



การปรับเปลี่ยนกฎหมาย

บรรณาธิการแถลง.....	1
การปรับเปลี่ยนกฎหมาย 2017.....	1
ข้อผิดพลาดในการพิจารณา.....	6

การปรับเปลี่ยนกฎหมาย และเกณฑ์ทางจริยธรรมการวิจัยในคนในปี คศ. 2017

บรรณาธิการ

บรรณาธิการแถลง



เรื่องใน Newsletter ฉบับนี้ ที่สามารถออกได้รวดเร็วตามกำหนด เพราะได้บทความที่น่าสนใจที่ อ. นิมิตร กรุณาส่งมาแบ่งปันกับท่านสมาชิก ในฉบับหน้า มีเรื่องที่รอคิวอยู่อีก 2 เรื่อง จาก ม.ธรรมศาสตร์ และ ม.ขอนแก่น เป็นเรื่องอะไรยังไม่บอกตอนนี้ หวังว่าท่านสมาชิกจะติดตามตอนต่อไปค่ะ

สำหรับกฎหมายและกฎระเบียบต่างๆ มีการปรับในช่วงนี้ค่อนข้างมาก เพื่อให้ทันต่อสถานการณ์การวิจัยที่เปลี่ยนแปลงไปอย่างรวดเร็ว การปรับกฎหมายและกฎระเบียบต่างๆ เพื่อกำกับดูแลโครงการวิจัยในคน จะต้องทำอย่างสมดุล คือลดภาระที่ไม่จำเป็นกับทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้อง แต่ไม่ลดการพิทักษ์สิทธิและสวัสดิภาพของผู้เข้าร่วมวิจัย (คน)

กรณีศึกษาที่น่าสนใจมากกันในฉบับนี้ เป็นงานวิจัยทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ทั้ง 2 เรื่อง ความผิดพลาดที่เกิดพิสูจน์ได้ง่ายกว่างานวิจัยทางสังคมศาสตร์และพฤติกรรมศาสตร์ อย่างไรก็ตามความผิดพลาดที่เกิดขึ้นมาจากการประเมินความเสี่ยงของโครงการวิจัย ซึ่งเป็นประเด็นที่มีผู้เขียนบทความลงวารสารทางวิชาการซ้ำแล้วซ้ำอีกหลายครั้ง ผู้ประเมินความเสี่ยงควรเป็นกรรมการ IRB มากกว่าที่จะเป็นเจ้าหน้าที่ กรรมการแทบทุกคน (ยกเว้นกรรมการ lay person) เป็นนักวิจัยอยู่แล้ว แต่เจ้าหน้าที่แทบทั้งหมดไม่ได้เป็นนักวิจัย จึงมีความเชี่ยวชาญและประสบการณ์ด้านวิจัยน้อยกว่ากรรมการ โดยเฉพาะโครงการวิจัยที่มีความซับซ้อนหรือต้องใช้ความรู้เฉพาะทาง

ในต่างประเทศ เจ้าหน้าที่ของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนจะต้องสอบใบอนุญาต (license) จึงจะสามารถทำหน้าที่เฉพาะบางอย่างได้ อย่างไรก็ตาม การสอบทั้งหลายเหล่านี้ได้เฉพาะความรู้ทางทฤษฎี แต่ประสบการณ์เป็นสิ่งที่ต้องแลกด้วย

จากการติดตามความเคลื่อนไหวของกฎหมาย (ทั้งของไทยและของต่างประเทศ) และกฎเกณฑ์ที่จะมีผลกระทบต่อ การดำเนินการวิจัยในคน มาตั้งแต่ต้นปีที่แล้ว (พ.ศ. ๒๕๕๙) โดย FERCIT ได้จัดให้มีหัวข้อการปรับเปลี่ยนกฎหมายและเกณฑ์ทางจริยธรรมการวิจัยในคน เป็นหัวข้อหนึ่งในการประชุมใหญ่สามัญประจำปีของชมรม และได้มีการตีพิมพ์หัวข้อดังกล่าวใน FERCIT Newsletter แล้วในปีเดียวกัน แต่ในขณะที่มีกิจกรรมดังกล่าว ทั้งกฎเกณฑ์ (CIOMS Guideline) และกฎหมาย (The Common Rule)

อ่านต่อหน้า 2

เวลาในการทำงาน – วัดได้ยาก ที่จริงผู้ที่สมควรจะพิจารณาว่าโครงการไหนจะ exempt หรือไม่นั้น ควรเป็นกรรมการผู้มีประสบการณ์และความเชี่ยวชาญ ซึ่งคงหนีไม่พ้นประธานคณะกรรมการ หรือ expedited reviewer ที่จะต้องทำงานหนักเพื่อลดปัญหาดังกล่าว แต่การที่จะไม่ให้มี Exemption ก็เป็นการดำเนินการที่สุดขั้วไปอีกทางหนึ่ง และน่าสังเกตว่า CIOMS Guideline ซึ่งผู้เข้าร่วมร่างเกณฑ์นี้มาจากนานาชาติ ใน version ใหม่ล่าสุด 2016 มีหัวข้อ Accelerated review และ Exemption from review ที่ไม่เคยปรากฏใน version ก่อน จึงสมควรที่จะต้องคิดว่าเกณฑ์เหล่านี้ได้รับการทบทวนพิจารณาอย่างรอบคอบแล้วจากผู้ทรงคุณวุฒิจำนวนมาก ผู้ปฏิบัติก็ควรจะไปประยุกต์ใช้อย่างรอบคอบโดยใช้วิจารณญาณเช่นเดียวกัน

