

文件名稱	嚴重不良事件及非預期問題報告之評估			權責單位	研究倫理委員會行政中心	頁碼/總頁數	1/13
文件編號	01010-2-000017	版次	14	修制訂日期		2021/7/2	
				檢視日期		2021/9/24	

一、目的

此標準作業流程主要目的，在於提供所有經由研究倫理委員會所核准的試驗/研究在進行時，發生嚴重不良事件及非預期問題，以及計畫完成後發生嚴重晚發性不良事件時之指引。

二、範圍

此標準作業流程適用於由計畫主持人、資料與安全監測委員會、試驗委託者、實地安全監測者、研究倫理委員會委員或其他相關團體所提報的嚴重不良事件及非預期問題報告之檢視評估。

三、職責

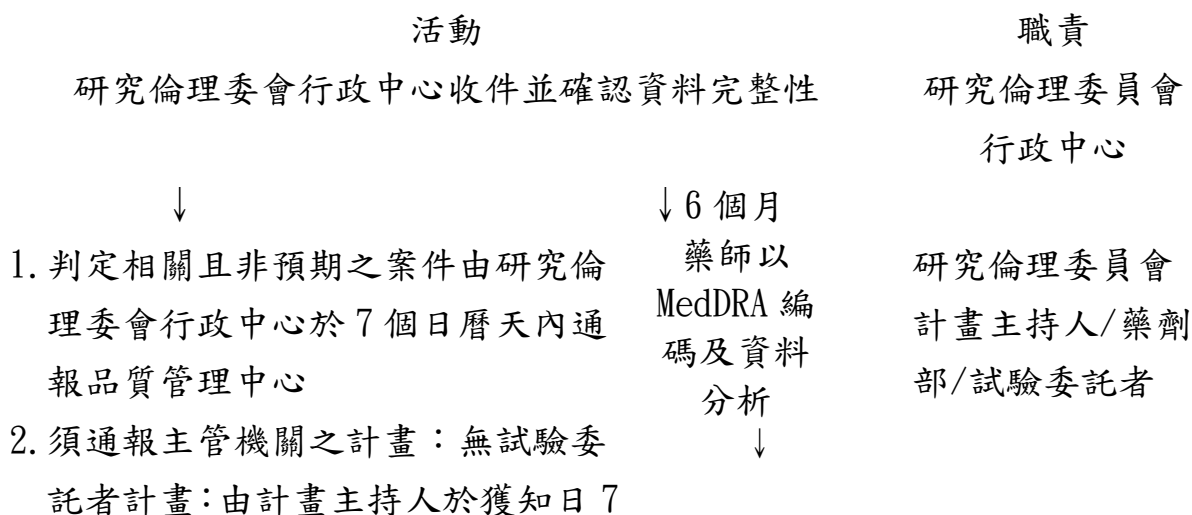
研究倫理委員會之主要職責在於檢視及找出嚴重不良事件及非預期問題中，隱含對受試者的危險，或其他倫理問題。此外，委員會應於適當情況下提供解決方案。

研究倫理委員會也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。

四、流程圖

嚴重不良事件及非預期問題之通報及審查
本院發生事件之審查及他院發生事件之審查

(一) 本院發生之初始通報案件



文件名稱	嚴重不良事件及非預期問題報告之評估			權責單位	研究倫理委員會行政中心	頁碼/總頁數	2/13
文件編號	01010-2-000017	版次	14	修制訂日期		2021/7/2	
				檢視日期		2021/9/24	

個日曆天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；有試驗委託者計畫：由委託廠商自行通報



1 位專家及 1 位委員審閱，判斷通報事件是否為涉及造成受試者或其他人風險的非預期問題決定處理方針

審查專家/委員



建議
通過

建議
修正
內容

建議
不通過

研究倫理委員會



研究倫理委員會會議討論

提研究倫理委員會會議
報備



決議除同意核備外，書面通知審查結果

研究倫理委員會
行政中心



定期彙整通報資料予品質管理中心、臨床研究受試者保護中心及藥劑部

研究倫理委員會
行政中心

(二) 本院發生之追蹤通報案件

活動

職責

研究倫理委會行政中心收件並確認資料完整性

研究倫理委員會行

文件名稱	嚴重不良事件及非預期問題報告之評估			權責單位	研究倫理委員會行政中心	頁碼/總頁數	3/13
文件編號	01010-2-000017	版次	14	修制訂日期		2021/7/2	
				檢視日期		2021/9/24	

