

คำแนะนำแนวทางปฏิบัติ :  
ข้อมูลที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบทางคลินิก  
ของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

Operational guidance :  
Information needed  
to support clinical trials  
of herbal products

โครงการพิเศษเพื่อการวิจัยและพัฒนาการบูรณาการทางวิทยาศาสตร์เขตร้อน ภายใต้  
ยูนิเซฟ/โครงการพัฒนาแห่งสหประชาชาติ/ธนาคารโลก/องค์การอนามัยโลก



**ชื่อหนังสือ :** คำแนะนำแนวทางปฏิบัติ : ข้อมูลที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบทางคลินิก  
ของผลิตภัณฑ์สมุนไพร  
Operational guidance: Information needed to support clinical trials  
of herbal products

**แปลโดย :** นายแพทย์วิรัช โขควิวัฒน์  
ภก.ดร.ชยันต์ พิเชียรสุนทร

**ISBN :** 978-616-11-0612-6

**จัดทำโดย :** สถาบันพัฒนาการคุ้มครองการวิจัยในมนุษย์  
อาคาร 8 ชั้น 7 ตึกกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์  
กระทรวงสาธารณสุข ถ.ติวานนท์ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000  
โทร. 0 2591 3541 โทรสาร 0 2591 4125

**พิมพ์ครั้งแรก :** มีนาคม 2554

**จำนวนพิมพ์ :** 3,000 เล่ม

**วัตถุประสงค์ในการพิมพ์ :** เพื่อเผยแพร่ความรู้

อนุญาตให้นำไปใช้เพื่อการอ้างอิงหรือเผยแพร่เพื่อประโยชน์ในทางวิชาการ หรือเพื่อส่งเสริมการคุ้มครอง  
การวิจัยในมนุษย์ได้ และขอความร่วมมือในการอ้างอิงแหล่งที่มาด้วย



## คำนำ

โดยทั่วไป การพัฒนายาเพื่อใช้ในมนุษย์ จำเป็นต้องคำนึงถึงคุณสมบัติสำคัญสองประการคือ 1) มีความปลอดภัยเพียงพอ (Safety) และ 2) มีประสิทธิศักร์ (Efficacy) ในการรักษาโรคหรือภาวะต่างๆ ตามที่ประสงค์ ซึ่งในที่สุดแล้วจะต้องมีการทดสอบในมนุษย์เสียก่อน

สำหรับยาจากสมุนไพร มีลักษณะเฉพาะต่างจากยาแผนปัจจุบัน เพราะมักไม่สามารถมีข้อมูลที่เป็นครบถ้วนทุกประการตามที่กำหนดสำหรับยาแผนปัจจุบัน แต่เพื่อเป็นหลักประกันว่า ยาจากสมุนไพรที่จะนำมาทดสอบในมนุษย์มีข้อมูลเพียงพอทั้งในด้านความปลอดภัยและประสิทธิศักร์ จึงจำเป็นต้องมีหลักเกณฑ์ที่เชื่อถือได้สำหรับอ้างอิง สถาบันพัฒนาการคุ้มครองการวิจัยในมนุษย์เห็นว่าคำแนะนำแนวทางปฏิบัติที่โครงการพิเศษเพื่อการวิจัยและฝึกอบรมทางเวชศาสตร์เขตร้อน จัดทำขึ้น เป็นหลักเกณฑ์ที่ดี จึงได้แปลขึ้นเพื่อเผยแพร่หวังว่าจะเป็นประโยชน์ต่อการส่งเสริมและพัฒนายาจากสมุนไพรในประเทศไทย ให้ได้มาตรฐาน เป็นประโยชน์ต่อประชาชนและประเทศชาติ และเป็นที่ยอมรับของสากลต่อไป

ขอขอบคุณ ภก.ดร.ชยันต์ พิเชียรสุนทร ซึ่งช่วยตรวจคำแปลให้ด้วยความเอาใจใส่อย่างดียิ่ง ทั้งนี้คำว่าประสิทธิศักร์ที่ใช้ในเอกสารนี้ ใช้ตามพจนานุกรมศัพท์เภสัชศาสตร์ฉบับราชบัณฑิตยสถาน เพื่อมิให้ซ้ำกับคำว่า Effectiveness ซึ่งพจนานุกรมดังกล่าว แปลว่าประสิทธิผล ทั้งนี้ ต้องติดตามต่อไปว่าศัพท์คำนี้จะได้รับการยอมรับหรือไม่ เพียงใด

