



# การวิจัยทางคลินิก ผลิตภัณฑ์สมุนไพร

ผศ.ดร.ภญ. สุภัตรา ประศุพัฒนา  
คณะเภสัชศาสตร์  
ศูนย์จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์  
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

# คำถาม

---

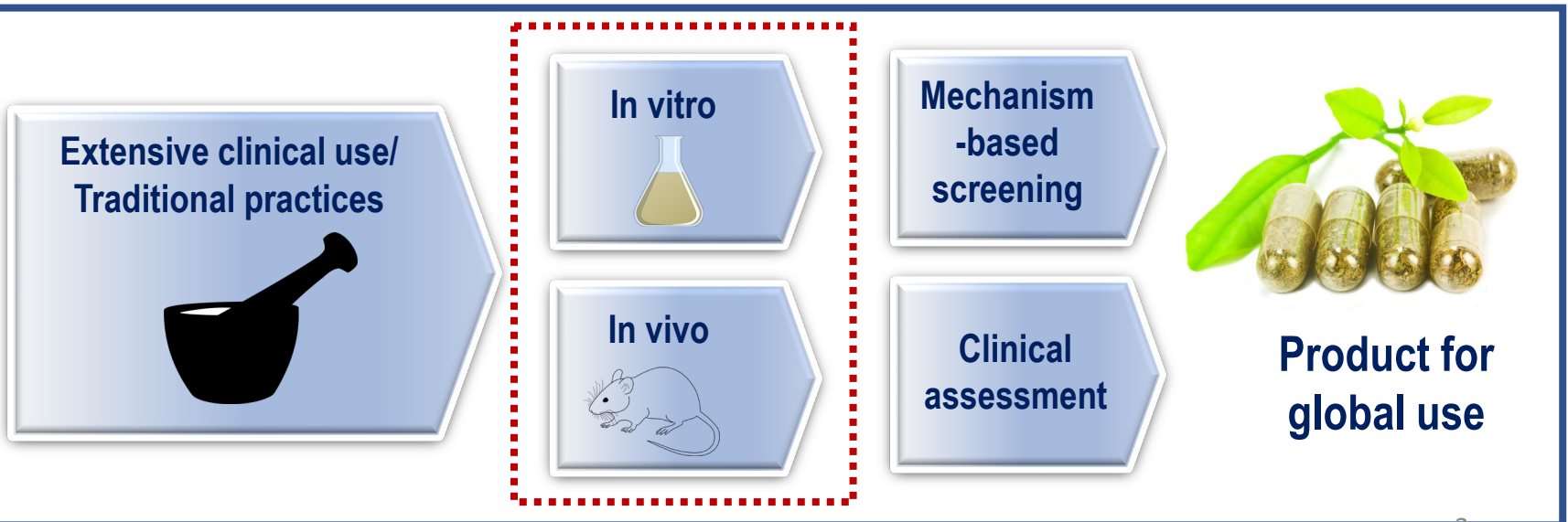
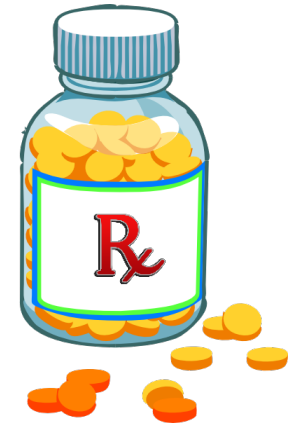
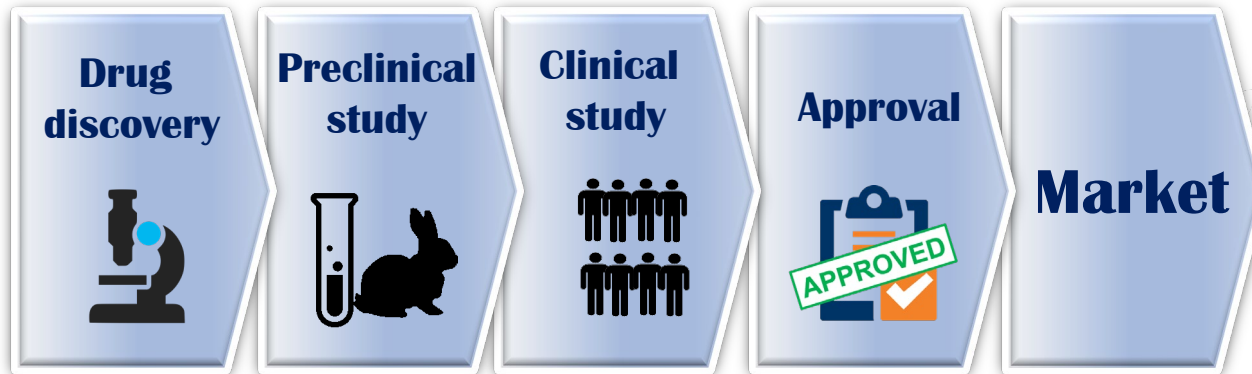
ทำไมต้องมีการศึกษาวิจัยทาง  
คลินิกของผลิตภัณฑ์  
สมุนไพร/ยาสมุนไพร?

