

•学术探讨•

临床试验中病例报告表设计的原则与流程

李晓彦¹, 温泽淮^{1,2}, 唐雪春¹, 梁伟雄^{1,2} (1. 广州中医药大学第二附属医院, 广东广州 510120; 2. 广州中医药大学, 广东 广州 510405)

摘要: 按照临床试验方案的要求, 设计一个简明实用的病例报告表(CRF)至关重要。临床试验资料收集的完整准确与否、临床试验质量的好坏均与 CRF 设计的科学性和合理性密切相关。CRF 设计的原则和每一环节都要充分考虑其在使用过程中和完成后的统计分析需要, 这需整个研究团队不同人员的配合和努力才能完成。同时, 也应参考国际上相关规范或指南的要求, 以利于与国际临床研究规范接轨。

关键词: 病例报告表; 临床试验; 研究设计

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2013)02-0206-04

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.02.027

Principles and Procedures for Design of Case Report Form in Clinical Trials

LI Xiaoyan¹, WEN Zehuai^{1,2}, TANG Xuechun¹, LIANG Weixiong^{1,2} (1. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120 Guangdong, China; 2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: In clinical trials, it is essential to design a simple and practical case report form(CRF) in accordance with the requirements of the protocol. Complete and accurate test data, and the quality of clinical trials depend on the scientific and reasonable design of CRF. CRF design is not simple. Every detail of its later use and the whole procedures of statistical analysis should be taken into account during the design of CRF. Therefore, the design of CRF was the team work, which needs the cooperation and efforts of each member of the study group. During the design of CRF, the international related standard or guideline should also be considered.

Keywords: Case Report Form; Clinical trials; Study design

病例报告表(case report form, CRF)是临床试验中收集数据的一种常用手段。临床试验的目的就是通过试验数据来说明问题, 数据质量的高低决定着试验的成败, 因此, 如何收集到准确、可靠的数据就成为整个临床试验流程中至关重要的环节。准确性差、可靠性低的数据毫无疑问会导致分析结果的偏倚。作为数据收集的工具——CRF 的重要性也就不言而喻。近几年, 国际上的研究机构或团体对 CRF 设计有新的认识, 比如临床数据交换标准协会(Clinical Data Interchange Standards Consortium, CDISC)

制定了临床数据获取标准协议(Clinical Data Acquisition Standards Harmonization, CDASH), 其中有很多关于 CRF 设计的规范。临床数据管理协会(Society for Clinical Data Management, SCDM)2010 年修订的数据管理规范(Good Clinical Data Management Practice)中也有关于 CRF 完成指南的内容。这些规范或指南均值得我们研究学习。有鉴于此, 本文对临床试验中 CRF 设计的原则与流程作一阐述。

1 CRF 的定义

我国《药物临床试验质量管理规范》(2003 年)中

收稿日期: 2012-08-26

作者简介: 李晓彦, 女, 医师, 主要从事临床科研工作。Email: xiaoyanli920@gmail.com。通讯作者: 温泽淮, 研究员, 主要从事临床科研方法的研究。Email: wenzh@gzucm.edu.cn。

基金项目: 国家重大新药创制专项课题(2012ZX09303009); 广东省科学技术厅-广东省中医药科学院联合科研专项(2011B032200011)。

将它定义为：“指按试验方案所规定设计的一种文件，用以记录每一名受试者在试验过程中的数据”^[1]。这一定义与 ICH（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）的定义类似^[2]。CRF 按照收集方式的不同，可以分为纸质 CRF 和电子 CRF。按照收集数据测量目的、填写人员不同，又可有研究人员填写的 CRF 和病人填写的 CRF。

2 CRF 设计者

研究方案设计者、数据录入人员、统计分析人员、数据管理及质量控制人员、临床专业医生以及伦理委员会人员等多学科人员应参与 CRF 设计，其

目的是为了从各自专业的角度来考虑 CRF 的设计内容以及格式是否满足研究需求，包括需要收集哪些数据和怎样收集这些数据。

3 CRF 设计可参考的标准

随着临床试验研究尤其是药物临床试验方法的发展，CRF 设计已有可参考的标准。例如，临床数据交换标准协会就如何收集数据、收集数据的类型以及如何将数据提交给负责审批新药的机构建立了一套标准。该协会在 2008 年 10 月发表的临床数据获取标准协议对于 CRF 中基础数据收集字段的内容作了规定，这是值得我们参考的。

