

การศึกษาชีวสมมูล

(Bioequivalence Study)



ทรงวุฒิ ยศวิมลวัฒน์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

คำนำ

ยาเป็นหนึ่งในปัจจัยสี่ของมนุษย์ แทบทุกคนที่เกิดมา คงไม่มีใครที่ไม่เจ็บป่วยและไม่ต้องใช้ยา ในการใช้ยา ทุกคนมีความปรารถนาที่จะได้รับยาที่มีคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย เพื่อรักษาและบรรเทาอาการเจ็บป่วยให้หายหรือทุเลาลงโดยเร็ว ในขณะที่ค่าใช้จ่ายจากการใช้ยาต้องไม่สูงเกินไปจนคนส่วนใหญ่ไม่สามารถเข้าถึงได้ด้วยเหตุนี้ผลิตภัณฑ์ยาสามัญที่ส่วนมากผลิตโดยโรงงานอุตสาหกรรมยาภายในประเทศ จึงเข้ามามีบทบาทและความสำคัญเป็นอย่างมากต่อการบริโภคยาของคนไทย ประชาชนไม่สามารถทราบได้ว่าผลิตภัณฑ์ยาสามัญที่ผลิตขึ้นมามีคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย เทียบเท่ากับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบหรือไม่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงมีหน้าที่ในการช่วยคัดกรองและประกันคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาสามัญผ่านกระบวนการขึ้นทะเบียนตำรับยา บริษัทผู้ผลิตยาสามัญมีหน้าที่เสนอข้อมูลทางวิชาการเพื่อให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพิจารณา และข้อมูลสำคัญที่จะแสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาได้แก่ การศึกษาชีวสมมูล

การศึกษาชีวสมมูลเป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบปริมาณและอัตราเร็วในการดูดซึมของยาเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตจากผลิตภัณฑ์ยาสองชนิด เพื่อแสดงถึงความเท่าเทียมกันในด้านประสิทธิภาพของการรักษาโรค จัดเป็นวิธีการศึกษาที่แสดงถึงความสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาที่มีความน่าเชื่อถือมากที่สุด กระบวนการศึกษาชีวสมมูลมีลักษณะบูรณาการ เกี่ยวข้องกับศาสตร์ทางเภสัชกรรมหลายแขนง ได้แก่ การออกแบบการวิจัย การศึกษาวิจัยทางคลินิก การวิเคราะห์ตัวอย่างชีวภาพ และการวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์และสถิติ ปัจจุบันมีเภสัชกร บุคลากรทางการแพทย์ และบุคลากรที่ทำงานด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์จำนวนมากที่มีความเกี่ยวข้องและจำเป็นต้องมีความเข้าใจเกี่ยวกับการศึกษาชีวสมมูล ตั้งแต่ต้นน้ำ ได้แก่ เภสัชกรฝ่ายผลิตและฝ่ายควบคุมคุณภาพที่วิจัยและพัฒนายา เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ยาสามัญที่มีชีวสมมูลกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ และเภสัชกรที่ทำงานด้านการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่อยู่ในโรงงานอุตสาหกรรมยา กลางน้ำ ได้แก่

เภสัชกรและบุคลากรที่ทำงานให้บริการด้านการศึกษาชีวสมมูล และ
ปลายน้ำ ได้แก่ แพทย์และเภสัชกรที่ปฏิบัติงานในโรงพยาบาลและสถาน
บริการสาธารณสุข ที่ทำหน้าที่จ่ายยาและคัดสรรยาที่มีคุณภาพ
ประสิทธิผล และความปลอดภัยให้กับผู้ป่วย

ปัจจุบันมีหนังสือและแหล่งค้นคว้าข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการ
ศึกษาชีวสมมูลที่เป็นภาษาไทยอย่างจำกัด ด้วยเหตุผลนี้ ผู้เขียนจึงมีแรง
บันดาลใจในการเรียบเรียงหนังสือเรื่อง “การศึกษาชีวสมมูล” ขึ้น ด้วย
เห็นว่าจะเป็นประโยชน์ต่อนักศึกษาเภสัชศาสตร์ แพทย์ เภสัชกร และ
บุคลากรที่ทำงานเกี่ยวข้องหรือต้องใช้ผลจากการศึกษาชีวสมมูลในการ
คัดสรรยา แหล่งข้อมูลที่ใช้ในการเขียนหนังสือ ประกอบด้วย ตำราที่
เขียนขึ้นโดยผู้เชี่ยวชาญในต่างประเทศ วารสารทางวิชาการ และ
แนวทางการศึกษาชีวสมมูลของประเทศต่างๆ รวมทั้งของอาเซียนที่
ประเทศไทยได้ใช้อยู่ เนื่องจากการศึกษาชีวสมมูลประกอบด้วยองค์
ความรู้ที่หลากหลายและกว้างขวาง ผู้เขียนได้อาศัยประสบการณ์ในการ
ทำงานด้านการศึกษาชีวสมมูลมาไม่น้อยกว่า 12 ปี ในการคัดกรอง
เนื้อหาที่เห็นว่ามีสำคัญและผู้อ่านควรทราบมาเสนอ หนังสือ
เล่มนี้ได้กล่าวถึงความรู้พื้นฐานจนกระทั่งถึงแนวทางในการนำไปปฏิบัติ
อย่างไรก็ตามมีเนื้อหาในเชิงลึกหรือมีลักษณะที่เป็นองค์ความรู้จำเพาะ
อีกส่วนหนึ่งที่ไม่สามารถนำเสนอได้ทั้งหมดในหนังสือเล่มนี้ ผู้เขียนจึง
ได้แนะนำเอกสารอ้างอิงเพิ่มเติมเพื่อให้ผู้อ่านศึกษาค้นคว้าต่อไปใน
แต่ละบทที่เกี่ยวข้อง

เนื่องจากเป็นหนังสือภาษาไทย ผู้เขียนได้พยายามใช้ภาษาไทย
แทนภาษาอังกฤษให้มากที่สุด โดยได้อ้างอิงศัพท์ภาษาไทย จากศัพท์
แพทยศาสตร์ ฉบับราชบัณฑิตยสถาน พ.ศ. 2544 และศัพท์เภสัชศาสตร์
ฉบับราชบัณฑิตยสถาน พ.ศ. 2551 เป็นส่วนมาก อย่างไรก็ตาม มีศัพท์
บัญญัติหลายคำที่ไม่ได้นิยมใช้อย่างแพร่หลาย เพื่อป้องกันความสับสน
ผู้เขียนได้เลือกใช้ศัพท์ที่ปรากฏอยู่ในเอกสารที่เป็นกฎระเบียบที่
เผยแพร่โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแทน เช่น คำว่า
“bioavailability” ผู้เขียนเลือกใช้คำว่า “ชีวประสิทธิผล” แทนที่จะใช้

“ชีวปริมาณออกฤทธิ์” ตามที่ระบุไว้ในศัพท์แพทยศาสตร์ หรือ “อัตราสารเข้าระบบชีวภาพ หรือ สภาพพร้อมใช้ทางชีวภาพ” ที่ระบุไว้ในศัพท์เภสัชศาสตร์ หรือคำว่า “accuracy” และ “precision” จะเลือกใช้คำว่า “ความถูกต้อง” และ “ความแม่นยำ” แทนคำว่า “ความแม่นยำ” และ “ความเที่ยง” ตามลำดับ และเพื่อให้ผู้อ่านสามารถอ่านหนังสือได้อย่างราบรื่น ผู้เขียนได้พยายามใช้คำย่อให้น้อยที่สุด โดยจะใช้เฉพาะในกรณีที่หากใช้คำเต็มในบริบทดังกล่าวแล้วไม่เหมาะสม หรือมีพื้นที่ในการแสดงคำเต็มอย่างจำกัด เช่น ในรูปกราฟ หรือตาราง เป็นต้น

ดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้น เนื้อหาในหนังสือเล่มนี้ส่วนหนึ่งได้มีการอ้างอิงมาจากแนวทางการศึกษาชีวสมมูล ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าจะมีการแก้ไขและปรับปรุงเป็นระยะ หากผู้อ่านต้องการใช้เนื้อหาในส่วนนี้เพื่อการอ้างอิงในเชิงวิชาการ ผู้เขียนขอแนะนำให้กลับไปค้นคว้าและศึกษาข้อมูลจากแนวทางการศึกษาชีวสมมูลฉบับล่าสุดด้วย เพื่อความถูกต้องและทันสมัย

หนังสือเล่มนี้สำเร็จขึ้นได้ด้วยการส่งเสริม สนับสนุน รวมทั้งกำลังใจจากผู้เกี่ยวข้องมากมาย ลำดับแรก ผู้เขียนขอโน้มศีรษะถึงพระคุณของคุณพ่อทรงศักดิ์ ยศวิมลวัฒน์ และ คุณแม่บุญอิม แซ่เฮ้ง ที่เป็นแบบอย่างในการดำเนินชีวิตที่ดีของลูก และเลี้ยงดูลูกจนสามารถสร้างประโยชน์ให้กับสังคมและประเทศไทยได้พอสมควร ขอขอบพระคุณครูบาอาจารย์ทุกท่านที่ช่วยประสิทธิประสาทวิชาความรู้และอบรมคุณธรรมและจริยธรรมให้แก่ผู้เขียน ขอขอบคุณผู้บริหารคณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่อนุญาตให้ผู้เขียนลาราชการเพื่อเขียนหนังสือเล่มนี้ และอาจารย์ในภาควิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรมที่ช่วยแบ่งเบาภาระงานด้านการสอนในช่วงเวลาดังกล่าว ทำให้ผู้เขียนได้มีเวลาค้นคว้าข้อมูลและเขียนหนังสือจนแล้วเสร็จ ขอขอบคุณ ผศ.ดร.ภก.สยาม แก้ววิจิตที่ช่วยตรวจทานต้นฉบับและให้ข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ และ รศ.ภญ.วรรณดี แต่โสติกุล ที่เป็นผู้แนะนำให้ผู้เขียนได้รู้จักกับการศึกษาชีวสมมูล

