



## บทบาท IRB กับ Research misconduct

บรรณาธิการแถลง.....	1
บทบาท IRB กับ Research misconduct.....	1
Protocol deviation.....	6

### บทบาท IRB กับ Research misconduct

รศ.นิมิตร มรกต

### บรรณาธิการแถลง



เรื่องราวใน Newsletter ฉบับนี้น่าสนใจมาก เพราะเป็นเรื่องที่ใครๆไม่ค่อยได้สัมผัสบ่อยนัก และเป็นเรื่องน่าเจ็บปวดที่เราไม่อยากจะให้เกิด โดยเฉพาะเรื่องเกี่ยวกับ Scientific Misconduct แต่สำหรับเรื่อง protocol deviation นั้นเป็นเรื่องที่ต้องทำความเข้าใจ ว่าเหมือนหรือแตกต่างจาก

non compliance การแยก protocol deviation กับ violation นั้น แยกกันที่ความรุนแรงและความตั้งใจในการกระทำ ซึ่ง violation นั้น มักเป็นที่ยอมรับกันว่ารุนแรงกว่า deviation (ความหมายตามศัพท์ ก็เป็นเช่นนั้น deviate – เบี่ยงเบน, violate – ผ่าฝืน) แต่เรามักจะเห็นว่าในภาษาอังกฤษเขียนไว้ด้วยกัน protocol deviation/violation ทำให้คิดว่าใช้แทนกันได้ และบางทีก็อนุโลมให้ใช้แทนกัน การที่ FERCIT จะช่วยรวบรวมข้อคิดเห็นและนิยามเหล่านี้ไว้เพื่อใช้อ้างอิง ให้เป็นมาตรฐานเดียวกันสำหรับประเทศไทย ก็น่าจะเป็นสิ่งที่ดี ขอย้อนกลับมาเรื่อง Scientific Misconduct อีกครั้ง เพราะยัง สะท้อนใจไม่หาย ไม่เพียง 2 เรื่องที่ท่านผู้พิมพ์ได้กล่าวถึง แต่มีอีกมากมาย เรื่องที่ปรากฏออกมาสู่สาธารณะเป็นเพียงยอดของ ภูเขาน้ำแข็งเท่านั้น ที่เขาเอาจริงเอาจังก็มักจะเป็นเรื่องของทาง ตะวันตก แล้วบ้านเรามีไหม บ้านเรามักจะเห็นแก่หน้า และที่ร้ายกว่านั้น ผู้ที่นำความจริงมาเปิดเผยกลายเป็นผู้ถูกประณามว่า ทำความเสียหายให้กับสถาบันในลักษณะ “สาวไส้ให้กากิน” หาก ไม่มีผู้ร้องเรียนเรื่องนี้ก็จะเงียบ ไม่มีใครรู้ สถาบันก็ไม่เสียชื่อเสียง ความคิดเช่นนี้ถูกต้องจริงหรือไม่ เคยอ่านบทความทางวิชาการที่ กล่าวไว้ว่า Scientific Misconduct สร้างความเสียหายต่อสาธารณชนที่ ไม่รู้หรือโหนโอเห็น เพราะความเห็นแก่ได้หรือกิเลสของผู้ก่อเรื่อง หาก คิดเป็นมูลค่าก็สูงมากน่าตกใจ และสุดท้ายความจริงก็ปรากฏเพราะ ความลับไม่มีในโลก และมีผู้ได้รับผลที่ไม่พึงประสงค์อย่างร้ายแรง เนื่องจากปฏิบัติตามวิธีที่ใช้ในการวิจัย ผู้ถูกกระทำก็ถูกกลบโหม้ อาจ

จำได้ว่า เดือนกรกฎาคม 2559 ได้ไปประชุมจริยธรรม การวิจัยประจำปี (Annual Training on Human Research Ethics “Controversial Issues in Ethical Review”) ของ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และเป็น panel discussion ในหัวข้อ Research misconduct & human research protection ร่วมกับ ศ.พญ. ธาดา สืบหลินวงศ์ โดยมี อ.พญ.พรรณทิพา ว่องไว เป็นผู้นำเสนอ กรณีศึกษา และผมก็ตอบว่าไม่ใช่หน้าที่ของกรรมการจริยธรรม การการวิจัย จนผู้ฟังสงสัยว่าคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยจะไม่ทำอะไรเลยหรือ ตอนนี้มีเวลาก็เลยมาวิเคราะห์ในรายละเอียดให้ผู้อ่าน ถกเถียงกัน ทั้งนี้เป็นการเรียนรู้จากตัวอย่างการดำเนินการของประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งมีกฎหมาย ระเบียบ ข้อบังคับ ที่ชัดเจน และมีการดำเนินการอย่างต่อเนื่องอย่างโปร่งใส มีหน่วยงานอิสระ รับผิดชอบ ได้แก่ Office of Research Integrity (ORI), Office for Human Research Protection (OHRP) และ Food and Drug Ad-

อ่านต่อหน้า 2

เป็นการติดคุกหรือถูกปรับ และเสียชื่อเสียงจนต้องเปลี่ยนชื่อเปลี่ยนนามสกุลและย้ายที่อยู่ก็มีมาแล้ว คนที่นำความจริงมาเปิดเผยก็ไม่ใช่คนอื่นไกล เป็นผู้ร่วมทีมวิจัยที่ทนไม่ได้ และไม่ยอมรับผิดร่วมด้วยเช่นที่กล่าวไว้ในบทความนี้

อย่างไรก็ตามในความเห็นของดิฉัน เรื่องการจัดการกับ scientific misconduct ไม่ควรจะเป็นภาระหน้าที่ของคณะกรรมการจริยธรรม การวิจัยในคน คณะกรรมการจริยธรรมฯควรมีหน้าที่เฉพาะในการพิจารณาโครงการวิจัยในคน เพื่อให้ความเห็นอย่างเที่ยงตรง โปร่งใส และเป็นกัลยณมิตรกับผู้วิจัย การตรวจจับผู้กระทำผิดควรเป็นหน้าที่ของคณะกรรมการอื่น การรบกวนหน้าที่หลายๆอย่างมา ให้คณะกรรมการจริยธรรมฯ จะรบกวนสมาธิในการทำงาน และมีภาพลักษณ์ในทางลบต่อคณะกรรมการจริยธรรมฯ ไปด้วย แต่ควรมีการติดต่อสื่อสารระหว่างคณะกรรมการต่างๆที่เกี่ยวข้องในการทำงาน เพื่อให้ห้องค้กรและผู้เกี่ยวข้องได้รับประโยชน์สูงสุด ร่วมกันหาทาง ป้องปราม และให้ความช่วยเหลือผู้ได้รับผลกระทบจาก Scientific Misconduct ตามสมควร/.

ministration (FDA) โดยรับผิดชอบในบทบาทต่าง ๆ ดังนี้

- ORI กำกับดูแลความถูกต้องตรงของงานวิจัยของ Public Health Service (PHS) ในนามของรัฐมนตรีกระทรวงสาธารณสุข แต่ไม่ครอบคลุมกิจกรรมที่กำกับดูแลอยู่ โดย FDA (PHS มี 10 หน่วยงาน รวมถึง NIH, CDC, FDA)
- OHRP มีหน้าที่หลักคือปกป้องสิทธิ ความปลอดภัย และความเป็นอยู่ที่ดี ของอาสาสมัครในโครงการวิจัยที่ได้รับทุนจากกระทรวงสาธารณสุข โครงสร้างประกอบด้วย 4 แผนก ตั้งอยู่ที่สำนักงานผู้ช่วยรัฐมนตรีกระทรวงสาธารณสุข
- FDA กำกับดูแล การวิจัยและขึ้นทะเบียนยาใหม่หรือเครื่องมือแพทย์ใหม่

ในบทความนี้หน้ากรณีนักวิจัย 2 รายในอดีต ที่ถูกพิพากษา จำคุก ถือว่าเป็นคดีประวัติศาสตร์ และการดำเนินการโดย สถาบันวิจัย, ORI, OHRP และ FDA

