

คำแนะนำแนวทางปฏิบัติ :
ข้อมูลที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบทางคลินิก
ของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

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

โครงการพิเศษเพื่อการวิจัยและพัฒนาการเกษตรทางเวชศาสตร์เขตร้อน ภายใต้
ยูนิเซฟ/โครงการพัฒนาแห่งสหประชาชาติ/ธนาคารโลก/องค์การอนามัยโลก



ชื่อหนังสือ : คำแนะนำแนวทางปฏิบัติ : ข้อมูลที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบทางคลินิก
ของผลิตภัณฑ์สมุนไพร
Operational guidance: Information needed to support clinical trials
of herbal products

แปลโดย : นายแพทย์วิรัช โขศรีวัฒน์
ภก.ดร.ชยันต์ พิเชียรสุนทร

ISBN : 978-616-11-0612-6

จัดทำโดย : สถาบันพัฒนาการคุ้มครองการวิจัยในมนุษย์
อาคาร 8 ชั้น 7 ตึกกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
กระทรวงสาธารณสุข ถ.ติวานนท์ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000
โทร. 0 2591 3541 โทรสาร 0 2591 4125

พิมพ์ครั้งแรก : มีนาคม 2554

จำนวนพิมพ์ : 3,000 เล่ม

วัตถุประสงค์ในการพิมพ์ : เพื่อเผยแพร่ความรู้

อนุญาตให้นำไปใช้เพื่อการอ้างอิงหรือเผยแพร่เพื่อประโยชน์ในทางวิชาการ หรือเพื่อส่งเสริมการคุ้มครอง
การวิจัยในมนุษย์ได้ และขอความร่วมมือในการอ้างอิงแหล่งที่มาด้วย



คำนำ

โดยทั่วไป การพัฒนายาเพื่อใช้ในมนุษย์ จำเป็นต้องคำนึงถึงคุณสมบัติสำคัญสองประการคือ 1) มีความปลอดภัยเพียงพอ (Safety) และ 2) มีประสิทธิศักร์ (Efficacy) ในการรักษาโรคหรือภาวะต่างๆ ตามที่ประสงค์ ซึ่งในที่สุดแล้วจะต้องมีการทดสอบในมนุษย์เสียก่อน

สำหรับยาจากสมุนไพร มีลักษณะเฉพาะต่างจากยาแผนปัจจุบัน เพราะมักไม่สามารถมีข้อมูลที่จำเป็นครบถ้วนทุกประการตามที่กำหนดสำหรับยาแผนปัจจุบัน แต่เพื่อเป็นหลักประกันว่า ยาจากสมุนไพรที่จะนำมาทดสอบในมนุษย์มีข้อมูลเพียงพอทั้งในด้านความปลอดภัยและประสิทธิศักร์ จึงจำเป็นต้องมีหลักเกณฑ์ที่เชื่อถือได้สำหรับอ้างอิง สถาบันพัฒนาการคุ้มครองการวิจัยในมนุษย์เห็นว่าคำแนะนำแนวทางปฏิบัติที่โครงการพิเศษเพื่อการวิจัยและฝึกอบรมทางเวชศาสตร์เขตร้อน จัดทำขึ้น เป็นหลักเกณฑ์ที่ดี จึงได้แปลขึ้นเพื่อเผยแพร่หวังว่าจะเป็นประโยชน์ต่อการส่งเสริมและพัฒนายาจากสมุนไพรในประเทศไทย ให้ได้มาตรฐาน เป็นประโยชน์ต่อประชาชนและประเทศชาติ และเป็นที่ยอมรับของสากลต่อไป

ขอขอบคุณ ภก.ดร.ชยันต์ พิเชียรสุนทร ซึ่งช่วยตรวจคำแปลให้ด้วยความเอาใจใส่อย่างดียิ่ง ทั้งนี้คำว่าประสิทธิศักร์ที่ใช้ในเอกสารนี้ ใช้ตามพจนานุกรมศัพท์เภสัชศาสตร์ฉบับราชบัณฑิตยสถาน เพื่อมิให้ซ้ำกับคำว่า Effectiveness ซึ่งพจนานุกรมดังกล่าว แปลว่าประสิทธิผล ทั้งนี้ ต้องติดตามต่อไปว่าศัพท์คำนี้จะได้รับการยอมรับหรือไม่ เพียงใด

สถาบันพัฒนาการคุ้มครองการวิจัยในมนุษย์

มีนาคม 2554

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	i
บทนำ	1
ข้อพิจารณาเรื่องทางเคมี-การผลิต-การควบคุม (ซีเอ็มซี) สำหรับ ผลิตภัณฑ์สมุนไพร	2
• ภาพรวมของหลักฐานซีเอ็มซีที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบ ทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร	2
• ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับสนับสนุนการทดสอบทางคลินิกของ ผลิตภัณฑ์สมุนไพร	3
• ข้อมูลผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ต้องนำเสนอในการทดสอบระยะที่ 3	4
ข้อพิจารณาก่อนการทดสอบทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร	5
• บทนำ : ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับยาปัจจุบัน	5
• ข้อมูลที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ สมุนไพร	6
ข้อพิจารณาทางคลินิกสำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร	8
• บทนำ : ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับวิธีการรักษามาตรฐาน	8
• ข้อมูลที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบระยะที่ 2	10
• ข้อมูลที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบระยะที่ 3	12
ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมในการทดสอบทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร	12
ภาคผนวก	14



1. บทนำ

สมุนไพรและยาแผนเดิมอื่นกำลังใช้กันแพร่หลายทั่วโลก. ความแพร่หลายดังกล่าวบ่งบอก — แต่ไม่ยืนยัน — ว่าการแพทย์แผนเดิมมีประโยชน์กว่าเรื่องความเสี่ยง. อย่างไรก็ตาม ยังเชื่อได้ว่าการแพทย์แผนเดิมนั้นเป็นแหล่งสำคัญของสรรพคุณที่น่าดึงดูดใจมากมาย. แต่ประโยชน์และความเสี่ยงจริงๆ ยังต้องการการประเมินโดยการทดสอบทางคลินิก ซึ่งดำเนินการตามหลักการของวิทยาการแผนปัจจุบัน

หลักการและเหตุผลในการทดสอบทางคลินิกสำหรับยาแผนปัจจุบัน จะพิจารณาประเด็นต่าง ๆ 4 ประเด็น ได้แก่ 1) ประเด็นเรื่องทางด้านเคมี-การผลิต-การควบคุม (ซีเอ็มซี) 2) ประเด็นพิจารณาก่อนการทดสอบทางคลินิก 3) ประเด็นทางคลินิก และ 4) ประเด็นจริยธรรม. ลักษณะพิเศษของผลิตภัณฑ์สมุนไพรมีสองประการ คือ 1) เป็นยาผสมขององค์ประกอบหลายอย่าง 2) มีการนำมาใช้ในมนุษย์ก่อนการศึกษาตามแบบแผน. ลักษณะดังกล่าวมีผลสำคัญต่อการพิจารณาประเด็นต่างๆ ทั้ง 4 ประเด็น ข้างต้น

องค์การระหว่างประเทศและหน่วยงานรับผิดชอบของประเทศ ได้ตีพิมพ์เอกสารเพื่อสนับสนุนการทดสอบทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร โดยมีการปรับปรุงจากหลักการและเหตุผลที่ใช้สำหรับยาแผนปัจจุบันให้เหมาะสมกับยาแผนเดิมโดยเฉพาะ

