

衛生福利部食品藥物管理署 函

地址：11561 臺北市南港區昆陽街161-2
號

聯絡人：黃寶瑩

聯絡電話：02-27877452

傳真：02-3322-9527

電子信箱：m01156@fda.gov.tw

受文者：台灣藥物臨床研究協會

發文日期：中華民國109年11月4日

發文字號：FDA藥字第1091411235號

速別：普通件

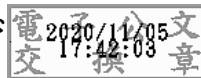
密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：有關預告「臨床安全性資料管理：加速通報的定義與標準
(Clinical Safety Data Management: Definitions and
Standards for Expedited Reporting)」(草案)一案，請
至本署網站 (<http://www.fda.gov.tw/>) 之「公告資訊」
網頁下載。惠請轉知所屬會員及相關單位，對內容如有意
見或相關建議者，請自發文日起30日內陳述意見或洽詢承
辦窗口。

正本：中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中華民國學名藥協會、台灣臨床研究倫
理審查學會、中華民國西藥代理商商業同業公會、台北市西藥代理商商業同業公會、
臺灣製藥工業同業公會、中華民國製藥發展協會、台灣研發型生技新藥發展協
會、中華民國開發性製藥研究協會、台灣藥品行銷暨管理協會、台灣藥物臨床研
究協會、台灣醫院協會

副本：財團法人醫藥品查驗中心



臨床安全性資料管理：

加速通報的定義與標準

**(Clinical Safety Data Management: Definitions
and Standards for Expedited Reporting)**

(草案)

衛生福利部食品藥物管理署

中華民國 109 年 11 月

序

我國藥政主管機關及醫藥品查驗中心自 2008 年起積極參與國際醫藥法規協和會 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 簡稱 ICH)各項活動，至今已超過 10 年，除出席大會、派員參與 20 餘專家工作組共同訂定全球藥品技術指引，並舉辦相關訓練協助國內藥品產業落實執行 ICH 相關規範，我國於 2016 年 2 月 3 日以 TFDA 名義成為觀察員，並於 2018 年 6 月 7 日獲准成為藥政法規單位會員，不僅是我國近年致力於建構國際化藥品法規之重大成果，亦係我國藥品符合國際標準之最佳例證。

為確保藥品於臨床開發過程中收集重要臨床安全性資料，具有一致性的定義及執行步驟，並符合藥品優良臨床試驗作業指引 (Good Clinical Practice, GCP)之標準，國際醫藥法規協和會於 1994 年公布 ICH Harmonised Tripartite Guideline Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A，並建議其主管機關會員實施。

現行國內臨床試驗安全性通報作業，為確保受試者權益，規範於藥品優良臨床試驗作業準則，該準則第 106 條及 109 條規定，與 ICH E2A 通報標準 (未預期且嚴重之不良反應)及通報時限 (七日內及十五日內)一致。因食品藥物管理署於 2018 年正式成為 ICH 會員，且 ICH E2A 對於用詞定義、通報作業、通報資料等有細部說明，為落實國際協和之藥品臨床試驗管理規範一致，將 ICH E2A 中譯並公告，作為我國藥品臨床試驗安全性資料通報之作業原則，以利外界瞭解通報程序，並協助業者對於藥品研發階段執行試驗時對於臨床安全資料管理有所依循。本指引為 ICH E2A 中譯，文義如與 ICH 公告之英文有歧異，概以 ICH 版本為準。

ICH E2A 沿革

ICH 指引 (Guideline)，依據性質分為四大類：品質 (Quality)、安全 (Safety)、療效 (Efficacy)，以及複合領域 (Multidisciplinary)，由來自各團體之專業領域專家代表組成專家工作小組 (Expert Working Group, EWG)，藉由電話會議及一年兩次之面對面會議，進行編撰及修訂。ICH 指引的制定非一蹴可及，須經歷五個步驟 (Steps)，分別為-Step 1/建立共識 (Consensus building)、Step 2a /確認技術文件之共識 (Confirmation of Consensus on the Technical Document)、Step 2b /法規會員對指引草案的採納 (Adoption of draft Guideline by Regulation Members)、Step 3 /意見徵詢及討論 (Regulatory consultation and discussion)、Step 4/指引採用 (Adoption of an ICH Harmonised Guideline):指引草案在工作組達成共識並經大會同意為正式版本、Step 5/施行 (Implementation)。而 ICH E2A 的草案及正式版本發佈日期如下，

