



ຄູ່ມືອາຊຽນ

ກ່ຽວກັບການສຶກສາ ຊີວະປະສິດທິຜົນ
ແລະ ຊີວະສົມມູນ ຂອງຜະລິດຕະພັນ
ຢາປົວພະຍາດ

ASEAN GUIDELINE FOR THE CONDUCT OF BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE STUDIES

ແປຈາກຄູ່ມືອາຊຽນ

ສະໜັບສະໜູນໂດຍ: ກອງທຶນໂລກ

ຈັດພິມໂດຍ:

ກົມອາຫານ ແລະ ຢາ, ກະຊວງສາທາລະນະສຸກ

2015

**ຄູ່ມືອາຊຽນ ກ່ຽວກັບການສຶກສາ ຊີວະປະສິດທິຜົນ ແລະ
ຊີວະສົມມູນຂອງຜະລິດຕະພັນຢາ**

ສະລະບານ

| | | |
|--------|--|----|
| 1. | ພາກສະເໜີ:..... | 5 |
| 2. | ຈຸດປະສົງ..... | 7 |
| 3. | ການອະທິບາຍຄໍາສັບ:..... | 8 |
| 3.1. | Pharmaceutical equivalence: ຄວາມເທົ່າທຽມທາງດ້ານລິດຂອງຢາ..... | 8 |
| 3.2. | Pharmaceutical alternatives:..... | 8 |
| 3.3. | Bioavailability: ຊີວະປະສິດທິຜົນຂອງຢາ..... | 8 |
| 3.4. | Bioequivalence: ຊີວະສົມມູນ..... | 8 |
| 3.5. | Therapeutic equivalence: ປົວປິ່ນການຂອງຜົນດ້ານທາງກັນທຽມເທົ່າຄວາມ : | 8 |
| 3.6. | Oral immediate release dosage forms: ຮູບແບບຢາຊະນິດກິນທີ່ປົດປ່ອຍຕົວຢາສໍາຄັນທັນທີ : ຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ໃຫ້ໂດຍການກິນ ຫລື ຫວັງຜົນປົດປ່ອຍຕົວຢາສໍາຄັນທັນທີ ຖ້າຕົກເຖິງກະເພາະອາຫານ. | 9 |
| 3.7. | Modified release dosage forms: ຮູບແບບຢາທີ່ດັບແປງການປົດປ່ອຍຕົວຢາສໍາຄັນ..... | 9 |
| 3.8. | Innovator products: ຜະລິດຕະພັນຢາຕົ້ນແບບ:..... | 9 |
| 3.9. | Reference/Comparator products: ຜະລິດຕະພັນອ້າງອີງ:ທຽບປຽບ/ | 9 |
| 4. | ຮູບແບບ ແລະ ການດໍາເນີນການສຶກສາ:..... | 9 |
| 4.1. | ການພິຈາລະນາທາງດ້ານຫລັກຈັນຍາທໍາ :(Ethical considerations)..... | 10 |
| 4.2. | ໂຄງຮ່າງການສຶກສາ (Study protocol)..... | 10 |
| 4.3. | ຮູບແບບການສຶກສາທີ່ດີ | 10 |
| 4.4. | ການດໍາເນີນການສຶກສາ (Study conduct)..... | 11 |
| 4.5. | ອາສາສະມັກ (subjects) | 13 |
| 4.6. | ການວັດແທກລະດັບຢາ (drug level measurement)..... | 17 |
| 4.7. | ການວິເຄາະທາງເຄມີ (chemical analysis)..... | 18 |
| 4.8. | ຜະລິດຕະພັນທີ່ໃຊ້ໃນການສຶກສາ (Investigation product)..... | 19 |
| 4.8.1. | ຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບ (test products) | 19 |
| 4.8.2. | ຜະລິດຕະພັນຢາອ້າງອີງ ປຽບທຽບ/(Reference/Comparator product)..... | 20 |
| 4.8.3. | ການທົດສອບຄວາມເທົ່າທຽມທາງດ້ານເພສັດຊະກໍາ (Pharmaceutical equivalence) | 21 |

| | | |
|--------|---|----|
| 4.8.4. | ການເກັບຮັກສາຕົວຢ່າງ ຜະລິດຕະພັນທີ່ໃຊ້ໃນການສຶກສາ (retention of the investigational products) 21 | |
| 4.9. | ການວິເຄາະຂໍ້ມູນ (data analysis)..... | 21 |
| 4.9.1. | ການວິເຄາະ ຟາມາໂກຄິເນຕິກ (pharmacokinetic analysis) | 21 |
| 4.9.2. | ເກນການຍອມຮັບຄວາມເທົ່າທຽມ (equivalence criteria) | 23 |
| | ສັດສ່ວນພາຣາມິເຕີ AUC(AUC-ratio)..... | 23 |
| 4.10. | ການສຶກສາການລະລາຍໃນຫລອດທົດລອງ ທີ່ເປັນອົງກອນຂອງການສຶກສາ ຊີວະສົມມູນ. | 24 |
| 4.11. | ການລາຍງານຜົນການສຶກສາ | 25 |
| 5. | ການປະຍຸກໃຊ້ກັບຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ປະກອບດ້ວຍສານອອກລົດຊະນິດໃໝ່ (New active substances)..... | 26 |
| 5.1. | ການສຶກສາຊີວະປະສິດທິຜົນ..... | 26 |
| 5.2. | ການສຶກສາຊີວະສົມມູນ..... | 27 |
| 6. | ການໝູນໃຊ້ກັບຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ປະກອບດ້ວຍສານອອກລົດທີ່ໄດ້ຮັບການຮັບຮອງແລ້ວ | 27 |
| 6.1. | ການສຶກສາຊີວະສົມມູນ | 27 |
| 6.1.1. | ຮູບແບບຢາກິນທີ່ປົດປ່ອຍຕົວຢາອອກທັນທີ ແລະ ອອກລົດຫລັງການດູດຊຶມເຂົ້າສູ່ກະແສເລືອດ. | 27 |
| 6.1.2. | ຮູບແບບສານລະລາຍສໍາລັບກິນ (Oral solutions) | 30 |
| 6.1.3. | ຮູບແບບຢາທີ່ໃຫ້ໂດຍການກິນທີ່ປົດປ່ອຍຢາທັນທີ ແລະ ອອກລົດຫລັງຈາກການດູດຊຶມ ເຂົ້າສູ່ກະແສເລືອດ (non-oral immediate release forms with systemic action)..... | 30 |
| 6.1.4. | ຮູບແບບຢາທີ່ມີການດັດແປງການປົດປ່ອຍຕົວຢາສໍາຄັນ ແລະ ຜະລິດຕະພັນຢາສໍາລັບໃຫ້ທາງຜິວໜັງ (modified release and transdermal dosage forms)..... | 30 |
| 6.1.5. | ຜະລິດຕະພັນຢາປະສົມ (Fixed combination products) | 30 |
| 6.1.6. | ຮູບແບບສານລະລາຍປາດສະຈາກເຊື້ອ ແລະ ຢາຝຸ່ນປາດສະຈາກເຊື້ອ ທີ່ຕ້ອງກຽມໃຫ້ຢູ່ໃນຮູບສານ ສໍາລັບໃຫ້ທາງເສັ້ນເລືອດດໍາ ທີ່ມີຊະນິດ ແລະ ຄວາມເຂັ້ມຂຸ້ນຂອງຕົວຢາສໍາຄັນຄືກັບຜະລິດຕະພັນຢາ ທີ່ໄດ້ຮັບການຮັບຮອງແລ້ວ ບໍ່ຕ້ອງຍື່ນຂໍ້ມູນການສຶກສາຊີວະສົມມູນ. | 31 |
| 6.1.7. | ຮູບແບບແກສ (gas)..... | 31 |
| 6.1.8. | ຮູບແບບຢາສໍາລັບໃຊ້ສະເພາະທີ່ (locally applied product) | 31 |
| 6.2. | ການສຶກສາການລະລາຍໃນຫລອດທົດລອງ (in vitro dissolution)..... | 33 |

| | | |
|-------------|--|----|
| 6.3. | ການປ່ຽນແປງພາຍຫຼັງການອະນຸຍາດຈົດທະບຽນ (Variation)..... | 33 |
| 6.4. | Dose proportionality ສໍາລັບຜະລິດຕະພັນຢາກິນຮູບແບບຢາປິດປ່ອຍຢາທັນທີ..... | 34 |
| | ເອກະສານຄັດຕິດ1 | 36 |
| | ຄໍາຫຍໍ້ 1:..... | 36 |
| | ເອກະສານຄັດຕິດ 2 | 37 |
| | ການທົດສອບການລະລາຍ (Dissolution Testing) | 37 |
| | ເອກະສານຄັດຕິດ 3 | 41 |
| | ຮູບແບບການລາຍງານການສຶກສາຊີວະສົມມູນ | 41 |

ຄູ່ມືການສຶກສາຊີວະປະສິດທິຜົນ ແລະ ຊີວະສົມມູນຂອງຜະລິດຕະພັນຢາ

1. ພາກສະເໜີ:

ຜົນຂອງການປິ່ນປົວທີ່ດີ ຈະເກີດຂຶ້ນເມື່ອຕົວຢ່າສໍາຄັນຂອງຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ໃຊ້ໃນການປິ່ນປົວ ສາມາດເຂົ້າສູ່ຕໍາແໜ່ງຂອງການອອກລິດ ໃນປະລິມານທີ່ໃຫ້ຜົນການປິ່ນປົວ ແລະ ມີໄລຍະເວລາທີ່ພຽງພໍ. ດັ່ງນັ້ນ, ການສຶກສາປະສິດທິຜົນຂອງຜະລິດຕະພັນຢາ ທີ່ມີສ່ວນປະກອບຂອງຕົວຢ່າສໍາຄັນທີ່ຕ້ອງການຜົນການປິ່ນປົວ ຈຶ່ງເປັນການຄາດຄະເນວ່າ ຜະລິດຕະພັນຢານັ້ນໃຫ້ຜົນການປິ່ນປົວທີ່ດີ ຫລື ບໍ່. ຜົນຂອງການປິ່ນປົວທີ່ແຕກຕ່າງກັນຂອງຜະລິດຕະພັນຢາມີຄວາມສໍາພັນກັບຄ່າຊີວະປະສິດທິຜົນ (Bioavailability) ຂອງຕົວຢ່າທີ່ສໍາຄັນ ຈຶ່ງມີຄວາມຈໍາເປັນທີ່ຈະຕ້ອງການສຶກສາການປົດປ່ອຍຕົວຢ່າທີ່ສໍາຄັນຈາກຜະລິດຕະພັນຢາຈົນກວ່າຈະຖືກດູດຊຶມເຂົ້າສູ່ກະແສເລືອດ ແລະ ໄປຍັງຕໍາແໜ່ງຂອງການອອກລິດເພື່ອໃຫ້ຮູ້ຄ່າປະສິດທິຜົນຂອງຕົວຢ່າສໍາຄັນ ທີ່ຖືກປົດປ່ອຍອອກຈາກຜະລິດຕະພັນຢານັ້ນໆ ໂດຍສະເພາະຢາສາມັນ (Generic product) ເຊິ່ງມີຕົວຢ່າສໍາຄັນອັນດຽວກັບຜະລິດຕະພັນຕົ້ນແບບ (Innovator product) ແລະ ຕ້ອງການໃຊ້ແທນຜະລິດຕະພັນຢາຕົ້ນແບບ. ຜະລິດຕະພັນຢາສາມັນນັ້ນ ຄວນມີຄວາມເທົ່າທຽມກັນທາງການປິ່ນປົວ (Therapeutic equivalence) ກັບຜະລິດຕະພັນຕົ້ນແບບ ຈຶ່ງຈະສາມາດໃຊ້ແທນກັນໄດ້.

ການທີ່ຜະລິດຕະພັນຢາໃຫ້ຜົນການປິ່ນປົວທີ່ເທົ່າທຽມກັນ, ຜະລິດຕະພັນຢານັ້ນໆ ຈະຕ້ອງມີຄວາມເທົ່າທຽມທາງດ້ານເພສັດຊະກໍາ (Pharmaceutical equivalence) ແລະ ມີຄວາມສົມມູນ (Bioequivalence) ຫລື ມີຊີວິດປະສິດທິຜົນທີ່ເທົ່າກັນ (Comparable bioavailability). ການປະເມີນຄວາມເທົ່າທຽມກັນ (Equivalence studies). ໂດຍທົ່ວໄປ ຕ້ອງເຮັດການສຶກສາໃນມະນຸດ (in vivo studies). ແຕ່ໃນບາງກໍລະນີສາມາດຍົກເວັ້ນການສຶກສາໃນມະນຸດໄດ້ (bioavailability) ເຊັ່ນ: ການຍົກເວັ້ນໂດຍພິຈາລະນາຈາກຫລັກການ “Biopharmaceutics Classification System (BCS)”.

1. ວິທີການສຶກສາປຽບທຽບທາງ ການດູດຊຶມ ກະຈາຍ ປ່ຽນແປງ ແລະ ຂັບອອກຈາກຮ່າງກາຍ (Comparative pharmacokinetic studies) ຫລື ການສຶກສາຊີວະສົມມູນ (Bioequivalence studies)

ວິທີການສຶກສາປຽບທຽບທາງ ການດູດຊຶມ, ການກະຈາຍ, ການຖ່າຍເທ (ຟາມາໂກກິເນຕິກ) ຫລື ຊີວະສົມມູນ ໃນຫລັກການທີ່ວ່າ ເມື່ອໃຫ້ຜະລິດຕະພັນຢາສອງຊະນິດໃນຄົນແລ້ວ ຖ້າລະດັບໃນເລືອດທີ່ເວລາຕ່າງໆ ຢູ່ໃນລະດັບດຽວກັນ, ຄວາມເຂັ້ມຂຸ້ນຂອງຢາທີ່ຕໍາແໜ່ງຂອງການອອກລິດ ຄວນມີຄ່າໃກ້ຄຽງກັນ ເຊິ່ງການຄາດຄະເນວ່າລະດັບຢາໃນເລືອດມີຄວາມສົມດູນກັນກັບລະດັບຢາໃນຕໍາແໜ່ງຂອງການອອກລິດ.

ດັ່ງນັ້ນ, ຜົນການປິ່ນປົວຂອງຜະລິດຕະພັນຢາທັງສອງ ຄວນຈະຄືກັນ. ຂໍ້ມູນທາງດ້ານການດູດຊຶມນີ້ ສາມາດພິສູດຄວາມເທົ່າທຽມຂອງຜົນການປິ່ນປົວຂອງຜະລິດ ຕະພັນຢາທັງສອງໄດ້ ໂດຍວິທີດັ່ງກ່າວ ເຊິ່ງນິຍົມໃຊ້ກັນຫລາຍ ເນື່ອງຈາກສາມາດວັດແທກຄວາມປອດໄພຈາກຜະລິດຕະພັນຢາ ຈົນເຖິງຖືກດູດຊຶມເຂົ້າສູ່ກະແສເລືອດໄດ້ໂດຍກົງ. ສ່ວນໃຫຍ່ຈຶ່ງໃຊ້ໃນການສຶກສາຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ຫວັງຜົນການດູດຊຶມ ຫລື ອອກລິດທັງຮ່າງກາຍ ເຊັ່ນ: ຢາກິນ, ຢາສັກກ້າມຊີ້ນເປັນຕົ້ນ.

2. ວິທີການສຶກສາປຽບທຽບທາງດ້ານການອອກລິດຂອງຢາ (Comparative Pharmacodynamic)

ການສຶກສາໂດຍການປຽບທຽບຄ່າທາງດ້ານ ການອອກລິດ (ຟາມາໂກໂດນາມິກ) ໃນອາສາສະມັກທີ່ມີສຸຂະພາບດີ ຫລື ໃນຄົນເຈັບ ອາດໃຊ້ພິສູດຄວາມເທົ່າທຽມຂອງຜົນການປິ່ນປົວ ລະຫວ່າງ ຜະລິດຕະພັນຢາສອງສະນິດໄດ້. ເຖິງຢ່າງໃດກໍ່ຕາມ ວິທີສຶກສາ ປຽບທຽບທາງການອອກລິດນີ້ ແມ່ນບໍ່ແນະນຳສຳລັບຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ມີການດູດຊຶມຢາເຂົ້າສູ່ກະແສເລືອດ ແລະ ສາມາດໃຊ້ວິທີສຶກສາປຽບທຽບທາງການດູດຊຶມຂອງຢາ ຫລື ຊິວະສົມມູນ ໃນການສຶກສາຄວາມເທົ່າທຽມກັນໄດ້ ເນື່ອງຈາກຄວາມ ຜັນຜວນທີ່ເກີດພາຍໃນອາສາສະມັກ ທີ່ໄດ້ຈາກການວັດແທກຄ່າທາງດ້ານການອອກລິດມີຄ່າສູງກວ່າການວັດແທກທາງການດູດຊຶມ. ນອກຈາກນັ້ນເປັນ ຮູບແບບການສຶກສາທີ່ຫຍຸ້ງຍາກ ແລະ ຕ້ອງໃຊ້ອາສາສະມັກຈຳນວນຫລາຍ ເພື່ອໃຫ້ການທົດສອບທາງສະຖິຕິ ມີຄວາມໜ້າເຊື່ອຖື ເຮັດໃຫ້ວິທີນີ້ບໍ່ນິຍົມຫລາຍ ແຕ່ໃນບາງກໍລະນີການສຶກສາໂດຍການປຽບທຽບຄ່າທາງການອອກລິດ ອາດມີຄວາມຈຳເປັນຫາກບໍ່ສາມາດວັດແທກລະດັບຢາໃນເລືອດໄດ້ເຊັ່ນ: ຜະລິດຕະພັນຢາອອກລິດກັບທີ່ (ຢາສຳລັບໃຊ້ທາງຕາ, ທາງຜິວໜັງ ແລະ ຢາຜິວເປັນຕົ້ນ) ຫລື ລະດັບຢາໃນເລືອດບໍ່ມີຄວາມສຳພັນກັບການຮັກສາ.

ຖ້າໃຊ້ການວັດແທກຜົນທາງດ້ານ ການອອກລິດ ຄວນໃຫ້ການກວດວັດແທກ ໃຫ້ພຽງພໍ ເພື່ອໃຫ້ໄດ້ລາຍລະອຽດຂອງແຕ່ລະຊ່ວງເວລາ ໂດຍຄ່າເລີ່ມຕົ້ນຂອງແຕ່ລະຊ່ວງເວລາ ຄວນທຽບເທົ່າກັນ ແລະ ເສັ້ນສະແດງຜົນທາງດ້ານ ການອອກລິດ ທີ່ສົມບູນ ຍັງຄົງຢູ່ໃນລະດັບທີ່ຕໍ່າກວ່າການຕອບສະໜອງສູງສຸດທາງດ້ານສະລິລະວິທະຍາ. ວິທີທີ່ໃຊ້ວັດແທກ ຄວນມີຄວາມສະເພາະເຈາະຈົງ, ຄວາມຖືກຕ້ອງ ແລະ ຄວາມສາມາດເຮັດຊ້ຳໄປມາໄດ້ ຄວນຄຳນຶງເຖິງຄວາມສຳພັນລະຫວ່າງ ຂະໜາດຂອງຢາ ແລະ ຜົນການຕອບສະໜອງທີ່ມີຄວາມສຳພັນ ບໍ່ເປັນເສັ້ນຊື່ ແລະ ຄວນເຮັດ baseline connection ລະຫວ່າງການວິເຄາະຂໍ້ມູນນຳ.

3. ວິທີການສຶກສາປຽບທຽບທາງດ້ານຄລິນິກ (Comparative clinical studies)

ໃນບາງກໍລະນີ ບໍ່ສາມາດໃຊ້ວິທີປຽບທຽບທາງ ການດູດຊຶມ ໃນການປະເມີນຄວາມເທົ່າທຽມໄດ້ ເນື່ອງຈາກບໍ່ສາມາດວັດລະດັບຢາໃນເລືອດທີ່ເວລາຕ່າງໆໄດ້ ແລະ ບາງຄັ້ງ ການໃຊ້ຄ່າທາງສະຖິຕິ ອາດບໍ່ສາມາດດຳເນີນການໄດ້ເນື່ອງຈາກບໍ່ມີ ພາຣາມິເຕີ ທາງການອອກລິດ ທີ່ເໝາະສົມ. ດັ່ງນັ້ນ ຈຶ່ງຕ້ອງໃຊ້ວິທີສຶກສາປຽບທຽບທາງຄລິນິກ ເພື່ອສຶກສາຄວາມເທົ່າທຽມຂອງຜົນການປິ່ນປົວ ລະຫວ່າງ ຜະລິດຕະພັນຢາສອງຊະ

ນິດແທນ. ເຖິງຢ່າງໃດກໍ່ຕາມ ວິທີສຶກສາປຽບທຽບທາງຄລິນິກນັ້ນ ມີຄວາມໄວ (sensitive) ນ້ອຍກ່ວາວິທີສຶກສາປຽບທຽບທາງດ້ານ ການດູມຊຶມ ແລະ ການອອກລິດ ແລະ ຕ້ອງອາໄສ ອາສາສະມັກຈຳນວນຫລາຍ ເພື່ອໃຫ້ຂໍ້ມູນມີຄວາມໜ້າເຊື່ອຖືທາງດ້ານສະຖິຕິ.

4. ວິທີການສຶກສາປຽບທຽບໃນຫລອດທົດລອງ (Comparative in vitro studies)

ວິທີການສຶກສາປຽບທຽບໃນຫລອດທົດລອງ ເປັນວິທີພິສູດຄວາມເທົ່າທຽມຂອງຜະລິດຕະພັນຢາ ທີ່ສະດວກ, ໄວ ແລະ ປະຫຍັດຄ່າໃຊ້ຈ່າຍ ເຊິ່ງນິຍົມໃຊ້ສຶກສາຮ່ວມກັນກັບການສຶກສາໃນສິ່ງທີ່ມີຊີວິດ. ບໍ່ວ່າຈະເປັນວິທີສຶກສາປຽບທຽບທາງດ້ານ ຟາມາໂກຄິເນຕິກ, ຟາມາໂກໄດນາມິກ ຫລື ທາງຄລິນິກ ເພື່ອພິສູດຄວາມເທົ່າທຽມທາງດ້ານລົດຂອງຜະລິດຕະພັນຢາສອງຊະນິດ, ກ່ອນທີ່ຈະເຮັດການສຶກສາໃນສິ່ງທີ່ມີຊີວິດ ແລະ ໃນບາງກໍລະນີສາມາດໃຊ້ແທນການພິສູດຄວາມເທົ່າທຽມຂອງຜົນຂອງການປິ່ນປົວໃນມະນຸດໄດ້.

ຈາກວິທີການທີ່ກ່າວມາຂ້າງເທິງ ການສຶກສາໂດຍໃຊ້ວິທີສຶກສາປຽບທຽບທາງຟາມາໂກຄິເນຕິກ, ຟາມາໂກໄດນາມິກ ຫລື ຊີວະສີມມູນ ແລະ ວິທີການສຶກສາປຽບທຽບໃນຫລອດທົດລອງ ໂດຍສະເພາະການສຶກສາການລະລາຍໃນຫລອດທົດລອງ (in vitro dissolution) ເປັນວິທີພິສູດຄວາມເທົ່າທຽມຂອງຜົນການປິ່ນປົວທີ່ນິຍົມໃຊ້ກັນຫລາຍທີ່ສຸດໃນປະຈຸບັນ ໂດຍສະເພາະຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ໃຊ້ໃນການກິນ ແລະ ຫວັງຜົນການຟາມາໂກຄິເນຕິກ ຫລື ອອກລິດທັງຮ່າງກາຍ. ດັ່ງນັ້ນ, ຫລັກເກນທີ່ກ່າວເຖິງຕໍ່ໄປນີ້ ຈຶ່ງເນັ້ນການສຶກສາ ຟາມາໂກຄິເນຕິກ ຫລື ຊີວະສີມມູນ ແລະ ວິທີສຶກສາປຽບທຽບການລະລາຍຂອງຢາ ເພື່ອໃຊ້ເປັນແນວທາງໃນການສຶກສາຄວາມເທົ່າທຽມກັນຂອງຜົນການປິ່ນປົວ ລະຫວ່າງ ຜະລິດຕະພັນຢາສາທິດສອບ (test product) ກັບຜະລິດຕະພັນຢາອ້າງອີງ (Reference product) ຫລື ທີ່ນິຍົມໃຊ້ຄື ລະຫວ່າງຜະລິດຕະພັນຢາສາມັນ ກັບຜະລິດຕະພັນຢາຕົ້ນແບບ ແລະ ເປັນຫລັກປະກັນໃນປະສິດທິຜົນ ແລະ ຄຸນນະພາບຂອງຜະລິດຕະພັນຢາ.

