



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

ชื่อเรื่อง ข้อพิจารณาในการใช้แนวทางการศึกษาชีวสมมูลและ
 คำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยา
 (Considerations in Using Bioequivalence Guidelines
 and Product Specific Bioequivalence Guidance)

รหัส 1003-1-000-009-12-2566

จำนวน 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 7 ธันวาคม 2566

วันที่หมดอายุ 6 ธันวาคม 2567

ชื่อ-นามสกุล ผู้เขียน รศ.ดร.ภก.ทรงวุฒิ ยศวิมลวัฒน์
 ผศ.ดร.ภญ.วรรณกมล สอนสิงห์
 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

วัตถุประสงค์

1. สามารถอธิบายความรู้พื้นฐานด้านการศึกษาชีวสมมูลได้
2. สามารถอธิบายการปรับใช้แนวทางสำหรับการศึกษาชีวสมมูลและคำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยาได้อย่างเหมาะสม

บทคัดย่อ

การศึกษาชีวสมมูลเป็นการศึกษาเปรียบเทียบอัตราเร็วและปริมาณยาที่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายระหว่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบที่เป็นยาสามัญกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงที่โดยมากจะเป็นยาต้นแบบ เพื่อประเมินความเท่าเทียมกันในด้านการรักษาและความสามารถในการใช้ทดแทนกันได้ การศึกษาชีวสมมูลควรใช้รูปแบบการศึกษาที่สอดคล้องกับสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยา อาสาสมัครที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูลต้องมีจำนวนที่เพียงพอและมีอายุและเพศที่เหมาะสมเพื่อให้เป็นตัวแทนของประชากรผู้ใช้งานได้ วิธีการบริหารยาควรสอดคล้องกับคำแนะนำในเอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง สารที่วิเคราะห์เพื่อประเมินชีวสมมูลควรเป็นสารประกอบเริ่มต้นถึงแม้จะไม่มีฤทธิ์ในการรักษาก็ตาม การหาค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์และการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเพื่อประเมินชีวสมมูลควรดำเนินการด้วยวิธีการที่เป็นที่ยอมรับ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทย กำหนดให้ใช้แนวทางการศึกษาชีวสมมูลของอาเซียน ได้แก่ ASEAN Guideline for the Conduct of Bioequivalence (Revision 1, March 2015) รวมถึงแนวทางการศึกษาชีวสมมูลขององค์การยาแห่งยุโรป ได้แก่ Guideline on the Investigation of Bioequivalence (European Medicines Agency, London, 20 January 2010, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 1) สำหรับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาสามัญในประเทศไทย นอกจากนี้ควรศึกษาคำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยา (product specific bioequivalence guidance) ขององค์การยาแห่งยุโรปและองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาด้วย เนื่องจากหลักเกณฑ์ที่ปรากฏในแนวทางการศึกษาชีวสมมูลของประเทศ

สหรัฐอเมริกามีความแตกต่างจากแนวทางการศึกษาชีวสมมูลของอาเซียนและยุโรป การใช้แนวทางการศึกษาชีวสมมูลของอาเซียนและยุโรปพร้อมกับคำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยาของสหรัฐอเมริกาจึงอาจเกิดความไม่สอดคล้องกัน จึงควรพิจารณาปรับใช้อย่างเหมาะสม

คำสำคัญ ชีวสมมูล แนวทางการศึกษาชีวสมมูล คำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยา

บทนำ

เภสัชกรมีหน้าที่ในการวิจัยและพัฒนา ผลิต ควบคุมคุณภาพ และคัดสรรผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยสำหรับประชาชน อุตสาหกรรมการผลิตยาในประเทศไทยเกือบทั้งหมดเป็น อุตสาหกรรมที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยาสามัญ (generic drug product) ซึ่งไม่ใช่ยาที่เป็นสารเคมีชนิดใหม่ จึงไม่มีความจำเป็นต้องดำเนินการศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองและในมนุษย์เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา หากแต่จะใช้การศึกษาชีวสมมูลเพื่อประเมินความเท่าเทียมกันในด้านการรักษา (therapeutic equivalence) กับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (reference product) ซึ่งโดยมากจะเป็นยาต้นแบบ (innovator drug product) เพื่อยืนยันว่ามีความสามารถในการใช้ทดแทนกันได้ (interchangeability) เภสัชกรที่ปฏิบัติงานในโรงงานอุตสาหกรรมผลิตยาควรมีความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับการศึกษาชีวสมมูล เพื่อจะได้ใช้เป็นแนวทางส่วนหนึ่งในการวิจัยและพัฒนา ยาสามัญเพื่อให้มีชีวสมมูลกับยาต้นแบบ โดยผล การศึกษาชีวสมมูลจะเป็นข้อมูลสำคัญสำหรับใช้ประกอบในการขึ้นทะเบียนตำรับยา สำหรับเภสัชกรที่ ปฏิบัติงานในโรงพยาบาลและร้านยาควรมีความรู้และความเข้าใจเรื่องการศึกษาชีวสมมูล สำหรับนำไปใช้ในการคัดเลือกยาที่มีคุณภาพให้แก่ประชาชน

ผลิตภัณฑ์ยาสองชนิดจะมีชีวสมมูลกัน (bioequivalence)^[1] เมื่อมีสมบัติดังต่อไปนี้

1. มีความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม (pharmaceutical equivalence) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยา ทดสอบหรือยาสามัญควรมีตัวยาสำคัญ ความแรง ทางการบริหารยา ข้อบ่งใช้ และรูปแบบยาเหมือนกับ ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงหรือยาต้นแบบทุกประการ ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบมีความแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยา อ้างอิงในบางส่วน ความแตกต่างนั้นจะต้องไม่ส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา เช่น ตัวยาสำคัญอยู่ในรูปเกลือที่แตกต่างกัน หรือมีรูปแบบยาแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง เช่น ผลิตภัณฑ์ ยาอ้างอิงอยู่ในรูปแบบยาเม็ด และผลิตภัณฑ์ยาทดสอบอยู่ในรูปแบบยาแคปซูล เป็นต้น ผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าว จัดเป็นผลิตภัณฑ์ทางเลือกทางเภสัชกรรม (pharmaceutical alternative) ที่สามารถยอมรับให้นำไปขึ้น ทะเบียนตำรับยาเป็นยาสามัญได้ โดยควรผ่านความเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาก่อนที่ จะนำผลิตภัณฑ์นั้นมาศึกษาชีวสมมูล

2. มีชีวประสิทธิผล (bioavailability) ได้แก่ มีอัตราเร็วและปริมาณยาที่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายใกล้เคียง กัน หรือแตกต่างกันไม่เกินช่วงที่สามารถยอมรับได้ เมื่ออาสาสมัครได้รับยาในจำนวนโมลที่เท่ากัน การศึกษาวิจัยนี้เป็นการทดสอบในมนุษย์ เรียกว่า “การศึกษาชีวสมมูล (bioequivalence study)”

