สู่ยุคของยาชีววัตถุและไบโอซิมิลาร์ กรณีศึกษาอินซูลิน

สุนทรา เอกอนันต์กุล
ภาควิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Towards the Era of Biologics and Biosimilars, a Case of Insulin

Suntara Eakanunkul
Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

รีคอมบิแนนท์ฮิวแมนอินซูลินเป็นยาโปรตีนที่ผลิตโดยเทคโนโลยีชีวภาพตัวแรกของโลก ปัจจุบันมีอินซูลินที่ถูกดัดแปลงโครงสร้างหลายตัวที่อายุสิทธิบัตรกำลังจะหมดลง จึงมีการนำรีคอมบิแนนท์ฮิวแมนอินซูลินที่ผลิตเลียนแบบจากบริษัทผู้ผลิตจากหลายภูมิภาคของโลกเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทย ซึ่งมาตรฐานและความเข้มงวดในการขึ้นทะเบียนยาของประเทศเหล่านี้มีความแตกต่างกัน ดังนั้นความรู้พื้นฐานเรื่องยาโปรตีน แนวคิดเรื่องไบโอซิมิลาร์ และหลักการในการพิจารณาคุณภาพอินซูลิน น่าจะมีประโยชน์อย่างยิ่งสำหรับแพทย์ เภสัชกร บุคลากรสาธารณสุข เพื่อที่จะสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการประเมินและคัดเลือกรีคอมบิแนนท์ฮิวแมนอินซูลิน รวมทั้งยาชีววัตถุอื่น ๆ ที่มีคุณภาพเข้าสู่โรงพยาบาล

Recombinant human insulin is the first protein therapeutic produced by recombinant DNA technology. Currently, many patents of insulin analogs start to expire. The intended-copy recombinant human insulins manufactured from various manufacturers around the world have entered the market in Thailand, whereas the regulatory standard in medicine registration varies widely between countries. Therefore, the basic concept on protein therapeutics, biosimilars and insulin quality considerations will be very useful for physicians, pharmacists, healthcare professionals to help them evaluate and select high quality recombinant human insulins and biological products for hospital formulary.

Keywords: Biologics, biosimilars, biosimilar insulins, insulin(s), product quality

ศรีนครินทร์เวชสาร 2558; 30 (6): 630-640 ♦ Srinagarind Med J 2015; 30 (6): 630-640

บทนำ

ปัจจุบันยาชีววัตถุมีบทบาทอย่างมากในการรักษาโรคต่างๆ ทั้งนี้เนื่องจากอายุสิทธิบัตรยาของยาชีววัตถุกลุ่มแรกๆ ที่เป็นยาโปรตีนกำลังเริ่มหมดลง[1] และในอนาคตอันใกล้จะมียาชีววัตถุในรูปแบบยาโปรตีนที่ผลิตเลียนแบบยาต้นแบบออกมาแข่งขันในตลาดยามากขึ้นเรื่อยๆ ดังนั้นความเข้าใจแนวคิดพื้นฐานเรื่องยาชีววัตถุในรูปแบบยาโปรตีนจึงมีความสำคัญมาก เนื่องจากยาโปรตีนมีคุณลักษณะเฉพาะที่ต่างไปจากยาเคมี บุคลากรทางการแพทย์โดยเฉพาะอย่างยิ่งเภสัชกรผู้ปฏิบัติงานในโรงพยาบาลควรมีความเข้าใจแนวคิดที่เกี่ยวกับยาโปรตีน โดยเฉพาะประเด็นเรื่องการพิจารณาคุณภาพของเภสัชภัณฑ์ชนิดนี้ จะได้ประยุกต์ใช้ในการคัดเลือกรายการยาเข้าสู่บัญชียาโรงพยาบาล เพื่อจัดซื้อยาชีววัตถุในรูปแบบยาโปรตีนที่มีคุณภาพดี ในราคาสมเหตุสมผล ทำให้การรักษาผู้ป่วยเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด[2]

ยาชีววัตถุ (biologics or biological products)

ยาชีววัตถุแบ่งเป็น 5 กลุ่ม คือ ยาโปรตีน (protein therapeutics) ผลิตภัณฑ์จากเลือดและพลาสมา วัคซีน สเต็มเซลล์และยีนบำบัด และผลิตภัณฑ์อื่นๆ ที่ได้จากมนุษย์หรือสัตว์[3] ปัจจุบันยาชีววัตถุกลุ่มที่มีบทบาทในการรักษาโรคมากที่สุดคือยาโปรตีน เช่น erythropoietin, granulocyte colony-stimulating factors, growth hormone, insulins, และ monoclonal antibodies เป็นต้น โดยบทความนี้จะเน้นเรื่องของรีคอมบิแนนท์ฮิวแมนอินซูลินเป็นหลัก

คุณลักษณะเฉพาะของยาโปรตีนเปรียบเทียบกับยาเคมี

ยาโปรตีนมีคุณลักษณะเฉพาะที่แตกต่างจากยาเคมีหลายด้าน เริ่มจากกระบวนการผลิตที่ใช้เทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่เรียกว่าเทคนิคดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA technology, rDNA)[3,4] และใช้เซลล์สิ่งมีชีวิตขนาดเล็กทำหน้าที่เป็นโรงงานในการผลิตยา ขณะที่ยาเคมีใช้วิธีการสังเคราะห์ทางเคมี ยาโปรตีนมีขนาดใหญ่กว่ายาเคมีร้อยถึงพันเท่า รวมทั้งยังมีโครงสร้างที่ซับซ้อนมากกว่า ซึ่งโครงสร้างของโปรตีนโดยเฉพาะโครงสร้างระดับตติยภูมิและจตุรภูมิมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการออกฤทธิ์ของยา อย่างไรก็ตามเนื่องจากยาโปรตีนมีขนาดโมเลกุลที่ใหญ่มาก ดังนั้นเมื่อให้เข้าสู่ร่างกาย ยาโปรตีนอาจจะกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immunogenicity) ได้ง่ายกว่ายาเคมี และตัวยาเองมีความไวต่อสภาวะแวดล้อมค่อนข้างมาก เช่น อุณหภูมิ แสง ความเป็นกรด-ด่าง การเขย่า ทำให้มีปัญหาเรื่องความไม่คงตัวของยาสูง[5-7] (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 คุณลักษณะของยาโปรตีนเปรียบเทียบกับยาเคมี[8]

คุณลักษณะ	ยาโปรตีน	ยาเคมี
กระบวนการผลิต	เซลล์สิ่งมีชีวิตโดยเทคนิคดีเอ็นเอสายผสม	การสังเคราะห์ทางเคมี
ขนาด (Da)	~ 1,000-150,000	< 1,000
Heterogeneity	สูง	ต่ำ
ความคงตัว (stability)	ต่ำ	สูง
การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน	ง่าย	ยาก
รูปแบบยาเตรียม	ยาฉีด	ยารับประทาน

