

此中文译本由联合国人口基金驻华代表处提供

原始译本由中标(天津)贸易咨询服务有限公司贡献
感谢天津中生乳胶有限公司对译本的校对

2021 年 5 月

下列组织支持采用 *WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范*：

抗击艾滋病、结核病和疟疾全球基金

FHI360

国际计划生育联合会/避孕用具与 SRH 营销有限公司 (IPPF/ICON)

I + 解决方案

玛丽斯特普国际组织 (MSI)

约翰斯诺有限公司 (JSI)

联合国艾滋病规划署 (UNAIDS)

PATH

人口与发展南南合作伙伴组织 (PPD)

国际人口行动组织

国际人口服务组织 (PSI)

生殖健康产品供应联盟 (RHSC)

联合国人口基金 (UNFPA)

世界卫生组织生殖健康与研究部 (WHO/RHR)

女用避孕套

通用规范、资格预审以及采购指导方针，2012年



WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范
资格预审以及采购的指导方针，2012 年

©世界卫生组织，联合国人口基金以及 FHI360，2012 年

版权所有。可通过 WHO 出版社获取世界卫生组织出版物，出版社联系方式：世界卫生组织，20 Avenue Appia, 1211 日内瓦 27, 瑞士（电话：+41 22 791 3264；传真：+41 22 791 4857；电子邮箱：bookorders@who.int）。如需申请获准复制或者翻译 WHO 出版物，用于销售或者非商业性发行，均应当通过上述地址通知 WHO 出版社（传真：+41 22 71 4806；电子邮箱：permissions@who.int）。

本出版物中采用的名称以及出示的材料，均不暗示代表世界卫生组织以及 UNFPA 就任何国家、地区、城市或者区域或者其主管机构的法律地位，或者就其国境或者边界的界定发表任何意见。地图上的虚线表示大致的边界线，相关各方可能尚未就此类边界线达成一致。

提及的特定公司或者特定生产厂商的产品，与未提及的具有类似特性的其它产品相比，并不暗示此类产品是世界卫生组织以及 UNFPA 认可或者推荐的。本出版物中的错误以及疏忽之处在所难免，采用大写字母对专利产品名称加以区分。

世界卫生组织、UNFPA 以及 FHI360 均已采取一切合理的预防措施，对本出版物中所含信息进行了验证。但是，我方并不对已发行的公开材料提供任何形式的明确或者暗示保证。读者应当自行负责对材料进行解读以及利用。世界卫生组织以及 UNFPA 在任何情况下对由于本出版物的使用所造成的损失均不承担任何责任。

WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范、资格预审以及采购的指导方针 2012 年。

1、避孕套 - 供应与分配。2、避孕套 - 标准。3、质量控制。4、产品包装 - 标准。5、避孕器械，女性。6、性传播疾病 - 预防与控制。7、艾滋病感染 - 预防与控制。I、世界卫生组织。II、UNAIDS。III 联合国人口基金。IV、FHI360。

照片拍摄人员：

封面（从左至右）：Morten Sorensen/UNFPA；Morten Sorensen/UNFPA；© Win Morgan，提供照片分享。

第 1 章：© Win Morgan，提供照片分享

第 2-4、6-9 章：Morten Sorensen/UNFPA

第 5 章：© 1999 Sandhya Rao, RPLM, JSI，提供照片分享

第 10 章：UNFPA PSB

附录：©联系计划中心，提供照片分享

封底（从左至右）：Morten Sorensen/UNFPA，Morten Sorensen/UNFPA，©联系计划中心，提供照片分享

| | |
|--|----|
| 致谢 | 9 |
| 引言 | 12 |
| 第一篇 女用避孕套：质量保证与 WHO/UNFPA 规范 | 15 |
| 第一章引言 | 15 |
| 1.1 概述 | 17 |
| 1.2 WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范基础知识 | 18 |
| 1.3 临床调研 | 18 |
| 1.3.1 避孕功效研究 | 19 |
| 1.3.2 针对已上市同等产品的功能研究 | 19 |
| 表 1 临床评估 - 考虑评估临床评估要求等价性时应当考虑的各种因素 ... | 20 |
| 1.4 针对特定产品设置相关规范 | 22 |
| 1.4.1 爆破性能 | 22 |
| 1.4.2 其它要求 | 23 |
| 1.5 数据表 | 23 |
| 1.6 批次 | 23 |
| 1.7 批次之间装运前符合性检测 | 24 |
| 1.8 采样 | 24 |
| 1.9 可接受的质量限值 (AQL) | 25 |
| 1.10 质量监控 | 25 |
| 1.11 检测实验室 | 25 |
| 1.12 检测费用 | 26 |
| 1.13 符合性检测 | 26 |
| 第二章 WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范详情 | 28 |
| 2.1 通用要求 | 29 |
| 表 2 通用要求 (应当包括在产品档案中并且在资格预审期间予以验证) ... | 29 |
| 2.2 性能要求 | 32 |
| 表 3 性能要求 | 32 |
| 2.3 设计要求 | 33 |
| 表 4 设计要求 | 33 |
| 2.4 装运的包装要求 | 36 |
| 表 5 装运的包装要求 | 36 |
| 第三章概要表：资格预审以及逐批次检测 | 39 |
| 表 6 资格预审检测情况概要 (独立批次) | 41 |
| 表 7 逐批次装运前符合性检测的情况概要与要求 (连续批次) | 42 |
| 第四章 工艺以及可见缺陷 | 43 |
| 4.1 引言 | 45 |
| 4.2 避孕套可见缺陷的种类 | 45 |
| 4.2.1 严重可见缺陷 | 45 |
| 表 8 严重可见缺陷 - AQL 0.4 | 45 |
| 4.2.2 非严重可见缺陷 | 46 |
| 表 9 非严重可见缺陷 - 推荐采用 AQL 2.5 | 46 |
| 4.2.3 瑕疵 | 46 |
| 表 10 并未被视为缺陷的瑕疵 | 46 |

| | |
|--------------------------|----|
| 4.3 包装缺陷..... | 47 |
| 4.3.1 单独包装..... | 47 |
| 4.3.2 消费包装..... | 47 |
| 4.3.3 纸板箱以及标记..... | 47 |
| 表 11 包装缺陷..... | 47 |
| 第五章 产品质量相关争议的解决..... | 48 |
| 5.1 引言..... | 49 |
| 5.2 涉及实验室结果的争议..... | 49 |
| 5.3 实验室检测产生争议的原因..... | 49 |
| 5.4 关于重新检测的决策..... | 50 |
| 5.5 重新检测..... | 50 |
| 5.5.1 独立检测实验室..... | 51 |
| 5.5.2 生产厂商..... | 51 |
| 第六章 生物负载与微生物控制..... | 53 |
| 6.1 引言..... | 55 |
| 6.2 生物负载, 限值与基本原理..... | 55 |
| 6.2.1 生物负载..... | 55 |
| 6.2.2 避孕套生物负载限值..... | 55 |
| 6.2.3 基本原理..... | 55 |
| 6.3 检测方法..... | 56 |
| 6.3.1 常规监控..... | 56 |
| 6.3.1.1 表面检测..... | 56 |
| 6.3.1.2 粉末以及液体..... | 57 |
| 6.3.1.3 空气采样..... | 57 |
| 6.3.1.4 微生物的鉴别..... | 58 |
| 6.3.1.5 快速检测法..... | 58 |
| 6.4 控制微生物污染指南..... | 58 |
| 6.4.1 设备..... | 58 |
| 6.4.2 环境..... | 58 |
| 6.4.3 人员..... | 58 |
| 6.4.4 原材料..... | 58 |
| 6.4.4.1 水..... | 59 |
| 6.4.5 浸渍、剥离以及干燥..... | 59 |
| 6.4.6 悬液处理..... | 59 |
| 6.4.7 检测、润滑以及包装..... | 59 |
| 第七章 检测方法..... | 64 |
| 7.1 爆破体积以及压力的检测..... | 66 |
| 7.2 针孔以及可见缺陷检测..... | 66 |
| 7.3 测试包装封口完整性..... | 68 |
| 7.4 确定女用避孕套宽度..... | 68 |
| 7.5 确定女用避孕套的长度..... | 69 |
| 7.6 确定女用避孕套的厚度..... | 69 |
| 7.7 确定润滑剂数量 (包括粉末) | 69 |
| 第八章 气味评估的指导方针..... | 71 |

