

(สำเนา)

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
เรื่อง คำแนะนำในการจัดทำโครงการวางการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

ด้วยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเห็นควรจัดทำคำแนะนำในการจัดทำโครงการวางการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์เพื่อช่วยให้ผู้ยื่นคำขอสามารถจัดทำโครงการวางการศึกษาชีวสมมูลตามหลักเกณฑ์การศึกษาชีวสมมูลได้อย่างถูกต้อง สมบูรณ์ และทำให้การพิจารณาอนุมัติโครงการวางการศึกษาชีวสมมูลเป็นไปอย่างถูกต้อง

ดังนั้น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงจัดทำเอกสาร “คำแนะนำในการจัดทำโครงการวางการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์” ขึ้นเพื่อเป็นแนวทางในการจัดทำโครงการวางการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ตามรายละเอียดแนบท้ายประกาศนี้ โดยให้เริ่มใช้สำหรับคำขอพิจารณาโครงการวางการศึกษาชีวสมมูลที่ยื่นคำขอตั้งแต่วันที่ 1 กันยายน 2549 เป็นต้นไป

จึงประกาศให้ทราบทั่วกัน

ประกาศ ณ วันที่ 3 สิงหาคม พ.ศ. 2549

ลงชื่อ ภัคดี โพธิศิริ

(นายภัคดี โพธิศิริ)

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

คำแนะนำในการจัดทำโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

Instruction for the *In Vivo* Bioequivalence Study Protocol Development

.....

เพื่อให้การจัดทำโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลเป็นไปอย่างถูกต้อง และมีมาตรฐานเดียวกัน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาโดยกองควบคุมยาจึงจัดทำเอกสาร “คำแนะนำในการจัดทำโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์” ขึ้นเพื่อให้ผู้ดำเนินการศึกษาใช้เป็นแนวทางในการจัดทำโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (*in vivo* bioequivalence)

ดังนั้นก่อนจัดทำโครงร่างการศึกษาชีวสมมูล ขอให้ผู้ดำเนินการศึกษาอ่านรายละเอียดของคำแนะนำในเอกสารนี้ให้เข้าใจ เพื่อที่จะได้จัดทำโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลได้อย่างครบถ้วนตามข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และเมื่อจัดทำเรียบร้อยแล้ว **ผู้ดำเนินการศึกษาจะต้องส่งต้นฉบับโครงร่างฯ 3 ชุด**ให้กองควบคุมยาพิจารณาอนุมัติ หากกองควบคุมยาเห็นสมควรอนุมัติโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลดังกล่าว กองควบคุมยาจะออกหนังสืออนุมัติโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลนั้นให้กับผู้ยื่นคำขอ

กรณีที่กองควบคุมยาอนุมัติโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลมาตรฐานให้แก่สถาบัน/ห้องปฏิบัติการศึกษาชีวสมมูล เมื่อสถาบัน/ห้องปฏิบัติการศึกษาชีวสมมูลต้องการนำโครงร่างมาตรฐานดังกล่าวไปใช้เพื่อศึกษาชีวสมมูลของผู้ให้ทุนวิจัยรายต่างๆ โปรดศึกษาขั้นตอนดังกล่าวจากเอกสาร **PBE11** (flow chart แสดงขั้นตอนการพิจารณาอนุมัติโครงร่างมาตรฐานการศึกษาชีวสมมูลและการนำโครงร่างฯ ไปใช้เพื่อศึกษาชีวสมมูลของผู้ให้ทุนวิจัยรายต่างๆ)

ภาษาที่ใช้ในการจัดทำโครงร่างการศึกษาชีวสมมูล สามารถใช้ได้ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ยกเว้น เอกสารคำแนะนำสำหรับอาสาสมัคร และหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาให้ใช้ภาษาไทย

เอกสารสำหรับการยื่นคำขอพิจารณาโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลต่อกองควบคุมยา ประกอบด้วยเอกสารดังต่อไปนี้

- (1) คำขอพิจารณาโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (Application Form) (**PBE01**)
- (2) หนังสือนำส่ง (Letter of Application)
- (3) หนังสือมอบอำนาจ (ถ้ามี) (Letter of Authorization)
- (4) แบบบันทึกข้อมูลโครงร่างมาตรฐานการศึกษาชีวสมมูล (**PBE02**)
- (5) โครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (*In Vivo* Bioequivalence Study Protocol)

สำหรับต้นฉบับโครงร่างการศึกษาชีวสมมูล 3 ชุดที่ส่งให้กองควบคุมยาพิจารณา ขอให้
ผู้ดำเนินการศึกษาจัดเอกสารในแต่ละชุดโดยประกอบด้วยเอกสารดังต่อไปนี้

ชุดที่ 1 สำหรับกองควบคุมยา ประกอบด้วย (1) คำขอพิจารณาโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลใน
มนุษย์ (PBE01) (2) หนังสือนำเสนอ (3) หนังสือมอบอำนาจ (ถ้ามี) (4) แบบบันทึกข้อมูล
โครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (PBE02) และ (5) โครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

ชุดที่ 2 และ 3 สำหรับผู้เชี่ยวชาญพิจารณาโครงร่างการศึกษาชีวสมมูล ประกอบด้วย (5) โครง
ร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ โดยให้ผู้ยื่นคำขอทำการปกปิดข้อมูลของผู้ดำเนินการศึกษา และ
สถาบันที่ทำการศึกษา

(1) คำขอพิจารณาโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (PBE01) ให้ผู้ยื่นคำขอระบุชื่อ (ควร
เป็นบุคคลเดียวกับผู้ลงนามหนังสือนำเสนอ), สถาบันที่ทำการศึกษา, ประเภทยา (ยาเดี่ยว/ยาผสม), ชื่อตั
ยาสำคัญ ขนาดความแรง และให้จัดเตรียมข้อมูลและเอกสารตามหัวข้อใน PBE01 พร้อมทั้งระบุเลข
หน้าของเอกสารที่แนบให้ครบถ้วน เพื่อความสะดวกในการตรวจสอบของเจ้าหน้าที่ฯ

(2) หนังสือนำเสนอ การลงนามหนังสือนำเสนอโครงร่างฯ ควรเป็นหัวหน้าหน่วยงานที่รับผิดชอบ
การศึกษา หรือผู้วิจัยหลักตามประกาศกองควบคุมยา เรื่อง การปรับปรุงขั้นตอนการขออนุมัติ
Bioequivalence Study Protocol/Report ลงวันที่ 30 ตุลาคม 2546

(3) หนังสือมอบอำนาจ กรณีที่ให้ผู้อื่นลงนามในหนังสือนำเสนอ รวมถึงกรณีที่ให้ผู้อื่นที่ไม่
ใช่หัวหน้าหน่วยงานที่รับผิดชอบการศึกษาหรือผู้วิจัยหลักติดต่อเพื่อยื่นคำขอพิจารณา รับทราบผลการ
พิจารณา แก้ไขและส่งเอกสารเพิ่มเติมต่อกองควบคุมยาต้องมีหนังสือมอบอำนาจ

(4) แบบบันทึกข้อมูลโครงร่างมาตรฐานการศึกษาชีวสมมูล (PBE02) สำหรับโครงร่างมาตรฐาน
ฐานของสถาบัน ให้ระบุข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูลโครงร่างมาตรฐานการศึกษาชีวสมมูลตามแบบ
PBE02 ให้ครบถ้วน ยกเว้น เลขรับที่ วันที่รับ เลขที่โครงร่างมาตรฐาน เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับเจ้าหน้าที่
ในการบันทึกข้อมูลเข้าสู่ระบบสำนักงานอัตโนมัติ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการติดตามผลการประเมิน
โครงร่างฯ ของท่านต่อไป

(5) โครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (In Vivo Bioequivalence Study Protocol) เอกสาร
โครงร่างการศึกษาชีวสมมูล ควรประกอบด้วยข้อมูลดังต่อไปนี้

- ก. เอกสารนำ (Title page)
- ข. หนังสือรับรองของผู้ดำเนินการศึกษา (Investigator's Declarations)
- ค. หนังสือรับรองของผู้ให้ทุนวิจัย (Sponsor's Declarations)
- ง. สรุปย่อโครงร่าง (Synopsis)

- จ. สารบัญ (Table of Contents)
- ฉ. เนื้อหาภายในโครงร่าง (The Contents in the protocol) ประกอบด้วย
 1. ข้อมูลทั่วไป (General Information)
 2. บทนำ (Introduction)
 3. วัตถุประสงค์ (Objectives)
 4. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (Drug Product Information)
 5. วิธีดำเนินการศึกษา (Study Methods)
 - 5.1 การศึกษาทดลองในอาสาสมัคร (Clinical Study)
 - 5.2 การตรวจวิเคราะห์ตัวอย่าง (Sample Analysis)
 - 5.3 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)
 6. การยุติ/การระงับการศึกษา (Study Termination/Suspension)
 7. ข้อพิจารณาทางจริยธรรม (Ethics Considerations)
 8. การประกันคุณภาพ (Quality Assurance)
 9. การเก็บรักษาตัวอย่างผลิตภัณฑ์ และข้อมูล (Retention of Products and Data)
 10. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงโครงร่าง (Protocol Amendments)
- ช. เอกสารอ้างอิง (References)
- ซ. ภาคผนวก (Appendix)

ก. **เอกสารนำ (Title page)** สำหรับ **โครงร่างมาตรฐานของสถาบัน** ที่ยื่นให้กองควบคุมยา พิจารณา ควรระบุข้อมูลตามเอกสาร **PBE03** เป็นอย่างน้อย โดยไม่ต้องระบุข้อมูลผู้ให้ทุนวิจัย, วันที่ได้รับอนุมัติจากกองควบคุมยา, วันที่ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม และสถานะของโครงร่าง แต่ให้เว้นว่างไว้ และเมื่อนำโครงร่างฯ ที่ได้รับอนุมัติแล้วไปใช้เพื่อศึกษาชีวสมมูลของผู้ให้ทุนวิจัยรายต่างๆ ควรระบุข้อมูลตามเอกสาร **PBE03** ให้ครบถ้วน ได้แก่ เลขรหัสโครงร่าง, หัวเรื่องที่ทำการศึกษา, สถาบันที่ทำการศึกษา, ผู้ดำเนินการศึกษาหลัก, ผู้จัดทำโครงร่าง, ผู้ให้ทุนวิจัย, วันที่ได้รับอนุมัติจากกองควบคุมยา, วันที่ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม, สถานะของโครงร่าง และข้อความระบุถึงการรักษาความลับและหน่วยงานที่สามารถเข้าถึงข้อมูลได้

ข. **หนังสือรับรองของผู้ดำเนินการศึกษา (Investigator's Declarations)** ผู้ดำเนินการศึกษาทุกคนต้องลงนาม และวันที่ในหนังสือรับรองของผู้ดำเนินการศึกษาตามแบบ **PBE04**

