



การ ท่างทอดประสบการณ์ในงานวิเคราะห์

เพื่อการจัดหาเวชภัณฑ์ที่มีคุณภาพและรู้เท่าทันบริบททาง
และกรณีศึกษาประสบการณ์จากการควบคุมค่าใช้จ่ายด้านยา

สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย (สวปก.)

เครือข่ายวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)



คำนำ

สถานการณ์ค่าใช้จ่ายยาที่เพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว ทำให้โรงพยาบาลซึ่งเป็นแหล่งกระจายยาที่ใหญ่ที่สุด จำเป็นต้องควบคุมค่าใช้จ่ายในส่วนนี้อย่างจริงจัง ซึ่งมาตรการหนึ่งที่พบว่าได้ผลดี ได้แก่ การลดปริมาณและมูลค่าการใช้ยาดั้งแบบ (original) ลง และจัดหาขายสามัญ (generic) ที่มีคุณภาพดีทัดเทียมกันมาทดแทน

การตัดสินใจคัดเลือกยาสามัญที่มีคุณภาพมาใช้ในโรงพยาบาล จำเป็นต้องมีพื้นฐานความเข้าใจเป็นอย่างดีในการอ่านข้อมูลจากใบวิเคราะห์คุณภาพยา ในกรณียาดั้งแบบที่การควบคุมคุณภาพการผลิตเป็นที่ยอมรับและได้รับความเชื่อถือจากแพทย์และเภสัชกรโรงพยาบาล อาจจะไม่ประเด็นสงสัยเรื่องคุณภาพมากนักแต่ในส่วนของยา generic ที่มีให้เลือกในท้องตลาดหลายชื่อการค้า มีรูปแบบเหมือนยาดั้งแบบบ้างไม่เหมือนบ้าง มักมีคำถามจากผู้ใช้งานว่าจะเลือกเวชภัณฑ์ใดมาใช้ในโรงพยาบาลเพื่อทดแทนยาดั้งแบบที่มีราคาสูงกว่า ในขณะที่เดียวกันต้องมีความปลอดภัยทัดเทียมกันด้วยหรือยาที่กำลังจะจัดซื้อจำเป็นต้องทำ bio-equivalence หรือไม่ และประเด็นควรทำอย่างไรเพื่อให้แพทย์ผู้สั่งใช้ยายอมรับในคุณภาพของยา generic ที่ได้ผ่านกระบวนการคัดเลือกมาแล้ว

หนังสือนี้เกิดขึ้นมาจากความต้องการที่จะถ่ายทอดประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับยา เพื่อเป้าหมายในการควบคุมค่าใช้จ่ายและได้มีเวชภัณฑ์ที่มีคุณภาพด้วย โดยแบ่งเนื้อหาเป็น 2 ส่วน ส่วนแรก คือ การจัดซื้อ จัดหา-จากเภสัชกรที่ปฏิบัติงานคัดเลือกเวชภัณฑ์ในโรงพยาบาล และในการวิเคราะห์ยา ของผู้ที่ปฏิบัติงานในกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซึ่งมีจุดประสงค์คือ ต้องการถ่ายทอดความรู้เพื่อเป็นการพัฒนาศักยภาพเภสัชกรผู้ปฏิบัติงานเกี่ยวข้องกับการคัดเลือกยาจัดซื้อยาและเภสัชกรที่เป็นกรรมการใน (PTC) ในการประกอบการตัดสินใจคัดเลือกเวชภัณฑ์ยา generic ที่มีคุณภาพ ในราคาที่เหมาะสมและมีความมั่นใจ



ในการใช้ยาเหล่านั้นในโรงพยาบาล ส่วนที่ 2 เป็นการต่อยอดการถ่ายทอดประสบการณ์ในครั้งก่อน จากผู้ที่ปฏิบัติงานในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ ประกอบด้วยโรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์ และโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงมหาดไทย ที่สามารถลดค่าใช้จ่ายด้านยาลงได้อย่างชัดเจน เพื่อเป็นกรณีศึกษาให้ผู้สนใจต่อไป

คณะผู้จัดทำ

ผู้ให้ข้อมูล

ภก.วิพิน	กาญจนการุณ	โรงพยาบาลบุรีรัมย์
ภญ.กัญญา	ตั้งเกียรติกำจาย	โรงพยาบาลสงขลานครินทร์
ภก.วรวิทย์	กิตติวงศ์สุนทร	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
ภญ. สุขศรี	อึ้งบริบูรณ์ไพศาล	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
ดร.ภญ.วิยะดา	อัครวุฒิ	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
ภญ. ศุภศิลา	สระเอี่ยม	โรงพยาบาลรามาริบดี
ภญ. นิดาพรณ	เรืองฤทธินันท์	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
ภญ.เยาวลักษณ์	วรรณะพิศิษฐ์	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
ภก.สิริชัย	กระปี่ศรี	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
ภญ.ศิริวรรณ	ชัยสมบุญพันธ์	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
ดร.ภก.บรรลือ	สังข์ทอง	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย มหาสารคาม
ภญ.จารุณี	วงศ์วัฒนาเสถียร	โรงพยาบาลบุรีรัมย์



คณะผู้จัดทำ

ภญ.นพคุณ	ธรรมรัชชอารี	สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกัน สุขภาพไทย
ดร.ภญ.ชนนรรจ์	รัตนโชติพาณิชย์	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย มหาสารคาม
นางสายศิริ	दानวัฒนะ	สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกัน สุขภาพไทย
นางอภิญญา	อิสระชาญพานิช	โรงพยาบาลป่าซาง จังหวัดลำพูน
นายภาสกร	สวนเรือง	สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกัน สุขภาพไทย
น.ส.ณัฐริตา	สุขเรืองรอง	สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกัน สุขภาพไทย



สารบัญ

บทที่ 1.....	8
ที่มาและความสำคัญ	8
วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษา.....	10
วิธีการศึกษา.....	10
ผลที่คาดว่าจะได้รับ	11
บทที่ 2.....	12
ประเด็น : ในการศึกษา.....	12
2.1 ตำรายา (Pharmacopoeia)	13
ตำรายา.....	13
การแบ่งเนื้อหาของตำรายา	15
ข้อกำหนดต่างๆของผลิตภัณฑ์ยาที่สำคัญ	15
Thai Pharmacopoeia (TP) & Thai Herbal Pharmacopoeia (THP)	18
2.2 ความเท่าเทียมกันของประสิทธิภาพยา (Bioequivalence)	20
ความเป็นมาของการทำ Bioequivalence	20
Pharmaceutical equivalent และ Pharmaceutical alternative	24
Racemic form กับ Bioequivalent	25
Dissolution.....	25
ยาที่ยกเว้นไม่ต้องทำ BE	27
2.3 สารปนเปื้อนในเภสัชภัณฑ์	28
บทนำ	28
นิยาม.....	29
การจำแนกสารปนเปื้อน	29
การพิจารณาสำหรับสารปนเปื้อนในเภสัชภัณฑ์	31



การพิจารณาวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ในการวิเคราะห์สารปนเปื้อนในเภสัชภัณฑ์	37
เอกสารอ้างอิง	40
2. 4 ความสำคัญของ Biosimilar	42
Biosimilar	42
เอกสารเพิ่มเติม	48
บทที่ 3.....	49
3.1 การทำงานด้านการควบคุมคุณภาพยา การคัดเลือกยา มุมมองจากผู้ปฏิบัติ.....	50
ที่มาของการทำงานด้านควบคุมคุณภาพยา.....	50
ทำไมจึงต้องควบคุมคุณภาพยาที่จัดซื้อ.....	50
โดยสรุป	53
3.2 การคัดเลือกยา การตรวจสอบคุณภาพยา และนโยบายสนับสนุนการใช้ยาสามัญของโรงพยาบาล	55
การคัดเลือกยา	55
ปัญหาที่พบและวิธีแก้ไข	57
การติดตามตรวจสอบคุณภาพยา.....	59
ปัญหาที่พบ	60
การเตรียมความพร้อมด้านศักยภาพในการทำงานการคัดเลือกยา.....	60
ปัจจัยเอื้อ	61
3.3 ประสบการณ์การคัดเลือกยาสามัญของโรงพยาบาลบุรีรัมย์.....	62
การคัดเลือกยา	62
กรณีที่ไม่เคยมียาในบัญชียาของโรงพยาบาลมาก่อน.....	62
กรณีมียา generic อยู่แล้วแต่อยากเปลี่ยนผู้ผลิตใหม่ ไม่เคยมียา/generic นั้นในโรงพยาบาลมาก่อน.....	63

สิ่งที่พิจารณาเมื่อจัดซื้อยา	64
ความน่าเชื่อถือของใบวิเคราะห์ยา	65
การคัดเลือกยาที่มีจำหน่ายหลายบริษัท	65
การควบคุมค่าใช้จ่ายด้านยาในขั้นตอนการจัดซื้อ	66
ปัญหาที่พบเมื่อมีการนำเสนอขายของทางบริษัทฯ	67
ข้อเสนอแนะสำหรับเภสัชกรที่ปฏิบัติงานด้านคัดเลือกยา	69
บทที่ 4	70
4.1 บทเรียน ประสพการณ์การดำเนินงานเกี่ยวกับคุณภาพยาของกรม วิทยาศาสตร์การแพทย์	70
ขั้นตอนและความสำคัญ	70
4.2 บทเรียน ประสพการณ์การดำเนินงานเกี่ยวกับคุณภาพยาของโรงพยาบาล	75
ขั้นตอนและความสำคัญ	75
ปัญหาอุปสรรค	77
ข้อเสนอแนะ	78



บทที่ 1

ที่มาและความสำคัญ

สถานการณ์การใช้ยาของคนไทยในปัจจุบันมีอัตราที่เพิ่มสูงมาก จากข้อมูลของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา¹ พบว่าในปี 2544 มูลค่าการนำเข้ายาแผนปัจจุบันอยู่ที่ 19,968 ล้านบาท หรือคิดเป็น 46% ส่วนมูลค่าการผลิตยาในประเทศอยู่ที่ 23,088 ล้านบาท หรือ 59% ขณะที่ในปี 2548 มูลค่าการนำเข้ายาแผนปัจจุบันสูงขึ้นถึง 38,293 ล้านบาท หรือ 56% และมูลค่าการผลิตยาในประเทศอยู่ที่ 29,088 ล้านบาท หรือ 43% การจัดหายาของโรงพยาบาล สถานบริการนั้นจะจัดหาจากบริษัทยาที่มีหลากหลายแหล่งที่จัดจำหน่ายยา ทั้งนำเข้าจากต่างประเทศและยาที่ผลิตในประเทศ ซึ่งถือว่าเป็นธุรกิจหนึ่งที่สร้างกำไรได้เป็นอย่างดี เมื่อยาเข้าสู่ตลาดยา คุณภาพของยาแต่ละที่มาจากหลายแหล่งก็ย่อมมีความแตกต่างกัน อาจจะมีคุณภาพหรือด้อยคุณภาพ ด้วยปัจจัยต่างๆ ดังนั้นการตัดสินใจในการเลือกยาเข้าโรงพยาบาล การตรวจสอบคุณภาพยา นั้นจึงเป็นกระบวนการหนึ่งที่สำคัญ

การตรวจสอบคุณภาพยา หน่วยงานสำคัญที่ดำเนินการด้านนี้คือ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข โดยกิจกรรมที่สำคัญเกี่ยวกับเรื่องยาได้แก่ การตรวจวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์สุขภาพ² เพื่อคุ้มครองผู้บริโภคตามกฎหมายรวมทั้งเป็นห้องปฏิบัติการอ้างอิงการตรวจชั้นสูตร อาทิเช่น ตรวจวิเคราะห์ด้านอาหาร ยา สารเสพติด วัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท สารระเหย

¹ สุนันทา สุขุมิตร. 2553. ใช้ยานอกในอัตราสูงสำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ เข้าถึงเมื่อ 27กรกฎาคม 2554

² กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. 2554. กิจกรรมสำคัญ สืบค้นจาก www.dmsc.moph.go.th/ เข้าถึงเมื่อ 27 สิงหาคม 2554



เครื่องสำอาง เครื่องมือแพทย์ รังสี ชีววัตถุ และวัตถุอันตรายทางสาธารณสุขเพื่อควบคุมคุณภาพประสิทธิภาพและมาตรฐานให้เป็นไปตามกฎหมายและเป็นหลักฐานทางคดีรวมทั้งเพื่อควบคุมคุณภาพความปลอดภัยและส่งเสริมคุณภาพการผลิตเพื่อการนำเข้าประเทศ รวมทั้งการถ่ายทอดเทคโนโลยีด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์โดยเฉพาะด้านการตรวจวิเคราะห์ให้ แก่หน่วยงานทั้งภาครัฐและเอกชน เช่น อบรมการใช้ชุดทดสอบเบื้องต้นด้านอาหาร ยา เครื่องสำอาง ให้แก่เจ้าหน้าที่ส่วนท้องถิ่น รวมทั้งประชาชนที่สนใจให้สามารถตรวจสอบความเสี่ยงในการบริโภคผลิตภัณฑ์ สุขภาพได้ด้วยตนเองในขณะที่เดียวกันโรงพยาบาลก็เป็นหน่วยงานหนึ่งที่มีความสำคัญ โดยเฉพาะในการคัดเลือกยาเข้าโรงพยาบาล แต่ละโรงพยาบาลมีวิธีการและขั้นตอน รวมทั้งหลักเกณฑ์ต่างๆของแต่ละโรงพยาบาลที่มีจุดเด่นและน่าสนใจที่แตกต่างกันออกไป เพื่อให้ได้ยาที่มีคุณภาพ มีค่าใช้จ่ายในระดับที่เหมาะสม และสามารถตอบสนองต่อความต้องการการรับบริการการรักษาของผู้ป่วยได้เป็นอย่างดี

สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย จึงทำการศึกษา ถอดบทเรียนการถ่ายทอดประสบการณ์ในงานวิเคราะห์ยา ทั้งด้านการตรวจสอบคุณภาพยาและการคัดเลือกยา เพื่อจัดหาเวชภัณฑ์ที่มีคุณภาพและรู้เท่าทันบริษัทยาของโรงพยาบาลและกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข รวมทั้งประสบการณ์จากการควบคุมค่าใช้จ่ายด้านยาของโรงพยาบาลนำร่องขึ้น



วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษา

1. ประสพการณ์การดำเนินงานการตรวจสอบคุณภาพยา ของ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ประกอบด้วยเรื่อง ตำรายา ความเท่าเทียมกันของประสิทธิภพยา สารปนเปื้อนในเภสัช ภัณฑ์และความสำคัญของ Biosimilar
2. ประสพการณ์การดำเนินการในการทำงานด้านการคัดเลือกยา การ ควบคุมคุณภาพยาและมาตรการ นโยบายต่างๆ ของโรงพยาบาล

วิธีการศึกษา

ใช้วิธีการสัมภาษณ์เภสัชกรผู้ดูแลงานทางด้านเภสัชกรรมของ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุขและโรงพยาบาลจำนวน 3 แห่ง กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

- ประเด็น: 1. รูปแบบการกำหนดคุณลักษณะ วิธีการทดสอบ และข้อกำหนดต่างๆ ที่ เกี่ยวกับคุณภาพยา ตำรายาที่ใช้ในประเทศไทย
2. ความเท่าเทียมกันของประสิทธิภพยา (Bioequivalence) สาร ปนเปื้อนในเภสัชภัณฑ์ และความสำคัญของBiosimilar

โรงพยาบาลนำร่อง3 แห่ง

ได้แก่ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ และโรงพยาบาลบุรีรัมย์

ประเด็น: การทำงานด้านการควบคุมคุณภาพยา การคัดเลือกยา และนโยบาย สนับสนุนการใช้ยาสามัญของโรงพยาบาล



ผลที่คาดว่าจะได้รับ

โรงพยาบาลนาร่องอื่นๆ สามารถนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษาถอดบทเรียน การถ่ายทอดประสบการณ์ในงานวิเคราะห์ยาเพื่อจัดหาเวชภัณฑ์ที่มีคุณภาพและ คุ้มค่าทั้งบริษัทฯ และประสบการณ์จากการคัดเลือกยา การควบคุมคุณภาพยา รวมทั้งควบคุมค่าใช้จ่ายด้านยาของโรงพยาบาลนาร่อง 3 แห่ง ไปปรับใช้ให้ เหมาะสมกับโรงพยาบาลของแต่ละแห่ง



บทที่ 2

ประเด็น : ในการศึกษา

การศึกษาดอบทเรียนแบ่งเป็นประเด็นการศึกษาออกดังนี้

การถ่ายทอดประสบการณ์ในงานวิเคราะห์ยาเพื่อจัดหาเวชภัณฑ์ที่มี
คุณภาพและรู้เท่าทันบริษัทฯ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

2.1 ตำรายา (Pharmacopoeia) ให้ข้อมูลโดย ภก.สิริชัย กระปี่ศรี

2.2 ความเท่าเทียมกันของประสิทธิภพยา (Bioequivalence) ให้ข้อมูล
โดย ดร.ภญ.วิยะดา อัครวุฒิ

2.3 สารปนเปื้อนในเภสัชภัณฑ์ให้ข้อมูลโดย ภญ.สุษศรี อึ้งบริบูรณ์ไพศาล
และ ดร.ภก.บรรลือ สังข์ทอง

2.4 ความสำคัญของ Biosimilar ให้ข้อมูลโดย ภญ.ศิริวรรณ ชัยสมบูรณ์
พันธ์



2.1 ตำรายา (Pharmacopoeia)

ภก.สิริชัย กระปี่ศรี

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ตำรายา

Pharmacopoeia หรือตำรายา เป็นตำราอ้างอิงซึ่งมีการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะ วิธีการทดสอบข้อกำหนดต่างๆ ที่เกี่ยวกับคุณภาพของยาและเกณฑ์ตัดสินหรือมาตรฐานของความบริสุทธิ์ และความแรงของยาและ ยาสำเร็จรูป (finished product) โดยกำหนดอยู่ในรูปแบบมโนกราฟ (monograph) และรายละเอียดของหัวข้อทดสอบในส่วนภาคผนวก (appendix)

ตำรายามีความสำคัญต่อการควบคุมคุณภาพของยา เนื่องจากในส่วนของผู้ผลิตยาเองก็ต้องใช้ข้อกำหนดต่างๆ ในตำรายาสำหรับตรวจสอบในแต่ละขั้นตอนการผลิตยาจนเป็นผลิตภัณฑ์ยาออกสู่ตลาด เช่นการขึ้นทะเบียนยาสามัญ การตรวจสอบวัตถุดิบที่จะนำมาผลิตยาในรูปแบบยาต่างๆ และการตรวจสอบยาสำเร็จรูป ก่อนออกสู่ตลาดเพื่อให้เป็นไปตามมาตรฐานตามข้อกำหนดดังกล่าว นอกจากนี้ในส่วนภาครัฐที่มีหน้าที่ควบคุมและบังคับการใช้กฎหมายด้านยาเช่นตาม พระราชบัญญัติยา จะใช้ตำรายาเป็นตำราอ้างอิงในการตรวจสอบการขึ้นทะเบียนยา การตรวจสอบผลิตภัณฑ์ยาหลังการขายเพื่อให้แน่ใจได้ว่าผู้บริโภคจะได้ยาที่มีคุณภาพดี มีประสิทธิผลและความปลอดภัยเป็นไปตามมาตรฐานของข้อกำหนดในตำรายา



ตำรายาที่นิยมใช้อ้างอิงกันมากในประเทศไทย ได้แก่ United States Pharmacopoeia (USP), British Pharmacopoeia (BP), European Pharmacopoeia (Phar. Eur.), International Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia (JP) และ ตำรายาของประเทศไทย (Thai Pharmacopoeia, TP)

ปัจจุบันกระทรวงสาธารณสุขได้มีการกำหนดตำรายาที่จะใช้เพื่อเป็นตำราอ้างอิงมาตรฐานของการควบคุมมาตรฐานยาและผลิตภัณฑ์ยาในประเทศคือ ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง “ระบุตำรายาพ.ศ 2549” ประกอบกับ ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง “ระบุตำรายาพ.ศ 2553” ได้แก่ USP 27, BP 2004, International Pharmacopoeia ed.4th และ TPI รวมฉบับเพิ่มเติม อาจถือได้ว่าเป็นข้อกำหนดขั้นต่ำในการควบคุมคุณภาพยา (minimum requirements)

