

บทที่ 1

ภาพรวมและประเด็นการทดสอบทางคลินิก

ประวรรณ สุนทรสมัย

เมื่อมนุษย์เกิดความทุกข์ทางกาย และ/หรือทางใจ อันเนื่องจากความเจ็บป่วย ก็จะได้คิดหาวิธีการต่างๆ เพื่อระงับความทุกข์ และความเจ็บป่วยนั้น โดยการวิจัยและพัฒนาให้เกิดการแทรกแซง (intervention) [1] อันได้แก่ วัตถุ เช่น ยา หรือวัคซีน กระบวนการ เช่น พฤติกรรม โดยหวังว่าผลที่ได้จากการวิจัยและพัฒนาจะสามารถป้องกันการเกิดความทุกข์ และความเจ็บป่วยเหล่านั้นได้ โดยอาจทำให้ความทุกข์ลดน้อยลงหรือหมดไป ทำให้อายุยืนยาวขึ้น

ให้ผลบำบัดรักษา เสริมสร้างสุขภาพให้ดีขึ้น เป็นต้น

ในการนำโครงการวิจัย หรือ โปรโตคอล (protocol) ขึ้นทะเบียน องค์การอนามัยโลก (WHO) และคณะกรรมการนานาชาติบรรณาธิการวารสารการแพทย์ (International Committee of Medical Journal Editors หรือ ICMJE) ถือว่าเป็นหน้าที่รับผิดชอบของผู้วิจัย และผลการวิจัยที่ไม่ได้ลงทะเบียนในฐานะข้อมูลที่น่าเชื่อถือต่อสาธารณชนโดยเฉพาะทางอินเทอร์เน็ต เช่น

ที่ WHO ICTRP, www.ClinicalTrials.gov, <http://www.controlledtrials.com/isrctn/>, <http://www.who.int/ictrp/about/details/en/index.html> [2] และ อื่นๆ อาจจะไม่ได้รับการพิจารณาให้ตีพิมพ์ในวารสาร

การวิจัยทางการแพทย์ (Medical research)

การทดสอบทางคลินิก (clinical trial) ต่างจากการวิจัยทางการแพทย์แบบอื่นๆ ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อหาเหตุและผล โดยการสังเกต ตามดูประชากรที่ได้รับปัจจัยเสี่ยง (risk factor) ซึ่ง**ประชากรเป็นผู้เลือก หรือผู้อื่นกำหนด** แต่ในการทดสอบทางคลินิกนั้น **ผู้วิจัยเป็นผู้กำหนดว่า** ผู้ (อาสาสมัคร) เข้าร่วมโครงการ ซึ่งอาจเป็นอาสาสมัครสุขภาพดี หรือผู้ป่วยอาสาสมัคร ผู้ใดหรือกลุ่มใดจะได้รับ การแทรกแซง ชนิดใด แล้วติดตามดูผลลัพธ์ (outcomes) ในเวลาต่อมา

การทดลองในคนเป็นกระบวนการที่จะทำให้ได้ข้อมูลซึ่งจะนำไปสู่การสรุปว่า ยา/วัคซีน/กระบวนการที่ศึกษาจะมีประสิทธิศักร์ (efficacy) ตามที่ได้ตั้งวัตถุประสงค์ไว้ และมีความปลอดภัยพอเพียงสำหรับการขอขึ้นทะเบียนเพื่อจำหน่ายต่อไปหรือไม่

องค์ประกอบของคำถามวิจัยในการทดสอบทางคลินิก[3,4]

ผู้เชี่ยวชาญด้านการแพทย์เชิงประจักษ์ (Evidenced-Based Medicine หรือ EBM) ได้กำหนดคำย่อ พีไอซีโอ (PICO) หรือ พีโค ขึ้นเพื่อช่วยผู้ประกอบโรคศิลป์ตั้งคำถาม เพื่อเลือกผลงานวิจัยในฐานะข้อมูลสำหรับนำมาใช้ในการตัดสินใจแก้ปัญหาสุขภาพ ซึ่งอาจนำมาประยุกต์ในการตั้งคำถามการวิจัย โดยการทดสอบทางคลินิกมีเป้าหมายเพื่อให้ผลวิจัยได้รับการยอมรับ

- ประชากร (Population) ที่มีปัญหาทางสุขภาพซึ่งผู้วิจัยต้องการจะแทรกแซง
- ตัวแทรกแซงทดสอบ (test Intervention) ซึ่งจะถูกนำมาประเมินทดสอบ
- ตัวแทรกแซงควบคุม (Control intervention) ซึ่งเป็นตัวแทรกแซงมาตรฐานหรือยาหลอก (placebo) สำหรับเปรียบเทียบ กับตัวแทรกแซงทดสอบ
- ผลลัพธ์ (Outcome measures) หรือจุดยุติ (endpoints) ซึ่งผู้วิจัยจะเป็นผู้กำหนดจากเป้าหมาย จุดประสงค์ ปัญหาทางสุขภาพ และสมมติฐานการวิจัย

