



การศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบรับประทานชนิดปลดปล่อยตัวยาสำคัญทันที:
แนวทางการศึกษาตาม US-FDA, EMA และ ASEAN

ผศ.ดร. จุติมา บุญเลี้ยง
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา
E-mail: jutima.b@psu.ac.th

บทคัดย่อ

ชีวสมมูล (Bioequivalence) หมายถึงความเท่าเทียมกันของชีวประสิทธิผล (Bioavailability) ของผลิตภัณฑ์ยาระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญ (Generic product) กับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง การศึกษาชีวสมมูลเป็นทางเลือกหนึ่งที่ใช้ในการประเมินความเท่าเทียมกันทางผลการรักษาและความปลอดภัย (Therapeutic equivalence) ของผลิตภัณฑ์ยาสามัญเมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง ซึ่งเป็นข้อมูลที่ต้องยื่นต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในการขอขึ้นทะเบียนยาสามัญใหม่ ทั้งนี้เพื่อเป็นหลักประกันถึงประสิทธิภาพและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาสามัญที่จะใช้แทนผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ อันจะทำให้ประชาชนสามารถเข้าถึงผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพโดยมีภาระค่าใช้จ่ายที่น้อยลง สำหรับบทความนี้ได้กล่าวถึงแนวทางการศึกษาชีวสมมูล หลักแนวคิด รวมทั้งเกณฑ์ในการประเมินชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบรับประทานชนิดปลดปล่อยตัวยาสำคัญทันที และหวังผลการรักษาหลังการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือด ตามข้อแนะนำ/กำหนดของ US-FDA, EMA และ ASEAN

คำสำคัญ: ชีวสมมูล แนวทางการศึกษา US-FDA EMA ASEAN

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

- 1) มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับคำแนะนำ/ข้อกำหนดต่าง ๆ ของแนวทางการศึกษาชีวสมมูล
- 2) ทราบความเหมือน/แตกต่างของแนวทางการศึกษาชีวสมมูลที่แนะนำ/กำหนดโดย US-FDA, EMA และ ASEAN

นियามศัพท์

Fasting condition: สภาวะการศึกษาที่อาสาสมัครต้องงดอาหารก่อนรับประทานยาเป็นเวลาอย่างน้อย 8 - 10 ชั่วโมง และต้องงดอาหารต่ออีกอย่างน้อย 4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา

Fed condition: สภาวะการศึกษาที่อาสาสมัครได้รับยาหลังรับประทานอาหารที่มีการควบคุมส่วนประกอบ โดยจะต้องงดอาหารก่อนเป็นเวลาอย่างน้อย 8 - 10 ชั่วโมง หลังจากนั้นจึงรับประทานอาหารควบคุมให้เสร็จภายในเวลา 30 นาที และบริหารยาแก่อาสาสมัครหลังจากเริ่มรับประทานอาหาร 30 นาที อาสาสมัครจะได้รับประทานอาหารอีกหลังรับประทานยาไปแล้วอย่างน้อย 4 ชั่วโมง

Oral dosage form: รูปแบบยาชนิดบริหารเข้าสู่ร่างกายทางปากโดยวิธีรับประทาน หรือวิธีอื่นใดผ่านเข้าสู่หลอดอาหาร และถูกดูดซึมผ่านระบบย่อยอาหารเข้าสู่กระแสเลือด

Oral immediate release dosage form: รูปแบบยาชนิดบริหารเข้าสู่ร่างกายทางปากที่ตัวยาสำคัญถูกปลดปล่อยจากผลิตภัณฑ์และพร้อมถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายทันที ซึ่งหากพิจารณาจากข้อกำหนดผลการทดสอบการละลายในหลอดทดลองตาม European Pharmacopoeia หมายถึง รูปแบบยาที่ผลการทดสอบการละลายมีตัวยาสำคัญละลายออกมาไม่น้อยกว่า 75 - 80% ภายในเวลาไม่เกิน 45 นาที หรือ ตาม United States Pharmacopoeia มีตัวยาสำคัญละลายออกมาไม่น้อยกว่า 80% ภายในเวลา 30 ถึง 45 นาที นอกจากนี้ยังรวมถึงยาที่มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ยาวนาน ยาที่มีค่าการละลายน้อย ถ้าในสูตรตำรับการผลิตไม่มีการเติมสารเพื่อตัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ

Parent drug: ตัวยาสำคัญเดิมที่อยู่ในผลิตภัณฑ์ยา

Washout period: ช่วงระยะเวลาตั้งแต่ได้รับผลิตภัณฑ์ยาแรก จนถึงได้รับผลิตภัณฑ์ยาถัดมา washout period ต้องยาวนานเพียงพอ เพื่อให้ยารวมทั้งเมแทบอไลต์ (metabolite) จากผลิตภัณฑ์ยาแรกถูกกำจัดออกจากร่างกายจนหมด ก่อนการได้รับยาผลิตภัณฑ์ยาที่สอง

คำย่อ

ASEAN	Association of Southeast Asian Nations
AUC	Area under curve
AUC _{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable time point
AUC _{0-72h}	Area under the concentration-time curve from time zero to 72 hours
AUC _{0-∞}	Area under the concentration-time curve extrapolated to infinity
AUC _{0-τ}	Area under the concentration-time curve over a dosing interval at steady-state, where τ is the length of the dosing interval
CI	Confidence interval
C _{av,ss}	Average concentration during a dosing interval
C _{max}	Maximum concentration
C _{max,ss}	Maximum concentration at steady state
C _{min,ss}	Concentration at the end of dosing interval
EMA	European Medicine Agency

ln	natural log
$t_{1/2}$	Terminal half-life
T_{max}	Time to maximum concentration
$T_{max,ss}$	Time to maximum concentration at steady state
τ	Dosage interval
US-FDA	Unites States Food and Drug Administration
λ_z	Terminal elimination rate constant

1) บทนำ

ชีวสมมูล (Bioequivalence) หมายถึงความเท่าเทียมกันของชีวประสิทธิผล (Bioavailability) ของผลิตภัณฑ์ยาระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญ (Generic product) กับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (Reference product) โดยผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงมักเป็นผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ (Innovator product) ที่มีข้อมูลการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยเป็นที่ยอมรับแล้ว การประเมินชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาต้องทำการศึกษาทดลองในอาสาสมัครเพื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic parameters) ที่แสดงถึงปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย และอัตราเร็วในการดูดซึมยา ซึ่งได้แก่ ค่าพื้นที่ใต้กราฟ (Area under curve, AUC) ของความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา ความเข้มข้นสูงสุดของยา (Maximum concentration, C_{max}) รวมทั้งในบางกรณีอาจต้องประเมินเวลาที่ความเข้มข้นของยามีระดับสูงสุด (Time to maximum concentration, T_{max}) ร่วมด้วย เช่น ในกรณียาที่ต้องการผลการรักษาอย่างรวดเร็ว หรือมีข้อมูลทางคลินิกบ่งชี้ว่าการปลดปล่อยตัวยาสำคัญที่รวดเร็วมีความสัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์

การศึกษาชีวสมมูลเป็นทางเลือกหนึ่งที่ใช้ในการประเมินความเท่าเทียมกันทางผลการรักษาและความปลอดภัย (Therapeutic equivalence) ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง ซึ่งเป็นข้อมูลที่ต้องยื่นต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในการขอขึ้นทะเบียนยาสามัญใหม่ ทั้งนี้เพื่อเป็นหลักประกันถึงประสิทธิภาพและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาสามัญที่จะใช้แทนผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ อันจะทำให้ประชาชนสามารถเข้าถึงผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพโดยมีภาระค่าใช้จ่ายที่น้อยลง

ผลิตภัณฑ์ยาที่จัดว่ามีความเท่าเทียมกันทางผลการรักษา ต้องผ่านเกณฑ์ใน 2 ประเด็นคือ

ประเด็นแรกผลิตภัณฑ์ยาสามัญต้องมีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical equivalence) กับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง กล่าวคือต้องเป็นผลิตภัณฑ์ยาที่มีตัวยาสสำคัญเหมือนกันและอยู่ในรูปแบบทางเคมีเดียวกัน (เช่น อยู่ในรูปเกลือชนิดเดียวกัน หรืออยู่ในรูปเอสเทอร์เดียวกัน) มีขนาดยาเท่ากัน รูปแบบยา (dosage form) เดียวกัน และมีคุณภาพตามข้อกำหนดมาตรฐานเดียวกันหรือเทียบเท่ากัน^[1] นอกจากนี้ตามข้อกำหนดขององค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (Unites States Food and Drug Administration, US-FDA)^[2] องค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (European Medicine Agency, EMA)^[3] และ กลุ่มประเทศอาเซียน (Association of Southeast Asian Nations, ASEAN)^[4] ผลิตภัณฑ์ยาสามัญและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงที่นำมาศึกษาชีวสมมูลมีปริมาณตัวยาสำคัญแตกต่างกันได้ไม่เกิน 5%

ประเด็นที่สองผลิตภัณฑ์ยาสามัญต้องมีชีวสมมูลกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง โดยพิจารณาจากผลการศึกษาเปรียบเทียบชีวประสิทธิผล โดยที่สัดส่วนค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง จะต้องอยู่ในช่วงเกณฑ์ที่กำหนด

ผลิตภัณฑ์ยาที่มีความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรมอาจไม่มีชีวสมมูลกัน เนื่องจากปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ ชนิดและปริมาณของสารปรุงแต่งยาที่ใช้ในสูตรตำรับ ขนาดอนุภาคของตัวยาสำคัญ คุณภาพของวัตถุดิบที่ใช้ และกรรมวิธีการผลิต เป็นต้น ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ส่งผลให้การละลาย หรือการปลดปล่อยตัวยาออกจากผลิตภัณฑ์ รวมทั้งการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายแตกต่างกัน

