

แนวทางการวิจัยและพัฒนายาสมุนไพรสู่มาตรฐานสากล

Section 5 Conducting CLinical Trials

501 แนวปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice)

Chapter Outline

1. หลักการและความสำคัญของแนวปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดีในการวิจัยยาสมุนไพร.....	3
2. ความจำเป็นของการปฏิบัติตาม GCP ในการวิจัยยาสมุนไพร. 3	3
3. หลักการสำคัญของ GCP สำหรับการวิจัยยาสมุนไพร.....	3
4. แนวทางปฏิบัติ GCP สำหรับการวิจัยทางคลินิกของยาหรือผลิตภัณฑ์สมุนไพร.....	4
4.1. การเตรียมการก่อนเริ่มการวิจัย.....	4
1 การระบุและคัดเลือกสมุนไพร.....	4
2 การเตรียมผลิตภัณฑ์วิจัย.....	4
3 การออกแบบการศึกษา.....	4
4.2. การเตรียมโครงสร้างการวิจัย.....	5
1 ส่วนประกอบสำคัญของโครงสร้างการวิจัย.....	5
2 การกำหนดผลลัพธ์การศึกษา.....	5
3 การจัดการความปลอดภัย.....	5
4.3. การขออนุมัติจริยธรรมการวิจัย.....	6
1 การเตรียมเอกสาร.....	6
2 กระบวนการยื่นขออนุมัติ.....	6

4.4. การดำเนินการวิจัย.....	6
1 การคัดกรองและคัดเลือกอาสาสมัคร.....	6
2 การให้ข้อมูลและขอความยินยอม.....	6
3 การจัดสรรการรักษา.....	7
4 การให้การรักษาและติดตามผล.....	7
5 การจัดการข้อมูล.....	7
1 การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ.....	7
2 การเขียนรายงานการวิจัย.....	7
3 การเผยแพร่ผลการวิจัย.....	7
4.6. การจัดการทรัพย์สินทางปัญญาและการนำผลการวิจัยไปใช้ ประโยชน์.....	8
1 การจัดการทรัพย์สินทางปัญญา.....	8
2 การพัฒนาต่อยอดผลิตภัณฑ์.....	8
3 การนำไปใช้ในทางคลินิก.....	8
4 การถ่ายทอดเทคโนโลยีสู่ชุมชน.....	8
4. 7. การจัดการด้านจริยธรรมและความรับผิดชอบต่อสังคม.....	9
1 การปกป้องภูมิปัญญาท้องถิ่น.....	9
2 ความรับผิดชอบต่อสิ่งแวดล้อม.....	9
3 การสื่อสารกับสังคม.....	9
5. ความท้าทายในการประยุกต์ใช้หลักการ GCP กับการวิจัยทาง คลินิกด้านยาสมุนไพร.....	12
5.1ความท้าทายด้านผลิตภัณฑ์และการควบคุมคุณภาพ.....	12
1 ความแปรปรวนของวัตถุดิบ.....	12
2 ความซับซ้อนของส่วนประกอบ.....	13
3 การผลิตตามมาตรฐาน GMP.....	14
5.2. การออกแบบการศึกษาและระเบียบวิธีวิจัย.....	14
1 การกำหนดขนาดยาและรูปแบบการให้ยา.....	14

2. การเลือกกลุ่มควบคุมและการปกปิดการรักษา.....	15
3. ระยะเวลาการศึกษา.....	15
5.3. การประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัย.....	16
1. การเลือกตัวชี้วัดผลลัพธ์.....	16
2. การประเมินความปลอดภัย.....	17
3. การศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยา.....	17
5.4. ประเด็นทางจริยธรรมและกฎหมาย.....	18
1. การปกป้องภูมิปัญญาท้องถิ่น.....	18
2. การขอความยินยอมและการสื่อสารกับอาสาสมัคร.....	18
3. ความแตกต่างของกฎระเบียบ.....	19
5.5 การนำผลการวิจัยไปใช้และความยั่งยืน.....	20
1. การยอมรับในวงการแพทย์.....	20
2. การนำไปใช้ในเวชปฏิบัติ.....	20
3. ความยั่งยืนของแหล่งวัตถุดิบ.....	21
เอกสารอ้างอิง.....	22
ภาคผนวก 501 แนวปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice).....	25

501 แนวปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice)

1. หลักการและความสำคัญของแนวปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดีในการวิจัยยาสมุนไพร

- แนวปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice: GCP) เป็นมาตรฐานสากลด้านจริยธรรมและวิทยาศาสตร์สำหรับการออกแบบ ดำเนินการ บันทึก และรายงานการวิจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์ [1] วัตถุประสงค์หลักของ GCP คือการปกป้องสิทธิ ความปลอดภัย และความเป็นอยู่ที่ดีของอาสาสมัครในการวิจัย รวมถึงการรับรองความน่าเชื่อถือของข้อมูลจากการวิจัยทางคลินิก
- การปฏิบัติตามหลักการของ GCP ช่วยให้ผลการวิจัยทางคลินิกเป็นที่ยอมรับในระดับสากล และสนับสนุนการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์กับหน่วยงานกำกับดูแลทั่วโลก เช่น องค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (U.S. Food and Drug Administration: FDA) และสำนักงานยาแห่งสหภาพยุโรป (European Medicines Agency: EMA)

2. ความจำเป็นของการปฏิบัติตาม GCP ในการวิจัยยาสมุนไพร

- การวิจัยทางคลินิกเกี่ยวกับยาสมุนไพรมีความท้าทายเฉพาะตัว เนื่องจากความซับซ้อนของสารออกฤทธิ์ ความแปรปรวนของวัตถุดิบ และกระบวนการผลิตที่ซับซ้อน ซึ่งล้วนส่งผลต่อคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ [5,6] การนำ GCP มาใช้ในการวิจัยยาสมุนไพรช่วยให้เกิด:
 1. งานวิจัยที่มีคุณภาพสูงและเป็นไปตามมาตรฐานสากล
 2. การยอมรับผลการวิจัยในระดับนานาชาติ
 3. การสนับสนุนการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์กับหน่วยงานกำกับดูแล
 4. การเพิ่มความเชื่อมั่นของผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

3. หลักการสำคัญของ GCP สำหรับการวิจัยยาสมุนไพร

1. **พื้นฐานทางจริยธรรม:** การวิจัยทางคลินิกต้องปฏิบัติตามหลักจริยธรรมที่ระบุไว้ในปฏิญญาเฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki)

และแนวทางจริยธรรมสากลสำหรับการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ
ในมนุษย์ของสภาองค์การสากลด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์
(Council for International Organizations of Medical
Sciences: CIOMS)

