

TA-CM14-4001.03

会议纪要

Ver. 01

2015.09.08

编号：临床医学中心-2019 年 06 月-01

时间	2019 年 05 月 19 日 星期日 09:00-11:30		
地点	上海·东湖宾馆·商务楼一楼牡丹厅		
出席	上海中医药大学附属曙光医院 万华、吴雪卿、冯佳梅、高晴倩、 孙佳晔、元唯安、汤洁 北京中医药大学东方医院 赵立娜、路遥、虞立勤 北京中医药大学东直门医院 史晓光、朱玉梅 广州中医药大学第一附属医院 童彩玲、唐雅琴 广东省中医院 许锐、郭莉 保定市第一中医院 付淑秀、纪晓辉 潍坊市中医院 徐春红 北京博之音科技有限公司 刘红霞 天士力研究院 刘锐、周密、孙畅、苏桐 北京海金格医药科技股份有限公司 闫晓霞、崔慧慧、唐佳、王玉环、 李金环、黄斯韵、刘彦鹏 共 31 人		
请假	无		
列席	无		
主持	元唯安	记录	苏桐
会议主题： 香橘乳癖宁胶囊 II 期临床研究方案讨论会			
会议内容： 2019 年 05 月 19 日上午在上海东湖宾馆商务楼牡丹厅召开香橘乳癖宁胶囊 II 期临床方案讨论会。方案讨论会由组长单位上海中医药大学附属曙光医院机构办公室元唯安主任主持，上海中医药大学附属曙光医院乳腺科万华主任介绍了研究方案，带领与会专家热烈讨论研究方案设计与操作，最终从临床试验方案的科学性，伦理性，操作可行性及规范性等方面提出以下建议，为后续方案设计与细化指导方向。会议讨论内容纪要如下： 一、疾病名称选择 目前试验方案设计疾病名称为“乳腺增生症”，是否有公认规范的疾病名称？ 与会专家建议如下： 广东省中医院许锐主任：西医没有“乳腺增生症”或“乳腺增生病”的概念，西医的疾病名称很长，全称记不清楚，简称 on-do，涵盖乳腺从正常到增生，从正常到			

失常的过渡状态，只有到一定阶段，才能称为“病”。建议选择“乳腺增生症”比较合适。“病”需要有疾病诊断，诊断标准，疗效判断，治疗方法，及全面的标准，乳腺增生不具备以上特点。“症”反映某一疾病在某一阶段症状体征，乳腺增生在某一阶段有疼痛或肿块，即有需要缓解的症状，而且给予一定治疗之后有相应评价指标可以证明症状是否好转，故选择“乳腺增生症”更为合适。

北京中医药大学东方医院赵立娜主任：选择“乳腺增生症”较好，与肝郁痰凝证相对应，临床病历书写诊断中常用西医“乳腺增生病”，但为了体现中医特色，建议选择“乳腺增生症”。

保定市第一中医院付淑秀主任：结合万主任对方案的介绍及自身临床经验，中医没有“乳腺增生”说法，而是“乳癖”，“乳癖”为一种症型，支持选择“乳腺增生症”。

潍坊市中医院徐春红主任：建议命名“乳腺增生”，西医乳腺增生病包括乳腺囊性增生症和乳腺腺病，倾向西医病理学概念，而中医倾向症型，为了避免争议，建议选择“乳腺增生”。

北京中医药大学东直门医院史晓光主任：乳腺增生不是病，但乳腺增生可能有一种病态的变化叫囊性增生病，中药是为了治疗症状，“乳腺增生症”不在病的范畴内，只是治疗有症状的患者，建议“乳腺增生症”。

上海中医药大学附属曙光医院吴雪卿主任总结：会后请申办方与药监局进行咨询，根据说明书及申报要求确定。

上海中医药大学附属曙光医院万华主任总结：根据新药上市要求进行确认，请申办方根据批件及药监局要求进行确认，中华中医药学会 2002 年标准为“乳腺增生病”，建议根据目前学会最高标准进行规范命名，即“乳腺增生病”。

