**国际标准草案**

**ISO/DIS 11249**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | ISO/TC 157 | 秘书处：DSM |
|  | 投票开始日期： | 投票终止日期： |
|  | 2014-07-28 | 2014-10-28 |

**物理避孕器械 - 对宫内节育器（IUD）的临床评价指南**

ICS: 11.200

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 本文件为征求意见稿，供相关人士传阅、提供意见和审批。因此，本文件可随时发生变更，在最终出版之前不能称为国际标准。  除了评价在行业、技术、商业和用户目的方面的可接受性之外，国际标准的草案有时可能会被国家标准作为参照。  接受本草案的受邀人，应提交其意见，告知他们所知的有关专利权，提供支持文件。 |  |  | |  |
|  | 参考编号ISO/DIS 11249:2014(E)  © ISO 2014 | |

|  |
| --- |
| **版权声明**  本ISO文件为国际标准的草案，其版权受到ISO的保护。除非在用户所在国家法律允许的情况下，否则在未经书面许可的情况下，禁止复制本ISO草案或其中的部分内容、储存在检索系统、或以电子版、影印、录制等任何方式传播。  如需转载应按照以下地址向ISO，或所在国家的ISO成员机构提交申请。  ISO版权局  Case postale 56 • CH-1211 Geneva 20  电话 + 41 22 749 01 11  传真 + 41 22 749 09 47  E-mail copyright@iso.org  网址www.iso.org  转载可能需支付版税，或者需要签署许可协议。  违背规定者可能会遭到起诉。 |

ii © ISO 2014 –保留所有权利。

**目录** 页码

**[前言](#_Toc474766249)** [v](#_Toc474766249)

**[引言](#_Toc474766250)** [vi](#_Toc474766250)

**[1](#_Toc474766251)** **[范围](#_Toc474766251)** [1](#_Toc474766251)

**[2](#_Toc474766252)** **[规范性参考文件](#_Toc474766252)** [1](#_Toc474766252)

**[3](#_Toc474766253)** **[术语和定义](#_Toc474766253)** [1](#_Toc474766253)

**[4 计划IUD试验 - 临床试验质量管理规范](#_Toc474766254)** [6](#_Toc474766254)

**[5 伦理](#_Toc474766255)** [6](#_Toc474766255)

[5.1 宫内节育器试验伦理 6](#_Toc474766256)

[5.2 知情同意书 6](#_Toc474766257)

**[6 临床试验计划](#_Toc474766258)** [7](#_Toc474766258)

**[7 试验器械的识别和描述](#_Toc474766259)** [7](#_Toc474766259)

**[8 对临床试验设计的初步调查和合理性说明](#_Toc474766260)** [7](#_Toc474766260)

[8.1 文献综述 7](#_Toc474766261)

[8.2 临床前试验 8](#_Toc474766262)

[8.3 既往临床经验 8](#_Toc474766263)

[8.4 试验器械和临床试验风险与获益 8](#_Toc474766264)

**[9 临床试验的目的与假设](#_Toc474766265)** [8](#_Toc474766265)

**[10 临床试验的设计](#_Toc474766266)** [9](#_Toc474766266)

[10.1 概述 9](#_Toc474766267)

[10.2 试验器械和对比器械 12](#_Toc474766268)

[10.3 受试者 12](#_Toc474766269)

[10.4 程序 13](#_Toc474766270)

[10.5 统计学考虑 13](#_Toc474766271)

**[11 不良事件，不良器械效应和非医学投诉](#_Toc474766272)** [15](#_Toc474766272)

**[12 临床试验的提前终止或暂停](#_Toc474766273)** [15](#_Toc474766273)

**[13 出版政策](#_Toc474766274)** [15](#_Toc474766274)

**[附录A](#_Toc474766275)**

[（参考信息）](#_Toc474766276)

**[IUD试验的排除和入选标准](#_Toc474766277)** [16](#_Toc474766277)

**[附录B](#_Toc474766278)**

[（参考信息）](#_Toc474766279)

**[插入IUD的时机：什么是否可以插入IUD？](#_Toc474766280)** [18](#_Toc474766280)

**[参考书目](#_Toc474766281)** [19](#_Toc474766281)

© ISO 2014 –保留所有权利。 iii

**前言**

ISO（国际标准化组织）是世界各国标准协会的联合会（ISO成员机构）。国际标准的起草工作一般由ISO技术委员会执行。已成立的技术委员会的每个成员单位均有权参加该委员会。与ISO有联系的国际组织，政府和非政府组织也可参与该工作。ISO在电工技术标准化方面与国际电工委员会（IEC）密切合作。

