



ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
เรื่อง คำแนะนำในการจัดทำรายงานการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์
และรูปแบบมาตรฐานรายงานการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

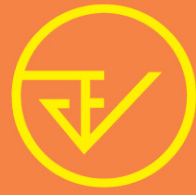
ด้วยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเห็นควรประกาศให้ใช้คำแนะนำในการจัดทำ
รายงานการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ และรูปแบบมาตรฐานรายงานการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์
เพื่อเป็นแนวปฏิบัติให้ผู้ยื่นคำขอในการจัดทำรายงานการศึกษาชีวสมมูลตามหลักเกณฑ์การศึกษา
ชีวสมมูลได้อย่างถูกต้อง เหมาะสม มีคุณภาพเป็นที่ยอมรับในระดับภูมิภาค และเป็นไปตาม
มาตรฐานสากล รวมทั้งมีส่วนช่วยทำให้การพิจารณาอนุมัติรายงานการศึกษาชีวสมมูลเป็นไป
อย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น ดังมีรายละเอียดตามเอกสารแนบท้ายประกาศนี้

จึงขอประกาศให้ทราบทั่วกัน

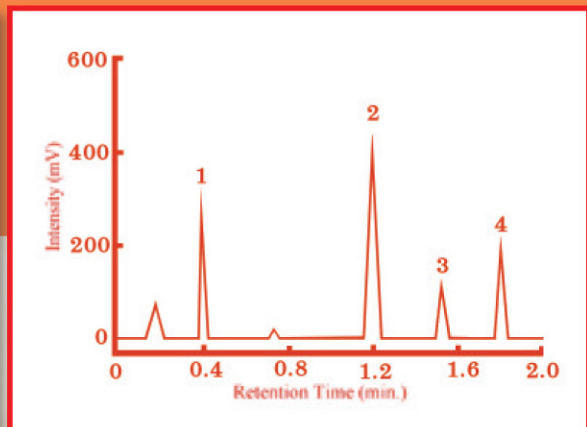
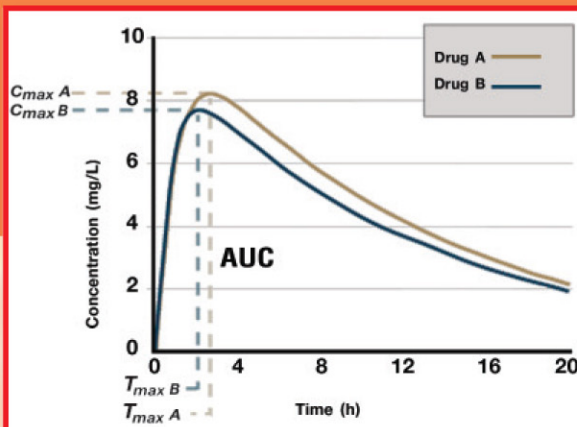
ประกาศ ณ วันที่ 21 มิถุนายน พ.ศ. 2553

(นายพิพัฒน์ ยิ่งเสรี)

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา



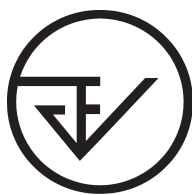
คำแนะนำเพื่อการจัดทำรายงาน การศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ และรูปแบบมาตรฐาน ของรายงานการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์



กองควบคุมยา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กระทรวงสาธารณสุข



คำแนะนำเพื่อการจัดทำรายงาน
การศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์
และรูปแบบมาตรฐานของรายงาน
การศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

จัดทำโดย

กองควบคุมยา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กระทรวงสาธารณสุข

สารบัญ (CONTENTS)

ความมุ่งหมาย (PURPOSE)	5
โครงสร้างของรายงาน (STRUCTURAL FORMAT)	5
รูปแบบมาตรฐานของรายงานการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์	6
รายละเอียดของรายงาน (DETAILS OF REPORT)	7
1. เอกสารนำ (Title/Cover Page)	7
2. สรุปย่อการศึกษา (Study Synopsis)	9
3. สารบัญ (Table of Contents)	11
4. คำย่อและนิยามศัพท์ (Abbreviations and Definitions of Terms)	11
5. บทนำ (Introduction)	11
6. วัตถุประสงค์ (Objectives)	12
7. ข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยา (Product Information)	12
8. แผนการศึกษา (Investigational Plan)	15
9. ผลการศึกษาและการอภิปราย (Results and Discussion)	17
10. สรุปผลการศึกษา (Conclusion)	37
11. เอกสารอ้างอิง (References)	37
12. ภาคผนวก (Appendices)	38
บรรณานุกรม (BIBLIOGRAPHY)	50
รูปแบบมาตรฐานของรายงานการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์	53
1. เอกสารนำ (Title/Cover Page)	58
2. สรุปย่อการศึกษา (Study Synopsis)	59
3. สารบัญ (Table of Contents)	61
4. คำย่อและนิยามศัพท์ (Abbreviations and Definitio of Terms)	62
5. บทนำ (Introduction)	63
6. วัตถุประสงค์ (Objectives)	64
7. ข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยา (Product Information)	64
8. แผนการศึกษา (Investigational Plan)	67
9. ผลการศึกษาและการอภิปราย (Results and Discussion)	69
10. สรุปผลการศึกษา (Conclusion)	85
11. เอกสารอ้างอิง (References)	85
12. ภาคผนวก (Appendices)	86



สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
Food and Drug Adminis

คำแนะนำเพื่อการจัดทำรายงานการศึกษา ชีวสมมูลในมนุษย์

GUIDANCE FOR PREPARATION OF THE *IN VIVO* BIOEQUIVALENCE STUDY REPORT

□ ความมุ่งหมาย (PURPOSE)

เพื่อให้การจัดทำรายงานการศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาในมนุษย์ของประเทศไทยเป็นไปอย่างถูกต้อง ชัดเจน เหมาะสม และมีมาตรฐานในระดับนานาชาติ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยกองควบคุมยา จึงได้จัดทำเอกสาร “คำแนะนำเพื่อการจัดทำรายงานการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์” ฉบับนี้ โดยอาศัยแหล่งข้อมูลทางวิชาการของประเทศต่างๆ และของ *The ASEAN Bioavailability/Bioequivalence (BA/BE) Taskforce* เพื่อใช้เป็นแนวทางในการจัดทำรายงานฯ

ผู้เกี่ยวข้องทุกฝ่าย ได้แก่ ผู้ให้ทุนศึกษาวิจัย ผู้ดำเนินการศึกษา และผู้รับผิดชอบจัดทำรายงานฯ ควรศึกษารายละเอียดของคำแนะนำตามเอกสารนี้ให้เข้าใจพอควร เพื่อที่จะได้สามารถจัดทำรายงานฯ ได้อย่างถูกต้อง ครบถ้วน ซึ่งจะมีส่วนช่วยให้การพิจารณารายงานฯ ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา สำหรับประกอบการพิจารณาเพื่อขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาสามารถดำเนินการได้อย่างรวดเร็วและเป็นประโยชน์ต่อทุกฝ่าย

□ โครงสร้างของรายงาน (STRUCTURAL FORMAT)

รายงานการศึกษาชีวสมมูลฯ ที่ต้องการส่งมอบให้กองควบคุมยา พิจารณาเพื่อเป็นหลักฐานประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ แบบยาสามัญ (NG) ควรจัดทำตามรูปแบบมาตรฐานของรายงานการศึกษาทางคลินิก (Clinical Study Report) และมีรายละเอียดซึ่งครอบคลุมเนื้อหาอย่างน้อย ดังต่อไปนี้

รูปแบบของรายงานการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

1. เอกสารนำ (TITLE/COVER PAGE)
2. สรุปย่อการศึกษา (STUDY SYNOPSIS)
3. สารบัญ (CONTENTS)
4. คำย่อ และนิยามศัพท์ (ABBREVIATIONS AND DEFINITION OF TERMS)
5. บทนำ (INTRODUCTION)
6. วัตถุประสงค์ (OBJECTIVES)
7. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (PRODUCT INFORMATION)
8. แผนการศึกษาวิจัย (INVESTIGATIONAL PLAN)
9. ผลการศึกษาและการอภิปราย (RESULTS AND DISCUSSION)
10. สรุปผลการศึกษา (CONCLUSION)
11. เอกสารอ้างอิง (REFERENCES)
12. ภาคผนวก (APPENDICES)
 - 12.1 โครงการงานศึกษาวิจัยที่ได้รับการอนุมัติ และ หนังสือรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (Approval of the Institutional Review Board)
 - 12.2 รายงานการประเมินผลการวิเคราะห์ (Validation Report) พร้อมข้อมูลดิบโครมาโตแกรม (raw chromatograms) อย่างน้อย 20%
 - 12.3 รายงานการวิเคราะห์ระดับยา (Analytical Report) พร้อมข้อมูลดิบโครมาโตแกรม (raw chromatograms) อย่างน้อย 20% (Chromatogram) อย่างน้อย 20%
 - 12.4 รายงานเปรียบเทียบสัดส่วนข้อมูลการละลายระหว่างยาทดสอบกับยาดั้งแบบ (Comparative Dissolution Profile Report)
 - 12.5 หลักฐานแสดงการรับรองมาตรฐานของสถานที่การศึกษาวิจัยทางคลินิก (Certificate of Clinical facility) และห้องปฏิบัติการที่ตรวจวิเคราะห์ผลทางคลินิก (Clinical laboratory) และตรวจวิเคราะห์ระดับยา (Analytical laboratory) (if any)

□ รายละเอียดของรายงาน (DETAILS OF REPORT)

เนื้อหาแต่ละส่วนของรายงานฯ ควรประกอบด้วยรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. เอกสารนำ (TITLE/COVER PAGE)

ควรมีเนื้อหาไม่เกินหนึ่งหน้ากระดาษขนาด A4 ประกอบด้วยเลขรหัสการศึกษา (study number), ชื่อเต็มของเรื่องที่ทำการศึกษา (study title), ผู้ดำเนินการศึกษา (investigators), สถาบันที่ทำการศึกษา, ผู้จัดทำรายงาน (report written by), ผู้ให้ทุนศึกษาวิจัย (sponsor's name), ข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยาได้แก่ ชื่อสามัญ (generic name) และชื่อการค้า (brand name) ของยาที่ทดสอบ, ยาอ้างอิงที่ใช้ (reference drug), รุ่นการผลิต (lot/batch number), วันที่ผลิต (date of manufacture), วันหมดอายุ (date of expiration), และขนาดที่ใช้ (dosage strength) รูปแบบการวิจัย วิธีการให้ยาแบบครั้งเดียวหรือแบบหลายครั้ง ให้ยาขณะท้องว่างหรือให้พร้อมอาหาร วันที่ได้รับการอนุมัติการศึกษาจากคณะกรรมการจริยธรรม ช่วงเวลาการศึกษาทางคลินิก (clinical study date) ช่วงเวลาการวิเคราะห์ระดับยาในเลือด (analytical study date) วันเวลาที่ผู้วิจัยรับรองการจัดทำรายงาน (report approved date) ดังตัวอย่างในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 : ตัวอย่างเอกสารนำ (TITLE/COVER PAGE) รายงานการศึกษาชีวสมมูลฯ

Protocol No. TPIC/BEP2550-1

Study Title: Comparative randomized, single dose, two-way crossover open-label study to determine the bioequivalence of acetaminophen formulations, PARACETO[®] 500 mg tablet and TYLENOL[®] 500 mg tablet, after oral administration to healthy Thai volunteers.

FINAL STUDY REPORT

Principle Investigator: Dr. Deeda Jaroenkijakarn, Ph.D. Faculty of Biomedical Science, Central Bangkok University, Bangkok, 11000 THAILAND	Sponsor: THAI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES COM. LTD (TPIC) 11-12 Phaholyothin Road, Chatuchak, Bangkok 10900, THAILAND
Clinical Investigator: Dr. Morthai Karndeemark, M.D. University Hospital, Central Bangkok University, Bangkok, 11000 THAILAND	Analytical Investigator: Mr. Wijaya Lertkarnpean, M.S. Faculty of Biomedical Science, Central Bangkok University, Bangkok, 11000 THAILAND
Clinical Laboratory Investigator: Dr. Tivavan Mankamnuan, Ph.D. University Hospital, Central Bangkok University, Bangkok, 11000 THAILAND	Pharmacokinetic and Statistic Investigator: Mr. Kamnuan Reungrojmaha, B.Pharm. Faculty of Biomedical Science, Central Bangkok University, Bangkok, 11000 THAILAND
IRC/Ethical Approval Date:	DD/MM/YYYY
Clinical Study Date:	DD/MM/YYYY - DD/MM/YYYY
Analytical Study Date:	DD/MM/YYYY - DD/MM/YYYY
Approved Signatures: Principle Investigator: Date/...../..... Clinical Investigator:..... Date/...../..... Analytical Investigator:..... Date/...../..... PK & Statistic Investigator:..... Date/...../..... Other Investigator:..... Date/...../.....	

2. สรุปย่อการศึกษา (STUDY SYNOPSIS)

ให้จัดทำในรูปแบบตารางที่อ่านได้ง่าย เนื้อหาไม่เกิน 3 หน้า และมีข้อมูลอย่างน้อยดังต่อไปนี้ sponsor's name, product information (generic name, test and reference product), study title, protocol and study number, ethics, objectives, study design, administration, sampling, analytical method, pharmacokinetic parameters ดังตัวอย่างในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 : ตัวอย่างรูปแบบสรุปย่อการศึกษา (STUDY SYNOPSIS)

GENERIC NAME Acetaminophen	SPONSOR'S NAME: THAI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES COM. LTD (TPIC)
TEST PRODUCT Paraceto [®]	
REFERENCE PRODUCT Tylenol [®]	
STUDY TITLE:	Comparative Randomized, Single Dose, Two-Way Crossover Open-Label Study to Determine the Bioequivalence of Acetaminophen from Paraceto [®] 500 mg Tablet and Tylenol [®] 500 mg Tablet, After Oral Administration to Healthy Thai Volunteers.
INVESTIGATORS:	Dr. Deeda Jaroenkijakarn, et al.
PROTOCOL NUMBER	TPIC/BEP2550-1
STUDY NUMBER	TPIC/BES2551-1
IRC/ ETHICS APPROVAL DATE	Central Bangkok University Ethic Committee, Thailand Approval Date DD/MM/YYYY
OBJECTIVES:	To investigate the single dose bioequivalence of TPIC (Test Product, Paraceto [®] Tablet) and McNeil (Reference Product, Tylenol [®] Tablet) 500 mg acetaminophen per tablet in healthy adult Thai males after fasting conditions.
DOSAGE REGIMEN	Test Product: Single dose, 500 mg of Paraceto [®] Tablet. Batch No. ####, Exp. Date MM/YY Reference Product: Single dose, 500 mg of Tylenol [®] Tablet. Batch No. ####, Exp. Date MM/YYYY
CLINICAL STUDY SITE	CBU Hospital (Clinical Research Ward)
STUDY SUBJECTS	24 subjects plus 4 alternatives, selected randomly from healthy adult Thai male volunteers.
DEMOGRAPHIC DATA (N = 24)	Age = 28 _± 5.2 year; Height = 165 _± 6.7 cm; Weight 60 _± 9.5 kg
ADMISSION AND CONFINEMENT	Subjects were admitted the night before study drug administration, supervised for at least 10 overnight fasting and confined until collecting the 24-hr sample.
DRUG ADMINISTRATION	Each subject randomly received a single dose of the assigned formulation, administered with 240 ml of water.