北京海金格医药科技股份有限公司闫晓霞女士：CDE 登记平台有 13 项试验，其中 9 项为乳腺增生病，3 项为乳腺增生症，1 项为乳腺增生。Clinical Trial 登记平台有 10 项试验，其中 8 项为乳腺增生病，1 项为乳腺增生症，1 项为乳腺增生。登记平台显示“乳腺增生病”较多。

上海中医药大学附属曙光医院元唯安主任：新药审评建议选择 ICD-10/11 标准疾病名称，但与中药临床试验实际不符，中药无法改善病理，选择“乳腺增生症”问题不大，建议咨询药监局。

后续方案设计方向：

最终方案设计疾病名称选择“乳腺增生病”。

二、证型选择

目前试验方案设计证型为“气滞血瘀证”，请各位专家讨论根据药物处方讨论证型选

择？

与会专家建议如下：

广州中医药大学第一附属医院童彩玲主任：根据药物组成，中成药根据药物辨证组成功效选择证型，应为“肝郁痰凝证”。

广东省中医院郭莉主任：结合 2002 年乳腺增生病辨证标准有“肝郁气滞证”和“痰瘀互结证”，从此中成药的药物组成来看，“肝郁气滞证”和“痰瘀互结证”都适合，没有调节冲任或补肾的药物，建议“肝郁气滞证”和“痰瘀互结证”都可纳入。

广东省中医院许锐主任：根据中医及中西医结合外科学会观点，证型只有“肝郁痰凝证”和“冲任失调证”两种，“肝郁痰凝证”可以分为“肝郁气滞”和“痰瘀互结”，根据处方，排除“冲任失调证”，处方中既有疏肝理气的药物，也有散结的药物，建议选择“肝郁痰凝证”。

上海中医药大学附属曙光医院吴雪卿主任总结：根据教科书“肝郁痰凝证”和“冲任失调证”两种分类，根据药物组成，排除“冲任失调证”，各与会专家一致同意“肝郁痰凝证”。

后续方案设计方向：

最终方案设计证型选择“肝郁痰凝证”。

三、疼痛评分标准选择

目前疼痛评分有 VAS 或 NRS，选择哪种作为评分标准？

上海中医药大学附属曙光医院元唯安主任：VAS 评分与 NRS 评分作用不同，医生现场访视以 VAS 评分为主，病人在家中进行远程评分使用 NRS 评分。目前在化药临床试验中，肿瘤与疼痛的评分使用手机远程 APP 收集数据，建议使用远程手机 APP 收集 NRS 疼痛评分，修改过程有痕迹，后台有评分提醒。

保定市第一中医院付淑秀主任：建议现场访视，门诊量大，依从性好，可以对受试者有整体直观认识，面对面交流更实际、准确。

上海中医药大学附属曙光医院吴雪卿主任：疼痛评分涉及疼痛程度、时间，建议访视时选择 VAS，后台日记卡选择 NRS。

北京博之音科技有限公司刘红霞老师：NRS 评分为主要评价指标，也可以 NRS 评分与 VAS 评分同时评价。

天士力研究院孙畅提问：AUC 面积如何界定组间差异界值？

北京博之音科技有限公司刘红霞老师回答：分析曲线下面积整体比较，可以比出统计学意义；也可以从起效时间分析；也可以从月经来潮前第几天缓解以及最强疼痛点比较，有多种分析方法。

后续方案设计方向：

统一使用 NRS 评分。

四、B 超检查

上海中医药大学附属曙光医院吴雪卿主任：有过很多临床试验经验，无法找到客观评价方法，一直是乳腺增生中成药审评的问题，希望可以找到相对客观的指标，但实际远远无法达到要求。

