

## Module 1

ประวัติ และหลักจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์  
(History and ethical principles of research  
involving humans)

# วัตถุประสงค์บทเรียน

- หลังฟังการบรรยายเสร็จสิ้นแล้ว ท่านสามารถ
  1. อธิบายที่มาของหลักจริยธรรมและแนวทางจริยธรรมระดับสากล
  2. อธิบายที่มาของหลักจริยธรรมพื้นฐานและระเบียบการปกป้องอาสาสมัครของสหรัฐอเมริกา
  3. ระบุงrundหลักจริยธรรมพื้นฐาน 3 ข้อ ใน Belmont Report และการนำไปใช้

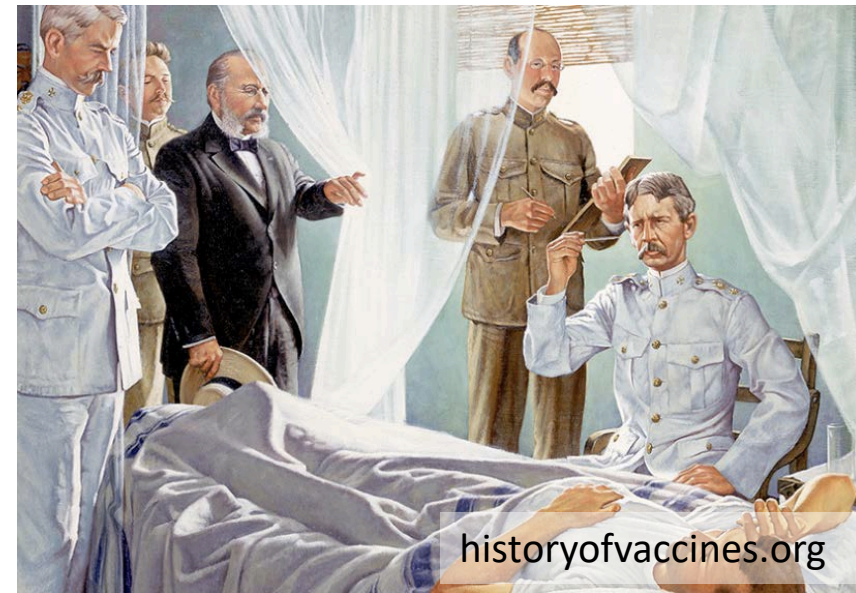
# การวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์มีมาแต่อดีต

## ก่อประโยชน์



ปี ค.ศ. 1796 Edward Jenner ปลุกฝีดาษวัวให้เด็กอายุ 8 ขวบ ตามด้วยเชื้อฝีดาษคนเพื่อดูว่าป้องกันโรคได้

## แต่ก็มีความเสี่ยง



การทดลองพิสูจน์ว่ายุ่งเป็นพาหะของ Yellow fever ทำโดยให้ยุ่งกัดอาสาสมัครในปี ค.ศ.1900 มีหลายคนเสียชีวิต

# พัฒนาการจริยธรรมการวิจัยในระดับสากล

สงครามโลกครั้งที่ 2 (ค.ศ.1939-1945)



Credit: Historyonthenet.com

Nazi research team consisted of medical doctors performed medical experiments with concentration camps prisoners without consent

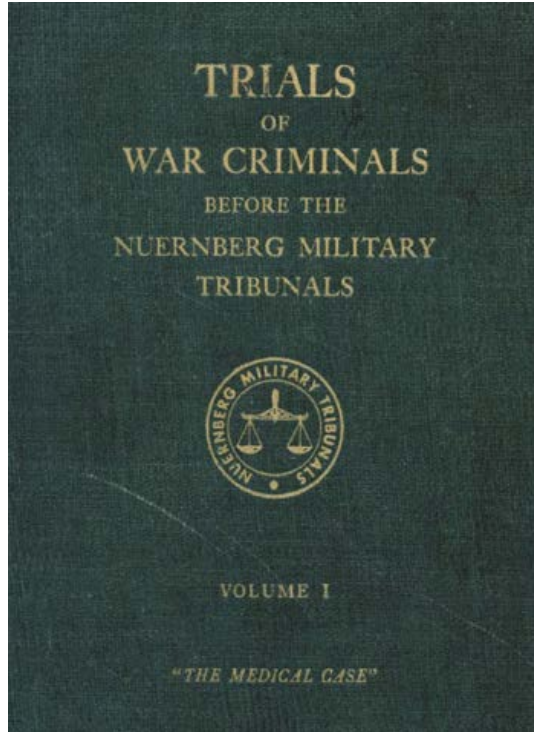
## Doctors' trial (1946)



Gen. Telford Taylor

Credit: Ushmm.org

# Nuremberg Code, 1947



## PERMISSIBLE MEDICAL EXPERIMENTS

“All agree, however, that certain basic ethical principles must be observed in order to satisfy **moral, ethical and legal concepts:**

**1. The voluntary consent of human subject is absolutely essential.**

*...without the intervention of any element of force, fraud, deceit, duress, overreaching, or other ulterior form of constraint or coercion;...”*

# Declaration of Helsinki, 1964

- ในปี ค.ศ.1953 World Medical Association เริ่มจัดทำแนวทางจริยธรรมเกี่ยวกับมนุษย์มีความยุ่งยาก จึงนำ Nuremberg code ไปเป็นแนวทางในการทำ
- ฉบับที่ร่างตั้งชื่อว่า **Recommendations guiding doctors in clinical research**
- เสนอต่อที่ประชุมสมัชชาใหญ่ที่กรุงเฮลซิงกิ
- สมัชชาใหญ่เห็นชอบและให้ใช้ชื่อว่า Declaration of Helsinki