ค. **หนังสือรับรองของผู้ให้ทุนวิจัย (Sponsor's Declarations)** ผู้ให้ทุนวิจัยต้องลงนาม และวันที่ในหนังสือรับรองของผู้ให้ทุนวิจัย สำหรับ **โครงร่างมาตรฐานของสถาบัน** ให้แนบหนังสือรับรองของผู้ให้ทุนวิจัย (**PBE05**) โดยผู้ให้ทุนวิจัยไม่ต้องลงนามและวันที่ในหนังสือรับรอง อย่างไรก็ตามโครงร่าง

method, pharmacokinetic parameters คู่มืออย่างเอกสาร PBE06

จ. สารบัญ (Contents) ควรมีสารบัญที่ระบุหน้าของเนื้อหาภายในโครงร่างฯ อย่างชัดเจน

ฉ. เนื้อหาภายในโครงร่าง ประกอบด้วย

1. **ข้อมูลทั่วไป (General Information)** มีส่วนประกอบและรายละเอียดดังต่อไปนี้

1.1 หัวเรื่องที่ทำการศึกษา (Title) ควรระบุให้มีความชัดเจน ครอบคลุม กะทัดรัด กระชับ และได้ใจความ

1.2 ผู้ให้ทุนวิจัย (Sponsors) ระบุชื่อและที่อยู่ของผู้ให้ทุนวิจัย และผู้กำกับดูแลการวิจัย (ถ้าแตกต่างไปจากของผู้ให้ทุนวิจัย) สำหรับโครงร่างมาตรฐานของสถาบัน ให้เว้นว่างไว้

1.3 ผู้มีอำนาจลงนามในโครงร่างแทนผู้ให้ทุนวิจัย (the person authorized to sign the protocol for the sponsors) ระบุชื่อ ตำแหน่ง และที่อยู่ของบุคคลผู้มีอำนาจลงนามในโครงร่างการศึกษาแทนผู้ให้ทุนวิจัย สำหรับโครงร่างมาตรฐานของสถาบัน ให้เว้นว่างไว้

1.4 สถาบันที่ทำการศึกษา (Institution) ระบุชื่อหน่วยงาน ที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์/โทรสารของสถาบัน/หน่วยงานที่รับผิดชอบการดำเนินการศึกษาชีวสมมูล

1.5 ผู้ดำเนินการศึกษา (Investigators) ระบุชื่อผู้ดำเนินการศึกษา ที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์/โทรสาร และ electronic mail (ถ้ามี) ของผู้ดำเนินการศึกษาทุกคนดังต่อไปนี้

1.5.1 ผู้ดำเนินการศึกษาหลัก (Principal Investigator)

1.5.2 ผู้ดำเนินการศึกษาทางคลินิก (Clinical Investigator)

1.5.3 ผู้ดำเนินการตรวจวิเคราะห์ (Analytical Investigator)

1.5.4 ผู้ดำเนินการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และ/หรือทางสถิติ

(Pharmacokinetic and/or Statistical Investigator)

1.5.5 ผู้ร่วมดำเนินการศึกษาอื่นๆ (Other Investigators)

1.0 **สถานศึกษาที่ทดสอบ (Facilities)** ระบุชื่อหน่วยงาน/ วิทยาลัย/ มหาวิทยาลัย/ โรงพยาบาลของสถานที่หรือหน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาชีวสมมูล ดังต่อไปนี้

1.6.1 **สถานที่ตรวจวินิจฉัย (Diagnostic Services)** หมายถึง หน่วยงาน/โรงพยาบาล ที่ทำการตรวจร่างกาย ตรวจเลือดของอาสาสมัคร เพื่อคัดกรองอาสาสมัครก่อนเริ่มดำเนินการศึกษา

1.6.2 **สถานที่ศึกษาทดลองในอาสาสมัคร (Clinical Laboratory)** หมายถึง สถานที่ทำการบริหารยาและเก็บตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะของอาสาสมัคร

1.6.3 **สถานที่ตรวจวิเคราะห์ (Analytical Laboratory)** หมายถึง สถานที่ทำการตรวจวิเคราะห์หาระดับยาในตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะของอาสาสมัคร พร้อมหนังสือรับรองมาตรฐานห้องปฏิบัติการตามหลักของ Good Laboratory Practice (GLP) หรือ ISO 17025 (ถ้ามี) โดยแนบไว้ใน ส่วนของภาคผนวก

1.7 **คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม (Ethics Committee)** หมายถึง คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมที่ผู้ดำเนินการศึกษายื่น โครงร่างฯ ให้พิจารณาสิทธิ ความเป็นส่วนตัว และความเป็นอยู่ดีของอาสาสมัครในการศึกษาซึ่งจะเป็นคณะกรรมการพิจารณาการวิจัยประจำสถาบัน (Institutional Review Board: IRB) หรือคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมอิสระ (Independent Ethics Committee: IEC) ก็ได้โดยให้ระบุชื่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยประจำสถาบัน หรือคณะกรรมการจริยธรรมอิสระ สถาบันที่ออกใบรับรอง ที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์/โทรสาร เช่น คณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุข เป็นต้น คณะกรรมการจริยธรรมที่ผู้ดำเนินการศึกษายื่น โครงร่างฯ ให้พิจารณา ควรมีองค์ประกอบถูกต้องตามข้อกำหนดของการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice; GCP)

2. **บทนำ (Introduction)** ควรประกอบด้วยเหตุผล และความจำเป็นในการศึกษาวิจัยนี้

ข้อ
มูลการวิจัยที่เกี่ยวข้อง (relevant literature) ขอบเขตของการศึกษาวิจัย และประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

3. **วัตถุประสงค์ (Objectives)** ควรระบุรายละเอียดของวัตถุประสงค์ที่ต้องการให้ครอบคลุม สำหรับ โครงร่างมาตรฐานของสถาบันให้ระบุโดยใช้ข้อความต่อไปนี้ “เพื่อเปรียบเทียบอัตราและปริมาณการดูดซึมของผลิตภัณฑ์ยาสามัญกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบเมื่อให้ในขนาดและรูปแบบเดียวกัน”

4. **ข้อมูลยา และผลิตภัณฑ์ยา (Drug/Drug Product Information)** มีส่วนประกอบและ

4.1.2 กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action)

4.1.3 เกษัชจลนศาสตร์ของยา (Pharmacokinetics) ได้แก่ absorption, distribution, metabolism และ excretion

4.1.4 ข้อบ่งใช้และขนาดยา (Indication and Dosage)

4.1.5 อาการข้างเคียง/อาการไม่พึงประสงค์ (Side Effects/Adverse Reactions) ควรระบุอาการไม่พึงประสงค์ที่พบตามเอกสารวิชาการให้ครอบคลุม

4.2 ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (Drug Product Information)

4.2.1 ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (Test Product) ระบุชื่อผลิตภัณฑ์ยาที่ทำการทดสอบ ชื่อตัวยาสำคัญ ขนาดความแรง รูปแบบ ชื่อผู้ผลิต ประเทศผู้ผลิต สำหรับ *โครงสร้างมาตรฐานของสถาบัน* ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์ยามีคุณสมบัติ “Pharmaceutical equivalence” ให้ระบุโดยใช้ข้อความ “ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบที่มีตัวยาสำคัญ ความแรง รูปแบบเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง” ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์ยามีคุณสมบัติ “Pharmaceutical alternatives” ให้ระบุโดยใช้ข้อความ “ผลิตภัณฑ์ยาที่ตัวยาสำคัญมีโครงสร้างของส่วนออกฤทธิ์ (active moiety) เหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง แต่แตกต่างกันที่รูปแบบทางเคมี (chemical form) (เช่น รูปแบบเกลือ เอสเตอร์ เป็นต้น) หรือรูปแบบยา (dosage form) หรือขนาดความแรง”

4.2.2 ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง/เปรียบเทียบ (Reference/Comparator Product) ระบุชื่อผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง ชื่อตัวยาสำคัญ ขนาดความแรง รูปแบบ ชื่อผู้ผลิต ประเทศผู้ผลิต ชื่อบริษัทเจ้าของผลิตภัณฑ์/ผู้นำส่งยา/ผู้แบ่งบรรจุ และเลขทะเบียน (Reg. no.)

4.2.3 ขนาดรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูล (Biobatch Size) กรณีที่ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบมีรูปแบบเป็นยารับประทานชนิดของแข็ง เช่น tablet หรือ capsule ให้ระบุโดยใช้ข้อความต่อไปนี้ “ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบที่ใช้การศึกษาชีวสมมูลต้องสุ่มมาจากขนาดรุ่นผลิต (biobatch size) ไม่น้อยกว่า 10% ของปริมาณรุ่นซึ่งคาดว่าจะผลิตเพื่อจำหน่าย ทั้งนี้ต้องไม่น้อยกว่า 100,000 หน่วยขึ้นกับปริมาณใดมากกว่ากัน เว้นแต่จะมีเหตุผลอันควร ในกรณีขนาดรุ่นการผลิตน้อยกว่า 100,000 หน่วยต้องใช้ตัวอย่างจากรุ่นที่ผลิตเท่าขนาดเพื่อจำหน่ายในการศึกษาชีวสมมูล”

4.2.4 ปริมาณตัวยาสำคัญ (Content of Active Ingredient) ระบุโดยใช้ข้อความต่อไปนี้ “ผลวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงต้องเป็นไปตาม

finished product specification และไปแตกต่างค่าเกิน 5%”

รายละเอียดแนบท้ายประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

หน้า 6/17

เรื่อง คำแนะนำในการจัดทำโครงการการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

ลงวันที่ 3 สิงหาคม 2549

ตำรับ)”

การละลายของตัวยาสำคัญ (Dissolution testing) ระบุโดยใช้ข้อความต่อไปนี้ “ผลการเปรียบเทียบการละลาย/ปลดปล่อยตัวยาสำคัญในหลอดทดลองระหว่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงจะต้องผ่านเกณฑ์ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด คือ ค่า similarity factor อยู่ระหว่าง 50-100 (โปรดดูรายละเอียดใน “ASEAN Guidelines for The Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies”)

การจัดการ/การเก็บรักษา/ความรับผิดชอบต่อผลิตภัณฑ์ยา (Handling/Storage /Accountability Procedures) ระบุวิธีดำเนินการควบคุมดูแลปริมาณรับ-จ่ายผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้การ ศึกษาวิจัย ทั้งผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง การเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ยา และบุคลากรที่ รับผิดชอบต่อในการควบคุมดูแล

วิธีดำเนินการศึกษา (Study Methods)

การศึกษาทดลองในอาสาสมัคร (Clinical Study) มีส่วนประกอบและรายละเอียดดังต่อไปนี้

รูปแบบการศึกษา (Study Design) ควรระบุรายละเอียดชนิด/รูปแบบการวิจัย รวมถึง washout period ดังตัวอย่างเช่น a single dose, two-treatment, two-period, two-sequence crossover with 1-week washout periods between Phase I and Phase II dosing

อาสาสมัคร (subjects)

จำนวนอาสาสมัคร (Number of Subjects) ระบุที่มาของการกำหนดจำนวนอาสาสมัครโดยจำนวนอาสาสมัครที่ต้องการให้คำนวณบนพื้นฐานของพารามิเตอร์หลักในการศึกษาชีวสมมูล คือ AUC หรือ C_{max} สำหรับรูปแบบการศึกษาที่เป็น two-way crossover design จำนวนอาสาสมัครคำนวณหาได้โดยพิจารณาจากค่า

สัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (within-subject % CV) ของ AUC หรือ C_{max} (ให้ระบุที่มา)

เรื่อง คำแนะนำในการจัดทำโครงการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

ลงวันที่ 3 สิงหาคม 2549

เกณฑ์ $\pm 20\%$

อย่างไรก็ตามจำนวนอาสาสมัครที่ได้ข้อมูลครบถ้วนต้องไม่ต่ำกว่า 12 คน แม้ว่าจำนวนได้น้อยกว่า โดยทั่วไปจำนวนอาสาสมัครที่คำนวณได้ตามเกณฑ์ข้างต้นถ้า CV มีค่ามากกว่า 20% จะอยู่ระหว่าง 18-24 คน ในทางปฏิบัติควรทำการศึกษาในอาสาสมัครที่มากกว่าจำนวนที่คำนวณได้เพื่อสำรองในกรณีที่อาสาสมัคร drop-outs หรือ withdrawals

การถอนตัวของอาสาสมัคร (Drop-outs/withdrawals of Subjects) ระบุวิธีการดำเนินการในกรณีที่อาจเกิดการถอนตัวของอาสาสมัคร เช่น จำนวนอาสาสมัครที่สำรองไว้ ระยะเวลาที่จะรวบรวมข้อมูลจากอาสาสมัครที่ถอนตัวจากการศึกษา การติดตามอาสาสมัครที่ถอนตัวจากการศึกษา เป็นต้น หากต้องการแทนที่อาสาสมัครที่ถอนตัวในระหว่างทำการศึกษา (ซึ่งโดยทั่วไปไม่แนะนำเนื่องจากมีความยุ่งยากทางสถิติ) ต้องระบุไว้อย่างชัดเจนในโครงร่าง รวมถึงระบุด้วยว่าตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะที่ได้จากอาสาสมัครที่สำรองไว้สำหรับในกรณี drop-outs หรือ withdrawals จะนำมาวิเคราะห์ด้วยหรือไม่ หากไม่จำเป็นต้องนำข้อมูลมาใช้

การคัดเลือกอาสาสมัคร (Selection of Subjects) ให้ระบุวิธีการคัดกรอง (screening) อาสาสมัครก่อนเริ่มดำเนินการศึกษา ได้แก่ การตรวจสอบประวัติการใช้ยา (medical history), ประวัติการเจ็บป่วย (pathography), การตรวจร่างกาย (physical examination) และการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการคลินิก (clinical laboratory tests) รวมถึงการตรวจลักษณะปรากฏทางพันธุกรรม (genetic phenotyping) ที่มีผลต่อยาที่นำมาศึกษา (ถ้ามี) โดยระบุเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเป็น 3 หัวข้อให้ชัดเจนดังต่อไปนี้

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษา (Subject Inclusion Criteria)

ให้ระบุเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาดัง ตัวอย่าง ต่อไปนี้

อาสาสมัครเพศชาย/หญิงอายุระหว่าง 18-45 ปี

มีค่า Body Mass Index (BMI) 18-25 kg/m²

มีสุขภาพดี โดยผ่านการตรวจสอบประวัติการใช้ยา, ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต การตรวจร่างกาย และ vital signs

ผลการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการคลินิกเป็นปกติ ได้แก่ blood urea

nitrogen (BUN). serum creatinine. AST/ALT. total bilirubin. alkaline

รายละเอียดแนบท้ายประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

หน้า 8/17

เรื่อง คำแนะนำในการจัดทำโครงการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

ลงวันที่ 3 สิงหาคม 2549

เกณฑ์การคัดเลือกอสาสมัครออกจากการศึกษา (Subject Exclusion

Criteria)

ให้ระบุเกณฑ์การคัดเลือกอสาสมัครออกจากการศึกษาดัง ตัวอย่าง ต่อไปนี้

มีประวัติการแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษาหรือยาอื่นในกลุ่มยาที่ใช้ในการศึกษา

มีประวัติป่วยเป็นโรกระบบทางเดินอาหาร โรคตับ โรคไต โรคภูมิแพ้ หรือโรคอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อ bioavailability ของยา

มีประวัติดื่มสุราเป็นประจำ และมีการใช้สารเสพติด

มีประวัติสูบบุหรี่เป็นประจำ (มากกว่า 10 มวนต่อวัน) หรือหากมีการสูบบุหรี่ปานกลาง (น้อยกว่า 10 มวนต่อวัน) และไม่สามารถอดการสูบบุหรี่ได้ก่อนเริ่มการศึกษาและระหว่างการศึกษา

ได้รับการรักษาโรคด้วยยาอื่นภายใน 14 วันก่อนเริ่มการศึกษา โดยเฉพาะยาที่มีผล enzyme ในร่างกาย

เคยเข้าร่วมการทดลองการศึกษาทางคลินิกอื่นๆ ภายใน 1 เดือนก่อนเริ่มการศึกษา

เกณฑ์การถอนอาสาสมัครออกจากการศึกษา (Subject Withdrawal

Criteria)

ในโครงการควรระบุการถอนอาสาสมัครออกจากการศึกษาว่าจะกระทำเมื่อใด อย่างไร โดยพิจารณาเกณฑ์การถอนตัวอาสาสมัครออกจากการศึกษาดัง ตัวอย่าง ต่อไปนี้

อาสาสมัครเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่แพทย์เห็นควรให้ออกจากการศึกษา

อาสาสมัครไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนดของการศึกษา

อาสาสมัครต้องการถอนตัวออกจากการศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครข้างต้นเป็นเพียงตัวอย่างของการระบุข้อมูลในโครงร่างเท่านั้น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะพิจารณาเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัคร โดยคำนึงถึงคุณสมบัติของตัวยาที่นำมาทดสอบเป็นหลัก

วิธีการสุ่มตัวอย่างและการปกปิด (Randomization and Blinding) ควรระบุวิธี

การสุ่มตัวอย่างอาสาสมัครที่จะทำการให้ยา รวมถึงการปกปิดการให้ยา (ถ้ามี) ตัวอย่างเช่น “อาสาสมัคร รายละเอียดแนบท้ายประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หน้า 9/17 เรื่อง คำแนะนำในการจัดทำโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ ลงวันที่ 3 สิงหาคม 2549

มาตรฐานวิธีปฏิบัติการให้ยา (standardization of drug administration) ควรระบุวิธีการบริหารยาให้ละเอียด เช่น จะทำการให้ยาแบบ single dose หรือ multiple dose ขนาดยาที่ให้ และปริมาณน้ำที่ดื่มหลังจากให้ยา รวมถึงข้อจำกัด (restrictions) ต่างๆ ที่อาสาสมัครต้องปฏิบัติก่อนการให้ยา และระหว่างการศึกษา เช่น ระยะเวลาที่งดอาหารและน้ำก่อนและหลังการให้ยา ระยะเวลาการงดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์และการสูบบุหรี่ ชนิดและปริมาณของอาหารที่ให้หลังจากการให้ยา การปฏิบัติตัวของอาสาสมัครระหว่างการเก็บตัวอย่าง การใช้ยาอื่นๆ ในระหว่างการศึกษา เป็นต้น

การเก็บตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะ (Blood/Urine Sample Collection) ระบุวิธีการเก็บตัวอย่าง ระยะเวลาและความถี่ในการเก็บตัวอย่าง ปริมาณตัวอย่าง ชนิดของตัวอย่าง (เช่น plasma, serum, whole blood, urine) รวมถึงวิธีการจัดการกับตัวอย่าง (เช่น ชนิดของหลอดที่เก็บ การปั่นแยก และการเก็บรักษาตัวอย่างก่อนทำการวิเคราะห์)

การเฝ้าระวังความปลอดภัยของอาสาสมัคร (Subject Safety Monitoring) ระบุตัวชี้วัดความปลอดภัย (safety parameters) ที่ใช้ในการเฝ้าระวังอาสาสมัคร เช่น blood pressure, pulse rate เป็นต้น วิธีและช่วงเวลาที่ทำกรประเมิน บันทึก และวิเคราะห์ตัวชี้วัดความปลอดภัยเหล่านั้น วิธีดำเนินการเมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ การบันทึกและรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ และวิธีดำเนินการคัดกรองรายงานดังกล่าว รวมทั้งการตรวจติดตามอาสาสมัครภายหลังสิ้นสุดการศึกษาแล้ว (ถ้ามี) โดยให้ระบุตัวชี้วัดความปลอดภัยและระยะเวลาพร้อมเหตุผลประกอบ

การตรวจวิเคราะห์ตัวอย่าง (Sample Analysis) ผู้ดำเนินการศึกษาสามารถระบุข้อมูลการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่าง ตามหัวข้อที่ระบุข้างล่างนี้ หรืออาจแยกออกเป็น โครงร่าง หรือวิธีดำเนินการมาตรฐานการตรวจวิเคราะห์ (Analytical Protocol/Standard Operating Procedure; SOP) ไว้ที่ภาคผนวกก็ได้ และควรมีข้อความรับรองว่าการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างจะปฏิบัติตามหลักของ GLP

สิ่งที่ต้องการตรวจวิเคราะห์ (Characteristics to be analyzed) ระบุสิ่งที่ต้องการ

ตรวจวัดในตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะว่าเป็น parent drug/metabolite(s) หรือ enantiomers/racemates เป็นต้น

วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Method) ระบุวิธีการวิเคราะห์ เครื่องมือที่ใช้

รายละเอียดแนบท้ายประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

หน้า 10/17

เรื่อง คำแนะนำในการจัดทำโครงการการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

ลงวันที่ 3 สิงหาคม 2549

และ study phase โดยอธิบายวิธีการรวมถึงเกณฑ์ที่ใช้ในการตัดสินใจ ดังตัวอย่างต่อไปนี้ (โปรดศึกษาการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ใน “Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2001.” ขององค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา)

Pre-study Phase Validation

Specificity/Selectivity หมายถึง การทดสอบความจำเพาะเจาะจงของวิธีวิเคราะห์ทำโดยการวิเคราะห์ blank samples จำนวนอย่างน้อย 6 ตัวอย่างโดยวิธีที่พัฒนาขึ้น ผลการวิเคราะห์ต้องไม่ตรวจพบ interference ต่อยาที่ใช้ในการศึกษาและ internal standard

Lower limit of quantification (LLOQ) ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด/ปัสสาวะ โดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้นที่ LLOQ อย่างน้อย 5 ตัวอย่าง response ของตัวอย่างที่วิเคราะห์ได้ควรมีค่ามากกว่า response ของ blank sample อย่างน้อย 5 เท่า และเมื่อคำนวณ % accuracy และ % CV (precision) ค่า % accuracy ควรอยู่ระหว่าง 80-120 และ % CV ไม่ควรเกิน 20%

Linearity/Standard calibration curve ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด/ปัสสาวะ โดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้นไม่น้อยกว่า 6 ความเข้มข้น โดยความเข้มข้นต่ำสุดของ calibration curve เป็นความเข้มข้นที่ระดับ LLOQ หาความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (linearity) ระหว่าง response กับความเข้มข้นของยาที่ระดับต่างๆ โดยใช้ regression equation และคำนวณหาค่า coefficient of determination (r^2) ค่า r^2 ที่คำนวณได้ควรมีค่ามากกว่า 0.99 และค่าความเข้มข้นที่วัดได้ของแต่ละระดับความเข้มข้นไม่ควรเบี่ยงเบนจากความเข้มข้นที่เติมลงไปเกิน 15% ยกเว้นที่ LLOQ ไม่ควรเกิน 20%