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดให้ผู้รับอนุญาตที่ประสงค์จะขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ ยื่นรายงานการศึกษาชีวสมมูลที่ดำเนินการตามหลักเกณฑ์ของ ASEAN Guideline for the Conduct of Bioequivalence (Revision 1, March 2015)^[1] หรือ Guideline on the Investigation of Bioequivalence (European Medicines Agency, London, 20 January 2010, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 1)^[2] ตั้งแต่วันที่ 16 พฤศจิกายน พ.ศ. 2560 เป็นต้นไป^[3] เนื่องจากแนวทางการศึกษาชีวสมมูลของอาเซียนได้มีการปรับใช้มาจากแนวทางการศึกษาชีวสมมูลขององค์การยาแห่งยุโรป แนวทางการศึกษาชีวสมมูลทั้งสองฉบับจึงมีเนื้อหาคล้ายคลึงกัน นอกจากจะต้องดำเนินการตามหลักเกณฑ์ในแนวทางสำหรับการศึกษาชีวสมมูลที่กล่าวถึงแล้ว ควรอ้างอิงคำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยา (product specific bioequivalence guidance) ด้วย ในปัจจุบันอาเซียนไม่ได้มีการออกประกาศคำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยาใด ๆ เลย ส่วนองค์การยาแห่งยุโรปเริ่มต้นออกประกาศคำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยาได้ไม่นาน ปัจจุบันมีเพียง 72 รายการ^[4] โดยส่วนมากเป็นยาสามัญที่ค่อนข้างใหม่ ในขณะที่องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาได้ประกาศคำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยา ตั้งแต่ ค.ศ. 2007 จนถึงปัจจุบันมีจำนวนมากกว่า 2,000 รายการ^[5] ในการศึกษาชีวสมมูล ผู้วิจัยมักนำคำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยาที่ออกโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกามาปรับใช้ แต่ควรตระหนักว่าแนวทางการการศึกษาชีวสมมูลของอาเซียนและยุโรปมีความแตกต่างจากแนวทางการศึกษาชีวสมมูลของสหรัฐอเมริกา^[6] ในหลายประเด็น จึงควรพิจารณาก่อนนำมาปรับใช้ให้เกิดความเหมาะสม

1. การออกแบบการศึกษาชีวสมมูล

การศึกษาชีวสมมูลมีหลายรูปแบบ แต่ละรูปแบบมีความเหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกัน ASEAN Guideline for the Conduct of Bioequivalence (Revision 1, March 2015) ได้แบ่งรูปแบบของการศึกษาชีวสมมูลดังต่อไปนี้

1.1 รูปแบบมาตรฐาน (standard design) ได้แก่ a randomised, two-period, two-sequence single dose crossover design รูปแบบนี้มีการแบ่งอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่มในจำนวนที่เท่ากัน อาสาสมัครแต่ละกลุ่มจะได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงอย่างละ 1 ครั้ง (single dose) ในช่วงเวลาที่แตกต่างกัน 2 ช่วงเวลา (two-period) แบบข้ามสลับ (crossover) โดยมีลำดับการได้รับผลิตภัณฑ์ยาที่แตกต่างกัน 2 รูปแบบ (two-sequence) ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบในช่วงเวลาที่ 1 และได้รับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงในช่วงเวลาที่ 2 และกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงในช่วงเวลาที่ 1 และได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบในช่วงเวลาที่ 2 อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาจะถูกสุ่ม (randomised) ให้อยู่ในกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งข้างต้น (รูปที่ 1 ก))

การศึกษาชีวสมมูลในรูปแบบมาตรฐานมีการใช้มากที่สุด สามารถให้ผลการศึกษาที่มีความแม่นยำและมีอำนาจในการทดสอบทางสถิติสูง เพราะมีการเปรียบเทียบระดับยาในพลาสมาของผลิตภัณฑ์ยาทั้งสองชนิดภายในอาสาสมัครกลุ่มเดิม ข้อควรระวังสำหรับการศึกษาชีวสมมูลในรูปแบบนี้ ได้แก่ carry over effect หรือผลที่เกิดจากการตกค้างของยาที่ให้ในช่วงเวลาที่ 1 ที่ยังถูกกำจัดออกจากร่างกายไม่หมด ทำให้ผลการวิเคราะห์ระดับยาในพลาสมาในช่วงเวลาที่ 2 มีค่าสูงกว่าความเป็นจริง ซึ่งสามารถป้องกันได้โดยการเว้นระยะห่าง

ระหว่างช่วงเวลาที่สามารถได้รับผลิตภัณฑ์ยาแต่ละชนิดหรือที่เรียกว่า “washout period” อย่างน้อย 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาออกจากร่างกาย

1.2 รูปแบบทางเลือก (alternative design) ในบางสถานการณ์ การใช้รูปแบบมาตรฐานมีข้อจำกัด เนื่องจากสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา หรือยาที่มีผลข้างเคียงที่ร้ายแรงจนไม่สามารถทดสอบในอาสาสมัครสุขภาพดีได้ จึงควรใช้รูปแบบที่เป็นทางเลือกแทน ซึ่งมีดังต่อไปนี้

1.2.1 รูปแบบขนาน (paralleled design) การศึกษาในรูปแบบนี้เหมาะสมสำหรับยาที่มีค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาออกจากร่างกายนาน โดยแบ่งอาสาสมัครเป็น 2 กลุ่มในจำนวนที่เท่ากัน แต่ละกลุ่มจะได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบหรือผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงเพียงชนิดเดียวเท่านั้น โดยไม่มีการข้ามสลับของผลิตภัณฑ์ยา (รูปที่ 1 (ข)) ตัวอย่างเช่น ยา Mefloquine ที่มีค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาออกจากร่างกายเฉลี่ย 21 วัน องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา Mefloquine 200 mg tablets ด้วยรูปแบบขนาน เนื่องจากหากใช้รูปแบบมาตรฐานที่มีการข้ามสลับ จะต้องกำหนด washout period อย่างน้อย 100 วัน^[7] ทำให้การควบคุมการศึกษาเป็นไปได้ยาก ข้อเสียเปรียบของรูปแบบขนาน คือ อาสาสมัครที่ได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงเป็นคนละกลุ่มกัน จึงเป็นรูปแบบที่มีอำนาจทางสถิติต่ำกว่าวิธีข้ามสลับ ดังนั้นควรคัดเลือกอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มให้มีลักษณะใกล้เคียงกัน เช่น อายุ น้ำหนัก และเพศ เพื่อลดความแปรปรวนที่เกิดจากอาสาสมัครให้เหลือน้อยที่สุด

