**医学监查计划**

|  |  |
| --- | --- |
| 方案名称 | 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 |
| 方案编号 | TSL-TCM-XJRPNJN-Ⅱ（V2.2/20190918） |
| 版本/日期 | V1.1/20200327 |
| 医学监查项目负责人 | 北京海金格医药科技股份有限公司  负责人：赵秀红 |
| 医学监查项目负责人 | 天士力医药集团股份有限公司  负责人：李红丽 |

目 录

[1.修订记录 1](#_Toc36212952)

[2.缩略词 1](#_Toc36212953)

[3.目的 1](#_Toc36212954)

[4.医学监查职责范围 2](#_Toc36212955)

[5.责任主体 3](#_Toc36212956)

[6.流程 3](#_Toc36212957)

[6.1 医学培训 3](#_Toc36212958)

[6.2 受试者入选资格的医学评估 4](#_Toc36212959)

[6.3 方案偏离的定义和医学审核 5](#_Toc36212960)

[6.4 AE/SAE审核 6](#_Toc36212961)

[6.5 审核合并用药 7](#_Toc36212962)

[6.6 医学质疑（query）审核 7](#_Toc36212963)

[6.7 医学编码 7](#_Toc36212964)

[6.8 医学监查报告 8](#_Toc36212965)

[7. 参加项目会议 8](#_Toc36212966)

[8. 附件 8](#_Toc36212967)

[附件1 医学监查邮件沟通联系方式 8](#_Toc36212968)

[附件2.1 受试者入选资格表 8](#_Toc36212969)

[附件2.2 受试者入选资格表（部分） 8](#_Toc36212970)

[附件3 方案偏离的分类 8](#_Toc36212971)

[附件4 方案偏离列表 8](#_Toc36212972)

**医学监查计划**

# 1.修订记录

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 版本号/版本日期 | 章节 | 修订原因 |
| V1.0/2019年11月04日 | NA | NA |
| V1.1/2020年03月27日 | 医学监查项目负责人变更为“赵秀红” | 医学监查项目负责人变更 |

# 2.缩略词

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **缩写** | **英文全称** | **中文全称** |
| AE | Adverse Event | 不良事件 |
| CRA | Clinical Research Associate | 临床研究监查员 |
| DM | Data Manager | 数据经理 |
| HMM | Highthink Medical Monitor | 海金格医学监查员 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | 国际医学用语词典 |
| MM | Medical Monitor | 医学监查员 |
| MMP | Medical Monitoring Plan | 医学监查计划 |
| Major PD | Major Protocol Deviation | 严重方案偏离 |
| Minor PD | Minor Protocol Deviation | 轻度方案偏离 |
| PD | Protocol Deviation | 方案偏离 |
| PM | Project Manager | 项目经理 |
| SAE | Serious Adverse Event | 严重不良事件 |
| TBD | To be decided | 待决定 |

# 3.目的

（1）通过审查研究过程中与评价药物有效性和安全性有关的数据，以期发现影响有效性和安全性评价的问题和风险，并协助临床运营部分制定改善和预防措施，以保证研究的科学性和规范性。

