้อเข่า การผ่าตัดในระบบทางเดินอาหารรวมถึงการรักษาโรคมะเร็งซึ่งต้องพึ่งประสิทธิภาพของยาปฏิชีวนะในป้องกันและรักษาการติดเชื้อ ทั้งนี้ผู้วิจัยยังระบุว่าการศึกษาดังกล่าวยังไม่ได้นำอุบัติการณ์เชื้อดื้อยาที่พึ่งค้นใหม่ เช่น การค้นพบการถ่ายทอดยีนดื้อยา Colistin ผ่านทางพลาสมิด จากการใช้ยาดังกล่าวจำนวนมากในฟาร์มสุกรที่ประเทศจีน ซึ่งรายงานทางการแพทย์ในเดือนพฤศจิกายน ค.ศ. 2015 พบว่ายีนดื้อยาดังกล่าวสามารถถ่ายทอดรหัสพันธุกรรมให้กับเชื้อในลำไส้ของคนปกติ และติดมายังผู้ป่วยในของโรงพยาบาลในประเทศจีน ซึ่ง ณ เวลานั้น จีนยังไม่มีการนำยา colistin มาใช้ในมนุษย์ แต่ถูกนำกลับมาใช้เป็นยาตัวสุดท้ายที่ใช้ในผู้ป่วยที่ดื้อยาหลายขนาน (Multi-drug resistance) ในหลายประเทศ รวมถึงประเทศไทย รายงานฉบับดังกล่าวมีข้อแนะนำที่สำคัญ 4 ข้อ จากทั้งหมด 10 ข้อ ที่ต้องดำเนินการทันที คือ

1. สร้างความตระหนัก (A massive global public awareness campaign) เพื่อให้ความรู้และสร้างความตระหนักต่อทุกภาคส่วนและสาธารณชน ในระดับนานาชาติเพื่อให้ประชาชน และเกษตรกร ไม่ใช้ยาโดยไม่จำเป็น และบุคลากรทางการแพทย์ สัตวแพทย์ ไม่จ่ายยาปฏิชีวนะโดยไม่สมเหตุผล โดยแนะนำให้ประเทศพัฒนาแล้วสนับสนุนงบประมาณในส่วนนี้ ปีละ 40 -100 ล้านดอลล่าห์สหรัฐ

2. รางวัลนวัตกรรม (Market entry reward)เพื่อสนับสนุนการค้นคว้ายาปฏิชีวนะที่สามารถนำมาใช้รักษาโรคได้ผล ให้กับผู้ผลิตยาใหม่ หรือสามารถนำยาเก่าที่ไม่ได้ผลแล้วจากปัญหาเชื้อดื้อยา

กลับมาใช้ใหม่ (เช่น หาสารยับยั้งกลไกการดื้อยา) โดยเสนอให้สนับสนุนเงินรางวัลจำนวน 1 พันล้านดอลล่าห์สหรัฐต่อการค้นพบที่ประสบความสำเร็จ 1 ราย

3. เฝ้าระวังการใช้ยาและเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพและสนับสนุนวิธีวินิจฉัยโรคแบบใหม่ที่รวดเร็วกว่าเดิม (Improve global surveillance of drug resistance and and antimicrobial consumption in humans and animals and Promote new/rapid diagnosis) เพื่อเป็นเครื่องมือและสนับสนุนการสั่งใช้ยาให้มีความถูกต้องซึ่งองค์การอนามัยโลกได้พัฒนา Global AMR Surveillance System (GLASS) เพื่อรวบรวมข้อมูลปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ และข้อมูลการดื้อยา

4. ลดการใช้ยาโดยไม่จำเป็นในภาคเกษตรกรรมและการแพร่กระจายในสิ่งแวดล้อม (Reduce unnecessary use of antimicrobial use in agriculture and dissemination into the environment) เพราะแม้การใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์ จะเกี่ยวข้องกับสวัสดิภาพสัตว์ และความมั่นคงทางอาหาร (food security) แต่หลายประเทศมีการให้ยาเพื่อเสริมการเจริญเติบโต (growth promotion) และการให้เพื่อป้องกันโรค โดยประมาณการว่าสหรัฐอเมริกา ซึ่งเป็นประเทศหนึ่งที่มีการให้ยาในวัตถุประสงค์เป็น growth promoter นั้น ประมาณ 70 % ของยาที่มีความสำคัญในมนุษย์ (medically important antibiotics) นำมาใช้ในการปศุสัตว์โดยเสนอให้มีการกำหนดตัวเลขที่สามารถวัดได้เป็นเป้าหมาย 10 ปี ในการลดการใช้ยาปฏิชีวนะโดยไม่จำเป็นในสัตว์ จำกัดการใช้ยากลุ่มที่สำคัญ (highly critical antibiotics) และผู้ผลิตอาหารควรให้ความสำคัญกับการนำยามาใช้ในการเลี้ยงสัตว์ และให้ผู้บริโภคมีข้อมูลในการตัดสินใจ โดยยาปฏิชีวนะสามารถเข้าสู่สิ่งแวดล้อม ได้หลายทางผ่านทางน้ำเสียซึ่งออกมาจากทั้งโรงพยาบาล ภาคเกษตรกรรม และสถานที่ผลิตยา ซึ่งควรมีการพัฒนาการมาตรฐานการควบคุมระบบบำบัดน้ำเสียดังกล่าว

จากรายงานดังกล่าวรัฐบาลสหราชอาณาจักรได้สนับสนุนงบประมาณ ผ่านกองทุน *Fleming fund* เพื่อปรับปรุงระบบการเฝ้าระวังโรคจากเชื้อดื้อยาให้กับกลุ่มประเทศรายได้ปานกลางลงมาประมาณ 375 ล้านดอลล่าห์สหรัฐ การดำเนินการดังกล่าวได้รับการสนับสนุนจากรัฐบาลจีนสนับสนุนเงินทุนจัดตั้ง *Global Innovation fund* ในการพัฒนานวัตกรรมเพื่อการรักษาโรคจากปัญหาเชื้อดื้อยา โดยมีการหารือในการประชุมกลุ่มประเทศ G20 ปี ค.ศ. 2016 ซึ่งประเทศจีนเป็นเจ้าภาพ และนำเข้าสู่การประชุมสมัชชาสหประชาชาติในปี ค.ศ. 2017 ซึ่งนายกรัฐมนตรีของประเทศไทย ในฐานะผู้นำกลุ่มประเทศ G77 เข้าร่วมประชุมในวาระสำคัญเรื่องการจัดการปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพ ซึ่งประเทศไทยได้จัดทำThe National Strategic Plan on Antimicrobial Resistance (2017-2021) สอดคล้องกับ WHO Global Action Plan on Antimicrobial Resistance ตามหลักการ One Health ขององค์การระหว่างประเทศ (WHO/OIE/FAO)

รูปที่ 5-4 มติ WHO–OIE-FAO และ UN

รูปที่ 5-5 บทบาทรัฐบาลด้าน AMR

ผลกระทบของการดื้อยาต้านจุลชีพและการใช้ยาปฏิชีวนะ

จากปี พ.ศ. 2543 จนถึง 2553 มีรายงานการใช้ยาปฏิชีวนะในมนุษย์ทั่วโลกเพิ่มขึ้นร้อยละ 36 โดยอัตราการใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม Carbapenems และ Polymixins ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะด่านสุดท้ายสำหรับรักษาการติดเชื้อดื้อยาที่รุนแรงเพิ่มขึ้นร้อยละ 45 และ 13 ตามลำดับ โดยการใช้ยาปฏิชีวนะที่เพิ่มสูงขึ้นส่งผลให้อัตราการดื้อยาเพิ่มสูงขึ้น ข้อมูลของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์พบว่าอัตราการดื้อยา imipenem ของ *Acinetobacter* spp. ในโรงพยาบาลของประเทศไทยเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 14.4 ในปีพ.ศ. 2543 เป็นร้อยละ 66.3 ในปี พ.ศ. 2556 และยังพบอัตราการดื้อยากลุ่ม Carbapenem ของแบคทีเรียในกลุ่ม Enterobactericeae เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 3.5 ในปี พ.ศ. 2555 เป็นร้อยละ 30.7 ในปี 2556 ในขณะที่หอผู้ป่วย ICU โรงพยาบาลตติยภูมิพบ Carbapenem-resistant *A. baumannii* ประมาณ 85% (พ.ศ. 2554) และจำเป็นต้องใช้ยา colistin ในการรักษาผู้ป่วยที่ดื้อยา carbapenem นอกจากนี้ในโรงพยาบาลยังพบ *E. coli* ที่สามารถผลิตเอนไซม์ Entended spectrum β– lactamases (ESBL) เพิ่มจากร้อยละ 25 ในปี 2543 เป็นร้อยละ 47 ในปี พ.ศ. 2556 โดยจากการศึกษาแบคทีเรียในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ได้แก่ *E. coli* ซึ่งเป็นเชื้อประจำถิ่นในทางเดินอาหารของคนและสัตว์พบว่า ในอุจจาระของคนทั่วไปจำนวน 417 คน มี *E. coli* สามารถผลิตเอนไซม์ ESBL สูงถึงร้อยละ 69.3 นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าการติดเชื้อ *E. coli* และ *K.pneumonae* ที่สามารถผลิตเอนไซม์ ESBL ในผู้ป่วยเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อในสถานพยาบาล (Hospital-acquired infection) 24 % และเชื้อเหล่านี้ดื้อยาปฏิชีวนะหลายชนิดพร้อมกันโดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ คือ การได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อน

ในปี พ.ศ. 2553 ชาวยุโรปที่มาทำศัลยกรรมที่ประเทศอินเดียติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่สามารถผลิตเอนไซม์ NDM-1 กลับไปและเกิดการแพร่กระจายที่ประเทศของตน และบางรายเสียชีวิต นักท่องเที่ยวต่างชาติชาวยุโรปจำนวน 370 คน ที่เดินทางมาเที่ยวในประเทศแถบเอเชียใต้และตะวันออก พบแบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่สามารถผลิตเอนไซม์ ESBL เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 8.6 (ก่อนการเดินทาง) เป็นร้อยละ 30.5 (หลังกลับจากการเดินทาง) โดยพบว่าปัจจัยเสี่ยงของการได้รับเชื้อดื้อยาในนักเดินทางเหล่านี้ ได้แก่ การเดินทางไปในอนุทวีปอินเดียและเอเชีย การได้รับยาปฏิชีวนะระหว่างเดินทาง นอกจากนี้การบริโภคอาหารที่มียาตกค้างสามารถเหนี่ยวนำให้แบคทีเรียในลำไส้ผู้บริโภคดื้อยาได้

สำหรับประเทศไทย มีมูลค่าการผลิตและนำเข้ายาต้านจุลชีพสูงสุดเมื่อเทียบกับยากลุ่มอื่นและสูงติดต่อกันตั้งแต่ปี 2543 โดยมูลค่าการผลิตและนำเข้ายาต้านจุลชีพคิดเป็นร้อยละ 20 ของมูลค่าการผลิตและนำเข้ายาทั้งหมด ในจำนวนนี้ ร้อยละ 50 ของยาต้านจุลชีพของที่ผลิตและนำเข้าคือยาปฏิชีวนะ ในปี พ.ศ. 2552 มูลค่าการผลิตและนำเข้ายาทั้งหมดรวมประมาณ 1.08 แสนล้านบาท คิดเป็นยาปฏิชีวนะ 1.1 หมื่นล้านบาท ซึ่งสูงกว่ามูลค่าการผลิตและนำเข้ายาที่รักษาโรคเรื้อรัง เช่น ยาโรคหัวใจและหลอดเลือดยาระบบประสาทส่วนกลางและยารักษามะเร็งซึ่งคิดเป็น 9.2, 9.0 และ 7.9 พันล้านบาทตามลำดับ

ร้านยาเป็นสถานบริการทางสาธารณสุขที่สำคัญของชุมชนและเป็นแหล่งที่ประชาชนสามารถเข้าถึงยาได้มากทีสุด จากการศึกษาโดยวิธีการสวมบทบาทเป็นผู้ป่วยใน 6 กลุ่มอาการที่ใช้บริการจากร้านขายยาแผนปัจจุบันจำนวน 280 ร้าน ในจังหวัดปทุมธานี พบว่าผู้มารับบริการได้รับการจ่ายยาปฏิชีวนะอย่างถูกต้องเหมาะสมจำนวนเพียงร้อยละ 20

จากการสำรวจด้วยการตอบแบบสอบถามและตรวจอุจจาระในคนสุขภาพปกติจำนวน 445 คน ในจังหวัดน่าน นครศรีธรรมราช และกาญจนบุรี ในปี พ.ศ. 2552 และ พ.ศ. 2553 แยกแบคทีเรียในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่สามารถผลิตเอนไซม์ ESBL ได้ ร้อยละ 29.3, 29.9 และ 50.6 ตามลำดับ จากแบบสอบถามพบว่าประชาชนในจังหวัดกาญจนบุรีที่มีความชุกของแบคทีเรียดังกล่าวสูงสุดซื้อและได้รับยาปฏิชีวนะโดยไม่มีใบสั่งแพทย์สูงมากที่สุดเช่นกัน การศึกษาครั้งนี้สรุปว่าการที่คนสุขภาพดีของประเทศไทยเป็นพาหะของแบคทีเรียในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่สามารถผลิตเอนไซม์ ESBL อาจเกี่ยวข้องกับการได้รับยาปฏิชีวะโดยไม่เหมาะสม

ในประเทศไทยมีการนำยา ampicillin มาใช้ฉีดรักษาโรคกรีนนิ่งในพืชตระกูลส้ม (Citrus greening disease) ที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ในท่อลำเลียงอาหารทำให้ประสิทธิภาพการลำเลียงอาหารของพืชลดลงส่งผลให้ผลผลิตลดลงและมีคุณภาพต่ำโดยยังไม่มีการประเมินความเสี่ยงในขณะที่ในต่างประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกา และยุโรป อนุญาตให้มีการใช้ oxytetracycline และ streptomycin ในพืช เช่น แอปเปิ้ล เป็นต้น ในขณะที่ประเทศกำลังพัฒนารวมถึงประเทศไทย ยังพบปัญหายาปลอม และการลักลอบขายและใช้เภสัชเคมีภัณฑ์ ซึ่งเป็นวัตถุดิบในการผลิตยาในการเลี้ยงสัตว์ จำเป็นต้องมีการพัฒนาระบบในการควบคุมการเลี้ยงสัตว์ และติดตามการกระจายเภสัชเคมีภัณฑ์ให้เข้าสู่โรงงานผลิตยาเท่านั้น

จากการศึกษาในปี พ.ศ. 2555 - 2556 คนงานที่ทำงานในโรงงานผลิตอาหาร (จำนวน 544 คน) และฟาร์มเลี้ยงหมู (จำนวน 30 คน) พบว่ามี *E. coli* ที่สามารถผลิตเอนไซม์ ESBL ร้อยละ 75.5 และ 77.3 ตามลำดับและพบแบคทีเรียในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่สามารถผลิตเอนไซม์ ESBL ในสุกรและแหล่งน้ำรอบบริเวณที่เลี้ยงจากรายงานการวิจัยของกรมปศุสัตว์พบอัตราการปนเปื้อน *E. coli* และ Salmonella ดื้อยาในเนื้อสุกรที่ ตลาดสดและร้านขายเนื้อสูงกว่าในสุกรที่โรงเชือด

เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2558 มีรายงานพบยีนดื้อยาชนิดใหม่ MCR-1 (หรือ Plasmid-Mediated Colistin Resistance) ใน *E. coli* จากฟาร์มปศุสัตว์ของประเทศจีน ซึ่งดื้อต่อยาปฏิชีวนะ colistin ที่ใช้มากในการเลี้ยงสัตว์ โดยพบ *E. coli* ที่มียีน MCR-1 ในสุกรประมาณร้อยละ 20 หรือ 166 จาก 804 ตัวอย่างและเนื้อสัตว์ประมาณร้อยละ 15 หรือ 78 จาก 523 ตัวอย่าง นอกจากนี้ พบว่าผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลมีการติดเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่มียีน MCR-1 ประมาณร้อยละ 1 หรือ 16 ตัวอย่างจากผู้ป่วยในจำนวน 1,322 ราย และที่สำคัญคือ กลไกการดื้อยา colistin ที่พบครั้งนี้เป็นการถ่ายทอดยีน MCR-1 ที่ควบคุมการดื้อยา colistin ผ่านทาง plasmid แบบ horizontal gene transfer ซึ่งส่งผลให้เกิดการแพร่กระจายยีน MCR-1 ทั้งในแบคทีเรียชนิดเดียวกันและต่างชนิดกันได้ และในเดือน

ธันวาคม พ.ศ. 2558 มีรายงานว่าพบ ยีน MCR-1 ใน *Salmonella* และ *E. coli* ที่แยกได้จากคนและเนื้อสัตว์ในประเทศอังกฤษ

จากข้อมูลข้างต้นชี้ให้เห็นว่าปัญหาเชื้อดื้อยามีความซับซ้อนและเกี่ยวข้องกับหลายภาคส่วน เชื้อดื้อยาสามารถแพร่กระจายทั้งในโรงพยาบาลและชุมชน ฟาร์มปศุสัตว์ ในห่วงโซ่การผลิตสินค้าเกษตร และในสิ่งแวดล้อม การเดินทางระหว่างประเทศ ทำให้เชื้อดื้อยาแพร่กระจายอย่างรวดเร็วเช่นกัน ทั้งนี้เชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลอาจแพร่กระจายออกสู่ชุมชน สิ่งแวดล้อมและแพร่กระจายในวงกว้าง ในขณะเดียวกันเชื้อที่อยู่ในสัตว์และอาหารอาจแพร่เข้าสู่ห่วงโซ่อาหารและผู้บริโภคเชื้อดื้อยากำลังเป็นปัญหาที่สำคัญทั้งด้านสาธารณสุขและเศรษฐกิจของประเทศและของโลกอย่างแท้จริง จึงมีความจำเป็นอย่างเร่งด่วนที่จะต้องวางแนวทางและหามาตรการเพื่อควบคุมและป้องกันปัญหาภายในประเทศก่อนที่ความเสียหายจะมากขึ้นและไม่สามารถแก้ไขได้

ตัวอย่างมาตรการควบคุมการใช้ยาและเฝ้าระวังเชื้อดื้อยา

1. มาตรการควบคุมเชื้อดื้อยาในระดับสากล

1.1 Tripartite agreement FAO-OIE-WHO

เนื่องจากเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ (AMR: Antimicrobial resistance) เป็นปัญหาในระดับวงกว้างทั่วโลก เพื่อให้เกิดความตระหนักและจัดการปัญหาดังกล่าวจึงได้เกิดความร่วมมือ Tripartite agreement FAO-OIE-WHO ขึ้นและมีแนวทางคือ

- สนับสนุนให้เกิด International standard โดยการ Harmonize protocols and methodologies of AMR
- สนับสนุนการ Surveillance data on AMR และ Monitor antimicrobial usage (AMU) เพื่อนำไปสู่การวิเคราะห์ความเสี่ยงการเกิด AMR ต่อไป
- สนับสนุนด้าน Technical capacity ที่เกี่ยวข้องกับ AMR
- สนับสนุนความร่วมมือด้านการศึกษาวิจัย ให้เกิดนโยบายที่มีประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงการเกิด AMR
- สนับสนุนการศึกษาวิจัยยาต้านจุลชีพชนิดใหม่
- สนับสนุนการใช้ยาที่มีคุณภาพ และห้ามการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมในเชิงนโยบาย
- สนับสนุนให้เกิดธรรมาภิบาลในทุกภาคส่วน (Good governance of all sectors) ในด้านนโยบายการกำกับดูแลการใช้ยา ความสามารถห้องปฏิบัติการ มาตรฐานสากล การเฝ้าระวังและการควบคุมการใช้ยา
- ในระดับประเทศ สนับสนุนให้เกิดความร่วมมือ ของหน่วยงานสาธารณสุข หน่วยงานเกี่ยวข้องด้าน การเกษตร ปศุสัตว์ อาหาร และสิ่งแวดล้อม ให้มีความเชื่อมโยงด้านนโยบาย และระเบียบในการ Approve ยาต้านจุลชีพ, Prescription control และ Monitoring of use

