

研究者不依从/违反方案报告

Deviation/Non-Compliance/Violation Report

项目名称	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		
项目来源	天士力医药集团股份有限公司		
主要研究者	万华	科室	中医乳腺科
伦理审查批件号	2019-734-89-01		
方案版本号	2.2	方案版本日期	2019 年 09 月 18 日
知情同意书版本号	2.2	知情同意书版本日期	2019 年 09 月 18 日
一、不依从/违反方案的情况			
■ 重大不依从/违反方案：			
◆ 纳入不符合纳入标准的受试者： <input type="checkbox"/> 是， <input checked="" type="checkbox"/> 否			
◆ 研究过程中，符合提前终止研究标准而没有让受试者退出： <input type="checkbox"/> 是， <input checked="" type="checkbox"/> 否			
◆ 给予受试者错误的治疗或不正确的计量： <input type="checkbox"/> 是， <input checked="" type="checkbox"/> 否			
◆ 给予受试者方案禁用的合并用药： <input type="checkbox"/> 是， <input checked="" type="checkbox"/> 否			
◆ 任何偏离研究特定的程序和评估，从而对受试者的权益、安全和健康，或对研究结果产生显著影响的研究行为： <input type="checkbox"/> 是， <input checked="" type="checkbox"/> 否			
■ 持续不依从/违反方案（不属于上述重大不依从/违反方案，但反复多次的违反方案）： <input type="checkbox"/> 是， <input checked="" type="checkbox"/> 否			
■ 研究者不配合监查/稽查： <input type="checkbox"/> 是， <input checked="" type="checkbox"/> 否			
■ 对违规事件不予以纠正： <input type="checkbox"/> 是， <input checked="" type="checkbox"/> 否			
■ 不依从/违反方案的描述：			
1. 筛选号 0109 受试者，姓名缩写 LYXI，2019/12/4 签署知情同意书，2019/12/6 进入导入期，2019/12/31 随机入组，随机号为 001。受试者第 2 次月经开始日期 2020/3/6，结束日期 2020/3/12。按照方案要求受试者需在第 2 次月经结束后 3±2 天进行 V4 访视。实际受试者 V4 访视（电话随访后申请药品）日期为 2020/3/12（即月经结束当天），超出方案规定的时间窗 1 天，属于 PD。			
2. 筛选号 0109 受试者，姓名缩写 LYXI，2019/12/4 签署知情同意书，2019/12/6 进入导入期，2019/12/31 随机入组，随机号为 001。2020/2/14 进行 V3 访视，因受疫情影响，未进行现			

场访视,采取电话远程随访,导致体重、生命体征(腋下体温、坐位心率、血压)、乳腺触诊检查、中医证候评分数据缺失。心电图、血常规、肝功能、肾功能、尿常规+镜检、便常规+潜血检查未做。属于 PD。

