

## บทที่ 4

# ความเสี่ยงและประโยชน์

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากบทเรียนแล้ว ผู้เรียนสามารถ

1. บอกประเภทของประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัยได้
2. บอกความเสี่ยงต่ออันตรายแบบต่าง ๆ ที่อาจเกิดกับอาสาสมัครอันเกิดจากการวิจัยได้
3. บอกนิยามของความเสี่ยงเล็กน้อย (minimal risk) ได้
4. บอกประเภทความเสี่ยงสามประเภทของโครงการวิจัยที่พิจารณา

### สรุป

1. การวิจัยที่ออกแบบไม่ดีทำให้ผลการวิจัยไม่ถูกต้อง ถือว่าผิดจริยธรรม
2. การทดลองยาต้องมีหลักฐานว่ายาหรือวิธีการรักษา 2 ชนิดนั้นยังไม่ทราบว่าอันไหนดีกว่ากัน หลักการนี้เรียกว่า “clinical equipoise”
3. ประโยชน์อันอาจเกิดจากการวิจัย ได้แก่
  - (1) Direct benefit: ประโยชน์ที่ผู้ป่วยได้รับโดยตรงการรักษาหรือวิจัย คือ การที่มีสุขภาพดีขึ้น ประโยชน์ดังกล่าวจะไม่นับเงินตอบแทน รางวัล (remuneration) ที่ให้กับผู้ป่วย/อาสาสมัคร
  - (2) ประโยชน์ที่ผู้ป่วยคนอื่น ๆ จะได้รับจากผลการศึกษา
  - (3) ประโยชน์ที่วงการวิทยาศาสตร์ หรือสังคมที่จะได้รับ
  - (4) ประโยชน์ที่เสนอให้ชุมชนหลังการวิจัยเสร็จสิ้น เช่น การให้ยาฟรีช่วงหนึ่งในกรณีที่ผลการวิจัยแสดงว่ายาใหม่มีประสิทธิภาพดี การให้ความรู้แก่ชุมชนระหว่างการวิจัยหรือหลังการวิจัยเสร็จสิ้น
4. ความเสี่ยงต่ออันตราย อันตรายแบ่งได้เป็น
  - 4.1 อันตรายต่อร่างกาย (physical harm) ระดับแค่ทำให้รำคาญจนถึงขั้นเสียชีวิต เช่น ความเจ็บปวดที่ทนไม่ไหว อาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction) การบาดเจ็บจากเหตุการณ์ที่รุกร่างกาย เช่น การผ่าตัด หรือ ความไม่สะดวกหรือไม่สบายเพียงชั่วคราว (inconvenience or discomfort)
  - 4.2 อันตรายต่อจิตใจ (psychological harm) ได้แก่ ความเครียด อารมณ์เปลี่ยนแปลง เกิดภาพหลอน ความรู้สึกผิดเมื่อสัมภาษณ์เกี่ยวกับพฤติกรรมในอดีต ความอับอาย ความกังวลและการซึมเศร้า ข้อมูลที่อ่อนไหวถูกเปิดเผย