ปัจจุบันมีการปรับปรุงแนวทางวิธีการศึกษาชีวสมมูลที่เข้มงวดมากขึ้น เพื่อให้การศึกษามีความถูกต้องสมบูรณ์ นำเชื่อถือ ซึ่งจะเป็นหลักประกันต่อผู้ป่วยทั้งในแง่ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยา นอกจากนี้ US-FDA และ EMA ยังได้ออก product-specific recommendations^[5,6] ที่มีการปรับปรุงให้ทันสมัยอย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้หน่วยงานที่เกี่ยวข้องใช้เป็นแนวทางในการศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาต่าง ๆ ให้สอดคล้องตรงตามมาตรฐานของประเทศต่าง ๆ ในแต่ละภูมิภาค ซึ่งทำให้การขึ้นทะเบียนยาในหลายประเทศสามารถใช้ผลการศึกษาเดียวกันได้

สำหรับบทความนี้จะได้กล่าวถึงแนวทางการศึกษาชีวสมมูล หลักแนวคิด รวมทั้งเกณฑ์ต่าง ๆ สำหรับการประเมินชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาทั่วไปที่ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ (Biologic products) โดยเน้นเฉพาะผลิตภัณฑ์รูปแบบรับประทานชนิดปลดปล่อยตัวยาสำคัญทันที (Oral immediate release dosage forms) และห้วงผลการรักษาหลังการดูดซึมยาผ่านระบบย่อยอาหารเข้าสู่กระแสเลือด ตามข้อกำหนดของ US-FDA ฉบับร่างที่กำลังจะประกาศใช้^[2] ควบคู่กับ Code of Federal Regulations Title 21 Part 320^[7], EMA ฉบับปี 2010^[3], และแนวทางของ ASEAN ฉบับปรับปรุงปี 2015^[4] ซึ่งรับเอาแนวทางตาม EMA ฉบับปี 2010 มาปรับบางส่วนให้เหมาะสมเพื่อใช้สำหรับกลุ่มประเทศอาเซียน สำหรับประเทศไทยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้ประกาศใช้แนวทางของ EMA ฉบับปี 2010 และแนวทาง ASEAN ฉบับปรับปรุงปี 2015 เป็นคู่มือและแนวทางปฏิบัติในการศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายนปี 2560^[8]

2) แนวทางการศึกษาชีวสมมูล

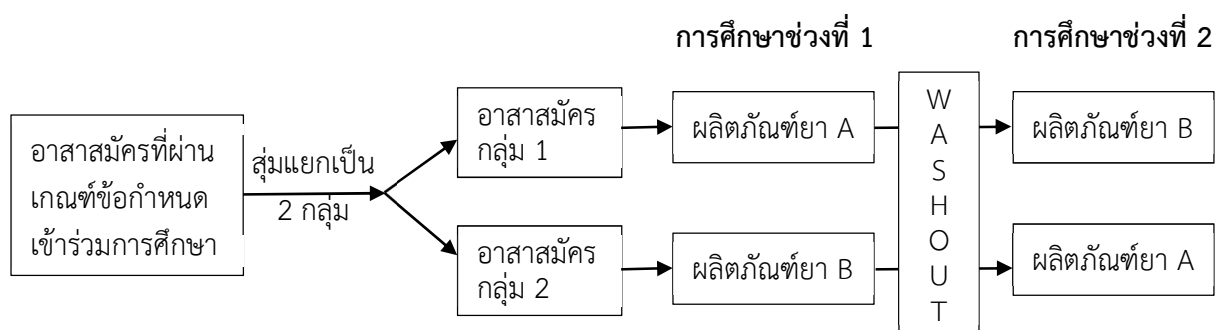
2.1) แผนแบบการศึกษา (Study design)

2.1.1) แผนแบบการศึกษาทั่วไป (General study design)

การศึกษาชีวสมมูลจะต้องออกแบบแผนการทดลองให้สามารถควบคุมปัจจัยอื่น ที่ไม่เกี่ยวข้องกับสูตรตำรับยา (formulation) ให้คงที่ หรือมีผลต่อชีวประสิทธิผลน้อยที่สุด เพื่อให้สามารถประเมินผลที่เกิดจากความแตกต่างของสูตรตำรับระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงได้อย่างถูกต้องชัดเจน ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อชีวประสิทธิผลของยา ได้แก่ สภาวะโรค ความแตกต่างระหว่างบุคคล อายุ เพศ พันธุกรรม และ อาหาร เป็นต้น แนวทางของ US-FDA, EMA และ ASEAN จึงแนะนำให้ทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี โดยการให้ยาเพียงครั้งเดียว ในสภาวะอดอาหาร โดยทำการศึกษาทดลองแบบข้ามสลับสองทาง ที่อาสาสมัครในแต่ละกลุ่มได้จากการสุ่ม (Randomized two-way crossover study) และมี washout period ที่เหมาะสม โดยทั้ง US-FDA, EMA และ

ASEAN กำหนดให้ washout period มีระยะเวลาอย่างน้อย 5 เท่าของ terminal half-life ของสารที่ทำการตรวจติดตามซึ่งอาจเป็นตัวยาสำคัญ หรือเมแทบอไลต์ และจะต้องมีการควบคุมสถานะต่าง ๆ เช่น เวลาให้ยา ปริมาณน้ำที่ดื่มพร้อมยา ชนิดและปริมาณของอาหารที่ให้อาสาสมัครรับประทาน ชนิดและปริมาณเครื่องดื่ม เวลาที่ให้อาสาสมัครรับประทาน การปฏิบัติตัวก่อนและหลังได้รับยารวมทั้งในระหว่างการศึกษา เป็นต้น ให้เหมือนกันระหว่างการได้รับผลิตภัณฑ์ยาสามัญและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง

การศึกษาแบบข้ามสลับสองทาง (รูปที่ 1) เป็นการทดลองเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครคนเดียวกันระหว่างการได้รับผลิตภัณฑ์ยาสามัญกับการได้รับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง ดังนั้นความแปรปรวนที่เกิดขึ้นจึงมาจากความแปรปรวนภายในตัวบุคคล (intra-subject variability) ไม่ได้มาจากความแปรปรวนระหว่างบุคคล (inter-subject variability)



รูปที่ 1 แผนแบบการศึกษาแบบข้ามสลับสองทาง

การศึกษาชีวสมมูลในสภาวะอดอาหารมีความไวสูงกว่าสภาวะได้รับอาหาร ในการตรวจหาความแตกต่างระหว่างผลิตภัณฑ์ยาแต่ละตำรับ เนื่องจากการดูดซึมยารวมทั้งชีวประสิทธิผลไม่มีผลจากอาหาร (ได้แก่ ผลต่อการแตกกระจายตัวของผลิตภัณฑ์ยา การละลายของตัวยาสำคัญ การเกิดเมแทบอไลซึมที่ผนังลำไส้ ลำไส้ รวมทั้ง pre-systemic metabolism) เข้ามาเกี่ยวข้อง ความแปรปรวนของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จึงน้อยกว่าสภาวะได้รับอาหาร

สภาวะอดอาหารตาม US-FDA, EMA และ ASEAN หมายถึงอาสาสมัครต้องอดอาหารเป็นเวลาอย่างน้อย 10 ชั่วโมง (US-FDA) หรือ 8 ชั่วโมง (EMA, ASEAN) ก่อนรับประทานยา โดยสามารถดื่มน้ำได้ตามต้องการ ยกเว้น 1 ชั่วโมง ก่อน และหลังได้รับยา โดยดื่มเฉพาะน้ำที่ให้สำหรับรับประทานยาในปริมาณตามมาตรฐานเท่านั้น (US-FDA 240 ml; EMA และ ASEAN อย่างน้อย 150 ml) และจะได้รับประทานอาหารที่มีการควบคุมชนิดและปริมาณ (standardized meal) หลังได้รับยาไปแล้วไม่น้อยกว่า 4 ชั่วโมง

EMA and ASEAN ยังแนะนำให้อาสาสมัครงดอาหาร และเครื่องดื่ม ที่อาจมีผลกระทบต่อระบบไหลเวียนเลือด การทำงานของกระเพาะอาหารและลำไส้ ตับ และไต เช่น เครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ น้ำผลไม้บางชนิด ผลิตภัณฑ์สมุนไพรรวมทั้งผลิตภัณฑ์ยาอื่น ในช่วงเวลาที่เหมาะสมก่อนการศึกษา ระหว่างการศึกษา และจนกระทั่งเสร็จสิ้นการศึกษา อย่างไรก็ตาม EMA and ASEAN อนุญาตให้ใช้ยาคุมกำเนิดได้ และในกรณีที่อาสาสมัครจำเป็นต้องได้รับ

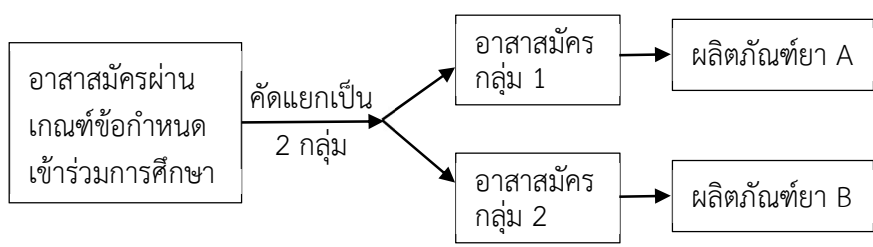
ยาอื่นร่วมด้วย เช่น ในกรณีเกิดอาการข้างเคียง จะต้องรายงานยาที่ได้รับ ขนาดยา และเวลาที่รับประทาน ไว้ในแบบบันทึกอาสาสมัคร รวมทั้งอภิปรายผลจากการใช้ยาอื่นที่อาจมีต่อการศึกษาในรายงานผลการศึกษา สำหรับ US-FDA แนะนำให้อาสาสมัครงดดื่มแอลกอฮอล์เป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมงก่อนรับประทานและตลอดการเก็บตัวอย่าง นอกจากนี้อาสาสมัครไม่ควรได้รับยาอื่นใดรวมทั้งผลิตภัณฑ์สมุนไพรในช่วงเวลาหนึ่งตามเหมาะสมก่อนการศึกษา ระหว่างการศึกษา และจนกระทั่งเสร็จสิ้นการศึกษา

ในกรณียาที่ทำการศึกษามีผลข้างเคียงที่เป็นอันตราย และอาสาสมัครจำเป็นต้องรับประทานยาอื่นร่วมด้วยเพื่อความปลอดภัย จะต้องรายงานถึงความเสี่ยงต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นจากผลของยาอื่นที่มีต่อยาที่ทำการศึกษา รวมถึงโอกาสที่จะเกิดการรบกวนการวิเคราะห์ปริมาณยาที่ทำการศึกษา