## Eric Poehlman

เป็นนักวิจัยที่มีชื่อเสียงในด้านสรีรวิทยาการออกกำลังกาย จากประวัติ ระหว่างปี พ.ศ.2530-2536 เขาเป็น postdoctoral research fellow และดำรงตำแหน่งผู้ช่วยศาสตราจารย์ ที่ University of Vermont (UVM) College of Medicine จากนั้นดำรงตำแหน่งรองศาสตราจารย์ ระหว่าง พ.ศ.2536-2539 ที่ University of Maryland และหลังจากนั้นกลับมาดำรงตำแหน่งศาสตราจารย์ที่ UVM การวิจัยของเขาได้รับทุนสนับสนุนจากรัฐบาลผ่านกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงเกษตร และกระทรวงกลาโหม ได้รับเชิญเป็นวิทยากรในการประชุมวิชาการทั่วโลก ได้รับเงินเดือนสูงถึงเดือนละ 140,000 เหรียญ มีนักศึกษาปริญญาเอกและหลังปริญญาภายใต้การดูแลมากกว่าคน

แต่ต่อมาเขาถูกกล่าวหาว่ากระทำผิดโดยปั้นแต่งผลรายงานวิจัยเบื้องต้นในเอกสารโครงการเสนอขอรับทุน กว่า 17 โครงการ ระหว่าง พ.ศ.2535-2543 รวมเงินทุนมีมูลค่า 11.6 ล้านดอลลาร์สหรัฐ แต่ได้รับอนุมัติ 2.9 ล้านดอลลาร์ เป็นโครงการวิจัยในมนุษย์ ได้แก่ The longitudinal Menopause Study, The Longitudinal Study of Aging, และ The Prospective HRT Study

### ข้อกล่าวหาและขั้นตอนการดำเนินการ

Walter DeNino เป็นผู้ช่วยวิจัยใหม่ของ Poehlman เขาจบปริญญาตรีจาก UVM และได้รางวัลวิจัยหลายรางวัลภายใต้การให้คำปรึกษาของ Poehlman เมื่อสำเร็จการศึกษา Poehlman ได้ชวน

มาเป็นผู้ช่วยวิจัยซึ่งเขาก็ยินดีเพราะมีความศรัทธาในตัว Poehlman อยู่แล้ว

เดือนกันยายน พ.ศ.2543 Poehlman ให้ Walter DeNino เขียนรายงานวิจัยจากข้อมูลการเจาะเลือดอาสาสมัครวัยหมดระดู 2 ครั้ง ห่างกัน 6 ปี ถึงผลของอายุต่อไขมันในเลือด เมื่อ DeNino ให้ดูค่า HDL/LDL ของอาสาสมัครในโครงการวิจัยที่บ้านก็ไปโปรแกรม Excel spreadsheet Poehlman มีท่าที่ไม่พอใจเพราะดูคร่าว ๆ แล้วเหมือนจะไม่เป็นไปตามสมมุติฐานที่เขาตั้งไว้ว่า ค่า LDL จะสูงขึ้น และ HDL จะลดลง เขาขอไฟล์กลับไปตรวจสอบที่บ้าน เมื่อ DeNino ได้รับคืนในสัปดาห์ต่อมา เขาลองเปรียบเทียบไฟล์ดั้งเดิม แล้วพบว่ามีการเติมข้อมูลในช่องที่ว่าง (fabrication) และมีการแก้ไขค่าที่มีอยู่แล้ว (falsification) เมื่อถาม Poehlman เขาตอบว่าเป็นการแก้ไขความผิดพลาดของตัวเอง

DeNino คอยกับรุ่นพี่ที่จบจากแล็บและไปทำงานที่อื่น รุ่นพี่บอกว่าเคยเห็นเหตุการณ์คล้ายกันตอนอยู่ที่แล็บ จากการที่ DeNino ไปพูดคุยกับเรื่องนี้กับหลายคนทำให้ความสัมพันธ์กับ Poehlman แย่ลง เดือนธันวาคม DeNino ตัดสินใจนำเรื่องและหลักฐาน เข้าร้องเรียน Research Misconduct อย่างเป็นทางการกับ Thomas Mercurio ตำแหน่ง General counsel (นิติกร) ของมหาวิทยาลัย

หัวหน้าภาควิชาได้พูดคุยไม่เป็นทางการกับ Poehlman แต่เขายืนยันว่าทุกอย่างถูกต้อง สองวันต่อมา Richard Galbraith, the program director ของ General Clinical Research Center ของมหาวิทยาลัย นำตำรวจมหาวิทยาลัยเข้าเก็บหลักฐานที่ห้องทำงานของ Poehlman มหาวิทยาลัยตั้งกรรมการสอบสวน 5 คน การตรวจ hard disk และสัมภาษณ์ผู้เกี่ยวข้อง พบความผิดปกติกว้างขวางกว่าที่คาดคิด รวมความผิดทั้งหมด 22 กรณี เมื่อสอบ Poehlman เขาให้การรวกวน โทษคนอื่น ฟังแล้วไม่น่าเชื่อถือ มหาวิทยาลัยตัดสินใจนำเรื่องเข้ากระบวนการสืบสวน ส่วน Poehlman เองพยายามยับยั้งกระบวนการสืบสวนโดยฟ้องร้องมหาวิทยาลัยแต่ไม่เป็นผล นอกจากนั้นเรื่องยังส่งไปถึง ORI และยังคงผลให้ถูกฟ้องโดยกระทรวงยุติธรรมภายใต้ False Claim Act เรื่องการให้ข้อมูลอันเป็นเท็จในการขอทุนวิจัย (กฎหมายนี้ใช้ปราบพวกที่ขอบประมาณจากรัฐโดยใช้ข้อมูลเท็จ ผู้ร้องเรียนจะได้ค่าตอบแทน ร้อยละ 15-25-Wikipedia) เขาปรับสารภาพว่า ข้อมูลจากอาสาสมัครหญิง 35 คน ได้รับการตรวจเพียงแค่ 2 ราย ที่เหลือเป็นเรื่องแต่งขึ้น

ORI พบ fabrication และ falsification ทั้งในขั้นตอนเสนอโครงการวิจัย ระหว่างการดำเนินการวิจัย และรายงานผลการวิจัย ในโครงการวิจัยหลายโครงการ ORI ลงโทษโดยให้ทำ voluntary exclusion agreement ว่า (1) ไม่เป็นที่ปรึกษาหรือกรรมการใด ๆ ใน PHS, (2) ไม่ทำสัญญาหรือธุรกรรมใด ๆ กับหน่วยงานรัฐบาลตลอดชีวิต และ (3) ส่งจดหมายถึงบรรณาธิการวารสารขอ retraction/cor-

**“อาสาสมัครหญิง 35 คน ได้รับการตรวจเพียงแค่ 2 ราย ที่เหลือเป็นเรื่องแต่งขึ้น”**

rection 10 papers

บทลงโทษโดย Vermont District Court จ่ายเงินค่า settlement 180,000 เหรียญ และให้จำคุก 1 ปี 1 วัน อิงตามเงินทุนที่ขอได้ไป โดยใช้ข้อมูลเท็จ (แต่ไม่ใช่โทษฐานปั้นแต่งข้อมูล)

ผู้เขียนค้นเอกสารทางอินเทอร์เน็ต **ไม่พบการกล่าวถึงบทบาท IRB ในการสอบสวน**

### Scott Rueben

เป็นแพทย์และหัวหน้าหน่วย acute pain ที่ Baystate Medical Center ที่ Springfield, Massachusetts และเป็นผู้เชี่ยวชาญและเป็นที่ยอมรับในเรื่อง multimodal analgesia ถูกพบว่าปั้นแต่งผลการวิจัย (fabricate/falsify) ในผลงานตีพิมพ์อย่างน้อย 21 เรื่อง และยังมี “ปลอม” ผลงานตีพิมพ์โดยเอาชื่อผู้อื่นไปใส่ร่วมโดยไม่มีส่วนเกี่ยวข้อง เขาเขียน 21 manuscripts ใน 15 ปี