เอกสารเหล่านี้มักครอบคลุมเนื้อหากว้างขวาง มีรายละเอียดมาก และมักจะล้ำสมัย. นอกจากนี้ เอกสารของประเทศมักเน้นการควบคุมโดยใช้ภาษาของแต่ละประเทศ. จึงมีความจำเป็นที่องค์การระหว่างประเทศ เช่น โครงการวิจัยและฝึกอบรมทางเวชศาสตร์เขตร้อนขององค์การอนามัยโลก จะจัดทำข้อเสนอแนะที่ชัดเจนและกระชับ เกี่ยวกับข้อมูลที่เป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบผลิตภัณฑ์สมุนไพรทางคลินิก เพื่อประเมินสำหรับใช้ในการวินิจฉัยและรักษาโรค

เป้าหมายหลักของคำแนะนำนี้ คือ ชุมชนนักวิจัยทางคลินิกที่ประสงค์จะประเมิน ประโยชน์และความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์สมุนไพร. ส่วนเป้าหมายรองคือ ผู้มี อำนาจหน้าที่ระดับชาติ. ข้อเสนอแนะต่อไปนี้จะเขียนขึ้นกว้างๆ เพื่อให้ทั้งนักวิจัยทาง คลินิก และผู้มีอำนาจหน้าที่ทั่วโลกใช้ประโยชน์ได้. หวังว่าข้อเสนอแนะเหล่านี้ จะนำไปสู่การส่งเสริมการตลาดทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ ได้รับการยอมรับจาก ผู้มีอำนาจหน้าที่ของประเทศต่างๆ และผลที่สุดคือ นำไปสู่การเพิ่มโอกาสในการ ตัดสินว่าผลิตภัณฑ์สมุนไพรใดใช้ได้ผลและปลอดภัยสำหรับการรักษาโรค

2. ข้อพิจารณาเบื้องต้นทางเคมี-การผลิต-การควบคุม (ซีเอ็มซี) สำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร

สำหรับผลิตภัณฑ์ยาปัจจุบันที่รู้ข้อมูลทางเคมีแล้ว ข้อพิจารณาทั่วไปคือ 1) เรื่องการสังเคราะห์ และ / หรือ การทำด้วยยาสำคัญ (เอพีไอ) ให้บริสุทธิ์ 2) การผลิตผลิตภัณฑ์ที่จะนำไปใช้ในผู้ป่วย และ 3) การควบคุมกระบวนการ เหล่านี้ให้สามารถผลิตด้วยยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ออกมาซ้ำได้. แต่เนื่องจาก ผลิตภัณฑ์สมุนไพรผลิตจากพืช ข้อพิจารณาเหล่านี้จึงต้องให้เหมาะสำหรับต้นตอ ที่มาจากพืช

2.1 ภาพรวมของหลักฐานซีเอ็มซีที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการตลาดทางคลินิก ของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

2.1.1 ผลิตภัณฑ์สมุนไพรไม่เหมือนยาที่รัฐสูตรเคมีมาตรฐานที่มักมีการนำมาใช้ ประโยชน์ในมนุษย์ก่อนมีการประเมินด้วยการทดสอบทางคลินิก. ในการนำข้อมูล นี้มาใช้ประโยชน์ในโครงการวิจัยเพื่อประเมินผลิตภัณฑ์เหล่านี้ สิ่งสำคัญคือ ข้อมูลทางเคมี การผลิตและการควบคุมผลิตภัณฑ์ที่จะนำไปใช้จะต้องเลียนแบบ สูตรตำรับที่ใช้ดั้งเดิม

2.1.2 ผลิตภัณฑ์สมุนไพรไม่เหมือนยาแผนปัจจุบัน เนื่องจากเป็นยาผสมของส่วนประกอบต่างๆ ที่อย่างน้อยไม่รู้ลักษณะบางส่วน. เชื่อกันว่ายาผสมมีฤทธิ์ทางการรักษา โดยส่วนประกอบต่างๆ ที่รู้คุณสมบัติ ทำให้ประสิทธิผลมากขึ้นกว่าฤทธิ์จากส่วนประกอบที่รู้คุณสมบัติเดี่ยวๆ. ดังนั้น การประเมินผลิตภัณฑ์สมุนไพรจึงไม่จำเป็นต้องแยกตัวยาให้บริสุทธิ์จนได้สารที่รู้คุณสมบัติหรือส่วนประกอบทางเคมีเดี่ยวๆ

2.2 ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับสนับสนุนการทดสอบทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

2.2.1 ข้อมูลผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ต้องนำเสนอในการทดสอบระยะที่ 1/2

การทดสอบระยะที่ 1/2 เป็นการศึกษาในอาสาสมัครจำนวนน้อย ภายใต้การดูแลทางการแพทย์อย่างใกล้ชิด. ขณะที่รายละเอียดเรื่องคุณลักษณะเฉพาะและการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ใช้สำหรับการทดสอบจำเป็นต้องมี แต่โดยทั่วไปมาตรฐานจีเอ็มพีในเรื่องกระบวนการซีเอ็มซีอาจยังไม่จำเป็นในการทดสอบระยะนี้

วัตถุดิบสมุนไพร

- รายละเอียดของพืช : สกุล ชนิด (พันธุ์ปลูก-ถ้าบอกรได้) , เขต และประเทศต้นกำเนิด , เวลาเก็บเกี่ยว , ส่วนที่เก็บเกี่ยว
- การแปรรูปพืช : การทำให้แห้ง, การย่อยขนาด การสกัดโดยใช้ตัวทำละลาย (น้ำหรือตัวทำละลายอินทรีย์, หรืออื่นๆ)
- วิธีการวิเคราะห์
- ข้อกำหนดมาตรฐาน
- วิธีการเก็บรักษา / อายุการเก็บ

ผลิตภัณฑ์สมุนไพร

- ปริมาณตัวยาสำคัญ
- รายการองค์ประกอบอื่น หรือตัวยาช่วย
- รูปแบบยา (เม็ด, แคปซูล, เป็นต้น) และวิธีการผลิต
- การวิเคราะห์สารที่เชื่อว่าเป็นตัวยาสำคัญ โดยใช้ตัวชี้วัดทางเคมีหรือชีวภาพ
- การวิเคราะห์องค์ประกอบเคมีที่ใช้เป็นตัวตรวจวัดได้
- การวิเคราะห์ลายพิมพ์นิ้วมือทางเคมี (ตัวตรวจวัดที่วิเคราะห์)
- การวิเคราะห์การปนเปื้อนของสารกำจัดศัตรูพืช วัชพืช โลหะหนัก การปลอมปนยาสังเคราะห์ จุลินทรีย์ ชีวพิษ เป็นต้น
- การศึกษาการละลายของตัวยา
- การเก็บรักษาและความคงตัวตลอดระยะเวลาการทดสอบ
- ข้อกำหนดเกี่ยวกับการวิเคราะห์ ซึ่งจำเป็นต้องทำก่อนอนุญาตให้นำตัวอย่างที่ใช้ทดสอบทางคลินิกไปใช้ได้

2.3 ข้อมูลผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ต้องนำเสนอในการทดสอบระยะที่ 3

