

สารบัญ

บทที่ 12 การพิจารณารายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงและเหตุการณ์ไม่คาดคิด

หัวข้อ	เรื่อง	หน้า
1	วัตถุประสงค์(Objectives)	1
2	ขอบเขต(Scope)	1
3	นิยาม(Definition)	1
4	หน้าที่และความรับผิดชอบ(Role and Responsibility)	2
5	ข้อกำหนด(Requirement)	3
	5.1 ชนิดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ผู้วิจัยต้องรายงาน	3
	5.2 วิธีการรับแจ้งและการดำเนินการเมื่อมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรือไม่คาดคิด	4
6	ข้อควรระวัง(Cautions/Recommendations)	5
7	การเฝ้าติดตาม (Monitoring and Measuring)	5
8	เอกสารที่เกี่ยวข้อง(Relevant Document)	5
9	เอกสารอ้างอิง(References)	5
10	ผังงาน (Flow chart)	7

Document No : *	S/P-01-IRB-012	Revision : *	00
Department : *	IRB Committee	Effective Date :	16 Jun 2017
Document Type : *	Policy (S/P)	Standard :	
Category : *	(01) หมวดการบริหารจัดการ / Management		
Subject : *	การพิจารณารายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงและเหตุการณ์ไม่คาดคิด (Review of SAE and SUSAR Reporting)		

(1) วัตถุประสงค์ (Objective)

เพื่อเป็นแนวทางปฏิบัติในการจัดการและติดตามรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่เกิดขึ้นในโครงการวิจัยที่ได้รับการพิจารณารับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน

(2) ขอบเขต (Scope)

วิธีดำเนินการมาตรฐานครอบคลุม การรับแจ้ง การพิจารณา การตอบรับทราบ และการติดตาม รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่คาดคิด ที่เกิดขึ้นในโครงการวิจัยที่ได้รับการรับรองไปแล้ว โดยที่รายงานนี้ได้รับแจ้งจากผู้วิจัยและผู้ให้ทุนวิจัย

(3) นิยาม (Definition)

- เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event; AE) หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางการแพทย์ใดๆ ที่เกิดขึ้นกับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยหรืออาสาสมัคร รวมถึงอาการแสดงที่ผิดปกติ ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ หรือความเจ็บป่วย ไม่ว่าจะเกิดจากหรือเกี่ยวข้องกับกิจกรรมที่ผู้เข้าร่วมโครงการ/อาสาสมัคร เข้าร่วมในโครงการหรือไม่ นอกจากนี้ ในการทำการวิจัย ยังมีความเสี่ยงที่จะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ซึ่งหมายรวมถึง การเกิดผลกระทบต่อผู้เข้าร่วมโครงการ ทั้งทางกาย จิตใจ ซ้ำร้าย เวลาและเศรษฐกิจ
- เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction; ADR) สำหรับกรณีวิจัยยาใหม่หรือศึกษาข้อบ่งชี้ของการใช้ยา อันตรายหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใดที่เกิดจากยา หรือมีความเป็นไปได้ว่าจะเกิดจากยา ควรถือเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยา สำหรับกรณีวิจัยยาที่จำหน่ายในตลาดแล้ว หมายถึงอันตรายหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยาในขนาดปกติ
- เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (serious adverse event; SAE) หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางการแพทย์เมื่อได้รับผลิตภัณฑ์วิจัยขนาดใดๆ ที่มีผลให้เกิดเหตุการณ์ใดเหตุการณ์หนึ่ง ต่อไปนี้
 - อาสาสมัครเสียชีวิต (death)
 - เป็นอันตรายคุกคามต่อชีวิต (life-threatening)