2.1.2) แผนการศึกษาสำหรับยาที่มีค่าครึ่งชีวิตนาน (long half-life drug)

ยาที่มีค่าครึ่งชีวิตนานตาม US-FDA, EMA และ ASEAN หมายถึงยาที่มีค่า terminal half-life มากกว่า 24 ชั่วโมง สำหรับแนวทางตาม US-FDA แนะนำให้ใช้แผนแบบการศึกษาเช่นเดียวกับแผนแบบการศึกษาทั่วไป นั่นคือทำการศึกษาแบบข้ามสลับสองทางในอาสาสมัครสุขภาพดี โดยการให้ยาเพียงครั้งเดียว ในสภาวะอดอาหาร และไม่ต้องทำการทดลองซ้ำ (Non-rotate) โดยจะต้องกำหนดช่วงระยะเวลา washout ให้นานเพียงพอ เพื่อให้ยารวมทั้งเมแทบอไลต์จากการได้รับยาในครั้งแรกถูกกำจัดออกจากร่างกายหมด ถ้าการศึกษาแบบข้ามสลับสองทางทำได้ไม่สะดวก หรืออาจทำให้เกิดปัญหา เช่น อาสาสมัครถอนตัว หรือไม่สามารรถเข้าร่วมการศึกษานจนเสร็จสมบูรณ์ เนื่องจากต้องรอระยะ washout นาน อาจทำการศึกษาแบบคู่ขนาน (parallel design) ดังแสดงในรูปที่ 2 ในอาสาสมัครสองกลุ่มที่มีลักษณะประชากรใกล้เคียงกัน

ตาม US-FDA การศึกษาทั้งแบบข้ามสลับสองทางและแบบคู่ขนานสามารถตรวจติดตามระดับยาเพียงช่วงระยะเวลาหนึ่งที่เหมาะสม โดยสำหรับยาที่การกระจายยาและการกำจัดยาที่มีความแปรปรวนภายในอาสาสมัครไม่สูง สามารถตรวจติดตามระดับยาเพียง 72 ชั่วโมง และใช้ค่า AUC ที่ 72 ชั่วโมง (truncated AUC, AUC_{0-72h}) แทน AUC_{0-t} ในการประเมินชีวสมมูล โดยไม่ต้องคำนวณ $AUC_{0-\infty}$ สำหรับยาที่การกระจายยาและการกำจัดยาที่มีความแปรปรวนภายในอาสาสมัครสูง US-FDA ไม่แนะนำให้ตรวจติดตามระดับยาเพียง 72 ชั่วโมง จะต้องทำการตรวจติดตามระดับยาจนถึง elimination phase และใช้ค่า AUC_{0-t} และ $AUC_{0-\infty}$ ในการประเมินชีวสมมูล

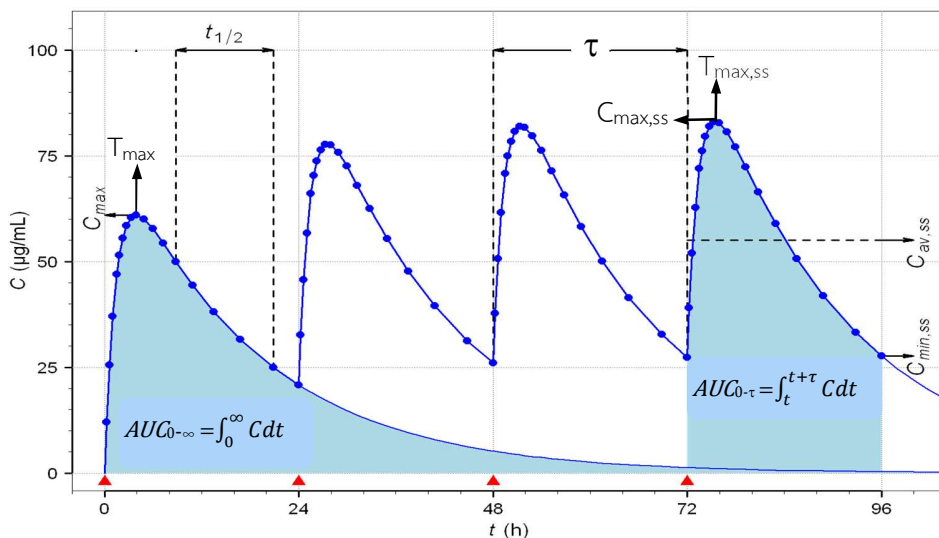


รูปที่ 2 แผนแบบการศึกษาแบบคู่ขนาน

สำหรับแนวทางตาม EMA และ ASEAN แนะนำให้ใช้การศึกษาแบบคู่ขนาน โดยจะต้องทำการตรวจติดตามระดับยาเป็นเวลาอย่างน้อย 72 ชั่วโมง ยกเว้นได้ค่า AUC_{0-t} ถึง 80% ของ $AUC_{0-\infty}$ ก่อน 72 ชั่วโมง โดยถือว่าค่า AUC_{0-72h} เพียงพอสำหรับการประเมินเปรียบเทียบปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายระหว่างผลิตภัณฑ์ยาได้ โดยในการศึกษาแบบคู่ขนาน อาสาสมัครในแต่ละกลุ่มจะต้องมีลักษณะประชากร ได้แก่ อายุ น้ำหนัก เพศ เชื้อชาติ การสูบบุหรี่ พันธุกรรมและการแสดงออก (genotype/phenotype) ที่เกี่ยวข้องกับขบวนการเมแทบอลิซึมของยาในร่างกาย (poor/extensive metabolizer) เป็นต้น ใกล้เคียงกันมากที่สุด

2.1.3 การศึกษาที่ภาวะคงที่ (Steady state) โดยการให้ยาหลายครั้ง (Multiple dose study)

ภาวะคงที่ที่เกิดขึ้นโดยการให้ยาแก่อาสาสมัครซ้ำ ๆ ในขนาดและความถี่ของการให้ยาหรือช่วงระยะเวลา ระหว่างการได้รับยาแต่ละครั้ง (dosage interval, τ) ที่เหมาะสม ซึ่งโดยทั่วไปจะต้องรับประทานยาซ้ำ ๆ เป็นเวลาอย่างน้อยประมาณ 6.6 เท่า ของ terminal half-life จึงจะถึงประมาณ 99% ของความเข้มข้นของยาที่ภาวะคงที่^[1] ตัวอย่างของกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาที่ภาวะคงที่ หลังการได้รับยาหลายครั้งเมื่อเทียบกับการได้รับยาครั้งเดียวแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา หลังได้รับยาครั้งเดียว และหลังได้รับยาหลายครั้งจนถึงภาวะคงที่ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 9)

US-FDA, EMA และ ASEAN แนะนำให้ศึกษาชีวสมมูลที่ภาวะคงที่ ในกรณีต่อไปนี้

- 1) ยาที่ต้องการศึกษามีผลข้างเคียงที่เป็นอันตราย เช่น ยามะเร็ง จำเป็นต้องศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาชนิดนั้นอยู่ก่อนแล้ว ตามแผนกำหนดการใช้ยา (dosage regimen) โดย US-FDA แนะนำให้คัดเลือกผู้ป่วยที่สถานะของโรคและการรักษามีเสถียรภาพแล้วเข้าร่วมการศึกษา
- 2) ระดับความเข้มข้นของยาในร่างกายหลังการให้ยาเพียงครั้งเดียวมีค่าน้อย จนไม่สามารถตรวจวิเคราะห์ระดับความเข้มข้นของยาได้อย่างถูกต้องแม่นยำ การให้ยาหลายครั้งจนถึงภาวะคงที่ ทำให้ระดับความเข้มข้นของยามีค่าสูงขึ้น สามารถตรวจวิเคราะห์ระดับยาได้อย่างถูกต้อง อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษาที่ภาวะคงที่ มีความไวในการตรวจความแตกต่างของค่า C_{max} จากผลของตำรับยาแต่ละผลิตภัณฑ์น้อยกว่าการศึกษาแบบให้ยาครั้งเดียว และในปัจจุบันวิธีและเครื่องมือสำหรับวิเคราะห์ยาในตัวอย่างชีวภาพมีความก้าวหน้า สามารถวิเคราะห์ยาที่มีความเข้มข้นน้อยได้อย่างถูกต้องแม่นยำ EMA และ ASEAN จึงอนุญาตให้ใช้แผนการศึกษาที่ภาวะคงที่เฉพาะกรณีที่ไม่สามารถปรับความไวของการตรวจวิเคราะห์ให้สูงขึ้นได้เท่านั้น และผู้ยื่นขอขึ้นทะเบียนมีเอกสารหลักฐานชี้แจงที่สามารถยอมรับได้

ในการศึกษาที่ภาวะคงที่ US-FDA แนะนำให้บริหารยาแก่อาสาสมัครตามที่เอกสารกำกับยาระบุไว้ จนกระทั่งถึงภาวะคงที่ โดยจะต้องทำการเก็บตัวอย่างจากอาสาสมัครและวิเคราะห์ความเข้มข้นของยาที่เวลาต่าง ๆ หลังการได้รับยาซ้ำ ๆ เพื่อแสดงถึงภาวะคงที่ของระดับยาในร่างกาย

การบริหารยาผลิตภัณฑ์ที่สองแก่อาสาสมัคร ตาม EMA สามารถบริหารต่อจากมื้อสุดท้ายของผลิตภัณฑ์ยาแรกได้เลย โดยไม่จำเป็นต้องรอช่วง washout ของผลิตภัณฑ์ยาแรก โดยช่วงเข้าสู่ภาวะคงที่ของผลิตภัณฑ์ยาจะต้องนานพอ เป็นเวลาอย่างน้อย 5 เท่า ของ terminal half-life (ประมาณ 97% ของภาวะคงที่) การบริหารยาในลักษณะนี้ช่วง washout ของผลิตภัณฑ์ยาแรกจะซ้อนทับกับช่วงเข้าสู่ภาวะคงที่ของการได้รับยาผลิตภัณฑ์ที่สอง โดยผลิตภัณฑ์ยาแรกไม่มีผลรบกวนเภสัชจลนศาสตร์ที่ภาวะคงที่ของผลิตภัณฑ์ยาที่สอง

การศึกษาชีวสมมูลที่ภาวะคงที่อาจเกิดข้อผิดพลาดได้ในกรณีเภสัชจลนศาสตร์ของยามีการเปลี่ยนแปลงหลังได้รับยาซ้ำ ๆ หลายครั้ง จากผลของปัจจัยต่าง ๆ เช่น ภาวะอิมิตัวของกระบวนการดูดซึม ภาวะอิมิตัวของการเมแทบอลิซึม การเหนี่ยวนำให้เอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมแทบอลิซึมยาทำงานเพิ่มขึ้น (enzyme induction) หรือทำงานลดลง (enzyme inhibition) เป็นต้น ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกันระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงจึงไม่ได้มาจากความแตกต่างระหว่างผลิตภัณฑ์ยาแต่ละตำรับเพียงอย่างเดียว ในกรณีนี้จึงต้องตรวจสอบเภสัชจลนศาสตร์ของยาหลังการได้รับยาซ้ำ ๆ เพื่อลดข้อผิดพลาดของการประเมินชีวสมมูล

2.1.4) แผนแบบการศึกษาสำหรับ Highly variable drugs

Highly variable drugs ตาม US-FDA, EMA และ ASEAN หมายถึง ยาที่ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์มีความแปรปรวนภายในตัวอาสาสมัคร (intra-subject variability) สูงกว่า 30%

แนวทางการศึกษาชีวสมมูลของยาในกลุ่มนี้ทั้ง US-FDA, EMA และ ASEAN แนะนำให้ใช้แผนแบบการศึกษาแบบข้ามสลับแบบทำการทดลองซ้ำ (replicate crossover study) โดยที่อาสาสมัครคนเดิมจะได้รับผลิตภัณฑ์ยา

เดิมซ้ำสองครั้งในสองรอบการทดลองที่แยกกัน โดยทั้ง US-FDA, EMA และ ASEAN แนะนำให้ทำการศึกษาโดยให้อาสาสมัครได้รับทั้งผลิตภัณฑ์ยาสามัญและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงซ้ำโดยใช้แผนแบบการศึกษาแบบข้ามสลับสี่ทาง (four-way crossover) อย่างไรก็ตามอาจศึกษาโดยให้อาสาสมัครได้รับผลิตภัณฑ์ยาใดยาหนึ่งซ้ำ เช่น ให้ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงซ้ำ หรือให้ผลิตภัณฑ์ยาสามัญซ้ำตามแผนแบบการศึกษาแบบข้ามสลับสามทาง (three-way crossover) ก็ได้

แผนแบบการศึกษาแบบทำซ้ำทำให้ไม่จำเป็นต้องใช้อาสาสมัครจำนวนมาก เมื่อเทียบกับแผนแบบการศึกษาแบบไม่ทำซ้ำและสามารถประเมินค่าความแปรปรวนของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชศาสตร์ที่เกิดจากตัวอาสาสมัครแต่ละคนได้

2.1.5) การศึกษาในสภาวะอดอาหาร (Fasting conditions) กับสภาวะได้รับอาหาร (fed conditions)

สภาวะอดอาหาร เป็นสภาวะการศึกษาหลักที่ทั้ง US-FDA, EMA และ ASEAN แนะนำให้ใช้ในการศึกษาชีวสมมูลระหว่างผลิตภัณฑ์ยา การศึกษาในสภาวะอดอาหารเพียงอย่างเดียว โดยไม่ต้องศึกษาร่วมกับสภาวะได้รับอาหาร ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่เอกสารกำกับยาระบุให้รับประทานตอนท้องว่าง หรือผลิตภัณฑ์ยาที่อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึม

สภาวะที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูล ขึ้นกับวิธีรับประทานยาที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา ในกรณีระบุให้รับประทานร่วมกับอาหารเท่านั้น (in fed state) EMA และ ASEAN แนะนำให้ทำการศึกษาชีวสมมูลในสภาวะได้รับอาหาร อย่างไรก็ตามสำหรับ US-FDA แนะนำให้ทำการศึกษาในสภาวะได้รับอาหารร่วมกับการศึกษาในสภาวะอดอาหาร เพื่อให้ได้ผลการศึกษาที่น่าเชื่อถือในการยืนยันชีวสมมูลระหว่างผลิตภัณฑ์ยา ยกเว้นในกรณีผลิตภัณฑ์ยาอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายถ้าบริหารยาในสภาวะอดอาหาร

ผลิตภัณฑ์ยารูปแบบที่มีคุณสมบัติเฉพาะ เช่น microemulsions และ solid dispersions เป็นต้น โดยทั่วไปทั้ง US-FDA, EMA และ ASEAN แนะนำให้ทำการศึกษาทั้งในสภาวะอดอาหารและสภาวะได้รับอาหาร ยกเว้นเอกสารกำกับยาระบุให้ใช้ในสภาวะท้องว่าง หรือสภาวะที่มีอาหารอย่างใดอย่างหนึ่งเท่านั้น สามารถทำการศึกษาเพียงสภาวะใดสภาวะหนึ่งตามที่ระบุในเอกสารกำกับยา

สำหรับการศึกษาที่ต้องทำทั้งในสภาวะอดอาหารและสภาวะได้รับอาหาร EMA และ ASEAN แนะนำให้ใช้แผนแบบการศึกษาแบบข้ามสลับสองทาง 2 การศึกษาแยกกัน หรืออาจใช้แผนการศึกษาแบบข้ามสลับสี่ทาง (four-way crossover study) ก็ได้

สภาวะได้รับอาหารมีขั้นตอนการศึกษาเพื่อควบคุมสภาวะของอาสาสมัครในทำนองเดียวกับสภาวะอดอาหาร (ดูรายละเอียดในหน้าที่ 5) แตกต่างกันเฉพาะอาสาสมัครจะได้รับประทานอาหารที่มีการควบคุมส่วนประกอบและพลังงานก่อนได้รับยา ตาม US-FDA, EMA และ ASEAN แนะนำให้ทำการศึกษา โดยให้อาสาสมัครอดอาหาร (สามารถดื่มน้ำได้ตามต้องการ ยกเว้น 1 ชั่วโมง ก่อนและหลังรับประทานยา) เป็นเวลาอย่างน้อย 10 ชั่วโมง (US-FDA) หรือ 8 ชั่วโมง (EMA และ ASEAN) ก่อนรับประทานอาหารที่มีการควบคุมส่วนประกอบและพลังงาน หลังจากนั้นก็จึงบริหารยาแก่อาสาสมัคร โดยระยะห่างระหว่างการรับประทานอาหารกับการบริหารยาแก่อาสาสมัคร US-FDA, EMA และ ASEAN แนะนำให้ทำตามที่เอกสารกำกับยาระบุไว้ ถ้าไม่ได้ระบุ แนะนำให้บริหารยาแก่อาสาสมัคร

หลังเริ่มรับประทานอาหาร 30 นาที โดยต้องรับประทานอาหารให้เสร็จภายใน 30 นาที โดย US-FDA แนะนำให้ใช้ อาหารที่มีผลกระทบต่อระบบย่อยอาหารและการดูดซึมยามากที่สุด ซึ่งควรเป็นอาหารไขมันสูง (ให้พลังงาน ประมาณ 50% ของพลังงานรวม) และให้พลังงานสูง (ประมาณ 800 ถึง 1000 kcal) โดยประกอบด้วยโปรตีน, คาร์โบไฮเดรต และไขมัน ที่ให้พลังงานประมาณ 150, 250 และ 500-600 kcal ตามลำดับ สำหรับแนวทางตาม EMA และ ASEAN แนะนำให้ใช้อาหารที่มีส่วนประกอบและให้พลังงานเหมือนกับที่ US-FDA แนะนำ ถ้าเอกสารกำกับยาไม่ได้ระบุคำแนะนำเกี่ยวกับอาหารไว้ แต่ถ้าเอกสารกำกับยาระบุไว้ ให้ใช้อาหารตามที่แนะนำในเอกสารกำกับยา โดยทั้ง US-FDA, EMA และ ASEAN กำหนดให้แสดงส่วนประกอบของอาหาร ปริมาณและพลังงานที่ได้ จากโปรตีน, คาร์โบไฮเดรต และไขมัน ในอาหารที่ใช้ในการศึกษา ไว้ในรายงานการศึกษาอย่างชัดเจน

2.2) จำนวนอาสาสมัครและการคัดเลือก

จำนวนอาสาสมัครที่คัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาต้องมีจำนวนมากพอ เพื่อให้การศึกษามีนัยสำคัญทางสถิติในการพิสูจน์ชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา จำนวนอาสาสมัครได้จากการคำนวณโดยใช้สูตรคำนวณที่เหมาะสมถูกต้องตามหลักวิชาการ อย่างไรก็ตาม US-FDA และ EMA ไม่ได้กำหนดหรือให้คำแนะนำเกี่ยวกับการคำนวณจำนวนอาสาสมัครไว้ ส่วน ASEAN ได้ให้คำแนะนำในการคำนวณจำนวนอาสาสมัครสำหรับการทดลองแบบข้ามสลับสองทาง โดยมีตัวแปรต่าง ๆ ที่ต้องพิจารณาดังนี้

- 1) สัมประสิทธิ์ความแปรปรวนภายในอาสาสมัคร (intra-subject coefficient of variation) ของพารามิเตอร์หลัก ซึ่งได้แก่ AUC และ C_{max} โดยค่านี้อาจได้จากการศึกษาเบื้องต้น, งานวิจัย หรือบทความตีพิมพ์ในวารสาร
- 2) ระดับความมีนัยสำคัญ (α) = 0.05
- 3) ความแตกต่างของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผลิตภัณฑ์ยาสามัญ เมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง อยู่ระหว่าง 5 - 10%
- 4) ช่วงการยอมรับของควมมีชีวสมมูล (bioequivalence acceptance limit) ของค่าสัดส่วนพารามิเตอร์ ที่ทำการศึกษาระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง โดยพิจารณาจากค่า 90% confidence intervals ของ natural log (ln)-transformed data ซึ่งโดยทั่วไปมีค่า 0.80 – 1.25
- 5) power ($1-\beta$) ของการทดสอบ ไม่น้อยกว่า 80%

รายละเอียดการคำนวณจำนวนอาสาสมัครสามารถดูได้จากหนังสือ Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications โดย Bolton^[10] ทั้ง US-FDA, EMA และ ASEAN กำหนดจำนวนอาสาสมัครที่มีข้อมูลครบถ้วนสามารถใช้ในการประเมินชีวสมมูลได้ต้องไม่น้อยกว่า 12 คน

