

嚴重不良事件（SAE）及非預期問題監測及通報

文件編號	IRB021	制定日期	97/05/08
版次 / 頁數	第 11 版，共 8 頁	修訂日期	113/12/16

修訂記錄

版次	日期	修訂內容摘要
第 2 版	98/08/18	修訂：3.1、3.3、4.1.4.1、4.4.3.2、4.5.1、4.5.2.1、4.5.3.1、4.5.3.2
第 3 版	101/03/16	修訂：3.3、4.3.1、4.3.2.1、4.4.1、4.5、8
第 4 版	102/02/21	修訂：4.1.4.1~3
第 5 版	102/04/08	修訂：4.2.3、4.4.3.2 新增：4.1.5、4.1.5.1~5
第 6 版	103/03/17	修訂：4.1.1.1(2)、4.1.3、4.1.5.1、Naranjo CA 評分表改為 Naranjo 評分表、「臨床試驗 SAE 審查意見表【工作人員】」改為「臨床試驗 SAE 審查意見表【藥師】」、4.4.3.1、4.4.3.2、4.6
第 7 版	106/06/19	修訂：4.1.1.1、4.1.1.2、4.1.4.1、4.3.1.2、4.3.2.2、4.4.5.1、4.4.5.2、4.4.5.3、4.4.5.4、4.4.5.5、4.4.5.6、4.4.5.7、4.4.5.8、4.4.5.9、4.4.5.10、4.4.5.11、4.4.5.12 新增：7.5、4.1.1.3、4.4.3.3、4.4.5.13、4.4.5.14、4.4.5.15、4.4.5.16 刪除：4.4.5.11、
第 8 版	107/06/25	「醫療機構 IRB 組織及作業基準」停止適用，另引據「人體研究倫理委員會組織及運作辦法」
第 9 版	109/07/20	修訂：1.1、4.1.1.2、4.1.1.2、4.1.4.1、4.1.4.2、4.2.1、4.2.3、4.3.1.1、4.3.1.2、4.3.1.3、4.3.2.1、4.5.2.1，衛生署修改為衛福部，通報摘要表分為藥物與非藥物 刪除：4.2.1.1、4.2.1.2、4.2.1.3、4.2.1.4、4.4.2.1、4.4.2.2、4.4.3、4.4.4 新增：4.2.4、4.3.1.5、4.3.1.6、4.3.1.7、4.4.1.3、4.4.1.4、4.4.1.5、4.4.2.3、4.4.2.4、4.4.1.3、4.4.1.4、4.4.1.5、7.7
第 10 版	110/01/18	修訂：4.1.4.2、4.1.4.3 新增：4.1.4.4、4.5.2.3、5.6、5.7
	111/11/23	檢視
第 11 版	113/12/20	修訂：4.1、4.1.1、4.1.2.2、4.2、4.2.1、4.2.2、4.2.3.1、4.2.3.2、4.2.4、4.2.4.1~4.2.4.5、4.3.1、4.3.2、5.9.1、7.1~7.6 新增：3.3、4.1.1.1~4.1.1.3、4.1.2.4、4.2.4.6~4.2.4.13、5.1、5.2、5.5；5.6、5.10、5.11、5.13、5.14、7.7、7.8 SOP 名稱原「嚴重不良事件（SAE）監測及通報」修改為「嚴重不良事件（SAE）及非預期問題監測及通報」。增加醫療器材/醫療技術之遵守規範、刪除通報文件列表名稱、增加非預期問題之通報及原則、修正審查意見項目、名詞解釋修訂及新增。統一名稱，將「未預期」通一修改為「非預期」。通報表單修訂及新增主持人評估表

制定

執行秘書陳正文

核准

主任委員周定遠

1.目的：

- 1.1 提供任何經 IRB 核准的試驗進行時所發生的嚴重不良事件(Serious Adverse Event，簡稱 SAE) 及非預期問題之指引。
- 1.2 試驗過程中有時發生非預期性的風險，可能影響到風險/效益比率之相關資訊應該正確地通報。IRB 需檢視評估，以保護受試者。
- 1.3 非預期風險同時包含計畫主持人認為可能對受試者之權益、福祉或安全有不良影響之任何事件。