| | |
|--|----|
| 第二篇女用避孕套资格预审方案：女用避孕套资格预审、技术评审流程、产品档案（PD）以及现场主文件概要（SMF） | 75 |
| 第九章女用避孕套资格预审 | 75 |
| 9.1 引言 | 77 |
| 9.2 资格预审流程的各要素 | 78 |
| 9.2.1 意向书专用邀请函 | 78 |
| 9.2.2 需要提交的数据以及资料 | 78 |
| 9.2.3 文档提交流程 | 79 |
| 9.2.4 技术评审流程 | 79 |
| 9.2.5 技术资料的提交 | 80 |
| 9.3 临床调研（需要包括在产品档案中） | 80 |
| 9.3.1 避孕功效研究 | 81 |
| 9.3.2 针对已上市同等产品的功能研究 | 81 |
| 9.4 编制产品档案 | 82 |
| 9.4.1 产品特性 | 82 |
| 9.4.2 当地、国家以及区域监管产品审批 | 82 |
| 9.4.3 原材料 | 82 |
| 9.4.4 供应商 | 82 |
| 表 12 结构组成及混合料的主要原材料（如果有） | 82 |
| 9.4.5 生产厂家 | 83 |
| 9.4.6 产品的风险管理 | 83 |
| 9.4.7 成品的相关规范 | 83 |
| 9.4.8 符合 WHO/UNFPA 通用要求的证据 | 83 |
| 9.4.9 稳定性数据 | 83 |
| 9.4.10 标签以及其它信息 | 83 |
| 9.5 样本 | 84 |
| 9.6 编制现场主文件概要 | 84 |
| 9.6.1 通用信息 | 84 |
| 9.6.2 生产制造证明 | 84 |
| 9.6.3 人员 | 84 |
| 9.6.4 场所以及设备 | 85 |
| 9.6.5 文件 | 85 |
| 9.6.6 记录 | 85 |
| 9.6.7 生产 | 85 |
| 9.6.8 风险管理计划 | 86 |
| 9.6.9 质量控制 | 86 |
| 9.6.10 分销、投诉以及产品召回 | 86 |
| 9.6.11 自检（内部审核） | 86 |
| 9.6.12 纠正以及预防措施 | 86 |
| 9.6.13 设计与开发 | 86 |
| 9.7 生产制造现场检验的范围 | 86 |
| 表 13 检验清单 | 87 |
| 9.8 产品检测 | 91 |
| 9.9 现场检验结果的报告与交流 | 92 |

| | |
|--------------------------------------|-----|
| 9.10 资格预审的决策..... | 92 |
| 9.11 通过资格预审的女用避孕套生产厂家名单..... | 93 |
| 9.12 资格预审状态的维护..... | 93 |
| 9.13 定期监控通过资格预审生产厂家生产制造产品的质量..... | 94 |
| 9.14 重新评估..... | 94 |
| 第三篇采购的指导方针以及采购检查清单..... | 96 |
| 第十章规范以及采购检查清单..... | 96 |
| 10.1 引言..... | 98 |
| 10.1.1 综合避孕套项目..... | 98 |
| 10.2 采购..... | 99 |
| 表 14 三个阶段与采购的 10 个步骤..... | 99 |
| 10.2.1 国家注册的相关注释..... | 100 |
| 表 15 WHO/UNFPA 规范检查清单..... | 101 |
| 表 16 采购检查清单..... | 104 |
| 10.3 避孕套的贮存..... | 109 |
| 第四篇 附录..... | 110 |
| 附录 I 保密承诺书..... | 112 |
| 附录 II 申请函示例..... | 113 |
| 附录 III WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范的技术依据..... | 114 |
| 表 17 屏蔽性避孕方法的 12 个月对比性受孕率 (7) | 120 |
| 附录 IV 供应商质量的评估方法..... | 133 |
| 附录 V 术语以及缩写词汇表..... | 136 |
| 附录 VI 适用文档..... | 141 |
| 附录 VII 资源机构名单..... | 142 |

致谢

本手册是多方人士通过综合最新可用证据以及广泛地咨询性建立共识过程编纂而成，这些人士代表了女用避孕套生产制造行业、国际标准化组织（ISO）、检测实验室、国家监管机构、研究机构、大宗采购代理机构、社会营销公司、国际机构、非政府组织、消费群体、计划生育与艾滋病毒/艾滋病防治政策制订方及计划管理方。

世界卫生组织、生殖健康与研究部（WHO/RHR）、联合国人口基金（UNFPA）、美国国际开发署（USAID）、比尔及梅琳达·盖茨基金会以及 FHI360 均对本手册的出版提供了大力支持，我们还要对以下曾为本手册做出过贡献的人士及组织表示诚挚的谢意：

合著者

William Potter（Stapleford Scientific Services Ltd）以及 John Gerofi（Enersol Laboratories）通过与 Eli Carter（FHI360）、Margaret Usher-Patel（科学家/秘书，WHO/生殖健康与研究部）、Mags Beksinska（MatCH - University of the Witwatersrand）、Morten Sorensen（UNFPA）、Agnes Chidanyika（UNFPA）等人的通力协作，共同主持了本文档的编纂工作

女用避孕套技术评审委员会成员以及外部评审员

合著者还与其他委员会成员密切合作，利用个人时间参与了目前正在进行的本手册电子版讨论工作以及大量的外部评审流程，这些委员会成员还参与了历次的女用避孕套技术评审委员会会议。

这些委员会成员包括：Erin Balch（USAID）、Nathalie Broutet（WHO/RHR）、Eli Carter（FHI360）、Bidia Deperthes（UNFPA）、Tim Farley（WHO/RHR）、Els Klinkert（UNAIDS）、Francis Ndowa（WHO/RHR）、Twedi Seane（南非国家标准局）、K Sivakumar（独立技术顾问）、Catherine Richey（WHO/RHR）、Anna Ridge（WHO）、David Whybrew（Crown Agents）、Jakob Srebro（JS 国际审计与咨询）、Markus Steiner（FHI360）、Mark Weaver（FHI360）、Kevin O’Reilly（WHO）、Mags Beksinska（MatCH - University of the Witwatersrand）以及 William Potter（Stapleford Scientific Services Ltd）。

此外，WHO 及其合作方也对在大量外部评审流程期间利用业余时间及个人专业知识作出大量贡献的其他专家及同仁表示由衷的感谢：

Sophie Logez（抗击艾滋病、结核病与疟疾全球基金）；国际标准化组织 157 “非系统性避孕药物以及性病传播感染（STI）屏蔽性避孕措施”技术委员会（ISO/TC/157）主席；秘书长以及成员；Tracey Brett（Louise Brooker and Tanya Boler，玛丽斯特普国际组织）；Harry Jooseery（人口与发展大会合作方）；Karen Hardee（国际人口行动组织）；Nils Gade（国际人口服务组织）；Lois Todhunter、Carolyn Hart 以及 Leslie Patykewich（约翰斯诺有限公司）；Michael Bartos 以及 Catherine Hankins（联合国艾滋病规划署）；Jane Hutchings 以及 Lisa Hedman（PATH）；Patricia Coffey（PATH）；John Skibiak 与 Steve Kinzett 以及生殖健康产品供应联盟的各位成员（RHSC）；Jagdish Upadhyay 以及 Kabir Ahmed（联合国人口基金）；Catherine d’Arcangues、Hendrik Hogerzeil、Helene Moller、Michael Mbizvo 以及 Clive Ondari（世界卫生组织）；Lorna Wilcox（微生物专家）；Catherine Hart、Carol Joanis（Joanis Consulting）；Jeffrey Tremelling（FHI360）；Wolfgang Bichmann（德国促进银行）；Lester Chinery（国际计划生育联合会/避孕用具与 SRH 营销有限公司）；Ana Priscilla Herrera Garcia（哥斯达黎加卫生部）；Dominic Mwakangale（坦桑尼亚卫生部）；Peter Sali（乌干达国家药物管理局）；Keith Neroutsos 以及 Todd Dickens（PATH）；Charity Ngaruro（国际人口服务组织）；David Whybrew（Crown Agents.）；Mark Rilling（USAID）；Elizabeth Lule 以及 Sangeeta Raja（世界银行）；Bjorn

Fahlgren (WHO).

Benedict Light (UNFPA); Juan Gabriel Wells (荷兰女用避孕套推广机构 (UAFC); Tian Johnson (南非女用避孕套游说集团); Alexandra Morel (PSI); Raquel Child、Lorenzo Witherspoon 以及 Peter Hall (RHAlliance); Jenny Ji (PATH)。

UNFPA 支持

此外，技术评审委员会、研讨会以及本指导方针的实现，还得到了 Dinna No、Nuria Cardalliaguet Amich 以及 Hayley Traeger (丹麦哥本哈根 UNFPA) 的大力支持。

最后，UNFPA 以及 WHO 还要感谢参加 2010 年 12 月份以及 2012 年 1 月份研讨会的避孕套生产制造行业、国家监管机构、检测实验室、国际以及大宗采购代理机构、赞助商及计划生育与艾滋病毒/艾滋病防治计划管理方各位代表的支持，上述代表在会上介绍并评审了相关规范以及资格预审流程。他们的反馈意见为本文档的评审过程以及最终完成作出了重要的贡献。

引言

联合国艾滋病规划署 (UNAIDS) 以及世界卫生组织 (WHO) 在 2011 年发表的年度世界艾滋病日报告中声明, 截至 2010 年末, 世界罹患艾滋病的人数已经达到了 3400 万, 与 2001 年相比, 增幅达 17% 之多。其中女性艾滋病患者占患病总人数的 50% (1)。

截至 2010 年 12 月, 艾滋病患者中年龄在 15-24 岁之间的年轻人有 430 万至 650 万。年轻女性尤其容易受到艾滋病毒的侵害, 这一年龄段女性患者在全球范围内年轻患者中比例严重偏高, 竟达 64% 之多。WHO、UNAIDS 以及 UNICEF 公布的 2011 年度全球艾滋病响应进度报告中声明, 降低艾滋病毒传播的最为有效方案是针对不同群体采取合适的预防措施, 而来自生物医学研究的新数据则大大扩展了预防干预的可用范围, 其中包括通过推广男用避孕套以及女用避孕套的方式来预防艾滋病毒通过性传播 (2)。

世界卫生组织估计, 全球范围内, 15-49 岁男性与女性人群中, 每年新增的可治愈性传染 (STI) 疾病 (即, 梅毒、淋病、衣原体及滴虫病) 人数为 3.4 亿。此外, 在每年新增的数百万性传播病毒性感染中, 不仅是由艾滋病毒导致的, 还包括生殖器疱疹病毒、人乳头瘤病毒以及乙型肝炎病毒。此类感染导致全球承受巨大的健康以及经济负担, 其中尤以发展中国家更甚 (3)。

业界认为, 女用避孕套作为唯一一种女性自发采用的双重保护用具, 可以有效地预防 STI 以及怀孕, 进而有助于降低 STI 统计数值 (4)。多项研究表明, 广泛用于女用避孕套的乳胶以及聚氨酯材料可以有效地起到屏蔽常见 STI (其中包括艾滋病毒) 的作用 (5、6)。此外, 尽管女用避孕套对于各种特定 STI 的防护程度尚未得到鉴定, 但是多项研究表明, 女用避孕套可以提供与男用乳胶避孕套类似的 STI 防护作用。为了达到最大的功效, 必须坚持正确地使用各种屏蔽方法来避孕以及预防性病感染。

因此, 对于政策制订方、计划管理方、大宗采购代理机构、社会营销计划、物流/采购官员以及国家监管机构而言, 必须了解如何采纳女用避孕套质量保证的关键内容以便保证采购、推销以及销售给最终用户的产品质量。女用避孕套是一种重要的医疗器械, 需要按照上述方式加以监管及控制。

为了达到预防意外怀孕以及艾滋病毒及其它 STI 的传播, 必须坚持正确使用避孕套。多项研究表明, 作为综合预防策略的一个组成部分, 通过提供女用避孕套可以提高防护程度 (8)。联合国发起的“每个妇女, 每个儿童”倡议中将女用避孕套确定为三种尚未充分采用的生殖健康产品之一。推广艾滋病毒预防以及计划生育的高质量产品, 是普及生殖健康的一项重要因素。

很多计划都将重点放在避孕套使用者以及避孕套的推广上。但是, 对于避孕套综合规划战略中的一个主要组成部分, 人们对于高质量产品的生产制造、采购、贮存、分配以及正确使用却少有关注。

本出版物 - 《WHO/UNFPA 女用避孕套: 通用规范、资格预审以及采购指导方针, 2012 年》, 则提供了高质量产品采购与分配所需的关键信息。

1.1 世界卫生组织（WHO）、联合国人口基金（UNFPA）以及联合国艾滋病规划署（UNAIDS）的职责

UNAIDS 建议将避孕套用于预防性传播艾滋病毒的各种干预措施之中。该机构还提议将避孕套直接或者间接用于关键受众的各项艾滋病毒预防措施（10）。女用避孕套是女性预防自身感染艾滋病毒/STI 的一种重要用具，而且 UNFPA 目前正在通过“全球女用避孕套”日等各项措施来加大女用避孕套计划推广力度，争取推广至少 23 个国家，具体做法是与对应的关键政府方以及其他利益相关方合作，实现以国家为主导的女用避孕套推动策略。

