

เภสัชจลนศาสตร์

ประชากรพื้นฐาน



จันทิมา เมทนีธร

เภสัชจลนศาสตร์ ประชากรพื้นฐาน

เภสัชจลนศาสตร์ประชากรพื้นฐาน

จันทิมา เมทนีธร

 **สำนักพิมพ์**
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2565

230.-

จันทิมา เมทนีธร

เภสัชจลนศาสตร์ประชากรพื้นฐาน / จันทิมา เมทนีธร

1. เภสัชจลนศาสตร์. 2. การตรวจระดับยา. 3. ยา -- การทดสอบ.
4. การพัฒนายา.

615.7

ISBN (e-Book) 978-974-03-4169-7

สพจ. 2592



asskunkaวิชาการสู่สังคม
Knowledge to All
www.cupress.chula.ac.th

สิทธิในการผลิตและพิมพ์หนังสือเล่มนี้เป็นของสำนักพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยแต่ผู้เดียว
การผลิตและการลอกเลียนหนังสือเล่มนี้ไม่ว่ารูปแบบใดทั้งสิ้น
ต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรจากสำนักพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จัดพิมพ์โดย สำนักพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ครั้งที่ 1 พ.ศ. 2565

www.cupress.chula.ac.th [CUB6506-009]

โทร. 0-2218-3562-3

บรรณาธิการอำนวยการ : นางอรทัย นันทนาดิษฐ์ ศาสตราจารย์ ดร.อรรณพ หาญสืบสาย

กองบรรณาธิการฝ่ายวิชาการ : ศาสตราจารย์กิตติคุณ ดร.ปิยนดา บุณนาค
รองศาสตราจารย์ ดร.พิมพ์พันธ์ เดชะคุปต์
รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วิชญ์ พันธุ์เจริญ
รองศาสตราจารย์ ดร.วิมลวรรณ พิมพ์พันธุ์

ผู้ประสานงาน : วาสนา ชำเซ็น

พิสูจน์อักษร : บุศรินทร์ สรวัตร

ออกแบบปกและรูปเล่ม : สำนักพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สั่งซื้อได้ที่ ศูนย์หนังสือจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ถนนพญาไท เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

<http://www.chulabook.com>

โทร. 08-6323-3703-4 โทรสาร 0-2254-9495

customer@cubook.chula.ac.th, info@cubook.chula.ac.th

Apps: CU-eBook Store

คำนำ

ในปัจจุบันเภสัชจลนศาสตร์ประชากรมีบทบาทสำคัญในการดูแลผู้ป่วยทางคลินิก โดยมีการประยุกต์ใช้เภสัชจลนศาสตร์ประชากรในการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบซึ่งจำเป็นต้องมีการติดตามระดับยาในเลือด การประยุกต์ใช้เภสัชจลนศาสตร์ประชากรในการดูแลผู้ป่วยทางคลินิกนี้ มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิผลจากการรักษาสูงสุด และลดโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด นอกจากนี้เภสัชจลนศาสตร์ประชากรยังมีบทบาทสำคัญในกระบวนการพัฒนายาใหม่ การประยุกต์ใช้เภสัชจลนศาสตร์ประชากรในกระบวนการพัฒนายาใหม่จะช่วยลดระยะเวลาและค่าใช้จ่ายที่จำเป็นต้องใช้ในการศึกษาทางคลินิกระยะต่าง ๆ ของกระบวนการพัฒนายาใหม่ได้เป็นอย่างดี

