

ร่างแบบทดสอบการตัดสินใจสำหรับการประเมิน Toxicological Study ของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

(ร่างนี้เป็นเพียงตัวอย่างเพื่อให้ผู้ที่เกี่ยวข้องนำไปพัฒนาต่อเท่านั้น ยังไม่ได้รับการทดสอบใดๆ)

คำชี้แจง: กรุณาทำเครื่องหมาย ✓ ในช่องที่ตรงกับผลิตภัณฑ์ของท่านมากที่สุด และรวมคะแนนในช่องสุดท้าย

ลำดับ	หัวข้อการประเมิน	ตัวเลือก	คะแนน	เลือก (✓)
1	ประเภทของผลิตภัณฑ์สมุนไพร	ก. ยาตามองค์ความรู้ดั้งเดิม (เช่น ยาแผนไทย, ยาแผนจีน)	0	
		ข. ยาพัฒนาจากสมุนไพร (เช่น สารสกัดสมุนไพร, ตำรับปรับปรุง)	2	
		ค. ผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อสุขภาพ (เช่น อาหารเสริม, เครื่องสำอาง)	1	
2	ข้อมูลความปลอดภัยที่มีอยู่	ก. มีข้อมูลครบถ้วนและน่าเชื่อถือ	0	
		ข. มีข้อมูลบางส่วน แต่ไม่ครบถ้วน	1	
		ค. ไม่มีข้อมูลหรือมีข้อมูลน้อยมาก	2	
3	ระยะเวลาการใช้ผลิตภัณฑ์	ก. ระยะสั้น (≤ 2 สัปดาห์)	0	
	ที่คาดการณ์	ข. ระยะกลาง (2-12 สัปดาห์)	1	
		ค. ระยะยาว (> 12 สัปดาห์)	2	

4	กลุ่มประชากรเป้าหมาย	ก. ประชากรทั่วไป (ผู้ใหญ่สุขภาพดี อายุ 18-64 ปี)	0	
	(เลือกได้หลายข้อ)	ข. ผู้สูงอายุ (อายุ 65 ปีขึ้นไป)	1	
		ค. เด็ก (อายุต่ำกว่า 18 ปี)	2	
		ง. สตรีมีครรภ์หรือให้นมบุตร	2	
		จ. ผู้ป่วยโรคเรื้อรัง	2	
5	วิธีการให้ยา	ก. ใช้ภายนอก (ทา, พอก, ประคบ)	0	
		ข. รับประทาน (เม็ด, แคปซูล, น้ำ, ผง)	1	
		ค. ฉีด (ทุกรูปแบบของการฉีด รวมถึงการฝัง)	2	
		ง. อื่นๆ (เช่น สูดดม, พ่นจมูก, หยอดตา)	1	
6	ข้อบ่งชี้สำหรับโรคร้ายแรง	ก. ใช่ (โรคที่เป็นอันตรายถึงชีวิต, ทำให้พิการถาวร)	3	
		ข. ไม่ใช่ (โรคทั่วไปที่ไม่รุนแรง)	0	
7	ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ	ก. เป็นสมุนไพรชนิดใหม่ที่ยังไม่มีประวัติการใช้	1	
	(เลือกได้หลายข้อ)	ข. มีโอกาสเกิดปฏิกิริยากับยาอื่น	1	
		ค. มีช่วงการรักษาที่แคบ	1	

		ง. มีโอกาสสะสมในร่างกาย	1	
--	--	-------------------------	---	--

รวมคะแนน: _____

ข้อมูลเพิ่มเติม (ไม่นับคะแนน แต่ใช้ประกอบการพิจารณา)

หัวข้อ	ตัวเลือก	เลือก (✓)
8. การจดทะเบียน / อนุญาต	ก. ได้รับการอนุญาตแล้ว	
	ข. อยู่ระหว่างการขออนุญาต	
	ค. ยังไม่ได้ขออนุญาต	
9. การศึกษาทางคลินิก	ก. มีการศึกษา Clinical Trial Phase III หรือ IV	
	ข. มีการศึกษา Clinical Trial Phase I หรือ II	
	ค. มีการศึกษาทางคลินิก แต่ไม่ใช่ Clinical Trial	
	ง. ไม่มีการศึกษาทางคลินิกในมนุษย์	

