

正本

檔 11號年 12月 18日
保存期限: 1120573

衛生福利部食品藥物管理署 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號

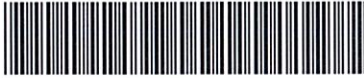
聯絡人：許翊暄

聯絡電話：(02)2787-7478

傳真：(02)2653-2072

電子郵件：hsuanh@fda.gov.tw

100



台北市中正區中山南路7號

受文者：台灣醫學中心協會

周知會員醫院

發文日期：中華民國112年12月14日
發文字號：FDA藥字第1121413160號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

專員許雅淇 1218
1410
代為 秘書長廖述朗 12.12.18
決行 14-47

主旨：有關公告「數位健康技術應用於藥品臨床試驗執行遠端數據收集指引」一案，業經本署於112年12月14日FDA藥字第1121413157號公告發布，請至本署網站(<http://www.fda.gov.tw/>)之「公告資訊」及「藥品組業務專區>藥品臨床試驗(含BA/BE試驗)專區」下載，請查照並轉知所屬會員及相關單位。

正本：台灣醫藥品法規學會、中華民國西藥代理商業同業公會、台北市西藥代理商業同業公會、臺灣製藥工業同業公會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中華民國製藥發展協會、社團法人中華民國學名藥協會、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、台灣藥物基因體學會、台北市西藥商業同業公會、台灣臨床研究倫理審查學會、台灣醫學中心協會、臺灣醫院協會、中華民國藥師公會全國聯合會、中華民國護理師護士公會全國聯合會、臺灣護理師臨床研究學會、台灣醫療暨生技器材工業同業公會、中華民國醫療器材商業同業公會全國聯合會、台灣區電機電子工業同業公會、臺灣美國商會、歐洲在臺商務協會、台北市日本工商會、台灣先進醫療科技發展協會、社團法人臺灣臨床藥學會

副本：本署醫療器材及化粧品組、財團法人醫藥品查驗中心、衛生福利部科技發展組

署長吳秀梅

數位健康技術應用於藥品臨床試驗

執行遠端數據收集指引

中華民國 112 年 12 月

目錄

1.序言	4
2.背景	4
3.臨床試驗使用數位健康技術之考量	6
3.1 臨床試驗中使用數位健康技術	6
3.1.1 臨床試驗族群	6
3.1.2 DHT 設計與操作	7
3.1.3 使用受試者自備 DHT 或通用運算平台以及電信	7
3.2 送審之數位健康技術說明	8
3.3 數位健康技術之驗證、確效以及可用性	9
3.3.1 DHT 感測器	9
3.3.2 DHT 軟體	10
3.3.3 通用運算平台	10
3.3.4 交互運作性	10
3.3.5 可用性研究	11
3.4 藉由數位健康技術收集之數據評估臨床指標	11
3.4.1 臨床指標定義	12
3.4.2 建立臨床指標	12
3.4.3 新臨床指標	12

3.5 統計分析	13
3.6 使用數位健康技術時的風險考量	14
3.6.1 臨床風險	14
3.6.2 隱私相關風險	14
3.6.3 告知同意	15
3.7 紀錄保護與維持	16
3.8 其他考量事項	17
3.8.1 試驗委託者角色	17
3.8.2 試驗主持人角色	18
3.8.3 訓練	18
3.8.4 DHT 更新與其他變更	19
3.8.5 DHT 錯誤或缺失	19
4.名詞解釋	20
5.參考資料	23
6.附錄 A：臨床試驗之潛在數位健康技術(DHT)範例	25
7.附錄 B：臨床試驗選擇數位健康技術(DHT)範例	28

1. 序言

數位健康技術(Digital health technology, DHT)係一種將運算平台(Computing platforms)、網路連線、軟體和/或感測器(Sensors)整合於醫療及其相關用途的系統。本指引提供試驗委託者、主持人及其他臨床試驗相關人員應用DHT於遠端擷取藥品臨床試驗數據之參考。

適用於臨床試驗的DHT種類眾多，DHT的形式得為硬體和/或軟體¹。一般情況，DHT軟體得在通用運算平台(General-purpose computing platforms)上執行(如行動電話、平板電腦或智慧型手錶)。臨床試驗可以使用多種DHT收集各種資訊，包括臨床、生理、心理、行為或功能性數據。本指引目的在促進將DHT適當應用於藥品臨床試驗，若於藥品臨床試驗申請案中，試驗委託者規劃使用一項以上DHT時，則案件申請內容應收錄本指引相關資訊。

本指引將說明下列主題：

- 挑選適用於臨床試驗的DHT
- 用於臨床試驗的DHT之驗證及確效
- 使用DHT收集臨床指標的數據
- 在臨床試驗中與使用DHT有關之風險管理

2. 背景

隨著感測器技術、通用運算平台、數據傳送和儲存方法的進步，使得從遠端獲取及分析臨床試驗相關資訊的能力有革命性的進步。醫療領域使用DHT進行遠端數據擷取應用亦日漸廣泛，為臨床研究執行提供另類選擇之機會。相較於不連續的傳統臨床試驗訪視，使用DHT進行遠端收集數據，能持續並提高收集數據的頻率，另外也能廣泛地瞭解受試者在日常生活中的感受或作息。DHT可於任何地點(如家中、上學、工作、外出)，記錄臨床試驗受試者之數據(如執行日常生活

¹就本指引目的而言，硬體一詞包括其內嵌於硬體內且硬體核心運作所需之軟體。軟體一詞係指不屬於硬體部分的其他軟體，如行動應用程式。

活動、睡眠)。某些DHT也能用於收集無法說明其自身狀況的受試者之資訊，如嬰兒、認知失調者。

DHT通常由可持續或間歇性記錄生理和/或行為資料的感測器組成，如血壓、身體活動、血糖等感測器。部份DHT使用演算法將這些數據轉譯為臨床試驗中之臨床標的事件或特徵，如高血壓事件、顫抖、急性低血糖。附錄A的表1為臨床試驗使用DHT感測器的範例。