2. **พื้นฐานทางวิทยาศาสตร์:** การวิจัยควรมีเหตุผลทางวิทยาศาสตร์ที่สมเหตุสมผล โดยมีข้อมูลจากการศึกษาก่อนการทดลองในมนุษย์ (preclinical data) ที่เพียงพอ แสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่อาจเกิดขึ้น
3. **การอนุมัติโครงการวิจัย:** การวิจัยทางคลินิกทั้งหมดต้องดำเนินการภายใต้โครงการวิจัย (protocol) ที่ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมอิสระ
4. **การประเมินความเสี่ยงและประโยชน์:** ควรมีการประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้นอย่างละเอียด เพื่อให้มั่นใจว่าประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น
5. **การขอความยินยอม:** ผู้วิจัยต้องได้รับความยินยอมโดยได้รับการบอกกล่าว (informed consent) จากผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกคน ก่อนเริ่มการวิจัย และต้องเคารพสิทธิของผู้เข้าร่วมในการถอนตัวจากการวิจัยได้ตลอดเวลา
6. **การเฝ้าระวังความปลอดภัย:** ต้องมีการติดตามและประเมินความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมการวิจัยอย่างต่อเนื่องตลอดการศึกษา รวมถึงการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event) และการจัดเตรียมการดูแลทางการแพทย์และการชดเชยในกรณีที่เกิดการบาดเจ็บที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย
7. **ความถูกต้องของข้อมูล:** ต้องมั่นใจในความถูกต้อง ความสมบูรณ์ ความสามารถในการตรวจสอบ และการรักษาความลับของข้อมูล พร้อมทั้งมีการปกป้องข้อมูลส่วนบุคคลของผู้เข้าร่วมการวิจัยอย่างเหมาะสม
8. **การประกันคุณภาพ:** ต้องมีการนำระบบการประกันคุณภาพและการควบคุมคุณภาพมาใช้ในทุกขั้นตอนของการวิจัย ตั้งแต่การ

ผลิตผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัยไปจนถึงการจัดการข้อมูลและการติดตามตรวจสอบ

4. แนวทางปฏิบัติ GCP สำหรับการวิจัยทางคลินิกของยาหรือผลิตภัณฑ์สมุนไพร

4.1. การเตรียมการก่อนเริ่มการวิจัย

1 การระบุและคัดเลือกสมุนไพร

- ระบุชื่อวิทยาศาสตร์ของสมุนไพรที่ใช้ในการวิจัยอย่างชัดเจน
- จัดทำเอกสารแสดงการพิสูจน์เอกลักษณ์ของสมุนไพร (Authentication) โดยผู้เชี่ยวชาญด้านพฤกษศาสตร์
- ระบุส่วนของพืชที่ใช้ (เช่น ใบ ราก ผล) และระยะการเก็บเกี่ยวที่เหมาะสม

2 การเตรียมผลิตภัณฑ์วิจัย

- พัฒนาระบวนการสกัดและการผลิตที่มีมาตรฐานและสามารถทำซ้ำได้
- จัดทำ Certificate of Analysis (COA) ที่แสดงองค์ประกอบทางเคมีและปริมาณสารสำคัญ
- ทดสอบความคงตัวของผลิตภัณฑ์ตลอดระยะเวลาการศึกษา
- เตรียมผลิตภัณฑ์หลอก (placebo) ที่มีลักษณะภายนอกเหมือนผลิตภัณฑ์จริงทุกประการ

3 การออกแบบการศึกษา

- เลือกรูปแบบการศึกษาที่เหมาะสม เช่น RCT แบบ parallel group หรือ crossover
- กำหนดระยะเวลาการรักษาที่เพียงพอตามหลักการใช้สมุนไพรแบบดั้งเดิม (อย่างน้อย 4-12 สัปดาห์)
- คำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้ข้อมูลจากการศึกษานำร่อง กำหนด $\alpha = 0.05$ และ $\text{power} = 0.80$
- ระบุเกณฑ์คัดเข้า-คัดออกที่ชัดเจน โดยคำนึงถึงข้อควรระวังในการใช้สมุนไพร

4.2. การเตรียมโครงร่างการวิจัย

1 ส่วนประกอบสำคัญของโครงร่างการวิจัย

- ชื่อโครงการวิจัย
- ชื่อผู้วิจัยและสถาบันที่สังกัด
- ที่มาและความสำคัญของปัญหา
- วัตถุประสงค์การวิจัย
- รูปแบบการวิจัย
- ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง
- เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัคร
- วิธีดำเนินการวิจัย
- การวัดผลลัพธ์
- การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ
- ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม
- งบประมาณและแหล่งทุน
- กำหนดการดำเนินงาน

2 การกำหนดผลลัพธ์การศึกษา

- ระบุผลลัพธ์หลัก (Primary outcome) ที่สอดคล้องกับวัตถุประสงค์หลักของการศึกษา
- กำหนดผลลัพธ์รอง (Secondary outcomes) ที่สนับสนุนผลลัพธ์หลัก
- เลือกเครื่องมือวัดผลที่ได้มาตรฐานและผ่านการแปลเป็นภาษาไทย (ถ้ามี)
- ระบุจุดเวลาในการวัดผลที่ชัดเจน เช่น ก่อนการรักษา ระหว่างการรักษา และหลังสิ้นสุดการรักษา

3 การจัดการความปลอดภัย

- กำหนดวิธีการติดตามและรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
- ระบุเกณฑ์การหยุดการวิจัยก่อนกำหนด (Stopping rules)

- แต่งตั้งคณะกรรมการกำกับดูแลข้อมูลและความปลอดภัย (Data Safety Monitoring Board)

4.3. การขออนุมัติจริยธรรมการวิจัย

1 การเตรียมเอกสาร

- โครงร่างการวิจัยฉบับสมบูรณ์
- เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่อาสาสมัคร (ภาษาที่เข้าใจง่าย ไม่ใช่ศัพท์เทคนิค)
- หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย
- ประวัติและผลงานของผู้วิจัย
- เอกสารรับรองการผ่านการอบรม GCP ของผู้วิจัย
- เอกสารข้อมูลผลิตภัณฑ์วิจัย (Investigator's Brochure)
- เอกสารอนุมัติจากผู้บริหารสถาบันหรือผู้มีอำนาจ

2 กระบวนการยื่นขออนุมัติ

- ส่งเอกสารทั้งหมดให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของสถาบัน
- เข้าชี้แจงต่อที่ประชุมคณะกรรมการฯ (หากมีการร้องขอ)
- แก้ไขเอกสารตามข้อเสนอแนะของคณะกรรมการฯ (ถ้ามี)
- รอรับหนังสือรับรองจากคณะกรรมการฯ ก่อนเริ่มดำเนินการวิจัย

4.4. การดำเนินการวิจัย

1 การคัดกรองและคัดเลือกอาสาสมัคร

- จัดทำแบบคัดกรองที่ครอบคลุมเกณฑ์คัดเข้า-คัดออกทั้งหมด
- ตรวจร่างกายและตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานก่อนเข้าร่วมการวิจัย
- บันทึกข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร (Baseline characteristics)

2 การให้ข้อมูลและขอความยินยอม

- อธิบายรายละเอียดการวิจัยแก่อาสาสมัครอย่างครบถ้วน
- ให้ความอาสาสมัครในการตัดสินใจและซักถามข้อสงสัย
- ให้อาสาสมัครลงนามในหนังสือแสดงเจตนายินยอมด้วยความสมัครใจ
- มอบสำเนาเอกสารชี้แจงและหนังสือแสดงเจตนายินยอมให้อาสาสมัครเก็บไว้

3 การจัดการการรักษา

- ใช้วิธีการสุ่ม (Randomization) ที่เหมาะสม เช่น Block randomization
- ปกปิดการจัดการรักษา (Allocation concealment) โดยใช้ซองทึบแสงหรือระบบคอมพิวเตอร์
- รักษาการปกปิด (Blinding) ตลอดการวิจัย ทั้งอาสาสมัคร ผู้วิจัย และผู้ประเมินผล

4 การให้การรักษาและติดตามผล

- ให้คำแนะนำการใช้ผลิตภัณฑ์วิจัยอย่างละเอียด
- นัดหมายติดตามผลตามกำหนดเวลาที่ระบุในโครงร่างการวิจัย
- บันทึกข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (Case Report Form) อย่างครบถ้วน
- ติดตามและบันทึกเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทุกครั้งที่พบ