การทดสอบระยะที่ 3 ศึกษากับผู้ป่วยจำนวนมาก มักเป็นการทดสอบก่อนการขึ้นทะเบียนตำรับเพื่อใช้ทั่วไป. ดังนั้นการผลิตผลิตภัณฑ์จึงจำเป็นต้องเป็นไปตามมาตรฐานจีเอ็มพีก่อนการทดสอบระยะที่ 3. ในทางปฏิบัติข้อกำหนดนี้หมายความว่า โดยทั่วไปแล้วจะต้องใช้กรรมวิธีเช่นเดียวกับการทดสอบระยะที่ 1 / 2 แต่ต้องมีการควบคุมและกำกับที่เข้มงวดกว่า

วัตถุดิบสมุนไพร

- เช่นเดียวกันสำหรับการทดสอบระยะที่ 1 / 2

สิ่งที่ต้องทำเพิ่มเติม

- เอกสารที่ระบุว่า พืชที่ใช้ได้ปลูกตามหลักเกณฑ์ทางการเกษตรที่ดี และ เก็บเกี่ยวตามหลักเกณฑ์การเก็บเกี่ยวที่ดี
- ระบุรุ่นผลิตอ้างอิง

ผลิตภัณฑ์สมุนไพร

- เช่นเดียวกันสำหรับการทดสอบระยะที่ 1 / 2

สิ่งที่ต้องทำเพิ่มเติม

- เอกสารการศึกษาผลกระทบต่อสิ่งแวดล้อม

3. บัญชีรายการก่อนการทดสอบทางคลินิกของ ผลิตภัณฑ์สมุนไพร

3.1 บทนำ : ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับยาปัจจุบัน

ข้อมูลก่อนการทดสอบทางคลินิกที่ต้องการโดยทั่วไปเพื่อสนับสนุนการศึกษาทางคลินิกของยาปัจจุบัน ประกอบด้วยข้อมูลในเรื่องประสิทธิศักร์ (efficacy) ความเป็นพิษ และเภสัชจลนศาสตร์

ประสิทธิศักร์ แสดงให้เห็นโดย การทดสอบทางเอนไซม์/ตัวรับการทดสอบในห้องทดลอง และในสัตว์ทดลอง

ความเป็นพิษ ศึกษาโดย :

- การทดสอบในห้องทดลองและสัตว์ทดลองเพื่อประเมินความเป็นพิษต่อยีน
- การทดสอบในห้องทดลองเพื่อประเมินความเป็นพิษต่อเซลล์
- ในสัตว์แทะ เพื่อประเมินความเป็นพิษเฉียบพลันและขนาดสูงสุดที่สัตว์ทนได้จากการให้ยาครั้งเดียว
- ในสัตว์แทะหนึ่งชนิด และสัตว์อื่นอีกหนึ่งชนิด เพื่อศึกษาความเป็นพิษจากการให้ยาซ้ำ (1,3,6,9 เดือน)
- ในสัตว์แทะหนึ่งชนิด และในกระต่ายเพื่อทดสอบความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์
- ในหนูแรทเพื่อประเมินการก่อมะเร็ง

การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ เกี่ยวข้องกับ :

- การดูดซึมยาจากทางเดินอาหาร หลังจากการให้ทางปาก หรือการเคลื่อนของยาจากตำแหน่งที่ฉีด เป็นต้น
- การกระจายตัวยาสำคัญทั่วร่างกาย
- อัตราการเมแทบอลิซึมยา เอนไซม์ที่ใช้ในการเมแทบอลิซึม และสิ่งที่เกิดจากการเมแทบอลิซึม

3.2 ข้อมูลที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบทางคลินิกของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

3.2.1 ประสิทธิภาพ

แนะนำว่า ควรสืบค้นแหล่งข้อมูลเอกสารที่เหมาะสมทั้งหมดที่เป็นหลักฐานแสดงประสิทธิภาพ. ตัวอย่างของแหล่งข้อมูลดังกล่าว เช่น วารสารทางการแพทย์และทางวิทยาศาสตร์ เภสัชตำรับและบทความวิชาการเกี่ยวกับการแพทย์แผนเดิม.

เฉพาะกรณีที่มีช่องว่างอย่างชัดเจนในเรื่องข้อมูลหรือข้อมูลที่มีทั้งหมดไม่น่าเชื่อถือ จึงจำเป็นต้องทำการทดลองเพื่อทดสอบประสิทธิภาพใหม่

3.2.2 ความเป็นพิษ

เป็นสิ่งจำเป็นที่ต้องมีการทบทวนข้อมูลเอกสาร (เช่นที่กล่าวแล้วข้างต้น) อย่างเหมาะสม ในเรื่องความเป็นพิษของผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ใช้ในมนุษย์มาก่อน หรือ ข้อมูลในสัตว์ทดลองที่มีอยู่แล้ว. ความจำเป็นต้องมีข้อมูลเพิ่มเติมก่อนการทดสอบ ในมนุษย์ ขึ้นกับข้อพิจารณา ต่อไปนี้

- ความคล้ายคลึงกันระหว่างยาเตรียมใหม่และของเดิม ในเรื่องของคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ และการใช้ในการรักษา
- ขนาดและระยะเวลา ของการทดสอบทางคลินิกใหม่ที่เสนอ
- ความถี่และความรุนแรงของความเป็นพิษต่างๆ ที่ทราบแล้ว

ดังนั้น โดยทั่วไป ข้อกำหนดเรื่องการศึกษาก่อนการทดสอบทางคลินิก อาจเริ่มตั้งแต่ 1) ไม่ต้องทำอะไรในระยะเริ่มแรก 2) การศึกษาขนาดเล็กในกรณีใช้ยาเตรียมชนิดเดียวกับที่เคยใช้อย่างกว้างขวางและไม่มีปัญหาเรื่องความปลอดภัย ถึง 3) การศึกษาเต็มรูปแบบตามธรรมเนียมปฏิบัติในการศึกษาของกรณีผลิตภัณฑ์ที่ค่อนข้างใหม่ในการทดสอบระยะที่ 3. สำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพรจำนวนมาก อาจจำเป็นต้องทำการศึกษาวิจัยในห้องทดลองและสัตว์ทดลอง แต่อาจทำคู่ขนานไปกับการทดสอบในมนุษย์

3.2.3 เกษัชจลนศาสตร์

เป็นเรื่องยากทางเทคนิคในการทำงานเรื่องนี้ เนื่องจากมักไม่รู้ตัวยาสำคัญ และมักจะมีจำนวนมากด้วย. การจัดขนาดเพื่อใช้ทดสอบในมนุษย์ก็อาจใช้วิธีอนุมานจากระเบียบวิธีดั้งเดิม มากกว่าการอนุมานจากผลทางเภสัชจลนศาสตร์ในสัตว์

ทดลอง. ดังนั้น การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ก่อนการทดสอบทางคลินิกจึงมิใช่ข้อกำหนดที่ต้องกระทำโดยไม่มีข้อยกเว้น

4. บัญชีรายการยาทางคลินิกสำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพร

ควรปฏิบัติตามหลักเกณฑ์การวิจัยทางคลินิกที่ดีในทุกขั้นตอนของการทดสอบทางคลินิก เพื่อให้มั่นใจว่าการปฏิบัติตามข้อกำหนดทั้งด้านคุณภาพและจริยธรรมโดยครบถ้วน. เป็นที่คาดหวังว่าหากมีผู้ประกอบวิชาชีพตามแผนเดิมร่วมอยู่ในทีมวิจัย ผู้ประกอบวิชาชีพตามแผนเดิมนั้นจะมีความคุ้นเคยกับผลิตภัณฑ์ที่จะทดสอบ โดยเป็นบุคคลสำคัญในทีมที่พัฒนาโครงการวิจัย. ในทุกโครงการที่ทดสอบทางคลินิก ควรปรึกษานักชีวสถิติเพื่อให้มั่นใจว่าขนาดตัวอย่างมีความพอเพียงที่จะตอบวัตถุประสงค์และเป้าหมายหลักของการวิจัยได้เป็นที่น่าพอใจ

4.1 บทนำ : ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับวิธีการรักษามาตรฐาน

การศึกษาระยะที่ 1 ออกแบบมาเพื่อทดสอบความปลอดภัยที่สัมพันธ์กับการเพิ่มขนาดสารที่ทดสอบในอาสาสมัครสุขภาพดี เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับการทดสอบระยะที่ 2 และ 3. นอกจากนี้ การศึกษาระยะที่ 1 ยังต้องการศึกษาความเป็นพิษและระดับยา ในภาวะที่ระดับยาอาจเปลี่ยนแปลง : ในภาวะที่ห้องไม่ว่างกับห้องว่าง หรือในภาวะที่ไตหรือตับเสื่อมหน้าที่. กลไกการออกฤทธิ์ก็ทำการศึกษาในระยะที่ 1 ด้วย

การศึกษาระยะที่ 2 จะประเมินประสิทธิภาพของสารที่ทดสอบขนาดต่างๆ ในอาสาสมัครที่เจ็บป่วย. ตามปกติการศึกษาระยะที่ 2 จะเริ่มต้นโดยการประเมินขนาดสูงสุดที่ทนได้จากการศึกษาระยะที่ 1 ซึ่งศึกษาในอาสาสมัครที่ปกติ. ถ้าขนาดจากการศึกษาระยะที่ 1 ไม่ได้ผล เป็นไปได้ที่ขนาดที่สูงกว่าจะแสดงประสิทธิภาพโดยมีการแสดงภาวะทรมานไม่ได้เพียงเล็กน้อย จึงอาจมีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น. การศึกษาเพื่อปรับขนาดในระยะที่ 2 ต้องการผู้ป่วยที่เป็นอาสา

สมัครจำนวนน้อยในแต่ละกลุ่ม. อาจให้ทั้งยาหลอกและยามาตรฐาน. ถ้าในระยะที่ 2 ใช้เครื่องหมายที่เป็นตัวแทนบ่งจุดสิ้นสุดของการรักษาแทนตัวโรค อาจจำเป็นต้องมีการปรับขนาดอีกในการทดสอบระยะที่ 3 โดยใช้อาการของโรคที่เชื่อถือได้เป็นจุดสิ้นสุดของการรักษา

การศึกษาระยะที่ 3 เป็นการขยายการทดสอบในเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิศัภย์. การศึกษาจะกระทำหลังจากมีหลักฐานเบื้องต้นบ่งชี้เรื่องประสิทธิศัภย์สำหรับวิธีการรักษาที่ทดสอบ และประสงค์จะรวบรวมข้อมูลเพิ่มเติมในเรื่องประสิทธิศัภย์และความปลอดภัย ซึ่งจำเป็นสำหรับการประเมินภาพรวมของอัตราส่วนระหว่าง ประโยชน์กับความเสี่ยง ของวิธีการรักษา และเพื่อให้มีข้อมูลพื้นฐานที่พอเพียงสำหรับใช้กับประชาชนทั่วไป. ปกติการศึกษาระยะที่ 3 จะใช้อาสาสมัครจำนวนมาก (หลายร้อยถึงหลายพัน) โดยอาจกระทำในประชากรที่มีลักษณะเปิดกว้างกว่าที่ใช้ในระยะที่ 2 และมีการเปรียบเทียบทางสถิติระหว่างวิธีการรักษาที่ทดสอบกับวิธีการรักษามาตรฐาน และ/หรือ ยาหลอก

4.1.2 หมายเหตุสำคัญสำหรับการทดสอบระยะที่ 1, 2 และ 3

การศึกษาระยะที่ 1 ในอาสาสมัครปกติมักไม่จำเป็นสำหรับยาสมุนไพรดั้งเดิม. สูตรตำรับยาที่ใช้ในขนาดดั้งเดิมในมนุษย์มาก่อนจำนวนมาก ย่อมให้ความมั่นใจพอสมควรว่า สูตรตำรับเหล่านี้สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในอาสาสมัครจำนวนน้อยที่มีการกำกับดูแลอย่างใกล้ชิดในการทดสอบระยะที่ 2

ควรระมัดระวังว่าจะไม่มีการสอบระยะที่ 3 ก่อนเวลาอันสมควร แต่จะกระทำต่อเมื่อได้ข้อมูลการปรับขนาดในการทดสอบระยะที่ 2 แล้วเท่านั้น. วัตถุประสงค์ของการทดสอบคลินิกคือ เพื่อประเมินวิธีการรักษาหนึ่งสำหรับภาวะทางคลินิกอย่างหนึ่ง. ข้อมูลทางบวก (หรือลบ) อาจนำไปสู่ข้อแนะนำให้ใช้ (หรือไม่ใช้) การรักษานั้น. การใช้สารทดสอบขนาดต่ำเกินควรซึ่งปลอดภัยแต่ไม่ได้ผล ไม่เป็นประโยชน์ต่อความต้องการของชุมชน. แม้ผลการทดสอบจะบ่งชี้ว่าขนาดที่ใช้ทดสอบนั้นเท่านั้นที่ไม่ได้ผล แต่ชุมชนอาจสรุปว่าทุกขนาดของวิธีการรักษาไม่ได้ผล และ

ผู้ป่วยก็จะปฏิเสธวิธีการรักษาที่อาจจะมีประโยชน์นั้น. การปฏิเสธวิธีการรักษาอย่างไม่เหมาะสม “เพราะมิได้ทำการทดสอบระยะที่ 2 ก่อนระยะที่ 3 และใช้ขนาดต่ำกว่าที่ควรในการทดสอบระยะที่ 3” เป็นสิ่งที่พบบ่อยในยาสมุนไพร

สำหรับผลิตภัณฑ์สมุนไพรบางชนิด อาจมีการวิจัยก่อนหน้าที่ได้กำหนดขนาดการรักษาที่เหมาะสมไว้แล้ว. แต่สำหรับกรณีอื่นๆ จำเป็นต้องมีการศึกษาเพื่อจัดขนาดในระยะที่ 2 ก่อนเริ่มศึกษาระยะที่ 3 ซึ่งใช้อาสาสมัครจำนวนมากว่ามาก. ดังนั้น ถ้าเอกสารวิชาการที่มี ไม่มีข้อมูลการจัดขนาดที่เชื่อถือได้ ผู้วิจัยควรทำการทดสอบระยะที่ 2 เพื่อให้ได้ข้อมูลเหล่านี้ก่อนในการศึกษาเพื่อจัดขนาด ผู้วิจัยควรปรึกษานักชีวสถิติ เช่น ในเรื่องตารางการจัดขนาดยา และตัดสินใจว่าขนาดใดที่เหมาะสมที่สุดสำหรับแก้ปัญหาโรคนั้นๆ เป็นการเฉพาะ

