



高雄醫學大學附設中和紀念醫院

文件名稱：嚴重不良事件及未預期問題之監測與通報

撰寫單位： 人體試驗審查委員會	文件編號： KMUH/IRB/SOP/03.03	頁次：頁 1 / 8 版次：2024.00
公告日期：	最近修訂日期：2024/03/07	最近審閱日期：2024/03/07

1. 目的

為提供所有經人委會核准的人體試驗，在試驗執行及追蹤期間，發生不良事件(Adverse Event, AE)、嚴重不良事件(Serious Adverse Event, SAE)與未預期事件(Unanticipated Problems, UP)時之監測及通報依據。試驗過程中有時發生非預期性之風險,可能影響到風險/效益比率之相關資訊應該正確地通報，以確保受試者之權益。計畫主持人或試驗委託者必須在事件發生後依規定時限通報至人委會，未預期事件亦需於追蹤審查報告(含期中及期末報告)內說明。

2. 適用範圍

本標準作業程序適用於所有本院核准之人體試驗，包含由計畫主持人(PI)、資料與安全監測委員會(Data & Safety Monitor Board, DSMB)、試驗委託者(Sponsor)、實地安全監測者(Monitor)、委員會委員(Members)或其他相關團體(如 CRO 等)所提報之不良事件(含嚴重不良反應)。臨床試驗之嚴重不良事件歸納為三大類：(1)本院之嚴重不良事件 (2)他院(國內、國外)之嚴重不良事件 (3)國外定期安全性報告。

3. 名詞定義

3.1 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/醫材間不一定具有因果關係。

3.2 藥品不良反應(Adverse drug reaction, ADR)：

3.2.1 新藥品/醫材或新的使用途徑在臨床試驗中，特別是治療劑量過去未產生毒性及非預期之反應時，此項反應與試驗藥品間，應具有合理之因果關係，且此因果關係無法被排除。

3.2.2 關於已上市藥品，主要為此藥品產生毒性及非預期之反應，此反應係發生於一般常使用於人體以預防、診斷或治療疾病或調整生理功能之劑量。

3.3 嚴重不良事件(Serious Adverse Event, SAE)：因試驗致發生包括

3.3.1 死亡：如病人死亡被認為係不良事件之直接結果。



高雄醫學大學附設中和紀念醫院

文件名稱：嚴重不良事件及未預期問題之監測與通報

撰寫單位： 人體試驗審查委員會	文件編號： KMUH/IRB/SOP/03.03	頁次：頁 2 / 8 版次：2024.00
公告日期：	最近修訂日期：2024/03/07	最近審閱日期：2024/03/07

- 3.3.2 危及生命：如病人於發生不良事件時有死亡危險，或如繼續使用試驗產品可能造成病人死亡。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。
- 3.3.3 造成永久性殘疾：如不良事件對病人身體功能/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。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。
- 3.3.4 胎嬰兒先天性畸型：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 造成女性罹患子宮頸癌、thalidomide 造成胎兒畸形。
- 3.3.5 導致病人住院或延長病人住院期間：如因不良事件發生導致病人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。
- 3.3.6 其他可能導致永久性傷害之併發症。
- 3.4 預期藥物不良反應(Expected ADR)：指根據計畫書/主持人手冊/藥品仿單/受試者同意書等資料上，有紀錄之藥物不良反應。
- 3.5 非預期藥物不良反應(Unexpected ADR)：指計畫書/主持人手冊/藥品仿單/受試者同意書資料上，無紀錄之藥物不良反應，屬非預期發生。
- 3.6 非預期嚴重藥品不良反應(Suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR)：為一種藥物使用後發生之不良且非預期之反應，此反應未曾於藥品訊息上記載（如：藥品臨床試驗主持人手冊；或上市藥品特性摘要不一致等），或是可預期嚴重藥品不良反應「發生頻率」或「嚴重程度」超過預期。判定未預期嚴重不良反應(SUSAR)的三大要素：
- 3.6.1 因果相關性(Causality)：基於證據、或是可能的因果關係(Reasonable Possibility)，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，即稱之為不良反應(Adverse reaction)。若無證據懷疑因果關係，只能判定為不良事件(Adverse event, AE)。



高雄醫學大學附設中和紀念醫院

文件名稱：嚴重不良事件及未預期問題之監測與通報

撰寫單位： 人體試驗審查委員會	文件編號： KMUH/IRB/SOP/03.03	頁次：頁 3 / 8 版次：2024.00
公告日期：	最近修訂日期：2024/03/07	最近審閱日期：2024/03/07