5 การจัดการข้อมูล

- ใช้ระบบการจัดการข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ที่มีความปลอดภัยและตรวจสอบได้
- ทำการตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล (Data validation) อย่างสม่ำเสมอ
- สำรองข้อมูลเป็นประจำและเก็บรักษาในที่ปลอดภัย

4. 5. การวิเคราะห์ข้อมูลและรายงานผล

1 การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

- วิเคราะห์ข้อมูลตามแผนการวิเคราะห์ทางสถิติที่ระบุไว้ล่วงหน้า
- ใช้หลักการวิเคราะห์แบบ Intention-to-treat (ITT) เป็นการวิเคราะห์หลัก
- รายงานผลลัพธ์พร้อมค่า p-value และ 95% confidence interval
- วิเคราะห์กลุ่มย่อย (Subgroup analysis) ตามที่ระบุไว้ล่วงหน้าในโครงร่างการวิจัย

2 การเขียนรายงานการวิจัย

- ใช้แนวทาง CONSORT statement สำหรับการรายงานการทดลองทางคลินิกของมนุษย์
- รายงานข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครในแต่ละกลุ่ม
- แสดงแผนภูมิการไหลของอาสาสมัคร (CONSORT flow diagram)
- รายงานผลลัพธ์ทั้งหมดตามที่ระบุไว้ในโครงร่างการวิจัย
- อภิปรายผลการศึกษายเปรียบเทียบกับงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
- ระบุนโยบายจำกัดของการศึกษาและข้อเสนอแนะสำหรับการวิจัยในอนาคต

3 การเผยแพร่ผลการวิจัย

- ลงทะเบียนการวิจัยในฐานข้อมูล Thai Clinical Trials Registry (TCTR) ก่อนเริ่มดำเนินการวิจัย
- นำเสนอผลการวิจัยในการประชุมวิชาการระดับชาติหรือนานาชาติ
- ตีพิมพ์ผลการวิจัยในวารสารวิชาการที่อยู่ในฐานข้อมูล PubMed, Scopus หรือ Web of Science
- เขียนบทความวิชาการสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุข

- จัดทำสื่อประชาสัมพันธ์ผลการวิจัยสำหรับประชาชนทั่วไปในรูปแบบที่เข้าใจง่าย
- รายงานผลการวิจัยแก่แหล่งทุนและหน่วยงานกำกับดูแลที่เกี่ยวข้อง

4.6. การจัดการทรัพย์สินทางปัญญาและการนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์

1 การจัดการทรัพย์สินทางปัญญา

- ตรวจสอบสิทธิบัตรที่เกี่ยวข้องก่อนเริ่มการวิจัย
- ทำข้อตกลงการแบ่งปันผลประโยชน์กับชุมชนเจ้าของภูมิปัญญา (ถ้ามี)
- ยื่นจดสิทธิบัตรหรืออนุสิทธิบัตรสำหรับกระบวนการผลิตหรือสูตรตำรับใหม่
- จัดทำข้อตกลงการรักษาความลับ (Non-disclosure agreement) กับผู้ร่วมวิจัยและผู้เกี่ยวข้อง

2 การพัฒนาต่อยอดผลิตภัณฑ์

- ประเมินความเป็นไปได้ในการพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ยาจากสมุนไพร
- ศึกษาความเป็นไปได้ทางการตลาดและความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์
- พัฒนาสูตรตำรับและกระบวนการผลิตในระดับอุตสาหกรรม
- ดำเนินการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.)

3 การนำไปใช้ในทางคลินิก

- จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติ (Clinical practice guideline) สำหรับการใช้ผลิตภัณฑ์
- จัดอบรมให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์เกี่ยวกับการใช้ผลิตภัณฑ์อย่างถูกต้องและปลอดภัย
- ติดตามประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้จริงหลังออกสู่ตลาด (Post-marketing surveillance)

4 การถ่ายทอดเทคโนโลยีสู่ชุมชน

- พัฒนาคู่มือการปลูกและแปรรูปสมุนไพรสำหรับเกษตรกร
- จัดฝึกอบรมการควบคุมคุณภาพวัตถุดิบสมุนไพรให้แก่ชุมชน
- สนับสนุนการจัดตั้งวิสาหกิจชุมชนเพื่อผลิตและจำหน่ายผลิตภัณฑ์สมุนไพร

4. 7. การจัดการด้านจริยธรรมและความรับผิดชอบต่อสังคม

1 การปกป้องภูมิปัญญาท้องถิ่น

- ศึกษาและบันทึกองค์ความรู้ดั้งเดิมเกี่ยวกับการใช้สมุนไพร
- ให้เครดิตแก่แหล่งที่มาของภูมิปัญญาในการตีพิมพ์ผลงาน
- พิจารณาการจดทะเบียนภูมิปัญญาท้องถิ่นกับกรมทรัพย์สินทางปัญญา

2 ความรับผิดชอบต่อสิ่งแวดล้อม

- ส่งเสริมการปลูกสมุนไพรแบบเกษตรอินทรีย์
- พัฒนาแผนการจัดการและอนุรักษ์แหล่งสมุนไพรในธรรมชาติ
- ใช้กระบวนการผลิตที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม และลดการใช้สารเคมี

3 การสื่อสารกับสังคม

- เผยแพร่ข้อมูลการใช้สมุนไพรอย่างถูกต้องและปลอดภัยแก่ประชาชน
- สร้างความตระหนักเรื่องการใช้สมุนไพรอย่างสมเหตุสมผล
- จัดทำช่องทางการสื่อสารเพื่อรับฟังความคิดเห็นและข้อกังวลจากสังคม

ตารางที่ 1 ขั้นตอน เอกสาร และ Trial Master File สำหรับการวิจัยทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพรตามแนวปฏิบัติทางคลินิกที่ดี

ขั้นตอน	การดำเนินการ	เอกสารที่ต้องจัดทำ (Trial Master File)
1. การเตรียมการก่อนเริ่มการวิจัย	- ระบุและคัดเลือกสมุนไพรร - เตรียมผลิตภัณฑ์วิจัย - ออกแบบการศึกษา	- เอกสารพิสูจน์เอกลักษณ์ของสมุนไพร - Certificate of Analysis (COA) - รายงานการทดสอบความคงตัว - แผนการศึกษาเบื้องต้น - Investigator's Brochure - ประวัติและคุณสมบัติของผู้วิจัย (CV) - เอกสารรับรองการอบรม GCP
2. การเตรียมโครงร่างการวิจัย	- กำหนดวัตถุประสงค์และผลลัพธ์ - กำหนดขนาดตัวอย่าง - วางแผนการจัดการความปลอดภัย	- โครงร่างการวิจัยฉบับสมบูรณ์ - แผนการวิเคราะห์ทางสถิติ - แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (CRF) - แผนการบริหารจัดการข้อมูล - แผนการตรวจติดตามการวิจัย - คู่มือผู้วิจัย
3. การขออนุมัติจริยธรรมการวิจัย (Initial Submission)	- เตรียมเอกสารสำหรับยื่นขออนุมัติ - ยื่นเอกสารต่อคณะกรรมการจริยธรรม - แก้ไขตามข้อเสนอแนะ (ถ้ามี)	- แบบฟอร์มยื่นขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย - โครงร่างการวิจัยฉบับสมบูรณ์ - เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย - หนังสือแสดงเจตนายินยอม - ประวัติผู้วิจัยและผู้ร่วมวิจัย - เอกสารรับรองการอบรม GCP - เอกสารประชาสัมพันธ์โครงการ (ถ้ามี)