政中心

↓

須通報主管機關之計畫：無試驗委託者計畫：由計畫主持人於獲知日起7個日曆天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；有試驗委託者計畫：由委託廠商自行通報

計畫主持人/試驗委託廠商

↓

1位委員審閱(以原審委員為原則)，判斷通報事件是否為涉及造成受試者或其他人風險的非預期問題決定處理方針

審查委員

↓

↓	↓	↓
建議通過	建議修正	建議不通過 (提會討論)

↓

提研究倫理委員會會議報備

↓

視原審委員判定是否需要送請原審專家審查
研究倫理委員會會議討論

審查委員/專家
研究倫理委員會

↓

決議除同意核備外，書面通知審查結果

研究倫理委員會行政中心

(三) 他院發生

活動

研究倫理委會行政中心收件

職責

研究倫理委員會行政中心

文件名稱	嚴重不良事件及非預期問題報告之評估			權責單位	研究倫理委員會行政中心	頁碼/總頁數	4/13
文件編號	01010-2-000017	版次	14	修制訂日期		2021/7/2	
				檢視日期		2021/9/24	



確認資料完整性

研究倫理委員會行政中心



研究倫理委員會會議報備

研究倫理委員會

五、細則

(一) 主持人須通報之事件或問題內容及時間，依計畫及事件性質分別如下：

1. 執行藥品**臨床試驗**計畫：有試驗委託者之藥品計畫及無試驗委託者之非新藥計畫，計畫主持人或試驗委託者獲知本院受試者發生**非預期之死亡或危及生命之嚴重藥品不良反應**，應於獲知日起七日內由計畫主持人通報研究倫理委員會；上述以外之**非預期嚴重藥品不良反應**，應於獲知日起十五日內通報研究倫理委員會。但若試驗計畫書或其他文件明確排除者，不在此限。無試驗委託者之新藥品計畫，本院受試者發生嚴重不良事件，無論其是否預期或相不相關，均應由計畫主持人於獲知日起一個工作天內通報研究倫理委員會，並於十五日內檢具詳細調查資料通報研究倫理委員會，但預期性之住院不在此限。
2. 執行**醫療器材臨床試驗計畫(指對受試者所為有關醫療器材安全或效能之系統性研究)**：有試驗委託者計畫，計畫主持人或試驗委託者獲知本院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，應於獲知日起七日內由計畫主持人通報研究倫理委員會，並於十五日內檢具詳細調查資料。無試驗委託者計畫，計畫主持人獲知本院受試者發生嚴重不良事件(無論其是否預期或相不相關)及可能導致嚴重醫療器材不良反應之醫療器材缺失，均應由計畫主持人於獲知日起一個工作天內通報研究倫理委員會，並於十五日內檢具詳細調查資料通報研究倫理委員會，但預期性之住院不在此限。
3. 執行**新醫療技術**計畫：計畫主持人或試驗委託者獲知本院受試者發生**嚴重不良事件**，應於獲知日起一個工作天內由計畫主持人通報研究倫理委員會，並於十五日內檢具詳細調查資料送研究倫理委員會。

文件名稱	嚴重不良事件及非預期問題報告之評估			權責單位	研究倫理委員會行政中心	頁碼/總頁數	5/13
文件編號	01010-2-000017	版次	14	修制訂日期		2021/7/2	
				檢視日期		2021/9/24	

4. 執行任何類型計畫：發生下列應通報事件或問題，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；其他應於獲知日起十五日內通報研究倫理委員會：

- (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，於研究倫理委員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臨床試驗執行之新資訊。
- (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) 當受試者在納入研究後成為受拘禁人，主持人得知後應通報研究倫理委員會及試驗委託者。
- (8) 不良事件之發生頻率或嚴重程度顯有異常。
- (9) 根據計畫書或試驗委託者要求必須即時通報之任何事件。
- (10) 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。
- (11) 發生單一或經常為少量的嚴重非預期事件，此事件一般和使用藥品不相關，但在受試族群中也不常見(例如肌腱斷裂、進行性多灶性腦白質病) A single occurrence, or more often a small number of occurrences, of a serious, unexpected event that is not commonly associated with drug exposure, but uncommon in the study population (e.g., tendon rupture, progressive multifocal leukoencephalopathy).

