

**Protocol deviation/ violation/ noncompliance**  
(การเบี่ยงเบนหรือ ผ่าฝืนโครงการวิจัย หรือไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด)**หัวข้อ**

- นิยาม
- กฎเกณฑ์
- การดำเนินการของนักวิจัย
- เอกสารประกอบการเรียงเรียง

**นิยาม****การเบี่ยงเบนโครงการวิจัย (Protocol Deviation)**

การกระทำที่ไม่ตรงกับรายละเอียด/ขั้นตอนที่ปรากฏในโครงการวิจัยที่ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการฯ ไปแล้วโดยผู้วิจัยยังไม่ได้ยื่นขออนุมัติแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย หนึ่ง การแก้ไขถ้อยคำที่พิมพ์ผิดหรือสะกดผิดไม่นับเป็นการเบี่ยงเบน

การเบี่ยงเบน อาจเกิดจาก (1) เจตนาของนักวิจัย (2) อาสาสมัครเอง การเบี่ยงเบน อาจทราบล่วงหน้า เช่น อาสาสมัครเดินทางมาตามนัดไม่ทันเพราะเครื่องบินเลื่อนกำหนดการกะทันหัน หรือ การเบี่ยงเบน อาจพบภายหลังโดยนักวิจัย เช่น ไม่ได้ตรวจร่างกาย สัมผัสตรวจตรวจเลือด 1 รายการ เจาะเลือดเกินปริมาตรที่ระบุในโครงการ

การเบี่ยงเบน แบ่งได้เป็น 2 ระดับ

- (ก) **การเบี่ยงเบนมาก (major deviation)** การกระทำที่มีผลต่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร ความน่าเชื่อถือของข้อมูล และ/หรือความประสงค์เข้าร่วมวิจัยของอาสาสมัคร ตัวอย่างเช่น
- การเปลี่ยนแปลงขั้นตอนการวิจัยและดำเนินการไปแล้วด้วยความจำเป็นแก้ไขอันตรายเฉพาะหน้าอันจะเกิดต่ออาสาสมัครโดยยังไม่ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการฯ เช่น ลดขนาดยาเพื่อลดพิษ/ผลข้างเคียงของยา
  - การเปลี่ยนตัวแปรในวัตถุประสงค์หลัก
  - อาสาสมัครได้รับยาผิด หรือขนาดยาผิด

- อาสาสมัครได้รับยาที่เป็นข้อห้ามใช้ร่วม (excluded, concomitant medication)
- ใช้หัตถการ แบบสอบถาม หรือเครื่องมือใด ๆ กับอาสาสมัคร โดยที่คณะกรรมการฯ ยังไม่ได้อนุมัติ
- การรับบุคคลเข้าเป็นอาสาสมัครทั้งที่คุณสมบัติไม่เป็นไปตามเกณฑ์คัดเข้า/ออก
  - คัดเข้าบุคคลที่ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการให้ค่าที่น้อยหรือเกินพิสัยที่ระบุในเกณฑ์คัดเข้าเพียงเล็กน้อย
  - คัดเข้าบุคคลที่อายุเกินเกณฑ์เล็กน้อย เช่น บุคคลเพิ่งอายุครบ 60 ปี สัปดาห์ที่ผ่านมา แต่เกณฑ์คัดเข้าระบุ 20-60 ปี
  - จ่ายค่าชดเชยให้เกินระบุ เช่น โครงการระบุจ่ายค่าชดเชยให้ครั้งละ 500 บาท แต่ผู้วิจัยให้มากกว่านั้นสำหรับบางราย
  - รับบุคคลเข้าเป็นอาสาสมัครทั้งที่ผู้วิจัยวางแผนพักร้อนและรู้ว่าการนัดอาสาสมัครจะหายไปหนึ่งนัด
- รับอาสาสมัครเข้ามาเกินจำนวนที่ระบุไว้ในโครงการ
- การกระทำต่อบุคคลทั้งที่บุคคลยังไม่ได้ลงนามในใบยินยอมเข้าเป็นอาสาสมัคร
- การรับบุคคลเข้าเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยทั้งที่ใบรับรองที่ออกให้โดยคณะกรรมการฯ หมดอายุแล้วและยังไม่ได้ต่ออายุ
- ใช้เอกสารขอความยินยอมคนละฉบับกับที่คณะกรรมการฯ อนุมัติ
- ความลับอาสาสมัครรั่วไหล (breach of confidentiality) เช่น คอมพิวเตอร์พกพาที่มีข้อมูลอาสาสมัครถูกขโมยหรือสูญหาย
- การไม่ส่งรายงานความปลอดภัยประเภท serious unanticipated problems/adverse events ที่เกิดใน site ภายในระยะเวลาที่กำหนด
- ไม่ได้ส่งตัวอย่างเลือดไปตรวจทางห้องปฏิบัติการ และผู้วิจัยเห็นว่ากระทบต่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร หรือความสมบูรณ์ของข้อมูล
- พบการแก้ไข source data ของอาสาสมัครหลายคนโดยไม่มีคำอธิบาย

