

บทที่ 9

บทเรียนจากอดีต

มีการอ้างถึงข้อผิดพลาดของการวิจัยในอดีตหลายโครงการที่เป็นบทเรียนให้ทั้งนักวิจัย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย และผู้บริหารสถาบัน ได้ตระหนักถึงระบบปกป้องสิทธิและสวัสดิภาพของอาสาสมัคร อยู่เสมอ จึงได้นำมารวบรวมไว้เพื่อเป็นกรณีศึกษา

The Tuskegee Syphilis Study (1932-1972)

ในปี ค.ศ.1929 ซิฟิลิสเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของสหรัฐอเมริกาโดยเฉพาะในคนผิวดำที่ยากจน และขาดการศึกษาอาจมีความชุกของโรคถึงร้อยละ 25 ยาที่ใช้รักษาประกอบด้วยสารปรอทและบิสมัท ซึ่งอัตราการตายประมาณร้อยละ 30 แต่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง และราคาแพง แผนกกาโรคของ US Public Health Service ร่วมมือกับสถาบันทัสกียีในมลรัฐอลาบามาและกองทุน Rosenwald ให้การรักษาคนผิวดำใน Macon County ซึ่งเป็นชนบททางตะวันออกของมลรัฐอลาบามา (county= เทศมณฑล มีขนาดเล็กกว่ารัฐแต่ใหญ่กว่าเทศบาล) แต่เมื่อเกิดวิกฤติเศรษฐกิจ จึงทำให้กองทุนงดความช่วยเหลือในปี ค.ศ. 1931 แต่ US PHS ก็คิดจะเดินหน้าต่อไปโดยเปลี่ยนเป็นการศึกษาวิจัยในชื่อโครงการวิจัยว่า “The Tuskegee Study of Untreated Syphilis in the Negro Male” ซึ่งเป็นการศึกษาไปข้างหน้าติดตามการดำเนินโรคของซิฟิลิสระยะแฝงในคนผิวดำ^(1,2)

การศึกษาเริ่มโดยการประกาศเชิญชวนคนผิวดำที่โบสถ์ โรงเรียน ร้านค้า มาตรวจเลือดคัดกรองและได้อาสาสมัครชายผิวดำ 600 คน ใน Macon county อายุ 25 ปีขึ้นไป⁽³⁾ ในจำนวนนี้ 399 เป็นโรคซิฟิลิสระยะแฝง 201 คนไม่เป็นโรค (คนที่เป็โรคระยะเฉียบพลันถูกคัดออกเพื่อไปรักษา) พยาบาลผิวดำชื่อ Eunice Rivers ที่ผ่านการฝึกอบรมที่สถาบันทัสกียีถูกส่งไปประจำการที่ห้องฉีดยาตลอดการศึกษาเพื่อดูแลและติดตามอาสาสมัคร⁽⁴⁾ อาสาสมัครได้รับการบอกกล่าวเพียงว่าพวกเขาจะได้รับการรักษา “เลือดเสีย (bad blood)”^(a) และไม่มีการเซ็นยินยอมเข้าร่วมการวิจัย สิ่งซ่อนเร้นคือพวกเขาไม่ได้รับการรักษาโรคซิฟิลิสแต่อย่างใด โครงการวิจัยให้การตอบแทนโดยตรวจสุขภาพให้ฟรี เลี้ยงอาหารฟรี ให้บริการโดยสารรถไปกลับคลินิกฟรี หากอาสาสมัครเสียชีวิตจะจ่ายเงินเป็นค่าทำพิธีฝังศพแต่ต้องยอมให้ผ่าชันสูตรศพ ด้วยความที่ Ms. Rivers เป็นที่คุ้นเคยของชาวบ้านและช่วยเหลือเล็กน้อยมาตลอดจึงทำให้สามารถผ่าศพเพื่อศึกษาทางพยาธิวิทยาได้แทบทั้งหมด มีการแจ้งอาสาสมัครให้ “โอกาสพิเศษ” มาตรวจรอบสองและหากตรวจเสร็จจะได้รับการรักษาโดยให้ไปที่โรงพยาบาลสถาบันทัสกียี เมื่ออาสาสมัครไปก็ถูกเจาะน้ำไขสันหลังโดยอ้างว่าเป็นขั้นตอนการรักษา (มีอาสาสมัครหลายรายเกิดภาวะแทรกซ้อน) ตอนแรกกะจะทำวิจัยแค่ 6 เดือน แต่กลับปล่อยยาวนานถึง 40 ปี

ผลการศึกษาตีพิมพ์ในปี ค.ศ.1936 และถูกวิจารณ์เรื่องไม่รักษาโรคของอาสาสมัคร แพทย์ห้องฉีดยาขอให้ช่วยโครงการวิจัยและติดตามดูอาสาสมัครจนกว่าจะเสียชีวิต แม้ในปี ค.ศ.1940 จะมีการเกณฑ์ทหาร ก็ติดต่อกับกรรมการเกณฑ์ทหารว่าขอไม่ให้รวมอาสาสมัครในโครงการวิจัย ที่สำคัญคือมีการใช้ยาปฏิชีวนะเพนิซิลลินและให้ใช้รักษาซิฟิลิสในค.ศ.1945 และมีการนำมาใช้รักษาโรคใน Macon County แต่กลับไม่ใช้รักษาอาสาสมัครในโครงการและไม่บอกข้อมูลข่าวสารให้อาสาสมัครทราบ

^a เลือดเสียเป็นคำท้องถิ่นหมายถึงซิฟิลิส โลหิตจาง อ่อนเพลีย และอื่น ๆ

กระทรวงสาธารณสุขส่งแพทย์ไปติดตามกำกับดูแลทุกปี ในปี ค.ศ.1966 Peter Buxton แพทย์จากซานฟรานซิสโก อ่านบทความและเห็นว่าการศึกษาขัดต่อจริยธรรมจึงได้ทำหนังสือถึงผู้อำนวยการแผนกโรค แต่ Center for Disease Control คงยืนยันความจำเป็นที่ต้องดำเนินการต่อและได้รับความเห็นเชิงสนับสนุนจาก American Medical Association และ National Medical Association เรื่องมาโด่งดัง จากการลงข่าวเรื่องนี้ใน นสพ. วอชิงตัน สตาร์ ฉบับวันที่ 25 กรกฎาคม 1972 ตามด้วยข่าวหน้าหนึ่งใน นสพ. นิวยอร์ก ไทม์ วันต่อมาว่า **“เหยื่อซิฟิลิสในการศึกษาวิจัยของสหรัฐฯ ไม่ได้รับการรักษานาน 40 ปี”** ซึ่ง **“เป็นการทดลองในมนุษย์โดยไม่ให้การรักษายาวนานที่สุดในประวัติศาสตร์การแพทย์”**

รัฐมนตรีช่วยว่าการกระทรวงสาธารณสุขและวิทยาศาสตร์ จึงแต่งตั้งคณะกรรมการเฉพาะกิจขึ้นเพื่อทบทวนโครงการวิจัย ประกอบด้วยบุคคลทางแพทย์ กฎหมาย ศาสนา แรงงาน การศึกษา การบริหารสาธารณสุข และ ประชาสัมพันธ์ รวม 9 คน ผลการพิจารณาพบว่า

- อาสาสมัครสมัครใจเข้าร่วมโครงการจริงแต่ไม่ได้รับการบอกกล่าวถึงวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัยที่แท้จริง หรือข้อเท็จจริงอื่น ๆ
- อาสาสมัครไม่เคยได้รับการรักษาที่เพียงพอแม้จะมีเพนิซิลินใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ.1947
- ไม่มีหลักฐานชี้ให้เห็นว่าให้อาสาสมัครมีสิทธิเลือกที่จะออกจากโครงการได้หากต้องการ

