



中华人民共和国国家标准

GB/T XXXX-XXXX

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, MOD)

(征求意见稿)

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。

本文件是GB/T 42168《避孕套 临床研究指南》的第2部分。GB/T 42168已经发布了以下部分：

——第1部分：男用避孕套基于自我报告的临床功能研究。

本文件修改采用 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的技术差异及其原因如下：

——增加了规范性引用文件YY/T 1567—20XX，以适应我国的国情；

本文件做了下列编辑性修改：

——关于参考文献，本文件将部分国际标准更换为国内标准。

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。

本文件由全国避孕与妇产科器械标准化技术委员会（SAC/TC 169）归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

引 言

GB/T 42168《避孕套 临床研究指南》由两个部分构成。

——第1部分：男用避孕套基于自我报告的临床功能研究，目的提供了旨在帮助设计、执行、分析和解释依据 ISO 23409 要求的临床功能研究；

——第2部分：女用避孕套基于自我报告的临床功能研究，目的旨在按照 YY/T 1567 要求进行的女用避孕套临床试验的设计、执行、分析和解释提供帮助；

关于女用避孕套的安全性和有效性的信息有限。因此，任何新型女用避孕套的临床验证都是必要的，以确保其在实际使用中的性能不低于现有设计的女用避孕套的性能。

本文件旨在帮助设计、执行、分析和解释根据 YY/T 1567 女用避孕套的要求进行的临床功能研究。除了有关临床验证研究的信息外，本文件还提供了有关风险评估、预实验和统计分析计划的建议。附录包括以前使用的案例报告表格（CRF）和可修改或改编的协议。

迄今为止，女用避孕套的设计和材料有很大的变化。许多女用避孕套是用外环固定的，通常用环、海绵或其他独特的设计固定在阴道内。从已发表的文献来看，使用女用避孕套有关的最常见的急性失效事件是破损、滑脱、内陷和错位。然而，这些急性失效事件的定义在不同的研究中是不一致的。计划进行女用避孕套研究的发起人宜审查本文件中的定义，以确定其对产品的适用性。

有关女性避孕套失效定义的进一步信息，请参阅参考资料[12]和[16]。此外，请注意，本文件中使用的定义是基于现有设计的，可能需要根据所调查的女用避孕套进行扩展或调整。其他类型的急性失效事件（特定设计所特有的）可以作为 GB/T 42062 风险评估的一部分或在预试验进行识别。

注意：根据相关标准的临床规范要求，这些研究旨在遴选同意使用供试和对照避孕套进行阴道性交的夫妻。此类研究还能顺便收集肛交期间使用避孕套的数据；当然，这不是主要目标。为了满足研究能力的要求，至关重要的是在阴道性交时收集足够的避孕套使用报告。研究发起人通常会采取预防措施，例如初步筛选和获得研究对象的知情同意，并使研究对象同意以这种方式使用安全套。

还要该指出的是，这些临床功能研究通常不是为了直接评估避孕套对妊娠或性传播感染（STIs）的保护作用。

最后，重要的是要认识到避孕套的临床功能研究是人体研究。因此，设计、执行和分析新女用避孕套临床研究的所有人员宜熟悉涉及受试人群的所有相关研究标准，包括伦理问题。有关其他信息，见 YY/T 0297。

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

本文件旨在为按照 YY/T 1567 要求进行的女用避孕套临床试验的设计、实施、分析和解释提供帮助。

本文件适用于临床试验比较新型女用避孕套和已上市的女用避孕套在性交(非肛交)中的性能表现。研究旨在评估使用过程中发生的急性失效事件。

本文件还提供了试验完成后的数据分析指导，以及制造商和监管机构对结果的解释。

本文件未涵盖某些临床试验相关问题，包括受试者补偿、受试者及其记录的保密性、地方伦理委员会的运作等。此类问题及更多临床试验设计细则详见 YY/T 0297 标准。

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。

YY/T 1567—20XX 女用避孕套 技术要求与试验方法（ISO 25841:2017，MOD）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

注：下文定义的所有临床失效事件均表示阴道可能接触精液和其他阴茎分泌物的风险。非失效事件无接触的风险。

3.1

临床破损 clinical breakage

性交或从阴道取出过程中避孕套发生破损或撕裂。

注1：可能直到性交结束检查避孕套才会被发现。

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

3.2

临床破损率 clinical breakage rate

性交或从阴道取出过程中破裂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：临床破损率主要以百分比形式表示。

3.3

临床滑脱 clinical slippage

性交过程中避孕套从其正常位置完全移位，导致避孕套外部被推入阴道或整个避孕套移位至阴道内或阴道外。

注1：如果避孕套主要是因为破损而导致滑脱，则不记为滑脱事件。

3.4

临床滑脱率 clinical slippage rate

性交过程中完全滑脱出阴道的避孕套数量除以使用的避孕套总数。

注：临床滑脱率主要以百分比形式表示。

3.5

临床错位 clinical misdirection

指阴茎插入避孕套与阴道壁之间的情况。

3.6

临床错位率 clinical misdirection rate

性交过程中发生错位的避孕套数量除以使用的避孕套总数。

注：临床错位率主要以百分比形式表示。

3.7

临床内陷 clinical invagination

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的情况。

3.8

临床内陷率 clinical invagination rate

性交过程中发生内陷的避孕套数量除以使用的女用避孕套总数。

注1：临床内陷率主要以百分比形式表示。

3.9

临床失效事件 clinical failure event

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

总临床失效 total clinical failure

至少发生一种急性失效事件，导致阴道可能接触精液及其他阴茎分泌物的避孕套数量。

注1：避孕套若发生多种临床失效事件（3.9），仅计为一次临床失效。

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

3.11

总临床失效率 total clinical failure rate

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数。

注：总临床失效率主要以百分比形式表示。

3.12

偏倚 bias

在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，造成偏倚的三种常见原因包括 1) 选择偏倚，即某些研究受试者不能代表评估结果；2) 回忆偏倚，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久；3) 分类错误，即相关结果（如破损或滑脱）记录或分配不正确等。

注2：偏倚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 non-inferiority margin, δ

用于判断产品之间有临床意义差异的统计术语。

注：本研究中产品均值差异小于 δ 表示固有噪音，而产品均值差异大于 δ 表示产品之间差异有统计学意义。

4 风险评估

应根据 GB/T 42062 对本产品进行风险评估。由该评估来确定所有安全性和有效性问题，包括避孕套潜在失效机制以及预实验结果。设计女用避孕套时，宜考虑所有可能的急性失效事件，设计临床研究以获取每种可能失效类型的信息。

风险评估宜明确避孕套在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或非临床事件。

制造商宜向监管机构提供此风险评估。

5 临床预实验

预实验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 YY/T 1567—20XX，第 9 章）。预实验中得到的急性失效率会影响关键研究效力和本量的统计计算。预实验前后均宜进行风险评估（见第 4 章），研究中报告的新的失效事件归入临床失效或非临床失效事件。