โดยทั่วไปแล้ว การตรวจสอบคุณภาพยา ของสำนักงานและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข นั้นการวิเคราะห์จะใช้วิธีวิเคราะห์ตามตำรายาที่ระบุในประกาศกระทรวงสาธารณสุข หรือเล่มที่ใหม่กว่าปี 2549 เป็นหลัก แต่ถ้าไม่มี Pharmacopoeia ใดๆ ก็จะต้องดูจากวิธีวิเคราะห์ในการขึ้นทะเบียนของยาสำเร็จรูปนั้น ซึ่งวิธีวิเคราะห์ที่ได้ขึ้นทะเบียนของบริษัทยาซึ่งวิธีดังกล่าวจะต้องผ่านการตรวจสอบจากผู้เชี่ยวชาญ ก่อนที่ยาจะได้รับการขึ้นทะเบียน

การแบ่งเนื้อหาของตำรายา

โดยทั่วไปแล้ว ตำราอาจแบ่งเนื้อหาได้เป็น 3 ส่วนได้แก่

1. General Notices เป็นส่วนที่ผู้ใช้หนังสือต้องอ่าน ทำความเข้าใจ เพราะหัวข้อต่างๆที่ระบุไว้จะเป็นคำอธิบายของเรื่องนั้นๆที่มีในมอโนกราฟ หรือ ภาคผนวก เป็นการระบุถึง กฎเกณฑ์ ข้อควรระวัง หรือขีดจำกัด (limit) ในแต่ละข้อกำหนด ที่ไม่จำเป็นต้องระบุไว้ซ้ำๆ กันในทุก มอโนกราฟ เช่นการให้ค่านิยามของอุณหภูมิห้อง (room temperature) และชนิดของภาชนะบรรจุ ปิดสนิท (tightly closed container) เป็นต้น
2. Monographs หรือ มอโนกราฟคือรายละเอียดเรื่องราวทางวิทยาศาสตร์ของข้อกำหนดต่างๆของแต่ละตัวยาหรือยาสำเร็จรูป
3. Appendices หรือ ภาคผนวก เป็นส่วนที่อธิบายและกำหนดรายละเอียดของการทดสอบหรือวิธีวิเคราะห์ที่อ้างถึงในข้อกำหนดต่างๆในมอโนกราฟ

ข้อกำหนดต่างๆของผลิตภัณฑ์ยาที่สำคัญ

- limit of content และ Assay เป็นการตรวจหาปริมาณตัวยาสำคัญในยาสำเร็จรูปว่ามีตัวยาสำคัญอยู่ในช่วง ที่แจ้งไว้ตามทะเบียนหรือไม่ หัวข้อดังกล่าวเป็นหัวข้อที่สำคัญมากเนื่องจากปริมาณตัวยาสำคัญเป็นส่วนหนึ่งที่จะบ่งบอกถึงคุณภาพของยาสำเร็จรูป ว่ายังสามารถนำไปใช้ในการรักษาได้หรือไม่ ค่าที่ใช้ในการบอกปริมาณตัวยาสำคัญ มักระบุเป็นเปอร์เซ็นต์ของตัวยาสำคัญในยาสำเร็จรูป ซึ่งว่าอยู่ในรูปเบสหรือในรูปของเกลือ ในกรณีที่ตัวยาสำคัญอยู่ในรูปของเกลือ จะต้องระบุถึงค่าสมมูลกับตัวยาที่อยู่



ในรูปเบสบนฉลาก ยกเว้นผลิตภัณฑ์บางรายการที่กำหนดเปอร์เซ็นต์ปริมาณตัวยาลำคัญในรูปของเกลือด้วย

- Identification เป็นการยืนยันเอกลักษณ์ของสารว่าตรงตามที่แจ้งไว้บนฉลากหรือไม่
- Uniformity of dosage units เป็นการตรวจสอบหาความสม่ำเสมอของตัวยาในแต่ละหน่วย ได้แก่ การหา weight variation หรือ content uniformity
- Disintegration เป็นการหาการกระจายตัวของยาสำเร็จรูปที่อยู่ในรูปแบบยาเม็ดหรือแคปซูลว่ามีค่าอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดไว้หรือไม่ การหา Disintegration time เป็นการทดสอบว่ายาสำเร็จรูปนั้นกระจายตัวในสภาวะที่กำหนด และปลดปล่อยตัวยาออกมาในเวลาที่กำหนดไว้หรือไม่ เป็นการทดสอบยาสำเร็จรูป ที่ให้ทางปาก แต่กรณีที่เป็นยาเม็ดหรือแคปซูลที่หุ้มหรือเคี้ยวก่อนกลืน หรือ Modified-release ไม่ต้องตรวจหา Disintegration ในกรณีที่มีการทดสอบหิวข้อ Dissolution แล้ว ไม่ต้องทดสอบ Disintegration อีก
- Dissolution เป็นหัวข้อที่มีความสำคัญซึ่งมักจะกำหนดให้ทดสอบสำหรับยาสำเร็จรูปที่อยู่ในรูปแบบยาเม็ดหรือแคปซูลการเพื่อดูการละลายของตัวยาเพื่อจำแนกคุณภาพของยาสำเร็จรูป และปัจจัยในการตั้งสูตรตำรับ การทดสอบนี้จะบอกการละลายตัวของยาสำเร็จรูปได้ดีกว่าการทดสอบด้วย Disintegration test โดยเฉพาะยาที่ละลายน้ำได้น้อย มีข้อสังเกตว่า USP จะมีการกำหนดให้ทดสอบหัวข้อนี้ส่วนใหญ่ แต่ BP กำหนดให้ทดสอบหัวข้อนี้ในจำนวนมอโนกราฟน้อยกว่า USP

- Related Substances คือ สารสลายตัวหรือสาร intermediates และ by-product ที่ได้จากการสังเคราะห์สารอินทรีย์ รวมถึงสาร co-extracted substances จากสารธรรมชาติสมุนไพร รวมทั้ง degradation products ของสารหรือตัวยา
- Particulate matter เป็นการตรวจหาอนุภาคในยาฉีด
- Pyrogen (in vivo) และ Bacterial endotoxins (in vitro) เป็นเกณฑ์มาตรฐานในการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาฉีด เพื่อดูว่า มีสารปนเปื้อนที่ก่อให้เกิดไข้ในยาสำเร็จรูปยาฉีดนั้นหรือไม่ ซึ่งแต่เดิม จะใช้วิธีตรวจหา pyrogen โดยการฉีดยาเข้าไปในกระต่ายเพื่อทดสอบ แต่ในปัจจุบัน ได้มีการพัฒนาวิธี การตรวจหา Bacterial endotoxins ซึ่งเป็นวิธีที่ง่าย ใช้ระยะเวลาสั้น มีความไวสูง มีความแปรปรวนน้อยและยังสามารถหาปริมาณได้
- Leak test เป็นการตรวจการรั่วซึมของภาชนะที่บรรจุยา ขี้ผึ้งป้ายตา เพื่อป้องกันมิให้มีการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์
- Sterility test เป็นการตรวจความปราศจากเชื้อ สำหรับยาฉีดและยาสำเร็จรูปที่ต้องปราศจากเชื้ออื่น ๆ เช่น Irrigation solutions
- Microbial limit test เป็นการตรวจการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์สำหรับยารับประทาน ยาใช้ภายนอก ซึ่งไม่จำเป็นต้องปราศจากเชื้อ เช่น syrup, suspension, aluminium hydroxide gel วัตถุประสงค์ในการตรวจหา Microbial limit test เพื่อลดความเสี่ยงของผู้บริโภคในการติดเชื้อทั้ง aerobe และ anaerobe



- Deliverable volume เป็นการตรวจหาปริมาณที่เทออกมาจากภาชนะบรรจุว่าเท่ากับปริมาณที่แจ้งไว้ที่ฉลาก ใช้ตรวจยาน้ำบรรจุใน multiple-unit container
- Minimum fill เป็นการหาปริมาณบรรจุในภาชนะตรงกับที่แจ้งไว้ที่ฉลาก ใช้ตรวจยาประเภท Cream, Aerosol, Pressured metered inhaler, Spray, Pressured and non-pressurized topical spray, Gel, Jelly และ Lotion
- Chromatographic purity ใน USP ได้กำหนดหัวข้อนี้เพื่อทดสอบสารเจือปนเช่น

1) Inorganic impurity เป็นสารเจือปนที่ติดมากับสารเคมีและสารอื่นที่ใช้ในกระบวนการผลิต เช่น Heavy metals, Aluminium, Arsenic, Chloride, Sulfate

2) Organic volatile impurities (solvents) เป็นสารเจือปนที่เป็นตัวทำละลายที่ใช้ในการผลิต บางกลุ่มเป็นสารก่อมะเร็ง

3) Organic (non-volatile) impurities จะรวมถึง related substances

Thai Pharmacopoeia (TP) & Thai Herbal Pharmacopoeia (THP)

ประเทศไทยเองก็มี Thai Pharmacopoeia ซึ่งจัดทำโดยคณะกรรมการจัดทำตำรายาของประเทศไทย กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข จะพิมพ์มอบตามหน่วยงานราชการ และมหาวิทยาลัย จำหน่ายแก่ภาคเอกชนและบุคคลผู้สนใจทั่วไป ฉบับล่าสุดคือ TPI supplement มีการทดสอบยาตาม 2010

monograph ที่ปรับให้เหมาะสมกับประเทศไทย บางหัวข้ออาจแตกต่างจาก USP และ BP เช่น การกำหนด microbial limit เป็นการตรวจการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ซึ่งมีการปรับ Category, พิกัดและชนิดของเชื้อที่แตกต่างจาก USP และ BP โดยพิจารณาถึงสภาวะแวดล้อม รายงานผลการตรวจสอบผลิตภัณฑ์ทางห้องปฏิบัติการของสำนักงานและวัตถุเสพติดและหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

นอกจากนี้ คณะกรรมการจัดทำตำรายาของประเทศไทย กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ยังจัดทำ Thai Herbal Pharmacopoeia หรือตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย ซึ่งเป็นการร่วมมือระหว่าง กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ องค์การเภสัชกรรม และคณะเภสัชศาสตร์ จากมหาวิทยาลัยต่างๆ มีหัวข้อกำหนดใน monograph คล้ายกับยาแผนปัจจุบัน แต่อาจจะไม่เข้มงวดมากเท่า เช่น มีหัวข้อ พิสูจน์เอกลักษณ์ (identification) ของวัตถุดิบ (raw material) และยาสำเร็จรูป (finished product) การตรวจสอบโลหะหนัก การหาปริมาณน้ำ การหาปริมาณ volatile oil การหาปริมาณสารสำคัญ ในกรณีที่เป็นรูปแบบยาเม็ดหรือแคปซูลจะกำหนดให้ทดสอบ หัวข้อ Disintegration หรือ Dissolution ด้วย รวมถึงการตรวจสอบการปนเปื้อนต่างๆ ซึ่งมีทั้งเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา ในขณะนี้ THP เล่มล่าสุดคือ volume III

THP Vol. I-III และ Supplement ที่จัดทำทั้งหมดประกอบด้วย มอโนกราฟ (monograph) ของยาสมุนไพร 34 ชนิด และยาสำเร็จรูป 3 ตำรับ เช่น พ้าทะลายโจรแคปซูลและขมิ้นชันแคปซูล



2.2 ความเท่าเทียมกันของประสิทธิภาพ (Bioequivalence)

ดร.ภญ.วิยะดา อัครวุฒิ

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ความเป็นมาของการทำ Bioequivalence

การทำ Bioequivalence (BE) เป็นมาตรฐานสากลที่บริษัทยาผู้ผลิตยาจะต้องทดสอบในยาสามัญ (generic) ทุกตัวที่ผลิต เพราะเป็นการพิสูจน์ว่ายาดังกล่าวมีประสิทธิภาพ (efficacy) เทียบเท่ากับยาต้นแบบ (original) หรือไม่

โดยปกติแล้วเมื่อยาต้นแบบหมดสิทธิบัตร บริษัทยาอื่นๆ สามารถที่จะผลิตยาเลียนแบบยาดังกล่าวได้ ซึ่งยาเลียนแบบที่ผลิตขึ้นมาอาจมีสูตรตำรับที่คล้ายคลึงกัน เนื่องจากเป็นข้อมูลของบริษัทยาต้นแบบต้องระบุไว้ หรืออาจมีความแตกต่างกันในสัดส่วนของส่วนผสมแต่ละตัวในสูตรตำรับ นอกจากนี้ด้านการกระบวนการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพ อาจมีความแตกต่างกันในแต่ละบริษัท ดังนั้น จึงมีความพยายามในการคิดค้นวิธีการตรวจสอบว่ายาดังกล่าวสามารถไปออกฤทธิ์ที่ site of action ได้เทียบเท่ากับยาต้นแบบหรือไม่ โดยใช้วิธีการวัดระดับยาในเลือดซึ่งเป็น surrogate ที่จะช่วยอธิบายผลดังกล่าวได้ ซึ่งวิธีการดังกล่าวเป็นวิธีการทาง pharmacokinetic approach สำหรับการตรวจสอบคุณภาพ หากเป็นยาในกลุ่มที่เป็น official drug เราจะทราบแน่ชัดว่ายาจะต้องผ่านมาตรฐานใดบ้าง โดยอ้างอิงข้อมูลจาก Pharmacopoeia แต่ถ้ายาดังกล่าว non-official drug เราจะไม่ทราบว่าต้อง

ผ่านมาตรฐานใดบ้าง ต้องคิดเองโดยใช้หลักการทางวิทยาศาสตร์มาใช้ในการกำหนดมาตรฐาน

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการทดสอบ BE สามารถดูข้อมูลในรายละเอียดได้จาก Guideline เช่น ของ USFDA, Europe, อย. แต่โดยทั่วไปจะเป็นกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดี เพศชาย หรือหญิง แต่อาจมีบางประเภทที่จะมีการกำหนดเพศไว้ และจะไม่ทำการทดสอบในกลุ่มผู้ป่วย เนื่องจากผลการศึกษาอาจได้รับการรบกวนจากปัจจัยกวนหลายๆ ด้านที่ไม่สามารถควบคุมได้ ยกเว้นมีความจำเป็นอย่างยิ่ง เช่น ยามะเร็ง จะทดสอบในกลุ่ม ผู้ป่วยโรคมะเร็ง รูปแบบการศึกษาส่วนใหญ่เป็น crossover design ยกเว้น ยาบางตัวที่อาจใช้รูปแบบการศึกษาแบบ parallel design เช่น ยาที่มี half-life ยาว

ในขั้นตอนของการทำ BE สิ่งที่ต้องพิจารณาหลักๆ คือ

- การเลือกอาสาสมัคร
- Good clinical practice
- การคำนวณกลุ่มตัวอย่างที่ถูกต้อง
- การวิเคราะห์

ซึ่งข้อมูลดังกล่าวสามารถพิจารณาจาก Guideline ของการทำ BE ได้

ในขั้นตอนการวิเคราะห์มีความสำคัญมาก เนื่องจากอาจเกิด Interference ได้มาก เพราะตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์ได้มาจาก เลือด ปัสสาวะ ซึ่งเป็น biological tissue นอกจากนี้จะต้องมีการทบทวนข้อมูลเกี่ยวกับการ



วิเคราะห์ที่ออกมาใหม่ๆ เสมอ และจะต้องทำ full validation แต่หลายสถาบันที่รับทำการตรวจสอบ BE ไม่ได้ทำ Full validation หรือทำไม่ครบถ้วนในปัจจุบัน สถิติที่เกี่ยวข้องกับการวิเคราะห์ BE เปลี่ยนแปลงไปจากอดีตเมื่อ 10 ปีที่ผ่านมา หากยังใช้สถิติแบบเดิม ก็จะทำให้ค่าที่ได้ไม่ถูกต้องตามความเป็นจริง

ในประเทศสหรัฐฯ ยา generic ทุกตัวต้องทำ BE โดย US FDA ได้ทำหนังสือ “orange book” ซึ่งมีข้อมูลระบุ Reference drug list เพื่อยาตัวใดที่จะทำ BE จะต้องนำมาเปรียบเทียบกับยาที่มีระบุไว้ สำหรับในประเทศแถบยุโรป จะมีความต่างจากสหรัฐฯ เล็กน้อย สำหรับในประเทศไทย การทำ BE เริ่มทำเนื่องจากมีความไม่มั่นใจของผู้ใช้ยา และบริษัทยาใช้กลยุทธ์ดังกล่าวในแง่ของการตลาด แต่ภายหลังจากปี พ.ศ.2537 ออยได้ประกาศระเบียบ. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยารว่าด้วยมาตรการชั่วคราวในการดำเนินการติดตามความปลอดภัย และการศึกษา bioequivalence ของยาใหม่ พ.ศ.2537 โดยกล่าวสรุปย่อๆ ได้ดังนี้

- ยาใหม่ ที่ขอขึ้นทะเบียนตำรับจะต้องผ่านการติดตามความปลอดภัย (ยาต้นแบบ) 2 ปี (Safety monitoring program, SMP) และเมื่อครบ 2 ปี ออย. พิจารณาผลให้ผ่าน ยาดังกล่าวจะสามารถออกสู่ท้องตลาดได้
- ให้เริ่มทำการศึกษา BE ยาใหม่ที่เป็นผลิตภัณฑ์ยาสามัญ (generic product) ที่ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการการศึกษาวิจัยความปลอดภัยและประสิทธิภาพของตำรับยาแผนปัจจุบันที่ใช้สำหรับมนุษย์ ภายหลังจากการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ต้นแบบ ดำเนินการได้

ครบ 2 ปี หรือเริ่มต้นทำการศึกษา BE ได้เมื่ออายุสิทธิบัตรของยาใหม่ ต้นแบบที่ได้รับจดทะเบียนสิทธิบัตรเป็นครั้งแรกสุดในประเทศได้สิ้นสุดลง แล้วแต่ระยะเวลาใดจะสิ้นสุดลงก่อน โดย ออย.ได้รวบรวมรายการยาใหม่ที่จะขึ้นทะเบียนที่จะต้องมีการทำ BE สำหรับยาที่มีการใช้มานานกว่าปี 2537 ไม่มีการกำหนดให้ทำ BE ในต่างประเทศ ยาที่ผ่านการขึ้นทะเบียน จะได้รับการติดตามทุกปี ในระหว่างที่ยาอยู่ในท้องตลาด เนื่องจากการทดสอบวิธี BE เป็นการทำได้เพียงครั้งเดียว ดังนั้น บริษัทยาจะต้องมีการรายงานการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น โดยทำสรุปเป็นรายงานประจำปี (post approval change) ให้ ออย.ของเขาทราบ

การทำ BE มีการกำหนดปริมาณของยาที่จะต้องนำมาทดสอบ BE (สามารถดูข้อมูลได้จาก guideline) เช่น ยาเม็ดจะต้องมีอย่างน้อย 100,000 เม็ด หรือ 1/10 ของ Production batch แต่ในทางปฏิบัติสำหรับในประเทศไทย เราไม่สามารถทราบได้ว่าทำตามที่มีกำหนดไว้หรือไม่ แต่ความโน้มเอียงจะมากในทางที่ทำน้อย เพราะหากทดสอบครบ 100,000 เม็ด แล้วพบว่า ไม่ผ่าน จะทำให้เกิดต้นทุนจากการสูญเสียในส่วนของการผลิตยาดังกล่าวในมูลค่าสูง

นอกจากนั้น การทดสอบ BE เลือกใช้ยาที่มีความประสงค์ของการผลิตเพื่อให้ผ่าน (bio-batch) ซึ่งบริษัทยาอาจเลือกใช้ raw material อย่างดี แต่เมื่อทำในปริมาณที่มากขึ้น (scale up) อาจมีการเปลี่ยนแปลงได้ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีการระบวการติดตามเพื่อให้เกิดความมั่นใจในคุณภาพ และจะเห็นได้ว่าข้อมูลด้าน BE อย่างเดียว ไม่ใช่คำตอบสุดท้ายในการประเมินคุณภาพ แต่ยังมีประเด็นอื่นๆ ที่เราต้องช่วยกันรณรงค์ให้เกิดการแก้ไข เช่น มาตรฐานของ