3. 筛选号 0109 受试者,姓名缩写 LYXI, 2019/12/4 签署知情同意书, 2019/12/6 进入导入期, 2019/12/31 随机入组, 随机号为 001。2020/3/12 进行 V4 访视, 因受疫情影响, 未进行现场访视, 采取电话远程随访, 导致体重、生命体征(腋下体温、坐位心率、血压)、乳腺触诊检查、中医证候评分数据缺失。属于 PD。
4. 筛选号 0109 受试者,姓名缩写 LYXI, 2019/12/4 签署知情同意书, 2019/12/6 进入导入期, 2019/12/31 随机入组, 随机号为 001。2019/12/31 因换药早、中两次共 16 粒药未服。2019/12/31-2020/2/4 期间按照日记卡记录和理论服用量应为 840, 实际回收清点发现剩余 88 粒, 此期间漏服 88 粒。2020/2/14 中午至 2020/2/15 上午共 3 次 24 粒药因疫情期间快递药品未收到未服。2020/2/15 中午 8 粒漏服。2020/3/12 中午未服药。按照方案要求“每次服用 8 粒胶囊, 每日 3 次, 餐后口服, 连续服用 4 个月经周期(含 1 个月经周期的导入)”。受试者未连续服用药物, 属于 PD。
5. 筛选号 0109 受试者,姓名缩写 LYXI, 2019/12/4 签署知情同意书, 2019/12/6 进入导入期, 2019/12/31 随机入组, 随机号为 001。2020/2/4 晚至 2020/2/14 早 V3 电话随访前共 29 次 232 粒药因月经周期延长药物用完未服。按照方案要求“每次服用 8 粒胶囊, 每日 3 次, 餐后口服, 连续服用 4 个月经周期(含 1 个月经周期的导入)”。受试者未连续服用药物, 属于 PD。
6. 筛选号 0110 受试者,姓名缩写 MIYU, 2019/12/7 签署知情同意书, 2019/12/10 进入导入期, 2020/1/3 随机入组, 随机号为 002。受试者第 1 次月经开始日期 2020/1/16, 结束日期 2020/1/20。按照方案要求受试者需在第 1 次月经结束后 3 ± 2 天进行 V3 访视。实际受试者 V3 访视日期为 2020/1/20(即月经结束当天), 超出方案规定的时间窗 1 天, 属于 PD。
7. 筛选号 0110 受试者,姓名缩写 MIYU, 2019/12/7 签署知情同意书, 2019/12/10 进入导入期, 2020/1/3 随机入组, 随机号为 002。2020/2/14 进行 V4 访视, 因受疫情影响, 未进行现场访视, 采取电话远程随访, 导致体重、生命体征(腋下体温、坐位心率、血压)、乳腺触诊检查、中医证候评分数据缺失。属于 PD。
8. 筛选号 0110 受试者,姓名缩写 MIYU, 2019/12/7 签署知情同意书, 2019/12/10 进入导入期, 2020/1/3 随机入组, 随机号为 002。2020/3/12 进行 V5 访视, 因受疫情影响, 无法进入住院部测量坐位心率、血压, 导致数据缺失。属于 PD。
9. 筛选号 0110 受试者,姓名缩写 MIYU, 2019/12/7 签署知情同意书, 2019/12/10 进入导入期, 2020/1/3 随机入组, 随机号为 002。2019/12/30 中午至 2020/1/3 上午因药品回收共 12 次 96 粒药品未服用。2020/1/16 至 2020/1/18 受试者因月经期共 9 次 72 粒药品未服用。2020/2/14 中午至 2020/2/15 中午共 4 次 32 粒未服。按照方案要求“每次服用 8 粒胶囊, 每日 3 次, 餐后口服, 连续服用 4 个月经周期(含 1 个月经周期的导入)”。受试者未连续服用药物, 属于 PD。
10. 筛选号 0110 受试者,姓名缩写 MIYU, 2019/12/7 签署知情同意书, 2019/12/10 进入导入期, 2020/1/3 随机入组, 随机号为 002。受试者第 4 次月经开始日期 2020/4/1, 结束日期

2020/4/5。按照方案要求受试者需在第4次月经结束后 3 ± 2 天进行V6访视。实际受试者V6访视日期为2020/4/11,超出方案规定的时间窗1天,属于PD。

11. 筛选号0111受试者,姓名缩写YMLI,2019/12/9签署知情同意书,受试者第-2次月经开始日期2019/12/27,结束日期2020/1/1。按照方案要求受试者需在第-2次月经结束后 3 ± 2 天进入导入期。实际受试者导入日期为2020/1/8,超出方案规定的时间窗2天,属于PD。
12. 筛选号0111受试者,姓名缩写YMLI,2019/12/9签署知情同意书,2020/1/8进入导入期。2020/1/9漏服3次导入期药物,2020/1/12-2020/1/13、2020/1/15-2020/1/24、2020/1/25、2020/1/30、2020/2/4、2020/2/6、2020/2/10每天漏服1次导入期药物;2020/1/11、2020/1/26-2020/1/29、2020/1/31-2020/2/3、2020/2/5、2020/2/7、2020/2/8、2020/2/11、2020/2/12每天漏服2次导入期药物,共漏服47次,376粒。按照方案要求“导入期每次服用8粒胶囊,每日3次,餐后口服,连续服用1个月经周期”,受试者未连续服用,属于PD。
13. 筛选号0113受试者,姓名缩写LJRU,2019/12/9签署知情同意书,2019/12/12进入导入期。2019/12/19、2019/12/21、2020/1/1漏服1次导入期药物;2019/12/22漏服3次导入期药物,共漏服6次。按照方案要求“导入期每次服用8粒胶囊,每日3次,餐后口服,连续服用1个月经周期”,受试者未连续服用,属于PD。

二、不依从/违反方案的影响

■ 是否影响受试者的安全: ☐ 是, ☒ 否

■ 是否影响受试者的权益: ☐ 是, ☒ 否

■ 是否对研究结果产生显著影响: ☐ 是, ☒ 否

三、不依从/违反方案的处理措施:

PD1 处理措施:

- 1、报告本中心伦理委员会;
- 2、监查员发现后已提醒研究者随访时间窗中月经结束后第1天指的是月经结束后面1天,非月经结束当天。
- 3、后续尽量联系受试者在时间窗内进行访视。

