

## (สำเนา)

### ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง คำแนะนำในการจัดทำโครงการศึกษาชีวิตสมมูลในมนุษย์

ด้วยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเห็นควรจัดทำคำแนะนำในการจัดทำโครงการศึกษาชีวิตสมมูลในมนุษย์เพื่อช่วยให้ผู้ยื่นคำขอสามารถจัดทำโครงการศึกษาชีวิตสมมูลตามหลักเกณฑ์การศึกษาชีวิตสมมูลได้อย่างถูกต้อง สมบูรณ์ และทำให้การพิจารณาอนุมัติโครงการศึกษาชีวิตสมมูลเป็นไปอย่างรวดเร็วขึ้น

ดังนั้น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงจัดทำเอกสาร “คำแนะนำในการจัดทำโครงการศึกษาชีวิตสมมูลในมนุษย์” ขึ้นเพื่อเป็นแนวทางในการจัดทำโครงการศึกษาชีวิตสมมูลในมนุษย์ ตามรายละเอียดแนบท้ายประกาศนี้ โดยให้เริ่มใช้สำหรับคำขอพิจารณาโครงการศึกษาชีวิตสมมูลที่ยื่นคำขอตั้งแต่วันที่ 1 กันยายน 2549 เป็นต้นไป

จึงขอประกาศให้ทราบทั่วกัน

ประกาศ ณ วันที่ 3 สิงหาคม พ.ศ. 2549

ลงชื่อ ภัคดี โพธิศิริ

(นายภัคดี โพธิศิริ)

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

## คำแนะนำในการจัดทำโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

### Instruction for the *In Vivo* Bioequivalence Study Protocol Development

.....

เพื่อให้การจัดทำโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลเป็นไปอย่างถูกต้อง และมีมาตรฐานเดียวกัน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาโดยกองควบคุมยาจึงจัดทำเอกสาร “คำแนะนำในการจัดทำโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์” ขึ้นเพื่อให้ผู้ดำเนินการศึกษาใช้เป็นแนวทางในการจัดทำโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (*in vivo* bioequivalence)

ตั้งนั้นก่อนจัดทำโครงร่างการศึกษาชีวสมมูล ขอให้ผู้ดำเนินการศึกษาอ่านรายละเอียดของคำแนะนำในเอกสารนี้ให้เข้าใจ เพื่อที่จะได้จัดทำโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลได้อย่างครบถ้วนตามข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และเมื่อจัดทำเรียบร้อยแล้ว **ผู้ดำเนินการศึกษาจะต้องส่งต้นฉบับโครงร่างฯ 3 ชุด**ให้กองควบคุมยาพิจารณาอนุมัติ หากกองควบคุมยาเห็นสมควรอนุมัติโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลดังกล่าว กองควบคุมยาจะออกหนังสืออนุมัติโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลนั้นให้กับผู้ยื่นคำขอ

กรณีที่กองควบคุมยาอนุมัติโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลมาตรฐานให้แก่สถาบัน/ห้องปฏิบัติการศึกษาชีวสมมูล เมื่อสถาบัน/ห้องปฏิบัติการศึกษาชีวสมมูลต้องการนำโครงร่างมาตรฐานดังกล่าวไปใช้เพื่อศึกษาชีวสมมูลของผู้ให้ทุนวิจัยรายต่างๆ โปรดศึกษาขั้นตอนดังกล่าวจากเอกสาร **PBE11** (flow chart แสดงขั้นตอนการพิจารณาอนุมัติโครงร่างมาตรฐานการศึกษาชีวสมมูลและการนำโครงร่างฯ ไปใช้เพื่อศึกษาชีวสมมูลของผู้ให้ทุนวิจัยรายต่างๆ)

ภาษาที่ใช้ในการจัดทำโครงร่างการศึกษาชีวสมมูล สามารถใช้ได้ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ยกเว้น เอกสารคำแนะนำสำหรับอาสาสมัคร และหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาให้ใช้ภาษาไทย

เอกสารสำหรับการยื่นคำขอพิจารณาโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลต่อกองควบคุมยาประกอบด้วยเอกสารดังต่อไปนี้

- (1) คำขอพิจารณาโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (Application Form) (PBE01)
- (2) หนังสือนำเสนอ (Letter of Application)
- (3) หนังสือมอบอำนาจ (ถ้ามี) (Letter of Authorization)
- (4) แบบบันทึกข้อมูลโครงร่างมาตรฐานการศึกษาชีวสมมูล (PBE02)
- (5) โครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (*In Vivo* Bioequivalence Study Protocol)

สำหรับต้นฉบับโครงการศึกษาชีวสมมูล 3 ชุดที่ส่งให้กองควบคุมยาพิจารณา ขอให้  
ผู้ดำเนินการศึกษาจัดเอกสารในแต่ละชุดโดยประกอบด้วยเอกสารดังต่อไปนี้

**ชุดที่ 1** สำหรับกองควบคุมยา ประกอบด้วย (1) คำขอพิจารณาโครงการศึกษาชีวสมมูลใน  
มนุษย์ (PBE01) (2) หนังสือนำส่ง (3) หนังสือมอบอำนาจ (ถ้ามี) (4) แบบบันทึกข้อมูล  
โครงการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (PBE02) และ (5) โครงการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์

**ชุดที่ 2 และ 3** สำหรับผู้เชี่ยวชาญพิจารณาโครงการศึกษาชีวสมมูล ประกอบด้วย (5) โครง  
ร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ โดยให้ผู้ยื่นคำขอทำการปกปิดข้อมูลของผู้ดำเนินการศึกษา และ  
สถาบันที่ทำการศึกษา

(1) คำขอพิจารณาโครงการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (PBE01) ให้ผู้ยื่นคำขอระบุชื่อ (ควร  
เป็นบุคคลเดียวกับผู้ลงนามหนังสือนำส่ง), สถาบันที่ทำการศึกษา, ประเภทยา (ยาเดี่ยว/ยาผสม), ชื่อตั  
ยาคำคัญ ขนาดความแรง และให้จัดเตรียมข้อมูลและเอกสารตามหัวข้อใน PBE01 พร้อมทั้งระบุเลข  
หน้าของเอกสารที่แนบให้ครบถ้วน เพื่อความสะดวกในการตรวจสอบของเจ้าหน้าที่ฯ

(2) หนังสือนำส่ง การลงนามหนังสือนำส่งโครงการฯ ควรเป็นหัวหน้าหน่วยงานที่รับผิดชอบ  
การศึกษา หรือผู้วิจัยหลักตามประกาศกองควบคุมยา เรื่อง การปรับปรุงขั้นตอนการขออนุมัติ  
Bioequivalence Study Protocol/Report ลงวันที่ 30 ตุลาคม 2546

(3) หนังสือมอบอำนาจ กรณีที่ให้ผู้อื่นลงนามในหนังสือนำส่งแทน รวมถึงกรณีที่ให้ผู้อื่นที่ไม่  
ใช่หัวหน้าหน่วยงานที่รับผิดชอบการศึกษาหรือผู้วิจัยหลักติดต่อเพื่อยื่นคำขอพิจารณา รับทราบผลการ  
พิจารณา แก้ไขและส่งเอกสารเพิ่มเติมต่อกองควบคุมยาต้องมีหนังสือมอบอำนาจ

