

# สรุปหลักการการศึกษาเปรียบเทียบสำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตและความแตกต่างจากการศึกษาเปรียบเทียบสำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง

A brief concept of comparability study for manufacturing process change of biological products and its difference from biosimilar products

วิฑูรย์ วัชรวิทย์บัญชา อาภาสินี สานุนพันธ์  
สำนักยา  
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

## บทนำ

ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะโครงสร้างที่ซับซ้อนประกอบด้วยคุณสมบัติต่างๆ ที่แตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาเคมี<sup>(1)</sup> ผลิตภัณฑ์ประเภทนี้ไม่สามารถใช้การทดสอบคุณสมบัติทางเคมีกายภาพเพียงอย่างเดียวในการระบุว่าผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาขึ้นหรือผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นหลังมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตในขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่ง มีคุณสมบัติเช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ต้นแบบหรือผลิตภัณฑ์ก่อนการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต ซึ่งการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตอาจส่งผลกระทบต่อคุณลักษณะสำคัญของผลิตภัณฑ์ ดังนั้น การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบคุณลักษณะหรือคุณสมบัติต่างๆ ของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต หรือที่เรียกว่าการศึกษา เปรียบเทียบ (comparability study/comparability exercise) จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งสำหรับการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ

การศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอาจพบเห็นได้ในบริบทอื่นที่แตกต่างออกไป เช่น ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่ผลิตขึ้นโดยมีลักษณะคล้ายคลึงกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง หรือที่เรียกว่า ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilars) นั้น ก็จำเป็นต้องมีการดำเนินการเพื่อ

เปรียบเทียบคุณลักษณะต่างๆ ของผลิตภัณฑ์เทียบกับผลิตภัณฑ์ต้นแบบเช่นกัน<sup>(2)</sup> เพื่อยืนยันว่าผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาขึ้นมีคุณสมบัติต่างๆ ไม่ต่างไปจากผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิงทั้งด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย ซึ่งการศึกษาเปรียบเทียบสำหรับผลิตภัณฑ์ประเภทนี้มักเรียกว่า การศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึง (comparability exercise) ซึ่งเป็นคำเดียวกันกับการศึกษาเปรียบเทียบที่กล่าวไว้ก่อนหน้านี้

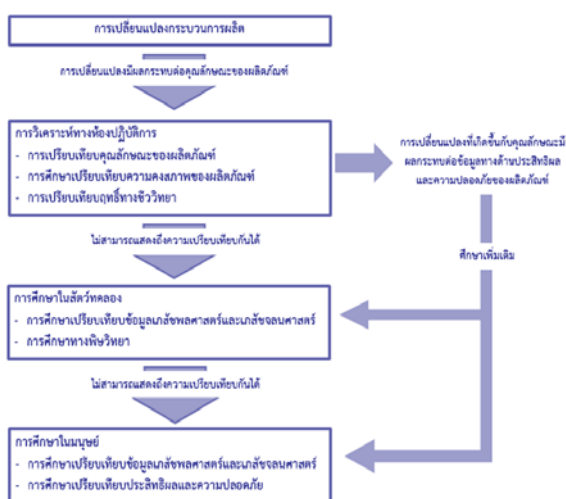
อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีรายละเอียดและกระบวนการที่ซับซ้อนกว่ามาก เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต แม้ว่าเป็นการศึกษาที่มีหลักการคล้ายกันก็ตาม ด้วยเหตุนี้ ในบทความนี้จะนำเสนอเฉพาะหลักการและวิธีดำเนินการสำหรับของการศึกษาความเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต รวมทั้งความแตกต่างระหว่างการศึกษาความเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงและศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันของยาชีววัตถุคล้ายคลึง เพื่อให้ผู้อ่านมีความเข้าใจในประเด็นสำคัญของการศึกษาประเภทนี้และสามารถปรับประยุกต์ใช้ในงานที่เกี่ยวข้องได้

## การศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต

ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุมีลักษณะโครงสร้างที่ซับซ้อนทำให้กระบวนการผลิตที่ใช้มีความแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาเคมี จึงอาจกล่าวในอีกนัยหนึ่งได้ว่าผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุนั้นคือ ผลิตภัณฑ์ที่ถูกกำหนดโดยกระบวนการผลิต (process-defined product)<sup>(3)</sup> ด้วยเหตุนี้เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น อาทิ การเปลี่ยนสถานที่ผลิต การเปลี่ยนแปลงปริมาณการผลิตตัวยาสำคัญ การปรับปรุงสูตรตำรับ การเปลี่ยนชนิดสารเคมีหรืออุปกรณ์ การเปลี่ยนชนิดของเซลล์ที่ใช้ผลิตตัวยาสำคัญ ฯลฯ การเปลี่ยนแปลงทั้งหลายล้วนเกิดผลกระทบกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุได้ทั้งนั้น ไม่ว่าจะเป็นระหว่างกระบวนการวิจัยและพัฒนาหรือหลังผลิตภัณฑ์ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับแล้วก็ตาม ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์สามารถเกิดขึ้นได้ตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ ซึ่งผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจะมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับ การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น จึงต้องมีการทดสอบเพื่อยืนยันว่า การเปลี่ยนแปลงที่นำมาปรับใช้กับกระบวนการผลิตไม่มีผลกระทบต่อภาพรวมของผลิตภัณฑ์ โดยอ้างอิงจากการศึกษาที่แสดงความเปรียบเทียบกันได้ของผลิตภัณฑ์ ควรสอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาทางด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ก่อนมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตหรือตามที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาไว้ ด้วยเหตุนี้ การศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตจึงมีวัตถุประสงค์สำคัญ เพื่อยืนยันว่า ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตมีความแตกต่างกันหรือไม่ โดยสามารถระบุได้ว่าผลจากการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์นั้น ทำให้ผลิตภัณฑ์มีข้อมูลทั้งทางด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์ที่เปรียบเทียบกัน ได้กับผลิตภัณฑ์ที่เป็นต้นแบบหรือผลิตภัณฑ์ก่อนมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตอย่างไร<sup>(4)</sup> โดยพิจารณาจากผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบคุณลักษณะที่สำคัญ หรือ การทดสอบในสัตว์ทดลองหรือในมนุษย์ของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุก่อนและหลังมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต

ทั้งนี้ ผลลัพธ์ของการเปรียบเทียบผลิตภัณฑ์จากการศึกษาดังกล่าว ไม่จำเป็นจะต้องแสดงถึงความเหมือนกันระหว่างผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตที่นำมาเปรียบเทียบ แต่ผลลัพธ์ของการศึกษาต้องสามารถแสดงถึงความเปรียบเทียบกันได้

การทดสอบความเปรียบเทียบกันได้มีหลากหลายวิธีการขึ้นอยู่กับความเสี่ยงของการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับตัวผลิตภัณฑ์ ตลอดจนผลกระทบต่อคุณลักษณะสำคัญของผลิตภัณฑ์ไม่ว่าผลกระทบนั้นจะเกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ข้อมูลประสิทธิผล และความปลอดภัยที่อาจเกิดขึ้นกับผู้บริโภคผลิตภัณฑ์



ภาพที่ 1 ลำดับวิธีการศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต

โดยทั่วไปหลักการทดสอบด้วยการวิเคราะห์ อาทิ การทดสอบคุณสมบัติทางเคมีกายภาพและชีวเคมี การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ การทดสอบความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ ฯลฯ เป็นวิธีดำเนินการในขั้นแรกๆ ที่นิยมใช้ เพื่อยืนยันความเปรียบเทียบกันได้ระหว่างผลิตภัณฑ์<sup>(4)</sup> ทั้งนี้เพื่อเชื่อมโยงไปถึงความเปรียบเทียบกันได้ของผลิตภัณฑ์ ในส่วนของข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ต่อไป ซึ่งในกรณีที่ผลจากการวิเคราะห์ไม่สามารถยืนยันถึงความเปรียบเทียบกันได้ของผลิตภัณฑ์อย่างเหมาะสม การพิจารณาเพื่อศึกษาความเปรียบเทียบกันได้ในสัตว์ทดลอง ไม่ว่าจะเป็นการเปรียบเทียบข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ หรือการทดสอบพิษวิทยาของผลิตภัณฑ์

