

電腦化系統與電子數據
應用於藥品臨床試驗指引
(草案)

中華民國 112 年 5 月

目錄

1.序言.....	7
2.背景.....	7
3.範疇.....	8
4.關鍵概念之原則與定義	10
4.1.數據完整性	10
4.2.責任	11
4.3.電子數據	12
4.4.原始數據	12
4.5.ALCOA(++)原則	14
4.6.關鍵性與風險	16
4.7.於臨床試驗擷取數據.....	17
4.8.電子簽章	19
4.9.資料保護	19
4.10.系統確效	19
4.11.電腦化系統之直接存取	20

5.電腦化系統	21
5.1.保留對電腦化系統之說明	21
5.2.維護電腦化系統使用之書面程序	21
5.3.電腦化系統的訓練規範	21
5.4.安全性	22
6.電子數據.....	22
6.1.數據擷取和位置	22
6.2.稽核路徑和稽核路徑審查	25
6.3.數據簽核	27
6.4.複製數據	28
6.5.認證副本	29
6.6.數據託管和控制	30
6.7.雲端方案	31
6.8.充足的備份數據	32
6.9.數據遷移	33
6.10.歸檔	34

6.11.數據庫停用	34
7.參考資料.....	36
8.附錄.....	38
8.1 電腦化系統確效	38
8.2 與特定類型系統、過程和數據相關之要求.....	46

縮寫表

縮寫	全名	中文翻譯
AI	Artificial Intelligence	人工智慧
BYOD	Bring Your Own Device	自攜電子設備
(e)COA	Electronic Clinical Outcome Assessment	電子化臨床結果評估
(e)CRF	Electronic Case Report Form	電子化個案報告表
COTS	Commercial Of The Shelf	商用現貨
CRO	Contract Research Organization	受託研究機構
CTMS	Clinical Trial Management Systems	臨床試驗管理系統
DMP	Data Management Plan	數據管理計畫
DEXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry	雙能量 X 光吸光式測定儀
ECG	Electrocardiogram	心電圖
EDC	Electronic Data Collection	電子數據收集
GCP	Good Clinical Practice	藥品優良臨床試驗作業準則
GCP-IWG	Gcp Inspectors' Working Group	GCP 查核員工作小組
GPS	Global Positioning System	全球定位系統
(e)HR	Electronic Health Records	電子病歷
HRQL	Health-Related Quality Of Life	健康相關生活品質
HTTPS	Hypertext Transfer Protocol Secure	e 超文本傳輸安全通訊協定
IB	Investigator Brochures	試驗主持人手冊
ICH	International Conference On Harmonisation	國際醫藥法規協和會
IMEI	International Mobile Equipment Identity	國際行動裝置辨識碼

IMP	Investigational Medicinal Product	試驗藥品
IaaS	Infrastructure As A Service	基礎設施即服務
IQ/PQ	Installation Qualification <u>/</u> Performance Qualification	安裝驗證/效能驗證
IRT	Interactive Response Technology	互動式回應技術
IT	Information Technology	資訊科技
IVRS	Interactive Voice Response System	互動式語音回應系統
MEID	Mobile Equipment Identifier	行動裝置辨識碼
PI	Principal Investigator	試驗主持人
PaaS	Platform As A Service	平台即服務
PC	Personal Computer	個人電腦
SaaS	Software As A Service	軟體即服務
SOP	Standard Operating Procedure	標準作業程序
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction	未預期嚴重不良反應
(e)TMF	Electronic Trial Master File	電子臨床試驗主檔案
UAT	User Acceptance Testing	使用者接受度測試
URS	User Requirements Specification	使用者需求規格
UTC	Universal Time Coordinated	世界協調時間
VAS	Visual Analogue Scales	視覺模擬量表
VPN	Virtual Private Network	虛擬私人網路

1. 序言

隨著臨床試驗的電腦化系統使用逐漸增加，其複雜性亦在過去數年迅速變化，自 eCRF、ePRO 至持續監測受試者臨床相關參數之各種穿戴式裝置，最終發展至人工智慧的應用。

試驗類型的演變如實施完全或部分分散式臨床試驗，顯示其電腦化系統的使用者將逐漸增加。因此試驗委託者、受託研究機構、試驗主持人，以及參與臨床試驗設計、執行和撰寫報告的人員，應適度瞭解電腦化系統及電子數據資料收集、處理與儲存等相關管理，以確保臨床試驗數據的品質、可靠性及受試者的安全和福祉。最終也將有助於依據此類臨床試驗數據為基礎而進行到藥品上市的決策過程。

2. 背景

數據和試驗類型的變化，以及電腦化系統使用的普及對臨床試驗數據品質形成新挑戰，此類新型態資訊發展和使用經驗及數據的取得，需有與時俱進的規範，本指引提供電腦化系統與電子數據於藥品臨床試驗相關應用之參考。

3. 範疇

本指引範疇為藥品臨床試驗中所建立或擷取電子臨床數據，以及試驗中控制電腦化系統含儀器、軟體和服務。內容包括：

- 電子病歷(eHR)，由試驗主持人根據臨床規範，以取得所有健康資訊。
- 提供給試驗主持人/受試者的工具，藉由輸入數據而記錄臨床數據，如電子臨床結果評估(eCOA)。
 - 用於收集受試者自述結果的電子數據擷取設備，如提供給受試者的行動裝置，或受試者可以在自己的設備上使用的應用程式(自攜電子設備，BYOD)。
 - 臨床醫師用以收集數據的電子設備，如提供給臨床醫師的行動裝置。
- 自動擷取工具，如生命徵象測量，包含測量血壓、測量呼吸或監測心電圖(ECG)。
- 電子個案報告表(eCRF)，如透過桌上型電腦、行動裝置程式或直接透過網路應用程式連結的 eCRF，可能包含直接輸入的原始數據、轉錄數據或自其他原始傳輸的數據，或前述任何組合。
- 自動擷取試驗藥品(IMP)或臨床檢體之運輸和儲存溫度相關數據的工具。
- 在臨床試驗環境中擷取、產生、處理或儲存數據的工具，針對受試者

或取自受試者的檢體進行分析、測試、掃描、成像、評估等，以支持臨床試驗，如雙能量 X 光吸光式測定儀, DEXA 或 X 光機和相關軟體。

- 電子臨床試驗主檔案(eTMF)，用於維護臨床試驗之必要紀錄。
- 電子告知同意，如向受試者提供桌上型電腦、行動裝置專用程式，或網路應用程式的連結，以提供試驗資訊及/或取得告知同意。
- 互動式回應技術(IRT)，藉由網路應用程式管理隨機分配之試驗藥品的供應和接收。
- 試驗委託者向試驗機構提供資訊之入口網站，如試驗主持人手冊、未預期嚴重不良反應、訓練教材及用於記錄現場審查、訓練等的資料。
- 試驗委託者採用的其他電腦化系統，持有/管理及/或分析與臨床試驗相關的數據，如臨床試驗管理系統(CTMS)、藥品安全監視數據庫、統計軟體、文件管理系統和中央監控軟體。
- 臨床試驗中使用的人工智慧，如用於受試者招募、受試者資格確認、事件及併用藥品編碼，以及數據澄清和清除過程。

臨床上使用電腦化系統及醫療器材應評估其與受試者安全的相關性，及產生的臨床試驗數據之重要性和完整性，例如：評估是否將系統用於受試者的標準照護和安全性評估，或是否將系統用於產生商業授權申請等程序所需的主要療效數據。未於核准環境下使用的系統，其本身即具

有較高的風險。電腦化系統若已完全建立且於常規核准環境下，用於蒐集較不關鍵的試驗數據，第三方驗證機構的認證即可滿足相關文件需求。而其他較關鍵的系統則可能需進行更進一步的確效作業，相關內容應於試驗開始前說明。

4. 關鍵概念之原則與定義

本章節將說明適用於臨床試驗的所有電腦化系統之基本原則。

4.1.數據完整性

為了使數據充分支持相關結果和決策，應依據 ALCOA++原則，以安全的方式搜集，並保留數據之可溯源性、清晰易讀性、即時性、原始性、精確性、完整性、一致性、耐久性、需要時之可用性和可追溯性時，即可達到數據的完整性。擁有適當的品質和風險管理系統方可確保數據之完整性。

數據管理應於生命週期期間處理數據之所有權和責任，並考量流程/系統的設計、操作和監測，針對數據有意和無意的更改進行控制，以符合數據完整性原則。

數據管理系統應安排人員接受訓練，使其瞭解數據完整性之重要性，並建立具有能見度、可通報疏失、疏漏和不良結果之環境。

若無法於規定的資料保留期限前維持數據之完整性，將造成該數據

無法使用，等同於數據遺失/破壞，即會被視為不符合藥品優良臨床試驗作業準則。

4.2. 責任

臨床試驗之角色和職責應定義清楚，試驗機構相關人員及試驗委託者於臨床試驗中各自於電腦化系統中執行保存或管理數據：

- － 試驗機構主持人及相關人員、實驗室和其他技術部門負責產生數據、建立紀錄，可能使用自備軟體和硬體。
- － 試驗委託者可直接或藉由受託研究機構提供、管理和操作電腦化系統(含軟體和儀器及其產生之紀錄)，或由專家代表試驗委託者收集並儲存 ePRO、eCRF、IVRS 之數據。

4.3. 電子數據

由收集之單個數據點組成數據，數據組成資訊，而詮釋資料(metadata)則為數據點提供前後文內容。詮釋資料通常為說明特徵、結構、數據元素和數據相互關係的資料，常常分為不同類型，如不同名稱、單位、變化前後的時間值、更改原因、臨床試驗主檔案位置標識、時間戳記，及使用者資料。詮釋資料形成原始紀錄的內部組成部分，缺乏詮釋資料所提供的前後內容時，數據便為無意義。