คณะกรรมการจึงสรุปว่า Tuskegee Study **ผิดจริยธรรม** ความรู้ที่ได้เพียงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับความเสี่ยงที่อาสาสมัครได้รับ และแนะนำให้ยุติโครงการทันทีเมื่อตุลาคม 1972 อีกหนึ่งเดือนต่อมา รัฐมนตรีช่วยว่าการฯ ประกาศยุติโครงการ **ผลรวมจากการศึกษาคือ อาสาสมัคร 28 คน เสียชีวิตจากโรคซิฟิลิส 100 คน เสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อน 40 คน ติดเชื้อ เด็ก 19 คน เป็นซิฟิลิสโดยกำเนิด**

National Association for the Advancement of Colored People (NAACP) ฟ้องเรียกค่าเสียหายจาก US PHS และมอบเงินกว่า 9 ล้านเหรียญ แก่ผู้เสียหาย นอกจากนั้น รัฐบาลอเมริกายังให้การรักษาและการฝังศพแก่ผู้รอดชีวิตและดูแลภรรยาและบุตรโดยไม่คิดมูลค่า มีการดำเนินการของ Tuskegee Syphilis Study Legacy Committee ซึ่งเรียกร้องให้ประธานาธิบดีคลินตัน กล่าวขอโทษต่ออาสาสมัครที่รอดชีวิต ครอบครัวอาสาสมัคร และชุมชนทัสกียี

อาสาสมัคร 5 ใน 8 คนที่ยังมีชีวิต เข้าทำเนียบขาวตามคำเชิญเพื่อฟังคำขอโทษจากประธานาธิบดีคลินตัน เมื่อ 16 พ.ค. 1997⁽⁵⁾

กรณีศึกษาทัสกียีนี้เป็นตัวอย่างแสดงถึงการผิดหลักจริยธรรมทั้งสามข้อ กล่าวคือ ไม่ให้ข้อมูลข่าวสารที่แท้จริงแก่ผู้ป่วย ไม่มีใบแสดงคำยินยอมที่เป็นลายลักษณ์อักษร ความเสี่ยงเกินประโยชน์ที่จะได้รับ และการเลือกศึกษากลุ่มอ่อนด้อย ทั้ง ๆ ที่ Nuremberg Code ประกาศตั้งแต่ปี ค.ศ.1949 และ Declaration of Helsinki เมื่อปี ค.ศ. 1964

กรณีคล้ายกันเกิดเมื่อผู้วิจัยที่ได้รับทุนรัฐบาลสหรัฐอเมริกาไปวิจัยในประเทศกัวเตมาลา⁽⁶⁾

Willowbrook Hepatitis Study (1956)

ประชากรมลรัฐนิวยอร์กมีโรคตับอักเสบกันมาก โดยเฉพาะที่ Willowbrook State School ซึ่งเป็นโรงเรียนเด็กพิการ ปัญญาอ่อน โดยอัตราป่วย 25 ต่อ 1,000 คน ต่อปี ผู้วิจัยจึงเลือกสถานเลี้ยงเด็กนี้เพื่อศึกษาธรรมชาติและการป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบ โดยหวังว่าความรู้ที่ได้จะนำไปสู่การพัฒนาวัคซีน หลักคิด

คือ การฉีดซีรัมที่มีไวรัสตับอักเสบบจากเด็กป่วยในสถานเลี้ยงเด็ก เข้าเด็กใหม่ที่เพิ่งเข้ามาอาจช่วยป้องกันการเป็นโรครุนแรงได้ ยืนยันด้วยหลักฐานว่าเด็กติดเชื้ออายุ 3-10 มีอาการไม่รุนแรง โครงการวิจัยนี้ผ่านความเห็นชอบของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของ The New York University School of Medicine และอีกหลายองค์กร และสอดคล้องกับ “ร่าง” Declaration of Helsinki การวิจัยเริ่มดำเนินการตั้งแต่ ค.ศ.1956 และยาวนานกว่า 15 ปี ในเด็กกว่า 700 คน^(7,8)

ประเด็นจริยธรรมที่เป็นที่ถกเถียงคือ

1. กลุ่มเป้าหมายเป็นเด็กปัญญาอ่อนในสถานเลี้ยงเด็กซึ่งเป็นกลุ่มอ่อนด้อย (vulnerable) น่าจะทำในผู้ใหญ่ในสถานเลี้ยงเด็กก่อนซึ่งมีกว่าพันคน
2. การทดลองโดยไม่ก่อประโยชน์โดยตรงต่อเด็ก สถานการณ์การติดเชื้อเกิดจากเด็กแน่นสถาน (overcrowding) และสุขอนามัย ซึ่งแก้ได้โดยมาตรการทางสาธารณสุขโดยไม่จำเป็นต้องทดลอง
3. การเชิญเข้าร่วมโครงการวิจัยไม่เหมาะสม เด็กล้นโรงเรียนจนปิดรับเด็กใหม่ แต่ข่าวประกาศว่าถ้าเข้าร่วมโครงการวิจัยก็จะรับเข้าโรงเรียน
4. การตอบแทนโดยให้เด็กอยู่ในห้องพิเศษแยกจากเด็กในโรงเรียนเป็น undue inducement
5. เอกสารยินยอมจะทำให้ผู้ปกครองเข้าใจว่าเป็นการฉีดวัคซีนตับอักเสบบ (มีข้อความว่า “เราอยากจะให้การป้องกันรูปแบบใหม่แก่เด็กในความปกครองของท่านโดยหวังว่าจะป้องกันการติดเชื้อได้” และ “ถ้าท่านประสงค์จะให้เด็กในความปกครองของท่านได้รับประโยชน์จากการป้องกันรูปแบบใหม่นี้ โปรดเซ็นลงนามแบบฟอร์มนี้”)

ผู้วิจัยตอบประเด็นดังกล่าวหลายข้อ เช่น แม้ไม่ฉีด เด็กก็ติดเชื้ออยู่ดี (เด็กร้อยละ 90 พบแอนติบอดีต่อเชื้อ) เด็กได้ประโยชน์จากการแยกห้องเป็นห้องเฉพาะทำให้ลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียและรา มีใบยินยอมของผู้ปกครอง และไม่รวมเด็กกำพร้าหรือเด็กที่เป็น Ward of States เข้าในกลุ่มทดลอง เป็นต้น⁽⁸⁾

The Milgram Obedience Experiments (1961)

ในการพิจารณาคดีอาชญากรรมสงครามหลังสงครามโลกครั้งที่ 2 Adolph Eichmann จำเลยอ้างว่าแค่ทำตามคำสั่งของผู้นำโดยสั่งฆ่ายกว่าล้านคน Stanley Milgram นักจิตวิทยาที่มหาวิทยาลัยเยล จึงสงสัยว่า Eichmann กระทำผิดเพียงเพราะเชื่อฟังคำสั่งแม้ว่าจะขัดต่อคุณธรรมกระนั้นหรือ จึงเริ่มทดลองในปี ค.ศ. 1961 การทดลองประกอบด้วยอาสาสมัคร 40 คน เชิญโดยลงโฆษณาในหนังสือพิมพ์ อาสาสมัครได้คำตอบแทน 4.50 เหรียญสหรัฐ อาสาสมัครมีตั้งแต่ไม่มีวุฒิการศึกษาจนถึงมีวุฒิปริญญาเอก

Milgram ประดิษฐ์เครื่องชอร์ตไฟฟ้าหลอด มีคันสวิตช์กว่า 30 อัน ตั้งระดับไว้ที่ 30 โวลต์ และเพิ่มทีละ 15 โวลต์ จนถึงระดับสูงสุดที่ 450 โวลต์ ติดป้ายช่วงสวิตช์เรียงเป็นช่วงว่า "ช็อกเบา ๆ" "ช็อกปานกลาง" "ช็อกแรง" "ช็อกแรงมาก" "ช็อกเข็มสุดขีด" "อันตราย: ช็อกรุนแรง" สวิตช์สองอันสุดท้ายติดป้ายไว้ว่า "XXX."