สถาบันพัฒนาการคุ้มครองการวิจัยในมนุษย์

มีนาคม 2554

# สารบัญ

	หน้า
คำนำ	i
บทนำ	1
ข้อพิจารณาเรื่องทางเคมี-การผลิต-การควบคุม (ซีเอ็มซี) สำหรับ ผลิตภัณฑ์สมุนไพร	2
• ภาพรวมของหลักฐานซีเอ็มซีที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบ ทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร	2
• ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับสนับสนุนการทดสอบทางคลินิกของ ผลิตภัณฑ์สมุนไพร	3
• ข้อมูลผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ต้องนำเสนอในการทดสอบระยะที่ 3	4
ข้อพิจารณาก่อนการทดสอบทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร	5
• บทนำ : ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับยาปัจจุบัน	5
• ข้อมูลที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ สมุนไพร	6
ข้อพิจารณาทางคลินิกสำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร	8
• บทนำ : ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับวิธีการรักษามาตรฐาน	8
• ข้อมูลที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบระยะที่ 2	10
• ข้อมูลที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบระยะที่ 3	12
ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมในการทดสอบทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร	12
ภาคผนวก	14



# 1. บทนำ

สมุนไพรและยาแผนเดิมอื่นกำลังใช้กันแพร่หลายทั่วโลก. ความแพร่หลายดังกล่าวบ่งบอก — แต่ไม่ยืนยัน — ว่าการแพทย์แผนเดิมมีประโยชน์กว่าเรื่องความเสี่ยง. อย่างไรก็ตาม ยังเชื่อได้ว่าการแพทย์แผนเดิมนั้นเป็นแหล่งสำคัญของสรรพคุณที่น่าดึงดูดใจมากมาย. แต่ประโยชน์และความเสี่ยงจริงๆ ยังต้องการการประเมินโดยการทดสอบทางคลินิก ซึ่งดำเนินการตามหลักการของวิทยาการแผนปัจจุบัน

หลักการและเหตุผลในการทดสอบทางคลินิกสำหรับยาแผนปัจจุบัน จะพิจารณาประเด็นต่าง ๆ 4 ประเด็น ได้แก่ 1) ประเด็นเรื่องทางด้านเคมี-การผลิต-การควบคุม (ซีเอ็มซี) 2) ประเด็นพิจารณาก่อนการทดสอบทางคลินิก 3) ประเด็นทางคลินิก และ 4) ประเด็นจริยธรรม. ลักษณะพิเศษของผลิตภัณฑ์สมุนไพรมีสองประการ คือ 1) เป็นยาผสมขององค์ประกอบหลายอย่าง 2) มีการนำมาใช้ในมนุษย์ก่อนการศึกษาตามแบบแผน. ลักษณะดังกล่าวมีผลสำคัญต่อการพิจารณาประเด็นต่างๆ ทั้ง 4 ประเด็น ข้างต้น

องค์การระหว่างประเทศและหน่วยงานรับผิดชอบของประเทศ ได้ตีพิมพ์เอกสารเพื่อสนับสนุนการทดสอบทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร โดยมีการปรับปรุงจากหลักการและเหตุผลที่ใช้สำหรับยาแผนปัจจุบันให้เหมาะสมกับยาแผนเดิมโดยเฉพาะ

เอกสารเหล่านี้มักครอบคลุมเนื้อหากว้างขวาง มีรายละเอียดมาก และมักจะล้ำสมัย. นอกจากนี้ เอกสารของประเทศมักเน้นการควบคุมโดยใช้ภาษาของแต่ละประเทศ. จึงมีความจำเป็นที่องค์การระหว่างประเทศ เช่น โครงการวิจัยและฝึกอบรมทางเวชศาสตร์เขตร้อนขององค์การอนามัยโลก จะจัดทำข้อเสนอแนะที่ชัดเจนและกระชับ เกี่ยวกับข้อมูลที่เป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบผลิตภัณฑ์สมุนไพรทางคลินิก เพื่อประเมินสำหรับใช้ในการวินิจฉัยและรักษาโรค

เป้าหมายหลักของคำแนะนำนี้ คือ ชุมชนนักวิจัยทางคลินิกที่ประสงค์จะประเมิน ประโยชน์และความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์สมุนไพร. ส่วนเป้าหมายรองคือ ผู้มี อำนาจหน้าที่ระดับชาติ. ข้อเสนอแนะต่อไปนี้จะเขียนขึ้นกว้างๆ เพื่อให้ทั้งนักวิจัยทาง คลินิก และผู้มีอำนาจหน้าที่ทั่วโลกใช้ประโยชน์ได้. หวังว่าข้อเสนอแนะเหล่านี้ จะนำไปสู่การส่งเสริมการตลาดทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ ได้รับการยอมรับจาก ผู้มีอำนาจหน้าที่ของประเทศต่างๆ และผลที่สุดคือ นำไปสู่การเพิ่มโอกาสในการ ตัดสินว่าผลิตภัณฑ์สมุนไพรใดใช้ได้ผลและปลอดภัยสำหรับการรักษาโรค

## **2. ข้อพิจารณาเบื้องต้นทางเคมี-การผลิต-การควบคุม (ซีเอ็มซี) สำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร**