- 4.3 อันตรายต่อสถานะทางสังคม (social harms) เป็นผลต่อการปฏิสัมพันธ์กับผู้อื่น เช่น การเข้าร่วมวิจัยทำให้เกิดการตีตราและกีดกันในสังคม (stigma) เนื่องจากผู้อื่นทราบว่าป่วยเป็นโรคสังคมรังเกียจ
- 4.4 อันตรายต่อฐานะทางการเงินและสถานะทางสังคมของผู้ป่วย/อาสาสมัคร (social and economic harms) เช่น การเข้าร่วมโครงการวิจัยทำให้ต้องเสียเงินเพิ่มขึ้นมากเกินไป เช่น ค่าเดินทางไปตามนัดวิจัยนัดหมาย เสียเวลาโดยไม่มีค่าชดเชย เป็นต้นบริษัทประกันสุขภาพขึ้นเบี้ยประกันหรือไม่รับประกันสุขภาพ/ สูญเสียสิทธิด้านประกันชีวิต ถูกเลิกจ้าง
- 4.5 อันตรายทางกฎหมาย (legal harm) มักเกิดกับการวิจัยที่เกี่ยวกับพฤติกรรมผิดกฎหมาย เช่น ข้อมูลรั่วไหลทำให้ถูกจับกุมระหว่างเข้าร่วมวิจัยเกี่ยวกับการเสพยา ถูกจับกุมเนื่องจากทำร้ายบุคคลในครอบครัว หรือทารุณเด็ก
5. การวิจัยทางคลินิกมีความเสี่ยงอีกประการหนึ่ง เรียกว่า “Therapeutic misconception” จากการที่ผู้ป่วยเข้าใจว่า ขั้นตอนในการวิจัยเป็นการรักษา ดังนั้นผู้วิจัยต้องให้ผู้ป่วยตระหนักว่าเป็นการวิจัย ไม่ใช่การรักษา โดยอธิบายระหว่างกระบวนการขอความยินยอม
6. ความเสี่ยงอีกประการหนึ่งในการวิจัยทางคลินิกคือการให้ยาหรือวิธีการรักษาหลอก (placebo) การออกแบบวิจัยควรหลีกเลี่ยงกลุ่มควบคุมที่ได้รับ placebo เว้นแต่ว่า (1) ยังไม่มีวิธีการรักษาหรือยารักษาที่ดีที่สุด (2) มีเหตุผลทางวิชาการที่เชื่อถือได้ว่าจำเป็นต้องใช้ยา/วิธีการรักษาหลอกเพื่อหาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา/วิธีการรักษาใหม่ และผู้ป่วยที่ได้รับยา/วิธีการรักษาหลอกจะไม่ทำให้ผู้ป่วยเกิดความเสี่ยงต่ออันตรายร้ายแรงหรือกลับคืนไม่ได้ (3) ยาที่ใช้ในปัจจุบันก่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงหรือผู้ป่วยรับไม่ได้ หรือ (4) โรคที่ศึกษาหายได้บางส่วนจาก Placebo effect หรือเป็นโรคไม่รุนแรง
7. การลดความเสี่ยงทำได้โดย (1) ใช้วิธีการที่เป็นที่ยอมรับของวิชาชีพ (2) มีวิธีปกป้องความเป็นส่วนตัวและรักษาความลับที่เหมาะสมกับความเสี่ยง (3) มีคณะกรรมการกำกับดูแลการวิจัยเหมาะสมกับความเสี่ยง เช่น DSMB
8. ความเสี่ยงเล็กน้อย (minimal risks) หมายถึงโอกาสและระดับของอันตรายหรือความไม่สะดวกสบายที่คาดว่าจะเกิดขึ้นในการวิจัย ไม่เกินไปกว่าที่เกิดในชีวิตประจำวันหรือที่เกิดระหว่างการตรวจร่างกายประจำ ทั้งการตรวจร่างกาย จิตใจ หรือการตรวจอื่น ๆ
9. โครงการวิจัยที่มีความเสี่ยงเล็กน้อยสามารถยื่นขอรับการพิจารณาแบบเร่งด่วนจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยได้ ทั้งนี้เป็นไปตามข้อบังคับและกฎเกณฑ์ของแต่ละสถาบัน
10. โครงการวิจัยมีความเสี่ยง 3 ประเภท (1) ความเสี่ยงไม่เกิน minimal risks, (2) ความเสี่ยงเกิน minimal risks แต่อาสาสมัครอาจได้รับ direct benefit, (3) ความเสี่ยงเกิน minimal risks อาสาสมัครอาจไม่ได้รับ direct benefit แต่อาจเกิดองค์ความรู้ที่สำคัญเกี่ยวกับภาวะโรค

## รายละเอียด

### หลักการให้คุณประโยชน์ (beneficence)

**การให้คุณประโยชน์ (Beneficence)** ใน Belmont report หมายถึงการดูแลสวัสดิภาพของอาสาสมัครทางรูปธรรมหมายถึงการแสดงออกที่ก่อคุณประโยชน์ให้กับบุคคลที่เป็นอาสาสมัคร ภายใต้กติกา 2 ข้อ คือ (ก) ทำให้เกิดประโยชน์มากที่สุด และลดอันตรายหรือความเสี่ยงให้เกิดน้อยที่สุด (ข) nonmaleficence (ไม่ทำอันตราย) ข้อนี้ห้ามการก่อให้เกิดอันตรายหรือความทุกข์ทรมานแก่ผู้ถูกทดลอง หลักการไม่ทำอันตราย สอดคล้องกับกฎเบอร์กข้อ 5 ที่ว่า ไม่ควรทำการทดลองหากมีเหตุผลเชื่อได้ว่าจะทำให้พิการหรือเสียชีวิต (No experiment should be conducted where there is an a priori reason to believe that death or disabling injury will occur)

### ประโยชน์ (benefit)

ในการพิจารณาโครงการด้านจริยธรรมนั้น การออกแบบวิจัยเป็นส่วนสำคัญประการหนึ่ง เพราะทำให้โครงการวิจัยต้องมีความถูกต้อง (scientific validity) โครงการวิจัยที่ออกแบบแล้วไม่หาคำตอบที่เชื่อถือได้ถือว่าผิดหลักจริยธรรมเพราะทำให้อาสาสมัครหรือผู้ป่วยมีความเสี่ยงโดยไม่เกิดประโยชน์ (CIOMS Guideline 1) การประเมินความถูกต้องทางวิชาการข้างต้นอาจทำโดยคณะกรรมการวิจัยของสถาบัน และ/หรือ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย

องค์ประกอบของการพิจารณาทางวิชาการประกอบด้วย <sup>(1)</sup>

- ความสำคัญและความแปลกใหม่ของคำถามวิจัย (importance and novelty of the scientific question)
- ความชัดเจนของการออกแบบวิจัยและวิธีวิจัย (strength of the scientific design and methodology)
- ความเป็นไปได้ของโครงการวิจัยตามทีออกแบบไว้ (feasibility of the research as designed)
- ความเหมาะสมของแผนการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ (appropriateness of the statistical analysis plan)