(4) แบบบันทึกข้อมูลโครงการมาตรฐานการศึกษาชีวสมมูล (PBE02) สำหรับโครงการมาตรฐาน  
ฐานของสถาบัน ให้ระบุข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูลโครงการมาตรฐานการศึกษาชีวสมมูลตามแบบ  
PBE02 ให้ครบถ้วน ยกเว้น เลขรับที่ วันที่รับ เลขที่โครงการมาตรฐาน เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับเจ้าหน้าที่  
ในการบันทึกข้อมูลเข้าสู่ระบบสำนักงานอัตโนมัติ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการติดตามผลการประเมิน  
โครงการฯ ของท่านต่อไป

(5) โครงการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (In Vivo Bioequivalence Study Protocol) เอกสาร  
โครงการศึกษาชีวสมมูล ควรประกอบด้วยข้อมูลดังต่อไปนี้

- ก. เอกสารนำ (Title page)
- ข. หนังสือรับรองของผู้ดำเนินการศึกษา (Investigator's Declarations)
- ค. หนังสือรับรองของผู้ให้ทุนวิจัย (Sponsor's Declarations)
- ง. สรุปย่อโครงการ (Synopsis)

- จ. สารบัญ (Table of Contents)
- ฉ. เนื้อหาภายในโครงร่าง (The Contents in the protocol) ประกอบด้วย
1. ข้อมูลทั่วไป (General Information)
  2. บทนำ (Introduction)
  3. วัตถุประสงค์ (Objectives)
  4. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (Drug Product Information)
  5. วิธีดำเนินการศึกษา (Study Methods)
    - 5.1 การศึกษาทดลองในอาสาสมัคร (Clinical Study)
    - 5.2 การตรวจวิเคราะห์ตัวอย่าง (Sample Analysis)
    - 5.3 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)
  6. การยุติ/การระงับการศึกษา (Study Termination/Suspension)
  7. ข้อพิจารณาทางจริยธรรม (Ethics Considerations)
  8. การประกันคุณภาพ (Quality Assurance)
  9. การเก็บรักษาตัวอย่างผลิตภัณฑ์ และข้อมูล (Retention of Products and Data)
  10. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงโครงร่าง (Protocol Amendments)
- ช. เอกสารอ้างอิง (References)
- ซ. ภาคผนวก (Appendix)

ก. เอกสารนำ (Title page) สำหรับ *โครงร่างมาตรฐานของสถาบัน* ที่ยื่นให้กองควบคุมยา พิจารณา ควรระบุข้อมูลตามเอกสาร **PBE03** เป็นอย่างน้อย โดยไม่ต้องระบุข้อมูลผู้ให้ทุนวิจัย, วันที่ได้รับอนุมัติจากกองควบคุมยา, วันที่ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม และสถานะของโครงร่าง แต่ให้เว้นว่างไว้ และเมื่อนำโครงร่างฯ ที่ได้รับอนุมัติแล้วไปใช้เพื่อศึกษาชีวสมมูลของผู้ให้ทุนวิจัยรายต่างๆ ควรระบุข้อมูลตามเอกสาร **PBE03** ให้ครบถ้วน ได้แก่ เลขรหัสโครงร่าง, หัวเรื่องที่ทำการศึกษา, สถาบันที่ทำการศึกษา, ผู้ดำเนินการศึกษาหลัก, ผู้จัดทำโครงร่าง, ผู้ให้ทุนวิจัย, วันที่ได้รับอนุมัติจากกองควบคุมยา, วันที่ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม, สถานะของโครงร่าง และข้อความระบุถึงการรักษาความลับและหน่วยงานที่สามารถเข้าถึงข้อมูลได้

ข. หนังสือรับรองของผู้ดำเนินการศึกษา (Investigator's Declarations) ผู้ดำเนินการศึกษาทุกคนต้องลงนาม และวันที่ในหนังสือรับรองของผู้ดำเนินการศึกษาตามแบบ **PBE04**

ค. หนังสือรับรองของผู้ให้ทุนวิจัย (Sponsor's Declarations) ผู้ให้ทุนวิจัยต้องลงนาม และวันที่ในหนังสือรับรองของผู้ให้ทุนวิจัย สำหรับ *โครงร่างมาตรฐานของสถาบัน* ให้แนบหนังสือรับรองของผู้ให้ทุนวิจัย (**PBE05**) โดยผู้ให้ทุนวิจัยไม่ต้องลงนามและวันที่ในหนังสือรับรอง อย่างไรก็ตามโครงร่าง

๗ ที่แนบมาพร้อมรายงานการศึกษาชีวสมมูลต้องมีหนังสือรับรองของผู้ให้ทุนวิจัยที่มีการลงนามและวันที่เรียบร้อยแล้ว

ง. **สรุปย่อโครงร่าง (Synopsis)** ควรระบุข้อมูลดังต่อไปนี้เป็นอย่างน้อย โดยเขียนเป็นภาษาอังกฤษ ได้แก่ title, objective, study design, sample size, products, administration, sampling, analytical method, pharmacokinetic parameters คู่ตัวอย่างเอกสาร **PBE06**

จ. **สารบัญญ (Contents)** ควรมีสารบัญญที่ระบุหน้าของเนื้อหาภายในโครงร่างฯ อย่างชัดเจน

ฉ. **เนื้อหาภายในโครงร่าง** ประกอบด้วย

1. **ข้อมูลทั่วไป (General Information)** มีส่วนประกอบและรายละเอียดดังต่อไปนี้

1.1 **หัวข้อที่ทำการศึกษา (Title)** ควรระบุให้มีความชัดเจน ครอบคลุม กะทัดรัด กระชับ และได้ใจความ

1.2 **ผู้ให้ทุนวิจัย (Sponsors)** ระบุชื่อและที่อยู่ของผู้ให้ทุนวิจัย และผู้กำกับดูแลการวิจัย (ถ้าแตกต่างไปจากผู้ให้ทุนวิจัย) สำหรับ **โครงร่างมาตรฐานของสถาบัน** ให้เว้นว่างไว้

1.3 **ผู้มีอำนาจลงนามในโครงร่างแทนผู้ให้ทุนวิจัย (the person authorized to sign the protocol for the sponsors)** ระบุชื่อ ตำแหน่ง และที่อยู่ของบุคคลผู้มีอำนาจลงนามใน **โครงร่างการศึกษาแทนผู้ให้ทุนวิจัย** สำหรับ **โครงร่างมาตรฐานของสถาบัน** ให้เว้นว่างไว้

1.4 **สถาบันที่ทำการศึกษา (Institution)** ระบุชื่อหน่วยงาน ที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์/โทรสารของสถาบัน/หน่วยงานที่รับผิดชอบการดำเนินการศึกษาชีวสมมูล

1.5 **ผู้ดำเนินการศึกษา (Investigators)** ระบุชื่อผู้ดำเนินการศึกษา ที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์/โทรสาร และ electronic mail (ถ้ามี) ของผู้ดำเนินการศึกษาทุกคนดังต่อไปนี้