หนังสือเภสัชจลนศาสตร์ประชากรพื้นฐานเล่มนี้ ผู้เขียนได้เขียนขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้เป็นคู่มือเบื้องต้นแก่ผู้ที่มีความสนใจงานวิจัยด้านเภสัชจลนศาสตร์ประชากร โดยผู้เขียนได้รวบรวมหลักการและข้อมูลเบื้องต้นที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาแบบจำลอง รวมถึงตัวอย่างการประยุกต์ใช้เภสัชจลนศาสตร์ประชากรในบริบทต่าง ๆ โดยในบทที่ 1 เป็นพื้นฐานเบื้องต้นเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากร และความแตกต่างระหว่างเภสัชจลนศาสตร์ประชากรกับเภสัชจลนศาสตร์ดั้งเดิม บทที่ 2 ถึงบทที่ 5 มีเนื้อหาเกี่ยวกับหลักการพื้นฐานในการพัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดยวิธีอิทธิพลผสมแบบไม่เชิงเส้น (nonlinear mixed effects) และสุดท้ายในบทที่ 6 เป็นตัวอย่างการประยุกต์ใช้เภสัชจลนศาสตร์ประชากรในบริบทต่าง ๆ

ผู้เขียนขอขอบพระคุณอาจารย์ และครอบครัวที่ให้การสนับสนุนการเขียนหนังสือเล่มนี้ ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์แก่ผู้อ่านไม่มากนักน้อย หากมีข้อผิดพลาดประการใดผู้เขียนขออภัยมา ณ ที่นี้และจะนำไปปรับปรุงแก้ไขต่อไป

จันทิมา เมทนีธร

สารบัญ

บทที่ 1 บทนำสู่เภสัชจลนศาสตร์ประชากร

(Introduction to Population Pharmacokinetics) 1

1. บทนำ	1
2. ความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์	2
2.1 ความผันแปรระหว่างบุคคล	2
2.2 ความผันแปรที่เหลือ	3
3. เภสัชจลนศาสตร์ดั้งเดิม	4
4. เภสัชจลนศาสตร์ประชากร	5
5. การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์รูปแบบต่าง ๆ	9
5.1 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์วิธีค่าเฉลี่ยอย่างง่าย (Naïve average approach)	9
5.2 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์โดยวิธีการรวมอย่างง่าย (Naïve pooled approach)	12
5.3 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์โดยวิธีสองขั้นตอน (Two-stage approach)	15
5.4 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดยวิธีอิทธิพลผสมแบบไม่เชิงเส้น (Nonlinear mixed effects approach)	17
6. เอกสารอ้างอิง	20

บทที่ 2 การสร้างแบบจำลองพื้นฐาน (Base Model Development) 23

1. บทนำ	23
2. วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร	24
3. การสร้างแบบจำลองเชิงโครงสร้าง	27
3.1 แบบจำลองของการดูดซึมยา	28
3.2 แบบจำลองของการกระจายตัวของยา	30
3.3 แบบจำลองของการกำจัดยา	32

4. การสร้างแบบจำลองเชิงสถิติหรือแบบจำลองของความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์..	32
4.1 แบบจำลองของความผันแปรระหว่างบุคคล (ความผันแปรระดับที่ 1)	34
4.2 แบบจำลองของความผันแปรที่เหลือ (ความผันแปรระดับที่ 2)	39
5. ตัวอย่างการเขียนคำสั่งในโปรแกรม NONMEM.....	47
6. เอกสารอ้างอิง	52
บทที่ 3 การสร้างแบบจำลองของตัวแปรร่วม (Covariate Model Development)	55
1. บทนำ	55
2. การคัดเลือกตัวแปรร่วมที่น่าจะมีอิทธิพลต่อพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ของยาที่ทำการศึกษา	56
3. การวิเคราะห์ตัวแปรร่วมเชิงสำรวจ	58
4. การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรร่วมและพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ..	61
5. การทดสอบนัยสำคัญทางสถิติของตัวแปรร่วม	67
5.1 การเพิ่มไปข้างหน้าแบบขั้นตอน (stepwise forward addition).....	68
5.2 การกำจัดย้อนกลับแบบขั้นตอน (stepwise backward elimination).....	69
6. ข้อควรคำนึงถึงในการสร้างแบบจำลองของตัวแปรร่วม.....	76
7. เอกสารอ้างอิง	77
บทที่ 4 การคัดเลือกแบบจำลอง (Model Selection)	79
1. บทนำ	79
2. ข้อควรพิจารณาในการคัดเลือกแบบจำลอง.....	80
3. เกณฑ์ที่ใช้ในการคัดเลือกแบบจำลอง.....	81
3.1 การทดสอบเอฟ (F-test).....	82
3.2 การทดสอบอัตราส่วนภาวะน่าจะเป็น (likelihood ratio test).....	83
3.3 เกณฑ์สารสนเทศของอะกะอิเกะ (เอไอซี) (Akaike's Information Criterion, AIC)	85