ในการทดลองยา โครงการวิจัยต้องแสดง “Equipose” คือให้เป็นที่ยอมรับว่ายาหรือหัตถการเปรียบเทียบทั้งสองวิธีไม่ทราบว่าวิธีใดดีกว่ากัน การทำเช่นนี้ก็เพราะถือว่าผิดจริยธรรมหากทราบอยู่แล้วว่าอันไหนดีกว่า แต่ยังมาทดลองกับคนอื่น การทดลองต้องให้ความรู้ใหม่เพื่อนำไปใช้ประโยชน์ได้ และหากระหว่างการทดลองพบว่ายาหนึ่งดีกว่าก็ต้องยุติการทดลองและนำยาที่พบว่าให้ประสิทธิผลดีกว่าให้กับผู้ป่วย <sup>(2)</sup>

ผู้วิจัยต้องพยายามทำให้โครงการวิจัยก่อประโยชน์มากที่สุด และลดความเสี่ยงต่ออันตรายให้น้อยที่สุด จนสัดส่วนความเสี่ยงและประโยชน์มีความเหมาะสม (favorable risk benefit ratio) (Belmont report) ซึ่งค่อนข้างเป็นนามธรรม แต่ปญญาเฮลซิงกิ ค.ศ.2013 ข้อ 16 กล่าวว่า **ควรทำการวิจัยก็ต่อเมื่อซึ่งได้ว่า วัตถุประสงค์การวิจัยมีความสำคัญมากกว่าความเสี่ยงและภาระของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย** (“Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the risks and burdens to the research subjects.”)

## ประเภทของประโยชน์

ประโยชน์อันอาจเกิดจากการวิจัย ได้แก่

- (1) ประโยชน์ที่ผู้ป่วยได้รับโดยตรงการรักษาหรือวิจัย คือ การที่มีสุขภาพดีขึ้น หรืออาจเรียกว่าเป็น therapeutic beneficence<sup>(3)</sup> ทั้งนี้การคำนึงถึงประโยชน์ดังกล่าวจะไม่นับเงินตอบแทน รางวัล (remuneration) ที่ให้กับผู้ป่วย/อาสาสมัคร อนึ่ง การให้ส่วนลดค่ายาแก่ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยหากยาทดลองได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการอาหารและยา ถือว่าไม่เหมาะสมเชิงจริยธรรม
- (2) ประโยชน์ที่ผู้ป่วยคนอื่น ๆ จะได้รับจากผลการศึกษา
- (3) ประโยชน์ที่วงการวิทยาศาสตร์ หรือสังคมที่จะได้รับ (aspiration beneficence) ในปฏิญญาเฮลซิงกิ ค.ศ.2008 แนะนำให้ผู้วิจัยตีพิมพ์เผยแพร่ผลงานวิจัยไม่ว่าผลจะเป็นบวกหรือลบ
- (4) ประโยชน์ที่เสนอให้ชุมชนหลังการวิจัยเสร็จสิ้น เช่น การให้ยาฟรีช่วงหนึ่งในกรณีที่เกิดผลการวิจัยแสดงว่ายาใหม่มีประสิทธิภาพ การให้ชุมชนที่อาสาสมัครอยู่เข้าถึงยาได้ หรือการให้ความรู้แก่ชุมชนระหว่างการวิจัยหรือหลังการวิจัยเสร็จสิ้น

ประโยชน์ในข้อ 1 จัดเป็น Direct benefit ในขณะที่ข้ออื่นเป็น indirect benefit

## ความเสี่ยงต่ออันตราย (risk of harms)

ความเสี่ยง ซึ่งถึงความเป็นไปได้ (possibility) ของอันตรายที่อาจเกิดขึ้น ความเสี่ยงน้อยหรือความเสี่ยงมากวัดจากโอกาส (probability) ที่จะเกิดอันตราย และ**ความร้ายแรง** (severity) ของอันตราย

ความเสี่ยงต่ออันตรายอาจเกิดจาก Intervention (ยา อุปกรณ์ เครื่องมือ แบบสอบถาม แบบสัมภาษณ์) ที่ใช้ในการวิจัย และ/หรือข้อมูลรั่วไหล (breach of confidentiality)

