



ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
เรื่อง หลักเกณฑ์การศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาสามัญรูปแบบรับประทาน
ที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ (oral modified release dosage forms)

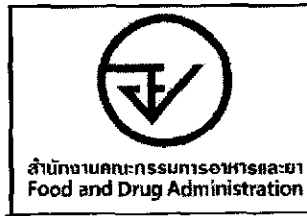
ตามที่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้ประกาศให้ ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies และคู่มือการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา เป็นคู่มือและแนวทางปฏิบัติในการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา เพื่อให้การศึกษาชีวสมมูลเป็นไปอย่างถูกต้องมีประสิทธิภาพนั้น เนื่องจาก ASEAN Guidelines และคู่มือดังกล่าว ยังมีได้ระบุ หลักเกณฑ์และข้อกำหนดในการศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาสามัญรูปแบบรับประทานที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ (oral modified release dosage forms) ดังนั้น เพื่อให้การศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว เป็นไปอย่างถูกต้องเหมาะสม และมีมาตรฐานเดียวกัน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงได้จัดทำ หลักเกณฑ์การศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาสามัญรูปแบบรับประทานที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ (oral modified release dosage forms) ตามรายละเอียดแนบท้ายประกาศนี้ เพื่อเป็นแนวทางในการปฏิบัติของผู้ที่เกี่ยวข้องต่อไป

จึงประกาศให้ทราบ โดยทั่วกัน

ประกาศ ณ วันที่ - 1 ต.ค. 2553

นายพิพัฒน์ ยิ่งเสรี

อธิบดีกรมคณะกรรมการอาหารและยา



**หลักเกณฑ์การศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาสามัญ
รูปแบบรับประทานที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ
(oral modified release dosage forms)**

สารบัญ

	หน้า
1. บทนำ.....	1
2. ขอบข่าย.....	1
3. นิยามศัพท์	2
4. การศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาสามัญที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ	5
4.1 รูปแบบที่มีการยืดระยะเวลาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ (Prolonged release dosage forms)	5
4.2 รูปแบบชะลอการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ (Delayed release dosage forms)	6
5. มาตรฐานการศึกษาชีวสมมูลด้วยวิธีให้ยาเพียงครั้งเดียว (single-dose study)	6
5.1 การให้ยา.....	7
5.2 การเก็บตัวอย่าง การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์และสถิติ	7
5.3 เกณฑ์การยอมรับความเท่าเทียม.....	8
6. มาตรฐานการศึกษาชีวสมมูลด้วยวิธีให้ยาหลายครั้ง (multiple-dose study) หรือสถานะคงตัว (steady-state study)	8
6.1 การให้ยา.....	8
6.2 การเก็บตัวอย่าง การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์และสถิติ	9
6.3 เกณฑ์การยอมรับความเท่าเทียม.....	10
7. เอกสารอ้างอิง	10
8. ภาคผนวก	11

1. บทนำ

เพื่อให้การศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาสามัญเป็นไปอย่างถูกต้องและมีมาตรฐานเดียวกัน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงจัดทำ “หลักเกณฑ์การศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาสามัญรูปแบบรับประทานที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ (oral modified release dosage forms)” เพื่อให้ผู้ที่เกี่ยวข้องใช้เป็นแนวทางในการดำเนินการศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว โดยจัดทำขึ้นเพื่อใช้ประกอบกับหลักเกณฑ์การศึกษาชีวสมมูล ตาม ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies และคู่มือการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา

2. ขอบข่าย

โดยทั่วไป การพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ สามารถทำได้ 3 ลักษณะ ดังนี้

- 1) พัฒนาผลิตภัณฑ์ยาใหม่ซึ่งมีตัวยาสำคัญเป็นยาใหม่ที่ไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนในประเทศมาก่อน (New chemical entities)
- 2) พัฒนาผลิตภัณฑ์ยาใหม่จากผลิตภัณฑ์รูปแบบปลดปล่อยยาทันทีซึ่งได้รับการอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนในประเทศมาก่อน
- 3) พัฒนาผลิตภัณฑ์ยาสามัญจากผลิตภัณฑ์ที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญซึ่งได้รับการอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนในประเทศมาก่อน