DHT也可為在通用運算平台上執行的軟體應用程式。這類DHT可用來管理電子化臨床結果評估(electronic clinical outcome assessment, eCOA)，包括電子化受試者自述結果(electronic patient reported outcome, ePRO)儀器和電子化表現結果(electronic performance outcome, ePerfO)儀器。使用DHT時，務必考量軟體應用程式及其用來執行的平台²，以判定其是否適用於臨床試驗。附錄A的表2為臨床試驗使用DHT軟體的範例。

部分DHT是由硬體和軟體組成，如包括感測器和行動應用程式的連續血糖監測器材，兩者兼備方能讓DHT執行預定功能或發揮作用³。附錄A的表3為臨床試驗使用由硬體和軟體組成DHT感測器的範例。

部分臨床試驗可使用多個DHT來測量一個以上的臨床特徵或事件。附錄A的表4為臨床試驗使用多個DHT系統的範例。

DHT擷取的數據通常會直接傳送給臨床試驗主持人、委託者和/或其他授權當事人，並能維持盲性或遮蔽性。遠端數據傳送能力可增加讓受試者不在試驗機構而有參與臨床試驗的機會，如分散式臨床試驗(Decentralized Clinical Trials)。遠端數據擷取也能減輕傳統臨床試驗所遇到的挑戰，特別是對身體或認知限制、時間限制或是所在地點分散的受試者。

本指引所提運用數位健康技術(DHT)之產品，如符合醫療器材管理法第3條

² DHT 軟體範例包括視覺敏銳度、記憶力和聽覺敏銳度測試，並在分析受試者對這類刺激的反應後提供臨床評估。

³ 就本指引目的而言，功能一詞係指特定產品的獨特用途，且可為產品的預定用途或預定用途子集。舉例而言，預定用來分析數據的產品具有一個功能：分析。預定用來儲存、發送及分析數據的產品具有三個功能：(1) 儲存；(2) 發送；及 (3) 分析。一個產品可包含多種功能。

醫療器材之定義者，以醫療器材管理，應符合醫療器材相關管理規範。

3. 臨床試驗使用數位健康技術之考量

試驗委託者應確認DHT符合試驗目的，亦即DHT之確效程度 (level of validation)⁴ 應足以支持其在臨床試驗中的用途及數據可解釋性。本章節概述於臨床試驗中使用DHT之考量事項，以及於臨床試驗送審時應提供有關使用DHT之資訊。鼓勵試驗委託者與DHT製造商或他方合作，以便適當地利用所有現有資訊，支持DHT於臨床試驗使用之合適性。

3.1 臨床試驗中使用數位健康技術

試驗委託者選擇DHT時，應考量預計評估之臨床事件、疾病特徵、試驗族群、試驗設計、影響受試者使用DHT意願...等因素。試驗委託者亦應考量受試者自備之DHT(如連續血糖監測儀、活動追蹤產品)，和/或通用目的之運算平台(如手機、平板電腦或智慧型手錶)是否能夠於臨床試驗期間可靠地收集或加速收集數據。以下為應考量之具體問題：

3.1.1 臨床試驗族群

應考量試驗族群之教育程度、使用語言、年齡以及技術能力，以確保試驗受試者具有使用DHT之能力，亦可於合適的情況中，依據試驗預定目的使用通用運算平台。舉例來說，某些試驗受試者可能需要按鍵字體較大或螢幕字體較大的DHT，也可能需要翻譯不同語言版本以允許納入更多樣化的族群。本指引第4.3節將說明DHT之可用性研究。

⁴ 確效亦可能包含確認所需之大部分流程。關於確效與驗證之詳細討論，請參閱本指引第4.3節。

3.1.2 DHT設計與操作

應考慮DHT硬體、軟體以及通用運算平台之設計與操作，以確定該DHT是否符合目的，以下提供DHT設計與操作之參考。

- 設計以及是否易於使用，如材料、尺寸、重量、外觀、可攜帶性。此類因素可能影響試驗受試者是否能夠於臨床試驗期間依循試驗計畫書所述使用該DHT，尤其對穿戴式DHT來說可能更為重要，穿戴式DHT之舒適性與便利性可能影響試驗受試者於試驗計畫書指定期間使用DHT之意願。
- 續航力，如電池壽命與充電建議等電力需求，可能影響DHT取得數據之可行性。
- 應盡可能符合操作規格(如數據儲存空間、數據傳輸頻率)，將數據缺失的發生降至最低。
- 建議提供DHT警示功能，如電池電量低、信(訊)號不良、未記錄數據或未傳輸至伺服器，幫助試驗受試者和/或試驗人員避免數據遺漏。此外，應告知試驗受試者，出現警示時應如何處理。
- 應考量臨床試驗中，可能影響DHT性能之環境因素，如溫度。
- 受試者與試驗委託者使用之網路系統之可取用性和容量應足以處理頻繁或連續記錄所獲得之數據。
- DHT運作時，應確保隱私與安全，防止DHT及其收集之數據遭未經授權使用。

3.1.3 使用受試者自備DHT或通用運算平台以及電信設備

試驗委託者應評估允許試驗受試者於臨床試驗期間使用自備DHT或通用運算平台之優缺點。此方法允許受試者使用熟悉的DHT或通用運算平台，也減輕廠商額外提供DHT或通用運算平台之負擔。允許受試者使用自備DHT或通用運算平台時，試驗委託者應確保其測量結果與所有試驗計畫書所指定之DHT相符。需要進行高度專業或客製化測量之臨床試驗可能不適合此方法。

試驗委託者應於送審時說明(1)最低技術規格，如操作系統、儲存容量、感測

器；以及(2)性能規格，如測量指定臨床事件或特徵之準確度與精確度。試驗委託者應確定特定的DHT或通用運算平台(明確的品牌、型號和/或版本)符合最低技術與性能規格。若符合時，方可允許受試者於臨床試驗期間使用自備DHT。試驗委託者亦應說明成功運作DHT是否需要寬頻或蜂巢式網路等電信技術。以下提供使用受試者自備DHT或通用運算平台以及電信之參考。