เรื่องแดงขึ้นในปี พ.ศ.2551 เมื่อ Rueben submit abstract เพื่อเข้าเสนอผลงานวิชาการในการประชุมประจำปีของสถาบัน และ reviewer พบว่าไม่ผ่านการขออนุมัติจาก IRB ดังนั้นหัวหน้าฝ่ายวิชาการของโรงพยาบาล Hal Jenson จึงตรวจสอบผลงานย้อนหลัง (audit) และพบว่ามีการปั้นแต่งย้อนไปกว่า 12 ปี บางโครงการวิจัยไม่เคยรับอาสาสมัคร หรือดำเนินการวิจัยตามที่แสดงไว้ในรายงานตีพิมพ์เลย เป็นผลให้ Reuben ถูกพักงานและไม่ให้ทำวิจัยและการสอนเป็นเวลา 10 ปี เรื่องถึงศาลในข้อหา “Health Care Fraud” และถูกตัดสินจำคุก 6 เดือน และให้จ่ายเงินคืนแก่บริษัทยาที่ให้ทุนวิจัยเป็นจำนวนเงิน \$361,932 ทางโรงพยาบาลทำหนังสือถึงวารสารที่ลงตีพิมพ์ ผลคือ The Journal Anesthesia & Analgesia ถอน 10 เรื่อง และ Anesthesiology ถอน 3 เรื่อง

เรื่องนี้ไม่อยู่ในในกรอบอำนาจของ ORI หรือ FDA โครงการวิจัยไม่ใช่การวิจัยยาใหม่ แต่เป็น การวิจัยกับยาที่วางตลาดแล้ว แต่ FDA ก็ออกหนังสือถึง Reuben ว่าไม่อนุญาตให้มีชื่อเกี่ยวข้องใด ๆ ในโครงการวิจัยยาใหม่

โฆษกโรงพยาบาลกล่าวว่า “ไม่มีการร้องเรียนเรื่องการดูแลรักษาผู้ป่วย เรื่องนี้เน้นไปที่ academic integrity”

**ผู้เขียนค้นไม่พบรายละเอียดว่า IRB เข้าไปร่วมสอบสวนหรือดำเนินการอย่างไรในคดีนี้**

### บทวิเคราะห์

DHHS ออกข้อบังคับ 42 CFR Part 50 and 93/ 2005 Public Health Service Policies on Research Misconduct ออกมา มีวัตถุประสงค์

- (1) เพื่อกำหนดบทบาทและการประสานงานระหว่าง Health and Human Service (HHS), Public Health Service (PHS) และ ORI
- (2) เพื่อให้นิยามของ research misconduct

(3) กำหนดกรอบโทษทางวินัยที่ทำได้โดย HHS และ PHS

(4) เพื่อกำหนดให้สถาบันที่มีการวิจัยออกนโยบายและแนวทางในการ

- รายงานและตอบสนองต่อข้อร้องเรียนเกี่ยวกับ research misconduct
- ให้การรับประกันกับ HHS ในการรับทุนจาก PHS

(5) ปกป้องสุขภาพและความปลอดภัยของสาธารณชน ส่งเสริมความซื่อตรงของงานวิจัยและกระบวนการวิจัยที่ได้รับทุนจาก PHS และใช้ทุนอย่างประหยัด

ในข้อบังคับนี้ สถาบันที่รับทุนวิจัย ต้องออกนโยบายและแนวปฏิบัติเกี่ยวกับ research misconduct เป็นลายลักษณ์อักษร และจัดการเรื่องร้องเรียนอย่างโปร่งใสและยุติธรรม มีมาตรการปกป้องผู้ร้องเรียน กรรมการสอบสวน พยาน จากการถูกแก้แค้น สร้างบรรยากาศในองค์กรที่ส่งเสริมการวิจัยอย่างรับผิดชอบ (responsible conduct of research) และสถาบันที่รับทุนวิจัยต้องรับรองกับ PHS ประกันว่าได้ทำตามนี้ (Institutional assurance) นอกจากนั้นการดำเนินการสอบสวนนั้น สถาบันอาจใช้กลุ่มสถาบัน (consortium) บุคคล (consortium) หรือคนในสถาบันที่มีคุณวุฒิและประสบการณ์ที่เกี่ยวข้อง

ใน 42CFR Part 50 and 93 ยังมีรายละเอียดขั้นตอนการปฏิบัติ และให้สถาบันรายงานผลการสอบสวนต่อ ORI มีรายละเอียดอำนาจหน้าที่ของ ORI ในการร่วมสอบสวน หรือเสนอบทลงโทษต่อ HHS ฯลฯ

*การดำเนินการของ HHS นอกจากจะมีอำนาจลงโทษ 11 ข้อ สถานเบาแต่แก้ไขทันที จนถึงสถานหนักคือพักหรือยุติการให้ทุน (suspension or debarment) แล้ว ยังให้หาหนทางเอาเงินทุนคืนอีกด้วย (Cornell University ต้องคืนเงิน 4.4 ล้านดอลลาร์ และ Mayo Clinic คืน 6.5 ล้านดอลลาร์ มาแล้ว) นี่เป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้ Poehlman ถูกฟ้องศาลแทนที่จะจบด้วยแค่การลงโทษทางวินัย*

จาก Federal policy ทำให้มหาวิทยาลัยในสหรัฐอเมริกา จัดตั้งหน่วยงาน Research Integrity Office และออกนโยบายและแนวปฏิบัติกรณีที่มีการร้องเรียน scientific misconduct นอกจากนั้นยังมีการอบรมเกี่ยวกับ responsible conduct of research เพื่อให้สอดคล้องกับ Federal Policy อีกด้วย เช่น University of Vermont ออก Policy Statement เรื่อง Misconduct in Research and Other Scholarly Activities 10 หน้า

ดังนั้นการจัดการเกี่ยวกับ research misconduct จึงเป็นขอบเขตอำนาจหน้าที่ตามกฎหมายของ Research Integrity Office โดยตรง

กรณีของ Reuben แม้เรื่องจะแดงขึ้นจากการ audit ของ Human Protection Office แต่โฆษกโรงพยาบาลก็แถลงชัดเจนว่าเป็นเรื่อง research integrity ไม่เกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วย ในความ

เห็นของผู้เขียน การที่ Reuben ทำวิจัยกับผู้ป่วยโดยไม่ขออนุมัติ IRB น่าจะจัดเป็น regulatory noncompliance และเป็นเรื่องที่ IRB ต้องตัดสินตาม SOP บทที่ว่าด้วย Deviation/violation/noncompliance ซึ่งเรื่องเหล่านี้ ORI จะไม่รับพิจารณา

University of Texas Southwestern Medical Center แยก regulatory noncompliance ออกจาก research misconduct ว่าหมายถึง

- ไม่ยื่นโครงการวิจัยขออนุมัติจาก IRB
- ไม่ขอ informed consent
- ไม่รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
- ทำหัตถการที่ไม่ได้อนุมัติ
- ดำเนินการวิจัยใน site ที่ไม่ได้อนุมัติ
- ดัดแปลงโครงการวิจัยโดยไม่ขออนุมัติ
- ไม่ปฏิบัติตามโครงการวิจัยที่ได้รับอนุมัติ
- ไม่ดำเนินการวิจัยตามระเบียบข้อบังคับเกี่ยวกับการวิจัย

ลองคิดเล่น ๆ ว่า ถ้า DeNino หอบแฟ้ม Excel ไปฟ้อง IRB, IRB จะดำเนินการอย่างไร กรรมการจริยธรรมมีความรู้และประสบการณ์เกี่ยวกับ research misconduct หรือไม่ จะแต่งตั้งคณะกรรมการสอบสวนได้หรือไม่ เพราะประกาศคณะ/มหาวิทยาลัยให้อำนาจหน้าที่เพียง approve/disapprove โดยทบทวนพิจารณาโครงการวิจัย หรือ suspend/terminate prior approval เมื่อพบ deviation/violation หรือ noncompliance หรือ SAE และมีอำนาจไป site visit สถานที่ทำวิจัย