Milgram กำกับอาสาสมัครแต่ละคนให้สวมบทบาท "อาจารย์ (teacher)" อยู่ในห้องหนึ่งซึ่งอ่านคำคู่ให้ "นักศึกษา (learner)" ซึ่งอยู่อีกห้องหนึ่งผ่านไมโครโฟนให้นักศึกษาจำ เมื่อ "อาจารย์" ทวนคำใดคำหนึ่งแล้วแล้ว "นักศึกษา" ต้องตอบคู่คำที่ถูก ถ้าไม่ถูก "อาจารย์" จะต้องบอกว่าผิดและบอกระดับไฟฟ้าที่จะกดแล้ว

สับสวิทช์ให้ไฟฟ้าชอร์ต "นักศึกษา" แต่อาสาสมัครไม่ทราบว่าคนที่สวมบท "นักศึกษา" ได้รับการซ่อมมาแล้ว ให้แสดงละครหลอกให้ดูเหมือนว่าโดนไฟชอร์ตจริง

ขณะทดลอง "นักศึกษา" แสดงอาการถูกไฟชอร์ต โดยอุทาน หรือร้องขอให้ปล่อย หรือบอกว่าหัวใจ ผิดปกติ หากถึง 300 โวลท์ นักศึกษาจะทุบผนังห้องและวิงวอนขอให้ปล่อยตัว หากเกินระดับนี้ นักศึกษาจะ เจ็บและปฏิเสธไม่ตอบคำถาม ผู้ทดลองก็จะบอก "อาจารย์" ว่าการเจ็บเป็นการตอบสนองที่ไม่ถูกต้อง ต้องชอร์ตอีก

"อาจารย์" ส่วนใหญ่พอได้ยินเสียงร้องของ "นักศึกษา" มักใจอ่อนและถามผู้ทดลองว่าทำต่อดีหรือไม่ ผู้ทดลองกระตุ้นให้ทำไปเรื่อย ๆ โดยใช้คำพูดว่า "โปรดดำเนินการต่อ" "โครงการนี้กำหนดให้ดำเนินการต่อ" "จำเป็นมากที่คุณต้องดำเนินการต่อ" "คุณไม่มีทางเลือก คุณต้องดำเนินการต่อ"

Milgram ตั้งสมมุติฐานว่า ไม่เกินร้อยละ 3 ของ "อาจารย์" จะดำเนินการชอร์ตต่อไปจนถึงระดับสูงสุด แต่ผลการทดลองออกมาว่า ร้อยละ 65 ของ "อาจารย์" ชอร์ตด้วยระดับสูงสุด ที่เหลือหยุดที่ระดับก่อนสูงสุด

ที่สำคัญ "อาจารย์" หลายคนเครียด ไม่สบายใจ วิดกกังวล หรือเกือบสติแตก แต่ก็ยังทำตามที่ถูกทดลอง บอกจนแล้วเสร็จ อย่างไรก็ตาม ผู้ทำการทดลองได้เปิดเผย (debrief) แก่ "อาจารย์" ทุกคนเมื่อเสร็จสิ้นการทดลอง การสำรวจผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยต่อมาพบถึงร้อยละ 84 ที่ตอบว่ายินดีในการมีส่วนร่วมในโครงการที่ แล้วมา และในระยะยาวไม่ปรากฏแผลใจแต่อย่างใด

ประเด็นจริยธรรม คือ การปิดบังข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (deception) ในกรณีนี้เหมาะสมเพียงใด คุ้มกับความเสี่ยงอันตรายต่อจิตใจหรือไม่⁽⁹⁾

TEAROOM TRADE (1960s)

Laud Humphreys นักศึกษาปริญญาเอกทางสังคมวิทยาที่ Washington University สนใจชายรักชายที่มีกิจกรรมทางเพศในที่สาธารณะในแง่ของลักษณะและพฤติกรรมทางเพศ จึงทำวิทยานิพนธ์เรื่องนี้ สถานที่ศึกษาคือห้องน้ำในสวนสาธารณะในเมืองใหญ่ที่รู้จักกันดีในชื่อ "ห้องน้ำชา (tearooms)" นักวิจัยทำตัวเป็น "watch queen" ช่วยเฝ้าระวังรุ่นหรือตำรวจที่อาจเข้ามาจับกุมกิจกรรมทางเพศ (สมัยนั้นกิจกรรมทางเพศชายกับชายถือว่าผิดกฎหมาย) การศึกษาเกี่ยวข้องกับชายกว่า 100 คน ทำการสัมภาษณ์ที่ห้องส้วม 50 ครั้ง เข้านั่งที่ก้มข้มบุคคลโดยแอบจดเลขทะเบียนรถ ไปสถานีตำรวจขึ้นเรื่องเพื่อเอาชื่อและที่อยู่ ตามไป สัมภาษณ์ถึงบ้านโดยปลอมตัวและหลอกว่าเป็นการวิจัยทางการตลาด จำนวน 50 ครั้ง ข้อมูลที่บันทึกจากการศึกษารวมถึง เชื้อชาติ อาชีพ สถานภาพสมรส เศรษฐฐานะ ผลการศึกษาจำแนกประเภทชายรักชายตามพฤติกรรมเป็น 5 กลุ่ม และชื่อหัวขั้ววิทยานิพนธ์ตีพิมพ์ในปี ค.ศ.1970 คือ *Tearoom trade : a study of homosexual encounters in public places*^(10,11)

ประเด็นจริยธรรมคือการรุกล้ำความเป็นส่วนตัว การปิดบังการวิจัย และไม่ขอความยินยอม

Jewish Chronic Disease Hospital Study, 1963

นักวิจัย นายแพทย์ Chester M. Southam สังกัด Sloan-Kettering Institute for Cancer Research หาผู้ป่วยโรคร้ายที่ทรุดโทรมใน Jewish Chronic Disease Hospital ที่บรุกลิน มลรัฐนิวยอร์ก และเสนอฉีดเซลล์มะเร็งที่มีชีวิตเข้าใต้ผิวหนังเพื่อวัดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันว่าร่างกายใช้เวลาในการ reject เซลล์มะเร็ง โครงการนี้ได้รับการอนุมัติจากผู้อำนวยการโรงพยาบาล แพทย์ฉีดเซลล์มะเร็งเข้าใต้ผิวหนังผู้ป่วย

22 คน ที่สะโปกหรือแซน หลังจากนั้นเจาะเลือดทุกสัปดาห์ นาน 6 สัปดาห์ ผู้ป่วยได้รับการบอกว่าเป็น skin test และเซลล์มะเร็งเพิ่มจำนวนจนเห็นเป็นตุ่มใต้ผิวหนังจากนั้นก็หายไป

Dr. Hyman Strauss ซึ่งเป็นกรรมการบริหารโรงพยาบาลทราบเรื่องจึงยื่นฟ้องศาล Southam ให้การว่า ไม่สำคัญที่ฉีดเป็นเซลล์มะเร็งหรือไม่เพราะไม่ว่าอย่างไร ร่างกายก็ reject อยู่แล้วเพราะเป็นสิ่งแปลกปลอม ที่คนกลัวก็แค่มันชื่อ “มะเร็ง” แท้จริงแล้วอันตรายน้อยกว่าการปลูกถ่ายผิวหนังเสียด้วยซ้ำ เมื่อถูกถามเรื่องการไม่ขอความยินยอมจากผู้ป่วย และไม่ขออนุมัติจากกรรมการวิจัย เขากล่าวว่าที่ทำโรงพยาบาลอื่นแบบเดียวกันก็ไม่ขอเพราะถือว่าเป็นเวชปฏิบัติประจำและอันตรายน้อยกว่าหัตถการอื่น เช่น การเจาะดูดไขกระดูก การเจาะน้ำไขสันหลัง แต่กระนั้น Southam ก็ยืนยันที่จะไม่ฉีดยาตัวเองเพราะเขาเป็นผู้เชี่ยวชาญมะเร็งแนวหน้าและไม่คุ้มที่จะเสียสละ ผลจากการสอบสวน Board of Regents ของ University of the State of New York ตัดสินว่า หลอกหลวงและผิดจรรยาวิชาชีพ ลงโทษโดยถอนใบประกอบวิชาชีพเวชกรรม ต่อมาเปลี่ยนเป็นภาคทัณฑ์ 1 ปี แต่ 3 ปีต่อมา Southam ได้รับเลือกเป็นประธาน American Cancer Society^(12,13)

