



การวิจัยทางคลินิกและการขึ้นทะเบียนยา Clinical Trial and Drug Registration

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง 1010-1-000-002-09-2564

จำนวน 2.0 หน่วยกิต

วันที่รับรอง: 7 กันยายน 2564

วันที่หมดอายุ: 6 กันยายน 2565

โดย อ.ภก.เกียรติศักดิ์ ภาติ, ภก.พัชกรกรร เพ็ญงาม

กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

*ติดต่อผู้พิมพ์ กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

85 ถ.สกลมารุค ต.เมืองศรีไค อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190 E-mail: kiattisak.p@ubu.ac.th

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้เภสัชกรได้ทราบถึงหลักการพื้นฐานเกี่ยวกับการวิจัยทางคลินิก
2. เพื่อให้เภสัชกรสามารถอธิบายถึงแนวทางปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี
3. เพื่อให้เภสัชกรเข้าใจหลักการพื้นฐานในการขึ้นทะเบียนยา และการติดตามความปลอดภัยในการใช้ยา

บทคัดย่อ

ก่อนที่ยาหรือเภสัชภัณฑ์จะได้รับการขึ้นทะเบียนยา จะต้องมีการศึกษาวิจัยในมนุษย์เพื่อแสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเภสัชภัณฑ์ดังกล่าว การศึกษาวิจัยในมนุษย์จะต้องยึดหลักเกณฑ์หรือแนวทางในการปฏิบัติงาน ที่เรียกว่า แนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (good clinical practice, GCP) ซึ่งจะบอกถึงหลักจริยธรรม การออกแบบงานวิจัย การดำเนินการวิจัย การวิเคราะห์และการรายงานผลการวิจัย จากนั้นยาหรือเภสัชภัณฑ์ดังกล่าวจึงจะสามารถไปขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และยื่นเอกสารต่าง ๆ ตาม ASEAN Common Technical Document (ACTD) guideline เพื่อขอขึ้นทะเบียนยาเพื่อใช้ในมนุษย์ต่อไป

คำสำคัญ การวิจัยทางคลินิก, การขึ้นทะเบียนยา, การติดตามความปลอดภัยในการใช้ยา

Abstract

Prior to approval of a new pharmaceutical product, clinical trials on the drug's efficacy and safety need to be completed. Clinical trial required to follow a standard guideline known as the Good Clinical Practice (GCP) guideline, which describes ethical principles for the design, conduct, recording, analysis and reporting of trials. Then, the pharmaceutical products will be able to apply for a new drug registration with the Food and Drug Administration of Thailand (Thai FDA). The submit document must comply to the ASEAN Common Technical Dossier (ACTD) for the registration of pharmaceuticals for human use.

Keywords clinical trial, drug registration, pharmacovigilance



บทนำ

ในปัจจุบัน การคิดค้นยาใหม่ (New drug) ไม่ว่าจะเป็นยาในรูปแบบใหม่ การนำส่งยาในรูปแบบใหม่ หรือการพัฒนาตำรับยาผสมที่มีตัวยามากกว่าหรือเท่ากับ 2 ตัว ได้มีการคิดค้นและพัฒนาเพิ่มมากขึ้น จำเป็นต้องมีการศึกษาในหลอดทดลองหรือในสัตว์ทดลองก่อนจะทำการศึกษาในมนุษย์ หรือเรียกว่า การทดลองก่อนการศึกษาในมนุษย์ (Preclinical studies) เพื่อที่จะศึกษาฤทธิ์การรักษา (Pharmacological studies) ศึกษาความเป็นพิษ (Toxicology studies) รวมไปถึงการศึกษาทางด้านเคมีทางยา เช่น การจับกับของยากับตัวรับ (Receptor binding site study) และเพื่อศึกษาโครงสร้างของตัวยาที่สัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ (Structure activity relationship) จากนั้นเมื่อผ่านการศึกษาในระยะการทดลองก่อนการศึกษาในมนุษย์แล้ว จึงจะสามารถนำผลิตภัณฑ์ที่คาดว่าจะเป็ยยาหรือเภสัชภัณฑ์เหล่านั้นมาทำการศึกษาในมนุษย์ได้ หรือเรียกว่า การวิจัยทางคลินิก (Clinical studies) (สำนักคณะกรรมการอาหารและยา, 2543)

2. การวิจัยทางคลินิก

การวิจัยทางคลินิกสามารถแบ่งการศึกษาออกได้เป็น 4 ระยะ ดังนี้

1. ระยะที่ 1 (Phase 1) จะทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี (Healthy volunteer) เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและขนาดยาที่เหมาะสม หลักสำคัญที่สุดคือ การศึกษาถึงความปลอดภัยในการใช้ยาดังกล่าว โดยจำเป็นที่จะต้องศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีในกลุ่มประชากรเล็ก ๆ และมีการควบคุมในการศึกษาอย่างมาก เนื่องจากเป็นการศึกษาการใช้ยาในมนุษย์ครั้งแรก จึงยังไม่ทราบถึงผลข้างเคียงที่รุนแรง และผลที่อาจจะเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้ยาจริง ซึ่งอาจจะทำให้ผู้ป่วยที่เป็นโรคนั้น มีอาการหนักหรือทรุดไปกว่าเดิมได้ แต่ก็มีข้อยกเว้นเกี่ยวกับการทดลองในระยะที่ 1 คือ ในยามะเร็ง (Cytotoxic drug) ที่จำเป็นต้องศึกษาในผู้ป่วยจริง เนื่องจากถ้าทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี ยาตัวนั้นที่มีฤทธิ์ทำลายเซลล์ อาจส่งผลให้อาสาสมัครสุขภาพดีป่วยหรือได้รับอันตรายจากยาได้

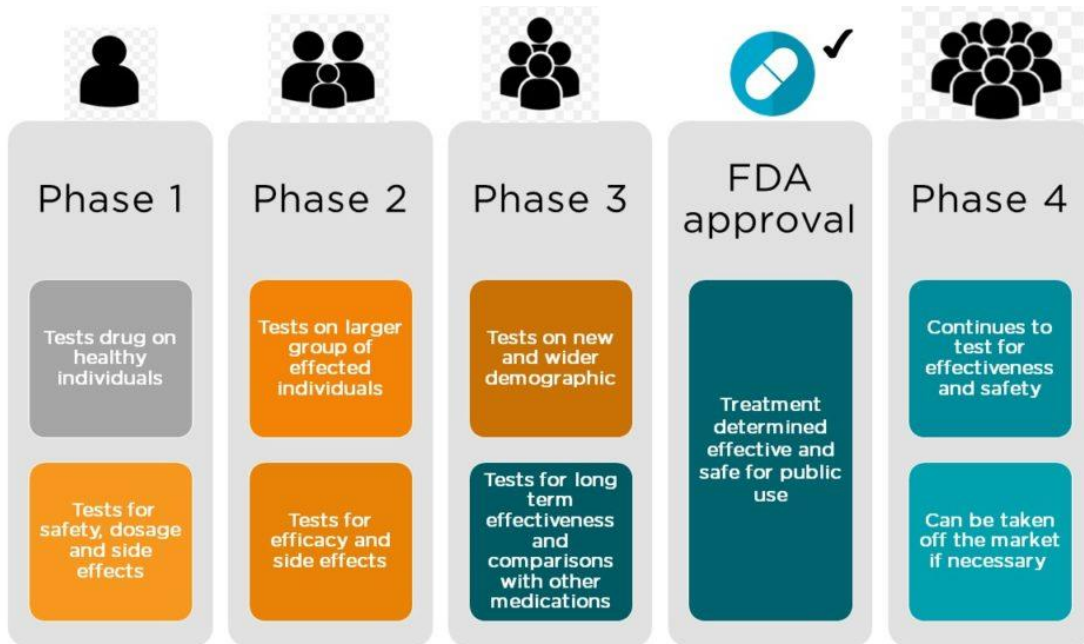
2. ระยะที่ 2 (Phase 2) เป็นระยะแรกที่มีการนำตัวยาใหม่ (New drug) มาใช้กับผู้ป่วยจริง ในกลุ่มประชากรขนาดเล็ก เพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลของยา ผลแทรกซ้อนหรือผลข้างเคียง (Side effects) เมื่อมีการใช้ยาในผู้ป่วยจริง โดยระยะเวลาในการศึกษา ระยะที่ 2 จะอยู่ที่ประมาณ 3 เดือน ถึง 2 ปี ขึ้นอยู่กับยาหรือผลของการรักษานั้น ๆ ว่าจะต้องมีการติดตามหรือต้องการผลของการรักษานานเท่าใด