2. ຈຸດປະສົງ

ຄູ່ມືການສຶກສາປະສິດທິຜົນ ແລະ ຊີວະສີມມູນຂອງຜະລິດຕະພັນຢາສະບັບນີ້ເພື່ອໃນເປັນຄູ່ມືປກອບເຂົ້າໃນການສຶກສາຊີວະປະສິດທິຜົນ ແລະ ຊີວະສີມມູນຂອງຜະລິດຕະພັນຕາມ “Guideline for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies” ເຊິ່ງແປຈາກເອກະສານ ອາຊຽນ ເຊິ່ງ ຄູ່ມືສະບັບນີ້ ເປັນພາສາອັງກິດ ມີຈຸດປະສົງ ແລະ ເປົ້າໝາຍດັ່ງລຸ່ມນີ້:

1. ເພື່ອກຳນົດຫລັກການການປະເມີນຄວາມເທົ່າທຽມກັນທາງປະສິດທິຜົນຂອງການປິ່ນປົວ ລະຫວ່າງຜະລິດຕະພັນຢາສາມັນກັບຜະລິດຕະພັນຢາອ້າງອີງ.
2. ເພື່ອກຳນົດແນວທາງປະຕິບັດໃນການສຶກສາຊີວະປະສິດທິຜົນ ແລະ ຊີວະສີມມູນຂອງຜະລິດຕະພັນຢາ.
3. ເພື່ອກຳນົດເກນ ແລະ ແນວທາງການພິຈາລະນາຜົນການສຶກສາຊີວະສີມມູນຂອງຜະລິດຕະພັນຢາ.

4. ເພື່ອກຳນົດເກນການພິຈາລະນາຜະລິດຕະພັນຢາ ທີ່ຂໍຈົດທະບຽນວ່າຜະລິດຕະພັນຢາໄດ້ສາມາດໃຊ້ການສຶກສາໃນຫລອດທົດລອງແທນຜົນການສຶກສາໃນຄົນ ຫລື ເພື່ອການສຶກສາຊີວະສົມມູນ ແລະ/ຫລື ໄດ້ຮັບການຍົກເວັ້ນການພິສູດຄວາມເທົ່າທຽມ.

3. ການອະທິບາຍຄຳສັບ:

- 3.1. Pharmaceutical equivalence: ຄວາມເທົ່າທຽມທາງດ້ານລິດຂອງຢາ

ຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ມີຄວາມເທົ່າທຽມທາງລິດຂອງຢາ ຕ້ອງມີຕົວຢາທີ່ສຳຄັນ, ຂະໜາດຄວາມແຮງ, ຮູບແບບດຽວກັນ ໂດຍມີມາດຕະຖານຕາມຂໍ້ກຳນົດຄືກັນ ຫລື ເທົ່າທຽມກັນ.

ຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ມີຄວາມເທົ່າທຽມກັນທາງດ້ານລິດຂອງຢາ ອາດຈະມີຫລື ບໍ່ມີຊີວະສົມມູນກັນ ເນື່ອງຈາກອາດມີສ່ວນປະສົມຢາອື່ນໆ ແລະ ວິທີການຜະລິດທີ່ແຕກຕ່າງກັນ ຊຶ່ງອາດເຮັດໃຫ້ການລະລາຍໃນຮ່າງກາຍ ແລະ/ຫລື ການດູດຊຶມຢາເຂົ້າຊ້າ ໄວຕ່າງກັນ.

- 3.2. Pharmaceutical alternatives:

ຜະລິດຕະພັນຢາເປັນ Pharmaceutical alternatives ເມື່ອຜະລິດຕະພັນຢານັ້ນ ມີໂຄງສ້າງຂອງສ່ວນອອກລິດຄືກັນ ແຕ່ຮູບແບບທາງດ້ານເຄມີອາດແຕກຕ່າງກັນ (ເຊັ່ນ ເປັນ ຮູບອິດສະແຕ ຫລື ເກືອຕ່າງກັນ ເປັນຕົ້ນ). ຫລື ຮູບແບບຢາແຕກຕ່າງກັນ ເຊັ່ນ: ຢາເມັດ, ຢາແຄບຊູນ) ຫລື ຂະໜາດຄວາມແຮງຕ່າງກັນ.

- 3.3. Bioavailability: ຊີວະປະສິດທິຜົນຂອງຢາ

ຊີວະປະສິດທິຜົນໝາຍເຖິງ ອັດຕາ ແລະ ປະລິມານຕົວຢາສຳຄັນ ຫລື ໂຄງສ້າງ ຂອງສ່ວນອອກລິດທີ່ຖືກດູດຊຶມຈາກຜະລິດຕະພັນຢາເຂົ້າສູ່ກະແສເລືອດ ແລະ ສາມາດກະຈາຍໄປເຖິງຕຳແໜ່ງຂອງການອອກລິດ ແບ່ງເປັນ 2 ປະເພດຄື: “Absolute bioavailability” ເມື່ອສຶມທຽບກັບການໃຊ້ຢາທາງຫລອດເລືອດ ຊຶ່ງຖືວ່າມີປະສິດທິຜົນ 100% ເຊັ່ນຢານຳສຳລັບກິນ ກັບຢາສັກຫລອດເລືອດດຳ ແລະ “Relative bioavailability” ເມື່ອປຽບທຽບກັບຢາໃນຮູບແບບອື່ນໆ ທີ່ວິທີການໃຫ້ຢາ ຄືກັບ ຫລື ວິທີການອື່ນທີ່ບໍ່ໃຊ້ການໃຫ້ຢາທາງຫລອດເລືອດ ເຊັ່ນ: ຢາເມັດກັບຢານຳສຳລັບກິນ.

- 3.4. Bioequivalence: ຊີວະສົມມູນ

ຜະລິດຕະພັນຢາມີຊີວະສົມມູນກັນ ເມື່ອຜະລິດຕະພັນຢານັ້ນມີຄວາມເທົ່າທຽມກັນທາງດ້ານ ລິດຂອງຢາ ຫລື ເປັນ pharmaceutical alternative ແລະ ຫລັງຈາກໃຫ້ຢາທີ່ມີຂະໜາດຢາ (molar dose) ດຽວກັນ ແລ້ວຄຳຊີວະປະສິດທິຜົນ ເທົ່າທຽມກັນ ຊຶ່ງໝາຍເຖິງຜະລິດຕະພັນຢາມີປະສິດທິຜົນ ແລະ ຄວາມປອດໄພເຊັ່ນດຽວກັນ.

- 3.5. Therapeutic equivalence: ຄວາມເທົ່າທຽມກັນທາງດ້ານຜົນຂອງການປິ່ນປົວ:

ຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ມີຄວາມເທົ່າທຽມກັນທາງຜົນຂອງການປິ່ນປົວ ເມື່ອຜະລິດຕະພັນຢານັ້ນມີຕົວຢາສໍາຄັນ ຫລື ໂຄງສ້າງຂອງສ່ວນອອກລິດຄືກັນ ແລະ ຫລັງຈາກການໃຫ້ຢາໃນຂະໜາດເທົ່າກັນແລ້ວ ໃຫ້ຜົນການປິ່ນປົວທາງຄລິນິກ ຄືມີປະສິດທິຜົນ, ຄວາມປອດໄພຄືກັນ ເມື່ອໃຊ້ຢາກັບຄືນເຈັບດ້ວຍວິທີການໃຫ້ຢາຄືກັນຕາມຂໍ້ບັງໃຊ້ ແລະ ເງື່ອນໄຂທີ່ລະບຸໃນເອກະສານຜ່ອຍຢາ. ການພິສູດຄວາມເທົ່າທຽມກັນທາງດ້ານຜົນຂອງການປິ່ນປົວສາມາດເຮັດໄດ້ດ້ວຍວິທີການສຶກສາຊີວະສິມມູນ, ວິທີການປຽບທຽບທາງດ້ານເພຊັດສາດທາງດ້ານຄລິນິກ ຫລື ໃນຫລອດທົດລອງ.

3.6. Oral immediate release dosage forms: ຮູບແບບຢາຊະນິດກິນທີ່ປົດປ່ອຍຕົວຢາສໍາຄັນທັນທີ: ຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ໃຫ້ໂດຍການກິນ ຫລື ຫວັງຜົນປົດປ່ອຍຕົວຢາສໍາຄັນທັນທີ ຖ້າຕົກເຖິງກະເພາະອາຫານ.

3.7. Modified release dosage forms: ຮູບແບບຢາທີ່ດັບແປງການປົດປ່ອຍຕົວຢາສໍາຄັນ.
ເປັນຄໍາສັບລວມໆ ທີ່ໝາຍເຖິງຮູບແບບຂອງຢາທີ່ເປັນ delayed, sustained, extended or controlled release ໝາຍຄວາມວ່າ ເປັນຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ມີການດັດແປງການປົດປ່ອຍຕົວຢາສໍາຄັນ ໂດຍວິທີເຄືອບເມັດຢາ ແຄບຊູນ ຫລື ກຣານູນ ດ້ວຍສານເຄືອບ ຫລື ໃຊ້ວິທີການອື່ນໆ ເພື່ອໃຫ້ຢາອອກລິດໃນບໍລິເວນ ແລະ ເວລາທີ່ຕ້ອງການ ເຊິ່ງຮູບແບບຢາທີ່ປົດປ່ອຍຕົວຢາສໍາຄັນທີ່ບໍ່ສາມາດໃຫ້ຜົນເຊັ່ນນັ້ນໄດ້.

3.8. Innovator products: ຜະລິດຕະພັນຢາຕົ້ນແບບ:
ໂດຍທົ່ວໄປໝາຍເຖິງ ຜະລິດຕະພັນ ແລະ ໄດ້ຮັບການອະນຸມັດໃຫ້ຈໍາໜ່າຍເປັນຜູ້ທໍາອິດ ໃນທ້ອງຕະຫລາດໂດຍມີຂໍ້ມູນທາງດ້ານຜະລິດທິພາບ, ຄວາມປອດໄພ ແລະ ຄຸນນະພາບ ປະກອບເຂົ້າໃນການພິຈາລະນາຢ່າງຄົບຖ້ວນ.

3.9. Reference/Comparator products: ຜະລິດຕະພັນອ້າງອິງ/ປຽບທຽບ:
ຜະລິດຕະພັນທີ່ໃຊ້ເປັນມາດຕະຖານໃນການສຶກສາປຽບທຽບຄວາມເທົ່າທຽມໃນດ້ານເພສັດຊະກໍາ, ຊີວະປະສິດທິຜົນ, ຜົນຂອງການປິ່ນປົວ ແລະ ຄວາມປອດໄພ ເຊິ່ງອາດໝາຍເຖິງ ຜະລິດຕະພັນຢາຕົ້ນແບບ ຫລື ຢາອື່ນໆ ທີ່ໄດ້ໃຊ້ເປັນມາດຕະຖານອ້າງອິງປຽບທຽບຕາມທີ່ ອົງການຄຸ້ມຄອງດ້ານຢາ ເປັນຜູ້ກໍານົດ.

4. ຮູບແບບ ແລະ ການດໍາເນີນການສຶກສາ:
ການສຶກສາຊີວະສິມມູນ ແມ່ນການສຶກສາປຽບທຽບຊີວະປະສິດທິຜົນ (Comparative bioavailability) ລະຫວ່າງຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບ (test product) ແລະ ຜະລິດຕະພັນຢາອ້າງອິງ ຫລື ຜະລິດຕະພັນຢາປຽບທຽບ(Comparator product) ເຮັດໂດຍການປຽບທຽບລະດັບຢາໃນເລືອດ ຫລື ນໍາປັດສະວະທີ່ໄລຍະເວລາຕ່າງໆ ຫລັງຈາກໃຫ້ຜະລິດຕະພັນຢາທັງສອງໃນມະນຸດ ໂດຍສ່ວນໃຫຍ່ຜະລິດຕະພັນຢາອ້າງອິງ ຄື ຜະລິດຕະພັນຢາຕົ້ນແບບຊຶ່ງມີຂໍ້ມູນການສຶກສາດ້ານພິດວິທະຍາ, ເພສັດວິທະຍາ ແລະ ທາງຄລິນິກ ເປັນທີ່ຍອມຮັບຖືງປະສິດທິພາບ ແລະ ຄວາມປອດໄພແລ້ວ.

4.1. ການພິຈາລະນາທາງດ້ານຫຼັກຈັນຍາທຳ: (Ethical considerations)

ການດຳເນີນການສຶກສາຊີວະສີມມູນເປັນໄປຕາມຫຼັກການປະຕິບັດທາງດ້ານຄລິນິກທີ່ດີ (Good Clinical Practice; GCP) ໂດຍຄຳນຶງເຖິງສິດທິກ່ຽວກັບຄວາມປອດໄພ ແລະ ຄວາມເປັນຢູ່ຂອງອາສາສະມັກເປັນສິ່ງສຳຄັນ. ໂຄງຮ່າງຂອງການສຶກສາຊີວະສີມມູນ ຕ້ອງໄດ້ຜ່ານການພິຈາລະນາໂດຍຄະນະກຳມະດ້ານຈະລິຍະທຳ (Independent Ethics Committees: IEC) ຄະນະກຳມະການພິຈາລະນາ ຈະລິຍະທຳປະຈຳສະຖາບັນ (Institutional Review Board: IRB) ກ່ອນການເລີ່ມດຳເນີນການສຶກສາ. ອາສາສະມັກຕ້ອງໄດ້ຮັບການແນະນຳອະທິບາຍກ່ຽວຜົນປະໂຫຍດ ຄວາມສ່ຽງທີ່ອາດເກີດຂຶ້ນ ຈາກການສຶກສາວິໄຈຢ່າງຄົບຖ້ວນຈົນເປັນທີ່ພໍໃຈ ແລະ ຍິນຍອມ ເຂົ້າຮ່ວມການສຶກສາດ້ວຍຄວາມເຕັມໃຈ ໂດຍລົງນາມໃນໜັງສືສະແດງຄວາມຍິນຍອມ ໄວ້ເປັນຫຼັກຖານ.

4.2. ໂຄງຮ່າງການສຶກສາ (Study protocol)

ການດຳເນີນການສຶກສາຊີວະສີມມູນຕ້ອງເປັນໄປຕາມລະລະອຽດທີ່ລະບຸໃນໂຄງຮ່າງຂອງການສຶກສາ ເຊິ່ງເປັນຂໍ້ຕົກລົງຮ່ວມກັນລະຫວ່າງຜູ້ດຳເນີນການສຶກສາ ແລະ ຜູ້ວ່າຈ້າງໃຫ້ທຶນ (ວິໄຈ) ໂດຍມີການລົງນາມໄວ້ເພື່ອເປັນຫຼັກຖານ. ການປ່ຽນແປງໃດໆ ໃນໂຄງຮ່າງ ຈະຕ້ອງໄດ້ຮັບການເຫັນດີ ແລະ ມີການລົງນາມຮ່ວມກັນ ຂອງທັງສອງຝ່າຍ ໂດຍຜູ້ດຳເນີນການສຶກສາ ຕ້ອງເປັນຜູ້ຮັບຜິດຊອບ ເພື່ອໃຫ້ການດຳເນີນການສຶກສາ ເຮັດຕາມໂຄງຮ່າງຢ່າງເຄັ່ງຄັດ. ຜູ້ດຳເນີນການສຶກສາ ບໍ່ຄວາມປ່ຽນແປງໃດໆ ທີ່ບໍ່ໄດ້ລະບຸໃນໂຄງຮ່າງ ໂດຍບໍ່ໄດ້ຮັບຄວາມເຫັນດີຈາກຜູ້ໃຫ້ທຶນ ແລະ ຄະນະກຳມະການຈັນຍະທຳ ຍົກເວັ້ນ ມີຄວາມຈຳເປັນເພື່ອຈຳກັດຄວາມສ່ຽງທີ່ຈະເກີດອັນຕະລາຍຕໍ່ອາສາສະມັກທີ່ເຂົ້າຮ່ວມສຶກສາ ໃນກໍລະນີທີ່ມີການປ່ຽນແປງ ຄວາມລະບຸໄວ້ໃນບົດລາຍງານ ພ້ອມກັບການອະທິບາຍເຫດຜົນ.

4.3. ຮູບແບບການສຶກສາທີ່ດີ

ຄວນຫລຸດຄວາມຜັນຜວນ ທີ່ເກີດຈາກປັດໃຈອື່ນໆ ທີ່ບໍ່ໄດ້ເກີດຈາກຜະລິດຕະພັນຢາ (formulation effect) ທີ່ຕ້ອງການທົດສອບ ຫລື ສາມາດແຍກຄວາມແຕກຕ່າງທີ່ເກີດຈາກຜະລິດຕະພັນຢາອອກຈາກປັດໃຈອື່ນໆ ໄດ້ ເຊັ່ນ: subject effect ແລະ period effect ເປັນຕົ້ນ. ຄວນຄວບຄຸມສະພາວະຂອງການສຶກສາເພື່ອລຸດຄວາມຜັນຜວນ ລະຫວ່າງ ອາສາສະມັກນຳກັນ (between subject) ຫລື ທີ່ເກີດພາຍໃນອາສາສະມັກແຕ່ລະຄົນ (within subject) ໃຫ້ຫລາຍທີ່ສຸດ ແລະ ການໃຫ້ຜະລິດຕະພັນຢາແກ່ອາສາສະມັກ ແຕ່ລະກຸ່ມຕ້ອງ ເຮັດແບບສຸ່ມ ເພື່ອກຳຈັດປັດໃຈທີ່ເກີດຈາກລຳດັບການໃຫ້ຢາ (sequence effect) ແລະ ເວລາ (time effect) ຫລື ເຮັດໃຫ້ປັດໃຈດັ່ງກ່າວ ເທົ່າໆກັນໃນແຕ່ລະກຸ່ມ.

4.3.1. Non-replicated design

ຮູບແບບການສຶກສາທີ່ນິຍົມໃຊ້ຄື ການສຶກສາແບບຂ້າມສະຫລັບ (crossover design) ເຊັ່ນ ການສຶກສາຊີວະສີມມູນຜະລິດຕະພັນຢາ 2 ຊະນິດ ເຊິ່ງຈະໃຊ້ຮູບແບບ two-formulation, two period,

two-sequence cross-over design ເຊິ່ງເຮັດໂດຍການແບ່ງອາສາສະມັກອອກເປັນ 2 ກຸ່ມ ໄດ້ຮັບທັງ ຜະລິດຕະພັນຢາ ທົດສອບ ແລະ ຜະລິດຕະພັນຢາ ຕື້ນແບບ ເຊັ່ນກັນ ແຕ່ຍົກເວັ້ນ ລະຍະຫ່າງຢ່າງໜ້ອຍ 5 ເທົ່າ ຂອງຄ່າເຄິ່ງຊີວິດຂອງ ຂອງຢານັ້ນ.

ໃນບາງກໍລະນີ ສາມາດໃຊ້ຮູບແບບການສຶກສາທີ່ຄູ່ຂະໜານ (parallel study design) ເຊັ່ນ ຕົວຢ່າ ສໍາຄັນ ທີ່ມີຄ່າເຄິ່ງຊີວິດຍາວນານຫລາຍ ເພື່ອໃຫ້ໄດ້ຂໍ້ມູນທີ່ຖືກຕ້ອງ ແລະ ສາມາດວິເຄາະຂໍ້ມູນທາງ ສະຖິຕິ ໄດ້ໜ້າເຊື່ອຖື ໂດຍທົ່ວໄປຈະໃຊ້ຈໍານວນອາສາສະມັກຫລາຍກວ່າການສຶກສາແບບຂ້າມສະລັບ.

4.3.2. Replicated design

ອາດພິຈາລະນາໃຊ້ຮູບແບບການສຶກສານີ້ ເມື່ອມີຂໍ້ມູນວ່າຕົວຢ່າສໍາຄັນນັ້ນ ມີ ຟາມາໂກກິເນຕິກ ທີ່ ຜັນຜວນ ຕົວຢ່າງ ການສຶກສາ two-formulation, four-period, two-sequence crossover design.

4.4. ການດໍາເນີນການສຶກສາ (Study conduct)

4.4.1. ວິທີການໃຫ້ຢາ (Drug administration)

ການແບ່ງກຸ່ມອາສາສະມັກເພື່ອໃຫ້ໄດ້ຮັບຜະລິດຕະພັນຢາ ແຕ່ລະສູດຕໍາລາ ຕ້ອງເຮັດແບບ ຊຸ່ມ ໃນ ກໍລະນີທີ່ຕ້ອງການປົກປິດ (blinding) ການໃຫ້ຢາຄວນລະບຸຢ່າງຊັດເຈນ ໃນໂຄງຮ່າງການສຶກສາວ່າມີການ ປົກປິດ ໃນຂັ້ນຕອນໃດ ແລະ ດ້ວຍວິທີໃດ.

ໂດຍທົ່ວໄປນິຍົມເຮັດການສຶກສາດ້ວຍວິທີໃຫ້ຢາພຽງຄັ້ງດຽວ (single dose study) ແຕ່ໃນບາງ ກໍລະນີອາດຈໍາເປັນຕ້ອງໃຊ້ຫລື ພິຈາລະນາໃຊ້ການສຶກສາດ້ວຍວິທີໃຫ້ຢາຫລາຍຄັ້ງ (multiple-dose) ຫລື steady-state study.

1. ຟາມາໂກກິເນຕິກ ຂອງຢານັ້ນບໍ່ສໍາພັນ ເຊິ່ງເສັ້ນຊື່ ກັບຂະໜາດຂອງຢາທີ່ໃຊ້ (nonlinear pharmacokinetics) ເຊັ່ນ ຟາມາໂກກິເນຕິກ ຂຶ້ນກັບຂະໜາດຢາ ຫລື ເວລາ (dose-or time-dependent pharmacokinetics).
2. ຜະລິດຕະພັນທີ່ມີການດັດແປງການປົດປ່ອຍຕົວຢ່າ ສໍາຄັນບາງຊະນິດ ໂດຍທໍາການສຶກສາຮ່ວມກັບ ວິທີ ໃຫ້ຢາພຽງແຕ່ຄັ້ງດຽວ.
3. ກໍລະນີທີ່ມີການສຶກສາດ້ວຍວິທີໃຫ້ຢາເທື່ອດຽວ ແລ້ວ ບໍ່ສາມາດກວດວັດແທກລະດັບຢາໃນກະແສ ເລືອດ ໄດ້ຢ່າງຖືກຕ້ອງແມ້ນຍໍາ ເພາະລະດັບຢາໃນເລືອດຕໍ່ຫລາຍ.
4. ຟາມາໂກກິເນຕິກຂອງຢາມີຄວາມຜັນຜວນສູງ (highly variable drugs) ເນື່ອງຈາກຄວາມຜັນຜວນ ທີ່ເກີດພາຍໃນອາສາສະມັກແຕ່ລະຄົນ (within-subject variability).