---

ประเด็นพิจารณาของการทำวิจัย  
ทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร/  
ยาสมุนไพรมีอะไรบ้าง เมื่อ  
เปรียบเทียบกับการศึกษาทาง  
คลินิกของยาทั่วไป?



# 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

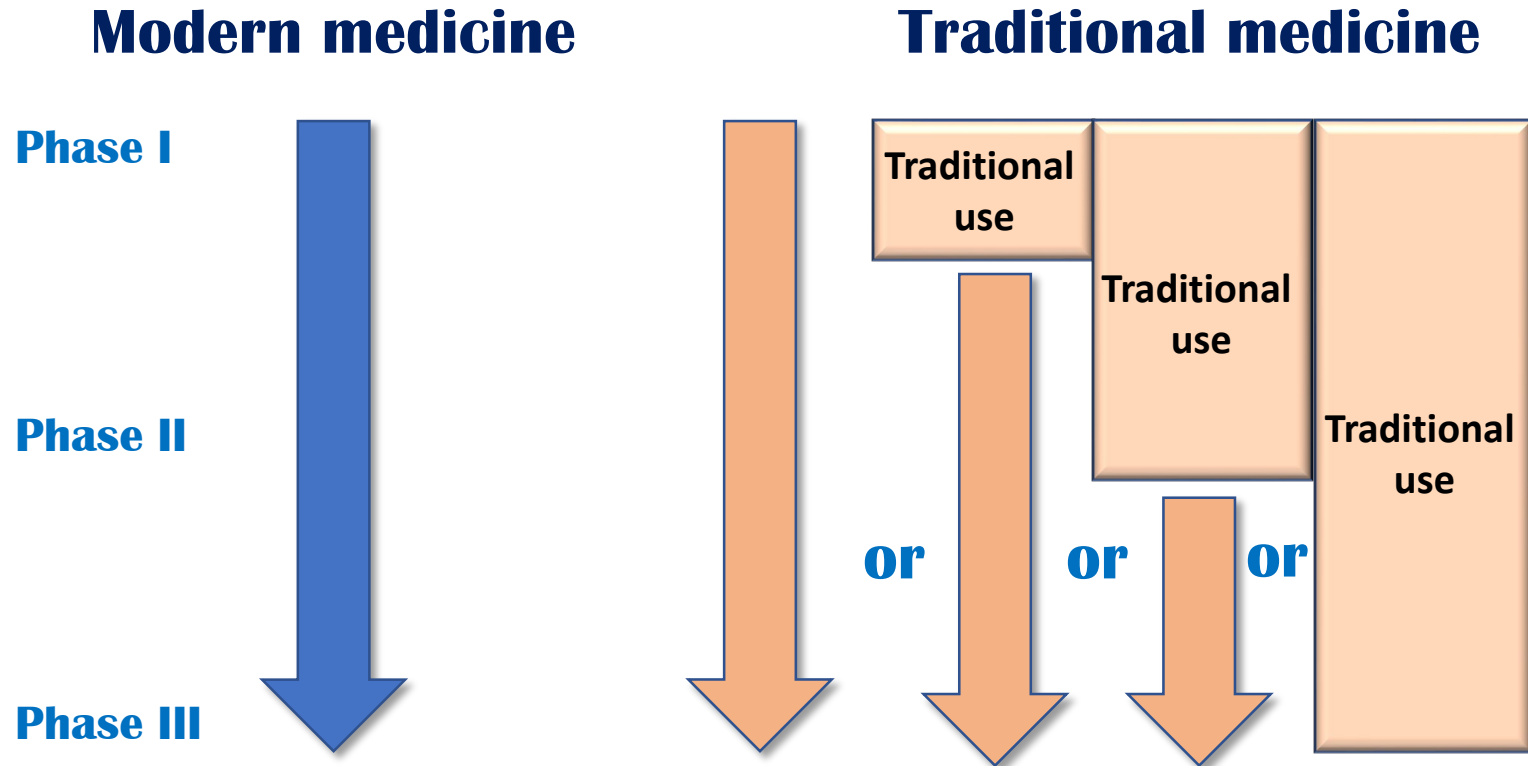
# การศึกษาทางคลินิกของยาสมุนไพร (Clinical trials of herbal medicines)

