

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
Food and Drug Administrationวารสารอาหารและยา
ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 (2568): กันยายน - ธันวาคม
<https://he01.tci-thaijo.org/index.php/fdajournal/index>THAI FOOD AND DRUG JOURNAL
Vol. 32 No. 3 (2025): September - December

การตรวจตราด้านชีวสมมูล และการเขียน Corrective and Preventive Action (CAPA) (ตอนที่ 1)

รัชดา โดอนันต์¹¹กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ที่อยู่ติดต่อ: รัชดา โดอนันต์ กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา 88/24 ตำบลตลาดขวัญ อำเภอเมืองนนทบุรี จังหวัดนนทบุรี 11000 rattofda@gmail.com

Bioequivalence Inspection and Corrective and Preventive Actions (CAPA) Part 1

Rachada To-a-nan¹¹Medicines Regulation Division, Food and Drug Administration, Thailand

Contact address: Rachada To-a-nan, Medicines Regulation Division, Food and Drug Administration, 88/24, Tambon Talad Khwan, Amphoe Mueang Nonthaburi, Nonthaburi, 11000, Thailand, rattofda@gmail.com

Received: 18 July 2025, Revised: 13 August 2025, Accepted: 29 September 2025

ในยุคปัจจุบัน แม้ว่าวิทยาการทางการแพทย์จะมีความก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว แต่ยังมีโรคต่าง ๆ อุบัติใหม่หรืออุบัติซ้ำเกิดขึ้น จึงทำให้มีความท้าทายและปัญหาในการรักษาพยาบาลอยู่ตลอดเวลา โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อการเกิดพ้องกับสภาวะเศรษฐกิจโลกถดถอย การเข้าถึงยาที่มีประสิทธิภาพ คุณภาพ ความปลอดภัย และราคาสมเหตุสมผล จึงกลายเป็นปัจจัยที่มีความสำคัญยิ่งต่อระบบสาธารณสุขทั่วโลก ยาสามัญ (generic drugs) จึงมีบทบาทสำคัญในการเป็นทางเลือกการรักษาที่มีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับยาต้นแบบ (innovator drugs) ในราคาที่สามารเข้าถึงได้มากกว่า¹⁻² อย่างไรก็ตาม การยอมรับยาสามัญเหล่านี้ไปใช้ขึ้นอยู่กับหลักฐานการพิสูจน์ชี้ชัดเจนนว่ายาล่าช้ามีความเท่าเทียมกับยาต้นแบบในแง่ของประสิทธิภาพและประสิทธิผลการรักษา รวมทั้งความปลอดภัย ในปัจจุบัน หลักฐานสำคัญที่แสดงความเท่าเทียม

ดังกล่าว ได้แก่ การแสดงความชีวสมมูล (bioequivalence) กับยาต้นแบบ ซึ่งหมายถึงการที่ยาทั้งสองชนิดมีอัตราและปริมาณการดูดซึมสารสำคัญในการออกฤทธิ์ของยาเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญภายใต้สภาวะเดียวกัน รวมทั้งต้องมีคุณภาพของยาอยู่ในระดับมาตรฐานเดียวกัน³⁻⁴

หลักฐานการพิสูจน์ความเป็นชีวสมมูลของยาสามัญเปรียบเทียบกับยาต้นแบบจะดำเนินการโดยผ่านการศึกษาด้านชีวเภสัชกรรม (biopharmaceutical studies) ซึ่งต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีปฏิบัติที่ดี (Good Practice: GxP) อย่างเคร่งครัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลักเกณฑ์วิธีปฏิบัติที่ดีในการศึกษาทางคลินิก (Good Clinical Practice: GCP) สำหรับการทำการศึกษาในอาสาสมัคร หลักเกณฑ์วิธีปฏิบัติที่ดีในห้องปฏิบัติการ (Good Laboratory Practice: GLP) สำหรับการทำชีววิเคราะห์

(Bioanalysis) และหลักเกณฑ์วิธีปฏิบัติที่ดีในการผลิต (Good Manufacturing Practice: GMP) สำหรับกระบวนการเตรียมแยกผลิตภัณฑ์ยาไว้ให้อาสาสมัครเฉพาะคนเพื่อใช้ในการศึกษา⁵⁻⁷ เพื่อให้มีความมั่นใจในความถูกต้อง ความน่าเชื่อถือ และความสมบูรณ์ของข้อมูลที่ได้จากการศึกษาชีวสมมูล หน่วยงานกำกับดูแลด้านยา (regulatory authorities) ได้แก่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) จึงได้กำหนดให้มีการตรวจตราด้านชีวสมมูล (bioequivalence inspection) ซึ่งหมายถึงกระบวนการตรวจตราด้านชีวสมมูลคุณภาพมาตรฐานขององค์กรที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาชีวสมมูลโดยหน่วยงานกำกับดูแล เพื่อประเมินความสอดคล้องของการดำเนินการศึกษากับมาตรฐานสากลและข้อกำหนดหรือกฎหมายเฉพาะของแต่ละประเทศ การตรวจตราด้านชีวสมมูลนี้มุ่งเน้นไปที่ระบบคุณภาพขององค์กรที่ดำเนินการศึกษา การปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ GCP, GLP, และ GMP ตลอดจนการปฏิบัติตามข้อกำหนดทางกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับทุกแง่มุมของการศึกษาชีวสมมูล ตั้งแต่การวางแผน การดำเนินการ การวิเคราะห์ ไปจนถึงการรายงานผล⁸⁻⁹ รวมถึงตรวจตราด้านชีวสมมูล ความถูกต้องและน่าเชื่อถือของข้อมูลที่ได้จากการศึกษาชีวสมมูล ซึ่งการตรวจตรานี้มีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งที่ส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยสูงสุดคือการปกป้องสุขภาพของประชาชน โดยเป็นกระบวนการในการตรวจตราด้านชีวสมมูลทุกองค์ประกอบของการดำเนินการศึกษาชีวสมมูล เพื่อเป็นการยืนยันว่ายาสามัญที่เข้าสู่ตลาดนั้นมีคุณภาพและประสิทธิภาพเทียบเท่ากับยาต้นแบบอย่างแท้จริง¹⁰ นอกจากนี้ การตรวจตราด้านชีวสมมูลจะเป็นการช่วยระบุข้อบกพร่องที่อาจเกิดขึ้นในกระบวนการดำเนินการศึกษา ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อความน่าเชื่อถือของข้อมูลและต่อคุณภาพของยา¹¹ และส่งผลให้องค์กรที่ดำเนินการศึกษาสามารถพัฒนาคุณภาพในทุกด้านของ

