



中华人民共和国国家标准

GB/T

避孕套 临床研究指南 第2部分：女用避孕套 基于自我报告的临床功能研究

Condoms Guidance on clinical studies Part 2: Female condoms clinical
function studies based on self reports

(iso 29943-2: 2017, IDT)

(草案稿)

20XX—XX—XX 发布

20XX—XX—XX 实施

国家市场监督管理总局 发布
国家标准化管理委员会

前 言

本文件按GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。
本文件使用修改采用 ISO 29943-2: 2017《避孕套——临床研究指南——第2部分：女用避孕套 基于自我报告的临床功能研究》。

本文件与 ISO 29943-2: 2017 相比，主要差异如下：

请注意本文件的某些内容可能涉及专利，本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出并归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

避孕套 临床研究指南 第2部分：女用避孕套 基于自我报告的临床功能研究

1 范围

本文旨在帮助设计、执行、分析和解释基于 ISO 25841 要求所开展的女用避孕套临床功能研究。

研究比较了新型女用避孕套和市面上的女用避孕套在性交（非肛交）过程中的性能。研究的主要目的是评估使用过程中的急性失效事件。

本文也提供了研究完成时的数据分析，以及制造商和监管机构对结果的解释等。

本文未涉及的临床试验元素包括报销、个人身份及其记录保密、当地伦理委员会参与等。本文研究和其他未涉及临床试验的设计问题详见 ISO 14155。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅所注日期的版本适用于本文件。凡是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

本文件适用下列术语和定义。

ISO 与 IEC 的标准化领域词汇数据库请见以下网址：

— ISO 线上浏览平台：<http://www.iso.org/obp>

— IEC 电子百科：<http://www.electropedia.org/>

注：下述所有临床失效事件是指阴道可能暴露于精液和其他阴茎分泌物。非临床失效事件没有暴露风险。

3.1 临床破损

性交或撤出阴道过程中避孕套破损或撕裂

注 1：可能直到性交结束检查避孕套才能发现这一情况。

注 2：所有不符合临床破损定义的破损均视为“非临床破损”（如：打开包装时撕裂避孕套）。

3.2 临床破损率

性交或撤出阴道过程中破损或撕裂的避孕套数量除以性交过程中使用的避孕套总量

注 1：临床破损率主要以百分比表示。

3.3

临床滑脱

性交过程中避孕套完全滑出阴道

注 1：如果避孕套主要是因为破损而滑脱，则不记为滑脱事件。

GB/T

3.4

临床滑脱率

性交过程中完全滑出阴道的避孕套数量除以使用的避孕套总量

注 1：临床滑脱率主要以百分比表示。

3.5

临床错位

阴茎插入避孕套和阴道壁之间

3.6

临床错位率

性交过程中错位的避孕套数量除以使用的避孕套总量

注 1：临床错位率主要以百分比表示。

3.7

临床内陷

性交过程中，避孕套的外部固定结构部分或全部被挤入阴道内。

3.8

临床内陷率

性交过程中内陷的避孕套数量除以使用的避孕套总量

注 1：临床内陷率主要以百分比表示。

3.9

临床失效事件

临床破损 (3.1)、临床滑脱 (3.3)、临床错位 (3.5) 或临床内陷 (3.7)

3.10

临床总失效

至少发生一种急性失效事件，导致阴道可能暴露于精液和其他阴茎分泌物的避孕套数量。

注 1：若避孕套发生多种临床失效事件 (3.9)，仅记为一种临床失效。

注 2：将出现临床破损 (3.1)、滑脱 (3.3)、错位 (3.5)、内陷 (3.7) 或其他失效事件的避孕套纳入风险评估，详见第 4 条。

3.11

临床总失效率

性交过程中发生临床失效的避孕套数量除以使用的避孕套总量

注 1：临床总失效率主要以百分比表示。

3.12

偏差

计算结果时未考虑的变量所造成的系统误差

注 1：此类临床研究中，造成偏差的三种常见原因包括（1）选择偏差，即某些研究受试者不能代表评估结果，（2）回忆偏差，即问卷设计不合理或避孕套使用时间和使用事件记录时间之间间隔较长，（3）分类错误，即相关结果（如破损、滑脱、内陷或错位）记录或分配不正确等。

注 2：偏差这一术语在统计学中表示统计预期值偏离其估算参数的程度。

3.13

非劣效性界值

δ

用于判断产品之间有临床意义差异的统计术语

注 1：本研究中产品均值差异小于 δ 表示固有干扰，而产品均值差异大于 δ 表示产品之间差异有意义。

4 风险评估

应根据 ISO 14971 进行本产品的风险评估。评估应确定所有安全和有效性问题，包括避孕套潜在失效机制以及试点研究结果。设计女用避孕套时，应考虑所有可能的急性失效事件，临床研究的设计应能记录每种可能失效相关的信息。

风险评估应明确避孕套使用过程中每种急性失效事件是否会导致阴道可能暴露于精液和其他阴茎分泌物，进而确定该事件为临床事件还是非临床事件。

制造商应向监管机构提供此风险评估。

5 临床试点研究

试点研究有助于在开始较大规模临床研究之前确定新型女用避孕套急性失效事件的不同类型，并进行相应评估（见 ISO 25841:2014 第 8 条）。试点研究中得到的急性失效率会影响关键研究效力和样本量的统计计算。试点研究前后均应进行风险评估（见第 4 条），研究中报告的新型失效事件归入临床失效或非临床失效事件。此外，试点研究还有助于确定潜在安全问题，包括使用过程中可造成擦伤或刺激的避孕套结构。建议试点研究的受试者在使用避孕套性交后尽快体检。体检应由有经验的临床医生进行。

研究者应提供详细的口头和书面指导，利用盆腔模型帮助所有研究受试者了解如何插入和使用避孕套，并演示避孕套的正确放置。

收集用户认可度信息有助于评估产品的认可度，进而在较大规模临床研究前指导进一步的产品改进。

更多信息参见 6.15 和 6.16。

临床试点研究样本大纲见附件 B。

6 临床验证研究

6.1 临床验证研究目的

方案应说明研究的目的，如评估阴道性交过程中新型女用避孕套（供试避孕套）相比对照避孕套的性能。方案应明确说明测试的假设（即供试和对照避孕套临床总失效率之间的非劣效性界值是否符合 ISO 25841:2014 第 8.3 条的要求）。

注：更多信息请参见 WHO 有关临床研究的指南。

本研究主要目的为比较供试避孕套和对照避孕套的临床总失效率。

次要目的包括通过比较新型避孕套与对照避孕套评估风险分析中确定的不同失效事件（如滑脱、破损、内陷、错位等）。此外，还应评估避孕套总失效率（即临床和非临床失效的总和）。

本研究次要目的还包括安全性和认可度评估。安全性按照避孕套使用过程中报告不良事件的女性比例和避孕套类型确定。认可度由计算的关键认可度终点频率确定，终点包括插入和拔出难易度、是否喜欢产品属性、产品润滑能力和感觉等。

此外，研究也会收集肛交时使用避孕套的附带数据。但这并不是主要目的。

6.2 结果指标

方案应提前明确研究结束时需要评估的结果指标，以及收集数据的方式。

- a) 主要结果指标为临床总失效，即使用者报告一种或多种急性失效事件（定义见第 3 条）的供试避孕套或对照避孕套总数。
- b) 次要结果指标应包括单独报告的所有类型急性失效事件。
- c) 不良事件。方案应明确安全结果相关数据收集的规定，如疼痛、不适、出血、阴茎或阴道刺激等。
- d) 其他结果指标（可选）：
 - 1) 非临床失效率；
 - 2) 总失效率（临床和非临床）；
 - 3) 用户认可度。

6.3 研究受试者

6.3.1 概述

方案应明确规定招募受试者的方法。应从具有代表性的目标群体中招募受试者，受试者应具有不同的社会经济、民族、文化和避孕套使用经验背景。研究应在多家试验机构开展，各机构中招募的研究受试者数量应分布均匀。

注：由于研究可能招募了不能代表目标群体的夫妻，或对此类人群过度取样，因此可能造成选择偏差。例如，经验丰富的避孕套使用者（如性工作者）能比无经验者更熟练使用避孕套，因此招募此类夫妻会人为降低失效率。

研究各阶段和要素如下。研究受试者个体事件时间表样本见[附件 C](#)。可根据特定研究的具体情况设定。

6.3.2 研究受试者招募

6.3.2.1 概述

低风险研究应采用以下入选和排除标准。但是，根据研究情况，可采用其他入选标准。

6.3.2.2 受试者入选标准

以下为研究夫妻选择标准建议：

- a) 双方都是对方唯一性伴侣，且目前关系至少已维持 3 个月；
- b) 已采取避孕措施，如口服避孕药、安装宫内节育器、皮下埋植避孕、注射避孕针、使用避孕帖、男方或女方绝育；
- c) 18 岁至 45 岁；
- d) 性行为满足方案要求；同意充分按照方案要求的频率进行阴道性交；
- e) 同意在参与研究期间只使用研究的女用避孕套；
- f) 同意在使用女用避孕套的性交过程中不使用男用避孕套；
- g) 同意不使用影响性能力的药物或非研究器械；
- h) 能够理解正确使用避孕套的说明；
- i) 无已知性传播感染，包括 HIV/AIDS；
- j) 同意仅使用研究提供的润滑剂；
- k) 同意在使用研究避孕套时不穿戴生殖器穿孔配饰；
- l) 愿意且能够遵守方案要求，包括愿意回答有关生殖和避孕史、以及面谈和自填问卷期间避孕套使用的问题；
- m) 可随访。