1.2 ปัญหาที่พบในประเทศกำลังพัฒนา คือ

1.2.1. ไม่มีการควบคุมการกระจายของยาต้านจุลชีพ

1.2.2. พบยาต้านจุลชีพที่ต้องควบคุมบางชนิดกระจายไปเพื่อการใช้ในประเทศ

1.2.3. เกษตรกรสามารถเข้าถึงยาได้โดยไม่มีการควบคุมการใช้ยาจากสัตวแพทย์

1.3 แนวทางการแก้ปัญหาในประเทศกำลังพัฒนา

1.3.1. ส่งเสริมความร่วมมือในระดับนานาชาติ

1.3.2. เสริมความตระหนักถึงปัญหาเชื้อดื้อยา

1.3.3. Implement good governance

1.3.4. ให้ความสำคัญกับระบบการบริการที่มีคุณภาพ และคุณสมบัติและสมรรถนะของสัตวแพทย์ (Qualified veterinarian),private sector และห้องปฏิบัติการ

1.3.5. สร้างความเข้าใจกับ Stakeholder

1.3.6. สนับสนุนการประเมินความเสี่ยงการเกิดเชื้อดื้อยา และจัดลำดับความสำคัญในการใช้ยาต้านจุลชีพ

1.3.7. ส่งเสริมการศึกษาวิจัยและความร่วมมือระหว่าง Public-private partnership

1.4 แนวทางการใช้ยาต้านจุลชีพด้วยความรับผิดชอบและสมเหตุผล

1.4.1. มีการ Harmonize การเก็บข้อมูลปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ

1.4.2. OIE สนับสนุนให้มีการพัฒนาและจัดตั้ง National system ของประเทศสมาชิกเพื่อเก็บข้อมูลการใช้ยาและ Monitor AMR ในสัตว์สนับสนุน Good agriculture practice (GAP) และการใช้วัคซีนให้เป็นไปตามมาตรฐาน OIE หรือ Codex เพื่อลดการเกิดและการแพร่กระจาย AMR

1.4.3. การใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์ด้วยความรับผิดชอบและสมเหตุผล ควรเป็นไปตามมาตรฐาน OIE ใน Chapter 6.9 of Terrestrial animal health code และ

1.4.4. การใช้ยาต้านจุลชีพควรเป็นไปตาม OIE list of antimicrobial agents of veterinary importance โดยพิจารณาร่วมกับ WHO list of และไม่ควรใช้ Veterinary critically important antimicrobials (VCIA) ในวัตถุประสงค์ เป็น Preventive treatment ในอาหารและน้ำ สำหรับยาในกลุ่ม Veterinary highly important antimicrobials (VHIA) ไม่ควรใช้เป็น 1st line drugs และควรทำ Bacteriological test ก่อน

1.5 การเก็บข้อมูลเชิงปริมาณของปริมาณยาต้านจุลชีพที่ใช้

- ข้อมูลปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ และข้อมูลการเกิดเชื้อดื้อยาในประเทศ เป็นข้อมูลสำคัญในการดำเนินการเพื่อกำหนด National policy ต่อสู้กับปัญหาเชื้อดื้อยา ซึ่ง OIE ได้กำหนดแนวทางใน OIE Terrestrial animal health code Chapter 6.8 monitoring of the quantities and usage patterns of antimicrobial agents used in food producing animal. และสำหรับสัตว์น้ำ OIE Aquatic animal health code Chapter 6.3

1.6 ความสำคัญของการเฝ้าระวังการใช้ยา

- เพื่อแก้ปัญหาการดื้อยาและกำหนดแนวทางได้แม่นยำ
- ทราบทิศทางการใช้ยาในแต่ละช่วงเวลา
- ช่วยในการจัดการความเสี่ยงและวางยุทธศาสตร์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ
- เพื่อให้เกิดความโปร่งใสในการสื่อสารความเสี่ยง

1.7 OIE พัฒนาแบบสอบถามเพื่อสำรวจการใช้ยา

องค์การสุขภาพสัตว์โลก (World Organization for Animal Health; OIE) ได้ทำการประเมินคุณภาพของระบบงานด้านสุขภาพสัตว์ รวมถึงระบบการงานของสัตวแพทย์บริการ (veterinary services) มากกว่า 130 ประเทศ จากการประเมินพบว่าผู้รับการประเมินส่วนใหญ่รวมถึงประเทศไทย ยังมีกฎระเบียบในการควบคุมยา ตั้งแต่การนำเข้า การผลิต การกระจายและการใช้ยาโดยเฉพาะยาต้านจุลชีพไม่เหมาะสม หรืออาจมีแต่ไม่ได้นำไปปฏิบัติ เช่น มีการซื้อ -ขายยาต้านจุลชีพ เหมือนสินค้าทั่วไป มีการขายทางสื่อ online เป็นต้น รวมถึงยังมีการนำยาต้านจุลชีพมาใช้ในวัตถุประสงค์เพื่อเสริมการเจริญเติบโตของสัตว์ ตลอดจนการนำไปใช้ในพืชที่ผลิตเพื่อให้ผลไม้ เช่น ส้ม เพื่อควบคุมเชื้อแบคทีเรีย การใช้ยาต้านจุลชีพจำนวนมากโดยขาดการควบคุมอย่างเหมาะสม ทำให้ปัญหาเชื้อดื้อยายิ่งทวีความรุนแรง ควบคู่ไปกับการใช้ยามากเกินความจำเป็น และไม่เหมาะสมในมนุษย์ ด้วยเหตุดังกล่าวองค์การอนามัยโลก และองค์การสุขภาพสัตว์โลกจึงขอความร่วมมือให้ประเทศสมาชิกดำเนินการรวบรวมข้อมูลปริมาณการใช้ยาทั้งในมนุษย์และสัตว์ ผ่านการตอบแบบสอบถาม โดยที่ประชุมสมัชชาองค์การสุขภาพสัตว์โลก

ปี ค.ศ. 2012 OIE พัฒนาแบบสอบถามเพื่อ monitor ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ โดยส่งให้ OIE delegates และ OIE National focal points for veterinay products และนำเสนอในที่ประชุม OIE global conference ในเดือน มี.ค. 2013 ที่ปารีส ประเทศฝรั่งเศส โดยแบบสอบถามส่วนแรก General context สอบถามถึง ระเบียบการห้ามใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อเป็นสารเร่งการเจริญเติบโต (growth promoter) และระบบการเก็บข้อมูลเชิงปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์ ส่วนที่สองคือ Implementation of OIE standard (Chapter 6.8 of terrestrial code) เมื่อสรุปผลจากแบบสอบถาม พบว่ามีประเทศสมาชิก OIE ตอบกลับแบบสอบถามมาทั้งสิ้น 85% (152/178 ประเทศ) และพบว่ามีเพียง 27% ที่มีระบบเก็บข้อมูล Official system เป็นข้อมูลในเชิงปริมาณ

ปี ค.ศ. 2015 มีมติให้ประเทศสมาชิกดำเนินการ harmonized ระบบการรวบรวมข้อมูลดังกล่าวตามมาตรฐาน OIE ในการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาและรวบรวมปริมาณการใช้ยาในสัตว์เลี้ยงเพื่อการบริโภค ซึ่งการดำเนินการดังกล่าวเป็นส่วนหนึ่งของ WHO Global Action Plan on Antimicrobial Resistance โดย OIE ได้ขอความร่วมมือให้ประเทศสมาชิก รวบรวมข้อมูลตามแบบสอบถามเพื่อส่งข้อมูลให้ OIE รวบรวมปริมาณการใช้ยาในสัตว์ทั่วโลก (Global database) ซึ่ง OIE ได้จัดทำ Guideline ในการกรอกข้อมูล โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อจัดทำรายงานปริมาณการกระจาย และการใช้ยาในสัตว์ เป็นประจำทุกปี โดยรูปแบบการเก็บข้อมูลปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์เน้นที่ปริมาณการขายยาต้านจุลชีพให้แก่สัตว์ โดยมีข้อมูลที่ต้องกรอกในแบบสอบถาม ดังนี้

1.7.1. Administrative information

ให้ระบุข้อมูลในภาพรวมของประเทศ เช่น ชนิดสัตว์ แหล่งที่มาข้อมูลและประมาณปริมาณว่าเป็นกี่ % ของประเทศ นโยบายเกี่ยวกับการใช้สารเร่งการเจริญเติบโต รายชื่อสารเร่งการเจริญเติบโตที่มีการใช้

1.7.2. รายงานเป็นปริมาณสารออกฤทธิ์ Active ingredient (AI) หน่วย Kg

1.7.2.1 รายงานตามกลุ่มยาที่เป็น Veterinary importance ทั้งหมด 20 กลุ่ม ได้แก่ Aminoglycosides, Arsenicals, Cephalosporins, Fluoroquinolones,Lincosamides, Glycopeptides, Glycophospholipids, , Macrolides, Nitrofurans, Orthosomycins, Other quinolones, Penicillins, Phenicols, Pleuromutilins, Polypeptides, Quinoxalines, Streptogramins, Sulfonamides, Tetracyclins และ Others

1.7.2.2 แบ่งรูปแบบการรายงานให้ประเทศสมาชิกเลือกในการรายงานได้ 3 รูปแบบตามความละเอียดของข้อมูล

รูปแบบที่ 1 : รายงานปริมาณสารออกฤทธิ์ (active ingredients : AI) รวม, ปริมาณ AI ที่ใช้เพื่อการรักษาและป้องกัน,และปริมาณ AI ที่ใช้เพื่อเสริมการเจริญเติบโต โดยไม่แยกชนิดสัตว์

รูปแบบที่ 2 : รายงานปริมาณ AI รวม, ปริมาณ AI ที่ใช้เพื่อการรักษาและป้องกัน, และปริมาณ AI ที่ใช้เพื่อเสริมการเจริญเติบโต แยกชนิดสัตว์บกและสัตว์น้ำ

รูปแบบที่ 3 : รายงานปริมาณ AI รวม, ปริมาณ AI ที่ใช้เพื่อการรักษาและป้องกัน, และปริมาณ AI ที่ใช้เพื่อเสริมการเจริญเติบโต แยกชนิดสัตว์บกและสัตว์น้ำและแยกเป็น Route ทางการกิน ทางการฉีด และทางอื่น ๆ

แบบสอบถามดังกล่าวมีสมาชิกรายงานปริมาณการใช้ยา 89 ประเทศ พบว่ายาที่ใช้มาก คือ ยากลุ่ม Tetracycline (47.8 %), Macrolide (15.7%), Sulfonamides (7.5 %), Penicillins (7.4 %)

และเพื่อให้สามารถเปรียบเทียบปริมาณการใช้ยาของแต่ละประเทศ OIE มีแผนจะนำข้อมูลปริมาณการใช้ยาที่มีการรายงานจากแต่ละประเทศ มาเทียบกับ biomass ของประชากรสัตว์ที่ประเทศสมาชิกรายงานผ่านระบบ World Animal Health Information Database (WAHIS) ในระยะถัดไป

2. มาตรการควบคุมเชื้อดื้อยาของประเทศญี่ปุ่น

2.1 JVARM : Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (โปรแกรมเฝ้าระวังเชื้อดื้อยา และการใช้ยาต้านจุลชีพในทางสัตวแพทย์) มีวัตถุประสงค์ ดังนี้

2.1.1 เพื่อ Monitor เชื้อแบคทีเรียดื้อยาในสัตว์ปกติและสัตว์ป่วยที่บริโภคเป็นอาหาร

2.1.2 เพื่อ Monitor ปริมาณ การใช้ยาต้านจุลชีพ

2.1.3 เพื่อ Identify efficacy ของยาต้านจุลชีพที่ใช้ในสัตว์ที่นำมาบริโภคเป็นอาหาร

2.1.4 ส่งเสริมการใช้ยาด้วยความรอบคอบและระมัดระวัง

2.1.5. เพื่อสร้างความเชื่อมั่นด้าน Public health

2.2 การ Monitor เชื้อแบคทีเรียดื้อยา

แบ่งเป็น 47 prefectures ทั่วประทศญี่ปุ่น ซึ่งแต่ละ prefectures จะเก็บตัวอย่างจากวัว 6 ฟาร์ม หมู 2 ฟาร์ม ไก่เนื้อ 4 ฟาร์ม ไก่ไข่ 4 ฟาร์ม และจากโรงฆ่าในท้องถิ่น ส่งไปยัง Livestock hygiene service center (LHSC) ซึ่งมีทั้งหมด 170 centers เพื่อเพาะแยกเชื้อและหาค่า Minimum inhibitory concentration (MIC) และรายงานข้อมูลต่อ National Veterinary Assay Laboratory (NVAL) และ Food and Agricultural Materials Inspection Center (FAMIC) โดย เก็บ 2 isolate ต่อ 1 ตัวอย่าง เพื่อ isolation และ typing ด้วยวิธี PCR หรือ serotyping และ ทดสอบ AMR test ด้วยวิธี Standardized agar dilution method และ Semi automate broth dilution หาค่า MIC ตามมาตรฐาน CLSI หลังจากนั้นจะวิเคราะห์ข้อมูลและรายงานผลเชื้อดื้อยาในด้าน Molecular epidemiology และ Resistance mechanism มายัง Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries (MAFF) เพื่อวิเคราะห์ข้อมูลและจัดทำ Risk management และ Risk assessment เพื่อกำหนดเป็นนโยบายหรือมาตรการต่อไป

เชื้อที่เป็น target bacteria ได้แก่ *E. coli,Enterococcus* spp., เป็น Indicator bacteria และ *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. เป็น Zoonotic bacteria นอกจากนี้ยังมีการเฝ้าระวัง

animal pathogen จาก clinical isolate ได้แก่ *Salmonella, Staphlococcus, Actinobacillus pleuro pneumonia* และอื่น ๆ

จากข้อมูลพบว่า *E. coli* ดื้อต่อ Tetracyclin > Streptomycin > Ampicillin > Nalidixic acidและในไก่เนื้อพบการดื้อต่อยากลุ่ม Cephalosporins จึงมีการห้ามใช้ Ceftiofur ซึ่งมีการใช้แบบ extra label use ในโรงฟักไข่และพบว่ามีการดื้อยาลดลงจาก 18 % ในปี ค.ศ. 2012 เหลือ 5 % ในปี ค.ศ. 2013

2.3 การ Monitor การใช้ยาต้านจุลชีพ

กำหนดให้มีการรายงาน ปริมาณการขาย, ชื่อยา, น้ำหนัก AI (kg), Route, Species จากโรงงานผลิตยา ร้านขายยา และจากสัตวแพทย์มาที่ผู้รับใบอนุญาตขึ้นทะเบียนยาซึ่งเป็นผู้รวบรวมข้อมูลแล้วจัดทำเป็นรายงานประจำปีของปริมาณการใช้ยาโดยประมาณปริมาณการขายในแต่ละชนิดสัตว์ ส่งมายัง National Veterinary Drug Assay Laboratory ในสังกัดกระทรวงเกษตร เพื่อจัดทำ Annual report ต่อไป ทั้งนี้ในภาพรวมมีการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์และสัตว์เลี้ยงลดลงจาก 1,292 ตัน ในปี ค.ศ. 2001 เหลือ 1,031 ตันในปี ค.ศ. 2013

จากข้อมูลพบว่า สุกร มีการใช้ยาต้านจุลชีพปริมาณมากที่สุดและกลุ่มยาที่ใช้มากเรียงลำดับได้ คือ Tetracyclins > Sulfonamides > Macrolides > Penicillins > Aminoglycosides > Phenicols > Lincomycins > Fluoroquinolones

2.4 แนวทางการจัดการความเสี่ยงเชื้อดื้อยาในสัตว์ปศุสัตว์โดยหน่วยงาน MAFF

หน่วยงาน MAFF เมื่อได้รับข้อมูลจาก NVAL จะดำเนินการวิเคราะห์ความเสี่ยงด้านเชื้อดื้อยา และกำหนดแนวทางการจัดการที่เหมาะสม

ในประเทศญี่ปุ่น การสั่งยาใช้เป็นระบบ Prescription และจะขายยาสำหรับสัตว์ตามใบสั่งยาจากสัตวแพทย์เท่านั้น

ระบบการประเมินความเสี่ยง หากพบว่ามีความเสี่ยงสูงจะถอนใบอนุญาต หรือห้ามการใช้ชั่วคราว หากมีความเสี่ยงระดับปานกลาง จะจำกัดการใช้หรือใช้เป็น 2nd choice มีการเพิ่มความถี่การเก็บตัวอย่างและเฝ้าระวัง และในกรณีที่มีความเสี่ยงต่ำก็จะดำเนินการเก็บตัวอย่างและเฝ้าระวังอย่างต่อเนื่อง

2.5 Prudent use guideline

2.5.1. ป้องกันการติดเชื้อ โดยส่งเสริมระบบการจัดการ Good hygiene practice (GHP)

2.5.2. ส่งเสริมการใช้ยาเมื่อมีความจำเป็น โดยระบุสาเหตุและแนวทางการรักษา

2.5.3. ส่งเสริมการใช้ยาอย่างมีประสิทธิภาพภายใต้ผล Sensitivity test และสงวนยาจำเป็น เช่น 3rd generation of cephalosporin เป็น 2nd choice

2.5.4. เผยแพร่ข้อมูลด้านเชื้อดื้อยาสร้างความเข้าใจและตระหนัก ระหว่างหน่วยงานรัฐ เกษตรกร อุตสาหกรรม และผู้ขาย

ประเทศญี่ปุ่นมีโปรแกรมเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาโดยวิธีการหาค่า MIC (Minimum inhibitory concentration) ซึ่งจัดทำเป็นฐานข้อมูลจากโรงพยาบาล (Japan Nosocomial Infection Surveillance; JANIS) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 และในทางสัตวแพทย์ (Japanese veterinary antimicrobial resistance monitoring; JVARM) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1999 และจากการเปรียบเทียบข้อมูลทางพันธุกรรมของยีนดื้อยา β-Lactamase gene ซึ่งทำให้เกิดเชื้อดื้อยากลุ่ม β- Lactams ในคนและสัตว์ ยังไม่พบความสัมพันธ์เชื่อมโยงกัน

3. มาตรการควบคุมเชื้อดื้อยาของสหภาพยุโรป

ใช้ระบบ Rotation วนทุก ๆ 2 ปี เช่น แผนปี ค.ศ. 2014 เก็บตัวอย่างในสัตว์ปีก และแผนปี 8.L. 2015 ในสุกรและโค การทดสอบการดื้อยาใช้วิธี Dilution method เพื่อทดสอบความไวของเชื้อต่อยา เชื้อที่ต้อง Monitor ได้แก่

3.1.1. *Salmonella* spp. จำนวน 170 isolates

- Boot swabs ไก่เนื้อและไก่ไข่ ที่ฟาร์ม
- เก็บหนังคอซากไก่ ตาม Regulation 2073/2005
- Swab ซากสุกร ตาม Regulation 2073/2005

3.1.2. Commensal bacterial จำนวน 170 isolates

- กรณีไก่เนื้อ*: E. coli*และ*C. jejuni*, กรณีสุกรและโค*: E. coli*
- เก็บตัวอย่าง Caecum ที่โรงฆ่า

3.1.3. ESBL-AmpC-producing *E. coli* and *Salmonella* spp. จำนวนอย่างละ 300 ตัวอย่าง

- เก็บตัวอย่าง Caecum ที่โรงฆ่า
- เก็บตัวอย่างเนื้อจากร้านจำหน่าย

3.1.4.เก็บตัวอย่างตามความสมัครใจ ได้แก่

- *C. coli, Enterococcus faecalis/ Enterococcus faecium* จำนวนอย่างละ 170 isolates
- เก็บตัวอย่าง Caecum ที่โรงฆ่า

3.1.5 Carbapenemase - producing *E. coli* จำนวน 300 ตัวอย่าง

- เก็บตัวอย่าง Caecum ที่โรงฆ่า
- เก็บตัวอย่างเนื้อจากร้านจำหน่าย

<u>หมายเหตุ</u>

ถ้าประเทศสมาชิกสหภาพยุโรปใด มีกำลังการผลิตเนื้อไก่ และเนื้อสุกรที่โรงฆ่าน้อยกว่า 100,000 ตันต่อปี ให้ลดจำนวน เหลือ 85 isolates และ 150 ตัวอย่าง

การเก็บตัวอย่างควรสุ่มเลือกจากโรงฆ่าที่มีกำลังการผลิตสูงก่อน เช่น กำลังการผลิต มากกว่า 60 % ของเนื้อสัตว์ที่บริโภคภายในประเทศนั้น ๆ และควรสุ่มตัวอย่างให้กระจายตลอดทั้งปีครบทุกฤดูกาล

