

香橘乳癖宁胶囊 II 期临床试验方案

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
申办者	天士力医药集团股份有限公司
临床研究组长单位	上海中医药大学附属曙光医院
主要研究者	万华
数据管理和统计单位	北京博之音科技有限公司
合同研究组织	北京海金格医药科技股份有限公司
版本号	2.2
版本日期	2019 年 09 月 18 日



版权归天士力医药集团股份有限公司所有，未经允许，不得使用、
泄漏、出版或以其他方式披露

试验方案版本及修订过程

版本号	版本日期	修订/增补内容
1.0	2018 年 11 月 22 日	NA
2.0	2019 年 06 月 12 日	根据方案讨论会进行整体修订
2.1	2019 年 08 月 05 日	纳入标准第 7 条触诊仍有肿块修订为触诊仍有靶肿块
2.2	2019 年 09 月 18 日	根据专家咨询会决议进行修订

临床研究项目管理信息

临床研究组长单位：上海中医药大学附属曙光医院

主要研究者：万华

联系地址：上海市黄浦区普安路 185 号

联系电话：021-53827363

申办单位：天士力医药集团股份有限公司

负责人：刘锐

联系地址：天津市北辰区汀江路 1 号

联系电话：022-86343874

数据管理与统计分析单位：北京博之音科技有限公司

负责人：刘红霞

联系地址：北京市丰台区马家堡西路 15 号时代风帆大厦 2-2209 室

联系电话：010-67587407

合同研究组织：北京海金格医药科技股份有限公司

负责人：孟祥有

联系地址：北京市丰台区丰台北路 18 号恒泰中心 C 座 23 层

联系电话：010-83692660

签 字 页

我方已阅读此临床试验方案，方案编号：TSL-TCM-XJRPNJN-II，版本号：2.2（版本日期：2019 年 09 月 18 日），我方已确认此临床试验方案，并同意按此临床试验方案进行临床试验。

我将对此方案及相关内容保密。

申办单位：天士力医药集团股份有限公司

申办者负责人（签字）：_____

签字日期：_____年____月____日

研究者声明及签字页

研究者声明：

- (1) 我同意亲自参与并指导本临床研究。
- (2) 我已收到研究者手册（版本号：2.0），知晓该试验药物的相关研究情况。
- (3) 我已阅读过临床试验方案，研究将根据赫尔辛基宣言和 GCP 规定的伦理标准和科学原则进行。我同意按照本方案设计及相关规定开展此项临床研究，并只有在通知申办者后才对方案进行修改。需经伦理委员会同意后方可实施，除非为保护受试者的安全、权利和利益而必须采取的措施。
- (4) 我将根据 GCP 要求，保证所有受试者在进入研究前，签署书面知情同意书。
- (5) 我将负责做出与临床试验相关的医疗决定，保证受试者在试验期间出现不良事件时及时得到适当的治疗，并按照国家有关规定，记录和报告严重不良事件。
- (6) 我保证将数据真实、准确、完整、及时地载入研究病历。我将配合申办者派遣的监查员或稽查员的监查和稽查，及药品监督管理部门的稽查和视察，确保临床试验的质量。
- (7) 我承诺对受试者信息和相关事宜保密。如果违背承诺，我愿意承担由此导致的法律责任。
- (8) 我同意向申办者公开自己的姓名、职业，同意应要求公开与临床研究有关的开支。同意禁止与本试验相关的商业、经济行为。

我方已阅读此临床试验方案，方案编号：TSL-TCM-XJRPNJN-II，版本号 2.2（版本日期：2019 年 09 月 18 日），我方已确认此临床试验方案，并同意按此临床试验方案进行临床试验。我将对此方案及相关内容保密。

临床研究组长单位：上海中医药大学附属曙光医院

主要研究者（签字）：_____

签字日期：_____年____月____日

签字页

我方已阅读此临床试验方案，方案编号：TSL-TCM-XJRPNJN-II，版本号 2.2（版本日期：2019 年 09 月 18 日），我方已确认此临床试验方案，并同意按此临床试验方案进行临床试验。

我将根据 GCP 的有关规定，认真履行监查者职责，临床试验中维护受试者的权益，确认试验记录与报告数据的真实、准确及完整性。

我将对此方案及相关内容保密。

数据管理和统计单位：北京博之音科技有限公司

主要负责人（签字）：_____

签字日期：_____年_____月_____日

签字页

我方已阅读此临床试验方案，方案编号：TSL-TCM-XJRPNJN-II，版本号 2.2（版本日期：2019 年 09 月 18 日），我方已确认此临床试验方案，并同意按此临床试验方案进行临床试验。

我将根据 GCP 的有关规定，认真履行监查者职责，临床试验中维护受试者的权益，确认试验记录与报告数据的真实、准确及完整性。

我将对此方案及相关内容保密。

合同研究组织：北京海金格医药科技股份有限公司

主要负责人（签字）：_____

签字日期：_____年_____月_____日

目录

试验方案版本及修订过程	2
临床研究项目管理信息	3
签 字 页	4
方案摘要	11
试验流程图	16
缩略语表	19
1. 研究背景	20
1.1 乳腺增生病的概况	20
1.2 乳腺增生病的分类及治疗	20
1.3 香橘乳癖宁胶囊的临床定位及治疗优势	20
2. 试验药物信息	21
2.1 组方依据	21
2.2 临床前研究信息	21
2.3 相关临床研究信息	23
3. 研究目的	24
4. 试验设计	24
4.1 总体设计	24
4.2 试验设计依据	24
4.3 对照	24
4.4 随机化	25
4.5 盲法	25
4.6 样本量	26
4.7 剂量组设计	26
5. 研究人群	27
5.1 诊断方法	27
5.2 入选标准	28
5.3 排除标准	28
5.4 脱落/退出标准	29
5.5 试验提前中止	29
6. 试验药物	29

6.1 试验药物基本信息	29
6.2 药物包装及标签	30
6.3 用法与用量	30
6.4 试验药物的管理	30
6.5 服药依从性	31
6.6 伴随用药及伴随治疗	32
7. 试验流程	33
7.1 筛选期（就诊至-2 次月经结束）	33
7.2 导入期（-2 次月经结束至-1 次月经结束）	34
7.3 治疗期（3 个月经周期）	35
7.4 随访期（1 个月经周期）	36
7.5 受试者提前退出	36
8. 试验评价指标	37
8.1 疗效评价指标	37
8.2 安全性评价指标	38
9. 不良事件与严重不良事件	39
9.1 不良事件定义	39
9.2 不良事件严重程度判定标准	39
9.3 不良事件与试验药物关系的判断标准	39
9.4 不良事件的随访	40
9.5 不良事件报告的要求	40
9.6 严重不良事件定义	40
9.7 妊娠	40
9.8 严重不良事件报告的要求	41
10. 风险管理和风险评估	41
10.1 疾病风险	41
10.2 试验药物风险	41
11. 数据管理	41
11.1 数据收集	42
11.2 数据的管理和质量控制	42
12. 统计分析	43

12.1 分析数据集	43
12.2 统计方法	43
12.3 统计软件	45
12.4 期中分析	45
13. 伦理规范及知情同意	45
13.1 伦理委员会审评试验方案	45
13.2 受试者的医疗和保护	45
13.3 受试者隐私的保护	45
13.4 知情同意的过程	45
14. 质量控制和保证	46
14.1 方案的违背与偏离	46
14.2 研究者的培训	46
14.3 试验数据的核对	46
14.4 实验室质控的要求	46
14.5 质量监查	47
14.6 控制病例脱落	47
14.7 质量保证	47
15. 方案修订	47
16. 资料的保存	47
17. 出版政策	47
18. 参考文献	48
19. 附件	49

方案摘要

试验药物名称	香橘乳癖宁胶囊																				
注册分类	中药第 6 类																				
试验名称	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																				
研究目的	采用随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床试验设计，初步评价香橘乳癖宁胶囊用于治疗乳腺增生病（肝郁痰凝证）的有效性和安全性，并进行剂量探索。																				
总体设计	随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床试验设计																				
样本量	共 180 例，香橘乳癖宁胶囊高、低剂量组、安慰剂组各 60 例。																				
药品信息	试验药物：香橘乳癖宁胶囊，0.45 g/粒。批号：20190501，有效期至：2021 年 04 月。用法：餐后口服。保存条件：密封保存。 安慰剂：香橘乳癖宁胶囊模拟剂，0.45 g/粒。批号：20190601，有效期至：2021 年 04 月。用法：餐后口服。保存条件：密封保存。 以上均由天士力医药集团股份有限公司生产并提供。																				
样本量及分组情况	<table><tr><th>组别</th><th>给药剂量及频率</th><th>服用方法</th><th>治疗期疗程</th><th>受试者例数</th></tr><tr><td>香橘乳癖宁胶囊高剂量组</td><td>香橘乳癖宁胶囊 8 粒/次</td><td rowspan="3">每日 3 次，餐后口服</td><td rowspan="3">3 个月经周期</td><td>60</td></tr><tr><td>香橘乳癖宁胶囊低剂量组</td><td>香橘乳癖宁胶囊 4 粒/次+模拟剂 4 粒/次</td><td>60</td></tr><tr><td>香橘乳癖宁胶囊模拟剂组</td><td>香橘乳癖宁胶囊模拟剂 8 粒/次</td><td>60</td></tr></table>					组别	给药剂量及频率	服用方法	治疗期疗程	受试者例数	香橘乳癖宁胶囊高剂量组	香橘乳癖宁胶囊 8 粒/次	每日 3 次，餐后口服	3 个月经周期	60	香橘乳癖宁胶囊低剂量组	香橘乳癖宁胶囊 4 粒/次+模拟剂 4 粒/次	60	香橘乳癖宁胶囊模拟剂组	香橘乳癖宁胶囊模拟剂 8 粒/次	60
	组别	给药剂量及频率	服用方法	治疗期疗程	受试者例数																
	香橘乳癖宁胶囊高剂量组	香橘乳癖宁胶囊 8 粒/次	每日 3 次，餐后口服	3 个月经周期	60																
	香橘乳癖宁胶囊低剂量组	香橘乳癖宁胶囊 4 粒/次+模拟剂 4 粒/次			60																
香橘乳癖宁胶囊模拟剂组	香橘乳癖宁胶囊模拟剂 8 粒/次	60																			
导入期内，所有受试者给药方法均为：每次 8 粒香橘乳癖宁胶囊模拟剂，每日 3 次；治疗期，按照上表给药方法服用。																					
研究流程	本研究分为筛选期、导入期、治疗期和随访期，共 6 个访视点。 ➤ 筛选期（就诊至-2 次月经结束）： 访视 1（V1）： 患者就诊，进行初步筛选：（1）签署知情同意书；（2）分配筛选号；（3）收集人口学资料；（4）月经情况；（5）过敏史和家族史；（6）乳腺增生病西医、中医诊断，既往治疗情况；（7）既往重大疾病史及既往治疗史；（8）现患疾病及伴随治疗；（9）乳腺疼痛评分；（10）乳腺检查；（11）身高、体重；（12）生命体征；（13）																				