3. ระยะที่ 3 (Phase 3) การศึกษาในระยะนี้จะเป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรที่เป็นโรคในกลุ่มที่ใหญ่ขึ้น ซึ่งอาจใช้อาสาสมัครมากกว่า 200 คน หรือมากถึง 3,000 คน ขึ้นอยู่กับยาที่ใช้ในการศึกษา โดยจะเน้นไปที่ผลข้างเคียงหลังการใช้ยา แต่ก็ยังคงมีการติดตามถึงประสิทธิผลของการรักษา เมื่อจบการศึกษาในระยะที่ 3 ผู้วิจัย (Investigator) หรือผู้สนับสนุนงานวิจัย (Sponsor) จำเป็นที่จะต้องเตรียมเอกสารที่จะยื่นขอขึ้นทะเบียนเพื่อผลิตยาออกจำหน่ายในท้องตลาดกับหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ซึ่งในประเทศไทยนั้นนักวิจัยจะต้อง



เตรียมเอกสารเพื่อขึ้นทะเบียนที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เมื่อทำการขึ้นทะเบียนเรียบร้อยแล้ว จึงสามารถปล่อยยาออกสู่ท้องตลาด และทำการศึกษาในระยะสุดท้ายได้

4. ระยะที่ 4 (Phase 4: Post Marketing Studies) หรืออาจเรียกว่า การติดตามหลังจากการวางจำหน่าย ซึ่งจะทำการติดตามในกลุ่มประชากรที่มีการใช้ยาจริงมากขึ้น โดยติดตามถึงผลข้างเคียงของการใช้ยาที่เกิดขึ้น ไม่ว่าจะเป็นผลข้างเคียงเล็กน้อยจนไปถึงผลข้างเคียงที่อันตรายถึงชีวิต ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงถึงลำดับขั้นตอน กลุ่มตัวอย่าง และผลลัพธ์ของการศึกษาในแต่ละขั้นตอน

(ที่มา <https://nephcure.org/research/clinical-trial-faqs/>)

ดังนั้นการทำวิจัยทางคลินิกจึงเป็นสิ่งที่สำคัญมาก สำหรับการที่นำยาตัวหนึ่งไปขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยให้มีประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษา และความปลอดภัยในการใช้ยา ซึ่งการทำวิจัยทางคลินิกนั้น ผู้วิจัยหรือผู้ช่วยวิจัยทุกคนจำเป็นต้องปฏิบัติตามแนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice: GCP) (สำนักคณะกรรมการอาหารและยา, 2543)

3. แนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice: GCP)

แนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice: GCP) ที่เป็นมาตรฐานสากลทางด้านจริยธรรมและด้านวิชาการในการปฏิบัติงานการวิจัยทางคลินิก ซึ่งอ้างอิงตามหลักการแห่งคำประกาศเฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki) โดยวัตถุประสงค์หลักของ GCP มี 2 ข้อหลัก ๆ คือ

1. เคารพสิทธิ ความปลอดภัย และความเป็นอยู่ที่ดีของอาสาสมัคร
(Protect right, safety and well-being of human subjects)



2. เพื่อให้ได้ข้อมูลวิจัยที่แม่นยำ และน่าเชื่อถือ

(Ensure the integrity and credibility of clinical research/trial data)

นอกจากนี้ยังมีเกณฑ์มาตรฐานอื่น ๆ เช่น การปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (GCP) ของ International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH E6 (R2)) หรือ ICH-GCP ซึ่งเป็นมาตรฐานสากลด้านจริยธรรมและวิชาการสำหรับวางรูปแบบ และรายงานวิจัยทางคลินิก (Browne LH, 2016) โดยหลักการพื้นฐานของ ICH-GCP มี 13 ข้อ ดังนี้

1. ดำเนินการศึกษาตามหลักจริยธรรม ที่มีหลักพื้นฐานมาจากคำประกาศกรุงเฮลซิงกิ และสอดคล้องกับ GCP รวมไปถึงข้อบังคับที่เกี่ยวข้อง เช่น WHO-GCP, ISO 14155:2011, CIOMS, EU clinical trials, พระราชบัญญัติสุขภาพแห่งชาติ พระราชบัญญัติคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคล ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่องข้อกำหนดเกี่ยวกับการผลิตยาแผนปัจจุบันเพื่อการวิจัยทางคลินิก เป็นต้น
2. ก่อนเริ่มทำการวิจัย ควรประเมินความเสี่ยงอันตราย และความไม่สบายกายไม่สบายใจที่อาจจะเกิดขึ้น ควรชั่งน้ำหนักเปรียบเทียบกับผลประโยชน์จากอาสาสมัครและสังคมที่จะได้รับ ซึ่งการวิจัยจะสามารถดำเนินไปได้ เมื่อมีประโยชน์และเหตุผลสนับสนุนอย่างเพียงพอ
3. สิทธิ ความปลอดภัย และสุขภาพของอาสาสมัคร มีความสำคัญมากที่สุดในการพิจารณา และสำคัญเหนือกว่าประโยชน์ทางด้านวิทยาศาสตร์และคุณค่าต่อสังคม
4. ควรมีข้อมูลการศึกษาวิจัยในห้องปฏิบัติการหรือสัตว์ทดลอง และข้อมูลทางคลินิกเบื้องต้นของผลิตภัณฑ์ทดลองที่เพียงพอต่อการสนับสนุนเหตุผลของการศึกษาทดลองในมนุษย์
5. การศึกษาวิจัยทางคลินิกควรมีเหตุผลทางด้านวิทยาศาสตร์ที่ถูกต้องหรือเหมาะสม และระบุไว้ในโครงร่างวิจัยที่ประกอบด้วยรายละเอียดที่เขียนไว้อย่างชัดเจน
6. ดำเนินการวิจัยตามโครงร่างการวิจัยที่ได้รับการพิจารณาอนุมัติหรือความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย (International Review board/ Independent ethics committee, IRB/IEC)
7. ในการดูแลรักษาและการตัดสินใจทางการแพทย์ของอาสาสมัคร ควรอยู่ภายใต้ความรับผิดชอบของแพทย์ผู้ที่มีความรู้และคุณสมบัติที่เหมาะสม
8. ในกลุ่มผู้วิจัยแต่ละคนควรมีคุณสมบัติที่เหมาะสมกับงานที่ได้รับมอบหมาย โดยพิจารณาจากการศึกษา การฝึกอบรม และประสบการณ์
9. อาสาสมัครทุกคนควรแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยโดยอิสระ เป็นลายลักษณ์อักษร หลังได้รับข้อมูลก่อนเข้าร่วมงานวิจัย
10. ข้อมูลการวิจัย ควรมีการบันทึก การจัดการ และการจัดเก็บ ที่สามารถทำให้การวิเคราะห์ แผลผล การรายงานผลการวิจัยอย่างถูกต้องครบถ้วน เชื่อถือได้ และสามารถตรวจสอบความถูกต้องได้
11. เคารพและปกป้องความลับ และความเป็นส่วนตัวของข้อมูลที่สามารถระบุตัวตนของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัย และตามกฎหมายข้อบังคับที่เกี่ยวข้อง