若本研究使用自填问卷，则研究受试者应具备一定识字能力，可完成问卷调查。

6.3.2.3 排除标准

以下为在入选时或研究过程中随时排除受试者夫妻的标准建议。

若任一方知道（刚知道）

- a) 其对供试或对照避孕套材料过敏，
- b) 参与研究过程中女方怀孕或计划怀孕，
- c) 任一方已知有性传播感染，
- d) 不能完成研究的流动人员，如移徙工人，
- e) 男方确诊勃起或射精功能障碍，
- f) 任一方使用本研究规定外的外用或阴道内药物或制剂，
- g) 一方为研究申办人的雇员或就职于临床研究中心，

可对有怀孕风险（即未采取其他避孕措施）的人群开展避孕临床功能研究。事实上，这更能代表商业市场上的目标群体。但是，应考虑研究过程中的怀孕风险，以及方案中控制该风险的措施。研究应遵守地方监管机构的其他要求。

性工作者（CSW）是女用避孕套的重要目标用户群体。但是将此类人员纳入研究带来了一些独特挑战。虽然本文并未明确建议排除性工作者，但设计研究时应慎重考虑，包括制定一系列规定，确保采取正确的步骤收集数据，以及适用于其他目标群体。

6.4 知情同意

应在候选受试者签署知情同意书之前向其解释研究目的和要求。应告知受试者，研究会收集详细的性生活信息，远比大部分计划生育标准调查详细。应鼓励受试者就研究和/或知情同意内容提问。受试者应在选入

研究前签署知情同意书。应向所有受试者提供其签署的知情同意书副本。若受试者招募（见 6.3）主要面向单配偶的伴侣，则双方均应分别签署知情同意书；若招募仅面向女性受试者，则男方不需要签署知情同意书。

应告知受试者避孕套可能失效，以及研究提供了紧急避孕药以备避孕套失效时使用（若没有使用其他高效避孕方法）。

注：知情同意书相关信息见参考文献[11]。以及参考文献[12]。

6.5 供试和对照避孕套

6.5.1 概述

应根据 ISO 25841 测试对照避孕套和供试避孕套以确定基线性能。这一点很重要，因为评估结果会用来确定或验证新型避孕套的性能规范，并验证对照避孕套能够代表典型避孕套。应采用足够多的样本。

6.5.2 供试避孕套

研究过程中，供试避孕套应始终符合性能规范。

- a) 临床研究用供试避孕套与待售商品应采用相同工艺、设备、规范和质量保证程序制造。鉴于生产规模可能不同于正常生产时的规模，因此可使用试制设备，但试制设备应与正常生产所用设备一致。
- b) 应从同一批产品中选择供试避孕套。应使用 ISO 25841:2014 附件 B 规定的样本计划评估该批次符合规范的情况。
若临床研究用供试避孕套来自多个批次，则应予以记录并采取预防措施，以确保每批均符合规范，每批保质期和生产周期相近（例如：3 个月内生产）。不得从制造工艺或设备明显不同的批次混合采样。
- c) 按照 ISO 25841:2014 第 9 条规定，应至少使用 2000 个避孕套样本确定本研究所用所有批次（最好来自同一批）供试避孕套的爆破特性。应按照 ISO 16037 的原则确定避孕套的其他特性。
- d) 为了试验，可对供试避孕套采用非标准包装，即只显示序号和随机分配，但不显示具体品牌。但是，此包装应具有与避孕套正常生产包装相同的保护程度。若采用非标准包装，制造商或负责试验的单位应确保向研究受试者提供 ISO 25841:2014 第 13.3 条规定的标签信息。

注：地方法规可能要求补充其他标签信息。

6.5.3 对照避孕套

研究过程中，对照避孕套应始终符合性能规范。

- a) 本研究选用的对照避孕套应符合 ISO 25841:2014 第 8 条的要求。应使用正常生产的避孕套，需符合特殊包装要求以掩饰产品用于试验。
- b) 如果可以，应从同一生产批次选择对照避孕套，且研究开始时，避孕套应至少还有两年才过期。应通过测试充分证明对照避孕套的质量。如果可以，可通过制造商提供的信息（如保质期）判定质量。
- c) 运输和储存对照避孕套时，应防止长时间暴露在 32°C 以上或其他影响其质量的环境条件下。应记录储存条件，且条件完全可追溯。

6.5.4 试验时间超过一年

如果试验时间超过一年（首次测试避孕套的日期开始算），则研究申办者应保留供试避孕套和对照避孕套样本（根据初始取样计划）并将其与试验避孕套保存于相同的条件下。试验结束时，应再次测试保留的样本，以确定避孕套持续符合基线测试中确定的爆破特性、无洞以及其他关键避孕套性能规范。再次测试的结果应收录在试验报告中。

制造商可额外保留避孕套样本，并在试验过程中定期再次测试避孕套（如每 6 个月一次）。如果保留的避孕套不能满足 ISO 25841 的爆爆破或无洞要求，则应考虑终止试验。

6.5.5 用于台架测试的对照避孕套取样

应采用 ISO 25841:2014 附件 B 的取样计划确认符合相关统计原则。

6.6 随机分组

通常情况下，从受试者和避孕套数量角度，避孕套功能研究最为有效的研究设计为随机交叉设计。采用交叉研究设计，首先向受试者提供其中一种类型的避孕套，然后再提供另一类型。方案应规定随机分组方案，指定分组顺序，如先用供试避孕套再用对照避孕套，或相反。

6.7 隐蔽分配和研究设盲

随机分组后，应尽可能向受试夫妻、研究人员和数据分析人员隐蔽产品分配。研究方案应介绍此设盲程序。

6.8 使用额外润滑剂

包装前，供试避孕套和对照避孕套常规使用了润滑剂。但是，某些供试避孕套要求使用者使用润滑剂。此外，某些使用者也想额外使用润滑剂。

研究方案应明确避孕套是否能使用额外润滑剂。该方案还应指定用户可用润滑剂的类型和数量。此外，病例报告表（CRF）应包括所有润滑剂的使用情况，包括润滑剂的种类、数量（最大范围）和使用部位。

若提供给研究对象的润滑剂与包装前所使用的润滑剂有所不同，应进行材料筛选和测试，以确保额外的润滑不会对供试避孕套或对照避孕套产生任何有害影响。

注：如有可能，可根据 ASTM D7661 的测试原理测试润滑剂对避孕套性能的影响。ASTM D7661 测试法用以评估无润滑天然橡胶乳胶男性避孕套与润滑剂之间的相容性。

6.9 对参与研究夫妻的指导和相关互动

应在方案中记录有关正确使用避孕套的口头、书面详细说明及相应培训，并将其提供给所有研究参与者。

培训和说明应包含如下内容：

- a) 研究目的及参与时间；
- b) 研究受试者应报告的关键结果指标（急性失效事件）的明确定义（带图解），指标包括破损、滑脱、内陷、错位和其他不良事件（应充分解释和演示每种急性失效事件，最好使用盆腔模型）；
- c) 避孕套正确使用方法；
- d) 使用供试避孕套和对照避孕套以及数据记录的时间范围；
- e) 仔细查看“单次避孕套使用”CRF 及其它类型 CRF，并说明正确填写方式；
- f) 研究协调员的电话和/或其它联系方式。

此外，若夫妻双方遇到任何研究相关问题，应告知其立即联系研究人员。应立即向研究申办者和伦理委员会报告严重不良反应。

6.10 面谈和数据采集

6.10.1 面谈和避孕套分发安排

该方案应包含以下内容安排：

- a) 登记面谈：
 - 问卷调查、登记，包括有关避孕套使用和不同类型失效事件的培训；
 - 提供避孕套及避孕套使用 CRF。
- b) 若交叉设计包含以下内容，则进行研究期间面谈：
 - 从第一套未使用过的避孕套中收集避孕套使用表；
 - 提供第二套避孕套及单次避孕套使用 CRF；

注：若测试三种不同的避孕套（即一项三组研究），则收集第二套和未使用避孕套的 CRF。提供第三套避孕套及单次避孕套使用 CRF。

- c) 退出研究面谈：
 - 从第二套（或第三套）未使用过的避孕套中收集避孕套使用表。

本方案中 CRF 可为纸质版或电子版。CRF 示例详见附件。

6.10.2 登记面谈

该方案应规定初次面谈须经双方知情同意，确保研究参与者符合纳入/排除标准，并向研究参与者提供第一套避孕套及使用说明。

方案应包含登记 CRF，用以收集参与研究者的如下数据：

- a) 年龄、避孕套使用经验、生育史等人口统计学信息；
- b) 性传播感染和怀孕风险；
- c) 研究期间避孕方法；
- d) 能否完成研究方案（例如关系长久性、性交频率、勃起/射精问题、生殖器配饰的使用等）；

e) 其他资料，例如是否存在包皮环切术、生殖器割除（切割）等情况。

如有需要，该方案可包含阴茎测量试剂盒规定。该试剂盒应确保测量勃起的阴茎长度和周长的方法一致。在后期访问中受试者应向研究者提供此信息。

[附件 D](#) 即为初次参与研究样表（参与研究 CRF）。

6.10.3 单次避孕套使用 CRF

根据随机原则，方案应明确规定向参与研究夫妇提供指定数量的避孕套（供试品或对照品），以及提供足量的单次避孕套使用 CRF 用于自我报告急性失效事件和其他信息。

避孕套临床功能研究极大程度上依赖于用户报告和回忆。因此，为尽量减少回忆偏差的影响，建议在不超过 2-3 周的时间内使用各类型避孕套，并对数量进行控制，例如 5 个。研究说明应指导参与研究的夫妇在每次性行为后尽快完成单次避孕套使用 CRF 的填写。为减少回忆偏差，应尽力缩短性行为和 CRF 填写之间的时间间隔，最好在几小时内填写。