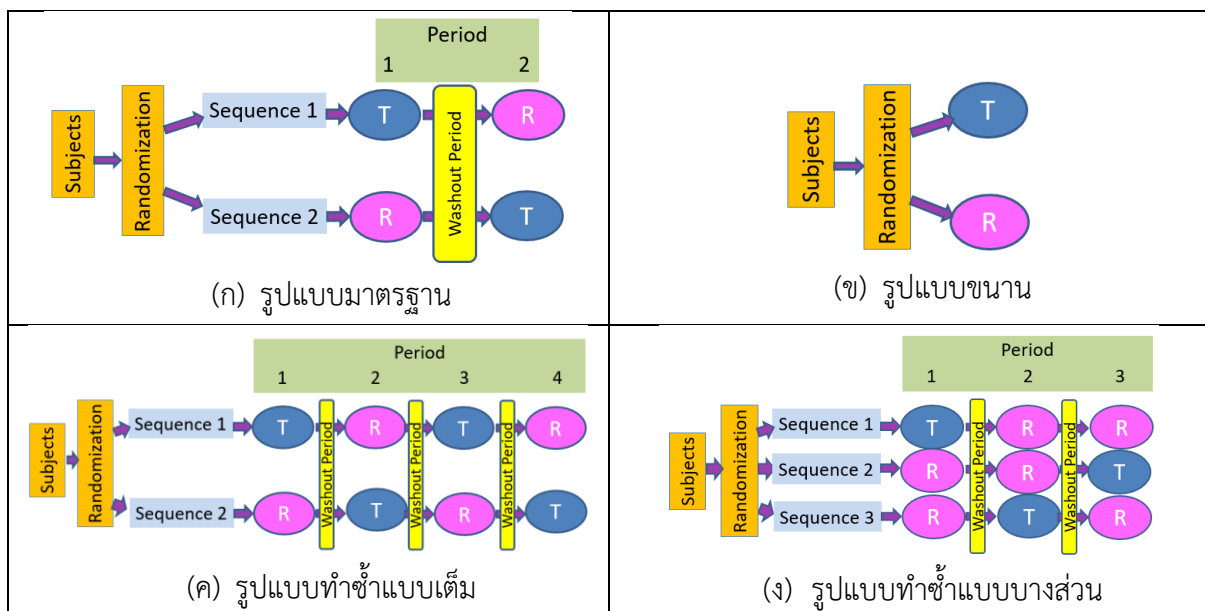
1.2.2 รูปแบบทำซ้ำ (replicate design) การศึกษาชีวสมมูลรูปแบบนี้มีความเหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีความแปรปรวนสูง (Highly Variable Drug Products, HVDP) ซึ่งหมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาที่มีค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวนภายในอาสาสมัคร (intrasubject coefficient of variation, ISCV หรือ within-subject coefficient of variation) ของความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) หรือพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา (AUC) มากกว่าร้อยละ 30 ในการศึกษาแบบทำซ้ำ มีการแบ่งอาสาสมัครเป็น 2 กลุ่ม แต่ละกลุ่มจะได้รับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง 2 ครั้ง และจะได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ 1-2 ครั้ง ตามรูปแบบย่อยของการศึกษา การได้รับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงซ้ำทำให้สามารถหาค่า ISCV ของผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงได้ ซึ่งจะมีผลต่อการขยายเกณฑ์การยอมรับสำหรับค่าช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90 (90% Confidence Interval, 90% CI) ของค่า C_{max} ต่อไป ดังที่จะกล่าวถึงต่อไปในข้อ 5

การศึกษารูปแบบทำซ้ำแบ่งได้เป็น 2 รูปแบบย่อย ได้แก่

- รูปแบบทำซ้ำแบบเต็ม (full replicate design) อาสาสมัครทั้งสอง 2 กลุ่ม จะได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ 2 ครั้ง และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง 2 ครั้ง แบบข้ามสลับ ในช่วงเวลาที่แตกต่างกัน 4 ช่วงเวลา (four periods) โดยมีลำดับการได้รับผลิตภัณฑ์ยา 2 รูปแบบ ได้แก่ TRTR/TRTR เมื่อ T คือผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ และ R คือผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (รูปที่ 1 (ค))
- รูปแบบทำซ้ำแบบบางส่วน (partial replicate design) มีการแบ่งอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่ม แต่ละกลุ่มจะได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ 1 ครั้ง และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง 2 ครั้ง แบบข้ามสลับ ในช่วงเวลาที่แตกต่างกัน 3 ช่วงเวลา (three periods) โดยมีลำดับการได้รับผลิตภัณฑ์ยา 3 รูปแบบ ได้แก่ TRR/RRT/RTR (รูปที่ 1 (ง))

1.3 การศึกษาแบบให้ยาหลายครั้ง (multiple dose study) เป็นการประเมินชีวสมมูลโดยอาศัยค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ในสภาวะคงตัว (steady state) นิยมใช้น้อยกว่าการศึกษาแบบให้ยาครั้งเดียวเนื่องจากมีความไวในการตรวจวัดความแตกต่างของค่า C_{max} ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาน้อยกว่า การศึกษาแบบให้ยาหลายครั้ง จะใช้ในกรณีดังต่อไปนี้

- ไม่สามารถทดสอบผลิตภัณฑ์ยากับอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีได้ เนื่องจากยามีผลข้างเคียงที่ร้ายแรง จนอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีอาจทนต่อยาไม่ได้ จึงต้องศึกษาในผู้ป่วยที่ใช้นานเป็นประจำและต่อเนื่อง
- วิธีการวิเคราะห์ตัวอย่างชีวภาพ (bioanalysis) มีความไวในการตรวจวัดต่ำ จนไม่สามารถตรวจวัดความเข้มข้นของยาในพลาสมาเมื่อมีการให้ยาแบบครั้งเดียวได้ จึงมีความจำเป็นต้องศึกษาชีวสมมูลแบบให้ยาหลายครั้ง สำหรับกรณีนี้มีโอกาสเกิดน้อย เนื่องจากในปัจจุบันเทคโนโลยีการวิเคราะห์ยามีความไวสูงมาก
- ผลิตภัณฑ์ยาสำหรับรับประทานชนิดออกฤทธิ์นาน (prolonged release oral formulations) ที่มีแนวโน้มเกิดการสะสมในร่างกาย โดยประเมินจากค่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลาระหว่างช่วงเวลาที่มีการให้ยาแต่ละครั้งในสภาวะคงตัว ($AUC_{0 \rightarrow \tau}$) มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 90 ของค่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลาตั้งแต่เวลาที่ 0 นาฬิกาจนถึงเวลานอนันต์ ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$) ในกรณีนี้นอกจากการศึกษาชีวสมมูลแบบให้ยาหลายครั้งแล้ว ต้องมีการศึกษาชีวสมมูลแบบให้ยาครั้งเดียวด้วย^[6]



รูปที่ 1 แผนภาพแสดงรูปแบบการศึกษาชีวสมมูล

2. การคัดเลือกอาสาสมัครสำหรับการศึกษาชีวสมมูล

2.1 จำนวนอาสาสมัคร (sample size) ที่ควรใช้ในการศึกษาชีวสมมูล ขึ้นอยู่กับรูปแบบการศึกษา สำหรับการศึกษารูปแบบมาตรฐาน การกำหนดจำนวนอาสาสมัครที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูลขึ้นอยู่กับ

- ค่า ISCV ของยาที่ศึกษา สามารถหาได้จากการศึกษานำร่องที่ดำเนินการเอง หรือเอกสารทางวิชาการที่เป็นการศึกษาชีวสมมูลของยานี้ที่เคยทำมาก่อน รวมถึงผลงานวิจัยทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้ที่มีการเผยแพร่
- ระดับนัยสำคัญทางสถิติ กำหนดไว้ที่ร้อยละ 5 ($\alpha = 0.05$)
- ค่าความแตกต่างของตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นระหว่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงในรูปอัตราส่วน T/R สามารถกำหนดให้มีค่าร้อยละ 5 (0.95 หรือ 1.05) หรือ ร้อยละ 10 (0.90 หรือ 1.10)
- เกณฑ์การยอมรับสำหรับการทดสอบชีวสมมูล สำหรับผลิตภัณฑ์ยาส่วนใหญ่ จะกำหนดเกณฑ์การยอมรับสำหรับค่า 90% CI ระหว่าง 80.00%-125.00%
- ค่ากำลังการทดสอบทางสถิติ หรือค่า power ($1-\beta$) ควรกำหนดให้มีอย่างน้อยร้อยละ 80

เมื่อทราบค่าตัวแปรข้างต้น สามารถนำไปหาจำนวนอาสาสมัครที่ควรใช้ในการศึกษาชีวสมมูลในรูปแบบมาตรฐานได้ โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำหรับคำนวณจำนวนอาสาสมัคร หรือใช้ตารางที่ออกแบบมาสำหรับกำหนดจำนวนอาสาสมัคร เช่น ผลงานของ Diletti^[8] ในการศึกษาชีวสมมูลไม่ควรใช้อาสาสมัครน้อยกว่า 12 คน

