



## 臨床試驗中未預期之嚴重藥品不良反應

新藥科技組 黃齡慧

### 前言

在藥品的研發階段，除了驗證藥品的療效外，蒐集受試者（病人）使用藥品的安全資訊是為最需要注意並重視的環節。當有重大事件發生時，尤其是臨床試驗階段，採取必要措施以維護受試者安全，更是主管機關無可避免之責任。建立臨床試驗藥品安全快速通報機制的目的，即為當受試者發生了未預期嚴重藥品不良反應時，法規單位、試驗主持人、試驗委託者以及所有與此藥品臨床試驗相關的人員，皆能夠即時獲知最新的藥品安全訊息，並做適當的評估及採取必要措施，以保障受試者安全。本篇文章將解釋各名詞定義與相關法規通報規定，並分析 101 年度未預期之嚴重藥品不良反應案件通報分析結果。

### 名詞解釋

為建立國際間執行臨床試驗時法規的一致性，國際醫藥法規協和會針對臨床試驗中可能發生的藥品不良反應，已有制定規範（ICH E2A guidance）定義相關名詞，供國際間參考。而國內相關法規則是記載於《藥品優良臨床試驗準則》以及《嚴重藥物不良反應通報辦法》，在全國藥物不良反應通報系統之網頁資訊中亦有各專有名詞解釋，以下列舉出幾項較常見者：

不良事件（adverse event），在藥品優良臨床試驗準則之定義為：「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。」而是否屬於「嚴重」之案件，則是遵照嚴重藥物不良反應通報辦法中有關嚴重的定義，若個案情況符合下述任一條件，即為嚴重不良事件（SAE，serious adverse event）。

- 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。

臨床試驗中所稱藥品不良反應（adverse drug reaction）國內之定義為：「使用藥品後所發生之有害且未預期（unintended）之反應。此項反應與試驗藥品間，應具有合理之因果關係。」此描述與國際醫藥法規協和會所稱之藥物不良反應定義一致，ICH E2A 規範中並進一步指出，凡無法排除相關性者，即代表具合理之因果關係。因此，在臨床試驗中，當不良事件經判定與試驗藥品具因果相關性時，即稱為藥品不良反應。



國內針對「未預期之嚴重藥品不良反應」(SUSAR, Serious and Unexpected Suspected Adverse Reaction) 之描述為：「使用藥品後所發生之有害且未預期之反應，此項反應與試驗藥品間，應具有合理之相關性，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。而『未預期』之定義為：此藥品不良反應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時。前開藥品資訊文件，若在未核准藥品，可為主持人手冊 (Investigator's Brochure; IB)；已核准藥品則可為仿單或包裝盒內附之說明書。」此段文字描述涵蓋未預期、嚴重以及藥品不良反應之定義，亦為法規中明定需快速通報之案件。

### 法規與職責

藥品優良臨床試驗準則第 106 條，針對在臨床試驗中所遇到的不良事件通報規定如下：「受試者發生任何嚴重不良事件 (SAE)，試驗主持人應立即通知試驗委託者，並儘快提供詳細書面報告。」意即一旦受試者發生任何不良事件，無論經試驗主持人判斷後，是否與試驗藥品具因果關係皆須立即告知藥廠或臨床試驗委託公司，並提供詳細書面報告，包含重要檢驗數據及評估結果，此處“立即”之定義應於試驗計畫書中載明。

若經評估後該不良事件屬於未預期之嚴重藥品不良反應 (SUSAR)，試驗主持人除告知藥廠或臨床試驗委託公司外並應立即通知人體試驗委員會。但若試驗計畫書或其他文件明確排除者，不在此限。例如：該事件為試驗追蹤之終點、或是計畫書訂定之回診住院等，已列於核准計畫書中之排除事項者，皆可不須快速通報。

當試驗委託者獲知未預期之死亡或危及生命之嚴重藥品不良反應時，應於獲知日起七日內通報主管機關或其委託機構，並在獲知日起十五日內提供詳細書面資料。若為死亡或危及生命以外之嚴重藥品不良反應，應於獲知日起十五日內通報主管機關或其委託機構，並提供詳細書面資料。(圖 1)

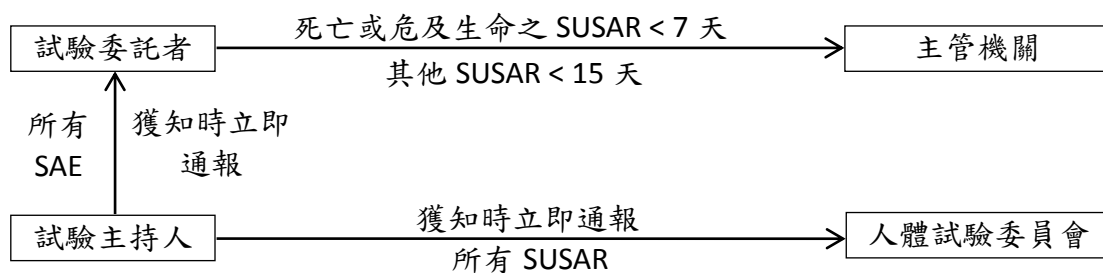


圖 1、SAE 與 SUSAR 通報流程與時限



此外，根據藥品優良臨床試驗準則第 109 條，若發生下列情形時，試驗委託者亦必須立刻通知試驗主持人、試驗機構及主管機關：一、可能危害受試者安全之新發現。二、影響試驗執行之新發現。三、影響人體試驗委員會同意試驗繼續進行之新發現。也就是有安全性的新發現時，除了通報主管機關之外，亦須同時告知所有試驗醫院。