此外，预实验还有助于确定潜在安全问题，包括使用过程中由避孕套结构造成的损伤或刺激。建议预实验的受试者在使用避孕套性交后尽快体检。体检由有经验的临床医生进行。

研究者宜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，进而在更大规模临床研究前指导进一步的产品改进。

更多信息见 6.15 和 6.16。

临床预实验样本大纲见附录 B。

6 临床验证研究

6.1 临床验证研究目的

方案宜说明研究的目的，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。方案宜明确说明测试的假设（即供试和对照避孕套总临床失效率之间的非劣效性界值是否符合 YY/T 1567—20XX 第 9.2 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总临床失效率。

次要目的包括通过比较新型女用避孕套与对照女用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，还宜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、产品润滑性和润滑感等。

此外，这些研究也会收集肛交时使用女用避孕套的附带数据。但这并不是主要目的。

6.2 结局指标

方案宜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) 主要结果指标为总临床失效，即使用者报告一种或多种急性失效事件（定义见第 3 章）的供试避孕套或对照避孕套总数。
- b) 次要结果指标宜包括单独报告的所有类型急性失效事件。

- c) 不良事件。方案宜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 总则

方案宜明确规定招募受试者的方法。宜从具有代表性的目标群体中招募受试者，受试者宜具有不同的社会经济、民族、文化和避孕套使用经验。研究宜在多家试验机构开展，各机构中招募的研究受试者数量宜分布均匀。

注：由于研究可能招募了不能代表目标群体的夫妻，若对此类人群过度取样，可能造成选择偏倚。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录 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 总则

低风险研究采用以下入选和排除标准。但根据研究情况，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、宫内节育器、皮下埋植剂、注射用避孕针、避孕贴剂、男性或女性绝育术；
- 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) 能够理解正确使用女用避孕套的说明；
- 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育和避孕史、以及访视和自填问卷期间避孕套使用的问题；
- m) 可参与随访。

若本研究使用自填问卷，则研究受试者宜具备一定识字能力，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妊娠或计划妊娠,
- c) 任一方已知有性传播疾病,
- d) 不能完成研究的流动人员, 如流动人口,
- 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) 一方为研究申办者的员工或就职于临床研究中心,

可对有妊娠风险（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，宜考虑研究过程中的妊娠风险，以及方案中控制该风险的措施。研究能遵守地方监管机构的其他要求。

性工作（CSWs）是女用避孕套的重要目标人群。但是，将此类人群纳入研究带来了一些特殊的挑战。虽然本文并未明确建议排除性工作，但设计研究时宜慎重考虑，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人群。

6.4 知情同意

宜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。宜告知受试者，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。宜鼓励受试者就研究和/或知情同意内容提问。受试者宜在选入研究前签署知情同意书。宜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，则双方均宜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。

宜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。

6.5 供试和对照避孕套

6.5.1 总则

宜根据 YY/T 1567-20XX 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对照品。宜采用足够多的样本来测试。

6.5.2 供试避孕套

研究过程中，供试避孕套宜始终符合性能规范。

- a) 临床研究用供试避孕套与待售商品宜采用相同工艺、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，但试制设备宜与正常生产所用设备一致。
- b) 宜从同一批产品中选择供试避孕套。宜使用 YY/T 1567—20XX 附录 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，则宜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 YY/T 1567—20XX 第 11 章规定，宜至少使用 2000 个避孕套样本确定为本研究所用所有批次（最好来自同一批次）供试进行避孕套的爆破性能。宜按照 ISO 16037 的原则确定避孕套的其他特性。
- d) 为了试验的目的，供试避孕套采用非标准包装，即只显示序列号和随机分配，但不显示具体品牌。但是，此包装宜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机构宜确保向研究受试者提供 YY/T 1567—20XX 的 15.3 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，对照避孕套宜始终符合性能规范。

- a) 本研究选用的对照避孕套宜符合 YY/T 1567—20XX 第 9 章的要求。宜使用正常生产的避孕套，需符合特殊包装要求以遮蔽产品信息用于试验。
- b) 如果可以，宜从同一生产批次选择对照避孕套，且研究开始时，避孕套宜至少还有两年才过期。宜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（如有效期）判定质量。
- c) 运输和储存对照避孕套时，宜防止长时间暴露在 32℃ 以上或其他影响其质量的环境条件下。宜记录储存条件，且该条件完全可追溯。

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），则研究申办者宜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，宜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性能、无针孔以及其他关键避孕套性能要求。再次测试的结果宜收录在试验报告中。

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 YY/T 1567-20XX 的爆破或无针孔要求，则宜考虑终止试验。

6.5.5 用于台架测试的对照避孕套取样

宜采用 YY/T 1567—20XX 附录 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。方案宜规定随机分组方案，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 遮蔽分配和研究设盲

随机分组后，宜尽可能向受试夫妻、研究人员和数据分析人员遮蔽产品分配。研究方案宜介绍此设盲程序。

6.8 使用额外润滑剂

包装前，供试避孕套和对照避孕套通常添加了润滑剂。但是，某些供试避孕套要求使用者涂抹润滑剂。此外，还有某些使用者期望额外使用润滑剂。

研究方案宜明确避孕套是否能使用额外润滑剂。该方案还宜指定用户可用润滑剂的类型和数量。此外，病例报告表（CRF）宜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，宜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

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

培训和说明宜包含如下内容：

- a) 研究目的及参与时间;
- b) 研究受试者宜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(宜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“单只避孕套使用”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/或其他联系方式。

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

6.10 访视和数据采集

6.10.1 访视和避孕套分发安排

该方案宜包含以下内容安排:

- a) 登记访视:
 - 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,则进行中期研究访视:
 - 收集第一组的单只避孕套使用CRF和其他未使用过的避孕套;
 - 提供第二组避孕套及单只避孕套使用CRF;

注:若测试三种不同的避孕套(即一项三组研究),则收集第二组的单只避孕套使用CRF和未使用过的避孕套。提供第三组避孕套及单只避孕套使用CRF。

- c) 退出访视:
 - 收集第二组(或第三组)的单只避孕套使用CRF和其他未使用过的避孕套。

本方案中CRF可为纸质版或电子版。CRF示例参见附录。

6.10.2 登记访视

该方案宜规定初次访视须经双方知情同意,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。

方案宜包含登记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) 性传播感染和妊娠风险;
- c) 研究期间避孕方法;
- d) 能否遵守研究方案(例如保持关系时长、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测量套件规定。该测量套件宜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宜向研究者提供此信息。