2.適用範圍：適用於由計畫主持人、資料與安全監測委員會(DSMB)、試驗委託者、實地安全監測者、IRB 委員或其他相關團體所提報 SAE 及非預期問題報告之檢視評估。

3.職責：

- 3.1 IRB 之主要職責在於檢視出 SAE 及非預期事件內所隱含對受試者的危險，或其他倫理問題。此外，委員會於適當情況下提供解決方案。
- 3.2 IRB 工作人員負責收案及整理相關資料將，報文件送具藥師身分的醫療委員審查。
- 3.3 計畫主持人及試驗委託者須按本國最新法規向主管機關及本委員會通報嚴重不良事件及非預期問題。

4.作業說明：

4.1 嚴重不良事件及非預期問題之通報：

- 4.1.1 計畫主持人及試驗委託者須按本國最新法規向主管機關及本委員會通報嚴重不良事件及非預期問題。其他非預期問題亦請依本會規定通報。

- 4.1.1.1 嚴重不良事件：依據衛生福利部公佈之藥品優良臨床試驗作業準則，試驗期間發生下列嚴重不良反應者，計畫主持人獲知後應立即通報本院 IRB 及廠商。嚴重不良反應(SAE/SUSAR)包含以下：

- 1.死亡
- 2.危及生命
- 3.導致病人住院或延長病人住院時間
- 4.永久性殘疾
- 5.導致胎兒先天性畸形
- 6.其他可能導致永久性傷害需作處置者

- 4.1.1.2 醫療器材/醫療技術之臨床試驗遵照主管機關衛生福利部所公告之人體研究法辦理原則。其他非屬人體試驗或臨床試驗之人體研究，其不同類型之嚴重不良反應或安全性通報亦可適用本程序。

4.1.1.3 非預期問題：指發生非預期、與研究程序或試驗用藥相關或可能相關、並產生更嚴重的傷害之問題或事件。例如包括：

1. 本院受試者所發生涉及新的風險或風險增高且與研究相關的非預期事件或問題。
2. 院外受試者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不良事件或問題。
3. 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。
4. 其他有關研究可能對受試者或其他人增加傷害風險的非預期資訊。
5. 可能影響受試者安全或不利於臨床試驗執行有影響之新資訊。
6. 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。
7. 根據計畫書或是驗委託者要求必須及時通報之任何事情
8. 試驗/研究案中之藥物、醫療器材，或其他醫用相關物品發生如許可證更動或許可證取消等之情事。
9. 當受試者在納入研究後成為拘禁人，主持人得知後應通報本委員會及試驗委託者。
10. 當受試者進行申訴或抱怨，且涉及非預期之風險性或該事件研究團隊無法解決。
11. 違反保密協定之情事。
12. 其他由委員會判定為非預期之通報內容

4.1.2 通報時效性：

4.1.2.1 本院嚴重不良事件：研究發生任何嚴重不良事件時，不論是否預期、不論是否與藥物相關，為保護本院受試者權益，計畫主持人皆需依衛生福利部及 IRB 通報規定，確實通報。廠商委託案件適用衛福部 GCP 第 106 條修正文通報範圍通報 SUSAR。若屬已上市藥品執行臨床試驗所發生之嚴重不良反應，無論是否為預期，仍應依嚴重藥物不良反應通報辦法規定通報。

1. 死亡或危及生命之嚴重不良事件：應於獲知日起七日內通報人體試驗委員會，並於獲知日起十五日內提供詳細相關資料。
2. 其他非預期嚴重不良事件：應於獲知日起十五日內通報人體試驗委員會，並提供詳細相關資料。
3. 主持人自行發起之研究計畫案，無試驗委託者：預期、非預期之死亡或危及生命之嚴重不良事件須通報 IRB，應於獲知日起七日內通報人體研究倫理審查委員會，並於獲知日起十五日內提供詳細相關資料；預期、非預期之其他嚴重不良事件須通報 IRB，應於獲知日起十五日內通報人體研究倫理審查委員會，並提供詳細相關資料。