PD2 处理措施:

报告本中心伦理委员会

PD3 处理措施:

报告本中心伦理委员会

PD4 处理措施:

- 1、报告本中心伦理委员会
- 2、加强对受试者教育,提高受试者依从性

PD5 处理措施:

报告本中心伦理委员会

PD6 处理措施:

- 1、报告本中心伦理委员会;
- 2、监查员发现后已提醒研究者随访时间窗中月经结束后第1天指的是月经结束后面1天,非

附件 4 方案偏离列表

方案编号	TSL-TCM-XJRPNJN-II		研究名称	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		
中心名称	上海中医药大学附属曙光医院		中心号	01	主要研究者	万华

受试者编号	发生日期	偏离描述	采取措施	偏离的分类	偏离程度	备注说明
0109	2020/3/12	筛选号 0109 受试者，姓名缩写 LYXI, 2019/12/4 签署知情同意书, 2019/12/6 进入导入期, 2019/12/31 随机入组, 随机号为 001。受试者第 2 次月经开始日期 2020/3/6, 结束日期 2020/3/12。按照方案要求受试者需在第 2 次月经结束后 3±2 天进行 V4 访视。实际受试者 V4 访视（电话随访后申请药品）日期为 2020/3/12（即月经结束当天），超出方案规定的时间窗 1 天，属于 PD。	1、报告本中心伦理委员会； 2、监查员发现后已提醒研究者随访时间窗中月经结束后第 1 天指的是月经结束后面 1 天，非月经结束当天。 3、后续尽量联系受试者在时间窗内进行访视。	H1	2	/
0109	2020/2/14	筛选号 0109 受试者，姓名缩写 LYXI, 2019/12/4 签署知情同意书, 2019/12/6 进入导入期, 2019/12/31 随机入组, 随机号为 001。2020/2/14 进行 V3 访视，因受疫情影响，未进行现场访视，采取电话远程随访，导致体重、生命体征（腋下体温、坐位心率、血压）、乳腺触诊检查、中医证候评分数据缺失。心电图、血常规、肝功能、肾功能、尿常规+镜检、便常规+潜血检查未做。属于 PD。	报告本中心伦理委员会	G1 G4	2	受疫情影响， 为无法避免的 PD

受试者编号	发生日期	偏离描述	采取措施	偏离的分类	偏离程度	备注说明
0109	2020/3/12	筛选号 0109 受试者，姓名缩写 LYXI, 2019/12/4 签署知情同意书, 2019/12/6 进入导入期, 2019/12/31 随机入组, 随机号为 001。2020/3/12 进行 V4 访视, 因受疫情影响, 未进行现场访视, 采取电话远程随访, 导致体重、生命体征 (腋下体温、坐位心率、血压)、乳腺触诊检查、中医证候评分数据缺失。属于 PD。	报告本中心伦理委员会	G1 G4	2	受疫情影响, 为无法避免的 PD
0109	2020/12/31- 2020/2/4 2020/2/15、 2020/3/12	筛选号 0109 受试者，姓名缩写 LYXI, 2019/12/4 签署知情同意书, 2019/12/6 进入导入期, 2019/12/31 随机入组, 随机号为 001。2019/12/31 因换药早、中两次共 16 粒药未服。2019/12/31-2020/2/4 期间按照日记卡记录和理论服用量应为 840, 实际回收清点发现剩余 88 粒, 此期间漏服 88 粒。2020/2/14 中午至 2020/2/15 上午共 3 次 24 粒药因疫情期间快递药品未收到未服。2020/2/15 中午 8 粒漏服。2020/3/12 中午未服药。按照方案要求“每次服用 8 粒胶囊, 每日 3 次, 餐后口服, 连续服用 4 个月经周期 (含 1 个月经周期的导入)”。受试者未连续服用药物, 属于 PD。	1、报告本中心伦理委员会 2、加强对受试者教育, 提高受试者依从性	D11	2	/
0109	2020/2/4- 2020/2/14	筛选号 0109 受试者，姓名缩写 LYXI, 2019/12/4 签署知情同意书, 2019/12/6 进入导入期, 2019/12/31 随机入组, 随机号为 001。2020/2/4 晚至 2020/2/14 早 V3 电话随访前共 29 次 232 粒药因月经周期延长药物用完未服。按照方案要求“每次服用 8 粒胶囊,	报告本中心伦理委员会	D11	2	每次访视仅提供 35 天的研究产品, 受试者月经周期延长, 为不可避

