

**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**

版本号/ 版本日期	V 2.2 <u>2019</u> 年 <u>09</u> 月 <u>18</u> 日	V 2.3 <u>2020</u> 年 <u>06</u> 月 <u>16</u> 日	修改原因
序号	修改前内容	修改后内容	
1	<b>摘要-排除标准 6:</b> ALT、AST、ALP、TBIL、GGT 超过正常值上限；血清 Cr、BUN 超过正常值上限；或血、尿常规、心电图等各检查项异常且有临床意义者；	<b>摘要-排除标准 6:</b> ALT、AST、ALP、TBIL、GGT 超过 <b>1.2 倍</b> 正常值上限；血清 Cr、BUN 超过 <b>1.2 倍</b> 正常值上限；或血、尿常规、心电图等各检查项异常且有临床意义者；	2.2 版方案排除标准 6 要求受试者肝功能、肾功能检测指标超过正常值上限即排除，在实际操作过程中过于严格。因实验室检查仪器误差，或受试者生活习惯等影响，均可能造成肝功能、肾功能指标轻微高于正常值范围，研究者判定此异常无临床意义。因此，为避免因上述原因，使受试者失去香橘乳癖宁胶囊的治疗机会，将“肝、肾功能超过正常值上限”改为“肝、肾功能超过 1.2 倍正常值上限”。
2	<b>摘要-排除标准 8:</b> 本次治疗前 1 个月内及导入期内使用治疗乳腺增生病的中、西药物者（包含外敷药、针灸等），且半年内已使用激素类药物（长期口服避孕药者除外）；	<b>摘要-排除标准 8:</b> 本次治疗前 1 个月内及导入期内使用治疗乳腺增生病的中、西药物者（包含外敷药、针灸等）， <b>或半年内已使用治疗乳腺增生病的</b> 激素类药物（长期口服避孕药者除外）；	排除标准 8 存在理解歧义，进行修改。将“且半年内已使用激素类药物”改为“或半年内已使用治疗乳腺增生病的激素类药物”。

TA-CM09-2002.04

## 临床试验方案及修订版本清单

Ver. 02

3	<b>4.5.3 揭盲</b>  本研究采用二次揭盲法。一级揭盲于统计计划书、数据审核报告定稿并数据库锁定后进行，揭晓受试者所对应的组别代码，以便对全部数据进行分组后的统计分析。统计分析完成后进行二级揭盲，揭晓组别代码对应的药物。二级揭盲前，应核对、确保两份盲底保存完好，揭盲文件由主要研究者、申办者、统计人员共同签署。	<b>4.5.3 揭盲</b>  本研究揭盲于统计分析计划书、数据审核报告定稿并数据库锁定后进行，揭晓随机号所对应的治疗组别，以便对全部数据进行分组后的统计分析。揭盲文件由主要研究者、申办方、统计人员共同签署。	更新揭盲方法。 既往国内多采用“二级揭盲”，现与国际接轨，改为“一次揭盲”方法。
4	<b>9.1 不良事件定义：</b> 不良事件是指自受试者签署知情同意书并随机开始至试验结束，发生的任何不良的事件，无论与试验药物是否有因果关系。	<b>9.1 不良事件定义：</b> 不良事件是指自受试者签署知情同意书开始至试验结束，发生的任何不良的事件，无论与试验药物是否有因果关系。	因受试者签署知情同意后未随机，已开始收集不良事件。收集不良事件开始时间点描述错误，故作修正，删除“并随机”。
5	<b>9.8 严重不良事件报告的要求</b>  严重不良事件报告：研究者应在获知严重不良事件后 24 小时内向申办者报告，随后应及时提供详尽、书面的随访报告。试验方案中规定的、对安全性评价重要的不良事件和实验室异常值，应按照试验方案的要求和时限向申办者报告。  可疑非预期严重不良反应报告：研究者应向伦理委员会报告可疑非预期严重不良反应。	<b>9.8 严重不良事件报告的要求</b>  严重不良事件报告：研究者应在获知严重不良事件后 24 小时内向申办者报告，随后应及时提供详尽、书面的随访报告。试验方案中规定的、对安全性评价重要的不良事件和实验室异常值，应按照试验方案的要求和时限向申办者报告。  可疑且非预期严重不良反应报告：研究者应向伦理委员会报告可疑且非预期严重不良反应。	增加“自 2020 年 07 月 01 日起，严重不良事件报告按照 2020 年版 GCP 规定执行”。  因 2020 年版 GCP 于 2020 年 07 月 01 日起施行，2020 年版 GCP 对严重不良事件的报告要求有所改变，暂未颁布明确细则。  参照 2020 年 GCP，将“可疑非

