การวิจัยทางคลินิกผลิตภัณฑ์สมุนไพร

ผศ.ดร.ภญ. สุพัตรา ปรศุพัฒนา

คณะเภสัชศาสตร์

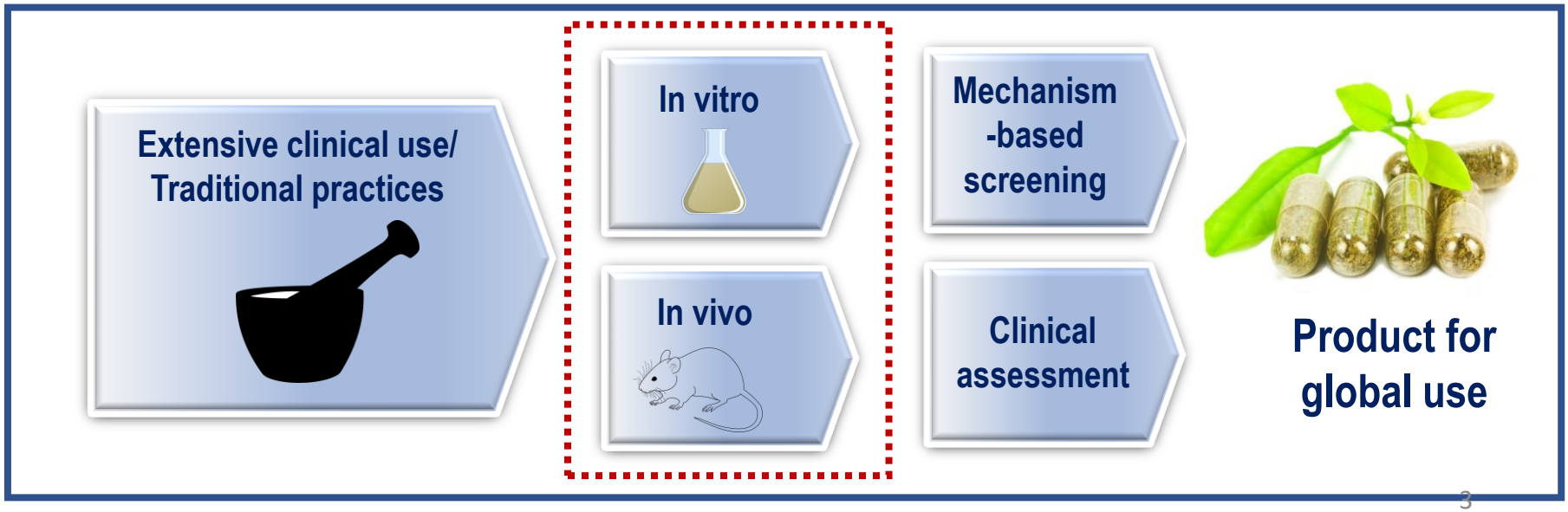
ศูนย์จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

คำถาม

ทำไมต้องมีการศึกษาวิจัยทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร/ยาสมุนไพร?

ประเด็นพิจารณาของการทำวิจัยทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร/ยาสมุนไพรมีอะไรบ้าง เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาทางคลินิกของยาทั่วไป?

กระบวนการพัฒนายา



การวิจัยผลิตภัณฑ์สมุนไพร

Traditional use

- Use typical plants, often with different indications (juice, decoction or pills)
- Generally - mixtures of many plants
- Generally believed safe and without any adverse reaction
- Pathogenesis of illness – based on philosophic, religious and sociocultural conception

Scientific knowledge

- Use of proper extractive and pharmaceutical preparation of plants
- Generally used purified and standardized in the chemical constituents that have pharmacological activities
- Possible side effects, contraindications, drugs interactions, etc.
- Diagnostic and therapeutic methodology follows the rule of mainstream medicine – based on laboratory studies and clinical trials

การศึกษาทางคลินิกของยาสมุนไพร (Clinical trials of herbal medicines)

โดยทั่วไป การศึกษาทางคลินิกของยาสมุนไพรมีวัตถุประสงค์หลัก ได้แก่

เพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลที่อ้างอิง (claim) ตามการใช้รูปแบบดั้งเดิม

เพื่อพัฒนายาสมุนไพรใหม่ หรือ ทดสอบข้อบ่งใช้ใหม่ของยาสมุนไพรเดิมที่มีอยู่แล้ว หรือ พัฒนารูปแบบ (dose formulation) ใหม่ หรือ วิถีการให้ยา (route of administration) ใหม่

ประสิทธิภาพ (efficacy) และ ประสิทธิผล (effectiveness) ของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

- เพื่อประเมินประสิทธิภาพ (efficacy) และ ประสิทธิผล (effectiveness) ของผลิตภัณฑ์สมุนไพร
- คำถามพื้นฐานทั่วไป