UNFPA 还与 WHO、UNAIDS 以及其他合作方共同努力，争取正确全球各国共同努力，通过增加财政以及联合行动等方式支持为意外怀孕及包括艾滋病毒在内 STI 传播的预防性综合避孕套项目（CCP）提供战略方案。为了强化该方案，UNFPA 制订了两项相关措施：综合避孕套项目框架（说明有效 CCP 响应所涉及的工作领域），以及推广 CCP 的十步走战略方案（说明了在将 CCP 从概念阶段转变为实现阶段中，国家项目管理方以及开发合作方可以采用的流程（11）。在运作此类关键性艾滋病毒预防干预活动的过程中，上述两项措施可以为国家管理方提供结构性框架以及相关流程。

购买质量低劣避孕套会对避孕套推广及相关项目产生各种不利影响。此类行为不仅会浪费有限的预算资源，还会损害廉价用具的可信度，而业界公认此类用具有助于预防艾滋病毒/STI 传播以及防止意外怀孕。

WHO 已经与 UNFPA、UNAIDS 以及美国国际开发署通力合作了 15 年之久，旨在关注避孕套质量保证问题。

WHO 还与来自赞助商机构、国际与非政府组织、研究机构、私人企业（其中包括生产制造团体、检测实验室、消费群体）以及国际标准化组织（ISO）等合作，一同倡导及支持制订严格的国际标准以及确立采购规范以及生产、采购以及分配高质量女用避孕套的资格预审方案。

生产制造团体已经开发出了改进技术，并且相关研究已经产生了更多自主性质量保证体系以及实验室检测方案，以便确保生产制造及分配高质量产品。

2010 年，WHO 生殖健康与研究部通过与 FHI360、UNFPA 及各个重要公共及私人企业利益相关方协作，采用了一项技术评审流程，旨在确保在出版本手册之前采纳最新的可用证据以及相关信息。

本手册编撰过程中采用的相关技术评审流程归纳总结了支持本文所述女用避孕套规范的技术基本理念评审。正是由于此类活动，才使得本手册《WHO/UNFPA 女用避孕套：通用规范、资格预审以及采购指导方针，2012 年》得以问世。

我们相信，这些指导方针将有助于政策制订方、采购官员、物流及项目管理方、国家监管机构以及检测实验室在高质量产品的采购、接收、分配、检测及推广方面作出正确的决策。

1.2 本文档的适用读者

本文档适合所有政策制订方、负责女用避孕套采购、供应及推广的经理或者采购官员阅读。

从事生殖健康护理项目的个人，尤其是 STI/艾滋病毒/艾滋病预防及计划生育项目的从业人员，也可以通过阅读本文档加深理解本文档对于确立确保高质量产品生产制造、采购及推广相关体系的重要性。

大宗采购机构、检测实验室以及国家监管机构在准备实施女用避孕套生产制造、采购及供应的过程中，可能也需要阅读本文档。除上述主要读者之外，本文档还适合希望改进目标群体对于避孕套接受度以及使用程度的生产厂商、社会营销项目、非政府机构以及政策制订方。

1.3 本文档的目的

本文档介绍了一种技术可靠、系统性流程，用于支持符合各种环境条件下不同群体各种各样需求的高质量产品的生产制造、资格预审、采购以及分配。

UNFPA 以及 WHO/RHR 与很多私人企业以及公立机构合作方共同收集了相关证据，并且就本文档中介绍的实施规程达成了一致。但是，不可过分依赖本手册中介绍的《WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范》以及采购实施规程，因为此类内容主要涉及以下问题：

- 确保高质量产品的采购；
- 提高采购中的竞争力；
- 提供对于产品性能的信心；
- 确保最终用户的健康与安全。

参考文献

1. *How to get to zero: Faster. Smarter. Better.* UNAIDS World AIDS Day Report 2011
2. *Progress report 2011: Global HIV/AIDS response- Epidemic update and health sector progress towards universal access.* WHO, UNICEF, UNAIDS, 2011.
3. *Breaking the chain of transmission, global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections, 2006-2015.* Geneva, World Health Organization, 2007.
4. *PATH, UNFPA. Female Condom: A Powerful Tool for Protection.* Seattle: UNFPA, PATH, 2006. http://www.path.org/publications/files/RH_female_condom.pdf
5. *Judson FN, Ehret JM, Bodin GF, Levin MJ, Rietmeijer CA. In vitro evaluations of condoms with and without nonoxynol 9 as physical and chemical barriers against Chlamydia trachomatis, herpes simplex virus type 2, and human immunodeficiency virus. Sexually transmitted diseases 1989;16: 51 - 6.*
6. *Lytle CD, Routson LB, Seaborn, GB, Dixon LG, Bushar HF, Cyr WH. An in vitro evaluation of condoms as barriers to a small virus. Sex Transm Dis 1997;24: 161 - 4.*
7. *Gallo MF, Kilbourne-Brook M, Coffey PS. A Review of the Effectiveness and Acceptability of the Female Condom for Dual Protection. Sexual Health 2012; 9:18-26.*
8. *Vijayakumar G, Mabude Z, Smit J, Beksinska M, Lurie M. A review of female condom effectiveness; patterns of use and impact on protected sex acts and STI incidence, International Journal of STD & AIDS 2006;17:652-9.*
9. *Every Woman, Every Child: Female Condom Product Profile.* United Nations Foundation, 2012.
10. *Practical guidelines for intensifying HIV prevention: towards universal access.* Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2007.
11. *Comprehensive Condon Programming Framework.* UNFPA <http://www.unfpa.org/webdav/site/global/share/d/documents/publications/2011/CCP.pdf>

第一篇 女用避孕套：质量保证与 WHO/UNFPA 规范

第一章 引言

第一篇

第一章引言

1.1 概述

本文档详细介绍了 WHO/UNFPA 关于大宗采购中女用避孕套资格预审的科学以及技术要求。

迄今为止，女用避孕套还是一种相对较新的产品，目前仅可从一家生产厂商购买。负责制订屏蔽性避孕措施相关标准的 ISO(国际标准化组织)的技术委员会 ISO/TC 157，已经于 2011 年 7 月发布了一项国际标准。该标准的名称为 *ISO 25841: 2011*。自从此项标准公布以来，又有若干项采用新设计的女用避孕套问世。此外，业界针对不同类型女用避孕套进行了实验室内部检测，而且 FC1 避孕套已经退市。有鉴于此，目前业界一直认为需要对该标准进行修订，以反映上述变化。

ISO 25841: 2011 规定了女用避孕套需要达到的关键性能及安全要求，此外还规定了用于评估此类要求符合项的相关检测方法。该标准主要依据大量研究成果以及正在进行的咨询流程，其中主要涉及全球范围内女用避孕套生产制造、研究以及使用各方面的业界专家。

该标准是本文档中确定各种要求的依据。不过，我们已经进行了一定的变更，以便反映业界的预期变动要求。

标准通常规定的是确定某种产品安全与功效的关键属性的最低要求，而规范则是买方要求的声明，而且涉及产品的各种属性以及特点。其中某些要求（比如，包装以及标签）可能是买方特有的，而且不会在国际以及国内标准中予以规定。女用避孕套的每种设计方案均会具有一些特性，而此类特性是需要生产厂商以及买方均予以认可的。买方的规范是买方要求的详细、明确声明，而且介绍了衡量以及评估此类要求的具体方式。规范一般附于竞标文档之后，并且构成供应合同的一个组成部分。