TA-CM09-2002.04

## 临床试验方案及修订版本清单

Ver. 02

	<p>申办者应当将可疑非预期严重不良反应快速报告给所有参加临床试验的研究者及临床试验机构、伦理委员会；申办者应当按要求将获知的可疑非预期严重不良反应向药品监督管理部门和卫生行政部门报告，死亡和危及生命情况不得超过首次获知的 7 日，并在随后的 8 日内报告完整信息；其他情况不得超过 15 日。申办者应当定期汇总临床试验安全性信息，评估临床试验风险与收益，通报给所有参加临床试验的研究者及临床试验机构、伦理委员会。定期评估报告至少一年一次，或按伦理委员会要求及时报告。</p>	<p>申办者应当将可疑且非预期严重不良反应快速报告给所有参加临床试验的研究者及临床试验机构、伦理委员会；申办者应当按要求将获知的可疑且非预期严重不良反应向药品监督管理部门和卫生行政部门报告，死亡和危及生命情况不得超过首次获知的 7 日，并在随后的 8 日内报告完整信息；其他情况不得超过 15 日。申办者应当定期汇总临床试验安全性信息，评估临床试验风险与收益，通报给所有参加临床试验的研究者及临床试验机构、伦理委员会。定期评估报告至少一年一次，或按伦理委员会要求及时报告。</p> <p>自 2020 年 07 月 01 日起，严重不良事件报告按照 2020 年版 GCP 规定执行。</p>	<p>预期严重不良反应”改为“可疑且非预期严重不良反应”</p>
6	<p><b>12.2 统计方法</b></p> <p><b>(4) 疗效分析</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● NRS 变化值、变化率和实测值，采用方差分析比较组间差别。NRS 实测值组内治疗前后比较采用配对 t 检验。</li> <li>● 疼痛累及天数，采用方差分析比较组间差别。</li> <li>● 疼痛 AUC（疼痛-时间曲线下面积），采用方差分析比较组间差别。</li> <li>● 中医证候疗效评价计算各组痊愈、显效、有效、无</li> </ul>	<p><b>12.2 统计方法</b></p> <p><b>(4) 疗效分析</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● NRS 评分</li> </ul> <p>第 3 次月经结束后，访视间隔 NRS 平均分与基线相比的变化值、变化率，采用以分组、中心为固定效应，基线 NRS 评分为协变量的协方差模型进行组间差别的分析，并根据模型计算各组最小二乘均数（LSMEAN）及（试验组 1-对照组、试验组 2-对照组、试验组 1-试验组 2）组间最小二乘均数差值的 Tukey 法校正的 95%可信区间。NRS 实测值各个时间</p>	<p>优化统计分析方法，“方差分析”改为“协方差分析”；不同指标采用相同统计分析方法的进行合并描述。</p>