ใน SOP ของ Research Ethics Service, NHS ประเทศสหราชอาณาจักร กล่าวไว้ว่า monitor ของผู้สนับสนุนการวิจัยอาจตรวจตราแล้วพบข้อมูลที่ผิดพลาดมากจนคิดว่าเป็น misconduct/fraud ในกรณีที่สำนักงานจริยธรรมการวิจัยได้รับรายงาน ให้ส่งต่อไปยังหน่วยประสานงานที่ชื่อว่า HRA Improvement and Liaison Manager คณะกรรมการจริยธรรมฯ ไม่ควรดำเนินการสอบสวนด้วยตนเอง

### การทับซ้อนของเรื่องราว

อย่างไรก็ตาม การปฏิบัติตาม Federal regulation ในสถาบันวิจัยที่มีโครงการวิจัยเกี่ยวข้องกับมนุษย์และรับทุนจากรัฐบาลก็ก่อความสับสนในการปฏิบัติของเจ้าหน้าที่แต่ละฝ่ายด้วยการทับซ้อนระหว่าง research misconduct (ดำเนินการโดย ORI), regulatory noncompliance (ไม่ปฏิบัติตาม common rule, ดำเนินการโดย OHRP) และ violation of FDA regulation (ดำเนินการโดย FDA) และ มีการตั้งข้อสังเกตไปที่ Secretary's Advisory Committee on Human Research Protections (SACHRP) จึงมีการแต่งตั้ง

Subcommittee on Harmonization มีการปรึกษาหารือระหว่างหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง เหตุการณ์จำลองที่ยกมาปรึกษากัน เช่น

- มีการสอบสวน research misconduct และ IRB ก็ดำเนินการสอบสวนคู่ขนานไปด้วย มติ IRB คือ พักโครงการวิจัยชั่วคราวโดยไม่รอผลสรุปจากการสอบสวน research misconduct และยังรายงานต่อ OHRP ซึ่งเปิดเผยผลต่อสาธารณชน การปฏิบัติโดย IRB เช่นนี้ทำให้นักวิจัยเสียชื่อเสียงไปแล้ว ในขณะที่การสอบสวน misconduct ยังอยู่ในชั้นความลับตาม regulation
- เจ้าหน้าที่ที่ได้รับการร้องเรียนว่านักวิจัยกระทำ research misconduct แต่ไม่แจ้ง IRB การสอบสวนอีกหลายเดือนต่อมาพบว่า misconduct ก่อความเสี่ยงแก่อาสาสมัคร หาก IRB ได้รับแจ้งแต่แรกอาจพักโครงการวิจัยและช่วยให้อาสาสมัครไม่ได้รับความเสี่ยงที่ไม่จำเป็น

ยังมีข้อแตกต่างในกระบวนการทำงาน เช่น การตรวจสอบและบังคับสถานที่วิจัยโดย FDA ทำได้รวดเร็วขณะที่การสอบสวนโดย ORI ใช้เวลานาน ส่วนการลงโทษนั้น OHRP ลงโทษสถาบันภายใต้กรอบ FWA ในขณะที่ FDA และ ORI ลงโทษนักวิจัยรายบุคคล

การปรึกษาหารือดังกล่าวนำไปสู่ข้อแนะนำของ SACHRP แสดงในหนังสือลงวันที่ 30 มีนาคม 2555 ที่ ส่งถึงรัฐมนตรีกระทรวงสาธารณสุข สหรัฐอเมริกา ขอให้พิจารณา 4 เรื่อง หนึ่งในเรื่องดังกล่าวคือ ได้แก่วิธีแนะนำในการกำกับดูแล research & misconduct และ regulatory noncompliance ใจความหลักคือให้มีการประสานงานระหว่าง 3 หน่วยงาน และดำเนินการให้สอดคล้องกัน แน่แน่นอนว่าข้อแนะนำเหล่านี้จะนำไปสู่การปรับปรุง common rule, CFR ที่เกี่ยวข้อง และ FDA regulations ซึ่งใช้เวลา ระหว่างการรอปรับปรุงข้อบังคับนี้ สถาบันที่รับทุนวิจัยก็ต้องอิงข้อบังคับปัจจุบันไปก่อน

### การดำเนินการในประเทศไทย

ดูเหมือนว่าการปกป้องสิทธิ ความปลอดภัย และความเป็นอยู่ที่ดีของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยมีพัฒนาการชัดเจนว่ามีประกาศมหาวิทยาลัยเรื่องแนวปฏิบัตินักวิจัย มีคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย และมีการขอ SIDCER/FERCAP Recognition หรือ NE-CAST Recognition การตรวจพบ deviation/violation หรือ non-compliance มักรายงานจากการพบโดย monitor หรือ audit โดยผู้สนับสนุนทุนวิจัย (กรณี pharmaceutical sponsored clinical trials) แต่ดูเหมือนว่าการออกนโยบายดำเนินการกับ research misconduct ไม่พัฒนาไปอย่างที่สหรัฐอเมริกา ทำให้หลายๆ เรื่องถูกโยนเข้ามาที่คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คงเป็นเพราะคำว่า "จริยธรรม" จึงทำให้อาจารย์ในสถาบันเข้าใจว่าครอบคลุมทุกเรื่อง พัฒนาการเท่าที่ทราบมีเพียงมหาวิทยาลัยมหิดลที่ออกข้อบังคับ

เกี่ยวกับ research misconduct อย่างเต็มรูปแบบตามนิยามของ Federal Research Misconduct Policy และ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย แต่งตั้ง “คณะกรรมการจริยธรรมการเผยแพร่ผลงานวิชาการและวิจัย” รับและพิจารณาเรื่องร้องเรียน research misconduct

อีกประการที่ทำให้การสอบสวน research misconduct ไม่เป็นที่น่าสนใจคงเป็นเพราะไม่มีคนร้องเรียน นอกจากนั้น การตั้งสำนักงานก็สิ้นเปลืองทรัพยากรทั้งเงินเดือนบุคลากรและงบดำเนินการ ประมาณว่า การสอบสวน 1 กรณี ใช้เงินระหว่าง \$116,160 ถึง \$2,192,620 การตรวจหาการปั่นแต่งข้อมูลยังไม่มีเทคโนโลยีมาช่วยเหมือนโปรแกรมตรวจจับ plagiarism และในระดับประเทศ ยังไม่มีกฎกระทรวงที่ให้เจ้ากระทรวงผู้จ่ายเงินทุน เช่น สกว. สสส. ดำเนินการได้เหมือน Federal policy จึงทำให้มหาวิทยาลัยยังไม่มาสนใจตรวจจับอย่างจริงจัง ในทางตรงข้าม การแข่งขัน ranking ที่ต้องการผลผลิตงานวิจัยอาจทำให้พัฒนาการกำกับดูแลจริยธรรม เป็น อุปสรรคต่อการพัฒนา มหาวิทยาลัยเสียด้วยซ้ำ เป็นที่น่า สนใจว่าในขณะที่ OHRP ต้องให้ สถาบันในไทยที่รับทุน NIH ต้อง ทำ FWA แต่กลับไม่ใช่ข้อกำหนด ของ ORI ดังนั้นมหาวิทยาลัยจึง สามารถเพิ่มความสนใจและให้ทรัพยากรมาเพื่อพัฒนาคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์ให้เข้มข้น เพราะแต่ละแห่งมีโอกาสพัฒนาอยู่อีกมาก

ย้อนกลับมากรณีศึกษาในการประชุมที่ขอนแก่น ผู้เขียนมีความ เห็นว่า หากผู้บริหารต้องการให้คณะกรรมการจริยธรรมทำ หน้าที่ตรวจสอบ research misconduct ด้วยต้องเพิ่มอำนาจ หน้าที่และกรอบการดำเนินงานในประกาศคณะ/มหาวิทยาลัย เรื่องแต่งตั้งคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย และกำหนด มาตรการปกป้องกรรมการฯ และผู้ร้องเรียนอันอาจเกิดจากการ ถูกฟ้องร้องโดยผู้ถูกสอบสวนว่า “หมิ่นประมาททำให้เสียชื่อเสียง” ด้วย