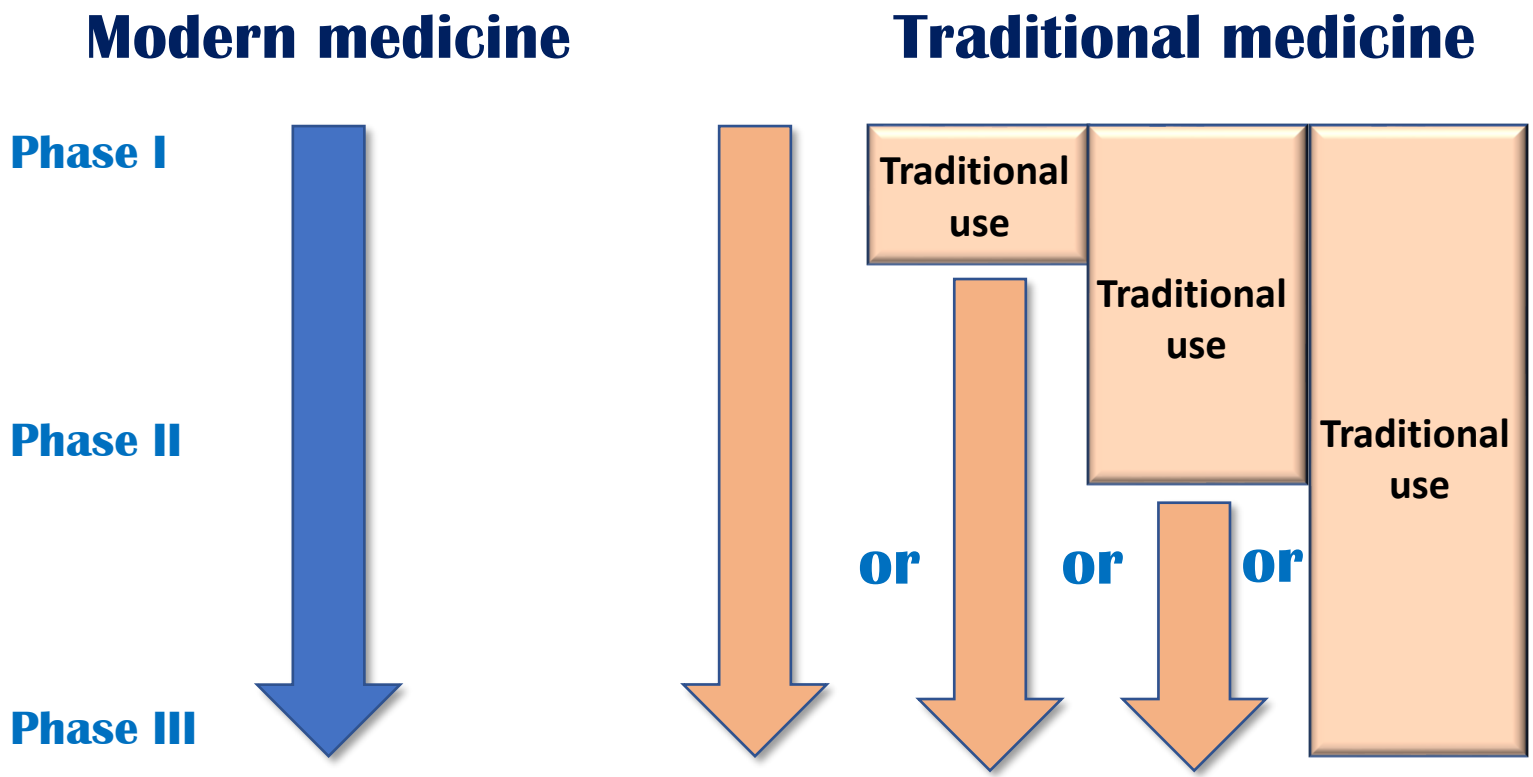
Which treatment should be studied?

Can it be studied following the patterns of modern science protocols?

Does already exist a conventional treatment safe and effective?

Is ethically correct to study that type of remedy?