อาจนำมาใช้เพื่อยืนยันข้อมูลความเปรียบเทียบกับกันได้ของผลิตภัณฑ์ในส่วนที่ยังบกพร่องอยู่ และในกรณีที่คุณลักษณะของผลิตภัณฑ์หลังเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตที่ไม่สามารถพิสูจน์ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยได้จากการวิเคราะห์ที่กำหนดไว้หรือจากการศึกษาในสัตว์ทดลองก็ตาม การศึกษาทดลองในมนุษย์ด้วยรูปแบบการศึกษาที่เหมาะสมเป็นวิธีดำเนินการในลำดับถัดไป เพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ว่าไม่แตกต่างไปจากเดิม ดังแสดงในภาพที่ 1

## ขั้นตอนการดำเนินการเพื่อการศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต

การวางแผนวิธีการเปรียบเทียบและการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ สิ่งแรกที่ต้องคำนึงถึงคือ การวิเคราะห์ปัจจัยวิกฤตหรือคุณลักษณะสำคัญของผลิตภัณฑ์ (Critical quality attributes: CQAs)<sup>(3)</sup> ที่หากมีการเปลี่ยนแปลงหรือแตกต่างไปจากเดิมจะส่งผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ โดยผลกระทบที่กล่าวถึงนั้น มีความหมายครอบคลุมตั้งแต่คุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ ข้อมูลประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา การวิเคราะห์ดังกล่าวนอกจากจะทำให้ทราบถึงปัจจัยที่มีความสำคัญต่อผลิตภัณฑ์แล้ว ยังทำให้ทราบถึงผลของความเสียหายที่อาจเกิดขึ้นจากผลกระทบ

ของปัจจัยนั้นๆ ของผลิตภัณฑ์ ซึ่งสามารถใช้ในการติดตามและควบคุมความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงได้

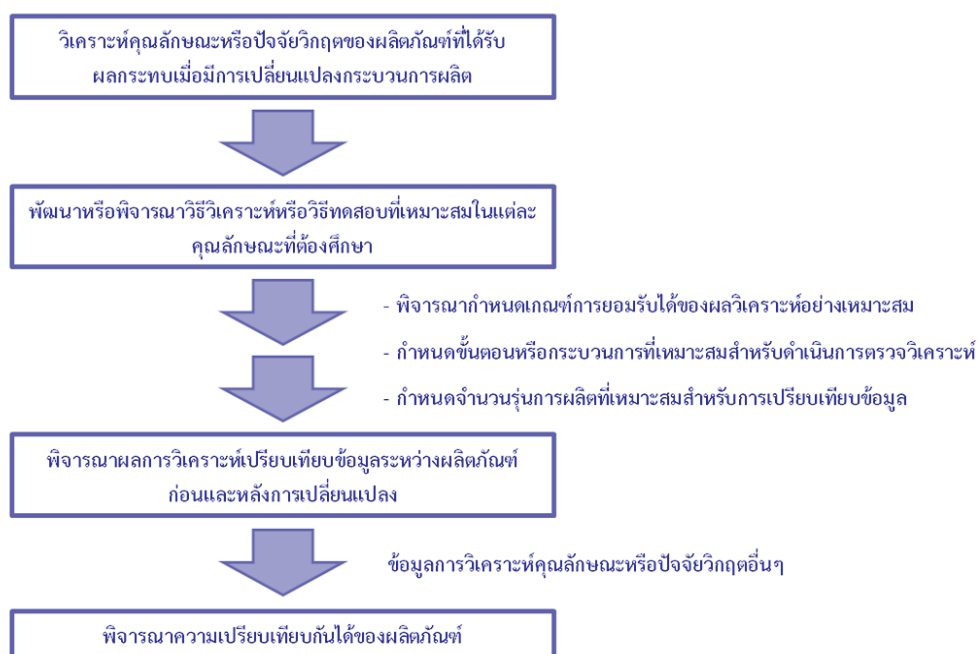
ปัจจัยสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์แล้ว การกำหนดวิธีวิเคราะห์ให้มีความเหมาะสมต่อการตรวจสอบหรือเปรียบเทียบองค์ประกอบดังกล่าวระหว่างผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต ควรพิจารณาอย่างระมัดระวัง โดยวิธีวิเคราะห์ที่นำมาใช้ไม่จำเป็นต้องเป็นวิธีวิเคราะห์ที่กำหนดไว้ในทะเบียนตำรับยาตามที่ได้รับอนุมัติ แต่การทดสอบที่นำมาใช้ควรมีความละเอียดอ่อนเพียงพอที่จะตรวจสอบหรือติดตามความแตกต่างของคุณลักษณะใดลักษณะหนึ่งของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการเปรียบเทียบได้ โดยการคัดเลือกวิธีวิเคราะห์อาจพิจารณาข้อมูลในส่วนอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น มูลค่าที่ต้องใช้ในการทดสอบ ความเชี่ยวชาญของบุคลากรในการดำเนินการ ความจำเพาะต่อคุณลักษณะของวิธีวิเคราะห์ เป็นต้น<sup>(5)</sup> นอกจากนี้ ในการเปรียบเทียบผลิตภัณฑ์ควรพิจารณาถึงการนำวิธีการทดสอบคุณสมบัติต่างๆ หลายด้านมาใช้ร่วมกันด้วย เนื่องจากในหลายๆ ครั้ง การวิเคราะห์ด้วยวิธีวิเคราะห์เพียงวิธีเดียวอาจไม่เพียงพอที่จะระบุถึงผลลัพธ์ในทุกทางที่จะใช้ยืนยันความคล้ายคลึงและความเปรียบเทียบกับกันได้ของผลิตภัณฑ์ และไม่สามารถนำไปใช้ในการสรุปผลความเปรียบเทียบกับกันได้ของผลิตภัณฑ์ในเวลาต่อมา<sup>(4)</sup> ดังแสดงในภาพที่ 2

| การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น                                                        | ตัวอย่างปัจจัยที่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลง                                                                                                     | ตัวอย่างวิธีวิเคราะห์ที่สามารถนำมาใช้ได้           |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Amino acid sequence<br>- Amino acid substitution<br>- Deamidation<br>- Oxidation | - การเปลี่ยน fermentation media<br>- การเปลี่ยนกระบวนการ purification<br>- ความคงตัวของ Cell line ใหม่ที่นำมาใช้<br>- การปรับเปลี่ยนสูตรตำรับ | - TPM/MS<br>- CE<br>- IEF<br>- IEC-HPLC<br>- CD    |
| Aggregation                                                                      | - การปรับเปลี่ยนสูตรตำรับ<br>- การเพิ่มความเข้มข้นของผลิตภัณฑ์ยา                                                                              | - AUC<br>- Light scattering<br>- SEC-HPLC          |
| Glycosylation profile                                                            | - การเปลี่ยนระยะเวลาของกระบวนการ fermentation<br>- การเปลี่ยนชนิดของ cell line<br>- การเปลี่ยนสภาวะแวดล้อมระหว่างกระบวนการ fermentation       | - CE<br>- LC-MS<br>- MS/MS<br>- ESI<br>- MALDI-TOF |
| Disulfide shuffling/rearrangement                                                | - การเปลี่ยนสภาวะแวดล้อมระหว่างกระบวนการ fermentation                                                                                         | - TPM papain digestion/<br>HIC HPLC                |

ภาพที่ 2 ตัวอย่างการวิเคราะห์ผลกระทบเมื่อเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุและวิธีการวิเคราะห์ที่สามารถนำมาใช้ดำเนินการได้<sup>(5)</sup>  
(TPM = Trypsin peptide mapping, MS = Mass spectrometry, CE = Capillary electrophoresis, IEF = Isoelectric focusing gel electrophoresis, IEC = Ion-exchange chromatography, HPLC = High-performance liquid chromatography, CD = Circular dichroism, AUC = Analytical ultracentrifugation, SEC = Size exclusion chromatography, LC = Liquid chromatography, ESI = Electrospray ionization mass spectrometry, MALDI-TOF = Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight, HIC = Hydrophobic interaction column)

