

โครงการฝึกอบรมเชิงปฏิบัติการ "จริยธรรมการวิจัยในคน"

จัดโดย มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ร่วมกับ ชมรมจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทย
(FERCIT)

วันที่ 8 – 9 มิถุนายน 2560
ณ ห้องประชุมวิจิตร ศรีสุพรรณ ชั้น 3 อาคาร 2
คณะพยาบาลศาสตร์

เรื่อง

Ethical Consideration in
Alternative Medicine Study

ประเด็นจริยธรรมของการวิจัย
ด้านการแพทย์ทางเลือก

โสภิต ธรรมอารี

Introduction

☺ Use of “Traditional Medicine (TM)” has been tremendous expanded globally and has gained popularity.

☺ *The challenge is to ensure that TM is used properly.

☺ *Scientific research and evaluation of TM is increasingly needed to provide additional evidence of its safety and efficacy (**Reverse Research Strategy** จาก clinical > reverse pharmacology และ ศึกษาในหลาย aspects เช่น การศึกษาด้านมนุษยศาสตร์, สังคมศาสตร์, Anthropology มนุษยวิทยา, Ethnomedicine เวชกรรมชาติพันธุ์)

Definition

Traditional Medicine (TM)

Traditional Thai Medicine

(TTM: procedure-based and herbal)

Herbal Medicine (HM)

HM is a **plant-derived material** or **preparation** with therapeutic or other human health benefits which contains either **raw** or **processed ingredients** from one or more plants. In some traditions, materials of inorganic or animal origin may also be present.

Definition

Herbal Medicine may include

- **herbs** (root, stem, leaf, flower, fruit, seed)
- **herbal materials** (fresh juices, gums, fixed oils, essential oils, resins, etc.)
- **herbal preparations** : extraction, fractionation, or etc., also made by steeping, heating, alcoholic, honey, etc.
- **finished herbal products** : one herb or mixture
- **Active ingredients** : if unidentifiable, **whole herbal medicine** is considered as one active ingredient.

Principles and Guidelines for Evaluation of Traditional Medicine

Basic principles:

- Research and development should guarantee the “**safety** and **efficacy** as well as **quality control**” of the traditional procedure-based therapies and herbal medicines.
- The efficacy of TM should be evaluated in an integrated manner of both treatment types. As TM relies on a holistic approach.
- Knowledge and experience obtained through the long history of established practices should be respected.

Studies of Herbal Medicine*

Indigenous Formulas

- Observational study (for safety and efficacy, attitude)
 - Descriptive, Case series, Case control, Cohort
- Phase 2A clinical trial (MTD, maximum tolerated dose/
regimen)
- Phase 2B clinical trial (safety and efficacy)
- Post-marketing surveillance (Pharmacovigilance)

New Herbs / Formulas

- Preclinical (*in vitro* / *in vivo*)
- Phase I clinical trial
- Phase 2A clinical trial
- Phase 2B clinical trial
- Quasi-experiment (กึ่งทดลองในมนุษย์ กลุ่มควบคุมแบบอิสระ)