หลักความไม่แน่นอน

โดยสรุปแล้ว การทดลองในคนอย่างมีจริยธรรม มีหลักความไม่แน่นอนที่ใช้เป็นบริบทในการตัดสินใจดังนี้

“ผู้ป่วยจะเข้าสู่กระบวนการทดสอบทางคลินิกได้ เมื่อแพทย์ผู้รับผิดชอบไม่มั่นใจว่าการบำบัดรักษาแบบใดจะเหมาะสมกับผู้ป่วยผู้นั้น ผู้ป่วยไม่ควรเข้าสู่กระบวนการทดสอบทางคลินิก หากแพทย์ผู้รับผิดชอบหรือผู้ป่วยเชื่อมั่น ไม่ว่าจะด้วยเหตุผลทางการแพทย์หรือไม่ ว่าการบำบัดรักษาซึ่งผู้ป่วยอาจจะได้รับในการทดสอบ ไม่เหมาะสมกับผู้ป่วยรายนั้น เมื่อเทียบกับการไม่ได้รับการรักษา หรือการบำบัดด้วยวิธีอื่นๆ ที่สามารถให้กับผู้ป่วยได้ ไม่ว่าจะเข้ากระบวนการทดสอบนั้น หรือไม่ก็ตาม”

Peto R, Baigent C. *Trials: the next 50 years.*

Large scale randomized evidence of moderate benefits.

BMJ 1998;317:1170-1

จุดมุ่งหมายของการวิจัยทางคลินิก [5-13]

จุดมุ่งหมายของการวิจัยทางคลินิกนั้น อาจจำแนกตามการนำไปใช้ดังนี้

1. เพื่อป้องกัน (Prevention trials)

การวิจัยทางคลินิกเพื่อหาวิธีการที่จะป้องกันการเกิดภาวะผิดปกติในคนปกติที่มีสุขภาพดี หรือการซ้ำเติมการกลับมาป่วยใหม่ หรือความผิดปกติแทรกซ้อนในผู้ซึ่งป่วยอยู่แล้ว ตัวอย่างเช่น อาจเป็นวิตามิน วัคซีน กลีโอสโตรเจน หรือวิธีการดำเนินชีวิต ตัวอย่างเช่น การให้ยาไพริมาควิน (primaquine) เพื่อกำจัด

แกมีโทไซต์ (gametocyte) ของเชื้อมาลาเรียชนิดพลาสโมเดียม ฟัลซิพารัม (*Plasmodium falciparum*) ป้องกันการแพร่ของเชื้อสู่ยุงและสู่บุคคลอื่น หรือการให้ยาไพริมาควินเพื่อป้องกันการเกิดไขกลับซ้ำของเชื้อพลาสโมเดียม ไวแวกซ์ (*Plasmodium vivax*) และการทดลองเพื่อหาวิธีป้องกันเชื้อไวรัสเอชไอวีซึ่งมีรายงานว่า การให้ยาต้านไวรัสเอชไอวี ป้องกันไม่ให้เด็กเกิดใหม่ติดเชื้อจากมารดาได้

2. เพื่อการตรวจคัดโรค

การวิจัยทางคลินิกเพื่อหาวิธีการที่จะค้นพบโรคก่อนเกิดอาการ เช่น ใช้แมมโมแกรม (mammogram) ตรวจหามะเร็งเต้านมระยะก่อนมีอาการ, การตรวจหาระดับอัลฟา-ฟีโทโปรตีน (alpha fetoprotein) ซึ่งหากค่านี้สูงขึ้น อาจบ่งชี้ว่าผู้ป่วยนั้นอาจจะเป็นมะเร็งตับ, การตรวจหาตัวชี้บ่งชี้ภาวะ (biomarker) เพื่อพยากรณ์ว่าบุคคลนั้นๆ จะเกิดความผิดปกติอย่างไรในอนาคต ตัวอย่างเช่น การตรวจสอบว่ามีภาวะ จี6พีดี (G6PD) บกพร่องหรือไม่ หากบกพร่อง ผู้ป่วยเมื่อได้รับยาไพริมาควินในขนาดปกติ อาจเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกอย่างรุนแรง

3. เพื่อการวินิจฉัยโรค

การวิจัยทางคลินิกเพื่อหาวิธีการวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยซึ่งมีภาวะผิดปกติอยู่แล้ว เพื่ออธิบายว่าความผิดปกตินั้นเกิดจากสาเหตุใด เกิดที่อวัยวะใด หรืออยู่ในระยะใดของโรค ตัวอย่างเช่น การฉีดสีเพื่อดูว่าหลอดเลือด