เมื่อกำหนดวิธีวิเคราะห์ที่เหมาะสมได้แล้ว การกำหนดเกณฑ์การยอมรับ (acceptance criteria) ของผลวิเคราะห์ อาจพิจารณาได้จากการวิเคราะห์แนวโน้ม (trend analysis) ของผลการวิเคราะห์จากรุ่นการผลิตที่เคยดำเนินการมาก่อนหน้านี้ ซึ่งปริมาณข้อมูลผลการวิเคราะห์จากรุ่นการผลิตที่มากเพียงพอจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการพิจารณาความเบี่ยงเบนของกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ที่เคยเกิดขึ้นและนำมาใช้ในการกำหนดช่วงของเกณฑ์การยอมรับตามลำดับ<sup>(3)</sup> ทั้งนี้ ตามปกติการกำหนดช่วงของเกณฑ์การยอมรับของผลวิเคราะห์ในการศึกษาความเปรียบเทียบกันได้ไม่ควรกว้างกว่าหรือเท่ากับที่พบในรายการวิธีวิเคราะห์ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ซึ่งเป็นข้อมูลที่มีการอ้างอิงจากข้อมูลระหว่างการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ในขณะนั้น และเป็นการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ทางคุณภาพขั้นพื้นฐาน แต่ในการทดสอบความเปรียบเทียบกันได้ของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตนั้น ผลิตภัณฑ์ที่มีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นและอาจส่งผลกระทบต่อภาพรวมของผลิตภัณฑ์ ทำให้ผลิตภัณฑ์แสดงคุณลักษณะต่างๆ ออกมาไม่เหมือนกับผลิตภัณฑ์

ที่ผลิตก่อนหน้านี้ ด้วยเหตุนี้ บ่อยครั้งที่ผลิตภัณฑ์หลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตมีผลการทดสอบที่เข้าเกณฑ์การยอมรับได้ตามรายการวิธีวิเคราะห์ในทะเบียนตำรับยาที่ได้รับอนุมัติ<sup>(4)</sup> แต่ไม่สามารถสรุปถึงความเปรียบเทียบกันได้กับผลิตภัณฑ์ก่อนเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต ดังนั้น การศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ ความแตกต่างของผลิตภัณฑ์เป็นหลัก เกณฑ์การยอมรับได้ของผลการทดสอบจึงควรกำหนดให้อยู่ในช่วงที่มีความรัดกุมกว่าที่ระบุในรายการวิธีวิเคราะห์ ประกอบกับการวิเคราะห์โดยมีจำนวนรุ่นการผลิตที่เหมาะสม เพื่อนำมายืนยันความเปรียบเทียบกันได้ของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต และเพื่อยืนยันถึงคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่แสดงถึงข้อมูลประสิทธิภาพและข้อมูลความปลอดภัยของยาที่ไม่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม อย่างไรก็ตาม การกำหนดเกณฑ์การยอมรับได้ของวิธีวิเคราะห์ อาจต้องพิจารณาความเบี่ยงเบน (variability) ในการแสดงผลลัพธ์ของวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ควบคุมไปด้วย เนื่องจากแต่ละวิธีวิเคราะห์ก็มีคุณสมบัติและข้อจำกัดที่แตกต่างกันออกไป<sup>(3)</sup> ดังแสดงในภาพที่ 3



ภาพที่ 3 ลำดับการดำเนินการเพื่อวิเคราะห์ความเปรียบเทียบกันได้ของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต

คุณลักษณะสำคัญของผลิตภัณฑ์บางอย่างอาจไม่สามารถพิสูจน์ได้อย่างถ่องแท้ โดยการอ้างอิงจากผลทดสอบตามวิธีวิเคราะห์เพียงอย่างเดียว และทำให้ไม่สามารถประเมินถึงความเปรียบเทียบกันได้ตามลำดับ เนื่องจากการทดสอบดังกล่าวอาจไม่สามารถระบุถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยได้อย่างสมเหตุผล เช่น การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ข้อมูลพิษวิทยา อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เป็นต้น การพิจารณาเพื่อการศึกษาเพิ่มเติมในสัตว์ทดลองหรือในมนุษย์ จึงมีความจำเป็นเพื่อชี้ยืนยันถึงประสิทธิภาพและข้อมูลความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ว่าไม่มีความแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ก่อนเปลี่ยนแปลงที่นำมาใช้เป็นต้นแบบ