สิ่งที่ไม่ควรลืมในการทำวิจัยไม่ว่าเรื่องใดก็ตาม คือ แม้ว่าจะดำเนินการอย่างรอบคอบในทุกขั้นตอนแล้ว ก็ไม่สามารถจะกำจัดความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้นได้ สิ่งที่ไม่อาจคาดเดาได้เป็นสิ่งที่เกิดขึ้นได้เสมอ เราจึงทำได้เพียงจำกัดความเสี่ยงให้น้อยที่สุดเท่าที่จะทำได้ และควรได้ประชนคุ้มค้ำกับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น โดยมีปัจจัยสำคัญคือ ความซื่อตรงและจริงจังของนักวิจัย เพื่อแสดงความเคารพในสิทธิของผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายเป็นสำคัญ

ศ.พญ.พรรณแขม มไหสวริยะ

ยังเป็นเพียงร่าง ยังไม่ได้ประกาศใช้อย่างเป็นทางการ ร่างเหล่านี้นั้นถูกเผยแพร่สู่สาธารณะ เพื่อรับฟังความคิดเห็นอย่างกว้างขวาง (Public Hearing) ซึ่งเป็นการดำเนินงานตามแบบอารยชน

พอถึงปลายปี CIOMS Guideline 2016 ก็ได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการจาก General Assembly ที่เจนีวา เมื่อเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. ๒๕๕๙ และ The Common Rule ก็ผ่านรัฐสภาของอเมริกา ประกาศใน Federal Register /Vol. 82, No. 12 /Thursday, January 19, 2017 /Rules and Regulations ในเดือนมกราคมปี (ค.ศ. 2017) แต่จะบังคับใช้จริงในปีหน้า (ค.ศ. 2018/ พ.ศ. ๒๕๖๑) ซึ่งกฎหมายและกฎเกณฑ์ฉบับจริงนี้แตกต่างจากฉบับร่างเพียงเล็กน้อยเท่านั้น สารสำคัญยังคงเหมือนในฉบับร่าง นอกจากนี้ก็โชคดีที่ **สาระสำคัญของทั้งกฎหมายและกฎเกณฑ์ทั้งสองนี้สอดคล้องไปในทิศทางเดียวกัน** จึงไม่ทำให้องค์กรที่จะต้องปฏิบัติตามทั้ง ๒ กฎนี้ต้องลำบากใจ องค์กรที่ไม่ใช้องค์กรของรัฐบาลอเมริกันแต่ต้องเคารพกฎหมายอเมริกัน คือ **องค์กรที่ได้ขึ้นทะเบียน Federal Wide Assurance (FWA) เพื่อรับทุนวิจัยจากหน่วยงานของรัฐบาลอเมริกัน** นั้นเอง ท่านสามารถสืบค้น

ข้อมูลว่าหน่วยงานของไทยหน่วยงานใดของไทยที่ได้ขึ้นทะเบียน FWA ไว้ได้ที่ website ของ Office of Human Research Protection (OHRP)

มูลเหตุที่ต้องมีการปรับเปลี่ยนกฎหมายและกฎเกณฑ์ ทั้ง ๒ กฎนี้ ก็เหมือนกัน คือ จำนวนโครงการวิจัยในคนเพิ่มมากขึ้นอย่างรวดเร็ว และมีการเก็บข้อมูลและเนื้อเยื่อของคนไว้ใช้เพื่อการวิจัยอย่างกว้างขวาง เพื่อให้กฎหมายและกฎเกณฑ์เอื้อประโยชน์ต่อการวิจัยที่มีจุดมุ่งหมายที่จะหาความรู้ใหม่ เพื่อประโยชน์ส่วนรวมสามารถดำเนินไปได้ โดยเคารพสิทธิและปกป้องสวัสดิภาพของผู้เข้าร่วมวิจัยได้ดีเท่าเดิม จึงจำเป็นต้องมีการกฎเกณฑ์ที่นานาชาติดอมรับและปฏิบัติตาม

สาระสำคัญที่ทั้ง The Common Rule 2017 และ CIOMS 2016 ระบุไว้ตรงกัน คือ **ปรับกระบวนการพิจารณาให้ดำเนินไปได้สะดวกและรวดเร็วตามความเสี่ยงของโครงการวิจัย** โครงการวิจัยที่มีความเสี่ยงต่ำจะจัดให้เป็น “Expedited review” หรือ ใน CIOMS ใช้คำว่า “Accelerated review” และโครงการบางประเภทไม่ต้องขอรับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมฯ ที่ the Common Rule เรียกว่า “Exempt research” แต่ใน CIOMS ใช้ว่า “Exemption from review” อย่างชัดเจน ซึ่งใน CIOMS 2002 ไม่เคยปรากฏคำว่า Accelerated review และ Exemption from review มาก่อน การดำเนินงานเช่นนี้ไม่ได้เป็นไปเพียงเพื่อลดภาระของ IRB แต่เป็นการบริหารจัดการทรัพยากรเวลา ซึ่งเป็นทรัพยากรที่มีค่าที่สุด ให้ได้ประโยชน์สูงสุด หากทุกโครงการได้รับการปฏิบัติด้วย

วิธีเดียวกัน ก็จะทำให้มีเวลาที่จะพิจารณาโครงการที่ต้องใช้ความรอบคอบพิถีพิถันลดลง แต่ไม่ได้หมายความว่า จะใช้คนละมาตรฐานในการพิจารณาและให้การรับรอง