ตารางที่ 2 : ตัวอย่างรูปแบบสรุปย่อการศึกษา (STUDY SYNOPSIS) (ต่อ)

GENERIC NAME Acetaminophen	SPONSOR'S NAME: THAI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES COM. LTD (TPIC)
TEST PRODUCT Paraceto [®]	
REFERENCE PRODUCT Tylenol [®]	
STUDY PERIOD	Screening: DD/MM/YYYY - DD/MM/YYYY Enrollment: DD/MM/YYYY - DD/MM/YYYY Period 1: DD/MM/YYYY - DD/MM/YYYY Period 2: DD/MM/YYYY - DD/MM/YYYY
WASHOUT PERIOD	7 days from the first period: DD/MM/YYYY - DD/MM/YYYY
BLOOD SAMPLING SCHEDULE	Thirteen blood samples were drawn at 0.00 (pre-dose sample) and 0.25, 0.5, 1.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0, and 24.0 hours (post-dose). The total volume of blood draw did not exceeded 300 ml.
BLOOD SAMPLING HANDLING	The blood sample for acetaminophen were placed in lithium heparin tubes, centrifuged, and the separating plasma samples were immediately stored at -20° C until analyzed.
CLINICAL SAMPLE STORAGE	CBU Hospital Lab.
ANALYTICAL SITE	CBU Hospital Lab.
BIOANALYTICAL METHODOLOGY	HPLC with UV detector, LLOQ = 50 ng/ml
ANALYTE	Plasma acetaminophen concentration
SAFETY EVALUATION	Both treatments were well tolerated. No clinically significant or serious ADR were observed
SURROGATE PARAMETERS	Drug plasma concentrations to indicate clinical activity.
PRIMARY PHARMACOKINETIC PARAMETERS	C_{max} , AUC_{0-t} , and $AUC_{0-\infty}$
SECONDARY PHARMACOKINETIC PARAMETERS	T_{max} , $(AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty})\%$, $t_{1/2}$, and K_e
PK CONFIDENCE INTERVALS	90% confidence intervals for the log-transformed Test/Reference ratios of : C_{max} (105.72 (99.89-114.32) %) AUC_{0-t} (102.54 (95.24-106.51) %) $AUC_{0-\infty}$ (103.28 (96.12-108.93) %)
CONCLUSION	Point estimates and the 90% confidence intervals for the log-transformed ratios (Test/Reference) for the C_{max} , AUC_{0-t} , and $AUC_{0-\infty}$ were within the 80.00-125.00. Therefore, the bioequivalence of TPIC (Paraceto [®] Tablet) and McNeil (Tylenol [®] Tablet) 500 mg acetaminophen per tablet, can be concluded.
DATE OF REPORT	DD/MM/YYYY

3. สารบัญ (CONTENTS)

ควรประกอบด้วย เลขหน้าของเนื้อหาที่ระบุภายในรายงานฯ แต่ละส่วน เพื่อความสะดวกในการสืบค้นรายละเอียด ควรมีสารบัญของตาราง รูปและกราฟที่ปรากฏในรายงานฯ และของภาคผนวก (Appendix) ด้วย

4. คำย่อ และนิยามศัพท์ (ABBREVIATIONS AND DEFINITION OF TERMS)

ควรประกอบด้วยรายการคำย่อ และนิยามของคำสำคัญ รวมทั้งหน่วยวัด (measurement unit) ที่ใช้ในรายงานการศึกษาฯ นอกจากนี้ในเนื้อหาของรายงานฯ เมื่อปรากฏคำที่ต้องการย่อเป็นครั้งแรกควรแสดงคำเต็มและมีคำย่อที่ใช้อยู่ในวงเล็บ

5. บทนำ (INTRODUCTION)

ให้เขียนอย่างกระชับ ระบุเหตุผล และความจำเป็นของการศึกษาวิจัย งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Relevant literatures) ข้อมูลเกี่ยวกับตัวยาสำคัญที่ใช้ในการศึกษาวิจัย โดยมีเนื้อหาดังต่อไปนี้

5.1 เกสัชวิทยา (Pharmacology)

ประวัติและที่มาของยาโดยสังเขป คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพของยา (Physicochemical properties) เกสัชวิทยาและกลไกการออกฤทธิ์ (pharmacology and mechanism of action) ข้อบ่งใช้ทางการรักษาและขนาดที่ใช้ (therapeutic indication and dosage)

5.2 เกสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

ระบุเกสัชจลนศาสตร์คลินิกของยา ซึ่งครอบคลุมกระบวนการหลักๆ คือการดูดซึม (absorption) การกระจาย (distribution) การเมแทบอลิซึม (metabolism) และ การขับถ่ายยาออกจากร่างกาย (excretion) รวมทั้งค่าพารามิเตอร์ที่สำคัญทางเกสัชจลนศาสตร์ที่มีผู้รายงานไว้แล้ว ที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาชีวสมมูล เช่น C_{max} , AUC, K_e , t_{max} , และ $t_{1/3}$ เป็นต้น

5.3 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events)

ให้ระบุอาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reactions) ข้อควรระวัง ข้อห้ามใช้ และอันตรกิริยากับยาอื่น (precautions, contraindications and drug interactions) เฉพาะที่สำคัญ หรือมีอันตรายรุนแรง และ/หรือพบบ่อย

6. วัตถุประสงค์ (OBJECTIVES)

ให้ระบุรายละเอียดของวัตถุประสงค์การศึกษา ขอบเขตของการวิจัย และประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ โดยอาจใช้ข้อความที่ระบุไว้ใน Protocol เช่น “เพื่อเปรียบเทียบอัตราและปริมาณการดูดซึมของผลิตภัณฑ์ยาสามัญ... กับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ ...เมื่อให้ในขนาดและรูปแบบเดียวกัน” เป็นต้น

7. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (PRODUCT INFORMATION)

ควรมีรายละเอียดที่ทำเป็น ครอบคลุม โดยมีทั้งของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (Test product) และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (Reference product) ที่ใช้ในการศึกษา โดยมีเนื้อหาดังต่อไปนี้

7.1 ข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ

- ชื่อทางการค้า (Trade Name)
- สารสำคัญในการออกฤทธิ์ (Active Ingredient) ความแรงและรูปแบบยาเตรียม (Strength, and Dosage Form)
- เลขที่รุ่นการผลิต (Batch Number) วันที่ผลิต และวันที่หมดอายุ (Manufacturing Date and Expiry Date)
- ความสอดคล้องของขนาดการผลิตสำหรับทดสอบชีวสมมูล (Batch size compliance) ข้อมูลนี้อาจได้จากผู้ให้ทุน
- รายละเอียดของการตั้งตำรับผลิตภัณฑ์ (Product Formulation) ข้อมูลนี้อาจได้จากผู้ให้ทุน
- คุณสมบัติเฉพาะของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (Finished Product Specifications)
- ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต (Name and Address of Manufacturer)

7.2 ข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง

- ชื่อทางการค้า (Trade Name)
- สารสำคัญในการออกฤทธิ์ (Active Ingredient) ความแรงและรูปแบบยาเตรียม (Strength, and Dosage Form)
- เลขที่รุ่นการผลิต (Batch Number) วันที่ผลิต และวันที่หมดอายุ (Manufacturing Date and Expiry Date) เลขทะเบียนยา (registration number)
- ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต (Name and Address of Manufacturer)
- ชื่อและที่อยู่ของผู้นำเข้าหรือผู้แทนจำหน่าย (Name and Address of Importer or Authorization Holder)

7.3 ข้อมูลความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Equivalence Data)

- ปริมาณ/ความแรงของสารสำคัญในการออกฤทธิ์ (Content of Active Ingredient / Potency)
- ความสม่ำเสมอของตัวยาสสำคัญ (Uniformity of Dosage Units)
ข้อมูลนี้อาจได้จากผู้ให้ทุน (can be provided from sponsor) และแสดงไว้เป็นเอกสารแนบภาคผนวก

7.4 ข้อมูลเปรียบเทียบการละลายของตัวยา (Comparison of Dissolution Profiles)

- ให้แสดงข้อมูลผลการทดลองทั้งแบบตารางและรูปภาพ ที่เปรียบเทียบการละลายของผลิตภัณฑ์ยาทั้งสองตำรับในตัวอย่างที่เหมาะสม หรือตามที่กำหนดไว้ในเภสัชตำรับมาตรฐาน เช่น สารละลาย 0.1 M HCl และ/หรือสารละลายอื่นๆ ตามความจำเป็น
- ให้แสดงการวิเคราะห์ผลการเปรียบเทียบรูปแบบการละลาย ในช่วงเวลาที่เหมาะสมและคำนวณพารามิเตอร์ทั้งค่า difference factor (f1) และ similarity factor (f2) พร้อมสรุปผลการเปรียบเทียบให้ชัดเจนด้วย

7.5 หนังสือรับรองพร้อมลงนามของผู้ให้ทุนศึกษาเพื่อยืนยันว่าผลิตภัณฑ์ยาทดสอบเหมือนผลิตภัณฑ์ที่จะผลิตเพื่อจำหน่ายในท้องตลาด (Letter with a signed statement from the applicant confirming that the test product is the same as the one that is submitted for marketing authorization)

สำหรับรายละเอียดตามข้อ 7.1-7.3 อาจแสดงในรูปตารางสรุปเปรียบเทียบระหว่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและยาอ้างอิงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 : ตัวอย่างตารางสรุปการเปรียบเทียบข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและยาอ้างอิง

รายละเอียด	ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (Test product)	ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (Reference product)
ชื่อผลิตภัณฑ์ (Product/Brand Name)
ผู้ผลิต (Manufacturer)
รุ่นการผลิต (Batch/Lot No.)
วันที่ผลิต (Manufacture Date)	DD/MM/YYYY	DD/MM/YYYY
วันที่หมดอายุ (Expiration Date)	DD/MM/YYYY	DD/MM/YYYY
ขนาดความแรง (Strength)	## mg	## mg
ทะเบียนยา (Registration Number)	N/A
รูปแบบยาเตรียม (Dosage Form)
ขนาดรุ่นผลิตที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูล (Bio-batch Size)	N/A
ความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ (Content Uniformity, mean, %CV)	N/A
ขนาดยาที่ใช้ (Dose Administered)	## mg x single dose	## mg x single dose
วิธีการให้ยา (Route of Administration)	PO	PO

8. แผนการศึกษา (INVESTIGATIONAL PLAN)

ควรประกอบด้วยสาระสำคัญที่ต้องแสดงดังต่อไปนี้

8.1 รูปแบบการศึกษาทางคลินิก (Clinical Study Design)

- รูปแบบการศึกษา ให้ระบุรายละเอียดชนิด/รูปแบบการวิจัยที่ใช้ คือ แบบ cross over หรือ parallel รวมถึง washout period และจำนวนอาสาสมัครผู้เข้าร่วมการศึกษา (Number of subjects)
- เกณฑ์การคัดเข้า คัดออก หรือข้อจำกัดเข้มงวดต่ออาสาสมัคร (inclusion, exclusion, restriction)
- เกณฑ์การถอนอาสาสมัครออกจากการศึกษา (Removal or withdrawal of subject from Assessment)
- มาตรฐานของการศึกษา (Standardization of study condition)
- วิธีการให้ยา (Drug administration) ให้ยาพร้อมอาหาร (fed) หรือขณะท้องว่าง (fasted) ให้ยาครั้งเดียว (single dose) หรือให้หลายครั้ง (multiple doses)
- วิธีการประเมินสุขภาพของอาสาสมัคร (Health verification)
- ข้อมูลแสดงรายละเอียดอาสาสมัคร (Subject detail) และจำนวนอาสาสมัคร (Number of subjects) วันที่ทำการศึกษา Period 1 และ Period 2 รวมทั้ง sequence ของการได้รับยา และการเบี่ยงเบนจากวิธีการ [ถ้ามี]
- วิธีและเวลาที่เก็บตัวอย่างเลือด (Sampling protocol/ time) การเตรียมตัวอย่างและการเก็บรักษา sample preparation/ handling, storage)
- ปริมาณเลือดที่เก็บ (Volume of blood collected)
- การเฝ้าระวังอาสาสมัคร (Subject monitoring)
- วิธีตรวจการแสดงออกทางพันธุกรรม (Genetic phenotyping) [ถ้ามี]

8.2 วิธีการให้ยาเพื่อการศึกษา (Study Treatments)

- ขนาดยาที่ใช้ (Single or multiple)
- วิธีสุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยา (Method of assigning subjects to treatment groups, Randomization) อาจแสดงตาราง randomization schedule เพื่อความชัดเจน
- การปกปิด (Blinding)
- ปริมาณน้ำที่ให้ดื่ม (Water volume)

8.3 การบันทึกข้อมูลความปลอดภัยและข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัคร (Clinical and Safety Records)

อาการไม่พึงประสงค์จากยา (Drug related ADR)

8.4 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และวิธีทดสอบ (Pharmacokinetic Parameters and Tests)

- ให้แสดงนิยามและการคำนวณ (Definitions and calculation) ของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญและมีความเกี่ยวข้องทั้งหมด ได้แก่ C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, etc.
- ควรระบุชื่อ computer software พร้อม version ที่ใช้ในการคำนวณด้วย

8.5 วิธีวิเคราะห์ทางสถิติ (Statistical Analyses)

- วิธีวิเคราะห์ข้อมูลที่แปลงค่าแบบลอการิทึม (Log transformed) และข้อมูลที่ไม่ได้แปลงลอการิทึม (Non-log transformed)
- วิธีปรับค่าเวลาที่เก็บตัวอย่างได้ (Sample time adjustments) ไม่ใช่วิธีการปรับระดับยา
- วิธีวิเคราะห์หว่าเรียนซ์ และ computer software พร้อม version ที่ใช้ในการคำนวณ
- มาตรฐานการยอมรับความเท่าเทียมทางชีวสมมูล (Standards for bioequivalence) ระบุวิธีการคำนวณ 90% CI และเกณฑ์การยอมรับที่ใช้
- วิธีหาค่า Power of test

8.6 วิธีวิเคราะห์และการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Assay Methodology and Validation)

- รายละเอียดวิธีวิเคราะห์ยา (Assay method description)
- วันที่เริ่มและสิ้นสุดการวิเคราะห์ในแต่ละช่วง (Start and stop date of each batch) พร้อมรหัสอาสาสมัครที่ได้รับการตรวจวิเคราะห์ระดับยา (List of subjects being analyzed)
- วิธีตรวจสอบความถูกต้อง (Validation procedure) และข้อมูลค่าพารามิเตอร์ที่สำคัญ ได้แก่ selectivity/specificity, accuracy, precision, recovery, stability, LOQ, LOD, linearity, etc.

8.7 การประกันคุณภาพของข้อมูล (Data Quality Assurance)

9. ผลการศึกษาและการอภิปราย (RESULTS AND DISCUSSION)

9.1 ผลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Study Results)

- ลักษณะเชิงประชากรของอาสาสมัคร (Demographic characteristics of the subjects) เลือกแสดงได้เป็น 2 กรณีคือ หากเป็นการศึกษาแบบ *crossover* ให้แสดงรายละเอียดดังตัวอย่างในตารางที่ 4 แต่ถ้าเป็นแบบ *parallel* และมีอาสาสมัครทั้งสองเพศ และหลายเชื้อชาติ ก็ควรมีตารางแจ้งลักษณะข้อมูลเพิ่มดังตารางที่ 5
- รายละเอียดของกิจกรรมทางคลินิก (Details of clinical activity) และการเบี่ยงเบนจากโครงสร้างการวิจัยที่กำหนดไว้ (Deviation from protocol) ดังตารางที่ 6 [ถ้ามี]
- ข้อมูลการใช้ยา/ เสพแอลกอฮอล์/ สูบบุหรี่ (Results of drug/alcohol/smoking usage) ประวัติและผลการตรวจวินิจฉัยทางการแพทย์ (medical history and medical examination) ได้แก่ สัญญาณชีพ (vital sign) และผลทดสอบวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ (diagnostic laboratory test) ของอาสาสมัคร ตารางที่ 7.1-7.2
- รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse reaction) ที่เกิดจากผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงที่พบในระหว่างการศึกษา ดังตัวอย่างใน ตารางที่ 8.1-8.2

9.2 ผลสรุปของการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ยา (Summary of validation and analytical results)

ให้อธิบายผลการศึกษาวิจัยที่พบโดยสังเขป และควรแสดงในรูปตารางสรุปผลดังตารางที่ 9

9.3 ผลการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic Analysis)

เป็นส่วนที่มีความสำคัญมากที่สุด ข้อมูลในส่วนนี้จึงต้องมีรายละเอียดที่ครบถ้วน ถูกต้อง และสามารถสืบค้น ตรวจสอบ เพื่อการประเมินความเท่าเทียมกันทางชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาได้อย่างสะดวกและรวดเร็ว ต้องมีข้อมูลที่ใช้วิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้ และควรมีรายละเอียดอย่างน้อยดังต่อไปนี้

- ข้อมูลแสดงระดับยาที่ตรวจพบในอาสาสมัครแต่ละคนที่เวลาต่างๆ เมื่อได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (ตารางที่ 10) และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (ตารางที่ 11) รวมทั้งแสดงค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือด ที่เวลาต่าง ๆ ภายหลังได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (Mean Drug Concentration VS. Time Curve for Test and Reference Product)
- ภาพแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเฉลี่ยที่เวลาต่างๆ (Mean plasma concentration-time profile) เมื่อ plot ค่าแบบปกติ (linear plot, รูปที่ 1) และเมื่อถูกแปลงเป็นรูปลอการิทึม (semi-logarithmic plot, รูปที่ 2)

- ภาพแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาที่เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครแต่ละคน (Individual subject plasma concentration-time profile) (รูปที่ 3-5) โดยต้องแสดงครบทุกคนทั้งแบบ linear และ semi-logarithmic plot
- พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อาสาสมัครแต่ละคนเมื่อได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (Individual Pharmacokinetic Parameters for Test and Reference Product) (ตารางที่ 12)
- สัดส่วนเปรียบเทียบของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$) อาสาสมัครแต่ละคนระหว่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (Individual Ratio of Test and Reference Product for Pharmacokinetic Parameters) (ตารางที่ 13-15)

ตารางที่ 4: ตัวอย่างข้อมูลลักษณะประชากรของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา กรณีศึกษาแบบ cross over (Demographic data and date of the clinical study of individual subjects)

Subject Sequence	Sex	Age (yr)	Weight (Kg)	Height (m)	BMI	Period 1 Date (DD/MM/YYYY)	Period 2 Date (DD/MM/YYYY)
1 RT	F	21	55	1.70	19.0	12/10/2007	19/10/2007
2 TR	M	20	63	1.76	20.3	12/10/2007	19/10/2007
3
4
5
6
7
...
...
...
...
24
Mean	
SD	
CV%	
Minimum	
Median	
Maximum	
N		24	24	24	24	24	24

ตารางที่ 5: ตัวอย่างข้อมูลลักษณะประชากรของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและยาอ้างอิง กรณีเป็น การศึกษาที่อาสาสมัครคนละกลุ่มกันหรือแบบคู่ขนาน (parallel study)

		กลุ่มการทดลอง (Treatment Group)	
		ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (Test product), N =	ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (Reference product), N =
อายุ (ปี)	Mean \pm SD	50 \pm 15	51 \pm 14
	Range	21 - 67	20 - 66
กลุ่มอายุ (ปี)	< 18	N (%)	N (%)
	18 - 40	N (%)	N (%)
	40 - 64	N (%)	N (%)
	\geq 65	N (%)	N (%)
เพศ	Male	N (%)	N (%)
	Female	N (%)	N (%)
เชื้อชาติ (กรณีมีหลายเชื้อชาติ)	Asian	N (%)	N (%)
	Black	N (%)	N (%)
	Caucasian	N (%)	N (%)
	Hispanic	N (%)	N (%)
	Other	N (%)	N (%)
BMI	Mean \pm SD \pm \pm
	Range--
พารามิเตอร์อื่นๆ (ถ้ามี)	

ตารางที่ 6: ตัวอย่างการแสดงรายละเอียดของเวลาเก็บตัวอย่างเลือดที่เบี่ยงเบนจากวิธีการศึกษาที่กำหนดไว้ (Sampling time point protocol deviations).