กระบวนการผลิตที่ดีคือหัวใจของคุณภาพยา

กระบวนการผลิตที่ดีมีความสำคัญต่อคุณภาพยา เนื่องจากการผลิตยาโปรตีนใช้เซลล์สิ่งมีชีวิตในการผลิตและขั้นตอนการผลิตมีความซับซ้อนกว่าการผลิตยาเคมี จึงมีโอกาสที่จะเกิดความผันแปร (variability) ในกระบวนการผลิตได้สูง[5,9] การผลิตยาโปรตีนแต่ละครั้งอาจจะได้ตัวยาที่มีความไม่เป็นเนื้อเดียวกัน (heterogeneity) หากการออกแบบ การควบคุมกระบวนการผลิต และการควบคุมคุณภาพที่ไม่ได้มาตรฐานตามหลักสากล อาจจะมีผลต่อความสม่ำเสมอของรุ่นการผลิต (batch consistency) ซึ่งจะส่งผลต่อคุณภาพยาได้ กระบวนการผลิตยาโปรตีนมี 4 ขั้นตอนหลักคือ

Cloning คือ การนำเอายีนที่ต้องการใส่เข้าไปในพลาสมิด หรือ เวกเตอร์ที่เหมาะสม ทำให้ได้ดีเอ็นเอสายผสมที่พร้อมจะใส่เข้าไปในเซลล์เจ้าบ้านเพื่อให้เซลล์เจ้าบ้านผลิตยาโปรตีน โดยเซลล์เจ้าบ้านที่เลือกใช้จะต้องมีความเข้ากันได้กับพลาสมิด และเหมาะสมกับคุณลักษณะของโปรตีนที่เซลล์จะผลิตยาให้

Protein production คือ การนำเอาดีเอ็นเอสายผสมที่ใส่เข้าไปในเซลล์เจ้าบ้านแล้วทำการเพาะเลี้ยงเพื่อเพิ่มจำนวนในถังหมักขนาดใหญ่ (bioreactor) ที่มีอาหารเลี้ยงเชื้อ อากาศ อุณหภูมิ และสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการเจริญเติบโตของเซลล์ เพื่อควบคุมให้เซลล์เจ้าบ้านผลิตยาโปรตีนในปริมาณสูงๆ

Protein purification คือ การแยกสกัดโปรตีนออกมาจากเซลล์เจ้าบ้าน หรืออาจจะแยกออกมาจากอาหารเลี้ยงเชื้อและทำให้บริสุทธิ์โดยวิธีคอลัมน์โครมาโตกราฟี โดยผ่านคอลัมน์หลายๆ ชนิด จนได้โปรตีนที่มีความบริสุทธิ์สูงก่อนที่จะนำมาเป็นสารสำคัญในการตั้งตำรับยาต่อไป

Protein formulation คือ การนำโปรตีนที่บริสุทธิ์มาตั้งตำรับ โดยเติมสารช่วย (excipients) ที่เข้ากัน เพื่อได้ตำรับยาที่ออกฤทธิ์ มีเภสัชจลนศาสตร์แบบที่ต้องการ และทำให้ยามีความคงตัวตลอดอายุของยา

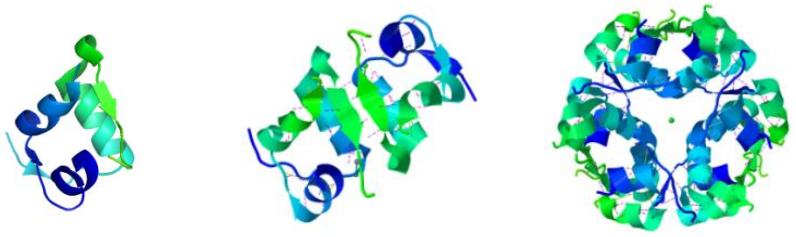
ความผันแปรที่เกิดขึ้นจากขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งของกระบวนการผลิตย่อมส่งผลกระทบต่อคุณภาพของยาได้ เช่น ชนิดเซลล์เจ้าบ้านที่ต่างกันอาจทำให้ได้ตัวยาที่มีคุณลักษณะไม่เหมือนกัน สารปนเปื้อนที่เกิดขึ้นระหว่างกระบวนการผลิต (process-related impurities) เช่น host cell DNA หรือ host cell proteins ที่ปนมาทำให้ตัวยามีความบริสุทธิ์ และปริมาณสารปนเปื้อนต่างกัน

สารปนเปื้อนที่เกิดจากการเกาะกลุ่มของโปรตีนกลายเป็นโมเลกุลขนาดใหญ่เรียกว่า high molecular weight proteins (HMWPs) หรือ protein aggregates ซึ่งเป็น product-related impurities ที่อาจจะกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายได้[10,11] นอกจากนี้สารช่วยในตำรับที่ต่างกันของแต่ละตำรับยังมีผลต่อความคงตัวของตำรับยาได้เช่นกัน[12,13] แม้ว่ากระบวนการผลิตที่ดีจะส่งผลต่อคุณภาพของยาแล้ว ยาโปรตีนแต่ละชนิดยังมีคุณลักษณะเฉพาะของแต่ละผลิตภัณฑ์ด้วย ดังนั้นในการพิจารณาคัดเลือกยา เภสัชกรต้องเข้าใจคุณลักษณะพื้นฐานเฉพาะของยาแต่ละชนิดก่อน จึงจะสามารถประเมินและคัดเลือกยาได้อย่างเหมาะสม

อินซูลินและการพัฒนาอินซูลิน

อินซูลินเป็นโปรตีนที่มีประวัติการใช้มานาน ค้นพบโดยนายแพทย์ Frederick Banting และ นักศึกษาแพทย์ Charles Best แห่งมหาวิทยาลัยโทรอนโท ประเทศแคนาดา ได้ทำการสกัดอินซูลินจากตับอ่อนของสุนัขเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1921 ต่อมามีการสกัดอินซูลินจากตับอ่อนของวัวและหมู แต่พบว่าอินซูลินจากสัตว์ทำให้เกิด hypersensitivity reactions ได้ง่าย และอาจมีการปนเปื้อนของไวรัสต่าง ๆ ต่อมามีการศึกษาและพัฒนาอินซูลินโดยเทคนิคดีเอ็นเอสายผสม และทำสำเร็จในปี ค.ศ. 1978 ทำให้รีคอมบิแนนท์ฮิวแมนอินซูลินได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 1982 จนถึงปัจจุบันความเข้าใจโครงสร้างโปรตีนและความก้าวหน้าด้าน genetic engineering พัฒนาไปอย่างรวดเร็ว จึงมีการพัฒนาอินซูลินในรูปแบบต่างๆ เพื่อให้ได้อินซูลินที่ออกฤทธิ์คล้ายกับอินซูลินที่ผลิตในร่างกาย[14, 15]