- 試驗委託者應確保臨床試驗計畫書指定使用之DHT與通用運算平台，其所有品牌、型號和/或版本之精確度與準確度皆一致。
- 應提供選項，如允許試驗者選擇使用試驗委託者提供之DHT與通用運算平台，確保無法自備試驗計畫書所指定之DHT或通用運算平台的受試者，不會因此無法參與臨床試驗。
- 試驗委託者應視需求提供電信技術，確保無法取得此類技術或取用受限之受試者，不會因此無法參與臨床試驗。

3.2 送審之數位健康技術說明

試驗委託者應於臨床試驗計畫申請案送審時，說明臨床試驗中所使用之DHT符合試驗目的之理由，並應提供該DHT的基本資訊(如DHT物理特徵、提供給試驗委託者與試驗人員之數據輸出、DHT如何測量臨床事件或關注特徵的相關資訊，比方說使用加速度計測量步數或使用光體積變化描述圖法計算心跳)。針對多數的DHT商業產品，製造商應可提供足夠的技術規格和產品說明。

為幫助法規單位瞭解試驗委託者計畫如何於臨床試驗期間以一致化的方式收集數據，試驗委託者應說明DHT之可用性相關功能，如佩戴、操作與充電方式。試驗委託者應說明如何取用DHT或自其收集數據，以確保隱私與安全。

此外，DHT數據應來自試驗受試者，可適時藉由使用者註釋(如關於使用者環境或活動)來補充數據紀錄，以幫助紀錄之解讀。為幫助法規單位瞭解DHT收集之數據的完整性或是保存，試驗委託者應於送審文件中提供數據管理相關資訊，包括收集、儲存、傳輸與歸檔。

3.3 數位健康技術之驗證、確效以及可用性

本指引提及「驗證」和「確效」之敘述，有助於確保在臨床試驗中使用DHT進行遠端數據收集之程序，為符合試驗目的。驗證步驟係藉由檢查和提供客觀證據，確定DHT隨著時間能準確且精確地測量物理參數(如加速度、溫度、壓力)。確效步驟係藉由檢查和提供客觀證據，確定所選DHT正確地評估了目標受試者族群之臨床事件或特徵。驗證通常被視為確效流程的一部分。

驗證和確效可由平台式研究開始進行，再以健康自願者進行測試，並接續以臨床試驗將進行研究之族群的受試者進行測試。此類平台式研究應證明能夠針對目標族群，一致且正確地測量欲評估之臨床事件或特徵，例如：DHT用於取得健康受試者步數的演算法，可能不適用於具凍凝步態的帕金森氏症受試者。此外，可用性測試應能夠識別並處理試驗受試者於使用DHT時可能發生的任何潛在錯誤或問題。試驗委託者可適時利用DHT製造商或其他第三方提供之驗證與確效數據。送審文件應包括DHT和通用運算平台之相關驗證與確效數據，以及因測試結果而針對DHT進行任何修改之討論。以下提供DHT驗證、確效以及可用性之參考。

3.3.1 DHT感測器

經由驗證流程，以確定DHT符合性能規格。針對某些DHT和研究，可能需要確認DHT可正常運作的環境及條件，如溫度範圍。試驗計畫書設計使用多個品牌或型號的DHT於臨床試驗中收集相同的數據時，試驗委託者應驗證試驗計畫書中DHT測量是否一致。

試驗委託者應適時讓DHT製造商、受試者、照護者以及其他技術與臨床專家參與DHT確效流程。依據特定的DHT和臨床試驗，確效流程可能包括：

- 比較DHT測量值與臨床事件或特徵之參考測量值，如藉由活動紀錄器計算之步數，相對於藉由觀察記錄之步數。
- 評估可能影響測量精確度和準確性的因素，如穿戴式DHT之穿戴位置(手腕

相對於臀部)，以及對測量產生之物理干擾，例如：可能被誤解為目標臨床事件或特徵的受試者活動(如車程顛簸的情況可能被誤解為受試者身體發生震顫)。

- 校正過程之評估。某些DHT可能需要由使用者進行校正，可以由試驗人員協助或自行進行，例如：於行動裝置應用程式或智慧型手錶校正個人步幅，以計算特定時間間隔內之移動距離。校正過程應經過確效，以確保能夠準確並精確地測量關注之臨床特徵或事件，且應定期進行校正。

確效研究包括可用性研究，可針對健康和/或病情嚴重程度不同的受試者，於受控制的實驗室環境、模擬生活環境和/或自然生活環境中進行。可用性研究之適當族群取決於是否可自健康受試者和試驗目標族群獲得相似的測量參數。例如：年齡相當的健康受試者和帕金森氏症受試者的心率測量結果可能相似，但由於該疾病的步態障礙，兩者步數的評估可能不一樣。

3.3.2 DHT軟體

DHT軟體可自試驗受試者收集遠端數據，且可於各種通用運算平台執行。針對可用於管理eCOA之DHT軟體，應瞭解特定驗證與確效注意事項，例如：受試者的身體機能評估(如聽覺或視覺敏銳度測試、認知功能測試)。其中，可能需要針對預期目的進行確效及驗證。

3.3.3 通用運算平台

試驗委託者應評估於通用運算平台執行DHT軟體時，所用之平台是否可能於試驗中影響DHT軟體的功能。應使用適當的通用運算平台，以確保於臨床試驗期間收集可靠的數據。

3.3.4 交互運作性

試驗委託者應確保連接系統能夠於臨床試驗期間有效、安全地交換資訊。應

評估DHT之交互運作性，證明電子界面之交互作用依照預期運行且正確地判讀DHT之測量結果。

3.3.5 可用性研究

可用性研究為確定DHT和/或通用運算平台對臨床試驗計畫合適性的關鍵部分，此類研究被認為是確效流程的一部分，且應納入與目標受試者相似之族群。可用性研究應測試受試者在未來依循試驗計畫書指示使用DHT的能力。