Subject number	Time point (hr)	Scheduled time	Actual sampling time	Deviations		Early/Late	Reason for deviation
				Hours	Minutes		
Period 1							
07	24.0	08.40	08.55	-	15	Late	Difficulty in finding vein
.....
.....
.....
.....
Period 2							
10	48.0	08.45	09.15	-	30	Late	Subject came late.
.....
.....
.....
.....

ตารางที่ 7.2: ตัวอย่างการแสดงผลละเอียดผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการคลินิกของอาสาสมัครแต่ละคน (List of individual clinical laboratory examinations. (continued))

Lab. Parameter	Normal Range	Units	Pre-study Laboratory value						
			Subject Number						
			1	2	3	24
Hematology								
Hemoglobin	13-17	g/dL	15
Hematocrit	45-52 (M), 37-48 (F)	%	40
RBC count	4.5-6.5	million/mm ³	5.02
Platelet count	1.5-4.0	cells/mm ³	2.0
Wbc count (total)	4,000-11,000	cells/mm ³	6,500
Neutrophils	40-80	%	65
Lymphocytes	20-40	%	30
Monocytes	2.0-10.0	%	3.0
Eosinophil	1.0-6.0	%	1.0
Blood group	-	A/B/AB/O	B
Urine analysis									
Appearance	Clear, colorless-pale yellow	-	Pale yellow
pH	4.5-8.0	-	5.0
Specific gravity	1.002-1.020	-	1.015
Protein	Absent	-	Absent
Glucose/Sugar	Absent	-	Absent
Bilirubin	Absent	-	Absent
Ketones	Negative	-	Negative
Blood	Absent	-	Absent
Leukocytes	< 2-4	cells/ μ L	1-2

ตารางที่ 8.1: ตัวอย่างสรุปข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบในอาสาสมัครระหว่างการได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (TEST PRODUCT, T)

Subject	AE	Dosing (D/T)	Onset (D/T)	Resolution (D/T)	AE Duration	Severity	Outcome	Relationship
01	Flatulence	7/10/07 / 7.30	7/10/07 / 8.30	7/10/07 / 15.00	7 h 30 min	Mild	Spontaneous	Possible
02	Diarrhea	7/10/07 / 7.40	7/10/07 / 11.30	7/10/07 / 12.00	30 min	Mild	Spontaneous	Possible
04	Headache	7/10/07 / 7.40	8/10/07 / 03.00	8/10/07 / 05.00	2 h	Moderate	Spontaneous	Probable
20	Diarrhea	7/10/07 / 7.30	7/10/07 / 12.30	7/10/07 / 12.45	15 min	Mild	Spontaneous	Possible
....
....
....

ตารางที่ 8.2: ตัวอย่างสรุปข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบในอาสาสมัครระหว่างการได้รับผลิตภัณฑ์อ้างอิง (REFERENCE PRODUCT, R)

Subject	AE	Dosing (D/T)	Onset (D/T)	Resolution (D/T)	AE Duration	Severity	Outcome	Relationship
03	GI upset	28/10/2007 /7.30	28/10/2007 /8.30	28/10/2007 /11.30	3 h	Mild	Spontaneous	Probable
09	Drowsiness	28/10/2007/7.30	28/10/2007 /12.30	28/10/2007 /15.30	3 h	Mild	Spontaneous	Possible
18	Headache	28/10/2007/7.30	28/10/2007 /11.00	28/10/2007 /12.30	1 h 30 min	Mild	Spontaneous	Probable
22	Diarrhea	28/10/2007 /7.30	28/10/2007/22.00	28/10/2007/22.10	10 min	Mild	Spontaneous	Probable
....
....
....

ตารางที่ 9: ตัวอย่างสรุปผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ยา

Information Requested	Data
Analyte (drug)	Provide the name(s) of the analyte(s)
Internal standard (IS)	Identify the internal standard used
Method description	Brief description of extraction method; analytical method
Lower limit of quantitation	LLOQ/LOQ, units
Average recovery of drug (%)	%
Average recovery of internal standard (%)	%
Standard curve concentrations (units/mL)	Standard curve range and appropriate conc. units
Regression analysis	Regression Model and weighting factor
QC concentrations (units/mL)	List all the concentrations used
QC Intraday precision range (%)	Range or per QC
QC Intraday accuracy range (%)	Range or per QC
QC Interday precision range (%)	Range or per QC
QC Interday accuracy range (%)	Range or per QC
Freeze-thaw stability (cycles)	# cycles
Long-term stability (days)	17 days @-20°C (or other)
Short-term stability (hrs)	hours @ room temperature
Post-preparative stability e.g. autosampler stability (hrs)	hours @ room temperature
Stock-solution stability (days)	days @ 4°C
Selectivity	No interfering peaks noted in blank plasma samples

ตารางที่ 10: ตัวอย่างผลข้อมูลระดับยาในเลือดของอาสาสมัครแต่ละคนที่เวลาต่างๆ (h) ภายหลังจากได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (TEST PRODUCT, T)

Subject	S	P	Drug plasma concentration (ng/ml) for test product [T] at time (h)													
			0.25	0.5	0.75	1	2	3	4	6	8	10	12	16	24	48
1	RT	2	1.30	6.38	9.56	10.20	11.91	10.99	9.69	9.04	9.31	8.25	4.04	3.69	2.19	BLQ
2	TR	1	3.63	11.77	23.15	24.16	28.95	25.87	18.10	15.67	16.28	15.86	9.66	8.18	4.82	1.95
3
4
5
6
7
..
..
..
..
24
Mean		
SD		
CV%		
Minimum		
Maximum		
N			24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24

S = sequence of drug treatment, P = period of drug treatment, BLQ = below limit of quantification.

Any concentration below LLOQ was record as BLQ except at time 0.

Zero is used in the calculation of area under the curve (AUC) for times preceding the first observed concentration and in the calculation of summary statistics.

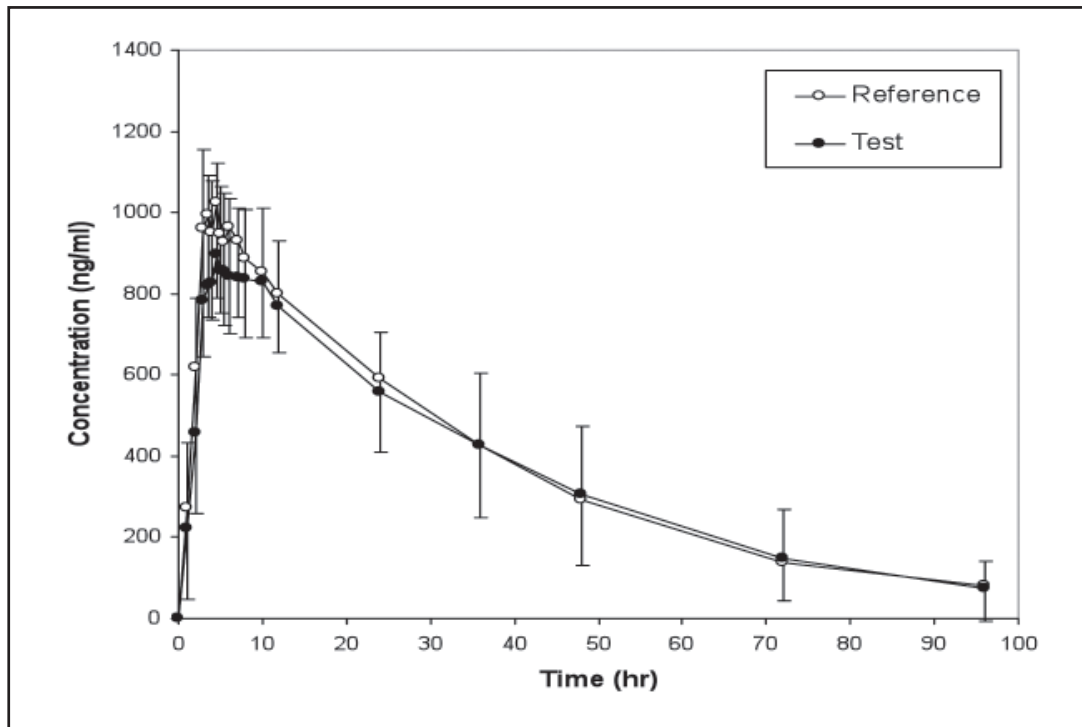
ตารางที่ 11: ตัวอย่างผลข้อมูลระดับยาในเลือดของอาสาสมัครแต่ละคนที่เวลาต่างๆ (h) ภายหลังจากได้รับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (REFERENCE PRODUCT, R)

Subject	S	P	Drug plasma concentration (ng/ml) for reference product [R] at time (h)													
			0.25	0.5	0.75	1	2	3	4	6	8	10	12	16	24	48
1	RT	1	0.57	2.91	7.17	10.66	15.32	12.47	12.09	9.63	8.06	7.38	5.42	3.31	2.30	BLQ
2	TR	2	BLQ	2.89	6.79	13.05	24.05	22.20	22.75	20.44	15.93	15.21	9.66	10.84	5.28	3.00
3
4
5
6
7
..
..
..
..
24
Mean		
SD		
CV%		
Minimum		
Maximum		
N			24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24

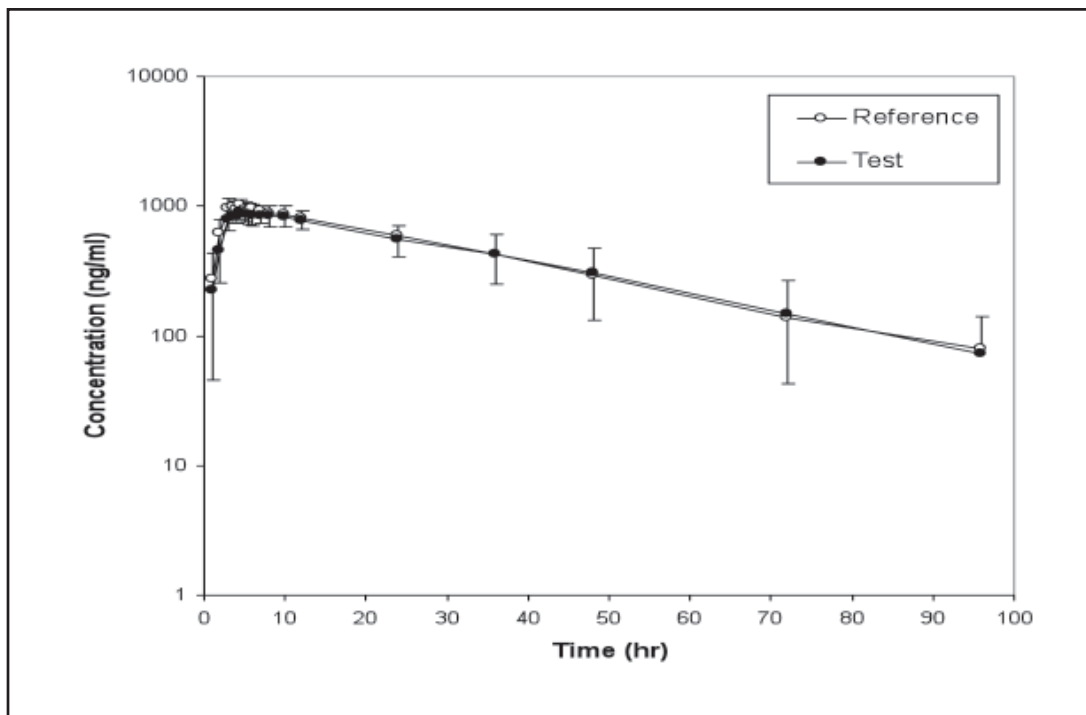
S = sequence of drug treatment, P = period of drug treatment, BLQ = below limit of quantification.

Any concentration below LLOQ was record as BLQ except at time 0.

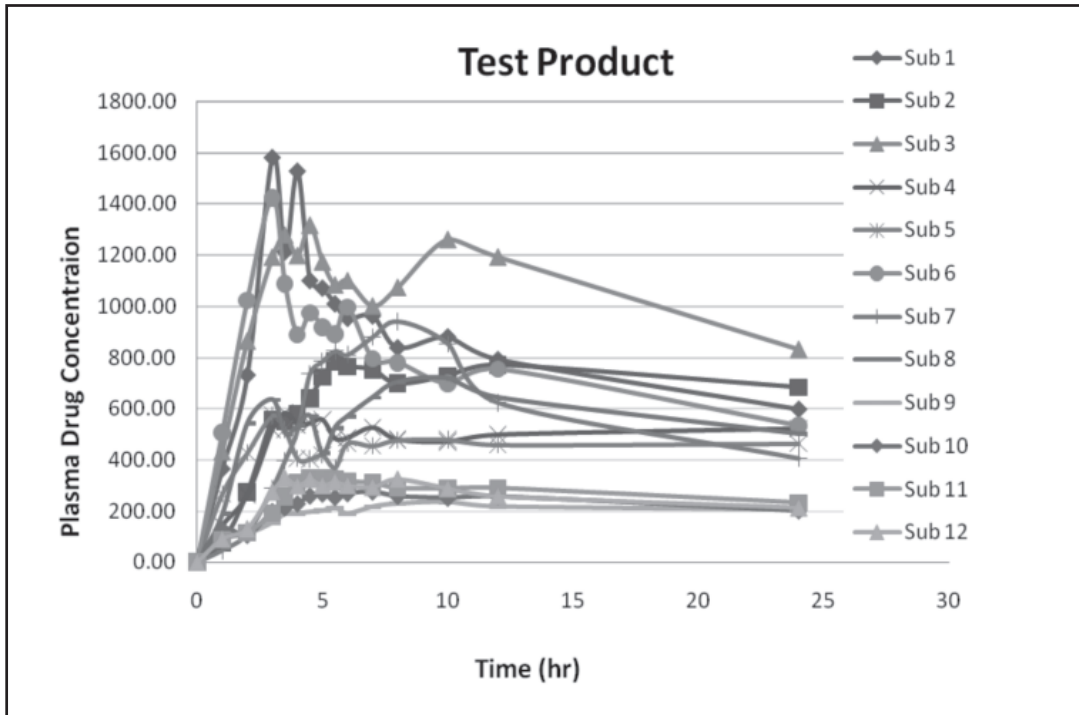
Zero is used in the calculation of area under the curve (AUC) for times preceding the first observed concentration and in the calculation of summary statistics.