4.4. 原始數據

原始數據一詞通常指在原始文件中的觀察數據，不過可針對原始數據進行一定程度的處理，如在收集過程中將電腦斷層掃描影像轉換成數值。

原始數據檔案可能為醫院紀錄、臨床和 office 圖表及實驗室紀錄等，或是電子郵件、電子表格、音檔、影片檔案、影像及數據庫中的表格。電子文件若包含原始數據可被視為原始文件，並需確保真正的原始數據清單是可被理解、定義和保存的。

應於數據擷取過程中，在所有數據點上明確標識原始文件的位置和其包含的相關原始數據。

請見下列圖 1 所示，在特定情況下(如醫學影像或使用穿戴式裝置蒐集之資訊)，真實的原始數據可能無法用於原始數據驗證，或者無法確保是否被保留。

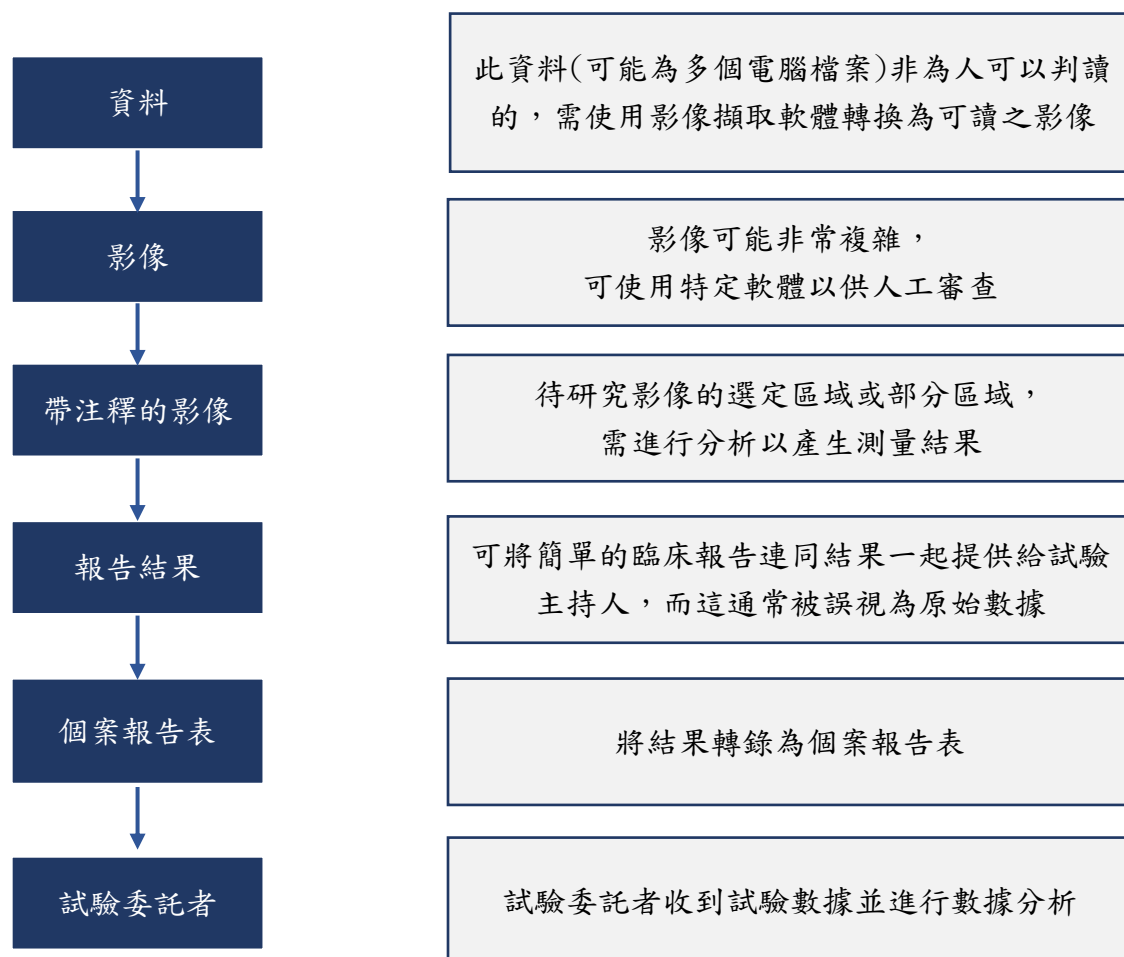


圖 1

由實際的角度來看，應將自電子數據產生/擷取的第一個可獲得之永久數據納入考量，並定義為電子原始數據。應確效此數據處理過程，以確保產生/擷取的原始數據可代表原始觀察結果，並應包括含稽核路徑在內之詮釋資料，以確保數據之可溯源性、清晰易讀性、完整性、原始性和準確性。最初獲得原始數據的位置應為詮釋資料的一部分。

以下為使用 ePRO、穿戴式裝置等典型數據範例

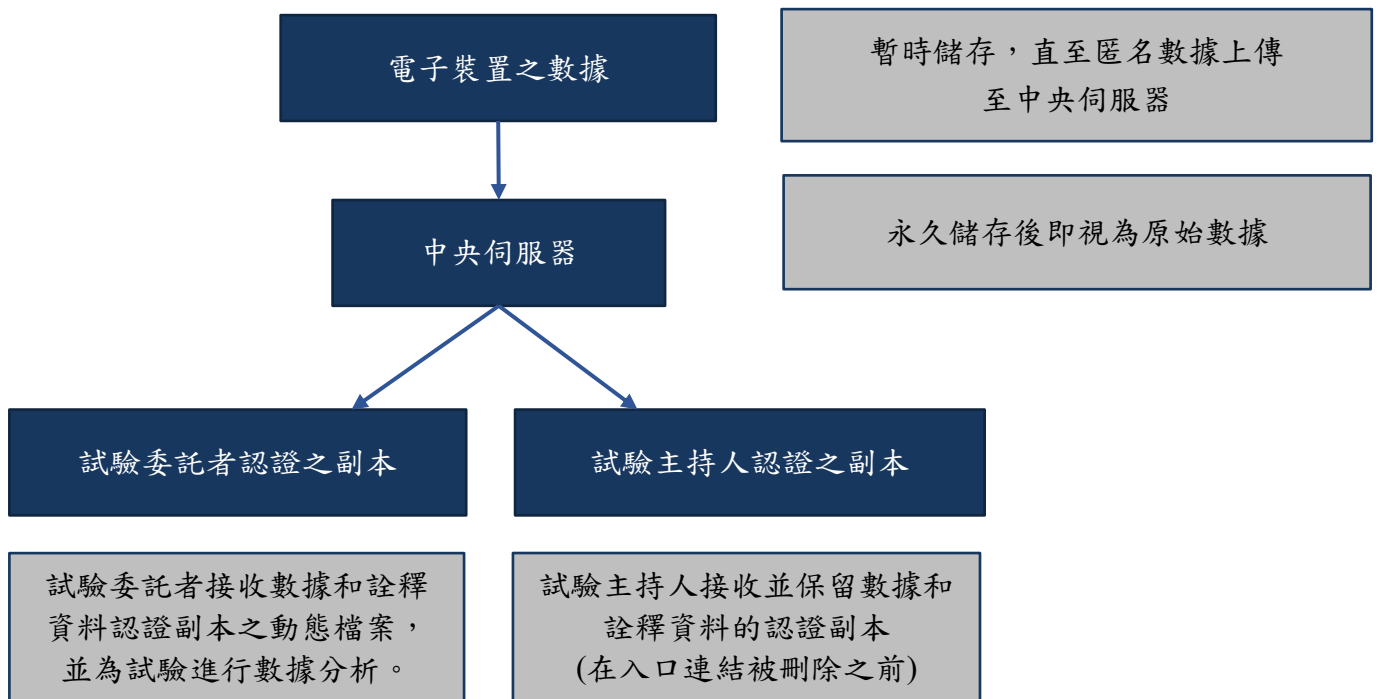


圖 2

4.5.ALCOA(++)原則

許多數據屬性普遍被認為具有重要性，包括以下屬性：

可溯源性

數據應可追溯至產生或擷取數據的人、系統或設備，且應將數據產生之相關資訊，如系統操作員、數據產生者、系統、裝置及流程，作為部分詮釋資料進行保存。

清晰易讀性

應以可讀的形式保存數據，以便審查其原始前後文。對數據進行的壓縮、加密和編碼等變更，皆應具有完全可逆性。

即時性

應以系統產生數據，或由一名人員於觀察時擷取數據，並應將觀察時間點和永久保存的時間點之資訊作為部分詮釋資料保存，包括稽核路徑。應自動擷取準確的日期和時間，並應連接和設置外部標準，如世界協調時間、中央伺服器。

原始性

數據應為原始初次產生/自觀察擷取，可使用認證副本替代原始數據。自動態狀態擷取之原始資訊應保持該狀態之可用性。

精確性

應確保電腦化系統的使用數據至少與紙本紀錄之數據具有相同的準確性。應控制編碼過程，包括將 eCRF 收集之文字或數據，與標準字典、詞庫或表格(如單位、刻度)中的術語進行匹配之過程。應確保系統之間的數據傳輸過程，以確保維持數據之準確性。數據應能準確代表觀察結果，詮釋資料應包含描述觀察之資訊，並在適當的情況下同時包含確認其精確性之資訊。

完整性

為了重建和完全理解一個事件，數據應可完整代表觀察結果，且應呈現於原始前後文和相關詮釋資料中，包括稽核路徑。若數據分離或遺失，並缺少原始前後文或詮釋資料(包括稽核路徑)，即視為不完整。

