

循证医学与中医 ·

临床试验中病例报告表的设计

万霞 杨红 刘建平

(北京中医药大学循证医学中心,北京市北三环东路11号,100029)

[摘要] 病例报告表(CRF)是临床试验中获取研究资料的重要手段,用于记录试验方案中对受试者要求的所有信息。因此,正确设计CRF是临床试验研究方案中的重要内容之一。重点介绍了CRF设计的原则、构成要素以及CRF中问题的设计,结合不同的研究目的提出了CRF设计中的注意事项。

[关键词] 病例报告表;设计;临床试验

病例报告表(case report form, CRF)是临床试验中临床资料的记录。国际临床试验协调组织(ICH)在药品临床试验管理规范(GCP)中,将CRF定义为:“一种记录试验方案中对受试者要求的所有信息,并向申办者报告的文件。其文件形式可以是印刷的、可视的或者是电子版的”^[1]。因此,CRF是临床试验中收集、记录、保存临床试验资料的载体。临床试验资料收集的完整性、准确与否、临床试验质量的好坏,均与CRF的设计及填写有着密切的关系。下面重点介绍CRF设计的原则、构成要素以及CRF中问题条目的设计,结合不同的研究目的提出了CRF设计中的注意事项。

1 CRF设计的原则^[1]

1.1 遵循临床试验方案

CRF的设计必须完全遵循临床试验方案,保证收集到准确的信息。临床试验方案中涉及的问题必须在CRF中体现,方案中不关注的信息一定不要出现在CRF中。CRF主要内容包括设计中研究对象的特征,诊断、纳入、排除标准,干预措施和对照处理信息以及相关的结局指标。有时,有的研究者愿意将患者的知情同意书也一并纳入CRF中。因此,CRF项目的设计既不能太多,也不能太少,其内容只包括与研究目的有关的信息,避免收集不必要的信息。例如在很多的CRF设计中,会设计“出生日期”和“年龄”两个变量,实际上有了年龄或者出生日期某个变量即可,无需两个变量。采用“出生日期”这个变量,要在CRF中加上注释,提醒研究者是公历日期,而不是“阴历”的出生日期^[2]。

在CRF设计时也不可漏项。例如,在新药临床试验中,为了保护患者的隐私,病例报告表上通常不得出现受试者的姓名,受试者姓名一栏常用缩写表示。基于

这个原则,有些研究者在设计CRF时,往往会误认为患者的联系方式也不能收集。众所周知,大多数试验都要进行随访和质量控制,患者的联系方式是非常重要的一个变量。因此,在CRF设计时,一定不要遗漏受试者的电话、通讯地址等联系方式的项目。

1.2 易于理解,方便填写

CRF中的问题要表达清晰、无歧义,容易理解,简单明了,易于回答。其格式和顺序编排要合理,符合医疗业务习惯和临床试验流程,以便于研究人员填写。例如,如果观察指标中涉及望、闻、问、切的项目,CRF中的条目按照这个顺序进行设计,则符合医生的诊疗习惯,方便医生的填写。

在CRF设计时,还需要考虑不同使用者(研究者、临床研究协调员、监查员、数据管理者、统计学家等)的语言、专业、文化背景,尽可能使其对CRF的理解不会产生歧意,少用过于专业化的术语,从而在资料收集过程中得出可靠、一致的数据。必要时提供一份填写CRF的指南供使用者参考。

要尽量避免意义不明确的问题。在CRF中出现“经常”这个词是不合适的,“你经常头痛吗?”到底多少为经常?因此,对于这类问题,将其量化后,意义就会变得明确。例如,“你通常一周有几天头痛?”这个问题就比较便于回答。对于某些难于具体定义程度的指标,还可以设计为刻度尺。例如,受试者症状的改善程度、对治疗的满意度等。

1.3 便于数据录入和统计分析

CRF的设计要尽量客观化、量化,尽量减少文字描述,变量的设计要合理,以方便数据录入和统计分析。因此,在设计CRF时,尽可能对数据项进行编码后收集。在编码时,需充分考虑到编码的一贯性、合理性。因此,建议CRF可以有如下的设计:对于选择项均用

"□"表示,如果选中该项,则记为"☒"(在此处需要说明的是,不记为"☑"是为了防止其他人员对CRF的改动);对于需要录入文字的地方则用下划线表示,一个下划线填写一个字母或者汉字,这样便于统一。

