(สำเนา)

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เรื่อง ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies

และคู่มือการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา

อ้างถึงประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาตามข้อตกลง ASEAN Harmonization Product on Pharmaceutical Registration ลงวันที่ 26 ธันวาคม 2551 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ประกาศให้ ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies เป็น guidelines ฉบับหนึ่งซึ่งเป็นข้อกำหนดด้าน Technical Requirements ในการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบ ASEAN Harmonization ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2552 เป็นต้นไปนั้น

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยมติคณะกรรมการยาครั้งที่ 4/2551 ลงวันที่ 19 สิงหาคม 2551 และครั้งที่ 5/2551 ลงวันที่ 20 พฤศจิกายน 2551 ได้เห็นชอบใน “ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies และคู่มือการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา” ตามรายละเอียดแนบท้ายประกาศนี้ เพื่อใช้เป็นคู่มือและแนวทางปฏิบัติในการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาได้อย่างถูกต้อง และมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

จึงประกาศให้ทราบโดยทั่วกัน

ประกาศ ณ วันที่ 6 มีนาคม พ.ศ. 2552

(ลงชื่อ) นายพิพัฒน์ ยิ่งเสรี

(นายพิพัฒน์ ยิ่งเสรี)

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา Food and Drug Administration	กองควบคุมยา **DRUG CONTROL DIVISION**	**Thailand 2009**

GUIDELINES

FOR

THE CONDUCT OF BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE STUDIES

Adopted from

"ASEAN GUIDELINES FOR THE CONDUCT OF BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE STUDIES"

ASEAN GUIDELINES

FOR

THE CONDUCT OF BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE STUDIES

Adopted from
"NOTE FOR GUIDANCE ON THE INVESTIGATION OF BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE" (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London, 26 July 2001, CPMP/EWP/QWP/1401/98) with some adaptation for ASEAN application.

TABLE OF CONTENTS

		page
1.	**INTRODUCTION**	4
2.	**DEFINITIONS**	
2.1	Pharmaceutical equivalence	5
2.2	Pharmaceutical alternatives	5
2.3	Bioavailability	5
2.4	Bioequivalence	6
2.5	Essentially similar products	6
2.6	Therapeutic equivalence	7
3.	**DESIGN AND CONDUCT OF STUDIES**	
3.1	Design	7
3.2	Subjects	9
3.2.1	Selection of subjects	9
3.2.2	Standardisation of the study	9
3.2.3	Inclusion of patients	10
3.2.4	Genetic phenotyping	10
3.3	Characteristics to be investigated	10
3.4	Chemical analysis	11
3.5	Reference and test product	12
3.6	Data analysis	13
3.6.1	Statistical analysis	13
3.6.2	Acceptance range for pharmacokinetic parameters	13
3.6.3	Handling deviations from the study plan	14
3.6.4	A remark on individual and population bioequivalence	14
3.7	In vitro dissolution complementary to a bioequivalence study	14
3.8	Reporting of results	15
4.	**APPLICATIONS FOR PRODUCTS CONTAINING NEW ACTIVE SUBSTANCES**	
4.1	Bioavailability	15
4.2	Bioequivalence	16
5.	**APPLICATIONS FOR PRODUCTS CONTAINING APPROVED ACTIVE SUBSTANCES**	
5.1	Bioequivalence studies	16
5.1.1.	Oral immediate release forms with systemic action	16
5.1.2.	Oral solutions	17
5.1.3.	Non-oral immediate release forms with systemic action	17
5.1.4.	Modified release and transdermal dosage forms	18
5.1.5.	Fixed combinations products	18
5.1.6.	Parenteral solutions	18
5.1.7.	Gases	18
5.1.8.	Locally applied products	18
5.2	In vitro dissolution	18
5.3	Variations	19

TABLE OF CONTENTS (cont.)

page

5.4 Dose proportionality in immediate release oral dosage forms 19
5.5 Suprabioavailability 20

APPENDIX I
Explanation of the symbols in paragraph 3.3 21

APPENDIX II
Dissolution testing 22

SUPPLEMENTS
I : Clinical Laboratory Tests 25
II : Reporting Format 26

1. INTRODUCTION

To exert an optimal therapeutic action an active moiety should be delivered to its site of action in an effective concentration for the desired period. To allow reliable prediction of the therapeutic effect the performance of the dosage form containing the active substance should be well characterised.

In the past, several therapeutic misadventures related to differences in bioavailability (e.g. digoxin, phenytoin, primidone) testify to the necessity of testing the performance of dosage forms in delivering the active substance to the systemic circulation and thereby to the site of action. Thus the bioavailability of an active substance from a pharmaceutical product should be known and reproducible. This is especially the case if one product containing one certain active substance is to be used instead of its innovator product. In that case the product should show the same therapeutic effect in the clinical situation. It is generally cumbersome to assess this by clinical studies.

Comparison of therapeutic performances of two medicinal products containing the same active substance is a critical means of assessing the possibility of alternative use between the innovator and any essentially similar medicinal product. Assuming that in the same subject an essentially similar plasma concentration time course will result in essentially similar concentrations at the site of action and thus in an essentially similar effect, pharmacokinetic data instead of therapeutic results may be used to establish equivalence: bioequivalence.

It is the objective of this guidance to define, for products with a systemic effect, when bioavailability or bioequivalence studies are necessary and to formulate requirements for their design, conduct, and evaluation. The possibility of using in vitro instead of in vivo studies with pharmacokinetic end points is also envisaged.

This guideline should be read in conjunction with other pertinent elements outlined in current and future ASEAN, EU and ICH guidelines and regulations especially those on:

- Pharmacokinetic Studies in Man
- Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section I (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation)
- Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Quality)
- Investigation of Chiral Active Substances
- Fixed Combination Medicinal Products
- Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products Containing Known Constituents
- The Investigation of Drug Interactions
- Development Pharmaceutics
- ASEAN Process Validation
- Manufacture of the Finished Dosage Form
- ASEAN Analytical Validation
- Structure and Content of Clinical Study Reports (ICH topic E3)
- Good Clinical Practice: Consolidated Guideline (ICH topic E6)
- General Considerations for Clinical Trials (ICH topic E8)
- Statistical Principles for Clinical Trials (ICH topic E9)
- Choice of Control Group in Clinical Trials (ICH topic El0)
- ASEAN Common Technical Document

- Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability (WHO)

For medicinal products not intended to be delivered into the general circulation the common systemic bioavailability approach cannot be applied. Under these conditions the (local) availability may be assessed, where necessary, by measurements quantitatively reflecting the presence of the active substance at the site of action using methods specially chosen for that combination of active substance and localisation (see section 5.1.8). In this case, as well as in others, alternative methods may be required such as studies using pharmacodynamic end points. Furthermore, where specific requirements for different types of products are needed, the appropriate exceptions are mentioned therein.

This guidelines does not explicitly apply to biological products.

2. DEFINITIONS

Before defining bioavailability and related terminology some definitions pertaining to dosage and chemical forms are given:

2.1 Pharmaceutical equivalence

Medicinal products are pharmaceutically equivalent if they contain the same amount of the same active substance(s) in the same dosage forms that meet the same or comparable standards.

Pharmaceutical equivalence does not necessarily imply bioequivalence as differences in the excipients and/or the manufacturing process can lead to faster or slower dissolution and/or absorption.

2.2 Pharmaceutical alternatives

Medicinal products are pharmaceutical alternatives if they contain the same active moiety but differ in chemical form (salt, ester, etc.) of that moiety or in the dosage form or strength.

2.3 Bioavailability

Bioavailability means the rate and extent to which the active substance or active moiety is absorbed from a pharmaceutical form and becomes available at the site of action.

In the majority of cases substances are intended to exhibit a systemic therapeutic effect, and a more practical definition can then be given, taking into consideration that the substance in the general circulation is in exchange with the substance at the site of action:

- Bioavailability is understood to be the extent and the rate at which a substance or its active moiety is delivered from a pharmaceutical form and becomes available in the general circulation.

It may be useful to distinguish between the "absolute bioavailability" of a given dosage form as compared with that (100%) following intravenous administration (e.g. oral solution vs. iv.), and the "relative bioavailability" as compared with another form administered by the same or another non intravenous route (e.g. tablets vs. oral solution).

2.4 Bioequivalence

Two medicinal products are bioequivalent if they are pharmaceutically equivalent or pharmaceutical alternatives and if their bioavailabilities after administration in the same molar dose are similar to such degree that their effects, with respect to both efficacy and safety, will be essentially the same.

Alternatively to classical bioavailability studies using pharmacokinetic end points to assess bioequivalence, other types of studies can be conducted, e.g. human studies with clinical or pharmacodynamic end points, studies using animal models or in vitro studies as long as they are appropriately justified and/or validated.

2.5 Essentially similar products

"A medicinal product is essentially similar to an original product where it satisfies the criteria of having the same qualitative and quantitative composition in terms of active substances, of having the same pharmaceutical form, and of being bioequivalent unless it is apparent in the light of scientific knowledge that it differs from the original product as regards safety and efficacy".

By extension, it is generally considered that for immediate release products the concept of essential similarity also applies to different oral forms (tablets and capsules) with the same active substance.

The need for a comparative bioavailability study to demonstrate bioequivalence is identified under 5.1. Concerns about differences in essentially similar medicinal products lie on the use of different excipients and methods of manufacture that ultimately might have an influence on safety and efficacy. A bioequivalence study is the widely accepted means of demonstrating that these differences have no impact on the performance of the formulation with respect to rate and extent of absorption, in the case of immediate release dosage forms. It is desirable that excipients must be devoid of any effect or their safe uses is ensured by appropriate warning in the package label and not interfere with either the release or the absorption process.

An essentially similar product can be used instead of its innovator product. An `innovator' product is a medicinal product authorised and marketed on the basis of a full dossier i.e. including chemical, biological, pharmaceutical, pharmacological-toxicological and clinical data. A 'Reference Product' must be an 'innovator' product. (see 3.5).

If the innovator product is not available in the country, an alternative comparator product approved by drug regulatory authority of the country can be used.

2.6 Therapeutic equivalence

A medicinal product is therapeutically equivalent with another product if it contains the same active substance or therapeutic moiety and, clinically, shows the same efficacy and safety as that product, whose efficacy and safety has been established.

In practice, demonstration of bioequivalence is generally the most appropriate method of substantiating therapeutic equivalence between medicinal products, which are pharmaceutically equivalent or pharmaceutical alternatives, provided they contain excipients generally recognised as not having an influence on safety and efficacy and comply with labelling requirements with respect to excipients (see 2.5).

However, in some cases where similar extent of absorption but different rates of absorption are observed the products can still be judged therapeutically equivalent if those differences are not of therapeutic relevance. A clinical study to prove that differences in absorption rate are not therapeutically relevant will probably be necessary.

3. DESIGN AND CONDUCT OF STUDIES

In the following sections, requirements for the design and conduct of bioavailability or bioequivalence studies are formulated. It is assumed that the applicant is familiar with pharmacokinetic theories underlying bioavailability studies. The design should be based on a reasonable knowledge of the pharmacodynamics and/or the pharmacokinetics of the active substance in question. For the pharmacokinetic basis of these studies reference is made to the recommendation "Pharmacokinetic studies in man". The design and conduct of the study should follow ICH/ EU-regulations on Good Clinical Practice, including reference to an Ethics Committee. The rights, safety, and well-being of all trial subjects must always be respected and should be given special attention.

A bioequivalence study is basically a comparative bioavailability study designed to establish equivalence between test and reference products. The following sections apply mainly to bioequivalence studies. Since bioavailability studies are comparative in nature, the contents of the following sections apply to these studies as well, with the necessary adaptations in accordance with the aim of each specific study. Where necessary, specific guidance concerning bioavailability studies will be given.

The methodology of bioequivalence studies can be used to assess differences in the pharmacokinetic parameters in pharmacokinetic studies such as drug-drug or food-drug interactions or to assess differences in subsets of the population. In this case the relevant guidelines should be followed and the selection of subjects, the design and the statistical analysis should be adjusted accordingly.

3.1 Design

The study should be designed in such a way that the formulation effect can be distinguished from other effects. If the number of formulations to be compared is two, a two-period, two sequence crossover design is often considered to be the design of choice.

However, under certain circumstances and provided the study design and the statistical analyses are scientifically sound alternative well-established designs could be considered such as parallel design for very long half-life substances and replicate designs for substances with highly variable disposition.

In general, single dose studies will suffice, but there are situations in which steady-state studies

- may be required, e.g. in the case of
  - dose- or time-dependent pharmacokinetics,
  - some modified release products (in addition to single dose investigations),
- or can be considered, e.g.
  - if problems of sensitivity preclude sufficiently precise plasma concentration measurements after single dose administration.
  - if the intra-individual variability in the plasma concentration or disposition precludes the possibility of demonstrating bioequivalence in a reasonably sized single dose study and this variability is reduced at steady state.

In such steady-state studies the administration scheme should follow the usual dosage recommendations.

The number of subjects required is determined by

a) the error variance associated with the primary characteristic to be studied as estimated from a pilot experiment, from previous studies or from published data,
b) the significance level desired,
c) the expected deviation from the reference product compatible with bioequivalence (delta ; i.e. percentage difference from 100 %)and
d) the required power.

The clinical and analytical standards imposed may also influence the statistically determined number of subjects. However, generally the minimum number of subjects should be not smaller than 12 unless justified.

Washout period

Subsequent treatments should be separated by periods long enough to eliminate the previous dose before the next one (adequate wash out periods). In steady-state studies wash out of the previous treatment last dose can overlap with the build-up of the second treatment, provided the build-up period is sufficiently long (at least three times the terminal half-life).

Sampling

The sampling schedule should be planned to provide an adequate estimation of C_{max} and to cover the plasma concentration time curve long enough to provide a reliable estimate of the extent of absorption. This is generally achieved if the AUC derived from measurements is at least 80% of the AUC extrapolated to infinity. If a reliable estimate of terminal half-life is necessary, it should be obtained by collecting at least three to four samples during the terminal log linear phase.

In order to study bioavailability under steady-state conditions when differences between morning and evening or nightly dosing are known, (e.g. if it is known that the circadian rhythm is known to have an influence on bioavailability), sampling should be carried out over a full 24 hours cycle.

For drugs with a long half-life, relative bioavailability can be adequately estimated using truncated AUC as long as the total collection period is justified. In this case the sample collection time should be adequate to ensure comparison of the absorption process.

3.2 Subjects

3.2.1 Selection of subjects

The subject population for bioequivalence studies should be selected with the aim to minimise variability and permit detection of differences between pharmaceutical products. Therefore, the studies should normally be performed with healthy volunteers. The inclusion/exclusion criteria should be clearly stated in the protocol.

Subjects could belong to either sex; however, the risk to women of childbearing potential should be considered on an individual basis.

In general, subjects should be between 18-55 years old capable of giving written informed consent and of weight within the normal range according to accepted normal values for the Body Mass Index (BMI) of 18-30. Normally for ASIANs the recommended BMI is of 18-25. They should be screened for suitability by means of clinical laboratory tests, an extensive review of medical history, and a comprehensive medical examination. Depending on the drug's therapeutic class and safety profile special medical investigations may have to be carried out before, during and after the completion of the study. Subjects should preferably be non-smokers and without a history of alcohol or drug abuse. If moderate smokers are included (less than 10 cigarettes per day) they should be identified as such and the consequences for the study results should be discussed.

3.2.2 Standardisation of the study

The test conditions should be standardised in order to minimise the variability of all factors involved except that of the products being tested. Therefore, standardisation of the diet, fluid intake and exercise is recommended. Subjects should preferably be fasting at least during the night prior to administration of the products. If the Summary of Product Characteristics of the reference product contains specific recommendations in relation with food intake related to food interaction effects the study should be designed accordingly.

The time of day for ingestion should be specified and as fluid intake may profoundly influence gastric passage for oral administration forms, the volume of fluid (at least 150 mL) should be constant. All meals and fluids taken after the treatment should also be standardised in regard to composition and time of administration during the sampling period.

Prior to and during each study phase, (1) subjects should be allowed water as desired except for one hour before and after drug administration, (2) hot drink or juice may be provided after 3 hours of drug administration, (3) standard meals for each study periods can be provided no less than 4 hours after drug administration.

One unit of the highest marketed strength or a clinical usual dose should generally be given. A higher dose which does not exceed the maximal dose of the dosage regime or labelled dose range may be employed when analytical difficulties exist.

However, if the adverse events are too great or too risky, then the smaller dose unit is allowed.

The subjects should not take other medicines during a suitable period before and during the study and should abstain from food and drinks, which may interact with circulatory, gastrointestinal, liver or renal function (e.g. alcoholic or xanthine-containing beverages or certain fruit juices). As the bioavailability of an active moiety from a dosage form could be dependent upon gastrointestinal transit times and regional blood flows, posture and physical activity may need to be standardised.

3.2.3 Inclusion of patients

If the investigated active substance is known to have adverse effects and the pharmacological effects or risks are considered unacceptable for healthy volunteers it may be necessary to use patients instead, under suitable precautions and supervision. In this case the applicant should justify the alternative.

3.2.4. Genetic phenotyping

Phenotyping and/or genotyping of subjects should be considered for exploratory bioavailability studies and all studies using parallel group design. It may be considered as well in crossover studies (e.g. bioequivalence, dose proportionality, food interaction studies etc.) for safety or pharmacokinetic reasons. If a drug is known to be subject to major genetic polymorphism, studies could be performed in panels of subjects of known phenotype or genotype for the polymorphism in question.

3.3 Characteristics to be investigated

In most cases evaluation of bioavailability and bioequivalence will be based upon the measured concentrations of the parent compound. In some situations, however, measurements of an active or inactive metabolite may be necessary instead of the parent compound. Such situations include cases where the use of a metabolite may be advantageous to determine the extent of drug input, e.g. if the concentration of the active substance is too low to be accurately measured in the biological matrix (e.g. major difficulty in analytical method, product unstable in the biological matrix or half-life of the parent compound too short), thus giving rise to significant variability.

Bioequivalence determinations based on metabolites should be justified in each case bearing in mind that the aim of a bioequivalence study is intended to compare the *in vivo* performance of test and reference products. In particular if metabolites significantly contribute to the net activity of an active substance and the pharmacokinetic system is non-linear, it is necessary to measure both parent drug and active metabolite plasma concentrations and evaluate them separately.

In bioavailability studies, the shape of and the area under the plasma concentration versus time curves are mostly used to assess extent and rate of absorption. The use of urine

excretion data may be advantageous in determining the extent of drug input in case of products predominately excreted renally, but has to be justified when used to estimate the rate of absorption. Sampling points or periods should be chosen, such that the time-concentration profile is adequately defined so as to allow the estimation of relevant parameters.

From the primary results, the bioavailability characteristics desired are estimated, namely AUC_t, AUC_∞, C_{max}, t_{max}, Ae_t, Ae_∞ as appropriate, or any other justifiable characteristics (cf Appendix I). The method of estimating AUC-values should be specified. For additional information t 1/2 and MRT can be estimated. For studies in steady state AUC_τ, C_{max}, C_{min} and fluctuation should be provided.

In bioequivalence studies the AUC_t is the most reliable reflection of the extent of absorption.

The exclusive uses of compartmental based estimates are not recommended.

If pharmacodynamic effects are used as characteristics the measurements should provide a sufficiently detailed time course, the initial values in each period should be comparable and the complete effect curve should remain below the maximum physiological response.

Specificity, accuracy and reproducibility of the methods should be sufficient. The non-linear character of the dose/response relationship should be taken into account and base line corrections should be considered during data analysis.

