

## 知情同意书•知情告知页

尊敬的女士:

我们将邀请您参加一项“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”。

在您决定是否参加这项研究之前,请尽可能仔细阅读以下内容,它可以帮助您了解该项研究以及为何要进行这项研究,研究的程序和期限,参加本研究后可能给您带来的益处、风险和不适。如果您愿意,您也可以和您的亲属、朋友一起讨论,或者请您的医生给予解释,帮助您做出决定。

### 研究介绍

#### 一、研究背景和研究目的

乳腺增生病的介绍和常规的治疗方法:

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,好发于 25-45 岁的中青年女性,其发病率约占乳房疾病的 75%,是临床上最常见的乳房疾病。其主要病因为雌激素、孕激素比例失调,使乳腺实质增生过度与复旧不全。

乳腺增生病现有的治疗方法包括心理疏导与调节生活习惯、药物治疗、手术治疗:①对于伴随轻至中度疼痛,可进行心理疏导和调节生活习惯;②对于持续存在的乳腺疼痛患者,可进行药物治疗,但药物治疗不能有效缓解乳腺增生病的病理学改变,不能起到根治作用。常规的治疗药物为雌激素受体拮抗剂,例如他莫西芬、托瑞米芬等,但雌激素受体拮抗剂常有一系列的不良反应,如骨质疏松症等;③基于病情,可考虑进行必要的活检及适当的手术切除。

试验药物介绍:

本临床研究的试验药物是香橘乳癖宁胶囊,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。

临床前药效学研究表明,香橘乳癖宁胶囊具有抗大鼠及家兔的乳腺增生的作用;临床前毒理学研究表明,香橘乳癖宁胶囊(40g 生药/kg.d 约为临床用量的 105 倍)可造成一定程度的大鼠体重增加速度减慢。

对照药物:香橘乳癖宁胶囊模拟剂,即安慰剂,指由既无药效、又无毒副作用的中性物质构成的、形似药的制剂。安慰剂一般是由淀粉、糊精等无药理作用的物质构成,其外观、形状、颜色和气味等都和真药几乎相同。

本研究的目的是为了评价香橘乳癖宁胶囊治疗乳腺增生病（肝郁痰凝证）的有效性和安全性，并进行剂量探索。

本研究将在上海中医药大学附属曙光医院（组长单位）等多家研究中心进行，预计共有180名受试者自愿参加，我院将有约30名受试者自愿参加。

本研究已得到国家市场监督管理总局（原国家食品药品监督管理总局）的批准（批件号：2016L03756）。本研究由上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会审议，是遵从中国国家相关法规和赫尔辛基宣言等保护受试者权益的伦理原则的。

## 二、入选标准和排除标准

### 符合以下条件的受试者可以进入本试验：

- （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（乳腺影像报告和数据系统）分级2~3级；
- （6）筛选期NRS（数字评定量表）评分 $\geq 4$ 分；
- （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；
- （8）知情同意，志愿参加试验并签署知情同意书。

### 具有以下任何一项的受试者不能入组本试验：

- （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（谷丙转氨酶）、AST（谷草转氨酶）、ALP（碱性磷酸酶）、TBIL（总胆红素）、GGT（谷氨酰转肽酶）超过正常值上限；血清Cr（肌酐）、BUN（尿素氮）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（长期口服避孕药物者除外）；
- （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。

在同时符合上述 8 条纳入标准, 并且不符合以上 12 条排除标准中任一条的受试者, 可以进入本试验。

### 三、如果参加研究将需要做什么?

1、如果您同意参加本研究, 将按以下步骤进行研究:

本研究过程分为筛选期, 导入期, 治疗期和随访期, 预期试验周期约需 5 个月经周期或 6 个月经周期。整个研究阶段您可在家自行服药, 在发放的日记卡中记录疼痛程度、月经情况及服药情况, 您只需在规定的的时间点来院配合研究医生完成相应的量表及检查。