附录D即为初次参与研究样表(参与研究CRF)。

6.10.3 单只避孕套使用CRF

根据随机原则,方案宜明确规定向参与研究夫妻提供指定数量的避孕套(供试品或对照品),以及提供足量的单只避孕套使用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,为尽量减少回忆偏倚的影响,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。研究说明宜指导参与

研究的夫妻在每次性行为后尽快完成单只避孕套使用 CRF 的填写。为减少回忆偏倚，宜尽力缩短性行为与 CRF 填写之间的时间间隔，最好在几小时内填写。

单只避孕套使用 CRF 宜包含相应条目，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：阴道性交、口交、肛交；
- 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) 拔出时避孕套破损；
- 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) 风险分析或预实验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：灼烧感、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妻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。

附录 F 为单只避孕套使用 CRF 示例，可参照填写。

6.10.4 中期研究 CRF，交叉试验

若进行交叉试验，方案宜制定中期研究访视计划，即从参与研究的夫妻中收集第一套单只避孕套使用 CRF，并向其提供第二组避孕套及相关 CRF。中期研究访视 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。

附录 E 为可采纳中期研究 CRF 示例。

6.10.5 从 CRF 中编制数据

该方案还宜说明如何从各研究机构的避孕套使用 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 总则

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宜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，研究方案宜详细阐述参与研究的夫妻选择方式，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，试验避孕套（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访视者。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访视环节。

6.11.2 交互式语音应答系统

如欲使用电话收集参与者每日性行为资料，申办者采用交互式语音应答系统（IVRS）。该系统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 信件和网络数据报告

由于需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妻通过信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访视。宜制定信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) 当参与研究的夫妻通过邮件反馈信息时，临床研究者宜保存信封。如未收到回寄的 CRF（通过邮寄），宜要求参与研究的夫妻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。研究者宜将信封和信息封存于信函中，以便核实登记情况。
- b) 为验证研究中夫妻的参与情况，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妻联络。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妻发送一封附带明信片的信件（预先寄给研究者），以确认此对夫妻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。明信片宜包含可与研究夫妻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妻参与此项研究。

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，主要重点宜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宜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/或组织宜采取措施以确保：

- 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) 宜充分提问，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) 宜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应时应采取什么措施。同时，还宜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，进行充分记录。

相关制造商或组织宜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（访视或电话）以验证地址真实性。

6.12 分发链管理

供试避孕套和对照避孕套的生产宜符合 GB/T 42061 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）均宜该按照生产规范制造、测试、润滑和封装。关于此方面文件宜尽可能完善。每个避孕套袋/单个包装袋至少宜标有批号和有效期。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宜保护避孕套免受环境损害。

制造商宜采取措施，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，制造商还宜确保留存足够数量样品，以便在需要进行后续调查。

临床研究中心宜采取措施，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。

临床研究中心宜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。临床研究中心宜遵循研究方案中规定的编码程序和后续贴标签要求。该研究中心还宜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。附录 H 包含处理退回避孕套的方案示例。附录 H 还包括许多说明避孕套破损类型的示例图表。

警告——附录 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 其他方法学上细节

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妻之前，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），该方案宜提供相关方法细节，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宜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）、伦理审查委员会（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。宜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 总则

宜制定统计分析计划（SAP），并详细说明分析和解释临床研究数据的方法。宜在研究实施前编写并确定 SAP。

编写 SAP 时宜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、分析和解释宜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总临床失效，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总临床失效率是否相当。宜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总临床失效率的预期差异小于 YY/T 1567 中所规定的非劣效性界值（ δ ）。

因此，统计方案宜使用统计术语对前瞻性研究假设做出准确的陈述，即零假设（ H_0 ）和备择假设（ H_A ）。对于避孕套非劣效性研究，具体统计术语如下：

—— H_0 : 预期供试避孕套总临床失效率－预期对照避孕套总临床失效率 $\geq \delta$

—— H_A : 预期供试避孕套总临床失效率－预期对照避孕套总临床失效率 $< \delta$

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备择假设。

在临床研究中观察到的失效率是根据每对夫妻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，研究结果宜具高度可信度，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。

研究申办者还宜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。宜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，YY/T 1567 规定总失效率 δ 为 3.0%。根据目前的女用避孕套数据，以及预实验结果，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。

宜招募足够数量的受试者或夫妻（至少 200 对）完成研究。考虑到人员失访，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%，那么研究宜至少招募 235 名受试者（或夫妻）。

研究宜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宜多样化并能代表目标人群。因此，研究宜在多家试验机构开展，各机构招募的参与研究的夫妻数量宜确保分布均匀。

在第一阶段避孕套使用期间，宜对参与研究的夫妻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宜与第一阶段相同。初步分析不宜包括肛交使用避孕套情况。宜确保各类型避孕套使用总数量至少达 1000 个（如有 200 对夫妻参加，则选择 5 种避孕套）或可对各类型避孕套进行初步分析。

由于部分夫妻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妻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妻参加。

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。

宜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，否则宜收集所有研究机构数据。如若观察到此类相互作用，则宜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）宜忽略不计。如若观察到此种模式，宜竭力查明模式出现原因及其对分析的影响。

根据第 6.15.2 节中的零假设和备择假设，宜基于非劣效性检验^[4]的置信区间法进行分析。

按照预期，某对特定夫妻每次使用避孕套的结果宜比另一对夫妻使用避孕套的结果更为相似。这将导致相关数据产生，宜考虑进行统计分析。其中一种方法是使用具有恒等相关函数和独立工作相关结构的广义估计方程（GEE）^[4]。有关此法在避孕套中的使用详情见参考文献^[4]。

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总临床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总临床失效率。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%）。可通过预实验结果和查找已发表文献初略估算预期失效率。

注：效力计算公式样例见附录 A。

6.15.6 其他统计评论和问题

对照组总临床失效率低（ $<0.5\%$ ），可能造成避孕套临床功能研究困难；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，则强烈推荐开展预实验。

6.16 临床研究结果：检查和解释

6.16.1 总则

临床验证研究和统计分析完成后,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 对照避孕套总临床失效率

根据以往的研究,实际使用期间女用避孕套的总临床失效率宜为 0.5%至 5.0%。若供试避孕套的总临床失效率不在该范围之内,宜提供合理理由证明该试验的有效性。宜仔细调查研究的设计和操作,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总临床失效率为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,总临床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,总临床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。

研究宜记录充分,以便评估员独立重现统计结果。

若总临床失效率差异(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 ,则评估员宜系统检查潜在原因。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

若总临床失效率差异的 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总临床失效方面优于对照避孕套。

6.16.5 安全性(不良事件)

宜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宜进行随访,完成临床评估。研究报告宜充分解释该类事件。宜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总临床失效率低于 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) 各类型避孕套的单只失效事件差异;
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) 供试避孕套有一些有益特性,可增加避孕套的使用率;
- c) 标签缓解措施(如仅适用于乳胶敏感客户,标签中注明测试结果等)。