หลักเกณฑ์ฉบับนี้ มีขอบข่ายเฉพาะผลิตภัณฑ์ยาสามัญซึ่งพัฒนามาจากผลิตภัณฑ์ที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญซึ่งได้รับการอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนในประเทศมาก่อน และเป็นผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบรับประทานที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาแบบยืดระยะเวลา (prolonged release) และชะลอเวลา (delayed release) ซึ่งไม่ครอบคลุมผลิตภัณฑ์ที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญประเภทอื่น เช่น pulsatile หรือ accelerated release dosage forms

ทั้งนี้ ผู้ที่สนใจอาจศึกษาเพิ่มเติมในส่วนที่เกี่ยวข้องจากคำแนะนำหรือแนวทางการดำเนินการศึกษาต่างๆ ของ EU และ ICH ฉบับล่าสุด เช่น

- Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section I (Quality)
- Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation)
- Investigation of Bioavailability and Bioequivalence
- Pharmacokinetic Studies in Man
- Investigation of Chiral Active Substances

- Investigation of Drug Interactions
- The Extent of Population Exposure to Assess Clinical safety (ICH topic E1A)
- Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (ICH topic E7)
- Dose response Information to Support Drug Registration (ICH topic E4)
- Statistical Principles for Clinical Trials (ICH topic E9)
- Choice of Control Group in Clinical Trials (ICH topic E10) เป็นต้น

3. นิยามศัพท์

3.1 Modified release dosage forms : รูปแบบยาที่ดัดแปลงการปลดปล่อยด้วยยาสำคัญ

เป็นคำรวมที่หมายถึง รูปแบบยาที่เป็น delayed, sustained, extended, prolonged หรือ controlled release หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยด้วยยาสำคัญโดยวิธีเคลือบเม็ดยา แคปซูล หรือแกรนูลด้วยสารเคลือบ หรือใช้เทคนิคอื่นๆ เพื่อให้ยาปลดปล่อยออกในบริเวณ ปริมาณ และ เวลาที่ต้องการเพื่อวัตถุประสงค์ในประสิทธิผลการรักษาหรือความสะดวกของผู้ใช้ยา ซึ่งรูปแบบยาที่ปลดปล่อยด้วยยาสำคัญทันทีไม่สามารถให้ผลเช่นนั้นได้

3.2 Modified release Single unit formulation: สูตรตำรับที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยด้วยยาสำคัญแบบหน่วยเดียว

เป็นสูตรตำรับที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยด้วยยาสำคัญในรูปแบบของเม็ดหรือแคปซูลซึ่งออกแบบให้มีการควบคุมการปลดปล่อยด้วยยาสำคัญแบบหน่วยเดียว คือ ทั้งเม็ด หรือแคปซูล

3.3 Modified release Multiple Unit formulation: สูตรตำรับรูปแบบที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อย ด้วยยาสำคัญแบบหลายหน่วย

เป็นสูตรตำรับที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยด้วยยาสำคัญในรูปแบบของเม็ดหรือแคปซูลซึ่งประกอบด้วยหน่วยเล็กๆ ที่ออกแบบให้ควบคุมการปลดปล่อยด้วยยาสำคัญ เช่น microspheres หรือ coated pellets ซึ่งบรรจุด้วยยาสำคัญและส่วนประกอบอื่นในตำรับ

3.4 Prolonged release dosage forms : รูปแบบยาที่ปลดปล่อยแบบยืดระยะเวลา

เป็นผลิตภัณฑ์ยาที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยด้วยยาสำคัญรูปแบบหนึ่งที่มีการทยอยปลดปล่อยหรือยืดระยะเวลาการปลดปล่อยด้วยยาสำคัญให้ออกมาในช่วงเวลาที่ต้องการ ซึ่งจะช่วยลดความถี่ในการรับประทานยาลงเมื่อเปรียบเทียบกับรูปแบบที่ปลดปล่อยยาทันที

3.5 Delayed release dosage forms: รูปแบบยาที่ปลดปล่อยแบบชะลอเวลา

เป็นผลิตภัณฑ์ยาที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยด้วยยาสำคัญรูปแบบหนึ่งที่มีการชะลอการปลดปล่อยเพื่อให้ด้วยยาสำคัญออกมาในเวลาหรือบริเวณที่ต้องการ ซึ่งไม่ใช้การปลดปล่อยด้วยยาแบบทันที เช่น gastro-resistant preparations เป็นต้น

4. การศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาสามัญที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ

การศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาสามัญที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ แนะนำให้เปรียบเทียบผลิตภัณฑ์ยาทดสอบกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงที่มีรูปแบบยา (pharmaceutical form) เหมือนกัน

ถ้าผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงมีส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญที่ใช้ควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสำคัญแตกต่างกัน หรือ มีกลไกการปลดปล่อยยาแตกต่างกัน แต่ผลการทดสอบการละลายนั้นให้กราฟการละลายที่เหมือนกัน โดยวิธีการทดสอบที่สามารถแยกความแตกต่างได้ รวมถึงมีลักษณะการปลดปล่อยยาเหมือนกัน สามารถพิจารณาได้ว่าผลิตภัณฑ์ยาทั้งสองมีรูปแบบยาเหมือนกันและมีความเท่าเทียมกันเมื่อพิสูจน์ได้ว่าผลิตภัณฑ์ยาทดสอบมีชีวสมมูลกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง

ถ้าผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงมีส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญที่ใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสำคัญแตกต่างกัน หรือ มีกลไกการปลดปล่อยยาแตกต่างกันและผลการทดสอบการละลายนั้นให้กราฟการละลายที่แตกต่างกัน ควรพิจารณาดำเนินการศึกษาทางคลินิก ยกเว้นว่าจะพิสูจน์ความมีชีวิตสมมูลได้ ซึ่งมีโอกาสน้อยมาก

หลักเกณฑ์ฉบับนี้ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ยาสามัญที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ 2 รูปแบบ ดังนี้

4.1 รูปแบบที่มีการยืดระยะเวลาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ (Prolonged release dosage forms)

การศึกษาชีวสมมูลควรออกแบบการศึกษาให้สามารถแสดงว่า

1) ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบมีคุณลักษณะระยะเวลาของการปลดปล่อยตัวยา เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง

2) ไม่มีการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกมาโดยไม่ได้คาดหมายกล่าวคือ ไม่เกิด “dose dumping”

3) ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์หลังให้ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบมีค่าเท่าเทียมกันกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงเมื่อให้ยาแบบครั้งเดียว และหลายครั้งจนถึงสภาวะคงตัว (steady state)

4) ผลของอาหารต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เป็นไปในทำนองเดียวกันทั้งสองผลิตภัณฑ์ เมื่อทำการศึกษาแบบให้ยาครั้งเดียว (single dose study) ในขนาดยาเท่ากัน ทั้งผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง หลังจากได้รับอาหารที่มีไขมันสูง (high fat meal) ที่ระบุไว้ล่วงหน้า การศึกษาชีวสมมูลนี้ควรดำเนินการศึกษาในขนาดยาเดียวกันกับที่ใช้ในใช้ในการศึกษาชีวสมมูลภายใต้สภาวะอดอาหาร

โดยทั่วไป รูปแบบการศึกษาที่แนะนำ คือ การศึกษาแบบ single dose 2 way crossover study จำนวน 2 การศึกษา คือ single dose, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence crossover study under fasting conditions และ fed conditions เพื่อประเมินความเท่าเทียมกันของผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงและผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ ภายใต้สภาวะอดอาหารและให้อาหาร

ทั้งนี้ หากผลิตภัณฑ์มีแนวโน้มที่จะเกิด accumulation ซึ่งพิจารณาได้จากค่าสัดส่วนของพารามิเตอร์ AUC_x/AUC_{0-inf} ของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ มีค่าน้อยกว่า 0.8 หรือ เมื่อไม่สามารถหาค่าสัดส่วนนี้ได้ อย่างน่าเชื่อถือ ให้เพิ่มการศึกษารูปแบบ Multiple-dose, randomized, two treatment, two-period, two-sequence crossover study under fasting condition ด้วย