หัวใจหลอดเลือดตีบตัน หรือการทดสอบผิวหนังเพื่อวิเคราะห์ว่าผู้ป่วยนั้นแพ้สารใด

4. เพื่อการรักษาโรค

การวิจัยทางคลินิกที่จะนำไปสู่การรักษา ซึ่งอาจมีการใช้ตัวแทรกแซงชนิดต่างๆ ร่วมกัน (combination therapy) แบบใหม่ วิธีการผ่าตัดแบบใหม่ ตัวอย่างเช่น การพิสูจน์ประสิทธิผลของยาต่างๆ ที่ใช้สำหรับผู้ป่วยโรคเอดส์ จนต่อมามีการถือปฏิบัติว่าจะต้องให้ยาหลายตัว เรียกกันทั่วไปว่า เอชเอเออาร์ที (HAART หรือ Highly Active Anti-retroviral Therapy หรือ), การเปรียบเทียบการตัดถุงน้ำดีโดยวิธีผ่าตัดเปิดช่องท้องเทียบกับการผ่าตัดผ่านกล้อง, การรักษามะเร็งตับโดยวิธีที่โอซีอี (TOCE หรือ Transarterial Oily-40 Chemoembolization) เทียบกับวิธีการผ่าตัดเอาเนื้อตับที่เป็นมะเร็งออก

5. เพื่อระดับประคองโรค

การวิจัยทางคลินิกเพื่อหาวิธีการแทรกแซงที่จะทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโดยเฉพาะผู้ป่วยโรคเรื้อรัง ให้มีอาการดีขึ้น รู้สึกสบายขึ้น ลดอาการข้างเคียงจากการรักษา โดยเฉพาะจากยาต้านมะเร็ง หรือชะลอความเสื่อมของสุขภาพโดยทั่วไป โดยไม่มีจุดหมายที่จะรักษาโรคให้หาย

6. เพื่อประเมินชีวสมมูล

การวิจัยทางคลินิกเพื่อเปรียบเทียบยาที่มีตัวยาลำคัญ ขนาด และรูปแบบเหมือนกัน

แต่ผลิตด้วยกรรมวิธี และผู้ผลิตต่างกัน ว่าให้ผลการรักษาเท่าเทียมกันหรือไม่ เพื่อเป็นหลักประกันว่าประสิทธิภาพของยาสามัญ (generic drug) เท่าเทียมกับผลิตภัณฑ์นวัตกรรม (innovator product) ซึ่งใช้เป็นยาอ้างอิง (reference drug) เพื่อใช้ประกอบการพิจารณาการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ ซึ่งทำให้ประชาชนส่วนใหญ่ได้ใช้ยาซึ่งมีคุณภาพเท่าเทียมกับยานวัตกรรม แต่ราคาถูกลง

ในการวิจัยทางคลินิก มีศัพท์บางคำซึ่งอาจเข้าใจและใช้กันสับสนได้แก่

การทดสอบบุกเบิก (Exploratory trial) เป็นคำซึ่งใช้ในความหมายกว้างๆ ซึ่งรวมถึงการศึกษาเพื่อระบุขนาดยา ตารางการให้ยา และวิถีทางให้ยา ส่วนใหญ่จะรวมอยู่ในการศึกษาระยะที่ 1 และระยะที่ 2

การทดสอบยืนยันผล (Confirmatory trial) เป็นการศึกษาเพื่อให้เกิดความแน่ใจในประสิทธิภาพของตัวแทรกแซงทดลองส่วนใหญ่หมายถึงการศึกษาระยะที่ 3

การศึกษาเชิงปฏิบัติ (Pragmatic study) [10] เป็นการประเมินว่าเมื่อนำยาไปใช้ในประชากรทั่วไป จะได้ผลแตกต่างจากผลที่ได้จากการทดสอบยืนยันผลมากน้อยเพียงใด เพราะการยึดมั่นตามข้อกำหนดของการแทรกแซง (adherence) และการยอมตาม (compliance) จะไม่มากเหมือนในการศึกษาระยะที่ 3 นอกจากนี้ อาจจะเป็นการศึกษา

วิธีการที่จะทำให้ยานั้นไปถึงผู้ที่จำเป็นต้องใช้อย่างรวดเร็ว ถูกต้อง และไม่ผิดพลาด หรือศึกษาความคุ้มค่า (cost benefit) เป็นต้น ส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นในการศึกษา ระยะที่ 4

การศึกษาการเฝ้าระวังการใช้ยา (Pharmacovigilance study) [9] เป็นระบบการศึกษาหาข้อมูลด้านอาการข้างเคียงซึ่งอาจมีอุบัติการณ์ต่ำหรือคาดไม่ถึง

การศึกษาอธิบาย (Explanatory study) [10] เป็นการศึกษาเพื่ออธิบายว่าผลดี/ผลเสียที่เกิดขึ้นนั้น เป็นเพราะตัวแทรกแซงที่นำมาทดสอบระยะที่ 2 และระยะที่ 3 หรือไม่ และอย่างไร (ถ้าเป็นไปได้)