การศึกษาชีวสมมูลผ่านกระบวนการแก้ไขข้อบกพร่อง มาตรการแก้ไขและป้องกันการเกิดซ้ำ บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอภาพรวมที่ครอบคลุม การตรวจตราด้านชีวสมมูลของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา การตอบข้อบกพร่องของระบบที่ผู้รับการตรวจได้รับจากการตรวจตราด้านชีวสมมูล ซึ่งในบทความภาคแรกนี้ประกอบด้วยหัวข้อ ความหมายของการศึกษาชีวสมมูลและการตรวจตราด้านชีวสมมูล ความสำคัญของการตรวจตราด้านชีวสมมูล ประวัติเกี่ยวกับด้านชีวสมมูลในประเทศไทย และหลักการบริหารจัดการคุณภาพในการศึกษาชีวสมมูล โดยเจาะลึกถึงหลักการ มาตรฐาน ข้อกำหนด และความท้าทายที่เกี่ยวข้อง เพื่อให้ผู้ที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการศึกษาชีวสมมูลมีความเข้าใจที่ลึกซึ้งยิ่งขึ้นเกี่ยวกับกระบวนการสำคัญนี้ และสามารถนำไปประยุกต์ใช้พัฒนาต่อยอดเพื่อการยกระดับคุณภาพของการศึกษาชีวสมมูล ให้บรรลุเป้าหมายสูงสุดคือมีอาสาสมัครที่มีประสิทธิภาพ ประสิทธิผล และความปลอดภัยในท้องตลาดของประเทศไทยที่เทียบเท่ากับระดับสากล

1. ความหมายของการศึกษาชีวสมมูล (Bioequivalence Study) และการตรวจตราด้านชีวสมมูล (Bioequivalence Inspection)

1.1 การศึกษาชีวสมมูล (bioequivalence study) หมายถึง การศึกษาที่มีวัตถุประสงค์ในการหาความสัมพันธ์เทียบกันระหว่างยาสามัญและยาต้นแบบในแง่ของชีวประสิทธิผล (bioavailability) ที่เท่าเทียมกัน ภายใต้เงื่อนไขการทดลองเดียวกัน ซึ่งชีวประสิทธิผลคืออัตราและปริมาณของการดูดซึมตัวยาคือสำคัญจากตำรับยาเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต การศึกษาชีวสมมูลเป็นการทดสอบทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ที่โดยทั่วไปจะทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี เปรียบเทียบระดับยาในเลือดของยาสามัญกับยาต้นแบบ

เพื่อยืนยันว่ายาสามัญจะออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ในร่างกายได้ใกล้เคียงกับยาต้นแบบ¹²

1.2 การตรวจตราด้านชีวสมมูล (bioequivalence inspection) หมายถึง กระบวนการตรวจประเมินมาตรฐานของศูนย์การศึกษาชีวสมมูลโดยหน่วยงานกำกับดูแล (regulatory authorities) คือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อประเมินความสอดคล้องของการดำเนินการศึกษาเทียบกับมาตรฐานสากลและข้อกำหนดเฉพาะของประเทศ โดยมุ่งเน้นไปที่การปฏิบัติตามหลักปฏิบัติที่ดีในการดำเนินการวิจัยทางคลินิก (GCP) หลักปฏิบัติที่ดีในห้องปฏิบัติการ (GLP) และหลักเกณฑ์วิธีปฏิบัติที่ดีในการผลิต (GMP) รวมถึงความถูกต้องและน่าเชื่อถือของข้อมูลที่ได้จากการศึกษาชีวสมมูล¹³⁻¹⁴

การตรวจตราด้านชีวสมมูลจะครอบคลุมหลายส่วนงานที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาชีวสมมูล ซึ่งขอบเขตการตรวจตราจะหมายรวมถึงในแง่ของอาคารสถานที่ขององค์กรที่ดำเนินการศึกษาทุกส่วน บุคลากรหรือเจ้าหน้าที่ผู้ปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้อง อุปกรณ์/เครื่องมือ และสารเคมีที่ใช้ในการศึกษา โดยการดำเนินการศึกษาต้องเป็นไปตามหลักปฏิบัติที่ดีต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง ครอบคลุมไปจนถึงการวิเคราะห์ข้อมูลดิบที่ได้จากการศึกษา (raw data analysis) การแปลและสรุปผลการศึกษา การจัดทำรายงานที่มีความเที่ยงตรงและสะท้อนข้อมูลดิบจากการศึกษา สถานที่ ระบบการเก็บเอกสารและข้อมูลต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา รวมถึงระบบคุณภาพในทุกส่วนขององค์กรที่ดำเนินการศึกษา ทั้งนี้ กระบวนการตรวจตราจะมีการตรวจสอบเทียบกับข้อกำหนดต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องรวมถึงกฎระเบียบของประเทศ แบ่งเป็นการศึกษาที่สำคัญ 3 ส่วน ได้แก่

- หน่วยงานวิจัยทางคลินิก (clinical Research unit) ซึ่งจะมีขอบข่ายการตรวจตราด้านชีวสมมูลตั้งแต่กระบวนการคัดเลือกอาสาสมัคร

การให้ยา การเก็บตัวอย่างเลือด การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ และการดูแลอาสาสมัครในระหว่างทำการศึกษาไปจนถึงระยะสิ้นสุดการศึกษา และในยาบางชนิดอาจต้องมีการติดตามอาสาสมัครภายหลังจากสิ้นสุดการศึกษาต่อไปอีกระยะหนึ่ง