โรงงานผลิตยา ควร มีบทลงโทษกับโรงงานที่ไม่ผ่านมาตรฐาน เพราะหากปล่อยไปจะมีผลทำให้ยังคงมีส่วนแบ่งของตลาด และหากผู้ให้พบว่า ยา generic ที่สั่งใช้มีความไม่น่าเชื่อถือ เช่น ยากร่อน ยาขึ้นรา เปลี่ยนสี คงจะเป็นการยากที่จะเปลี่ยนทัศนคติของผู้สั่งใช้ยา นอกจากนี้ การเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา original กับยา generic ที่ BE ผ่าน หากผู้สั่งใช้ยา ยังไม่มีความมั่นใจ อาจจะต้องร่วมมือกันในการวางแผนติดตามประสิทธิผลของยา เพื่อให้มีหลักฐานที่ชัดเจน และสามารถนำมาแสดงให้ อย. ทราบ เพื่อจะได้มีการดำเนินการขั้นต่อไปกับบริษัทผู้ผลิต

ปัจจุบันยาหลายๆ ชนิดไม่สามารถวิเคราะห์ได้ด้วย HPLC การตรวจวิเคราะห์ BE จึงมีเทคโนโลยีใหม่ๆ เข้ามาแทน เช่น LCMS ซึ่งมีราคาแพงมาก (ราคาประมาณ 20 ล้านบาท) และ อย. เน้นด้านระบบควบคุมคุณภาพของห้องปฏิบัติการ (GLP, ISO) นอกจากนั้น ห้องปฏิบัติการหลายแห่งที่เคยรับตรวจ BE ไม่มียางบลงทุนดังกล่าว จึงค่อยๆ หยุดการให้บริการไป ในขณะที่บริษัทเอกชนเริ่มให้ความสนใจในการลงทุนห้องปฏิบัติการดังกล่าว แต่ค่าบริการสูงมากขึ้นเมื่อเทียบกับบริการสมัยก่อนซึ่งทำโดยห้องปฏิบัติการของมหาวิทยาลัย

Pharmaceutical equivalent และ Pharmaceutical alternative

Pharmaceutical equivalent หมายถึง ยานี้ๆ จะต้อง มี Active ingredient, Dosage form, และ Strength เช่นเดียวกับยาที่เปรียบเทียบ Pharmaceutical alternative หมายถึง ยานี้ๆ อาจมีเกลือที่ต่างไปได้จากยาที่เปรียบเทียบ หรือมี dosage form ที่ต่างไป เช่น ระวัง ยามะเม็ด กับยาแคปซูล

USFDA กำหนดไว้ว่า ยา 2 ตัว จะมี therapeutic equivalent ต้องมี pharmaceutical equivalent และ bioequivalent แต่มีข้อเพิ่มเติมว่าการจะใช้ pharmaceutical alternative ขึ้นอยู่กับดุลพินิจของบุคลากรทางการแพทย์ สำหรับประเทศแถบ ยุโรป ซึ่งมีประเทศทั้งกำลังพัฒนาและพัฒนาแล้ว ได้ยอมให้ใช้ pharmaceutical alternative ได้ สำหรับประเทศไทย อ้างอิงตาม ประเทศทางยุโรป

Racemic form กับ Bioequivalent

สำหรับประเด็นของ racemic form มีความเกี่ยวข้องกับการตรวจ BE ด้วยเช่นกัน ยาหลายตัวมี isomer 2 ชนิด (R, S form) ที่ active อย่างละครึ่ง การตรวจ BE สามารถตรวจดูยาดังกล่าวในรูปทั้งหมดได้ เช่น ยา Ibuprofen ในขณะที่ยาบางตัวมี form ที่เป็น active และ inactive การตรวจ BE จึงมีความจำเป็นต้องหาวิธีการทดสอบที่สามารถตรวจหา active form ได้ ซึ่งโดยส่วนใหญ่ บริษัทผู้ผลิตยาจะทราบอยู่แล้วว่า active ingredient ดังกล่าวที่จะนำมาผลิตยามีสัดส่วนของ R, S form เป็นอย่างไร

Dissolution

การตรวจ dissolution ในประเทศไทยเริ่มเมื่อ 25-30 ปี ที่ผ่านมา เนื่องจากใน US Pharmacopoeia มีการกำหนดให้มีการทำในยาบางตัว โดยได้รับการผลักดันจากระบบอุตสาหกรรม เพราะกระบวนการ disintegration บอกได้แค่ว่ายาแตกตัวดีหรือไม่ แต่ไม่ได้หมายความว่ายาที่แตกตัวดี จะสามารถละลายได้ดี และถูกดูดซึมเข้าไปได้ดี การละลายเปรียบเสมือนตัวแทน



ของการดูดซึม หากละลายได้ดี ยาน่าจะถูกดูดซึมได้ดี

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์จึงได้ทำโครงการเรียกตรวจรายการยาที่มีใช้ในท้องตลาด โดยวิเคราะห์ด้าน dissolution ซึ่งพบว่ามียาตกมาตรฐานค่อนข้างมาก เช่น แดกตัวดี แต่ละลายไม่ดี ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก raw material ที่ใช้ หรือ กระบวนการผลิต จึงได้รายงานข้อมูลให้ ออย.ทราบและออย. จึงได้ประกาศบังคับให้มีการทดสอบ dissolution สำหรับยาที่ขึ้นทะเบียน

คุณสมบัติของยาด้านการละลาย (solubility) และการซึมผ่าน (permeability) ข้อมูลนี้สามารถดูได้จากข้อมูลใน product information

การละลาย	ซึมผ่าน	Dissolution Test
ดี	ดี	มักไม่มีปัญหา
ดี	ยาก	สำคัญ
ยาก	ดี	
ยาก	ยาก	

ยาที่ละลายดี ซึมผ่านดี จะไม่ค่อยมีปัญหาด้าน BE ในขณะที่ยาที่ซึมผ่านดี - ละลายยาก, ซึมผ่านไม่ดี (ไม่สามารถทำให้ซึมผ่านได้มากขึ้น) - ละลายดี และยาที่ซึมผ่านไม่ดี - ละลายไม่ดี จะต้องให้ความสำคัญเป็นพิเศษกับค่า dissolution test

ข้อมูล pH solubility profile จะช่วยบอกว่ายาตัวใดละลายได้ดี / ไม่ดี ในสภาวะใดบ้าง

Dissolution ของยาที่เป็นกลุ่ม modified release การเปรียบเทียบต้องดูให้ดี เพราะหากมีรูปแบบที่แตกต่างกัน release profile อาจต่างกันได้ แต่สิ่งที่ต้องดูคือ มีการเกิด dumping dose หรือไม่ และระดับยายังคง maintain ไปจนถึงจุดที่ระบุไว้หรือไม่

ยาที่ยกเว้นไม่ต้องทำ BE

USFDA ได้ยกเว้นยาที่ไม่ต้องทำ BE อันเกี่ยวเนื่องมาจากคุณสมบัติของการละลาย ได้แก่

1. ยาที่ละลายน้ำได้ดี ไม่มีปัญหาการดูดซึม ดูดซึมได้มากกว่า (85%) และยาที่สามารถละลายได้ในสภาวะแตกต่างกันที่ pH 1.2, 4.5 และ 6.8 แต่ส่วนใหญ่บริษัทมักจะเลือกทำ BE เพราะเป็นการยืนยันว่ายาได้มีการทดสอบในคน
2. ยาที่มีขนาดต่ำ มีข้อยกเว้นไม่ต้องทำ BE ของยานั้นในขนาดดังกล่าว แต่ให้ทำ dissolution profile เปรียบเทียบกับยาที่มีขนาดสูงกว่า และให้ทดสอบ BE สำหรับยาดังกล่าวโดยใช้ขนาดที่สูง แต่ยาดังกล่าวต้องมี pharmacokinetic ที่มีความสัมพันธ์แบบเป็นเส้นตรง (linear regression)
3. ยาฉีดเข้าเส้นเลือดในรูป solution แต่หากเป็นยาฉีดที่อยู่ใน oil จะต้องทดสอบ BE เพราะ oil มีหลายชนิด และฉีดเข้าทาง sc, IM
4. ยาที่ไม่ต้องการให้มีการดูดซึมที่ GI, Topical, nasal spray แต่ต้องใช้วิธีการอื่นๆ ที่สามารถยืนยันความเทียบเท่าได้
5. Transdermal patch ที่ไม่เน้นผลทาง systemic แต่ถ้านั้น systemic จะต้องทดสอบ BE ด้วย



2.3 สารปนเปื้อนในเภสัชภัณฑ์

ภญ.สุขศรี อึ้งบริบูรณ์ไพศาล

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ดร.ภก.บรรลือ สังข์ทอง , Dr.rer.nat. (Pharmazie)

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

บทนำ

สารปนเปื้อนในเภสัชภัณฑ์ (Impurities in drug products) ซึ่งได้ถูกกำหนดไว้ตามข้อกำหนดของ International Conference on Harmonisation (ICH) ซึ่งในระยะแรกเป็นหน่วยงานที่เกิดจากการรวมตัวของสหภาพยุโรป (European Medicines Agency หน่วยงานภายใต้ EU) สหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration, FDA) และญี่ปุ่น (Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan) ต่อมา มีหน่วยงานและภาคอุตสาหกรรมผลิตเภสัชภัณฑ์อื่น ๆ เข้าร่วมเช่น Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, Japan Pharmaceutical Manufacturers Associations และ International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations เป็นต้น เพื่อจัดตั้งหรือสร้างแนวทาง (Guidelines) มาตรฐานในการพิจารณาสารปนเปื้อนในเภสัชเคมีภัณฑ์และเภสัชภัณฑ์ในประเทศสมาชิก แต่ในทางปฏิบัติแล้วแนวทาง (Guidelines) เหล่านี้ถูกใช้เป็นข้อกำหนดในทางกฎหมาย (Regulations) ของหลายประเทศทั่วโลก



เนื้อหาในบทนี้จะกล่าวถึงเฉพาะสารปนเปื้อนในเภสัชภัณฑ์เท่านั้น ส่วนสารปนเปื้อนในเภสัชเคมีภัณฑ์ (Impurities in drug substances) จะไม่กล่าวถึงเนื่องจากเกี่ยวข้องกับผู้ผลิตเภสัชภัณฑ์ในการคัดเลือกวัตถุดิบในการผลิตมากกว่า

นิยาม

1. ปริมาณสารที่เกิดจากการสลายตัว (Degradation Products) ที่ต้องรายงานผล (Reporting Thresholds) คือ ปริมาณของสารที่เกิดจากการสลายตัวมากกว่าขีดจำกัดที่ระบุ จะต้องรายงานผล

2. ปริมาณสารที่เกิดจากการสลายตัวที่ต้องพิสูจน์เอกลักษณ์ (Identification Thresholds) คือ ปริมาณของสารที่เกิดจากการสลายตัวมากกว่าขีดจำกัดที่ระบุ จะต้องพิสูจน์เอกลักษณ์ว่าเป็นสารชนิดใด

3. ปริมาณสารที่เกิดจากการสลายตัวที่ต้องประเมินความปลอดภัยทางชีวภาพ (Qualification Thresholds) คือ ปริมาณของสารที่เกิดจากการสลายตัวมากกว่าขีดจำกัดที่ระบุ จะต้องประเมินความปลอดภัยทางชีวภาพของสารที่เกิดจากการสลายตัวแต่ละชนิด

การจำแนกสารปนเปื้อน

สารปนเปื้อนในเภสัชภัณฑ์นั้นสามารถจำแนกได้ดังนี้

1. สารที่เกิดจากการสลายตัว (Degradation products)
2. สารที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างเภสัชเคมีภัณฑ์กับสารช่วยทางเภสัชกรรม (Reaction products of the drug substance with an excipient)



3. สารที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างเภสัชเคมีภัณฑ์กับภาชนะบรรจุ (Reaction products of the drug substance with containers)

สารปนเปื้อนในเภสัชภัณฑ์ในหัวข้อนี้จะกล่าวถึงเฉพาะสารดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นนี้ ไม่รวมถึง สารปนเปื้อนจากสารช่วยทางเภสัชกรรม สารปนเปื้อนที่ถูกปลดปล่อยออกภาชนะบรรจุ ผลิตภัณฑ์ทางชีวภาพ/เทคโนโลยีชีวภาพ เปปไทด์ ไอลิโกวินคลิโอไทด์ เภสัชภัณฑ์รังสี ผลิตภัณฑ์จากการหมัก และผลิตภัณฑ์กึ่งสังเคราะห์ที่ได้จากพืชและสัตว์ และนอกจากนี้ยังไม่รวมถึง สารปนเปื้อนจากภายนอกที่เกิดจากการไม่ปฏิบัติตามวิธีปฏิบัติที่ดีทางอุตสาหกรรม (GMP) รูปแบบของผลึกผงยา (Polymorphic forms) และ enantiomeric impurities (จะต้องพิสูจน์ในเรื่องประสิทธิผลหรือการเกิดพิษ enantiomeric impurities ต่อไป) ซึ่งจะมีระบุในแนวทางการพิจารณาอื่นของ ICH

รูปแบบผลึกของผงยา (Polymorphic forms) เนื่องจากการวิเคราะห์ผลึกของผงยาในเภสัชภัณฑ์นั้นมีความยุ่งยาก การตรวจสอบรูปแบบผลึกของผงยาจะมุ่งเน้นในวัตถุที่นำมาผลิตมากกว่าการวิเคราะห์รูปแบบผลึกของผงยาในเภสัชภัณฑ์ ซึ่งข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการพิจารณารูปแบบของผลึกผงยาโดยปกติแล้วอาจตรวจสอบจุลหุลมเหลว (รวมทั้ง hot-stage microscope) Solid state IR, X-ray powder diffraction, Thermal analysis, Raman Spectroscopy, Optical microscopy และ Solid State NMR

Enantiomeric impurities สำหรับ chiral drug ที่พัฒนาให้อยู่ในรูปแบบ enantiomer รูปแบบเดียว การควบคุมคุณภาพจะต้องพิจารณาเช่นเดียวกับสารปนเปื้อนชนิดอื่น แต่สาเหตุที่ถูกต้องออกจากเกณฑ์การพิจารณาด้านการพิสูจน์เอกลักษณ์และการประเมินความปลอดภัยทางชีวภาพ ตามแนวทางมาตรฐานของ ICH ที่เกี่ยวข้องกับเภสัชเคมีภัณฑ์และเภสัชภัณฑ์ เนื่องจากว่าในทางปฏิบัติ

แล้วมีความยุ่งยากในการวิเคราะห์เชิงปริมาณที่ระดับขีดจำกัดที่ตั้งระบุในเกณฑ์ การพิจารณา ซึ่งการวิเคราะห์ enantiomeric impurities นั้น จำเป็นต้องใช้วิธี วิเคราะห์ที่สามารถจำแนก enantiomers แต่ละตัวได้ (Enantioselective determination) เช่นการใช้ chiral column ของเทคนิค HPLC หรือการใช้ chiral selector additives ในเทคนิค Capillary Electrophoresis (CE) เป็นต้น

การพิจารณาสำหรับสารปนเปื้อนในเภสัชภัณฑ์

การพิจารณาสารปนเปื้อนในเภสัชภัณฑ์เช่น สารที่เกิดจากการสลายตัว สารที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างเภสัชเคมีภัณฑ์กับสารช่วยทางเภสัชกรรมหรือ ภาชนะบรรจุ จะต้องอยู่บนพื้นฐานของการประเมินความเป็นไปได้ทาง วิทยาศาสตร์ และมีผลการศึกษาทางห้องปฏิบัติการในการตรวจวัดสารปนเปื้อน เช่น การศึกษาความคงตัวของเภสัชภัณฑ์ภายใต้สภาวะเก็บรักษาปกติ เพื่อ ตรวจสอบสารที่เกิดจากการสลายตัว ว่ามีอยู่ในระดับใด หากปริมาณที่ได้จากการ ตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการแล้วนั้นมีปริมาณมากกว่าเกณฑ์ที่กำหนด จะต้องรายงานผล ซึ่งจะมีข้อกำหนดในการรายงานปริมาณของสารที่เกิดจากการ สลายตัวโดยพิจารณาเปรียบเทียบปริมาณยาสูงสุดที่ได้รับต่อวัน (Maximum daily dose) ดังแสดงในตารางที่ 1



ตารางที่ 1 แสดงขีดจำกัดของเกณฑ์การพิจารณาปริมาณของสารที่เกิดจากการสลายตัวในเภสัชภัณฑ์ตามเกณฑ์ของ ICH Guideline Q3B (R2)

1.1 ปริมาณสารที่เกิดจากการสลายตัวที่ต้องรายงาน (Reporting Thresholds)

ปริมาณยาสูงสุดที่ได้รับต่อวัน ⁽¹⁾	ขีดจำกัด ^{(3),(2)}
< 1 กรัม	0.1%
> 1 กรัม	0.05%

1.2 ปริมาณสารที่เกิดจากการสลายตัวที่ต้องพิสูจน์เอกลักษณ์ (Identification Thresholds)

ปริมาณยาสูงสุดที่ได้รับต่อวัน ⁽¹⁾	ขีดจำกัด ^{(3),(2)}
< 1 มิลลิกรัม	1.0% หรือ 5 ไมโครกรัมวัน/
มิลลิกรัม 10-1	0.5% หรือ 20 ไมโครกรัมวัน/
>10 มิลลิกรัม-2 กรัม	0.2% หรือ 2 มิลลิกรัมวัน/
> 2 กรัม	0.10%

1.3 ปริมาณสารที่เกิดจากการสลายตัวที่ต้องประเมินความปลอดภัยทางชีวภาพ (Qualification Thresholds)

ปริมาณยาสูงสุดที่ได้รับต่อวัน ⁽¹⁾	ขีดจำกัด ^{(3),(2)}
< 10 มิลลิกรัม	1.0% หรือ 50 ไมโครกรัมวัน/
มิลลิกรัม 100-10	0.5% หรือ 200 ไมโครกรัมวัน/
>100 มิลลิกรัม-2 กรัม	0.2% หรือ 3 มิลลิกรัมวัน/
> 2 กรัม	0.15%



หมายเหตุ (1) ปริมาณตัวยาลำคัญที่ได้รับต่อวัน

(2) เกณฑ์ที่ใช้ในการพิจารณาปริมาณสารที่เกิดจากการสลายตัวในรูปร้อยละหรือ ปริมาณที่ได้รับต่อวันขึ้นอยู่กับว่าค่าใดมีปริมาณน้อยกว่า ให้เลือกใช้นั้นในการพิจารณา การลดขีดจำกัดของเกณฑ์การพิจารณาสามารถทำได้ถ้าสารที่เกิดจากการสลายตัวมีความเป็นพิษ

(3) การเพิ่มเกณฑ์การพิจารณาสามารถทำได้บนพื้นฐานการตัดสินใจทางวิทยาศาสตร์

ในการพิจารณาลการวิเคราะห์ดังที่แสดงในตารางที่ 1 นั้น หากปริมาณสารที่เกิดจากการสลายตัวจะต้องไม่มากกว่าเกณฑ์ที่ระบุไว้ในตาราง หากมีปริมาณที่มากกว่าที่แสดงจะต้องรายงานผลตามเกณฑ์ที่ระบุ เช่น ปริมาณสารที่เกิดจากการสลายตัวที่ต้องรายงาน (Reporting Thresholds) ปริมาณสารที่เกิดจากการสลายตัวที่ต้องพิสูจน์เอกลักษณ์ (Identification Thresholds) ปริมาณสารที่เกิดจากการสลายตัวที่ต้องหาประเมินความปลอดภัยทางชีวภาพ (Qualification Thresholds) ในการรายงานผลโดยรวมนั้นจะต้องระบุสารที่เกิดจากการสลายตัวดังนี้

- (1) ระบุสารที่เกิดจากการสลายตัวแต่ละชนิดที่ได้พิสูจน์เอกลักษณ์ว่าเป็นสารชนิดใดแล้ว
- (2) ระบุสารที่เกิดจากการสลายตัวแต่ละชนิดที่ไม่ได้พิสูจน์เอกลักษณ์ว่าเป็นสารชนิดใด แต่มีการให้รหัส เช่น สารปนเปื้อน A เป็นต้น
- (3) สารที่เกิดจากการสลายตัวแต่ละชนิดที่ไม่ได้พิสูจน์เอกลักษณ์ว่าเป็นสารชนิดใดจะต้องมีปริมาณไม่มากกว่าเกณฑ์ที่ระบุในหัวข้อ ปริมาณ



สารที่เกิดจากการสลายตัวที่ต้องพิสูจน์เอกลักษณ์ (Identification Thresholds)

(4) ปริมาณสารที่เกิดจากการสลายตัวโดยรวม

เพื่อให้เห็นภาพได้ชัดเจนขึ้น ขอแสดงตัวอย่างที่ได้แสดงไว้โดย ICH Q3B(R2) เพื่อประกอบการพิจารณาการรายงานผลของสารที่เกิดจากการสลายตัว เปรียบเทียบกับตารางที่ 1

