

 http://nckuhirb.mcd.ncku.edu.tw/	國立成功大學醫學院附設醫院 人體研究倫理審查委員會 NCKUH Institutional Review Board	標準作業程序#6.3 SOP#6.3/1.19 Page 1 of 11 核准日期： B140 2023/07/13 A140 2023/07/25
	6.3 臨床試驗嚴重不良事件及非預期 問題之監測與評估	

修訂 / 檢視紀錄					
修訂/檢視日期	內容摘要/頁次	制定者	校對者	版本	核准者 / 日期
2006/11/24	初版/共 3 頁	楊延光 委員 李碧芳 委員 鈕淑玲 幹事	---	1.00	委員會 2006/11/24
2007/03/30	初版一修/共 8 頁	楊延光 委員 李碧芳 委員 林志勝 委員 鈕淑玲 幹事	李惠玲 老師	1.01	召集人： 蔡森田 委員會 2007/06/21
2007/10/24	初版二修/共 10 頁	楊延光 委員 李碧芳 委員 林志勝 委員 鈕淑玲 幹事	李惠玲 老師	1.02	召集人： 蔡森田 委員會 2007/10/31
2008/06/26	初版三修/共 12 頁	楊延光 委員 李碧芳 委員 林志勝 委員 鈕淑玲 幹事	李惠玲 老師	1.03	召集人： 蔡森田 委員會 2008/07/31
2008/09/18	初版四修/共 12 頁	楊延光 委員 李碧芳 委員 林志勝 委員 鈕淑玲 幹事	李惠玲 老師	1.04	召集人： 蔡森田 委員會 2008/09/25
2008/10/23	初版五修/共 13 頁	謝奇璋 委員 鈕淑玲 幹事	李惠玲 老師	1.05	召集人： 蔡森田 委員會 2008/11/28
2009/05/21	初版六修/共 13 頁	謝奇璋 委員 鈕淑玲 幹事	李惠玲 老師	1.06	召集人： 蔡森田 委員會 2009/06/26
2009/11/05	初版七修/共 13 頁 初版八修/共 15 頁	張定宗 委員 鈕淑玲 幹事	李碧芳 委員	1.07 1.08	主任委員： 蘇益仁 委員會 2009/12/22

 http://nckuhirb.m.d.ncku.edu.tw/	國立成功大學醫學院附設醫院 人體研究倫理審查委員會 NCKUH Institutional Review Board	標準作業程序#6.3 SOP#6.3/1.19 Page 2 of 11 核准日期： B140 2023/07/13 A140 2023/07/25
	6.3 臨床試驗嚴重不良事件及非預期 問題之監測與評估	

修訂 / 檢視紀錄					
修訂/檢視日期	內容摘要/頁次	制定者	校對者	版本	核准者/日期
2012/03/14	初版九修/共 8 頁	張定宗 副主任委員 林志勝 副主任委員 何宜螢 總幹事 葉邑伶 幹事	邱元佑 委員	1.09	主任委員： 楊俊佑 委員會 2012/3/27
2017/11/15	初版十修/共 9 頁 1.本會名稱變更 2.SOP 6.3 與 SOP 6.31 合併，並變更本 SOP 名稱 3.新增非預期問題之相 關作業標準	林志勝 主任委員 張定宗 副主任委員 吳晉祥 副主任委員 姜讚裕 委員 鄭莉月 幹事	李碧芳 委員	1.10	主任委員： 林志勝 委員會 2018/01/11
2018/06/22	初版十一修/共 9 頁 新增及更新名詞解釋	林志勝 主任委員 張定宗 副主任委員 吳晉祥 副主任委員 歐盈佛 幹事	李碧芳 委員	1.11	主任委員： 林志勝 委員會 2018/06/26
2018/09/12	初版十二修/共 9 頁 補充藥品許可證持有者 之計畫主持人之通報規 定	林志勝 主任委員 張定宗 副主任委員 吳晉祥 副主任委員 陳思睿 幹事 歐盈佛 幹事	李碧芳 委員	1.12	主任委員： 林志勝 委員會 2018/09/13 2018/09/25
2019/01/15	初版十三修/共 9 頁 1.變更本 SOP 名稱 2.定期檢視更新 3.本院案例及非預期問 題皆須提審查會議論	林志勝 主任委員 張定宗 副主任委員 吳晉祥 副主任委員 蔡雨臻 幹事 歐盈佛 幹事 鄭莉月 幹事	李碧芳 委員	1.13	主任委員： 林志勝 委員會 2019/01/17 2019/01/29
2019/03/06	初版十四修/共 11 頁 為符合實際需求定期檢 視更新內容	林志勝 主任委員 張定宗 副主任委員 吳晉祥 副主任委員 歐盈佛 幹事 鄭莉月 幹事	李碧芳 委員	1.14	主任委員： 林志勝 委員會 2019/03/14 2019/03/26

 http://nckuhirb.med.ncku.edu.tw/	國立成功大學醫學院附設醫院 人體研究倫理審查委員會 NCKUH Institutional Review Board	標準作業程序#6.3 SOP#6.3/1.19 Page 3 of 11
	6.3 臨床試驗嚴重不良事件及非預期 問題之監測與評估	核准日期： B140 2023/07/13 A140 2023/07/25