上海中医药大学附属曙光医院元唯安主任：触诊肿块 B 超不一定可以看到，是此类试验的核心问题。

北京中医药大学东方医院赵丽娜主任：B 超一直是此类临床试验的讨论热点，但确实实现起来有困难，触诊很大的肿块 B 超只显示结构紊乱，不可能在 B 超下测量触诊肿块的长径，可以测量局部腺体的厚度，也能反映乳腺局部增生紊乱的程度变化。乳腺彩超不是疗效指标，是为了排除疗前是否有肿瘤及其它疾病，且作为试验中的客观检查项。

潍坊市中医院徐春红主任：乳腺增生肿块为条索状或片状改变，B 超肿块为有占位效应肿块，建议用卡尺测量触诊肿块的长径，同时结合彩超情况，若触诊有肿块，彩照显示为局部紊乱或局部腺体增厚。入组为 18-50 岁女性，BI-RADS 分级小于等于 3 级，对于彩超显示合并肿块占位的，建议加做钼靶检查。

广东省中医院郭莉主任：使用 B 超测量 B 超显示最大肿块长径，建议参考乳腺癌 resist 标准，找到靶病灶，测量肿块的长径。

上海中医药大学附属曙光医院吴雪卿主任回复：有靶病灶的患者无法入组。

广东省中医院郭莉主任：中成药很难缩小乳腺增生触诊肿块的大小。

上海中医药大学附属曙光医院元唯安主任：中药新药审评思路已经在变化，有些中药以缓解症状为定位，病情的控制很难达到客观评级的标准，中药目前定位为没有满足的临床需求，西医不用治疗的疾病，病人对治疗仍然是有需求的。乳腺增生在西医领域无需治疗，目前定位为缓解疼痛即可。

上海中医药大学附属曙光医院万华主任：临床上触诊的最大肿块作为“靶肿块”，B 超上观察此靶肿块厚度，观察厚度是否有减少即可。如果 B 超显示 B 超上显示有真正肿块的需要排除，可能为恶性肿瘤或导管内乳头状瘤。

上海中医药大学附属曙光医院吴雪卿主任：临床上触诊“靶肿块”在 B 超上显示不仅有厚度的变化，还有其它如灰度值的变化，图像是否能做统计？

北京博之音科技有限公司刘红霞老师回答：图像无法直接做统计，转化为相应的数值可以。如果有结节，建议记录客观数值，对新药审评有帮助。

上海中医药大学附属曙光医院万华主任总结：临床上触诊的最大肿块作为“靶肿块”，B 超上观察此靶肿块厚度，观察厚度是否有减少即可。如果 B 超显示有结节，则测量结节的长径大小，观察变化。

北京中医药大学东方医院赵丽娜主任：同意万主任观点，如果 B 超显示有结节，则测量结节的长径大小，宽度，厚度，观察变化。如果没有结节，则测量触诊“靶肿块”厚度。必须测量腺体厚度；如有结节，则收集长径、宽度、厚度；统一各研究中心收集数据 SOP。

上海中医药大学附属曙光医院吴雪卿主任：每家研究中心报告不同，需设定 B 超报告统一规范样式。

上海中医药大学附属曙光医院万华主任总结：排除纤维腺瘤，临床上触诊的最大肿块作为“靶肿块”，B 超上观察此靶肿块厚度，观察厚度是否有减少即可。如果 B 超显示有结节，则测量结节的长径、宽度、厚度，观察变化。

广东省中医院许锐主任：各中心 B 超评价一致性如何保证？如何减少误差？

上海中医药大学附属曙光医院万华主任总结：B 超评价时间均为月经结束后 3±2 天，即治疗期的访视点。依据各家医院已有的仪器进行检查，并建立 B 超检查的 SOP。

五、钼靶筛查

是否对于 35 岁以上还是 40 岁以上女性增加钼靶筛查？对于一年内或半年内已经做过钼靶筛查的是否可以不做？

上海中医药大学附属曙光医院元唯安主任：对于半年内做过钼靶检查的受试者，是否可以不重复做钼靶检查？

北京中医药大学东直门医院史晓光主任：目前射线非常小，建议 35 岁以上即可。

上海中医药大学附属曙光医院吴雪卿主任：临床常规为 40 岁患者。

上海中医药大学附属曙光医院万华主任总结：根据指南确定。

后续方案设计方向：

根据中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2017 年版）标准，大于等于 40 岁受试者，或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。