The Jesse Gelsinger Gene Therapy (1999)

Jesse Gelsinger จากเมือง Tucson มลรัฐอาร์โซนา ป่วยเป็นโรค OCT (Ornithine transcarbamylase deficiency) ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรมที่พ่วงเอนไซม์ทำให้ระดับแอมโมเนียในเลือดสูง ไม่มียารักษา ทารกที่เกิดมามากเสียชีวิตร้อยละ 50 แต่เจสซีคุมโรคโดยกินยาวันละ 33 เม็ดและรับประทานอาหารโปรตีนต่ำ เมื่ออายุ 17 ปี แพทย์ที่ทำการรักษาเจสซีพูดให้ฟังถึงการรับอาสาสมัครทดลองยีนบำบัดที่มหาวิทยาลัยเพนซิลวาเนีย เจสซีสนใจแต่แพทย์บอกว่าต้องรอให้อายุครบ 18 ปีก่อน (โครงการรับเฉพาะผู้ใหญ่) เมื่อครบรอบวันเกิด อายุ 18 ปี เจสซีจึงอาสาเข้าร่วมโครงการยีนบำบัด ของ Institute for Human Gene Therapy (IHGT) มหาวิทยาลัยเพนซิลวาเนีย⁽¹⁴⁾ บิดาเจสซีบอกว่า “เขาต้องการเป็นฮีโร่”

- วันที่ 13 กันยายน ค.ศ. 1999 เจสซีเข้าห้องรังสี ถูกทำให้สงบ แล้วถูกสอดสายสวนเข้าเส้นเลือดบริเวณขาหนีบ เวลา 10.00 น. ใส่น้ำยา 30 มล. ที่มีอะเดโนไวรัสรวมพันล้านตัวเมื่อตกค้ำ เจสซีปวดท้องและไข้ขึ้น 104.5 ฟาเรนไฮต์
- เข้าวันต่อมา เจสซีงุนงง สับสน ตาเหลืองแสดงดีซ่านอย่างรุนแรง ตกบ่าย เจสซีโคมาจากการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ระดับแอมโมเนียในเลือดสูงเกินปกติกว่า 10 เท่า แพทย์ทำ dialysis ระดับแอมโมเนียลดลง แต่เจสซีมีปัญหาระบายไตและไตวาย
- เข้าวันที่ 17 กันยายน เจสซีสมองตาย และ 14.30 น. ถอดปอดเทียม (ECMO) และเครื่องช่วยหายใจ และประกาศว่าเจสซีเสียชีวิตแล้ว บิดาเจสซีฟ้องศาลในภายหลังเรียกค่าเสียหาย 50,000 เหรียญจากมหาวิทยาลัย

ผลการฟังคำชี้แจงพบว่าผู้วิจัย^(15,16)

- ไม่บอก NIH Recombinant DNA Advisory Committee ว่ามีการเปลี่ยนแปลงวิธีการให้ไวรัสเข้าร่างกาย
- ปรับเปลี่ยนข้อมูลข่าวสารในข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโดยลบส่วนที่แสดงว่าลิงที่ทดลองป่วยและตายไปหลายตัว
- ไม่รายงานต่อ FDA กรณีอาสาสมัครรายก่อนหน้านี้อุบัติเป็นพิษอย่างสำคัญซึ่งจะต้องพักโครงการ
- ไม่ทำตามโครงการวิจัยซึ่งเรียงลำดับให้ทำในลิง 2 คน แล้วจึงต่อด้วยชาย 1 คน

- นำเจสซีเข้าทดลองทั้ง ๆ ที่ระดับแอมโมเนียในเลือดสูงเกินที่กำหนดไว้ในโครงการวิจัยที่ได้รับอนุมัติ
- ในการทดลองในสัตว์ ใช้ไวรัสที่เก็บไว้ในห้องปฏิบัติการกว่า 25 เดือนทำให้ฤทธิ์ต่ำกว่าความเป็นจริง ในขณะที่ไวรัสที่ให้เจสซีเก็บไว้เพียง 2 สัปดาห์

สถาบัน IGHT ได้รับเงินสนับสนุนจากบริษัท Genovo ซึ่งผลิตไวรัส กว่า 4.7 ล้านเหรียญ ต่อปี เป็นระยะเวลา 5 ปี ผู้ก่อตั้งบริษัทคือ ดร.วิลสัน ซึ่งถือหุ้นบริษัทร้อยละ 30 และเป็นผู้อำนวยการของสถาบัน IGHT และเป็นหัวหน้าทีมวิจัยเรื่องนี้ด้วย บริษัทโอนหุ้นร้อยละ 5 ให้กับมหาวิทยาลัยเพนซิลวาเนีย ดร.วิลสันออกจากตำแหน่งผู้อำนวยการและถูกห้ามโดย FDA ไม่ให้ทำการวิจัยในคนอีก

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยถูกวิจารณ์ว่า “ทำงานในห้องประชุมตรวจแต่การเขียนโครงการวิจัย และหนังสือยินยอม และไม่เคยไปดูว่านักวิจัยทำอะไรบ้างหลังโครงการเริ่มดำเนินการ”

กรณีศึกษาอื่นบ่งชี้ แสดงการไม่ทำตามที่เคยโน้มน้าวไว้ในโครงการวิจัย ปิดบังข้อมูลข่าวสารบางส่วน และผลประโยชน์ทับซ้อน (conflict of interest) ของผู้วิจัย และทำให้ OHRP ออกร่างแนวปฏิบัติเกี่ยวกับผลประโยชน์ทับซ้อนฉบับวันที่ 10 มกราคม ค.ศ.2001 ขึ้นมาและปรับปรุงเป็นฉบับจริงในเวลาต่อมา⁽¹⁷⁾

The Asthma Study (2001)

Ellen Roche อายุ 24 ปี เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการของศูนย์โรคหืดและภูมิแพ้ของมหาวิทยาลัยจอห์น ฮอปกินส์ เป็นอาสาสมัครสุขภาพดี (healthy volunteer) ในโครงการวิจัยที่ทำโดย Dr. Alkis Togias นักวิจัยของศูนย์ เรื่อง “Mechanisms of Deep Inspiration-induced Airway Relaxation”

โครงการวิจัยมีวัตถุประสงค์ที่จะหากลไกการตอบสนองเกินของทางเดินหายใจโดยตั้งสมมุติฐานว่า ในคนปกติ การที่ปอดพองตัวจะช่วยป้องกันทางเดินหายใจอุดตันผ่านกลไกประสาท แต่ในคนเป็นหืด กลไกนี้บกพร่องหรือขาดหายไป ดังนั้น ในการวิจัยนี้จึงต้องให้อาสาสมัครสุขภาพดีสูดสารเคมีเฮกซาเมโทเนียม (hexamethonium) เพื่อไปหยุดกลไกประสาทและดูว่ามีผลต่อการหายใจเข้าหรือไม่ สารเฮกซาเมโทเนียมมีฤทธิ์หยุดการส่งคลื่นประสาทและเคยใช้รักษาโรคความดันโลหิตสูงมาก่อน แต่ตอนหลังถอนจากตลาดในปี ค.ศ. 1972 เพราะ FDA พบว่าไม่ได้ผลในการรักษา เอลเลน โรช จะได้ค่าตอบแทนถึง 365 เหรียญ หลังเสร็จสิ้นการเข้าโครงการ⁽¹⁸⁾