国际标准依照ISO/IEC指令第2部分的规定起草。

技术委员会的主要任务就是制定国际标准。技术委员会通过的国际标准草案分发给各成员机构进行表决。国际标准出版需要至少75%的成员投票表决。

需要注意的是，本文件中的某些内容受专利权保护。ISO不负责指明此类专利权。

ISO 11249由ISO/TC 157非全身避孕药和STI屏障式避孕器具技术委员会制定。

© ISO 2014 –保留所有权利。 v

**引言**

本临床研究指南旨在帮助设计、执行、分析和解释依照ISO 7439:2011要求开展的临床研究。

宫内节育器（IUD）可以非常有效地实施避孕。新器械旨在维持或改善宫内避孕功效和/或降低IUD相关的副作用，如月经出血过多。新型或改进型IUD的试验评估应该依照最高标准执行，而本指导证实帮助准备IUD试验。

本指南基于ISO 14155中描述的临床试验计划（CIP）结构和内容。其目的是协助编写CIP，并包括专门针对IUD试验的CIP章节。

本指导还借鉴了在准备含铜宫内节育器Cochrane系统综述时获得的经验。这些经验已被用于更新TCu380A IUD的WHO/UNFPA规范。

设计、执行和分析新IUD临床试验的人员必须熟悉与研究设计有关的标准，以便保护人体受试者的权益、安全和福利，这一点非常重要。

本指南应与ISO 14155一起阅读。

临床研究也受当地法规的约束，大多数国家需要事先得到当地监管机构的批准。

vi © ISO 2014 –保留所有权利。



**物理避孕器械 - 对宫内节育器（IUD）的临床评价指南**

**1 范围**

本国际标准为新型宫内节育器性能特征评估临床试验的设计与执行提供指南。此外，它还提供了试验完成后数据分析的建议，以及制造商和监管机构如何解读研究结果。

本文件旨在确保科学执行临床试验并获得可靠的临床试验结果，以及帮助申办方、监督者、研究人员、伦理委员会、监管机构和参与医疗器械合规性评价的其他机构。

本指南未阐述临床试验关注的某些方面，包括受试者赔偿、受试者及其记录的隐私、伦理委员会的利用等。此类和很多很多临床试验设计问题均在ISO 14155中详细说明。

**2 规范性参考文件**

下列参考文件对本文档的运用必不可少。对于注明日期的参考文件，只引用适当的版本。未注明日期的参考，引用最新版本的文件（包括所有修订版）。

ISO 7439，*含铜节育宫内节育器-要求和试验*

ISO 10993-1:2003，*医疗器械的生物学评价 - 第1部分：评价和检测*

ISO 14155，*人体受试者的医疗器械临床试验 - 临床试验质量管理规范*

ISO 14971，*医疗器械 - 风险管理在医疗器械中的应用*

ISO 15225，*医疗器械-质量部门管理 - 医疗器械命名的数据结构*

ISO/TR 16142, *医疗器械 - 安全及性能基本原则支持性标准的选择指南*

ISO/TS 19218, *医疗器械 - 不良事件的分级编码结构*

ICH E3，临床试验报告的结构和内容

ICH E6， 临床试验质量管理规范：合并指导原则

ICH E8, 临床试验的基本考虑

ICH E9, 临床试验的统计学原则

临床数据评估：制造商和认证机构指导原则，MEDDEV. 2.7.1，2003年4月

**3 术语和定义**

本文件中运用下列术语和定义。

**3.1**

**不良事件影响**

ADE

与使用医疗器械相关的不良事件

注1：其中包括对使用、放置、植入、安装、操作说明不充分或不适当，或者医疗器械故障导致的不良事件。

注2：包括使用错误或故意滥用导致的事件。

**3.2**

**不良反应**

AE

受试者、用户或无论与试验器械是否有关的其他人员出现的任何不良医学事件，意外的疾病或伤害，或任何不良的临床症状（包括异常的实验室结果）。

注1：包括与试验器械或对比器械有关的事件。

注2：包括与涉及的操作有关的事件。

注3：对于用户或其他受试者，严格限定于与试验器械有关的事件。

**3.3**

**审核**

由不参与临床试验的独立机构，对临床试验施行的系统性检查，包括试验相关活动和文件，旨在判断是否依照临床试验计划、标准操作规程、本国际标准和适用的法规要求执行了相关的活动、记录、分析和准确地报告数据