TA-CM09-2002.04

## 临床试验方案及修订版本清单

Ver. 02

	<p>效患者的比例，描述各组中各疗效人群的例数及比例，采用考虑中心因素的 CMH <math>\chi^2</math> 比较组间差异。治愈率（治愈受试者的百分比）、愈显率（治愈+显效受试者的百分比）和总有效率（治愈+显效+有效受试者的百分比），采用考虑中心因素的 CMH<math>\chi^2</math> 法比较组间差别。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 肿块相关检查（如肿块数量、靶肿块长径等）变化值、变化率和实测值，采用方差分析比较组间差别。</li> <li>● 靶肿块检查（如腺体厚度、结节数目、最大结节大小、导管最大内径）变化值、变化率和实测值，采用方差分析比较组间差别。</li> <li>● 中医证候积分变化值、变化率和实测值，采用方差分析比较组间差别。</li> <li>● 中医证候单项指标消失率，采用 <math>\times 2</math> 检验或 Fisher 精确概率法比较组间差别。</li> </ul> <p>以上方差分析 P 小于或等于 0.05 时，采用 LSD-t 检验进行组间两两比较。</p> <p>若仅一侧乳房具有靶肿块，则以此侧进行统计分析；若两侧均有靶肿块，则以研究医师判断较严重侧为主要</p>	<p>点进行描述统计，并采用配对 t 检验对组内治疗前后进行比较分析。绘制 NRS 在治疗前后各个时间点的折线图和疗后较基线变化的柱状图。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 疼痛累及天内 NRS 均值、疼痛累及天数、疼痛 AUC、肿块数目、靶肿块长径实测值、靶肿块 B 超检查相关指标和中医证候总分均采用与 NRS 评分相同的统计方法。</li> <li>● 中医证候疗效评价计算各组治愈、显效、有效、无效患者的比例，描述各组中各疗效人群的例数及比例，采用考虑中心因素的 CMH <math>\chi^2</math> 比较组间差异。治愈率（治愈受试者的百分比）、愈显率（治愈+显效受试者的百分比）和总有效率（治愈+显效+有效受试者的百分比），采用考虑中心因素的 CMH<math>\chi^2</math> 法比较组间差别。</li> <li>● 中医证候单项指标消失率，采用考虑中心因素的 CMH<math>\chi^2</math> 比较组间差别。</li> </ul> <p>若仅一侧乳房具有靶肿块，则以此侧进行统计分析；若两侧均有靶肿块，则以研究医师判断较严重侧为主要统计分析侧。</p>	
--	--	---	--

	统计分析侧。		
7	<p><b>13.2 受试者的医疗和保护</b></p> <p>各临床试验中心研究者应负责受试者的医疗，做出与临床试验相关的医疗决定，保证受试者在临床试验期间，其疾病能够得到有效治疗，在出现不良事件时，也能够及时得到治疗。</p> <p>申办者与研究者对临床试验中所发生的严重不良事件，应采取必要的措施以保证受试者的安全和权益，并及时向药品监督管理部门、伦理委员会报告，同时向涉及同一药物临床试验的其他研究中心通报严重不良事件。</p> <p>申办者应对临床试验中出现的于临床试验相关的损害进行相应的补偿。</p>	<p><b>13.2 受试者的医疗和保护</b></p> <p>各临床试验中心研究者应负责受试者的医疗，做出与临床试验相关的医疗决定，保证受试者在临床试验期间，其疾病能够得到有效治疗，在出现不良事件时，也能够及时得到治疗。</p> <p>申办者与研究者对临床试验中所发生的严重不良事件，应采取必要的措施以保证受试者的安全和权益。</p> <p>申办者应对临床试验中出现的于临床试验相关的损害进行相应的补偿。</p>	<p>参照 2020 年版 GCP 规定，申办方不需要报告所有的严重不良事件，而应将可疑且非预期严重不良反应快速报告给所有参加临床试验的研究者及临床试验机构、伦理委员会。</p> <p>删除“并及时向药品监督管理部门、伦理委员会报告，同时向涉及同一药物临床试验的其他研究中心通报严重不良事件”。</p>
8	以上在其他重复出现的地方对应修改。		