	<p>乳腺 B 超检查; (14) 钼靶 X 射线检查; (15) 心电图检查; (16) 实验室检查; (17) 核对入选标准和排除标准, 筛选合格者, 发放导入期药物和受试者日记卡; (18) 收集不良事件信息。</p> <p>➤ 导入期 (-2 次月经结束至-1 次月经结束)</p> <p>第-2 次月经结束后 3±2 天, 进入导入期, 至第-1 次月经结束后 3±2 天。导入期内, 受试者按方案要求服用试验药物, 并停止服用试验药物外的其他治疗/缓解乳腺增生症状、体征的药物。</p> <p>访视 2 (V2):</p> <p>访视 2 为第-1 次月经结束后 3±2 天, 即导入期结束。(1) 回收导入期剩余药物和受试者日记卡; (2) 月经情况; (3) 生命体征和体重; (4) 乳腺疼痛评分; (5) 乳腺检查; (6) 乳腺 B 超检查; (7) 中医证候评分; (8) 实验室检查; (9) 收集不良事件信息; (10) 收集伴随治疗信息; (11) 复核入选标准(7)和排除标准(6~9); (12) 合格者进行随机, 分配受试者编号; (13) 发放治疗期试验药物及受试者日记卡。</p> <p>➤ 治疗期 (3 个月经周期)</p> <p>导入期结束, 首次治疗期用药, 即进入治疗期, 为期 3 个月经周期。每个月经周期结束后 3±2 天, 受试者来院随访。(1) 回收剩余药物和受试者日记卡; (2) 月经情况; (3) 生命体征和体重; (4) 乳腺疼痛评分; (5) 乳腺检查; (6) 中医证候评分; (7) 心电图检查 (V3 和 V5 进行); (8) 实验室检查 (V3 和 V5 进行, 性激素和血妊娠仅 V5 进行); (9) 乳腺 B 超检查 (仅 V5 进行); (10) 收集不良事件信息; (11) 收集伴随治疗信息; (12) 发放试验药物和受试者日记卡 (V5 不再发放药物)。</p> <p>访视 3 (V3): 治疗期用药后第 1 次月经结束后 3±2 天</p> <p>访视 4 (V4): 治疗期用药后第 2 次月经结束后 3±2 天</p> <p>访视 5 (V5): 治疗期用药后第 3 次月经结束后 3±2 天</p> <p>➤ 随访期 (1 个月经周期)</p> <p>访视 6 (V6): 治疗期用药后第 4 次月经结束后 3±2 天</p> <p>随访期内患者不再服用药物。(1) 回收受试者日记卡; (2) 月经情况; (3) 乳腺疼痛评分; (4) 乳腺检查; (5) 中医证候评分; (6) 收集不良事件信息; (7) 收集伴随治疗信息。</p>
入选标准	<p>受试者必须满足以下所有入选标准才可入组本试验:</p> <p>(1) 18 至 50 周岁 (含边界值) 女性患者;</p> <p>(2) 符合西医乳腺增生病诊断标准, 且病程超过 3 个月者;</p> <p>(3) 符合中医肝郁痰凝证辨证标准;</p>

	<p>(4) 有基本规律的月经周期 (21-35 天) 与经期 (3-7 天);</p> <p>(5) 乳腺彩超 BI-RADS 分级 2-3 级;</p> <p>(6) 筛选期 NRS 评分\geq4 分;</p> <p>(7) 导入期疼痛累及天内 NRS 平均分\geq4 分且触诊仍有靶肿块存在;</p> <p>(8) 经知情同意, 志愿参加试验并签署知情同意书。</p>
排除标准	<p>具有以下任何一项的受试者不能入组本试验:</p> <p>(1) 合并患有其他乳腺疾病或其他原因造成的乳房疼痛者, 如乳腺炎、乳腺癌等;</p> <p>(2) 合并患有严重心脑血管、肝、肾、恶性肿瘤、血液系统疾病、精神类疾病者;</p> <p>(3) 既往已确诊的功能失调性子宫出血、闭经、多囊卵巢综合征、绝经期综合征、高催乳素血症患者, 且目前仍需通过调节激素水平进行治疗者;</p> <p>(4) 既往已确诊的皮质醇增多症, 且目前仍需以溴隐亭治疗者;</p> <p>(5) 经期超过 7 天者、绝经者、月经周期严重不规律者;</p> <p>(6) 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;</p> <p>(7) 处于妊娠期、哺乳期的女性, 或近 6 个月内有妊娠计划者;</p> <p>(8) 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);</p> <p>(9) 过敏体质、已知对试验药处方组成成分过敏者;</p> <p>(10) 酗酒或药物滥用者;</p> <p>(11) 筛选前 3 个月内曾参加过其他临床试验者;</p> <p>(12) 根据研究者的判断, 有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变或情况, 如工作环境经常变动等易造成失访的情况, 以及由于精神和行为障碍不能给予充分知情同意者。</p>
脱落/退出标准	<p>(1) 受试者依从性差;</p> <p>(2) 受试者无法耐受不良事件;</p> <p>(3) 受试者因试验药物疗效不佳导致病情进展;</p> <p>(4) 受试者发生妊娠;</p> <p>(5) 受试者撤回知情同意;</p> <p>(6) 受试者发生了不宜继续试验的合并疾病、并发症或特殊生理变化等。</p>
试验提前中止标准	<p>当试验中发生严重的安全性问题, 为保护受试者权益, 或因经费原因、管理原因等, 研究者、伦理委员会、申办者、药品监督管理部门可进行终止试验。</p>

	<p>研究者中止一项临床试验必须通知受试者、申办者、伦理委员会和药品监督管理部门，并阐明理由；申办者中止一项临床试验前，须通知研究者、伦理委员会和国家食品药品监督管理局，并阐明理由。出现以下情况，则中止试验：</p> <p>(1) 试验中发生严重安全性问题；</p> <p>(2) 试验中发现药物治疗效果太差，甚至无效，不具有临床价值；</p> <p>(3) 在试验中发现临床试验方案有重大失误，或者在实施中发生了重要偏差，难以评价药物疗效；</p> <p>(4) 申办者要求中止（如经费原因、管理原因等）；</p> <p>(5) 行政主管部门撤消试验等。</p>
评价指标	<p>疗效评价指标：</p> <p>➤ 疼痛评价：</p> <p>(1) 乳腺疼痛评分：</p> <p>① 采用 NRS 法：进入导入期后受试者每日自评，计算访视间隔的疼痛均值，以导入期 NRS 均值为基线进行比较；</p> <p>② 采用 NRS 法，计算疼痛累及天内的疼痛均值，以导入期累及疼痛天内的 NRS 均值作为基线进行比较；</p> <p>③ 疼痛持续时间：进入导入期开始收集，访视间隔内乳房疼痛天数，从 NRS 日评卡获取，以导入期内疼痛天数作为基线进行比较；</p> <p>④ 疼痛 AUC（疼痛-时间曲线下面积）：从 NRS 日评卡获取，以导入期疼痛 AUC 为基线进行比较。</p> <p>(2) 触痛程度评价：来院访视时，由医生进行乳腺检查，并依据中医证候量表进行评价。</p> <p>➤ 肿块评价：</p> <p>(1) 乳腺触诊：筛选期及每次来院访视时（V1~V6），由医生进行乳腺检查，结合中医证候量表评估靶肿块的象限范围、大小和质地，以 V2 触诊结果作为基线进行比较；</p> <p>(2) 乳腺彩色 B 超：V1、V2、V5 进行。于 B 超下根据触诊靶肿块提示的区域，测量腺体最大厚度；记录异常情况（结节、结节样改变、导管扩张）：如 B 超下存在结节，则额外收集结节的数目、最大结节大小。</p> <p>➤ 中医证候：</p> <p>采用中医证候评价量表，研究者于受试者来院访视时进行评价，其中涉及的乳腺疼痛、触诊肿块评价，使用已有的检查数据，不再重复评价。</p> <p>安全性评价指标：</p> <p>(1) 不良事件发生率；</p>

	<p>(2) 实验室检查：①性激素检查；②肝功能；③肾功能；④血常规；⑤尿常规+尿沉渣；⑥便常规+潜血；</p> <p>(3) 生命体征检查；</p> <p>(4) 心电图检查；</p> <p>(5) 经期与经血量；</p> <p>(6) BI-RADS 分级评估。</p>
统计分析	<p>(1) 采用 SAS 软件（9.4 或以上版本）分析。</p> <p>(2) 疗效指标采用 PPS 和 FAS 分析，安全性指标采用 SS 分析。</p> <p>(3) 所有的统计检验均采用双侧检验，P 值小于或等于 0.05 将被认为所检验的差别有统计学意义。</p> <p>详细的统计方法将在统计分析计划中提供。</p>
试验进度计划	2019 年 6 月-2020 年 12 月

试验流程图

研究步骤	筛选期 (就诊至-2 次月 经结束)	导入期 (-2 次月经结束至 -1 次月经结束)	治疗期 (3 个月经周期)			随访期 (1 个月经周期)
	访视 1	访视 2	访视 3	访视 4	访视 5	访视 6
	就诊当天	第-1 次月经结束后 3±2 天	第 1 次月经结束后 3±2 天	第 2 次月经结束后 3±2 天	第 3 次月经结束后 3±2 天	第 4 次月经结束后 3±2 天
签署知情同意书	×					
分配筛选号	×					
人口学资料 ⁽¹⁾	×					
月经情况 ⁽²⁾	×	×	×	×	×	×
过敏史、家族史 ⁽³⁾	×					
乳腺增生病诊断和治疗 ⁽⁴⁾	×					
既往病史及治疗史 ⁽⁵⁾	×					
现患疾病及伴随治疗 ⁽⁶⁾	×					
乳腺疼痛 NRS 评分 ⁽⁷⁾		×	×	×	×	×
乳腺检查 ⁽⁸⁾	×	×	×	×	×	×
身高、体重 ⁽⁹⁾	×	×	×	×	×	
生命体征检查 ⁽¹⁰⁾	×	×	×	×	×	
乳腺 B 超检查 ⁽¹¹⁾	×	×			×	
乳腺钼靶检查 ⁽¹²⁾	×					
心电图检查 ⁽¹³⁾	×		×		×	
血妊娠检查 ⁽¹⁴⁾	×				×	
肝功能、肾功能 ⁽¹⁵⁾	×	×	×		×	
血常规、尿常规+镜检、便 常规+潜血 ⁽¹⁶⁾	×	×	×		×	
性激素检查 ⁽¹⁷⁾		×			×	
中医证候评分 ⁽¹⁸⁾		×	×	×	×	×
核实入排标准 ⁽¹⁹⁾	×	×				

随机、分配受试者编号		×				
发放试验药物/日记卡	×	×	×	×	× ⁽²⁰⁾	
回收试验药物/日记卡		×	×	×	×	× ⁽²¹⁾
服用试验药物		×				
收集不良事件	×	×	×	×	×	×
收集伴随治疗 ⁽²²⁾		×	×	×	×	×

注：

- (1) 人口学资料包括：出生日期，籍贯，民族，吸烟及饮酒史，是否生育，对于已生育女性，收集首次生育年龄及育有子女个数；
- (2) 月经情况包括：筛选期收集首次月经来潮年龄，绝经年龄（对于已绝经女性），月经周期及经期，末次月经结束日期，月经状况（月经量、颜色、是否有血块）；后续访视仅收集末次月经结束日期，月经状况（月经量、颜色、是否有血块）；
- (3) 过敏史、家族史：药物/食物的过敏史，乳腺疾病的家族史；
- (4) 乳腺增生病诊断和治疗：如为首次就诊，则需根据方案中规定的西医和中医诊断标准，明确诊断；如乳腺增生病既往已确诊，则收集确诊日期和既往治疗情况，并根据方案中规定的西医和中医诊断标准，再次复核诊断；
- (5) 既往病史及既往治疗史：包括曾患有影响主要器官功能的疾病的名称、确诊时间、治疗方法、痊愈或转归时间；
- (6) 现患疾病及伴随治疗：受试者筛选时仍患有的疾病信息，包括疾病名称、确诊时间，目前治疗方法（包括药物治疗和非药物治疗）；
- (7) 乳腺疼痛 NRS 评分：筛选期，受试者回顾 1 个月内疼痛时的乳腺疼痛程度；进入导入期后，受试者每天于日记卡中自评，记录自己当天疼痛最严重的程度，并于访视时由研究者回收；
- (8) 乳腺检查：乳腺触痛情况，靶肿块的象限范围、大小和质地，并记录于中医症状量表中；
- (9) 身高、体重：V1 进行身高、体重测量，V2~V5 仅进行体重测量；
- (10) 生命体征检查：腋下体温，坐位心率及血压；
- (11) 乳腺 B 超检查：V1，V2，V5 进行。于 B 超下根据触诊靶肿块提示的区域，测量腺体最大厚度；记录异常情况（结节、结节样改变、导管扩张）：如 B 超下存在结节，则额外收集结节的数目、最大结节大小。V1 和 V5 还需进行 BI-RADS 分级评估；
- (12) 乳腺钼靶检查：大于等于 40 岁受试者，及小于 40 岁受试者经研究医生判断该受试者乳腺肿块有恶性可能者，需进行钼靶 X 射线检查，如受试者近 1 年内进行过该项检查，需提供检查报告，本次筛选可接收既往三级甲等医院的检查结果，不再重复检查；

(13) 心电图检查: V1, V3, V5 进行;

(14) 血妊娠检查: V1, V5 进行;

(15) 肝功能、肾功能: V1, V2, V3, V5 进行, 包括 ALT、AST、TBil、ALP、GGT、Cr、BUN;

(16) 血常规、尿常规+镜检、便常规+潜血: V1, V2, V3, V5 进行;

(17) 性激素检查项目: V2, V5 进行, 包括雌二醇、孕酮、黄体生成素、促卵泡成熟素、催乳素、睾酮;

