

# การศึกษาชีวสมมูล

(Bioequivalence Study)



**ทรงวุฒิ ยศวิมลวัฒน์**

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

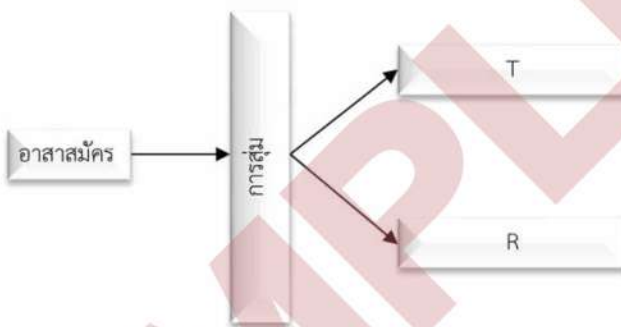
---

# สารบัญ

คำนิยาม	I
คำนำ	III
สารบัญ	VI
สารบัญรูปภาพ	X
สารบัญตาราง	XII
คำย่อ	XIV
<b>บทที่ 1 บทนำ</b>	<b>1</b>
ความสำคัญของยาสามัญต่อระบบสาธารณสุข	2
นิยามของชีวประสิทธิผลและชีวสมมูล	3
ประวัติการศึกษาชีวสมมูล	6
ประเภทของการศึกษาชีวสมมูล	12
กรณีที่ต้องศึกษาชีวสมมูล	14
การศึกษาเปรียบเทียบเพื่อแสดงความสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา	16
บทสรุป	20
เอกสารอ้างอิง	21
<b>บทที่ 2 การออกแบบการทดลองสำหรับการศึกษาชีวสมมูล</b>	<b>25</b>
รูปแบบการศึกษาชีวสมมูล	26
การศึกษาชีวสมมูลแบบไม่ทำซ้ำ	26
การศึกษาชีวสมมูลแบบทำซ้ำ	29
การศึกษาชีวสมมูลแบบเป็นลำดับหรือแบบสองระยะ	31
ขนาดตัวอย่าง	35
อาสาสมัคร	42
การบริหารผลิตภัณฑ์ยา	43
การออกแบบที่เกี่ยวข้องกับเวลา	47
บทสรุป	51
เอกสารอ้างอิง	52

### 1.1.1 การศึกษาชีวสมมูลแบบขนาน (parallel design)

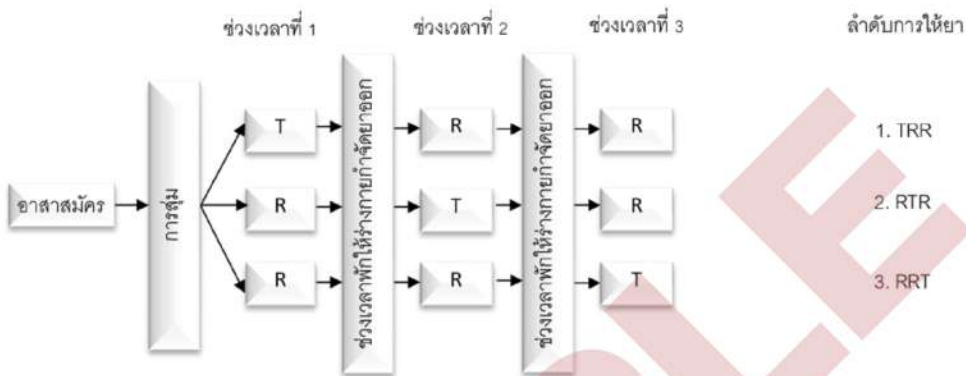
การศึกษาชีวสมมูลในรูปแบบนี้จะแบ่งอาสาสมัครออกเป็นกลุ่มโดยการสุ่มตามจำนวนผลิตภัณฑ์ที่จะใช้ในการศึกษา อาสาสมัครแต่ละกลุ่มจะได้รับผลิตภัณฑ์เพียงชนิดเดียวเท่านั้น ในการศึกษาชีวสมมูลโดยทั่วไปจะประกอบด้วยผลิตภัณฑ์ยาเพียงสองชนิด จึงใช้การสุ่มในการแบ่งอาสาสมัครออกเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง ดังแผนภาพที่แสดงในรูปแบบที่ 2.1