- ห้องปฏิบัติการวิเคราะห์ (bioanalytical laboratory) จะมีการตรวจตราด้านชีวสมมูลเพื่อตรวจสอบวิธีการวิเคราะห์ด้วยในเลือดว่ามีพารามิเตอร์ต่าง ๆ เป็นไปตามหลักเกณฑ์หรือไม่ เช่น ความแม่นยำ ความเที่ยงตรงของเครื่องมือและวิธีวิเคราะห์ การสามารถทำการวิเคราะห์ซ้ำได้ รวมถึงการสอบเทียบเครื่องมือ และการจัดเก็บตัวอย่าง

- การบริหารจัดการและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ (data management and biostatistics analysis) จะตรวจตราการบันทึกข้อมูล การจัดการข้อมูล การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์และสถิติ ซึ่งหมายรวมถึงการตรวจตราซอฟต์แวร์หรือโปรแกรมที่ใช้วิเคราะห์ และการจัดทำรายงาน

2. ความสำคัญของการตรวจตราด้านชีวสมมูล

การตรวจตราด้านชีวสมมูลมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อทั้งผู้ป่วย ผู้ผลิตยา และหน่วยงานกำกับดูแล ดังนี้

2.1 การรับรองคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา

วัตถุประสงค์หลักของการตรวจตราด้านชีวสมมูลคือการยืนยันว่ายาสามัญที่ยื่นขออนุมัติทะเบียนตำรับยามีคุณภาพและประสิทธิภาพเทียบเท่ากับยาต้นแบบอย่างแท้จริง ซึ่งหมายถึงการออกฤทธิ์ ทางคลินิกที่เหมือนกัน และมีความปลอดภัยในระดับที่สามารถยอมรับได้เท่าเทียมกับยาต้นแบบ การตรวจตราด้านชีวสมมูลในองค์กรที่ดำเนินการศึกษาชีวสมมูล จะช่วยป้องกันยาที่ไม่ได้มาตรฐานเข้าสู่ตลาด ซึ่งอาจเป็นอันตรายต่อ

ผู้ป่วย¹⁵ หากดำเนินการศึกษาถูกต้องตามหลักเกณฑ์ และแนวปฏิบัติที่ดีต่าง ๆ แล้วพบว่ายาสามัญ ไม่เท่าเทียมกับยาต้นแบบในแง่ของประสิทธิผล และความปลอดภัย กล่าวคือไม่มีความชีวสมมูลกัน จะส่งผลให้ยาสามัญดังกล่าวไม่สามารถได้รับการ ขึ้นทะเบียนตำรับ ซึ่งเป็นการป้องกันผลิตภัณฑ์ ยาสามัญที่ไม่ได้คุณภาพตามมาตรฐานเข้าสู่ตลาด ในประเทศไทยต่อไป

2.2 การสร้างความน่าเชื่อถือในกระบวนการอนุมัติยาสามัญ

ข้อมูลจากการศึกษาชีวสมมูลเป็นหลักฐาน สำคัญที่ใช้ในการอนุมัติทะเบียนตำรับยาสามัญ การตรวจตราด้านชีวสมมูลช่วยให้มั่นใจว่าข้อมูล เหล่านั้นถูกต้อง สมบูรณ์ และน่าเชื่อถือ โดยไม่มี การปลอมแปลงหรือบิดเบือน ซึ่งสิ่งเหล่านี้จะเป็น หลักฐานที่มีความสำคัญอย่างยิ่งอันเป็นรากฐาน ในการสร้างความเชื่อมั่นของบุคลากรทางด้าน สาธารณสุขและผู้ป่วยต่อยาสามัญ¹²

2.3 การส่งเสริมการปฏิบัติตามมาตรฐานสากล

การตรวจตราด้านชีวสมมูลจะเป็นการ ตรวจตราที่ทำให้ผู้ดำเนินการศึกษาชีวสมมูลต้อง ปฏิบัติตามแนวปฏิบัติที่ดีต่าง ๆ (คือ GCP, GLP, และ GMP) อย่างเคร่งครัด ซึ่งเป็นการยกระดับ มาตรฐานการวิจัยและพัฒนาในอุตสาหกรรมยา ทำให้ข้อมูลที่ได้เป็นที่ยอมรับในระดับสากล และ ส่งเสริมการขึ้นทะเบียนยาในประเทศอื่น ๆ ได้¹³

2.4 การปกป้องสิทธิและสวัสดิภาพของอาสาสมัคร

การตรวจตราด้านชีวสมมูลด้าน GCP ในหน่วยงานวิจัยทางคลินิกสร้างความมั่นใจว่า การดำเนินการศึกษาเป็นไปตามหลักจริยธรรม มีการขอความยินยอมจากอาสาสมัครอย่างถูกต้อง การดูแลอาสาสมัครเป็นไปตามหลักเกณฑ์ และ มีการบันทึกอาการไม่พึงประสงค์อย่างครบถ้วน¹⁴

2.5 การควบคุมและลดความเสี่ยง การตรวจตราด้านชีวสมมูลช่วยระบุข้อบกพร่อง ช่องว่าง (gap) หรือความไม่สอดคล้องกับหลักเกณฑ์ ในการดำเนินงาน ซึ่งหากปล่อยไว้อาจนำไปสู่ ความคลาดเคลื่อนของข้อมูลหรือความล้มเหลว ในการศึกษา การแก้ไขข้อบกพร่องเหล่านี้้อย่าง ทันทีที่ช่วยลดความเสี่ยงจากยาที่ไม่มีประสิทธิภาพ และประสิทธิผลอาจเข้าสู่ตลาด รวมทั้งการมีระบบ คุณภาพซึ่งทำให้เกิดแนวทางในการป้องกันการเกิด ข้อบกพร่อง ส่งผลให้ลดอัตราการเกิดข้อบกพร่องได้

