

ระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
ว่าด้วยการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์สำหรับผลิตภัณฑ์ยา
รูปแบบของแข็งชนิดรับประทาน
ที่ปลดปล่อยยาทันที
พ.ศ. ๒๕๕๐

โดยที่ในปัจจุบันการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (Biowaiver) มีแนวทางที่ยอมรับเป็นสากล ตาม Biopharmaceutics Classification System (BCS) ซึ่งมีหลักการพิจารณาบนพื้นฐานของพารามิเตอร์ ๒ ชนิด คือ ค่าการละลายในน้ำ และการซึมผ่านเซลล์ของตัวยาสำคัญ ร่วมกับการละลายของผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งเป็นการพิจารณา ๓ ปัจจัยหลักที่มีผลต่ออัตราและปริมาณการดูดซึมของยาจากผลิตภัณฑ์ยา รูปแบบของแข็งชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันที โดยผลิตภัณฑ์ดังกล่าวที่มีคุณสมบัติของตัวยาสำคัญอยู่ใน BSC class I (High solubility, High Permeability) สามารถยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ได้

เพื่อให้การพิจารณาขกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์สำหรับผลิตภัณฑ์ดังกล่าวเป็นไปอย่างเหมาะสม เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา โดยความเห็นของคณะกรรมการยา ในการประชุมคณะกรรมการยา ครั้งที่ ๑/๒๕๕๐ เมื่อวันที่ ๕ มีนาคม ๒๕๕๐ ซึ่งมีมติเห็นชอบในหลักการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ สำหรับผลิตภัณฑ์ยา รูปแบบของแข็งชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันที (Immediate release solid oral dosage form) จึงวางระเบียบไว้ดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ระเบียบนี้ เรียกว่า " ระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาว่าด้วยการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ สำหรับผลิตภัณฑ์ยา รูปแบบของแข็งชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันที พ.ศ. ๒๕๕๐ "

ข้อ ๒ ระเบียบนี้ให้ใช้บังคับตั้งแต่วันนี้เป็นต้นไป

ข้อ ๓ การพิจารณาขกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ของผลิตภัณฑ์ยา รูปแบบของแข็งชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันที ให้พิจารณาตามหลักเกณฑ์ดังนี้

(๑) ตัวยาสำคัญมีค่าการละลายสูง (high solubility) และการซึมผ่านเซลล์สูง (high permeability) ตาม BCS กลุ่มที่ ๑*

(๒) ผลิตภัณฑ์ยามีการละลายเร็ว (rapidly dissolving) หรือมีการละลายเร็วมาก (very rapidly dissolving)

(๓) ไม่มีส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญ (excipients) ที่อาจมีผลต่อการดูดซึมของยา และส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญในสูตรตำรับเป็นสารที่มีการใช้อย่างกว้างขวางและไม่มี

อันตรกิริยาต่อเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยาสำคัญ กรณีที่มีการใช้ส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญในปริมาณสูงมากกว่าปกติหรือเป็นสารชนิดใหม่ เป็นส่วนประกอบในตำรับ ต้องส่งข้อมูลเพิ่มเติม

(๔) ไม่เป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index)

(๕) ไม่เป็นผลิตภัณฑ์ที่ออกแบบให้มีการดูดซึมในช่องปาก

(๖) คลระหว่างความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับจากการขกเว้นการศึกษา

ชีวสมมูลในมนุษย์นั้น ขอมรับได้ในทางสาธารณสุข โดยพิจารณาจากข้อบ่งชี้ และดัชนีการรักษาของยา

ข้อ ๔ ผู้รับอนุญาตผลิต นำหรือสั่งยาแผนปัจจุบัน ผู้ใดมีความประสงค์จะขอกกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ของผลิตภัณฑ์ยาเดี่ยวรูปแบบของแข็งชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันที ตามหลักเกณฑ์ในข้อ ๓ ให้ยื่นเอกสารข้อมูลที่สนับสนุนว่าผลิตภัณฑ์นั้นเป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด

ข้อ ๕ ผู้ขอกกเว้นการศึกษาชีวสมมูลตามข้อ ๔ ต้องยื่นเอกสารข้อมูลสนับสนุนของยา ในแต่ละกรณีดังนี้

๕.๑ กรณีตัวยาสำคัญมีการละลายสูง ให้ยื่นข้อมูลที่แสดงว่าตัวยาสำคัญในขนาดความแรงสูงสุดที่มีในท้องตลาด สำหรับยารูปแบบของแข็งชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันที สามารถละลายได้ในตัวกลางการละลาย ปริมาตร ๒๕๐ มิลลิลิตรหรือน้อยกว่า ในช่วง pH ตั้งแต่ ๑ - ๗.๕ ที่อุณหภูมิ $37 \pm 1^{\circ} \text{C}$ อย่างน้อย ๓ ค่า pH โดยต้องมีจำนวนสภาวะ pH มากพอที่จะได้ pH - solubility profile ที่ถูกต้อง จำนวนสภาวะ pH ที่จะต้องทำการศึกษาการละลายนั้น สามารถหาได้โดยอาศัยลักษณะการแตกตัวของตัวยาสำคัญ (ionization characteristics) ตัวอย่างเช่น เมื่อ pKa ของตัวยาสำคัญเท่ากับ ๓-๕ ควรศึกษาการละลายที่ $\text{pH} = \text{pKa}$, $\text{pH} = \text{pKa} + 1$, $\text{pH} = \text{pKa} - 1$ และ $\text{pH} = 1$ และ ๗.๕