4.1.2.2 國內其他機構嚴重不良事件：國內其他機構嚴重不良事件及非預期問

題，屬非預期且確定相關/很可能相關/可能相關之嚴重不良反應 (SUSAR)。計畫主持人或試驗委託者應於獲知日起十五日內通報本院人體試驗委員會，並提供詳細書面資料。但若試驗計畫書或其他文件明確排除者，不在此限。

4.1.2.3 國外定期安全性通報：可疑、非預期、嚴重不良反應安全性資料 (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSARs)，以定期安全性通報為主要通報方式，彙整後通報人體試驗委員會，不受理單件申報。相關文件資料於彙整後歸檔以備存查。

4.1.2.4 非預期問題：主持人應於確認後通報本院人體試驗委員會，並於十五日內檢附嚴重不良事件及非預期問題通報表。惟「未降低立即傷害，在本會核准前變更」，事件若已發生則直接以試驗偏差案通報，並依試驗偏差處理辦法標準作業程序處理。

4.1.2.5 前項之口頭及報告，應以受試者代碼代表受試者之身分，不得顯示受試者之姓名、身分證字號、住址或其他可辨識受試者身分之資訊。嚴重不良事件與嚴重藥品不良反應之項目由主管機關公告之。

		本院			國內其他機構&國外		
		藥品	新醫療器材	新醫療技術	藥品	新醫療器材	新醫療技術
有試驗委託者	預期	--	--	✓	--	--	--
	非預期	✓	✓	✓	✓	✓	✓
無試驗委託者	預期	✓	✓	✓	--	--	--
	非預期	✓	✓	✓	✓	✓	✓