อินซูลินมีมวลโมเลกุล 5,808 Da Isoelectric point (pI) ประมาณ 5.4 ประกอบด้วยเปปไทด์ 2 สาย ได้แก่ สาย A ประกอบด้วยกรดอะมิโน 21 ตัว และสาย B ประกอบด้วยกรดอะมิโน 30 ตัว โดยสาย A ม้วนพับ (folding) เป็นโครงสร้างระดับทุติยภูมิแบบ alpha helix และมีพันธะไดซัลไฟด์ภายในสาย A ส่วนสาย B ม้วนพับเป็น helix และ beta sheet และสายเปปไทด์ทั้ง 2 เชื่อมกันด้วยพันธะไดซัลไฟด์ทำให้มีอันตรกิริยา (interaction) ต่อกันกลายเป็นโมเลกุลของอินซูลินที่เรียกว่า อินซูลินโมโนเมอร์ (insulin monomer) ซึ่งเป็นรูปแบบที่ออกฤทธิ์ โดยธรรมชาติอินซูลินไม่อยู่เป็นโมเลกุลเดี่ยวๆ แต่จะรวมกันเป็นอินซูลินไดเมอร์ (insulin dimer) โดยเกิดอันตรกิริยาที่ส่วนปลายของสาย B ซึ่งเป็นบริเวณ beta sheet ด้วยแรงแบบไม่ชอบน้ำ (hydrophobic interaction) และเมื่อมีสังกะสีอยู่ด้วยไดเมอร์3 โมเลกุลจะมารวมตัวกันเป็นโครงสร้างที่ใหญ่ขึ้นเรียกว่าอินซูลินเฮกซาเมอร์ (insulin hexamer)[16] ซึ่งเป็นรูปแบบที่มีความคงตัวสูงที่สุด (รูปที่ 1)



(a) (b) (c)

รูปที่ 1 (a) อินซูลินโมโนเมอร์ (b) ไดเมอร์ (c) เฮกซาเมอร์ (PDB: 4EWZ วาดโดย The PyMOL Molecular Graphics System, Version 1.7.4 Schrödinger, LLC.)

การพัฒนาอินซูลินชนิดต่าง ๆ ที่มีใช้ในประเทศไทยในปัจจุบันมี 3 วิธีการหลักคือ การปรับสูตรตำรับ การดัดแปลงโครงสร้าง การดัดแปลงโครงสร้างและการปรับสูตรตำรับ

การปรับสูตรตำรับ โดยทั่วไปเป็นการปรับตำรับ regular insulin ในรูปสารละลายน้ำใสไปเป็น intermediate-acting insulin วิธีนี้คิดขึ้นในปี ค.ศ. 1936 โดยนายแพทย์ Hans Christian Hagedorn ชาวเดนมาร์ก หลักการคือเอาอินซูลินผสมกับ protamine ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีความเป็นด่างสูง เมื่อผสมกันทำให้ค่า pI เปลี่ยนไปใกล้กับ 7.0 การละลายของอินซูลินจึงลดลงเกิดเป็นผลึกอินซูลินแทน จึงทำให้อยู่ในรูปอินซูลินแขวนตะกอน ยาจึงมีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานขึ้น เช่น neutral protamine hagedorn insulin (NPH insulin)[17]

การดัดแปลงโครงสร้าง คือการทำให้อินซูลินออกฤทธิ์ได้เร็วขึ้นเป็น rapid-acting insulin วิธีนี้เริ่มในปี ค.ศ. 1996 โดยเทคนิค genetic engineering เพื่อเปลี่ยนกรดอะมิโนบางตำแหน่งบริเวณปลายของสาย B ทำให้อินซูลินจับกันเป็นไดเมอร์แบบหลวม ๆ ด้วยกลไกที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 2) ดังนั้นเมื่อฉีดเข้าใต้ผิวหนังอินซูลินไดเมอร์จะแยกออกจากกันได้อย่างรวดเร็วกลายเป็นอินซูลินโมโนเมอร์ ยาจึงสามารถดูดซึมได้เร็วขึ้นกว่า regular insulin เช่น insulin lispro[18], insulin aspart[19] และ insulin glulisine[20] เป็นต้น

การดัดแปลงโครงสร้างและการปรับสูตรตำรับ ใช้ทั้ง 2 วิธี ทำให้ได้อินซูลินที่มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์นานขึ้นคล้ายกับอินซูลินที่มีในร่างกาย จึงเรียกว่า basal insulin หรือ long-acting insulin เช่น insulin glargine หลักการสำคัญคือการเติม arginine 2 ตัว ตรงปลายสาย B และเปลี่ยน asparagine ที่ตำแหน่ง 21 บนสาย A ให้เป็น glycine เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยา deamidation ที่ตำแหน่ง A21 การเติม arginine ทำให้ค่า pI ของอินซูลินเปลี่ยนจาก 5.4 เป็น 6.7 และทำการตั้งตำรับให้อยู่ในรูปของสารละลายกรด pH ประมาณ 4.0 ยาจึงอยู่ในรูปของสารละลายน้ำใส เมื่อฉีดเข้าใต้ผิวหนังที่มี pH ประมาณ 7.0 ซึ่งใกล้เคียงกับค่า pI ของอินซูลินที่ถูกดัดแปลง ยาจึงตกตะกอนเป็น microprecipitates อยู่ที่ใต้ผิวหนัง และอินซูลินจึงค่อย ๆ ละลายและดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดต่อไป[15, 21] (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ตัวอย่างการดัดแปลงโครงสร้าง insulin analogs[22]

ชนิดอินซูลิน	สาย A	สาย B	กลไก	ลักษณะ	pH
Rapid-acting					
Insulin aspart	ไม่เปลี่ยน	Pro28 → Asp	การผลักกันของประจุบริเวณ dimer interface	สารละลายใส	~ 7.2-7.4
Insulin glulisine	ไม่เปลี่ยน	Asn3 → Lys Lys29 → Glu	ลด self-association เพราะปราศจาก zinc ในตำรับ	สารละลายใส	~ 7.2-7.4
Insulin lispro	ไม่เปลี่ยน	Pro28 → Lys Lys29 → Pro	ยับยั้งการจับกันเป็นไดเมอร์เลียนแบบ IGF-1	สารละลายใส	~ 7.2-7.4
Long-acting					
Insulin glargine	Asn21 → Gly	เพิ่ม 2 Arg ที่ Thr30	pI precipitation	สารละลายใส	~ 4.0