一致性

應制定流程以確保整個數據生命週期間，數據之定義、產生、擷取和管理(包括遷移)維持一致性。應實行最少化衝突風險之流程，如藉由使用標準化、數據確效和適當的訓練。

耐久性

應正確保留數據，並於整個數據生命週期維持數據完整性和耐久性。

需要時之可用性

應隨時儲存數據，以便需要時可隨時查閱。

可追溯性

應於整個數據生命週期期間維持數據之可追溯性，數據、前後文或詮釋資料的任何更改都應可追溯，不應遮蓋原始資訊，並於必要時進行說明。更改紀錄應為詮釋資料的一部分(如稽核路徑)。

4.6.關鍵性與風險

數據處理品質管制系統應採以風險為基礎之方法，考量系統面（如SOP、電腦化系統）、使用人員，及特定臨床試驗系統及工具，如試驗特定數據和數據收集工具或特定建構及系統設定之風險。

應於整個系統生命週期辨識、分析、減少或接受與使用電腦化系統有關的風險，尤其為與保證數據完整性有關的風險。減少風險的措施包括修訂系統設計、設定及客製化，提升系統規格或修訂系統使用和數據管

理之 SOP。

一般而言，應依據所使用的系統、操作者、使用方式和所包含的數據來評估風險，並處理任何系統的高風險部分，例如：使用 IRT 系統評估試驗藥品劑量，若以試驗人員輸入的數據為基礎進行計算，往往會產生較高之風險。

已獲核准執行之臨床試驗所收集的數據都應有可靠性，因此，無論數據之格式為何，為維持數據的完整性和正確性，都應考慮安排執行數據管理流程，應考慮進行數據管理工作，以確保數據之記錄、處理(包括分析、更改/插補、轉換或遷移)、使用、保留(歸檔)、取回和刪除。

用於降低風險至可接受程度的方法，應與風險之重要性成比例，可將降低風險活動納入試驗計畫書的設計及執行、系統設計、建立和確效、監測計畫、試驗委託者及試驗主持人之間角色定義和責任職責的協議、確保依從 SOP 的系統保障、流程和程序訓練，或其他試驗相關文件等。

可確定實施最有效和最有效率的風險控制，包括定期審查數據和詮釋資料。

4.7.於臨床試驗擷取數據

應於取得核准的臨床試驗計畫書或其他試驗相關文件中，敘明產生/擷取數據之類型、人員、時間、工具及程序。試驗計畫書應定義需記錄至 eCRF 之數據、被視為原始數據的任何數據，及來自其他特定數據收

集系統(如 ePRO)之數據。若未事先於計畫書說明，使用前述工具擷取的數據當做原始數據，即視為不符合藥品優良臨床試驗作業準則。

用於產生、擷取、傳輸、操作或儲存數據的工具，如個案報告和 eCOA 與受試者日誌等，應可準確呈現試驗程序，並確保僅擷取和傳輸試驗計畫書中指定的數據。

試驗委託者和試驗主持人應各自保存重要文件及原始文件的位置紀錄，並應隨時依照原始數據位置清單記錄原始數據。應於招募受試者之前，清楚定義原始數據及其各自的擷取方法。

試驗委託者應提供傳輸電子數據的詳細流程圖和敘述，包括欲傳輸數據的類型、格式、來源和目的地、可取得的人員、時間及用途(如數據確效、核對、驗證和審查)。強烈建議使用數據管理計畫，對於任何未於試驗計畫書或其他試驗相關文件中敘述，即產生、擷取並傳輸數據予試驗委託者或受託研究機構，皆被視為不符合藥品優良臨床試驗作業準則。

雖無要求試驗委託者和試驗主持人必須使用電腦化系統收集數據；不過電子數據收集工具若按照所述標準使用和控制，可提供多種功能以提升數據的完整性、一致性和精確性，如自動編輯檢查、確效檢查、輔助資訊和工作流程控制等。

4.8.電子簽章

電子簽章部分必須符合國內相關法規。請同時參閱藥品優良臨床試驗作業準則第 5 章第 2 節以及國際間相關規範。

4.9.資料保護

應保護可識別受試者的紀錄之機密性，依循個人資料保護法，尊重隱私和保密原則。應針對個人資料處理和自由傳輸資料進行保護；除非針對臨床試驗執行之特定要求，受試者之數據不應被忽略(以及因此被刪除數據)，這可能導致對安全數據等產生偏差。不應要求受試者藉由告知同意程序放棄自身權利。

4.10.系統確效

臨床試驗的所有電腦化系統皆應確認該系統適用相關法規且符合其目的。系統確效應確保自設計至系統停用或過渡至新系統期間之精確性、可靠性和一致的預期性能。

應由系統所有者(如試驗委託者、試驗主持人、技術機構決定使用的確效程序並進行說明，並應充分監督締約方依從適當的程序執行系統確效和記錄。

應持續記錄確效相關資訊(包含電腦化系統內用於確效之工具)，以證明系統維持在確效狀態，並應針對軟體確效和試驗特定系統設定確效提

供可用之前述紀錄文件。

應針對試驗特定系統設定進行確效，包含確認其符合試驗計畫書之要求並進行相關測試確認其功能，例如：針對 eCRF 篩選資格提問，及 IRT 隨機分層和劑量計算進行確效。

4.11.電腦化系統之直接存取

所有相關的電腦化系統皆應隨時可使用且可直接存取(透過專用使用者名稱和密碼)，電腦化系統停用時仍應確保可藉由使用者名稱和密碼直接存取數據。

5. 電腦化系統

5.1.保留對電腦化系統之說明

試驗委託者應保留包含數據位置 (如伺服器)、電腦化系統和數據庫的功能與操作責任，及對其目的適用性評估之清單。在使用多個電腦化系統/數據庫的情況下，仍應可取得清晰之描述，並應於系統介面說明其確效狀態、使用方法和實施之安全措施，以定義系統如何作用。

5.2.維護電腦化系統使用之書面程序

試驗委託者應制定並維護電腦化系統使用之書面程序及 SOP，以確保正確使用電腦化系統。

5.3.電腦化系統的訓練規範

使用電腦化系統人員，應有符合工作資格之教育、訓練及經驗。系統和訓練之設計應滿足使用者的具體需求，使用者包含試驗委託者、受託研究機構及試驗主持人，而若使用者為受試者，則應考慮其特殊考量。

研發、建立和管理電腦化系統之相關人員應接受有關法規和指引方面的相關訓練，包含受僱於提供 eCRF、IRT 系統、ePRO、試驗特定系統設定和提供系統管理之受託研究機構的人員。應記錄所有電腦化系統之訓練，並將訓練紀錄保留於臨床試驗主檔案。

5.4. 安全性

為了保持數據完整性和保護受試者的權益，應確保電腦化系統之安全程序和功能，以防止未經授權的存取和數據更改並應維持盲性。應進行相關檢查，以確保只有授權人員能使用系統，並取得正確的權限(如可輸入或更改數據)。應保留系統的授權紀錄，並清楚記錄相應的級別，並記錄使用者角色變更及隨之產生的使用權限改變。

應針對系統安全性進行相關書面訓練，如針對不應共享密碼、加強保全系統和程序的執行，以及辨識和處理嚴重的違反情況等方面提供訓練。

6. 電子數據

在各個試驗中，電子試驗數據之收集、修改、輸入、輸出、歸檔，及如何取回、傳輸都應有所定義。試驗主持人、監測人員、稽核人員和查核人員應能直接檢視原始數據，包括其稽核路徑，且不會影響受試者身分之機密性。

6.1 數據擷取和位置

數據擷取的主要目的為收集試驗計畫書所需之所有數據，應及時記錄所有觀察，並於開始進行試驗前指定所有原始數據的位置，並於試驗進行期間適時更新。

6.1.1. 從紙本資料轉換至電子格式

需以人工方式或使用經確效的輸入工具，將紙本收集之原始數據，如工作表、紙本個案報告表或紙本日誌或問卷，轉至電子數據收集系統或數據庫。在人工轉換的情況下，應採用以風險為基礎的方式確保數據的品質，如雙重數據輸入及/或數據監控。

6.1.2. 電子原始傳輸

研究數據應定期在系統內和系統之間進行傳輸。所有文件和數據傳輸皆需進行確效，並應確保所有傳輸的數據和文件之完整性。自外部原始收集或在開放網路傳輸的數據應受到保護，以防止未經授權的更改，並應以防止洩露機密資訊的方式進行保護/加密。

進行臨床試驗期間所需的所有數據傳輸皆需事先確認。進行數據轉移之認證/確效時，應包括適當的挑戰測試，並確保臨床試驗開始時之試驗流程可用且具正常功能，如試驗委託者能持續查閱電子日誌數據、實驗室數據，或安全監測委員會可審查不良事件等。試驗委託者應可持續監測(依據其委派角色和相應存取權)電子原始數據、稽核路徑、轉換、提取和傳輸的數據，以持續進行審查；試驗主持人應可於整個臨床試驗期間和保留期期間存取前述數據。

針對原始數據或檔案未被保留之原始數據及紀錄進行傳輸是非常危險的過程，應進行適當評估與考量，以防止遺失數據和詮釋資料。

6.1.3. 直接數據擷取

可藉由使用電子數據輸入裝置和應用程序，如藉由電子日誌、電子問卷調查和 eCRF 等方式直接輸入數據，以完成直接數據擷取。若使用受試者日誌、受試者自述結果表格或特殊問卷調查等數據擷取工具，取得最初與治療相關資訊時，應以書面程序將相關資訊傳輸或轉錄至病歷中。

可藉由電子數據收集工具擷取直接數據，如穿戴式裝置、實驗室裝置或其他技術設備(如醫學影像、心電圖設備)，並應附帶相關之詮釋資料，如裝置版本、裝置識別碼、韌體(如驅動程式)版本、校正紀錄、數據產生者、事件之 UTC 時間戳記。