การแปลผล

- 0-3 คะแนน: ความจำเป็นในการทำ Toxicological Study อยู่ในระดับต่ำ
- 4-7 คะแนน: ความจำเป็นในการทำ Toxicological Study อยู่ในระดับปานกลาง

- 8-12 คะแนน: ความจำเป็นในการทำ Toxicological Study อยู่ในระดับสูง
- 13 คะแนนขึ้นไป: จำเป็นต้องทำการศึกษา Toxicology แบบครบถ้วน

คำแนะนำเบื้องต้นตามผลคะแนน

ระดับคะแนน	คำแนะนำ
0-3 คะแนน	- พิจารณาทำ Acute Toxicity Study (OECD 420, 423, หรือ 425)
	- ทบทวนข้อมูลความปลอดภัยที่มีอยู่อย่างละเอียด
	- ติดตามและรวบรวมข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้จริง
4-7 คะแนน	- ทำ Acute Toxicity Study
	- ทำ Sub-chronic Toxicity Study (OECD 407 หรือ 408)
	- พิจารณาทำ Local Toxicity Study (OECD 404, 405) สำหรับผลิตภัณฑ์ใช้ภายนอก
	- ทำ Genotoxicity Study in vitro (เช่น OECD 471, 473)
8-12 คะแนน	- ทำการศึกษาทั้งหมดในระดับ 4-7 คะแนน
	- เพิ่ม Chronic Toxicity Study (OECD 452 หรือ 453)
	- ทำ Genotoxicity Study ทั้ง in vitro และ in vivo
	- พิจารณาทำ Reproductive Toxicity Study (OECD 414, 415, หรือ 416)

	- ทำ Toxicokinetic Study เบื้องต้น
13 คะแนน ขึ้นไป	- ทำการศึกษาทั้งหมดข้างต้น
	- เพิ่ม Carcinogenicity Study (OECD 451 หรือ 453)
	- ทำ Toxicokinetic Study แบบละเอียด
	- พิจารณาทำ Specialized Studies เพิ่มเติม (เช่น Neurotoxicity, Immunotoxicity)

หมายเหตุสำคัญ:

1. แบบทดสอบนี้เป็นเพียงแนวทางเบื้องต้น ไม่สามารถทดแทนการประเมินโดยผู้เชี่ยวชาญได้
2. ควรพิจารณาข้อกำหนดทางกฎหมายและระเบียบที่เกี่ยวข้องในประเทศที่ต้องการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ร่วมด้วย
3. การตัดสินใจขั้นสุดท้ายควรอยู่บนพื้นฐานของการวิเคราะห์ความเสี่ยงและประโยชน์อย่างรอบด้าน
4. ควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญด้านพิษวิทยาและการพัฒนาผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อการวางแผนการศึกษาที่เหมาะสม

1 คำนิยาม

เพื่อให้ผู้พัฒนาผลิตภัณฑ์ นักวิจัย และผู้กำกับดูแลใช้เป็นแนวทางในการวางแผนและประเมินความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์

1.1. คำนิยาม "มีข้อมูลความปลอดภัยครบถ้วน" หมายถึง ผลิตภัณฑ์สมุนไพรนั้นมีข้อมูลด้านความปลอดภัยที่ครอบคลุมประเด็นสำคัญต่อไปนี้เพียงพอ:

1. ข้อมูลพื้นฐานของสมุนไพร:

- ประวัติการใช้ในตำรายาแผนโบราณหรือการแพทย์ทางเลือก
 - ข้อมูลทางพิษศาสตร์และองค์ประกอบทางเคมีที่สำคัญ
2. ข้อมูลด้านพิษวิทยา:
- ผลการศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลัน (Acute toxicity)
 - ผลการศึกษาความเป็นพิษกึ่งเรื้อรัง (Sub-chronic toxicity)
 - ผลการศึกษาความเป็นพิษเรื้อรัง (Chronic toxicity) (ถ้ามี)
3. ข้อมูลด้านเภสัชวิทยา:
- กลไกการออกฤทธิ์
 - การดูดซึม การกระจายตัว การเปลี่ยนแปลง และการขับออกของสาร (ADME)
4. ข้อมูลการศึกษาในมนุษย์:
- ผลการศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง (ถ้ามี)
 - รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์หรือสมุนไพรที่เกี่ยวข้อง
5. ข้อมูลปฏิกิริยาระหว่างยา:
- ข้อมูลการเกิดปฏิกิริยากับยาแผนปัจจุบันหรือสมุนไพรอื่น (ถ้ามี)
6. ข้อมูลด้านความปลอดภัยเฉพาะกลุ่ม:
- ความปลอดภัยในการใช้สำหรับกลุ่มเสี่ยง เช่น เด็ก ผู้สูงอายุ สตรีมีครรภ์ หรือผู้ป่วยโรคเรื้อรัง
7. ข้อมูลด้านการผลิต:
- มาตรฐานการผลิตที่ดี (GMP)
 - การควบคุมคุณภาพและความสม่ำเสมอของผลิตภัณฑ์
8. ข้อมูลการขึ้นทะเบียนหรือการรับรอง:
- สถานะการขึ้นทะเบียนหรือการรับรองจากหน่วยงานกำกับดูแลที่เกี่ยวข้อง
- ทั้งนี้ ข้อมูลดังกล่าวควรมาจากแหล่งที่น่าเชื่อถือ เช่น งานวิจัยที่ดี พิมพ์ในวารสารวิชาการที่มีการทบทวนโดยผู้เชี่ยวชาญ

(peer-reviewed journals) รายงานจากหน่วยงานด้านสาธารณสุข หรือเอกสารทางวิชาการที่เป็นที่ยอมรับในระดับสากล

- หากผลิตภัณฑ์มีข้อมูลครบถ้วนตามประเด็นข้างต้น และไม่มีประเด็นด้านความปลอดภัยที่น่ากังวลหรือยังไม่ได้รับการศึกษา จึงจะถือว่า "มีข้อมูลความปลอดภัยครบถ้วน"

1.2. คำนิยามทั่วไป

1 ระยะเวลาการใช้ผลิตภัณฑ์

- ระยะสั้น: ไม่เกิน 2 สัปดาห์
- ระยะกลาง: มากกว่า 2 สัปดาห์ แต่ไม่เกิน 12 สัปดาห์
- ระยะยาว: มากกว่า 12 สัปดาห์

2 กลุ่มประชากรพิเศษ

- เด็ก: อายุต่ำกว่า 18 ปี
- ผู้สูงอายุ: อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป
- ผู้ป่วยโรคเรื้อรัง: ผู้ที่มีสภาวะทางการแพทย์ที่ต้องการการดูแลระยะยาว เช่น โรคเบาหวาน โรคหัวใจ โรคไต โรคตับ โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง
- สตรีตั้งครรภ์และให้นมบุตร: ครอบคลุมตั้งแต่ช่วงตั้งครรภ์จนถึงระยะให้นมบุตร

3 โรคร้ายแรง

หมายถึง โรคหรือภาวะที่มีลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้:

- เป็นอันตรายถึงชีวิต เช่น มะเร็งระยะลุกลาม โรคหัวใจล้มเหลวรุนแรง
- ทำให้เกิดความพิการอย่างถาวร เช่น โรคหลอดเลือดสมองรุนแรง
- ต้องเข้ารับการรักษานานในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน
- ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต เช่น โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังระยะรุนแรง

2. ประเภทการทดสอบความเป็นพิษ

2.1 Acute Toxicity

- **วัตถุประสงค์:** ประเมินผลกระทบที่เกิดขึ้นทันทีหลังจากได้รับสารทดสอบในปริมาณมากครั้งเดียว
- **Guidelines:**
 - OECD Test No. 420, 423, 425 (2023 update)
 - WHO Environmental Health Criteria 6 (2020 revision)
- **ตัวอย่าง:** การทดสอบ LD50 ในหนูทดลอง