- 18 กันยายน ค.ศ.2000 คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของ Bayview Medical Center ของมหาวิทยาลัย อนุมัติโครงการวิจัย ซึ่งการวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจาก NIH และเป็นส่วนหนึ่งของโครงการใหญ่
- 16 เมษายน ค.ศ.2001 เอลเลน โรช ให้คำยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย
- 23 เมษายน- อาสาสมัครคนแรกสูดเฮกซาเมโทเนียม 1 กรัม ต่อมา 2 วัน มีอาการหายใจตื้น และค่าแสดงการทำงานของปอด FEV1 และ FEC ต่ำลง อาสาสมัครหายจากอาการดังกล่าว 8 วันให้หลังแม้ว่าค่า FEV1 และ FEC ยังไม่เท่าระดับแรกเข้าโครงการ (อาสาสมัครคนที่สองไม่มีอาการผิดปกติ)
- 4 พฤษภาคม- เอลเลน โรช เป็นอาสาสมัครคนที่สาม สูดเฮกซาเมโทเนียม 1 กรัม โดยใช้เครื่อง Nebulizer
 - วันที่ 2 หลังสูดสาร- โรชมีอาการไอ

- วันที่ 6- โรซเข้าโรงพยาบาลด้วยอาการใช้ hypoxemia และภาพรังสีทรวงอกผิดปกติ คณะกรรมการจริยธรรมได้รับรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event) ของอาสาสมัครคนหนึ่งและของโรซ และ**ให้พักโครงการชั่วคราว**
- วันที่ 9- โรซมีอาการหายใจลำบากและถูกนำเข้าไปในหอผู้ป่วยวิกฤติ
- วันที่ 2 มิถุนายน- เอลเลน โรซ เสียชีวิต จากความดันโลหิตต่ำและอวัยวะภายในไม่ทำงาน
- วันที่ 28 มิถุนายน- FDA วิพากษ์ว่าผู้วิจัยน่าจะสมัครขอ Investigational New Drug สำหรับเฮกซาเมโทเนียมที่ใช้วิจัย
- วันที่ 16 กรกฎาคม- คณะกรรมการสอบภายในของมหาวิทยาลัยแถลงว่า สาเหตุการเสียชีวิตมีส่วนเกี่ยวข้องอย่างมากจากสารที่สูดเข้าไป
- วันที่ 11 ตุลาคม- มหาวิทยาลัยตกลงการจ่ายค่าชดเชยให้กับครอบครัวของโรซ
- วันที่ 16 -18 กรกฎาคม OHRP สอบสวนและประเมินระบบการปกป้องอาสาสมัครของมหาวิทยาลัย
- วันที่ 19 กรกฎาคม- OHRP พักโครงการวิจัย**ทั้งหมด**ของมหาวิทยาลัยที่ได้รับทุนจากรัฐบาล
- วันที่ 21 กรกฎาคม- มหาวิทยาลัยเสนอแผนปรับปรุงแก้ไขระบบ
- วันที่ 22 กรกฎาคม- OHRP ยอมรับแผนและยกเลิกการพักโครงการวิจัย
- มกราคม ค.ศ.2002- มหาวิทยาลัยทบทวนพิจารณาโครงการวิจัยทางคลินิก 2,600 โครงการซ้ำอีกครั้ง

ข้อวิพากษ์เกี่ยวกับระบบการปกป้องอาสาสมัครพอสรุปได้ดังนี้

ผู้วิจัย

- ไม่รายงานอาการที่เกิดขึ้นกับอาสาสมัครรายแรกอย่างรวดเร็ว และยังไม่เริ่มอาสาสมัครคนที่สองโดยไม่รอดูอาการของอาสาสมัครคนแรกว่าหายหรือไม่ (ผู้วิจัยแย้งว่าอาการดังกล่าวเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่คาดเดาได้อยู่แล้วและหายเองได้โดยไม่ต้องการรักษา)
- เพิ่งรับทราบจากการค้นวรรณกรรมเพิ่มเติมว่า สารเฮกซาเมโทเนียมเป็นพิษต่อปอด วารสารการแพทย์หลายฉบับตีพิมพ์รายงานผู้เสียชีวิตจากโรคปอดสาเหตุจากเฮกซาเมโทเนียมระหว่าง ค.ศ. 1950-1960 (ผู้วิจัยค้นจาก PubMed ซึ่งมีข้อมูลไว้ให้ย้อนหลังแค่ราว ๆ ปี ค.ศ. 1960 แต่ถ้าใช้ Google อาจค้นรายงานของฝรั่งเศสในช่วงปี 1950 ได้)⁽¹⁹⁾
- ให้ข้อมูลข่าวสารที่ไม่ถูกต้องกับอาสาสมัครโดยให้ความมั่นใจเกี่ยวกับความปลอดภัยเกินเหมาะสม และยังแนะนำว่าสารนี้ใช้เป็นยาระงับความรู้สึก นอกจากนั้นยังไม่ได้บอกว่าสารที่ใช้เป็นสารทดลองทางห้องปฏิบัติการ ไม่ได้เตรียมมาสำหรับใช้เป็นยา ทั้งยังไม่ได้รับการลงทะเบียนจาก FDA และยาไม่มีอันตรายสูง
- อาสาสมัครเป็นบุคลากรของสถาบัน อาจเข้าร่วมโครงการวิจัยเพราะความเกรงใจ (coercion)

กรรมการจริยธรรมการวิจัยของสถาบัน

- วิธีดำเนินการทบทวนพิจารณาโครงการวิจัยใหม่ไม่เหมาะสม โครงการวิจัยส่วนใหญ่ไม่ได้มีกรรมการผู้รับผิดชอบนำเสนอเป็นราย ๆ เพื่อปรึกษาหารือกันในที่ประชุม (ระบบของมหาวิทยาลัยให้

อนุกรรมการฯ เป็นผู้พิจารณาและนำผลมาเข้าประชุมกรรมการชุดใหญ่ ซึ่งผู้ตรวจสอบกล่าวว่า คณะอนุกรรมการฯ ไม่ได้ให้ข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างจริงจัง)

- บันทึกการรายงานการประชุมคณะกรรมการฯ มักไม่บอกเหตุผลของการขอให้มีการปรับปรุงแก้ไข โครงการวิจัย หรือไม่แสดงมติในประเด็นที่คณะอนุกรรมการฯ สงสัย นอกจากนั้น ยังไม่มีบันทึกการประชุมคณะกรรมการฯ เป็นระยะเวลากว่า 9 เดือน
- การทบทวนพิจารณาโครงการไม่น่าจะได้มาตรฐานเพราะพบว่า ก่อน เดือนมิถุนายน ค.ศ.2001 Bayview Medical Center มีคณะกรรมการฯ ชุดเดียว แต่มีภาระที่ต้องทบทวนพิจารณา โครงการวิจัยใหม่ถึง 800 เรื่อง ไม่รวมรายงานความก้าวหน้าประจำปีของการวิจัย ดังนั้นต้องประชุม บ่อยทุก 2 สัปดาห์

เพื่อปรับปรุงระบบปกป้องอาสาสมัคร มหาวิทยาลัยแต่งตั้งรองคณบดีรับเพิ่มเติมเพื่อรับผิดชอบเรื่องนี้โดยตรง เพิ่มค่าใช้จ่ายด้านบุคลากรและการดำเนินงานจากปีละ 1 ล้านเหรียญ เป็น 2 ล้านเหรียญ เพิ่มจำนวน คณะกรรมการเป็น 6 ชุด และมีกรรมการอิสระจากภายนอกอีก 1 ชุด ฝ่ายเภสัชกรรมมีส่วนร่วมในการเตรียม ยาที่ใช้ทดลอง

