

LETTER TO EDITORS

เรื่อง: การศึกษาชีวสมมูลของยา

(Bioequivalence study)

เรียน บรรณาธิการ

คำจำกัดความของคำที่เกี่ยวข้อง

Bioavailability หมายถึง อัตราและปริมาณยาที่เข้าสู่ร่างกาย หากคำนี้โดยใช้คำสัดส่วนของยาที่เข้าสู่ร่างกายเมื่อให้ยาโดยวิธีอื่น เช่น วิธีรับประทาน ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เปรียบเทียบกับเมื่อให้ยาโดยวิธีฉีดเข้าเส้นเลือดดำ

Bioequivalence (ชีวสมมูลของยา) หมายถึง ความเท่าเทียมกันของค่า bioavailability ของยาสามัญ (generic product) เปรียบเทียบกับยาต้นแบบ (innovator product)

Therapeutic equivalence หมายถึง ความเท่าเทียมกันทางประสิทธิผลการรักษาและความปลอดภัย

Pharmaceutical equivalence หมายถึงความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม ในส่วนของความแรงของตัวยาสำคัญ รูปแบบของยาและการให้ยา

Dissolution หมายถึงการละลายและการปล่อยตัวยาสำคัญออกจากเม็ดยาหรือแคปซูลหรือยาเตรียมรูปแบบอื่น ๆ ที่ต้องการการละลายของตัวยา

Innovator product (original drug) คือยาต้นแบบที่ผลิตแรกเริ่มในโลก ซึ่งมักจะมีการจดสิทธิบัตรยา

Generic product คือยาสามัญเป็นชนิดและรูปแบบเดียวกับยาต้นแบบ แต่แหล่งผลิตหรือกระบวนการผลิตต่างจากยาต้นแบบ

ยาสามัญใหม่

การผลิตยาสามัญใหม่จะทำได้ต่อเมื่อยาต้นแบบหมดสิทธิบัตรคุ้มครองแล้ว โดยสอบถามจากเจ้าหน้าที่ อย. และกรมทรัพย์สินทางปัญญา จากนั้นจึงขออนุญาตผลิตตัวอย่างยา เพื่อพัฒนาสูตรตำรับยาและการวิเคราะห์ยา โดยนำ raw material (วัตถุดิบตัวยาสสำคัญ) มาทำเป็นรูปแบบยา (dosage form) เมื่อพัฒนาสูตรตำรับยาได้สำเร็จแล้ว จะต้องทำการศึกษาเภสัชกรรมสมมูล (pharmaceutical equivalence) ได้แก่ การหาเปอร์เซ็นต์ตัวยาตามที่ระบุ (% label amount), content uniformity, weight variation และการทดสอบการละลาย (dissolution test) ซึ่งมักจะดำเนินการตามมาตรฐานที่ระบุไว้ในเภสัชตำรับสากลโลก ได้แก่ USP23 ทั้งหมดนี้เป็นการประเมินคุณภาพของผลิตภัณฑ์ว่าทำการผลิตได้ผลออกมามีมาตรฐานเพียงใด แต่ครั้งที่ผลิตได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความสม่ำเสมอในความแรงของตัวยาสำคัญ น้ำหนักของผลิตภัณฑ์มีความสม่ำเสมอหรือไม่ เข้าเกณฑ์ที่ตั้งไว้หรือไม่ การตรวจสอบว่าบริษัทผู้ผลิตได้รับการรับรองมาตรฐานตาม GMP (good manufacturing practice) หรือไม่ อาจจะช่วยประกันคุณภาพได้ระดับหนึ่ง นอกจากตรวจสอบรายละเอียดจากผลการศึกษาเภสัชกรรมสมมูลในแต่ละครั้งที่ผลิต

การศึกษาเภสัชกรรมสมมูลเป็น *in vitro* study เท่านั้น ไม่สามารถบ่งชี้ชัดเจน

ได้ว่าเมื่อให้ยาเข้าร่างกายแล้ว ยาจะให้ผลการรักษาเท่าเทียมกับยาต้นแบบ (therapeutic equivalence) หรือไม่ เพราะยังมีแพคเตอร์อีกหลายแพคเตอร์ที่มีผลต่อการดูดซึมของยา และการกระจายตัวของยาเข้าสู่ร่างกาย ข้อมูลจากการศึกษาชีวสมมูลของยาในมนุษย์ (bioequivalence study) หรือการเปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิก (comparative clinical study) จึงจะเป็นตัวชี้ได้ว่ายาสามัญใหม่ที่เกิดขึ้นมาได้ผลการรักษาและมีความปลอดภัยเท่าเทียมกับยาต้นแบบ ซึ่งคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทย ได้ออกกฎข้อบังคับให้บริษัทผู้ผลิตยาสามัญใหม่จะต้องทำการพิสูจน์ชีวสมมูลของยา หรือศึกษา comparative clinical study ว่ายาที่ตนผลิตเทียบเท่ากับยาต้นแบบ จึงจะผ่านการขึ้นทะเบียนยา