3.6.2 嚴重性(Seriousness)：係指死亡、危及生命、造成永久性殘疾、胎嬰兒先天性畸形、導致病人住院或延長病人住院時間、或其他可能導致永久性傷害需做處置等情形者，視為嚴重不良反應。

3.6.3 非預期性(Unexpected)：係指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。注意：若其它同類藥有此 ADR 證據而該品並無記載其中，仍需視為非預期。

3.7 CIOMS form：由Council for International Organizations of Medical Sciences 組織訂定國際間通報SAE之標準通用格式。

3.8 查驗登記新藥(IND)：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，並取得上市核准。

3.9 非預期事件(Unanticipated Problem, UP)符合以下3個條件：

3.9.1 非預期(Unexpected)：未記載於計畫書/受試者同意書/主持人手冊(Investigator Brochure)/藥品仿單(Product Monograph)之不良反應的事件或發生率嚴重性超過預期之情形則稱為未預期

3.9.2 可能相關(Possible)

3.9.3 對受試者及其他研究人員之傷害（身體、心理、經濟及社會層次）超過已知的風險。

4.作業內容

4.1流程

程序	權責
院內嚴重不良事件及非預期問題通報	計畫主持人與計畫相關人員
行政審查	行政人員
審查	執行秘書/審查專家
審查會議決議	主任委員/委員
核定	主任委員



高雄醫學大學附設中和紀念醫院

文件名稱：嚴重不良事件及未預期問題之監測與通報

撰寫單位： 人體試驗審查委員會	文件編號： KMUH/IRB/SOP/03.03	頁次：頁 4 / 8 版次：2024.00
公告日期：	最近修訂日期：2024/03/07	最近審閱日期：2024/03/07

通知/存查	行政人員
-------	------

4.2 職責

4.2.1 計畫主持人：通報 SAE/ SUSAR/ UP。

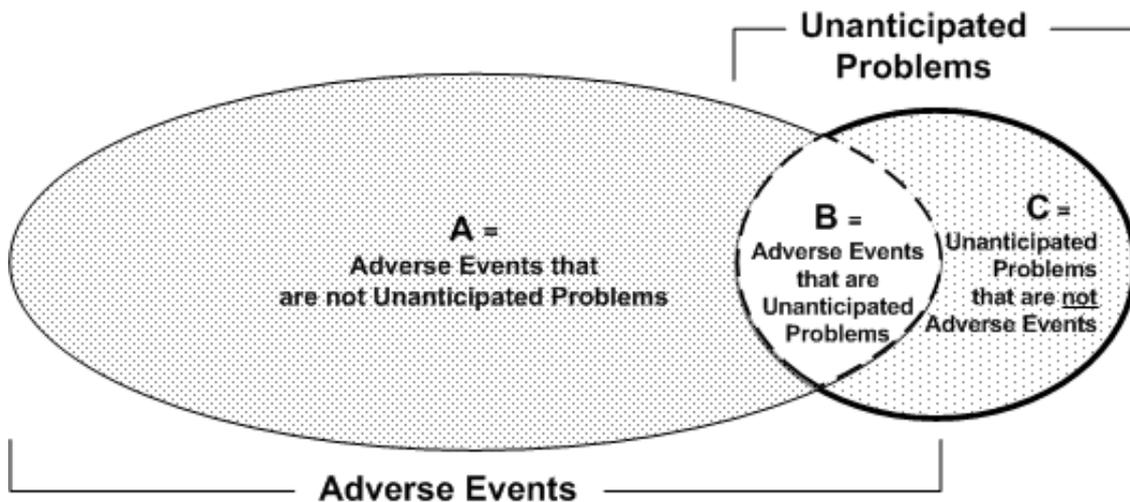
4.2.2 執行秘書/審查專家：進行風險與利益評估，針對超過微小風險極可能影響受試者安全之事件提交於審查會議審查。

4.2.3 行政人員：行政審查通報文件之完整性。將審查委員會核定結果彙整通知計畫主持人。

4.2.4 主任委員：核定嚴重不良事件審查結果，必要時裁示是否召開臨時會議。

4.3 細則

4.3.1 計畫主持人判斷是否符合通報範圍：根據美國 OHRP 關於 UP 之通報及審查指引，以下圖 B (AE 且為 UP)及 C (UP 但非 AE)範圍之事件，需以 UP 通報 IRB，A 範圍為 AE 但非 UP，不用以 UP 通報 IRB。