初始編號	沿革	日期	編號 2005 年 11 月
E2A	指導委員會根據第 2 階段通過並發行，以供公眾諮詢。	1993 年 6 月 24 日	E2A

第 4 階段現行版

E2A	指導委員會根據第 4 階段通過，並建議 ICH 三方主管機關使用。	1994 年 10 月 27 日	E2A
-----	-----------------------------------	---------------------	-----

目錄

一、 前言-----	5
二、 臨床安全性經驗相關名詞與定義-----	5
(一) 基本用語-----	5
1、不良事件（或不良經驗）-----	5
2、藥品不良反應-----	6
3、未預期藥品不良反應-----	6
(二) 嚴重不良事件或藥品不良反應-----	6
(三) 藥品不良反應的預期性-----	7
三、 加速通報的標準-----	8
(一) 應通報的內容-----	8
1、未預期嚴重藥品不良反應之單一案件-----	8
2、其他觀察-----	8
(二) 通報時限-----	9
1、致命或危及生命的未預期藥品不良反應-----	9
2、所有其他嚴重的未預期藥品不良反應-----	9

3、通報的最低標準-----	9
(三) 通報方式-----	9
(四) 盲性治療案件的管理-----	10
(五) 其他議題-----	10
1、與活性對照組或安慰劑治療相關的反應-----	10
2、型態或用法多樣的產品-----	10
3、研究完成後的事件通報-----	11
(六) 知會試驗人員及倫理委員會/人體試驗委員會新的安全性資訊-	11
附件 1、藥品嚴重不良反應加速通報的關鍵資料項目-----	12

臨床安全性資料管理：加速通報的定義與標準

一、前言

臨床開發過程中重要的臨床安全性資料，國際間應協和收集方式以及必要時的行動。因此，協和的用詞與定義及執行步驟，方能確保藥品優良臨床試驗作業（Good Clinical Practice）標準的一致性。對於已上市藥品，國際醫學科學組織協會（CIOMS）第1與第2工作小組（CIOMS-I and CIOMS-II），已分別建置加速（警示）通報及定期安全性報告體系，是重要的先例與模式。但開發中的藥品，尤其是初期以及實際使用之前，會有某些特殊情況，且藥品在不同國家有不同的開發及/或上市階段。藥品尚處於試驗階段（第1、2或3期）的主管機關會關注其他地區已上市後所獲得的安全性資料。因此，務實且妥適之作法是將上市前及上市後的臨床安全通報之概念與施行互相關聯。此外，依藥品發展階段不同（開發階段或已上市），主管機關和藥品公司之臨床安全性的責任可能歸屬於內部不同的部門。

在臨床安全性資料管理的廣泛範疇中，下列二項議題有協和一致化的必要：

- （1）發展臨床重要安全性通報的標準定義與名詞
- （2）建立試驗（即：核准前）階段加速（快速）通報管理的適當機制。

本指導原則的各項規定必須配合ICH其他藥品優良臨床試驗作業之相關指引使用。

二、臨床安全性經驗相關名詞與定義

（一）基本用語

世界衛生組織國際藥物監測中心（WHO International Drug Monitoring Centre）（位於瑞典的烏普薩拉 Uppsala）的30餘間合作機構，已針對不良事件（或經驗）、不良反應及未預期不良反應的定義取得共識 [Edwards, I.R., et al, Harmonisation in Pharmacovigilance. Drug Safety 10(2): 93-102, 1994]，雖能適用臨床試驗，但配合核准前的開發中狀況，必須有適當修改。

以下是經世衛合作機構（WHO Collaborative Centre）參與後商定的定義：

1、不良事件（或不良經驗）Adverse Event (or Adverse Experience), AE

病人或臨床試驗受試者使用藥品後所發生之任何不良的醫療情況，其與治療之間不以具有因果關係為必要。

因此，不良事件(AE)可以是任何不良或非期望中的徵候(包含如異常的實驗室檢驗結果)、症狀或疾病，與使用藥品具時序相關性，但不考量是否與該藥品有關聯。

2、藥品不良反應 (Adverse Drug Reaction, ADR)

在核准前臨床經驗中使用新藥或其新用法，尤其是在治療劑量尚未建立時：

任何藥品劑量下的所有有害與非期望反應，都應視為藥品不良反應。

「對藥品的反應(response to a medicinal products)」一詞意指藥品和不良事件之間的因果關係至少存在合理的可能性，意即不能排除兩者之間的關係。

「世衛技術報告 498」(WHO Technical Report 498) [1972]針對已核准藥品之上市後藥品不良反應已有被廣泛接受的定義。內容如下：

在使用正常劑量於預防、診斷、治療疾病或改善生理功能時對藥品產生的有害與非期望中的反應。

「副作用」是過去廣泛使用的用語，通常用以指稱負面（不良）的影響，但也用於正面（有利）的影響。因此，「副作用」一詞已經被建議停止使用，更不應將其視為不良事件或不良反應的同義詞。

3、未預期藥品不良反應 (Unexpected Adverse Drug Reaction)

若不良反應的本質或嚴重程度與產品資訊文件（例：尚未核准的試驗藥品的試驗主持人手冊）所刊載內容不符時，即為未預期藥品不良反應。（參見三(三)）

(二)嚴重不良事件或藥品不良反應 (Serious Adverse Event or Adverse Drug Reaction)

在臨床試驗過程中可能會發生一些不良事件，而懷疑與藥品有關的不良事件（藥物不良反應）可能影響重大，甚至導致大幅改變藥品開發的方式（例如：改變劑量、適用對象、需要監測、使用同意書等），尤其是非常嚴重，甚至可能危及生命或功能的反應。發生這類反應時，須儘速向主管機關通報。

有鑑於此，此類反應須以特別的醫學或行政管理標準加以定義，依據反應性質（嚴重程度）或其所透露的重大與未預期的資訊，以決定是否須加速通報。

「嚴重/serious」與「強烈/severe」兩者意思不同，下列說明可以避免造成二者的混淆與誤解。

「強烈」描述的通常是某個事件的強度（強烈程度）（例如輕、中或重度的心肌梗塞），但事件本身的醫療重要性可能相對較小（例如：強烈頭痛），這與嚴重性不同。嚴重性通常是按照病人/事件的結果或採取之行動的標準，以判定是否會危及病人的生命或功能運作。判定通報主管機關的標準，是依據嚴重性而非強烈程度。

審視各種使用或討論中的法規與定義之後，下列定義應可涵蓋上述用詞的精神與含意：

嚴重不良事件（經驗）或反應是指在使用任何劑量下的藥品後出現下列不良的醫療情況：

- * 導致死亡
- * 危及生命(備註：定義「嚴重性」的「危及生命」，指的是病人可能於事件發生時即有死亡的風險，而非假設情況更加嚴峻時可能會導致死亡。)
- * 導致病人住院或延長病人住院時間
- * 造成永久性殘疾，或
- * 胎嬰兒先天性畸形

在其他情形中決定是否應加速通報時，必須針對該情形做出醫學與科學判斷，例如有些重要的醫學事件雖然不會立即危及生命、導致死亡或住院，卻可能對於病人造成傷害或必須介入處置以避免出現上述定義的後果，通常也應將其視為是嚴重的情形，例如，在急診室或居家進行加護治療的過敏性支氣管痙攣、無須住院的血液惡病質或痙攣，或產生藥品依賴或濫用。

(三)藥品不良反應的預期性 (Expectedness of an Adverse Drug Reaction)

加速通報的目的，是為了讓主管機關、試驗人員和其他相關人士掌握嚴重反應相關的最新重要資訊。此類通報一般都涵蓋之前未觀察或記錄到的事件，因此需要建立指引，以定義何謂「未預期」或「預期」事件（預期/未預期依據的是之前的觀察，而非依據藥品的藥理特性而做的預測）。