3.4 เกณฑ์สารสนเทศของเบส์ (บีไอซี) (Bayesian Information Criteria, BIC).....	85
3.5 แผนภาพส่วนเหลือ (Residual plot).....	86
4. เอกสารอ้างอิง	88
บทที่ 5 การประเมินแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (Evaluation of Population Pharmacokinetic Model)	89
1. บทนำ	89
2. การประเมินภายในแบบพื้นฐาน (Basic internal evaluation).....	91
2.1 การประเมินแผนภาพสารูปดี (Goodness of fit plot).....	91
2.2 ความไม่แน่นอนของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ประมาณได้ (Uncertainty of parameter estimate).....	97
2.3 การวิเคราะห์ความไวของแบบจำลอง (Sensitivity analysis).....	97
3. การประเมินภายในขั้นสูง (Advanced internal evaluation).....	98
3.1 การแบ่งชุดข้อมูล (Data splitting).....	98
3.2 การวิเคราะห์บูทสแตรป (Bootstrap analysis)	99
3.3 การตรวจสอบความสามารถในการทำนายเชิงสังเกต (Visual Predictive Check, VPC).....	102
3.4 แผนภาพฟังก์ชันเป้าหมาย (Objective function mapping)	103
3.5 การวิเคราะห์เลฟเวอร์เรจ (Leverage analysis)	105
4. การประเมินภายนอก (External evaluation).....	107
5. เอกสารอ้างอิง	110
บทที่ 6 การประยุกต์ใช้แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (Application of Population Pharmacokinetic Model)	113
1. บทนำ	113
2. การประยุกต์ใช้แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในกระบวนการพัฒนายาใหม่.....	114
2.1 การศึกษาก่อนคลินิก (Preclinical study)	114
2.2 การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 (Phase 1 clinical study).....	118

2.3 การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 (Phase 2 clinical study).....	124
2.4 การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 (Phase 3 clinical study).....	127
2.5 การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 4 (Phase 4 clinical study).....	129
3. การประยุกต์ใช้แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในการจำลอง การทดลองทางคลินิก (Clinical trial simulation).....	136
4. การประยุกต์ใช้แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในการตรวจติดตาม ระดับยาของผู้ป่วย (Therapeutic drug monitoring).....	139
5. เอกสารอ้างอิง	157
อภิธานศัพท์	143
ดัชนี	147

บทที่ 1

บทนำสู่เภสัชจลนศาสตร์ประชากร (Introduction to Population Pharmacokinetics)

เนื้อหาในบท

1. บทนำ
2. ความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์
 - 2.1 ความผันแปรระหว่างบุคคล
 - 2.2 ความผันแปรที่เหลือน
3. เภสัชจลนศาสตร์ดั้งเดิม
4. เภสัชจลนศาสตร์ประชากร
5. การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์รูปแบบต่าง ๆ
6. เอกสารอ้างอิง

1. บทนำ

ในปัจจุบันการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetics) มีบทบาทสำคัญ ทั้งในด้านการดูแลผู้ป่วยทางคลินิก เพื่อช่วยกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย และในกระบวนการพัฒนายาใหม่ ข้อมูลจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S. Food and Drug Administration, US FDA) พบว่าในช่วงปี ค.ศ. 1995-1996 ยาที่ขอขึ้นทะเบียนใหม่ (new drug application) จำนวน 1 ใน 4 (47 รายการ) มีการรายงานข้อมูลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร โดยร้อยละ 83 ของข้อมูลที่รายงานนี้ช่วยส่งเสริมการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับกลุ่มประชากรต่าง ๆ¹

