

## 伦理资料递交信

尊敬的上海中医药大学附属曙光医院万华教授：

北京海金格医药科技股份有限公司已开展一项天士力医药集团股份有限公司主办的“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）”。该项临床试验已经得到国家食品药品监督管理总局的批准，批件号为：2016L03756。中心将参加本临床试验，贵中心的伦理委员会负责对该临床试验的伦理审核工作。现呈送如下材料：

1、方案违背报告（中心模板、项目模板）：2份

筛选号 0109 PD 数量：5

筛选号 0110 PD 数量：5

筛选号 0111 PD 数量：2

筛选号 0113 PD 数量：1

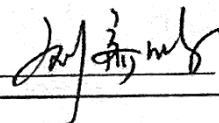
请您转交上述全部材料至贵单位伦理委员会，上述文件及安全性资料如有更新我们将及时递交。

此致

敬礼！

北京海金格医药科技股份有限公司

监查员签名：

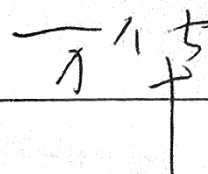


日期：

2020.6.20

我已经收到上述材料，并将递交伦理委员会审核。

主要研究者签名：



日期：

2020.6.22

## 伦理资料递交信

尊敬的上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会：

北京海金格医药科技股份有限公司已开展一项天士力医药集团股份有限公司中办的“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）”。该项临床试验已经得到国家药品监督管理局的批准，批件号为：2016L03756。我单位将参加本临床试验，我单位伦理委员会负责该临床试验的伦理审核工作。现呈送如下材料：

1、方案违背报告（中心模板、项目模板）：2份

筛选号 0109 PD 数量：5

筛选号 0110 PD 数量：5

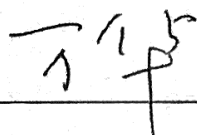
筛选号 0111 PD 数量：2

筛选号 0113 PD 数量：1

此致

敬礼！

主要研究者签名：



日期：

2020.6.22

上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会回执：

我伦理委员会已收到上述材料，对上述文件及安全性资料的更新请及时递交。

伦理委员会将：

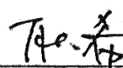
☒ 择时举行会议进行审批，之后会给予书面回复

☐ 进行快速审批，之后给予书面回复

☐ 接受这些资料在本中心进行备案

☐ 其他\_\_\_\_\_

伦理委员会接收者签名：



日期：

2020.6.22

## 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
<b>一、不依从/违反方案的情况</b>			
■ 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  $3 \pm 2$  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

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。

**PD7 处理措施:**

报告本中心伦理委员会

**PD8 处理措施:**

报告本中心伦理委员会

**PD9 处理措施:**

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。

**PD10 处理措施:**

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。

**PD11 处理措施:**

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。

**PD12 处理措施:**

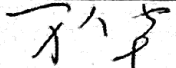
1、报告本中心伦理委员会

2、监查员已提醒研究者后续可选择依从性好的受试者参加研究。

**PD13 处理措施:**

1、报告本中心伦理委员会

2、监查员已提醒研究者后续可选择依从性好的受试者参加研究。

报告人签字		日期	2020.6.22
-------	---	----	-----------

## 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），超出方案规定的窗口 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。	D11	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	/
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。	H1	2	/

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
0111	2020/1/9、 2020/1/11- 2020/1/13、 2020/1/15- 2020/1/22、 2020/1/24- 2020/2/8 2020/2/10- 2020/2/12	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、2020/1/15-2020/1/22、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。	1、报告本中心伦理委员会 2、监查员已提醒研究者后续可选择依从性好的受试者参加研究。	D11	2	该受试者导入失败
0113	2019/12/19、 2019/12/21、 2019/12/22、 2020/1/1	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。	1、报告本中心伦理委员会 2、监查员已提醒研究者后续可选择依从性好的受试者参加研究。	D11	2	该受试者导入失败

➤ 偏离的分类: A 知情同意、B 入排标准、C 脱落/退出标准、D 研究药物、E 禁用药物/非药物治疗、F 安全性报告、G 实验室检查/其他辅助检查/方案操作程序、H 访视窗、I 其他;

➤ 偏离程度: 1. 严重方案偏离, Major PD; 2. 轻度方案偏离, Minor PD; 3. TBD (To be discuss), 待决定。

主要研究者签名: \_\_\_\_\_

日期: \_\_\_\_\_

### 附件3 方案偏离的分类

方案违背可分为严重方案违背（Major PD）和轻微方案违背（Minor PD）。严重方案违背的判断原则是：（1）影响受试者安全与权益；（2）显著影响数据的完整性、准确性及可靠性。不满足以上标准的情况，为轻微方案违背。