Exemption from review

หัวใจสำคัญในการบริหารจัดการเวลา ขึ้นอยู่กับผู้ที่ทำการประเมินความเสี่ยงของโครงการวิจัย เพื่อคัดเลือกวิธีการบริหารจัดการในการพิจารณารับรองโครงการวิจัย ซึ่งก็คือประธาน/กรรมการ IRB ผู้มีประสบการณ์ และมีความตั้งใจที่จะช่วยสนับสนุนการดำเนินการวิจัย ให้ลุล่วงไปโดยถูกต้องตามเกณฑ์ทางจริยธรรมการวิจัยนั่นเอง บุคคลเหล่านี้เป็นทรัพยากรบุคคลที่หาได้ยาก เพราะประสบการณ์ที่สะสมได้ ต้องแลกด้วยเวลาและความมุ่งมั่นในการทำหน้าที่ ที่จะเอื้อต่อทุกฝ่ายอย่างกลมกลืน มิใช่จุกจิกแบบ

CIOMS 2016 – Exemption from review

Analysis of publicly available data
Generate research data by observation of public behavior,
Data that could identify individual persons or groups are anonymized or coded
Health systems research – interview public officials - in their official capacity - on public domain

“ถี่ลอดตาช้าง หางลอดตาเส้น”
CIOMS 2016 ดูจะชัดเจนกว่าในการรดเว้นการพิจารณารับรองโครงการที่มีลักษณะตามกรอบ ซึ่งอนุญาตเฉพาะ **anonymized or coded data/specimen – ไม่จัดเป็นการวิจัยในคน จึงไม่ต้องรับรอง** ในขณะที่ the common rule

เปิดกว้างให้ใช้ทั้ง unidentifiable (anonymous & anonymized) และ identifiable data แต่หากจะใช้ identifiable data จะต้องให้มีการพิจารณาโดย IRB (limited IRB review) ซึ่งก็จะไปคล้ายกับ expedited review นั้นเอง อาจทำให้สับสนในทางปฏิบัติได้ ต้องวาง work flow ให้ดี

สิ่งที่เพิ่มขึ้นใน The Common Rule Exempt Research คือ **Secondary research** ทั้งการทำวิจัย และการเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อการวิจัยแบบนี้ CIOMS 2016 เขียนไว้อย่างชัดเจนว่าให้ใช้ Broad consent รวมทั้งแจ้งรายละเอียดของข้อมูลที่ต้องแจ้งแก่ผู้เข้าร่วมวิจัย หรือใช้วิธีการที่เรียกว่า Informed Opt-out ซึ่งก็มีรายละเอียดในทางปฏิบัติอีกเช่นกัน นับว่า CIOMS 2016 เป็นเกณฑ์ที่มีประโยชน์มาก เพราะใช้ได้จริงในทางปฏิบัติ

อีกเรื่องที่สอดคล้องกันทั้งใน The Common Rules และ CIOMS 2016 คือการกำกับดูแลโครงการวิจัยที่เป็น multicenter study การทำวิจัยในลักษณะนี้เป็นสิ่งจำเป็นมากในปัจจุบัน หากขาดความร่วมมือในลักษณะดังกล่าว จะไม่สามารถทำงานวิจัยในสำเร็จภายในเวลาที่เหมาะสมได้ นักวิจัยก็จะสะบักสะบอมกับกระบวนการยื่นเยื่อจนแทบจะหมดกำลังใจการทำงานไปเลย แต่ไม่ได้หมายความว่า จะเร่งกระบวนการทุกอย่างเพื่ออำนวยความสะดวกแก่นักวิจัยฝ่ายเดียว หากงานวิจัยไม่สำเร็จ ผู้ที่รอรับผลจากการวิจัยก็จะเสียประโยชน์ไปด้วย โดยเฉพาะเรื่องเร่งด่วนและมี

ผลกระทบกับคนหนุ่มมาก จำเป็นต้องหาความรู้ใหม่มาช่วยแก้ปัญหา เช่น เป็นโรคที่รักษาไม่หาย เป็นต้น

The Common Rule ฟันธงไปเลยดังนี้ “Any institution located in the United States that is engaged in cooperative research must rely upon approval by a **single IRB** for that *portion of the research that is conducted in the United States.*” ซึ่งผู้เกี่ยวข้องจะมีเวลาเตรียมการให้เป็นไปตามกฎหมายภายในปี ค.ศ.2018 แต่ไม่บังคับใช้กับ research site ที่อยู่ต่างประเทศ เพราะบริบทต่างกับอเมริกา และอาจไม่มีความพร้อม รวมทั้งจะขัดแย้งกับ CIOMS guidelines ทั้งฉบับก่อนและฉบับปัจจุบันที่ระบุตรงกันว่า “In externally sponsored research, ethical review must take place in **both the host and the sponsoring institution.**”

อย่างไรก็ตาม ไม่ได้หมายความว่า CIOMS จะสนับสนุนให้มีการดำเนินการซ้ำซ้อนที่สิ้นเปลืองโดยเปล่าประโยชน์ เพราะได้ระบุไว้ด้วยว่า “Ideally, **review procedures should be harmonized**, which may *decrease the time* needed for review and accordingly, speed up the research process.” จึงเป็นหน้าที่ที่ IRB ทุกที่ที่เกี่ยวข้องควรประสานงานกัน เพื่อให้กระบวนการเหล่านี้เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและใช้เวลาอย่างคุ้มค่า

ขอเชิญชวนผู้เกี่ยวข้องกับการวิจัยในคน ศึกษากฎหมาย และกฎเกณฑ์ใหม่ๆ เหล่านี้ให้เข้าใจอย่างถ่องแท้ และนำมาปรับปรุงการดำเนินงานของตนเอง เพื่อเอื้อประโยชน์ต่อแวดวงวิจัยในคนอย่างเต็มที่ต่อไป.