3.4 Chemical analysis

The bioanalytical part of bioequivalence trials should be conducted according to the applicable principles of Good Laboratory Practice (GLP). i.e. (EMEA/OECD GLP or WHO GLP STANDARD or ISO/IEC 17025/1999)

The bioanalytical methods used to determine the active moiety and/or its biotransformation product(s) in plasma, serum, blood or urine or any other suitable matrix must be well characterised, fully validated and documented to yield reliable results that can be satisfactorily interpreted. The main objective of method validation is to demonstrate the reliability of a particular method for the quantitative determination of an analyte(s) concentration in a specific biological matrix. The characteristics of a bioanalytical method essential to ensure the acceptability of the performance and the reliability of analytical results are: (1) stability of the stock solutions and of the analyte(s) in the biological matrix under processing conditions and during the entire period of storage; (2) specificity; (3) accuracy; (4) precision; (5) limit of quantification and; (6) response function.

The validation of a bioanalytical method should comprise two distinct phases: (1) the pre-study phase in which the compliance of the assay with the six characteristics listed above is verified and (2) the study phase itself in which the validated bioanalytical method is applied to the actual analysis of samples from the biostudy mainly in order to confirm the stability, accuracy and precision.

A calibration curve should be generated for each analyze in each analytical run and it should be used to calculate the concentration of the analyte in the unknown samples in the run. A number of separately prepared Quality Control samples should be analysed with processed test samples at intervals based on the total number of samples. In addition, it is necessary to validate the method of processing and handling the biological samples.

All procedures should be performed according to pre-established Standard Operating Procedures (SOPs). All relevant procedures and formulae used to validate the bioanalytical method should be submitted and discussed. Any modification of the bioanalytical method before and during analysis of study specimens may require adequate revalidation; all modifications should be reported and the scope of revalidation justified.

According to the requirements of the note for guidance on the "Investigation of Chiral Active Substances", bioequivalence studies supporting applications for essentially similar medicinal products containing chiral active substances should be based upon enantiomeric bio-analytical methods unless (1) both products contain the same stable single enantiomer; (2) both products contain the racemate and both enantiomers show linear pharmacokinetics.

3.5 Reference and test product

Test products in an application for a generic product are normally compared with the corresponding dosage form of an innovator (see 2.5) medicinal product (reference product). The choice of reference product should be justified by the applicant and agreed upon by the regulatory authority.

If the innovator product is not available, an alternative comparator product approved by drug regulatory authority of the country can be used.

The test products used in the biostudy must be prepared in accordance with GMP-regulations. Batch control results of the test product should be reported.

In the case of oral solid forms for systemic action the test product should usually originate from a batch of at least 1/10 of production scale or 100,000 units, whichever is greater, unless otherwise justified. The production of batches used should provide a high level of assurance that the product and process will be feasible on an industrial scale; in case of production batch smaller than 100,000 units, a full production batch will be required. If the product is subjected to further scale-up this should be properly validated.

Samples of the product from full production batches should be compared with those of the test batch, and should show similar in vitro dissolution profiles when employing suitable dissolution test conditions (see Appendix II).

The study sponsor will have to retain a sufficient number of all investigational product samples in the study for one year in excess of the accepted shelf life or two years after completion of the trial or until approval whichever is longer to allow re-testing, if it is requested by the authorities.

Reference and test product must be packed in an individual way for each subject included in the bioequivalence trial. Every effort should be made to allow a precise tracking of

administration of the reference and test products to the subjects, for instance by the use of labels with a tear-off portion.

3.6 Data analysis

The primary concern of bioequivalence assessment is to quantify the difference in bioavailability between the reference and test products and to demonstrate that any clinically important difference is unlikely.

3.6.1 Statistical analysis

The statistical method for testing relative bioavailability (e.g. bioequivalence) is based upon the 90% confidence interval for the ratio of the population means (Test/Reference), for the parameters under consideration.

This method is equivalent to the corresponding two one-sided test procedure with the null hypothesis of bioinequivalence at the 5% significance level. The statistical analysis (e.g. ANOVA) should take into account sources of variation that can be reasonably assumed to have an effect on the response variable. A statistically significant sequence effect should be handled appropriately.

Pharmacokinetic parameters derived from measures of concentration, e.g. AUC, C_{max} should be analysed using ANOVA. The data should be transformed prior to analysis using a logarithmic transformation.

If appropriate to the evaluation the analysis technique of t_{max} should be non-parametric and should be applied to untransformed data. For all pharmacokinetic parameters of interest in addition to the appropriate 90% confidence intervals for the comparison of the two formulations, summary statistics such as median, minimum and maximum should be given.

3.6.2 Acceptance range for pharmacokinetic parameters

The pharmacokinetic parameters to be tested, the procedure for testing and the acceptance ranges should be stated beforehand in the protocol.

In studies to determine average bioequivalence the acceptance intervals for the main characteristics are detailed as follows:

AUC-ratio

The 90% confidence interval for this measure of relative bioavailability should lie within an acceptance interval of 0.80-1.25. In specific cases of a narrow therapeutic range the acceptance interval may need to be tightened.

In rare cases a wider acceptance range may be acceptable if it is based on sound clinical justification.

C_{max}-ratio

The 90% confidence interval for this measure of relative bioavailability should lie within an acceptance interval of 0.80-1.25. In specific cases of a narrow therapeutic range the acceptance interval may need to be tightened.

In certain cases a wider interval may be acceptable. The interval must be prospectively defined e.g. 0.75-1.33 and justified addressing in particular any safety or efficacy concerns for patients switched between formulations.

Others

Statistical evaluation of t_{max} only makes sense if there is a clinically relevant claim for rapid release or action or signs related to adverse effects. The non-parametric 90% confidence interval for this measure of relative bioavailability should lie within a clinically determined range.

For other (see 3.3) pharmacokinetic parameters in comparison relative bioavailability (e.g. C_{min}, Fluctuation, $t_{1/2}$, etc.) considerations analogous to those for AUC, C_{max} or t_{max} apply, taking into consideration the use of log-transformed or untransformed data, respectively.

3.6.3 Handling deviations from the study plan

The method of analysis should be planned in the protocol. The protocol should also specify methods for handling drop-outs and for identifying biologically implausible outliers. Post hoc exclusion of outliers is generally not accepted.

The outliers could not be omitted, if there is no strong reason on technical fault reason. Data analysis should be done both with and/without these data and the impact to the final result should be discussed. Medical or pharmacokinetic explanation is needed for such observations.

3.6.4 A remark on individual and population bioequivalence

To date, most bioequivalence studies are designed to evaluate average bioequivalence. Experience with population and individual bioequivalence studies is limited. Therefore, no specific recommendation is given on this matter.

3.7 In vitro dissolution complementary to a bioequivalence study

The results of "in vitro" dissolution tests, obtained with the batches of test and reference products that were used in the bioequivalence study should be reported. The results should be reported as profiles of percent of labelled amount dissolved versus time.

The specifications for the *in vitro* dissolution of the product should be derived from the dissolution profile of the batch that was found to be bioequivalent to the reference product and would be expected to be similar to those of the reference product (see Appendix II).

For immediate release products, if the dissolution profile of the test product is dissimilar compared to that of the reference product and the in vivo data remain acceptable the dissolution test method should be re-evaluated and optimised. In case that no discriminatory test method can be developed which reflects in vivo bioequivalence a different dissolution specification for the test product could be set.

3.8 Reporting of results

The report of a bioavailability or a bioequivalence study should give the complete documentation of its protocol, conduct and evaluation complying with GCP-rules and related EU and ICH E3 guidelines. This implies that the authenticity of the whole of the report is attested by the signature of the principal investigator. The responsible investigator(s), if any, should sign for their respective sections of the report.

Names and affiliations of the responsible investigator(s), site of the study and period of its execution should be stated. The names and batch numbers of the products used in the study as well as the composition(s), finished product specifications and comparative dissolution profiles should be provided. In addition, the applicant should submit a signed statement confirming that the test product is the same as the one that is submitted for marketing authorisation.

All results should be clearly presented and should include data from subjects who eventually dropped-out. Drop-out and withdrawal of subjects should be fully documented and accounted for. The method used to derive the pharmacokinetic parameters from the raw data should be specified. The data used to estimate AUC should be reported. If pharmacokinetic models are used to evaluate the parameters the model and computing procedure used should be justified. Deletion of data should be justified.

All individual subject data should be given and individual plasma concentration/time curves presented in linear/linear and log/linear scale. The analytical report should include the results for all standard and quality control samples as well. A representative number of chromatograms or other raw data should be included covering the whole concentration range for all, standard and quality control samples as well as the specimens analysed. The analytical validation report should be submitted as well.

The statistical report should be sufficiently detailed to enable the statistical analysis to be repeated, e.g. randomisation scheme, demographic data, values of pharmacokinetic parameters for each subject, descriptive statistics for each formulation and period. A detailed ANOVA and/or non-parametric analysis, the point estimates and corresponding confidence intervals including the method of their estimation should also be included.

4. APPLICATIONS FOR PRODUCTS CONTAINING NEW ACTIVE SUBSTANCES

4.1 Bioavailability

In the case of new active substances (new chemical entities) intended for systemic action, the pharmacokinetic characterisation will have to include the determination of the systemic availability of the substance in its intended pharmaceutical form in comparison with intravenous administration. If this is not possible (e.g. not technically feasible or for safety reasons) the bioavailability relative to a suitable oral solution or suspension should be determined. In the case of a prodrug the intravenous reference solution should preferably be made of the active moiety.

4.2 Bioequivalence

During development bioequivalence studies are necessary as bridging studies between (i) pivotal and early clinical trial formulations; (ii) pivotal clinical trial formulations, especially those used in the dose finding studies, and the to-be-marketed medicinal product; (iii) other comparisons depending on the situation. Such studies may be exempted if the absence of differences in the in vivo performance can be justified by satisfactory in vitro data (see 5.1.1 and 5.2).

5. APPLICATIONS FOR PRODUCTS CONTAINING APPROVED ACTIVE SUBSTANCES

5.1 Bioequivalence studies

In vivo bioequivalence studies are needed when there is a risk that possible differences in bioavailability may result in therapeutic inequivalence.

The kind of studies to be performed may vary with the type of product, as follows.

5.1.1. Oral immediate release forms with systemic action

This section pertains to dosage forms such as tablets, capsules and oral suspensions and takes into consideration criteria derived from the concepts underlying the Biopharmaceutics Classification System, i.e. high solubility, high permeability for the active substance and high dissolution rate for the medicinal product. These criteria, along with a non-critical therapeutic range should be primarily considered; therefore the following characteristics have to be taken into account in order to justify the request for exemption from in vivo bioequivalence studies. Hence data must be supplied to justify the absence of such studies.

a) Characteristics related to the active substance:

i - *risk of therapeutic failure or adverse drug reactions:*

this risk depends on the requirements of special precautions with respect to precision and accuracy of dosing of the active substance, e.g. the need for critical plasma concentrations;

ii - *risk of bioinequivalence:*

evidence of bioavailability problems or bioinequivalence exists for some specific active substances;

iii - *solubility:*

When the active substance is highly water soluble, the product could be in general exempted from bioequivalence studies unless, considering the other characteristics, the exemption could entail a potential risk. Polymorphism and particle size are major determinants of dissolution rate and special attention should be paid to these characteristics. An active substance is considered highly water soluble if the amount contained in the highest dose strength of an immediate release product is

dissolved in 250 ml of each of three buffers within the range of pH 1-8 at 37°C (preferably at or about pH 1.0, 4.6, 6.8);

iv - *pharmacokinetic properties:*

linear and complete absorption indicating high permeability reduces the possibility of an immediate release dosage form influencing the bioavailability.

b) Characteristics related to the medicinal product:

i - *rapid dissolution*
in case of exemption from bioequivalence studies, in vitro data should demonstrate the similarity of dissolution profile between the test product and the reference product in each of three buffers within the range of pH 1-8 at 37°C (preferably at or about pH 1.0, 4.6, 6.8). However, in cases where more than 85% of the active substances are dissolved within 15 minutes, the similarity of dissolution profiles may be accepted as demonstrated (see appendix II);

ii- *excipients*
the excipients included in the composition of the medicinal product are well established and no interaction with the pharmacokinetics of the active substance is expected. In case of atypically large amounts of known excipients or new excipients being used, additional documentation has to be submitted;

iii - *manufacture*
the method of manufacture of the finished product in relation with critical physicochemical properties of the active substance (e.g. particle size, polymorphism) should be adequately addressed and documented in the development pharmaceutics section of the dossier.

5.1.2 Oral solutions

If the product is an aqueous oral solution at time of administration and contains an active substance in the same concentration as an oral solution currently approved as a medicinal product, no bioequivalence study is required, provided the excipients contained in it do not affect gastrointestinal transit, absorption or in vivo stability of the active substance.

In those cases where an oral solution has to be tested against an oral immediate release formulation a comparative bioavailability study will be required unless an exemption can be justified (see 5.1.1).

5.1.3 Non-oral immediate release forms with systemic action

In general bioequivalence studies are required.

5.1.4 Modified release and transdermal dosage forms

Requirements for bioequivalence studies in accordance with the specific guideline

5.1.5 Fixed combinations products

Combination products should in general be assessed with respect to bioavailability and bioequivalence of individual active substances either separately (in the case of a new combination) or as an existing combination. Criteria under 5.1.1 will apply to individual components. The study in case of a new combination should be designed in such a way that the possibility of a pharmacokinetic drug-drug interaction could be detected.

5.1.6 Parenteral solutions

The applicant is not required to submit a bioequivalence study if the product is to be administered as an aqueous intravenous solution containing the same active substance in the same concentration as the currently authorised product.

In the case of other parenteral routes, e.g. intramuscular or subcutaneous, if the product is of the same type of solution (aqueous or oily), contains the same concentration of the same active substance and the same or comparable excipients as the medicinal product currently approved, then bioequivalence testing is not required.

5.1.7 Gases

If the product is a gas for inhalation a bioequivalence study is not required.

5.1.8 Locally applied products

a) Locally acting

For products for local use (after oral, nasal, inhalation, ocular, dermal, rectal, vaginal etc. administration) intended to act without systemic absorption the approach to determine bioequivalence based on systemic measurements is not applicable and pharmacodynamic or comparative clinical studies are in principle required. The lack of them should be justified (see specific Note for Guidance).

Whenever systemic exposure resulting from locally applied, locally acting medicinal products entails a risk of systemic adverse reactions, systemic exposure should be measured.

b) Systemically acting

For locally applied products with systemic action a bioequivalence study is always required.

5.2 In vitro dissolution

Dissolution studies are always necessary and consequently required. In vitro dissolution testing forms a part of the assessment of a bioequivalence waiver request based on criteria

as described in section 5.1. Dissolution studies must follow the guidance as laid out in Appendix II.

5.3 Variations

If a product has been reformulated from the formulation initially approved or the manufacturing method has been modified by the manufacturer in ways that could be considered to impact on the bioavailability, a bioequivalence study is required, unless otherwise justified. Any justification presented should be based upon general considerations, e.g. as per 5.1.1, or on whether an acceptable in vivo/in vitro correlation has been established.

In cases where the bioavailability of the product undergoing change has been investigated and an acceptable correlation between in vivo performance and in vitro dissolution has been established, the requirements for in vivo demonstration of bioequivalence can be waived if the dissolution rate in vitro of the new product is similar to that of the already approved medicinal product under the same test conditions as used to establish the correlation (see Appendix II)

In all other cases bioequivalence studies have to be performed.

For variations of the innovator product the reference product for use in bioequivalence and dissolution studies is usually that authorised under the current formula, manufacturing method, packaging etc. and the product manufactured in line with the proposed changes is tested against this.

When variations to an essentially similar product are made the reference product for the bioequivalence study should be the innovator product.

5.4 Dose proportionality in immediate release oral dosage forms

If a new application concerns several strengths of the active substance a bioequivalence study investigating only one strength may be acceptable. However the choice of the strength used should be justified on analytical, pharmacokinetic and safety grounds. Furthermore all of the following conditions should be fulfilled:

- the pharmaceutical products are manufactured by the same manufacturer and process;
- the drug input has been shown to be linear over the therapeutic dose range (if this is not the case the strengths where the sensitivity is largest to identify differences in the two products should be used);
- the qualitative composition of the different strengths is the same; except in the case of flavours/colours.
- the ratio between amounts of active substance and excipients is the same, or, in the case of preparations containing a low concentration of the active substance (less than 5%), the ratio between the amounts of excipients is similar;
- the dissolution profile should be similar under identical conditions for the additional strengths and the strength of the batch used in the bioequivalence study.

If a new strength (within the approved dose range) is applied for on the basis of an already approved medicinal product and all of the stated conditions hold then a bioequivalence study is not necessary.

5.5 Suprabioavailability

If suprabioavailability is found, i.e. if the new product displays an extent of absorption appreciably larger than the approved product, reformulation to a lower dosage strength should be considered. In this case, the biopharmaceutical development should be reported and a final comparative bioavailability study of the reformulated new product with the old approved product should be submitted.

In case reformulation is not carried out the dosage recommendations for the suprabioavailable product will have to be supported by clinical studies. Such a pharmaceutical product should not be accepted as therapeutically equivalent to the existing reference product. If marketing authorisation is obtained, the new product may be considered as a new medicinal product.

To avoid confusion for both prescribers and patients, it is recommended that the name of suprabioavailable product precludes confusion with the older approved product

Suprabioavailable products cannot claim "essential similarity" (see section 2.5) with the innovator/comparator product.

APPENDIX I

Explanation of the symbols in paragraph 3.3

C_{max}: maximal plasma concentration;

C_{min}: minimal plasma concentration;

C_{av}: average plasma concentration;

t_{max}: time passed since administration at which the plasma concentration maximum occurs;

AUC_t: area under the plasma concentration curve from administration to last observed concentration at time t;

AUC_∞: area under the plasma concentration curve extrapolated to infinite time;

AUC_τ: AUC during a dosage interval in steady state;

MRT: mean residence time;

Ae_t: cumulative urinary excretion from administration until time t;

Ae_∞: cumulative urinary excretion extrapolated to infinite time;

$t_{1/2}$: plasma concentration half-life;

Fluctuation: $(C_{max} - C_{min})/C_{av}$

Swing: $(C_{max} - C_{min})/C_{min}$

APPENDIX II

Dissolution testing

A medicinal product is composed of drug substance and excipients and the proportion between them, the type of excipients and the manufacturing method of the final product are chosen based on the content, the physicochemical and the bulk properties of the drug and on its absorption properties. Taken as a whole this gives each product certain dissolution characteristics.

During the development of a medicinal product a dissolution test is used as a tool to identify formulation factors that are influencing and may have a crucial effect on the bioavailability of the drug. As soon as the composition and the manufacturing process are defined a dissolution test is used in the quality control of scale-up and of production batches to ensure both batch to-batch consistency and that the dissolution profiles remain similar to those of pivotal clinical trial batches. Furthermore, a dissolution test can be used to support the bioavailability of a new drug product, the bioequivalence of an essentially similar product or variations.

Therefore, dissolution studies can serve several purposes:

i- Quality assurance

- To get information on the test batches used in bioavailability/bioequivalence studies and pivotal clinical studies to support specifications for quality control
- To be used as a tool in quality control to demonstrate consistency in manufacture
- To get information on the reference product used in bioavailability/bioequivalence studies and pivotal clinical studies

ii- Bioequivalence surrogate inference

- To demonstrate similarity between reference products from different ASEAN member countries
- To demonstrate similarity between different formulations of an active substance (variations and new, essentially similar products included) and the reference medicinal product
- To collect information on batch to batch consistency of the products (test and reference) to be used as basis for the selection of appropriate batches for the in vivo study

The test methodology should be in accordance with pharmacopoeial requirements unless those requirements are shown to be unsatisfactory. Alternative methods can be considered when justified that these are discriminatory and able to differentiate between batches with acceptable and non-acceptable performance of the product in vivo.

If an active substance is considered highly soluble, it is reasonable to expect that it will not cause any bioavailability problems if, in addition, the dosage system is rapidly

dissolved in the physiological pH-interval expected after product administration. A bioequivalence study may in those situations be waived based on case history and similarity of dissolution profiles which are based on discriminatory testing, provided that the other exemption criteria in 5.1.1 are met. The similarity should be justified by dissolution profiles, covering at least three time points, attained at three different buffers (normally pH range 1-6.8; in cases where it is considered necessary pH range 1-8).

In the case of a drug or excipients that are insensitive to pH, profiles from only two buffer systems are required.

If an active substance is considered to have a low solubility and a high permeability, the rate limiting step for absorption may be dosage form dissolution. This is also the case when one or more of the excipients are controlling the release and subsequent dissolution step of the active substance.

In those cases a variety of test conditions is recommended and adequate sampling should be performed until either 90% of the drug is dissolved or an asymptote is reached. Knowledge of dissolution properties under different conditions e.g. pH, agitation, ionic strength, surfactants, viscosity, osmotic pressure is important since the behaviour of the solid system in vivo may be critical for the drug dissolution independent of the physico-chemical properties of the active substance. An appropriate experimental statistical design may be used to investigate the critical parameters and for the optimisation of such conditions.

Any methods to prove similarity of dissolution profiles are accepted as long as they are justified.

The similarity may be compared by model-independent or model-dependent methods e.g. by linear regression of the percentage dissolved at specified time points, by statistical comparison of the parameters of the Weibull function or by calculating a similarity factor e.g. the one defined below:

$$f_2 = 50 \bullet \log \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\overline{R}(t) - \overline{T}(t)]^2}{n}}} \right)$$

In this equation f_2 is the similarity factor, n is the number of time points, R(t) is the mean percent drug dissolved of e.g. a reference product, and T(t) is the mean percent drug dissolved of e.g. a test product.

The evaluation of similarity is based on the conditions of

- A minimum of three time points (zero excluded)
- 12 individual values for every time point for each formulation
- not more than one mean value of > 85% dissolved for each formulation
- that the standard deviation of the mean of any product should be less than 10% from second to last time point.

An f_2 value between 50 and 100 suggests that the two dissolution profiles are similar. In cases where more than 85% of the drug are dissolved within 15 minutes, dissolution profiles may be accepted as similar without further mathematical evaluation.

SUPPLEMENT I

Suggested Clinical Laboratory Tests for Bioequivalence Study

- Renal Function Test
- Liver Function Test
- Blood Glucose
- Complete Blood Count
- Serology (HIV, Hep B) : Optional
- Pregnancy Test : If necessary
- 12- Lead Electrocardiogram

SUPPLEMENT lI

Bioequivalence Study Reporting Format

Study tittle

Name of sponsor

Name and address of clinical laboratory

Name and address of analytical laboratory

Dates of clinical study (start, completion)

Signature Page
- Name of Principal and Clinical Investigator(s)
- Signature and date

List of other study personnel

Study Protocol
- Introduction
- Study Objective
- Study treatments
- Study methods
- Reference and Test Product Information
- Name, Batch Number, Batch size (test product), formulation, active ingredient, amount of active ingredient and expiry date, finished product specifications, comparative dissolution profiles

Clinical and Safety Records

Assay Methodology and Validation
- Assay method description
- Validation procedure and results

Pharmacokinetic Parameters and Tests
- Definition and calculations
- Figures and Tables

Statistical Analyses

Results and discussion

Conclusions

Appendices
- Study Protocol
- Letter of Approval of Institutional Review Board/Independent Ethical Committee

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา Food and Drug Administration	กองควบคุมยา **DRUG CONTROL DIVISION**	**Thailand 2009**

คู่มือการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูล ของผลิตภัณฑ์ยา

สารบัญ

หน้า

1. บทนำ……1

2. วัตถุประสงค์…….3

3. นิยามศัพท์……4

4. รูปแบบและการดำเนินการศึกษา……..6

4.1 ข้อพิจารณาทางจริยธรรม……..6

4.2 โครงร่างการศึกษา…….6

4.3 รูปแบบการศึกษา……..7

4.3.1 Nonreplicated design……...7

4.3.2 Replicated design…….7

4.4 วิธีดำเนินการศึกษา……7

4.4.1 วิธีการให้ยา……...7

4.4.2 ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษา……..8

4.4.3 ระยะห่างของการให้ยา……..8

4.4.4 การเก็บตัวอย่าง……8

4.5 อาสาสมัคร……..10

4.5.1 จำนวนอาสาสมัคร……..10

4.5.2 กรณีอาสาสมัคร drop-outs หรือถอนตัว…….10

4.5.3 การคัดเลือกอาสาสมัคร……...11

4.5.4 มาตรฐานของการศึกษา……..12

4.5.5 การดูแลและเฝ้าระวังอาสาสมัคร……13

4.5.6 การศึกษาในผู้ป่วย……...13

4.5.7 ลักษณะปรากฏทางพันธุกรรม……13

4.6 การตรวจวัดระดับยา……13

4.7 การตรวจวิเคราะห์ทางเคมี……...14

4.8 ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการศึกษา…….15

4.8.1 ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ……...15

4.8.2 ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง/เปรียบเทียบ…….16

4.8.3 การทดสอบความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม……..16

สารบัญ

หน้า

4.8.4 การเก็บรักษาตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการศึกษา……..17
4.9 การวิเคราะห์ข้อมูล……..17
4.9.1 การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์……17
4.9.2 การวิเคราะห์ทางสถิติ……..18
4.9.3 เกณฑ์การยอมรับความเท่าเทียม……18
4.9.4 การดำเนินการเมื่อมีการเบี่ยงเบนจากแผนการศึกษา……..19
4.10 การศึกษาการละลายในหลอดทดลองที่เป็นองค์ประกอบของการศึกษาชีวสมมูล……19
4.11 การรายงานผลการศึกษา……..20
5. การประยุกต์ใช้กับผลิตภัณฑ์ยาที่ประกอบด้วยสารออกฤทธิ์ชนิดใหม่……...21
6. การประยุกต์ใช้กับผลิตภัณฑ์ยาที่ประกอบด้วยสารออกฤทธิ์ที่ได้การรับรองแล้ว…….....22
6.1 การศึกษาชีวสมมูล……..22
6.1.1 รูปแบบยารับประทานที่ปลดปล่อยยาทันทีและออกฤทธิ์หลังการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ..……22
6.1.2. รูปแบบสารละลายสำหรับรับประทาน……..24
6.1.3 รูปแบบยาที่ไม่ให้โดยการรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันทีและออกฤทธิ์หลังการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด……...24
6.1.4 รูปแบบยาที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยาสำหรับให้ทางผิวหนัง……..24
6.1.5 ผลิตภัณฑ์ยาผสม……25
6.1.6 รูปแบบสารละลายปราศจากเชื้อสำหรับฉีด……25
6.1.7 รูปแบบก๊าซ.....25
6.1.8 รูปแบบยาสำหรับใช้เฉพาะที่.....25
6.2 การศึกษาการละลายในหลอดทดลอง.....27
6.3 การเปลี่ยนแปลงภายหลังการอนุมัติทะเบียน.....27
6.4 Dose proportionality สำหรับผลิตภัณฑ์ยารับประทานรูปแบบที่ปลดปล่อยยาทันที.....28
6.5 Suprabioavailability.....29
7. เอกสารอ้างอิง.....30

สารบัญ

หน้า

ภาคผนวก.....31
ก. คำย่อ.....32
ข. การทดสอบการละลาย.....33
ค. รูปแบบรายงานผลการศึกษาชีวสมมูล.....36
ง. คุณสมบัติของผู้ดำเนินการศึกษาชีวสมมูล.....40

คู่มือการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา

---

1. บทนำ

ผลการรักษาที่ดีจะเกิดขึ้นเมื่อตัวยาสำคัญจากผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในการรักษาสามารถเข้าสู่ตำแหน่งของการออกฤทธิ์ในปริมาณที่ให้ผลการรักษาและมีระยะเวลาที่เพียงพอ ดังนั้นการศึกษาประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ยาที่มีส่วนประกอบของตัวยาสำคัญที่ต้องการผลการรักษาจึงเป็นการทำนายว่าผลิตภัณฑ์ยานั้นให้ผลการรักษาที่ดีหรือไม่ ผลการรักษาที่แตกต่างกันของผลิตภัณฑ์ยามีความสัมพันธ์กับค่าชีวประสิทธิผล (Bioavailability) ของตัวยาสำคัญ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องศึกษาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญจากผลิตภัณฑ์ยาจนกระทั่งถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด และไปยังตำแหน่งของการออกฤทธิ์ เพื่อให้ทราบค่าชีวประสิทธิผลของตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยออกจากผลิตภัณฑ์ยานั้นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลิตภัณฑ์ยาสามัญ (Generic product) ซึ่งมีตัวยาสำคัญเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ (Innovator product) และต้องการใช้แทนผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ ผลิตภัณฑ์ยาสามัญนั้นๆ ควรมีความเท่าเทียมกันทางผลการรักษา (Therapeutic equivalence) กับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ จึงจะสามารถใช้แทนกันได้

การที่ผลิตภัณฑ์ยาจะให้ผลการรักษาที่เท่าเทียมกัน ผลิตภัณฑ์ยานั้นๆจะต้องมีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical equivalence) และมีชีวสมมูล (Bioequivalence) หรือมีชีวประสิทธิผลที่เท่ากัน (Comparable bioavailability) การประเมินความเท่าเทียมกัน (Equivalence studies) โดยทั่วไปต้องทำการศึกษาในมนุษย์ (*in vivo* studies) แต่ในบางกรณีสามารถยกเว้นการศึกษาในมนุษย์ได้ (biowaiver) เช่น การยกเว้นโดยพิจารณาจากหลักเกณฑ์ “Biopharmaceutics Classification System (BCS)”

วิธีการศึกษาความเท่าเทียมกันของผลิตภัณฑ์ยาที่เหมาะสมมีดังนี้

1. วิธีศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์ (Comparative pharmacokinetic studies) หรือการศึกษาชีวสมมูล (Bioequivalence studies)

วิธีศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์หรือชีวสมมูลใช้หลักการที่ว่า เมื่อให้ผลิตภัณฑ์ยาสองชนิดในคนแล้ว ถ้าระดับยาในเลือดที่เวลาต่างๆอยู่ในระดับเดียวกัน ความเข้มข้นของยาที่ตำแหน่งของการออกฤทธิ์ควรมีค่าใกล้เคียงกัน ทั้งนี้โดยสมมติฐานว่าระดับยาในเลือดมีความสมดุลกันกับระดับยาในตำแหน่งของการออกฤทธิ์ ดังนั้นผลการรักษาของผลิตภัณฑ์ยาทั้งสองน่าจะเหมือนกัน ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์นี้สามารถพิสูจน์ความเท่าเทียมของผลการรักษาของผลิตภัณฑ์ยาทั้งสองได้ โดยวิธี

ดังกล่าวเป็นที่นิยมใช้กันมาก เนื่องจากสามารถวัดการปลดปล่อยตัวยาจากผลิตภัณฑ์ยาจนกระทั่งถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้โดยตรง ส่วนใหญ่จึงใช้ในการศึกษาผลิตภัณฑ์ยาที่หวังผลการดูดซึมหรือออกฤทธิ์ทั้งร่างกาย เช่น ยารับประทาน ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เป็นต้น

2. วิธีศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชพลศาสตร์ (Comparative pharmacodynamic studies)

การศึกษาโดยการเปรียบเทียบค่าทางเภสัชพลศาสตร์ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี หรือในผู้ป่วยอาจใช้พิสูจน์ความเท่าเทียมของผลการรักษาระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสองชนิดได้ อย่างไรก็ตามวิธีศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชพลศาสตร์นี้ไม่แนะนำสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือด และสามารถใช้วิธีศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์หรือชีวสมมูลในการศึกษาความเท่าเทียมกันได้ เนื่องจากความแปรปรวนที่เกิดภายในอาสาสมัคร (within-subject variability) ที่ได้จากการวัดค่าทางเภสัชพลศาสตร์มีค่าสูงกว่าการวัดค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ นอกจากนั้นรูปแบบการศึกษาที่ยุ่งยากและต้องใช้อาสาสมัครจำนวนมากเพื่อให้การทดสอบทางสถิติมีความน่าเชื่อถือ ทำให้วิธีนี้ไม่เป็นที่นิยมมากนัก แต่ในบางกรณีการศึกษาโดยการเปรียบเทียบค่าทางเภสัชพลศาสตร์อาจมีความจำเป็นหากไม่สามารถวัดระดับยาในเลือดได้ เช่น ผลิตภัณฑ์ยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะที่ (ยาสำหรับใช้ทางตา ทางผิวหนัง และยาพ่นสูด เป็นต้น) หรือระดับยาในเลือดไม่มีความสัมพันธ์กับผลการรักษา

ถ้าใช้การวัดผลทางเภสัชพลศาสตร์ ควรทำการตรวจวัดให้พอเพียงที่จะได้รายละเอียดของแต่ละช่วงเวลา โดยค่าเริ่มต้นของแต่ละช่วงเวลาควรเทียบเท่ากันและกราฟแสดงผลทางเภสัชพลศาสตร์ที่สมบูรณ์ยังคงอยู่ในระดับที่ต่ำกว่าการตอบสนองสูงสุดทางสรีรวิทยา วิธีที่ใช้วัดควรมีความเฉพาะเจาะจง ความถูกต้อง และสามารถทำซ้ำได้ ควรคำนึงถึงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและผลการตอบสนองที่มีความสัมพันธ์ไม่เป็นเส้นตรง และควรทำ baseline correction ระหว่างการวิเคราะห์ข้อมูลด้วย

3. วิธีศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิก (Comparative clinical studies)

ในบางกรณี ไม่สามารถใช้วิธีศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์ในการประเมินความเท่าเทียมได้เนื่องจากไม่สามารถวัดระดับยาในเลือดที่เวลาต่างๆได้ และบางครั้งการใช้ค่าทางเภสัชพลศาสตร์อาจไม่สามารถดำเนินการได้ เนื่องจากไม่มีพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ที่เหมาะสม ดังนั้นจึงต้องใช้วิธีศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิกเพื่อศึกษาความเท่าเทียมของผลการรักษาระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสองชนิดแทน อย่างไรก็ตามวิธีศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิกนั้นมีความไว (sensitivity) น้อยกว่าวิธีศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์และทางเภสัชพลศาสตร์ และต้องการอาสาสมัครจำนวนมากกว่าเพื่อให้ข้อมูลมีความน่าเชื่อถือทางสถิติ

4. วิธีศึกษาเปรียบเทียบในหลอดทดลอง (Comparative *in vitro* studies)

วิธีศึกษาเปรียบเทียบในหลอดทดลอง เป็นวิธีพิสูจน์ความเท่าเทียมของผลิตภัณฑ์ยาที่สะดวก รวดเร็ว และประหยัดค่าใช้จ่าย ซึ่งนิยมใช้ศึกษาร่วมกับการศึกษาในสิ่งมีชีวิต ไม่ว่าจะเป็นวิธีศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์ ทางเภสัชพลศาสตร์ หรือทางคลินิก เพื่อพิสูจน์ความเท่าเทียมทางเภสัชกรรมของผลิตภัณฑ์สองชนิดก่อนที่จะทำการศึกษาในสิ่งมีชีวิต และในบางกรณีสามารถใช้แทนการพิสูจน์ความเท่าเทียมของผลการรักษาในมนุษย์ได้

จากวิธีการที่กล่าวมาข้างต้น การศึกษาโดยใช้วิธีศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์หรือชีวสมมูล และวิธีศึกษาเปรียบเทียบในหลอดทดลอง โดยเฉพาะการศึกษาการละลายในหลอดทดลอง (*in vitro* dissolution testing) เป็นวิธีพิสูจน์ความเท่าเทียมของผลการรักษาที่นิยมใช้กันมากที่สุดในปัจจุบัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลิตภัณฑ์ยาที่ให้โดยการรับประทาน และหวังผลการดูดซึมหรือออกฤทธิ์ทั้งร่างกาย ดังนั้นหลักเกณฑ์ที่จะกล่าวถึงต่อไปนี้ จึงเน้นที่การศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์หรือชีวสมมูล และวิธีศึกษาเปรียบเทียบการละลายของยา เพื่อใช้เป็นแนวทางในการศึกษาความเท่าเทียมกันของผลการรักษาระหว่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (Test product) กับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (Reference product) หรือที่นิยมทั่วไปคือ ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ และเป็นหลักประกันในประสิทธิผลและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยกองควบคุมยาจึงได้จัดทำคู่มือนี้ขึ้นโดยปรับปรุงจาก “หลักเกณฑ์และแนวปฏิบัติในการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญ” ของกองควบคุมยาปี 2543 และให้สอดคล้องกับ “ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies” เพื่อใช้เป็นคู่มือประกอบการศึกษาชีวสมมูลตามหลักเกณฑ์ ASEAN และทำให้การศึกษาเพื่อพิสูจน์ความเท่าเทียมของผลการรักษาระหว่างผลิตภัณฑ์ยาในประเทศไทยเป็นที่ยอมรับของสากลมากขึ้น หากมีข้อสงสัยให้ศึกษา “Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies” ฉบับภาษาอังกฤษซึ่งรับ (adopted) มาจาก ASEAN guidelines ประกอบ

อนึ่ง Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies และคู่มือการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยานี้ไม่ใช้เป็นแนวทางในการศึกษาเพื่อพิสูจน์ความเท่าเทียมของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ (Biological products)

2. วัตถุประสงค์

คู่มือการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาฉบับนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อใช้เป็นคู่มือประกอบการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาตาม “Guidelines for the Conduct

of Bioavailability and Bioequivalence Studies” ซึ่งรับมาจาก ASEAN guidelines ทั้งนี้ guidelines ฉบับภาษาอังกฤษมีจุดมุ่งหมายดังนี้

1. เพื่อกำหนดเกณฑ์การประเมินความเท่าเทียมกันทางประสิทธิผลการรักษาระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง
2. เพื่อกำหนดแนวทางปฏิบัติในการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา
3. เพื่อกำหนดเกณฑ์และแนวทางการพิจารณาผลการศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา
4. เพื่อกำหนดเกณฑ์การพิจารณาผลิตภัณฑ์ยาที่ขอขึ้นทะเบียนว่าผลิตภัณฑ์ยาใดสามารถใช้การศึกษาในหลอดทดลองแทนผลการศึกษาในมนุษย์ หรือการศึกษาชีวสมมูล และ/หรือได้รับการยกเว้นการพิสูจน์ความเท่าเทียม

3. นิยามศัพท์

3.1 Pharmaceutical equivalence : ความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม

ผลิตภัณฑ์ยาที่มีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม ต้องมีตัวยาสำคัญ ขนาดความแรง รูปแบบยาเดียวกัน โดยเข้ามาตรฐานข้อกำหนดเหมือนกันหรือเทียบเท่ากัน

ผลิตภัณฑ์ยาที่มีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม อาจจะมีหรือไม่มีชีวสมมูลกัน เนื่องจากอาจมีส่วนผสมอย่างอื่นๆ และกรรมวิธีการผลิตแตกต่างกัน ซึ่งอาจทำให้การละลายในร่างกาย และ/หรือการดูดซึมยาช้าหรือเร็วต่างกัน

3.2 Pharmaceutical alternatives

ผลิตภัณฑ์ยาจะเป็น pharmaceutical alternatives เมื่อผลิตภัณฑ์ยานั้นมีโครงสร้างของส่วนออกฤทธิ์เหมือนกัน แต่รูปแบบทางเคมีอาจแตกต่างกัน (เช่น เป็น ester หรือเกลือต่างชนิดกัน เป็นต้น) หรือมีรูปแบบยาแตกต่างกัน (เช่น ยาเม็ด, ยาแคปซูล) หรือมีขนาดความแรงต่างกัน