คุณสมบัติที่สำคัญของการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่เหนือกว่าการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ดั้งเดิม (traditional pharmacokinetics) คือ สามารถระบุที่มา (source) และขนาด (magnitude) ของความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic variability) ได้ ในบทความนี้จะอธิบายถึงความแตกต่างระหว่างการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ดั้งเดิม และการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร ความผันแปรต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ รวมถึงวิธีที่ใช้ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

2. ความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์

ความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์เป็นปัจจัยสำคัญหนึ่ง ที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยา หากไม่มีความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ เมื่อบริหารยาแก่ผู้ป่วยในขนาดที่เท่ากันผู้ป่วยควรจะมียาในเลือด ณ เวลาต่าง ๆ เท่ากัน แต่ในทางปฏิบัติไม่เป็นเช่นนั้น การบริหารยาให้แก่ผู้ป่วยในขนาดที่เท่ากัน ผู้ป่วยอาจมียาในเลือดแตกต่างกัน² หากระดับยานั้นต่ำกว่าช่วงการรักษา (therapeutic range) ก็อาจส่งผลให้ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อผลการรักษาที่ต้องการ และหากระดับยานั้นสูงกว่าช่วงการรักษา ก็อาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้³⁻⁵ ดังนั้น การศึกษาถึงปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ จึงเป็นสิ่งสำคัญที่ช่วยส่งเสริมประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยา โดยความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท⁶ ดังนี้

2.1 ความผันแปรระหว่างบุคคล

ความผันแปรระหว่างบุคคล (inter-individual variability, IIV หรือ between-subject variability, BSV หรือ inter-subject variability, ISV) คือ ความผันแปรที่ทำให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของแต่ละบุคคลแตกต่างกัน และแตกต่างจากค่ากลางของกลุ่มประชากร หากไม่มีความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคล ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของแต่ละบุคคลจะเท่ากัน และเท่ากับค่ากลางของกลุ่มประชากร ปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคลสามารถจำแนกได้เป็น 2 กลุ่มหลัก คือ 1) ปัจจัยภายใน (intrinsic factor) ได้แก่ ลักษณะทางสรีรวิทยาของผู้ป่วย ประสิทธิภาพการทำงานของตับและไต ความหลากหลายทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) และ 2) ปัจจัยภายนอก (extrinsic factor) เช่น การใช้ยาอื่นร่วม การรับประทานอาหาร การดื่มสุรา การสูบบุหรี่ รวมถึงความร่วมมือในการใช้ยา (compliance) เป็นต้น⁷ การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรจะช่วยระบุที่มาและขนาดของปัจจัยเหล่านั้น ที่ทำให้เกิดความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคล โดยในการศึกษาเภสัช

เภสัชจลนศาสตร์ประชากรจะเรียกปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคล เหล่านี้ว่า “ตัวแปรร่วม (covariate)” ในการรักษาด้วยยา หากนำตัวแปรร่วมเหล่านี้มาใช้ในการทำนายพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยเพื่อประกอบการกำหนดขนาดยาแก่ผู้ป่วย จะช่วยให้ผู้ป่วยมีค่าระดับยาในเลือดใกล้เคียงกับค่าความเข้มข้นของยาเป้าหมาย (target drug concentration) ที่ต้องการมากขึ้น