โดยทั่วไป การศึกษาทางคลินิกของยาสมุนไพรมี  
วัตถุประสงค์หลัก ได้แก่

เพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลที่อ้างอิง  
(claim) ตามการใช้รูปแบบดั้งเดิม

เพื่อพัฒนายาสมุนไพรใหม่ หรือ ทดสอบข้อบ่งชี้ใหม่ของยาสมุนไพร  
เดิมที่มีอยู่แล้ว หรือ พัฒนารูปแบบ (dose formulation) ใหม่ หรือ  
วิธีการให้ยา (route of administration) ใหม่

# Herbal Product Development: Requirement for Clinical Data



# รูปแบบยา เตรียม สมุนไพร สำหรับ การศึกษา ทางคลินิก

- 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

# ประเด็นพิจารณาหลักการการทดสอบทาง คลินิก

## ประเด็นเรื่องทางด้านเคมี-การผลิต-การควบคุม

- ที่มาของสมุนไพร ส่วนที่ใช้ การเตรียมวัตถุดิบ
- การสกัด องค์ประกอบทางเคมี การแปรรูป การเตรียมผลิตภัณฑ์ ตลอดจนกระบวนการควบคุมคุณภาพการผลิต

## ประเด็นพิจารณาก่อนการทดสอบทางคลินิก

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



# หลักเกณฑ์ทั่วไปเกี่ยวกับระเบียบวิธีการวิจัย และการประเมินผลการแพทย์แผนโบราณ

General guidelines for methodologies on  
research and evaluation of traditional  
medicine

(กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก  
กระทรวงสาธารณสุข/องค์การอนามัยโลก)

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

UNICEF/UNDP/World Bank/WHO  
Special Programme for Research and  
Training in Tropical Diseases (TDR)



**World Health Organization**

**คำแนะนำแนวทางปฏิบัติ: ข้อมูลที่จำเป็นเพื่อ  
สนับสนุนการทดสอบทางคลินิกของผลิตภัณฑ์  
สมุนไพร**

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

- โครงการพิเศษเพื่อการวิจัยและฝึกอบรมทาง  
เวชศาสตร์เขตร้อน ภายใต้ยูนิเซฟ/โครงการพัฒนา  
แห่งสหประชาชาติ/ธนาคารโลก/องค์การอนามัยโลก

**Research Guidelines for Evaluating the  
Safety and Efficacy of Herbal Medicines**

- World Health Organization

# ประเด็นพิจารณาหลักการการทดสอบ ทางคลินิก

## ○ ประเด็นทางคลินิก

- เหตุผล/ความสมเหตุสมผลของการทำวิจัยทางคลินิก (rationale)
- มีการพัฒนาโครงสร้างการทดลองทางคลินิกที่เหมาะสม ให้สามารถดำเนินการตามข้อกำหนด GCP เหมือนการแพทย์สมัยใหม่
- การออกแบบการวิจัย (study design)
- การคัดเลือกกลุ่มอาสาสมัคร
- การเก็บข้อมูลและการประเมินผล

## ○ ประเด็นจริยธรรม

- หลักจริยธรรมพื้นฐาน
- การดูแลอาสาสมัครในโครงการวิจัย

# ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับสนับสนุนการทดสอบทาง คลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

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

# ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับสนับสนุนการทดสอบทาง คลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร: สูตรตำรับยา

- **กรรมวิธีการผลิต**
  - ข้อมูลกรรมวิธีการผลิตตามขั้นตอนการผลิตจริง
  - สำหรับการศึกษาระยะ 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

## ประเด็นพิจารณาการประเมิน ความเสี่ยงของโครงการวิจัย สมุนไพร

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

# ข้อมูลจำเป็นสำหรับการพิจารณาในงานวิจัย คลินิก

## ข้อมูลด้านความปลอดภัย

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



# ข้อมูลจำเป็นสำหรับการพิจารณาในงานวิจัย คลินิก

## ข้อมูลด้านความปลอดภัย

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



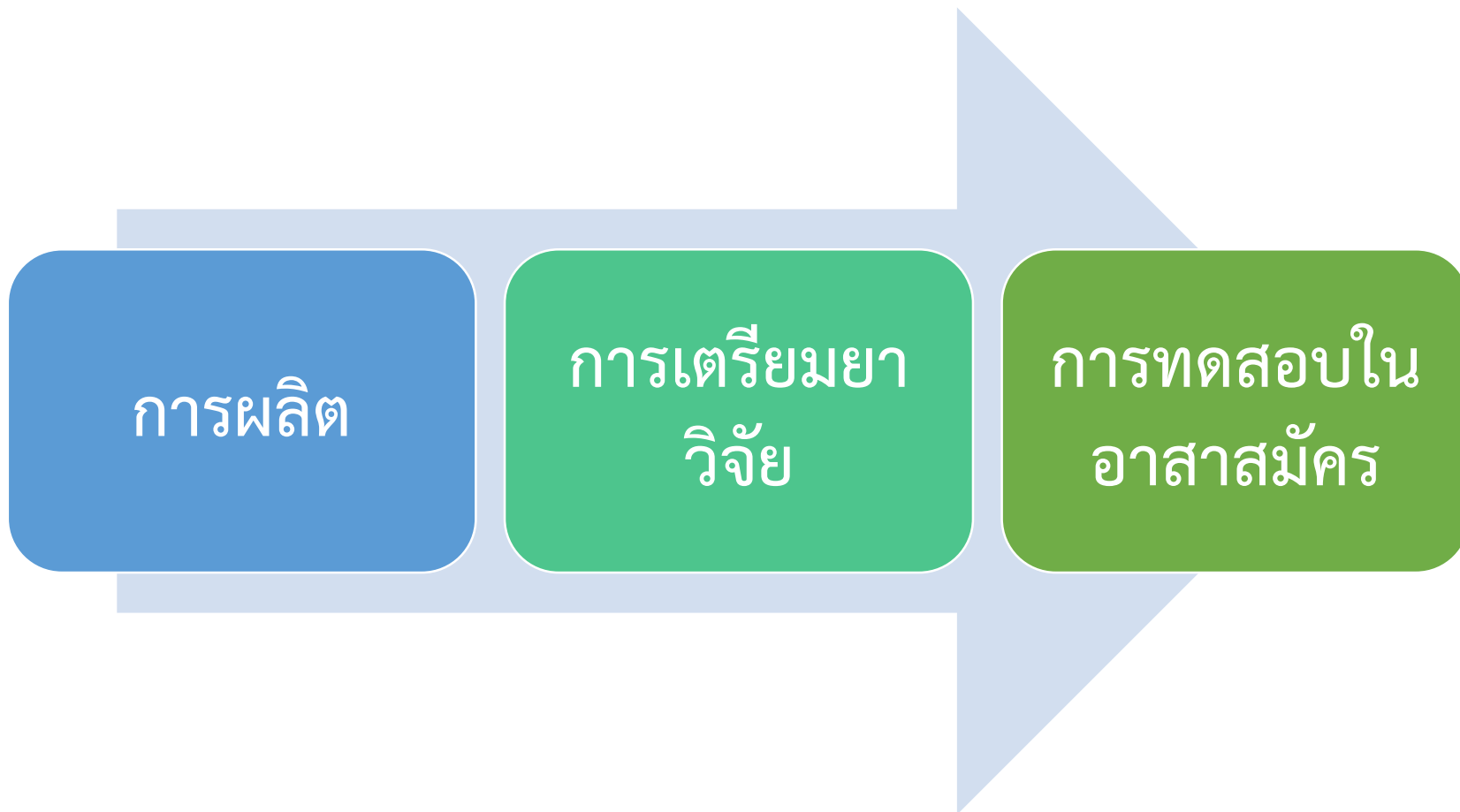
# ข้อมูลจำเป็นสำหรับการพิจารณา

## ข้อมูลด้านความปลอดภัย

- กรณีเป็นยาที่ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนเกี่ยวกับความปลอดภัยจะต้องมีข้อมูลการศึกษาด้านความปลอดภัยตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก และ/หรือตามเกณฑ์ที่คณะกรรมการยากำหนด



# ความเป็นพิษ/ผลข้างเคียงที่เป็นไปได้จาก ผลิตภัณฑ์สมุนไพร



# ความเป็นพิษ/ผลข้างเคียงที่เป็นไปได้จาก ผลิตภัณฑ์สมุนไพร

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



# ความเป็นพิษ/ผลข้างเคียงที่เป็นไปได้จาก ผลิตภัณฑ์สมุนไพร

- 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



# การทดสอบความเป็นพิษของผลิตภัณฑ์ สมุนไพร

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

ระยะเวลาคาดการณ์ใช้ทางคลินิก	ระยะเวลาการศึกษา สำหรับการทดสอบความ เป็นพิษ
การให้เพียงครั้งเดียว หรือให้ซ้ำในระยะเวลาไม่เกิน 1 สัปดาห์	2 สัปดาห์ ถึง 1 เดือน
การให้ซ้ำ ระหว่าง 1-4 สัปดาห์	4 สัปดาห์ ถึง 3 เดือน
การให้ซ้ำระหว่าง 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”



# 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 วิธีการและเงื่อนไขในการผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อการ  
ศึกษาวิจัย พ.ศ. ....
- การพัฒนาระบบการกำกับดูแลการวิจัยทางคลินิกสำหรับผลิตภัณฑ์  
สมุนไพร



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

- (ร่าง) ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อการศึกษาวิจัย พ.ศ. ....

เพื่อให้การกำกับดูแลการผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อการวิจัยทางคลินิกเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ มั่นใจในความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัย ความปลอดภัยของอาสาสมัครและผู้ที่เกี่ยวข้องในการวิจัยทางคลินิก การดำเนินการวิจัยทางคลินิกถูกต้องตามหลักวิชาการและหลักเกณฑ์แนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดีตามมาตรฐานสากล



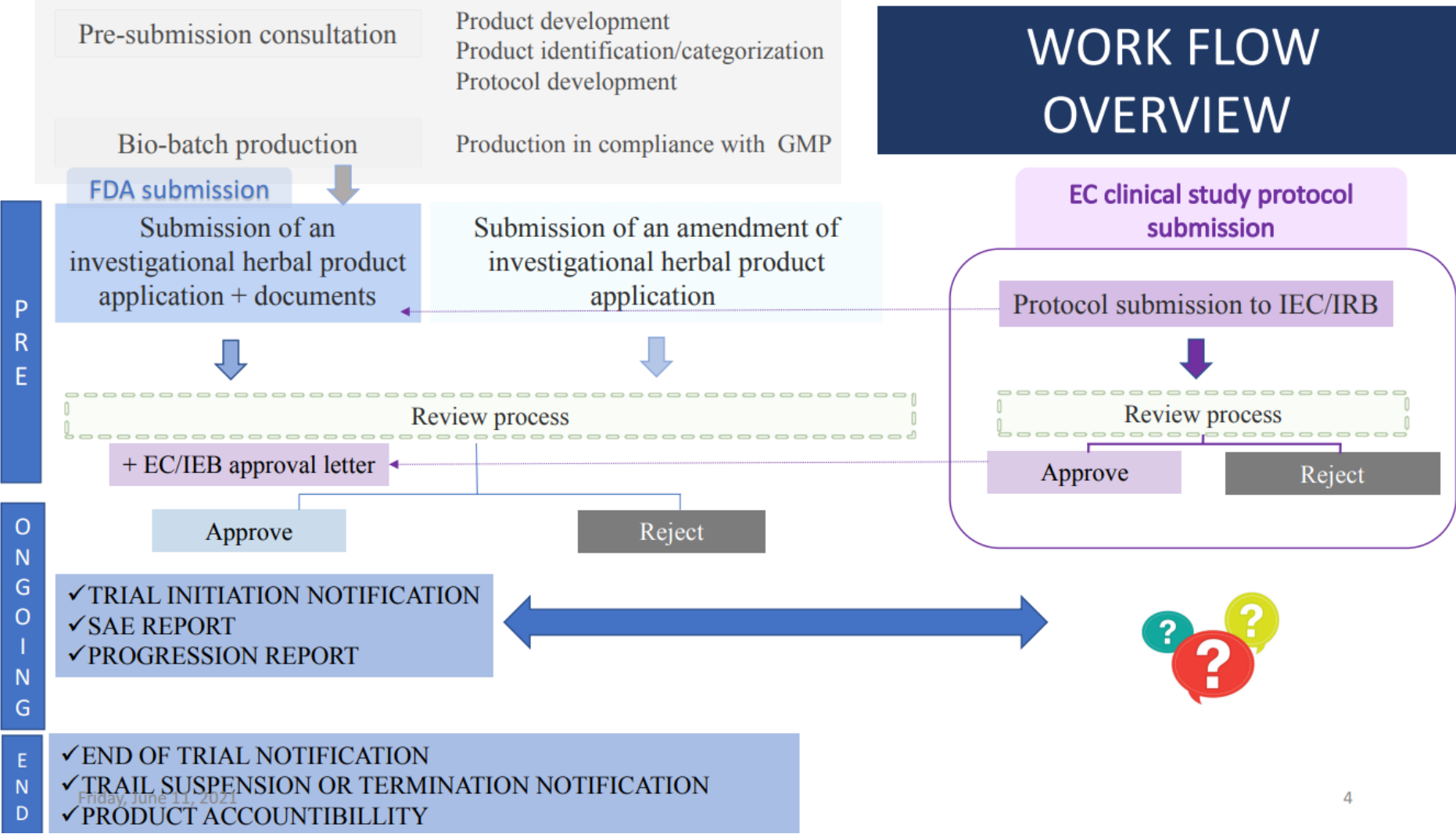
# ผลสืบเนื่องจาก พ.ร.บ. ผลิตภัณฑ์สมุนไพร พ.ศ. ๒๕๖๒ ต่อการศึกษาวิจัยทางคลินิก

(ร่าง) ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อการ  
ศึกษาวิจัย พ.ศ. ....

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



# WORK FLOW OVERVIEW



Friday, June 11, 2021