

## 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 คือ มี ประสิทธิภาพ ความปลอดภัยเหมือนกัน เมื่อใช้รักษามนุษย์หรือสัตว์ด้วยวิธีการให้ยาเหมือนกันตามข้อบ่งใช้ และเงื่อนไขที่ระบุในเอกสารกำกับยา การพิสูจน์ความเท่าเทียมกันทางผลการรักษาสามารถทำได้ด้วยวิธีการศึกษาชีวสมมูล วิธีการศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชพลศาสตร์ทางคลินิก 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 ชื่อการค้าที่มีค่าชีวประสิทธิผลเท่าเทียมกัน หรือชีวสมมูลกัน เมื่อมีการศึกษาการขับออกของสารตกค้างจากเนื้อเยื่อสัตว์แล้วก็อาจมีระยะเวลาหายยาแตกต่างกันได้

#### Bioavailability : ชีวประสิทธิผล

ชีวประสิทธิผล หมายถึง อัตราเร็ว (Rate) และปริมาณ (Extent) ตัวยาสำคัญหรือโครงสร้างของส่วนออกฤทธิ์จากผลิตภัณฑ์ยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (Systemic circulation) และสามารถ

กระจายไปถึงตำแหน่งของการออกฤทธิ์ แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ “Absolute bioavailability” เมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ยาทางหลอดเลือดซึ่งถือว่ามีความมีประสิทธิภาพเท่ากับ 100% เช่น ยาน้ำสำหรับรับประทานกับยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และ “Relative bioavailability” เมื่อเปรียบเทียบกับยาในรูปแบบอื่นๆ ที่มีวิธีการให้ยาเหมือนกันหรือวิธีการอื่นที่ไม่ใช่การให้ยาทางหลอดเลือด เช่น ยาเม็ดกับยาน้ำสำหรับรับประทาน

### **Pharmaceutical equivalence : ความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม**

ผลิตภัณฑ์ยาที่มีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม หรือเภสัชกรรมสมมูลต้องมีตัวยาสำคัญขนาดความแรง รูปแบบยาเดียวกัน โดยเข้ามาตราฐานข้อกำหนดเหมือนกันหรือเทียบเท่ากัน ผลิตภัณฑ์ยาที่มีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม อาจจะมีหรือไม่มีชีวสมมูลกัน เนื่องจากอาจมีส่วนผสมอย่างอื่น ๆ 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 ถือว่ายาทั้งสองยี่ห้อ มี Chemical (Pharmaceutical) equivalence

ยาที่มี chemical equivalence และถูกดูดซึมได้ดีพอๆกัน คือมีค่า Bioavailability ใกล้เคียงกัน ถือว่ายา มี Bioequivalence

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

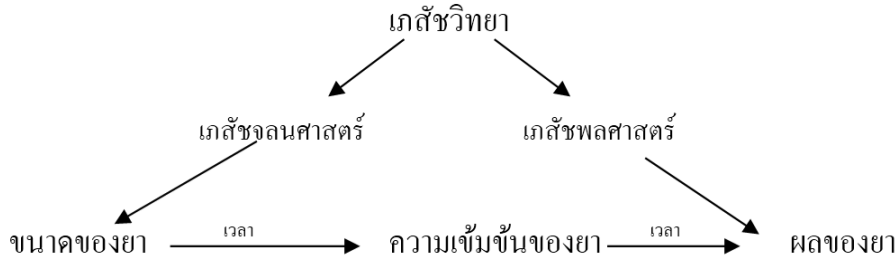
แนวความคิดเกี่ยวกับอัตราและปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิตในรูปแบบเดิม เรียกว่า Bioavailability

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

ปัจจัยทางเภสัชกรรมที่ทำให้เกิด Bioinequivalence คือ วัตถุประสงค์ กรรมวิธีการผลิต การควบคุมคุณภาพ

การประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเกี่ยวข้องกับค่าทางเภสัชวิทยา ซึ่งแบ่งได้เป็น 2 ส่วน คือ เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และเภสัชพลศาสตร์หรือเภสัชฤทธิ์วิทยา