3.3 Bioavailability : ชีวประสิทธิผล

ชีวประสิทธิผล หมายถึง อัตรา และปริมาณตัวยาสำคัญหรือโครงสร้างของส่วนออกฤทธิ์ที่ถูกดูดซึมจากผลิตภัณฑ์ยาเข้าสู่กระแสเลือด และสามารถกระจายไปถึงตำแหน่งของการออกฤทธิ์ แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ “Absolute bioavailability” เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาทางหลอดเลือดซึ่งถือว่ามีชีวประสิทธิผลเท่ากับ 100% เช่น ยาน้ำสำหรับรับประทานกับยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และ “Relative

bioavailability” เมื่อเปรียบเทียบกับยาในรูปแบบอื่นๆ ที่มีวิธีการให้ยาเหมือนกันหรือวิธีการอื่นที่ไม่ใช่การให้ยาทางหลอดเลือด เช่น ยาเม็ดกับยาน้ำสำหรับรับประทาน

3.4 Bioequivalence : ชีวสมมูล

ผลิตภัณฑ์ยาจะมีชีวสมมูลกัน เมื่อผลิตภัณฑ์ยานั้นมีความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม หรือเป็น Pharmaceutical alternatives และหลังจากให้ยาที่มีขนาดยา (molar dose) เดียวกัน แล้วค่าชีวประสิทธิผลเท่าเทียมกัน ซึ่งหมายถึงผลิตภัณฑ์ยามีประสิทธิผลและความปลอดภัยเช่นเดียวกัน

3.5 Therapeutic equivalence : ความเท่าเทียมกันทางผลการรักษา

ผลิตภัณฑ์ยาจะมีความเท่าเทียมกันทางผลการรักษา เมื่อผลิตภัณฑ์ยานั้นมีตัวยาสำคัญหรือโครงสร้างของส่วนออกฤทธิ์เหมือนกัน และหลังจากให้ยาในขนาดเท่ากันแล้วให้ผลทางคลินิก คือมีประสิทธิผล ความปลอดภัยเหมือนกัน เมื่อใช้รักษาผู้ป่วยด้วยวิธีการให้ยาเหมือนกันตามข้อบ่งใช้และเงื่อนไขที่ระบุในเอกสารกำกับยา การพิสูจน์ความเท่าเทียมกันทางผลการรักษาสามารถทำได้ด้วยวิธีการศึกษาชีวสมมูล วิธีศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชพลศาสตร์ ทางคลินิก หรือในหลอดทดลอง

3.6 Oral immediate release dosage forms : รูปแบบยาชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยตัวยาสำคัญทันที

ผลิตภัณฑ์ยาที่ให้โดยการรับประทาน และหวังผลให้ปลดปล่อยตัวยาสำคัญทันที เมื่อตกถึงกระเพาะอาหาร

3.7 Modified release dosage forms : รูปแบบยาที่ดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ

เป็นคำศัพท์รวมที่หมายถึง รูปแบบยาที่เป็น delayed, sustained, extended หรือ controlled release หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญโดยวิธีเคลือบเม็ดยา แคปซูล หรือแกรนูลด้วยสารเคลือบ หรือใช้เทคนิคอื่นๆ เพื่อให้ยาปลดปล่อยออกในบริเวณ ปริมาณ และเวลาที่ต้องการ ซึ่งรูปแบบยาที่ปลดปล่อยตัวสำคัญทันทีไม่สามารถให้ผลเช่นนั้นได้

3.8 Innovator products : ผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ

โดยทั่วไปจะหมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตและได้รับอนุมัติให้จำหน่ายเป็นรายแรกในท้องตลาดโดยมีข้อมูลด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และคุณภาพประกอบการพิจารณาครบถ้วน

3.9 Reference/Comparator products : ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง/เปรียบเทียบ

ผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้เป็นมาตรฐานในการศึกษาเปรียบเทียบความเท่าเทียมในด้านเภสัชกรรม ชีวประสิทธิผล ผลการรักษา และความปลอดภัย อาจหมายถึงผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ หรือยาอื่นใดที่ใช้เป็นมาตรฐานอ้างอิงเปรียบเทียบ ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเป็นผู้กำหนด

4. รูปแบบและการดำเนินการศึกษา

การศึกษาชีวสมมูล คือ การศึกษาเปรียบเทียบชีวประสิทธิผล (Comparative bioavailability) ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (Test products) และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (Reference products) หรือผลิตภัณฑ์ยาเปรียบเทียบ (Comparator products) ทำโดยการเปรียบเทียบระดับยาในเลือดหรือปัสสาวะที่ระยะเวลาต่างๆ หลังจากให้ผลิตภัณฑ์ยาทั้งสองในมนุษย์ โดยส่วนใหญ่ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง คือ ผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบซึ่งมีข้อมูลการศึกษาทางพิษวิทยา เภสัชวิทยา และทางคลินิก เป็นที่ยอมรับถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยแล้ว

4.1 ข้อพิจารณาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

การดำเนินการศึกษาชีวสมมูลควรเป็นไปตามเกณฑ์การปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice; GCP) โดยคำนึงถึง สิทธิ ความปลอดภัย และความเป็นอยู่ที่ดีของอาสาสมัครเป็นสำคัญตามหลักการแห่งคำประกาศเฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki) โครงร่างของการศึกษาชีวสมมูลต้องผ่านการพิจารณาโดยคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมอิสระ (Independent Ethics Committee: IEC) หรือคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมประจำสถาบัน (Institutional Review Board: IRB) ก่อนเริ่มดำเนินการศึกษา อาสาสมัครจะต้องได้รับคำชี้แจงถึงประโยชน์ ความเสี่ยงที่อาจเกิดจากการศึกษาวิจัยอย่างครบถ้วนจนเป็นที่พอใจ และยินยอมเข้าร่วมการศึกษาด้วยความเต็มใจ โดยลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมไว้เป็นหลักฐาน

4.2 โครงร่างการศึกษา (Study protocol)

การดำเนินการศึกษาชีวสมมูลต้องเป็นไปตามรายละเอียดที่ระบุในโครงร่างการศึกษา ซึ่งเป็นข้อตกลงร่วมกันระหว่างผู้ดำเนินการศึกษาและผู้ว่าจ้าง หรือผู้ให้ทุน (วิจัย) โดยมีการลงนามร่วมกันไว้เป็นหลักฐาน การเปลี่ยนแปลงใดๆ ในโครงร่างจะต้องได้รับความเห็นชอบและมีลงนามร่วมกันของทั้งสองฝ่าย โดยผู้ดำเนินการศึกษาต้องเป็นผู้รับผิดชอบให้การดำเนินการศึกษาเป็นไปตามโครงร่างอย่างเคร่งครัด ผู้ดำเนินการศึกษาไม่ควรทำการเปลี่ยนแปลงใดๆ ที่ไม่ได้ระบุไว้ในโครงร่างโดยไม่ได้รับความเห็นชอบจากผู้ให้ทุน และคณะกรรมการจริยธรรม <u>ยกเว้น</u>มีความจำเป็นต้องกระทำเพื่อกำจัดความ

เสี่ยงที่จะเกิดอันตรายต่ออาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา ในกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงควรระบุไว้ในรายงาน พร้อมอธิบายเหตุผลด้วย

4.3 รูปแบบการศึกษา (Study design)

รูปแบบการศึกษาที่ดีควรลดความแปรปรวนที่เกิดจากปัจจัยอื่นๆ ที่ไม่ได้เกิดจากผลิตภัณฑ์ยา (formulation effect) ที่ต้องการทดสอบหรือสามารถแยกความแตกต่างที่เกิดจากผลิตภัณฑ์ยาออกจากปัจจัยอื่นๆ ได้ เช่น subject effect และ period effect เป็นต้น ควรควบคุมสภาวะของการศึกษาเพื่อลดความแปรปรวนระหว่างอาสาสมัครด้วยกัน (between-subject) หรือที่เกิดภายในอาสาสมัครแต่ละคน (within-subject) ให้มากที่สุด และการให้ผลิตภัณฑ์ยาแก่อาสาสมัครแต่ละกลุ่มต้องทำแบบสุ่ม (randomization) เพื่อกำจัดปัจจัยที่เกิดจากลำดับการให้ยา (sequence effect) และเวลา (time effect) หรือทำให้ปัจจัยดังกล่าวเท่าๆ กันในแต่ละกลุ่ม

4.3.1 Nonreplicated design

รูปแบบการศึกษาที่นิยมใช้ คือ การศึกษาแบบข้ามสลับ (crossover design) เช่น การศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา 2 ชนิด จะใช้รูปแบบ two-formulation, two-period, two-sequence cross-over design ทำโดยการแบ่งอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่ม โดยทั้ง 2 กลุ่มได้รับทั้งผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบเหมือนกัน แต่เว้นระยะห่างกันอย่างน้อย 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของยานั้น

ในบางกรณี สามารถใช้รูปแบบการศึกษาที่ทำคู่ขนานกัน (parallel study design) เช่น ตัวยาสำคัญที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานมากๆ เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้อง และสามารถวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติได้น่าเชื่อถือ โดยทั่วไปจะใช้จำนวนอาสาสมัครมากกว่าการศึกษาแบบข้ามสลับ

4.3.2 Replicated design

อาจพิจารณาใช้รูปแบบการศึกษานี้ เมื่อมีข้อมูลว่าตัวยาสำคัญนั้นๆมีเภสัชจลนศาสตร์แปรปรวนสูง ตัวอย่างเช่น การศึกษาแบบ two-formulation, four-period, two-sequence crossover design

4.4 วิธีดำเนินการศึกษา (Study conduct)

4.4.1 วิธีการให้ยา (drug administration)

การแบ่งกลุ่มอาสาสมัครเพื่อให้ได้รับผลิตภัณฑ์ยาแต่ละตำรับต้องทำแบบสุ่ม (randomization) ในกรณีที่ต้องการปกปิด (blinding) การให้ยาควรระบุอย่างชัดเจนในโครงร่างการศึกษาว่ามีการปกปิดในขั้นตอนใด และด้วยวิธีใด

โดยทั่วไปนิยมทำการศึกษาด้วยวิธีให้ยาเพียงครั้งเดียว (single-dose study) แต่ในบางกรณีอาจจำเป็นต้องใช้หรือพิจารณาใช้การศึกษาด้วยวิธีให้ยาหลายครั้ง (multiple-dose study) หรือ steady-state study ดังนี้

1. เภสัชจลนศาสตร์ของยานั้นไม่สัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับขนาดยาที่ใช้ (nonlinear pharmacokinetics) เช่น เภสัชจลนศาสตร์ของตัวยาขึ้นกับขนาดยาหรือเวลา (dose- or time-dependent pharmacokinetics)

2. ผลิตภัณฑ์ยาที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญบางชนิดโดยทำการศึกษาร่วมกับวิธีให้ยาเพียงครั้งเดียว

3. กรณีที่ทำการศึกษาด้วยวิธีให้ยาครั้งเดียวแล้ว ไม่สามารถตรวจวัดระดับยาในเลือดได้อย่างถูกต้องแม่นยำ เพราะระดับยาในเลือดต่ำมาก

4. เภสัชจลนศาสตร์ของตัวยามีความแปรปรวนสูง (highly variable drugs) เนื่องจากความแปรปรวนที่เกิดภายในอาสาสมัครแต่ละคน (within-subject variability)

4.4.2 ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษา (selection of dose)

การศึกษาด้วยวิธีให้ยาเพียงครั้งเดียว โดยทั่วไปใช้ขนาดความแรงสูงสุดที่มีจำหน่ายในท้องตลาด หากมีปัญหาในการตรวจวิเคราะห์ปริมาณยาในเลือด อาจพิจารณาให้ขนาดยาที่สูงกว่านี้ได้แต่ไม่ควรเกินขนาดยาสูงสุดที่แนะนำไว้ในเอกสารกำกับยา อย่างไรก็ตาม หากพบว่ามีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ควรพิจารณาใช้ขนาดความแรงที่ต่ำลงมา การศึกษาด้วยวิธีการให้ยาหลายครั้งควรใช้ขนาดยาปกติที่แนะนำไว้ในเอกสารกำกับยา

4.4.3 ระยะห่างของการให้ยา (washout period)

ในการศึกษาด้วยวิธีให้ยาเพียงครั้งเดียว ระยะห่างของการให้ยาแต่ละผลิตภัณฑ์ต้องแน่ใจว่าผลิตภัณฑ์ยาที่ให้ในครั้งแรกถูกกำจัดออกจากร่างกายหมดแล้ว โดยทั่วไปควรห่างกันอย่างน้อย 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิต

สำหรับการศึกษาด้วยวิธีให้ยาหลายครั้ง อาสาสมัครจะได้รับยาอย่างต่อเนื่องในช่วงเวลาคงที่จนกระทั่งระดับยาถึง steady state ซึ่งโดยทั่วไปจะให้ยาติดต่อกันอย่างน้อย 3 เท่าของค่าครึ่งชีวิตโดยไม่ต้องมีระยะห่างของการให้ยา (washout period)

4.4.4 การเก็บตัวอย่าง (sample collection)

การเก็บตัวอย่างเลือด (blood sample collection)

โดยทั่วไปตัวอย่างที่นิยมใช้ตรวจหาความเข้มข้นของตัวยาคือ ตัวอย่างเลือด พลาสมาหรือซีรั่ม

ความถี่และระยะเวลาของการเก็บตัวอย่างเพื่อตรวจหาความเข้มข้นของระดับยาในตัวอย่างเลือด จะต้องเพียงพอที่จะประเมินหาระดับยาสูงสุด (C_{max}) เวลาที่ได้ระดับยาสูงสุด (t_{max}) และครอบคลุมพื้นที่ใต้เส้นโค้งความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในร่างกายและเวลา (AUC) ซึ่งแสดงถึงปริมาณยาที่ถูกดูดซึม (extent of absorption)

โดยทั่วไปค่า AUC_t ควรครอบคลุมอย่างน้อย 80% ของค่า AUC_∞

ควรเก็บตัวอย่างอย่างน้อย 7 ตัวอย่าง คือ ทันทีก่อนให้ยา 1 ตัวอย่าง ช่วงที่ระดับยากำลังขึ้น 1-2 ตัวอย่าง ช่วงรอบๆจุดสูงสุด (C_{max}) 2 ตัวอย่างและช่วงที่ยากำลังลดลงหรือถูกกำจัดออกอีก 3-4 ตัวอย่าง

ระยะเวลาทั้งหมดที่ใช้ในการเก็บตัวอย่างเลือดควรมีค่าอย่างน้อย 3 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา

เพื่อให้การคำนวณหาค่าครึ่งชีวิตการกำจัดออกของยา (terminal half-life) มีความถูกต้องควรเก็บตัวอย่างเลือดในช่วงที่ยากำลังลดลง (terminal log linear phase) อย่างน้อย 3-4 ตัวอย่าง

สำหรับยาที่มีค่าครึ่งชีวิตของยายาวนานมาก (> 24 ชั่วโมง) ควรเก็บตัวอย่างเลือดเป็นเวลานานอย่างน้อย 72 ชั่วโมงซึ่ง truncated AUC นี้จะเพียงพอที่จะนำมาเปรียบเทียบกระบวนการดูดซึมของยาได้

การเก็บตัวอย่างของการศึกษาด้วยวิธีให้ยาหลายครั้ง (multiple-dose study) ควรเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อหาระดับยาต่ำสุด (C_{min}) หรือ trough level อย่างน้อย 3 วันติดต่อกัน โดยทำการเก็บตัวอย่างในเวลาเดียวกันของแต่ละวัน เพื่อให้แน่ใจว่าระดับยาถึง steady state แล้ว แล้วนำค่าดังกล่าวเป็นค่าความเข้มข้นเริ่มต้น

การศึกษาด้วยวิธีให้ยาหลายครั้งสำหรับตัวยาที่มีคุณสมบัติ chronopharmacology โดยทราบว่าชีวประสิทธิผลของยามีความแตกต่างกันเมื่อให้ยาในเวลาที่แตกต่างกัน เช่น เช้า เย็น หรือกลางคืน ควรเก็บตัวอย่างเลือดเป็นเวลา 24 ชั่วโมงเต็ม

ปริมาณตัวอย่างที่เก็บต้องเพียงพอสำหรับวิเคราะห์ และควรคำนึงถึงความปลอดภัยของอาสาสมัครเป็นสำคัญ ทั่วไปนิยมเก็บปริมาณตัวอย่างประมาณ 5-10 มิลลิลิตร ควรเก็บรักษาตัวอย่างไว้ในสภาวะ และอุณหภูมิที่เหมาะสม เช่น หลอดทดลองที่ปิดสนิทและป้องกันแสง โดยเก็บที่อุณหภูมิ -20°C สำหรับยาทั่วไป หรือ -80°C สำหรับยาที่สลายตัวได้ง่าย จนกว่าจะทำการวิเคราะห์เพื่อให้แน่ใจว่าปริมาณยาในตัวอย่างที่เก็บไม่ได้สลายไป

การเก็บตัวอย่าง ปัสสาวะ (urine sample collection)

การตรวจวัดระดับยาในตัวอย่างปัสสาวะจะกระทำต่อเมื่อปริมาณยาส่วนใหญ่ถูกกำจัดออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง อย่างไรก็ตามต้องมีการพิจารณาเมื่อนำไปใช้คำนวณหาอัตราเร็วในการดูดซึมยา

จำนวนครั้งหรือระยะเวลาที่ใช้ในการเก็บตัวอย่างปัสสาวะควรเพียงพอที่จะคำนวณหาพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้องได้อย่างถูกต้องและครอบคลุม

4.5 อาสาสมัคร (subjects)

4.5.1 จำนวนอาสาสมัคร (number of subjects)

การกำหนดจำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา ต้องพิจารณาหรือคำนวณบนพื้นฐานของพารามิเตอร์หลักที่แสดงถึงชีวประสิทธิผลของยา คือ AUC หรือ C_{max} โดยคำนึงถึงค่าต่างๆ ต่อไปนี้

- สัมประสิทธิ์ความแปรปรวนของพารามิเตอร์หลัก (within-subject %CV) ซึ่งสามารถหาได้จากการทำ pilot study หรืองานวิจัยที่ผ่านมา หรือเอกสารที่ตีพิมพ์เผยแพร่
- ระดับนัยสำคัญ (significance level) ที่ต้องการ (นิยมใช้ $\alpha = 0.05$)
- power ($1-\beta$) ของการทดสอบ (ไม่น้อยกว่า 80%)
- ความแตกต่างที่ยอมรับได้ระหว่างผลิตภัณฑ์ทดสอบและผลิตภัณฑ์อ้างอิงตามหลักเกณฑ์การศึกษาชีวสมมูลโดยทั่วไปมีค่าไม่เกิน $\pm$ 20%

อย่างไรก็ตาม จำนวนอาสาสมัครที่ได้ข้อมูลครบถ้วนต้องไม่ต่ำกว่า 12 คน และต้องระบุวิธีคำนวณจำนวนอาสาสมัครไว้ในโครงร่างการศึกษาด้วย โดยทั่วไปจำนวนอาสาสมัครที่คำนวณได้ตามเกณฑ์ข้างต้นถ้าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (CV) มีค่ามากกว่า 20% จะอยู่ระหว่าง 18-24 คน

4.5.2 กรณีอาสาสมัคร drop-outs หรือถอนตัว (withdrawals)

ในทางปฏิบัติควรทำการศึกษาในอาสาสมัครที่มากกว่าจำนวนที่คำนวณได้ เพื่อสำรองในกรณีที่อาสาสมัคร drop-outs หรือถอนตัวจากการศึกษา และต้องระบุไว้อย่างชัดเจนในโครงร่าง เนื่องจากการเพิ่มอาสาสมัครเพื่อทดแทนอาสาสมัครที่ถอนตัวออกไประหว่างการศึกษาทำให้เกิดความยุ่งยากในการวิเคราะห์ทางสถิติ โดยทั่วไปไม่ควรเพิ่มอาสาสมัครเพื่อทดแทนในกรณีที่เกิด drop-outs และควรระบุสาเหตุของการถอนตัวของอาสาสมัครไว้ในรายงานการศึกษาชีวสมมูลด้วย