(18) 中医证候评分: V2~V6 进行, 涉及乳腺疼痛 (结合 NRS 日记卡信息、乳腺检查触痛情况和问诊进行收集)、触诊肿块评价 (乳腺检查收集并记录) 的信息, 尽量使用已有的检查数据, 不再重复评价;

(19) 核对入选标准和排除标准: V1, V2 进行, 其中 V2 仅复核入选标准 (7) /排除标准 (6~9);

(20) V5 不再发放试验药物, 仅发放受试者日记卡;

(21) V6 仅回收随访期受试者日记卡;

(22) 收集伴随治疗: V1~V6 收集, V1 为现患疾病的治疗情况, V2~V6 仍需持续收集伴随疾病的治疗情况, 以及新发疾病或原有疾病病情变化导致的新的伴随用药和伴随用药的变化情况。

缩略语表

缩写	英文全称	中文
AE	Adverse Event	不良事件
ALP	Alkaline Phosphatase	碱性磷酸酶
ALT	Alanine Aminotransferase	丙氨酸转氨酶
AST	Aspartate Aminotransferase	谷氨酸转氨酶
AUC	Area Under Curve	曲线下面积
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System	乳腺影像报告和数据系统
BUN	Blood Urea Nitrogen	尿素氮
CI	Confidence interval	置信区间
Cr	Creatinine	肌酐
CRF	Case Report Form	病例报告表
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	常见不良事件评价标准
DILI	Drug Induced Liver Injury	药物性肝损伤
eCRF	Electronic Case Report Form	电子病例报告表
EDC	Electronic Data Capture	电子化数据采集
FAS	Full Analysis Set	全分析集
GCP	Good Clinical Practice	药物临床试验质量管理规范
GGT	γ -glutamyl-transferase	γ -谷氨酰转肽酶
HED	Human Equivalent Dose	人体等效剂量
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	人用药物注册技术要求国际协调会
INR	International Normalized Ratio	国际标准化比值
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国际医学用语词典
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	无可见有害作用水平
NRS	Numeric rating scales	数字评定量表
PPS	Per Protocol Set	符合方案集
SAE	Serious Adverse Event	严重不良事件
SAP	Statistic Analysis Plan	统计分析计划
SAS	Statistical Analysis System	统计分析系统软件
SDV	Source Data Verification	原始数据核查
SOC	System Organ Class	系统器官分类
SS	Safety Analysis Set	安全性分析集
TBIL	Total Bilirubin	总胆红素
ULN	Upper Limit of Normal	正常值上限

1. 研究背景

1.1 乳腺增生病的概况

乳腺增生病是乳腺正常发育和退化过程失常导致的一种良性乳腺疾病，主要的临床表现为乳房疼痛、肿块或结节。

乳腺增生病的外在病证表现符合中医的“乳癖”的辨证。乳癖是乳腺组织的既非炎症也非肿瘤的良性增生性疾病。其临床特点是单侧或双侧乳房疼痛并出现肿块，乳痛和肿块与月经周期及情志变化密切相关。乳房肿块大小不等，形态不一，边界不清，质地不硬，活动度好。本病好发于 25~45 岁的中青年妇女，其发病率约占乳房疾病的 75%，是临床上最常见的乳房疾病。由于情志不遂，久郁伤肝，或受到精神刺激，急躁易怒，导致肝气郁结，气机阻滞于乳房，经脉阻塞不通，不通则痛，引起乳房疼痛；肝气郁久化热，热灼津液为痰，气滞、痰凝、血瘀，即可形成乳房肿块^[1]。肝郁痰凝为乳腺增生病的重要病机。

1.2 乳腺增生病的分类及治疗

乳腺增生病的本质是乳腺结构的紊乱，因此对乳腺增生病的分类多基于病理学的分类方法。乳腺疾病根据病理变化的严重程度，可由“乳腺影像报告和数据系统”（Breast imaging reporting and data system, BI-RADS）分（见附件 1）为 0 至 6 级：0 级为无法判断，1 级为阴性，2 级为良性，3 级为很可能良性，4 级为可疑恶性，5 级为高度可疑恶性，6 级为确诊的恶性。

现对于 BI-RADS 分级为 2-3 级的推荐处置策略为进行生活习惯调节，并进行常规随访，观察其有无进展；4-5 级则建议进行乳腺活检，评估非典型增生及恶性病变的情况，对于其中具有手术指征的恶性病变，建议进行手术切除；对于其中非典型增生而尚未发生恶性病变者，建议采用以雌激素受体拮抗剂为代表的药物治疗，以控制非典型增生的进展^{[2][3]}。

1.3 香橘乳癖宁胶囊的临床定位及治疗优势

香橘乳癖宁胶囊是由天士力医药集团股份有限公司研制的纯中药制剂，运用现代科学工艺精制而成，为口服硬胶囊剂型，属于 6 类中药新药。处方由醋香附、橘叶、土贝母、夏枯草、丹参、延胡索、月季花组成。功能主治为：奏疏肝理气止痛，活血散结调经，用于肝郁痰凝所致的乳腺增生证，症见乳房胀痛，扪之有肿块，胸胁胀满、善郁易怒、失眠多梦、心烦口苦。

中医药的特点和优势是在疾病发生之前进行干预，防止疾病的进展。BI-RADS 分级

为 2-3 级的乳腺增生病，已表现出临床症状。目前西医医疗体系中，尚无对此阶段进行治疗、改善症状的推荐药物。因此，选择此阶段为治疗目标，以改善乳腺增生病的症状、体征为临床定位，具有临床价值。

2. 试验药物信息

(1) 药物名称：香橘乳癖宁胶囊；

(2) 剂型与规格：胶囊剂，0.45 g/粒；

(3) 处方组成：香附 3.6 g、橘叶 2.4 g、夏枯草 4.8 g、丹参 3.6 g、土贝母 3.6 g、延胡索 3.6 g、月季花 1.2 g；

(4) 保存条件：密封保存。

2.1 组方依据

香附，可疏肝解郁，理气宽中，以醋制增其入肝经之效，为君药。丹参活血调经，祛瘀止痛，助君药疏通乳络；夏枯草、橘叶疏肝行气，兼消肿散结；土贝母散结消痈，共为臣药。延胡索行血中气滞，气中血滞，治一身上下诸痛；月季花甘温，助臣药活血调经行气，又能防臣药太过寒凉，共为佐药。全方共奏疏肝理气止痛，活血散结调经之功效，用于肝郁气滞，痰凝血瘀所致的乳腺增生证，辨证论治，方证相应，具有治疗的合理性。

2.2 临床前研究信息

2.2.1 临床前药效学研究

在临床前药效学研究中，进行了香橘乳癖宁胶囊抗大鼠及家兔乳腺增生作用的研究，以及小鼠抗炎和镇痛作用研究。

2.2.1.1 抗乳腺增生作用

在抗乳腺增生作用的研究中，以苯甲酸雌二醇联合黄体酮制作了雌性大鼠和家兔的乳腺增生模型，并以香橘乳癖宁胶囊进行治疗。

在香橘乳癖宁胶囊抗大鼠乳腺增生的研究中，将雌性乳腺增生大鼠随机分为模型组、香橘乳癖宁胶囊高、中、低剂量组、乳结泰胶囊对照组，每组 10 只，并以 10 只正常雌性大鼠作为正常对照组。香橘乳癖宁高、中、低剂量组的剂量分别为：4.86 g 生药/kg、2.43 g 生药/kg、1.22 g 生药/kg，治疗 30 天。其中 2.43 g/kg 为香橘乳癖宁胶囊院内临床应用剂量换算的大鼠剂量（等效剂量）。

在香橘乳癖宁胶囊抗家兔乳腺增生的研究中，将雌性乳腺增生家兔随机分为模型组、香橘乳癖宁胶囊高、中、低剂量组、乳结泰胶囊对照组，每组 6 只，并以 6 只正常雌性

家兔作为正常对照组。香橘乳癖宁高、中、低剂量组的剂量分别为：2.58 g 生药/kg、1.29 g 生药/kg、0.65 g 生药/kg，治疗 30 天。其中 1.29 g/kg 为香橘乳癖宁胶囊院内制剂临床应用剂量换算的家兔剂量（等效剂量）。

以上两组模型的研究观察的指标有：乳头直径、高度、乳腺重量、病理分级、子宫重量、卵巢重量、子宫脏体比、卵巢脏体比、雌二醇、孕酮等。研究结果表明，香橘乳癖宁胶囊能抑制雌二醇与黄体酮引起的大鼠和家兔乳头和乳腺肿大，降低乳腺增生大鼠和家兔血清中的雌二醇水平，降低乳腺增生大鼠和家兔的乳腺腺泡数量和乳腺导管扩张程度，降低乳腺增生大鼠子宫的重量和脏体比。

2.2.1.2 镇痛作用研究

在镇痛作用研究中，以小鼠扭体法和小鼠热板法考察了香橘乳癖宁胶囊的镇痛作用。研究结果表明，高（6.92 g 生药/kg）、中（3.46 g 生药/kg）、低（1.73 g 生药/kg）剂量的香橘乳癖宁胶囊均可显著减少扭体次数，显著延长给药后 3、5 小时的小鼠痛阈值，具有显著的镇痛作用。

2.2.1.3 抗炎作用研究

在抗炎作用研究中，以小鼠二甲苯耳廓肿胀法和小鼠腹腔毛细血管通透法考察了香橘乳癖宁胶囊的抗炎作用。研究结果表明，高（6.92 g 生药/kg）、中（3.46 g 生药/kg）、低（1.73 g 生药/kg）剂量的香橘乳癖宁胶囊均有显著的抗炎性肿胀作用和抗炎性渗出作用。

2.2.2 临床前毒理学研究

在临床前研究中，进行了大鼠的急性毒性试验和长期毒性试验。

2.2.2.1 急性毒性试验

在大鼠急性毒性试验中，采用最大给药量法，将 40 只大鼠（雌雄各半）随机分为给药组和对照组，每组 20 只。给药组给予剂量为 126.6 g 生药/kg 的香橘乳癖宁胶囊干膏粉。单次给药，观察给药前和给药后 1、2、3、7 天和 14 天动物的体重、摄食量、饮水量及 14 天内动物的死亡情况及毒性反应。

研究结果显示，①一般症状方面，给药组大鼠未见死亡及异常；②体重方面，给药组中雄鼠的体重增加幅度显著低于对照组；③进食量方面，雌鼠在给药第一天、雄鼠在给药第 1、2 天进食量显著低于对照组；④饮水量及尸检方面，给药组大鼠未见异常。

研究提示，126.6 g 生药/kg 剂量的香橘乳癖宁胶囊的大鼠急性毒性试验的毒性症状表现为摄食量减少和雄鼠体重增加减缓。

2.2.2.2 长期毒性试验

长期毒性试验包括 3 个月、6 个月的长期毒性试验。将 SD 大鼠（雌雄各半）随机

分为高、中、低剂量组，及对照组。高、中、低剂量的剂量分别为：40 g 生药/kg、15 g 生药/kg、5 g 生药/kg。观察给药 6 个月、3 个月，及停药恢复期的一般症状、体重、食量、饮水量、血液学、血液生化、脏器重量系数及组织病理学检查。

3 个月的长毒结果为：雄性大鼠高剂量组体重显著降低，雌、雄性高剂量组谷氨酰转氨酶显著升高，雌性大鼠高剂量组血清睾酮含量降低，均在停药 1 个月的恢复期后恢复。中、低剂量组各指标虽偶有统计学差异，但并未对动物的健康产生影响，亦未见与药物相关的严重毒性反应。综合判断连续灌胃给药 3 个月对大鼠的 NOAEL 为 15 g 生药/kg。研究结果提示，香橘乳癖宁胶囊在临床长期使用中，应注意监测血清睾酮含量、肝功能相关指标。

6 个月的长毒结果为：给药 6 个月及恢复期 2 个月后，5、15 g 生药/kg 剂量未见毒性反应。40 g 生药/kg 剂量除雄鼠体重生长缓慢外，其他各项指标检查均未见异常，未观察到药物延迟的毒性反应。NOAEL 为 15 g 生药/kg。