6.1.4. 數據輸入檢查

手動和自動輸入數據至電腦化系統應進行確效，以確保符合預先定義之標準。數據輸入檢查應與試驗計畫書相關，並視需求研發和修訂。應執行數據輸入檢查並進行確效，且應控制及記錄各數據輸入檢查。在試驗期間若暫停數據輸入檢查，應記錄並說明其正當原由。可於數據輸入時立即進行數據輸入檢查(編輯檢查)，或於定義時間間隔內(如每日)自動進或手動進行數據輸入檢查。

6.2.稽核路徑和稽核路徑審查

6.2.1.稽核路徑

稽核路徑應使用於所有原始電子數據的建立與其後續修改，且應具有安全性，且應由電腦產生並具時間戳記。

稽核路徑可確保數據更改的可追溯性，一般使用者應不具停用稽核路徑之權限。若管理者需停用稽核路徑時，則應於記錄檔 (log file) 中記錄。應保護稽核路徑中的紀錄不被變更、刪除和修改，可透過編輯存取權、能見度權限等方式進行。另稽核路徑不應儲存在系統之外。負責的試驗主持人、試驗委託者和查核員應能查閱並理解稽核路徑，因此稽核路徑應使用人類可解讀之格式。

稽核路徑於系統中應可以數據點方式的呈現，且應可將整個稽核路徑以動態數據檔案輸出，以便釐清存在於受試者、試驗機構等數據之疑慮。稽核路徑應顯示最初之輸入值和更改後的數值(先前和當前之數值)、更改內容(欄位、數據識別碼)、產生者(使用者名稱、角色、機構)、產生時間(日期/時間戳記)、產生原因(更改原由)以符合藥品優良臨床試驗作業準則。當數據產生者(如試驗主持人或受試者)發現錯誤並希望更正已記錄的數據時，應提供修正期間的稽核路徑程序。

原始電子紀錄應為可檢視的，以確保更改具有可追溯性。稽核路徑應記錄數據查詢過程或澄清過程產生的所有變更，並應說明且記錄數據輸

入及澄清過程。唯有在適當的情況下才可更改數據，且應記錄其正當原由。當數據產生者為受試者時，可能有必要對數據說明進行特殊考量。

某些系統(如 ePRO)可能不會立即上傳數據，但可能會暫時存放在區域記憶體，不應在未儲存數據且數據產生者未確認的情況下編輯或更改此類數據。任何更改或編輯都應由數據產生者確認並記錄於稽核路徑，成為確效程序的一部分。應記錄數據輸入至擷取工具(如 eCRF)之 UTC 時間戳記和保存至硬碟的數據之 UTC 時間戳記，作為詮釋資料的一部分。從區域記憶體中初步擷取數據至上傳至中央伺服器之間的時間應非常短暫且具可追溯性，尤其是在直接輸入原始數據的情況。

用於內部報告和統計分析的數據或數據庫不一定需要包括稽核路徑資訊，但數據庫稽核路徑應包含數據擷取和輸出的過程。

稽核路徑應擷取每個欄位而非每個頁面數據的任何更改。若因編輯檢查而造成數據更改，則編輯檢查應為稽核追蹤事件日誌所擷取更改原由的一部分。

除了稽核路徑外，詮釋資料還包括存取紀錄、事件紀錄、使用者名稱和使用者角色之紀錄，在某些情況下被視為重要的詮釋資料，因此應可取用。對包含關鍵非盲性數據的系統來說，稽核路徑被認為具有必要性。應注意確保危害盲性的資訊未出現在使用者可檢視的稽核路徑中。

6.2.2. 稽核路徑審查

應制定以風險為基礎的稽核路徑審查程序，並記錄數據審查的執行狀況。應著重於關鍵數據，並積極且持續進行數據審查。不論是人工審查或是使用能加速審查數據之技術皆可考慮。數據審查可用於識別缺失數據、檢測數據操作跡象、識別異常數據/異常值，以及在未預期或不一致的時間和日期輸入之數據、辨別不正確的數據處理如非自動化計算、檢測未經授權的檢視、檢測裝置或系統故障情形及檢測受試者/試驗機構人員等是否需要額外進行訓練。當試驗計畫書已定義直接數據擷取但未進行數據擷取時，亦可使用稽核路徑審查該情況。

除了稽核路徑審查外，詮釋資料審查亦包括審查存取紀錄、記錄檔等。試驗主持人應瞭解如何檢視自身數據的稽核路徑。

6.3. 數據簽核

試驗主持人應對他們所管理之 eCRF 和其他電子數據收集工具之輸入數據或電子紀錄負責，且應審查並簽核此類數據。經試驗主持人或授權之試驗主持人簽核後，即視同確認輸入並提交予試驗委託者之數據具可溯源性、清晰易讀性、原始性、精確性、完整性與同時性。任何經授權簽署的人員皆應具備資格。

試驗委託者應在各試驗中定義可接受的簽核時間和頻率，並應考量試驗特定的風險，考慮要點為輸入的數據類型、非常規數據、數據的重

要性、分析用數據、試驗持續時間和試驗委託者依據輸入之數據所做的決策及時機。必須於期中分析和最終分析之前確認並及時簽核重要數據，如嚴重不良事件通報、重要事件及指標數據之決策、數據及安全監測委員會審查等。此外，若以直接輸入至 eCRF 作為原始數據時，及時進行審查和簽核更是特別重要。

因此，在資料鎖定之前應有多次簽署，而批量簽署工作手冊無法確保高品質數據，也破壞了及時和徹底審查數據之目的。針對已規畫的期中分析，必須在進行數據分析前由試驗主持人或其指定的代表簽署所有提交的數據如 eCRF 頁面，設計系統時應能支持前述功能。

為便於試驗主持人或其指定的代表及時審查並簽核數據，設計電子數據收集工具時，應可於定義之時間點進行數據簽署。此外重要的是，試驗主持人應持續審查數據，以便於早期階段發現執行試驗的缺失和不足，此為採取適當矯正和預防措施之先決條件。試驗主持人的充分監督是為確保受試者安全和數據品質與完整性，可藉由多種方式進行監督，其中之一即為審查通報之數據。而缺乏試驗主持人監督則可能導致不正確數據無法及時改正，及妨礙實行必要的矯正和預防措施。

6.4.複製數據

可為不同目的複製或轉錄數據以替代原始文件或必要文件，或作為工作副本分別提供不同人員。如以副本不可逆的替代必要文件或原始文

件時，該副本應經過認證。

副本應可忠實表現數據和前後文資訊，且原始文件和數據應允許製作準確的副本。複製的方法應切實可行，且可確保產生之副本是完整準確的，包括相關之詮釋資料。

6.5. 認證副本

建立認證副本時需考慮原始文件之性質，如檔案內容為靜態如 PDF 文件、或動態如附帶自動計算的工作表，或者副本嘗試擷取直譯器的結果(如網頁之網路瀏覽器解譯書面超文件標示語言(HTML)、JavaScript 和其他程式語言)。無論何者，於複製過程的結果皆應藉由確效流程自動驗證或手動驗證，以確保與原始文件具有相同的資訊，包括說明前後文、內容和結構之數據。

若為動態檔案的情況，如當數據庫停用，並將數據和詮釋資料的副本提供試驗委託者時，產生之檔案亦應擷取原始文件之動態狀態。若為檔案的形式，需格外留意直譯器之結果，不僅需考量此檔案之資訊內容，亦需擷取和保留顯示期間使用之直譯器和系統設置的交互作用結果，如視窗大小、瀏覽器類型、使用的操作系統和軟體相依性之可用性如啟用 JavaScripts，皆可能影響顯示之結構和內容。以副本替代原始文件時，任何資訊偏差包括說明前後文、內容和結構之數據，都可能被視為不符合藥品優良臨床試驗作業準則，因此需特別進行考量。

6.6.數據託管和控制

試驗主持人應可於試驗期間和之後的任何時間，取得於試驗機構產生與受試者相關的所有數據。試驗委託者不應對輸入電腦化系統之數據具有獨佔控制權。試驗委託者所持有臨床試驗產生之數據，應可被試驗委託者未持有(或未曾持有)之數據副本驗證。

若於電腦化系統中擷取數據，且數據儲存於試驗委託者具有完全控制權或不完全獨立於試驗委託者之中央伺服器，或由試驗委託者將數據提供試驗主持人而非獨立機構，則不滿足前述要求。在此情況下，試驗主持人無法擁有獨立數據副本，因此試驗委託者獨佔數據控制權。

為符合前述要求，試驗主持人應能下載一份當前數據之認證副本，為獨立第三方保存紀錄的額外紀錄。試驗主持人輸入至電子數據收集工具之數據，應可於完整試驗期間供試驗主持人所用，可藉由試驗機構當時的副本或獨立第三方以確保前述事項。

資料鎖定過程可能將數據更改為唯讀模式，在取消試驗主持人的存取權限前，試驗主持人應可完整且全面地取得一份包括稽核路徑的副本。若為委託獨立第三方管理數據的情況下，則不應由試驗委託者提供該副本，因為這將暫時導致試驗委託者獨佔數據之控制權，因而危害試驗主持人之控制權。不應以需要試驗主持人具備先進技術技能的方式提供副本。自試驗主持人提供副本至關閉試驗主持人對數據庫之唯讀存取之間

應允許試驗主持人有足夠時間審查副本且不應關閉權限。

任何關於委託的契約協議皆應確保試驗主持人之控制權，如果試驗委託者安排由獨立第三方代表試驗主持人管理，則契約應確保前述之試驗主持人控制權。將此類數據委託第三方時，應確保預期用途符合法規要求和機構內部規定。

6.7.雲端方案

不論電腦化系統是否安裝於試驗委託者、試驗主持人、或參與試驗人員所在之相關單位，或是否由與試驗委託者簽約之機構以雲端方案提供，皆適用於本指引要求。然而仍有下述特定要點需要考量。

雲端方案涵蓋與臨床試驗使用之電腦化系統相關的多種服務，包含基礎結構即服務(IaaS)至平台即服務(PaaS)至軟體即服務(SaaS)。其共同點為試驗委託者和試驗主持人可視需求於網路上取得系統資源，而不需直接管理系統。

在使用雲端方案的情況下，試驗委託者及/或試驗主持人應確保締約方提供合格之雲端。購買雲端運算時，試驗委託者及/或試驗主持人即面臨一定的風險，因為雲端供應者的許多服務能見度較低。與雲端方案供應者締結之契約責任應詳細明確，並參考藥品優良臨床試驗作業準則中所有相關主題和所有相關法規要求。

由於雲端方案及相關服務可能由多個試驗機構或國家共同使用，其

數據管轄權可能複雜；因此在使用雲端方案前，應藉由契約責任處理並解決任何不確定性。若試驗委託者選擇自行確認電腦化系統的合格性，則雲端供應者應提供與生產環境相同的測試環境。

6.8. 充足的備份數據

儲存在電腦化系統中的數據容易受系統故障、有意或無意更改或破壞數據及物理性破壞媒體和基礎設施而影響，形成遺失數據的風險，因此應定期備份資料和系統配置(configurations)。

強烈建議使用備用伺服器，並將備份儲存在不同物理及邏輯網絡，不應與原始數據儲存在同一防火牆後，以免同時被破壞或更改。應藉以風險為基礎的方法，確定備份頻率(如每小時、每日、每週)及其保留時間(如一日、一週、一個月)。

無論其格式為何，應檢查數據及相關詮釋資料之可存取性，以確認數據具耐久性、持續可用性、清晰易讀性及可理解性。應執行並記錄以風險為基礎(如進行主要更新)之完整的數據庫和系統設定備份恢復測試，並制定減災和復原計畫以應對危害數據安全事件，並應定期審查此類計畫。減災和復原計畫應為試驗委託者委託契約協議之一部分。

6.9.數據遷移

數據遷移與數據傳輸不同，其是指將現有數據包括詮釋資料，自一個系統永久移動至另一個系統的過程，例如：將安全性報告自一個安全數據庫移動至另一個安全數據庫。應確保遷移過程不會對現有數據和詮釋資料產生不良影響。在設計或購買新系統及將數據自舊系統遷移的過程中，應同樣著重數據遷移過程的合格性和系統本身的合格性。

進行數據遷移的合格認證時應考量任務的複雜性和驗證遷移數據的可能性，如核對、案例計數、紀錄之品質控制。在遷移前應詳細規劃此過程，應進行風險分析以識別最可能的風險，制定適當的減少風險策略，使用模擬數據針對預定程序進行確效，並應考量結果以進行風險評估以減少風險。應於遷移後確認關鍵數據。

遷移數據的驗證視所涉及的不同平台和系統而定。應詳細記錄遷移過程，以便在數據操作/轉換中維持數據更改的可追溯性，亦應保留舊系統至新系統的對應，不應將數據、前後文資訊和稽核路徑分開。

為避免將數據遷移至新系統時遺失相關數據，應採取充足的減少風險措施，利用穩固的方法加入稽核路徑並使數據可持續存取。若系統無法允許數據遷移及稽核路徑，則應詳細說明，且應確保可建立數據和詮釋資料之間的連結，若涉及多方則應簽訂契約。

6.10.歸檔

試驗主持人和試驗委託者應瞭解包括詮釋資料在內之臨床試驗數據和必要文件所需的保留期限。保留期限應符合數據保護原則。應建立臨床試驗管理系統，如臨床試驗主檔案(TMF)，以保持所有必要數據和文件的清單及其相應之保留期限。應明確定義哪些數據與各臨床試驗活動相關、擁有該紀錄存取/編輯權之人員及位置。應提供安全性管控以確保數據機密性、完整性和可取得性。

應驗證是否仍可存取文件，並確認儲存之媒體和保留期間可用的軟體。應建立合適的歸檔系統，於法規要求期間內保障數據之完整性，且數據應可提交至任何法規單位，而不僅是產生數據的國家。授權之人員應可於必要時隨時取得原始文件和數據，以履行其相關義務。應以安全的方式保留數據，並僅使用經過確效的過程，在不同的位置之間傳輸數據。應以唯讀狀態將數據進行歸檔。

6.11.數據庫停用

試驗完成後可能停用數據庫。建議決定停用時間時，應考慮近期是否將於申請上市許可時使用該臨床試驗數據；在這種情況下建議保留數據庫。

應將已註明日期且經認證的數據庫和數據副本歸檔，並於必要時提供使用。在停用的情況下，試驗委託者應確保使用之歸檔格式能提供恢

復數據庫的可能性，包含恢復動態功能和所有相關詮釋資料，如稽核路徑、事件紀錄、已執行之編輯檢查、查詢、使用者檔案等。在不可能恢復使用的情況下，試驗委託者應確保動態數據檔案能提供包括詮釋資料檔案在內的所有數據。試驗委託者應查閱系統，以確定系統具有可用的稽核路徑和系統紀錄，及可以動態檔案保留相關資料。若涉及第三方，則應以契約安排處理此事項。靜態格式的動態數據可能不足以提供可用的數據。

7. 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. 「嚴重特殊傳染性肺炎防疫期間藥品臨床試驗執行之建議及原則」
及「嚴重特殊傳染性肺炎防疫期間藥品臨床試驗執行之建議及原則
問答說明事項」(109.4.9 函告、110.6.25 修訂)
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 (draft, 06/2021)
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, 12/2021)

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 (04/2019)
16. (SaMD) - Discussion Paper and Request for Feedback
17. Content of Premarket Submissions for Management of Cybersecurity in Medical Devices (10/2018)
18. Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations Guidance for Industry (07/2018)
19. Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation (12/2017)
20. Postmarket Management of Cybersecurity in Medical Devices (12/2016)
21. Use of Electronic Informed Consent Questions and Answers (12/2016)
22. Guidance for Industry Electronic Source Documentation in Clinical Investigations (09/2013)
23. Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices (05/2005)

8. 附錄

8.1 電腦化系統確效

有關電腦化系統確效章節內容，如未敘及部分，遵循國內外最新發展之相關規範。

8.1.1 建立規範並確保紀錄之一致預期性能(確效)

當試驗使用電子資料處理系統或遠端電子資料處理系統時，責任方應確保系統經正確的合格認證和驗證。依據藥品優良臨床試驗作業準則，試驗委託者應確保並記錄電子資料處理系統符合試驗委託者對資料完整性確度、可信度及一致性之要求(例如：資料確效)。同樣的，試驗主持人或機構應證明其電腦化系統符合相關規範。

確效應包含針對供應商針對商用現成軟體(COTS)、軟體即服務(SaaS)的核心軟體確效，試驗委託者或試驗主持人所研發之軟體進行確效(包含使用開放原始碼軟體(Open Source)及其後續系統設定。可能需要針對為需要某種系統設定之特定試驗安裝的軟體或依據特定試驗之要求建立的系統設定，進一步進行確效。

試驗委託者(或為試驗機構之系統的情況下，則為試驗主持人)是最終負責針對臨床試驗電腦化系統進行確效之人員。供應商執行的合格認證活動被評估為足以認證其合格性時，即可依賴供應商提供的合格認證文件；但基於文件的風險評估也可能必須額外進行合格認證/確效活動。

責任方使用供應商的系統時，包括內建的設定可能性皆應考量下述事項。更改軟體或添加系統功能時將適用不同規範。有疑慮的系統可能是因系統原透過供應商進行確效，但後續安裝在試驗委託者/機構或以 SaaS 方式提供。

責任方使用供應商提供的合格認證文件時，應徹底瞭解供應商的品管系統和認證活動，這通常可藉由深入進行評估/稽核進行瞭解，應由合格員工進行評估/稽核，且應花費足夠的時間並與供應商合作進行之。應深入到實際活動中以進行評估/稽核，且應針對足夠數量的相關活動範例進行評估並記錄。評估/稽核報告應記錄供應商的合格認證文件是否足夠，或應由試驗委託者減少其缺失——如由責任方進行部分合格認證。責任方或受託研究機構應詳細瞭解合格認證文件，且應能瀏覽該文件且應模擬相關活動。

不論是由責任方、受託研究機構或系統供應商提供，皆應於接受查核時及時向查核員提供合格認證文件。試驗委託者和供應商都應針對系統合格認證和生產環境建立完整的系統設定管理，並應能充分考慮供應商確效環境和試驗委託者生產環境之間的任何差異，並應證明該差異不造成影響。

責任方應執行安裝驗證/性能驗證(IQ/PQ)，且該系統需由已經訓練之使用者使用。應明確定義並針對 eCRF 和其他系統之間的介面進行確

效，如輸入項目回應理論數據、自動生成電子郵件至安全信箱等。

試驗特定配置/構建進行之確效文件(如編輯檢查、自動計算)，被視為是臨床試驗主檔案的必要文件之一。軟體確效的文件也非常重要，儘管臨床試驗主檔案未要求，仍應保留以供取用。

8.1.2 需求文件(使用者需求規格(URS)、試驗特定、編輯檢查規格)

與是否是應試驗委託者/機構之要求而研發、是否遵循傳統的 V 模型或敏捷宣言，或是否是作為 COTS 產品購買還是作為 SaaS 提供，所有預期被使用的系統功能(包括監管機構要求之存取/審查功能)皆應說明其需求規格，通常稱為使用者需求規格。使用者需求規格構成系統設計、採購定製和系統設定的基礎，也是系統進行合格認證的基礎。此外亦應製作其他規格文件，如將軟體用於特定試驗之構建或系統設定時，也需要製作規格文件，此時應參考臨床試驗計畫書和設計該試驗之版本，以依據功能和設計規格製作研發軟體之附加文件。

規格文件應涵蓋試驗委託者/試驗主持人使用或依賴的所有功能，包括但不限於操作性、功能性、數據、技術性、介面、性能、可用性、安全性和法規單位要求。

試驗委託者/試驗主持人應對使用者需求規格負責。此文件應始終由委託者/試驗主持人進行審查與核可。

試驗委託者應確保合格認證文件之可用性，試驗委託者無法依賴供

應商提供之文件時，試驗委託者必須依據自己和供應商的系統要求規格重新認證系統。

應由試驗委託者/試驗主持人負責審查並核准具有特定規格之文件，如專為試驗委託者/試驗主持人使用所提供之軟體系統設定，或試驗特定系統設定/構建，則應由試驗委託者/試驗主持人審查該文件；然而，對於COTS 或 SaaS 軟體，仍可能僅限針對使用者要求規格進行審查和核准。

應隨著系統變化之要求，於系統完整的生命週期維護並更新規格文件，如，可能有軟體加強、錯誤修正，或變更試驗計畫書時，則可能必須更改試驗特定系統設定/構建，應記錄對規格文件進行更改之理由，以作為控制更改過程的一部分。

8.1.3 可追溯需求矩陣

對具有大量需求的複雜系統如果沒有如追溯性矩陣之系統化的記錄方法，則為無法追蹤需求和其相應的測試案例。可追溯性需求矩陣可能有多種形式，甚至可藉由自動化軟體執行其過程，但應在系統開發和合格認證過程期間建立此文件，並隨著需求的變化不斷更新，以確保每一個需求都至少有一個對應的測試案例。

8.1.4 確效計畫和測試計畫/草稿/案例

應計畫並記錄確效活動，如確效計畫和測試計畫，且應預先核准並

執行案例測試和各個測試步驟。這是核心軟體和試驗特定系統設定/構建所需進行的確效過程。

測試案例可能有多種格式，雖然通常由文字性文件組成，包括以多個欄位的表格呈現，其中欄位須包含的資料如下段所述，但也可能被設計並包含於專用測試管理系統中，甚至可允許自動執行測試案例(如回歸測試)。不過關鍵要素的期望是相同的。

測試案例應包括準確引用需求識別、正在測試的軟體版本(目標)、進行測試前的任何先決條件或條件、測試功能(輸入)所採取步驟的說明、預期結果(驗收標準)，並要求使用者記錄於測試步驟中看到的實際結果、證據、具相關性(螢幕截圖)、測試步驟結論(通過/失敗)，以及偏差影響之評估和後續與偏差有關之決策(適用時)。

試驗特定系統設定/構建之測試案例應可確保系統符合規格文件，並因而符合臨床試驗計畫書之要求。

8.1.5 測試執行和回報

執行測試應遵循已核准之計畫書和測試案例，並應擷取螢幕截圖以記錄各測試步驟和相關結果(若測試案例及步驟有要求且適用)。應記錄執行每位測試的人員及其存取權限(角色)。若未將先前通過的草稿與先前失敗後修正之測試一同重新進行測試，則應進行風險評估並記錄理由。

針對軟體或試驗特定系統設定進行之測試通常包括不同的組件。軟體開發人員將在發布系統前進行測試(如單元測試/代碼審查)，以進行使用者接受度測試(UAT)。應定義 UAT 的責任、對 UAT 測試草稿之要求，以及執行草稿之保留，並有控制不同系統環境的過程，並容許系統間的轉換(如自 UAT 移動到生產環境)。

在測試前應定義需求和測試與關鍵系統功能具相關性，且這些要求應於系統被採用前通過測試。若系統在合格認證過程中發生偏差，應記錄並將其關閉。應於採用系統前解決任何未能符合關鍵要求之情況，或者提供採用該系統時應評估其合理性及其潛在影響。應將發布系統時任何已知問題記錄於確效報告中，當系統被使用時應發布註記。

8.1.6 開始進行生產

只有在取得所有必要的臨床試驗文件(如簽署的計畫書、由試驗主持人簽署的協議)後，方可開始進行試驗特定系統設定/構建之生產，並提供給完成訓練的試驗機構使用者，這包括對系統的任何更新，如因修訂計畫書而導致的系統更改，應於確認取得必要之核可後方可開始進行生產。

應有記錄和管理使用者提出之缺失和問題的機制，如藉由客服平台或以其他方式得知。試驗委託者/試驗主持人應被告知任何可能嚴重違反藥品優良臨床試驗作業準則及/或臨床試驗計畫書的已知缺失(如在缺失出現時發布臨時通知)，並應及時修正所有缺失/問題。在測試結束且開始

進行生產前，應準備一份確效報告並獲得核可。在開始進行生產時，應可為使用者提供專用之訓練教材和相關資源。

8.1.7 定期審查(維持確效狀態)

應於系統的完整生命週期期間維持其確效狀態。應定期(如每年或與主要更新相關)進行系統審查，以評估和記錄是否仍可將系統視為確效狀態，或者個別部分或整個系統是否需要重新進行確效。依據系統類型和應用，應單獨或組成以下要點以進行評估並取得結論：

- (變更)硬體/基礎設施；
- 變更操作系統/平台；
- 變更加用途；
- 系統設定、客製化；
- 偏差(或再次發生偏差)；
- 安全性相關事件；
- 新風險事件；
- 新法規；
- 系統存取；
- 以及失敗的登入嘗試。

8.1.8 變更控制

應有一個正式的變更控制過程，應記錄變更請求，且紀錄中應至少包括變更內容、風險評估(如數據完整性、法規依從性)和測試要求之詳情。針對試驗特定系統設定，如果變更請求與計畫書修訂有關，則變更請求應包括最新版本計畫書之詳情。作為變更控制過程的一部分，所有文件都應進行更新(如規格文件、訓練材料、使用者手冊、測試草稿)，並在開始進行生產前準備確效報告並獲得核可。應有系統的版本控制，委託者/試驗主持人應確保系統的任何變更皆不會造成數據完整性或安全性問題，或干擾正在進行的試驗。若有系統更新導致格式更改應在文件中加強說明，且以完整的方式提供給試驗主持人以明確執行。

系統的任何變更應被記錄且具有可溯源性，且如有必要應針對該變更進行說明。對數據擷取系統進行任何重大變更時，應由適當的決策者以書面形式進行授權。應保留先前版本或已停用版本系統的確效文件。

可於試驗過程中變更 eCRF 及/或電子數據收集系統，如可更正問題內容、更改有條件問題的能見度，或更改下拉欄中的選項數量或類型。任何此類更改都可能影響前後文性質，因而可能會影響數據輸入行為、數據判讀並導致統計分析方面的問題，且應作為稽核路徑系統的一部分充分進行記錄。

8.2 與特定類型系統、過程和數據相關之要求

臨床試驗中使用的所有電腦化系統皆應滿足前述章節所說明之要求，並適用一般原則。

應藉由多種方法提升來自電子數據收集工具之數據整體品質，如自動編輯檢查、驗證檢查、輔助資訊和工作流控制。然而，此類方法應可被檢測，且不應使數據產生偏差。

未經試驗主持人及時授權，不得藉由自動化程序或試驗委託者對輸入電子數據收集工具之數據進行變更，且應記錄此類變更。不應預先填入或自動填寫欄位，除非這些欄位不可編輯且源自已輸入的數據(如體表面積)。用於此類過程的任何演算法都應紀錄及驗證，且可使用先前輸入至系統的數據再次填入欄位。

輸入 eCRF 的數據，在適用的情況下應與原始數據一致，因此數據之編碼方式應顯示原始來源條目與編碼值之間的關係。應預先指定分類編碼，然而，直接輸入至 eCRF 的原始數據應以一對一對應的方式保存。應考量完成檢查、範圍檢查、順序檢查等，以確保數據品質。

8.2.1 eCOA

eCOA 採用科技報告試驗主持人和受試者/照護者之結果。本指引不說明特定 eCOA 系統之臨床確效或合適性，本指引目的為解決與此類 eCOA 工具相關之主題，以及與使用 BYOD 解決方案相關之主題。

可藉由多種技術中的任一技術收集數據，並將其傳輸至伺服器。應將數據提供相關方/責任方，如試驗主持人，例如：藉由入口網站、於伺服器上顯示原始數據、產生提醒和報告等。應於臨床試驗計畫書或試驗相關文件中說明此類過程(包括存取控制)，且應針對過程的所有部分進行確效。

電子數據收集方法可能為某些受試者提供更多便利性，並可能提高參與者的依從性、數據品質、減少多變性、減少缺失數據的數量，並可能減少數據輸入錯誤。重要的是，雖然電子數據收集的使用可能對某些受試者和受試者族群有益，但對其他人可能帶來不便，甚至將其排除在外，因此，使用任何電子數據收集工具時皆應考量前述事項，並應說明選擇之合理性。

8.2.1.1 ePRO

8.2.1.1.1 系統設計

ePRO 設計應符合使用者需求，建議讓試驗機構人員和目標受試者/受試者族群參與研發，如使用者接受度測試。

使用電子化受試者自述結果系統的優點之一是可記錄數據輸入的時間戳記。記錄日期和時間時，應記錄數據輸入時間，而非只是記錄數據提交/傳輸時間。

除非違反臨床試驗設計或計畫書目的，受試者應有權存取自己先前輸入的數據。在設計電子數據收集工具時，應考量受試者查看數據的時間長度。決定受試者的查看期時，不只應考量數據是否存在偏差風險，亦應考量如果受試者無法查看最近輸入的數據時，則可能出現受試者忘記是否已經收集相關數據之風險——尤其當輸入的數據是不可預測的，如每日只需輸入一次，但只需在事件發生時輸入。