修訂 / 檢視紀錄					
修訂/檢視日期	內容摘要/頁次	制定者	校對者	版本	核准者/日期
2019/03/20	初版十五修/共 11 頁 非預期問題皆須入會討論 修改為初審判定超過最小 風險者須入會討論	林志勝 主任委員 張定宗 副主任委員 吳晉祥 副主任委員 歐盈佛 幹事	李碧芳 委員	1.15	主任委員： 林志勝 委員會 2019/03/26 2019/04/18
2020/05/25	初版十六修/共 9 頁 刪除多中心試驗案死亡非 預期嚴重不良反應案件處 理內容	張定宗 主任委員 邱元佑 副主任委員 阮俊能 副主任委員 何宜螢 總幹事 徐藝芳 幹事 盛捷 幹事	李碧芳 委員	1.16	主任委員： 張定宗 委員會 2020/05/26 2020/06/11
2020/08/19	初版十七修/共 11 頁 1.文字修訂 2.新增「計畫主持人主導 型臨床試驗(TCOG 適 用)嚴重不良事件說明 表」(表單 105, 單一個 案)	張定宗 主任委員 邱元佑 副主任委員 阮俊能 副主任委員 何宜螢 總幹事 徐藝芳 幹事 盛捷 幹事	李碧芳 委員	1.17	主任委員： 張定宗 委員會 2020/08/25 2020/09/10
2021/02/19	初版十八修/共 11 頁 修訂審查流程本院初始報 告之核備條件	張定宗 主任委員 邱元佑 副主任委員 阮俊能 副主任委員 何宜螢 總幹事 徐藝芳 幹事 盛捷 幹事	委員	1.18	主任委員： 張定宗 委員會 2021/02/23 2021/03/11
2023/07/07	初版十九修/共 11 頁 1.因應線上審查更改通報 文件表單填載類型 2.依新公告之「醫療器材 優良臨床試驗管理辦 法」更新引用條文 3.內容文字修訂及潤飾 4.更新參考資料	張定宗 主任委員 邱元佑 副主任委員 阮俊能 副主任委員 何宜螢 總幹事 徐藝芳 幹事	蔡瑞鴻 委員	1.19	主任委員： 張定宗 委員會 2023/07/25 2023/08/10

 http://nckuhirb.med.ncku.edu.tw/	國立成功大學醫學院附設醫院 人體研究倫理審查委員會 NCKUH Institutional Review Board	標準作業程序#6.3 SOP#6.3/1.19 Page 4 of 11 核准日期： B140 2023/07/13 A140 2023/07/25
	6.3 臨床試驗嚴重不良事件及非預期 問題之監測與評估	

~~~~~

## 目錄表

~~~~~

編號	目錄	頁碼
	目錄表.....	4
一、	目的.....	5
二、	範圍.....	5
三、	職責.....	5
四、	名詞解釋.....	5
五、	細則.....	6
(一)	通報範圍.....	6
(二)	通報文件.....	7
(三)	收件流程.....	8
(四)	審查流程.....	8
(五)	審查結果.....	9
(六)	提審查會議及討論.....	9
(七)	審查會議之決議通知.....	9
(八)	資料保存與建檔.....	10
六、	流程圖.....	11
七、	參考資料.....	11

 http://nckuhirb.med.ncku.edu.tw/	國立成功大學醫學院附設醫院 人體研究倫理審查委員會 NCKUH Institutional Review Board	標準作業程序#6.3 SOP#6.3/1.19 Page 5 of 11
	6.3 臨床試驗嚴重不良事件及非預期 問題之監測與評估	核准日期： B140 2023/07/13 A140 2023/07/25

一、目的

本標準作業程序(以下簡稱本文件)係為便人體研究倫理審查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。

二、範圍

- (一) 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「藥品優良臨床試驗作業準則」與「醫療器材優良臨床試驗管理辦法」辦理。
- (二) 適用於本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。

三、職責

- (一) 研究團隊及試驗委託者有責任依規定主動通報本會及中央衛生主管機關知悉。
- (二) 若嚴重不良事件發生地為本院或國內他院，須委請專責藥師確認通報資料之完整性及評估。
- (三) 稽核組委員負責審核所有有關國內、外之嚴重不良事件之評估報告，進行風險與利益評估，並提報本會審查會議報告或核備。
- (四) 工作人員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。