สำหรับผลิตภัณฑ์ยาปัจจุบันที่รู้ข้อมูลทางเคมีแล้ว ข้อพิจารณาทั่วไปคือ 1) เรื่องการสังเคราะห์ และ / หรือ การทำด้วยยาสำคัญ (เอพีไอ) ให้บริสุทธิ์ 2) การผลิตผลิตภัณฑ์ที่จะนำไปใช้ในผู้ป่วย และ 3) การควบคุมกระบวนการ เหล่านี้ให้สามารถผลิตด้วยยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ออกมาซ้ำได้. แต่เนื่องจาก ผลิตภัณฑ์สมุนไพรผลิตจากพืช ข้อพิจารณาเหล่านี้จึงต้องให้เหมาะสำหรับต้นตอ ที่มาจากพืช

### **2.1 ภาพรวมของหลักฐานซีเอ็มซีที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการตลาดทางคลินิก ของผลิตภัณฑ์สมุนไพร**

**2.1.1** ผลิตภัณฑ์สมุนไพรไม่เหมือนยาที่รัฐสูตรเคมีมาตรฐานที่มักมีการนำมาใช้ ประโยชน์ในมนุษย์ก่อนมีการประเมินด้วยการทดสอบทางคลินิก. ในการนำข้อมูล นี้มาใช้ประโยชน์ในโครงการวิจัยเพื่อประเมินผลิตภัณฑ์เหล่านี้ สิ่งสำคัญคือ ข้อมูลทางเคมี การผลิตและการควบคุมผลิตภัณฑ์ที่จะนำไปใช้จะต้องเลียนแบบ สูตรตำรับที่ใช้ดั้งเดิม

**2.1.2** ผลิตภัณฑ์สมุนไพรไม่เหมือนยาแผนปัจจุบัน เนื่องจากเป็นยาผสมของส่วนประกอบต่างๆ ที่อย่างน้อยไม่รู้ลักษณะบางส่วน. เชื่อกันว่ายาผสมมีฤทธิ์ทางการรักษา โดยส่วนประกอบต่างๆ ที่รู้คุณสมบัติ ทำให้ประสิทธิผลมากขึ้นกว่าฤทธิ์จากส่วนประกอบที่รู้คุณสมบัติเดี่ยวๆ. ดังนั้น การประเมินผลิตภัณฑ์สมุนไพรจึงไม่จำเป็นต้องแยกตัวยาให้บริสุทธิ์จนได้สารที่รู้คุณสมบัติหรือส่วนประกอบทางเคมีเดี่ยวๆ

## **2.2 ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับสนับสนุนการทดสอบทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร**

### **2.2.1 ข้อมูลผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ต้องนำเสนอในการทดสอบระยะที่ 1/2**

การทดสอบระยะที่ 1/2 เป็นการศึกษาในอาสาสมัครจำนวนน้อย ภายใต้การดูแลทางการแพทย์อย่างใกล้ชิด. ขณะที่รายละเอียดเรื่องคุณลักษณะเฉพาะและการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ใช้สำหรับการทดสอบจำเป็นต้องมี แต่โดยทั่วไปมาตรฐานจีเอ็มพีในเรื่องกระบวนการซีเอ็มซีอาจยังไม่จำเป็นในการทดสอบระยะนี้

#### **วัตถุดิบสมุนไพร**

- รายละเอียดของพืช : สกุล ชนิด (พันธุ์ปลูก-ถ้าบอกรได้) , เขต และประเทศต้นกำเนิด , เวลาเก็บเกี่ยว , ส่วนที่เก็บเกี่ยว
- การแปรรูปพืช : การทำให้แห้ง, การย่อยขนาด การสกัดโดยใช้ตัวทำละลาย (น้ำหรือตัวทำละลายอินทรีย์, หรืออื่นๆ)
- วิธีการวิเคราะห์
- ข้อกำหนดมาตรฐาน
- วิธีการเก็บรักษา / อายุการเก็บ

## ผลิตภัณฑ์สมุนไพร

- ปริมาณตัวยาลำคัญ
- รายการองค์ประกอบอื่น หรือตัวยาช่วย
- รูปแบบยา (เม็ด, แคปซูล, เป็นต้น) และวิธีการผลิต
- การวิเคราะห์สารที่เชื่อว่าเป็นตัวยาลำคัญ โดยใช้ตัวชี้วัดทางเคมีหรือชีวภาพ
- การวิเคราะห์องค์ประกอบเคมีที่ใช้เป็นตัวตรวจวัดได้
- การวิเคราะห์ลายพิมพ์นิ้วมือทางเคมี (ตัวตรวจวัดที่วิเคราะห์)
- การวิเคราะห์การปนเปื้อนของสารกำจัดศัตรูพืช วัชพืช โลหะหนัก การปลอมปนยาสังเคราะห์ จุลินทรีย์ ชีวพิษ เป็นต้น
- การศึกษาการละลายของตัวยา
- การเก็บรักษาและความคงตัวตลอดระยะเวลาการทดสอบ
- ข้อกำหนดเกี่ยวกับการวิเคราะห์ ซึ่งจำเป็นต้องทำก่อนอนุญาตให้นำตัวอย่างที่ใช้ทดสอบทางคลินิกไปใช้ได้