Herbal Product Development: Requirement for Clinical Data



รูปแบบยาเตรียมสมุนไพรสำหรับการศึกษาทางคลินิก

- ยาเตรียมในรูปแบบดั้งเดิมของยาในตำรับยาแผนโบราณ
- ยาเตรียมในสารสกัดลักษณะแปรรูปอย่างหยาบ รวมทั้งการแปรยาเตรียมรูปแบบยาสมัยใหม่
- สารสกัดหยาบ (สกัดด้วยตัวทำละลาย ทำให้เป็นผงแห้ง บรรจุแคปซูล)
- ยาเตรียมในแบบแปรรูปสมัยใหม่ที่ได้สารบริสุทธิ์ หรือสารดัดแปลงโมเลกุลใหม่

Main Ethical Issues in Herbal Drug Research

Scientific validity

- Study design and research methodology
- Quality control and standardization

Risk assessment

Herbal Medicine Research

Herbal medicine products

- Safety information of the herbs
- Dosage form
- Preparations/formulations (raw & extract)
- Dose
- Route of administration

Study designs

- Subjects (healthy or patients with illness)
- Control group
- Duration of treatment
- Underlying conditions

ประเด็นพิจารณาหลักการการทดสอบทางคลินิก

ประเด็นเรื่องทางด้านเคมี-การผลิต-การควบคุม

- ที่มาของสมุนไพร ส่วนที่ใช้ การเตรียมวัตถุดิบ
- การสกัด องค์ประกอบทางเคมี การแปรรูป การเตรียมผลิตภัณฑ์ ตลอดจนกระบวนการควบคุมคุณภาพการผลิต

ประเด็นพิจารณาก่อนการทดสอบทางคลินิก

- ข้อมูลประวัติการใช้อย่างปลอดภัย (history of safe use)
- ข้อมูลความเป็นพิษที่เคยมีการรายงาน ข้อจำกัดการใช้
- ข้อมูลความปลอดภัยในห้องปฏิบัติการและ/หรือในสัตว์ทดลอง

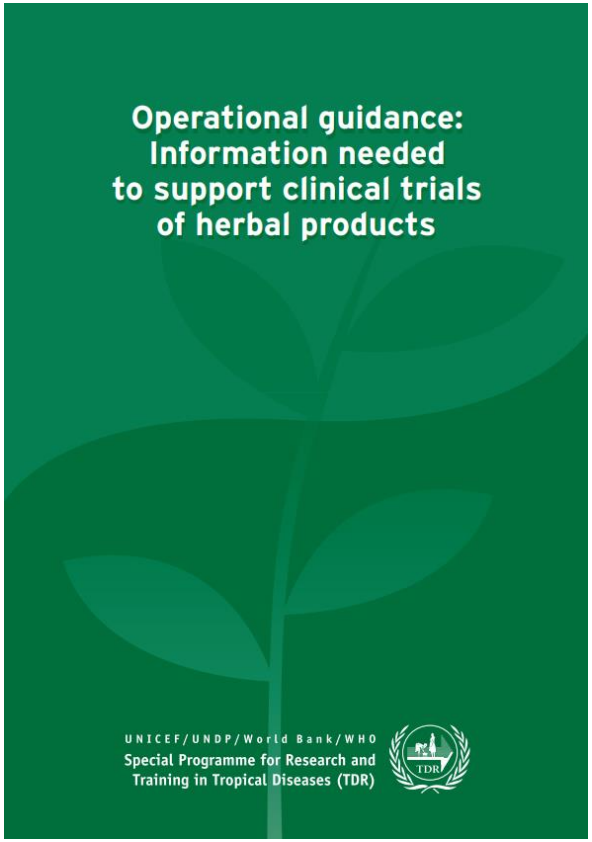
Ethical Framework (WHO Recommendations)

- Social value
- Scientific validity
- Subject recruitment (Inclusion and exclusion criteria)
- Valid outcome measures
- Determining research design
- Favorable risk-benefit ratio

หลักเกณฑ์ทั่วไปเกี่ยวกับระเบียบวิธีการวิจัยและการประเมินผลการแพทย์แผนโบราณ

General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine

(กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข/องค์การอนามัยโลก)



คำแนะนำแนวทางปฏิบัติ: ข้อมูลที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

(Operational Guidance: Information needed to support clinical trials of herbal products)

- โครงการพิเศษเพื่อการวิจัยและฝึกอบรมทางเวชศาสตร์เขตร้อน ภายใต้ยูนิเซฟ/โครงการพัฒนาแห่งสหประชาชาติ/ธนาคารโลก/องค์การอนามัยโลก

World Health Organization

Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines

- World Health Organization

ประเด็นพิจารณาหลักการการทดสอบทางคลินิก

- **ประเด็นทางคลินิก**
  - เหตุผล/ความสมเหตุสมผลของการทำวิจัยทางคลินิก (rationale)
  - มีการพัฒนาโครงร่างการทดลองทางคลินิกที่เหมาะสม ให้สามารถดำเนินการตามข้อกำหนด GCP เหมือนการแพทย์สมัยใหม่
  - การออกแบบการวิจัย (study design)
  - การคัดเลือกกลุ่มอาสาสมัคร
  - การเก็บข้อมูลและการประเมินผล
- **ประเด็นจริยธรรม**
  - หลักจริยธรรมพื้นฐาน
  - การดูแลอาสาสมัครในโครงการวิจัย

ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับสนับสนุนการทดสอบทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

- **ข้อกำหนดมาตรฐานของวัตถุดิบที่เป็นตัวยาสำคัญประกอบด้วย**
  - ลักษณะ (description): macroscopic, microscopic และ sensory characteristics (organoleptic)
  - วิธีการตรวจเอกลักษณ์: ทางกายภาพหรือทางโครมาโตกราฟฟี่
  - วิธีการตรวจองค์ประกอบหลัก (main constituents) สารออกฤทธิ์ (constituents of known therapeutic activity) หรือ markers
  - การทดสอบ และข้อจำกัดของการปนเปื้อนจุลินทรีย์ หรือการปนเปื้อนอื่น

ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับสนับสนุนการทดสอบทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร: สูตรตำรับยา

- **กรรมวิธีการผลิต**
  - ข้อมูลกรรมวิธีการผลิตตามขั้นตอนการผลิตจริง
  - สำหรับการศึกษา Phase 3 – กรรมวิธีการผลิตต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good Manufacturing Practice, GMP) และการเพาะปลูก (Good Agricultural Practice, GAP)
- **มาตรฐานของยาสำเร็จรูป (Specification of finished products)**
  - ลักษณะ (appearance) ของยาสำเร็จรูป
  - วิธีการตรวจเอกลักษณ์ของตัวยาสำคัญ
  - วิธีวิเคราะห์องค์ประกอบหลัก
  - รูปแบบของยา
  - การปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์หรือการปนเปื้อนอื่น
  - ความคงตัวของผลิตภัณฑ์

ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับสนับสนุนการทดสอบทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

วัตถุดิบสมุนไพร

- รายละเอียดของพืช: สกุล ชนิด (พันธุ์ปลูก) เขตหรือประเทศต้นกำเนิด เวลาเก็บเกี่ยว ส่วนที่เก็บเกี่ยว
- การแปรรูปพืช: การทำให้แห้ง การย่อยขนาด การสกัดโดยใช้ตัวทำละลาย
- วิธีการวิเคราะห์*
- ข้อกำหนดมาตรฐาน*
- วิธีการเก็บรักษา/อายุการเก็บ

ผลิตภัณฑ์สมุนไพร

- ปริมาณตัวยาสำคัญ
- รายการองค์ประกอบอื่นๆ หรือ ตัวยาช่วย
- รูปแบบยา และวิธีการผลิต
- การวิเคราะห์สารที่เป็นตัวยาสำคัญ โดยใช้ตัวชี้วัดทางเคมีหรือกายภาพ
- การวิเคราะห์ลายพิมพ์นิ้วมือ
- การวิเคราะห์สารปนเปื้อน
- การศึกษาการละลายของตัวยา
- การเก็บรักษาและความคงตัวตลอดระยะเวลาการทดสอบ
- ข้อกำหนดเกี่ยวกับการวิเคราะห์ที่จำเป็นสำหรับการทดสอบทางคลินิก

Risk Assessment

ประเด็นพิจารณาการประเมินความเสี่ยงของโครงการวิจัยสมุนไพร

- ข้อมูลความเป็นพิษ/ความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์วิจัย
- รูปแบบ (dosage form) ที่เลือกใช้ในงานวิจัย
- ขนาด (dose) ที่เลือกใช้ในงานวิจัย
- ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ (potential adverse effects)
- การนำอาสาสมัครเข้าสู่โครงการวิจัย (selection of subjects)

ข้อมูลจำเป็นสำหรับการพิจารณาในงานวิจัยคลินิก

ข้อมูลด้านความปลอดภัย

- ยาที่เป็นตำรับยา หรือมีตัวยาที่มีประวัติการใช้เป็นอาหาร และยามาเป็นเวลานานอาจไม่ต้องมีข้อมูลการศึกษาความเป็นพิษ (toxicity studies) แต่จะต้องมีข้อมูลการใช้แต่โบราณ (traditional information) ของตำรับยานั้น หรือตัวยาในตำรับ หรือหลักฐานประวัติการใช้ของยา หรือตัวยาเป็นระยะเวลานาน (documentation of a long period of use) (ระบุระยะเวลา/ประเทศที่ใช้)