3. ประวัติเกี่ยวกับด้านชีวสมมูลในประเทศไทย

จุดเริ่มต้นของหลักการชีวสมมูลมาจาก ประเทศสหรัฐอเมริกาอันมีที่มาจากจากการพบปัญหา ผลการรักษาของยากลุ่มที่มีดัชนีการรักษาแคบ ที่ต่างชื่อการค้ากันในปี ค.ศ. 1970 หลังจากนั้น โลกจึงมีการตื่นตัวเกี่ยวกับการพิสูจน์สูตรตำรับ ยาสามัญในแง่ประสิทธิภาพ ประสิทธิผล และ ความปลอดภัยเทียบกับยาต้นแบบ และได้พัฒนา ความรู้ในด้านที่เกี่ยวข้องจนมีการออกหลักเกณฑ์ เพื่อเป็นแนวทางในการดำเนินการศึกษาชีวสมมูล ที่ชัดเจนยิ่งขึ้นในเวลาต่อมา ซึ่ง อย. ยอมรับ หลักเกณฑ์ของสหภาพยุโรปที่บัญญัติขึ้นในปี ค.ศ. 2010 เป็นหลักในการพิจารณารายงาน การศึกษาชีวสมมูล ประวัติเกี่ยวกับด้านชีวสมมูล ของประเทศไทยมีดังต่อไปนี้

พ.ศ. 2543: สำนักงานคณะกรรมการ อาหารและยาเริ่มกำหนดหลักเกณฑ์และแนวปฏิบัติ ในการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญ

พ.ศ. 2547: การปรับมาตรฐานเข้าสู่ระดับ เอเชีย โดยกลุ่มประเทศอาเซียนได้ออกแนวทาง การศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูล (ASEAN guideline for conduct of bioavailability and bioequivalence studies) เป็นครั้งแรกโดยปรับจาก แนวทางของสหภาพยุโรป เพื่อใช้เป็นมาตรฐานร่วมกัน

พ.ศ. 2549: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาปรับปรุงหลักเกณฑ์ให้สอดคล้องกับอาเซียน โดยกองควบคุมยา (ชื่อในขณะนั้น) ได้ปรับปรุงหลักเกณฑ์และแนวปฏิบัติในการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญ ฉบับ พ.ศ. 2543 ให้มีความสอดคล้องกับแนวทางของอาเซียน

พ.ศ. 2555: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศให้สามารถนำผลการศึกษาชีวสมมูลจากต่างประเทศมาประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่มีความจำเป็นเร่งด่วนหรือมีความสำคัญทางด้านสาธารณสุข โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ประกาศอนุญาตให้นำผลการศึกษาชีวสมมูลจากสถาบันหรือห้องปฏิบัติการที่เชื่อถือได้ กล่าวคือได้รับการรับรองจากองค์กรรัฐบาลแห่งชาติจากต่างประเทศ มาใช้ประกอบการขึ้นทะเบียนยาสามัญใหม่ในประเทศไทยได้ เพื่อเร่งรัดการขึ้นทะเบียนยาที่จำเป็น โดยเฉพาะยาที่จำเป็นเร่งด่วนทางสาธารณสุข

พ.ศ. 2560: ในเดือนพฤศจิกายน ประเทศไทยและประเทศสมาชิกอาเซียนครบทั้ง 10 ประเทศ ได้ลงนามข้อตกลงยอมรับร่วม ASEAN Mutual Recognition Arrangement for Bioequivalence Study Reports of Generic Medicinal Products (ASEAN BE MR) เพื่อการยอมรับรายงานการศึกษาชีวสมมูลที่ดำเนินการในศูนย์การศึกษาชีวสมมูลที่ได้รับการรับรองมาตรฐาน และขึ้นบัญชีของอาเซียน (ASEAN listed BE center) เมื่อได้รับการตรวจตราโดยคณะผู้เชี่ยวชาญของอาเซียน (Panel of Experts) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดการทำการศึกษาชีวสมมูลซ้ำซ้อนกันในกลุ่มประเทศสมาชิก ซึ่งมีประโยชน์ไม่เพียงแต่ในแง่จริยธรรม กล่าวคือไม่ต้องดำเนินการศึกษาของยาชื่อการค้าเดียวกันในมนุษย์ซ้ำซ้อน และยังเป็นการลดต้นทุนในการผลิตยา ซึ่งจะส่งผลทำให้ยาสามัญมีราคาถูกลงได้

พ.ศ. 2566: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้ประกาศ แนวทางการตรวจตราด้านชีวสมมูล (Bioequivalence Inspection) เพื่อรับรองมาตรฐานศูนย์การศึกษาชีวสมมูลโดยสมัครใจ แสดงให้เห็นถึงการกำกับดูแลที่เข้มงวดขึ้นและมุ่งสู่การพัฒนาเพื่อยกระดับศูนย์การศึกษาชีวสมมูลของประเทศไทยให้มีมาตรฐานทัดเทียมกับนานาชาติ และมีคุณภาพเป็นที่น่าเชื่อถือ

4. หลักการบริหารจัดการคุณภาพในการศึกษาชีวสมมูล (Quality Management (QM) in Bioequivalence Study)

การบริหารจัดการคุณภาพในการศึกษาชีวสมมูลครอบคลุมกระบวนการดำเนินงานที่เป็นระบบและมีการวางแผน เพื่อให้มั่นใจว่าการศึกษาดำเนินไปอย่างถูกต้อง และข้อมูลที่สร้างขึ้นได้รับการบันทึก และรายงานโดยสอดคล้องกับระเบียบข้อบังคับและหลักการทางวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง⁶ ซึ่งรวมถึงการจัดตั้งและบำรุงรักษาระบบบริหารจัดการคุณภาพ (Quality Management System: QMS) ที่แข็งแกร่ง ซึ่งประกอบด้วยสององค์ประกอบหลักคือ:

1. การประกันคุณภาพ (Quality Assurance: QA): เป็นกระบวนการที่มุ่งเน้นไปที่การป้องกันข้อผิดพลาด โดยการจัดทำและตรวจสอบขั้นตอน กระบวนการ และระบบเพื่อทำให้มั่นใจว่ากิจกรรมทั้งหมดของการศึกษาเป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนด QA มีบทบาทเชิงรุกในการประเมินและปรับปรุงกระบวนการต่าง ๆ เช่น การพัฒนาโครงสร้างการศึกษา การฝึกอบรมบุคลากร และการจัดทำขั้นตอนปฏิบัติงานมาตรฐาน (Standard Operating Procedures : SOPs)^{1,5}

2. การควบคุมคุณภาพ (Quality Control: QC): เป็นกระบวนการที่มุ่งเน้นไปที่การระบุและแก้ไขข้อผิดพลาดในระหว่างการศึกษา QC เป็นมาตรการเชิงรับที่ตรวจสอบความถูกต้อง

ของข้อมูล การวิเคราะห์ตัวอย่าง และความสอดคล้องกับขั้นตอนปฏิบัติงานมาตรฐาน (SOPs) ที่กำหนดไว้ในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการ⁵

ความสำคัญของการบริหารจัดการคุณภาพในการศึกษาชีวสมมูล

1. ส่งผลต่อความปลอดภัยในการใช้ยาสามัญของผู้ป่วย การศึกษาชีวสมมูลที่ดำเนินการจากศูนย์การศึกษาชีวสมมูลที่มีระบบการจัดการคุณภาพที่เข้มแข็ง หากผลพบว่ามีความชีวสมมูลกันจะเป็นการรับรองที่แท้จริงว่ายาสามัญผลการรักษาเทียบเท่ากับยาต้นแบบจริง ทำให้ผู้ป่วยสามารถเปลี่ยนยาหรือสามารถใช้ยาที่มีตัวยาสำคัญเดียวกัน สลับสับเปลี่ยนชื่อการค้าได้อย่างปลอดภัยโดยไม่กระทบต่อประสิทธิภาพหรือเพิ่มอาการไม่พึงประสงค์

2. สร้างความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของข้อมูล เพื่อสร้างความมั่นใจว่าข้อมูลการศึกษามีความถูกต้อง สมบูรณ์ และน่าเชื่อถือ ซึ่งเป็นพื้นฐานสำคัญสำหรับการอนุมัติรายงานจากหน่วยงานกำกับดูแล

3. เป็นการปฏิบัติตามกฎระเบียบ ตอบสนองข้อกำหนดที่เข้มงวดของหน่วยงานด้านสุขภาพทั่วโลก อำนวยความสะดวกในการอนุมัติทะเบียนตำรับยาก่อนออกสู่ท้องตลาด และป้องกันความล่าช้าหรือการปฏิเสธรายงานที่อาจทำให้เสียค่าใช้จ่าย เสียเวลา และเสียทรัพยากรเพิ่มขึ้น

4. เพื่อให้แน่ใจว่าการศึกษาชีวสมมูลได้ดำเนินการอย่างมีจริยธรรม ยึดมั่นในหลักการทางจริยธรรมในการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์

5. เกิดประสิทธิภาพและประสิทธิผลด้านต้นทุน ระบบการบริหารจัดการคุณภาพที่สามารถนำไปใช้อย่างดี โดยที่รักษาความต่อเนื่องในการพัฒนาได้ จะทำให้สามารถป้องกันข้อผิดพลาดที่มีราคาสูง การเกิดซ้ำของข้อผิดพลาดบกพร่องซึ่งจะทำให้กระบวนการดำเนินงานมีประสิทธิภาพมากขึ้น

แนวทางกำกับดูแลที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาชีวสมมูลอยู่ภายใต้ข้อบังคับที่เข้มงวดหลายประการ เพื่อรับรองความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของผลการศึกษา ซึ่งรวมถึง:

1. หลักเกณฑ์ปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice, GCP) เป็นมาตรฐานสากลด้านจริยธรรมและวิทยาศาสตร์ซึ่งมีความสำคัญสูงสุดสำหรับการศึกษาใด ๆ ที่เกี่ยวข้องกับผู้เข้าร่วมการวิจัยที่เป็นมนุษย์ ซึ่งใช้สำหรับการออกแบบ การศึกษาวิจัย การดำเนินการ การบันทึก และการรายงานการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์¹ ซึ่งสำหรับการศึกษาชีวสมมูลแล้ว GCP จะครอบคลุมทุกภาคส่วนที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา โดยองค์ประกอบที่สำคัญได้แก่

1.1 ผู้ให้ทุนการศึกษาวิจัย (sponsor) ซึ่งเป็นผู้ที่มีความรับผิดชอบสูงสุดในการศึกษาวิจัยในมนุษย์ ในแง่ของคุณภาพและความถูกต้อง น่าเชื่อถือของการศึกษา โดยมีหน้าที่รับผิดชอบตาม GCP ในการจัดให้มีระบบการจัดการความเสี่ยง การออกแบบการศึกษา ระบบการบันทึกและจัดการเอกสารต่าง ๆ ของการศึกษา โดยจะดูแลตั้งแต่ การบันทึก การตรวจสอบ การยืนยัน การแก้ไข ข้อผิดพลาด การถ่ายโอนข้อมูลอย่างปลอดภัย การเก็บรักษาบันทึก ไปจนถึงการทำลายข้อมูลอย่างเหมาะสม รวมทั้งต้องเป็นผู้ควบคุมกำกับ การดำเนินการศึกษาให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์ การจัดหาผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบและยาทดสอบให้แก่ผู้ดำเนินการศึกษา และจัดให้มีระบบการรายงานข้อมูลความปลอดภัยที่เกิดขึ้นในการศึกษาด้วย