- ต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือต้องอยู่ในโรงพยาบาลนานขึ้น (requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization)
 - เกิดความพิการหรือทุพพลภาพอย่างถาวรหรืออย่างสำคัญ (results in persistent or significant disability / incapacity)
 - ทารกในครรภ์เกิดความพิการหรือความผิดปกติแต่กำเนิด (has a congenital anomaly/birth defect)
 - เหตุการณ์ซึ่งถ้าไม่ได้รับการรักษาอาจทำให้เกิดเหตุการณ์หนึ่งใน 5 อย่างข้างต้น
4. อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ไม่คาดคิดมาก่อน (unexpected adverse drug reaction; UADR) หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งลักษณะหรือความรุนแรง ไม่เป็นไปตามข้อมูลผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้อง (เช่น เอกสารคู่มือผู้วิจัยในกรณีผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่ได้รับอนุญาตให้ขึ้นทะเบียน เอกสารกำกับยาในกรณีผลิตภัณฑ์ที่ขึ้นทะเบียนแล้ว)
 5. ปัญหาที่ไม่คาดคิดมาก่อน (Unanticipated problem) คือ เหตุการณ์ที่มีความรุนแรง (severity) หรือความบ่อย (frequency) หรือความเป็นไป (nature) ไม่เหมือนกับ
 - เหตุการณ์ที่ได้พบและแจ้งไว้แล้ว เช่นใน โครงร่างการวิจัย, investigator brochure, participant information sheet, informed consent, ป้ายติดอุปกรณ์, ใบแทรกในกล่องยา เป็นต้น หรือ
 - การดำเนินโรค ของโรคหรือความผิดปกติของผู้เข้าร่วมโครงการที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ หรือปัจจัยเสี่ยงของผู้เข้าร่วมโครงการที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์
 6. เหตุการณ์ที่สงสัยว่าจะเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงและไม่คาดคิดมาก่อน (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions; SUSARs) หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงซึ่งลักษณะหรือความรุนแรงไม่เป็นไปตามข้อมูลผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้อง หรือไม่ทราบ หรือไม่คาดคิดมาก่อนว่าจะพบได้ อันเป็นผลจาก กระบวนการวิจัย หรือวิธีการเก็บข้อมูลวิจัย หรือโรค/ภาวะเจ็บป่วยของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่เป็นอยู่ หรือกรณีอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย หรือโรค/ความเจ็บป่วยของผู้เข้าร่วมโครงการก็ได้
 7. ระดับความเกี่ยวข้องระหว่างยาหรืออุปกรณ์หรือขั้นตอนในการทำวิจัย กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ แบ่งได้เป็น 4 ระดับคือ
 - อาจเกี่ยวข้อง (Possibly related)
 - น่าจะเกี่ยวข้อง (Probably related)
 - เกี่ยวข้องแน่นอน (Definitely related) หรือ
 - ที่ไม่คาดคิดมาก่อน (Unexpected)
 8. คณะกรรมการกำกับดูแลข้อมูลอิสระ (Independent data monitoring board; DSMB) หมายถึง คณะกรรมการที่ผู้สนับสนุนการวิจัยแต่งตั้งขึ้นเพื่อประเมินความก้าวหน้าเป็นระยะๆของการทดลองทางคลินิก ข้อมูลความปลอดภัย และตัวชี้วัดประสิทธิผลสำคัญของการวิจัย และให้คำแนะนำแก่ผู้สนับสนุนการวิจัย ว่าควรหยุดการวิจัย หรือดำเนินการวิจัยต่อไป หรือปรับการวิจัย

(4) หน้าที่และความรับผิดชอบ (Role and Responsibility)

ผู้วิจัย มีหน้าที่รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงและเหตุการณ์ที่ไม่คาดคิด ทั้งที่เกิดขึ้นภายในและภายนอกสถาบัน ให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน ตามเวลาที่กำหนด และส่งต่อรายงานที่ผู้สนับสนุนการวิจัยส่ง

มาให้เกี่ยวกับความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย โดยผู้วิจัยต้องจัดทำสรุปรายงานแสดงความคิดเห็นของผู้วิจัยต่อ รายงานเหตุการณ์ต่างๆ ร่วมด้วย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน พิจารณารายงานเหตุการณ์และพิจารณาแนวทางที่ควรดำเนินการ เพื่อ ป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่เกิดกับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยหรือผู้อื่น หากเห็นว่าผู้วิจัยมีการดำเนินงานที่ เหมาะสมจะออกเอกสารรับทราบ หากมีข้อสงสัยสามารถขอให้ผู้วิจัยชี้แจงหรือมีการดำเนินการต่อไป