目前针对设计方案为公有企业采购女用避孕套制订规范的时机尚不成熟。目前产品的设计方案多种多样，每种方案均有其独特的特性以及规范。因此，我们决定详细介绍生产厂商获得大宗采购审批所必须达成的科学与技术要求。这些要求吸收了 *ISO 25841* 中的设计与性能要求。本规范主要涉及女用避孕套的通用要求，而且主要依据是产品的性能。有鉴于此，我们将本规范命名为《*WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范*》。

《*WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范*》是在多方达成共识的情况下编制的，而且主要依据的是可用的各种证据，其中的详细内容使得本规范更具有技术文档的风格。本通用规范介绍了产品的概要内容、设计、性能以及包装要求及验证方法。女用避孕套采用的是批次生产制造以及检测方式。一个批次是指采用相同设计方案、颜色、形状、规格以及配方，在相同时间内采用相同工艺、相同原材料规格、通用设备、相同润滑剂以及其它所有添加剂、装饰物以及相同包装材料，生产制造的女用避孕套集合。关于批次，详情参见第 1.6 节。

我们将要求分为以下四大类：

- **通用要求**规定了产品的临床性能要求、生产厂商用于设定空气冲爆相关产品规范的各种方法，组成材料的安全性以及保存期限等其它特性。这些要求以及特性不会随着批次的不同而改变，因此无需定期进行检测。
- **性能要求**规定了避孕套的关键性能属性。由于这些属性的质量可能会因为生产工艺而发生变化，因此每个批次均应当检测此类属性。采用实验室检测方式确保避孕套以及单个包装均符合规范的相关要求。不得更改本规范中详细介绍的性能要求。关于各项性能要求，详情参见本文档第 2.2 节。

- **设计要求**主要涉及最终用户对于产品的可接受性。为了符合特定的项目要求，经过与生产厂商协商，可以变更此类属性。但是，与男性避孕套不同的是，设计要求的变更可能会影响女用避孕套的临床功效。由于女用避孕套的性能以及可接受性主要是通过临床调研来确定的，因此务必认真考虑任何变更所带来的潜在影响。一般来说，此类变更是不可行的，用户应当从经过审批的、可用设计方案中进行选择。针对每项设计要求，均存在各种验证方式。关于此类验证方式，详情参见本规范第 2.3 节。
- **包装要求**，详情参见本规范第 2.4 节。适当的情况下，采购方可以根据目标群体规定特殊的要求。选择包装时，生产厂商应当考虑残障人士的要求。如果要求采用消费品包装，那么必须在规范中包括详细的使用说明，而且应当与生产厂商讨论各项设计要求。

WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范以及 WHO/UNFPA 资格预审方案的设计目的是为了确保采购以及向最终用户分配的是具有质量保证的产品。

1.2 WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范基础知识

目前存在很多种女用避孕套设计方案，每种方案均具有其独特的设计参数以及相关规格。此外用于生产制造女用避孕套的材料也是多种多样的。因此，不可能像男用避孕套那样确立一套性能要求。爆破体积以及压力等某些性能属性主要取决于避孕套采用的材料以及设计方案。此类属性因而会随着避孕套的类型以及设计而有所变化。针孔的验收限值等其它属性则与采用的材料以及设计方案无关。可以针对此类要求设置特定的限值。本文档中已经尽可能规定了一些特定限值。

女用避孕套还包括很多男用避孕套不具备的关键特性。一般来说，女用避孕套应当具有以下组成部分：

- 1、鞘状套，位于阴道中，并且可以延伸覆盖或者部分覆盖外生殖器。
- 2、外部固位部件，防止将避孕套推入阴道。一般采用环或者框架设计。
- 3、内部固位部件，将避孕套保留在阴道内，允许用后阴茎可以从中安全抽出。此类特性部件包括各种环、发泡海绵装置以及粘膜贴片。
- 4、产品插入部件，便于将避孕套插入阴道。内部固位部件也具有此类功能。

由于上述原因，不可能根据设计以及所采用的材料来确定某种特定类型女用避孕套的安全性、功效以及可接受性。相反地，我们必须针对人类开展临床调研，以便确定任何新型女用避孕套设计的安全性、功效以及可接受性。通过此类调研可以对需要生产制造的女用避孕套的内部及外部固位部件、失效模式、安全性及功效等总体性能进行评估。

1.3 临床调研

生产厂商必须采用下列一种方式来证明新型女用避孕套设计的安全性、功效以及可接受性：

1.3.1 避孕功效研究

鉴于不可将新设计的女用避孕套视同现有已上市产品（功效比值已确定），因此必须进行避孕功效研究。研究的设计应当足以允许采用至少 100 位妇女年数据（比如，200 位妇女完成 6 个月）的生命表方法计算为期 6 个月的受孕率。可以从 6 个月数据中推导出 12 个月受孕率，前提是要清楚地说明获取的数值是估算值，并且应当记录所采用的推导方法。此类研究还应当确定产品的可接受性以及所有失效模式比率，详情参见第 1.3.2 节。

1.3.2 针对已上市同等产品的功能研究

如果新型女用避孕套的设计以及规格与已上市用具非常相似，而且这种已上市的用具的功效比值是通过临床功效研究确定的，那么生产厂商可以根据临床研究（对比本节（功能研究）所列的各种失效的发生几率）来确定新型女用避孕套的可接受性以及临床功效。如果不存在具有已确定受孕率的已上市用具，那么生产厂商还可以采用针对具有已确定受损率直接进行过评估的用具并且结果证明前一种用具性能不低于后一种用具（采用下列给出的非劣效性定义）。如需声明例外情况，则应当满足下列各项要求。

- 生产厂商应当采用（比如，）ISO 14971 中规定的各种实施规程开展风险分析，以便确定以下各事项：
 - 经过对规格、材料、插入以及固位部件或者方法的每种差异影响进行评估之后，确定新型女用避孕套设计以及规格与已经上市的女用避孕套非常类似；
 - 提议的标签中提及的下列每种失效模式发生几率表明，新型女用避孕套在避免受孕以及 STI 传播方面的功效预计会等同于已上市的用具。

- 新型女用避孕套的设计所招致的任何新的潜在失效模式不会达到或者超过已上市女用避孕套的已确定以及已量化的失效模式。

表 1 详细列出了生产厂商在实施风险评估过程中必须考虑的各项因素以及要求。

- 生产厂商应当实施随机对照临床调研，将新型女用避孕套与已上市女用避孕套进行对比。应当通过功效计算的方式对每种类型女用避孕套使用的数量进行合理性证明。建议参与研究的 200 位妇女至少应当针对每种类型避孕套使用 5 个避孕套。
- 此类研究中采用的已上市的女用避孕套应当表明符合本文档第 2.2 节中介绍的性能要求。
- 结果应当证明，新型女用避孕套的临床失效比率总数不得低于已上市女用避孕套的临床失效比率总数：
 - 新型女用避孕套临床失效比率总数的单侧 95% 置信区间上限，减去已上市女用避孕套临床失效比率总数，结果应当小于或者等于 3%；
 - 计算限值的时候，应当考虑数据的特性，比如（1）每位研究参与者可能提供一个以上女用避孕套的使用数据，而且（2）事件率可能较低；
 - 为了确保研究方案以及研究群体的有效性，此类研究中采用的已上市用具的临床失效比率总数应当大于或者等于 1%。根据针对已上市女用避孕套开展的功能研究，临床失效比率总数预计至少会达到 1%。如果是针对女用避孕套适用范围的典型群体正确实施此类研究，那么我们预计相关数值不会低于这一数值。