ตัวอย่างที่ 1 ตัวอย่าง A มี Maximum Daily Dose เป็น มิลลิกรัม เกณฑ์ในการ 50 พิจารณาเป็นดังนี้

ปริมาณสารที่เกิดจากการสลายตัวที่ต้องรายงาน (Reporting Thresholds) คือ 0.1% (เข้าเกณฑ์ " ≤ 1 กรัม")

ปริมาณสารที่เกิดจากการสลายตัวที่ต้องพิสูจน์เอกลักษณ์ (Identification Thresholds) คือ 0.2% (เข้าเกณฑ์ ">10 มิลลิกรัม-2 กรัม")

ปริมาณสารที่เกิดจากการสลายตัวที่ต้องประเมินความปลอดภัยทางชีวภาพ (Qualification Thresholds) คือ 200 ไมโครกรัม (เข้าเกณฑ์ "10-100 มิลลิกรัม") เนื่องจากเกณฑ์ที่ใช้ในการพิจารณาคือ 0.5% (0.5% ของ 50 มิลลิกรัม คือ 250 ไมโครกรัม) หรือ 200 ไมโครกรัม ให้พิจารณาเลือกค่าที่ต่ำกว่า ซึ่งก็คือ 200 ไมโครกรัม

Raw Result (%)	Reported Result (%) (Reporting Threshold = 0.1%)	Total Daily Intake (TDI) of the Degradation Product (rounded result in µg)	Action	
			Identification Threshold 0.2% exceeded?	Qualification Threshold 200 µg TDI exceeded?
0.040	Not reported	20	None	None
0.2143	0.2	100	None	None
0.349	0.3	150	Yes	None
0.550	0.6	300	Yes	Yes

ตัวอย่างที่ 2 ตัวยา B มี Maximum Daily Dose เป็น 1.9 กรัม เกณฑ์ในการพิจารณาเป็นดังนี้

ปริมาณสารที่เกิดจากการสลายตัวที่ต้องรายงาน (Reporting Thresholds) คือ 0.05% (เข้าเกณฑ์ ">1 กรัม")

ปริมาณสารที่เกิดจากการสลายตัวที่ต้องพิสูจน์เอกลักษณ์ (Identification Thresholds) คือ 2 มิลลิกรัม (เข้าเกณฑ์ ">10 มิลลิกรัม-2 กรัม") เนื่องจากเกณฑ์ที่ใช้ในการพิจารณาคือ 0.2% (0.2% ของ 1.9 กรัมคือ 3.8 มิลลิกรัม) หรือ 2 มิลลิกรัม ให้พิจารณาเลือกค่าที่ต่ำกว่า ซึ่งก็คือ 2 มิลลิกรัม



ปริมาณสารที่เกิดจากการสลายตัวที่ต้องประเมินความปลอดภัยทางชีวภาพ (Qualification Thresholds) คือ 3 มิลลิกรัม (เข้าเกณฑ์ ">100 มิลลิกรัม-2 กรัม") เนื่องจากเกณฑ์ที่ใช้ในการพิจารณาคือ 0.2% (0.2% ของ 1.9 กรัม คือ 3.8 มิลลิกรัม) หรือ 3 มิลลิกรัม ให้พิจารณาเลือกค่าที่ต่ำกว่า ซึ่งก็คือ 3 มิลลิกรัม

Raw Result (%)	Reported Result (%) (Reporting Threshold = 0.05%)	Total Daily Intake (TDI) of the Degradation Product (rounded result in mg)	Action	
			Identification Threshold 2 mg TDI exceeded?	Qualification Threshold 3 mg TDI exceeded?
0.049	Not reported	1	None	None
0.079	0.08	2	None	None
0.183	0.18	3	Yes	None
0.192	0.19	4	Yes	Yes

ซึ่งหาปริมาณของสารที่เกิดจากการสลายตัวมีปริมาณมากกว่าข้อกำหนดที่ ICH ระบุไว้ จะแสดงว่าผลิตภัณฑ์นั้นมีคุณภาพต่ำกว่าเกณฑ์ที่ ICH ได้กำหนดไว้

การพิจารณาวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ในการวิเคราะห์สารปนเปื้อนในเภสัชภัณฑ์

การได้มาซึ่งผลการวิเคราะห์ปริมาณของสารที่เกิดจากการสลายตัวนั้นจะ
ได้มาจากวิธีวิเคราะห์ที่มีความน่าเชื่อถือ ผ่านกระบวนการตรวจสอบวิธีวิเคราะห์
(Validation of Analytical Procedures) ซึ่งได้มีการกำหนดไว้ใน ICH guideline
for Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1) ซึ่ง
มีหัวข้อดังต่อไปนี้

1. ความจำเพาะ (Specificity) คือความสามารถของวิธีวิเคราะห์ในการ
วิเคราะห์สารตัวอย่างในสภาวะที่มีส่วนประกอบอื่น ๆ ตัวอย่างเช่น สารช่วยทาง
เภสัชกรรม สารปนเปื้อน สารที่เกิดจากการสลายตัว เป็นต้น

2. ความถูกต้อง (Accuracy) ความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์นั้นจะแสดงถึง
ความใกล้เคียงของปริมาณที่ตรวจวัดได้กับปริมาณที่แท้จริงหรือปริมาณที่
เปรียบเทียบกับสารมาตรฐาน ในบางกรณีอาจเรียกว่าค่าที่แท้จริง (Trueness)

3. ความแม่นยำ (Precision) เป็นสิ่งที่แสดงถึงความใกล้เคียงกันของการ
วิเคราะห์ในแต่ละชุดของการสุ่มตัวอย่างหลาย ๆ ครั้งจากตัวอย่างที่มีการกระจาย
ตัวสม่ำเสมอ (homogenous sample) ภายใต้สภาวะที่กำหนด ความแม่นยำนี้
สามารถแบ่งออกได้ 3 ระดับได้แก่ repeatability intermediate precision และ
reproducibility ความแม่นยำนี้อาจตรวจสอบได้จากตัวอย่างที่มีการกระจายตัว
สม่ำเสมอ (Homogenous sample) หรือตัวอย่างจริงจากแหล่งที่น่าเชื่อถือ
(Authentic sample) ในบางกรณีไม่สามารถหาตัวอย่างที่กระจายตัวสม่ำเสมอได้



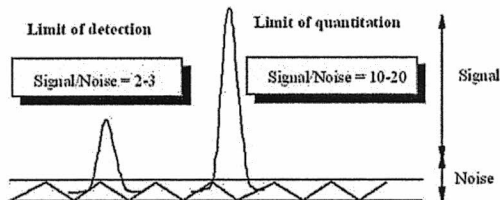
อาจจำเป็นต้องเตรียมตัวอย่างหรือสารละลายเลียนแบบ เพื่อใช้ในการตรวจสอบความแม่นยำ โดยปกติแล้วความแม่นยำของวิธีวิเคราะห์นั้นจะแสดงด้วยค่าความแปรปรวน (Variance) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation) Coefficient of variation (อาจอยู่ในรูปร้อยละ, % CV) ของการตรวจวิเคราะห์

- Repeatability เป็นค่าที่แสดงถึงความแม่นยำของการตรวจวิเคราะห์ซ้ำภายใต้สภาวะเดียวกันในช่วงเวลาสั้น ๆ อาจเรียก intraday precision

- Intermediate precision เป็นค่าที่แสดงถึงความแปรปรวนภายในห้องปฏิบัติการ เช่น การวิเคราะห์ในวันที่แตกต่างกัน ผู้วิเคราะห์แตกต่างกัน เครื่องมือแตกต่างกัน เป็นต้น โดยปกติแล้วนิยมตรวจสอบโดยการวิเคราะห์ในวันที่แตกต่างกันและเรียกว่า interday precision

- Reproducibility เป็นค่าที่แสดงถึงความแปรปรวนระหว่างห้องปฏิบัติการ โดยปกติแล้วจะใช้เมื่อต้องการสร้างวิธีมาตรฐานเพื่อใช้อย่างแพร่หลาย

4. ขอบเขตต่ำที่สุดที่สามารถตรวจวัดได้ (Detection limit) เป็นปริมาณที่ต่ำที่สุดของการวิเคราะห์แต่ละวิธีที่สามารถตรวจพบสารที่ต้องการตรวจวิเคราะห์ในตัวอย่าง โดยไม่จำเป็นต้องวิเคราะห์หาปริมาณที่แน่นอน โดยปกติแล้วเกณฑ์ที่ใช้ในการพิจารณาจะใช้ $\text{Signal to Noise ratio} = 3$ ซึ่ง Signal คือ พีคของสารที่เราต้องการตรวจวิเคราะห์ Noise คือ ค่าความแปรปรวนของ baseline ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดง Signal to noise ratio เพื่อพิจารณา limit of detection และ limit of quantitation

(Source: <http://www.labcompliance.com/tutorial/methods/default.aspx>)

5. ขอบเขตต่ำที่สุดที่สามารถตรวจวิเคราะห์เชิงปริมาณได้ (Quantitation limit) เป็นปริมาณที่ต่ำที่สุดของการวิเคราะห์แต่ละวิธีที่สามารถตรวจวิเคราะห์เชิงปริมาณได้ด้วยค่าความแม่นยำและความถูกต้องที่เหมาะสม โดยปกติแล้วจะใช้กรณีการวิเคราะห์สารปนเปื้อน สารสลายตัว โดยปกติแล้วเกณฑ์ที่ใช้ในการพิจารณาจะใช้ Signal to Noise ratio = 10 ซึ่ง Signal คือ พีคของสารที่เราต้องการตรวจวิเคราะห์ Noise คือ ค่าความแปรปรวนของ baseline ดังแสดงในรูปที่ 1

6. ความสัมพันธ์เชิงเส้น (Linearity) เป็นค่าที่แสดงถึงความสามารถของวิธีวิเคราะห์ภายในช่วงความเข้มข้นที่ทำการตรวจวิเคราะห์ ซึ่งค่าที่ได้นั้นเป็นสัดส่วนโดยตรงระหว่างความเข้มข้น (ปริมาณของสารตัวอย่างที่ตรวจวิเคราะห์) กับค่าการตอบสนองของการตรวจวิเคราะห์



7. ช่วงหรือพิสัยที่ทำการตรวจวิเคราะห์ (Range) เป็นช่วงของความเข้มข้นหรือปริมาณของสารตัวอย่างที่ตรวจวิเคราะห์ระหว่างค่าที่ต่ำและค่าที่สูงในตัวอย่างของวิธีวิเคราะห์นั้นๆ และมีค่าความถูกต้อง ความแม่นยำและมีความสัมพันธ์เชิงเส้น

8. ความคงทนของวิธีวิเคราะห์ (Robustness) เป็นการตรวจสอบความสามารถของวิธีวิเคราะห์ต่อการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยอันเนื่องมาจากความแปรปรวนปกติจากการเตรียมวิธีวิเคราะห์หรือตัวอย่าง

เอกสารอ้างอิง

1. International Conference on Harmonisation. (2006). Impurities in New Drug Products Q3B (R2). ค้นเมื่อ 11 กุมภาพันธ์ 2552, จาก http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2__Guideline.pdf
2. International Conference on Harmonisation. (2006). Impurities in New Drug Substances Q3A (R2). ค้นเมื่อ 11 กุมภาพันธ์ 2552, จาก http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2__Guideline.pdf
3. International Conference on Harmonisation. (1999). Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A. ค้นเมื่อ 11

- กฎหมาย 2552, จาก http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6A_Guideline.pdf
4. International Conference on Harmonisation. (2005). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R2). ค้นเมื่อ 11 กุมภาพันธ์ 2552, จาก http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf
5. A. K. Basak, et al. Pharmaceutical impurities: Regulatory perspective for Abbreviated New Drug Application. Advanced Drug Delivery Reviews, 2007 (59), 64-72.



2. 4 ความสำคัญของ Biosimilar

ภญ.ศิริวรรณ ชัยสมบุญรณพันธ์

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

Biosimilar

ปัจจุบันเรามักได้ยินคำเรียกชื่อยาในกลุ่มที่ผลิตโดยเทคโนโลยีชีวภาพ (Biotechnology derived products) หรือกลุ่มยาชีววัตถุ (Biological products) ว่าเป็นยาในกลุ่ม biosimilar ซึ่งจริงๆ แล้วยาในกลุ่มดังกล่าวทั้งหมดไม่ได้ถือว่าเป็นยา biosimilar จนกว่าจะผ่านกระบวนการพิจารณาถึงความคล้ายคลึงหรือการเทียบเคียงกับยาต้นแบบที่มีการวางจำหน่ายก่อนหน้านี้ ทั้งด้านคุณภาพ (Quality) ความปลอดภัย (Safety) และประสิทธิภาพ (Efficacy) ซึ่งกระบวนการพิจารณายาในกลุ่ม biosimilar นี้ขึ้นกับเกณฑ์และเงื่อนไขของหน่วยงานที่มีหน้าที่ในการกำกับและควบคุมการจัดจำหน่ายยาของแต่ละประเทศ เช่น ทางสหภาพยุโรปมีแนวปฏิบัติ คือ Guideline on similar biological medicinal products ซึ่งมีผลบังคับใช้ตั้งแต่ปี 2005 และทางองค์การอนามัยโลกก็มีแนวปฏิบัติ คือ Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs) ซึ่งมีผลบังคับใช้ตั้งแต่ปี 2009 เป็นต้น ส่วนประเทศไทยนั้นอยู่ระหว่างการดำเนินการจัดทำแนวทางดังกล่าวอยู่ โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ดังนั้นยา biosimilar จึงเป็นการเรียกผลิตภัณฑ์ยาซึ่งผ่านระบบการขึ้นทะเบียนที่มีการประเมินความคล้ายคลึงกับยาต้นแบบในกรณีที่ยาต้นแบบหมด



สิทธิบัตรลง เท่านั้น โดยกลุ่มยาที่สามารถใช้เกณฑ์ในการประเมินความคล้ายคลึงนี้จะใช้เฉพาะกับตัวยาคือเป็น well-established และ well-characterized ซึ่งเป็นตัวยามีการศึกษาจนทราบถึงรายละเอียดโครงสร้างและคุณลักษณะทั้งทางด้าน physicochemical, biochemical, biological และ/หรือคุณสมบัติทาง immunochemical ที่ชัดเจน มีการจัดจำหน่ายในท้องตลาดเป็นระยะเวลาที่เหมาะสม รวมทั้งมีข้อมูลพิสูจน์ได้ถึงคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการรักษาของตัวยานั้น โดยแนวทางนี้ไม่ครอบคลุมถึงวัคซีนต่างๆ ซึ่งต้องมีข้อมูลการศึกษาวิจัยทั้งด้านคุณภาพ (quality) การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก (non-clinical) และทางคลินิก (clinical trail) ที่ได้มีรูปแบบตามข้อกำหนดของวัคซีนแต่ละชนิด

ถ้าเปรียบเทียบกับกระบวนการในปัจจุบันที่มีการขึ้นทะเบียนยาอยู่ หากเป็นยาในกลุ่มยาเคมี (Chemical drug substance) ซึ่งเรียกยาที่ขึ้นทะเบียนภายหลังว่า ยาสามัญ (generic products) การพิจารณาข้อมูลด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ ไม่จำเป็นต้องมีการแสดงข้อมูลการศึกษาวิจัยได้มีรูปแบบเหมือนการขึ้นทะเบียนยาใหม่ New Drug Application (NDA) ซึ่งมีการเรียกของ US FDA ว่า Abbreviated New Drug Application (ANDA) หรือบางประเทศอาจใช้คำว่า abridged ซึ่งหมายถึงการขึ้นทะเบียนยาไม่ครบรูปแบบจะสามารถใช้ข้อมูลการศึกษาบางส่วนของยาดั้งเดิมได้ โดยมีการศึกษาความเท่าเทียม หรือ Bioequivalence ประกอบ แต่ตัวยาลำคัญต้องเป็นตัวยาคือเดียวกัน จะต้องมีข้อมูลด้านคุณภาพครบถ้วน แต่ข้อมูลที่เป็นที่ไม่ใช่ทางคลินิกและทาง



คลินิกอาจไม่ครบถ้วนตามยาต้นแบบได้ แต่ต้องมีการศึกษาในหัวข้อหรือประเด็นที่สำคัญ

สำหรับที่มาของแนวคิดเกี่ยวกับการพิจารณายาที่มีความคล้ายคลึงกับยาต้นแบบที่เป็น biologic products หรือ biotechnology derived products นั้น เนื่องจากยาดังกล่าวมีโครงสร้างซับซ้อน และไม่ใช่มีเพียงแค่กรดอะมิโน 50-60 ตัวมาเรียงต่อกัน แต่มีโครงสร้างโมเลกุลขนาดใหญ่และการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มโปรตีนเหล่านี้ ยังขึ้นกับการจัดเรียงโครงสร้างของโปรตีนที่เป็น primary, secondary, tertiary และ quaternary structure ที่ทำให้มันมีมันพับและไปเกาะเข้ากับตัวรับ (receptor) ได้ ซึ่งสิ่งเหล่านี้เป็นส่วนสำคัญ ต่อการออกฤทธิ์ทางชีววิทยา (biological activity) และหากระบวนการผลิตที่แตกต่างกันอาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของแต่ละผลิตภัณฑ์ที่ได้ ดังนั้น ถึงแม้จะผลิตรออกมาได้ลำดับของกรดอะมิโน เหมือนกัน แต่ไม่ได้หมายความว่ายาดังกล่าวจะให้ผลการรักษาเหมือนกันกับยาต้นแบบทุกประการ นอกจากนั้นการที่ตัวยานี้มีขนาดโมเลกุลใหญ่ทำให้มีโอกาสเกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Immunogenicity) ได้สูงกว่ายาที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก เช่น monoclonal antibody ต่างๆ ทำให้ร่างกายเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ดังนั้น ถ้าพบว่ามี variation จะมีผลกระทบค่อนข้างมาก และไม่สามารถทำนายได้ว่าผลที่เกิดขึ้นจะเป็นอย่างไร ยกตัวอย่างในแง่ของการออกฤทธิ์ เช่น insulin สมัยก่อนเราใช้ insulin ที่สกัดได้จากหมู แต่เมื่อสามารถผลิต insulin จากคน (human Insulin) ได้ อย่างไรก็ดีการสลับเปลี่ยนการใช้ insulin จากหมูมาเป็น human Insulin ไม่สามารถแทนกันได้แบบอัตโนมัติ ต้องมีการปรับขนาดของยา ซึ่งเกี่ยวข้องกับเรื่องของ

interchangeability เพราะมีการออกฤทธิ์ที่ไม่เหมือนกัน เพราะฉะนั้น ยากลุ่มนี้จึงไม่สามารถใช้เกณฑ์เช่นเดียวกับกลุ่มยาทั่วไปเช่น chemical drug substances ได้

คำเรียก biosimilar เป็นคำเรียกตามแนวทางของ European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use (EMA) ซึ่งอาจมีการเรียกชื่อที่แตกต่างกันไปขึ้นกับ guideline เช่น WHO guideline จะเรียกว่า similar biotherapeutic product สำหรับสหรัฐอเมริกาไม่มีเกณฑ์การขึ้นทะเบียน biosimilar แต่ใช้แนวทางที่เรียกว่า follow-on biologics หมายถึง ยาที่มาขึ้นทะเบียนทีหลัง หรือ subsequent-entry biologics ดังนั้น จึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีส่วนคล้ายคลึงกับยาต้นแบบหรือผลิตภัณฑ์อ้างอิง (Reference product) โดยต้องมีการนำข้อมูลส่วนคุณภาพทั้งหมด คุณสมบัติและลักษณะสำคัญของตัวยาเป็นข้อมูลการศึกษาแบบ full characterization มาเทียบกับแบบ head to head ในสภาวะเดียวกันกับผลิตภัณฑ์อ้างอิง ถ้าต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ จะไม่สามารถเรียกว่า biosimilar ต้องไปขึ้นทะเบียนใหม่แบบ stand alone คือ ต้องมีข้อมูลการศึกษาทั้งทางที่ไม่ใช่คลินิกและทางคลินิกเต็มรูปแบบ ซึ่งจะใช้เวลามากและมีความยุ่งยากในการดำเนินการ ดังนั้น ถ้าหากพิสูจน์ได้ว่าข้อมูลของด้านคุณภาพรวมทั้งข้อมูลคุณสมบัติและคุณลักษณะของตัวยาทั้งหมด มีคุณสมบัติเหมือนกับผลิตภัณฑ์อ้างอิง และผ่านการประเมินว่าเป็น biosimilar ก็สามารถทำการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกและทางคลินิกเฉพาะในประเด็นที่สำคัญ และสามารถระบุข้อบ่งใช้ได้เท่ากับผลิตภัณฑ์อ้างอิง แต่หากไม่ได้มีการเทียบเคียง



