

■ 主 编 李 卫

# 医疗器械临床试验 统计方法

YILIAO QIXIE LINCHUANG SHIYAN  
TONGJI FANGFA



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

• • • • •

# 医疗器械临床试验 统计方法

作者：李俊 李俊 李俊 李俊 李俊 李俊 李俊 李俊 李俊 李俊  
李俊 李俊 李俊 李俊 李俊 李俊 李俊 李俊 李俊 李俊



人民卫生出版社  
www.pph.com.cn

# 医疗器械临床试验统计方法

YILIAO QIXIE LINCHUANG SHIYAN TONGJI FANGFA

- |     |     |                 |
|-----|-----|-----------------|
| 主 编 | 李 卫 | 中国医学科学院阜外心血管病医院 |
| 副主编 | 李 宁 | 美国约翰霍普金斯大学      |
|     | 周晓华 | 美国华盛顿大学         |
| 编 者 | 王 杨 | 中国医学科学院阜外心血管病医院 |
|     | 郭 晋 | 中国医学科学院阜外心血管病医院 |
|     | 陈 涛 | 中国医学科学院阜外心血管病医院 |
|     | 唐欣然 | 中国医学科学院阜外心血管病医院 |
|     | 姜宇莉 | 中国医学科学院阜外心血管病医院 |
|     | 吴振强 | 安徽医科大学流行病与卫生统计系 |
|     | 黄耀华 | 中国医学科学院阜外心血管病医院 |
|     | 王嘉琪 | 佳木斯医学院流行病与卫生统计系 |
|     | 胡 泊 | 河北联合大学流行病与卫生统计系 |
|     | 孙叶桓 | 安徽医科大学流行病与卫生统计系 |
|     | 贾 宣 | 中国医学科学院阜外心血管病医院 |
|     | 成小如 | 中国医学科学院阜外心血管病医院 |
|     | 孙 毅 | 中国医学科学院阜外心血管病医院 |



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

---

**图书在版编目(CIP)数据**

医疗器械临床试验统计方法/李 卫主编. —北京:人民军医出版社,2012.9  
ISBN 978-7-5091-5870-8

I. ①医… II. ①李… III. ①医疗器械—临床医学—试验—统计方法 IV. ①R197.39—32

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 181950 号

---

策划编辑:秦速励 文字编辑: 伦踪启 卢紫晔 责任审读:吴铁双

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927286

网址:[www.pmmp.com.cn](http://www.pmmp.com.cn)

---

印、装:北京华正印刷有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:16 字数:382千字

版、印次:2012年9月第1版第1次印刷

印数:0001—3000

定价:55.00元

---

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

## 作者简介

李卫,研究员,博士生导师。中国医学科学院阜外心血管病医院教授,国家心血管病中心医学研究统计中心主任,香港中文大学客座教授,中国医师协会循证医学分会理事,中国高血压联盟理事、中华医学会系列杂志审稿专家,中国新药杂志审稿专家、美国临床流行病学杂志审稿专家、美国统计学会及药物信息学会会员、美国临床试验学会会员、中国临床试验生物统计学组成员、中国卫生统计学会统计理论与方法专业委员会常务委员。国家食品药品监督管理局(SFDA)药物及医疗器械临床试验评审专家,国家科委及北京市科委评审专家。



长期致力于药物和医疗器械临床试验研究设计及统计方法学研究,并为政府、国内外企事业单位及大专院校从事临床研究相关人员,提供临床试验研究设计及统计方法学咨询服务。作为中国区负责人,负责国际多中心"前瞻性城乡流行病学(PURE)研究"项目;作为统计部分责任人,参加多项国家重大课题和数十项国内外多中心临床研究课题。在国内外 SCI 收录杂志上发表第一作者、通讯作者署名的英文文章数十篇,参与撰写论著6部。

# 内容提要

本书介绍了医疗器械临床试验中涉及的试验设计方法、统计分析方法、计算原理以及软件实现过程与相关程序。书中除将复杂的统计计算原理结合医学语言详细地讲解之外,每种方法均给出医疗器械试验的实例及有针对性的分析。本书第1及第2章介绍了医疗器械临床试验的管理规范、方案制定原则,以及国家食品药品监督管理局要求的与统计相关的前期准备工作。第3章提纲挈领地介绍了器械临床试验的主要内容,包括数据管理、试验设计、统计分析,数据质控等。第4章详细介绍了多种样本量设计的方法,几乎涵盖了所有器械试验。第5章详细介绍了器械临床试验设计的原理。第6—17章,由简至繁地介绍了各种统计分析方法,每种方法均给出了相关的器械试验的实例,并附带了SAS的计算程序,便于读者理解操作。最后两章简要介绍了器械试验中可能涉及的统计分析方法。本书可作为基础医学、临床医学科研人员以及医疗器械生产厂家相关技术人员的工具书,亦可作为医学院校本科生、科研型研究生教学之用的参考书。

# 序

近年来,我国医疗器械和器材的研制和生产取得重大进展,随之而来的医疗器械临床试验领域也有了跨越式的发展,需要越来越多的高水平的专业人员和相关行业的从业人员,例如生物统计师、医生、护士、临床监察员等参加到这项工作中来。但是,由于其专业性极强,当前从事本领域研究的人才匮乏,人才的培养需要一个过程,然而至今尚没有一本适用的综合性书籍能够为这一领域的从业人员提供参考和指导,使新进入该行业的人员入门不易,在一定程度上制约了我国医疗器械临床试验的快速发展。本人作为我国第一批从事医疗器械临床试验的专业工作者,对此深感忧虑。

本书主编李卫教授是资深生物统计学专家,为最早介入我国医疗器械临床试验领域并参与指导原则制订、指导或负责临床试验研究设计及产品评审的专家之一。本书作者均为在医疗器械临床试验领域有丰富经验并工作在第一线的生物统计学专家或临床试验管理人员。作者们本着为工作在一线的研究人员或管理者提供有价值的参考资料,为行业培养新鲜血液为目的,结合多年的实际工作经验编写了这本书。

本书与以往的关于生物统计的书籍相比,有如下鲜明特色。

首先,具有明确的针对性。本书内容主要针对医疗器械临床试验。当前介绍临床试验的书很多,却很难找到一本涉及医疗器械临床试验方面的书籍。器械研究作为临床试验中很重要的一部分,医护人员、企业研究开发人员都需要掌握一定专门知识和技能,本书的实时出版正好满足了这一需要。


其次,具有广泛的实用性。书中的例子都是作者在实际工作中收集、整理的,可以为读者在实际工作中提供有实用价值的参考和借鉴,做到有的放矢。本书也涵盖了医疗器械临床试验的方方面面,包括最新的法规、流程、操作、试验设计、常用统计学方法及合理应用等,为读者展示了一幅医疗器械临床试验的全景图。

最后,有切实的可操作性。本书大部分章节都附有 SAS 程序。做到理论与实践相结合,让读者可以亲身体验其中的魅力,实时操作,使系统的理论变成鲜活的实例,亲身体验整个过程,体验解决问题的快乐。

本书内容丰富、充实,层次分明,深入浅出,理论与实践紧密结合,是一部难得的实用参考

书。本书可供从事医疗器械临床试验的各类研究人员、医生、生物统计学工作者、临床试验监察员、评审专家及制订和实施相关政策法规的管理人员借鉴参考,并可为有志于从事医疗器械临床试验研究的年轻科研工作者、本科生及研究生打开一扇知识的大门。

希望本书的出版能为进一步提高我国医疗器械临床试验的水平及规范化作出贡献!

A handwritten signature in black ink, consisting of three characters: '于', '永', and '信'. The characters are written in a cursive, flowing style.

于中国医学科学院 阜外心血管病医院



# 前 言

按照国家食品药品监督管理局 5 号令(二〇〇四年一月十七日)定义,医疗器械临床试验是指:获得医疗器械临床试验资格的医疗机构对申请注册的医疗器械在正常使用条件下按照规定在人体进行的试用或验证过程。其目的是评价受试产品是否具有预期的安全性和有效性。

由于临床试验通常是根据研究的目的,通过样本来研究器械对疾病及其预后等方面的作用,进而推论至整个的目标人群,指导真实的临床实践,因此,一个好的医疗器械临床试验应能够提供最客观的安全性和有效性评价,否则无法将来自样本的研究结论推广至总体。生物统计学是一门能够对试验相关因素做出合理的、有效的安排,并最大限度地控制试验误差,提高试验质量,并对试验结果进行科学合理分析的学科。

因此,生物统计学在医疗器械临床试验的全过程中有着不可缺少的重要作用,只有当研究结果既具有临床意义、又具有统计学意义时,才能够应用到真实的临床中,指导临床实践。

本书充分考虑了我国医疗器械临床研究的现状,参考了 ICH E9 文件以及美国食品药品监督管理局(FDA)的医疗器械现行统计学指导原则,以临床试验的基本要求和统计学原理为重点,从生物统计学角度为医疗器械临床试验过程提供了一个全面的实施办法,包含了对医疗器械临床试验的总体考虑以及试验设计时、试验实施过程中及试验结果分析和报告时的统计学问题,旨在为医疗器械注册申请人和临床试验的研究者在整个临床试验过程中如何进行设计、实施、质量控制、分析和安全性和有效性评价提供指导,以期保证医疗器械临床试验的科学性、严谨性和规范性,并力求符合中国国情,使之具有充分的可操作性。本书第一、二章介绍了医疗器械临床试验的管理规范、方案制定原则,以及国家食品药品监督管理局要求的与统计相关的前期准备工作。第三章提纲挈领的介绍了器械临床试验的主要内容,包括:数据管理,试验设计,统计分析,数据质控等。第四章详细地介绍了多种样本量设计的方法,几乎涵盖了所有医疗器械临床试验。第五章详细介绍了器械临床试验设计的原理。第六至十七章,由简至繁的介绍了各种统计分析方法,每种方法均给出了相关的器械试验的实例,并附带了相应的 SAS 计算程序,便于读者操作理解。最后两章简要介绍了器械试验中可能涉及的统计分析方法。

笔者长期致力于药物和医疗器械临床试验研究设计及统计方法学研究,并为政府、国内外企事业单位以及大专院校临床研究相关人员提供临床试验研究设计和统计方法学咨询服务。作为中方负责人,负责国际多中心“前瞻性城乡流行病学(PURE)研究”项目;作为统计部分负责人,参加多项国家重大课题和数十项国内外临床试验研究课题。在国内外SCI收录杂志上发表第一作者、通讯作者署名的英文文章数十篇,参与撰写论著6部。每年培训政府、企事业单位临床研究相关人员、以及大专院校学生数千人次。如果读者有进一步的学习和需求,如器械临床试验研究设计、统计分析、科研课题合作研究以及临床研究相关人员培训,可以联系 [liwei@mrbc-nccd.com](mailto:liwei@mrbc-nccd.com)。

在本书即将出版之际,笔者真挚的感谢为本书做出贡献的一直以来致力于器械临床试验工作的高等院校和科研院所的教授、医生、青年学者。感谢国家心血管病中心、中国医学科学院阜外心血管病医院原院长、中国工程院院士高润霖教授为本书欣然作序;感谢美国约翰霍普金斯大学李宁教授、华盛顿大学周晓华教授为本书审稿所付出的辛勤劳动;感谢安徽医科大学孙业桓教授、河北联合大学胡泊副教授、佳木斯医学院王嘉琪老师对本书部分章节的撰写和校改;感谢北京协和医学院阜外心血管病医院博士生郭晋、陈涛以及国家心血管病中心医学研究统计中心统计部主管王杨以及他的团队成员唐欣然、姜宇莉、黄耀华和吴振强等人对本书的撰写和反复修改;感谢人民军医出版社秦速励编辑的大力支持与热忱帮助。正是由于全体编委会同仁的积极参与、不懈努力与真心奉献,才使这本书能够顺利出版。

由于笔者水平有限,书中难免出现个别不成熟的想法,甚至谬误,恳请广大读者不吝赐教,以便再版时修正。

主编 李 卫

国家心脏病中心医学研究统计中心  
北京协和医学院阜外心血管病医院

# 目 录

<b>第 1 章 医疗器械临床试验管理规范</b> .....	(1)
一、美国医疗器械临床试验管理 .....	(1)
二、我国医疗器械临床试验管理 .....	(3)
<b>第 2 章 医疗器械临床试验资料与方案的实施</b> .....	(5)
<b>第一节 临床试验资料</b> .....	(5)
一、医疗器械临床试验资料提供方式 .....	(5)
二、提供不同医疗器械临床试验资料的条件 .....	(5)
三、实质性等同对比说明 .....	(8)
<b>第二节 医疗器械临床试验实施</b> .....	(9)
一、临床试验的前提条件 .....	(9)
二、临床试验受试者的权益保障 .....	(9)
三、临床试验方案 .....	(10)
四、临床试验的实施 .....	(11)
五、临床试验医疗机构及临床试验人员 .....	(12)
六、临床试验报告 .....	(12)
<b>第 3 章 医疗器械临床试验主要内容</b> .....	(14)
一、临床试验全过程 .....	(14)
二、多中心临床试验 .....	(15)
三、偏倚控制方法 .....	(16)
四、数据管理 .....	(18)
五、监查、干预与随访 .....	(19)
六、病历报告表 .....	(20)
七、试验目的与研究对象的选择 .....	(20)
八、预试验与可行性研究 .....	(22)
九、研究终点和试验设计 .....	(22)
十、医疗器械临床试验的统计分析 .....	(25)
<b>第 4 章 医疗器械临床研究试验设计</b> .....	(30)
一、平行组设计 .....	(30)
二、非劣效临床试验设计 .....	(30)
三、交叉设计 .....	(36)
四、析因设计 .....	(39)

五、目标值法的单组设计	(40)
六、重复测量设计(随访研究)	(40)
<b>第5章 样本含量的估计</b>	(43)
一、检验效能与把握度	(43)
二、优效性试验样本含量估计	(44)
三、等效性试验含量估计	(46)
四、非劣效试验样本含量估计	(48)
五、单组目标值法试验样本含量估计	(50)
六、诊断试验样本含量估计	(51)
七、配对或交叉设计资料假设检验时检验效能的计算	(52)
八、多组平行组设计定量资料统计分析时样本含量估计	(52)
九、多组平行组设计定性资料(多个样本率)比较时样本含量估计	(52)
<b>第6章 非诊断试验平行组设计定性资料的统计分析</b>	(54)
一、描述性统计	(54)
二、率的标准误与区间估计	(55)
三、定性资料假设检验	(55)
四、平行组设计 $2 \times 2$ 列联表的假设检验(两组率的比较)	(57)
五、 $R \times C$ 列联表的假设检验	(60)
<b>第7章 非诊断试验平行组设计定量资料统计分析</b>	(62)
一、描述性统计	(62)
二、假设检验	(66)
三、两组平行组设计定量资料的假设检验	(67)
四、多个平行组设计定量资料的假设检验	(73)
<b>第8章 非诊断试验中的多重比较</b>	(82)
一、多个平均值两两比较方法	(82)
二、多个平均秩的两两比较方法	(95)
三、定性资料的多重比较	(98)
<b>第9章 非诊断试验交叉设计统计分析</b>	(107)
一、交叉试验设计概述	(107)
二、 $2 \times 2$ 交叉试验计量资料的统计分析	(108)
<b>第10章 非诊断试验析因设计统计分析</b>	(116)
一、析因设计定量资料的一元方差分析	(116)
二、析因设计定量资料的多元方差分析	(119)
<b>第11章 非诊断试验重复测量设计统计分析</b>	(123)
一、重复测量设计定量资料的方差分析	(123)
二、重复测量设计定量资料的一元协方差分析	(129)
三、具有重复测量变量的高维列联表的统计分析	(132)
<b>第12章 非诊断试验单组目标值设计的评价方法</b>	(135)
一、方法介绍	(135)

二、应用步骤 .....	(135)
三、检验假设与统计分析 .....	(136)
四、实例分析 .....	(138)
五、单组目标设计方法的适用条件 .....	(139)
<b>第 13 章 诊断试验的统计分析 .....</b>	<b>(141)</b>
一、诊断试验的常用统计指标 .....	(141)
二、关于定性指标的一致性评价 .....	(144)
三、定量指标一致性的计算 .....	(148)
四、诊断试验 ROC 分析 .....	(152)
<b>第 14 章 直线相关与回归分析 .....</b>	<b>(157)</b>
一、线性相关分析的计算 .....	(157)
二、简单线性回归分析的计算 .....	(159)
三、相关 SAS 语句与程序 .....	(161)
<b>第 15 章 多重线性回归分析 .....</b>	<b>(164)</b>
一、多重线性回归模型概念 .....	(164)
二、回归系数的估计与假设检验 .....	(165)
三、回归变量的选择 .....	(166)
四、回归诊断 .....	(169)
<b>第 16 章 回归分析 .....</b>	<b>(179)</b>
一、二值变量的 Logistic 回归分析 .....	(179)
二、有序变量的多重 Logistic 回归分析 .....	(186)
<b>第 17 章 生存分析 .....</b>	<b>(191)</b>
一、基本概念与统计描述 .....	(191)
二、生存率和生存曲线估计的非参数方法 .....	(193)
三、生存曲线(图 17-2)比较 .....	(198)
四、Cox 回归模型 .....	(201)
五、参数回归 .....	(207)
<b>第 18 章 贝叶斯统计分析简介 .....</b>	<b>(219)</b>
一、贝叶斯统计分析 .....	(219)
二、贝叶斯统计和传统的统计分析的区别 .....	(219)
三、贝叶斯统计的临床试验设计 .....	(219)
四、贝叶斯统计的临床试验分析 .....	(220)
<b>附表 .....</b>	<b>(222)</b>
<b>参考文献 .....</b>	<b>(242)</b>

# 第 1 章 医疗器械临床试验管理规范

医疗器械是从事临床医疗诊断与治疗的必要设备,是发展现代临床医学的重要基础,直接关系到人体健康。因此,医疗器械必须经过严格的安全性和有效性的评价方可上市,用于疾病的诊断与治疗。

医疗器械临床试验是指在由国家食品药品监督管理局(SFDA)认可具有临床试验资质的医疗机构、按照一定的期限和病例数量要求、对医疗器械的安全性和有效性进行评价的活动。临床试验的特征是根据有限的病人样本得出研究结果,对未来具有类似情况的病人总体作出统计学推断,以确认某一被试产品是否具有预期的安全性和有效性。由于临床试验直接涉及病人,在考虑临床试验的科学性的同时,还应更多地考虑到受试者的权益。因此,医疗器械临床试验既有法规方面的考虑,又有科学性和伦理学方面的考虑。

我国在 2000 年颁布的《医疗器械监督管理条例》,继而公布的《医疗器械注册管理办法》《医疗器械临床试验规定》(局令第 5 号)等法律法规明确规定了第二类、第三类医疗器械准入市场前应当通过临床试验,同时提出了医疗器械临床试验的基本要求、具体办法及实施细则,从而规范了医疗器械的临床试验。本章主要叙述国内外医疗器械临床试验管理和关于医疗器械注册时对临床试验资料的要求等规定,并重点就医疗器械临床试验设计中的统计学问题进行讨论,使得企事业单位法规注册部门及医疗器械临床试验工作者能基本了解医疗器械注册在临床试验管理方面的要求。

## 一、美国医疗器械临床试验管理

美国是国际上最早对医疗器械临床试验进行规范化的国家。美国食品药品监督管理局(FDA)美国食品、药品和化妆品法 520(g)条和医疗器械安全法有“研究器械豁免”IDE(Investigational Device Exemption)法规,对医疗器械临床研究提出了要求。IDE 是美国食品药品监督管理局(FDA)对医疗器械进行上市前审批(PMA)和 510(K)审查过程中一个重要环节,它涵盖了医疗器械临床研究(Clinical Investigation Clinical Trial)的规定。IDE 要求通过实施临床研究获得产品的安全性和有效性资料。

### (一) 临床研究法规

在 IDE 法规中对临床研究进行了规范,明确了哪些医疗器械需要进行临床研究,以及如何进行临床研究。在 IDE 法规要求下,制订了良好临床实践规范(Good Clinical Practice, GCP),进一步明确了如何进行临床研究。随后,欧共体和日本也相应制订了与美国类似的 GCP 原则。IDE 法规含有如下内容:①有重大风险及无重大风险的医疗器械临床研究的要求;②如何完成 IDE 申请;③保护受试者权益,建立伦理委员会(Ethics Committees, EC)或学术审查委员会(Institutional Review Boards, IRBs);④规定申办者、监查员和研究者的职责。

在执行 IDE 法规时,还需要特别注意:在临床研究中需要有科学的证据支持器械的有效性;需要有很好的病历档案;需要有准备上市器械的使用说明,如手术方法及其经验。

**(二)临床研究分类和要求**

按 IDE 要求,任何一个医疗器械在进入临床研究前都要向 FDA 进行申请。也就是说在美国不经过适当的 FDA IDE 要求的程序及审批,就不能进行医疗器械的临床研究。图 1-1 是 IDE 对不同风险医疗器械进行临床研究的分类要求。表 1-1 是 IDE 对医疗器械临床研究的要求。

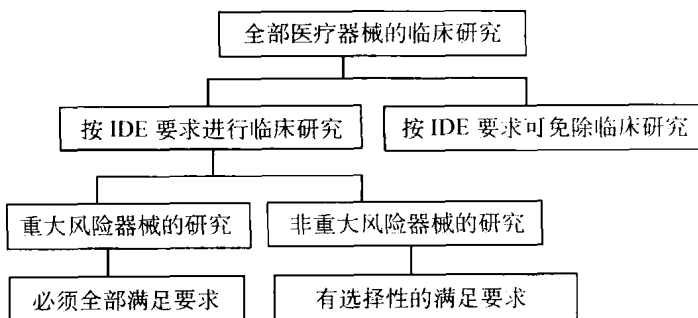


图 1-1 进行临床研究的医疗器械分类

表 1-1 IDE 对医疗器械临床研究的要求

非重大风险的医疗器械	重大风险的医疗器械
在器械的标签上必须标明名称、生产厂家地址、数量、适应证(相对适应证)、风险、不良反应、其他器械或设备的干扰和声明:“警告:研究用器械,按美国法律只能用于研究”	在器械的标签上必须标明名称、生产厂家地址、数量、适应证(相对适应证)、风险、不良反应、其他器械或设备的干扰和声明:“警告:研究用器械,按美国法律只能用于研究”
IRBs 审批	IRBs 审批 FDA 审批
接到的同意文件	接到的同意文件
监查研究的单位	监查研究的单位
研究记录的保持和保留	研究记录的保持和保留 临床研究报告
审计单位	审计单位
不能以任何方式促使器械进入市场或商业化 要严格按方案进行,不能非法延长研究时间	不能以任何方式促使器械进入市场或商业化 严格按方案进行,不能非法延长研究时间

**(三)具有重大风险的医疗器械临床研究**

具有重大风险的医疗器械除得到 IRBs 批准外,还必须向 FDA 提出申请,并得到 FDA 批准后才能进行临床研究。向 FDA 申请的资料应包括以下内容。

1. 申请者的名称和地址。
2. 申请前已完成的研究报告。
3. 已完成的研究方案或总结。
4. 对方法、设备、所用对照、操作过程、贮存、安装的详细描述。
5. 研究者的同意书。





5. 对于借用中医理论制成的中医医疗器械,由于临床作用机制不够明晰,且缺乏有效的评价方法对临床效果进行定量的评价,容易给临床使用者带来不确切的临床效果的引导。故在《医疗器械临床试验规定》中认为此类借用中医理论制成的医疗器械的临床试验方案必须符合国家食品药品监督管理局的相关要求。

根据《医疗器械监督管理条例》中的“国家对医疗器械实施再评价制度”的原则,对于已上市的同类医疗器械出现不良事件或者疗效不明确的医疗器械,国家食品药品监督管理局可制订统一的临床试验方案,并且开展此类医疗器械的临床试验的实施者、医疗机构及临床试验人员应当执行统一的临床试验方案。

(李 卫 贾 宣 成小如 李 宁 王 杨 郭 晋)