**Research Governance**

โดยการรับทราบของบุคคลทั่วไป หากมีเรื่องต้องการร้องเรียน ก็ทำหนังสือถึงอธิการบดีหรือคณบดี ดังนั้นหากจะให้การกำกับ ดูแลการวิจัยมีความสมบูรณ์ครบถ้วน มหาวิทยาลัยต้องวิเคราะห์ กฎระเบียบที่เกี่ยวข้องทั้งของมหาวิทยาลัยและของประเทศ สหรัฐอเมริกา แล้วออกนโยบายข้อบังคับที่ครอบคลุมทั้ง research misconduct, human subject protection และ publication practice ในการนี้ฝ่ายวิจัยอย่างน้อยต้องมีการแต่งตั้งคณะกรรมการ จริยธรรมการวิจัย คณะกรรมการผลประโยชน์ทับซ้อน คณะ กรรมการกำกับดูแลการวิจัย มีกลไกรับเรื่องร้องเรียน ตามเหมาะสม และให้ทำงานประสานกันในเรื่องที่เกี่ยวข้อง ทั้งนี้เพื่อสร้างความ

เชื่อมั่นให้กับสาธารณชนในระยะยาว หากเป็นไปได้ ควรมีกลไก การตรวจสอบการวิจัยเป็นที่น่าคิดว่าโครงการวิจัยที่เป็น investiga- tor-initiated clinical research ซึ่งไม่มี monitor/auditor กลไกการ ตรวจสอบอาจแบ่งไปให้คณะกรรมการต่าง ๆ เช่น

- กรรมการพิจารณาทุนวิจัย ตรวจหา research misconduct ใน research proposal ที่ยื่นขอทุน หรือขอ อนุมัติหัวข้อโครงงานวิทยานิพนธ์
- กรรมการกำกับดูแลการวิจัย สุ่มตรวจ progress re- port หา research misconduct ระหว่างดำเนินการ วิจัย และ regulatory noncompliance
- บรรณาธิการวารสารวิชาการ ตรวจ research misconduct ในรายงานวิจัย

ทั้งนี้มหาวิทยาลัยต้องแต่งตั้งและมอบอำนาจหน้าที่ ขอบเขต ปฏิบัติงาน และมี SOP ที่สอดคล้องกับระเบียบข้อบังคับของ มหาวิทยาลัย

**“ประมาณว่า การสอบสวน 1 กรณี ใช้ เงินระหว่าง \$116,160 ถึง \$2,192,620”**

ส่งท้าย กริ่งงง...โทรศัพท์สำนักงาน จริยธรรมวิจัยตั้งขึ้น

เสียงจากปลายสาย “สวัสดิ์คะ สำนักงานจริยธรรมการวิจัยคะ”

“ผมชื่ออาจารย์..... ผมพบว่าอาจารย์ท่านหนึ่งใน ภาควิชาเอาผลงานในวิทยานิพนธ์ของนักศึกษาไปตีพิมพ์โดยไม่มี ชื่อนักศึกษา ไม่นับว่าเป็น plagiarism หรือเปล่า ผมจะร้องเรียน ได้ที่ไหนครับ”

“.....” (ให้ผู้อ่านตอบเอง)

**เอกสารประกอบการเรียบเรียง**

ORI. Case Summary: Poehlman, Eric T. [<https://ori.hhs.gov/content/case-summary-poehlman-eric-t>]

Chris B. Pascal. Major misconduct case: Dr. Eric Poehlman, University of Vermont [<https://www.iitd.pan.wroc.pl/files/Conferences/RCR/Pascal1.pdf>]

Janet D. Stemwedel A big pain for biomedicine: anesthesiologist commits massive research fraud. Science-Blogs. Mar 12 2009 [<http://ethicsandscience.scientopia.org/2009/03/12/a-big-pain-for-biomedicine-anesthesiologist-commits-massive-research-fraud/>]

Brendan Borrell. A Medical Madoff: Anesthesiologist Faked Data in 21 Studies. Scientific American. March 10, 2009.[<https://www.scientificamerican.com/article/a-medical-madoff-anesthesiologist-faked-data/>]

Tia Ghose. Doctor faked pain studies The Scientists. March 11, 2009 [<http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/27219/title/Doctor-faked-pain-studies/>]

42 CFR Parts 50 and 93 Public Health Service Policies on Research Misconduct; Final Rule. Federal Register / Vol. 70, No. 94 / Tuesday, May 17, 2005: 28370-28400.

UTSouthwestern Medical Center. Distinguishing Regulatory Noncompliance from Scientific Misconduct. [<http://www.utsouthwestern.edu/research/research-administration/irb/compliance/noncompliance.html>]

Eugenie Samuel Reich. High price to pay for misconduct investigations. 17 August 2010 | Nature | doi:10.1038/news.2010.414

ORI. Nicholas H. Steneck. Introduction to responsible conduct for research. Revised Edition. August 2007, 164 pp.

OHRP. Attachment D: Recommendation Regarding Oversight of Research Misconduct and Regulatory Noncompliance [<https://www.hhs.gov/ohrp/sachrp-committee/recommendations/2012-march-30-letter-attachment-d/index.html>]

Gammon E, Franzini L. Research misconduct oversight: defining case costs. J Health Care Finance 2013; 40(2):75-99.

ข้อบังคับว่าด้วยจรรยาบรรณบุคลากรและนักศึกษาของ มหาวิทยาลัยมหิดล ฉบับที่ ๓ พ.ศ.๒๕๕๗. [[http://www.mt.mahidol.ac.th/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1034&Itemid=277&lang=th](http://www.mt.mahidol.ac.th/index.php?option=com_content&view=article&id=1034&Itemid=277&lang=th)]

ประกาศคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการจริยธรรมการเผยแพร่งานวิชาการและวิจัย วันที่ ๘ ธันวาคม ๒๕๕๘ [<http://research.md.chula.ac.th/boardORAI.html>]

หมายเหตุ เอกสารจาก web site ได้เข้าดูในวันที่ 26 ธันวาคม 2559

## PROTOCOL DEVIATION

### Protocol deviation/violation/exception/noncompliance

รศ.นิมิตร มรกต

กรรมการจริยธรรมรวมถึงนักวิจัยหลายคนยังไม่เข้าใจความหมายและความแตกต่างระหว่าง protocol deviation, violation และ noncompliance ผู้เขียนจึงขอวิเคราะห์และนำเสนอต่อผู้อ่านดังต่อไปนี้

แนวทางปฏิบัติ ICH GCP E6 มีคำว่า “deviation” ในความรับผิดชอบของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย นักวิจัย และ monitor ดังนี้

#### 1. คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย

ควรจัดทำเอกสารประกาศ/แนวปฏิบัติที่ระบุว่า

3.3.7 Specifying that no deviations from, or changes of, the protocol should be initiated without prior written IRB/IEC approval/favorable opinion of an appropriate amendment, except when necessary to eliminate immediate hazards to the subjects or when the change(s) involves only logistical or administrative aspects of the trial (e.g., change of monitor(s), telephone number(s)).

และให้ระบุว่านักวิจัยควรรายงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยทันทีกรณี

3.3.8 (a) Deviations from, or changes of, the protocol to eliminate immediate hazards to the trial subjects

#### 2. นักวิจัย

ควรทำตามโครงการวิจัยที่ผ่านความเห็นชอบ (protocol compliance) โดย

4.5.2 The investigator should not implement any deviation from, or changes of, the protocol without agreement by the sponsor and prior review and documented approval/favorable opinion from the IRB/IEC of an amendment, except where necessary to eliminate an immediate hazard(s) to trial subjects, or when the change(s) involves only logistical or administrative aspects of the trial (e.g., change of monitor(s), change of telephone number(s)).