1.5.1 **ผู้ดำเนินการศึกษาหลัก (Principal Investigator)**

1.5.2 **ผู้ดำเนินการศึกษาทางคลินิก (Clinical Investigator)**

1.5.3 **ผู้ดำเนินการตรวจวิเคราะห์ (Analytical Investigator)**

1.5.4 **ผู้ดำเนินการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และ/หรือทางสถิติ (Pharmacokinetic and/or Statistical Investigator)**

1.5.5 **ผู้ร่วมดำเนินการศึกษาอื่นๆ (Other Investigators)**

ในกรณีมีผู้ควบคุมและดูแลการศึกษาที่ไม่ใช่ผู้ดำเนินการศึกษาหลักให้ระบุชื่อ ที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์/โทรสารเช่นเดียวกับผู้ดำเนินการศึกษาอื่นและต้องมีการลงนามในหนังสือรับรองของผู้ดำเนินการศึกษาคด้วย

1.6 **สถานที่ศึกษาทดลอง (Facilities)** ระบุชื่อหน่วยงาน ที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์/โทรสารของสถานที่หรือหน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาชีวสมมูล ดังต่อไปนี้

1.6.1 **สถานที่ตรวจวินิจฉัย (Diagnostic Services)** หมายถึง หน่วยงาน/โรงพยาบาล ที่ทำการตรวจร่างกาย ตรวจเลือดของอาสาสมัคร เพื่อคัดกรองอาสาสมัครก่อนเริ่มดำเนินการศึกษา

1.6.2 **สถานที่ศึกษาทดลองในอาสาสมัคร (Clinical Laboratory)** หมายถึง สถานที่ทำการบริหารยาและเก็บตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะของอาสาสมัคร

1.6.3 **สถานที่ตรวจวิเคราะห์ (Analytical Laboratory)** หมายถึง สถานที่ทำการตรวจวิเคราะห์หาระดับยาในตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะของอาสาสมัคร พร้อมหนังสือรับรองมาตรฐานห้องปฏิบัติการตามหลักของ Good Laboratory Practice (GLP) หรือ ISO 17025 (ถ้ามี) โดยแนบไว้ในส่วนของภาคผนวก

1.7 **คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม (Ethics Committee)** หมายถึง คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมที่ผู้ดำเนินการศึกษายื่น โครงร่างฯ ให้พิจารณาสิทธิ ความปลอดภัย และความเป็นอยู่ดีของอาสาสมัครในการศึกษาซึ่งจะเป็นคณะกรรมการพิจารณาการวิจัยประจำสถาบัน (Institutional Review Board: IRB) หรือคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมอิสระ (Independent Ethics Committee: IEC) ก็ได้โดยให้ระบุชื่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยประจำสถาบัน หรือคณะกรรมการจริยธรรมอิสระ สถาบันที่ออกไปรับรอง ที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์/โทรสาร เช่น คณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุข เป็นต้น คณะกรรมการจริยธรรมที่ผู้ดำเนินการศึกษายื่น โครงร่างฯ ให้พิจารณา ควรมีองค์ประกอบถูกต้องตามข้อกำหนดของการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice; GCP)

2. **บทนำ (Introduction)** ควรประกอบด้วยเหตุผล และความจำเป็นในการศึกษาวิจัยนี้ ข้อมูลการวิจัยที่เกี่ยวข้อง (relevant literature) ขอบเขตของการศึกษาวิจัย และประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

3. **วัตถุประสงค์ (Objectives)** ควรระบุรายละเอียดของวัตถุประสงค์ที่ต้องการให้ครอบคลุม สำหรับ **โครงร่างมาตรฐานของสถาบัน** ให้ระบุโดยใช้ข้อความต่อไปนี้ “เพื่อเปรียบเทียบอัตราและปริมาณการดูดซึมของผลิตภัณฑ์ยาสามัญกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบเมื่อให้ในขนาดและรูปแบบเดียวกัน”

4. **ข้อมูลยา และผลิตภัณฑ์ยา (Drug/Drug Product Information)** มีส่วนประกอบและรายละเอียดดังต่อไปนี้

4.1 **ข้อมูลยา (Drug Information)** ควรระบุข้อมูลยาต่อไปนี้เป็นอย่างน้อย พร้อมทั้งระบุที่มาของข้อมูลด้วย

4.1.1 **คุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ (Physicochemical Properties)** ได้แก่ appearance, solubility, structure formula, molecular structure, molecular weight และ chirality properties (ถ้ามี)

4.1.2 **กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action)**

4.1.3 **เภสัชจลนศาสตร์ของยา (Pharmacokinetics)** ได้แก่ absorption, distribution, metabolism และ excretion

4.1.4 **ข้อบ่งใช้และขนาดยา (Indication and Dosage)**

4.1.5 **อาการข้างเคียง/อาการไม่พึงประสงค์ (Side Effects/Adverse Reactions)** ควรระบุอาการไม่พึงประสงค์ที่พบตามเอกสารวิชาการให้ครอบคลุม

4.2 **ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (Drug Product Information)**

4.2.1 **ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (Test Product)** ระบุชื่อผลิตภัณฑ์ยาที่ทำการทดสอบ ชื่อตัวยาสำคัญ ขนาดความแรง รูปแบบ ชื่อผู้ผลิต ประเทศผู้ผลิต สำหรับ *โครงสร้างมาตรฐานของสถาบัน* ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์ยามีคุณสมบัติ “Pharmaceutical equivalence” ให้ระบุโดยใช้ข้อความ “ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบที่มีตัวยาสำคัญ ความแรง รูปแบบเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง” ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์ยามีคุณสมบัติ “Pharmaceutical alternatives” ให้ระบุโดยใช้ข้อความ “ผลิตภัณฑ์ยาที่ตัวยาสำคัญมีโครงสร้างของส่วนออกฤทธิ์ (active moiety) เหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง แต่แตกต่างกันที่รูปแบบทางเคมี (chemical form) (เช่น รูปแบบเกลือ เอสเตอร์ เป็นต้น) หรือรูปแบบยา (dosage form) หรือขนาดความแรง”

4.2.2 **ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง/เปรียบเทียบ (Reference/Comparator Product)** ระบุชื่อผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง ชื่อตัวยาสำคัญ ขนาดความแรง รูปแบบ ชื่อผู้ผลิต ประเทศผู้ผลิต ชื่อบริษัทเจ้าของผลิตภัณฑ์/ผู้นำส่งยา/ผู้แบ่งบรรจุ และเลขทะเบียน (Reg. no.)