อาสาสมัครที่คัดเลือกเข้าร่วมศึกษาคควรมีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป (US-FDA และ EMA) หรือ 18 - 55 ปี (ASEAN) มี body mass index อยู่ระหว่าง 18.5 – 30 kg/m² (EMA และ ASEAN สำหรับ US-FDA ไม่มีข้อกำหนดเกี่ยวกับ body mass index) และต้องเป็นผู้ที่สามารถพิจารณาลงนามยินยอมเข้าร่วมการศึกษา (informed

consent) ได้ สำหรับ EMA and ASEAN สามารถศึกษาในอาสาสมัครเพศชายหรือหญิงก็ได้ตามความเหมาะสม สำหรับ US-FDA แนะนำให้คัดเลือกอาสาสมัครที่มีอายุ เพศ และเชื้อชาติ ที่เป็นตัวแทนของประชากรที่ผลิตภัณฑ์ยานั้นจะนำไปใช้ ถ้าผลิตภัณฑ์ยาใช้ได้ทั้งกับเพศหญิงและชาย ควรคัดเลือกอาสาสมัครเพศหญิงและชายให้มีสัดส่วนใกล้เคียงกันเข้าร่วมการศึกษา หรือในกรณีเป็นผลิตภัณฑ์ยาที่ประสงค์ให้ใช้กับผู้สูงอายุ ควรคัดเลือกอาสาสมัครที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป เข้าร่วมการศึกษา การศึกษาในอาสาสมัครเพศหญิงทั้ง US-FDA, EMA และ ASEAN แนะนำให้ใช้ความระมัดระวังเป็นพิเศษเพื่อความปลอดภัย โดยเฉพาะผู้ที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์

2.3) การปกปิด (Blinding)

US-FDA, EMA และ ASEAN ไม่มีข้อกำหนด หรือคำแนะนำเกี่ยวกับการปกปิดไม่ให้อาสาสมัครทราบว่าได้รับผลิตภัณฑ์ยาสามัญหรือผลิตภัณฑ์ยาทดสอบในการศึกษาแต่ละครั้ง สำหรับการวิเคราะห์ตัวอย่างจากอาสาสมัคร มีเพียงแนวทางตาม ASEAN ที่ได้แนะนำไม่ให้เปิดเผยข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาแก่ผู้เกี่ยวข้องในการวิเคราะห์ตัวอย่างจากอาสาสมัคร

แนวทางการศึกษาชีวสมมูลที่มีการแนะนำให้ปกปิดไม่ให้อาสาสมัครทราบว่าได้รับผลิตภัณฑ์ยาใด ได้แก่ Health Canada^[11] ทั้งนี้เพื่อป้องกันอคติ (bias) เนื่องจากการที่อาสาสมัครทราบว่าได้รับผลิตภัณฑ์ยาใด อาจมีผลต่อจิตใจ ที่อาจส่งผลกระทบต่อการศึกษา การทำงานของร่างกาย รวมทั้งการประเมินอาการข้างเคียงต่าง ๆ ในลักษณะเดียวกับ placebo effect นอกจากนี้ Health Canada ยังได้แนะนำไม่ให้เปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ยาแก่ผู้วิจัยที่ทำหน้าที่ประเมินอาการข้างเคียง และผู้วิเคราะห์ตัวอย่าง เพื่อป้องกันอคติด้วยเช่นกัน

2.4) สารที่ตรวจติดตามเพื่อใช้ในการประเมินชีวสมมูล

ตามแนวทางของ US-FDA, EMA และ ASEAN แนะนำให้ประเมินชีวสมมูลโดยการตรวจวัดความเข้มข้นของ parent drug แม้ว่าจะอยู่ในรูปโปรดรัก (pro-drug) ที่ไม่มีฤทธิ์ในการรักษา โดยไม่จำเป็นต้องวัดความเข้มข้นของเมแทบอลิต์ที่เป็นตัวออกฤทธิ์ เนื่องจากความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ parent drug กับเวลา โดยเฉพาะค่า C_{max} ของ parent drug ไวต่อการเปลี่ยนแปลงจากผลของสูตรตำรับยามากกว่าของเมแทบอลิต์ ทั้งนี้เนื่องจากความเข้มข้นของเมแทบอลิต์ขึ้นกับอัตราการเกิด การกระจาย และการกำจัดเมแทบอลิต์ ซึ่งโดยทั่วไปเกิดขึ้นหลังการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด

ในกรณี parent drug มีความเข้มข้นต่ำมาก จนไม่สามารถตรวจวัดความเข้มข้นได้อย่างถูกต้องตลอดช่วงเวลาที่ทำการศึกษา แม้ทำการศึกษาโดยการให้ยาในขนาดสูง US-FDA, EMA และ ASEAN แนะนำให้ประเมินชีวสมมูลโดยการวัดความเข้มข้นของเมแทบอลิต์หลักที่มีฤทธิ์ในการรักษา โดยไม่จำเป็นต้องวัดความเข้มข้นของ parent drug โดยผู้ยื่นขอขึ้นทะเบียนยาต้องมีเอกสารข้อมูลที่นำเสนอแสดงถึงขีดจำกัดของวิธีวิเคราะห์ที่ไม่สามารถปรับให้มีความไวสูงขึ้นมากพอสำหรับตรวจติดตาม parent drug ได้

สำหรับยาที่เมแทบอลิซึมส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ผนังลำไส้ ลำไส้ หรือเกิด first-pass ก่อนยาเข้าสู่กระแสเลือด (Pre-systemic metabolism) US-FDA แนะนำให้ตรวจวัดเมแทบอลิต์ขั้นแรก (เมแทบอลิต์ที่เกิดจาก parent drug โดยตรง) และเป็นเมแทบอลิต์ที่มีผลอย่างมากต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา

ในกรณีใช้ความเข้มข้นของเมแทบอลิต์ในการประเมินชีวสมมูลควรมีข้อมูลเพื่อแสดงว่าปริมาณเมแทบอลิต์ที่มีในร่างกายนสัมพันธ์กับปริมาณ parent drug และการเกิดเมแทบอลิซึมของยาไม่เกิดสภาวะอิ่มตัวในขนาดที่ใช้ในการรักษา

สำหรับยาที่เป็น Enantiomers ทั้ง US-FDA, EMA และ ASEAN แนะนำให้ตรวจติดตามราซีเมต (racemate) โดยใช้ achiral method (วิธีวิเคราะห์ที่ไม่สามารถแยก enantiomer แต่ละตัวออกจากกันได้ ผลการวิเคราะห์ที่ได้เป็นผลรวมของ enantiomers ทั้งสองตัว)

ในกรณี enantiomers แต่ละตัว มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์แตกต่างกัน ทั้ง US-FDA, EMA และ ASEAN แนะนำให้ทำการวิเคราะห์ความเข้มข้นของ enantiomers แต่ละตัว โดยถ้ามีเพียง enantiomer เดียว ที่มีฤทธิ์ในการรักษา ส่วนอีก enantiomer ไม่มีฤทธิ์ หรือมีฤทธิ์น้อยมาก EMA และ ASEAN แนะนำให้ประเมินชีวสมมูลโดยการตรวจวัดความเข้มข้นของ enantiomer ที่ออกฤทธิ์เพียง enantiomer เดียว

2.5) การวางแผนเก็บตัวอย่างเพื่อตรวจติดตามระดับยา

การเก็บตัวอย่างจากอาสาสมัครเพื่อตรวจติดตามความเข้มข้นของยาที่เวลาต่าง ๆ ต้องมีการวางแผนการเก็บให้มีจำนวนตัวอย่างและเวลาที่ทำการเก็บตัวอย่างที่เหมาะสม เพื่อให้ได้กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาที่สามารถแสดงช่วงการดูดซึม การกระจาย และการกำจัดยาได้ชัดเจน โดย US-FDA, EMA และ ASEAN ได้แนะนำแผนการเก็บตัวอย่างที่คล้ายคลึงกัน โดยควรเก็บตัวอย่าง อย่างน้อย 12-18 ตัวอย่าง (US-FDA สำหรับ EMA และ ASEAN ไม่ได้ระบุจำนวนตัวอย่างไว้) ได้แก่ ที่เวลาก่อนได้รับยา (predose sample) และที่เวลาต่าง ๆ หลังได้รับผลิตภัณฑ์ยา โดยเริ่มเก็บตัวอย่างแรกก่อนถึง T_{max} หลังจากนั้นเก็บช่วงรอบ ๆ ค่า T_{max} ที่คาดประมาณไว้ เพื่อให้สามารถประเมินค่า C_{max} และ T_{max} ได้ถูกต้อง โดยระยะเวลาในการเก็บตัวอย่างต้องนานพอเป็นเวลายาวอย่างน้อย 3 เท่า ของ terminal half-life ของสารที่ทำการตรวจติดตาม (อาจเป็นตัวยาสำคัญ หรือเมแทบอลิต์) หรือนาน 72 ชั่วโมงสำหรับยาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวนาน (ดูรายละเอียดในหน้าที่ 6) เพื่อให้ครอบคลุมช่วงเวลาที่ยาอยู่ในร่างกาย และสามารถประเมินปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้อย่างถูกต้อง โดยค่า AUC_{0-t} จะต้องครอบคลุมอย่างน้อย 80% ของ $AUC_{0-\infty}$ และควรเก็บตัวอย่างในช่วงปลายที่ความเข้มข้นของยาลดลง (terminal log-linear phase) อย่างน้อย 3-4 ตัวอย่าง เพื่อให้สามารถประเมินค่า terminal elimination rate constant (λ_z) ได้ถูกต้อง ซึ่งทำให้การประมาณค่า $AUC_{0-\infty}$ ถูกต้องไปด้วย

ในกรณี C_{max} อยู่ที่จุดเวลาแรกของการเก็บตัวอย่างหลังได้รับยา ตาม US-FDA ให้ถือว่าเป็นค่าที่ยอมรับได้ ถ้าการเก็บตัวอย่างแรกทำในช่วง 5 ถึง 15 นาทีหลังได้รับยา และเก็บอีก 2 ถึง 5 ตัวอย่างในช่วง 1 ชั่วโมงหลังได้รับยา สำหรับ EMA และ ASEAN ไม่มีการกำหนด หรือคำแนะนำในกรณีนี้