ผลิตภัณฑ์ยาแบบยืดระยะเวลาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญแบบหน่วยเดียว (prolonged release single unit formulation) ที่มีหลายความแรง ต้องดำเนินการศึกษาชีวสมมูลแบบ single dose ทุกความแรง สำหรับการศึกษาระยะ steady state อาจจะสามารถศึกษาขนาดความแรงสูงสุดขนาดเดียวได้ เมื่อขนาดความแรงที่ต่ำกว่า อยู่ภายใต้เงื่อนไข dose proportionality ตาม ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies เช่น เกณฑ์ของเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยามีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับขนาดของยา ส่วนประกอบในตำรับเหมือนกัน สัดส่วนของสารออกฤทธิ์ต่อสารไม่ออกฤทธิ์เหมือนกัน การศึกษาเปรียบเทียบความเหมือนของกราฟแสดงการละลายของยาขนาดความแรงต่ำกว่ากับขนาดความแรงสูงสุดในตัวกลางทำละลาย 3 ชนิด (pH 1.2-7.5) นั้น ยอมรับได้ (ค่า $f_2 \geq 50$)

สำหรับผลิตภัณฑ์ยาแบบยืดระยะเวลาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญแบบหลายหน่วย (prolonged release multiple unit formulation) เช่น extended release beaded / pellets capsule ที่มีหลายความแรงและแสดงเภสัชจลนศาสตร์เป็นเส้นตรง สามารถศึกษาชีวสมมูลในขนาดความแรงสูงสุด และยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในความแรงที่ต่ำกว่าได้ เมื่อส่วนประกอบของสูตรตำรับ ปริมาณ bead หรือ pellets ของขนาดความแรงต่ำเป็นสัดส่วนกันกับขนาดความแรงสูงสุดและการศึกษาเปรียบเทียบความเหมือนของกราฟแสดงการละลายของยา ขนาดความแรงต่ำกว่ากับขนาดความแรงสูงสุดนั้นยอมรับได้ ตัวอย่างเช่น การเปรียบเทียบค่า similarity factor ($f_2 \geq 50$) เป็นต้น

4.2 รูปแบบชะลอการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ (Delayed release dosage forms)

การศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์รูปแบบชะลอการปลดปล่อยตัวยาสำคัญใช้แนวทางการศึกษา เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์รูปแบบยืดระยะเวลาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ ดังนั้นรูปแบบการศึกษาที่แนะนำ คือ single dose, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence crossover study under fasting conditions และ fed conditions

ผลิตภัณฑ์ยาแบบชะลอการปลดปล่อยตัวยาสำคัญแบบหน่วยเดียว (delayed release single unit formulation) ที่เป็น gastro-resistant preparations ซึ่งมีหลายความแรง สามารถศึกษาชีวสมมูลในขนาดความแรงสูงสุด และยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในขนาดความแรงต่ำกว่าได้ ภายใต้เงื่อนไข dose proportionality ตาม ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies และกราฟแสดงการละลายของยาขนาดความแรงต่ำกว่าเหมือนกับขนาดความแรงสูงสุด โดยวิธีการทดสอบที่เหมาะสมกับผลิตภัณฑ์ยาแบบชะลอการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ เช่น ทดสอบการละลายในตัวกลาง

ทำละลายที่มีสถานะเป็นกรด (pH 1.2) เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ตามด้วยการทดสอบในตัวกลางทำละลาย pH 6.8 เป็นต้น

สำหรับผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบชะลอการปลดปล่อยตัวยาสำคัญแบบหลายหน่วย (delayed release multiple unit formulation) ซึ่งมีหลายความแรง แต่ละความแรงแตกต่างกันที่ปริมาณ bead หรือ pellets ที่บรรจุตัวยาสำคัญ และส่วนประกอบของสูตรตำรับของขนาดความแรงต่ำเป็นสัดส่วนกันกับขนาดความแรงสูงสุด สามารถศึกษาชีวสมมูลในขนาดความแรงสูงสุดและยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในขนาดความแรงต่ำกว่าได้เมื่อกราฟแสดงการละลายของยาขนาดความแรงต่ำกว่าเหมือนกับขนาดความแรงสูงสุด โดยวิธีการทดสอบที่เหมาะสม (รายละเอียดตามที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น)

5. มาตรฐานการศึกษาชีวสมมูลด้วยวิธีให้ยาเพียงครั้งเดียว (single-dose study)