单次避孕套使用 CRF 应包含相应条目，用以收集各避孕套的如下事件信息：

- a) 包装是否打开（是/否）；
- b) 性交方式：阴道、口腔、肛门；
- c) 性交前打开包装或戴上避孕套时避孕套破损；
- d) 性交时避孕套破损；
- e) 退出时避孕套破损；
- f) 避孕套破损位置，如有；
- g) 性交过程中避孕套完全滑出阴道；
- h) 避孕套的外部固定结构部分或全部被挤入阴道内；
- i) 阴茎插入避孕套和阴道壁之间；
- j) 风险分析或试点研究中发现的其他临床失效事件；
- k) 用户注意到避孕套中精液泄漏；
- l) 使用额外润滑剂；
- m) 安全相关事件：灼烧、瘙痒、刺激等。

研究申办者可收集用户可接受性相关信息。

研究人员应指导参与研究的夫妇在避孕套取出阴道之后仔细检查避孕套。若已知避孕套是在取出阴道后破损的，则视为非临床破损事件。

[附件 F](#) 为单次避孕套使用 CRF 示例，可仿造填写。

6.10.4 研究期间 CRF，交叉试验

若进行交叉试验，方案应制定研究期间面谈的规定，即从参与研究的夫妇中收集第一套单次避孕套使用 CRF，并向其提供第二套避孕套及相关 CRF。研究期间面谈 CRF 可收集更多关于如下方面信息：

- a) 避孕套使用问题；
- b) 认可度；
- c) 安全性；
- d) 其他。

[附件 E](#) 为可采纳研究期间 CRF 示例。

6.10.5 从 CRF 中编制数据

该方案还应说明如何从各研究组的单次避孕套使用 CRF 中收集、编制如下数据：

- a) 包装袋打开数量；
- b) 用于阴道性交的避孕套数量；
- c) 发生各类临床失效事件（如临床破损）的避孕套数量；
- d) 发生各类非临床失效事件（如打开包装时撕裂避孕套）的避孕套数量；

- e) 发生至少一种临床失效事件的避孕套总数；
- f) 发生至少一种失效事件（临床或非临床）的避孕套总数；
- g) 用于口交或肛交的避孕套数量。

6.11 数据完整性

6.11.1 概述

女用避孕套临床功能的研究极大程度上依赖于用户对每次性行为临床失效事件的自我报告。考虑到人类记忆的局限性，用户记录这些数据的时间范围应尽可能与每次性行为保持一致。因此，为确保所有数据准确、可靠且可追溯，研究方案应详细阐述参与研究的夫妇选择方式，对研究受试者的指示，报告事件的时间表，性交日记和其他 CRF 设计，研究计划，研究避孕套（供试品和对照品）的分发以及整体研究数据的收集方式。

与男用避孕套相比，女用避孕套的失效事件类型更多，因此需要大量研究以确保正确描述失效事件。除非明确相关问题，且仔细检查性交日记，否则有可能低估和高估这些事件。这种情况通常需要直接联系面谈者。因此，建议女用避孕套临床功能的研究设计在每个数据收集步骤设置面谈环节。

6.11.2 交互式语音应答系统（IVRS）

如欲使用电话收集参与者每日性行为资料，申办者应采用交互式语音应答系统（IVRS）。该系统应收录预先录制的问题，并可使参与者通过操作电话键盘做出回应。此法优点在于所得数据具有“时间戳”，并有可能发现参与者的虚假应答。

6.11.3 邮件和网络数据报告

由于须根据患者报告结果对避孕套破损和滑脱进行研究，因此可允许参与研究的夫妇通过邮件或互联网方式提交报告，随后根据报告进行研究。

但是，这并不能代替研究开始和结束时的面谈。应制定邮件和网络方式递交报告相关说明，以将参与者虚报的可能性降至最低。

允许第三方审核验证研究及其基础数据的程序示例如下：

- a) 当参与研究的夫妇通过邮件反馈信息时，临床研究者应保存信封。如未收到返回的 CRF（通过邮件），应要求参与研究的夫妇通过邮件发送个人标识符（如宠物名、最年长的兄弟姐妹姓名或就读高中学校名）以便在之后联系中确认参与者身份。研究者应将信封和信息封存于信函中，以便核实登记情况。
- b) 为验证研究中夫妇的参与情况，知情同意书可包括如下要求：除了收集电子数据或通过邮政服务收集数据外，临床研究者可在申办者监察员或政府机构对临床研究者的设施进行检查时通过电话与参与研究的夫妇联络。或者，若当天无法通过电话取得联系，相关人员将向参与研究的夫妇发送一封附带明信片的信件（预先寄给研究者），以确认此对夫妇是否参与了这项研究。电话中临床研究者可能会针对可验证个人参与情况的个人信息进行询问。明信片应包含可与研究夫妇的已知地址相比较的邮票及日期。此外，明信片还需额外的信息以证实夫妇参与此项研究。

研究申办者还需留意用于创建、修改、维护、存档或传输临床数据（例如电子版患者报告结果）的计算机系统。其中，主要重点应放在临床现场用于收集数据的计算机化系统上，以确保电子数据的质量和完整性。而同样的原则亦适用于属于合同研究组织、数据管理中心和申办者的计算机化系统。审查此类研究的管理机构和其他使用计算机化系统数据的人员应确信这些数据的可靠性不低于书面数据。

6.11.4 网络数据收集系统和附加建议

考虑到这些避孕套研究的自我报告特点，可在某些特定的用户群体区域使用网络数据收集系统。通过网络、电子邮件和邮政通信方式进行研究有助于招募工作并促进研究施行。由于此种方式要求去研究中心的次数较少，因此失访的几率就会减小。

进行此类研究时，相关责任制造商和/或组织应采取措施以确保：

- a) 向有可能参与研究的受试者提供拟行研究的全部细节，使其能够在参与研究前对风险做出知情评估；
- b) 提供详细的联系方式以便使受试者在参与研究前能够提出问题；
- c) 在登记及提供所有样品前，须获得双方书面知情同意书；
- d) 应充分提问，通过排除一项或多项排除标准、或剔除试验对自身构成特殊风险的人选确定不符合入选标准的参与者；
- e) 应向参与研究的受试者提供充分的说明，告知其若出现上述任何失效事件，或对避孕套有任何不良反

时应采取什么措施。同时，还应向受试者提供相关联系方式（包括电话号码和地址）以便其向研究中心或其他指定的帮助及信息来源寻求建议；

- f) 对样品和文件的供给和归还，包括任何问卷、记录表、报告表格等，应进行充分记录。

相关制造商或组织应采取措施核实参与者的真实有效性，证明其符合纳入标准，与任何排除标准无冲突。随机选择一定比例的研究对象使用合适的数据库、进行随访（面谈或电话）以验证地址真实性。

6.12 分销链管理

供试避孕套和对照避孕套的生产应符合 ISO 13485 要求。临床试验中使用的所有避孕套（包括供试避孕套和对照避孕套）均应该按照生产规范制造、测试、润滑和封装。关于此方面文件应尽可能完善。每个避孕套袋/单个包装袋至少应标有批号和有效期。至少在临床试验期间，每个避孕套袋/单个包装袋、消费者包装袋或二者应保护避孕套免受环境损害。

制造商应采取措施，确保在将批记录文件及所需的装运文件发送至临床研究中心前，批记录已完成且获得 QC/QA 批准。此外，制造商还应确保留存足够数量样品，以便在需要时进行后续调查。

临床研究中心应采取措施，完成接收和库存记录，并检查样品包以确保样品在运输过程中免受损坏。

临床研究中心应根据制造商的说明妥善保存样品，直至将其分发给研究参与者。临床研究中心应遵循研究方案中规定的编码程序和后续贴标签要求。该研究中心还应确保产品的可追溯性，即用户可在单个包装袋/封装箱上看到制造商批号和有效期。

6.13 退回避孕套分析

临床试验期间分析破损或滑脱的避孕套有助于研究。通用质量体系方法中，该评估对于设备制造至关重要，可帮助解释试验完成时的一些研究结果。[附件 H](#) 包含处理退回避孕套的方案示例。[附件 H](#) 还包括许多说明避孕套破损类型的示例图表。

警告——[附件 H](#) 中描述的研究需要与受污染避孕套直接接触。强烈建议操作人员在操作过程中戴手套，以降低发生感染事故的风险。

6.14 其他方法细节

研究方案解决以下问题：

- a) 指示语言、病例报告表格和供审查的可用性；
- b) 可能影响全球适用性的避孕套使用的区域差异；
- c) 研究人群的社会、文化和经济背景，特别是识字率、获得医疗保健的机会、社区和家庭价值观等；
- d) 避孕套初次使用者在熟悉产品之前出现失效事件的几率更大^[10]；在招募参与试验的夫妇之前，可安排简短的、事先计划好的避孕套使用磨合期；
- e) 如果研究需要磨合期（使用供试避孕套之前的学习期“计入”临床失效率）或清除期（使用供试避孕套和对照避孕套之间的间隔期），该方案应提供相关方法细节，包括如何管理此类数据；
- f) 监测临床研究：某些产品获得监管批准前需要进行功能性试验，在此情况下，研究方案或标准操作程序应包含如下全面监测计划：
 - 1) 确保数据符合临床试验质量管理规范（GCP）、机构审查委员会（IRB）政策以及当地监管法规；
 - 2) 标准化临床数据监测；
 - 3) 确保数据有效性、准确度和完整性。应从外界任命一名合格的试验监督员对试验全程进行监测。