ประเภทอันตรายจากความเสี่ยง ได้แก่

1. อันตรายต่อร่างกาย (physical harm) ระดับแค่ทำให้รำคาญจนถึงเสียชีวิต เช่น
  - ความเจ็บปวดที่ทนไม่ไหว
  - อาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction)
  - การบาดเจ็บจากหัตถการที่รุกรานร่างกาย เช่น การผ่าตัด, หรือ
  - ความไม่สะดวกหรือไม่สบาย (inconvenience or discomfort) เช่น อาสาสมัครต้องลี้ภัยโดยไม่กระพริบนาน 5 นาที มึนงง เจ็บขณะเจาะเลือดจากเส้นเลือดดำที่แขน อาการคลื่นไส้ ความอับอาย ความกลัวช่วงขณะที่ทดสอบ เป็นต้น ลักษณะของ discomfort เป็นความไม่สบายชั่วคราวแล้วก็หายไป<sup>(4)</sup>
  - ถูกทำร้ายจนเสียชีวิตเนื่องจากเพื่อนร่วมแก๊งแค้นสาเหตุจากการเข้าร่วมการวิจัยเกี่ยวกับ gang violence<sup>(5)</sup>
2. อันตรายต่อจิตใจ (psychological harm) ได้แก่
  - ความเครียด อารมณ์เปลี่ยนแปลง เกิดภาพหลอน ฯลฯ ซึ่งเป็นผลของยา
  - ความรู้สึกผิดเมื่อสัมภาษณ์เกี่ยวกับพฤติกรรมในอดีต
  - ความอับอาย เช่น การถามผู้ป่วย/อาสาสมัครเกี่ยวกับเพศสัมพันธ์ การใช้สารเสพติด
  - ความกังวลและการซึมเศร้า ซึ่งอาจนำไปสู่การฆ่าตัวตาย

- การวิจัยที่ทำให้ผู้ป่วยทราบว่าเป็นโรคร้ายแรง โรคทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดถึงบุตรหลาน เป็นต้น
  - การทราบผลการตรวจสุขภาพ เช่น การติดเชื้อ HIV ทำให้อาสาสมัครเกิดความกดดันทางจิตใจและอารมณ์ (psychological and emotional distress) ในบางสังคมที่ชายเป็นหัวหน้าครอบครัว สามีอาจทำร้ายภรรยาจากการเข้าร่วมโครงการวิจัยและทราบผลการตรวจ<sup>(6)</sup>
  - ข้อมูลที่อ่อนไหวถูกเปิดเผย
3. อันตรายต่อสถานะทางสังคม (social harms) เป็นผลต่อการปฏิสัมพันธ์กับผู้อื่น เช่น
- การเข้าร่วมวิจัยทำให้เกิดการตีตราและกีดกันในสังคม (stigma) เนื่องจากผู้อื่นทราบว่าป่วยเป็นโรคสังคมรังเกียจ
4. อันตรายต่อฐานะทางการเงินและสถานะทางสังคมของผู้ป่วย/อาสาสมัคร (social and economic harms) เช่น
- การเข้าร่วมโครงการวิจัยทำให้ต้องเสียเงินเพิ่มขึ้นมากเกินจำเป็น เช่น ค่าเดินทางไปตามนักวิจัยนัดหมาย
  - เสียเวลาโดยไม่มีค่าชดเชย เป็นต้น
  - บริษัทประกันสุขภาพขึ้นเบี้ยประกันหรือไม่รับประกันสุขภาพ/ สูญเสียสิทธิด้านประกันชีวิต (สหรัฐอเมริกาออกกฎหมาย Genetic Discrimination Act ไม่ให้บริษัทประกันอ้างผลการตรวจพันธุกรรมเพื่อไม่รับประกันสุขภาพ)
  - ถูกเลิกจ้าง
5. อันตรายทางกฎหมาย (legal harm) มักเกิดกับการวิจัยที่เกี่ยวกับพฤติกรรมผิดกฎหมาย เช่น
- ข้อมูลรั่วไหลทำให้ถูกจับกุมระหว่างเข้าร่วมวิจัยเกี่ยวกับการเสพยา
  - ถูกจับกุมเนื่องจากทำร้ายบุคคลในครอบครัว หรือทารุณเด็ก
- การวิจัยในชุมชน (community-based research) ควรให้ประโยชน์ต่อชุมชนและลดความเสี่ยงต่อภัยอันตรายให้มากโดยการให้ชุมชนมีส่วนร่วมในโครงการวิจัย<sup>(7)</sup>
- ผู้วิจัยควรลดความเสี่ยง (minimize risk) ของอาสาสมัครโดย**
- 1) ใช้วิธีการที่สอดคล้องกับการออกแบบวิจัยที่ดีและเป็นวิธีการที่ไม่ทำให้อาสาสมัครได้รับความเสี่ยงโดยไม่จำเป็น
  - 2) ใช้วิธีวินิจฉัยหรือรักษาที่ใช้ประจำ
  - 3) มีแพทย์และพยาบาลดูแลอย่างใกล้ชิดในขั้นตอนที่มีความเสี่ยงต่ออันตรายสูง
  - 4) ผู้วิจัยหรือทีมวิจัย มีความรู้ความชำนาญและประสบการณ์ในเรื่องที่ทำวิจัย และเหตุการณ์ที่นำมาใช้ในการวิจัย
  - 5) แต่งตั้งคณะกรรมการติดตามความปลอดภัย (Data and Safety Monitoring Board, DSMB) กรณีที่เป็นการศึกษาหรือเหตุการณ์ซึ่งอาสาสมัครอาจได้รับอันตราย

- 6) วิจัยในสถานที่ที่พร้อมทั้งบุคลากรและเครื่องมือแพทย์ เช่น การวิจัยที่มีการรูก้ำร่างกาย การให้ผู้ป่วยโรคหัวใจออกกำลังกายมาก ควรทำในโรงพยาบาล หากมีปัญหาก็สามารถช่วยได้ทันเวลา