ความคล้ายคลึง คือ ยาที่ไม่ใช่ biosimilar จึงต้องมีผลการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกของตนเอง หากมีผลการรักษาและข้อบ่งใช้เท่าใด เช่นมีเพียงข้อบ่งใช้เดียว ก็สามารถอ้างอิงได้เท่านั้น ไม่สามารถระบุข้อบ่งใช้เท่ากับยาดั้งเดิมหรือผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง

ปัจจุบัน EMEA ได้มีการขึ้นทะเบียนยาตามแนวทางของ biosimilar แล้ว ได้แก่ Recombinant Erythropoietin (EPO), Recombinant Human Soluble Insulin, Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor, Somatropin, Enoxaparin และ Interferon alpha ซึ่งไม่ได้หมายความว่าตัวยาเหล่านี้ทุกตัวเป็นยา biosimilar แต่การได้รับการขึ้นทะเบียนนั้นขึ้นกับผู้ผลิตแต่ละรายที่ต้องแสดงข้อมูลความคล้ายคลึงตามเงื่อนไขที่กำหนด และการได้เป็น biosimilar ในประเทศหนึ่งก็ไม่ได้หมายความว่า เป็น biosimilar ในอีกประเทศหนึ่งได้ ขึ้นกับเงื่อนไขของหน่วยงานกำกับหรือ FDA ของประเทศนั้นๆว่าได้กำหนดเงื่อนไขไว้อย่างไร ซึ่งขณะนี้มียาเพียงไม่กี่ยี่ห้อเท่านั้นที่ผ่านการประเมินว่าเป็นยา biosimilar ตามแนวทางของ EMEA

สำหรับประเทศไทยและในอีกหลายประเทศทั่วโลก ยังไม่มีการดำเนินการในเรื่องการขึ้นทะเบียนยาแบบ biosimilar เนื่องจาก guideline ต่างๆเพิ่งจะมีการประกาศใช้เมื่อเร็วๆนี้ แต่อย่างไรก็ตามแต่ละประเทศได้ตระหนักถึงความสำคัญ of ยากลุ่มนี้ จึงเตรียมการเพื่อวางแนวทางและกำหนดกฎเกณฑ์ในการขึ้นทะเบียนยา biosimilar ดังนั้นตำรับยาที่มีจำหน่ายอยู่ในหลายๆ ประเทศทั่วโลกขณะนี้ ยังมีได้มีการขึ้นทะเบียนที่มีการเทียบเคียงความคล้ายคลึงว่าเป็น biosimilar และปัญหาของการประเมินว่าเป็นยา biosimilar หรือไม่ มีความ

ยุ่งยากของตัวที่เป็นสารมาตรฐานที่ใช้เทียบเคียงเพราะบางครั้งไม่สามารถหาสารมาตรฐานได้ รวมทั้งผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงที่ต้องนำมาเปรียบเทียบด้านคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพ แบบ head to head คือ ถ้ายาที่เป็นผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงดังกล่าวไม่ได้เข้ามาวางตลาดในประเทศไทย เราจะมีเงื่อนไขในการจัดการอย่างไร เช่น สหภาพยุโรปผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงต้องเป็นผลิตภัณฑ์ที่จัดจำหน่ายในประเทศยุโรป แต่ในประเทศสิงคโปร์ ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงนั้นไม่จำเป็นต้องมีการขึ้นทะเบียนที่สิงคโปร์ แต่มีการขึ้นทะเบียนที่สหภาพยุโรปหรือสหรัฐอเมริกา หรือ ออสเตรเลีย

ในประเทศไทย ปัญหาเกี่ยวกับการใช้ยากลุ่ม biological products ที่พบคือการเปลี่ยน brand โดยอัตโนมัติซึ่งต้องระวังเรื่อง interchangeability เช่น erythropoietin ที่เป็นชนิด alfa กับ beta ซึ่งไม่สามารถทดแทนกันได้ในทันที นอกจากนี้ยาในกลุ่มดังกล่าวการผลการศึกษา bioavailability และ bioequivalence ยังไม่เพียงพอที่จะพิสูจน์ความเท่าเทียมและความคล้ายคลึง ต้องพิจารณาข้อมูลรายละเอียดมากกว่านี้ ซึ่งขณะนี้ยังไม่มีการระบุคุณสมบัติทั้งหมดไว้ชัดเจน ว่าเท่าไรถึงจะยอมรับได้ว่าเป็น biosimilar คงจะต้องค่อยๆ ทำและพัฒนากันไป

นอกจากนี้ข้อควรระวังที่สำคัญของยากลุ่มนี้ คือ เรื่องการเก็บรักษาและการขนส่ง เพราะยาส่วนใหญ่จะไวต่ออุณหภูมิ และส่งผลต่อความคงตัวของยา ผู้ใช้จะต้องทราบ เพราะยาแต่ละตัวก็อาจมีการสลายตัวที่แตกต่างกัน และไม่สามารถมองเห็นจากลักษณะภายนอก



เอกสารเพิ่มเติม

1. Guideline on Similar Biological Medicinal Products, European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use (EMA), 2005
2. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), WHO, 2009

บทที่ 3

ประสบการณ์จากการควบคุมค่าใช้จ่ายด้านยา โรงพยาบาลนรောင် 3 แห่ง

ได้แก่ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ และโรงพยาบาล
บุรีรัมย์

ประเด็น :

- 1.1 การทำงานด้านการควบคุมคุณภาพยา การคัดเลือกยา มุมมองจากผู้ปฏิบัติ
ผู้ให้ข้อมูลโดย ภญ.ศุภศิลา สระเยี่ยม โรงพยาบาลรามาริบัติ
- 1.2 การคัดเลือกยา การตรวจสอบคุณภาพยา และนโยบายสนับสนุนการให้ยา
สามัญของโรงพยาบาล ผู้ให้ข้อมูลโดย ภญ.กัญญา ตั้งเกียรติกำจาย
- 1.3 ประสบการณ์การคัดเลือกยาสามัญของโรงพยาบาล ผู้ให้ข้อมูลโดย ภก.วิพิน
กาญจนการุณ โรงพยาบาลบุรีรัมย์



3.1 การทำงานด้านการควบคุมคุณภาพยา การคัดเลือกยา มุมมองจากผู้ปฏิบัติ

ภญ.ศุภศิลา สระเอี่ยม

โรงพยาบาลรามารัตนบุรี

ที่มาของการทำงานด้านควบคุมคุณภาพยา

การทำงานทางด้านเภสัชกรรมคลินิก มักได้รับคำถาม หรือข้อร้องเรียนจากแพทย์และบุคลากรที่ปฏิบัติงาน ทำให้เริ่มมาศึกษาข้อมูลที่ใช้ประกอบคัดเลือกยาเข้าโรงพยาบาลอย่างจริงจัง โดยการติดต่อสอบถามข้อมูลจาก อย. กรมวิทย์ฯ คณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยต่างๆ โดยมีอาจารย์คณะแพทย์ และคณะเภสัชที่เป็นที่ปรึกษา ต่อมาได้เข้ามารับผิดชอบให้ข้อมูลทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับยาที่บริษัทยาเสนอเข้ามาให้พิจารณา ในช่วงแรกๆ เริ่มทำอย่างจริงจัง โดยยาทุกตัวที่เสนอมจะต้องถูกกลั่นกรองโดยทีม แต่เนื่องจากจำนวนยาที่เสนอเข้ามามีจำนวนมาก ต่อมาจึงเลือกเป็นบางกลุ่ม จากการทำงานทำให้พบปัญหาตามมาว่า ยากลุ่มที่ไม่ผ่านการพิจารณา มีความเสี่ยงต่อการแทรกแซงจากบริษัทยาหรือจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสียสูง

ทำไมจึงต้องควบคุมคุณภาพยาที่จัดซื้อ

เมื่อ 2 ปีที่ผ่านมา แพทย์รายงานว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะ shock เกือบทั้ง ward และได้สอบถามมาที่ฝ่ายเภสัชฯ ซึ่งเมื่อไปตรวจสอบปัจจัยต่างๆ ที่น่าจะเป็นสาเหตุ พบว่า ปัจจัยหนึ่งที่อาจเป็นไปได้คือ ผู้ป่วยได้รับยา local made ตัวเดียวกัน



ตอนนั้นจึงได้ทดสอบโดยการหยดยาดังกล่าวในผู้ป่วยทุกราย แล้วเปลี่ยนเป็นยา original และตรวจสอบข้อมูลรวมถึงส่งข้อมูลของยาดังกล่าวปรึกษาที่คณะเภสัชฯ จึงมีคำถามว่า ทำอย่างไรให้ประเทศไทยมียา local made ที่มีคุณภาพ เพราะปัจจุบัน ยาที่ผลิตจาก local made มีคุณภาพที่แตกต่างกันมากในแต่ละบริษัท (ช่วงความแตกต่างของคุณภาพห่างกันมากๆ) ซึ่งแพทย์ที่มีประสบการณ์ไม่ดีจากการใช้ยา local made แล้วพบว่ามีการ treatment failure หรือเกิด ADR จากการใช้ยาดังกล่าว ทำให้แพทย์ไม่กล้าใช้ยา local made อีก หรือพยายามหลีกเลี่ยงการใช้ยา local made หรือในงานประชุมของสมาคมแพทย์ซึ่งมีผลงานวิจัยถึงประสิทธิผลของยา local made ที่พบว่ามีปัญหา ทำให้แพทย์ไม่กล้าสั่งใช้ยา local made ตามแนวทางการรักษาและเป็นยาที่มีอยู่ในโรงพยาบาล แต่แพทย์เลือกจ่ายยาที่มีระดับครอบคลุมเชื้อที่สูงขึ้นไปอีก เพราะมั่นใจมากกว่า

นอกจากนี้ ยา local made ซึ่งมีความแตกต่างกันในราคา ซึ่งถ้าเป็นไปตามกฎระเบียบ การซื้อยาราคาต่ำสุด ผู้ตัดสินใจไม่ต้องทำหน้าที่ defense ในประเด็นอื่นๆ เพราะส่วนใหญ่ทุกคนจะยอมรับได้ แต่ถ้าเมื่อใดก็ตามที่ยาที่เลือก ไม่ใช่ยาที่มีราคาต่ำที่สุด จำเป็นต้องมีข้อมูลมายืนยันเหตุผลของการเลือก เพราะอาจถูกมองว่าเอื้อประโยชน์ให้กับบริษัท local made นั้นๆ ทำให้อาจเป็นปัจจัยที่ทำให้การตรวจสอบในรายละเอียดเรื่องคุณภาพยาถูกมองข้ามไป เพราะเน้นเฉพาะได้ยาที่มีราคาถูก นอกจากนี้ ยาที่มีราคาถูกมักจะเป็นยาที่มีการส่งตรวจวิเคราะห์ในแต่ละ item น้อยกว่าที่ระบุไว้ใน pharmacopoeia และน้อยกว่ายาที่มีราคาแพงกว่า เช่น บริษัทหนึ่งวิเคราะห์ 8 รายการ ในขณะที่อีกบริษัทวิเคราะห์เพียง 3 รายการ และมีราคาที่ถูกลงกว่า ซึ่งทำให้บางครั้งยาที่ผลิตจาก local made ที่มีราคา



แพงกว่า ไม่สามารถสู้ตลาดได้ และถอยหนีไป แต่แนวทางแก้ไข ควรจะต้องมีการชี้แจงให้บริษัทยาทราบ ว่า ไม่ผ่านในประเด็นใดบ้าง เพื่อเขาจะได้นำไปปรับแก้ไขให้ได้คุณภาพมากขึ้น ซึ่งก็ได้พยายามทำเรื่อยมา แต่ปัญหาคือ บริษัทยาเองไม่ทราบว่าข้อมูลของตนเองมีข้อบกพร่องตรงไหนบ้าง

บริษัทยา local made ควรลงทุนในการพัฒนาคุณภาพมากกว่าลงทุนไปกับการส่งเสริมการตลาด ในขณะเดียวกัน ภาครัฐควรมีกลไกในการสนับสนุนเช่นเดียวกัน เพราะปัจจุบันบริษัทที่มีราคาสูงกว่าราคากลาง จะสู้กับบริษัทที่มีราคาถูกกว่าไม่ได้ ยกเว้น โรงพยาบาลขนาดใหญ่มากๆ ซึ่งมีงบประมาณเพียงพอและเน้นคุณภาพ จึงจะสามารถซื้อยาเหล่านั้นได้ เมื่อใดก็ตามที่เราสามารถส่งเสริมให้บริษัท local made สามารถผลิตยาได้มีคุณภาพทัดเทียมกัน ณ ตอนนั้น เราจะมีอำนาจต่อรองราคาได้มากขึ้นกว่าที่เป็นปัจจุบัน ซึ่งแทบจะไม่มีคู่แข่ง

ในการคัดเลือกยาคุณภาพ เกณฑ์ควรจะต้องทราบว่าต้องใช้เกณฑ์ใดในการพิจารณาเปรียบเทียบ และต้องถ่ายทอดหรือแจ้งให้ทราบเกี่ยวกับเกณฑ์ดังกล่าว เนื่องจากผู้บริหารเป็นผู้ตัดสินใจ นอกจากนี้ เกณฑ์ควรมีความสามารถในการวิเคราะห์ข้อมูลของบริษัทยาเสนอมาให้ ซึ่งข้อมูลที่ระบุในใบวิเคราะห์ยาเพียงอย่างเดียว อาจไม่เพียงพอ ในความจริงแล้วการขอข้อมูลดิบสามารถทำได้ เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพมากขึ้น ซึ่งตรงนี้เภสัชกรหลายท่านอาจไม่ทราบ หรือไม่กล้าที่จะขอข้อมูลดิบ เพราะไม่สามารถแปลผลได้ ซึ่งจากประสบการณ์ที่ทำงานมาและพบว่ายังมียาที่ไม่ผ่านคุณภาพมาก บางครั้ง บริษัทยาจะเลือกรายการที่สามารถตรวจวิเคราะห์ได้ง่าย และอ้างอิงข้อมูลการวิเคราะห์แต่ละ item จาก pharmacopoeia ใน edition ที่แตกต่างกันไป

Pharmacopoeia มีการ update ตลอดเวลา แต่เราจะต้องทราบว่า จะเลือกใช้ปีใดเป็นตัวเปรียบเทียบ เพราะตามประกาศราชกิจจานุเบกษาระบุไว้ว่า เกสซ์ตำรับจะต้องปรับปรุงให้ทันสมัยและเป็นปัจจุบัน กรณีเช่น Amoxicillin/Clavulanic acid (K salt) มีการระบุน้ำหนักให้ทราบ แต่จริงๆ แล้วข้อมูลที่ต้องการทราบไม่ใช่ น้ำหนักเม็ดยา แต่เป็น content uniformity

นอกจากนี้ องค์ความรู้ด้าน pharmaceutical equivalence เป็นเรื่องที่สำคัญ เพื่อจะสามารถเข้าใจปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยาได้ นอกจากนี้ การทำ Bioequivalence ในบ้านเรา ทำเพียงมิติเดียว คือ healthy male fasting condition ในขณะที่จริงๆ แล้วมีอีกหลายมิติ เช่น female-male, fasting-nonfasting condition

สิ่งที่อยากให้คำนึงถึงคือ เมื่อเรามาเป็นเภสัชกร เราควรให้ความสำคัญกับผู้ป่วยเป็นหลัก การเข้าถึงยาที่มีคุณภาพและราคาเหมาะสมควรจะเป็นไปอย่างเท่าเทียมกัน ไม่ว่าจะเป็นการรักษากับผู้ป่วยสิทธิการรักษาใด เพราะเป็นสิทธิพื้นฐานของมนุษย์ การควบคุมค่าใช้จ่ายด้านยา ควรทำควบคู่ไปกับการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล โดยใช้ยาที่มีคุณภาพเช่นกัน

โดยสรุป

1. บุคลากรที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการจัดซื้อและควบคุมคุณภาพยา ควรมีลักษณะ คือ มีองค์ความรู้ มีทัศนคติที่ดี คิดถึงผู้ป่วยเป็นหลัก มีคุณธรรม มีสติ ตั้งตัวเองให้หลุดพ้นจากผลประโยชน์ที่เข้ามาเสนอ และไม่เกี่ยวข้องกับการบริษัทยา
2. นโยบายของผู้บริหารโรงพยาบาลต้องเอื้อต่อการดำเนินงานควบคุม



คุณภาพยา มีความโปร่งใส คำนึงถึงประโยชน์ของผู้ป่วยเป็นสำคัญ

3. นโยบายของประเทศควรสนับสนุนด้านการควบคุมคุณภาพยา มิใช่มองแค่ค่าใช้จ่ายด้านยาเพียงด้านเดียว ในอนาคต อยากสร้างเครือข่ายของเภสัชกรที่มีความสนใจ เพราะตอนนี้มีหลายแห่งที่ให้ความสนใจ เพื่อให้การทำงานมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ในกรณีที่มีการพิจารณาตัวเดียวกันเสนอเข้าโรงพยาบาล จะได้มีการร่วมกันทำงาน เป็นเครือข่าย นอกจากนี้อยากให้ผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้อง ไม่ว่าจะเป็นกรมบัญชีกลาง สปสช.รับทราบปัญหา เพื่อนำไปกำหนดเป็นนโยบายต่อไป

3.2 การคัดเลือกยา การตรวจสอบคุณภาพยา และนโยบายสนับสนุนการใช้ยาสามัญของโรงพยาบาล

ภญ.กัญญา ตั้งเกียรติกำจาย

โรงพยาบาลสงขลานครินทร์

โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ มีนโยบายในการนำยาสามัญเข้าทดแทนยาต้นแบบ เพื่อเป็นการลดค่าใช้จ่ายด้านยาที่ไม่จำเป็นลง ซึ่งยาสามัญที่ใช้ในโรงพยาบาลจะมีการประกันคุณภาพยาตั้งแต่กระบวนการคัดเลือกและจัดซื้อยา โรงพยาบาลมีนโยบายกำหนดให้ยาที่ชื่อสามัญเดียวกัน มีใช้เพียงชนิดเดียวในโรงพยาบาล ดังนั้น ยาชนิดใดที่มีการผลิตยา generic เข้ามาจำหน่ายแล้ว จะจัดซื้อยา generic เข้ามาใช้แทนที่ยาต้นแบบ ซึ่งก่อนการจัดซื้อจะต้องผ่านการคัดเลือกและตรวจสอบตามเกณฑ์ก่อนทุกรายการยา

ในขั้นตอนการคัดเลือกยา ได้จัดให้บริษัทยาเข้ามาแข่งขันราคาขายทุก ปี 2 โดยมีเกณฑ์ดังนี้

การคัดเลือกยา

- 1) กายภาพ : คุณลักษณะยาและบรรจุภัณฑ์ เช่น การบรรจุแผงการ identify สำหรับยาชื่อพ้องมองคล้าย กรณีเป็นยาน้ำดูรสชาติกรณีเป็นยาฉีด ดูการละลายและสี
- 2) คุณภาพ : ตรวจสอบจากประวัติข้อมูลวิเคราะห์ของมอ. รายชื่อผลิตภัณฑ์ยาคุณภาพและผู้ผลิต (Green book) และสปสข.