## ความแตกต่างระหว่างการศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตและการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง

การศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงระหว่างผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่พัฒนาขึ้นและผลิตภัณฑ์

ยาชีววัตถุอ้างอิงนั้น แม้ว่าจะมีหลักการในภาพรวมที่คล้ายกันกับของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต การศึกษาเปรียบเทียบในบริบทนี้มีความซับซ้อนและรัดกุมกว่ามากเมื่อเทียบกับการศึกษาในประเด็นที่กล่าวมาก่อนหน้านี้<sup>(6)</sup> ทั้งการแสดงความคล้ายคลึงกันทางด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์เมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง เนื่องจากการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้น ผู้ผลิตจำเป็นต้องพัฒนากระบวนการผลิตตั้งแต่กระบวนการขั้นต้นไปจนถึงผลิตภัณฑ์สุดท้าย โดยมีจุดมุ่งหมายให้ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นมาสามารถแสดงคุณสมบัติในด้านต่างๆ ที่คล้ายคลึงกันกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง (biosimilarity) บนพื้นฐานความครบถ้วนของข้อมูลการศึกษาต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ (totality of evidence)<sup>(7)</sup> ดังนั้น กระบวนการควบคุมความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ดังกล่าวจึงมีมากกว่าผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตบางส่วนที่ต้องการทราบถึงความเปรียบเทียบกันได้ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต



ภาพที่ 4 ความแตกต่างระหว่างการศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตและผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง

การศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ คล้ายคลึงและผลิตภัณฑ์ชีววัตถุอ้างอิงด้านคุณภาพของ ผลิตภัณฑ์ ถือเป็นข้อมูลพื้นฐานที่สำคัญสำหรับการประเมิน ความคล้ายคลึงของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ ซึ่งก่อนดำเนินการ ศึกษาเปรียบเทียบนั้น การศึกษาคุณลักษณะสำคัญ จำเพาะของผลิตภัณฑ์อย่างละเอียด ตลอดจนวิธีที่เหมาะสม ในการวิเคราะห์หรือเปรียบเทียบคุณลักษณะต่างๆ รวมทั้ง การกำหนดค่าความยอมรับได้ของผลวิเคราะห์นั้น มีความ สำคัญอย่างยิ่งเพื่อใช้ในการเปรียบเทียบความคล้ายคลึง ระหว่างผลิตภัณฑ์ และเป็นองค์ประกอบที่สำคัญอย่างหนึ่ง ในการวิเคราะห์เพื่อสรุปถึงความเปรียบเทียบกันได้ของ ผลิตภัณฑ์ หากแต่ว่าการเข้าถึงข้อมูลของผลิตภัณฑ์ ต้นแบบนั้นอย่างจำกัดเป็นปัญหาที่พบได้ทั่วไป เนื่องจาก ผู้ผลิตและผู้พัฒนายาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นเป็นคนละคนกัน กับผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง<sup>(8)</sup>

นอกจากการเปรียบเทียบผลิตภัณฑ์ในประเด็น ทางด้านคุณภาพแล้ว สิ่งหนึ่งที่ทำให้การศึกษาเปรียบเทียบ ความคล้ายคลึงของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงและ การศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการ เปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตมีความแตกต่างกันอย่างมาก คือ ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงจำเป็นต้องดำเนินการ ศึกษาเปรียบเทียบทั้งการศึกษาในสัตว์ทดลองหรือในมนุษย์ ร่วมด้วยเสมอ<sup>(6)</sup> ไม่ว่าผลจากการศึกษาเปรียบเทียบทาง ด้านคุณภาพจะมีเพียงพอแล้วก็ตาม ทั้งนี้ เพื่อยืนยันว่า ผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาขึ้นให้คล้ายคลึงกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ อ้างอิงนี้มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย รวมทั้งอาการ ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ผลิตภัณฑ์ไม่ต่างไป จากผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง โดยการศึกษาอาจเริ่มจาก การศึกษาทางด้านเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ก่อน แล้วจึงนำผลดังกล่าวมาใช้ศึกษาประสิทธิภาพและความ ปลอดภัยของผลิตภัณฑ์เมื่อนำมาใช้ทางคลินิก ในขั้นตอนนี้ จะเห็นได้ว่าสำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุในกรณีที่มีการ เปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตอาจไม่ต้องการดำเนินการในขั้นนี้ หากการวิเคราะห์ที่ใช้สามารถยืนยันความเปรียบเทียบกันได้ ของผลิตภัณฑ์ได้อย่างเพียงพอแล้ว นอกจากนี้สำหรับ

ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงอาจจำเป็นต้องดำเนินการ ศึกษาตามหลักการของแผนการจัดการความเสี่ยง (Risk management plan; RMP หรือ Risk evaluation and mitigation strategy; REMS) ร่วมด้วย เพื่อติดตาม ความเสี่ยงอื่นๆ ที่อาจเกิดขึ้นหรือยังไม่พบการรายงาน ในระหว่างที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบ ดังแสดงในภาพที่ 4

## สรุป

การศึกษาเปรียบเทียบเป็นหลักการสำหรับ ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงของ ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง แม้ว่าจะมีหลักการที่คล้ายกัน ก็ตาม โดยการศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ ที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตนั้นประกอบด้วย การวิเคราะห์และวางแผนการดำเนินการอย่างเหมาะสม ตั้งแต่การพิจารณาปัจจัยวิกฤตหรือคุณลักษณะสำคัญของ ผลิตภัณฑ์ไปจนถึงการคัดเลือกวิธีวิเคราะห์และการกำหนด ค่าความยอมรับได้ของผลวิเคราะห์ให้เป็นไปอย่างเหมาะสม และสามารถประเมินความเปรียบเทียบกันได้ระหว่าง ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการ ผลิต การศึกษาเปรียบเทียบอาจมีการดำเนินการตั้งแต่ การทดสอบคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ยาตามวิธีวิเคราะห์ ที่พัฒนาขึ้นหรือกำหนดไว้ ไปจนถึงการศึกษาในสัตว์ทดลอง หรือในมนุษย์เพื่อยืนยันว่าประสิทธิภาพและความปลอดภัย ของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่พัฒนาขึ้นหลังเปลี่ยนแปลง กระบวนการผลิตนั้นไม่แตกต่างไปจากผลิตภัณฑ์ก่อนที่จะ มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต ทั้งนี้ สำหรับผู้ที่สนใจ สามารถศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับรายละเอียดการศึกษา เปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลง กระบวนการผลิตได้จากแนวทางของ International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) “Q5E: Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process”

## เอกสารอ้างอิง

1. Ramanan S, Grampp, G. (2014). Drift, evolution, and divergence in biologics and biosimilars manufacturing. *BioDrugs*, 28(4), 363-372.
2. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. (2556, 22 ตุลาคม). ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง เอกสารหลักฐานการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ คล้ายคลึง.
3. Schelegel M, Bobinnec Y. (2013). Comparability protocols for biotechnological products: A five step methodology. *Bioprocess international*, 11(6), 30-41.
4. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Q5E: Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. (2004). [On-Line]. Retrieved [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/.../Q5E\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/.../Q5E_Guideline.pdf).
5. Chirino AJ, Mire-Sluis A. (2004). Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. *Nat Biotechnol*, 22(11), 1383-1391.
6. US Food and Drug Administration. (2015). *Guidance for industry: Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product* [On-Line]. Retrieved <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291128.pdf>
7. Chow SC, Song F, Bai H. (2016). Analytical similarity assessment in biosimilar studies. *The AAPS Journal*, 18, 670-7.
8. Azevedo V, Hassett B, Fonseca JE, Atsumi T, Coindreau J, Jacobs I, Mahgoub E, O'Brien J, Singh E, Vicik S, Fitzpatrick B. (2016). Differentiating biosimilarity and comparability in biotherapeutics. *Clin Rheumatol*, 35, 2877-86.