2.2 ความผันแปรที่เหลือ

ความผันแปรที่เหลือ (residual variability, RV) คือ ความผันแปรที่ไม่สามารถอธิบายได้ด้วยความผันแปรระหว่างบุคคล โดยความผันแปรที่เหลือเป็นความผันแปรที่ส่งผลให้ความเข้มข้นของยาที่สังเกตได้ (observed drug concentration) แตกต่างจากความเข้มข้นของยาที่ทำนายได้ (predicted drug concentration) จากแบบจำลอง ความเข้มข้นของยาที่สังเกตได้ในที่นี้ คือความเข้มข้นของยาที่ได้จากการเจาะวัดระดับยาในเลือดของผู้ป่วย

ความผันแปรนี้มีความสำคัญมาก เนื่องจากส่งผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา หากยาใดมีค่าความผันแปรนี้สูงจะส่งผลให้การวางแผนการรักษาด้วยยาทำได้ยาก เนื่องจากถึงแม้ว่าจะนำตัวแปรร่วมที่ส่งผลต่อความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคล มาประกอบการกำหนดขนาดยาแก่ผู้ป่วยแล้ว ความเข้มข้นของยาในเลือดของผู้ป่วยที่ทำนายได้จากแบบจำลองก็อาจแตกต่างจากความเข้มข้นของยาในเลือดที่วัดได้จริงค่อนข้างสูง^๑ ซึ่งในบางครั้งอาจไม่สามารถระบุสาเหตุที่แน่ชัดในการอธิบายความแตกต่างนี้ได้ ตัวอย่างของความผันแปรที่เหลือ ได้แก่

- ความคลาดเคลื่อนในการวิเคราะห์ระดับยา (drug measurement error) ซึ่งอาจเกิดจากการขนส่งตัวอย่าง การเก็บรักษาตัวอย่าง รวมถึงวิธีวิเคราะห์ตัวอย่าง
- ความคลาดเคลื่อนในการบันทึกข้อมูล (recording error) เช่น เวลาในการเก็บตัวอย่างเลือดจริง กับเวลาที่บันทึกไว้ในเวชระเบียนของผู้ป่วยอาจไม่สอดคล้องกัน หรือเวลาในการบริหารยาแก่ผู้ป่วย กับเวลาที่บันทึกไว้ในเวชระเบียนอาจมีความคลาดเคลื่อน
- แบบจำลองไม่ถูกต้อง (model misspecification) การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร จะอาศัยการสร้างสมการทางคณิตศาสตร์เพื่อใช้ในการทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ รวมถึงระดับยาในเลือดของผู้ป่วยแต่ละราย โดยอาศัยหลักการทางสถิติ ในการคัดเลือกสมการที่เหมาะสมกับชุดข้อมูล (dataset) มากที่สุด หากสมการทางคณิตศาสตร์ที่สร้างขึ้นนั้นไม่เหมาะสม ก็จะส่งผลให้เกิดความคลาดเคลื่อนในการทำนายได้สูง

- ความผันแปรภายในบุคคล (intra-individual variability) คือ ความผันแปรที่ส่งผลให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในบุคคลหนึ่งแตกต่างกันในแต่ละช่วงเวลา เช่น ผู้ป่วยบางรายอาจมีค่าความผันแปรภายในบุคคลของการชำระยา (clearance, CL) tacrolimus สูง ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีโอกาสเกิดการปฏิเสธอวัยวะสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าความผันแปรภายในบุคคลของการชำระยาดำกว่า⁹ ความผันแปรภายในบุคคลนี้อาจจำแนกตามลักษณะการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ได้เป็น 1) ความผันแปรภายในโอกาสเดียวกัน (variability within a single occasion) และ 2) ความผันแปรระหว่างโอกาส (inter-occasion variability, IOA)¹⁰ เช่น ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยที่เข้ารับการติดตามผลการรักษาในแต่ละโอกาสอาจแตกต่างกัน แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาในขนาดเท่าเดิม อย่างไรก็ตาม การพัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetic model) ที่อธิบายความผันแปรระหว่างโอกาสการศึกษายอยู่นอกเหนือขอบเขตของหนังสือเล่มนี้

