

药物临床试验 受试者日记·广东共识（2023年版）

（广东省药学会2023年2月3日发布）

前言

随着我国“以患者为中心”“以临床价值为导向”的新药研发理念普及，“受试者日记”作为受试者填写的一手源文件，其设计和规范管理日益受到业内重视。特别是临床试验数据现场核查中，受试者日记存在一些问题，成为试验各方的关注点和亟待达成共识的方面。

什么情况应该使用“受试者日记”？针对不同使用目的该如何设计？填写要求、审阅原则、管理建议，以及采用电子日记的特殊考虑等尚缺乏系统和相对统一的认识。为在药物临床试验中规范使用“受试者日记”提出建议，特撰写本共识。

本共识在征求意见期间，收到业内不少热心同行的积极反馈，经共识撰写小组再次审阅和共同讨论，拟于2023年元宵节之际发布正式稿，期待得到各位业内同行的认可和支持，成为药物临床试验各方在处理受试者日记相关问题时，可供参考并达成共识的依据，谢谢！

共识撰写小组全体

2023年2月3日

受试者日记又叫受试者日志（patient diary）、受试者日记卡，是在临床试验中运用的由受试者或家属记录参与临床试验过程中相关信息的第一手资料。属于临床试验源文件中的原始文件类别，但并非需要保存的“必备文件”。

需要注意的是，受试者日记有别于临床上使用的医学量表。专业医学量表具有统计学意义上的科学性，但不是客观的医学检查，对疾病的诊断有一定辅助作用。受试者日记更侧重采用日记载体收集和溯源来自受试者个体的信息，如主观症状、异常体征、用药情况等，并不能辅助医学诊断。

随着药监管理部门近年来“以患者为中心的药物治疗”理念的提出，CDE《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则》的发布，申办方和研究者可考虑将受试者日记作为双向信息交流工具，主动收集受试群体对药物研发建议的渠道，真正让受试者融入新药的研发过程，增加他们的参与感。

本共识所述内容均围绕受试者日记（以下简称“日记”）展开。

一、使用日记的目的

一些药物临床试验，由于研究干预周期长、返院复诊间隔长、用药方式复杂、需要详细收集受试者的主观症状等原因，会考虑采用日记；其次，研究者也发现受试者通过回忆提供的主观反应信息，如发生时间、严重程度等与实际情况存在一定偏差。因此，为提高受试者用药依从性、了解受试者用药情况、准确收集不良事件（Adverse Event, AE）和主观疗效，日记成为临床试验中可考虑采用的辅助工具。

使用日记的目的大概包括但不限于以下几大类和几种具体情形：

1. 用药依从性管理

- 1) 由于试验药物给药规则比较严格，例如方案对每天的用药频率和间隔

有严格要求的，或者补服要求相对复杂的，或者某些激素类试验药物每个治疗周期的起始用药剂量对疗效和分析有重大影响的，使用日记可以提高受试者的用药依从性，及时地记录用药情况，确保用药的规范性。

- 2) 如果试验的访视间隔较长，例如三个月、六个月或更长，日记可以起到记忆辅助的功能，帮助受试者及时查看用药要求和记录用药情况（包括是否按时，存在漏服、多服或中断等）以及安全信息收集，提高长访视间期的用药依从性与信息准确性。

2. 安全性监测与信息收集

- 1) 出于对受试者密切安全监测和及时记录对症措施的目的，例如：根据研究药物的作用机制，收集已知的或者特殊关注的AE等。在探索性试验项目中，当对药物的安全性特性和疗效了解有限时，通过日记详细记录用药情况，有助于评估用药与安全性和疗效的关联性。
- 2) 一般性地收集用药后主观症状、异常反应等，及受试者对应症状的用药情况，有助于准确收集AE及合并用药信息。