4.4.2. ຂະໜາດຂອງຢາທີ່ໃຊ້ໃນການສຶກສາ (selection of dose)

ການສຶກສາດ້ວຍວິທີໃຫ້ຢາພຽງຄັ້ງດຽວ ໂດຍທົ່ວໄປຂະໜາດຄວາມແຮງສູງສຸດທີ່ມີຈຳໜ່າຍໃນທ້ອງ ຕະຫລາດ ຫາກມີບັນຫາໃນການກວດວິເຄາະປະລິມານຢາໃນເລືອດ ອາດພິຈາລະນາໃຫ້ຂະໜາດທີ່ສູງ ກ່ວານີ້ໄດ້ ແຕ່ບໍ່ຄວນເກີນຂະໜາດຢາສູງສຸດທີ່ແນະນຳ ໃນເອກະສານຝ່ອຍຢາ. ຢ່າງໃດກໍຕາມ ຫາກພົບ ວ່າມີຄວາມສ່ຽງສູງ ທີ່ຈະເກີດອາການບໍ່ເພີງປາດຖະໜາ ຄວາມພິຈາລະນາໃຫ້ຂະໜາດຄວາມແຮງທີ່ຕໍ່າ ລົງມາ. ການສຶກສາດ້ວຍວິທີການໃຫ້ຢາຫລາຍຄັ້ງ ຄວນໃຊ້ຂະໜາດປົກກະຕິທີ່ແນະນຳໄວ້ໃນເອກະສານ ຝ່ອຍຢາ.

4.4.3. ໄລຍະຫ່າງການໃຫ້ຢາ (washout period)

ໃນການສຶກສາດ້ວຍວິທີໃຫ້ຢາພຽງຄັ້ງດຽວ, ໄລຍະຫ່າງຂອງການໃຫ້ຢາ ແຕ່ລະຜະລິດຕະພັນຕ້ອງ ແນ່ໃຈວ່າຜະລິດຕະພັນຢາໃຫ້ໃນຄັ້ງທີໜຶ່ງ ຖືກຈຳກັດອອກຈາກຮ່າງກາຍໝົດແລ້ວ. ໂດຍທົ່ວໄປຄວນ ຫ່າງກັນຢ່າງໜ້ອຍ 5 ເທົ່າຂອງຄ່າເຄິ່ງຊີວິດ.

ສຳລັບການສຶກສາດ້ວຍວິທີການໃຫ້ຢາຫລາຍຄັ້ງ ອາສາສະມັກຈະໄດ້ຮັບຢາຢ່າງຕໍ່ເນື່ອງ ໃນຊ່ວງ ເວລາຄົງທີ່ ຈົນກ່ວາ ລະດັບຢາ ເຖິງ steady state ເຊິ່ງໂດຍທົ່ວໄປຈະໃຫ້ຢາຕິດຕໍ່ກັນ ຢ່າງໜ້ອຍ 3 ເທົ່າຂອງຄ່າເຄິ່ງຊີວິດ ໂດຍບໍ່ຕ້ອງມີລະຍະຫ່າງຂອງການໃຫ້ຢາ (washout period)

4.4.4. ການເກັບຕົວຢ່າງ (sample collection)

ການເກັບຕົວຢ່າງເລືອດ (blood sample collection)

ໂດຍທົ່ວໄປຕົວຢ່າງທີ່ນິຍົມໃຊ້ກວດຫາຄວາມເຂັ້ມຂຸ້ນຂອງຢາຄື ຕົວຢ່າງຂອງເລືອດ ພາລາດສະມາ ຫລື ຊີຣອມ.

ຄວາມຖີ່ ແລະ ໄລຍະເວລາຂອງການເກັບຕົວຢ່າງ ເພື່ອກວດຫາຄວາມເຂັ້ມຂຸ້ນຂອງລະດັບຢາ ໃນ ຕົວຢ່າງເລືອດ ຈະຕ້ອງພຽງພໍທີ່ຈະປະເມີນຫາລະດັບສູງສຸດ (C_{max}) ເວລາທີ່ໄດ້ລະດັບຢາສູງສຸດ (T_{max}) ແລະ ກວມພື້ນທີ່ເສັ້ນໂຄງ ຄວາມສຳພັນລະຫວ່າງ ລະດັບຢາໃນຮ່າງກາຍ ແລະ ເວລາ (AUC) ເຊິ່ງສະແດງປະລິມານຢາທີ່ຖືກດູດຊຶມ (extent of absorption).

ໂດຍທົ່ວໄປຄ່າ AUC_t ຄວນຄວບຄຸມຢ່າງໜ້ອຍ 80% ຂອງຄ່າ AUC_{∞}

ຄວນເກັບຕົວຢ່າງ ຢ່າງໜ້ອຍ 7 ຕົວຢ່າງ ຄື: ຫນ້າທຳອິດໃຫ້ຢາ 1 ຕົວຢ່າງ ຊ່ວງທີ່ລະດັບຢາກຳລັງຂຶ້ນ 1-2 ຕົວຢ່າງ ຊ່ວງໃກ້ໆ ຈຸດສູງສຸດ (C_{max}) 2 ຕົວຢ່າງ ແລະ ຊ່ວງທີ່ຢາກຳລັງລົດລົງ ຫລື ຖືກກຳຈັດອອກ 3-4 ຕົວຢ່າງ.

ໄລຍະທັງໝົດທີ່ໃຊ້ໃນການເກັບຕົວຢ່າງເລືອດ ຄວນມີຄ່າຢ່າງໜ້ອຍ 3 ເທົ່າ ຂອງຄ່າເຄິ່ງຊີວິດຂອງຢາ ເພື່ອໃຫ້ ການຄິດໄລ່ຫາຄ່າເຄິ່ງຊີວິດການກຳຈັດອອກຂອງຢາ (terminal half-life) ມີຄວາມຖືກຕ້ອງ ຄວນເກັບຕົວຢ່າງເລືອດໃນຊ່ວງທີ່ຢາກຳລັງລຸດລົງ (terminal log linear phase) ຢ່າງໜ້ອຍ 3-4 ຕົວຢ່າງ.

ສໍາລັບຢາທີ່ມີຄ່າເຄິ່ງຊີວິດຂອງຢາຍາວນານຫລາຍ (ຫລາຍກວ່າ 24 ຊົ່ວໂມງ) ຄວນເກັບຕົວຢ່າງເລືອດເປັນເວລານານ ຢ່າງໜ້ອຍ 72 ຊົ່ວໂມງ ເຊິ່ງ truncated AUC ນີ້ ຈະພຽງພໍທີ່ຈະນໍາມາປຽບທຽບຂະບວນການດູດຊຶມຂອງຢາໄດ້.

ການເກັບຕົວຢ່າງດ້ວຍວິທີໃຫ້ຢາຫລາຍຄັ້ງ, ຄວນເກັບຕົວຢ່າງເລືອດເພື່ອຫາລະດັບຢາຕໍ່າສຸດ (C_{min}) ຫລື through level ຢ່າງໜ້ອຍ 3 ວັນຕິດຕໍ່ກັນ ໂດຍເຮັດການເກັບຕົວຢ່າງໃນເວລາດຽວກັບຂອງແຕ່ລະວັນ ເພື່ອໃຫ້ແນ່ໃຈວ່າ ລະດັບຢາເຖິງ steady state ແລ້ວ, ແລ້ວນໍາຄ່າດັ່ງກ່າວ ເປັນຄ່າຄວາມເຂັ້ມຂຸ້ນເລີ່ມຕົ້ນ.

ການສຶກສາດ້ວຍວິທີໃຫ້ຢາຫລາຍຄັ້ງສໍາລັບຕົວຢ່າງທີ່ມີຄຸນສົມບັດ chronopharmacology ໂດຍຮູ້ກັນແລ້ວວ່າ ຊີວະປະສິດທິຜົນ ຂອງຢາ ມີຄວາມແຕກຕ່າງກັນ ເມື່ອໃຫ້ຢາ ໃນເວລາທີ່ແຕກຕ່າງກັນ ເຊັ່ນ ຕອນເຊົ້າ, ແລງ ຫລື ກາງຄືນ ຄວາມເກັບຕົວຢ່າງເລືອດເປັນເວລາ 24 ຊົ່ວໂມງເຕັມ.

ປະລິມານຕົວຢ່າງທີ່ເກັບຕ້ອງພຽງພໍ ສໍາລັບການວິໄຈ ແລະ ຄວນຄໍານຶງເຖິງຄວາມປອດໄພຂອງອາສາສະມັກເປັນສໍາຄັນ. ໂດຍທົ່ວໄປນິຍົມເກັບປະລິມານ 5-10 ມິລິລິດ. ຄວນເກັບຮັບກສາຕົວຢ່າງໄວ້ໃນສະພາວະ ແລະ ອຸນຫະພູມທີ່ເໝາະສົມ ເຊັ່ນ ຫລອດທົດລອງ ທີ່ປິດຝາແຈບດີ ແລະ ປ້ອງກັນແສງແດດ ໂດຍເກັບທີ່ອຸນຫະພູມ -20°C ສໍາລັບຢາທີ່ໄປ ຫລື -80°C ສໍາລັບຕົວຢ່າງທີ່ລະລາຍຕົວຢ່າງໄດ້ງ່າຍ ຈົນກວ່າຈະເຮັດການວິເຄາະ ເພື່ອໃຫ້ແນ່ໃຈວ່າ ປະລິມານຢາໃນຕົວຢ່າງທີ່ເກັບຈະບໍ່ສະຫລາຍໄປ.

ການເກັບຕົວຢ່າງນໍ້າປັດສະວະ (urine sample collection)

ການກວດວັດລະດັບຢາໃນຕົວຢ່າງປັດສະວະຈະເຮັດກໍ່ຕໍ່ເມື່ອປະລິມານຢາສ່ວນໃຫຍ່ຖືກກໍາຈັດອອກທາງໄຂ່ຫລັງໃນຮູບທີ່ບໍ່ປ່ຽນແປງ. ເຖິງຢ່າງໃດກໍ່ຕາມຕ້ອງມີການພິຈາລະນາ ເມື່ອນໍາໄປໃຊ້ໃນການຄິດໄລ່ອັດຕາຄວາມໄວໃນການດູດຊຶມຕົວຢ່າງ.

ຈໍານວນຄັ້ງຫລື ໄລຍະເວລາທີ່ໃຊ້ໃນການເກັບຕົວຢ່າງນໍ້າປັດສະວະຄວນພຽງພໍ ທີ່ຈະຄິດໄລ່ຫາພາລາມິເຕີ ທາງ ຟາມາໂກກິເນຕິກ ທີ່ກ່ຽວຂ້ອງ ໄດ້ຢ່າງຖືກຕ້ອງ ແລະ ຄວບຄຸມ.

4.5. ອາສາສະມັກ (subjects)

4.5.1. ຈໍານວນອາສາສະມັກ (number of subjects)

ການກໍານົດອາສາສະມັກທີ່ເຂົ້າຮ່ວມການສຶກສາ ຕ້ອງພິຈາລະນາ ຫລື ຄິດໄລ່ບົນພື້ນຖານຂອງ ພາຣາມິເຕີ ເຊິ່ງສະແດງເຖິງຊີວະປະສິດທິຜົນຂອງຢາ ຄື AUC ຫລື C_{max} ໂດຍຄໍານຶງເຖິງຄ່າຕ່າງໆ ດັ່ງຕໍ່ໄປນີ້:

- ຄ່າປ່ຽນແປງ ຂອງພາຣາມິເຕີ ຫລັກ (within-subject%CV) ຊຶ່ງສາມາດຫາໄດ້ ຈາກການເຮັດ pilot study ຫລື ການວິໄຈທີ່ຜ່ານມາ ຫລື ເອກະສານຕີພິມເຜີຍແຜ່ຕ່າງໆ.
- ລະດັບຄວາມສໍາຄັນ ທີ່ຕ້ອງການ (ນິຍົມໃຊ້ $\alpha=0.05$).

- Power ($1-\beta$) ຂອງການທົດສອບ (ບໍ່ນ້ອຍກວ່າ 80%)
- ຄວາມແຕກຕ່າງທີ່ຍອມຮັບໄດ້ລະຫວ່າງຜະລິດຕະພັນທົດສອບ ແລະ ຜະລິດຕະພັນອ້າງອີງ ຕາມຫຼັກການການສຶກສາຊີວະສິມມູນ ໂດຍທົ່ວໄປມີຄ່າບໍ່ເກີນ $\pm 20\%$. ເຖິງຢ່າງໃດກໍຕາມ, ຈຳນວນອາສາສະມັກທີ່ໄດ້ຂໍ້ມູນຄົບຖ້ວນຕ້ອງບໍ່ຕໍ່າກວ່າ 12 ຄົນ ແລະ ຕ້ອງໄດ້ລະບຸວິທີຄິດໄລ່ອາສາສະມັກໃນໂຄງຮ່າງການສຶກສານຳ. ໂດຍທົ່ວໄປຈຳນວນອາສາສະມັກທີ່ຄິດໄລ່ໄດ້ຕາມແກນດັ່ງທີ່ກ່າວຂ້າງເທິງ ຖ້າຄວາມຜັນຜວນ ມີຄ່າຫຼາຍກວ່າ 20% ຈະຢູ່ລະຫວ່າງ 18-24 ຄົນ.

4.5.2. ກໍລະນີອາສາສະມັກ ທີ່ຖອນຕົວ (withdrawals)

ໃນທາງປະຕິບັດຄວນເຮັດການສຶກສາໃນອາສາສະມັກທີ່ຫຼາຍກວ່າຈຳນວນທີ່ຄິດໄລ່ໄດ້ ເພື່ອ ສຳຮອງໃນກໍລະນີທີ່ອາສາສະມັກ ຖອນຕົວ ຈາກການສຶກສາ ແລະ ຕ້ອງລະບຸໄວ້ຢ່າງຊັດເຈນໃນໂຄງຮ່າງ ເນື່ອງຈາກການເພີ່ມອາສາສະມັກເພື່ອທົດແທນ ອາສາສະມັກທີ່ຖອນຕົວອອກ ໄປລະຫວ່າງການເຮັດການສຶກສາ ເຊິ່ງເຮັດໃຫ້ເກີດຄວາມຍຸ້ງຍາກໃນການວິໄຈທາງດ້ານສະຖິຕິ. ໂດຍທົ່ວໄປແລ້ວ ບໍ່ຄວນເພີ່ມອາສາສະມັກເພື່ອທົດແທນກໍລະນີ ເກີດການຖອນຕົວ ແລະ ຄວນລະບຸສາເຫດຂອງການຖອນຕົວຂອງອາສາສະມັກ ໄວ້ຢູ່ໃນບົດລາຍງານການສຶກສາຊີວະສິມມູນນຳ.

ຖ້າຈຳນວນອາສາສະມັກທີ່ເຂົ້າຮ່ວມການສຶກສາມີຄວາມເໝາະສົມຕາມທີ່ຄິດໄລ່ໄດ້ແຕ່ບໍ່ສາມາດເຮັດການພິສູດວ່າຜະລິດຕະພັນຢາທັງສອງສະນິດມີວິຊະສິມມູນກັນໄດ້. ອາດເນື່ອງມາຈາກມີຄວາມຜັນຜວນຫຼາຍກວ່າທີ່ຄາດຄະເນໄວ້ ເຊິ່ງສາມາດເພີ່ມຈຳນວນອາສາສະມັກທີ່ເຂົ້າຮ່ວມການສຶກສາໄດ້ ໂດຍຕ້ອງເພີ່ມອາສາສະມັກບໍ່ຕໍ່າກວ່າເຄິ່ງນຶ່ງຂອງຈຳນວນອາສາສະມັກທີ່ເຂົ້າຮ່ວມກັນສຶກສາ ໃນຄັ້ງທີ່ໜຶ່ງ. ການວິໄຈ ໂດຍນຳເອົາຜົນຂອງການສຶກສາມາຮວມເຂົ້າກັນຈະເຮັດໄດ້ກໍຕໍ່ເມື່ອ ດຳເນີນການໂດຍໃຊ້ໂຄງຮ່າງຂອງການສຶກສາດຽວກັບ ແລະ ຜະລິດຕະພັນທີ່ໃຊ້ໃນການສຶກສາມາຈາກຊຸດການຜະລິດດຽວກັບ.

ການສຶກສາແບບ add-on subject study ຕ້ອງດຳເນີນການສຶກສາຕາມໂຄງຮ່າງຢ່າງເຄັ່ງຄັດ ແລະ ສະຖິຕິທີ່ນຳມາໃຊ້ໃນການວິໄຈ ຂໍ້ມູນຕ້ອງມີຄວາມເໝາະສົມ.

4.5.3. ການຄັດເລືອກອາສາສະມັກ (selection of subject)

ຄວນລະບຸແກນການຄັດເລືອກອາສາສະມັກເຂົ້າຮ່ວມ/ອອກຈາກການສຶກສາ ໄວ້ຢ່າງຊັດເຈນ ໃນໂຄງຮ່າງລວມທັງ ແກນການຖອນອາສາສະມັກອອກຈາກການສຶກສາ. ການພິ

ຈາລະນາຄັດເລືອກອາສາສະມັກເຂົ້າຮ່ວມການສຶກສາຄວນພິຈາລະນາໂດຍໃຊ້ ຫຼັກການຕໍ່ໄປນີ້:

1. ອາສາສະມັກທີ່ເຂົ້າຮ່ວມການສຶກສາຊີວະສິມມູນສ່ວນໃຫຍ່ເປັນອາສາສະມັກສຸຂະພາບດີ ເພື່ອລົດຄວາມສ່ຽງຂອງການຜັນຜວນ ທີ່ເກີດຈາກອາສາສະມັກໃຫ້ນ້ອຍທີ່ສຸດ.
2. ອາສາສະມັກທີ່ເຂົ້າຮ່ວມການສຶກສາເປັນໄດ້ທັງເພດຊາຍ, ຍິງ. ເຖິງຢ່າງໃດກໍ່ຕາມ, ອາສາສະມັກທີ່ເປັນຍິງ ຈະຕ້ອງບໍ່ໃຊ້ຢາຄຸມກຳເນີດ ແລະ ບໍ່ຖືພາ ຫລື ຢູ່ໃນໄລຍະເວລາໃຫ້ນຳລູກ.
3. ອາສາສະມັກຄວນມີອາຍຸລະຫວ່າງ 18-55 ປີ ມີນ້ຳໜັກໃນເກນປົກກະຕິ ໂດຍພິຈາລະນາຈາກຄ່າ BMI ຄວນຢູ່ລະຫວ່າງ 18-30 ກິໂລກະກຣາມ. ໂດຍທົ່ວໄປສຳລັບຄົນອາຊີ ຄ່າ BMI ຄວນຢູ່ລະຫວ່າງ 18-25 ກິໂລກະກຣາມ ແລະ ຜ່ານການກວດສອບປະຫວັດການໃຊ້ຢາ. ການກວດຮ່າງກາຍການບົ່ງມະຕິ ທາງດ້ານຄລິນິກ ເຊັ່ນ: ການທົດສອບໜ້າທີ່ການຂອງໄຂ່ຫລັງ, ໜ້າທີ່ການຂອງຕັບ ນ້ຳຕານ ແລະ ການນັບເມັດເລືອດ.
4. ບາງກໍລະນີການກວດວິໄຈບາງຢ່າງອາດມີຄວາມຈຳເປັນທັງກ່ອນ ແລະ ຫລັງ ການສຶກສາ ໂດຍຂຶ້ນກັບ ເພສັດວິທະຍາຂອງຜະລິດຕະພັນຢາ ເຊັ່ນ: ການວັດແທກຄື້ນຫົວໃຈ ແລະ ການທົດສອບທາງເລືອດ (serology) ສຳລັບ ໄວຣັດຕັບ ປີ, ຊີ ແລະ ເຮັດໄອ ວີ ແລ້ວແຕ່ກໍລະນີ.
5. ບໍ່ມີປະຫວັດເຈັບປ່ວຍ ເປັນມະເຮັງ, ໂລກລະບົບທາງເດີນອາຫານ, ຕັບ, ໄຂ່ຫລັງ, ພູມແພ້ ຫລື ພະຍາດອື່ນໆ ທີ່ອາດມີຜົນຕໍ່ຊີວະປະສິດທິຜົນຂອງຢາ.
6. ບໍ່ສູບຢາ ຫລື ຖ້າອາສາສະມັກມີການສູບຢາ ຕ້ອງຢູ່ໃນລະດັບປານກາງ (ໜ້ອຍກວ່າ 10 ກອກຕໍ່ມື້) ຄວນລະບຸໄວ້ຢ່າງຊັດເຈນ ແລະ ຄວນພັນລະນາເຖິງຜົນສືບເນື່ອງທີ່ຈະມີຜົນຕໍ່ການສຶກສາ ທີ່ໄດ້ຮັບຈາກອາສາສະມັກເຫລົ່ານີ້.
7. ບໍ່ມີປະຫວັດຕິດເຫລົ້າ ແລະ ຢາເສບຕິດ.

ອາສາສະມັກຄວນຕ້ອງໄດ້ຮັບການອະທິບາຍ ຈຸດປະສົງຂອງວິທີການ, ຄວາມສ່ຽງ, ຜົນທີ່ຈະໄດ້ຮັບຈາກການສຶກສາ ແລະ ໄດ້ລົງນາມໃນໜັງສື ສະແດງຄວາມຍິນຍອມ ແລ້ວ ກ່ອນເຂົ້າຮ່ວມການສຶກສາ, ອາສາສະມັກຄວນມີສິດທີ່ຈະບອກຍົກເລີກ ການເຂົ້າຮ່ວມການສຶກສາ ເມື່ອໃດກໍ່ຕາມ.

4.5.4. ມາດຕະຖານຂອງການສຶກສາ (standardization of the study)

ຄວນກຳນົດເງື່ອນໄຂຂໍ້ຈຳກັດ ໃນລະຫວ່າງທີ່ເຮັດການສຶກສາໃຫ້ເປັນມາດຕະຖານ ເພື່ອລົດຄວາມສ່ຽງຜັນຜວນ ທີ່ອາດເກີດຂຶ້ນຈາກປັດໃຈຕ່າງໆ ເຊັ່ນ: ອາຫານ, ເຄື່ອງດື່ມ ແລະ ການປະຕິບັດຕົວລະຫວ່າງການສຶກສາທົດລອງ ດັ່ງລາຍລະອຽດລຸ່ມນີ້:

1. ອາສາສະມັກຕ້ອງຽດການກິນຢາອື່ນໆກ່ອນການໃຫ້ຢາ ແລະ ລະຫວ່າງການສຶກສາ ເປັນໄລຍະເວລາທີ່ເໝາະສົມ.
2. ອາສາສະມັກຄວນຽດອາຫານ ເປັນເວລາໜຶ່ງຄືນ ຫລື ຢ່າງໜ້ອຍ 10 ຊົ່ວໂມງກ່ອນ ການໃຫ້ຢາ. ຫາກໃນເອກະສານກຳກັບຢາ ຂອງຜະລິດຕະພັນຢາຕົ້ນແບບ ລະບຸວ່າ ກິນຢາພ້ອມອາຫານ, ຄວນພິຈາລະນາການສຶກສາຜົນຂອງອາຫານຕໍ່ຢານຳ.
3. ກ່ອນເລີ່ມການສຶກສາ, ອາສາສະມັກສາມາດດື່ມນໍ້າໄດ້ເທົ່າທີ່ຕ້ອງການ ຍົກເວັ້ນ 1 ຊົ່ວໂມງກ່ອນ ແລະ ຫລັງການໃຫ້ຢາ.
4. ເມື່ອໃຫ້ຢາແລ້ວ, ອາສາສະມັກທຸກຄົນຄວນດື່ມນໍ້າ ໃນປະລິມານເທົ່າໆກັນ ຢ່າງ ໜ້ອຍ 150 ມລ (ໂດຍທົ່ວໄປໃຫ້ດື່ມປະລິມານ 150-250 ມລ).
5. ອາສາສະມັກອາດໄດ້ຮັບເຄື່ອງດື່ມຮ້ອນ ຫລື ໝາກໄມ້ຫລັງໃຫ້ຢາແລ້ວ 3 ຊົ່ວໂມງ ແລະ ຄວນ ກິນອາຫານຫລັງໃຫ້ຢາຢ່າງໜ້ອຍ 4 ຊົ່ວໂມງ ແລະ ອາຫານທີ່ໃຫ້ຄວນ ເປັນອາຫານມາດຕະຖານທີ່ມີສ່ວນປະກອບ ແລະ ປະລິມານຂອງອາຫານຄືກັນ (standard meal).
6. ອາສາສະມັກ ບໍ່ຄວນໄດ້ຮັບອາຫານຫລື ເຄື່ອງດື່ມ ທີ່ມີຜົນຕໍ່ລະບົບໄຫລວຽນຂອງ ເລືອດ, ລະບົບຂັບຍ່ອຍອາຫານ, ຕັບ ຫລື ໄຂ່ຫລັງ ກ່ອນການສຶກສາ 24 ຊົ່ວໂມງ ແລະ ລະຫວ່າງ ການເກັບຕົວຢ່າງເລືອດ ເຊັ່ນ: ເຫລົ້າ, ກາເຟ ຫລື ນໍ້າໝາກໄມ້ບາງ ຊະນິດ.
7. ອາສາສະມັກຄວນຢູ່ໃນບໍລິເວນທີ່ກຳນົດ ຕະຫລອດເວລາຂອງການເກັບຕົວຢ່າງ, ບໍ່ ໃຫ້ອອກກຳລັງກາຍໃນລະຫວ່າງການທົດລອງ ແລະ ປະຕິບັດກິດຈະກຳສະເພາະເທົ່າ ທີ່ຈະເຮັດໄດ້.