2 CRF的构成要素^[2~4]

不同的临床试验有各自不同的研究目的,因此各临床试验的CRF设计也会不尽相同。通常情况下,一份CRF可能包括以下内容:(1)封面:显示临床试验名称、受试者、研究者等的基本信息,便于快速查找。其内容包括病例报告表题目、受试者姓名、受试者编号、临床试验负责单位、临床试验单位编号、研究者。其中页眉包括:临床试验批准文号(限于新药研究)、临床试验单位编号、受试者编号、填写日期等。页脚包括:打印日期号、版本号等。(2)填表注意事项:需要提供CRF填写的总体原则,指导研究者正确填写CRF。其内容包括填写时用的“笔”、填错时的修改原则等。(3)临床试验流程:在临床试验中,每一个关键时间点上研究者所应该进行的工作,以确保研究进程正确,防止遗漏。往往是以列表方式列出临床试验的研究流程及试验项目。比如,治疗前的信息、治疗过程中观察的项目、治疗结束后随访观察的项目。(4)纳入/排除标准:方案中所规定的入选、排除标准必须在CRF中清晰描述,以确保每个入选受试者都是符合方案要求的。(5)人口学特征:受试者的基本信息,包括受试者姓名(新药临床试验中为姓名拼音缩写)、住院号、门诊号、性别、年龄、民族、职业、住址、邮政编码、电话等。(6)确定受试对象的项目:包括疾病的诊断标准、中医病名的诊断及中医证候辨证、病史、病程、病情等。这些信息决定了患者纳入研究的合格性。(7)疗效/安全性观测项目:临床症状、体征、实验室检测指标、临床疗效评定标准的观测项目。(8)受试者纳入研究前的用药或治疗情况:包括所用的药物名称(或治疗手段)、测量、用药时间,以及停止用药至纳入研究时的时间等。(9)与干预和对照相关的不良事件/不良反应的观测项目:包括不良事件/不良反应的症状、体征以及实验室检查,因果关系判断,出现的时间、频率、严重程度,是否停用试验药物,是否采取处理措施以及处理结果等。(10)中止试验情况:破盲记录:需要记录患者中止试验/治疗的时间,原因:如出现严重的不良事件,对于实施盲法的试验需要及时揭盲,即了解患者真正使用的干预措施是什么。(11)受试者在治疗过程中的合并用药情况(临床试验中应尽量避免合并用药,尽量列出试验中不能合并使用的药物名称。若病情需要必须合并用药,应详细记录所用的药物名称、测量、用药时间等)。(12)试验结束时的详细

记录:临床试验依从性的记录项目、受试者中途退出临床试验的记录项目(包括中途退出的日期和原因等)。(13)实验室检查报告单、化验单的粘贴栏目。(14)临床试验单位填写的部分(应有临床试验单位盖章的要求)。(15)临床试验质量控制或质量保证人员的签名。(16)临床试验监查员的签名。(17)CRF填表人的签名及填写日期(确认CRF填写的完整性)。

3 CRF中条目的设计

在CRF中,条目一般可以分为四类:数值变量、分类变量、日期/时间变量和文本变量,但这四类变量在设计过程中也可以根据不同的要求进行不同的设计。

3.1 数值变量

数值变量一般用于记录其值可以连续变化的数据,如身高、体重和一些实验室检查指标。数值变量一般都有一定的有效范围,在设计CRF时,可以根据这些值的有效范围事先确定变量可能的填写长度和小数位数,以便研究者可以通过变量格式设计掌握数据变量的填写规则。例如:采用□□□□,□□比直接采用下划线更能明确该变量的填写方法。

数值变量的单位在临床试验中是一个非常重要的问题,尤其是当不同研究中心所用的检测设备不一样时,其结果的单位会不同,这样的情况在CRF设计中应予以考虑。因此,建议在设计CRF时,尽可能不需要医生先进行计算,将结果换算成标准单位后填入CRF中,因为这样处理将导致CRF中填写的内容与原始化验单中的信息不一致。因此,在设计CRF时,可以将多个变量同时列出,供医生进行选择。如下图:

××检查	单位
□□□□, □□	□ mmol/L
	□ μg

附图 CRF中数值变量多单位的设计

3.2 分类变量

在设计CRF时,尽可能将所有问题的备选答案提供给研究者,在处理这类问题时,一般采用分类变量。对于分类变量,一般可以分为两类情况,单选和多选。单选是在所有备选答案中只存在一种可能,多选则表示可有多个选择项同时成立。

对于单选题的设计,只设计一个变量即可,而无须设计多个变量。例如“结直肠癌原发部位”这个变量可以作如下的设计:□1.升结肠 □2.横结肠 □3.降结肠 □4.直肠;而无须设置成“1.升结肠:□有,□无 2.横结肠:□有,□无 3.降结肠:□有,□无 4.直肠:□有,□无”。如果设计成后者,则往往造成临床研究者漏填与误填。

对于复合问题的设计,应设计成多个变量。例如:“你是否吸烟喝酒?□是,□否”,这个问题往往会让应答者难于回答。因为有的人吸烟但不喝酒,有的人喝酒但不吸烟。因此,应将这道题分解为两道题:“您是否吸烟?□是,□否”和“您是否喝酒?□是,□否”。