**3.4**

**设盲/掩蔽**

让临床试验的参与者不了解试验分配方式的过程

注1：单盲通常是指受试者不了解治疗的分配。双盲通常是指受试者、临床研究人员、监督者、在某些情况下包括评估者，均不了解治疗的分配。

**3.5**

**病例报告表**

CRFs

为每名受试者准备的纸质或电子版文件，用来按照CIP的要求记录报告给申办方的信息。

每例受试者可能会有多份病例报告表。

**3.6**

**临床试验**

对一名或多名人体受试者执行的系统性研究，旨在评估医疗器械的安全性和/或性能

注1：“临床试验”或“临床研究”的含义相同。

**3.7**

**临床试验计划**

CIP

用来阐明临床试验理论基础、目标、设计和建议分析、方法、监测、执行和记录保留的文件

注1：“方案”与“CIP”含义相同。但是，方案一词有很多不同的含义，有的与临床试验无关，不同国家有所差异。因此，本国际标准采用CIP一词。

**3.8**

**临床试验报告**

总结临床试验设计、执行、统计学分析和结果的书面文件。

**3.9**

**临床表现**

在正确选用受试者的情况下，医疗器械的行为和/或受试者对医疗器械预期用途的反应。

**3.10**

**对比项**

临床试验中参照组使用的医疗器械、治疗（如阳性对照）、安慰剂或不治疗

**3.11**

**差异**

有意或无意违背CIP要求的实例

**3.12**

**异位妊娠**

宫腔外妊娠

**3.13**

**终点<主要>**

评估临床试验主要假设的基本指标。试验中可能有多个主要终点

**3.14**

**终点<次要>**

评估临床试验假设的次要指标。试验中可能有多个次要终点

**3.15**

**伦理委员会**

EC

为了保护参与试验受试者的权益、安全和福利，负责审核临床试验的独立机构

注1：本国际标准中“伦理委员会”、“研究伦理委员会”、“独立伦理委员会”或“机构审核委员会”的含义相同。各国或各地区关于伦理委员会或类似机构的法规可能不同。

**3.16**

**脱落**

完全脱落：脱落至阴道，或者从阴道脱落

部分脱落：IUD部分位于子宫腔内，需要从子宫颈内取出

**3.17**

**假设**

来自于客观角度的可检验声明，与用来设计临床试验的器械安全性和/或性能有关，基于临床试验和统计学计算结果，可以接受或拒绝该假设

注1：主要假设是试验器械安全性和/或性能参数的决定因素，通常用来计算样本量。次要假设关注与其他感兴趣的方面。

**3.18**

**独立方**

除负责避免偏差或利益冲突之外，不参与执行临床试验的一方

**3.19**

**知情同意过程**

向被邀请自愿参与临床试验的受试者提供临床试验信息的过程

注1：知情同意需要以书面形式记录，并签署姓名和日期。

**3.20**

**宫内妊娠**

正常子宫位置的妊娠

**3.21**

**插入器械**

用于将IUD放置在宫腔内的器械

**3.22**

**宫内节育器（IUD）**

放置于子宫腔内以防止怀孕的装置。有些出版物也会使用缩写IUCD

**3.23**

**研究者**

由研究中心中主要研究者指定，并接受其监督的研究团队成员，负责执行与临床试验相关的关键操作和/或作出与临床试验有关的重要决定

注1：研究中心团队中的人员也可被称为“下级研究者”或“合作研究者”。

**3.24**

**研究中心**

执行临床试验的机构或场所

注 1： 本 国际标准中， “研究 场所” 与“研究中心” 的含义相 同。

**3.25**

**试验器械**

临床试验中接受安全和性能评估的医疗器械

注1：包括已经上市销售，但需要接受新预期用途、新人群、新材料或设计变更评估的医疗器械。

**3.26**

**故障**

按照使用说明或CIP使用时，器械不能实现其预期用途

**3.27**

**医疗器械**

所有仪器、器具、工具、机器、用具、植入物、软件、材料或其他类似物或相关物品：

a） 由制造商指定单独或组合使用，用于人体的下列一种或多种目的：

i 诊断、预防、监测、治疗或减轻疾病，

ii. 损伤的诊断、监测、治疗、减轻或代偿，

iii. 解剖结构或生理过程的探查、替代、或支持，

iv. 支持或维持生命，

v. 避孕，

vi. 医疗器械消毒，和

b） 虽然不能通过药理、免疫或代谢方式达到其在人体或人体内的主要预期作用，但可以通过此类方式辅助其预期功能。

**3.28**

**目的**

执行临床试验的主要目标

**3.29**

**入选时间点**

招募之后，受试者签署知情同意书的时间