（2）对研究中关键的医疗活动进行监测，以确保研究遵守方案，支持临床研究的进行。

# 4.医学监查职责范围

| **项目** | **医学监查职责范围** | **完成时限** |
| --- | --- | --- |
| **医学监查计划** | 制定本项目的医学监查计划 | 启动前 |
| **培训** | 医学监查员对CRA/CRC关于医学监查和入组审核表填写的培训 | 启动前 |
| 必要时，基于医学监查的关键发现提供特定内容的针对性培训 | 根据实际情况 |
| **入组审核** | 入组审核表的制定 | 启动前 |
| 筛选合格性审核：每家中心筛选前2例 | 2个工作日且在发放导入期药物前完成 |
| 入组合格性审查：每家中心前2例受试者（含筛选和导入） | 2个工作日且在随机前完成 |
| 入组合格性审查：各中心100%受试者入组关键数据 | EDC数据录入完后10个工作日内完成。 |
| **PD审核** | 与申办方共同定义并审核PD列表及Major PD列表 | 启动前 |
| Major PD审核表：HMM的审核和反馈 | 3个工作日内 |
| PD审核表：HMM审核 | 每月一次 |
| **AE/SAE审核** | AE审核 | 每月1次 |
| SAE报告医学审核及质疑解决 | 1个工作日 |
| **合并用药审核** | 安全性审核：与AE/SAE关联性审核  有效性审核：违禁用药审核 | 每月1次 |
| **Query** | 医学质疑 | 每月发1次，回复质疑后3个工作日关闭 |
| **医学编码** | 术语编码医学审核 | 3个工作日 |
| **医学监查报告** | 医学监查列表 | 1次/月，以首例入组为开始点 |
| 医学监查报告 | 1次/季，以首例入组为开始点 |
| **其他** | 参加项目相关会议（电话会议或面对面会议） | 根据实际情况 |

# 5.责任主体

根据与申办方签署的服务协议，海金格MM（HMM）将提供医学监查服务。医学监查员是海金格与申办方之间针对医学监查问题沟通的主要联系人。邮件发送主题，发送名单见《医学监查邮件沟通联系方式》（附件1）。

|  |  |
| --- | --- |
| **情况分类** | **沟通时间与形式** |
| **常规工作** | 1. 时间：HMM常规处理在周一至周五，上午9:00到下午6:00。 2. 形式：   HMM发出电子邮件的形式：  主题：包括药物名称/中心编号/受试者号等。  收件人：海金格的PM、申办方PM、申办方MM。  抄送人：其他相关项目成员。   1. 如有需要，HMM会与申办方MM沟通，讨论解决问题的措施。 |
| **紧急情况** | 1. 时间：医学监查员应能够随时联系到并及时处理。 2. HMM：可通过移动电话直接联系负责该项目的HMM。 3. PM：紧急情况，PM将第一时间审核该事件。 4. 如有需要，HMM会与申办方MM沟通，讨论解决问题的措施。 |

# 6.流程

## 6.1 医学培训

HMM将提供相应的培训（如入组审核、MMP中方案偏离的定义和分类等），执行过程中如监查员、协调员有医学方面疑问，尽量项目组内解决（可参考Q&A），如项目组内无法解决，医学监查员需对医学问题及时提供支持。培训完成后，PM将协助HMM收集培训记录和签名页以便存档。

**HMM培训课程计划**

| **计划时间** | **培训主题** | **培训对象** |
| --- | --- | --- |
| 启动会前 | 医学监查 | 海金格项目执行团队 |
| 启动会前 | 入组审核 | 海金格临床监查执行团队、CRC执行团队 |
| 执行过程中 | 其他，必要时基于医学监查的关键发现提供特定内容的针对性培训 | 视具体情况 |

## 6.2 受试者入选资格的医学评估

（1）筛选合格性审查

对各研究中心前2例完成筛选的受试者进行审查，判断其是否符合入选排除标准，可以进入导入期。

具体操作流程：每例受试者完成筛选后的2个工作日内，由CRC将《受试者入选资格表》（见附件2.1）（屏蔽受试者姓名、联系方式、身份证等信息）和筛选期信息发送给HMM和申办方MM，并抄送双方PM，筛选期信息包括：病史、用药史、现患病及伴随治疗、生命体征、筛选期肝功能、肾功能、血常规、尿常规+镜检、便常规+潜血、妊娠检查、中医证候评分、乳腺B超报告、靶肿块乳腺B超检查报告、乳腺检查、心电图、钼靶（如有）检查报告单等。HMM在收到审查申请后2个工作日内完成审核，判断其是否符合进入导入期标准，并将审核结果反馈申办方MM，经申办方MM于1个工作日内审核上述信息，确认后由HMM将审核意见同《受试者入选资格表》（见附件2.1）签字扫描件一并邮件发送至研究者和CRC，并抄送申办方的MM和PM。若筛选期信息发送给双方MM至进入导入期期间，受试者未发生新的情况（包括但不限于：发生AE，目前的处方药物或非处方药物的类别或剂量发生变化，病情波动等），则合格的受试者可以进入导入期。

（2）入组合格性审查

1）各中心前2例入组受试者合格性审查：各中心前2例受试者随机前，由CRC准备《受试者入选资格表》（见附件2.1，屏蔽受试者姓名、联系方式、身份证等信息）和相关信息（生命体征、月经情况、NRS评分、乳腺检查、乳腺B超报告、靶肿块乳腺B超检查报告、肝功能、肾功能、血常规、尿常规+镜检、便常规+潜血、性激素、中医证候评分），提出审查申请。具体流程同筛选合格性审查。

2）各中心100%受试者入组关键数据审查：入组时，由CRC准备《受试者入选资格表》（见附件2.2）（屏蔽受试者姓名、联系方式、身份证等信息）和相关信息（NRS评分、乳腺检查、乳腺B超报告、靶肿块乳腺B超检查报告）发送给HMM和申办方MM，并抄送双方PM，HMM在接收到邮件后2个工作日内完成对受试者入组关键数据的审查，并将审核结果反馈至申办方MM，申办方MM于1个工作日内审核上述信息，确认后由HMM给予研究者答复：是否建议该受试者进入本临床研究。

3）对于筛选时无法确认是否进入研究的受试者，由CRC将《受试者入选资格表》（见附件2.1）（屏蔽受试者姓名、联系方式等）和筛选期信息发送给HMM和申办方MM，并抄送双方PM，筛选期信息包括：病史、用药史、生命体征、实验室检查、病程记录、处方记录、合并用药等。HMM于2个工作日内审核《受试者入选资格表》（见附件2.1）确认受试者入选资格（必要时与申办方MM讨论），并将审核结果反馈至申办方MM，申办方MM于1个工作日内审核上述信息，确认后由HMM给予研究者答复：是否建议该受试者进入本临床研究。具体流程同筛选合格性审查。

## 6.3 方案偏离的定义和医学审核

方案偏离的分类及定义由HMM将与申办方PM、申办方MM和海金格PM一起根据定稿的方案确立。在本临床研究中，方案偏离分为严重方案偏离（Major PD）和轻度方案偏离（Minor PD）；相关定义分类、列表详见附件3、附件4。

记录：

一旦获知任何方案偏离，不论是研究者上报或监查中发现方案偏离/严重方案偏离时，均需填写方案偏离记录表。

严重方案偏离需填写方案违背处理和报告，详细记录事件发生的时间及过程、原因及相应的处理措施等，由研究者签字。

审阅：

Major PD：HMM将在3个工作日内审核并给予建议，HMM需将报告及建议抄送申办方MM。当CRA/PM怀疑或发现可能影响受试者安全及受试者数据产生的重大影响的Major PD时，CRA应立即通过电话及邮件告知HMM及海金格PM，并抄送申办方PM/MM，HMM将于当天/次日反馈处理意见并抄送申办方，必要时需与研究者及申办方共同讨论。

Minor PD：HMM将每月审核一次。如果需要与申办方MM进一步讨论，HMM将发送电子邮件给申办方MM，请申办方MM给予进一步的指示。

上报：

PD列表经HMM及申办方MM审阅后每月递交伦理。

影响受试者安全的Major PD报告需在15日内报告伦理。

在数据审核会时，研究者与申办方一起对发生的方案偏离对最终数据和结论的影响进行分析、评估和报告。

**Major PD**：是指偏离了伦理委员会批准的方案，可能影响受试者的权利、安全或福祉，或研究数据的完整性、准确性和可靠性。

**Minor PD**：是指“可允许的”方案不依从事件，对受试者安全性或者主要终点数据分析的影响都较小。

**持续性PD**：如果某个研究中心发生了大量的PD事件即便为轻微PD，可能表明有系统性不依从操作。

当HMM获知持续性不依从方案的事件后，应该仔细分析，5个工作日内从医学角度向临床运营团队/申办方提供可能的根本原因及建议的更改措施。

如果这些PD提示方案设计可能有缺陷，可能需要进行方案修订，CRO的PM和HMM将与申办方进行探讨。

## 6.4 AE/SAE审核

当发生AE后，CRC和CRA应尽快完成AE的录入和SDV。HMM在EDC中进行审核，对于有疑义的AE线上发出质疑。CRC需协助研究者在收到质疑的一周内回复，HMM在收到回复后的3个工作日内确认质疑是否解决，申办方的MM可以同步线上登录、查看并审核所有的AE和质疑及回复情况，待申办方MM进行确认，再次发送质疑或关闭质疑。不良事件的审核要点包括但不限于以下：