4.2.3 **ขนาดรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูล (Biobatch Size)** กรณีที่ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบมีรูปแบบเป็นยารับประทานชนิดของแข็ง เช่น tablet หรือ capsule ให้ระบุโดยใช้ข้อความต่อไปนี้ “ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูลต้องสุ่มมาจากขนาดรุ่นผลิต (biobatch size) ไม่น้อยกว่า 10% ของปริมาณรุ่นซึ่งคาดว่าจะผลิตเพื่อจำหน่าย ทั้งนี้ต้องไม่น้อยกว่า 100,000 หน่วยขึ้นกับปริมาณใดมากกว่ากัน เว้นแต่จะมีเหตุผลอันควร ในกรณีขนาดรุ่นการผลิตน้อยกว่า 100,000 หน่วยต้องใช้ตัวอย่างจากรุ่นที่ผลิตเท่าขนาดเพื่อจำหน่ายในการศึกษาชีวสมมูล”

4.2.4 **ปริมาณตัวยาสำคัญ (Content of Active Ingredient)** ระบุโดยใช้ข้อความต่อไปนี้

นี้ “ผลวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงต้องเป็นไปตาม finished product specification และไม่แตกต่างกันเกิน 5%”

4.2.5 ความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ (Uniformity of Dosage Units) ระบุโดยใช้ข้อความต่อไปนี้ “ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงมีความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญตามเกณฑ์มาตรฐานที่ระบุใน finished product specifications และเก็ชต์ำรับ (ควรรระบุชื่อและ edition ของเก็ชต์ำรับ)”

4.2.6 การละลายของตัวยาสำคัญ (Dissolution testing) ระบุโดยใช้ข้อความต่อไปนี้ “ผลการเปรียบเทียบการละลาย/ปลดปล่อยตัวยาสำคัญในหลอดทดลองระหว่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงจะต้องผ่านเกณฑ์ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด คือ ค่า similarity factor อยู่ระหว่าง 50-100 (โปรดดูรายละเอียดใน “ASEAN Guidelines for The Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies”)

4.2.7 การจัดการ/การเก็บรักษา/ความรับผิดชอบต่อผลิตภัณฑ์ยา (Handling/Storage /Accountability Procedures) ระบุวิธีดำเนินการควบคุมดูแลปริมาณรับ-จ่ายผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้การศึกษาวิจัย ทั้งผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง การเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ยา และบุคลากรที่รับผิดชอบในการควบคุมดูแล

## 5. วิธีดำเนินการศึกษา (Study Methods)

5.1 การศึกษาทดลองในอาสาสมัคร (Clinical Study) มีส่วนประกอบและรายละเอียดดังต่อไปนี้

5.1.1 รูปแบบการศึกษา (Study Design) ควรรระบุรายละเอียดชนิด/รูปแบบการวิจัย รวมถึง washout period ดังตัวอย่างเช่น a single dose, two-treatment, two-period, two-sequence crossover with 1-week washout periods between Phase I and Phase II dosing

### 5.1.2 อาสาสมัคร (subjects)

5.1.2.1 จำนวนอาสาสมัคร (Number of Subjects) ระบุที่มาของการกำหนดจำนวนอาสาสมัคร โดยจำนวนอาสาสมัครที่ต้องการให้คำนวณบนพื้นฐานของพารามิเตอร์หลักในการศึกษาชีวสมมูล คือ AUC หรือ  $C_{max}$  สำหรับรูปแบบการศึกษาที่เป็น two-way crossover design จำนวนอาสาสมัครคำนวณหาได้โดยพิจารณาจากค่า

- สัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (within-subject % CV) ของ AUC หรือ  $C_{max}$  (ให้ระบุที่มา)

- significance level  $\alpha = 0.05$
- power  $(1-\beta)$  ของการทดสอบไม่น้อยกว่า 80%
- ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย AUC หรือ  $C_{max}$  ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ และผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบที่ยอมรับได้ตามหลักเกณฑ์ชีวสมมูล โดยทั่วไปมีค่าไม่เกิน  $\pm 20\%$

อย่างไรก็ตามจำนวนอาสาสมัครที่ได้ข้อมูลครบถ้วนต้องไม่ต่ำกว่า 12 คน แม้ว่าจำนวนได้ไม่น้อยกว่า โดยทั่วไปจำนวนอาสาสมัครที่คำนวณได้ตามเกณฑ์ข้างต้นถ้า CV มีค่ามากกว่า 20% จะอยู่ระหว่าง 18-24 คน ในทางปฏิบัติควรทำการศึกษาในอาสาสมัครที่มากกว่าจำนวนที่คำนวณได้เพื่อสำรองในกรณีที่อาสาสมัคร drop-outs หรือ withdrawals

**5.1.2.2 การถอนตัวของอาสาสมัคร (Drop-outs/withdrawals of Subjects)** ระบุวิธีการดำเนินการในกรณีที่อาจจะเกิดการถอนตัวของอาสาสมัคร เช่น จำนวนอาสาสมัครที่สำรองไว้ ระยะเวลาที่จะรวบรวมข้อมูลจากอาสาสมัครที่ถอนตัวจากการศึกษา การติดตามอาสาสมัครที่ถอนตัวจากการศึกษา เป็นต้น หากต้องการแทนที่อาสาสมัครที่ถอนตัวในระหว่างทำการศึกษา (ซึ่งโดยทั่วไปไม่แนะนำเนื่องจากมีความยุ่งยากทางสถิติ) ต้องระบุไว้อย่างชัดเจนในโครงสร้าง รวมถึงระบุด้วยว่าตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะที่ได้จากอาสาสมัครที่สำรองไว้สำหรับในกรณี drop-outs หรือ withdrawals จะนำมาวิเคราะห์ด้วยหรือไม่ หากไม่จำเป็นต้องนำข้อมูลมาใช้

**5.1.2.3 การคัดเลือกอาสาสมัคร (Selection of Subjects)** ให้ระบุวิธีการคัดกรอง (screening) อาสาสมัครก่อนเริ่มดำเนินการศึกษา ได้แก่ การตรวจสอบประวัติการใช้ยา (medical history), ประวัติการเจ็บป่วย (pathography), การตรวจร่างกาย (physical examination) และการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการคลินิก (clinical laboratory tests) รวมถึงการตรวจลักษณะปรากฏทางพันธุกรรม (genetic phenotyping) ที่มีผลต่อยาที่นำมาศึกษา (ถ้ามี) โดยระบุเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเป็น 3 หัวข้อให้ชัดเจนดังต่อไปนี้

**1) เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษา (Subject Inclusion Criteria)**

ให้ระบุเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาดัง ตัวอย่าง ต่อไปนี้

- อาสาสมัครเพศชาย/หญิงอายุระหว่าง 18-45 ปี
- มีค่า Body Mass Index (BMI) 18-25 kg/m<sup>2</sup>
- มีสุขภาพดี โดยผ่านการตรวจสอบประวัติการใช้ยา, ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต การตรวจร่างกาย และ vital signs
- ผลการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการคลินิกเป็นปกติ ได้แก่ blood urea

nitrogen (BUN), serum creatinine, AST/ALT, total bilirubin, alkaline phosphatase, blood glucose, complete blood count, serology (HIV)

- ในกรณีอาสาสมัครเพศหญิงผลการทดสอบการตั้งครรภ์เป็นลบ
- ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาด้วยความเต็มใจและลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมแล้ว

## 2) เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากการศึกษา (Subject Exclusion Criteria)

ให้ระบุเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากการศึกษาดัง ตัวอย่าง ต่อไปนี้

- มีประวัติการแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษาหรือยาอื่นในกลุ่มยาที่ใช้ในการศึกษา
- มีประวัติป่วยเป็นโรกระบบทางเดินอาหาร โรคตับ โรคไต โรคภูมิแพ้ หรือโรคอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อ bioavailability ของยา
- มีประวัติดื่มสุราเป็นประจำ และมีการใช้สารเสพติด
- มีประวัติสูบบุหรี่เป็นประจำ (มากกว่า 10 มวนต่อวัน) หรือหากมีการสูบบุหรี่ปานกลาง (น้อยกว่า 10 มวนต่อวัน) และไม่สามารถอดการสูบบุหรี่ได้ก่อนเริ่มการศึกษาและระหว่างการศึกษา
- ได้รับการรักษาโรคด้วยยาอื่นภายใน 14 วันก่อนเริ่มการศึกษา โดยเฉพาะยาที่มีผล enzyme ในร่างกาย
- เคยเข้าร่วมการทดลองการศึกษาทางคลินิกอื่นๆ ภายใน 1 เดือนก่อนเริ่มการศึกษา

## 3) เกณฑ์การถอนอาสาสมัครออกจากการศึกษา (Subject Withdrawal Criteria)

ในโครงร่างควรระบุการถอนอาสาสมัครออกจากการศึกษาว่าจะกระทำเมื่อใด อย่างไรโดยพิจารณาเกณฑ์การถอนตัวอาสาสมัครออกจากการศึกษาดัง ตัวอย่าง ต่อไปนี้

- อาสาสมัครเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่แพทย์เห็นควรให้ออกจากการศึกษา
- อาสาสมัครไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนดของการศึกษา
- อาสาสมัครต้องการถอนตัวออกจากการศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครข้างต้นเป็นเพียงตัวอย่างของการระบุข้อมูลในโครงร่างเท่านั้น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะพิจารณาเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัคร โดยคำนึงถึงคุณสมบัติของตัวยาที่นำมาทดสอบเป็นหลัก

### 5.1.3 วิธีการสุ่มตัวอย่างและการปกปิด (Randomization and Blinding) ควรระบุวิธี

การสุ่มตัวอย่างอาสาสมัครที่จะทำการให้ยา รวมถึงการปกปิดการให้ยา (ถ้ามี) ตัวอย่างเช่น “อาสาสมัคร จะถูกสุ่มให้ได้รับผลิตภัณฑ์ยาแต่ละตำรับตามแผนการสุ่มตัวอย่างแบบ 2-period, 2-sequence block randomization และ randomization code จะไม่ถูกเปิดเผยต่อหน่วยที่ทำการตรวจวิเคราะห์ จนกว่า การศึกษาทดลองในอาสาสมัครและการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างจะดำเนินการเสร็จสิ้น”

5.1.4 **มาตรฐานวิธีปฏิบัติกรให้ยา** (standardization of drug administration) ควร ระบุวิธีการบริหารยาให้ละเอียด เช่น จะทำการให้ยาแบบ single dose หรือ multiple dose ขนาดยาที่ให้ และปริมาณน้ำที่ดื่มหลังจากให้ยา รวมถึงข้อจำกัด (restrictions) ต่างๆ ที่อาสาสมัครต้องปฏิบัติก่อนการ ให้ยา และระหว่างการศึกษา เช่น ระยะเวลาที่งดอาหารและน้ำก่อนและหลังการให้ยา ระยะเวลาการงด เครื่องดื่มแอลกอฮอล์และการสูบบุหรี่ ชนิดและปริมาณของอาหารที่ให้หลังจากการให้ยา การปฏิบัติตัว ของอาสาสมัครระหว่างการเก็บตัวอย่าง การใช้ยาอื่นๆ ในระหว่างการการศึกษา เป็นต้น

5.1.5 **การเก็บตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะ** (Blood/Urine Sample Collection) ระบุวิธีการ เก็บตัวอย่าง ระยะเวลาและความถี่ในการเก็บตัวอย่าง ปริมาณตัวอย่าง ชนิดของตัวอย่าง (เช่น plasma, serum, whole blood, urine) รวมถึงวิธีการจัดการกับตัวอย่าง (เช่น ชนิดของหลอดที่เก็บ การปั่นแยก และการเก็บรักษาตัวอย่างก่อนทำการวิเคราะห์)

5.1.6 **การเฝ้าระวังความปลอดภัยของอาสาสมัคร** (Subject Safety Monitoring) ระบุ ตัวชี้วัดความปลอดภัย (safety parameters) ที่ใช้ในการเฝ้าระวังอาสาสมัคร เช่น blood pressure, pulse rate เป็นต้น วิธีและช่วงเวลาทำการประเมิน บันทึก และวิเคราะห์ตัวชี้วัดความปลอดภัยเหล่านั้น วิธีดำเนินการเมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ การบันทึกและรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ และ วิธีดำเนินการคัดกรองรายงานดังกล่าว รวมทั้งการตรวจติดตามอาสาสมัครภายหลังการสิ้นสุดการศึกษา แล้ว (ถ้ามี) โดยให้ระบุตัวชี้วัดความปลอดภัยและระยะเวลาพร้อมเหตุผลประกอบ

5.2 **การตรวจวิเคราะห์ตัวอย่าง (Sample Analysis)** ผู้ดำเนินการศึกษาสามารถระบุข้อมูล การตรวจวิเคราะห์ตัวอย่าง ตามหัวข้อที่ระบุข้างล่างนี้ หรืออาจแยกออกเป็น โครงร่าง หรือวิธีดำเนินการ มาตรฐานการตรวจวิเคราะห์ (Analytical Protocol/Standard Operating Procedure; SOP) ไว้ที่ภาคผนวก ก็ได้ และควรมีข้อความรับรองว่าการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างจะปฏิบัติตามหลักของ GLP

5.2.1 **สิ่งที่ต้องการตรวจวิเคราะห์** (Characteristics to be analyzed) ระบุสิ่งที่ต้องการ ตรวจวัดในตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะว่าเป็น parent drug/metabolite(s) หรือ enantiomers/racemates เป็น ต้น

5.2.2 **วิธีการวิเคราะห์** (Analytical Method) ระบุวิธีการวิเคราะห์ เครื่องมือที่ใช้

วิเคราะห์ เช่น HPLC, GC, LC-MS เป็นต้น และวิธีการเตรียมตัวอย่าง (sample preparation) พร้อมระบุที่มา

### 5.2.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Analytical Method

Validation) ระบุการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์โดยแบ่งเป็น 2 phase คือ pre-study phase และ study phase โดยอธิบายวิธีการรวมถึงเกณฑ์ที่ใช้ในการตัดสิน ดังตัวอย่างต่อไปนี้ (โปรดศึกษาการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ใน “Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, 2001.” ขององค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา)

#### 5.2.3.1 Pre-study Phase Validation

1) **Specificity/Selectivity** หมายถึง การทดสอบความจำเพาะเจาะจงของวิธีวิเคราะห์ทำโดยการวิเคราะห์ blank samples จำนวนอย่างน้อย 6 ตัวอย่างโดยวิธีที่พัฒนาขึ้น ผลการวิเคราะห์ต้องไม่ตรวจพบ interference ต่อยาที่ใช้ในการศึกษาและ internal standard