附 录 A
(资料性)
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 F_T 和 F_C ， $\Delta = F_T - F_C$ ，避孕套使用间的相关系数为 ρ ，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)：

$$N = \{G(P) + 1.645\}2 \times \frac{\text{Var}(\Delta)}{\{(\delta - \Delta)^2\}} \quad (\text{A.1})$$

其中：

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

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量 $Z=5$ ，则方差 (Δ) = 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 $\text{Var}(\Delta) = F_T(1 - F_T) \times \frac{\{1 + (Z - 1)\rho\}}{Z} + F_C(1 - F_C) \times \frac{\{1 + (Z - 1)\rho\}}{Z}$ 。

在以上示例中（交叉设计替代方案）， $N=326$ 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，每组 326 对，以实现 90%效力。

附录 B
(资料性)
初步临床试验 (示例大纲)

B.1 总则

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预估。和关键研究一样，此类可行性研究也宜遵循 YY/T 0297。

B.2 研究设计

- 随机、两期、交叉设计。
- 随机分组后，宜尽可能向受试夫妻、研究人员和数据分析人员遮掩产品分配。研究方案宜描述此设盲程序。
- $n = 50$ 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。
- 每对夫妻宜使用供试避孕套和对照避孕套，每种至少用五个。
- 每对夫妻宜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，宜填写性交事件日记。
日记模板见附录 F。
- 每种产品两周使用结束后，宜对各夫妻进行电话、网络或门诊随访，首推门诊随访形式。
- 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。
- 宜收集和记录社会经济数据（如年龄、种族、受教育程度等）。
- 研究结束时宜向各参与者给予经济补偿。

B.3 受试者入选标准

- 无妊娠风险的夫妻（使用替代避孕方法）。
- 无已知性传播疾病，包括 HIV/AIDS。
- 如有可能，夫妻宜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。
- 受试对象宜为 18 至 45 岁。
- 一夫一妻制的异性夫妻同意在研究期间仅进行阴道性交。

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、研究申报人亲属。
- 参与者对供试和对照女用避孕套使用的材料过敏。
- 参与者对供试和对照女用避孕套制造材料中使用的化学残余物过敏。
- 女性伴侣妊娠、疑似妊娠或希望在研究期间妊娠。
- 夫妻中任何一方已知有尿路感染、性传播疾病或其他阴道感染。

B.5 知情同意

参加研究的受试者宜给予知情同意书。见 [6.4](#)。

B.6 不良事件报告表

随附草案模板（见 [附录 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集中性破损的夫妻，以及如有 20% 以上的受试夫妻未

完成研究。

附 录 C
(资料性)
各研究受试者时间和事件表 (示例)

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		√		
随机分组		√		
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				√

ID - 2

☐ 15. 目前是否正参与其他临床研究? 0 ☐ 否 1 ☐ 如有, 请说明: _____ ☐ 16. 您或您的伴侣是否计划妊娠? 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, 您是否感染如下病原体: 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状况?

- 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 ☐ 注射用避孕针
 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. 当前避孕方法已持续多久?

- 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. 您是否有妊娠史?

- 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额外润滑剂?

- 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?

- | | 无 | 1-2 次 | 3+次 |
|--------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 酵母菌感染 | 0 ☐ | 1 ☐ | 2 ☐ |
| 其他阴道感染 | 0 ☐ | 1 ☐ | 2 ☐ |

若有其他感染请说明: _____

34. 是否曾被诊断为有以下病症?

- | | 无 | 是 |
|-----------------------|----------------------------|----------------------------|
| 多囊卵巢综合征 | 0 ☐ | 1 ☐ |
| 异常阴道结构如阴道隔膜
或盆腔脱垂等 | 0 ☐ | 1 ☐ |

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

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: _____ - _____

附录 E
(资料性)
CRF——研究期间 (模版)

可接受性问卷

CFHC 女用避孕套性能研究

性别 (请圈出一项): 女 男

产品编号: _____

ID

出生日期

完成日期

1. 对于这款女用避孕套, 您使用后觉得最大的优点是?

2. 对于这款女用避孕套, 您使用后觉得最大的缺点是?

3. 从 1~5 中圈出最能说明这款女用避孕套给您的体验 (单选):

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

4. 您会如何推荐该供试女用避孕套?

1□ 极力推荐

2□ 推荐

3□ 有保留地推荐

4□ 不推荐, 原因: _____

5. 您建议如何改进这款女用避孕套?

更多问题详见背页 

6.两种女用避孕套您都用过吗?		仅限 NoCal: ID- 产品编号 ____-____			
0 ☐ 否: 结束问卷					
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? (单选)		1	2	3	4 5
8.您这样选择的主要依据是什么?					

附录 F
(资料性)
女用避孕套单只使用 CRF (模版)

以下为病例报告表 (CRF) 纸质模版, 可用于记录单只使用女用避孕套后的滑脱、破损、内陷、错位等关键失败事件信息。各参研对象宜在性行为结束后尽早填写 CRF 信息。不宜在性行为结束几天或一周以后才开始回忆发生的事件。

研究申请者一般不会收集研究参与者的其他使用信息。注意, 单只避孕套使用情况的 CRF 宜填写清楚, 易于理解。收集非关键结果数据前宜考虑是否可能使 CRF 产生歧义。

CRF 由美国弗吉尼亚东部医学院(Eastern Virginia Medical School)的 CONRAD 项目提供。报告表共三页, 内含图片标记避孕套破损位置 (如有)。CONRAD 同意研究申请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. 避孕套是否置入?

1 是 0 否, 请说明并回答第 22 个问题:

5. 避孕套何时置入?

1 性交开始前: 分钟

2 性交开始后: 分钟

6. 由谁置入避孕套?

1 女方 2 男方 3 双方

7. 避孕套如何置入?

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, 您是否使用了供试润滑剂? (可多选)

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

10. 您是否使用其他非供试润滑剂?

0 否

1 是, 含杀精剂 (N-9 或 nonox ynol-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? (可多选)

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, 粘在女性生殖器上

2 是, 未粘在女性生殖器上

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?