(pharmacodynamics) เภสัชจลนศาสตร์จะบอกถึง ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดกับเวลาที่ผ่านไป หลังให้ยา ซึ่งขึ้นกับกระบวนการต่างๆ ที่ร่างกายมีต่อยา ได้แก่ การดูดซึม การกระจาย การเปลี่ยนแปลง (metabolism) และการขับถ่ายยา โดยระดับของยาในเลือดจะมีผลต่อผลในการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์จากยา เภสัชจลนศาสตร์จึงเป็นพื้นฐานสำคัญในการกำหนดระยะเวลาหยุดยา (withdrawal time) ด้วย สำหรับเภสัชพลศาสตร์จะเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์และผลของยาต่อร่างกาย



รูปที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์

ผลการรักษาที่ดีจะเกิดขึ้นเมื่อตัวยาสำคัญจากผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในการรักษาสามารถเข้าสู่ตำแหน่งของการออกฤทธิ์ในปริมาณที่ให้ผลการรักษาและมีระยะเวลาที่เพียงพอ ดังนั้นการศึกษาประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่มีส่วนประกอบของตัวยาสำคัญที่ต้องการผลการรักษาจึงเป็นการทำนายว่าผลิตภัณฑ์ยานั้นให้ผลการรักษาที่ดีหรือไม่ ผลการรักษาที่แตกต่างกันของผลิตภัณฑ์ยามีความสัมพันธ์กับค่าชีวประสิทธิผล (Bioavailability) ของตัวยาสำคัญ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องศึกษาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญจากผลิตภัณฑ์ยาจนกระทั่งถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด และไปยังตำแหน่งของการออกฤทธิ์เพื่อให้ทราบค่าชีวประสิทธิผลของตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยออกจากผลิตภัณฑ์ยานั้นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลิตภัณฑ์ยาสามัญ (Generic product) ซึ่งมีตัวยาสำคัญเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาดั้งเดิม (Original product) และต้องการใช้แทนผลิตภัณฑ์ยาดั้งเดิม ผลิตภัณฑ์ยาสามัญนั้นๆ ควรมีความเท่าเทียมกันทางผลการรักษา (Therapeutic equivalence) กับผลิตภัณฑ์ยาดั้งเดิม จึงจะสามารถใช้แทนกันได้ การที่ผลิตภัณฑ์ยาจะให้ผลการรักษาที่เท่าเทียมกัน ผลิตภัณฑ์ยานั้นๆ จะต้องมีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม (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 ที่มีคุณสมบัติ

ในการละลายและซึมผ่านที่ดีใกล้เคียงกัน 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 เทียบกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงหรือ ยาดั้งเดิมเป็นเกณฑ์ประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยที่สำคัญของยาที่ขึ้นทะเบียนทั้งในมนุษย์และสัตว์ 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 หากยาสามัญและยาดั้งเดิมเป็นยาจากผู้ผลิตเดียวกัน ที่มีรูปแบบและสัดส่วนของ active ingredient/inactive ingredient เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ที่ได้เคยศึกษาชีวประสิทธิผลเปรียบเทียบกับยาดั้งเดิมมาแล้ว 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 กับยาดั้งเดิม

### วิธีการเปรียบเทียบผลของชีวสมมูล

การศึกษาชีวสมมูลของยาจะศึกษาเปรียบเทียบ bioavailability ของยาสามัญและยาดั้งเดิม 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 ตัวในการเปรียบเทียบคือ

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 ระบุว่าให้ผลการรักษาไม่เท่าเทียมกับ ยา  
ต้นแบบ

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

3. ยาที่ออกแบบให้มีการปลดปล่อยตัวยาในลักษณะพิเศษ เช่น sustained release

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

5. ยาที่มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์แสดงว่าตัวยากลูกดูดซึมจากทางเดินอาหารในบริเวณเฉพาะเจาะจง หรือตัวยากลูกดูดซึมได้น้อย และการดูดซึมมีการแปรปรวนสูง ยาที่มี extensively presystemic metabolism และยาที่มี nonlinear pharmacokinetics

น.สพ. ศศิ เจริญพจน์ เรียบเรียง