ถ้าจำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษามีความเหมาะสมตามที่คำนวณได้ แต่ไม่สามารถทำการพิสูจน์ว่า ผลิตภัณฑ์ยาทั้งสองชนิดมีชีวสมมูลกันได้ อาจเนื่องมาจากมีความแปรปรวนมากกว่าที่คาดไว้ สามารถเพิ่มจำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาได้ (add-on subject study) โดยที่ต้องเพิ่มอาสาสมัครไม่น้อยกว่าครึ่งหนึ่งของจำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาในครั้งแรก การวิเคราะห์โดยนำผลการศึกษามารวมกันจะทำได้ ต่อเมื่อดำเนินการโดยใช้โครงร่างของการศึกษาเดียวกันและผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในการศึกษามาจากรุ่นการผลิต (batch) เดียวกัน

การศึกษาแบบ add-on subject study ต้องดำเนินการศึกษาตามโครงร่างอย่างเคร่งครัดและสถิติที่นำมาใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลต้องมีความเหมาะสม

4.5.3 การคัดเลือกอาสาสมัคร (selection of subjects)

ควรระบุเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วม/ออกจากการศึกษา (inclusion/exclusion criteria) ไว้อย่างชัดเจนในโครงร่าง รวมถึง เกณฑ์การถอนอาสาสมัครออกจากการศึกษา (withdrawal criteria) การพิจารณาคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาควรพิจารณาโดยใช้เกณฑ์ต่อไปนี้

1. อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาชีวสมมูลส่วนใหญ่เป็นอาสาสมัครสุขภาพดี เพื่อลดความแปรปรวนที่เกิดจากอาสาสมัครให้น้อยที่สุด

2. อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาเป็นได้ทั้งเพศชายหรือหญิง อย่างไรก็ตามอาสาสมัครที่เป็นหญิงจะต้องไม่ใช้ยาคุมกำเนิดและไม่ตั้งครรภ์ หรืออยู่ในระหว่างให้นมบุตร

3. อาสาสมัครควรมีอายุระหว่าง 18-55 ปี มีน้ำหนักในเกณฑ์ปกติโดยพิจารณาจากค่า body mass index (BMI) ควรอยู่ระหว่าง 18-30 kg/m^2 โดยทั่วไปสำหรับคนเอเชียค่า BMI ควรอยู่ระหว่าง 18-25 kg/m^2 และผ่านการตรวจสอบประวัติการใช้ยา การตรวจร่างกาย การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการคลินิก ได้แก่ renal function test (BUN, serum creatinine), liver function test (AST/ALT, total bilirubin, alkaline phosphatase), blood glucose และ complete blood count

4. บางกรณีการตรวจวินิจฉัยบางอย่างอาจมีความจำเป็นทั้งก่อนและหลังการศึกษาโดยขึ้นกับเภสัชวิทยาของผลิตภัณฑ์ยานั้นๆ เช่น การวัด electrocardiogram (ECG) สำหรับยาที่มีผลต่อหัวใจ และควรทำการทดสอบ serology สำหรับ hepatitis B (HBsAg) หรือ C (anti HCV) หรือ HIV แล้วแต่กรณี

5. ไม่มีประวัติป่วยเป็นโรคระบบทางเดินอาหาร โรคตับ โรคไต โรคภูมิแพ้ หรือโรคอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อชีวประสิทธิผลของยา

6. ไม่สูบบุหรี่ หรือถ้าอาสาสมัครมีการสูบบุหรี่ปานกลาง (น้อยกว่า 10 มวนต่อวัน) ควรระบุไว้อย่างชัดเจนและควรอภิปรายถึงผลสืบเนื่องที่จะมีต่อผลการศึกษาที่ได้รับจากอาสาสมัครเหล่านี้

7. ไม่มีประวัติดื่มสุราเป็นประจำ และไม่ติดยาเสพติด

อาสาสมัครจะต้องได้รับคำอธิบายถึงวัตถุประสงค์ วิธีการ ความเสี่ยง ผลที่จะได้จากการศึกษา และได้ลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมแล้วก่อนเข้าร่วมการศึกษา อาสาสมัครมีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมการศึกษาเมื่อใดก็ได้

4.5.4 มาตรฐานของการศึกษา (standardization of the study)

ควรกำหนดเงื่อนไขข้อจำกัดต่างๆ ในระหว่างที่ทำการศึกษาให้เป็นมาตรฐานเพื่อลดความแปรปรวนที่อาจเกิดขึ้นจากปัจจัยต่างๆ เช่น อาหาร เครื่องดื่ม และการปฏิบัติตัวระหว่างการศึกษาทดลอง ดังต่อไปนี้

1. อาสาสมัครต้องงดยาอื่นๆก่อนการให้ยาและระหว่างการศึกษาเป็นระยะเวลาที่เหมาะสม

2. อาสาสมัครควรงดอาหาร (fasting state study) เป็นเวลาหนึ่งคืนหรืออย่างน้อย 10 ชั่วโมงก่อนให้ยา หากในเอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบระบุว่าควรรับประทานยาพร้อมอาหาร ควรพิจารณาการศึกษาผลของอาหารต่อยา (food effects study) ด้วย

3. ก่อนเริ่มการศึกษาอาสาสมัครสามารถดื่มน้ำได้เท่าที่ต้องการ<u>ยกเว้น</u> 1 ชั่วโมงก่อนและหลังการให้ยา

4. เมื่อให้ยาแล้วอาสาสมัครทุกคนควรดื่มน้ำตามในปริมาณที่เท่าๆ กัน อย่างน้อย 150 มิลลิลิตร (โดยทั่วไปให้ดื่มปริมาณ 150-250 มิลลิลิตร)

5. อาสาสมัครอาจได้รับเครื่องดื่มร้อนหรือน้ำผลไม้หลังจากให้ยาแล้ว 3 ชั่วโมง และควรรับประทานอาหารหลังจากให้ยาไปแล้วอย่างน้อย 4 ชั่วโมง และอาหารที่ให้ควรเป็นอาหารมาตรฐานที่มีส่วนประกอบและปริมาณของอาหารเหมือนกัน (standard meals)

6. อาสาสมัครไม่ควรได้รับอาหารหรือเครื่องดื่มที่มีผลต่อระบบไหลเวียนของเลือด ระบบย่อยอาหาร ตับ หรือไต ก่อนการศึกษา 24 ชั่วโมงและระหว่างการเก็บตัวอย่างเลือด เช่น แอลกอฮอล์ กาแฟ ชา หรือน้ำผลไม้บางชนิด

7. อาสาสมัครควรอยู่ในบริเวณที่กำหนดตลอดเวลาของการเก็บตัวอย่าง ไม่ออกกำลังกายระหว่างการทดลอง และปฏิบัติกิจกรรมเฉพาะเท่าที่จำเป็น

เงื่อนไขและข้อจำกัดต่างๆ ที่กล่าวข้างต้นเป็นข้อควรปฏิบัติทั้งในการศึกษาด้วยวิธีให้ยาครั้งเดียว และการศึกษาด้วยวิธีให้ยาหลายครั้ง โดยเฉพาะในวันที่ทำการเก็บตัวอย่างเพื่อหาอัตราและปริมาณการดูดซึมยา

4.5.5 การดูแลและเฝ้าระวังอาสาสมัคร (subject monitoring)

แพทย์ผู้ร่วมดำเนินการศึกษาจะต้องซักถามและดูแลอาสาสมัคร เพื่อติดตามอาการไม่พึงประสงค์ (adverse events) ที่อาจเกิดขึ้นได้ตลอดระยะเวลาการศึกษา หากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้น อาสาสมัครจะต้องได้รับการรักษาทันที และแพทย์ควรทำการประเมิน และบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นลงในแบบบันทึกข้อมูลอาสาสมัคร (case record form) และต้องระบุไว้ในรายงานการศึกษาชีวสมมูลด้วย

การตรวจสุขภาพอาสาสมัครก่อน ระหว่างและหลังการศึกษาต้องกระทำภายใต้การดูแลของแพทย์ ซึ่งต้องเป็นผู้วินิจฉัยและประเมินสุขภาพของอาสาสมัครว่าสามารถเข้าร่วมการศึกษา หรือดำเนินการศึกษาต่อได้หรือไม่

4.5.6 การศึกษาในผู้ป่วย (inclusions of patients)

ถ้ายาที่ต้องการศึกษามีอาการไม่พึงประสงค์และมีผลหรือความเสี่ยงทางเภสัชวิทยาที่พิจารณาแล้วว่าจะมีผลต่ออาสาสมัครสุขภาพดี เช่น ยารักษาโรคมะเร็ง เป็นต้น อาจจำเป็นต้องศึกษาในอาสาสมัครที่เป็นผู้ป่วยแทนด้วยความระมัดระวังภายใต้การควบคุมดูแลที่เหมาะสม ในกรณีนี้ผู้ดำเนินการศึกษาควรให้เหตุผลในการเลือกใช้ผู้ป่วยในการศึกษา

4.5.7 ลักษณะปรากฏทางพันธุกรรม (genetic phenotyping)

ควรคำนึงถึง phenotyping และ/หรือ genotyping ของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาด้วย โดยเฉพาะรูปแบบการศึกษาที่ทำคู่ขนานกัน (parallel study design) สำหรับรูปแบบการศึกษาแบบข้ามสลับ (crossover design) อาจจะพิจารณาเช่นกันเพื่อความปลอดภัยของอาสาสมัครและผลทางเภสัชจลนศาสตร์ ในกรณีที่ทราบแน่ชัดว่าภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) มีผลต่อยาที่ต้องการศึกษาชีวสมมูล ควรดำเนินการศึกษาในอาสาสมัครที่ทราบ phenotype หรือ genotype ของ ภาวะพหุสัณฐาน (polymorphism) นั้น

4.6 การตรวจวัดระดับยา (drug level measurement)

ส่วนใหญ่การศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลจะทำการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญในรูปของ parent compound

แต่ในบางกรณีอาจจำเป็นต้องวิเคราะห์ตัวยาในรูปของ metabolites แทน ดังตัวอย่างต่อไปนี้

- ปริมาณตัวยาสำคัญในรูปของ parent compound ในกระแสเลือดต่ำมากๆ ทำให้ไม่สามารถตรวจวิเคราะห์ได้อย่างถูกต้อง หรือตัวยาสำคัญไม่มีความคงตัวใน biological matrix หรือมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) สั้นเกินไป
- กรณีที่ parent compound อยู่ในรูปของ prodrug

การศึกษาชีวสมมูลโดยการตรวจวัดระดับของ metabolites ควรมีการพิจารณาเป็นกรณีๆ โดยคำนึงถึงวัตถุประสงค์ของการศึกษาชีวสมมูลที่ต้องการเปรียบเทียบชีวประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงเป็นหลัก หาก metabolites ของยานั้นมีส่วนสำคัญในการออกฤทธิ์เช่นเดียวกับตัวยาสำคัญ และเภสัชจลนศาสตร์ของยาไม่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (non-linear pharmacokinetic) จะต้องทำการวิเคราะห์หาปริมาณทั้ง parent compound และ active metabolites และต้องประเมินผลแยกกันด้วย

4.7 การตรวจวิเคราะห์ทางเคมี (chemical analysis)

สถานที่ที่ทำการตรวจวิเคราะห์ควรปฏิบัติตามหลักของ Good Laboratory Practice (GLP) เช่น EMEA/OECD GLP หรือ WHO GLP หรือ ISO/IEC 17025:2005

วิธีที่ใช้ตรวจวิเคราะห์ตัวยาสำคัญหรือ metabolites ของยาในตัวอย่างพลาสมา ซีรั่ม เลือด หรือปัสสาวะ จะต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ โดยแบ่งออกเป็น 2 ช่วง คือ

1. ตรวจสอบก่อนการศึกษาในอาสาสมัคร (pre-study phase validation)

2. ตรวจสอบระหว่างการวิเคราะห์ตัวอย่างจากอาสาสมัคร (study phase validation)

สำหรับช่วง pre-study phase validation หัวข้อที่ทำการตรวจสอบ ได้แก่ ความเฉพาะเจาะจง (selectivity/specificity), ค่าต่ำสุดที่ตรวจวัดได้ (lower limit of quantification ; LLOQ), ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (linearity), ความถูกต้อง (accuracy), ความแม่นยำ (precision) ทั้ง within-run และ between-run, ประสิทธิภาพของการสกัด (recovery) และความคงตัวของตัวยา (stability) ในกระบวนการต่างๆ ได้แก่ freeze-thaw stability, long-term stability, short-term stability, post-preparative stability และ stock-solution stability

ในช่วงที่ทำการวิเคราะห์ตัวอย่างจริงจากอาสาสมัครต้องทำการตรวจสอบวิธีวิเคราะห์ (study phase validation) ที่ใช้อีกครั้ง เพื่อยืนยันความคงตัวของยา ความถูกต้อง และความแม่นยำของวิธีวิเคราะห์ โดยต้องสร้าง calibration curve สำหรับการวิเคราะห์ตัวอย่างแต่ละครั้ง (analytical run) และ

ใช้ calibration curve นี้ในการคำนวณหาความเข้มข้นของยาในตัวอย่างที่ทำการวิเคราะห์ในครั้งนั้นๆ และควรทำการวิเคราะห์ชุดตัวอย่างควบคุมคุณภาพ (quality control samples) ในช่วงที่ทำการวิเคราะห์ตัวอย่างของอาสาสมัครในแต่ละครั้งด้วย นอกจากนั้นยังจำเป็นต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการบริหารจัดการตัวอย่างด้วย

วิธีการตรวจสอบวิธีวิเคราะห์ควรปฏิบัติตาม “Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation” ฉบับล่าสุดขององค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA)

ควรเขียนวิธีตรวจวิเคราะห์ และวิธีตรวจสอบวิธีวิเคราะห์ไว้ในคู่มือการปฏิบัติงาน (standard operating procedure; SOP) อย่างชัดเจน และต้องระบุไว้ในโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลด้วย หากมีการดัดแปลงวิธีวิเคราะห์ก่อนหรือระหว่างการวิเคราะห์ตัวอย่างจริง ควรทำการตรวจสอบวิธีวิเคราะห์ใหม่และต้องระบุไว้ในรายงานการศึกษาชีวสมมูล

กรณีที่ตัวยามีคุณสมบัติ chirality การวัดระดับยาควรใช้วิธีวิเคราะห์ที่มีความจำเพาะเจาะจงหรือสามารถแยก enantiomers ออกจากกันได้ ยกเว้นกรณีดังต่อไปนี้

1. ผลิตภัณฑ์ยาทั้งสองมีตัวยาสำคัญที่เป็น enantiomer ตัวหนึ่งมีความคงตัวเหมือนกัน

2. ผลิตภัณฑ์ยาทั้งสองมีตัวยาสำคัญเป็น racemate mixture และ enantiomers ทั้งสองตัวมี เภสัชจลนศาสตร์สัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับขนาดยาที่ให้ (linear pharmacokinetics)

4.8 ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการศึกษา (Investigational products)

4.8.1 ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (Test products)

ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบที่นำมาศึกษาชีวสมมูลและมีจุดประสงค์เพื่อการขึ้นทะเบียนต้องเป็นผลิตภัณฑ์เดียวกับที่ต้องการจำหน่ายในท้องตลาด โดยต้องมีส่วนประกอบและปริมาณสารในตำรับ รูปแบบ ความคงตัว รวมถึงวิธีการผลิต (ทั้งเครื่องมือและกระบวนการผลิต) เหมือนกัน

ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการศึกษาต้องมาจากผู้ผลิตที่ได้รับการรับรองมาตรฐานการผลิตที่ดี (Good Manufacturing Practice; GMP)

สำหรับยารูปแบบรับประทานชนิดของแข็งที่ออกฤทธิ์ทั้งร่างกาย เช่น ยาเม็ด/แคปซูล ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบจะต้องสุ่มมาจากรุ่นที่ผลิตขึ้นในปริมาณไม่ต่ำกว่า 10% ของรุ่น (batch or lot) ซึ่งคาดว่าจะผลิตเพื่อจำหน่ายหรือไม่น้อยกว่า 100,000 หน่วยขึ้นกับปริมาณใดมากกว่ากัน เว้นแต่จะมีเหตุผลอันควรโดยอยู่ที่ดุลยพินิจของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อให้แน่ใจว่าตัวอย่างที่จะ

นำไปศึกษาเป็นตัวแทนที่แท้จริงของยาที่จะผลิตจำหน่ายต่อไป ในกรณีขนาดรุ่นการผลิตน้อยกว่า 100,000 หน่วยต้องใช้ตัวอย่างจากรุ่นที่ผลิตเท่าขนาดเพื่อจำหน่ายในการศึกษาชีวสมมูล ถ้าต่อมามีการเพิ่มขนาดรุ่นการผลิต (scale-up) ควรมีการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม

เมื่อทำการศึกษาเปรียบเทียบการละลายในหลอดทดลองของตัวอย่างที่ได้จากรุ่นที่ผลิตเพื่อจำหน่ายเทียบกับรุ่นที่ผลิตขึ้นเพื่อทำการศึกษาชีวสมมูลแล้ว กราฟแสดงการละลายของรุ่นการผลิตทั้งสองควรเหมือนกันเมื่อใช้เงื่อนไขหรือสภาวะการทดลองที่เหมาะสม

ผลิตภัณฑ์ยาที่มีตัวยาสำคัญมากกว่า 1 ชนิด และตัวยาสำคัญเข้าตามหลักเกณฑ์ต้องทดสอบชีวสมมูล จะต้องทดสอบการละลายของยาในหลอดทดลองและชีวสมมูลของตัวยาสำคัญทุกตัวด้วย

ผลิตภัณฑ์ยาที่มีหลายความแรง (strength) ให้เลือกทำการศึกษาชีวสมมูลเพียงความแรงเดียว โดยพิจารณาจากความเหมาะสมของการตรวจวิเคราะห์ เภสัชจลนศาสตร์ของยา และความปลอดภัยของอาสาสมัคร ปกตินิยมใช้ความแรงสูงสุด ส่วนความแรงอื่นๆ ให้ศึกษาโดยใช้วิธีเปรียบเทียบผลการศึกษาในหลอดทดลองเพียงอย่างเดียวโดยไม่ต้องทำการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ได้ หากผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวเข้าเกณฑ์ตามข้อ 6.1.1. (ข)

4.8.2 ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง/เปรียบเทียบ (Reference/Comparator products)

โดยทั่วไปการศึกษาชีวสมมูลจะเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงหรือผลิตภัณฑ์ยาเปรียบเทียบ ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเป็นผู้กำหนด

ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงส่วนใหญ่ที่นิยมใช้คือ ผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ (Innovator products) เนื่องจากผ่านการพิสูจน์แล้วว่ามีคุณภาพ (quality) ความปลอดภัย (safety) และประสิทธิภาพ (efficacy) เป็นที่ยอมรับ

4.8.3 การทดสอบความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical equivalence)

ผลิตภัณฑ์ยาที่นำมาศึกษาชีวสมมูลต้องพิสูจน์แล้วว่ามีความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical equivalence) ดังต่อไปนี้

- ผลวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงจะต้องเป็นไปตาม finished product specification และไม่แตกต่างกันเกิน $\pm$ 5%
- ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงมีความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ (uniformity of dosage units) ตามเกณฑ์มาตรฐานที่ระบุใน finished product specifications และ/หรือเภสัชตำรับ

4.8.4 การเก็บรักษาตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการศึกษา (retention of the investigational products)

ผู้ผลิตยาจะต้องเก็บสำรองตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงของรุ่นที่ใช้ศึกษาชีวสมมูลในปริมาณเพียงพอเป็นระยะเวลามากกว่าวันหมดอายุของยาที่ระบุไว้บนฉลาก 1 ปี หรือ 2 ปี หลังจากทำการศึกษาเรียบร้อยแล้ว หรือจนกว่าจะได้รับการอนุมัติทะเบียนตำรับยา ขึ้นกับระยะเวลาใดยาวนานกว่ากัน เพื่อทำการตรวจสอบซ้ำได้อีก หากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาร้องขอตัวอย่างยาดังกล่าว ผู้ผลิตหรือผู้ยื่นขอทะเบียนตำรับยาต้องรับรองเป็นลายลักษณ์อักษรว่าเป็นตัวอย่างที่ผลิตรุ่นเดียวกันกับที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูล

ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงและผลิตภัณฑ์ยาทดสอบต้องมีการบรรจุเฉพาะและติดฉลากสำหรับอาสาสมัครแต่ละคนที่เข้าร่วมการศึกษาชีวสมมูล เพื่อให้สามารถตรวจสอบความถูกต้องของการให้ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงและผลิตภัณฑ์ยาทดสอบแก่อาสาสมัคร

4.9 การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis)

4.9.1 การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic analysis)

พารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับชีวประสิทธิผลของยาที่สำคัญ คือ พื้นที่ใต้เส้นโค้งความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา (area under the plasma concentration-time curve; AUC) ซึ่งแสดงถึง อัตราและปริมาณของตัวยาที่ถูกดูดซึม วิธีการคำนวณหาพารามิเตอร์ต่างๆ ควรระบุไว้ในโครงร่างอย่างชัดเจน

พารามิเตอร์จากการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาในเลือด

- วิธีให้ยาเพียงครั้งเดียว : AUC_t , AUC_∞ , C_{max} , t_{max} นอกจากนั้นพารามิเตอร์ที่สามารถคำนวณเพิ่มเติมได้ คือ $t_{1/2}$ และ MRT
- วิธีให้ยาหลายครั้ง : AUC_τ , C_{min} , C_{max} , C_{av} , Fluctuation และ Swing ที่สถานะคงตัว (steady state)

ในกรณีที่เก็บตัวอย่างจากปัสสาวะพารามิเตอร์ที่ใช้ ได้แก่ Ae_t , Ae_∞ , dAe/dt , $(dAe/dt)_{max}$

ในการศึกษาชีวสมมูลพารามิเตอร์ AUC_t แสดงถึงปริมาณการดูดซึมยาได้น่าเชื่อถือมากที่สุด

ในการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่แนะนำให้ใช้ compartment model เพียงอย่างเดียวในการคำนวณ

4.9.2 การวิเคราะห์ทางสถิติ (statistical analysis)

สถิติที่ให้ใช้ทดสอบสำหรับการศึกษาชีวสมมูล คือ 90% confidence interval (90% CI) ของสัดส่วนพารามิเตอร์ AUC และ C_{max} ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง ซึ่งใช้หลัก two one-sided test โดยมีสมมติฐานการวิจัย (null hypothesis ; H_0) ว่าผลิตภัณฑ์ยาทั้งสองไม่มีชีวสมมูลกันที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ขั้นตอนวิเคราะห์ทางสถิติ มีดังนี้

1. นำข้อมูล AUC และ C_{max} ที่คำนวณได้มาเปลี่ยนให้อยู่ในรูปลอการิทึม (logarithmic transformation)

2. ใช้วิธีทางสถิติ เช่น ANOVA เพื่อวิเคราะห์ความแปรปรวนของข้อมูล log transformed AUC และ C_{max} โดยมีการแสดง formulation effect, period effect, sequence effect, subject (within sequence) effect และ standard error ของ formulation effect อย่างชัดเจน

3. นำค่า standard error ที่คำนวณได้จากข้อ 2 มาสร้าง 90% CI ของสัดส่วนพารามิเตอร์ AUC และ C_{max} ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง

ข้อมูล t_{max} ควรทำการวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้วิธี non-parametric และไม่ต้องเปลี่ยนข้อมูลให้อยู่ในรูปลอการิทึม สำหรับพารามิเตอร์ทางเภสัชจลศาสตร์ทั้งหมดที่สนใจ นอกเหนือจากค่า 90% CI แล้ว ค่าอื่น ๆ ทางสถิติที่ควรคำนวณ เช่น ค่าเฉลี่ย (mean), ค่ามัธยฐาน (median), ค่าต่ำสุด (minimum) และค่าสูงสุด (maximum) เป็นต้น

4.9.3 เกณฑ์การยอมรับความเท่าเทียม (equivalence criteria)

การศึกษาชีวสมมูลในที่นี้คือ average bioequivalence ซึ่งมีเกณฑ์การยอมรับความเท่าเทียมดังนี้

สัดส่วนพารามิเตอร์ AUC (AUC-ratio)

เกณฑ์โดยทั่วไปจะถือว่า 90% CI ของสัดส่วนพารามิเตอร์ AUC ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงต้องอยู่ในช่วง 0.80-1.25 สำหรับยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic range) บางตัว อาจต้องกำหนดเกณฑ์การยอมรับในช่วงที่แคบกว่านี้ มีน้อยครั้งที่ 90% CI ของค่าสัดส่วนพารามิเตอร์ AUC ที่กว้างกว่านี้จะเป็นที่ยอมรับ หากมีเหตุผลทางคลินิกที่เหมาะสม และควรระบุไว้อย่างชัดเจนในโครงร่าง

สัดส่วนพารามิเตอร์ C_{max} (C_{max} -ratio)

เกณฑ์โดยทั่วไปจะถือว่า 90% CI ของสัดส่วนพารามิเตอร์ C_{max} ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงต้องอยู่ในช่วง 0.80-1.25 ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic range) บางตัว อาจต้องกำหนดเกณฑ์การยอมรับในช่วงที่แคบกว่านี้ ในบางกรณี 90% CI ของค่าสัดส่วนพารามิเตอร์ C_{max} อาจกว้างกว่านี้ได้ เช่น 0.75-1.33 สำหรับตัวยาที่มีคุณสมบัติ high variable drug แต่ควรระบุไว้อย่างชัดเจนในโครงร่าง และควรมีการพิจารณาในแง่ของความปลอดภัยและประสิทธิผลเมื่อผู้ป่วยต้องมีการเปลี่ยนผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในการรักษาด้วย

พารามิเตอร์อื่นๆ

t_{max}

การประเมินทางสถิติสำหรับพารามิเตอร์ t_{max} จะกระทำต่อเมื่อมีข้อมูลทางคลินิกว่าการปลดปล่อยตัวยาสำคัญที่รวดเร็ว หรือการออกฤทธิ์อย่างรวดเร็วมีความสัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์ ดังนั้นค่า 90% CI (non-parametric method) ของพารามิเตอร์ t_{max} สำหรับการศึกษาชีวสมมูลจึงควรอยู่ในช่วงที่ให้ผลการรักษาทางคลินิก

สำหรับพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อื่นๆ ในการพิจารณาการศึกษาชีวสมมูล (เช่น C_{min} , Fluctuation , $t_{1/2}$ เป็นต้น) ใช้วิธีเดียวกับพารามิเตอร์ AUC , C_{max} หรือ t_{max} ที่กล่าวข้างต้น ใช้ข้อมูลในรูปของ log transformed หรือ untransformed โดยพิจารณาตามความเหมาะสม

4.9.4 การดำเนินการเมื่อมีการเบี่ยงเบนจากแผนการศึกษา

วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลควรระบุไว้อย่างละเอียดในโครงร่างการศึกษา รวมถึงวิธีดำเนินการสำหรับกรณีอาสาสมัคร drop-out และวิธีการตรวจสอบค่า outliers โดยทั่วไปการตัดข้อมูล outliers โดยที่ไม่ระบุไว้ก่อนไม่เป็นที่ยอมรับ

ไม่ควรตัดข้อมูล outliers ออกหากไม่มีเหตุผลทางวิชาการเพียงพอ การวิเคราะห์ข้อมูลควรทำทั้งแบบที่มีและ/หรือไม่มีข้อมูล outliers ด้วย และควรทำการอภิปรายผลกระทบของค่าเหล่านี้ต่อผลการศึกษาที่ได้ ทั้งนี้ให้ใช้หลักการทางเภสัชจลนศาสตร์หรือทางคลินิกในการอธิบายค่า outliers ที่เกิดขึ้น

4.10 การศึกษาการละลายในหลอดทดลองที่เป็นองค์ประกอบของการศึกษาชีวสมมูล

ควรมีรายงานผลการศึกษาการละลายในหลอดทดลองของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงสำหรับรุ่นการผลิตที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูล ในรูปของกราฟแสดงเปอร์เซ็นต์การละลายและเวลา

ข้อกำหนดสำหรับการศึกษาการละลายในหลอดทดลองของผลิตภัณฑ์ยา ควรได้มาจากข้อมูลแสดงการละลาย (dissolution profile) ของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบที่มีชีวสมมูลกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงและควรมีลักษณะเหมือนกับผลิตภัณฑ์อ้างอิงนั้นๆ

สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีรูปแบบยาที่ปลดปล่อยตัวยาสำคัญทันที ถ้าข้อมูลแสดงการละลายของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบไม่เหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง ขณะที่การศึกษาในมนุษย์มีชีวสมมูล ควรทำการประเมินวิธีการศึกษาการละลายในหลอดทดลองใหม่และควรเป็นวิธีที่มีความเหมาะสมที่สุด ในกรณีที่ไม่สามารถพัฒนาวิธีการศึกษาการละลายในหลอดทดลองที่สามารถแสดงความแตกต่างระหว่างผลิตภัณฑ์ซึ่งจะสะท้อนไปยังผลการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ได้ สามารถสร้างข้อกำหนดของการศึกษาการละลายในหลอดทดลองสำหรับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบที่มีความต่างออกไปได้

4.11 การรายงานผลการศึกษา

รายงานผลการศึกษาชีวประสิทธิผลและการศึกษาชีวสมมูลควรประกอบด้วยโครงร่างการศึกษา การดำเนินการศึกษา และการประเมินผลตามข้อกำหนดของเกณฑ์การปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (GCP) และควรมีการลงลายมือชื่อเพื่อรับรองความถูกต้องของเอกสารรายงานผลการศึกษาโดยผู้ดำเนินการศึกษาหลัก รวมทั้งผู้ดำเนินการศึกษาอื่นๆ ที่ร่วมรับผิดชอบการดำเนินการศึกษาควรลงลายมือชื่อเพื่อรับรองรายงานการศึกษาในส่วนที่เกี่ยวข้องด้วย

ควรระบุชื่อ-นามสกุล และหน่วยงานต้นสังกัดของผู้ดำเนินการศึกษาทุกคน สถานที่ดำเนินการศึกษาและระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษา รวมถึงชื่อและรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการศึกษาและส่วนประกอบของตำรับ ข้อกำหนดมาตรฐานผลิตภัณฑ์ยา และผลการศึกษาเปรียบเทียบการละลายในหลอดทดลอง นอกจากนั้นผู้ยื่นคำขอควรรับรองว่าผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในการศึกษาเป็นผลิตภัณฑ์เดียวกับที่ขอขึ้นทะเบียนเพื่อจำหน่ายในท้องตลาด

ผลการศึกษาของอาสาสมัครทุกคนควรแสดงอย่างชัดเจน รวมทั้งข้อมูลจากอาสาสมัครที่ถอนตัวและ/หรือออกจากการศึกษาก่อนกำหนด ควรอธิบายวิธีการคำนวณพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากข้อมูลดิบ และควรรายงานข้อมูลที่นำมาใช้คำนวณหาค่า AUC ด้วย ถ้ามีการใช้ model ทางเภสัชจลนศาสตร์ในการประเมินค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ควรอธิบาย models และวิธีการคำนวณที่ใช้ให้ชัดเจน ข้อมูลที่ไม่ได้นำมาวิเคราะห์ต้องมีเหตุผลชี้แจง

ควรแสดงข้อมูลและรายละเอียดของอาสาสมัครแต่ละคน แสดงกราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมา/เวลาของอาสาสมัครแต่ละคนทั้งในรูปของ linear/linear และ log/linear scale รายงานผลการวิเคราะห์ต้องมีผลการวิเคราะห์ตัวอย่างสารมาตรฐาน และการวิเคราะห์ชุดตัวอย่างควบคุมคุณภาพ (quality control sample) ทั้งหมดด้วย และควรแสดงตัวอย่างของโครมาโตแกรมหรือข้อมูลดิบอื่นๆ ที่ได้จากวิเคราะห์สารมาตรฐาน ชุดตัวอย่างควบคุมคุณภาพ และตัวอย่างจากอาสาสมัครให้ครอบคลุมทุกช่วงความเข้มข้น รวมถึงข้อมูลรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ด้วย

การรายงานข้อมูลทางสถิติควรมีรายละเอียดเพียงพอที่จะสามารถทำการวิเคราะห์ทางสถิติซ้ำได้ เช่น แผนการสุ่มตัวอย่าง, ข้อมูลลักษณะประชากร, ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของอาสาสมัครแต่ละคน และค่าสถิติเชิงพรรณนาของแต่ละตำรับและแต่ละช่วงเวลา เป็นต้น ควรแสดงรายละเอียดของการวิเคราะห์ความแปรปรวน (ANOVA) และ/หรือการวิเคราะห์แบบ non-parametric วิธีการคำนวณ point estimates และ confidence intervals ด้วย

5. การประยุกต์ใช้กับผลิตภัณฑ์ยาที่ประกอบด้วยสารออกฤทธิ์ชนิดใหม่ (New active substances)

5.1 การศึกษาชีวประสิทธิผล

กรณีของผลิตภัณฑ์ยาที่มีตัวยาสำคัญเป็นสารออกฤทธิ์ใหม่/สารเคมีใหม่ (new active substances/new chemical entities) ที่ออกฤทธิ์หลังการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ต้องทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาในส่วนของอัตราและปริมาณการดูดซึมยา (availability) จากผลิตภัณฑ์ยาเข้าสู่ร่างกาย โดยเปรียบเทียบกับรูปแบบยาที่ให้ทางหลอดเลือด อย่างไรก็ตาม หากไม่สามารถเปรียบเทียบกับรูปแบบยาที่ให้ทางหลอดเลือดได้ ไม่ว่าจะด้วยเหตุผลของความปลอดภัย หรืออื่นๆ อาจพิจารณาศึกษาเปรียบเทียบกับรูปแบบยาน้ำสารละลาย หรือสารแขวนตะกอนที่เหมาะสมที่ให้โดยการรับประทาน ในกรณีของผลิตภัณฑ์ยาที่มีรูปแบบเป็น prodrug ควรศึกษาเปรียบเทียบกับรูปแบบยาที่ให้ทางหลอดเลือดซึ่งมีตัวยาสำคัญอยู่ในรูปของสารออกฤทธิ์แล้ว

5.2 การศึกษาชีวสมมูล

ในขั้นตอนของการพัฒนายาที่ประกอบด้วยสารออกฤทธิ์ใหม่ การศึกษาชีวสมมูลมีความจำเป็นเพื่อเชื่อมต่อข้อมูล (bridging studies) ของสารออกฤทธิ์ตัวเดียวกันที่อยู่ในระหว่างกระบวนการศึกษาวิจัยทางคลินิก เช่น ก) เปรียบเทียบระหว่างสูตรตำรับของผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่สำคัญ (pivotal clinical trial) กับสูตรตำรับของผลิตภัณฑ์ยาที่ทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกเริ่มแรก ข) เปรียบเทียบระหว่างสูตรตำรับของผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่สำคัญโดยเฉพาะ

การศึกษาขนาดการใช้ยากับสูตรตำรับของผลิตภัณฑ์ยาที่จะจำหน่ายในท้องตลาด ค) การเปรียบเทียบอื่นๆ แล้วแต่กรณี การศึกษาชีวสมมูลเพื่อเชื่อมต่อข้อมูลข้างต้นอาจยกเว้นได้ หากมีข้อมูลในหลอดทดลองเพียงพอที่จะอธิบายได้ว่าผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวไม่มีผลแตกต่างกันในสิ่งมีชีวิต

6. การประยุกต์ใช้กับผลิตภัณฑ์ยาที่ประกอบด้วยสารออกฤทธิ์ที่ได้การรับรองแล้ว (Approved active substances)

6.1 การศึกษาชีวสมมูล

การศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์มีความจำเป็น เมื่อมีความเสี่ยงที่ค่าชีวประสิทธิผลที่แตกต่างกันจะส่งผลให้เกิดความไม่เท่าเทียมกันทางผลการรักษา

การดำเนินการศึกษาจะขึ้นกับรูปแบบผลิตภัณฑ์ยาที่ต้องการศึกษา ดังต่อไปนี้

6.1.1 รูปแบบยารับประทานที่ปลดปล่อยยาทันทีและออกฤทธิ์หลังการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด

รูปแบบยารับประทานที่ปลดปล่อยยาทันทีและออกฤทธิ์หลังการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด เช่น ยาเม็ด (tablets) แคปซูล (capsules) ยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทาน (oral suspensions) การพิจารณาว่าต้องทำการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์หรือไม่ควรใช้หลักเกณฑ์ของ Biopharmaceutics Classification System (BCS) โดยต้องพิจารณาร่วมกับช่วงระดับยาที่ให้ผลการรักษาไม่เป็นประเด็นที่วิกฤต (non-critical therapeutic range) ดังนั้นให้พิจารณาตามคุณสมบัติต่อไปนี้ว่าจะสามารถยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ได้หรือไม่ โดยจะต้องมีข้อมูลสนับสนุนประกอบการพิจารณา

ก) พิจารณาจากคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ (active substances)

1. ความเสี่ยงที่จะเกิดผลการรักษาที่ล้มเหลว หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ความเสี่ยงเหล่านี้ขึ้นอยู่ว่าต้องมีข้อควรระวังพิเศษที่ต้องมีการให้ขนาดยาที่ถูกต้องและแม่นยำ เช่น ยาที่มีค่าดัชนีการรักษาต่ำหรือช่วงความปลอดภัยแคบ (narrow therapeutic index/safety margin) หรือยาที่มีกราฟความสัมพันธ์ระหว่างผลการรักษาและขนาดยาค่อนข้างชัน (steep dose-response curve) ทำให้มีแนวโน้มว่าจะให้ ผลการรักษาที่ล้มเหลว หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จะต้องทำการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

2. ความเสี่ยงที่จะไม่มีชีวสมมูล

มีหลักฐานหรือรายงานวิจัยที่เชื่อถือได้ระบุว่าตัวยาสำคัญหรือตัวยาที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีใกล้เคียงกัน มีปัญหาด้านชีวประสิทธิผล (Bioavailability problems) หรือไม่มีชีวสมมูลกัน (bioinequivalence) หรือให้ผลการรักษาไม่เท่าเทียมกัน (therapeutic inequivalence) จะต้องทำการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

3. ค่าการละลาย

ตัวยาที่มีค่าการละลายสูงอาจยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลได้ แต่ต้องพิจารณาคุณสมบัติอื่นๆ ด้วย เช่น ภาวะพหุสัณฐาน (polymorphism) ขนาดอนุภาค (particle size) ซึ่งเป็นปัจจัยที่ส่งผลถึงอัตราการละลาย

ตัวยาสำคัญจะถือว่ามีค่าการละลายสูงเมื่อปริมาณตัวยาสำคัญทั้งหมดในผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบปลดปล่อยยาทันทีที่ขนาดความแรงสูงสุดสามารถละลายในตัวกลางทำละลายปริมาตร 250 มิลลิลิตร โดยทำการศึกษาในบัฟเฟอร์ 3 ชนิด ในช่วง pH 1-8 อุณหภูมิ 37$\pm$0.5°C (pH ที่แนะนำคือ 1.0, 4.6 และ 6.8 หรือใกล้เคียง)

4. คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic properties)

ตัวยาสำคัญในรูปแบบยารับประทานที่ปลดปล่อยยาทันทีที่มีการดูดซึมดีและมีเภสัชจลนศาสตร์เป็นเส้นตรง แสดงถึงความสามารถในการซึมผ่านเซลล์สูงจะมีผลกระทบต่อค่าชีวประสิทธิผลน้อย อาจพิจารณายกเว้นการศึกษาชีวสมมูลได้