如二(一)3 定義中所述，若反應的本質或強烈程度與有關之來源文件不符，即屬於「未預期」不良反應。在研發過程中再發現有相同不良反應出現，但在來源文件修訂之前，仍應視為未預期而進行加速通報。

下列文件或情形可用以判斷不良事件/反應是否為可預期：

- 1、 國內未核准上市的藥品，以公司的試驗主持人手冊作為國內的來源文件。(參見三(六)與 ICH 試驗主持人手冊指導原則。)
- 2、 若通報內容為已知並記錄過的藥品嚴重不良反應，但其具體情形或強烈程度新增了重要的資訊，即屬未預期事件。例如：比試驗主持人手冊所描述更具體或強烈的事件，即屬於「未預期」事件。具體案例如 (a) 急性腎衰竭已列為藥品不良反應，但後續新增通報間質性腎炎，或 (b) 肝炎，但首次通報為猛爆性肝炎。

三、 加速通報的標準

(一)應通報的內容

1、 未預期嚴重藥品不良反應之單一案件

所有未預期且嚴重的藥品不良反應都是加速通報的對象，包含自發性來源通報之案件，或來自各種臨床或流行病學研究，但無須與其研究設計或目的相關。這項原則也適用於未直接向試驗委託者或製造商通報的案件(例如：於主管機關設立的藥物不良反應登錄系統或於學術發表中發現的案件)，因此通報時應註明來源(試驗、自發性通報或其他)。

預期的嚴重不良反應，一般無須加速通報。臨床研究計畫中任何與研究產品無關的嚴重事件，無論是否為預期反應，也都無須加速通報。同樣地，非嚴重的不良反應，無論是否可預期，通常也都無須加速通報。

試驗委託者或製造商從各種來源取得的未預期嚴重不良反應通報資料，若符合加速通報的最低標準，應以加速通報的形式提交相關主管機關。參見三(二)。

臨床研究計畫中的案件必須進行因果關係評估。所有由醫療人員或由試驗委託者判斷與藥品之間具有合理懷疑之因果關係的案件，皆屬藥品不良反應。以通報的目的而言，與上市藥品有關的不良事件通報(自發性通報)，通常都意味著其中存在著因果關係。

許多用詞和分級標準，可以用來描述藥品和事件之間的因果關係(歸因)程度，如確定、絕對、很可能、可能、也許有關或無關等，有時也以「似乎很合理的關係」、「懷疑有因果關係」、或「不能排除有因果關係」等語句，來描述肇因和結果，但目前國際間並無統一用語。「合理的因果關係」一般而言，指的是有些事實(證據)或論點提示了其中存在著因果關係。

2、 其他觀察

除了應通報「嚴重」不良事件或反應的單一案件之外，其他情況亦可能需要加速通報主管機關，且對每次的情況都應做出適當的醫學與科學判斷。一般而言，可能會實質影響藥品效益風險評估，或必須考慮改變藥品管理方式，或改變臨床研究計畫總體進行方式的資訊，皆屬於此範圍內，例如：

- (1) 對於「預期」的嚴重藥品不良反應，其發生機率增加到可判定為具重要的臨床意義。
- (2) 造成病人族群的重大危險，例如用於治療危及生命之疾病的藥品缺乏功效。
- (3) 新近完成的動物研究中新發現關於安全性的重大研究結果（例：致癌性）。

(二)通報時限

1、 致命或危及生命的未預期藥品不良反應

某些藥品不良反應具充分警訊而需要加速通報至該藥品未上市，或其適應症、製劑配方、適用族群尚未被核准的國家的主管機關，因為此類通報可能影響主管機關是否終止或限制臨床研究計畫之決定。臨床研究過程中若發生致命或危及生命的未預期藥物不良反應，必須更迅速通報，試驗委託者應於初獲知事件後盡速通報主管機關（例：透過電話、傳真或書面），不得晚於 7 個日曆天，再於後續 8 個日曆天內提交盡可能為完整的報告。報告必須評估該發現的重要性及意義，並包括說明過去使用相同或類似藥品的相關經驗。