方案偏离分类	方案偏离子分类		严重程度
A. 知情同意	1	未获得知情同意，如无知情同意书等相关文档证实有知情同意过程	Major
	2	知情同意书签署时间滞后，如在已经发生过试验任何操作后才获取	Major
	3	获取知情同意的过程不适当，如由非授权的研究人员取得知情同意，研究人员因某些利益原因诱导受试者签署知情等	Major
	4	知情同意版本更新后没有再次获得在研受试者的知情同意或再次获得知情同意的时间严重滞后	Major
	5	知情同意书填写/签署不规范，如签名/日期不全，对提问回答的勾选不是由受试者本人完成，非受试者本人/研究者本人签署，签署不真实签名/日期等	Major
	6	有证据表明获得的知情同意不符合完全告知，充分理解，自主选择的原则	Major
	7	受试者签署的知情同意书丢失	Major
	8	知情同意书副本未提供给受试者	Major
	9	其他	TBD
B. 入排标准	未满足入选标准而入组		
	1	违反入选标准 1：18 至 50 周岁（含边界值）女性患者	Major
	2	违反入选标准 2：符合西医乳腺增生病诊断标准，且病程超过 3 个月者	Major
	3	违反入选标准 3：符合中医肝郁痰凝证辨证标准	Major
	4	违反入选标准 4：有基本规律的月经周期（21-35 天）与经期（3-7 天）	Major
	5	违反入选标准 5：乳腺彩超 BI-RADS 分级 2-3 级	Major
	6	违反入选标准 6：筛选期 NRS 评分 $\geq 4$ 分	Major
	7	违反入选标准 7：导入期疼痛累及天内 NRS 平均分 $\geq 4$ 分且触诊仍有靶肿块存在	Major

方案偏离分类	方案偏离子分类		严重程度
	8	违反入选标准 8：经知情同意，志愿参加试验并签署知情同意书	Major
	符合排除标准而入组		
	1	符合排除标准 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	Major
	2	符合排除标准 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	Major
	3	符合排除标准 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	Major
	4	符合排除标准 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	Major
	5	符合排除标准 5：经期超过 7 天者、绝经者、月经周期严重不规律者	Major
	6	符合排除标准 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	Major
	7	符合排除标准 7：处于妊娠期、哺乳期的女性，或近 6 个月内有妊娠计划者	Major
	8	符合排除标准 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）	Major
	9	符合排除标准 9：过敏体质、已知对试验药处方组成成分过敏者	Major
	10	符合排除标准 10：酗酒或药物滥用者	Major
	11	符合排除标准 11：筛选前 3 个月内曾参加过其他临床试验者	Major
	12	符合排除标准 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	Major
C. 脱落/退出标准	1	受试者依从性差，但并未退出研究	TBD
	2	受试者发生无法耐受的不良反应，但并未退出研究	Major
	3	受试者因试验药物疗效不佳导致病情进展，但并未退出研究	TBD

方案偏离分类	方案偏离子分类		严重程度
	4	受试者发生妊娠，但并未退出研究	Major
	5	受试者撤回知情同意，但并未退出研究	Major
	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，但并未退出研究	Major
	7	其他	TBD
D. 研究药物	1	受试者使用了过期的研究药物	Major
	2	导入期和治疗期研究用药错误	Major
	3	研究药物管理不当，如运输、接收、保存、分发、使用、回收不当、或未做记录	Major
	4	不具备相应资格（医师资格证必须在有效期内且经过主要研究者授权）的人员为受试者开试验用药处方	Major
	5	研究治疗有意或意外的销售或给予其他人	Major
	6	发现造成潜在风险（例如，因与其他产品相似或说明不清晰）的包装或标识，并未告知申办方仍继续给药	Major
	7	研究人员未按方案要求处理（返还和/或销毁）试验用药	TBD
	8	未按照方案要求的访视节点发放试验用药	TBD
	9	给非受试者发放或使用试验用药	Major
	10	试验用药处理/保存等记录文件不完整	Major
	11	未按方案要求服用试验药物	TBD
	12	其他	TBD
E. 禁用药物/非药物治疗	1	受试者在试验期间使用了方案规定禁止使用的化学药物、中成药、中药药味、治疗乳腺增生的其他疗法	Major
	2	其他	TBD
F. 安全性报告	1	严重不良事件未按照方案规定的时间报告或未报告给相关方，需医学处理但未进行	Major
	2	对可能不会立即导致死亡、危及生命或导致住院，但需要采取医疗措施来预防上述情况发生的重要医学事件未归类为严重不良事件	Major
	3	研究过程中发生的妊娠未按照方案规定报告	Major
	4	不良事件-未按照要求追踪 AE 结局	TBD
	5	其他	TBD
G. 实验室检查/其他辅助	1	缺失常规安全性检查（实验室检查、生命体征、心电图检查、月经状况、BI-RADS 分级评估等）	TBD

方案偏离分类	方案偏离子分类		严重程度
检查/方案操作程序	2	在筛选期间任何一项的检查项目漏查/缺失，影响入选/排除判断者	TBD
	3	疗效评价指标 NRS 评分未采集	Major/TBD
	4	访视检查（乳腺触诊、乳腺彩色 B 超、中医证候评价）缺失	TBD
	5	其他	TBD
H. 访视窗	1	受试者访视超窗	TBD
	2	其他	TBD
I. 其他	1	其他未归入上述所有分类的，偏离方案要求的情况	TBD
说明	*TBD 严重程度将由海金格 MM 与申办方 MM 商议进一步确定。		
	<u>CRA 收到 MM 反馈后将在 10 个工作日内将严重方案偏离上报本中心伦理，或根据中心伦理要求上报。</u>		