综合以上两次长毒结果，NOAEL 为 15 g 生药/kg。提示在临床试验中应注意监测肝功能相关指标及血清睾酮水平。

2.3 相关临床研究信息

2.3.1 理气活血类中药治疗乳腺增生病的有效性研究

目前香橘乳癖宁胶囊尚未进行临床研究，且并无香橘乳癖宁的中药汤剂进行临床研究的报道，但已有与香橘乳癖宁功效类似的同类药物治疗肝郁痰凝型乳腺增生病的报道。

折娅欢等人采用中药周期治疗法治肝郁痰凝型乳腺增生病 60 例。张红霞等人进行了软坚化癥汤治疗乳腺增生肝郁痰凝证的随机对照试验。史振滢等人采用柴芍乳癖合剂治疗肝郁痰凝型乳腺增生病 40 例。王玲玲进行了消癖汤治疗肝郁痰凝型乳腺增生的随机对照试验。郭佳等人进行了加味道遥丸及小金胶囊治疗肝郁痰凝型乳腺增生的随机对照试验。上述试验均提示，采用疏肝理气、化痰利水的的原则，治疗肝郁痰凝证的乳腺增生病，具有显著的疗效^[1]。

2.3.2 香橘乳癖宁胶囊药味的安全性报道

目前尚无香橘乳癖宁全方治疗乳腺增生病的人体安全性研究及报道，但其主要药味作为其他抗乳腺增生方剂或中成药的组成药味，已有见于报道者，报道中提示有不良反应的为夏枯草口服液及夏枯草片：在 60 例服用夏枯草口服液的乳腺增生患者中，5 例（8.33%）出现月经提前，2 例（1.67%）出现血压降低，1 例（1.67%）出现腹泻。在 35 例服用夏枯草片治疗乳腺增生的患者中，1 例（2.86%）出现恶心呕吐，均未进行干预处理。现有的香橘乳癖宁胶囊组方药味的临床安全性数据表明，香橘乳癖宁胶囊组方

药味未表现出严重的不良反应^[4]。

3. 研究目的

采用随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床试验设计，初步评价香橘乳癖宁胶囊用于治疗乳腺增生病（肝郁痰凝证）的有效性和安全性，并进行剂量探索。

4. 试验设计

4.1 总体设计

随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床试验设计。

4.2 试验设计依据

- (1) 国家食品药品监督管理局《药物临床研究批件》2016L03756
- (2) 《中华人民共和国药品管理办法》2001
- (3) 《药品注册管理办法》2007
- (4) 《药物临床试验质量管理规范》2003
- (5) 《中药新药临床研究的技术要求》1999
- (6) 《中药新药临床研究指导原则》2002
- (7) 《赫尔辛基宣言》2013
- (8) 《中药新药临床研究一般原则》2015^[5]
- (9) 《乳腺增生病诊断标准》2002^[2]
- (9) 《乳腺增生症诊治专家共识》2016^[6]
- (10) 《Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders》^[3]
- (11) 《中医病证诊断疗效标准》1994^[7]
- (12) 香橘乳癖宁胶囊的处方及功能主治，药效学研究资料及毒理研究资料

4.3 对照

本试验选择安慰剂对照，依据为：

(1) 本试验为首次基于人体受试者进行的安全性和有效性的评价。通过设置安慰剂对照，可以评价试验药物的绝对疗效，并可区分药物本身所致的可能的不良反应，更清晰的评价有效性和安全性。

(2) 乳腺增生病是慢性疾病，短期使用安慰剂不会增加受试者严重的、或不可逆的损害，增加受试者风险。

(3) 乳腺增生病可因精神状态、生活习惯的调节而改善。

以上情况满足《中药新药临床研究一般原则》中设置安慰剂对照的条件。因此，综

合评估收益和风险后，采用安慰剂对照的设计。

4.4 随机化

本试验采用分层区组随机化方法，按中心分层。以 SAS 软件（9.4 或以上版本）产生随机表以及随机表所对应治疗组别，采用临床试验中央随机系统（DAS for IWRS）分配随机号。

4.5 盲法

本试验采用双盲设计，即受试者及研究者均不清楚受试者的治疗分配。

4.5.1 药品包装与分配

药物的编盲及包装由统计单位人员和申办单位与本试验无关人员参加，以 SAS（9.4 或以上版本）产生药物包装号和验证码，以及所对应治疗组别。并将药物包装号和验证码填写（或粘贴）在对应组别药物标签上。本试验药物按访视期包装，受试者每个访视期的药物作为一个包装。

编盲过程形成编盲记录保存。

4.5.2 盲底保存规定

随机表（一级盲底）和二级盲底密封保存，一式二份，分别封存在申办者和临床研究负责单位。

4.5.3 揭盲

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。

4.5.4 应急信件

本试验采用电子应急信件，每个随机号对应一份应急信件（电子），记录随机号对应的治疗组别。应急信件供紧急揭盲用，向研究者授权。DAS for IWRS 保留紧急揭盲的操作轨迹。

4.5.6 试验期间紧急揭盲

在试验中的紧急情况下，例如：研究者认为知晓受试者所服用药物有利于不良事件的处理时，或需明确受试者所在的组别，方能决策如何进行相应的治疗时，研究者可通过 DAS for IWRS 进行紧急揭盲。记录紧急揭盲原因、及处理措施，并及时通知申办者。紧急揭盲的受试者停止服用试验药物，并尽量安排其完成治疗结束访视，收集有效性及安全性评价信息（内容同访视 5）。

4.6 样本量

共 180 例，香橘乳癖宁胶囊高、低剂量组、香橘乳癖宁胶囊模拟剂对照组各 60 例。

本试验为首次对香橘乳癖宁胶囊的有效性和安全性进行探索，尚不明确试验药物与安慰剂的疗效差异及组内标准差，也无类同方或功能主治类似的药物与安慰剂对照进行的临床试验报道，因此无法直接计算样本量，故采用常规的 60 例/组，且满足法规要求 II 期临床试验的最低病例数（试验组） ≥ 100 例。本试验的结果可作为下阶段临床试验样本量计算的依据。

4.7 剂量组设计

根据香橘乳癖宁胶囊院内制剂的临床日常使用剂量、临床前药效学研究的有效剂量、临床前毒理学研究支持的安全剂量，综合考量进行剂量设计。

4.7.1 经验方的临床应用剂量

香橘乳癖宁胶囊的院内使用经验剂量为每日 22.8 g 生药，以成人体重为 60 kg 进行估算，剂量为：0.38 g 生药/kg。

4.7.2 临床前药效学有效剂量

临床前药效学研究方面，进行了香橘乳癖宁胶囊抗大鼠和家兔乳腺增生的研究：

（1）大鼠乳腺增生模型。以反映乳腺增生程度的乳腺病理分级等指标为考察指标，研究表明，2.43 g 生药/kg（临床等效剂量）和 4.86 g 生药/kg（2 倍临床等效剂量）均具有抗大鼠乳腺增生作用。

（2）家兔乳腺增生模型。以反映乳腺增生程度的乳腺病理分级等指标为考察指标，研究表明，1.29 g 生药/kg（临床等效剂量）和 2.58 g 生药/kg（2 倍临床等效剂量）均具有抗家兔乳腺增生作用。

4.7.3 临床前毒理学安全剂量

基于大鼠的 3、6 个月长期毒性试验的未见不良反应剂量（No Observed Adverse Effect Level, NOAEL）均为 15 g 生药/kg，HED 约为 2.67 g 生药/kg，可支持本试验中待考察的 0.76 g 生药/kg、0.38 g 生药/kg。

4.7.4 剂量组设计及样本量

根据制剂工艺，每粒胶囊的生药量为：1.9 g 生药/粒，因此 0.76 g 生药/kg、0.38 g 生药/kg 换算为按粒服用的剂量为：0.76 g 生药/kg $\times 60$ kg $\div 1.9$ g 生药/粒=24 粒/日，0.38 g 生药/kg 为 12 粒/日。

根据中药临床应用的常规习惯，考虑服药依从性，服用方法设定为每日三次，餐后服用。根据临床已报道的同类活肝郁痰凝中药治疗乳腺增生病的情况，治疗 3 个月经周

期可表现出疗效，因此本试验的治疗期疗程设定为 3 个月经周期。见表 1。

表 1 试验组别及给药剂量及方法

组别	给药剂量及频率	服用方法	治疗期疗程	样本量
香橘乳癖宁胶囊 高剂量组	香橘乳癖宁胶囊 8 粒/次	每日 3 次，餐后 服用	3 个月经周期	60
香橘乳癖宁胶囊 低剂量组	香橘乳癖宁胶囊 4 粒/次，模拟剂 4 粒/次			60
香橘乳癖宁胶囊 模拟剂组	香橘乳癖宁胶囊模拟剂 8 粒/次			60

5. 研究人群

5.1 诊断方法

5.1.1 乳腺增生病的诊断

参照 2002 年中华中医外科学会乳腺病专业委员会第八次会议通过的《乳腺增生病诊断标准》及中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学组提出的《乳腺增生症诊治专家共识》^[2,6]，制定乳腺增生病诊断标准。

(1) 症状与体征

① 乳房有不同程度的胀痛、刺痛或隐痛，可放射至腋下、肩背部，可与月经、情绪变化有相关性，连续 3 个月或间断疼痛 3-6 个月不缓解。

② 一侧或两侧乳房发生单个或多个大小不等、形态多样的肿块可分散于整个乳房，与周围组织界限不清，与皮肤或深部组织不粘连，推之可动，可有触痛，可随情绪及月经周期的变化而消长，部分病患可有乳头溢液或瘙痒。

(2) 排除标准

排除初潮前小儿乳房发育症、男性乳房发育症以及乳房良、恶性肿瘤。

(3) 辅助检查

钼靶 X 线摄片、B 超、乳腺纤维导管镜、穿刺细胞学或组织学检查、近红外线扫描。

凡具上述“症状与体征”中之一项+排除标准，根据临床条件，结合“辅助检查”进行诊断。

5.1.2 中医辨证标准

参照《中医病症诊断疗效标准》，1994 年国家中医药管理局发布及 2002 年中华中医外科学会乳腺科病专业委员会第八次会议通过的乳癖、肝郁痰凝证辨证参考标准。

(1) 主症

- ① 乳房疼痛 ② 乳房肿块

(2) 次症

① 胸闷胁胀 ② 善郁易怒 ③ 失眠多梦 ④ 心烦口苦

(3) 舌质淡、苔薄黄

(4) 脉弦滑

主症两项必备，次症两项以上结合舌脉象即可诊断。

5.2 入选标准

- (1) 18 至 50 周岁（含边界值）女性患者；
- (2) 符合西医乳腺增生病诊断标准，且病程超过 3 个月者；
- (3) 符合中医肝郁痰凝证辨证标准；
- (4) 有基本规律的月经周期（21-35 天）与经期（3-7 天）；
- (5) 乳腺彩超 BI-RADS 分级 2-3 级；
- (6) 筛选期 NRS 评分 ≥ 4 分；
- (7) 导入期疼痛累及天内的 NRS 平均分 ≥ 4 分且触诊仍有靶肿块存在；
- (8) 经知情同意，志愿参加试验并签署知情同意书。

5.3 排除标准

- (1) 合并患有其他乳腺疾病或其他原因造成的乳房疼痛者，如乳腺炎、乳腺癌等；
- (2) 合并患有严重心脑血管、肝、肾、恶性肿瘤、血液系统疾病、精神类疾病者；
- (3) 既往已确诊的功能失调性子宫出血、闭经、多囊卵巢综合征、绝经期综合征、高催乳素血症患者，且目前仍需通过调节激素水平进行治疗者；
- (4) 既往已确诊的皮质醇增多症，且目前仍需以溴隐亭治疗者；
- (5) 经期超过 7 天者、绝经者、月经周期严重不规律者；
- (6) 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；
- (7) 处于妊娠期、哺乳期的女性，或近 6 个月内有妊娠计划者；
- (8) 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）；
- (9) 过敏体质、已知对试验药处方组成成分过敏者；
- (10) 酗酒或药物滥用者；
- (11) 筛选前 3 个月内曾参加过其他临床试验者；
- (12) 根据研究者的判断，有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变或情况，如工作环境经常变动等易造成失访的情况，以及由于精神和行为障碍不能给予充分知情

同意者。

5.4 脱落/退出标准

- (1) 受试者依从性差;
- (2) 受试者无法耐受不良事件;
- (3) 受试者因试验药物疗效不佳导致病情进展;
- (4) 受试者发生妊娠;
- (5) 受试者撤回知情同意;
- (6) 受试者发生了不宜继续试验的合并疾病、并发症或特殊生理变化等。