2、 所有其他嚴重的未預期藥品不良反應

若發生非致命或危及生命之未預期嚴重不良反應，試驗委託者應盡速通報，通報時限自其獲知構成應通報要件時起不得逾 15 日曆天。

3、 通報的最低標準

通報案件的最終描述與評估所需的資料，可能無法於上述的時限內取得，但為了管理上的目的，只要符合下列最低標準，即須於規定的時間內提交初始報告：可識別的病人、有可疑的藥品、可識別的通報來源、可認定為嚴重且未預期的事件或結果，且臨床研究計畫的案件中有合理懷疑的因果關係。此外，應積極取得案件的追蹤資訊，並即時提交主管機關。

(三)通報方式

CIOMS-I 格式是已被廣泛接受用的不良事件加速通報標準格式，但無論使用的格式為何，

以列表或敘述的形式填入資料，重要的是必須能夠取得某些基本資訊/資料內容。附件一的清單列出了應填內容，若提交加速通報時尚無法取得，應積極設法取得。(參見三(二))

所有報告均需遞交至該藥品研發中國家的藥物主管機關或其他要求報告的相關公務機關。

(四)盲性治療案件的管理

在試驗委託者與試驗主持人並不知道誰是接受治療的個別病人(如雙盲研究)的情況下，必須於發生嚴重事件時決定是否開啟(解除)該受試者的代號。倘試驗主持人解盲，即假定試驗委託者也會知道病人分派的治療為何。在最終研究結果分析前維持每位病人的治療盲性是有利於研究進行，惟當發生需要加速通報的嚴重不良反應時，即使試驗主持人尚未解盲，仍建議由試驗委託者針對該位病人解盲，同時建議，如果可以且適當時，盡可能維持相關人員如負責分析與解釋研究結果的統計人員的盲性狀態。

在某些情況中維持盲性狀態其弊大於利。盲性試驗的安慰劑組與對照組(通常為上市產品)案件往往不需要卻被提交報告。當最終解盲時，可能是在向主管機關通報的數週或數月後，必須確定公司和主管機關的資料庫內容已更新。若事件為新的、嚴重且可能與藥品有關，而試驗主持人手冊內容也已更新，那麼以盲性狀態的方式將新資訊通知各方單位既不恰當，也可能造成誤導。此外，為單一病人解盲通常對於臨床研究計畫進行或最後臨床研究計畫資料分析影響小，甚至無明顯影響。

然而，當臨床研究計畫若以死亡或其他「嚴重」結果作為主要療效指標，解盲可能會損及臨床試驗的完整性。在此或相似情況下，針對那些可能視為與疾病相關而無須例行加速通報的嚴重事件，應事先與主管機關達成共識。

(五)其他議題

1. 與活性對照組或安慰劑治療相關的反應

是否應向對照藥品製造商及/或直接向適當主管機關通報活性對照組的藥品不良反應之決定，是試驗委託者的責任。做成決定後，試驗委託者必須將這類事件通報活性對照組的製造商或適當的主管機關。安慰劑組的反應通常未達藥品不良反應的標準，因此無須加速通報。

2. 型態或用法多樣的產品

為避免造成含糊與混亂的情形，藥品若有其中一種型態（例：劑型、配方、給藥途徑）的產品或產品用法（例：適應症或適用對象）出現符合加速通報條件的事件，都應向主管機關通報或在其他產品型態與用法的檔案中註明。

同一藥理活性化合物有多種劑型、配方或給藥途徑（口服、肌肉注射、靜脈注射、局部給藥等）同時處於試驗階段或已經上市，是普遍現象。由於型態或用法的差異，其臨床安全性資料中有些內容可能會明顯地不同。用於不同適應症或適用族群的產品，也可能存在以上情形（例如：單次使用或長期使用）。因此，「預期性」可能會依各產品或產品的某種用法有所不同，且須分別援引不同的試驗主持人手冊。然而，這類文件理應涵蓋所有相關產品型態與用法的藥物不良反應資訊。若有關聯，特定藥品型態或特定使用方式之安全資訊的個別討論內容也應包含在內。