การศึกษาการโยงยึด (Bridging study) [11] เป็นการศึกษาในประชากรต่างเผ่าพันธุ์ เช่น การจะนำยาซึ่งได้ทดสอบแล้วในคนยุโรป ไปใช้กับคนญี่ปุ่น

การทดสอบส่งเสริมการใช้ (Seed trial-promotional trial)[12,13] เป็นการศึกษาทดสอบเพื่อให้ผู้ประกอบโรคศิลป์ได้รู้จักยา และช่วยการเก็บข้อมูลเพิ่มเติม ตัวอย่างเช่น การศึกษาแอดแวนเทจ (ADVANTAGE) ซึ่งบริษัท เมอร์ค (Merck) จัดขึ้นเพื่อ “ส่งเสริมการสั่งยาโรฟีโคซิบ” (rofecoxib) การทดลองแบบนี้มักส่งผลให้มีการเลือกใช้ยาชนิดต่างๆ ของบริษัทที่ให้ทุนวิจัยมากขึ้น โดยอาจไม่ใช่ยาเดียวกับที่ใช้ในการศึกษา

ชนิดการแทรกแซง[14,15]

การแทรกแซงที่ใช้ในการวิจัยทางคลินิกนั้น อาจจำแนกโดยวิธีการผลิตและที่มาได้แก่

1. ยา
2. ชีววัตถุ
3. เครื่องมือ และอุปกรณ์ทางการแพทย์
4. ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร
5. การบำบัดเสริมหรือการแพทย์ทางเลือก
6. การแทรกแซงร่วม
 - 6.1 การใช้ยาสองหรือหลายชนิดร่วมกัน
 - 6.2 การใช้ยาร่วมกับเครื่องมือแพทย์
 - 6.3 การใช้ยาร่วมกับชีววัตถุ
7. ตัวแทรกแซงอื่นๆ เช่น
 - 7.1 ศัลยกรรม
 - 7.2 รังสีบำบัด
 - 7.3 เวชศาสตร์ฟื้นฟู

ระยะในการศึกษาทางคลินิก[15-23]

1. การทดลองก่อนการทดสอบในคน (Pre-clinical phase) [16-18]

ยาใหม่ หรือชีววัตถุใหม่ เช่น วัคซีนทดลอง (candidate vaccine) จะต้องผ่าน

การศึกษาเบื้องต้น ก่อนจะนำไปทดลองในมนุษย์ โดยการทดสอบในหลอดทดลอง (in vitro) หรือในสัตว์ทดลอง (in vivo) เพื่อให้ได้ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับ

1.1 ประสิทธิภาพ โดยเฉพาะผลต่อเป้าหมายว่าออกฤทธิ์ตามที่นักวิจัยพื้นฐานได้ตั้งเป้าไว้ในการค้นหาตัวแทรกแซงใหม่และพัฒนาหรือชีววัตถุอื่นๆ

1.2 ความเป็นพิษในขนาดต่างๆ กันในสัตว์ทดลอง

1.3 เกล็ดจลนศาสตร์ (pharmacokinetic หรือ PK) ในสัตว์ทดลอง

1.4 เกล็ดพลศาสตร์ (pharmacodynamic หรือ PD) ในสัตว์ทดลอง

ผลของการศึกษาเหล่านี้จะนำไปสู่การตัดสินใจว่าจะศึกษาต่อในมนุษย์หรือไม่ และหากยังต้องการศึกษาต่อจะเป็นข้อมูลที่นำมาใช้กำหนดขนาด (dose) และวิธีการให้ยาเมื่อนำมาทดลองครั้งแรกในมนุษย์

2. การทดสอบครั้งแรกในคน (First-in-human study) [24-31]

การทดสอบครั้งแรกในคนนี้มีชื่อเรียกซึ่งอาจจะสับสนได้ คือ การทดสอบระยะที่ศูนย์ (phase 0) อย่างไรก็ดี บางตำราอาจใช้คำว่า การทดสอบระยะที่ศูนย์นี้ สำหรับขั้นตอนก่อนที่จะนำมาทดลองครั้งแรกในคน (preclinical study) การทดสอบนี้ องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) เรียกว่า การทดสอบยานวัตกรรม

ใหม่เชิงบุกเบิก (exploratory investigator new drug) ซึ่งมีการถกเถียงกันมากในเรื่องของขนาดยาที่จะใช้ทดลองครั้งแรกในคน โดยเฉพาะหลังเกิดเหตุการณ์ร้ายแรงในการทดลองที่จีเอ็น 141246 (TGN 141246) ซึ่งนำไปสู่การจัดทำคำแนะนำหลากหลายสำหรับการทดลองใช้ยาครั้งแรกในคน

3. ไมโครโดสซิง (Microdosing) [29]