4 CRF 设计的流程^[3] 见图 1。

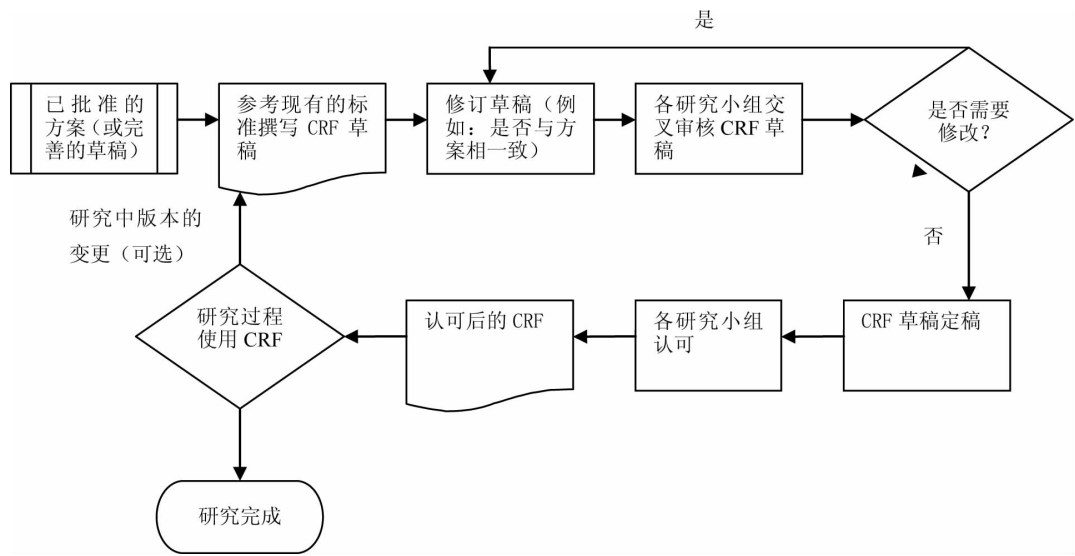


图 1 CDASH 推荐的 CRF 设计流程
Figure 1 Suggested CRF development flow chart

5 CRF 设计的原则^[4-6]

CRF 的设计既应符合临床试验方案的要求，又要便于记录和统计分析。具体原则有以下几个方面。

5.1 遵循方案、内容完整 CRF 的设计要与临床试验方案相一致，要收集方案中所需要的全部观察的项目和内容，避免漏缺，以免造成整个试验不可弥补的损失。如在研究过程中方案有调整，则 CRF 也应进行相应的修改和补充。

5.2 符合法规及相关标准 CRF 的设计要符合相关的法规，尤其是在伦理方面，要充分考虑受试者的权益和隐私。避免泄漏能确认受试者的直接或间接的信息，比如姓名、地址、身份证号或遗传信息等。

5.3 易于理解，便于操作 CRF 中的语言表达要求清楚、明了。格式和顺序安排要符合研究流程和研究者诊疗习惯。同时，还要考虑 CRF 使用者的身份，

如国际合作的研究则需要注意不同语言、文化背景对表格理解的影响。病人填写的 CRF 则要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。必要时应附有 CRF 的使用说明，对某些容易产生误解的内容需加以详细的说明，对某些特殊的名词术语需加以明确的界定。

5.4 简明扼要，避免重复 一般来说，CRF 只收集与分析有关的数据，多余或重复的变量需要研究者和监查员花费时间和精力去填写和审核，这可能会减少对关键变量的注意力，影响整体数据的质量^[7]。还有些信息如某些人口学资料在治疗前记录一次即可，不必每次访视都记录。如果研究过程中需要收集多次数据来评估数据的准确性，则应该选择两种不同的方法评价。例如，同一次就诊用不同样本（血清和尿）做 2 次妊娠试验，产生相同的结果则提示数据准确。

6 CRF 的内容、格式^[4,8]

CRF 的内容、格式没有统一标准,但大体可以分为以下内容。

6.1 封面 封面一般包括试验项目名称或编号、研究中心号或名称、受试者姓名缩写、随机分组编号或入组顺序号、入组日期和试验结束日期、申办单位名称及 CRF 版本号等。

6.2 填表注意事项 用于指导研究者如何正确填写表格,包括填写用笔的要求、填错时的更正方法、填写时点要求、严重不良事件报告的途径和联系办法等注意事项。

6.3 研究流程图 采用列表的方式表示该项目的研究流程,写明每个时点需完成的工作,如填写哪些表格,进行哪些检查等,以便于临床试验的实施及临床试验后的项目核对,避免观察或检测项目的遗漏。要清楚的列出每次访视日期及允许变动范围(时间窗)。