ข) พิจารณาจากคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ยา (medicinal product)

1. ผลิตภัณฑ์ยามีอัตราการละลายเร็ว

ในกรณีที่ขอยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ ข้อมูลในหลอดทดลองจะต้องแสดงว่ากราฟแสดงการละลายของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง โดยทำการศึกษาในสารละลายตัวกลาง 3 ชนิด ในช่วง pH 1-8 อุณหภูมิ 37$\pm$0.5°C (pH ที่แนะนำคือ pH 1.0, 4.6 และ 6.8 หรือใกล้เคียง) ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์ยามีอัตราการละลายเร็วมาก (very rapidly dissolving) คือสามารถปลดปล่อยตัวยาสำคัญได้มากกว่า 85% ของปริมาณที่ระบุ (labeled amount) ภายในเวลา 15 นาที ไม่จำเป็นต้องเปรียบเทียบกราฟแสดงการละลายของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (ดูรายละเอียดในภาคผนวก ข)

2. ส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญ

ส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญในสูตรตำรับควรเป็นสารที่มีการใช้อย่างกว้างขวาง และคาดว่าไม่มีอันตรกิริยาต่อเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยาสำคัญ ในกรณีที่มีการใช้ส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญดังกล่าวในปริมาณสูงมากกว่าปกติ หรือเป็นสารชนิดใหม่เป็นส่วนประกอบในตำรับต้องส่งข้อมูลเพิ่มเติม

3. การผลิต

วิธีการผลิตของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่มีผลต่อคุณสมบัติทางเคมีกายภาพที่สำคัญของตัวยาสำคัญ (เช่น ขนาดอนุภาค ภาวะพหุสัณฐาน) ควรแสดงข้อมูลดังกล่าวในส่วนของการพัฒนาสูตรตำรับในเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยา

6.1.2 รูปแบบสารละลายสำหรับรับประทาน (oral solutions)

ผลิตภัณฑ์ยาน้ำรับประทานในรูปสารละลาย (oral solution) เช่น elixir, syrup, tincture หรือผลิตภัณฑ์ยาที่ต้องเตรียมให้อยู่ในรูปสารละลายก่อนรับประทาน เช่น powder for oral solution ที่มีชนิดและความเข้มข้นของตัวยาสำคัญเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาที่เคยได้รับการรับรองแล้ว ไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาชีวสมมูล โดยผู้ประกอบการต้องให้ข้อมูลว่าไม่มีส่วนประกอบใดๆ ในผลิตภัณฑ์ที่มีผลต่อการเดินทางของยาในทางเดินอาหาร (gastrointestinal transit) การดูดซึมหรือความคงตัวของตัวยาสำคัญในทางเดินอาหาร

ในกรณีที่ต้องศึกษาเปรียบเทียบระหว่างรูปแบบสารละลายสำหรับรับประทานกับรูปแบบยารับประทานที่ปลดปล่อยตัวยาสำคัญทันที จะต้องทำการศึกษาเปรียบเทียบชีวประสิทธิผลในมนุษย์ เว้นแต่มีเหตุผลที่พิจารณาแล้วสามารถยกเว้นได้ (ตามข้อ 6.1.1)

6.1.3 รูปแบบยาที่ไม่ให้โดยการรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันทีและออกฤทธิ์หลังการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (non-oral immediate release forms with systemic action)

ผลิตภัณฑ์ยารูปแบบที่<u>ไม่ให้</u>โดยการรับประทานซึ่งปลดปล่อยยาทันทีและออกฤทธิ์หลังการดูดซึม ต้องทำการศึกษาชีวสมมูล

6.1.4 รูปแบบยาที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ และ ผลิตภัณฑ์ยาสำหรับให้ทางผิวหนัง (modified release and transdermal dosage forms)

ข้อกำหนดการศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยาสำหรับให้ทางผิวหนังให้เป็นไปตามคำแนะนำที่ระบุไว้ใน note for guidance on modified release oral and transdermal dosage form (http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/028096en.pdf)

6.1.5 ผลิตภัณฑ์ยาผสม (Fixed combination products)

การประเมินชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาผสม ให้ทดสอบเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาผสมที่มีในท้องตลาด หรือเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาเดี่ยวในกรณีที่ไม่มีผลิตภัณฑ์ยาผสมดังกล่าว โดยทำการทดสอบตัวยาสำคัญทุกตัวเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงในรูปแบบยาเดี่ยว โดยพิจารณาคุณสมบัติของตัวยาสำคัญแต่ละตัว ตามข้อ 5.1.1 และการดำเนินการศึกษาควรพิจารณาระยะเวลาการเก็บตัวอย่างให้ยาวนานเพียงพอที่จะคำนวณหาพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยาสำคัญทุกตัวได้อย่างถูกต้อง วิธีตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างสามารถแยกปริมาณตัวยาสำคัญแต่ละตัวได้อย่างชัดเจน และต้องผ่านการตรวจสอบวิธีวิเคราะห์สำหรับตัวยาสำคัญแต่ละตัว การวิเคราะห์ทางสถิติควรกระทำสำหรับตัวยาสำคัญแต่ละตัว และค่า 90% CI ของสัดส่วนพารามิเตอร์ที่สนใจของตัวยาสำคัญทุกตัวต้องอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้

สำหรับผลิตภัณฑ์ยาผสมชนิดใหม่ (new combination) ควรใช้รูปแบบการศึกษาที่สามารถตรวจสอบการเกิดอันตรกิริยาของยา (drug interaction) ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้

6.1.6 รูปแบบสารละลายปราศจากเชื้อสำหรับฉีด (Parenteral solutions)

ผลิตภัณฑ์ยาในรูปสารละลายปราศจากเชื้อ (sterile solution) และยาผงปราศจากเชื้อ (sterile powder) ที่ต้องเตรียมให้อยู่ในรูปสารละลายใสสำหรับให้ทางหลอดเลือดดำ (intravenous) ที่มีชนิดและความเข้มข้นของตัวยาสำคัญเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับการรับรองแล้วไม่ต้องยื่นข้อมูลการศึกษาชีวสมมูล

ในกรณีของผลิตภัณฑ์ยาฉีดในรูปสารละลายปราศจากเชื้อที่ให้โดยวิธีอื่น เช่น ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ที่เป็นสารละลายประเภทเดียวกัน (น้ำหรือน้ำมัน) และความเข้มข้นของตัวยาสำคัญเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ รวมถึงมีส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญอื่นๆ เหมือนหรือเทียบเท่ากับผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับการรับรองแล้วไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาชีวสมมูล

6.1.7 รูปแบบก๊าซ (gas)

ผลิตภัณฑ์ยาที่เป็นก๊าซ (gas) ให้โดยวิธีสูดดม (inhalation) ไม่ต้องยื่นข้อมูลการศึกษาชีวสมมูล

6.1.8 รูปแบบยาสำหรับใช้เฉพาะที่ (locally applied products)

ก. ออกฤทธิ์เฉพาะที่

ผลิตภัณฑ์ยาสำหรับใช้เฉพาะที่ (ที่ให้ทางปาก, จมูก, สูดพ่น, ตา, ผิวหนัง, ทวารหนัก, ช่องคลอด เป็นต้น) และประสงค์ให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่โดยไม่ดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ไม่สามารถทำการศึกษาชีวสมมูลด้วยวิธีศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์ซึ่งต้องวัดระดับยาในเลือดได้ ผู้ยื่นคำขอต้องศึกษาความเท่าเทียมด้วยวิธีศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชพลศาสตร์ หรือวิธีศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิกหรือวิธีศึกษาเปรียบเทียบในหลอดทดลองหรือวิธีอื่นๆที่เหมาะสม ในกรณีที่ต้องการยกเว้นการศึกษาเพื่อพิสูจน์ความเท่าเทียมต้องมีข้อมูลและเหตุผลสนับสนุน (รายละเอียดให้เป็นไปตามคำแนะนำที่ระบุไว้ใน Clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents)

เมื่อใดก็ตามที่มีการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือดจากผลิตภัณฑ์ยาสำหรับใช้เฉพาะที่และออกฤทธิ์เฉพาะที่ อาจส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในร่างกาย ควรทำการวัดระดับยาในเลือดด้วย

ผลิตภัณฑ์ยาสำหรับใช้เฉพาะที่และออกฤทธิ์เฉพาะที่ต่อไปนี้สามารถ<u>ยกเว้น</u>การศึกษาชีวสมมูลได้

1. ผลิตภัณฑ์ยาในรูปสารละลายในน้ำ (aqueous solutions) สำหรับให้ทางหู (otic) หรือตา (ophthalmic) ที่มีชนิดและความเข้มข้นของตัวยาสำคัญเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ รวมถึงมีส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญเหมือนกันและในความเข้มข้นใกล้เคียงกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ แต่อาจมีส่วนประกอบบางอย่างแตกต่าง เช่น สารกันเสีย, บัฟเฟอร์, สารปรับ tonicity หรือสารเพิ่มความหนืด ทั้งนี้ส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญนั้นๆ ต้องไม่มีผลต่อความปลอดภัย และ/หรือประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ยา

2. ผลิตภัณฑ์ยาในรูปสารละลายในน้ำ (aqueous solutions) สำหรับใช้ภายนอกเฉพาะที่ (topical products) ที่มีชนิดและความเข้มข้นของตัวยาสำคัญเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ รวมถึงมีส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญเหมือนกันและในความเข้มข้นใกล้เคียงกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ

3. ผลิตภัณฑ์ยาในรูปสารละลายในน้ำ (aqueous solutions) สำหรับพ่นสูด (aerosol/ nebulizer inhalation products) หรือยาพ่นจมูก (nasal sprays) ที่มีการบริหารยาด้วยอุปกรณ์ชนิดเดียวกัน และมีชนิดและความเข้มข้นของตัวยาสำคัญเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ รวมถึงมีส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญเหมือนกันและในความเข้มข้นใกล้เคียงกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ แต่อาจมีส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญบางอย่างแตกต่างกัน ทั้งนี้ส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญนั้นๆ ต้องไม่มีผลต่อความปลอดภัย และ/หรือประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ยา

<u>หมายเหตุ</u> สำหรับผลิตภัณฑ์ยาในข้อ 1, 2 และ 3 ผู้ยื่นคำขอต้องแสดงว่าผลิตภัณฑ์ยาที่มีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรมนั้น มีชนิดและความเข้มข้นของตัวยาสำคัญเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ รวมถึงมีส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญเหมือนกันและในความเข้มข้นใกล้เคียงกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ ในกรณีที่ผู้ยื่นคำขอไม่สามารถพิสูจน์ได้ ผู้ยื่นคำขอต้องดำเนินการศึกษาที่เหมาะสมเพื่อพิสูจน์ว่าความแตกต่างของส่วนประกอบอื่นๆ หรืออุปกรณ์ไม่มีผลต่อประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์

ข. ออกฤทธิ์หลังการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด

ผลิตภัณฑ์ยาสำหรับใช้เฉพาะที่และมีการออกฤทธิ์หลังการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดจำเป็นต้องศึกษาชีวสมมูลเสมอ

6.2 การศึกษาการละลายในหลอดทดลอง (*in vitro* dissolution)

การศึกษาการละลายในหลอดทดลองมีความจำเป็นเสมอ ผลการทดสอบการละลายในหลอดทดลองสามารถนำไปใช้ประกอบการพิจารณาขอยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ได้ในบางกรณี เช่น ผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับการยกเว้นตามเกณฑ์ Biopharmaceutics Classification System (BCS) เป็นต้น ดูรายละเอียดหรือแนวทางในการศึกษาการละลายตัวยาในหลอดทดลองได้ในภาคผนวก ข

6.3 การเปลี่ยนแปลงภายหลังการอนุมัติทะเบียน (Variations)

หากมีการเปลี่ยนแปลงสูตรตำรับ วิธีการผลิต (กระบวนการ/อุปกรณ์) หรือการเปลี่ยนแปลงอื่นๆ หลังจากการอนุมัติทะเบียนตำรับยา และการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจส่งผลต่อชีวประสิทธิผลของยา เมื่อพิจารณาตามเกณฑ์ SUPAC IR/MR ของ US FDA ผู้ผลิตยาจะต้องดำเนินการศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยานั้นๆใหม่และยื่นให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพิจารณา เว้นแต่มีข้อมูลทางวิชาการยืนยันว่าสามารถยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลได้ เช่น ข้อมูลที่แสดงว่าผลการศึกษาในมนุษย์สัมพันธ์กับผลการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vivo/in vitro* correlation; IVIVC)

กรณีที่สามารถแสดงความสัมพันธ์ระหว่างผลการศึกษาในมนุษย์กับผลการศึกษาในหลอดทดลองสามารถยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ได้ ถ้าอัตราการละลาย/การปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลองของผลิตภัณฑ์ใหม่นี้เท่าเทียมกับผลิตภัณฑ์ยาที่ได้ผ่านการรับรองแล้ว โดยทำการศึกษาภายใต้สภาวะเดียวกันกับสภาวะการทดสอบที่ใช้ในการแสดงความสัมพันธ์ระหว่างการศึกษาในมนุษย์ และผลการศึกษาในหลอดทดลอง (ดูรายละเอียดในภาคผนวก ข) สำหรับกรณีอื่นๆ นอกเหนือจากนี้ต้องดำเนินการศึกษาชีวสมมูล

หากผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบมีการเปลี่ยนแปลงภายหลังการอนุมัติทะเบียน ให้ศึกษาชีวสมมูลและการละลายเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบซึ่ง มีสูตรตำรับ กระบวนการผลิต บรรจุภัณฑ์ ฯลฯ ตามที่ได้รับการอนุมัติล่าสุด

หากมีการเปลี่ยนแปลงผลิตภัณฑ์ยาสามัญภายหลังการอนุมัติทะเบียน ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงที่ใช้เปรียบเทียบควรเป็นผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ

6.4 Dose proportionality สำหรับผลิตภัณฑ์ยารับประทานรูปแบบที่ปลดปล่อยยาทันที

กรณีที่ผลิตภัณฑ์ยามีตัวยาสำคัญในรูปแบบเดียวกัน แต่มีหลายขนาดความแรง สามารถทำการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์เพียงความแรงเดียวได้ อย่างไรก็ตามความแรงที่เลือกนำมาศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ต้องพิจารณาความเหมาะสมจากพื้นฐานของการวิเคราะห์ เภสัชจลนศาสตร์ และความปลอดภัย โดยอยู่ภายใต้เงื่อนไขดังนี้

1. ผลิตภัณฑ์ยาต้องผลิตโดยผู้ผลิต/สถานที่ผลิต/กระบวนการผลิตเดียวกัน

2. เภสัชจลนศาสตร์ของตัวยา มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับขนาดของยาตลอดช่วงขนาดที่ให้ผลการรักษา (ถ้าไม่เข้าข่ายกรณีข้างต้น ให้เลือกขนาดความแรงที่มีความไวสูงสุดที่สามารถแยกความแตกต่างของผลิตภัณฑ์ยาสองตำรับได้)

3. มีชนิดของส่วนประกอบในตำรับเหมือนกัน ยกเว้นกลิ่นและสีที่ใช้

4. ทุกความแรงมีสัดส่วนของสารออกฤทธิ์ต่อสารไม่ออกฤทธิ์เหมือนกัน เช่น ยาเม็ดความแรง 50 มิลลิกรัมมีส่วนประกอบอื่นๆ ในตำรับทุกตัวเป็นครึ่งหนึ่งของยาเม็ดความแรง 100 มิลลิกรัม เป็นต้น

สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับต่ำมากๆ (< 5%) เช่น high potency drug น้ำหนักรวมของรูปแบบยานั้นๆ ควรมีค่าใกล้เคียงกันทุกความแรง (อยู่ในช่วง $\pm$10% ของน้ำหนักรวม) โดยสัดส่วนของสารไม่ออกฤทธิ์ของทั้งสองความแรงควรเหมือนกัน

5. กราฟแสดงการละลายของยาที่ความแรงอื่นๆ เมื่อเทียบกับความแรงของรุ่นที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์เหมือนกันภายใต้สภาวะเดียวกัน (similarity (f_2) $\geq$ 50)

ถ้าขนาดความแรงใหม่อยู่ภายในช่วงขนาดที่ได้รับการรับรองแล้ว และอยู่ภายใต้ เงื่อนไขที่กล่าวแล้วข้างต้น ผลิตภัณฑ์ยาที่ขนาดความแรงนั้นไม่ต้องทำการศึกษาชีวสมมูล

6.5 Suprabioavailability

หากพบการเกิด Suprabioavailability เช่น ผลิตภัณฑ์ยาที่พัฒนาขึ้นใหม่มีปริมาณการดูดซึมมากกว่าผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับการรับรองแล้ว ควรพิจารณาปรับปรุงสูตรตำรับให้มีขนาดความแรงลดลง ในกรณีนี้ควรรายงานผลการพัฒนาทางด้านชีวเภสัชกรรม (biopharmaceutic) และให้ยื่นผลการศึกษาเปรียบเทียบชีวประสิทธิผลระหว่างผลิตภัณฑ์ยาใหม่ที่ได้ปรับปรุงสูตรตำรับแล้วกับผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับการรับรองแล้วด้วย

ในกรณีที่ไม่ต้องการปรับปรุงสูตรตำรับ ขนาดการให้ยาของผลิตภัณฑ์ยาที่เกิด Suprabioavailability ต้องมีผลการศึกษาทางคลินิกเพื่อยืนยันความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา โดยที่ผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวจะถือว่าไม่มีความเท่าเทียมทางผลการรักษากับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจจะพิจารณาให้ตำรับยาดังกล่าวขึ้นทะเบียนเป็น “ยาใหม่” เพื่อหลีกเลี่ยงความสับสนของผู้สั่งใช้ยาและผู้ป่วย แนะนำให้ชื่อของผลิตภัณฑ์ยาที่เกิด suprabioavailability แตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาเดิมที่ได้รับการรับรองแล้ว ผลิตภัณฑ์ที่เกิด suprabioavailability ไม่สามารถใช้ทดแทนผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบได้

7. เอกสารอ้างอิง

1. ASEAN Consultative Committee for Standards and Quality-Pharmaceutical Product Working Group. 2004. *Final Draft: ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies.* Bangkok: the 8th Meeting.
2. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2001. *Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation*. Rockville: US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration.
3. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2000. *Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*. Rockville: US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration.
4. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). 2001. *Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*. London: EMEA.
5. World Health Organization. 2005. *Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability*. Draft revision
6. World Health Organization. Geneva, 2006. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Fortieth Report.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

คำย่อ (Abbreviation)

C_{max}	maximal plasma concentration
C_{min}	minimal plasma concentration
C_{av}	average plasma concentration
t_{max}	time passed since administration at which the plasma concentration maximum occurs
AUC_t	area under the plasma concentration curve from administration to last observed concentration at time t
AUC_∞	area under the plasma concentration curve extrapolated to infinite time
AUC_τ	AUC during a dosage interval in steady state
MRT	mean residence time
Ae_t	cumulative urinary excretion from administration until time t
Ae_∞	cumulative urinary excretion extrapolated to infinite time
$t_{1/2}$	plasma concentration half-life
Fluctuation	$(C_{max} – C_{min})/C_{av}$
Swing	$(C_{max} – C_{min})/C_{min}$
dAe/dt	rate of drug excretion in urine
$(dAe/dt)_{max}$	maximal rate of drug excretion in urine

ภาคผนวก ข

การทดสอบการละลาย (Dissolution Testing)

ผลิตภัณฑ์ยาประกอบด้วยตัวยาสำคัญ ตัวยาไม่สำคัญ (Excipients) และอัตราส่วนของส่วนประกอบทั้งสองนี้ ซึ่งการเลือกชนิดของส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญและกรรมวิธีการผลิตเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ยานั้น ขึ้นกับส่วนประกอบ คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ คุณสมบัติของผงยา (bulk properties) และการดูดซึม ซึ่งทั้งหมดนี้ทำให้มีลักษณะการละลายเฉพาะในแต่ละผลิตภัณฑ์

ในระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยา การทดสอบการละลายเป็นเครื่องมือในการจำแนกปัจจัยต่างๆ ในการตั้งตำรับ ซึ่งอาจจะส่งผลสำคัญต่อชีวประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ เมื่อสามารถกำหนดสูตรส่วนประกอบและกระบวนการผลิตได้แล้ว จะใช้การทดสอบการละลายในการควบคุมคุณภาพของการเพิ่มขนาดรุ่นการผลิต (scale-up) และขนาดรุ่นที่ผลิตเพื่อจำหน่าย เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์มีความสม่ำเสมอกันในแต่ละรุ่นการผลิตและกราฟแสดงการละลาย (dissolution profiles) ยังคงเหมือนกับผลิตภัณฑ์ในรุ่นการผลิตที่ใช้ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่สำคัญ (pivotal clinical trial) นอกจากนี้การทดสอบการละลายสามารถใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนในการศึกษาชีวประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ยาใหม่ การศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาที่ยอมรับว่าเหมือนกัน หรือการเปลี่ยนแปลงอื่นๆ

ดังนั้น การศึกษาการละลาย จึงมีวัตถุประสงค์ดังต่อไปนี้

ก) การประกันคุณภาพ

- เพื่อให้ได้ข้อมูลของรุ่นการผลิตทดสอบที่นำมาใช้ในการศึกษาชีวประสิทธิผล/ชีวสมมูล และการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่สำคัญ (pivotal clinical studies) ซึ่งนำมาใช้สนับสนุนข้อกำหนดมาตรฐาน (specification) สำหรับการควบคุมคุณภาพ
- เพื่อเป็นเครื่องมือในการควบคุมคุณภาพซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสม่ำเสมอในการผลิต
- เพื่อให้ได้ข้อมูลของผลิตภัณฑ์อ้างอิงที่ใช้ในการศึกษาชีวประสิทธิผล/ชีวสมมูล และการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่สำคัญ (pivotal clinical studies)

ข) เป็นตัวอนุมานถึงการมีชีวสมมูล

- เพื่อแสดงถึงความเหมือนกันระหว่างผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงจากประเทศต่างๆ

- เพื่อแสดงถึงความเหมือนกันระหว่างผลิตภัณฑ์ยาที่มีสูตรตำรับต่างๆกัน มีสารออกฤทธิ์ตัวเดียวกัน (หมายรวมถึง การเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ผลิตภัณฑ์ยาใหม่ และผลิตภัณฑ์ยาที่ยอมรับว่าเหมือนกัน) กับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง

- เพื่อรวบรวมข้อมูลความสม่ำเสมอระหว่างรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์ยา (ทั้งผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงและผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ) นำมาใช้เป็นข้อมูลในการคัดเลือกรุ่นการผลิตที่เหมาะสมสำหรับการศึกษาในมนุษย์

วิธีการทดสอบการละลายควรจะเป็นไปตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับ เว้นแต่ข้อกำหนดดังกล่าวนั้นไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ สามารถทำการทดสอบการละลายด้วยวิธีอื่นซึ่งจะต้องพิจารณาว่าวิธีการทดสอบนั้นๆ สามารถที่จะแยกให้เห็นความแตกต่างระหว่างรุ่นการผลิต ที่ยอมรับได้และรุ่นที่ยอมรับไม่ได้เมื่อนำมาใช้ในมนุษย์

ถ้าสารออกฤทธิ์มีการละลายสูง (highly soluble) คาดหวังได้ว่าจะไม่ก่อให้เกิดปัญหาด้านชีวประสิทธิผล ประกอบกับเป็นผลิตภัณฑ์ยาที่มีอัตราการละลายเร็ว (rapidly dissolving) ในช่วง pH ของทางเดินอาหาร สามารถยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ได้ ทั้งนี้ขึ้นกับข้อมูลที่มีอยู่ก่อนหน้าและกราฟแสดงการละลายของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง ภายใต้สภาวะการทดสอบที่สามารถแยกความแตกต่างได้ ดังรายละเอียดตามเกณฑ์พิจารณาข้อ 5.1.1 การเปรียบเทียบความเหมือนของกราฟแสดงการละลาย ต้องทดสอบอย่างน้อย 3 จุดเวลา ในตัวกลางทำละลาย (medium) 3 ชนิด (โดยปกติ pH จะอยู่ในช่วง 1-6.8 แต่ในบางกรณีอาจจำเป็นต้องทดสอบในช่วง pH 1-8)

ในกรณีของตัวยาสำคัญหรือส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญ ไม่ไวต่อ pH อาจสามารถทดสอบการละลายในสารละลายบัฟเฟอร์ เพียง 2 ชนิด

ถ้าสารออกฤทธิ์มีค่าการละลายต่ำ (low solubility) และมีการซึมผ่านเซลล์สูง (high permeability) ขั้นตอนกำหนดอัตราการดูดซึมยา คือ ขั้นตอนการละลายของผลิตภัณฑ์ยา หมายรวมถึงกรณีที่ส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญตัวใดตัวหนึ่ง เป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยยาออกจากผลิตภัณฑ์ยาและส่งผลต่อมาถึงขั้นตอนการละลายของตัวยาสำคัญ

ในกรณีดังกล่าวนี้ ควรทำการทดสอบภายใต้สภาวะต่างๆ และควรจะต้องมีจำนวนจุดเวลาในการสุ่มตัวอย่างสำหรับวัดปริมาณการการละลาย/ปลดปล่อยยาที่เพียงพอ โดยต้องเก็บตัวอย่างจนกระทั่งตัวยาละลายออกมาได้ 90% หรือถึงจุดสูงสุดที่กราฟแสดงการละลายเริ่มโค้ง ความรู้เกี่ยวกับคุณสมบัติการละลายภายใต้สภาวะต่างๆ ที่แตกต่างกัน เช่น pH การกวนสารละลาย ความแรงไอออน (ionic strength) สารลดแรงตึงผิว ความหนืด แรงดันออสโมซิส (osmotic pressure) มีความสำคัญเพราะอาจ

ส่งผลต่อพฤติกรรมการละลายของยารูปแบบของแข็งภายใต้สภาวะของร่างกายมนุษย์ โดยไม่ขึ้นกับคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของตัวยาสำคัญ อาจใช้การออกแบบการทดลองทางสถิติที่เหมาะสม เพื่อตรวจสอบพารามิเตอร์ที่สำคัญต่างๆ และให้ได้สภาวะการทดสอบที่เหมาะสมที่สุด อาจใช้วิธีใดในการทดสอบความเหมือนกันของกราฟแสดงการละลายก็ได้ ถ้าสามารถแสดงเหตุผลที่เหมาะสม

การเปรียบเทียบความเหมือนกันของกราฟแสดงการละลายสามารถใช้วิธี model-independent หรือ model-dependent ตัวอย่างเช่น โดยการถดถอยเชิงเส้นตรง (linear regression) ของเปอร์เซ็นต์การละลาย ณ จุดเวลาที่กำหนด โดยเปรียบเทียบพารามิเตอร์ต่างๆทางสถิติ ของ Weibull function หรือโดยการคำนวณค่า similarity factor ดังสมการต่อไปนี้

$$f_2 = 50 \bullet \log \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\overline{R}(t) - \overline{T}(t)]^2}{n}}} \right)$$

โดยที่

f_2	คือ	similarity factor
n	คือ	จำนวนจุดที่สุ่มตัวอย่าง
$\overline{R}(t)$	คือ	ค่าเฉลี่ยของเปอร์เซ็นการละลายของผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงที่เวลา t
$\overline{T}(t)$	คือ	ค่าเฉลี่ยของเปอร์เซ็นการละลายของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบที่เวลา t

การใช้ข้อมูลเพื่อคำนวณ f_2 จะต้องอยู่ภายใต้เงื่อนไขดังนี้

- อย่างน้อย 3 จุดเวลา (ไม่รวมที่เวลา 0)
- จำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาทั้งผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงอย่างละ 12 หน่วย (เม็ด แคปซูล หรืออื่นๆ) ทุกจุดเวลา
- ไม่ควรใช้ค่าเฉลี่ยของการละลายที่มากกว่า 85% เกินหนึ่งค่าในแต่ละสูตรตำรับ
- เปอร์เซ็นต์สัมประสิทธิ์การเบี่ยงเบน (%CV) ของการละลายในแต่ละผลิตภัณฑ์ ต้องไม่เกิน 10% ตั้งแต่จุดเวลาที่ 2 ถึงจุดสุดท้าย

ค่า f_2 มีค่าอยู่ในช่วง 50-100 จึงจะยอมรับว่ากราฟแสดงการละลายของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงและผลิตภัณฑ์ยาทดสอบละลายได้มากกว่า 85% ภายใน 15 นาที สามารถยอมรับว่ากราฟแสดงการละลายของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง โดยไม่จำเป็นต้องประเมินค่าทางคณิตศาสตร์

ภาคผนวก ค

รูปแบบรายงานผลการศึกษาชีวสมมูล

รายงานผลการศึกษาชีวสมมูล ควรประกอบด้วยหัวข้อต่อไปนี้

1. เอกสารนำ (Title Page)

1.1 หัวเรื่องที่ทำการศึกษา (Study Title)

1.2 ชื่อผู้ให้ทุนวิจัย (Name of Sponsor)

1.3 ชื่อสถาบันที่ทำการศึกษา (Name of Institution)

1.4 ชื่อและที่อยู่สถานที่ศึกษาทดลองในอาสาสมัคร (Name and address of clinical laboratory)

1.5 ชื่อและที่อยู่ของสถานที่ตรวจวิเคราะห์ (Name and address of analytical laboratory)

1.6 ชื่อที่อยู่และหมายเลขโทรศัพท์ผู้ดำเนินการศึกษาหลัก (Principal Investigator)

1.7 ชื่อที่อยู่และหมายเลขโทรศัพท์ผู้ดำเนินการศึกษาทางคลินิก (Clinical Investigator)

1.8 ชื่อที่อยู่และหมายเลขโทรศัพท์ผู้ดำเนินการตรวจวิเคราะห์ (Analytical Investigator)

1.9 ชื่อที่อยู่และหมายเลขโทรศัพท์ผู้ดำเนินการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และ/หรือทางสถิติ (Pharmacokinetic and/or Statistical Investigator)

1.10 ชื่อที่อยู่และหมายเลขโทรศัพท์ผู้ร่วมดำเนินการศึกษาอื่นๆ (Other Investigators)

1.11 วันที่ทำการศึกษาทดลองในอาสาสมัคร (Date of clinical study)

1.12 ลายมือชื่อของผู้วิจัยหลักและผู้ร่วมดำเนินการศึกษา (Signature and date of investigator)

2. สรุปย่อการศึกษา (Study Synopsis)

3. สารบัญ (Table of Contents)

4. คำย่อ และนิยามศัพท์ (Abbreviation and Definition of Terms)

5. บทนำ (Introduction)

6. วัตถุประสงค์ (Objective)

7. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (Product Information)

7.1 ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (Test Product Information)

- ชื่อผลิตภัณฑ์ (Trade Name)
- ตัวยาสำคัญ, ความแรง และรูปแบบ (Active Ingredient, Strength, and Dosage Form)
- รุ่นที่ผลิต, วันที่ผลิต และวันหมดอายุ (Batch Number, Manufacturing Date and Expiry Date)
- ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ (Composition of product)
- ข้อกำหนดมาตรฐานผลิตภัณฑ์ (Finished Product Specifications)

- ชื่อและที่อยู่ของบริษัทผู้ผลิต (Name and Address of Manufacturer)

7.2 ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (Reference Product Information)

- ชื่อผลิตภัณฑ์ (Trade Name)
- ตัวยาสำคัญ, ความแรง และรูปแบบ (Active Ingredient, Strength, and Dosage Form)
- รุ่นที่ผลิต, วันที่ผลิต และวันหมดอายุ (Batch Number, Manufacturing Date and Expiry Date)
- ชื่อและที่อยู่ของบริษัทผู้ผลิต (Name and Address of Manufacturer)
- ชื่อและที่อยู่บริษัทนำสั่ง หรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ (Name and Address of Importer or Authorization Holder)

7.3 ข้อมูลความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Equivalence Data)

- ปริมาณตัวยาสำคัญของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (Content of Active Ingredient / Potency)
- ความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (Uniformity of Dosage Units)
- กราฟแสดงการละลายของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (Dissolution Profiles)

7.4 หนังสือรับรองของผู้ผลิตว่าผลิตภัณฑ์ยาทดสอบเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาที่จำหน่ายในท้องตลาด

8. วิธีดำเนินการศึกษา (Study Methods)

8.1 วิธีวิเคราะห์และการตรวจสอบวิธีวิเคราะห์ (Assay Methodology and Validation)

- รายละเอียดวิธีวิเคราะห์ (Assay method description)
- วิธีตรวจสอบวิธีวิเคราะห์ (Validation procedure)

8.2 การศึกษาในอาสาสมัคร (Clinical Study Methods)

- รูปแบบการศึกษา (Study design)
- อาสาสมัคร (Subjects)
- วิธีการสุ่มตัวอย่าง (Randomization)
- การบริหารยา (Drug administration)
- การเก็บตัวอย่าง (Sample collection)
- การเฝ้าระวังอาสาสมัคร (Subject monitoring)

8.3 วิธีวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์และสถิติ

- นิยามศัพท์ และวิธีคำนวณ (Definitions and calculation)

9. ผลการศึกษาและการอภิปราย (Results and Discussion)

9.1 ผลการตรวจสอบวิธีวิเคราะห์ (Summary of Validation)

9.2 ผลการศึกษาทดลองในอาสาสมัคร (Clinical Study Results)

- ลักษณะกลุ่มประชากรของอาสาสมัคร (Demographic characteristics of the subjects)
- รายละเอียดของ clinical activity (Details of clinical activity)
- การเบี่ยงเบนจากโครงร่าง (Deviations from protocol)
- ผลการตรวจสอบประวัติการใช้ยา การตรวจร่างกาย vital sign และการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัคร
- ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ (Adverse reactions report) โดยเปรียบเทียบระหว่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง

9.3 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic Analyses)

- ระดับยาในเลือดที่เวลาต่างๆ และสถิติ (Drug levels at each sampling time, descriptive statistics)
- ตารางแสดงข้อมูลของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของอาสาสมัครแต่ละคนและสถิติ (Table of individual subject pharmacokinetic parameters, descriptive statistics)
- รูปภาพแสดงเส้นกราฟความสัมพันธ์ของระดับยาเฉลี่ยในพลาสมาและเวลา (Figure of mean plasma concentration-time profile)
- รูปภาพแสดงเส้นกราฟความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมาและเวลาของอาสาสมัครแต่ละคน (Figure of individual subject plasma concentration-time profile)

9.4 ผลการวิเคราะห์ทางสถิติ (Statistical Analyses)

- การพิจารณาทางสถิติ (Statistical considerations)
- สรุปข้อมูลนัยสำคัญทางสถิติ (Summary of statistical significance)
- สรุปข้อมูลพารามิเตอร์ทางสถิติ (Summary of statistical parameters)
- การวิเคราะห์ความแปรปรวน, least squares estimates และ least-squares means
- การประเมินผลของลำดับการให้ยา ช่วงเวลา และตำรับยา (Assessment of sequence, period and treatment effects)
- การคำนวณ 90% Confidence interval ของผลต่างหรือสัดส่วนของพารามิเตอร์หลักที่อยู่ในรูป log transformed

10. สรุปผลการศึกษา (Conclusions)

11. ภาคผนวก (Appendices)

11.1 โครงร่างและการอนุมัติ (Protocol and Approval)

- หนังสืออนุมัติโครงร่างจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (Letter of approval of protocol from FDA)

- หนังสืออนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาการวิจัยประจำสถาบัน/คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมอิสระ (Letter of Approval of Institutional Review Board/Independent Ethical Committee)
- โครงร่างการศึกษา (Study protocol)
- ตัวอย่างหนังสือแสดงความยินยอม (Consent form)

11.2 ข้อมูลดิบของการวิเคราะห์ (Analytical raw data)

- โครมาโตแกรมของอาสาสมัครในการวิเคราะห์ตัวอย่างอย่างน้อย 20% (Chromatograms of at least 20% of subjects)
- โครมาโตแกรมของการตรวจสอบวิธีวิเคราะห์และ QC samples

11.3 หนังสือรับรองมาตรฐานสถานที่ศึกษาทดลองในอาสาสมัคร (Certificate of Clinical Laboratory) และสถานที่ตรวจวิเคราะห์ (Certificate of Analytical Laboratory) (ถ้ามี)

ภาคผนวก ง

คุณสมบัติของผู้ดำเนินการศึกษาชีวสมมูล

1. มีคุณวุฒิการศึกษาสามารถรับผิดชอบงานศึกษาวิจัยในมนุษย์ให้เป็นไปได้อย่างเหมาะสม
2. มีความคุ้นเคยในการดำเนินการศึกษายาตามที่ระบุไว้ในโครงร่าง คู่มือวิจัยเอกสารของยาและข้อมูลอื่นๆ ซึ่งผู้ให้ทุนวิจัยได้จัดหาให้
3. มีความรู้และได้รับการอบรมเกี่ยวกับ GCP และพร้อมที่จะปฏิบัติตาม GCP และข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
4. ยินยอมให้ผู้ให้ทุนวิจัยและเจ้าหน้าที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ติดตามผลและเข้าตรวจสอบวิธีดำเนินการได้
5. มีเวลาเพียงพอที่จะดำเนินการศึกษาวิจัยภายในระยะเวลาที่กำหนดไว้ในโครงร่าง
6. มีสถานที่ เครื่องมือ และอุปกรณ์ ตลอดจนผู้ร่วมดำเนินการที่มีคุณสมบัติเหมาะสม จำนวนมากพอซึ่งจะสามารถดำเนินการศึกษาได้อย่างเหมาะสมและปลอดภัย ตลอดระยะเวลาที่ดำเนินการ
7. สามารถเสนอรายชื่อบุคลากรที่มีคุณสมบัติอื่นๆ ซึ่งผู้ดำเนินการได้มอบหมายหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับการทดลองให้ทำ (ผู้ร่วมดำเนินการ)
8. มีศักยภาพในการคัดเลือกอาสาสมัครตามจำนวนและระยะเวลาที่กำหนด
9. สามารถจัดให้มีแพทย์ ทันตแพทย์ บุคลากรทางการแพทย์ อุปกรณ์ทางการแพทย์ และเวชภัณฑ์ที่เหมาะสม สามารถให้การรักษาอาสาสมัครโดยเฉพาะกรณีเกิดอาการข้างเคียงจากยาอย่างรุนแรง (serious adverse events) ทั้งในระยะที่ดำเนินการ หรือหลังจากนั้น
10. ผู้ดำเนินการยอมรับและจะปฏิบัติตามข้อตกลง ดังต่อไปนี้
    - 10.1 ดำเนินการให้สอดคล้องกับ GCP ข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ตามโครงร่างการศึกษาที่ตกลงกันไว้ได้ รวมทั้งได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม (Independent Ethics Committee/Institutional Review Board, IEC/IRB)
    - 10.2 ปฏิบัติตามขั้นตอนเก็บบันทึกและรายงานข้อมูล
    - 10.3 อนุญาตให้ผู้ว่าจ้างหรือผู้ให้ทุนและเจ้าหน้าที่จากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเข้ากำกับดูแลและตรวจสอบข้อมูลได้
    - 10.4 เก็บเอกสารที่จำเป็นเกี่ยวกับการศึกษาตามข้อกำหนดของ GCP
    - 10.5 ลงนามในโครงร่าง เอกสารอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง เพื่อยืนยันว่าจะปฏิบัติตามข้อตกลงต่าง ๆ