

文件名稱	臨床試驗嚴重不良事件及非預期問題之監測與評估辦法					文件編號	0939-2-01-019
						制訂日期	109年05月15日
制訂單位	人體研究倫理審查委員會	版次	第1版	頁數	6	最後修訂日期	年月日

## 1 目的

本辦法係為人體研究倫理審查委員會(以下簡稱本委員會)及研究團隊了解如何處理預期或非預期嚴重不良事件及非預期問題。

## 2 範圍

2.1 依據行政院衛生福利部訂頒《嚴重藥物不良反應通報辦法》規定訂定之，以及行政院衛生福利部公告《藥品優良臨床試驗準則》與《醫療器材優良臨床試驗基準》辦理。

2.2 適用於本委員會核准與核備所有計畫案所通報之非預期問題及預期或非預期嚴重不良事件之監測與評估審查稽核等相關作業。

## 3 定義

3.1 不良事件(Adverse event)：意指受試者參加研究後遭遇的任何不良醫療事件，其不一定與研究有因果關係。

3.2 嚴重不良事件(SAE)：在試驗期間發生下列事件者：死亡、危及生命、導致病人住院或延長病人住院時間、永久性殘疾、先天性畸形、其他可能導致永久性傷害需作處置者。

3.3 非預期(Unanticipated)：根據計劃書/主持人手冊/藥品仿單/受試者同意書判斷，以上資料有紀錄之不良反應則稱之為「預期」；未記載的反應歸類為「非預期」。

3.4 非預期問題(UP)符合以下三個條件：

(1)非預期

(2)發生與研究或試驗藥品相關或可能相關。

(3)潛在或對受試者及其他研究人員的傷害(身體、心理、經濟及社會層次)超過已知的風險。

3.5 非預期嚴重不良反應(SUSAR)符合以下三個條件：

(1)非預期

(2)相關：與試驗藥品間，應具有合理之相關性。

(3)嚴重不良反應：

其後果符合《嚴重藥物不良反應通報辦法》第4條之情形：

-死亡：如病人死亡被認為係不良反應之直接結果。

-危及生命：如病人發生不良反應時有死亡危險，或如繼續使用試驗產品可能造成病人死亡。

-導致病人住院或延長病人住院時間：如因不良反應發生導致病人需住院或延長住院時間。

-永久性殘疾：如不良反應對病人身體功能/結構、身體活動或生命品質，造成嚴重性、永久性的改變、損害或傷害。

-先天性畸形：如於懷孕前或懷孕期間暴露於藥品導致胎嬰兒不良結果。

-其他可能導致永久性傷害需作處置者：懷疑因使用藥品造成需要內科或外科介入治療以防止病人永久性失能或傷害。

文件名稱	臨床試驗嚴重不良事件及非預期問題之監測與評估辦法		文件編號	0939-2-01-019
制訂單位	人體研究倫理審查委員會	版次	第 1 版	頁碼總頁數 2 / 6

3.6 藥品不良反應(ADR)：使用藥品後所發生之有害且未預期之反應。此項反應與試驗藥品間，應具有合理之因果關係。

3.7 計畫主持人主導型臨床試驗(IIT)：由計畫主持人自行發起之臨床試驗，此臨床試驗並無任何廠商贊助。

#### 4 權責

4.1 研究團隊及試驗委託者：有責任依規定主動通報本委員會及中央衛生主管機關知悉。

4.2 專責藥師：若嚴重不良事件發生地為本院或國內他院，須確認通報資料之完整性及評估。

4.3 原審委員：負責審核所負責新案之有關國內、外之嚴重不良事件之評估報告，進行風險與利益評估，並提報本委員會審查會議報告或核備。

4.4 本委員會執行幹事：應確認研究團隊及試驗委託者對於持續性審查規定之相關政策及通報程序皆已了解，並對本委員會審核結果是否影響受試者安全，視情況對研究團隊提出修正建議。

#### 5 作業內容

##### 5.1 通報範圍

5.1.1 本辦法依據《嚴重藥物不良反應通報辦法》第四條規定、《藥品優良臨床試驗準則》第一百零六條及《醫療器材優良臨床試驗基準》第一百零六條條文辦理。

5.1.2 本院臨床試驗有"藥品臨床試驗"、"新醫療技術臨床試驗"、"新醫療器材臨床試驗"，以及"計畫主持人主導型臨床試驗" (Investigator Initiated Trial, IIT)，通報類型依受試者來源分為"本院"、"他院" (含國內他院與國外) 及"不分受試者來源皆須通報之項目"。

