



การวิจัยในสถานการณ์ฉุกเฉิน (Research in Emergency Situation)

สารจากประธานชมรมฯ.....	1
การวิจัยในสถานการณ์ฉุกเฉิน.....	1

สารจากประธานชมรมฯ

เรียน ท่านกรรมการและสมาชิกชมรมจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทยที่เคารพรักทุกท่าน

สารชมรมจริยธรรมฯ ฉบับนี้ได้รับเกียรติจากท่านอาจารย์ กฤตเดโช สิริภัสสร จากสถาบันบำราศนราดูร กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ในการเขียนบทความเรื่อง การวิจัยในสถานการณ์ฉุกเฉิน ซึ่งมีประเด็นน่าสนใจในเรื่องของอาสาสมัครที่เป็นกลุ่มเปราะบาง และจริยธรรมวิจัยที่สำคัญในการทบทวนโครงการวิจัยโดยคณะกรรมการจริยธรรมวิจัย นำสนใจเป็นอย่างยิ่งครับ ในช่วงเดือนมิถุนายนนี้ พระราชบัญญัติคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคล พ.ศ.2562 มีผลบังคับใช้แล้วนะครับ ในด้านจริยธรรมวิจัยก็น่าจะเป็นเรื่องที่ตื่นตัวของการมีกระบวนการปกป้องอาสาสมัครที่เป็นรูปธรรมมากยิ่งขึ้นครับ และในช่วงมิถุนายนนี้เป็นต้นไปก็จะมีการตรวจรับรองมาตรฐานการดำเนินงานวิจัยของคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยจาก SIDCER FERCAP ในสถาบันต่าง ๆ ของประเทศไทยมากขึ้นนะครับ และมีการประชุมประจำปีครั้งที่ 22 ของ FERCAP วันที่ 27-30 เดือนพฤศจิกายน 2565 ที่เกาหลีใต้ นะครับ ขณะนี้มี Conference Announcement ออกมาแล้วนะครับ



ขอกราบขอบพระคุณครับ



การวิจัยในสถานการณ์ฉุกเฉิน

(Research in Emergency Situation)

กฤตเดโช สิริภัสสร MD, MS, CIP
สถาบันบำราศนราดูร กรมควบคุมโรค

บทนำ

การวิจัยในสถานการณ์ฉุกเฉิน (Research in Emergency Situation) นั้นเป็นการวิจัยที่มีความสำคัญต่อการแพทย์ แต่ในสถานการณ์ดังกล่าว ก็จะมีข้อประเด็นทางจริยธรรมที่มากเกี่ยวข้อง เช่น อาสาสมัครที่เป็นกลุ่มเปราะบาง (Vulnerability) ประเด็นที่เกิดขึ้นต่อกระบวนการขอคำยินยอม ซึ่งผู้เขียนได้รวบรวมประเด็นที่สำคัญในการทบทวนโครงการวิจัยโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ก่อนให้การรับรอง จาก International guideline ที่ได้มีการอธิบายหลักการไว้ ได้แก่ ICH-GCP 4.8.15, CIOMS 2016 [guideline 16] และกฎหมายการวิจัยของต่างประเทศ คือ US FDA (21 CFR 50.24)

คำนิยามศัพท์ (Definition)

CIOMS 2016 และ US FDA ได้อธิบายความหมายของ Emergency research ไว้ดังนี้ (ตารางที่ 1)

จากตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่า Emergency research ในความหมายของ CIOMS 2016 นั้นจะครอบคลุมในสถานการณ์ต่าง ๆ มากกว่า US FDA ใน CIOMS 2016 จะครอบคลุมถึง ก) ผู้ป่วยที่อาจไม่สามารถให้คำยินยอมในการเข้าร่วมการวิจัยนั้นด้วยตนเองได้ เช่น ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต ภาวะเส้นเลือดในสมองตีบ เป็นต้น ข) ผู้ป่วยที่อยู่ในสถานการณ์ที่เกิดขึ้นอย่างทันทีทันใด ที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิตได้ เช่น การได้รับอุบัติเหตุรุนแรงที่ศีรษะ และ ค) ผู้ป่วยที่อยู่ในสถานการณ์ที่เกิดขึ้นอย่างทันทีทันใด ที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิตได้ และไม่สามารถให้คำยินยอมในการเข้าร่วมการวิจัยนั้นด้วยตนเองได้ เช่น ภาวะหัวใจหยุดเต้น เป็นต้น

สำหรับ US FDA ได้กำหนดนิยามของ Emergency research ดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 1 ทั้งนี้มีรายละเอียดเกี่ยวกับ ภาวะที่เป็นอันตรายถึงชีวิตไว้ โดยสรุปดังนี้⁽¹⁾