3. 疗效指标溯源

- 1) 当患者报告结局（Patient Report Outcome, PRO）被用于试验的主要或次要疗效指标时，用日记来记录和报告受试者相关的疾病症状、治疗感受等原始数据。
- 2) 盲法试验中，通过收集受试者的主观症状、异常反应等，评价安慰剂效应对结果的影响。

4. 优化研发建议收集

鼓励申办方将日记作为收集受试者“声音”的工具，邀请受试群体对药物研发提出建议和想法，积极主动地落实药监管理部门近年来发布的相关指导原则。

二、日记设计的关注点

使用日记的目的是辅助试验数据的准确收集，协助试验药物疗效和安全性评价，但不应过度增加试验成本和受试者隐私泄露的风险。因此日记的设计应当关注以下几个方面：

1. 符合方案和数据收集的目的

并非所有的试验项目都需要使用日记，日记的使用需兼顾方案设计、试验药物特性及通过日记方式进行数据收集的必要性。

- 1) 设计日记时需要考虑日记的使用目的，是以用药依从性监测为主，还是疗效指标收集或安全性数据收集，还是兼而有之；
- 2) 如果主要疗效指标来自PRO，必须使用日记，而且优先考虑采用电子日记，以规避纸质日记受控管理缺陷对试验主要指标数据收集带来的风险，确保最终临床试验的数据可靠；
- 3) 上市后四期临床试验侧重真实世界的用药情况及毒副作用，一般通过医疗病历记录采集相关数据，使用日记监测服药依从性并非必要；
- 4) 需要在临床医生的严密监测下进行给药的或者属于特殊管控的试验药物，例如静脉注射用药、放射性药品等，使用日记记录给药是不必要的。

2. 避免重复收集或过度收集

临床试验中用药、疗效和AE有很多不同来源的数据，产生这些数据的主体也可能不同，因此设计日记时需要避免数据重复收集，以免造成不必要的资源浪费和因潜在的数据不一致所带来的质量风险。

另外，日记应避免过度收集与临床试验目的无关的隐私信息，如受试者身份证号码、家庭住址、私人电话、职业、收入等。对于不会提供给研究团队以外人员、仅可被现场监查、及监管部门检查查阅的日记，为便于识别对应的受试者，除填写筛选/入组号外，可考虑增加受试者姓名方便受试者个人识别。

3. 考虑受试者群体的多样性

有些临床试验纳入的受试者年龄跨度大、病情轻重有别，存在影响日记使用的因素，需要在设计阶段就充分考虑各种潜在困难的情形，如：

- 1) 针对阅读或记录有障碍的群体，设计日记时需权衡必要性和可行性；
- 2) 针对未成年受试者群体的临床试验，设计日记需考虑如何体现监护人或长期照护人协助填写的问题，可增加授权书签名页，以保证日记数据的真实可信度；
- 3) 如果入组试验的个别受试者因特殊原因不能按要求填写日记，需在其他源文件中说明原因。

4. 简洁易填

日记的使用对象主要是受试者，建议日记的格式页面等设计应该简洁明了，材质应便于书写、携带及长期保存，印刷字体大小充分考虑老年受试者的需求，使用的语言应通俗易懂，方便受试者了解日记的使用及填写方法，从而正确使用。

5. 选择合适的日记载体

在考虑设计日记采用纸质或电子作为载体，还是两者兼用时，需要根据研究目的、设备的可及性、项目预算、技术运维等充分评估；不同载体的优缺点不同，在不同受试者群体中的接受度和适用性也要根据具体的项目而定。纸质日记的受控管理是个难点，如涉及PRO的项目，通常优先使用电子日记。

三、日记填写的要求

《药物临床试验质量管理规范》第四章第25条规定“源数据应当具有可归因性、易读性、同时性、原始性、准确性、完整性、一致性和持久性。源数据的修改应当留痕，不能掩盖初始数据，并记录修改的理由。”日记

作为源文件的一种，理论上其填写应尽可能符合GCP对源数据的全部要求，但考虑到受试者的多样性，对于未符合要求的填写方式，如经研究者确认其真实性，不影响内容理解的可以采用。