應進行邏輯檢查防止數據更改發生不合理的「時間旅行」，如依據試驗計畫書設計而回到過去(數月、數年之遠)或前往未來。建議附帶提供警示或提醒的行程規劃/日曆組件，以確保依從性。

8.2.1.1.2 數據收集和數據傳輸

與任何其他數據收集方法一樣，藥品優良臨床試驗作業準則同樣適用於自 ePRO 收集之數據，例如：有適當流程以確保數據的品質，且所

有臨床資料都能準確的報告、判讀和驗證，並進行記錄、處理和儲存。

ePRO 系統通常需要一個輸入裝置，保存於裝置的數據為受試者建立的原始紀錄。由於儲存在臨時記憶體中的數據存在較高的遺失風險，因此有必要在較早階段藉由已完成確效之程序和正確的安全方法，將數據傳輸至耐久的伺服器。應於預先定義的時間並使用欲先定義之程序，將裝置中的數據傳輸至伺服器，而保存在裝置中的數據則被視為原始數據，藉由完成確效之程序將數據傳輸至伺服器後，伺服器上的數據即被視為認證副本。試驗委託者應於臨床試驗計畫書或試驗相關文件中，識別原始文件並記錄時間和儲存的位置。

除稽核路徑外，如 ePRO 系統之設計允許數據修正，則應記錄該修正；而當儲存在裝置中的數據於提交前發生變更(如果可變更)，則稽核路徑應記錄之。

應避免遺失裝置內的數據。若受試者回報數據的網路存取被中斷(如伺服器當機、裝置中的電池耗盡、互聯網連接不穩定或丟失)，應制定程序來處理失敗或中斷的數據傳輸。

應確保/監控取自 ePRO 的數據成功完成傳輸。應以明確的方式針對重要作業加蓋時間戳記，如數據輸入、傳輸時間和傳輸量(位元組)。

8.2.1.1.3 試驗主持人存取電子受試者自述數據

與 eCRF 中收集的數據不同，ePRO 來源數據不是由試驗主持人管理(儘管可提供審查)，並且通常是由締約方託管。試驗主持人應對受試者的數據負責(包括詮釋資料)。因此，應及時將前述事項提供予試驗主持人。這將使試驗主持人能履行她/他監督安全性和依從性的責任，從而最大限度減少不良事件或遺失數據的風險。

8.2.1.1.4 數據變更

如第 7.2.1 節關於稽核路徑之描述，當數據產生者(如試驗主持人或受試者)理解到其錯誤地提交了不正確的數據並希望更正記錄之數據時，應制定解決此情況的程序。

ePRO 的數據更改通常不同於其他 EDC，因為受試者可能無法存取應用程式中的正確數據，因此，需要制定程序以便需要時進行變更。這可由受試者針對其自述數據，以數據的澄清過程形式發起，或由試驗主持人發起澄清過程。

回報之數據應具可靠性，不論臨床試驗計畫書或試驗相關文件中是否說明試驗委託者或供應商採用之數據澄清程序，皆不允許變更受試者數據，如受試者發現數據未被正確輸入。

應依據正當緣由和特定於試驗的風險評估進行數據變更，且應由參與者或試驗機構人員及時執行；若屬於後者，則變更應基於自試驗機構

取得之可信賴來源，如來自受試者的電話紀錄或電子郵件，其記錄著試驗機構與受試者之間在發生/發現錯誤後應立即所進行的聯繫。應由受試者簽署此類注釋，避免試驗機構操縱數據，如使參與者/受試者具有參加試驗的資格。

由受試者直接輸入數據的其中一個優勢為，由於是同時輸入，因此可將回憶偏差減少至最低，因此，在沒有良好理由和正當原由時，不應在後續階段更正輸入之數據。不論以紙本或電子方式收集數據，監管要求所有臨床數據皆應準確報告，且在臨床試驗中是可驗證的。

一般認為 ePRO 數據的更改是有限的；然而，這既需要 ePRO 適當的設計，以確保受試者能正確理解，也需要受試者接受適當訓練以避免輸入錯誤。

8.2.1.1.5 後備程序和裝置的追蹤

裝置發生故障時應有後備程序可用。應向受試者提供裝置的計量紀錄，計量紀錄應附帶裝置識別碼，以便與特定的受試者核對。裝置發生故障或遺失裝置時應有適當的更換程序，並可合併來自受試者之多部裝置的數據，而不會失去其可追溯性。

8.2.1.1.6 使用者名稱與密碼

受試者的密碼應只有本人知道。

身分驗證資訊不應包含任何可能違反機密性的資訊，如受試者姓名、受試者電子信箱、社會安全號碼。

針對 BYOD，試驗委託者應確保實施基本的使用者存取控制，使用行動裝置的應用程式輸入數據時需要制定存取控制，以確保數據的可歸屬性。

8.2.1.1.7 訓練

應客製化訓練以符合終端使用者之特定需求。

8.2.1.1.8 使用者支援

應隨時為受試者和試驗機構人員提供支援(如藉由電話或電子郵件提供支援)，以確保獲得可靠的數據，並將遺失數據風險降至最低。包括聯繫過程在內，應隨時確保受試者之機密性。應提供服務台、使用者身分認證和復原存取之程序。

8.2.1.2 臨床醫師自述結果

直接收集臨床醫師報告結果的工具，通常應依循與一般系統描述之相同規範，主要差異在於使用者(試驗主持人、其他臨床醫師或獨立的評估者而非受試者)而非系統需求。應特別留意存取控制，以避免破壞盲性。

8.2.1.3 BYOD

可藉由私人裝置擷取 ePRO 數據和臨床醫師報告結果數據，如手機、平板電腦、電腦和穿戴式裝置，意即 BYOD。可藉由已安裝的瀏覽器進入網路應用程式，或在裝置上安裝應用程式以進行擷取。解決方案可能為網路和應用程式的(混合)組合，或編碼至裝置操作系統(本機)。

當受試者無法或不願意使用 BYOD 時，不應將其排除於試驗之外，因此有必要提供替代之數據收集方式，如由試驗委託者提供裝置。

8.2.1.3.1 技術與操作考量

決定使用 BYOD 時，應針對應用程式考量各種裝置與操作系統，應確保 BYOD 不是由某個操作系統獨占。合格認證活動亦應考量操作系統更新和螢幕尺寸等事項，如視覺模擬量表(VAS)應不受裝置影響，並提供相同的說明。由於試驗委託者無法控制 BYOD 之平台，因此應評估更新，並更改應用程式和網路應用程式的服務條款。

應採取措施，確保使用者無法更改關鍵設置，包括擷取的日期和時間，或閒置登出。應針對每個預期的系統制定適當的緩解策略，且應針對每個系統的設定進行確效。

平台提供者的服務條款可能與藥品優良臨床試驗作業準則和法規要求相衝突；當有此類衝突時，則可能不適合使用該裝置。

8.2.1.3.2 考量保全與受試者的機密性

應保護可識別受試者的數據之機密性，依循適用的監管要求，尊重隱私和機密性規定。

BYOD 的許多挑戰與安全性相關，應確保所有級別的安全性無虞(行動設備安全性、數據洩漏安全性、行動應用程式安全性等)。由於行動裝置可能遺失或遭竊，且無法確保受試者使用密碼保護自身的裝置，因此應於應用程式級別控制其安全性和存取。

應說明應用程式和操作系統之弱點，並將風險降至最低。應防止在有意無意間暴露應用程式內的數據，且應將數據的在地儲存減至最少。

硬體、操作系統和應用程式都是影響裝置整體安全狀態的因子，應制定相關之適當程序，如當受試者/臨床醫師使用安全性不足的裝置時。應針對相關之個人裝置定義最低設備需求(如記憶體容量、操作系統)，且應考量製造商目前支援何種操作系統，以及發布了何種漏洞修復和修正程式。

BYOD 擷取數據後可能需要識別裝置以確保數據之歸屬性，包括執行時的環境資訊和物理性質(如裝置細節、應用程式細節、操作系統細節、瀏覽器細節、螢幕尺寸、IP 地址、國際行動裝置辨識碼(IMEI)/行動裝置識別碼(MEID))。應只取得為正確識別和為使用者提供服務所需之資訊。儲存了裝置識別資訊時，應確保受試者的機密性。存取應用程式和受試

者數據時可能會受到多重屏障的保護(如解鎖手機、打開應用程式、存取數據)。

若裝置可能內裝且使用自動填入公式數據及/或使用相片、影片和全球定位系統(GPS)數據等，則應於試驗計畫書或試驗相關文件中說明並提供正當原由，確保僅收集計畫書指定之數據並維持數據之機密性。根據「資料最少收集」原則，行動裝置之應用程式應僅收集處理所需(即進行試驗所需)之必要數據，不得存取個人裝置上的任何其他資訊，如，只收集臨床試驗活動必要之位置數據，必須在受試者說明中詳細告知受試者，且受試者必須於告知同意中同意。

在 BYOD 上安裝應用程式時，應提前向受試者清楚說明隱私政策/行動(如有關追蹤數據、連結和未連結之數據)。

8.2.1.3.3 安裝與支援

使用應用程式時即使可於應用程式商店或服務提供者平台取得應用程式，仍建議由完成良好訓練的人員協助安裝。

不論 BYOD 方案是基於安裝於裝置上的應用程式或是網站/網路應用程式，皆應於使用者手冊中清楚說明軟體和其使用方法。系統使用者應能取得使用者支援，如從服務台。為避免發生無法安裝應用程式的情況或無法於裝置上使用網路服務，應準備備用程序，以防裝置故障或受試者購買了新的裝置。當使用者聯繫服務台時應記錄(受試者或試驗機構