針對已上市藥品執行上市後之臨床試驗，發生藥品不良反應之通報原則，食品藥物管理局已於 101 年 1 月 31 日發布公文說明。當受試者依試驗計畫書使用已上市藥品，發生未預期之嚴重藥品不良反應 (SUSAR) 時，仍依藥品優良臨床試驗準則之相關規定通報；但若受試者依藥品臨床試驗計畫書使用已上市藥品，發生已知 (可預期) 的嚴重藥物不良反應時，則比照上市後藥品的管理，依藥事法及嚴重藥物不良反應通報辦法之相關規定通報。

### SUSAR 通報統計結果

民國 101 年度共有 156 件 SUSAR 通報，其中 99 件 (63%) 為男性、57 件 (37%) 為女性，平均通報受試者年齡為 61 歲。最常被通報的嚴重度為“導致住院”共 103 件 (66%)。所有盲性試驗之通報案件皆維持未解盲，共 76 件 (48%)，其餘則為開放性試驗之通報。

中心使用 ATC 碼以分類通報之試驗藥品，依治療類別分組，統計結果顯示通報案件數最多的前三類為：抗腫瘤藥物共計 68 件 (44%)、免疫抑制劑 24 件 (15%)、內分泌治療藥 17 件 (11%)；若以單項藥品通報件數計算，治療多發性骨髓瘤的 lenalidomide 為通報 SUSAR 件數最多之試驗藥品，共計 13 件 (8%) (表 1)。

表 1、通報藥品類別 (依 ATC code - therapeutic group 分組)

| 藥品治療類別        | 案件數 |
|---------------|-----|
| 抗腫瘤藥物         | 68  |
| 免疫抑制劑         | 24  |
| 內分泌治療藥        | 17  |
| 精神安定劑         | 11  |
| 抗血小板製劑        | 9   |
| 糖尿病治療藥        | 7   |
| 精神興奮劑         | 4   |
| 系統性抗病毒藥物      | 4   |
| 作用於腎素-血管張力素製劑 | 4   |
| 肝膽治療藥         | 3   |





|             |     |
|-------------|-----|
| 心臟治療藥       | 3   |
| 疫苗          | 1   |
| 阻塞性呼吸道疾病治療藥 | 1   |
| 總計          | 156 |

在 156 件 SUSAR 通報案件中，共有 213 個不良反應被通報（一件通報案件可能包含多個不良反應）。以 MedDRA 分類系統分類後，最常被通報的疾病種類為腸胃道疾病（31 件，14%）、而一般疾病與給藥部位異常次之（25 件，12%），第三則為呼吸道及喉咽部疾病（19 件，8%）。以單一症狀來看，嗜中性白血球低下（包含發燒與未發燒）為最常被通報之不良反應（14 件，9%）（表 2）。

表 2、通報不良反應類別（依 MedDRA-SOC 分類）

| 不良反應類別   | 通報數量 |
|--|------|
| Gastrointestinal disorders                           | 31   |
| General disorders and administration site conditions | 25   |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders      | 19   |
| Blood and lymphatic system disorders                 | 18   |
| Renal and urinary disorders                          | 18   |
| Hepatobiliary disorders                              | 15   |
| Psychiatric disorders                                | 14   |
| Vascular disorders                                   | 12   |
| Cardiac disorders                                    | 9    |
| Infections and infestations                          | 9    |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified          | 8    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders               | 8    |
| Metabolism and nutrition disorders                   | 8    |
| Endocrine disorders                                  | 5    |
| Investigations                                       | 5    |
| Nervous system disorders                             | 2    |
| Injury, poisoning and procedural complications       | 2    |
| eye disorders  | 2    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders      | 2    |
| Immune system disorders                              | 1    |
| 總計   | 213  |



## 結論

新藥相對於已上市藥品，其相關資訊有限，因此應格外注意參與臨床試驗受試者之安全。各個環節參與的人員應各司其職，試驗主持人遵照試驗計畫書及主持人手冊，一旦受試者發生嚴重不良事件或未預期之嚴重不良反應時便立即告知廠商，並檢附評估結果；而廠商須負責統整分析安全性相關資訊，並依法於時限內通報至法規單位；法規單位則須評估通報內容是否會影響試驗進行或計畫書之變更，而採取相關措施。惟有各相關人員即時通報、更新藥品安全資訊，掌握臨床試驗用藥安全，才能夠維護受試者權益，並發揮藥品最佳療效。

## 參考文獻

1. International Conference on Harmonization, Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. E2A step 4; 2005
2. FDA Code of Federal Regulations, Investigational New Drug Application, IND safety reporting, 21 C.F.R. § 312.32; 2012).
3. 藥品優良臨床試驗準則 公(發)布時間民國 94 年 01 月 06 日，最新修正時間：民國 99 年 07 月 19 日 衛生署