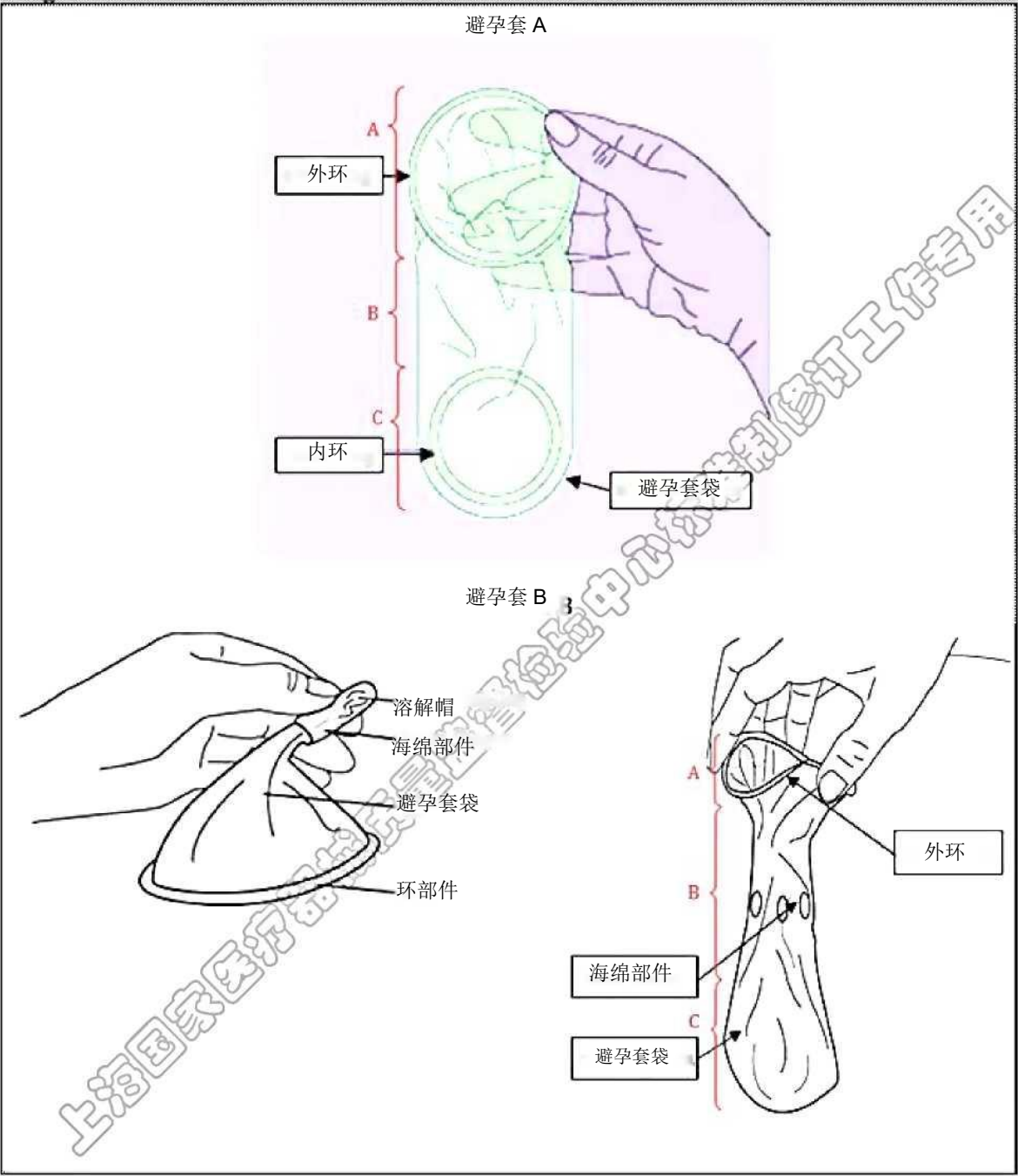
1 丢入垃圾桶

0 其它, 请说明:

10

☐ 性交过程中 ☐ 抹在避孕套外： ☐ 性交开始前，和/或 ☐ 性交过程中	17. 若您只使用避孕套 B，取出避孕套后其溶解帽状况如何？ ☐ N 不适用，使用避孕套 A ☐ 1 完全溶解 ☐ 2 部分溶解 请说明： _____ ☐ 3 完全未溶解，请说明： _____ ☐ 4 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。） ☐ 0 否：跳转至第 19 个问题 ☐ 1 插入阴茎时： ☐ 1 次或 ☐ 2 多次 ☐ 1 性交过程中： ☐ 1 次或 ☐ 2 多次 ☐ u 不详	18a. 发现问题后采取了什么措施？（可多选） ☐ 1 停止性交，重新将阴茎插入避孕套后继续性交 ☐ 1 继续性交，未尝试调整避孕套 ☐ 1 取出避孕套，继续无套性交 ☐ 1 取出避孕套，停止性交 ☐ 1 其它，请说明： _____
19. 避孕套外环是否被挤入阴道内？ ☐ 0 否：跳转至第 20 个问题 ☐ 1 是：1 次 ☐ 1 是：不止 1 次 ☐ u 不详	19a. 发现问题后采取了什么措施？（选择所有的适用选项。） ☐ 1 停止性交，重新将阴茎插入避孕套后继续性交 ☐ 1 继续性交，未尝试调整避孕套 ☐ 1 取出避孕套，继续无套性交 ☐ 1 取出避孕套，停止性交 ☐ 1 其它，请说明： _____
20. 性交过程中，避孕套是否完全滑出阴道？ ☐ 0 否：跳转至第 21 个问题 ☐ 1 是，黏在阴茎上： ☐ 1 次或 ☐ 2 不止 1 次 ☐ 1 是，未黏在阴茎上： ☐ 1 次或 ☐ 2 多次 ☐ u 不详	20a. 发现问题后采取了什么措施？（选择所有的适用选项。） ☐ 1 停止性交，重新将避孕套插入阴道后继续性交 ☐ 1 取出避孕套，继续无套性交 ☐ 1 取出避孕套，停止性交 ☐ 1 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？ ☐ 0 否 ☐ 1 是，黏在阴茎上： ☐ 1 是，未黏在阴茎上： ☐ u 不详	
22. 避孕套是否破损？ ☐ 0 否：跳转至第 23 个问题 ☐ 1 是，打开包装时破损 ☐ 2 是，打开包装后，置入前破损 ☐ 3 是，尝试置入时破损 ☐ 4 是，置入后，性交开始前破损 ☐ 5 是，性交过程中破损 ☐ 6 是，从阴道拔出阴茎过程中破损 ☐ 7 是，从阴道取出避孕套过程中破损 ☐ 8 不清楚时间 ☐ 9 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 ☐ 1 靠近外环——见图中 A 部分 ☐ 2 中间——见图中 B 部分 ☐ 3 顶端——见图中 C 部分 ☐ 4 不止一处 22b. 若使用避孕套 B，其是否沿接缝处破损？ ☐ N 不适用，使用避孕套 A ☐ 0 否，未沿接缝破损 ☐ 1 是，沿接缝破损 ☐ u 不详

图 S



附 录 G
(资料性)
不良事件 CRF (模版)

开始时间_____ 结束时间_____ 采访时长_____

采访者姓名首字母大写：_____ 日期：_____

- **若直接访视受试者：**“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？”（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？”（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？”（在下表圈出您所出现的症状。）