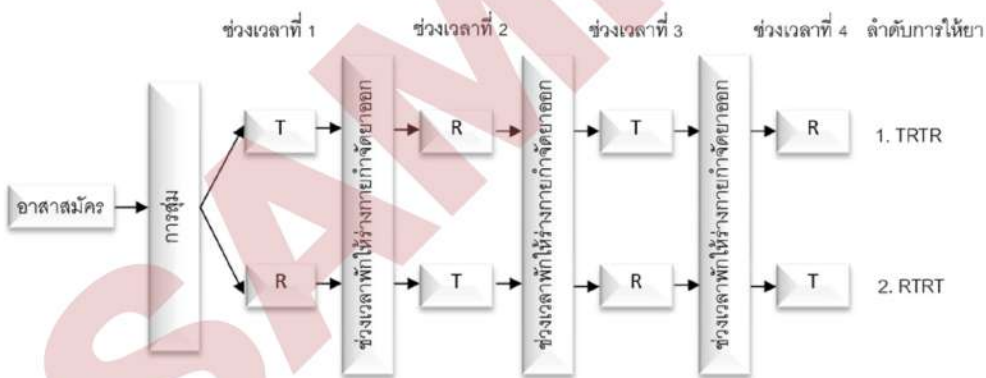
รูปที่ 2.1 แผนภาพรูปแบบการศึกษาชีวสมมูลแบบขนาน (T และ R หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ และ ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง ตามลำดับ)

ในการศึกษาชีวสมมูล หากเลือกใช้รูปแบบการศึกษาชีวสมมูลแบบขนาน โดยปกติจะต้องใช้อาสาสมัครในจำนวนสองเท่าของจำนวนอาสาสมัครที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูลแบบข้ามสลับ เนื่องจากอาสาสมัครได้รับยาเพียงชนิดเดียวตลอดการศึกษาทดลอง นอกจากนี้เนื่องจากอาสาสมัครที่ได้รับยาแต่ละชนิดเป็นคนละคนกัน ควรคัดเลือกอาสาสมัครให้มีคุณลักษณะที่อาจส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยาคู่คล้ายคลึงกันทั้งสองกลุ่ม เช่น อายุ น้ำหนัก เพศ เชื้อชาติ การสูบบุหรี่ และสถานะของการเมแทบอลิซึมยา<sup>1</sup>

สถานการณ์ที่ควรเลือกใช้การศึกษาชีวสมมูลแบบขนาน ได้แก่ ยาที่นำมาทดสอบ มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานมาก หากใช้การศึกษาชีวสมมูลแบบข้ามสลับจะต้องใช้ช่วงเวลาพักให้ร่างกายกำจัดยาออก (washout period) นาน ทำให้อาสาสมัครมีโอกาสสูงที่จะออกจากการศึกษาก่อนการศึกษาเสร็จสิ้น และอาจมีสภาวะของร่างกายที่แตกต่างกันไปมากในขณะที่ได้รับยาในช่วงเวลาแรกและในช่วงเวลาที่สอง



(ก)

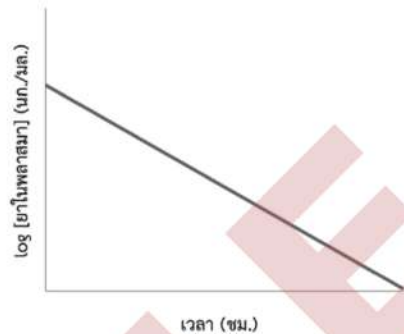


(ข)

รูปที่ 2.3 แผนภาพรูปแบบการศึกษาชีวสมมูล (ก) แบบทำซ้ำบางส่วน และ (ข) แบบทำซ้ำแบบเต็ม (T และ R หมายถึง ผลติภัณฑ์ยาทดสอบและผลติภัณฑ์ยาอ้างอิงตามลำดับ)



(ก)



(ข)

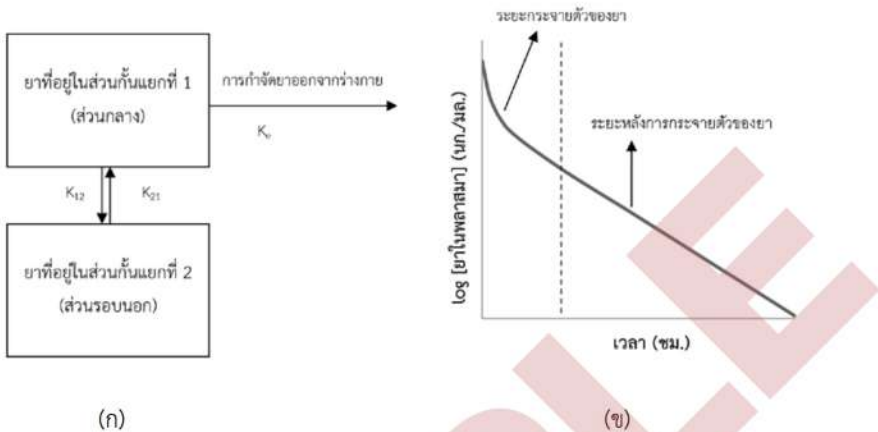
**รูปที่ 5.1** แบบจำลองส่วนกันแยกแบบห้องเดียวสำหรับการให้ยาเข้าหลอดเลือดดำโดยตรงในระยะเวลาด้าน (ก) และกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมาในมาตราส่วนลอการิทึมกับเวลา (ข)

