

研究者自行發起研究案之 嚴重不良事件通報實務

Practical Reporting of Serious Adverse Events in Investigator-Initiated Studies

文 / 陳玉夏¹、徐偉勛²、盧彥伸²、劉俊人³
臺大醫院¹醫學研究部、²腫瘤醫學部、³內科部

壹、前言

「研究者自行發起研究案」(Investigator-Initiated Trials, IIT) 於醫學進步的過程中扮演了至關重要的角色。不同於由廠商主導的臨床試驗，研究者自行發起研究多由臨床醫療人員於臨床發現尚未解決的問題而自發啟動。當研究者決定發起研究時，其身分在執行面為負責受試者之主持人 (Principal Investigator, PI)，同時亦承擔了傳統上由廠商扮演的委託者 (Sponsor) 角色，故此「雙重身分」意味著主持人須負責研究/試驗的品質與安全性監測。

於在臨床試驗的環節中，「嚴重不良事件」(Serious Adverse Event, SAE) 之通報是最需具時效性的工作。嚴重不良事件不僅關乎單一受試者的安全，更是評估整個試驗的重要指標之一。因此，本文將說明研究者自行發起研究案院內嚴重不良事件之通報方針。

一、嚴重不良事件定義

不良事件於「藥品優良臨床試驗作業準則」中將其定義為：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[1]。

「藥品嚴重不良反應通報辦法」[2]及「醫療器材優良臨床試驗管理辦法」[3]中，將嚴重不良事件之項目明訂為受試者於研究過程中發生下列情事之一：

- (一) 死亡。
- (二) 危及生命。
- (三) 暫時或永久性失能/殘疾。
- (四) 受試者之胎兒或嬰兒先天性畸形。
- (五) 需住院或延長住院。
- (六) 其他可能導致永久性傷害之併發症。

二、 嚴重不良事件通報重要性

本院研究倫理委員會之「嚴重不良事件及非預期問題報告之評估」[4]辦法中載明：研究倫理委員會應確認研究人員對於嚴重不良事件及非預期問題之相關政策及通報程序皆已瞭解，同時主要職責為檢視及找出嚴重不良事件及非預期問題中，隱含對受試者的危險或其他倫理問題；而委員會應適時提供相關解決方案。

三、 嚴重不良事件通報範圍

以下將針對藥品、醫療器材及新醫療技術進行分述其需通報研究倫理委員會之範圍。

- (一) 藥品：試驗計畫於本院研究倫理委員會核准後並進行收案
 - (1) 若為新藥試驗，其受試者無論發生是否預期或相不相關之嚴重不良事件均需通報研究倫理委員會，但預期性之住院不在此限。
 - (2) 若非新藥試驗，其受試者發生未預期且判定相關之嚴重藥品不良反應需進行通報。
- (二) 醫療器材：計畫於本院研究倫理委員會核准後並進行收案，其受試者發生嚴重不良事件，及可能導致嚴重醫療器材不良反應之醫療器材缺失時需進行通報研究倫理委員會。
- (三) 新醫療技術：依據「人體試驗管理辦法」第十二條範圍，受試者於人體試驗施行期間發生上述六項嚴重不良事件之情事時需進行通報。

嚴重不良事件通報規範中，將其嚴重不良事件區分類為「預期」發生或「未預期」發生。同時，再將上述分類針對其試驗之類別（如藥品、醫療器材、新醫療技術等）再進一步判斷其嚴重不良事件是否與試驗類別有相關或不相關。針對不同類別，通報

範圍亦有不同之規範，台大醫院研究倫理委員會對於研究者發起試驗將其通報規定彙整於下表一。

試驗類別		相關及預性	相關		不相關	
			預期	非預期	預期	非預期
藥品	新藥		✓	✓	✓	✓
	非新藥			✓		
醫療器材	指對受試者所為有關醫療器材安全或效能之系統性研究		✓	✓	✓	✓
新醫療技術			✓	✓	✓	✓