# DoH 1964- *The first international ethical guideline*

## I. Basic Principles

## II. Clinical Research Combined With Care

- ขอความยินยอมจากผู้ป่วยตามเหมาะสมกับสภาพ

## III. Non-therapeutic Clinical Research

- ขอความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร
- ขอความยินยอมจากผู้แทนโดยชอบธรรมหากบุคคลไม่มีความสามารถตามกฎหมาย

2000

เปลี่ยนชื่อ

- World Medical Association Declaration of Helsinki. *Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*

2013

จัดเนื้อหาใหม่

รวม 37 ข้อ

- Preamble,
- General Principles,
- Risks, burden and Benefits,
- Vulnerable Groups and Individuals,
- Research Ethics committees, etc.

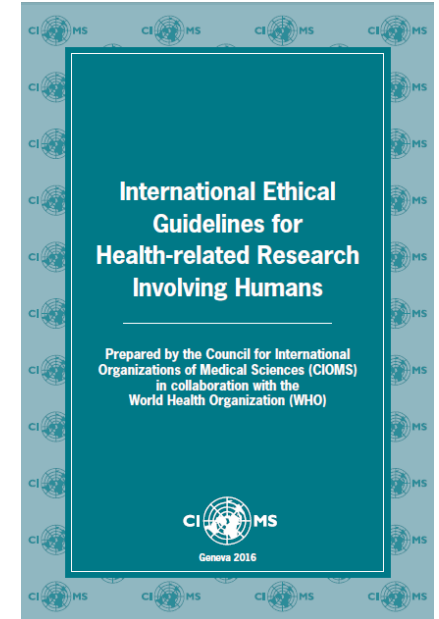


# CIOMS International Ethical Guideline

- The Council for International Organizations of Medical Sciences
- เกิดจากความร่วมมือระหว่าง WHO และ UNESCO ในปี ค.ศ.1952
- เพื่อประสานงานประชุมทางการแพทย์นานาชาติ
- ต่อมาขยายกรอบวัตถุประสงค์
- **1982-** Proposed International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects
- **1993-** International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects
- **2016-** International Guidelines for Health-related Research Involving Human Subjects

# CIOMS, 2016

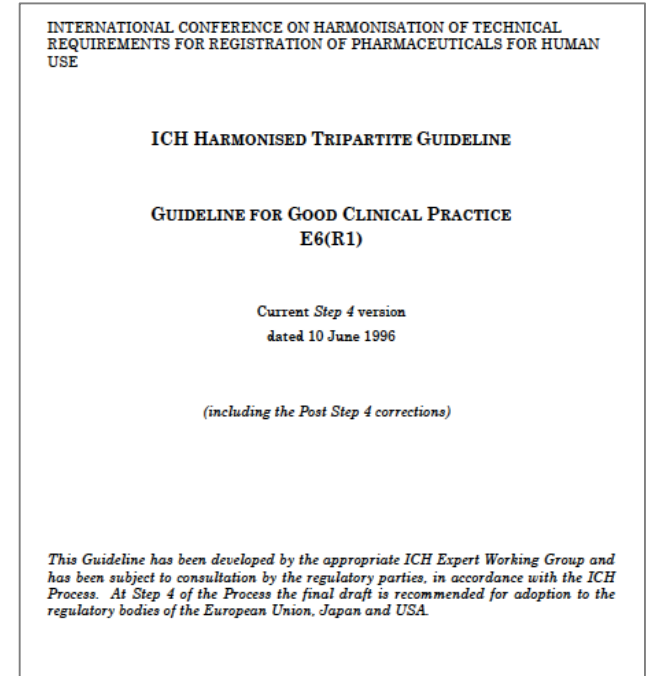
- ช่วยให้การนำหลักจริยธรรมการวิจัยใน Declaration of Helsinki ไปใช้อย่างมีประสิทธิภาพโดยเฉพาะในประเทศกำลังพัฒนา
- **Guideline 1** *“The ethical justification for undertaking health-related research involving humans is its **scientific and social value**”*
- **Guideline 23** *“Scientifically unsound research involving humans is unethical in that it may expose them to risk or inconvenience for no purpose”*