ผศ.ดร.ภก.ทรงวุฒิ ยศวิมลวัฒน์

2560

สารบัญ

คำนิยม	I
คำนำ	III
สารบัญ	VI
สารบัญรูปภาพ	X
สารบัญตาราง	XII
คำย่อ	XIV
บทที่ 1 บทนำ	1
ความสำคัญของยาสามัญต่อระบบสาธารณสุข	2
นิยามของชีวประสิทธิผลและชีวสมมูล	3
ประวัติการศึกษาชีวสมมูล	6
ประเภทของการศึกษาชีวสมมูล	12
กรณีที่ต้องศึกษาชีวสมมูล	14
การศึกษาเปรียบเทียบเพื่อแสดงความสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา	16
บทสรุป	20
เอกสารอ้างอิง	21
บทที่ 2 การออกแบบการทดลองสำหรับการศึกษาชีวสมมูล	25
รูปแบบการศึกษาชีวสมมูล	26
การศึกษาชีวสมมูลแบบไม่ทำซ้ำ	26
การศึกษาชีวสมมูลแบบทำซ้ำ	29
การศึกษาชีวสมมูลแบบเป็นลำดับหรือแบบสองระยะ	31
ขนาดตัวอย่าง	35
อาสาสมัคร	42
การบริหารผลิตภัณฑ์ยา	43
การออกแบบที่เกี่ยวข้องกับเวลา	47
บทสรุป	51
เอกสารอ้างอิง	52

บทที่ 3	การดำเนินการศึกษาวิจัยทางคลินิก	55
	แนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี	56
	การดำเนินการก่อนการศึกษาวิจัยทางคลินิกสำหรับการศึกษาชีวสมมูล	59
	มาตรฐานของการศึกษาวิจัยทางคลินิกสำหรับการศึกษาชีวสมมูล	63
	การเก็บและการจัดการตัวอย่างทางชีวภาพ	67
	การจัดการกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	68
	เอกสารและแบบบันทึกที่ใช้ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกสำหรับการศึกษาชีวสมมูล	73
	บทสรุป	74
	เอกสารอ้างอิง	75
 บทที่ 4	 การวิเคราะห์ตัวอย่างชีวภาพ	 77
	สารที่วิเคราะห์	78
	การพัฒนาวิธีวิเคราะห์	79
	วิธีการเตรียมตัวอย่างชีวภาพ	79
	การตรวจวัดปริมาณสารที่วิเคราะห์	82
	การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์	86
	การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์แบบเต็ม	87
	การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์แบบบางส่วน	96
	การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์แบบไขว้	96
	การวิเคราะห์ตัวอย่างในการศึกษา	97
	การวิเคราะห์ซ้ำของตัวอย่างที่เคยวิเคราะห์แล้วในเวลาต่างกัน	104
	หลักการของห้องปฏิบัติการที่ดี	104
	บทสรุป	112
	เอกสารอ้างอิง	113

สารบัญ

บทที่ 5	เภสัชจลนศาสตร์สำหรับการศึกษาชีวสมมูล	115
	เภสัชจลนศาสตร์	116
	การดูดซึมยาผ่านทางเดินอาหาร	117
	แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์	119
	การวิเคราะห์พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยวิธีไม่ใช้ส่วนกันแยก	125
	เภสัชจลนศาสตร์เชิงเส้นและเภสัชจลนศาสตร์ไม่เป็นเชิงเส้น	137
	แนวทางการศึกษาชีวสมมูลที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์	138
	บทสรุป	143
	เอกสารอ้างอิง	144
บทที่ 6	การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติสำหรับการศึกษาชีวสมมูล	147
	การพรรณนาลักษณะของประชากร	149
	การทดสอบสมมติฐาน	154
	การวิเคราะห์ความแตกต่างทางสถิติสำหรับกลุ่มตัวอย่างสองกลุ่ม	164
	การวิเคราะห์ความแปรปรวน	173
	ช่วงความเชื่อมั่น	194
	เกณฑ์การยอมรับของการศึกษาชีวสมมูล	201
	บทสรุป	203
	เอกสารอ้างอิง	204
บทที่ 7	การขอยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลบนพื้นฐานของระบบ	207
	การจำแนกประเภทตัวยาตามชีวเภสัชกรรม	
	ระบบการจำแนกประเภทตัวยาตามชีวเภสัชกรรม	208
	ค่าการละลายในน้ำ	210
	ความสามารถในการซึมผ่านได้	213

การศึกษาการละลายของผลิตภัณฑ์ยา	215
ข้อพิจารณาอื่นๆ	218
บทสรุป	221
เอกสารอ้างอิง	222
บทที่ 8 ข้อพิจารณาในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาสามัญให้มีชีวสมมูล	225
บทนำ	226
ปัจจัยที่มีผลต่อการละลายของยาในทางเดินอาหาร	227
สมบัติทางเคมีกายภาพที่เกี่ยวข้องกับการละลายของยา	228
ปัจจัยด้านตำรับที่มีผลต่อชีวประสิทธิผลของยา	235
วิธีการเพิ่มการละลายของตำรับยาเม็ด	241
แนวทางการศึกษาการละลายสำหรับการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยา	243
บทสรุป	258
เอกสารอ้างอิง	259
ดัชนี	263

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 2.1	แผนภาพรูปแบบการศึกษาชีวสมมูลแบบขนาน	27
รูปที่ 2.2	แผนภาพรูปแบบการศึกษาชีวสมมูลแบบข้ามสลับที่มีการให้ยาขนาดเดียวในสองลำดับการให้ยาภายในสองช่วงเวลาโดยการสุ่ม	28
รูปที่ 2.3	แผนภาพรูปแบบการศึกษาชีวสมมูลแบบทำซ้ำบางส่วนและแบบทำซ้ำแบบเต็ม	30
รูปที่ 2.4	แผนภาพรูปแบบการศึกษาชีวสมมูลแบบเป็นลำดับโดยวิธีซีทีเสนอโดย Potvin และคณะ	33
รูปที่ 5.1	แบบจำลองส่วนกันแยกแบบห้องเดียวสำหรับการให้ยาเข้าหลอดเลือดดำโดยตรงในระยะเวลาสั้นและกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมาในมาตราส่วนลอการิทึมกับเวลา	120
รูปที่ 5.2	แบบจำลองส่วนกันแยกแบบสองห้องสำหรับการให้ยาเข้าหลอดเลือดดำโดยตรงในระยะเวลาสั้นและกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมาในมาตราส่วนลอการิทึมกับเวลา	122
รูปที่ 5.3	แบบจำลองส่วนกันแยกแบบห้องเดียวสำหรับยาที่ไม่ได้ให้เข้าหลอดเลือดดำ และกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมาในมาตราส่วนลอการิทึมกับเวลา	123
รูปที่ 5.4	แบบจำลองส่วนกันแยกแบบสองห้องสำหรับยาที่ไม่ได้ให้เข้าหลอดเลือดดำและกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมาในมาตราส่วนลอการิทึมกับเวลา	124
รูปที่ 5.5	กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา	126
รูปที่ 5.6	การเปรียบเทียบพื้นที่ของสี่เหลี่ยมคางหมูที่คำนวณโดยวิธีสี่เหลี่ยมคางหมูเชิงเส้นกับวิธีสี่เหลี่ยมคางหมูเชิงลอการิทึมระหว่างจุดเก็บเลือดที่เวลา 12 และ 24 ชั่วโมง	130
รูปที่ 5.7	พื้นที่ใต้เส้นโค้งของกราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาตั้งแต่เวลาเริ่มต้นจนถึงเวลานันต์	132
รูปที่ 5.8	ความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาที่คำนวณได้จากข้อมูลอาสาสมัครคนเดียวกันที่มีจุดเวลาในการเก็บตัวอย่างเลือดในจำนวนไม่เท่ากัน	133
รูปที่ 5.9	กราฟกึ่งลอการิทึมฐานสิบระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา	135

รูปที่ 5.10	ความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้เส้นโค้งของกราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลาและขนาดยา	139
รูปที่ 6.1	กราฟการแจกแจงของข้อมูลที่มีลักษณะโค้งเบ้ขวาแบบ log normal distribution เปลี่ยนเป็นแบบโค้งปกติหลังแปลงข้อมูลโดยใช้มาตราส่วนลอการิทึม	154
รูปที่ 6.2	กราฟการแจกแจงแบบทรีที่แสดงค่าที่วิกฤติและความน่าจะเป็นในการยอมรับสมมติฐานว่าค่าเฉลี่ยของประชากรมีความแตกต่างกันจากการทดสอบ 3 แบบ	159
รูปที่ 6.3	การประเมินผลการศึกษาวีวสมมูลจากช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90	198
รูปที่ 8.1	แผนภาพแบบจำลองที่แสดงถึงตัวแปรตามสมการอัตราเร็วในการละลายของ Noyes-Whitney	227

สารบัญตาราง

ตารางที่ 2.1	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาลดความดันโลหิตชนิดหนึ่งที่ได้จากการศึกษาชีวสมมูลของยาดัชนีแบบ	49
ตารางที่ 3.1	อัลกอริทึมของนารานโจในการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับยา	71
ตารางที่ 5.1	ตัวอย่างการคำนวณพื้นที่ใต้เส้นโค้ง ของกราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาโดยวิธีสี่เหลี่ยมคางหมูเชิงเส้น	128
ตารางที่ 5.2	ตัวอย่างการคำนวณพื้นที่ใต้เส้นโค้ง ของกราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาโดยวิธีสี่เหลี่ยมคางหมูเชิงลอการิทึม	129
ตารางที่ 5.3	ค่าคงที่ของอัตราการกำจัดยาและค่าครึ่งชีวิตที่คำนวณได้จากกราฟกึ่งลอการิทึมฐานสิบระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลาโดยใช้จำนวนจุดเวลาในการคำนวณที่แตกต่างกัน	136
ตารางที่ 6.1	ความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมาที่ได้จากการศึกษาชีวสมมูลแบบขนาน ของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่เป็นผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงที่ทำในอาสาสมัครกลุ่มละ 12 คน	168
ตารางที่ 6.2	เวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมาที่ได้จากการศึกษาชีวสมมูลแบบข้ามสลับของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่เป็นผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงในอาสาสมัครจำนวน 12 คน และค่าความแตกต่างที่คำนวณได้	170
ตารางที่ 6.3	การเรียงลำดับที่ของค่าความแตกต่างของ t_{max} ที่ได้จากการศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในอาสาสมัครจำนวน 12 คน	171
ตารางที่ 6.4	ค่าวิกฤติที่มีระดับนัยสำคัญร้อยละ 5 และร้อยละ 1 สำหรับการทดสอบสถิติวิลคอกซันไซน์แรงค์แบบสองทาง	172
ตารางที่ 6.5	ค่าระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารที่ลดลง หลังจากอาสาสมัครรับประทานผลิตภัณฑ์ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่ผลิตโดยบริษัทที่แตกต่างกันจำนวน 3 ผลิตภัณฑ์เป็นระยะเวลา 1 เดือน	175
ตารางที่ 6.6	สูตรทางคณิตศาสตร์ที่ใช้ในการวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบจำแนกทางเดียว	180