การเลือกให้ยาในขนาดต่ำมาก เรียกว่า ไมโครโดสซิง (microdosing) โดยจะให้ยาหรือสารเคมีในขนาดประมาณ 1 ใน 100 ของขนาดยาที่ควรใช้ คำนวณได้จากข้อมูลที่มีอยู่ก่อนการนำมาใช้ในมนุษย์เป็นครั้งแรก ไม่ใช่ขนาดที่จะออกฤทธิ์ได้ แต่ก็มากพอที่จะทำให้สามารถศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ได้ รวมทั้งพิษซึ่งอาจจะเกิดขึ้นโดยไม่ได้คาดหมาย แม้ว่าอาสาสมัครจะได้รับยาเพียงเล็กน้อยเท่านั้น นอกจากนี้อาจใช้เทคนิคทางภาพ (imaging technique) เพื่อดูว่ายาเข้าไปจับกับอวัยวะเป้าหมายได้หรือไม่ ผลทางเภสัชจลนศาสตร์ อาการข้างเคียง และภาพอวัยวะเป้าหมาย (target organ imaging) จะถูกนำไปใช้คัดกรองยาที่ไม่สมควรจะศึกษาต่อออกไป ดังนั้นอาจถือได้ว่าการศึกษาวิจัยเชิงบุกเบิกและไมโครโดสซิงเป็นขั้นตอนแรกสุดของการศึกษาทางคลินิก ระยะที่ 1

4. เกล็ดภัณฑ์ความเสี่ยงสูง (High-risk Medicinal Products หรือ HRMP)

หลังจากเกิดกรณีจีเอ็น 141246

(TGN 141246) [26,31] ซึ่งเป็นการศึกษาที่ให้ชีวิตวัตถุกับอาสาสมัครสุขภาพดีพร้อมๆ กัน 8 ราย ซึ่งอาสาสมัคร 2 รายใน 8 รายนี้ จะได้รับยาหลอก หลังเริ่มการทดลองได้เกิดอาการข้างเคียงรุนแรงจนเกือบเสียชีวิต ซึ่งต่างไปจากข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ทำให้การทดลองหลังจากนั้นต้องเพิ่มความระมัดระวังอย่างมากในการศึกษาหรือชีวิตวัตถุใหม่ที่มีความเสี่ยงสูง ปัญหาดังกล่าวอาจเกิดจากการขาดความชัดเจนและแน่นอนของข้อมูลดังนี้

4.1 รูปแบบการออกฤทธิ์ เช่น ชีวโมเลกุลที่มีกลไกการออกฤทธิ์แบบใหม่

4.2 ธรรมชาติของเป้าหมาย เช่น ยานวัตกรรมออกฤทธิ์ต่อบางส่วนของระบบภูมิคุ้มกัน

4.3 โมเดลสัตว์ทดลองที่ตรงกับความต้องการ เช่น สารชนิดใหม่ที่มีฤทธิ์เฉพาะต่อชนิดสัตว์ทดลอง

ทางแก้ปัญหานั้นแนะนำขณะนี้คือการให้เภสัชภัณฑ์ความเสี่ยงสูงในขนาดแรก (first dose) กับอาสาสมัครในขนาดต่ำที่สุดที่ละคน และเว้นระยะการให้ขนาดแรกนั้นกับอาสาสมัครคนต่อไป ให้ห่างกันพอสมควร

5. ขั้นตอนการทดสอบในคนก่อนขอขึ้นทะเบียน [24,25]

ตั้งต้นจากการทดลองผลิตภัณฑ์ยานวัตกรรมครั้งแรกในมนุษย์จนถึงการขอ

ขึ้นทะเบียนเพื่อใช้ในกลุ่มประชากรเป้าหมาย ต้องดำเนินการเป็นขั้นตอน จำนวนตัวแทรกแซงทดสอบ (test intervention) ที่ผ่านการทดสอบแต่ละขั้นตอนจะลดลงไปเรื่อยๆ

ไอซีเอช อี 8 (ICH E8) กำหนดแนวปฏิบัติทั่วไปสำหรับการทดสอบทางคลินิก โดยแบ่งการทดสอบทางคลินิกตามวัตถุประสงค์ออกเป็น 4 ประเภท ได้แก่

(ก) การศึกษาเภสัชวิทยาในคน (human pharmacology)

(ข) การตรวจสอบบุกเบิกผลเชิงบำบัด (therapeutic exploratory)

(ค) การตรวจสอบยืนยันผลเชิงบำบัด (therapeutic confirmatory)

(ง) การใช้ประโยชน์เชิงบำบัด (therapeutic use)