ข้อมูลจำเป็นสำหรับการพิจารณาในงานวิจัยคลินิก

ข้อมูลด้านความปลอดภัย

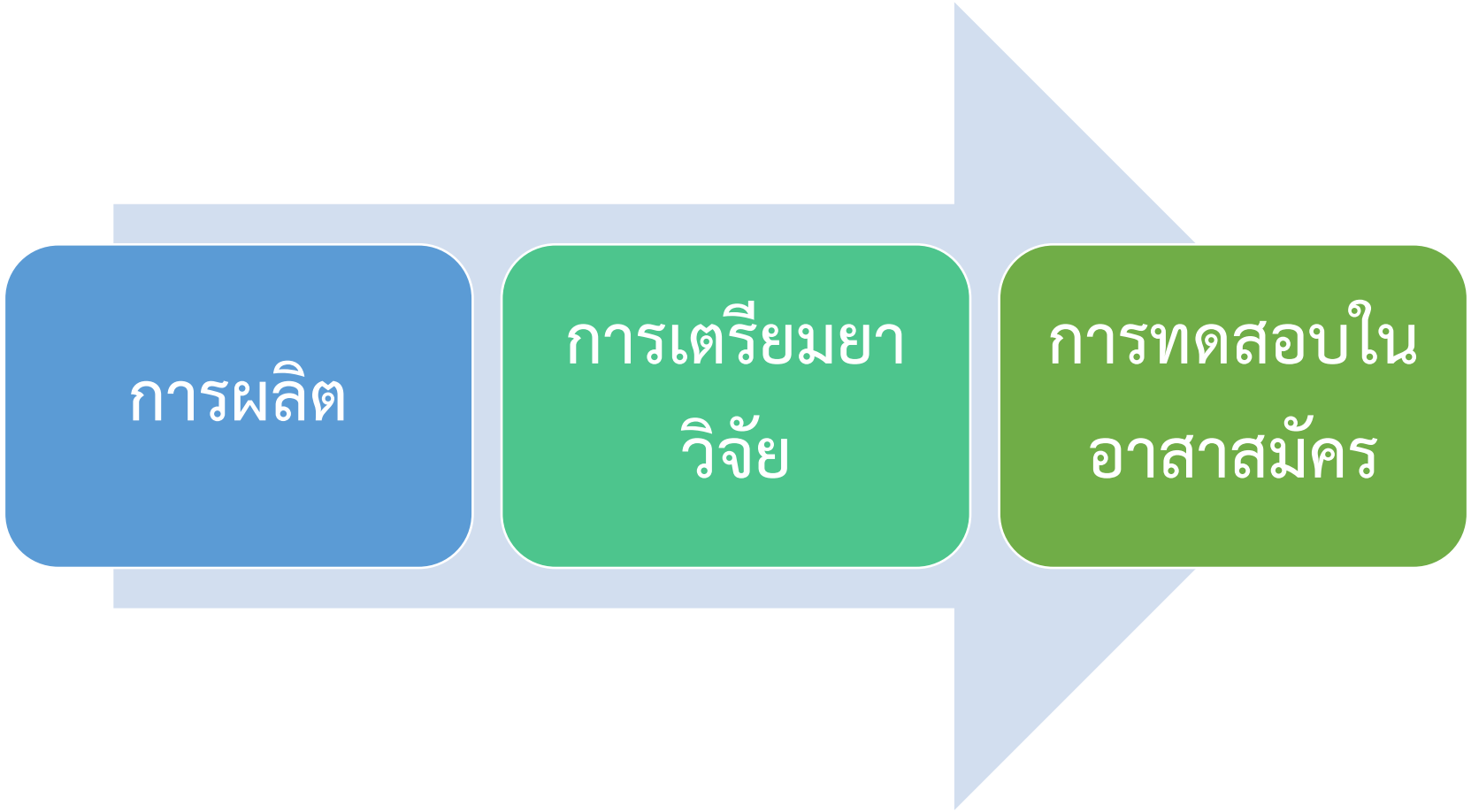
- กรณียาหรือส่วนประกอบยามีการใช้เป็นยาหรืออาหาร แต่นำไปพัฒนารูปแบบจากที่เคยใช้ เช่น การสกัดที่ไม่ใช่การใช้แต่โบราณ อย่างน้อยจะต้องมีข้อมูลการศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลัน (acute toxicity test) ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก และ/หรือมีข้อมูลการศึกษาความเป็นพิษแบบกึ่งเรื้อรัง (sub-chronic toxicity test) ความเป็นพิษแบบเรื้อรัง (chronic toxicity test) หรือตามเกณฑ์ที่คณะกรรมการยากำหนด

ข้อมูลจำเป็นสำหรับการพิจารณา

ข้อมูลด้านความปลอดภัย

- กรณีเป็นยาที่ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนเกี่ยวกับความปลอดภัย จะต้องมีข้อมูลการศึกษาด้านความปลอดภัยตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก และ/หรือตามเกณฑ์ที่คณะกรรมการยากำหนด