ตารางที่ 6.7	ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบจำแนกทางเดียวของการศึกษาข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดจำนวน 3 ชนิด	180
ตารางที่ 6.8	วิธีการวิเคราะห์ความแปรปรวนสำหรับการศึกษาชีวสมมูลแบบข้ามสลับและแบบขนาน	182
ตารางที่ 6.9	$AUC_{0 \rightarrow t}$ และ $\ln AUC_{0 \rightarrow t}$ ที่ได้จากการศึกษาชีวสมมูลแบบข้ามสลับของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 12 คน	183
ตารางที่ 6.10	$\ln AUC_{0 \rightarrow t}$ ที่ได้แยกข้อมูลของอาสาสมัครตามลำดับการให้ผลิตภัณฑ์ยาจากข้อมูลการศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในอาสาสมัครจำนวน 12 คน	186
ตารางที่ 6.11	ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนของค่า $\ln AUC_{0 \rightarrow t}$ ที่ได้จากการศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในอาสาสมัครจำนวน 12 คน	190
ตารางที่ 6.12	ขีดจำกัดด้านล่างและขีดจำกัดด้านบนของเกณฑ์การยอมรับสำหรับช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90 ที่ปรับเปลี่ยนตามสัมประสิทธิ์ความแปรปรวนภายในอาสาสมัครที่ได้จากการศึกษาชีวสมมูลแบบทำซ้ำ	202
ตารางที่ 7.1	กลุ่มตัวยาตามระบบการจำแนกประเภทตัวยาตามชีวเภสัชกรรม	208
ตารางที่ 7.2	กลุ่มตัวยาตามระบบการจำแนกประเภทตัวยาตามชีวเภสัชกรรมที่ได้รับการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลตามข้อกำหนดของแต่ละประเทศและองค์การอนามัยโลก	209
ตารางที่ 8.1	ค่า f_1 และ f_2 ที่คำนวณจากร้อยละการละลายสะสมของผลิตภัณฑ์ยาสามัญ และผลิตภัณฑ์ยาดันแบบที่มีความแตกต่างกันร้อยละ 10 ในกรณีที่เป็นยาชนิดที่มีค่าร้อยละของการละลายสะสมสูงและต่ำ	256

คำย่อ

ภาษาไทย

กก.	กิโลกรัม
ค.ศ.	คริสต์ศักราช
ชม.	ชั่วโมง
นก.	นาโนกรัม
พ.ศ.	พุทธศักราช
ม.	เมตร
มก.	มิลลิกรัม
มคก.	ไมโครกรัม
มล.	มิลลิลิตร
°๗	องศาเซลเซียส

APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionization
ASEAN	Association of Southeast Asian Nations หรือ อาเซียน
ACCSQ	ASEAN Consultative Committee for Standards and Quality
AUC	Area Under the Curve หรือ พื้นที่ใต้เส้นโค้งของกราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา
$AUC_{0 \rightarrow \tau}$	พื้นที่ใต้เส้นโค้งของกราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา ระหว่างช่วงเวลาที่มีการให้ผลิตภัณฑ์ยาในแต่ละครั้ง
$AUC_{0 \rightarrow t}$	พื้นที่ใต้เส้นโค้งของกราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา ตั้งแต่เวลาเริ่มต้นจนถึงจุดเวลาสุดท้ายที่สามารถตรวจวัดระดับยาได้
$AUC_{0 \rightarrow 72h}$	พื้นที่ใต้เส้นโค้งของกราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา ปลายตัดที่เวลา 72 ชั่วโมง
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$	พื้นที่ใต้เส้นโค้งของกราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา ตั้งแต่เวลาเริ่มต้นจนถึงเวลาอนันต์
BCS	Biopharmaceutics Classification System หรือ ระบบการจำแนกประเภทตัวยาตามชีวเภสัชกรรม

BDDCS	Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System
C.I.	Confidence Interval หรือ ช่วงความเชื่อมั่น
$C_{\max}$	ความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา
$C_{\max, \text{ss}}$	ความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาในภาวะสถานะคงตัว
$C_{\min}$	ความเข้มข้นต่ำสุดของยาในพลาสมา
COA	Certificate of Analysis หรือใบรับรองผลการวิเคราะห์
CRF	Case Report Form หรือ แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย
CRO	Contract Research Organization หรือ องค์กรที่รับทำวิจัยตามสัญญา
EMA	European Medicines Agency หรือ หน่วยงานควบคุมยาของสหภาพยุโรป
ESI	Electrospray Ionization
F	ค่าชีวประสิทธิผลของยา
f_1	difference factor หรือ ค่าตัวประกอบความแตกต่างกัน
f_2	similarity factor หรือ ค่าตัวประกอบความคล้ายคลึงกัน
FBS	Fasting Blood Sugar ค่าระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร
GCP	Good Clinical Practice หรือ การปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี
FaSSIF	Fasted State Simulated Intestinal Fluid หรือ ตัวกลางที่เลียนแบบของเหลวในลำไส้ในสภาวะอดอาหาร
FeSSIF	Fed State Simulated Intestinal Fluid หรือ ตัวกลางที่เลียนแบบของเหลวในลำไส้ในสภาวะให้อาหาร
GMP	Good Manufacturing Practice หรือ หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา
GLP	Good Laboratory Practice หรือ หลักการของห้องปฏิบัติการที่ดี
HPLC	High Performance Liquid Chromatography หรือ โครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง
H_0	null hypothesis หรือ สมมติฐานหลัก
H_1	alternative hypothesis หรือ สมมติฐานรองหรือสมมติฐานทางเลือก

คำย่อ

IB	Investigator's Brochure หรือ เอกสารคู่มือผู้วิจัย
ICH	International Council for Harmonization หรือ องค์การสากลเพื่อสร้างความประสานสอดคล้อง
IEC	Independent Ethics Committee หรือ คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมอิสระ
IRB	Institutional Review Board หรือ คณะกรรมการทบทวนการวิจัยประจำสถาบัน
ISO/IEC	International Organization for Standardization/International Electrotechnical Commission
K_a	ค่าคงที่ของอัตราการดูดซึมยา
K_o	ค่าคงที่ของอัตราการกำจัดยา
LLOQ	Lower Limit of Quantification หรือ ค่าต่ำสุดที่สามารถตรวจวัดปริมาณได้
MS	[การวิเคราะห์ตัวอย่างชีวภาพ] Mass Spectrometry หรือ แมสสเปกโตรเมทรี
MS	[สถิติ] Mean Squares หรือ ค่าเฉลี่ยของผลรวมคะแนนเบี่ยงเบนยกกำลังสอง
m/z	mass to charge ratio หรือ ค่าสัดส่วนมวลต่อประจุ
QC	Quality Control หรือ ควบคุมคุณภาพ
PEG	Polyethylene glycol หรือ พอลิเอทิลีนไกลคอล
pH	พีเอช
PPWG	Pharmaceutical Product Working Group
R^2	coefficient of determination หรือ ค่าสัมประสิทธิ์ของการพิจารณากำหนด
SOP	Standard Operating Procedure หรือ มาตรฐานวิธีการปฏิบัติงาน
SS	Sums of Squares หรือ ผลรวมคะแนนเบี่ยงเบนยกกำลังสอง
t_{max}	เวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมา
$t_{1/2}$	ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยา
UHPLC	Ultra High Performance Liquid Chromatography หรือ โครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูงยิ่ง
ULOQ	Upper Limit of Quantification หรือ ค่าสูงสุดที่สามารถตรวจวัดปริมาณได้
UV	Ultraviolet หรือ อัลตราไวโอเลต

ผลิตภัณฑ์ยาชนิดเดียวกันมักมีจำหน่ายในท้องตลาดมากกว่าหนึ่งชนิด ได้แก่ ยาต้นแบบที่ผลิตขึ้นโดยบริษัทผู้วิจัยและพัฒนา และยาสามัญที่ผลิตขึ้นโดยบริษัทอื่น เพื่อเป็นทางเลือกสำหรับนำมาใช้ทดแทนยาต้นแบบ การแข่งขันทางการค้าทำให้ผลิตภัณฑ์ยามีราคาถูกลง และช่วยให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้อย่างทั่วถึงมากขึ้น มีคำถามเกิดขึ้นเสมอเมื่อแพทย์สั่งยาสามัญหรือเภสัชกรจ่ายยาสามัญให้แก่ผู้ป่วยว่ามีความเท่าเทียมกันทางด้านการรักษากับยาต้นแบบหรือไม่ การศึกษาชีวสมมูลสามารถให้คำตอบสำหรับคำถามดังกล่าวได้

หนังสือเล่มนี้กล่าวถึงการศึกษาชีวสมมูลในทุกมิติ ตั้งแต่ ประวัติและความเป็นมาของการศึกษาชีวสมมูล การออกแบบการทดลองสำหรับการศึกษาชีวสมมูล การดำเนินการศึกษาวิจัยทางคลินิก การวิเคราะห์ตัวอย่างชีวภาพ การวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ และการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ นอกจากนี้ผู้เขียนได้รวบรวมองค์ความรู้ที่เกี่ยวข้องเพิ่มเติม ได้แก่ การขอยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลบนพื้นฐานของระบบการจำแนกประเภทด้วยตามชีวเภสัชกรรม และข้อพิจารณาในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาสามัญให้มีชีวสมมูล ซึ่งจะเป็นประโยชน์สำหรับบริษัทผลิตยาสามัญเพื่อใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาต่อไป