ปัจจุบันอนุพันธ์ของอินซูลินหลายตัวหมดอายุสิทธิบัตรหรือใกล้จะหมดอายุสิทธิบัตร ทำให้มีอินซูลินที่ผลิตเลียนแบบอินซูลินต้นแบบเข้ามาขึ้นทะเบียนเพื่อจำหน่ายในประเทศไทยมากขึ้น ยาโปรตีนที่ผลิตเลียนแบบยาต้นแบบนั้นมีคุณลักษณะแตกต่างไปจากยาเคมี และกระบวนการในการผลิตมีความซับซ้อนกว่า โดยหลักสากลจึงจำเป็นต้องใช้แนวทางในการขึ้นทะเบียนที่แตกต่างไปจากยาเคมีทั่วไป เรียกว่าการขึ้นทะเบียนแบบไบโอซิมิลาร์

ไบโอซิมิลาร์และแนวทางการขึ้นทะเบียนไบโอซิมิลาร์อินซูลิน

European Medicines Agency (EMA) เป็นองค์กรในสหภาพยุโรปองค์กรแรกในโลกที่มีแนวทางการขึ้นทะเบียน

ยาแบบไบโอซิมิลาร์ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2005 ตามหลักเกณฑ์ของ EMA นั้น ยาโปรตีนที่จะขอขึ้นทะเบียนเป็นไบโอซิมิลาร์จะต้องมีข้อมูลที่ครบทุกด้าน (totality of evidence) ได้แก่ ข้อมูลด้านคุณภาพ (quality aspects) การศึกษาที่ไม่ใช่คลินิก (non-clinical studies) และการศึกษาทางคลินิก (clinical studies) โดยจะต้องทำการศึกษาเปรียบเทียบ (comparability exercise) กับยาโปรตีนต้นแบบในทุกด้าน[23]

ข้อมูลด้านคุณภาพยาจะต้องแสดงให้เห็นว่าไบโอซิมิลาร์นั้น มีความคล้ายกับยาต้นแบบ แม้ว่าจะมีความแตกต่างในด้านของกระบวนการผลิต เช่น การใช้เซลล์เจ้าบ้านที่ต่างกัน สารช่วยในตำรับที่ไม่เหมือนกัน สภาวะที่ใช้เลี้ยงเซลล์ต่างกัน หากมีความต่างในด้านคุณภาพยา ความแตกต่างนั้นจะต้องไม่ส่งผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัย ส่วนข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบที่ไม่ใช่คลินิก และการศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิก ต้องแสดงให้เห็นว่าไบโอซิมิลาร์มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษาไม่ต่างไปจากยาต้นแบบ ซึ่งข้อมูลจากการศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบทั้ง 3 ด้านจะสามารถพิสูจน์ให้เห็นว่ายาโปรตีนเลียนแบบนั้นมีความคล้ายกับยาต้นแบบในทุกๆ ด้านหรือไม่ เนื่องจากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่มีอาจจะยังมีไม่มากพอที่จะแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของผลิตภัณฑ์ยาที่อาจส่งผลความปลอดภัยต่อการใช้ยาในผู้ป่วยในวงกว้าง ดังนั้นจึงมีการกำหนดให้ผู้ผลิตจัดทำแผนจัดการความเสี่ยง (risk management plan, RMP) เพื่อเฝ้าติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาภายหลังที่ยาออกสู่ท้องตลาดด้วย[24]

ปัจจุบัน EMA มีแนวทางเฉพาะ (specific guidelines) สำหรับขึ้นทะเบียนไบโอซิมิลาร์หลายชนิด เช่น erythropoietin, granulocyte-colony stimulating factors, growth hormone, insulins และ monoclonal antibodies เป็นต้น แนวทางเฉพาะของไบโอซิมิลาร์อินซูลินตามมาตรฐาน EMA (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 แนวทางเฉพาะของไบโอซิมิลาร์อินซูลินตามมาตรฐาน EMA[25]

ข้อกำหนด	รายละเอียด
ด้านคุณภาพ	● โครงสร้างระดับปฐมภูมิต้องเหมือนกับอินซูลินต้นแบบ ● โครงสร้างระดับทุติยภูมิ ตติยภูมิ ต้องมีความคล้ายกับอินซูลินต้นแบบ ● วิเคราะห์หาปริมาณสารปนเปื้อนและ process-related substances เปรียบเทียบกับอินซูลินต้นแบบ โดยเฉพาะ “desamido forms, glycosylated forms และ other forms”
การศึกษาที่ไม่ใช่คลินิก	● ศึกษาการจับกับ insulin receptor และ IGF-1 receptor (*in vitro* studies) ● ศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพ (biological tests) ● ไม่จำเป็นต้องศึกษาความเป็นพิษ (toxicity tests) และไม่จำเป็นต้องศึกษาในสัตว์ทดลอง (*in vivo* studies) เนื่องจากอินซูลินมีประวัติการใช้มานาน และไม่พบรายงานความเป็นพิษต่อร่างกาย นอกจากทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia)
การศึกษาทางคลินิก	● ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์โดยศึกษาแบบ single dose cross-over double blind hyperinsulinaemic euglycaemic clamp studies ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 หรือ อาสาสมัครสุขภาพดี ● ศึกษาเรื่องความปลอดภัยเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี โดยจะต้องศึกษาเปรียบเทียบกับอินซูลินต้นแบบเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน และต้องมีผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ในจำนวนที่เหมาะสมในการศึกษาด้วย เพื่อประเมินเรื่องการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย

สำหรับประเทศไทย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ให้คำนิยามไบโอซิมิลาร์ หรือ ยาชีววัตถุคล้ายคลึง หมายถึง “ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในแง่คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วอย่างเต็มรูปแบบ” มีคู่มือและหลักเกณฑ์ในการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงเมื่อเดือนธันวาคม 2556[26] ซึ่งคู่มือดังกล่าวเป็นหลักเกณฑ์ทั่วไปสำหรับการขึ้นทะเบียนไบโอซิมิลาร์

ซึ่งใช้เฉพาะกับกลุ่มยาโปรตีนเท่านั้น แต่ในการขอขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุแต่ละชนิดนั้นจะต้องอ้างอิงตามข้อกำหนดเฉพาะของแต่ละผลิตภัณฑ์ซึ่งทาง อย. จะมีประกาศและกำหนดต่อไป ปัจจุบันข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์ที่ อย. ประกาศใช้มีเพียงข้อกำหนดของ erythropoietin เท่านั้น ยังไม่มีประกาศข้อกำหนดเฉพาะของยาโปรตีนอื่นๆ เท่าที่มีข้อมูลในปัจจุบัน (ณ สิงหาคม 2558) ยังไม่มียาโปรตีนที่ได้รับอนุญาตให้ขึ้นทะเบียนแบบไบโอซิมิลาร์ในไทย มีเพียงยาโปรตีนเลียนแบบที่จำหน่ายในประเทศ เช่น อินซูลิน และ erythropoietins ซึ่งยากลุ่มนี้จัดเป็น non-innovator biologics ซึ่งขออนุญาตขึ้นทะเบียนแบบยาใหม่ (stand-alone registration) เนื่องจากเป็นยาที่พัฒนาขึ้นมาเอง และไม่ได้มีข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุต้นแบบในด้านต่างๆ เลย[27]