12. การผลิต การจัดการ และการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ที่ศึกษาวิจัย ควรดำเนินการตามมาตรฐานคุณภาพ Good Manufacturing Practice (GMP) และควรใช้ผลิตภัณฑ์ที่ระบุในโครงสร้างวิจัยที่ได้รับอนุมัติจาก IRB/IEC
13. มีระบบและขั้นตอนการดำเนินการที่รับประกันคุณภาพทุกด้านที่จำเป็นของการศึกษาวิจัย โดยมีเป้าหมายเพื่อให้มั่นใจในการคุ้มครองปกป้องอาสาสมัคร และความถูกต้องเที่ยงตรงของข้อมูลผลการวิจัย

4. บทบาทและหน้าที่ของผู้วิจัยหรือผู้มีหน้าที่รับผิดชอบงานวิจัยทางคลินิก (Role of investigator)

เมื่อทราบถึงหลักการของ ICH-GCP หรือแนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี ซึ่งนักวิจัยและผู้ที่เกี่ยวข้องทุกคนจำเป็นต้องทราบ และต้องมีความเข้าใจเพื่อให้การวิจัยทางคลินิกได้ผลลัพธ์ออกมาที่ดี และอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการได้รับการคุ้มครองสิทธิ และความปลอดภัยตลอดระยะเวลาในการศึกษา ซึ่งผู้วิจัยถูกเรียกในภาษาอังกฤษว่า Investigator และหัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้วิจัยหลัก อาจเรียกได้ว่า Principal Investigator (PI) ซึ่งหมายถึงผู้ควบคุมกำกับดูแลงานวิจัยจนจบการศึกษา ผู้วิจัยหรือผู้มีหน้าที่รับผิดชอบงานวิจัยทางคลินิก หมายถึง ผู้ที่มีหน้าที่หลักในการรับผิดชอบ กำหนดหน้าที่กิจกรรมที่ทำโดยควรมีคุณสมบัติและลักษณะดังนี้

1. มีความรู้ และทักษะที่เหมาะสมในการที่จะดำเนินการโครงการวิจัย มีความเข้าใจในขั้นตอนโครงการวิจัย (Protocol) และผลิตภัณฑ์วิจัย (Investigational products/Intervention) กำกับดูแลการทำงานของทีมนักวิจัยและจัดให้มีขั้นตอนยืนยันความถูกต้อง
2. จัดหาอาสาสมัคร จัดสรรเวลา ทีมนักวิจัย สถานที่ อุปกรณ์ เครื่องมือในการวิจัย ให้มีความพร้อม
3. จัดหาแพทย์ที่มีคุณสมบัติเหมาะสม สามารถให้บริการทางการแพทย์ และเพียงพอในกรณีที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
4. จัดตั้ง ติดตาม และรายงานผล รวมไปถึงจัดทำรายงานผลลัพธ์การศึกษา ให้กับคณะกรรมการจริยธรรม (IRB/IEC) ทราบตลอดระยะเวลางานวิจัย
5. จะต้องดำเนินการตามโครงสร้างงานวิจัย (Protocol) ที่ได้รับการอนุมัติจาก IRB/IEC อย่างเคร่งครัด โดยเมื่อมีการเกิดเหตุเบี่ยงเบนไปจากโครงสร้าง (Protocol deviation) จะต้องรีบรายงานให้กับคณะกรรมการทราบ และมีการจัดการกับเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นดังกล่าว โดยสามารถใช้หลักการดังนี้
 - 1) ประเมินและแก้ไข (Corrective Action, CA)
 - 2) หาสาเหตุของปัญหา (Root Causes Analysis) และแก้ไขเพื่อป้องกันการเกิดขึ้นซ้ำ (Preventive Action, PA)
 - 3) บันทึก Protocol Deviation Log
 - 4) รายงาน IRB/IEC และ ผู้สนับสนุนงานวิจัย (Sponsor)



- 5) จัดทำการสุ่ม แยกกลุ่มทดลอง และกลุ่มเปรียบเทียบเพื่อลดอคติ โดยดำเนินการตามที่ระบุไว้ในโครงร่างวิจัย
- 6) กระบวนการทำงานต่าง ๆ ตลอดการวิจัยจำเป็นต้องมีลายลักษณ์อักษรประกอบ และต้องให้ความสำคัญในการตัดสินใจในการเข้าร่วมการทดลองของอาสาสมัคร รวมถึงมีการเซ็นชื่อและลงวันที่แสดงความยินยอมลงในเอกสารยินยอม (Informed Consent)
- 7) จัดทำรายงานอาการไม่พึงประสงค์ หรืออันตรายต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นระหว่างการศึกษา (Safety Report) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการเฝ้าระวัง และลดอันตรายระหว่างงานวิจัย โดยทำการประเมิน ดูแล และติดตามอาการ

นอกจากนี้จะต้องมีระบบการเก็บบันทึก และการรายงานผลที่สามารถยืนยันได้ ทั้งด้านคุณภาพของข้อมูล ความสมบูรณ์ของข้อมูล ความน่าเชื่อถือ และสามารถตรวจสอบได้ โดยสามารถใช้หลักการของ ALCOA เข้ามาช่วยในการจัดการกับความถูกต้องของข้อมูลและเอกสารงานวิจัยต้องเป็นความลับและเป็นส่วนตัว โดย Data integrity หมายถึง ข้อมูลที่มีความครบถ้วน สม่าเสมอ และมีความถูกต้องตลอดวงจรชีวิตของเอกสาร (Data life cycle) สามารถพิจารณาได้จากหลักการ ALCOA

- A – Attributable ระบุได้ว่าใครเป็นผู้สร้างข้อมูลขึ้นมา
- L – Legible อ่านออกและมีความถาวร สามารถเห็นได้หากมีการแก้ไข
- C – Contemporaneous บันทึกทันที ในขณะที่เกิดเหตุการณ์
- O – Original เป็นต้นฉบับดั้งเดิมหรือสำเนาได้รับการรับรอง
- A – Accurate ข้อมูลถูกต้องไม่มีความผิดพลาด (World Medical Association, 2001)

5. บทบาทและหน้าที่ของผู้สนับสนุนงานวิจัย (Role of sponsor)