ขั้นตอน	การดำเนินการ	เอกสารที่ต้องจัดทำ (Trial Master File)
		- แบบประเมินความเสี่ยง-ประโยชน์ - หนังสือรับรองจากหัวหน้าหน่วยงาน - การสื่อสารกับคณะกรรมการจริยธรรม
4. การเตรียมสถานที่วิจัย	- จัดเตรียมสถานที่และอุปกรณ์ - ฝึกอบรมทีมวิจัย - จัดทำระบบจัดการเอกสาร	- รายการตรวจสอบความพร้อมของสถานที่ - บันทึกการฝึกอบรมทีมวิจัย - คู่มือการดำเนินงานมาตรฐาน (SOP) - แบบฟอร์มมอบหมายหน้าที่และความรับผิดชอบ - Log การเข้าออกสถานที่วิจัย
5. การบริหารจัดการยาวิจัย	- รับและจัดเก็บยาวิจัย - ควบคุมการเบิกจ่ายยา - บันทึกการใช้ยาและการคืนยา	- บันทึกการรับ-จ่ายยาวิจัย - Log อุณหภูมิการเก็บรักษา - แบบฟอร์มการเบิกจ่ายยาวิจัย - บันทึกการทำลายยาวิจัย - รายงานความคลาดเคลื่อนทางยา
6. การดำเนินการวิจัย	- คัดกรองและคัดเลือกอาสาสมัคร - ให้การรักษาและติดตามผล - บันทึกและจัดการข้อมูล	- แบบคัดกรองอาสาสมัคร - ทะเบียนอาสาสมัคร (Subject Identification Log) - แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (CRF) ที่กรอกแล้ว - Log การแก้ไข CRF

ขั้นตอน	การดำเนินการ	เอกสารที่ต้องจัดทำ (Trial Master File)
		- แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ - Log การนัดหมายและติดตามอาสาสมัคร - บันทึกการเยี่ยมของผู้ตรวจติดตามโครงการ
7. การรายงานความปลอดภัย	- ติดตามและรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ - แจ้งคณะกรรมการจริยธรรมและผู้ให้ทุน	- แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (SAE) - รายงานความปลอดภัยประจำปี - การสื่อสารกับคณะกรรมการกำกับดูแลความปลอดภัย
8. การทบทวนต่อเนื่อง (Continuing Review)	- เตรียมรายงานความก้าวหน้า - ยื่นขอต่ออายุการรับรองจริยธรรม - รายงานการเบี่ยงเบนจากโครงร่างการวิจัย	- แบบฟอร์มรายงานความก้าวหน้า - สรุปจำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ - รายงานสรุปเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ - รายงานการเบี่ยงเบนจากโครงร่างการวิจัย - การแก้ไขเพิ่มเติมโครงร่างการวิจัย (ถ้ามี) - เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัยฉบับปรับปรุง (ถ้ามี)

ขั้นตอน	การดำเนินการ	เอกสารที่ต้องจัดทำ (Trial Master File)
		- รายงานการตรวจเยี่ยมจากผู้ให้ทุน หรือ CRO - แบบฟอร์มขอต่ออายุการรับรอง จริยธรรม
9. การควบคุมคุณภาพและการตรวจสอบ	- ดำเนินการตรวจติดตามภายใน - รับการตรวจสอบจากผู้ให้ทุนหรือหน่วยงานกำกับ	- รายงานการตรวจติดตามภายใน - บันทึกการแก้ไขข้อบกพร่อง - รายงานการตรวจสอบจากภายนอก - Log การเบี่ยงเบนจากโครงการวิจัย
10. การวิเคราะห์ข้อมูลและรายงานผล	- วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ - เขียนรายงานการวิจัย - เผยแพร่ผลการวิจัย	- แผนการวิเคราะห์ทางสถิติฉบับสมบูรณ์ - รายงานผลการวิเคราะห์ทางสถิติ - รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์ - บทความวิจัยสำหรับตีพิมพ์ - หลักฐานการลงทะเบียนการวิจัยทางคลินิก
11. การปิดโครงการและการจัดเก็บเอกสาร	- แจ้งปิดโครงการต่อคณะกรรมการจริยธรรม - จัดเก็บเอกสารตามระยะเวลาที่กำหนด	- แบบฟอร์มแจ้งปิดโครงการ - รายงานสรุปผลการวิจัยสำหรับคณะกรรมการจริยธรรม - รายการเอกสารทั้งหมดใน TMF - แผนการจัดเก็บและทำลายเอกสาร - บันทึกการเข้าถึงเอกสารหลังปิดโครงการ

หมายเหตุ:

1. เอกสารทั้งหมดควรมีการควบคุมเวอร์ชัน การลงวันที่ และการลงนามโดยผู้มีอำนาจที่เกี่ยวข้อง
2. ควรจัดทำ Document Tracking Log เพื่อติดตามสถานะของเอกสารทั้งหมดใน Trial Master File
3. สำหรับการวิจัยทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร อาจมีเอกสารเพิ่มเติมเกี่ยวกับการควบคุมคุณภาพวัตถุดิบและกระบวนการผลิต
4. แบบฟอร์มและเอกสารที่เกี่ยวข้องกับ IRB อาจแตกต่างกันไปตามข้อกำหนดของแต่ละสถาบัน ผู้วิจัยควรตรวจสอบกับ IRB ของสถาบันตนเองเพื่อขอแบบฟอร์มที่เป็นปัจจุบัน
5. การสื่อสารกับ IRB ควรเก็บบันทึกไว้อย่างครบถ้วน รวมถึงอีเมลจดหมาย และบันทึกการสนทนาทางโทรศัพท์
6. ผู้วิจัยควรตรวจสอบข้อกำหนดเฉพาะของหน่วยงานกำกับดูแลในประเทศที่ทำการวิจัย เนื่องจากอาจมีเอกสารเพิ่มเติมที่จำเป็น

5. ความท้าทายในการประยุกต์ใช้หลักการ GCP กับ การวิจัยทางคลินิกด้านยาสมุนไพร:

5.1 ความท้าทายด้านผลิตภัณฑ์และการควบคุมคุณภาพ

1 ความแปรปรวนของวัตถุดิบ

ความแปรปรวนของวัตถุดิบสมุนไพรเป็นปัญหาสำคัญที่ส่งผลต่อความน่าเชื่อถือและความสามารถในการทำซ้ำของการวิจัยทางคลินิก ปัจจัยที่ส่งผลต่อความแปรปรวนมีดังนี้:

- a) **สายพันธุ์และพันธุ์กรรม:** สมุนไพรชนิดเดียวกันอาจมีสายพันธุ์ย่อยที่มีองค์ประกอบทางเคมีแตกต่างกัน
- b) **สภาพแวดล้อมการเพาะปลูก:** ดิน น้ำ อุณหภูมิ และความชื้น ส่งผลต่อการสร้างสารสำคัญในพืช
- c) **ฤดูกาลและช่วงเวลาเก็บเกี่ยว:** ปริมาณสารสำคัญอาจแตกต่างกันตามฤดูกาลและอายุของพืช
- d) **วิธีการเก็บเกี่ยวและการเก็บรักษา:** การจัดการหลังการเก็บเกี่ยวมีผลต่อคุณภาพของวัตถุดิบ

การจัดการ:

- ใช้เทคนิค DNA barcoding เพื่อยืนยันชนิดและสายพันธุ์ของสมุนไพร
- กำหนดมาตรฐานการเพาะปลูกแบบ Good Agricultural and Collection Practices (GACP)
- จัดทำ Certificates of Analysis (CoA) ที่ครอบคลุมสารสำคัญหลายชนิด
- พิจารณาใช้เทคนิค metabolomics เพื่อวิเคราะห์องค์ประกอบทางเคมีแบบองค์รวม

