

JIRB Joint Institutional
Review Board
聯合人體試驗委員會

c/o Taipei Veterans General Hospital, VAC
No.201, Sec 2, Shih-pai Road, Taipei, Taiwan 11217 ROC
Tel : 886-2-28737133 Fax : 886-2-28737136
E-mail : jirb@jirb.org.tw
財團法人醫學研究倫理基金會

台北市石牌路2段201號
台北榮民總醫院教學研究部三樓
Tel : 886-2-28737133 Fax : 886-2-28737136
E-mail : jirb@jirb.org.tw

聯合人體試驗委員會 函

412

台中縣大里市東榮路483號

受文者：財團法人仁愛綜合醫院

發文日期：2008年10月16日

發文字號：聯人函字第20080873號

聯絡人：張翠芬

主旨：檢送本會「未預期問題」通報說明如附件，敬請卓參。

說明：參考美國 OHRP、FDA 公告的規範，修訂本會原嚴重不良事件的通報範圍。

正本：各院人體試驗委員會

副本：聯合人體試驗委員會

聯合人體試驗委員會

主任委員

謝燦堂

本會組織與執行皆符合 ICH-GCP
The Joint Institutional Review Board performs its functions according to written
operating procedures and complies with GCP and with the applicable regulatory requirements.

2008年10月21日
1222 2008-10-21

應向人體試驗委員會通報未預期問題，不是通報嚴重不良事件
聯合人體試驗委員會
郭英調

臨床試驗(clinical trial)是用來確定新治療方法是否有效最重要的方法。也是在新藥發展過程中，最重要的一個步驟。人體試驗委員會(Human subject committee)或稱為倫理委員會(Ethics committee, EC)或單位審查會(Institutional review board, IRB)，就是為確認醫學研究是否符合倫理原則所設立的單位。人體試驗委員會的功能，是為了保障受試者權益，因此常收到各種臨床試驗進行中所發生的不良事件報告。但因人體試驗委員會的人力有限，不像衛生主管機關有龐大人力可詳細分析消化這些資料，但為要保障受試者權益，又不能不管。美國政府負責受試者保護的 OHRP(Office for Human Research Protection) 於 2007 年一月公布之 Guidance (Guidance on Reviewing and Reporting Unanticipated Problems Involving Risks to Subjects or Others and Adverse Events) <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/AdvEvtGuid.htm> 提供解決這個問題的方法。FDA draft guidance <http://www.fda.gov/CbER/gdlns/advreport.pdf> 也有相同內容。

GCP

「藥品優良臨床試驗準則(GCP)」為臨床試驗設計、執行、記錄與報告之倫理與科學品質的國際標準。但不管是衛生署公告之版本，或是國際醫藥法規協會所制訂之 ICH-GCP 中，對於向人體試驗委員會的通報要求，僅要通報未預期、和藥物相關之嚴重不良事件，而不是所有之嚴重不良事件 (ICH 5.17; 國內 GCP 第 106 條)。因此過去許多人將所有的嚴重不良事件都通報給人體試驗委員會的做法，並非是 GCP 中所規定的要求。

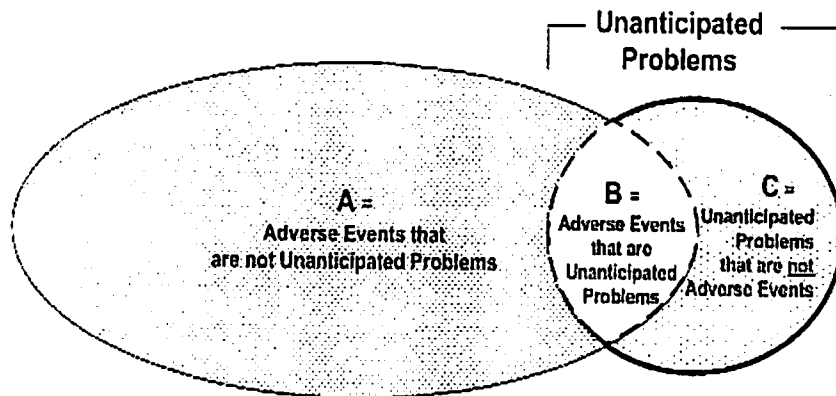
未預期問題

應向人體試驗委員會通報的未預期問題 Unanticipated Problems (UP)，必須符合三項條件（缺一不可）。此事件是非預期 (unexpected)、與研究或試驗用藥相關或可能相關、並產生更嚴重的傷害。

非預期是指此事件不管是本質、嚴重程度或發生頻率，凡是不在計畫書相關文件中提到或不屬受試驗族群的特徵者，皆是非預期。相關是指此事件是因參加研究才會發生的。產生更嚴重的傷害指比起先前已知的狀況，對受試者的身體、心理、經濟、社會等方面產生更嚴重的傷害。

GCP 中對不良事件(Adverse event; AE)的定義是：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(GCP 第 3 條第 14 款)。因此未預期問題，和所熟悉的不良事件並不相同。



Under 45 CFR part 46: Do not report A; Report B and C.