ความเข้มข้นของยาที่เวลาเริ่มต้นจะมีค่าสูงสุดในทันที โดยไม่พบช่วงที่เกิดการดูดซึมและการกระจายตัวของยา เนื่องจากการให้ยาเข้าในหลอดเลือดดำโดยตรงเพียงครั้งเดียวในระยะเวลาด้าน และยากระจายตัวไปทั่วร่างกายอย่างรวดเร็ว กราฟจะมีลักษณะเป็นเส้นตรงที่มีความชันเป็นลบ ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่า หลังจากยาเข้าสู่ร่างกายและกระจายตัวไปทั่วร่างกายอย่างรวดเร็วแล้ว จะเข้าสู่ระยะการกำจัดยาออกจากร่างกายต่อไปเลย การกำจัดยาออกจากร่างกายโดยปกติจะเป็นไปตามจลนศาสตร์แบบอันดับหนึ่ง สมการที่ใช้ในการอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลาสำหรับแบบจำลองนี้ จะเป็นไปดังสมการที่ 5.1 และ 5.2

$$C_t = C_0 e^{-K_e t} \quad \text{[สมการที่ 5.1]}$$

เมื่อเปลี่ยนสมการที่ 5.1 ให้อยู่ในรูปลอการิทึมฐานสิบ จะได้สมการที่ 5.2

$$\log C_t = \log C_0 - \frac{K_e t}{2.303} \quad \text{[สมการที่ 5.2]}$$



รูปที่ 5.2 แบบจำลองส่วนกันแยกแบบสองห้องสำหรับการให้ยาเข้าหลอดเลือดดำโดยตรงในระยะเวลาสั้น (ก) และกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมาในมาตรฐานลอการิทึมกับเวลา (ข)

### 3.3 แบบจำลองส่วนกันแยกแบบห้องเดียวสำหรับยาที่ไม่ได้ให้เข้าหลอดเลือดดำ<sup>3, 4</sup>

แบบจำลองส่วนกันแยกแบบห้องเดียวสำหรับยาที่ไม่ได้ให้เข้าหลอดเลือดดำ สามารถแสดงเป็นแผนภาพแบบกล่องได้ดังรูปที่ 5.3 (ก) จะเห็นได้ว่ามีกล่องที่แสดงถึงยาที่อยู่ในบริเวณที่พร้อมจะดูดซึมเพิ่มเข้ามาในแบบจำลอง กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมาในมาตรฐานลอการิทึมกับเวลาสามารถแสดงได้ดังรูปที่ 5.3 (ข) แบ่งเป็นสองระยะ ได้แก่ ระยะการดูดซึมและระยะการกำจัดยาออกจากร่างกาย ระยะการดูดซึมจะเกิดขึ้นหลังจากเริ่มให้ยาเข้าสู่ร่างกาย ยาที่อยู่ในบริเวณที่พร้อมสำหรับการดูดซึมจะมีปริมาณมาก และมีความเข้มข้นสูงกว่าความเข้มข้นของยาในเลือดมาก อัตราเร็วในการดูดซึมจึงมากกว่าอัตราเร็วในการกำจัดยาออก (กราฟช่วงแรกที่เป็นเส้นโค้งขาขึ้น) จนกระทั่งถึงเวลาที่เกิดพิค ซึ่งเป็นเวลาที่อัตราเร็วในการดูดซึมและอัตราเร็วในการกำจัดยาออกจะเท่ากัน และหลังจากนั้นอัตราเร็วในการกำจัดยาออกจะมีค่ามากกว่าอัตราเร็วในการดูดซึม (กราฟหลังจากเกิดพิคที่เป็นเส้นโค้งขาลง) ซึ่งเป็นผลมาจากปริมาณยาที่เหลืออยู่ในบริเวณที่เกิดการดูดซึมลดน้อยลงไปเรื่อยๆ จนไม่เกิดการดูดซึมยาอย่างมีนัยสำคัญ แล้วจึงเข้าสู่ระยะการกำจัดยาออกจากร่างกาย (กราฟเส้นตรงที่มีความชันเป็นลบ) ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลาสำหรับแบบจำลองส่วนกันแยกแบบห้องเดียวสำหรับยาที่ไม่ได้ให้เข้าหลอดเลือดดำสามารถแสดงได้ดังสมการที่ 5.4

$$C_p = \frac{K_a F X_0}{V(K_a - K_e)} [e^{-K_e t} - e^{-K_a t}] \quad \text{[สมการที่ 5.4]}$$