Accuracy ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด/ปัสสาวะโดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 3 ระดับ คือ ต่ำ (LQC) กลาง (MQC) และสูง (HQC) ในช่วงความเข้มข้นของ standard calibration curve ความเข้มข้นอย่างน้อย 5 ตัวอย่าง คำนวณค่า % accuracy โดยเปรียบเทียบความเข้มข้นของยาที่วัดได้กับความเข้มข้นของยาที่เติมลงไป คูณด้วย 100 ค่า % accuracy ที่ได้ควรอยู่ระหว่าง 85 – 115% ยกเว้นที่ LLOQ อยู่ระหว่าง 80-120%

Precision (within run and between run) ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด/ปัสสาวะโดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 3 ระดับ คือ ต่ำ (LQC) กลาง (MQC) และสูง

Recovery ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด/ปัสสาวะโดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 3 ระดับ คือ ต่ำ (LQC) กลาง (MQC) และสูง (HQC) ในช่วงความเข้มข้นของ standard calibration curve ความเข้มข้นอย่างน้อย 5 ตัวอย่าง และวิเคราะห์ตัวอย่างยาใน mobile phase หรือ pure authentic standard โดยไม่ต้องทำการสกัดที่ระดับความเข้มข้น และจำนวนตัวอย่าง เช่นเดียวกับตัวอย่างยาในพลาสมา คำนวณหา % recovery ของยา และ internal standard โดยเปรียบเทียบ response ของยาหรือ internal standard ที่ผ่านกระบวนการสกัดกับ response ของยาหรือ internal standard ที่ไม่ผ่านกระบวนการสกัด คูณด้วย 100 (extracted/unextracted x100) ค่า % recovery ของยาและ internal standard ที่คำนวณได้ไม่จำเป็นต้องเท่ากับ 100 % แต่ควรมีความคงที่ แม่นยำ และสามารถทำซ้ำได้

Stability

Freeze-thaw stability ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด/ปัสสาวะโดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ต่ำ (LQC) และสูง (HQC) ในช่วงความเข้มข้นของ standard calibration curve ความเข้มข้นอย่างน้อย 3 ตัวอย่าง หลังจากเก็บตัวอย่างยาแบบ freeze-thaw ครบ 3 cycle (1 cycle คือการเก็บตัวอย่างที่อุณหภูมิที่ใช้ในการเก็บรักษาตัวอย่างเป็นเวลา 24 ชม. แล้วนำออกมาละลายที่อุณหภูมิห้อง) เปรียบเทียบความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้หลังจากเก็บตัวอย่างครบ 3 cycle กับความเข้มข้นของตัวอย่างที่เตรียมขึ้นใหม่ ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัวของยาในตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะหลังจากเก็บตัวอย่างครบ 3 cycle

Long-term stability ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด/ปัสสาวะโดย

วิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ต่ำ (LQC) และสูง (HQC) ในช่วงความเข้มข้นของ standard calibration curve ความเข้มข้นอย่างน้อย 3 ตัวอย่างหลังจากเก็บตัวอย่างที่อุณหภูมิที่ต้องการใช้ในการเก็บรักษา โดยระยะเวลาที่เก็บควรมากกว่าระยะเวลาที่วางแผนเริ่มเก็บตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะจากอาสาสมัครถึงวันที่ทำการวิเคราะห์ตัวอย่างวันสุดท้าย (เช่น 1 เดือน, 2 เดือน เป็นต้น) และระหว่างระยะเวลาดังกล่าวควรแบ่งช่วงของการวิเคราะห์ตัวอย่างที่เก็บไว้อย่างน้อย 3 ครั้ง ทำการเปรียบเทียบความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้หลังจากเก็บตัวอย่างตามระยะเวลาที่กำหนดไว้กับความเข้มข้นของตัวอย่างที่เตรียมขึ้นใหม่ ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัวของยาในตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะภายใน

รายละเอียดแนบท้ายประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

หน้า 12/17

เรื่อง คำแนะนำในการจัดทำโครงการการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

ลงวันที่ 3 สิงหาคม 2549

ที่ต้องการเก็บรักษา (frozen sample) มาละลายที่อุณหภูมิห้อง (trawed sample) เป็นเวลา 4 ถึง 24 ชม. (ขึ้นกับระยะเวลาที่คาดว่าจะต้องเก็บตัวอย่างไว้ที่อุณหภูมิห้อง เช่น ทำการวิเคราะห์หลังจากตั้งทิ้งไว้ให้ละลายที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 0, 3 และ 6 ชั่วโมง เป็นต้น) ทำการเปรียบเทียบความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้หลังจากละลายตัวอย่างที่อุณหภูมิห้องตามระยะเวลาที่กำหนด กับความเข้มข้นของตัวอย่างที่เตรียมขึ้นใหม่ ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัวของยาในตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะภายในระยะเวลาที่คาดว่าจะต้องเก็บตัวอย่างไว้ที่อุณหภูมิห้องเมื่อทำการวิเคราะห์จริง

Post-preparative stability ทำการวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด/ปัสสาวะโดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ต่ำ (LQC) และสูง (HQC) ในช่วงความเข้มข้นของ standard calibration curve ความเข้มข้นอย่างน้อย 3 ตัวอย่างหลังจากนำตัวอย่างยาที่ผ่านกระบวนการสกัด (extracted sample) ตั้งไว้ใน autosampler (autosampler stability) หรือตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง (bench-top stability) เป็นระยะเวลาที่คาดว่าจะใช้ในการวิเคราะห์ตัวอย่างในแต่ละ batch size ที่เตรียมสำหรับวิเคราะห์ในแต่ละครั้ง (เช่น กำหนดให้ batch size ของตัวอย่างที่เตรียมสำหรับวิเคราะห์ในหนึ่งครั้งเท่ากับ 20 ตัวอย่าง เวลาที่ใช้ในการวิเคราะห์แต่ละตัวอย่างเท่ากับ 20 นาที ดังนั้นเวลาที่ใช้ในการศึกษา post preparative stability ควรเท่ากับ 400 นาที หรือประมาณ 7 ชั่วโมง) ทำการเปรียบเทียบความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้หลังจากนำ extracted sample ตั้งไว้ใน autosampler หรือที่อุณหภูมิห้องตามระยะเวลาที่กำหนด กับความเข้มข้นของ extracted sample ที่เตรียมขึ้นใหม่และทำการวิเคราะห์ทันที ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัวของยาในตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะภายในระยะเวลาที่คาดว่าจะใช้ในการวิเคราะห์ตัวอย่างในแต่ละ batch size

Stock-solution stability ทำการวิเคราะห์หาปริมาณยา และ internal standard

ของ stock solution ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลาอย่างน้อย 6 ชั่วโมง แต่ถ้าทำการเก็บ stock solution ไว้ในที่เย็นหรือแช่แข็ง ควรระบุอุณหภูมิที่ใช้เก็บ และให้ทำการวิเคราะห์เป็นระยะเวลาที่คาดว่าจะเก็บ stock solution นั้นไว้ ทำการเปรียบเทียบความเข้มข้นของ stock solution ที่เก็บไว้ตามระยะเวลาที่กำหนดกับความเข้มข้นของ stock solution ที่เตรียมขึ้นใหม่ ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัวของยาใน stock solution ภายในระยะเวลาที่คาดว่าจะเก็บ stock solution นั้นไว้

Control samples (QC samples) ในช่วงที่ทำการวิเคราะห์ตัวอย่างของอาสาสมัครในแต่ละครั้ง (analytical run) ที่ระดับความเข้มข้นต่ำ (LQC), กลาง (MQC) และ สูง (HQC) ความเข้มข้นละ 2 ชุด (จำนวนชุดขึ้นกับจำนวนตัวอย่างทั้งหมดในการวิเคราะห์แต่ละครั้ง ส่วนใหญ่กำหนดอย่างน้อย 5% ของจำนวนตัวอย่างทั้งหมด ทั้งนี้ต้องไม่น้อยกว่า 2 ชุด หรือ 6 QC samples) เกณฑ์การยอมรับผลการวิเคราะห์ในแต่ละครั้ง กำหนดให้ อย่างน้อย 4 ใน 6 ของ QC samples มีค่าความเข้มข้นอยู่ภายในช่วง $\pm 15\%$ เมื่อเทียบกับ nominal value และ 2 ใน 6 ของ QC samples อาจเกินช่วง $\pm 15\%$ แต่ต้องไม่ใช่ความเข้มข้นที่ระดับเดียวกัน

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic Analysis) ให้ระบุพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ต้องการวิเคราะห์ เช่น $AUC_{0 \rightarrow t}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, K_e และ MRT เป็นต้น รวมถึงวิธีการและ โปรแกรมที่ใช้ในการคำนวณ

การวิเคราะห์ทางสถิติ (Statistical Analysis) ให้ระบุขั้นตอนการวิเคราะห์ทางสถิติ และ โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ รวมถึงวิธีการตรวจสอบและดำเนินการเมื่อเกิด outlier data ด้วย สถิติที่ควรทำการวิเคราะห์ ได้แก่

1) การวิเคราะห์หาความแปรปรวน (analysis of variance; ANOVA) ของ log transformed pharmacokinetic parameters ได้แก่ $AUC_{0 \rightarrow t}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} สำหรับตัวอย่างเลือด ที่เกิดจาก formulation effect, period effect, sequence effect, subject (within sequence) effect ที่ระดับนัยสำคัญ $\alpha = 0.05$

คำนวณ 90% confidence interval ของสัดส่วนค่าเฉลี่ยของ log transformed pharmacokinetic parameters ได้แก่ $AUC_{0 \rightarrow t}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญและผลิตภัณฑ์ต้นแบบ (Test/Reference)

การวิเคราะห์ทางสถิติสำหรับค่า t_{max} (untransformed values) โดยวิธี non-parametric tests (เช่น Wilcoxon signed rank test, Wilcoxon rank sum test เป็นต้น)

ข้อมูลทางสถิติอื่นๆ ของ pharmacokinetic parameters ที่ทำการวิเคราะห์ทั้งหมด เช่น mean, median, minimum และ maximum เป็นต้น

คำนวณ Power ของการทดสอบทางสถิติของ pharmacokinetic parameter ได้แก่ $AUC_{0 \rightarrow t}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, และ C_{max}

รายละเอียดแนบท้ายประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

หน้า 14/17

เรื่อง คำแนะนำในการจัดทำโครงการการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

ลงวันที่ 3 สิงหาคม 2549

การยุติ/การระงับการศึกษา (Study Termination/Suspension) ควรระบุรายละเอียดเกี่ยวกับกฎการหยุด (stopping rules) หรือเกณฑ์การยกเลิกโครงการศึกษาวิจัยบางส่วนหรือทั้งหมด รวมถึงวิธีดำเนินการเมื่อต้องการยุติหรือระงับการศึกษาก่อนกำหนด