ເງື່ອນໄຂ ແລະ ຂໍ້ຈຳກັດຕ່າງໆ ທີ່ກ່າວໄວ້ຂ້າງເທິງ ເປັນຂໍ້ຄວນປະຕິບັດທັງໃນການ ສຶກສາ ດ້ວຍວິທີໃຫ້ຢາຄັ້ງດຽວ ແລະ ການໃຫ້ດ້ວຍວິທີໃຫ້ຢາຫລາຍຄັ້ງ ໂດຍ ສະເພາະໃນວັນທີ່ເຮັດການເກັບຕົວຢ່າງເພື່ອຫາອັດຕາ ແລະ ປະລິມານການດູດຊຶມ.

4.5.5. ການເບິ່ງແຍງ ແລະ ເຜົ່າລະວັງອາສາສະມັກ (subject monitoring)

ແພດຜູ້ຮ່ວມດຳເນີນການສຶກສາຈະຕ້ອງ ສອບຖາມ ແລະ ເບິ່ງແຍງອາສາສະມັກ ເພື່ອຕິດຕາມອາການບໍ່ເພິ່ງປາດຖະໜາ ທີ່ອາດຈະເກີດຂຶ້ນໄດ້ຕະຫລອດໄລຍະເວລາສຶກສາ. ຫາກເກີດອາການບໍ່ເພິ່ງປະສົງຂຶ້ນ, ອາສາສະມັກຈະຕ້ອງໄດ້ຮັບການຮັກສາທັນທີ ແລະ ແພດຄວນເຮັດການປະເມີນ ແລະ ບັນທຶກອາການບໍ່ເພິ່ງປາດຖະໜາ ທີ່ເກີດຂຶ້ນ, ບັນທຶກຂໍ້ມູນອາສາສະມັກ ແລະ ຕ້ອງລະບຸໄວ້ໃນບົດລາຍງານການສຶກສາຊີວະສິມມູນນຳ.

ການສຶກສາສະຂະພາບຂອງອາສາສະມັກກ່ອນ ລະຫວ່າງ ແລະ ຫລັງການສຶກສາ ຕ້ອງໄດ້ເຮັດພາຍໃຕ້ການເບິ່ງແຍງຂອງແພດໝໍ ເຊິ່ງຈະຕ້ອງເປັນຜູ້ບົ່ງມະຕິ ແລະ ປະເມີນ ສຸຂະພາບຂອງອາສາສະມັກວ່າສາມາດເຂົ້າຮ່ວມການສຶກສາ ຫລື ດຳເນີນການສຶກສາຕໍ່ໄດ້ ຫລື ບໍ່.

4.5.6. ການສຶກສາໃນຄົນເຈັບ (Including of patients)

ຖ້າຢາທີ່ຕ້ອງການສຶກສາມີອາການບໍ່ເພິ່ງປະສົງ ແລະ ມີຜົນຫລື ຄວາມສ່ຽງທາງ ເພສັດວິທະຍາ ທີ່ພິຈາລະນາແລ້ວວ່າ ຈະມີຜົນຕໍ່ອາສາສະມັກສຸຂະພາບດີ ເຊັ່ນ: ຢາ ຮັກສາພະຍາດມະເຮັງ ເປັນຕົ້ນ, ອາດຈຳເປັນຕ້ອງສຶກສາໃນອາສາສະມັກທີ່ເປັນຄົນເຈັບ ແທນ ຢ່າງລະມັດລະວັງ ພາຍໃຕ້ການເບິ່ງແຍງຢ່າງເໝາະສົມ. ໃນກໍລະນີນີ້, ຜູ້ດຳເນີນການ ສຶກສາຄວນໃຫ້ເຫດຜົນໃນການຄັດເລືອກໃຊ້ຄົນເຈັບໃນການສຶກສາ.

4.5.7. ລັກຊະນະປະກົດທາງພັນທຸກຳ (genetic phenotyping)

ຄວນຄຳນຶງເຖິງ phenotyping ແລະ/ຫລື genotyping ຂອງອາສາສະມັກທີ່ ເຂົ້າຮ່ວມການສຶກສານຳ ໂດຍສະເພາະຮູບແບບຂອງການສຶກສາທີ່ເຮັດແບບຄູ່ຂະໜານ ສຳລັບຮູບແບບການສຶກສາແບບຂ້າມ ສະຫລັບ. ອາດພິຈາລະນາເຊັ່ນກັນ ເພື່ອຄວາມ ປອດໄພຂອງອາສາສະມັກ ແລະ ຜົນທາງ ຟາມາໂກຄິເນຕິກ ໃນກໍລະນີຮູບແບບອນແລ້ວ ວ່າ ພາວະ ພູມສັນຖານທາງດ້ານພັນທຸກຳ ມີຜົນຕໍ່ຢາທີ່ຕ້ອງການສຶກສາຊີວະສິມມູນ ເຊິ່ງ ຄວນດຳເນີນການສຶກສາໃນອາສາສະມັກທີ່ຮູ້ລັກຊະນະທາງພັນທຸກຳນັ້ນ.

4.6. ການວັດແທກລະດັບຢາ (drug level measurement)

ສ່ວນໃຫຍ່ການສຶກສາຊີວະປະສິດທິຜົນ ແລະ ຊີວະສິມມູນ ຈະເຮັດການວິເຄາະປະລິມານ ຕົວຢາສຳຄັນໃນຮູບ parent compound ແຕ່ໃນບາງກໍລະນີອາດຈຳເປັນຕ້ອງວິເຄາະຕົວຢາໃນ ຮູບ metabolites ແທນ ດັ່ງຕົວຢ່າງລຸ່ມນີ້:

- ປະລິມານຕົວຢ່າສໍາຄັນໃນຮູບຂອງ parent compound ໃນກະແສເລືອດຕໍ່ຫລາຍ ເຮັດໃຫ້ບໍ່ສາມາດວັດແທກຢາໄດ້ຢ່າງຖືກຕ້ອງ ຫລື ຕົວຢ່າສໍາຄັນ ບໍ່ມີຄວາມຄົງຕົວໃນ biological matrix ຫລື ມີຄ່າເຄິ່ງຊີວິດສັ້ນເກີນໄປ.
- ກໍລະນີທີ່ parent compound ຢູ່ໃນຮູບຂອງ prodrug.
ການສຶກສາຊີວະສິມມູນໂດຍການວັດແທກລະດັບຂອງ ການເຜົາຜານ, ຄວນມີການພິຈາລະນາເປັນກໍລະນີ ໂດຍຄໍານຶງເຖິງຈຸດປະສົງຂອງການສຶກສາຊີວະສິມມູນ ທີ່ຕ້ອງການປຽບທຽບ ຊີວະປະສິດທິຜົນຂອງຜະລິດຕະພັນຢາ ທົດສອບ ແລະ ຜະລິດຕະພັນຢາອ້າງອີງເປັນຫລັກ, ການເຜົາຜານ ຂອງຢານັ້ນມີສ່ວນສໍາຄັນໃນການອອກລິດເຊັ່ນດຽວກັບຕົວຢ່າສໍາຄັນ ແລະ ຟາມາໂກຄິເນຕິກ ຂອງຢາ ບໍ່ມີຄວາມສໍາພັນແນວເສັ້ນຊື່ ເຊິ່ງຈະຕ້ອງວິເຄາະປະລິມານທັງ parent compound ແລະ active metabolites ແລະ ຕ້ອງປະເມີນຜົນແຍກກັນຕ່າງຫາກ.

4.7. ການວິເຄາະທາງເຄມີ (chemical analysis)

ສະຖານທີ່ທີ່ເຮັດການທົດສອບ ຄວນປະຕິບັດຕາມຫລັກການ GLP ເຊັ່ນ: EMEA/OECD GLP ຫລື WHO GLP ຫລື ISO/IEC 17025:2005.

ວິທີທີ່ໃຊ້ກວດວິໄຈຕົວຢ່າທີ່ສໍາຄັນ ຫລື ການເຜົາຜານ ຂອງຢາໃນຕົວຢ່າງຂອງ ພະລາດສະມາຊຶຣອມຂອງເລືອດ ຫລື ນ້ຳຢຽວ ຈະຕ້ອງເຮັດການກວດສອບຄວາມຖືກຕ້ອງຂອງວິທີວິໄຈ ໂດຍແບ່ງອອກເປັນ 2 ຊ່ວງຄື:

1. ກວດສອບກ່ອນການສຶກສາໃນອາສາສະມັກ (pre-study phase validation)
2. ກວດສອບລະຫວ່າງການວິເຄາະຕົວຢ່າງຈາກອາສາສະມັກ (study phase validation)

ສໍາລັບຊ່ວງກວດກສອບກ່ອນການສຶກສາ ຫົວຂໍ້ທີ່ເຮັດການກວດກສອບໄດ້ແກ່ ຄວາມສະເພາະເຈາະຈົງ, ຄ່າຕໍ່ສຸດທີ່ກວດວັດແທກໄດ້, ຄວາມສໍາພັນເຊັ່ນຊຶ່ງ ຄວາມຖືກຕ້ອງ, ຄວາມແມ້ນຍໍາ ແລະ ປະສິດທິພາບຂອງການສະກັດ ແລະ ຄວາມຄົງຕົວຂອງຢາ ໃນຂະບວນການຕ່າງໆ ໄດ້ແກ່ freeze-traw stability, long-term stability, short-term stability, post preparative stability and stock-solution stability.

ໃນຊ່ວງກໍາລັງເນີນການວິເຄາະຕົວຢ່າງຈາກອາສາສະມັກ ຕ້ອງເຮັດການກວດວິເຄາະ (study phase validation) ທີ່ໃຊ້ອີກເທື່ອໜຶ່ງ ເພື່ອຢືນຢັນຄວາມຄົງຕົວຂອງຢາ, ຄວາມຖືກຕ້ອງ ແລະ ຄວາມແມ້ນຍໍາແຕ່ລະຄັ້ງ (analytical run).

ໃຊ້ calibration curve ນີ້ໃນການຄິດໄລ່ຫາຄວາມເຂັ້ມຂຸ້ນ ໃນຕົວຢ່າງທີ່ເຮັດການວິເຄາະໃນຄັ້ງນັ້ນ ແລະ ຄວນເຮັດການວິເຄາະຊຸດຕົວຢ່າງຄວບຄຸມຄຸນນະພາບ (quality

control samples) ໃນຊ່ວງທີ່ເຮັດການວິເຄາະ ຕົວຢ່າງຂອງອາສາສະມັກໃນແຕ່ລະ ຄັ້ງນໍາ. ນອກຈາກນັ້ນ ຍັງຈໍາເປັນຕ້ອງເຮັດການກວດສອບຄວາມຖືກຕ້ອງຂອງວິທີການ ບໍລິຫານຈັດການຕົວຢ່າງນໍາ.

ວິທີການກວດສອບ, ວິທີການວິເຄາະ ຄວນປະຕິບັດຕາມ “Guideline for Industry: Bioanalytical Method Validation” ສະບັບລ້າສຸດຂອງອົງການຄຸ້ມຄອງ ອາຫານ ແລະ ຢາ ສະຫະລັດອາເມຣິກາ.

ຄວນຂຽນວິທີການວິເຄາະ ແລະ ວິທີການກວດສອບວິທີວິເຄາະໄວ້ໃນຄູ່ມືປະຕິບັດງານ (SOP) ຢ່າງຊັດເຈນ ແລະ ລະບຸ ໄວ້ໃນໂຄງຮ່າງການສຶກສາຊີວະສິມມູນພ້ອມ. ຫາກມີການ ດັດແປງວິທີການວິໄຈ ກ່ອນຫລື ໃນລະຫວ່າງການວິເຄາະ ຕົວຢ່າງ ຄວນເຮັດການກວດສອບ ຄວາມຖືກຕ້ອງຂອງວິທີການຄືນໃໝ່ ແລະ ຕ້ອງລະບຸໄວ້ໃນການລາຍງານການສຶກສາຊີວະສິມ ມູນ.

ກໍລະນີຢາມີຄຸນລັກຊະນະ chirality, ການວັດແທກລະດັບຢາ ຄວນໃຊ້ວິທີ ວິເຄາະ ທີ່ມີຄວາມຈໍາເພາະເຈາະຈົງ ຫລື ສາມາດແຍກ enantiomers ອອກຈາກກັນໄດ້ ຍົກເວັ້ນກໍລະນີດັ່ງຕໍ່ໄປນີ້:

1. ຜະລິດຕະພັນຢາທັງສອງມີຕົວຢ່າທີ່ສໍາຄັນ ທີ່ເປັນ enantiomer ຕົວໜຶ່ງ ມີຄວາມຄົງ ຕົວຄືກັນ.
2. ຜະລິດຕະພັນຢາທັງສອງມີຕົວຢ່າສໍາຄັນເປັນ racemate mixture ແລະ enantiomers ທັງສອງຕົວມີ ຟາມາໂກກິເນຕິກ ສໍາພັນແນວເສັ້ນຊື່ ກັບຂະໜາດຂອງ ຢາທີ່ໃຫ້.

4.8. ຜະລິດຕະພັນທີ່ໃຊ້ໃນການສຶກສາ (Investigation product)

4.8.1. ຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບ (test products)

ຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບທີ່ນໍາມາສຶກສາຊີວະສິມມູນ ແລະ ມີຈຸດປະສົງ ເພື່ອ ການຂຶ້ນທະບຽນ ຕ້ອງເປັນຜະລິດຕະພັນດຽວກັບ ຢາທີ່ຕ້ອງການຈໍາໜ່າຍໃນທ້ອງ ຕະຫລາດ ເຊິ່ງມີສ່ວນປະສົມ ແລະ ປະລິມານສານໃນສູດຕໍາລາ, ຮູບແບບ, ຄວາມຄົງຕົວ ລວມທັງວິທີການຜະລິດ (ທັງເຄື່ອງມື ແລະ ລະບົບການຜະລິດ) ຄືກັນ.

ຜະລິດຕະພັນທີ່ໃຊ້ໃນການສຶກສາ ຕ້ອງມາຈາກຜູ້ຜະລິດທີ່ໄດ້ຮັບການຢັ້ງຢືນ ຮັບຮອງມາດຕະຖານການຜະລິດທີ່ດີ (GMP).

ສໍາລັບຢາຮູບແບບກິນຊະນິດຂອງແຂງ ທີ່ອອກລິດທັງຮ່າງກາຍ ເຊັ່ນ: ຢາເມັດ/ ແຄບຊຸນ, ຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບ ຈະຕ້ອງສຸ່ມມາຈາກຊຸດທີ່ຜະລິດຂຶ້ນໃນປະລິມານ

ບໍ່ຕໍ່ກວ່າ 10% ຂອງຊຸດຜະລິດ ເຊິ່ງຄາດວ່າ ຈະຜະລິດເພື່ອຈຳໜ່າຍ ຫລື ບໍ່ຕໍ່ກວ່າ 100,000 ຫົວໜ່ວຍຂຶ້ນກັບປະລິມານ ໃດຫລາຍກວ່າກັນ ຍົກເວັ້ນຈະມີເຫດຜົນທີ່ສົມຄວນ ພາຍໃຕ້ການພິຈາລະນາຂອງ ອົງການຄຸ້ມຄອງດ້ານຢາ ເພື່ອໃຫ້ໝັ້ນໃຈວ່າ ຕົວຢ່າງ ທີ່ຈະນຳມາສຶກສາ ເປັນຕົວແທນທີ່ແທ້ຈິງຂອງຢາ ທີ່ຈະຜະລິດ ຈຳໜ່າຍຕໍ່ໄປ. ໃນກໍລະນີຂະໜາດຊຸດຜະລິດໜ້ອຍກວ່າ 100,000 ໜ່ວຍ ຕ້ອງໃຊ້ຕົວຢ່າງເທົ່າຂະໜາດຈຳໜ່າຍ ໃນການສຶກສາຊີວະສົມມູນ. ຖ້າຕໍ່ມາມີການເພີ່ມຂະໜາດຊຸດຜະລິດ (scale-up) ຄວນມີການກວດສອບຄວາມຖືກຕ້ອງຢ່າງເໝາະສົມ.

ເມື່ອເຮັດການສຶກສາປຽບທຽບການລະບາຍໃນຫລອດທົດລອງຂອງຕົວຢ່າງທີ່ໄດ້ ຈາກຊຸດທີ່ຜະລິດເພື່ອຈຳໜ່າຍ ທຽບກັບຊຸດຜະລິດຂຶ້ນ ເພື່ອເຮັດການສຶກສາຊີວະສົມມູນ ແລ້ວ, ເສັ້ນສະແດງການລະລາຍຂອງຊຸດຜະລິດທັງສອງຄວນຄືກັນ ເມື່ອໃຊ້ໃນເງື່ອນໄຂ ຫລື ສະພາວະທົດລອງທີ່ເໝາະສົມ.

ຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ມີຕົວຢາສຳຄັນ ຫລາຍກວ່າ 1 ຊະນິດ ແລະ ຕົວຢາສຳຄັນເຂົ້າ ຕາມຫລັກການ, ຕ້ອງທົດສອບຊີວະສົມມູນ ຈະຕ້ອງທົດສອບການລະລາຍຢາໃນຫລອດ ທົດລອງ ແລະ ຊີວະສົມມູນຂອງຢາສຳຄັນທຸກໆຕົວ.

ຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ມີຫລາຍຄວາມແຮງ ໃຫ້ເລືອກເຮັດການສຶກສາຊີວະສົມມູນ ພຽງຄວາມແຮງດຽວໂດຍ ພິຈາລະນາຄວາມເໝາະສົມຂອງການກວດວິໄຈ ທາງ ດ້ານ ຟາ ມາໂກຄິເນຕິກ ຂອງຢາ ແລະ ຄວາມປອດໄພຂອງອາສາສະມັກ. ປົກກະຕິນິຍົມໃຊ້ຄວາມ ແຮງສູງສຸດ, ສ່ວນຄວາມແຮງອື່ນໆ ໃຫ້ສຶກສາໃຊ້ວິທີປຽບທຽບຜົນການສຶກສາໃນຫລອດ ທົດລອງພຽງຢ່າງດຽວ ໂດຍບໍ່ຕ້ອງສຶກສາຊີວະສົມມູນໃນມະນຸດໄດ້ ຫາກຜະລິດຕະພັນ ດັ່ງກ່າວສອດຄ່ອງຕາມຂໍ້ 6.1.1 (ຂ).

4.8.2. ຜະລິດຕະພັນຢາອ້າງອີງ/ປຽບທຽບ (Reference/Comparator product)

ໂດຍທົ່ວໄປ ການສຶກສາຊີວະສົມມູນຈະປຽບທຽບກັບຜະລິດຕະພັນອ້າງອີງ ຫລື ຜະລິດຕະພັນຢາປຽບທຽບ ເຊິ່ງ ອົງການຄຸ້ມຄອງດ້ານຢາ ເປັນຜູ້ກຳນົດ.

ຜະລິດຕະພັນອ້າງອີງສ່ວນໃຫຍ່ ທີ່ນິຍົມໃຊ້ ແມ່ນຜະລິດຕະພັນຕົ້ນແບບ (innovator products) ເນື່ອງຈາກໄດ້ຜ່ານການພິສູດແລ້ວວ່າມີຄຸນນະພາບ, ຄວາມ ປອດໄພ ແລະ ປະສິດທິພາບ ເປັນທີ່ຍອມຮັບແລ້ວ.

4.8.3. ການທົດສອບຄວາມເທົ່າທຽມທາງດ້ານເພສັດຊະກຳ (Pharmaceutical equivalence)

ຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ນຳມາສຶກສາຊີວະສົມມູນ ຕ້ອງພິສູດແລ້ວວ່າມີຄວາມເທົ່າທຽມທາງດ້ານເພສັດຊະກຳ ດັ່ງຕໍ່ໄປນີ້:

- ຜົນການວິເຄາະປະລິມານຕົວຢ່າສຳຄັນ ຂອງຜະລິດຕະກັນຢາທົດສອບ ແລະ ຜະລິດຕະກັນຢາອ້າງອີງ ຈະເປັນໄປຕາມ finished product specification ແລະ ບໍ່ແຕກຕ່າງເກີນ $\pm 5\%$.
- ຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບ ແລະ ຜະລິດຕະພັນຢາອ້າງອີງ ມີຄວາມສະໜ້າສະເໝີຂອງຕົວຢາທີ່ສຳຄັນ (uniformity of dosage units) ຕາມຂອບເຂດມາດຕະຖານ ແລະ/ຫລື ທາງສຸດຕຳລາຢາ.

4.8.4. ການເກັບຮັກສາຕົວຢ່າງ ຜະລິດຕະພັນທີ່ໃຊ້ໃນການສຶກສາ (retention of the investigational products)

ຜູ້ຜະລິດຢາຈະຕ້ອງເກັບຕົວຢ່າງຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບ ແລະ ຜະລິດຕະພັນຢາອ້າງອີງ ຂອງຊຸດຜະລິດທີ່ໃຊ້ໃນການສຶກສາ ໃນປະລິມານທີ່ພຽງພໍ ເປັນໄລຍະເວລາຫລາຍກວ່າວັນໝົດອາຍຸຂອງຢາ ທີ່ລະບຸໄວ້ໃນສະຫລາກ 1 ປີ ຫລື 2 ປີ ຫລັງຈາກເຮັດການສຶກສາສຳເລັດຮຽບຮ້ອຍແລ້ວ ຫລື ຈົນກວ່າ ໄດ້ຮັບການອະນຸຍາດ ຈົດທະບຽນຢາ ເຊິ່ງຂຶ້ນກັບໄລຍະເວລາຍາວນານກວ່າກັນ ເພື່ອເຮັດການກວດສອບຊ້ຳຄືນອີກ ຖ້າຫາກອົງການຄຸມຄອງດ້ານຢາ ຮ້ອງຂໍຕົວຢ່າງດັ່ງກ່າວ. ຜູ້ຜະລິດ ຫລື ຜູ້ຢືນຂໍຈົດທະບຽນຢາ ຕ້ອງຮັບຮອງເປັນລາຍລັກອັກສອນວ່າເປັນຕົວຢ່າງທີ່ຜະລິດຊຸດດຽວກັບທີ່ໃຊ້ໃນການສຶກສາຊີວະສົມມູນ.