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。屬衛生福利部管轄之人體試驗終止後，受試

文件名稱	嚴重不良事件及非預期問題報告之評估			權責單位	研究倫理委員會行政中心	頁碼/總頁數	6/13
文件編號	01010-2-000017	版次	14	修制訂日期		2021/7/2	
				檢視日期		2021/9/24	

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。

通報事項若屬非預期、相關及涉及造成受試者或他人更大傷害風險，即屬非預期問題，嚴重不良事件及非預期問題亦需於持續審查報告內說明。通報事項若屬需通報本國衛生主管機關之嚴重不良事件、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，無試驗委託者計畫由計畫主持人於獲知日起7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，行政中心於收件時將確認計畫主持人是否完成前述通報；有試驗委託者計畫由委託廠商自行通報。

註：本項內提及之日數，若未明訂為工作天者，均指日曆天。

(二)於本院發生之事件的通報文件與處理流程

1. 受理臨床試驗/研究嚴重不良事件及非預期問題通報

(1) 計畫主持人應就不良事件進行評估是否需通報，若為符合(一)所述本院要求須通報事項，主持人應向研究倫理委員會通報，並依法規規定及計畫性質提交嚴重不良事件及非預期問題通報表(AF-033)、送件核對單(AF-068) /線上系統案件依據嚴重不良事件及非預期問題報告案送審文件列表、衛生福利部臨床試驗不良反應通報回條及相關病歷影本/病歷摘要。若為藥品臨床試驗發生需通報衛生福利部之死亡個案，需附藥品臨床試驗死亡通報案件之後續處理追蹤表(AF-110)。若通報事項非本會規範之應通報事項，得由研究倫理委員會行政中心於線上系統說明理由後退回申請案；若非使用線上系統之申請案件，研究倫理委員會行政中心得述明退件理由後，退回書面申請文件，並影印申請表及退件理由存檔備查。前述退件案件若計畫主持人有必須通報之理由，得另提出說明文件，本會將受理通報。

(2) 研究倫理委員會行政中心收件及確認資料完整性後，經計畫主持人判定相關且非預期之案件由研究倫理委員會行政中心於7日內通報品質管理中心。另收到屬需通報本國衛生主管機關之嚴重不良事件及非預

文件名稱	嚴重不良事件及非預期問題報告之評估			權責單位	研究倫理委員會行政中心	頁碼/總頁數	7/13
文件編號	01010-2-000017	版次	14	修制訂日期		2021/7/2	
				檢視日期		2021/9/24	

期問題通報後，對於無試驗委託者計畫，確認及追蹤計畫主持人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

- (3) 初始通報案件於1個工作天內送由主任委員或副主任委員指派1位專家及1位委員審閱(AF-005 指定審查專家表)，但若可依以下原則分派審查專家及委員，則不須再送指定：專家方面由原審專家審查、委員方面藥品類計畫由藥師委員審查、醫療器材類計畫由醫工背景委員審查、新醫療技術類計畫由原審醫師委員審查。前述追蹤通報案件原則由原初始通報之原審委員審查，行政中心將通報所有文件資料送指定之專家/委員審查，審查委員/專家在7個工作天內依臨床試驗案件審查重點注意事項檢核表(嚴重不良事件及非預期問題通報)(AF-117) 判斷通報事件是否為涉及造成受試者或其他人風險的非預期問題並給予審查意見(審查意見表, AF-006)。使用線上系統進行審查，則以線上系統之審查介面審查。審查建議得為「建議通過」、「建議修正」或「提研究倫理委員會議討論」。
- (4) 行政中心於收到審查委員審查意見後進行彙整，若屬初始通報案件，意見若為「建議通過」，則逕提研究倫理委員會會議討論；意見若為「建議修正」，則通知計畫主持人審查意見，並待回覆後提交研究倫理委員會會議討論；意見若為「建議不通過」，則通知計畫主持人審查意見，並待回覆後提交研究倫理委員會會議討論(會議步驟見SOP01010-2-000018)。若屬追蹤通報案件，意見若為「建議通過」，則逕提研究倫理委員會會議核備；意見若為「建議修正」，則通知計畫主持人審查意見，並待回覆後送原審委員複審，若無意見則提交研究倫理委員會會議核備；意見若為「建議不通過」，則視原審委員判定是否需要送請原案之專家審查，並於審查後通知計畫主持人審查意見，並待回覆後提交研究倫理委員會會議討論(會議步驟見SOP01010-2-000018)。當嚴重不良事件及非預期問題通報案排入會議議程，將該案文件送交所有委員(包含替代委員)審查。