表 1 临床评估 - 考虑评估临床评估要求等价性时应当考虑的各种因素

| 设计要素 | 属性 | 等价标准 |
|-------|-------|--|
| 材料 | 种类 | 通用类型以及子类型（比如，聚醚 v 聚醚，腈类 v 乳胶） |
| | 物理属性 | 抗张力以及延展率 撕裂检测 |
| | 屏蔽属性 | 依照 ISO 25841 的相关要求，对于噬菌体 Phi X174 的屏蔽作用 |
| 设计/规格 | 形状 | 形状 - 具有相当的类似性，以便达到同等功能（比如，沿阴道排列） |
| | 长度 | 大于或者等于 180 毫米：误差±10% 小于 180 毫米：误差±5% |
| | 周长 | 大于或者等于 150 毫米：误差±10% 小于 150 毫米：误差±5% |
| | 厚度 | 大于或者等于 0.055 毫米：误差±10% 小于 0.0555 毫米：误差±5% |
| 固位部件 | 外部 | 动作模式 材料/属性 形状 规格 |
| | 内部 | 动作模式 材料/属性 形状 规格 |
| 插入部件 | | 适用性以及安全性 |
| 润滑性 | 类型 | |
| | 体积 | |
| | 位置/分别 | |
| 物理属性 | 爆破体积 | |
| | 爆破压力 | |
| | 针孔 | |

以下是已知的女用避孕套失效模式的一些定义：

- a) 非临床破裂是指性交之前或者从阴道中抽出避孕套之后发现的破裂情况。非临床破裂属于不会在临床上产生潜在不利后果的破裂情况。非临床破裂的计算方法是，将性交前或者抽出后发现的女用避孕套破裂数量除以打开包装的女用避孕套数量。
- b) 临床破裂是指性交过程中或者在从阴道中抽出女用避孕套过程中发生的破裂情

是，将性交过程中或者抽出过程中报告发现的女用避孕套破裂数量除以性交过程中使用的女用避孕套数量。

破裂总数是指性交之前、过程中或者之后所有女用避孕套破裂的数量之和。其中包括了临床破裂以及非临床破裂。破裂比率总数的计算方法是，将女用避孕套破裂总数除以打开包装的女用避孕套数量。

- c) 滑脱是指女用避孕套在性交过程中从阴道中完全脱出的情况。滑脱比率的计算方法是，将滑脱的女用避孕套数量除以性交

况。临床破裂属于会在临床上产生潜在不利后果的破裂情况。临床破裂的计算方法

过程中使用的女用避孕套数量。

d) 方向错误是指阴茎插入女用避孕套与阴

道壁之间的造成进入阴道那个位置。方向错误比率的计算方法是，报告的方向错误事件次数除以性交过程中使用的女用避孕套的数量。

- e) **凹陷**是指女用避孕套的外部固位部件在性交过程中部分或者全部被推入阴道的情况。凹陷比率的计算方式是，凹陷事件发生次数除以性交过程中使用的女用避孕套的数量。

作为风险评估的一个组成部分，生产厂商应当确定由于设计、构建材料或者生产制造方法等原因，是否存在适用于正在考虑的特定女用避孕套的任何其它失效模式。

我们鼓励在功能研究中通过前列腺特异性抗原（PSA）试验对泄漏进入阴道的精子进行监控。其它数据可以提供关于避孕套屏蔽性能功效的附加保证，并且可以在某些情况下降低避孕功效研究的需求。

1.4 针对特定产品设置相关规范

如前所述，很多性能要求以及设计要求均涉及特定的产品。我发根据产品设计以及使用材料的相关知识提前设置这些要求的限制。*需要注意的是，此类限制是依据用于临床调研样本的属性而确立的。*此类要求的后续任何变化均可能影响女用避孕套的临床功效，而会要求实施进一步的临床调研。

1.4.1 爆破性能

女用避孕套特定设计方案的爆破性能是特定产品专有的，而且是评估生产制造质量发生几率的一种重要方式。因此，应当针对每种女用避孕套的最小爆破体积以及压力，为生产厂商规范设置严格的实施规程。此类限值应当基于临床调研中采用的一个批次或者多个批次的爆破性能。实施规程是为了确保今后所有产品质量均等于或者优于临床调研中采用的样本质量，从而达到产品的功效要求。如果爆破性能规范的制定并非基于临床调研中采用的某个实际批次或者多个批次样本，那么生产厂商应当充分证明用于设置规范的样本等同于临床调研中使用的样本。

确立特定爆破性能要求的所有资料均应当包括在产品档案中，以供 WHO/UNFPA 进行评审。提交的数据应当包括用于制定规范的完整结果集合。

应当采用下列实施规程：

- 采用至少包括 2,000 个女用避孕套的样本规模，确定临床调研中采用的一个批次或者多个批次产品的爆破性能。如果临床调研中采用的批次数量在一个以上，那么应当从所有批次中抽取样本，每个单独批次的采样率应当与该批次的规模成正比。
- 将最小爆破性能限值设定为上述确定的爆破体积以及压力数值的 1.5 个百分位数的 80%。

根据生产厂商提供的合成橡胶以及天然橡胶男用乳胶避孕套数据，可以通过设定 1.5 个百分位数的 80% 为限值，针对正常生产中遇到的长期批次之间的可变性确定充足的公差。

针对本通用规范，应当通过对 N 数据值进行评级并且采用第 n 个级别数值（其中， $n = N \cdot x/100 + \frac{1}{2}$ ），并且四舍五入为证书的方式，获得相关的百分位数 x；比如，对于 N=2,000 来说，较小的 1.5 个百分位数是第 31 个最小值。

如果生产厂商出于任何原因而无法在临床调研中针对一个批次或者多个批次检测 2,000 个女用避孕套，那么必须提供相关数据来确认用于设置规范的避孕套与用于临床调研的避孕套具有等价性。

1.4.2 其它要求

除了爆破性能之外，所有关键设计要求均应当与临床调研中采用的样本的相关要求相同。这些要求包括：

- 鞘状套以及所有固位部件使用的财产；
- 女用避孕套的生产制造方法，包括鞘状套以及固位部件；
- 鞘状套以及固位部件的规格；
- 鞘状套以及固位部件所用材料的物理属性；
- 所用润滑剂的类型以及数量。

如果出于任何原因导致此类关键设计要求发生变更，那么就on须完成全面风险评估，以便证明产品的安全性与功效未受到影响。为了对此进行确认，可能需要实施进一步的临床调研。

1.5 数据表

生产厂商应当向所有关注各方提供包括下列信息的数据表：

- 用于鞘状套以及固位部件的材料详情；
- 避孕套以及固位部件的长度、宽度以及厚度的规格。数据表应当包括充足的信息，以便独立实验室对避孕套以及固位部件的属性进行评估，比如应当规定任何测量位置以及任何特殊实施规程或者任何可能需要设备；
- 临床调研批次的爆破性能检测结果。其中包括爆破体积与压力的平均值与标准偏差，以及依照上述第 1.4.1 节规定的实施规程计算得出的爆破体积以及压力的下限值。应当提供气流速率、膨胀长度、安装设备以及准备检测专用避孕套所需的任何特殊准备实施规程的详情（包括是否需要去除任何插入或者固位部件的相关信息）；

- 采用的润滑剂以及粉末的数量以及类型的相关规格；
- 显示女用避孕套几何形状以及任何保留及插入部件正确位置的技术图纸；
- 插入以及固位部件的检测方法以及规格。