6.4 入选标准和排除标准 为了保证受试者符合纳入要求,入选标准和排除标准要在 CRF 中逐一列出。

6.5 治疗前的基本信息 包括人口学资料,如姓名拼音缩写、出生年月、性别、年龄、民族、职业等,既往史如疾病史及用药、治疗情况等,现病史如目前诊断、病程、临床表现、体征、实验室检查及结果等。

6.6 治疗期及随访期记录 治疗期和随访期要有明确的观测时点、观测的起止时间的规定。每次访视均要逐项记录研究方案中所规定的访视项目,包括疗效评定标准、用药依从性、合并用药及不良反应等。每次访视结果都应分页记录。合并用药应详细记录用药名称、剂量、用药起止时间等。依从性:每次访视均应记录有无剩余药物,剩余数量,是否遵医嘱用药及原因等。不良事件:包括不良事件的名称、临床表现、出现的时间、频率、严重程度、与研究用药品的因果关系判断、对研究的影响、处理措施、转归、处理结果、报告方法等。

6.7 试验结束记录 试验结束时,需说明结束日期、受试者是否完成整个研究,如未完成,应说明未完成的原因、日期等。

6.8 签名页 包括临床研究单位、监查员、数据管理员、研究者、本中心研究负责人的审核承诺、签名及日期。

6.9 实验室检查粘贴页 用于粘贴、保存报告单、化验单的原件或复印件,以备数据溯源。

7 CRF 项目的设计要点

7.1 表格的设计形式 表格的设计形式有 2 种,封闭

式或选择式(closed)及开放式(opened)^[9]。前者只需研究人员在表格上选择、打钩或标记,而后者则要求研究人员用文字填写具体内容。设置的形式宜尽量采用封闭式,可以规范答案、节省时间、减少错误。同时也便于质控、录入和分析。如果一定要选择开放式,如不良事件的描述等,那么一定要留够足够的空间供研究人员填写。

7.2 封闭式表格的设置 为了填写、录入及统计分析的方便,最好将选项给予编码。选项的设置要考虑所有的情况,且选项之间不能相互包含。如果不能完全预测所有的答案可以用“其他”来代替。不同条目有相似的答案如“是”、“否”或“不适用”、“未做”等其编码也应相同,排序也最好前后一致。另外还要清楚地说明选项是单选还是多选。

7.3 开放式表格的设置 开放式表格的数据有三种类型:数值型、日期型和字符型。对于数值型变量,尽量确定该变量的长度和小数位数,并在 CRF 上将位数明确标出,以规范研究者的填写,同时也方便数据库的建立,减少数据录入错误^[10]。有些衍生的数据如体重指数(BMI)或肾小球滤过率(GFR)等,是由几个原始变量经过相应的公式计算后的结果。根据 CDASH 标准,这种情况下应收集原始数据^[9],但是,计算后的数据对研究过程中的下一步治疗或研究措施具有指导意义的除外。数值变量的设计还要考虑到测量单位的问题。如果同一指标不同研究中心的单位不一样,CRF 也应允许各研究中心使用各自常用的单位。如果有需要,可以在统计分析的时候进行转化。CRF 中的日期变量需要清楚地规定日期的格式(如:YYYY/MM/DD),尤其是在不同国家和地区时。CDASH 建议采用的日期形格为 DD/MON/YYYY,具体时间则应采用 24 h 制(HH:MM:SS)^[9]。字符型变量由于比较难于统计分析且会加大录入过程的工作量,所以一般较少采用。

7.4 语言要简明、扼要 避免用诱导式或有潜在回答倾向的语言,避免用否定的句式。

7.5 CRF 中的量表或调查问卷 CRF 可能需要病人填写特定的量表或调查问卷。这种量表或调查问卷一般是经过专业人员编制的独立测量工具,此部分的设计与医生填写的 CRF 的设计略有不同。病人填写量表或问卷的内容要通俗易懂,不能有太多的难于理解的医学术语。此类量表或问卷最好采用独立于 CRF 之外单独成册,以方便病人填写。应做好与 CRF 的关联标识,并在 CRF 中设计相应项目中记录其测量结果。同时,在运用的过程中要注意保持量表或调查问卷本身的等价性。任何关于其中内容、

形式或语种的更改都应该验证是否影响该量表的等价性。

7.6 其他注意的问题

7.6.1 CRF 设计要与方案设计同步^[1] 当研究方案草稿基本完成时就应着手 CRF 的设计。因为在设计 CRF 的过程中可能会有些数据在临床实践中无法收集或很难收集,这就需要对方案进行修改。如果数据采集与报告文件在试验方案批准后才草率制定,就有可能难以按照方案的要求进行研究,从而影响结果的分析;若两者同步进行,则可为双方提供重要的反馈,考虑收集哪些数据,如何使用,以达到试验目的。