1. 可归因性

- 1) 日记中记录的数据应当有源头，遵循“谁实施，谁观察，谁记录”，并签署姓名及日期，如无特殊情况，均应当由受试者本人填写。
- 2) 如受试者为无法书写的老人或文盲，应当在入组前由研究者和申办者代表共同明确日记的记录人员，如确需填写的，由研究者在源文件中记录日记填写人的姓名及其与受试者的关系（如监护人或者照护人等），并说明原因。
- 3) 方案设计时应考虑特殊人群的情况，如果主要疗效指标来自PRO，应合理设计纳入标准和方案流程以确保试验数据可靠性。

2. 易读性

日记中记录的所有信息数据需要清晰可辨，要避免字迹潦草或者无法辨别的记录。对于任何数据的修改不能遮盖最初的记录，保证修改前后的数据都是清晰可识别的。

3. 同时性

日记中的所有数据应当尽量和操作、观测同步记录，或尽可能及时记录，避免因时间过长产生记忆偏差，延迟记录导致数据不准确。

4. 原始性

日记作为原始文件，其记录的数据必需是一手的，受试者或其授权人应当在操作或观察后将数据同步填写在日记上；如因日记不在身边，记录在不受控的纸条或便签上时，由填写者本人转抄后签名确认一致性；已签名及签日期的纸条或便签也需要与日记一同保存于受试者文件夹中，并建议由研究者在源文件中记录原因。

5. 准确性

日记中填写的所有信息数据应当是真实发生的事情，不允许编造虚假信息，并且应该是准确无误的；进行填写错误修改时，需要记录修改原因、修改日期以及修改者姓名。

6. 完整性

- 1) 受试者或其监护人/照护人应当完成日记中所有栏目的填写，保证必要信息得到采集，不得遗漏或空缺；
- 2) 受试者或其监护人/照护人应当将需要收集的信息要素记录完整，不得缺失。例如：合并用药的名称、剂量、剂型、频次、给药方式、给药起止时间。

7. 一致性

- 1) 用药人与日记的记录人要一致；
- 2) 如用药人非记录人，则要有相关的说明并由研究者确认。

8. 持久性

- 1) 纸质日记的填写要避免使用铅笔、圆珠笔等易掉色的笔进行记录；
- 2) 电子日记要保证其储存介质长时间的可访问性和可读性。

四、日记审阅的原则

1. 及时性

受试者每次到院随访时，研究者应对受试者访视间期的日记填写情况进行审阅，以保证信息收集的及时性和疑问得到及时澄清。对日记上报告的不适应予以关注，并当面与受试者确认，包括但不限于是否属于AE、判断与试验药物的关系、是否给予过对症处理、或自行减量或停用试验药物等。

2. 完整性

审核受试者/授权人是否完整地填写了日记中应该填写的所有信息（如填写日期、用药时间、用药量、填写是否及时等）。如有缺漏项，可以补充填写的客观内容尽量补充完整；如无凭据可追溯的内容，建议由受试者/授权人在日记上签名签日期表示缺失。

如果关键数据缺失，研究者尽量与受试者进行询问，并在当次或最近一次的随访记录中体现。在不能够收集直接的支持性文件和信息确保数据可靠的情况下，不建议对日记进行回顾性录入或修改。数据缺失处理原则应该遵循项目数据管理要求。

3. 真实性

将日记上填写内容的笔迹、日记上受试者/授权人签名的笔迹和知情同意书等其他出现受试者/授权人笔迹的地方相互核对校验，核实日记全部内容是否由受试者/授权人本人填写（可除外允许研究者协助填写的基本信息）。