ความเป็นพิษ/ผลข้างเคียงที่เป็นไปได้จากผลิตภัณฑ์สมุนไพร



ความเป็นพิษ/ผลข้างเคียงที่เป็นไปได้จากผลิตภัณฑ์สมุนไพร

- **ความถูกต้อง (authentication) และคุณภาพ (quality) ไม่เหมาะสม**
  - Incorrect identification – more toxic herbs
- **การแยกแยะสารสำคัญไม่ถูกต้อง**
- **กระบวนการเตรียมและการผลิตที่ไม่เหมาะสม**
- **ผลสืบเนื่องจากกระบวนการเตรียม/ผลิต**
  - กระบวนการผลิตทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง (ฤทธิ์/ความเป็นพิษเพิ่มขึ้น)

ความเป็นพิษ/ผลข้างเคียงที่เป็นไปได้จากผลิตภัณฑ์สมุนไพร

- **การปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์สมุนไพร**
  - โลหะหนัก ยาแผนปัจจุบัน สารกำจัดศัตรูพืช สารเคมีจากสิ่งแวดล้อม เชื้อรา สารพิษจากเชื้อรา แบคทีเรีย และอื่นๆ
- **ขนาด (dose)**
  - การใช้ในขนาดที่สูงเกินไป
- **Excessive biological effects**
- **Drug-herbal products interactions**
  - Interaction with prescription drugs
    - Increase toxicity
    - Decrease efficacy

การปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์สมุนไพร

สารพิษปนเปื้อนที่พบในผลิตภัณฑ์สมุนไพร มีที่มาจาก

- การปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อมหรือสภาวะของการปลูกและเก็บสมุนไพร
- กระบวนการเตรียม เช่น การตากแห้ง
- สภาวะการเก็บและระหว่างการขนส่ง
- กระบวนการผลิต สำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์สมุนไพรพร้อมใช้

การทดสอบความเป็นพิษของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

- การทดสอบพิษเฉียบพลัน (Acute toxicity test) ในสัตว์ทดลอง
  - Rodents & non-rodents
  - 10-14 วัน
- การทดสอบพิษระยะยาว (Long-term toxicity test) ในสัตว์ทดลอง
  - Rodents & non-rodents

ระยะเวลาคาดการณ์ใช้ทางคลินิก	ระยะเวลาการศึกษาสำหรับการทดสอบความเป็นพิษ
การให้เพียงครั้งเดียว หรือให้ซ้ำในระยะเวลาไม่เกิน 1 สัปดาห์	2 สัปดาห์ ถึง 1 เดือน
การให้ซ้ำ ระหว่าง 1-4 สัปดาห์	4 สัปดาห์ ถึง 3 เดือน
การให้ซ้กำระหว่าง 1-6 เดือน	3 – 6 เดือน
การให้ระยะยาวมากกว่า 6 เดือน	9 – 12 เดือน

การติดตามความปลอดภัยในการศึกษาทางคลินิก

การรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง

- การเสียชีวิตหรือเหตุการณ์ร้ายแรงซึ่งอาจถึงแก่ชีวิต
- เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล
- นอนโรงพยาบาลนานขึ้น
- เกิดความพิการ ทุพพลภาพ
- เกิดความผิดปกติ เช่น ความพิการหลังคลอด

การประเมินความสัมพันธ์กับยาวิจัย

การจัดการความปลอดภัยในการศึกษาทางคลินิก

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี

- วัตถุประสงค์การศึกษา
- ความหมายของสุขภาพดี
- ขนาด & ระยะเวลาการทดสอบ
- ตัวชี้วัดและการติดตามประเมินผล

การศึกษาในอาสาสมัครผู้ป่วย

- ข้อมูลเบื้องต้นของผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สัมพันธ์กับสภาพโรค – ข้อมูลความปลอดภัยต่อโรคที่เป็นอยู่
- เกณฑ์การนำอาสาสมัครเข้าสู่โครงการวิจัย (ระดับความรุนแรงของโรค ฯลฯ)

การศึกษาในอาสาสมัครผู้ป่วย

- การได้รับการรักษาโรคที่เป็นอยู่ –
  - มีการใช้ยาหรือไม่?
  - มีแพทย์ดูแลหรือไม่?
  - ผลกระทบต่อการรักษา?
  - การเกิดปฏิสัมพันธ์ระหว่างยา?
- ขนาดที่ใช้
- ระยะเวลาการวิจัยและการประเมินผล
- การติดตามความปลอดภัยและการให้การดูแลหากเกิดอาการไม่พึงประสงค์

พระราชบัญญัติ ผลิตภัณฑ์สมุนไพร พ.ศ. ๒๕๖๒

กองผลิตภัณฑ์สมุนไพร

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

สาระสำคัญ

- กำหนดบทนิยามคำว่า “ผลิตภัณฑ์สมุนไพร”เพื่อให้ครอบคลุมผลิตภัณฑ์ที่เป็นยาแผนไทยและผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ใช้สำหรับการรักษา บรรเทา ป้องกันโรค หรือให้เกิดผลแก่สุขภาพ โครงสร้าง หรือการทำหน้าที่ของร่างกายมนุษย์ รวมถึงกำหนดนิยามคำว่า“สมุนไพร” “ยาแผนไทย” “ยาพัฒนาจากสมุนไพร” “การแพทย์แผนไทย”