ประเด็นที่ควรคำนึงถึงเมื่อสั่งจ่ายไบโอซิมิลาร์

สิ่งที่ควรคำนึงถึงเมื่อสั่งจ่ายไบโอซิมิลาร์ คือ การกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immunogenicity) การสับเปลี่ยนยาทดแทนกัน (interchangeability) การเรียกชื่อและการตรวจสอบย้อนกลับ (naming and traceability)

Immunogenicity เนื่องจากยาโปรตีนมีโครงสร้างขนาดใหญ่โอกาสที่ยาจะกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายจึงมีได้มากกว่ายาเคมี จนอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น การเกิดภาวะ pure red cell aplasia จากการได้รับ erythropoietin[28] สำหรับอินซูลินปัจจัยที่อาจส่งผลให้อินซูลินกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายได้แก่ โครงสร้างของโมเลกุลอินซูลิน การเติมหมู่น้ำตาล (glycosylation) บนโครงสร้างอินซูลินกรณีอินซูลินที่ผลิตจากเซลล์แบบยูคาริโอต สูตรตำรับ ขนาดยา ระยะเวลาในการรักษา วิธีการให้ยา และ protein aggregates[29,30] นอกจากนี้ประเด็นเรื่องความผันแปรระหว่างรุ่นการผลิต (batch to batch variability)[31] ก็อาจส่งผลต่อปริมาณสารปนเปื้อนที่แตกต่างกันอย่างมากในแต่ละรุ่นของการผลิต ซึ่งอาจจะส่งผลทำให้เกิด hypersensitivity reactions ในผู้ป่วยได้[32]

Interchangeability หรือการสับเปลี่ยนยาทดแทนกัน (switching) ถ้ายานั้นมีประสิทธิภาพในการรักษาที่เท่าเทียมกัน (therapeutic equivalent) ในระดับสากลเริ่มมีการยอมรับและสนับสนุนให้มีการสับเปลี่ยนยาจากยาชีววัตถุต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์ในทางเวชปฏิบัติ เช่น Finnish Medicines Agency และ Dutch Medicines Evaluation Board ได้ออกมาเน้นย้ำว่าไบโอซิมิลาร์ไม่ได้มีความแตกต่างจากยาชีววัตถุต้นแบบในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพเลย ดังนั้นการสับเปลี่ยนยาทดแทนกันเป็นเรื่องที่เป็นไปได้ แต่ยังต้องมีการเฝ้าระวังติดตามอาการทางคลินิกและให้ข้อมูลกับผู้ป่วยอย่างเพียงพอ[33,34] หรือบางประเทศในสหภาพยุโรปมีแนวปฏิบัติว่าแพทย์สามารถสั่งจ่ายไบโอซิมิลาร์ให้กับผู้ป่วยได้ในกรณีที่เป็นผู้ป่วยรายใหม่ที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน[35] แต่ถ้าหากผู้ป่วยเคยใช้ยาชีววัตถุต้นแบบมาก่อนแล้ว ไม่ควรมีสั่งจ่ายยาเพื่อเปลี่ยนไปเป็นไบโอซิมิลาร์และห้ามมีการสลับเปลี่ยนยาโดยอัตโนมัติ (automatic substitution)[36] เพราะอาจจะเพิ่มความเสี่ยงในเรื่องของการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายได้

Naming and traceability การเรียกชื่อยังเป็นประเด็นที่ไม่มีข้อยุติว่าควรจะใช้ชื่อสามัญทางยา (international nonproprietary name, INN) เหมือนกับยาชีววัตถุต้นแบบหรือไม่ เพราะไบโอซิมิลาร์ไม่เหมือนกับยาชีววัตถุต้นแบบร้อยเปอร์เซ็นต์ เพียงแค่มีความคล้าย หากใช้ INN ที่เหมือนกันจะทำให้แพทย์ผู้สั่งจ่ายยา หรือเภสัชกร เกิดความสับสนในเรื่องการสั่งจ่าย[36] และในกรณีที่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา อาจทำให้เกิดความความยุ่งยากในการตรวจสอบย้อนกลับ (traceability) ว่าอาการอันไม่พึงประสงค์นั้นเกิดจากการที่ผู้ป่วยได้รับยาชีววัตถุต้นแบบ หรือไบโอซิมิลาร์ หรือ non-innovator biologic หรือ เกิดจากการสลับเปลี่ยนยาไปมา (substitution) ที่เกิดขึ้นจากการสลับเปลี่ยนยาโดยฝ่ายเภสัชกรรม

โดยสรุป ณ ปัจจุบันประเทศในสหภาพยุโรปมีแนวทางร่วมกันในการสั่งจ่ายยาชีววัตถุต้นแบบและไบโอซิมิลาร์ โดยให้สั่งจ่ายโดยใช้ชื่อการค้า (brand name)[36] และถ้าเป็นไปได้ควรมีการบันทึกรุ่นการผลิตของยา (batch number) ที่ผู้ป่วยได้รับในประวัติการรักษาด้วย เพราะการใช้ชื่อการค้าสามารถป้องกันความสับสนในการสั่งจ่ายยาและลดความคลาดเคลื่อนทางยา (medication error) ในการจ่ายยาผิดให้กับผู้ป่วย และยังช่วยเรื่องการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา (pharmacovigilance) โดยเฉพาะการตรวจสอบย้อนกลับในกรณีที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นให้ไปอย่างมีประสิทธิภาพ

การประเมินคุณภาพของอินซูลิน

ก่อนที่จะทำการคัดเลือกอินซูลินเพื่อเข้าบัญชียาของโรงพยาบาล ผู้คัดเลือกควรมีความรู้ ความเข้าใจคุณลักษณะเฉพาะของตัวยา รูปแบบยา และองค์ประกอบของตำรับอินซูลิน

ว่าแต่ละองค์ประกอบมีความสำคัญอย่างไร เพื่อจะได้เข้าใจว่าทำไมต้องทำการวิเคราะห์หัวข้อต่าง ๆ และหาปริมาณขององค์ประกอบนั้นๆ ด้วย (ตารางที่ 4) เนื่องจากอินซูลินแต่ละชื่อการค้ามีองค์ประกอบที่ไม่เหมือนกัน และมีปริมาณของสารช่วยในตำรับที่ไม่เท่ากันขึ้นกับชนิดของอินซูลิน หรือ ขึ้นกับสูตรตำรับของแต่ละผู้ผลิต

ตารางที่ 4 องค์ประกอบทั่วไปของตำรับอินซูลิน[37]