CHIANG MAI
UNIVERSITY PRESS

ISBN: 978-616-398-199-8



9 786163 981998

ราคา 350 บาท

ບຸກຄົນ 1

ບຸກຄົນ

1. ความสำคัญของยาสามัญต่อระบบสาธารณสุข

การบริโภคยาทั่วโลกมีแนวโน้มสูงขึ้นทุกปี มีการคาดการณ์ว่าจะมีมูลค่าถึงหนึ่งล้านล้านเหรียญสหรัฐเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 2017 ทั้งนี้เนื่องมาจากการเจริญเติบโตทางเศรษฐกิจอย่างรวดเร็วของประเทศกำลังพัฒนา ทำให้มีคนที่มียาได้ปานกลางที่สามารถเข้าถึงยาได้เพิ่มขึ้น ประกอบกับการเปลี่ยนไปเป็นสังคมของผู้สูงอายุ ทำให้มีอุบัติการณ์ในการเกิดโรคที่เพิ่มขึ้นด้วย¹

ค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพที่เกิดจากการบริโภคยาเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่สำคัญในทุกประเทศทั่วโลก ประเทศสหรัฐอเมริกาที่มีบริษัทวิจัยและพัฒนายาใหม่จำนวนมากประสบกับปัญหานี้เช่นกัน จึงได้มีนโยบายส่งเสริมการใช้ยาสามัญ (generic product) เพื่อทดแทนยาต้นแบบ (original product) หลังจากสิทธิบัตรที่คุ้มครองยาต้นแบบหมดอายุลงแล้ว จากการวิเคราะห์ราคาขายปลีกเฉลี่ยของยาในช่วงปี ค.ศ. 1999 – 2004 พบว่า เมื่อมียาสามัญออกจำหน่ายจำนวนสองผลิตภัณฑ์ ราคาขายปลีกเฉลี่ยของยาจะลดลงเหลือครึ่งหนึ่งของราคายาต้นแบบเมื่อเริ่มต้นออกจำหน่าย และลดลงเหลือประมาณหนึ่งในสี่เมื่อมียาสามัญออกจำหน่ายจำนวนหกผลิตภัณฑ์ เมื่อมียาสามัญออกจำหน่ายในจำนวนมากขึ้น ราคาจะลดลงอย่างช้าๆ จนอาจมีราคาต่ำกว่า ร้อยละ 20 ของราคายาต้นแบบ ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา (ค.ศ. 2005 – 2014) การใช้ยาสามัญทำให้ระบบดูแลสุขภาพของประเทศสหรัฐอเมริกาสามารถประหยัดงบประมาณได้ถึงหนึ่งล้านหกแสนแปดหมื่นล้านเหรียญสหรัฐอเมริกา ใน ค.ศ. 2014 เพียงปีเดียว การใช้ยาสามัญสามารถช่วยประหยัดงบประมาณได้ถึงสองแสนห้าหมื่นสี่พันล้านเหรียญสหรัฐอเมริกา โดยเกิดจากการใช้ยาสามัญชนิดใหม่ที่อยู่ตลาดในช่วงเวลาสิบปีที่ผ่านมาถึงหนึ่งแสนสี่หมื่นห้าพันล้านเหรียญสหรัฐอเมริกา (ร้อยละ 57) เมื่อจำแนกตามกลุ่มยา พบว่า การใช้ยาสามัญสำหรับความเจ็บป่วยทางจิตใจ (เช่น โรคซึมเศร้า) โรคความดันโลหิตสูง และลดระดับคอเลสเตอรอลช่วยให้เกิดการประหยัดงบประมาณมากที่สุด การจ่ายยาสามัญในประเทศสหรัฐอเมริกามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ในปี ค.ศ. 2014 มีการจ่ายยาสามัญถึงร้อยละ 88 ในขณะที่เมื่อคิดเป็นค่าใช้จ่ายแล้วมีมูลค่าเพียงร้อยละ 28 ของมูลค่ายาทั้งหมด² จะเห็นได้ว่า การใช้ยาสามัญสามารถช่วยประหยัดงบประมาณด้านสาธารณสุขได้เป็นอย่างมาก และการจ่ายยาสามัญที่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น เป็นดัชนีที่บ่งชี้ถึงความสำเร็จจากนโยบายส่งเสริมการใช้ยาสามัญของประเทศสหรัฐอเมริกาได้เป็นอย่างดี

ประเทศไทยประสบปัญหาจากค่าใช้จ่ายในการบริโภคยาในมูลค่าที่สูงเช่นกัน ในปี พ.ศ. 2553 ประเทศไทยสามารถผลิตยาภายในประเทศมีมูลค่ารวมกว่าสี่หมื่นหกพันแปดร้อยเก้าสิบห้าล้านบาท (46,895,753,527 บาท) นำเข้าจากต่างประเทศมีมูลค่ารวมกว่าเก้าหมื่นเก้าพันหกร้อยหกสิบสามล้านบาท (99,663,791,613 บาท) และบริโภคยา (ในราคาผู้บริโภค) คิดเป็นมูลค่ารวมกว่าหนึ่งแสนสี่หมื่นสี่พันห้าร้อยเจ็ดสิบล้านบาท (144,570,906,916 บาท)³ แสดงให้เห็นว่า คนไทยบริโภคยานำเข้าจากต่างประเทศซึ่งส่วนมากเป็นยาต้นแบบในมูลค่าที่มากกว่ายาสามัญที่ผลิตในประเทศ

ประมาณสองเท่า การส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาสามัญที่มีคุณภาพในสัดส่วนที่เพิ่มขึ้นน่าจะช่วยลดงบประมาณที่ใช้จ่ายสำหรับการบริโภคยาในระดับประเทศได้ ในระยะเวลาที่ผ่านมา ประเทศไทยมีนโยบายด้านหลักประกันสุขภาพสำหรับประชาชน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้คนไทยทุกคนสามารถเข้าถึงบริการด้านสาธารณสุขและยาได้อย่างเท่าเทียมกัน ในการดำเนินการตามนโยบายนี้ รัฐบาลต้องใช้งบประมาณจำนวนมากสำหรับการจัดหา ยา ด้วยเหตุนี้คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ จึงได้จัดทำนโยบายแห่งชาติด้านยา พ.ศ. 2554 และยุทธศาสตร์การพัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ. 2555 – พ.ศ. 2559⁴ โดยในยุทธศาสตร์ที่ 2 การใช้ยาอย่างสมเหตุผล ผล ยุทธศาสตร์ย่อยที่ 5 การส่งเสริมการผลิตและประกันคุณภาพยาสามัญ ได้มุ่งเน้นการพัฒนาศักยภาพของอุตสาหกรรม การผลิตยาภายในประเทศในการผลิตยาสามัญที่มีคุณภาพเพื่อใช้ทดแทนยาต้นแบบ การพัฒนาระบบ การประกันคุณภาพ (quality assurance) ของยาสามัญ เพื่อสร้างความเชื่อมั่นของประชาชนที่มี ต่อยาสามัญที่ผลิตในประเทศ และการส่งเสริมการใช้ยาสามัญ นโยบายดังกล่าวบ่งบอกว่ารัฐบาลได้ เล็งเห็นความสำคัญต่อการส่งเสริมการผลิตและการใช้ยาสามัญเพื่อทดแทนยาต้นแบบ โดยไม่ได้ ละเลยต่อการพัฒนาคุณภาพของยาสามัญ เพื่อให้ประชาชนสามารถเข้าถึงยาสามัญที่มีคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาต้นแบบได้อย่างทั่วถึงและยั่งยืน

ผลิตภัณฑ์ยาทุกชนิดต้องผ่านการตรวจสอบและการประเมินด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพของยาจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เมื่อผ่านการประเมินแล้ว สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะออกใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาให้กับบริษัทฯ เพื่อ แสดงถึงการได้รับอนุญาตให้สามารถผลิตยาเพื่อจำหน่ายแก่ผู้บริโภคได้ เนื่องจากตัวยาสำคัญที่ใช้ใน ตำรับยาสามัญไม่ได้เป็นยาชนิดใหม่ และได้ผ่านการศึกษาวิจัยทางคลินิกสำหรับประเมินประสิทธิภาพ และความปลอดภัยในมนุษย์จากบริษัทผลิตยาต้นแบบมาก่อนแล้ว ผู้ผลิตยาสามัญจึงไม่มีความจำเป็น ในการดำเนินการศึกษาวิจัยทางคลินิกในมนุษย์เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ขั้วซ้อนอีก อย่างไรก็ตาม ผู้ผลิตยาสามัญมีหน้าที่ในการดำเนินการศึกษาวิจัยเพื่อแสดงถึงความเท่าเทียม ในด้านการรักษาในมนุษย์เปรียบเทียบกับยาต้นแบบ วิธีการศึกษาเปรียบเทียบเพื่อแสดงถึงความสมมูล ระหว่างผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการยอมรับว่ามีความน่าเชื่อถือที่สุด ได้แก่ การศึกษาชีวสมมูล

2. นิยามของชีวประสิทธิภาพและชีวสมมูล

2.1 ชีวประสิทธิภาพ (bioavailability)

หมายถึง อัตราเร็วและปริมาณของตัวยาสำคัญหรือโครงสร้างของส่วนออกฤทธิ์ (active moiety) ที่ถูกดูดซึมจากผลิตภัณฑ์ยาแล้วไปถึงยังตำแหน่งของการออกฤทธิ์ สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่ประสงค์ให้มีการดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต สามารถประเมินชีวประสิทธิภาพโดยวิธีการตรวจวัดที่สามารถสะท้อนถึงอัตราเร็วและปริมาณของตัวยาสำคัญหรือโครงสร้างของส่วนออกฤทธิ์ที่ไปถึงยัง ตำแหน่งของการออกฤทธิ์⁵

