

บทบรรณาธิการ

Principle of Validation for New Technique

นวพรรณ จารุรักษ์

ฝ่ายห้องปฏิบัติการ โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์

Validation คืออะไร

Validation เป็นส่วนหนึ่งของคุณภาพ และอาจกล่าวได้ว่า validation เป็นกระบวนการที่ดำเนินการเพื่อทำให้เกิดความมั่นใจว่างานการตรวจวิเคราะห์หรือผลิตภัณฑ์ห้องปฏิบัติการให้บริการจะสามารถตอบสนองวัตถุประสงค์ที่ต้องการหรือตั้งไว้ได้ การทำ validation นี้ไม่ใช่เพียงการตรวจสอบว่าข้อมูลที่แสดงมาถูกต้อง โดยการตรวจเช็คว่ามีหรือไม่มีเท่านั้น หากแต่จะต้องมีการทดสอบหรือทดลองด้วยว่าใช่หรือไม่ด้วย โดยทั้งนี้ผลการดำเนินการต้องบันทึกไว้เป็นลายลักษณ์อักษรและมีรายละเอียดเพื่อการตรวจสอบได้ และจะต้องเก็บรักษาไว้ตราบนานเท่าที่สิ่งนี้ได้มีการทำ validation นั้น ยังคงดำรงอยู่ การทำ validation อาจแบ่งออกเป็น 3 ส่วน ดังนี้

1. Equipment validation หรือ equipment qualification

เป็นขั้นตอนที่ทำให้เกิดความมั่นใจว่าเครื่องมืออุปกรณ์รวมถึงโปรแกรมสำเร็จรูป (software) ต่างๆ จะทำงานได้ตามคุณลักษณะที่กำหนดไว้ สามารถทำได้โดยการตรวจสอบความถูกต้องของคุณลักษณะของเครื่องมืออุปกรณ์รวมถึงโปรแกรมสำเร็จรูป ว่ามีคุณลักษณะครบถ้วนและเป็นไปตามที่กำหนดไว้หรือไม่ เช่น เครื่องปั่นที่กำหนดว่าสามารถตั้งรอบการปั่นได้จำนวน 10,000 รอบต่อนาที เมื่อทำการตรวจสอบแล้ว ก็จะต้องสามารถปั่นได้ตามจำนวนรอบที่กำหนด หรืออยู่ในขอบเขตหรือช่วงค่าที่ยอมรับได้ หรือหากในรายการตรวจวิเคราะห์รายการหนึ่งได้กำหนดไว้ตามมาตรฐานว่าเครื่องมือ a, b, c เป็นสิ่งจำเป็นสำหรับรายการดังกล่าว ดังนั้นห้องปฏิบัติการก็ต้องมีเครื่องมือ a, b, c อย่างครบถ้วน เป็นต้น

2. Method validation เป็นกระบวนการที่ดำเนินการเพื่อยืนยันว่าเทคนิคใหม่หรือวิธีวิเคราะห์ใหม่ สำหรับรายการตรวจนั้นๆ เป็นไปตามวัตถุประสงค์ที่ต้องการหรือมาตรฐานที่กำหนด เช่น ในการตรวจวิเคราะห์ A1c กำหนดไว้ว่า ค่า allowable total error (TE_a) ≤10% และค่า coefficient of variation (CV) ≤3% ดังนั้นห้องปฏิบัติการจึงจะต้องเลือกใช้วิธีการตรวจวิเคราะห์ที่ได้ตรวจสอบหรือประเมินแล้วว่า มี performance ไม่ต่ำกว่าตามที่มาตรฐานระบุ

หรือกำหนดไว้ หรือ ในการเตรียมองค์ประกอบของเลือด จะต้องได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณสมบัติ r, s, t ดังนั้นห้องปฏิบัติการธนาคารเลือดก็ต้องเลือกใช้วิธีการที่ได้ตรวจสอบหรือประเมินแล้ว เพื่อให้จะได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณสมบัติไม่ต่ำกว่าที่กำหนดไว้ เป็นต้น

