

监查访视跟进函

日期：2020-06-12

主要研究者姓名：万华

研究中心/中心编号：上海中医药大学附属曙光医院

申办方：天士力医药集团股份有限公司

研究题目：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

方案号：TSL-TCM-XJRPNJN-II

收件人：万华

抄送：Sub-I 冯佳梅、吴雪卿、高晴倩、翟文超、邵士珺；CRC-许秋芳；申办方 PM 苏桐；CRO-PM 崔慧慧；SMO-PM 宋书；CTA 崔文灿等

尊敬的万华教授：

您好！

非常感谢您团队邵士珺老师；药品管理员-郁韶明老师；CRC-许秋芳在 2020 年 6 月 3 日，2020 年 6 月 4 日，安排时间参加此次中心监查访视。

本次监查过程中我核查了以下受试者的资料：

序号	筛选号	访视窗
1	0101	V1
2	0102	V1
3	0103	V1
4	0104	V1
5	0105	V1
6	0106	V1
7	0107	V1、V2
8	0108	V1、V2
9	0109	V1-V6
10	0110	V1-V6
11	0111	V1、V2
12	0112	V1
13	0113	V1、V2
14	0114	V1
15	0115	V1
16	0116	V1

17	0117	V1、V2
18	0118	V1、V2

严重不良事件 (SAE)

自上次访视以来，本中心尚未发生 SAE

方案违背

自上次访视以来，本中心 0109、0110、0111、0113 发现方案违背，具体方案违反内容详见 PD 报告。

受试者招募

本中心合同例数 30 例

从启动到本次访视，本中心已筛选 18 例受试者，确认筛败 10 例受试者（其中 3 例为自愿退出研究；5 例为检查结果符合排除标准筛选失败；1 例为后期存在依从性不好可能筛选失败；1 例为有骨肿瘤，研究者认为不适宜参加），导入失败 6 例受试者，随机入组 2 例受试者。

本次监查对上次发现问题进行跟进，现将跟进结果进行反馈。

序号	发现日期	事项	建议解决措施	执行人	解决日期
1	2019-12-30	筛选号 0102 受试者，心电图报告中异常诊断为 ST-T 改变，EDC 中录入为可能存在心肌缺血	请 CRC 确认后修正	CRC	已解决
2	2019-12-30	筛选号 0103 受试者，右侧乳房靶肿块示意图中示靶肿块位置为 10-11 点方向，描述为 10 点方向	请研究者确认，并精确描述	研究者	已解决
3	2019-12-30	筛选号 0104 受试者，身份证中出生日期为 1971-5-27，EDC 中录入为 1971-5-21	请 CRC 确认后修正	CRC	已解决
4	2019-12-31	筛选号 0107 受试者，与 CRC 沟通时提及 2019-06-17 至 2019-06-20，因头晕自行服用敏使朗，研究病历中未记录	请研究者和 CRC 再次与受试者确认是否服用该药物。若使用需在 6 个月用药史中进行记录	研究者 CRC	已解决
5	2019-12-31	筛选号 0107 受试者，门诊病历中有 2019-07-01、2019-07-08、2019-08-14 就诊记录及用药。研究病历中未记录。 经与研究者和 CRC 沟通，7.1 及 7.8 日所开的药物，患者主诉未服用，8.14 号非本人就诊记录（给家属开药）。	由于未在病程中记录该情况，也无与患者沟通记录。需请受试者说明是否有此情况。	研究者 CRC	已解决