ข้อมูลของ National Regulatory Authority*

ข้อมูลที่ยย. มีไว้สำหรับสาธารณะ สามารถเข้าถึงได้

ตำรายา Traditional Thai Medicines

ตำรายา Traditional Thai Medicines.docx

ส่งเสริม แบ่งยาสมุนไพร หลักเกณฑ์พิจารณาขึ้น
ทะเบียน

ส่งเสริม แบ่งยาสมุนไพร.docx

Types of Herbal Medicine Thai Law

Types of Herbal Medicine Thai Law.docx

การควบคุมคุณภาพมาตรฐาน ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย

การควบคุมคุณภาพ ประสิทธิภาพ ปลอดภัย.docx

คู่มือยาแผนโบราณ002 คู่มือยาแผนโบราณ002.pdf

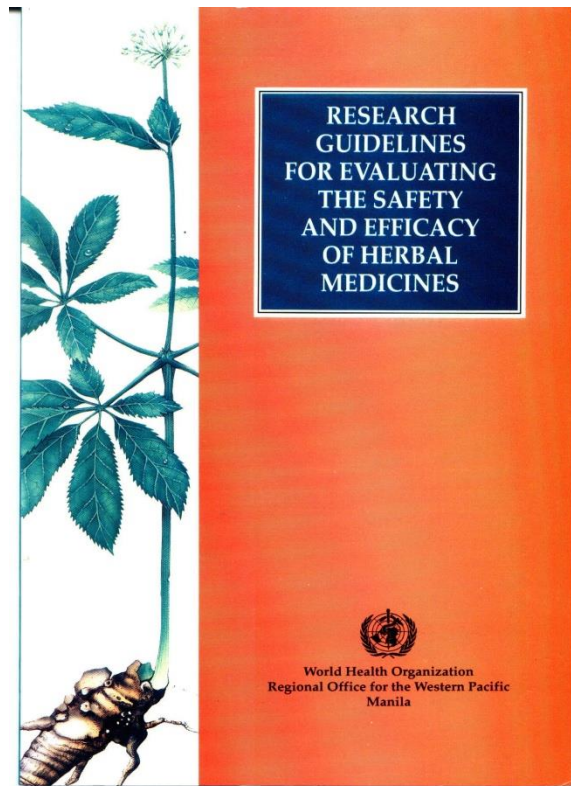
การวิจัยแพทย์แผนไทย การวิจัยแพทย์แผนไทย.docx

WHO Guidelines

- * **Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines, WHO 1993**
 - Guidelines for the Assessment of Herbal Medicines, WHO 1995
- * General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine, WHO 2000
- * **Operational Guidance: Information needed to support clinical trials of herbal products, WHO/TDR 2005**
 - Others e.g. WHO monograph on selected medicinal plants, others.

WHO Guidelines

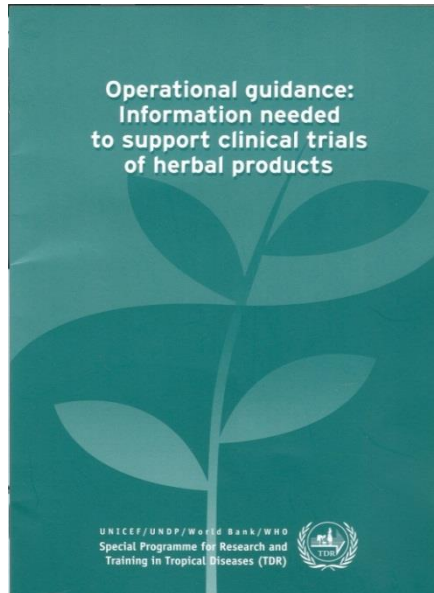
Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines (WHO 1993)



Ethical Considerations: Research on human medicines must be carried out in accordance with all relevant ethical guidelines (4 basic principles).



WHO Guidelines



Operational Guidance:
Information needed to
support clinical trials
of herbal products
(WHO/TDR 2005)

- Chemistry-Manufacturing-Control (CMC) Considerations for **Herbal Products**
- Non-Clinical Considerations for **Herbal Products**
- Clinical Considerations for **Herbal Products**
- **Ethical Considerations** in Clinical Trials with **Herbal Products**:

Case Study #1

ศึกษาผลการนวดไทยต่ออาการเคล็ดและปวดที่
คอและศีรษะ

Study Design: Experimental Research,
one arm, before and after assessment

Case Study #2

ประสิทธิผลของการใช้ขมิ้นชันร่วม (add on) ในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (Efficacy of Curcumin as combinatorial treatment for major depression)

Study Design: การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมได้รับยาหลอก (Placebo ผงแป้ง) ประเมินระดับอาการซึมเศร้า, ระดับอาการวิตกกังวล, ระดับความรุนแรงและการทุเลาของอาการจิตเวชโดยรวม, ความสามารถในการปฏิบัติหน้าที่โดยทั่วไป, คุณภาพชีวิตและความพึงพอใจในชีวิต, ประเมินผลข้างเคียงของยา, การประเมินทางห้องปฏิบัติการ

Case Study #3

การศึกษาแบบสุ่มและปกปิดสองทางเปรียบเทียบผลของการดื่มน้ำชากระเจียนกับยาหลอก ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงระดับอ่อน [Case study 3 ชากระเจียน.docx](#)

Study Design: การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม

ขนาดตัวอย่าง: 30 คน ชาชงกระเจียน (**ดอกกระเจียนแห้ง 100%**) 2.5 กรัม/ซอง ชาลงกระเจียนหลอก (**ใบชะมวงและฝาง**) 2.5 กรัม/ซอง ดื่มทุกวันๆละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์