ในการ Monitor ESBL-AmpC-Carbapenemase-producing *E. coli* and *Salmonella* spp. จากตัวอย่าง Caecum และเนื้อของไก่และสุกร นั้น ให้นำมาทดสอบกับยาใน 1st Panel ที่มี Cefotaxime/Ceftazidime/Meropenemก่อน หากดื้อยาจะนำไปทดสอบกับ 2nd Panel ที่มี Imipenem/ Meropenem ต่อไป และในกรณีที่พบความชุก ESBL-AmpC-producing *E. coli* สูง ต้องนำมาทำ Quantitative เทียบเป็นสัดส่วนกับเชื้อ *E. coli* ที่พบด้วย

การเฝ้าระวังการใช้ยาในสหภาพยุโรป

เนื่องจากประเทศสมาชิกสหภาพยุโรปมีระบบการเก็บข้อมูล และเผยแพร่ข้อมูลในระดับประเทศที่แตกต่างกันไป หน่วยงาน European Medicines Agency (EMA) ของสหภาพยุโรป จึงได้เริ่มแผนงาน **European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) project** ในเดือน เมษายน 2010 เพื่อ harmonize ข้อมูล รายงานข้อมูลการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์ของประเทศสมาชิกสหภาพยุโรป โดยแนะนำให้มีการรายงานปริมาณการขายและจำหน่ายยาจากผู้จำหน่ายยาหรือเจ้าของทะเบียนตำรับยาโดยรายงานเป็นปริมาณของสารออกฤทธิ์ (active ingredients: AI) ที่มีการจำหน่ายไปในสัตว์แต่ละชนิดและนำมาคำนวณเทียบกับน้ำหนักประชากรสัตว์ทั้งหมด ณ ช่วงเวลาที่มีการให้ยา ได้เป็นหน่วย population correction unit (PCU) เพื่อใช้ในการติดตามการใช้ยาและนำข้อมูลมาวิเคราะห์หาปัจจัยก่อให้เกิดความเสี่ยงในการแพร่กระจายของการดื้อยาต้านจุลชีพในสัตว์

วิธีการรวบรวมให้ได้ข้อมูล mg of active ingredient (AI) / Population correction unit (PCU)

1. ปริมาณยาต้านจุลชีพในสัตว์ mg of active ingredient (AI)

- ให้แต่ละประเทศรายงานปริมาณยาต้านจุลชีพที่จำหน่ายหรือขายทั้งหมด เป็นน้ำหนัก AI และแยกตามรูปแบบการใช้ยา โดยมีการ harmonize ข้อมูลแยกเป็นรายชนิดสัตว์และกลุ่มย่อยตาม weight group หรือ production type

- การคำนวณน้ำหนักของ AI เพื่อให้เป็นข้อมูลเป็นมาตรฐานเดียวกัน ต้องใช้ค่า conversion factor (mg/IU) เพื่อเปลี่ยนปริมาณยาต้านจุลชีพ (IU) ให้เป็น mg ตามภาคผนวก ข

2. Population correction unit (PCU)

- PCU คือเป็นหน่วนในทางทฤษฎีที่พัฒนาโดย European Medicines Agency ในปี ค.ศ. 2009 โดยคำนวณจากประชากรสัตว์ใน 1 ปี และการประมาณน้ำหนักของสัตว์ปศุสัตว์แต่ละชนิด ในขณะที่ใช้ยา โดย 1 PCU = 1 kg

- การคิดจำนวนสัตว์ใช้ข้อมูลจำนวนสัตว์ ที่นำเข้า ส่งออก เพื่อนำไปขุน จาก Eurostat ซึ่งระบบนี้พบปัญหาว่า ข้อมูลที่ได้ต่ำกว่าความเป็นจริง ต่อมาใช้ข้อมูลจาก TRACE ซึ่งเป็นระบบฐานข้อมูลนับจำนวนและปริมาณจากใบรับรองสุขภาพของสัตว์ที่ผ่านเข้าแดน ซึ่งมีความน่าเชื่อถือมากกว่าแต่ข้อมูลจาก TRACE ไม่ได้รวมจำนวนสัตว์ที่ส่งออกไปยังประเทศนอกกลุ่ม สหภาพยุโรปและไม่ได้มีการ public data เนื่องจากเป็นตัวเลขทางด้านเศรษฐกิจทำให้การสืบค้นค่อนข้างทำได้ยาก

- การคำนวณค่า PCU คิดจาก **จำนวนสัตว์** (นำเข้า ส่งออก เคลื่อนย้าย เข้าฆ่า) **x น้ำหนักเฉลี่ย**(ขณะใช้ยาแต่ละช่วงอายุซึ่ง harmonized กันแล้ว)

ปริมาณการใช้ยา เป็น mg/PCU คือ ปริมาณสารออกฤทธิ์ของยาที่สัตว์ได้รับต่อน้ำหนักสัตว์ 1 กิโลกรัม ณ เวลาที่มีการให้ยา

$$\text{mg/PCU} = \frac{\text{Active Ingredient (AI); (mg, kg of active ingredient)}}{\text{Population correction unit (PCU); (kg of animal weight)}}$$

AI = kg of active ingredient of veterinary drugs

PCU = Animal population X average weight at treatment

- ค.ศ. 2005 - 2012 ESVAC project รายงานปริมาณการขายและจำหน่ายยาจากผู้จำหน่ายยาหรือเจ้าของทะเบียนตำรับยาโดยรายงานเป็นหน่วย mg of active ingredients per population correction unit (mg /PCU)

- ค.ศ. 2013 ESVAC project เพิ่มการเก็บข้อมูลปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพจากฟาร์มเลี้ยงสัตว์ตามปริมาณการใช้จริงในแต่ละชนิดสัตว์ โดยรายงานปริมาณการใช้ยาเป็นหน่วย Define Daily Dose for Animal (DDDvet) ซึ่งอยู่ระหว่างการพัฒนาระบบ เนื่องจากการหาค่า DDDA ทำให้สามารถทราบปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพที่ใช้จริงที่ตัวสัตว์ ซึ่งจะดูจากบันทึกการใช้ยาของเกษตรกรและสัตวแพทย์ ทำให้ทราบปัจจัยที่ทำเกิดความเสี่ยงเชื้อดื้อยาและหาแนวทางการจัดการได้อย่างเหมาะสม

ตารางที่ 5-1 น้ำหนักเฉลี่ยของสัตว์เป็นกิโลกรัม (average weight at treatment) ที่ใช้ในการคำนวณ PCU

Animal category	AW at treatment (kilos)
Cattle	
Slaughter cows	425
Slaughter heifers	200
Slaughter bullocks and bulls	425
Slaughter calves and young cattle	140
Imported/exported cattle for slaughter	425
Imported/exported cattle for fattening	140
Livestock dairy cows	425
Pigs	
Slaughter pigs	65
Imported/exported pigs for slaughter	65
Imported/exported pigs for fattening	25
Livestock sows	240
Poultry	
Slaughter broilers	1
Slaughter turkeys	6.5
Imported/exported poultry for slaughter[3]	1

การปรับปรุงการเก็บข้อมูลปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์ของสหภาพยุโรปในด้าน Technical units of measurement and indicators for consumption

เนื่องจากข้อจำกัดของการคำนวณปริมาณการใช้ยา โดยใช้วิธีการประมาณการจากบรรจุภัณฑ์ที่มีการขายไปนั้น ยังไม่ทราบข้อมูลการกระจายว่ามีการนำไปใช้จริงในสัตว์ชนิดต่างๆ จำนวนเท่าไหร่ เนื่องจากทะเบียนยาสัตว์ 1 รายการสามารถนำไปใช้ในสัตว์ได้หลายชนิด การประมาณการใช้จากปริมาณการขายสามารถใช้ในการดูแนวโน้มการใช้ยาชนิดต่างๆ ในสหภาพยุโรปได้เท่านั้น ดังนั้นจึงได้มีการปรับปรุงการเก็บข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อให้ทราบแนวโน้มการใช้ยาจริงในฟาร์ม ที่ให้ยากับสัตว์จริง ควบคู่ไปกับการเก็บข้อมูลในหน่วย mg/PCU สหภาพยุโรปมีการศึกษาข้อมูล**ปริมาณการใช้จริง (consumption)** สำหรับยาต้านจุลชีพของประเทศสมาชิกสหภาพยุโรป แยกตามรายชนิดสัตว์ ได้แก่ สุกร สัตว์ปีก และวัว โดยปรับปรุงหน่วยที่ใช้เก็บ

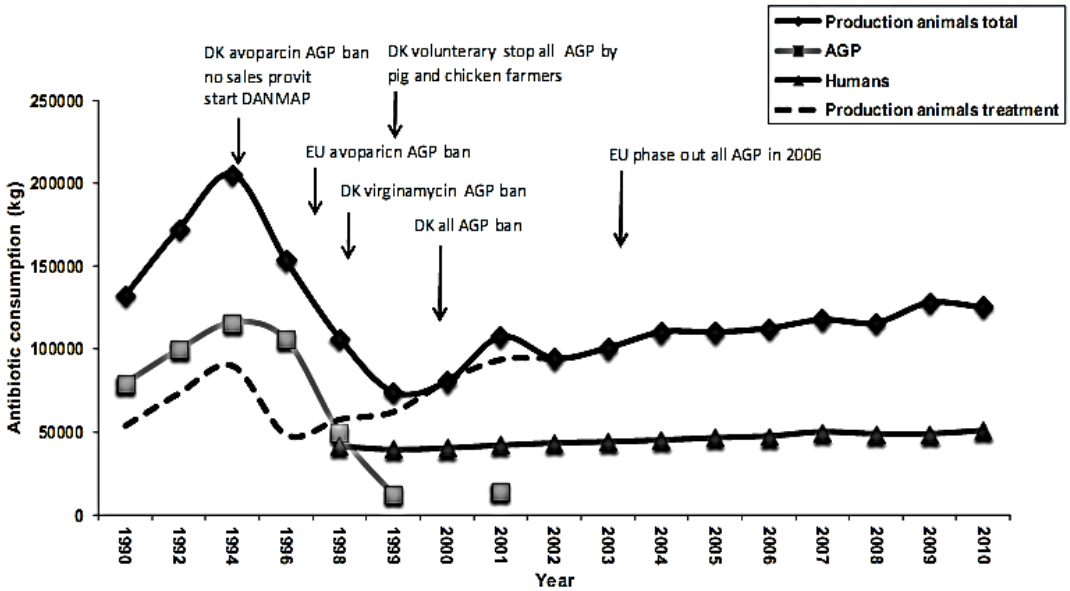
ข้อมูลปริมาณการใช้ยาของประเทศสมาชิกมา harmonize ให้เป็นรูปแบบเดียวกัน เป็นหน่วย **Define daily dose for animal (DDD vet) หรือคือ "the assumed average dose per kg animal per species per day"** และ **Define course dose for animal (DCD vet) หรือคือ assumed average dose per kg animal per species per treatment course** (DCD vet = DDDA x assumed duration of treatment) เพื่อนำมาใช้ในการรายงานข้อมูล โดยได้มีการรวบรวมข้อมูล dose และ duration of treatment จาก Summary of product characteristics (SPC) ของประเทศสมาชิก และอยู่ระหว่างการพัฒนารายงานการใช้ยาจริงในหน่วย DDD vet และ DCD vet

<u>แนวทางการเก็บข้อมูลปริมาณการใช้ยาในระดับฟาร์ม</u>

- รายงานข้อมูลการใช้ยา ทางระบบอิเลคทรอนิคส์ ภายใต้รูปแบบการกรอกข้อมูลเดียวกันมายังศูนย์รับข้อมูลส่วนกลางผู้ที่รายงานข้อมูลเข้ามาเช่น สัตวแพทย์ เภสัชกร โรงงานผลิตอาหารสัตว์ เจ้าของฟาร์ม เป็นต้น ซึ่งการประมาณปริมาณการใช้ยาโดยอาศัยข้อมูลจากบันทึกการใช้ยาของเกษตรกรและสัตวแพทย์ ถือว่าเป็นข้อมูลที่น่าจะใกล้เคียงความจริงมากที่สุด แต่การรายงานข้อมูลดังกล่าวมายัง ESVAC ด้วยวิธีอิเลคทรอนิคส์นั้นยังมีข้อจำกัดสามารถดำเนินการได้แค่เพียงบางประเทศเท่านั้น
- วิธี Cross sectional studies เป็นการประมาณปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ ในตัวอย่างของสัตว์ โดยเก็บข้อมูลจากใบ record ย้อนหลัง หรือเก็บข้อมูลจากแบบสอบถาม หรือข้อมูลจาก farm visit
- วิธี Prospective longitudinal studies เก็บข้อมูลการใช้ยาต้านจุลชีพในกลุ่มตัวอย่างของสัตว์ โดยออกแบบรูปแบบเอกสารให้กรอกข้อมูล แล้วเก็บข้อมูลภายในระยะเวลาที่กำหนด เช่น ข้อมูลของรอบการผลิตนั้นๆ หรือรอบการผลิตถัดไป อาจมีการรายงานผ่านระบบอิเลคทรอนิคส์

4. มาตรการควบคุมเชื้อดื้อยาของประเทศเดนมาร์ค

ปี ค.ศ.1988 avoparcin เริ่มใช้ทั่วไปในสัตว์และประเทศเดนมาร์คใช้เพื่อเป็น antimicrobial growth promoters (AGPs) ในสุกรและไก่ จนเมื่อมีการสำรวจในปี 1995 พบอุบัติการณ์เกิด Vancomycin-resistant Enterococcus bacteria (VRE) ในฟาร์มสูงถึง 80% อุตสาหกรรมการผลิตไก่เนื้อของประเทศเดนมาร์คจึงสมัครใจยุติการใช้ Avoparcin และในปีเดียวกัน กระทรวงเกษตร ของเดนมาร์คได้ห้ามการใช้ avoparcin เป็น AGPs แต่เนื่องจากยังมีข้อขัดแย้งจากอุตสาหกรรมการผลิตยา เดนมาร์คจึงได้ก่อตั้งหน่วยงาน DANMAP เพื่อ monitor ความเสี่ยงจากเชื้อดื้อยาที่เกิดขึ้นโดยมีข้อมูลทางวิทยาศาสตร์สนับสนุนและลดข้อขัดแย้งดังกล่าว ต่อมาในปี ค.ศ. 1996 EU ได้ห้ามการใช้ Avoparcin และในปี ค.ศ. 1998 EU ห้ามการใช้ virginiamycin, bacitracin, tylosin, and spiramycin เป็น AGPs ซึ่งในปีนี้เดนมาร์คได้ห้ามการใช้ AGPs ทุกชนิดในอุตสาหกรรมการผลิตไก่ และในปี ค.ศ. 2000 ห้ามการใช้ AGPs ทุกชนิดในอุตสาหกรรมการผลิตสุกร ของเดนมาร์คก่อนสหภาพยุโรป ซึ่งห้ามทั้งหมดในปี 2006



รูปที่ 5-6 เปรียบเทียบปริมาณการบริโภคยาในมนุษย์และสัตว์ และผลของมาตรการยกเลิก AGP ในเดนมาร์ค (DK) และ สหภาพยุโรป (EU)

4.2 แนวทางการจัดการเชื้อดื้อยาของประเทศเดนมาร์ค

4.2.1.ด้านนโยบาย

- จัดทำคู่มือการใช้ยาในฟาร์มสำหรับสัตวแพทย์ ระบุรายละเอียดการรักษาและมีการ Update ข้อมูลทุกปี
- จำกัดการใช้ยาบางตัวในการใช้เป็น Medicated feed หรือให้ใช้เฉพาะเป็นกรณี
- ประเทศเดนมาร์คสัตวแพทย์สามารถสั่งยาได้ แต่ไม่สามารถขายยาให้ฟาร์มได้โดยตรง
- จำกัดการสั่งยาต้านจุลชีพได้ไม่เกิน 5 วัน
- ห้ามไม่ให้มีมาตรการส่งเสริมการเพิ่มยอดขาย
- ปี ค.ศ 2010 เริ่มใช้ระบบ Yellow card เพื่อควบคุมปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ
- มีการเพิ่มอัตราภาษี ยาต้านจุลชีพกลุ่ม Critically important antimicrobials drugs เป็น 10.8 % และลดภาษียาและวัคซีนกลุ่มอื่น ๆ เช่น penicillin 0.8 %, ยาต้านจุลชีนอื่น 5.5 %, และ วัคซีน 0 % เป็นต้น

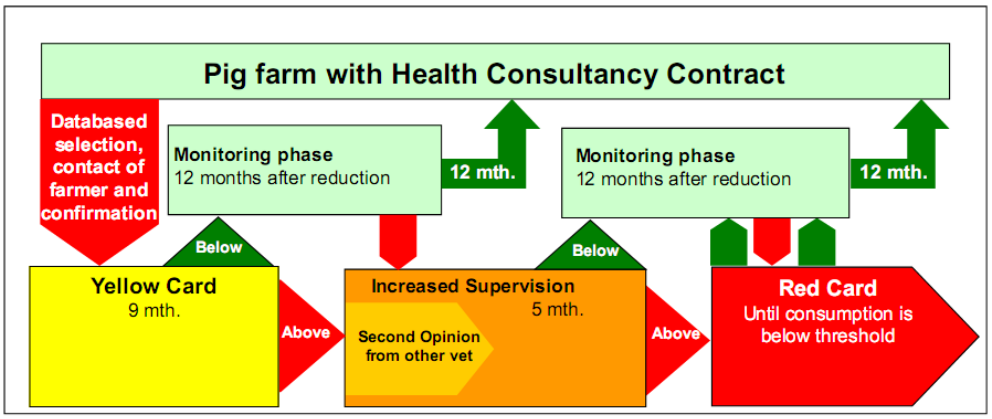
4.2.2. ด้านการวิจัย

- ศึกษาระบบความปลอดภัยทางชีวภาพ เช่น Specific pathogen free (SPF) และการเลี้ยงแบบ All in all out (AIAO)
- ปรับปรุงพันธุ์สัตว์ให้ทนทานในธรรมชาติ
- พัฒนาอาหารสัตว์ให้สัตว์สามารถดูดซึมไปใช้ประโยชน์เต็มที่
- ศึกษาระบบการรักษาสัตว์เป็นรายตัว มากกว่าการให้ยาเพื่อป้องกันในระดับฝูง
- สนับสนุนการศึกษาและพัฒนาวัคซีน

4.3 การจัดการความเสี่ยงเชื้อดื้อยาของประเทศเดนมาร์ค

ให้มีการรายงาน จำนวนสัตว์ ปริมาณยาที่ขาย มายัง VetStat เพื่อนำมาคำนวณปริมาณ Antimicobial consumption ในรอบ 9 เดือน

ถ้าหากค่าเฉลี่ยของฟาร์มนั้นสูงกว่าค่าเฉลี่ยทั้งประเทศจะได้รับใบเหลือง (Yellow card) ซึ่งจะต้องจัดการให้ปิมาณการใช้ยาอยู่ในระดับต่ำกว่าค่าเฉลี่ยภายใน 5 เดือน ภายใต้การกำกับดูแลจากภาครัฐ หากยังไม่สามารถลดระดับการใช้ได้ จะได้รับใบแดงจนกว่าจะมีการแก้ไขให้อยู่ในระดับต่ำกว่าค่าเฉลี่ย



รูปที่ 5.7 มาตรการเฝ้าระวังปริมาณการใช้ยาในฟาร์มสุกรเดนมาร์ค (Yellow -Red card)