ผู้สนับสนุนงานวิจัย อาจเป็นบริษัทภาครัฐหรือเอกชนที่มีหน้าที่เริ่มต้นหรือจัดตั้งการวิจัย สนับสนุนทุนวิจัย รวมถึงจัดหาผลิตภัณฑ์วิจัย โดยบทบาทและหน้าที่ของผู้สนับสนุนงานวิจัยมีดังนี้

1. จัดให้มีระบบจัดการคุณภาพตลอดทุกขั้นตอนของการวิจัย (Quality Management system) เช่น
 - การวิจัยดำเนินการตาม protocol, GCP, กฎหมายและข้อบังคับที่เกี่ยวข้อง
 - อาสาสมัครได้รับการคุ้มครองปกป้องสิทธิและความปลอดภัย
 - ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยมีคุณภาพและเชื่อถือได้
2. จัดให้มีระบบประกันคุณภาพและระบบควบคุมคุณภาพตลอดการศึกษา โดยจัดให้มีการตรวจสอบผู้วิจัยหรือการตรวจสอบตัวเอง (Audit) อย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้ได้ข้อมูลและผลลัพธ์ที่มีคุณภาพ



3. จัดการกับความเสี่ยงที่เกิดขึ้น หรือปัญหาที่เกิดขึ้นจากความผิดปกติไปจากโครงร่างงานวิจัยได้ โดยสามารถใช้หลักการบริหารความเสี่ยงต่าง ๆ เข้ามาช่วย ไม่ว่าจะเป็นการวิเคราะห์สาเหตุราก (Root Cause Analysis) หลักการแก้ไขเหตุการณ์และจัดการกับเหตุการณ์ (Corrective Action Preventive Action: CAPA)
4. จัดการรูปแบบ วิธีวิจัย และพัฒนาโครงร่างวิจัย เริ่มจากการออกแบบ แบบบันทึกและรายงาน ข้อมูล (Case report form) การบริหารข้อมูล การตรวจสอบคุณภาพข้อมูล (Data Quality/Data integrity) การปกป้องความลับของข้อมูล การจัดการกับเอกสาร รวมไปถึงการทำลายเอกสาร
5. รับผิดชอบในการคัดเลือก และดูแลการดำเนินการวิจัยของผู้วิจัย ประเมินผู้วิจัยและสถานที่ (Pre-site assessment) ก่อนเริ่มทำการวิจัย และติดตามตลอดช่วงทำวิจัย
6. จัดหาอาสาสมัคร สนับสนุนงบประมาณให้กับงานวิจัยให้เหมาะสม
7. ติดต่อ จัดการเอกสาร รวมถึงติดตามเอกสารที่เกี่ยวข้องกับองค์กรภาครัฐ เช่น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
8. จัดทำผลิตภัณฑ์วิจัย (Investigational products) ข้อมูลผลิตภัณฑ์ทั้งหมด คู่มือผู้วิจัย เอกสารกำกับยา วิธีการใช้ยา ข้อควรระวัง ข้อห้ามใช้ยา วิธีการเก็บรักษาและผลิตภัณฑ์วิจัย การจัดส่ง การควบคุม การผลิต ตลอดจนจัดส่งยาหรือผลิตภัณฑ์ให้เพียงพอ รวมทั้งตรวจสอบการใช้ยาและผลิตภัณฑ์การวิจัย
9. รวบรวมและประเมินข้อมูลความปลอดภัยตลอดระยะเวลาการศึกษา ประเมิน SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) รวบรวมความปลอดภัยใหม่ (Safety update) หรือ Periodic Safety Report
10. จัดทำรายงานผลลัพธ์ของการศึกษา (Final report) (นิมิตร มรกต, 2560)

6. บทบาทของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (Research ethic committee)

World Health Organization (WHO) ให้คำนิยามของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ว่า หมายถึงกลุ่มคนที่มีหน้าที่พิจารณา ตรวจสอบโครงร่างงานวิจัยทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์ จะคุ้มครองสิทธิของผู้เข้าร่วมงานวิจัย

Research ethics committee (also known as ethical review board (ERB), ethical review committee (ERC), human research ethics committee (HREC), institutional review board (IRB)): “Group of individuals who undertake the ethical review of research protocols involving humans, applying agreed ethical principles.” (WHO, 2009)

หน้าที่ความรับผิดชอบของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ได้แก่

พิจารณาโครงการวิจัยทั้งทางด้านวิทยาศาสตร์และด้านจริยธรรมก่อนเริ่มต้นและพิจารณาต่อเนื่องจนสิ้นสุดโครงการ พิจารณารายงานความปลอดภัย การเบี่ยงเบนที่อาจเกิดขึ้น ตรวจสอบการทำงานของ



สถานที่วิจัย (Site Inspection) และส่งเสริมจริยธรรมการวิจัย เช่น จัดการอบรม หลักจริยธรรมวิจัยเบื้องต้น
ในการวิจัย

องค์ประกอบของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ควรประกอบด้วย

1. คณะกรรมการ อย่างน้อย 5 คน
 - A. มี 1 คนที่ไม่ใช่บุคลากรสายวิทยาศาสตร์
 - B. มี 1 คนที่ไม่ได้ทำงานในสถาบันหรือสถานที่ที่คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยสังกัด
2. กรรมการที่ปรึกษา
3. ที่ปรึกษาอิสระ

คุณสมบัติของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย

- มีประสบการณ์ มีความรู้ความสามารถในด้านวิทยาศาสตร์ จริยธรรม และเต็มใจในการทำหน้าที่เป็นกรรมการด้วยความสมัครใจ
- ยินดีเปิดเผยชื่อ วุฒิการศึกษา อาชีพ และหน่วยงานที่สังกัดต่อที่สาธารณะ
- ผ่านการอบรมด้านจริยธรรมการวิจัย ICH-GCP
- ต้องมีการลงนามรักษาความลับที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย (นิมิตร มรกต, 2560)

7. อาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัย

อาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัย ตาม ICH-GCP สามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

1. อาสาสมัครกลุ่มปกติ (Normal group)
2. อาสาสมัครกลุ่มเปราะบาง (Vulnerability group)

โดยมีการให้คำนิยามว่า อาสาสมัครกลุ่มเปราะบาง หมายถึง บุคคลที่ซึ่งอาจถูกชักจูงให้เข้าร่วมการวิจัยทางคลินิกได้ง่าย ซึ่งหวังว่าจะได้รับผลประโยชน์จากการเข้าร่วมงานวิจัย หรือเป็นผู้ที่ตกลงเข้าร่วมงานวิจัยเพราะเกรงกลัวจะถูกกลั่นแกล้งจากผู้มีอำนาจเหนือกว่าหากปฏิเสธ เช่น นักศึกษาเข้าร่วมงานวิจัยของอาจารย์ตนเองเพราะเกรงกลัว หรือคนไข้ถูกแพทย์ประจำตัวชักจูงเนื่องจากอาจคิดว่าได้รับผลประโยชน์จากการศึกษา หรือคนยากไร้เข้าร่วมโครงการเพียงเพราะต้องการค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมโครงการ อาจนิยามออกได้เป็น 2 กลุ่มหลัก ๆ คือ บุคคลที่ขาดความสามารถในการตัดสินใจ ขาดวุฒิภาวะ และบุคคลที่ให้ความยินยอมได้แต่ไม่อิสระจริง นอกจากนี้ยังมีลักษณะของอาสาสมัครกลุ่มเปราะบางอิงตาม National Bioethics Advisory Commission (NBAC) ดังรายละเอียดในตารางที่ 1