- 可用性測試應評估使用者是否能夠於登出DHT之前輸入所有數據。
- 試驗委託者可適時參考針對相似族群之已發表研究，或參考早期使用DHT進行之探索性研究，以評估試驗受試者是否能夠正確地使用DHT。
- 可用性研究的結果可用於改善DHT設計和功能、提高使用者滿意度、針對提供給試驗受試者的使用說明提供資訊，以及改善試驗受試者與試驗人員學習和訓練的便利性。

3.4 藉由數位健康技術收集之數據評估臨床指標

申請臨床試驗計畫書送審時，應提供針對臨床指標或透過DHT收集數據測量之指標的描述。若為新療效指標，試驗委託者應說明於臨床試驗中使用該指標之合理性。臨床試驗期間應以妥善定義且可靠的方法評估試驗受試者對醫療產品的反應(如活動紀錄器測量之活動增加、血壓變化)。以下概述說明使用DHT收集數據測量臨床指標之合理性的一般考量，但不涉及任何特定疾病之相關指標。

3.4.1 臨床指標定義

臨床指標的精確定義通常指明評估類型(如活動水平、平均心率、睡眠數量與品質)、進行評估的時間、評估所用工具以及其他適用細節，比方說是否能夠針對試驗受試者合併進行多項評估及其方法。

3.4.2 建立臨床指標

DHT可作為測量先前於臨床環境中測量之臨床特徵或事件(如以影片進行之脈搏測量)之新方法，以DHT針對相同的臨床指標，重複測量現有測量項目(如居家測量體重相對於在診所測量體重)，當使用新方法測量指標時，仍應進行確效以支持其可靠性。

3.4.3 新臨床指標

基於DHT取得數據的新指標，可能針對先前難以測量的功能或表現(如震顫)，提供進一步瞭解的機會。儘管受試者能於返診期間，測量特定時間點的功能或表現，但使用DHT方可於更長的時間範圍內以及不同的環境中進行測量，然而，這可能導致在建立最適當及臨床相關指標時受到挑戰。

本指引基於DHT取得數據開發新指標的原則，與藉由其他方式取得數據開發新指標的原則相同，試驗委託者應取得利害關係人，如受試者、疾病專家、照護者、臨床醫師、工程師或法規單位之意見，以確保新指標既具有臨床相關性，亦可藉由DHT充分地獲取。在這些情況中，與法規單位進行討論亦非常重要。試驗委託者使用DHT取得數據證明新指標的合理性時，應說明以下事項：

- 指標是否能夠針對受試者的感覺、功能或生存，提供具有臨床意義的反應。
- 指標與已用於支持類似適應症上市核可之其他有效性指標的相關性，如臨床規模、受試者自述結果、住院、死亡率。在未有相關指標的情況下，來自其他資訊來源的證據，如文獻或利害關係人與專家的意見，可能支持指標之使

用。

- 新指標是否足以可靠的衡量疾病嚴重程度或健康狀況(如輕度、中度或重度)，以評估疾病的改善或惡化。
- 當現有醫療產品已根據使用目標疾病或狀況的臨床指標，取得研究證據而獲得上市許可時，對於確定是否能夠使用新臨床指標來檢測現有醫療產品(陽性對照)可能會有幫助。

3.5 統計分析

應使用統計分析計畫，討論DHT收集數據之分析。

- 使用DHT測量時，若缺少對照治療有效性的歷史證據，則可能不適合非劣性試驗設計，可能難以或無法定義非劣性之邊界值⁵。
- 應於統計分析計畫中⁶，說明指標之定義以及各受試者之指標的原始數據，如治療期間平均每日步數⁷。
- 統計分析計畫應預先指定可能與DHT和通用運算平台相關的併發事件(Intercurrent Events)，以及如何於分析中解釋此類事件以解決關注之科學問題。使用DHT的臨床試驗，可能因併發事件而缺漏數據或出現錯誤的數據，例如：
 - 更新軟體而改變數據收集方式或改變用於處理數據之演算法。
 - 操作系統升級導致軟體不相容。
 - 使用DHT或通用運算平台的試驗受試者操作失誤或未遵守試驗程序。
 - DHT或通用運算平台失效。
 - 數據傳輸無效。

⁵ 請參閱 ICH E10 臨床試驗對照組選擇與相關議題 (E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials) (2001 年 5 月)。

⁶ 請參閱第 4.7 節之紀錄保護與保留。

⁷ 請參閱 ICH E9(R1) 臨床試驗統計原則：附錄：臨床試驗被估計量與敏感性分析 (E9(R1) Statistical Principles for Clinical Trials: Addendum: Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials) (2021 年 5 月)。

3.6 使用數位健康技術時的風險考量

試驗委託者、試驗主持人與人體試驗倫理委員會(IRB)應考量使用DHT收集數據之試驗參與者之任何風險。於臨床試驗中使用DHT之風險，一般可廣泛分為臨床風險與隱私相關風險，儘管此兩類風險有部分相互重疊。使用DHT之相關風險，依據臨床試驗之具體設計和所用之DHT，需於告知同意文件中傳達，並由試驗委託者送審時於臨床試驗計畫書或試驗相關文件中說明。

3.6.1 臨床風險

- 應針對傷害風險評估DHT之物理特性，例如：腕帶可能阻礙血流供應、皮膚接觸成分與皮膚刺激。可能由DHT製造商提供安全性測試證據，或臨床試驗委託者可協助證明試驗受試者使用DHT之相關風險已降至最低。
 - 應適時為試驗受試者提供重複使用之操作說明，如於使用前後清潔DHT(如電極感測器)，以避免感染或其他不良事件。
- 使用DHT進行測量並調整試驗產品給藥方式或受試者療程時(如血糖機)，務必評估因測量錯誤導致過量、不足或治療失誤之風險。
- 試驗委託者應考量網路安全性，可能影響DHT功能性和/或侵犯受試者隱私。因此，試驗委託者應確保DHT能夠安全地儲存並傳輸數據。