### 2.3 ข้อมูลผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ต้องนำเสนอในการทดสอบระยะที่ 3

การทดสอบระยะที่ 3 ศึกษากับผู้ป่วยจำนวนมาก มักเป็นการทดสอบก่อนการขึ้นทะเบียนตำรับเพื่อใช้ทั่วไป. ดังนั้นการผลิตผลิตภัณฑ์จึงจำเป็นต้องเป็นไปตามมาตรฐานจีเอ็มพีก่อนการทดสอบระยะที่ 3. ในทางปฏิบัติข้อกำหนดนี้หมายความว่า โดยทั่วไปแล้วจะต้องใช้กรรมวิธีเช่นเดียวกับการทดสอบระยะที่ 1 / 2 แต่ต้องมีการควบคุมและกำกับที่เข้มงวดกว่า

### วัตถุดิบสมุนไพร

- เช่นเดียวกันสำหรับการทดสอบระยะที่ 1 / 2

สิ่งที่ต้องทำเพิ่มเติม

- เอกสารที่ระบุว่า พืชที่ใช้ได้ปลูกตามหลักเกณฑ์ทางการเกษตรที่ดี และ เก็บเกี่ยวตามหลักเกณฑ์การเก็บเกี่ยวที่ดี
- ระบุรุ่นผลิตอ้างอิง

**ผลิตภัณฑ์สมุนไพร**

- เช่นเดียวกันสำหรับการทดสอบระยะที่ 1 / 2

สิ่งที่ต้องทำเพิ่มเติม

- เอกสารการศึกษาผลกระทบต่อสิ่งแวดล้อม

### **3. บัญชีรายการก่อนการทดสอบทางคลินิกของ ผลิตภัณฑ์สมุนไพร**

#### **3.1 บทนำ : ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับยาปัจจุบัน**

ข้อมูลก่อนการทดสอบทางคลินิกที่ต้องการโดยทั่วไปเพื่อสนับสนุนการศึกษาทางคลินิกของยาปัจจุบัน ประกอบด้วยข้อมูลในเรื่องประสิทธิศักร์ (efficacy) ความเป็นพิษ และเภสัชจลนศาสตร์

ประสิทธิศักร์ แสดงให้เห็นโดย การทดสอบทางเอนไซม์/ตัวรับการทดสอบในห้องทดลอง และในสัตว์ทดลอง

ความเป็นพิษ ศึกษาโดย :

- การทดสอบในห้องทดลองและสัตว์ทดลองเพื่อประเมินความเป็นพิษต่อยีน
- การทดสอบในห้องทดลองเพื่อประเมินความเป็นพิษต่อเซลล์
- ในสัตว์แทะ เพื่อประเมินความเป็นพิษเฉียบพลันและขนาดสูงสุดที่สัตว์ทนได้จากการให้ยาครั้งเดียว
- ในสัตว์แทะหนึ่งชนิด และสัตว์อื่นอีกหนึ่งชนิด เพื่อศึกษาความเป็นพิษจากการให้ยาซ้ำ (1,3,6,9 เดือน)
- ในสัตว์แทะหนึ่งชนิด และในกระต่ายเพื่อทดสอบความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์
- ในหนูแร้ทเพื่อประเมินการก่อมะเร็ง

การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ เกี่ยวข้องกับ :

- การดูดซึมยาจากทางเดินอาหาร หลังจากการให้ทางปาก หรือการเคลื่อนของยาจากตำแหน่งที่ฉีด เป็นต้น
- การกระจายตัวยาสำคัญทั่วร่างกาย
- อัตราการเมแทบอลิซึมยา เอนไซม์ที่ใช้ในการเมแทบอลิซึม และสิ่งที่เกิดจากการเมแทบอลิซึม

### **3.2 ข้อมูลที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร**

#### **3.2.1 ประสิทธิภาพ**

แนะนำว่า ควรสืบค้นแหล่งข้อมูลเอกสารที่เหมาะสมทั้งหมดที่เป็นหลักฐานแสดงประสิทธิภาพ. ตัวอย่างของแหล่งข้อมูลดังกล่าว เช่น วารสารทางการแพทย์และทางวิทยาศาสตร์ เภสัชตำรับและบทความวิชาการเกี่ยวกับการแพทย์แผนเดิม.