6.15 统计分析计划

6.15.1 概述

应制定统计分析计划(SAP)，并详细说明分析和解释临床研究数据的方法。应在研究实施前编写并确定 SAP。编写 SAP 时应考虑的因素示例可参与以下分条款。

女用避孕套功能研究的设计、分析和解释应在经验丰富的统计学家的帮助下进行。这些统计学家十分熟悉非劣效性检验和有效统计推断方法。

6.15.2 主要研究假设

女用避孕套功能临床验证研究的主要终点是临床总失效，详见 [3.10](#)。研究主要目的是确定在阴道性交时新型避孕套与合法市售女用避孕套的预期临床总失效率是否相当。应使用统计学术语将临床研究问题重新描

述为非劣效性假设。例如，供试避孕套和对照避孕套之间临床总失效率的预期差异小于 ISO 25841 中所规定的非劣效性界值 (δ)。

因此，统计方案应使用统计术语对前瞻性研究假设做出准确的陈述，即零 (H_0) 和对立 (H_A) 假设。对于避孕套非劣效性研究，具体统计术语如下：

— H_0 ：预期供试避孕套临床总失效率－预期对照避孕套临床总失效率 $\geq\delta$

— H_A ：预期供试避孕套临床总失效率－预期对照避孕套临床总失效率 $<\delta$

若使用适当的检验统计量拒绝劣效性零假设，则须接受非劣效性的对立假设。

在临床研究中观察到的失效率是根据每对夫妇使用少量避孕套而得出，而这仅仅是在使用无限数量避孕套的情况下所观察到的预期失效率的估值。若观察到的失效率差异 $<\delta$ ，则不足以得出非劣效性结论。

相反，研究结果应具高度可信度，即预期比率差异 $<\delta$ 。

6.15.3 次要研究假设

根据初步研究和其它因素（如设计或市场反馈）可测量新型避孕套性能是否优于对照避孕套。研究申办者可能会前瞻性地为产品优效规定次要假设，并将其作为部分 SAP。若研究结果支持非劣效性主要结论，则可能要对次要假设进行测试。

研究申办者还应制定出各种避孕套失效的次要假设作为单独变量，随后以此将供试避孕套与对照避孕套进行对比。应对相关结果进行非劣效性分析，每个单独变量表示为 δ ，该变量略小于总失效率规范标准中所规定的值。例如，ISO 25841 规定总失效率 δ 为 3.0%。根据目前的女用避孕套数据，以及试点研究结果，应选择适当的 δ （小于 3%）测试每种失效。

6.15.4 研究设计

通常情况下，避孕套功能研究最为有效的研究设计为两周期交叉试验。

应招募足够数量的受试者或夫妻（至少 200 对）完成研究。考虑到人员流失，有必要招募额外的参与者以确保在研究结束时受试者数量充分。例如，若预计失访率为 15%，那么研究应至少招募 235 名受试者（或夫妻）。

研究应保证阴道性交中每种类型避孕套使用率至少为 1000 人次。

研究人群和试验机构应多样化并能代表目标人群。因此，研究应在多家试验机构开展，各机构招募的参与研究的夫妇数量应确保分布均匀。

在第一阶段避孕套使用期间，应对参与研究的夫妇在连续阴道性交时使用各类型避孕套数量进行明确规定。随后，在第二阶段避孕套使用期间及后续使用时间段，替代避孕套使用数量应与第一阶段相同。初步分析不应包括肛交使用避孕套情况。应确保各类型避孕套使用总数量至少达 1000 个（如有 200 对夫妇参加，则选择 5 种避孕套）或可对各类型避孕套进行初步分析。

由于部分夫妇可能未按要求用完所分发的避孕套，因此有必要为所有参与研究的夫妇提供额外的避孕套以确保使用总数量达 1000 次。或者，研究设计可要求更多夫妇参加。

6.15.5 统计分析

建议在研究实施前确定统计分析计划。该计划包括初步分析计划和所有重要亚组及次要分析计划。

应对所有可提供的避孕套使用数据进行初步分析。除非检测到中心与避孕套类型之间在统计学和临床方面存在相互作用，否则应收集所有研究机构数据。如若观察到此类相互作用，则应为各中心分别进行比较。除非确定避孕套类型比较模式存在偏差，否则初步分析中的所有遗失数据（如因未使用或数据误差造成）应忽略不计。如若观察到此种模式，应竭力查明模式出现原因及其对分析的影响。

根据第 6.15.2 节中的虚无假设和对立假设，应基于非劣效性检验^[11]的置信区间法进行分析。

按照预期，某对特定夫妇每次使用避孕套的结果应比另一对夫妇使用避孕套的结果更为相似。这将导致相关数据产生，应考虑进行统计分析。其中一种方法是使用具有恒等关联函数和独立工作相关结构的广义估计方程（GEE）^[12]。有关此法在避孕套中的使用详情见参考文献^[10]。

研究中将对出现临床失效的供试避孕套和对照避孕套的比例进行计算。将报告比例差异，以及差异的 95% 单侧置信上限。若置信上限小于 δ ，则可将其作为统计论据证明在临床总失效方面供试避孕套非劣效于对照避孕套。

若差异的 97.5% 单侧置信上限小于 0%，可作为统计论据证明供试避孕套优于对照避孕套。

研究效力指的是非劣效性概率。除受试夫妻和避孕套的数量外，该研究的效力还取决于相关程度和实际临

床总失效率。尽管数量未知，计算样本量时通常假设相关系数不大于 0.2。保守起见，应假设目标人群预期概率上限对应的失效率（即 5%）。可通过试点研究结果和查找已发表文献粗略估算预期失效率。

注：效力计算公式样例见[附件 A](#)。

6.15.6 其他统计评论和问题

对照组临床总失效率低（<0.5%），可能造成避孕套临床功能研究困难；应仔细选择研究人群，降低该可能性。

若缺少与研究人群预期临床失效率有关的客观数据，则强烈推荐开展试点研究。

6.16 临床研究结果：检查和解释

6.16.1 概述

临床验证研究和统计分析完成后，则应对结果进行临界性评估，以确定与对照避孕套相比，供试避孕套性能是否在接受范围内。评估原则包括认真考虑对照避孕套特性、研究夫妻特点、用户自我报告可靠程度和所有失效事件概率。

6.16.2 对照避孕套临床总失效率

根据以往的研究，实际使用期间女用避孕套的临床总失效率应为 0.5%至 5.0%。若供试避孕套的临床总失效率不在该范围之内，应提供合理理由证明该试验的有效性。应仔细调查研究的设计和的操作，以确定是否有造成概率过高或过低的异常因素（如研究人群因素，数据不完整和参与者欺骗行为等）。

注：发表的文献称女用避孕套的临床总失效率为 2%至 20%。但普遍认为 20%的失效率甚至其他报告的更高失效率并不准确，是非临床失效事件分类错误造成的。近期多项研究对于受试者有更明确的指导（包括临床失效类型的定义），也有更合理的性交日记设计。如此，临床总失效率的报告更为合理，范围为 0.5%至 5.0%。

6.16.3 非劣效性

本临床验证研究的主要假设是，临床总失效事件方面供试避孕套的性能不劣效于选择的对照避孕套。

研究应记录充分，以便评估员独立完成统计结果。

若临床总失效率差异（供试组-对照组）的 95%单侧置信上限小于 δ ，则可证明供试避孕套不劣于标准对照避孕套。由此可合理得出总结，供试避孕套的性能比得上研究的对照避孕套。

若概率差异的置信区间上限大于 δ ，则评估员应系统检查潜在原因。可能的原因是供试避孕套性能低于对照避孕套。然而，也可能是用户人群和方法等其他因素造成这样的研究结果。

6.16.4 优效性

若临床总失效率差异的 97.5%单侧置信上限低于 0%，可作为统计资料证明供试避孕套在临床总失效方面优于对照避孕套。

6.16.5 安全性（不良事件）

应彻底调查不良事件或投诉报告，以确定新型女用避孕套相比对照避孕套是否具有接受范围外的安全风险。刺激、发热、瘙痒或出血等个人投诉应进行随访，完成临床评估。研究报告应充分解释该类事件。应说明各事件严重程度、时长、关联性和临床解决过程。

6.16.6 无法得出非劣效性的原因

若根据研究数据无法确定供试避孕套的临床总失效率低于 δ ，大于对应对照避孕套，则无法得出非劣效性的统计结论。

根据要求，评估员可仔细检查研究设计和数据，确定供试避孕套是否依然适用于销售。在这种情况下（无非劣效性的统计结论），监管机构可考虑其他因素，如：

- a) 各类型避孕套的单次失效事件差异；
注：在此类情形下，可开展随访研究和/或对当前和早先研究开展综合分析。
- b) 供试避孕套特质（可提供使用率）；
- c) 标签缓解（如仅适用于乳胶敏感客户，标签中添加测试结果等）。

B.4 排除标准

—— 夫妻为临床测试实验室工作人员，或实验室工作人员的亲属。

GB/T

- 已知受试者对供试避孕套和对照避孕套所用材料过敏。
- 已知受试者对供试避孕套和对照避孕套所用材料生产过程中残留的化学品过敏。
- 女方怀孕、疑似怀孕，或研究期间计划怀孕。
- 夫妻一方已知有尿路感染、性传播感染或其他阴道感染。