ในรายงานการศึกษาชีวสมมูลของยาชนิดเดียวกัน อาจพบการใช้อาสาสมัครในจำนวนที่แตกต่างกันได้ ขึ้นอยู่กับ ISCV ของยาที่ได้มาจากแหล่งข้อมูลต่างกัน และยังขึ้นกับการกำหนดค่าความแตกต่างที่คาดว่าจะเกิดขึ้นระหว่างค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง และค่ากำลังการทดสอบทางสถิติที่เลือกใช้ จำนวนอาสาสมัครที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูลจะมีค่ามากขึ้น เมื่อกำหนดให้ค่าความแตกต่างที่คาดว่าจะเกิดขึ้นระหว่างตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและยาอ้างอิงมีค่าเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 5 เป็นร้อยละ 10 หรือ กำหนดให้ค่ากำลังการทดสอบทางสถิติเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 80 เป็นร้อยละ 90 ดังนั้น สิ่งสำคัญที่ควรแสดงในรายงานการศึกษาชีวสมมูลคือ วิธีการได้มาของจำนวนอาสาสมัครที่ชัดเจน

จำนวนอาสาสมัครสำหรับการศึกษาชีวสมมูลในรูปแบบทำซ้ำชนิดแบบบางส่วนและแบบเต็ม สามารถกำหนดได้จากตารางแสดงจำนวนอาสาสมัครของ Endrenyi และ Tothfalusi (2012)^[9] เมื่อเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครที่ต้องใช้สำหรับยาที่มีค่า ISCV เท่ากับร้อยละ 30 กับรูปแบบมาตรฐาน โดยกำหนดให้ค่าความแตกต่างที่คาดว่าจะเกิดขึ้นระหว่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงในรูปอัตราส่วน T/R มีค่า 1.05 และค่ากำลังการทดสอบทางสถิติมีค่าเท่ากับร้อยละ 80 พบว่ารูปแบบมาตรฐานควรใช้อาสาสมัครจำนวน 38 คน ในขณะที่รูปแบบทำซ้ำแบบบางส่วนและแบบเต็มใช้อาสาสมัครในจำนวนที่น้อยกว่า

ได้แก่ 26 คน และ 18 คน ตามลำดับ จะเห็นได้ว่ายาชนิดเดียวกัน หากใช้การศึกษาในรูปแบบทำซ้ำ จะใช้อาสาสมัครในจำนวนที่น้อยกว่าการศึกษาในรูปแบบมาตรฐาน

ในกรณีที่ไม่ทราบค่า ISCV จะไม่สามารถกำหนดจำนวนอาสาสมัครที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูลได้ กรณีนี้ควรทำการศึกษานำร่องเพื่อหาค่า ISCV ก่อนที่จะดำเนินการศึกษาชีวสมมูล หรือเลือกใช้การศึกษาชีวสมมูลรูปแบบสองระยะ (two-stage design) โดยแบ่งอาสาสมัครในการศึกษาชีวสมมูลเป็นสองกลุ่มสำหรับใช้ในการศึกษาในระยะที่ 1 และระยะที่ 2 การดำเนินการศึกษาชีวสมมูลในระยะที่ 1 ควรมีอาสาสมัครอย่างน้อย 12 คน หากผลการทดสอบในระยะแรกผ่านเกณฑ์การยอมรับ สามารถสรุปได้เลยว่าผลิตภัณฑ์ยาชีวสมมูลกัน แต่หากผลการทดสอบที่ได้จากการศึกษาในระยะที่ 1 ไม่ผ่านเกณฑ์การยอมรับ เนื่องจากมีจำนวนอาสาสมัครไม่เพียงพอ ซึ่งประเมินได้จากค่า 90% CI มีค่ากว้างเกินช่วงของเกณฑ์การยอมรับ ในขณะที่ค่ากำลังของการทดสอบทางสถิติที่คำนวณได้มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 80 จะต้องดำเนินการศึกษาในระยะที่ 2 เพิ่มเติม โดยจำนวนอาสาสมัครที่ใช้ในระยะที่ 2 จะคำนวณจาก ISCV ที่ได้จากการศึกษาในระยะที่ 1 ในส่วนของการทดสอบทางสถิติเพื่อประเมินชีวสมมูลจะใช้ข้อมูลจากข้อมูลของอาสาสมัครในทั้งสองระยะรวมกัน^[10] หากผู้วิจัยวางแผนการศึกษาในรูปแบบสองระยะ ควรระบุไว้ในโครงร่างการวิจัยตั้งแต่แรก

2.2 อายุ ดัชนีมวลกาย และเพศ

ในแนวทางการศึกษาชีวสมมูลของอาเซียนและยุโรประบุว่าอาสาสมัครควรมีอายุ 18-55 ปี และมีดัชนีมวลกาย (body mass index) ระหว่าง 18-30 kg/m² การศึกษาชีวสมมูลส่วนใหญ่ดำเนินการในอาสาสมัครสุขภาพดี ที่ผ่านการคัดกรองโดยพิจารณาจากผลการทดสอบจากห้องปฏิบัติการทางคลินิก (clinical laboratory tests) ประวัติโรคประจำตัว และการตรวจร่างกายโดยแพทย์ อาสาสมัครที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูลจะเป็นเพศใดก็ได้ หากเป็นเพศหญิงควรคำนึงถึงความเสี่ยงในการตั้งครรภ์ระหว่างเข้าร่วมการศึกษา ในขณะที่แนวทางการศึกษาชีวสมมูลขององค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาจะมีการระบุรายละเอียดที่แตกต่างไป คือ อาสาสมัครควรมีอายุไม่ต่ำกว่า 18 ปี ในกรณีที่ผู้มีข้อบ่งชี้หลักในคนสูงอายุ แนะนำให้ใช้อาสาสมัครที่มีอายุมากกว่า 60 ปีด้วย ในกรณีที่ผู้มีข้อบ่งชี้หลักในเด็กอายุน้อยกว่า 6 ปี ให้ดำเนินการศึกษาชีวสมมูลในอาสาสมัครที่เป็นผู้ใหญ่ได้ แต่ควรให้เหตุผลประกอบว่าผลที่ได้จากการศึกษาในผู้ใหญ่สามารถใช้เป็นข้อมูลสำหรับประชากรที่เป็นเด็กได้ หากยาสามารถใช้ได้ในทั้งสองเพศ อาสาสมัครที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูลควรประกอบด้วยทั้งสองเพศในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน หรือควรมีการให้เหตุผลประกอบหากใช้อาสาสมัครเพศเดียว หากยานั้นใช้ในเพศใดเพศหนึ่งอาสาสมัครที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูลควรเป็นเฉพาะเพศนั้น อาสาสมัครเพศหญิงต้องไม่ตั้งครรภ์หรืออยู่ระหว่างให้นมบุตร และควรงดเว้นการมีเพศสัมพันธ์หรือคุมกำเนิดแบบไม่ใช้ฮอร์โมนในระหว่างเข้าร่วมการศึกษาชีวสมมูล ดังนั้นในการคัดเลือกอาสาสมัครสำหรับการศึกษาชีวสมมูลควรพิจารณาถึงความเหมาะสมของกลุ่มเป้าหมาย และควรศึกษาแนวทางในการคัดเลือกอาสาสมัครจากคำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยาขององค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาหรือองค์การยาแห่งยุโรป (ถ้ามี) ซึ่งจะมีข้อกำหนดในรายละเอียดเกี่ยวกับอาสาสมัครที่เหมาะสมดังตัวอย่างต่อไปนี้

- Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel Tablets มีคำแนะนำให้ศึกษาชีวสมมูลในอาสาสมัครเพศหญิงสุขภาพดีที่ไม่ใช่ยาคุมกำเนิด^[11]
- Progesterone Capsules เป็นฮอร์โมนสำหรับเพศหญิง แต่มีคำแนะนำให้ศึกษาชีวสมมูลในอาสาสมัครเพศชายสุขภาพดีและอาสาสมัครเพศหญิงสุขภาพดีที่หมดประจำเดือนแล้ว^[12]
- Doxylamine Succinate and Pyridoxine Hydrochloride Delayed Release Tablets เป็นผลิตภัณฑ์ยาที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ แนะนำให้ศึกษาชีวสมมูลในอาสาสมัครหญิงสุขภาพดีที่ไม่ตั้งครรภ์^[13]
- Amoxycillin Oral Suspension มีข้อบ่งใช้สำหรับเด็ก แนะนำให้ศึกษาชีวสมมูลในอาสาสมัครที่เป็นผู้ใหญ่สุขภาพดี^[14]

3. วิธีการบริหารยา

แนวทางการศึกษาชีวสมมูลของอาเซียนแนะนำวิธีการบริหารยาในรูปแบบรับประทานชนิดปลดปล่อยทันที (immediate release product) แก้อาสาสมัครว่า โดยทั่วไปควรดำเนินการการศึกษาชีวสมมูลภายใต้สภาวะที่ให้อาสาสมัครอดอาหาร เนื่องจากจะมีความไวในการตรวจวัดความแตกต่างระหว่างผลิตภัณฑ์ยาที่ดีที่สุด อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่เอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงระบุว่าควรรับประทานยาในสภาวะท้องว่างหรือรับประทานยาได้โดยไม่ต้องคำนึงถึงอาหาร การศึกษาชีวสมมูลควรดำเนินการในสภาวะที่ให้อาสาสมัครอดอาหาร ในกรณีที่เอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงแนะนำให้รับประทานยาในสภาวะได้รับอาหาร การศึกษาชีวสมมูลควรดำเนินการในสภาวะที่อาสาสมัครได้รับอาหารก่อนรับประทานยา

แนวทางการศึกษาชีวสมมูลขององค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา แนะนำให้ศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบรับประทานชนิดปลดปล่อยทันทีทั้งในสภาวะอดอาหารและสภาวะที่ได้รับอาหาร ยกเว้นในกรณีที่เอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงระบุให้รับประทานยาในขณะท้องว่าง หรือหากรับประทานยาภายใต้สภาวะที่ได้รับอาหารแล้วทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง ให้ดำเนินการศึกษาในสภาวะอดอาหารเพียงอย่างเดียว ในทำนองเดียวกัน หากเอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงระบุว่าควรรับประทานร่วมกับอาหาร ให้ดำเนินการศึกษาชีวสมมูลทั้งในสภาวะอดอาหารและสภาวะที่ได้รับอาหาร ยกเว้นในกรณีที่หากรับประทานยาภายใต้สภาวะอดอาหาร แล้วทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง ก็ให้ดำเนินการศึกษาเฉพาะในสภาวะได้รับอาหารเท่านั้น

เมื่อเปรียบเทียบวิธีการบริหารยาจากคำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยาขององค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาและขององค์การยาแห่งยุโรป พบว่ามีความแตกต่างกัน ดังตัวอย่างที่แสดงในตารางที่ 1 โดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ศึกษาชีวสมมูลทั้งในสภาวะอดอาหารและได้รับอาหาร ไม่ว่าผลิตภัณฑ์ยานั้นจะมีคำแนะนำในการรับประทานยาอย่างไร ในขณะที่องค์การยาแห่งยุโรปแนะนำให้ศึกษาชีวสมมูลเพียงสภาวะเดียวที่สอดคล้องกับคำแนะนำในการรับประทานยาที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา สำหรับกรณี Ibuprofen tablets คำแนะนำในเอกสารกำกับยาระบุให้รับประทานยาโดยไม่คำนึงถึงอาหาร จึงมีการแนะนำให้ศึกษาในสภาวะอดอาหารเนื่องจากมีความไวในการตรวจวัดความแตกต่างของ

ผลิตภัณฑ์ยาที่ดีกว่า ถึงแม้จะมีข้อแนะนำให้ผู้ป่วยที่กระเพาะอาหารมีการตอบสนองที่ไวต่อยาควรรับประทานยาร่วมกับอาหารก็ตาม

ตารางที่ 1 ตัวอย่างวิธีการบริหารยาสำหรับการศึกษาชีวสมมูลจากคำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยาขององค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาและองค์การยาแห่งยุโรป^[4, 5]

ผลิตภัณฑ์ยา	คำแนะนำในเอกสารกำกับยาของยา ต้นแบบ	วิธีการบริหารยา	
		USFDA	EMA
Abiraterone acetate tablets	สามารถรับประทานร่วมกับอาหารหรือไม่ร่วมกับอาหารก็ได้	สภาวะอดอาหารและได้รับอาหาร	สภาวะอดอาหาร
Posaconazole oral suspension	รับประทานระหว่างมื้ออาหารหรือหลังอาหารทันที	สภาวะอดอาหารและได้รับอาหาร	สภาวะได้รับอาหาร
Ibuprofen tablets	รับประทานวันละ 1,200 มก. – 1,800 มก. โดยการแบ่งรับประทาน (ซึ่งไม่มีข้อกำหนดการรับประทานยาเกี่ยวกับอาหาร) สำหรับผู้ป่วยที่กระเพาะอาหารมีการตอบสนองที่ไวต่อยา แนะนำให้รับประทานร่วมกับอาหาร	สภาวะอดอาหารและได้รับอาหาร	สภาวะอดอาหาร

จากความแตกต่างของรูปแบบการบริหารยาดังแสดงในตารางที่ 1 เนื่องจากประเทศไทยและประเทศในภูมิภาคอาเซียน ได้มีการตกลงร่วมกันในการกำหนดหลักเกณฑ์ในการศึกษาชีวสมมูลตามแนวทางการศึกษาชีวสมมูลของอาเซียน ซึ่งมีการปรับใช้มาจากแนวทางการศึกษาชีวสมมูลขององค์การยาแห่งยุโรป โดยอาศัยหลักการนี้ การศึกษาชีวสมมูลโดยใช้วิธีการบริหารยาตามคำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยาของยุโรป จัดว่าเพียงพอและเป็นที่ยอมรับสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศสมาชิกอาเซียนและยุโรปแล้ว โดยไม่จำเป็นต้องศึกษาทั้งในสภาวะอดอาหารและได้รับอาหารตามที่ปรากฏในคำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยาของอเมริกา

ผลิตภัณฑ์ยาที่ให้โดยการรับประทานชนิดที่มีการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ (modified-release formulation) ไม่ว่าจะเป็นผลิตภัณฑ์ยารูปแบบออกฤทธิ์นาน (extended-release formulation) หรือผลิตภัณฑ์ยารูปแบบชะลอการปลดปล่อย (delayed-release formulation) แนวทางการศึกษาชีวสมมูลขององค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา และขององค์การยาแห่งยุโรปแนะนำให้ดำเนินการศึกษาชีวสมมูลทั้งในสภาวะอดอาหารและสภาวะได้รับอาหาร

4. สารที่วิเคราะห์ (analytes)

4.1 สารประกอบเริ่มต้น (parent compound) หรือเมแทบอลิต์ (metabolite)

การประเมินผลการศึกษาชีวสมมูลจะใช้ข้อมูลจากความเข้มข้นของสารประกอบตั้งต้น ถึงแม้ว่าสารประกอบตั้งต้นจะไม่มีฤทธิ์ในการรักษาก็ตาม (จัดเป็น prodrug) เนื่องจากค่า C_{max} ของสารประกอบตั้งต้นมีความไวต่อการตรวจวัดอัตราเร็วในการดูดซึมยาที่แตกต่างกันระหว่างผลิตภัณฑ์ยามากกว่า C_{max} ของเมแทบอลิต์ สำหรับยาที่เมแทบอลิต์มีฤทธิ์ในการรักษา คำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยา

แนะนำให้ส่งข้อมูลความเข้มข้น และค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของทั้งสารประกอบเริ่มต้นและเมแทบอลิท์ของอาสาสมัครทุกคน ส่วนการประเมินผลชีวสมมูลให้ส่งเฉพาะของสารประกอบเริ่มต้นเท่านั้น เช่น คำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยาของยา carvedilol phosphate extended release capsules^[15], simvastatin orally disintegrating tablets^[16] และ atorvastatin tablets^[17] เป็นต้น

สำหรับยา ezetimibe tablets จัดเป็นกรณีพิเศษที่คำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ขององค์การยาแห่งยุโรปแนะนำให้ประเมินผลการศึกษชีวสมมูลจากผลรวมของความเข้มข้นของสารประกอบตั้งต้น (ezetimibe) และเมแทบอลิท์ (ezetimibe-glucuronide) ในขณะที่องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ประเมินผลการศึกษชีวสมมูลจากความเข้มข้นของสารประกอบตั้งต้น และผลรวมของความเข้มข้นของสารประกอบตั้งต้นและเมแทบอลิท์ เนื่องจาก ezetimibe (เป็นสารมีฤทธิ์) บางส่วนจะถูกเมแทบอลิซ์ไปเป็น ezetimibe glucuronide (เป็นสารมีฤทธิ์เช่นกัน) ที่ผนังลำไส้ก่อนที่จะถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบการไหลเวียนโลหิต นอกจากนี้ยังเกิดกระบวนการกำจัดของยาออกทางน้ำดีก่อนที่จะถูกดูดกลับเข้าสู่ระบบการไหลเวียนโลหิต (enterohepatic circulation) ด้วย ดังนั้นการประเมินผลการศึกษชีวสมมูลโดยอาศัยข้อมูลจากความเข้มข้นของ ezetimibe เพียงตัวเดียวจึงไม่เพียงพอที่จะบ่งชี้ถึงความเท่าเทียมกันในด้านผลการรักษาของยา เนื่องจากสารช่วยในตำรับยาที่แตกต่างกันอาจส่งผลต่อการเกิดเมแทบอลิท์ในลำไส้ในปริมาณที่แตกต่างกันได้^[18, 19]

4.2 อีแนนทิโอเมอร์ (enantiomer) ยาที่เป็นอีแนนทิโอเมอร์จะมีโครงสร้างโมเลกุลที่ประกอบด้วยอะตอมหรือหมู่อะตอมที่เหมือนกัน แต่มีการจัดเรียงตัวในสามมิติแตกต่างกัน โดยเป็นภาพในกระจกซึ่งกันและกัน ซึ่งอาจก่อให้เกิดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา พิษวิทยาและอาการไม่พึงประสงค์แตกต่างกันได้ ในแนวทางการศึกษาชีวสมมูลทั้งของอาเซียน ยุโรป และสหรัฐอเมริกา โดยทั่วไปแนะนำให้ใช้การวิเคราะห์ความเข้มข้นของยาแบบไม่แยกอีแนนทิโอเมอร์ อย่างไรก็ตาม แนวทางการศึกษาชีวสมมูลของอาเซียนและยุโรปกำหนดเงื่อนไขให้วิเคราะห์แบบแยกชนิดของอีแนนทิโอเมอร์เมื่อยามีสมบัติดังต่อไปนี้ครบถ้วนทุกข้อ (1) อีแนนทิโอเมอร์มีเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกัน (2) อีแนนทิโอเมอร์มีเภสัชพลศาสตร์ที่แตกต่างกันอย่างมาก (3) อัตราส่วนระหว่าง AUC ของอีแนนทิโอเมอร์เปลี่ยนแปลงไปเมื่อยาดูดซึมด้วยอัตราเร็วที่แตกต่างกัน ในกรณีที่มีอีแนนทิโอเมอร์ชนิดหนึ่งมีฤทธิ์ แต่อีกชนิดหนึ่งไม่มีฤทธิ์หรือมีฤทธิ์น้อยมาก การประเมินผลการศึกษชีวสมมูลให้พิจารณาจากอีแนนทิโอเมอร์ที่มีฤทธิ์เท่านั้น ในแนวทางการศึกษาชีวสมมูลขององค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาคำหนดเงื่อนไขสำหรับการวิเคราะห์แบบแยกอีแนนทิโอเมอร์ที่คล้ายคลึงกัน และมีเงื่อนไขเพิ่มเติมอีก 1 ข้อ ได้แก่ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาขึ้นอยู่กับอีแนนทิโอเมอร์ที่มีปริมาณน้อยกว่า (minor enantiomer)

คำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยาของยุโรปและสหรัฐอเมริกายังไม่ปรากฏว่าให้มีการวิเคราะห์แบบแยกชนิดอีแนนทิโอเมอร์สำหรับยาที่มีอีแนนทิโอเมอร์ที่มีฤทธิ์ต่างกัน เช่น ยาในกลุ่ม NSAIDs ได้แก่ ibuprofen^[20, 21] และ naproxen^[22] หรือยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม dihydropyridine calcium channel blocker ได้แก่ nifedipine^[23], amlodipine^[24], nicardipine^[25] และ felodipine^[26] ในทำนองเดียวกันประกาศสำนักยา เรื่องการศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา manidipine ลงวันที่ 16 สิงหาคม 2561^[27] กำหนดให้

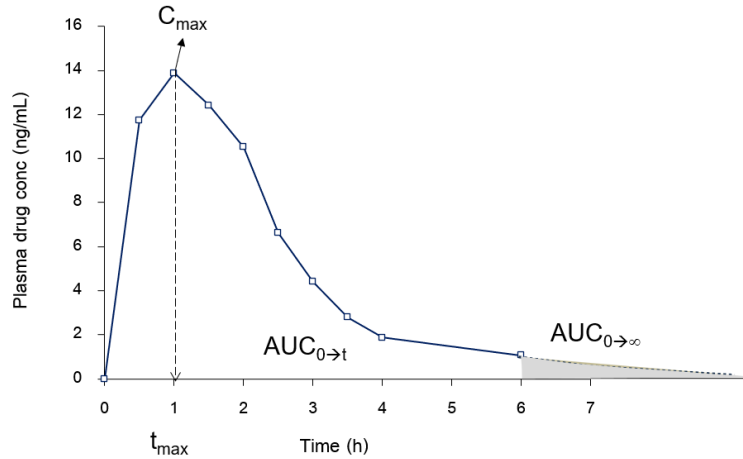
ไม่ต้องวิเคราะห์แบบแยกชนิดไอแนนทีโอเมอร์เช่นกัน อย่างไรก็ตาม จากรายงานผลการศึกษาชีวสมมูลที่เผยแพร่ในอินเทอร์เน็ตที่เป็น Public Assessment Report บางฉบับ พบว่ามีการวิเคราะห์แบบแยกชนิดไอแนนทีโอเมอร์ของยา manidipine^[28] และ lercanidipine^[29] ที่ได้รับการยอมรับให้สามารถขึ้นทะเบียนยาในยุโรปได้ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากวิธีวิเคราะห์แบบแยกไอแนนทีโอเมอร์ให้ข้อมูลที่มีความจำเพาะถึงความเข้มข้นของไอโซเมอร์ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาโดยไม่ถูกรบกวนจากไอโซเมอร์ที่ไม่มีฤทธิ์

5. ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic parameters) ที่ใช้ในการประเมินผลชีวสมมูลและเกณฑ์การยอมรับ^[1, 2] ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์หาได้จากกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา ตามแนวทางการศึกษาชีวสมมูลกำหนดให้ใช้วิธี non-compartmental analysis ซึ่งเป็นวิธีการคำนวณค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ไม่ได้อาศัยแบบจำลองใด ๆ โดยไม่ได้มีสมมติฐานว่าการกระจายตัวของยาเป็นอย่างไรในร่างกาย ตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ในการประเมินผลชีวสมมูล ได้แก่

5.1 พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา (AUC) เป็นตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความสัมพันธ์กับปริมาณของยาที่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย แบ่งได้เป็น $AUC_{0 \rightarrow t}$ (พื้นที่ใต้กราฟสี่เหลี่ยมในรูปที่ 2) และ $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (พื้นที่ใต้กราฟสี่เหลี่ยมรวมกับสี่เหลี่ยมในรูปที่ 2) สิ่งที่ต้องพิจารณาคือ $AUC_{0 \rightarrow t}$ ไม่ควรมีค่าต่ำกว่าร้อยละ 80 ของ $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ในจำนวนที่มากกว่าร้อยละ 20 ของข้อมูลในอาสาสมัครทั้งหมด มิฉะนั้นผลการประเมินชีวสมมูลของ $AUC_{0 \rightarrow t}$ จะไม่มีความน่าเชื่อถือ ปัญหานี้ อาจเกิดจากระยะเวลาในการเก็บตัวอย่างเลือดที่สั้นเกินไป อย่างไรก็ตาม ข้อกำหนดนี้ยกเว้นสำหรับยามีค่าครึ่งชีวิตยาวนาน หากเก็บตัวอย่างเลือดครบระยะเวลา 72 ชั่วโมงแล้ว สามารถใช้ $AUC_{0 \rightarrow 72h}$ แทน $AUC_{0 \rightarrow t}$ ได้โดยไม่ต้องคำนึงว่า $AUC_{0 \rightarrow 72h}$ มีค่ามากกว่าร้อยละ 80 ของ $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ หรือไม่ เนื่องจากการศึกษาชีวสมมูลเป็นการประเมินความเท่าเทียมกันของการดูดซึมยา สำหรับยาในรูปแบบปลดปล่อยตัวยาทันทีการดูดซึมของยาจะเสร็จสิ้นไปนานแล้วก่อนครบเวลา 72 ชั่วโมงหรือ 3 วัน

5.2 ความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) เป็นตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความสัมพันธ์กับอัตราเร็วในการดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกาย มีข้อควรพิจารณาคือ ความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่ตรวจวัดได้จากตัวอย่างเลือดที่เก็บได้ในจุดเวลาแรก (ไม่รวมจุดเวลาที่ 0 ชั่วโมง) ไม่ควรเป็นค่า C_{max} (first point C_{max}) ซึ่งแสดงว่าค่า C_{max} ที่หาได้ไม่น่าเชื่อถือ เนื่องจาก C_{max} อาจมีค่าสูงกว่านี้ได้ หากมีการเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลาก่อนหน้าที่เหมาะสม

5.3 เวลาที่เกิดความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมา (t_{max}) เป็นตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความสัมพันธ์กับค่า C_{max} ในวิธี non-compartmental analysis สามารถหาได้จากข้อมูลดิบโดยตรง เช่นเดียวกับ C_{max} โดยทั่วไปไม่มีความจำเป็นต้องประเมินผลทางสถิติเพื่อแสดงความเท่าเทียมกันระหว่างผลิตภัณฑ์ยา ยกเว้นในกรณีที่มีการอ้างว่าเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ (onset of action) มีความสำคัญทางคลินิก หรือมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จะต้องประเมินค่ามัธยฐาน (median) และความแปรปรวนของค่า t_{max} ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาว่าไม่มีความแตกต่างกัน



รูปที่ 2 ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญที่หาได้จากกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา

ในการประเมินผลชีวสมมูลที่ใช้การศึกษาแบบให้ยาครั้งเดียว ตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ในการประเมิน ได้แก่ C_{max} และ $AUC_{0 \rightarrow t}$ หรือ $AUC_{0 \rightarrow 72h}$ โดยต้องแปลงให้อยู่ในรูปลอการิทึม ก่อนที่จะวิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธีวิเคราะห์ความแปรปรวน (Analysis of Variance, ANOVA) แล้วนำไปหาค่า 90% CI ของความแตกต่างระหว่างตำรับ จากนั้นจะแปลงข้อมูล 90% CI ที่ได้จากสเกลลอการิทึมให้กลับมาอยู่ในสเกลปกติ เกณฑ์การยอมรับของค่า 90% CI สำหรับยาโดยทั่วไปมีค่าระหว่าง 80.00% - 125.00% หากอยู่ในช่วงนี้สามารถสรุปได้ว่าผลิตภัณฑ์ยาทดสอบมีชีวสมมูลกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง

สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีความแปรปรวนสูง สามารถขยายเกณฑ์การยอมรับสำหรับค่า C_{max} ให้กว้างขึ้นได้ โดยต้องใช้การศึกษาในรูปแบบทำซ้ำเท่านั้น เกณฑ์การยอมรับที่ขยายได้ขึ้นอยู่กับค่า ISCV ของผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง โดยมีค่าเกณฑ์การยอมรับสูงสุดเท่ากับ 69.84% - 143.19% เมื่อ ISCV มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 50 อย่างไรก็ตาม ไม่สามารถขยายเกณฑ์การยอมรับสำหรับค่า $AUC_{0 \rightarrow t}$ หรือ $AUC_{0 \rightarrow 72h}$ ได้ บางครั้งอาจพบรายงานการศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาชนิดเดียวกันที่ใช้รูปแบบของการศึกษาชีวสมมูลแตกต่างกันได้ ระหว่างรูปแบบมาตรฐานและรูปแบบทำซ้ำ จึงต้องพิจารณารายละเอียดเรื่องการขยายเกณฑ์การยอมรับด้วย

สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ตัวยามีดัชนีในการรักษาแคบ (narrow therapeutic index drugs) เกณฑ์การยอมรับสำหรับค่า $AUC_{0 \rightarrow t}$ ถูกกำหนดให้แคบลงเหลือ 90.00% - 111.11% โดยเกณฑ์การยอมรับสำหรับค่า C_{max} ยังมีค่าเท่ากับของยาทั่วไป คือ 80.00% - 125.00% ยกเว้นในกรณีที่ C_{max} มีความสำคัญต่อประสิทธิภาพความปลอดภัย และการตรวจติดตามระดับยาในเลือด (drug level monitoring) เกณฑ์การยอมรับจะถูกกำหนดให้แคบลงเหลือ 90.00% - 111.11% เกณฑ์การยอมรับสำหรับผลิตภัณฑ์ยาแต่ละชนิดสามารถศึกษาได้จากคำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยา

ในการประเมินชีวสมมูลที่ใช้การศึกษาแบบให้ยาหลายครั้ง ตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ในการประเมินผล ได้แก่ $AUC_{0 \rightarrow t}$ และ $C_{max,ss}$ หรือความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาในสภาวะคงตัว และ

หากเป็นผลิตภัณฑ์ยาที่รับประทานที่ออกฤทธิ์นาน จะต้องประเมิน $C_{T,ss}$ หรือความเข้มข้นของยาในพลาสมา ระหว่างช่วงการได้รับยา (dosage interval) ในสภาวะคงตัวด้วย เกณฑ์การยอมรับที่ใช้ไม่แตกต่างจากการศึกษาชีวสมมูลในรูปแบบได้รับยาครั้งเดียว