2) **Lower limit of quantification (LLOQ)** ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด/ปัสสาวะ โดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้นที่ LLOQ อย่างน้อย 5 ตัวอย่าง response ของตัวอย่างที่วิเคราะห์ได้ควรมีค่ามากกว่า response ของ blank sample อย่างน้อย 5 เท่า และเมื่อคำนวณ % accuracy และ % CV (precision) ค่า % accuracy ควรอยู่ระหว่าง 80-120 และ % CV ไม่ควรเกิน 20%

3) **Linearity/Standard calibration curve** ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด/ปัสสาวะ โดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้นไม่น้อยกว่า 6 ความเข้มข้น โดยความเข้มข้นต่ำสุดของ calibration curve เป็นความเข้มข้นที่ระดับ LLOQ หาความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (linearity) ระหว่าง response กับความเข้มข้นของยาที่ระดับต่างๆ โดยใช้ regression equation และคำนวณหาค่า coefficient of determination ( $r^2$ ) ค่า  $r^2$  ที่คำนวณได้ควรมีค่ามากกว่า 0.99 และค่าความเข้มข้นที่วัดได้ของแต่ละระดับความเข้มข้นไม่ควรเบี่ยงเบนจากความเข้มข้นที่เติมลงไปเกิน 15% ยกเว้นที่ LLOQ ไม่ควรเกิน 20%

4) **Accuracy** ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด/ปัสสาวะ โดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 3 ระดับ คือ ต่ำ (LQC) กลาง (MQC) และสูง (HQC) ในช่วงความเข้มข้นของ standard calibration curve ความเข้มข้นละอย่างน้อย 5 ตัวอย่าง คำนวณค่า % accuracy โดยเปรียบเทียบความเข้มข้นของยาที่วัดได้กับความเข้มข้นของยาที่เติมลงไป คูณด้วย 100 ค่า % accuracy ที่ได้ควรอยู่ระหว่าง 85 – 115% ยกเว้นที่ LLOQ อยู่ระหว่าง 80-120%

5) **Precision (within run and between run)** ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยา ในเลือด/ปัสสาวะ โดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 3 ระดับ คือ ต่ำ (LQC) กลาง (MQC) และสูง (HQC) ในช่วงความเข้มข้นของ standard calibration curve ความเข้มข้นอย่างน้อย 5 ตัวอย่าง ภายในรอบการดำเนินการวิเคราะห์เดียวกัน (within-run precision) และระหว่างรอบการดำเนินการวิเคราะห์ (between-run precision) คำนวณค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (coefficient of variation; % CV) ค่า % CV ไม่ควรเกิน 15% ยกเว้นที่ LLOQ ไม่ควรเกิน 20%

6) **Recovery** ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด/ปัสสาวะ โดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 3 ระดับ คือ ต่ำ (LQC) กลาง (MQC) และสูง (HQC) ในช่วงความเข้มข้นของ standard calibration curve ความเข้มข้นอย่างน้อย 5 ตัวอย่าง และวิเคราะห์ตัวอย่างยาใน mobile phase หรือ pure authentic standard โดยไม่ต้องทำการสกัดที่ระดับความเข้มข้น และจำนวนตัวอย่าง เช่นเดียวกับตัวอย่างยาในพลาสมา คำนวณหา % recovery ของยา และ internal standard โดยเปรียบเทียบ response ของยาหรือ internal standard ที่ผ่านกระบวนการสกัดกับ response ของยาหรือ internal standard ที่ไม่ผ่านกระบวนการสกัด คูณด้วย 100 (extracted/unextracted x100) ค่า % recovery ของยาและ internal standard ที่คำนวณได้ไม่จำเป็นต้องเท่ากับ 100 % แต่ควรมีความคงที่ แม่นยำ และสามารถทำซ้ำได้

## 7) **Stability**

7.1) **Freeze-thaw stability** ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด/ปัสสาวะ โดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ต่ำ (LQC) และสูง (HQC) ในช่วงความเข้มข้นของ standard calibration curve ความเข้มข้นอย่างน้อย 3 ตัวอย่าง หลังจากเก็บตัวอย่างยาแบบ freeze-thaw ครบ 3 cycle (1 cycle คือการเก็บตัวอย่างที่อุณหภูมิที่ใช้ในการเก็บรักษาตัวอย่างเป็นเวลา 24 ชม. แล้วนำออกมาละลายที่อุณหภูมิห้อง) เปรียบเทียบความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้หลังจากเก็บตัวอย่างครบ 3 cycle กับความเข้มข้นของตัวอย่างที่เตรียมขึ้นใหม่ ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัวของยาในตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะหลังจากเก็บตัวอย่างครบ 3 cycle

7.2) **Long-term stability** ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด/ปัสสาวะ โดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ต่ำ (LQC) และสูง (HQC) ในช่วงความเข้มข้นของ standard calibration curve ความเข้มข้นอย่างน้อย 3 ตัวอย่างหลังจากเก็บตัวอย่างที่อุณหภูมิที่ต้องการใช้ในการเก็บรักษา โดยระยะเวลาที่เก็บควรมากกว่าระยะเวลาที่วางแผนเริ่มเก็บตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะจากอาสาสมัครถึงวันที่ทำการวิเคราะห์ตัวอย่างวันสุดท้าย (เช่น 1 เดือน, 2 เดือน เป็นต้น) และระหว่างระยะเวลาดังกล่าวควรแบ่งช่วงของการวิเคราะห์ตัวอย่างที่เก็บไว้อย่างน้อย 3 ครั้ง ทำการเปรียบเทียบความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้หลังจากเก็บตัวอย่างตามระยะเวลาที่กำหนดไว้กับความเข้มข้นของตัวอย่างที่

เตรียมขึ้นใหม่ ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัวของยาในตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะภายในระยะเวลาที่คาดว่าจะใช้ในการวิเคราะห์ตัวอย่างทั้งหมด

**7.3) Short-term stability** ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด/ปัสสาวะ โดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ต่ำ (LQC) และสูง (HQC) ในช่วงความเข้มข้นของ standard calibration curve ความเข้มข้นอย่างน้อย 3 ตัวอย่างหลังจากนำตัวอย่างยาที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิที่ต้องการเก็บรักษา (frozen sample) มาละลายที่อุณหภูมิห้อง (trawed sample) เป็นเวลา 4 ถึง 24 ชม. (ขึ้นกับระยะเวลาที่คาดว่าจะต้องเก็บตัวอย่างไว้ที่อุณหภูมิห้อง เช่น ทำการวิเคราะห์หลังจากตั้งทิ้งไว้ให้ละลายที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 0, 3 และ 6 ชั่วโมง เป็นต้น) ทำการเปรียบเทียบความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้หลังจากละลายตัวอย่างที่อุณหภูมิห้องตามระยะเวลาที่กำหนด กับความเข้มข้นของตัวอย่างที่เตรียมขึ้นใหม่ ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัวของยาในตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะภายในระยะเวลาที่คาดว่าจะต้องเก็บตัวอย่างไว้ที่อุณหภูมิห้องเมื่อทำการวิเคราะห์จริง