附件 A
(参考性附件)
效力计算公式

供试和对照避孕套真实（未知）失效概率分别为 FT 和 FC ， $\Delta = FT - FC$ 。避孕套使用间的相关系数为 p ，假设各夫妻使用各类型避孕套 Z 个。得出 $P \times 100\%$ 效力（如 $P = 0.9$ ，对应 90% 效力）以及非劣效性结论的夫妻数量见公式 (A.1)：

$$N = \left\{ G(P) + 1,645 \right\}^2 \times \text{Var}(\Delta) / \left\{ (\delta - \Delta)^2 \right\} \quad (\text{A.1})$$

其中：

$$\text{Var}(\Delta) = F_T(1 - F_T) \times \left\{ 1 + (Z - 1)\rho \right\} / Z + F_C(1 - F_C) \times \left\{ 1 + (Z - 1)\rho \right\} / Z - 2\rho \times \left\{ F_T(1 - F_T) \times F_C(1 - F_C) \right\} 1 / 2$$

该公式为失效率差异的方差的计算方式，其中 $G(\bullet)$ 是逆累积正态概率函数。

例如，若 $F_T = F_C = 0,05$, $\rho = 0,2$ ，各夫妻每种类型避孕套使用数 $Z = 5$ ，则方差 $(\Delta) = 0.0152$ 。为得到 90% 效力， $G(0.9) = 1.282$ ， $N = 145$ ， $\delta = 0.03$ 。

若未进行交叉试验，则公式 (A.1) 提供了各类型避孕套的要求夫妻数量（即入组总夫妻数量为 $2N$ ），其中 $\text{Var}(\Delta) = F_T(1 - F_T) \times \{1 + (Z - 1)\rho\} / Z + F_C(1 - F_C) \times \{1 + (Z - 1)\rho\} / Z$ 。

在以上示例中（交叉设计替代方案），326 对夫妻使用同类型的 5 个避孕套，另 326 对使用其他类型的 5 个避孕套，即总共 652 对夫妻，各组 326 对，以实现 90% 效力。

附件 B
(参考性附件)
初步临床调查 (样本大纲)

B.1 概述

下文为开展新避孕套临床可行性研究的大纲，以获取避孕套使用期间的临床失效率初始估值。和关键研究一样，此类可行性研究也应遵循 ISO 14155。

B.2 研究设计

- 随机、两期、交叉设计。
- 随机分组后，应尽可能向受试夫妻、研究人员和数据分析人员隐藏产品分配。研究方案应介绍此设盲程序。
- $n = 50$ 对夫妻完成研究，通常需要纳入 60 对夫妻，以免失访造成样本不足。
- 每对夫妻应使用供试避孕套和对照避孕套，每种至少用五个。
- 每对夫妻应连续给予两周使用一种避孕套。
- 每对夫妻每次使用避孕套后，应填写性交事件日记。
日记模板见[附件 F](#)。
- 各产品两周使用结束后，各夫妻应通过电话、网络或门诊的形式完成调查，首推门诊形式。
- 临床终点为风险评估确定的失效事件，以及泌尿生殖系统不良事件。
- 应收集和记录社会经济数据（如年龄、种族、受教育程度等）。
- 研究结束时应向各成员给予经济补偿。

B.3 受试者入选标准

- 夫妻无怀孕风险（使用替代避孕）。
- 无已知性传播感染，包括 HIV/AIDS。
- 如有可能，夫妻应具有避孕套使用经验，在过去 12 个月至少使用了 10 个女用避孕套。
- 受试对象应为 18 至 45 岁。
- 一夫一妻制的异性夫妇仅在研究期间进行阴道性交。

B.5 知情同意

参加研究的受试者应给予知情同意书。见 [6.4](#)。

B.6 不良事件报告表

随附草案模板（见[附件 G](#)）。

B.7 统计分析

- 确定 95%置信区间。
- 应注意的混合因素为供试或对照产品出现破损的夫妻，以及 20%以上的受试夫妻未完成研究。

附件 C
(参考性附件)
各研究受试者时间和事件表 (模板)

研究程序	筛选/入选	随访期		
		第 1 次随访 (研究开始)	第 2 次随访 (研究期间)	第 3 次随访 (研究完成)
		第 0 周	第 2 至 3 周	第 4 至 6 周
选择标准	✓			
知情同意		✓		
随机取样和小组任务		✓		
接收性交日记		✓	✓	
接收避孕套		✓	✓	
收集未拆封避孕套			✓	✓
收集性交日记			✓	✓
已检查的性交日记			✓	✓
不良事件等问题评估				✓

(参考性附录)
研究开始 CRF (模板)

女性初始记录

CFHC 女用避孕套性能研究

ID

--	--	--	--

 .

2

日期

--	--	--	--	--	--

1. 您的生日(月/日/年)? 2. 您的就业状况?(单选) 1□ 全职 4□ 待业 2□ 兼职 5□ 家庭主妇 3□ 学生 6□ 禁用 3. 您的最高教育水平? 1□ 8 年级或以下 4□ 大学肄业 2□ 高中肄业 5□ 学士学位(BA) 3□ 高中学历或同等学历(GED) 6□ 研究生学位 4. 您的种族? 1□ 白人 5□ 美洲原住民 2□ 非西班牙裔或拉丁裔 6□ 不止一个种族 3□ 非裔美国人 请详细描述: _____ 4□ 亚洲人或太平洋岛民 _____ 5. 您的家庭年收入? 1□ 0-5000 美金 5□ 30001-40000 美金 2□ 5001-10000 美金 6□ 40001-50000 美金 3□ 10001-20000 美金 7□ 50001-60000 美金 4□ 20001-30000 美金 8□ 6 万美金以上 6. 您是否抽烟?(香烟、旱烟、雪茄) 0□ 否, 从未 1□ 否, 已戒烟 2□ 是 7. 您是否饮用酒精饮料? 0□ 从未用过 1□ 不到一个月 2□ 每月 每月饮用酒精饮料/啤酒次数 _____ 3□ 每月 每周饮用酒精饮料/啤酒次数 _____ 4□ 每天 每天饮用酒精饮料/啤酒次数 _____ 8. 包括研究搭档在内, 您在在过去 3 月内有多少名性伴侣? 9. 曾拥有多少名性伴侣?	10. 您是否曾与疑似 HIV 者发生过性关系, 或者您是否与人共用过一个针头注射药品? 0□ 否 若为否, 跳转至第 11 个问题 1□ 是 10a. 您是否检测过 HIV, 结果是否阴性? 0□ 否 1□ 是 11. 您是否经常使用男用或女用避孕套?(选择所有的适用选项。) 0□ 否 若为否, 跳转至第 12 个问题 1□ 是, 因为担心性传播感染 2□ 是, 因其他原因 跳转至第 12 个问题 11a. 您多久用一次避孕套? 1□ 很少(0-25% 的时间概率) 2□ 有时(26-50% 的时间概率) 3□ 经常(51-90% 的时间概率) 4□ 几乎每次(91-100% 的时间概率) 12. 与全部性伴侣相处过程中曾使用女性避孕套次数(包括当前性伴侣) 0□ 从不 若未使用, 转至问题 13 1□ 1 至 2 次 3□ 11 至 50 次 2□ 3 至 10 次 4□ 51 次及以上 12a. 您对女用避孕套的体验如何? 0□ 负面感受 1□ 正面感受 2□ 一般 13. 您目前是否服用药物来减弱或增强性反应? 0□ 否 1□ 是, 请完善以下内容: 药物 _____ 2□ 是, 我不愿意在使用研究避孕套时摘除 14. 您是否有生殖器穿孔配饰? 0□ 否 1□ 是: 我愿意在使用研究避孕套时摘除 2□ 是: 我不愿意在使用研究避孕套时摘除
---	--

ID

--	--	--	--

 .

2

□ 15. 目前是否整参与其他临床研究？ 0 ☐ 否 1 ☐ 如有，请说明： _____ □ 16. 您或您的伴侣是否计划怀孕？ 3 ☐ 是，3 个月内 2 ☐ 是，3 个月至 1 年内 1 ☐ 是，1 年内或 1 年后 0 ☐ 否，从未 □ 17. 您目前是否有生殖器或尿路感染问题，或瘙痒或灼烧感等其他生殖器问题；目前是否在用内用或口服药物治疗生殖器问题？ 0 ☐ 否 1 ☐ 是，请说明： _____ 18. 过去 60 天内，您的生殖器（外阴/阴道/宫颈）是否进行过手术或活检？ □ 0 ☐ 否 1 ☐ 是，请说明： _____	19. 过去 6 个月内，您是否感染如下病菌： 衣原体.....0 ☐ 否 1 ☐ 是 滴虫病.....0 ☐ 否 1 ☐ 是 淋病.....0 ☐ 否 1 ☐ 是 艾滋病病毒.....0 ☐ 否 1 ☐ 是 梅毒.....0 ☐ 否 1 ☐ 是 初次爆发生殖器疱疹.....0 ☐ 否 1 ☐ 是 20. 您是否对腈类（合成乳胶）、聚氨酯、硅胶或 Astroglide 润滑液过敏？ 0 ☐ 否 1 ☐ 是请说明： _____ 21. 您目前是否存在其他严重健康问题，可能影响您参与研究？ 0 ☐ 否 1 ☐ 是请说明： _____
--	---