สำหรับการศึกษาที่ภาวะคงที่ EMA และ ASEAN แนะนำให้เก็บตัวอย่าง pre-dose ภายในเวลา 5 นาทีก่อนบริหารยาแก่อาสาสมัคร และตัวอย่างสุดท้ายควรเก็บภายในช่วง 10 นาทีสุดท้ายของช่วงระยะเวลาการให้ยา (เช่น ถ้าให้ยาทุก 6 ชั่วโมง ตัวอย่างสุดท้ายควรเก็บในช่วง 230-240 นาที) เพื่อให้สามารถประเมิน $AUC_{(0-\tau)}$ ได้ถูกต้อง

2.6) ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูล

ตามแนวทางของ US-FDA แนะนำให้ใช้ผลิตภัณฑ์ยา 1 หน่วย (เช่น 1 เม็ด, 1 แคปซูล) ในขนาดความแรงสูงสุดที่มีจำหน่ายในการศึกษาชีวสมมูล ในกรณีระดับความเข้มข้นของยาต่ำมากจนไม่สามารถตรวจวัดระดับความเข้มข้นได้ถูกต้อง อาจเพิ่มขนาดยาโดยการเพิ่มจำนวนหน่วยของความแรงสูงสุดได้ โดยขนาดยาที่ใช้ต้องอยู่ในช่วงขนาดที่ระบุในเอกสารกำกับยา และปลอดภัยแก่อาสาสมัคร การศึกษาที่ความแรงอื่นที่ไม่ใช่ความแรงสูงสุดสามารถทำได้ในกรณีความแรงสูงสุดอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายแก่อาสาสมัคร และต้องเป็นไปตามข้อกำหนดดังนี้

- : จลนศาสตร์ของการกำจัดยาเป็นแบบเส้นตรง (Linear elimination kinetics) ตลอดช่วงขนาดยาที่ใช้ในการรักษา
- : ผลิตภัณฑ์ยาสามัญรวมทั้งผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงขนาดความแรงที่จะทำการศึกษามีสัดส่วนปริมาณตัวยาสัมพันธ์ต่อปริมาณสารปรุงแต่งยาใกล้เคียง (proportionally similar) กับขนาดความแรงสูงสุด
- : ผลการทดสอบเปรียบเทียบการละลายในหลอดทดลองระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงที่ขนาดความแรงสูงเป็นไปตามข้อกำหนด

ในกรณีผลิตภัณฑ์ยามีหลายขนาดความแรง อาจไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาชีวสมมูลทุกขนาดความแรง ถ้าเป็นไปตามข้อกำหนดดังนี้

- (i) ผลการศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ขนาดความแรงที่ใช้ในการศึกษาผ่านเกณฑ์การยอมรับ
- (ii) ผลการทดสอบเปรียบเทียบการละลายในหลอดทดลองระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงผ่านเกณฑ์การยอมรับที่ทุกขนาดความแรง
- (iii) ผลิตภัณฑ์ทุกขนาดความแรงมีสัดส่วนปริมาณตัวยาสัมพันธ์ต่อปริมาณสารปรุงแต่งยาใกล้เคียงกัน

US-FDA ได้ให้นิยามของ proportionally similar ของสัดส่วนปริมาณตัวยาสัมพันธ์ต่อปริมาณสารปรุงแต่งยาในสูตรตำรับของผลิตภัณฑ์ยาขนาดความแรงต่างๆ ดังนี้

: สัดส่วนปริมาณตัวยาสัมพันธ์แต่ละตัว ต่อปริมาณสารปรุงแต่งยาของผลิตภัณฑ์ยาขนาดความแรงต่าง ๆ มีค่าใกล้เคียงกัน เช่น ยาเม็ดที่มีตัวยาสัมพันธ์ 50 mg จะมีปริมาณสารปรุงแต่งยาเป็นครึ่งหนึ่งของยาเม็ดที่มีตัวยาสัมพันธ์ 100 mg เป็นต้น

: สำหรับยาที่จัดเป็นยาที่มีฤทธิ์แรง (High-potency drug) ซึ่งขนาดในการรักษาน้อย และปริมาณตัวยาสัมพันธ์ในผลิตภัณฑ์มีน้อย น้ำหนักผลิตภัณฑ์ยาทุกขนาดความแรงต้องมีค่าใกล้เคียงกัน (แตกต่างกันได้ไม่เกิน

$\pm 10\%$ ของน้ำหนักผลิตภัณฑ์ยาขนาดความแรงที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูล) และทุกขนาดความแรงมีสารปรุงแต่งยาเหมือนกัน โดยที่ผลิตภัณฑ์ยาในขนาดความแรงต่าง ๆ ได้จากการเปลี่ยนน้ำหนักของตัวยาสำคัญและสารปรุงแต่งยาบางตัว

สำหรับแนวทางตาม EMA และ ASEAN ในกรณีผลิตภัณฑ์ยามีหลายขนาดความแรง อาจไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาประเมินชีวสมมูลในทุกขนาดความแรง ทั้งนี้ขึ้นกับความแตกต่างของสัดส่วนปริมาณตัวยาสำคัญต่อปริมาณสารปรุงแต่งยาในสูตรตำรับของแต่ละความแรง และคุณสมบัติเชิงเส้น (linearity) ของเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยาสำคัญ

ผลิตภัณฑ์ยาที่สามารถยกเว้น ไม่ต้องทำการศึกษาชีวสมมูลทุกขนาดความแรง ได้แก่ ผลิตภัณฑ์ยาที่ทุกความแรงผลิตขึ้นภายใต้กระบวนการผลิตเดียวกัน ใช้สารปรุงแต่งยาตัวเดียวกัน และ สัดส่วนปริมาณตัวยาสำคัญต่อปริมาณสารปรุงแต่งยาในสูตรตำรับของทุกขนาดความแรงเท่ากัน (สำหรับผลิตภัณฑ์ยาแบบปลดปล่อยตัวยาสำคัญทันที ไม่นับรวมสารเคลือบ เปลือกแคปซูล สารแต่งสี สารแต่งกลิ่น) ทั้งนี้ต้องมีข้อมูลผลการทดสอบเปรียบเทียบการละลายในหลอดทดลองระหว่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง เพื่อยืนยันความเหมาะสมในการขอพิจารณายกเว้นการศึกษาชีวสมมูล

ในกรณีสัดส่วนปริมาณตัวยาสำคัญต่อปริมาณสารปรุงแต่งยาในสูตรตำรับ ไม่เท่ากันในทุกขนาดความแรงจะสามารถยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลได้ ถ้าความแรงที่ต้องการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูล เป็นไปตามข้อกำหนด i) และ ii) หรือ i) และ iii) ข้างล่าง

- (i) ปริมาณตัวยาสำคัญน้อยกว่า 5% ของน้ำหนักส่วนหลักของยาเม็ด (tablet core weight) หรือน้ำหนักผงยาในแคปซูล (capsule content)
- (ii) ปริมาณสารปรุงแต่งยาหลักเท่ากัน แตกต่างกันเฉพาะปริมาณตัวยาสำคัญ
- (iii) สารเติม (filler) มีปริมาณแตกต่างกัน เพื่อชดเชยปริมาณตัวยาสำคัญ ส่วนสารปรุงแต่งยาอื่น ๆ มีปริมาณเท่ากัน

ในกรณีเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยาสำคัญเป็นแบบ linear pharmacokinetics (ค่า AUC เปลี่ยนแปลงเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่เปลี่ยนแปลง) หรือแบบ non-linear pharmacokinetics ที่ค่า AUC เพิ่มขึ้นในสัดส่วนที่สูงกว่าการเพิ่มขนาดยา ตลอดช่วงขนาดยาที่ใช้ในการรักษา สามารถประเมินชีวสมมูลโดยทำการศึกษาที่ขนาดความแรงที่เหมาะสมเพียงความแรงเดียว ซึ่งโดยทั่วไปเป็นขนาดความแรงสูงสุด อย่างไรก็ตามอาจศึกษาที่ขนาดความแรงลดลงมาได้ เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดอาการข้างเคียงที่เป็นอันตรายถ้าทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี หรือในกรณีความไวในการตรวจวัดความเข้มข้นของยาไม่สูงพอที่จะตรวจติดตามระดับยาได้ตลอดช่วงการศึกษา หลังจากการให้ยาในขนาดสูงสุดเพียงครั้งเดียว อาจทำการศึกษาโดยใช้ขนาดยาที่สูงกว่าความแรงสูงสุดของผลิตภัณฑ์ โดยการเพิ่มจำนวนหน่วยของยาในขนาดความแรงสูงสุด (เช่น เพิ่มจำนวนเม็ดของยาขนาดความแรงสูงสุดเป็น 2 เม็ด) ซึ่งขนาดยานี้อาจสูงกว่าขนาดสูงสุดที่ใช้ในการรักษา โดยที่อาสาสมัครสุขภาพดีต้องสามารถทนต่อขนาดยานี้ได้ รวมทั้งไม่มีข้อจำกัดหรือสภาวะอัมตั่วของการละลายและการดูดซึมที่ขนาดยานี้

ในกรณีเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยาสำคัญเป็นแบบ non-linear pharmacokinetics ที่ค่า AUC เพิ่มขึ้นในสัดส่วนที่น้อยกว่าการเพิ่มของขนาดยา ตลอดช่วงขนาดยาที่ใช้ในการรักษา โดยทั่วไปควรทำการศึกษาชีวสมมูลที่ 2 ขนาดความแรงคือ ที่ความแรงสูงสุด และที่ความแรงต่ำสุด ในกรณีสาเหตุของ non-linear pharmacokinetics ไม่ได้เกิดจากขีดจำกัดของความสามารถในการละลาย แต่เกิดจากสาเหตุอื่น เช่น สภาวะอิ่มตัวของขบวนการขนส่งยาเข้าสู่กระแสเลือด (uptake transport) และทั้งผลิตภัณฑ์ยาสามัญและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงไม่มีส่วนผสมของสารปรุงแต่งยาที่อาจมีผลต่อการบีบตัวของกระเพาะอาหารและลำไส้ หรือต่อโปรตีนสำหรับขนส่งยา (transport proteins) สามารถทำการศึกษาชีวสมมูลที่ความแรงต่ำสุดเพียงความแรงเดียว อย่างไรก็ตามขนาดความแรงของผลิตภัณฑ์ยาที่เลือกใช้สำหรับศึกษาชีวสมมูลอาจปรับให้เหมาะสมได้ เช่น ในกรณีความไวของวิธีวิเคราะห์ไม่สูงพอสำหรับตรวจวัดระดับยาตลอดช่วงการศึกษา อาจทำการศึกษาที่ขนาดความแรงสูงขึ้น หรือในกรณีไม่สามารถศึกษาที่ความแรงสูงสุด เนื่องจากอาจเกิดอาการข้างเคียงที่เป็นอันตราย อาจทำการศึกษาที่ขนาดความแรงลดลงได้