ຜະລິດຕະພັນຢາອ້າງອີງ ແລະ ຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບ ຕ້ອງມີການລະບຸສະເພາະ ແລະ ຕິດສະຫລາກສຳຫລັບ ອາສາສະມັກແຕ່ລະຄົນ ທີ່ເຂົ້າຮ່ວມການສຶກສາຊີວະສົມມູນ ເພື່ອສາມາດໃຫ້ການກວດສອບຄວາມຖືກຕ້ອງຂອງການໃຫ້ຜະລິດຕະພັນຢາອ້າງອີງ ແລະ ຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບ ແກ່ອາສາສະມັກ.

4.9. ການວິເຄາະຂໍ້ມູນ (data analysis)

4.9.1. ການວິເຄາະ ຟາມາໂກຄິເນຕິກ (pharmacokinetic analysis)

ພາຣາມິເຕີ ທີ່ກ່ຽວຂ້ອງກັບຊີວະປະສິດທິຜົນຂອງຢາ ທີ່ສຳຄັນແມ່ນ ພື້ນທີ່ລຸ່ມເສັ້ນໂຄ້ງຄວາມສຳພັນ ລະຫວ່າງ ຄວາມເຂັ້ມຂຸນຂອງຢາ ໃນເລືອດກັບ (area under the plasma concentration-time; AUC) ເຊິ່ງ ສະແດງ

ເຖິງ ອັດຕາ ແລະ ປະລິມານຂອງຕົວຢ່າທີ່ຖືກດູດຊຶມ. ວິທີການຄິດໄລ່ ພາຣາມິເຕີ ຕ່າງໆ ຄວນລະບຸໄວ້ໃນໂຄງຮ່າງຢ່າງຊັດເຈນ.

ພາຣາມິເຕີຈາກການວິເຄາະປະລິມານຕົວຢ່າໃນເລືອດ:

- ວິທີໃຫ້ຢາພຽງຄັ້ງດຽວ: AUC_t , AUC_{∞} , C_{max} , T_{max} ນອກຈາກພາຣາມິເຕີທີ່ສາມາດຄິດໄລ່ເພີ່ມເຕີມ ໄດ້ຄື $T_{1/2}$, MRT .
- ວິທີໃຫ້ຢາຫລາຍຄັ້ງ AUC_t , AUC_{∞} , C_{mix} , T_{max} , C_{av} , $Fluctuation$ ແລະ $Swing$ ທີ່ສະຖານະຄົງຕົວ (steady)

ໃນກໍລະນີທີ່ເກັບຕົວຢ່າຈາກນ້ຳປັດສະວະ, ພາຣາມິເຕີ ໄດ້ແກ່ Ae_t , Ae_{∞} , dAe/dt , $(dAe/dt)_{max}$

ໃນການສຶກສາຊີວະສົມມູນ, ພາຣາມິເຕີ AUC_t ສະແດງເຖິງປະລິມານການດູດຊຶມຢາ ໄດ້ທີ່ໜ້າເຊື່ອຖືຫລາຍທີ່ສຸດ.

ໃນການວິເຄາະທາງດ້ານ ຟາມາໂກຄິເນຕິກ ບໍ່ແນະນຳໃຫ້ໃຊ້ compartment model ພຽງຢ່າງດຽວ ໃນການຄິດໄລ່.

4.9.1. ການວິເຄາະທາງດ້ານສະຖິຕິ (statistical analysis)

ສະຖິຕິທີ່ໃຊ້ທົດສອບສຳຫລັບການສຶກສາຊີວະສົມມູນ 90% confidence interval (90%CI) ຂອງສັດສ່ວນ ພາຣາມິເຕີ AUC , C_{max} ລະຫວ່າງ ຜະລິດຕະພັນທດສອບ ແລະ ຜະລິດຕະພັນຢາອ້າງອີງ ເຊິ່ງໃຊ້ຫລັກ two one-side test ໂດຍມີການສົມມຸດຖານການວິໄຈ ວ່າຜະລິດຕະພັນຢາທັງສອງ ບໍ່ມີຊີວະສົມມູນກັນທີ່ລະດັບທີ່ສຳຄັນ 0,05 ຂັ້ນຕອນໃນການວິເຄາະທາງດ້ານສະຖິຕິ ດັ່ງລຸ່ມນີ້:

1. ນຳຂໍ້ມູນ AUC ແລະ C_{max} ທີ່ການຄິດໄລ່ໄດ້ມາຈາກຮູບ ລອກກາລິກ (logarithmic transformation) .
2. ໃຊ້ວິທີການສະຖິຕິ ANOVA ເພື່ອວິເຄາະຄວາມຜັນຜວນຂອງຂໍ້ມູນ log transformed AUC , C_{max} ໂດຍມີການສະແດງ formulation effect, period effect, sequence effect, subject (within sequence) effect ແລະ standard error ຂອງ formulation effect ຢ່າງຊັດເຈນ.

3. ນຳຄ່າ standard error ທີ່ຄິດໄລ່ໄດ້ຈາກຂໍ້ 2 ມາສ້າງ 90% CI ຂອງ ສັດສ່ວນ ພາຣາມິເຕີ AUC ແລະ Cmax ລະຫວ່າງຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບ ແລະ ຜະລິດຕະພັນຢາອ້າງອີງ.

ຂໍ້ມູນ t_{max} ຄວນເຮັດການວິເຄາະທາງດ້ານສະຖິຕິໂດຍໃຊ້ວິທີ non-parameter ແລະ ຕ້ອງປ່ຽນຂໍ້ມູນໃຫ້ຢູ່ໃນຮູບລອກກາລິກ ສຳລັບ ພາຣາມິເຕີ ທາງ ຟາມາໂກກິເນຕິກ ທັງໝົດທີ່ໜ້າສົມໃຈ. ນອກເໜືອຈາກ 90%CI ແລ້ວ ຄ່າອື່ນໆ ທາງສະຖິຕິທີ່ຄວນຄິດໄລ່ ເຊັ່ນ:ຄ່າສະເລ່ຍ (mean), ຄ່າຕໍ່າສຸດ (minimum), ຄ່າສູງສຸດ (Maximum) ເປັນຕົ້ນ.

4.9.2. ເກນການຍອມຮັບຄວາມເທົ່າທຽມ (equivalence criteria)

ສັດສ່ວນພາຣາມິເຕີ AUC(AUC-ratio)

ເກນ ໂດຍທົ່ວໄປ ຈະຖືວ່າ 90% CI ຂອງສັດສ່ວນ ພາຣາມິເຕີ AUC ລະຫວ່າງ ຜະລິດຕະພັນທົດສອບ ແລະ ຜະລິດຕະພັນອ້າງອີງໃນຊ່ວງ 0,80-1,25 ສຳລັບຢາທີ່ມີດັດສະນີການປິ່ນປົວທີ່ແຄບ (narrow therapeutic range). ບາງໂຕ ອາດຕ້ອງກຳນົດເກນການຍອມຮັບໃນຊ່ວງທີ່ແຕກກວ່ານີ້ ເຊິ່ງ ມີໜ້ອຍຄັ້ງ ທີ່ 90% ຂອງຄ່າສັດສ່ວນ ພາຣາມິເຕີ ທີ່ກ້ວາງ ກວ່າ ນີ້ຈະເປັນທີ່ ຍອມຮັບ, ຫາກມີເຫດການທາງ ຄລິນິກ ທີ່ເໝາະສົມ ແລະ ຄວນລະບຸໄວ້ຢ່າງ ຊັດເຈນ ໃນໂຄງຮ່າງ.

ສັດສ່ວນ ພາຣາມິເຕີ C_{max} (C_{max}-ratio)

ເກນໂດຍທົ່ວໄປ ຈະຖືວ່າ 90% CI ຂອງສັດສ່ວນພາຣາມິເຕີ Cmax ລະຫວ່າງຜະລິດຕະພັນທົດສອບ ແລະ ຜະລິດຕະພັນອ້າງອີງ ຕ້ອງຢູ່ໃນຊ່ວງ 0,80-1,25. ຢາທີ່ມີດັດສະນີການປິ່ນປົວທີ່ແຄບ ບາງໂຕ ອາດຕ້ອງກຳນົດ ເກນການຍອມຮັບໃນຊ່ວງທີ່ແຕກກວ່ານີ້ ໃນບາງກໍລະນີ 90% CI ຂອງຄ່າ ສັດສ່ວນ ພາຣາມິເຕີ Cmax ອາດກ້ວາງກວ່ານີ້ໄດ້ເຊັ່ນ: 0,75-1,33 ສຳລັບຕົວ ຢາ ທີ່ມີຄຸນສົມບັບ high variable drug ແຕ່ຄວນລະບຸໄວ້ຢ່າງຊັດເຈນໃນ ໂຄງຮ່າງ ແລະ ມີການພິຈາລະນາໃນ ດ້ານຄວາມປອດໄພ ແລະ ປະສິດທິຜົນ ຖ້າຄົນເຈັບຕ້ອງການປ່ຽນຜະລິດຕະພັນທີ່ໃຊ້ໃນການປິ່ນປົວ.

ພາຣາມິເຕີອື່ນໆ

t_{max}

ການປະເມີນທາງສະຖິຕິສໍາລັບພາຣາມິເຕີ t_{max} ຈະເຮັດໄດ້ກໍ່ຕໍ່ເມື່ອ ມີຂໍ້ມູນທາງຄລິນິກວ່າ ການປົດປ່ອຍຢາສໍາຄັນທີ່ໄວ້ ຫລື ການອອກລິດຢ່າງໄວວາ ມີຄວາມສໍາພັນກັບອາການ ທີ່ບໍ່ເພິ່ງປາຖາໜາ ດັ່ງຄ່າ 90% CI ຂອງພາຣາມິເຕີ t_{max} ສໍາລັບການສຶກສາ ຊີວະສົມມູນ ຢູ່ໃນຊ່ວງທີ່ໃຫ້ຜົນການປິ່ນປົວທາງຄລິນິກ.

ສໍາລັບພາຣາມິເຕີ ທາງ ຟາມາໂກຄິເນຕິກ ອື່ນໆ ໃນການພິຈາລະນາ ການສຶກສາຊີວະສົມມູນ (ເຊັ່ນ: Cmin, Fluctuation, T1/2 ເປັນຕົ້ນ) ໃຊ້ວິທີດຽວກັບພາຣາມິເຕີ AUC, Cmax, or Tmax ທີ່ກ່າວຂ້າງເທິງ. ໃຊ້ຂໍ້ມູນໃນຮູບຂອງ log transformed or untransformed ໂດຍພິຈາລະນາຕາມຄວາມເໝາະສົມ.

4.9.3. ການດໍາເນີນການເມື່ອມີການບໍ່ຽງເບນ ຈາກແຜນການສຶກສາ

ວິທີວິເຄາະຫາຂໍ້ມູນລະບຸໄວ້ລະອຽດໃນ ໂຄງຮ່າງການສຶກສາ ລວມທັງວິທີການດໍາເນີນສໍາລັບກໍລະນີອາສາສະມັກ ຖອນໂຕ ແລະ ວິທີການກວດສອບຄ່າ outlier ໂດຍຫົວໄປການຕັດຂໍ້ມູນ outlier ທີ່ບໍ່ໄດ້ລະບຸໄວ້ກ່ອນ ບໍ່ເປັນທີ່ຍອມຮັບ.

ບໍ່ຄວນຕັດຂໍ້ມູນ outlier ອອກຫາກບໍ່ມີເຫດຜົນທາງດ້ານວິຊາການພຽງພໍ. ການວິເຄາະຫາຂໍ້ມູນ ຄວນເຮັດທັງແບບທີ່ມີ ແລະ/ຫລື ບໍ່ມີຂໍ້ມູນ outlier ໂດຍ ແລະ ຄວນເຮັດການພິຈາລະນາຜົນກະທົບຂອງຄ່າເຫລົ່ານີ້ ຕໍ່ຜົນການສຶກສາ. ທັງນີ້ໃຫ້ໃຊ້ຫລັກການທາງ ຟາມາໂກຄິເນຕິກ ຫລື ທາງ ຄລິນິກ ໃນການອະທິບາຍຄ່າ outliers ທີ່ເກີດຂຶ້ນ.

4.10. ການສຶກສາການລະລາຍໃນຫລອດທົດລອງ ທີ່ເປັນອົງກະກອບຂອງການສຶກສາ ຊີວະສົມມູນ.

ຄວນມີການລາຍງານຜົນການສຶກສາການລະລາຍໃນຫລອດທົດລອງ ຂອງຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບ ແລະ ຜະລິດຕະພັນຢາ ອ້າງອີງ ສໍາລັບຊຸດຜະລິດທີ່ໃຊ້ໃນການສຶກສາ ຊີວະສົມມູນ ໃນຮູບຂອງເສັ້ນສະແດງ ເປີເຊັນ ການລະລາຍ ແລະ ເວລາ.

ຂໍ້ກຳນົດສໍາລັບການສຶກສາການລະລາຍໃນຫລອດທົດລອງຂອງຜະລິດຕະພັນຢາ ຄວນໄດ້ມາຈາກຂໍ້ມູນສະແດງການລະລາຍ (dissolution profile) ຂອງຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບຊີວະສົມມູນ ກັບຜະລິດຕະພັນຢາອ້າງອີງ ແລະ ຄວນມີລັກຊະນະຄືກັນກັບຜະລິດຕະພັນອ້າງອີງນັ້ນ.

ສໍາລັບຜະລິດຕະພັນທີ່ມີຮູບແບບທີ່ປົດປ່ອຍຕົວຢາສໍາຄັນທັນທີ, ຖ້າຂໍ້ມູນສະແດງ ການລະລາຍຂອງຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບ ບໍ່ຄືກັບຜະລິດຕະພັນອ້າງອີງ. ໃນຂະນະທີ່ການ ສຶກສາໃນມະນຸດ ມີຊີວະສົມມູນ ຄວນເຮັດການປະເມີນວິທີການສຶກສາການລະລາຍໃນ ຫລອດທົດລອງໃໝ່ ແລະ ຄວນເປັນວິທີທີ່ມີຄວາມເໝາະສົມທີ່ສຸດ ໃນກໍລະນີບໍ່ສາມາດພັນ ລະນາວິທີການສຶກສາການລະລາຍໃນຫລອດທົດລອງທີ່ສາມາດສະແດງຄວາມແຕກຕ່າງ ລະຫວ່າງ ຜະລິດຕະພັນ ຊຶ່ງຈະສະທ້ອນໄປຍັງຜົນການສຶກສາ ຊີວະສົມມູນໃນມະນຸດໄດ້. ສາມາດສ້າງຂໍ້ກຳນົດຂອງການສຶກສາການລະລາຍໃນຫລອດທົດລອງ ສໍາລັບຜະລິດຕະພັນຢາ ທົດສອບທີ່ມີຄວາມແຕ່ຕ່າງອອກໄປໄດ້.

4.11. ການລາຍງານຜົນການສຶກສາ

ລາຍງານການສຶກສາຊີວະປະສິດທິຜົນ ແລະ ການສຶກສາຊີວະສົມມູນ ຄວນ ປະກອບດ້ວຍໂຄງຮ່າງການສຶກສາ ການດຳເນີນການສຶກສາ ແລະ ການປະເມີນຜົນຕາມຂໍ້ ກຳນົດຂອງເກນການປະຕິບັດການວິໄຈທາງດ້ານຄລິນິກ ແລະ ຄວນມີການລົງລາຍເຊັນ ເພື່ອຮັບຮອງຄວາມຖືກຕ້ອງຂອງເອກະສານລາຍງານຜົນການສຶກສາໂດຍຜູ້ດຳເນີນການ ສຶກສາຫລັກ ລວມທັງຜູ້ດຳເນີນການສຶກສາອື່ນໆ ທີ່ຮ່ວມຮັບຜິດຊອບການດຳເນີນການ ສຶກສາຄວນລົງລາຍເຊັນ ເພື່ອຮັບຮອງຜົນການລາຍງານ ທີ່ກ່ຽວຂ້ອງ.

ຄວນລະບຸຊື່, ນາມສະກຸນ ແລະ ໜ່ວຍງານທີ່ຕິນໄດ້ສັງກັດ ຂອງຜູ້ດຳເນີນການສຶກ ສາທຸກຄົນ, ສະຖານທີ່ດຳເນີນການສຶກສາ ແລະ ໄລຍະເວລາທີ່ໃຊ້ໃນການສຶກສາ, ລວມ ທັງຊື່ ແລະ ຊຸດຜະລິດຂອງຜະລິດຕະພັນທີ່ໃຊ້ໃນການສຶກສາ ແລະ ສ່ວນປະກອບຂອງ ສຸດຕຳລາ, ຂໍ້ກຳນົດມາດຕະຖານຜະລິດຕະພັນຢາ ແລະ ຜົນການສຶກສາປຽບທຽບການ ລະລາຍໃນຫລອດທົດລອງ. ນອກຈາກນັ້ນ ຜູ້ຍື່ນຄຳຂໍ້ຮ້ອງ ຄວນຮັບຮອງວ່າຜະລິດຕະ ພັນຢາທີ່ໃຊ້ໃນການສຶກສາເປັນຜະລິດຕະພັນດຽວກັບທີ່ຂໍ້ຈົດທະບຽນເພື່ອຈຳໜ່າຍໃນ ທ້ອງຕະຫລາດ.

ຜົນຂອງການສຶກສາຂອງອາສາສະມັກທຸກຄົນຄວນສະແດງຢ່າງຊັດເຈນ ລວມທັງຂໍ້ ມູນຈາກອາສາສະມັກທີ່ຖອນໂຕ/ຫລືອອກຈາກການສຶກສາກ່ອນກຳນົດ. ຄວນອະທິບາຍ ວິທີການຄິດໄລ່ ພາຣາມິດເຕີ ທາງດ້ານ ຟາມາໂກຄິເນຕິກ ຈາກຂໍ້ມູນດິບ ແລະ ຄວນລາຍ ງານຂໍ້ມູນທີ່ນຳມາໃຊ້ໃນການຄິດໄລ່ຄ່າ AUCນຳ. ຖ້າມີການໃຊ້ ຮູບແບບທາງ ຟາມາໂກ ຄິເນຕິກໃນການປະເມີນຄ່າ ພາຣາມິເຕີຕ່າງໆ, ຄວນອະທິບາຍການຄິດໄລ່ທີ່ໃຊ້ ໃຫ້ຊັດ ເຈນ. ຂໍ້ມູນທີ່ໄດ້ນຳມາວິເຄາະ ຕ້ອງມີເຫດຜົນ ແລະ ອະທິບາຍໄດ້.

ການສະແດງຂໍ້ມູນ ແລະ ລາຍລະອຽດຂອງອາສາສະມັກແຕ່ລະຄົນ, ສະແດງ ກຮາບຟັກ ຄວາມເຂັ້ມຂຸ້ນຂອງຢາ/ເວລາຂອງອາສາສະມັກແຕ່ລະຄົນທັງໃນຮູບຂອງ linear/linear ຫລື log scale. ລາຍງານຜົນຂອງການວິເຄາະຕ້ອງມີຜົນການວິໄຈ ຕົວຢ່າງສານມາດຕະຖານ ແລະ ການວິເຄາະຊຸດຕົວຢ່າງຄວບຄຸມຄຸນນະພາບ ທັງໝົດ ແລະ ຄວນສະແດງຕົວຢ່າງຂອງ ໂຄຣມາໂຕແກລມ ຫລື ຂໍ້ມູນດິບອື່ນໆ ທີ່ໄດ້ຈາກການວິ ເຄາະສານມາດຕະຖານ ຊຸດຕົວຢ່າງຄວບຄຸມຄຸນນະພາບ ແລະ ຕົວຢ່າງຈາກອາສາສະມັກ ໃຫ້ກວມທຸກຊ່ວງຄວາມເຂັ້ມຂຸ້ນ ລວມທັງຂໍ້ມູນລາຍງານການກວດສອບຄວາມຖືກຕ້ອງ ຂອງວິທີວິເຄາະນໍາ.

ການລາຍງານຂໍ້ມູນທາງສະຖິຕິ ຄວນມີລາຍລະອຽດພຽງພໍ ທີ່ຈະສາມາດເຮັດການ ວິເຄາະ ທາງດ້ານສະຖິຕິຊ້າໄດ້ ເຊັ່ນ ແຜນການຊຸ່ມຕົວຢ່າງ, ຂໍ້ມູນລັກຊະນະປະຊາກອນ, ຄ່າພາຣາມິເຕີ ທາງ ຟາມາໂກຣິເນຕິກ ຂອງອາສາສະມັກແຕ່ລະຄົນ ແລະ ຄ່າສະຖິຕິ ເຊິ່ງ ພັນລະນາ ຂອງແຕ່ລະສູດຕໍາລາ ແລະ ແຕ່ລະຊ່ວງເວລາເປັນຕົ້ນ ການສະແດງລາຍ ລະອຽດຂອງການວິເຄາະຄວາມຜັນແປ (ANOVA) ແລະ/ຫລື ການວິເຄາະແບບ non-parametric. ວິທີການຄິດໄລ່ point estimates ແລະ confidence intervals ນໍາ.

5. ການປະຍຸກໃຊ້ກັບຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ປະກອບດ້ວຍສານອອກລິດຊະນິດໃໝ່ (New active substances).

5.1. ການສຶກສາຊີວະປະສິດທິຜົນ

ການສຶກສາຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ມີຕົວຢາສໍາຄັນເປັນສານອອກລິດໃໝ່/ສານເຄມີໃໝ່ (new active substance/Chemical entities) ທີ່ອອກລິດພາຍຫລັງການດູດຊຶມເຂົ້າສູ່ກະແສ ເລືອດ ຕ້ອງເຮັດການສຶກສາ ຟາມາໂກຣິເນຕິກ ຂອງຢາໃນສ່ວນຂອງອັດຕາ ແລະ ປະລິມານດູດ ຊຶມຢາ (availability) ຈາກຜະລິດຕະພັນເຂົ້າສູ່ຮ່າງກາຍ ໂດຍປຽບທຽບຮູບແບບຢາທີ່ໃຫ້ ທາງຫລອດເລືອດ. ເຖິງຢ່າງໃດກໍຕາມ, ຖ້າບໍ່ສາມາດປຽບທຽບກັບຮູບແບບຢາທີ່ໃຫ້ທາງຫລອດ ເລືອດໄດ້ ບໍ່ວ່າຈະດ້ວຍເຫດຜົນຂອງ ຄວາມປອດໄພ ຫລື ອື່ນໆ ອາດພິຈາລະນາສຶກສາປຽບທ ຽບກັບຮູບແບບຢານໍ້າສານລະລາຍ ຫລື ສານແຂນຕະກອນ ທີ່ເໝາະສົມ ທີ່ໃຫ້ໂດຍການກິນ ໃນ ກໍລະນີຂອງຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ມີຮູບແບບເປັນ produg. ຄວນສຶກສາປຽບທຽບກັບຮູບແບບຢາ ທີ່ໃຫ້ທາງຫລອດເລືອດ ຊຶ່ງມີຕົວຢາສໍາເລັດຄັນໃນຮູບຂອງສານອອກລິດ.

5.2. ການສຶກສາຊີວະສົມມູນ.