受试者退出时,研究者应尽量安排其完成治疗结束访视、收集安全性和疗效评价信息(内容同访视5),退出/脱落的受试者所收集的数据也应记录入eCRF。

因无法耐受不良事件而可能脱落/退出,或者因试验药物疗效不佳导致病情进展而可能脱落/退出者,研究者需尽量在脱落/退出前随访受试者的不良事件,直至受试者的病情痊愈、好转、稳定、恢复至基线水平或受试者失访。

5.5 试验提前中止

当试验中发生严重的安全性问题,为保护受试者权益,或因经费原因、管理原因等,研究者、伦理委员会、申办者、药品监督管理部门可进行提前中止试验。

研究者中止一项临床试验必须通知受试者、申办者、伦理委员会和药品监督管理部门,并阐明理由;申办者中止一项临床试验前,须通知研究者、伦理委员会和国家食品药品监督管理局,并阐明理由。出现以下情况,则中止试验:

- (1) 试验中发生严重安全性问题;
- (2) 试验中发现药物治疗效果太差,甚至无效,不具有临床价值;
- (3) 在试验中发现临床试验方案有重大失误,或者在实施中发生了重要偏差,难以评价药物疗效;
- (4) 申办者要求中止(如经费原因、管理原因等);
- (5) 行政主管部门撤消试验等。

6. 试验药物

6.1 试验药物基本信息

试验药物:香橘乳癖宁胶囊,规格0.45 g/粒,批号20190501,有效期至2021年04月,保存条件:密封保存。

安慰剂对照:香橘乳癖宁胶囊模拟,规格0.45 g/粒,批号20190601,有效期至2021

年 04 月，保存条件：密封保存。

6.2 药物包装及标签

治疗期试验药物每个药物包装号及验证码为 1 个大盒，每个大盒内装有 35 个中盒，每个中盒装有 3 个小盒，每个小盒装有 2 袋铝塑袋（聚酯\铝\聚乙烯药品包装用复合膜），铝塑袋（聚酯\铝\聚乙烯药品包装用复合膜）装有 1 板泡罩包装，每个泡罩包装装有 4 粒胶囊。

- 香橘乳癖宁胶囊高剂量组：每 1 个小盒中装有 2 袋铝塑袋（聚酯\铝\聚乙烯药品包装用复合膜），每个铝塑袋（聚酯\铝\聚乙烯药品包装用复合膜）装有 1 板泡罩包装，2 板泡罩包装（8 粒胶囊）均为香橘乳癖宁胶囊；
- 香橘乳癖宁胶囊低剂量组：每 1 个小盒中装有 2 袋铝塑袋（聚酯\铝\聚乙烯药品包装用复合膜），每个铝塑袋（聚酯\铝\聚乙烯药品包装用复合膜）装有 1 板泡罩包装，2 板泡罩包装中，1 板（4 粒胶囊）为香橘乳癖宁胶囊，另 1 板（4 粒胶囊）为香橘乳癖宁胶囊模拟剂；
- 香橘乳癖宁胶囊模拟剂组：每 1 个小盒中装有 2 袋铝塑袋（聚酯\铝\聚乙烯药品包装用复合膜），每个铝塑袋（聚酯\铝\聚乙烯药品包装用复合膜）装有 1 板泡罩包装，2 板泡罩包装（8 粒胶囊）均为香橘乳癖宁胶囊模拟剂。

药物标签内容有批件号、药物包装号及验证码、药物名称、数量、适应症、用法用量、批号、储存条件、有效期、药物供应单位、并写有“仅供临床研究用”字样。药物标签见附件 2。

导入期试验药物包装形式同治疗期试验药物，标签内容含有批件号、中心号、筛选号、药物名称、数量、适应症、用法用量、批号、储存条件、有效期、药物供应单位、并写有“仅供临床研究用”字样。药物标签见附件 2。

6.3 用法与用量

每次服用 1 小盒试验药物（2 袋铝塑袋，每袋装有 1 板泡罩包装），即 8 粒胶囊，每日 3 次，餐后口服，连续服用 4 个月经周期（含 1 个月经周期的导入期）。

6.4 试验药物的管理

所有药物由申办方集中存储，分批运送。首先根据预计进度向各研究中心运送适量药物，试验过程中根据实际进度，通过 DAS for IWRS 的预警信息，申办方实时配送或中心间进行药物调剂。DAS for IWRS 保留药物调配记录。

运输：在研究中心启动前，监查员与研究中心确认后，由申办者统一运输试验药物至研究中心，试验药物的运输过程应符合试验药物的储存条件。

交接入库：研究中心的试验药物管理人员接收时，与监查员共同确认试验药物在运送过程中完好，确认药物包装号及验证码、批号、有效期、数量等无误后入库，填写试验药物交接、入库记录，与试验药物运输记录（例如快递单据）一同存档。

储存：试验药物在研究中心，应储存于专用的临床试验药房并上锁保管，储存温度为室温。由专职的试验药物管理人员进行管理，监测、记录储存环境温度。

随机号申请和药物发放：

受试者筛选并导入合格后，研究人员登陆 DAS for IWRS 申请随机号，将 DAS for IWRS 的随机化信息打印或下载保存。

随机号申请后可为该受试者申请发药。DAS for IWRS 将显示该受试者应发放的药物包装号，发药人员取药后，将药物外包装上的验证码输入 DAS for IWRS 验证，验证通过方可发放给受试者。每次发放时，研究者均应告知受试者服药方法，以及于下次访视时，带回未用的剩余试验药物和服药后的空包装。试验药物的领取、发放及回收均应及时记录。

发放：受试者筛选合格后，研究者出具处方单并由药物管理员发放导入期试验药物，导入期完成后研究者再次核对入排标准，筛选并导入成功的受试者，研究者使用 DAS for IWRS 申请随机号，并根据 DAS for IWRS 显示药物包装号，由药物管理员分发试验药物。每次发放时，研究者均应出具处方单告知受试者服药方法，以及于下次访视时，带回未用的剩余试验药物和服药后的空包装。试验药物的领取、发放及回收均应及时记录。

清点：研究者于受试者回收的未用药物及剩余包装应及时退回试验药物管理员，保存退回记录。试验药物应定期进行盘点，确保试验药物管理合规。

退回：研究中心有义务在试验结束后保留试验药物及相关记录供监查、稽查、视察、现场核查。当确认无需再进行试验药物的相关检查后，研究中心退回试验药物至申办者，存档退回记录。

6.5 服药依从性

服药依从性应控制在 80%至 120%之间。服药依从性计算方法为：服药依从性=（实际服用药量/根据方案应服用药量）×100%。在试验结束时，计算每个受试者在治疗期间的服药依从性。

研究者应告知受试者根据试验方案要求服药。监查员每次进行监查时，对已完成的访视进行试验药物清点，计算当前服药依从性，并汇报至研究者。对于每次访视的服药依从性低于 80%或超出 120%的受试者，研究者应及时对其进行培训教育。

6.6 伴随用药及伴随治疗

6.6.1 禁用药物及治疗

研究者应在进行知情同意时、导入期、以及随后的每次访视时，告知受试者禁用药物，禁止受试者自行于医院、药店购买、服用禁用药物，并禁止受试者代他人购买。监查员在进行监查时，通过查询患者处方记录，检查入组的受试者在研究期间是否应用禁用药物。如有，则及时记录并通知研究者，加强对禁用药物的使用管理。

6.6.1.1 禁用的化学药物

禁用的化学药物包括但不限于：

- (1) 雌激素受体拮抗剂，如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬等；
- (2) 雌激素类药物：如雌二醇、结合雌激素等；
- (3) 具雌激素样效应物质的制品：如大豆异黄酮、金雀异黄素类制品；
- (4) 芳香化酶抑制剂：如依西美坦、来曲唑、阿那曲唑；
- (5) 孕激素类药物，如黄体酮；
- (6) 睾丸酮衍生物类，如丹那唑；
- (7) 碘制剂及甲状腺素；
- (8) 促黄体激素释放激素类似物，如戈舍瑞林、曲普瑞林等；
- (9) 溴隐亭。

6.6.1.2 禁用的中成药及中药药味

(1) 以乳腺增生病为适应症的中成药，例如：祛瘀散结胶囊、乳安片、乳核内消胶囊/颗粒、乳核内消液、乳疾灵胶囊/颗粒、乳结康丸、乳结泰胶囊、乳康颗粒、乳康丸/软胶囊、乳块消胶囊/颗粒/片、乳宁胶囊、乳癖康胶囊/片、乳癖清胶囊、乳癖散结胶囊/片、乳癖舒胶囊/片、乳癖消片、乳泰胶囊、乳增宁胶囊/片、夏枯草膏/胶囊/颗粒/口服液/片、消乳散结胶囊、消癥丸、岩鹿乳康胶囊/片。

(2) 适应症为乳腺增生病，并以下述药味为君药或臣药的中药汤剂：陈皮、青皮、枳实、木香、香附、橘叶、川芎、延胡索、土贝母、夏枯草、郁金、姜黄、丹参、红花、月季花。

6.6.1.3 禁用的治疗乳腺增生的其他疗法

包括但不限于：中药敷贴；凝胶膏剂的治疗；中药贴敷辅助治疗；单纯针刺；腹针治疗；针刺结合刺络放血治疗；单纯灸法治疗；艾灸联合小针刀治疗；刮痧结合刺络拔罐治疗；刮痧结合针刺治疗；穴位埋线治疗；穴位注射；穴位中药离子导入治疗；耳穴贴压；推拿治疗。

6.6.2 允许使用的合并用药

(1) 若受试者由于合并其它疾病必须继续服用的药物或治疗手段，可继续使用。

(2) 受试者长期使用避孕药物，可以继续使用。

(3) 治疗和随访期间，所有合并用药情况均应在电子病例报告表（Electronic Case Report Form, eCRF）中详细记录合并使用药物名称（或治疗手段）、用药量、用药次数、用药时间等，以便总结时加以分析和报告。自签署知情之日起开始记录合并用药，至患者结束临床试验流程止。

7. 试验流程

本研究分为筛选期、导入期、治疗期和随访期，共 6 个访视点。

7.1 筛选期（就诊至-2 次月经结束）

访视 1

就诊至-2 次月经结束之间任何一天完成以下检查即可。

(1) 患者就诊，研究医生进行知情同意告知，如患者同意参加本试验，则签署知情同意书；

(2) 分配筛选号，根据受试者所在研究中心的筛选顺序分配；

(3) 人口学资料：出生日期，籍贯，民族，吸烟及饮酒史，是否生育，对于已生育女性，收集首次生育年龄及育有子女个数；

(4) 月经情况：收集首次月经来潮年龄，绝经年龄（对于已绝经女性），月经状况（月经量、颜色、是否有血块）及末次月经结束日期；

(5) 药物/食物的过敏史，乳腺疾病的家族史；

(6) 乳腺增生病西医、中医诊断，既往治疗情况：如为首次就诊，则需根据方案中规定的西医和中医诊断标准，明确诊断；如乳腺增生病既往已确诊，则收集确诊日期和既往治疗情况，并根据方案中规定的西医、中医诊断标准，再次复核诊断；

(7) 既往病史及治疗史：包括既往影响重要器官功能的疾病信息，包括疾病名称、确诊时间、治疗方法、痊愈或转归时间；

(8) 现伴随疾病和伴随治疗：记录受试者筛选时仍患有的疾病信息，包括疾病名称、确诊时间，目前治疗方法（包括药物治疗和非药物治疗）；

(9) 乳腺疼痛评分：采用数字评定量表法（Numerical Rating Scale, NRS）评分法，由受试者回顾 1 个月内疼痛时的乳腺疼痛程度，并在医生指导下记录；

(10) 乳腺检查：乳腺触痛情况，靶肿块的象限范围、大小和质地，并记录于原始

病历和中医症状量表中；

(11) 测量身高，体重；

(12) 生命体征检查：腋下体温，坐位心率及血压；

(13) 乳腺 B 超检查：于 B 超下根据触诊靶肿块提示的区域，测量腺体最大厚度；记录异常情况（结节、结节样改变、导管扩张）：如 B 超下存在结节，则额外收集结节的数目、最大结节大小；进行 BI-RADS 分级评估；

(14) 乳腺钼靶 X 射线检查：大于等于 40 岁受试者，及小于 40 岁受试者经研究医生判断该受试者乳腺肿块有恶性可能者，需进行钼靶 X 射线检查。如受试者近 1 年内进行过该项检查，需提供检查报告，本次筛选可接收既往检查结果，不再重复检查；