1. อาสาสมัครอยู่ในภาวะที่เป็นอันตรายถึงชีวิต การรักษาที่มีอยู่ยังไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ หรือยังไม่มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์อย่างเพียงพอ

ตารางที่ 1 : Definition of Emergency Research

CIOMS 2016 (Guideline 16)	Research protocols are sometimes designed to address conditions occurring suddenly and rendering the patients or participants incapable of giving informed consent. Examples are sepsis, head trauma, cardiopulmonary arrest and stroke โครงการวิจัยซึ่งออกแบบการวิจัยในสถานการณ์ที่เกิดขึ้นอย่างทันทีทันใดและอาสาสมัครหรือผู้ป่วยอาจไม่สามารถให้คำยินยอมในการเข้าร่วมการวิจัยนั้นด้วยตนเองได้ เช่น ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต การได้รับอุบัติเหตุรุนแรงที่ศีรษะ ภาวะหัวใจหยุดเต้น และภาวะเส้นเลือดในสมองตีบ เป็นต้น
US FDA ¹	A planned clinical investigation that requires prior written FDA authorization to proceed and involves subject(s) who are in a life-threatening situation for which available treatments or <i>in vitro</i> diagnostic tests are unproven or unsatisfactory การวิจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับยาหรือเครื่องมือแพทย์ที่จะต้องขออนุญาตจาก US FDA ก่อนเริ่มดำเนินการ และเกี่ยวข้องกับอาสาสมัครที่อยู่ในภาวะที่เป็นอันตรายถึงชีวิต ซึ่งการรักษาหรือเครื่องมือในการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการยังไม่มีหลักฐานว่ามีประโยชน์อย่างเป็นที่ประจักษ์

2. การดำเนินการขอคำยินยอมจากอาสาสมัครนั้นไม่สามารถทำได้ เนื่องจาก ก) อาสาสมัครไม่มีความสามารถดังกล่าว เนื่องจากภาวะที่ประสบบอยู่ ข) การรักษาที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยนั้น จะต้องดำเนินการกับอาสาสมัครอย่างทันที ซึ่งการขอคำยินยอมจากผู้แทนโดยชอบธรรมนั้นอาจไม่เหมาะสมจากสถานการณ์ดังกล่าว และ ค) ไม่สามารถเข้าถึงหรือระบุอาสาสมัครที่มีโอกาสเกิดภาวะดังกล่าวล่วงหน้าได้
3. โครงการวิจัยดังกล่าวได้แสดงหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ถึงระยะเวลาจากเหตุการณ์ดังกล่าวจนถึงเวลาที่ต้องให้การรักษา (Therapeutic window) ไว้อย่างชัดเจน

ทั้งนี้ข้อความข้างต้น เป็นการสรุปให้เข้าใจได้ง่ายถึงความแตกต่างระหว่างข้อกำหนดของ US FDA กับ CIOMS 2016 หากต้องการอ่านรายละเอียดโดยสมบูรณ์ สามารถดูรายละเอียดทั้งหมดได้จาก 21 CFR 50.24 และจาก guidance ที่เกี่ยวข้องในเอกสารอ้างอิงที่ 1⁽¹⁾

สรุปแนวทางการปฏิบัติจากแนวทางจริยธรรมที่เกี่ยวข้อง

ดังที่ได้อธิบายไว้ข้างต้นว่า Emergency Research ตาม CIOMS 2016 นั้นจะมีความหมายกว้างกว่าของ US FDA ดังนั้นจึงเริ่มอธิบายจากที่ระบุไว้ใน CIOMS 2016 ดังรูปที่ 1

