

หลักเกณฑ์และแนวปฏิบัติในการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญ

เพื่อเป็นหลักประกันในประสิทธิผลของยาสามัญ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จึงได้กำหนดหลักเกณฑ์และแนวปฏิบัตินี้ขึ้น เพื่อใช้ประกอบการพิจารณาความเท่าเทียมกันทางประสิทธิผลการรักษาของยาสามัญในประเทศไทย

หลักเกณฑ์และแนวปฏิบัติ : - สำหรับตำรับที่มีรูปแบบเป็น เม็ด แคปซูล ทุกรูปแบบ ยาน้ำแขวนตะกอนที่ให้โดยการรับประทาน ยาฉีดทุกรูปแบบที่นอกเหนือจากรูปแบบซึ่งได้รับยกเว้นในข้อ 3 ตลอดจนยาในรูปแบบอื่นๆ เช่น แผ่นแปะผิวหนัง (transdermal patch) ซึ่งหวังผลทาง systemic action และ เข้าเกณฑ์ข้อหนึ่งข้อใด หรือ หลายข้อดังต่อไปนี้

1. กรณีที่ต้องศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

1. ผลิตภัณฑ์ยาสามัญใหม่ ทั้งที่ผลิตในประเทศไทยและนำเข้าจากต่างประเทศ ซึ่งมีตัวยาสำคัญ ขนาดความแรง และรูปแบบเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาใหม่ซึ่งได้รับทะเบียนตำรับหลังปี พ.ศ.2535
2. ยาซึ่งมีหลักฐานหรือรายงานวิจัยที่เชื่อถือได้ ระบุว่า ให้ผลการรักษาไม่เท่ากับยาต้นแบบ
3. ยาที่มีดัชนีการรักษาคแคบ (narrow therapeutic index) หรือ กราฟความสัมพันธ์ ระหว่างผลการรักษา และขนาดยาค่อนข้างชัน ทำให้จำเป็นต้องหาขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป และต้องติดตามผลการใช้ยา
4. ยาที่ออกแบบให้มีการปลดปล่อยตัวยาในลักษณะพิเศษ แตกต่างไปจากรูปแบบ ปกติที่ตัวยาปลดปล่อยทันที (immediate release) เช่น sustained, controlled หรือ extended, prolonged และ delayed release
5. ยาซึ่งมีคุณสมบัติทางเคมี-ฟิสิกส์ ที่อาจทำให้ชีวประสิทธิผล (bioavailability) เปลี่ยนแปลง เช่น
 - 5.1 ตัวยาสำคัญในตำรับมีค่าการละลายน้ำน้อยกว่า 5 มิลลิกรัม ต่อ มิลลิลิตร
 - 5.2 ปริมาณการละลายน้ำน้อยกว่า 50 % ในเวลา 30 นาที
 - 5.3 การศึกษาการละลาย/ปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลอง ของยาสามัญต่างจากยาต้นแบบอย่างมีนัยสำคัญ
 - 5.4 ขนาดอนุภาคของตัวยาสำคัญไม่เหมาะสม ทำให้ยาละลาย หรือดูดซึมได้น้อย
 - 5.5 ตัวยาสำคัญมีโครงสร้างผลึกได้หลายรูปแบบ (polymorphic form) หรือเป็นสารประกอบเชิงซ้อน (complex) ซึ่งมีผลต่อการดูดซึม
 - 5.6 สูตรตำรับยา ซึ่งมีส่วนผสมบางชนิด ที่อาจรบกวนการปลดปล่อยและดูดซึมของตัวยาสำคัญ เช่น มีสารช่วยการลื่นไหล(ตัวอย่าง เช่น magnesium stearate) ในปริมาณสูง (inert ingredients : active drug, กว่า 5 : 1 โดยน้ำหนัก)
 - 5.7 ตำรับยาผสม ซึ่งมีข้อมูลว่า ตัวยาสำคัญตัวใดตัวหนึ่ง มีผลรบกวนการดูดซึมของตัวยาสำคัญอื่นในตำรับ
 - 5.8 การเปลี่ยนสูตรตำรับ กระบวนการผลิตหรือ แหล่งวัตถุดิบที่ใช้ ซึ่งอาจทำให้ชีวประสิทธิผลของยาเปลี่ยนแปลง
6. ยาซึ่งมีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) แสดงว่า