3.6.2 隱私相關風險

試驗委託者、試驗主持人及IRB應瞭解於臨床試驗期間使用DHT，以及在合適情況中使用通用運算平台時，可能產生特別的隱私風險。應適時考量下列事項：

- 試驗委託者應說明DHT、通用運算平台或者耐久的電子數據儲存庫存在漏洞時，洩漏身分識別資訊的可能性。
- DHT或通用運算平台可能具有終端使用者允許DHT或通用運算平台製造商與可能之其他方共享數據的授權合約或條款。涉及告知潛在試驗受試者，若

他們決定參與試驗，將有那些人士有權取得他們的數據之考量事項。

- 為保護試驗受試者的數據隱私，試驗委託者可能需適時與DHT或通用運算平台製造商合作，為研究目的修改終端使用者授權合約或服務條款。
- 試驗委託者應確保採取安全措施保護靜態數據與傳輸中之數據，避免被意圖干擾或具惡意之他方存取。

3.6.3 告知同意

關於臨床試驗所用之DHT的告知同意程序中應包含的資訊，其考量包括：

- 告知同意程序必須說明任何受試者合理可預見之風險或不適，包括與在臨床試驗中使用DHT相關之合理可預見風險或不適。有關可採取那些措施來減輕最可能發生之風險的相關資訊也應考慮列出。
- 應適時提供聲明，指出於臨床試驗期間使用DHT可能對受試者(或受試者懷孕/可能懷孕時，對胚胎或胎兒)造成目前不可預見之風險。
- 告知同意程序應說明DHT將收集之資訊類型，以及如何使用與監控該資訊。當DHT檢測到任何與症狀、體徵或異常臨床事件，例如：低血糖症或異常心律時，應告知受試者須採取之行動(如適時尋求緊急醫療協助)。
- 告知同意程序應指定能夠於臨床試驗期間或之後取得DHT收集數據之人士，如試驗委託者、試驗主持人、受試者、DHT製造商、其他第三方，以及其時間範圍。
- 應針對使用DHT時，保護受試者隱私與數據之措施，以及針對此類措施之限制進行說明。
- 如果受試者可能因為參與臨床試驗而產生額外費用，必須於告知同意程序說明增加之費用，可能包括試驗受試者於臨床試驗期間使用DHT或通用運算平台所可能產生之費用，如數據使用費。
- DHT與通用運算平台於適當情況中，可能包括終端使用者授權合約或服務條款作為使用條件，並藉此允許DHT製造商與其他方得以獲取DHT收集之個人

資訊及數據。試驗委託者與試驗主持人應適時確保告知同意程序能夠向受試者說明，依據終端使用者授權合約或服務條款，DHT或通用運算平台製造商或臨床試驗之外的第三方可能共享他們的數據。終端使用者授權合約或服務條款通常非常冗長且使用複雜的用詞，提案使用DHT收集數據之試驗委託者與試驗主持人應瞭解此類條款或服務可能對試驗受試者造成之影響，並於制定告知同意文件時考慮此類資訊。

3.7 紀錄保護與維持

於臨床試驗期間使用DHT記錄和傳輸數據時，應將DHT獲取之相關數據，包括所有相關之有關詮釋數據，作為臨床試驗紀錄之一部分，安全地傳輸並保留於耐久型電子數據儲存庫。使用DHT於臨床試驗進行紀錄保留時，建議如下：

- 試驗委託者應與法規單位討論各受試者紀錄之DHT數據類型，以提交進行審查，這些數據可能包括完整數據、摘要數據、樣本數據和/或在連續或頻繁記錄期間獲得的異常數據。
- 通常應將支持臨床試驗指標的DHT數據輸出以及有關詮釋數據，傳輸至耐久型電子數據儲存庫。此類數據可以採用使用內建分析(如心跳、呼吸、步數)或連續紀錄(如心電圖)，測量的離散臨床事件的形式。
- 對於透過DHT直接從試驗參與者收集的數據，通常會將耐久型電子數據儲存庫中的數據視為原始數據。可能必須審查此類數據以重建和評估臨床試驗，且數據應可供審查。
- 當試驗主持人檢視相關原始數據時，試驗主持人必須保留此類原始數據。經試驗主持人評估，如涉及重要療效安全指標，應盡可能記載相關數據於病歷。試驗主持人亦必須允許主管機關取得和複製此類紀錄。

3.8 其他考量事項

為幫助確保數據品質與完整性、充分保護受試者，以及滿足適用臨床試驗之監管要求，試驗委託者與試驗主持人應考量以下與臨床試驗使用DHT遠端取得數據之建議。

3.8.1 試驗委託者角色

- 確保依據試驗計畫書，針對試驗受試者與試驗人員進行DHT與通用運算平台使用訓練，如於指定的時間內穿戴DHT。
- 為試驗受試者或研究人員制定計畫，針對所有試驗計畫書指定之DHT及通用運算平台提供技術支援，且可能需與DHT或平台供應商或其他方進行合作。
- 制定風險管理計畫，解決試驗受試者使用試驗計畫書指定之DHT或通用運算平台時可能發生之潛在問題，包括但不限於：
 - 臨床與隱私相關風險。
 - 臨床試驗期間使用之行動裝置，其應用程式或軟體功能與DHT其他潛在功能之間產生干擾。這對於臨床試驗期間使用自備DHT或通用運算平台的受試者來說，可能特別重要。
 - 丟失、損壞以及替換DHT或通用運算平台，包括預防受試者隱私損害或數據完整性之修正措施計畫。
 - 試驗受試者於臨床試驗期間升級或更新DHT或通用運算平台(硬體或軟體；型號或版本)。
- 制定安全性監測計畫，說明當DHT獲取與受試者安全相關之異常測量值，如低血糖症、心律不整、呼吸暫停時，其審查與管理之方式。
- 確保已將數據自DHT下載至耐久型電子數據儲存庫。