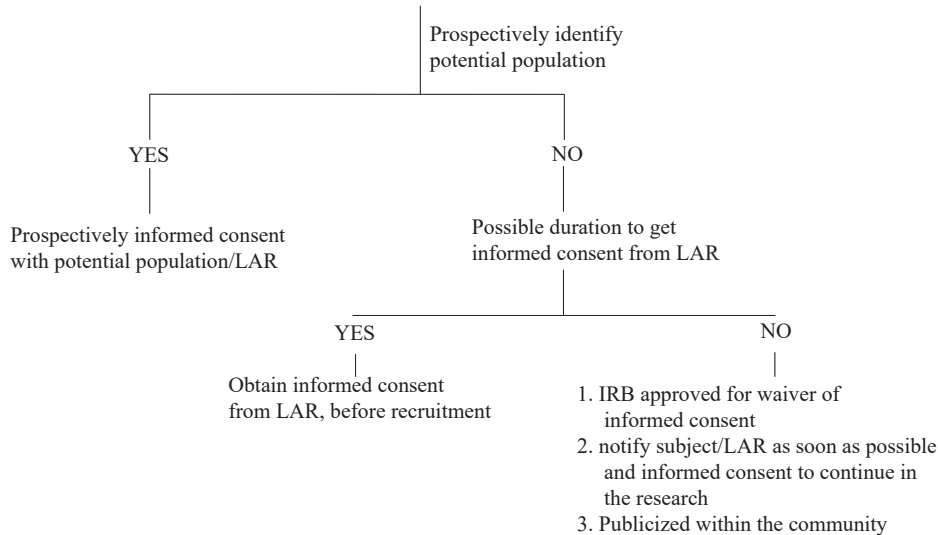
กรณีที่เราสามารถหาอาสาสมัครที่มีโอกาสเกิดภาวะที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิตได้ ก็ควรดำเนินการขอคำยินยอมจากอาสาสมัครไว้ก่อนที่จะเกิดภาวะดังกล่าว เช่น กรณีที่จะวิจัยทางคลินิกในภาวะหัวใจหยุดเต้น หากกระบวนการวิจัยนั้นสามารถดำเนินการกับผู้ป่วยในโรงพยาบาลได้ ผู้วิจัยสามารถเลือกผู้ป่วยที่มีโอกาสสูงที่จะเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้นที่นอนอยู่ในโรงพยาบาลได้ เช่น ผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวอยู่ใน ICU และมีโอกาสที่จะเสียชีวิตสูง เป็นต้น

กรณีที่สอง คือ เป็นการวิจัยที่ไม่สามารถหา potential population ไว้ล่วงหน้าได้ อาสาสมัครอาจไม่สามารถให้คำยินยอมด้วยตนเองได้เนื่องจากภาวะที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิต แต่ยังมีเวลาในการดำเนินการขอคำยินยอมจากผู้แทนโดยชอบธรรมได้ เช่น ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต ภาวะเส้นเลือดในสมองตีบ การได้รับอุบัติเหตุรุนแรงที่ศีรษะ เป็นต้น ผู้วิจัยก็ดำเนินการขอคำยินยอมเพื่อเข้าร่วมการวิจัยจากผู้แทนโดยชอบธรรมก่อน และดำเนินการขอคำยินยอมจากอาสาสมัครภายหลังเมื่อสามารถทำได้ ทั้งนี้การขอคำยินยอมดังกล่าวควรคำนึงว่า จะเป็นการขอคำยินยอมจากอาสาสมัครเพื่อเข้าร่วมการวิจัย หรือเพื่อยังคงอยู่ในการวิจัยต่อไป

สำหรับกรณีสุดท้าย คือ เหมือนกับกรณีที่สอง แต่ไม่มีเวลาเพียงพอในการที่จะขอคำยินยอมจากผู้แทนโดยชอบธรรมได้ ซึ่งได้มีการอธิบายถึงแนวทางในการดำเนินการวิจัยในภาวะดังกล่าวนี้ใน ICH-GCP 4.8.15 และ CIOMS 2016 [guideline 16] โดยสรุปดังที่แสดงไว้ในรูปที่ 1 ดังนี้

1. คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยให้การรับรองการขอยกเว้นการขอคำยินยอมจากอาสาสมัครและผู้แทนโดยชอบธรรมก่อนที่จะเข้าร่วมการวิจัย โดยใช้เกณฑ์การตัดสินใจตามที่ระบุไว้ใน CIOMS 2016 [guideline 10] หรือ 45 CFR 46.116(f)(3) ทั้งนี้การพิจารณาดังกล่าวเกี่ยวกับความเหมาะสมว่า “การวิจัยนี้จะไม่สามารถดำเนินการได้หากไม่ได้รับการยกเว้นการขอคำยินยอมนั้น” จะเห็นได้ว่าใน CIOMS 2016 [guideline 16] และใน ICH-GCP 4.8.15 ไม่ได้กำหนดไว้ชัดเจนดังที่ได้อธิบายไว้ข้างต้น ดังนั้นจึงแนะนำให้พิจารณาตาม 21 CFR 50.24 สรุปได้ดังนี้ ก) โครงการวิจัยดังกล่าวได้แสดงหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ถึงระยะเวลาจากเหตุการณ์ดังกล่าวจนถึงเวลาที่ต้องให้การรักษา (Therapeutic window) ไว้อย่างชัดเจนว่า การขอคำยินยอมนั้นอาจเป็นความเสี่ยงต่อ