องค์ประกอบ	หน้าที่ในตำรับ
Insulin	ตัวยาสำคัญ
Zinc* หรือ Tween®20**	สารช่วยเพิ่มความคงตัว (stabilizer)
m-cresol* และ phenol*	สารกันเสีย และ สารช่วยเพิ่มความคงตัว
Protamine sulphate***	จับกับอินซูลินเป็นสารประกอบเชิงซ้อน
Dibasic sodium phosphate หรือ sodium acetate	สารละลายบัฟเฟอร์ควบคุมการเปลี่ยนแปลงค่าความเป็นกรด-ด่างของตำรับ
Glycerin หรือ mannitol หรือ sodium chloride	Isotonic agent
NaOH, HCl	ปรับความเป็นกรด-ด่างของตำรับ

*ปริมาณต่างกันในแต่ละตำรับ ** พบเฉพาะตำรับ insulin glulisine *** พบเฉพาะตำรับที่มี NPH insulin เป็นส่วนประกอบ

การประเมินข้อมูลด้านคุณภาพของยาสามารถใช้ข้อมูลจากใบรับรองผลการตรวจวิเคราะห์ (certificate of analysis, COA) ประกอบการประเมินคุณภาพได้ เนื่องจาก COA มีข้อมูลสำคัญที่สัมพันธ์กับทะเบียนยาที่ได้รับอนุญาตจาก อย. ว่ายาที่ผลิตแต่ละรุ่นมีคุณลักษณะตามที่ประกาศในทะเบียน ตลอดจนการรับประกันคุณภาพของยาที่ผลิต โดยแสดงใน COA ว่ายาจะต้องวิเคราะห์ผ่านเกณฑ์การยอมรับที่กำหนดก่อนที่ยานั้นจะถูกปล่อยออกจำหน่าย[38] สำหรับอินซูลินหรือยาโปรตีนอื่นๆ ที่เป็นยาสำเร็จรูป (finished products) มีหัวข้อหลักที่จะต้องทำการวิเคราะห์ ตามข้อกำหนดที่ระบุไว้ในตำรายาดังนี้[39]

การพิสูจน์เอกลักษณ์ตัวยา (Identification) วิธีที่นิยมใช้คือ peptide mapping, N-terminal sequencing, immunoblotting, isoelectric focusing (IEF), HPLC เป็นต้น

การวิเคราะห์ปริมาณตัวยา (Assay) ต้องพิจารณาว่าผลิตภัณฑ์มีปริมาณยาผ่านตามเกณฑ์มาตรฐานหรือไม่ วิธีที่นิยมใช้ คือ HPLC, immunoassay, biomimetic assays (animal model assays, cell culture-based bioassays) เป็นต้น

การวิเคราะห์ปริมาณสารปนเปื้อน (Impurity) เป็นหัวข้อสำคัญที่บอกถึงความบริสุทธิ์ของตัวยา สารปนเปื้อนหลักที่ต้องวิเคราะห์สำหรับตำรับอินซูลินคือ HMWPs, desamido insulin และ other related insulins วิธีที่นิยมใช้ได้แก่ HPLC, size-exclusion chromatography (SEC) และ sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) เป็นต้น

การวิเคราะห์เพื่อประกันความปลอดภัย (Safety) ซึ่งได้แก่ ความปราศจากเชื้อ (sterility) และปริมาณของ bacterial endotoxins ในยาฉีดว่าอยู่ในเกณฑ์ที่มาตรฐานกำหนดหรือไม่ ทั้งนี้เพื่อประกันความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ต่อผู้ใช้ยา

การตรวจวิเคราะห์อื่น ๆ (Miscellaneous tests) เช่น การวัดค่า pH ของตำรับยา วิเคราะห์ปริมาณสังกะสี (zinc) และสารกันเสีย การตรวจภาชนะบรรจุ และการตรวจหาปริมาณอนุภาคขนาดเล็กในยาฉีด เป็นต้น

ดังนั้นการประเมินคุณภาพของยาจาก COA ต้องพิจารณาหัวข้อหลักเหล่านี้โดยนำผลการวิเคราะห์ยาแต่ละรุ่นที่แสดงใน COA ไปเปรียบเทียบกับข้อกำหนดของอินซูลินในตำรายามาตรฐาน เช่น British Pharmacopoeia (BP), United States Pharmacopeia (USP) ซึ่งตำรายาแต่ละเล่มอาจจะมีเกณฑ์ในการยอมรับที่ต่างกัน ดังตัวอย่างคุณลักษณะเฉพาะ (specification) และเกณฑ์การยอมรับ (acceptance criteria) ของตำรับ regular insulin เปรียบเทียบระหว่าง USP 2015[39] และ BP 2015[40] (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 คุณลักษณะเฉพาะและเกณฑ์การยอมรับของตำรับ regular insulin[39, 40]

Requirements	Specification of regular insulin	
	USP 2015	BP 2015
Definition	Isotonic sterile solution of insulin human in water for injection	Soluble insulin injection is a neutral solution of human insulin
Identification	The retention time of the major peak in the chromatogram	The position of the insulin peak in the chromatogram
Assay	95.0-105.0%	90.0-110.0%
Impurities		
HMWPs	Not more than 1.7%	Not more than 2.0%
Related proteins	Content of A-21 desamido and other insulin related compounds is not more than 2.0%	A-21 desamido is not greater than 5.0% and the sum of any other peaks is not greater than 6.0%
pH	7.0-7.8	6.9-7.8
Zinc	10-40 ug/100 IU	Not more than 40.0 ug/100 IU
Endotoxin	Not more than 80 IU/100 IU	Less than 80 IU/100 IU
Preservative	Meets the requirements	Meets the requirements
Sterility	Meets the requirements	Meets the requirements
Particulate matter[(1)]	≥10 um: not exceed 6000/container ≥25 um: not exceed 600/container	≥10 um: not exceed 6000/container ≥25 um: not exceed 600/container
Particulate matter[(2)]	≥10 um: not exceed 3000/container ≥25 um: not exceed 300/container	≥10 um: not exceed 3000/container ≥25 um: not exceed 300/container

จากทฤษฎีสู่แนวทางปฏิบัติสำหรับเภสัชกร

จากที่กล่าวมาข้างต้นในเรื่องแนวคิดของยาชีววัตถุว่ากระบวนการผลิตคือหัวใจของคุณภาพยา จนถึงเรื่องของไบโอซิมิลาร์อินซูลิน และการประเมินคุณภาพอินซูลินจาก COA จะเห็นว่ายาโปรตีนมีความต่างไปจากยาเคมี ดังนั้นการคัดเลือกยาชีววัตถุที่เป็นโปรตีนเข้าบัญชียาโรงพยาบาลจึงไม่สามารถใช้แนวคิดแบบยาเคมี