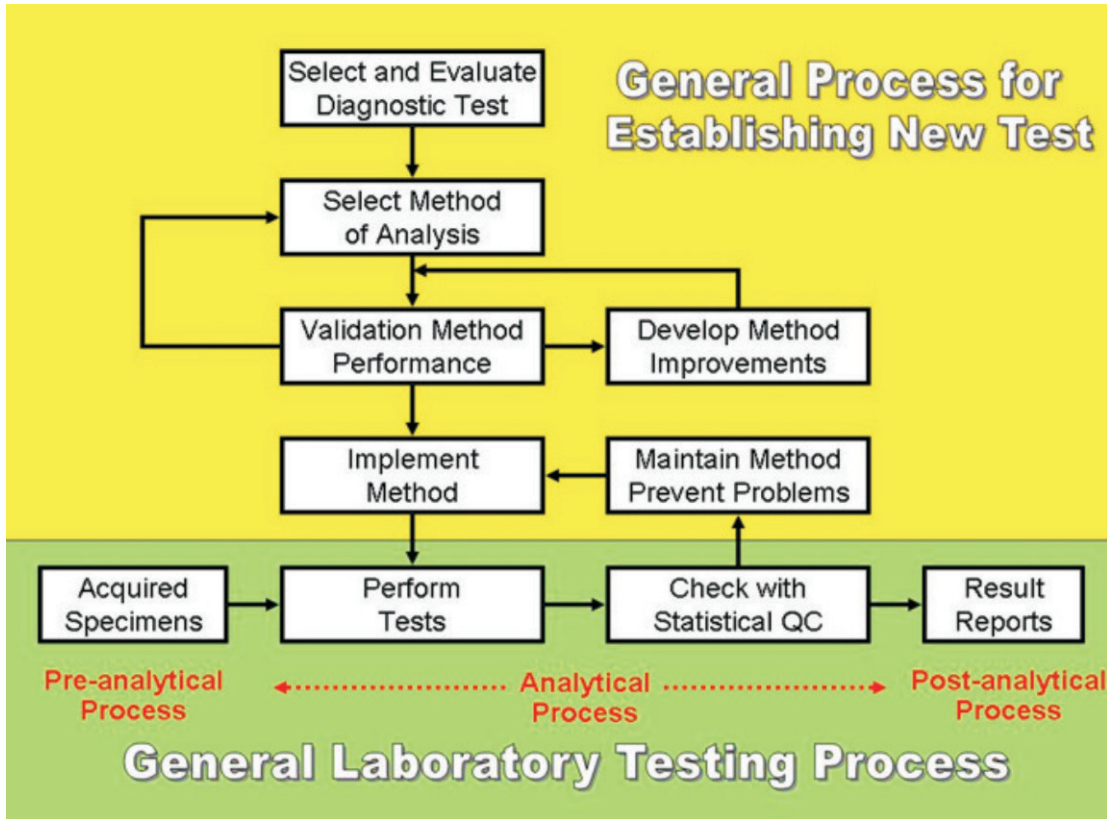
3. Process validation เป็นขั้นตอนที่ทำให้เกิดความมั่นใจว่ากระบวนการหรือแนวทางที่วางไว้ จะทำงานหรือให้ผลลัพธ์ได้ตามวัตถุประสงค์ที่กำหนดไว้ เช่น หากต้องการให้งานตรวจวิเคราะห์มีความถูกต้องแม่นยำและมีความคุ้มค่าต่อค่าใช้จ่ายต่อหน่วย จะต้องทำ x, y, z ตามลำดับ ดังนั้นห้องปฏิบัติการจะต้องดำเนินการตามกระบวนการหรือแนวทางดังกล่าวนี้ หรือ ในการเตรียมองค์ประกอบของเลือด จะต้องทำตามขั้น m, n, o เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ตามที่ต้องการ ดังนั้นห้องปฏิบัติการธนาคารเลือดก็ต้องดำเนินการตามขั้น m, n, o ซึ่งได้ผ่านการประเมินแล้วนี้ เป็นต้น

เมื่อไรจึงจะต้องทำ Validation

สำหรับในที่นี้ขอกล่าวเฉพาะประเด็นการทำ method validation (MV) ซึ่งโดยทั่วไปจะมีการทำ MV นี้ เมื่อมีการเปลี่ยนวิธีการตรวจวิเคราะห์ใหม่ เช่น เปลี่ยนเครื่องมืออุปกรณ์ เปลี่ยนหลักการหรือเทคนิคหรือวิธีการตรวจวิเคราะห์ เปลี่ยนการใช้ยาหรือผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องมาเป็นของต่างบริษัท เปิดการบริการการตรวจวิเคราะห์ใหม่ เป็นต้น สำหรับในกรณีของงานเวชศาสตร์บริการโลหิต เช่น การเปลี่ยนวิธีการตรวจหมู่เลือดจาก tube technique มาเป็น gel technique เป็นต้น ซึ่งห้องปฏิบัติการธนาคารเลือดจะต้องทำ MV หรือประเมินความถูกต้องแม่นยำของวิธีใหม่เปรียบเทียบกับวิธีเดิมที่ใช้อยู่ โดยวิธีใหม่จะต้องผ่านตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ ห้องปฏิบัติการธนาคารเลือดจึงจะนำวิธีใหม่นี้มาใช้ได้ และเมื่อได้มีการใช้วิธีใหม่นี้แล้วห้องปฏิบัติการก็ต้องมีระบบการควบคุมคุณภาพการตรวจวิเคราะห์ทั้งภายในและภายนอกต่อไป (รูปที่ 1)