เฉพาะกรณีที่มีช่องว่างอย่างชัดเจนในเรื่องข้อมูลหรือข้อมูลที่มีทั้งหมดไม่น่าเชื่อถือ จึงจำเป็นต้องทำการทดลองเพื่อทดสอบประสิทธิภาพใหม่

### 3.2.2 ความเป็นพิษ

เป็นสิ่งจำเป็นที่ต้องมีการทบทวนข้อมูลเอกสาร (เช่นที่กล่าวแล้วข้างต้น) อย่างเหมาะสม ในเรื่องความเป็นพิษของผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ใช้ในมนุษย์มาก่อน หรือข้อมูลในสัตว์ทดลองที่มีอยู่แล้ว. ความจำเป็นต้องมีข้อมูลเพิ่มเติมก่อนการทดสอบในมนุษย์ ขึ้นกับข้อพิจารณา ต่อไปนี้

- ความคล้ายคลึงกันระหว่างยาเตรียมใหม่และของเดิม ในเรื่องของคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ และการใช้ในการรักษา
- ขนาดและระยะเวลา ของการทดสอบทางคลินิกใหม่ที่เสนอ
- ความถี่และความรุนแรงของความเป็นพิษต่างๆ ที่ทราบแล้ว

ดังนั้น โดยทั่วไป ข้อกำหนดเรื่องการศึกษาก่อนการทดสอบทางคลินิก อาจเริ่มตั้งแต่ 1) ไม่ต้องทำอะไรในระยะเริ่มแรก 2) การศึกษาขนาดเล็กในกรณีใช้ยาเตรียมชนิดเดียวกับที่เคยใช้อย่างกว้างขวางและไม่มีปัญหาเรื่องความปลอดภัย ถึง 3) การศึกษาเต็มรูปแบบตามธรรมเนียมปฏิบัติในการศึกษาของกรณีผลิตภัณฑ์ที่ค่อนข้างใหม่ในการทดสอบระยะที่ 3. สำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพรจำนวนมาก อาจจำเป็นต้องทำการศึกษาวิจัยในห้องทดลองและสัตว์ทดลอง แต่อาจทำคู่ขนานไปกับการทดสอบในมนุษย์

### 3.2.3 เกษัชจลนศาสตร์

เป็นเรื่องยากทางเทคนิคในการทำงานเรื่องนี้ เนื่องจากมักไม่รู้ตัวยาสำคัญ และมักจะมีจำนวนมากด้วย. การจัดขนาดเพื่อใช้ทดสอบในมนุษย์ก็อาจใช้วิธีอนุมานจากระเบียบวิธีดั้งเดิม มากกว่าการอนุมานจากผลทางเภสัชจลนศาสตร์ในสัตว์

ทดลอง. ดังนั้น การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ก่อนการทดสอบทางคลินิกจึงมิใช่ข้อกำหนดที่ต้องกระทำโดยไม่มีข้อยกเว้น

#### 4. บัญชีรายการยาทางคลินิกสำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร

ควรปฏิบัติตามหลักเกณฑ์การวิจัยทางคลินิกที่ดีในทุกขั้นตอนของการทดสอบทางคลินิก เพื่อให้มั่นใจว่ามีการปฏิบัติตามข้อกำหนดทั้งด้านคุณภาพและจริยธรรมโดยครบถ้วน. เป็นที่คาดหวังว่าหากมีผู้ประกอบวิชาชีพตามแผนเดิมร่วมอยู่ในทีมวิจัย ผู้ประกอบวิชาชีพตามแผนเดิมนั้นจะมีความคุ้นเคยกับผลิตภัณฑ์ที่จะทดสอบ โดยเป็นบุคคลสำคัญในทีมที่พัฒนาโครงการวิจัย. ในทุกโครงการที่ทดสอบทางคลินิก ควรปรึกษานักชีวสถิติเพื่อให้มั่นใจว่าขนาดตัวอย่างมีความพอเพียงที่จะตอบวัตถุประสงค์และเป้าหมายหลักของการวิจัยได้เป็นที่น่าพอใจ

##### 4.1 บทนำ : ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับวิธีการรักษามาตรฐาน

การศึกษาระยะที่ 1 ออกแบบมาเพื่อทดสอบความปลอดภัยที่สัมพันธ์กับการเพิ่มขนาดสารที่ทดสอบในอาสาสมัครสุขภาพดี เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับการทดสอบระยะที่ 2 และ 3. นอกจากนี้ การศึกษาระยะที่ 1 ยังต้องการศึกษาความเป็นพิษและระดับยา ในภาวะที่ระดับยาอาจเปลี่ยนแปลง : ในภาวะที่ห้องไม่ว่างกับห้องว่าง หรือในภาวะที่ไตหรือตับเสื่อมหน้าที่. กลไกการออกฤทธิ์ก็ทำการศึกษาในระยะที่ 1 ด้วย