สาระสำคัญ

- กำหนดให้มี***คณะกรรมการนโยบายสมุนไพรแห่งชาติ***ประกอบด้วยนายกรัฐมนตรีหรือรองนายกรัฐมนตรีที่นายกรัฐมนตรีมอบหมายเป็นประธานกรรมการและกรรมการจำนวน 35 คน มีหน้าที่และอำนาจที่สำคัญในการกำหนดนโยบายแห่งชาติด้านผลิตภัณฑ์สมุนไพรและแผนยุทธศาสตร์การพัฒนาผลิตภัณฑ์สมุนไพรแห่งชาติเสนอต่อคณะรัฐมนตรี

สาระสำคัญ

- กำหนดให้มี***คณะกรรมการผลิตภัณฑ์สมุนไพร*** ประกอบด้วยปลัดกระทรวงสาธารณสุขเป็นประธานคณะกรรมการและกรรมการจำนวน 20 คน มีหน้าที่และอำนาจให้คำแนะนำแก่รัฐมนตรีในการออกประกาศตาม**มาตรา 6** เช่น รับรองตำรายา ตำราผลิตภัณฑ์สมุนไพร ตำรามาตรฐานเภสัชผลิตภัณฑ์สมุนไพร กำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการและเงื่อนไขเพื่อดำเนินการในเรื่องต่าง ๆ ตามพระราชัญญัตินี้ ตลอดจนให้คำแนะนำแก่คณะกรรมการนโยบายสมุนไพรแห่งชาติเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์สมุนไพร และปฏิบัติงานหรือดำเนินการอื่นใดตามที่นายกรัฐมนตรี หรือคณะรัฐมนตรีหรือรัฐมนตรีมอบหมาย

สาระสำคัญ:
มาตรา 6

- มาตรา 6 (11) หลักเกณฑ์ วิธีการและเงื่อนไขเกี่ยวกับการแจ้ง การอนุญาต และการผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์สมุนไพร เพื่อเป็นตัวอย่างสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับ การศึกษาวิจัย การวิเคราะห์ การแสดงนิทรรศการ หรือการบริจาค

สาระสำคัญ

- กำหนดหลักเกณฑ์การขออนุญาตและการอนุญาต โดยให้การผลิต นำเข้า หรือขายผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่รัฐมนตรีประกาศต้องยื่นคำขออนุญาต และกำหนดหน้าที่ของผู้รับอนุญาตผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ
- อื่นๆ

ผลสืบเนื่องจาก พ.ร.บ. ผลิตภัณฑ์สมุนไพร พ.ศ. ๒๕๖๒ ต่อการศึกษาวิจัยทางคลินิก

- พ.ร.บ ผลิตภัณฑ์สมุนไพร พ.ศ. 2562 ประกาศในราชกิจจานุเบกษาเมื่อวันที่ 30 เมษายน 2562 และมีผลบังคับใช้เมื่อพ้นกำหนดหกสิบวันนับแต่วันประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป คือ วันที่ 29 มิถุนายน 2562
- มาตรา 127 วรรคสอง ให้ดำเนินการออกกฎกระทรวงหรือประกาศฯ ให้แล้วเสร็จภายในสองปีนับแต่วันที่พระราชบัญญัติดังกล่าวมีผลบังคับใช้
- **(ร่าง) ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการและเงื่อนไขในการผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อการศึกษาวิจัย พ.ศ. ....**
- การพัฒนาระบบการกำกับดูแลการวิจัยทางคลินิกสำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร

ผลสืบเนื่องจาก พ.ร.บ. ผลิตภัณฑ์สมุนไพร พ.ศ. ๒๕๖๒ ต่อการศึกษาวิจัยทางคลินิก

- **(ร่าง) ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการและเงื่อนไขในการผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อการศึกษาวิจัย พ.ศ. ....**