3. เภสัชจลนศาสตร์ดั้งเดิม

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ดั้งเดิม ต้องอาศัยการเก็บตัวอย่างจำนวนมาก (extensive sampling) จากผู้เข้าร่วมการศึกษา เพื่อให้มีค่าระดับยาในเลือด ณ เวลาต่าง ๆ เพียงพอสำหรับการประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในแต่ละบุคคล (individual pharmacokinetic parameter) โดยการประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์นั้น สามารถทำได้โดยอาศัยการวิเคราะห์แบบคอมพาร์ตเมนต์ (compartmental analysis) หรือการวิเคราะห์แบบไม่เป็นคอมพาร์ตเมนต์ (non-compartmental analysis) จากนั้นจึงหาค่ากลางของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากรนั้นโดยใช้สถิติที่เหมาะสม ซึ่งโดยทั่วไปมักจะรายงานในรูปของค่าเฉลี่ย (mean) ค่ามัธยฐาน (median) และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)¹¹

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ดั้งเดิมมักจะทำในกลุ่มประชากรที่มีความคล้ายคลึงกัน โดยมีเกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria) และเกณฑ์คัดออก (exclusion criteria) อย่างเข้มงวด เพื่อควบคุมความผันแปรระหว่างบุคคลให้น้อยที่สุด นอกจากนี้การเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อนำมาวิเคราะห์หาระดับยา ยังต้องทำในช่วงตายตัว (fixed interval)¹² ลักษณะของรูปแบบการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ดั้งเดิมที่กล่าวมานี้ เป็นข้อจำกัดในการทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากรบางประเภท เช่น เด็ก ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยวิกฤต รวมถึงหญิงตั้งครรภ์ ซึ่งจัดเป็นประชากรกลุ่มเปราะบาง จึงไม่ควรเก็บตัวอย่างจากผู้ป่วยเหล่านี้เป็นจำนวนมาก การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรจึงมีบทบาทอย่างมากในกลุ่มประชากรเหล่านี้⁸

ส่วนมากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ดั้งเดิม มักเป็นการศึกษาในสัตว์ทดลอง หรือการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 (phase 1 clinical study) โดยกลุ่มตัวอย่างมักเป็นอาสาสมัครสุขภาพดี รวมถึงการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 (phase 2 clinical study) ที่มีเกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษา และเกณฑ์ในการคัดตัวอย่างออกจากการศึกษาอย่างเข้มงวด ตัวอย่างการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ดั้งเดิม ได้แก่

- การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 เพื่อเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ของ SB5 กับยาอ้างอิง adalimumab ในอาสาสมัครสุขภาพดี (a randomized phase I comparative pharmacokinetic study comparing SB5 with reference adalimumab in healthy volunteers)¹³ โดยในการศึกษานี้มีการเก็บตัวอย่างจากอาสาสมัครสุขภาพดี อายุ 18-55 ปี จำนวน 18 ตัวอย่าง ที่เวลา 0, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 108, 120, 132, 144, 168, 336, 504, 672, 1,008, 1,344 และ 1,680 ชั่วโมง ภายหลังการบริหารยา โดยวิธีการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection, SC) โดยใช้การวิเคราะห์แบบไม่เป็นคอมพาร์ตเมนต์ในการคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์
- การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ ความปลอดภัย และความทนต่อยา lurasidone ภายหลังการบริหารยาแบบครั้งเดียว และหลายครั้งในอาสาสมัครสุขภาพดีชาวจีน (single- and multiple- dose pharmacokinetics, safety and tolerability of lurasidone in healthy Chinese subjects) โดยในการศึกษานี้ผู้วิจัยประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้การวิเคราะห์แบบไม่เป็นคอมพาร์ตเมนต์ กลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการศึกษาคืออาสาสมัครสุขภาพดีทั้งหมด และมีการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อวิเคราะห์หาระดับยาในเลือดจำนวน 13 ตัวอย่าง ที่เวลา 0.5 ชั่วโมงก่อนการบริหารยา และ 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36 และ 48 ชั่วโมง ภายหลังการบริหารยา¹⁴