4.5.3 The investigator, or person designated by the investigator, should document and explain any deviation from the approved protocol.

4.5.4 The investigator may implement a deviation from, or a change in, the protocol to eliminate an immediate hazard(s) to trial subjects without prior IRB/IEC approval/favorable opinion. As soon as possible, the implemented deviation or change, the reasons for it, and, if appropriate, the proposed protocol amendment(s) should be submitted:

- To the IRB/IEC for review and approval/favorable opinion;
- To the sponsor for agreement and, if required;
- To the regulatory authority(ies).

สรุปความแล้วก็คือหลังจากโครงการวิจัยได้รับความเห็นชอบ

จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยแล้ว

- ห้ามมิให้นักวิจัยกระทำการใด ๆ เบี่ยงเบน (deviate) หรือเปลี่ยนแปลง (change) ไปจากที่ระบุไว้ในโครงการวิจัย
- หากต้องการเบี่ยงเบนหรือเปลี่ยนแปลงควรได้รับความเห็นพ้องจากผู้สนับสนุนการวิจัย และต้องยื่น amendment ขอความเห็นชอบคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย
- ยกเว้นว่าการกระทำที่เบี่ยงเบนนั้นเป็นความจำเป็นต้องทำเพื่อกำจัดอันตรายที่เกิดต่ออาสาสมัครขณะนั้น หรือเปลี่ยนแปลงแค่การบริหารจัดการโครงการเท่านั้น และเมื่อทำไปแล้วให้รายงานต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้สนับสนุนการวิจัย และ ออย. โดยเร็วเท่าที่จะเร็วได้ (ตัวอย่างเช่นลดขนาดยาทันทีด้วยทราบข้อมูลใหม่หรืออาสาสมัครเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง หรือการปิด study arm เนื่องจากยาไม่มีประสิทธิผล)

ข้อความข้างต้น สันเกตว่า deviation หรือ change อยู่ภายใต้หัวข้อ compliance with protocol แต่คำว่า deviation หรือ violation ไม่ปรากฏในกฎหมาย 45CFR46 (2009) ของสหรัฐอเมริกา และ UK The Medicines for Human Use (Clinical Trial) Regulation (2004) เพียงแต่ในตัวย่อหลังมีการระบุว่าหากผู้สนับสนุนการวิจัยและนักวิจัยได้กระทำการใด ๆ เพื่อกำจัดอันตราย ผู้สนับสนุนต้องรายงานต่อเจ้าหน้าที่ภายใน 3 วัน ในส่วนของ 21CFR part 812 Investigational device exemptions Subpart G Records and Report ระบุให้นักวิจัยรายงานการกระทำดังกล่าวต่อผู้สนับสนุนการวิจัยและ IRB ภายใน 5 วันทำการ

จึงพออนุมานได้ว่า การกระทำใด ๆ ที่นอกเหนือไปจากระบุใน protocol อาจมีผลต่อ data integrity และ safety ของอาสาสมัคร จึงต้องขอความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยก่อน

## แนวทางปฏิบัติของ IRB ในสหรัฐอเมริกา

### คำแนะนำจาก SACHRP

ในสหรัฐอเมริกา OHRP และ FDA เป็นหน่วยงานหลักที่แนะนำการดำเนินการวิจัยให้สอดคล้องกับ 45CFR46 และ GCP โดยเฉพาะ FDA ซึ่งกำกับดูแล clinical trial ได้ออก guidance หลายฉบับ แต่ก็ยังไม่พบการให้นิยามและแนวปฏิบัติที่ชัดเจนเกี่ยวกับ Protocol deviation, violation, exception และ noncompliance แม้ว่า SACHRP ได้วิเคราะห์แล้วพบแสดงไว้ใน FDA “Compliance Program Guidance Manual, Program 7348.811, Chapter 48 – Bioresearch Monitoring, Clinical Investigators and Sponsor-Investigators,

December 8, 2008.” ที่อธิบาย “protocol deviation/violation” ไว้และเพิ่มเติมว่า รวมถึง unplanned instance(s) of protocol non-compliance ด้วย เช่น นักวิจัยไม่ได้ตรวจตามที่ระบุในโครงการวิจัย หรือ อาสาสมัครไม่มาตามนัด แต่ก็ยังไม่ชัดเจนพอที่จะนำไปปฏิบัติในรายละเอียดได้ ดังนั้น SACHRP จึงให้คำอธิบายว่า

“การกระทำใดก็ตามที่เบี่ยงเบนไปจากกระบวนการที่แสดงในโครงการวิจัยที่ได้รับอนุมัติ ถือว่าเป็น protocol deviation” ซึ่งเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ เช่น นักวิจัยตั้งใจที่จะกระทำการเบี่ยงเบน อาสาสมัครไม่ยึดตามโครงการวิจัยหรือปัจจัยภายนอก (เช่น ดินฟ้าอากาศ วันหยุด) เป็นผลให้มีการเบี่ยงเบน บางเหตุการณ์อาจคาดคิดได้ และ/หรือ เกิดจากการจงใจ แต่บางเหตุการณ์ก็ไม่มีแบบนั้น”

SACHRP แบ่ง protocol deviation เป็น 3 แบบ (ไม่นับการเบี่ยงเบนที่จำเป็นต้องทำเพื่อช่วยเหลืออาสาสมัครให้พ้นจากอันตราย)

## “SACHRP แบ่ง protocol deviation เป็น 3 แบบ”

1. การเบี่ยงเบนที่เกิดจากการจงใจของผู้ดำเนินการวิจัย เช่น
  - รับอาสาสมัครที่ไม่เป็นไปตามเกณฑ์การคัดเข้า/ออก
  - จ่ายค่าชดเชยให้อาสาสมัครบางคนเกินที่ระบุไว้ในโครงการวิจัย
  - รับอาสาสมัครก่อน washout period จะครบ เพราะจะเจอวันหยุดยาว
  - เรียงลำดับคำถามในแบบสอบถามใหม่
2. การเบี่ยงเบนที่คาดได้ว่าจะเกิด แต่ไม่สามารถป้องกันได้ เช่น อาสาสมัครเดินทางไปทำธุระ แต่ไม่สามารถกลับมาตรวจตามนัดหมายได้เนื่องจากเกิดพายุหิมะ
3. การเบี่ยงเบนที่พบหลังจากเกิดขึ้นไปแล้ว เกิดจากการไม่เจตนา แต่เป็นการเผลอเรอ เช่น อาสาสมัครกินยาไม่ถูกต้อง นักวิจัยลืมตรวจเลือดอาสาสมัคร

และในหนังสือถึงรัฐมนตรีกระทรวงสาธารณสุข SACHRP วันที่ 30 มีนาคม ค.ศ.2012 มีคำแนะนำ 10 ข้อ ให้ FDA และ OHRP จัดทำแนวปฏิบัติเกี่ยวกับ protocol deviation ให้ชัดเจน เช่น

- อนุญาตให้โครงการวิจัยมีความยืดหยุ่นในส่วนที่ไม่ก่อผลกระทบต่อ safety ของอาสาสมัคร และความเชื่อถือได้ของผลการวิจัย
- ระบุให้ชัดเจนว่าการกระทำเบี่ยงเบนเพียงครั้งเดียวจัดว่าเป็น noncompliance with the IRB regulation และต้องรายงานต่อ IRB หรือไม่ IRB มีเกณฑ์การพิจารณาอย่างไร