**3.30**

**招募**

确定适合纳入临床试验受试者的工作

**3.31**

**严重不良器械效应**

SADE

导致严重不良事件后果的不良器械效应

**3.32**

**严重不良事件**

SAE

c）不良事件包括

d）导致死亡，

1. 导致受试者健康严重受损：
2. 导致危及生命的疾病或伤害，或
3. 导致身体结构或身体机能的永久性损伤，或
4. 需要住院治疗或延长住院时间，或

e）导致在内科或外科干预，以防止危及生命的疾病，或身体结构或身体功能伤害或永久损害。

导致胎儿窘迫、胎儿死亡或先天性畸形或出生缺陷。

注1：已计划住院治疗的现有疾病，或CIP需要的过程，未导致严重健康受损不被视为严重不良事件。

**3.33**

**申办方**

负责启动和/或执行临床试验的个人或机构

注 1：当 研究者 启动、 执行和完全负责临床试验 时，研究者也承担申办方 的作用，被确定为申办方-研究者。

**3.34**

**受试者**

参与临床试验的人员

注1：受试者可以是健康者或患者。

**3.35**

**引线**

连接在IUD上，用于验证IUD存在且能够取出

注1：当节育器正确放入宫腔之后，引线位于宫颈管和阴道中。

**3.36**

**意外的严重不良器械效应**

USADE

在目前版本风险分析报告中，尚未确定特性、发生率、严重程度或后果的严重不良器械效应

注1：在报告中应该区分开意外和预料的严重不良器械效应。

**4 计划IUD试验 - 临床试验质量管理规范**

ISO 14155阐述了为满足监管要求，对人体受试者执行医疗器械安全性或性能评估的临床试验的设计、执行、记录和报告要求。

ISO 14155 阐述的原则适用于所有IUD的试验。ISO 14155规定了保护人体受试者权益、安全和福利、确保科学执行临床试验和结果可靠性等方面的通用要求，并且规定了申办方、主要研究者、辅助申办方、研究者、伦理委员会、监管机构、参与医疗器械合规性评估其他机构的责任。

**5 伦理**

临床试验应该符合起源于赫尔辛基宣言的基本伦理原则。保护临床试验受试者的权益、安全和福利至关重要，应该优先于科学和社会利益。研究的每个阶段都应理解、遵从和适用该观点。

**5.1 宫内节育器试验伦理**

如果试验有可能新型IUD与标准IUD（如TCu380A）相比，可以改善疗效、减低副作用或改善出血模式、或可能降低成本，则该试验合理。

**5.2 知情同意书**

对受试者执行任何临床试验操作之前，应先获得书面知情同意并记录。知情同意书由知情同意书和签名表构成。

**5.2.1 获得知情同意的过程**

在获得知情同意书时，应遵循ISO 14155中规定的程序。

**5.2.2 提供给受试者的信息**

应遵循ISO 14155中规定的，为受试者提供信息的程序。有关怀孕的风险应明确指出。

a) 知情同意签名

b) 在签署知情同意书时，应遵循ISO 14155中规定的程序。受试者纳入试验并置入IUD之前，应签署同意书。

**6 临床试验计划**

临床试验计划（CIP）是用来阐明临床试验理论基础、目标、设计和建议分析、方法、监测、执行和记录保留的文件。 “方案”与“CIP”含义相同。但是，方案一词有很多不同的含义，有的与临床试验无关，不同国家有所差异。因此，本指南采用临床试验计划一词。

CIP应该依照ISO 14155附录A的指导编写。

**7 试验器械的识别和描述**

CIP应包含：

a) 宫内节育器及其用途的概要描述。

b) 器械制造商。

c) 类型或型号和//或编号和附件，以便完全识别。

d) 临床试验过程中和完成后，器械可追踪性的描述，如指定的批号、批号或序列号。

e) 宫内节育器在该临床试验中的预期用途。如果用途不是节育，请说明用途。

f) 宫内节育器在一般使用中的人群和适应症。

g) 宫内节育器的描述，包括与组织或体液接触的材料。

h) IUD置入和使用的说明，包括贮藏和操作要求、使用前准备和使用后注意事项，如丢弃。

i) 使用IUD所需的培训和经验概述。

j) 使用试验器械所需的内科或外科操作描述。

**8 对临床试验设计的初步研究和合理性说明**

**8.1 文献综述**

尽管含铜宫内节育器的临床要求在ISO 7439中规定，但仍建议在IUD临床试验的计划阶段进行文献综述。

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) 文献综述列表。

文献综述的结论应证明第10章中描述的临床试验设计的合理性。综述应该与IUD的预期用途和建议使用方法有关。这将有助于识别相关终点，以及应该考虑到的混杂因素和对比项的选择与理由。