สำหรับยาที่ต้องเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตก่อนการออกฤทธิ์นั้น ผลิตภัณฑ์ยาในรูปสารละลายที่ให้ทางหลอดเลือดดำจัดว่ามีชีวประสิทธิผลสูงสุด (ร้อยละ 100) ในขณะที่ ผลิตภัณฑ์ในรูปแบบอื่นจะมีชีวประสิทธิผลที่ต่ำกว่า เช่น ผลิตภัณฑ์ยาเม็ด ยาอาจจะละลายออกจากผลิตภัณฑ์ยามาอยู่ในช่องเหลวในทางเดินอาหารได้ไม่หมด ตัวยาที่ละลายแล้วบางส่วนอาจเกิดการสลายตัวในทางเดินอาหาร หรือยาไม่สามารถดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้อย่างสมบูรณ์ นอกจากนี้ยาจำนวนมากอาจถูกเมแทบอลิซึมที่ตับก่อนเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต (first pass metabolism) อีกด้วย

การประเมินชีวประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ยาสามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ ชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ (absolute bioavailability) และชีวประสิทธิผลสัมพัทธ์ (relative bioavailability) ชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบอัตราเร็วและปริมาณของยาที่ดูดซึมจากผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบอื่นกับผลิตภัณฑ์ยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ มีประโยชน์ในการนำมาใช้เพื่อหาขนาดยาสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่ใช่ยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ส่วนชีวประสิทธิผลสัมพัทธ์ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบอัตราเร็วและปริมาณของยาที่ดูดซึมจากผลิตภัณฑ์ยาที่มีรูปแบบต่างกัน โดยที่ผลิตภัณฑ์ยาทั้งสองชนิดไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ เช่น การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบยาเม็ดกับรูปแบบยาน้ำสำหรับรับประทาน โดยปกติจะใช้สำหรับงานวิจัยเพื่อหารูปแบบผลิตภัณฑ์ยาที่เหมาะสม

2.2 ชีวสมมูล (bioequivalence)

การศึกษาชีวสมมูลสามารถจัดเป็นการศึกษาชีวประสิทธิผลสัมพัทธ์ชนิดหนึ่งที่มีลักษณะเฉพาะคือ เป็นการเปรียบเทียบเพื่อแสดงความเท่าเทียมกันในด้านปริมาณและอัตราเร็วในการดูดซึมของยาเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตจากผลิตภัณฑ์ยาซึ่งโดยส่วนใหญ่จะมีรูปแบบเดียวกัน แต่ผลิตภัณฑ์ยามีความแตกต่างกันในด้านอื่น เช่น ผลิตภัณฑ์ยาถูกผลิตขึ้นโดยผู้ผลิตต่างกัน (การศึกษาชีวสมมูลระหว่างยาสามัญกับยาต้นแบบ) หรือ ผลิตภัณฑ์ยาถูกผลิตขึ้นโดยผู้ผลิตเดียวกันแต่มีการย้ายสถานที่ผลิต เป็นต้น

องค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration; US FDA) ได้ให้นิยามของชีวสมมูลว่า หมายถึง การที่ผลิตภัณฑ์ที่มีความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม (pharmaceutical equivalence) หรือ ผลิตภัณฑ์ที่เป็นทางเลือกทางเภสัชกรรม (pharmaceutical alternative) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในด้านอัตราเร็วและปริมาณที่ตัวยาสำคัญหรือโครงสร้างของส่วนออกฤทธิ์ไปถึงตำแหน่งของการออกฤทธิ์ เมื่อให้ขนาดยาในจำนวนโมลที่เท่ากัน ภายใต้สภาวะที่คล้ายคลึงกัน โดยใช้วิธีการศึกษาที่ได้มีการออกแบบอย่างเหมาะสม⁶

ผลิตภัณฑ์ที่มีความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่มีตัวยาสำคัญชนิดเดียวกัน มีความแรงเท่ากัน มีทางในการให้ยาที่เหมือนกัน มีรูปแบบผลิตภัณฑ์ยาเหมือนกัน

และมีมาตรฐานเป็นไปตามที่ระบุไว้ในเภสัชตำรับหรือมาตรฐานอื่นที่สามารถนำมาประยุกต์ได้ (ในกรณีเป็นยาที่ยังไม่ปรากฏอยู่ในเภสัชตำรับ) ในด้านเอกลักษณ์ ความแรง คุณภาพ และความบริสุทธิ์ ผลลัพธ์ที่มีความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม ไม่จำเป็นต้องมีองค์ประกอบเป็นสารช่วยชนิดเดียวกัน หรือผลิตด้วยกระบวนการเดียวกัน ดังนั้นอาจมีสมบัติด้านการละลายและการดูดซึมที่แตกต่างกัน และอาจมีหรือไม่มีชีวสมมูลซึ่งกันและกันได้

ผลิตภัณฑ์ที่เป็นทางเลือกทางเภสัชกรรม หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาที่มีโครงสร้างของส่วนออกฤทธิ์เหมือนกัน แต่อยู่ในรูปเกลือ เอสเทอร์ หรือเป็นสารเชิงซ้อนชนิดที่แตกต่างกัน รวมถึงการมีรูปแบบผลิตภัณฑ์ยาหรือความแรงของตัวยาสำคัญที่แตกต่างกัน เช่น ยาแคปซูลเซฟาเลกซิน (cephalexin capsules) เป็นผลิตภัณฑ์ที่เป็นทางเลือกทางเภสัชกรรมของยาเม็ดเซฟาเลกซิน ไฮโดรคลอไรด์ (cephalexin hydrochloride tablets) เนื่องจากมีโครงสร้างของส่วนออกฤทธิ์ที่เหมือนกัน แต่อยู่ในรูปเกลือและรูปแบบผลิตภัณฑ์ที่มีความแตกต่างกัน

การศึกษาชีวสมมูลเป็นการศึกษาความเท่าเทียมกันในด้านปริมาณและอัตราเร็วในการดูดซึมยาจากผลิตภัณฑ์ยาในร่างกายมนุษย์ เป็นที่ทราบกันดีว่า การศึกษาวิจัยที่ดำเนินการในมนุษย์ ซึ่งมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องจำนวนมากที่ส่งผลให้พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เกิดความแตกต่างกัน เช่น อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาชีวสมมูลแต่ละคนย่อมมีลักษณะแตกต่างกัน ช่วงเวลาที่อาสาสมัครได้รับผลิตภัณฑ์ยาในแต่ละครั้ง อาสาสมัครจะมีปัจจัยทางสรีรวิทยาที่แตกต่างกันและอยู่ในสภาวะแวดล้อมที่แตกต่างกัน รวมถึงการได้รับผลิตภัณฑ์ยาในขณะท้องว่างหรือหลังจากรับประทานอาหาร ล้วนเป็นปัจจัยที่ทำให้การดูดซึมของยาแตกต่างกันได้ ปัจจัยเหล่านี้มีผลทำให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เปลี่ยนแปลงไป จึงทำให้การเปรียบเทียบอิทธิพลของปัจจัยที่ต้องการศึกษา ได้แก่ ผลิตภัณฑ์ยาถูกบดบังและไม่ชัดเจน ดังนั้นในการศึกษาชีวสมมูลจำเป็นต้องใช้วิธีการศึกษาที่ได้ออกแบบอย่างเหมาะสม และดำเนินการในสภาวะแวดล้อมที่คล้ายคลึงกัน เพื่อลดอิทธิพลของปัจจัยอื่นนอกเหนือจากความแตกต่างของผลิตภัณฑ์ยาให้เหลือน้อยที่สุด

จากนิยามของชีวสมมูลที่ให้ไว้โดยองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกาที่มีการระบุถึงอัตราเร็วและปริมาณตัวยาสำคัญที่ไปถึงยังตำแหน่งของการออกฤทธิ์ ทำให้เกิดข้อถกเถียงกันถึงวิธีการในการตรวจวัดอัตราเร็วและปริมาณตัวยาสำคัญที่ไปยังตำแหน่งของการออกฤทธิ์ เช่น อัตราเร็วและปริมาณตัวยาที่ไปจับกับตัวรับ (receptor) ในร่างกาย เป็นต้น ซึ่งไม่สามารถตรวจวัดได้จริงโดยใช้เทคโนโลยีที่มีอยู่ในปัจจุบัน นอกจากนี้ยังมีอีกหลายชนิดที่ยังไม่ทราบถึงตำแหน่งของการออกฤทธิ์ในร่างกายที่ชัดเจน ด้วยข้อจำกัดดังกล่าว ในการศึกษาชีวสมมูลจึงได้ใช้วิธีการตรวจวัดอัตราเร็วและปริมาณตัวยาที่ดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตแทน โดยมีข้อสมมติฐานว่า หากยาถูกดูดซึมจากผลิตภัณฑ์ยาทั้งสองชนิดที่นำมาทดสอบเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตได้ด้วยอัตราเร็วและในปริมาณที่ไม่มีความแตกต่างกัน จะอนุมานได้ว่าผลิตภัณฑ์ยามีความเท่าเทียมกันในด้านอัตราเร็วและ

ปริมาณตัวยาสำคัญที่ไปถึงยังตำแหน่งของการออกฤทธิ์ เนื่องจากเมื่อยาถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตแล้ว อิทธิพลของปัจจัยที่เกิดจากตำรับยาที่มีความแตกต่างกันจะไม่มีผลอีกต่อไป การเดินทางของตัวยาสำคัญในระบบไหลเวียนโลหิตไปยังตำแหน่งของการออกฤทธิ์จะไม่ขึ้นกับความแตกต่างกันของตำรับ เนื่องจากตัวยาเป็นสารเคมีชนิดเดียวกัน

การเปรียบเทียบว่าตัวยาสำคัญจากผลิตภัณฑ์ยาทดสอบกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงไปยังตำแหน่งของการออกฤทธิ์ด้วยอัตราเร็วและปริมาณที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญนั้น จะใช้วิธีการทดสอบทางสถิติกับค่าเฉลี่ยของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ หากปรากฏว่าค่าเฉลี่ยของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์มีความแตกต่างกันไม่เกินช่วงเกณฑ์การยอมรับที่ได้กำหนดไว้เป็นมาตรฐาน จะสามารถสรุปได้ว่า ผลิตภัณฑ์ยามีชีวสมมูลกัน ซึ่งหมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาที่นำมาทดสอบให้ผลในการรักษาที่เท่าเทียมกัน (therapeutic equivalence) และสามารถใช้ทดแทนกันได้ (interchangeability)