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
瘙痒			
灼烧感/刺痛感			
红肿			
肿块			
其他：_____			
其他：_____			

4. “使用本产品多久后，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不良事件？”_____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的任何其他测试产品。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不良事件与本产品有关，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随访。

附 录 H
(资料性)
退回已使用避孕套的评估方案

H.1 总则

以下是评估使用期间撕裂或破损后退避孕套的建议方案。方案主要针对男用避孕套设计，因此宜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

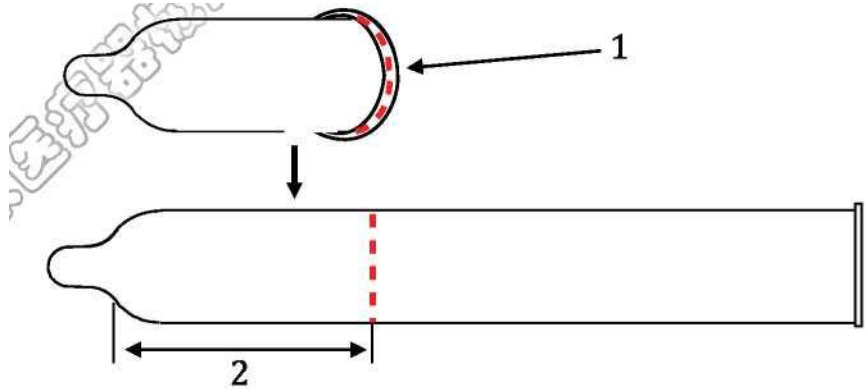
警告——进行本研究时，操作员需要直接接触可能被传染性微生物污染的避孕套。为降低传染性事故的风险，强烈建议操作员在处理使用过的避孕套时佩戴手术或检查手套、安全眼镜并穿实验室工作服。

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。



标引序号说明：

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）。

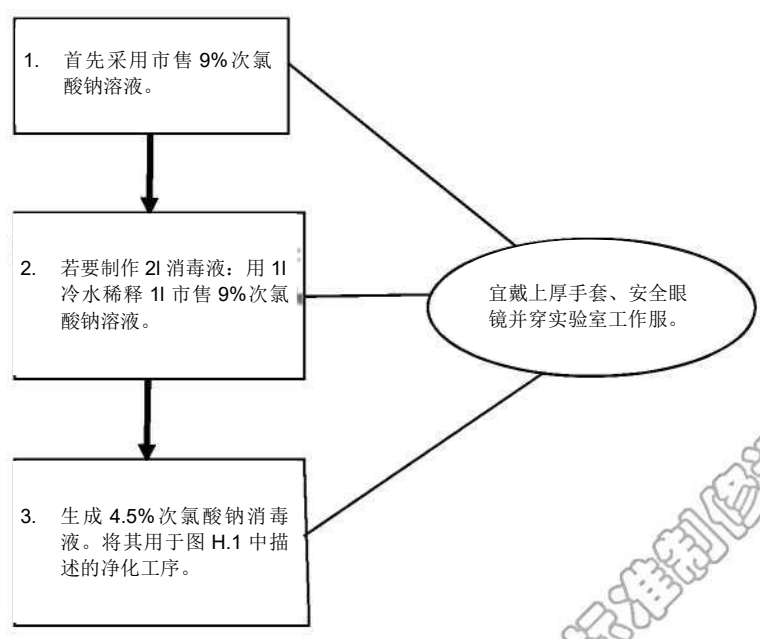


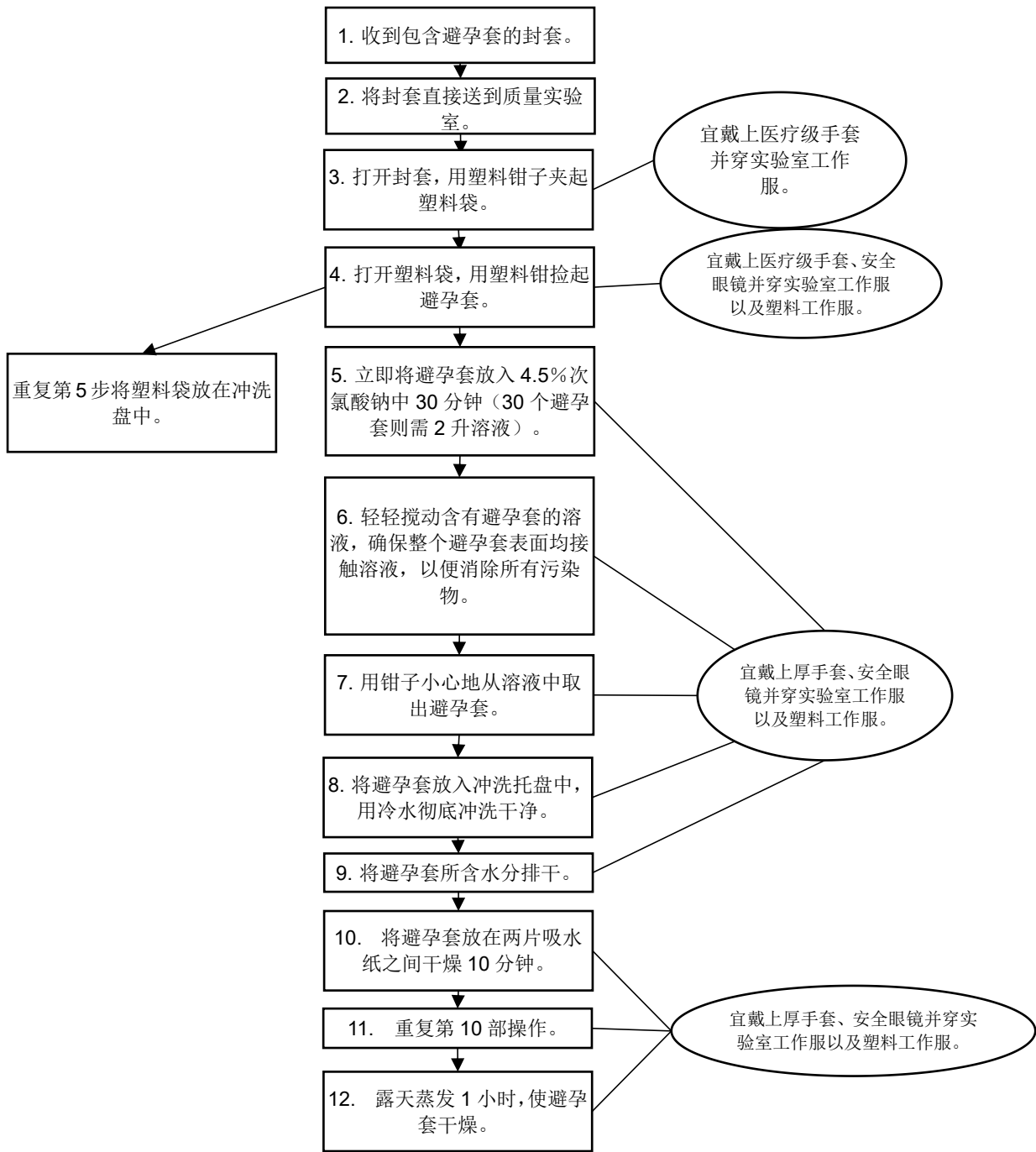
图 H.2——消毒液（4.5%次氯酸钠）的制备

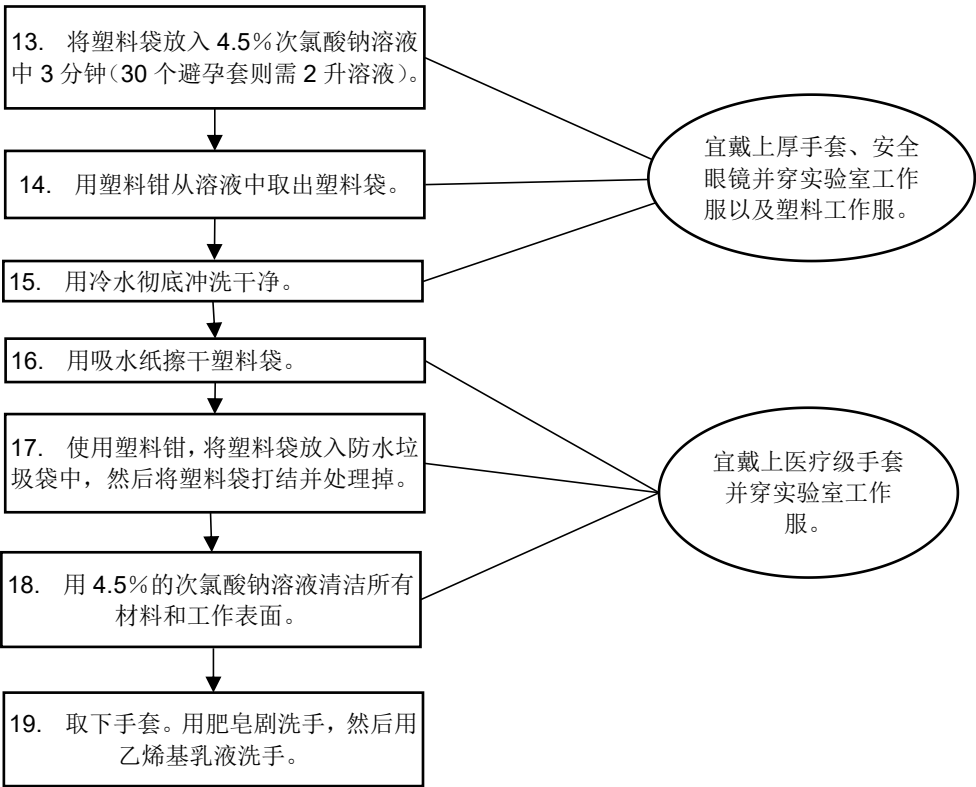
说明：

- a) 商用溶液可以存放 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。





注：第 1 步和第 2 步：行政管理部门；第 3 步到第 19 步：质量实验室。

图 H.3——退回的避孕套，避孕套净化工序

H.2.6 用水冲洗消毒过的样品并涂上合适的粉末，例如二氧化硅，以吸收水分。

H.3 观察

H.3.1 将样品放在直径相似的芯轴上。

注：如果是避孕套制造商进行观察，则最好使用浸渍工序中的避孕套芯轴。

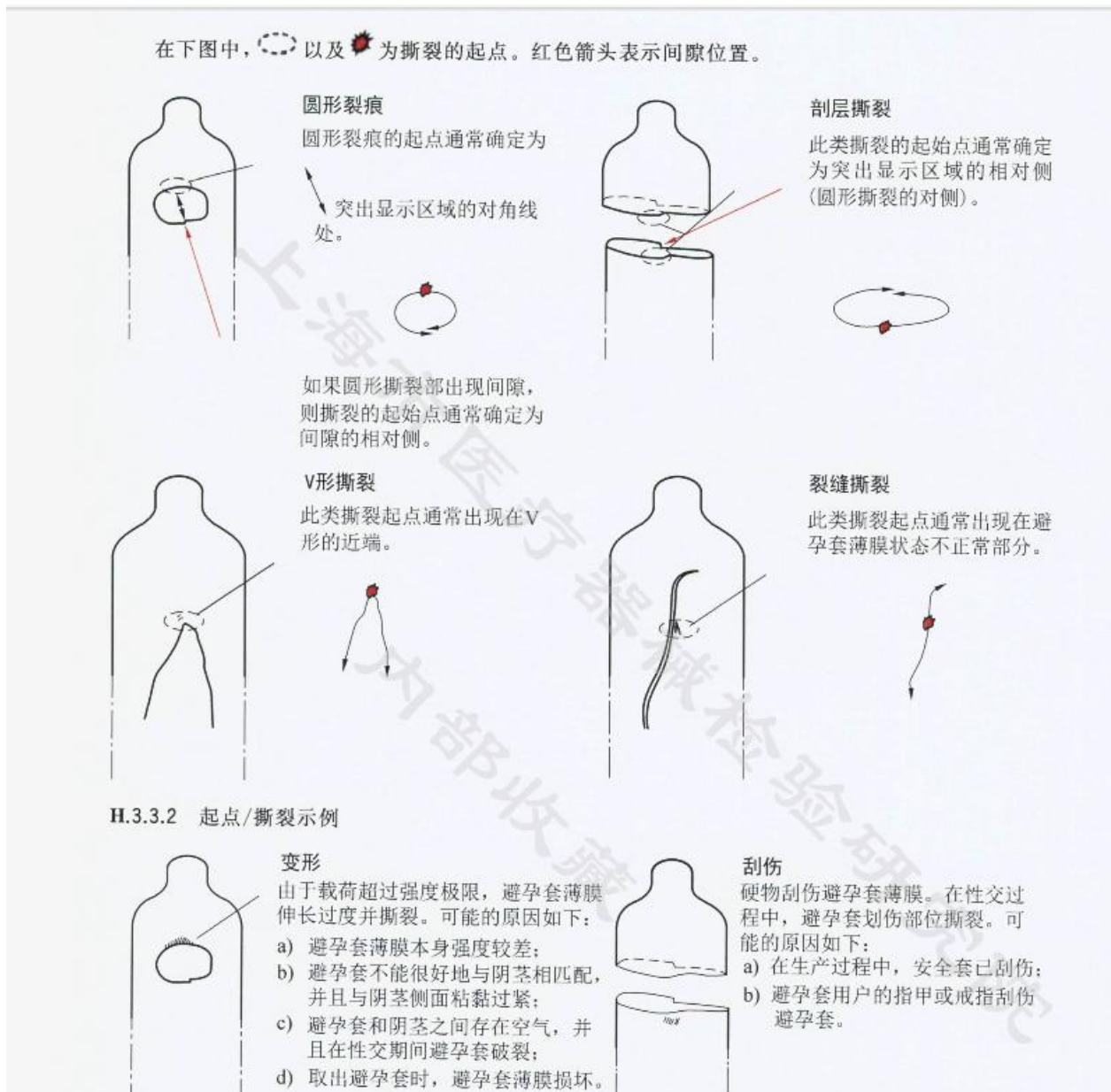
H.3.2 为样品制作草图或拍摄照片，尤其是样品撕裂的部分。

H.3.3 记录观察结果（见注释）。

注：这有助于观察撕裂的部位，并找到撕裂的起点。

H.3.3.1 观察结果模版,如何找到起点。

H.3.3.2 起点/撕裂示例



H.4 拉伸测量

在进行上述目视观察后，质量实验室宜对样品进行拉伸测试，以确定其拉伸强度是否合格。质量实验室宜遵循适当的标准或已公布的拉伸试验规程使用从样品中取得的测试样本（环状或哑铃状）。例如，对于哑铃样本，您可以使用参考文献[22]中描述的方法。但是，如果使用样品避孕套的国家已经有了避孕套拉伸试验的标准，那么通常会采用该国家标准。

注：某些消毒方法可能会对避孕套的物理性质产生负面影响，并导致拉伸试验产生意外的不良结果。在编制内部协议时宜考虑这一点。

H.5 记录

记录以下项目：

- 样本的草图和/或照片；
- 参加研究的夫妻报告的任何观察结果；
- 拉伸试验的结果（如果可能）；
- 根据上述三个项目 a) 至 c) 的证据得出关于撕裂假定原因的任何结论。

注：有关“钝性穿刺”的说明，请参见参考文献[23]。

H.6 结论

GB/T

通常很难仅根据已撕裂避孕套的单个样本确定避孕套撕裂的根本原因。因此，质量实验室宜在研究完成后重新评估所有撕裂的样本，并确定撕裂是否有任何规律趋势。

参 考 文 献

总则

- [1] ASTM D7661, Standard Test Method for Determining Compatibility of Personal Lubricants with Natural Rubber Latex Condors
- [2] BEKSINSKA M, Standardized definitions of failure modes for female condoms. Contraception.2007. 75 pp.251-255
- [3] BLACKWELDER W.C, Proving the null hypothesis in clinical trials. Control. Clin Trials, 1982, 3 pp.345-353
- [4] Computerized systems used in clinical investigations - Guidance for industry (US Food & Drug May 2007) <http://www.fda.gov/cder/guidance/7359Fnl.htm>
- [5] Good clinical practice (ICH-E6) and statistical principles for clinical trials (ICH-E9), available at <http://www.ich.org>
- [6] LANG AND ZEGGER. Longitudinal data analysis using generalized linear models. Biometrika 1986, 73(1) pp.13-22
- [7] STEINER M, Standardized protocols for condom breakage and slippage trials: a proposal. Am. Public Health. 1994, 84(12) pp.1897-1900
- [8] STEINER M., LOVVORN A.E., SCHULZ K.F, Bogus participation in clinical trials. JAMA. 2001; 285 p.293
- [9] TAYLOR D.J., & DOMINIK R.C, Non-inferiority testing in crossover trials with correlated binary outcomes and small event proportions with applications to the analysis of condom failure data. Biopharm. Stat. 1999, 9(2) pp.367-377
- [10] TAYLOR D.J. Issues in the Design, Analysis, and Interpretation of Condom Functionality Studies. Contraception, 2009, 80 pp.237-244
- [11] Research ethics committees: Basic concepts for capacity-building; WHO 2009, http://www.who.int/eth/Ethics/basic_concepts_ENG.pdf