6	2019-12-31	筛选号 0107 受试者, V1 钼靶检查日期为 2019-12-11, EDC 中录入为 2019-11-11	请 CRC 确认后修正	CRC	已解决
7	2020-01-02	筛选号 0108 受试者, EDC 中要求录入-2 次月经情况, 目前录入的为-3 次月经情况	请 CRC 确认后修正	CRC	已解决
8	2020-01-02	研究病历中确诊日期为 2011/UK, EDC 中录入为 2011-04-UK。	请 CRC 确认后修正	CRC	已解决
9	2020-01-02	筛选号 0110 受试者, 门诊病历中 2019-11-05 诊断 1、湿疹; 2、痒疹; 研究病历和 EDC 中仅记录湿疹	请研究者和 CRC 确认后补充	CRC	已解决
10	2020-01-02	筛选号 0110 受试者, 2019-11-05 门诊记录中处方为: 咪康唑氯倍他索乳膏、复方倍氯米松樟脑乳膏、硫软膏、氯化钠注射液; 研究病历中适应症为湿疹。经查询药物说明书, 复方倍氯米松樟脑乳膏有止痒功效。	请研究者再次确认并判定处方中药物适应症	研究者	已解决
11	2020-01-02	筛选号 0110 受试者, 右侧乳房肿块位置研究病历中填写为 A-B 区域, EDC 中录入为 A 区域	请 CRC 确认后修正	CRC	已解决
12	2020-01-02	筛选号 0110 受试者, 左侧乳房肿块位置研究病历中填写为 B-C 区域, EDC 中录入为 C 区域	请 CRC 确认后修正	CRC	已解决
13	2020-01-02	筛选号 0110 受试者, V1 心电图 QRS 间期为 86ms, EDC 中录入为 81ms	请 CRC 确认后修正	CRC	已解决
14	2020-01-02	筛选号 0110 受试者, 研究病历中靶肿块示意图中示右侧乳房靶肿块位置为 1-2 点方向, 位置描述为 1 点方向。乳腺 B 超报告项目模板靶肿块位置为 1 点方向, 位置描述	请研究者确认靶肿块位置	研究者	已解决

		为 1 点方向。不一致			
15	2020-01-02	筛选号 0112 受试者，乳腺 B 超报告项目模板中，腺体厚度左：10.8；右：9.6；研究病历中右：10.8；左：9.6	请研究者确认后修正	研究者	已解决
16	2020-01-02	筛选号 0113 受试者，门诊病历和研究病历中记录孟鲁司特钠片频率为 qn，EDC 中录入为 gn	请 CRC 确认后修正	CRC	已解决
17	2020-01-02	筛选号 0113 受试者，根据靶肿块示意图右侧乳房靶肿块位于第 2 象限；左侧乳房靶肿块位于第 1、4 象限；双侧乳房合计 3 个象限；研究病历 P6 和 EDC 中选择为 1-2 个乳房象限	请研究者和 CRC 确认	研究者 CRC	已解决
18	2020-01-02	筛选号 0115 受试者，研究病历中筛选失败原因为患者骨肿瘤未见痊愈证据，预后不佳。疾病史中目前状况记录为治愈。	请研究者确认	研究者	已解决
19	2020-01-02	筛选号 0115 受试者，研究病历 P7 乳腺钼靶检查处应填写钼靶异常结果，现填写为乳腺 B 超结果	请研究者确认后修正	研究者	已解决
20	2020-01-03	筛选号 0104 受试者，身份证中出生年月为 1971-05-27，通过患者姓名和出生日期溯源到患者的就诊记录中无 2019-12-04 乳腺科的就诊记录。该姓名有 2019-12-04 的乳腺科就诊记录的患者出生日期为 1970-05-21	请确认是否为同一患者	研究者	已解决
21	2020-01-03	筛选号 0106 受试者，20190729 骨关节专科、20190612 呼吸科就诊记录，是否有相关疾病	请研究者确认	研究者	已解决
22	2020-01-03	筛选号 0110 受试者，20191210 患者有口腔科就诊记录，是否有 AE 发生	问询 CRC，该受试者 20191210 患者在口腔科洗牙。请收集患者该次就诊	CRC	暂未解决