ตารางที่ 1 ลักษณะของอาสาสมัครกลุ่มเปราะบางอิงตาม NBAC (นิมิตร มรกต, 2560)

ประเภท	ลักษณะ
Cognitive or Communicative Vulnerability	กลุ่มของอาสาสมัครที่ไม่สามารถเข้าใจข้อมูล หรือเข้าใจเนื้อหาได้ เช่น เด็กเล็ก ผู้ป่วยวิกฤต
Institutional Vulnerability	กลุ่มของอาสาสมัครที่ขาดอำนาจการตัดสินใจ เนื่องจากจำเป็นต้องยอมผู้บังคับบัญชา เช่น นักโทษ ทหารเกณฑ์
Deferential Vulnerability	กลุ่มอาสาสมัครเพราะความเกรงใจ เช่น อาจารย์ให้นักศึกษายินยอมเข้าร่วมงานวิจัย ผู้ปกครองให้คำยินยอมแทนบุตร
Medical Vulnerability	กลุ่มอาสาสมัครที่จำเป็นต้องร่วมการวิจัย เนื่องจากการเป็นโรคหรือการบาดเจ็บ
Economic Vulnerability	กลุ่มอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาเนื่องจากการด้อยโอกาส เช่น คนเร่ร่อนเข้าร่วมการศึกษาเพื่อหวังผลตอบแทนการเข้าร่วมโครงการ

8. กระบวนการขอความยินยอม (Informed consent)

กระบวนการขอความยินยอม คือ กระบวนการที่ยืนยันความสมัครใจของอาสาสมัครในการตัดสินใจเข้าร่วมโครงการวิจัย ภายหลังจากได้รับข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยอย่างละเอียด ซึ่งข้อมูลพื้นฐานที่ควรจะมีในเอกสารยินยอม ได้แก่

1. ข้อมูลที่ระบุว่าโครงการนี้เป็นโครงการวิจัยเกี่ยวกับเรื่องใด
2. จุดมุ่งหมายของโครงการวิจัย
3. การรักษาที่ให้ในการวิจัย และโอกาสที่อาสาสมัครจะได้รับการรักษาบางอย่างใดอย่างหนึ่งตามวิธีการสุ่ม
4. วิธีดำเนินการวิจัย
5. หน้าที่ความรับผิดชอบของอาสาสมัคร
6. ส่วนของโครงการวิจัยที่เป็นโครงการทดลอง
7. ความเสี่ยงหรือความไม่สบายที่อาจเกิดขึ้นได้
8. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับอย่างสมเหตุผล
9. วิธีดำเนินการหรือการรักษาที่เป็นทางเลือก
10. ค่าชดเชย และ/หรือการรักษาที่จะได้รับในกรณีเกิดอันตราย
11. การจ่ายค่าเสียเวลา ค่าเดินทางเป็นรายครั้ง
12. ค่าใช้จ่ายทั้งหมดตลอดโครงการ
13. ข้อความที่ระบุว่า การเข้าร่วมวิจัยของอาสาสมัครเป็นไปโดยความสมัครใจ และอาสาสมัครอาจจะปฏิเสธที่จะเข้าร่วมหรือถอนตัวออกจากการศึกษาได้ทุกขณะ โดยไม่มีความผิด หรือสูญเสียประโยชน์ที่อาสาสมัครพึงได้รับ



14. ข้อความที่ระบุว่า ผู้ตรวจสอบการวิจัย จะได้รับอนุญาตให้ตรวจสอบเวชระเบียนโดยไม่ละเมิดสิทธิ
15. ของอาสาสมัครในการรักษาความลับ
16. ข้อความที่ระบุว่า บันทึกที่ระบุข้อมูลส่วนตัวของอาสาสมัครจะได้รับการเก็บรักษาเป็นความลับ
17. บุคคลที่ติดต่อได้ในกรณีเกิดเหตุอันตราย ไม่ว่าจะเป็นผู้วิจัย หรือผู้สนับสนุนงานวิจัย
18. สภาพการณ์ หรือเหตุผลที่อาจเพิกถอนอาสาสมัครออกจากกรวิจัย
19. ระยะเวลาที่คาดว่าจะใช้ในการวิจัย
20. จำนวนอาสาสมัครที่คาดว่าจะใช้ในงานวิจัย

9. การขึ้นทะเบียนยา

เมื่อผู้วิจัยหรือผู้สนับสนุนงานวิจัยดำเนินการทำวิจัย เก็บข้อมูล วิเคราะห์ผล และรายงานผลการวิจัยจนครบระยะที่ 3 ของการศึกษา (Phase 3 study) ผู้สนับสนุนงานวิจัยจำเป็นต้องเตรียมเอกสารเพื่อขึ้นทะเบียนยากับหน่วยงานที่มีหน้าที่รับผิดชอบ สำหรับประเทศไทย หน่วยงานดังกล่าว คือ กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ซึ่งจะทำหน้าที่ในการรับขึ้นทะเบียนและรับตรวจเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการขึ้นทะเบียนยาใหม่เมื่อนักวิจัยทำวิจัยสำเร็จเรียบร้อยแล้ว

เอกสารที่จะนำไปยื่นแก่ อย. คือ เอกสารขึ้นทะเบียนยา โดยจะเรียกได้อีกอย่างหนึ่งว่า New Drug applicant โดยการขึ้นทะเบียนของยาในประเทศไทย จะแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภท คือ ยาใหม่ (New drug) ยาสามัญใหม่ (New generic drug) และยาสามัญ (Generic drug) โดยยาแต่ละประเภท มีรายละเอียดดังนี้

9.1 ยาใหม่ (New Drug)

มีการให้นิยามหรือการแบ่งกลุ่มไว้ ดังนี้

1. ยาที่ยังไม่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย
2. ยาที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีใหม่ มีการสังเคราะห์ขึ้นมาใหม่ รวมถึงการเปลี่ยนรูปของเกลือหรือรูปเอสเทอร์ของตัวยา (New chemical entities)
3. ยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ (New indication)
4. ยาที่เกิดจากยา 2 ตัวมารวมกัน ถึงแม้ว่า ยาแต่ละตัวนั้นจะมีการขึ้นทะเบียนไว้แล้ว (New combination)
5. ความแรง ขนาดของการใช้ที่เปลี่ยนแปลงไป (New dose/strength)
6. มีรูปแบบการให้ใหม่ แต่ต้องส่งผลถึงค่าชีวประสิทธิผล (Bioavailability) ของยา (New delivery system) ช่องทางการให้ยาใหม่ (New route of administration)

9.2 ยาสามัญใหม่ (New generic drug)

ยาหรือเภสัชภัณฑ์ที่มีตัวยาสำคัญ โดยความแรงและรูปแบบของยาเหมือนกับยาใหม่ที่เป็นต้นแบบซึ่งมีการขึ้นทะเบียนไว้แล้วตั้งแต่ปี พ.ศ 2534 เป็นต้นมา ทุกประการ



9.3 ยาสามัญ (Generic drug)

ยาที่มีตัวยาสำคัญ โดยความแรงและรูปแบบของยาเหมือนกับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วทุกประการ รวมไปถึงวิตามินและแร่ธาตุ ที่ไม่ได้บรรจุตัวยาสำคัญ