2 ความซับซ้อนของส่วนประกอบ

สมุนไพรมักประกอบด้วยสารออกฤทธิ์หลายชนิด ซึ่งอาจมีปฏิสัมพันธ์แบบ synergistic หรือ antagonistic ความท้าทายมีดังนี้:

- a) **การระบุสารออกฤทธิ์:** สมุนไพรอาจมีสารออกฤทธิ์หลายร้อยชนิด การระบุว่าสารใดเป็นสารสำคัญทำได้ยาก
- b) **ปฏิสัมพันธ์ระหว่างสาร:** ผลการรักษาอาจเกิดจากปฏิสัมพันธ์ระหว่างสารหลายชนิด ไม่ใช่สารใดสารหนึ่ง
- c) **ความแตกต่างระหว่างสารสกัดและสารบริสุทธิ์:** ประสิทธิภาพของสารสกัดรวมอาจแตกต่างจากสารบริสุทธิ์ที่แยกได้

การจัดการ:

- ใช้เทคนิค Network pharmacology เพื่อศึกษาปฏิสัมพันธ์ระหว่างสารออกฤทธิ์และเป้าหมายในร่างกาย
- พัฒนา Phytochemical fingerprint เพื่อใช้เป็นมาตรฐานในการควบคุมคุณภาพ
- ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างสารสกัดรวมและสารบริสุทธิ์

3 การผลิตตามมาตรฐาน GMP

การผลิตยาสมุนไพรให้เป็นไปตามมาตรฐาน Good Manufacturing Practice (GMP) มีความท้าทายเฉพาะ ได้แก่:

- a) **การสกัดและทำให้เข้มข้น:** ต้องควบคุมอุณหภูมิ ความดัน และตัวทำละลายอย่างเคร่งครัด
- b) **การทำให้แห้ง:** ต้องระวังการสูญเสียสารระเหยง่ายและการปนเปื้อนจุลินทรีย์
- c) **การทำให้เป็นมาตรฐาน:** ต้องกำหนดมาตรฐานที่เหมาะสมสำหรับสารสกัดที่มีองค์ประกอบซับซ้อน
- d) **ความคงตัว:** สารสกัดสมุนไพรอาจไม่คงตัวเมื่อเก็บไว้นาน ต้องพัฒนาสูตรตำรับที่เหมาะสม

การจัดการ:

- พัฒนา Standard Operating Procedures (SOPs) เฉพาะสำหรับการผลิตยาสมุนไพร
- ใช้เทคโนโลยีการผลิตสมัยใหม่ เช่น Supercritical fluid extraction หรือ Spray drying
- ทำการศึกษาความคงตัวระยะยาวและกำหนดอายุการใช้งานที่เหมาะสม
- พิจารณาใช้เทคนิค Quality by Design (QbD) ในการพัฒนากระบวนการผลิต

5.2. การออกแบบการศึกษาและระเบียบวิธีวิจัย

1 การกำหนดขนาดยาและรูปแบบการให้ยา

การกำหนดขนาดยาและรูปแบบการให้ยาสมุนไพรมีความท้าทายเฉพาะ ดังนี้:

- a) **ความแตกต่างระหว่างการใช้แบบดั้งเดิมและการวิจัยสมัยใหม่:** ขนาดยาที่ใช้ในตำรายาโบราณ อาจไม่เหมาะสมกับการวิจัยทางคลินิก

b) **การแปลงรูปแบบยา:** การเปลี่ยนจากยาต้มเป็นแคปซูลหรือยาเม็ดอาจส่งผลต่อการดูดซึมและประสิทธิภาพ

c) **ความแตกต่างระหว่างบุคคล:** การตอบสนองต่อยาสมุนไพรอาจแตกต่างกันมากในแต่ละบุคคล

d) **การศึกษา Dose-response:** การหาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและการตอบสนองอาจซับซ้อนเนื่องจากมีสารออกฤทธิ์หลายชนิด

การจัดการ:

- ทำการศึกษา Phase I และ Phase II อย่างละเอียดเพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสม
- พิจารณาใช้แนวคิด Personalized medicine ในการปรับขนาดยาตามลักษณะของผู้ป่วย
- ทำการศึกษาชีวสมมูลระหว่างรูปแบบยาดั้งเดิมและรูปแบบยาใหม่
- ใช้เทคนิค Population pharmacokinetics เพื่อศึกษาความแปรปรวนระหว่างบุคคล

2. การเลือกกลุ่มควบคุมและการปกปิดการรักษา

การเลือกกลุ่มควบคุมและการปกปิดการรักษาในการวิจัยสมุนไพรมีความท้าทาย ดังนี้:

a) **การเตรียมยาหลอก:** การเตรียมยาหลอกที่มีลักษณะ กลิ่น และรสชาติเหมือนยาจริงทำได้ยาก

b) **การปกปิดการรักษา:** ผู้ป่วยอาจทราบว่าได้รับยาจริงหรือยาหลอกจากกลิ่นหรือรสชาติ

c) **ผลกระทบทางจิตวิทยา:** ความเชื่อและความคาดหวังต่อสมุนไพรอาจส่งผลต่อการตอบสนองการรักษา

d) **การเลือกกลุ่มควบคุมที่เหมาะสม:** การใช้ยาหลอกอาจไม่เหมาะสมในบางกรณี เช่น โรคร้ายแรงที่มีการรักษามาตรฐานอยู่แล้ว

การจัดการ:

- พัฒนาเทคนิคการเตรียมยาหลอกที่มีลักษณะใกล้เคียงยาจริงมากที่สุด เช่น การใช้สารให้กลิ่นรสที่เหมาะสม
- ใช้การออกแบบการวิจัยแบบ Double-dummy technique
- พิจารณาใช้การออกแบบการวิจัยแบบ Active-controlled trial เปรียบเทียบกับยามาตรฐาน
- ประเมินความสำเร็จของการปกปิดการรักษาโดยใช้แบบสอบถามผู้ป่วยและผู้วิจัย

3. ระยะเวลาการศึกษา

การกำหนดระยะเวลาการศึกษาที่เหมาะสมสำหรับการวิจัยสมุนไพรมีความท้าทาย ดังนี้:

- a) **ความแตกต่างของกลไกการออกฤทธิ์:** สมุนไพรอาจต้องใช้เวลาานกว่าจะเห็นผลเต็มที่
- b) **ผลระยะยาว:** ผลการรักษาบางอย่างอาจปรากฏหลังจากใช้ยาเป็นเวลานาน
- c) **การคงอยู่ในการศึกษา:** การศึกษาระยะยาวอาจมีอัตราการถอนตัวของอาสาสมัครสูง
- d) **ต้นทุนการวิจัย:** การศึกษาระยะยาวมีค่าใช้จ่ายสูงและอาจไม่ดึงดูดผู้สนับสนุนทุนวิจัย

การจัดการ:

- ออกแบบการศึกษาแบบ Adaptive design ที่สามารถปรับเปลี่ยนระยะเวลาการศึกษาตามผลลัพธ์ระหว่างทาง
- ใช้ Surrogate endpoints ที่เหมาะสมเพื่อประเมินผลในระยะสั้น ควบคู่กับการติดตามผลระยะยาว

- พัฒนากลยุทธ์การรักษาอาสาสมัครให้อยู่ในการศึกษา เช่น การให้ค่าตอบแทนที่เหมาะสม การติดตามอย่างสม่ำเสมอ
- พิจารณาทำการศึกษาแบบ Pragmatic trial ที่ติดตามผลในสภาพการใช้จริง

5.3. การประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัย

1. การเลือกตัวชี้วัดผลลัพธ์

การเลือกตัวชี้วัดที่เหมาะสมสำหรับการประเมินประสิทธิผลของสมุนไพรเป็นความท้าทายสำคัญ โดยมีประเด็นดังนี้:

- ความแตกต่างของแนวคิดทางการแพทย์:** แนวคิดการรักษาแบบองค์รวมของการแพทย์แผนดั้งเดิมอาจไม่สอดคล้องกับตัวชี้วัดทางการแพทย์แผนปัจจุบัน
- ผลการรักษาที่หลากหลาย:** สมุนไพรอาจมีผลต่อหลายระบบในร่างกาย ทำให้ยากต่อการเลือกตัวชี้วัดหลัก
- ความไวของเครื่องมือวัด:** เครื่องมือวัดผลที่ใช้ในการแพทย์แผนปัจจุบันอาจไม่ไวพอที่จะตรวจจับการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยที่เกิดจากสมุนไพร
- การวัดคุณภาพชีวิต:** การประเมินผลลัพธ์ที่ผู้ป่วยรายงานเอง (Patient-reported outcomes) อาจมีความสำคัญมากในการวิจัยสมุนไพร

การจัดการ:

- พัฒนาตัวชี้วัดผสมผสาน (Composite endpoints) ที่รวมทั้งตัวชี้วัดทางคลินิกและตัวชี้วัดตามแนวคิดการแพทย์แผนดั้งเดิม
- ใช้เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตที่ได้มาตรฐานและผ่านการแปลเป็นภาษาท้องถิ่น เช่น SF-36 หรือ EQ-5D

- พิจารณาใช้เทคโนโลยีใหม่ๆ ในการวัดผล เช่น การใช้ wearable devices เพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา
- ทำการศึกษานำร่อง (Pilot study) เพื่อระบุตัวชี้วัดที่มีความไวและความจำเพาะสูงสำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพรนั้นๆ

2. การประเมินความปลอดภัย

การประเมินความปลอดภัยของสมุนไพรมีความท้าทายเฉพาะ[8]

ดังนี้:

- a) **ความเชื่อผิดๆ เรื่องความปลอดภัย:** ความเชื่อว่าสมุนไพร "ปลอดภัยเพราะเป็นธรรมชาติ" อาจทำให้ละเลยการเฝ้าระวังผลข้างเคียง
- b) **ผลข้างเคียงที่ไม่คาดคิด:** สมุนไพรอาจมีผลข้างเคียงที่ไม่เคยพบในการใช้แบบดั้งเดิม เมื่อนำมาใช้ในรูปแบบที่เข้มข้นหรือใช้เป็นเวลานาน
- c) **ความล่าช้าในการเกิดผลข้างเคียง:** ผลข้างเคียงบางอย่างอาจปรากฏหลังจากใช้ยาเป็นเวลานาน
- d) **การปนเปื้อน:** อาจมีการปนเปื้อนของโลหะหนักหรือสารเคมีกำจัดศัตรูพืชในผลิตภัณฑ์สมุนไพร

การจัดการ:

- จัดทำแผนการเฝ้าระวังความปลอดภัย (Safety monitoring plan) ที่ครอบคลุมทั้งผลข้างเคียงที่คาดการณ์ได้และไม่ได้
- ทำการศึกษาพิษวิทยาระยะยาวในสัตว์ทดลองก่อนการทดลองในมนุษย์
- ใช้ระบบการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบบ Active surveillance
- ทำการตรวจวิเคราะห์คุณภาพผลิตภัณฑ์อย่างสม่ำเสมอเพื่อตรวจหาการปนเปื้อน

3. การศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยา

การศึกษาปฏิกิริยาระหว่างสมุนไพรกับยาแผนปัจจุบันมีความซับซ้อน[9] โดยมีประเด็นดังนี้:

- a) **ความหลากหลายของปฏิกิริยา:** สมุนไพรอาจมีปฏิกิริยากับยาหลายชนิดผ่านกลไกที่หลากหลาย
- b) **การขาดข้อมูลพื้นฐาน:** ข้อมูลเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของสมุนไพรหลายชนิดยังมีจำกัด
- c) **การใช้ยาร่วมกันหลายชนิด:** ผู้ป่วยอาจใช้สมุนไพรพร้อมกับยาแผนปัจจุบันหลายชนิด ทำให้ยากต่อการคาดการณ์ปฏิกิริยา
- d) **ความแตกต่างระหว่างบุคคล:** ปฏิกิริยาระหว่างยาอาจแตกต่างกันในแต่ละบุคคล ขึ้นอยู่กับปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม

การจัดการ:

- ทำการศึกษา in vitro เพื่อคัดกรองปฏิกิริยาที่อาจเกิดขึ้น เช่น การศึกษาผลต่อเอนไซม์ CYP450
- ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในมนุษย์เพื่อประเมินผลของสมุนไพรต่อการดูดซึม การกระจายตัว การเมแทบอลิซึม และการขับออกของยาแผนปัจจุบัน
- พัฒนฐานข้อมูลปฏิกิริยาระหว่างสมุนไพรกับยา และปรับปรุงให้ทันสมัยอยู่เสมอ
- ใช้เทคโนโลยี Artificial Intelligence ในการทำนายปฏิกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้น

5.4. ประเด็นทางจริยธรรมและกฎหมาย

1. การปกป้องภูมิปัญญาท้องถิ่น

การปกป้องภูมิปัญญาท้องถิ่นในการวิจัยสมุนไพรมีความสำคัญและท้าทาย โดยมีประเด็นดังนี้:

- a) **การแบ่งปันผลประโยชน์:** การกำหนดวิธีการแบ่งปันผลประโยชน์ที่เป็นธรรมกับชุมชนท้องถิ่น

ทำได้ยาก

b) **การรักษาความลับ:** การเผยแพร่ข้อมูลทางวิชาการอาจขัดแย้งกับการรักษาความลับของภูมิปัญญา

ท้องถิ่น

c) **ความเป็นเจ้าของทรัพย์สินทางปัญญา:** การกำหนดความเป็นเจ้าของสิทธิบัตรหรือทรัพย์สินทาง

ปัญญาอื่นๆ อาจเป็นประเด็นขัดแย้ง

d) **การอนุรักษ์และการใช้อย่างยั่งยืน:** การวิจัยอาจส่งผลกระทบต่อ การอนุรักษ์และการใช้สมุนไพร

อย่างยั่งยืนในชุมชนท้องถิ่น

การจัดการ:

- จัดทำข้อตกลงการเข้าถึงและแบ่งปันผลประโยชน์ (Access and Benefit-Sharing Agreement) ตามแนวทางของพิธีสารนาโงยา
- พัฒนานโยบายการเปิดเผยข้อมูลที่สมดุลระหว่างการเผยแพร่ทางวิชาการและการปกป้องภูมิปัญญาท้องถิ่น
- พิจารณาการจดทะเบียนสิ่งบ่งชี้ทางภูมิศาสตร์ (Geographical Indication) สำหรับสมุนไพรท้องถิ่น
- จัดทำแผนการอนุรักษ์และใช้ประโยชน์อย่างยั่งยืนร่วมกับชุมชนท้องถิ่น

2. การขอความยินยอมและการสื่อสารกับอาสาสมัคร

การขอความยินยอมและการสื่อสารกับอาสาสมัครในการวิจัยสมุนไพรมีความท้าทายเฉพาะ ดังนี้:

a) **ความแตกต่างทางวัฒนธรรม:** แนวคิดเรื่องความยินยอมอาจแตกต่างกันในแต่ละวัฒนธรรม

b) **ความเข้าใจเรื่องความเสี่ยง:** อาสาสมัครอาจประเมินความเสี่ยงของสมุนไพรต่ำเกินไปเนื่องจาก