5. มาตรการด้านเชื้อดื้อยาของประเทศสหรัฐอเมริกา

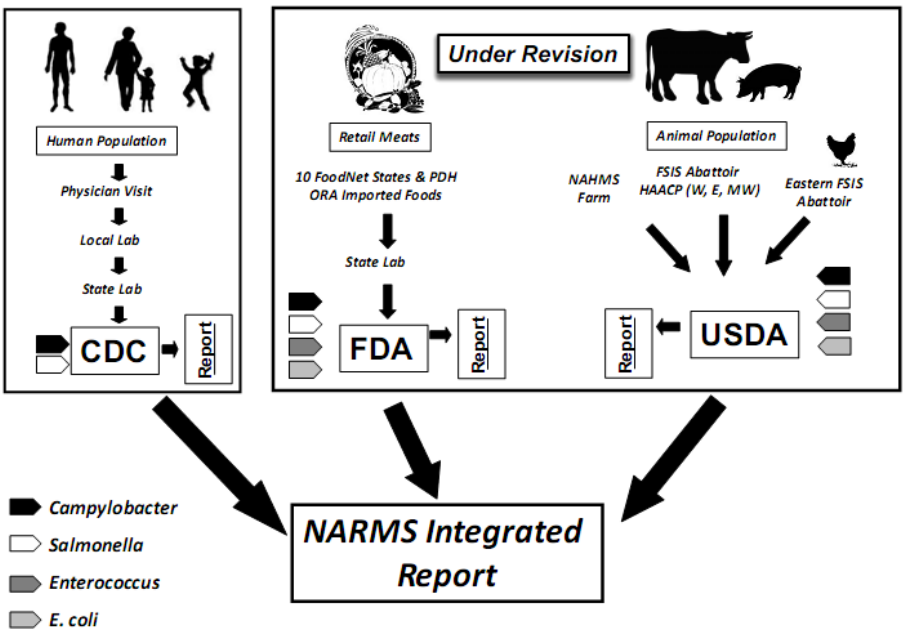
5.1 USA : National antimicrobial resistance monitoring system (NARMS)

จัดตั้งในปีค.ศ.1996 ภายใต้ความร่วมมือของ FDA (Food and Drug Administration), CDC (Centers for Disease Control and Prevention) และ USDA (United States Department of Agriculture) มีวัตถุประสงค์เพื่อติดตามเชื้อดื้อยา foodborne bacteria ในคน (CDC), จากเนื้อสัตว์ (FDA) และจากตัวสัตว์ที่นำมาบริโภคเป็นอาหาร (USDA) หาแนวทางในการลดความเสี่ยง สนับสนุนการศึกษาวิจัยด้านเชื้อดื้อยาโดยศึกษาด้านพันธุกรรมของเชื้อ เก็บข้อมูลใน CDC's PulsNet database หรือ USDA's VetNet database และ เป็นข้อมูลสำหรับ FDA ในการตัดสินใจด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาต้านจุลชีพสำหรับสัตว์โดยเฉพาะการอนุมัติยาใหม่

เชื้อที่ Monitor คือ *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *E. coli และ Enterococcus* spp. โดยเก็บตัวอย่างจากโรงฆ่า ฟาร์ม และเนื้อสัตว์ ส่งตรวจความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ

5.2 แนวทางการจัดการเชื้อดื้อยาของประเทศสหรัฐอเมริกา

- การปรับระยะหยุดยาในสัตว์ และคำนึงถึงประสิทธิภาพของยาต้านจุลชีพ ในขั้นตอนการอนุมัติ
- ห้ามการใช้ยา ในกลุ่มที่มีความเสี่ยง เช่น ห้ามการใช้ Fluoroquinolones และ Cephalosporins ในลักษณะนอกเหนือจากฉลาก (Extra label use) ในโค สุกร ไก่ ไก่งวง เป็นต้น
- สนับสนุนการใช้ยาอย่างสมเหตสมผลทั้งคนและสัตว์ (Prudent use) ซึ่งการใช้ยาต้านจุลชีพผสมในอาหารสัตว์ในลักษณะ Sub-therapeutics, Growth promotants ไม่จัดว่าเป็นการใช้ในลักษณะ Prudent use



รูปที่ 5-8 การเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาของสหรัฐอเมริกา

แผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย พ.ศ. 2560-2564

จากสถานการณ์ปัญหาเชื้อดื้อยา ภาคการเลี้ยงสัตว์ซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องกับควบคุมการใช้ยาสัตว์และเชื้อดื้อยาได้ร่วมดำเนินการ ดังนี้

ปี 2556 กรมปศุสัตว์ได้แต่งตั้งคณะกรรมการควบคุม ป้องกันและแก้ไขปัญหาเชื้อดื้อยาในสัตว์ โดยมีอธิบดีกรมปศุสัตว์เป็นประธาน เพื่อกำหนดนโยบายควบคุม ป้องกัน และแก้ไขปัญหาเชื้อดื้อยาในสัตว์ให้เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและประสิทธิผล ให้คำแนะนำและส่งเสริมการทำงานเพื่อควบคุม ป้องกันและแก้ไขปัญหาเชื้อดื้อยาในสัตว์ รวมถึงกำกับ ดูแลและติดตามประเมินผลการดำเนินงานให้เป็นไปตามแผน ทั้งนี้ได้แต่งตั้งคณะทำงานขึ้นมา 2 คณะ คณะทำงานควบคุม ป้องกัน และแก้ไขปัญหาเชื้อดื้อยาในสัตว์ และคณะทำงานชุดเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาในสัตว์ทางห้องปฏิบัติการ

ปี 2558 ได้มีการแต่งตั้งคณะกรรมการประสานและบูรณาการงานด้านการดื้อยาต้านจุลชีพประกอบด้วยหน่วยงานจากกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงเกษตรและสหกรณ์ ภาคการศึกษา สมาคมวิชาชีพและภาคประชาสังคม โดยมีหน้าที่พัฒนาแผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย เพื่อเป็นกรอบการทำงานร่วมกันของหน่วยงานและภาคส่วนต่างๆ ในการแก้ปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพของประเทศ โดยที่ประชุมคณะคณะรัฐมนตรีได้ให้ความเห็นชอบแผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย พ.ศ. 2560-2564 เมื่อวันที่ 17 สิงหาคม 2559

วิสัยทัศน์ คือ การป่วย การตาย และผลกระทบทางเศรษฐกิจที่เกิดจากเชื้อดื้อยาลดลง

เป้าประสงค์ ภายในปี 2564มี 5 ประการ คือ

- การป่วยจากเชื้อดื้อยาลดลงร้อยละ 50
- ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพสำหรับมนุษย์ลดลงร้อยละ 20
- **ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพสำหรับสัตว์ลดลงร้อยละ 30**
- ประชาชนมีความรู้เรื่องเชื้อดื้อยาและตระหนักในการใช้ยาต้านจุลชีพ อย่างเหมาะสมเพิ่มขึ้นร้อยละ 20
- ระบบจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพมีสมรรถนะตามเกณฑ์สากล (ไม่ต่ำกว่าระดับ 4 ของเกณฑ์การประเมินระบบการจัดการเชื้อดื้อยาขององค์การอนามัยโลก)

โดยในส่วนของการประเมินระบบการจัดการเชื้อดื้อยานั้น มีที่มาจากการที่ประเทศไทยได้เข้าร่วมกฎอนามัยระหว่างประเทศ (International Health Regulation: IHR) ตั้งแต่ฉบับแรก พ.ศ. 2512 จนถึงฉบับปัจจุบัน พ.ศ. 2548 กฎอนามัยระหว่างประเทศ พ.ศ. 2548 กำหนดให้ประเทศสมาชิก และองค์การอนามัยโลกต้องพัฒนาศักยภาพของตนเองในการตรวจจับ สอบสวน ประเมิน และรายงานข้อมูลสถานการณ์โรค ภัยสุขภาพ และภาวะฉุกเฉิน ทางด้านสาธารณสุขระหว่างประเทศ พร้อมทั้งแจ้งเตือนและให้คำแนะนำในการปฏิบัติแก่ประเทศสมาชิกและองค์การอนามัยโลกองค์การอนามัยโลก ได้เปลี่ยนวิธีการประเมินผล IHR จากระบบ Self assessmentมาเป็นวิธีการประเมินร่วมกันระหว่างประเทศสมาชิกและองค์การอนามัยโลก (Joint External Evaluation: JEE) ซึ่งคณะรัฐมนตรีมีมติเห็นชอบเมื่อวันที่ 8 พ.ย. 2559 ให้ประเทศไทยเข้ารับการประเมิน JEE โดยให้กระทรวงสาธารณสุขประสานงานกับหน่วยงานที่เกี่ยวข้องและ AMR เป็นหนึ่งในหัวข้อที่มีการประเมินในปี พ.ศ. 2560 โดยมีผลการประเมินในรอบแรก ดังนี้

ตารางที่ 5-2 ผลการประเมินระบบการจัดการเชื้อดื้อยาของประเทศไทย ปี พ.ศ. 2560

ระบบการจัดการ AMR ของประเทศไทย	
1. การตรวจจับและเฝ้าระวังเชื้อดื้อยา (Detection of AMR)	4
2. การเฝ้าระวังการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อดื้อยา (Surveillance of infections caused by AMR- pathogens)	3
3. การป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในสถานพยาบาล (Hospital- associated infection prevention and control)	3
4. การควบคุมกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพ (Antimicrobial stewardship)	2

จากผลการประเมินดังกล่าวผู้เชี่ยวชาญจากองค์การอนามัยโลก ได้ให้คำแนะนำในประเด็นสำคัญเร่งด่วน (Priority areas)

1.จัดทำ ‘แผนปฏิบัติการระดับประเทศที่ครอบคลุม’ การกำกับควบคุมและดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ภายใต้แนวคิดสุขภาพหนึ่งเดียวที่ครอบคลุมการใช้ในคน สัตว์ สัตว์น้ำ การเพาะปลูก และสิ่งแวดล้อม (หมายเหตุ งานด้านนี้ได้คะแนนต่ำสุด คือ 2 จาก 5)

2.พัฒนาและสร้างความเข้มแข็งของ ‘ระบบการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแบบบูรณาการ’ เชื่อมโยงข้อมูลการดื้อยาต้านจุลชีพ ในคน สัตว์ อาหาร และสิ่งแวดล้อม (หมายเหตุ งานด้านนี้ได้คะแนน 4 จาก 5)

3.พัฒนา ‘ระบบการเฝ้าระวังและตอบโต้ระดับประเทศ (National Surveillance and Response System)’ เพื่อติดตามและรายงานผลการติดเชื้อในโรงพยาบาล และการติดเชื้อจากในชุมชน ที่ชี้บ่งการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อดื้อยา (หมายเหตุ งานด้านนี้ได้คะแนน 3 จาก 5)

แผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย พ.ศ. 2560-2564 ประกอบด้วย 6 ยุทธศาสตร์ ดังนี้

ยุทธศาสตร์ที่ 1 การเฝ้าระวังการดื้อยาต้านจุลชีพภายใต้แนวคิดสุขภาพหนึ่งเดียว

ยุทธศาสตร์ที่ 2 การควบคุมการกระจายยาต้านจุลชีพในภาพรวมของประเทศ

ยุทธศาสตร์ที่ 3 การป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในสถานพยาบาลและควบคุมกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม

ยุทธศาสตร์ที่ 4 การป้องกันและควบคุมเชื้อดื้อยาและควบคุมกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในภาคการเกษตรและสัตว์เลี้ยง

ยุทธศาสตร์ที่ 5 การส่งเสริมความรู้ด้านเชื้อดื้อยาและความตระหนักด้านการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมแก่ประชาชน

ยุทธศาสตร์ที่ 6 การบริหารและพัฒนากลไกระดับนโยบายเพื่อขับเคลื่อนงานด้านการดื้อยาต้านจุลชีพอย่างยั่งยืน

ซึ่งกรมปศุสัตว์เป็นเจ้าภาพการดำเนินการตามยุทธศาสตร์ ที่ 4 การป้องกันและควบคุมเชื้อดื้อยาและควบคุมกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในภาคการเกษตรและสัตว์เลี้ยง ร่วมกับหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง และอยู่ระหว่างการจัดทำแผนปฏิบัติการและเป็นหน่วยงานสนับสนุนในยุทธศาสตร์อื่นที่เกี่ยวข้อง

ปี 2560 นายกรัฐมนตรีลงนามคำสั่งแต่งตั้งคณะกรรมการนโยบายการดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ โดยมีนายกรัฐมนตรีหรือรองนายกรัฐมนตรีที่นายกรัฐมนตรีมอบหมายเป็นประธานกรรมการ รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงเกษตรและสหกรณ์ และกระทรวงมหาดไทน เป็นรองประธานกรรมการ โดยมีเลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา อธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ อธิบดีกรมปศุสัตว์ อธิบดีกรมประมง อธิบดีกรมส่งเสริมการปกครองท้องถิ่น เป็นกรรมการและเลขานุการร่วม มีหน้าที่กำหนดนโยบายและยุทธศาสตร์ระดับชาติในการจัดการปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพให้เป็นไปในทิศทางเดียวกัน

อำนวยการจัดระบบ ประสานงาน รวมทั้งบูรณาการการทำงานระหว่างหน่วยงาน ให้เป็นไปตามแผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพของประเทศไทย

ปัจจัยที่สำคัญของปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย คือ การใช้ยาไม่เหมาะสมเกินความจำเป็นทั้งในมนุษย์และสัตว์ พฤติกรรมสุขอนามัยที่ไม่เหมาะสม และ การควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาลและฟาร์มเลี้ยงสัตว์ด้อยประสิทธิภาพ มีผลต่อการแพร่กระจายเชื้อดื้อยา

การดื้อยาต้านจุลชีพเกี่ยวข้องกับทุกคน และทุกคนต้องช่วยกันควบคุมและป้องกันเชื้อดื้อยา โดยการทำตามมาตรการรณรงค์ ซึ่งมีคำขวัญว่า “หยุดเป็นเหยื่อเชื้อดื้อยา” ซึ่งส่งเสริม สนับสนุนให้ทุกคนมีพฤติกรรม “3 หยุด” ได้แก่

1.“หยุดสร้าง”เชื้อดื้อยา โดยใช้ยาต้านจุลชีพอย่างมีความรับผิดชอบ คือ ใช้ยาต้านจุลชีพน้อยที่สุด เท่าที่จำเป็นระมัดระวังการจ่ายยาดังกล่าวทั้งในสถานพยาบาล ร้านยา และฟาร์ม

2.“หยุดรับเชื้อดื้อยา” และ

3.“หยุดแพร่เชื้อดื้อยา” โดยการมีสุขอนามัยทั้งคนและสัตว์ ที่เหมาะสม มีการวางระบบควบคุม ป้องกันโรค การรับเชื้อ และเชื้อดื้อยา ทั้งในโรงพยาบาล ฟาร์ม ชุมชน การรับประทานอาหารปรุงสุก

การดำเนินการดังกล่าวต้องศึกษาทำความเข้าใจระบบควบคุมยา ร่วมกับระบบอื่นที่เกี่ยวข้องเพื่อควบคุมการติดเชื้อในฟาร์ม มีการใช้ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดและฆ่าเชื้ออย่างหมาะสม เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาและจัดทำแนวทางการใช้ยาในสัตว์

รูปที่ 5-9 Logo and slogan of Thailand AMR Containment Programe

มาตรการควบคุมเชื้อดื้อยาและลดการใช้ยาของกรมปศุสัตว์และข้อเสนอแนะ

ก่อนการจัดทำยุทธศาสตร์เชื้อดื้อยา กระทรวงเกษตรและสหกรณ์กำหนดกรอบดำเนินงานยุทธศาสตร์ความปลอดภัยด้านอาหาร 4 ยุทธศาสตร์ คือ

1. ยุทธศาสตร์ด้านปัจจัยการผลิต/วัตถุดิบ/การควบคุมโรคระบาด การควบคุมการนำเข้าตามมาตรการสุขอนามัย และสุขอนามัยพืช (Sanitary and Phytosanitaymeasure,SPS)

2. ยุทธศาสตร์ด้านการผลิตระดับฟาร์ม โดยจดทะเบียนรับรองฟาร์มมาตรฐาน อบรมผู้ประกอบการฟาร์มสัตวแพทย์ผู้ควบคุมฟาร์ม ผู้ตรวจรับรองฟาร์ม ตรวจตัวอย่างปัจจัยการผลิตและตรวจปัสสาวะสัตว์หาสารต้องห้ามและตรวจผลิตผลจากฟาร์ม

3. ยุทธศาสตร์ด้านโรงงาน โดยควบคุม ตรวจสอบรับรองโรงงานผลิต และแปรรูปสินค้าปศุสัตว์ โดยใช้ระบบมาตรฐาน Good Manufacturing Practice (GMP) และ Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) ซึ่งมีการอบรมผู้ประกอบการและเจ้าหน้าที่ผู้ตรวจประเมิน

4. ยุทธศาสตร์ด้านผลผลิต เป็นการตรวจสอบและรับรองสินค้าปศุสัตว์เพื่อคุ้มครองผู้บริโภคภายในประเทศและสนับสนุนการส่งออก โดยตรวจสอบทั้งเนื้อสัตว์ภายในประเทศ และการส่งออก ตรวจสอบน้ำนมดิบจากฟาร์มและศูนย์รวมนม

การดำเนินการให้บรรลุความสำเร็จและสอดคล้องตามยุทธศาสตร์ดังกล่าวสามารถทำควบคู่ไปกับยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพ ซึ่งมีความเชื่อมโยงกันทั้งในคน สัตว์ และสิ่งแวดล้อม

การเลี้ยงสัตว์ที่ปลอดจากสารตกค้างและการลดการใช้ยาเพื่อควบคุมปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพเป็นสิ่งที่ท้าทายความสามารถในการปฏิบัติซึ่งต้องมีการกำกับดูแลตั้งแต่การขึ้นทะเบียนตำรับยามีการวางแผนการใช้ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ ทำความสะอาด ที่เหมาะสม การควบคุมการกระจายยา การใช้ยา และสารเคมีอย่างมีวิสัยทัศน์ (Prudent Use Practice) และต้องให้ความสำคัญกับการดูแลสุขลักษณะตั้งแต่ฟาร์มเลี้ยงสัตว์จนถึงผู้บริโภค ซึ่งกรมปศุสัตว์ให้ความสำคัญกับการปรับปรุงมาตรฐานการเลี้ยงสัตว์โดยส่งเสริมให้มีฟาร์มมาตรฐานเพื่อลดการใช้ยา และสร้างระบบการควบคุมโรคที่ดีตั้งแต่ระดับฟาร์ม โรงงานอาหารสัตว์ โรงฆ่าสัตว์จนถึงสถานที่จำหน่ายผลิตภัณฑ์จากสัตว์ ซึ่งอาจมีผลต่อต้นทุนการเลี้ยงสัตว์บ้างในช่วงแรก แต่ก็เป็นสิ่งที่จำเป็นต้องดำเนินการและพัฒนาระบบต่อไป

ระบบการควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์

1. กรมปศุสัตว์มีคณะกรรมการจัดทำแผนการตรวจสอบสารตกค้างในผลิตผลจากสัตว์ ตรวจสอบสารตกค้างในผลิตภัณฑ์ปศุสัตว์ ปี พ.ศ. 2558 ได้ตรวจสอบผลิตภัณฑ์สัตว์ตามแผนเฝ้าระวังสารตกค้างจำนวน 10,996 ตัวอย่าง พบยาต้านจุลชีพตกค้างเกินมาตรฐาน 41 ตัวอย่าง ซึ่งหากมีการเชื่อมโยงการทำงานระหว่างหน่วยงานจะทำให้ระบบการเฝ้าระวังสารตกค้างมีประสิทธิภาพมากขึ้น เช่น การพิจารณาอนุมัติยาชนิดใหม่ควรให้หน่วยงานเฝ้าระวังทราบวิธีวิเคราะห์สารตกค้างของผู้ผลิตยา ซึ่งต้องจัดหาสารมาตรฐานเพื่อใช้เฝ้าระวัง มีการประสานข้อมูลชนิดยาที่อนุญาตให้ใช้ และจัดลำดับชนิดยาที่ผลิตหรือนำเข้ามามากในแต่ละปี

เพื่อประสานให้มีการเฝ้าระวังระหว่างหน่วยงานที่เกี่ยวข้องในระบบ กรณีอนุญาตให้ใช้ยาผสมอาหารสัตว์ควรทราบวิธีวิเคราะห์ยาในอาหารสัตว์โดยเฉพาะยาชนิดใหม่เพื่อใช้เฝ้าระวังการผลิต/การใช้ด้วย

2. คณะกรรมการควบคุม ป้องกันและแก้ไขปัญหาเชื้อดื้อยาในสัตว์ เห็นชอบให้กรมปศุสัตว์จัดทำแผนเฝ้าระวังเชื้อดื้อยา ตามแนวทางของสหภาพยุโรปในปี พ.ศ. 2559 ซึ่งต้องดำเนินการควบคู่กับการพัฒนามาตรฐานวิธีการทดสอบการดื้อยาและเชื้อดื้อยาระหว่างห้องปฏิบัติการ เพื่อให้สามารถเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างห้องปฏิบัติการ และจัดตั้งศูนย์ข้อมูลเชื้อดื้อยาจากภาคการเลี้ยงสัตว์ เพื่อรวบรวมข้อมูลจากห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง ทั้งภาครัฐและเอกชน เพื่อใช้ในการประเมินความเสี่ยง และกำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงในการควบคุมการใช้ยา และเชื้อดื้อยา