註：打勾 ✓ 表示其嚴重不良事件須進行通報

表一 台大醫院研究倫理委員會各類型研究通報範圍彙整表

四、嚴重不良事件通報時效

依據主管機關於不同類型研究之通報規範，於獲知日特定日期內需進行第一次通報，同時須依照規範日期繳交詳細書面資料(各類型案件通報時效如表二)。

- (一) 研究者自行發起且屬新藥、醫療器材及新醫療技術之計畫：計畫主持人應於得知事實後一個工作日內通報，並在獲知日起十五日內提供詳細書面資料。
- (二) 研究者自行發起但非新藥、非醫療器材及非新醫療技術之計畫：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研究倫理委員會，並於獲知日起十五日內提供詳細書面資料；死亡或危及生命以外事件應於獲知日起十五日內通報研究倫理委員會，並提供詳細書面資料。
- (三) 通報事項若屬需通報本國衛生主管機關之嚴重不良事件，或可能導致嚴重醫療器材不良反應之醫療器材缺失及非預期問題，由計畫主持人於獲知日起七日內線上通報全國藥品不良反應通報中心或衛生福利部醫事司。

(四) 屬衛生福利部管轄之人體試驗終止後，若受試者發生與臨床試驗有關之嚴重不良反應，應於獲知日起七日內由計畫主持人通報研究倫理委員會，並通報中央主管機關。

研究類型	通報時效
研究者自行發起，且屬新藥、醫療器材及新醫療技術試驗	得知事實後 1 個工作日內為之，並於 15 日內檢具詳細調查資料
研究者自行發起但非新藥之藥品試驗、非醫療器材試驗、及非新醫療技術臨床試驗	醫療器材計畫為 7 日內為之，其他為得知死亡、危及生命事實後 7 日內為之，其他嚴重不良事件為 15 天內為之
屬衛生福利部管轄之人體試驗終止後，受試者發生與臨床試驗有關之嚴重不良反應	獲知日起七日內由計畫主持人通報研究倫理委員會，並通報中央主管機關。

表二 台大醫院研究倫理委員會各類型研究通報時效彙整表

以上內容僅針對台大醫院對於「研究者自行發起研究案」所發生之嚴重不良事件通報進行說明，研究倫理委員會亦針對有試驗委託者之案件，於「台大醫院研究倫理委員會嚴重不良事件及非預期問題通報須知」[5]中，清楚說明各類型案件通報範圍與通報時效。

貳、常見嚴重不良反應通報問題

嚴重不良事件通報須符合其範圍及時效，另外判斷是否屬嚴重不良事件亦為研究人員常見之困境。下列提出針對研究者自行發起案件之嚴重不良事件通報可能遇到之相關問題，供研究者執行試驗時注意及參考：

(一) 不符合通報時效：研究團隊容易因不瞭解通報時間，而發生延誤通報之情形。部分受試者於假日發生嚴重不良事件，雖立即告知研究團隊，但因研究團隊無法於假日進行通報，若此時該受試者參與之研究為「研究者自行發起且屬新藥、醫療器材及新醫療技術之計畫」，計畫主持人應於得知事

實後一個工作日內通報，若研究團隊未於假期結束後立即通報時，則易造成通報延遲之情形。

(二) 應通報但未進行通報：若研究團隊對於嚴重不良事件定義不瞭解，或研究團隊成員對於該事件沒有一致的看法，則可能發生應通報但未進行通報之情形。呈上述情形，若事件發生當下未進行通報，後續該事件認定為嚴重不良事件須進行通報時，則可能已超過通報時效。

(三) 通報資料繳交相關問題：已通報之事件，未於規範之時效內繳交詳細書面資料，因此造成通報程序不完整。

參、結語

嚴重不良事件之監測與通報不單為遵循法規要求，更是維護受試者安全的重要機制。對於新藥/醫療器材或新醫療技術試驗中，許多潛在副作用尚未明朗，落實嚴重不良事件通報能協助研究者早期偵測「未預期」的嚴重反應，避免更多受試者暴露於風險之中。因此，研究者應秉持誠實與嚴謹的態度進行嚴重不良事件安全性追蹤與通報。

參考文獻

1. 衛生福利部：藥品優良臨床試驗作業準則。全國法規資料庫。
2. 衛生福利部：藥品嚴重不良反應通報辦法。全國法規資料庫。
3. 衛生福利部：醫療器材優良臨床試驗管理辦法。全國法規資料庫。
4. 國立臺灣大學醫學院附設醫院研究倫理委員會：嚴重不良事件及非預期問題報告之評估作業程序書。