*打勾✓表示須通報。

*研究計畫(屬藥品、醫療器材、新醫療技術)造成個案死亡或是危及生命之 SAE 案件，須立即通報 IRB。

*有試驗委託者之預期嚴重不良事件，須留下所有 SAE 紀錄，供 IRB 進行不定期抽查。

4.2 嚴重不良反應事件及非預期問題」之審查：

4.2.1 工作人員依據「嚴重不良事件及非預期問題送審核對清單」核對送審文件。

若通報資料填寫不完整，則通知通報者補齊資訊。

4.2.2 工作人員確認通報者繳齊所有文件後，於收到資料七日內將通報文件送具藥

師身分的醫療委員審查。

4.2.3 審查重點：

4.2.3.1 審查委員將依嚴重不良事件及非預期問題審查意見表評估事件/問題與試驗研究之相關性。

4.2.3.2 事件/問題為預期或非預期。

4.2.3.3 事件/問題是否涉及對受試者或其他人造成比已知更大之風險。

4.2.3.4 是否需修改受試者同意書/試驗計畫書。

4.2.4 審查結果：經審查委員審查後，需提出下列審查結果

4.2.4.1 建議同意核備/存查：院內案例經審查委員審查後，提報會議討論/核備；國內其他機構案例，提報會議核備存查。

4.2.4.2 建議請主持人提供進一步資訊：工作人員彙整審查意見後通知計畫主持人，計畫主持人回覆後送審審查委員複審。

4.2.4.3 建議召開緊急會議：須請計畫主持人列席說明。

4.2.4.4 建議暫停試驗：工作人員彙整審查意見，提報會議決議後，通知計畫主持人會議審查結果。。

4.2.4.5 建議終止試驗：工作人員彙整審查意見，提報會議決議後，通知計畫主持人會議審查結果。

4.2.4.6 建議修訂試驗計畫書：工作人員彙整審查意見後通知計畫主持人，計畫主持人回覆後送審審查委員複審。

4.2.4.7 建議修訂受試者同意書，並重新取得正在參與試驗的受試者再同意：工作人員彙整審查意見後通知計畫主持人，計畫主持人回覆後送審審查委員複審。

4.2.4.8 建議提供曾參與研究的受試者額外的資訊：工作人員彙整審查意見，提報會議決議後，通知計畫主持人依規定辦理。

4.2.4.9 建議修改持續審查的頻率：工作人員彙整審查意見，提報會議決議後，依規定辦理。

4.2.4.10 建議實地監測/稽核/訪查：工作人員依照實地訪視監測標準作業程序辦理，完成後提報會議決議。

4.2.4.11 建議監測知情同意過程：工作人員彙整審查意見，提報會議決議後，依規定辦理。

4.2.4.12 建議提出資料及安全性監測計畫(DSMP)或籌組資料與安全監測委員會(DSMB)：工作人員彙整審查意見，提報會議決議後，依規定辦理。

4.2.4.13 其他意見。

4.3 IRB 委員會會議：

4.3.1 SAE 件數依發生地點、報告類別及相關性，建立表格於 IRB 委員會會議報

告。另會議相關決議副知受試者保護等相關單位。

4.3.2 工作人員依會議決議辦理並通知計畫主持人，案件資料則歸檔。：

4.4 歸檔：每件臨床試驗之嚴重不良事件及非預期問題提報資料依年度放入 SAE 資料夾。

5.名詞解釋：

- 5.1 藥物：下列各款之一之原料藥及製劑：1. 載於中華藥典或經中央衛生主管機關認定之其他各國藥典、公定之國家處方集，或各該補充典籍之藥品。2. 未載於前款，但使用於診斷、治療、減輕或預防人類疾病之藥品。3.其他足以影響人類身體結構及生理機能之藥品。4.用以配製前三款所列之藥品。
- 5.2 試驗藥品：臨床試驗中用來試驗之藥品，或當做參考之活性成分製劑或安慰劑。包括已上市藥品使用於與其核准內容不同之用途、配方、包裝、適應症，或用於獲得有關核准用途之進一步資料。
- 5.3 查驗登記新藥：具有治療功用製劑，於人體進行科學性研究，驗證其療效與安全性，以取得上試核准。
- 5.4 不良事件 (Adverse Event, AE)：受試者參加試驗後所發生之任何不良情況。此項不良情況與試驗藥品間不以具有因果關係為必要。
- 5.5 藥品不良反應 (Adverse Drug Reaction, ADR)：根據 ICH 與 WHO 對不良反應的定義，並反映國內國情，訂出不良反應的定義為：基於證據、或是可能的因果關係，而判定在任何劑量下，對藥品所產生之有害的、非蓄意的個別反應。。
- 5.6 嚴重藥品不良反應 (Serious Adverse Drug Reaction, SADR)：嚴重藥品不良反應，係指因使用藥品致生下列情形之一者：1.死亡。2.危及生命。3.造成永久性殘疾。4.胎嬰兒先天性畸形。5.導致病人住院或延長病人住院時間。6. 其他可能導致永久性傷害需做處置者。
- 5.7 嚴重不良事件 (Serious Adverse Event, SAE) 因試驗致發生下列反應者，如：
- 5.7.1 死亡：如病患死亡被認為係不良事件之直接結果。
- 5.7.2 危及生命：如病患於發生不良反應事件時有死亡危險，或如繼續使用試驗產品可能造成病患死亡。(例如：心臟節律器功能喪失；胃腸道出血；骨髓功能抑制；輸液幫浦功能異常造成藥物劑量過量等。)
- 5.7.3 導致病人住院或延長病人住院時間：如因不良事件發生導致病患需住院或延長住院時間。(例如：過敏性反應；偽膜性結腸炎；出血導致住院或延長住院時間等。)
- 5.7.4 永久性殘疾：如不良事件對病患身體功能/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。(例如：因藥物引起過度凝集之腦血管

意外；中毒；周邊神經病變等。)

5.7.5 導致胎兒先天性畸形：如於懷孕前或懷孕期間暴露於藥品導致胎嬰兒不良結果。(例如：母親懷孕時服用 diethylstilbestrol 造成女性胎兒罹患子宮頸癌；thalidomide 造成胎兒畸形等。)

5.7.6 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患永久性失能或傷害。(例如：Acetaminophen 劑量過量導致肝毒性，需以 acetylcysteine 治療以避免永久性傷害；放射線設備造成之灼傷，需以藥物治療；螺絲破損需更換以避免長骨骨折之接合不良等。)

5.8 非預期藥物不良反應：非預期藥物不良反應是與受試者同意書/告知資訊或產品使用訊息中(例如：未上市試驗產品或內含物之主持人手冊/已上次產品之特性說明)告知之狀況與嚴重度不符之不良反應。

5.9 非預期嚴重藥品不良反應(suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR): 需符合下列三項條件:

5.9.1 相關：使用藥品後所發生之有害且非預期之反應，此項反應懷疑與藥品間，應具有合理之相關性。

5.9.2 嚴重：其後果符合嚴重藥物不良反應通報辦法第 4 條之情形：

5.9.2.1 死亡。

5.9.2.2 危及生命。

5.9.2.3 造成永久性殘疾。

5.9.2.4 胎嬰兒先天性畸形。

5.9.2.5 導致病人住院或延長病人住院時間。

5.9.2.6 其他可能導致永久性傷害需做處置者。

5.9.3 非預期：藥品不良反應未曾於藥品資訊文件上記載，或雖有記載但此不良反應的本質或嚴重程度有所改變時。前開藥品資訊文件，若在未核准藥品，可為主持人手冊(；Investigator's Brochure；IB)；已核准藥品則可為仿單或包裝盒內附之說明書。另，若屬已上市藥品執行臨床試驗所發生之嚴重不良反應，無論是否為預期反應，仍應依嚴重藥物不良反應通報辦法之規定通報。

5.10 非預期問題(unanticipated problem, UP)：指發生非預期、與研究程序或試驗/研究用藥相關或可能相關，並產生或可能產生更嚴重傷害之問題或事件。

5.11 醫療器材，指儀器、器械、用具、物質、軟體、體外診斷試劑及其相關物品，其設計及使用係以藥理、免疫、代謝或化學以外之方法作用於人體，而達成下列主要功能之一者：一、診斷、治療、緩解或直接預防人類疾病。二、調節或改善人體結構及機能。三、調節生育。

5.12 盲性：使參與試驗之一方或多方不知試驗治療分配之方式。單盲係指受試者不知

治療分配之方式，雙盲是指受試者、試驗主持人、監測者，及在某些情況下，數據分析者亦不清楚治療分配之方式。

5.13 主持人手冊 (Investigator's Brochure) : 有關試驗藥品之臨床及非臨床數據之編輯物。

5.14 仿單 (Package Insert) : 藥品或醫療器材附加之說明書。

6. 參考文獻：

6.1 人體研究法

6.2 藥事法

6.3 醫療器材管理法

6.4 人體試驗管理辦法

6.5 人體研究倫理委員會組織及運作辦法

6.6 藥品優良臨床試驗作業準則

6.7 醫療器材優良臨床試驗管理辦法

6.8 World Health Organization, Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research

6.9 International Conference on Harmonization, Guidance on Good Clinical Practice (ICH GCP)

6.10 International Conference on Harmonization (ICH)-E2A

6.11 藥品臨床試驗不良反應通報表格填寫指引

7. 應用表單：

7.1 嚴重不良事件及非預期問題通報表 (BFA3*044)

7.2 嚴重不良事件及非預期問題送審核對清單 (BFA3*045)

7.3 嚴重不良事件及非預期問題審查意見表 (BFA3*046)

7.4 嚴重不良事件及非預期問題-主持人評估表 (BFA3*085)

7.5 臨床試驗 SAE 通報摘要表(國外) (BFA3*071) 7.6 衛生福利部臨床試驗藥物不良反應通報表

7.7 衛生福利部醫療器材臨床試驗案不良事件通報表

7.8 衛生福利部新醫療技術(含新醫療技術合併新醫療器材)人體試驗不良反應事件通報表

8. 流程圖：

		4.4.4 新增：4.2.4、4.3.1.5、4.3.1.6、4.3.1.7、4.4.1.3、4.4.1.4、4.4.1.5、4.4.2.3、4.4.2.4、4.4.1.3、4.4.1.4、4.4.1.5、7.7
第 10 版	110/01/18	修訂：4.1.4.2、4.1.4.3 新增：4.1.4.4、5.6、5.7
	111/11/23	檢視
嚴重不良事件 (SAE) 監測及通報流程圖		
第 11 版		修訂：3.3、4.1.2.4、5.9、5.10、5.11 SOP 名稱原「嚴重不良事件 (SAE) 監測及通報」修改為「嚴重不良事件 (SAE) 及未預期問題監測及通報」增加醫療器材/醫療技術之遵守規範、增加非預期問題之通報及原則