六、剂量选择

目前方案设计为一次 12 粒，一天两次。低剂量组为每次“6 粒真药+6 粒安慰剂”；高剂量组为每次 12 粒真药。胶囊载药量低。

TA-CM14-4001.03

会议纪要

Ver. 01
2015.09.08

上海中医药大学附属曙光医院吴雪卿主任：即使临床试验通过，上市后不具备患者顺应性。

天士力研究院孙畅：II 期临床研究先探索有效性，如有效，考虑更改剂型。

天士力研究院刘锐：经过内部商议，建议改为 8 粒，tid。同时做胶囊与颗粒剂的药物释放度试验，III 期申请转为颗粒剂进行临床研究。

上海中医药大学附属曙光医院元唯安主任总结：一次 8 粒，一天三次。

后续方案设计方向：

服药方法为：一次 8 粒，一天三次。低剂量组为每次“4 粒真药+4 粒安慰剂”，高剂量组为每次 8 粒真药。

七、入排标准

上海中医药大学附属曙光医院吴雪卿主任：纳入标准中第 5 条“乳腺彩超 BI-RADS 分级≤3 级”修订为“乳腺彩超 BI-RADS 分级 2~3 级”。

上海中医药大学附属曙光医院吴雪卿主任：排除标准建议删除乳痛症，删除皮质醇增多症，删除甲状腺功能异常。

上海中医药大学附属曙光医院万华主任：不排除囊性增生。

上海中医药大学附属曙光医院元唯安主任：建议密切关注肝功能。建议选择肝功能正常的受试者，将排除标准改为“肝功能 ALT、AST、 γ -GT、ALP、TBIL、BUN>正常值上限；肾功能血清肌酐>正常值上限；或血常规 WBC<正常值下限；或尿蛋白阳性。”

上海中医药大学附属曙光医院吴雪卿主任：建议随访一个月经周期。

后续方案设计方向：

肝功能的访视点访视 1-3 和访视 5 均检测，结合专家意见筛选肝功能正常者入组。

八、访视时间

上海中医药大学附属曙光医院冯佳梅老师：方案设计为筛选期，导入期，治疗期（3 个月月经周期），随访期。

天士力研究院刘锐：指导原则要求评分类指标需要导入期，且周期性疾病需按照疾病周期导入。

后续方案设计方向：

不再使用 VAS 评分，统一使用 NRS 评分。

TA-CM14-4001.03

会议纪要

Ver. 01
2015.09.08

- 1) 筛选期回顾前 1 个月乳腺疼痛情况，使用 NRS 指标评价疼痛综合感受；
- 2) 导入期结束计算前 1 个月经周期疼痛天数的 NRS 均值，进行筛选确认；
- 3) 疗效指标：疼痛天数，1 个月经周期疼痛天数的 NRS 均值，1 个月经周期所有天数的 NRS 均值，分别进行统计；
- 4) 每次访视研究病历增加 1 个月经周期疼痛天数的 NRS 均值，1 个月经周期所有天数的 NRS 均值记录。

九、药物暴露量

北京博之音刘红霞老师：依从性按个人应该使用计算。用药 21 或 35 天涉及用药暴露量不同，可通过分层分析进行统计。因此月经周期不规律指的是>35 或<21 天。

上海中医药大学附属曙光医院吴雪卿主任：建议经期不停药。

最后，北京博之音科技有限公司刘红霞老师介绍了电子化数据管理系统，天士力研究院临床医学中心刘锐总监对组长单位及所有参会嘉宾表示感谢，在万华主任的带领下对方案进行修订，规范化进行临床试验操作，忠心的希望各位老师携手天士力在中药研发的道路上再创新的佳绩。

主持人签字：

记录人签字：

会签人员：

领导阅签：