4. เภสัชจลนศาสตร์ประชากร

เภสัชจลนศาสตร์ประชากร เป็นศาสตร์ที่ใช้ในการศึกษาถึงที่มา และความสัมพันธ์ของตัวแปรร่วมต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มประชากรที่สนใจ โดยการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรมีวัตถุประสงค์เพื่อระบุที่มา และขนาดของความผันแปรต่าง ๆ เหล่านี้^{1, 15}

ในระยะแรก การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรถูกนำมาประยุกต์ใช้ในการตรวจติดตามระดับยา (therapeutic drug monitoring, TDM) เพื่อประกอบการดูแลผู้ป่วยทางคลินิก ในการกำหนดแบบแผนการให้ยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย (individualized dosage regimen)¹⁶ ซึ่งจะช่วย

ส่งเสริมให้การใช้ยามีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยมากขึ้น ในระยะต่อมา เภสัชจลนศาสตร์ประชากรเริ่มเข้ามามีบทบาทในกระบวนการพัฒนายาใหม่ (new drug development)^{16, 17} โดยมีการประยุกต์ใช้เภสัชจลนศาสตร์ประชากรในการอธิบายความแตกต่างของระดับยาในร่างกาย ณ เวลาต่าง ๆ ระหว่างกลุ่มประชากร โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การศึกษาในกลุ่มประชากรพิเศษ (special population) เช่น เด็ก ผู้สูงอายุ หรือ หญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากการเก็บตัวอย่างเลือดในกลุ่มประชากรเหล่านี้มักเป็นการเก็บตัวอย่างเพียงไม่กี่จุดเวลาต่อบุคคล ทำให้มีข้อมูลไม่เพียงพอสำหรับการประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของแต่ละบุคคลโดยวิธีดั้งเดิม นอกจากนี้เภสัชจลนศาสตร์ประชากรยังสามารถใช้กับชุดข้อมูลที่ได้จากการรวมการศึกษาต่าง ๆ ทางคลินิกที่มีรูปแบบการศึกษา (study design) ที่แตกต่างกันเข้าด้วยกัน เช่น การรวมข้อมูลการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 และการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 (phase 3 clinical study) เข้าด้วยกัน เป็นต้น

อย่างไรก็ตาม บทบาทของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในกระบวนการพัฒนายาใหม่นี้ไม่ได้จำกัดเฉพาะการศึกษาทางคลินิกเท่านั้น แต่ยังมีการนำมาประยุกต์ใช้กับการศึกษาก่อนคลินิก (preclinical study) ด้วย เช่น การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ และจลนศาสตร์เชิงพิษ (toxicokinetics) ในสัตว์ทดลอง ในบางครั้งการเก็บตัวอย่างเลือดจากสัตว์ทดลองอาจมีข้อจำกัดในแง่ของปริมาณเลือดของสัตว์ทดลอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งสัตว์ทดลองที่มีขนาดเล็กซึ่งไม่สามารถเก็บตัวอย่างจำนวนมากได้ จึงต้องใช้การเก็บตัวอย่างจำนวนน้อย ซึ่งไม่เพียงพอต่อการประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และอาศัยการวิธีทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในการประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์แทนวิธีดั้งเดิม วิธีการเก็บตัวอย่างแบบนี้เรียกว่า “sparse sampling”¹⁶ ซึ่งในหนังสือเล่มนี้จะใช้คำว่า “การเก็บตัวอย่างจำนวนน้อย”

ความแตกต่างระหว่างการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ดั้งเดิม และการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร แสดงดังตารางที่ 1-1 ตัวอย่างสมการเภสัชจลนศาสตร์ประชากร ที่ใช้ในการประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาบางชนิด แสดงดังตารางที่ 1-2