ID - 2

女性填: 28. 您如何形容您的生活安排? 1 ☐ 与研究伴侣结婚 2 ☐ 未婚, 与研究伴侣同居 3 ☐ 未婚, 与研究伴侣未同居 ☐ 29. 您和您当前伴侣在一起多久? ☐ 小于 1 年: _____ 个月 ☐ 至少 1 年: _____ 年 ☐ 30. 当前避孕方式 1 ☐ 避孕药 2 ☐ 狄波-普维拉注射 (Depo Provera) 3 ☐ 避孕贴 4 ☐ 宫内节育器 5 ☐ 绝育 (输卵管结扎/输精管切除) ☐ 6 ☐ 其他, 请说明: _____ 30a. 当前方法已持续多久? 0 ☐ 不到 3 个月 1 ☐ 3-6 个月 ☐ 2 ☐ 6-12 个月 3 ☐ 1 年以上 30b. 您是否自上次月经后一直使用现在的方法? ☐ 0 ☐ 否 1 ☐ 是 12. 您是否有怀孕史? 0 ☐ 否 1 ☐ 是, 过去 2 个月内 2 ☐ 是, 2 个月以前	32. 您与伴侣在性交时多久用一次其他润滑剂? 0 ☐ 从未用过 1 ☐ 很少 2 ☐ 有时 3 ☐ 经常 若使用, 您使用什么润滑剂? _____ 33. 下列各情况总共曾出现过几次? <table border="0"> <tr> <td></td> <td>无</td> <td>1-2 次</td> <td>3+次</td> </tr> <tr> <td>酵母菌感染</td> <td>0 ☐</td> <td>1 ☐</td> <td>2 ☐</td> </tr> <tr> <td>其他阴道感染</td> <td>0 ☐</td> <td>1 ☐</td> <td>2 ☐</td> </tr> </table> 若有其他感染请说明: _____ 34. 是否曾被诊断为有以下病症? <table border="0"> <tr> <td></td> <td>无</td> <td>是</td> </tr> <tr> <td>多囊卵巢综合征</td> <td>0 ☐</td> <td>1 ☐</td> </tr> <tr> <td>阴道隔膜或盆腔脱垂等</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>异常阴道结构</td> <td>0 ☐</td> <td>1 ☐</td> </tr> </table> 若有, 请说明: _____ 35. 您是否使用阴道内植入设备支撑膀胱、子宫、阴道或直肠? 0 ☐ 否 1 ☐ 是		无	1-2 次	3+次	酵母菌感染	0 ☐	1 ☐	2 ☐	其他阴道感染	0 ☐	1 ☐	2 ☐		无	是	多囊卵巢综合征	0 ☐	1 ☐	阴道隔膜或盆腔脱垂等			异常阴道结构	0 ☐	1 ☐
	无	1-2 次	3+次																						
酵母菌感染	0 ☐	1 ☐	2 ☐																						
其他阴道感染	0 ☐	1 ☐	2 ☐																						
	无	是																							
多囊卵巢综合征	0 ☐	1 ☐																							
阴道隔膜或盆腔脱垂等																									
异常阴道结构	0 ☐	1 ☐																							

风险评估用: 女性身高 _____ (英寸) 女性体重 _____ (磅)

风险评估编号 _____ 日期: _____ 编辑: _____ 批次: _____ - _____

ISO 29943-2:2017(E)

附件 E
(参考性附录)
CRF——研究期间 (样品)

可接受性问卷

CFHC 女用避孕套性能研究

设置编号: _____

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ID

请圈出一项: 女 男

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

出生日期

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

完成日期

1. 对于使用过的这款研究避孕套, 您最满意的是哪一点?

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

2. 对于使用过的这款研究避孕套, 您最不满意的是哪一点?

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

3. 从 1 至 5 中圈出最能说明这款避孕套给您的体验的选项: 请留意对每个问题只圈出一个答案。

A.	女: 避孕套很容易套上 男: 阴茎容易套上避孕套		非常困难					非常容易				
			1	2	3	4	5					
B.	操作说明的难易程度		非常困难					非常容易				
			1	2	3	4	5					
C.	从使用第一个到第四个, 是否更适应这款避孕套?		更难					更简单				
			1	2	3	4	5					
D.	性生活过程中避孕套的舒适性		不舒服					很舒服				
			1	2	3	4	5					
E.	性生活过程中避孕套的滑动		很困扰					无困扰				
			1	2	3	4	5					
F.	性生活感受的满意度		不满意					很满意				
			1	2	3	4	5					
G.	性生活过程中润滑感的满意度		不满意					很满意				
			1	2	3	4	5					
H.	摘取的难易程度	不适用, 未摘取 0	非常困难					非常容易				
			1	2	3	4	5					
I.	与男用避孕套相比的满意度	不适用。从未使用男 用避孕套 0	更中意男用避孕套					更中意此款女 用避孕套				
			1	2	3	4	5					
J.	与男用避孕套相比的整体偏好程度		更中意男用避孕套					更中意此款女 用避孕套				
			1	2	3	4	5					
K.	与不使用避孕套相比的满意度		更中意不使用避孕 套					更中意此款女 用避孕套				
			1	2	3	4	5					

4. 您会如何推荐该研究避孕套?

1□ 强力推荐

2□ 推荐

3□ 有保留推荐

4□ 不推荐, 原因: _____

5. 您建议如何改进这款避孕套?

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

更多问题详见背页

6.两种避孕套您都用过吗?		仅限 NoCal : ID- 设置编号 ____-____	
0 ☐	否: 结束		
1 ☐	是		
		强烈推荐第一种	不确定 强烈推荐第二种
7.您更喜欢哪一种女用避孕套? (圈出一个答案)		1 2	3 4 5
8.您选择的主要依据是什么?			

附件 F
(参考性附件)
女用避孕套单次使用 CRF (模板)

以下为病例报告表 (CRF) 纸质模板, 可用于记录单次使用女用避孕套后的滑脱、破损、内陷、错位等关键失效事件信息。各研究参与者应在性行为结束后尽早填写 CRF 信息。不应在性行为结束几天或一周以后才开始回忆发生的事件。

研究申办者一般不会收集研究参与者的其他使用信息。注意, 单次避孕套使用情况的 CRF 应填写清楚, 易于理解。收集非关键结果数据前应考虑是否可能使 CRF 产生歧义。

CRF 由 CONRAD (美国弗吉尼亚州阿林顿市) 提供。报告表共三页, 内含图片标记避孕套破损位置 (若有)。CONRAD 同意研究申办者根据其自身避孕套功能研究改编此表。关键问题已标红。

避孕套使用问卷调查表——1 避孕套 A 2 避孕套 B

避孕套编号

ID

女性出生日期

使用日期

避孕套拆包与穿戴

1. 您是如何打开避孕套的? (单选)

- 1 ☐ 用手指 3 ☐ 用尖锐物品
2 ☐ 用牙齿 4 ☐ 其它请说明:

2. 打开包装时避孕套是否破损或撕裂?

- 0 ☐ 否 1 ☐ 是: 只需回答第 22 个问题。

3. 避孕套外观是否完好?

- 1 ☐ 是 0 ☐ 否, 请说明:

4. 避孕套是否插入?

- 1 ☐ 是 0 ☐ 否, 请说明并回答第 22 个问题:

5. 避孕套何时插入?

- 1 ☐ 性交开始前: 分钟
2 ☐ 性交开始后: 分钟

6. 由谁插入避孕套?

- 1 ☐ 女方 2 ☐ 男方 3 ☐ 双方

7. 避孕套如何插入?

- 1 ☐ 按照说明插入阴道内
2 ☐ 先套在阴茎上
3 ☐ 其他, 请说明:

性交信息

8. 您是否用此避孕套进行阴道性交?

- 1 ☐ 是 0 ☐ 否, 请说明并回答第 22 个问题:

9. 性交期间, 您是否使用了研究润滑剂? (选择所有适宜选项)

0 ☐ 否, 未使用

- ☐ 抹在阴茎上: 1 ☐ 性交开始前, 和/或 1 ☐ 性交过程中
☐ 抹在阴道内: 1 ☐ 性交开始前, 和/或 1 ☐ 性交过程中
☐ 抹在避孕套内: 1 ☐ 性交开始前, 和/或
1 ☐ 性交过程中

10. 您是否使用其他非研究润滑剂?

- 0 ☐ 否
1 ☐ 是, 含杀精剂 (N-9 或 nonox yno1-9) 的润滑剂
2 ☐ 是, 不含杀精剂的润滑剂
3 ☐ 是, 不确定润滑剂是否含有杀精剂: 请注明具体名称:

11. 使用该避孕套时采用了以下哪些体位? (选择所有的适用选项。)

- 1 ☐ 前入式, 男上位
1 ☐ 前入式, 女上位
1 ☐ 后入式, 女跪立位
1 ☐ 阴道后入式, 女侧卧或俯卧
1 ☐ 站立式
1 ☐ 肛交
1 ☐ 其它, 请说明:

12. 戴此避孕套后性交时长 (分钟)

分钟

避孕套取出和处理

13. 您是如何取出避孕套的?

- 1 ☐ 将外环扭在一起, 扯出避孕套
2 ☐ 直接扯出避孕套 (无扭曲)
3 ☐ 其它请说明:

14. 取出过程中是否有精液溢出?

- 0 ☐ 否
1 ☐ 是, 粘在女性生殖部位
2 ☐ 是, 未粘上女性生殖部位

15. 您什么时候取出避孕套?