**7.4) Post-preparative stability** ทำการวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด/ปัสสาวะโดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ต่ำ (LQC) และสูง (HQC) ในช่วงความเข้มข้นของ standard calibration curve ความเข้มข้นอย่างน้อย 3 ตัวอย่างหลังจากนำตัวอย่างยาที่ผ่านกระบวนการสกัด (extracted sample) ตั้งไว้ใน autosampler (autosampler stability) หรือตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง (bench-top stability) เป็นระยะเวลาที่คาดว่าจะใช้ในการวิเคราะห์ตัวอย่างในแต่ละ batch size ที่เตรียมสำหรับวิเคราะห์ในแต่ละครั้ง (เช่น กำหนดให้ batch size ของตัวอย่างที่เตรียมสำหรับวิเคราะห์ในหนึ่งครั้งเท่ากับ 20 ตัวอย่าง เวลาที่ใช้ในการวิเคราะห์แต่ละตัวอย่างเท่ากับ 20 นาที ดังนั้นเวลาที่ใช้ในการศึกษา post preparative stability ควรเท่ากับ 400 นาที หรือประมาณ 7 ชั่วโมง) ทำการเปรียบเทียบความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้หลังจากนำ extracted sample ตั้งไว้ใน autosampler หรือที่อุณหภูมิห้องตามระยะเวลาที่กำหนด กับความเข้มข้นของ extracted sample ที่เตรียมขึ้นใหม่และทำการวิเคราะห์ทันที ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัวของยาในตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะภายในระยะเวลาที่คาดว่าจะใช้ในการวิเคราะห์ตัวอย่างในแต่ละ batch size

**7.5) Stock-solution stability** ทำการวิเคราะห์หาปริมาณยา และ internal standard ของ stock solution ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลาอย่างน้อย 6 ชั่วโมง แต่ถ้าทำการเก็บ stock solution ไว้ในที่เย็นหรือแช่แข็ง ควรระบุอุณหภูมิที่ใช้เก็บ และให้ทำการวิเคราะห์เป็นระยะเวลาที่คาดว่าจะเก็บ stock solution นั้นไว้ ทำการเปรียบเทียบความเข้มข้นของ stock solution ที่เก็บไว้ตามระยะเวลาที่กำหนดกับความเข้มข้นของ stock solution ที่เตรียมขึ้นใหม่ ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัวของยาใน stock solution ภายในระยะเวลาที่คาดว่าจะเก็บ stock solution นั้นไว้

### 5.2.3.2 Study Phase Validation

เมื่อทำการวิเคราะห์ตัวอย่างเลือด/ปัสสาวะในอาสาสมัครต้องสร้าง calibration curve สำหรับรอบการวิเคราะห์ตัวอย่างแต่ละครั้ง (analytical run) และใช้ calibration curve นี้ในการคำนวณหาความเข้มข้นของยาในตัวอย่างที่ทำการวิเคราะห์ในครั้งนั้นๆ และควรทำการวิเคราะห์ Quality Control samples (QC samples) ในช่วงที่ทำการวิเคราะห์ตัวอย่างของอาสาสมัครในแต่ละครั้ง (analytical run) ที่ระดับความเข้มข้นต่ำ (LQC), กลาง (MQC) และ สูง (HQC) ความเข้มข้นละ 2 ชุด (จำนวนชุดขึ้นกับจำนวนตัวอย่างทั้งหมดในการวิเคราะห์แต่ละครั้ง ส่วนใหญ่กำหนดอย่างน้อย 5% ของจำนวนตัวอย่างทั้งหมด ทั้งนี้ต้องไม่น้อยกว่า 2 ชุด หรือ 6 QC samples) เกณฑ์การยอมรับผลการวิเคราะห์ในแต่ละครั้ง กำหนดให้ อย่างน้อย 4 ใน 6 ของ QC samples มีค่าความเข้มข้นอยู่ภายในช่วง  $\pm 15\%$  เมื่อเทียบกับ nominal value และ 2 ใน 6 ของ QC samples อาจเกินช่วง  $\pm 15\%$  แต่ต้องไม่ใช่ความเข้มข้นที่ระดับเดียวกัน

## 5.3 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

### 5.3.1 การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic Analysis) ให้ระบุพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ต้องการวิเคราะห์ เช่น $AUC_{0 \rightarrow t}$ , $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ , $C_{max}$ , $t_{max}$ , $t_{1/2}$ , $K_e$ และ MRT เป็นต้น รวมถึงวิธีการและโปรแกรมที่ใช้ในการคำนวณ

### 5.3.2 การวิเคราะห์ทางสถิติ (Statistical Analysis) ให้ระบุขั้นตอนการวิเคราะห์ทางสถิติ และโปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ รวมถึงวิธีการตรวจสอบและดำเนินการเมื่อเกิด outlier data ด้วย สถิติที่ควรทำการวิเคราะห์ ได้แก่

1) การวิเคราะห์หาความแปรปรวน (analysis of variance; ANOVA) ของ log transformed pharmacokinetic parameters ได้แก่  $AUC_{0 \rightarrow t}$ ,  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ,  $C_{max}$  สำหรับตัวอย่างเลือด ที่เกิดจาก formulation effect, period effect, sequence effect, subject (within sequence) effect ที่ระดับนัยสำคัญ  $\alpha = 0.05$

2) คำนวณ 90% confidence interval ของสัดส่วนค่าเฉลี่ยของ log transformed pharmacokinetic parameters ได้แก่  $AUC_{0 \rightarrow t}$ ,  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ,  $C_{max}$  ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญและผลิตภัณฑ์ต้นแบบ (Test/Reference)

3) การวิเคราะห์ทางสถิติสำหรับค่า  $t_{max}$  (untransformed values) โดยวิธี non-parametric tests (เช่น Wilcoxon signed rank test, Wilcoxon rank sum test เป็นต้น)

4) ข้อมูลทางสถิติอื่นๆ ของ pharmacokinetic parameters ที่ทำการวิเคราะห์ทั้งหมด เช่น mean, median, minimum และ maximum เป็นต้น

5) จำนวน Power ของการทดสอบทางสถิติของ pharmacokinetic parameter ได้แก่  $AUC_{0 \rightarrow t}$ ,  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ , และ  $C_{max}$

5.3.3 เกณฑ์การยอมรับความเท่าเทียม (Equivalence Criteria) ให้ระบุเกณฑ์การยอมรับความเท่าเทียมของพารามิเตอร์ที่ทำการวิเคราะห์ให้ชัดเจน ดังตัวอย่างต่อไปนี้ “90% confidence interval ของสัดส่วนของค่าเฉลี่ยของ log transformed pharmacokinetic parameters ได้แก่  $AUC_{0 \rightarrow t}$ ,  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ,  $C_{max}$  ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญและผลิตภัณฑ์ต้นแบบต้องอยู่ในช่วง 0.80 – 1.25”

6. **การยุติ/การระงับการศึกษา (Study Termination/Suspension)** ควรระบุรายละเอียดเกี่ยวกับกฎการหยุด (stopping rules) หรือเกณฑ์การยกเลิกโครงการศึกษาวิจัยบางส่วนหรือทั้งหมด รวมถึงวิธีดำเนินการเมื่อต้องการยุติหรือระงับการศึกษาก่อนกำหนด