เมื่อขึ้นทะเบียนยากับ อย. เรียบร้อยแล้วจะได้เลขทะเบียนยา (Registration number) ซึ่งยาแต่ละตัวของแต่ละบริษัท ผู้ผลิตก็จะมีเพียงตัวเดียวเท่านั้น โดยความสำคัญของเลขทะเบียนยาจะสามารถบอกได้ว่า ยาตัวนี้ขึ้นทะเบียนเมื่อปี พ.ศ. ไต เป็นลำดับเท่าไรของปีนั้น และยังสามารถบอกได้อีกว่า มีตัวยาที่ชนิด เป็นยาที่ผลิตเองในประเทศหรือเป็นยาที่สั่งเข้ามาใช้ในประเทศ ซึ่งโครงสร้างของเลขทะเบียนยา คือ MN xx/yy (Z)

M: คือ จำนวนของตัวยาสำคัญในตำรับยา จะมีเพียง 1 และ 2 โดย

1 แสดงถึง มีตัวยาสำคัญเพียง 1 ตัว

2 แสดงถึง ตำรับนั้นเป็นตำรับยาผสม คือมีตัวยามากกว่าหรือเท่ากับ 2 ตัว

N: คือ ประเภทของยา ได้แก่ ยาแผนปัจจุบันและยาแผนโบราณ โดยมีรายละเอียดดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงสัญลักษณ์แทนประเภทของยา

ยาแผนปัจจุบัน	ยาแผนโบราณ
A คือ ยามนุษย์ผลิตภายในประเทศ	G คือ ยามนุษย์ผลิตภายในประเทศ
B คือ ยามนุษย์แบ่งบรรจุ	H คือ ยามนุษย์แบ่งบรรจุ
C คือ ยามนุษย์นำหรือสั่งเข้าฯ	K คือ ยามนุษย์นำหรือสั่งเข้าฯ
D คือ ยาสัตว์ผลิตภายในประเทศ	L คือ ยาสัตว์ผลิตภายในประเทศ
E คือ ยาสัตว์แบ่งบรรจุ	M คือ ยาสัตว์แบ่งบรรจุ
F คือ ยาสัตว์นำหรือสั่งเข้าฯ	N คือ ยาสัตว์นำหรือสั่งเข้าฯ

xx: ลำดับของตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนในปีนั้น

yy: ปี พ.ศ. ที่ยาตัวนั้นได้รับอนุญาตให้ขึ้นทะเบียน

(Z): ประเภทของการขึ้นทะเบียน ได้แก่ ยาทั่วไปและยาชีววัตถุ โดยมีรายละเอียดดังนี้

ตารางที่ 3 แสดงประเภทของยาที่ใช้ในการขึ้นทะเบียน

	ยาทั่วไป (Chemical Drug)	ยาชีววัตถุ (Biological Product)
ยาใหม่ที่มีเงื่อนไขในการใช้ (New Drug <u>with</u> Condition)	NC	NBC
ยาใหม่ (New Drug <u>without</u> Condition)	N	NB
ยาสามัญใหม่ (New Generic Drug)	NG	BF
ยาสามัญ (Generic Drug)	-	B



- 1A 34/56 หมายถึง ยาเดี่ยวแผนปัจจุบัน ผลิตในประเทศ ขึ้นทะเบียนเป็นลำดับที่ 34 ในปี 2556
- 2C 45/62 หมายถึง ยาผสมแผนปัจจุบัน นำเข้าจากต่างประเทศประเทศ ขึ้นทะเบียนเป็นลำดับที่ 45 ในปี 2562
- 1G 345/54 หมายถึง ยาเดี่ยวแผนโบราณผลิตในประเทศ ขึ้นทะเบียนเป็นลำดับที่ 345 ในปี 2554
- 1A 27/63 (B) หมายถึง ยาชีววัตถุเดี่ยวแผนปัจจุบันผลิตในประเทศ ขึ้นทะเบียนเป็นลำดับที่ 27 ในปี 2563

รูปที่ 2 ตัวอย่างของเลขทะเบียนยา

เมื่อยาใหม่ (New Drug) ได้รับการขึ้นทะเบียนเรียบร้อยแล้วจะต้องมีการติดตามความปลอดภัยในการใช้ยาต่ออย่างน้อย 2 ปี หรือเรียกว่า Safety Monitoring Program (SMP) ซึ่งจะจัดเป็นยาควบคุมพิเศษและขายได้ในสถานพยาบาลเท่านั้น โดยมีสัญลักษณ์รูปสามเหลี่ยม พร้อมตัวอักษรด้านในว่า “ต้องติดตาม” เมื่อผ่านไปครบ 2 ปี ถ้าไม่มีผลข้างเคียงที่อันตราย จึงจะสามารถปลดสัญลักษณ์ SMP ออกและสามารถขายได้ในร้านขายยาและจัดเป็นยาอันตรายทั่วไปได้

10. เอกสารและหลักฐานในการขึ้นทะเบียนยา

การยื่นคำขอขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทย จำเป็นต้องมีการเตรียมเอกสาร พร้อมหลักฐานประกอบในการขึ้นทะเบียน โดยชุดของเอกสารของประเทศไทย จะอิงตามเอกสาร ASEAN Harmonization for Pharmaceutical Products โดยเป็นความร่วมมือในกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ที่จะนำมาซึ่งความสามัคคีที่จะขับเคลื่อนเศรษฐกิจไปในทิศทางเดียวกัน เพื่อผลประโยชน์ร่วมกันในเวทีโลก การที่จะมีข้อตกลงเรื่องเศรษฐกิจร่วมกันได้นั้น ต้องลดความต่างเพื่อให้เกิดข้อตกลงร่วมกัน โดยจุดเริ่มต้นของการลดความต่างคือการลดการกีดกันทางการค้าระหว่างประเทศสมาชิก ASEAN เช่น การยกเลิกภาษีนำเข้ายา โดยข้อกำหนดด้านการขึ้นทะเบียนเป็นเรื่องที่ต้องจัดการให้เป็นทิศทางเดียวกันและเหมือนกัน โดยการรวมตัวเป็นตลาดร่วม นำไปสู่การเปิดเขตการค้าเสรีระหว่างประเทศและจัดการอุปสรรคที่ไม่ใช่ภาษี (Non-Tariff Barrier : NTB) เช่น ข้อกำหนดด้านการขึ้นทะเบียน ข้อกำหนดด้านระบบคุณภาพ ข้อกำหนดด้านระบบมาตรฐาน โคเวตาสินค้า

ดังนั้นเมื่อมีข้อกำหนดด้านระบบคุณภาพและข้อกำหนด การขึ้นทะเบียน ของประเทศในกลุ่มสมาชิกอาเซียน เมื่อการขึ้นทะเบียนยาได้รับการอนุมัติในประเทศสมาชิกแล้ว การนำเข้าหรือส่งออก เพื่อนำไปใช้ในเชิงพาณิชย์ จะมีความสะดวกและคล่องตัวมากยิ่งขึ้น ลดขั้นตอนในการขึ้นทะเบียนใหม่ในแต่ละประเทศ

1. ข้อกำหนดด้านระบบคุณภาพ (ASEAN Common Technical Requirement: ACTR) เป็นข้อกำหนดที่สร้างขึ้นเพื่อให้มั่นใจในคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยจากการใช้ยา เช่น