文件名稱	嚴重不良事件及非預期問題報告之評估			權責單位	研究倫理委員會行政中心	頁碼/總頁數	8/13
文件編號	01010-2-000017	版次	14	修制訂日期		2021/7/2	
				檢視日期		2021/9/24	

註：本項內提及之日數，若未明訂為工作天者，均指日曆天。

2. 研究倫理委員會會議

(1) 審查、討論及決定應採取何種行動

- a. 經檢閱文件及審查報告，主席主持討論。
- b. 充分討論後，委員會須依據多數人意見考量是否進行以下決議：
 - (a) 要求主持人提供進一步資訊。
 - (b) 暫停試驗(此項決議程序請參照 SOP01010-2-28)。
 - (c) 終止試驗(此項決議程序請參照 SOP01010-2-28)。
 - (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。

除上述考量之處置外，委員會得依據多數人意見決議：

 - (e) 修訂試驗計畫書。
 - (f) 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) 提供曾參與研究的受試者額外的資訊。
 - (h) 修改持續審查的頻率。
 - (i) 監測研究。
 - (j) 監測知情同意過程。
 - (k) 轉介到其他機構。
 - (l) 同意核備
 - (m) 其他適當措施。

(2) 決定應採取何種行動

- a. 研究倫理委員會行政中心應通知依決議計畫主持人應進行之行動。
- b. 若研究倫理委員會決定不採取行動，應記錄決定，試驗准予繼續執行。

(3) 會議決議通知

- A. 研究倫理委員會行政中心應將會議決議陳報主委核定，簽名並註明日期。

文件名稱	嚴重不良事件及非預期問題報告之評估			權責單位	研究倫理委員會行政中心	頁碼/總頁數	9/13
文件編號	01010-2-000017	版次	14	修制訂日期		2021/7/2	
				檢視日期		2021/9/24	

- b. 若屬非預期問題且對受試者或其他人造成風險，會議決議除核備外，研究倫理委員會行政中心於7個工作天內正式以書面通知計畫主持人、醫學研究部臨床試驗中心(若屬系統性問題)、臨床研究受試者保護中心、品質管理中心、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(若屬須呈報衛生福利部計畫)。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事件，須於14個工作天內將會議決議通報衛生福利部。當計畫須遵循美國衛生福利部(Department of Health & Human Services, DHHS)、美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)的規範，經本會審查決議須通報上述機構者，皆須分別於決議後7個工作天內向上述相關單位通報^註。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。其他不是屬非預期問題之通報案件，會議決議除核備外，研究倫理委員會行政中心於7個工作天內通知計畫主持人、醫學研究部臨床試驗中心(若屬系統性問題)、試驗委託者(若有)、院外參與之試驗單位(若需要時)。
- c. 前述若屬依據人體研究法第十七條規範須通報事項，須依衛生福利部之「審查會依人體研究法第十七條第二項、第三項規定通報衛生福利部事件表」填報；若通報對象屬美國 DHHS、FDA，報告需含以下內容：事件性質、本會調查發現、本會採取之決議、決議之原因及持續調查或行動措施之計畫。報告由執行秘書或主任委員指派之委員撰寫，經主任委員及受試者保護中心主任核定後進行通報。
- d. 寄發通知文件並記錄寄送日期。
3. 定期通報相關單位
- (1) 研究倫理委員會行政中心每3個月將通報事件及審查結果彙整通報品質管理中心。