**8.2 临床前试验**

CIP中应该含有证明IUD可以在人体使用的临床前试验总结，以及此类试验的结果评估。

**8.3 既往临床经验**

CIP应包含：

a) 以前临床试验以及与本次临床试验有关的临床使用的结果总结（如果有）；

b) 如果有还应包括，IUD或类似特征医疗器械的相关经验，包括与IUD其他适应症的经验；

c) 不良器械效应的分析，改进或产品召回的历史。

**8.4 试验器械和临床试验风险与获益**

CIP应包含：

a) 预期临床获益；

b) 风险分析报告中确定的IUD残留风险；

c) 参与临床试验相关的风险；

d) 预期的不良器械效应；

e) 可能与伴随治疗的相互作用；

f) 控制或减轻风险需要采取的步骤；

g) 风险/获益合理性分析。

注意 风险管理过程在ISO 14971中描述，包括风险分析、风险/获益评估与风险控制。

**9 临床试验的目的与假设**

CIP应包含：

a） 接受检验的IUD主张和预期性能：

ISO 7439中描述了用来判断IUD的三个要求：

i. 利用寿命表方法计算出的一年妊娠率95%双边置信区间上限应该≤ 2 %;

ii. 使用寿命表方法计算出的一年脱落率应该≤ 10 %;

iii. 使用寿命表方法计算出的一年中断率应该≤ 35 %。

b）风险和预期的不良器械效应参见第10.1c）节。

注1 在分析试验结果时，报告特定亚群的结果有一定作用，如未生育者。

注2 计算中断率时，只考虑与器械有关的中断。

**10 临床试验的设计**

**10.1 概述**

临床试验数据的科学完整性和有效性主要取决于试验的设计。

CIP应包含：

a）临床试验类型的描述（如，对比性、设盲、平行设计、含或不含对比组），以及选择的理由。

ISO 7439要求应该采用随机对照试验的方式测定避孕有效率，在可能的情况下将TCu380A作为对照器械。如果不使用TCu380A，也应该使用妊娠率已经明确符合ISO 7439第4.2条要求的IUD作为对照（历史对照）。