- ASEAN BA/BE Guideline
- ASEAN Validation Analytical Guideline



- ICH-Safety Guideline
- ICH-Efficacy Guideline

2. ข้อกำหนดด้านการขึ้นทะเบียน (ASEAN Common Technical Document : ACTD) คือ ชุดเอกสารมาตรฐานในการขึ้นทะเบียนยา ประกอบด้วยทั้งหมด 4 ส่วน

ส่วนที่ 1 Administrative data and product information [1]

ข้อมูลทั่วไปของผลิตภัณฑ์ หลักฐานทางกฎหมายต่างๆ ใบอนุญาต GMP certificate ฉลาก เอกสารกำกับยา

ส่วนที่ 2 Quality document [2]

เอกสารด้านคุณภาพของตัวยา ซึ่งเป็นส่วนหลักของหลักฐานการขึ้นทะเบียนยา โดยในส่วนนี้จะแบ่งออก 2 หัวข้อหลัก คือ Drug Substance [S] จะบอกถึงคุณลักษณะ คุณสมบัติของตัวยาสำคัญ และ Drug Product [P] บอกถึงคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ส่วนประกอบในตำรับ การเก็บรักษาผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ส่วนที่ 3 Non - Clinical Document [3]

การศึกษาในระยะก่อนการศึกษาในมนุษย์ การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา การศึกษาความเป็นพิษ การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ในสัตว์ทดลอง การหาขนาดยาที่เหมาะสม

ส่วนที่ 4 Clinical Document [4]

การศึกษาการทดลองในมนุษย์ (Clinical trial) โดยรวมข้อมูลตั้งแต่การศึกษาระยะที่ 1 ถึง 4

โดยในการยื่นเอกสารขึ้นทะเบียนยาใหม่ (New drug) จำเป็นต้องยื่นเอกสารครบทั้ง 4 ส่วน แต่ถ้าเป็นยาสามัญใหม่ (New generic drug) หรือยาสามัญ (Generic drug) จะยื่นเอกสารเพียงแค่ 2 ส่วน คือ ส่วนข้อมูลทั่วไป [1] และส่วนข้อมูลของผลิตภัณฑ์ [2] โดยที่ส่วนที่ [3] และ [4] ไม่จำเป็นต้องศึกษา แต่จะต้องยื่นเอกสารการศึกษาความเท่าเทียมของตัวยา ว่าตัวยามีความเท่าเทียมกับตัวยาดั้งเดิม (Product Interchangeability) การศึกษาความเท่าเทียมกับยาดั้งเดิม สามารถทำได้หลายวิธี เช่น

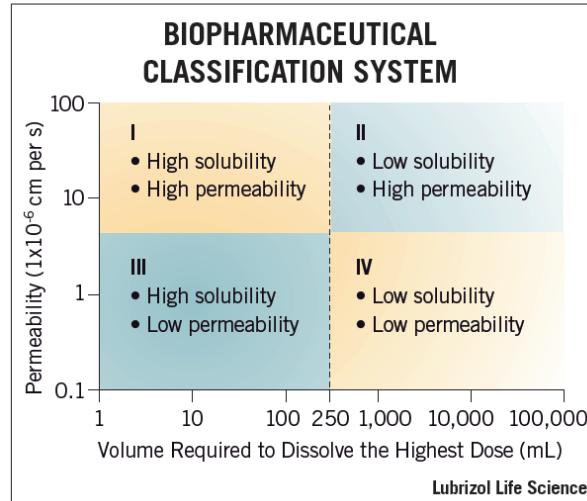
- Bioequivalence studies (การศึกษาชีวสมมูล)
- Comparative in vitro dissolution/release studies (การศึกษาการปลดปล่อยของตัวยา)
- Comparative clinical studies
- Comparative pharmacodynamics studies

ในบางกรณียาหรือเภสัชภัณฑ์บางตัว สามารถยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลได้ (Biowaiver) โดยการยกเว้นการทำชีวสมมูล อาจเป็นการทำในหลอดทดลองหรือการทำในสัตว์ทดลอง โดยเกณฑ์ของตัวยาหรือเภสัชภัณฑ์ที่เป็นตัวยาสำคัญ (Active ingredient) ปัจจุบันสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดให้ยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ด้วยหลักเกณฑ์ดังนี้



1. ระบบการจำแนกประเภทของตัวยาสำคัญตามชีวเภสัชกรรม อยู่ใน กลุ่มที่ 1 (API/Drug substance require BCS class 1) ดังแสดงในรูปที่ 3

Figure 1



รูปที่ 3 Biopharmaceutical Classification System (2019)

(ที่มา <https://lubrizolcdmo.com/technical-briefs/biopharmaceutical-classification-system/>)

2. ตัวยาสำคัญละลายเร็ว (Finished product/Drug Product: rapid dissolving or very rapid dissolving)
3. สารช่วยในตำรับไม่ส่งผลต่อตัวยาสำคัญ (No excipients effect to API)
4. ตัวยาไม่ใช่นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (No Narrow Therapeutic index drug) ตัวอย่างยาที่มีช่วงการรักษาแคบ เช่น Digoxin, Lithium, Phenytoin, Theophylline, Warfarin และอื่น ๆ สามารถวัดได้ ดังนี้ $LD50/ED50 \leq 2$ $MTC/MEC \leq 2$
5. ผลิตภัณฑ์ไม่ถูกดูดซึมบริเวณช่องปาก (No product that absorbs at mount cavit

อย่างไรก็ตามยังมียาบางตัวถึงแม้จะขึ้นทะเบียนเป็น ยาสามัญใหม่ หรือ ยาสามัญ ที่เข้าเกณฑ์การยกเว้นการทำชีวสมมูล แต่ก็ต้องทำการศึกษชีวสมมูล ได้แก่ ยาที่ควบคุมการปลดปล่อย (Sustained release drug) ยาคุมฉุกเฉิน (Emergency contraceptive pill) ยาอะซิโดโวมิตินหรือซิโดวูดีน (AZT) และยาอื่น ๆ ที่ประกาศภายหลัง (ระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยารว่าด้วยการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์สำหรับผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบของแข็งชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันที พ.ศ. 2550

11. การติดตามความปลอดภัยในการใช้ยา (Pharmacovigilance)

หลังจากที่ยาได้รับการขึ้นทะเบียนผ่านสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรียบร้อยแล้ว หรือจบการทดลองระยะที่ 3 แล้ว จำเป็นต้องมีการติดตามการใช้ยา หรืออาจเรียกว่า การติดตามความปลอดภัยหลังจากปล่อยยาออกสู่ท้องตลาด (Post marketing study) ซึ่งการติดตามความปลอดภัยของการใช้ยานี้ ไม่จำเป็นว่าจะติดตามเพียงแค่ระยะสั้น จำเป็นต้องศึกษาหรือติดตามไปตลอดช่วงอายุของการมีชาชนิดนั้นอยู่ในท้องตลาด



12. นิยามศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับข้อกับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ (วิมล สุวรรณเกศาวงษ์, 2016)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse event, AE) หมายถึง อาการหรือผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างใช้ยาหรือผลิตภัณฑ์สุขภาพซึ่งอาจทำให้เกิดอันตราย แต่อาการเหล่านั้นไม่จำเป็นต้องมีความสัมพันธ์กับยา (WHO, 2009)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ด้านยา (Adverse drug Event/Adverse drug reaction) หมายถึง อาการหรือผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น โดยมีความสัมพันธ์กับการใช้ยา ซึ่งอาจจะสัมพันธ์กับการใช้ยาในขนาดปกติหรือขนาดผิดปกติ ที่ส่งผลอันตรายให้กับผู้ใช้ยาหรือผลิตภัณฑ์สุขภาพ รวมถึงผลข้างเคียงของการใช้ยา (side effects)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรง (Serious adverse drug reaction) หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ที่ก่อให้เกิดเหตุการณ์เหล่านี้