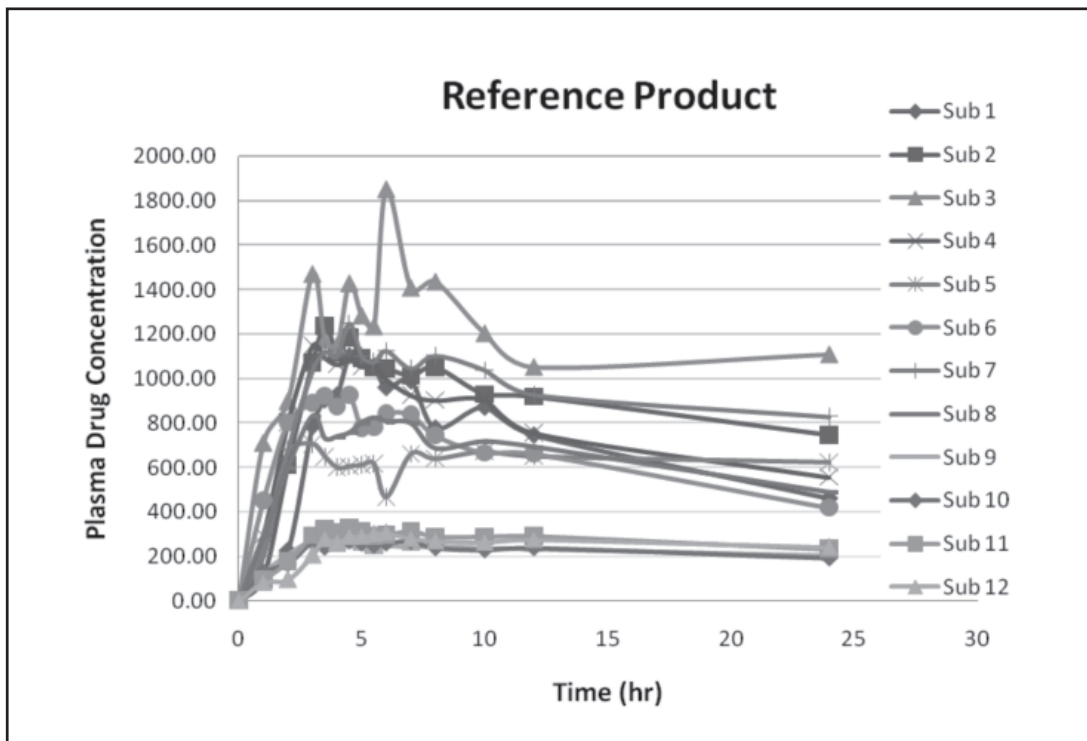
รูปที่ 1 ตัวอย่างกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเฉลี่ยที่เวลาต่างๆในอาสาสมัครเมื่อได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ และยาอ้างอิงเมื่อใช้ค่าปกติ (Linear plot of mean drug concentrations versus time in study subjects (N =24))



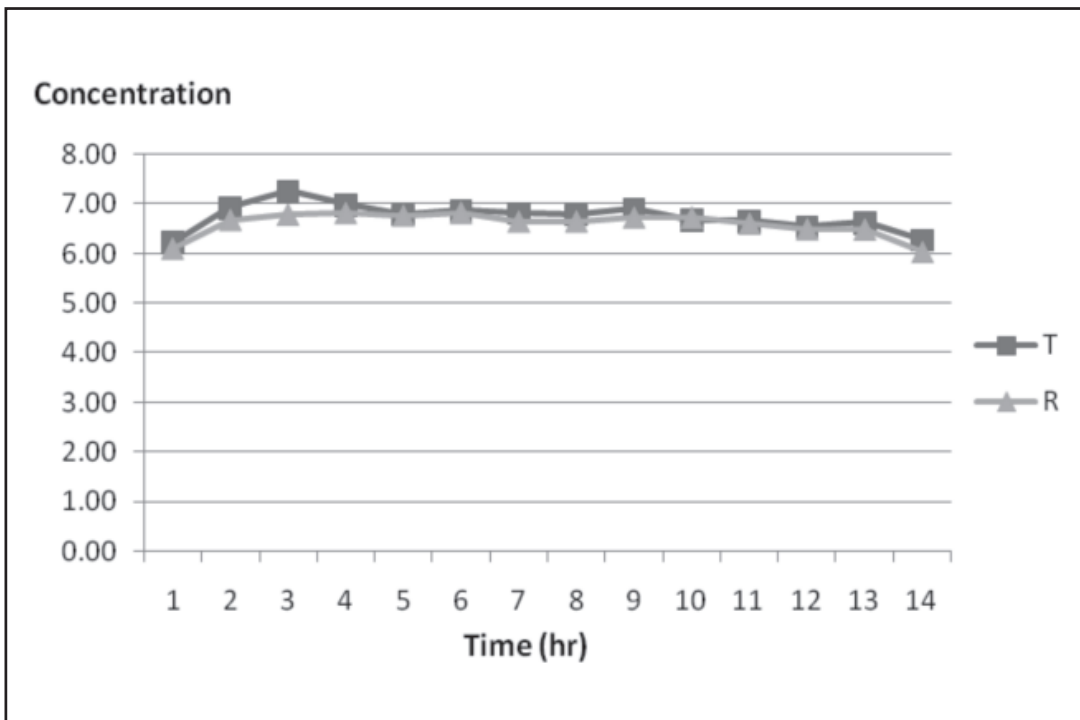
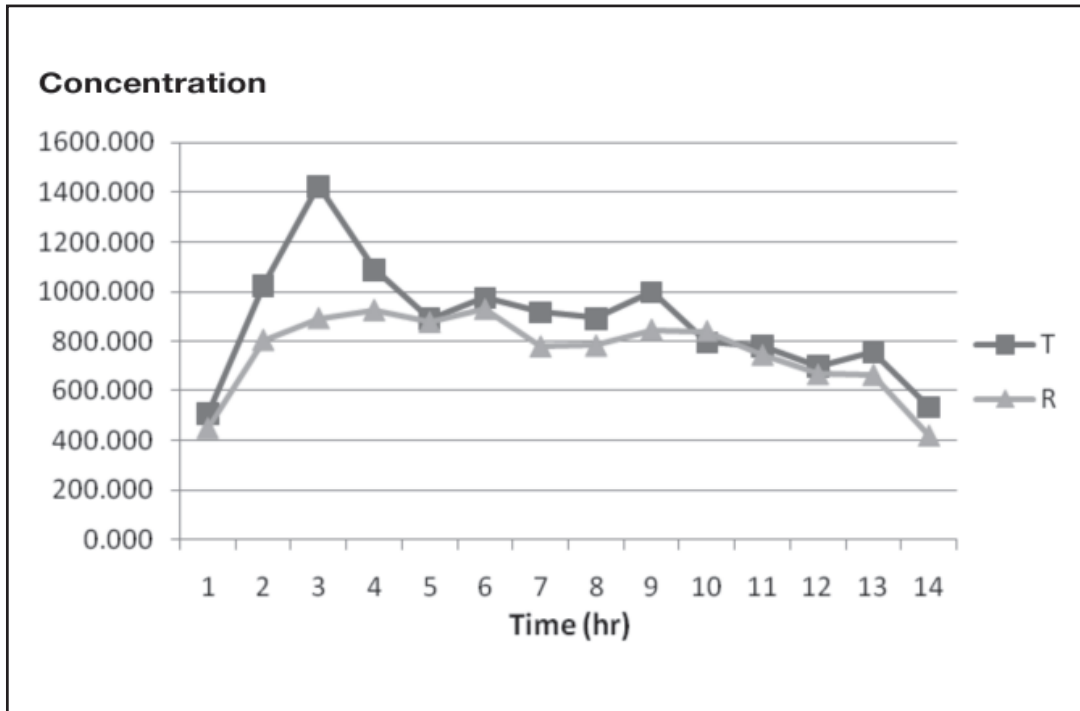
รูปที่ 2 ตัวอย่างกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเฉลี่ยที่เวลาต่างๆในอาสาสมัครเมื่อได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงเมื่อใช้ค่าระดับยาที่ถูกแปลงเป็นลอการิทึม (Semi-logarithmic plot of mean drug concentrations versus time in study subjects (N =24))



รูปที่ 3 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาที่เวลาต่างๆในอาสาสมัครแต่ละราย (Individual Subject Profile or Spaghetti Plot) เมื่อได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (T)



รูปที่ 4 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาที่เวลาต่างๆในอาสาสมัครแต่ละราย (Individual Subject Profile or Spaghetti Plot) เมื่อได้รับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (R)



รูปที่ 5 ตัวอย่างกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาที่เวลาต่างๆในอาสาสมัครแต่ละคนเมื่อได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (T) และยาอ้างอิง(R) เมื่อใช้ค่าปกติ (ภาพบน) และ เมื่อใช้ค่าระดับยาที่ถูกแปลงเป็นลอการิทึม (ภาพล่าง)

ตารางที่ 12: ตัวอย่างการแสดงผลพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อาสาสมัครแต่ละคนเมื่อได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (TEST PRODUCT, T) และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (REFERENCE PRODUCT, R)

Subject	Sequence	T _{max} (h)		C _{max} (ng/ml)		AUC _{0-t} (ng.h/ml)		AUC _{0-∞} (ng.h/ml)		AUC _{0-t} /AUC _{0-∞}		Half-life (h)		Kel (h ⁻¹)	
		Formulation		Formulation		Formulation		Formulation		Formulation		Formulation		Formulation	
		T	R	T	R	T	R	T	R	T	R	T	R	T	R
1	RT	5.00	3.00	15.32	11.91	316.35	307.93	333.65	317.58	94.13	96.99	20.97	18.49	0.03	0.04
2	TR	4.50	4.00	24.05	28.94	708.24	694.48	729.97	721.85	97.21	96.24	22.40	24.41	0.06	0.03
3
4
5
6
7
..
..
..
..
24
Mean	
SD	
CV%	
Minimum	
Maximum	
N		24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24

ตารางที่ 13: ตัวอย่างผลการวิเคราะห์สัดส่วนพารามิเตอร์ C_{max} ของอาสาสมัครแต่ละคนเมื่อได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (TEST PRODUCT, T) และผลิตภัณฑ์อ้างอิง (REFERENCE PRODUCT, R)

Subject	C_{max} (ng/mL)					
	Test (T)		Reference (R)		Ratio (T/R)	
	Untransformed data	Transformed data (ln)	Untransformed data	Transformed data (ln)	Untransformed data	Transformed data (ln)
1	15.32	2.7292	11.91	2.4774	1.29	1.1016
2	17.88	2.8837	12.76	2.5463	1.40	1.1325
3
4
5
6
7
..
..
..
..
24
Mean
SD
% CV
Min
Max
N	24	24	24	24	24	24

ตารางที่ 14: ตัวอย่างผลการวิเคราะห์สัดส่วนพารามิเตอร์ AUC_{0-t} ของอาสาสมัครแต่ละคนเมื่อได้รับผลิตภัณฑ์ยา ทดสอบ (TEST PRODUCT, T) และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (REFERENCE PRODUCT, R)

Subject	AUC_{0-t} (ng.h/mL)					
	Test (T)		Reference (R)		Ratio (T/R)	
	Untransformed data	Transformed data (ln)	Untransformed data	Transformed data (ln)	Untransformed data	Transformed data (ln)
1	316.35	5.7568	307.93	5.7299	1.0273	1.0047
2	708.22	6.5628	694.48	6.5432	1.0198	1.0030
3
4
5
6
7
..
..
..
..
24
Mean
SD
% CV
Min
Max
N	24	24	24	24	24	24

ตารางที่ 15: ตัวอย่างผลการวิเคราะห์สัดส่วนพารามิเตอร์ $AUC_{0-\infty}$ ของอาสาสมัครแต่ละคนเมื่อได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (TEST PRODUCT, T) และผลิตภัณฑ์อ้างอิง (REFERENCE PRODUCT, R)

Subject	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)					
	Test (T)		Reference (R)		Ratio (T/R)	
	Untransformed data	Transformed data (ln)	Untransformed data	Transformed data (ln)	Untransformed data	Transformed data (ln)
1	333.67	5.8102	317.59	5.7608	1.0506	1.0086
2	729.97	6.5930	721.80	6.5817	1.0113	1.0017
3
4
5
6
7
..
..
..
..
24
Mean
SD
% CV
Min
Max
N	24	24	24	24	24	24

9.4 ผลการวิเคราะห์ทางสถิติ (Statistical Analyses)

ให้แสดงผลตามข้อพิจารณาทางสถิติที่ใช้ (Statistical considerations)

- ผลสรุปการวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ T_{max} , C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, extrapolated AUC, $t_{1/2}$, % และ K_{el} (ตารางที่ 16)

ตารางที่ 16 : ตัวอย่างการแสดงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญและผลวิเคราะห์ทางสถิติ

Product/Statistics	T_{max} (h)	C_{max}^* (ng/mL)	AUC_{0-t}^* (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}^*$ (ng.h/mL)	%ext. AUC	$t_{1/2}$ (h)	K_{el} (1/h)
Formulation T							
Mean
CV (%)
N
Formulation R							
Mean
CV (%)
N
Ratio of least square mean							
T/R (%)
90% Confidence Intervals (T/R)							
Lower Limit:
Upper Limit:
Power (%)
Intra-subject CV (%)

* Log-transformed parameters, the antilog of the mean (i.e. the geometric mean) is reported

- ผลวิเคราะห์หือทธิพลจาก subject, sequence, period และ treatment (formulation) ในรูปตารางแสดงผลการวิเคราะห์ความแปรปรวน (ANOVA Table) (ตารางที่ 17) และผลการประมาณค่าเฉลี่ยของทางเภสัชจลนศาสตร์โดยวิธี least squares (ตารางที่ 18)

ตารางที่ 17 : ตัวอย่างตารางผลการวิเคราะห์ความแปรปรวน (ANOVA Table) ของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ C_{max} , AUC_{0-t} และ $AUC_{0-\infty}$

Sources	C_{max} (Ln transformed data)				
	D.F.	SS	MS	F	p-values
Subject (Sequence)	22	2.3117	0.1051	5.0408	0.0001
Sequence	1	0.0245	0.0245	1.1753	0.6338
Period	1	0.0377	0.0377	1.8085	0.1925
Treatment (Formulation)	1	0.0723	0.0723	3.4684	0.0760
Error	22	0.4586	0.0208	-	-
Total	47	2.9047	-	-	-
Sources	AUC_{0-t} (Ln transformed data)				
Subject (Sequence)
Sequence
Period
Treatment (Formulation)
Error	-	-
Total	-	-	-
Sources	$AUC_{0-\infty}$ (Ln transformed data)				
Subject (Sequence)
Sequence
Period
Treatment (Formulation)
Error	-	-
Total	-	-	-

- แสดงผลการประเมินค่าช่วงแห่งความเชื่อมั่น (90% confidence interval) สำหรับค่าสัดส่วนพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ในการประเมินความเท่าเทียมทางชีวสมมูลคือ C_{max} และ AUC ทั้งที่ได้จากข้อมูลเมื่อแปลงข้อมูลเป็นแบบลอการิทึม (logarithmic) (ตารางที่ 18)

ตารางที่ 18 : ตัวอย่างการแสดงผลการประมาณค่าเฉลี่ยของอัตราส่วน (Ratio of Log-transformed Least Square Mean) และช่วงแห่งความเชื่อมั่น (90% confidence interval) ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ในการประเมินความเท่าเทียมทางชีวสมมูล

Parameter	Ratio of Least Square Mean	90 % C.I.
Ln C_{max}		
Ln AUC_{0-t}		
Ln $AUC_{0-\infty}$		

10. สรุปผลการศึกษา (CONCLUSION)

ให้บรรยายสรุปเฉพาะที่สำคัญและเกี่ยวข้องกับการแสดงความเท่าเทียมทางชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง รวมทั้งการแปลผลวิเคราะห์ทางสถิติที่นำมาสู่ข้อสรุปดังกล่าวนี้ด้วย

11. เอกสารอ้างอิง (REFERENCES)

อาจเลือกแสดงได้ในแบบ Harvard System หรือแบบ Vancouver System หรือแบบอื่นๆ ที่เป็นมาตรฐาน และมีที่มาของระบบอ้างอิงอย่างชัดเจน โดยควรเป็นแบบเดียวกันตลอดทั้งรายงานเพื่อช่วยในการสืบค้นหรืออ้างอิงในกรณีที่ผู้ประเมินต้องการรายละเอียดที่เกี่ยวข้องเพิ่มเติม ดังอย่างการอ้างอิงของทั้งระบบ Harvard System c]แบบ Vancouver System อาจทำได้ดังต่อไปนี้

The Harvard System

YOU, C.H., LEE, K.Y., CHEY, W.Y., MENGUY, R. (1980) Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting, *Gastroenterology* 79, pp.311-4.

Royal College of General Practitioners (1998). The primary health care team. [Online].

Available from: URL:<http://www.rcgp.org.uk/informat/publicat/rcf0021.htm> [Accessed August 22 1999].

The Vancouver System

You CH, Lee KY, Chey WY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

Royal College of General Practitioners . The primary health care team. [Online]. 1998 [cited 1999

Aug 22]; [10 screens]. Available from: URL:<http://www.rcgp.org.uk/informat/publicat/rcf0021.htm> [Accessed August 22 1999].

12. ภาคผนวก (APPENDICES)

12.1 โครงร่างงานศึกษาวิจัยที่ได้รับการอนุมัติ และ/หรือ หนังสือรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (Approval of the Institutional Review Board) ควรมีรายละเอียดประกอบการพิจารณาได้แก่

- หนังสืออนุมัติรับรองโครงร่างฯ ของหน่วยงานที่มีอำนาจ เช่น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (ถ้ามี)
- หนังสือรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของสถาบันหรือหน่วยงาน (Approval of the Institutional Review Board)
- โครงร่างวิธีศึกษาวิจัย (Study Protocol)
- แบบแสดงความยินยอม (Informed Consent Form)
- รายละเอียดของอาหารที่อาสาสมัครได้รับ (Diet Listing)
- รายละเอียดของการเบี่ยงเบนจากโครงร่างฯ (Protocol Deviation Listing) [ถ้ามี]
- รายละเอียดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (List of Adverse Events) อาจเลือกแสดงได้หลายแบบ ตัวอย่างเช่นที่แสดงใน ตารางที่ 19 [ถ้ามี]
- Case report form

ตารางที่ 19 : ตัวอย่างการแสดงผลละเอียดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบระหว่างการศึกษาระยะเวลาสั้น

Body System / Adverse Event	Reported AE Incidence by Treatment Groups	
	ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (Test product)	ผลิตภัณฑ์อ้างอิง (Reference product)
Body as a whole		
Dizziness	N (%)	N (%)
<i>Etc.</i>	N (%)	N (%)
Cardiovascular		
Hypotension	N (%)	N (%)
<i>Etc.</i>	N (%)	N (%)
Gastrointestinal		
Constipation	N (%)	N (%)
<i>Etc.</i>	N (%)	N (%)
Other organ system	N (%)	N (%)
Total	N (%)	N (%)

12.2 รายงานการประเมินผลการวิเคราะห์ (Validation Report) พร้อมข้อมูลดิบโครมาโตแกรม (raw chromatograms) อย่างน้อย 20% อาจจัดทำในรูปรายงานแยก ที่มีชื่อผู้รับผิดชอบการวิเคราะห์ รายละเอียดของการทดลอง ควรประกอบด้วยข้อมูลผลการวิเคราะห์ ดังต่อไปนี้

- ความถูกต้องและแม่นยำของการวัดระดับยาที่ต่ำสุดที่วัดปริมาณได้ (LLOQ) (ตารางที่ 20) ความถูกต้องและแม่นยำของการวัดระดับยาที่ความเข้มข้นต่างๆ ทั้งที่ทำในวันเดียวกัน และต่างกัน (within-day and between-day) (ตารางที่ 21)
- ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (linearity) ระหว่าง response กับความเข้มข้นของยาที่ระดับต่างๆ โดยใช้ regression equation (รูปที่ 6) และระบุ weighing factor (ถ้าใช้)
- การหา % recovery ของยา (ตารางที่ 22), และ internal standard ที่ผ่านกระบวนการสกัดจากพลาสมา
- ความจำเพาะเจาะจงของวิธีการวิเคราะห์ (Selectivity)

- ความคงตัวของยาในพลาสมาที่อยู่ในระหว่างการวิเคราะห์ได้แก่ freeze-thaw stability (ตารางที่ 23), short-term stability (ตารางที่ 24), long-term stability (ตารางที่ 25), post-preparation stability (ตารางที่ 24) และ stock-solution stability (ตารางที่ 27), เป็นต้น
- หัวข้ออื่นๆ ตามความเหมาะสม เช่น dilution integrity, matrix effect, anticoagulant effect, etc.

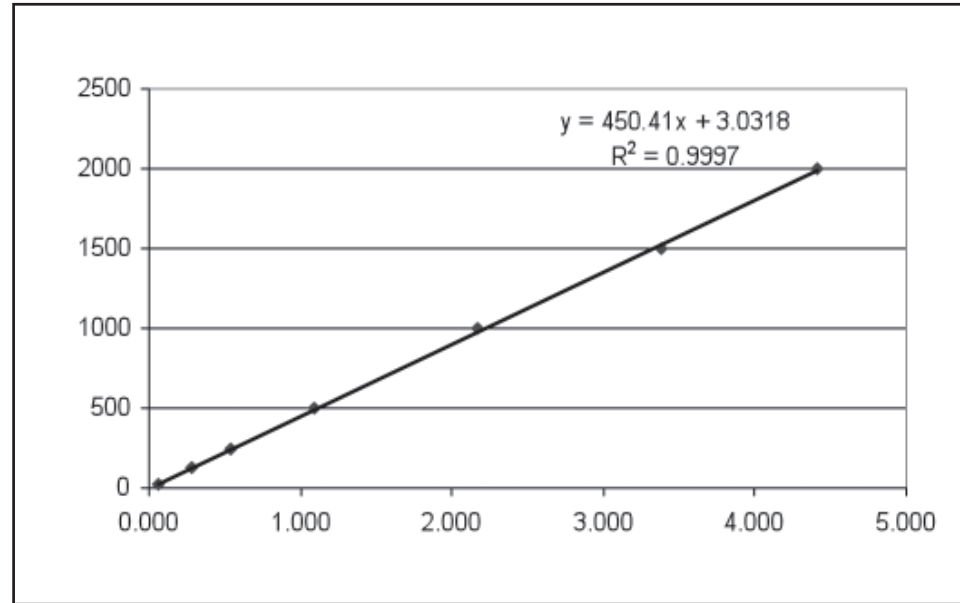
ตารางที่ 20 : ตัวอย่าง Within-batch and between-batch precision and accuracy of LLOQ (25 ng/ml) of drug analysis.

Within-batch			Between-batch		
Sample number	Measured value	% Accuracy	Day	Measured value	% Accuracy
1	26.07	104.29	1	25.40	101.60
2	26.75	106.99	2	24.44	97.76
3	3
4	4
5			
5			
Mean	Mean
SD	SD
%CV	%CV

Data expressed as mean of 5 determinations.

ตารางที่ 21 : ตัวอย่าง Within-batch and between- batch precision and accuracy of drug analysis at three different concentrations i.e. low (LC), medium (MC) and high (HC).

Within-batch precision				Between-batch precision			
Sample/ Batch	LC	MC	HC	Sample	LC	MC	HC
1	74.79	1021.57	1914.46	1	83.54	886.06	1728.14
2	73.81	1014.99	1701.05	2	81.71	999.16	1705.85
3	3
4	4
5	5
Mean	Mean
SD	SD
% CV	% CV
Within-batch accuracy							
Sample/ Batch	LC		MC		HC		
	Measured value	% Accuracy	Measured value	% Accuracy	Measured value	% Accuracy	
1	74.79	99.72	1021.57	102.16	1914.46	106.36	
2	73.81	98.41	1014.99	101.50	1701.05	94.50	
3	
4	
5	
Mean	
SD	
% CV	
Between-batch accuracy							
Sample/ Batch	LC		MC		HC		
	Measured value	% Accuracy	Measured value	% Accuracy	Measured value	% Accuracy	
1	73.54	98.05	886.06	88.61	1728.14	96.01	
2	78.71	104.95	999.16	99.92	1705.85	94.77	
3	
4	
5	
Mean	
SD	
% CV	



	CONCENTRATION (ng/ml)							SLOPE	INTERCEPT	R ²
Nominal Concentration	25.00	125.00	250.00	500.00	1,000.00	1,500.00	2,000.00	450.41	3.0318	0.9997
Back calculated concentration	23.20	128.00	267.00	512.03	1,039.34	1,567.01	2,010.59			
% Nominal	92.80	102.40			

รูปที่ 6 ตัวอย่างเส้นกราฟมาตรฐานของการวิเคราะห์ ความเป็นเส้นตรงของเส้นกราฟมาตรฐานของการวิเคราะห์ยาในตัวอย่างเลือด

ตารางที่ 22 : ตัวอย่างการหา % recovery ของยา และ internal standard ในตัวอย่างเลือดเมื่อผ่านการสกัด ก่อนนำไปวิเคราะห์หาปริมาณ

Assay no.	Peak Response					
	LQC		MQC		HQC	
	Un-extracted	Extracted	Un-extracted	Extracted	Un-extracted	Extracted
1	84.442	80.523	145.234	135.717	247.527	266.067
2	82.856	88.050	143.994	138.685	265.931	269.555
3
4
5
Mean
SD
%CV
% Recovery

ตารางที่ 23 : ตัวอย่างความคงตัวของยาในตัวอย่างเลือดเมื่อผ่านการเก็บรักษา freeze-thaw 3 cycles

Assay No	Low QC (ng/ml)		High QC (ng/ml)	
	0 cycle	3 cycle	0 cycle	3 cycle
1	70.11	69.27	1583.91	1526.60
2
3
4
5
Mean
SD
%CV
% Change

ตารางที่ 24 : ตัวอย่างความคงตัวของยาในตัวอย่างเลือดเมื่อนำมาไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลาต่างๆ ก่อนทำการสกัด (Short Term Stability)

No.	LQC (ng/ml)			HQC (ng/ml)		
	0 hr	3 hr*	6 hr*	0 hr	3 hr*	6 hr*
1	70.11	62.68	65.77	1822.51	1902.15	1792.23
2
3
Mean
SD
CV
% Change	-	-

* เวลาที่ใช้ขึ้นกับระยะเวลาที่คาดว่าตัวอย่างเลือดจะอยู่ที่อุณหภูมิห้องนานเท่าใดจนกว่าจะเตรียมการวิเคราะห์เสร็จ

ตารางที่ 25 : ตัวอย่างความคงตัวของยาในตัวอย่างเลือดเมื่อเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิ -80 °C หรือ อุณหภูมิอื่นที่ใช้เก็บรักษาตัวอย่างเลือด

Day after storage*	Low QC (ng/ml)		High QC (ng/ml)	
	Mean concentration (ng/ml)	% Deviation	Mean concentration (ng/ml)	% Deviation
0	75.63	0	1746.55	0
14	74.99	-0.85	1822.51	4.35
28	74.91	-0.95	1776.61	1.72
.....
.....
180	62.22	-17.73	1545.94	-11.49

* เวลาที่ใช้ควรครอบคลุมระยะเวลาตั้งแต่เริ่มเก็บตัวอย่างเลือดจากอาสาสมัครจนกระทั่งการวิเคราะห์ตัวอย่างสุดท้ายสิ้นสุด

ตารางที่ 26 : ตัวอย่างความคงตัวของยาหลังจากสกัดและตั้งไว้ในเครื่องฉีดสารตัวอย่างอัตโนมัติ (Postpreparative Stability)

No.	LQC (ng/ml)			HQC (ng/ml)		
	0 hr	6 hr*	12 hr*	0 hr	6 hr*	12 hr*
1	70.11	62.68	65.77	70.11	62.68	65.77
2
3
Mean
SD
CV
% Change	-	-

* เวลาที่ใช้ขึ้นกับระยะเวลาที่คาดว่าจะใช้ในการวิเคราะห์ตัวอย่างในแต่ละ batch size

ตารางที่ 27 : ตัวอย่างความคงตัวของสารละลายมาตรฐานของตัวยาและ Internal Standard ที่เก็บรักษาไว้ที่ อุณหภูมิ.....°C

Day after storage*	Stock of Analyte (ng/ml) at ...°C		Stock of IS (ng/ml) at ...°C	
	Mean concentration (ng/ml)	% Deviation	Mean concentration (ng/ml)	% Deviation
0	75.63	0	746.55	0
1	74.99	-0.85	760.51	+1.87
3
.....
.....
30

* เวลาที่ใช้ควรครอบคลุมระยะเวลาที่คาดว่าจะเก็บสารละลายมาตรฐานนั้นไว้

ตารางที่ 28: ตัวอย่างการประเมินความเที่ยงของวิธีวิเคราะห์จากตัวอย่างควบคุมคุณภาพ (QC) ที่ใช้ระหว่างการวิเคราะห์ตัวอย่างชีวสมมูล

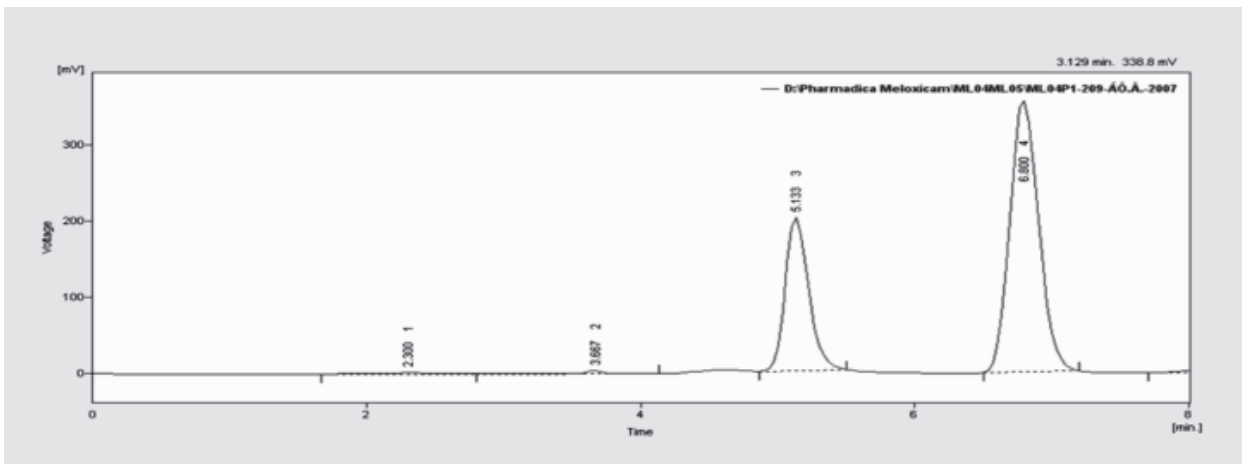
Run No.	Subject No.	LQC (75 ng/mL)		MQC (2400 ng/mL)		HQC (4800 ng/mL)	
		Cal conc.	% RD	Cal conc.	% RD	Cal conc.	% RD
1	01	75.64	0.85	2545.94	2.29	4904.92	2.19
		70.65	-5.80	2422.62	0.94	4938.65	2.89
2	02, 03	78.47	4.63	2244.88	-6.46	4985.66	3.87
		79.60	6.13	2280.97	-4.96	4841.87	0.87
3	04	71.63	-4.50	2351.42	-2.02	4810.63	0.22
		*62.83	-16.23	2340.97	-2.46	4783.61	-0.34
..
..
..
..
Mean		72.44	2355.84	4808.73
SD		4.53	59.58	140.36
Accuracy (%RD)		-3.42	-1.84	0.18
Precision (%CV)		6.26	2.53	2.92

* Value outside acceptance limit.