1.2 ผู้ทำการศึกษาวิจัย (investigator) ที่ต้องมีคุณสมบัติเหมาะสม มีจำนวนเพียงพอ โดย GCP จะให้ความสำคัญในกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับอาสาสมัครหรือผู้เข้าร่วมการศึกษา (study subject) เช่น การขอความยินยอมโดยได้รับแจ้งข้อมูล (informed consent) การบริหารยา การเก็บตัวอย่าง การเฝ้าระวังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

และการจัดการข้อมูลทางคลินิก เพื่อให้แน่ใจว่า การศึกษาชีวสมมูลนั้นมีการดำเนินงานวิจัยอย่าง มีจริยธรรม มีการปกป้องสิทธิ ความเป็นส่วนตัว และ ความเป็นอยู่ที่ดีของอาสาสมัคร และความน่าเชื่อถือ ของข้อมูลทางคลินิก รวมไปถึงความปลอดภัยของ ผู้ทำการศึกษาวิจัยเอง ในการดำเนินการศึกษา ชีวสมมูลนั้นต้องนำหลักการ GCP ไปใช้กับขั้นตอน ต่อไปนี้

- การพัฒนาโครงสร้างการศึกษา (study protocol development) เพื่อเป็นการตรวจสอบ ให้แน่ใจว่าการออกแบบการศึกษาถูกต้องตามหลัก วิทยาศาสตร์ เหมาะสมกับตัวยาที่กำลังศึกษา และมีเหตุผลทางจริยธรรม

- การขอความยินยอมโดยได้รับข้อมูล (informed consent) เพื่อให้แน่ใจว่ากระบวนการ ขอความยินยอมมีความเหมาะสมและได้รับจาก อาสาสมัครทุกคน กล่าวคือ อาสาสมัครต้องมีความ เป็นอิสระในการตัดสินใจเข้าร่วมการศึกษาร่วมที่ โดยได้รับเวลาที่เหมาะสมเพียงพอในการตัดสินใจ

- การดำเนินการทางคลินิก โดยเฉพาะ ขั้นตอนการให้ยาภายใต้สภาวะการควบคุมที่เหมาะสม ตามที่ระบุไว้ในโครงสร้างการศึกษา การเก็บตัวอย่าง และการติดตามอาสาสมัครอย่างถูกต้องแม่นยำ

- ความรับผิดชอบของผู้ดำเนินการศึกษา โดยผู้ดำเนินการศึกษาที่ปฏิบัติงานในทุกหน้าที่ ความรับผิดชอบต้องมีคุณสมบัติ ประสิทธิภาพ และได้รับการฝึกอบรมที่เพียงพอ

- ความถูกต้องและความลับของข้อมูล ผู้ดำเนินการศึกษาต้องระลึกรถึงและคงไว้ซึ่งความ เที่ยงตรงและจริยธรรมในการศึกษาอยู่เสมอ รวมทั้ง ต้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร เก็บรักษา และป้องกันการแก้ไขเปลี่ยนแปลงและการเข้าถึงข้อมูล จากผู้ที่ไม่เกี่ยวข้องทั้งหมดที่ได้จากการศึกษาอย่าง เข้มงวด

- การรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์^{3, 8} ผู้ดำเนินการศึกษาต้องจัดระบบการตรวจสอบ

และรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น กับอาสาสมัครได้ในกระบวนการศึกษาทุกขั้นตอน ที่อยู่ภายใต้ความรับผิดชอบของผู้ดำเนินการศึกษา

2. หลักเกณฑ์ปฏิบัติการที่ดีในห้องปฏิบัติการ (GLP): ใช้กับการทดสอบที่ไม่ใช่ทางคลินิก เช่น การวิเคราะห์ทางชีวภาพ (bioanalysis) ที่ดำเนินการ ในห้องปฏิบัติการ โดยควรอ้างอิงจากหลักเกณฑ์ ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศ กำหนด ทั้งนี้ GLP จะทำให้มั่นใจว่าวิธีการวิเคราะห์ยา ในตัวอย่างทางชีวภาพนั้นมีความถูกต้องแม่นยำ เที่ยงตรง มีความจำเพาะ และทำซ้ำได้ โดยต้องแสดง ผ่านการดำเนินการศึกษาในขั้นตอน bioanalytical method validation รวมถึงการจัดการตัวอย่าง การบำรุงรักษาและสอบเทียบอุปกรณ์อย่างสม่ำเสมอ^{5,10} ซึ่งหลักการ GLP จะนำมาใช้กับขั้นตอนการวิเคราะห์ ของการศึกษาชีวสมมูล ซึ่งมีการวัดความเข้มข้น ของยาในตัวอย่างทางชีวภาพ (เช่น พลาสมา ซีรัม เป็นต้น) โดยครอบคลุมถึง

- การตรวจสอบความถูกต้องของวิธี การวิเคราะห์ระดับยา โดยต้องตรวจสอบให้แน่ใจ ว่าวิธีการที่ใช้ในการวัดระดับยานั้นมีความแม่นยำ เที่ยงตรง จำเพาะ มีความไวเพียงพอ และสามารถ ทำซ้ำได้ โดยอ้างอิงหัวข้อและรายละเอียดในการ ตรวจสอบให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์ซึ่งสำนักงาน คณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด ในขณะที่ดำเนินการศึกษา ซึ่งต้องมีผลการศึกษา แล้วเสร็จเป็นส่วนใหญ่ในช่วงเวลาก่อนการวิเคราะห์ ตัวอย่างของอาสาสมัคร โดยสามารถยกเว้นหัวข้อ ความคงตัวระยะยาว (long-term stability) ที่สามารถมีผลการศึกษาภายหลังจากการวิเคราะห์ ตัวอย่างของอาสาสมัครได้

- การจัดการและจัดเก็บตัวอย่าง อย่างเหมาะสม ต้องมีหลักฐานการบันทึกการควบคุม และติดตามการรับและเบิกตัวอย่างไปใช้ ทั้งตัวอย่าง ที่เกี่ยวข้องตั้งแต่ขั้นตอนการตรวจสอบวิธีวิเคราะห์ เช่น สารมาตรฐาน (reference standard)