ตารางที่ 5-3 การเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาในการเลี้ยงสัตว์ (Active Surveillance on AMR : กรมปศุสัตว์)

DLD Project 2016- “Surveillance Resistance bacteria and resistance genes in food chain”

- Develop National Vet AMR Surveillance System in line with decision 2013/652/EU
- Collect 5,895 samples from poultry and swine

Swine	Samples
Salmonella spp.	
Swine carcass swab	1,000
E.coli	
Swine caecum at slaughterhouses (1 caecum = 1 sample)	1,000
ESBL – AmpC – Producting *E.coli*	
Swine caecum at slaughterhouses (1 caecum = 1 sample)	300
Pork at retail shops	1,000
Total	3,300

Poultry	Samples
Salmonella spp.	
Boots swab at broiler farms	170
Boots swab at layer farms	170
Boots swab at breeder farms of chicken	85
Boots swab at duck farms	85
Boots swab at breeder farms of duck	85
Neck skin	1,000
C. jejuni, E. coli	
Poultry caecum at slaughterhouses (10 caecums = 1 sample)	1,000
Total	2,595

3. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ออกประกาศยกเว้นการผลิตอาหารสัตว์ผสมยาออกจากการเป็นยาตามกฎหมายว่าด้วยยา ในปี พ.ศ. 2560 ซึ่งกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ต้องพัฒนาเกณฑ์การกำกับดูแลอาหารสัตว์ผสมยาดังกล่าวเพื่อควบคุมการผลิต ขาย ใช้ อาหารสัตว์ที่มียา ตามพระราชบัญญัติควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ พ.ศ. 2558 ซึ่งควรดำเนินการให้คลอบคลุม ทั้งโรงงานผลิตอาหารสัตว์ ฟาร์มที่ใช้ยาผสมอาหารสัตว์ ละลายน้ำ ตลอดจนกลุ่มสหกรณ์ที่มีการนำยามาใช้ผสมอาหารสัตว์ โดยมีระยะเวลาในการบังคับใช้ที่เหมาะสม โดยกำหนดให้ทั้งโรงงานและฟาร์มมีผู้รับผิดชอบในการควบคุมการผสมยาในอาหารสัตว์ มีการเฝ้าระวังทั้งคุณภาพและปริมาณการใช้ยาในอาหารสัตว์ โดยมีการรายงานการใช้เป็นปริมาณสารออกฤทธิ์

มาที่กรมปศุสัตว์ซึ่งต้องมีการพัฒนาระบบสารสนเทศเพื่อการจัดทำฐานข้อมูล โดยอาจเชื่อมโยงกับข้อมูลทะเบียนตำรับยาของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

3. การรวบรวมข้อมูลการใช้ยาจะเป็นประโยชน์ในการจัดทำแผนเฝ้าระวังสารตกค้าง การวิเคราะห์ความเสี่ยงจากเชื้อดื้อยา และสามารถนำมาใช้ประเมินประสิทธิภาพการควบคุมการใช้ยา ซึ่งในปี พ.ศ. 2559 กรมปศุสัตว์ทำงานร่วมกับสมาคมธุรกิจเวชภัณฑ์สัตว์ โดยแปลงตัวเลขมูลค่าการตลาดของการใช้ยาในสัตว์ จากจำนวนเงินเป็นปริมาณสารออกฤทธิ์ และนำมาคำนวณเทียบกับประชากรสัตว์ในประเทศ จากการคำนวณในเบื้องต้นมีปริมาณการใช้ยาสัตว์ 334 mg/PCU หรือ 334 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักสัตว์ 1 กิโลกรัม ซึ่งมากกว่าค่าเฉลี่ยของสหภาพยุโรป อย่างไรก็ตามตัวเลขดังกล่าวไม่ได้นำมาจากปริมาณสารออกฤทธิ์ ที่มีการผลิตและนำเข้ามาใช้จริง ซึ่งควรมีการพัฒนาระบบการรายงานการขายยา ให้รายงานเป็นปริมาณสารออกฤทธิ์ รวมถึงการรายงานปริมาณการขายให้กับสถานที่ผลิตอาหารสัตว์ ตามกฎหมายว่าด้วยยา เพื่อให้สามารถเฝ้าระวังปริมาณการกระจายและการใช้ยาสัตว์ได้แม่นยำมากขึ้น

4. ควรมีระบบควบคุมการกระจายเภสัชเคมีภัณฑ์ โดยจำกัดช่องทางการจำหน่ายและใช้ระบบสารสนเทศติดตามข้อมูลการขายเพื่อป้องกันการลักลอบนำมาขายและใช้ในการเลี้ยงสัตว์ ตลอดจนควบคุมยาที่ขึ้นทะเบียนถูกต้องตามกฎหมายแต่มีความเข้มข้นสูงให้ผสมในโรงงานที่มีเครื่องมือและอุปกรณ์ที่เหมาะสมในการผสมเท่านั้น อย่างไรก็ตามการอนุมัติทะเบียนยาที่มีข้อบ่งใช้ผสมอาหารสัตว์ควรดำเนินการให้สอดคล้องกับผู้ผลิตยาต้นตำรับ และควรรับขึ้นทะเบียนยาความเข้มข้นไม่เกินที่กำหนดไว้ในตำรายาสำหรับสัตว์

ระบบส่งเสริมการใช้ยาสมเหตุสมผล

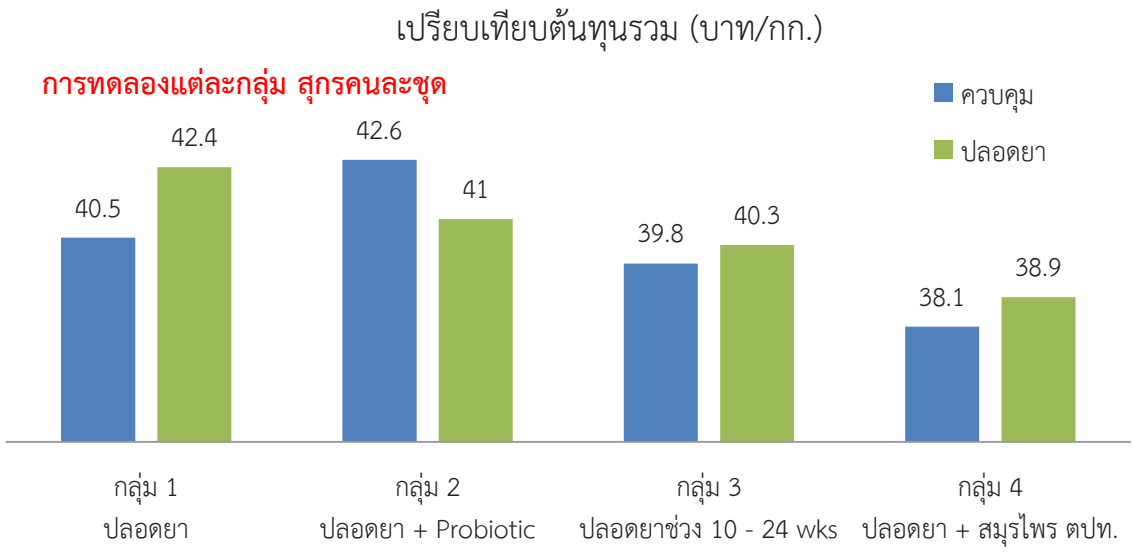
1. ส่งเสริมการจัดระบบและการรับรองฟาร์มมาตรฐานเพื่อลดปัญหาการนำยามาใช้ทดแทนการจัดการฟาร์มที่ไม่ถูกต้อง และมีสัตวแพทย์เป็นผู้ดูแลการจัดระบบสุขภาพสัตว์และสั่งใช้ยาในฟาร์ม ซึ่งกรมปศุสัตว์มีระบบรับรองฟาร์มมาตรฐานแล้วจำนวน 16 ประเภท โดยก่อนตรวจประเมินเพื่อการรับรองผู้ประกอบการต้องผ่านการอบรมหลักสูตร “มาตรฐานฟาร์มเลี้ยงสัตว์สำหรับผู้ประกอบการ” และนำระบบการปฏิบัติทางการเกษตรที่ดีหรือมาตรฐานฟาร์มเลี้ยงสัตว์ไปปฏิบัติ รวมทั้งมีการดำเนินกิจกรรมในทุกข้อกำหนด โดยมีสัตวแพทย์ที่มีใบอนุญาตเป็นสัตวแพทย์ผู้ควบคุมฟาร์มมาตรฐานจากกรมปศุสัตว์ รับผิดชอบเป็นรายชนิดสัตว์ โดยมีระบบการพักการเลี้ยง เพิกถอนใบรับรับรองมาตรฐานฟาร์มและใบอนุญาตสัตวแพทย์ผู้ควบคุมฟาร์มมาตรฐาน หากการสอบสวนพบที่มาของปัญหาเกิดจากผู้ประกอบการ หรือการสั่งใช้ยาของสัตวแพทย์ที่จดทะเบียนควบคุมฟาร์มมาตรฐานกับกรมปศุสัตว์อย่างไรก็ตามควรมีการปรับระบบมาตรฐานฟาร์มจากมาตรฐานสมัครใจเป็นมาตรฐานบังคับโดยกำหนดระยะเวลาการบังคับใช้ที่เหมาะสม โดยเฉพาะกับการเลี้ยงสุกร ที่มีการใช้ยามากกว่าสัตว์ชนิดอื่น ทั้งนี้การจะลดการใช้ยาหรือใช้ยาสมเหตุผลต้องให้ความสำคัญและเข้มวงดกับมาตรการความปลอดภัยทางชีวภาพ (biosecurity)

ตาราง 5-4 ฟาร์มมาตรฐานและ capacity ในการเลี้ยงสัตว์ของฟาร์มมาตรฐาน

ลำดับ	ชนิดฟาร์ม	จำนวนฟาร์ม	จำนวนสัตว์	หน่วยนับ
1	สุกร	3,205	6,326,495	ตัว
2	ไก่เนื้อ	6,333	334,278,519	ตัว
3	ไก่ไข่	1,532	60,846,059	ตัว
4	ไก่พันธุ์	221	25,522,975	ตัว
5	โคเนื้อ	209	20,972	ตัว
6	โคนม	4,596	179,133	ตัว
7	เป็ดเนื้อ	269	9,174,789	ตัว
8	เป็ดไข่	12	388,500	ตัว
9	เป็ดพันธุ์	26	519,740	ตัว
10	แพะเนื้อ	194	15,514	ตัว
11	แพะนม	9	425	ตัว
12	แกะเนื้อ	13	1,744	ตัว
13	ผึ้ง	318	176,221	รัง
14	นกกระทา	24	2,430,000	ตัว
15	นกเขาชวาเสียง	0	0	ตัว
16	สถานที่ฟักไข่สัตว์ปีก	84	40,005,052	ตัว/สัปดาห์
	รวมทั้งหมด	17,045	479,886,138	

ที่มา : สำนักพัฒนาระบบและรับรองมาตรฐานสินค้าปศุสัตว์ 18 กรกฎาคม พ.ศ. 2560

2. สนับสนุนการศึกษาวิจัยผลิตภัณฑ์เสริมสุขภาพสัตว์ ทดแทนการใช้ยาป้องกัน ควบคุมโรค โดยพิจารณาผลิตภัณฑ์ทางเลือกที่เหมาะสม เช่น probiotic และ การผลิตสมุนไพรไทยที่มีคุณภาพ



หมายเหตุ : ต้นทุนรวมเฉพาะค่าอาหาร ค่ายา และค่าสุกรตายคัดทิ้ง

รูปที่ 5-10 เปรียบเทียบต้นทุนการเลี้ยงโดยใช้ผลิตภัณฑ์ทดแทนยาของภาคเอกชน

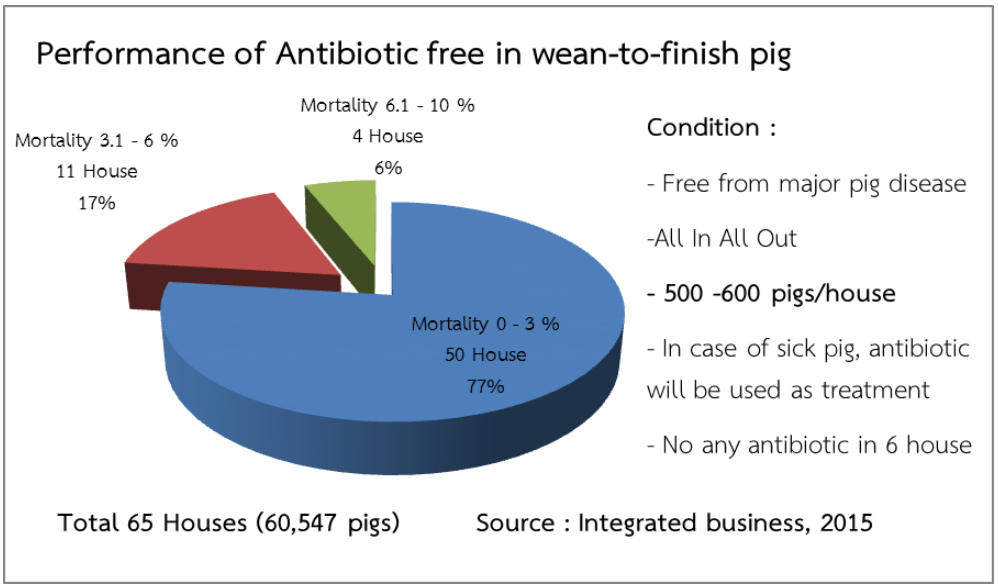
3. จัดทำนโยบายและแนวทางการ ลด ละ เลิก การใช้ยาปฏิชีวนะ ผลักดันและสนับสนุนภาคเอกชนให้มีนโยบายลดการใช้ยาปฏิชีวนะ ตลอดจนมีระบบในการรับรองการเลี้ยงสัตว์ไม่ใช้ยาปฏิชีวนะ (Antibiotic-free or Raised without antibiotics) ซึ่งควรเริ่มดำเนินการอย่างเป็นขั้นตอน ดังตัวอย่างตามรูปที่ 5-11

Restrict, Reduce, and Reject Antibiotic usage Project

	Control			Treatment	Target				
	Nursery	Finishing			2013	2014	2015	2016	2020
		Early phase	4 wk before slaughterhouse						
Step 1.	YES	YES	NO	Prescription	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Step 2.	YES	NO	NO	Prescription	X	Trial	Trial	20 %	100 %
Step 3.	NO	NO	NO	Prescription	X	X	Trial	20 %	100 %
Step 4.	NO	NO	NO	NO	X	X	Trial	5%	100 %

รูปที่ 5-11 ตัวอย่างแผน 5 ปี การเลี้ยงสุกรโดยไม่ใช้ยาปฏิชีวนะในภาคเอกชน

ทั้งนี้มีตัวอย่างของการผลิตสุกรที่ไม่ใช้ยาตั้งแต่แรกเกิดจนส่งขาย ในปี ค.ศ. 2015 ในฟาร์มเลี้ยงสัตว์ที่ผลิตจากพ่อ แม่พันธ์ที่ปลอดจากโรคระบาดที่สำคัญ ไม่มีโรคแฝง พบว่ามีอัตราการสูญเสียในระดับที่น่าพอใจ



รูปที่ 5–12 ประสิทธิภาพการผลิตสุกรไม่ใช้ยาปฏิชีวนะในฟาร์มที่ปลอดจากโรคระบาดสำคัญ

4. พัฒนาชนิดและคุณภาพวัคซีนและสนับสนุนให้มีสถานที่ผลิตวัคซีนสำหรับสัตว์ที่ผลิตวัคซีนจากเชื้อภายในประเทศเพื่อควบคุมโรคแบคทีเรียจากเชื้อเฉพาะฟาร์ม (Inactivated autogenous vaccine) ซึ่งในสหภาพยุโรป และสหรัฐอเมริ การผลิตวัคซีนเชื้อตายจากเชื้อเฉพาะฟาร์ม ได้รับการยกเว้นไม่ต้องขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์กับหน่วยงานภาครัฐ แต่ต้องผลิตจากโรงงานที่ได้รับอนุญาตและมีระบบมาตรฐาน GMP (หรือ GMP-like) และนำไปใช้กับฟาร์มที่เก็บตัวอย่างเชื้อมาใช้ผลิตวัคซีน หรือฟาร์มที่มีสัตว์ที่อยู่ใน epidemiological link เดียวกัน เช่น มีการเคลื่อนย้ายสัตว์ระหว่างฟาร์มที่ผลิตพ่อ แม่พันธ์ และลูกสัตว์ โดยกำหนดเงื่อนไขให้ผลิตได้ตามใบสั่งของสัตวแพทย์ตามเงื่อนไข ที่กำหนดโดยภาครัฐ เช่น

- ไม่มีวัคซีนที่ขึ้นทะเบียนสำหรับเชื้อดังกล่าว
- มีวัคซีนขึ้นทะเบียนแต่ใช้ในฟาร์มนั้นแล้วไม่ได้ผลหรือไม่ตรงกับชนิดของ antigen/serotype

ประเด็นดังกล่าวเกี่ยวข้องกับการแก้ไขกฎหมายยาของประเทศไทย ซึ่งรัฐมนตรีว่าการกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ได้มีหนังสือที่ กษ. 0623/ว4429 เรื่องแก้ไขพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับที่แก้ไขเพิ่มเติมถึงรัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข ลงวันที่ 2 สิงหาคม 2559 โดยได้รับการสนับสนุนจากสัตวแพทยสภาและสมาคมที่เกี่ยวข้องตามหนังสือ ที่ สพ.สภ.ว 00372/2559 ลงวันที่ 7 ตุลาคม 2559 เพื่อกำหนดให้การผลิตชีววัตถุสำหรับสัตว์ตามใบสั่งของผู้ประกอบวิชาชีพการสัตวแพทย์ชั้นหนึ่งเพื่อใช้สำหรับสัตว์เฉพาะฟาร์มหรือพื้นที่ควบคุมโรคต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไข ที่รัฐมนตรีโดยคำแนะนำของคณะกรรมการยาประกาศกำหนด เพื่อสนับสนุนการผลิตชีววัตถุสำหรับสัตว์เพื่อใช้สำหรับสัตว์เฉพาะฟาร์มให้มีคุณภาพมาตรฐานสอดคล้องกับหลักการสากล ซึ่งมีผลต่อการควบคุมการแพร่ระบาดของโรคจากสัตว์และเสริมสร้างความมั่นคงด้านการผลิตวัคซีนสัตว์ภายในประเทศจากเชื้อเฉพาะฟาร์ม จากเดิมที่พ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510 ยกเว้นให้ผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์ผลิตเพื่อใช้กับสัตว์เฉพาะรายโดยไม่ระบุข้อกำหนดเงื่อนไขในการผลิต

ทั้งนี้การผลิต autogenous vaccine มีแนวโน้มเพิ่มสูงมากขึ้นในสหภาพยุโรป จากข้อมูลของประเทศเนเธอร์แลนด์ในปี ค.ศ. 2011 แม่หมู 18.96 % ได้รับ Autogenous vaccine ตามนโยบายลดการใช้ยา ซึ่งผู้เกี่ยวข้องต้องเตรียมความพร้อมในการกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไข ให้สอดคล้องกับสถานการณ์และประเทศคู่ค้า ต่อไป

สรุป

นับตั้งแต่มีการนำยาต้านจุลชีพมาใช้ในมนุษย์และวงการปศุสัตว์ เป็นที่ทราบกันว่าเมื่อใช้ยาติดต่อกันไประยะเวลาหนึ่ง เชื้อจุลชีพในมนุษย์และสัตว์จะเริ่มดื้อยา

ทางทฤษฎีมนุษย์สามารถรับเชื้อดื้อยาซึ่งที่มาจากการใช้ยาในสัตว์ 2 วิธีหลัก คือ

1. แบคทีเรียชนิดที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพในสัตว์ติดต่อมาสู่มนุษย์จากการคลุกคลีกับสัตว์ที่มีเชื้อดังกล่าว หรือผ่านการบริโภคอาหารที่ไม่ถูกสุขลักษณะ

2. เชื้อโรคในมนุษย์ได้รับการการถ่ายทอดรหัสพันธุกรรมที่ดื้อยา จากแบคทีเรียสายพันธ์เดียวกันหรือข้ามสายพันธ์ ทั้งจากภายนอกหรือภายในลำไส้มนุษย์เอง

การใช้ยาในสัตว์ สามารถทำให้เกิดการคัดเลือกเชื้อดื้อยาและส่งผ่านการดื้อยามายังมนุษย์ได้ แม้จะยังไม่ทราบขนาดหรือสัดส่วนของปัญหาจากการใช้ยาในสัตว์ แต่องค์การระหว่างประเทศ และผู้นำประเทศทั่วโลก ก็ให้ความสำคัญกับแนวทางแก้ไขปัญหาแบบสุขภาพหนึ่งเดียว ที่ให้ความสำคัญกับสุขภาพคน สัตว์ และสิ่งแวดล้อม

ยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพของประเทศไทย ได้กำหนดเป้าหมายในการลดการใช้ยาทั้งในคนและสัตว์ เพื่อลดการปนเปื้อนเชื้อดื้อยาจากการเลี้ยงสัตว์ในสิ่งแวดล้อมและห่วงโซ่อาหาร ควบคู่ไปกับการลดการใช้ยาเกินความจำเป็นในมนุษย์ การเลี้ยงสัตว์ต้องให้ความสำคัญกับการควบคุม ป้องกันโรค โดยไม่ใช้ยา กำหนดมาตรการในการเฝ้าระวังปริมาณการใช้ยา และตรวจหาเชื้อดื้อยา และให้ความสำคัญกับการพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางเลือกเพื่อลดการนำยาปฏิชีวนะมาใช้ในสัตว์โดยเฉพาะในวัตถุประสงค์ที่ไม่ใช่เพื่อการรักษาโรค

บรรณานุกรม

คณะกรรมการประสานและบูรณาการงานด้านการดื้อยาต้านจุลชีพ. 2017. “แผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย พ.ศ. 2560 – 2564.” [Online]. Available: http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/SitePages/AMR.aspx [8 สิงหาคม 2560]

ธนิดา หรินทรานนท์ คนึงนิจ ก่อธรรมฤทธิ์ บุณิกา จุลละโพธิ และศุภชัย เนื้อนวลสุวรรณ. 2558. รายงานฉบับสมบูรณ์เรื่องการประเมินความเสี่ยงการดื้อยาเชิงปริมาณของ Escherichia coli , Klebseilla pneumoniae และ Salmonella spp. ในผลิตภัณฑ์สุกร. กรมปศุสัตว์ กระทรวงเกษตรและสหกรณ์.