(15) 12 导联心电图检查；

(16) 实验室检查：① 血妊娠试验；② 肝功能及肾功能检查：ALT、AST、TBIL、ALP、GGT、Cr、BUN；③ 血常规检查：白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板、中性粒细胞计数、嗜酸性粒细胞计数、嗜碱性粒细胞计数、淋巴细胞计数；④ 尿常规及尿沉渣镜检：尿蛋白、尿葡萄糖、酮体、白细胞、红细胞、酸碱度；⑤ 便常规及便潜血检查；

(17) 核对入选标准和排除标准；

(18) 筛选合格者，发放导入期药物和受试者日记卡。日记卡包括服药记录、NRS 日记卡（疼痛自评表）、不良事件记录卡等。

7.2 导入期（-2 次月经结束至-1 次月经结束）

第-2 次月经结束后 3±2 天，至第-1 次月经结束后 3±2 天，为导入期。导入期内，受试者按方案要求服用试验药物，并停止服用试验药物外的其他治疗/缓解乳腺增生病状、体征的药物，详见方案 6.6 部分。

访视 2

访视 2 为第-1 次月经结束后 3±2 天，即导入期结束，受试者需来院进行访视 2，并进行如下检查和评价：

(1) 回收导入期剩余药物和受试者日记卡，包括服药记录、NRS 日记卡、不良事件记录卡；

(2) 收集月经状况（月经量、颜色、是否有血块）及末次月经结束日期；

(3) 体重测量；

(4) 生命体征检查：腋下体温，坐位心率及血压；

(5) 乳腺疼痛自评：从回收的 NRS 日记卡中，收集导入期内受试者乳腺疼痛累及

天内的疼痛平均值；

(6) 乳腺检查：乳腺触痛情况，靶肿块的象限范围、大小和质地，并记录于原始病历和中医症状量表中；

(7) 乳腺 B 超检查：于 B 超下根据触诊靶肿块提示的区域，测量腺体最大厚度；记录异常情况（结节、结节样改变、导管扩张）：如 B 超下存在结节，则额外收集结节的数目、最大结节大小；

(8) 中医证候评分：其中涉及乳腺疼痛（结合 NRS 日记卡信息、乳腺检查触痛情况和问诊进行收集）、触诊肿块评价（乳腺检查收集并记录）的信息，尽量使用已有的检查数据，不再重复评价；

(9) 实验室安全性检查：① 肝功能及肾功能检查；② 血常规检查；③ 尿常规及尿沉渣镜检；④ 便常规及便潜血检查；⑤ 性激素 6 项检查（雌二醇、孕酮、黄体生成素、促卵泡成熟素、催乳素、睾酮）；

(10) 收集不良事件信息；

(11) 收集伴随治疗信息；

(12) 复核入选标准（7）和排除标准（6~9）；

(13) 合格者进行随机，分配受试者编号；

(14) 发放治疗期试验药物及受试者日记卡。

7.3 治疗期（3 个月经周期）

导入期结束，首次治疗期用药，即进入治疗期，为期 3 个月经周期。每个月经周期结束后 3 ± 2 天，受试者来院随访，进行相应的疗效和安全性检查，访视点安排如下：

访视 3：治疗期用药后第 1 次月经结束后 3 ± 2 天；

访视 4：治疗期用药后第 2 次月经结束后 3 ± 2 天；

访视 5：治疗期用药后第 3 次月经结束后 3 ± 2 天。

疗效和安全性检查包括：

(1) 回收访视间隔的治疗期剩余药物和受试者日记卡；

(2) 收集访视间隔的月经状况（月经量、颜色、是否有血块）及末次月经结束日期；

(3) 体重测量；

(4) 生命体征检查：腋下体温，坐位心率及血压；

(5) 乳腺疼痛自评：从回收的 NRS 日记卡中，收集访视间隔内受试者乳腺疼痛情况；

(6) 乳腺检查：乳腺触痛情况，靶肿块的象限范围、大小和质地，并记录于原始病历和中医症状量表中；

(7) 中医证候评分：内容同访视 2；

(8) 心电图检查：仅访视 3、访视 5 进行；

(9) 实验室安全性检查：内容同访视 2，仅访视 3、访视 5 进行；其中性激素检查，仅访视 5 进行；额外于访视 5 进行女性血妊娠检查。

(10) 乳腺 B 超检查：内容同访视 1，仅访视 5 进行；

(11) 收集不良事件信息；

(12) 收集伴随治疗信息；

(13) 发放试验药物及受试者日记卡：内容同访视 2；其中访视 5 不再发放试验药物，仅发放受试者日记卡。

7.4 随访期（1 个月经周期）

访视 6：治疗期用药后第 4 次月经结束后 3±2 天。

随访期内患者不再服用试验药物，于首次治疗期用药后，第 4 次月经结束后 3±2 天来院随访，完成如下检查和评价：

(1) 回收随访期受试者日记卡；

(2) 收集随访期月经状况（月经量、颜色、是否有血块）及末次月经结束日期；

(3) 乳腺疼痛自评：从回收的 NRS 日记卡中，收集随访期内受试者乳腺疼痛情况；

(4) 乳腺检查：乳腺触痛情况，靶肿块的象限范围、大小和质地，并记录于原始病历和中医症状量表中；

(5) 中医证候评分：内容同访视 2；

(6) 收集不良事件信息；

(7) 收集伴随治疗信息。

如受试者于访视 5 检查中出现有临床意义的异常，研究者可根据异常的严重程度，安排受试者住院治疗、提前来院随访或于访视 6 来院随访。如受试者不愿来院随访，研究者应尽可能多次联系受试者，并记录联系的方式、过程及内容。

在访视 1~访视 6 的乳腺检查和中医证候评分，尽量由同一位研究者进行检查和评估，以减少操作过程的偏倚。

7.5 受试者提前退出

如果受试者在试验中提前退出，出于对受试者安全考虑，研究者应尽量在受试者退出时，安排完成访视 5 内容。记录受试者退出原因、退出日期。对因不良事件而退出者，

应随访至不良事件痊愈、好转、稳定、恢复至基线水平或失访，详细记录不良事件及随访过程。

8. 试验评价指标

8.1 疗效评价指标

对于乳腺疼痛评分，考虑访视 2~6 均为受试者月经结束后 3 ± 2 天，来院随访时乳腺疼痛程度可能有所缓解，无法准确评估患者治疗和疼痛过程，故采用 NRS 评分^[8]由受试者每日进行自评，作为疼痛的主要评价指标，同时结合来院随访时的触痛评分，进行多方面评价。

在《乳腺增生病疗效评价标准》中，对结节/肿块的大小、质地评价多通过医生触诊，进行经验性评价。在本试验中，将结合乳腺彩色 B 超，对腺体厚度、结节的数目、最大结节大小^[9]等指标^[10]进行辅助评价。

8.1.1 NRS 疼痛评价

NRS 量表是一条由 11 个点组成的线段，分别标有“0”至“10”的刻度，由患者根据每天最疼的程度自行评分，评分取整数。进入导入期后，受试者每日自评，记录当天疼痛最严重程度（最大值），直至访视 6 结束。每次访视导出受试者 NRS 评分日记卡，研究者确认受试者录入 NRS 评分情况，数据管理时计算访视间隔的疼痛均值及疼痛累及天内的 NRS 平均分。以其导入期内 NRS 均值（访视间隔及疼痛累及天内）作为基线。评分标准如下：

- 0 分：无疼痛感觉；
- 1-3 分：轻度疼痛、烦扰，几乎不影响日常生活及活动；
- 4-6 分：中度疼痛，显著影响日常生活及活动（工作不能集中精神、影响食欲或睡眠质量等）；
- 7-10 分：重度疼痛，以致不能进行日常生活及活动（无法上班，很难进食或入睡）。



8.1.2 疼痛累及天数

进入导入期开始收集，访视间隔内的累及乳腺疼痛天数。从 NRS 日记卡中获取，以导入期内疼痛天数作为基线。

8.1.3 疼痛 AUC（疼痛-时间曲线下面积）

进入导入期开始收集，访视间隔内的疼痛-时间曲线下面积，横坐标为访视天，纵

坐标为当天的 NRS 值,通过梯形面积法计算访视间隔的疼痛-时间曲线下面积。从 NRS 日记卡中获取,以导入期内疼痛 AUC 作为基线。

8.1.4 触痛程度评价

每次访视时(V1~V6),由医生进行乳腺检查,并依据中医证候量表相应条目进行评价。以导入期末(V2)触痛评分作为基线,在中医证候主、次症评分时进行评价。

8.1.5 肿块触诊评价

每次访视时(V1~V6),由医生进行乳腺检查,结合中医证候量表评估靶肿块条目进行评价,包括象限范围、大小和质地,以导入期末(V2)触诊结果作为基线,在中医证候主、次症评分时进行评价。

8.1.6 乳腺彩色 B 超评价

V1、V2、V5 进行。于 B 超下根据触诊靶肿块提示的区域,测量腺体最大厚度;记录异常情况(结节、结节样改变、导管扩张);如 B 超下存在结节,则额外收集结节的数目、最大结节大小。如导管扩张,则收集导管最大内径。以 V2 检查结果作为基线。

8.1.7 中医证候评价

采用中医证候评价量表(见附件 3),研究者于 V2~V6 进行评价,以 V2 评价结果作为基线。其中涉及乳腺疼痛(结合 NRS 日记卡信息、乳腺检查触痛情况和问诊进行收集)、触诊肿块评价(乳腺检查收集并记录)的信息,尽量使用已有的检查数据,不再重复评价;其他次症和舌脉由研究者结合四诊评价并记录。收集并计算中医证候总分及各单项(乳房疼痛、乳房肿块、胸闷胁胀、善郁易怒、失眠多梦、心烦口苦)分值。

根据《中药新药临床研究指导原则》,制定中医证候疗效评价标准,通过证候积分总分计算减分率,以判断临床证候疗效,标准为:

- (1) 治愈:证候积分减少 $\geq 90\%$
- (2) 显效:证候积分减少 $\geq 70\%$,小于 90%
- (3) 有效:证候积分减少 $\geq 30\%$,小于 70%
- (4) 无效:证候积分减少 $< 30\%$ 。

注:计算公式为: $[(\text{治疗前证候积分} - \text{治疗后证候积分}) \div \text{治疗前证候积分}] \times 100\%$ 。

8.2 安全性评价指标

- (1) 不良事件/不良反应发生情况;
- (2) 实验室检查:进行的肝、肾功能、血常规、尿常规、便常规、性激素检测;
- (3) 生命体征检查;
- (4) 心电图检查;

(5) 月经状况（月经周期、经期、月经量、颜色、是否有血块）；

(6) BI-RADS 分级评估。

9. 不良事件与严重不良事件

9.1 不良事件定义

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。受试者在试验筛选期已有的症状/体征在进入试验后无加重则不作为不良事件报告。但试验期间一旦恶化，则应作为不良事件予以记录。不良事件包括但不限于以下几种：

- (1) 有临床意义的异常实验室检查结果；
- (2) 有临床意义的症状和体征；
- (3) 临床诊断为疾病；
- (4) 过敏。

9.2 不良事件严重程度判定标准

试验过程中发生的所有不良事件均依据 NCI CTCAE 5.0 进行严重程度判定。

- (1) 1 级为轻度：无症状或轻度症状；仅临床或诊断发现；无需治疗；
- (2) 2 级为中度：需较小的、局部或非侵入性治疗；年龄相当的工具性日常生活活动受限（工具性日常活动指做饭、购物、使用电话、理财等）；
- (3) 3 级为重度：严重或具有重要医学意义，但不会立即危及生命；需住院治疗或延长住院时间；致残；自理性日常生活活动受限（自理性日常生活活动指洗澡、穿脱衣、吃饭、盥洗、服药等，并未卧床不起）；
- (4) 4 级：危及生命，需要紧急治疗；
- (5) 5 级：与 AE 相关的死亡。

9.3 不良事件与试验药物关系的判断标准

不良事件与试验药物相关性的分析需综合考虑以下因素：

- A. 开始用药的时间和不良事件出现的时间有无先后或因果关系；
- B. 不良事件是否符合该类药物已知的不良反应类型；
- C. 不良事件是否可用伴随用药、患者的临床状态或其他治疗来解释；
- D. 停药或减量后，不良事件是否消失或减轻；
- E. 再次服用药物是否会出现同样的反应。