如果您同意加入本研究, 您将进入筛选期。

#### 筛选期(就诊至-2 次月经结束)

##### 访视 1 (就诊当天)

您将接受以下检查以确定您是否可以参加研究: ①询问您的个人信息(年龄、性别、民族、婚育状况等)、既往病史及治疗史、过敏史、现患疾病及治疗情况、参加临床试验情况、生活习惯(吸烟、饮酒等)、月经情况、乳腺增生病的情况(确诊日期、诊断结果等)、治疗情况; ②测量生命体征(体温、血压、心率)、身高体重, 进行血常规、尿常规、便常规及便潜血、肝功能、肾功能、女性血清妊娠、心电图检查等; ③进行乳腺检查(彩超检查及触诊)、乳腺钼靶检查(如您的年龄 $\geq 40$  岁, 或您的年龄 $< 40$  岁, 但研究医生判断您乳腺肿块有恶性可能, 您均需进行钼靶检查, 如您近 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); ④对您的乳腺疼痛程度进行评分以及给您进行中医诊断。

若您符合入选标准, 且不符合排除标准可进入导入期, 将给您发放试验用药物和受试者日记卡。研究医生将为您讲解试验药物的用法及受试者日记卡的填写方法, 并按照医生的要求停止服用试验药物外的其他治疗/缓解乳腺增生病症状、体征的药物。

#### 导入期(-2 次月经结束至-1 次月经结束)

进入导入期后, 开始服用试验药物, 每次 2 袋铝塑袋药物(8 粒胶囊), 每日 3 次; 并按照要求如实地填写受试者日记卡。

##### 访视 2 (第-1 次月经结束后 1-5 天)

当您经期结束后, 您可于其后的第 1-5 天内来院进行第 2 次访视。您需要进行: ①回收剩余药物、空包装及受试者日记卡; ②询问并记录您的月经情况; ③进行生命体征、性激素检查、肝功能、肾功能, 血常规、尿常规、便常规及便潜血检查, 测量体重; ④进行乳腺检查(彩超检查及触诊); ⑤进行乳腺疼痛评分和中医证候评分。

您检查合格后将会被随机分配到香橘乳癖宁胶囊高剂量组、或香橘乳癖宁胶囊低剂量组、或香橘乳癖宁胶囊安慰剂组(均为 1/3 的概率), 并给您发放试验药物及受试者日记卡, 任何人都不清楚您所被分配的组别。

### 治疗期（3个月经周期）

您进入治疗期后，需继续服用试验药物。给药方法：每次2袋铝塑袋药物（8粒胶囊），每日3次。治疗期共3次访视，分别为：

**访视3：**治疗期用药后第1次月经结束后1-5天；

**访视4：**治疗期用药后第2次月经结束后1-5天；

**访视5：**治疗期用药后第3次月经结束后1-5天。

治疗期的3次访视，请您按照规定的访视时间点来院就诊。您均需进行：①回收剩余药物、空包装及受试者日记卡；②询问并记录您的月经情况；③进行生命体征检查、测量体重；④进行乳腺触诊检查、乳腺疼痛评分及中医证候评分；⑤给您发放试验药物及受试者日记卡（访视5不再发放试验药物）。

除以上的步骤外，访视3额外进行：心电图检查、肝功能、肾功能，血常规、尿常规、便常规及便潜血检查；

访视5额外进行：心电图检查，肝功能、肾功能，血常规、尿常规、便常规及便潜血检查、性激素检查、女性血妊娠检查以及乳腺彩超检查。

### 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1-5天）

您需进行：①回收受试者日记卡；②询问并记录您的月经情况；③进行乳腺触诊检查、乳腺疼痛评分及中医证候量表评分。

#### 2、分组及给予的治疗方案：

导入期为1个月经周期，每次服用导入期试验药物8粒，每日3次，餐后服用。

治疗期为3个月经周期，即访视2开始，至访视5结束。

①香橘乳癖宁胶囊高剂量组：每次服用香橘乳癖宁胶囊8粒，每日3次，餐后服用；

②香橘乳癖宁胶囊低剂量组：每次服用香橘乳癖宁胶囊4粒、香橘乳癖宁胶囊模拟剂4粒，每日3次，餐后服用；

③香橘乳癖宁胶囊模拟剂组：每次服用香橘乳癖宁胶囊模拟剂8粒，每日3次，餐后服用。

#### 3、需要您配合的其他事项：

（1）请您按时到医院就诊；

（2）请您告诉医生试验过程的任何不适，以便医生对症处理；

（3）您必须归还空的研究药物包装盒和所有未使用的研究药物；

（4）您必须及时填写受试者日记卡，记录您的服药及身体不适症状，并在每次去医院随访时带上日记卡，交给医生；

（5）您需要在研究过程中向医生提供有关您的健康资讯，特别是任何有利或不利的改变；

(6) 假使您向其他医生求诊时, 您必须告知他们, 您正在参与本临床试验的研究;