（1）事件名称与不良事件描述审核

审核不良事件描述内容是否与事件名称内涵一致，不良事件名称是否按照监管活动医学词典（MedDRA，v 22.0或以上版本）标准术语编码。

（2）事件强度（严重程度）审核

审核不良事件强度分类是否合理，所有不良事件均依据不良事件通用术语标准（CTCAE）v 5.0进行严重程度判定。

（3）与试验药物关系

按照方案规定的不良事件与试验药物关系的判断标准，核对药物不良事件与试验药物的关系。

（4）是否为SAE

判断AE是否为SAE，如果是SAE则按照申办方不良事件报告SOP进行上报。

HMM对本临床研究的AE和SAE进行医学审核，并将审核结果反馈申办方MM，经申办方MM于1个工作日内审核上述信息，确认后由HMM将审核意见发送至研究者和CRC，并抄送申办方的MM和PM。

AE审核每月一次，SAE报告医学审核及质疑解决HMM在24小时内审核、确认，待随访报告中进行更新。

数据审核会时，数据经理（DM）需汇总试验期间全部AE和SAE，以便研究者、MM再次审阅AE和SAE情况，评估药物的安全性。

## 6.5 审核合并用药

受试者进入治疗期前，MM审核受试者合格性时，需审核受试者在筛选期和导入期的合并用药是否符合方案要求，是否会对试验药物疗效判断产生明显影响，以判断该受试者是否可以进入治疗期。

进入治疗期的受试者，CRA于监查过程中发现受试者出现新的伴随用药，或原有的伴随用药的类别、剂量发生变化时，并核实是否有AE发生。HMM每月定期审核合并用药AE、SAE的关联性，保护受试者的安全。如果CRA于监查过程中发现违禁用药，应及时上报CRO和申办方MMPM，HMM与申办方MM评估违禁用药对于试验用药疗效评估的影响，并与研究者共同讨论后，判断该受试者是否退出研究或进行纠偏措施（停止服用违禁用药）。HMM每月汇总合并用药审核情况（安全性、疗效评估），并提供纠偏措施建议，发送申办方审阅。

数据审核会时，DM需汇总试验期间全部伴随用药，以便研究者、MM再次审阅伴随用药情况。

## 6.6 医学质疑（query）审核

EDC query发HMM：HMM将在3个工作日内回复。

HMM发出的query：如审核中发现问题可提出质疑，在得到明确解答后由HMM关闭质疑。

申办方MM发出的query：如审核中发现问题可提出质疑，在得到明确解答后由申办方MM关闭质疑。

## 6.7 医学编码

HMM将定期审核不良事件和合并用药的医学编码，以确保不良事件和合并用药的医学编码的正确和统一。HMM将根据方案规定，不良事件采用MedDRA（22.0或以上版本）字典执行医学编码审核，合并用药采用WHO ATC执行医学编码审核。

## 6.8 医学监查报告

医学监查列表：HMM将每月一次发送医学监查列表至申办方MM，抄送申办方PM、海金格PM。申办方MM应及时给予指导意见。

医学监查报告：HMM将每季度一次发送医学监查报告至申办方MM，抄送申办方PM、海金格PM。申办方MM应及时给予指导意见。必要时组织会议讨论。

# 7. 参加项目会议

HMM将根据项目需要参加项目医学相关会议，更新医学监查工作进展。

# 8. 附件

## 附件1 医学监查邮件沟通联系方式

## 附件2.1 受试者入选资格表

## 附件2.2 受试者入选资格表（部分）

## 附件3 方案偏离的分类

## 附件4 方案偏离列表