ด้านวัฒนธรรมองค์กรก็จำเป็นต้องปรับเปลี่ยนเพราะบุคลากรมหาวิทยาลัยคิดว่าจริยธรรมการวิจัย เป็นอุปสรรคของการวิจัย

The TGN1412 Study (2006)

เดือนมีนาคม ค.ศ. 2006 Parexel ซึ่งเป็น Contract Research Organization ในอังกฤษ เช่าอาคารของ Northwick Park และ St. Marks' Hospital กรุงลอนดอน เสาะหาอาสาสมัครสุขภาพดี ให้เข้าร่วมโครงการวิจัย TGN1412 ซึ่งเป็นแบบ Phase I, single-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled, single escalating-dose study ในโครงการนี้อาสาสมัครได้รับค่าเสียเวลาถึง 2,000 ปอนด์ โครงการวิจัยผ่านการอนุมัติจาก Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) ซึ่งทำหน้าที่เหมือน อ.ย. เรียบร้อยแล้ว โดยจะทดลองในอาสาสมัคร 32 คน^(20,21)

TGN1412 เป็นรีคอมบิแนนท์ โมโนโคลนอล แอนติบอดี พัฒนาโดยบริษัทเยอรมัน TeGenero และผลิตโดย Boehringer Ingelheim ซึ่งจะไปจับกับโมเลกุล CD28 บนผิวลิมโฟไซต์ และใช้เป็นทางลัดในการกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์ การทดลองในสัตว์พบว่าไม่เป็นพิษและไม่เริ่มนำการอักเสบแต่อย่างใด และคาดว่าจะจะเป็นทางรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดโลหิตขาว และ rheumatoid arthritis

ในวันที่ 13 มีนาคม ค.ศ. 2006 อาสาสมัครชาย 8 คน อายุ 19-34 ปี เซ็นหนังสือยินยอมหน้า 15 หน้า และเข้ารับการทดลอง- 6 คนได้ TGN1412 0.1 มก. ต่อ นน.ตัว 1 กก. ส่วนคนที่เหลือ 2 คน ได้รับยาหลอก ให้เป็นสารนำฉีดเข้าหลอดเลือดซึ่งใช้เวลา 3-6 นาทีกว่าจะฉีดหมดหลอด อาสาสมัครแต่ละคนที่รอรับยาได้รับการฉีดยาห่างกัน 10 นาที

“โอดอนเนลนั่งรอเข้าคิวฉีดยาอยู่ นักวิจัยก็มาบอกว่ายุติโครงการและให้มารอบหน้าในโครงการอื่น นักวิจัยไม่ได้บอกว่าในทางเดินที่ห่างออกไปเกิดโกลาหลเหมือนนรกแตกโดยอาสาสมัครทุกคนกรีดร้องขอความช่วยเหลืออย่างโหยหวน”⁽²⁰⁾

หลังฉีดยาประมาณ 50 นาที เริ่มมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นกับอาสาสมัคร เริ่มด้วยอาการปวดหัวรุนแรง ปวดหลัง ตามด้วยคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย มีการอักเสบทั่วร่างกาย ความดันโลหิตตก และชีพจรเต้นเร็ว และทั้งหมดถูกนำส่งโรงพยาบาล

คนได้รับยาหลอกเล่าว่า

“ไม่กี่นาทีหลังรายแรกได้ยาก็เริ่มตัวสั่น เขาถอดเสื้อคลุมออกจากร่างบอกว่าร้อนเหมือนไฟเผา ต่อมาเห็นรายที่สามเริ่มอาเจียน หายใจถี่ ดูราวกับอยู่ในความเจ็บปวดอย่างแสนสาหัส ต่อมาก็เป็นรายที่ 4 ด้านขวาของผม เหนือออก ถอดเสื้อคลุมและทรุดลง ทุก ๆ คนอาเจียนจนถุงดำของถังขยะเต็มไปด้วยอาเจียน คนที่อยู่ข้างซ้ายของผมกรีดร้องและแอนหลังราวกับมีใครมาต่อยหลังแรง ๆ”⁽²⁰⁾

ภาวะแสดงอวัยวะภายในล้มเหลวเริ่มมีตั้งแต่ 12 ชั่วโมงหลังฉีด แต่ภายใต้การดูแลรักษาโดยผู้เชี่ยวชาญ **ไม่มีผู้ใดเสียชีวิต เหตุการณ์นี้เรียกว่า “Cytokine storm”** ซึ่งเป็นผลจากการที่เซลล์ร่างกายตอบสนองโดยการหลั่งไซโตไคน์ก่อการอักเสบออกมาอย่างฉับพลันและปริมาณมหาศาล ยังไม่มีผู้ใดอธิบายกลไกการเกิดเหตุการณ์นี้ได้ อาการที่เกิดขึ้น เรียกว่า **Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)**

การสอบสวน ไม่พบสารหรือสิ่งปนเปื้อนในยาที่ฉีด ไม่พบความผิดปกติในการผลิต การเตรียม การให้ยา และผลการศึกษาในสัตว์ทดลอง มีข้อคิดเห็นว่า (1) MHRA ให้ฉีดในระยะห่าง 2 ชั่วโมง แต่การทดลองนี้เสร็จสิ้นภายในเวลาไม่เกิน 20 นาที จึงน่าจะเว้นระยะห่างระหว่างอาสาสมัครแต่ละคนให้นานพอที่จะหยุดการทดลองได้หากเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง หรืออาจเริ่มในคนเดียวก่อนแล้วผ่านไปหนึ่งวันค่อยเพิ่มขนาดยาในอีกคน, (2) ผลการทดลองในสัตว์ไม่จำเป็นต้องคาดว่าจะเป็นแบบเดียวกับในคนเพราะแอนติบอดีนี้นอกจากจะขยาย regulatory T cells แล้ว ยังกดภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะเจาะจงอีกด้วย (3) ครึ่งชีวิต (half life) ของแอนติบอดีในสัตว์ทดลองค่อนข้างยาวคือ 8 วัน ในคนน่าจะยาวนานกว่าและเป็นปัจจัยเสี่ยงอันหนึ่งทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (4) น่าจะเริ่มด้วยขนาดยาที่ต่ำกว่านี้เมื่อดูผลจากผลการทดสอบในลิง (5) ควรทดลองยาที่เกี่ยวกับภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยโดยไม่ต้องผ่านการทดลองในบุคคลสุขภาพดี (6) การทดลองต้องทำในโรงพยาบาลที่มีหอผู้ป่วยหนัก (Intensive Care Unit)⁽²²⁾

จากเหตุการณ์ครั้งนี้นำไปสู่การปรึกษาหารือกันและ EMA (the European Medicine Agency) ลอนดอน ได้ร่างแนวทางปฏิบัติกรณีทดลองยาอาจเสี่ยงอันตรายสูงในคนเป็นครั้งแรกขึ้นเพื่อรับฟังข้อคิดเห็นซึ่งในแนวปฏิบัตินี้ แนะนำให้พิจารณาอย่างรอบคอบเกี่ยวกับปัจจัยที่จะทำให้ตัดสินใจเริ่มทดลองในคน การพิจารณาขนาดยาเริ่มแรกที่ทดลองและขนาดต่อ ๆ ไป การเว้นระยะเวลาระหว่างขนาดยา และระหว่างอาสาสมัครแต่ละคน และการบริหารจัดการความเสี่ยง⁽²³⁾

สามเดือนหลังเกิดเหตุการณ์ นายไรอัน วิลสัน อายุ 20 ปี อาสาสมัครที่อาการหนักที่สุดยังคงนั่งล้อเข็น และอาจสูญเสียนิ้วมือและเท้า ยังไม่รู้อนาคต เพราะต้องรอการผ่าตัด และไม่ทราบชะตากรรมตนเองว่าในระยะยาวแล้วจะมีผลอะไรตามมาอีก⁽²⁴⁾