表 2 与药物相关性判断表

	A	B	C	D	E
肯定有关	+	+	-	+	+
很可能有关	+	+	-	+	?
可能有关	+	+	±	±	?
可能无关	+	-	±	±	?
无关	-	-	+	-	-

注：+表示肯定；-表示否定；±表示肯定或否定；?表示情况不明。

9.4 不良事件的随访

随访至不良事件痊愈、好转、稳定、恢复至基线水平、死亡或失访。

9.5 不良事件报告的要求

研究者应对每个不良事件进行评价，以判定其是否符合严重不良事件的标准以及药物的相关性。如果发生了严重不良事件，则应遵照国家法规进行及时报告。

自受试者签署知情同意书并随机开始，至最后一次访视结束止，期间发生的所有的不良事件（严重和非严重）都应记录在原始病历上。无论是书写原始病历，还是填写不良事件报告表，都应使用规范的不良事件和医学术语对不良事件进行报告。

9.6 严重不良事件定义

严重不良事件是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应：致死、危及生命、导致住院或延长住院时间、导致限制或永久的人体伤残或器官功能损伤、致癌、致畸、致出生缺陷、以及其他的重要医学事件，如不进行治疗可能出现上述所列情况的。

9.7 妊娠

试验过程中女性志愿者发生妊娠，研究者需在 24 h 内上报天士力医药集团股份有限公司、合同研究组织和伦理委员会。

女性志愿者发生妊娠后，需立即退出试验，并按照研究中心 SOP 进行记录、上报、随访。

妊娠本身不作为 AE 或 SAE，但妊娠过程中出现的任何一种复杂情况或由于医疗原因选择终止妊娠的情况将按照方案的规定，按照“不良事件”或“严重不良事件”记录、上报、随访。如果妊娠的结果符合 SAE 的标准[如自然流产、死产、新生儿死亡或先天性畸形（包括流产胎儿、死产或新生儿死亡）]，研究者应按严重不良事件的报告程序进行报告。

其他作为 SAE 的妊娠结果：“自然流产”包括先兆流产、难免流产、不全流产、完全流产和稽留流产、流产感染。所有在出生一个月内发生的新生儿死亡，不管死因如何，都应作为 SAE 报告。另外，对于任何出生一个月后的婴儿死亡，只要研究者认为该死亡可能与试验药物有关，也应按 SAE 报告。关于避孕措施、育龄女性的定义和避孕要

求详见附件 4。

9.8 严重不良事件报告的要求

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。

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。

10. 风险管理和风险评估

10.1 疾病风险

乳腺增生病的主要风险为向乳腺癌变的风险。本试验纳入的受试者为乳腺彩色 B 超结果显示为 BI-RADS 分级 $\leq 2-3$ 级的患者，且大于等于 40 岁受试者^[1]，及小于 40 岁受试者经研究医生判断该受试者乳腺肿块有恶性可能者，均于筛选期进行钼靶 X 射线检查，以保证入组患者的安全性。另外，于访视 5，即试验药物治疗结束时，再次进行乳腺彩色 B 超检查，以确认受试者无乳腺癌风险。

10.2 试验药物风险

根据已有的临床前毒理学研究数据，以及选用香橘乳癖宁胶囊部分药物进行组方的临床研究报道，试验药物可能的主要风险为影响体重、肝功能异常、血清睾酮水平异常。方案中已对受试者体重变化，肝功能、性激素水平进行密集监测，以保证及时发现受试者风险，必要时进行医疗干预。肝功能异常及肝损伤的管理见附件 5。

11. 数据管理

数据管理的目的是确保数据的可靠、完整和准确。其目标是获得高质量的真实数据，用于统计分析。本研究将采用电子化数据管理，以下列出数据管理主要流程，其他详见数据管理计划。数据管理计划作为数据管理的指导性文件由数据管理员撰写，申办者批准，数据管理工作将根据数据管理计划定义的时间、内容及方法进行。

本试验不进行中期分析，对于缺失数据的处理方法于数据管理计划中进行规定。

11.1 数据收集

通过电子化数据采集（Electronic Data Capture, EDC）系统进行数据收集，数据来源为受试者日记卡，实验室检查值，B 超及心电图检查，以及记录于研究病历的病史、治疗史、体格检查、生命体征检查、中医证候量表评分等数据。

受试者日记卡中收集的数据采用电子日记卡记录（若受试者存在电子日记卡使用障碍，可使用纸质日记卡）；受试者每天服药情况、受试者的月经开始及结束日期、基于 10 级 NRS 量表的乳腺疼痛周平均评分、服用的其他药物、身体有无其他不适。

11.2 数据的管理和质量控制

本次试验采用电子化数据管理，使用 DAS for EDC（V6.0 或以上版本）。以下列出数据管理主要流程，其他详见数据管理计划（DMP）。

DMP 作为数据管理的指导性文件由数据管理员（DM）撰写，申办方批准，数据管理工作将根据 DMP 定义的时间、内容及方法进行。

1. EDC 数据管理

（1）电子病例报告表：数据管理员根据试验方案设计构建，并根据逻辑核查计划（DVP）设置逻辑核查规则，通过测试并获申办方审批通过后发布使用。

（2）数据录入：eCRF 数据来源于原始记录，由经授权的人员根据 eCRF 填写说明，将受试者访视数据及时录入 EDC。

（3）原始数据核查（Source Data Verification, SDV）：监查员进行原始数据与 eCRF 数据的一致性核对，并进行逻辑核查，有问题可发疑问。

（4）数据疑问和解答：疑问来源于 EDC 逻辑核查的系统疑问，数据管理员等人工疑问，研究者需及时解答疑问。数据管理员和监查员进行疑问批复，必要时可再次发出疑问，直至数据“清洁”。

（5）研究者签名：数据录入完成并经 SDV 后，研究者进行电子签名审核确认。签名后的如有数据修订，需重新签名。

（6）数据库锁定：由主要研究者、申办者、统计分析人员和数据管理人员共同签署数据库锁定记录后，数据管理员进行数据库锁定。

（7）数据库提交：数据管理员向统计人员提交数据库。

（8）eCRF 存档：每个受试者的 eCRF 生成 PDF 电子文档保存。

（9）数据管理报告：根据数据管理计划，数据员撰写数据管理报告。

（10）EDC 关闭：统计分析完成后，数据管理员关闭数据库。

2. 医学编码

不良事件采用 MedDRA (22.0 或以上版本) 字典进行编码, 合并用药采用 WHO ATC 进行分类。

12. 统计分析

12.1 分析数据集

全分析集 (Full Analysis Set, FAS): 所有经随机化入组, 至少使用一次研究药物的病例集合。

符合方案数据集 (Per Protocol Set, PPS): 是由充分依从于试验方案的受试者所产生的数据集, 依从性包括所接受的治疗、终点指标测量的可获得性以及试验方案没有重大违背。

安全性数据集 (Safety Analysis Set, SS): 至少接受一次治疗的受试者集合。不良反应的发生率以 SS 的病例数作为分母。

12.2 统计方法

(1) 病例入组分析

- 列出总体和各中心入选及完成病例数, 确定三个分析数据集 (FAS, PPS, SS)。
- 数据集归类详细列表。

(2) 人口学资料及基线分析

描述性统计人口学资料及其他基线特征值:

- 连续变量计算其例数、均值、标准差、四分位数、最小值和最大值。
- 计数和等级资料计算频数及构成比。
- 推断性统计结果 (P 值) 作为描述性结果列出。

(3) 用药依从性和合并用药分析

- 计算用药依从性在 80%-120%范围内的受试者百分比, 采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法比较组间差别。
- 用药暴露量, 采用方差分析比较组间差别。
- 计算有合并用药的受试者百分比, 采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法比较组间差别。
- 合并用药分类分析, 采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法比较组间差别。

(4) 疗效分析

- 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。

- 疼痛累及天数，采用方差分析比较组间差别。
- 疼痛 AUC（疼痛-时间曲线下面积），采用方差分析比较组间差别。
- 中医证候疗效评价计算各组痊愈、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 χ^2 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 χ^2 法比较组间差别。
- 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。
- 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。
- 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。
- 中医证候单项指标消失率，采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法比较组间差别。

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。

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。

（5）安全性分析

- 安全性分析将采用安全性分析集进行。
- 不良事件根据 ICH 国际医学用语词典（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）编码。
- 描述治疗期间的不良事件/反应、严重不良事件/反应、导致退出的不良事件/反应的发生例数和例次，计算发生率。组间不良事件发生率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。
- 列出治疗期间的不良事件/反应、严重不良事件/反应、导致退出的不良事件/反应的系统器官分类（System Organ Class, SOC）及首选语发生的例数和例次，计算发生率。
- 各种不良事件/反应、严重不良事件/反应、导致退出的不良事件/反应的病例的详细列表。
- 实验室指标、心电图在试验后“正常转异常”或“异常加剧”的例数和转异率。
- 列出实验室指标、心电图、体检异常病例和临床解释。
- BI-RADS 分级评估受试者各等级所占百分比。

12.3 统计软件

- 采用 SAS 软件（9.4 或以上版本）分析。
- 所有的统计检验均采用双侧检验，P 值小于或等于 0.05 将被认为所检验的差别有统计学意义。
- 详细的统计方法将在统计分析计划中提供。

12.4 期中分析

- 本研究不进行期中分析

13. 伦理规范及知情同意

13.1 伦理委员会审评试验方案

伦理委员会和知情同意书是保障受试者权益的主要组织机构和措施。临床试验方案由临床试验组长单位、各临床试验参加单位与申办者共同商定，申报伦理委员会审批后实施。若本方案在临床试验实施过程中进行了修订，需再次申报伦理委员会批准后实施。如发现涉及试验用药的重要信息更新，则必须将知情同意书作书面修改，申报伦理委员会批准。

13.2 受试者的医疗和保护

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。

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。

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。

13.3 受试者隐私的保护

只有参与临床试验的研究人员和监查员才可能接触到受试者的个人医疗记录，他们将签署《研究者声明》或《保密承诺》。药品监督管理部门有权检查临床试验记录。数据处理时将采用“数据匿名”的方式，省略可识别受试者个体身份的信息。

13.4 知情同意的过程

筛选合适的志愿者，研究者必须说明有关临床试验的详细情况，包括试验目的、试验程序、可能的受益和风险、受试者的权利和义务等，使受试者充分理解并有充分的时间考虑、所提问题均得到满意答复后表示同意，并签署《知情同意书》后方可开始临床

试验。每一位患者签署知情同意书时医生要将自己的联系电话留给患者或家属，以便患者在出现病情变化时能够随时找到医生。

14. 质量控制和保证

14.1 方案的违背与偏离

研究方案中规定的所有要求，必须严格执行。任何有意或无意偏离或违反研究方案和 GCP 原则的行为，均视为方案违背。监查员在监查过程中，如果发现偏离方案，应由研究者或监查员填写偏离方案记录，详细记录发现的时间、事件发生的时间及过程、原因及相应的处理措施，由研究者签字，并根据研究中心相关规定通报伦理委员会及申办者。在数据统计和总结报告中，研究者与申办者一起对发生的方案偏离或违背对最终数据和结论的影响进行分析、评估和报告。

方案违背可分为严重方案违背和轻微方案违背。严重方案违背的判断原则是：（1）影响受试者安全与权益；（2）影响受试者继续参加试验的意愿；（3）显著影响数据的质量与完整性及准确性。不满足以上标准的情况，为轻微方案违背。

当发生重大方案违背时，应进行评估。必要时，申办者可以提前终止本研究。

14.2 研究者的培训

研究者资格：参加临床试验的研究者必须经过资格审查、具备进行临床试验的专业背景及能力。

临床试验开始前应对参加临床试验的人员进行统一培训，使研究者对于临床试验方案的理解和认识基本一致，各中心应有详细的培训记录。

各中心应相对固定研究人员，尽量避免在临床试验执行过程中更换，对参加临床试验的人员进行严格统一培训，要求熟练掌握临床试验的研究方案及流程。

14.3 试验数据的核对

研究者应对显著性偏离或在可接受范围以外的数据须加以核实，对于异常的检查结果，研究者应及时判断是否有临床意义并记录，如属不良事件，则应记录不良事件。各检测项目必须注明所采用的计量单位。