四、名詞解釋

不良事件(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/儀器間不以具有因果關係為必要。
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
非預期(Unanticipated)	根據計畫書/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」。
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-

 http://nckuhirb.mcd.ncku.edu.tw/	國立成功大學醫學院附設醫院 人體研究倫理審查委員會 NCKUH Institutional Review Board	標準作業程序#6.3 SOP#6.3/1.19 Page 6 of 11
	6.3 臨床試驗嚴重不良事件及非預期 問題之監測與評估	核准日期： B140 2023/07/13 A140 2023/07/25

死亡—如病患死亡被認為係不良反應之直接結果。

危及生命—如病患於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患死亡。

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患需住院或延長住院時間。

永久性殘疾—如不良反應對病患身體功能/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。

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患永久性失能或傷害。

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。

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。

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。

五、細則

(一) 通報範圍

1. 本文件依據「嚴重藥物不良反應通報辦法」第四條規定、「藥品優良臨床試驗作業準則」第一百零六條及「醫療器材優良臨床試驗管理辦法」第六十八、六十九及七十條條文辦理。
2. 本院臨床試驗類別有「藥品臨床試驗」、「新醫療技術臨床試驗」及「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」。

(1) 本院

- 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事件皆須進行通報。

*通報時效：(A)死亡或危及生命之非預期嚴重不良事件，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。

 http://nckuhirb.med.ncku.edu.tw/	國立成功大學醫學院附設醫院 人體研究倫理審查委員會 NCKUH Institutional Review Board	標準作業程序#6.3 SOP#6.3/1.19 Page 7 of 11
	6.3 臨床試驗嚴重不良事件及非預期 問題之監測與評估	核准日期： B140 2023/07/13 A140 2023/07/25

(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。

(2) 他院

- A. 國內他院：藥品臨床試驗/新醫療器材/新醫療技術非預期嚴重不良反應須通報，通報時效同本院。
- B. 國外：藥品臨床試驗/新醫療器材/新醫療技術非預期嚴重不良反應須通報，以定期安全性報告方式(如季報)呈現。

(3) 不分受試者來源皆須通報之項目

- 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。

* 以上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。

* 通報時效：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；其他應於獲知日起十五日內通報本會。

- (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，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。

(二) 通報文件

通報文件分「本院」、「國內他院」、「國外/季報(安全性報告)」及「非預期問題」，共四種。

1. 本院：

- (1) 應填「人體研究計畫嚴重不良事件或非預期問題說明表」，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。

 http://nckuhirb.mcd.ncku.edu.tw/	國立成功大學醫學院附設醫院 人體研究倫理審查委員會 NCKUH Institutional Review Board	標準作業程序#6.3 SOP#6.3/1.19 Page 8 of 11
	6.3 臨床試驗嚴重不良事件及非預期 問題之監測與評估	核准日期： B140 2023/07/13 A140 2023/07/25

(2)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、相關病歷資料或個案報告表(適用於 IIT 案件))。

(3)唯「計畫主持人主導型臨床試驗」得不須檢附「衛生福利部藥物不良反應通報表 (ADR Form)」。

2. 國內他院：

(1)應填「人體研究計畫嚴重不良事件或非預期問題說明表」。

(2)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(CIOMS Form)。

3. 國外/季報(安全性報告)：應於人體研究計畫嚴重不良事件或非預期問題說明表頁面檢附國外季報相關文件。

4. 非預期問題：應填「人體研究計畫嚴重不良事件或非預期問題說明表」，須檢附非預期問題相關文件。

(三) 收件流程

本會工作人員確認「人體研究計畫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，如說明表填載未完全、文件繳交不齊全或發文內容不明確，則退件給計畫主持人，並註明退件之原因。

(四) 審查流程

1. 本院：

(1) 預期或非預期嚴重不良事件之案件(除新醫療器材臨床試驗、計畫主持人主導型臨床試驗之非藥物試驗外)皆應委請專責藥師負責初步篩選評估。

(2) **初始報告(Initial)**由本會稽核組委員審查後，皆須提至該委員會最近一次審查會議討論(預期及非預期且與試驗不相關之嚴重不良事件提審查會議報告並核備)。

(3) **追蹤報告(Follow up)**若本會稽核組委員審查結果為“提會討論”則提至該委員會最近一次審查會議討論；審查結果若為“無其他修正建議”則提審查會議核備。倘若審查結果為“建議修正”，則將相關審查意見送交計畫主持人，待回覆後送稽核組複審，若無其他意見則提交審查會議核備。

