临床试验统计分析报告

(Statistical Analysis Report)

|  |  |
| --- | --- |
| **项目名称：** | **前瞻性、随机对照临床试验设计评价万氏阳和解凝膏外治乳腺增生病的有效性及安全性** |
| **项目编号：** | **HJG-RXZSB-20190516** |
| **研究单位：** | **上海中医药大学附属曙光医院** |
| **合同研究组织：** | **北京海金格医药科技股份有限公司** |
| **统计单位：** | **北京海金格医药科技股份有限公司** |
| **版 本 号：** | **1.0** |
| **版本日期：** | **2020-03-04** |

**保密声明**

本文件中包含的相关信息涉及商业机密，若非相应法律法规要求，任何人不得泄露

**签字批准页**

**保密声明**

本文件所含信息属于专有或保密的商业机密信息，除经相应法律法规要求，上述信息不得泄露。任何情况下都应向被公开方说明该信息属于专有或保密信息，不得由被公开方继续公开。此要求将同样适用于所有将来提供给你的标为专有或机密的信息。

本人声明已看过此统计分析结果：其准确地描述分析了本研究所涉及到的指标并以表格、清单、或统计图的形式进行了展示。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 临床研究单位：上海中医药大学附属曙光医院 | | | |
|  | | | |
| 主要研究者：万华 | 签字： |  | 日期： |
|  |  |  |  |

**签字批准页**

**保密声明**

本文件所含信息属于专有或保密的商业机密信息，除经相应法律法规要求，上述信息不得泄露。任何情况下都应向被公开方说明该信息属于专有或保密信息，不得由被公开方继续公开。此要求将同样适用于所有将来提供给你的标为专有或机密的信息。

本人声明已看过此统计分析结果：其准确地描述分析了本研究所涉及到的指标并以表格、清单、或统计图的形式进行了展示。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 合同研究组织：北京海金格医药科技股份有限公司 | | | |
|  | | | |
| 项目经理：崔慧慧 | 签字： |  | 日期 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 统计单位：北京海金格医药科技股份有限公司 | | | |
|  | | | |
| 统计师：米鹏 | 签字： |  | 日期： |
|  |  |  |  |
| 统计负责人：袁加盟 | 签字： |  | 日期： |
|  |  |  |  |

目录

[1. 项目人员职责与分工 5](#_Toc34302527)

[2. 中英文缩略语 6](#_Toc34302528)

[3. 适用范围 7](#_Toc34302529)

[4. 试验概述 7](#_Toc34302530)

[4.1 研究目的 7](#_Toc34302531)

[4.2 试验设计 7](#_Toc34302532)

[4.3 样本量估算 7](#_Toc34302533)

[4.4 随机化方法 8](#_Toc34302534)

[5. 有效性评价 8](#_Toc34302535)

[5.1 中医证候疗效判定指标 8](#_Toc34302536)

[5.2 乳房疼痛程度VAS评分、乳房疼痛天数和乳腺靶肿块最大径的指标分析 8](#_Toc34302537)

[6. 安全性评价 9](#_Toc34302538)

[6.1 不良事件 9](#_Toc34302539)

[6.2 实验室检查 9](#_Toc34302540)

[7. 统计分析人群 9](#_Toc34302541)

[8. 数据处理规范 10](#_Toc34302542)

[8.1 缺失值的处理 10](#_Toc34302543)

[8.2 数据舍入的处理 10](#_Toc34302544)

[8.3 其他异常数据的处理 10](#_Toc34302545)

[9. 统计分析方法 11](#_Toc34302546)

[9.1 一般原则 11](#_Toc34302547)

[9.2 统计检验 11](#_Toc34302548)

[9.3 受试者特征 13](#_Toc34302549)

[9.4 依从性和合并用药分析 14](#_Toc34302550)

[9.5 有效性指标的分析 14](#_Toc34302551)

[9.6 安全性分析 15](#_Toc34302552)

[10. 试验统计分析结果 17](#_Toc34302553)

[10.1 受试者分布 17](#_Toc34302554)

[10.2 人口学资料和基线特征分析 17](#_Toc34302555)

[10.3 依从性和合并用药分析 18](#_Toc34302556)

[10.4 中医证候疗效的分析 18](#_Toc34302557)

[10.4.1 基线和用药2个月经周期得出的中医证候疗效（FAS） 18](#_Toc34302558)

[10.4.2 基线和用药2个月经周期得出的中医证候疗效（PPS） 19](#_Toc34302559)

[10.4.3 基线和停药后1个月经周期得出的中医证候疗效（FAS） 19](#_Toc34302560)

[10.4.4 基线和停药后1个月经周期得出的中医证候疗效（PPS） 20](#_Toc34302561)

[10.5 各指标相对基线差值分析 20](#_Toc34302562)

[10.5.1 乳房疼痛程度VAS评分、乳房疼痛天数和乳腺靶肿块最大径三个指标相对于基线的差值的分析（FAS） 20](#_Toc34302563)

[10.5.2 乳房疼痛程度VAS评分、乳房疼痛天数和乳腺靶肿块最大径三个指标相对于基线的差值的分析（PPS） 22](#_Toc34302564)

[10.6 协方差分析 23](#_Toc34302565)

[10.6.1 乳房疼痛程度VAS评分（FAS） 23](#_Toc34302566)

[10.6.2 乳房疼痛程度VAS评分（PPS） 24](#_Toc34302567)

[10.7 安全性分析 24](#_Toc34302568)

[11. 试验分析与讨论 25](#_Toc34302569)

[11.1 数据质量评价 25](#_Toc34302570)

[11.2 有效性指标分析 25](#_Toc34302571)

[11.3 安全性评价 25](#_Toc34302572)