2.7) การยกเว้นการศึกษาชีวสมมูล (Biowaivers)

สำหรับยาที่ไม่ใช่ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (non-narrow therapeutic index drug) US-FDA, EMA และ ASEAN อนุญาตให้ยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลสำหรับผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบของแข็งสำหรับรับประทาน (solid oral dosage form) เช่น ยาเม็ด ยาแคปซูล ได้ในบางกรณี โดยสามารถใช้ผลการทดสอบเปรียบเทียบการละลายในหลอดทดลองระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง แทนการศึกษาชีวสมมูลได้

การยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลพิจารณาจากคุณสมบัติของตัวยาสำคัญตามเกณฑ์ Biopharmaceutics Classification System (BCS)^[12] ซึ่งตามแนวทางของทั้ง US-FDA^[13], EMA และ ASEAN ตัวยาสำคัญที่อยู่ใน BCS Class I (high solubility, high permeability) หรือ Class III (high solubility, low permeability) สามารถยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลได้ โดยต้องพิจารณาใน 2 ประเด็นคือ

1) การละลายของตัวยาสำคัญออกจากผลิตภัณฑ์ยา

สำหรับยาที่อยู่ใน BCS Class I สามารถยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลได้ถ้าตัวยาสำคัญสามารถละลายออกจากผลิตภัณฑ์ยาได้เร็วมาก (very rapid dissolution) หรือละลายได้เร็ว (rapid dissolution) และสำหรับยาที่อยู่ใน BCS Class III สามารถยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลได้ถ้าตัวยาสำคัญสามารถละลายออกจากผลิตภัณฑ์ยาได้เร็วมาก ทั้งนี้ US-FDA, EMA และ ASEAN ได้ให้ข้อกำหนดเกี่ยวกับการละลายดังนี้ การละลายของตัวยาสำคัญออกจากผลิตภัณฑ์ยาแบบเร็วมาก หมายถึงมีตัวยาสำคัญละลายออกจากผลิตภัณฑ์ยาโดยเฉลี่ย $\geq 85\%$ ของปริมาณที่ระบุบนฉลาก ภายในเวลา 15 นาที ส่วนการละลายแบบเร็ว หมายถึงมีตัวยาสำคัญละลายออกจากผลิตภัณฑ์ยาโดยเฉลี่ย $\geq 85\%$ ของปริมาณที่ระบุบนฉลาก ภายในเวลา 30 นาที เมื่อทำการทดสอบที่ pH ต่าง ๆ ในช่วง pH 1 – 6.8 อย่างน้อย 3 pH ได้แก่ pH 1.2, 4.5 และ 6.8 ที่อุณหภูมิ 37 ± 1 °C

2) สารปรุงแต่งยาที่ใช้ในสูตรตำรับ

สำหรับยาที่อยู่ใน BCS Class I ผลิตภัณฑ์ยาสามัญต้องไม่มีสารปรุงแต่งยาที่อาจมีผลต่อการดูดซึมยา (US-FDA) หรือมีสารปรุงแต่งยาที่อาจมีผลต่อการดูดซึมชนิดเดียวกันและในปริมาณเท่ากับที่มีในผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง (EMA และ ASEAN) สำหรับยาที่อยู่ใน BCS Class III ซึ่งซึมผ่านผนังลำไส้ได้น้อย สารปรุงแต่งยามีผลต่อการดูดซึมยาในกลุ่มนี้มากกว่ายาที่อยู่ใน BCS Class I ดังนั้นการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลจึงมีข้อกำหนดเกี่ยวกับสารปรุงแต่งยาที่เข้มงวดกว่ายาใน BCS Class I โดยแนวทางตาม US-FDA กำหนดให้สารปรุงแต่งยาที่ใช้ในผลิตภัณฑ์ยาสามัญต้องเหมือนและในปริมาณใกล้เคียงกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง ส่วนแนวทางตาม EMA และ ASEAN สารปรุงแต่งยาที่อาจมีผลต่อการดูดซึมในผลิตภัณฑ์ยาสามัญต้องเหมือนและในปริมาณเท่ากับในผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง ส่วนสารปรุงแต่งยาอื่นต้องเหมือนและมีปริมาณใกล้เคียงกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง จึงจะสามารถยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลได้

2.8) การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลผลการทดลองโดยปราศจากอคติ จะต้องบริหารจัดการอาสาสมัครทุกคนด้วยหลักการอันเดียวกัน สภาวะเหมือนกัน เท่าเทียมกัน ไม่ขึ้นกับผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับ หรือข้อมูลผลการศึกษาที่ได้ แนวทางการศึกษาชีวสมมูลตาม EMA และ ASEAN จึงกำหนดให้ระบุขั้นตอน วิธีการ และเหตุผลของการตัดอาสาสมัครออกจากการวิเคราะห์ทางสถิติซึ่งอาจส่งผลต่อ power ของการทดสอบ ไว้ในโครงร่างการศึกษาอย่างชัดเจน และต้องเป็นการตัดอาสาสมัครก่อนการวิเคราะห์ปริมาณยาในตัวอย่าง (bioanalysis) เหตุผลที่สามารถใช้ในการตัดอาสาสมัครออก ได้แก่ อาสาสมัครอาเจียน และ/หรือ ท้องเสียในระหว่างการศึกษา ซึ่งภาวะดังกล่าวมีผลต่อประสิทธิภาพการดูดซึมยา ข้อมูลความเข้มข้นของยาที่เวลาต่าง ๆ จึงไม่น่าเชื่อถือ รวมถึงกรณีมีการใช้ยาอื่นร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม EMA และ ASEAN กำหนดให้วิเคราะห์ระดับความเข้มข้นของยาในตัวอย่างของอาสาสมัครที่ถูกตัดออกนี้ และรายงานผลที่ได้แยกออกจากข้อมูลปกติ

การตัดข้อมูลอาสาสมัครหลังการวิเคราะห์ข้อมูลความเข้มข้นของยาด้วยเหตุผลทางด้านสถิติ หรือการเบี่ยงเบนของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่สามารถทำได้ เนื่องจากเภสัชจลนศาสตร์ของยานอกจากขึ้นกับปัจจัยจากสูตรตำรับแล้ว ยังขึ้นกับปัจจัยอื่น ๆ ซึ่งแผนแบบการศึกษาชีวสมมูลไม่สามารถแยกผลจากสูตรตำรับออกจากผลจากปัจจัยอื่นได้

การตัดข้อมูลที่ได้จากอาสาสมัครหลังการวิเคราะห์ความเข้มข้นของยาในตัวอย่าง สามารถทำได้ในกรณีต่อไปนี้

- 1) อาสาสมัครมีความเข้มข้นของยาหลังได้รับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงในระดับต่ำมาก หรือไม่สามารถตรวจวัดได้เลย ทั้งนี้อาจเกิดจากอาสาสมัครไม่ให้ความร่วมมือในการบริหารยา (subject non-compliance) โดยค่า AUC ที่ได้มีค่าน้อยกว่า 5% ของค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (geometric mean) ของข้อมูล AUC ของผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงที่คำนวณโดยไม่รวมข้อมูลค่าผิดปกตินี้
- 2) ความเข้มข้นของยาก่อนได้รับยา (predose concentration) สูงกว่า 5% ของ C_{max} เนื่องจากการกำจัดยาของอาสาสมัครบางรายอาจช้ากว่าประชากรส่วนใหญ่ ระยะเวลา washout period ที่กำหนดใน

แผนการศึกษาจึงไม่นานพอ ทำให้ยาที่อาสาสมัครได้รับไปก่อนหน้ายังถูกกำจัดออกไม่หมด (carry-over effects)

EMA และ ASEAN แนะนำให้วิเคราะห์ข้อมูลความเข้มข้นของยาที่เวลาต่าง ๆ เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยใช้ non-compartmental model และไม่ต้องปรับค่าจากความแตกต่างของปริมาณตัวยาสำคัญที่มีอยู่ในผลิตภัณฑ์ยาสามัญและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง ยกเว้นในกรณีไม่สามารถหาผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงที่มีปริมาณตัวยาสำคัญแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาสามัญไม่เกิน 5% ได้ โดยต้องระบุงการปรับค่าไว้ในโครงร่างการศึกษาอย่างชัดเจน การวิเคราะห์ข้อมูลต้องใช้ข้อมูลจากอาสาสมัครทุกคนที่เข้าร่วมการศึกษา ทั้งอาสาสมัครตามจำนวนที่คำนวณไว้ และอาสาสมัครสำรองที่เผื่อไว้สำหรับกรณีมีการถอนตัว/ออกจากการศึกษา ยกเว้นในกรณีอาสาสมัครมีข้อมูลไม่ครบถ้วน ไม่ควรนำมารวมในการวิเคราะห์ทางสถิติ เช่น

- : อาสาสมัครมีข้อมูลจากการได้รับยาเพียงผลิตภัณฑ์ใดผลิตภัณฑ์หนึ่ง ในการศึกษาแบบข้ามสลับ
- : อาสาสมัครมีข้อมูลไม่ครบถ้วนสมบูรณ์หลังได้รับผลิตภัณฑ์ยาในการศึกษาแบบคู่ขนาน