ประชาเวช เกษอินทร์. 2557. ช่วยชาวสวนวังชิ้นต้านโรคกรีนนิ่งในส้ม: สำนักงานเกษตรอำเภอวังชิ้น จังหวัดแพร่ กรมส่งเสริมการเกษตร กระทรวงเกษตรและสหกรณ์.

ภาณุมาศ ภูมาศ, ตวงรัตน์ โพธะ, วิษณุ ธรรมลิขิตกุล, อาธร ริ้วไพบูลย์, ภูษิต ประคองสาย และ สุพล ลิมวัฒนานนท์. 2555. ผลกระทบด้านสุขภาพและเศรษฐศาสตร์จากการติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย: การศึกษาเบื้องต้น. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข. 6(3):352-360.

วันทนา ปวีณกิตติพร. 2557. เอกสารประกอบการทำ workshop การเฝ้าระวังเชื้อและพันธุกรรมดื้อยาต้านจุลชีพ ภายใต้โครงการอบรมเชื้อดื้อยา. สำนักตรวจสอบคุณภาพสินค้าปศุสัตว์ กรมปศุสัตว์.

วิษณุ ธรรมลิขิตกุล. 2558. เอกสารประกอบการประชุมคณะกรรมการควบคุม ป้องกันแก้ไข ปัญหาชื้อดื้อยาในสัตว์ ครั้งที่ 1/2558 วันที่ 30 มกราคม 2558 เรื่อง ความจำเป็นในการควบคุมเชื้อดื้อยาในมนุษย์และสัตว์. กรมปศุสัตว์ กระทรวงเกษตรและสหกรณ์

วิษณุ ธรรมลิขิตกุล. 2558. “คู่มือ การควบคุมและป้องกันแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลโครงการควบคุมและป้องกันการดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย.” [Online]. Available: https://www.hsri.or.th/researcher/media/printed-matter/detail/6254 [8 สิงหาคม 2560]

อัญชลี จิตรักนที. มูลค่ายาปฏิชีวนะ. In: นิยดา เกียรติยิ่งอังศุลี, นุศราพร เกษสมบูรณ์, อุษาวดี มาลีวงศ์, eds. รายงานสถานการณ์ระบบยาประจำปี 2553: สถานการณ์เชื้อดื้อยาและการใช้ยาปฏิชีวนะ. กรุงเทพ: อุษาการพิมพ์; 2554:21-25.

A benchmarking exercise: Denmark, UK, Holland and Germany. “Danish pig production in a European context.” [Online]. Available: https://www.lf.dk/~/media/lf/Aktuelt/... /LFEUBench UK110318.ashx . Accessed August 8, 2017.

Apisarnthanarak, A., Kiratisin, P. and Mundy, L.M.. 2008. Clinical and Molecular Epidemiology of Healthcare-Associated Infections Due to Extended-Spectrum β-Lactamase (ESBL)–Producing Strains of Escherichia coli andKlebsiella pneumoniae That Harbor Multiple ESBL Genes. Infection Control & Hospital Epidemiolog. 9: 1026-1034.

Apisarnthanarak A, Tunpornchai J, Tanawitt K, Mundy LM. 2008. Nonjudicious dispensing of antibiotics by drug stores in Pratumthani, Thailand. Infect Control Hosp Epidemiol. 29(6): 572-5.

Boonyasiri A, Tangkoskul T, Seenama C, Saiyarin J, Tiengrim S, and Thamlikitkul V. 2014. Prevalence of antibiotic resistant bacteria in healthy adults, foods, food animals, and

the environment in selected areas in Thailand. Pathogens and Global Health. 108(5):235-245.

Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, and et al. 2012. Ready for a world without antibiotics ? The Pensieres Antibiotic Resistance Call to Action. Antimicrobial Resistance and Infection Control. 1(1):11.

Chaisatit C, Tribuddharat C, Pulsrikarn C and Dejsirilert S. 2012. Molecular characterization of antibiotic-resistant bacteria in contaminated chicken meat sold at supermarkets in Bangkok, Thailand. Jpn J Infect Dis. 65:527-534.

Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Veterinary. 2017. "Recommendations for the manufacture, control and use of inactivated autogenous veterinary vaccines within the EEA." [Online]. Available: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Veterinary_medicines/CMDv_Website/Procedural_guidance/Miscellaneous/270317_Aut_vacc_recommendations.pdf. Accessed March 30, 2017.

Davies DS, Verde ER. 2013. Report of the Antimicrobial Resistance Working Group 2013: Antimicrobial resistance: In search of a collaborative solution. [Online]. Available: http://cdn.wish.org.qa/app/media/385 Accessed February 8, 2017

Department of Health and Human Services, U.S.A. 2012. "The National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS): Strategic plan 2012-2016" [Online]. Available: https://www.fda.gov/downloads/animalveterinary/safetyhealth/antimicrobialresistance/nationalantimicrobialresistancemonitoringsystem/ucm236283.pdf. Accessed August 8, 2017.

Heymann D. L. 2012."The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action, World Health Organization (WHO)" [Online]. Available: http://who.int/patientsafety/implementation/amr/presentation_DavidHeymann.pdf?ua=1 Accessed August 8, 2017.

Hijazi, S. M., Fawzi, M. A., Ali F. M. and El Galil K. H. Abd. 2016. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases producing Enterobacteriaceae

in healthy children and associated risk factors. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 15(3): 1- 9

Infectious Diseases Society of America. 2011. Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. Clinical Infectious Diseases. 52(5):S397–S428.

Lazarus, B., Paterson, D. L., and et al. 2015. Do human extraintestinal E. coli infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins originate from food-producing animals? A systematic review., Clinical Infection Disease. 60: 439-52.

Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, and et al. 2015. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. The Lancet Infectious Diseases. 16(2): 161-8

Luvsansharav, U.O., Hirai, I., Niki, M., Sasaki, T., and et, al. 2011. Analysis of risk factors for a high prevalence of extended-spectrum {beta}-lactamase-producing Enterobacteriaceae in asymptomatic individuals in rural Thailand. J. Med. Microbiol. 60: 619-624

Luvsansharav U-O, Hirai I, Nakata A, et al. 2012. Prevalence of and risk factors associated with faecal carriage of CTX-M b-lactamase-producing Enterobacteriaceae in rural Thai communities. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. :1-6.

M., Rosa. and Sala, P. I. 2014. “Decision 2013/652/EU on the monitoring and reporting of antimicrobial resistance in zoonotic and commensal bacteria.” [Online]. Available: http://www.crl-ar.eu/data/images/tc_sept-2014/tc2014_w1_monitoring%20amr%20 september%202014%20distr.pdf. Accessed April 23, 2017

Nielsen, A. C., 2007.Danish risk management strategies on AMR Vet Stat and the Yellow card, Danish Veterinary and Food Administration, Ministry of Food, Agriculture and Fisheries. [Online]. Available: http://sundhedsstyrelsen.dk/~/media/45099FF5C10A4DF78A144E53 D6A602C6.ashx. Accessed March 3, 2017

O’Neill J. 2014. “Review on antimicrobial resistance. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations.” [Online]. Available: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-

%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf. Accessed May 8, 2017

O'Neill J. 2016. "Tackling drug – resistant infections globally: final report and recommendation." [Online]. Available: https://amrreview.org/sites/default/files/160518_Final%20paper _with%20cover.pdf. Accessed April 30, 2017.

P Thomas. Van Boeckel, Charles Brower, and et, al. 2015. Global trends in antimicrobial use in food animals. Agricultural Sciences.12(8): 5649 – 5654.

Paltansing S, Vlot JA, Kraakman MEM, et al. 2013. Extended-Spectrum β-Lactamase–producing Enterobacteriaceae among Travelers from the Netherlands. Emerging Infectious Diseases. 19(8):1206-1213.

Peleg, A.Y., Hooper, D.C. and et al. 2010. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. N. Engl. J. Med. 362(19),1804-1813.

Regional Representation for Asia and the Pacific, World Organization for Animal Health. 2014. "Regional Seminar for OIE National Focal Points for Veterinary Products - 3rd Cycle (Tokyo, Japan, 3-5 December 2014): Presentation on antimicrobial use and resistance". [Online]. Available: http://www.rr-asia.oie.int/activities/regional-programme/good-governance-of-veterinary-services/activities/2014-vp-tokyo/presentations/. Accessed August 8, 2017.

Stockwell, V.O. and B. Duffy, B. 2012. Use of antibiotics in plant agriculture. sci. tech. Off. int. Epiz. 31(1): 199-210

Thamlikitkul, V. 2014. STOP Antimicrobial Resistance: Everybody's Business. Siriraj Med. J. 66:234-240

Van Boeckel TP, Browerb C, Gilbert M, and et al. 2015. Global trends in antimicrobial use in food animals. PNAS Early Edition. 2015:1-6.

Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, et al. 2014. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. Lancet. 14:742-750.

Verraes, C., Van Boxstael, S., Van Meervenne, E., and et, al. 2013. Antimicrobial resistance in the food chain: a review. Int J Environ Res Public Health 10: 2643-2669.

Wielinga, P. R., Schlundt, J. 2012. “Combating the risk of antimicrobial resistance in animals for the benefit of human health in Denmark.” [Online]. Available: https://www.irgc.org/wp-content/uploads/2012/04/P.WielingaJ.Schlundt_AMR-Denmark-27Aug2012.pdf. Accessed June 8, 2017.

Woodmansey, D. 2015. “Scientists find mcr-1 gene in food and human isolates.” [Online]. Available: http://www.vettimes.co.uk/news/scientists-find-mcr-1-gene-in-food-and-human-isolates/. Accessed July 30, 2017.

World Organisation for Animal Health. 2016. “OIE Annual report on the use of antimicrobial agents in animals” [Online]. Available: http://www.oie.int/fileadmin/ Home/fr/ Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/Survey_on_monitoring_antimicrobial_agents_Dec2016.pdf. Accessed February 30, 2017.

World Health Organization (WHO). 2014. “Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014.” [Online]. Available: http://www.who.int/drugresistance/documents/AMR_report_Web_slide_set.pdf?u. Accessed July 30, 2017.

บทส่งท้าย

การพัฒนาระบบควบคุมยาสัตว์ วัตถุอันตราย (ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ) และเชื้อดื้อยาในการเลี้ยงสัตว์ มีเป้าหมายที่สำคัญ คือ ให้มีการผลิตอาหารปลอดภัยที่ปลอดจากสารตกค้าง (Residue) และสามารถควบคุมเชื้อดื้อยา (Resistance) ในห่วงโซ่อาหาร ซึ่งต้องมีการวางระบบในการกำกับดูแล ตั้งแต่ก่อนการอนุญาตให้มีการนำผลิตภัณฑ์ดังกล่าวมาใช้ในการเลี้ยงสัตว์ บนพื้นฐานของวิชาการและองค์ความรู้ที่ต้องพัฒนาขึ้นมา เพื่อลดโอกาสในการได้รับสัมผัสอันตรายจากสารตกค้างและการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยา

ยาและผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีคุณค่าสำคัญยิ่งต่อสุขภาพของมนุษย์และสัตว์ และผู้ใช้ควรที่จะใช้อย่างรู้คุณค่าเช่นกัน เพราะแม้การใช้ยาและผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้างที่สุด ก็จะยังไม่สามารถกำจัดเชื้อให้หมดไปได้ แต่อาจยิ่งทำให้เพิ่มโอกาสของการคัดเลือกเชื้อที่ดื้อยาไว้มากขึ้น อนาคตของการใช้ยาและผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อในการเลี้ยงสัตว์ยังจะมีคำถามเกิดขึ้นให้ผู้เกี่ยวข้องในกระบวนการต่าง ๆ ได้พิจารณาชั่งน้ำหนักถึงประโยชน์และความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นทั้งจากสารตกค้างและการดื้อยา ในขณะที่ยาบางชนิดๆ ไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพื่อควบคุม รักษาโรค แต่ใช้เพื่อการเพิ่มผลผลิตและลดต้นทุน เช่น สารปรับปรุงคุณภาพซาก ซึ่งยังต้องมีกระบวนการศึกษาติดตามเพื่อให้ได้ข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ที่มากพอในการสรุป ในขณะที่การพิสูจน์ถึงความปลอดภัยต่อสุขภาพของมนุษย์และสัตว์ มีผลอย่างมากต่อต้นทุนค่าใช้จ่ายในกระบวนการพัฒนา การควบคุมคุณภาพ และการนำผลิตภัณฑ์ดังกล่าวไปใช้ นอกเหนือจากองค์ความรู้ทางวิชาการซึ่งเป็นสิ่งสำคัญสำหรับสัตวแพทย์ และผู้เกี่ยวข้องในการพิจารณาเลือกใช้ผลิตภัณฑ์อย่างเหมาะสมแล้ว การพัฒนามาตรการทางกฎหมายเพื่อให้เกิดกระบวนการในการคัดเลือกสารออกฤทธิ์และผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในระบบการเลี้ยงสัตว์ของประเทศไทย รวมทั้งช่องทางในการควบคุมกระจาย การจำหน่ายและสั่งใช้ยา ซึ่งควรต้องควบคุมโดยกฎหมายก็เป็นสิ่งจำเป็นที่จะต้องพัฒนาไปด้วยกัน เพื่อให้สอดคล้องกับมาตรฐานสากลและเป็นการคงขีดความสามารถของประเทศไทยในการผลิตอาหารให้มีความปลอดภัย และมีปริมาณเพียงพอสำหรับความต้องการบริโภคภายในประเทศและการส่งออกเพื่อเพิ่มรายได้ ซึ่งภาครัฐและเอกชนต้องทำงานร่วมกันในการพัฒนาระบบในการควบคุมมาตรฐานการผลิตและการอนุญาตให้ใช้ผลิตภัณฑ์ การควบคุมการกระจาย ตลอดจนการกำหนดมาตรฐานความปลอดภัยให้สอดคล้องกับมาตรฐานระหว่างประเทศและเหมาะสมกับพฤติกรรมการบริโภคของคนไทย และถึงแม้เป็นผลิตภัณฑ์ที่อนุญาตให้ใช้ แต่หากขาดการควบคุมที่ดีก็จะนำไปสู่ปัญหายาสัตว์ตกค้างและการดื้อยาของเชื้อจุลชีพได้

ปัจจุบันการเชื่อมโยงระหว่างความเป็นวิทยาศาสตร์และการปฏิบัติทางกฎหมายยังเป็นเรื่องที่มีความซับซ้อน ในขณะที่สภาพการเลี้ยงสัตว์ในปัจจุบันยังต้องใช้ยาและผลิตภัณฑ์ฆาเชื้อ อย่างไรก็ตาม เพื่อที่จะแก้ไขปัญหาการใช้ยาไม่เหมาะสมในการเลี้ยงสัตว์ ซึ่งอาจมีผลคุกคามสุขภาพมนุษย์ และต้นทุนในการเลี้ยงสัตว์ทั้งระบบ มาตรฐานการควบคุมการใช้ยาสัตว์ในระดับสากล ได้มอบความรับผิดชอบในการกำกับดูแลและการตัดสินใจใช้ยาให้กับสัตวแพทย์ที่ปฏิบัติงานดูแลฟาร์ม เพื่อให้การใช้ยาสัตว์โดยเฉพาะยาต้านจุลชีพ

เป็นไปอย่างสมเหตุสมผล มีคุณภาพได้ทั้งประสิทธิผล และความปลอดภัยต่อการเลี้ยงสัตว์และสุขภาพของมนุษย์

การตัดสินใจใช้ยาเพื่อการเลี้ยงสัตว์ต้องพิจารณาทั้งประโยชน์และความเสี่ยง และร่วมดำเนินการตามนโยบายลดการใช้ยาและสารเคมี โดยคำนึงถึงผลที่มีต่อการสาธารณสุขและภาคเกษตร ซึ่งทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้อง ทั้งภาครัฐ เอกชนและเกษตรกร ต้องให้ความรู้และความเข้าใจซึ่งกันและกัน และนำไปสู่การพัฒนานโยบายการทำงาน เพื่อพัฒนาระบบควบคุมยาสัตว์ วัตถุอันตราย (ผลิตภัณฑ์ฆ่าเชื้อ) และเชื้อดื้อยาในการเลี้ยงสัตว์ของประเทศ

กรมปศุสัตว์

และ French Agency for Food and Environment and Occupational Health & Safety (ANSES) ลงนาม MoU ความร่วมมือทางวิชาการและกฎระเบียบด้าน ยา วัคซีนสำหรับสัตว์ อาหารสัตว์ผสมยา เชื้อดื้อยา เมื่อวันที่ 11 กันยายน 2558

โดยผู้บริหาร French Agency for Veterinary Medicinal Products (ANMV) ในสังกัด ANSES

ซึ่งเป็น OIE Collaborating Center for Veterinary Medicinal Products

ภาคผนวก ก-1

ตัวเลขปริมาณการบริโภคอาหารที่ค่าสูง (97.5th percentile) ที่ JECFA นำมาใช้ในการประเมินการรับสัมผัสอันตรายแบบเฉียบพลัน Global Estimated Acute Dietary Exposure (GEADE) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2013

Large portion size data (97.5th percentile consumption, one person-day data)[a] for use in acute dietary exposure estimate (provisional)*

Food type as raw commodity	97.5th percentile, general population, 1 day (g/person per day)	97.5th percentile, general population,1 day (g/kg body weight per day)[a]	97.5th percentile, children aged 2–6, 1 day (g/person per day)	97.5th percentile, children aged 2–6, 1 day (g/kg body weight per day)[a]
Mammalian muscle Beef and other bovines	522 (France)	10 (France)	255 (France)	13.4 (France)
Pork and other porcines	665 (Brazil)	10 (Brazil)	261 (China)[b]	16.2 (China)
Sheep and other ovines	490 (South Africa)	8.8 (South Africa)	262 (China)[b]	16.4 (China)
Goat and other caprines	477 (USA)	7.3 (USA)	76 (USA)	4.2 (USA)[c]
Horse and other equines	525 (China)[b]	9.9 (China)	na	na
Rabbit	419 (China)[b]	7.9 (China)	na	na
All mammalian muscle	559 (Australia)	8.3 (Australia)	254 (Australia)	16.7 (Australia)
Mammalian	254 (China)[b]	4.8 (China)	65 (France)	3.4 (France)
trimmed fat, skin and added fat				
Mammalian offal				
Mammalian liver	465 (USA)	7.2 (USA)	200 (China)	12.5 (China)[c]
Mammalian kidney	788 (USA)	12.1 (USA)	225 (China)	14.1 (China)[c]
Mammalian lung	300 (China)	5.7 (China)[c]	150 (China)	9.4 (China)[c]
All mammalian offal	524 (South Africa)	9.4 (South Africa)	238 (China)[b]	14.9 (China)
Fish and seafood				
Fish	1200 (Brazil)	19 (Brazil)	315 (China)	19.7 (China)
Crustaceans	747 (Brazil)	11.8 (Brazil)	350 (China)	21.9 (China)
Molluscs	650 (Germany)	14.3 (Greece)	327 (Italy)	7.6 (Germany)
All fish and seafood	600 (Hungary)	8.3 (Bulgaria)	345 (Italy)	14.8 (Italy)
Poultry muscle	535 (China)[b]	10.1 (China)	333 (China)[b]	20.8 (China)
Poultry fat and skin	43 (USA)	0.7 (USA)	15 (USA)	0.8 (USA)
Poultry offal	348 (France)	6.07 (China)	248 (USA)	13.8 (USA)
Eggs (all)	383 (France)	7.3 (France)	201 (France)	12.1 (China)
Milk[d]	2466 (USA)	37.9 (USA)	1933 (Australia)	101.7 (Australia)
Honey	165 (Brazil)	2.4 (Brazil)	43 (Australia)	2.3 (Australia)

na, not available

[a] 97.5 th percentiles in grams per kilogram body weight per day were calculated in one of two ways: 1) based on the observed distribution expressed per kilogram body weight; or 2) by dividing the 97.5th percentiles in grams per day by the observed average body weight in the population.

[b] All grams per day data for China have been back-calculated from the grams per kilogram body weight per day data, considering the average body weight provided for that population.

[c] For Chinese data, standard body weights of 53 kg for the general population 2+ years and 16 kg for children aged 2–6 years were used, provided by China; for USA data, body weights of 65 kg for the general population 2+ years and18 kg for children aged 2–6 years were used, provided by the USA.

[d] Includes whole liquid milk, secondary milk products (e.g. skimmed milk, evaporated milk, milk powders), derived milk products (e.g. cream, butter) and manufactured milk products (yoghurt, cheese, ice cream).

ภาคผนวก ก-2

ตัวเลขปริมาณการบริโภคอาหาร ที่ JECFA นำมาใช้ในการประเมินรับสัมผัสอันตรายในระยะยาว แบบ Global Estimated Chronic Dietary Exposure (GECDE) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2013

Comparative food consumption data for use in chronic dietary exposure assessment derived from surveys with individual records of 2 days'duration or more, with food consumption averaged over number of days of survey (provisional)

Food type as raw commodity	Current JECFA model diet for veterinary drug residues (g/person per day)	General population[a]					Children[b]				Infants[c]
		Mean total population (g/person per day)	*Comments*	Mean total population (highest GEMS/Food cluster) (g/person per day	High-level chronic consumers (g/person per day)	Comments	Mean total population (g/person per day)	Comments	High-level chronic consumers (g/person per day)	Comments	(g/person per day)
Mammalian muscle											
Beef and other bovines		127	*Highest GEMS/Food cluster, higher than all individual surveys: 97 Brazil, >10 years*	127 (M)	325	*Brazil, 2 days, 97.5th percentile consumers only, 2 days*	39	*Australia, 2 – 6 years*	88	*USA, 97.5th percentile consumers only, 2 days, 2–6 years*	—
Pork and other porcines		69	*Highest GEMS/Food cluster, higher than all individual surveys*	69 (F)	428	*Brazil, 97.5th percentile, 2 days, consumers only, unpublished data*	25	*Australia, 2 – 6 years*	90	*USA, 97.5th percentile consumers only, 2 days, 2–6 years*	—
Sheep and other ovines		11	*Highest GEMS/Food cluster; 25 Australia, but 1-day survey only*	11 (B)	373	*Brazil, 2 days, 97.5th percentile consumers only, 2 days*	13	*Australia, 2 – 6 years*	—	*No chronic consumption reported in any country*	—

Food type as raw commodity	Current JECFA model diet for veterinary drug residues (g/person per day)	General population[a]					Children[b]				Infants[c]
		Mean total population (g/person per day)	*Comments*	Mean total population (highest GEMS/Food cluster) (g/person per day	High-level chronic consumers (g/person per day)	Comments	Mean total population (g/person per day)	Comments	High-level chronic consumers (g/person per day)	Comments	(g/person per day)
Goat and other caprines		5	*Highest GEMS/Food cluster, higher than Brazil household budget survey (0.3), not available in individual surveys*	5 (J)	401	*Brazil, 2 days, 97.5th percentile consumers only, 2 days, unpublished data*	—	*No chronic consumption reported in any country*	—	*No chronic consumption reported in any country*	—
Horse and other equines		2	*Highest GEMS/Food cluster*	2 (M)	—	*No chronic consumption reported in any country*	—	*No chronic consumption reported in any country*	—	*No chronic consumption reported in any country*	—
Rabbit		5	*Highest GEMS/Food cluster*	5 (B)	—	*No chronic consumption reported in any country*	—	*No chronic consumption reported in any country*	—	*No chronic consumption reported in any country*	—
All mammalian muscle	300	158	*Highest GEMS/Food cluster (sum of different species)*	158 (M)	428	Highest value reported in different species above	57	Australia, 2–6 years (sum of different species)	90	Highest value reported in different species above	—
Mammalian trimmed fat, skin and added fat	50	37	Highest GEMS/Food cluster, higher than Czech Republic, adults (21)	37 (K)	53.1	USA, 97.5th percentile consumers only, 2 days, unique survey with this category andmore than 1 day	9	*USA, 2–6 years*	30	USA, 97.5th percentile consumers only, 2 days, unique survey with this category and more than 1 day	—

Food type as raw commodity	Current JECFA model diet for veterinary drug residues (g/person per day)	General population[a]					Children[b]				Infants[c]
		Mean total population (g/person per day)	*Comments*	Mean total population (highest GEMS/Food cluster) (g/person per day	High-level chronic consumers (g/person per day)	Comments	Mean total population (g/person per day)	Comments	High-level chronic consumers (g/person per day)	Comments	(g/person per day)
Mammalian offal											
Mammalian liver	100	4	Highest GEMS/Food cluster	4 (B; cattle)	250	USA, 97.5th percentile, 2 days	0.04	USA, based on 2 consumers, 2–6 years	—	No chronic consumption reported in any country	—
Mammalian lung		-	No chronic consumption reported in any country	-	-	No chronic consumption reported in any country	-	No chronic consumption reported in any country	-	No chronic consumption reported in any country	-
All mammalian offal		14	Highest GEMS/Food cluster, higher than Brazil, >2 years (12)	14 (B)	250	*Highest value observed in the different organs*	2	Czech Republic, 4–9 years (edible offal, farmed animals)	109	Czech Republic, 4–9 years, 2 days, 97.5th percentile consumers only, includes poultry offal	—
Fish and seafood											
Fish		57	Spain, 17–60 years	34 (F)	1000	Brazil, 97.5th percentile, 2 days, unpublished data	31	Spain, 3–9 years	175	Spain, 3–9 years, 97.5th percentile consumers only	—

Food type as raw commodity	Current JECFA model diet for veterinary drug residues (g/person per day)	General population[a]					Children[b]				Infants[c]
		Mean total population (g/person per day)	*Comments*	Mean total population (highest GEMS/Food cluster) (g/person per day	High-level chronic consumers (g/person per day)	Comments	Mean total population (g/person per day)	Comments	High-level chronic consumers (g/person per day)	Comments	(g/person per day)
Crustaceans		5	Highest GEMS/Food cluster	5 (M)	376	Brazil, 97.5th percentile, 2 days, unpublished data	2	Italy, 3–9 years	124	Netherlands, 97.5th percentile consumers only, 2–6 years, 3 days	—
Molluscs		15	Highest GEMS/Food cluster, higher than Spain (12), 17–60 years	15 (G)	325	Germany, 97.5th percentile consumers only, 2 days	9	Italy, 3–9 years	216	Italy, 3–9 years, 97.5th percentile consumers only, 3 days, 37 consumers	—
All fish and seafood	300	80	Japan	71 (L)	237	Spain, 97.5th percentile consumers only, 2 days	40	Italy, 3–9 years; 36 Japan, 1–6 years	181	Italy, 3–9 years, 97.5th percentile consumers only, 3 days	—
Poultry muscle	300	131	Highest GEMS/Food cluster, higher than individual surveys; Australia 164, but 1-day survey only	131 (K)	300	Brazil, 97.5th percentile, 2 days, unpublished data	37	Spain, 3–9 years; 32 Hungary, 3–5 years	207	Czech Republic,97.5th percentile consumers only, 2 days	—
Poultry fat and skin	50	37	No data available; copied from mammalian	21 (H)	43	No data available; copied from GEMS/Food large portion diet (USA)	9	No data available; copied from mammalian fat	15	No data available; copied from GEMS/Food large portion diet (USA)	—

Food type as raw commodity	Current JECFA model diet for veterinary drug residues (g/person per day)	General population[a]					Children[b]				Infants[c]
		Mean total population (g/person per day)	*Comments*	Mean total population (highest GEMS/Food cluster) (g/person per day	High-level chronic consumers (g/person per day)	Comments	Mean total population (g/person per day)	Comments	High-level chronic consumers (g/person per day)	Comments	(g/person per day)
Poultry offal	100 + 50	10	Hungary, 3 days, consumers only, >18 years	2 (I)	188	Brazil, 97.5th percentile, 2 days, unpublished data	2	Czech Republic, 4–9 years, includes mammalian offal	109	Czech Republic, 4–9 years , 2 days, 97.5th percentile consumers only, includes mammalian offal	—
Eggs (all)	100	71	Highest GEMS/Food cluster, higher than individual surveys	71 (H)	150	Brazil, 97.5th percentile, 2 days, unpublished data	28	Japan, 1–6 years	115	Italy, 3–9 years, 97.5th percentile consumers only, 3 days	—
Milk[d]	1500	378	Spain; Australia 758, but 1-day survey only	302 (G)	1057	Denmark, 97.5th percentile consumers only, 7 days	634	Australia, 2–6 years, 2 days	1065	USA, 97.5th percentile consumers only, 2–6 years, 2 days	750

Food type as raw commodity	Current JECFA model diet for veterinary drug residues (g/person per day)	General population[a]					Children[b]				Infants[c]
		Mean total population (g/person per day)	*Comments*	Mean total population (highest GEMS/Food cluster) (g/person per day	High-level chronic consumers (g/person per day)	Comments	Mean total population (g/person per day)	Comments	High-level chronic consumers (g/person per day)	Comments	(g/person per day)
Honey	50	2.5	Germany	2 (B)	140	Belgium, 2 days, consumers only, 72 consumers; second highest: 74, Hungary, 3 days, consumers only, >18 years, 155 consumers	2	Czech Republic, 4–9 years	84	Spain, 3–9 years, 97.5th percentile consumers only, 2 days	—

[a] The values provided are assumed to apply to the general population aged 2 years and over; however, some of the data sets submitted did not cover this specific age range .
[b] Children 2–6 years of age.
[c] Infants 0–3 months of age.
[d] Includes whole liquid milk, secondary milk products (e.g. skimmed milk, evaporated milk, milk powders), derived milk products (e.g. cream, butter) and manufactured milk products (yoghurt, cheese, ice cream).

ภาคผนวก ข

การแปลงหน่วย International Unit (IU) ของยาต้านจุลชีพ เป็นหน่วยมิลลิกรัมของสารออกฤทธิ์ (Active ingredient)

Antimicrobial agent in the veterinary medicine	Antimicrobial active entity for reporting to OIE	International Units per mg	Conversion factor to mg for multiplication
Bacitracin	Bacitracin	74	0.013514
Benzylpenicillin(penicillin	Benzylpenicillin	1666.67	0.0006
Chlortetracycline	Chlortetracycline	900	0.001111
Colistin methane	Colistin	12700	0.000079
Colistin sulfate	Colistin	20500	0.000049
Dihydrostreptomycin	Dihydrostreptomycin	820	0.00122
Erythromycin	Erythromycin	920	0.001087
Gentamicin	Gentamicin	620	0.001613
Kanamycin	Kanamycin	796	0.001256
Neomycin	Neomycin	755	0.001325
Neomycin B (Framycetin)	Neomycin B	670	0.001492
Oxytetracycline	Oxytetracycline	870	0.001149
Paromomycin	Paromomycin	675	0.001481
Polymyxin B	Polymyxin B	8403	0.000119
Rifamycin	Rifamycin	887	0.001127
Spiramycin	Spiramycin	3200	0.000313
Streptomycin	Streptomycin	785	0.001274
Tobramycin	Tobramycin	875	0.001143
Tylosin	Tylosin	1000	0.001
Tetracycline	Tetracycline	950	0.001

ที่มา : OIE annual report on the use of antimicrobial agents in animal 2016
Based on European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) project

The Antimicrobial Spectrum of Disinfectants

Chemical Disinfectants

Note: Removal of organic material must always precede the use of any disinfectant.

susceptibility of microorganisms to chemical disinfectants (most susceptible → most resistant)	Acids (hydrochloric acid, acetic acid, citric acid)	Alcohols (ethyl alcohol, isopropyl alcohol)	Aldehydes (formaldehyde, paraformaldehyde, gluteraldehyde)	Alkalis (sodium or ammonium hydroxide, sodium carbonate)	Biguanides (chlorhexidine®, Nolvasan®, Chlorhex®, Virosan®, Hibistat®)	Halogens: hypochlorite	Halogens: iodine	Oxidizing Agents (hydrogen peroxide, peroxyacetic acid, Trifectant®, Virkon-S®, Oxy-Sept 333®)	Phenolic Compounds (Lysol®, Osyl®, Amphyl®, TekTrol®, Pheno-Tek II®)	Quaternary Ammonium Compounds (Roccal®, Zepharin®, DiQuat®, Parvosol®, D-256®)
mycoplasmas	+	++	++	++	++	++	++	++	++	+
gram-positive bacteria	+	++	++	+	++	+	+	+	++	++
gram-negative bacteria	+	++	++	+	++	+	+	+	++	+
pseudomonads	+	++	++	+	±	+	+	+	++	−
rickettsiae	±	+	+	+	±	+	+	+	+	±
enveloped viruses	+	+	++	+	±	+	+	+	± a	±
chlamydiae	±	±	+	+	±	+	+	+	±	−
non-enveloped viruses	−	−	+	±	−	+	±	±	−	−
fungal spores	±	±	+	+	±	+	+	±	+	±
picornaviruses (i.e. FMD)	+	N	+	+	N	N	N	+	N	N
parvoviruses	N	N	+	N	N	+	N	±	N	−
acid-fast bacteria	−	+	+	+	−	+	+	±	±	−
bacterial spores	±	−	+	±	−	+	+	+ b	−	−
coccidia	−	−	−	+ c	−	−	−	−	+ d	−
prions	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−

LEGEND

- ++ highly effective
- + effective
- ± limited activity
- − no activity
- N information not available

a–varies with composition
b–peracetic acid is sporicidal
c–ammonium hydroxide
d–some have activity against coccidia

the Center for Food Security & Public Health
Iowa State University®
www.cfsph.iastate.edu
ASOD_2010

Disclaimer: The use of trade names does not in any way signify endorsement of a particular product. For additional product names, please consult the most recent Compendium of Veterinary Products.

Adapted from: Linton AH, Hugo WB, Russel AD. Disinfection in Veterinary and Farm Practice. 1987. Blackwell Scientific Publications; Oxford, England; Quinn PJ, Markey BK. Disinfection and Disease Prevention in Veterinary Medicine, In: Block SS, ed., Disinfection, Sterilization and Preservation. 5th edition. 2001. Lippincott, Williams and Wilkins: Philadelphia.

Characteristics of Selected Disinfectants

For More Information, see the 'Disinfection 101' document at www.cfsph.iastate.edu

Disinfectant Category	Alcohols	Aldehydes	Biguanides	Halogens: Hypochlorites	Halogens: Iodine Compounds	Oxidizing Agents	Phenols	Quaternary Ammonium Compounds (QAC)
Sample Trade Names	Ethyl alcohol Isopropyl alcohol	Formaldehyde Glutaraldehyde	Chlorhexidine Nolvasan® Virosan®	Bleach	Betadyne® Providone®	Hydrogen peroxide Peracetic acid Virkon S® Oxy-Sept 333®	One-Stroke Environ® Pheno-Tek II® Tek-Trol®	Roccal® DiQuat® D-256®
Mechanism of Action	•Precipitates proteins •Denatures lipids	•Denatures proteins •Alkylates nucleic acids	•Alters membrane permeability	•Denatures proteins	•Denatures proteins	•Denature proteins and lipids	• Denatures proteins • Alters cell wall permeability	• Denatures proteins • Binds phospholipids of cell membrane
Advantages	•Fast acting •Leaves no residue	•Broad spectrum	•Broad spectrum	•Broad spectrum •Short contact time •Inexpensive	•Stable in storage •Relatively safe	•Broad spectrum	• Good efficacy with organic material • Non-corrosive • Stable in storage	• Stable in storage • Non-irritating to skin • Effective at high temperatures and high pH (9-10)
Disadvantages	•Rapid evaporation •Flammable	•Carcinogenic •Mucous membranes and tissue irritation •Only use in well ventilated areas	•Only functions in limited pH range (5–7) •Toxic to fish (environmental concern)	•Inactivated by sunlight •Requires frequent application •Corrodes metals •Mucous membrane and tissue irritation	•Inactivated by QACs •Requires frequent application •Corrosive •Stains clothes and treated surfaces	•Damaging to some metals	• Can cause skin and eye irritation	
Precautions	Flammable	Carcinogenic		Never mix with acids; toxic chlorine gas will be released			May be toxic to animals, especially cats and pigs	
Vegetative Bacteria	Effective	Effective	Effective	Effective	Effective	Effective	Effective	YES—Gram Positive Limited—Gram Negative
Mycobacteria	Effective	Effective	Variable	Effective	Limited	Effective	Variable	Variable
Enveloped Viruses	Effective	Effective	Limited	Effective	Effective	Effective	Effective	Variable
Non-enveloped Viruses	Variable	Effective	Limited	Effective	Limited	Effective	Variable	Not Effective
Spores	Not Effective	Effective	Not Effective	Variable	Limited	Variable	Not Effective	Not Effective
Fungi	Effective	Effective	Limited	Effective	Effective	Variable	Variable	Variable
Efficacy with Organic Matter	Reduced	Reduced	?	Rapidly reduced	Rapidly reduced	Variable	Effective	Inactivated
Efficacy with Hard Water	?	Reduced	?	Effective	?	?	Effective	Inactivated
Efficacy with Soap/ Detergents	?	Reduced	Inactivated	Inactivated	Effective	?	Effective	Inactivated

? Information not found

Disclaimer: The use of trade names does not in any way signify endorsement of a particular product. For additional product names, please consult the most recent Compendium of Veterinary Products.

References: Linton AH, Hugo WB, Russel AD. Disinfection in Veterinary and Farm Practice. 1987. Blackwell Scientific Publications; Oxford, England; Quinn PJ, Markey BK. Disinfection and Disease Prevention in Veterinary Medicine, In: Block SS, ed., Disinfection, Sterilization and Preservation. 5th edition. 2001. Lippincott, Williams and Wilkins: Philadelphia.

©2008 CFSPH

the Center for Food Security & Public Health
Iowa State University®
www.cfsph.iastate.edu

Thailand's Strategies to reduce the use of antibiotics in pig industry for AMR containment

Dr. Sasi Jaroenpoj, D.V.M

Head of Veterinary Medicinal Products
and AMR containment Section,
Division of Animal Feed and Veterinary Products Control Division
Department of Livestock Development, Thailand

Pig-manure fertilizer linked to human MRSA infections

Living near livestock farms and manure-treated fields associated with higher rates of antibiotic-resistant infection.