4.2 ข้อมูลที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบระยะที่ 2

แม้ข้อมูลจากประสบการณ์การใช้ในคนมาก่อนอาจทำให้มั่นใจในความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ แต่เป็นเรื่องสำคัญที่จะทวนสอบเรื่องความทนต่อยาของผู้ป่วยในระยะที่ 2. ทั้งการทบทวนวรรณกรรมและข้อเสนอในโครงร่างการวิจัยควรมุ่งให้มีการทบทวนค่าความปลอดภัยทางคลินิกอย่างสมบูรณ์. ตัวอย่างของค่าความปลอดภัยได้แก่

ระบบอวัยวะ	พารามิเตอร์ความปลอดภัย
ระบบประสาท	ไม่มีอาการทางระบบประสาท
ผิวหนัง	หลักฐานทางคลินิก ไม่พบปฏิกิริยาการแพ้
กล้ามเนื้อและกระดูก	ไม่มีข้ออักเสบหรือปวดกล้ามเนื้อ ค่าปกติของซีพีเค
ทางเดินอาหาร	หลักฐานทางคลินิกแสดงว่าทนยาได้
ตับ	ค่าปกติของ SGOT หรือ SGPT, Alkaline phosphatase, total bilirubin,
ระบบเอนโดไครน์ และเมแทบอลิซึม	ค่าปกติของ อัลบูมิน (albumin) หรือโปรตีน ทั้งหมด (total protein) กรดยูริก, กลูโคส, คอเลสเตอรอล, อะมิเลส หรือไลเปส, โซเดียม /โปแตสเซียม, แคลเซียม
หัวใจ และหลอดเลือด	คลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ ความดันโลหิตปกติ
การสร้างเลือด	ค่าการตรวจเลือดรวมปกติ
เพิ่มเติม	มีการตรวจเพิ่มเติมอย่างกว้างขวางในอวัยวะ หรือระบบที่อาจมีผลเป็นการจำเพาะจาก ผลิตภัณฑ์ที่ทดสอบ

4.3 ข้อมูลที่จำเป็นเพื่อสนับสนุนการทดสอบระยะที่ 3

- ข้อมูลความปลอดภัยตามข้อ 4.2 ถ้าประชากรที่เป็นอาสาสมัครมีลักษณะเปิดกว้างกว่า เมื่อเทียบกับประชากรในการทดสอบก่อนหน้านั้น ข้อมูลความปลอดภัยที่ได้จากกลุ่มประชากรที่มีลักษณะจำกัดกว่าในการทดสอบก่อนหน้า อาจหรืออาจไม่สามารถนำไปใช้กับกลุ่มประชากรที่มีลักษณะเปิดกว้างกว่าในการทดสอบระยะที่ 3. ควรมีการแสดงเหตุผลที่บ่งชี้ว่าผลิตภัณฑ์นั้นน่าจะปลอดภัยสำหรับกลุ่มประชากรที่เปิดกว้างกว่านั้น และในโครงการวิจัยระยะที่ 3 ควรมีการทดสอบค่าความปลอดภัยซ้ำ. อีกเหตุผลหนึ่งที่ทำให้มีการทดสอบค่าความปลอดภัยซ้ำในการทดสอบระยะที่ 3 คือการมีโอกาสมากกว่าที่จะพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบากในจำนวนคนไข้ที่มากกว่า ในระยะที่ 3
- ข้อมูลประสิทธิศักร์เบื้องต้นจากการทดสอบระยะที่ 2
- หลักฐานจากการทดสอบจัดขนาดที่บ่งชี้ว่าขนาดที่เลือกน่าจะเป็นขนาดที่เหมาะสมทั้งในด้านความปลอดภัยและประสิทธิศักร์

5. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมในการทดสอบทางคลินิก บอบพลิตภัณฑ์สมุนไพร

จะต้องใช้หลักจริยธรรมพื้นฐานสำหรับอาสาสมัครวิจัยในมนุษย์เช่นเดียวกับดำรับยาสมุนไพรและการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์เหล่านี้. จะต้องได้รับการยินยอมจากอาสาสมัคร การคัดเลือกอาสาสมัครจะต้องมีความเท่าเทียม ความเสี่ยงและประโยชน์จะต้องมีการชั่งน้ำหนัก และจะต้องเป็นผลดีต่อผู้ที่อาจเป็นอาสาสมัคร รวมทั้งการออกแบบการทดลองจะต้องถูกต้อง

ข้อห่วงใยที่จำเพาะต่อเรื่องการทดสอบผลิตภัณฑ์สมุนไพร ได้แก่ :

- การปลอมปน (มีการบันทึกไว้หรือไม่)
- ปฏิกริยาระหว่างตำรับยาสมุนไพรกับยาอื่น ซึ่งโดยทั่วไปมักไม่รู้มาก่อน (เป็นเรื่องเข้าใจยากมาก)
- ข้อมูลพิษวิทยาเกี่ยวกับระบบสืบพันธุ์และอวัยวะ (อาจมีน้อยมาก)
- การหาขนาดก่อนหน้านั้น (มักจะไม่สามารถ)

ความไม่แน่นอนในเรื่องเหล่านี้ จะต้องเปิดเผยต่อผู้เกี่ยวข้องทั้งหมด โดยเฉพาะในระหว่างการขอความยินยอม

ในหลายส่วนของโลก ความเชื่ออันแรงกล้าว่ายาสมุนไพรมีประโยชน์และปลอดภัยอาจทำให้เกิดอคติ ซึ่งสามารถลดลงให้เหลือน้อยที่สุดโดยต้องพิจารณาอย่างรอบคอบเรื่องการออกแบบการศึกษา และการใช้กลุ่มเปรียบเทียบที่เหมาะสม. กรณีที่เป็นไปได้ ชุมชนที่เป็นต้นตอของยาที่ทดสอบ ควรได้รับการปรึกษา ระหว่างทำการวิจัย และผลประโยชน์จากการวิจัยควรได้มีการแบ่งปันให้แก่ชุมชนนั้น

เช่นเดียวกับการวิจัยชนิดอื่น นักวิจัยที่ได้รับการศึกษาอบรมมาอย่างดีและมีจริยธรรมคือหลักประกันที่ดีที่สุดที่จะดูแลความปลอดภัยของผู้ป่วยในโครงการวิจัย. ดังนั้นจะต้องมีการเลือกแพทย์ที่มีประสบการณ์เป็นผู้วิจัย เพื่อประกันว่าจะมีการตรวจพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ หรืออาการที่ทำให้ผู้ป่วยแย่ลงได้อย่างทันทั่วทั้งที่ และให้การรักษาอย่างเหมาะสม

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยจะต้องมีทัศนคติที่เคร่งครัดต่อการศึกษาสมุนไพร เช่นเดียวกับที่ปฏิบัติต่อโครงการวิจัยยาปัจจุบัน