(7) 最重要的是关于本研究的药物及治疗过程您必须遵照医生的指导。在参与试验期间, 不管您接受哪种治疗, 不管您觉得是否与本临床研究药物有关, 希望您告知您发生的所有症状。在参与试验期间请告知我们, 任何服用常规药物的增加和改变。如果您参加本项研究, 请配合用药及相关检查;

(8) 如您需要进行其他治疗, 请事先与您的医生取得联系;

(9) 在试验期间, 您将不能服用具有治疗乳腺增生病作用的其他药物, 您也不能用您的医保卡代替他人购买以下药物。

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、金雀异黄酮类制品; 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。

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。

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; 中药贴敷辅助理疗; 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。

(10) 试验期间, 您必须同意采取一定措施进行避孕。您可采取以下操作之一: ①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); ②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个月后您除可采取以上避孕措施外, 还可采取以下避孕措施: ①含激素类避孕药; ②左旋炔诺孕酮埋植剂; 注射孕酮; ③口服避孕药(联合用药或单独服用孕酮); ④阴道避孕环; ⑤透皮避孕贴片。

#### 四、参加研究的受益

参加本项临床研究, 您的病情可能得到改善。您的参与, 将在乳腺增生病研究等方面做



出贡献, 对于本疾病的治疗及对于此类疾病的其他患者, 具有社会意义。

## 五、参加研究的风险

### 可能的不良反应

在临床前的毒理研究中, 香橘乳癖宁胶囊(40g 生药/kg.d 约为临床用量的 105 倍)所表现的毒性反应是实验动物体重增长减缓。在临床试验中, 香橘乳癖宁胶囊可能的不良反应是影响食欲。

您在研究期间需要按时到医院随访, 做一些理化检查, 采集静脉血液(血常规、血液生化、血液妊娠等), 这些都可能给您造成麻烦或带来不便。如:

血样: 采集血样时可能略有不适。抽血可能引起的副作用包括昏眩、静脉炎症、疼痛、瘀伤, 或者穿刺部位出血。也有很小的感染的可能性。本研究一共需要做 4 次血液生化检查, 4 次血常规检查, 女性 2 次血清妊娠检查, 2 次性激素检查, 共需要采集约 38ml 血样。

心电图(ECG): 皮肤刺激极罕见, 但是在 ECG 过程中可能会出现因使用的电极或者凝胶引起的皮肤刺激。

乳腺彩超: 可能会因使用耦合剂而感到不适, 少数会引起过敏。

乳腺钼靶: 投照过程中, 会有少量辐射, 机器的压迫板会对乳腺适当施加压迫, 您会稍感不适, 但并无大碍。

### 其他可能的不便及风险

任何治疗都可能出现无效的情况, 以及因治疗无效或者因合并其他疾病等原因而导致病情继续发展。这是每个就医患者都将面临的治疗风险, 即使不参加本项临床研究, 治疗风险都将存在。

如果在研究中您出现任何不适, 或病情发生的新的变化, 或任何意外情况, 均应及时通知研究医生, 他/她将对作出判断和医疗处理。医生和天士力医药集团股份有限公司将全力预防和治疗由于本研究可能带来的伤害。天士力医药集团股份有限公司将对与试验相关的损害提供治疗的费用及相应的经济补偿, 这一点已经在我国《药物临床试验质量管理规范》中做出了规定。

## 六、参加研究的费用、补偿和赔偿

参加本研究使用的药物和相关检查(乳腺彩超检查, 乳腺钼靶检查, 血妊娠检查, 心电图检查, 性激素检查, 肝、肾功能, 血、尿、便常规及便潜血检查)均是免费的。研究结束后, 您将获得采血补助和交通补贴费 2400 元(每次访视 400 元, 共 6 次访视)。

如果您发生了与本研究有关的损伤, 经专家委员会认定后, 申办者天士力医药集团股份有限公司将按照国家法律法规承担相应责任, 并对试验相关的损害给予相应的补偿或赔偿。