ตารางที่ 29 : ตัวอย่างการสรุปผลประเมินความเที่ยงของวิธีวิเคราะห์เมื่อประเมินจากกราฟมาตรฐาน (Standard Curve) และตัวอย่างควบคุมคุณภาพ (QC) ที่ใช้ระหว่างการวิเคราะห์ตัวอย่างชีวสมมูล*

Summary of the Experimental Parameters and Results of the Validation of a High performance Liquid Chromatographic Method for the Determination of Sertraline in Human Plasma		
EXPERIMENTAL PARAMETERS	VALIDATION	
Analyte	Sertraline	Paroxetine
Biological Matrix	Plasma	Plasma
Detection (m/z)	306.1-275.1	330.2-192.0
Retention Time (minute)	0.9-1.5	0.9-1.5
Analytical Range (ng/mL)	0.306-50.052	-
Minimum Quantifiable (ng/mL)	0.306	-
Within Batch Accuracy (%)	80.9-100.2	-
Between Batch Accuracy (%)	88.7-98.1	-
Within Batch Precision (%CV)	2.3-9.3	-
Between Batch Precision (%CV)	3.4-11.6	-
% Recovery	LQC-55.6 MQC-55.7 HQC-56.5	- MQC-101.1 -
% Stability (Mean)		
Freeze/thaw III	97.6-102.7	-
Bench Top (5.25 Hours)	98.3-98.6	-
In-injector (23.95 Hours)	98.6-101.2	-
- Stock Solution (18 Days)	94.7	91.8
- LongTerm (17 Days) (-70 °C)	93.8-96.4	-
- LongTerm (17 Days) (-20 °C)	94.7	-
Dilution Integrity		
2 Times Dilution		
Accuracy (%)	97.8	-
Precision (% CV)	2.6	-
4 Times Dilution		
Accuracy (%)	93.7	-
Precision (%CV)	2.1	-
- Matrix Effect		
Accuracy (%)	95.9-103.5	-
Precision (% CV)	4.3-6.1	-
Ruggedness		
Within Batch Accuracy (%)	97.0-107.1	-
Within Batch Precision Z%CV)	3.9-7.0	-
Effect of anticoagulant		
ACPD		
Accuracy (%)	95.8-100	-
Precision (%CV)	3.5-5.5	-
EDTA		
Accuracy (%)	93.6-100.0	-
Precision (%CV)	2.2-4.8	-

12.3 รายงานผลการวิเคราะห์ระดับยา (Analytical Report) ซึ่งมีข้อมูลดิบ เช่น โครมาโตแกรมทั้งหมด (Complete chromatogram of analytical run) อย่างน้อย 20% จากผลการวิเคราะห์ตัวอย่างเลือดของอาสาสมัคร (รูปที่ 7) โดยจะต้องแสดง chromatograms ที่ได้จากอาสาสมัครรายนั้นทุกตัวอย่างทั้ง Period 1 และ Period 2 รวมถึงโครมาโตแกรมของ standard curve และ QC sample ที่ได้จากการวิเคราะห์ในวันเดียวกัน หรือ ครั้งเดียว (batch/run) กันกับตัวอย่างทั้งหมดของอาสาสมัครนั้น



รูปที่ 7 ตัวอย่างโครมาโตแกรมของการวิเคราะห์ยาในเลือดของอาสาสมัครที่เวลา 2 ชั่วโมงหลังจากการได้รับยาทดสอบ

12.4 รายงานเปรียบเทียบสัดส่วนข้อมูลการละลายระหว่างยาทดสอบกับยาต้นแบบ (Comparative Dissolution Profile Report) โดยอาจมีตารางสรุปผลวิเคราะห์เปรียบเทียบการละลายของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและยาอ้างอิง ดังตัวอย่างใน ตารางที่ 29

12.5 หลักฐานแสดงการรับรองมาตรฐานของสถานที่การศึกษาวิจัยทางคลินิก (Certificate of clinical facility) และห้องปฏิบัติการที่ตรวจวิเคราะห์ผลทางคลินิก (Clinical laboratory) และตรวจวิเคราะห์ระดับยา (Analytical laboratory) [ถ้ามี]

ตารางที่ 29 : ตัวอย่างสรุปผลวิเคราะห์เปรียบเทียบการละลายของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและยาอ้างอิง

Dissolution Conditions		Apparatus:										
		Speed of Rotation:										
		Medium:										
		Volume:										
		Temperature:										
Firm's Proposed Specifications												
Dissolution Testing Site (Name, Address)												
Study Ref No.	Testing Date	Product ID \ Batch No. (Test-Manufacture Date) (Reference - Expiration Date)	Dosage Strength & Form	No. of Dosage Units		Collection Times (minutes or hours)					Study Report Location	
Study Report #:		Test Product	mg Tablet Capsule	12	Mean							
					Range							
					%CV							
Study Report #:		Reference Product	mg Tablet Capsule	12	Mean							
					Range							
					%CV							

Provide dissolution data for all strengths (test and reference).

บรรณานุกรม (BIBLIOGRAPHY)

De Muth JE. *BASIC STATISTICS AND PHARMACEUTICAL STATISTICAL APPLICATIONS*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, 2006, 714 pp.

Niazi SK. *HANDBOOK OF BIOEQUIVALENCE TESTING*. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2007, 569 pp.

Shargel L, Kanfer I. *GENERIC DRUG PRODUCT DEVELOPMENT*. New York: Macel Dekker Inc., 2005, 381 pp.

เอกสารของหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง

EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS

Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 2010, 27 pp.

Draft Guideline on the Evaluation of Bioanalytical assay. 2009, 17 pp.

Questions and Answers on the Bioavailability and Bioequivalence Guideline. 2006, 5 pp.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH)

E 3 *Structure and Content of Clinical Study Reports*. 1996, 48 pp.

E 8 *General Considerations for Clinical Trials*, 1998, 14 pp.

E 9 *Statistical Principles for Clinical Trials*. 1998, 37 pp.

NATIONAL DRUG REGULATORY AGENCIES

Thailand-FDA. *Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies*. 2009, 26 pp.

US-FDA. *Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence*. 2001, 45 pp.

US-FDA. *Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation*. 2001, 22 pp.

US-FDA. *Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations*. 2003, 23 pp.

US-FDA. *Reviewer Guidance: Conducting a Clinical Safety Review of a New Product Application and Preparing a Report on the Review* . 2005, 79 pp.

US-FDA. *Guidance for Reviewer Staff and Industry: Good Review Management Principles and Practices for PDUFA Products*. 2005, 32 pp.

US-FDA. *Manual of Policies and Procedures: Good Review Practices*. 2006, 4 pp.

Health Canada. *Draft Guidance Document: Conduct and Analysis of Comparative Bioavailability Studies*. 2009, 45 pp.

Health Canada. *Draft Guidance Document: Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for Systemic Effects*. 2009, 8 pp.

WORLD HEALTH ORGANIZATION

Handbook for good clinical research practice (GCP): Guidance for implementation. 2005, 125 pp.

Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Fortieth Report. Technical Report Series 937, 2006, 461 pp.

Annex 7: Presentation of Bioequivalence Trial Information. 2010, 19 pp.



รูปแบบมาตรฐานของ
รายงานการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์
STANDARD FORMAT OF THE *IN VIVO*
BIOEQUIVALENCE STUDY REPORT

จัดทำโดย

กองควบคุมยา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กระทรวงสาธารณสุข

รูปแบบมาตรฐานของ รายงานการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

1. เอกสารนำ (TITLE/COVER PAGE)

- 1.1 ชื่อรายงาน (Study Title)
- 1.2 ชื่อและที่อยู่ผู้ให้การสนับสนุน (Name and Address of Sponsor)
- 1.3 ชื่อผู้รับผิดชอบโครงการศึกษา และที่อยู่ของสถาบันที่ทำการศึกษา (Name, Person in Charge and Address of Institution)
- 1.4 ชื่อและที่อยู่ของผู้วิจัยศึกษาหลัก (Name and Address of Principal Investigator)
- 1.5 ชื่อแพทย์หรือผู้วิจัยศึกษาทางคลินิก (Name of Medical/Clinical Investigator)
- 1.6 ชื่อและที่อยู่ของผู้รับผิดชอบหลักด้านห้องปฏิบัติการทางคลินิก (Name, Person in Charge and Address of Clinical Laboratory)
- 1.7 ชื่อและที่อยู่ของผู้รับผิดชอบหลักด้านห้องปฏิบัติการวิเคราะห์ระดับยา (Name, Person in Charge and Address of Analytical Laboratory)
- 1.8 ชื่อและที่อยู่ของผู้รับผิดชอบหลักด้านการจัดการข้อมูล การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์และทางสถิติ (Name, Person in Charge and Address for Data Management, Pharmacokinetics and Statistical Analysis)
- 1.9 ชื่อและที่อยู่ของผู้ร่วมศึกษาวิจัยคนอื่น ๆ (Name and Address of Other Investigator(s) and Study Personnel)
- 1.10 วันที่เริ่มและยุติการศึกษาทางคลินิกและการวิเคราะห์ระดับยา (Start and End Date of Clinical and Analytical Study)
- 1.11 การลงนามพร้อมวันที่ของผู้ศึกษาวิจัย (Signature and Date of Investigator(s)) ผู้เขียนรายงานทางการแพทย์ (Medical Writer) ผู้จัดการด้านการประกันคุณภาพ (QA Manager) (if Applicable)

2. สรุปย่อการศึกษา (STUDY SYNOPSIS)

3. สารบัญ (TABLE OF CONTENTS)

4. คำย่อและนิยามศัพท์ (ABBREVIATIONS AND DEFINITION OF TERMS)

5. บทนำ (INTRODUCTION)

5.1 เภสัชวิทยา (Pharmacology)

5.2 เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

5.3 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse Events)

6. วัตถุประสงค์ (OBJECTIVES)

7. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (PRODUCT INFORMATION)

7.1 ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (Test Product Information)

- Trade Name
- Active Ingredient, Strength, and Dosage Form
- Batch Number, Manufacturing Date and Expiry Date
- Batch Size Compliance (*can be provided by sponsor*)
- Product Formulation (*can be provided by sponsor*)
- Finished Product Specifications (*can be provided by sponsor*)
- Name and Address of Manufacturer

7.2 ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (Reference Product Information)

- Trade Name
- Active Ingredient, Strength, and Dosage Form
- Batch Number, Manufacturing Date and Expiry Date
- Name and Address of Manufacturer
- Name and Address of Importer or Authorization Holder

7.3 ข้อมูลความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Equivalence Data)

- Comparing Content of Active Ingredient / Potency
- Uniformity of Dosage Units

7.4 ข้อมูลเปรียบเทียบการละลาย (Comparison of Dissolution Profile) (*can be provided by sponsor*)

7.5 หนังสือรับรองพร้อมการลงนามจากผู้เสนอรายงานวิจัย หรือ Sponsor เพื่อยืนยันว่าผลิตภัณฑ์ยาทดสอบเหมือนกับผลิตภัณฑ์ที่จะผลิตเพื่อจำหน่ายในท้องตลาด

8. แผนการศึกษา (INVESTIGATIONAL PLAN)

8.1 รูปแบบการศึกษาทางคลินิก (Clinical Study Design)

- Study Design (*crossover, parallel*)
- Fasted, Fed
- Inclusion, Exclusion, Restriction

- Standardization of Study Condition
- Drug Administration
- Removal of Subject from Assessment
- Health Screening
- Subject Detail, Number of Subjects, Deviation
- Sampling Protocol/Time, Sample Preparation/Handling, Storage, Deviation
- Volume of Blood Collected
- Subject Monitoring
- Genetic Phenotyping (*if applicable*)

8.2 วิธีการให้ยาเพื่อศึกษา (Study Treatments)

- Selection of Doses - *Single, Multiple*
- Identity of Investigational Products, Dosing
- Randomization
- Blinding
- Washout period
- Water intake volume

8.3 การบันทึกข้อมูลความปลอดภัยและข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัคร (Clinical and Safety Records)

- Adverse Event
- Drug related Adverse Drug Reaction

8.4 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และวิธีทดสอบ (Pharmacokinetic Parameters and Tests)

- Definitions and Calculation

8.5 การวิเคราะห์ทางสถิติ (Statistical Analyses)

- Log Transformed Data Analysis (AUC, C_{max})
- Sampling Time Adjustments
- T_{max}
- $T_{1/2}$
- Acceptance Criteria for Bioequivalence
- ANOVA presentation
- Power

8.6 วิธีวิเคราะห์และการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Assay Methodology and Validation)

- Assay Method Description
- Method of Detection
- Validation Procedure and Summary Results

- Specificity
- Accuracy
- Precision
- Recovery
- Stability
- LOQ
- Linearity

8.7 การประกันคุณภาพของข้อมูล (Data Quality Assurance)

9. ผลการศึกษาและการอภิปราย (RESULTS AND DISCUSSION)

9.1 ผลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Study Results)

- Demographic Characteristics of the Subjects.
- Details of Clinical Activity.
- Deviation from Protocol, *if any*.
- Results of Drug/Alcohol/Smoking Usage, Medical History and Medical Examination, vital sign and diagnostic laboratory test of subjects.
- Adverse event/reaction reports for test product and reference product.

9.2 ผลสรุปการวิเคราะห์ (Summary of Analytical Results)

9.3 การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic Analyses)

- Drug levels at each sampling time, descriptive statistics
- Table of individual subject pharmacokinetic parameters, descriptive statistics
- Figure of mean plasma or urine concentration-time profile
- Figure of individual subject plasma or urine concentration-time profile

9.4 การวิเคราะห์ทางสถิติ (Statistical Analyses)

- Statistical considerations
- Time points selected for K_{el} , $t_{1/2}$
- Summary statistics of pharmacokinetic parameters: T_{max} , C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, % AUC extrapolated, K_{el} , $t_{1/2}$
- Summary of statistical significance for C_{max} and AUC (based on log-transformed data calculated as 90% CI of test/reference Geometric Means) and for T_{max} (based on non-transformed data calculated as p value).
- Similar calculation for urine data: Ae and dAe/dt (Ae corresponds to AUC, $(dAe/dt)_{max}$ corresponds to C_{max}).

- Intra-subject variability
- Power of study
- Assessment of sequence, period and treatment effects
- TABLE - Analysis of Variance, Geometric least-squares means for each pharmacokinetic parameters.
- TABLE - Calculation of 90% confidence interval for the ratio of pharmacokinetic parameters under consideration in logarithmic transformation

10. สรุปผลการศึกษา (CONCLUSIONS)

11. เอกสารอ้างอิง (REFERENCES)

12. ภาคผนวก (APPENDICES)

12.1 โครงการงานศึกษาวิจัยที่ได้รับการอนุมัติ และ หนังสือรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (Approval of the Institutional Review Board)

- Letter of approval from Drug Regulatory Authority (*if applicable*)
- Study protocol and its amendments together with Institutional Review Board/Ethical Committee approvals
- Informed Consent Form
- Protocol Deviation Listing
- Adverse Event Listing
- Finished Product (FP) Specification and Certificate of Analysis (CoA)

12.2 รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Validation Report) พร้อมข้อมูลดิบโครมาโตแกรม (raw chromatograms) อย่างน้อย 20%

12.3 รายงานการวิเคราะห์ระดับยา (Analytical Report) พร้อมข้อมูลดิบโครมาโตแกรม (raw chromatograms) อย่างน้อย 20%

12.4 รายงานเปรียบเทียบสัดส่วนข้อมูลการละลายระหว่างยาทดสอบกับยาค้นแบบ (Comparative Dissolution Profile Report)

12.5 หลักฐานแสดงการรับรองมาตรฐานของสถานที่การศึกษาวิจัยทางคลินิก (Certificate of Clinical facility) และห้องปฏิบัติการที่ตรวจวิเคราะห์ผลทางคลินิก (Clinical laboratory) และตรวจวิเคราะห์ระดับยา (Analytical laboratory) (*if any*)

1. เอกสารนำ (Title/Cover Page)

Protocol No./.....

Study Title:

.....
.....
.....

FINAL STUDY REPORT

Principal Investigator: Name: Affiliation/Institution Name:	Sponsor: Name: Address:
Clinical Investigator: Name: Affiliation/Institution Name:	Analytical Investigator: Name: Affiliation/Institution Name:
Clinical Laboratory Investigator: Name: Affiliation/Institution Name:	Pharmacokinetic and Statistic Investigator: Name: Affiliation/Institution Name:
FDA/IRC approval protocol date:	DD/MM/YYYY
Clinical Study date:	DD/MM/YYYY - DD/MM/YYYY
Analytical Study date:	DD/MM/YYYY - DD/MM/YYYY
Report Approved Signatures:	
Principal Investigator: _____	Date ____/____/____
Clinical Investigator: _____	Date ____/____/____
Analytical Investigator: _____	Date ____/____/____
PK & Statistic Investigator: _____	Date ____/____/____
Other Investigator: _____	Date ____/____/____

2. สรุปย่อการศึกษา (STUDY SYNOPSIS)

<i>GENERIC NAME</i>	SPONSORS NAME:
<i>TEST PRODUCT</i>	
<i>REFERENCE PRODUCT</i>	
STUDY TITLE:
INVESTIGATORS:
DISSOLUTION INVESTIGATORS:
PROTOCOL NUMBER
STUDY NUMBER
ETHICS AND APPROVAL DATE
OBJECTIVES:
DOSAGE REGIMEN
CLINICAL STUDY SITE
ANALYTICAL STUDY SITE
STUDY SUBJECTS
DEMOGRAPHIC DATA
ADMISSION AND CONFINEMENT
DRUG ADMINISTRATION

2. สรุปย่อการศึกษา (STUDY SYNOPSIS) (CONTINUED)

<i>GENERIC NAME</i>	SPONSORS NAME:
<i>TEST PRODUCT</i>	
<i>REFERENCE PRODUCT</i>	
STUDY PERIOD:	Screening Enrollment: Period 1: Period 2:
WASHOUT PERIOD
BLOOD SAMPLING SCHEDULE
BLOOD SAMPLING HANDLING
ANALYTICAL SITE BIOANALYTICAL METHODOLOGY
TOLERANCE/ SUBJECTS WITHDRAWAL / ADR
SURROGATE PARAMETERS
PRIMARY PHARMACOKINETIC PARAMETERS
ANALYTE
SECONDARY PHARMACOKINETIC PARAMETERS
CONFIDENCE INTERVALS
CONCLUSION
DATE OF REPORT



3. สารบัญ (CONTENTS)

	หน้าที่
1. เอกสารนำ (Title Page)	##
2. สรุปย่อการศึกษา (Study Synopsis)	##
3. สารบัญ (Table of Contents)	##
4. คำย่อและนิยามศัพท์ (Abbreviations and Definitions of Terms)	##
5. บทนำ (Introduction)	##
6. วัตถุประสงค์ (Objectives)	##
7. ข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยา (Product Information)	##
8. แผนการศึกษา (Investigational Plan)	##
9. ผลการศึกษาและการอภิปราย (Results and Discussion)	##
10. สรุปผลการศึกษา (Conclusion)	##
11. เอกสารอ้างอิง (References)	##
12. ภาคผนวก (Appendices)	##

4. คำย่อและนิยามศัพท์

(ABBREVIATIONS AND DEFINITIONS OF TERMS)

A.....:

B.....:

C.....:

D.....:

E.....:

F.....:

.....:

.....:

.....:

.....:

.....:

.....:

.....:

.....:

.....:

.....:

.....:

.....:

.....:

.....:

.....:

.....:

Z.....:

5. บทนำ (INTRODUCTION)

.....
.....
.....