Research in Emergency care situation (CIOMS 2016)
conditions occurring suddenly and rendering the
patients or participants incapable of giving informed consent



รูปที่ 1 แผนภาพสรุปแนวทางการดำเนินการวิจัยในสถานการณ์ฉุกเฉิน (Research in Emergency Situation) ตาม CIOMS 2016 [guideline 16] (LAR, Legally authorized representative)

อาสาสมัครในการเข้าถึงการรักษา ข) ไม่สามารถระบุอาสาสมัครที่มีโอกาสเกิดภาวะดังกล่าวล่วงหน้าได้

2. ผู้แทนโดยชอบธรรม/อาสาสมัครควรได้รับข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยที่จำเป็นทันทีที่เป็นไปได้ หรือเมื่ออาสาสมัครมีความพร้อม และการดำเนินการขอคำยินยอมเพื่อที่ยังคงอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปควรเริ่มดำเนินการทันที
3. Concern of community ใน CIOMS 2016 [guideline 16] ได้กำหนดไว้ว่า “The research must not be carried out if it does not have substantial support in the community concerned” แต่รายละเอียดในการเข้าหาชุมชนก่อนเริ่มดำเนินการวิจัยนั้น ไม่ได้อธิบายไว้โดยละเอียด อย่างไรก็ตามที่ US FDA กำหนดและอธิบายไว้ในเอกสารต่างๆ ที่อธิบายไว้ข้างต้นสรุปได้ดังนี้ ก) การทำ Community consultant และ ข) การทำ Public disclosure ทั้งก่อนและหลังการดำเนินการวิจัย ทั้งนี้สามารถอ่านรายละเอียดการดำเนินการทำ community support ดังกล่าวได้โดยละเอียดทั้งจาก US FDA guidance⁽¹⁾ และจากโครงการวิจัยในอดีตที่เคยตีพิมพ์แล้วในเอกสารแนบของ manuscript⁽²⁾

ทั้งนี้ 21 CFR 50.24 ได้กำหนดเพิ่มเติมให้มีการจัดตั้ง Independent Data-Monitoring Committee ซึ่งเป็นข้อเพิ่มเติมทั้งจาก ICH-GCP 4.8.15 และ CIOMS 2016 [guideline 16]

ดังนั้นการวิจัย Emergency Research ควรดำเนินการตามเนื้อหาที่ทบทวนไว้ และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยควรทบทวนเพิ่มเติมว่า โครงการวิจัยนี้หากเป็น Emergency research กรณีที่เป็นการวิจัยที่ไม่สามารถหา potential population ไว้ล่วงหน้าได้

อาสาสมัครอาจไม่สามารถให้คำยินยอมด้วยตนเองได้เนื่องจากภาวะที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิต และไม่มีเวลาอย่างเพียงพอในการดำเนินการขอคำยินยอมต่อผู้แทนโดยชอบธรรมได้ โครงการวิจัยนี้จะต้องดำเนินการตาม ICH-GCP 4.8.15 และ CIOMS 2016 [guideline 16] หรือเป็นโครงการที่ต้องดำเนินการตาม 21 CFR 50.24 ซึ่งจะมีรายละเอียดที่ต้องปฏิบัติตามแตกต่างกันตามที่อธิบายไว้ข้างต้น

ทั้งนี้โครงการวิจัยที่เป็น Applicable research ตาม 45 CFR 46.101 กล่าวโดยสรุปคือ โครงการวิจัยที่ดำเนินการวิจัย หรือ ได้รับทุนวิจัยจากหน่วยงานของสหรัฐอเมริกา เช่น NIH, NIAIDS เป็นต้น ซึ่งหากเป็นโครงการวิจัยที่เป็น Applicable research ที่ไม่อยู่ในการดูแลกำกับ ติดตามโดย US FDA (หรือไม่ต้องปฏิบัติตาม 21 CFR 50.24) และเป็นโครงการวิจัยที่พิจารณาแล้วว่าเป็น Emergency research ตามบริบทของ 21 CFR 50.24 นั้น ทาง Office of Human Research Protection (OHRP) ก็ได้อธิบายไว้⁽³⁾ และสรุปได้ว่ามีข้อปฏิบัติที่ไม่แตกต่างจากที่กำหนดไว้ใน 21 CFR 50.24

ตัวอย่างการวิจัยในอดีต และข้อควรระวัง (Pitfall)