			的门诊病历以证实非 AE		
23	2020-01-03	筛选号 0111 受试者, 20191028(半年内) 有就诊记录, 诊断为暖气。研究病历和 EDC 中未记录	问询 CRC, 患者此次为住院体检, 暖气非实际诊断。请患者写说明	研究者 CRC	已解决
24	2020-01-03	筛选号 0117 受试者, 身份证中出生日期为 1981-01-22, EDC 中记录为 1981-01-23	请 CRC 确认后修正	CRC	已解决
25	2020-01-03	筛选号 0117 受试者, 根据靶肿块示意图, 右侧乳房靶肿块跨越 2、3 象限, 左侧乳房靶肿块位于第 1 象限, 共计 3 个乳房象限。研究病历 P6 选择分布于 1-2 个象限	请研究者确认	研究者	已解决
26	2020-01-03	筛选号 0114 受试者, 20191209 乳腺 B 超图示: 左侧腺体厚度为 13.2mm, B 超报告和项目模板报告, 研究病历中为 12.3mm	请 B 超老师和研究者进行确认	研究者 CRC B 超老师	已解决
27	2020-01-03	筛选号 0112 受试者, 20191209 乳腺 B 超图示: 右侧腺体厚度为 9.6mm, 左侧为 10.8mm; B 超报告文字描述中为左侧腺体厚度为 9.6mm, 右侧为 10.8mm; 研究病历中描述为左侧腺体厚度为 9.6mm, 右侧为 10.8mm;	请 B 超老师和研究者进行确认	研究者 CRC B 超老师	已解决
28	2020-01-03	筛选号 0111 受试者, 20191209 乳腺 B 超图示: 右侧腺体厚度为 9.3mm, 左侧为 8.2mm; B 超报告文字描述中为左侧腺体厚度为 9.3mm, 右侧为 8.2mm;	请 B 超老师确认	研究者 CRC B 超老师	已解决
29	2020-01-03	筛选号 0105 受试者, 20191204 乳腺 B 超图示: 左乳 10 点钟方位无回声区大小约 9*3.1mm; B 超报告文字描述为 9*3.5mm	请 B 超老师确认	研究者 CRC B 超老师	已解决
30	2020-01-02	筛选号 0114 受试者, 患者血常规、血生化、血妊娠采血时间均为	经问询检验科, 工作日下午三点以后的样本, 周末 2	/	/

		2019-12-09 14: 58, 血常规血样接收时间为 2019-12-09 15: 02、血妊娠血样接收时间为 2019-12-09 15: 07; 血生化血样接收时间为 2019-12-10 08: 00	点半以后的样本会第 2 天进行检测。晚上值班的人统一处理当天未检测的样本, 不需要离心的直接放到第 2 天送检, 所以会出现血生化接收时间为第 2 天。请研究者/CRC 约患者随访时尽量在此时间点之前, 避免检查结果当天无法出具耽误时间。		
--	--	--	---	--	--

本次监查过程中有以下问题需请您和您的团队予以关注, 并劳请您和您的团队能在下次监查访视前解决以下问题:

序号	发现日期	事项	建议解决措施	执行人	解决日期
1	2020-06-03	筛选号 0110 受试者, HIS 溯源签署知情同意书之后有口腔科、眼科有就诊记录, 未见病程描述, 也未见相关 AE 记录	请研究者和受试者确认这两次就诊原因, 确认是否有不良事件及合并用药漏记	研究者 CRC	2020-06-30
2	2020-06-03	筛选号 0113 受试者, 受试者在日记卡中有记录肚子胀、肚子痛, 未进行治疗。研究病历中未记录不良事件	请研究者确认后补充记录	研究者 CRC	2020-06-30
3	2020-06-03	筛选号 0113 受试者, 不良事件咽痛、咳嗽, 程度判定为轻度。根据日记卡记录受试者已服药治疗, 按照方案, 需要用药治疗的程度一般为中度	请研究者再次确认不良事件的程度	研究者 CRC	2020-06-30
4	2020-06-03	筛选号 0117 受试者, 2019-08-27 门诊病历中描述生育史为 1-0-1-1-剖腹产, 可知受试者在 2019-08-27 前流产 1 次, 2019-12-19 研究病历填写流产 3 次	请再次与受试者确认流产次数	研究者 CRC	2020-06-30
5	2020-06-03	筛选号 0118 受试者, 研究病历 VIP6 双侧乳房肿块合计分布范围	请研究者/CRC 确认后修正	研究者 CRC	2020-06-30