5.1 เกสัชวิทยา (Pharmacology)

.....
.....
.....

5.2 เกสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

.....
.....
.....

5.3 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events)

.....
.....
.....

6. วัตถุประสงค์ (OBJECTIVES)

.....

.....

7. ข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยา (PRODUCT INFORMATION)

7.1 ข้อมูลของของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (Test Product Information)

- Trade Name
- Active Ingredient, Strength, and Dosage Form
- Batch Number, Manufacturing Date and Expiry Date
- Batch Size Compliance (*can be directly provided by Sponsor*)
- Finished Product Specifications (*can be directly provided by Sponsor*)
- Name and Address of Manufacturer

7.2 ข้อมูลของของผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (Reference Product Information)

- Trade Name
- Active Ingredient, Strength, and Dosage Form
- Batch Number, Manufacturing Date and Expiry Date
- Name and Address of Manufacturer
- Name and Address of Importer or Authorization Holder

7.3 ข้อมูลความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Equivalence Data)

- Comparing Content of Active Ingredient / Potency
- Uniformity of Dosage Units

7.4 ข้อมูลเปรียบเทียบแบบแผนการละลายของตัวยาสำคัญ (Comparison of Dissolution Profiles)

ข้อมูลนี้อาจได้จากผู้ให้ทุน (can be from sponsor)

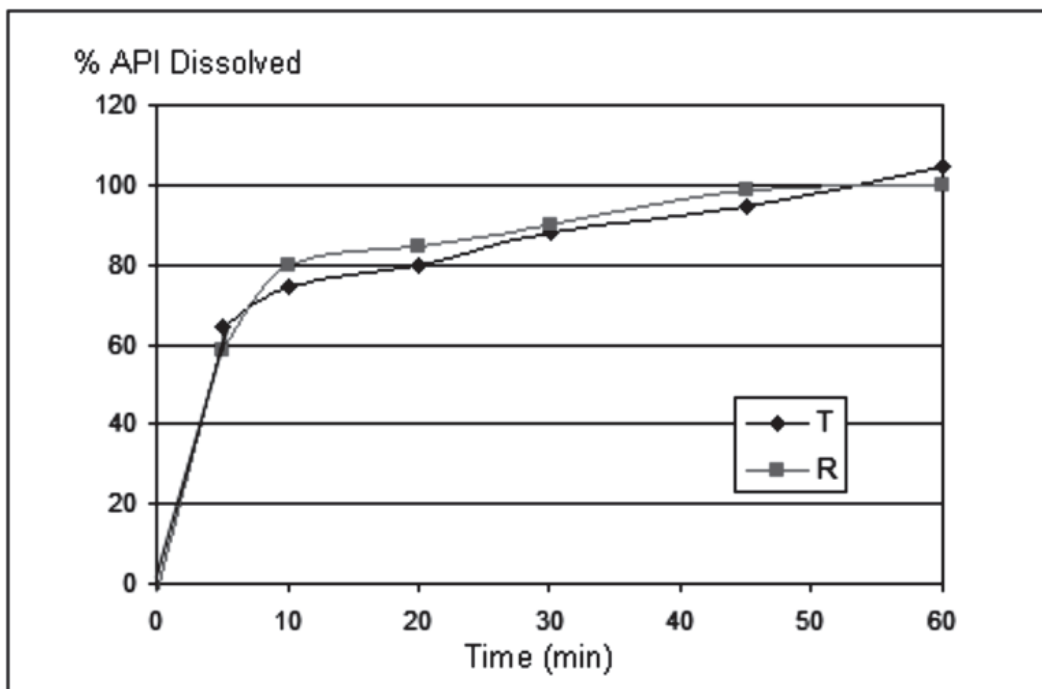
.....

.....

- 7.5 หนังสือรับรองพร้อมลงนามของผู้ให้ทุนศึกษาเพื่อยืนยันว่าผลิตภัณฑ์ยาทดสอบเหมือนผลิตภัณฑ์ที่จะผลิตเพื่อจำหน่ายในท้องตลาด (Letter with a signed statement from the applicant confirming that the test product is the same as the one that is submitted for marketing authorization)

ตารางที่ ##: เปรียบเทียบข้อมูลการละลาย (Comparison of Dissolution Profile) ในสารละลาย 0.1 M HCl

Time (min)	% API Dissolved (mean ± SD)		R-T	R-T ²
	ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (Test product, T)	ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (Test product, T)		
5
10
20
30
45
60
f1 = $\{[\sum_{t=1}^n n R_t - T_t] / [\sum_{t=1}^n n R_t]\} \bullet 100$			=	
f2 = $50 \bullet \log \{[1+(1/n) \sum_{t=1}^n n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \bullet 100\}$			=	



รูปที่ ##: ตัวอย่างการเปรียบเทียบข้อมูลการละลาย (Comparison of Dissolution Profile) ในสารละลาย 0.1 M HCl

สรุป การเปรียบเทียบข้อมูลการละลาย ผลิตภัณฑ์ยาทั้งสองตำรับ.....

ตารางที่ ## : สรุปการเปรียบเทียบข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและยาอ้างอิง

รายละเอียด	ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (Test product)	ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (Reference product)
ชื่อผลิตภัณฑ์ (Product/Brand Name)
ผู้ผลิต (Manufacturer)
รุ่นการผลิต (Batch/Lot No.)
วันที่ผลิต (Manufacture Date)	DD/MM/YYYY	DD/MM/YYYY
วันที่หมดอายุ (Expiration Date)	DD/MM/YYYY	DD/MM/YYYY
ขนาดความแรง (Strength)	## mg	## mg
ทะเบียนยา (Registration Number)	N/A
รูปแบบยาเตรียม (Dosage Form)
ขนาดรุ่นผลิตที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูล (Bio-batch Size)
ปริมาณของตัวยาสำคัญ (Content of Active Ingredients/ Potency, mean, %CV)
ความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ (Content Uniformity, mean, %CV)
ขนาดยาที่ใช้ (Dose Administered)	## mg x single dose	## mg x single dose
วิธีการให้ยา (Route of Administration)	PO	PO

8. แผนการศึกษา (INVESTIGATIONAL PLAN)

8.1 รูปแบบการศึกษาทางคลินิก (Clinical Study Design)

.....

.....

.....

.....

8.2 วิธีการให้ยาเพื่อการศึกษา (Study Treatments)

.....

.....

.....

.....

8.3 การบันทึกข้อมูลความปลอดภัยและข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัคร (Clinical and Safety Records)

.....

.....

.....

.....

8.4 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และวิธีทดสอบ (Pharmacokinetic Parameters and Tests)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

8.5 การวิเคราะห์ทางสถิติ (Statistical Analyses)

.....

.....

.....

.....

8.6 วิธีวิเคราะห์ระดับยาและการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Assay Methodology and Validation)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

8.7 การประกันคุณภาพของข้อมูล (Data Quality Assurance)

.....

.....

.....

.....

9. ผลการศึกษาและการอภิปราย (RESULTS AND DISCUSSION)

9.1 ผลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Study Results)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ตารางที่ ##: ข้อมูลเชิงลักษณะประชากรของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา กรณีศึกษาแบบ cross over (Demographic data and date of the clinical study of individual subjects)

Subject	Sequence	Sex	Age (yr)	Weight (Kg)	Height (m)	BMI	Period 1 Date (DD/MM/YYYY)	Period 2 Date (DD/MM/YYYY)
1
2
3
4
5
6
7
...
...
...
...
24
Mean		
SD		
CV%		
Minimum		
Median		
Maximum		
N		

ตารางที่ ##: List of individual clinical laboratory examinations

Lab. Parameter	Normal Range	Units	Pre-study Laboratory value						
			Subject Number						
			1	2	3
<i>Vital Signs</i>									
Pulse	60-100	beats/min
Blood pressure	90-150 / <90	sys/dia mm Hg
Respiratory rate	8-14	rate/min
Body temperature	36.1-37.8	°C
<i>Blood chemistry</i>									
Serum creatinine	0.5-1.5	mg/dL
Blood sugar	70-110	mg/dL
Urea nitrogen	5.8-1.91	mg/dL
Uric acid	2.7-7.0	mg/dL
Sodium	130-147	mEq/L
Potassium	3.4-4.7	mEq/L
Cholesterol	127-262	mg/dL
Triglyceride	50-200	mg/dL
Total protein	6.5-8.8	g/dL
Albumin	3.8-5.4	g/dL
Bilirubin (total)	0.25-1.5	mg/dL
Bilirubin (direct)	0-0.5	mg/dL
ALT (SGPT)	4-36	IU/L
AST (SGOT)	12-32	IU/L
GGT	0-50	IU/L
Serum amylase	20-115	IU/L
Alkaline phosphatase	42-121	IU/L



ตารางที่ ##: List of individual clinical laboratory examinations. (continued)

Lab. Parameter	Normal Range	Units	Pre-study Laboratory value						
			Subject Number						
			1	2	3
Hematology									
Hemoglobin	13-17	g/dL
Hematocrit	45-52 (M), 37-48 (F)	%
RBC count	4.5-6.5	million/mm ³
Platelet count	1.5-4.0	cells/mm ³
Wbc count (total)	4,000-11,000	cells/mm ³
Neutrophils	40-80	%
Lymphocytes	20-40	%
Monocytes	2.0-10.0	%
Eosinophil	1.0-6.0	%
Blood group	-	A/B/AB/O
Urine analysis									
Appearance	Clear, colorless-pale yellow	-
pH	4.5-8.0	-
Specific gravity	1.002-1.020	-
Protein	Absent	-
Glucose/Sugar	Absent	-
Bilirubin	Absent	-
Ketones	Negative	-
Blood	Absent	-
Leukocytes	< 2-4	cells/ μ L

ตารางที่ ##: Sampling time point protocol deviations

Subject number	Time point (hr)	Scheduled time	Actual sampling time	Deviations		Early/Late	Reason for deviation
				Hours	Minutes		
Period 1							
01	hh/mm	hh/mm	-
.....
.....
.....
.....
Period 2							
.....	-
.....
.....
.....
.....
.....



ตารางที่ ##: Adverse event report for test and reference product

Subject No.	AE	Dosing (D/T)	Onset (D/T)	Resolution (D/T)	AE Duration	Severity ¹	Outcome ²	Relationship to Drug ⁴
Test Product								
		DD/MM/YY-	DD/MM/YY-					
01	DD/MM/YY,hh/mm	DD/MM/YY,hh/mm	DD/MM/YY,hh/mm	hh/mm
...
...
...
...
...
Reference Product								
		DD/MM/YY-	DD/MM/YY-					
01	DD/MM/YY,hh/mm	DD/MM/YY,hh/mm	DD/MM/YY,hh/mm	hh/mm
...
...
...
...
...

¹Severity should describe either as severe, moderate, or mild.

²Outcome should describe either as severe, moderate, or mild.

³Medication should describe either as test or reference product.

⁴Relationship should describe either as probable, possible, or unrelated.

9.2 ผลสรุปของการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ และผลการวิเคราะห์ยา (Summary of validation and analytical results)

.....

.....

ตารางที่ ##: สรุปผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ยา

Information Requested	Data
Analyte	Provide the name(s) of the analyte(s)
Internal standard (IS)	Identify the internal standard used
Method description	Brief description of extraction method; analytical method
Limit of quantitation	LOQ, units
Average recovery of drug (%)	%
Average recovery of IS (%)	%
Standard curve concentrations (units/mL)	Standard curve range and appropriate conc. units
QC concentrations (units/mL)	List all the concentrations used
QC Intraday precision range (%)	Range or per QC
QC Intraday accuracy range (%)	Range or per QC
QC Interday precision range (%)	Range or per QC
QC Interday accuracy range (%)	Range or per QC
Freeze-thaw stability (cycles)	# cycles
Long-term stability (days)	17 days @ -20°C (or other)
Short-term stability (hrs)	hours @ room temperature
Post-preparative stability e.g. autosampler stability (hrs)	hours @ room temperature
Stock-solution stability (days)	days @°C
Selectivity	No interfering peaks noted in blank plasma samples

9.3 ผลการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic Analysis)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ตารางที่ ##: ข้อมูลระดับยาในเลือดของอาสาสมัครแต่ละรายที่เวลาต่างๆ (h) ภายหลังจากได้รับผลิตภัณฑ์ยา (PRODUCT, TEST OR REFERENCE)

Subject	S	P	Drug plasma concentration (ng/ml) for product at time (h)													
			0.25	0.5	0.75	1	2	3	4	6	8	10	12	16	24	48
1
2
3
4
5
6
7
..
..
..
..
24
Mean		
SD		
CV%		
Minimum		
Maximum		
N			24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24

S = sequence of drug treatment, P = period of drug treatment, BLQ = below limit of quantification.

Any concentration below LLOQ was record as BLQ except at time 0.

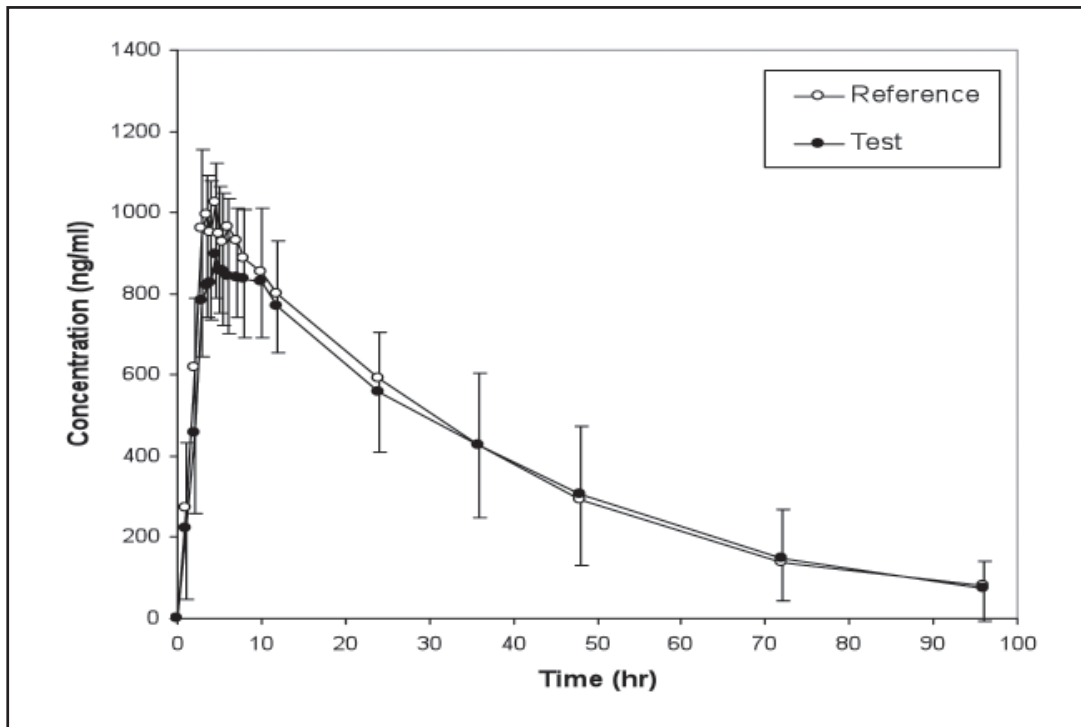
Zero is used in the calculation of area under the curve (AUC) for times preceding the first observed concentration and in the calculation of summary statistics.