๕.๒ กรณีตัวยาสำคัญมีการซึมผ่านเซลล์สูง ให้ยื่นข้อมูลที่แสดงว่าปริมาณการดูดซึมยาในคน (fraction absorbed) $\geq 85\%$ โดยวิธี mass balance หรือวิธีการศึกษา absolute bioavailability นอกจากนั้น อาจใช้วิธีการศึกษาการซึมผ่านทางลำไส้โดยวิธีที่เป็นทางเลือก ได้แก่ การศึกษา *in vivo* intestinal perfusion ในมนุษย์ หรือการศึกษา *in vitro* permeation โดยใช้เนื้อเยื่อลำไส้ที่ตัดออกมาของคน หรือสัตว์ ทั้งนี้เมื่อใช้วิธีที่เป็นทางเลือก จะต้องแสดงถึงความเหมาะสมของวิธีการ (Suitability of methodology) ที่ใช้ด้วย รวมทั้งการวัดค่าการซึมผ่านเซลล์เทียบกับสารอ้างอิงที่ทราบว่ามีส่วนการซึมผ่านอย่างน้อย ๘๕% และอาจใช้วิธีทดสอบต่อไปนี้เป็นส่วนประกอบ ได้แก่ การศึกษา *in vivo* or *in situ* intestinal perfusion ในสัตว์ทดลอง หรือ การศึกษา *in vitro* permeation โดยใช้ cultured epithelial monolayer แต่ไม่สามารถใช้เฉพาะการศึกษาในสัตว์ทดลอง และ cell lines เท่านั้น เป็นข้อมูลสนับสนุน

๕.๓ กรณีผลิตภัณฑ์ยาที่มีการละลายเร็ว ให้ยื่นข้อมูลแสดงการปลดปล่อย
 ด้วยสำคัญได้ไม่น้อยกว่า ๘๕ % ของปริมาณที่ระบุ (labeled amount) ภายในเวลา ๓๐ นาที ซึ่งทำ
 การทดสอบในตัวอย่างการละลายที่ต่างกัน ๓ ชนิด (เช่น pH ๑.๒ , ๔.๕ และ ๖.๘)* ที่มีปริมาตรเท่า
 กับ ๕๐๐ มิลลิลิตร โดยใช้ paddle apparatus ที่มีอัตราเร็ว ๕๐ rpm หรือ ๗๕ rpm หรือ basket
 apparatus อัตราเร็ว ๑๐๐ rpm ที่อุณหภูมิ ๓๗ ± ๐.๕ ° C พร้อมข้อมูลเปรียบเทียบกราฟแสดงการ
 ละลาย (dissolution profile) ของผลิตภัณฑ์ยาสามัญว่าเหมือนกับของผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง โดยแสดง
 similarity factor (f_2) ≥ ๕๐

๕.๔ กรณีผลิตภัณฑ์ยาที่มีการละลายเร็วมาก ให้ยื่นข้อมูลแสดงการปลด
 ปล่อยด้วยสำคัญของทั้งผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงได้ไม่น้อยกว่า ๘๕ % ของ
 ปริมาณที่ระบุ (labeled amount) ภายในเวลา ๑๕ นาทีหรือน้อยกว่า ซึ่งทำการทดสอบในตัวอย่างการ
 ละลายที่ต่างกัน ๓ ชนิด (เช่น pH ๑.๒ , ๔.๕ และ ๖.๘)* ที่มีปริมาตรเท่ากับ ๕๐๐ มิลลิลิตร โดยใช้
 paddle apparatus ที่มีอัตราเร็ว ๕๐ rpm หรือ ๗๕ rpm หรือ basket apparatus อัตราเร็ว ๑๐๐ rpm ที่
 อุณหภูมิ ๓๗ ± ๐.๕ ° C ผลิตภัณฑ์ทั้งสองจะถือว่าเทียบเท่ากัน โดยไม่จำเป็นต้องเปรียบเทียบ
 similarity factor (f_2) และกราฟแสดงการละลาย

ข้อ ๖ ในกรณีจำเป็นต้องมีวิธีการใด ๆ เพื่อให้การปฏิบัติตามระเบียบนี้เป็นไปด้วย
 ความเรียบร้อย ให้เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา เป็นผู้กำหนดวิธีการนั้น

ประกาศ ณ วันที่ 15 ต.ค. 2550

ศิริวัฒน์ ทิพย์ธราดล

(นายศิริวัฒน์ ทิพย์ธราดล)

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

* Proposal to Waive In Vivo Bioequivalence Requirements for WHO Model List of Essential Medicines
 Immediate Release, Solid Oral Dosage Forms (Annex 8, WHO Technical Report Series No.937, 2006)

Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release
 Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System, CDER, US FDA, August 2000