Sarah Zhang

16 September 2013

Rights & Permissions

http://www.nature.com/news/pig-manure-fertilizer-linked-to-human-mrsa-infections-1.13752

CDC warns of future catastrophic antibiotic resistance

By Andy Coghlan

The CDC report coincides with another study that suggests as many as 11 per cent of superbug infections in Pennsylvania residents between 2005 and 2010 originated from pig manure spread on nearby fields (*JAMA Internal Medicine*, doi.org/nt7).

NEWSFOCUS

INFECTIOUS DISEASE

From Pigs to People: The Emergence of a New Superbug

The discovery of a novel strain of MRSA able to jump from livestock to humans has sparked a multicountry effort to see how dangerous it might be

Science (329), 27 August 2010

Universiteit Utrecht · OIE · CENTRAL VETERINARY INSTITUTE WAGENINGEN UR

Emergence and dissemination of plasmid-mediated colistin resistant(*mcr-1*) Enrerobacteriaceae bacteria

(Yi-Yun Liu et al; published on line; Lancet Infectious *Dis., November 18, 2015)*

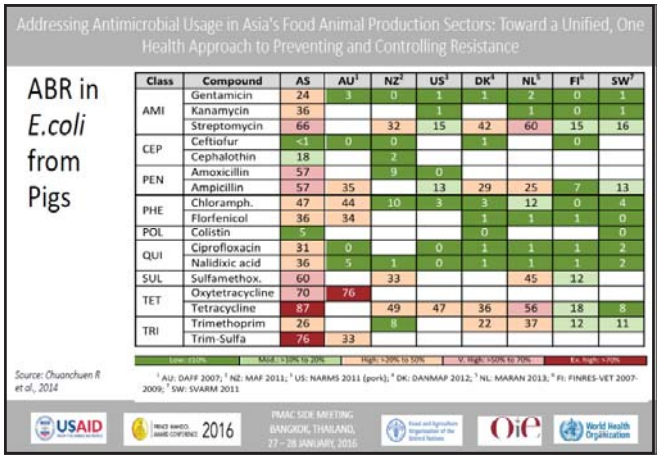
High frequent isolation of *mcr-1* positive *E.coli* in China

(*mcr-1* gene: phosphoethanolamine transferase enzyme family, which modifies LPS, a target by colistin)

Data:

- 21% of *E.coli* isolates of food animal feces (pig)
- 15% of *E.coli* of retail meats (pork and chicken)
- 1% of *E.coli* of inpatient

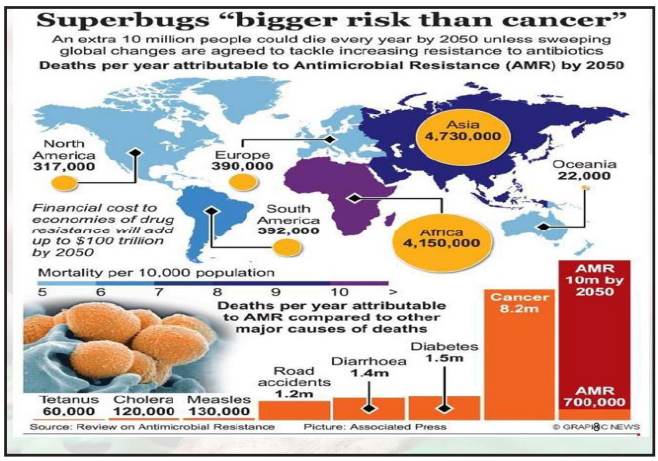
Subsequently, isolation of *mcr-1* carrying strains in *E.coli, K. pneumonia, Salmonella* and etc. has been reported from various countries including Asia, EU and others.

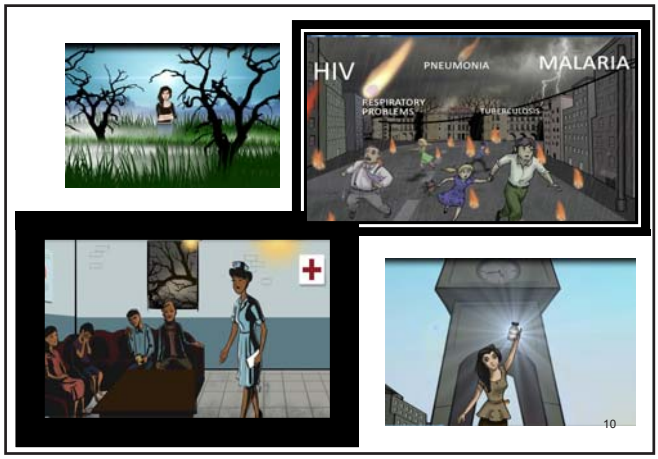


Class	Compound	AS	AU[1]	NZ[2]	US[3]	DK[4]	NL[5]	FI[6]	SW[7]
AMI	Gentamicin	24	3	0	1	1	2	0	1
	Kanamycin	36			1		1	0	1
	Streptomycin	66		32	15	42	60	15	16
CEP	Ceftiofur	<1	0	0		1		0	
	Cephalothin	18		2					
PEN	Amoxicillin	57		9	0				
	Ampicillin	57	35		13	29	25	7	13
PHE	Chloramph.	47	44	10	3	3	12	0	4
	Florfenicol	36	34			1	1	1	0
POL	Colistin	5				0			0
QUI	Ciprofloxacin	31	0		0	1	1	1	2
	Nalidixic acid	36	5	1	0	1	1	1	2
SUL	Sulfamethox.	60		33			45	12	
TET	Oxytetracycline	70	76						
	Tetracycline	87		49	47	36	56	18	8
TRI	Trimethoprim	26		8		22	37	12	11
	Trim-Sulfa	76	33						

Low: <10% | Mod.: >10% to 20% | High: >20% to 50% | V. High: >50% to 70% | Ex. high: >70%

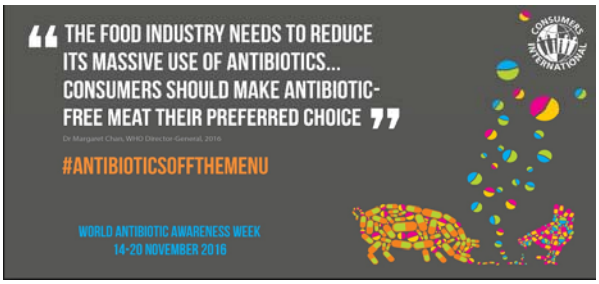
[1] AU: DAFF 2007; [2] NZ: MAF 2011; [3] US: NARMS 2011 (pork); [4] DK: DANMAP 2012; [5] NL: MARAN 2013; [6] FI: FINRES-VET 2007-2009; [7] SW: SVARM 2011





Antimicrobial drugs

the more you use ,the faster you lose regardless if the use is in animals, or in humans



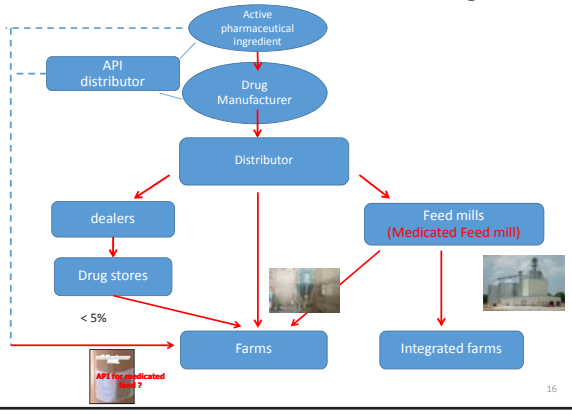
Identified AMU / AMR problem in Food producing animals

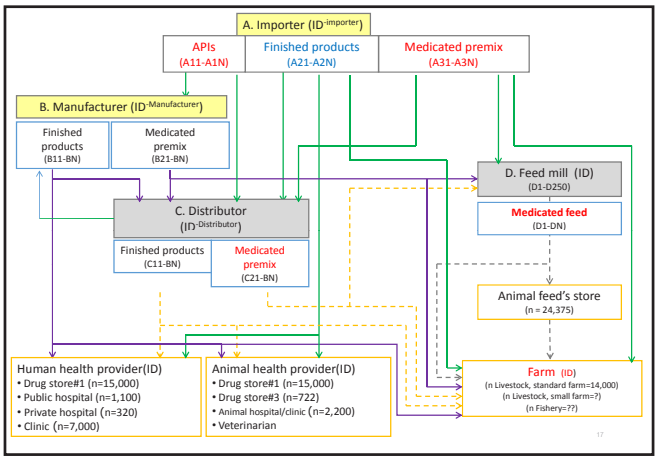
Communique of Tokyo meeting of Health Ministers on AMR in ASIA / WHO Bi-Regional meeting 14 -16 April 2016

Strengthen

"Regulating production and domestic/international distribution of active pharmaceutical ingredients of antimicrobials, medicated feed production, and registration of antibiotics to be used in animals, based on scientific risk assessment

Distribution channel of APIs and Finished drugs





Strengths of the Veterinary Medicinal Products (registered medicated premix)

Active Ingredient	Animal Species	Premix Concentration		
		South East Asia countries	Japan (MAFF)	European Union (EMEA)
Colistin	Pig	- 40% premixes	-1%, 2%, 4% premixes	-1%, 2%, 4% premixes
Amoxicillin	-Pig -Poultry	- 50 % premix	-	- 10, 20% premixes

High concentration of premix look like active pharmaceutical ingredient which is cheap cost to sell when comparing low concentration of premix

It contributes irrational use of drug in feed in Asia and farm mixer does not have capability of mixing it well. They can cause residues and AMR in ASIA higher than other regions of the world

Drafted Notification of Ministry of Agriculture and Cooperative : Control of manufacture, import sale and use of medicated feed

19

"Farm veterinarian (FV)" means a veterinarian who has a license and certify by DLD to control an animal farm according to the regulation of the Department of Livestock Development concerning to use veterinary medicinal products and manage animal health issues for food safety

"Medicated feed mill veterinarian (MFMV)" means the veterinarian who is assigned by feed business operator to control the medicated feed production system and notify to DLD

** DLD may set criteria to issue the license for MFMV in line with this MoA notification as necessary in the future

20

Criteria/ condition of Farm to mix drug into feed/water

1.Keep the purchased evidence and prescription of veterinary medicine which signed by farm veterinarian for at least 3 years

2.Registering as medicated feed manufacturer for their own animals

3. Establish the system to control the production / use of drug into feed (e.g. stock, production/use document that identify the treated animal

4. Have suitable instruments which have periodic maintenance such as homogeneity, carry over.

5.Annual report the amount of vet drug in feed /water and the result of periodic maintenance that signed by farm veterinarian to DLD

21

DO NOT

Produce, import, sell medicated feed and veterinary medicines for mixing in animal feed in case of :>>>>

1.Non-registered medicines, Active Pharmaceutical Ingredient (API) and semi-finished products

2.Antibiotic groups as Polymyxins, Penicillins, Fluoroquinolones and Fosfomycins have the purpose for control, prevention, extra-label drug use.

3.Combination of antibiotic groups in number 2

22

CRITERIA OF FEED MILL TO PRODUCE MEDICATED FEED FOR SALE:

A. Basically, Feed mill which have GMP license and register to mix drug into feed with DLD

B. Assign medicated feed mill veterinarian who control the medicated feed production system and have to sign on the proof of MP purchase (MF Vet is not the same person as Farm Vet)

C. Have suitable instruments which have periodic maintenance such as homogeneity,carry over

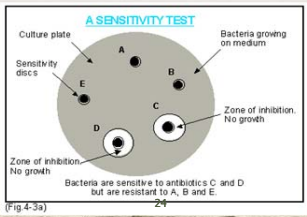
D. Produce medicated feed after received vet prescription only

E. Annual report of medicated feed,feed production to DLD

23

CRITERIA OF FEED MILL TO PRODUCE MEDICATED FEED FOR SALE:

Feed mills that produce medicated feed with Colistin or Amoxycilin. It must monitor and provide data on AMR for Salmonella spp. and Escherlichia coli for Colistin, Amoxicillin and Cephalosporin



(Fig.4-3a)

24

Colistin in Pig Production: Chemistry, Mechanism of Antibacterial Action, Microbial Resistance Emergence, and One Health Perspectives

Mohamed Rhouma[1,2,3]*, Francis Beaudry[3,4], William Thériault[1,2,3] and Ann Letellier[1,2,3,4]*

frontiers in Microbiology

Klebsiella pneumoniae. Colistin has been extensively used orally since the 1960s in food animals and particularly in swine for the control of *Enterobacteriaceae* infections. However, with the recent discovery of plasmid-mediated colistin resistance encoded by the *mcr-1* gene and the higher prevalence of samples harboring this gene in animal isolates compared to other origins, livestock has been singled out as the principal reservoir for colistin resistance amplification and spread. Co-localization of the *mcr-1* gene and Extended-Spectrum-β-Lactamase genes on a unique plasmid has been also identified in many isolates from animal origin. The use of colistin in pigs as a growth promoter and for prophylaxis purposes should be banned, and the implantation

25

Antimicrobial Resistance Threats in Humans in Thailand

AMR Bacteria with Urgent Threat

- Extended spectrum β-lactamase (ESBL) producing GNRs
- Carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. & *P.aeruginosa*
- Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE)

AMR Bacteria with Serious Threat

- Drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*
- Drug-resistant *Salmonella, Shigella, Campylobacter* spp.
- Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*
- Vancomycin-resistant Enterococci (VRE)
- Colistin-resistant GNRs

26

Strategic Plan to Control and Prevention of AMR in Livestock

1. Control and reduce the use of antimicrobial drug
2. Containment of microbial load in food chain

27

National Strategy on AMR (2017-2021)

Vision
Thailand can reduce morbidity and mortality as well as economic, social and environmental impacts caused by AMR

Mission To establish infrastructure and consolidate multi-sectoral collaboration to (1) reduce morbidity, mortality and economic impacts caused by AMR (2) reduce growing trends of AMR (3) reduce antimicrobial consumption (4) increase AMR awareness and consciousness (5) ensure the sustainability of integrated work and collaboration on tackling AMR

Hospital (IPD & OPD)
Community (Clinic, Pharmacy)
Agriculture, Food Pet & Environment

Strategy 1 AMR surveillance (One Health)
Strategy 2 Antimicrobial surveillance & distribution control
Strategy 3 IPC & Antimicrobial stewardship
Strategy 4 AMR control & antimicrobial use in agriculture, Food production and supply chain
Strategy 5 AMR awareness
Strategy 6 Steering & coordinating mechanism with M & E

Guiding principles: (1) Action-oriented, (2) Orchestrated & Synergistic collaboration (3) Political commitment

AMU regulation and monitoring system

Factor	The use of antibiotics in livestock (Goal 30 % reduction)
Continuous Operations	➢ **Improve the regulations to optimize the use of ant** • Total banned antibiotic growth promoters • Reclassification of antibiotics to prescribe by veterinarian •Control drugs in feed at farm and feed mill • Reserve CIA lists for treatment only (colistin, Cephalosprins, Penicillins, Fluroquinolones, fosfomycin) •Control distribution channels of active pharmaceutical ingredients by drug Law (IT and regulation !!) •Law enforcement of illegal drugs and substances

29

Factor Influencing AMR Containment In Thailand and The Way Forward

Factor	The use of antibiotics in livestock
Continuous Operations	➢ **Promote Standard farm (cover > 50 % of pig ,> 95 % broiler) and cooperation of all sectors** ➢ **National AMR / AMU surveillance / training program** ➢ **Promote the rational drug use in the livestock** •develop Good practice for veterinary medicinal use at farm level

30

Factor Influencing AMR Containment In Thailand and The Way Forward

Factor	appropriate control antibiotics in livestock
Continuous Operations	➢International cooperation • Sign MOU with ANMV in France (OIE Collaboration Center for Veterinary Medicinal Products:2015) Collaborate in veterinary medicinal products, medicated feed control system and related issues such as AMR for both regulation and laboratory

Current Activities on Control and Prevention of AMR in Thai Livestock

Surveillance data on AMR & AMU

DLD Project: Fiscal year 2016, Budget 12,000,000 Baht

"Surveillance Resistance bacteria and resistance genes in food chain"

- Develop National Vet AMR Surveillance System in line with decision 2013/652/EU
- Collect 5,895 samples from poultry and swine

Swine	samples
Salmonella spp.	
Swine carcass swab	1,000
E. coli	
Swine caecum at slaughterhouses (1 caecum = 1sample)	1,000
ESBL-AmpC-producing *E. coli*	
Swine caecum at slaughterhouses (1 caecum = 1sample)	300
Pork at retail shops	1,000
Total	3,300

Poultry	samples
Salmonella spp.	
Boots swab at broiler farms	170
Boots swab at layer farms	170
Boots swab at breeder farms of chicken	85
Boots swab at duck farms	85
Boots swab at breeder farms of duck	85
Neck skin	1,000
C. jejuni, E. coli	
Poultry caecum at slaughterhouses (10 caecums=1sample)	1,000
Total	2,595

Industry's approach

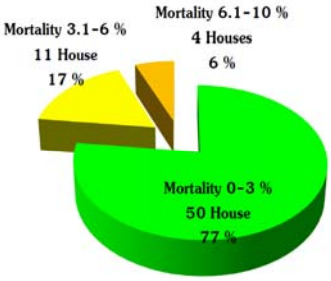
Withdrawn
Medication program
Stepwise / Total ban

Example of action plan (private sector)

Restrict, Reduce, and Reject Antibiotic usage Project

	Control			Treatment	Target				
	Nursery	Finishing			2013	2014	2015	2016	2020
		Early phase	4 wk before slaughterhouse						
Step 1.	YES	YES	NO	Prescription	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Step 2.	YES	NO	NO	Prescription	X	Trial	Trial	20 %	100 %
Step 3.	NO	NO	NO	Prescription	X	X	Trial	20 %	100 %
Step 4.	NO	NO	NO	NO	X	X	Trial	5%	100 %

Performance of Antibiotic free in wean-to-finish pig



Condition:

- Free from major pig disease
- All In All Out
- 500-600 pigs/house
- In case of sick pig, antibiotic will be used as treatment
- No any antibiotic in 6 houses

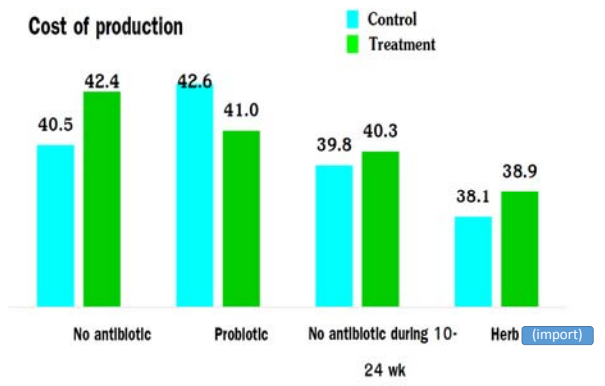
Total 65 houses (60,547 pigs)

Source : Integrated business, 2015

Use of probiotics or other feed supplements

4 trials :

1. No AB usage during wean-to-finish
2. No antibiotic usage with Probiotic added
3. No antibiotic usage during 10-24 weeks
4. No antibiotic usage with herb (imported)



18.96 % of total sows in Netherlands vaccinated bacteria autogenous vaccine

In a 2011 study in the Netherlands, an average of 11.72% of sow farms used autogenous vaccines and 18.96% of the total sows were vaccinated with an autogenous vaccine. Autogenous vaccines were used for *Streptococcus suis*, *Staphylococcus hyicus*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile* and *E. coli* (van de Ven, 2013). Poultry autogenous vaccines are typically for *E. coli* and are quite widely used although no exact figures are available.

SCIENTIFIC OPINION

EUROPEAN MEDICINES AGENCY — EFSA Journal

ADOPTED: 1 December 2016 (EFSA AHAW Panel), 8 December 2016 (EMA CVMP)
doi: 10.2903/j.efsa.2017.4666

EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA)

Autogenous vaccine regulation

	USA	EU	Canada
Manufacturing			
•Licensing	✓	✓	✓
•GMP	-	* up to MS	-
•By a qualified person	✓	✓	✓
•For a restricted list of pathogens and animal species	✓	✓	✓
- Condition to use	✓	✓	✓

Vaccination /Thai herb /Probiotics etc.

Logo and slogan of the Thailand Antimicrobial Resistance (AMR) Containment and Prevention Programe