5.1 การให้ยา

การศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาสามัญที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญด้วยวิธีให้ยาครั้งเดียวภายใต้สภาวะอดอาหาร (fasting condition) มีวิธีปฏิบัติเช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบปลดปล่อยตัวยาสำคัญทันที รายละเอียดตาม ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies และคู่มือการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา

สำหรับการศึกษาชีวสมมูลด้วยวิธีให้ยาครั้งเดียวภายใต้สภาวะให้อาหาร (fed condition) อาสาสมัครควรงดอาหาร (overnight fasting) เป็นเวลาอย่างน้อย 10 ชั่วโมง และให้อาสาสมัครรับประทานอาหารที่มีไขมันสูง (high fat meal) 30 นาทีก่อนได้รับยา ซึ่งอาสาสมัครจะต้องรับประทานอาหารให้เสร็จภายในเวลา 30 นาที โดยจะได้รับยาหลังจากเริ่มรับประทานอาหาร 30 นาที พร้อมกับน้ำ 240 มิลลิลิตร ไม่นอนุญาตให้รับประทานอาหารภายในระยะเวลา 4 ชั่วโมงหลังได้รับยา แต่สามารถดื่มน้ำได้เท่าที่ต้องการ ยกเว้นภายในระยะเวลา 1 ชั่วโมงก่อนและหลังได้รับยา

อาหารไขมันสูง (high fat meal) หมายถึงอาหารที่มีไขมันและแคลอรีสูง (ประมาณ 800-1,000 แคลอรี ซึ่งพลังงาน 50-60% มาจากไขมัน 15% มาจากโปรตีน และ 25% มาจากคาร์โบไฮเดรต) ทั้งนี้ต้องระบุรายการอาหารและรายละเอียดของแคลอรีในโครงร่างและรายงานการศึกษา หากสัดส่วนและปริมาณแคลอรีไม่เป็นไปตามที่ระบุไว้ข้างต้น จะต้องให้เหตุผลทางวิชาการ

5.2 การเก็บตัวอย่าง การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์และสถิติ

การเก็บตัวอย่าง การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์และสถิติ ให้ใช้แนวทางการศึกษาและการพิจารณาพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบปลดปล่อยตัวยาสำคัญทันที

5.3 เกณฑ์การยอมรับความเท่าเทียม

การประเมินชีวสมมูลใช้เกณฑ์การยอมรับความเท่าเทียม เช่นเดียวกับกับผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบ ปลดปล่อยด้วยยาสำคัญทันที กล่าวคือค่า 90% CI ของสัดส่วนพารามิเตอร์ AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ และ C_{max} ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงต้องอยู่ในช่วง 0.80-1.25 ทั้งนี้ต้องผ่านเกณฑ์การยอมรับ ทั้งการศึกษาในสภาวะอดอาหาร และสภาวะให้อาหาร

โดยทั่วไป ค่า 90% CI ของสัดส่วนพารามิเตอร์ C_{max} ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงต้องอยู่ในช่วง 0.80-1.25 การขยายเกณฑ์การยอมรับ 90% CI ของค่าสัดส่วนพารามิเตอร์ C_{max} ให้กว้างขึ้นต้องระบุไว้อย่างชัดเจนในโครงร่าง และต้องแสดงเหตุผลทางคลินิกที่เหมาะสม

6. มาตรฐานการศึกษาชีวสมมูลด้วยวิธีให้ยาหลายครั้ง (multiple-dose study) หรือสถานะคงตัว (steady-state study)

6.1 การให้ยา

อาสาสมัครจะได้รับยาอย่างต่อเนื่องในช่วงเวลาคงที่จนกระทั่งระดับยาถึง steady state ซึ่งโดยทั่วไปจะใช้เวลาประมาณ 4-7 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา แล้วจึงทำการวัดระดับยาในเลือดหรือปัสสาวะตามปกติ

โดยทั่วไป การศึกษาชีวสมมูลด้วยวิธีให้ยาหลายครั้งจะดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะอดอาหาร (fasting condition) อย่างไรก็ตาม บางกรณีอาจจำเป็นต้องดำเนินการศึกษาในสภาวะให้อาหาร (fed condition) เพื่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร ในกรณีดังกล่าวนี้ ผู้วิจัยควรให้เหตุผลสนับสนุน ประกอบการพิจารณาของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เป็นกรณีๆ ไป