- 6.1 ตัวยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารบริเวณเฉพาะเจาะจง
 - 6.2 ตัวยาถูกดูดซึมได้น้อย และการดูดซึมมีความแปรปรวนสูง แม้ว่าจะให้ในรูปแบบ สารละลาย เช่น ปริมาณการดูดซึมน้อยกว่า 50% เมื่อเปรียบเทียบกับยาทางหลอดเลือดดำ
 - 6.3 ยาถูกทำลายเป็นปริมาณมากในระบบทางเดินอาหาร หรือตับก่อนเข้า ระบบไหลเวียนโลหิตทั่วร่างกาย(extensively presystemic metabolism)
 - 6.4 เกสัชจลนศาสตร์ของยานั้นไม่สัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับขนาดยาที่ใช้ (nonlinear pharmacokinetics)
7. ตัวยาสำคัญมีโครงสร้างทางเคมีใกล้เคียงกับตัวยาอื่นซึ่งเคยมีหลักฐานแน่ชัดว่ามีปัญหาด้านชีวประสิทธิผล
 8. ยาอื่น ๆ ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พิจารณาเห็นสมควรให้ศึกษาชีวสมมูลเพื่อยืนยัน ประสิทธิภาพการรักษา
2. กรณีที่สามารถศึกษาการละลาย/ปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลอง แทนการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์
- 2.1 ยาจากผู้ผลิตเดียวกัน ที่มีรูปแบบและสัดส่วนของสารออกฤทธิ์ต่อสารไม่ออกฤทธิ์ (active ingredient/inactive ingredient) เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ที่ได้เคยศึกษาชีวประสิทธิผลเปรียบเทียบกับยาต้นแบบมาแล้ว แต่มีความแรงต่างกัน ภายใต้เงื่อนไข ต่อไปนี้
 - 2.1.1. ส่วนประกอบ คุณภาพมาตรฐาน และสัดส่วนระหว่างสารออกฤทธิ์ และ สารไม่ออกฤทธิ์ เหมือนสูตรตำรับเดิม
 - 2.1.2. มีข้อมูลการศึกษาชีวสมมูลของขนาดความแรงเดิม
 - 2.1.3. เกสัชจลนศาสตร์ของตัวยา มีความสัมพันธ์โดยตรงกับขนาดของยา (linear pharmacokinetics) ตลอดช่วงขนาดที่ให้ผลการรักษา
 - 2.2 ยาจากผู้ผลิตเดียวกัน ที่มีการเปลี่ยนแปลงสูตรตำรับเพียงเล็กน้อย เช่น เปลี่ยนสี กลิ่น รส หรือเปลี่ยน ส่วนผสมของสารไม่ออกฤทธิ์บางตัว โดยมีข้อมูลแสดงความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม (pharmaceutical equivalence) และความคงตัวของยาเหมือนกับสูตรตำรับเดิมที่ได้รับอนุมัติและมีข้อมูลการศึกษาชีวสมมูลแล้ว กรณีที่มีการใช้สารไม่ออกฤทธิ์ชนิดใหม่ หรือใช้ในปริมาณมากควรมีข้อมูลสนับสนุนพร้อมกับข้อมูลอื่น ๆ เช่น หน้าทีของสารดังกล่าวในสูตรตำรับ กระบวนการผลิต และรายการเครื่องมือเครื่องจักร อุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิต
 - 2.3 ยาจากผู้ผลิตเดียวกันกับยาตำรับเดิมที่มีข้อมูลการศึกษาชีวสมมูลแล้ว ที่มีการเปลี่ยนแหล่งผลิตวัตถุดิบที่เป็นตัวยาสำคัญ โดยมีข้อมูลแสดงความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม ความคงตัวของยา และ กราฟแสดงการละลาย (dissolution profile)
 - 2.4 กรณีย้ายสถานที่ผลิต ต้องอยู่ภายใต้เงื่อนไขต่อไปนี้
 1. วัตถุดิบ สูตรตำรับ และข้อกำหนดคุณภาพมาตรฐานเหมือนกับยาที่เคยได้รับอนุมัติแล้ว
 2. กระบวนการผลิตเหมือนเดิม และผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง (process validation) แล้ว
 3. สถานที่ใหม่ ผ่านการตรวจรับรองมาตรฐานการผลิตและควบคุมคุณภาพตามข้อกำหนด GMP แล้ว
 4. มีข้อมูลการศึกษาชีวสมมูลของยาตำรับเดิมที่ได้รับอนุมัติแล้ว

2.5 กรณีเปลี่ยนกระบวนการผลิต และ/หรือ เครื่องมือ/เครื่องจักรใหม่ต้องอยู่ ภายใต้เงื่อนไขต่อไปนี้ :