如果您同时合并其他疾病所需的治疗和检查, 将不在免费的范围之内。

## 七、个人信息是保密的吗?

您参加本项研究的信息均会记录在研究病历/病例报告表中。所有出现在原始医学记录

中的研究结果(包括个人资料、化验单据等)均会在法律的允许范围内完全保密。您的名字不会出现在 CRF 中, 仅仅出现您的姓名拼音缩写和在您参加研究时分配的编号。相关研究总结、文章、公开刊物中, 如有必要, 也只会仅出现您的姓名拼音缩写和编号。

必要时, 药品监督管理部门、伦理委员会或申办方, 按规定可以查阅参加研究的受试者资料。但未经允许, 他们不会将参加研究的受试者资料用到其他的用途或泄露给其他的团体。

## 八、怎样获得更多的信息?

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题。

您的医生将给您留下他/她的电话号码以便能回答您的问题。

如果在研究过程中有任何重要的新信息, 可能影响您继续参加研究的意愿时, 您的医生将会及时通知您。

## 九、可以自愿选择参加研究和中途退出研究

是否参加本研究完全取决于您的自愿。您可以拒绝参加此项研究, 或在研究过程中的任何时间退出本研究。如果您选择退出此研究, 您的受益将不会受到影响, 也不会因此而受到歧视或报复。

您的医生或研究者出于对您的最大利益考虑, 可能会随时中止您参加本项研究。

如果您因为任何原因从研究中退出, 您可能被咨询有关您使用研究药物的情况。如果医生认为需要, 您也可能被要求进行实验室检查和体格检查。您也可以拒绝, 并不会因此受到歧视或报复。

如果您选择参加本项研究, 我们希望您能够坚持完成全部研究过程。

如果您不参加本次研究, 研究医生将为您提供可供选择的其他方式, 例如他莫西芬、托瑞米芬等。

## 十、现在该做什么?

是否参加本项研究由您自己决定。您可以和您的家人或者朋友讨论后再做出决定。

在您做出参加研究的决定前, 请尽可能向您的医生询问有关问题, 直至您对本项研究完全理解。

## 十一、伦理委员会

如果您有疑问或需要向除研究者以外的人员询问, 请咨询上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会。

伦理委员会办公室: 上海中医药大学附属曙光医院东部行政二楼 伦理委员会办公室

联系电话: 020021-20256070

感谢您阅读以上材料。如果您决定参加本项研究, 请告诉您的医生, 他/她会为您安排一切有关研究的事务。

请您保留这份资料。

## 知情同意书•同意签字页

项目名称: 香橘乳癖宁胶囊治疗乳腺增生(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

版本号: 2.2.3

版本日期: 2019年09月18日-2020年03月09日

### 同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍, 并且有机会就此项研究与医生讨论并提出问题。我提出的所有问题都得到了满意的答复。

我知道参加本研究可能产生的风险和受益。我知晓参加研究是自愿的, 我确认已有充足时间进行考虑, 而且明白:

我可以随时向医生咨询更多的信息。

我可以随时退出本研究, 而不会受到歧视或报复, 医疗待遇与权益不会受到影响。

我同样清楚, 如果我中途退出研究, 特别是由于药物的原因使我退出研究时, 我若将病情变化告诉医生, 完成相应的体格检查和理化检查, 这将对我本人和整个研究十分有利。

如果因患病的需要采取任何其他药物治疗, 我会在事先征求医生的意见, 或在事后如实告诉医生。

我同意药品监督管理部门、伦理委员会或申办方代表查阅我的研究资料。

我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

最后, 我决定同意参加本项研究, 并保证尽量遵从医嘱。

受试者签名: \_\_\_\_\_ 日期: \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

受试者联系电话: \_\_\_\_\_

法定代理人签名: \_\_\_\_\_ (如适用) 日期: \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

法定代理人联系电话: \_\_\_\_\_

法定代理人受试者本人的关系: \_\_\_\_\_

见证人签名: \_\_\_\_\_ (如适用) 日期: \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

见证人联系电话: \_\_\_\_\_

需见证人签署的原因: \_\_\_\_\_

我确认已向受试者解释了本研究的详细情况, 包括其权利以及可能的受益和风险, 并给其一份签署过的知情同意书副本。

研究者签名: \_\_\_\_\_ 日期: \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

研究者联系电话: \_\_\_\_\_