ໃນຂັ້ນຕອນຂອງການພັດທະນາ ທີ່ປະກອບດ້ວຍສານອອກລົດໃໝ່, ການສຶກສາຊີວະສົມມູນມີຄວາມຈຳເປັນເພື່ອເຊື່ອມຕໍ່ຂໍ້ມູນ (bridging studies) ຂອງສານອອກລົດຕົວດຽວກັນ ທີ່ຢູ່ໃນລະຫວ່າງຂະບວນການສຶກສາວິໄຈທາງຄລິນິກ ເຊັ່ນ: ກ) ປຽບທຽບລະຫວ່າງສູດຕໍາລາຂອງຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ໃຊ້ໃນການສຶກສາວິໄຈທາງຄລິນິກທີ່ສຳຄັນ ກັບສູດຕໍາລາຂອງຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ເຮັດການສຶກສາ ວິໄຈທາງຄລິນິກ ແຕ່ຕົ້ນ. ຂ) ປຽບທຽບລະຫວ່າງສູດຕໍາລາຂອງຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ໃຊ້ໃນການສຶກສາວິໄຈທາງຄລິນິກທີ່ສຳຄັນ ໂດຍສະເພາະການສຶກສາຂະໜາດການໃຊ້ຢາກັບສູດຕໍາລາຂອງຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ຈະຈຳໜ່າຍຢູ່ທ້ອງຕະຫລາດ. ຄ) ການປຽບທຽບອື່ນໆ ແລ້ວ ແຕ່ກໍລະນີການສຶກສາຊີວະສົມມູນເພື່ອເຊື່ອມຕໍ່ຂໍ້ມູນເບື້ອງຕົ້ນ ອາດຍົກເວັ້ນໄດ້ ຖ້າຫາກມີຂໍ້ມູນໃນຫລອດທົດລອງພຽງພໍທີ່ຈະອະທິບາຍໄດ້ ວ່າຜະລິດຕະພັນດັ່ງກ່າວບໍ່ມີຜົນແຕກຕ່າງກັບສິ່ງທີ່ມີຊີວິດ.

6. ການໝູນໃຊ້ກັບຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ປະກອບດ້ວຍສານອອກລົດທີ່ໄດ້ຮັບການຮັບຮອງແລ້ວ

6.1. ການສຶກສາຊີວະສົມມູນ

ການສຶກສາຊີວະສົມມູນໃນມະນຸດມີຄວາມຈຳເປັນ ເມື່ອມີຄວາມສ່ຽງທີ່ຄ່າເຄິ່ງຊີວິດປະສິດທິຜົນທີ່ແຕກຕ່າງກັນຈະສົ່ງຜົນເຮັດໃຫ້ເກີດຄວາມບໍ່ເທົ່າທຽມກັນທາງດ້ານ ການປິ່ນປົວ.

ການດຳເນີນການສຶກສາຈະຂຶ້ນກັບຮູບແບບຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ຕ້ອງການສຶກສາດັ່ງລຸ່ມນີ້:

6.1.1. ຮູບແບບຢາກິນທີ່ປິດປ່ອຍຕົວຢາອອກທັນທີ ແລະ ອອກລົດຫລັງການດູດຊຶມເຂົ້າສູ່ກະແສເລືອດ.

ຮູບແບບຢາກິນທີ່ປິດປ່ອຍຕົວຢາທັນທີ ແລະ ອອກລົດຫລັງການດູດຊຶມເຂົ້າສູ່ກະແສເລືອດ ເຊັ່ນ: ຢາເມັດ, ແຄບຊູນ, ຢານ້ຳແຂວນຕະກອນ ສຳຫລັບກິນ, ການພິຈາລະນາວ່າຕ້ອງເຮັດການສຶກສາຊີວະສົມມູນ ໃນມະນຸດຫລືບໍ່ນັ້ນ ຄວນໃຊ້ຫລັກການຂອງ Biopharmaceutic classification System (BCS) ເຊິ່ງຕ້ອງພິຈາລະນາຮ່ວມກັບຊ່ວງລະດັບຢາທີ່ໃຫ້ຜົນການປິ່ນປົວ ບໍ່ເປັນບັນຫາທີ່ວິກິດ. ດັ່ງນັ້ນ ໃຫ້ພິຈາລະນາຕາມຄຸນສົມບັດດັ່ງຕໍ່ໄປນີ້ວ່າຈະສາມາດຍົກເວັ້ນການສຶກສາຊີວະສົມມູນໃນມະນຸດໄດ້ຫລືບໍ່ ເຊິ່ງຈະຕ້ອງມີຂໍ້ມູນປະກອບການພິຈາລະນາ:

ກ) ພິຈາລະນາຈາກຄຸນສົມບັດຂອງຕົວຢາສຳຄັນ.

1. ຄວາມສ່ຽງທີ່ຈະເກີດຜົນການປົ່ນປົວທີ່ລົ້ມເຫລວ ຫລືເກີດການທີ່ບໍ່ເພິ່ງປາຖະໜາ.

ຄວາມສ່ຽງເຫລົ່ານີ້ຂຶ້ນຢູ່ກັບຂໍ້ຄວນລະວັງພິເສດທີ່ຕ້ອງມີໃການໃຫ້ຂະໜາດຂອງຢາທີ່ຖືກຕ້ອງ ແລະ ແມ້ນຍ່າທີ່ສຸດ ເຊັ່ນ: ຢາທີ່ມີຄ່າດັດສະນີໃນການປົ່ນປົວຕໍ່າ ຫລື ຊ່ວງຄວາມປອດໄພແຄບ ຫລື ຢາທີ່ມີ ເສັ້ນສະແດງຄວາມສໍາພັນລະຫວ່າງຜົນຂອງການປົ່ນປົວ ແລະ ຂະໜາດຂອງຢາຂ້ອນຂ້າງສັ້ນ ເຮັດໃຫ້ມີແນວໂນມວ່າຈະໃຫ້ຜົນການປົ່ນປົວທີ່ຫລົ້ມເຫລວ ຫລື ເກີດອາການທີ່ບໍ່ເພິ່ງປະສົມ ຈະຕ້ອງເຮັດການສຶກສາຊີວະສົມມູນໃນມະນຸດ.

2. ຄວາມສ່ຽງທີ່ຈະບໍ່ມີຊີວະສົມມູນ

ມີຫລັກຖານຫລື ລາຍງານວິໄຈທີ່ເຊື່ອຖື ໄດ້ລະບຸວ່າຕົວຢ່າສໍາຄັນຫລື ຕົວຢ່າທີ່ມີສຸດໂຄງສ້າງທາງເຄມີໃກ້ຄຽງກັນ ມີບັນຫາດ້ານຊີວະປະສິດທິຜົນ (Bioavailability problem) ຫລື ບໍ່ມີຊີວະສົມມູນ (Bioinequivalence) ຫລື ໃຫ້ຜົນການຮັກສາບໍ່ເທົ່າທຽມກັນ ເຊິ່ງຈະຕ້ອງເຮັດການສຶກສາຊີວະສົມມູນໃນມະນຸດ.

3. ຄ່າການລະລາຍ

ຕົວຢ່າທີ່ມີຄ່າລະລາຍສູງອາດຍົກເວັ້ນການສຶກສາຊີວະສົມມູນ ແຕ່ຕ້ອງພິຈາລະນາຄຸນສົມບັດອື່ນໆນໍາ ເຊັ່ນ: ພາວະພູມສັນຖານ, ຂະໜາດອະນຸພາບ ເຊິ່ງເປັນປັດໃຈທີ່ສິ່ງຜົນອັດຕາການລະລາຍ.

ຕົວຢ່າສໍາຄັນຈະຖືວ່າມີຄວາມການລະລາຍສູງເມື່ອປະລິມານຕົວຢ່າສໍາຄັນທັງໝົດໃນຜະລິດຕະພັນຢາໃນຮູບປັດປ່ອຍຢາທັນທີ, ຂະໜາດຄວາມແຮງສູງສຸດສາມາດລະລາຍໃຈຕົວກາງ ເຊິ່ງເຮັດການລະລາຍປະລິມານ 250 ມລ ໂດຍເຮັດການສຶກສາໃນ ບັບເຟີ 3 ສະນິດ ໃນຊ່ວງ pH 1-8 ອຸນຫະພູມ 37 ± 0.5 °C (pH ທີ່ແນະນໍາ 1.0, 4, 6 ແລະ 4, 8 ຫລື ໃກ້ຄຽງ).

4. ຄຸນສົມບັດທາງ ຟາມາໂກຄິເນຕິກ

ຕົວຢ່າສໍາຄັນໃນຮູບແບບຢາກິນທີ່ປັດປ່ອຍຕົວຢາທັນທີ ມີການດູດຊຶມດີ ແລະ ມີ ຟາມາໂກຄິເນຕິກເປັນເສັ້ນຊື່ ເຖິງຄວາມສາມາດໃນ

ການຊົມຜ່ານ ຈຸລັງສູງ ຈະມີຜົນກະທົບຕໍ່ຄ່າຊີວະປະສິດທິຜົນໜ້ອຍ, ອາດພິຈາລະນາ ຍົກເວັ້ນການສຶກສາທາງດ້ານຊີວະສົມມູນໄດ້.

ຂ) ພິຈາລະນາຄຸນສົມບັດຂອງຜະລິດຕະພັນຢາ (medicinal product)

a. ຜະລິດຕະພັນຢາມີອັດຕາການລະລາຍໄວ.

ໃນກໍລະນີທີ່ຂໍ້ຍົກເວັ້ນການສຶກສາຊີວະສົມມູນໃນມະນຸດ ຂໍ້ມູນໃນຫລອດທົດລອງຈະຕ້ອງສະແດງເສັ້ນສະແດງການລະລາຍຂອງຜະລິດຕະພັນທົດລອງ ກັບຜະລິດຕະພັນອ້າງອີງ ໂດຍເຮັດການສຶກສາໃນສານລະລາຍ ຕົວກາງ 3 ຊະນິດ ໃນຊ່ວງ pH 1-8, ອຸນຫະພູມ 37 ອິສາ (pH ທີ່ແນະນຳ 1.0, 4.6 ແລະ 6.8 ຫລື ໃກ້ຄຽງ). ໃນກໍລະນີທີ່ຜະລິດຕະພັນມີອັດຕາການລະລາຍໄວຫລາຍ ຄືມັນສາມາດປົດປ່ອຍຕົວຢາທີ່ສຳຄັນໄດ້ຫລາຍກວ່າ 80% ຂອງປະລິມານທີ່ລະບຸ ພາຍໃນ 15 ນາທີ, ບໍ່ຈຳເປັນປຽບທຽບເສັ້ນສະແດງ ການລະລາຍຂອງຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບ ກັບຜະລິດຕະພັນຢາອ້າງອີງ (ເບິ່ງລາຍລະອຽດໃນເອກະສານຄັດຕິດ ຂ).

b. ສ່ວນປະກອບຕົວຢາສຳຄັນ

ສ່ວນປະກອບຕົວຢາບໍ່ສຳຄັນ ໃນສູດຕຳລາຢາ ເປັນສານທີ່ມີການໃຊ້ຢ່າງກວ້າງຂວາງ ແລະ ຄາດວ່າ ບໍ່ມີປະຕິກິລິຍາຕໍ່ ຟາມາໂກຄິເນຕິກ ຂອງຕົວຢາທີ່ສຳຄັນ. ໃນກໍລະນີທີ່ມີການໃຊ້ສ່ວນປະກອບຕົວຢາທີ່ບໍ່ສຳຄັນດັ່ງກ່າວ ໃນປະລິມານສູງຫລາຍກວ່າປົກກະຕິ ຫລື ເປັນສານຊະນິດໃໝ່ ເປັນສ່ວນປະກອບໃນສູດຕຳລາ ຕ້ອງສົ່ງຂໍ້ມູນເພີ່ມເຕີມ.

c. ການຜະລິດ:

ວິທີການຜະລິດຜະລິດຕະພັນຢາສຳເລັດຮູບທີ່ມີຜົນຕໍ່ຄຸນສົມບັດທາງເຄມີກາຍຍະພາບທີ່ສຳຄັນຂອງຕົວຢາ ສຳຄັນ (ເຊັ່ນ: ຂະໜາດອະນຸພາບ, ພະວະພູມສັນຖານ) ຄວນສະແດງຂໍ້ມູນດັ່ງກ່າວໃນສ່ວນຂອງການພັດທະນາສູດຕຳລາ ໃນເອກະສານການຂຶ້ນທະບຽນຢາ.

6.1.2. ຮູບແບບສານລະລາຍສໍາລັບກິນ (Oral solutions)

ຜະລິດຕະພັນຢານໍ້າກິນໃນຮູບສານລະລາຍ ເຊັ່ນ: elixir, syrup, tincture ຫລື ຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ຕ້ອງກະກຽມໃຫ້ຢູ່ໃນຮູບສານລະລາຍກ່ອນກິນ ເຊັ່ນ: powder for oral solution ທີ່ມີຊະນິດ ແລະ ຄວາມເຂັ້ມຂຸ້ນຂອງຕົວຢາສໍາຄັນຄືກັບຜະລິດຕະພັນທີ່ເຄີຍໄດ້ຮັບການຮັບຮອງແລ້ວ ບໍ່ຈໍາເປັນຕ້ອງເຮັດການສຶກສາຊີວະສົມມູນ. ໂດຍຜູ້ປະກອບການຕ້ອງໃຫ້ຂໍ້ມູນວ່າ ບໍ່ມີສ່ວນປະກອບໃດໆ ໃນຜະລິດຕະພັນທີ່ມີຜົນຕໍ່ການເດີນທາງຂອງຢາໃນທາງເດີນອາຫານ. ການດູດຊຶມ ຫລື ຄວາມຄົງຕົວຂອງຕົວຢາສໍາຄັນໃນທາງເດີນອາຫານ.

ໃນກໍລະນີຕ້ອງສຶກສາປຽບທຽບ ລະຫວ່າງຮູບແບບສານລະລາຍສໍາລັບຢາກິນກັບຮູບແບບຢາກິນທີ່ປົດປ່ອຍຕົວຢາທັນທີ ຈະຕ້ອງເຮັດການສຶກສາປຽບທຽບຊີວະປະສິດທິຜົນ ໃນມະນຸດ, ນອກຈາກມີເຫດຜົນ ທີ່ພິຈາລະນາແລ້ວສາມາດຍົກເວັ້ນໄດ້. (ຕາມຂໍ້ 6.1.1.)

6.1.3. ຮູບແບບຢາທີ່ໃຫ້ໂດຍການກິນທີ່ປົດປ່ອຍຢາທັນທີ ແລະ ອອກລິດຫຼັງຈາກການດູດຊຶມ ເຂົ້າສູ່ກະແສເລືອດ (non-oral immediate release forms with systemic action)

ຜະລິດຕະພັນຢາຮູບແບບທີ່ບໍ່ໃຫ້ໂດຍການກິນ ເຊິ່ງປົດປ່ອຍຕົວຢາທັນທີ ແລະ ອອກລິດຫຼັງການດູດຊຶມ ຕ້ອງເຮັດການສຶກສາຊີວະສົມມູນ.

6.1.4. ຮູບແບບຢາທີ່ມີການດັດແປງການປົດປ່ອຍຕົວຢາສໍາຄັນ ແລະ ຜະລິດຕະພັນຢາສໍາລັບໃຫ້ທາງຜິວໜັງ (modified release and transdermal dosage forms)

ຂໍ້ກຳນົດການສຶກສາຊີວະສົມມູນຂອງຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ມີການດັດແປງປົດປ່ອຍຕົວຢາສໍາຄັນ ແລະ ຜະລິດຕະພັນຢາ ສໍາລັບການໃຫ້ທາງຜິວໜັງ ໃຫ້ເປັນໄປຕາມຄໍາແນະນໍາທີ່ລະບຸໄວ້ໃນ note for guidance on modified release oral and transdermal form (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/o28096en.pdf>)

6.1.5. ຜະລິດຕະພັນຢາປະສົມ (Fixed combination products)

ການປະເມີນຊີວະປະສິດທິຜົນ ແລະ ຊີວະມູນຂອງຜະລິດຕະພັນຢາປະສົມ ໃຫ້ທົດສອບປຽບທຽບກັບຜະລິດຕະພັນຢາປະສົມ ທີ່ມີໃນທ້ອງຕະຫຼາດ ຫລື ປຽບທຽບກັບຜະລິດຕະພັນຢາດຽວ ໃນກໍລະນີບໍ່ມີຜະລິດຕະພັນ

ຢາປະສົມດັ່ງກ່າວ ໂດຍເຮັດການທົດສອບຕົວຢ່າສໍາຄັນທຸກໂຕ ປຽບທຽບກັບ ຜະລິດຕະພັນຢາອ້າງອີງໃນຮູບແບບດຽວ ໂດຍພິຈາລະນາຄຸນສົມບັດຂອງຕົວຢ່າສໍາຄັນແຕ່ລະຕົວ ຕາມຂໍ້ 5.1.1 ແລະ ການດໍາເນີນການສຶກສາຄວນພິຈາລະນາໄລຍະ ເວລາການເກັບຕົວຢ່າງໃຫ້ຍາວນານພຽງພໍ ທີ່ຈະຄິດໄລ່ ຫາ ພາຣາມິເຕີ ທາງ ຟາມາ ໂກຄິເນຕິກ ຂອງຕົວຢ່າສໍາຄັນທຸກຕົວ ໄດ້ຢ່າງຖືກຕ້ອງ. ວິທີການວິເຄາະຕົວຢ່າງ ສາມາດແຍກບິລິມານຕົວຢ່າສໍາຄັນແຕ່ລະຕົວໄດ້ຢ່າງຊັດເຈນ ແລະ ຕ້ອງຜ່ານການ ກວດສອບວິທີການວິເຄາະ ສໍາລັບຕົວຢ່າສໍາຄັນແຕ່ລະຕົວ. ການວິເຄາະທາງດ້ານ ສະຖິຕິ ຄວນເຮັດສໍາລັບຕົວຢ່າສໍາຄັນ ແລະ ຄ່າ 90% CI ຂອງສັນສ່ວນພາຣາມິ ເຕີ ທີ່ສົນໃຈຂອງຕົວຢ່າສໍາຄັນທຸກຕົວ ຕ້ອງຢູ່ໃນຊ່ວງທີ່ຍອມຮັບໄດ້.

ສໍາລັບຜະລິດຕະພັນຢາປະສົມ ຊະນິດໃໝ່ (new combination) ຄວນໃຊ້ຮູບແບບການສຶກສາທີ່ສາມາດກວດສອບການເກີດປະຕິກິລິຍາຂອງຢາ ທາງດ້ານ ຟາມາໂກຄິເນຕິກໄດ້.

6.1.6. ຮູບແບບສານລະລາຍປາດສະຈາກເຊື້ອ ແລະ ຢາຝຸ່ນປາດສະຈາກເຊື້ອ ທີ່ຕ້ອງ ກຽມໃຫ້ຢູ່ໃນຮູບສານ ສໍາລັບໃຫ້ທາງເສັ້ນເລືອດດໍາ ທີ່ມີຊະນິດ ແລະ ຄວາມເຂັ້ມ ຊຸ້ນຂອງຕົວຢ່າສໍາຄັນຄືກັບຜະລິດຕະພັນຢາ ທີ່ໄດ້ຮັບການຮັບຮອງແລ້ວ ບໍ່ຕ້ອງ ຢືນຂໍ້ມູນການສຶກສາຊີວະສົມມູນ.

ໃນກໍລະນີຂອງຜະລິດຕະພັນຢາສັກໃນຮູບສານລະລາຍປາດສະຈາກເຊື້ອ ທີ່ໃຫ້ໂດຍວິທີອື່ນ ເຊັ່ນ: ສັກເຂົ້າການຊິ້ນ ຫລື ສັກເຂົ້າກອງຜິວໜັງ ທີ່ເປັນສານ ລະລາຍປະເພດດຽວກັນກັບຜະລິດຕະພັນຕົ້ນແບບ, ລວມທັງສ່ວນປະສົມຕົວຢ່າ ທີ່ບໍ່ສໍາຄັນອື່ນໆ ຄ້າຍຄື ຫລື ທຽບເທົ່າກັບຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ໄດ້ຮັບການຮັບຮອງ ແລ້ວ ບໍ່ຈໍາເປັນຈະຕ້ອງເຮັດການສຶກສາຊີວະສົມມູນ.

6.1.7. ຮູບແບບແກສ (gas)
ຜະລິດຕະພັນຢາເປັນ ແກສ ໃຫ້ໂດຍວິທີການດົມ (inhalation) ບໍ່ຕ້ອງຢືນຂໍ້ ມູນຊີວະສົມມູນ.

6.1.8. ຮູບແບບຢາສໍາລັບໃຊ້ສະເພາະທີ່ (locally applied product)
ກ. ການອອກລິດສະເພາະທີ່:
ຜະລິດຕະພັນສໍາລັບໃຊ້ສະເພາະທີ່ (ປາກ, ດັ່ງ, ສູດຜິ່ນ, ຕາ, ຜິວໜັງ, ຮູບທະວານ, ຊ່ວງຄອດ ເປັນຕົ້ນ) ແລະ ມີຈຸດປະສົງໃຫ້ອອກລິດສະເພາະທີ່ ໂດຍ ບໍ່ດູດຊຶມເຂົ້າສູ່ກະແສເລືອດ, ບໍ່ສາມາດເຮັດການສຶກສາຊີວະສົມມູນດ້ວຍວິທີສຶກ

ສາປຽບທຽບທາງ ຟາມາໂກກິເນຕິກ ເຊິ່ງຕ້ອງວັດແທກລະດັບຢາໃນເລືອດໄດ້. ຜູ້ ຍື່ນຄຳຮ້ອງ ຕ້ອງສຶກສາຄວາມເທົ່າທຽມຕົວຢ່າງດ້ວຍວິທີສຶກສາປຽບທຽບ ຟາມາ ໂກກິເນຕິກ ຫລື ວິທີສຶກສາປຽບທຽບທາງຄລິນິກ ຫລື ວິທີສຶກສາປຽບທຽບໃນ ຫລອດທົດລອງ ຫລື ວິທີການອື່ນໆທີ່ເໝາະສົມ ໃນກໍລະນີທີ່ຕ້ອງການ ຍົກເວັ້ນ ການສຶກສາເພື່ອພິສູດຄວາມເທົ່າທຽມ ຕ້ອງມີຂໍ້ມູນ ແລະ ເຫດຜົນສະໜັບສະໜູນ (ລາຍລະອຽດໃຫ້ປະຕິບັດຕາມ ຄຳແນະນຳທີ່ລະບຸໄວ້ໃນ Clinical requirement for locally applied, local acting products containing known constituents).

ເມື່ອໃດກໍຕາມທີ່ມີການດູດຊຶມຢາເຂົ້າສູ່ກະແສເລືອດ ຈາກຜົນຜະລິດຢາ ສຳລັບ ໃນສະເພາະທີ່ ແລະ ອອກລິດສະເພາະທີ່ ອາດສົ່ງໃຫ້ເກີດອາການ ທີ່ບໍ່ເພິ່ງ ປະສົງໃນຮ່າງກາຍ ຄວນເຮັດການວັດລະດັບຢາໃນເລືອດດ້ວຍ.