การทำ Method Validation ทำอย่างไร

โดยทั่วไปแล้วการทำ MV นี้ จะเน้นการประเมินว่าวิธีการที่



รูปที่ 1. ไตรอะแกรมแสดงขั้นตอนการดำเนินการในการเปิดให้บริการรายการตรวจใหม่ๆ (ปรับปรุงจาก Westgard J. Method Validation: selecting a method validate. In: Basic Method Validation. 3rd edition, Westgard J (ed.). Westgard QC, Inc: Madison, WI. 2008:52-9)

ต้องการประเมินนี้ มีความถูกต้องแม่นยำตามที่กำหนดหรือตามที่ต้องการหรือไม่เป็นสำคัญ อย่างไรก็ตามสำหรับแนวทางการทำ MV ตามมาตรฐานของทางสหรัฐอเมริกา ซึ่งเป็นแนวทางที่ชัดเจน และได้รับการยอมรับในระดับสากลนั้น ห้องปฏิบัติการควรจะต้องทราบเสียก่อนว่า วิธีการตรวจวิเคราะห์ที่จะทำ MV นี้ จัดเป็นวิธีการตรวจวิเคราะห์กลุ่มใด เช่น waived tests, non-waived tests approved by FDA หรือ non-waived tests modified or developed in house เป็นต้น ทั้งนี้เพราะในแต่ละกลุ่มจะมีวิธีการทำ MV ที่แตกต่างกัน ดังนี้

1. Waived Tests

ให้ดำเนินการตามทำ MV ตามคำแนะนำของบริษัทผู้ผลิต

2. Non-waived Tests Approved by FDA

สำหรับการทดสอบหรือรายการตรวจที่ผ่านการรับรองของ FDA แล้ว และจัดอยู่ในกลุ่ม unmodified FDA cleared or approved systems ซึ่งห้องปฏิบัติการคลินิกโดยทั่วไปใช้อยู่ให้ดำเนินการ ดังนี้

1. ให้ตรวจ performance characteristics ได้แก่ accuracy, precision, reportable range
2. ให้ตรวจสอบด้วยว่า reference range ที่บริษัทกำหนด

มานั้นสามารถใช้ได้กับกลุ่มประชากรที่ให้บริการอยู่
ในกรณีนี้จึงสรุปได้ว่า ให้ดำเนินการดังนี้

1. Comparison of method เพื่อประเมินความถูกต้อง (accuracy)
2. Replication experiment เพื่อประเมินความแม่นยำ (precision)
3. Linearity experiment เพื่อประเมินช่วงของผลการทดสอบ (reportable range)

4. Verification of reference range เพื่อประเมินหรือหาค่าอ้างอิงสำหรับกลุ่มประชากรที่ห้องปฏิบัติการให้บริการอยู่ สำหรับข้อนี้ Laboratory Director หรือผู้บริหารห้องปฏิบัติการอาจยืนยันหรือรับรองให้ใช้ค่าที่บริษัทผู้ผลิตกำหนดมาให้ หรือใช้ค่าที่กำหนดไว้ในตำรา หากเหมาะสมกับกลุ่มประชากรที่ให้บริการอยู่

3. Non-waived Tests Modified or Developed In-House

สำหรับการทดสอบหรือรายการตรวจที่มีการประยุกต์วิธีการหรือที่จัดอยู่ในกลุ่ม modified FDA cleared or approved systems แม้ว่าการทดสอบหรือรายการตรวจนั้นจะผ่านการรับรอง

ของ FDA แล้ว รวมทั้งวิธีการทดสอบที่พัฒนาขึ้นใช้เองโดยห้องปฏิบัติการ ในกรณีนี้จะต้องใช้มาตรฐานที่เข้มงวดที่สุด ดังนี้