临床试验中所有观察结果和发现均应加以核实，以确保数据的可靠性，确保临床试验中各项结论均来源于原始数据。

14.4 实验室质控的要求

试验开始前，应确保实验室建立有标准操作规程和质量控制程序，所有检查结果可溯源，检测仪器经过校准，处于运行的状态。

14.5 质量监查

临床监查员应根据监查计划，定期对各研究中心现场监查，核对原始资料，并就工作中的具体问题定期召开会议，及时以监查报告的方式反馈信息，确保数据质量。

14.6 控制病例脱落

针对可能发生的脱落，积极采取措施，控制病例脱落率在 20%以内。受试者当前访视结束时，由研究者进行健康宣教，预约下次访视时间，定期进行访视。

14.7 质量保证

申办者负责了解和审查临床试验的实施是否符合标准操作规程，并且评估遵守临床试验管理规范及相关法规的情况。国家药品监督管理部门也可能在试验进行中或试验结束后对临床试验进行视察，如研究者收到此类通知应及时通知申办者。

15. 方案修订

任何研究方案相关的修订均由申办者和临床研究机构双方协商确定，均获得伦理委员会批准或完成备案后生效。所有方案的修订都必须记录在方案修正表中，方案修正表中需列出本次修订较前一版本不同之处。在临床试验的操作过程中，如果发现研究方案设计对受试者的安全性构成危害，应尽快通知申办者和伦理委员会，方案修订可先行生效，再补行伦理批准或备案程序。

16. 资料的保存

为保证国家食品药品监督管理局和申办者对临床研究的评价与监督，研究者应同意保存所有研究资料，包括对受试者住院的原始记录、知情同意书、病例报告表、药品分发的详细记录等。研究者应保存资料至本次临床试验结束后 5 年或试验药物上市后（以最长者为准）。本临床研究的所有资料，所有权属于天士力医药集团股份有限公司，除各级食品药品监督管理局要求外，未经申办者书面同意，研究者不得提供给第三者。

17. 出版政策

本研究产生的所有数据均为申办者的保密信息。申办者有权公布研究结果。关于申办者与研究者出版政策方面的信息将在临床试验协议中描述。所有有关本次试验的信息（不仅仅限于以下文件：方案、研究者手册）都必须严格保密。研究者必须认识到由这次试验所得出的科学或医学信息可能对申办者具有商业价值。研究者应该对与本试验相关的信息和数据予以保密，若要公开发表与本次试验有关的信息或从试验中所得出的结论，需提前与申办者协商并征得申办者书面同意。为了保护自身权益，申办者可以要求研究者在本试验产品获得上市批准前不发表有关试验的信息。申办者有权发表或出版与

本试验相关的信息或数据，或将之呈报给药品管理部门。申办者如需在发表、出版或广告内容中出现研究者的姓名，则应征得研究者的同意。

18. 参考文献

- [1]陈红风.中医外科学[M].北京：中国中医药出版社,2016:111-112.
- [2]中华中医外科学会乳腺病专业委员会.乳腺增生病诊断标准.2002 年.
- [3] Mark Pearlman, Jennifer Griffin, Monique Swain,et al. Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders[J].OBSTETRICS@GYNECOLOGY,2016,127(6):e141-e156.
- [4]香橘乳癖宁胶囊研究者手册.
- [5]国家食品药品监督管理总局，中药临床研究一般原则，2015.
- [6]中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学组．乳腺增生症诊治专家共识[J].中国实用外科杂志,2016,36(7):759-76.
- [7]国家中医药管理局．中医病证诊断疗效标准.1994.
- [8]John T.Farrar, James P.Yong Jr, Linda LaMoreaux, *et al.* Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale[J].Pain,2001,94:149-158.
- [9]中华医学会超声医学分会．乳腺超声检查和诊断共识[J].中华放射学杂志,2014,48(9):718-722.
- [10]Leong LC, Sim LS, See YS, *et al.* A prospective study to compare the diagnostic performance of breast elastography versus conventional breast ultrasound[J].ClinRadiol,2010,65(11):887-889.
- [11]中国抗癌协会乳腺癌专业委员会．中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范.2017年.

19. 附件

附件 1 乳腺影像报告和数据系统（BI-RADS）分级

乳腺影像报告和数据系统（Breast imaging reporting and data system, BI-RADS）是美国放射协会制定的乳腺疾病分级系统，可用于评估乳腺疾病的风险程度。

本试验 BI-RADS 分级标准来源于美国放射学会的 BI-RADS 第 5 版(2013 年)内容。

分类	策略	与癌的相关性
0 级：无法判断——信息不完整，需进一步影像学评估	进行进一步的影像学评估	无法判断
1 级：阴性	常规筛查	恶性的可能性为 0%
2 级：良性	常规筛查	恶性的可能性为 0%
3 级：很可能为良性	短期随访（6 个月内）或继续监测	恶性的可能性大于 0%，小于等于 2%
4 级：可疑的 4A：低度可疑为恶性 4B：中度可疑为恶性 4C：高度可疑为恶性	组织活检	恶性的可能性大于 2%，小于等于 10% 恶性的可能性大于 10%，小于等于 50% 恶性的可能性大于 50%，小于 95%
5 级：强烈提示为恶性	组织活检	恶性的可能性大于等于 95%
6 级：活检证实为恶性	手术切除（有手术指征时）	NA

附件 2 临床试验药物标签

详细信息见附件文件夹。

附件 3 中医证候评分标准（肝郁痰凝证）

参照“中华全国中医外科学会乳腺病专题组制定的疗效评价标准”、“2002 年中国中医药外科学会乳腺病专业委员会讨论修订的[乳腺增生病诊断、辨证及疗效评价标准]”和“1994 年国家中医药管理局发布的《中医病证诊断疗效标准》”。

积分标准见下图 中医证候评价标准：

主症		0	2	4	6
乳房疼痛	自发疼痛程度	无疼痛	以经前为主，呈阵发性，不注意无感觉	呈持续性，尚可忍受，略影响生活	呈持续性，不能忍受，放射至腋下、肩背部、影响生活
	疼痛持续时间	0-2 天	3-7 天	8-14 天	>14 天
	触压痛	无触痛	重压有触痛	轻压有触痛，触痛不明显	轻压有触痛，触痛明显
乳房肿块	靶肿块质地	无肿块	质软，较正常腺体略硬	质韧如鼻尖	质硬如额
	肿块分布范围（双侧乳房合计）	无肿块	于 1-2 个象限内	于 3-5 个象限内	于 6-8 个象限内
	靶肿块大小（最长径）	无肿块	≤2.0cm	2.1cm-4.0cm	>4.0cm
次症		0	1	2	3
胸闷胁胀		无	较轻，偶发	感到不适，频发	严重不适，持续
善郁易怒		无	偶有发作	时有发作	常有发作，难以自止
失眠多梦		无	偶又入睡困难或睡而易醒	入睡较难，睡而易醒较难再睡，可见多梦	入睡难，睡而易醒不能再睡，甚至彻夜失眠，常见多梦
心烦口苦		无	偶有，轻微	较重，不影响生活	严重，影响生活
舌象		<input type="checkbox"/> 舌质淡红 <input type="checkbox"/> 舌淡红 <input type="checkbox"/> 其他_____			
		<input type="checkbox"/> 苔薄黄 <input type="checkbox"/> 苔白 <input type="checkbox"/> 其他_____			
脉象		<input type="checkbox"/> 脉弦滑 <input type="checkbox"/> 脉沉细 <input type="checkbox"/> 其他_____			

注：舌、脉象不记分。

筛选期确定**固定观察侧**。若筛选期进行乳房触诊检查时，仅一侧有肿块，则此侧为本量表的固定观察侧；若两侧乳房均有靶肿块时，则两侧乳房以研究医师判断**较严重**一侧为固定观察侧。

附件 4 避孕措施、育龄女性的定义和避孕要求

(1) 育龄女性的定义和女性受试者（和她们的男性伴侣）的避孕要求

年龄> 54 岁且以前出现月经停止≥12 个月的女性或接受过子宫切除术或双侧卵巢切除术或患有医学证实的卵巢衰竭的任何年龄段女性视为非育龄女性。

将未接受过子宫切除术和双侧卵巢切除术且无医学证实的卵巢衰竭的年龄≤54 岁的女性（包括患有任何持续时间闭经的女性）视为育龄女性。

(2) 避孕要求

在入组前，育龄女性受试者在筛选检查时，血妊娠试验必须为阴性。

整个试验期间，受试者还必须同意以下操作之一：

- 完全禁欲。不允许采用定期禁欲法（如日历法、排卵期法、症状-体温法、排卵后法）。
- 正确使用以下列出的避孕方法之一：
 - 每年失效率<1%的宫内节育器
 - 女性阻隔法：具有杀精剂的宫颈帽或子宫帽
 - 输卵管绝育术

研究结束 1 个月后受试者除可采取以上避孕措施外，还可采取以下避孕措施：

- 含激素类避孕药
- 左旋炔诺孕酮埋植剂
- 注射孕酮
- 口服避孕药（联合用药或单独服用孕酮）
- 阴道避孕环
- 透皮避孕贴片

(3) 在怀孕的情况下应当遵循的程序

如果受试者在研究期间的任何时间怀孕，那么受试者将按照方案要求立即通知研究者。

附件 5 肝功能异常及肝损伤的管理

根据《中药新药临床研究一般原则》、《中药肝损伤临床评价指导原则(征求意见稿)》及《中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则》，制订肝损伤及肝功能异常的管理方法：

(1) 肝损伤及肝功能异常的判定

肝脏生化学检查异常区分为两种情况，一种是“肝脏生化学检查异常”，另一种是“肝损伤”。其标准分别为：

“肝脏生化学检查异常”(简称肝功能异常)是指 AST 或 ALP 或 TBil 中某一项单项指标升高 $\geq 2 \times \text{ULN}$ ，或 ALT、AST、ALP 和 TBil 的升高介于 $1 \sim 2 \times \text{ULN}$ 之间。

“肝损伤”是指在缺乏组织学检查的情况下，ALT 或结合胆红素 $\geq 2 \times \text{ULN}$ ，或 AST、ALP 和 TBil 三者均升高，且其中之一 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 。如果已达到肝损伤标准，应进行 INR 检测。

(2) 肝损伤的处理办法

a) 密切观察

一旦出现肝损伤，应进行严密观察，持续监测 ALT、AST 及 TBil，每周检查 1~2 次，如无变化或停药后症状消失，检查频率可减为每周 1 次或更少；酌情进行其它检查来评估肝脏功能。

b) 随访

所有可能发生肝损伤的受试者均应随访至所有异常值恢复正常或达到基线水平。

c) 停药

一般来说，如果出现下列情况之一，应停止用药，直至肝损伤完全消除或至基线状态，同时排除受试药物所致 DILI 外的其他原因所致的肝损伤。

(1) ALT 或 AST $> 8 \times \text{ULN}$ ；

(2) ALT 或 AST $> 5 \times \text{ULN}$ ，持续超过 2 周；

(3) ALT 或 AST $> 3 \times \text{ULN}$ 并且 TBil $> 2 \times \text{ULN}$ 或 INR > 1.5 倍；

(4) ALT 或 AST $> 3 \times \text{ULN}$ ，并有严重疲劳、恶心、呕吐、右上腹痛或压痛、发热、皮疹及/或嗜酸性粒细胞增加($> 5\%$)。

临床试验中出现此“停药”情况时，受试者应退出该临床试验、接受治疗和随访等；如果该临床试验采用了盲法，需采取紧急揭盲，并依据药物临床试验质量管理规范，上报临床试验的申办方、伦理委员会。

对于需停药的受试者，不进行再次给药。若肝损伤进一步加重，应及时组织肝脏病专家对受试者进行救治。

d) 病例收集

肝损伤病例的研究病历和病例报告表应收集关于临床症状和体征、实验室异常及任何肝病的潜在原因，最终统计肝损伤的发病例数及发生率。

e) 其他

如果风险因素可控，当前用药风险小于潜在获益时，可以通过调整研究方案、研究者手册和知情同意书，进一步加强受试者保护。如：更加严格地限制受试人群或采取减小剂量、缩短疗程等措施改变给药方案以最小化已知风险。

当肝损伤程度较重和发生频率较高，对受试者健康可能造成严重损害时，建议申办方、临床研究者、伦理委员会等相关机构，可结合新药研制前景和拟定适应症的治疗现状，综合评估其风险与获益。当风险大于潜在获益时应及时中止该临床试验。

附件 6 严重不良事件报告 SOP

附件 7 乳腺彩色 B 超操作方法

附件 8 乳腺触诊操作方法

附件 6-8 详细信息见附件文件夹。