อนึ่ง การประเมินความเสี่ยง ควรประเมินความเสี่ยงจากกระบวนการที่ออกแบบมาเพื่อวิจัย (research risk) เท่านั้น ไม่ควรนำความเสี่ยงที่เกิดจากการรักษาหรือตรวจรักษา (therapeutic risk) มาพิจารณาประเมินความเสี่ยง<sup>(8)</sup> ตัวอย่างเช่น ต้องการศึกษาคุนภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับการผ่าตัด จะเห็นว่า การผ่าตัดเป็นการรักษาในขณะที่การประเมินคุณภาพชีวิตใช้การสัมภาษณ์ ดังนั้น ไม่ควรนำความเสี่ยงจากการผ่าตัดปอดมาคิดในการประเมินความเสี่ยงของโครงการวิจัย

ความเสี่ยงอีกประการหนึ่ง เรียกว่า “Therapeutic misconception” จากการที่ผู้ป่วยเข้าใจว่า ขั้นตอนในการวิจัยเป็นการรักษา ดังนั้นผู้วิจัยต้องให้ผู้ป่วยตระหนักว่าเป็นการวิจัย ไม่ใช่การรักษา โดยอธิบายระหว่างกระบวนการขอความยินยอม

ความเสี่ยงจากการไม่ได้รับยาหรือวิธีรักษาใหม่ เกิดจากการวิจัยที่มีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหรือวิธีการรักษาหลอกหรือไม่ได้รับการรักษาใด ๆ ในปฏิญญาเฮลซิงกิข้อ 33 กำหนดไว้ว่า ประโยชน์ ความเสี่ยง ภาระ และประสิทธิภาพของวิธีใหม่ใด ๆ ต้องทดสอบโดยการเปรียบเทียบกับวิธีปัจจุบันที่ดีที่สุดแล้วที่ดีที่สุด ยกเว้นกรณีที่ยอมรับกันทั่วไปว่า ยังไม่มีวิธีรักษาหรือยารักษาที่ดีที่สุดแล้วที่ดีที่สุด หรือ มีเหตุผลทางวิชาการที่เชื่อถือได้ว่าจำเป็นต้องใช้ยา/วิธีรักษาหลอกเพื่อหาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา/วิธีรักษาใหม่ และผู้ป่วยที่ได้รับยา/วิธีรักษาหลอกจะไม่ทำให้ผู้ป่วยเกิดความเสี่ยงต่ออันตรายร้ายแรงหรือกลับคืนไม่ได้

ใน “แนวทางจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทย” พ.ศ.2550 แนะนำเพิ่มเติมจากประกาศเฮลซิงกิว่า อาจการใช้ยาหลอกในกลุ่มควบคุมได้ หาก (1) ยาที่ใช้ในปัจจุบันก่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงหรือผู้ป่วยรับไม่ได้ (2) โรคที่ศึกษาหายได้บางส่วนจาก Placebo effect หรือเป็นโรคไม่รุนแรง

### ความเสี่ยงเล็กน้อย (minimal risk)

ในการเตรียมโครงการวิจัยนั้น ผู้วิจัยควรทราบระดับความเสี่ยงต่ออันตรายอันจะเกิดต่ออาสาสมัครในการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเตรียมมาตรการป้องกันหรือลดความเสี่ยงอย่างเหมาะสม นอกจากนั้น ยังจะช่วยให้การเสนอขอรับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมเป็นไปอย่างถูกต้องเพราะหากเป็นความเสี่ยงเล็กน้อยสามารถยื่นขอเสนอพิจารณาแบบเร่งด่วน (expedited review) ได้โดยไม่ต้องรอเข้าประชุมในคณะกรรมการฯ โครงการวิจัยที่มีความเสี่ยงเล็กน้อยยังสามารถขอละเว้นการขอคำยินยอม หรือดัดแปลงการขอคำยินยอมในกรณีที่มีการวิจัย (1) เป็น minimal risk, (2) การละเว้นหรือดัดแปลงการขอคำยินยอมไม่ก่อผลเสียต่อสิทธิและสวัสดิภาพของอาสาสมัคร, (3) การวิจัยเป็นไปได้ยากในทางปฏิบัติหากไม่ละเว้นหรือดัดแปลงการขอคำยินยอม และ (4) เมื่อเวลาเหมาะสมจะมีการแจ้งผลการวิจัยแก่อาสาสมัคร (45CFR46§46.116d) และการที่โครงการวิจัยก่อความเสี่ยงเล็กน้อยจึงสามารถขอกระทำในอาสาสมัครกลุ่มพิเศษ เช่น เด็ก นักโทษ ได้ แม้จะอาสาสมัครจะไม่ได้ประโยชน์โดยตรงจากการวิจัย

ความเสี่ยงที่จัดว่าเป็น minimal risk โดยทั่วไปมักใช้ได้กับการวิจัยที่ไม่มีการรูก้ำร่างกาย เช่น การค้นข้อมูลจากเวชระเบียน การสัมภาษณ์ การสำรวจโดยใช้แบบสอบถาม หากมีการรูก้ำร่างกายจะมีเพียงบางรายการเท่านั้นที่จัดว่าเป็น minimal risk เช่น การเจาะเลือดจากปลายนิ้ว การตรวจอัลตราซาวด์ตามปกติ ในขณะที่การเจาะน้ำไขสันหลังไม่เข้าข่าย minimal risk

ในการประเมินความเสี่ยงว่าเป็น minimal risk หรือไม่นั้น ไม่หมายเฉพาะความเสี่ยงต่ออันตรายทางกายซึ่งเห็นค่อนข้างชัด แต่ต้องประเมินความเสี่ยงทาง จิตใจ สังคม ฐานะการเงิน และความเสี่ยงต่อการถูก

ดำเนินคดีทางกฎหมายด้วย ซึ่งต้องอาศัยการพิจารณาโครงการวิจัยอย่างถี่ถ้วน เช่น ความเสี่ยงที่อาจเกิดจากการละเมิดความเป็นส่วนตัว การเปิดเผยความลับ ความอับอาย การถามในเรื่องที่อ่อนไหวที่กระตุ้นภาวะซึมเศร้า เป็นต้น ดังนั้นแม้จะเป็นแบบสอบถาม แต่ถ้าเป็นเรื่องเกี่ยวกับการล่วงละเมิดเด็ก (child abuse) การมีเพศสัมพันธ์ จึงไม่เป็น minimal risk

## นิยาม

**Minimal risk- ความเสี่ยงเล็กน้อย-** หมายถึง

- โอกาสและระดับของอันตรายหรือความไม่สะดวกสบายที่คาดว่าจะเกิดขึ้นในการวิจัย ไม่เกินไปกว่าที่เกิดในชีวิตประจำวันหรือที่เกิดระหว่างการตรวจร่างกายประจำ ทั้งการตรวจร่างกายจิตใจ หรือการตรวจอื่น ๆ (“the probability and magnitude of harm or discomfort anticipated in the research are not greater in and of themselves than those ordinarily encountered in daily life or during the performance of routine physical or psychological examinations or tests”- 45CFR46S46.102i
- ความเสี่ยงที่เกิดจากการตรวจสุขภาพประจำ (“risk that is no more likely and not greater than that attached to routine medical or psychological examination”- CIOMS Guideline 4)
- โอกาสและระดับของอันตรายหรือความไม่สะดวกสบายที่คาดว่าจะเกิดในการวิจัย ไม่เกินไปกว่าที่เกิดในชีวิตประจำวันของอาสาสมัคร (“if potential subjects can reasonably be expected to regard the probability and magnitude of possible harms implied by participation in the research to be no greater than those encountered by the subject in those aspects of his or her everyday life that relate to the research then the research can be regarded as within the range of minimal risk.”- Canada Tri-council)

## โครงการที่มีความเสี่ยงเล็กน้อย

จะเห็นว่าในนิยาม Minimal risk มีตัวชี้วัดอยู่สองตัว คือ (1) ความเสี่ยงไม่เกินความเสี่ยงที่ได้รับในชีวิตปกติประจำวัน และ (2) ความเสี่ยงที่รับจากการตรวจสุขภาพตามปกติ

Department of Health and Human Service ประเทศสหรัฐอเมริกา แสดงรายการโครงการวิจัย 9 ประเภท ที่จัดว่ามีความเสี่ยงเพียงเล็กน้อยไว้เพื่อนักวิจัยจะได้ทราบชัดเจน เพื่อจะได้ขอพิจารณาแบบเร่งด่วนได้<sup>(9)</sup>

โครงการวิจัยหลายโครงการ ยากจะตัดสินว่าเป็นความเสี่ยงเล็กน้อยได้หรือไม่ เช่น การเจาะน้ำไขสันหลัง การเจาะแก้วหู การใส่กล้องส่องลำไส้ การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง เป็นต้น จะพบว่ามีกรรมกรจริยธรรมมีความเห็นหลากหลาย บ้างก็คิดว่าเป็น minimal risk บ้างก็คิดว่าความเสี่ยงเกิน minimal risk เพียงเล็กน้อย ทั้งนี้ เนื่องจากในนิยามบอกว่า “ไม่เกินไปกว่าที่เกิดในชีวิตประจำวัน” แต่ไม่ได้บอกว่าเป็นชีวิตประจำวันของ “คนทั่วไป” หรือ “กลุ่มผู้ป่วยที่ต้องการศึกษา”

มีผู้เสนอว่า “ไม่เกินความเสี่ยงในชีวิตประจำวัน” ควรตีความโดยใช้มาตรฐานเดียว (absolute standard) สำหรับทุกคน กล่าวคือ เป็นความเสี่ยงที่พวกเราทุกคน เผชิญในทุก ๆ วัน ไม่หมายเฉพาะบางกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงเกินปกติ เช่น จากวิชาชีพ ความเจ็บป่วย สิ่งแวดล้อมเป็นพิษ หรือ อยู่ในบริเวณก่อการร้าย เป็น