在每个变量的选项中设置上序号,便于录入,且与数据库的值对应。例如,“性别:□1.男□2.女”,在每个选项中均标识上序号,这样在数据录入时,只需录入1和2。数据库中“性别”这个变量所对应的值只有1和2,其含义分别代表“男和女”。

3.3 日期/时间变量

日期/时间变量在CRF中是一类特殊的变量,但使用非常频繁,如记录受试者的出生日期,访视日期,发病时间等。

在日期变量设计时,一定要注意日期的书写格式,人们一般习惯采用“年/月/日”的格式,但在计算机中还会有“月/日/年”和“日/月/年”两种格式,如果仅看“2/5/1998”并不知道这代表的是2月5日还是5月2日。因此,收集日期/时间变量时,一定在要CRF中标明日期的格式。

3.4 文本变量

文本变量一般用于CRF中开放型问题,但由于统计中对于文字处理是比较困难的,而且文字对于录入工作也会带来很多麻烦,因此建议在CRF设计时尽可能减少开放型问题的设计,减少文字书写,将CRF设计成结构化或者半结构化的问题。

4 CRF设计中的注意事项

CRF设计的目标是收集完整而准确的数据,便于试验结束时进行资料的整理和统计分析。因此,其设计需要注意以下几个方面:(1)CRF设计不是一项孤立的工作,与前后的方案设计和数据库设计密切相关,因此,方案、CRF与数据库的设计应大致同步,以便从不同的角度审视试验设计与数据管理,保证方案中有关数据收集的内容是合理而可行的,保证收集的数据正确地映射到用于统计分析的数据库中^[5]。所以,在CRF设计的同时,必须有生物统计学者的参与和配合,充分考虑CRF的数据录入、统计的需要^[6]。(2)CRF中的问题要充分考虑受试者的实际情况:例如要填写“患者是否有家族史?”答案只有“是”或“否”两种情况。由于有些患者,尤其是农村患者很少到医院就医,对疾病没有充分的认识,因此无法知道是否有家族史,所以对于这个答案无法选择,这时CRF中应设置“不清楚”这个选项。(3)CRF中问题的次序需符合逻辑:CRF中的各项问题应与临床试验中规定的检查次序保持一致。对于

不同随访阶段所做的检查,应列在不同随访日期页上。并且每页的页末需要准确填写日期,便于盲态审核时对于时间窗的判断。(4)尽量避免关联问题^[5]的设置:设置了关联问题,容易造成漏填,或漏录,以及对随后主要问题的修改,而忽略了对从属问题做相应的修改。例如:“受试者曾做过心脏手术吗?”这是主问题,如果这个问题回答“是”,则请回答下一个问题“做过的手术名称?”这是从问题。如果在某个项目中,很少有人对主问题回答“是”,因此,当偶尔需要回答时,填写人员或者录入人员往往会遗漏。(5)设计完CRF之后,使用前宜作小样本的验证,及时发现问题,修改补充。正式使用前还应对记录CRF的研究者和观察者进行统一培训;(6)便于存档与查找:CRF通常为一式三份,使用无碳复写纸。上联返回给申办者保存,底联保留在研究基地^[7],另外一联则返给数据管理人员。因此,CRF最好装订成活页,便于随时进行数据管理。对于分次回收的就诊分册式CRF,在每页或每一回收单元的封面和/或书脊上有便于识别的标识符和分册名,以便于存档与查找。

5 结语

临床试验中CRF的重要性仅次于研究方案^[5]。设计良好的CRF可提高研究人员填写CRF的质量,获得正确、有效的数据;且能提高手工核查、数据录入、程序核查等数据管理的速度,减少疑问报告,提高完整率;同时,还能提高统计分析的效率,减少错误的发生。因此,设计良好的CRF是保证获得高质量临床试验的前提。

参考文献

- [1]ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice; 3. http://www.ich.org/LOB/media/ME-DIA_482.pdf.
- [2]Patrick Murphy. CRF design and data management. <http://www.icsc.org/case-report/fmdev.htm>.
- [3]Richard KR, Sheila AV, Colin FW. Clinical data management (2nd edition). John Wiley & Sons, LTD. 2000; 53~71.
- [4]赖世隆. 中药临床试验. 广东人民出版社, 2001; 116.
- [5]曹爱平, 苏炳华, 丁德云, 等. 临床试验中的病例报告表. 中国卫生统计, 2000, 17(3): 188~191.
- [6]卜擎燕, 熊宁宁, 邹建东, 等. 从临床研究数据管理角度设计病例报告表. 中国新药杂志, 2007, 16(5): 339~343.
- [7]王映辉, 焦拥政. 中医临床研究病例报告表设计及其相关问题分析. 中华中医药杂志, 2005, 20(10): 620~623.
- [8]Gerhard Fortwengel. Guide for clinical trial staff: implementing good clinical practice. Karger. 2004; 32. <http://www.cnki.net>

(收稿日期: 2007-08-20)