สารละลายเข้มข้นและสารละลายที่เจือจางเพื่อใช้งาน (stock and working solutions) และพลาสมาเปล่า (blank plasma) ไปจนถึงตัวอย่างพลาสมาหรือซีรัมของอาสาสมัคร ซึ่งตัวอย่างทั้งหมดในการศึกษาต้องถูกจัดเก็บภายใต้สภาวะที่เหมาะสม

- การสอบเทียบและการบำรุงรักษาอุปกรณ์/เครื่องมือ ซึ่งมีความสำคัญในการดำเนินการศึกษาในห้องปฏิบัติการ เพื่อให้แน่ใจว่าอุปกรณ์และเครื่องมือมีอยู่ในสภาพดี มีคุณสมบัติเหมาะสมในการนำไปใช้ในการศึกษาได้

- การจัดทำเอกสารขั้นตอนและผลลัพธ์ทั้งหมดในห้องปฏิบัติการ เป็นเรื่องสำคัญอีกเรื่องหนึ่งในการดำเนินการศึกษาชีวสมมูล ซึ่งต้องมีระบบคุณภาพในการบริหารจัดการเอกสาร โดยควรนำหลักการ หลักปฏิบัติที่ดีในการจัดทำเอกสาร (Good Documentation Practice) มาใช้ เพื่อให้เกิดความแม่นยำและความสมบูรณ์ของข้อมูล (data integrity)

- คุณสมบัติและการฝึกอบรมบุคลากรบุคลากรที่เป็นผู้ทำการศึกษาชีวสมมูลต้องมีประวัติการศึกษาที่เหมาะสม ตรงกับหน้าที่ที่ได้รับผิดชอบ มีประสบการณ์ในการทำการศึกษาชีวสมมูล และต้องได้รับการอบรมพัฒนาอย่างต่อเนื่องและเป็นระบบ

3. หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต (GMP): แม้จะไม่เกี่ยวข้องโดยตรงกับการดำเนินการศึกษา แต่ GMP มีความสำคัญในการรับรองคุณภาพและความคงตัวของยาตัวอย่าง (test product) และยาอ้างอิง (reference product) ที่ใช้ในการศึกษา⁵⁻⁷ เนื่องจากคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยามีผลโดยตรงต่อผลการศึกษา

องค์ประกอบหลักของการบริหารจัดการคุณภาพในการศึกษาชีวสมมูล

ระบบการบริหารจัดการคุณภาพที่มีประสิทธิภาพสำหรับการศึกษาชีวสมมูล ควรครอบคลุมองค์ประกอบต่อไปนี้ :

1. โครงร่างวิจัยและแผนการศึกษา (study protocol and plan) โครงร่างวิจัยต้องได้รับการออกแบบอย่างรอบคอบทางวิทยาศาสตร์ และสอดคล้องกับข้อกำหนดของหน่วยงานกำกับดูแล³ ในกรณีนี้ QA จะมีบทบาทในการตรวจสอบโครงร่างการศึกษา เพื่อให้มั่นใจว่าการออกแบบการศึกษาจะสามารถให้ข้อมูลที่จำเป็นในการพิสูจน์ชีวสมมูลได้

2. บุคลากรและการฝึกอบรม (personnel and training) บุคลากรทุกคนที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา ตั้งแต่ผู้วิจัย ทีมงานทางคลินิก เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ ผู้จัดการข้อมูล และบุคลากร QA ต้องมีคุณสมบัติที่เหมาะสม ได้รับการฝึกอบรมอย่างเพียงพอ และมีประสบการณ์ในบทบาทหน้าที่ของตนอย่างต่อเนื่อง^{1, 5}

3. สถานที่และอุปกรณ์ (facilities and equipment) สถานที่สำหรับการดำเนินการทางคลินิกและห้องปฏิบัติการวิเคราะห์ต้องมีความเหมาะสม ได้รับการบำรุงรักษาอย่างสม่ำเสมอ และอุปกรณ์ที่ใช้ในการเก็บตัวอย่าง การประมวลผล และการวิเคราะห์ต้องได้รับการสอบเทียบและตรวจสอบความถูกต้องตามหลัก GLP^{5, 9}

4. ขั้นตอนการปฏิบัติงานมาตรฐาน (Standard Operating Procedures: SOPs) การมี SOPs ที่ละเอียดและเป็นลายลักษณ์อักษรสำหรับทุกกิจกรรมสำคัญของการศึกษา ตั้งแต่การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย การบริหารยา การเก็บและจัดการตัวอย่าง การวิเคราะห์ทางชีวภาพ การจัดการข้อมูล และการรายงานผล เป็นสิ่งจำเป็น^{1, 5} SOPs รับรองความสอดคล้องและความสามารถในการทำซ้ำได้ของกระบวนการ

5. การจัดการตัวอย่างชีวภาพ (biological sample management): การจัดการตัวอย่างทางชีวภาพ (เช่น เลือด, พลาสมา) ต้องเป็นไปตามขั้นตอนที่เข้มงวดตั้งแต่การเก็บ การประมวลผล การจัดเก็บ และการขนส่ง เพื่อรักษาความสมบูรณ์ของตัวอย่าง^{3, 9}

6. การจัดการข้อมูลและการวิเคราะห์ทางสถิติ (data management and statistical analysis) ข้อมูลทั้งหมดที่รวบรวมได้ต้องมีความถูกต้อง ครบถ้วน และสมบูรณ์¹ ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของการป้อนข้อมูล การถ่ายโอนข้อมูล และโปรแกรมการวิเคราะห์ทางสถิติ การวิเคราะห์ทางสถิติต้องเป็นไปตามแผนที่กำหนดไว้ล่วงหน้า และข้อกำหนดของหน่วยงานกำกับดูแล