เภสัชกรที่มีบทบาทการทำงานบริหารเวชภัณฑ์และเป็นส่วนหนึ่งของคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด ซึ่งมีหน้าที่โดยตรงในการคัดเลือกยาเข้าสู่บัญชียาโรงพยาบาล ซึ่งหน้าที่ดังกล่าวมีความสำคัญไม่น้อยไปกว่าบทบาทการบริบาลเภสัชกรรมที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยโดยตรง ถ้าหากการคัดเลือกยาเข้าสู่โรงพยาบาลซึ่งจัดว่าเป็นกระบวนการต้นน้ำที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการรักษาผู้ป่วยไม่สามารถทำได้อย่างมีประสิทธิภาพ ย่อมส่งผลกระทบต่อการทำงานตรงปลายน้ำคือการบริบาลเภสัชกรรมที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยโดยตรงด้วย ดังนั้นบทบาทของเภสัชกรในการพิจารณาข้อมูลที่แสดงใน COA อย่างรอบคอบถี่ถ้วน จึงมีความสำคัญอย่างมากในการคัดเลือกยาที่มีคุณภาพและจัดหายาเข้าสู่ระบบบริการสุขภาพ

การคัดเลือกยาคุณภาพดีเข้าสู่บัญชียาโรงพยาบาลควรเริ่มตั้งแต่ความเข้าใจในเรื่องคุณลักษณะเฉพาะของยาแต่ละชนิด เพื่อที่จะทำการกำหนดเกณฑ์คุณลักษณะเฉพาะของยาได้อย่างเหมาะสม และการกำหนดเกณฑ์การยอมรับที่มีมาตรฐานและเป็นที่ยอมรับของสากล ที่สำคัญการกำหนด

คุณลักษณะเฉพาะและเกณฑ์การยอมรับที่กำหนดขึ้นนั้นจะต้องไม่เป็นการเปิดช่องให้มีการล็อคคุณสมบัติเฉพาะของยา หรือทำให้เกิดการผูกขาดยาจากบริษัทใดบริษัทหนึ่งโดยเฉพาะ เพื่อที่จะทำให้เกิดการแข่งขันที่เป็นธรรมและกระบวนการในการคัดเลือกยามีความโปร่งใส ตรวจสอบได้

อย่างไรก็ตามในการประเมินด้านคุณภาพของยาจาก COA เพียงอย่างเดียวอาจจะยังไม่เพียงพอ เนื่องจากยังมีข้อมูลด้านอื่นที่สามารถนำมาประกอบการพิจารณาในกระบวนการคัดเลือกยาได้ เช่น ข้อมูลการศึกษาเรื่องความคงตัวตลอดช่วงอายุของยา (long-term stability study) และการศึกษาความคงตัวหลังเปิดใช้ (in-use stability study) การประเมินการศึกษาเรื่องความคงตัวนั้นหัวข้อที่จะช่วยบอกว่าตำรับยาใดมีความคงตัวมากน้อยเพียงใดคือ หัวข้อการวิเคราะห์สารปนเปื้อนโดยเฉพาะ HMWPs เพราะอินซูลินมีโอกาสที่โปรตีนจะเกาะกลุ่มกันง่ายมากหากตำรับไม่มีความคงตัว หรือถ้ายานั้นถูกเก็บรักษาในสภาวะที่ไม่เหมาะสม เช่น อุณหภูมิที่สูงขึ้นจะเป็นปัจจัยที่ส่งเสริมให้ยาเกาะกลุ่มกันได้ง่ายยิ่งขึ้น ทำให้มีปริมาณ HMWPs สูงขึ้นในตำรับ ซึ่งจะส่งผลต่อคุณภาพของยาและอาจส่งผลต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย[11] และส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษา เอกสารอื่น ๆ ที่เป็นประโยชน์ต่อการพิจารณาคัดเลือกยา เช่น ใบรับรองมาตรฐานการผลิตตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาของกระทรวงสาธารณสุข (GMP) หรือกรณีที่เป็นยาที่นำเข้าจากต่างประเทศต้องมีหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยาตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาของประเทศผู้ผลิต (certificate of pharmaceutical products) ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพวัตถุดิบ (raw materials) ของตัวยาสำคัญของที่ใช้ในการผลิตยารุ่นที่ส่งเป็นตัวอย่างทั้งของบริษัทผู้ผลิตยาและบริษัทผู้ผลิตวัตถุดิบ เป็นต้น นอกจากนี้อาจจะต้องพิจารณาถึงประสบการณ์ในการผลิตยาชนิดนั้นๆ ของบริษัทผู้ผลิตว่ามีความชำนาญ น่าเชื่อถือในการผลิตยามากน้อยแค่ไหน ยาที่บริษัทนำมานำเสนอนั้น มีการใช้ในทางคลินิกอย่างแพร่หลายหรือไม่ มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่รุนแรงหรือไม่ เป็นต้น[41]

ในอนาคตอันใกล้จะมีไบโอซิมิลาร์และ non-innovator biologics เข้ามาจำหน่ายในประเทศไทยมากขึ้น ดังนั้นหน่วยงานของรัฐที่เกี่ยวข้อง เช่น อย. ควรมีการเตรียมความพร้อมในเรื่องของแนวทางการขึ้นทะเบียนยาแบบไบโอซิมิลาร์ นอกจากนี้ยังพบว่าเภสัชกรมากกว่าร้อยละ 90 ยังขาดความเข้าใจเรื่องไบโอซิมิลาร์[42] ดังนั้นจึงควรมีการเตรียมความพร้อมของเภสัชกรทั่วประเทศในเรื่องของแนวคิดของไบโอซิมิลาร์ โดยควรจะต้องคอยติดตามข้อมูล ข่าวสารสถานการณ์ไบโอซิมิลาร์ในประเทศต่อไป เพื่อที่จะได้เข้าใจและนำความรู้ใหม่ๆ มาประยุกต์ใช้ในการทำงานที่เข้ากับบริบทระบบสุขภาพของประเทศ

สรุป

การพิจารณาคุณภาพยาเพื่อคัดเลือกยาคุณภาพดี ราคาสมเหตุสมผล เป็นบทบาทที่สำคัญอีกด้านหนึ่งของเภสัชกร โดยเฉพาะการเข้ามาของยาชีววัตถุที่เป็นโปรตีนที่ผลิตเลียนแบบยาต้นแบบหลายชนิด ที่มาจากแหล่งผลิตที่หลากหลาย ดังนั้นความรู้ ความเข้าใจในเรื่องของแนวคิดของยาโปรตีน ไบโอซิมิลาร์ และการพิจารณาคุณภาพยาจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการปฏิบัติงานของเภสัชกร เนื่องจากยากลุ่มนี้มีความต่างจากยาเคมีอย่างสิ้นเชิง ดังนั้นในการพิจารณายาโปรตีน ปัจจัยเรื่องคุณภาพยาจึงมีความสำคัญมากกว่าปัจจัยเรื่องของราคา เพราะความแตกต่างเพียงเล็กน้อยของคุณภาพยาโปรตีนอาจจะส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษา และต่อความปลอดภัยของผู้ป่วยได้

References

1. Calo-Fernández B, Martínez-Hurtado JL. Biosimilars: company strategies to capture value from the biologics market. Pharmaceuticals 2012; 5: 1393-408.
2. Lucio SD, Stevenson JG, Hoffman JM. Biosimilars: implications for health-system pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2013; 70: 2004-17.
3. กลุ่มชีววัตถุ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุสำหรับมนุษย์ (Biological products) แบบ ASEAN Harmonization.
4. Schellekens H. Biopharmaceuticals and biosimilars, unraveling the complexity. Eur J Hosp Pract 2006; 12: 13.
5. Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? Nephrol Dial Transplant Plus 2009; 2 (Suppl 1): i27-i36.
6. Sharma B. Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 1: impact of product handling. Biotechnol Adv 2007; 25 : 310-7.
7. Krämer I, Sauer T. The new world of biosimilars: what diabetologists need to know about biosimilar insulins. Br J Diabetes Vascular Disease 2010; 10: 163-71.