3.8.2 試驗主持人角色

- 確保受試者瞭解DHT將收集之資訊以及DHT是如何維護所收集數據之安全性和隱私性。送審時應描述試驗主持人在確保正確使用DHT上所扮演的角色。
- 根據試驗計畫書確保受試者進行使用DHT之訓練，如於指定時間內穿戴DHT。
- 當依據試驗計畫書的指定，定期審查DHT收集之數據。

3.8.3 訓練

對試驗受試者與試驗人員進行正確使用DHT與通用運算平台的訓練，包括臨床試驗中數據收集責任之訓練，對於整個試驗期間，正確使用DHT以及維護數據完整性和數據品質是至關重要的。且應保留相關訓練紀錄。供受試者使用之訓練教材得以官方語言之使用說明書取代，並經核准後始得供受試者使用。

使用DHT與通用平台之相關訓練應注意以下事項：

- 於受試者開始使用DHT為臨床試驗收集數據之前進行。
- 適時於試驗期間安排、提供與記錄，例如：當DHT或通用運算平台之變更或更新，改變了試驗委託者、試驗主持人、其他試驗人員或試驗受試者與DHT之互動方式時。
- 需針對有困難使用DHT或通用運算平台之試驗人員與試驗受試者，於試驗期間內合宜地提供訓練。

試驗委託者應適時考量將以下事項作為試驗受試者與試驗人員訓練之一部分：

- 設置、啟動與操作DHT以及適用之通用運算平台。
- 依照正確的時間間隔收集數據。
- 上傳或同步數據。
- 確保DHT收集數據之安全與隱私。
- 正確穿戴DHT，如穿戴位置與穿戴期間。

- 於使用前後正確清潔DHT。
- 與他人共用相同的DHT以及通用運算平台。
- 連接至無線網路。
- 處理與DHT有關的已知不良事件，如活動紀錄器腕帶引起之紅疹。
- 處理與DHT有關的訊號、通知以及錯誤，包括疑難排除程序以及評估未能解決之問題。
- 確保DHT被正確的使用且依照計畫收集、上傳或同步數據。

3.8.4 DHT更新與其他變更

應對臨床試驗期間DHT與通用運算平台發生之變動，例如：製造商停止生產特定型號或發表新型號時，制定應變計畫。於臨床試驗期間用於收集遠端數據之各DHT與通用運算平台，試驗委託者應保存任何更新的時間點與更新性質的相關紀錄。

試驗委託者應評估DHT之所有更新，以確保確效與驗證研究仍然適宜，且對使用DHT測量臨床事件或特徵不造成顯著影響。若可行，試驗委託者應考量於臨床試驗期間鎖定軟體演算法，避免多變性導致結果難以判讀。未鎖定軟體演算法時，試驗委託者應制定計畫，證明所有數據未存在顯著之差異性。

在可行的情況下，除非存在安全問題，否則應將可能修改DHT訊號處理/判讀方式之預定軟體或操作系統之更新延遲至臨床試驗完成後進行。無法延遲更新時，試驗委託者應考量更新之後續影響，例如：藉由比較更新前後之數據，以確保更新未造成顯著之差異性。出現顯著之差異性時，試驗委託者應說明如何於試驗結果分析中處理此類差異性，以及此類差異對結果之可解釋性造成的影響。

3.8.5 DHT錯誤或缺失

應制定程序識別與處理DHT和通用運算平台之錯誤，如電池、感測器、軟體相關錯誤，並更換丟失或損壞之DHT或通用運算平台。若可能，應變計畫或許可於此類狀況中，提供替代數據收集和記錄之機制。於臨床試驗期間在DHT或通用運算平台偵測到惡意程式攻擊時，試驗委託者應採取適當之修正措施。

4. 名詞解釋

本指引所使用詞語定義：

準確度(accuracy)：臨床事件或特徵測量值與真實數值之相符程度。

臨床結果評估(clinical outcome assessment, COA)：針對臨床醫師、受試者或非臨床醫師之觀察者回報之臨床結果進行評估，或以表現為基礎之評估。臨床結果評估包括臨床醫師敘述結果、觀察者敘述結果、受試者自述結果，以及表現結果。可藉由通用目的運算平台，例如：行動電話、平板或智慧型手錶管理臨床結果評估，稱為電子臨床結果評估或eCOA。

使用情境(context of use)：完整且清晰描述醫療產品開發工具使用方式及受規範之產品開發與審查相關使用目的之聲明。

分散式臨床試驗(decentralized clinical trials, DCT)：試驗相關程序於試驗機構以外執行之臨床試驗。

數位健康技術(digital health technology, DHT)：將運算平台、連線能力、軟體和/或感測器用於醫療和相關用途之系統。此類技術具廣泛範圍之用途，可作為一般健康用途至醫療器材用途。該技術預計用於醫療產品，或與其他醫療產品(器材、藥物或生物製劑)相關之技術，亦可用於開發或研究醫療產品。

耐久型電子數據庫(durable electronic data repository)：一個耐久的數據庫，以電子方式防止被更改，並持續維護至紀錄保留期結束。

符合目的(fit-for-purpose)：依據DHT於臨床試驗之使用情境，DHT有關之確效程度足以支持其使用情境之結論。

通用運算平台(general-purpose computing platform)：現有運算平台商品，具備或未具備無線連線能力，可手持或具其他可攜帶式性質，例如：行動電話、平板或智慧型手錶。可攜帶式通用運算平台亦稱為行動平台。