数据表应当采取明确的标签标记方式，说明确立最初规格的日期、修订编号以及当前生效的修订版本的日期。

1.6 批次

一个批次是指相同设计、颜色、形状、规格以及配方，在几乎相同时间内采用相同工艺、相同原材料规格、通用设备、相同润滑剂以及任何其它添加剂或者装饰物以及相同包装材料生产制造的女用避孕套集合。构成一个单一批次的所有避孕套应当：

- 采用具有相同配方以及设计的组件；
- 尽可能采用相同批次主要原材料生产制造的鞘状套组件。（成品批次之间过渡期内允许采用两种不同的主要原材料批次，前提是应当保持原材料的可追踪性）；
- 具有单独的组件（比如固位部件），每个组件具有一个或者至少两个批次编号；
- 采用具有一个，或者至少两个批次编号主要原材料生产制造的组件（比如，固位部件）生产制造；
- 具有相同的设计、规格、颜色、形状以及表面纹理；

- 采用同一条生产线生产制造；
- 在相同的条件下进行硫化或者熔接；
- 采用相同的包装；
- 采用相同的润滑剂。

生产厂商可以采用不同的批次定义，但是无论采用何种方法，均必须与上述规定的要求保持一致。在生产制造作业期间，女用避孕套通常采用小批次方式进行加工，有时也称为箱或者篮，通常是根据生产线的的一个固定时间的产量来确定的。此类小批次的大小通常是由生产制造作业期间采用的过程中的设备产能来确定的。理想状态下，批次应在同一设备上制造的顺序子批次组成，但是实际上并不总是这种情况。

一个批次的最大量为 500,000。

生产厂商应当保留每个批次的样本，以便用于日后解决由于产品质量的任何争议。我们建议在受控温度条件下贮存保留的样本，此类条件应当与生产厂商推荐的适用于产品保存期限的贮存条件保持一致。

生产制造日期 (MFD) 是指避孕套鞘状套组件装配完毕的日期。

1.7 批次之间装运前符合性检测

女用避孕套的生产制造是一项复杂的工程，可能受到多种生产制造以及原材料因素的影响。对于公共机构而言，采购以及分配质量低劣避孕套的后果是非常严重的。出于上述原因的考虑，WHO/UNFPA 还建议，在避孕套验收运送至采购方之前，可以采用选自 *ISO 2859-1* 的采样计划，对成品进行逐批次的装运前符合性检测。

第三篇，采购指导方针中介绍了装运前符合性检测所需的避孕套采样方法以及交付前检测优点。应当由采样机构或者检测实验室进行采样。

生产厂商不得选择样本。关于合适的检测实验室的选择，详情参见第一篇第一章第 1.12 节。我们推荐仅实施一组装运前符合性检测，而且必须由公认的实验室负责实施。

生产厂商自身必须确保单独批次在提交实施装运前符合性检测之前达到规范的相关要求。

1.8 采样

通过测试该批次中随机选择的避孕套样本来评估每个批次的质量。关于样本规模的定义，详情参见 *ISO 25841*，关于采用的采样计划，详情参见 *ISO 2859-1 检验属性所涉及的采样实施规程*。此类规程是评估属性标准过程中最常用的采样规程（即，产品是否符合规范中详述的各项要求）。

应当由独立公认的实验室或者独立采样机构而非避孕套生产厂家进行独立检测的采样工作。此类采样工作是资格预审以及装运前符合性检测所要求的。

采样员必须验证采样的每个批次是否符合第 1.6 节中介绍的批次的相关定义。

样本必须：

- 符合预先商定的采样实施规程；
- 代表某个批次的避孕套；
- 采用随机选择方式（最好是基于随机数）；
- 由全职人员进行采样，或者由全职人员监督采样人员进行采样。

样本一旦采样完毕，应当予以封存并且在采样员的监督之下进行分送。

应生产厂商或者采购方的要求，可以采集两份样本，以便在发生争执的时候使用。采样机构必须发布报告，其中应当详细说明采样的流程。该报告应当包括采样实施规程、样本采集箱的鉴定以及采样专用箱的总数。采样员应当对盛放采集样本的箱子进行标记，以供买方在接收用于参考。

“平方根+1”计划即为可接受的采样实施规程的一个示例，其中，通过计算该批次箱子的总数的平方根(即,100的平方根=10)，确定需要采集的箱子的总数，再加上一个额外的箱子。此后，采用随机选择的方式，从这些箱子中选择检测所需的样本总数。

1.9 可接受的质量限值 (AQL)

在 *ISO 25841* 以及 *WHO/UNFP 通用规范* 中，采用可接受的质量限值 (AQL) 方式规定了存在缺陷避孕套的最大百分比限值。关于 AQL 的技术定义，详情参见附录 V 中的词汇表。一般而言，该数值是可接受的缺陷的长期平均百分比数值中的最大值。

对于重要的性能属性而言，应当将 AQL 的数值尽可能设置得低一些。比如，为了确保最终用户获得充分的保护，应当将针孔的限值设定为 0.25%。对于非关键的可见缺陷等不太重要的属性，以及不会影响避孕套性能的属性，稍高一些的 AQL 也是可以接受的。

通过针对每个批次检测一个样本的方式，对是否符合规定的 AQL 的情况进行评估。通过对某个样本进行检测，只能给出某个批次存在缺陷产品百分比的估算值。这一估算值的精度会随着样本规模的数量而增加。通过合并多个批次的检测结果，可以估算存在缺陷产品的平均百分比 - 过程平均值。关于过程平均值，详情参见附录 IV。

正如上节所讨论的，应当依照 *ISO 2859-1* 规定的采样计划进行检测。该标准包括了各种表格，用于确定选取自一个批次样本中允许存在缺陷产品的最大数量。如果存在缺陷产品的过程平均值小于或者等于 AQL，那么采样计划的设计可以给出可接受批次的较高或然率（一般大于 95%）。因此，从长远的角度来说，被拒绝的各批次的百分比不得超过 5%。如果超过这一百分比，那么就存在生产厂商不符合相关 AQL 的风险。

1.10 质量监控

在逐批次对装运前符合性检测结果进行评审的同时，我们推荐采购方持续对质量进行监控。具体做法是，计算过程平均值，或者采用控制图（比如，休哈特控制图）。通过采用此类方法进行质量监控，可以提供涉及产品质量的极佳信息及/或潜在问题的早期警告。

1.11 检测实验室

实验室可以是：

- 生产厂商的实验室；
- 独立公认的检测实验室；
- 国家监管实验室。

出于监管或者符合性目的进行女用避孕套检测的实验室，需要现场具备相关体系以便确保其结果的可靠性。*ISO* 特别针对实验室制订了一套质量管理体系，即，*ISO 17025*。符合 *ISO 17025* 相关要求的实验室还可以采用 *ISO 9001* 实施作业。*ISO 17025* 涉及 *ISO 9001* 中的所有关键要素以及实验室的各项相关要求，比如设备的技术要求、校准、不确定性管理以及人员的技术资质等。实验室必须对其测量设备进行定期、可追踪的校准工作，应当拥有一套充足的维护系统，还应当现场维持一套体系以便确保其人员具有相关的技术资质。