Case Study #4

ศึกษาความปลอดภัยของยาเม็ดอมหญาดอกขาว
ในอาสาสมัครสุขภาพดี

รูปแบบการวิจัย: การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบสลับไขว้
(cross-over study) เว้นระยะห่างกัน 4 สัปดาห์ ใน
อาสาสมัครสุขภาพดี

1. อาสาสมัครใช้ยาอมหญาดอกขาวครั้งละ 1 เม็ด วันละ
3 ครั้งหลังอาหาร นาน 4 สัปดาห์
2. อาสาสมัคร ใช้ยาอมหญาดอกขาวครั้งละ 1 เม็ด ทุกๆ
2 ชั่วโมง รวมทั้งหมด 6 เม็ดต่อวัน นาน 4 สัปดาห์

ตรวจติดตามผลทางห้องปฏิบัติการ การตรวจทางกายและ
อาการแสดงทางคลินิก 1, 2, 4 สัปดาห์

Scientific Considerations

ประเด็นด้านวิทยาศาสตร์

Scientific Validity:

- Rationale and Literature Review
- Research Design & Methodology
- Inclusion/Exclusion criteria
- Sample size
- Procedure and massager, dosage form, regimen, route of administration
- Measurements
- Statistical Analysis

Ethical Considerations

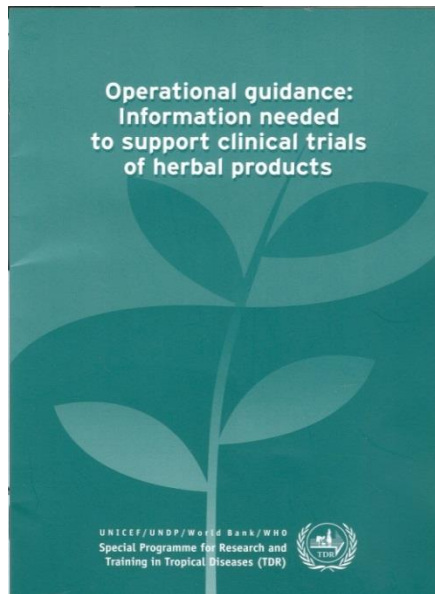
ประเด็นด้านจริยธรรม

Ethical Principles (Belmont Report)

- Respect for Persons
(informed consent, privacy, confidentiality, vulnerability)
- Beneficence or Non-maleficence
(risk/benefit assessment, favorable)
- Justice
(inclusion/exclusion, randomization)

All of the fundamental ethical principles of human participation in research apply equally to herbal remedies and research involving these compounds (consent, equity, favorable risks/benefits, experimental design must be sound).

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



- Chemistry-Manufacturing-Control (CMC) Considerations for **Herbal Products**
- Non-Clinical Considerations for **Herbal Products**
- Clinical Considerations for **Herbal Products**
- **Ethical Considerations in Clinical Trials with Herbal Products**

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

Chemistry-Manufacturing-Control (CMC) Considerations for Herbal Products

1. CMC of Herbal Product to be evaluated mimics that for the traditionally-used formulation. Evaluation of Herbal Products does not require purification to known or single chemical constituent.
2. **Phase 1/2 trials**, details on specification and quality control of the product used are required, *GMP standards* for CMC processes may not required at this stage.

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

Chemistry-Manufacturing-Control (CMC) **Considerations for Herbal Products**

Information on herbal substance and herbal product must be described [genus, spp., region and country of origin, time of harvest,solvent extraction, analytical procedures, amount of active ingredient, chemical fingerprint (analytical markers), lack of contamination, etc.]

3. Phase 3 trials, GMP standards are needed.

Information on herbal substance and herbal product are the same as for phase 1/2, but more stringent. GAP, GHP reference batch and environmental impact statement are required in addition.

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

Non-Clinical Considerations for **Herbal Products**

1. Efficacy information searched from literature sources is recommended. If information is insubstantial it is necessary to perform new efficacy experiments.
2. Toxicities of the herbal products in prior human experiences or existing animal data searched from literature sources is recommended. Consider whether additional non-clinical studies are needed.
3. Pharmacokinetics studies are technically difficult to conduct. Also, the dosing regimen can be deduced from traditional methodology. Therefore, **non-clinical PK is not absolutely required.**

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

Clinical Considerations for Herbal Products

Phase 1 studies in **normal volunteers** are generally unnecessary for herbal traditional medicines. Traditional dose regimens of herbal medicines conveys reasonable confidence that these regimens can safely be administered to **small number** of carefully monitored clinical **subjects** in **Phase 2 trials**.