ต้น ดังนั้น การวิจัยในเด็กกลุ่มที่อาศัยและเล่นกันในบริเวณที่จราจรคับคั่ง และเทียบว่าความเสี่ยงจากหัตถการที่จะใช้ในการวิจัยเป็นความเสี่ยงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับความเสี่ยงจากการเล่นหรือเดินข้างถนน (จากการถูกรถชน) ถือว่าไม่น่าถูกต้อง เพราะเด็กโดยทั่วไปไม่มีความเสี่ยงขนาดนี้ เช่นเดียวกัน การเทียบ minimal risk กับความเสี่ยงเฉพาะกลุ่มย่อมไม่เหมาะสมเช่นเดียวกัน เช่น กลุ่มช่างเชื่อมโลหะ ตำรวจ ช่างก่อสร้าง เป็นต้น ซึ่งมีความเสี่ยงสูงกว่าคนทั่วไป อย่างไรก็ตามจะเป็นการดีที่คณะกรรมการมี “ตัวเลข” แสดงความเสี่ยงในชีวิตประจำวัน เช่น อัตราตายจากอุบัติเหตุบนท้องถนน เพื่อประกอบการพิจารณา<sup>(10)</sup>

ส่วนข้อความ “ไม่เกินความเสี่ยงที่ได้รับจากการตรวจประจำปี” ควรตีความโดยใช้มาตรฐานเดียว (absolute standard) สำหรับทุกคนเช่นเดียวกัน กล่าวคือ เป็นการเทียบกับความเสี่ยงที่ได้รับจากการตรวจประจำปีของผู้ที่สุขภาพดี ดังนั้น การเจาะเลือดจากเส้นเลือดดำที่แขนแม้ว่าจะมีการรุกรานร่างกายโดยการที่เข็มแทง แต่ก็ยังถือว่าเป็น minimal risk เพราะการตรวจร่างกายประจำปีก็ต้องเจาะเลือดตรวจเช่นเดียวกัน ในทางตรงข้าม หัตถการที่ทำในผู้ป่วยโรคใดโรคหนึ่งแล้วคิดว่าเป็น minimal risk เพราะผู้ป่วยโรคนี้ต้องผ่านหัตถการนี้อยู่แล้วอาจไม่เหมาะสม เพราะเป็นความเสี่ยงสูงกว่าบุคคลสุขภาพดีทั่วไปจะได้รับจากการตรวจสุขภาพประจำปี อย่างไรก็ตาม หากคณะกรรมการจริยธรรมยอมรับในกรณีหลัง (แม้ว่ายังเป็นข้อถกเถียง) ก็ต้องเขียนไว้ในแนวปฏิบัติสำหรับนักวิจัยให้ชัดเจน เช่น Canada Tri-council Statement เขียนว่าหัตถการทำการรักษาเรียกว่าเป็น therapeutic risk ยอมรับว่าเป็น minimal risk ได้ แต่ถ้าหัตถการนั้นทำเพิ่มเติมจากการรักษาเพื่อนำข้อมูลมาวิจัย และมีความเสี่ยง (non-therapeutic risk) ไม่ถือว่าเป็น minimal risk และ OHRP IRB Guidebook ก็แนะนำให้แยกให้ออกว่า ความเสี่ยงที่ประเมินนั้น ไม่รวม therapeutic risk

ความยุ่งยากเพิ่มขึ้นเมื่อประเมินความเสี่ยงของการวิจัยในเด็กเป็นสามระดับ- Minimal risk, Minor increase over minimal risk และ More than a minor increase over minimal risk ตาม 45CFR46 แต่ก็มีตัวอย่างว่า การเก็บปัสสาวะโดยใช้สายสวน การเจาะน้ำไขสันหลัง จัดว่าเป็น minor increase over minimal risk ส่วนการเก็บปัสสาวะเหนือหัวเหน่า การตัดชิ้นเนื้อ การเจาะเก็บไขกระดูก จัดว่าเป็น more than a minor increase over minimal risk<sup>(11)</sup>

### ความเสี่ยงที่แฝงอยู่ในโครงการวิจัยที่เป็น minimal risk

แม้กระบวนการวิจัยจะก่อความเสี่ยงเล็กน้อย แต่โครงการวิจัยบางโครงการโดยเฉพาะการติดตามผลการรักษา อาจเกิดข้อมูลทางคลินิกที่สำคัญซึ่งก่อความเสี่ยงที่สำคัญต่ออาสาสมัคร เช่น ในการศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ก่อนการรักษาให้อาสาสมัครกรอกแบบสอบถาม และมีอาสาสมัครคนหนึ่งกรอกว่าอยากฆ่าตัวตาย ซึ่งแสดงถึงภาวะซึมเศร้าอย่างรุนแรง ดังนั้น นักวิจัยควรคำนึงถึงเรื่องนี้และแสดงมาตรการลดความเสี่ยงให้เหมาะสม เพื่อคณะกรรมการฯ จะได้ประเมินโครงการวิจัยอย่างเหมาะสมเช่นเดียวกัน<sup>(12)</sup>