โดยทั่วไปวิธีการที่ใช้พิสูจน์ว่ายาที่มีตัวยาคัญ ขนาด และรูปแบบเหมือนกัน แต่ผลิตด้วยกรรมวิธีและผู้ผลิตต่างกัน ให้ผลการรักษาเท่าเทียมกัน (therapeutic equivalence) จึงจะสามารถใช้แทนกันได้นั้น มี 4 วิธี ดังนี้

1. วิธีเปรียบเทียบการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (*in vivo* bioequivalence)
2. วิธีเปรียบเทียบการศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ในมนุษย์ (pharmacodynamic studies)
3. วิธีเปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิก (comparative clinical studies)
4. วิธีเปรียบเทียบผลการศึกษาการละลาย/ปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลอง (*in vitro* dissolution/release profiles)

วิธีเปรียบเทียบข้อมูลทางชีวสมมูลในมนุษย์ (bioequivalence study) เป็นวิธีที่นิยมใช้กันมากเนื่องจากสามารถวัดการปลดปล่อยตัวยาจากยาสำเร็จรูปจนกระทั่งถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้โดยตรง ส่วนวิธีเปรียบเทียบผลการทดสอบในหลอดทดลอง (dissolution test) สามารถใช้แทนการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ได้ในบางกรณีเท่านั้น ซึ่งสะดวกรวดเร็วและประหยัดค่าใช้จ่าย

กรณีที่ต้องศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

1. ยาซึ่งมีหลักฐานหรือรายงานวิจัยที่เชื่อถือได้ ที่ระบุว่าให้ผลการรักษาไม่เท่าเทียมกับยาต้นแบบ
2. ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index)
3. ยาที่ออกแบบให้มีการปลดปล่อยตัวยาในลักษณะพิเศษแตกต่างไปจากรูปแบบปกติ เช่น sustained, controlled หรือ extended, prolonged และ delayed release
4. ยาซึ่งมีคุณสมบัติทางเคมี-ฟิสิกส์ ที่อาจทำให้ชีวประสิทธิผล (bioavailability) เปลี่ยนแปลง เช่น ตัวยาคัญละลายได้น้อย การศึกษาการละลาย/ปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลองของยาสามัญต่างจากยาต้นแบบ สูตรตำรับยามีส่วนผสมบางชนิดที่อาจรบกวนการปลดปล่อยและดูดซึม
5. ยาซึ่งมีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) แสดงว่าตัวยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารบริเวณเฉพาะเจาะจง ตัวยาถูกดูดซึมได้น้อย และการดูดซึมมีความแปรปรวนสูง ยาถูกทำลาย

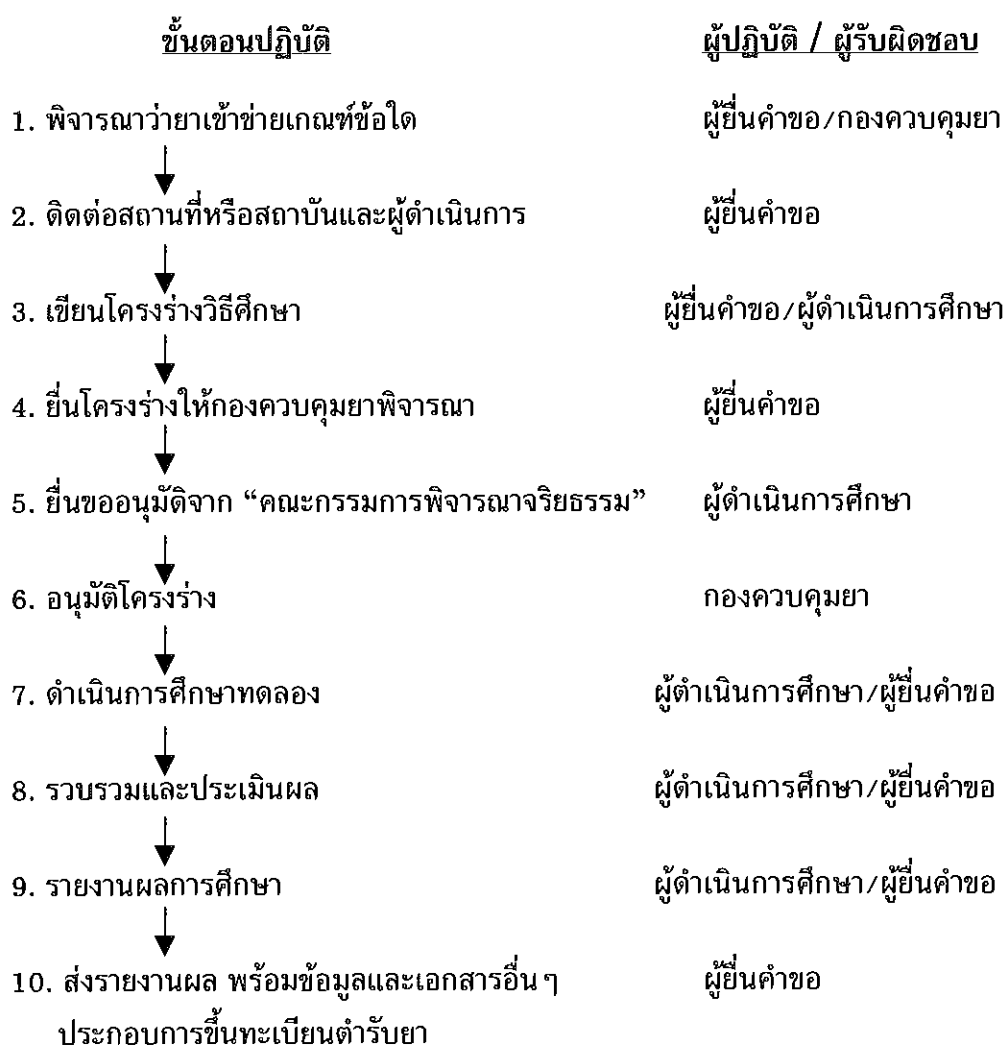
เป็นปริมาณมากในระบบทางเดินอาหาร หรือต่อก่อนเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต (extensively presystemic metabolism) เกสัชจลนศาสตร์ของยานั้นไม่สัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับขนาดยาที่ใช้ (nonlinear pharmacokinetics)