(5) ข้อกำหนด (Requirement)

5.1 ชนิดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ผู้วิจัยต้องรายงาน

ผู้วิจัยต้องรายงานต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน เมื่อมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งชนิดร้ายแรง และ ชนิดไม่คาดคิดมาก่อน แบ่งเป็นวิธีต่างๆตามผู้เข้าร่วมโครงการที่เกิดเหตุการณ์ ดังนี้

5.1.1 ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในสถาบัน เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง

- เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง ที่ทำให้ผู้เข้าร่วมโครงการเสียชีวิตหรือเป็นอันตรายคุกคามชีวิต หรือต้อง เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ผู้วิจัยต้องรายงานหลังจากผู้วิจัยทราบเหตุการณ์ทันทีภายใน 24 ชั่วโมง ทาง จดหมายหรือจดหมายอิเล็กทรอนิกส์ โดยใช้แบบฟอร์มการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง / เหตุการณ์ที่ ไม่อาจคาดการณ์ได้ล่วงหน้าที่มีความรุนแรง SAE ของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนและ สำเนาแบบ พอร์กรายงาน SAE ของผู้สนับสนุนการวิจัยที่กรอกเรียบร้อยแล้ว (ถ้ามี) และต้องรายงานความคืบหน้า (follow up) มาที่คณะกรรมการเมื่อทราบข้อมูลเพิ่มเติม หรือ มีความคืบหน้ามากขึ้น หรือ ทุก 7 วันปฏิทิน จนกว่าเหตุการณ์จะสิ้นสุดด้วย
- เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง ไม่ถึงกับทำให้เสียชีวิตหรือไม่เป็นอันตรายคุกคามต่อชีวิต ผู้วิจัย ต้องรายงานหลังจากผู้วิจัยทราบเหตุการณ์ทันทีไม่เกิน 7 วันปฏิทิน โดยใช้แบบฟอร์มเช่นเดียวกับข้างต้น

5.1.2 ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในสถาบัน เกิดเหตุการณ์ที่สงสัยว่าจะเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงและ ไม่คาดคิดมาก่อน (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions; SUSARs)

- SUSARs ที่ทำให้เสียชีวิตหรือเป็นอันตรายคุกคามชีวิต ผู้วิจัยต้องรายงานหลังจากผู้วิจัยทราบ เหตุการณ์ภายใน 7 วันปฏิทิน โดยใช้แบบฟอร์มเช่นเดียวกับข้างต้นหรือใช้ CIOMS form (The council for international organizations of medical sciences form) และต้องรายงานความ คืบหน้าด้วย
- SUSARs ที่ไม่ทำให้เสียชีวิตหรือเป็นอันตรายคุกคามชีวิต ผู้วิจัยต้องรายงานหลังจากผู้วิจัยทราบ เหตุการณ์ภายใน 15 วันปฏิทิน โดยใช้แบบฟอร์มเช่นเดียวกับข้างต้น หรือ CIOMS form (The council for international organizations of medical sciences form)

5.1.3 ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยนอกสถาบัน เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง หรือ เกิดเหตุการณ์ที่สงสัย ว่าจะเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงและไม่คาดคิด

ผู้วิจัยต้องรายงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนอย่างน้อยทุกปี หรือ ตามผู้สนับสนุนการวิจัยระบุ พร้อม กับผู้วิจัยต้องสรุปย่อชี้ประเด็นที่สำคัญมาด้วย

5.1.4 การรายงานผลการประเมินจากคณะกรรมการติดตามข้อมูลและความปลอดภัยของโครงการ (Data Safety Monitoring Board; DSMB) หรือคณะกรรมการอาหารและยา (FDA)

ผู้วิจัยต้องรายงานโดยเร็ว หลังจากได้รับแจ้งจากผู้สนับสนุนการวิจัยภายในไม่เกิน 15 วันปฏิทิน นอกจากนี้ผู้วิจัยต้องรายงานการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญใดๆ อันส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยและประเด็นใหม่ๆ ที่ส่งผลเสียต่อความปลอดภัยหรือการดำเนินการวิจัย โดยในการรายงานต้องมีข้อสรุปของผู้วิจัยด้วยว่า ควรจะมีการปรับเปลี่ยนการดำเนินงานวิจัยหรือไม่อย่างไร