ข้อผิดพลาดในการพิจารณาโครงการวิจัย

รศ.นิมิตร มรกต

Ruth Macklin เป็นศาสตราจารย์เกียรติคุณ (Bioethics) อยู่ที่ Department of Epidemiology and Population Health, Albert Einstein College of Medicine ประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นคณะทำงานในการปรับปรุง CIOMS International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human ฉบับ ค.ศ.2002 มาเป็น International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Human ฉบับ ค.ศ.2016 ท่านเขียน Blog ใน web site ของคณะ ผู้เขียนจึงสืบสาวเรื่องราวมาเล่าสู่กันฟังเป็นกรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 1 การยกเว้นจากการพิจารณาด้านจริยธรรม

โครงการวิจัยต้องการศึกษาว่าการทำให้ไตจากผู้เสียชีวิตเย็นลงก่อนนำไปปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วยสามารถลดภาวะแทรกซ้อนจากการปลูกถ่ายได้หรือไม่ โครงการวิจัยนี้มี University of California, San Francisco เป็นสถาบันหลัก ได้รับทุนสนับสนุนจากรัฐบาล และมีผู้ร่วมวิจัยในสังกัด U.S. Department of Veterans Affairs (VA)

โครงการวิจัยเสนอว่าเมื่อผู้ป่วยที่บริจาคไตถึงภาวะที่แพทย์ประกาศว่าสมองตาย ก็จะ randomize เป็น 2 ขา ขาหนึ่ง ปลดปล่อยให้ร่างกายเย็นลงตามปกติจนอยู่ในช่วง 36.5 ถึง 37.5°ซ อีกขาหนึ่งใช้ระบบแอร์ทำให้ร่างกายผู้เสียชีวิตมีอุณหภูมิต่ำลงอยู่ที่ 34 ถึง 35°ซ ก่อนนำไปปลูกถ่าย ทำในผู้ป่วย 527 ราย ผลการวิจัยนำลงตีพิมพ์ใน *New England Journal of Medicine* 2015

จากการอ่านบทความพบว่าโครงการนี้ได้รับการยกเว้นจากการพิจารณา (exemption) โดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของสถาบันหลัก เนื่องการวินิจฉัยว่าไม่ใช่การวิจัยในคนตาม 45CFR46 ที่ระบุว่า human subjects หมายถึง living individual

และในโครงการนี้ไม่ได้มาจากผู้เสียชีวิต ผลตามมาคือไม่ต้องขอความยินยอมจากผู้รับการปลูกถ่ายไต

ผู้อำนวยการของกลุ่มคุ้มครองผู้บริโภคทำหนังสือร้องเรียนถึง **Office for Human Research Protection (OHRP)** และ VA ขอให้สอบสวน ต่อมา Office of Research Oversight ของ VA ทำหนังสือตอบกลับผู้อำนวยการว่าเห็นพ้องกับการประเมินว่าโครงการวิจัยนี้ไม่เป็นไปตาม 45CFR46 ระบุว่า “แม้ผู้วิจัยไม่ได้แทรกแซงหรือมีปฏิสัมพันธ์โดยตรงกับผู้รับการปลูกถ่ายไตก็ตาม การแทรกแซงโดยอ้อม (ผ่านโครงการวิจัย) โดยเก็บข้อมูลนั้น ถือว่าเป็น human research”

ในขณะที่ประชาคมวิจัยต่างเห็นพ้องว่าไม่ใช่ human research แต่นักชีวจริยธรรมวิเคราะห์ว่า “แม้ว่ามีการแทรกแซงโดยตรงกับผู้บริจาค (ซึ่งเสียชีวิตแล้ว) ก็จริงอยู่ แต่ผู้รับการปลูกถ่ายก็ได้รับผลกระทบจาก manipulation of donor care”

Ruth Macklin วิเคราะห์ว่า กรรมการจริยธรรมประจำสถาบันลืมนมองไปว่า human subject ที่แท้จริงแล้วคือผู้รับปลูกถ่ายไต ไม่ใช่ผู้บริจาคไต ขณะที่เขียน Blog นี้ ยังไม่พบการตอบสนองจาก OHRP และคาดว่า OHRP มีเจ้าหน้าที่น้อยและอาจต้องใช้เวลา

ความคิดเห็นของผู้เขียน

กติกากการยกเว้นจากการพิจารณาด้านจริยธรรมเขียนไว้ชัดเจนใน 45CFR46 Subpart A Basic HHS Policy for Protection of Human Research Subjects §46.101 To what does this policy apply? มีอยู่ 6 เงื่อนไข ซึ่งเป็น negligible risk เช่น การเก็บน้ำลาย การเก็บปัสสาวะ บางเงื่อนไขเป็นเพราะไม่ถือว่าเป็น human subject เช่น การสำรวจโดยผู้วิจัยไม่บันทึกข้อมูลที่สามารสดูไปถึง

ตัวบุคคลได้ไม่ว่าจะทางตรงหรือทางอ้อม เงื่อนไขเหล่านี้ทุกสถาบันในประเทศสหรัฐอเมริกานำไปใส่ไว้ใน SOP ของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยประจำสถาบัน แต่ทำไมยังมีข้อผิดพลาด