ภาคผนวก 2 นิยามศัพท์สำคัญ

วัตถุดิบสมุนไพร

สารที่ได้จากพืชโดยการสกัด หรือวิธีการทางกายภาพต่างๆ หรือกระบวนการอื่นบางอย่าง

ผลิตภัณฑ์สมุนไพร

วัตถุดิบสมุนไพรที่ใช้ในอาสาสมัครวิจัย

ไวพจน์ของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

ตำรับสมุนไพร, โอสถสมุนไพร, ยาสมุนไพร, ยาจากพืช

ตัวยาสัญญา (เอพีไอ)

ส่วนประกอบทางเคมีที่ทำให้เกิดประสิทธิศักดิ์ หรือผลทางการรักษาอื่นๆ ของวัตถุดิบสมุนไพร หรือผลิตภัณฑ์สมุนไพร

เคมี-การผลิต-การควบคุม(ซีเอ็มซี)

กระบวนการทางเคมีและการผลิต และการควบคุมกระบวนการเหล่านี้ ซึ่งใช้ในการสร้างวัตถุดิบสมุนไพรและผลิตภัณฑ์สมุนไพร

หลักเกณฑ์วิธีการผลิตที่ดี (จีเอ็มพี)

ชุดของมาตรฐานที่ประกันว่ากรรมวิธีซีเอ็มซีได้กระทำไปอย่างดีที่สุดที่พึงกระทำได้

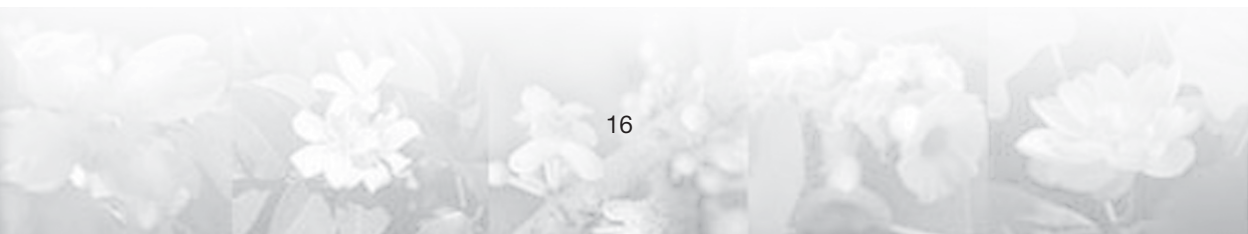
หลักเกณฑ์วิธีการวิจัยทางคลินิกที่ดี (จีซีพี)

ชุดของมาตรฐานที่ประกันว่ากรรมวิธีการวิจัยทางคลินิกได้กระทำไปอย่างดีที่สุดที่พึงกระทำได้

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

ต้นฉบับภาษาอังกฤษ

16 หน้าว่าง



1. | INTRODUCTION

Herbal and other traditional pharmacologic therapies are in widespread use throughout the world. Such widespread use suggests, but does not assure, that traditional medicines have a favourable risk-benefit ratio. Rather, traditional medicines may be regarded as a rich source of potentially attractive therapies. The actual benefits and risks remain to be evaluated by clinical trials supported and conducted according to the principles of modern clinical science.

Justification for a clinical trial of a conventional drug involves four sets of issues: chemical-manufacturing-control (CMC) issues, non-clinical issues, clinical issues, and ethical issues. Two unique characteristics of herbal products are that they are multi-component mixtures, and that substantial prior human use precedes their formal investigation. These features have important ramifications for CMC, non-clinical, clinical, and ethical issues.

International organizations and national authorities have published statements for supporting clinical trials of herbal products, in which the justification required for conventional drugs has been adapted to the particular case of traditional medicines.

These statements tend to be broad in their coverage, very detailed, and often out of date. In addition, national statements focus on the regulatory requirements and languages of individual countries. There is a need for an international organization such as WHO-TDR to issue clear and concise recommendations for the data needed to support clinical trials in which herbal products are evaluated for diagnosis or treatment of diseases.

The target audience for these recommendations is primarily the community of clinical investigators wishing to evaluate the benefits and risks of herbal products. The secondary audience is national regulatory authorities. The following recommendations are written in broad terms so as to be useful for clinical investigators as well as to be compatible with the global regulatory climate. It is hoped that these recommendations will lead to well supported clinical trials of traditional herbal products, approvable by national regulatory authorities, and thus lead to improved chances of determining which herbal products are effective and safe for clinical diseases.

2. | CHEMISTRY-MANUFACTURING-CONTROL (CMC) CONSIDERATIONS FOR HERBAL PRODUCTS

For conventional, chemically-defined drug products, general considerations are synthesis and/or purification of the active pharmaceutical ingredient (API), manufacturing of the product that is administered to the patient, and control of these processes so that the API and product are made reproducibly. Since herbal products are manufactured from plant material, these considerations have to be translated into terms appropriate to this plant source.

2.1. | Overview of CMC evidence needed to support clinical trials for herbal products

2.1.1. Unlike standard chemically-defined drugs, herbal products have often had substantial human use prior to clinical trial evaluation. To capitalize on the use of this information in protocols to evaluate these products, it is important that the chemistry, manufacturing, and control of the product to be used mimics that for the traditionally-used formulation.

2.1.2. Also unlike conventional drugs, herbal products are mixtures of at least partially uncharacterized constituents. It is postulated that being a mixture provides a therapeutic advantage, in that unknown constituents may combine in an additive or synergistic fashion with known constituents to provide more efficacy than would be provided by the known constituent alone. Thus, evaluation of herbal products does not require attempts to purify the medicines down to known or otherwise single chemical constituents.

2.1.3. For herbal products, “analysis of the active pharmaceutical ingredient(s)” may be best approached by analysis of one or more hypothesized active ingredient(s), analysis of a chemical constituent that constitutes a sizable percentage of the total ingredients, and a chemical fingerprint of the total ingredients. The latter two analyses are surrogates for analysis of the unknown constituents that contribute to efficacy.

2.1.4. Specifications for acceptable values of analytic data should reflect the best available standards. For herbal products, variation of content from batch to batch may be an issue, and several analytical procedures may be needed to adequately quantify their constituents.

2.1.5. Because herbal products are sourced from plants, levels of contaminating herbicides and pesticides as well as toxic contaminations must particularly be addressed. The presence of adulterants should also be considered.

2.1.6. Many herbal medicines are in fact polyherbal. Plants may either be mixed before extraction or the extracts may be combined. In either case, information on each individual plant species used must be collected.

2.1.7. Herbal products intended for administration to humans are clinical trial materials, and they should therefore be made following the principles of GMP. Indeed, in many countries, the facilities have to have a current certificate of GMP.

2.2. | Information needed to support a clinical trial for a herbal product

2.2.1. Information on the herbal product proposed for phase 1/2 studies

Phase 1/2 trials are performed on few subjects under tight medical supervision. While details on specification and quality control of the product used for the trial are required, GMP standards for CMC processes may, in general, not be required at this stage.

HERBAL SUBSTANCE:

- description of the plant: genus, species (cultivar where appropriate); region(s) and country(ies) of origin; time of harvest; parts to be harvested
- plant processing: drying, mechanical disruption, solvent extraction (aqueous or organic solvents, others)
- analytical procedures
- specification
- storage conditions/shelf life.