併發事件(intercurrent events)：起始治療後發生之事件，影響與臨床關注之問題有關的判讀或存在之測量。

交互運作性(interoperability)：一項或多項產品、技術或系統交換資訊以及使用交換之資訊的能力。

受試者自述結果(patient reported outcome, PRO)：一種臨床結果評估。由受試者針對健康狀況，未經臨床醫師或任何他人修正或判讀，直接自述之報告為基礎的測量值。可藉由自述報告或訪談測量受試者自述結果，前提是訪談者僅可記錄受試者之反應。可藉由通用運算平台，例如：行動電話、平板或智慧型手錶，管理受試者自述結果，稱為電子化受試者自述結果或ePRO。

只有受試者知道的症狀或其他無法觀察得知的概念，僅可藉由受試者自述結果測量。受試者自述結果亦可評估受試者對他人也可觀察之功能或活動的看法。受試者自述結果測量範例包括：評分量表，如痛覺強度之數值化量表；問券調查，如用於評估心衰竭之Minnesota心衰竭生活問卷；事件發生數，如受試者紀錄之嘔吐或排尿發生數。

表現結果(performance outcome, PerfO)：一種臨床結果評估。基於由受試者依據一組指示主動進行標準任務之測量。可由接受過完整訓練之個人或完全由受試者自行進行PerfO評估。可藉由通用目的運算平台，如行動電話、平板或智慧型手錶管理PerfO，稱為電子表現結果或ePerfO。PerfO評估範例包括：測量步態速度，如使用碼表或穿戴於手腕之感測器，記錄行走25步之時間；記憶測量，如單字次序回憶測驗。

準確度(precision)：針對相同或相似對象，於指定情況下，重複測量數量之數值的一致性程度。

遠端擷取數據(remote data acquisition)：自遠離試驗主持人或試驗人員所在地之位置收集數據。

感測器(sensor)：將物理、生物或化學參數轉換為電子信號的轉換器，如溫度、壓力、流量或振動感測器。感測器通常為硬體。

可用性研究(usability studies)：證明可將DHT針對目標族群用於預期目的，且不產生嚴重錯誤或問題之研究。

確效(validation)：藉由檢查和提供客觀證據，確定所選DHT正確地評估了提案受

試者族群之臨床事件或特徵。

驗證(verification)：藉由檢查和提供客觀證據，確定DHT隨著時間準確且精確地測量物理參數，如加速度、溫度、壓力。

5. 參考資料

1. 藥品優良臨床試驗作業準則
2. 藥品優良臨床試驗作業指引(ICH E6(R2))
3. 藥品臨床試驗執行分散式措施指引(112.6.12)
4. 電子簽章法(90.11.14)
5. 個人資料保護法(104.12.30)
6. 電信管制射頻器材管理辦法(106.3.14)
7. 衛部醫字第 1061663913 號函(106.5.24)
8. 醫療機構電子病歷製作及管理辦法(111.7.18)
9. The Danish Medicines Agency's guidance on the implementation of decentralised elements in clinical trials with medicinal products (05/2021)
10. EMA Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials (03/2023)
11. Decentralised clinical trials (DCTs) with medicinal products in Switzerland (10/2021)
12. Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations-Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders (draft, 12/2023)
13. Artificial Intelligence and Machine Learning (AI/ML) Software as a Medical Device Action Plan (01/2021)
14. Clinical Performance Assessment: Considerations for Computer Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images and Radiology Device Data in Premarket Notification (510(k)) Submissions (01/2020)
15. Proposed Regulatory Framework for Modifications to Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device (SaMD) - Discussion Paper and Request for Feedback (04/2019)
16. Content of Premarket Submissions for Management of Cybersecurity in Medical Devices (10/2018)

17. Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations Guidance for Industry (07/2018)
18. Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation (12/2017)
19. Postmarket Management of Cybersecurity in Medical Devices (12/2016)
20. Use of Electronic Informed Consent Questions and Answers (12/2016)
21. Guidance for Industry Electronic Source Documentation in Clinical Investigations (09/2013)
22. Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices (05/2005)

6. 附錄A：臨床試驗之潛在數位健康技術(DHT)範例

表1：以感測器為基礎之硬體範例

評估治療膝蓋骨關節炎之新型矯正器材。於臨床試驗其間，使用通用消費者活動紀錄器來測量步數	
DHT	通用消費者活動追蹤腕帶
DHT 硬體*	附帶感測器之通用消費者活動追蹤腕帶
DHT 軟體	無
通用運算平台	無
使用 DHT 之目的	於臨床試驗期間測量受試者步數，作為關注療效指標之一部分

表2：軟體範例

阿茲海默症症狀治療藥物評估。受試者於臨床試驗期間，使用智慧型手機進行臨床結果評估(COA)記憶任務	
DHT	記憶任務行動裝置應用程式
DHT 硬體*	無
DHT 軟體	記憶任務行動裝置應用程式
通用運算平台	智慧型手機
使用 DHT 之目的	於臨床試驗期間測量受試者在記憶任務中的活動表現，作為關注療效指標之一部分。向參與者發送提醒，以完成記憶任務

表3：以感測器為基礎之硬體與軟體範例

第二型糖尿病管理藥物之評估臨床試驗使用已獲核可之連續血糖監測器材，包括一個感測器與一個行動裝置應用程式，24 小時全天候遠端追蹤受試者之低血糖發作期	
DHT	已獲可之連續血糖監測器材，以及作為操作介面與提供分析和警示功能的行動裝置應用程式
DHT 硬體*	已獲核可之連續血糖監測感測器，可藉由行動裝置之應用程式進行操作
DHT 軟體	作為操作介面且提供分析和警示功能的行動裝置應用程式
通用運算平台	智慧型手機或平板(該行動裝置應用程式與多種平台相容)
使用 DHT 之目的	於臨床試驗期間連續測量體內血糖值，作為關注療效指標之一部分

表4：多種DHT範例

評估治療肺部疾病之醫療產品。於臨床試驗期間使用多種 DHT 測量受試者於家中之不同狀態	
DHT	1. 已核可之肺量計，具備智慧連接功能 2. 通用消費者活動追蹤腕帶 3. 受試者針對每日感覺到的功能進行評分之行動裝置應用程式
DHT 硬體*	1. 已核可之肺量計，具備智慧連接功能 2. 附帶感測器之通用消費者活動追蹤腕帶
DHT 軟體	受試者針對每日感覺到的功能進行評分之行動裝置應用程式