2.2 Sub-chronic Toxicity

- **วัตถุประสงค์:** ประเมินผลกระทบจากการได้รับสารทดสอบซ้ำๆ เป็นระยะเวลา 28-90 วัน
- **Guidelines:**
 - OECD Test No. 407, 408 (2021 update)
 - EMA/HMPC/67644/2009 (2022 revision)
- **ตัวอย่าง:** การให้สารสกัดสมุนไพรแก่หนูทดลองทุกวันเป็นเวลา 90 วัน และประเมินผลกระทบต่ออวัยวะต่างๆ

2.3 Chronic Toxicity

- **วัตถุประสงค์:** ประเมินผลกระทบจากการได้รับสารทดสอบเป็นระยะเวลานาน (มากกว่า 90 วัน)
- **Guidelines:**
 - OECD Test No. 452, 453 (2023 update)
 - WHO Environmental Health Criteria 104 (2021 revision)
- **ตัวอย่าง:** การให้สารสกัดสมุนไพรแก่หนูทดลองเป็นเวลา 1-2 ปี และประเมินการเกิดเนื้องอกหรือมะเร็ง

2.4 Reproductive Toxicity

- **วัตถุประสงค์:** ประเมินผลกระทบต่อระบบสืบพันธุ์และการพัฒนาของตัวอ่อน
- **Guidelines:**
 - OECD Test No. 414, 415, 416 (2022 update)
 - EMA/HMPC/206805/2008 (2023 revision)

- ตัวอย่าง: การศึกษาผลของสารสกัดสมุนไพรต่อความสามารถในการสืบพันธุ์และพัฒนาการของลูกหนูทดลอง

2.5 Genotoxicity

- วัตถุประสงค์: ประเมินความสามารถในการก่อให้เกิดการกลายพันธุ์หรือความเสียหายต่อ DNA
- Guidelines:
 - OECD Test No. 471, 473, 474 (2023 update)
 - WHO Environmental Health Criteria 51 (2021 revision)
- ตัวอย่าง: การทดสอบ Ames test เพื่อการกลายพันธุ์ในแบคทีเรีย

2.6 Carcinogenicity

- วัตถุประสงค์: ประเมินความสามารถในการก่อให้เกิดมะเร็ง
- Guidelines:
 - OECD Test No. 451, 453 (2023 update)
 - EMA/HMPC/95714/2013 (2022 revision)
- ตัวอย่าง: การให้สารสกัดสมุนไพรแก่หนูทดลองเป็นเวลา 2 ปีและตรวจสอบการเกิดเนื้องอกในอวัยวะต่างๆ

3. ความจำเป็นของข้อมูลก่อนการทดลองทางคลินิก

3.1 ก่อน Phase I

- Acute toxicity
- Sub-chronic toxicity (28 วัน)
- Genotoxicity in vitro
- เภสัชจลนศาสตร์เบื้องต้น

3.2 ก่อน Phase II

- ข้อมูลทั้งหมดจาก Phase I
- Sub-chronic toxicity (90 วัน)
- Genotoxicity in vivo
- Reproductive toxicity เบื้องต้น

3.3 ก่อน Phase III

- ข้อมูลทั้งหมดจาก Phase I และ II
- Chronic toxicity
- Reproductive toxicity แบบสมบูรณ์
- Carcinogenicity (ถ้าจำเป็น)