3. ประวัติการศึกษาชีวสมมูล

3.1 ประเทศสหรัฐอเมริกาและยุโรป

การศึกษาชีวสมมูลมีจุดเริ่มต้นในช่วงต้นของทศวรรษ 1970 ในประเทศสหรัฐอเมริกา แพทย์ในกรุงนิวยอร์กสังเกตเห็นว่า ผู้ป่วยที่รับประทานยาเม็ดดิจอกซิน (digoxin) ในขนาดสูงหลายคน ให้ผลการตอบสนองต่อยาที่ต่ำมาก Lindenbaum และคณะ⁷ ได้ศึกษาระดับยาดิจอกซินในพลาสมาของอาสาสมัครสุขภาพดีหลังจากรับประทานยาเม็ดดิจอกซิน ขนาด 0.5 มิลลิกรัม ที่ผลิตขึ้นจากบริษัทต่างกัน โดยให้อาสาสมัครอดอาหารล่วงหน้าหนึ่งคืนก่อนรับประทานยา และใช้วิธีการศึกษาแบบข้ามสลับ (crossover study) ผลการศึกษาปรากฏว่า ระดับยาสูงสุดที่ตรวจวัดได้จากพลาสมาของอาสาสมัครที่รับประทานผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตขึ้นจากคนละบริษัทกันมีความแตกต่างกันมาก โดยพบระดับยาสูงสุดในพลาสมาที่แตกต่างกันถึง 7 เท่า และยังพบอีกว่า ถึงแม้จะเป็นผลิตภัณฑ์ยาเม็ดดิจอกซินที่ผลิตขึ้นโดยบริษัทเดียวกัน แต่เป็นรุ่นผลิตที่ต่างกัน จะให้ระดับยาในพลาสมาที่ตรวจวัดได้แตกต่างกันด้วย ต่อมาได้มีการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ยาเม็ดดิจอกซินที่ Lindenbaum และคณะใช้ในการศึกษาพบว่า ผลิตภัณฑ์ยาของบางบริษัทในบางรุ่นผลิตมีความแรงของยาไม่อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน เนื่องจากการกระจายของตัวยาในแต่ละเม็ดที่ไม่สม่ำเสมอ⁸ ในปี ค.ศ. 1973 Wagner และคณะ⁹ ได้ยืนยันผลการค้นพบของ Lindenbaum และคณะ โดยได้ศึกษาระดับยาดิจอกซินในพลาสมาของอาสาสมัครหลังจากรับประทานยาเม็ดดิจอกซินที่ผลิตขึ้นจากคนละบริษัทกัน แล้วพบว่าระดับยาในพลาสมาที่แตกต่างกันจริง ถึงแม้ว่าผลิตภัณฑ์ใช้ในการทดสอบจะผ่านเกณฑ์มาตรฐานในด้านความแรงและระยะเวลาในการแตกตัวของยาเม็ดด้วยกันทั้งหมด ปรากฏการณ์ความแปรปรวนของระดับยาในพลาสมาของอาสาสมัครหลังจากได้รับประทานผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตขึ้นจากบริษัท

ต่างกันได้เกิดขึ้นกับยาชนิดอื่นในช่วงระยะเวลาเดียวกันด้วย เช่น เตตราซัยคลิน (tetracycline) คลอแรมเฟนิคอล (chloramphenicol) ฟีนิลบูทาโซน (phenylbutazone) และออกซีเตตราซัยคลิน (oxytetracycline)¹⁰ จึงเป็นสัญญาณบ่งบอกว่า การควบคุมคุณภาพในหลอดทดลองเพียงอย่างเดียว อาจไม่เพียงพอที่จะบอกถึงการมีระดับยาในพลาสมาที่ไม่แตกต่างกัน หรือนำมาสู่ข้อสรุปว่า ยามีความเท่าเทียมกันในด้านประสิทธิผลในการรักษาได้ ปัญหาที่เกิดขึ้นนี้จึงเป็นจุดเริ่มต้นของการศึกษาชีวสมมูลในเวลาต่อมา

ค.ศ. 1977 องค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกาได้ออกข้อบังคับเกี่ยวกับการศึกษาชีวสมมูล โดยให้บริษัทยาดำเนินการศึกษาชีวสมมูล ในร่างกายมนุษย์ ในร่างกายสัตว์ หรือการศึกษาในหลอดทดลอง (การศึกษาการละลาย) อย่างน้อยอย่างใดอย่างหนึ่ง โดยในข้อบังคับจะกำหนดให้ดำเนินการศึกษาวิจัยในร่างกายมนุษย์ เมื่อผลการศึกษาในหลอดทดลองสำหรับผลิตภัณฑ์ยานั้นไม่สามารถแสดงถึงชีวสมมูลของยาได้ หรือเป็นผลิตภัณฑ์ยาที่มีดัชนีการรักษาคบ

ค.ศ. 1984 รัฐสภาของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ออกกฎหมายการแข่งขันราคาและการขยายระยะเวลาการคุ้มครองสิทธิบัตรยา (drug price competition and patent term restoration act) หรือที่เรียกกันอย่างไม่เป็นทางการว่า กฎหมายแฮทช์-แวกซ์แมน (Hatch-Waxman act) เพื่อให้เกิดความสมดุลของผู้ผลิตยาต้นแบบ ผู้ผลิตยาสามัญ และทำให้เกิดประโยชน์ต่อผู้บริโภค โดยมีสาระสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาชีวสมมูลว่า การศึกษาชีวสมมูลสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสามัญได้ โดยไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเช่นเดียวกับยาต้นแบบ นอกจากนี้ กฎหมายฉบับนี้ได้วางหลักการและแนวปฏิบัติที่สำคัญสำหรับการขึ้นทะเบียนยาสามัญมาจนถึงปัจจุบัน ได้แก่ ยาสามัญต้องผ่านการรับรองว่ามีความปลอดภัย มีประสิทธิผล มีความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม และมีชีวสมมูลกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง มีการให้ข้อมูลในฉลากอย่างเพียงพอ และต้องผลิตภายใต้ข้อบังคับหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาฉบับปัจจุบัน

ค.ศ. 2000 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ออกข้อกำหนดเกี่ยวกับการขอยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (biowaiver) สำหรับผลิตภัณฑ์ยาชนิดปลดปล่อยทันทีที่เป็นยาเตรียมรูปแบบของแข็ง โดยอ้างอิงจากระบบการจำแนกประเภทตัวยาตามชีวเภสัชกรรม (Biopharmaceutics Classification System; BCS) ยาที่ได้รับการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลต้องจัดอยู่ในกลุ่มตัวยา I (BCS class I) ได้แก่ ยาที่มีความสามารถในการละลายในน้ำสูงในทุกช่วงพีเอช (pH) ในทางเดินอาหาร และมีความสามารถในการซึมผ่านที่ดี โดยมีข้อกำหนดเพิ่มเติมว่า ยานั้นจะต้องคงสภาพดีในทางเดินอาหาร สารช่วยที่ใช้ในตำรับจะต้องไม่มีผลต่อการดูดซึมยา จะต้องไม่ใช่ยาที่มีดัชนีในการรักษาคบ ไม่ได้ถูกออกแบบมาเพื่อให้เกิดการดูดซึมในช่องปาก และเป็นผลิตภัณฑ์ยาที่มีการละลายเร็วหรือเป็นผลิตภัณฑ์ยาที่มีการละลายที่เร็วมาก (ดูรายละเอียดเพิ่มเติมได้ใน บทที่ 7 การขอยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลบนพื้นฐานของระบบการจำแนกประเภทตัวยาตามชีวเภสัชกรรม)

ค.ศ. 2003 ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ออกแนวทางสำหรับการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลสำหรับยาที่ให้โดยการรับประทาน “Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products general considerations” ฉบับแก้ไขและปรับปรุงครั้งที่ 1 โดยมีการเพิ่มเติมเรื่องวิธีการขอยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ และในแนวทางฉบับนี้ได้ระบุวิธีสำหรับใช้ในการศึกษาชีวสมมูลไว้ 4 รูปแบบ ได้แก่ การศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์ การศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชพลศาสตร์ การศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิก และการศึกษาเปรียบเทียบในหลอดทดลอง⁵

การศึกษาชีวสมมูลสำหรับประเทศในสหภาพยุโรปนั้น ก่อนการรวมตัวกันเป็นสหภาพยุโรป แต่ละประเทศมีหลักเกณฑ์และแนวทางในการศึกษาชีวสมมูลเป็นของตนเอง จนกระทั่ง ค.ศ. 1992 สหภาพยุโรปโดยหน่วยงานควบคุมยาของสหภาพยุโรป (European Medicines Agency; EMA) ได้ออกแนวทางในการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูล (investigation of bioavailability and bioequivalence) ที่ใช้ร่วมกันในกลุ่มประเทศสมาชิกเป็นครั้งแรก ต่อมาได้มีการทบทวนและปรับปรุงเป็นบันทึกสำหรับแนวทางในการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูล (note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence) ในเดือนกรกฎาคม ค.ศ. 2001 อย่างไรก็ตาม บันทึกสำหรับแนวทางในการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลในบางหัวข้อไม่ชัดเจน หรือมีรายละเอียดไม่เพียงพอสำหรับการนำไปปฏิบัติ ทำให้เกิดคำถามจากผู้ใช้งาน ในเวลาต่อมา หน่วยงานควบคุมยาของสหภาพยุโรปจึงได้มีการชี้แจงเพิ่มเติมในลักษณะของเอกสารคำถามและคำตอบ จนกระทั่งใน ค.ศ. 2007 ได้มีการเริ่มต้นปรับปรุงแนวทางสำหรับการศึกษาชีวสมมูลทั้งฉบับ จนกลายมาเป็นแนวทางในการศึกษาชีวสมมูล (guideline on the investigation of bioequivalence) ฉบับเดือนมกราคม ค.ศ. 2010 แนวทางการศึกษาชีวสมมูลฉบับนี้ได้ปรับปรุงข้อกำหนดให้มีความชัดเจนขึ้น เพื่อให้ประเทศสมาชิกลำดับปฏิบัติได้อย่างสอดคล้องกันมากขึ้น และได้เพิ่มเติมข้อกำหนดใหม่ที่เกิดจากความก้าวหน้าทางวิชาการด้านการศึกษาชีวสมมูล เช่น ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ตัวยามีเภสัชจลนศาสตร์แปรปรวนสูง (highly variable drug products) และข้อกำหนดเกี่ยวกับการขอยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์¹¹

