 長庚醫療財團法人 CHANG GUNG MEDICAL FOUNDATION	人體試驗倫理委員會	編號	019
	Chang Gung Medical Foundation Institutional Review Board	版本	11.0
標準作業程序	嚴重不良事件暨安全性報告及非預期問題通報 標準作業程序	日期	2023/11/01
第 17 次修訂	Review procedure of SAE, Safety Reports and Unanticipated problems	頁數	Page 1 of 21

1. 目的

為使任何經本人體試驗倫理委員會(以下簡稱為本會)核准的試驗，發生嚴重不良事件暨安全性報告及非預期問題時之通報流程與審查等作業有所遵循，以保護受試者安全。

2. 依據

依據「人體研究法」、「醫療器材管理法」、「藥品優良臨床試驗準則」、「人體試驗管理辦法」及「人體研究暨受試者保護作業管理辦法」辦理。

3. 適用範圍

適用於由試驗主持人、資料與安全監測委員會(DSMB)、試驗委託者、實地稽核監測者、本會或其他執行機構所提報的嚴重不良事件(Serious Adverse Event，以下簡稱 SAE)、安全性報告及非預期問題報告之通報與檢視評估。

4. 職責

4.1 審查委員於 5 個工作天內完成線上審查程序。

4.2 本會秘書處行政人員負責受理通報案件及處理相關資料，完成行政審查後，彙總主席或醫療執秘專業審查意見，並將審查結果通知主持人。


5. 名詞定義

(1) **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間不以具有因果關係為必要。

(2) **嚴重不良事件(SAE)**：受試者參加試驗後，所發生之不良情況。此項不良情況與試驗藥品間不以具有因果關係為必要，其後果符合嚴重藥物不良反應通報辦法第四條之：一、死亡。二、危及生命。三、造成永久性殘疾(藥品)/暫時或永久性失能(器材)/永久性身心障礙(技術)。四、胎/嬰兒先天性畸形。五、導致病人住院或延長病人住院時間。六、其他可能導致永久性傷害需做處置者。

(3) **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。

(4) **未預期之嚴重藥物不良反應(SUSAR)**：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，應具有合理之相關性，其後果符合嚴重藥物不良反應通報辦法第四條之：一、死亡。二、危及生命。三、造成永久性殘疾。四、胎/嬰兒先天性畸形。五、導致病人住院或延長病人住院時間。六、其他可能導致永久性傷害需做處置者。而未預期定義為此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。上述藥品資訊文件，若在未核准藥品，可附主持人手冊(Investigator's

 長庚醫療財團法人 CHANG GUNG MEDICAL FOUNDATION	人體試驗倫理委員會	編號	019
	Chang Gung Medical Foundation Institutional Review Board	版本	11.0
標準作業程序 第 17 次修訂	嚴重不良事件暨安全性報告及非預期問題通報 標準作業程序	日期	2023/11/01
	Review procedure of SAE, Safety Reports and Unanticipated problems	頁數	Page 2 of 21

Brochure ; IB)；已核准藥品則可附仿單或包裝盒內附之說明書。

(5)非預期問題(UP)：指發生非預期且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或提高其風險之問題或事件。

(6)院內/院外：院內係指本會所核准試驗且於本院所收錄之受試者；院外係指本會所核准試驗屬多中心研究，非本院(國內他院)所收錄之受試者。

6. 細則

6.1 應檢附資料

- (1)臨床試驗嚴重不良事件及非預期問題說明表(院內)，或臨床試驗非預期事件說明表(院外)。
- (2)衛生福利部通報收件證明、衛生福利部藥物不良反應通報表/醫療器材不良反應通報表/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或 CIMOS FORM、藥品臨床試驗死亡通報案件之後續處理追蹤表。
- (3)最新版本之主持人手冊中有關『最新藥品安全性資料』及『藥理作用報告』(不相關/不太可能相關之案件視委員審查要求須附)
- (4)其他詳細書面資料(視委員審查要求須檢附，如病歷之病程記錄影本、個案報告表等)。

6.2 通報原則與時效

(1)通報原則：


A.本院受試者：

a.衛生福利部列管之人體試驗案：

- i.新藥品：非預期且與藥品相關之案件。
- ii.新醫療器材：所有 SAE(包括：預期相關、預期不相關、非預期相關、非預期不相關)。
- iii.新醫療技術(含新醫療技術合併新醫療器材)：包括預期或非預期，相關之案件。預期相關即包括死亡案件、非死亡案件之其他嚴重不良事件，如危及生命、永久性身心障礙、受試者之胎兒或新生兒先天性畸形、需住院或延長住院之併發症及其他可能導致永久性傷害之併發症等。

b.非法定人體試驗案：

- i.已上市藥品：非預期且與藥品相關之案件。
- ii.已上市醫療器材：所有 SAE。

 長庚醫療財團法人 CHANG GUNG MEDICAL FOUNDATION	人體試驗倫理委員會	編號	019
	Chang Gung Medical Foundation Institutional Review Board	版本	11.0
標準作業程序 第 17 次修訂	嚴重不良事件暨安全性報告及非預期問題通報 標準作業程序	日期	2023/11/01
	Review procedure of SAE, Safety Reports and Unanticipated problems	頁數	Page 3 of 21