7. **ข้อพิจารณาทางจริยธรรม (Ethics Considerations)** ควรระบุการดำเนินการที่เกี่ยวข้องกับจริยธรรมในการศึกษาวิจัยในมนุษย์รวมถึงหลักเกณฑ์ต่างๆ ที่ใช้ ดังตัวอย่างต่อไปนี้ “การศึกษาชีวสมมูลนี้จะปฏิบัติตามเกณฑ์การปฏิบัติการวิจัยที่ดี (Good Clinical Practice; GCP) สิทธิ ความเป็นส่วนตัว และความเป็นอยู่ดีของอาสาสมัครจะได้รับความคุ้มครองตามหลักการแห่งคำประกาศเฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki) โครงร่างการศึกษาชีวสมมูลต้องผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมก่อนเริ่มดำเนินการศึกษา อาสาสมัครจะต้องได้รับคำชี้แจงถึงประโยชน์ ความเสี่ยงที่อาจเกิดจากการศึกษาวิจัยอย่างครบถ้วนจนเป็นที่พอใจ และยินยอมเข้าร่วมการศึกษาด้วยความเต็มใจ โดยลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมไว้เป็นหลักฐาน”

8. **การประกันคุณภาพ (Quality Assurance)** ระบุกระบวนการทั้งหมดที่มีการวางแผนและดำเนินการเพื่อสร้างความมั่นใจว่า การดำเนินการศึกษาชีวสมมูลเป็นไปตาม GCP และข้อกำหนดของระเบียบกฎหมายที่เกี่ยวข้อง เช่น การตรวจตราจากภายในและภายนอกหน่วยงาน (internal/external inspection), การกำกับดูแลการวิจัย (monitoring) โดยผู้ให้ทุนวิจัย เป็นต้น

9. **การเก็บรักษาตัวอย่างผลิตภัณฑ์ และข้อมูล (Retention of Products and Data)** ระบุข้อความดังต่อไปนี้ “ผู้ผลิตยาต้องเก็บรักษาตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบของรุ่นที่ใช้ในการศึกษาความเท่าเทียมกันในปริมาณเพียงพอ (ควรระบุปริมาณต่ำสุดที่ต้องเก็บด้วย) เพื่อการตรวจสอบชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาค้างครั้ง โดยเก็บรักษาในสถานะตามที่ระบุไว้บนฉลากเป็นระยะเวลามากกว่าอายุของยา 1 ปี หรือ 2 ปีหลังจากสิ้นสุดการศึกษาหรือจนกระทั่งวันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาขึ้นกับระยะเวลาใดยาวนานกว่ากัน หลักฐานข้อมูลทั้งหมดเกี่ยวกับการศึกษาชีวสมมูล

จะถูกเก็บรักษาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5 ปีหลังจากวันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาและพร้อมที่จะแสดงให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาตรวจสอบได้ทุกโอกาส”

**10. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงโครงร่าง (Protocol Amendments)** ระบุข้อความดังต่อไปนี้  
“หากมีการแก้ไขโครงร่างที่มีผลต่อความปลอดภัยของอาสาสมัครและความน่าเชื่อถือของการศึกษารวมถึงการเปลี่ยนแปลงส่วนที่สำคัญในโครงร่างหลังจากได้รับอนุมัติแล้วจะขอความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรม และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาก่อนที่จะเริ่มดำเนินการศึกษา และทำการบันทึกการแก้ไขลงในบันทึกส่วนแก้ไขเปลี่ยนแปลงโครงร่าง **PBE07** และแสดงไว้ในรายงานการศึกษาชีวสมมูลด้วย”

**ข. เอกสารอ้างอิง (References)** ควรระบุเอกสารอ้างอิงให้ครบถ้วน และถูกต้อง และเพื่อให้การพิจารณาอนุมัติโครงร่างมีความสะดวก รวดเร็ว ควรแนบ full paper หรือเอกสารอ้างอิงที่สนับสนุนวิธีการดำเนินการศึกษาวิจัย (study methods) มาด้วย

**ข. ภาคผนวก (Appendix)**

1. คำย่อ (Abbreviation) ให้ระบุคำอธิบายคำย่อที่มีปรากฏในโครงร่างให้ครบถ้วน
2. สูตร วิธีคำนวณ สถิติ ให้ระบุสูตร วิธีคำนวณ สถิติที่ใช้การศึกษา ได้แก่ mean, standard deviation, coefficient of variation (C.V.),  $AUC_{0 \rightarrow t}$ ,  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ,  $K_e$ ,  $t_{1/2}$ , 90% CI และอื่นๆ
3. ส่วนแก้ไขเปลี่ยนแปลงโครงร่าง (Protocol Amendments) ดูตัวอย่างเอกสาร **PBE07**
4. หนังสือเชิญชวนให้อาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษา (Advertisement for Subject recruitment) ถ้ามี
5. เอกสารคำแนะนำสำหรับอาสาสมัคร (Subject Information Sheet) การให้ข้อมูลในเอกสารคำแนะนำสำหรับอาสาสมัครควรยึดมาตรฐานของการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (GCP) แต่ควรระบุหัวข้ออย่างน้อยดังตัวอย่างเอกสาร **PBE08**
6. หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษา (Consent Form) ข้อมูลและคำอธิบายในหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาคควรยึดมาตรฐานของการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (GCP) ดังตัวอย่างเอกสาร **PBE09**
7. แบบบันทึกข้อมูลอาสาสมัคร (Case Report Form: CRF) ข้อมูลและการบันทึกข้อมูลลงใน CRF ควรยึดมาตรฐานของการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (GCP) ดูตัวอย่างเอกสาร **PBE10**
8. หนังสืออนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม (ถ้ามี) หากโครงร่างผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมแล้ว ให้แนบหนังสือรับรองการอนุมัติมาพร้อมกับโครงร่างด้วย

9. **ชีวประวัติและผลงาน (Curriculum Vitae) ของผู้ดำเนินการศึกษา** แบบชีวประวัติ และผลงานของผู้ดำเนินการศึกษาทุกคนที่ระบุไว้ใน โครงร่าง

เอกสารตัวอย่างประกอบการจัดทำและการยื่นคำขอพิจารณา โครงร่างการศึกษาชีวสมมูล มีดังต่อไปนี้

- PBE01** คำขอพิจารณาโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (Application Form)
- PBE02** แบบบันทึกข้อมูลโครงร่างมาตรฐานการศึกษาชีวสมมูล
- PBE03** เอกสารนำ (Title page)
- PBE04** หนังสือรับรองของผู้ดำเนินการศึกษา (Investigator's Declarations)
- PBE05** หนังสือรับรองของผู้ให้ทุนวิจัย (Sponsor's Declarations)
- PBE06** สรุปย่อโครงร่าง (Synopsis)
- PBE07** ส่วนแก้ไขเปลี่ยนแปลงโครงร่าง (Protocol Amendments)
- PBE08** เอกสารคำแนะนำสำหรับอาสาสมัคร (Subject Information Sheet)
- PBE09** หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษา (Consent Form)
- PBE10** แบบบันทึกข้อมูลอาสาสมัคร (Case Report Form)
- PBE11** Flow chart แสดงขั้นตอนการพิจารณาอนุมัติโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลมาตรฐาน และการนำโครงร่างฯ ไปใช้เพื่อศึกษาชีวสมมูลของผู้ให้ทุนวิจัยรายต่างๆ