##### 5.1.2.1 本院

###### (1) 須通報之項目

A 藥品臨床試驗：非預期嚴重不良反應須通報。

B 新醫療器材：非預期且無論是否相關之嚴重不良事件須進行通報。

C 新醫療技術：無論是否預期且相關之嚴重不良事件須進行通報。

D 計畫主持人主導型臨床試驗：無論是否預期或是否相關之嚴重不良反應及事件皆須進行通報。

###### (2) 通報時效：

A 當試驗委託者或計畫主持人獲知之死亡或危及生命之非預期嚴重不良事件時，應於計畫主持人獲知日起七日內立即通報至本會並提供詳細書面資料

B 死亡或危及生命以外之非預期嚴重不良事件，應於計畫主持人獲知日起十五日內立即通報至本會並提供詳細書面資料。

##### 5.1.2.2 他院

文件名稱	臨床試驗嚴重不良事件及非預期問題之監測與評估辦法		文件編號	0939-2-01-019
制訂單位	人體研究倫理審查委員會	版次	第 1 版	頁碼總頁數 3 / 6

- (1) 須通報之項目：非預期嚴重不良反應須通報。
- (2) 通報時效：以定期安全性報告方式(如季報)呈現。

### 5.1.2.3 不分受試者來源

#### (1) 須通報之項目

以下通報事件無論是發生在試驗執行中或試驗完成後，或是受試者已退出或完成試驗，均須進行通報：

- A 研究範圍內所發生非預期且涉及新的風險或風險增高並與研究相關的不良事件。
- B 研究範圍外所發生對受試者或其他人造成風險且與研究相關的非預期問題。
- C 為了避免立即且明顯的危害，於本會核准變更前先行進行的變更。
- D 其他有關研究可以對受試者或其他人增加傷害風險的非預期資訊。
- E 可能影響受試者安全或臨床試驗執行之新資訊。
- F 任何顯著影響臨床試驗執行或增加受試者風險的任何改變。
- G 當受試者在納入研究後成為收容人，主持人得知後應通報本會及試驗委託者。
- H 不良事件之發生頻率或嚴重程度顯有異常。
- I 根據計畫書或試驗委託者要求必須即時通報之任何事件。
- J 任何受試者抱怨且涉及非預期之風險，或該抱怨事件研究人員無法解決。
- K 其他所有非預期問題。

#### (2) 通報時效：

- A 若涉及死亡或危及生命，計畫主持人應於獲知日起七日內通報本會。
- B 其他應於獲知日起十五日內通報本會。

5.1.2.4 身為藥品許可證持有者之計畫主持人，必須於新藥之五年強制監視期間，並以前兩年內每六個月與後三年內每年之頻率，向衛生福利部或其他中央主管機關通報規定之死亡和其他特定不良事件。

## 5.2 通報文件

通報文件分"本院"、"國內他院"、"國外"、"季報"及"非預期問題"，共五種。

### 5.2.1 "本院"及"國內他院"：

- 5.2.1.1 應填嚴重不良事件或非預期問題說明表(單一個案)或計畫主持人主導型臨床試驗嚴重不良事件或非預期問題說明表。
- 5.2.1.2 本院之嚴重不良反應須使用Naranjo Score評估與試驗藥品之相關性。
- 5.2.1.3 須檢附衛生福利部藥物不良反應通報表(ADR Form)及嚴重不良反應相關文件(如：CIOMS Form、相關病歷資料、個案報告表)。唯，

文件名稱	臨床試驗嚴重不良事件及非預期問題之監測與評估辦法		文件編號	0939-2-01-019
制訂單位	人體研究倫理審查委員會	版次	第 1 版	頁碼總頁數 4 / 6

"計畫主持人主導型臨床試驗"不須檢附藥物不良反應通報表。

#### 5.2.2 "非預期問題"：

5.2.2.1 應填嚴重不良事件或非預期問題說明表(單一個案)。

5.2.2.2 須檢附非預期問題相關文件，並由計畫主持人於文件上簽名。

#### 5.3 收件流程

5.3.1 本會工作人員確認嚴重不良事件或非預期問題說明表(單一個案)、非預期嚴重不良反應說明表(個案列表)、計畫主持人主導型臨床試驗嚴重不良事件或非預期問題說明表填載及文件繳交之完整度。