- ตาย (Death)
- อันตรายถึงชีวิต (Life-Threatening)
- ทำให้ได้เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลนานขึ้น (Hospitalization/Prolonged)
- ทำให้พิการ ไร้สมรรถภาพ รวมถึงพิการแต่กำเนิด (Disability)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่คาดการณ่มาก่อน (Unexpected ADR) หมายถึง อาการหรือเหตุการณ์ที่ไม่ได้ระบุไว้ในฉลากหรือเอกสารกำกับยา ซึ่งการเสียชีวิตจากผลข้างเคียงที่คาดการณไว้มาก่อนก็สามารถจัดได้เป็น Unexpected ADR และอาการไม่พึงประสงค์นี้ไม่สามารถอนุมานถึงยาในกลุ่มเดียวกันได้ (Class Effect) (ปฐม สุวรรณปัญญาเลิศ, 2559)

สรุป

การพัฒนาาใหม่ในปัจจุบันมีมากยิ่งขึ้น เพื่อตอบสนองต่ออุบัติการณ์ของโรคที่เพิ่มมากขึ้น และเทคโนโลยีในการพัฒนามีความทันสมัยมากขึ้น ดังนั้นก่อนที่จะนำมาใช้ในมนุษย์ จำเป็นต้องมีการศึกษาและข้อมูลเพียงพอในการนำมาศึกษา เมื่อมีข้อมูลที่สามารถยืนยันถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาดังกล่าว เมื่อผู้วิจัยหรือผู้สนับสนุนงานวิจัย เริ่มทำการศึกษามนุษย์ จึงจำเป็นต้องมีหลักการพื้นฐานของการวิจัย เพื่อคุ้มครอง และเคารพสิทธิของอาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัย เพื่อความปลอดภัยสูงสุดของอาสาสมัคร โดยผู้วิจัยและผู้ที่เกี่ยวข้องควรยึดหลัก แนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice: GCP) และปฏิบัติตามข้อกำหนดต่าง ๆ และมีหน้าที่รับผิดชอบตงแนวทางที่ระบุ โดยเมื่อมีการทำวิจัยในมนุษย์ครบทุกขั้นตอน จำเป็นที่จะต้องเตรียมเอกสารของยาใหม่นั้นเพื่อนำไปขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยในปัจจุบันอาศัยแนวทางการขึ้นทะเบียนของ ACTD ที่เป็นคำแนะนำในการจัดเตรียมเอกสารและข้อมูลเพื่อขอขึ้นทะเบียนยา และเมื่อยาได้รับทะเบียนและถูกปล่อยออกมาจำหน่ายในท้องตลาด จะต้องมีการติดตามข้อมูลความปลอดภัย อาการไม่พึงประสงค์หลังใช้ยา เพื่อรายงานแก่ อย. โดยสรุปแนวทางการพัฒนาา หรือการจะได้ยามา 1 ตัวจำเป็นต้องมีกฎระเบียบ ข้อบังคับ และวิธีการเพื่อให้ได้มาซึ่งความปลอดภัยสูงสุดของการใช้ยา



เอกสารอ้างอิง

- Browne LH, Graham PH. Good intentions and ICH-GCP: Trial conduct training needs to go beyond the ICH-GCP document and include the intention-to-treat principle. *Clinical Trials*. 2014 Dec;11(6):629-34.
- Collins GC. Transition of Advanced Concept Technology Demonstrations (ACTD) initiatives from research to operational functional programs: a case study of the Joint Theater Logistics ACTD. *NAVAL POSTGRADUATE SCHOOL MONTEREY CA*; 2002 Jun 1.
- Dixon JR. The international conference on harmonization good clinical practice guideline. *Quality Assurance*. 1999 Feb 1;6(2):65-74.
- Godiyal S. Regulatory requirements for preparation of Dossier for registration of Pharmaceutical products in ACTD & CTD format. *International Journal of Drug Regulatory Affairs (IJDR)*. 2019;7(2):51-61.
- Gordon BG. Vulnerability in Research: Basic Ethical Concepts and General Approach to Review. *Ochsner Journal*. 2020 Mar 20;20(1):34-8.
- Macrae DJ. The Council for International Organizations and Medical Sciences (CIOMS) guidelines on ethics of clinical trials. *Proceedings of the American thoracic society*. 2007 May;4(2):176-9.
- World Health Organization. *Research ethics committees: basic concepts for capacity-building*. World Health Organization; 2009.
- World Medical Association. *World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects*. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79(4):373.
- ปฐม สุวรรณปัญญาเลิศ, วิมล สุวรรณเกษาวงษ์. ระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพประเทศไทย Health Product Vigilance System in Thailand. นนทบุรี: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ; 2559.
- ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. *สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2560*. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์ อักษรกราฟฟิค แอนด์ ดีไซน์; 2561.
- สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา . *ระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ว่าด้วยการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์สำหรับผลิตภัณฑ์ยาแบบของแข็งชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันที พ.ศ. 2550*. (ออนไลน์). แหล่งที่มา: https://www.fda.moph.go.th/Sites/Drug/Download/drug_10.Pdf, 2007 (เข้าถึงเมื่อ 8 มีนาคม 2564)
- สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา . *ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่องแนวทางสำหรับผู้รับอนุญาตในการรายงานความปลอดภัยของของยาที่ใช้ในมนุษย์ยาเสพติดและวัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทที่ใช้ในการแพทย์หลังออกสู่ตลาด*. (ออนไลน์). แหล่งที่มา: http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihpvc/Public/News/uploads/hpvc_5_22_0_100571.pdf. 2015 (เข้าถึงเมื่อ 12 มีนาคม 2564)
- วิมล สุวรรณเกษาวงษ์. *Pharmacovigilance: ศัพท์ที่ควรรู้*. (ออนไลน์). แหล่งที่มา: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=136 2016. (เข้าถึงเมื่อ 8 มีนาคม 2564)
- นิมิตร มรกต. *จริยธรรมการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์ Human Research Ethics/Protection of Human Subjects ฉบับปรับปรุง 2560*. (ออนไลน์). แหล่งที่มา http://www.ams.cmu.ac.th/researchnew/web/images/article/documents/0_31020485_1459419929.pdf. (เข้าถึงเมื่อ 5 มกราคม 2564)



สุชาติ จองประเสริฐ, อชิรญา เลิศพรตสมบัติ.กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

คู่มือมาตรฐานการปฏิบัติทางวิจัยทางคลินิกที่ดี (จีซีพี) Handbook for good clinical research practice (GCP). นนทบุรี: โรงพิมพ์ โปรแกรมคอมพิวเตอร์กราฟิค; 2553

สุชาติ จองประเสริฐ, มาฆมาส หารัชคณาฒย์. งานอุตสาหกรรมยาสามัญ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

คำประกาศเฮลซิงกิ หลักจริยธรรมสำหรับการวิจัยทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์ (ฉบับ ค.ศ.2013).

กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ ชุมชนเกษตรกรการเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด; 2557