หมายเหตุ CIOMS ใช้ “**violation**” ในขณะที่ EU Clinical trial regulation ใช้คำว่า “**serious breach**”

- (ข) การเบี่ยงเบน/ฝ่าฝืนน้อย (**minor deviation**) การกระทำที่ไม่ส่งผลต่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร ความน่าเชื่อถือของข้อมูล และ/หรือความประสงค์เข้าร่วมวิจัยของอาสาสมัคร ตัวอย่างเช่น
- ไม่ได้ส่งตัวอย่างเลือดไปตรวจทางห้องปฏิบัติการ และผู้วิจัยเห็นว่าไม่กระทบต่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร หรือความสมบูรณ์ของข้อมูล
  - อาสาสมัครผิดนัด  $\pm 2$  วัน

- ต้นฉบับหนังสือแสดงความยินยอมที่อาสาสมัครเซ็นลงนามและวันที่สูญหาย เหลือแต่ฉบับสำเนา
- หนังสือยินยอมมีบางหน้าขาดหายไป
- หนังสือยินยอมที่มีลายเซ็นฉบับจริงหายไป เหลือแต่ฉบับสำเนา
- การนัดหมายเกินขอบเขตที่ระบุในโครงการวิจัย
- อาสาสมัครขาดการรับประทานยาหนึ่งหรือสองครั้ง
- อาสาสมัครรับประทานยาที่หมดอายุไปหนึ่งครั้ง แต่ไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และไม่นำกระทบความน่าเชื่อถือของข้อมูล
- อาสาสมัครไม่ได้คืนยา
- การเปลี่ยนนักวิจัยที่ไม่ใช่ principal investigator
- การสลับข้อคำถามในแบบสอบถาม หรือเปลี่ยนถ้อยคำเล็กน้อย

#### การไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด (Non-compliance)

การกระทำใด ๆ ที่ไม่เป็นไปตามระเบียบข้อบังคับของคณะแพทยศาสตร์ หรือ แนวปฏิบัตินานาชาติ (เช่น ICH GCP, US FDA) หรือการเบี่ยงเบน/ฝ่าฝืนเป็นประจำ เช่น

- ไม่ส่งรายงานความก้าวหน้าและต่ออายุก่อนหมดอายุใบรับรอง
- กระทำต่ออาสาสมัครโดยยังไม่ได้อาศัยความยินยอม
- ไม่รายงาน SAE/unanticipated events ต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย
- ไม่ดำเนินการตาม safety monitoring plan

หมายเหตุ ICH GCP 5.20.1 กล่าวถึง Noncompliance ว่าเป็นการไม่กระทำตามโครงการวิจัย การไม่กระทำตามหลักเกณฑ์ของ GCP และ/หรือการไม่กระทำตามระเบียบข้อบังคับของสถาบัน/หน่วยงานที่กำกับดูแลตามกฎหมาย การไม่กระทำตาม (noncompliance) ครอบคลุมทั้งนักวิจัย สถาบัน และเจ้าหน้าที่ของผู้สนับสนุนการวิจัย เมื่อพบการกระทำที่เข้าข่าย noncompliance ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องแก้ไขในทันที) ดังนั้น protocol violation/deviation จึงถือว่าเป็น noncompliance อย่างหนึ่ง

#### กฎเกณฑ์

- สถาบันที่รับทุนวิจัยจากรัฐบาลสหรัฐอเมริกา ต้องมีวิธีดำเนินการมาตรฐานที่ระบุว่าการเปลี่ยนแปลงกิจกรรมวิจัยใด ๆ นอกเหนือไปจากที่แสดงไว้ในโครงการวิจัยที่ได้รับอนุมัติไปแล้วต้องเสนอต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย และจะเริ่มได้ก็ต่อเมื่อคณะกรรมการฯ อนุมัติ เว้นแต่เป็นการกระทำที่จำเป็นและเร่งด่วนเพื่อขจัดอันตรายต่ออาสาสมัคร [45CFR§46.103 (4)(iii)]
- ผู้วิจัยหรือบุคคลที่ผู้วิจัยมอบหมาย ควรบันทึกเป็นหลักฐานและอธิบายการดำเนินการวิจัยที่เบี่ยงเบนจากโครงการวิจัยที่ได้รับอนุมัติ [ICH GCP E6-4.5.3]