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 safety parameters (CNS, skin, musculoskeletal, GI, liver, kidney, CVS, hematology)

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

Clinical Considerations for **Herbal Products**

Phase 3 trials should be undertaken only after dose-ranging phase 2 data are available.

Inappropriate rejection of herbal medicines in phase 3 trial is owing to phase 2 studies did not precede a phase 3 trial and a suboptimal dose was used in phase 3 trial.

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

Ethical Considerations in Clinical Trials **with Herbal Products**

- Apply the fundamental ethical principles. **All research involving human subjects** should be conducted in accordance with ethical principles contained in the **Declaration of Helsinki, three basic ethical principles** (Belmont Report), **laws and regulations of the country**, whichever represents the greater protection for subjects.

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

Ethical Considerations in Clinical Trials with Herbal Products

- A well trained, ethical investigator is the best assurance of patient safety in research.
- Skilled clinicians should be chosen as investigator to assure prompt recognition and appropriate treatment of any observed AE or worsening of a pre-existing condition.

ประเด็นที่ผู้วิจัยต้องให้ข้อมูล
ประเด็นที่ REC ต้องพิจารณา

Case#1 : ประเด็นที่ต้องพิจารณา

1. การนวดไทย วิธีการเป็นอย่างไร
2. หลักฐานที่มีเกี่ยวกับ efficacy และ safety
2. ใครเป็นผู้นวด มีความชำนาญหรือไม่
3. Scientific Validity (*Research Design, I/E, etc. sample size, methodology*)
4. อัตราส่วน Risk/Benefit รับได้หรือไม่
(favorable)

Case Studies #2, 3 &4

ประเด็นที่ต้องพิจารณา

1. Rationale
2. Intervention (curcumin/ขมิ้นชัน, น้ำชากระเจียน/น้ำกระเจียน, หญ้าดอกขาว) มีการควบคุมด้านคุณภาพอย่างไร (CMC)
3. Safety information (ข้อมูลการใช้มายาวนาน/ข้อมูลการศึกษา preclinical)
4. มีการศึกษาในคนมาก่อนหรือไม่ (phase I clinical trial is safety study, appropriate dose, **MTD = maximum tolerated dose**)
5. Dosage regimen ขนาดที่ใช้มีที่มาหรือไม่ อ้างอิงจากข้อมูลใด
6. Placebo เหมาะสมหรือไม่ (สุ่มและปกปิด 2 ทาง)

ปัญหาที่พบบ่อย

Protocol

1. Rationale มีเหตุผลไม่เพียงพอ ไม่ justify
2. การทบทวนวรรณกรรมไม่เพียงพอ
3. ผู้วิจัยไม่ให้ข้อมูลด้านการควบคุมคุณภาพ*
4. ผู้วิจัยไม่ประเมินความเสี่ยงอย่างเพียงพอ, เปลี่ยนแปลงจากวิธีดั้งเดิม
5. ขาดข้อมูลด้านความปลอดภัย หรือ toxicological studies สำหรับยาสมุนไพรที่ไม่มีประวัติการใช้ยาวนาน
6. Research design เป็น RCT, double-blind กลุ่มควบคุมด้วย placebo จะเตรียม placebo อย่างไร

ปัญหาที่พบบ่อย

7. ไม่ระบุงการเข้าถึงกลุ่มประชากรที่จะเชิญเป็นอาสาสมัคร
8. ขั้นตอนวิธีดำเนินการวิจัยไม่มี **informed consent process** ก่อนการทำ screening
9. เขียน “ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม” ไม่ถูกต้อง (ต้องเขียนว่าหลักจริยธรรมแต่ละข้อ ผู้วิจัยจะปฏิบัติอย่างไร)
10. แสดงตารางการบริหารงานวิจัย ขั้นตอนการทดลอง/เก็บข้อมูล เป็นเวลาที่โครงร่างการวิจัยยังไม่ได้รับการรับรองจาก EC

Q & A

Thank You for Your Attention