บทสรุป

ในการศึกษาชีวสมมูลควรออกแบบการทดลองโดยใช้รูปแบบการศึกษาที่เหมาะสม โดยรูปแบบมาตรฐานเป็นรูปแบบที่มีการใช้มากที่สุด ได้แก่ a randomised, two-period, two-sequence single dose crossover design จำนวนอาสาสมัครที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูลขึ้นกับปัจจัยที่สำคัญ ได้แก่ สัมประสิทธิ์ความแปรปรวนของค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์และรูปแบบการศึกษา แนวทางการศึกษาชีวสมมูลของอาเซียนและยุโรปกำหนดอายุของอาสาสมัครระหว่าง 18-55 ปี ในขณะที่แนวทางการศึกษาชีวสมมูลของสหรัฐอเมริกา กำหนดอายุของอาสาสมัครตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป เพศของอาสาสมัครที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูลควรมีความสอดคล้องกับเพศของประชากรที่เป็นผู้ใช้ยา การคัดเลือกอาสาสมัครควรศึกษาคำแนะนำในการศึกษาชีวสมมูลเฉพาะผลิตภัณฑ์ยาประกอบด้วย สำหรับวิธีการบริหารยา แนวทางการศึกษาชีวสมมูลของอาเซียนและยุโรป แนะนำให้ศึกษาชีวสมมูลสำหรับผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบปลดปล่อยยาทันทีเพียงสภาวะเดียวที่สอดคล้องกับคำแนะนำในการใช้ยาที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา ในขณะที่แนวทางการศึกษาชีวสมมูลของสหรัฐอเมริกามักจะให้ทำการศึกษาทั้งในสภาวะอดอาหารและได้รับอาหาร การประเมินผลการศึกษาชีวสมมูลของยาส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของสารประกอบตั้งต้นและใช้วิธีการวิเคราะห์ความเข้มข้นของยาแบบไม่แยกอิมเมอร์ ตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ในการประเมินชีวสมมูลสำหรับผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบปลดปล่อยยาทันที ได้แก่ C_{max} และ $AUC_{0 \rightarrow t}$ หรือ $AUC_{0 \rightarrow 72h}$ โดยต้องแปลงข้อมูลให้อยู่ในรูปลอการิทึมก่อนการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ เกณฑ์การยอมรับสำหรับการศึกษาชีวสมมูลของยาทั่วไป ค่า 90% CI ต้องมีค่าระหว่าง 80.00% - 125.00% สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีความแปรปรวนสูงสามารถขยายเกณฑ์การยอมรับของค่า 90% CI ของ C_{max} ให้กว้างขึ้นได้โดยต้องใช้การศึกษาในรูปแบบทำซ้ำ ในขณะที่เกณฑ์การยอมรับสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ตัวยามีดัชนีในการรักษาแคบ เกณฑ์การยอมรับของค่า 90% CI ของ $AUC_{0 \rightarrow t}$ จะแคบลงเหลือ 90.00 % - 111.11%

เอกสารอ้างอิง

1. ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioequivalence Studies (Revision 1, 2015).
https://asean.org/wp-content/uploads/2012/10/BE_Guideline_FinalMarch2015_endorsed_22PPWG.pdf, Accessed September 11, 2023.
2. European Medicine Agency, Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (Revision 1, 2014),
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms_en.pdf, Accessed September 11, 2023.
3. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, 2560.
<https://drug.fda.moph.go.th/media.php?id=526215465320718336&name=105%20ASEAN-Guideline-Conduct-Bioequivalence.PDF>, สืบค้นเมื่อวันที่ 11 กันยายน พ.ศ. 2566.
4. European Medicine Agency, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/product-specific-bioequivalence-guidance>, Accessed September 11, 2023.
5. U.S. Food and Drug Administration, <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/product-specific-guidances-generic-drug-development>, Accessed September 11, 2023.
6. U.S. Food and Drug Administration, Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an abbreviated new drug application (draft guidance, 2021). <https://www.fda.gov/media/87219/download>. Accessed September 11, 2023.
7. World Health Organization,
https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_Arte_Mefloq_May2021.pdf, Accessed September 11, 2023.
8. Diletti, E., Hauschke, D., & Steinijans, V. W. (1992). Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. *International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology*, 30, S51-8.
9. Endrenyi, L., & Tothfalusi, L. (2012). Sample sizes for designing bioequivalence studies for highly variable drugs. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 15(1), 73-84.
10. Potvin, D., DiLiberti, C. E., Hauck, W. W., Parr, A. F., Schuirmann, D. J., & Smith, R. A. (2008). Sequential design approaches for bioequivalence studies with crossover

designs. *Pharmaceutical Statistics: The Journal of Applied Statistics in the Pharmaceutical Industry*, 7(4), 245-262.

11. U.S. Food and Drug Administration,
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Ethinyl_Estradiol;_Levonorgestrel_tab_76625_RC3-09.pdf , Accessed September 11, 2023.
12. U.S. Food and Drug Administration,
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Progesterone_caps_19781_RC02-11.pdf, Accessed September 11, 2023.
13. U.S. Food and Drug Administration,
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Doxylamine%20succinate_Pyridoxine%20HCL_DRtab_21876_RC07-14.pdf, Accessed September 11, 2023.
14. U.S. Food and Drug Administration,
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Amoxicillin_Oral%20Suspension_RLD%2050460_final%2008-17.pdf. Accessed September 11, 2023.
15. U.S. Food and Drug Administration,
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Carvedilol_Phosphate_ERcap_22012_RC2-10.pdf. Accessed September 11, 2023.
16. U.S. Food and Drug Administration,
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Simvastatin_ODtab_21961_RC8-08.pdf. Accessed September 11, 2023.
17. U.S. Food and Drug Administration,
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Atorvastatin_tabs_20702_RC5-08.pdf. Accessed September 11, 2023.
18. European Medicine Agency, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ezetimibe-tablet-10-mg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf. . Accessed September 11, 2023.
19. U.S. Food and Drug Administration.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Ezetimibe_tab_21445_RC10-08.pdf. Accessed September 11, 2023.
20. U.S. Food and Drug Administration.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020812.pdf. Accessed September 11, 2023.

21. European Medicine Agency, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ibuprofen-oral-use-immediate-release-formulations-200-800-mg-product-specific-bioequivalence_en-0.pdf. Accessed September 11, 2023.
22. U.S. Food and Drug Administration.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Naproxen_Sodium_tab_18164_RC7-08.pdf. Accessed September 11, 2023.
23. U.S. Food and Drug Administration.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Nifedipine_ERtab_20198_RC09-12.pdf. Accessed September 11, 2023.
24. U.S. Food and Drug Administration.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Amlodipine_Besylate_tab_19787_RC6-03.pdf. Accessed September 11, 2023.
25. U.S. Food and Drug Administration.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Nicardipine_HCl_ERcap_20005_RC7-08.pdf. Accessed September 11, 2023.
26. U.S. Food and Drug Administration.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Felodipine_ERtab_78855_RC12-09.pdf. Accessed September 11, 2023.
27. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, 2560. ประกาศสำนักยา เรื่องการศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา Manidipine ประกาศ ณ วันที่ 16 สิงหาคม 2561
28. Afssaps, Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques (2010). PUBLIC ASSESSMENT REPORT Scientific Discussion. Manidipine dihydrochloride.
29. College Ter Beoordeling Van Geneesmiddelen.
<https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/pars/h101997.pdf>. Accessed September 11, 2023.