4. 规范性

对日记填写和/或修改的规范性进行审阅，确认受试者/授权人是否严格按照日记填写指南填写和/或修改日记，如有不规范，应对受试者/授权人进行日记填写的再宣教、再培训。

5. 合理性

对日记填写的信息逻辑合理性进行审查，例如用药时间以及用药数量是否符合逻辑等，发现信息存在逻辑问题或错误，研究者跟受试者进行确认，并在当次随访记录中体现。

在不能够收集直接的支持性文件和信息，确保数据可靠的情况下，不建议对日记进行回顾性修改，特别是主观症状、有时效性的体征等，避免由于逻辑推理或者在数据一致性驱动下进行数据修改并带来数据可靠性风险。

6. 准确性

与客观数据进行核对，核实日记信息填写的准确性，确保日记要求填写内容与实际填写内容一致，如将日记上填写的用药信息与受试者归还的试验用药进行数据交叉校验，合并用药记录、AE 记录等信息，可将日记作为参考并结合研究者书写的试验记录进行溯源；如日记由授权人填写，还应与受试者核对填写内容是否有误。

五、日记管理的建议

1. 使用合规性

提供给受试者/授权人使用的日记需要经过伦理审查同意方可使用。纸质版日记需要装订成册，并备注版本日期、版本号和页码等进行受控管理；如试验过程中日记的版本发生变更，需将伦理审查同意后的更新版本及时发放给受试者使用。

2. 使用前培训

在项目启动前，授权的研究者应当接受相关培训，包括但不限于日记的填写和审阅、依从性的计算、日记发放、回收等要求及注意事项；受试者在首次使用日记之前，研究者应对其讲解日记填写的方法及注意事项，采用受试对象可理解的形式并辅以现场模拟填写等方式，确保受试者理解并掌握填写要领；必要时，保存相关培训记录。

3. 日记的发放

日记由授权研究者进行发放并与受试者进行当面清点和交接，保存发放记录或由研究者在源文件中进行相关记录。发放时需嘱咐下次交回日记的时间及要求，并确保受试者充分知晓。

4. 日记的回收

填写完成的日记经研究者审阅后须及时回收。按访视分册设计的日记，

每次回收的日记及时保存在受试者文件夹中，并核对访视日记前后顺序的准确性，如出现错漏，应及时追溯。

5. 日记的存档

日记并非必备文件，但作为临床试验的源文件，填写完成后回收的日记，需与门诊/住院病历、检查检验报告单等其他试验原始文件一起放置于带锁的文件柜中进行保管。项目完成后归档保存，以备将来检查及作为溯源依据。

6. 特殊情况的处理建议

- 1) 日记丢失：建议与受试者当面进行尽可能回忆并记录，应考虑回忆可能造成信息的准确性的偏倚因素；再次培训受试者并强调日记的重要性，补发新的日记，嘱咐受试者妥善保管，切勿再次丢失日记。
- 2) 受试者未按时回访：如受试者因AE不能耐受或其他原因不能返院随访，研究者应及时联系受试者或家属，详细收集记录受试者的用药情况及异常症状体征，必要时可通过拍照或邮寄等方式归还日记。如涉及安全风险的因素，研究者应及时评估受试者情况并按照方案提出相关建议和处置。

六、电子日记的特殊考虑

随着信息和互联网技术的飞速发展，越来越多的临床试验开始采用电子化的数据记录形式，电子日记（electronic diary, ed diary）开始逐渐被运用。电子日记最早被开发用于辅助纸质记录和验证受试者填写纸质日记的依从性，随着使用范围的日益扩大，电子日记的作用在更多类型的临床试验中得到验证。

相比于纸质日记，电子日记具有最大限度保证数据记录格式、内容的标准化，避免受试者字迹潦草、书写杂乱等问题；数据可实时传输、远程查看，为研究人员尽早开展受试者依从性评估和干预提供了信息化基础；

此外，还具备可溯源、可移动、可留痕等优点。从受试者角度，减少来院访视频率，减轻参与研究的负担，提升试验的依从性；从申办方数据管理来讲，避免了数据转录造成的错误，减轻了数据管理的工作，实时掌握研究进展；从研究者角度，实时查看患者报告结局与用药安全反馈，可及时介入处理，避免数据录入的工作量。