b）最大限度降低或避免偏差所采取的措施；包括随机和设盲/掩蔽，特别是：

i. 应该使用真正的随机计划

ii. 应该确保研究分配完全隐匿

iii. 应该不告知参与者、在随访期间提供护理者和分析人员器械的类型。

c）主要和次要终点，以及选择和测量的理由

IUD试验的主要终点应该为意外宫内妊娠率。初步统计学分析应该解决以下问题：

i. 利用寿命表方法计算出的一年妊娠率95%双边置信区间上限；

ii. 使用寿命表方法计算出的一年脱落率；和

iii. 使用寿命表方法计算出的一年脱落率。

次要终点包括：

i. 异位妊娠；

ii. 所有的妊娠；

iii. 脱落；

iv. 子宫或宫颈穿孔；

v. 由于出血而取出；

vi. 由于疼痛而取出；

vii. 由于出血和疼痛取出；

viii. 出血和/或疼痛总取出率；

ix. 由于盆腔炎性疾病而取出；

x. 其他原因取出；

xi. 总取出率；

xii. 因计划怀孕而取出；

xiii. 其他个人原因取出；

xiv. 因个人原因总取出率；

xv. 临床研究者选择取出；

xvi. 总停用率；

xvii. 继续使用率；

xviii. 失访。

应收集下列参数的数据：

i. 对出血模式的影响；

ii. 如果IUD在子宫内发生妊娠，则妊娠的结果；

iii. 其他副作用；

iv. 取出时的并发症，如严重疼痛、IUD折断、引线折断住院。

d）评估的方法和时间，记录，分析变量

评估的时间应该为首次月经后、置入后3、6和12个月，随后每年一次，其他参与者在器械出现问题是，以及在退出研究时。

下表提供了主要和次要结果的标准定义、诊断方法，以及在进行生命表分析时，计算终止日期的建议。取出IUD的终止日期就是取出日期，但对妊娠、脱落和穿孔有一些约定方法。

**表1 - 定义、诊断和终止日期**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **结果** | **定义** | **诊断** | **终止研究的日期** |
| 宫内妊娠 | 正常子宫位置的妊娠 | 妊娠试验阳性，而且通过超声、组织学证明宫内妊娠，或婴儿出生。排除不能临床证明妊娠试验阳性的“化学”妊娠。 | 从最佳可用信息估计，受孕日期就是终止日期。 |
| 异位妊娠 | 宫腔外妊娠 | 通过手术确认宫腔外妊娠，或者极少数情况下通过超声和内科方法确诊 | 从最佳可用信息估计，受孕日期就是终止日期。 |
| 所有妊娠 | 包括宫内和异位妊娠 |  |  |
| 脱落 | 完成脱落：脱落至阴道，或者从阴道脱落  部分脱落：IUD部分位于子宫腔内，需要从子宫颈内取出  带节育器者注意到和未注意到。  不包括佩戴者未注意到且受孕（分类为妊娠）和妊娠期间脱落者。 | 临床或超声诊断 | 对于佩戴者注意到的完全脱落，将脱落的日期作为终止日期。对注意到和未注意到的部分脱落，取出IUD的日期作为终止日期。 |
| 由于出血相关问题取出 | 不可接受的大量或不规则阴道出血，出血量少或不出血。 | 自我报告 | 宫内节育器取出的日期 |
| 由于疼痛而取出 | 不可接受的盆腔疼痛，原因是佩戴者或研究者正确放置IUD（痛经、痉挛、腰痛）。 | 自我报告 | 宫内节育器取出的日期 |
| 由于出血和疼痛而取出 | 如上所述，不可接受的盆腔疼痛和阴道出血 | 自我报告 | 宫内节育器取出的日期 |
| 出血和/或疼痛的总和 | 包括单独因出血和/或疼痛，或者两者兼有导致取出节育器的情况，原因可归结于佩戴者或研究者 | 自我报告 |  |
| 由于盆腔炎性疾病而取出 | 盆腔炎性疾病 | 临床或腹腔镜诊断 | 宫内节育器取出的日期 |
| 穿孔 | IUD嵌入或穿出子宫壁或宫颈 | 超声/X线/手术 | 诊断日期 |

e）更换受试者的程序，如有

参与者因任何不能被替换的原因退出研究。

f）IUD取出后的物理性质

在可能的情况下，取出IUD后应收集以下数据：铜释放量（通过取出并称量含铜量测定），拉力（依照ISO 7439）和结构完成小（目视检查或SEM检查）。

**10.2 试验器械和对比器械**

a) 试验器械和/或所用对比器械的描述；

b) 选择对比器械的理由；

ISO 7439建议将TCu380A作为对照IUD。如果未使用TCu380，应该使用妊娠率已被认可的其他对比器械。

c) 临床试验期间使用其他医疗器械和/或药品的列表。试验期间由试验或对照器械引起的可以医学治疗的副作用。

**10.3 受试者**

CIP应该描述：

a) 受试者的入选标准

* 受试者：试验中应包括与器械预期适用人群相似的受试者。

招募的受试者应该来自于不同的实践环境，以便包含不同的人群。

* 年龄：可能的话，鼓励招募18岁以下和35岁以上的女性，获得该年龄段的安全性、有效性和耐受性。
* 均等性：应包括足够数量的未经产的受试者，以证明在该人群的有效性和安全性。

一些研究可能希望包括额外的入选标准。举例参见附录A。

b) 受试者的排除标准

WHO的避孕用具使用医学合格标准列出了不适合IUD的情况。参见附录A。

c) 受试者退出或终止研究的标准和程序参见表1。

d) 登记点

e) 临床试验的预期总时间

尽管标准设定为使用的第一年，但临床试验的时间应该与IUD的预期使用相似，应该至少为5年。

f) 每名受试者参与的预期时间

g) 临床试验中需要包含的受试者例数参见10.5节。

h) 包括该例数所需的估计时间（即报名期间）。

**10.4 程序**

CIP应包含：

a) 受试者在临床试验期间接受的所有相关程序说明。

置入的时间 - 参见附录B，WHO对植入时机的建议。

应提供试验和对照器械植入技术的完整描述。随访计划应该定为首次月经之后、第3、6和12个月，以及随后每年一次。应通过盆腔检查确认IUD存在。

应指导参与者，如果在其他时间段发现器械问题应来院就诊，并可随时来院要求取出节育器。

当受试者因妊娠、副作用或其他原因退出试验时，必须准确记录下日期，并尽快在事件发生后诊视受试者。参见10.1。

如果妊娠则应该确定受孕的日期和妊娠结果。

如果在退出研究后3个月内妊娠，则需要利用超声扫描确定受孕的日期，判断妊娠是否发生在器械在原位时。

b) 该活动的描述应该由申办方的代表完成（不含监测）。

c) 任何可以影响结局和解释该结果的已知或可预见因素。

这些因素可以包括，如受试者的基线特征，合并用药，使用其他医疗器械，或者与受试者有关的因素，如年龄、性别或生活方式等。应该描述临床试验中解决爱因素的方法，如通过选择受试者、临床试验设计（如分层的随机化）或通过统计学分析等。