บทเรียน

ในการทดลองทางคลินิก เหตุการณ์ร้ายแรงที่เกิดขึ้นเกือบทุกรายเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา ในขณะที่การออกแบบวิจัยหรือเหตุผลทางวิทยาศาสตร์ไม่มีปัญหา ดังนั้น ควรเตรียมการดังนี้

การทบทวนพิจารณาโครงการวิจัย

กรรมการผู้ที่ได้รับมอบหมายจากประธานให้เป็นผู้พิจารณานำเสนอในที่ประชุม (reviewers) พิจารณาในประเด็นต่อไปนี้ให้รอบคอบ

(1) ข้อมูลความปลอดภัยจากการทดลองในสัตว์ มีสัตว์อะไรบ้าง ให้ขนาดยาเท่าใด และที่จะทดลองในคนใช้ขนาดเท่าใด โดยดูจากคู่มือนักวิจัย (Investigator's brochure)

(2) ข้อมูลความปลอดภัยจากการทดลองในคนในโครงการวิจัยยาดังเดียวกันที่เริ่มก่อนหน้านี้ เช่น Phase I และ/หรือ II โดยดูจากคู่มือนักวิจัยโดยเฉพาะ SAE ที่พบ ความสัมพันธ์ระหว่าง SAE กับยา ระบบร่างกายที่ได้รับความเสียหายจากยา อัตราการเกิดความเสียหาย นอกจากนี้แล้วยังจำเป็นต้องสืบค้นข้อมูลเพิ่มเติมจาก electronic database ที่เหมาะสม

(3) ในกรณีที่ เป็น Phase I ในอาสาสมัครสุขภาพดี ยังต้องรอบคอบโดยศึกษาจากแนวปฏิบัติของ EMA และโดยเฉพาะสถานที่วิจัยต้องมีความพร้อมในการจัดการกับเหตุการณ์ฉุกเฉิน

(4) ต้องมีเอกสารรับประกันการจ่ายค่าชดเชยจากผู้สนับสนุนการวิจัย

ประธานฯ ควรมอบหมายกรรมการจำนวน 2 คน ต่อหนึ่งโครงการ (คนเดียวอาจพลาดบางประเด็น) อีกคนหนึ่งซึ่งมีบทบาทสูงคือกรรมการผู้เชี่ยวชาญทางเภสัชวิทยาหรือเภสัชกรมีความจำเป็นยิ่งเพราะต้องประเมินยาและปฏิสัมพันธ์ระหว่างยา กรรมการท่านนี้ควรมีฐานข้อมูลหรือหนังสือที่จำเป็นเพื่อการสืบค้น และสำนักงานจริยธรรมการวิจัยในคนควรเตรียมไว้ให้ นอกจากนี้ ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอกคณะกรรมการก็มีความจำเป็นเช่นเดียวกันโดยเฉพาะการทดลองในผู้ป่วยโรคใดโรคหนึ่งซึ่งในคณะกรรมการฯ ไม่มีผู้เชี่ยวชาญอยู่ จึงอาจต้องขอให้ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอกช่วยประเมินความเสี่ยงอีกแรงหนึ่ง กรณีของ TGN1412 นั้น หากมีผู้เชี่ยวชาญด้าน molecular immunology อยู่อาจช่วยได้เพราะการอ้างในโครงการวิจัยว่าโมเลกุล CD28 ของลิงกับคนเหมือนกัน 100% นั้น ไม่ได้แสดง sequence ให้ดู การมีกรดอะมิโนต่างกันแค่ไม่กี่ตัวย่อมทำให้ผลแตกต่างได้ Kenter และ Cohen เสนอว่าหากโครงการวิจัยเป็น Phase I เพื่อทดสอบยาใหม่ยังต้องระวังและแนะนำแผนผังการวิเคราะห์ความเสี่ยงไว้ดังนี้⁽²⁵⁾

(1) ความรู้เกี่ยวกับกลไกการเกิดปฏิกิริยา

- มีกลไกแสดงที่พอฟังขึ้นหรือไม่ ?
- มีกลไกทางคลินิกและสรีรวิทยาแสดงไว้หรือไม่ ?

(2) สัมผัสกับกลไกข้างต้นในคน

- ค้นหากลไกตรง
- หากลไกที่สัมพันธ์กันและสารที่คล้ายกัน
- ค้นหาเภสัชวิทยาปฏิกิริยาและพิษวิทยา

(3) สามารถเหนี่ยวนำกลไกปฏิกิริยาและพิษวิทยาในสารเตรียมจากเซลล์มนุษย์ได้หรือไม่ ?

- Receptor homology
- Post-receptor mechanism เหมือนกัน
- วิธีวัดใช้ได้

- มีวิธีวัดในหลอดทดลอง
- (4) การเลือกเป้าหมายของกลไกในสัตว์ทดลอง
 - การกระจายของ receptor ในเนื้อเยื่อ
 - การศึกษาทางเภสัชวิทยาทั่วไป
 - การศึกษาทางพิษวิทยา
- (5) การวิเคราะห์ผลที่อาจเกิดขึ้น
 - ความสัมพันธ์กับขนาดยาและความเข้มข้น
 - ความร้ายแรง
 - อวัยวะที่ได้รับความเสียหาย
- (6) เกล็ดจลนศาสตร์
 - ครึ่งชีวิตของสาร
 - Pharmacokinetic dynamic relations
 - Active or toxic metabolites
- (7) สามารถทำนายผล
 - Biomarkers แสดงผลในสัตว์และคน
 - ความแม่นยำและความเที่ยงของวิธีวัด
 - ความสัมพันธ์ระหว่างตัววัดกับผลทางคลินิก
- (8) ผลเสียจัดการได้หรือไม่ ?
 - มีสารแก้พิษ (antidote) หรือ สารต้าน (antagonist)
 - มีวิธีการแก้ไขอื่น ๆ

การบันทึกการประชุม

การวิเคราะห์ประเด็นต่าง ๆ ในการประชุม ต้องมีการบันทึกไว้ในรายงานการประชุม แม้ว่าจะไม่ใช่สิ่งที่ต้องการให้ผู้เสนอไปปรับปรุงแก้ไขก็ตาม เช่น

- “คณะกรรมการฯ ได้ยกประเด็นการใช้ยาหลอกมาพิจารณาแล้วมีมติว่าสามารถทำได้ ไม่ขัดต่อเกณฑ์สากล เพราะโรคดังกล่าวยังไม่มีวิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐาน”
- มีกรรมการหนึ่งท่านที่เห็นว่ามีความเสี่ยงจากการสอดท่อส่องกระเพาะอาหาร ที่ประชุมปรึกษาหารือกันแล้วเห็นว่า ความเสี่ยงดังกล่าวเป็นความเสี่ยงเกิดระหว่างการรักษา ไม่ใช่ความเสี่ยงเกิดจากกระบวนการวิจัย จึงไม่ขัดต่อการเขียนข้อมูลสำหรับผู้ป่วยในเรื่องความเสี่ยงแต่อย่างใด”
- “ข้อความที่แสดงว่าอาสาสมัครสามารถถอนตัวจากโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่ส่งผลกระทบต่อการรักษา ไม่พบในหน้าที่อาสาสมัครลงนาม แต่ไปอยู่ในหน้าแรก ที่ประชุมเห็นว่าไม่ต้องปรับแก้แล้ว”

เหตุผลที่ต้องบันทึกส่วนสำคัญไว้เพราะเมื่อเกิดเหตุและมีการสอบสวน กรรมการสอบสวนจะศึกษาจากรายงานการประชุมและเทปบันทึกเสียง ดังนั้น รายงานการประชุมเป็นหลักฐานสำคัญที่จะแสดงว่าคณะกรรมการฯ ได้พิจารณากันดีหรือไม่ ครอบคลุมทุกประเด็นที่สำคัญแล้วหรือยัง จึงต้องบันทึกและเก็บรักษาไว้ให้ดี