5.1.5 การรายงานอาการไม่พึงประสงค์ไม่ร้ายแรง

ผู้วิจัยหรือผู้สนับสนุนจะต้องรายงานอย่างน้อยทุกปีในการสรุปความก้าวหน้างานวิจัย

5.2 วิธีการรับแจ้งและการดำเนินการเมื่อมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรือไม่คาดคิด

แนวทางการทบทวนและรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมดทั้งภายในสถาบัน และนอกสถาบันมีดังนี้

1. คณะกรรมการจัดทำแบบฟอร์มการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ให้ผู้วิจัยสามารถนำไปกรอกเมื่อต้องการรายงานเข้ามา
2. เจ้าหน้าที่สำนักงาน ลงบันทึกการรับเอกสารและให้ใบตอบรับเอกสารแก่ผู้วิจัยเพื่อเป็นหลักฐาน
3. เจ้าหน้าที่สำนักงาน ส่งรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมดให้ผู้ช่วยเลขานุการของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน เพื่อทบทวนรายงานความปลอดภัยต้นฉบับ และแบบฟอร์มการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยมีหลักการทบทวนดังนี้
 - เกิดขึ้นในสถาบันหรือนอกสถาบัน
 - รายละเอียดของเหตุการณ์ ความเกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย
 - ผลลัพธ์ของผู้ป่วย
 - ความถี่ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งชนิดร้ายแรงและไม่คาดคิดมาก่อน
 - ข้อพิจารณาและการดำเนินการของผู้วิจัย และ/หรือผู้สนับสนุนการวิจัย เช่น การปรับเปลี่ยนโครงการวิจัย หรือการเพิ่มเติมข้อมูลในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย หรือ ต้องการจัดให้มีการขอความยินยอมซ้ำ
4. ผลการทบทวนจะได้ออกมาเป็น 3 คำตอบคือ
 - เหตุการณ์นั้น ไม่ใช่ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงและไม่คาดคิดมาก่อน (เนื่องจากคาดไว้แล้ว หรือไม่มีความเสี่ยงเพิ่มสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการหรือผู้อื่น คณะกรรมการจะเพียงแต่รับทราบและเก็บข้อมูลไว้ในแฟ้มโครงการวิจัย
 - เหตุการณ์นั้น ใช่/เป็น เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงและไม่คาดคิดมาก่อน ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อผู้เข้าร่วมโครงการหรือผู้อื่น จะต้องมีการพิจารณาในที่ประชุมกรรมการ
 - เหตุการณ์นั้น ใช่/เป็น เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ซึ่งไม่ร้ายแรง ต้องมีการพิจารณาในที่ประชุมกรรมการ
5. ผู้ช่วยเลขานุการ หรือ เลขานุการ นำเสนอเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงและเหตุการณ์ที่ไม่คาดคิดในที่ประชุมกรรมการเต็มชุด (full board) ในเดือนถัดไป หรือหากจำเป็นอาจปรึกษาประธานกรรมการเพื่อเรียกประชุมพิเศษ/ฉุกเฉิน (Emergency meeting)