1. ยามีสูตรตำรับ สัดส่วน รูปแบบเหมือนเดิม และผู้ผลิตเช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาที่ได้เคยศึกษาชีวประสิทธิผลเปรียบเทียบมาแล้ว
2. สถานที่ผลิตคงเดิม และกระบวนการผลิตหรือเครื่องมือ/เครื่องจักรใหม่นั้นได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว
3. ผลการศึกษากราฟแสดงการละลายเหมือนเดิม

2.6 เมื่อมีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือได้ ยืนยันว่า ผลการศึกษาการละลาย/ปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลอง มีความสัมพันธ์กับผลการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ และสามารถใช้ในการศึกษาการละลาย/การปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลองแสดงถึงชีวสมมูลของยานั้นได้

2.7 ยาที่มีตัวยาสำคัญละลายได้ดีมาก และสามารถปลดปล่อยตัวยาสำคัญได้มากกว่า 85% ของปริมาณที่ระบุ (labeled amount) ภายในเวลา 15 นาที ในตัวกลางทำลาย 3 ชนิด

- 0.1 N HCl หรือสารละลายเลียนแบบของเหลวในกระเพาะอาหาร (simulated gastric fluid)
- สารละลายบัฟเฟอร์ pH 4.5
- สารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8 หรือ สารละลายเลียนแบบของเหลวในลำไส้ (simulated intestinal fluid) โดยไม่มีเอนไซม์สำหรับตัวยาที่ไม่ละลายน้ำหรือละลายน้ำได้น้อย อาจเติมสารช่วยการละลาย เช่น 1% sodium laurylsulfate ร่วมด้วยได้ อาจใช้เอนไซม์ร่วมด้วยถ้าจำเป็น ไม่แนะนำให้ใช้สารละลายแอลกอฮอล์เป็นตัวกลางทำลายขึ้นกับชนิดของยาและอุปกรณ์ที่ใช้

และ ทดสอบด้วย USP apparatus 1 แกน หมุน 100 rpm หรือ apparatus 2 ที่มีความเร็ว 50 rpm ใช้ปริมาตรตัวกลางทำลายเท่ากับ 900 มิลลิลิตร หรือน้อยกว่า โดยมีข้อมูลการทดสอบแนบด้วย

2.8 ยาอื่น ๆ ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพิจารณาแล้วเห็นสมควรให้ใช้ผลการศึกษาการละลาย/ปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลองแทนได้

3. กรณีได้รับยกเว้น ไม่ต้องยื่นผลการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ หรือ ผลการศึกษาการละลาย/ปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลอง

- 3.1 ยาในรูปสารละลายปราศจากเชื้อสำหรับใช้ทางหลอดเลือด
- 3.2 ยาสำหรับใช้ภายนอก ได้แก่ ยาครีม ยาขี้ผึ้ง ยาเจล ยาฉีดพ่น ซึ่งหวังผลการรักษา เฉพาะที่ แต่อาจต้องพิสูจน์ประสิทธิผลการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น การวัดผลทางเภสัชวิทยาทางคลินิก หรือวัดระดับยาด้วยวิธีในหลอดทดลองอื่น ๆ ที่เหมาะสม
- 3.3 ยาที่ให้โดยไม่หวังผลการดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย เช่น ยาลดกรด (antacid) ยาถ่ายพยาธิ (anthelmintic) ยาหยอดตา (ophthalmic preparation) ยาหยอดหู (otic preparation) สารทึบรังสี (radiopaque medium) ซึ่งอาจต้องทำการทดสอบความเท่าเทียมทางประสิทธิผลการรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น การศึกษาทางเภสัชวิทยา หรือการทดสอบในหลอดทดลองแบบอื่น ๆ ที่เหมาะสม

เอกสารหมายเลข 9

- 3.4 ยาที่ให้โดยวิธีสูดดม ในลักษณะที่เป็นก๊าซหรือไอระเหย (vapour) ที่มีความเท่าเทียมกับทางเภสัชกรรมกับยาต้นแบบ
- 3.5 ยาน้ำรับประทานในรูปสารละลายใส (oral solution) เช่น elixir, syrup, tincture ที่มีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรมกับยาต้นแบบ
- 3.6 ยารูปแบบผง (powder) ซึ่งต้องทำเป็นสารละลายใสก่อนใช้
- 3.7 ยาอื่น ๆ ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พิจารณาแล้ว เห็นสมควรได้รับยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์