以药物注册为目的的临床试验中，电子化患者报告结局（electronic-Patient Report Outcome, ePRO）测量工具及数据采集和数据管理等，应遵循药物临床试验数据管理、电子数据采集、真实世界数据治理相关指导原则的基本要求。

1. 可行性评估

项目实施前，应首先评估受试人群对电子日记的接受度和依从性。据有关研究表明，受试者本人的文化程度、对电子设备的接受程度、视力状况、家庭成员支持度、年龄和日记复杂程度等可能是影响电子日记顺利使用的主要因素。

其次，需评估电子日记载体的普及性和操作难度。随着智能手机的普及，大部分人都能够通过学习快速掌握特定软件的使用，但确实存在一部分智能手机使用障碍的人群；另外，传统的智能手机因屏幕尺寸限制，字体设置相对较小，不适合视力较弱、手指不灵活的老年人使用。选择大屏幕手机，甚至平板电脑作为客户端，受试者的视觉和触感体验更好，有助于提高操作的准确性。另外，软件方面，如在常规数据录入界面外，增加文字备忘录输入模块，供受试者主动报告AE、漏用药物原因等特殊情况。对网页版查询界面中的异常数据作色彩提醒标记，采用图形化技术使枯燥的数据查阅工作变得轻松。

2. 使用前培训

在使用前，研究人员应当接受ePro或电子日记使用的相关培训，如受

试者添加，密码设置及找回，访视/问卷激活，查阅操作等；主要研究者授权至少一名研究人员，如研究医生或临床试验协调员（Clinical Research Coordinator, CRC）负责对受试者进行电子日记的使用培训、访视管理；建议设计一定时限或章节的“训练日记”，为受试者提供充裕的时间熟悉操作、纠正错误。

在CRC的系统培训基础上，项目组成员或监查员也应对受试者电子日记记录、依从性进行重点检查，以保证项目正式收集信息时顺利实施。

另外，提供特殊情况如设备遗失、网络、系统等异常情况的处理预案。

3. 技术支持能力

项目申办者及其委托提供电子日记的供应商应当配置合适的人员，在试验全程做好技术支持。除解答简单技术问题，较为复杂的情况无论是转接到境内其他部门或境外供应商，也应当注意服务的可及性和时效性问题。

除能解答简单技术问题，较为复杂的情况无论是转接到境内其他部门或境外供应商，也应当注意服务的可及性和时效性问题。

4. 受试者隐私保护

纸质日记由于通常存放在研究中心，不涉及未脱敏信息的外传，往往会将受试者姓名、电话、住院号等填写在封面便于溯源，但电子日记填写后，数据即可被收集、甚至可能直接传输到电子化数据采集系统中；不同的端口采集不一样，如专用APP，微信小程序，链接推送及专用硬件设备等，有一些受试者隐私信息会被软体强制采集，选择收集工具就直接决定了电子日记的隐私保护程度。因此，受试者的隐私保护特别值得关注和得到保护。具体的隐私保护要求和措施等可参见最新版的《药物临床试验质量管理规范》和《药物临床试验 受试者隐私保护·广东共识》，请试验各方遵守执行。

5. 符合监管技术要求

数据系统经过验证，具备用户、角色、权限管理，可以追溯至记录的创建者或修改者，保障所采集的源数据可以溯源；建立数据安全管理体系，保证数据的保密性、可靠性，制定数据存储与数据备份等基本管理制度。

电子日记在功能性上能够实现日记填写的及时性和可归因性，尤其是针对关键数据。但为了提高数据的可靠性，设计电子日记时可以考虑设定日记填写时限要求和日记数据修改的要求，例如对于治疗反馈或者感受的数据收集，包括疼痛评分、治疗满意度评分、疾病状态感受评分等主观评价数据，可以设置技术要求不允许评价者回顾性填写和修改。