เนื่องจากองค์การสากลเพื่อสร้างความประสานสอดคล้อง (International Council for Harmonization; ICH) เกิดขึ้นจากการรวมตัวกันของกลุ่มประเทศที่เป็นผู้วิจัยและพัฒนายา จึงให้ความสำคัญกับการจัดทำแนวทางและหลักเกณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยและพัฒนาใหม่ หรือชีววัตถุใหม่เป็นหลัก และยังไม่ได้มีการตกลงถึงแนวทางในการศึกษาชีวสมมูลร่วมกัน แต่ละประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป ญี่ปุ่น แคนาดา และบราซิล จึงได้จัดทำและใช้แนวทางการศึกษาชีวสมมูลของตนเอง ถึงแม้จะอยู่บนหลักการของการศึกษาชีวสมมูลเดียวกัน แต่แนวทางการศึกษาชีวสมมูลของแต่ละฉบับอาจมีแนวปฏิบัติปลีกย่อยที่แตกต่างกัน ผู้ให้ทุนวิจัยจึงควรแจ้งให้กับผู้วิจัยทราบถึงประเทศที่ตนเองประสงค์จะนำผลการศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาไปประกอบการ

ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาด้วย เพื่อให้การศึกษาชีวสมมูลเป็นไปตามแนวทางที่กำหนดไว้สำหรับประเทศนั้นมากที่สุด

3.2 ประเทศไทยและกลุ่มประเทศอาเซียน

จุดเริ่มต้นของการศึกษาชีวสมมูลในประเทศไทยเกิดจาก ความสนใจของอาจารย์ในสถาบันการศึกษาที่ทำการศึกษาชีวสมมูลในลักษณะของงานวิจัย ผลการศึกษาที่ได้มีการเผยแพร่ในวารสารทางวิชาการโดยไม่ได้ใช้ในการประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยา เนื่องจากในขณะนั้นยังไม่มีข้อบังคับทางกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

การเปลี่ยนแปลงสำคัญได้เกิดขึ้นเมื่อประเทศไทยในฐานะสมาชิกขององค์การการค้าโลกได้ปฏิบัติตามข้อตกลงว่าด้วยสิทธิในทรัพย์สินทางปัญญาที่เกี่ยวกับการค้า โดยได้แก้ไขและปรับปรุงกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการคุ้มครองสิทธิในทรัพย์สินทางปัญญาหลายฉบับ รวมถึงพระราชบัญญัติสิทธิบัตรในปี พ.ศ. 2535 ที่มีผลครอบคลุมถึงการคุ้มครองสิทธิบัตรยาด้วย ในเวลาต่อมา สมาคมผู้ผลิตยาและรัฐบาลของประเทศสหรัฐอเมริกาได้กดดันให้ประเทศไทยกำหนดมาตรการเชิงบริหารเพื่อให้สิทธิผูกขาดทางการตลาดแก่ผลิตภัณฑ์ยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ออกระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาว่าด้วยมาตรการชั่วคราว ในการดำเนินงานติดตามความปลอดภัยและการศึกษา Bioequivalence ของยาใหม่ปี พ.ศ. 2537¹² ที่กำหนดให้มีการจำกัดการจำหน่ายและการใช้ยาต้นแบบให้อยู่ภายในสถานพยาบาลที่มีแพทย์ดูแลอย่างใกล้ชิดเท่านั้น เพื่อติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และรายงานให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบภายใต้โครงการติดตามความปลอดภัย (safety monitoring program) เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 ปี ระหว่างการติดตามความปลอดภัยของยาต้นแบบ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะไม่รับคำขอขึ้นทะเบียนตำรับของยาสามัญชนิดนั้น ทำให้ยาต้นแบบได้รับสิทธิผูกขาดในการจำหน่ายยาในท้องตลาดตลอดระยะเวลาที่อยู่ระหว่างการติดตามความปลอดภัยอย่างน้อย 2 – 4 ปี นอกจากนี้ในระเบียบนี้ได้มีข้อกำหนดให้ตำรับยาสามัญแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่มีสูตรตัวยาสำคัญ ขนาดความแรง และรูปแบบยาเหมือนกับตำรับยาต้นแบบที่เป็นยาใหม่ (new drugs) ซึ่งได้รับอนุมัติขึ้นทะเบียนตั้งแต่หลังปี พ.ศ. 2534 ต้องยื่นคำขอขึ้นทะเบียนเป็นตำรับยาสามัญใหม่ โดยแสดงเอกสารหลักฐานความสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา เพื่อประกอบการพิจารณาความเท่าเทียมกันทางประสิทธิภาพการรักษาของยาสามัญใหม่กับยาต้นแบบ¹³

จากข้อบังคับทางกฎหมาย ทำให้บริษัทผลิตยาสามัญในประเทศซึ่งไม่มีความเชี่ยวชาญด้านการศึกษาวิจัยในมนุษย์ ได้ติดต่อนักวิจัยที่เป็นอาจารย์ในมหาวิทยาลัยประจำคณะเภสัชศาสตร์หรือคณะแพทยศาสตร์เพื่อดำเนินการศึกษาชีวสมมูลให้จำนวนมาก จากนั้นเป็นต้นมา การศึกษาชีวสมมูลจึงเป็นองค์ประกอบสำคัญตามข้อบังคับในการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญใหม่ในประเทศไทยจนถึงปัจจุบัน

พ.ศ. 2533 ได้มีการจัดทำแนวทางการศึกษาชีวสมมูลฉบับแรกของประเทศไทยชื่อ “guidelines for BA/BE studies” โดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซึ่งในขณะนั้นการศึกษาชีวสมมูลยังไม่เป็นข้อบังคับทางกฎหมายสำหรับการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญใหม่ ต่อมาใน พ.ศ. 2543 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ออกหลักเกณฑ์และแนวปฏิบัติในการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญ (criteria and guideline for bioequivalence study of generic drugs) เพื่อให้การดำเนินการศึกษาชีวสมมูลเป็นไปตามหลักวิชาการที่ถูกต้องและมีมาตรฐานที่เหมือนกัน โดยกำหนดให้ดำเนินการทดสอบในอาสาสมัครที่เป็นคนไทยเท่านั้น

พ.ศ. 2535 กลุ่มประเทศอาเซียนได้มีความพยายามจะทำให้ข้อกำหนดทางกฎหมายมีความสอดคล้องกัน โดยมีการแต่งตั้งคณะกรรมการที่ปรึกษาด้านมาตรฐานและคุณภาพของอาเซียน (ASEAN Consultative Committee for Standards and Quality; ACCSQ) ขึ้น และในปี พ.ศ. 2542 ได้มีการแต่งตั้งคณะทำงานด้านเภสัชภัณฑ์ (Pharmaceutical Product Working Group; PPWG) ขึ้นโดยมีประเทศมาเลเซียเป็นผู้นำ คณะทำงานนี้มีหน้าที่จัดทำแผนการพัฒนายให้ข้อกำหนดทางกฎหมายด้านผลิตภัณฑ์ยาของประเทศในอาเซียนมีความสอดคล้องกัน เพื่อกำจัดอุปสรรคทางการค้าที่ไม่ใช่ภาษีที่เกิดขึ้นจากความแตกต่างกันด้านข้อกำหนดทางกฎหมาย และส่งเสริมให้เกิดการค้าเสรีเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ยา โดยรักษาไว้ซึ่งคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ยา ในปี พ.ศ. 2547 อาเซียนได้ออกแนวทางการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูล (ASEAN guideline for conduct of bioavailability and bioequivalence studies)¹⁴ เพื่อใช้เป็นมาตรฐานร่วมกันเป็นครั้งแรก โดยรับเอามาจากบันทึกสำหรับแนวทางในการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูล ค.ศ. 2001 ของสหภาพยุโรป ต่อมาในปี พ.ศ. 2549 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยกองควบคุมยาได้ปรับปรุงหลักเกณฑ์และแนวปฏิบัติในการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญ ฉบับ พ.ศ. 2543 ให้มีความสอดคล้องกับแนวทางการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของอาเซียน จากนั้น ในปี พ.ศ. 2551 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ออกประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง “การขึ้นทะเบียนตำรับยาตามข้อตกลง ASEAN harmonization product on pharmaceutical registration”¹⁵ โดยกำหนดให้การศึกษาชีวสมมูลต้องเป็นไปตามแนวทางการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของอาเซียน และหลักเกณฑ์การศึกษาชีวสมมูลตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด การวิเคราะห์ยาในเลือดต้องปฏิบัติตามหลักการของห้องปฏิบัติการที่ดี (Good Laboratory Practice; GLP) หรือ ไอเอสโอ/ไออีซี 17025 (ISO/IEC 17025) การศึกษาวิจัยในมนุษย์ต้องเป็นไปตามแนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice; GCP) และกำหนดให้รายงานการศึกษาชีวสมมูลที่ยื่นต่อกองควบคุมยาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2553 เป็นต้นไป สถานที่ทำการตรวจวิเคราะห์ต้องปฏิบัติตามหลักการของห้องปฏิบัติการที่ดีหรือไอเอสโอ/ไออีซี 17025

พ.ศ. 2549 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ออกประกาศเกี่ยวกับการศึกษาเพื่อพิสูจน์ความเท่าเทียมของผลการรักษาของผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้เฉพาะที่และออกฤทธิ์เฉพาะที่ (locally applied, locally acting products) ซึ่งไม่สามารถทำการศึกษาชีวสมมูลโดยวิธีการตรวจวัดระดับยาในเลือด โดยให้ยื่นผลการศึกษาคความเท่าเทียมโดยวิธีเปรียบเทียบในหลอดทดลอง วิธีเปรียบเทียบการศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ หรือวิธีการเปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิกแทน¹⁶

พ.ศ. 2550 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ออกระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ว่าด้วยการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์สำหรับผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบของแข็งชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันที¹⁷ สำหรับยาที่อยู่ในกลุ่มตัวยา I ของระบบการจัดแบ่งประเภทยาตามชีวเภสัชกรรม