ຜະລິດຕະພັນຢາສຳລັບໃຊ້ສະເພາະທີ່ ແລະ ອອກລິດສະເພາະທີ່ຕໍ່ໄປນີ້ ສາມາດຍົກເວັ້ນການສຶກສາຊີວະສົມມູນໄດ້:

1. ຜະລິດຕະພັນຢາໃນຮູບສານລະລາຍໃນນໍ້າ (**aqueous solutions**) ສຳລັບ ໃຊ້ທາງຫູ ຫລື ຕາ ທີ່ມີຊະນິດ ແລະ ຄວາມເຂັ້ມຂຸ້ນຂອງຕົວຢ່າງສຳຄັນຄືກັບ ຜະລິດຕະພັນຢາຕົ້ນແບບ ລວມເຖິງມີສ່ວນປະກອບຕົວຢ່າງບໍ່ສຳຄັນຄືກັນ ແລະ ໃນຄວາມເຂັ້ມຂຸ້ນ ໃກ້ຄຽງກັບຜະລິດຕະພັນຢາຕົ້ນແບບ ແຕ່ອາດມີ ສ່ວນປະກອບບາງຢ່າງແຕກຕ່າງ ເຊັ່ນ: ສານກັນບູດ, ສານປັບ **tonicity** ຫລື ສານເພີ່ມຄວາມໜຽວ. ທັງນີ້ສ່ວນປະກອບຕົວຢ່າງ ບໍ່ສຳຄັນນັ້ນ ຕ້ອງບໍ່ມີຜົນຕໍ່ ຄວາມປອດໄພ ແລະ/ຫລື ປະສິດທິພາບຂອງຜະລິດຕະກັນຢາ.
2. ຜະລິດຕະພັນຢາໃນຮູບສານລະລາຍໃນນໍ້າ (**aqueous solutions**) ສຳລັບ ໃຊ້ພາຍນອກສະເພາະທີ່ (**topical products**) ທີ່ມີຊະນິດ ແລະ ຄວາມ ເຂັ້ມຂຸ້ນຂອງຕົວຢ່າງສຳຄັນ ຄືກັບຜະລິດຕະພັນຢາຕົ້ນແບບ ລວມທັງມີສ່ວນ ປະສົມຕົວຢ່າງບໍ່ສຳຄັນຄືກັນ ແລະ ໃນຄວາມເຂັ້ມຂຸ້ນໃກ້ຄຽງກັບຜະລິດຕະ ພັນຕົ້ນແບບ.
3. ຜະລິດຕະພັນຢາໃນຮູບສານລະລາຍໃນນໍ້າ ສຳລັບຜິ່ນສິດ ຫລື ຜິ່ນດັງ ທີ່ມີ ການໃຫ້ຢາໂດຍອຸປະກອນຊະນິດດຽວກັນ ແລະ ມີຊະນິດ ແລະ ຄວາມເຂັ້ມ ຊຸ້ນຂອງຕົວຢ່າງສຳຄັນຄືກັບຜະລິດຕະພັນຕົນແບບ ລວມທັງມີສ່ວນປະກອບ ຕົວຢ່າງ ບໍ່ສຳຄັນຄືກັນ ແລະ ໃນຄວາມເຂັ້ມຂຸ້ນໃກ້ຄຽງກັບຜະລິດຕະພັນຢາ

ຕົ້ນແບບ ແຕ່ອາດມີສ່ວນປະກອບຕົວຢ່າງທີ່ບໍ່ສໍາຄັນ ບາງຢ່າງແຕກຕ່າງກັນ ທັງ ນີ້ສ່ວນປະກອບຕົວຢ່າງບໍ່ສໍາຄັນນັ້ນ ຕ້ອງບໍ່ມີຜົນຕໍ່ຄວາມປອດໄພ ແລະ ຫລື ປະສິດທິຜົນພາບຂອງຜະລິດຕະພັນຢາ.

ໝາຍເຫດ: ສໍາລັບຜະລິດຕະພັນຢາໃນຂໍ້ 1,2 ແລະ 3 ຜູ້ຍື່ນຄໍາຮ້ອງຕ້ອງສະ ແດງວ່າຜະລິດຕະພັນຢາມີຄວາມເທົ່າທຽມດ້ານຢານັ້ນ ມີຊະນິດ ແລະ ຄວາມ ເຂັ້ມຂຸ້ນຂອງຕົວຢ່າງສໍາຄັນຄືກັບຜະລິດຕະພັນຕົ້ນແບບ ລວມເຖິງມີສ່ວນ ປະກອບຕົວຢ່າງບໍ່ສໍາຄັນຄືກັນ ແລະ ໃນຄວາມເຂັ້ມຂຸ້ນໃກ້ຄຽງກັບຜະລິດຕະ ພັນຕົ້ນແບບ. ໃນກໍລະນີຜູ້ຍື່ນຄໍາຮ້ອງສະເຫນີ ບໍ່ສາມາດພິສູດໄດ້, ຜູ້ຍື່ນຄໍາ ຮ້ອງສະເຫນີຕ້ອງດໍາເນີນການສຶກສາທີ່ເໝາະສົມ ເພື່ອພິສູດວ່າຄວາມແຕກ ຕ່າງຂອງສ່ວນປະສົມອື່ນໆ ຫລື ອຸປະກອນ ບໍ່ມີຜົນຕໍ່ປະສິດທິພາບຂອງ ຜະລິດຕະພັນຢາ.

ຂ. ອອກລິດຫລັງການດູດຊຶມ

ຜະລິດຕະພັນຢາສໍາລັບໃຊ້ສະເພາະທີ່ ແລະ ມີການອອກລິດຫລັງການດູດຊຶມ ເຂົ້າສູ່ກະແສເລືອດ ຈໍາເປັນຕ້ອງສຶກສາຊີວະສົມມູນສະເຫນີ.

6.2. ການສຶກສາການລະລາຍໃນຫລອດທົດລອງ (*in vitro dissolution*)

ການສຶກສາການລະລາຍໃນຫລອດທົດລອງ ມີຄວາມຈໍາເປັນສະເຫນີ, ຜົນຂອງການທົດ ສອບການລະລາຍໃນຫລອດທົດລອງສາມາດນໍາໄປໃຊ້ປະກອບການພິຈາລະນາຂໍ້ຍົກເວັ້ນການ ສຶກສາຊີວະສົມມູນໃນມະນຸດໄດ້. ໃນບາງກໍລະນີເຊັ່ນ ຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ໄດ້ຮັບການຍົກເວັ້ນ ຕາມເກນ **Biopharmaceutics Classification System (BCS)** ເປັນຕົ້ນ.

6.3. ການປ່ຽນແປງພາຍຫລັງການອະນຸຍາດຈົດທະບຽນ (Variation)

ຫາກມີການປ່ຽນແປງສູດຕໍາລາ, ວິທີການຜະລິດ (ຂະບວນການ, ອຸປະກອນ) ຫລື ການ ປ່ຽນແປງອື່ນໆ ຫລັງຈາກອະນຸມັດຈົດທະບຽນ ແລະ ການປ່ຽນແປງດັ່ງກ່າວ ອາດສົ່ງຜົນກະທົບ ຕໍ່ປະສິດທິຜົນຂອງຢາ. ເມື່ອພິຈາລະນາຕາມເກນ **SUPAC/MR** ຂອງ **US FDA** ຜູ້ຜະລິດຢາ ຈະຕ້ອງດໍາເນີນການສຶກສາຊີວະສົມມູນຂອງຜະລິດຕະພັນຢານັ້ນໃໝ່ ແລະ ຍື່ນສະເຫນີໃຫ້ ອົງການຄຸ້ມຄອງດ້ານຢາພິຈາລະນາ, ເວັ້ນແຕ່ມີຂໍ້ມູນທາງວິຊາການຢັ້ງຢືນວ່າ ສາມາດຍົກເວັ້ນ ການສຶກສາຊີວະສົມມູນໄດ້ ເຊັ່ນ: ຂໍ້ມູນທີ່ສະແດງວ່າຜົນການສຶກສາໃນມະນຸດ ສໍາພັນກັບຜົນການ ສຶກສາໃນຫລອດທົດລອງ.

ກໍລະນີທີ່ສາມາດສະແດງຄວາມສໍາພັນລະຫວ່າງຜົນການສຶກສາໃນມະນຸດກັບຜົນການສຶກ ສາໃນຫລອດທົດລອງ ສາມາດຍົກເວັ້ນການສຶກສາ ຊີວະສົມມູນໃນມະນຸດໄດ້ ຖ້າອັດຕາການ

ລະລາຍ/ການປັດປ່ອຍຕົວຢ່າໃນຫລອດທົດລອງຂອງຜະລິດຕະພັນໃໝ່ນີ້ ເທົ່າທຽມກັບຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ໄດ້ຮັບຮອງແລ້ວ ໂດຍການເຮັດການສຶກສາພາຍໃຕ້ການສຶກສາໃນຫລອດທົດລອງ. ສໍາລັບກໍລະນີອື່ນໆ ນອກເໜືອຈາກນີ້ ຕ້ອງດໍາເນີນການສຶກສາຊີວະສິມມູນ.

ຫາກຜະລິດຕະພັນຢາຕົ້ນແບບມີການປ່ຽນແປງພາຍຫລັງການອະນຸຍາດຈົດທະບຽນ ໃຫ້ສຶກສາຊີວະສິມມູນ ແລະ ການລະລາຍ ປຽບທຽບກັບຜະລິດຕະພັນຢາຕົ້ນແບບຊຶ່ງ ມີສູດຕໍາລາ, ຂະບວນການຜະລິດ, ການຫຸ້ມຫໍ່ ແລະ ອື່ນໆ ຕາມທີ່ໄດ້ຮັບການອະນຸຍາດລ້າສຸດ.

ຫາກມີການປ່ຽນແປງຜະລິດຕະພັນຢາສາມັນ ພາຍຫລັງການອະນຸມັດທະບຽນ ຜະລິດຕະພັນອ້າງອີງ ທີ່ໃຊ້ປຽບທຽບຄວາມເປັນຜະລິດຕະພັນຢາຕົ້ນແບບ.

6.4. Dose proportionality ສໍາລັບຜະລິດຕະພັນຢາກິນຮູບແບບຢາປັດປ່ອຍຢາທັນທີ.

ກໍລະນີຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ມີຕົວຢ່າສໍາຄັນໃນຮູບແບບດຽວກັນ ແຕ່ມີຫລາຍຂະໜາດຄວາມແຮງ, ສາມາດເຮັດການສຶກສາຊີວະສິມມູນໃນມະນຸດ ພຽງຄວາມແຮງດຽວໄດ້. ເຖິງຢ່າງໃດກໍຕາມຄວາມແຮງທີ່ເລືອກນໍາມາສຶກສາຊີວະສິມມູນໃນມະນຸດ ຕ້ອງພິຈາລະນາຄວາມເໝາະສົມຈາກພື້ນຖານຂອງການວິເຄາະ ຟາມາໂກຄິເນຕິກ ແລະ ຄວາມປອດໄພ ໂດຍຢູ່ພາຍໃນເງື່ອນໄຂດັ່ງນີ້.

1. ຜະລິດຕະພັນຢາຕ້ອງຜະລິດ/ສະຖານທີ່ຜະລິດ/ຂະບວນການການຜະລິດດຽວກັນ.
2. ຟາມາໂກຄິເນຕິກ ຂອງຕົວຢ່າ ມີຄວາມສໍາພັນ ທາງເສັ້ນສະແດງເສັ້ນຊື່ກັບຂະໜາດຂອງຢາຕະຫລອດ ຊ່ວງຂະໜາດທີ່ໃຫ້ຜົນການຮັກສາ (ຖ້າບໍ່ເຂົ້າຂ່າຍ ກໍລະນີ ຂ້າງເທິງ ໃຫ້ເລືອກຂະໜາດຄວາມແຮງທີ່ມີຄວາມໄວ ສູງສຸດທີ່ສາມາດແຍກຄວາມແຕກຕ່າງຂອງຜະລິດຕະພັນຢາສອງສູດຕໍາລາໄດ້).
3. ມີຊະນິດສ່ວນປະກອບໃນສູດຕໍາລາຄືນກັນ ຍົກເວັ້ນກິນ ແລະ ສີທີ່ໃຊ້.
4. ທຸກໆຄວາມແຮງມີສັດສ່ວນຂອງສານອອກລິດຕໍ່ສານບໍ່ອອກລິດຄືກັນ ເຊັ່ນ: ຢາເມັດຄວາມແຮງ 50 ມກ ມີສ່ວນປະກອບອື່ນໆ ໃນສູດຕໍາລາ ທຸກໂຕເປັນເຄິ່ງນຶ່ງຂອງເຢາເມັດ ຄວາມແຮງ 100 ມກ ເປັນຕົ້ນ.

ສໍາລັບຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ມີປະລິມານຕົວຢ່າໃນສູດຕໍາລາຕໍ່ຫລາຍ (<5%) ເຊັ່ນ: **high potency drug** ນໍ້າໜັກລວມຂອງຮູບແບບຢານັ້ນ ຄວນມີຄ່າໃກ້ຄຽງກັບທຸກໆຄວາມແຮງ (ຢູ່ໃນສ່ວງ $\pm 10\%$ ຂອງນໍ້າໜັກລວມ) ໂດຍສັດສ່ວນຂອງສານ ບໍ່ອອກລິດຂອງທັງສອງຄວາມແຮງຄວນຄືກັນ.

5. ເສັ້ນສະແດງ ການລະລາຍຂອງຢາທີ່ຄວາມແຮງອື່ນໆ ເມື່ອທຽບກັບຄວາມແຮງຂອງຊຸດ ຜະລິດທີ່ໃຊ້ໃນການສຶກສາ ໃນມະນຸດ ຄືກັນ ພາຍໃຕ້ສະພາວະດຽວກັນ (**similarity (f₂)>50**)

ຖ້າຂະໜາດຄວາມແຮງໃໝ່ຢູ່ພາຍໃນຊ່ວງຂະໜາດທີ່ໄດ້ຮັບການຮັບຮອງແລ້ວ ແລະ ຢູ່ພາຍໃຕ້ ເງື່ອນໄຂທີ່ກວ່າຂ້າງເທິງ, ຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ຂະໜາດຄວາມແຮງນັ້ນ ບໍ່ ຕ້ອງເຮັດການສຶກສາຊີວະສົມມູນ.

6.5. ຫາກພົບການເກີດ **suprabioavailability** ເຊັ່ນ ຜະລິດຕະພັນຢາພັດທະນາຂຶ້ນໃໝ່ ມີປະລິມານ ການດູດຊຶມຫລາຍກວ່າຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ໄດ້ຈົດທະບຽນແລ້ວນັ້ນ ຄວາມພິຈາລະນາປັບປຸງສູດ ຕໍາລາໃຫ້ມີຂະໜາດຄວາມແຮງລຸດລົງ. ໃນກໍລະນີນີ້ຄວາມລາຍງານຜົນການພັດທະນາທາງດ້ານ ຊີວະເພສັດຊະກໍາ (**Biopharmaceutic**) ແລະ ໃຫ້ຍື່ນຜົນການສຶກສາປຽບທຽບຊີວະປະສິດທິ ຜົນລະຫວ່າງຜະລິດຕະພັນຢາ ໃໝ່ທີ່ໄດ້ປັບປຸງສູດຕໍາລາ ແລ້ວ ກັບຜະລິດຕະພັນທີ່ໄດ້ຮັບຮອງ ແລ້ວນໍາ.

ໃນກໍລະນີທີ່ບໍ່ຕ້ອງການປັບປຸງສູດຕໍາລາ ຂະໜາດການໃຫ້ຢາຂອງຜະລິດຕະພັນທີ່ເກີດ **suprabioavailability** ຕ້ອງມີຜົນການສຶກສາທາງດ້ານຄລິນິກ ເພື່ອຢືນຢັນຄວາມປອດໄພ ແລະ ປະສິດທິຜົນຂອງຢາ ໂດຍທີ່ຜະລິດຕະພັນຢາດັ່ງກ່າວ ຈະຖືວ່າ ບໍ່ມີຄວາມເທົ່າທຽມຜົນການ ປິ່ນປົວກັບຜະລິດຕະພັນອ້າງອີງ ແລະ ອົງການຄຸ້ມຄອງດ້ານຢາ ຈະພິຈາລະນາໃຫ້ສູດຕໍາລາຢາ ດັ່ງກ່າວຂຶ້ນທະບຽນເປັນຜະລິດຕະພັນຢາ ຢາໃໝ່. ເພື່ອຫລີກລ້ຽງຄວາມສັບສົນຂອງຜູ້ສັ່ງໃຊ້ຢາ ແລະ ຄົນເຈັບ ແນະນໍາໃຫ້ຊື່ຂອງຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ເກີດ **suprabioavailability** ແຕກຕ່າງຈາກ ຜະລິດຕະພັນເດີມ ທີ່ໄດ້ຮັບການຮັບຮອງແລ້ວ. ຜະລິດຕະພັນທີ່ເກີດ **suprabioavailability** ບໍ່ ສາມາດໃຊ້ທົດແທນຜະລິດຕະພັນຕົ້ນແບບໄດ້.

ເອກະສານຄັດຕິດ1

ຄໍາຫຍໍ້ 1:

| | |
|-----------------------------|--|
| C_{\max} | Maximal plasma concentration |
| C_{\min} | Minimal plasma concentration |
| C_{av} | average plasma concentration |
| T_{\max} | time passed since administration at which the plasma concentration maximum occurs |
| AUC_1 | area under the plasma concentration curve from administration to last observed concentration at time 1 |
| AUC_{∞} | area under the plasma concentration curve extrapolated to infinite time |
| AUC_t | AUC during a dosage interval in steady state |
| MRT | mean residence time |
| A_{et} | Cumulative urinary excretion from administration until time 1 |
| $A_{\text{e}\infty}$ | Cumulative urinary excretion from administration to infinite time |
| $t_{1/2}$ | Plasma concentration half-life |
| Fluctuation | $(C_{\max} - C_{\min}) / C_{\text{av}}$ |
| Swing | $(C_{\max} - C_{\min}) / C_{\min}$ |
| dA_{e}/dt | rate of drug excretion in urine |
| $(dA_{\text{e}}/dt)_{\max}$ | maximal rate of drug excretion in urine |

ເອກະສານຄັດຕິດ 2

ການທົດສອບການລະລາຍ (Dissolution Testing)

ຜະລິດຕະພັນປະກອບດ້ວຍຕົວຢາສໍາຄັນ, ຕົວຢາບໍ່ສໍາຄັນ ແລະ ອັດຕາສ່ວນຂອງສ່ວນປະກອບທັງສອງນີ້ ເຊິ່ງການເລືອດຊະນິດຂອງສ່ວນປະກອບຕົວຢາ ບໍ່ສໍາຄັນ ແລະ ຂັ້ນຕອນການຜະລິດເພື່ອໃຫ້ໄດ້ຜະລິດຕະພັນຢານັ້ນ ຂຶ້ນກັບສ່ວນປະກອບ, ຄຸນສົມບັດທາງວັດຖຸເຄມີ, ຄຸນສົມບັດຂອງຝຸ່ນຢາ ແລະ ການດູດຊຶມຊຶ່ງທັງໝົດນີ້ເຮັດໃຫ້ມີລັກຊະນະການລະລາຍສະເພາະ ໃນແຕ່ລະຜະລິດຕະພັນ.

ໃນລະຫວ່າງການພັດທະນາຢາ, ການທົດສອບການລະລາຍເປັນເຄື່ອງມືໃນການຈຳແນກປັດໃຈຕ່າງໆ ໃນການສ້າງສູດຕໍາລາຢາ ເຊິ່ງອາດຈະສົ່ງຜົນທີ່ສໍາຄັນຕໍ່ປະສິດທິຜົນຂອງຜະລິດຕະພັນ. ເມື່ອສາມາດກຳນົດສູດ, ສ່ວນປະກອບ ແລະ ຂະບວນການຜະລິດໄດ້ແລ້ວ ຈະໃຊ້ການທົດສອບການລະລາຍໃນການຄວບຄຸມຄຸນນະພາບຂອງການເພີ່ມຂະໜາດການຜະລິດ (scale up) ແລະ ຂະໜາດຊຸດຜະລິດ ເພື່ອຈຳໜ່າຍ. ເພື່ອໃຫ້ໝັ້ນໃຈວ່າຜະລິດຕະພັນທີ່ມີຄວາມສະໝໍ່າສະເໝີກັນໃນແຕ່ລະຊຸດຜະລິດ ແລະ ເສັ້ນສະແດງການລະລາຍ (dissolution profile) ຍັງຄົງຄືກັນກັບຜະລິດຕະພັນໃນຊຸດການຜະລິດທີ່ໃຊ້ໃນການສຶກສາວິໄຈທາງຄລິນິກທີ່ສໍາຄັນ. ນອກຈາກນີ້, ການທົດສອບການລະລາຍ ສາມາດໃຊ້ເປັນຂໍ້ມູນ ສະໜັບສະໜູນ ໃນການສຶກສາປະສິດທິຜົນຂອງຜະລິດຕະພັນຢາໃໝ່. ການສຶກສາຊີວະສົມມູນ ຂອງຜະລິດຕະພັນຢາ ທີ່ຍອມຮັບວ່າຄືກັນຫລື ການປ່ຽນແປງອື່ນໆ.

ດັ່ງນັ້ນ, ການສຶກສາການລະລາຍ ຈຶ່ງມີຈຸດປະສົງດັ່ງຕໍ່ໄປນີ້:

ກ. ການຮັບປະກັນຄຸນນະພາບ:

- ເພື່ອໃຫ້ໄດ້ຂໍ້ມູນຂອງຊຸດການຜະລິດທົດລອງທີ່ນໍາໃຊ້ໃນການສຶກສາປະສິດທິຜົນ/ຊີວະສົມມູນ ແລະ ການສຶກສາວິໄຈທາງຄລິນິກທີ່ສໍາຄັນ (povital clinical studies) ເຊິ່ງນໍາມາໃຊ້ສະໜັບສະໜູນການກຳນົດຂອບເຂດມາດຕະຖານ (specification) ສໍາລັບການຄວບຄຸມຄຸນນະພາບ.
- ເພື່ອເປັນເຄື່ອງມືໃນການຄວບຄຸມຄຸນນະພາບ ເຊິ່ງສະແດງໃຫ້ເຫັນເຖິງຄວາມສະໝໍ່າສະເໝີ ໃນການຜະລິດ.
- ເພື່ອໃຫ້ໄດ້ຂໍ້ມູນຂອງຜະລິດຕະພັນອ້າງອີງທີ່ໃຊ້ໃນການສຶກສາຊີວະປະສິດທິຜົນ/ຊີວະສົມມູນ ແລະ ການສຶກສາວິໄຈທາງຄລິນິກທີ່ສໍາຄັນ.

ຂ. ເປັນຕົວອະນຸມານເຖິງການກຳນົດຊີວະສົມມູນ:

- ເພື່ອສະແດງເຖິງຄວາມຄືກັນລະຫວ່າງ ຜະລິດຕະພັນອ້າງອີງ ຈາກປະເພດຕ່າງໆ.
- ເພື່ອສະແດງເຖິງຄວາມຄືກັນລະຫວ່າງ ຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ມີສູດຕໍາລາຕ່າງກັນ ມີສາອອກລິດຕິວຽວກັນ (ໝາຍເຖິງ ການປ່ຽນແປງອື່ນໆ ຜະລິດຕະພັນຢາໃໝ່ ແລະ ຜະລິດຕະພັນຢາທີ່ຍອມຮັບວ່າຄືກັນ) ການຜະລິດຢາອ້າງອີງ).
- ເພື່ອລວບລວມຂໍ້ມູນຄວາມສະໜ້າສະເໝີ ລະຫວ່າງການຜະລິດຂອງຜະລິດຕະພັນຢາ (ທັງຜະລິດຕະພັນຢາອ້າງອີງ ແລະ ຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບ) ນໍາມາໃຊ້ເປັນຂໍ້ມູນໃນການຄັດເລືອກຊຸດຜະລິດທີ່ເໝາະສົມສໍາລັບການສຶກສາໃນມະນຸດ.

ວິທີການທົດລອງການລະລາຍຄວນເປັນໄປຕາມຂໍ້ກຳນົດຂອງການຜະລິດສູດຕໍາລາຢາ ຍົກເວັ້ນແຕ່ການກຳນົດດັ່ງກ່າວ ນັ້ນ ບໍ່ເໝາະສົມທີ່ຈະນໍາມາໃຊ້. ສາມາດເຮັດການທົດສອບການລະລາຍດ້ວຍວິທີອື່ນ ເຊິ່ງຈະຕ້ອງພິຈາລະນາວ່າ ວິທີການທົດສອບນັ້ນ ສາມາດທີ່ຈະແຍກໃຫ້ເຫັນຄວາມແຕກຕ່າງ ລະຫວ່າງຊຸດຜະລິດທີ່ຍອມຮັບໄດ້ ແລະ ຊຸດຜະລິດທີ່ຍອມຮັບບໍ່ໄດ້ ເມື່ອນໍາມາໃຊ້ໃນມະນຸດ.