临床试验的随访时间应该允许证明试验器械在一定时间内的性能，并能够识别和评估在该时期内不良器械效应的风险。

描述伴随的屏障避孕法是否能常规地预防性传播疾病。鼓励IUD的同时采用屏障式避孕法，其目的是预防性传播疾病，而不是避孕。人们认识到，这可能会影响绝对比例。参与者应保持安全套使用记录。屏障式避孕法估计不会被常规使用。

CIP中应解决如何考虑屏障式避孕法的使用，来计算妊娠率。偶尔和经常性的屏障避孕使用都必须考虑在内。

CIP中应规定临床试验完成之后向受试者提供哪种医疗保健（如有）。

**10.5 统计学考虑**

a) 统计设计、方法和分析程序

避孕有效率应通过一元两组研究设计确定。

检测组应设计确定以下主要研究终点：

i. 利用寿命表方法计算出的一年妊娠率95%双边置信区间上限

ii. 使用寿命表方法计算出的一年脱落率

iii. 使用寿命表方法计算出的一年脱落率

在可能的情况下，试验中应该包括将TCu380A作为对照器械的随机对照组。否则，应该使用其他妊娠率已被认可的IUD作为历史对照。应该将对照组的结果与类似器械的研究文献结果对比，以确定研究人群选择或研究设计未导致偏差。

分析的截止日期应至少为分析开始之前的3个月，确保没有怀孕被忽略。

b) 样本量

应采用适当的统计学方法计算样本量，以确保利用寿命表方法计算出的一年妊娠率95%双边置信区间上限≤ 2 %；考虑到研究的预期结果、人群的形式和研究目的。应记录所有用于估计的假设。应该考虑到受试者失访和提前取出器械的情况，多招募一些受试者。

所有试验至少为受试器械招募1600例女性-年。

试验中应该包括使用TCu380A的对照组，以确认研究方法和/或人群未造成偏差。该标准是指试验器械的绝对妊娠率，即对照器械性能的独立性。按照本指导设计、执行和分析（随机分配除外）进行的单组研究，将全面展示IUD的性能。但是，让不能可靠地证明信器械与其他IUD对比的证据，并存在很多影响历史或目前对比的偏差。该证据对临床实践没有什么价值，对女性选择最佳的器械帮助不大。