若使用一種劑型或用法時觀察到符合加速通報條件的藥品不良反應，應於主管機關關於該產品其他劑型與用法的紀錄裡相互參照。雖然這可能會在某些明顯的情況中造成過度或不必要的通報（例如：靜脈注射劑型產生靜脈炎，亦通報只有口服劑型進行研究或上市國家的管理當局），卻能避免缺漏通報的狀況。

3. 研究完成後的事件通報

病人完成臨床研究計畫之後（包含任何協議中規定的治療後續追蹤）出現的嚴重不良事件，雖然試驗委託者通常不會常規地調查或收集資訊，但試驗主持人可能將之通報試驗委託者。此類案件可視同研究中的案件而進行加速通報。因此，判斷是否必須加速通報時，應包含因果關係的評估及預期性的判斷。

(六)知會試驗人員及倫理委員會/人體試驗委員會(IRB)新的安全性資訊

ICH 藥品優良臨床試驗作業指引，包括「試驗主持人手冊指導原則」的附錄，敘及關於此類溝通的國際標準。一般而言，研究的試驗委託者應於必要時修訂試驗主持人手冊，同時配合當地主管機關要求，以保持安全性資訊說明的持續更新。

附件 1

藥品嚴重不良反應加速通報的關鍵資料項目

下列項目是許多之前確立的先例，包含 CIOMS-I、世衛國際藥物監測中心與各個主管機關的格式與指導原則，作為基礎構成。但環境不同可能導致某些項目不適用。符合加速通報目的資訊至少必須包含：可識別的病人、可疑藥品的名稱、可識別的通報來源、可認定為嚴重且未預期的事件或結果，且臨床研究計畫的案件中有合理懷疑的因果關係。同時也應根據表中所列其他項目，盡可能取得案件中的後續追蹤資訊。

1、 病人詳細資訊

姓名縮寫

其他相關識別代碼（例如：臨床研究計畫編號）

性別

年齡及/或出生年月日

體重

身高

2、 可疑藥品（一或多項）

通報藥品的商品名

國際非專利藥品名稱（International Non-Proprietary Name，INN）

批號

可疑藥品被處方或試驗的適應症(一或多種)

劑型與含量

每日劑量與給藥方案（須註明單位，例如：毫克、毫升、毫克/公斤）

給藥途徑

開始用藥日期與時間

停止用藥日期與時間，或治療持續時間

3、 其他治療（一或多項）

併用其他藥品（包含非處方藥品/成藥）與非藥用產品的治療時，應與可疑藥品提供相同的資訊內容。

4、可疑藥品不良反應（一或多種）的詳細資訊

通報時應針對不良反應（一或多種）提出完整說明，包含身體位置與強烈程度，以及其（一或多項）符合嚴重通報案件的標準。除了通報之徵候和症狀的說明之外，應儘可能針對反應給予具體診斷。

反應開始發生的日期（與時間）

反應停止的日期（與時間），或持續時間

停藥與再次給藥的資訊

發生的環境（例如：醫院、門診、居家或照護之家）

結果：恢復或任何後遺症相關資料，包含可能需要接受的特定檢驗和/或治療及其結果；若產生死亡的結果，則須提供死因，並說明其與可疑不良反應之間的可能關係，若有任何解剖或驗屍的發現（包含驗屍報告）也應於通報時附上。其他應附資料包含：例如過敏、藥物或酒精濫用、家族病史、特殊檢查的發現等任何有助於案件評估的相關資訊。

5、事件（可疑藥品不良反應）通報者的詳細資訊

姓名

地址

電話號碼

職業（專業）

6、行政管理與試驗委託者/公司的詳細資訊

通報來源：是自發性通報或臨床研究計畫通報（請提供詳細資訊）？是來自文獻（請提供影本）、或是其他來源？

試驗委託者/製造商首次收到事件通報的日期

事件發生國家

向主管機關通報的類型：是初始通報或追蹤通報（第1次、第2次等）

試驗委託者/製造商/公司的名稱與地址

通報公司或機構的聯絡人姓名、地址、電話及傳真號碼

可疑藥品的臨床研究管理識別碼或上市許可字號（例如：IND 或 CTX 編號，NDA 編號）
試驗委託者/製造商之案件識別碼（同一案件的初始及追蹤通報的識別號碼須一致）。