6. การอภิปรายในที่ประชุมกรรมการ มีจุดประสงค์เพื่อปกป้องสิทธิ เกียรติยศ ความปลอดภัยและความเป็นอยู่ที่ดีของผู้เข้าร่วมโครงการหรือผู้อื่น อาจมีการขอให้ผู้วิจัยดำเนินการ เช่น แก้ไขปรับเปลี่ยนวิธีดำเนินการวิจัย, ปรับเปลี่ยนข้อมูลในเอกสารชี้แจง, เพิ่มข้อมูลให้แก่ผู้เข้าร่วมโครงการที่ได้ร่วมในโครงการแล้ว, ขอให้ผู้เข้าร่วมโครงการพิจารณาว่ายังต้องการอยู่ในการวิจัยหรือไม่, ปรับเกณฑ์การคัดเข้าหรือคัดออก, ติดตาม (monitor) การดำเนินการวิจัย, เพิกถอนชั่วคราว (suspension), เพิกถอนถาวร (withdrawal), ขอข้อมูลเพิ่มเติม, เสนอให้ผู้บริหารสั่งระงับการวิจัย (termination), ส่งต่อให้หน่วยงานอื่น, หรือการดำเนินการอื่นๆที่เหมาะสม
7. เมื่อได้ข้อสรุปจากที่ประชุมแล้ว เจ้าหน้าที่สำนักงานจัดทำจดหมายตอบรับทราบการรายงานของผู้วิจัยจากผลการพิจารณาของคณะกรรมการ ส่งเลขานุการพิจารณา และส่งประธานพิจารณาลงนามเพื่อแจ้งต่อผู้วิจัยต่อไป โดยที่จะแจ้งให้ผู้วิจัยทราบถึงผลการพิจารณาภายใน 10 วันทำการหลังจากการประชุม

(6) ข้อควรระวัง/ข้อเสนอแนะ (Recommendation)

ผู้วิจัยแจ้งอาการไม่พึงประสงค์มา โดยไม่สรุปว่ามีความเกี่ยวข้องกับการวิจัยอยู่ในระดับใด ซึ่งทำให้กรรมการไม่สามารถพิจารณาได้ว่าต้องมีการปกป้องผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเพิ่มขึ้นหรือไม่ ดังนั้น ผู้วิจัยจึงต้องใช้แบบฟอร์มการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง / เหตุการณ์ที่ไม่อาจคาดการณ์ได้ล่วงหน้าที่มีความรุนแรง SAE ที่คณะกรรมการได้กำหนดไว้อย่างสม่ำเสมอ และมีความเห็นของตัวผู้วิจัยเองประกอบการรายงาน เพราะจะทำให้ผู้วิจัยมีความชัดเจนว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงมีความเกี่ยวข้องกับการวิจัยหรือไม่ ได้ดำเนินการรักษาอย่างไร และต่อไปจะมีการปรับปรุงแก้ไขขั้นตอนของการวิจัย หรือปรับปรุงเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมโครงการว่าอย่างไร หรือไม่ หากผู้วิจัยไม่ให้รายละเอียดเหล่านี้ตามความเหมาะสม กรรมการจะไม่รับทราบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์

(7) การเฝ้าติดตาม (Monitoring, Measuring)

ติดตามความคืบหน้าของ Initial SAE report ว่ามีการติดตาม (follow up report) จนกว่าเหตุการณ์จะยุติ

(8) เอกสารที่เกี่ยวข้อง (Relevant Document)

1. F/M-04-IRB-003 : แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง / เหตุการณ์ที่ไม่อาจคาดการณ์ได้ล่วงหน้าที่มีความรุนแรง SAE
2. F/M-01-IRB-006 จดหมายแจ้งผลการพิจารณาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของงานวิจัย

(9). เอกสารอ้างอิง (Reference, Supporting Document)

1. ชมรมจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทย แนวทางปฏิบัติการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการประชุมสัมมนา. (Achieving Guidance in Clinical Trial Safety Information among Stakeholder) ชาติา สืบหลินวงศ์ กรุงเทพ. โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. 2554.
2. จิตติมา ลีตวิวัฒน์. (2554) การรายงานความปลอดภัย. ใน ตำราการวิจัยทางคลินิก. พรพนี ปิติสุทธิธรรม. หน้า 377-398. กรุงเทพ. อมรินทร์พริ้นติ้งแอนด์พับลิชชิ่ง.
3. สำนักงานจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่. แนวปฏิบัติในการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในการวิจัยทางคลินิก. 2555

4. คณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก. การรายงานความปลอดภัย (Safety reporting). SOPs 2555.
5. คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. การพิจารณา รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง. SOPs 2559.
6. คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น. การรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิด ร้ายแรง. SOPs 2558
7. US Regulation 45 CFR 46.103
8. US Regulation 21 CFR 56.108, 312.32, 812.3(s)

(10) ผังงาน (Flow chart)