HERBAL PRODUCT:

- amount of active ingredient
- list of excipients
- type of product (tablet, capsule, etc.) and its method of manufacture
- analysis of putative active ingredient(s) via chemical or biological parameters
- analysis of a sizeable chemical constituent (analytical marker compound)
- analysis via chemical fingerprint (analytical markers)
- analysis for lack of contamination by pesticides, herbicides, heavy metals, synthetic drug adulterants, microbials, toxins, etc.

- dissolution studies
- storage conditions and stability over the length of the trial
- specification against which a certificate of analysis can be assessed before the clinical trial material is released.

2.3. | Information on the herbal product proposed for phase 3 studies

Phase 3 trials are performed on large number of patients and are often carried out prior to registration and general use. Therefore, GMP standards are needed prior to phase 3 trials. In practice, this means performing generally the same procedures as for phase 1/2 trials, but more extensively and with more stringent oversight.

HERBAL SUBSTANCE:

- as above for phase 1/2 trials.

In addition:

- statement that the plant is cultivated according to Good Agricultural Practices or harvested according to Good Wildcrafting Practices
- reference batch.

HERBAL PRODUCT:

- as above for phase 1/2 trials.

In addition:

- environmental impact statement.

3. | NON-CLINICAL CONSIDERATIONS FOR HERBAL PRODUCTS

3.1. | Introduction: Information needed for a conventional drug

Non-clinical information generally needed to support a clinical investigation of a conventional drug consists of data on efficacy, toxicity, and pharmacokinetics.

Efficacy is demonstrated in enzyme/receptor assays, *in vitro*, and in animal models.

Toxicity is investigated:

- *in vitro* and in mice to assess genotoxicity
- *in vitro* to assess cytotoxicity
- in rodents to assess single-dose acute toxicity and maximum tolerated dose
- in one rodent model and one non-rodent model to investigate repeat dose (1, 3, 6, 9 months) toxicological effects
- in a rodent model and in the rabbit to assess reproductive toxicity
- in the rat to assess carcinogenicity.

Pharmacokinetic analyses relate to:

- absorption of the drug from the gut after e.g. oral dosing, or mobilization from the injection site after injection
- distribution of the API around the body
- rate of drug metabolism, the metabolic enzyme involved, and the nature of the metabolites produced.

3.2. | Information needed to support a clinical trial for a herbal product

3.2.1. Efficacy

It is recommended that the appropriate literature sources be searched for all available evidence on efficacy. Examples of such sources are medical and scientific journals, pharmacopeia, and articles on traditional medicines. Only if there are obvious gaps in the information or the total amount of data is insubstantial should it be necessary to perform new efficacy experiments.

3.2.2. Toxicology

It is imperative that the appropriate literature sources (as above) be reviewed for the toxicities of the herbal products in prior human experiences or existing animal data. The need for additional non-clinical studies prior to clinical trials depends on the following considerations:

- similarities between the new and old preparations, in terms of product characteristics, and usages in clinical settings.
- scale and exposure (dosage/duration) of the proposed new clinical studies.
- frequency and severity of any known toxicity.

Thus, in general, requirements for non-clinical studies may range from none for early phase, small, studies using the same preparations that have been used extensively and without known safety problems, to a complete set of conventional toxicology studies for relatively new products in large phase 3 trials. For many herbal products, certain non-clinical studies may be necessary but can be conducted concurrently with the proposed clinical trials.

3.2.3. Pharmacokinetics

It is technically difficult to work in this area as often the APIs are unknown and there are likely to be a large number present. Also, the dosing regimen needed for the clinical studies can be deduced from traditional methodology, rather than deduced from animal pharmacokinetics. Therefore non-clinical pharmacokinetics is not absolutely required.

4. | CLINICAL CONSIDERATIONS FOR HERBAL PRODUCTS

Good Clinical Practice should be applied in all stages of clinical trials to ensure that quality and ethical requirements for clinical studies are met. It is expected that a traditional practitioner familiar with the product proposed for investigation be an integral member of the protocol development team, where those traditional practitioners exist. For all clinical trials, biostatisticians should be consulted to ensure that the sample size is sufficient to satisfy the primary endpoint/objective.

4.1. | Introduction: Information needed for a standard intervention

Phase 1 studies are designed to determine safety associated with increasing doses in normal volunteers, as a precursor to phase 2 and phase 3 trials. In addition, phase 1 studies investigate toxicity and drug levels in states in which drug levels might be altered: the fed vs. the fasted state, in renal or hepatic impairment. Mechanisms of action are also investigated in phase 1.

Phase 2 studies evaluate the efficacy of a range of dosages in individuals with disease. Phase 2 studies typically start by evaluating the maximum tolerated dose determined in the prior phase 1 normal-volunteer studies. If this dose is effective, dose-ranging downwards would be investigated. If the phase 1 dose is ineffective, it is possible that higher doses will demonstrate efficacy and only mild intolerance, so dose-ranging upwards may be performed. Phase 2 dose-ranging studies utilize a relatively small number of patients per dosage group. Placebo and standard intervention groups may be included. If surrogate markers rather than disease endpoints are used in the phase 2 studies, it may be necessary to repeat dose-ranging in phase 3 trials with more valid disease endpoints.

Phase 3 studies are expanded trials of safety and efficacy. They are performed after preliminary evidence suggesting efficacy for the intervention has been obtained, and are intended to gather the additional information about efficacy and safety that is needed to evaluate the overall benefit-risk ratio of the intervention and to provide an adequate basis for general clinical use. Phase 3 studies usually include large numbers (several hundred to several thousand) of subjects, may involve human populations with broader entrance characteristics than were used in the phase 2 trials, and involve statistical comparison of the intervention to standard and/or placebo interventions.

4.1.1. Important note on phase 1, phase 2, and phase 3 trials

Phase 1 studies in normal volunteers are generally unnecessary for herbal traditional medicines. The substantial prior human use of traditional dose regimens of herbal medicines generally conveys reasonable confidence that these regimens can safely be administered to small numbers of carefully monitored clinical subjects in phase 2 trials.

Care should be taken that phase 3 trials are not undertaken prematurely, but are instituted only after dose-ranging phase 2 data are available. The purpose of a clinical trial is to evaluate an intervention for a clinical condition. Positive (or negative) data can lead to a recommendation to use (or not to use) the treatment. Use of a suboptimal dose that is safe but ineffective does not serve the needs of the community. Although the trial indicates only if the particular tested dose of the intervention was ineffective, the community may conclude that all doses of the intervention are ineffective, and patients will be denied possible benefits from the intervention. The inappropriate rejection of an intervention, “because phase 2 studies did not precede a phase 3 trial, and a suboptimal dose was used in the phase 3 trial”, is common for herbal medicines.

For some herbal products, there may exist previous research that has determined the optimum dose for a treatment. For others, dose-ranging phase 2 studies will need to be performed prior to beginning more extensive phase 3 studies. Therefore, if the scientific literature does not contain scientifically valid dose-ranging data, the investigator should first perform phase 2 trials to generate these data.

For dose-ranging studies, clinical investigators should consult biostatisticians for examples of dose-ranging schemes, and decide which scheme best fits the needs of the particular clinical problem.