- [12] Ethical challenges in study design and informed consent for health research in resource-poor settings/ 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、选择和回忆偏倚

- [13] GRAHAM C.A, CATANIA J.A., BRAND R, DUONG T, CANCHOLA J.A. Recalling sexual behavior: a methodological analysis of memory recall bias via interview using the diary as the gold standard. J. Sex Res. 2003, 40(4) pp.325-332
- [14] MINNIS AM, STEINER M, GALLO MF, WARNER L. HOBBS M.M, VAN DER STRATEN A. Biomarker validation of reports of recent sexual activity: results of a randomized controlled study in Zimbabwe, Am. J. Epidemiol. 2009, pp.1-7
- [15] SCHRODER KEE, CAREY MP, VANABLE PA. Methodological challenges in research on sexual risk behavior: II. accuracy of self-reports, 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. Performance of the Reality® polyurethane female condom and a synthetic latex prototype: a randomized crossover trial among South African women. Contraception, 2006, 73 pp.386-393
- [17] CHEN M.P, Self-Reported Mechanical Problems During Condom Use and Semen Exposure: Comparison of Two Randomized Trials in the United States of America and Brazil. Sex, Transm Dis. 2007, 34(4) pp.1-6
- [18] GALVÃO L.W, Effectiveness of female and male condoms in preventing exposure to semen during vaginal intercourse: a randomized trial, Contraception, 2005, 71 pp.130-136
- [19] MACALUSO M, Efficacy of the Male Latex Condom and of the Female Polyurethane Condom as Barriers to Semen during intercourse: A Randomized Clinical Trial, Am. J. Epidemiol, 2007, 166(1) pp.88-96
- [20] MACALUSO M, Efficacy of the Female Condom as a Barrier to Semen During intercourse, Am. J. Epidemiol. 2003, 157(4) pp.289-297
- [21] VALAPPI T, Female Condom and Male Condom Failure Among Women at High Risk of Sexually Transmitted Diseases, Sex, Transm Dis, 2005, 32 (1) pp.35-43
- [22] SCHULZ KENNETH F, & ALTMAN DOUGLAS G, Moher David, CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials, BMJ, 2010, 340 p. e332

关于破损避孕套的评估

- [23] GERORT J. Shelley G, Donovan B. A study of the relationship between tensile testing of condoms and breakage

GB/T

in use, Contraception. 1991,43 (2)pp,177-185

[24] WHITE N.D., HLL D,M, BODEMEtER \$, 6 Male condoms that break in use do so mostly by a"blunt puncture"mechanism, Contraception, 2008,77 pp,360-365

相关的标准指南

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] GB/T 42061 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求

[26] GB/T 42062 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用

[27] YY/T 0297 医疗器械临床试验质量通用要求

[28] ISO 16037, Rubber condoms for clinical trials -Measurement of physical properties