		为 3 个象限，研究病历和 EDC 填写 1-2 个象限			
6	2020-06-03	筛选号 0109 受试者，筛选时提供的月经周期为 29-31 天，第一次月经周期延长至 45 天，未记录不良事件。	请研究者判定月经周期延长 2 周，是否属于不良事件	研究者 CRC	2020-06-30
7	2020-06-03	0110 受试者在澄清表中描述 2020/1/21 漏服 1 次 8 粒，日记卡中填写服用 8 粒，CRC 未在日记卡中进行澄清；受试者在澄清表中回复 2020/1/3 中午、晚上均服用药物，每次 8 粒。日记卡中填写为未服用药物，原因为药品回收。CRC 未在日记卡中进行澄清；药品快递单显示受试者 2020-02-15, 10: 57 签收药品，但是日记卡中 2020-02-15 中午的药未服，原因填写为药未到。受试者在澄清表中描述中午漏服，日记卡中填写错误，CRC 未在日记卡中进行澄清。	CRA 已在日记卡中提出质疑，请 CRC 及时澄清	研究者 CRC	2020-06-30
8	2020-06-03	筛选号 0110 受试者，V5 性激素检查中孕酮 30.6，月经结束后的第 4 天应参考卵泡期范围 0.32-0.95，异常，研究者未进行判定，EDC 中录入为正常	请研究者补充判定意义，EDC 中更正	研究者 CRC	2020-06-30
9	2020-06-03	筛选号 0110 受试者，研究病历中 V4 访视记录疼痛 NRS 评分日期填写为 2020-03-12，晚于实际电话访视日期 2020-02-14；系统质疑评分日期未在月经结束后 1-5 天，CRC 回复已报 PD。	1、经与项目组确认评分日期填写的是访视日期。 2、未报告 PD，不属于 PD。 CRC 质疑回复有误。	研究者 CRC	2020-06-30
10	2020-06-03	筛选号 0110 受试者，V2 中医证候评分疼痛持续时间评分为 4，触压痛为 6，与日记卡记录（20 天）和	请研究者和 CRC 确认后修正	研究者 CRC	2020-06-30

		固定观察测右侧重压有触痛评分不符，EDC 录入有误			
--	--	---------------------------	--	--	--

通过本次监查访视，还有以下问题需要跟进回复给您及您的团队。

此次拜访中有以下共性问题需请研究者在后续研究中注意：

1、所有病程记录页均未描述嘱咐受试者用药的频率、剂量和方法等

建议在后续记录病程时，可增加告知受试者用药要求的记录及其他的沟通记录。

2、筛选号 0110 受试者第 4 次月经情况未在日记卡中填写；筛选号 0117 受试者-1 次月经情况未在日记卡中填写。

建议后续研究中加强对受试者的宣教，请受试者按照项目要求填写日记卡。如果发现漏写情况，请受试者填写纸质的澄清说明。

3、V2.3 版知情同意书已获伦理批准，伦理意见中主委签字日期为 2020-04-16，获得伦理通知时间为 2020-05-18（0109、0110 均已完成试验，出组，故未签署更新版本的知情同意书。但是病程均有记录告知受试者正确伦理号码的沟通记录）

目前已提供至中心 2.3 版的知情同意书，请后续筛选受试者时使用新版的知情同意书。

如果您对本次监查访视有任何问题，您可以再随时与我联系，电话：13127501050 邮箱：
yanpeng.liu@highthinkmed.com

谢谢！

此致

敬礼！

监查员：刘彦鹏

日期：2020 年 06 月 12 日