7. การจัดทำเอกสารและการเก็บรักษา (documentation and archiving) การเก็บบันทึกเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาทั้งหมดอย่างละเอียดและเป็นระเบียบ เช่น เอกสารต้นฉบับ แบบบันทึกข้อมูลทางคลินิก (Case Report Form) บันทึกห้องปฏิบัติการ และรายงานต่าง ๆ เป็นสิ่งสำคัญยิ่ง^{1,5} เอกสารเหล่านี้ต้องได้รับการเก็บรักษาอย่างปลอดภัยตามระยะเวลาที่กำหนด

8. การตรวจสอบ (auditing) และการติดตาม (monitoring):

- การติดตาม (monitoring) เป็นการกำกับดูแลการดำเนินการศึกษาอย่างต่อเนื่องโดยผู้ให้ทุนวิจัย (sponsor) หรือองค์กรรับทำวิจัย (Contract Research Organization: CRO) เพื่อให้มั่นใจว่าปฏิบัติตามโครงสร้างวิจัยและหลัก GCP¹

- การตรวจสอบ (auditing) โดย QA เป็นการประเมินกิจกรรมและเอกสารของการศึกษาอย่างเป็นอิสระและเป็นระบบ เพื่อพิจารณาว่าการศึกษาได้ดำเนินการและข้อมูลได้รับการบันทึก วิเคราะห์ และรายงานอย่างถูกต้องตามโครงสร้างวิจัย, SOPs ของผู้สนับสนุน, GCP, GLP และข้อกำหนดทางกฎหมายที่เกี่ยวข้อง⁸⁻⁹ การตรวจสอบโดย QA เป็นกุญแจสำคัญในการแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพโดยรวมของระบบคุณภาพ

9. การดำเนินการแก้ไขและป้องกัน (CAPA): ระบบ CAPA เป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการระบุ การสอบสวน การจัดทำเอกสาร และการแก้ไขความเบี่ยงเบน ความไม่สอดคล้อง หรือปัญหาด้าน

คุณภาพที่เกิดขึ้น และการดำเนินการเพื่อป้องกันการเกิดซ้ำ⁵

บทสรุป

การศึกษาชีวสมมูลเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ที่สำคัญอันแสดงถึงความเท่าเทียมกันของยาสามัญเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ เพื่อให้เกิดความมั่นใจในการใช้ยาสามัญในการรักษา ปัจจัยสำคัญต่อความน่าเชื่อถือของการศึกษาชีวสมมูลคือสถาบันและห้องปฏิบัติการที่ดำเนินการศึกษาหรือศูนย์การศึกษาชีวสมมูลต้องมีคุณภาพและมาตรฐานอย่างน้อยอยู่ในระดับที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดไว้ ซึ่งการรับรองมาตรฐานของสถาบันหรือห้องปฏิบัติการดังกล่าวจะดำเนินการในรูปแบบของการตรวจตราด้านชีวสมมูล โดยจะมีการตรวจประเมินเทียบกับหลักเกณฑ์ที่เกี่ยวข้อง เช่น GCP, GLP และ GMP เพื่อให้แน่ใจว่าศูนย์การศึกษาชีวสมมูลมีระบบการบริหารจัดการคุณภาพที่ได้มาตรฐานในระดับที่ยอมรับได้ ซึ่งการบริหารจัดการคุณภาพดังกล่าวจะมีใช้เพียงแค่การปฏิบัติเพื่อให้เป็นตามข้อกำหนดทางกฎหมายเท่านั้น แต่จะเป็นรากฐานสำคัญที่รองรับความถูกต้องทางวิทยาศาสตร์ ความสมบูรณ์ทางจริยธรรม และท้ายที่สุดคือผลกระทบต่อคุณภาพของยาสามัญ ในบทความภาคที่สองจะได้กล่าวถึงการเขียน Corrective and Preventive Action (CAPA response) ต่อสิ่งตรวจพบที่ได้จากการตรวจตราด้านชีวสมมูลของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised guideline: integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice E6(R2) [Internet]. 2016 [cited 2025 May 18].

- Available from: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Addendum_Step4.pdf
2. U. S. Food and Drug Administration. Abbreviated New Drug Application (ANDA): Generics [Internet]. [cited 2025 May 18]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/abbreviated-new-drug-application-anda/abbreviated-new-drug-application-anda-generics>.
 3. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence [Internet]. 2010 [cited 2025 May 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence_en.pdf
 4. World Health Organization (WHO). Guidelines on bioequivalence: a concept paper. WHO Technical Report Series, No. 937, Annex 7. 2006.
 5. Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD principles on good laboratory practice [Internet]. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, No. 1; ENV/MC/CHEM(98)17) [Internet]. OECD; 1998 [cited 2025 May 18]. Available from: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264078536-en.pdf>
 6. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. PE 009-17. 2023.
 7. U.S. Food and Drug Administration. 21 CFR Part 211. Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals [Internet]. [cited 2025 June 10]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>.
 8. U.S. Food and Drug Administration. Compliance Program Guidance Manual (CPGM) for Bioequivalence Inspections. (Specific CPGM relevant to BE inspections) [Internet]. [cited 2025 Jun 3]. Available from: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-program-manual/bioresearch-monitoring-program-bimo-compliance-programs>
 9. European Medicines Agency. Guideline on the inspection of bioequivalence studies (EMA/INS/GCP/119932/2017) [Internet]. 2017 [cited June 10, 2025]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-inspection-bioequivalence-studies_en.pdf.
 10. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Quality, safety, efficacy and regulatory guidelines [Internet]. [cited 2025 May 18]. Available from: <https://www.ich.org/guidelines/quality-safety-efficacy-and-regulatory-guidelines>
 11. United States Pharmacopeia. General chapter <1090> In vitro dissolution and drug release testing. In: the united states pharmacopeia and national formulary, USP 43–NF 38. Rockville (MD): U.S. Pharmacopeial Convention; 2020.
 12. World Health Organization. WHO guideline on bioequivalence: Update 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
 13. European Medicines Agency. Guidance for applicants and marketing authorisation holders of generics, hybrid and biosimilar medicinal products: bioequivalence and bioanalytical aspects. London: European Medicines Agency; 2017.
 14. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2018.