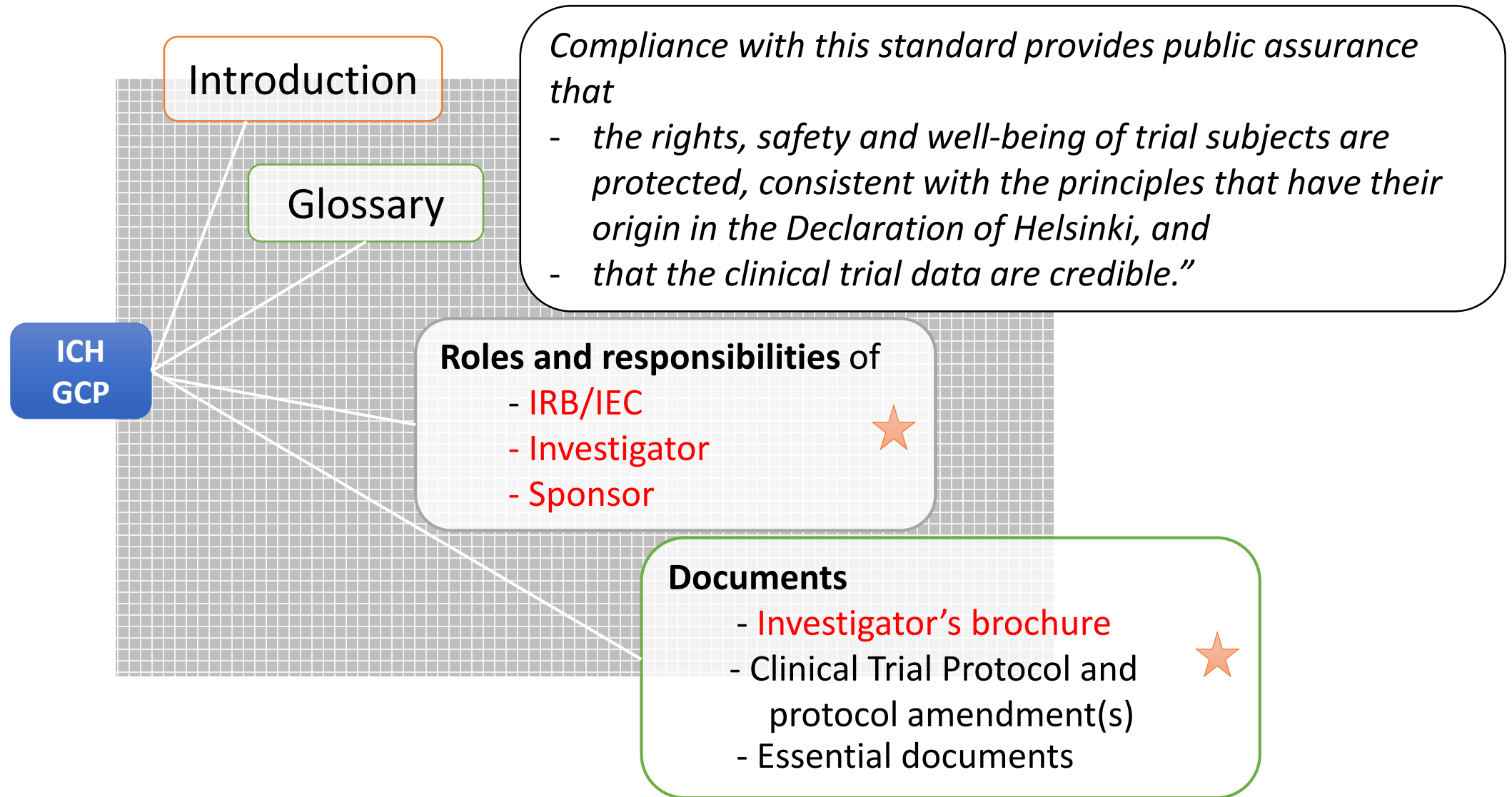
25 Guidelines

# ICH GCP

- ในปี ค.ศ.1990 หน่วยควบคุมยาของสหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป และประเทศญี่ปุ่น ร่วมมือกันจัดตั้ง **International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)** เพื่อ harmonize แนวทางการวิจัยยา ลดการวิจัยซ้ำซ้อน
- ICH Harmonised Tripartite Guideline. **Guideline for Good Clinical Practice E6(R1)**



10 June 1996  
(E=Efficacy, R=Revision)



# การปรับปรุง

- ICH เปลี่ยนชื่อจาก International Conference เป็น International Council
- เพิ่มเติมข้อความ (addendum) เข้าในฉบับเดิม
  - เน้น risk-based monitoring และ proactive quality management
- ตัดคำว่า Tripartite ออก