ข้อพิจารณาทางจริยธรรม (Ethics Considerations) ควรระบุการดำเนินการที่เกี่ยวข้อง

กับจริยธรรมในการศึกษาวิจัยในมนุษย์รวมถึงหลักเกณฑ์ต่างๆ ที่ใช้ ดังตัวอย่างต่อไปนี้ “การศึกษาชีวสมมูลนี้จะปฏิบัติตามเกณฑ์การปฏิบัติการวิจัยที่ดี (Good Clinical Practice; GCP) สิทธิ ความเป็นส่วนตัว และความเป็นอยู่ที่ดีของอาสาสมัครจะได้รับความคุ้มครองตามหลักการแห่งคำประกาศเฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki) โครงการการศึกษาชีวสมมูลต้องผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมก่อนเริ่มดำเนินการศึกษา อาสาสมัครจะต้องได้รับคำชี้แจงถึงประโยชน์ ความเสี่ยงที่อาจเกิดจากการศึกษาวิจัยอย่างครบถ้วนจนเป็นที่พอใจ และยินยอมเข้าร่วมการศึกษาด้วยความเต็มใจ โดยลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมไว้เป็นหลักฐาน”

การประกันคุณภาพ (Quality Assurance) ระบุกระบวนการทั้งหมดที่มีการวางแผนและดำเนินการเพื่อสร้างความมั่นใจว่า การดำเนินการศึกษาชีวสมมูลเป็นไปตาม GCP และข้อกำหนดของระเบียบกฎหมายที่เกี่ยวข้อง เช่น การตรวจตราจากภายในและภายนอกหน่วยงาน (internal/external inspection), การกำกับดูแลการวิจัย (monitoring) โดยผู้ให้ทุนวิจัย เป็นต้น

การเก็บรักษาตัวอย่างผลิตภัณฑ์ และข้อมูล (Retention of Products and Data) ระบุ

ข้อความดังต่อไปนี้ “ผู้ผลิตยาต้องเก็บรักษาตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาค้นแบบของรุ่นที่ใช้ในการศึกษาความเท่าเทียมกันในปริมาณเพียงพอ (ควรระบุปริมาณต่ำสุดที่ต้องเก็บด้วย) เพื่อการตรวจสอบชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาอีกครั้ง โดยเก็บรักษาในสถานะตามที่ระบุไว้บนฉลากเป็นระยะเวลามากกว่าอายุของยา 1 ปี หรือ 2 ปีหลังจากสิ้นสุดการศึกษาหรือจนกระทั่งวันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาขึ้นกับระยะเวลาใดยาวนานกว่ากัน หลักฐานข้อมูลทั้งหมดเกี่ยวกับการศึกษาชีวสมมูลจะถูกเก็บ

รวมถึงการเปลี่ยนแปลงส่วนที่สำคัญในโครงร่างหลังจากได้รับอนุมัติแล้วจะขอความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรม และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาก่อนที่จะเริ่มดำเนินการศึกษา และทำการบันทึกการแก้ไขลงในบันทึกส่วนแก้ไขเปลี่ยนแปลงโครงร่าง **PBE07** และแสดงไว้ในรายงานการศึกษาชีวสมมูลด้วย”

เอกสารอ้างอิง (References) ควรระบุเอกสารอ้างอิงให้ครบถ้วน และถูกต้อง และเพื่อให้การพิจารณาอนุมัติโครงร่างมีความสะดวก รวดเร็ว ควรแนบ full paper หรือเอกสารอ้างอิงที่สนับสนุนวิธีการดำเนินการศึกษาวิจัย (study methods) มาด้วย

ภาคผนวก (Appendix)

คำย่อ (Abbreviation) ให้ระบุคำอธิบายคำย่อที่มีปรากฏในโครงร่างให้ครบถ้วน
สูตร วิธีคำนวณ สถิติ ให้ระบุสูตร วิธีคำนวณ สถิติที่ใช้การศึกษา ได้แก่ mean, standard deviation, coefficient of variation (C.V.), $AUC_{0 \rightarrow t}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, K_e , $t_{1/2}$, 90% CI และอื่นๆ
ส่วนแก้ไขเปลี่ยนแปลงโครงร่าง (Protocol Amendments) ตัวอย่างเอกสาร **PBE07**
หนังสือเชิญชวนให้อาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษา (Advertisement for Subject recruitment) ถ้ามี

เอกสารคำแนะนำสำหรับอาสาสมัคร (Subject Information Sheet) การให้ข้อมูลในเอกสารคำแนะนำสำหรับอาสาสมัครควรยึดมาตรฐานของการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (GCP) แต่ควรระบุหัวข้ออย่างน้อยดังตัวอย่างเอกสาร **PBE08**

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษา (Consent Form) ข้อมูลและคำอธิบายในหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาคควรยึดมาตรฐานของการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (GCP) ดังตัวอย่างเอกสาร **PBE09**

แบบบันทึกข้อมูลอาสาสมัคร (Case Report Form: CRF) ข้อมูลและการบันทึกข้อมูล
ลงใน CRF ควรยึดมาตรฐานของการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (GCP) คู่มืออย่างเอกสาร **PBE10**
หนังสืออนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม (ถ้ามี) หากโครงร่างผ่านการ
พิจารณาของคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมแล้ว ให้แนบหนังสือรับรองการอนุมัติมาพร้อมกับโครง
ร่างด้วย

รายละเอียดแนบท้ายประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
เรื่อง คำแนะนำในการจัดทำโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์
ลงวันที่ 3 สิงหาคม 2549

หน้า 15/17

- PBE01** คำขอพิจารณาโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (Application Form)
- PBE02** แบบบันทึกข้อมูลโครงร่างมาตรฐานการศึกษาชีวสมมูล
- PBE03** เอกสารนำ (Title page)
- PBE04** หนังสือรับรองของผู้ดำเนินการศึกษา (Investigator's Declarations)
- PBE05** หนังสือรับรองของผู้ให้ทุนวิจัย (Sponsor's Declarations)
- PBE06** สรุปย่อโครงร่าง (Synopsis)
- PBE07** ส่วนแก้ไขเปลี่ยนแปลงโครงร่าง (Protocol Amendments)
- PBE08** เอกสารคำแนะนำสำหรับอาสาสมัคร (Subject Information Sheet)
- PBE09** หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษา (Consent Form)
- PBE10** แบบบันทึกข้อมูลอาสาสมัคร (Case Report Form)
- PBE11** Flow chart แสดงขั้นตอนการพิจารณาอนุมัติโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลมาตรฐาน
และการนำโครงร่างฯ ไปใช้เพื่อศึกษาชีวสมมูลของผู้ให้ทุนวิจัยรายต่างๆ

รายละเอียดแนบท้ายประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

หน้า 17/17

เรื่อง คำแนะนำในการจัดทำโครงการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

ลงวันที่ 3 สิงหาคม 2549

คำขอพิจารณาโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

(APPLICATION FORM OF IN VIVO BIOEQUIVALENCE STUDIES PROTOCOL)

ข้าพเจ้า.....

ในนาม.....ซึ่ง

เป็นผู้ยื่นคำขอพิจารณาโครงร่างการศึกษาชีวสมมูล ยาเดี่ยว ยาผสม

ชื่อตัวยาสำคัญ.....ขนาด.....ได้

ยื่นต้นฉบับโครงร่างการศึกษาชีวสมมูล จำนวน 3 ชุด ได้แก่

ชุดที่ 1 สำหรับกองควบคุมยา ประกอบด้วยเอกสาร (1) – (5) ดังต่อไปนี้

	รายการเอกสาร	หน้า	ผลการตรวจรับคำขอฯ (สำหรับผู้ตรวจรับคำขอฯ)	
			มี	ไม่มี
(1)	คำขอพิจารณาโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(2)	หนังสือนำส่ง	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(3)	หนังสือมอบอำนาจ (ถ้ามี)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(4)	แบบบันทึกข้อมูลโครงร่างมาตรฐานการศึกษาชีวสมมูล	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(5)	โครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ ประกอบด้วย ก – ซ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ก.	<u>เอกสารนำ</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ข.	<u>หนังสือรับรองของผู้ดำเนินการศึกษา</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ค.	<u>หนังสือรับรองของผู้ให้ทุนวิจัย</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ง.	<u>สรุปย่อโครงร่าง</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
จ.	<u>สารบัญ</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉ.	<u>เนื้อหาภายในโครงร่าง ประกอบด้วย 1. – 10.</u>	-	-	-
1.	<u>ข้อมูลทั่วไป ประกอบด้วย 1.1-1.7</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.1	<u>หัวเรื่องที่ทำการศึกษา</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2	<u>ผู้ให้ทุนวิจัย</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3	<u>ผู้มีอำนาจลงนามในโครงร่างแทนผู้ให้ทุนวิจัย</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.4	<u>สถาบันที่ทำการศึกษา</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.5	<u>ผู้ดำเนินการศึกษา</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.6	<u>สถานที่ศึกษาทดลอง</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.7	<u>คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	รายการเอกสาร	หน้า	ผลการตรวจรับข้อฯ (สำหรับผู้ตรวจรับข้อฯ)	
			มี	ไม่มี
2.	บทนำ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	วัตถุประสงค์	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	ข้อมูลยาและผลิตภัณฑ์ยา ประกอบด้วย 4.1 - 4.2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.1	ข้อมูลยา	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.2	ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	วิธีดำเนินการศึกษา ประกอบด้วย 5.1 – 5.3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.1	การศึกษาทดลองในอาสาสมัคร	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.2	การตรวจวิเคราะห์ตัวอย่าง	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.3	การวิเคราะห์ข้อมูล	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	การยุติ/การระงับการศึกษา	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	ข้อพิจารณาทางจริยธรรม	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	การประกันคุณภาพ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	การเก็บรักษาตัวอย่างผลิตภัณฑ์ และข้อมูล	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงโครงร่าง	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ข	เอกสารอ้างอิง	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ข	ภาคผนวก ประกอบด้วย 1. – 9.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.	คำย่อ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	สูตร วิธีคำนวณ สถิติ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	ส่วนแก้ไขเปลี่ยนแปลงโครงร่าง	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	หนังสือเชิญชวนให้อาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษา	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	เอกสารคำแนะนำสำหรับอาสาสมัคร	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษา	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	แบบบันทึกข้อมูลอาสาสมัคร	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	หนังสืออนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม (ถ้ามี)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	ชีวประวัติและผลงาน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ชุดที่ 2 และชุดที่ 3 สำหรับผู้เชี่ยวชาญ ประกอบด้วยเอกสาร (5) ดังต่อไปนี้

	รายการเอกสาร	หน้า	ผลการตรวจรับคำขอฯ (สำหรับผู้ตรวจรับคำขอฯ)	
			มี	ไม่มี
(5)	โครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ ประกอบด้วย ก – ช	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

หมายเหตุ เอกสาร ก – ช เหมือนกับชุดที่ 1 แต่ให้ปิดข้อมูลผู้ดำเนินการศึกษา และสถาบันที่ทำการศึกษา

ลงนาม.....ผู้ยื่นคำขอ

(.....)

สรุปผลการตรวจรับคำขอฯ รับคำขอฯ

แก้ไข/เพิ่มเติม.....

ลงนาม.....ผู้ตรวจรับคำขอ

(.....)