ตาม EMA และ ASEAN ไม่อนุญาตให้วิเคราะห์ข้อมูลโดยการใช้ข้อมูลจากอาสาสมัครสำรองเพื่อทดแทนข้อมูลของอาสาสมัครที่ถอนตัว/ออกจากการศึกษา และไม่ควรตัดข้อมูลจากอาสาสมัครที่มีค่า $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ น้อยกว่า 80% ออกจากการวิเคราะห์ทางสถิติ อย่างไรก็ตามถ้าข้อมูลที่มีค่า $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ มีค่าน้อยกว่า 80% มีจำนวนมากกว่า 20% ของจำนวนข้อมูลทั้งหมด ผลการศึกษานั้นไม่สามารถนำมาใช้ได้ (กรณีนี้ไม่ใช้กับการศึกษาที่ทำการเก็บตัวอย่างเพียง 72 ชั่วโมง และใช้ข้อมูล AUC_{0-72} แทน AUC_{0-t})

สำหรับ US-FDA ไม่มีคำแนะนำเป็นการเฉพาะเกี่ยวกับแบบจำลอง (model) ทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลความเข้มข้นของยาที่เวลาต่าง ๆ เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ คำแนะนำส่วนใหญ่เป็นการจัดการข้อมูล ที่เกี่ยวข้องกับความน่าเชื่อถือของข้อมูลที่ได้จากอาสาสมัครแต่ละคน ได้แก่

- 1) กรณีอาสาสมัครมีความเข้มข้นของยาก่อนได้รับยา $\leq 5\%$ ของค่า C_{max} สามารถรวมข้อมูลจากอาสาสมัครคนดังกล่าวโดยไม่ต้องทำการปรับใด ๆ ในการวิเคราะห์พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์รวมทั้งการคำนวณอื่น ๆ แต่ถ้าความเข้มข้นก่อนได้รับยามีค่าสูงกว่า 5% ของค่า C_{max} ต้องตัดข้อมูลของอาสาสมัครคนดังกล่าวออกจากการวิเคราะห์ข้อมูล
- 2) กรณีอาสาสมัครอาเจียนที่เวลา ≤ 2 เท่าของค่า median T_{max} ให้ตัดข้อมูลของอาสาสมัครออกจากการวิเคราะห์ทางสถิติ

2.9) ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ต้องรายงาน

สำหรับการศึกษาโดยการให้ยาครั้งเดียว ตาม US-FDA ค่าพารามิเตอร์หลักที่ต้องรายงานได้แก่ C_{max} , AUC_{0-t} (หรือ AUC_{0-72h} สำหรับการศึกษาระยะเวลาเพียง 72 ชั่วโมง) และ $AUC_{0-\infty}$ และต้องรายงานค่า T_{max} , λ_z และ $t_{1/2}$ เพื่อเป็นข้อมูลเสริม สำหรับ EMA และ ASEAN กำหนดให้รายงานค่าพารามิเตอร์หลักได้แก่ AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$,

residual area (ผลต่างระหว่างค่า $AUC_{0-\infty}$ กับ AUC_{0-t}), C_{max} และ T_{max} สำหรับการศึกษาที่เก็บตัวอย่างเพียง 72 ชั่วโมงและสามารถตรวจวัดความเข้มข้นของยาที่ 72 ชั่วโมงได้ ให้รายงานค่า AUC_{0-72h} (ในกรณีนี้ไม่มีค่า $AUC_{0-\infty}$ รวมถึง residual area) และรายงานค่า λ_z และ $t_{1/2}$ เพื่อเป็นข้อมูลเสริม

สำหรับการศึกษาที่ภาวะคงที่โดยการให้ยาหลายครั้ง ตาม US-FDA ค่าพารามิเตอร์หลักที่ต้องรายงาน ได้แก่ $C_{max,ss}$, AUC_{0-t} และข้อมูลเสริมได้แก่ $C_{min,ss}$, $C_{av,ss}$, degree of fluctuation $[(C_{max,ss}-C_{min,ss})/C_{av,ss}]$, swing $[(C_{max,ss}-C_{min,ss})/C_{min,ss}]$ และ $T_{max,ss}$ สำหรับแนวทางตาม EMA และ ASEAN ค่าพารามิเตอร์ที่ต้องรายงานได้แก่ AUC_{0-t} , $C_{max,ss}$ และ $T_{max,ss}$

2.10) เกณฑ์การยอมรับชีวสมมูล

การตัดสินชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาสามัญเมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง พิจารณาจากค่า 90% confidence interval (90% CI) ของสัดส่วนค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง ซึ่งได้จากการวิเคราะห์ข้อมูลที่แปลงเป็น natural log (ln-transformed data) แล้ว ด้วย Analysis of Variance (ANOVA) โดยทั้งการศึกษาแบบให้ยาครั้งเดียวและการศึกษาที่ภาวะคงที่ใช้เกณฑ์การยอมรับชีวสมมูลเดียวกัน

ตาม EMA และ ASEAN ค่าพารามิเตอร์หลักที่ใช้ในการประเมินชีวสมมูล สำหรับการศึกษาโดยการให้ยาครั้งเดียว ได้แก่ C_{max} และ AUC_{0-t} (หรือ AUC_{0-72h}) และสำหรับการศึกษาที่ภาวะคงที่ ได้แก่ $C_{max,ss}$ และ AUC_{0-t}

สำหรับยาทั่วไปที่ไม่ใช่ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ ค่า 90% CI ของสัดส่วนค่าพารามิเตอร์ดังกล่าวต้องอยู่ในช่วง 80.00 - 125.00% สำหรับยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ ค่า 90% CI ของสัดส่วนพารามิเตอร์ควรอยู่ในช่วง 90.00 - 111.11% และสำหรับ highly variable drugs เกณฑ์ 90% CI สำหรับ C_{max} ในการตัดสินชีวสมมูลสามารถขยายได้สูงสุดถึง 69.84% - 143.19% ขึ้นกับค่าความแปรปรวนภายในตัวอาสาสมัครที่ได้จากการศึกษาชีวสมมูลแบบทำการทดลองซ้ำ สำหรับ AUC เกณฑ์การตัดสินชีวสมมูลตาม EMA และ ASEAN ยังคงใช้เกณฑ์ 80.00 - 125.00% ไม่ขยายเกณฑ์ตามค่าความแปรปรวนภายในตัวอาสาสมัคร

ตาม US-FDA ค่าพารามิเตอร์หลักที่ใช้ในการประเมินชีวสมมูล สำหรับการศึกษาโดยการให้ยาครั้งเดียว ได้แก่ C_{max} , AUC_{0-t} และ $AUC_{0-\infty}$ และสำหรับการศึกษาที่ภาวะคงที่ ได้แก่ $C_{max,ss}$ และ AUC_{0-t} ค่า 90% CI ของสัดส่วนพารามิเตอร์ดังกล่าวต้องอยู่ในช่วง 80.00 - 125.00% ทั้งสำหรับยาทั่วไปที่ไม่ใช่ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ และยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ

3) สรุป

การศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยารูปแบบรับประทานชนิดปลดปล่อยตัวยาคัญพื้นที่ ตามแนวทางของ US-FDA, EMA และ ASEAN มีหลักการพื้นฐานใกล้เคียงกัน แต่อาจมีข้อกำหนดในรายละเอียดของแนวทางการศึกษาที่แตกต่างกันในหลายประเด็น แผนแบบการทดลองตามแนวทางของทั้ง US-FDA, EMA และ ASEAN มีการควบคุมสภาวะการทดลองที่เข้มงวด เพื่อควบคุมปัจจัยอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ปัจจัยจากความแตกต่างระหว่างผลิตภัณฑ์

ยาแต่ละสูตรตำรับที่มีต่อชีวิตประสิทธิผลของยาให้คงที่หรือมีผลน้อยที่สุด รวมทั้งการกำหนดจำนวนอาสาสมัครที่มากพอ ทำให้ได้ผลการศึกษาที่น่าเชื่อถือในการพิสูจน์ความแตกต่างระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง ดังนั้นหากผลการศึกษาแสดงถึงความมีชีวิตสมมูลระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงเป็นหลักประกันถึงความเท่าเทียมกันของคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาสามัญเมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง

เอกสารอ้างอิง

1. Shargel, L. and Yu, A.B.C., *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 4th ed., Appleton & Lange, CT, USA, 1999.
2. Center for Drug Evaluation and Research, United States Food and Drug Administration. *Draft Guidance for Industry: Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA*, 2013. <https://www.fda.gov/media/87219/download>. Accessed December 14, 2019.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicine Agency. *Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr***, 2010. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf. Accessed December 10, 2019.
4. *ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioequivalence Studies, Revision 1*, 2015. <http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law04-Notification-ThFDA/ASEAN-Guideline-Conduct-Bioequivalence-1.PDF>. Accessed December 8, 2019.
5. Center for Drug Evaluation and Research, United States Food and Drug Administration. *Guidance for Industry Bioequivalence recommendations for specific products*, <https://www.fda.gov/media/71401/download>. Accessed December 8, 2019.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicine Agency. *Product-specific bioequivalence guidance*, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/product-specific-bioequivalence-guidance>. Accessed December 8, 2019.
7. United States Food and Drug Administration. *Electronic Code of Federal Regulations, Title 21, Part 320*, Jan 13, 2020. <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text->

idx?SID=2709c96092dbc468b0b3e44d4b6d0f5e&mc=true&node=pt21.5.320&rgn=div5.

Accessed January 15, 2020.

8. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ASEAN Guideline for the Conduct of Bioequivalence Studies, 16 พฤศจิกายน 2560.
<http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/SitePages/Law04-Notification-ThFDA.aspx>. Accessed December 12, 2019.
9. Schütz, H., Linear PK example. Wikipedia.
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Linear_PK_Example.png. Accessed January 15, 2020.
10. Bolton, S., *Pharmaceutical Statistics: Practice and Clinical Applications*, 3rd ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1997, 210-212.
11. Health Canada, Guidance Document. *Conduct and analysis of comparative bioavailability studies*, 2012. <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/bioavailability-bioequivalence/conduct-analysis-comparative.pdf>. Accessed January 12, 2020.
12. Amidon, G.L., Lennernäs, H., Shah, V.P. and Crison, J.R., *A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability*, *Pharm. Res.*, 12, 1995, 413-420.
13. Center for Drug Evaluation and Research, United States Food and Drug Administration. *Guidance for Industry – Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System*, 2017. <https://www.fda.gov/media/70963/download>. Accessed December 12, 2019.

จำนวนคำทั้งหมดของบทความไม่รวมรูปและตาราง 9046 คำ