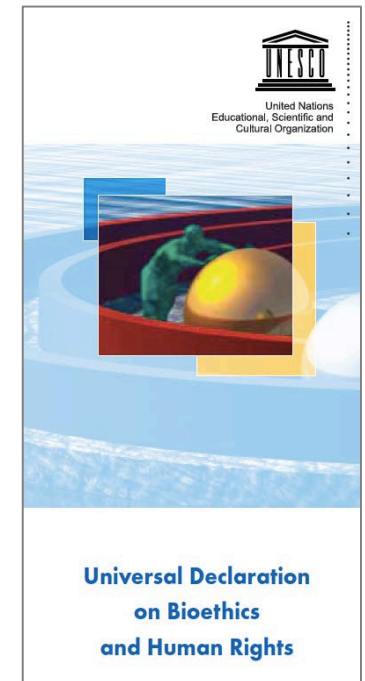
ICH HARMONISED GUIDELINE

INTEGRATED ADDENDUM TO ICH  
E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD  
CLINICAL PRACTICE **E6(R2)**

Current Step 4 version  
dated 9 November 2016

# International Ethical Guidelines อื่น ๆ

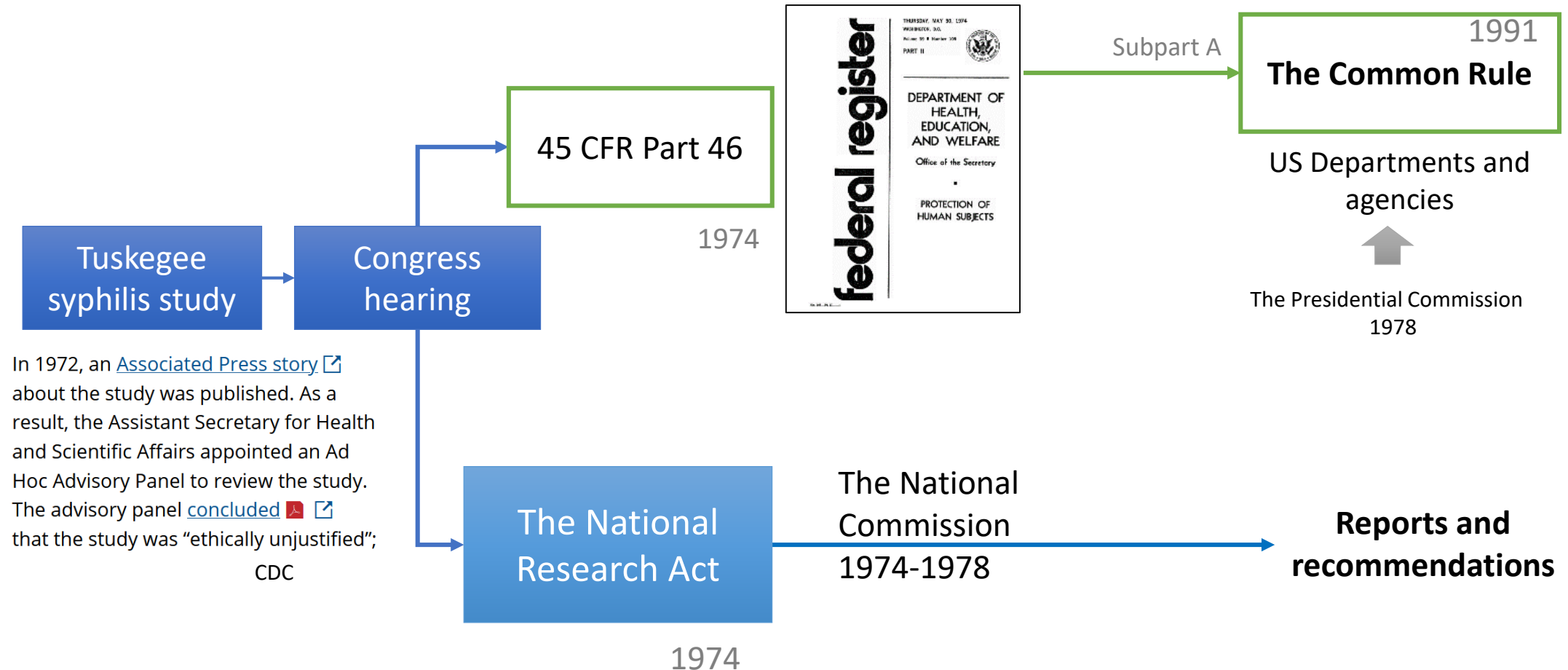
- **WHO GCP 1995**
  - World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 850, 1995, Annex 3. Guidelines for good clinical practice (**GCP**) for trials on pharmaceutical products
  - HANDBOOK FOR GOOD CLINICAL RESEARCH PRACTICE (GCP). Guide for Implementation (2005)
- **UNESCO. Universal Declaration** on Bioethics and Human Rights (2005)



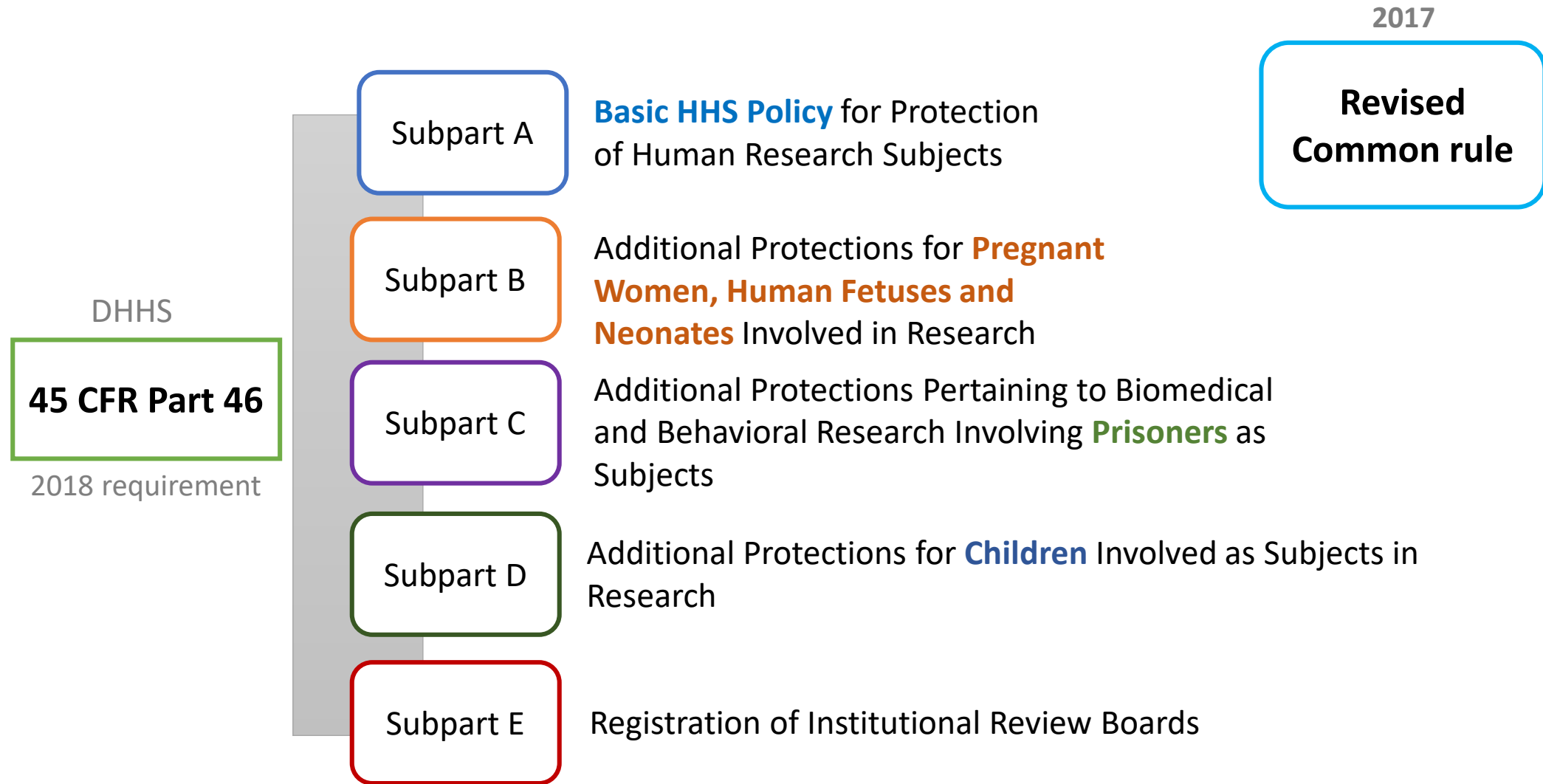
# พัฒนาการจริยธรรมการวิจัยในประเทศสหรัฐอเมริกา