แบบบันทึกข้อมูลโครงสร้างมาตรฐานการศึกษาชีวสมมูล

.....

เลขที่รับ.....

วันที่รับ.....

เลขที่โครงสร้างมาตรฐาน.....

หัวเรื่องที่ทำการศึกษา:

(ไทย):

(อังกฤษ):

สถาบันที่ทำการศึกษา:

.....

ที่ตั้ง:

ผู้ดำเนินการศึกษาหลัก:

สถานที่ศึกษาทดลอง:

สถานที่ศึกษาทดลองในอาสาสมัคร:

.....

สถานที่ตรวจวิเคราะห์:

.....

ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา

ตัวยาสัญญา.....ความแรง.....

รูปแบบยา

ผลิตภัณฑ์ยาดั้งเดิม

5.3.1 เลขทะเบียน.....

5.3.2 ชื่อยา

5.3.3 ชื่อผู้ผลิต.....

5.3.4 ประเทศผู้ผลิต

5.3.5 ชื่อผู้นำส่งยา/แบ่งบรรจุ

หมายเหตุ ข้อมูลสำหรับเจ้าหน้าที่ในการบันทึกข้อมูลโครงสร้างมาตรฐานการศึกษาชีวสมมูลเข้าสู่ระบบสำนักงาน
อัตโนมัติ

Protocol No.

Title

Institution:

Principle Investigator:

Author of protocol:

Sponsor:

FDA approval date:

EC approval date:

Status of Protocol:

Confidentiality:

คู่มืออย่างเอกสารด้านหลัง

ตัวอย่างเอกสารนำในการยื่นโครงร่างมาตรฐานฯ

Protocol No. 10001

**In Vivo Bioequivalence Study of two Alprazolam Tablets preparations in
healthy Thai volunteers**

Institution: Bioequivalence Unit
Thailand Clinical Research Organization
Bangkok, 11000

Principle Investigator: Thaidee Menumjai, Prof.

Author of protocol: Rakdee Daidee, Dr.

Sponsor:

FDA approval date:

EC approval date:

Status of Protocol:

Confidentiality: This document is strictly confidential. It was developed for..... by..... and should not be disclosed to a third party, with the exception of regulatory agencies and study audit personnel.

ตัวอย่างเอกสารนำเมื่อนำโครงร่างฯ ไปใช้เพื่อศึกษาชีวสมมูลของผู้ให้ทุนวิจัย

Protocol No. 100001/1

**In Vivo Bioequivalence Study of two Alprazolam Tablets preparations in
healthy Thai volunteers**

Institution: Bioequivalence Unit
Thailand Clinical Research Organization
Bangkok, 11000

Principle Investigator: Thaidee Menujaj, Prof.

Author of protocol: Rakdee Daidee, Dr.

Sponsor: SiamThai Pharmaceutical Ltd
11-12 Bangrak, Bangkok

FDA approval date: 12 August 2005

EC approval date: 20 September 2005

Status of Protocol: Amendment No. 1

Confidentiality: This document is strictly confidential. It was developed for SiamThai Pharmaceutical Ltd. by Bioequivalence Unit and should not be disclosed to a third party, with the exception of regulatory agencies and study audit personnel.

**หนังสือรับรองของผู้ดำเนินการศึกษา
(Investigator’s Declarations)**

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจโครงร่างการศึกษานี้ และตกลงจะดำเนินการศึกษาตามรายละเอียดที่ระบุในโครงร่างอย่างเคร่งครัด รวมถึงทำตามข้อกำหนดทั้งหมดเกี่ยวกับข้อบังคับของการศึกษา และข้อกำหนดของการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ฉบับภาษาไทย จึงลงลายมือชื่อไว้เป็นหลักฐาน

We the undersigned, have read and understood this protocol and hereby agree to conduct the study in accordance with this protocol and to comply with all requirements regarding the obligations of investigations and all other pertinent requirements of “ICH Good Clinical Practice Guideline” Thai Edition.

ชื่อ (Name) (Date)	ลายมือชื่อ (Signature)	วันที่
ผู้ดำเนินการศึกษาหลัก (Principal Investigator)
ผู้ดำเนินการศึกษาทางคลินิก (Clinical Investigator)
ผู้ดำเนินการตรวจวิเคราะห์ (Analytical Investigator)
ผู้ดำเนินการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และ/หรือทางสถิติ (Pharmacokinetic and/or Statistical Investigator)
ผู้ร่วมดำเนินการศึกษาอื่นๆ (Other Investigators)

หนังสือรับรองของผู้ให้ทุนวิจัย
(Sponsor's Declarations)

ข้าพเจ้าในนามของ.....ได้อ่านและเข้าใจโครงร่างการศึกษานี้ และตกลงจะดำเนินการศึกษาตามข้อกำหนดทั้งหมดเกี่ยวกับข้อบังคับของผู้ให้ทุนวิจัย และข้อกำหนดของการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ฉบับภาษาไทย และจะรับผิดชอบการจ่ายค่าชดเชยแก่อาสาสมัครในกรณีที่ได้รับอันตรายจากศึกษาวิจัย

I, on behalf ofhave read and understood this protocol. We agree to comply with all requirements regarding the obligations of sponsor and all other pertinent requirements of “ICH Good Clinical Practice Guideline” Thai Edition. We shall be responsible for compensation to subjects in the event of trial-related injuries.

ชื่อ (Name) and ที่อยู่ (Address)	ลายมือชื่อ (Signature)	วันที่
(Date)		

ผู้ให้ทุนวิจัย (Sponsor)

.....

.....

SYNOPSIS

Title

Objectives

Study Design

Sample Size

Products

Administration

Blood/Urine Sampling

Analytical Methods

Pharmacokinetic Parameters

คู่มืออย่างเอกสารด้านหลัง

SYNOPSIS

Title	In Vivo Bioequivalence Study of 1 mg Alprazolam Tablets preparations in healthy Thai volunteers
Objectives	To compare the rate and extent of absorption of a generic alprazolam tablet formulation with that of a reference formulation when given as equal labeled doses
Study Design	A single dose, two treatment, two period two sequence crossover with a 1 week washout period between Phase I and Phase II dosing
Sample Size	18 (+4 stand by) healthy male and female subjects
Products	Test product : Generic Alprazolam 1 mg tablets (.....) Reference product : Innovator Alprazolam 1 mg tablets (Xanax®)
Administration	Single dose of 1 mg of alprazolam tablet will be administered along with 240 mL of drinking water after an overnight fasting of at least 10 hours.
Blood Sampling	In each period, a total of 17 blood samples (5 mL each) will be collected predose (0 hour) and at 0.25, 0.50, 0.75, 1.0, 1.50, 2.0, 2.50, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12, 24, 36, 48, and 72 hours post dose. Plasma will be separated promptly and immediately frozen until assay.
Analytical Methods	Alprazolam plasma concentration will be assayed using validated HPLC-UV method
Pharmacokinetic	$AUC_{0 \rightarrow t}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$ and K_e

Parameters

ส่วนแก้ไขเปลี่ยนแปลงโครงร่าง
(Protocol Amendments)

รายการส่วนแก้ไขเปลี่ยนแปลงโครงร่างที่ได้รับอนุมัติ:

(Number of Protocol Amendments Issued)

Amendment No.	รายละเอียดการแก้ไข (Detail)	วันที่ได้รับอนุมัติ (Date of Issue)
1		
2		
3		
4		

เอกสารคำแนะนำสำหรับอาสาสมัคร
(Subject Information Sheet)

หัวข้อที่ทำการศึกษา

สถาบันที่ทำการศึกษา

สรุปโครงการศึกษาโดยย่อ

วัตถุประสงค์

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ข้อปฏิบัติสำหรับอาสาสมัครก่อนและระหว่างเข้าร่วมการศึกษา

ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการศึกษา

การดำเนินการเมื่อเกิดอันตรายจากการศึกษา

การตอบแทน ชดเชยแก่อาสาสมัคร

สถานะการณ์ และ/หรือเหตุผลที่อาจเพิกถอนอาสาสมัครออกจากการวิจัย

การเก็บรักษาความลับ

ชื่อและที่อยู่ของผู้รับผิดชอบการศึกษาและแพทย์ที่ดูแลอาสาสมัคร

**หนังสือแสดงความยินยอม
(Consent Form)**

การวิจัยเรื่อง.....
วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....ปี.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า(นาย/นาง/นางสาว).....นามสกุล.....
อยู่บ้านเลขที่..... ซอย..... ถนน..... แขวง/ตำบล.....
เขต/อำเภอ..... จังหวัด..... รหัสไปรษณีย์.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับเอกสารและอธิบายจากผู้วิจัยให้ทราบวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีวิจัย อันตรายหรืออาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยหรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆ ที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบัง ซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้าเข้าร่วมโครงการนี้โดยสมัครใจ และมีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ โดยการบอกเลิก จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคที่ข้าพเจ้าจะได้รับต่อไป

ข้าพเจ้าอนุญาตให้ผู้วิจัยเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าในหน่วยงานที่เกี่ยวข้องได้ตามที่ผู้วิจัยเห็นสมควร ผู้วิจัยรับรองว่า จะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย

ในการวิจัยครั้งนี้จะมีการเจาะเลือดใน 3 ช่วงของการศึกษา คือ ช่วงที่ 1 การเจาะเลือดเพื่อคัดเลือกอสาสมัครเป็นจำนวน.....ครั้งๆละ.....มิลลิลิตร ช่วงที่ 2 เจาะเลือดหลังจากการได้รับยาครั้งที่ 1 เป็นจำนวน.....ครั้งๆละ.....มิลลิลิตร และช่วงที่ 3 เจาะเลือดหลังจากการได้รับยาครั้งที่ 2 เป็นจำนวน.....ครั้งๆ ละ.....มิลลิลิตร รวมปริมาณเลือดที่ถูกเจาะทั้งสิ้น.....มิลลิลิตร

ผู้วิจัยได้อธิบายให้ข้าพเจ้าทราบและเข้าใจแล้วว่า การเจาะเลือดเพียงเล็กน้อย โดยทั่วไปจะไม่เกิดอันตรายใด ๆ แก่ข้าพเจ้าเลย นอกจากอาจมีรอยช้ำบริเวณเจาะเล็กน้อย ซึ่งอาจหายได้เองภายใน 7 วัน

ผู้วิจัยรับรองว่า หากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่คิดมูลค่า และจะได้รับการชดเชยรายได้ที่สูญเสียไประหว่างการรักษาพยาบาลดังกล่าว ตลอดจนเงินทดแทนความพิการที่อาจจะเกิดขึ้น และรายละเอียดเกี่ยวกับการรักษาพยาบาล หรือเงินชดเชยดังกล่าวข้าพเจ้าสามารถติดต่อได้ที่

.....
โดยบุคคลที่รับผิดชอบเรื่องนี้เป็นคือ.....