七、日记的基本要素

按照临床试验项目需要，记录内容，包括：临床试验注意事项；随访时间；用药方案；记录AE，特殊监测指标等。日记的设计内容如下：

1. 封面

a. 方案名称、方案编号； b. 日记版本号、版本日期； c. 中心名称及编号； d. 受试者姓名、筛选号、随机号； e. 研究者姓名、医生联系电话； f. 用药周期、预约下次访视时间。

2. 正文页

用药日记表（根据用药周期设计时间表）；本周期首次用药日期；用药方案：随餐情况、用药剂量、用药频次，备注特殊情况；记录剩余药物量；异常情况记录表；AE的具体描述、发生日期（具体小时、分钟）、AE持续时间，是否好转、缓解、消失等；是否药物治疗：药物名称、开始和结束时间、使用原因等；特殊监测指标记录表：例如血压、血糖、呕吐、腹泻情况；监测时间、指标数值、是否干预；受试者签名栏、研究者评估签阅栏。

不建议在日记上罗列试验可能出现的症状或异常表现，容易诱导受试

者或引发心理暗示效应。

3. 受试者须知

a. 标明注意事项内容：请每次随访时携带此日记！所有用过的和未用的药物及包装盒都请归还给研究医生！ b. 完整记录日记中各项，请用签字笔或钢笔填写。 c. 应做到客观、准确地记录，以帮助您的研究医生制定治疗方案。 d. 研究期间请在您的研究医生允许的情况下服用其他药物。 e. 如有任何疑问或发生不适反应请与您的研究医生联系。 f. 如发生不适/服用其他药物前，应立即就诊和报告您的研究医生。按时随访，访视前一天请先与您的研究医生联系。 g. 填写不适症状程度时请参考用如下标准：轻度：感觉不适，但不干扰日常活动，易于忍受。中度：不适程度足以减少或影响日常活动，可能需要医疗干预。重度：无法工作或从事日常活动，需要医疗干预。

八、参考文献

- [1] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范[Z]. 2020-07-01.
- [2] 国家药品监督管理局. 药物临床试验必备文件保存指导原则[Z]. 2020-07-01.
- [3] 中国国家药监局药审中心. 患者报告结局在药物临床研究中的指导原则(试行)[Z]. 2021-12-27.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 临床试验的电子数据采集技术指导原则[Z]. 2016-07-27.
- [5] U. S. FDA. Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims[Z]. Dec 2009.
- [6] 徐文燕, 段茹, 杨洁. 电子日记在药物临床试验中的应用初探[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(10):557-560. DOI:10.14109/j.cnki.xyylc.2018.10.006.
- [7] 广东省药学会. 药物临床试验 受试者隐私保护·广东共识(2020年版)[Z]. 2020-08-01.

共识撰写人员：

| | |
|-----|-----------------------------|
| 曹 焜 | 中山大学附属肿瘤医院，药物临床试验机构办公室 |
| 刘少璇 | 中山大学附属第五医院，药物临床试验机构办公室 |
| 杨新云 | 广州医科大学附属第一医院，药物临床试验机构办公室 |
| 黎励文 | 广东省人民医院，心内科 |
| 张 玲 | 比逊（广州）医疗科技有限公司，临床部 |
| 杨小燕 | 比逊（广州）医疗科技有限公司，临床部 |
| 杨亚波 | 拜耳医药保健有限公司，质量策略与核查管理 |
| 李 焜 | 拜耳医药保健有限公司，临床试验运营部门 |
| 缪亚东 | 正大天晴药业集团股份有限公司，研究院临床中心临床数据部 |
| 范孟雪 | 正大天晴药业集团股份有限公司，研究院关键注册临床子中心 |

致谢： 特别感谢药明津石团队、TransCelerate中国工作组、阿斯利康全球研发（中国）有限公司提出的完善建议和意见。