- **1971-** Department of Health, Education and Welfare (DHEW)
  - The Institutional Guide to DHEW Policy on Protection of Human Subjects “Yellow book”
- **1960-1972** มีการวิพากษ์วิจารณ์การวิจัยที่ผิดจริยธรรมหลายเรื่อง
  - **Beecher's article** ระบุการวิจัย 22 เรื่องที่ผิดจริยธรรม
  - **Willowbrook hepatitis study** ทำกับเด็กปัญญาอ่อนใน Willowbrook State School (นิวยอร์ก)
  - **Tuskegee syphilis study** โครงการวิจัยของหน่วยงานสาธารณสุข ติดตามโรคซิฟิลิสในคนชนบทผิวดำใน Macon County, Alabama
    - เริ่มโครงการ ปี ค.ศ.1932 โดยไม่ได้บอกว่าเป็นการวิจัย และไม่ขอความยินยอม
    - แต่เมื่อพบเพนิซิลินแล้วก็ไม่ให้การรักษาจนเป็นชาวดังในปี ค.ศ.1972

# US Law and Regulations: Protection of Human Subjects







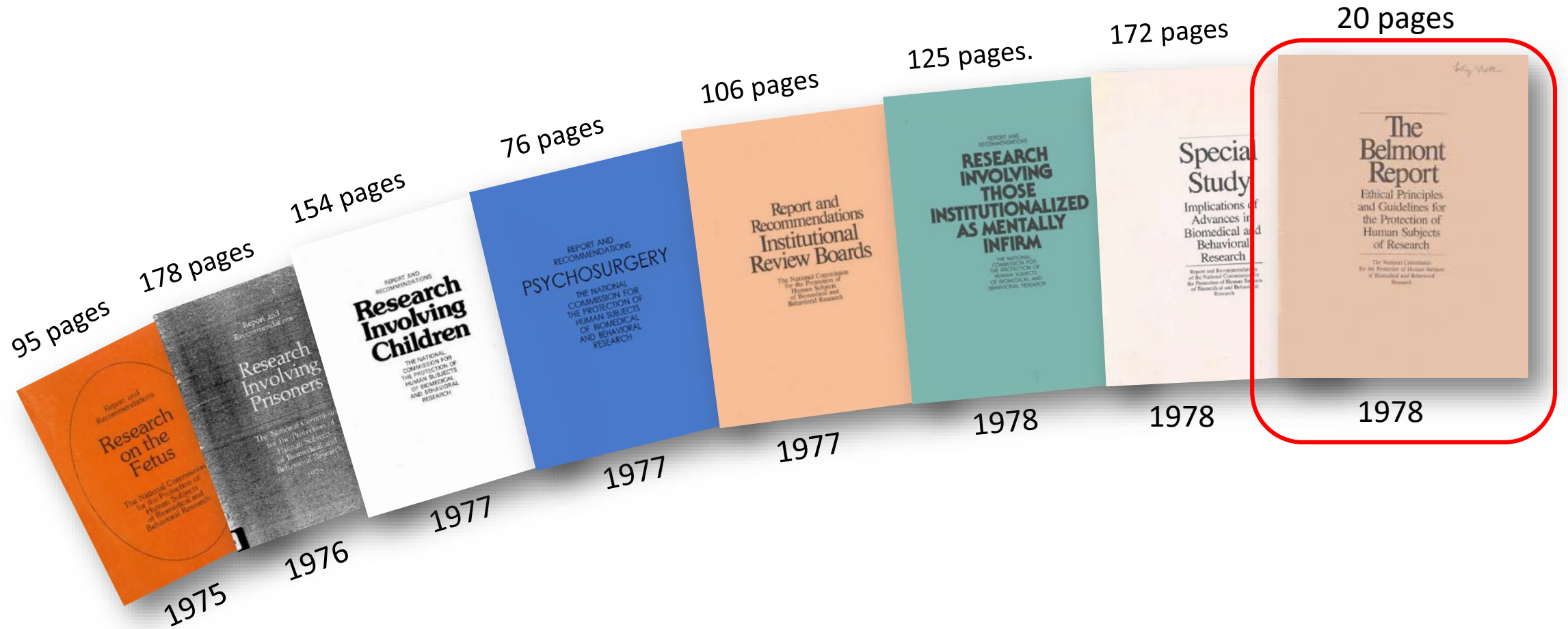
# The Revised Common Rule (2017)