- 3) ข้อมูลบริษัท: เอกสารด้านคุณภาพบริษัทฯ/มาตรฐานโรงงาน เช่น ข้อมูล GMP และ ISO ของบริษัท ข้อมูล BE และ clinical study ของ ยา
- 4) ประวัติการให้บริการหลังขาย : ความพร้อมในการส่งยา การให้ข้อมูล (ส่งเร็ว ไม่ขาด) และการแลกเปลี่ยนคืนยา
- 5) ราคา : มีเกณฑ์พิจารณาส่วนต่างระหว่างยา original และ generic (rank ตั้งแต่ 15-30% ขึ้นกับส่วนต่างราคา <50 >50 <100 >100 <300 เป็นต้น) ยาบรรจุแผงกับยาบรรจุขวด ยาบริษัทใหม่กับยาที่เคยซื้อใช้ติดต่อกัน > 2 รอบการแข่งขันราคา (เพื่อป้องกันการสอบราคา แล้วได้บริษัทที่ไม่เคยมีประสบการณ์ใช้ แต่ราคาถูกลงเล็กน้อย)
- 6) การตัดสินใจ : เลือกบริษัทที่ผ่านเกณฑ์และเสนอราคาต่ำที่สุด กรรมการสอบราคา ซึ่งเป็นตัวแทนจากคณะกรรมการบริหารและกลุ่มงานเภสัชกรรมเมื่อประเมินตามเกณฑ์ข้างต้นแล้ว จะตัดยาจากบริษัทที่ไม่ผ่านเกณฑ์ทางกายภาพออก แล้วเชิญบริษัทที่ไม่ผ่านเข้ามาชี้แจง หลังจากนั้นจะเลือกบริษัทที่ผ่านเกณฑ์และเสนอราคาต่ำที่สุดโดยการจัดซื้อยาจากบริษัทที่ผ่านแล้ว แบ่งเป็น 2 กรณี
 - กรณีเป็นบริษัทที่เคยมีประวัติการใช้ยาอื่นอยู่แล้ว จะผ่านการคัดเลือกและจัดซื้อเป็นเวลา ปี 2
 - กรณีเป็นบริษัทใหม่ที่ยังไม่เคยซื้อมาก่อน จะให้บริษัทส่งยา มา 50 กล่อง (50 X 1,000 tab หรือ 50X10 vial) เพื่อสุ่มส่ง

ตรวจคุณภาพที่ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ หรือคณะเภสัช
ศาสตร์ มอ. โดยใช้วิธีวิเคราะห์ตาม Pharmacopoeia ฉบับ
ล่าสุด จะเริ่มทำการจัดซื้อเมื่อผลวิเคราะห์ผ่าน หากไม่ผ่านจะ
คัดเลือกบริษัทที่เสนอราคาถัดไปขึ้นมาแทนและส่งยา
วิเคราะห์เหมือนกัน บริษัทที่ผลตรวจสอบไม่ผ่านจะถูกขึ้น
บัญชีดื้อซ้ำ 3 ปี

ปัญหาที่พบและวิธีแก้ไข

1. การพิจารณาคัดเลือกระหว่างบริษัทที่มีและไม่มีข้อมูล Bio-
equivalent (BE) ในกรณีที่บริษัทบางแห่ง ส่งข้อมูลการทำ BE มาประกอบการ
เปิดซองสอบราคา ในขณะที่บางบริษัทอาจจะไม่มี อาจทำให้เกิดประเด็นในการ
ตัดสินใจเลือกบริษัท มอ. มีแนวทางในการตัดสินใจโดยดูจาก ความจำเป็นของ
การทำ BE และความน่าเชื่อถือของข้อมูลที่จัดส่ง (โดยเฉพาะกรณีที่ทำ BE ใน
ต่างประเทศ) มอ.จะใช้ข้อมูล อย. ที่ระบุรายการยาที่จำเป็นต้องทำ BE (กรณีไม่
กำหนดจะไม่มีส่วนต่างราคา) กรณียาที่ขึ้นทะเบียนก่อนปี 2534 ซึ่งได้รับการ
ยกเว้นไม่ต้องยื่นผล BE ในการขอขึ้นทะเบียน แต่ถ้ายาถูกกำหนดให้อยู่ในเกณฑ์ที่
ต้องพิจารณา BE จะมีการพิจารณา BE ร่วมด้วย โดยเฉพาะกรณียาสามัญใหม่

2. ยาชีววัตถุและยามะเร็งไม่สามารถตรวจสอบคุณภาพได้และแพทย์ไม่
เชื่อถือคุณภาพยา generic มอ. ใช้หลายวิธีร่วมกัน เช่น .

- จัดซื้อยาทั้งแบบ original และ generic เพื่อให้แพทย์สั่งใช้เปรียบเทียบ
กัน ควบคู่ไปกับการประเมินการใช้ยา ซึ่งมีข้อจำกัดคือใช้เวลาใน
การศึกษานาน (ได้ทำในยา GCSF และ EPO)
- ขอข้อมูล clinical study จากยา generic ให้แพทย์ตรวจสอบและขอ



ความเห็นเพื่อนำเข้าพิจารณาในกรรมการยา แต่ยา generic ไม่ค่อยมีข้อมูลการทำ clinical study นัก

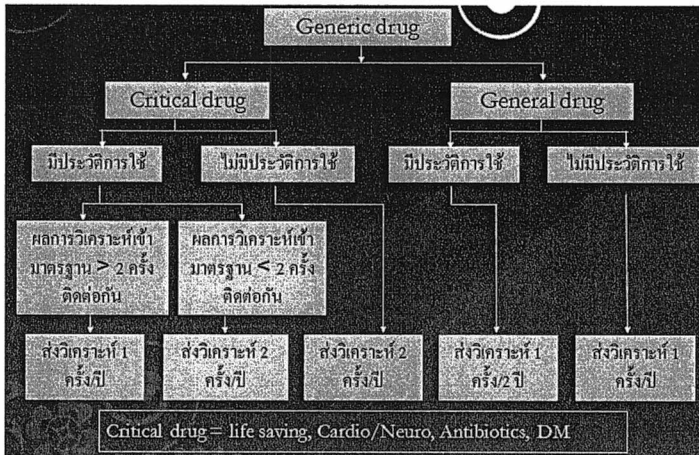
- ข้อมูลการประเมินคุณภาพยาของอย .
- ประสิทธิภาพในการใช้ในโรงพยาบาลอื่น มีการแลกเปลี่ยนประสบการณ์กับเภสัชกรจากโรงพยาบาลอื่นๆ ซึ่งยาสามัญเดียวกันมีใช้หลายชื่อการค้า
- วิธีการวิเคราะห์ เช่น ยามะเร็งกำหนดให้วิเคราะห์โดยวิธี cell line test

3. ยาที่มีปัญหาการใช้จากการที่แพทย์และผู้ป่วยแจ้ง มอ.ได้มีการเฝ้าระวังและสุ่มตรวจสอบเพิ่มเติม หากพบว่ายาไม่ผ่านมาตรฐานจริง จะยกเลิกการจัดซื้อยานั้นทุกขนาดของบริษัท โดยเฉพาะยาที่เป็น critical drug โดยมากปัญหาที่เกิดขึ้นมักมีสาเหตุมาจาก บรรจุภัณฑ์จึงส่งผลกระทบต่อความคงตัวของยา ทำให้เกิดปัญหาเรื่องความกร่อนและความชื้น ส่วนในกรณีที่แพทย์ใช้ยาแล้วแจ้งว่าไม่ได้ผล ทั้งๆที่ยาผ่านการตรวจสอบคุณภาพแล้ว ที่พบส่วนใหญ่เป็นยาทางวิสัญญี เช่น thiopental และ succinylcholine กรณีนี้ มอ.ได้ให้แพทย์นำเสนอหลักฐานเชิงประจักษ์การใช้ไม่ได้ผลเข้าพิจารณาในกรรมการยา

4. ประเด็นเอกสารกำกับยาเดียวกันที่ครอบคลุมข้อบ่งชี้ไม่เท่ากันระหว่างยา original และยา generic ยา generic ที่มีข้อบ่งชี้ในฉลากน้อยกว่า อาจทำให้การสั่งใช้ยา generic กลายเป็นการใช้แบบ off label ซึ่งเป็นอุปสรรคในการนำยาสามัญเข้าทดแทนยา original ในการคัดเลือกยา จึงควรต้องพิจารณาให้ยา generic มีข้อบ่งชี้ที่ครอบคลุมหรือใกล้เคียงข้อบ่งชี้ของยา original

การติดตามตรวจสอบคุณภาพยา

ยาที่เคยเข้ามาใช้ในโรงพยาบาลแล้วจะมีการสุ่มตรวจสอบคุณภาพเป็นระยะๆ โดยยาที่เป็น จะเน้นให้มีการส่งวิเคราะห์ไม่น้อยกว่าปีละ 1 ครั้ง ตามแผนภูมิด้านล่าง



การติดตามคุณภาพยา มีขั้นตอนในการปฏิบัติดังนี้ คือ

1. กำหนดเกณฑ์การตรวจสอบตามความสำคัญของยา และศักยภาพของแหล่งตรวจสอบ
2. จัดทำแผนตรวจสอบยาประจำปี โดยจะต้องสุ่มตรวจสอบยาในคลัง ให้ครอบคลุมตามเกณฑ์
3. นำผลเข้าแจ้งในกรรมการยาและสื่อสารผ่าน website คณะ รวมถึงเผยแพร่รพ.เครือข่าย



ปัญหาที่พบ

1. ผลได้ล่าช้า บางครั้งการส่งยาที่ผ่านการคัดเลือกแล้วไปวิเคราะห์ ผลปรากฏยาที่ส่งวิเคราะห์ไม่ผ่าน แต่มีการใช้ไปแล้ว มอ. ได้เรียกคืนยาเท่าที่มีและเปลี่ยนไปจัดซื้อบริษัทที่มีผลวิเคราะห์ผ่านมาตรฐาน และราคาอยู่ในลำดับถัดไป

2. แหล่งวิเคราะห์ขาดสารมาตรฐานที่ใช้ในการวิเคราะห์คุณภาพ เป็นภาระโรงพยาบาลในการหาสารมาตรฐานให้ รวมทั้งความน่าเชื่อถือของสารมาตรฐานที่ได้รับจากบริษัทผู้ผลิต

3. ค่าใช้จ่ายในการวิเคราะห์ค่อนข้างสูง ประมาณ 8,000 - 9,000 ต่อตัวอย่าง ซึ่งทางรพ.รับผิดชอบค่าใช้จ่ายเอง มอ. ได้พยายามลดการตรวจวิเคราะห์ยาทั่วไป โดยใช้ข้อมูลผลการวิเคราะห์ย้อนหลังมาประกอบการกำหนดเกณฑ์ในการแข่งขันราคา เฉพาะบริษัทที่มีประวัติคุณภาพยาเข้ามาตรฐาน เพื่อให้ยาที่ได้มาตรฐานเข้ามาแข่งขัน และลดความถี่ในการส่งตรวจสอบคุณภาพยาในกลุ่มนี้ เพื่อนำค่าใช้จ่ายที่ประหยัดไปเพิ่มการวิเคราะห์คุณภาพกลุ่มยาที่จำเป็นมากกว่า

4. การพิจารณาข้อมูลด้านคุณภาพที่บริษัทต้นแบบนำเสนอ จะพิจารณาว่าเป็นประเด็นสำคัญที่ได้รับการพิจารณาใน pharmacopoeia หรือไม่ หากเป็นประเด็นสำคัญ จะประสานกับแหล่งวิเคราะห์ให้วิเคราะห์คุณภาพในประเด็นนั้นๆ เพิ่มเติม หากยานั้นยังไม่ได้การบรรจุใน pharmacopoeia จะประสานหารือในประเด็นนั้นกับผู้เชี่ยวชาญที่เกี่ยวข้องต่อไป

การเตรียมความพร้อมด้านศักยภาพในการทำงานการคัดเลือกยา

1. สืบหาอาสาสมัครใหม่ๆ เพื่อนำเข้าทดแทน และศึกษาประเด็นคุณภาพที่สำคัญในยาที่อาจมีข้อโต้แย้งจากผู้เชี่ยวชาญ หรือขอความเห็นเชิงนโยบายจากกรรมการยา (ส่วนใหญ่เป็นยา critical)



2. จัดทำข้อมูลรายการยาที่เปิดแข่งราคาประจำปี เช่น ราคาครั้งสุดท้าย ระยะเวลาที่ซื้อบริษัทเดิม (เนื่องจากมีส่วนต่างของราคา) แจ้งประกาศให้บริษัทได้ทราบอย่างน้อย 2 เดือน เพื่อเปิดโอกาสให้บริษัทได้สอบถามและให้ข้อมูลเพิ่มเติม

3. คัดกรองบริษัทที่เสนอตัวแข่งราคาเบื้องต้น เช่น มาตรฐานโรงงาน ไม่ติด black list ไม่เคยผิดเงื่อนไข (เช่น มียาพร้อมส่งมอบ ไม่ปรับราคาระหว่างปี)

4. เตรียมข้อมูลยาที่เกี่ยวข้องกับประเด็นคุณภาพ (ความคงตัว การละลาย บรรจุภัณฑ์) การบริหารยา

5. จัดทำรายการยา บริษัทยา ที่จะเปิดแข่งราคา แต่แต่ละครั้งจะยาที่เปิดแข่งราคาประมาณ 150-180 รายการ โดยจะแบ่งเป็น 3 วันๆละ 50 รายการ

6. ทีมบริหาร มีส่วนร่วมเป็นกรรมการทุกครั้ง ซึ่งมีความเข้าใจในนโยบาย และเงื่อนไขการแข่งราคาเป็นอย่างดี สามารถช่วยในการตัดสินใจ กรณีมีข้อโต้แย้งเกิดขึ้น

ปัจจัยเอื้อ

1. มีการดำเนินการมาอย่างต่อเนื่อง ตั้งแต่ปี 2532 โดยค่อยๆเริ่มจากยาที่ ผลการรักษาไม่ชัดเจน เช่น Danzen, Bisolvon, Actifed, vitamins และยากลุ่ม topical แล้วค่อยๆขยายไปกลุ่มอื่นๆ เมื่อมีโอกาสในด้านงบประมาณและเกณฑ์ในการตรวจสอบคุณภาพที่ชัดเจน
2. ผู้บริหารและอาจารย์แพทย์ผู้ใหญ่ ให้นโยบายและให้การสนับสนุนที่ชัดเจน
3. แพทย์รุ่นปัจจุบันคุ้นเคยกับการใช้ยา generic ตั้งแต่เป็นนักศึกษาแพทย์
4. มีการปรับเกณฑ์การคัดเลือกทุกปี โดยนำปัญหาที่พบจากผู้เกี่ยวข้อง ทั้งทีมบริหาร แพทย์ผู้เกี่ยวข้อง และบริษัทยา ให้มีความครอบคลุมและชัดเจนยิ่งขึ้น



3.3 ประสพการณ์การคัดเลือกยาสามัญของโรงพยาบาลบุรีรัมย์

ภก.วิพิน กาญจนการุณ

ภญ.จารุณี วงศ์วัฒนาเสถียร

กลุ่มงานเภสัชกรรมโรงพยาบาลบุรีรัมย์

การคัดเลือกยา

การคัดเลือกยาเข้าโรงพยาบาลของโรงพยาบาลบุรีรัมย์ แบ่งออกเป็น 2 กรณีหลัก คือ 1) ไม่เคยมียานั้นในบัญชียาของโรงพยาบาลมาก่อน และ 2) มียา generic นั้นอยู่แล้วแต่อยากเปลี่ยนผู้ผลิตรายอื่น โดยมีขั้นตอนการดำเนินการที่แตกต่างกันไป ดังนี้คือ

กรณีที่ไม่เคยมียาในบัญชียาของโรงพยาบาลมาก่อน

1. กลุ่มงานเภสัชกรรมทำการสำรวจความต้องการทั้งจาก แพทย์ เภสัชกร โดยแจกใบเสนอซื้อขายให้แก่แต่ละแผนก และในแต่ละแผนกทำการทบทวนเบื้องต้นภายในแผนกก่อน เพื่อป้องกันการเสนอซื้อขายที่มากเกินไป นอกจากการเสนอซื้อขายใหม่แล้ว อาจมีการเสนอในด้าน dosage form ต่างๆ ยกตัวอย่างเช่น เภสัชกรเสนอให้มี warfarin 2 และ 3 mg เพื่อความสะดวกในการรับประทานยาของผู้ป่วย ซึ่งเภสัชกรมักจะได้รับข้อมูลด้านยาระหว่างการปฏิบัติงานบนหอผู้ป่วย หรือแผนกผู้ป่วยนอก

2. หน่วยบริการเภสัชสนเทศ (DIS) หรือเรียกรวมนๆว่า หน่วยปรับปรุงบัญชียา ทำหน้าที่รวบรวมข้อมูลที่ได้รับ เพื่อเสนอกรรมการ PTC ซึ่งส่วนใหญ่เป็นอาจารย์แพทย์ แต่ในทางปฏิบัติมักจะประสบปัญหา คืออาจารย์แพทย์ไม่มีเวลาทบทวนในรายละเอียดปลีกย่อยจึงทำให้เกิดความล่าช้า ทางโรงพยาบาลจึงแก้ไข



ปัญหาโดยการจัดตั้งอนุกรรมการชุดเล็กซึ่งมีแพทย์ที่นำเชื้อถือเป็นกรรมการ ทำหน้าที่พิจารณาว่าควรนำยาดังกล่าวเข้า หรือตัดยาออกจากบัญชียาโรงพยาบาลหรือไม่ เช่น ยาที่เลิกผลิต ยาที่มีอัตราการใช้ต่ำ ยาที่ไม่มีการสั่งใช้ (dead stock) หรือมียาอื่นที่ดีกว่า

3. ผลการพิจารณาของคณะอนุกรรมการชุดเล็กจะนำเสนอให้ PTC พิจารณารับรอง แต่หากมีรายการยาจำนวนมาก PTC ก็จะมีการพิจารณาอีกครั้ง

4. เกสซ์กรทำการบันทึกรายการยาที่ผ่านการพิจารณา เพื่อทำการจัดซื้อ จัดหา และเตรียมพร้อมเพื่อใช้ในงานบริการผู้ป่วย

กรณีมียา generic อยู่แล้วแต่อยากเปลี่ยนผู้ผลิตใหม่ไม่เคยมียา generic นั้นในโรงพยาบาลมาก่อน

สิ่งที่พิจารณาคือ จะดูว่ายาที่เสนอมามีอยู่ท้องตลาดของบริษัทใดบ้าง จึงจะทำการคัดเลือกบริษัทฯ โดยศึกษาข้อมูลจากหนังสือ Green book หรือบริษัทที่เคยติดต่ออยู่เสมอ เนื่องจากเราจะทราบข้อมูลการจัดการภายในบริษัทและการบริการ และต้องทราบด้วยว่าบริษัทดังกล่าวติด black list กับทาง อย.หรือไม่ จากนั้นจะเรียกบริษัทที่สนใจมาคุย เพื่อดูรูปแบบยา ลักษณะยา บรรจุภัณฑ์ ว่ามีปัญหาหรือไม่ ทำการต่อรองราคา นอกจากนี้จะต้องทำการตกลงกับบริษัทฯ ในกรณีที่โรงพยาบาลต้องการส่งตรวจยาที่เสนอ ทางบริษัทจะต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่ายทั้งหมด ซึ่งจะส่งตรวจสอบที่กรมวิทย์ (ทางโรงพยาบาลจึงมีกรรมการชุดพิจารณาเพื่อติดตามคุณภาพของยา) ทางโรงพยาบาลจะเน้นคุณภาพก่อน และราคาค่อยให้ความสำคัญรองลงมา ตัวอย่างเช่น เมื่อเร็วๆ นี้ ทางโรงพยาบาลได้เปลี่ยน ยา Ofloxacin จาก 100 mg เป็น 200 mg เราก็เลือกสั่งซื้อกับบริษัทหนึ่ง ซึ่งราคาก็สูงพอสมควร แต่บริษัทมีความน่าเชื่อถือได้รับการรับรอง เพราะที่ผ่านมา Ofloxacin ขนาด 100 mg ละลายยากมาก จึงเชิญกรรมการมาตรวจสอบ



การละลายให้ดู และบอกเหตุผลว่าทำไมต้องเปลี่ยน และทำไมต้องเลือกบริษัทนี้

นอกจากนี้ เราจะเน้นความปลอดภัยของผู้ป่วยต้องมาก่อน เช่น การขอเปลี่ยนยาพ่น หอบหืดที่ผู้ป่วยบ่นว่าขม หรือ การเปลี่ยนยา Warfarin จะพยายามไม่เปลี่ยนบ่อยเพราะจะเกิดปัญหาความร่วมมือในการรับประทานยาเพราะทางโรงพยาบาลได้กำหนดรูปแบบให้ผู้ป่วยจดจำการรับประทานยาตัวนี้ไว้แล้ว