7.6.2 CRF 排版要简单明了 字体的大小和颜色要协调,版面清晰易读,排版不宜过密,否则容易漏填。要留有足够的空间以便于临床研究者填写。CRF 各页面排版应按照试验的流程排序,每页 CRF 应有可供识别用的项目:临床试验单位、受试者编号、受试者姓名及姓名汉语拼音缩写、随机分组的记录(随机号)、试验药物的编码或名称等。为了方便研究者翻阅填写,可在 CRF 页面的右侧加入时点标签。CRF 的封面一般设计成硬纸格式,封底可设置成折叠页,既可在填写时作为垫板使用,又可在上面附上流程图,方便浏览。在 CRF 印刷之前要先打印一份样本以审查 CRF 是否还存在问题。如果 CRF 需要病人间隔较长时间填写一次,最好使用分页式 CRF,每份表格上需清晰地注明时间,患者信息等内容。

7.6.3 抄录准确 如果 CRF 的信息是从其他源文件中抄录的,那么最好使 CRF 和源文件的顺序相一致。

7.6.4 CRF 版本的变更 研究过程中,当发现问题需要对 CRF 进行修改时,研究者可提出修改建议,并与征求相关人员的意见。所有的版本变更及变更的原因、时间等均应该记录存档,不同版本需要清楚地标明版本编号。CRF 版本的变更要提交伦理委员会审查批准后才可执行。要保证每个分中心都及时应用最新版本的 CRF。临床试验研究正式开始实施后,应尽可能避免修改 CRF。

8 CRF 的审核

审核的目的在于确认是否收集了方案中所需要的所有数据,所有的数据是否方便研究中心人员收集。涉及到的审核人员职责如下:

CRF 设计者:按照方案的要求审核 CRF,以确保所需要的数据能够被收集。统计学家:通过审核 CRF,确保统计分析计划中所需要的数据以符合统计

要求的形式收集。临床数据收集人员:审核 CRF 中是否存在模糊不清的问题,以确保能收集到符合方案要求的数据。临床专家:提供能反映有效性和安全性的指标,并且负责培训临床数据收集人员怎样收集这些数据。伦理委员会:审核 CRF 是否符合相关法规。数据录入人员:审核 CRF 是否方便录入。

9 小结

CRF 的设计不是一个简单的过程,设计时的每一个环节都要充分考虑其在以后使用过程中和完成后统计分析的需要。同时,也需要整个研究团队不同人员的配合和努力。一般而言,CRF 反映的是研究方案所要收集的全部数据,应遵从方案的具体研究内容来设计,做到简洁、清晰、合理和方便可行。在不少临床研究机构,CRF 设计遵循其制订的标准操作规程(standard operating procedures, SOP)完成,其过程需要各方面研究人员参与并逐项确认,因此遵守设计程序和步骤是必需的。CRF 设计的 SOP 一般是根据各个研究单位具体情况制订的,已经考虑了适用条件、人员情况,并经过一定时间的测试给予改进。根据国际上此项设计的经验和规范,对已有 SOP 加以完善,既有利于与国际研究规范接轨,也可以进一步节省时间和提高工作效率。

参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. [2003-08-06]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.
- [2] ICH Expert Working Group. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1)[S]. 1996.
- [3] Clinical Data Interchange Standards Consortium. Clinical Data Acquisition Standards Harmonization(CDASH_STD-1.1)[S]. 2011.
- [4] 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[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(10): 620-623.
- [5] 万霞,杨红,刘建平. 临床试验中病例报告表的设计[J]. 中医杂志, 2007, 48(10): 885-887.
- [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[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(5): 339-343.
- [7] Califf RM, Karnash SL, Woodlief LH. Developing systems for cost-effective auditing of clinical trials[J]. Controlled Clinical Trials, 1997, 18: 651-660.
- [8] 曹爱平,苏炳华. 临床试验中的病例报告表[J]. 中国卫生统计, 2000, 17(3): 188-191.
- [9] 李树婷. 病例报告表的设计及其在药品临床研究中的重要性[J]. 中国新药杂志, 2004, 13(1): 53-55.
- [10] 李卫,贾宣,成小如,等. 从数据管理角度看 CRF 设计[J]. 中国医药期刊, 2004, 6(5): 377-378.
- [11] 王怡兵,熊宁宁,卜擎燕,等. 临床试验数据采集与报告文件设计制作的技术规程[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(5): 595-597.

(编辑:梁进权)