	置應用程式
通用運算平台	智慧型手機或平板(該行動裝置應用程式與多種平台相容)
使用 DHT 之目的	作為關注療效指標之一部分，於臨床試驗期間在受試者的居家環境中，縱向測量受試者之日常功能與相關數值

*就本指引而言，硬體一詞包括其韌體(亦即內建於硬體中且對硬體主要操作具重要功能之軟體)。軟體一詞係指不屬於硬體的其它軟體，如行動應用程式。

7. 附錄B：臨床試驗選擇數位健康技術(DHT)範例¹

針對失眠受試者於居家環境中，評估其睡眠參數之可攜帶型穿戴式器材試驗委託者正在開發一種治療失眠症的新藥，並正在考慮使用一種已獲得核可之攜帶型穿戴式器材遠端測量睡眠參數，如持續睡眠潛伏期、入睡後醒來之次數，以及總睡眠時間(total sleep time, TST)。於臨床試驗中評估此類睡眠參數之現有方法為基於受試者日記記錄之估計值，或於睡眠實驗室中進行之多項睡眠生理檢查(polysomnography, PSG)。試驗委託者認為此類數位健康技術(DHT)能夠比日記記錄之估計值，更準確地測量睡眠參數。

試驗委託者亦相信，藉由DHT於居家環境中測量受試者的睡眠參數，能夠允許比PSG更長的測量時間，亦較基於實驗室之PSG測量更具可歸納性。

表1：DHT總結

評估治療失眠之醫療產品。於臨床試驗期間，當受試者於家中睡眠時，使用 DHT 測量多項睡眠參數	
DHT	已上市之可攜式穿戴型器材
DHT 硬體*	已上市之可攜式穿戴型器材
DHT 軟體	無
通用運算平台	無
使用 DHT 之目的	於臨床試驗期間遠端測量受試者睡眠參數，作為關注療效指標之一部分

*就本指引而言，硬體一詞包括其韌體(亦即內建於硬體中且對硬體主要操作具重要功能之軟體)。軟體一詞係指不屬於硬體的其他軟體(如行動應用程式)。

1 本附錄提供一個假設的簡化範例，旨在說明與選擇合適之 DHT，用於臨床調查遠端收集數據之相關考量。這並不代表任何特定之 DHT 皆適用於臨床試驗之遠端數據收集，亦不代表此類 DHT 收集之數據足以核准所提出之臨床試驗申請。

試驗委託者應於其開發計畫中考量之重要問題如下：

DHT 選擇、確效與驗證：

DHT 獲得上市授權可支持確效與驗證將 DHT 用於臨床試驗。試驗委託者選擇 DHT 時應考量之其他問題包括：

1. 針對確定受試者於特定時間點時為醒著或睡著之準確度，DHT 睡眠參數分析與 PSG 之比較為何？是否能夠於某範圍之環境條件，如溫度、鄰近電子設備，再現 DHT 之測量結果？
2. 在可能導致測量多變性的因子影響下，DHT 的測量值是否能夠維持一致？如身體形態、膚色、感測器的不同放置位置、睡眠期間的動作、其他神經或精神疾病、其他用藥或精神藥物

可用性測試：

試驗委託者可考慮進行可用性研究，評估臨床試驗之目標族群是否能夠依照試驗計畫書之指示使用 DHT。設計此類研究時，試驗委託者應考量以下事項：

1. DHT 之設計是否適合目標族群於藥物臨床試驗期間使用，包括高齡受試者和/或其照護者。
2. 預計使用 DHT 之臨床試驗是否可行，如
 - 試驗受試者是否能夠正確穿戴此 DHT。
 - DHT 之充電頻率以及當受試者實際充電時，是否可能發生任何預期挑戰。
 - 受試者將數據自 DHT 傳送至試驗主持人或試驗委託者之方式為何。

說明指標之正當性：

此假設性 DHT 將提供與於以實驗室為基礎的 PSG 收集之睡眠數據相似的數據。不過，此類 DHT 允許於夜間監測睡眠活動，而相對於整個臨床試驗持續期間，通常僅可於選定時間收集 PSG 數據，如於基準期收集連續 2 日，並於治療結束時收集連續 2 日。監測頻率的增加提供機會來建立以多點數據為基礎的新臨床指標，如延長觀察期平均數值與時間趨勢。

試驗委託者使用可攜式穿戴型器材依據測量結果開發指標時，應考量以下

事項：

- (1) 試驗委託者可徵求主題內容專家、臨床醫師、法規單位、受試者和/或照護提供者之意見，支持提案之新指標。
- (2) 使用PSG確立之TST指標為TST自基準期至治療結束之變化。使用DHT遠距收集數據時，可允許進行縱向測量，而主要指標可能能夠使用臨床試驗持續期間，整個時間序列之TST數值。
- (3) 由於指標可能包含大量且頻繁的數據，如臨床試驗持續期間於整個時間序列進行之夜間評估，試驗委託者應：
 - 預先指定用於比較試驗產品與對照產品之族群層級彙總測量以及統計分析方法。
 - 描述缺失數據的可能情境，以及評估缺失數據對試驗結果造成之影響的方法。缺失數據之類型可能包括一日內缺失一組觀測值、缺失一整日觀測值或缺失一整週觀測值。
- (4) 描述DHT測量與傳統PSG測量之比較，以及評估其差異性對藥物效果之影響。

試驗委託者可能希望考慮納入臨床結果評估(COA)，如受試者自述結果，以瞭解試驗受試者於臨床試驗期間之感受與功能。臨床評估結果和穿戴式器材數據之間的相關性，能夠更廣泛地評估睡眠參數及其對受試者日常活動之影響。