OHRP 提供的圖片，說明絕大多數發生在人體試驗的不良反應事件 (AE)，都不是未預期的問題(A 部分)。僅有小比例的不良事件是預期之外的問題(B 部分)。未預期問題包括非不良反應的其他事件、經驗和結果(C 部分)。需向人體試驗委員會通報的，是 B 和 C 部分。

是否要通報人體試驗委員會

臨床試驗中當發生事件時，考慮是否要向人體試驗委員會通報有三個問題。若答案都是肯定的才需向人體試驗委員會通報。這三個問題是：

1. 是不是未預期的不良事件？
2. 不良事件是不是和參與研究相關或可能相關？
3. 是否此不良事件表示，研究讓受試者或其他人，面臨比以前已知的更大風險？

1. 是不是未預期？

若此不良事件在計畫書或主持人手冊中直接或間接提及，就是預期的不良事件。都未描述過的，才是未預期的不良事件。例如病患發生肝臟壞死，以前不知道此藥會產生有肝臟問題，就是未預期。又如癌症化學治療後，病患白血球過低的時間較長，發生各種感染，甚至死亡，皆是預期事件。

2. 是否和研究相關？

不良事件的發生來源有三類，分別是研究本身、受試者原有的疾病或狀況、及和以上兩者無關的其他原因。此不良事件至少要部份是由研究本身造成的不良事件，才能判定為相關或可能相關。單純由受試者原

有的疾病狀況，或由和研究無關的其他原因，所造成的不良事件，是不相關的。

如癌症病患參加新的化學治療的研究，發生白血球過低的時間較長，各種感染，甚至死亡，皆是和研究相關的不良事件。又若癌症病患同時有糖尿病，發生低血糖時，有可能是新的化學治療藥和降血糖藥交互作用所造成，是和研究相關的不良事件。

癌症病患病情惡化死亡，是和疾病相關，但和研究無關的嚴重不良事件。癌症病患因車禍死亡，是和疾病無關，也和研究無關的嚴重不良事件。

3. 是否風險更大？

不良事件若符合嚴重不良事件(Serious Adverse Event; SAE)的條件者，皆是讓受試者面臨比以前已知的更大風險。若有其他對受試者的身體、心理、經濟、社會等方面產生比已知程度更嚴重的傷害，如超過預期的心理反應等，便符合此項。

主持人的通報責任

研究團隊因直接照顧受試者，是最早知道受試者狀況的人員，因此研究主持人有通報的責任。研究主持人要通報贊助者任何可能由藥物造成的不良事件。要通報人體試驗委員會所有和受試者或其他人之風險有關的未預期問題。

通報時限

未預期問題若符合嚴重不良事件(Serious Adverse Event; SAE)的條件者，需依嚴重不良事件的通報時限在一週內通報。其他的未預期問題 OHRP 規定主持人在知道後，需在兩週內通報給人體試驗委員會。

外部不良事件

對多中心合作研究而言，該研究人員所在單位，發生的不良事件為內部不良事件 internal adverse event。非該研究人員所在單位，發生的不良事件為外部不良事件 external adverse event。由於外部不良事件大多資訊過少，不足以判斷是否符合未預期問題的條件，故不需通報給人體試驗委員會。除非該外部不良事件之資訊足以判斷符合未預期問題的三項條件，才需通報給人體試驗委員會。

人體試驗委員會收到通報後可能的決定

人體試驗委員會收到通報後，應開會討論。可能作以下的決議：

- 依研究團隊已進行減低受試者風險的做法修改計畫書。
- 修改納入或排除條件，以減輕新發現的風險。
- 修改知情同意書，包括說明新的風險。
- 提供額外的風險訊息給以前加入的受試者。
- 加作額外的程序，用以監測計畫的進行。
- 暫停招收新的受試者。
- 中止研究，含目前進行中的受試者。