ตารางที่ ##: พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อาสาสมัครแต่ละรายเมื่อได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (TEST PRODUCT, T) และผลิตภัณฑ์อ้างอิง (REFERENCE PRODUCT, R)

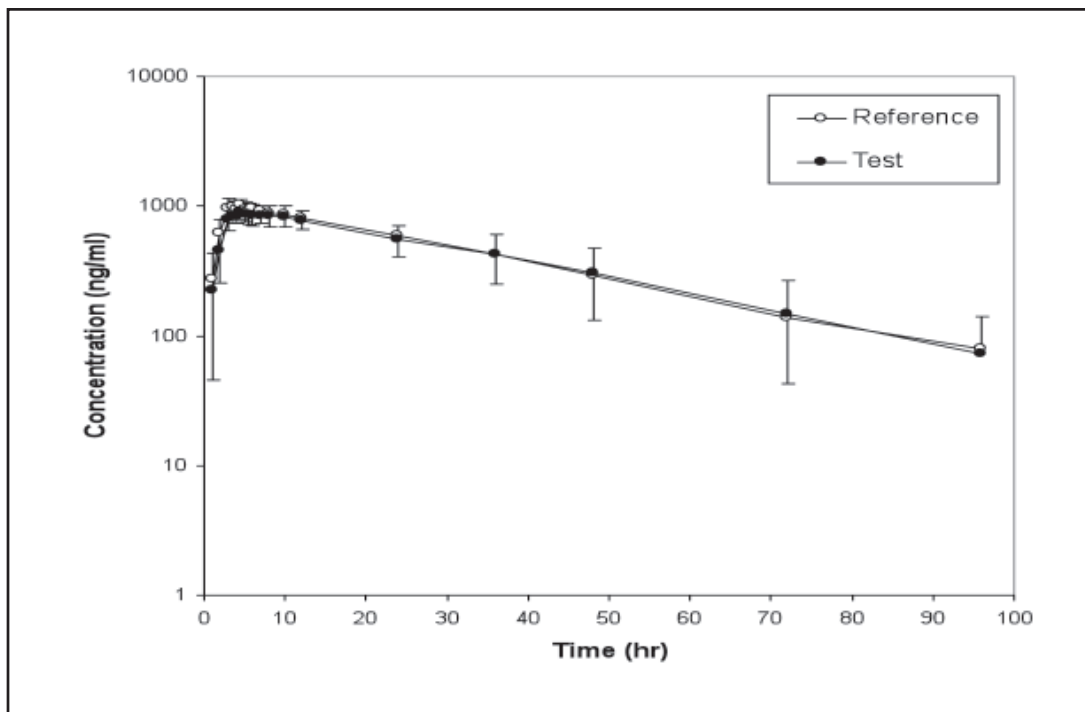
Subject	Sequence	T _{max} (h)		C _{max} (ng/ml)		AUC _{0-t} (ng.h/ml)		AUC _{0-∞} (ng.h/ml)		AUC _{0-t} /AUC _{0-∞}		Half-life (h)		Kel (h ⁻¹)	
		Formulation		Formulation		Formulation		Formulation		Formulation		Formulation		Formulation	
		T	R	T	R	T	R	T	R	T	R	T	R	T	R
1
2
3
4
5
6
7
..
..
..
..
24
Mean	
SD	
CV%	
Minimum	
Maximum	
N		24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24

ตารางที่ ##: ผลการวิเคราะห์สัดส่วนพารามิเตอร์ C_{max} , AUC_{0-t} และ $AUC_{0-\infty}$ ของอาสาสมัครแต่ละรายเมื่อได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (TEST PRODUCT, T) และผลิตภัณฑ์อ้างอิง (REFERENCE PRODUCT, R)

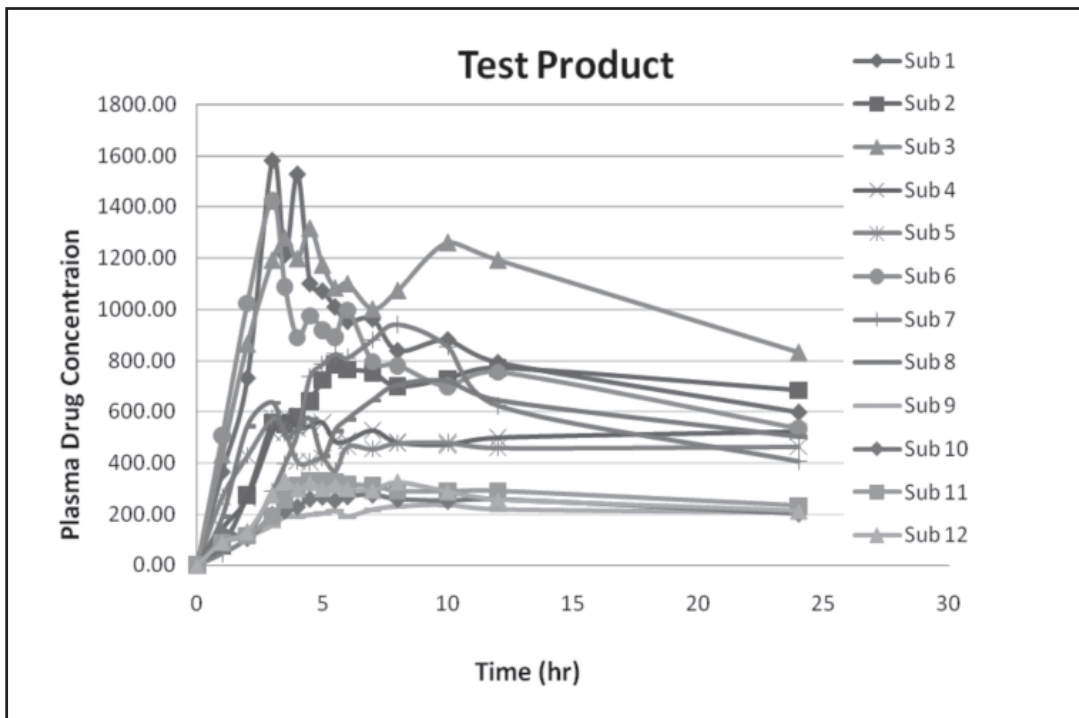
Subject	พารามิเตอร์ AUC_{0-t} หรือ $AUC_{0-\infty}$					
	Test (T)		Reference (R)		Ratio (T/R)	
	Untransformed data	Transformed data (ln)	Untransformed data	Transformed data (ln)	Untransformed data	Transformed data (ln)
..
..
..
..
..
..
..
Mean
SD
% CV
Min
Max
N



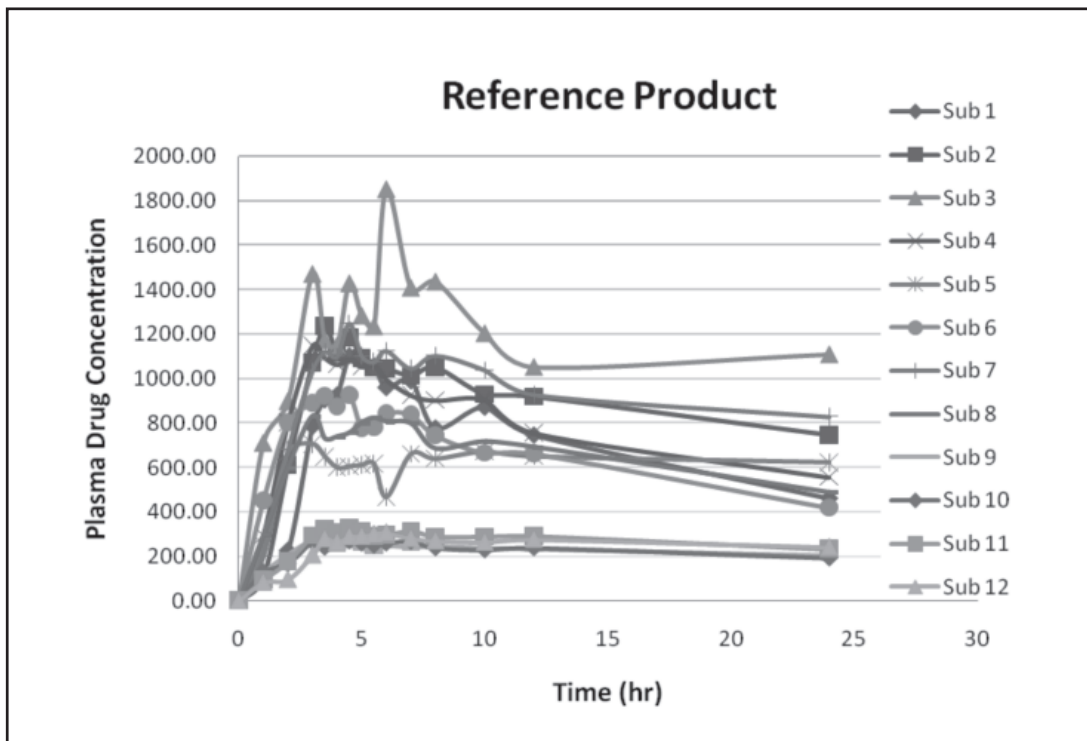
รูปที่ ## กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเฉลี่ยที่เวลาต่างๆ ในอาสาสมัครเมื่อได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงเมื่อใช้ค่าปกติ (Linear plot of mean drug concentrations versus time in study subjects (N =24))



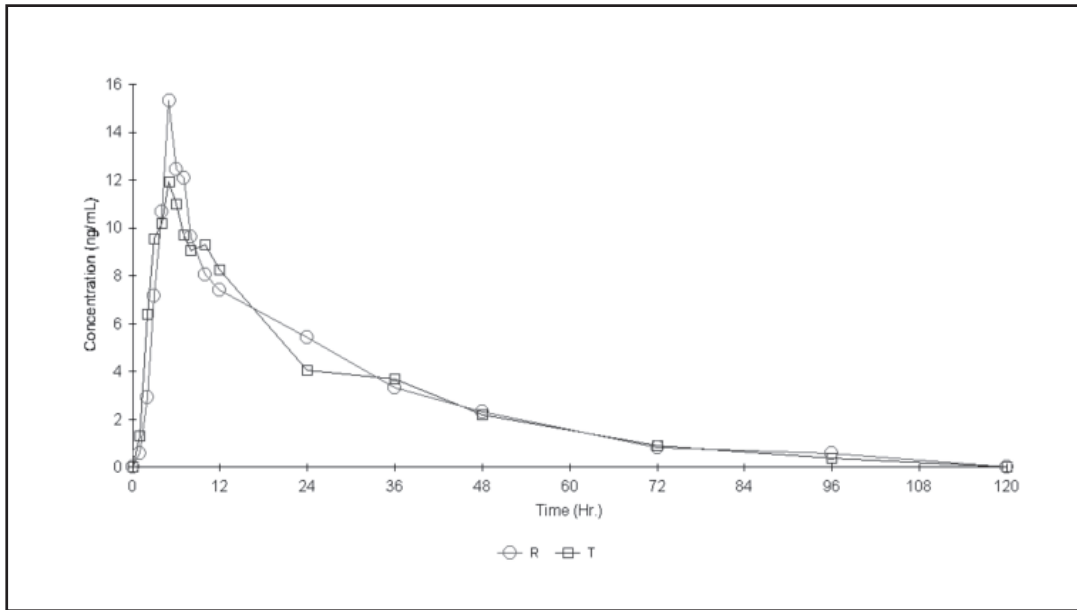
รูปที่ ## กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเฉลี่ยที่เวลาต่างๆ ในอาสาสมัครเมื่อได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงเมื่อใช้ค่าระดับยาที่ถูกแปลงเป็นลอการิทึม (Semi - logarithmic plot of mean drug concentrations versus time in study subjects (N =24))



รูปที่ ## กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาที่เวลาต่างๆ ในอาสาสมัครแต่ละราย (Individual Subject Profile or Spaghetti Plot) เมื่อได้รับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (T)



รูปที่ ## กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาที่เวลาต่างๆ ในอาสาสมัครแต่ละราย (Individual Subject Profile or Spaghetti Plot) เมื่อได้รับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (R)



รูปที่ ## กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาที่เวลาต่างๆในอาสาสมัครแต่ละราย เมื่อได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (T) และผลิตภัณฑ์ยอ้างอิง (R)

9.4 ผลการวิเคราะห์ทางสถิติ (Statistical Analyses)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ตารางที่ ## : การแสดงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญและผลวิเคราะห์ทางสถิติ

Product/Statistics	T_{max} (h)	C_{max}^* (ng/mL)	AUC_{0-t}^* (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}^*$ (ng.h/mL)	%ext. AUC	$t_{1/2}$ (h)	K_{el} (1/h)
Formulation T							
Mean
CV (%)
N
Formulation R							
Mean
CV (%)
N
Ratio of least square mean							
T/R (%)	-	-	-
90% Confidence Intervals (T/R)							
Lower Limit:	-	-	-	-
Upper Limit:	-	-	-	-
Power (%)

* Log-transformed parameters, the antilog of the mean (i.e. the geometric mean) is reported

ตารางที่ ## : ผลการวิเคราะห์ความแปรปรวน (ANOVA Table) ของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ C_{max} , AUC_{0-t} , และ $AUC_{0-\infty}$

Sources	C_{max} (Ln transformed data)				
	D.F.	SS	MS	F	p-values
Subject (Sequence)
Sequence
Period
Treatment (Formulation)
Error	-	-
Total	-	-	-
Sources	AUC_{0-t} (Ln transformed data)				
Subject (Sequence)
Sequence
Period
Treatment (Formulation)
Error	-	-
Total	-	-	-
Sources	$AUC_{0-\infty}$ (Ln transformed data)				
Subject (Sequence)
Sequence
Period
Treatment (Formulation)
Error	-	-
Total	-	-	-

ตารางที่ ##: ตัวอย่างการแสดงผลการประมาณค่าเฉลี่ยของอัตราส่วน (Ratio of Log-transformed Least Square Mean) และช่วงแห่งความเชื่อมั่น (90% confidence interval) ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ในการประเมินความเท่าเทียมกันทางชีวสมมูล

Parameter	Ratio of Least Square Mean	90% C.I.
Ln C_{max}		
Ln AUC_{0-t}		
Ln $AUC_{0-\infty}$		

10. สรุปผลการศึกษา (CONCLUSION)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

11. เอกสารอ้างอิง (REFERENCES)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

12. ภาคผนวก (APPENDICES)

12.1 โครงการงานศึกษาวิจัยที่ได้รับการอนุมัติ และ/หรือ หนังสือรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (Approval of the Institutional Review Board)

.....

.....

.....

.....

.....

12.2 รายงานการประเมินผลการวิเคราะห์ (Validation Report) ซึ่งควรมีข้อมูลดิบ (raw data) ของโครมาโตแกรม (Chromatogram) อย่างน้อย 20% จากผลการวิเคราะห์ในอาสาสมัครทั้งหมด และโครมาโตแกรมที่ได้ระหว่างจากการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์และตัวอย่างควบคุม (Method Validation and QC) เป็นต้น

.....

.....

.....

.....

.....

12.3 รายงานผลการวิเคราะห์ระดับยา (Analytical Report) ซึ่งมีข้อมูลดิบ เช่น โครมาโตแกรม ทั้งหมด (Complete chromatogram of analytical run) อย่างน้อย 20% จากผลการวิเคราะห์ตัวอย่างเลือดของอาสาสมัคร

.....

.....

.....

.....

.....

**12.4 รายงานเปรียบเทียบสัดส่วนข้อมูลการละลายระหว่างยาทดสอบกับยาต้นแบบ
(Comparative Dissolution Profile Report)**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

12.4 หลักฐานแสดงการรับรองของสถานที่การศึกษาวิจัยทางคลินิก (Certificate of Clinical facility) และห้องปฏิบัติการที่ตรวจวิเคราะห์ผลทางคลินิกและตรวจวิเคราะห์ระดับยา (Clinical laboratory and Analytical laboratory) [ถ้ามี]

.....

.....

.....

.....

.....

.....

พิมพ์ที่ : โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ
โทร. 02 9235994
จำนวนพิมพ์ 500 เล่ม
พ.ศ. 2553

คำแนะนำเพื่อการจัดทำรายงาน
การศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์
และรูปแบบมาตรฐาน
ของรายงานการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

กองควบคุมยา
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
กระทรวงสาธารณสุข