การให้ยาภายใต้สภาวะอดอาหาร (fasting condition)

อาสาสมัครควรงดอาหาร (fasting state study) เป็นเวลาหนึ่งคืนหรืออย่างน้อย 10 ชั่วโมงก่อนการให้ยาและไม่ควรรับประทานอาหารภายใน 4 ชั่วโมงหลังจากให้ยา แต่สามารถดื่มน้ำได้เท่าที่ต้องการ ยกเว้นภายในระยะเวลา 1 ชั่วโมงก่อนและหลังได้รับยา

สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ออกแบบให้มีความถี่ในการให้ยาทุก 12 ชั่วโมง (วันละ 2 ครั้ง) การให้ยาในช่วงเช้าจะให้หลังจากอาสาสมัครงดอาหารมาแล้วเป็นเวลาหนึ่งคืนหรืออย่างน้อย 10 ชั่วโมงและไม่ควรให้อาสาสมัครรับประทานอาหารภายในเวลา 4 ชั่วโมงหลังจากให้ยา สำหรับการให้ยาในช่วงเย็นจะให้หลังจากอาสาสมัครงดอาหารมาแล้วเป็นเวลาอย่างน้อย 2 ชั่วโมง และไม่อนุญาตให้รับประทานอาหาร ภายในเวลา 2 ชั่วโมงหลังจากให้ยา

อาสาสมัครควรรับประทานยาพร้อมดื่มน้ำปริมาณเท่ากันทุกคน (150-250 มิลลิลิตร) และไม่ควรรดน้ำในช่วงเวลา 1 ชั่วโมงก่อนและหลังการได้รับยา ยกเว้นน้ำที่ดื่มเพื่อรับประทานยาเท่านั้น นอกจากนี้ อาสาสมัครไม่ควรได้รับอาหารหรือเครื่องดื่มที่มีผลต่อระบบไหลเวียนของเลือด ระบบย่อยอาหาร ดับหรือไต เช่น แอลกอฮอล์ กาแฟ ชา หรือน้ำผลไม้บางชนิด ก่อนการศึกษา 48 ชั่วโมงจนกระทั่งการเก็บตัวอย่างเลือด ตัวอย่างสุดท้ายเสร็จสิ้นลง

การให้ยาภายใต้สภาวะให้อาหาร (fed condition)

การให้ยาภายใต้สภาวะให้อาหารมีมาตรฐานการปฏิบัติเช่นเดียวกับกับการให้ยาแบบ single dose under fed condition กล่าวคือ อาสาสมัครงดอาหาร (overnight fasting) เป็นเวลาอย่างน้อย 10 ชั่วโมง และก่อนการให้ยา 30 นาที ให้อาสาสมัครรับประทานอาหารที่มีไขมันสูง (high fat meal) ซึ่งอาสาสมัครจะต้องรับประทานอาหารให้เสร็จภายในเวลา 30 นาที และจะได้รับยาหลังจากเริ่มรับประทานอาหาร 30 นาที พร้อมดื่มน้ำปริมาณเท่ากันทุกคน (150-250 มิลลิลิตร) ไม่อนุญาตให้รับประทานอาหารภายในระยะเวลา 4 ชั่วโมงหลังได้รับยา แต่สามารถดื่มน้ำได้ เท่าที่ต้องการยกเว้นภายในระยะเวลา 1 ชั่วโมงก่อนและหลังได้รับยา

สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ออกแบบให้มีความถี่ในการให้ยารวันละ 2 ครั้ง การให้ยาในช่วงเช้าจะให้หลังจากอาสาสมัครงดอาหารมาแล้วเป็นเวลาหนึ่งคืนหรืออย่างน้อย 10 ชั่วโมง และให้อาสาสมัครรับประทานอาหารที่มีไขมันสูง (high fat meal) 30 นาทีก่อนได้รับยา ซึ่งอาสาสมัครจะต้องรับประทานอาหารให้เสร็จภายในเวลา 30 นาที และจะได้รับยาหลังจากเริ่มรับประทานอาหาร 30 นาที พร้อมดื่มน้ำ 240 มิลลิลิตร ไม่อนุญาตให้รับประทานอาหารภายในระยะเวลา 4 ชั่วโมงหลังได้รับยา สำหรับการให้ยาในช่วงเย็นจะให้หลังจากอาสาสมัครงดอาหารมาแล้วเป็นเวลาอย่างน้อย 2 ชั่วโมง และให้อาสาสมัครรับประทานอาหารที่มีไขมันสูง (high fat meal) 30 นาทีก่อนได้รับยา ซึ่งอาสาสมัครจะต้องรับประทานอาหารให้เสร็จภายในเวลา 30 นาที และจะได้รับยาหลังจากเริ่มรับประทานอาหาร 30 นาที พร้อมดื่มน้ำ 240 มิลลิลิตร และไม่อนุญาตให้รับประทานอาหารภายในเวลา 2 ชั่วโมงหลังจากให้ยา

6.2 การเก็บตัวอย่าง การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์และสถิติ

ควรเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อหาระดับยาต่ำสุด (C_{min}) หรือ trough level อย่างน้อย 3 วัน ต่อเนื่องกัน โดยทำการเก็บตัวอย่างในเวลาเดียวกันของแต่ละวัน เพื่อให้แน่ใจว่าระดับยาถึง steady state ทั้งนี้ สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ออกแบบให้มีความถี่ในการให้ยาถี่กว่า 24 ชั่วโมง ไม่แนะนำให้ประเมิน steady state จากการเก็บตัวอย่างเลือดที่ trough level ของการให้ยาต่อเนื่องกัน 2 ครั้งในวันเดียวกัน เนื่องจาก ความแตกต่างของระดับยาที่ trough level อาจเกิดจากการทำงานของร่างกายที่แตกต่างกันไปตามแต่ละช่วงเวลาของวัน (circadian rhythm)

ความถี่และระยะเวลาของการเก็บตัวอย่างเพื่อตรวจหาความเข้มข้นของระดับยาในตัวอย่างเลือดที่ steady state จะต้องเพียงพอที่จะประเมินหาระดับยาสูงสุด (C_{max}) เวลาที่ได้ระดับยาสูงสุด (t_{max}) และพื้นที่ใต้เส้นโค้งความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในร่างกายและเวลา (AUC_T)

การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์และสถิติ ให้ใช้แนวทางการศึกษาและการพิจารณาพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และการวิเคราะห์ทางสถิติ เช่นเดียวกันกับผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบปลดปล่อยตัวยาสำคัญทันที โดยวิเคราะห์ข้อมูลพารามิเตอร์ต่างๆ ดังนี้ AUC_T , C_{min} , C_{max} , C_{av} , Fluctuation และ t_{max} ที่ steady state

6.3 เกณฑ์การยอมรับความเท่าเทียม

การประเมินชีวสมมูลพิจารณาจากค่า 90% CI ของสัดส่วนของพารามิเตอร์ ต่างๆ ได้แก่ AUC_T และ C_{max} ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและ ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงต้องอยู่ในช่วง 0.80-1.25

7. เอกสารอ้างอิง

กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, คู่มือการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา. 2009

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.

Center for Drug Evaluation and Research (CDER).2003. *Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations*. Rockville: US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration.

Center for Drug Evaluation and Research (CDER).*Guidance: Oral Extended (Controlled) Release Dosage Forms In Vivo Bioequivalence And In Vitro Dissolution Testing*. Rockville: US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration.

Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Medicines Agency For The Evaluation of Medicines Products, Human medicines. : EMEA. 1999. *Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation)*. London

Health Products and Food Branch 1996. *Guidance for Industry: Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies - Part B: Oral Modified Release Formulations*. Ontario: Health Canada

ภาคผนวก

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_{0-t}	area under the plasma concentration versus time curve from administration to last observed concentration at time t
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinite time
AUC_{τ}	area under the plasma concentration versus time curve during a dosing interval in steady state
AUC_x	area under the plasma concentration versus time curve, over the dosing interval of the test formulation, calculated using the linear trapezoidal rule
Fluctuation	$(C_{max} - C_{min})/C_{av}$