การวิจัยเชิงสังเกต (observational) อาจมีความเสี่ยงเพียงเล็กน้อย แต่ความเสี่ยงที่ซ่อนอยู่คือความเสี่ยงต่ออันตรายที่เมื่อเกิดขึ้นจะต้องได้รับการแทรกแซงที่เหมาะสม การไม่ดูแลหากเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวอาจถือว่าไม่ถูกจริยธรรม เช่น การพบเด็กถูกละเมิด อาจต้องแจ้งหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง

### การประเมินสัดส่วนระหว่างความเสี่ยงและประโยชน์

ไม่มีสูตรคำนวณสัดส่วนที่บอกได้ว่าสัดส่วนเหมาะสม แต่ Office for Human Research Protection แบ่งประเภทความเสี่ยงไว้ดังนี้

- 1) การวิจัยความเสี่ยงเล็กน้อย



- 2) การวิจัยมีความเสี่ยงเกินความเสี่ยงเล็กน้อย แต่คาดว่าจะก่อประโยชน์โดยตรงต่ออาสาสมัคร
- 3) การวิจัยมีความเสี่ยงเกินความเสี่ยงเล็กน้อย แต่ไม่ก่อประโยชน์โดยตรงต่ออาสาสมัคร แต่จะได้องค์ความรู้ที่สำคัญเกี่ยวกับภาวะโรค

โครงการวิจัยประเภท (1) และ (2) จัดได้ว่า risk-benefit ratio เหมาะสม ส่วนประเภท (3) นั้น คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ต้องยืนยันอย่างหนักแน่นหากจะอนุมัติ โดยเฉพาะวิธีการที่ใช้ต้องเป็นไปตามหลักวิชาการและก่อองค์ความรู้จริง

อย่างไรก็ตาม Belmont report ระบุว่าความเหมาะสมของโครงการวิจัยในด้านจริยธรรมต้องคำนึงว่า

- 1) ไม่มีการกระทำอย่างทารุณโหดร้ายไร้มนุษยธรรม
- 2) ควรลดความเสี่ยงลงให้เหลือน้อยแค่เพียงพอต่อการตอบวัตถุประสงค์การวิจัย อาจต้องคำนึงอย่างแท้จริงว่ามีความจำเป็นต้องทำในอาสาสมัครหรือไม่ หรือแม้บางครั้งไม่สามารถกำจัดความเสี่ยงได้ แต่การมีทางเลือกไว้ให้ก็ถือได้ว่าเป็นการลดความเสี่ยง
- 3) หากการวิจัยก่อความเสี่ยงถึงขั้นอาจพิการ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ควรยืนยันอย่างหนักแน่นถึงความเหมาะสมระหว่างความเสี่ยงและประโยชน์ หรือยืนยันว่าการเข้าร่วมเป็นการสมัครใจอย่างแท้จริง
- 4) หากวิจัยในกลุ่มเปราะบางต้องยืนยันว่าเหมาะสมในลักษณะและระดับความเสี่ยง/ประโยชน์
- 5) ต้องแสดงความเสี่ยงและประโยชน์อย่างครอบคลุมในเอกสารและกระบวนการขอความยินยอม

## เอกสารอ้างอิง

- 1 . Federman DD, Hanna KE, Rodiguez LL, editors. Responsible research. A systems approach to protecting research participants. National Academy of Sciences: NAP 2002. 316 pages
2. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Eng J Med* 1987;317(3):141-145.
3. Lertsithichai P. Medical research ethics in Thailand: What should be the most appropriate approach? An analysis based on Western ethical principles. *J Med Assoc Thai.* 2004; 87(10): 1253-61.
4. Field MJ, Burman RE, editors. *Ethical conduct of clinical research involving children*. Washington, DC: National Academic Press, 2004, 448 pp.
5. Citro CF, Llgen DR, Marrett CB, editor., Protecting participants and facilitating social and behavioral sciences research Panel on Institutional Review Boards, Surveys, and Social Science Research, National Research Council. Washington DC: The National Academies Press, 2003.
6. MacQueen KM, et al. *Behavioral and social science research: what are the risks?* Roadmap for success in international research. Strategies for protecting human research subjects globally. Aug 2-3, 2004, Chapel Hill, North Carolina, p.15.
7. American Academy of Pediatrics. Policy statement. Ethical considerations in research with socially identifiable populations. *Pediatrics.* 2004;113(1):148-51.
8. OHRP, US DHHS. Institutional review board guidebook, 1993
9. DHHS FDA. Protection of human subjects: Categories of research that may be reviewed by the Institutional Review Board (IRB) through an expedited review procedure. *Federal Register.* Vol. 63, No. 216 / Monday, November 9, 1998. P 60353-6.
10. Wendler D, Belsky L, Thompson KM, Emanuel EJ. Quantifying the Federal Minimal Risk Standard Implications for Pediatric Research Without a Prospect of Direct Benefit. *JAMA* 2005;294(7):826-32.
11. Field MJ, Burman RE, editors. *Ethical conduct of clinical research involving children*. Washington, DC: National Academic Press, 2004, 448 pp
12. Sharp HM. When “minimal risk” research yields clinically-significant data, maybe the risks aren’t so minimal. *Am J Bioethics* 2004;4(2):w32-w36.