การติดตามตรวจสอบยา

โดยปกติจะมีการสุ่มตรวจยาโดยส่งไปที่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยมีระบบการเฝ้าระวังสำหรับการติดตามตรวจสอบยาที่มีใช้ในโรงพยาบาลหลายจากช่องทาง ได้แก่ การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ยาใหม่ที่อยู่ระหว่างติดตามความปลอดภัยในการใช้ feedback ที่เภสัชกรซึ่งปฏิบัติงานที่หอผู้ป่วยได้รับจากพยาบาล รวมถึงการจัดให้มีช่องทางในการรายงานผลการใช้ยาทั้งจากบุคลากรในกลุ่มงานฯและนอกกลุ่มงานฯ สาเหตุที่ทำให้ต้องเปลี่ยนยาให้ผู้ป่วย เช่น เกิดปัญหาในการละลายยา บรรจุภัณฑ์ ยกตัวอย่างเช่น Tazocin มีปัญหาการละลายยาก ซึ่งตอนนั้นแก้ปัญหาโดยการที่เภสัชกรปรึกษากันภายในหน่วยงานและเชิญบริษัทที่จำหน่ายมาคุย หรือกรณียา Octreotide ในรูปแบบยาฉีดที่จะต้องแช่เย็น แต่พบปัญหาว่า ampule บางมาก และเมื่อถูกความเย็นมากก็เกิดการแตกระหว่างการขนส่ง ทางกลุ่มงานเภสัชฯ ก็คุยกับบริษัทผู้จำหน่ายทันที

สิ่งที่พิจารณาเมื่อจัดซื้อยา

การสั่งซื้อยา ทางโรงพยาบาลจะกำหนด specification ตามรูปแบบของยานั้นๆ โดยอ้างอิงจาก Pharmacopoeia (USP หรือ BP) หรือข้อมูลด้าน specification ที่กระทรวงจัดทำขึ้นเป็น และข้อกำหนดที่โรงพยาบาลเพิ่มเติมขึ้น เช่น ยาเย็นจะดูระบบขนส่งเป็นหลัก ยาฉีดจะดู stability หลังมีการละลาย หากเป็นยาที่มีผู้จำหน่ายเพียงบริษัทเดียวจะกำหนด specification แบบกลางๆ ทาง

บริษัทจะต้องส่งใบรับรองการตรวจสอบคุณภาพตาม specification นั้นๆ มาให้ นอกจากนั้นจะพิจารณาข้อมูลทางวิชาการเกี่ยวกับยาที่สั่งซื้อ นโยบายและสถานะทางการเงินของโรงพยาบาล แต่ปัญหาเกี่ยวกับการกำหนด specification ของโรงพยาบาลหลายแห่ง คือ ขาดองค์ความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้อง รวมถึงการมีผลประโยชน์จากบริษัทฯ

ความน่าเชื่อถือของใบวิเคราะห์ยา

สำหรับความน่าเชื่อถือของใบวิเคราะห์ยา ยังคงต้องเชื่อเอกสารที่บริษัทฯ ส่งมาให้ก่อน ยกเว้น สุ่มตรวจผลวิเคราะห์และพบว่าไม่ผ่านจึงจะเรียกบริษัทมาคุยกัน ตอนนี้นักรมวิทย์ฯ กำลังในการรับตรวจวิเคราะห์ยาก่อนข้างจำกัด แต่อย่างไรก็ตาม ไม่แน่ใจว่าเราจะอาศัยช่องทางจากคณะเภสัชศาสตร์ได้หรือไม่อย่างไร ตอนนี้ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ สนับสนุนด้านการตรวจวิเคราะห์ให้กับโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ เราจะทำอย่างไรเพื่อนำข้อมูลดังกล่าวมาแลกเปลี่ยนให้โรงพยาบาลอื่นๆ ทราบเพื่อให้เกิดการใช้ข้อมูลอย่างมีประสิทธิภาพ รวมถึงทำอย่างไรให้เกิดความเป็นธรรมกับบริษัทฯ ด้วย เพราะส่วนใหญ่โรงพยาบาลจะสนใจส่งตรวจวิเคราะห์เฉพาะยาจากบริษัทที่โรงพยาบาลสั่งซื้อ ในความคิดเห็น คิดว่าเลือกตรวจวิเคราะห์ประมาณ 3 บริษัท ก็น่าจะครอบคลุมได้ 70-80% ของโรงพยาบาลที่จะนำข้อมูลไปใช้ได้

การคัดเลือกยาที่มีจำหน่ายหลายบริษัท

ขั้นตอนแรกจะตรวจสอบก่อนว่าผลใบวิเคราะห์ผ่านหรือไม่ ถ้าผลตรวจไม่ผ่าน ก็จะไม่เปิดดูราคา จะเข้าไปดูของบริษัทที่ผ่านเท่านั้น หากผลตรวจใบวิเคราะห์ ผ่านหลายบริษัท ดังนั้น จะมาดูที่ราคาต่อไป แต่สุดท้ายจะเลือกอันที่ไม่ใช่ราคาต่ำสุดก็ได้ แต่ต้องมีข้อมูลอธิบายได้ เพื่อป้องกันว่าเรามีส่วนได้ส่วนเสีย



กับบริษัทฯ บางครั้ง บริษัทที่ผ่านการคัดเลือก ไม่ตรงใจเรา แต่ต้องทำใจยอมรับที่ไม่ตรงใจเรา เช่น packaging ที่ไม่ได้คุณภาพพอที่ต้องการ แต่ละบริษัทมีรูปแบบแตกต่างกันไป เช่น บางบริษัทหุ้มด้วย foil บางบริษัทเป็นแผ่นใส สาเหตุเนื่องจาก เราเขียน specification ไว่กลางๆ ไม่ครอบคลุมในประเด็นดังกล่าว ดังนั้น เภสัชกรต้องมีความรอบคอบพอสมควร และต้องจับผิดเก่ง เพื่อป้องกันการเกิดปัญหาดังกล่าว ทางเราจะตรวจสอบเอกสารที่บริษัทขายยื่น เช่น ด้านการขนส่ง การจัดเก็บ รวมถึงลักษณะบรรจุภัณฑ์ด้วย

การควบคุมค่าใช้จ่ายด้านยาในขั้นตอนการจัดซื้อ

โรงพยาบาลบุรีรัมย์ใช้ยา generic เป็นส่วนมาก เนื่องจากเป็นนโยบายที่ชัดเจนและเข้มแข็งของกลุ่มงานเภสัชกรรม หากเกิดกรณีเปลี่ยนผู้บริหรนโยบายนี้ก็ยังคงเดิม การควบคุมค่าใช้จ่ายด้านยาก็คงไม่มีปัญหา อย่างไรก็ตามต้องรับฟังข้อมูลจากผู้ขายด้วย ถ้าจำเป็นก็ใช้ยา original ได้ เช่นเดียวกัน

มีการพิจารณาข้อมูลการจัดซื้อต่อปี โดยแจ้งในที่ประชุม PTC รวมถึงชี้แจงให้บุคลากรในกลุ่มงานเภสัชกรรมทราบ เพื่อช่วยกันดูแลการใช้ยาให้เกิดความเหมาะสม และเข้าใจถึงบริบทของโรงพยาบาล เพราะบางครั้งเวลามียาใหม่ที่บริษัทยานำเสนอ ก็จะมีผู้สนใจอยากให้มีการนำเข้ามาในโรงพยาบาล ตรงนี้จึงมีความจำเป็นที่ต้องสร้างความตระหนักให้ผู้ปฏิบัติงานทราบ

เรื่องนโยบายจากส่วนกลาง หัวหน้าเภสัชฯ จะติดตามข้อมูลและนำมาถ่ายทอดให้น้องๆ ในกลุ่มงานเภสัชกรรมทราบเกี่ยวกับ งบประมาณ รายรับ-รายจ่าย หนี้ ผลกระทบจากระบบจ่ายเงินบัญชีกลางและสปสช. ทำให้เรามองตัวเองออกว่าสถานการณ์เป็นอย่างไร แต่อย่างไรก็ตาม ควรให้แพทย์ได้มีทางเลือกในการใช้ยาด้วย ไม่ใช่จะคุมราคายาให้ต่ำที่สุดในประเทศ ซึ่งปัจจัยที่

ทำให้เราทำงานได้ราบรื่น เช่น การมีคณะกรรมการที่ทำงานร่วมกันเป็นคนที่เปิดกว้าง ยอมรับฟังความคิดเห็นของผู้อื่น

สำหรับฝ่ายจัดซื้อ จะสืบค้นข้อมูล website (www.dmsic.moph.go.th) ดูราคากลาง (ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ) และราคาอ้างอิง รวมถึงข้อมูลยาที่พบปัญหาและถูกเรียกเก็บคืน เพื่อใช้ในการต่อรองราคา รวมทั้งต้องเปิดโอกาสให้มีการแข่งขันราคา

ปัญหาที่พบเมื่อมีการนำเสนอยาของทางบริษัทฯ

- บริษัทเปลี่ยน finished product แล้วไม่ทำการวิเคราะห์เพิ่มเติม ทางโรงพยาบาลก็จะขอใบวิเคราะห์ใหม่
- บริษัทเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์หรือเพิ่ม test item ในการวิเคราะห์ แต่ไม่ไปขอแก้ไขทะเบียนยา ฉะนั้นสิ่งที่ขึ้นทะเบียนไว้ไม่ว่าจะเป็น test item, test method or limit ไม่ได้สอดคล้องกับสิ่งที่เปลี่ยนแปลงในปัจจุบัน
- ยาที่มีบริษัทจำหน่ายเพียงรายเดียว (monopoly) ทางโรงพยาบาลจะเขียน specification ในการจัดซื้อแบบกลางๆ ซึ่งได้ปรึกษากันในทีมกันก่อนว่าจะยอมรับได้หรือไม่
- ยา original กับ local made บางบริษัทมีผลทาง clinical trial แต่ประสิทธิภาพจากการใช้ในผู้ป่วยเราก็ไม่แน่ใจ หรือข้อมูลบางอย่างที่บริษัทส่งมาให้ เราไม่ทราบข้อมูลเชิงลึก เช่น ปัญหาเรื่องเกลือ รวมถึงข้อมูลยาซึ่งตีพิมพ์ในวารสาร แต่เราไม่สามารถเข้าสืบค้นข้อมูลได้ ทางโรงพยาบาลตั้งหลักโดยการพิจารณาว่า สิ่งของบริษัท original ให้ข้อมูลมานั้น มีความจำเป็นที่เราต้องให้ความสำคัญมากหรือไม่ เช่น รายงานการปนเปื้อนของ particulate matter ที่ส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ซึ่งเราก็



เชื่อว่าจริง แต่เราจะต้องมาดูว่า ข้อมูลที่รายงานด้านการปนเปื้อนระหว่าง original กับ generic ซึ่งอาจไม่เท่ากัน แต่เกินมาตรฐานหรือไม่ หรือในช่วงหลังมานี้ บริษัท original จะเน้นเรื่องรูปแบบเกลือในยาชนิดในด้านช่วยให้เกิดความคงตัว หรือช่วยในการละลาย เป็นต้น เช่น หากผสมกับตัวละลายนี้จะอยู่ได้ 24 ชั่วโมง ทั้งที่จริงๆ แล้วเราก็ไม่เคยใช้สารนี้มาผสม แต่สำหรับยา piperacillin ของ generic ซึ่งละลายยาก ต้องผสมทิ้งไว้ 8 ชั่วโมง พยาบาลที่ทำงานบนหอผู้ป่วยไม่สะดวก เพราะต้องผสมทิ้งไว้ก่อนล่วงหน้า เมื่อพิจารณาแล้วเห็นว่าไม่สามารถยอมรับได้จึงเปลี่ยนไปใช้ยา original แทน หรือบางครั้งยา original อ้างว่าหลังผสมแล้วยาจะคงตัวถึง 24 ชั่วโมง ในขณะที่ยา generic มีความคงตัวเพียง 4 ชั่วโมง ซึ่งโดยปกติก็จะให้ยาเสร็จภายใน 4 ชั่วโมง ไม่มีความจำเป็นที่ยาต้องคงอยู่นานถึง 24 ชั่วโมง จึงยังคงใช้ generic อยู่เป็นต้น

ปัจจุบันทางบริษัทจะนำเรื่องการใส่สารบางตัว เพื่อจับสิ่งแปลกปลอมและทำให้ยานั้นดูดีขึ้นกว่าบริษัทอื่นซึ่งเรื่องนี้ Pharmacopoeia ก็ไม่ได้กล่าวถึงเรื่องนี้ก็เลย เช่น ล้างสูตรยาตัวหนึ่ง ซึ่งเป็นยา original ซึ่งแพทย์ขอใช้ เพราะบริษัทแจ้งว่า ยา local made มีเศษแก้ว หรือสิ่งแปลกปลอม แต่ของบริษัท original มีการเติม EDTA เพื่อจับสารแปลกปลอมนั้น แต่ไม่มีข้อมูลตีพิมพ์ในวารสารทางการแพทย์ที่ชัดเจน แพทย์เกรงว่าคนไข้ จะเกิด bleeding ก็เลยใช้ original กรณีนี้ ทางกลุ่มงานเภสัชฯ ใช้วิธีต่อรองราคากับบริษัทยาเพื่อการจัดซื้อ จึงอยากให้ทางมหาวิทยาลัยเข้ามาช่วยตรวจสอบในเรื่องนี้ เพราะการทำ DUE ยาก็ไม่ได้ช่วยพิสูจน์อะไรได้มาก

ข้อเสนอแนะสำหรับเภสัชกรที่ปฏิบัติงานด้านคัดเลือกยา

เภสัชกรควรมีความรู้พื้นฐานในการอ่าน Pharmacopoeia และการแปลผล มีการเรียนรู้อย่างต่อเนื่อง ต้อง update ข้อมูลใหม่ตลอดเวลา จาก website ต่างๆ มีการเข้าร่วมอบรม ประชุม และที่สำคัญต้องมีจริยธรรม รวมถึงมีความรู้ทางด้านคลินิก เพื่อนำมาใช้ประกอบการตัดสินใจ ซึ่งจากประสบการณ์ที่เคยทำงานมา ใช้เวลาประมาณ 2 ปี จึงจะมีความชำนาญมากขึ้น และเมื่อพบปัญหา จะต้องสืบค้น มีการปรึกษาผู้เชี่ยวชาญหรือมีประสบการณ์ เพื่อให้ทราบที่ไปที่มาที่ไปด้วย

สิ่งที่ต้องช่วยกันคิดต่อไป คือ จะทำอย่างไรให้จำนวนโรงงานจะเหมาะสม โดยบริษัทฯ ไม่ลดคุณภาพยาหรือ จำนวนโรงงานไม่น้อยจนเกินไปจนเกิดการผูกขาด ปัจจุบันประเทศเราไม่สามารถทำให้อุตสาหกรรมยาเจริญเติบโตได้ เนื่องจากมีบริษัทมีจำนวนมากกว่า 100 แห่ง ทำให้แต่ละบริษัทได้รับส่วนแบ่งทางการตลาดไม่สูง ซึ่งไม่พอที่จะทำ R&D หากมีการจำกัดจำนวนบริษัทฯ จะช่วยให้เพิ่มมูลค่าการขายของบริษัทยาเหล่านั้นได้ นอกจากนี้ ควรจัดให้มีระบบการติดตามที่ดี เราจะมีกระบวนการติดตามอย่างไร ความถี่ควรเป็นเท่าใด เพราะหากปัจจุบันผลการตรวจวิเคราะห์ผ่านเกณฑ์ ไม่ได้หมายความว่าอีก 3 ปีข้างหน้าจะผ่าน รวมถึงมีการรับรองว่ายาที่ออกมาสู่ตลาดไม่ก่อให้เกิดความปลอดภัย มีคุณภาพ นอกจากนี้ คงต้องอาศัย customer enforcement กับบริษัทฯ เพราะกฎหมายทำอะไรไม่ได้ ต้องใช้วิธีลงโทษทางสังคม



บทที่ 4

4.1 บทเรียน ประสบการณ์การดำเนินงานเกี่ยวกับคุณภาพยาของ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ขั้นตอนและความสำคัญ

ตำรายา (Pharmacopoeia)

คือตำรายาที่ใช้อ้างอิงในการตรวจสอบคุณภาพยารวมทั้งเกณฑ์มาตรฐาน
ของความบริสุทธิ์ของยา มีความสำคัญต่อการควบคุมคุณภาพของยา ตั้งแต่
ขบวนการผลิตไปจนถึงผู้บริโภค โดยตำรายาที่นิยมใช้ในประเทศไทย ได้แก่
United States Pharmacopoeia (USP), British Pharmacopoeia (BP),
European Pharmacopoeia (Phar. Eur.), International Pharmacopoeia,
Japanese Pharmacopoeia (JP) และ ตำรายาของประเทศไทย (Thai
Pharmacopoeia, TP) และกระทรวงสาธารณสุขได้กำหนดให้ ตำรายา USP 27,
BP 2004, International Pharmacopoeia ed.4th เป็นข้อกำหนดขั้นต่ำในการ
ควบคุมคุณภาพยา (minimum requirements) เนื้อหาของตำรายาจะมี 3 ขั้นตอน
คือ General Notices Monographs และ Appendices และมีข้อกำหนดต่างๆ
ของผลิตภัณฑ์ยาที่สำคัญ คือ limit of content และ Assay, Identification,
Uniformity of dosage units, Disintegration, Dissolution, Related
Substances, Particulate matter, Pyrogen (in vivo) และ Bacterial
endotoxins (in vitro), Leak test, Sterility test, Microbial limit test,
Deliverable volume, Minimum fill และ Chromatographic purity



ตำรายาที่เป็นของประเทศไทยชื่อว่า Thai Pharmacopoeia (TP) จัดทำโดยคณะกรรมการจัดทำตำรายาของประเทศไทย กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข จะพิมพ์มอบตามหน่วยงานราชการ และมหาวิทยาลัย จำหน่ายแก่ภาคเอกชนและบุคคลผู้สนใจทั่วไป นอกจากนั้นยังมี Thai Herbal Pharmacopoeia หรือตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย ซึ่งเป็นการร่วมมือระหว่าง กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ องค์การเภสัชกรรม และคณะเภสัชศาสตร์ จากมหาวิทยาลัยต่างๆ มีหัวข้อกำหนดใน monograph คล้ายกับยาแผนปัจจุบัน แต่อาจจะไม่เข้มข้นงวดมากเท่า

ความเท่าเทียมกันของประสิทธิภาพยา (Bioequivalence)

เป็นมาตรฐานสากลที่บริษัทยาผู้ผลิตยาจะต้องทดสอบในยาสามัญ (generic) ทุกตัวที่ผลิต เพราะเป็นการพิสูจน์ว่ายาดังกล่าวมีประสิทธิภาพ (efficacy) เทียบเท่ากับยาต้นแบบ (original) หรือไม่ โดยเมื่อยาต้นแบบหมดสิทธิบัตร บริษัทยาอื่นๆ สามารถที่จะผลิตยาเลียนแบบยาดังกล่าวได้ ซึ่งยาเลียนแบบที่ผลิตขึ้นมาอาจมีสูตรตำรับที่คล้ายคลึงกัน เนื่องจากเป็นข้อมูลที่บริษัทยาต้นแบบต้องระบุไว้ หรืออาจมีความแตกต่างกันในสัดส่วนของส่วนผสมแต่ละตัวในสูตรตำรับ ในขั้นตอนของการทำ BE สิ่งที่ต้องพิจารณาหลักๆ คือ การเลือกอาสาสมัคร Good clinical practice การคำนวณกลุ่มตัวอย่างที่ถูกต้อง และการวิเคราะห์ โดยข้อมูลดังกล่าวที่ได้มานั้นจะสามารถพิจารณาจาก Guideline ของการทำ BE ได้ ขั้นตอนการทํานั้นมีความสำคัญมาก ต้องมีการทบทวนความรู้ใหม่ๆ อยู่เสมอ ตัวอย่างที่ได้้นั้นมาจาก Biological tissue คือ เลือด ปัสสาวะ และควรต้องทำ Full validation ในประเทศไทยมีการดำเนินการติดตามความปลอดภัยและการศึกษา BE ของยาตัวใหม่ ได้แก่ 1. ยาใหม่ (ยาต้นแบบ) ที่ขอขึ้นทะเบียนตำรับจะต้องผ่านการติดตามความปลอดภัย 2 ปี