人員研究 ID、聯繫目的等)，並應保護受試者資訊。

軟體本身和軟體安裝不應限制或干擾裝置之正常運行。應於告知同意中說明安裝後將對裝置造成的任何不可避免之限制。

8.2.1.3.4 應用程式與數據所有權

應具體說明臨床試驗應用程式和數據之所有權。

8.2.2 IRT 系統

可參考 GCP-IWG 針對臨床試驗中使用 IRT 系統所發表之論文。

8.2.2.1 功能性測試

試驗委託者編寫使用者接受度測試草稿時亦應考慮以下所述問題。

8.2.2.1.1 劑量計算

IRT 系統依據使用者輸入的數據(如受試者的體表面積或體重)進行劑量計算/分配，並依其結果查看表格(依據受試者參數之劑量分配)，並應可依已核准之計畫書和用於測試分配之數據進行驗證，包括不同劑量之間的邊界測試數據。將錯誤劑量分配予受試者將會對其安全性和健康會造成重大風險，應避免此情事。

8.2.2.1.2 分層隨機分派

若將使用者輸入的因子進行分層隨機分派，則應測試所有的分層組合，以確認正確進行。

8.2.2.1.3 盲性和非盲性

僅可向預先識別之使用者角色提供非盲性資訊。

8.2.2.2 緊急解除盲性

應測試緊急解除盲性之流程。在試驗藥品可於臨床試驗機構使用及運送試驗藥品至試驗機構之前，應完成以下任一事項：

- － 由試驗機構使用者進行緊急解除盲性時，應確認具有存取角色和權限的試驗主持人(或其指定之人員)已成功存取系統。
- － 使用裝於密封信封中的特定使用者名稱/密碼進行緊急解除盲性時，應記錄並確認試驗機構確實收到信封。
- － 使用替代方式解除盲性時亦應建立相關流程。

8.2.2.3 用於自試驗機構收集臨床數據之 IRT

使用 IRT 系統收集臨床數據時，重要數據之來源數據應已完成驗證及/或與 eCRF 中收集之相同數據進行核對，如 eCRF 也可能包含用於分層的數據。當臨床數據輸入 IRT 系統並集成 eCRF(將電子數據傳輸至 eCRF)時，IRT 系統應符合藥品優良臨床試驗作業準則中規定的 eCRF 定義，在這種情況下，應在 IRT 系統要求和使用者接受度測試中說明有關 eCRF 之額外功能和藥品優良臨床試驗作業準則要求，如，試驗主持人對試驗機構輸入數據之控制、試驗主持人授權之數據變更、試驗主持人授權某人將數據輸入/編輯至 eCRF 中。

8.2.2.4 以網路為基礎之隨機分配

具有正當原由時，試驗委託者或試驗主持人/試驗委託者亦可使用以網路為基礎之應用程式，針對臨床試驗建立隨機分配列表。使用網路服務時，應記錄評估系統之合適性和藥品優良臨床試驗作業準則依從性，以及建立之隨機列表是否適合目的之過程。在可能的情況下，應保留所用服務之版本及隨機種子。

不建議藉由網路服務進行臨時的隨機分配，因為無從得知如何進行此類隨機分布，且隨機種子也可能非常多樣。

試驗委託者應確保可藉由保留的文件和數據重建隨機化之過程，並保留開始進行臨床試驗前產生的最終隨機分配列表。

8.2.3 電子告知同意

人體試驗委員會將審查所有與告知同意相關的文件，在考慮使用電子告知同意前，試驗委託者應向人體試驗委員會和法規單位澄清其合法性和對於藥品優良臨床試驗作業準則之依從性。

電子告知同意是指使用任何數位媒體(如文字、圖形、聲音檔、影片或網站)將與臨床試驗相關之資訊傳達予受試者，並藉由電子裝置記錄告知同意程序(如手機、平板電腦或電腦)。電子告知同意程序包括以電子方式提供資訊，其程序提供了詢問臨床試驗細節的機會，包括回答問題及/或以電子方式簽署告知同意書。如，受試者可在以電子方式取得資訊後再簽署紙本告知同意書表格，也可以完全以電子方式取得試驗資訊和簽署受試者同意書。混合使用「手寫」簽名和電子告知同意文件時，受試者資訊、告知同意文件和簽名之間應可相聯繫。

試驗主持人應意識到使用電子方式可能會在無意間對不習慣或無法使用電子技術的人造成區別對待，這可能會導致臨床試驗偏差，應提供取得資訊和告知同意之替代方法，應在計畫書中針對任何受試者同意書形式之使用進行說明，並提供正當原由。

8.2.3.1 臨床試驗資訊之提供

應由試驗主持人或試驗主持人委派之研究團隊成員與受試者面談，並向其告知臨床試驗的性質、目的、重要性、關聯性、預期效益、風險

和不便性。面談時應考量潛在參與者的個人特質(如共病症、參與度等)。此類面談應允許互動、詢問問題，並允許確認受試者的身分，而非僅提供資訊。應親自進行面談，或者在可提供正當原由的情況下可進行遠端面談。若人體試驗委員會核可，則允許以電子方式雙向進行實時通話。無論使用何項方法，重要的是保持機密性，因此應進行私人/保全的通話。應考慮如何以書面形式擷取系統之功能性和潛在受試者使用該系統之體驗，以向人體試驗委員會提交並取得核可。

以電子方式提供資訊可能有助於提升受試者對參與之臨床試驗有關內容的理解，電腦化系統提供利於評估參與者理解狀態之功能，如於受試者瞭解試驗資訊的過程中在關鍵點提出問題。反之，提供告知同意書之人士亦可藉此強調告知同意中較不確定的部分，並與受試者更詳細討論該部分。

8.2.3.2 告知同意

受試者應以書面或電子方式提供告知同意書，並依照此要求記錄受試者的告知同意。

有關透過電子化軟體及電子設備進行臨床試驗受試者告知同意，應參照 106 年 5 月 24 日衛部醫字第 1061663913 號函，有關臨床試驗受試者同意書之簽署如能符合電子簽章法第 4 條第 2 項規定，即內容可以完整呈現，並可於日後取出供查驗者，經相對人同意，則得以平板等電子

裝置進行簽署，簽署後文件(eICF)之保存，須符合上述原則並配合主管機關調閱需求。

使用電子簽章時，監控人員、稽核員和查核員應可存取簽署之受試者同意書及與簽名有關之所有資訊，包括稽核路徑。應於要求之保留期限進行歸檔，以確保其可用性。

8.2.3.3 受試者身分

應可於試驗機構藉由紀錄隨時認證受試者的身分。需保留能證明進行輸入電子「簽章」之人士的確為簽署人本人之紀錄。應以稽核路徑擷取電子簽名。

8.2.3.4 向試驗委託者發出之告知同意通知

向試驗委託者發出之通知應僅包含必要且與個人身分識別無關之資訊，以便試驗委託者大略瞭解已經納入臨床試驗的受試者人數，以及使用的受試者同意書之版本。試驗委託者不得以遠端方式取得電子告知同意系統中的個人身分識別資訊。若有任何由試驗委託者或第三方進行未有正當原由之存取，而導致非匿名性資訊之洩露情事，皆可將其視為違反個人資料保護法。

8.2.3.5 受試者之機密性

應維護臨床試驗中的所有電腦化系統中，可識別受試者身分的數據之機密性，且應依循適用之個人資料保護法之相關規定。

8.2.3.6 取得受試者之告知同意文件

取得受試者的告知同意前，應為其提供(或在適用的情況下為其法定代理人提供)與臨床試驗有關之書面資訊。取得受試者的告知同意後，應提供受試者其告知同意文件之副本(包括所有附帶資訊和所有連結資訊)，且應包含過程任何數據/文件變更。應以硬體副本或者可下載的電子副本提供與臨床試驗有關之資訊。亦應為受試者提供其簽署並註記日期之受試者同意書副本(以電子方式或書面方式)，且該副本應為直接可使用。

8.2.3.7 試驗主持人責任

試驗主持人應採取適當措施驗證受試者之身分，並確保參與者理解提供之資訊。受試者同意書是必要文件，試驗所需的保留其期間皆應可於試驗機構自試驗主持人臨床試驗主檔案中取得此紀錄。試驗主持人應保留對告知同意程序和紀錄(如簽署的告知同意書)的控制權限，並確保不會將個人身分識別數據不當洩漏至試驗機構之外。所使用的系統不應限制試驗主持人的權限，以確保受試者的機密性受到適當的系統存取和保留控制之保護。試驗主持人應確保正確流程，為受試者提供受試者同

意書(試驗資訊和簽署之告知同意書)副本。受試者應在試驗期間和試驗後，取得所有已簽署和註明日期之電子告知同意書的版本。應確保試驗主持人可為法規單位提供電子告知同意系統的存取權限以進行查核，且存取過程不應涉及試驗委託者。

8.2.3.8 試驗機構之版本控制與可用性

試驗過程中可能會更新與更改電子受試者同意書。不論更改或更新性質為何，必須於使用前將含有相關資訊的最新版本提交至負責的人體試驗委員會以取得其核准。應向負責技術方面的人體試驗委員會提供額外資訊，以確保能持續瞭解告知同意程序。告知同意程序和紀錄應於負責之人體試驗委員會核准後才可啟用。應避免在取得人體試驗委員會核准前，向試驗機構發布電子受試者同意書，且系統不應使用舊版本之資訊及文件。

8.2.3.9 試驗主持人臨床試驗主檔案之可用性

告知同意程序的所有文件(包括所有附帶資訊和所有連結之資訊)均被視為必要文件且應進行歸檔。當副本已完成認證時，方可接受以副本替代正本文件。

8.2.3.10 退出試驗

應制定受試者撤回告知同意之程序和流程。當受試者可能藉由電腦化系統退出試驗時，應確保此類撤回告知同意之行為能向試驗主持人發出提醒，依照計畫書和撤回之程度啟動相關步驟。任何告知同意之撤回皆不應影響已啟動試驗活動之結果，例如：於撤回前基於告知同意而取得數據的儲存和使用。