8. Sekhon BS, Saluja V. Biosimilars: an overview. Biosimilars 2011; 1: 1-11.
9. Roger SD. Biosimilars: how similar or dissimilar are they? Nephrology 2006; 11: 341-6.
10. Rosenberg A. Effects of protein aggregates: an immunologic perspective. AAPS J 2006; 8: E501-7.
11. Wang W, Singh SK, Li N, Toler MR, King KR, Nema S. Immunogenicity of protein aggregates-concerns and realities. Int J Pharm 2012; 431: 1-11.
12. Wang W, Ignatius AA, Thakkar SV. Impact of residual impurities and contaminants on protein stability. J Pharm Sci 2014; 103: 1315-30.
13. Jiskoot W, Crommelin DJ. What makes protein drugs different? Pharmaceutical aspects. Eur J Hosp Pharm Pract 2006; 12: 20-1.
14. Brange J. The new era of biotech insulin analogues. Diabeto logia 1997; 40 (Suppl 2): S48-53.
15. Hilgenfeld R, Seipke G, Berchtold H, Owens DR. The evolution of insulin glargine and its continuing contribution to diabetes care. Drugs 2014; 74: 911-27.
16. Derewenda U, Derewenda Z, Dodson GG, Hubbard RE, Korber F. Molecular structure of insulin: the insulin monomer and its assembly. Brit Med Bull 1989; 45: 4-18.
17. Hagedorn HC, Jensen B, Krarup NB, Wodstrup, II. Protamine insulinate. J Am Med Assoc 1936; 106: 177-80.
18. DiMarchi RD, Chance RE, Long HB, Shields JE, Slieker LJ. Preparation of an insulin with improved pharmacokinetics relative to human insulin through consideration of structural homology with insulin-like growth factor I. Horm Res 1994; 41 (Suppl 2): 93-6.
19. Heinemann L, Heise T, Jorgensen LN, Starke AA. Action profile of the rapid acting insulin analogue: human insulin B28Asp. Diabet Med 1993; 10: 535-9.
20. Barlocco D. Insulin glulisine. Aventis Pharma. Curr Opin Investig Drugs 2003; 4: 1240-4.
21. Owens DR, Griffiths S. Insulin glargine (Lantus). Int J Clin Pract 2002; 56: 460-6.
22. Berenson DF, Weiss AR, Wan Z-I, Weiss MA. Insulin analogs for the treatment of diabetes mellitus: therapeutic applications of protein engineering. Ann NY Acad Sci 2011; 1243 : E40-54.
23. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/473/04 Rev 1) [cited August 8, 2015]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf.
24. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1) [cited August 8, 2015]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf.
25. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues (EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1) [cited August 8, 2015]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184161.pdf.
26. สำนักงานยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง 2556 [cited August 9, 2015; Available from: http://drug.fda.moph.go.th/zone_law/files/d4.pdf.
27. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Narayanan G, et al. Biosimilars-why terminology matters. Nat Biotechnol 2011; 29: 690-3.
28. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. N Engl J Med 2002; 346: 469-75.
29. Dolinar RO, Edelman S, Heinemann L, Home P, Goyal S, Polonsky WH, et al. Impact of Biosimilar insulins on clinical practice: meeting report. J Diabetes Sci Technol 2014; 8: 179-85.
30. Sauerborn M, Brinks V, Jiskoot W, Schellekens H. Immunological mechanism underlying the immune response to recombinant human protein therapeutics. Trends Pharmacol Sci 2010; 31: 53-9.
31. Heinemann L, Hompesch M. Biosimilar insulins: basic consid erations. J Diabetes Sci Technol 2014; 8: 6-13.
32. Garcia-Nares H, Leyva-Carmona MI, Perez-Xochipa N, Chiquete E. Hypersensitivity reaction to a biosimilar insulin glargine. J Diabetes 2015; 7: 155-7.
33. GaBI Online. Finnish drug regulator recommends interchange ability of biosimilars [cited October 13, 2015]; Available from: http://www.gabionline.net/Policies-Legislation/Finnish-drug-regulator-recommends-interchangeability-of-biosimilars.

34. GaBI Online. Dutch medicines agency aims to clarify biosimilars confusion [cited October 13, 2015]; Available from: http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Dutch-medicines-agency-aims-to-clarify-biosimilars-confusion.
35. GaBI Online. Legislations on biosimilar interchangeability in the US and EU–developments far from visibility [cited August 8, 2015.]; Available from: http://www.gabionline.net/Sponsored-Articles/Legislations-on-biosimilar-interchangeability-in-the-US-and-EU-developments-far-from-visibility.
36. Declerck P. Biologicals in the era of biosimilars: implications for naming and prescribing. Eur J Hosp Pharm Pract 2007; 13: 51-3.
37. Beals JM, DeFelippis MR, Kovach PM, Jackson JA. Insulin. In: Crommelin DJA, Sindelar RD, Meibohm B, editors. Pharmaceutical Biotechnology: fundamentals and applications. 4th ed. New York: Springer, 2013: 255-75.
38. WHO. Annex 10 Model certificate of analysis [cited August 8, 2015]; Available from: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS902/WHO_TRS_902-Annex10.pdf.
39. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP38-NF33). Rockville, M.D.: United States Pharmacopeia Convention, 2015.
40. British Pharmacopoeia. (BP 2015) London, U.K.: Stationery Office, 2015.
41. Boone N, Kuy Hvd, Scott M, Mairs J, Krämer I, Vulto A, et al. How to select a biosimilar. Eur J Hosp Pharm 2013; 20: 275-86.
42. สุนทรา เอกอนันต์กุล, ชญานิศ แก้วบุญเสริฐ, นวลชนก วงศ์สัมพันธ์, พักตร์วิภา สุวรรณพรหม. ความรู้และความคิดเห็นของเภสัชกรโรงพยาบาลที่มีต่อยาชีววัตถุและไบโอซิมิลาร์. วารสารเภสัชกรรมไทย 2558; 7: 60-72.