อย่างไรก็ตาม บันทึกของ SACHRP Panel ให้นิยามที่น่าสนใจไว้ดังนี้

- **Protocol deviation** เป็นการกระทำที่ไม่ยึดตามกระบวนการหรือกำหนดการที่แสดงไว้ในโครงการวิจัย ซึ่งไม่เกี่ยวกับเกณฑ์การคัดเข้า/ออก เกณฑ์ตัวแปรวัตถุประสงค์หลัก และ/หรือ GCP guidelines. Deviations ถือว่าเล็กน้อยและไม่ก่อผลกระทบต่อการศึกษาวิจัย
- **Protocol violation** เป็นการเบี่ยงเบนที่สำคัญไปจากโครงการวิจัย ได้แก่ การที่นักวิจัย อาสาสมัคร ผู้สนับสนุนการวิจัย ไม่ทำตามที่ระบุในเกณฑ์การคัดเข้า/ออก เกณฑ์ตัวแปรวัตถุประสงค์หลัก และ/หรือ GCP guidelines. เจ้าหน้าที่ในทีมวิจัยต้องบันทึกไว้ใน CRF โดยปกติแล้ว ผู้สนับสนุนการวิจัยจะไม่อนุญาตให้ยกเว้น (exception) ให้รับบุคคลนั้นเข้าโครงการวิจัย เว้นแต่บางกรณีพิเศษจริง ๆ ต้องได้รับการอนุมัติจาก IRB และผู้สนับสนุนการวิจัยก่อน

### SOP ของบางมหาวิทยาลัยในสหรัฐอเมริกา

มีการให้นิยามหลากหลายรูปแบบ ดังนี้

- แบ่งเป็น protocol deviation และ protocol violation ซึ่งตัวหลังกระทบอย่างสำคัญต่อสิทธิ ความปลอดภัย และความเป็นอยู่ที่ดีของอาสาสมัคร ต้องรายงานต่อ IRB
- มีแค่ protocol deviation แต่แบ่งเป็น minor และ major protocol deviation
- Protocol deviation กระทำโดยไม่เจตนา แต่ violation ทำโดยเจตนา
- Deviation/violation เป็นคำพ้อง และจัดว่าเป็น non-compliance และมีคำว่า serious non-compliance หมายถึงการไม่กระทำตาม กฎ ระเบียบ ข้อบังคับ
- Protocol exception การรับอาสาสมัครเข้าโครงการวิจัยที่ไม่เป็นไปตามเกณฑ์การรับอาสาสมัคร

การเบี่ยงเบนที่ไม่กระทบต่อความปลอดภัยหรือความถูกต้องสมบูรณ์ของข้อมูล ให้ผู้วิจัยรวบรวมไว้แล้วแจ้งมาตอนขอ continuing review

### นิยามในสหภาพยุโรป (EU) และประเทศสหราชอาณาจักร (UK)

#### ECFGCP

**Violation** = serious non-compliance with protocol ทำให้ต้องตัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาเพราะประสิทธิภาพและอาจก่อให้เกิดการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ปกติแล้วเกิดจากการละเมิดเกณฑ์การคัดเข้า/ออก หรือตัวแปรประสิทธิผลหลักผิดพลาด.

**Deviation** = less serious non-compliance: อาจต้องตัด

ทิ้งข้อมูลบางตัวหรือแค่บันทึกการเบี่ยงเบนไว้ กรณีนี้ใช้กับปัญหาเล็กน้อย เช่น การมาไม่ตรงตามนัดหรือขาดข้อมูลบางจุด มีข้อคิดว่าการให้นิยาม violation ขึ้นอยู่กับผู้สนับสนุนการวิจัย และจะปรากฏใน *statistical section* ของโครงการวิจัย SOPs, contracts ฯลฯ

#### UK

ใน SOP ของมหาวิทยาลัยและสถาบันวิจัยยังมีความหลากหลายในนิยามเช่นเดียวกับอเมริกา แต่ล่าสุด Research Ethics Service, Health Research Authority, National Health Service ออก SOP for Research Ethics Committees ของ version 7.1 ปี ค.ศ. 2016 ให้คณะกรรมการจริยธรรมทั่วประเทศได้ใช้ ใน SOP ดังกล่าวมีหัวข้อ Protocol/GCP Compliance and Serious Breaches Protocol Violations ว่า

#### Protocol violations

หมายถึง non-compliances กับโครงการวิจัย ซึ่งเป็นผลจากความผิดพลาด หรือ fraud/misconduct และถูกตรวจพบ ตัวอย่างเช่น จาก การตรวจสอบ หรือ การตรวจตรา ผู้สนับสนุนการวิจัยทำหน้าที่สอบสวนและกำหนด corrective/preventive action โดยไม่ต้องรายงานต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย แต่ถ้าผู้สนับสนุนส่งรายงานก็ให้เจ้าหน้าที่ตอบ “รับทราบ” และส่งให้ประธานกรรมการจริยธรรม ประชานฯ ก็รับทราบโดยไม่ออกมาตรการใด ๆ จนกว่าจะเห็นว่าเห็นว่าเป็น serious breach เมื่อรวมกับรายงานอื่น ๆ

#### Serious breaches of the protocol or GCP

เป็นการกระทำที่แตกต่างไปจากปรากฏโครงการวิจัย หรือผิดเงื่อนไขใน GCP หรือกฎระเบียบอื่นที่เทียบเคียง ก่อให้เกิดผลกระทบต่อความปลอดภัยของอาสาสมัครหรือคุณค่าทางวิชาการของงานวิจัย ในกรณีนี้ ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องแจ้งคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยและหน่วยงานที่กำกับดูแล (เช่น Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (เทียบเท่าอย.) ภายใน 7 วัน หลังทราบเหตุการณ์

MHRA ให้ตัวอย่างของ serious breach เช่น

- อาสาสมัครควรได้รับยา day 1 และ day 8 แต่กลับได้ต่อเนื่อง 8 วัน ทำให้ได้ยาเกินขนาด
- อุณหภูมิตัวเก็บยาวิจัยสูงขึ้นและจัดการไม่ดีพอ ยาอาจสลายตัว
- ผู้ตรวจสอบพบว่ามี การแก้ไข source data ของอาสาสมัครหลายคนโดยไม่สามารถอธิบายได้
- ใช้ Update ICF ที่อนุมัติแล้วเข้าไปสองสามเดือนทำให้ส่งผลต่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร



ตัวอย่างของเหตุการณ์ที่ไม่จัดว่าเป็น serious breach เช่น

- อาสาสมัครได้รับประทานยาซึ่งหมดอายุมาแล้ว 2 วัน แต่ไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ และไม่ส่งผลกระทบต่อความถูกต้องสมบูรณ์ของข้อมูล
- อุณหภูมิตู้เก็บยาวิจัยสูงขึ้นและจัดการย้ายไปตู้เก็บใหม่อย่างรวดเร็ว และผู้เชี่ยวชาญประเมินว่าไม่กระทบต่อยา

กรณีที่มีการแจ้ง serious breach จากผู้อื่นที่ไม่ใช่ผู้สนับสนุนการวิจัย เจ้าหน้าที่สำนักงานจริยธรรมการวิจัยหรือประธานฯ ต้องส่งเรื่องไปที่สำนักงาน Health Research Authority เพื่อดำเนินการต่อไป

### ตัวอย่างการเบี่ยงเบนที่กระทบความปลอดภัยของอาสาสมัครอย่างสำคัญ

- อาสาสมัครได้รับยาผิด หรือขนาดยาผิด
- อาสาสมัครได้รับยาหมดอายุและอาการกำเริบ
- ทำหัตถการที่ไม่ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย
- ปรับเปลี่ยนโครงร่างการวิจัยโดยไม่ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย
- อาสาสมัครไม่ถูกถอนจากการวิจัยทั้งที่เข้าเกณฑ์ถอนระหว่างดำเนินการวิจัย
- อาสาสมัครได้รับยาพร้อมที่เป็นข้อห้าม
- ความลับอาสาสมัครรั่วไหล (เช่น คอมพิวเตอร์ที่บันทึกข้อมูลหาย)
- รับอาสาสมัครที่ไม่เข้าเกณฑ์คัดเข้า/ออก
- ไม่ได้ให้ยาวิจัยตามระบุซึ่งสัมพันธ์กับผลลัพธ์หลัก
- รับอาสาสมัครเข้าเกินจำนวนที่ได้รับอนุมัติใน clinical trial (>10%).
- สูญเสียข้อมูลหรือตัวอย่างโดยประมาณเล็กน้อย
- ไม่ได้รับประทานยาต่อเนื่องหนึ่งวัน
- ไม่ได้ขอความยินยอมก่อนเริ่มทำกระบวนการวิจัย
- กระบวนการขอความยินยอมไม่เพียงพอ (เช่น ใช้เอกสารยินยอมที่หมดอายุ ไม่มีลายเซ็นอาสาสมัคร)
- ไม่รายงาน SAE ภายในกำหนดเวลาตามคณะกรรมการจริยธรรมกำหนด
- ดัดแปลงข้อมูลในเวชระเบียน
- รับอาสาสมัครหลังไปรับรองโครงการวิจัยหมดอายุ
- ไม่ส่งรายงานความก้าวหน้าขอขยายเวลาก่อนไปรับรองหมดอายุ