受试者编号	发生日期	偏离描述	采取措施	偏离的分类	偏离程度	备注说明
		每日3次，餐后口服，连续服用4个月经周期（含1个月经周期的导入）”。受试者未连续服用药物，属于PD。				免的PD
0110	2020/1/20	筛选号 0110 受试者，姓名缩写 MIYU，2019/12/7 签署知情同意书，2019/12/10 进入导入期，2020/1/3 随机入组，随机号为 002。受试者第1次月经开始日期 2020/1/16，结束日期 2020/1/20。按照方案要求受试者需在第1次月经结束后3±2天进行V3访视。实际受试者V3访视日期为2020/1/20（即月经结束当天），超出方案规定的时间窗1天，属于PD。	1、报告本中心伦理委员会； 2、监查员发现后已提醒研究者随访时间窗中月经结束后第1天指的是月经结束后面1天，非月经结束当天。 3、后续尽量联系受试者在时间窗内进行访视。	H1	2	/
0110	2020/2/14	筛选号 0110 受试者，姓名缩写 MIYU，2019/12/7 签署知情同意书，2019/12/10 进入导入期，2020/1/3 随机入组，随机号为 002。2020/2/14 进行V4访视，因受疫情影响，未进行现场访视，采取电话远程随访，导致体重、生命体征（腋下体温、坐位心率、血压）、乳腺触诊检查、中医证候评分数据缺失。属于PD。	报告本中心伦理委员会	G1 G4	2	受疫情影响， 为无法避免的 PD
0110	2020/3/12	筛选号 0110 受试者，姓名缩写 MIYU，2019/12/7 签署知情同意书，2019/12/10 进入导入期，2020/1/3 随机入组，随机号为 002。2020/3/12 进行V5访视，因受疫情影响，无法进入住院部测量坐位心率、血压，导致数据缺失。属于PD。	报告本中心伦理委员会	G1	2	受疫情影响， 无法进入住院 部测量生命体 征。监查员已 申请相关设 备，后续可避 免此类PD

受试者编号	发生日期	偏离描述	采取措施	偏离的分类	偏离程度	备注说明
0110	2019/12/30- 2020/1/2、 2020/1/16- 2020/1/18、 2020/2/14- 2020/2/15	筛选号 0110 受试者, 姓名缩写 MIYU, 2019/12/7 签署知情同意书, 2019/12/10 进入导入期, 2020/1/3 随机入组, 随机号为 002。2019/12/30 中午至 2020/1/3 上午因药品回收共 12 次 96 粒药品未服用。2020/1/16 至 2020/1/18 受试者因月经期共 9 次 72 粒药品未服用。2020/2/14 中午至 2020/2/15 中午共 4 次 32 粒未服。按照方案要求“每次服用 8 粒胶囊, 每日 3 次, 餐后口服, 连续服用 4 个月经周期 (含 1 个月经周期的导入)”。受试者未连续服用药物, 属于 PD。	1、报告本中心伦理委员会; 2、每次发放研究产品时嘱咐受试者经期不停服, 连续服用研究产品。	DII	2	1、监查员发现后已提醒研究者嘱咐受试者经期不停服, 在有药品的情情况下要持续服用。
0110	2020-04-11	筛选号 0110 受试者, 姓名缩写 MIYU, 2019/12/7 签署知情同意书, 2019/12/10 进入导入期, 2020/1/3 随机入组, 随机号为 002。受试者第 4 次月经开始日期 2020/4/1, 结束日期 2020/4/5。按照方案要求受试者需在第 4 次月经结束后 3±2 天进行 V6 访视。实际受试者 V6 访视日期为 2020/4/11, 超出方案规定的时间窗 1 天, 属于 PD。	1、报告本中心伦理委员会; 2、监查员发现后再次提醒研究者随访问间窗中月经结束后第 1 天指的是月经结束后面 1 天, 非月经结束当天。 3、后续尽量联系受试者在时间窗内进行访视。	HI	2	/
0111	2020/1/8	筛选号 0111 受试者, 姓名缩写 YMLI, 2019/12/9 签署知情同意书, 受试者第-2 次月经开始日期 2019/12/27, 结束日期 2020/1/1。按照方案要求受试者需在第-2 次月经结束后 3±2 天进入导入期。实际受试者导入日期为 2020/1/8, 超出方案规定的时间窗 2 天, 属于 PD。	1、报告本中心伦理委员会; 2、提醒研究者加强受试者教育, 提高受试者依从性 3、后续尽量联系受试者在时间窗内进行访视。	HI	2	/