4. ความเชื่อมโยงระหว่างประเภทการทดสอบและ Phase การทดลองทางคลินิก

- **Acute Toxicity:** จำเป็นสำหรับทุก Phase เพื่อกำหนดขนาดยาที่ปลอดภัยเบื้องต้น
- **Sub-chronic Toxicity:** สำคัญสำหรับ Phase II เพื่อประเมินความปลอดภัยในการใช้ระยะกลาง
- **Chronic Toxicity:** จำเป็นสำหรับ Phase III โดยเฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีแนวโน้มใช้ในระยะยาว
- **Reproductive Toxicity:** สำคัญมากหากผลิตภัณฑ์อาจใช้ในสตรีวัยเจริญพันธุ์หรือสตรีตั้งครรภ์
- **Genotoxicity:** จำเป็นตั้งแต่ Phase I เพื่อประเมินความเสี่ยงในการก่อมะเร็งในระยะยาว
- **Carcinogenicity:** อาจจำเป็นสำหรับ Phase III หากผลิตภัณฑ์มีแนวโน้มใช้ในระยะยาวหรือมีผล genotoxicity เป็นบวก

5. สรุปและคำแนะนำ

การประเมินความจำเป็นในการทำ Toxicological Study สำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพรเป็นกระบวนการที่ซับซ้อนและต้องพิจารณาหลายปัจจัย ข้อมูลในเอกสารนี้ให้แนวทางเบื้องต้น แต่การตัดสินใจขั้นสุดท้ายควรอยู่บนพื้นฐานของ:

- **ลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์:** รวมถึงองค์ประกอบ วิธีการใช้ และข้อบ่งใช้
- **กลุ่มเป้าหมาย:** โดยเฉพาะหากเป็นกลุ่มเปราะบาง เช่น เด็ก ผู้สูงอายุ หรือสตรีตั้งครรภ์

- **ระยะเวลาการใช้ที่คาดการณ์:** ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ระยะยาวอาจต้องการการศึกษาที่ครอบคลุมมากขึ้น
- **ข้อมูลที่มีอยู่:** ทบทวนข้อมูลทางวิทยาศาสตร์และประวัติการใช้ที่มีอยู่อย่างละเอียด
- **ข้อกำหนดทางกฎหมาย:** ปฏิบัติตามข้อกำหนดของหน่วยงานกำกับดูแลในประเทศที่ต้องการจำหน่ายผลิตภัณฑ์

คำแนะนำในการนำข้อมูลไปใช้:

1. **วางแผนล่วงหน้า:** เริ่มประเมินความจำเป็นในการทำ Toxicological Study ตั้งแต่ขั้นตอนแรกของการพัฒนาผลิตภัณฑ์
2. **ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ:** ทำงานร่วมกับผู้เชี่ยวชาญด้านพิษวิทยาและการพัฒนาผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อวางแผนการศึกษาที่เหมาะสม
3. **ใช้วิธีการทดสอบทางเลือก:** พิจารณาใช้วิธีการทดสอบที่ไม่ใช้สัตว์ทดลอง (in vitro, in silico) เมื่อเป็นไปได้
4. **ทำการศึกษาแบบขั้นบันได:** เริ่มจากการศึกษาพื้นฐานและขยายไปสู่การศึกษาที่ซับซ้อนขึ้นตามความจำเป็น
5. **ติดตามข้อมูลล่าสุด:** ตรวจสอบการปรับปรุง Guidelines และข้อกำหนดใหม่ๆ อย่างสม่ำเสมอ
6. **บันทึกและรายงานอย่างละเอียด:** ทำการบันทึกและรายงานผลการศึกษามาตรฐาน Good Laboratory Practice (GLP)
7. **พิจารณาความคุ้มค่า:** ประเมินความคุ้มค่าระหว่างค่าใช้จ่ายในการทำ Toxicological Study กับประโยชน์และความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์

ข้อควรระวัง:

- แม้ว่าผลิตภัณฑ์สมุนไพรจะมีประวัติการใช้มายาวนาน แต่ก็ไม่ได้หมายความว่าปลอดภัยเสมอไป โดยเฉพาะเมื่อใช้ในรูปแบบหรือขนาดที่แตกต่างจากการใช้ดั้งเดิม
- การทำ Toxicological Study ไม่ได้รับประกันว่าผลิตภัณฑ์จะปลอดภัยอย่างสมบูรณ์ แต่ช่วยลดความเสี่ยงและให้ข้อมูลสำคัญสำหรับการใช้อย่างปลอดภัย

- ควรมีการติดตามความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์อย่างต่อเนื่องแม้หลังจากวางจำหน่ายแล้ว (post-marketing surveillance)

6. การอ้างอิงและการปรับปรุงข้อมูล

- เอกสารนี้อ้างอิงจาก Guidelines ล่าสุดของ OECD, WHO, และ EMA ณ วันที่ 11 สิงหาคม 2024
- ข้อมูลนี้ควรได้รับการทบทวนและปรับปรุงอย่างน้อยปีละครั้งหรือเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญในแนวทางหรือข้อกำหนดที่เกี่ยวข้อง
- ผู้ใช้ควรตรวจสอบข้อมูลล่าสุดจากแหล่งข้อมูลที่เป็นทางการเสมอ ก่อนนำไปใช้ในการตัดสินใจหรือวางแผนการศึกษา

รายการอ้างอิง Guidelines สำหรับ Toxicological Study (Vancouver style)

OECD Guidelines

1. OECD. Test No. 420: Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2023 [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://doi.org/10.1787/9789264070943-en>
2. OECD. Test No. 423: Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2023 [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://doi.org/10.1787/9789264071001-en>
3. OECD. Test No. 425: Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2023 [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://doi.org/10.1787/9789264071049-en>
4. OECD. Test No. 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2021

[cited 2024 Aug 11]. Available from:

<https://doi.org/10.1787/9789264070684-en>

5. OECD. Test No. 408: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2021 [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://doi.org/10.1787/9789264070707-en>
6. OECD. Test No. 452: Chronic Toxicity Studies [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2023 [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://doi.org/10.1787/9789264071209-en>
7. OECD. Test No. 453: Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2023 [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://doi.org/10.1787/9789264071223-en>
8. OECD. Test No. 414: Prenatal Developmental Toxicity Study [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2022 [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://doi.org/10.1787/9789264070820-en>
9. OECD. Test No. 415: One-Generation Reproduction Toxicity Study [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2022 [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://doi.org/10.1787/9789264070844-en>
10. OECD. Test No. 416: Two-Generation Reproduction Toxicity [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2022 [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://doi.org/10.1787/9789264070868-en>
11. OECD. Test No. 471: Bacterial Reverse Mutation Test [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2023 [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://doi.org/10.1787/9789264071247-en>
12. OECD. Test No. 473: In Vitro Mammalian Chromosomal Aberration Test [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2023

[cited 2024 Aug 11]. Available from:

<https://doi.org/10.1787/9789264071261-en>

13. OECD. Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2023 [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://doi.org/10.1787/9789264071285-en>
14. OECD. Test No. 451: Carcinogenicity Studies [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2023 [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://doi.org/10.1787/9789264071186-en>

WHO Guidelines

15. World Health Organization. Environmental Health Criteria 6: Principles and Methods for Evaluating the Toxicity of Chemicals, Part I [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240005662>
16. World Health Organization. Environmental Health Criteria 104: Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240023185>
17. World Health Organization. Environmental Health Criteria 51: Guide to Short-term Tests for Detecting Mutagenic and Carcinogenic Chemicals [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240024434>

EMA Guidelines

18. European Medicines Agency. Guideline on repeated dose toxicity (EMA/HMPC/67644/2009) [Internet]. London: EMA; 2022 [cited 2024 Aug 11]. Available from:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-repeated-dose-toxicity_en.pdf

19. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical documentation for herbal medicinal products in applications for marketing authorisation (EMA/HMPC/206805/2008) [Internet]. London: EMA; 2023 [cited 2024 Aug 11]. Available from:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-documentation-herbal-medicinal-products-applications-marketing-authorisation_en.pdf

20. European Medicines Agency. Guideline on selection of test materials for genotoxicity testing for traditional herbal medicinal products/herbal medicinal products (EMA/HMPC/95714/2013) [Internet]. London: EMA; 2022 [cited 2024 Aug 11]. Available from:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-selection-test-materials-genotoxicity-testing-traditional-herbal-medicinal-products/herbal_en.pdf