[11.4 试验结论 26](#_Toc34302573)

[附件 27](#_Toc34302574)

[附件一 试验受试者分布流程图 27](#_Toc34302575)

[附件二 试验统计分析表格清单（见附件二） 28](#_Toc34302576)

1. **项目人员职责与分工**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 联系人 | 职位∕职能 | 职责描述 | 电话 | 邮件地址 |
| 上海中医药大学附属曙光医院 | | | | |
| 万华 | 主要研究者 | 审核批准统计分析文件 |  | 上海中医药大学附属曙光医院乳腺科 |
| 北京海金格医药科技股份有限公司 | | | | |
| 王登 | 统计负责人 | 报告审批 | 010-83692660 | 北京市丰台区丰台北路18号院3号楼恒泰中心23层 |
| 米鹏 | 统计师 | 负责SAS编程/SAR的撰写 | 010-83692660 | 北京市丰台区丰台北路18号院3号楼恒泰中心23层 |
| 刘巧娜 | SAS分析师 | 负责SAS编程/SAR的撰写 | 010-83692660 | 北京市丰台区丰台北路18号院3号楼恒泰中心23层 |
| 严羚佳 | QA | 质量保证 | 010-83692660 | 北京市丰台区丰台北路18号院3号楼恒泰中心23层 |

1. **中英文缩略语**

|  |  |
| --- | --- |
| 短语和专门术语 | 解释 |
| AE | 不良事件 |
| ALT | 谷丙转氨酶 |
| AST | 谷草转氨酶 |
| BUN | 尿素氮 |
| Cr | [尿肌酐](https://baike.baidu.com/item/%E5%B0%BF%E8%82%8C%E9%85%90(Cr)/15195237) |
| FAS | 全分析集 |
| LOCF | 末次观察值结转法 |
| PPS | 符合方案集 |
| SS | 安全性数据集 |
| SAE | 严重不良事件 |

1. **适用范围**

本统计分析报告（Statistical Analysis Report, SAR）内容包括主要有效性指标分析、安全性分析等。本SAR撰写的依据是该试验的临床研究方案(版本号/版本日期：V1.0/2019年05月16日)。

1. **试验概述**
   1. **研究目的**

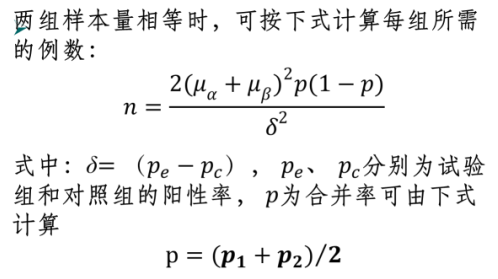
本研究以前瞻性、随机对照试验来评价万氏阳和解凝膏外治乳腺增生病的有效性，包括缓解乳腺疼痛、消除乳腺肿块、改善临床症状以及中医证候疗效等；同时观察本品安全性，为临床治疗提供安全保障。

* 1. **试验设计**

前瞻性、随机对照临床试验设计。病例来源为2019年5月-2020年3月上海中医药大学附属曙光医院乳腺科就诊的乳腺增生病患者，按先后顺序根据随机数字表方法随机分为治疗组（万氏阳和解凝膏组）、对照组（万氏阳和解凝膏模拟剂组）。治疗组和对照组用药方法相同，主要疗程为每个月经周期自月经来潮前开始贴敷，连续贴敷，经期不停用。1个月经周期为1个疗程，共用药2个疗程，停药后随访1个月经周期。

* 1. **样本量估算**

本试验主要研究终点为比较治疗组（万氏阳和解凝膏组）与对照组（万氏阳和解凝膏模拟剂组）对乳腺增生病的总有效率，根据“两样本的率比较”估算样本量，假设两组样本量相当，按如下公式计算每组所需的样本量：



式中：δ=Pe-Pc，Pe、Pc分别为试验组（治疗组）和对照组的阳性率。

P为合并率：P=（Pe+Pc）/2

假设对照组的总有效率约40%，现拟用万氏阳和解凝膏治疗，期望其总有效率须达到80%，取两组例数相等，且α=0.05、β=0.10（power：1-β=0.9，即检验效能为90%），按上述公式估算每组所需例数。

经计算，每组样本量最低26例，即两组所需的总样本量至少52例。考虑排除加失访例数可能达到20%，则两组总例数为：52+52×0.2=62.4≈64例。故样本量定为64例。

* 1. **随机化方法**

根据随机数字表方法产生64例患者将使用药物（万氏阳和解凝膏、万氏阳和解凝膏模拟剂）的随机安排，即列出流水号001-064所对应的治疗分配。

1. **有效性评价**
   1. **中医证候疗效判定指标**

根据《中药新药治疗乳腺囊性增生病的临床研究指导原则》及国家中医药管理局发布的《中医病证诊断疗效标准》制定。

疗效指数(n)=[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分] ×100%

临床治愈：临床症状、体征消失或基本消失，n≥95%

显效：临床症状、体征明显改善，70%≤n<95%

有效：临床症状、体征明显均有好转，30%≤n≤70%

无效：临床症状、体征均无明显改善，甚或加重，n<30%

中医证候疗效按临床治愈、显效、有效、无效分别计算例数和百分数，采用卡方检验对两组进行比较。按愈显率和总有效率分别计算例数和百分数，采用卡方检验对两组进行比较，并计算组间率差的95%可信区间。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **指标** | **衍生规则** | **分析人群** |
| 愈显 | 治愈例数+显效例数 | FAS&PPS |
| 总有效 | 治愈例数+显效例数+有效例数 |

* 1. **乳房疼痛程度VAS评分、乳房疼痛天数和乳腺靶肿块最大径的指标分析**

每个月经周期乳房疼痛程度VAS评分（分）、月经周期内乳房疼痛天数（天）、乳腺靶肿块最大径（cm）分别描述治疗后各指标相对于基线的变化，计算例数、均数、标准差、中位数、最小值、最大值，采用配对*t*检验或符号秩检验进行组内比较，采用方差分析或两独立样本秩和检验对两组治疗后相对于基线的变化进行组间比较。采用协方差分析模型对两组治疗后相对于基线的差值进行比较，模型中以基线为协变量，同时考虑分组的作用。并以此模型为基础，计算组间变化值之差的最小二乘均数及其95%可信区间。

1. **安全性评价**
   1. **不良事件**

不良事件，自首次用药后到末次随访期间发生的AE均需要被收集和记录。试验期间应如实填写不良事件记录表，包括不良事件的名称、发生时间、严重程度、结束时间、与试验用药的相关性、采取的措施和转归等。不良事件应记录在指定的病例报告表的不良事件中。还包括乳房用药局部皮肤刺激症状等，随时详细记录。当乳房局部皮肤出现皮疹等，需拍照记录并存档。统计分析用药局部不能耐受的情况及比例。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **研究终点** | **衍生规则** | **分析人群** |
| 不良事件 | 自受试者首次用药后到末次随访期间发生 | SS |
| 不良反应 | 研究者判断不良事件与研究药物的相关性，不良反应定义为与研究药物关系为肯定、很可能、可能、可疑的不良事件 |
| 严重不良事件 | 研究者判断是否为严重不良事件 |
| 严重不良反应 | 研究者判断是否为与研究药物相关的严重不良事件 |

* 1. **实验室检查**

血常规、尿常规、肝功能（ALT、AST）和肾功能（BUN、Cr）检查：基线、用药2个月经周期各检查记录1次。

1. **统计分析人群**

**全分析集(FAS)：**所有随机化且接受了研究用药的受试者，并排除不满足纳入标准的受试者。

**安全性数据集(SS)：**所有随机化，且接受了研究用药，有安全性指标记录的受试者。

**符合方案集(PPS)：**所有符合试验治疗方案、依从性好、使用试验药物数量在80%～120%、完成CRF规定填写内容，主要变量可以测定，基线变量没有缺失，没有对试验方案的重大违背的受试者。

有效性评价（中医证候疗效、乳房疼痛程度VAS评分、乳房疼痛天数和乳腺靶肿块最大径）将在全分析集和符合方案集的基础上进行，人口学统计资料和基线特征将在全分析集的基础上进行，安全性评价将在安全性数据集上进行。

1. **数据处理规范**
   1. **缺失值的处理**

所有分析都基于观察数据，考虑对主要疗效检查结果（中医证候积分、乳房疼痛程度VAS评分、乳房疼痛天数和乳腺靶肿块最大径）的缺失值进行填补，将其最后一次的主要疗效检测结果转接为最终结果进行统计分析（LOCF，Last Observation Carried Forward）。

* 1. **数据舍入的处理**

对于定量指标的统计描述，除非特别说明，均值、中位数、四分位数的小数位比原始数据的小数位多保留一位；标准差的小数位比原始数据的小数位多保留两位；最小值、最大值的小数位与原始数据一致；可信区间保留两位小数。所有定量描述结果的小数位保留最多不超过四位。

对于定性指标的统计描述，百分比保留一位小数，置信区间保留一位小数。

在计算过程中均采用原始数据计算，仅在结果呈现时进行四舍五入。

* 1. **其他异常数据的处理**

安全性数据中格式不一致（如日期/时间等），在处理时统一向上截取至格式一致，不考虑向下填补。

安全性指标若无临床判断，在分析时统计师不得对数据进行临床评估。

不良事件、合并用药等的记录和统计时间从首次用药至试验末次随访结束。

当出现复测时，若出现空缺（如血常规、尿常规等，正常的指标不在复测时体现）则采用前一次测量的数据。

1. **统计分析方法**
   1. **一般原则**

本研究中，采用SAS®9.4软件编程完成。

定量资料将用均值、标准差、中位数、四分位数、最小值、最大值来进行描述。分类及等级资料采用频数与百分比进行描述。

* 1. **统计检验**

所有的统计检验均采用双侧检验，P值小于或等于0.05时，表明有统计学显著性差异。

**频率分布检验**

治疗组和对照组之间的中医证候疗效频率分布是否相同。

假设检验的原假设(H0)和备择假设(H1)分别为：

H0：两组的中医证候疗效频率分布相同

H1：两组的中医证候疗效频率分布不同

注：Ⅰ类错误率α=0.05，Ⅱ类错误率β=0.1，把握度1-β=0.9。

当P≤0.05时，拒绝H0，接受H1，可认为治疗组和对照组的中医证候频率分布有统计学显著性差异。注意事项：R\*C列联表卡方检验要求理论频数不宜太小，不宜有一个理论频数小于1，否则有可能产生偏性。如果出现理论频数不满足此要求的，采用Fisher确切概率法。

**率差检验**

治疗组和对照组之间的中医证候疗效的愈显率或者总有效率是否相等。

假设检验的原假设(H0)和备择假设(H1)分别为：

H0：

H1：

注：R1、R2分别代表治疗组和对照组中医证候疗效的愈显率或总有效率。Ⅰ类错误率α=0.05，Ⅱ类错误率β=0.1，把握度1-β=0.9。

当P≤0.05时，拒绝H0，接受H1，可认为治疗组和对照组的中医证候疗效有统计学显著性差异。从参数估计的角度分析，治疗组与对照组组间率差的95%可信区间不包含0时，表明治疗组和对照组的中医证候疗效，有统计学显著性差异。

**计量资料组内比较检验**

数据满足正态分布，采用参数检验（**配对*t*检验**）：

治疗组和对照组有效性指标（乳房疼痛程度VAS评分、乳房疼痛天数、乳腺靶肿块最大径）分别相对于基线的差值总体均数是否等于0。

假设检验的原假设(H0)和备择假设(H1)分别为：

H0：

H1：

注：代表各组组内差值的总体均数。Ⅰ类错误率α=0.05，Ⅱ类错误率β=0.1，把握度1-β=0.9。

当P≤0.05时，拒绝H0，接受H1，可认为治疗后有效性指标和基线相比，有统计学显著性差异。

数据不满足正态分布，采用非参数检验（**符号秩检验**）：

治疗组和对照组有效性指标（乳房疼痛程度VAS评分、乳房疼痛天数、乳腺靶肿块最大径）分别相对于基线的差值的总体中位数是否等于0。

假设检验的原假设(H0)和备择假设(H1)分别为：

H0：差值的总体中位数等于0

H1：差值的总体中位数不等于0

注：Ⅰ类错误率α=0.05，Ⅱ类错误率β=0.1，把握度1-β=0.9。

当P≤0.05时，拒绝H0，接受H1，可认为治疗后有效性指标和基线相比，有统计学显著性差异。

**计量资料组间比较检验**

数据满足正态分布，采用参数检验（**方差分析**）：

治疗组和对照组两组之间有效性指标（乳房疼痛程度VAS评分、乳房疼痛天数、乳腺靶肿块最大径）相对于基线的差值总体平均水平是否相等。

H0：两组的差值总体平均水平相等

H1：两组的差值总体平均水平不相等

注：Ⅰ类错误率α=0.05，Ⅱ类错误率β=0.1，把握度1-β=0.9。

当P≤0.05时，拒绝H0，接受H1，可认为两组治疗后有效性指标相对基线的差值相比，有统计学显著性差异。

数据不满足正态分布，采用非参数检验（**两独立样本秩和检验）**

治疗组和对照组两组之间有效性指标（乳房疼痛程度VAS评分、乳房疼痛天数、乳腺靶肿块最大径）相对于基线的差值总体分布位置是否相等。

H0：两组的差值总体分布位置相同

H1：两组的差值总体分布位置不同

注：Ⅰ类错误率α=0.05，Ⅱ类错误率β=0.1，把握度1-β=0.9。

当P≤0.05时，拒绝H0，接受H1，可认为两组治疗后有效性指标相对基线的差值相比，有统计学显著性差异。

最小二乘均值检验**（协方差分析）**

治疗组和对照组的有效性指标（乳房疼痛程度VAS评分、乳房疼痛天数、乳腺靶肿块最大径）治疗后相对基线的差值总体最小二乘均值是否相等。

假设检验的原假设(H0)和备择假设(H1)分别为：

H0：

H1：

注：、分别代表治疗组和对照组有效性指标治疗后相对基线的差值的最小二乘均值。Ⅰ类错误率α=0.05，Ⅱ类错误率β=0.1，把握度1-β=0.9。

当P≤0.05时，拒绝H0，接受H1，可认为治疗组和对照组的有效性指标治疗后相对基线的差值的最小二乘均值，有统计学显著性差异。从参数估计的角度分析，治疗组与对照组治疗后相对基线的差值的最小二乘均值之差的95%可信区间不包含0时，表明治疗组和对照组的有效性指标治疗后相对基线的差值的最小二乘均值有统计学显著性差异。

* 1. **受试者特征**
* **受试者分布**
* 对所有受试者，按用药分组描述随机情况，完成试验、脱落原因、进行频数和百分数描述，描述各分析集受试者构成情况
* 绘制受试者分布流程图
* 列表给出未进入各分析集的受试者及原因情况
* **人口学资料和基线特征**
* 对受试者年龄、年龄分层、民族、婚姻、治疗分类等按用药分组进行统计描述
* 对受试者病程、初潮时间、生育次数、流产次数、哺乳史、既往史、家族史、过敏史、既往用药史、伴随疾病、伴随疾病用药史等，按用药分组进行统计描述
* 对乳腺靶肿块查体情况，靶肿块位置、距乳头距离、象限、形态、质地等按用药分组进行统计描述
* 对有效性指标（中医证候积分总和、乳房疼痛程度VAS评分、乳房疼痛天数、乳腺靶肿块最大径）按用药分组进行统计描述
* 列表给出受试者既往用药史、伴随疾病、伴随疾病用药史等资料
* 对实验室检查（血常规、尿常规、肝肾功能）按用药分组进行频数和百分数描述
  1. **依从性和合并用药分析**
* **依从性分析**
* 对受试者用药依从性按用药分组进行频数和百分比描述
* 对受试者用药天数按用药分组进行统计描述
* 列表给出受试者所有研究用药开始结束的时间和用药天数
* **合并用药分析**
* 用药期间的合并用药按用药分组描述进行频数和百分比描述
* 列表详细描述合并用药的用法、用量、使用时间等情况
  1. **有效性指标的分析**
* **中医证候疗效计数资料的统计分析方法**
* 疗效指数(n) =[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分]×100%，其中，治疗前积分为基线中医证候积分，由于有停药随访的存在，将治疗后积分分为以下两种情况：

1）用药2个月经周期中医证候积分作为治疗后积分

2）停药一个月经周期中医证候积分作为治疗后积分

分别计算疗效指数(n)，再按照中医证候疗效判定标准，将疗效指数分为临床治愈：n≥95%；显效：70%≤n<95%；有效：30%≤n≤70%；无效：n<30%。

* 中医证候疗效以临床治愈、显效、有效、无效的形式按照用药分组进行频数和百分比描述，并采用Fisher确切概率法对两组进行比较。
* 愈显（临床治愈+显效）和总有效（临床治愈+显效+有效）按照用药分组进行频数和百分比描述，并采用Fisher确切概率法或卡方检验对两组进行比较，并计算组间率差的95%可信区间。
* **乳房疼痛程度VAS评分、乳房疼痛天数和乳腺靶肿块最大径三种计量资料的统计分析方法**
* 每个月经周期乳房疼痛程度VAS评分（分）、月经周期内乳房疼痛天数（天）、乳腺靶肿块最大径（cm）分别描述治疗后各指标相对于基线的变化（即基线-用药1个月经周期、基线-用药2个月经周期、基线-停药后1个月经周期三种情况），计算例数、均数、标准差、中位数、最小值、最大值，采用配对t检验或符号秩检验进行组内比较，采用方差分析或两独立样本秩和检验对两组治疗后相对于基线的变化进行组间比较。
* 采用协方差分析模型对两组有效性指标（乳房疼痛程度VAS评分、乳房疼痛天数、乳腺靶肿块最大径）的缓解程度进行分析，模型中以各指标基线为协变量，以各指标基线和用药2个月经周期的疗效检查结果差值（即基线-用药2个月经周期）为因变量，同时考虑分组的作用。并以此模型为基础，计算组间差值之差的最小二乘均数及其95%可信区间。
  1. **安全性分析**
* **不良事件**
* 所有首次用药后至末次随访期间发生的不良事件将纳入分析。对不良事件、不良反应、严重不良事件、严重不良反应按照用药分组进行频数和百分比描述。若同一受试者发生多次不良事件，计算总体不良事件发生率时，记为1例。
* 对不良事件的严重程度进行频数和百分数的描述。如果同一受试者多次发生同一不良事件，选择最严重的程度的不良事件进行分析。
* 列表给出所有的不良事件。

1. **试验统计分析结果**
   1. **受试者分布**

* 74例受试者筛选成功并接受了随机，组别1、组别2分别为36/38例。其中67例全部按照方案完成了整个研究，7例脱落。详见表1-1。
* 70例受试者纳入FAS分析集、72例受试者纳入SS分析集、60例受试者纳入PPS分析集。详见表1-1-1。
* 列表描述了未进入分析集的受试者及原因。详见表1-1-2。
  1. **人口学资料和基线特征分析**
* 全分析集（FAS）70例受试者全部为女性，且年龄分布在18-49岁，平均年龄35.9(6.88)岁；69例受试者为汉族，1例为其他民族；53例受试者为已婚，17例为未婚；70例受试者全部通过门诊就诊。详见表1-2。
* 70例受试者临床主述平均病程为59.3(55.76)月；70例受试者平均初潮时间为13.3(0.93)岁；70例受试者平均生育次数为0.8(0.65)次；70例受试者平均流产次数为0.6(0.79)次；70例受试者中，41例受试者有哺乳史；34例受试者有既往史；8例受试者有家族史；7例受试者有过敏史；26例受试者有与本病有关的既往用药史；5例受试者有伴随疾病；4例受试者有伴随疾病用药史；详见表1-3、表1-3-1至1-3-4。
* 70例受试者靶肿块查体基线情况：35例受试者靶肿块位于左侧，35例位于右侧；平均距乳头为3.1(1.06)cm；靶肿块主要位于外上象限，有49例受试者；44例受试者靶肿块形态为结节，26例为片块；44例受试者靶肿块质地为软，25例为韧，1例为韧硬。详见表1-4-2。受试者乳腺肿块查体情况详见表1-4-1。
* 有效性指标基线情况：70例受试者基线期平均中医证候积分总和为13.1(3.11)分，其中组别1为13.0(3.30)分、组别2为13.2(2.97)分；基线期平均乳房疼痛程度VAS评分为5.1(1.30)分，其中组别1为5.1(1.38)分、组别2为5.1(1.24)分；基线期平均乳房疼痛天数为10.1(6.84)天，其中组别1为8.8(5.71)天、组别2为11.3(7.65)天；基线期平均乳腺靶肿块最大径为1.9(0.76)cm，其中组别1为2.0(0.82)cm、组别2为1.9(0.71)cm。详见表1-5。
* 实验室基线情况：血常规和肝肾功能数据中受试者没有异常有临床意义指标出现；尿常规数据中组别2有1例受试者不仅尿蛋白为异常有临床意义，而且红细胞也为异常有临床意义。详见表1-6-1至1-6-3。
  1. **依从性和合并用药分析**
* 全分析集（FAS）70例受试者中，10例受试者用药＜80%，60例受试者用药80%～120%之间，没有用药＞120%的记录。详见表1-7。
* 70例受试者收集了用药第1个月经周期用药时间，平均用药天数为28.5(4.73)天；65例受试者收集了用药第2个月经周期用药时间，平均用药天数为29.6(3.45)天。详见表1-8-1，用药时间及天数列表详见表1-8-2。
* 试验期间组别2有1例受试者因为既往病史2型糖尿病，使用了两种合并用药，分别为二甲双胍、胰岛素针。详见表1-9-1、1-9-2。
  1. **中医证候疗效的分析**

基于全分析集（FAS）和符合方案集（PPS）分析。

* + 1. **基线和用药2个月经周期得出的中医证候疗效（FAS）**
* 70例受试者中，37例受试者的中医证候疗效为无效，30例受试者为有效，3例受试者为显效。对两组中医证候疗效构成比进行比较，P值<0.05，拒绝H0，接受H1，可认为组别1和组别2两组疗效的构成比有统计学显著性差异。详见表2-1-1。
* 70例受试者中，仅有3例受试者为愈显，均在组别1。组别1的愈显率为8.8%，组别2的愈显率为0.0%，P值>0.05，拒绝H1，接受H0，认为两组的愈显率没有统计学显著性差异。对于两组率差及可信区间分析，发现组别1与组别2率差的95%可信区间为8.8%(-0.7,18.4)%，其可信区间包含0，表明两组间的愈显率没有统计学显著性差异。详见表2-1-2。
* 70例受试者中，总有效例数有33例，组别1有22例，组别2有11例。组别1的总有效率为64.7%，组别2的总有效率为30.6%，P值<0.05，拒绝H0，接受H1，可认为两组的总有效率有统计学显著性差异。对于两组率差及可信区间分析，发现组别1与组别2率差的95%可信区间为34.2%(12.1,56.2)%，其可信区间的下限大于0，表明组别1总有效率优于组别2。详见表2-1-3。
  + 1. **基线和用药2个月经周期得出的中医证候疗效（PPS）**
* 60例受试者中，29例受试者的中医证候疗效为无效，28例受试者为有效，3例受试者为显效。对两组中医证候疗效构成比进行比较，P值<0.05，拒绝H0，接受H1，可认为两组的疗效的构成比有统计学显著性差异。详见表2-1-4。
* 60例受试者中，仅有3例受试者为愈显，均在组别1。组别1的愈显率为10.3%，组别2的愈显率为0.0%，P值>0.05，拒绝H1，接受H0，认为两组的愈显率没有统计学显著性差异。对于两组率差及可信区间分析，发现组别1与组别2率差的95%可信区间为10.3%(-0.7,21.4)%，其可信区间包含0，表明两组间的愈显率没有统计学显著性差异。详见表2-1-5。
* 60例受试者中，总有效例数有31例，组别1有21例，组别2有10例。组别1的总有效率为72.4%，组别2的总有效率为32.3%，P值<0.05，拒绝H0，接受H1，可认为两组的总有效率有统计学显著性差异。对于两组率差及可信区间分析，发现组别1与组别2率差的95%可信区间为40.2%(17.0,63.3)%，其可信区间的下限大于0，表明组别1总有效率优于组别2。详见表2-1-6。
  + 1. **基线和停药后1个月经周期得出的中医证候疗效（FAS）**
* 70例受试者中，42例受试者的中医证候疗效为无效，27例受试者为有效，1例受试者为显效。对两组中医证候疗效构成比进行比较，P值<0.05，拒绝H0，接受H1，可认为两组疗效的构成比有统计学显著性差异。详见表2-2-1。
* 70例受试者中，仅有1例受试者为愈显，分布在组别1。组别1的愈显率为2.9%，组别2的愈显率为0.0%，P值>0.05，拒绝H1，接受H0，可认为两组的愈显率没有统计学显著性差异。对于两组率差及可信区间分析，发现组别1与组别2率差的95%可信区间为2.9%(-2.7,8.6)%，其可信区间包含0，表明两组间的愈显率没有统计学显著性差异。详见表2-2-2。
* 70例受试者中，总有效例数有28例，组别1有20例，组别2有8例。组别1的总有效率为58.8%，组别2的总有效率为22.2%，P值<0.05，拒绝H0，接受H1，可认为两组的总有效率有统计学显著性差异。对于两组率差及可信区间分析，发现组别1与组别2率差的95%可信区间为36.6%(15.2,58.0)%，其可信区间下限大于0，表明组别1的总有效率优于组别2。详见表2-2-3。
  + 1. **基线和停药后1个月经周期得出的中医证候疗效（PPS）**
* 60例受试者中，35例受试者的中医证候疗效为无效，24例受试者为有效，1例受试者为显效。对两组中医证候疗效构成比进行比较，P值<0.05，拒绝H0，接受H1，可认为两组疗效的构成比有统计学显著性差异。详见表2-2-4。
* 60例受试者中，仅有1例受试者为愈显，在组别1。组别1的愈显率为3.4%，组别2的愈显率为0.0%，P值>0.05，拒绝H1，接受H0，认为两组的愈显率没有统计学显著性差异。对于两组率差及可信区间分析，发现组别1与组别2率差的95%可信区间为3.4%(-3.2,10.1)%，其可信区间包含0，表明两组间的愈显率没有统计学显著性差异。详见表2-2-5。
* 60例受试者中，总有效例数有25例，组别1有18例，组别2有7例。组别1的总有效率为62.1%，组别2的总有效率为22.6%，P值<0.05，拒绝H0，接受H1，可认为两组的总有效率有统计学显著性差异。对于两组率差及可信区间分析，发现组别1与组别2率差的95%可信区间为39.5%(16.5,62.5)%，其可信区间的下限大于0，表明组别1总有效率优于组别2。详见表2-2-6。
  1. **各指标相对基线差值分析**

基于全分析集（FAS）和符合方案集（PPS）分析。

* + 1. **乳房疼痛程度VAS评分、乳房疼痛天数和乳腺靶肿块最大径三个指标相对于基线的差值的分析（FAS）**

**乳房疼痛程度VAS评分：**

* 基线和用药1个月经周期的差值的统计描述：组别1的差值均数为1.8(1.49)，组别2的差值均数为0.9(1.04)；
* 基线和用药2个月经周期的差值的统计描述：组别1的差值均数为3.1(1.76)，组别2的差值均数为1.6(1.56)；
* 基线和停药1个月经周期的差值的统计描述：组别1的差值均数为2.8(1.62)，组别2的差值均数为1.3(1.49)。

采用配对*t*检验进行各组组内比较，P值均<0.05，拒绝H0，接受H1，可认为各组治疗后乳房疼痛程度VAS评分和基线相比，有统计学显著性差异。采用方差分析对两组治疗后相对于基线的变化进行组间比较，P值均<0.05，拒绝H0，接受H1，可认为两组治疗后乳房疼痛程度VAS评分相对基线的差值比较，均有统计学显著性差异。详见表2-3-1。

**乳房疼痛天数：**

* 乳房疼痛天数基线和用药1个月经周期的差值的统计描述：组别1的中位数为2.0(0.0,6.0)，组别2的中位数为1.0(0.0,3.0)；
* 基线和用药2个月经周期的差值的统计描述：组别1的中位数为4.5(2.0,7.0)，组别2的中位数为2.0(0.0,6.0)；
* 基线和停药1个月经周期乳房疼痛天数的差值的统计描述：组别1的中位数为4.0(2.0,7.0)，组别2的中位数为1.0(0.0,6.0)。

采用符号秩检验进行各组组内比较，P值均<0.05，拒绝H0，接受H1，可认为各组治疗后乳房疼痛天数和基线相比，有统计学显著性差异。采用两独立样本秩和检验对两组治疗后相对于基线的变化进行组间比较， P值0.05，拒绝H0，接受H1，可认为两组治疗后疼痛天数相对基线差值组间比较，有统计学显著性差异。详见表2-3-2。

**乳腺靶肿块最大径：**

* 基线和用药1个月经周期的差值的统计描述：组别1的中位数为0.0(0.0,0.0)，组别2的中位数为0.0(0.0,0.0)；
* 基线和用药2个月经周期的差值的统计描述：组别1的中位数为0.0(0.0,1.0)，组别2的中位数为0.0(0.0,0.0)；
* 基线和停药1个月经周期的差值的统计描述：组别1的中位数为0.0(0.0,1.0)，组别2的中位数为0.0(0.0,0.0)。

采用符号秩检验进行各组组内比较，发现组别1中相对基线差值结果的P值均<0.05，拒绝H0，接受H1，可认为治疗后乳腺靶肿块最大径和基线相比，均有统计学显著性差异；然而组别2的组内比较，均没有统计学显著性差异。采用两独立样本秩和检验对两组治疗后相对于基线的变化进行组间比较，P值均<0.05，拒绝H0，接受H1，可认为两组乳腺靶肿块最大径相对基线的差值比较，均有统计学显著性差异。详见表2-3-3。

* + 1. **乳房疼痛程度VAS评分、乳房疼痛天数和乳腺靶肿块最大径三个指标相对于基线的差值的分析（PPS）**

**乳房疼痛程度VAS评分：**

* 基线和用药1个月经周期的差值的统计描述：组别1的差值均数为2.1(1.44)，组别2的差值均数为0.9(0.96)；
* 基线和用药2个月经周期的差值的统计描述：组别1的差值均数为3.3(1.69)，组别2的差值均数为1.5(1.59)；
* 基线和停药1个月经周期的差值的统计描述：组别1的差值均数为3.0(1.57)，组别2的差值均数为1.3(1.50)。

采用配对*t*检验进行各组组内比较，P值均<0.05，拒绝H0，接受H1，可认为各组治疗后乳房疼痛程度VAS评分和基线相比，均有统计学显著性差异。采用方差分析对两组治疗后相对于基线的变化进行组间比较，P值均<0.05，拒绝H0，接受H1，可认为两组乳房疼痛程度VAS评分相对基线的差值比较，均有统计学显著性差异。详见表2-3-4。

**乳房疼痛天数：**

* 基线和用药1个月经周期乳房疼痛天数的差值的统计描述：组别1的中位数为2.0(0.0,6.0)，组别2的中位数为1.0(0.0,2.0)；
* 基线和用药2个月经周期的差值的统计描述：组别1的中位数为5.0(2.0,7.0)，组别2的中位数为2.0(0.0,5.0)；
* 基线和停药1个月经周期的差值的统计描述：组别1的中位数为4.0(2.0,7.0)，组别2的中位数为0.0(0.0,5.0)。

采用符号秩检验进行各组组内比较，P值均<0.05，拒绝H0，接受H1，可认为各组治疗后乳房疼痛天数和基线相比，均有统计学显著性差异。采用两独立样本秩和检验对两组治疗后相对于基线的变化进行组间比较，P值均<0.05，拒绝H1，接受H0，可认为两组治疗后乳房疼痛天数相对基线差值组间比较，均有统计学显著性差异。详见表2-3-5。

**乳腺靶肿块最大径：**

* 基线和用药1个月经周期的差值的统计描述：组别1的中位数为0.0(0.0,0.0)，组别2的中位数为0.0(0.0,0.0)；
* 基线和用药2个月经周期的差值的统计描述：组别1的中位数为0.0(0.0,1.0)，组别2的中位数为0.0(0.0,0.0)；
* 基线和停药1个月经周期的差值的统计描述：组别1的中位数为0.0(0.0,1.0)，组别2的中位数为0.0(0.0,0.0)。

采用符号秩检验进行各组组内比较，发现组别1中相对基线差值结果的P值均<0.05，拒绝H0，接受H1，可认为治疗后乳腺靶肿块最大径和基线相比，均有统计学显著性差异；然而组别2的组内比较，均没有统计学显著性差异。采用两独立样本秩和检验对两组治疗后相对于基线的变化进行组间比较，P值均<0.05，拒绝H0，接受H1，可认为两组乳腺靶肿块最大径相对基线的差值比较，均有统计学显著性差异。详见表2-3-6。

* 1. **协方差分析**

基于全分析集（FAS）和符合方案集（PPS）分析。

基于以上分析，可以发现乳房疼痛程度VAS评分、乳房疼痛天数和乳腺靶肿块最大径三个指标中，仅乳房疼痛程度VAS评分的数据满足协方差分析的前提，故仅对乳房疼痛程度VAS评分进行协方差分析。

* + 1. **乳房疼痛程度VAS评分（FAS）**
* 模型的因变量为乳房疼痛程度VAS评分基线和用药2个月经周期的疗效检查结果的差值。该指标的总变异由模型的变异来源（组别、基线VAS评分）与误差构成。具体结果详见表2-4-1。
* 基于协方差模型的基础上，计算该指标组间变化值之差的最小二乘均数及其95%可信区间，乳房疼痛程度VAS评分最小二乘均数差值及置信区间为1.49(0.75,2.22)，该指标的置信区间下限大于0，表明在扣除基线对组间差值的影响后，组别1缓解乳房疼痛优于组别2。详见表2-7-1。
  + 1. **乳房疼痛程度VAS评分（PPS）**
* 模型的因变量为乳房疼痛程度VAS评分基线和用药2个月经周期的疗效检查结果的差值。该指标的总变异由模型的变异来源（组别、基线VAS评分）与误差构成。具体结果详见表2-4-2。
* 基于协方差模型的基础上，计算该指标组间变化值之差的最小二乘均数及其95%可信区间，乳房疼痛程度VAS评分最小二乘均数差值及置信区间为1.82(1.07,2.57)，该指标的置信区间下限大于0，表明在扣除基线对组间差值的影响后，组别1缓解乳房疼痛优于组别2。详见表2-7-2。
  1. **安全性分析**
* 试验期间，72例受试者中，共有4例受试者发生不良事件，有3例因为不良事件脱落。其中组别1用药期间有2例受试者发生不良事件，不良事件发生率为5.7%；严重程度均为轻，均不是不良反应（即与研究药物的关系均为不可能），有1例因不良事件脱落；组别2用药期间有2例受试者发生不良事件，不良事件发生率为5.4%，严重程度均为轻，均不是不良反应（即与研究药物的关系均为不可能），两例均因不良事件脱落。详见表3-1、表3-2，不良事件清单见表3-4。
* 试验期间组别1主要皮肤常见不良反应为瘙痒，严重程度均为轻，其中用药1个月经周期左侧轻度瘙痒发生率为40.0%，右侧轻度瘙痒的发生率为37.1%，用药2个月经周期左侧轻度瘙痒发生率为28.6%，右侧轻度瘙痒的发生率为25.7%；组别2的主要皮肤常见不良反应同样为瘙痒严重程度为轻，其中用药1个月经周期左侧轻度瘙痒发生率为8.1%，右侧轻度瘙痒的发生率为5.4%；用药2个月经周期左侧轻度瘙痒发生率为2.7%，右侧轻度瘙痒的发生率为2.7%。详见表3-3。

1. **试验分析与讨论**
   1. **数据质量评价**

试验中心按照试验方案入选病例，实际入组74例受试者，并按要求收集到相应的试验数据资料；试验过程中未增加新的观察指标；本研究数据采用EDC录入，对主要有效指标进行了自动逻辑核查和人工数据核查的方式对数据进行进一步的核对、数据逻辑核查、病例脱落分析、脱落的可能原因分析、用药依从性分析等。

1. 脱落率：本研究总体脱落率为9.5%（7/74），其中，3例是因为发生不良事件而退出研究；3例是因为失访（包括受试者自动退出）；1例是因为意外怀孕退出。
2. 受试者剔除情况：016、025两例受试者为随机后无任何随访观察数据的受试者；008、015为不满足纳入标准的受试者；在后续的分析中剔除。
3. 用药依从性：组别1用药依从性完成80%~120%的例数占比达到85.3%（29/34）；组别2用药依从性用药完成80%~120%的例数占比达到86.1%（31/36）。
4. 试验中70例受试者纳入FAS，72例受试者纳入SS，60例受试者纳入PPS。
5. FAS用于人口学资料、基线数据的分析和有效性评价，PPS用于对FAS有效性评价的补充，SS用于安全性数据分析。
6. 结论：该研究试验数据质量符合要求。
   1. **有效性指标分析**

根据方案规定，对于脱落受试者，要将其最后一次的主要疗效检测结果转接（LOCF）为最终结果进行统计分析。在本次试验中，基于FAS全分析集的基础上，分别对009（组别1）、017（组别2）、020（组别1）、047（组别2）、068（组别2）5例受试者的最后一次主要疗效检测结果进行了LOCF。

* 1. **安全性评价**

组别1和组别2在用药期间主要常见皮肤不良反应为瘙痒。组别1和组别2均没有发生严重不良事件，且与研究药物的关系均为不可能。本研究中没有基于组间安全性比较的统计假设，所以安全性数据仅进行描述，不进行组间差异统计学意义的评价。

* 1. **试验结论**

从试验的分析结果看，可判定组别1在缓解乳房疼痛程度、消除乳腺肿块、减少乳腺疼痛天数以及中医证候疗效优于组别2。本次试验没有发生严重不良事件，研究结果显示两组用药安全性均较好。

附件

**附件一 试验受试者分布流程图**

退出试验（N=3）

原因：

1.发生不良事件（N=2）

2.失访（N=1）

组别2（N=38）

组别1（N=36）

完成（N=34）

完成（N=33）

接受用药（N=35）

筛选成功并随机入组（N=74）

退出试验（N=1）

原因：

1．失访未接受用药

退出试验（N=2）

原因：

1.发生不良事件（N=1）

2.意外怀孕（N=1）

退出试验（N=1）

原因：

1．失访未接受用药

ZZZ

接受用药（N=37）

**附件二 试验统计分析表格清单（见附件二）**