1. ให้ตรวจ performance characteristics ได้แก่ accuracy, precision, analytical sensitivity, analytical specificity, reportable range, reference interval

2. ให้ตรวจ performance characteristics อื่นๆ ที่เกี่ยวข้องและจำเป็น

ในกรณีนี้จึงสรุปได้ว่า ให้ดำเนินการดังนี้

1. Comparison of method เพื่อประเมินความถูกต้อง
2. Replication experiment เพื่อประเมินความแม่นยำ
3. Linearity experiment เพื่อประเมินช่วงของผลการทดสอบ

4. Detection limit experiment เพื่อตรวจหาระดับต่ำสุดที่วิธีการทดสอบนั้นๆ สามารถทำได้

5. Interference experiment เพื่อตรวจหาสิ่งรบกวนประเภท constant interferences

6. Recovery experiment เพื่อตรวจหาสิ่งรบกวนประเภท proportional interferences

7. Extensive reference เพื่อประมาณ reference range

ข้อสังเกต การทำ comparison of method นั้น ในอีกนัยหนึ่งสามารถใช้เพื่อประเมิน systematic error นั่นเอง ขณะที่ replication experiment นั้น สามารถใช้ประเมิน random error ส่วน detection limit experiment นั้น ใช้เพื่อประเมิน analytical sensitivity นั่นเอง ขณะที่ analytical specificity นั้น สามารถประเมินด้วย interference experiment ร่วมกับ recovery experiment

ห้องปฏิบัติการทั้งหลายพึงระลึกไว้ด้วยว่าในการทำ MV นั้น จะต้องมีการวางแผน การดำเนินการ และท้ายที่สุดก็คือการสรุปผล นอกจากนี้การดำเนินการทั้งหมดขออีกครึ่งหนึ่ง จะต้องมีการบันทึกไว้เป็นลายลักษณ์อักษรและจะต้องเก็บรักษาไว้ให้พร้อมต่อการตรวจสอบ トラバเท่าที่เครื่องมือ/อุปกรณ์หรือวิธีการตรวจวิเคราะห์นั้น ยังคงอยู่

การทำ MV ในงานเวชศาสตร์บริการโลหิต

การทำ MV ในงานเวชศาสตร์บริการโลหิตหรืองานห้องปฏิบัติการธนาคารเลือดนั้น ได้มีการดำเนินการพร้อมกันกับงานทางห้องปฏิบัติการทั่วไป คือ ตั้งแต่เดือนเมษายน ปี ค.ศ. 2003 ตามกฎหมายในสหรัฐอเมริกา มีรายงานว่าในช่วงแรกนั้นห้องปฏิบัติ

การธนาคารเลือดชั้นนำหลายแห่งได้มีการทำ MV ไว้เรียบร้อยแล้ว แต่ขาดการบันทึกเป็นลายลักษณ์อักษรที่มีรายละเอียดเพียงพอไว้ต่อการตรวจสอบได้ อย่างไรก็ตามด้วยกระบวนการที่เข้มแข็งเป็นระบบ ได้ช่วยให้การทำ MV มีความสมบูรณ์ขึ้น และสามารถดำเนินต่อไปได้อย่างมีประสิทธิภาพ ส่วนในยุโรปเองก็มีการดำเนินการตามมาตรฐานทั้งที่อยู่ในระดับสากลและตามมาตรฐานในระดับประเทศ โดยองค์กรต่างๆ ทางมาตรฐานทางห้องปฏิบัติการและองค์กรวิชาชีพทั้งส่วนที่อยู่ในระดับสากลและของแต่ละประเทศ ส่วนในประเทศไทยนั้นการทำ MV ของห้องปฏิบัติการต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในงานเวชศาสตร์บริการโลหิตยงขาดขอบเขตและแนวปฏิบัติที่ชัดเจน