กรณีศึกษาที่ซับซ้อนเกินความสามารถของผู้เขียนที่จะวิเคราะห์เพราะไม่เห็นโครงการวิจัยฉบับเต็ม แต่เข้าใจดีว่าการประเมินว่าเป็นโครงการวิจัยในมนุษย์หรือไม่นั้นมีความเห็นต่างกันระหว่างประชาคมวิจัยกับกรรมการจริยธรรมอยู่หลายครั้ง เพราะเป็นการตีความกฎระเบียบ แม้แต่ระหว่างกรรมการด้วยกันก็อาจตีความต่างกัน ผู้เขียนจึงมีข้อแนะนำดังนี้

1. SOP ของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยต้องนำเงื่อนไขที่ชัดเจนที่ไม่ต้องให้ "ตีความ" ลงในบทที่ 4 ด้วย exemption และไม่ควรเพิ่มเติมเงื่อนไขใด ๆ มากไปกว่าที่ปรากฏใน 45CFR46
2. เจ้าหน้าที่ประจำสำนักงานผู้ได้รับมอบหมายให้พิจารณาเบื้องต้นก่อนเสนอประธานฯ
 - ต้องมี checklist ที่สอดคล้องกับ SOP
 - ต้องได้รับการอบรมในรายละเอียดของแต่ละเงื่อนไข
 - ต้องอ่านและวิเคราะห์โครงการจริงก่อนวินิจฉัย กรณีศึกษาข้างต้นจะเห็นว่าเจ้าหน้าที่เห็นด้วยกับคำขอและคำอธิบายของนักวิจัยว่าไม่เกี่ยวกับมนุษย์จึงยกเว้นให้
 - ไม่มอบหมายผู้อื่นให้ทำหน้าที่แทน
3. สำนักงานควรจัดให้มี internal audit ว่า แต่ละปีมีโครงการที่ exempt แต่ไม่เป็นไปตามเงื่อนไขที่โครงการ
4. หากสถาบันมีโครงการวิจัยไม่มาก ไม่จำเป็นต้องมีกระบวนการยกเว้น ให้มีแค่ Expedited/accelerated review และ Full-board review เท่านั้น

กรณีศึกษาข้างต้นหากไม่เข้าข่ายต้องรีบทำวิจัยแล้วน่าจะนำเข้าพิจารณาด้านจริยธรรมแบบเร่งด่วนดีกว่าที่ตีความให้เข้า exempt

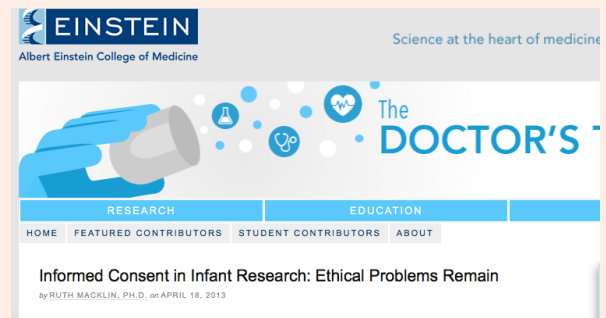
มีหลายโครงการวิจัยที่ตีพิมพ์ไปแล้วมีผู้อ่านร้องเรียนว่ากระบวนการพิจารณาไม่ถูกต้อง เช่น

- ผู้วิจัยและกรรมการจริยธรรมเห็นตรงกันว่า exempt ได้เพราะเป็นกิจกรรมประกันคุณภาพ แต่ OHRP เห็นต่าง
- การวิจัยเชิงสำรวจสามารถ exempt ได้ตาม 45CFR46 ถ้า "the information is recorded by the investigator in such a manner that subjects cannot be identified, directly or through

identifiers linked to the subjects" แต่การบันทึกข้อมูลในการสำรวจหลายโครงการมีข้อมูล อายุ เงินเดือน หน่วยงานที่สังกัด แค่นี้ก็อาจสืบหาตัวบุคคลได้แล้ว จึงไม่สามารถ exempt ได้

- บางโครงการมีปัญหาตีความว่าบุคคลที่เกี่ยวข้องเป็นอาสาสมัครทั้งที่ดูบทบาทแล้วน่าจะเป็นผู้ช่วยวิจัย
- บางโครงการที่พิจารณาแบบเร่งด่วน แต่มีผู้ตั้งข้อสงสัยว่าเกิน minimal risk

ผู้เขียนเห็นว่าในอนาคตอันใกล้ ไม่ควรมี exemption เพราะมีผู้ประเมินคนเดียวอาจผิดพลาด และหากโครงการใดมีข้อสงสัยในการตีความคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยควรเลือกใช้การพิจารณาที่ "เข้ม" กว่า กล่าวคือ expedite review แทนที่จะ exempt, และใช้ full board review แทน expedited review ความเห็นนี้อาจตรงข้ามกับเจตนารมณ์ของ Common rule 2017 และ CIOMS 2016 แต่เวลาผิดพลาดมา OHRP เป็นผู้ตีความและมีโอกาสที่ตีความไม่ตรงกับ REC/IRB ดังที่มีปรากฏอยู่



กรณีศึกษาที่ 2 เอกสารขอความยินยอมจากบิดามารดา อธิบายความเสี่ยงไม่เพียงพอ

เด็กคลอดก่อนกำหนดเสี่ยงต่อการเสียชีวิต หรือตาบอด โครงการวิจัยต้องการศึกษาในเด็กคลอดก่อนกำหนด (อายุครรภ์ 24-28 สัปดาห์) กว่า 1,300 คน เพื่อหาว่าการให้ออกซิเจนที่เหมาะสมแก่เด็กควรเป็นเท่าใด โครงการวิจัยนี้เป็นของสถาบันหลัก University of Alabama at Birmingham ได้รับทุนสนับสนุนจากรัฐบาล และมีดำเนินการรวม 23 สถาบันการศึกษารวมถึง Yale, Duke และ Stanford และในประเทศสหราชอาณาจักร ออสเตรเลีย และนิวซีแลนด์ และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของทุกสถาบันให้ความเห็นชอบ