โดยที่

$K_a$  คือ ค่าคงที่ของอัตราการดูดซึมยา

$K_e$  คือ ค่าคงที่ของอัตราการกำจัดยา

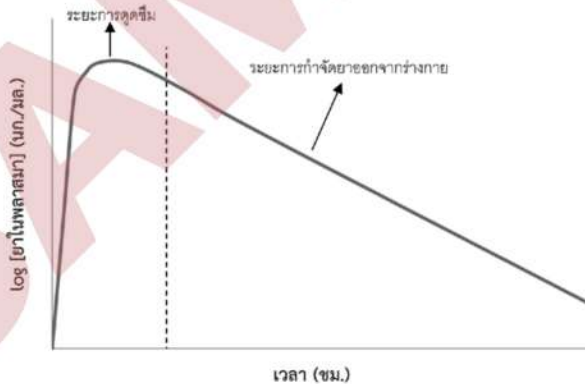
$X_0$  คือ ปริมาณยาที่สามารถดูดซึมได้จากบริเวณที่พร้อมจะดูดซึมที่เวลาเริ่มต้น ( $t=0$ )

$F$  คือ ค่าชีวประสิทธิผลของยา

$V$  คือ ปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) ของยา



(ก)

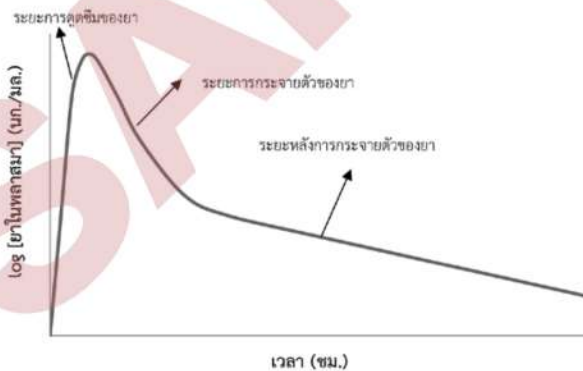
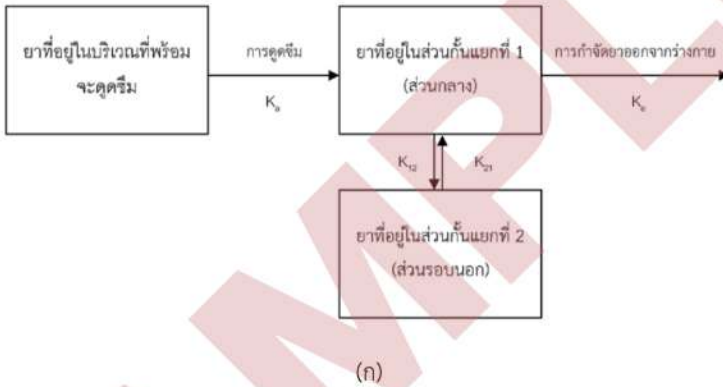


(ข)

รูปที่ 5.3 แบบจำลองส่วนกันแยกแบบห้องเดียวสำหรับยาที่ไม่ได้ให้เข้าหลอดเลือดดำ (ก) และกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมาในมาตราส่วนลอการิทึมกับเวลา (ข)

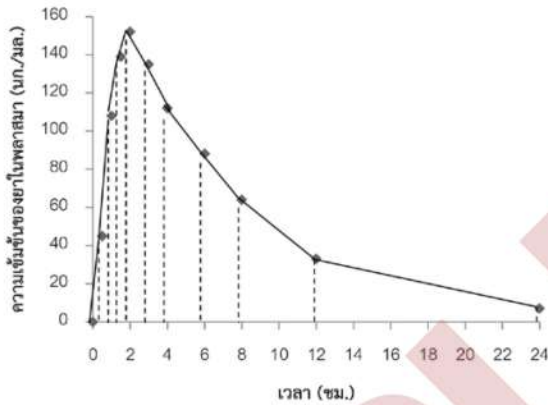
### 3.4 แบบจำลองส่วนกันแยกแบบสองห้องสำหรับยาที่ไม่ได้ให้เข้าหลอดเลือดดำ<sup>3, 4</sup>