Under 45 CFR part 46: Do not report A, Do report (B+C)

4.3.2 院內事件通報方式：計畫主持人經由 PTMS 系統進行通報，未於 PTMS 系統登錄之案件，繳交電子檔。

4.3.3 院內事件如符合醫院規範之病安事件，研究團隊需同時依規定通報病人安全事件。

4.3.4 通報時效性 (SAE/UP/ SUSAR)



高雄醫學大學附設中和紀念醫院

文件名稱：嚴重不良事件及未預期問題之監測與通報

撰寫單位： 人體試驗審查委員會	文件編號： KMUH/IRB/SOP/03.03	頁次：頁 5 / 8 版次：2024.00
公告日期：	最近修訂日期：2024/03/07	最近審閱日期：2024/03/07

4.3.4.1 未預期嚴重藥品不良反應 (SUSAR) 通報：試驗主持人應立即通報試驗委託者及本會；試驗委託者應於獲知日(第 0 天)起 7 日內通報主管機關，並於 15 日內提供詳細書面資料。

4.3.4.2 未預期嚴重藥品不良反應 (SUSAR) 外之 SAE 及 UP：

A. 死亡或危及生命案件：試驗主持人應立即通知試驗委託者；試驗委託者應於獲知日(第 0 天)起 7 日內通報本會及主管機關，並於 15 日內提供詳細書面資料。

B. 死亡或危及生命以外案件：試驗主持人應立即通知試驗委託者；獲知日(第 0 天)起 15 日內通報本會及主管機關並提供詳細書面資料

4.3.4.3 若未在規定期限內進行通報(SAE/UP/SUSAR)，需通報試驗偏差事件 (PTMS 系統送件)。

4.3.5 審查

4.3.5.1 送交審查的文件包括：

A. 檢附最新核准版本之主持人手冊、計畫書、受試者同意書。

B. 計畫主持人填寫之嚴重不良事件及非預期問題通報表。

C. 事件發生前後說明。

D. 其他計畫主持人認定需要提交之必要文件。

4.3.5.2 行政人員確認文件齊備後，於 2 工作日內將所有通報文件資料送交執行秘書/審查專家，執行秘書/審查專家於 5 工作日內完成填寫審查意見於嚴重不良事件及非預期問題審查表。使用 PTMS 線上系統進行審查者，則以線上系統之審查介面審查。審查結果得為「存查」、「提審查會議討論」。

4.3.5.3 若執行秘書/審查專家建議主任委員召開緊急會議討論時，則依據 SOP 召開緊急會議。

4.3.6 決議/存查



高雄醫學大學附設中和紀念醫院

文件名稱：嚴重不良事件及未預期問題之監測與通報

撰寫單位： 人體試驗審查委員會	文件編號： KMUH/IRB/SOP/03.03	頁次：頁 6/8 版次：2024.00
公告日期：	最近修訂日期：2024/03/07	最近審閱日期：2024/03/07

4.3.6.1 本院發生之嚴重不良事件及事故，經審查專家判定為 UP、SUSAR 或可能具有因果關係(Naranjo score ≥ 5)者，列入審查委員會討論並決議，其他嚴重不良事件予以備查。

4.3.6.2 經委員充分討論後，委員會得依據多數人意見採行下列多項處置：

- A. 要求主持人提供進一步資訊。
- B. 暫停試驗。
- C. 終止試驗。
- D. 當有可能影響受試者繼續參與研究意願的資訊時，需通知已加入研究的受試者。
- E. 提供曾參與研究的受試者額外的資訊。
- F. 修訂計畫書並入會審查。
- G. 修訂受試者同意書並入會審查，且須重新取得正在參與試驗的受試者同意。
- H. 監測知情同意過程。
- I. 監測研究。
- J. 修改持續審查的頻率。
- K. 轉介到其他機構。
- L. 同意核備。
- M. 其他可能需要的受試者保護措施。

4.3.7 若人委會決議存查，應記錄試驗准予繼續執行。

4.3.8 行政人員於會議後 10 工作日以 PTMS 系統送出結案通知給計畫主持人，並將會議記錄上呈臨床研究受試者保護中心。

4.4 院外/國外發生之嚴重不良事件：試驗委託者依據嚴重不良事件通報原則，並向人委會及計畫主持人通報，登錄於PTMS系統備查。

4.5 行政人員每月將嚴重不良事件、未預期嚴重藥品不良反應(SUSAR)及未預期事件(UP)審查結果彙整至各審查會決議，並每季彙整相關資料及審查會決議依要求送至臨床研究