การจำแนกขั้นตอนของการพัฒนาเภสัชภัณฑ์ใหม่เป็น 4 ระยะ คือ ระยะที่ 1 (phase I), ระยะที่ 2 (phase II), ระยะที่ 3 (phase III), และระยะที่ 4 (phase IV) นั้น เป็นคำที่กำหนดสำหรับใช้ในหัวข้อ (titles) ของโครงร่าง รายงานผลการวิจัย และการตีพิมพ์บทความทางวิชาการ เพื่อแสดงว่าเภสัชภัณฑ์ใหม่นั้นผ่านขั้นตอนการกลั่นกรองหรือทดสอบมาแล้วถึงระยะใด วัตถุประสงค์ของการทดสอบทางคลินิกและคำถามการวิจัยในแต่ละขั้นตอนมีความหลากหลาย และเป้าหมายการศึกษาระยะต่างๆ

อาจจะมีการเสื่อมล่าหรือต่อเนื่องได้

6. การขอขึ้นทะเบียนการทดลองเพิ่มเติม

ข้อมูลที่ได้จากผลการวิจัยระยะก่อนการศึกษาทางคลินิก และการศึกษาระยะที่ 1-3 จะถูกรวบรวมและนำเสนอต่อองค์กรของรัฐซึ่งมีหน้าที่ควบคุมยา เพื่อขออนุมัติขึ้นทะเบียนและจำหน่าย โดยเอกสารกำกับยาจะต้องได้รับการอนุมัติพร้อมกันไปด้วยสำหรับองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) เรียกกระบวนการนี้ว่าการขึ้นทะเบียนยาใหม่ (new drug application) หรือ เอ็นดีเอ (NDA) สำหรับชีววัตถุ/วัคซีนใหม่ เรียกว่า การขึ้นทะเบียนชีววัตถุ (biologic license application) หรือ บีแอลเอ (BLA)

7. การเฝ้าระวังหลังยาออกสู่ตลาด (Post-marketing surveillance) หรือ การทดสอบระยะที่ 4 (Phase IV trial)

ข้อมูลด้านความปลอดภัยในมนุษย์ซึ่งสะสมต่อเนื่องจากการศึกษาระยะที่ 1 ไปเรื่อยๆ จนถึงการศึกษาระยะที่ 3 ก่อนเข้าสู่กระบวนการขึ้นทะเบียนยานี้ ระยะเวลาของการวิจัยรวมทั้งหมดส่วนใหญ่ไม่เกิน 5 ปี ดังนั้นข้อมูลความปลอดภัยระยะยาวจึงถือว่ายังมีไม่เพียงพอ นอกจากนี้อาการไม่พึงประสงค์ซึ่งมีอุบัติการณ์ต่ำนั้น ยังอาจไม่พบในประชากรทั้งหมดที่ได้รับเภสัชภัณฑ์ใหม่นั้นๆ

โดยทั่วไปมีวิธีคำนวณง่ายๆ เพื่อหา

อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งอาจยังไม่พบในระหว่างการศึกษาวินิจฉัย โดยนำขนาดตัวอย่างมาหารด้วย 3 ตัวเลขที่ได้ จะแสดงถึงอุบัติการณ์ที่จะเป็นได้ แต่ยังไม่พบ เช่น การวิจัยซึ่งได้ติดตามผู้ป่วยทั้งหมด 12,000 รายต่อปี อาจจะมีอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ไม่เกิน 1:4,000 โดยมีความเชื่อมั่นที่ระดับร้อยละ 95

ข้อมูลใหม่ทั้งในด้านดีและไม่ดีของยาหรือชีววัตถุที่ศึกษาจะได้รับการพิจารณา ซึ่งอาจทำให้ต้องปรับเปลี่ยนข้อความในเอกสารกำกับยา หากพบว่าผลิตภัณฑ์นั้นมีผลข้างเคียงที่ร้ายแรง ก็อาจจะถอนการอนุญาตให้ใช้และจำหน่ายยานั้น การทดสอบเพิ่มเติมจะทำให้ทราบช่วงขนาด (dose range) และตาราง (schedule) ที่จะได้ อัตราส่วนโทษ-ประโยชน์ (harm-benefit ratio) ในระดับที่ยอมรับได้ และ/หรือผลจากงานวิจัยบางชิ้นอาจทำให้ทราบลักษณะผู้ป่วยหรือลักษณะโรคที่จะตอบสนองดีต่อยา หรือจะเกิดพิษง่าย/รุนแรง

ตำราบางเล่มเรียก การศึกษาระยะที่ 5 สำหรับการทดลองใช้ยาซึ่งได้ขึ้นทะเบียนแล้วกับประชากรที่ต่างจากระยะที่ 3 เช่น หญิงตั้งครรภ์ เด็ก หรือใช้กับโรคที่ไม่ได้ศึกษาในระยะที่ 3 หรือการตั้งเป้าการรักษาใหม่และในการศึกษาเปรียบเทียบกับยา หรือวิธีการรักษาที่มีอยู่แล้วเป็นต้น อย่างไรก็ตาม องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาและ

ไอซีเอช (ICH) ได้กำหนดให้การทดสอบเหล่านี้รวมอยู่ใน การทดสอบทางคลินิกระยะที่ 4

สำหรับการทดสอบยาใหม่ทางคลินิก ได้กำหนดให้ ยาใหม่ หมายถึง ยาที่มีคุณสมบัติต่อไปนี้ข้อใดข้อหนึ่ง

1. ยาที่มีตัวยาสำคัญเป็นตัวยาใหม่ (new chemical entities) หรืออนุพันธ์ใหม่ที่ไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนมาก่อน
2. ยาที่เป็นสูตรผสมใหม่ (new combination)
3. ยาที่มีข้อบ่งชี้ใหม่ (new indication)
4. ยาที่มีระบบนำส่งแบบใหม่ (new delivery system)
5. ยาที่มีทางให้ยาทางใหม่ (new route of administration)
6. ยาที่มีรูปแบบใหม่ (new dosage form)
7. ยาที่มีความแรงใหม่ (new strength)

นอกจากนี้ผู้วิจัยบางท่านได้กำหนดให้โครงการวิจัยมีขั้นตอนละเอียดหรือชัดเจนขึ้น เช่น การศึกษาระยะที่ 2เอ คือการหาขนาดของวัคซีนที่จะให้ระดับภูมิคุ้มกันที่ต้องการ และในการศึกษาระยะที่ 2บี จะทดสอบประสิทธิศักร์ในการป้องกันการติดเชื้อที่ผู้วิจัยให้กับอาสาสมัครส่วนหนึ่ง ส่วนในระยะที่ 3 จะเป็นการหาประสิทธิศักร์

ในประชากรมากกว่า 2,000 คน ซึ่งจะมีบางคนเท่านั้นที่จะได้รับเชื้อที่มีอยู่ในสิ่งแวดล้อมตามธรรมชาติของประชากรต่างจากในระยะที่ 2บี ซึ่งผู้ถูกทดลองจะได้รับเชื้อตามที่ผู้วิจัยกำหนดให้

แนวโน้มและอนาคตการวิจัยทางคลินิก

1. วิทยาการจีโนมทางเภสัช (pharmacogenomic) การศึกษาปฏิสัมพันธ์ของความหลากหลายทางพันธุกรรม ทั้งอาร์เอ็นเอ (RNA) และ ดีเอ็นเอ (DNA) ของกลุ่มประชากรที่มีปัญหาสุขภาพและของสาเหตุแห่งปัญหา/โรคที่มีต่อยาและตัวแทรกแซงต่างๆ เป็นที่มาของกระบวนทัศน์เรื่อง การแพทย์เฉพาะบุคคล (personalized medicine) ประชัญานี้เป็นที่รู้จักกันในหมู่คนไทยแต่โบราณ ดังวลีที่ว่า “ลางเนื้อชอบลางยา” เช่น พบว่ามะเร็งเต้านมชนิด HER2 จะตอบสนองดีต่อยาเฮอ์เซปติน (herceptin) ยาลดไขมันในกลุ่มยาสตาติน (statin) จะใช้ได้ผลกับประชากรประมาณร้อยละ 80 เท่านั้น ความหลากหลายอาจแยกได้ด้วยตัวชี้ชีวภาพ ประชากรบางคนอาจเกิดพิษรุนแรงเพราะขาดเอนไซม์บางอย่างที่มีหน้าที่เมแทบอลิทยาทำให้ระดับยาสูงขึ้นผิดปกติ ในทางตรงกันข้ามประชากรบางคนอาจไม่มีเอนไซม์ที่จะเปลี่ยนโปรดรัก (pro-drug) เป็นเมแทบอลิต์แสดงฤทธิ์ (active metabolite) ทำให้ยาไม่ได้ผลในการรักษา

โรค ตัวชี้จีโนม (genomic markers) จะมีความสำคัญมากขึ้นเรื่อยๆ ในอนาคต

2. การลดเวลาและขั้นตอนการขึ้นทะเบียนยาและชีววัตถุ

ปัญหาของระบบการทดลองในคน ขณะนี้อยู่ที่เมื่อนักวิทยาศาสตร์พื้นฐานสามารถคิดค้นได้สารเคมีใหม่ หรือชีววัตถุใหม่ได้อย่างมากมาย แต่การพัฒนาต่อโดยการทดลองในสัตว์และคนในระยะต่างๆ ใช้เวลามากและสิ้นเปลืองเพราะกฎต่างๆ ของหน่วยงานรับผิดชอบการขึ้นทะเบียนยา จะมีเกณฑ์ใหม่เพียง 1 ใน 10 ที่จะผ่านจากระยะที่ 1 มาสู่ระยะที่ 2 และในระยะที่ 3 เองผลการทดลองอาจไม่แสดงประสิทธิศักร้อย่างเพียงพอ หรืออาจมีอาการข้างเคียงมากเกินไป ทำให้ยาซึ่งได้รับการประเมินในระยะที่ 3 นั้นเพียงบางส่วนเท่านั้นที่สามารถขึ้นทะเบียนเพื่อการจำหน่ายได้ ข้อมูลจากระยะที่ 3 เพียงโครงการเดียวอาจไม่สามารถนำไปใช้ขึ้นทะเบียนได้