- Exempt research
- Institutional Review Board (IRB)
  - Membership
  - Functions and operations
  - Review of research
- Criteria for IRB approval of research
- General requirements for informed consent
- Documentation of informed consent

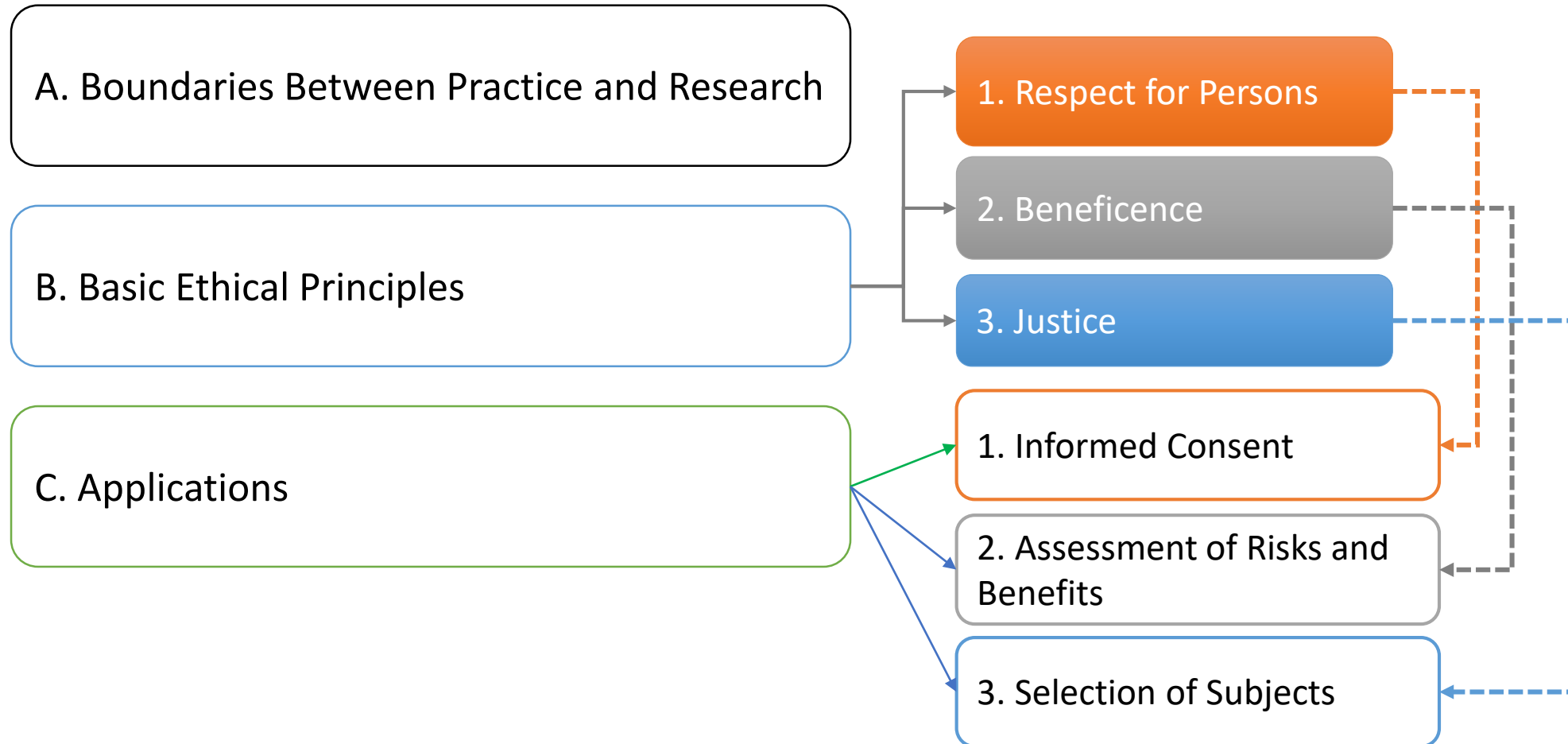
## PART —PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS

- .101 To what does this policy apply?
- .102 Definitions for purposes of this policy.
- .103 Assuring compliance with this policy—research conducted or supported by any Federal department or agency.
- .104 Exempt research.
- .105 [Reserved]
- .106 [Reserved]
- .107 IRB membership.
- .108 IRB functions and operations.
- .109 IRB review of research.
- .110 Expedited review procedures for certain kinds of research involving no more than minimal risk, and for minor changes in approved research.
- .111 Criteria for IRB approval of research.
- .112 Review by institution.
- .113 Suspension or termination of IRB approval of research.
- .114 Cooperative research.
- .115 IRB records.
- .116 General requirements for informed consent.
- .117 Documentation of informed consent.
- .118 Applications and proposals lacking definite plans for involvement of human subjects.
- .119 Research undertaken without the intention of involving human subjects.
- .120 Evaluation and disposition of applications and proposals for research to be conducted or supported by a Federal department or agency.