6. ยาอื่น ๆ ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพิจารณาเห็นสมควรให้ศึกษาชีวสมมูลเพื่อยืนยันประสิทธิผลการรักษา

กรณีได้รับยกเว้น ไม่ต้องยื่นผลการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ หรือ ผลการศึกษาการละลาย/ปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลอง

1. ยาในรูปสารละลายปราศจากเชื้อสำหรับใช้ทางหลอดเลือด
2. ยาสำหรับใช้ภายนอก
3. ยาที่ให้โดยไม่หวังผลการดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย เช่น ยาลดกรด (antacid) ยาถ่ายพยาธิ (anthelmintic) ยาหยอดตา

ขั้นตอนการปฏิบัติเพื่อการศึกษาชีวสมมูลของยา



- (ophthalmic preparation) ยาหยอดหู (otic preparation) สารทึบรังสี (radio-paque medium)
- ยาที่ให้โดยวิธีสูดดม ในลักษณะที่เป็น ก๊าซหรือไอระเหย (vapour) ที่มีความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรมกับยาต้นแบบ
 - ยาน้ำรับประทานในรูปสารละลายใส (oral solution) เช่น elixir, syrup, tincture ที่มีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรมกับยาต้นแบบ
 - ยารูปแบบผง (powder) ซึ่งต้องทำเป็นสารละลายใสก่อนใช้
 - ยาอื่นๆ ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพิจารณาแล้ว เห็นสมควรได้รับยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

การศึกษาชีวสมมูลของยา (Bioequivalence study)

ใช้อาสาสมัครชายไทย สุขภาพดี อายุระหว่าง 18-45 ปี จำนวนอาสาสมัครต้องไม่ต่ำกว่า 12 คน การออกแบบวิธีทดลองควรใช้วิธี randomized crossover โดยแบ่งกลุ่มอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่มแบบสุ่ม ให้ได้รับยาต้นแบบและยาสามัญในการบริหารยาค้าวแรก จากนั้นเว้นระยะอย่างน้อย 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยานั้น (washout period) การบริหารยาครั้งที่ 2 อาสาสมัครจะได้รับยาอีกชนิดหนึ่งสลับกับยาค้าวแรก ทุกครั้งหลังการบริหารยาอาสาสมัครจะถูกเจาะเลือดตามเวลาดังแต่เริ่มให้ยาจนยาหมดจากร่างกาย มักจะเจาะเป็นเวลานานอย่างน้อย 3 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยานั้น นำตัวอย่างเลือด (มักจะใช้พลาสมาหรือซีรัม

ไม่ใช่ whole blood) ที่เก็บในแต่ละจุดเวลาไปวิเคราะห์หาระดับยา แล้วทำการวิเคราะห์ผลเปรียบเทียบค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยาสามัญกับยาต้นแบบ โดยใช้ค่าระดับยาสูงสุดในพลาสมาหรือซีรัม (C_{max}) เวลาที่ระดับยาสูงสุด (T_{max}) และพื้นที่ใต้เส้นโค้งความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดกับเวลา ($AUC_{0-\infty}$) ซึ่งเป็นพารามิเตอร์สำคัญทางเภสัชจลนศาสตร์เป็นตัวเปรียบเทียบชีวสมมูลของยา และใช้หลักสถิติ ANOVA และ 90% confidence interval เป็นเครื่องตัดสินความแตกต่างของ C_{max} และ $AUC_{0-\infty}$ ของยาสามัญกับยาต้นแบบ

รศ. สุพีชา วิทย์เลิศปัญญา
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาฯ

เอกสารอ้างอิง

- Shargel L, Yu A B. C. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics 4th ed. Appleton & Lange, 1999: 247-279.
- หลักเกณฑ์และแนวปฏิบัติในการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญ (Criteria and Guideline for the Bioequivalence Study of Generic Drugs) กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2543
- คู่มือการปฏิบัติงานเกี่ยวกับการขึ้นทะเบียนตำรายาสามัญใหม่ (New Generic Drugs) งานยาใหม่ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข เมษายน 2544