ท้ายบท

ดังกล่าวแล้วแต่แรกว่าการทำ MV นั้น เป็นกระบวนการส่วนหนึ่งของหลักประกันคุณภาพ ที่จะช่วยให้ผู้รับบริการมั่นใจว่าผู้ให้บริการได้ดำเนินการอย่างเป็นระบบตามมาตรฐาน เพื่อให้ผลงานที่ให้บริการนั้นเป็นไปตามวัตถุประสงค์ที่วางไว้อย่างที่สุด แม้ว่าจะยังไม่มีกฎหมายบังคับให้งานบริการทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ในประเทศไทยจะต้องทำ MV ก็ตาม แต่การทำ MV เป็นส่วนหนึ่งของงานที่ต้องทำตามมาตรฐานทางวิชาการ อีกทั้งระบบคุณภาพทั้งหลาย เช่น ISO 15189, CAP, JACHO, AABB เป็นต้น ก็ได้มีระบุถึงการทำให้ MV ไว้ ฉะนั้นการทำ MV จึงถือเป็นงานที่ห้องปฏิบัติการต่างๆ ในประเทศไทยไม่อาจหลีกเลี่ยง อย่างไรก็ตามระบบคุณภาพที่ระบุถึง MV ล้วนเป็นระบบสากล ที่มีการกำหนดขึ้นโดยประเทศหรือกลุ่มประเทศชั้นนำหรือที่มีระบบการแพทย์ที่ก้าวหน้าเข้มแข็ง ซึ่งอาจจะยากที่จะรับมาปฏิบัติตามได้อย่างครบถ้วนทั้งหมดสำหรับห้องปฏิบัติการต่างๆ ในประเทศไทย ดังนั้นองค์กรต่างๆ ทั้งของภาครัฐและเอกชน รวมทั้งนักวิชาการและองค์กรวิชาชีพต่างๆ ที่เกี่ยวข้องของไทยควรจะได้มีการประชุมทบทวน เพื่อหาข้อกำหนดหรือข้อตกลงที่มีความถูกต้องทางวิชาการและมีความเหมาะสมเป็นที่ยอมรับของทุกฝ่าย และกำหนดเป็นแนวทางให้ห้องปฏิบัติการทั้งหลายในประเทศไทยได้ปฏิบัติตาม และนี่อาจเป็นช่วงเวลาที่สำคัญยิ่ง ที่การปฏิรูปเรื่องคุณภาพและมาตรฐานทางห้องปฏิบัติการของประเทศไทย ควรจะได้รับการทบทวนและดำเนินการอย่างต่อเนื่องจริงจัง เพื่อประโยชน์สูงสุดแก่ประชาชน

คำย่อชื่อเรียกองค์กรต่างๆ

- AABB, American Association of Blood Bank
- CAP, College of American Pathologist
- FDA, Food and Drug Administration of America

- ISO, International Organization for Standardization
- JACHO, Joint Commission for Accreditation of Healthcare Organization

เอกสารอ้างอิง

1. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force, Working Party: Scott M, Brazier D, Knight R, Milkins C, Poole G, Hedley G, Bruce M, Armstrong P, Dodson L, Voak D, Phillips P. Recommendations for evaluation, validation and implementation of new techniques for blood grouping, antibody screening and cross-matching. *Transfusion Medicine* 1995;5:145-50.
2. Burgstaler EA, Pineda AA. Platelet-apheresis: instrumentation validation. *Transfus Sci* 1999;21:153-61.
3. Commission on Laboratory Accreditation. *Transfusion Medicine Checklist*. The College of American Pathologists, Online Document Revised on 06/15/2009, 2009.
4. Cowan DF, Gray RZ, Campbell B. Validation of the laboratory information system. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:239-44.
5. Dumont LJ, Dzik WH, Rebullia P, Brandwein H. Practical guidelines for process validation and process control of white cell-reduced blood components: report of the Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Working Party of the International Society of Blood Transfusion (ISBT). *Transfusion* 1996;36:11-20.
6. Green JM. A practical guide to analytical method validation. *Analytical Chem* 1996;68:305A-9A.
7. International Standard ISO 15819. *Medical Laboratories-Particular Requirements for Quality and competence*. 2nd Edition, 2007.
8. Joint Commission International. *Joint Commission International Accreditation Standards for Hospitals*. 3rd Edition, Joint Commission Resource Inc.; IL, USA. Effective January 2008.
9. Schaffner G, Kayser T, Tonjes A, Volkers P. Validation of flow cytometry to quantify the potency of anti-D immunoglobulin preparations. *Vox Sang* 2003;84:129-36.
10. The International Journal of Transfusion Medicine. Guidelines for validation and maintaining the validation state of automated systems in blood banking. *Vox Sanguinis*, 2003;85(Suppl. 1):S1-S14.
11. Westgard J. *Basic Method Validation*. 3rd edition, Westgard QC, Inc: Madison, WI. 2008.
12. นพพรณ จารุรักษ์. การทำ Method Validation. สมาคมพยาธิวิทยาคลินิกไทย, บริษัทฐานการพิมพ์ จำกัด: กรุงเทพฯ, พ.ศ. 2552.