- ผู้กำกับดูแลการวิจัย (monitor) ควรแจ้งให้ผู้วิจัยทราบถึงการดำเนินการวิจัยที่เบี่ยงเบนจากโครงร่างการวิจัย, วิธีดำเนินการมาตรฐาน, GCP, และข้อกำหนดของระเบียบกฎหมายที่เกี่ยวข้อง และดำเนินการที่เหมาะสมเพื่อป้องกันมิให้เกิดเหตุการณ์ดังกล่าวอีก [ICH GCP E6-5.18.4(q)]
- คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยควรมีเอกสารการดำเนินการที่กำหนดอย่างชัดเจนว่าไม่ควรกระทำการที่เบี่ยงเบนหรือเปลี่ยนแปลงไปจากโครงการวิจัย ก่อนที่การแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัยนั้นจะได้รับอนุมัติและ/หรือเห็นชอบเป็นลายลักษณ์อักษรจากคณะกรรมการจริยธรรม ยกเว้นในกรณีจำเป็นเพื่อขจัดอันตรายเฉพาะหน้าที่เกิดขึ้นกับอาสาสมัคร หรือเมื่อการเปลี่ยนแปลงโครงร่างการวิจัยนั้นเกี่ยวกับการบริหารจัดการโครงการวิจัยเท่านั้น [ICH GCP E6-5.18.4(q)]
- การเบี่ยงเบนมากหรือ non-compliance หลายครั้งและประเมินว่าจะส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยและความเป็นอยู่ที่ดีของอาสาสมัครอย่างร้ายแรง หรือความน่าเชื่อถือของข้อมูล/ scientific value อาจทำให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยระงับการเห็นชอบชั่วคราว (suspend) หรือเพิกถอนการเห็นชอบโครงการวิจัย (terminate approval) ส่งผลให้กิจกรรมวิจัยต้องยุติลง
  - การระงับการเห็นชอบชั่วคราว (suspend) มักทำพร้อมไปกับการตรวจเยี่ยมสถานที่วิจัยเพื่อประเมินประเด็นปัญหาที่พบ หากมีการจัดการแก้ปัญหาและป้องกันการเกิดซ้ำ คณะกรรมการฯ จะคืนการเห็นชอบที่ระงับไว้ และนักวิจัยสามารถดำเนินการวิจัยต่อได้
  - การเพิกถอนการเห็นชอบ (terminate) เป็นการเพิกถอนถาวร และคณะกรรมการฯ จะแจ้งให้คณบดีทราบด้วย เป็นผลให้นักวิจัยต้องยุติการดำเนินการวิจัย เหลือเพียงการดูแลอาสาสมัคร และให้การรักษาตามเวชปฏิบัติ

### การดำเนินการของนักวิจัย

1. การเปลี่ยนแปลงการดำเนินการวิจัยจากที่ระบุในโครงการวิจัยต้องยื่น protocol amendment (ตามแบบฟอร์ม AF/01, 02, 03-013 และได้รับอนุมัติเป็นลายลักษณ์อักษรจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยก่อน จึงจะเริ่มดำเนินการได้
2. หากพบว่ามีการเบี่ยงเบนฯ ต้องแจ้งคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยภายใน 10 วัน ตามแบบ AF/01-016 โดยระบุ root cause และแสดงการจัดการแก้ไขและแผนป้องกันการทำผิดพลาดซ้ำ (corrective and preventive action plan) มาด้วย เช่น การจัดอบรมแก่ผู้เกี่ยวข้องในที่วิจัย
3. การพิจารณารายงานการเบี่ยงเบนฯ ไม่ว่าจะเบี่ยงเบนน้อยหรือมาก กระทำในที่ประชุมคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย

### เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. 45 CFR 46

2. ICH GCP E6(R2)
3. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, Fourth Edition. Geneva. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2016.
4. Guidance on IRB Continuing Review of Research Office for Human Research Protections Department of Health and Human Services November 10, 2010.

#### เอกสารอ่านเพิ่มเติม

- SACHRP Recommendation on Protocol Deviations
- SACHRP Panel Protocol Deviations. Examples of Protocol Sections Regarding Deviations
- Guidance for the Notification of Serious Breaches of GCP or the Trial Protocol Version 5 (060114).docx (Final 060114)  
[[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/705179/Guidance\\_for\\_the\\_Notification\\_of\\_Serious\\_Breaches\\_of\\_GCP\\_or\\_the\\_Trial\\_Protocol\\_Version\\_5.1\\_\\_04-05-2018\\_.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/705179/Guidance_for_the_Notification_of_Serious_Breaches_of_GCP_or_the_Trial_Protocol_Version_5.1__04-05-2018_.pdf)]

(Version 1.2 July, 2018)