พ.ศ. 2552 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ให้ยกเลิกขั้นตอนการขออนุญาตโครงการการศึกษาชีวสมมูลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2553 โดยให้นักวิจัยต้องรับผิดชอบดำเนินการตามแนวทางการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของอาเซียนและหลักเกณฑ์การศึกษาชีวสมมูลตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด¹⁸ หลังจากก่อนหน้านี้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดให้นักวิจัยส่งโครงการการศึกษาชีวสมมูลให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพิจารณาอนุมัติก่อนเริ่มการศึกษาวิจัยมาเป็นระยะเวลายาวนาน และได้มีการพัฒนารูปแบบและขั้นตอนในการพิจารณาโครงการการศึกษาชีวสมมูลอย่างต่อเนื่อง เช่น ในปี พ.ศ. 2546 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้ปรับปรุงขั้นตอนการขออนุมัติโครงการการศึกษาชีวสมมูลและรายงานการศึกษาชีวสมมูลให้มีความชัดเจนขึ้น¹⁹ และ ปี พ.ศ. 2549 ได้จัดทำคำแนะนำในการจัดทำโครงการการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ เพื่อให้เป็นไปตามมาตรฐานเดียวกัน¹⁶

พ.ศ. 2553 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้ออกหลักเกณฑ์การศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาสามัญรูปแบบรับประทานที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ เนื่องจากแนวทางการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของอาเซียนยังไม่ได้ระบุหลักเกณฑ์และข้อกำหนดสำหรับการศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าว²⁰ และได้มีการออกคำแนะนำในการจัดทำรายงานการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์และรูปแบบมาตรฐานรายงานการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ โดยอาศัยแหล่งข้อมูลทางวิชาการของประเทศต่างๆ และของคณะทำงานเฉพาะกิจด้านชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของอาเซียน (the ASEAN bioavailability/bioequivalence (BA/BE) taskforce)²¹

การใช้ผลการศึกษาชีวสมมูลในการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญใหม่นั้น ในระยะแรกสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยารับเฉพาะผลการศึกษาชีวสมมูลที่ดำเนินการโดยสถาบันหรือห้องปฏิบัติการภายในประเทศเท่านั้น จนกระทั่งปี พ.ศ. 2545 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ออกประกาศเพื่ออนุญาตให้ใช้ผลการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญใหม่ซึ่งทำการศึกษาโดยสถาบันหรือห้องปฏิบัติการของต่างประเทศ ในกรณีที่เป็นยาจำเป็นเร่งด่วนสำหรับป้องกันและรักษาโรคที่

เป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญของประเทศ เช่น ยารักษาโรคเอดส์ และยาช่วยชีวิตอื่นๆ ยาทั่วไปที่ไม่แรงด่วนในกรณีที่ไม่สามารถทำการรักษาชีวสมมูลในประเทศไทยได้²² ต่อมาในปี พ.ศ. 2555 ได้มีการแก้ไขเพิ่มเติมประกาศดังกล่าว โดยอนุญาตให้ใช้ผลการรักษาชีวสมมูลที่ทำการรักษาโดยสถาบันหรือห้องปฏิบัติการต่างประเทศได้ ในกรณีที่เป็นยาจำเป็นทางสาธารณสุขที่ไม่มีผลิตภัณฑ์ยาสามัญใหม่ในประเทศ เพื่อเป็นทางเลือกทางสาธารณสุขที่ช่วยส่งเสริมการเข้าถึงยาของประชาชน โดยอนุญาตให้มีผู้ประกอบการไม่เกินหนึ่งรายต่อตัวยาสำคัญต่อขนาดความแรงต่อรูปแบบยา²³

พ.ศ. 2558 อาเซียนได้ออกแนวทางการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของอาเซียนฉบับปรับปรุง ครั้งที่ 1 ค.ศ. 2015²⁴ เพื่อให้ข้อกำหนดมีความทันสมัยและเป็นสากลขึ้น โดยรับเอามาจากแนวทางในการศึกษาชีวสมมูลของสหภาพยุโรปปี ค.ศ. 2010 โดยมีการปรับปรุงบางส่วนสำหรับใช้ในอาเซียน

4. ประเภทของการศึกษาชีวสมมูล

การศึกษาชีวสมมูลสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภท ได้แก่ การศึกษาชีวสมมูลเฉลี่ย การศึกษาชีวสมมูลในประชากร และการศึกษาชีวสมมูลรายบุคคล ถึงแม้ว่าการศึกษาชีวสมมูลทั้งสามประเภทจะมีวัตถุประสงค์ในการเปรียบเทียบปริมาณและอัตราเร็วที่ตัวยาสำคัญหรือโครงสร้างของส่วนออกฤทธิ์ไปถึงตำแหน่งของการออกฤทธิ์ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาที่เหมือนกัน แต่การศึกษาชีวสมมูลทั้งสามประเภทให้ข้อมูลที่มีความแตกต่างกัน ดังต่อไปนี้

4.1 การศึกษาชีวสมมูลเฉลี่ย (average bioequivalence)

เป็นการศึกษาเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา และความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาของอาสาสมัครหลังจากได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (ส่วนมากเป็นยาสามัญ) และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (ส่วนมากเป็นยาดั้งเดิม) หากยาสามัญมีค่าเฉลี่ยของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ดังกล่าวแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงไม่เกินเกณฑ์ชีวสมมูลที่กำหนดแสดงว่า ยาสามัญมีชีวสมมูลเฉลี่ยเทียบเท่ากับยาดั้งเดิม และอนุมานได้ว่าเมื่อนำยาสามัญมาใช้ในกลุ่มประชากรแล้วจะมีประสิทธิภาพในการรักษาในภาพรวมไม่แตกต่างจากยาดั้งเดิม

4.2 การศึกษาชีวสมมูลในประชากร (population bioequivalence)

เป็นการศึกษาชีวสมมูลที่พัฒนาต่อยอดจากการศึกษาชีวสมมูลเฉลี่ย เนื่องจากการศึกษาชีวสมมูลเฉลี่ยให้ข้อมูลเพียงแต่ว่าผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงมีค่าเฉลี่ยของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรที่ไม่แตกต่างกันเกินกว่าเกณฑ์ชีวสมมูล แต่ยังไม่มีความ

เป็นไปได้ที่ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงอาจมีความแปรปรวนของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะเมื่อผลิตภัณฑ์ยาทดสอบมีความแปรปรวนของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์มากกว่าผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง จะทำให้เกิดผลกระทบต่อการนำผลิตภัณฑ์ยาทดสอบไปใช้ในการรักษาได้ โดยในผู้ป่วยบางรายอาจมีค่าพื้นที่ใต้เส้นโค้งของกราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา และความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาต่ำจนไม่มีประสิทธิผลเพียงพอในการรักษา ในขณะที่ผู้ป่วยรายอื่นที่ได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบชนิดเดียวกันอาจมีพื้นที่ใต้เส้นโค้งของกราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา และความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาสูงจนเกิดความเป็นพิษได้ ดังตัวอย่างผลิตภัณฑ์อินซูลินชนิดสูตรตำรับที่ผลการศึกษาชีวสมมูลเฉลี่ยแสดงว่ามีชีวสมมูลกับผลิตภัณฑ์อินซูลินชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง แต่เมื่อนำไปใช้ศึกษาทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยจริงกลับพบว่า ผลิตภัณฑ์อินซูลินชนิดสูตรตำรับให้ผลลดระดับน้ำตาลในเลือดที่มีความแปรปรวนมากกว่าผลิตภัณฑ์อินซูลินชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังเป็นอย่างมาก เนื่องจากการดูดซึมของอินซูลินผ่านทางเดินหายใจมีความแปรปรวนมากกว่าการดูดซึมของอินซูลินจากใต้ผิวหนัง ดังนั้นการศึกษาชีวสมมูลในประชากรที่สามารถให้ข้อมูลเปรียบเทียบความแปรปรวนของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรร่วมด้วย จะทำให้แพทย์และผู้ป่วยมีความเชื่อมั่นในการใช้ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบทดแทนผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงมากยิ่งขึ้น

4.3 การศึกษาชีวสมมูลรายบุคคล (individual bioequivalence)

ถึงแม้ว่าการศึกษาชีวสมมูลเฉลี่ยและการศึกษาชีวสมมูลในประชากรจะให้ข้อมูลว่าผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงมีค่าเฉลี่ยและความแปรปรวนของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรที่ไม่แตกต่างกัน ข้อมูลดังกล่าวอาจยังไม่เพียงพอที่ใช้ในการยืนยันได้ว่าผลิตภัณฑ์ยาทั้งสองจะมีชีวสมมูลซึ่งกันและกันเมื่อนำไปใช้กับผู้ป่วยเป็นรายบุคคล เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละคนอาจมีการตอบสนองต่อผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงที่แตกต่างกันได้ ซึ่งการศึกษาชีวสมมูลรายบุคคลสามารถให้ข้อมูลดังกล่าวได้ และทำให้เกิดความเชื่อมั่นได้ว่าการที่ผู้ป่วยเปลี่ยนผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงและผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ จะไม่ทำให้ประสิทธิผลในการรักษาของยาในผู้ป่วยรายนั้นเปลี่ยนแปลงไป

จากการศึกษาชีวสมมูลทั้งสามประเภท สามารถอนุมานได้ว่า การศึกษาชีวสมมูลรายบุคคลให้ข้อมูลที่สมบูรณ์และเป็นประโยชน์มากที่สุด และมีความน่าสนใจในการนำมาใช้ทดแทนการศึกษาชีวสมมูลเฉลี่ย อย่างไรก็ตาม การจะได้มาซึ่งข้อมูลที่สามารถเปรียบเทียบความแปรปรวนภายในอาสาสมัคร (within-subject variation, คูบที่ 2 หัวข้อ 2 ขนาดตัวอย่าง) ต้องอาศัยการศึกษาแบบทำซ้ำ (replicate design) เพื่อให้สามารถตรวจวัดอันตรกิริยาระหว่างอาสาสมัครกับผลิตภัณฑ์ยาได้ และรวมถึงความจำเป็นในการคัดเลือกอาสาสมัครที่มีความหลากหลายเข้ามาในการศึกษา