ดำเนินการวิจัยโดยสุ่มแยกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้รับออกซิเจนจนมีระดับออกซิเจนในเลือด "สูง" (SpO₂ 91-95%) ในขณะที่อีกกลุ่มได้รับน้อยกว่าเพื่อให้ระดับออกซิเจนในเลือดอยู่ในระดับ "ต่ำ" (SpO₂ 85-89%) ความเสี่ยงคือกลุ่มมีระดับออกซิเจนในเลือดสูงเสี่ยงที่จะตาบอด ในขณะที่กลุ่มที่มีระดับออกซิเจนในเลือดต่ำอาจเสียชีวิต ผลการวิจัยพบว่า เด็ก 130 คน จากจำนวน 654 คนในกลุ่มได้ออกซิเจนต่ำ เสียชีวิต และ 91 คน ในจำนวน 509 คน ใน

กลุ่มได้รับออกซิเจนสูง มีความผิดปกติของยีนที่อาจนำไปสู่การตามอด

ผลการวิจัยนำลงตีพิมพ์ใน *New England Journal of Medicine* 2011 มีการเพิ่มเติมผลการวิเคราะห์ของคณะกรรมการกำกับดูแลข้อมูลอิสระ (**Data and Safety Monitoring Board [DSMB]**) จนนำไปสู่ข้อสรุปว่าการให้ออกซิเจนอิมมัตูสูงสามารถลดอัตราการตายของเด็กอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาวิจัยในออสเตรเลียและนิวซีแลนด์จึงยุติลงก่อนกำหนด

แต่มีผู้ร้องเรียนด้านจริยธรรมเกี่ยวกับโครงการวิจัยนี้ University of Alabama จึงสอบสวนและแจ้ง OHRP ในหนังสือตอบของ OHRP กล่าวว่าตัวโครงการวิจัยไม่มีข้อผิดพลาดทางวิทยาศาสตร์และเป็นการวิจัยทางคลินิกที่จะสร้างองค์ความรู้ที่สำคัญ แต่กระบวนการขอความยินยอมมีข้อปัญหา ที่ว่า เอกสารขอความยินยอมไม่สมบูรณ์ (consent forms were incomplete) เนื่องจากไม่ได้อธิบายต่อบิดามารดาของเด็กว่า “มีหลักฐานปรากฏอย่างสำคัญจากการวิจัยที่ผ่านมาว่าการให้ออกซิเจนทำให้เกิดผลลัพธ์ที่สำคัญรวมถึงเด็กอาจตามอด สมองบาดเจ็บ หรือกระทั่งเสียชีวิต” แต่ในเอกสารขอความยินยอมระบุความเสี่ยงว่าเป็นความเสี่ยงต่ำ (low risk) โดยบอกในทำนองว่าการรักษาที่ให้เป็น ‘standard of care,’ และ ‘no predictable increase in risk for your baby’ ตามข้อความต่อไปนี้

- “การเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้อาจมีความเสี่ยงเพิ่มเติมจากการดูแลรักษาตามมาตรฐาน”
- “เนื่องจากการรักษาทุกอย่างที่เสนอในโครงการวิจัยนี้เป็นไปตามมาตรฐาน จึงไม่มีความเสี่ยงเพิ่มเติมที่คาดเดาได้ต่อบุตรของท่าน”
- “บางขณะในการดูแลรักษา เด็กอาจได้รับการใส่ท่อและช่วยหายใจ (วิธีการที่ช่วยพวกเขาหายใจ) ถ้าแพทย์ผู้ให้การรักษาเห็นว่าจำเป็นโดยการเข้าร่วมการวิจัยไม่มีผลต่อการตัดสินใจของแพทย์”
- “ความเสี่ยงที่ไม่ทราบอาจพบระหว่างการศึกษารวิจัยและเจ้าหน้าที่จะแจ้งให้ท่านทราบหากเกิดขึ้น”
- “ความเสี่ยงอื่น ๆ มีเพียงประการเดียวคือการเปิดเผยความลับ เราจะพยายามทุกทางที่จะเก็บรักษาเวชระเบียนของบุตรท่านเป็นความลับ จะไม่มีชื่อหรือสิ่งระบุตัวตนผู้ป่วยในรายงานการวิจัยที่ตีพิมพ์หลังสิ้นสุดโครงการศึกษาวิจัย และมีมาตรการปกป้องตัวตนของบุตรท่านในหัวข้อการรักษาความลับในเอกสารนี้”

“ตัวโครงการวิจัยไม่มีข้อผิดพลาดทางวิทยาศาสตร์ และเป็นการวิจัยทางคลินิกที่จะสร้างองค์ความรู้ที่สำคัญ แต่กระบวนการขอความยินยอมมีข้อปัญหา ที่ว่า เอกสารขอความยินยอมไม่สมบูรณ์ (consent forms were incomplete)”

ในหนังสือที่ OHRP ส่งให้มหาวิทยาลัยระบุว่า “การศึกษาที่ฝ่าฝืนกฎระเบียบข้อบังคับของการขอความยินยอมเนื่องจากไม่อธิบายความเสี่ยงที่พบได้จากตามอด บาดเจ็บของประสาท และเสียชีวิต (violation of the regulatory requirements for informed consent, stemming from the failure to describe the reasonably foreseeable risks of blindness, neurological damage and death.)” และขอให้มหาวิทยาลัยเสนอ corrective action plan ว่าคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยจะใช้และทำให้มั่นใจว่าเอกสารขอความยินยอมประกอบด้วยหัวข้อที่เป็นไปตาม 45 CFR 46.116(a) (หัวข้อความเสี่ยง-ผู้เขียน)