# The Commission Reports and recommendations



# The Belmont Report: Table of Content



# Principle of Respect for Persons

## หลักการเคารพในบุคคล

- ความเชื่อทางจริยธรรมสองประการ
  - ถือว่าคนแต่ละคนเป็นบุคคลที่มีอัตตาณัฐ (autonomous agents) และ
  - คนที่มีอัตตาณัฐบกพร่อง (diminished autonomy) พึงได้รับความคุ้มครอง
- ข้อกำหนดทางจริยธรรม
  - ยอมรับว่าบุคคลมีอัตตาณัฐ และ
  - คุ้มครองบุคคลที่มีอัตตาณัฐบกพร่อง

คนที่มีอัตตาณัฐ (autonomous person) คือ บุคคลที่สามารถพิจารณาเป้าหมายตนเอง และกระทำไปในทิศทางที่พิจารณาแล้วนั้น

- การเคารพอัตตาณัฐ
  - แสดงโดยใช้น้ำหนักต่อความเห็นและการเลือกทางของเขาโดยไม่ไปขัดขวางเว้นแต่การกระทำนั้นจะเป็นอันตรายต่อผู้อื่น
- บุคคลที่มีอัตตาณัฐบกพร่อง
  - คຸ້ມครองขณะที่เขายังเยาว์วัย หรือขณะมีความบกพร่องนั้น

หลักการนี้ทำให้มีการคຸ້ມครองเพิ่มเติมในบุคคลเปราะบางในแนวทางจริยธรรม  
การวิจัย

# การนำหลักการไปใช้

- ให้อุคคลมีโอกาศเลือกกว่าอะไรที่จะเกิดหรือไม่เกิดกับเขา ตามระดับความสามารถ
- การขอความยินยอมโดยบอกกล่าวต้องได้มาตรฐานพอ ซึ่งมี 3 องค์ประกอบ
  - **Information**- ให้อ้อมูลที่เพียงพอต่อการตัดสินใจ
  - **Comprehension**- สื่อสารโดยใช้วิธีการและภาษาให้เข้าใจได้ และ
  - **Voluntariness**- ความยินยอมเป็นไปโดยสมัครใจ

Basis for element of informed consent and documentation

- Information

- แคไหนพอ? ควรใช้มาตรฐานวิญญูชน (standard of the reasonable volunteer) ที่อย่างน้อยบอกว่าวิธีการที่บุคคลจะได้รับนั้นไม่จำเป็นต่อการดูแลรักษาความเสี่ยงต่าง ๆ และประโยชน์

- Comprehension

- คนที่มีปัญหาทางกายหรือสติปัญญาควรขอความยินยอมตามเหมาะสม และขอจากผู้แทนโดยชอบธรรมที่เข้าใจสภาพและปกป้องผลประโยชน์ให้

- Voluntariness

- สภาพแวดล้อมที่ขอความยินยอมปราศจากการบีบบังคับ (coercion) และการเชยชวนเกินเหมาะสม (undue influence) หรือสภาพที่กดดัน (unjustified pressure)



# หลักคุณประโยชน์ (Principle of Beneficence)

- นอกจากเคารพการตัดสินใจของบุคคลแล้ว  
ยังต้องพยายามที่ทำให้บุคคลที่เข้าร่วมการวิจัยมี  
ความเป็นอยู่ที่ดี
- การกระทำเช่นนี้ถือว่าอยู่ภายใต้หลัก  
คุณประโยชน์
- ก่อพันธกรณีสองประการ
  1. do not harm และ
  2. maximize possible benefits and  
minimize possible harms.
- **ความเสี่ยง (risk)** หมายถึงความเป็นไปได้ใน  
การเกิดอันตราย
  - ระดับความเสี่ยงขึ้นกับโอกาสในการเกิด  
อันตราย (probability) และขนาด  
(magnitude) ของอันตราย
- **ประโยชน์ (benefit)** หมายถึงการมีสุขภาวะ  
และความเป็นอยู่ที่ดี
  - พอคาดหวังได้ ไม่ได้ขึ้นกับโอกาสเหมือนความ  
เสี่ยง

# การประเมินความเสี่ยงและประโยชน์

## Assessment of Risks and Benefits



อาศัยการรวบรวมข้อมูลด้านประโยชน์และความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยให้เป็นรูปธรรมอย่างเป็นระบบ

ให้น้ำหนักความเสี่ยงและประโยชน์ที่ตกกับอาสาสมัครโดยตรงเป็นพิเศษ

ประเมินว่าความเสี่ยงและประโยชน์มีความสมดุล (balanced) และมีสัดส่วนที่ดี (in a favorable ratio)

การประเมินความเสี่ยงและประโยชน์



## สมมติฐานการวิจัยถูกต้อง

Thus, first determine the **validity** of the presuppositions of the research

Foundation for criteria for IRB approval:

*Sound research design and  
Risks to subjects are reasonable in  
relation to anticipated benefits*



ความเสี่ยง (ลักษณะ โอกาสที่จะเกิด และขนาด) ของอันตราย) และประโยชน์

จากข้อเท็จจริง หรือรายงานการศึกษาวิจัยที่มีอยู่

then the nature, probability and magnitude of **risk** and benefit as judged by **known facts** or other available studies.