高雄醫學大學附設中和紀念醫院

文件名稱：嚴重不良事件及未預期問題之監測與通報

撰寫單位： 人體試驗審查委員會	文件編號： KMUH/IRB/SOP/03.03	頁次：頁 7 / 8 版次：2024.00
公告日期：	最近修訂日期：2024/03/07	最近審閱日期：2024/03/07

受試者保護中心、醫品室備查。

4.6 行政人員將相關文件歸檔，所有文件須保存至該臨床試驗案結案後至少二年。

5. 參考文件

5.1 人體研究法 (2019年1月)

5.2 人體試驗管理辦法(2016年4月)

5.3 醫療器材優良臨床試驗作業規範 (2021年4月)

5.4 藥品優良臨床試驗作業準則 (2020年8月)

5.5 International Conference on Harmonization, Guidance on Good Clinical Practice (ICH GCP) January 1996

5.6 嚴重藥物不良反應通報辦法(2004年8月)

5.7 醫療器材嚴重不良事件通報辦法 (2021年4月)

6. 附件

6.1 附件一(KMUH/IRB/ SOP /03.03.A)嚴重不良事件通報原則

6.2 附件二(KMUH/IRB/ SOP /03.03.B) 未預期問題通報原則

6.3 附件三(KMUH/IRB/ SOP /03.03.C) 嚴重不良事件及未預期事件登錄檔

6.4 附件四(KMUH/IRB/ SOP /03.03.D) 嚴重不良事件及非預期問題通報表(PTMS線上表單)

6.5 附件五(KMUH/IRB/ SOP /03.03.E) 臨床研究案件審查重點注意事項檢核表 (PTMS線上表單)

7. 修訂紀錄

版本	修訂日期	公告日期	執行日期	修訂原因
11.1	2018/10/26	2018/11/1	2018/12/1	依 AAHRPP 評鑑意見修訂。
2019.0	2019/4/25	2019/5/20	2019/5/20	1. 增加通報院內病安事件規範於 5.3.3，並於附件四(嚴重不良事件及未預期事件登錄檔)，增加是否



高雄醫學大學附設中和紀念醫院

文件名稱：嚴重不良事件及未預期問題之監測與通報

撰寫單位： 人體試驗審查委員會	文件編號： KMUH/IRB/SOP/03.03	頁次：頁 8 / 8 版次：2024.00
公告日期：	最近修訂日期：2024/03/07	最近審閱日期：2024/03/07

				<p>曾進行病安通報之欄位，提醒團隊如符合院內病安通報條件，應同時作院內的病人安全通報修改5.3.4通報時效性文字說明，使人員更易於閱讀及理解(不影響原意)。</p> <p>2. 修訂5.3.7會議決議後通知：以PTMS系統通知計畫主持人(不另發紙本通知單)，以會議記錄呈報院方。</p> <p>3. 取消附件7臨床試驗計畫嚴重不良事件審查決議通知(以PTMS系統通知)。</p> <p>4. 版面其名詞小修訂(不影響原意)。</p>
2020.00	2020/10/28	2020/12/31	2021/1/18	更新參考文件最新法規。
2021.00	2021/3/23	2021/5/7	2021/5/24	依據現況修訂。
2022.00	2022/5/3	2022/7/1	2022/7/1	<p>1.更新參考文件最新法規。</p> <p>2.新增延遲通報處理原則。</p>
2023.00	2023/7/18	2023/9/1	2023/9/1	<p>定期檢視標準作業程序。</p> <p>1.依現況修訂文字及「嚴重不良事件及未預期事件登錄檔」。</p> <p>2.刪除「臨床試驗嚴重不良事件通報回函」。</p>



高雄醫學大學附設中和紀念醫院

文件名稱：嚴重不良事件及未預期問題之監測與通報

撰寫單位： 人體試驗審查委員會	文件編號： KMUH/IRB/SOP/03.03	頁次：頁 9 / 8 版次：2024.00
公告日期：	最近修訂日期：2024/03/07	最近審閱日期：2024/03/07

2024.00	2024/03/07	2024/04/11	2024/05/01	1.參照 ISO 修訂格式。 2.修訂「嚴重不良事件及未預期事件登錄檔」。
---------	------------	------------	------------	--