		預期		非預期	
		相關	不相關	相關	不相關
法定人體試驗案	新藥品			√	
	新醫療器材	√	√	√	√
	新醫療技術 (含新醫療技術合併新醫療器材)	√		√	
體非 試法 驗定 案人	已上市藥品			√	
	已上市醫療器材	√	√	√	√
註：嚴重不良事件(SAE)包括：①死亡。②危及生命。③造成永久性殘疾(藥品)/暫時或永久性失能(器材)/永久性身心障礙(技術)。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。 √：表示須通報。					


※試驗期間發生需通報之 SAE，主持人除通報至衛生福利部外，應一併報 IRB，IRB 審查後轉知執行院區作為後續監督管理。

B. 資料安全監測委員會 (Data safety monitoring board, DSMB) 報告或其他安全性監測組織提出積極建議事項，該事項影響受試者權益或受試者參與意願，則以非預期問題進行通報。

C. 年度安全性報告(例如：國內外 SUSAR Listing 之季報、年報等)，請併同最近一次期中報告或結案報告檢送，且應附上安全性報告之中文摘要或英文摘要。若有積極性建議者，請以非預期問題方式通報本會。

D. 執行任何類型計畫，發生下列非預期問題：

- a. 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。
- b. 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。
- 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. 其他有關研究可能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改變。
- g. 當受試者在納入研究後成為受刑人，主持人得知後應通報本會及試驗委託者。

 長庚醫療財團法人 CHANG GUNG MEDICAL FOUNDATION	人體試驗倫理委員會	編號	019
	Chang Gung Medical Foundation Institutional Review Board	版本	11.0
標準作業程序 第 17 次修訂	嚴重不良事件暨安全性報告及非預期問題通報 標準作業程序	日期	2023/11/01
	Review procedure of SAE, Safety Reports and Unanticipated problems	頁數	Page 4 of 21

(2) 通報時效

A. 本院受試者：

a. 嚴重不良事件：受試者發生任何嚴重不良事件，試驗主持人應立即通知試驗委託者，並盡快提供詳細資料。

藥品：

i. 試驗主持人於得知本院受試者發生死亡或危急生命之情況，並符合前項通報原則之嚴重不良事件後 7 個日曆天內，將相關資料函送本會及衛生福利部，並於 15 個日曆天內檢具詳細調查資料。

ii. 試驗主持人於得知本院受試者發生死亡及危急生命以外之情況，並符合前項通報原則之嚴重不良事件後 15 個日曆天內，將相關資料函送本會及衛生福利部，並檢具詳細調查資料。

醫療器材與醫療技術：

得知事實後七日內為之，並於十五日內檢具詳細調查資料，報中央主管機關及本會備查。

b. 非預期問題：涉及本院受試者或是本院受試者發生非預期問題，試驗主持人及試驗贊助廠商獲知非預期問題後，應於獲知後 15 個日曆天內檢附其相關通報資料通報本會（請通報院內非預期問題）。

B. 國內他院或國外受試者：

非預期問題：主持人及試驗贊助廠商獲知院外(包含國內他院或國外)非預期問題後，應於獲知後 30 個日曆天內檢附其相關通報資料通報本會。

(3) 通報負責人

嚴重不良事件及非預期問題之通報由試驗主持人親自為之，試驗委託者得主動協助整理相關資料以便通報相關單位。當研究計畫經費來源為美國衛生福利部(DHHS)時，試驗主持人需同步通報美國受試者保護辦公室(OHRP)。


6.3 審查程序之進行

(1) 行政審查：秘書處行政人員於收件時核對通報內容與文件完整性，並確認應通報衛生福利部之人體試驗案之嚴重不良事件主持人已通報衛生福利部，若文件有所缺漏需通知主持人於期限內完成補件。

(2) 專業審查：

嚴重不良事件及非預期問題通報，完成行政審查後，轉主席或醫療執行秘書，主席或醫療執行秘書得審查或視需要指派該案原審委員或其他相關專業背景委員審查。秘書處行政人員需彙總原審委員或其他相關專業背景委員意見及建議呈報醫療執行秘書，確認是否需補充審查意見。

(3) 主席或醫療執行秘書依案件情況裁示由委員協助審查者，秘書處行政人員備妥相關文件提報委員審查，委員於 7 個工作天內完成審查，審查意見由秘書


 長庚醫療財團法人 CHANG GUNG MEDICAL FOUNDATION	人體試驗倫理委員會	編號	019
	Chang Gung Medical Foundation Institutional Review Board	版本	11.0
標準作業程序	嚴重不良事件暨安全性報告及非預期問題通報 標準作業程序	日期	2023/11/01
第 17 次修訂		Review procedure of SAE, Safety Reports and Unanticipated problems	頁數