2. ยาใหม่ที่เป็นผลิตภัณฑ์ยาสามัญ (generic product) ที่ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการการศึกษาวิจัยความปลอดภัยและประสิทธิภาพของตำรับยาแผนปัจจุบันที่ใช้สำหรับมนุษย์ ภายหลังจากการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ต้นแบบ ดำเนินการได้ครบ 2 ปี หรือเริ่มต้นทำการศึกษา BE ได้เมื่ออายุสิทธิบัตรของยาใหม่ต้นแบบที่ได้รับจดทะเบียนสิทธิบัตรเป็นครั้งแรกสุดในประเทศ ได้สิ้นสุดลง 3. เลือกใช้ยาที่มีความประสงค์ของการผลิตเพื่อให้ผ่าน (bio-batch) ซึ่งบริษัทอาจเลือกใช้ raw material อย่างดี แต่เมื่อทำในปริมาณที่มากขึ้น (scale up) อาจมีการเปลี่ยนแปลงได้จึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีการควบคุมการติดตามเพื่อให้เกิดความมั่นใจในคุณภาพยาที่ยกเว้นไม่ต้องทำ BE ได้แก่ ยาที่ละลายน้ำได้ดี ไม่มีปัญหาการดูดซึม ยาที่มีขนาดต่างๆ ยาฉีดเข้าเส้นเลือดในรูป solution ยาที่ไม่ต้องการให้มีการดูดซึมที่ GI, Topical, nasal spray แต่ต้องใช้วิธีการอื่นๆ ที่สามารถยืนยันความเทียบเท่าได้

สารปนเปื้อนในเภสัชภัณฑ์ (Impurities in drug products)

สามารถจำแนกได้ดังนี้

1. สารที่เกิดจากการสลายตัว (Degradation products)
2. สารที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างเภสัชเคมีภัณฑ์กับสารช่วยทางเภสัชกรรม (Reaction products of the drug substance with an excipient)
3. สารที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างเภสัชเคมีภัณฑ์กับภาชนะบรรจุ (Reaction products of the drug substance with containers) แต่ไม่รวมถึงสารปนเปื้อนจากสารช่วยทางเภสัชกรรม สารปนเปื้อนที่ถูกปลดปล่อยออกจาชนะบรรจุ ผลิตภัณฑ์ทางชีวภาพ/เทคโนโลยีชีวภาพ เปปไทด์ โอลิโกนิวคลีโอไทด์ เภสัชภัณฑ์รังสี ผลิตภัณฑ์จากการหมัก และผลิตภัณฑ์กึ่งสังเคราะห์ที่ได้จากพืชและสัตว์ สารปนเปื้อนจากภายนอกที่เกิดจากการไม่ปฏิบัติตามวิธีปฏิบัติที่ดีทาง

อุตสาหกรรม (GMP) รูปแบบของผลึกผงยา (Polymorphic forms) และ enantiomeric impurities

การพิจารณาสำหรับสารปนเปื้อนในเภสัชภัณฑ์ จะมีข้อกำหนดในการรายงานปริมาณของสารที่เกิดจากการสลายตัวโดยพิจารณาเปรียบเทียบกับปริมาณยาสูงสุดที่ได้รับต่อวัน (Maximum daily dose) ของสารที่เกิดจากการสลายตัวของสารที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างเภสัชเคมีภัณฑ์กับสารช่วยทางเภสัชกรรมหรือภาชนะบรรจุ จะต้องอยู่บนพื้นฐานของการประเมินความเป็นไปได้ทางวิทยาศาสตร์ และมีผลการศึกษาทางห้องปฏิบัติการในการตรวจวัดสารปนเปื้อน การพิจารณาวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ในการวิเคราะห์สารปนเปื้อนในเภสัชภัณฑ์ ผ่านกระบวนการตรวจสอบวิธีวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures) ซึ่งได้มีการกำหนดไว้ใน ICH guideline for Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1) ซึ่งมีหัวข้อดังต่อไปนี้ ความจำเพาะ (Specificity) ความถูกต้อง (Accuracy) ความแม่นยำ (Precision) ขอบเขตต่ำที่สุดที่สามารถตรวจวัดได้ (Detection limit) ขอบเขตต่ำที่สุดที่สามารถตรวจวิเคราะห์เชิงปริมาณได้ (Quantitation limit) ความสัมพันธ์เชิงเส้น (Linearity) ช่วงหรือพิสัยที่ทำการตรวจวิเคราะห์ (Range) และความคงทนของวิธีวิเคราะห์ (Robustness)

ความสำคัญของ Biosimilar

Biosimilar เป็นการเรียกผลิตภัณฑ์ยาซึ่งผ่านระบบการขึ้นทะเบียนที่มีการประเมินความคล้ายคลึงกับยาต้นแบบในกรณีที่ยาต้นแบบหมดสิทธิบัตรลง โดยกลุ่มยาที่สามารถใช้เกณฑ์ในการประเมินความคล้ายคลึงนี้จะใช้เฉพาะกับตัวยาที่เป็น well-established และ well-characterized



ที่มาและแนวคิดในการพิจารณา มาจากกระบวนการผลิตยาถึงแม้ว่าถึงแม้จะผลิตออกมาได้ลำดับของกรดอะมิโนเหมือนกัน แต่ไม่ได้หมายความว่ายาดังกล่าวจะให้ผลการรักษาเหมือนกันกับยาต้นแบบทุกประการ เพราะว่ายาที่มีความคล้ายคลึงกับยาต้นแบบที่เป็น biologic products หรือ biotechnology derived products นั้น มีโครงสร้างซับซ้อน การออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มโปรตีน การจัดเรียงโครงสร้างของกลุ่มโปรตีน ที่มีความแตกต่างกัน ซึ่งโครงสร้างดังกล่าว นั้นเป็นส่วนสำคัญต่อการออกฤทธิ์ทางชีววิทยา (biological activity) และหากระบวนการผลิตที่แตกต่างกันอาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของแต่ละผลิตภัณฑ์ที่ได้ และเมื่อผ่านกระบวนการในการตรวจสอบและขึ้นทะเบียนยา จึงเป็นกระบวนการที่มีความจำเป็นที่จะต้องมีหลักเกณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับการขึ้นทะเบียน ต้องมีการเทียบความคล้ายคลึงกับยาต้นแบบหรือผลิตภัณฑ์อ้างอิง (Reference product) โดยต้องมีการนำข้อมูลส่วนคุณภาพทั้งหมด คุณสมบัติ และลักษณะสำคัญของตัวยาคือเป็นข้อมูลการศึกษาแบบ full characterization มาเทียบกันแบบ head to head ในสถานะเดียวกันกับผลิตภัณฑ์อ้างอิง

4.2 บทเรียน ประสบการณ์การดำเนินงานเกี่ยวกับคุณภาพยาของโรงพยาบาล

ขั้นตอนและความสำคัญ

โรงพยาบาลรามาริบัติ ที่มาของการทำงานด้านการควบคุมคุณภาพยา มาจากการทำงานด้านเภสัชกรรมคลินิก มักได้รับคำถามและข้อร้องเรียนจากแพทย์และบุคลากรที่ปฏิบัติงาน โดยยาที่ทำการเสนอเข้าโรงพยาบาลจากบริษัทยานั้นมีจำนวนมากหลายกลุ่ม โดยคณะกรรมการจะพิจารณากลับกรองยาดังกล่าว ก่อน จัดซื้อเข้าโรงพยาบาล ด้านการควบคุมคุณภาพยาที่จัดซื้อ มีที่มาจากการที่แพทย์มีประสบการณ์ไม่ดีในการใช้ยา โดยพบว่า เมื่อ 2 ปีที่ผ่านมาแพทย์ได้รายงานว่ามีผู้ป่วย Shock เกือบทั้ง ward จากการใช้ยา Local made ตัวเดียวกัน จึงหยุดการใช้ยาและทำการทดสอบคุณภาพยา นอกจากนี้ยา Local made มีความแตกต่างกันในราคาซึ่งถ้าเป็นไปตามกฎระเบียบนั้น การซื้อยาราคาต่ำสุดผู้ตัดสินใจไม่ต้อง Defense ในประเด็นอื่นๆ ทำให้ประเด็นของการตรวจสอบในรายละเอียดของคุณภาพยาถูกมองข้ามไป

โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ มีนโยบายชัดเจนในเรื่องของการนำยาสามัญเข้ามาทดแทนยาต้นแบบ เพื่อเป็นการลดค่าใช้จ่ายสูงที่ไม่จำเป็น และก่อนที่จะมีการจัดซื้อทุกครั้งจะต้องมีการตรวจสอบตามเกณฑ์ก่อนทุกรายการโดยขั้นตอนของการคัดเลือกยาจะเริ่มต้นพิจารณาจาก ด้านกายภาพ พิจารณาคุณลักษณะยาและบรรจุภัณฑ์ ด้านคุณภาพ ตรวจสอบจากประวัติข้อมูลวิเคราะห้ของมอ. รายชื่อผลิตภัณฑ์ยาคุณภาพและผู้ผลิต (green book) และสปสช. ตรวจสอบข้อมูลบริษัท ประวัติการให้บริการหลังการขาย ราคาและการตัดสินใจเลือกบริษัทที่ผ่านเกณฑ์และเสนอราคานต่ำที่สุด เมื่อยาที่เคยเข้ามาใช้ในโรงพยาบาลแล้วก็จะมีการสุ่มตรวจคุณภาพเป็นระยะๆ โดยมีเกณฑ์การตรวจสอบตามความสำคัญของ



ยาและศักยภาพของแหล่งตรวจสอบ มีการจัดทำแผนตรวจสอบยาประจำปี และ นำผลเข้าแจ้งต่อกรรมการยาและสื่อสารผ่านเว็บไซต์คณะ รวมถึงเผยแพร่พ. เครือข่าย โรงพยาบาลมีการเตรียมความพร้อมด้านศักยภาพในการทำงานด้านยา เป็นต้นว่า การสืบค้นยาสามัญใหม่ๆ เพื่อนำเข้าทดแทน การจัดทำรายการข้อมูล ยาที่เปิดแข่งขันประจำปี คัดกรองบริษัทยาที่เสนอตัวแข่งราคา การเตรียมข้อมูล ด้านประเด็นคุณภาพยา รวมทั้งการมีทีมบริหารที่เข้มแข็งเข้าใจนโยบาย เงื่อนไข และสามารถตัดสินใจได้

โรงพยาบาลบุรีรัมย์มีการคัดเลือกยาเข้าโรงพยาบาล แบ่งออกเป็น 2 กรณี หลัก คือ 1) ไม่เคยมียานั้นในบัญชียาของโรงพยาบาลมาก่อน โดยจะมีการสำรวจ ความต้องการทั้งจากแพทย์ เภสัชกร และทำการทบทวนเบื้องต้นภายในแผนก ก่อน นำเสนอต่อคณะกรรมการพิจารณา และ 2) มียา generic นั้นอยู่แล้วแต่ อยากเปลี่ยนผู้ผลิตรายอื่น จะพิจารณาว่ายาดังกล่าวเป็นของบริษัทใดบ้าง แล้ว ศึกษาข้อมูลการจัดการภายในรวมทั้งการบริการของบริษัทจาก Green book และ เรียนบริษัทที่น่าสนใจเข้าพูดคุย ในเรื่องของรูปแบบยา ลักษณะยา บรรจุภัณฑ์ และการสุ่มตรวจโดยบริษัทต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่ายทั้งหมด การสั่งซื้อยา โรงพยาบาลจะกำหนด Specificationตามรูปแบบการใช้ยานั้นๆ โดยอ้างอิงจาก Pharmacopoeia (USP หรือ BP) หรือข้อมูลด้าน specification ที่กระทรวงจัดทำ ขึ้น ด้านการควบคุมค่าใช้จ่าย โรงพยาบาลจะใช้ยา Generic เป็นส่วนมากซึ่งเป็น นโยบายที่ชัดเจนและเข้มแข็งของกลุ่มเภสัชกรรม สำหรับฝ่ายจัดซื้อ จะสืบค้น ข้อมูล website (www.dmsic.moph.go.th) ดูราคากลาง (ยาในบัญชียาหลัก แห่งชาติ) และราคาอ้างอิง รวมถึงข้อมูลยาที่พบปัญหาและถูกเรียกเก็บคืน เพื่อใช้ ในการต่อรองราคา รวมทั้งต้องเปิดโอกาสให้มีการแข่งขันราคา

ปัญหาอุปสรรค

ในการพิจารณาคัดเลือกยาเข้าโรงพยาบาล พบว่ามีปัญหาและอุปสรรคที่โรงพยาบาลประสบ ซึ่งเป็นปัญหาทั้งภายในและภายนอก โดยปัญหาที่พบในครั้งนี้ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ได้ให้ข้อมูลเกี่ยวกับปัญหาที่พบในขั้นตอนของการคัดเลือกยา และการติดตามตรวจสอบคุณภาพยา คือ

1. การพิจารณาคัดเลือกยาระหว่างบริษัทที่มีและไม่มีข้อมูล Bio-equivalent (BE)
2. ยาชีววัตถุและยามะเร็ง ไม่สามารถตรวจสอบคุณภาพได้และแพทย์ไม่เชื่อถือคุณภาพยา generic
3. ยาที่มีปัญหาการใช้จากการที่แพทย์และผู้ป่วยแจ้ง
4. ประเด็นเอกสารกำกับยาเดียวกันที่ครอบคลุมข้อบ่งชี้ไม่เท่ากันระหว่างยา original และยา generic
5. ผลการวิเคราะห์ยาได้ผลที่ล่าช้า บางครั้งยานั้นมีการใช้ไปแล้ว ต้องทำการเรียกคืนและเปลี่ยนไปซื้อยาของบริษัทที่วิเคราะห์ผ่าน
6. แหล่งวิเคราะห์ขาดสารมาตรฐาน ทำให้เป็นภาระของโรงพยาบาลในการจัดหาสารมาตรฐานดังกล่าว รวมทั้งค่าใช้จ่ายในการวิเคราะห์ค่อนข้างสูง

ทั้งนี้ โรงพยาบาลบุรีรัมย์ได้ให้ข้อมูลเกี่ยวกับปัญหาที่พบเมื่อมีการนำเสนอยาของบริษัทยา ดังนี้

1. บริษัทเปลี่ยน finished product แล้วไม่ทำการวิเคราะห์เพิ่มเติม ทางโรงพยาบาลก็จะขอใบวิเคราะห์ใหม่
2. บริษัทเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์หรือเพิ่ม test item ในการวิเคราะห์ แต่ไม่ไปขอแก้ไขทะเบียนยา ฉะนั้นสิ่งที่ขึ้นทะเบียนไว้ไม่ว่า



จะเป็น test item, test method or limit ไม่ได้สอดคล้องกับสิ่งที่เปลี่ยนแปลงในปัจจุบัน

3. ยาที่มีบริษัทจำหน่ายเพียงรายเดียว (monopoly) ทางโรงพยาบาลจะเขียน specification ในการจัดซื้อแบบกลางๆ ซึ่งได้ปรึกษากันในที่มกันก่อนว่าจะยอมรับได้หรือไม่
4. ยา original กับ local made บางบริษัทมีผลทาง clinical trial แต่ประสิทธิภาพจากการใช้ในผู้ป่วยไม่แน่ใจ หรือการไม่ทราบข้อมูลเชิงลึกข้อมูลบางอย่างที่บริษัทส่งมาให้

ข้อเสนอแนะ

จากประสบการณ์การดำเนินงานของโรงพยาบาลรามาริบัติ ได้มีการเสนอข้อเสนอนะที่น่าสนใจ ได้แก่

1. เกสัชกรจะต้องให้ความสำคัญกับผู้ป่วยเป็นหลัก การเข้าถึงยาที่มีคุณภาพอย่างเท่าเทียม โดยการทำความเข้าใจกับการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล
2. บุคลากรที่ทำหน้าที่ในการจัดซื้อต้องให้ความสำคัญกับการจัดซื้อและควบคุมคุณภาพยา โดยต้องต้องความรู้ ทักษะที่ดี คุณธรรม ตั้งตนให้หลุดพ้นจากผลประโยชน์ที่เสนอเข้ามาและไม่เกี่ยวข้องับบริษัทยา
3. บริษัท Local made ควรจะให้การลงทุนในเรื่องของการพัฒนาที่มากกว่าการลงทุนเพื่อการส่งเสริมการตลาด และภาครัฐก็ควรให้การสนับสนุนในเรื่องนี้เช่นเดียวกัน
4. การคัดเลือกยาคุณภาพ เกสัชกรต้องมีความรู้และความสามารถ ทั้งในเรื่องของเกณฑ์ที่ต้องใช้ ในการพิจารณาเปรียบเทียบ รวมทั้งการวิเคราะห์ข้อมูลบริษัทยา

5. นโยบายทั้งของผู้บริหารโรงพยาบาลและนโยบายระดับประเทศควรสนับสนุนด้านการควบคุมคุณภาพยาที่ชัดเจน โปร่งใสและคำนึงผลประโยชน์ของผู้ป่วยเป็นสำคัญ รวมทั้งการสร้างเครือข่ายด้านเภสัชกรรม กรมบัญชีกลาง และสปสช.

ประสบการณ์ในการดำเนินงานด้านยา ไม่ว่าจะเป็นเรื่องของการคัดเลือกยา การตรวจสอบคุณภาพยารวมทั้ง นโยบายสนับสนุนการใช้ยาสามัญ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ มีปัจจัยเอื้อที่ส่งผลให้การดำเนินการได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยทางโรงพยาบาลได้ให้ข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยเอื้อได้แก่

1. โรงพยาบาลมีการดำเนินการอย่างต่อเนื่อง ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2532 โดยค่อยๆ เริ่มจากยาที่ผลการรักษาไม่ชัดเจน แล้วค่อยๆ ขยายไปในกลุ่มอื่นๆ เมื่อมีงบประมาณสนับสนุนและมีเกณฑ์ในการตรวจสอบที่ชัดเจน
2. ผู้บริหาร รวมทั้งอาจารย์แพทย์ผู้ใหญ่มิมีส่วนสำคัญมากในเรื่องของการกำหนดนโยบายและการให้การสนับสนุน
3. การสร้างความคุ้นเคยในการใช้ยา Generic ให้กับนักศึกษาแพทย์ตอนกำลังศึกษา ก็เป็นส่วนหนึ่งของปัจจัยที่ส่งผลมาเมื่อเป็นแพทย์ในปัจจุบัน ที่จะคุ้นชินกับยาและเลือกใช้ก่อนเป็นอันดับต้นๆ
4. การปรับเกณฑ์การคัดเลือกยาทุกปี ให้มีความครอบคลุมและชัดเจนมากยิ่งขึ้น โดยการนำปัญหาที่พบจากผู้ที่เกี่ยวข้อง ทั้งทีมงานบริหารแพทย์ ผู้เกี่ยวข้องและบริษัทยา มาพิจารณาและปรับเกณฑ์

โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ได้ให้ความรู้จากประสบการณ์ในการคัดเลือกยาสามัญเข้าโรงพยาบาล โดยการพิจารณานั้นก็มีหลักเกณฑ์ เป็นต้นว่า พิจารณาในเรื่องของความน่าเชื่อถือของไบโอเครเอเชียยา การคัดเลือกยาที่มีจำหน่ายหลายบริษัท ตลอดจนการควบคุมค่าใช้จ่ายด้านยาในการจัดซื้อ ซึ่งขั้นตอนดังกล่าวเน้นเภสัชกร



มีส่วนสำคัญเป็นอย่างยิ่ง ทั้งนี้ทางโรงพยาบาลได้ให้ข้อเสนอแนะสำหรับเภสัชกรที่ปฏิบัติงานในการคัดเลือกยา ดังนี้

1. เภสัชกรควรมีความรู้พื้นฐานในการอ่าน Pharmacopeia และการแปลผล รวมทั้งต้องมีการเรียนรู้อย่างต่อเนื่อง ในการค้นคว้าหาความรู้ใหม่ๆ ตลอดเวลา ที่สำคัญต้องมีจริยธรรมรวมทั้งความรู้ทางด้านคลินิก
2. ควรมีการจัดระบบการติดตามที่ดี เกณฑ์ที่ต้องใช้ ระยะเวลาหรือความถี่ ในการวิเคราะห์ และพิจารณาวิธีการ Customer enforcement กับ บริษัทยาในกรณีที่ยาไม่มีความปลอดภัยและคุณภาพเพียงพอ
3. ภาครัฐควรมีการจัดการให้มีจำนวนโรงงานที่เหมาะสม เพื่อป้องกัน บริษัทาลดคุณภาพยาหรือ การผูกขาดเนื่องจากบริษัทยาน้อยเกินไป



00018044



สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย

Health Insurance System Research Office

126 หมู่ 4 ชั้น 5 (อาคาร 10 ชั้น) อาคารวิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนีย์

สถาบันบำราศนราดูร ถนนติวานนท์ 14 ตำบลตลาดขวัญ อำเภอเมือง

จังหวัดนนทบุรี 11000 โทร. 0-2965-9616 โทรสาร 0-2965-9617