การศึกษาระยะที่ 2 จะประเมินประสิทธิภาพของสารที่ทดสอบขนาดต่างๆ ในอาสาสมัครที่เจ็บป่วย. ตามปกติการศึกษาระยะที่ 2 จะเริ่มต้นโดยการประเมินขนาดสูงสุดที่ทนได้จากการศึกษาระยะที่ 1 ซึ่งศึกษาในอาสาสมัครที่ปกติ. ถ้าขนาดจากการศึกษาระยะที่ 1 ไม่ได้ผล เป็นไปได้ที่ขนาดที่สูงกว่าจะแสดงประสิทธิภาพโดยมีการแสดงภาวะทรมานไม่ได้เพียงเล็กน้อย จึงอาจมีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น. การศึกษาเพื่อปรับขนาดในระยะที่ 2 ต้องการผู้ป่วยที่เป็นอาสา

สมัครจำนวนน้อยในแต่ละกลุ่ม. อาจให้ทั้งยาหลอกและยามาตรฐาน. ถ้าในระยะที่ 2 ใช้เครื่องหมายที่เป็นตัวแทนบอกจุดสิ้นสุดของการรักษาแทนตัวโรค อาจจำเป็นต้องมีการปรับขนาดอีกในการทดสอบระยะที่ 3 โดยใช้อาการของโรคที่เชื่อถือได้เป็นจุดสิ้นสุดของการรักษา

การศึกษาระยะที่ 3 เป็นการขยายการทดสอบในเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิศัภย์. การศึกษาจะกระทำหลังจากมีหลักฐานเบื้องต้นบ่งชี้เรื่องประสิทธิศัภย์สำหรับวิธีการรักษาที่ทดสอบ และประสงค์จะรวบรวมข้อมูลเพิ่มเติมในเรื่องประสิทธิศัภย์และความปลอดภัย ซึ่งจำเป็นสำหรับการประเมินภาพรวมของอัตราส่วนระหว่าง ประโยชน์กับความเสี่ยง ของวิธีการรักษา และเพื่อให้มีข้อมูลพื้นฐานที่พอเพียงสำหรับใช้กับประชาชนทั่วไป. ปกติการศึกษาระยะที่ 3 จะใช้อาสาสมัครจำนวนมาก (หลายร้อยถึงหลายพัน) โดยอาจกระทำในประชากรที่มีลักษณะเปิดกว้างกว่าที่ใช้ในระยะที่ 2 และมีการเปรียบเทียบทางสถิติระหว่างวิธีการรักษาที่ทดสอบกับวิธีการรักษามาตรฐาน และ/หรือ ยาหลอก

#### **4.1.2 หมายเหตุสำคัญสำหรับการทดสอบระยะที่ 1, 2 และ 3**

การศึกษาระยะที่ 1 ในอาสาสมัครปกติมักไม่จำเป็นสำหรับยาสมุนไพรดั้งเดิม. สูตรตำรับยาที่ใช้ในขนาดดั้งเดิมในมนุษย์มาก่อนจำนวนมาก ย่อมให้ความมั่นใจพอสมควรว่า สูตรตำรับเหล่านี้สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในอาสาสมัครจำนวนน้อยที่มีการกำกับดูแลอย่างใกล้ชิดในการทดสอบระยะที่ 2

ควรระมัดระวังว่าจะไม่มีการสอบระยะที่ 3 ก่อนเวลาอันสมควร แต่จะกระทำต่อเมื่อได้ข้อมูลการปรับขนาดในการทดสอบระยะที่ 2 แล้วเท่านั้น. วัตถุประสงค์ของการทดสอบคลินิกคือ เพื่อประเมินวิธีการรักษาหนึ่งสำหรับภาวะทางคลินิกอย่างหนึ่ง. ข้อมูลทางบวก (หรือลบ) อาจนำไปสู่ข้อแนะนำให้ใช้ (หรือไม่ใช้) การรักษานั้น. การใช้สารทดสอบขนาดต่ำเกินควรซึ่งปลอดภัยแต่ไม่ได้ผล ไม่เป็นประโยชน์ต่อความต้องการของชุมชน. แม้ผลการทดสอบจะบ่งชี้ว่าขนาดที่ใช้ทดสอบนั้นเท่านั้นที่ไม่ได้ผล แต่ชุมชนอาจสรุปว่าทุกขนาดของวิธีการรักษาไม่ได้ผล และ

ผู้ป่วยก็จะปฏิเสธวิธีการรักษาที่อาจจะมีประโยชน์นั้น. การปฏิเสธวิธีการรักษาอย่างไม่เหมาะสม “เพราะมิได้ทำการทดสอบระยะที่ 2 ก่อนระยะที่ 3 และใช้ขนาดต่ำกว่าที่ควรในการทดสอบระยะที่ 3” เป็นสิ่งที่พบบ่อยในยาสมุนไพร

สำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพรบางชนิด อาจมีการวิจัยก่อนหน้าที่ได้กำหนดขนาดการรักษาที่เหมาะสมไว้แล้ว. แต่สำหรับกรณีอื่นๆ จำเป็นต้องมีการศึกษาเพื่อจัดขนาดในระยะที่ 2 ก่อนเริ่มศึกษาระยะที่ 3 ซึ่งใช้อาสาสมัครจำนวนมากว่ามาก. ดังนั้น ถ้าเอกสารวิชาการที่มี ไม่มีข้อมูลการจัดขนาดที่เชื่อถือได้ ผู้วิจัยควรทำการทดสอบระยะที่ 2 เพื่อให้ได้ข้อมูลเหล่านี้ก่อนในการศึกษาเพื่อจัดขนาด ผู้วิจัยควรปรึกษานักชีวสถิติ เช่น ในเรื่องตารางการจัดขนาดยา และตัดสินใจว่าขนาดใดที่เหมาะสมที่สุดสำหรับแก้ปัญหาโรคนั้นๆ เป็นการเฉพาะ

#### **4.2 ข้อมูลที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบระยะที่ 2**

แม้ข้อมูลจากประสบการณ์การใช้ในคนมาก่อนอาจทำให้มั่นใจในความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ แต่เป็นเรื่องสำคัญที่จะทวนสอบเรื่องความทนต่อยาของผู้ป่วยในระยะที่ 2. ทั้งการทบทวนวรรณกรรมและข้อเสนอในโครงร่างการวิจัยควรมุ่งให้มีการทบทวนค่าความปลอดภัยทางคลินิกอย่างสมบูรณ์. ตัวอย่างของค่าความปลอดภัยได้แก่

ระบบอวัยวะ	พารามิเตอร์ความปลอดภัย
ระบบประสาท	ไม่มีอาการทางระบบประสาท
ผิวหนัง	หลักฐานทางคลินิก ไม่พบปฏิกิริยาการแพ้
กล้ามเนื้อและกระดูก	ไม่มีข้ออักเสบหรือปวดกล้ามเนื้อ ค่าปกติของซีพีเค
ทางเดินอาหาร	หลักฐานทางคลินิกแสดงว่าทนยาได้
ตับ	ค่าปกติของ SGOT หรือ SGPT, Alkaline phosphatase, total bilirubin,
ระบบเอนโดไครน์ และเมแทบอลิซึม	ค่าปกติของ อัลบูมิน (albumin) หรือโปรตีน ทั้งหมด (total protein) กรดยูริก, กลูโคส, คอเลสเตอรอล, อะมิเลส หรือไลเปส, โซเดียม /โปแตสเซียม, แคลเซียม
หัวใจ และหลอดเลือด	คลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ ความดันโลหิตปกติ
การสร้างเลือด	ค่าการตรวจเลือดรวมปกติ
เพิ่มเติม	มีการตรวจเพิ่มเติมอย่างกว้างขวางในอวัยวะ หรือระบบที่อาจมีผลเป็นการจำเพาะจาก ผลิตภัณฑ์ที่ทดสอบ

### 4.3 ข้อมูลที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบระยะที่ 3

- ข้อมูลความปลอดภัยตามข้อ 4.2 ถ้าประชากรที่เป็นอาสาสมัครมีลักษณะเปิดกว้างกว่า เมื่อเทียบกับประชากรในการทดสอบก่อนหน้านั้น ข้อมูลความปลอดภัยที่ได้จากกลุ่มประชากรที่มีลักษณะจำกัดกว่าในการทดสอบก่อนหน้า อาจหรืออาจไม่สามารถนำไปใช้กับกลุ่มประชากรที่มีลักษณะเปิดกว้างกว่าในการทดสอบระยะที่ 3. ควรมีการแสดงเหตุผลที่บ่งชี้ว่าผลิตภัณฑ์นั้นน่าจะปลอดภัยสำหรับกลุ่มประชากรที่เปิดกว้างกว่านั้น และในโครงการวิจัยระยะที่ 3 ควรมีการทดสอบค่าความปลอดภัยซ้ำ. อีกเหตุผลหนึ่งที่ทำให้มีการทดสอบค่าความปลอดภัยซ้ำในการทดสอบระยะที่ 3 คือการมีโอกาสมากกว่าที่จะพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบากในจำนวนคนไข้ที่มากกว่า ในระยะที่ 3
- ข้อมูลประสิทธิศักร์เบื้องต้นจากการทดสอบระยะที่ 2
- หลักฐานจากการทดสอบจัดขนาดที่บ่งชี้ว่าขนาดที่เลือกน่าจะเป็นขนาดที่เหมาะสมทั้งในด้านความปลอดภัยและประสิทธิศักร์

