

TA-CM09-6001.05

稽查报告

Ver.03
2019.05.24

项目信息 (Project Information)

研究编号 (Study No.)	TSL-TCM -XJRPNXJN - II
研究题目 (Study Title)	香橘乳癖宁胶囊治疗乳腺增生病（肝郁痰凝证）有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心 II 期临床研究
试验用药品 (Trial Product)	香橘乳癖宁胶囊
申办方 (Sponsor)	天士力生物医药股份有限公司

稽查单位信息 (Auditee Information)

被稽查单位名称 (Name of Auditee)	上海中医药大学附属曙光医院		
被稽查单位地址 (Address of Auditee)	上海市黄浦区普安路 185 号		
联系人信息 (Contact Information)	万华	PI	13611666266
	冯佳梅	Sub-I	13611708021
	胡慧慧	机构老师	13524336202
	刘彦鹏	CRA	13127501050
	许秋芳	CRC	13962192467

稽查信息 (Audit Information)

稽查类型 (Audit Type)	常规稽查
稽查日期 (Audit Date)	2020 年 1 月 6 日-2020 年 1 月 9 日
稽查人员 (Auditor)	杨坤、苏桐
报告人及日期 (Rapport & Date)	2020.1.14
报告呈阅 (Submit to)	高雪美 质量经理 苏桐 项目经理 戴宁 临床医学中心副总监

TA-CM09-6001.05

稽查报告

Ver.03
2019.05.24

稽查范围及目的

■ 稽查范围：

- 1) 筛选号0101-0118的研究病历、病案以及EDC
- 2) 研究者文件夹
- 3) 试验用药品
- 4) LIS、HIS、PACS、住院病历、心电图溯源、B超溯源、乳腺钼靶溯源等

■ 稽查目的：本次稽查是试验早期核查，通过查阅研究中心所有存档资料，以期及时发现风险，从独立稽查角度为项目组提供质量支持。

■ 参考资料

- 《药物临床试验质量管理规范》2003年版
- 《药物临床试验质量管理规范》2018修订稿
- 《药品注册管理办法》2007年版
- 《中华人民共和国药品管理法》2015年修正
- 《国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场核查要点》（228号文件）
- 项目临床研究方案

稽查概要

计划入组病例数	筛选病例数	入组病例数	SAE病例数	筛选失败病例数	抽样编号	抽样比例
30	18	2	0	9	0101-0118	100%

稽查中共发现严重问题 0 个， 主要问题 0个， 一般问题 7 个；

本次稽查试验早期稽查，并未发现严重问题和主要问题，发现原始记录、日记卡、B超溯源等一般问题7个，同时发现3项待改进项，请项目组予以重视改进。

TA-CM09-6001.05

稽查报告

Ver.03
2019.05.24

稽查内容

1. 分类：原始文件/表格（包括研究病历、住院病历、门诊病历及试验过程中使用的表格）

1.1	严重程度分级：一般问题
稽查发现：原始记录间记录不一致 1. 0103号受试者试验要求的乳腺B超检查报告中示意图中画的是左侧2-3点钟方向肿块，但乳房触诊中记录位置为2点钟方向； 2. 0110号受试者访视2研究病历中记录乳腺检查触诊疼痛情况：靶肿块重压有触痛，但同时中医症候评分2分：轻压有触痛。	
参考：228号核查要点：2.3.4核查CRF中的数据和信息与住院病历（HIS）中入组、知情同意、用药医嘱、访视、病情记录等关联性记录	
1.2	严重程度分级：一般问题
稽查发现：研究病历填写不准确 0104号受试者实际为撤回知情同意，并且所有的检查均已完成，但研究病历中的排除标准中的第6条选择为“NA”。	
参考：228号核查要点：2.3.4核查CRF中的数据和信息与住院病历（HIS）中入组、知情同意、用药医嘱、访视、病情记录等关联性记录	
1.3	严重程度分级：一般问题
稽查发现：心电图报告结论矛盾 0111号受试者筛选期受试者心电图心率为60，但仍提示“窦性心动过缓”，请核实是否合理。	
参考：228号核查要点：2.3.2核查CRF记录的临床试验过程（如访视点、接种时间、采血点、观察时间等）与执行方案的一致性；核查任何一项不一致、不真实的数据。	

2.分类：电子日记卡

2.1	严重程度分级：一般问题
稽查发现：电子日记卡中部分数据修改时间与上传时间逻辑矛盾 1. 电子日记卡中出现数据上传时间早于或等于数据修改时间情况。	
参考：228号核查要点：2.3.1临床试验的原始记录，如执行方案、病例报告表（CRF）、采血记录、接种记录、观察记录、受试者日记卡等保存完整；核查任何一项不完整、不真实的数据。	

3. 分类：数据溯源（Lis系统/His系统/PACS系统/心电图等）

TA-CM09-6001.05

稽查报告

Ver.03
2019.05.24

3.1严重程度分级：一般问题

稽查发现： 乳腺B超照片时间与报告时间逻辑矛盾，详见下表。

受试者 编号	访视期	B 超报告	照片
0114	筛选期	左乳 3 点钟方位，腺体厚度 12.3mm	左乳 3 点钟方位，腺体厚度 13.2mm
0112	筛选期	右乳腺体厚度 10.8mm，左乳腺体厚度 9.6mm	右乳腺体厚度 9.6mm，左乳腺体厚度 10.8mm
0116	筛选期	报告时间为 2019 年 12 月 19 日 10:28:42	照片时间为 2019 年 12 月 19 日 10:28:46
0109	筛选期	报告时间为 2019 年 12 月 4 日 15:56:27	左乳照片时间为 2019 年 12 月 4 日 15:57:00
0117	筛选期	报告时间为 2019 年 12 月 19 日 10:32:54	左侧乳腺照片时间为 2019 年 12 月 19 日 10:33:55