文件名稱	嚴重不良事件及非預期問題報告之評估			權責單位	研究倫理委員會行政中心	頁碼/總頁數	10/13
文件編號	01010-2-000017	版次	14	修制訂日期		2021/7/2	
				檢視日期		2021/9/24	

(2) 研究倫理委員會行政中心將會議決議判定為「非預期且相關」之藥品嚴重不良事件及非預期問題案件，於會議後彙整通報藥劑部及臨床研究受試者保護中心。藥劑部將研究倫理委員會行政中心建檔資料中的藥物不良反應以 MedDRA 編碼，統計分析後提報研究倫理委員會會議討論或報備。原則上每半年提報一次，若有特殊情況，則提最近一次會議討論或報備。

(三)於他院發生之事件的通報文件與處理流程

1. 受理臨床試驗嚴重不良反應通報：計畫主持人應向本院研究倫理委員會行政中心通報國內他院及國外發生非預期且判定相關之嚴重不良反應或問題(AF-032 多中心臨床試驗安全性通報表)。
2. 行政中心將登錄於資料庫後提交研究倫理委員會會議報備(01010-2-000018)。

(四)文件的歸檔

儲存原始及修正後之完整文件及其他相關文件。於他院發生之事件的通報文件以線上系統電子檔案存檔。

六、名詞解釋

不良事件：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。

嚴重不良事件：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。
- 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。

藥品不良反應：使用藥品後所發生之有害且未預期之反應。此項反

文件名稱	嚴重不良事件及非預期問題報告之評估			權責單位	研究倫理委員會行政中心	頁碼/總頁數	11/13
文件編號	01010-2-000017	版次	14	修制訂日期		2021/7/2	
				檢視日期		2021/9/24	

應與試驗藥品間，應具有合理之因果關係。

嚴重不良反應：

因試驗致發生下列嚴重不良反應者，如：

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。

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。

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。

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 造成女性罹患子宮頸癌；thalidomide 造成胎兒畸形。

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。

非預期藥物不良反應：

此藥品不良反應未曾於藥品資料文件(計畫書/主持人手冊/藥品仿單/受試者同意書)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。

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

文件名稱	嚴重不良事件及非預期問題報告之評估			權責單位	研究倫理委員會行政中心	頁碼/總頁數	12/13
文件編號	01010-2-000017	版次	14	修制訂日期		2021/7/2	
				檢視日期		2021/9/24	

(Unanticipated 產生更嚴重的傷害之問題或事件。
Problems, UP)

人體研究法第 審查會對其審查通過之研究計畫，於計畫執行期間，每年至
十七條 少應查核一次。

審查會發現研究計畫有下列情事之一者，得令其中止並限期改善，或終止其研究，並應通報研究機構及中央目的事業主管機關：

- 一、未依規定經審查會通過，自行變更研究計畫內容。
- 二、顯有影響研究對象權益或安全之事實。
- 三、不良事件之發生頻率或嚴重程度顯有異常。
- 四、有事實足認研究計畫已無必要。
- 五、發生其他影響研究風險與利益評估之情事。

研究計畫完成後，有下列情形之一者，審查會應進行調查，並通報研究機構及中央目的事業主管機關：

- 一、嚴重晚發性不良事件。
- 二、有違反法規或計畫內容之情事。
- 三、嚴重影響研究對象權益之情事。

七、參考文獻

(一) World Health Organization, Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, 2000.

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

(三) 人體研究法

(四) 藥品優良臨床試驗準則

註：當計畫須遵循美國衛生福利部(DHHS)規範時，通報單位為美國受試者保護辦公室(OHRP)。當計畫不需遵循美國衛生福利部(Department of Health & Human Services, DHHS)規範時則不須通報美國受試者保護辦公室

文件名稱	嚴重不良事件及非預期問題報告之評估			權責單位	研究倫理委員會行政中心	頁碼/ 總頁數	13/13
文件編號	01010-2-000017	版次	14	修制訂日期		2021/7/2	
				檢視日期		2021/9/24	

(OHRP)；當計畫不需遵循美國食品藥物管理局(FDA)規範時，則不須通報美國食品藥物管理局(FDA)。