ต่อข้อร้องเรียนที่ว่าคณะกรรมการจริยธรรมเห็นชอบ **Informed consent form (ICF)** ทั้งที่อธิบายวัตถุประสงค์การวิจัยไม่เพียงพอ OHRP เห็นว่าไม่พบว่ามีมูลในเรื่องดังกล่าว

Ruth Macklin วิเคราะห์ทั้งหนังสือจาก OHRP และ หนังสือชี้แจงของนักวิจัย และสรุปประเด็นปัญหาไว้ 2 ประเด็น ได้แก่ อะไรเป็น standard of care และ อะไรถือว่าเป็น low risk และตั้งคำถามดังนี้

- เป็นเพราะว่ากรรมการผู้ทบทวนไม่ได้ได้อ่าน ICF อย่างระมัดระวังหรือเปล่า
- คณะกรรมการจริยธรรมมุ่งเน้นไปที่การแก้ไขถ้อยคำสำนวนใน ICF หรือเปล่า
- ICF หน้า 18 หน้า จนทำให้กรรมการผู้ทบทวนไปเสียเวลาอ่านและเสาะหาข้อแก้ไขมากเกินไป หรือเปล่า กลายเป็นเอกสารที่ปกป้องสถาบันมากกว่าจะคุ้มครองอาสาสมัครหรือเปล่า
- หรือเป็นเพราะคณะกรรมการเห็นว่าเป็นโครงการวิจัยพหุสถาบันและได้รับทุนสนับสนุนจาก NIH แล้ว ทำให้ไม่สามารถแก้ไขเอกสารขอความยินยอมได้

และ Ruth Macklin ก็ไม่สงสัยเลยว่าในโครงการวิจัยนี้ควรบอกความเสี่ยงที่ว่านี่ต่อบิดามารดา

ความคิดเห็นของผู้เขียน

ในระบบ primary reviewer system ให้ผู้ทบทวนหลักสาขาวิทยาศาสตร์ 2 คน และ lay person 1 คน ประเมิน scientific, ethical, ICF aspect และ lay person 1 คน ประเมิน ethical และ ICF aspect ของโครงการวิจัย แต่ทำไม่ยังมีข้อผิดพลาด

ประสบการณ์ที่พบจากการประชุมของผู้เขียนที่ผ่านมามีดังนี้

- การประเมินโครงการวิจัยจำเป็นต้องประเมินอย่างเชื่อมโยงระหว่างเนื้อหาในโครงการวิจัยและ ICF

- คนแรกที่น่าจะเป็นผู้จับประเด็นความเสี่ยงได้คือ scientific member เพราะใน clinical trial protocol เป็นภาษาทางการแพทย์ เนื้อหาซับซ้อน จึงต้องให้กรรมการสายวิทยาศาสตร์อ่านวิธีการที่วิจัย และ investigator brochure (Phase II, III) จึงจะประมวลความเสี่ยงได้ครบถ้วน และนำไปเทียบกับหัวข้อความเสี่ยงงาน ICF ว่าเหมาะสม ครบถ้วนหรือไม่ ในบางกรณีอาจต้องสืบค้นข้อมูลทางอินเทอร์เน็ต ประกอบการประเมินด้วย
- Lay member มักได้ข้อมูลเพิ่มจากการฟังสรุปโครงการโดยย่อที่ scientific member เสนอในที่ประชุมในภาษา lay หลายครั้งที่ lay member บอกว่า ICF เขียนมาไม่สอดคล้องกับที่ scientific member นำเสนอ ประการนี้จำเป็นมากเพราะ lay member จะไม่สามารถหาความเสี่ยงใน clinical trial ได้ดีเท่าโครงการวิจัยทางสังคมศาสตร์-พฤติกรรมศาสตร์
- โครงการวิจัยที่เป็น medical research combined with care มักเป็นปัญหาแก่นักวิจัยในการเขียนประเด็นความเสี่ยง หลายครั้งที่เขียนความเสี่ยงรวม ๆ มาจนกรรมการยากที่จะตัดสินใจเพราะไม่แน่ใจอันไหนเป็น research risk อันไหนเป็น risk จาก standard of care ดังนั้น บ่อยครั้งที่คณะกรรมการฯ มีมติ re-submission เพราะความไม่ชัดเจน ดังกล่าว ดังนั้นจึงควรมีข้อแนะนำให้กับนักวิจัยที่จะเสนอโครงการวิจัยประเภทนี้ จากกรณีศึกษานี้ทำให้คณะกรรมการฯ ต้องให้ผู้วิจัยระบุความเสี่ยงระบุ standard of care risk ด้วย โดยไม่ต้องละเอียดมาก แต่ต้องมีข้อมูล อาจใช้กรณีศึกษาเป็นตัวช่วย
- ICF แม้เนื้อหาจะยาว แต่กรรมการผู้ประเมินหลักควรพัฒนาทักษะในการจับประเด็นที่เป็นปัญหาจริยธรรมก่อน แล้วครบแล้วจึงจะไปดูภาษา สำนวน และ coercion/ inducement แต่ถ้ามีทักษะแล้วอาจดูไปพร้อมกัน กรรมการใหม่มักสนใจในภาษาและสำนวนมากกว่าเพราะเป็นสิ่งที่พบเห็นได้ง่าย แต่ถ้าพุ่งความสนใจไปที่จุดนั้นมากไปจะทำให้เจือจางความสนใจในหัวข้อความเสี่ยงไปได้ง่าย นอกจากนั้น กรรมการฯ ต้องดูว่าหัวข้อใดที่ควรมีและจำเป็นสำหรับโครงการที่อ่าน เช่น กรณีที่เป็น intervention ต้องมีหัวข้อ alternative ที่ระบุทางเลือกอื่นที่ให้ผลดีเทียบเท่ากัน แต่ถ้าเป็น observation ไม่จำเป็น เพราะอาสาสมัครมีสิทธิปฏิเสธและถอนตัวได้ทุกเมื่อ
- การฝึกอบรมเชิงปฏิบัติการเรื่องการประเมินโครงการวิจัยโดยใช้ case study ที่เหมาะสมมีความจำเป็นสำหรับคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเป็น