The Havasupai Indian Tribe Case-2010

นักวิจัยของ Arizona State University (ASU) ศึกษาภาวะเบาหวานซึ่งอุบัติการณ์สูงกว่าปกติในอินเดียนแดงชนเผ่าฮาวาซูไป (Havasupai) ที่อยู่ในแกรนด์แคนยอน เมื่อปี พ.ศ.2533 โดยเก็บตัวอย่างเลือดจาก 200 คน และขอความยินยอมโดยระบุวัตถุประสงค์ว่าเพื่อศึกษา “สาเหตุของความผิดปกติทางพฤติกรรม/ทางการแพทย์” แต่ขณะสื่อสารกลับเน้นเรื่องเบาหวาน หลังจากนั้นนักวิจัยนำตัวอย่างไปศึกษาเรื่องอื่น ที่ไม่เกี่ยวกับเบาหวานและยังมอบตัวอย่างให้แก่ นักวิจัยคนอื่นด้วย สมาชิกเผ่าคัดค้านการนำไปศึกษา 3 กรณี ได้แก่ (1) สาเหตุของโรคจิตเภทซึ่งก่อประเด็นการกีดกัน (2) การผสมพันธุ์ในกลุ่มเดียวกัน เพราะสัมพันธ์กับความเชื่อเผ่าที่ว่าจะนำอันตรายมาสู่ครอบครัว (3) วิวัฒนาการชาติพันธุ์ เพราะบอกว่าบรรพบุรุษเคลื่อนย้ายถิ่นฐานข้ามทะเลแบริงซึ่งค้านกับความเชื่อของเผ่า

ในปี พ.ศ. 2547 ชาวเผ่าห้ามไม่ให้บุคลากร ASU เหยียบแผ่นดินของเผ่า และชาวเผ่าฟ้องค่าเสียหาย 50 ล้านเหรียญ ในข้อหาหลอกลวง ทำลายความไว้วางใจ ความประมาทเลินเล่อ การล่วงละเมิด ประเด็นกฎหมายหลักคือ การนำตัวอย่างไปใช้เป็นไปตามความยินยอมของผู้บริจาคหรือไม่ ASU สู้คดีโดยใช้จำเลยกว่า 1.7 ล้านเหรียญ

ศาลตัดสินให้ชนเผ่าชนะคดีและ เมื่อ 20 เมษายน พ.ศ. 2553 ASU จ่ายเงิน 700,000 เหรียญสหรัฐ แก่อินเดียนแดงชนเผ่าฮาวาซูไป (Havasupai) 41 คน ตามที่ศาลตัดสิน และยอมคืนตัวอย่างเลือดที่เหลือให้กับชนเผ่า

บทเรียน เรื่องนี้ยกประเด็นการนำสิ่งส่งตรวจที่เก็บรักษาไว้ไปใช้ในการวิจัย กฎหมาย 45CFR46 อนุญาตให้วิจัยกับสิ่งส่งตรวจที่เก็บไว้ได้ หากอยู่ในเกณฑ์ 4 ข้อ (1) ไม่มีข้อมูลที่สาวถึงตัวบุคคลได้ (2) ความเสี่ยงไม่เกินความเสี่ยงเล็กน้อย (3) ไม่ละเมิดสิทธิและสวัสดิภาพของเจ้าของตัวอย่าง (4) การขอความยินยอมใหม่เป็นไปได้ยากในทางปฏิบัติ แต่การนำตัวอย่างเลือดที่เหลือไปวิจัยโดยเอาสิ่งบ่งชี้ตัวออก (anonymized) ในกรณีนี้ไม่ถูกต้อง เพราะขัดต่อวัตถุประสงค์ผู้บริจาค กล่าวอีกแบบคือละเมิดสิทธิผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย เพราะไม่ได้รับการบอกกล่าวการนำไปใช้อย่างชัดเจน ชนเผ่าฟ้องว่า ถ้ารู้ว่าจะเอาไปศึกษาอย่างอื่นด้วยก็จะไม่ยอมให้ตัวอย่างเลือด⁽²⁶⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Tuskegee Study of Untreated Syphilis in the Negro Male. From Wikipedia, the free encyclopedia [http://en.wikipedia.org/wiki/Tuskegee_syphilis_study]
2. Center for Disease Control and Prevention. U.S. *Public Health Service Syphilis Study at Tuskegee*. [<http://www.cdc.gov/nchstp/od/tuskegee/time.htm>]
3. Brawley OW. The study of untreated syphilis in the Negro male. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 40(1): 5–8.
4. Rivers E, Schuman SH, Simpson L, Olansky S. Twenty years of followup experience in a long-range medical study [<http://www.thetalkingdrum.com/tus1.html>]
5. University of Virginia Health System. Presidential Apology. [http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/library/historical/medical_history/bad_blood/apology.cfm]
6. สุพัตตรา ปรศุพัฒน์นา. รัฐบาลอเมริกันแสดงการขอโทษต่อกรณีศึกษา ‘ซิฟิลิส’ ในประเทศกัวเตมาลา. สารชมรมจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทย ปีที่ 10 ฉบับที่ 4 (ต.ค.–ธ.ค. 2553).
7. Willowbrook Hepatitis Experiment. [science.education.nih.gov/supplements/nih9/.../Master_5-4.pdf]
8. Krugman S. The Willowbrook hepatitis studies revisited: ethical aspects. *Reviews of infectious diseases* 1986;8(1):157–62.
9. The Milgram Obedience Experiments. The peril of obedience. [<http://psychology.about.com/od/historyofpsychology/a/milgram.htm>]
10. TEAROOM TRADE. How ethical is this study? [<http://www.ithaca.edu/beins/methods/demos/tearoom.htm>]
11. Laud Humphreys. [<http://www.mcm.edu/~dodd1/TWU/FS5023/Humphreys.htm>]
12. Murphy TF. Case studies in biomedical research ethics. 2004. MIT (Google book).
13. Katz J. Experimentation with human beings. New York: Russell Sage Foundation, 1972. 65 pp.
14. Stoleberg SG. The Biotech Death of Jesse Gelsinger. *New York Times*, Sunday Magazine, 28 Nov 99.
15. Business Law – Sherman, Silverstein, Kohl, Rose & Podolsky. [www.sskrplaw.com/links/healthcare2.html]

-
16. Thompson L. Human Gene Therapy: Harsh Lessons, High Hopes. *FDA Consumer magazine* 34(5) September–October 2000.
 17. DHHS. Final guidance document. Financial Relationships and Interests in Research Involving Human Subjects: Guidance for Human Subject Protection. Federal Register May 12, 2004; 69(92): 26393–7.
 18. Steinbrook R. Protecting research subjects– The crisis at Johns Hopkins. *N Engl J Med* 2002; 346(9): 716–20.
 19. Bor J, Pelton T. Hopkins faults safety lapses *The Baltimore Sun*. 17 July 2001
[www.baltimoresun.com]
 20. Rogers L, Woods R, Deer B. Focus: poison chalice. *The Sunday Times*. March 19, 2006.
[www.timesonline.co.uk].
 21. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello–Cortes A, Brunner MD, Panoskaltsis N. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti–CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 2006 Sep 7;355(10):1018–28.
 22. *BBC News*: Key Data 'Missing' in Catastrophic TGN1412 Drug Trial. Friday, 13 October 2006. [http://www.ahrp.org/cms/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=361]
 23. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on requirements for First–in–Man clinical trials for potential high risk medicinal products. 22 March 2007.
[<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707en.pdf>]
 24. Drug trial victim's 'hell' months. *BBC News* [www.bbc.co.uk].
 25. Kenter MJ, Cohen AF. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *Lancet* 2006 Oct 14;368(9544):1387–91.
 26. Mello MM, Wolf LE. The Havasupai Indian Tribe Case — Lessons for research involving stored biologic samples. *NEJM* 2010;363:204–5.