随机对照试验是最好的方法，因为它们可以提供足够质量的数据，并用于临床实践中，而且能够与其他研究一起进行整合分析，从而减少了随后研究所需的样本量。

c) 临床试验的显著性水平与把握度

IUD试验的显著性水平通常设定为95%（5%的1类误差），研究把握度设定为80%（20%的2类误差）。

d) 预期的退出率，

e) 临床试验结果适用的通过/失败标准，

f) 适当时，中期分析的规定，

g) 在统计学基础上终止研究的标准，

h) 通过最初统计计划报告偏差的过程，

i) 亚组分析的规范，

j) 所有数据的审核程序，

k) 遗漏、未使用或虚假数据的处理，包括退出和终止试验，

l) 适当时，从假设研究中排出特定信息的理由，

m) 在多中心临床试验时，每个中心纳入受试者的最多和最少例数。

适用于临床试验的特定论据和样本量，如临床试验的可行性。

**11 不良事件，不良器械效应和非医学投诉**

CIP应提供：

a) 不良事件和不良器械效应的定义（参见10.1 d中的表1 ）。

b) 严重不良事件和严重不良器械效应的定义，适当时包括未预期严重不良器械效应的定义

参见10.1d中的表1)。

c) 可预见不良事件和预期的不良器械效应列表，其可能发生率、减轻和/或处理

WHO《避孕用具使用的实践建议》（2004）中提供了女性使用含铜IUD时，月经异常和盆腔炎性疾病的管理建议。

**12 临床试验的提前终止或暂停**

CIP应该描述：

a) 全部临床试验或一个或多个研究中心提前终止或暂停临床试验的标准和安排；

b) 如果临床试验涉及到设盲/掩蔽技术，则提供提前终止或暂停临床试验揭盲的标准；

c) 受试者随访的要求。

**13 出版政策**

将临床试验的结果发表在科学刊物上是非常可取的做法。但提交的论文未被发表也可以接受。

CIP应该：

a) 指出临床试验结果是否提交出版；

b) 规定在什么条件下会发表临床试验结果。

按照国家规定的意图进行临床试验，以及其结果，可能需要进入公共数据库。

**附录A**

（参考信息）

**IUD试验的排除和入选标准**

本附录提供了受试者参与IUD临床试验排除标准的举例，以及特定人群的可能入选标准。

WHO的避孕用具使用医学合格标准列出了不适合IUD的情况。第4版2010 (ISBN: 978 92 4 1563888)列出以下情况：

* 怀孕；
* 产后48小时至<第4周；
* 产后败血病；
* 妊娠中期流产和感染性流产后；
* 系统性红斑狼疮（SLE）伴重度血小板减少；
* 评估前不明原因的重度阴道出血（可疑严重情况）；
* 妊娠滋养细胞疾病，伴有或不伴有不可检测的β-HCG水平升高，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-宫腔变形；
* 解剖异常 - 影响到IUD插入或正确放置的任何宫腔扭曲；
* 目前患有盆腔炎性疾病；
* 目前性传播感染– 目前脓性宫颈炎或衣原体感染或淋病或感染性传播疾病的高风险；
* 盆腔结核；
* 未接受抗逆转录病毒治疗的艾滋病，并有临床不适。
* 特有性母乳喂养闭经（LAM）

**可以考虑的入选标准**

WHO的避孕用具使用医学合格标准列出了适合IUD的情况。第4版2010 (ISBN: 978 92 4 1563888)可以考虑

* 有或无子女
* 未结婚
* 包括青少年和40岁以上的任何年龄女性
* 刚刚流产或堕胎（如果无感染的证据）
* 有过宫外孕
* 患过盆腔炎疾病
* 患有贫血
* 感染HIV并接受抗逆转录病毒治疗，只要进行感染风险监测，可以参加试验
* 已知心血管疾病的女性 - 只要进行监测可以参加试验
* 已知糖尿病女性 - 只要进行监测可以参加试验

**附录B**

（参考信息）

**插入IUD的时机：什么是否可以插入IUD？**

WHO《避孕用具使用的实践建议》（2004）提供了插入IUD时机的建议。

未绝经女性：从月经出血开始算起，12天内均可以植入含铜IUD，不需要只在经期插入。不需要额外的避孕保护。

含铜IUD也可以在月经期的任何时间插入，但必须合理地确定其未怀孕。不需要额外的避孕保护。

从其他方法改用IUD：在合理确定未怀孕的情况下，可立即植入含铜IUD。无需等到下一次月经期。不需要额外的避孕保护。

**参考书目**

[1] ISO 10993（所有部分）*，医疗器械的生物学评价。*

[2] ISO 13485, *医疗器械- 质量管理体系 -法规目的的要求*

[3] ISO 15223, *医疗器械 - 用于医疗器械标签、作标记和提供信息的符号*

[4] EN 1041, *医疗器械制造商提供的信息*

[5] Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th Ed World Health Organisation, Geneva 2009 available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888\_eng.pdf

[6] Selected practice recommendations for contraceptive use. 2nd Ed World Health Organisation, Geneva 2004 available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241562846.pdf

[7] Global Harmonization Task Force, Information Document Concerning the Definition of the Term Medical Device [SG1/N29R16:2005], available at: http://www.ghtf.org/documents/ sg1/sg1n29r162005.pdf

[8] Global Harmonization Task Force. Clinical Evaluation [SG5/N2R8:2007] available at: http:// www.ghtf.org/documents/sg5/sg5\_n2r8\_2007final.pdf

[9] Global Harmonization Task Force, Essential Principle of Safety and Performance of Medical Devices [SG1-N41R9:2005] available at: http://www.ghtf.org/documents/sg1/sg1n41r92005. pdf

[10] Declaration of Helsinki available at: http://www.wma.net/e/ethicsunit/helsinki.htm

[11] MEDDEV 2.7.1, Evaluation of clinical Data: A Guide for Manufacture and Notified Bodies, ( 2003) available at: http://ec.europa.eu/enterprise/medical\_devices/meddev/2\_7.pdf

[12] MEDDEV 2.12-1, Guidelines on a medical devices vigilance system, available at: http://ec.europa. eu/enterprise/medical\_devices/meddev/2\_12\_1-rev\_5-2007-fin2.pdf

[13] MEDDEV 2.12-2, Guidelines on post market clinical follow-up available at: http://ec.europa. eu/enterprise/medical\_devices/meddev/2\_12-2\_05-2004.pdf

**ICS 11.200**

价格根据0页

© ISO 2014 – 保留所有权利。