อย่างยิ่ง

แนวทางการเขียน ICF ใน standard of care research

ผลจากการข้อคิดเห็นที่ไม่ตรงกันระหว่าง IRB กับ OHRP ในกรณีศึกษาที่ 2 ทำให้ OHRP จัดทำ ร่าง Draft Guidance on Disclosing Reasonably Foreseeable Risks in Research Evaluating Standards of Care October 20, 2014 เพื่อรับฟังความคิดเห็น ในร่างฉบับนี้ให้ประเมินความเสี่ยงจาก standard of care ที่ใช้ในโครงการวิจัย และให้เปิดเผยความเสี่ยงที่ประเมินได้ไว้ในกระบวนการขอความยินยอมด้วย แต่การปรับปรุงครั้งนี้กลับสร้างความยากลำบากให้การวิจัยโดยบรรณาธิการ New England Journal of Medicine วิจารณ์ว่าเป็นภาษากฎหมายและเพิ่มความยุ่งยากซับซ้อน และที่สำคัญคือ (1) โครงการวิจัยยังไม่ทราบว่ามีความเสี่ยงต่างกันจาก standard of care 2 แบบ หรือไม่ และ (2) การระบุความเสี่ยงทำให้ผู้ป่วยเข้าใจผิดได้ว่าสามารถหลีกเลี่ยงความเสี่ยงได้หากไม่สมัครเข้าร่วมในโครงการวิจัย

Ruth Franklin ในฐานะวิทยากรในการประชุมเกี่ยวกับเรื่องนี้จัดขึ้นโดย Institute of Medicine (IOM) ในวันที่ 2 – 3 ธันวาคม ค.ศ.2014 ให้ความเห็นว่าแม้จะเป็น risk ที่เกิดจากรoutine treatment ก็ต้องบอกให้อาสาสมัครทราบด้วย และเห็นด้วยกับ guidance

ความคิดเห็นของผู้เขียน

ในการประชุมพิจารณาโครงการวิจัยที่เป็นแบบ intervention เทียบกับ standard of care ย่อมต้องมีการเขียนความเสี่ยงทั้ง research intervention และ standard of care แต่ปัญหาอยู่ที่ว่าจะให้เขียนแค่ไหน

- กรณีที่เป็นยาที่ใช้รักษาอาจเขียนไม่ยากเพราะเขียนตาม drug leaflet ที่ต้องแนบมาพร้อมกับโครงการวิจัย
- แต่ถ้าไม่ใช่ยา อาจยุ่งยาก เช่นการรักษาพยาบาล ตามมาตรฐาน การผ่าตัด จะให้เขียนละเอียดแค่ไหน

อย่างไรก็ตามก็เป็นข้อพึงสังวรณ์สำหรับคณะกรรมการจริยธรรมที่ต้อง “เข้ม” ในเรื่องความเสี่ยงเป็นพิเศษ ขณะที่เขียนนี้ OHRP ยังไม่ออก final guidance

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

กรณีศึกษาที่ 1

The Erosion of Informed Consent in Medical Research by Ruth Macklin, Ph.D. on November 16, 2016 [http://blogs.einstein.yu.edu/the-erosion-of-informed-consent-in-medical-research/] Access 29 Dec 2016
หนังสือร้องเรียนจาก Director Public Citizen's Health Research

Group April 2016 ๑[<http://www.citizen.org/documents/2315.pdf>]

กรณีศึกษาที่ 2

Informed Consent in Infant Research: Ethical Problems

Remain by Ruth Macklin, Ph.D. on April 18, 2013 [<http://blogs.einstein.yu.edu/informed-consent-in-research-ethical-problems-remain/>]

Study of Babies Did Not Disclose Risks, U.S. Finds By

SABRINA TAVERNISE APRIL 10, 2013 New York Times. [<http://www.nytimes.com/2013/04/11/health/parents-of-preemies-werent-told-of-risks-in-study.html>]

หนังสือจาก Compliance Oversight Coordinator Division of Compliance Oversight ไปถึงรองอธิการบดี University of

Alabama at Birmingham March 7, 2013. [https://www.hhs.gov/ohrp/sites/default/files/ohrp/detrm_lettrs/YR13/mar13a.pdf]

แนวทางการเขียน ICF

Informed Consent in Comparative Effectiveness Research by Ruth Macklin, Ph.D. on December 11, 2014. [<http://blogs.einstein.yu.edu/informed-consent-in-comparative-effectiveness-research/>]

OHRP and Standard-of-Care Research. N Engl J Med 371;22 nejm.org November 27, 2014.

OHRP. Draft Guidance on Disclosing Reasonably Foreseeable Risks in Research Evaluating Standards of Care. Date: October 20, 2014.

กรุณาส่ง