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ จึงได้ลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ลงนาม.....ผู้ยินยอม

ลงนาม.....ผู้รับผิดชอบการวิจัย

ลงนาม.....พยาน

ลงนาม.....พยาน

ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่านหนังสือได้ แต่ผู้วิจัยได้อ่านข้อความในใบยินยอมนี้ให้แก่ข้าพเจ้าฟังจนเข้าใจดีแล้ว
ข้าพเจ้าจึงลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ลงนาม.....ผู้ยินยอม

ลงนาม.....ผู้รับผิดชอบการวิจัย

ลงนาม.....พยาน

ลงนาม.....พยาน

ในกรณีที่ผู้ถูกทดลองยังไม่บรรลุนิติภาวะ นอกจากอาสาสมัครจะยินยอมเข้าร่วมแล้วผู้ปกครองหรือผู้อุปการะ
โดยชอบด้วยกฎหมายจะต้องรับทราบและยินยอมการเข้าร่วมด้วย

ลงนาม.....ผู้ปกครอง/ผู้อุปการะ โดยชอบด้วยกฎหมาย

ลงนาม.....ผู้รับผิดชอบการวิจัย

ลงนาม.....พยาน

ลงนาม.....พยาน

ในกรณีที่ผู้ถูกทดลองไม่สามารถตัดสินใจเองได้ (โรคมืด-หมดสติ) ให้ผู้แทนโดยชอบด้วยกฎหมาย หรือ
ผู้ปกครอง หรือญาติที่ใกล้ชิดที่สุดรับทราบและลงนามให้ความยินยอม

ลงนาม.....ผู้แทน/ผู้ปกครอง/ญาติ

ลงนาม.....ผู้รับผิดชอบการวิจัย

ลงนาม.....พยาน

ลงนาม.....พยาน

รหัสอาสาสมัคร (Volunteer number)

.....

PBE10

(ตัวอย่าง)

แบบบันทึกข้อมูลอาสาสมัคร
(Case Report Form)

การวิจัยเรื่อง.....

การคัดกรองอาสาสมัคร (screening)

ข้อมูลส่วนตัว (Personal and Demographic data)

ชื่อ (Name)

ที่อยู่ (Address)

โทรศัพท์ (Tel. no.)

วัน เดือน ปี เกิด (Date of birth) อายุ (Years)

เพศ (Gender) ชาย (Male) หญิง (female)

ส่วนสูง (Height) ซม (cm) น้ำหนัก (Weight) กก (kg)

Body Mass Index (BMI) kg / m² (18 – 24)

การสูบบุหรี่ (Smoking) ไม่เคย เคยแต่หยุดแล้ว สูบ มวน/วัน

การดื่มสุรา (Alcohol Drinking) ไม่เคย นานๆ ครั้ง บ่อย ครั้ง/สัปดาห์

ปริมาณชา/กาแฟที่ดื่ม/วัน ถ้วย

ประวัติการใช้ยา (Medical history)

โรคประจำตัว ไม่มี มี

การแพ้ยา ไม่มี มี

ยาที่ได้รับภายใน 1 เดือนก่อนนี้

ไม่มี มี

การตรวจร่างกาย (Physical examination)

Vital sign Blood pressure(mmHg)

Pulse/min

Temperature..... °C

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory tests)

วันที่ทำการตรวจ/...../.....

Clinical Chemistry BUN (normal)

Creatinine (normal)

Bilirubin (normal)

AST (SGOT) (normal)

ALT (SGPT) (normal)

รหัสอาสาสมัคร (Volunteer number)

PBE10

.....

Haematology RBC (normal)

ลายมือชื่อผู้วิจัย

วันที่.....

WBC (normal)

Haemoglobin (normal)

Haematocrit (normal)

Platelets (normal)

Virology HBs antigen positive negative

Pregnancy test (only female) positive negative

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษา (Subject Inclusion Criteria)	Yes	No <input checked="" type="checkbox"/>
อาสาสมัครเพศชาย/หญิงอายุระหว่าง 18-45 ปี	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/> มีค่า Body Mass Index (BMI) 18 – 24 kg/m ² .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/> มีสุขภาพดี โดยผ่านการตรวจสอบประวัติการใช้ยา, การตรวจร่างกาย และ vital signs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/> ผลการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการคลินิกเป็นปกติ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/> ในกรณีอาสาสมัครเพศหญิงผลการทดสอบการตั้งครรภ์เป็นลบ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/> ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาด้วยความเต็มใจและลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมแล้ว	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากการศึกษา (Subject Exclusion Criteria)	Yes	No
<input checked="" type="checkbox"/> มีประวัติการแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษาหรือยาอื่นในกลุ่มยาที่ใช้ในการศึกษา	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/> มีประวัติป่วยเป็นโรคระบบทางเดินอาหาร โรคตับ โรคไต โรคภูมิแพ้ หรือโรคอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อ bioavailability ของยา	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/> มีประวัติดื่มสุราเป็นประจำ และมีการใช้สารเสพติด	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/> มีประวัติสูบบุหรี่เป็นประจำ (มากกว่า 10 มวนต่อวัน) หรือหากมีการสูบบุหรี่ปานกลาง (น้อยกว่า 10 มวนต่อวัน) และไม่สามารถอดการสูบบุหรี่ได้ก่อนเริ่มการศึกษาและระหว่างการศึกษา	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/> ได้รับการรักษาโรคด้วยยาอื่นภายใน 14 วันก่อนเริ่มการศึกษา โดยเฉพาะยาที่มีผล enzyme ในร่างกาย	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/> เคยเข้าร่วมการทดลองการศึกษาทางคลินิกอื่นๆ ภายใน 1 เดือนก่อนเริ่มการศึกษา	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

รหัสอาสาสมัคร (Volunteer number)

PBE10

.....

ลายมือชื่อผู้วิจัย

วันที่.....

Period 1 วันที่ 1/...../.....

Vital sign

Blood pressure(mmHg)

Pulse/min

Temperature..... °C

Sample no.	Sampling time	Theoretical time	Real time	Remark
1	0 hr	6.00-7.00		
Administration		7.00		
2	0.5 hr	7.30		
3	1 hr	8.00		
4	1.5 hr	8.30		
5	2 hr	9.00		
6	2.5 hr	9.30		
7	3 hr	10.00		
8	4 hr	11.00		
Meal		11.15		
9	6 hr	13.00		
10	8 hr	15.00		
11	12 hr	16.00		
13	24 hr	7.00 (day 2)		
14	48 hr	7.00 (day 3)		

Adverse event / Adverse drug reaction

ไม่มี

มี.....

(ถ้าพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ บันทึกข้อมูลลงในแบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์)

ลายมือชื่อผู้วิจัย

วันที่.....

Period 2 วันที่ 8/...../.....

Vital sign

Blood pressure(mmHg)

Pulse/min

Temperature..... °C

Sample no.	Sampling time	Theoretical time	Real time	Remark
1	0 hr	6.00-7.00		
Administration		7.00		
2	0.5 hr	7.30		
3	1 hr	8.00		
4	1.5 hr	8.30		
5	2 hr	9.00		
6	2.5 hr	9.30		
7	3 hr	10.00		
8	4 hr	11.00		
Meal		11.15		
9	6 hr	13.00		
10	8 hr	15.00		
11	12 hr	16.00		
13	24 hr	7.00 (day 9)		
14	48 hr	7.00 (day 10)		

Adverse event / Adverse drug reaction

No

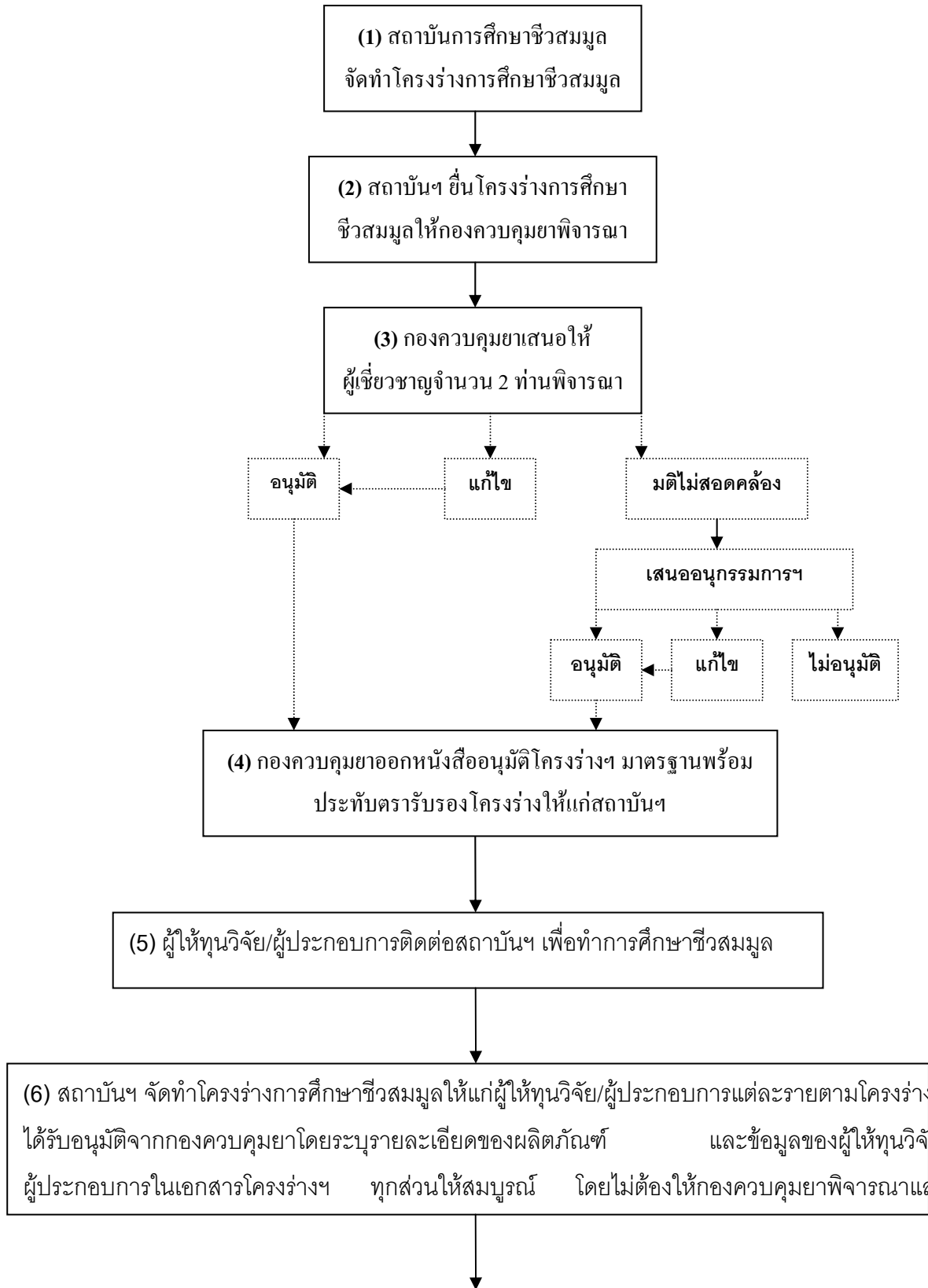
Yes.....