- 1 ☐ 性交结束前: 分钟
2 ☐ 性交结束后: 分钟
u ☐ 不知道/不确定

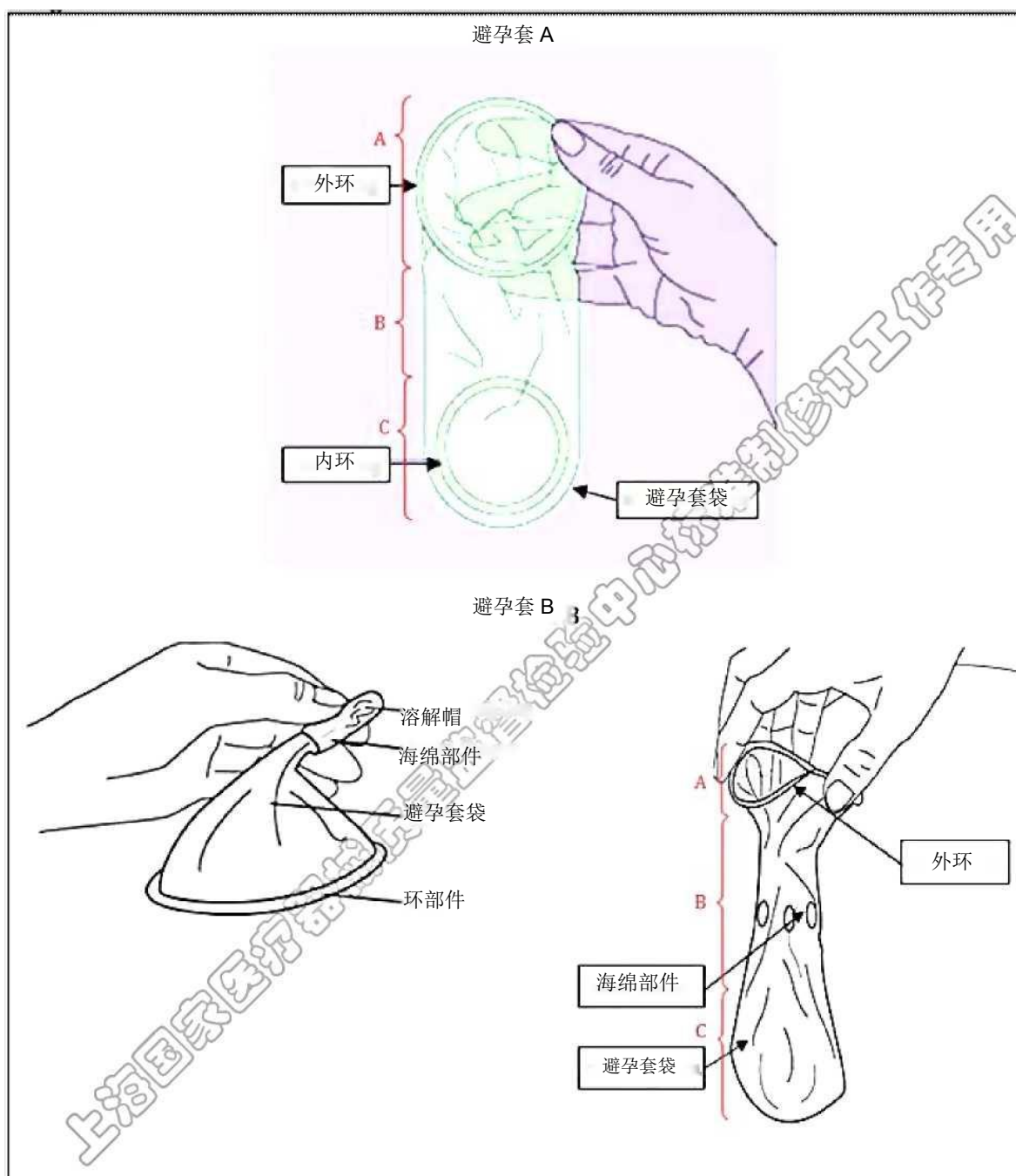
16. 您是如何处理避孕套的?

- 1 ☐ 丢入垃圾桶 0 ☐ 其它, 请说明:

17. 若您只使用避孕套 B, 取出避孕套后其溶解帽状况如何?

☐ 抹在避孕套外： ☐ 性交开始前，和/或 ☐ 性交过程中	☐ 不适用，使用避孕套 A ☐ 完全溶解 ☐ 部分溶解 请说明：_____ ☐ 完全未溶解，请说明：_____ ☐ 未留意
D09-10B 避孕套报告©4/30/10	
使用避孕套遇到的问题 仅限 NoCal: ID 号: _____	
18. 是否出现阴茎插入避孕套和阴道之间的情况？（选择所有的适用选项。） ☐ 否：跳转至第 19 个问题 ☐ 插入阴道时： ☐ 1 次或 ☐ 2 多次 ☐ 性交过程中： ☐ 1 次或 ☐ 2 多次 ☐ 不详	18a. 发现问题后采取了什么措施？（选择所有的适用选项。） ☐ 停止性交，重新将阴茎插入避孕套后继续性交 ☐ 继续性交，未尝试调整避孕套 ☐ 取出避孕套，继续无套性交 ☐ 取出避孕套，停止性交 ☐ 其它，请说明：_____
19. 避孕套外环是否被挤入阴道内？ ☐ 否：跳转至第 20 个问题 ☐ 是：1 次 ☐ 是：不止 1 次 ☐ 不详	19a. 发现问题后采取了什么措施？（选择所有的适用选项。） ☐ 停止性交，重新将阴茎插入避孕套后继续性交 ☐ 继续性交，未尝试调整避孕套 ☐ 取出避孕套，继续无套性交 ☐ 取出避孕套，停止性交 ☐ 其它，请说明：_____
20. 性交过程中，避孕套是否完全滑出阴道？ ☐ 否：跳转至第 21 个问题 ☐ 是，黏在阴茎上： ☐ 1 次或 ☐ 2 不止 1 次 ☐ 是，未黏在阴茎上： ☐ 1 次或 ☐ 2 多次 ☐ 不详	20a. 发现问题后采取了什么措施？（选择所有的适用选项。） ☐ 停止性交，重新将避孕套插入阴道后继续性交 ☐ 取出避孕套，继续无套性交 ☐ 取出避孕套，停止性交 ☐ 其它，请说明：_____
21. 性交后拔出阴茎过程中，避孕套是否完全滑出阴道？ ☐ 否 ☐ 是，黏在阴茎上： ☐ 是，未黏在阴茎上： ☐ 不详	
22. 避孕套是否破损？ ☐ 否：跳转至第 23 个问题 ☐ 是，打开包装时破损 ☐ 是，打开包装后，插入前破损 ☐ 是，尝试插入时破损 ☐ 是，插入后，性交开始前破损 ☐ 是，性交过程中破损 ☐ 是，从阴道拔出阴茎过程中破损 ☐ 是，从阴道取出避孕套过程中破损 ☐ 不清楚时间 ☐ 其它 请说明：_____	22a. 避孕套的什么部位破损？选择最符合项参见配图 ☐ 靠近外环——见图中 A 部分 ☐ 中间——见图中 B 部分 ☐ 顶端——见图中 C 部分 ☐ 不止一处 22b. 若使用避孕套 B，其是否沿接缝处破损？ ☐ 不适用，使用避孕套 A ☐ 否，未沿接缝破损 ☐ 是，沿接缝破损 ☐ 不详

图 S



附件 G
(参考性附件)
不良事件 CRF (模板)

开始时间_____ 结束时间_____ 采访时长_____

采访者姓名首字母大写: _____ 日期: _____

- **若直接面谈受试者:**“请问怎么称呼? _____ (受试者姓名)。

我想问您一些关于您对测试产品体验的问题。大概需要 5 分钟时间。您现在是否方便讨论这一问题?” (如果不方便, 重新安排于 _____ 日 _____ 时讨论这一问题——我可以留您的号码吗? _____)

- **如果受试者留言:**“请问是 _____ (受试者姓名) 吗?

我是 _____ 的 _____。您正在参加一项 _____ 研究。您已经打电话并给我们发送了一条关于对我们测试产品反应的信息。我想问您一些关于您对测试产品体验的问题。大概需要 5 分钟时间。您现在是否方便讨论这一问题?” (如果不方便, 重新安排于 _____ 日 _____ 时讨论这一问题——我可以留您的号码吗? _____)

1. “当您出现该反应时, 您使用的是何种产品?”

2. “您能描述一下发生了什么吗?” (如上所述, 圈出第 3 项中您所出现的症状。)

3. “您所出现的 _____ (症状) 是轻度、中度还是重度?”	受试者的评价		
	轻度	中度	重度
发痒			
灼烧感/刺痛感			
红肿			
肿块			
其他: _____			
其他: _____			

4. “戴上本产品多久后, 您第一次出现这种反应?”

5. “您的这种反应持续了多长时间?” _____

6. “您是否去看过医生?” _____ 是 _____ 否 (跳至第 10 个问题)

7. “我们可以联系您的医生吗?” _____ 是 _____ 否

8. “您医生的名字是什么?” _____

9. “您医生的电话号码是多少?” (_____) _____ - _____

10. “使用类似产品时, 您是否出现过类似的反应?” _____ 是 _____ 否

“哪些产品?” _____

“如果您尚未使用该产品, 我建议您停止使用该产品, 并且不要使用我们提供给您任何其他测试产品。如果您希望去看医生并且尚未去看, 并且如果您的医生确定您出现的反应与本产品有关, 请向我们提供您医生诊断说明的副本及其姓名和办公室编号, 以便我们对其进行审核以报销您的医疗费用。如果您有任何问题, 请给我们回电话。感谢您在百忙之中抽出时间参加这次采访。”