แผนภาพแบบกล่องและกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมาในมาตราส่วนลอการิทึมกับเวลาสำหรับแบบจำลองส่วนกันแยกแบบสองห้องสำหรับยาที่ไม่ได้ให้เข้าหลอดเลือดดำมีลักษณะดังที่แสดงไว้ในรูปที่ 5.4 (ก) และ (ข) แบบจำลองประกอบด้วยสามระยะ ได้แก่ ระยะการดูดซึม ระยะการกระจายตัวของยา และระยะหลังการกระจายตัวของยา สมการความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลาจะมีความซับซ้อนขึ้น จึงไม่ได้แสดงไว้ในที่นี้ โดยจะประกอบไปด้วยพจน์ที่เป็นเลขชี้กำลังจำนวน 3 พจน์ ซึ่งเป็นตัวแทนสำหรับแต่ละระยะ



รูปที่ 5.4 แบบจำลองส่วนกันแยกแบบสองห้องสำหรับยาที่ไม่ได้ให้เข้าหลอดเลือดดำ (ก) และกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมาในมาตราส่วนลอการิทึมกับเวลา (ข)





รูปที่ 5.5 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สามารถหาได้จากกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา มีดังต่อไปนี้

#### 4.1 พื้นที่ใต้เส้นโค้งของกราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา (Area Under Curve; AUC)

เป็นพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เป็นตัวแทนที่แสดงถึงปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย แต่ไม่สามารถใช้บอกถึงปริมาณตัวยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้โดยตรง จนกว่าจะนำไปเปรียบเทียบกับพื้นที่ใต้เส้นโค้งของกราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลาของผลิตภัณฑ์ยาที่ทราบว่ามี การดูดซึมของยาอย่างสมบูรณ์เสียก่อน เช่น ผลิตภัณฑ์ยาที่ให้เข้าสู่ร่างกายทางหลอดเลือดดำ เป็นต้น แบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่ พื้นที่ใต้เส้นโค้งของกราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาตั้งแต่เวลาเริ่มต้นจนถึงจุดเวลาสุดท้ายที่สามารถวัดระดับยาได้ ( $AUC_{0 \rightarrow t}$ ) และพื้นที่ใต้เส้นโค้งของกราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาตั้งแต่เวลาเริ่มต้นจนถึงเวลานั้นหรือ ( $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ) โดยมีวิธีการหาค่าได้ดังต่อไปนี้

ผลิตภัณฑ์ยาชนิดเดียวกันมักมีจำหน่ายในท้องตลาดมากกว่าหนึ่งชนิด ได้แก่ ยาต้นแบบที่ผลิตขึ้นโดยบริษัทผู้วิจัยและพัฒนา และยาสามัญที่ผลิตขึ้นโดยบริษัทอื่น เพื่อเป็นทางเลือกสำหรับนำมาใช้ทดแทนยาต้นแบบ การแข่งขันทางการค้าทำให้ผลิตภัณฑ์ยามีราคาถูกลง และช่วยให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้อย่างทั่วถึงมากขึ้น มีคำถามเกิดขึ้นเสมอเมื่อแพทย์สั่งยาสามัญหรือเภสัชกรจ่ายยาสามัญให้แก่ผู้ป่วยว่า มีความเท่าเทียมกันทางการรักษากับยาต้นแบบหรือไม่ การศึกษาชีวสมมูลสามารถให้คำตอบสำหรับคำถามดังกล่าวได้

หนังสือเล่มนี้กล่าวถึงการศึกษาชีวสมมูลในทุกมิติ ตั้งแต่ ประวัติและความเป็นมาของการศึกษาชีวสมมูล การออกแบบการทดลองสำหรับการศึกษาชีวสมมูล การดำเนินการศึกษาวิจัยทางคลินิก การวิเคราะห์ตัวอย่างชีวภาพ การวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ และการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ นอกจากนี้ผู้เขียนได้รวบรวมองค์ความรู้ที่เกี่ยวข้องเพิ่มเติม ได้แก่ การขอยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลบนพื้นฐานของระบบการจำแนกประเภทตัวยาตามชีวเภสัชกรรม และข้อพิจารณาในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาสามัญให้มีชีวสมมูล ซึ่งจะเป็นประโยชน์สำหรับบริษัทผลิตยาสามัญเพื่อใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาตัวรับต่อไป



CHIANG MAI  
UNIVERSITY PRESS

ISBN: 978-616-398-199-8



9 786163 981998

ราคา 350 บาท