ตัวอย่างแรก เป็นงานวิจัยที่เป็น Emergency research ที่ไม่สามารถหา Potential population ไว้ล่วงหน้าได้ อาสาสมัครอาจไม่สามารถให้คำยินยอมด้วยตนเองได้เนื่องจากภาวะที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิต ไม่มีเวลาอย่างเพียงพอในการดำเนินการขอคำยินยอมจากผู้แทนโดยชอบธรรมได้ และปฏิบัติตาม 21 CFR 50.24 ได้แก่ งานวิจัยเรื่อง “The Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial (RAMPART)⁽²⁾” ซึ่งเป็นการวิจัย Phase 3, double-blind, non-inferiority trial เปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างยา intramuscular midazolam กับยา intravenous lorazepam ในอาสาสมัครเด็กและผู้ใหญ่ที่มีน้ำหนักมากกว่า 13 กิโลกรัม อยู่ในภาวะชักอย่างต่อเนื่องนานกว่า 5 นาที (หรือ status epilepticus) ยังมีอาการชักอยู่ในขณะที่บุคลากรทางการแพทย์ได้เดินทางไปถึงอาสาสมัคร และอาสาสมัคร

ดังกล่าวมีแผนที่จะได้รับการส่งต่อไปยังโรงพยาบาลที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้

ผู้สนใจสามารถศึกษาการวิจัย RAMPART⁽²⁾ ซึ่งได้รับการตีพิมพ์ manuscript และทางวารสารได้แนบเอกสารโครงการวิจัยฉบับเต็มเป็น Supplementary Material ด้วย ดังนั้นจึงสามารถศึกษาแนวทางการอธิบายประเด็นทางจริยธรรมต่าง ๆ ตามที่อธิบายไว้ข้างต้นได้โดยละเอียด โดยเฉพาะประเด็นเกี่ยวกับการทำ Community consultation และการทำ Public disclosure

ตัวอย่างที่ 2 ที่เป็น Emergency research นั้น เป็นการศึกษาวิจัยอาสาสมัครที่มีภาวะ Cardiac arrest ที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล ผู้วิจัยอาจจะเลือกกลุ่มอาสาสมัครได้ 2 กลุ่มเพื่อดำเนินการวิจัย กลุ่มแรกคือ อาสาสมัครที่มีภาวะหัวใจหยุดเต้นแล้ว เช่น อาสาสมัครที่มีภาวะหัวใจหยุดเต้นแล้วที่ห้องฉุกเฉิน และกลุ่มที่สอง คือ อาสาสมัครที่เป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาล ที่มีอาการหนักและมีโอกาสเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้นได้สูง เช่น ผู้ป่วยใน ICU ที่มีอาการหนัก เป็นต้น

กรณีเลือกทำวิจัยในอาสาสมัครที่เป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาล ที่มีอาการหนักและอาจเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้นได้สูง เช่น ผู้ป่วยใน ICU ก็จะสามารถดำเนินการขอคำยินยอมล่วงหน้า ก่อนเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น เพื่อที่หากเกิดภาวะดังกล่าวแล้วจะเข้าร่วมโครงการวิจัยหรือไม่ ซึ่งหากขอจากอาสาสมัครโดยตรงไม่ได้ก็จะสามารถขอคำยินยอมดังกล่าวจากผู้แทนโดยชอบธรรมได้

แต่หากผู้วิจัยเลือกจะใช้อาสาสมัครที่ห้องฉุกเฉินนั้น คณะ

กรรมการจริยธรรมควรจะคำนึงถึง Scientific rationale และพิจารณาให้ตีความเหมาะสมในการเลือกอาสาสมัครกลุ่มนี้หรือไม่ อย่างไร เนื่องจาก (1) เป็นกลุ่มที่มีความเปราะบาง (Vulnerability) และ (2) ตาม Belmont report หัวข้อ Justice ผู้วิจัยไม่ควรเลือกกลุ่มของอาสาสมัครเนื่องจากสามารถเข้าถึงได้ง่ายกว่าอาสาสมัครที่คล้ายคลึงกัน เช่น ผู้ป่วยใน ICU ที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้นตามที่อธิบายไว้ข้างต้น

เอกสารอ้างอิง

1. US FDA. Guidance for Institutional Review Boards, Clinical Investigators, and Sponsors. Exception from Informed Consent Requirements for Emergency Research. Updated April 2013; Docket number FDA-2006-D-0464 [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/exception-informed-consent-requirements-emergency-research>
2. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus Intravenous Therapy for Pre-hospital Status Epilepticus. N Engl J Med [Internet] 2012;366(7):591–600. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107494>
3. OHRP. Informed Consent Requirements in Emergency Research (OPRR Letter, 1996) [Internet]. 1996 [cited 2022 Jun 2]; Available from: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/guidance/emergency-research-informed-consent-requirements/index.html>



กรุณาส่ง