附件 H
(参考性附件)
退回已使用避孕套的评估方案

H.1 概述

以下是评估使用期间撕裂或破损后退回避孕套的建议方案。方案主要针对男用避孕套设计，因此应针对女用避孕套做相应修改。详细的评估程序见图 H.2 和图 H.3。

H.2 消毒退回的已使用避孕套

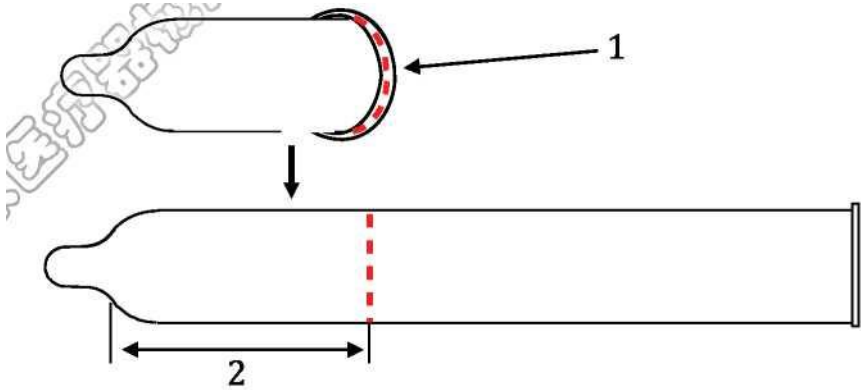
警告——进行本研究时，操作员需要直接接触可能被传染性微生物污染的避孕套。为降低传染性事故的风险，强烈建议操作员在处理使用过的避孕套时佩戴手术或检查手套、安全眼镜并穿实验室工作服。

H.2.1 从塑料运输袋中取出退回的已使用避孕套（“样品”）。

H.2.2 检查样本并记录观察结果（如果有）。

H.2.3 如果样品未完全展开，请将其展开的部件在油性标志物中进行标记。如果样品是湿的且不可进行标记，则对样品进行拍照。然后，将样品展开至其边缘（见注释）。

注：如图 H.1 所示，标记说明了样品在用户阴茎上的展开长度；如果该展开长度非常短，则用户可能在使用前没有将避孕套展开至阴茎根部，此种情况下可能增加滑脱风险。



说明

- 1 标记
- 2 样品在阴茎上的展开长度

图 H.1——标记退回的避孕套

H.2.4 制备消毒液（见图 H.2）。

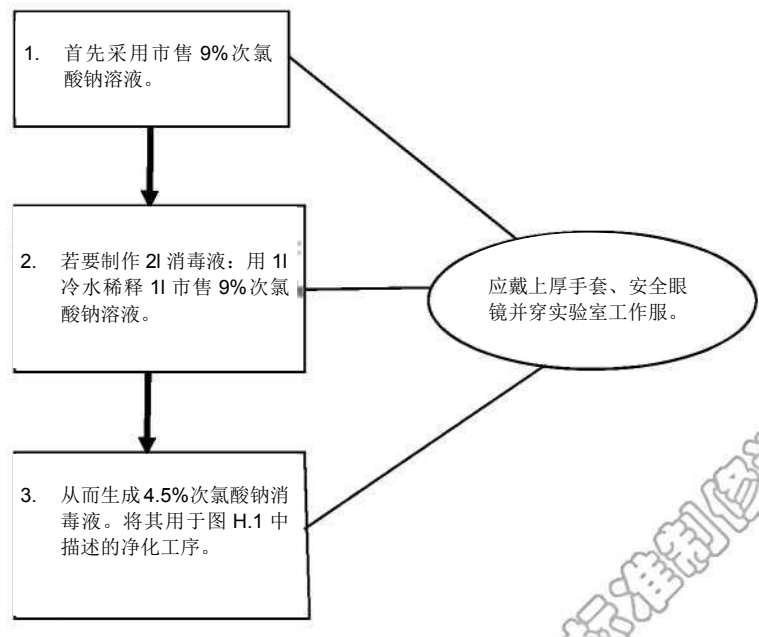


图 H.2——消毒液（4.5%次氯酸钠）的制备

说明：

- a) 商业溶液可以存放 6 个月，存放环境宜远离热源和直射光。
- b) 如果不含蛋白质，4.5% 稀释溶液可在室温下储存 1 周。
- c) 使用稀释溶液对避孕套样品进行消毒后，妥善处理稀释溶液为下一批使用过的避孕套准备刚刚配制的稀释溶液。

H.2.5 按照图 H.3 中逐步程序，准备避孕套以供评估。

注：还有其他方法可对避孕套样品进行消毒。采用煮沸消毒的方法，可能需要约 15 分钟。若采用化学方法消毒，请务必使用不会对避孕套物理性质产生不利影响的化学试剂。无论如何，皆需继续使用检查手套或手术手套。

参考书目

总则

- [1] ASTM D7661,《测定人体滑润剂与天然橡胶乳胶避孕套亲和性的标准试验方法》
- [2] BEKSINSKA M.女用避孕套失效模式的标准定义.《避孕》.2007, 75, 第 251-255 页
- [3] BLACKWELDER W.C. 证明临床试验中的虚无假设.《临床对照试验》.1982, 3, 第 345-353 页
- [4] 《临床试验中使用计算机化系统的指导原则》(美国食品药品监督管理局, 2007 年 5 月)
<http://www.fda.gov/cder/guidance/7359fnl.htm>
- [5] 药物临床试验质量管理规范(ICH-E6)和临床试验统计学原理(ICH-E9), 详见 <http://www.ich.org>
- [6] LIANG 和 ZEGGER.使用广义线性模型进行纵向数据分析.《生物统计学》.1986, 73 (1) 第 13-22 页
- [7] STEINER M.避孕套破损和滑脱试验标准方案: 提议.《美国公共卫生杂志》.1994, 84 (12) 第 1897-1900 页
- [8] STEINER M.J., LOWORN A.E., SCHULZ KJ, 假参与临床试验.JAMA.2001, 285 第 293 页
- [9] TAYLOR D.J., & DOMINIK R.C.非劣效性测试在具有相关二元结果和小事件比例交叉试验避孕套失效数据分析中的应用.《生物制药学统计》.1999, 9 (2) 第 167-377 页
- [10] TAYLOR D.J. 避孕套功能研究设计、分析和解释中的问题.《避孕》.2009, 80, 第 237-244 页
- [11] 研究伦理委员会: 能力建设基本概念; WHO 2009.[http://www.who.int/eth/Ethics basic concepts ENG.pdf](http://www.who.int/eth/Ethics%20basic%20concepts%20ENG.pdf)
- [12] 资源缺乏情况下健康研究的设计和知情同意中面临的伦理挑战 .Patricia A. Marshall.
"TDR/SDR/SEB/ST/07.1"; WHO 2007 <http://www.who.int/tdr/publications/tdr-research-publications/ethical-challenges-study-design/en/>

安全套研究、选择和回忆偏差

- [13] IRAHAM C.A., CATANIA J.A., BRAND R., DUONG T., CANCHOLA J.A. 性行为回忆: 利用日记作为黄金标准通过面谈进行回忆偏差方法学分析.《性研究杂志》2003, 40 (4) 第 325-332 页
- [14] MINNIS A.M., STEINER M.J., GALLO M.F., WARNER L., HOBBS M.M., VAN DER STRATEN A. 近期性行为报告生物标记验证: 在津巴布韦开展的随机对照研究结果.《美国流行病学杂志》.2009, 第 1-7 页
- [15] SCHRODER KEE, CAREY MP, VANABLE PA 性风险行为研究中的方法学挑战: II.自我报告的准确度.26(2):104-123 (2003)

女用避孕套急性失效事件的功能研究

以下是同行评审期刊中已发表文章的部分清单, 描述旨在测量使用过程中避孕套滑脱、破损、错位和内陷率的优质研究。[16] BEKSINSKA M. Reality®聚氨酯女用避孕套和合成乳胶原型的性能: 在南非女性中开展的随机交叉试验.《避孕》.2006, 73 第 386-393 页

- [17] CHEN M.P. 避孕套使用和精液接触过程中自我报告的机械问题: 美国和巴西两项随机试验的比较.《性传播疾病》.2007, 34 (4) 第 1-6 页
- [18] GALVAO L.W.女用避孕套和男用避孕套在阴道性交过程中防止接触精液的效果比较: 随机试验.《避孕》.2005, 71 第 130-136 页
- [19] MACALUSO M. 男用乳胶避孕套和女用聚氨酯避孕套在性交过程中阻隔精液的效果研究: 随机临床试验.《美国流行病学杂志》.2007, 166 (1)第 88-96 页
- [20] MACALUSO M. 女用避孕套在性交过程中阻隔精液的效果研究: 《美国流行病学杂志》.2003, 157 [4] 第 289-297 页
- [21] VALAPPIL T. 在性传播疾病高风险女性中女用避孕套和男用避孕套的失效分析.《性传播疾病》.2005, 32 [1] 第 35-43 页
- [22] SCHULZ KENNETH F., & ALTMAN DOUGLAS G. Moher David. Schulz K.F., Altman D.G., Moher D. CONSORT 2010 声明: 报告平行组随机试验的指南更新.BMJ.2010, 340 第 c332 页

关于破损避孕套的评估

- [23] GEROFI J. Shelley G, Donovan B. 避孕套拉伸试验和使用中破损之间关系的研究.《避孕》.1991, 43 [2] 第 L77-185 页
- [24] WHITE N.D., HILL D.M., BODEMEIER S.6 男用避孕套使用中破损“钝性穿刺”机制研究.《避孕》.2008, 77 第 360-365 页

GB/T

相关的 ISO 标准指南

本指南参考了以下文件。对于注明日期的参考文献，仅以引用的版本为准。对于未注明日期的参考文件，以其最新版本（包括任何修改）为准。

- [25] ISO 13485 《医疗器械——质量管理体系——监管要求》
- [26] ISO 14155 《人类受试者用医疗器械的临床研究——标准临床规范》
- [27] ISO 14971 《医疗器械——医疗器械的风险管理应用》
- [28] ISO 16037 《临床试验用橡胶避孕套——物理性质测量》
- [29] ISO 25841:2014 《女用避孕套——要求和测试方法》