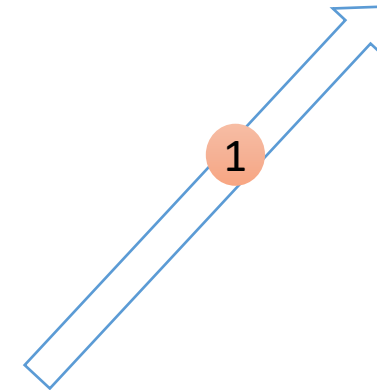
# หลักความยุติธรรม

จากประวัติ การวิจัย

- เลือกทำกับผู้ป่วยสามัญ
- เลือกทำกับเชลยในค่ายกักกันของนาซี
- เลือกทำกับคนผิวดำในชนบทผู้อ่อนด้อย



Selection of research subjects



- not simply because of their easy availability, their compromised position, or their manipulability
- but rather for **reasons directly related to the problem** being studied



therapeutic devices and procedures from public funded research



- Not only to those who can afford them
- Not unduly involve persons from groups unlikely to be among the beneficiaries from applications

# การคัดเลือกบุคคลเข้าร่วมการวิจัยอย่างยุติธรรม

## Equitable selection of subjects

- ข้อกำหนดทางจริยธรรมว่ามีวิธีคัดเลือกที่เป็นธรรม และได้ผลลัพธ์ที่เป็นธรรม (fair procedures and outcomes)
- ความยุติธรรมในระดับบุคคล
  - ไม่เลือกบุคคลตามความชอบ (เลือกคนที่เข้าวิจัยที่มีประโยชน์ เลือกคนที่ไม่ชอบเข้าวิจัยที่มีความเสี่ยง)
- ความยุติธรรมในระดับสังคม
  - เลือกบุคคลที่ความสามารถในการแบกรับภาระก่อน เช่น ผู้ใหญ่ก่อนเด็ก
  - เลือกกลุ่มบุคคลที่แบกภาระอยู่แล้วเฉพาะกรณีที่เป็นจำเป็นและมีเงื่อนไขกำกับ

# The Belmont Report

“แม้ว่าผู้วิจัยจะไม่สามารถแก้ปัญหาความไม่ยุติธรรมที่มีอยู่ในสังคมนั้น แต่นักวิจัยยังคงต้องคัดเลือกบุคคลเข้าร่วมการวิจัยโดยคำนึงถึงการกระจายภาระและประโยชน์อย่างยุติธรรม”

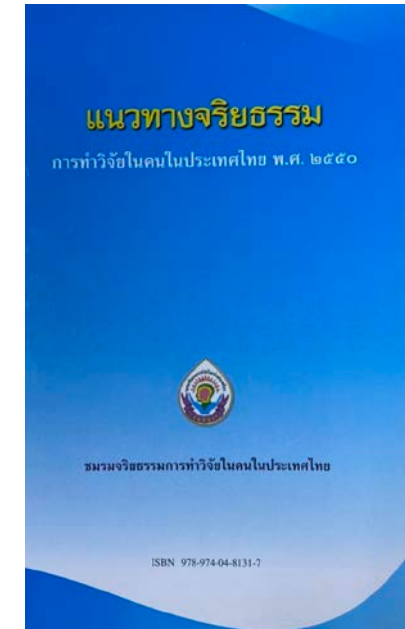
*“Although individual institutions or investigators may not be able to resolve a problem that is pervasive in their social setting, they can consider **distributive justice** in selecting research subjects.”*

“Three basic ethical principles provide an analytical framework that will guide the resolution of ethical problems arising from research involving human subjects.”

*“The Belmont Report which set forth the basic principles for human subject protection is the single report known by name today” ...OHRP*

# ประเทศไทย

- ยังไม่มีกฎหมายจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์
- ปัจจุบัน คณะกรรมการส่งเสริมวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม (กสว.) มีหน้าที่และอำนาจกำหนดมาตรฐานการวิจัยและจริยธรรมการวิจัย
- สำนักงานการวิจัยแห่งชาติ (วช.) ส่งเสริมและสนับสนุนการวิจัยให้ได้มาตรฐานจริยธรรมสากล
- ขมรมจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทยเผยแพร่ความรู้ และแนวทางจริยธรรมการวิจัย





# เอกสารอ้างอิง

- International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. Fourth Edition. Geneva. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2016.
- ICH HARMONISED GUIDELINE INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2) Current Step 4 version, dated 9 November 2016.
- Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.
- International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. Fourth Edition. Geneva. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2016.
- US Code of Federal Regulations. Title 45 Public Welfare Department of Health and Human Services Part 46 Protection of Human Subjects.
- Federal Policy for the Protection of Human Subjects. Federal Register /Vol. 82, No. 12 /Thursday, January 19, 2017 /Rules and Regulations. P.7259-7274.(The Common Rule)
- The Belmont Report [<https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>]
- The Tuskegee Timeline. CDC. [<https://www.cdc.gov/tuskegee/timeline.htm>]
- พระราชบัญญัติการส่งเสริมวิทยาศาสตร์ การวิจัย และนวัตกรรม พ.ศ.๒๕๖๒