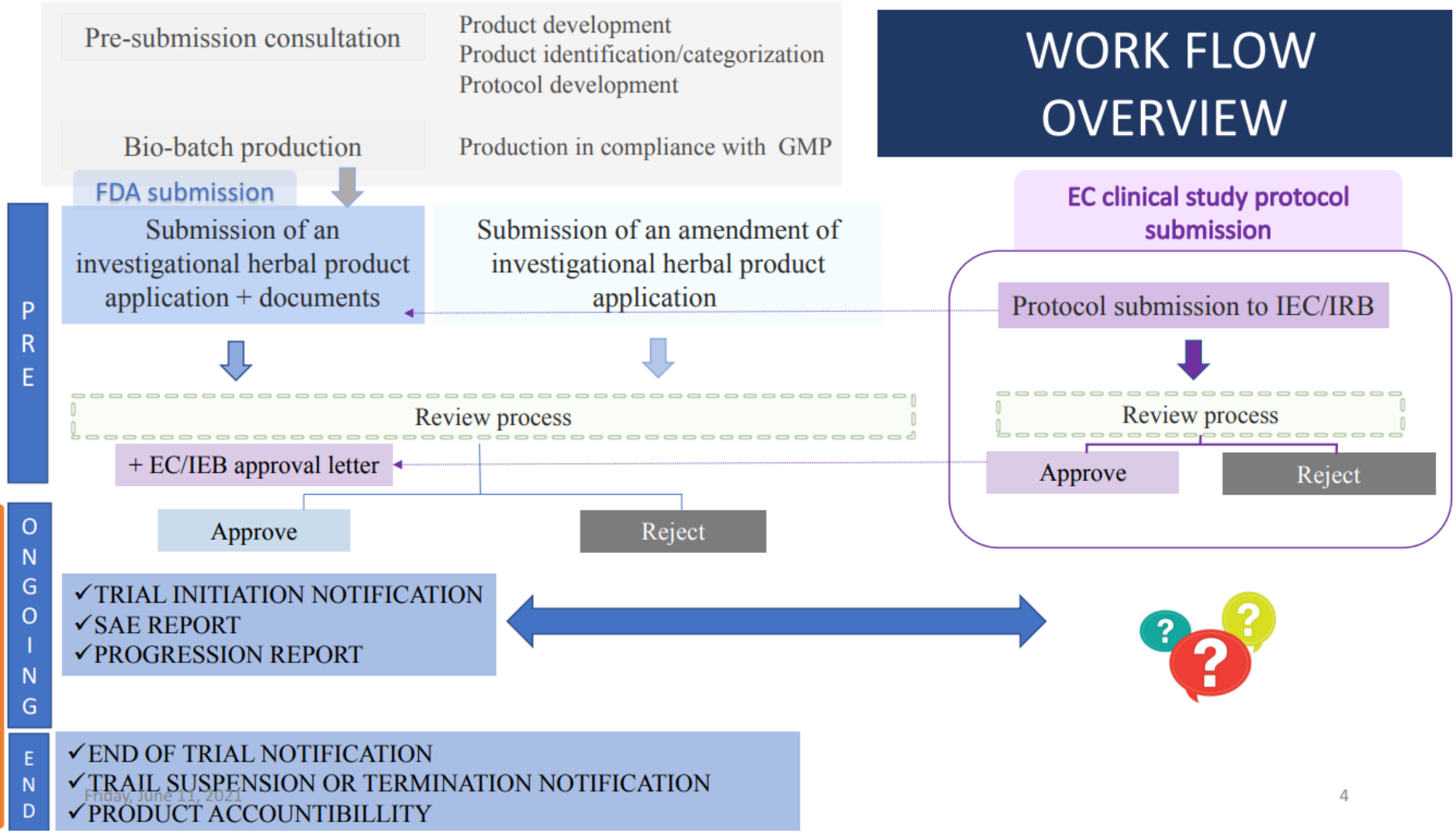
เพื่อให้การกำกับดูแลการผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อการวิจัยทางคลินิกเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ มั่นใจในความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัย ความปลอดภัยของอาสาสมัครและผู้ที่เกี่ยวข้องในการวิจัยทางคลินิก การดำเนินการวิจัยทางคลินิกถูกต้องตามหลักวิชาการและหลักเกณฑ์แนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดีตามมาตฐานสากล

ผลสืบเนื่องจาก พ.ร.บ. ผลิตภัณฑ์สมุนไพร พ.ศ. ๒๕๖๒ ต่อการศึกษาวิจัยทางคลินิก

(ร่าง) ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการและเงื่อนไขในการผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อการศึกษาวิจัย พ.ศ. ....

- การวิจัยทางคลินิก
- ผลิต นำเข้าผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อการวิจัยทางคลินิก ต้องแจ้งเป็นหนังสือต่อ อย
- ผู้ผลิตหรือนำเข้าต้องเป็นผู้รับอนุญาต กระทรวง ทบวง กรม สถาบันอุดมศึกษาของรัฐ เพื่อการศึกษาด้านเภสัชศาสตรี ด้านการแพทย์แผนไทย การแพทย์แผนไทยประยุกต์ หรือสภากาชาดไทย

WORK FLOW OVERVIEW



[จากการประชุมรับฟังความเห็นต่อร่างกฎหมายลำดับรองตาม พ.ร.บ.ผลิตภัณฑ์สมุนไพร พ.ศ. ๒๕๖๒]