4.2. | Information needed to support phase 2 trials

Although data from prior human experience may suggest confidence in the clinical safety of the product, it is important to verify tolerance in phase 2 trial patients. Both the literature review and the provisions in the protocol to be performed should focus on complete review of the clinical safety parameters. Examples of safety parameters are:

Organ system	Safety parameter
Neurological:	lack of neurologic symptoms
Skin:	clinical evidence of lack of allergic reactions
Musculoskeletal:	lack of arthritis or myalgias, normal values of CPK
Gastrointestinal:	clinical evidence of tolerability
Liver:	normal values of SGOT or SGPT, alkaline phosphatase, total bilirubin,
Kidney:	normal values of BUN or creatinine
Endocrine system and metabolism:	normal values of albumin or total protein, uric acid, glucose, cholesterol, amylase or lipase, sodium/potassium, calcium
Cardiovascular:	normal EKG and blood pressure
Haematopoietic:	normal values of complete blood count
Additionally:	more intensive investigation of any organ system likely to be particularly effected by the product

4.3. | Information needed to support phase 3 trials

- Safety data as in 4.2. If the population has broader entrance characteristics compared to the populations of prior trials, the favourable safety profile shown for constricted populations in prior trials may or may not convey to the broader populations in the phase 3 trials. Arguments that the product is likely to be safe in the broader population should be stated, and the phase 3 protocol should include re-testing of the safety parameters. Another reason to re-test safety parameters in phase 3 trials is the greater chance of identifying rare adverse events with the large number of patients used in phase 3.
- Preliminary efficacy data from phase 2 trials.
- Evidence from dose-ranging trials that the chosen dosing regimen is likely to be the optimum regimen with respect to safety and efficacy.

5. | ETHICAL CONSIDERATIONS IN CLINICAL TRIALS WITH HERBAL PRODUCTS

All of the fundamental ethical principles of human participation in research apply equally to herbal remedies and research involving these compounds. Consent must be obtained, subject selection must be equitable, risks and benefits must be weighed and must be favourable to the potential participant, and experimental design must be sound.

Concerns that particularly apply to clinical trials with herbal products include:

- Product adulteration (has it been documented?)
- Interactions between herbal remedies and other entities (rarely understood)
- Reproductive and organ toxicity data (may be minimal)
- Prior dose finding (likely to be incomplete).

The uncertainty in these areas must be clearly disclosed to all concerned, particularly during the informed consent process.

In many regions of the world, strong belief that herbal medicines will be beneficial and safe may introduce bias, which can be minimized by careful attention to study design including appropriate control groups. Where possible, the community from whom the medicine originates should be consulted during the course of the research, and the results and benefits of the research should be shared with this community.

As in other types of research, a well trained, ethical investigator is the best assurance of patient safety in research. Therefore, skilled clinicians should be chosen as investigators to assure prompt recognition and appropriate treatment of any observed adverse event or worsening of a pre-existing condition.

Ethics committees must apply the same vigilant attitude towards herbal studies as they do towards conventional treatment protocols.

APPENDIX 1 | LIST OF CONTRIBUTORS TO THIS DOCUMENT

Dr Jonathan Berman (Chair), Director, Office of Clinical and Regulatory Affairs, National Center for Complementary and Alternative Medicine, 6707 Democracy Blvd, Suite 401, Bethesda MD 20892, USA. Tel: +1 301 594 7105; Fax: +1 301 480 3621; E-mail: bermanjo@mail.nih.gov

Dr Francis Crawley (Principal Rapporteur), European Forum for Good Clinical Practice, Schoolbergenstraat 47, B-3010 Kessel-Lo, Belgium. Tel: + 31 16 3503 69; Fax: + 31 16 350 369; E-mail: fpc@pandora.be

Dr Vasantha Muthuswamy (Associate Rapporteur), Senior Deputy Director General & Chief, Division of Basic Medical Sciences, Indian Council of Medical Research, Post Box 4911, Ansari Nagar, New Delhi 110 029, India. Telefax: +91 11 26589791(O), 23092868(R); E-mail: muthuswamyv@icmr.delhi.nic.in or vasanthamuthuswamy@yahoo.co.uk

Dr Angela Bowen, President, Western Institutional Review Board (WIRB), 3535 Seventh Avenue, SW, Olympia, Washington 985002, USA. Tel: +1 360 252 2440; Fax: +1 360 252 2490; E-mail: abowen@wirb.com

Dr Shaw Chen, Associate Director for Special Product Review - Botanical Drug and Medical Officer, DHHS/FDA/CDER/OND/ODEV, CRP2 Room 103, Rockville MD 20850, USA. Tel: +1 301 827 2601; Fax: +1 301 827 2317; E-mail: shaw.chen@fda.hhs.gov

Dr Vichai Chokevivat, Director General, Department for Development of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry of Public Health, Tiwanond Road, Nonthaburi 11000, Thailand. Tel: +662 590 2603-4; Fax: +662. 590-2605; E-mail: vichai@health.moph.go.th

Prof Win Gutteridge, Consultant and Visiting Professor, LSHTM, 10 Soleoaks Drive, Sevenoaks, Kent, U.K. Tel: +44 1 732 454 923; E-mail: win.gutteridge@btopenworld.com

Dr Zhang Lei, Associate Professor and Head, Clinical Evaluation Group, Division of Traditional Medicine, Center for Drug Evaluation, State Food and Drug Administration, Jia-1 Fuxing Road, Beijing 100038, People's Republic of China. Tel: +8610-68585566-455; Mobile: 13911331089; E-mail: zhanglei37@sina.com

Ms Gugu Mahlangu, Director, Medicines Control Authority of Zimbabwe, P.O. Box UA 559, Union Avenue, Harare, Zimbabwe. Tel: 263 4 736981/5; Mobile 263 91 303 178; Fax: 263 4 736 980; E-mail: mcaz@africaonline.co.zw

Dr Jenny Mueller, Head, Clinical Research/Drug Safety Affairs, German Pharmaceutical Industry Association, Robert-Koch-Platz 4, 10115 Berlin, Germany. Tel: +49 30 279 09-1 14; Fax: +49 30 279 09- 3 14; E-mail: jmueller@bpi.de

WHO/TDR SECRETARIAT

Dr Juntra Karbwang, Clinical Coordinator, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), World Health Organization, Geneva, Switzerland. Tel: +41 22 791 3867; Fax: +41 22 791 4774; E-mail: karbwangi@who.int

Dr Vladimir Lepakhin, Assistant Director-General, Health Technology and Pharmaceuticals, World Health Organization, Geneva, Switzerland. Tel: +41 22 791 4417/4804/4035; E-mail: lepakhinv@who.int

Dr Robert Ridley, Director, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), World Health Organization, Geneva, Switzerland. Tel: +41 22 791 3803/3906; E-mail: ridleyr@who.int

APPENDIX 2 | GLOSSARY OF KEY TERMS

Herbal substance:

Material derived from the plant(s) by extraction, mechanical manipulation, or some other process.

Herbal product:

The herbal material administered to clinical subjects.

Herbal product synonyms:

Herbal remedy, herbal medicine, herbal drug, botanical drug.

Active pharmaceutical ingredient (API):

The chemical constituent that accounts for the efficacy or other therapeutic effect of the herbal substance or herbal product.

Chemistry-manufacturing-control (CMC):

The chemical and manufacturing processes, and the control of these processes, that are used to create the herbal substance and the herbal product.

Good Manufacturing Practices (GMP):

A set of standards that ensures that CMC procedures are performed as well as possible.

Good Clinical Practices (GCP):

A set of standards that ensures that clinical procedures are performed as well as possible.