處行政人員轉知試驗主持人，試驗主持人於 10 個工作天內回覆本會。

- (4) 委員依主持人回覆文件進行審查，審查結果得為同意備查、書面說明後再議、實地審查後再議、會議審查。同意備查案件呈報委員會主席核准後，書面通知主持人審核結果為通過備查；說明後再議案件請試驗主持人於 10 個工作天內逐條回覆、補件，再請委員審查；實地審查後再議案件則依實地稽核標準作業程序辦理；會議審查案件則以該案件之原審查委員會為排定原則，另依案件情況，得經主席裁示後做調整，後續審理依會議決議進行。
- (5) 如有延遲通報或涉及受試者安全性議題之情形，本會得視情節輕重對試驗主持人處或試驗執行狀況以下列之處置，並通知試驗執行機構院長、醫研部及臨床試驗中心：
- A. 再教育：要求主持人於期限內接受臨床試驗訓練課程再教育，並須檢送參加證明影本至本會。針對重複發生延遲通報之主持人：新增管制措施如下：①當年度延遲通報二次以上之主持人，需完成 IRB 線上學習-基礎課程（內含 SAE 通報課程），並檢附訓練證明備查。②當年度延遲通報三次以上之主持人，轉請執行院區列入稽核案件。
 - B. 暫停試驗
 - C. 終止試驗
 - D. 停止新案申請：a. 未依衛生福利部或會議決議中止/終止試驗，b. 嚴重藥品不良反應未通報全國藥物不良反應通報中心者或本會，發生上述情事之一者，將從重議處，停止審理自通知日起之新臨床試驗申請案兩年；其他案件視情節輕重，經會議討論決議停止審理自書面通知日起之新申請案期間三個月至二年。
 - E. 行政懲處：依決議轉送院方相關委員會進行行政懲處。
 - F. 當有可能影響受試者繼續參與研究意願的資訊時，需修訂受試者同意書，並重新取得正在參與試驗的受試者再同意。
 - G. 修訂試驗計畫書。
 - H. 提供曾參與研究的受試者額外的資訊。
 - I. 修改追蹤審查的頻率。
 - J. 監測研究。
 - K. 監測知情同意過程。
 - L. 轉介到其他單位，如法務、受試者保護辦公室、生物安全委員會、輻射防護委員會。

6.4 通知審查結果

- (1) 經審查後為同意備查之案件，以線上系統將案件審查結果呈送主席核簽，主席核簽後即通知試驗主持人、執行機構醫研部、試驗執行機構院長及案件聯

 長庚醫療財團法人 CHANG GUNG MEDICAL FOUNDATION	人體試驗倫理委員會	編號	019
	Chang Gung Medical Foundation Institutional Review Board	版本	11.0
標準作業程序 第 17 次修訂	嚴重不良事件暨安全性報告及非預期問題通報 標準作業程序	日期	2023/11/01
	Review procedure of SAE, Safety Reports and Unanticipated problems	頁數	Page 6 of 21

絡人，並副知共/協同主持人、臨床試驗中心、院區管理部、臨床試驗藥局。

(2)如為本院非預期且判定相關之危及生命或死亡案件以及非預期問題，由主席或醫療執秘審查後判定有需要通知相關 IRB 時，由秘書處行政人員通知廠商提供該試驗之國內其他執行機構，並由秘書處行政人員通知相關 IRB。

7. 秘書處會議負責人每月彙總未預期之嚴重藥品不良反應(SUSAR)及非預期問題，提報至最近一次會議討論。
8. 如本會有發現臨床試驗發生嚴重不良事件及非預期問題，試驗主持人未依規定通報本會之處理機制如下：
 - (1)由秘書處行政人員通知試驗主持人，依本院嚴重不良事件通報原則 7 個日曆天內補通報，並需繳交後續改善措施報告，轉醫療執秘審查。
 - (2)試驗主持人若於 7 個日曆天內未補通報及繳交後續改善措施報告，由秘書處行政人員再次通知試驗主持人，7 個日曆天內若仍未繳交，提報 IRB 會議討論懲處，於會議記錄呈准後通知試驗主持人。
9. 主持人於收到嚴重不良事件及非預期問題審查意見彙總後，逾期 3 個月未回覆者，視同未完成追蹤審查，將由系統管制主持人不得申請新案，除主持人有展延回覆日期之必要性者，得申請展延回覆。

10. 附件

- 10.1 附件一，AF01-019/11.0 院內嚴重不良事件及非預期問題審查流程圖
- 10.2 附件二，AF02-019/11.0 院內臨床試驗嚴重不良事件及非預期問題說明表
- 10.3 附件三，AF03-019/11.0 院外臨床試驗非預期事件說明表
- 10.4 附件四，AF04-019/11.0 嚴重不良事件及非預期問題審查表
- 10.5 附件五，AF05-019/11.0 嚴重不良事件及非預期問題呈核表
- 10.6 附件六，AF06-019/11.0 臨床試驗嚴重不良事件及非預期問題審查通知

主席：