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，送本會稽核組委員審查後，提審查會議報告並核備。

3. 國外/季報(安全性報告)：

由本會稽核組委員審查後，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。

4. 非預期問題：

 http://nckuhirb.med.ncku.edu.tw/	國立成功大學醫學院附設醫院 人體研究倫理審查委員會 NCKUH Institutional Review Board	標準作業程序#6.3 SOP#6.3/1.19 Page 9 of 11
	6.3 臨床試驗嚴重不良事件及非預期 問題之監測與評估	核准日期： B140 2023/07/13 A140 2023/07/25

由本會稽核組委員審查，若稽核組委員認為此非預期問題超過最小風險，則須提至該委員會最近一次審查會議討論；若未超過最小風險，則提審查會議報告並核備。

- 專責藥師或稽核組委員初步評估報告後，若有審查意見，工作人員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回覆，待計畫主持人回覆意見後，送交專責藥師或稽核組委員審查，回覆意見經專責藥師或稽核組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，提交大會討論。

(五) 審查結果

- 無其他修正建議，提報審查會議核備。
- 建議修正。
- 進行實地訪查後，提審查會議討論。
- 提審查會議討論。
- 其他。

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。

(六) 提審查會議及討論

- 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，經委員檢閱及審查報告後，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進行討論。
- 經大會充分討論後，委員會得依據共識決，以多數人意見決定：
 - 同意核備，計畫准予繼續執行
 - 要求計畫主持人提供進一步資訊
 - 要求修訂試驗計畫書
 - 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
 - 暫停試驗，直到計畫主持人，回覆具體方案或提修正原計畫，得恢復執行計畫
 - 終止試驗
 - 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
 - 提供曾參與研究的受試者額外的資訊
 - 修改持續審查的頻率
 - 實地訪查
 - 監測受試者知情同意過程
 - 轉介至其他單位(如法律顧問和受試者保護單位 HRPC)
 - 其他適當措施

(七) 審查會議之決議通知

- 審查會議決議陳報主委核定，簽名並註明日期。

 http://nckuhirb.mcd.ncku.edu.tw/	國立成功大學醫學院附設醫院 人體研究倫理審查委員會 NCKUH Institutional Review Board	標準作業程序#6.3 SOP#6.3/1.19 Page 10 of 11
	6.3 臨床試驗嚴重不良事件及非預期 問題之監測與評估	核准日期： B140 2023/07/13 A140 2023/07/25

2. 審查會議若有任何決定，本會工作人員應依審查會議之決議通知計畫主持人，計畫主持人應於五個工作天內回覆，待計畫主持人回覆意見後，提送該委員會最近一次審查會議核備。超過一個月未回覆者，並提送該委員會最近一次審查會議討論。
3. 審查會議決議除同意核備外，工作人員得依會議決議於十個工作天內通知計畫主持人，臨床試驗中心(若屬系統性問題)、受試者保護中心、陳報院長、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(若屬須陳報衛生福利部計畫)。當計畫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。當計畫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。
4. 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。

(八) 文件歸檔

悉依標準作業程序「8.1 文件檔案管理」辦理。

NCKUH IRB
 服務·效率·團隊·卓越

 http://nckuhirb.mcd.ncku.edu.tw/	國立成功大學醫學院附設醫院 人體研究倫理審查委員會 NCKUH Institutional Review Board	標準作業程序#6.3 SOP#6.3/1.19 Page 11 of 11
	6.3 臨床試驗嚴重不良事件及非預期 問題之監測與評估	核准日期： B140 2023/07/13 A140 2023/07/25

六、流程圖

項次	活動	職責
1	工作人員受理非預期問題及預期或非預期嚴重不良事件報告（確認通報類型、是否符合規定）	本會工作人員
	↓	
2	稽核組委員與專責藥師進行審查 （如有意見則發出審查意見表給計畫主持人）	稽核組 專責藥師 本會工作人員
	↓	
3	提審查會議及討論/核備	本會委員 稽核組 本會工作人員
	↓	
4	通知計畫主持人	本會工作人員
	↓	
5	資料保存與建檔	本會工作人員

七、參考資料

- ICH GCP E6(R2) 2016
- 藥品優良臨床試驗作業指引 109.09.22 公告
- 嚴重藥物不良反應通報辦法 93.08.31 公告
- 藥品優良臨床試驗作業準則 109.08.28 修正
- 醫療器材優良臨床試驗管理辦法 110.04.09 公告
- 人體研究法 108.01.02 修正
- 人體研究倫理審查委員會組織及運作管理辦法 107.05.07 修正
- 人體試驗管理辦法 105.04.14 修正

NCKUH IRB
 服務·效率·團隊·卓越