## 5. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมในการทดสอบทางคลินิก บอบพลิตภัณฑ์สมุนไพร

จะต้องใช้หลักจริยธรรมพื้นฐานสำหรับอาสาสมัครวิจัยในมนุษย์เช่นเดียวกับดำรับยาสมุนไพรและการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์เหล่านี้. จะต้องได้รับการยินยอมจากอาสาสมัคร การคัดเลือกอาสาสมัครจะต้องมีความเท่าเทียม ความเสี่ยงและประโยชน์จะต้องมีการชั่งน้ำหนัก และจะต้องเป็นผลดีต่อผู้ที่อาจเป็นอาสาสมัคร รวมทั้งการออกแบบการทดลองจะต้องถูกต้อง

ข้อห่วงใยที่จำเพาะต่อเรื่องการทดสอบผลิตภัณฑ์สมุนไพร ได้แก่ :

- การปลอมปน (มีการบันทึกไว้หรือไม่)
- ปฏิกริยาระหว่างตำรับยาสมุนไพรกับยาอื่น ซึ่งโดยทั่วไปมักไม่รู้มาก่อน (เป็นเรื่องเข้าใจยากมาก)
- ข้อมูลพิษวิทยาเกี่ยวกับระบบสืบพันธุ์และอวัยวะ (อาจมีน้อยมาก)
- การหาขนาดก่อนหน้านั้น (มักจะไม่สมบูรณ์)

ความไม่แน่นอนในเรื่องเหล่านี้ จะต้องเปิดเผยต่อผู้เกี่ยวข้องทั้งหมด โดยเฉพาะในระหว่างการขอความยินยอม

ในหลายส่วนของโลก ความเชื่ออันแรงกล้าว่ายาสมุนไพรมีประโยชน์และปลอดภัยอาจทำให้เกิดอคติ ซึ่งสามารถลดลงให้เหลือน้อยที่สุดโดยต้องพิจารณาอย่างรอบคอบเรื่องการออกแบบการศึกษา และการใช้กลุ่มเปรียบเทียบที่เหมาะสม. กรณีที่เป็นไปได้ ชุมชนที่เป็นต้นตอของยาที่ทดสอบ ควรได้รับการปรึกษา ระหว่างทำการวิจัย และผลประโยชน์จากการวิจัยควรได้มีการแบ่งปันให้แก่ชุมชนนั้น

เช่นเดียวกับการวิจัยชนิดอื่น นักวิจัยที่ได้รับการศึกษาอบรมมาอย่างดีและมีจริยธรรมคือหลักประกันที่ดีที่สุดที่จะดูแลความปลอดภัยของผู้ป่วยในโครงการวิจัย. ดังนั้นจะต้องมีการเลือกแพทย์ที่มีประสบการณ์เป็นผู้วิจัย เพื่อประกันว่าจะมีการตรวจพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ หรืออาการที่ทำให้ผู้ป่วยแย่ลงได้อย่างทันทั่วทั้งที่ และให้การรักษาอย่างเหมาะสม

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยจะต้องมีทัศนคติที่เคร่งครัดต่อการศึกษาสมุนไพร เช่นเดียวกับที่ปฏิบัติต่อโครงการวิจัยยาปัจจุบัน

## ภาคผนวก 2 นิยามศัพท์สำคัญ

### วัตถุดิบสมุนไพร

สารที่ได้จากพืชโดยการสกัด หรือวิธีการทางกายภาพต่างๆ หรือกระบวนการอื่นบางอย่าง

### ผลิตภัณฑ์สมุนไพร

วัตถุดิบสมุนไพรที่ใช้ในอาสาสมัครวิจัย

### ไวพจน์ของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

ตำรับสมุนไพร, โอสถสมุนไพร, ยาสมุนไพร, ยาจากพืช

### ตัวยาสัญญา (เอพีไอ)

ส่วนประกอบทางเคมีที่ทำให้เกิดประสิทธิศักดิ์ หรือผลทางการรักษาอื่นๆ ของวัตถุดิบสมุนไพร หรือผลิตภัณฑ์สมุนไพร

### เคมี-การผลิต-การควบคุม(ซีเอ็มซี)

กระบวนการทางเคมีและการผลิต และการควบคุมกระบวนการเหล่านี้ ซึ่งใช้ในการสร้างวัตถุดิบสมุนไพรและผลิตภัณฑ์สมุนไพร

### หลักเกณฑ์วิธีการผลิตที่ดี (จีเอ็มพี)

ชุดของมาตรฐานที่ประกันว่ากรรมวิธีซีเอ็มซีได้กระทำไปอย่างดีที่สุดที่พึงกระทำได้

### หลักเกณฑ์วิธีการวิจัยทางคลินิกที่ดี (จีซีพี)

ชุดของมาตรฐานที่ประกันว่ากรรมวิธีการวิจัยทางคลินิกได้กระทำไปอย่างดีที่สุดที่พึงกระทำได้

**Operational guidance :  
Information needed  
to support clinical trials  
of herbal products**