- ใช้เอกสารเชิญชวนคนละฉบับกับที่คณะกรรมการจริยธรรมอนุมัติ หรือกระบวนการเชื้อเชิญที่ไม่ผ่านการอนุมัติ
- Break code โดยไม่เหมาะสม
- บุคลากรวิจัยไม่ทำตาม GCP หรือระเบียบข้อบังคับโดยเจตนา
- อาสาสมัครไม่มาตามนัดหลายครั้ง หรือนอกระยะเวลาที่กำหนดที่ห้าม
- อาสาสมัครไม่ทำตามที่กำหนดอย่างซ้ำ ๆ และต่อเนื่อง
- ไม่ดำเนินการตาม safety monitoring plan

### ตัวอย่างการเบี่ยงเบนที่กระทบความปลอดภัยของอาสาสมัครในระดับน้อย

- อาสาสมัครไม่มาตามนัด
- อาสาสมัครไม่คืนยาที่เหลือ
- อาสาสมัครได้รับยาหมดอายุแต่ผลการตรวจร่างกายปกติ
- มีเพียงสำเนาหนังสือแสดงความยินยอม แต่ต้นฉบับหายไป
- บางหน้าของเอกสารความยินยอมขาดหายไป
- ไม่ทำตามกระบวนการวิจัย แต่หัวหน้าโครงการวิจัยเห็นว่าไม่กระทบความปลอดภัยของอาสาสมัครหรือความถูกต้องสมบูรณ์ของข้อมูล เช่น
  - กระบวนการวิจัยไม่เรียงตามลำดับ
  - ไม่ทำบางกระบวนการ (เช่น สัมภาษณ์ไปรษณีย์หรือรวบรวมการสำรวจคุณภาพชีวิต)
  - ไม่ได้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ
  - ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการขาดหาย
  - นัดหมายนอกกรอบระยะเวลา
- ไม่ได้รับประทานยาที่ไม่เกี่ยวกับการรักษาความเป็นพิษหรือ ไม่รับประทานยาหนึ่งวันในการกินยาต่อเนื่อง
- อาสาสมัครไม่ส่งบันทึกประจำวัน
- ไม่ได้มอบสำเนาเอกสารความยินยอมแก่อาสาสมัคร
- การเจาะเลือดส่งตรวจวันนัดทั้งที่ไม่ระบุการเจาะเลือดในนัดครั้งนั้น
- เปลี่ยนถ้อยคำในแบบสอบถามเพียงเล็กน้อย
- ปรับเปลี่ยนด้านบริหารจัดการหรือโลจิสติกส์เพียงเล็กน้อย เช่น เปลี่ยนหมายเลขโทรศัพท์

- จ่ายค่าเดินทางให้อาสาสมัครเกินจำนวนที่ระบุไว้ในโครงร่างการวิจัย

(หมายเหตุ บางข้ออาจเห็นไม่ตรงกันระหว่างสถาบัน)

### ข้อคิดเห็นของผู้เขียน

การเบี่ยงเบนที่รวบรวมมาแสดงไว้ข้างต้น เกิดจาก (1) นักวิจัยเบี่ยงเบนทั้งโดยเจตนาและไม่เจตนา (2) ความผิดพลาดของอาสาสมัครที่ไม่ทำตามกำหนดที่อาจเข้าใจไม่ตรงกัน หรือมีปัญหาอุปสรรคจากสิ่งแวดล้อม (3) การเปลี่ยนแปลงด้านบริหารจัดการของทีมนักวิจัยหรือผู้สนับสนุนการวิจัย รายงานการเบี่ยงเบนที่สำนักงานจริยธรรมการวิจัยได้รับ ส่วนใหญ่เป็นข้อ 2 และต้องนำเข้าพิจารณาในที่ประชุมซึ่งซึ่งไม่ได้เพิ่มความเข้มข้นในการปกป้องอาสาสมัครแถมยังเบียดเวลาของการพิจารณาโครงการวิจัยใหม่ และต้องเขียนเพิ่มในรายงานการประชุมอีกด้วย

แต่เมื่อย้อนไปดู ICH GCP ข้างต้น ดูเหมือนว่าการเบี่ยงเบนที่กระทำโดยนักวิจัยต่างหากที่คณะกรรมการฯ ต้องสนใจ เพราะการเบี่ยงเบนนั้นส่งผลถึง safety and well-being ของอาสาสมัคร ส่วนการที่อาสาสมัครไม่มาตามนัด หรือไม่กินยา เป็น non-compliance น่าจะเป็นบทบาทของนักวิจัยที่ต้องนำไปเสนอและปรึกษากับผู้สนับสนุนการวิจัยถึง corrective/ preventive action และหากถึงจุดหนึ่งเห็นว่าอันตรายก็ withdraw อาสาสมัครได้ ซึ่งมุมมองนี้สอดคล้องกับแนวปฏิบัติของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย และ MHRA ของประเทศสหราชอาณาจักร

หลักการของ ICH GCP คือปกป้องสิทธิ ความปลอดภัย และความเป็นอยู่ที่ดีของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย การเบี่ยงเบนที่ผลต่อความปลอดภัยที่เกิดขึ้นแล้วต้องแจ้งต่อคณะกรรมการจริยธรรม

การวิจัยโดยด่วนแล้วนำเข้าพิจารณาในที่ประชุมคณะกรรมการจริยธรรม อาจเป็นผลถึง site visit ตามด้วย suspend approval ในขณะที่การเบี่ยงเบนที่ไม่มีผลต่อความปลอดภัยของอาสาสมัครหรือความถูกต้องสมบูรณ์ของข้อมูล อาจให้ผู้วิจัยรวบรวมและสรุปประกอบการทบทวนต่อเนืองปีละครั้ง เพื่อลดภาระของนักวิจัยและคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย

ต่อคำถามที่ว่า จะเรียกอะไรว่าเป็นการเบี่ยงเบนที่สำคัญ/ไม่สำคัญ นิยามอย่างไร บทบาทนักวิจัย คณะกรรมการจริยธรรม ผู้สนับสนุนการวิจัย ควรเป็นอย่างไร อาจเป็นการดีหาก FERCIT จะเป็นผู้เสนอแนะเพื่อให้เกิด harmonization ของคณะกรรมการจริยธรรมฯ ทั้งประเทศ และปฏิบัติในทิศทางเดียวกัน หรืออาจใช้เวที ThaiTECT ในการระดมสมองก่อนมี recommendation ก็น่าจะยิ่งดี

### เอกสารประกอบการเรียบเรียง

March 30, 2012 SACHRP Letter to the HHS Secretary [Attachment C: Recommendation on Protocol Deviations](#)

MHRA. Guidance for the notification of serious breaches of GCP or the trial protocol. [[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/404588/GCP\\_serious\\_breaches\\_guide.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/404588/GCP_serious_breaches_guide.pdf)]

Bhatt A. Protocol deviation and violation. *Perspect Clin Res.* 2012 Jul-Sep; 3(3): 117.

Ghooi RB, et al. Assessment and classification of protocol deviations *Perspect Clin Res.* 2016 Jul-Sep; 7(3): 132–136.

University Hospitals Case Medical Center. Policy date: 12/2011. Reporting of Protocol Deviations.

กรุณาส่ง