ขณะนี้ทั้งประเทศทางแถบยุโรปและประเทศสหรัฐอเมริกาได้พยายามหาทางลดขั้นตอนให้สั้นลง แต่ยังคงรักษาไว้ซึ่งความสามารที่จะค้นพบยีนย่นผลดี และผลร้ายของยาหรือสิ่งประดิษฐ์ใหม่ๆ เพราะการเร่งรัดขึ้นทะเบียน โดยที่ข้อมูลบกพร่องหรือไม่พอเพียง อาจจะทำให้การถอนทะเบียนยา หรือการถูกฟ้องร้องจนทำให้บริษัทผู้ผลิตล้มละลายได้

เอกสารอ้างอิง

1. Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? BMJ 1999; 319: 652-653
2. <http://www.who.int/ictrp/faq/en/index.html> [Accessed: 7/20/2008]
3. Bartkowiak BA. Searching for evidence-based medicine in the literature part 2: resources. Clin Med Res 2005;3:39-40.
4. Cutter G, Abani A The Confusing World of Clinical Trials. The Multiple Sclerosis Association of America (MSAA) monograph. <http://msassociation.org/publications/monograph/ct/>
5. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence.
6. ICH E8 General Considerations for Clinical Trials
7. ICH E10 Choice of Control Group in Clinical Trials
8. Hugh M. Pragmatic trial. Comp Ther Med 2004;12:136-140
9. <http://healthtech.who.int/tbs/tbs2004/Seminar1/022-Pharmacovigilance.ppt> [Accessed: 8/17/2008]
10. Alford L. On differences between explanatory and pragmatic clinical trials. New Zealand Journal of Physiotherapy. 2006: 35:12-16.

11. ICH E5 Guideline on Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Data
12. Marsden P. Seed to Spread: Using Seeding Trials to Accelerate Sales. <http://www.viralculture.com/pubs/seedtospread.htm> [Accessed: 7/7/2008]
13. Hill KP, Ross JS, Egilman DS, Krumholz HM. The ADVANTAGE seeding trial: a review of internal documents. *Ann Intern Med.* 2008;149:279-280.
14. Andersen M, Kragstrup J, Søndergaard J. How conducting a clinical trial affects physicians' guideline adherence and drug preferences. *JAMA.* 2006;295:2759-2764
15. http://en.wikipedia.org/wiki/Contract_research_organization [Accessed: 7/7/2008]
16. Elliot C. Exploiting a research underclass in Phase 1 clinical trials. *N Engl J Med* 2008;358:2316-2317
17. CHMP/QWP/185401/2004. Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials
18. Guidance on IDE Policies and procedures. 1998 [<http://www.fda.gov/cdrh/ode/idepolicy.pdf>]
19. Roberts C. The implications of variation in outcome between health professionals for the design and analysis of randomized controlled trials. *Stat Med.* 1999;18:2605-2615
20. <http://en.wikipedia.org/wiki/Placebo> [Accessed: 7/7/2008]
21. Draper, S.W. (Last changed 11 May 2008) The Hawthorne, Pygmalion, placebo and other effects of expectation: some notes. [WEB document]: <http://www.psy.gla.ac.uk/~steve/hawth.html> [Accessed: 6/9/2008]
22. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
23. World Medical Association. Declaration of Helsinki. *JAMA* 2000; 284: 3043-3045
24. CDER. Guidance for industry, investigators and reviewers: exploratory IND studies, FDA guidance for industry. <http://www.fda.gov/CDER/guidance/7086fnl.htm> [Accessed 8/7/2008]
25. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Estimating the Maximum Safe Start-

- ing Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 2005 (<http://www.fda.gov/cder/guidance/5541fnl.htm>) [Accessed: 7/17/2008]
26. Suntharalingam G, Perry MR and Ward S et al., Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412, *N Engl J Med* 2006;355:1018-1028
27. Working Party on Statistical Issues in First-in-Man Studies (2007). "Statistical issues in first-in-man studies". *Journal of the Royal Statistical Society* 2007;170A: 517-579.
28. Garner RC and Lappin G. The phase 0 microdosing concept. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 61:367-370
29. EMEA CPMP/SWP/2599/02 Rev 1, 2004. Position paper on non-clinical studies to support clinical trial with a single microdose.
30. CPMP/ICH/286/95 Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/028695en.pdf> [Accessed: 7/22/2008]
31. EMEA/CHMP/SWP/28367/2007. Guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/nonclinical.htm>