(ถ้าพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ บันทึกข้อมูลลงในแบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์)

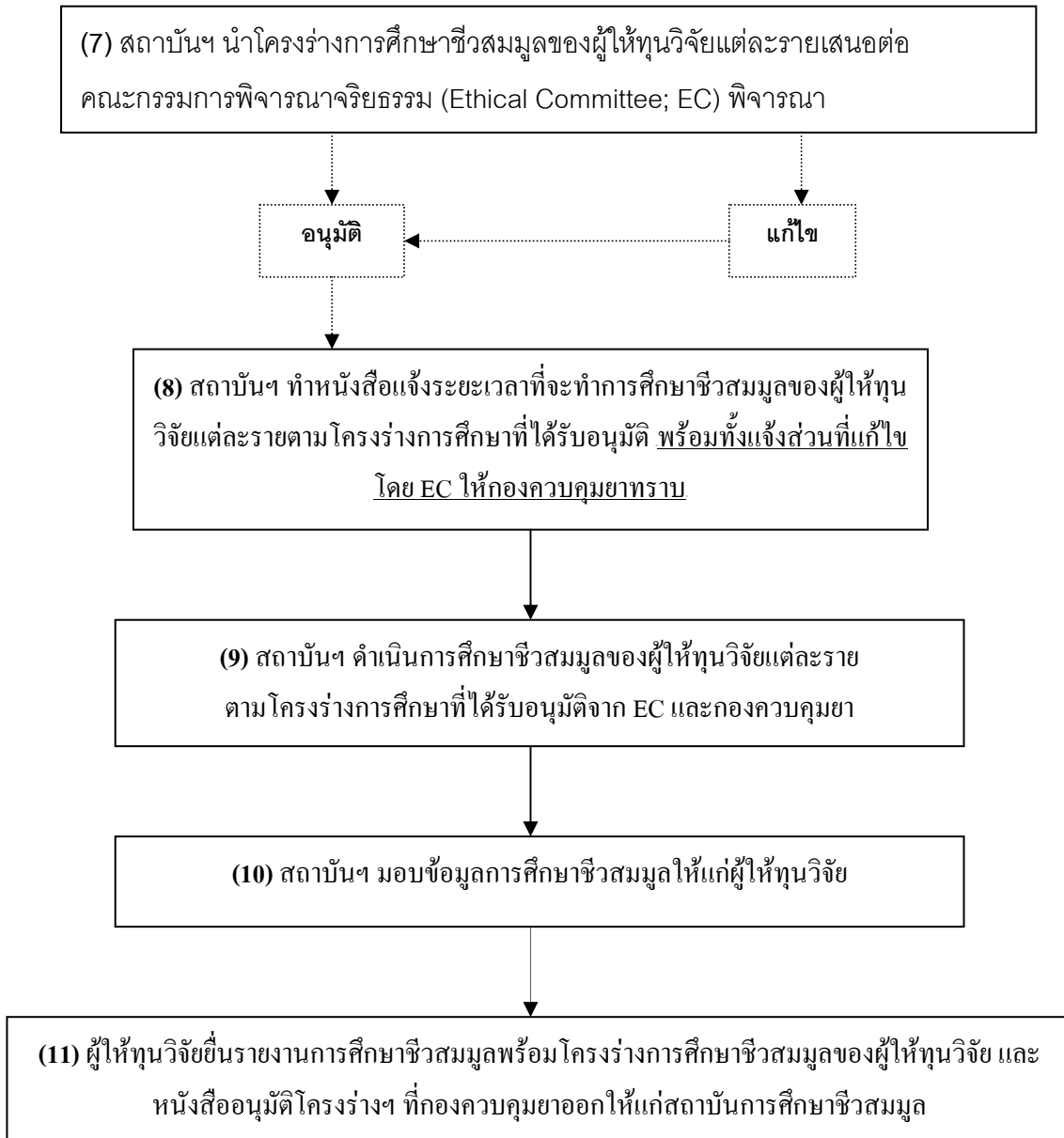
ลายมือชื่อผู้วิจัย

วันที่.....

**Flow chart แสดงขั้นตอนการพิจารณาอนุมัติโครงสร้างมาตรฐานการศึกษาชีวสมมูลและ
การนำโครงสร้างฯ ไปใช้เพื่อศึกษาชีวสมมูลของผู้ให้ทุนวิจัยรายต่างๆ**



Flow chart แสดงขั้นตอนการพิจารณาอนุมัติโครงร่างมาตรฐานการศึกษาชีวสมมูล
และการนำโครงร่าง ฯ ไปใช้เพื่อศึกษาชีวสมมูลของผู้ให้ทุนวิจัยรายต่างๆ (ต่อ)



หมายเหตุ: ผู้ดำเนินการศึกษาสามารถดำเนินการยื่นโครงร่างฯ ให้กองควบคุมยาและคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม (EC) พิจารณาพร้อมกันไปได้ อย่างไรก็ตาม หากมีการแก้ไขโครงร่างโดย EC ก่อนหรือหลังการอนุมัติโครงร่างฯ ของกองควบคุมยา ต้องแจ้ง ส่วนที่แก้ไขโดย EC ให้กองควบคุมยาทราบ

สำหรับศูนย์แม่ข่ายเป็นผู้บันทึก
เลขที่รายงาน ว/ด/ป ที่รับรายงาน

แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ

สำหรับศูนย์ APR ออ. เป็นผู้บันทึก
เลขที่รายงาน ว/ด/ป ที่รับรายงาน แหล่งที่รายงาน จังหวัด โทร.

(ข้อมูลทั้งหมดจะเก็บเป็นความลับของทางราชการโดยเฉพาะ)

ชนิดของรายงาน

Spontaneous Reporting System Intensive Clinical Trial

ข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วย

เลขที่ผู้ป่วย <input type="checkbox"/> HN <input type="checkbox"/> AN	ประเภท <input type="checkbox"/> ผู้ป่วย ใน <input type="checkbox"/> ผู้ป่วยนอก	เพศ <input type="checkbox"/> ชาย <input type="checkbox"/> หญิง	อายุ	เคยมีประวัติการแพ้ผลิตภัณฑ์หรือไม่ <input type="checkbox"/> ไม่มี <input type="checkbox"/> มี (ระบุ).....
ชื่อ/นามสกุล			น้ำหนัก	ภาวะอื่นๆของผู้ป่วยที่เกี่ยวข้อง (โปรดระบุ ICD code กรณีทราบ)

ข้อมูลเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ

ประเภทของผลิตภัณฑ์ ยา ยาใหม่ (SMP) อาหาร เครื่องสำอาง เครื่องมือแพทย์ วัตถุอันตรายด้านสาธารณสุข

ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ชื่อสามัญ / ชื่อการค้า) (ระบุผู้ผลิต/ผู้จำหน่าย/Lot No./Serial No./exp.Data กรณีทราบ)	S, O I *	ขนาดและวิธีใช้ (ความแรง, ปริมาณ, หน่วย, ความถี่, วิธีใช้)	ว/ด/ป ที่เริ่มใช้	ว/ด/ป ที่หยุดใช้	โรคหรือสาเหตุ ที่ใช้ผลิตภัณฑ์ สุขภาพ (ระบุ ICD CODE กรณี ทราบ)	แหล่งที่รับ ผลิตภัณฑ์ (1 หรือ 2)

*S = Suspected product หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่สงสัย, O = Other product หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ร่วม, I = Product interaction หมายถึง การเกิดปฏิกิริยาต่อกันของผลิตภัณฑ์, แหล่งที่มา: 1 = ในโรงพยาบาล, 2 = แหล่งอื่น ๆ

ข้อมูลเกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ (Adverse Events)	คำความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการและผลการตรวจร่างกาย ที่อาจเป็นผลมาจากการใช้ผลิตภัณฑ์ที่สงสัย
ว/ด/ป ที่พบเหตุการณ์	

ระดับความร้ายแรงของอาการ (Seriousness) <input type="radio"/> ไม่ร้ายแรง (Non – serious) <input type="radio"/> ร้ายแรง (Serious) คือ <input type="checkbox"/> 1. Death (ระบุ ว/ด/ป)..... <input type="checkbox"/> 2. Life-threatening <input type="checkbox"/> 3. Hospitalization–initial/prolonged <input type="checkbox"/> 4. Disability <input type="checkbox"/> 5. Congenital anomaly <input type="checkbox"/> 6. Required intervention to prevent permanent impairment or damage	ภายหลังเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ <input type="radio"/> หยุดใช้ (Dechallenge) <input type="checkbox"/> 1. อาการดีขึ้นอย่างชัดเจน (Definite improvement) <input type="checkbox"/> 2. อาการไม่ดีขึ้น (No improvement) <input type="checkbox"/> 3. ไม่ทราบ (Unknown) <input type="radio"/> ใช้ผลิตภัณฑ์ที่สงสัยต่อไป <input type="checkbox"/> 1. ใช้ต่อในขนาดเดิม <input type="checkbox"/> 2. ใช้ต่อแต่ลดขนาดลง <input type="radio"/> ทดลองใช้ซ้ำ (Rechallenge) <input type="checkbox"/> 1. เกิดอาการเดิมซ้ำขึ้นอีก (Recurrence of symptoms) <input type="checkbox"/> 2. ไม่เกิดอาการอีก (No recurrence) <input type="checkbox"/> 3. ไม่ทราบ (Unknown) <input type="radio"/> ไม่มีการใช้ซ้ำ (No rechallenge performed)	ผลลัพธ์ (Outcome) ที่เกิดขึ้นภายหลังเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ <input type="checkbox"/> 1. หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม <input type="checkbox"/> 2. หายโดยมีร่องรอยเดิม <input type="checkbox"/> 3. ยังมีอาการอยู่ <input type="checkbox"/> 4. เสียชีวิต <input type="radio"/> เนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (ระบุ CD Code) <input type="radio"/> เนื่องจากอาจเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ <input type="radio"/> เนื่องจากสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ระบุสาเหตุ) <input type="checkbox"/> 5. ไม่สามารถติดตามผลได้
---	--	---

ข้อมูลเกี่ยวกับผู้รายงาน

ชื่อผู้วินิจฉัยอาการ..... เป็น <input type="checkbox"/> แพทย์ <input type="checkbox"/> เภสัชกร <input type="checkbox"/> พยาบาล <input type="checkbox"/> อื่นๆ (ระบุ).....
ชื่อผู้ประเมินบันทึกรายงาน..... เป็น <input type="checkbox"/> แพทย์ <input type="checkbox"/> เภสัชกร <input type="checkbox"/> พยาบาล <input type="checkbox"/> อื่นๆ (ระบุ)

ผลการประเมินความสัมพันธ์ของผลิตภัณฑ์กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

สาเหตุการเกิด <input type="checkbox"/> 1. ADR : ระดับความน่าจะเป็น <input type="radio"/> 1.1 ใช้นับนอน (Certain) <input type="radio"/> 1.2 น่าจะใช้ (Probable) <input type="radio"/> 1.3 อาจจะใช่ (Possible) <input type="radio"/> 1.4 สงสัย (Unlikely) <input type="radio"/> 1.5 ไม่สามารถระบุระดับ (Unclassified) (ระบุเหตุผล)	<input type="checkbox"/> 2. ความผิดพลาดทางการรักษา <input type="checkbox"/> 3. อุบัติเหตุ / ผ่าตัดตาย <input type="checkbox"/> 4. ความบกพร่องของผลิตภัณฑ์สุขภาพ <input type="checkbox"/> 5. ใช้ในทางที่ผิด <input type="checkbox"/> 6. อื่น ๆ (ระบุ)
---	--