“ຖ້າສານອອກລິດມີການລະລາຍສູງ, ຄາດຫວັງໄດ້ວ່າ ມັນຈະບໍ່ກໍ່ໃຫ້ເກີດບັນຫາດ້ານຊີວະປະສິດທິຜົນ, ສົມທົບກັບເປັນຜະລິດຕະພັນທີ່ມີອັດຕາການລະລາຍໄວ ໃນຊ່ວງ pH ຂອງທາງເດີນອາຫານ ສາມາດຍົກເວັ້ນການສຶກສາຊີວະສົມມູນໃນມະນຸດໄດ້. ທັງນີ້ຂຶ້ນຢູ່ກັບຂໍ້ມູນທີ່ມີຢູ່ກ່ອນໜ້າ ແລະ ເສັ້ນສະແດງການລະລາຍຂອງຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບຄືກັນກັບຜະລິດຕະພັນຢາອ້າງອີງພາຍໃນສະເພາະວະການທົດສອບທີ່ສາມາດແຍກຄວາມແຕກຕ່າງໄດ້ ດັ່ງລາຍລະອຽດຕາມເກນການພິຈາລະນາໃນຂໍ້ 5.1.1. ການປຽບທຽບຄວາມຄືກັນຂອງເສັ້ນສະແດງການລະລາຍຕ້ອງທົດສອບຢ່າງໜ້ອຍ 3 ຈຸດເວລາ ໃນການເຮັດການລະລາຍ (medium) 3 ຊະນິດ (ໂດຍປົກກະຕິ pH ຈະຢູ່ໃນຊ່ວງ 1-6.8 ແຕ່ໃນບາງກໍລະນີ ອາດຈໍາເປັນຕ້ອງທົດສອບໃນຊ່ວງ pH 1-8).

ໃນກໍລະນີຕົວຢ່າສໍາຄັນ ຫລື ສ່ວນປະກອບຕົວຢ່າ ບໍ່ສໍາຄັນ ບໍ່ໄວຕໍ່ pH ອາດສາມາດທົດສອບການລະລາຍໃນສານລະລາຍ ບັບເຟີ ພຽງ 2 ຊະນິດ.

ຖ້າສານອອກລິດມີຄ່າການລະລາຍຕໍ່າ ແລະ ມີການຊົມຜ່ານຈຸລັງສູງ, ຂັ້ນຕອນການກຳນົດອັດຕາການດູດຊົມຢາ ແມ່ນຂັ້ນຕອນການລະລາຍຂອງຜະລິດຕະພັນຢາ ລວມທັງກໍລະນີທີ່ສ່ວນປະກອບຕົວຢ່າ ບໍ່ສໍາຄັນຕົວໃດຕົວໜຶ່ງ ເປັນຕົວຄວບຄຸມການປົດປ່ອຍຢາອອກຈາກຜະລິດຕະພັນຢາ ແລະ ສິ່ງຜົນຕໍ່ມາເຖິງຂັ້ນຕອນການລະລາຍຂອງຕົວຢ່າສໍາຄັນ.

ໃນກໍລະນີດັ່ງກ່າວ ນີ້ຄວນເຮັດການທົດສອບພາຍໃຕ້ສະພາວະຕ່າງໆ ແລະ ຄວນຈະຕ້ອງມີການຄິດໄລ່ຈຸດເວລາໃນການສຸ່ມຕົວຢ່າງ ສໍາລັບວັດແທກປະລິມານການລະລາຍ/ປົດປ່ອຍຢາທີ່ພຽງພໍ. ໂດຍຕ້ອງເກັບຕົວຢ່າງຈົດຮອດຕົວລະລາຍອອກມາໄດ້ 90% ຫລື ເຖິງຈຸດສູງສຸດທີ່ເສັ້ນສະ

ແດງການລະລາຍເລີ່ມໂຄ້ງ. ຄວາມຮັບຮູ້ກ່ຽວກັບຄຸນສົມບັບການລະລາຍພາຍໃຈນສະພາວະຕ່າງໆ ທີ່ແຕກຕ່າງກັນ ເຊັ່ນ pH ການກວນສານລະລາຍ, ຄວາແຮງຂອງ ໄອອນ, ສານລົດຄວາມໜຽວ, ແຮງດັນ ໂອສໂມສິດ ເຊິ່ງມີຄວາມສໍາຄັນເພາະອາດສົ່ງຜົນຕໍ່ພົດທິກໍາການລະລາຍຂອງຢາຮູບແບບ ຂອງແຂງ ພາຍໃຕ້ສະພາວະຂອງຮ່າງກາຍມະນຸດ ໂດຍບໍ່ຂຶ້ນກັບຄຸນສົມບັດທາງວັດຖຸເຄມີຂອງຕົວຢາ ສໍາຄັນ. ອາດໃຊ້ການອອກແບບທົດລອງທາງສະຖິຕິທີ່ເໝາະສົມ ເພື່ອກວດສອບ ພາຣາມິເຕີ ທີ່ສໍາ ຄັນຕ່າງໆ ແລະ ໃຫ້ໄດ້ສະພາວະການທົດສອບທີ່ເໝາະສົມ, ອາດໃຊ້ວິທີໃດໃນການທົດສອບຄວາມ ຄືກັນຂອງເສັ້ນສະແດງ ການລະລາຍກໍ່ໄດ້ ຖ້າສາມາດສະແດງເຫດຜົນທີ່ເໝາະສົມ.

ການປຽບທຽບຄວາມຄືກັນຂອງເສັ້ນສະແດງ ການລະລາຍ ສາມາດໃຊ້ວິທີ model-independent ຫລື model-dependenct ຕົວຢ່າງເຊັ່ນ ໂດຍການ ທົດຖອຍທາງເສັ້ນສະແດງ (linear regression) ຂອງເປີເຊັນການລະລາຍ ຈຸດເວລາທີ່ກໍານົດ ໂດຍການປຽບທຽບ ພາຣາມິ ເຕີ ຕ່າງໆ ທາງສະຖິຕິຂອງ Weibull function ຫລື ໂດຍການຄິດໄລ່ຄ່າປັດໃຈຄວາມຄືກັນ ດັ່ງລຸ່ມ ນີ້:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} \bar{R}(t) - \bar{T}(t)}{N}}} \right]$$

ໂດຍທີ່:

f_2 ແມ່ນ ປັດໃຈຄວາມຄືກັນ.

n ແມ່ນຈໍານວນຈຸດທີ່ສຸ່ມຕົວຢ່າງ

$\bar{R}(t)$ ແມ່ນຄ່າສະເລ່ຍຂອງເປີເຊັນການລະລາຍຂອງຜະລິດຕະພັນອ້າງອີງທີ່ເວລາ t

$\bar{T}(t)$ ແມ່ນຄ່າສະເລ່ຍເປີເຊັນການລະລາຍຂອງຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບທີ່ເວລາ t

- ຢ່າງໜ້ອຍ 3 ຈຸດເວລາ (ບໍ່ລວມທີ່ເວລາ 08).
- ຈໍານວນຕົວຢ່າງທີ່ໃຊ້ໃນການສຶກສາທັງຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບ ແລະ ຜະລິດຕະພັນຢາ ອ້າງອີງ ລະ 12 ໜ່ວຍ (ເມັດ, ແຄບຊູນ ຫລື ອື່ນໆ) ທຸກຈຸດເວລາ.
- ເປີເຊັນຄວາມບໍ່ຽບເບນ ຂອງການລະລາຍໃນແຕ່ລະຜະລິດຕະພັນ ຕ້ອງບໍ່ເກີນ 10% ຕັ້ງ ແຕ່ຈຸດເວລາທີ່ 2 ເຖິງຈຸດສຸດທ້າຍ.

ຄ່າ f_2 ມີຄ່າຢູ່ໃນຊ່ວງ 50-100 ຈຶ່ງຈະຍອມຮັບວ່າເສັ້ນສະແດງການລະບາຍຂອງ ຜະລິດຕະພັນທົດສອບ ຄືກັນກັບຜະລິດຕະພັນອ້າງອີງ ໃນກໍລະນີວ່າເສັ້ນສະແດງ ແລະ

ຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບລະລາຍຄືກັນກັບຜະລິດຕະພັນອ້າງອີ ໂດຍບໍ່ຈຳເປັນປະເມີນຄ່າ
ທາງຄະນິດສາດ.

ເອກະສານຄັດຕິດ 3

ຮູບແບບການລາຍງານການສຶກສາຊີວະສິມມູນ

ລາຍງານຜົນການສຶກສາຊີວະສິມມູນ ຄວນປະກອບດ້ວຍຫົວຂໍ້ດັ່ງຕໍ່ໄປນີ້:

1. ເອກະສານໜ້າຫົວຂໍ້ (Title page)
 - 1.1. ຫົວຂໍ້ທີ່ເຮັດການສຶກສາ (Study title)
 - 1.2. ຊື່ຜູ້ໃຫ້ທຶນຮອນການສຶກສາ (Name of Sponsor)
 - 1.3. ຊື່ສະຖາບັນທີ່ເຮັດການສຶກສາ (Name of Institution)
 - 1.4. ຊື່ ແລະ ທີ່ຢູ່ສະຖານທີ່ທົດລອງໃນອາສາສະມັກ (Name and address of clinical laboratory)
 - 1.5. ຊື່ ແລະ ທີ່ຢູ່ຂອງສະຖານທີ່ກວດວິເຄາະ (Name and address of analytical laboratory)
 - 1.6. ຊື່, ທີ່ຢູ່ ແລະ ໝາຍເລກໂທລະສັບ ຜູ້ທີ່ດໍາເນີນການສຶກສາ (Principal Investigator)
 - 1.7. ຊື່ທີ່ຢູ່ ແລະ ເລກໂທລະສັບ ຜູ້ດໍາເນີນການສຶກສາທາງຄລິນິກ (Clinical Investigator)
 - 1.8. ຊື່ທີ່ຢູ່ ແລະ ໝາຍເລກໂທລະສັບຂອງຜູ້ດໍາເນີນການວິເຄາະ (Analytical Investigator)
 - 1.9. ຊື່ທີ່ຢູ່ ແລະ ໝາຍເລກຜູ້ດໍາເນີນການກວດວິເຄາະ ທາງ ຟາມາໂກກິເນຕິກ ແລະ/ຫລື ທາງສະຖິຕິ (Pharmacokinetic and/or statistic investigator)
 - 1.10. ຊື່ ທີ່ຢູ່ ແລະ ໝາຍເລກໂທລະສັບຜູ້ຮ່ວມດໍາເນີນການສຶກສາອື່ນໆ
 - 1.11. ວັນທີ່ທຶນການສຶກສາທົດລອງໃນອາສາສະມັກ.
 - 1.12. ລາຍເຊັນຜູ້ວິໄຈຫລັກ ແລະ ຜູ້ຮ່ວມດໍາເນີນການສຶກສາ.
2. ສະຫລຸບຫຍໍ້ການສຶກສາ.
3. ສາລະບານ.
4. ຄໍາຍໍ້ ແລະ ອະທິບາຍຄໍາສັບ.
5. ຄໍານຳ.
6. ຈຸດປະສົງ.
7. ຂໍ້ມູນຜະລິດຕະພັນຢາ.
 - 7.1. ຂໍ້ມູນຜະລິດຕະພັນຢາ (Product information)
 - ຊື່ຜະລິດຕະພັນທົດສອບ.

- ຕົວຢ່າສໍາຄັນ, ຄວາມແຮງ ແລະ ຮູບແບບ.
 - ຊຸດຜະລິດ, ວັນທີຜະລິດ ແລະ ວັນໝົດອາຍຸ.
 - ສ່ວນປະສົມຂອງຜະລິດຕະພັນ.
 - ຂອບເຂດມາດຕະຖານຂອງຜະລິດຕະພັນ (Finish Product Specification)
 - ຊື່ ແລະ ທີ່ຢູ່ຂອງຜູ້ຜະລິດ.
- 7.2. ຂໍ້ມູນຜະລິດຕະພັນຢ່າອ້າງອີງ.
- ຊື່ຜະລິດຕະພັນ.
 - ຕົວຢ່າສໍາຄັນ, ຄວາມແຮງ ແລະ ຮູບແບບ.
 - ຊຸດທີ່ຜະລິດ, ວັນທີຜະລິດ, ວັນໝົດອາຍຸ.
 - ຊື່ ແລະ ທີ່ຢູ່ຂອງບໍລິສັດ/ໂຮງງານຜະລິດ.
 - ຊື່ ແລະ ທີ່ຢູ່ບໍລິສັດນໍາສົ່ງ ຫລື ເຈົ້າຂອງຜະລິດຕະພັນ.
- 7.3. ຂໍ້ມູນຄວາມເທົ່າທຽມທາງດ້ານ ຢາ.
- ປະລິມານຕົວຢ່າສໍາຄັນຂອງຜະລິດຕະພັນຢາທົດສອບ ແລະ ຜະລິດຕະພັນຢາອ້າງອີງ.
 - ຄວາມສະໜໍາສະເໜີຂອງຕົວຢ່າທົດສອບ ແລະ ຜະລິດຕະພັນອ້າງອີງ.
 - ເສັ້ນສະແດງການລະລາຍຂອງຜະລິດຕະພັນທົດສອບ ແລະ ຜະລິດຕະພັນອ້າງອີງ.
- 7.4. ໜັງສືຮັບຮອງຂອງຜູ້ຜະລິດວ່າຜະລິດຕະພັນທົດສອບຄືກັນກັບຢາທີ່ຈໍາໜ່າຍໃນທ້ອງຕະຫລາດ.
8. ວິທີດໍາເນີນການສຶກສາ (Study Methods)
- 8.1. ວິທີການວິເຄາະ ແລະ ການທົດສອບຄວາມຖືກຕ້ອງວິທີການວິເຄາະ (Assay Methodology and Validaton)
- ລາຍລະອຽດວິທີການວິເຄາະ.
 - ວິທີການກວດສອບວິທີການວິເຄາະ.
- 8.2. ການສຶກສາໃນອາສາສະມັກ.
- ຮູບແບບການສຶກສາ.
 - ອາສາສະມັກ.
 - ວິທີການຊຸ່ມຕົວຢ່າງ.
 - ການໃຫ້ຢາ.
 - ການເກັບຕົວຢ່າງ.
 - ການເຜົາລະວັງອາສາສະມັກ.
- 8.3. ວິທີການວິເຄາະ ຟາມາໂກກິເນຕິກ ແລະ ການຄິດໄລ່ທາງສະຖິຕິ.

- ອະທິບາຍຄຳຊັບ ແລະ ວິທີການຄິດໄລ່.

9. ຜົນການສຶກສາ ແລະ ການອະທິບາຍ.

9.1. ຜົນການທົດສອບຄວາມຖືກຕ້ອງຂອງວິທີການ (Summary of Validation)

- ຜົນການສຶກສາທົດລອງໃນອາສາສະມັກ.
- ລາຍລະອຽດຂອງ clinical activities
- ການບ່ຽງແປນໂຄງຮ່າງ.
- ຜົນການກວດສອບປະຕິບັດການໃຊ້ຢາ, ການກວດຮ່າງກາຍ ແລະ ການກວດວິຈໄທາງທ້ອງປະຕິບັດການຂອງອາສາສະມັກ.
- ຂໍ້ມູນອາການທີ່ບໍ່ເພິ່ງປາຖະໜາ (Adverse reactions report) ໂດຍປຽບທຽບລະຫວ່າງຜະລິດຕະພັນທົດສອບ ແລະ ຜະລິດຕະພັນອ້າງອິງ.

9.2. ຜົນການວິເຄາະຂໍ້ມູນທາງ ຟາມາໂກກິເນຕິກ.

- ລະດັບຢາໃນເລືອດທີ່ເວລາຕ່າງໆ ແລະ ສະຖິຕິ.
- ຕາຕະລາງສະແດງຂໍ້ມູນຂອງພາຣາມິເຕີ ທາງຟາມາໂກກິເນຕິກ ຂອງອາສາສະມັກ ແລະ ສະຖິຕິ.
- ຮູບພາບເສັ້ນສະແດງຄວາມສຳພັນຂອງລະດັບສະເລ່ຍຂອງຢາ ໃນພລາສະມາ ແລະ ເວລາຂອງອາສາສະມັກແຕ່ລະຄົນ.

9.3. ຜົນການວິເຄາະທາງສະຖິຕິ.

- ການພິຈາລະນາທາງສະຖິຕິ.
- ສະຫຼຸບຂໍ້ມູນສຳຄັນທາງສະຖິຕິ.
- ສະຫຼຸບຂໍ້ມູນພາຣາມິເຕີທາງສະຖິຕິ.
- ການວິເຄາະຄວາມແປປວນ.
- ການປະເມີນຜົນຂອງຈຳນວນການໃຫ້ຢາ ຊ່ວງເວລາ ແລະ ສູດຕຳລາ.
- ການຄິດໄລ່ 90% Confidence interval ຂອງຜົນຕ່າງ ຫລື ສັດສ່ວນຂອງ ພາຣາມິເຕີ ຫລັກທີ່ຢູ່ໃນຮູບ log transformed.

10. ສະຫຼຸບການສຶກສາ (Conclusion)

11. ເອກສານຄັດຕິດ.

11.1. ໂຄງຮ່າງການອະນຸມັດ (Protocol and approval)

- ໜັງສືອະນຸມັດໂຄງຮ່າງການສຶກສາ ອອກໂດຍ ອົງການຄຸ້ມຄອງດ້ານຢາ (Letter of approval of protocol from FDA)

- ໜັງສືອະນຸມັດຈາກຄະນະກຳມະການວິໄຈປະຈຳສະຖານບັນ/ຄະນະກຳມະການພິຈາລະນາດ້ານຈະລິຍະທຳ (Letter of Approval of Institutional Review Board/Independent Ethical Committee)
 - ໂຄງຮ່າງການສຶກສາ (study protocol)
 - ຕົວຢ່າງໜັງສືສະແດງການຍິນຍອມ (Consent form)
- 11.2. ຂໍ້ມູນຂອງການວິເຄາະ.
- ໂຄຣມາໂຕແກຣມ ຂອງອາສາສະມັກໃນການວິເຄາະຕົວຢ່າງຢ່າງໜ້ອຍ 20%.
 - ໂຄຣມາໂຕແກຣມ ຂອງການກວດສອບວິທີການວິເຄາະ
- 11.3. ໜັງສືຮັບຮອງມາດຕະຖານທີ່ສຶກສາທົດລອງໃນອາສາສະມັກ.

ເອກສານຄັດຕີ 3

ຄຸນສົມບັບຂອງຜູ້ດໍາເນີນການສຶກສາຊີວະສົມມູນ

1. ມີຄຸນວຸດທິການສຶກສາສາມາດຮັບຜິດຊອບວຽກງານສຶກສາວິໄຈໃນມະນຸດໃຫ້ເປັນໄປໄດ້ຢ່າງເໝາະສົມ.
2. ມີຄວາມຄຸ້ມເຄີຍໃນການດໍາເນີນການສຶກສາຢາຕາມທີ່ລະບຸໄວ້ໃນໂຄງຮ່າງ ຄູ່ມືວິໄຈເອກະສານຂອງຢາ ແລະ ຂໍ້ມູນອື່ນໆ ຊຶ່ງຜູ້ໃຫ້ທຶນຮອນການວິໄຈ ສະໜອງໃຫ້.
3. ມີຄວາມຮູ້ ແລະ ໄດ້ຮັບການອົບຮົມກ່ຽວກັບ ຫຼັກການການປະຕິບັດທ້ອງວິເຄາະທີ່ດີ ແລະ ການປະຕິບັດການທົດສອບຢາທີ່ດີ ແລະ ຂໍ້ກຳນົດຂອງ ອົງການຄຸ້ມຄອງດ້ານຢາ.
4. ຍິນຍອມໃຫ້ຜູ້ໃຫ້ທຶນຮອນ ແລະ ເຈົ້າໜ້າທີ່ ອົງການຄຸ້ມຄອງດ້ານອາຫານ ແລະ ຢາ ຕິດຕາມ ແລະ ເຂົ້າກວດສອບວິທີການດໍາເນີນການໄດ້.
5. ມີເວລາພຽງພໍທີ່ຈະດໍາເນີນການສຶກສາວິໄຈພາຍໃນໄລຍະທີ່ກຳນົດໄວ້ໃນໂຄງຮ່າງ.
6. ມີສະຖານທີ່, ເຄື່ອງມື ແລະ ອຸປະກອນ ກວດ, ຕະຫລອດຜູ້ຮ່ວມດໍາເນີນການທີ່ມີຄຸນສົມບັດ ຈຳນວນພຽງພໍ ຈຶ່ງຈະສາມາດດໍາເນີນການສຶກສາ ໄດ້ຢ່າງເໝາະສົມ ແລະ ປອດໄພ ຕະຫລອດໄລຍະທີ່ດໍາເນີນການສຶກສາ.
7. ສາມາດສະເໜີລາຍຊື່ ບຸກຄະລາກອນທີ່ມີຄຸນສົມບັດອື່ນໆ ເຊິ່ງຜູ້ດໍາເນີນການ ໄດ້ມອບໝາຍໜ້າທີ່ທີ່ສໍາຄັນ ກ່ຽວກັບການທົດລອງໃຫ້ເຮັດ (ຜູ້ຮ່ວມດໍາເນີນການ).
8. ມີຄວາມອາດສາມາດໃນການຄັດເລືອກອາສາສະມັກ ຕາມຈຳນວນ ແລະ ໄລຍະເວລາທີ່ກຳນົດ.
9. ສາມາດສະໜອງໃຫ້ມີແພດໝໍ, ທັນຕະແພດ, ບຸກຄະລາກອນທາງການແພດ, ອຸປະກອນການແພດ ແລະ ຢາທີ່ເໝາະສົມ ເຊິ່ງສາມາດໃຫ້ການປິ່ນປົວອາສານສະມັກ ໂດຍສະເພາະກໍລະນີເກີດມີອາການຂ້າງຄຽງຈາກຢາຮຽງແຮງ ທັງໃນໄລຍະທີ່ດໍາເນີນການ ຫລື ຫລັງຈາກນັ້ນ.
10. ຜູ້ດໍາເນີນການຍອມຮັບແລະ ປະຕິບັດຕາມຂໍ້ຕົກລົງດັ່ງນີ້:
 - 10.1. ດໍາເນີນການໃຫ້ສອດຄ່ອງກັບ GCP, ຂໍ້ກຳນົດຂອງອົງການຄຸ້ມຄອງດ້ານອາຫານ ແລະ ຢາ, ຕາມໂຄງຮ່າງການສຶກສາທີ່ຕົກລົງໄວ້ ແລະ ລວມທັງໄດ້ຮັບຄວາມເຫັນດີ ຈາກຄະນະກຳມະການພິຈາລະນາດ້ານຈັນຍາທຳ.
 - 10.2. ປະຕິບັດຕາມຂັ້ນຕອນເກັບບັນທຶກ ແລະ ການລາຍງານຂໍ້ມູນ.
 - 10.3. ອະນຸມັດໃຫ້ຜູ້ ວ່າຈ້າງຫລື ຜູ້ໃຫ້ທຶນຮອນ ແລະ ເຈົ້າໜ້າທີ່ຂອງອົງການຄຸ້ມຄອງອາຫານ ແລະ ຢາ ຕິດຕາມກວດກາ ຂໍ້ມູນໄດ້.
 - 10.4. ເກັບເອກະສານທີ່ຈຳເປັນກ່ຽວກັບການສຶກສາຕາມຂໍ້ກຳນົດຂອງ GCP
 - 10.5. ລົງລາຍເຊັນໃນໂຄງຮ່າງເອກະສານອື່ນໆ ທີ່ກ່ຽວຂ້ອງ ເພື່ອຍິນຍອມປະຕິບັດຕາມຂໍ້ຕົກລົງຕ່າງໆ.