5.3.2 如前述說明表填載未完全、文件繳交不齊全或發文內容不明確，則將原件全數退件給計畫主持人，並於文件上詳細註明退件之原因。

5.3.3 計畫主持人應於五個工作天內提出回覆及補件。

#### 5.4 審查流程

5.4.1 "本院"預期或非預期嚴重不良事件之案件(除"計畫主持人主導型臨床試驗"之非藥物試驗外)：

委請專責藥師負責初步篩選評估後

##### 5.4.1.1 初始報告(Initial)

由原審委員審查後提報審查會議討論(僅預期嚴重不良事件提審查會議報告並核備)。

##### 5.4.1.2 追蹤報告(Follow up)

(1) 若原審委員審查結果為"提會討論"則提審查會議討論。

(2) 審查結果若為"無其他建議"則提審查會核備。

(3) 審查結果為"建議修正"，則將相關審查意見送交主持人，待回覆後送原審委員複審，若無其他意見則提交審查會議核備。

5.4.2 "國內他院"非預期嚴重不良反應之案件：委請專責藥師負責初步篩選評估後，送原審委員審查後提審查會議報告並核備。

5.4.3 "國外"非預期嚴重不良反應事件之評估報告：由原審委員負責審核後，提審查會議報告並核備。

5.4.4 "季報"：由原審委員審查後，先送交副主任委員及主任委員審查，提審查會議報告並核備。

5.4.5 "非預期問題"：由原審委員審查，若原審委員認為此非預期問題超過最小風險，則須提報審查會議討論；若未超過最小風險，則提審查會議核備。

5.4.6 專責藥師或原審委員初步評估報告後，若有審查意見，執行幹事應將審查意見通知計畫主持人，計畫主持人應於五個工作天內提出書面回覆，待計畫主持人回覆意見後，送交專責藥師或原審委員審查，回覆意見經專責藥師或原審委員簽名同意後評估審查結果，並註明日期。超過三個月未回覆者，提交審查會議討論。

#### 5.5 審查結果

5.5.1 審查結果：

文件名稱	臨床試驗嚴重不良事件及非預期問題之監測與評估辦法		文件編號	0939-2-01-019
制訂單位	人體研究倫理審查委員會	版次	第 1 版	頁碼總頁數 5 / 6

5.5.1.1 無其他修正建議，提報審查會議核備。

5.5.1.2 建議修正，提審查會議討論。

5.5.1.3 進行實地訪查後，提審查會議討論。

5.5.1.4 提審查會議討論。

5.5.1.5 其他。

5.5.2 每月統計本院發生死亡之預期或非預期嚴重不良事件案件，為多中心試驗案，需以電子郵件或信函通知國內其他人體研究倫理審查委員會。本院發生非預期問題，必要時需以電子郵件或信函通知國內其他人體研究倫理審查委員會。

## 5.6 提審查會議及討論

5.6.1 當非預期問題及預期或非預期嚴重不良事件通報排入審查會議議程時，將該案文件送交所有委員審查。

5.6.2 經檢閱及審查報告，審查會議對於此非預期問題及預期或非預期嚴重不良事件副作用或建議之討論。

5.6.3 經審查會議充分討論後，委員會得依據共識決，以多數人意見決定：

5.6.3.1 同意核備，計畫准予繼續執行。

5.6.3.2 要求計畫主持人提供進一步資訊。

5.6.3.3 要求修訂試驗計畫書。

5.6.3.4 要求修訂受試者同意書，並重新取得正在參與試驗的受試者再同意。

5.6.3.5 暫停試驗，直到計畫主持人，回覆具體方案或提修正原計畫，得恢復執行計劃。

5.6.3.6 終止試驗。

5.6.3.7 當有可能影響受試者繼續參與研究意願的資訊時，需通知執行中或已完成程序之受試者。

5.6.3.8 提供曾參與研究的受試者額外的資訊。

5.6.3.9 修改持續審查的頻率。

5.6.3.10 實地訪查。

5.6.3.11 監測受試者知情同意過程。

5.6.3.12 轉介至其他單位(如法律顧問)。

5.6.3.13 其他適當措施。

## 5.7 審查會議之決議通知

5.7.1 審查會議決議陳報主任委員核定，簽名並註明日期。

5.7.2 審查會議若有任何決定，執行幹事應依審查會議之決議，正式以書面通知計畫主持人。

5.7.3 計畫主持人應於五個工作天內提出書面回覆，待計畫主持人回覆意見後，提送最近一次審查會議核備。超過一個月未回覆者，並提送最近一次審查會議審查。

5.7.4 審查會議決議除同意核備外，執行幹事於十日內以書面通知計畫主持

台南新樓醫院人體研究倫理審查委員會

文件名稱	臨床試驗嚴重不良事件及非預期問題之監測與評估辦法	文件編號	0939-2-01-019
制訂單位	人體研究倫理審查委員會	版次	第 1 版
		頁碼總頁數	6 / 6

人、呈報院長、試驗委託者(若有)、院外參與之試驗單位(若需要時)及衛生福利部(若屬須呈報衛生福利部計畫)。

5.7.4.1 計畫如屬《人體研究法》第十七條規範之計畫完成後發生嚴重晚發性不良反應，須將審查會議決議通報衛生福利部。

5.7.4.2 計畫如須遵循美國衛生福利部(DHHS)或食品藥品管理局(FDA)或其他國家主管機關規範，經本會審查決議須通報主管機構者，皆須分別向相關單位通報。

5.7.5 如果其他國家主管機關已由其他管道通報而知悉此事件，例如已由計畫主持人、試驗委託者或其他機構通報，則本會無需再進行通報。

6 流程圖

無。

7 表單

7.1 嚴重不良事件或非預期問題說明表(單一個案)

7.2 計畫主持人主導型臨床試驗嚴重不良事件或非預期問題說明表

7.3 非預期嚴重不良反應說明表(個案列表)