ความคุ้นเคย

c) **การสื่อสารข้อมูลทางวิทยาศาสตร์:** การอธิบายแนวคิดทางวิทยาศาสตร์ให้เข้าใจง่ายโดยไม่

บิดเบือนความหมายทำได้ยาก

d) **ความคาดหวังที่ไม่สมเหตุสมผล:** อาสาสมัครอาจมีความคาดหวังสูงเกินไปต่อประสิทธิผลของ
สมุนไพร

การจัดการ:

- ทำการศึกษานำร่อง (Pilot study) เพื่อประเมินความเข้าใจและการยอมรับของชุมชนต่อกระบวนการขอความยินยอม
- พัฒนาสื่อให้ความรู้ที่เหมาะสมกับบริบททางวัฒนธรรม เช่น การใช้ภาพประกอบหรือวิดีโอ
- จัดให้มีผู้เชี่ยวชาญด้านการสื่อสารวิทยาศาสตร์และล่ามที่มีความเข้าใจในภาษาและวัฒนธรรมท้องถิ่น
- ใช้เทคนิค Teach-back method เพื่อประเมินความเข้าใจของอาสาสมัครต่อข้อมูล

3. ความแตกต่างของกฎระเบียบ

กฎระเบียบเกี่ยวกับการวิจัยและการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์
สมุนไพรมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ ซึ่งก่อให้เกิดความท้าทาย
ดังนี้:

a) **ความไม่สอดคล้องของข้อกำหนด:** ข้อกำหนดสำหรับการวิจัยและการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์

สมุนไพรอาจแตกต่างกันอย่างมากระหว่างประเทศ

b) **การจำแนกประเภทผลิตภัณฑ์:** สมุนไพรอาจถูกจัดประเภทเป็นยา อาหารเสริม หรือผลิตภัณฑ์
เพื่อสุขภาพ ซึ่งมีข้อกำหนดที่แตกต่างกัน

c) **มาตรฐานหลักฐานทางวิชาการ:** ระดับของหลักฐานทางวิชาการที่ต้องการสำหรับการขึ้นทะเบียน
อาจแตกต่างกันระหว่างประเทศ

d) **การยอมรับข้อมูลจากต่างประเทศ:** บางประเทศอาจไม่ยอมรับผลการวิจัยที่ทำในต่างประเทศ ทำให้ต้องทำการศึกษาซ้ำ

การจัดการ:

- ทำการศึกษาเปรียบเทียบข้อกำหนดทางกฎหมายและระเบียบปฏิบัติของประเทศเป้าหมายก่อนเริ่มโครงการวิจัย
- พิจารณาการออกแบบการวิจัยที่สอดคล้องกับข้อกำหนดของหลายประเทศ (Global clinical trial design)
- ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญด้านกฎระเบียบในแต่ละประเทศเพื่อวางแผนกลยุทธ์การขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์
- สนับสนุนความพยายามในการสร้างความสอดคล้องของกฎระเบียบระหว่างประเทศ เช่น การมีส่วนร่วมในการประชุมนานาชาติเพื่อกำหนดแนวทางปฏิบัติร่วมกัน

5.5 การนำผลการวิจัยไปใช้และความยั่งยืน

1. การยอมรับในวงการแพทย์

การสร้างการยอมรับผลการวิจัยสมุนไพรในวงการแพทย์แผนปัจจุบันเป็นความท้าทายสำคัญ โดยมีประเด็นดังนี้:

a) **ความแตกต่างของกระบวนทัศน์:** แนวคิดการรักษาแบบองค์รวมของการแพทย์แผนดั้งเดิมอาจไม่

สอดคล้องกับแนวคิดการแพทย์แผนปัจจุบัน

b) **คุณภาพของหลักฐานทางวิชาการ:** งานวิจัยสมุนไพรบางส่วนอาจมีคุณภาพไม่เพียงพอตาม

มาตรฐานการแพทย์เชิงประจักษ์

c) **การขาดความรู้เกี่ยวกับสมุนไพรในหลักสูตรแพทยศาสตร์:** แพทย์แผนปัจจุบันส่วนใหญ่อาจไม่ได้

รับการฝึกอบรมเกี่ยวกับการใช้สมุนไพรอย่างเพียงพอ d) **ความกังวลเรื่องปฏิกริยาระหว่างยา:**

แพทย์อาจลังเลที่จะแนะนำการใช้สมุนไพรเนื่องจากกังวลเรื่อง
ปฏิกิริยากับยาแผนปัจจุบัน

การจัดการ:

- ทำการวิจัยที่มีคุณภาพสูงตามมาตรฐาน GCP และรายงาน
ผลตามแนวทาง CONSORT
- จัดทำ Systematic reviews และ Meta-analyses เพื่อสรุป
หลักฐานทางวิชาการที่มีอยู่
- พัฒนาหลักสูตรการศึกษาต่อเนื่องทางการแพทย์ (CME)
เกี่ยวกับการใช้สมุนไพรอย่างมีหลักฐานทางวิชาการ
- สนับสนุนการวิจัยแบบสหสาขาวิชาที่รวมผู้เชี่ยวชาญทั้งด้าน
การแพทย์แผนปัจจุบันและการแพทย์แผนดั้งเดิม

2. การนำไปใช้ในเวชปฏิบัติ

การนำผลการวิจัยสมุนไพรไปประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติมีความ
ท้าทายหลายประการ ดังนี้:

- a) **ความแตกต่างระหว่างผลิตภัณฑ์วิจัยและผลิตภัณฑ์
ทั่วไป:** ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัยอาจมี
คุณภาพและมาตรฐานสูงกว่าผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายทั่วไป
- b) **การขาดแนวทางเวชปฏิบัติ:** แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการ
ใช้สมุนไพรในโรคต่างๆ ยังมีจำกัด
- c) **ความซับซ้อนของการใช้:** การใช้สมุนไพรอย่างถูกต้องอาจ
ต้องอาศัยความรู้เฉพาะทางที่แพทย์
ทั่วไปไม่คุ้นเคย
- d) **การเข้าถึงผลิตภัณฑ์คุณภาพ:** ผู้ป่วยอาจไม่สามารถเข้าถึง
ผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่มีคุณภาพเทียบ
เท่ากับที่ใช้ในการวิจัย

การจัดการ:

- พัฒนามาตรฐานการผลิตที่สามารถนำไปใช้ในอุตสาหกรรม เพื่อให้ผลิตภัณฑ์ทั่วไปมีคุณภาพใกล้เคียงกับผลิตภัณฑ์วิจัย
- จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการใช้สมุนไพรในโรคต่างๆ โดยอ้างอิงจากหลักฐานทางวิชาการที่มีคุณภาพ
- พัฒนาระบบสนับสนุนการตัดสินใจทางคลินิก (Clinical Decision Support System) สำหรับการใช้สมุนไพร
- สนับสนุนการพัฒนาระบบประกันคุณภาพและการรับรองผลิตภัณฑ์สมุนไพรในระดับประเทศ

3. ความยั่งยืนของแหล่งวัตถุดิบ

การนำสมุนไพรมาใช้ในวงกว้างหลังการวิจัยอาจส่งผลกระทบต่อความยั่งยืนของแหล่งวัตถุดิบ โดยมีประเด็นดังนี้:

- การเก็บเกี่ยวเกินขนาด:** ความต้องการที่เพิ่มขึ้นอาจนำไปสู่การเก็บเกี่ยวสมุนไพรจากธรรมชาติมากเกินไป
- การสูญเสียความหลากหลายทางพันธุกรรม:** การคัดเลือกสายพันธุ์เฉพาะเพื่อการเพาะปลูกเชิงพาณิชย์อาจทำให้สูญเสียความหลากหลายทางพันธุกรรม
- ผลกระทบต่อระบบนิเวศ:** การเพาะปลูกสมุนไพรในระบบเกษตรเชิงเดี่ยวอาจส่งผลกระทบต่อระบบนิเวศ
- การเปลี่ยนแปลงสภาพภูมิอากาศ:** การเปลี่ยนแปลงสภาพภูมิอากาศอาจส่งผลต่อการเจริญเติบโตและการสร้างสารสำคัญในพืชสมุนไพร

การจัดการ:

- พัฒนาระบบการเพาะปลูกแบบยั่งยืน เช่น การทำเกษตรอินทรีย์หรือวนเกษตร
- สนับสนุนการอนุรักษ์พันธุกรรมพืชสมุนไพรทั้งในถิ่นกำเนิด (in situ) และนอกถิ่นกำเนิด (ex situ)

- ทำการประเมินผลกระทบต่อสิ่งแวดล้อม (Environmental Impact Assessment) ก่อนการขยายการผลิตในระดับอุตสาหกรรม
- วิจัยและพัฒนาเทคนิคการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อและการสังเคราะห์สารสำคัญเพื่อลดการพึ่งพาแหล่งวัตถุดิบธรรมชาติ

การประยุกต์ใช้หลักการ GCP ในการวิจัยทางคลินิกด้านยาสมุนไพรมีความท้าทายที่หลากหลายและซับซ้อน ตั้งแต่การควบคุมคุณภาพวัตถุดิบ การออกแบบการศึกษา การประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัย ไปจนถึงการนำผลการวิจัยไปใช้และการรักษาความยั่งยืน การจัดการกับความท้าทายเหล่านี้ต้องอาศัยความร่วมมือจากหลายภาคส่วน ทั้งนักวิจัย แพทย์ ผู้กำหนดนโยบาย และชุมชนท้องถิ่น

การพัฒนาแนวทางปฏิบัติที่เฉพาะเจาะจงสำหรับการวิจัยสมุนไพรการลงทุนในการพัฒนาเทคโนโลยีและนวัตกรรม ตลอดจนการสร้าง ความเข้าใจและการยอมรับระหว่างวงการแพทย์แผนดั้งเดิมและการแพทย์แผนปัจจุบัน จะเป็นกุญแจสำคัญในการยกระดับมาตรฐานการวิจัยสมุนไพรและการนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์อย่างมีประสิทธิภาพและยั่งยืน

เอกสารอ้างอิง

1. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Guideline: Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). 2016. [Link](#)
2. World Health Organization (WHO). Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP): Guidance for Implementation. Geneva: WHO; 2005. [Link](#)

3. European Medicines Agency (EMA). Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). 2018. [Link](#)
4. U.S. Food and Drug Administration (FDA). E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1). 2018. [Link](#)
5. Flower A, Witt C, Liu JP, Ulrich-Merzenich G, Yu H, Lewith G. Guidelines for randomised controlled trials investigating Chinese herbal medicine. J Ethnopharmacol. 2012;140(3):550-554. [Link](#)
6. Heinrich M, Appendino G, Efferth T, Fürst R, Izzo AA, Kayser O, et al. Best practice in research - Overcoming common challenges in phytopharmacological research. J Ethnopharmacol. 2020;246:112230. [Link](#)
7. Fürst R, Zündorf I. Evidence-Based Phytotherapy in Europe: Where Do We Stand? Planta Med. 2015;81(12-13):962-967. [Link](#)
8. World Health Organization (WHO). WHO Guidelines on Good Herbal Processing Practices for Herbal Medicines. Geneva: WHO; 2018. [Link](#)
9. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. Geneva: CIOMS; 2016. [Link](#)
10. U.S. Department of Health and Human Services. Federal Policy for the Protection of Human Subjects ('Common Rule'). 45 CFR 46. 2018. [Link](#)
11. Grady C. Enduring and Emerging Challenges of Informed Consent. N Engl J Med. 2015;372(9):855-862. [Link](#)

12. European Medicines Agency (EMA). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. 2017. [Link](#)
13. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Oversight of Clinical Investigations - A Risk-Based Approach to Monitoring. 2013. [Link](#)
14. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. 2013. [Link](#)
15. Wardle JL, Adams J. Indirect and non-health risks associated with complementary and alternative medicine use: An integrative review. Eur J Integr Med. 2014;6(4):409-422. [Link](#)
16. Sahoo N, Manchikanti P, Dey S. Herbal drugs: Standards and regulation. Fitoterapia. 2010;81(6):462-471. [Link](#)
17. Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, Moher D, Barnes J, Bombardier C. Recommendations for reporting randomized controlled trials of herbal interventions: Explanation and elaboration. J Clin Epidemiol. 2006;59(11):1134-1149. [Link](#)
18. Hermann R, von Richter O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. Planta Med. 2012;78(13):1458-1477. [Link](#)
19. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of herbal medicinal products. London: European Medicines Agency; 2006 [cited 2024 Oct 11]. [Link](#)

20. Julious SA. Sample size of 12 per group rule of thumb for a pilot study. Pharm Stat. 2005;4(4):287-291. [Link](#)
 21. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. Ferney-Voltaire: World Medical Association; 2013 [cited 2024 Oct 11]. [Link](#)
 22. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Botanical drug development. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2016 [cited 2024 Oct 11]. [Link](#)
 23. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. Lancet. 2000;355(9198):134-138. [Link](#)
-

ภาคผนวก 501 แนวปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice)

Templates and Checklists of Main Documents for Clinical Trials

1	 Checklist สำหรับ Investigator ในการวิจัยและพัฒนา...
2	 Draft Template Evidence Based Herbal Medicine
3	 Monograph Template
4	 Investigator Brochure Template
5	 โปรโตคอลฉบับย่อ (PROTOCOL SYNOPSIS)Tem...
6	 Clinical Interventional Study Protocol Template
7	 Check list รายการองค์ประกอบที่สำคัญของโปรโตคอล
8	 GCP checklist [TH]  GCP Checklist
9	 Comprehensive Checklist of Essential Documen...

Templates of Case Record Form (CRF) for Clinical Trials

หมายเลข	ชื่อแบบฟอร์ม	link merge form	Note
1	 1.Adverse Ev...  1.Adverse Ev...	 Study-w...	 All Forms  Example ...  Example ...
2	 2.Prior and C...	 Study-w...	

หมายเลข	ชื่อแบบฟอร์ม	link form	merge	Note
	 2.Prior and C...			
3	 3.Protocol De...  3.Protocol De...	 Study-w...		
4	 4.Serious Adv...  4.Serious Adv...	 Study-w...		
5	 5.Study Com...  5.Study Com...	 Study-w...		
6	 1.Visit Checkli...  1.Visit Checkli...	 Baselin...		
7	 2.Eligibility Fo...  2.Eligibility Fo...	 Baselin...		
8	 3.Demograph...  3.Demograph...	 Baselin...		
9	 4.Medical His...  4.Medical His...	 Baselin...		
10	 5.Medical His...  5.Medical His...	 Baselin...		
11	 6.Vital Signs [...]  6.Vital Signs [...]	 Baselin...		

หมายเลข	ชื่อแบบฟอร์ม	link form	merge	Note
12	☰ 7.Physical Ex... ☰ 7.Physical Ex...	✚ Baselin...		
13	☰ 8.Randomizat... ☰ 8.Randomizat...	✚ Baselin...		
15	☰ Disclosure of ...	✚ Disclos...		
16	☰ Informed Con...	✚ Informe...		