参考：228号核查要点：2.3.3*核查CRF中的检查数据与检验科、影像科、心电图室、内镜室（LIS、PACS等信息系统）/等检查数据一致；核实任何一项不一致/不能溯源的数据。

4. 分类：试验用药品管理

4.1	严重程度分级：一般问题
稽查发现：药物回收记录签字不完整	
1. 0110号受试者2019年12月30日回收的导入期药物表中，“还药人”未签名。	
参考：228号核查要点：2.5.2*试验用药品/疫苗的接收、保存、发放、使用和回收有原始记录；核实原始记录各环节的完整性和原始性。	

5. 文件管理类

5.1	严重程度分级：一般问题
稽查发现：研究者文件夹中必备文件信息不完整或不准确	
<div>1. 原始资料确认表中的“原始资料”描述不准确。随机、分配受试者编号的原始资料为IWRS系统和研究病历。实验室检查的原始资料为“LIS、检查报告单”、严重不良事件原始资料为“严重不良事件报告表”；</div> <div>2. 万华、邵士珺、瞿文超3人的GCP证书保存的是2018年11月23日参加的“上海市中西医结合学会医学伦理专业委员会举办的医学伦理培训”证书，并非GCP证书；</div> <div>3. 《临床试验受试者筛选、入选表》未填写完整，如所有的研究者签字均未录入、0114/0115实际已经筛选失败，但表格中的是否合格并未填写。</div>	
参考：228号核查要点：1.4申办者/合同研究组织（CRO）按照药物临床试验管理规范（GCP）原则、方案及合同承担相应职责的文件和记录（如合同或方案中规定的项目质量管理责任及监查、稽查相关记录等）。	
2.1.4对受试者的相关医学判断和处理必须由本机构具有执业资格的医护人员执行并记录，核查医护人员执业许可证及其参与临床试验的实际情况	

6. 建议与意见

1. 建议规范医学监查入组确认沟通邮件，避免出现诱导性语句，如：

1) 0117号受试者2019年8月14日既往病历中记录受试者“月经周期缩短半年”，之后于8月29日取环手术。12月25日的医学审核发现该月经不规律问题，并且在邮件中进行如下描述“患者于 2016.08.21 放节育环，2019.08.14 主诉月经周期缩短半年。2019.08.29 取出节育环，请确认受试者在取出节育环后是否在 2019年9月立刻恢复规律月经期？截至目前（2019 年 12 月）仅获得 3~4 次月经情况，此期间受试者经期情况如何？HMM 建议导入期前获得≥3 个规律的经期”，且在邮件中提供了相关参考文献，要求必须月经正常3个月才能进入导入期。后CRA直接回复了邮件“受试者8月底取环，之后9、10、11、19月经均规律、经量差不多一致”。

2) 0108号受试者最开始研究者将筛选期血红蛋白104判断为CS，并已标注“贫血”，但MM邮件回复“0108受试者血红蛋白值为104，属于NCS，参照CTCAE5.0贫血标准为100g/l。建议研究者修改为 NCS。”“请确认0108受试者是否还有其他症状，比如面色苍白等。一般来讲，血红蛋白处于CTCAE中1级，即正常值下限>血红蛋白>100g/l时是无需进行治疗的。若研究者判断为于月经刚刚结束有关，且无其他体征，建议研究者判断为 NCS。”

3) 0115号受试者，MM邮件内容“血常规检查中，血红蛋白为89，已属于中度贫血，研究者判断为 NCS 的原因是？建议改为CS”。

2. 建议规范随机与发药流程，保证与设计流程保持一致

1) 本中心受试者随机后受试者发药流程与设计流程不太一致：流程图中描述，受试者符合入组条件后研究者在IWRS系统随机后研究者在随机系统中申请当次访视药品，然后研究者在临床试验系统中开具领取凭证，并在处方中录入在IWRS系统中申请的药品编号。但随机的002号受试者IWRS研究者分配药物时间为2020年1月3日9:10:50,但医院的系统中处方时间为2020年1月3日9:05。CRA述目前的实际流程为研究者先在医院的系统中填写受试者基本信息，然后使用IWRS系统申请药物编号，后再返回医院系统中填写受试者使用的药物编号。

3. 研究病历中并未设计“偶尔饮酒”的选项，目前所有筛选的18例受试者均选择为“从未饮酒”。建议针对此情况明确研究病历填写规则。

7. 对本中心监查活动评价

1. 本次稽查为试验早期稽查，试验数据较少，仅发现 7 个一般问题，且大部分 CRA 前期监查已发现。但同时发现 3 项待改进项，希望 CRA 及项目组予以重视，及时改进。

杨坤 稽查员姓名	_____ 签名	_____ 日期:
高雪美 QA 负责人	_____ 签名	_____ 日期:
戴宁 临床医学副总监	_____ 签名	_____ 日期: