



# 中华人民共和国国家标准

GB/T XXXX-XXXX

## 含铜宫内节育器——临床研究的设计、执行、分析和解释指南

Copper-bearing intrauterine  
contraceptive devices — Guidance on  
the design, execution, analysis and  
interpretation of clinical studies

(ISO 11249:2018, MOD)

(草案稿)

20XX—XX—XX 发布

20XX—XX—XX 实施

国家市场监督管理总局  
国家标准化管理委员会 发布

# 含铜宫内节育器——临床研究的设计、执行、分析和解释指南

## 1 范围

本文件为临床研究的设计和实施提供指导，以确定新宫内节育器的性能特征。它还就研究完成后的数据分析以及制造商、研究人员和监管机构对这些结果的解释提供建议。

它旨在确保临床调查的科学进行和临床调查结果的可信度，并协助申办者、监察员、调查员、伦理委员会、监管机构和其他参与医疗器械合格评定的机构。

本文件未涉及某些临床试验问题，包括受试者补偿、受试者及其记录的机密性、当地伦理委员会的使用等。ISO 14155详细介绍了这些以及许多其他临床试验设计问题。

## 2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

## 3 术语和定义

### 3.1 不良装置效应 ADE

不良事件（3.2）与使用医疗器械有关（3.27）

注 1：这包括由于医疗器械的使用、部署、植入、安装、操作或任何故障（3.26）说明不充分或不充分而导致的任何不良事件。

注 2：这包括因使用错误或故意误用而导致的任何事件。

### 3.2 不良事件

受试者（3.35）、使用者或其他人的任何不良医疗事件、意外疾病或伤害或任何不良临床症状（包括异常实验室发现），无论是否与研究设备（3.25）相关

注 1：这包括与研究设备或比较器相关的事件（3.10）。

注 2：这包括与所涉及的程序有关的事件。

注 3：对于用户或其他人，这仅限于与研究设备相关的事件。

### 3.3 审计

临床调查的系统检查（3.6）由不参与临床调查的独立实体进行的相关活动和文件

注 1：检查将根据临床调查计划确定是否进行了临床调查相关活动，并记录、分析和准确报告数据（3.7）、标准操作程序、本文件和适用的法规要求。

### 3.4 致盲掩蔽

临床调查的一个或多个参与方的程序（3.6）不知道治疗分配

注 1：单盲通常是指受试者（3.35）不知道治疗分配。双盲通常是指受试者、临床研究者、显示器，在某些情况下，集中评估者不知道治疗分配。

### 3.5 病例报告表 CRF

每个主题（3.35）的一组印刷、光学或电子文件，根据 CIP 的要求记录要向申办者（3.34）报告的信息

注 1：每个受试者可能有不止一份病例报告表。

### 3.6 临床研究

对一个或多个受试人群（3.35）进行系统调查，以评估医疗器械的安全性和\或有效性（3.27）

注 1: “临床试验”或“临床研究”与“临床调查”同义。

### 3.7 临床研究计划 CIP

说明临床研究的基本原理、目标 (3.28)、设计和提议的分析、方法、监测、实施和记录保存的文件 (3.6)

注 1: 术语“协议”与“CIP”同义。然而, 协议有许多不同的含义, 有些与临床研究无关, 而且这些含义可能因国家而异。因此, 本文档中使用了术语 CIP。

### 3.8 临床调查报告

总结临床调查的设计、执行、统计分析和结果的书面文件 (3.6)

### 3.9 临床表现

当正确应用于适当的受试者时, 医疗器械 (3.27) 的行为和\或受试者 (3.35) 对该医疗器械与其适用范围相关的反应

### 3.10 比较器

医疗器械 (3.27)、治疗 (例如主动控制)、安慰剂或不治疗, 在临床研究中用于参考组 (3.6)

### 3.11 偏差

有意或无意未能遵守 CIP 要求的实例

### 3.12 异位妊娠

位于子宫腔外的妊娠

### 3.13 主要终点

评估主要假设的指标 (3.17) 临床调查 (3.6)

注 1: 可能有多个主要终点。

### 3.14 次要终点

评估次要假设的指标 (3.17) 临床调查 (3.6)

注 1: 可能有多个次要终点。

### 3.15 伦理委员会 EC

独立机构, 其职责是审查临床调查 (3.6)、协议和程序, 以保护受试人群的权利、安全和福祉 (3.35) 参与临床研究

注 1: 就本文件而言, “伦理委员会”与“研究伦理委员会”、“独立伦理委员会”或“机构审查委员会”同义。与伦理委员会或类似机构有关的监管要求可能因国家或地区而异。

### 3.16 开除

宫内节育器无意中进入或移出阴道, 包括部分排出, 需要将宫内节育器从宫颈中取出

### 3.17 假设

来自研究目标的可检验的生物统计学声明 (3.28), 用于评估研究设备 (3.25) 安全和\或性能

注 1: 假设用于设计临床调查 (3.6), 并规定用于接受或拒绝临床调查结果的统计数据。

注 2: 主要假设是研究设备安全性和\或性能参数的决定因素, 通常用于计算样本量。还可以评估有关其他兴趣点的次要假设。

### 3.18 独立党

不参与临床调查 (3.6) 进行的一方, 除非他们为避免偏见或利益冲突而专门分配的职责

### 3.19 知情同意程序

要求个人自愿参与临床调查 (3.6) 的过程, 该过程已获得有关临床调查的信息

注 1: 知情同意以书面、签名和注明日期的知情同意书形式记录。

### 3.20 宫内妊娠

通常在子宫腔内怀孕

### 3.21 插入仪器

用于将 IUD 放入子宫腔的器械

### 3.22 宫内节育器 IUD

放置在子宫腔内以防止怀孕的装置

注 1: 缩写 IUCD 可用于某些出版物。

### 3.23 研究者

调查地点的任何个人成员 (3.24) 由主要研究人员在研究现场指定和监督的团队, 以执行与临床研究相关的关键程序和/或做出与临床研究相关的重要决定

注 1: 调查现场团队的个人成员也可以称为“副调查员”或“共同调查员”。

### 3.24 调查现场

进行临床调查 (3.6) 的机构或场所

注 1: 在本文件中, “调查地点”与“调查中心”同义。

### 3.25 研究装置

医疗装置 (3.27) 在临床研究中评估安全性和性能 (3.6)

注 1: 这包括正在评估新预期用途、新人群、新材料或设计变更的已上市医疗器械。

### 3.26 故障

当按照使用说明或 CIP 使用时, 设备未能按照其预期目的运行

### 3.27 医疗装置

制造商打算单独或组合用于人类用于一个或多个特定目的的任何仪器、装置、工具、机器、器具、植入物、软件、材料或其他类似或相关物品的

- 疾病的诊断、预防、监测、治疗或缓解,
- 诊断、监测、治疗、减轻或补偿伤害,
- 对解剖结构或生理过程的调查、替换、修改或支持,
- 支持或维持生命,
- 控制受孕,
- 医疗器械的消毒, 以及
- 通过对人体标本进行体外检查, 为医疗目的提供信息

### 3.28 客观的

进行临床研究 (3.6) 的主要目的

### 3.29 穿孔

子宫穿刺, 可能是由子宫探针或插入管或宫内节育器引起的 (3.22)

### 3.30 入学点

招聘后的日期 (3.31) 并签署知情同意书并注明日期, 受试者

(3.35) 参加了一项研究

### 3.31 招聘

积极努力识别主题 (3.35) 谁可能适合参加临床调查 (3.6)

### 3.32 严重的器械不良反应 SADE

导致严重不良事件的任何后果特征的不良装置效应 (3.1) 3.33)

### 3.33 严重不良事件 SAE

不良事件 (3.2)

a) 导致死亡,

b) 导致对象的健康严重恶化 (3.35) 那

— 导致危及生命的疾病或伤害,

— 导致身体结构或身体功能的永久性损伤,

— 需要住院治疗或延长现有住院时间,

— 导致医疗或手术干预, 以防止危及生命的疾病或伤害或对身体结构或身体功能的永久性损害, 或

c) 导致胎儿窘迫、胎儿死亡或先天性异常或出生缺陷

注 1: 因原有疾病计划住院, 或 CIP 要求的程序, 没有严重的健康恶化, 不被认为是严重的不良事件。

### 3.34 赞助

对临床调查的启动和/或实施负有责任和义务的个人或组织 (3.6)

注 1: 当调查员 (3.23) 发起、实施并承担临床研究的全部责任, 研究者也承担申办者的角色并被确定为申办者-研究者。

### 3.35 主题

参与临床调查的个人 (3.6)

注 1: 受试者可以是健康志愿者或患者。

### 3.36 线

连接到宫内节育器, 以验证宫内节育器的存在和移除宫内节育器

条目注释 1: 当装置的主体正确放置在子宫腔中时, 螺纹旨在位于宫颈管和阴道中。

### 3.37 未预料到的严重不良设备效应 USADE

*严重的不良设备效应 (3.32)* 其性质、发生率、严重性或结果尚未在风险分析报告的当前版本中确定

注 1: 报告中应区分预期和未预期的严重不良器械效应。

## 4 计划 IUD 试验——良好的临床实践

ISO 14155 涉及在受试人群中进行的临床调查的设计、实施、记录和报告的良好临床实践, 以评估医疗器械的安全性或性能以达到监管目的。

ISO 14155 中规定的原则应适用于对宫内节育器进行的所有试验。ISO 14155 规定了旨在保护受试人群的权利、安全和福祉的一般要求, 并确保临床调查的科学实施和结果的可信度。它定义了申办者和主要研究者的职责, 并协助申办者、研究者、伦理委员会、监管机构和其他参与医疗器械合格评定的机构。

## 5 伦理

### 5.1 一般的

临床研究应根据赫尔辛基宣言<sup>[24]</sup>中的伦理原则进行。这保护了临床研究对象的权利、安全和福祉, 这是最重要的考虑因素, 也是宣言要求的高于科学和社会利益的因素。在临床研究的每一步都应该理解、观察和应用这一点。

### 5.2 宫内节育器试验的伦理

如果与标准 IUD (如 TCu380A) 相比, 无论是通过提高疗效、减少副作用或改善出血模式, 还是可能降低成本, 如果新 IUD 的试验可能证明其性能有所改善, 则其试验是合理的。

### 5.3 知情同意

#### 5.3.1 一般的

在将临床调查的任何特定程序应用于受试者之前，应以书面形式获得知情同意并记录在案。知情同意书由信息表和知情同意签名表组成。

#### 5.3.2 获得知情同意的过程

获得知情同意时应遵循 ISO 14155 中规定的程序。

#### 5.3.3 提供给主体的信息

应遵循与提供给 ISO 14155 中指定的主题的信息相关的程序。应明确指出与怀孕有关的风险。

在获得知情同意签名时，应遵循 ISO 14155 中规定的程序。应在参加研究之前获得受试者的签名并插入宫内节育器。

## 6 研究设备的识别和描述

CIP 应包含：

- a) 对宫内节育器及其预期用途的简要说明；
- b) 设备的制造商；
- c) 型号或类型名称和\或编号以及附件（如果有）以允许完整识别；
- d) 关于在临床研究期间和之后如何实现可追溯性的描述，例如，批号、批号或序列号的分配；
- e) 建议的临床研究中宫内节育器的预期目的。如果打算用于避孕以外的目的，则应说明这些目的；
- f) 常规使用宫内节育器的人群和适应症；
- g) 对宫内节育器的描述，包括将与组织或体液接触的任何材料；
- h) 宫内节育器的插入和使用说明，包括任何必要的储存和处理要求、使用准备和使用后应采取的任何预防措施，例如处理；
- i) 使用 IUD 所需的必要培训和经验总结；
- j) 对使用研究器械所涉及的必要医疗或外科手术的描述。

## 7 初步调查和临床调查设计的理由

### 7.1 文献评论

尽管 ISO 7439 规定了含铜宫内节育器的临床要求，但仍建议在规划阶段对宫内节育器的任何临床试验进行文献回顾。

CIP 应包含：

- a) 对相关科学文献和\或未发表的数据和报告进行严格审查的结论；
- b) 审查的文献清单。

该文献综述的结论可能会影响拟议临床研究的设计。审查应与 IUD 的预期目的和建议的使用方法。它还应有有助于确定应考虑的相关终点和混杂因素，以及比较器的选择和理由。

### 7.2 临床前测试

CIP 应包含对 IUD 进行的相关临床前测试的总结，以证明其在受试人群中的使用，以及对此类测试结果的评估。

### 7.3 以前的临床经验

CIP 应包含：

a) 与拟议临床研究相关的先前临床研究和临床使用（如有）的结果摘要；

b) 使用 IUD 或具有类似特征的医疗器械的相关经验（如果有），包括与使用 IUD 的其他适应症相关的经验；

c) 对不良设备影响和任何修改或召回历史的分析。

#### 7.4 研究设备和临床研究的风险和收益

CIP 应包含：

a) 预期的临床益处；

b) 风险分析报告中确定的与宫内节育器相关的剩余风险；

c) 与参与临床研究相关的风险；

d) 预期的不利设备影响；

e) 与伴随药物治疗的可能相互作用； F) 为控制或减轻风险而采取的步骤；

g) 风险\收益原理。

笔记 ISO 14971 中描述了风险管理流程，包括风险分析、风险\收益评估和风险控制。

#### 8 临床研究的目的是假设

CIP 应包含：

a) 要验证的 IUD 的声明和预期性能

ISO 7439 描述了判断宫内节育器的三个要求：

1) 使用生命表方法计算的一年妊娠率的 95% 双边置信区间的上限（ISO 7439 规定  $\leq 2\%$ ）；

2) 使用寿命表方法计算的一年排出率（ISO 7439 规定  $\leq 10\%$ ）；

3) 使用寿命表方法计算的一年因临床原因停药率（ISO 7439 规定  $\leq 35\%$ ）。

注 1 一些国家的监管机构可能要求以一种以上的方式分析临床数据，以便以不同的方式评估感兴趣的结果。例如，除了上面提到的生命表分析的要求外，监管机构还可以要求应用 Kaplan Meier 统计数据进行初步分析。监管机构还可以要求计算累积珍珠指数。有关使用这些不同统计数据<sup>[16][17][18]</sup>的更多信息，请参阅参考书目。

笔记 2 通常，寿命表分析用于评估每个单独的使用年份，以及评估整个研究涵盖的整个使用持续时间。

注 3 数据分析中可能存在可能超出上述限制的子集。

b) 要评估的风险和预期的不良设备影响 见 9.1 c) 下面。

注 4 在分析研究结果时，报告特定人群子集（例如未生育受试者）的结果很有用。

在计算停药率时，停药应仅与设备相关。

#### 9 临床研究的设计

##### 9.1 一般的

临床研究数据的科学完整性和有效性在很大程度上取决于其设计。

CIP 应包含以下内容。

a) 对要进行的临床研究类型的描述（例如，比较、盲法、平行设计，没有比较组）以及选择的理由。

ISO 7439 要求应在随机试验中使用 TCu380A 确定避孕有效率，如果可能的话，作为比较设备。如果不是，则应使用另一个符合 ISO 7439:2015, 4.2 要求且具有良好妊娠率的宫内节育器作为比较器。

注 1 使用 TCu380A 的比较器臂包含在试验中，以确认没有由于研究方法和/或使用索引设备的人群而引入偏差。如果在使用的第一年平均跟踪比较臂中的 360 名女性，就可以证明这一点。

b) 描述为尽量减少或避免偏倚而采取的措施，包括随机化和盲法/掩蔽法。具体来说，

1) 应该使用真正的随机化时间表，并且

2) 在实际可行的情况下，建议对参与者、提供后续护理的人员和进行分析的人员隐藏设备类型。

笔记 2 根据研究设计，不需要掩蔽。

c) 主要和次要终点

1) 宫内节育器研究的主要终点是：

i) 上 95% 置信水平，一年怀孕的双边置信区间；

ii) 使用生命表方法计算的比率；

iii) 使用生命表方法计算的一年开除率；

iv) 使用寿命表方法计算的一年停药率。

2) 推荐的次要终点如下。对清单的任何添加或删除都应包括理由：

i) 异位妊娠；

ii) 所有怀孕；

iii) 开除；

iv) 子宫或宫颈穿孔（如果在插入时发生穿孔，则应将受试者排除在疗效评估之外。根据穿孔的原因，可将其记录为不良事件）；

v) 因出血而移除；

vi) 因疼痛而移除；

vii) 由于出血和疼痛而导致的移除；

viii) 出血和/或疼痛的总切除量；

ix) 因盆腔炎而切除；

x) 因其他医疗原因而被移除；

xi) 医疗清除总数；

xii) 因计划怀孕而移除；

xiii) 因其他个人原因而被移除；

xiv) 因个人原因全部搬迁；

xv) 由临床研究者自行决定移除；

xvi) 总停药率；

xvii) 续费率；

xviii) 损失跟进。

3) 应收集以下参数的数据：

i) 对出血模式的影响；

ii) 如果使用原位宫内节育器怀孕，则该怀孕的结果；

iii) 其他副作用；

iv) 移除过程中的并发症，例如剧烈疼痛，宫内节育器破损，断线住院。

4) 可能收集的其他数据包括：

i) 想要怀孕的女性在取出 IUD 后 1 年的生育率；

ii) 取出宫内节育器后的月经模式；

iii) 每年使用的累积怀孕率；

iv) 每年的宫内节育器续用率；

v) 宫内节育器引起的子宫内膜变化。



## d) 评估、记录和分析变量的方法和时间安排

评估应在第一次月经后、插入后 3、6 和 12 个月以及此后每年进行的预定随访中进行，在受试者遇到设备问题的其他出勤时以及在研究中止时进行。

表 1 提供了对主要和次要结果的标准描述、诊断方法和计算寿命表分析所需的研究终止日期的建议。取出 IUD 的终止日期是取出日期，但某些约定

怀孕，驱逐和穿孔都需要。根据研究终止的原因，研究终止的时间可能会受到审查。例如，收集的数据可能表明怀孕发生在第 6 个月和第 9 个月之间，但不是准确的受孕日期。因此，可能需要用于处理审查数据的统计技术来进行适当的分析。

## e) 更换受试者的程序，如果有的话

无论出于何种原因退出研究的参与者都不会被替换。 f) 取出后宫内节育器的物理特性

取出宫内节育器后，应尽可能收集以下数据：释放的铜量（通过取出和称重铜组件确定）、张力（根据 ISO 7439）和结构完整性（通过视觉或 SEM 检查）。

表 1 定义、诊断和终止日期

结果	定义	诊断	确定怀孕日期
宫内妊娠	正常宫腔内妊娠	使用超声、组织学组织或分娩确认宫内妊娠的阳性妊娠试验。不包括临床上未确认妊娠试验阳性的“化学”妊娠	从最佳可用信息估计的受孕日期是确定妊娠/研究终止的日期。
异位妊娠	位于子宫腔外的妊娠	通过超声和 医疗管理，通过手术或极少情况确认宫腔外妊娠	从最佳可用信息估计的受孕日期是确定怀孕的日期。
所有怀孕	宫内妊娠和异位妊娠合并		
开除	完全：排入或排出阴道 部分：宫内节育器部分位于子宫管中，需要从子宫颈中取出 佩戴者注意到和没有注意到。 不包括佩戴者未注意到的与受孕（归类为怀孕）和怀孕期间的排出有关的排出	临床或超声诊断	在佩戴者注意到的完全驱逐中，驱逐发生的日期是终止日期。在注意到和未注意到部分排出的情况下，取出宫内节育器的日期是确定怀孕的日期。
因出血相关问题而被移除	不可接受的过度或不规则阴道出血、少量或无出血	自我报告	取出 IUD 的日期为研究终止日期。
因疼痛而移除	不可接受的盆腔疼痛，归因于佩戴者或研究人员正确放置宫内节育器（痛经、痉挛和背痛）	自我报告	取出 IUD 的日期为研究终止日期。

因出血和疼痛而移除	不可接受的盆腔疼痛和阴道出血,如上所述	自我报告	取出 IUD 的日期为研究终止日期。
因出血和\或疼痛而完全切除	包括一起或单独报告的所有因出血和\或疼痛而取出的,并由佩戴者或研究者归因于宫内节育器	自我报告	
因盆腔炎而切除	盆腔炎	临床或腹腔镜诊断	取出 IUD 的日期为研究终止日期。
穿孔	通过子宫壁或子宫颈嵌入 IUD 或通过	超声波\X光\手术	诊断日期是研究终止日期。
因其他医疗原因而被移除	包括由于 IUD 引起的用户或合作伙伴的身体投诉而移除,无论研究者是否认为相关,以及用于治疗并发疾病的移除,即使明显与设备无关  不包括部分驱逐后的移除(归类为驱逐)和怀孕期间或分娩后的移除(归类为怀孕)		取出 IUD 的日期为研究终止日期。
医疗清除总数	出于所有医疗原因的联合移除		
计划怀孕的移除	包括佩戴者为怀孕而要求的所有移除	自我报告	取出 IUD 的日期为研究终止日期。
因其他个人原因被移除	包括因非医疗原因(类别为由调查人员选择的移除除外)、应佩戴者要求移除且无需解释的移除,以及因不再需要避孕而移除。不包括计划怀孕的移除	自我报告	取出 IUD 的日期为研究终止日期。
因个人原因被移除的总数	出于所有个人原因合并移除		
总停产率	出于各种原因合并移除		
延续率	总停产率的补充		
损失跟进	包括逾期三个月或三个月以上未通过电话、邮件、电子或家访获得信息的妇女		最后一次门诊就诊或其他接触的日期是研究终止的日期。
对出血模式的影响	出血:失血的证据,需要使用卫生棉条,垫子或内裤内衬进行卫生保护。 发现:最小失血的证据,不需要重新使用任何类型的卫生保护,包括内裤  出血/斑点发作:出血/斑点天数以两端为界 2 天无出血或斑点	自我声明 记录在纸质日记或电子上	
怀孕的结果	在使用宫内节育器期间或在取出或确认完全排出宫内节育器后 7 天内怀孕的所有怀孕都应包括在怀孕率的计算中。还应包括发现部分流出的妇女的妊娠(通常在妊娠诊断时)。计算妊娠率时使用的暴露时间应包括通过取出或完全排出宫内节育器而发生的所有暴露。		

其他副作用			
切除过程中的并发症	例如：剧烈疼痛、宫内节育器破损、线断裂		

## 9.2 研究设备和比较器

- a) 研究设备和/或比较器（如果使用）的描述。
- b) 选择比较器的理由。

ISO 7439 建议将 TCu380A 作为比较器宫内节育器。如果不使用 TCu380A 作为比较器，则应使用另一个具有良好妊娠率的宫内节育器。

- c) 在插入设备期间要使用的任何其他医疗设备和/或药物的列表以及可能影响研究结果的持续临床研究（此类设备和/或药物不会构成研究的第三部分）。

在调查期间，可以通过医学治疗，例如被认为由测试或比较器设备引起的疼痛和出血。

## 9.3 科目

CIP 应包括如下所列的纳入和排除标准。

附注 1 一些纳入和排除标准可能会影响研究结局，如妊娠率和出院率。

### a) 科目选择的纳入标准

— 受试者：研究应包括与设备预期对象相似的受试者。招募的受试者应来自异质性实践环境，以包括不同的研究参与者群体。

— 年龄：应招募足够的 35 岁以下妇女，以确保能够达到 9.5 b) 中规定的样本量标准。

注 2 鼓励 18 岁以下和 35 岁以上妇女入学，如有可能，提供这些年龄组的安全性、有效性和耐受性数据。建议将 35 岁以上的绝经前妇女队列纳入研究，并招募尽可能多的 18 岁以下妇女。

注 3：在评估是否符合 ISO 7439 时，35 岁以上的妇女被排除在妊娠、排出率和停药率的初步分析之外。对 35 岁以上的妇女进行二次分析，以观察这一年龄较大的年龄组的怀孕，排出和停药率。

— 体重：应鼓励一些肥胖女性的注册以获得疗效和安全性数据（对于肥胖女性，非激素避孕更可取，但在较重的女性中插入宫内节育器可能更困难，尤其是非常重的女性）。

— 奇偶校验：应招募足够数量的未产仔受试者，以支持该人群的有效性和安全性结论。

— 性活动：研究中的女性应该是性活跃的，并且可能有必要指定性活动的最低频率，以防止对研究结果产生偏见。

一些研究可能包括额外的纳入标准。例如，见附件 A。如果上面给出的年龄、体重和平等建议导致受试者群体不能反映目标人群的人口统计数据，则应使用统计技术（如加权平均值）来补偿差异。

### b) 受试者选择的排除标准

应列出选定的排除条件。世界卫生组织《避孕药具使用医疗资格标准》列出了宫内节育器不适合的条件。见附件 A。本文档可用作确定排除标准的指南。

注 4 世界卫生组织资格标准主要基于临床和安全考虑。有些会影响研究结果；例如，包括产后不足 4 周的妇女可能会增加排出率。

一些研究可能包括额外的排除标准，例如，如果宫内节育器的特定设计仅用于一部分人群。

### c) 受试者退出或终止的标准和程序

建议将逾期超过 3 个月的女性从研究中删除，并且应该在最后一次预约时审查其数据。对于告知研究者她们将退出研究的女性，应努力进行最终预约并了解退出的原因。然后，他们的数据将根据这些努力的结果进行审查。

有关详细信息，请参阅表 1。

d) 注册点 (定义见 3.30)

e) 临床研究的总预期持续时间

虽然标准是针对使用第一年的性能设定的，但临床试验的持续时间应与宫内节育器的预期使用时间相似，至少应为 5 年。

f) 每个受试者参与的预期持续时间 (受试者预计将在研究中停留 5 年使用或直到产品因表 1 中给出的解释之一而被移除或丢失)

g) 需要纳入临床研究的受试者人数 见 9.5.

h) 包括此数字所需的估计时间 (即注册期)

## 9.4 程序

CIP 应包含：

a) 受试者在临床研究期间经历的所有临床研究相关程序的描述

插入时间：见附件 B 关于 WHO 关于插入时间的建议。

注意 如果适当，将就任何可在插入时使用的止痛药或预防性抗生素提供建议。

应提供测试和比较器插入技术的完整描述。

随访应安排在第一个月经后，3 个月、6 个月、12 个月，然后每年一次。例如，应进行盆腔检查以确认宫内节育器的存在。如果可行，应在 3 个月时进行超声扫描以准确定位 IUD 的位置。如果在就诊时无法看到绳子，则应使用超声波或 X 射线来确认宫内节育器是否存在。

参与者应被指示在他们遇到任何其他设备问题时返回诊所，并且应该可以随时返回并要求移除。

所有从试验中退出，无论是由于怀孕、副作用还是其他原因，都应准确注明日期，并应在事件发生后尽快见到参与者。

在怀孕的情况下，应确定受孕日期和怀孕结果。

如果在退出试验后 3 个月内检测到怀孕，应尽可能通过超声扫描确定受孕日期，以确认怀孕是否发生在设备原位。

b) 对申办者代表进行的那些活动的描述 (不包括监督)

c) 任何可能影响结果或结果解释的已知或可预见因素

例如，这些可以包括受试者基线特征、伴随用药、其他医疗设备的使用或受试者相关因素，例如年龄、产次、体重 \ BMI、子宫肌瘤、社会经济地位和教育水平。应描述在临床研究中解决这些因素的方法，例如，通过受试者选择、临床研究设计 (如分层随机化) 或通过统计分析。

临床研究期间的随访期应允许在足够长的时间内证明性能，以代表对研究设备性能的实际测试，并允许识别和评估与该期间设备不良影响相关的任何风险。

描述是否允许常规同时使用屏障避孕来预防性传播感染。鼓励与宫内节育器同时使用以预防性传播感染，但不用于避孕。众所周知，这可能会影响绝对利率。参与者应保留安全套使用记录。常规使用不应使用屏障。

CIP 应说明如何在考虑使用屏障避孕药的情况下计算妊娠率。需要考虑偶尔和定期使用屏障避孕药。

CIP 应具体说明临床调查完成后将为受试者提供哪些医疗护理 (如果有)。

## 9.5 统计考虑

### a) 统计设计、方法和分析程序

避孕有效率应在单组双臂研究设计中确定。测试臂的设计应确定以下主要终点：

- 1) 使用生命表方法计算的一年妊娠率的上 95% 置信水平，双边置信区间；
- 2) 使用生命表方法计算的一年开除率；
- 3) 使用寿命表方法计算的一年停药率。

试验中应包括一个随机比较组，以确认没有由于研究方法和\或使用指数设备的人群而引入偏倚。ISO 7439 是指研究设备中的绝对妊娠率，即独立于比较设备的性能。结合指南中提出的设计、实施和分析（随机化除外）的单臂研究将提供 IUD 性能的广泛图景。

如果可能，应将 TCu380A 用作比较器设备。如果不是，请使用另一个符合 ISO 7439 且具有良好妊娠率的宫内节育器作为历史比较器。比较器组的结果应与同一设备的文献结果进行比较，以确认研究人群或研究设计的选择没有将偏倚引入研究。

分析的截止日期应在分析开始前至少 3 个月，以确保不会忽略任何怀孕。

### b) 样本量

应使用适当的统计方法来计算样本量，以确保使用生命表方法计算的一年妊娠率的 95% 双边置信区间上限  $\leq 2\%$ ，同时考虑到预期结果研究、人群的性质和研究的目标。应记录用于得出估计的所有假设。应考虑到失访和早期移除设备的情况。

应使用基于 95% 显著性水平的功效计算来确定样本量。计算需要对主要终点的比率进行初步估计，并且需要为每个终点独立运行计算。需要最大样本量的终点将决定调查的最终样本量。

比较器臂的功率计算应独立于治疗臂的功率计算进行，并且可以基于比较器设备的历史性能。研究人员应考虑接近比较设备的历史限制对研究结果的重要性的影响。

ISO 7439 规定，任何试验都应包括至少 20 000 个女性月的被测设备。

注 1 假设 TCu380A 的真实妊娠率为 1%，则第一年妊娠率的近似 95% 水平两侧置信区间将为 0.2% 至 2.7%。根据研究队列的流失率，这可以通过招募 450 至 500 名女性来实现。因此，Tcu380A 的 95% 两侧置信区间的上限不应大于 2.7%。

注 2：如果观察到的妊娠率差异  $\leq 2.1\%$ ，则随机对照研究设计为等效试验，每组平均有 720 名和 360 名女性，这两种器械的真实妊娠率为 1%。因此，这种规模的研究意义非常有限。

随机对照试验是首选，因为它们可以提供足够质量的数据，以后可以在临床实践中使用，并且可以在荟萃分析中与其他试验相结合，从而减少以后研究所需的规模。

### c) 显著性水平和临床研究的力量

试验的显著性水平通常设置为 5%，功效设置为 80%。

### d) 预期辍学率

在计划试验时，应考虑预期的辍学人数。避孕效果试验的退出率可能很高。未能招募足够的受试者可能会损害研究的统计能力。

### e) 应用于临床研究结果的通过\失败标准

统计计划应包括为试验设定的通过\失败标准。应详细说明适当的统计假设。

### f) 提供中期分析（如适用）

如果适用，为中期分析做出的任何规定都应包含在 CIP 中。中期分析的必要性应与需要满足或将触发中期分析的任何条件一起证明是合理的。

### g) 以统计为由终止临床调查的标准

终止调查的任何标准的统计基础应在 CIP 中详细说明。

## h) 报告与原始统计计划的任何偏差的程序

报告与原始统计计划的任何偏差的报告程序应在 CIP 中详细说明。

## i) 用于分析的子组规范

选择进行统计分析的任何亚组都应在 CIP 中明确标识，并说明选择这些亚组的理由。

## j) 核算所有数据的程序

旨在确保所有数据都包含在分析中的验证程序应包含在 CIP 中。

## k) 处理丢失、未使用或虚假数据，包括辍学和取款

CIP 中应包含处理丢失、未使用或虚假数据（包括辍学和撤回）的程序。

## l) 如果相关，从假设检验中排除特定信息的理由

m) 将任何信息排除在用于假设检验的统计数据中的程序和原因应连同任何适当的理由一起包含在 CIP 中。

n) 对于多中心临床研究，每个中心的最大和最小受试者数量应包含在 CIP 中，并说明数量的理由。

特殊推理和样本量可能适用于早期临床研究，例如可行性临床研究。

## 10 不良事件、不良设备影响和非医疗投诉

CIP 应提供：

- a. 不良事件和不良设备效应的定义；见表 1。
- b. 严重不良事件和严重不良器械效应的定义，以及在适当情况下未预料到的严重器械不良效应的定义；
- c. 见表 1。
- d. 可预见的不良事件和预期的不良器械影响的列表，其可能发生率、缓解和/或治疗。

注意 WHO 选择的避孕使用实践建议<sup>[20]</sup>提供了有关使用含铜宫内节育器时出现月经异常的女性的管理信息，以及盆腔炎的管理信息。

## 11 提前终止或暂停临床研究

CIP 应描述：

- a) 为整个临床研究或一个或多个研究地点提前终止或暂停临床研究的标准和安排；
- b) 如果临床研究涉及盲法/掩蔽技术，则访问和打破盲法/掩蔽代码的标准以提前终止或暂停临床研究；
- c) 课题跟进的要求。

## 12 出版政策

临床研究的所有结果都应在科学期刊上发表，这是非常可取的。提交的论文可能不被接受发表，并且为了符合本文件的要求，提交发表的结果是可以接受的。

CIP 应指定是否以及在什么条件下将提交临床研究结果以供发表。可能有必要在公共数据库中包括进行临床调查的原因和随后的结果。

## 附录 A

(资料性)

### 宫内节育器试验的排除和纳入标准

#### A.1 一般的

本附件提供了一个可能的纳入和排除标准的例子，这些标准应该适用于参加 IUD 临床试验的受试者以及特定人群的可能纳入标准。

#### A.2 可以考虑的排除标准

世界卫生组织避孕药具使用资格标准<sup>[19]</sup>列出了不适合使用 IUD 的情况。可以考虑其他医疗资格标准，例如，2016 年美国避孕使用医疗资格标准。

- 怀孕
- 产后 48 小时至 < 4 周
- 产后败血症
- 妊娠中期流产和脓毒症流产后
- 伴有严重血小板减少症的系统性红斑狼疮 (SLE)
- 评估前不明原因的大量阴道流血 (疑似严重情况)
- 伴有或不伴有可检测到的  $\beta$ -hCG 水平升高的妊娠滋养细胞疾病，或恶性疾病
- 等待治疗的宫颈癌
- 子宫内膜癌
- 卵巢癌
- 子宫肌瘤——子宫腔变形
- 解剖异常——子宫腔扭曲，与宫内节育器插入或正确放置不相容
- 目前的盆腔炎
- 当前的性传播感染——当前的化脓性宫颈炎或衣原体感染或淋病或性传播感染的高风险
- 结核病——盆腔
- 患有 HIV/AIDS，未接受抗逆转录病毒治疗和/或临床不适
- 纯母乳喂养闭经 (LAM)

#### A.3 可考虑的纳入标准

世界卫生组织的避孕使用医疗资格标准列出了适合使用宫内节育器并可以考虑的条件。

- 有没有孩子
- 没有结婚
- 任何年龄，包括青少年和 40 岁以上的女性
- 刚刚堕胎或流产 (如果没有感染证据)
- 有过宫外孕
- 有盆腔炎
- 有贫血

- 在接受抗逆转录病毒治疗时感染 HIV 并且只要监测感染风险，情况良好
- 患有已知心血管疾病的女性——只要她们受到监测
- 患有已知糖尿病的女性——只要她们受到监测



## 附录 B

(资料性)

### 放置宫内节育器的时间：什么时候可以放置宫内节育器？

世界卫生组织选择的避孕使用实践建议[20]提供有关何时可以插入宫内节育器的建议。

**有月经周期：**女性可以在月经开始后的前 12 天内随时插入含铜宫内节育器，而不仅仅是在月经期间。不需要额外的避孕保护。如果可以合理地确定她没有怀孕，也可以在月经周期的任何其他时间，在她方便的时候插入含铜宫内节育器。不需要额外的避孕保护。

**从另一种方法转换：**如果可以合理确定她没有怀孕，她可以立即插入含铜宫内节育器。无需等待她的下一次月经。不需要额外的避孕保护。

**剖腹产：**含铜宫内节育器也可以在剖腹产后立即置入。

**分娩：**含铜宫内节育器可在分娩后立即插入，最长可在分娩后 48 小时插入（见 [http://apps.who.int/rhl/fertility/contraception/cd003036\\_muthalrathorea\\_com/en/](http://apps.who.int/rhl/fertility/contraception/cd003036_muthalrathorea_com/en/)）。

## 参 考 文 献

- [1]ISO 7439:2015, 含铜宫内节育器 - 要求和测试
- [2]ISO 10993 (所有部分), 医疗器械的生物学评价
- [3]ISO 13485, 医疗器械 — 质量管理体系 — 监管要求
- [4]ISO 14155, 受试人群医疗器械的临床研究——良好的临床实践
- [5]ISO 14971, 医疗器械——风险管理在医疗器械中的应用
- [6]ISO 15223 (所有部分), 医疗器械——与医疗器械标签、标签和信息一起使用的符号
- [7]ISO 15225, 医疗器械——质量管理——医疗器械命名数据结构
- [8]ISO 16142 (所有部分), 医疗器械——公认的医疗器械安全和性能基本原则
- [9]ISO/TS 19218 (所有部分), 医疗器械——不良事件的分级编码结构
- [10]EN 1041, 医疗器械制造商提供的信息
- [11]ICH E3. 临床研究报告的结构和内容。 <http://www.ich.org/products/指南/功效/文章/功效-guidelines.html>
- [12]ICH E6. 良好的临床实践：综合指南。 <http://www.ich.org/products/指南/功效/文章/功效-guidelines.html>
- [13]非物质文化遗产 E8. 一般的考虑因素为了临床试验。 <http://www.ich.org/products/指南/功效/文章/功效-guidelines.html>
- [14]ICH E9. 临床试验的统计原则。 <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/文章/功效-guidelines.html>
- [15]临床数据评估：制造商和公告机构 MEDDEV 指南。 2.7.1 2003 年 4 月
- [16]法利 T.M.M. 1986 年)。 避孕研究的生命表方法。 医学统计学。 5 (5), 第 475–489 页
- [17]Kaplan E.L. 和 Meier P. 1958)。 来自不完整观察的非参数估计， 美国统计协会杂志。 53 (282), 第 457-481 页
- [18]珍珠 R. 1933)。 人类生育能力的因素及其统计评估。 柳叶刀。 222 (5741), 第 607-611 页
- [19]谁。 避孕药具使用的医疗资格标准。 第 5 版。 世界卫生组织， 日内瓦， 2015
- [20]谁。 避孕使用的精选实践建议。 第三版。 世界卫生组织， 日内瓦， 2016
- [21]全球协调工作组， 关于医疗器械术语定义的信息文件 [SG1/N29R16:2005]
- [22]全球协调工作组， 临床评估 [SG5/N2R8:2007]
- [23]全球协调工作组， 医疗器械安全和性能基本原则 [SG1-N41R9:2005]
- [24]赫尔辛基宣言
- [25]MEDDEV 2.7.1, 临床数据评估：制造商和公告机构指南， (2003 年)
- [26]MEDDEV 2.12-1, 医疗器械警戒系统指南
- [27]MEDDEV 2.12-2, 上市后临床随访指南