从事资格预审以及装运前符合性检测的女用避孕套检测实验室应当获得 *ISO 17025* 认证。

认证机构之间存在多项国际相互承认协议，此类协议可用于对彼此进行质量审计。

国际隶属机构为：

国际实验室认证合作组织 (ILAC)，

ILAC 秘书处，邮政信箱 7507，

Silverwater, NSW 2128, 澳大利亚。

电话：+61 29736 8222；

传真：+61 29745 5311。

<http://www.ilac.org>

我们推荐所有实验室（国家、独立以及生产厂商）均通过参与实验室间熟练程度试验确认其资质。在此类试验中，实验室将对试验组织方提供的避孕套样本进行检测。检测结果将交予组织方，后者将对结果进行分析，并且向每一家参与试验的实验室提供反馈意见。采用匿名形式将检测结果报告给所有检测实验室，以便在自身结果有别于其他参与方结果的情况下，各个参与方均有机会对所有检测进行调研。目前，实验室尚无法参与专门采用女用避孕套的试验，但是可以参与涉及男用避孕套的试验，因为此类避孕套与女用避孕套具有足够的相似性。

在评估检测实验室的过程中，应当考虑下列因素：

- 实验室是否通过了国际上公认机构的认证；
- 实验室是否参与了实验室间熟练程度试验；
- 实验室是否在多数采购方中具有一定的声望。

1.12 检测费用

某些买方在与熟悉而且信任的供应商交易过程中，可能会问到独立的逐批次装运前符合性检测的相关费用问题。

某些买方可能针对男用避孕套采用过“委托检测”的方式，即，将整个装运产品视为单一批次产品。此类方法的问题在于，整个装运产品不太可能是在相同条件下生产制造的。因此装运的全部产品不太可能符合第 1.6 节规定的一个批次的相关定义。鉴于无法保证所有装运产品的同质性，因此会对批次采样后的统计规律以及检测造成一定的影响。此外，通过这种方式也很难发现存在于单独批次中的一些问题。采用此类方法会增加接收质量低劣批次产品的风险几率。曾经采用过此类检测方式的买方最终会发现，这种节省成本其实只是徒有虚名。

1.13 符合性检测

在很多国家中，国家监管机构将自身的职责限定为审核数据以及结论，而此类数据以及结论是依照合约由认证的独立实验室在进行装运前符合性检测之后获得的。而在某些国家，情况则正相反，国家监管机构可以要求进行国内符合性检测。在可行的情况下，应当由实施装运前符合性检测的同一家实验室负责确认性检测。

如果需要进行逐批次确认性检测，那么就应当替换而非重复装运前符合性检测。应当将这些要求写入采购方与接收国际/或采购代理机构之间的合约性协议中。而且应当由通过 *ISO 17025* 认证的实验室实施检测。

如果由不同实验室负责实施装运前符合性检测以及确认性检测，那么就存在互相矛盾结果的风险。

有时，国家监管机构可能对产品运输期间可能出现的退化情况进行有效关注。在这种情况下，可以实施确认性检测。当地监管机构在作出涉及产品质量的任何结论之前，必须考虑装运前符合性检测的相关结果。

符合性检测可以限定为采用随机方式从装运或者托运产品中选定的某些批次。如果选定的一个或者多个批次不符合规范的相关要求，那么需要对剩余批次进行检测。

我们建议，在进行此类检测的情况下，应当优先考虑爆破性能以及包装完整性的关键性能参数。在整理此类检测结果的时候，应当考虑由于采样误差（即，如果由于随机事件导致样本无法代表某个批次）造成的统计意义上的批次失效风险。装运前符合性检测与确认性检测结果之间偶尔会出现一定的差异。

第一篇女用避孕套：质量保证与 WHO/UNFPA 规范

第二章 WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范详情

第一篇

第二章 WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范详情

2.1 通用要求

通用要求包括用于生产制造避孕套以及任何插入以及保留用具的选择以及安全性问题。生产厂商应当在其现场主文件以及产品档案中包含文档证明，以便确认避孕套（详情参见第9章）下表所列的通用要求。在资格预审以及回应采购方任何疑问（关于产品是否符合 *WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范*）的时候，应当对符合此类要求的验证情况进行评估。

生产厂商还必须在其产品档案中包括相关数据，以便支持涉及产品的保存期限声明。女用避孕套在整个保存期限内应当符合本 *WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范* 第2.2节中规定的性能要求。生产厂商应当通过在摄氏（30-2+5）度条件下开展的实时研究来确定保存期限。对于尚未确定的实时研究结果，生产厂商可以采用适当的加速研究结果来估算暂定保存期限。在应当包括的产品档案中必须解释根据加速老化数据估算暂定保存期限的依据，并且应当包括适当的确认数据。

| | |
|----------------------|---|
| 临床调研报告 | 应当提供临床调研报告的副本进行评审，并且应当将此类材料包含在产品档案之中。报告应当明确说明所涉及的产品变化情况。自临床调研之后的任何产品变化均应当予以记载。 如果针对已上市女用避孕套实施了比较性临床调研，那么报告中应当明确说明已上市的女用避孕套（包括生产厂商）、生产制造日期（已知的情况下），以及用于本次研究样本的保存期限到期日。 报告中还应当包括用于试验的避孕套检测结果（包括爆破检测结果）。 |
| 最小爆破压力以及体积的规范 | 应当提供涉及最小爆破压力以及体积规范的相关报告副本，并且应当将此类资料包括在产品档案中。报告中应当包括用于临床调研的一个批次或者多个批次避孕套的最初爆破数据，以及确立爆破压力以及体积最低限值的详情。如果并未根据用于临床调研的一个批次或者多个批次避孕套确定爆破要求，那么应当进行合理性证明，以便确定用于设置规范的一个批次或者多个批次避孕套与用于临床调研避孕套之间存在等价性。 |
| 数据表 | 应当在产品档案中包括第1.5节规定产品生产厂商规范相关的最新数据表副本。 |
| 材料 | 避孕套、固位部件以及插入部件等其它组件均应当采用生产厂商规定的适当材料生产制造。如果所采用的材料在品级以及种类方面出现较大的变更，则生产厂商必须针对产品重复进行一项或者多项安全性、临床评估以及稳定性评估。 应当列出的材料详情包括（适用的情况下）聚合物以及共聚物的成分。鞘状套材料的其它信息也应当予以列出，其中包括关键物理性质（抗张强度以及模量）。对于热塑性弹性体，还应当列出分子量以及分子量分布。 |
| 屏蔽属性 | 应当采用仿病毒（比如，噬菌体 Phi-X174）并通过病毒穿入研究，确定女用避孕套的屏蔽属性。如果依照 <i>ISO 25841</i> 中规定的方法进行检测，那么穿过避孕套培养基中所含病毒的提及不得超过检测（至少检测80%的避孕套）中检测到限值的两倍。可以在研究中采用符合 <i>ISO 4074</i> 的相关要求的已上市男用乳胶避孕套作为对照组。 |

| 表 2 通用要求 (应当包括在产品档案中并且在资格预审期间予以验证) (续) | |
|--|--|
| 屏蔽属性 (续) | 对于采用天然乳胶生产制造而且鞘状套最小厚度为 0.055 毫米的避孕套,如果采用常规乳胶浸渍工艺生产制造鞘状套,那么可以不进行屏蔽检测,因为此类薄膜对于病毒的屏蔽属性早已确认。如果采用非常规浸渍或者硫化技术生产制造鞘状套,如果鞘状套组件或者成品避孕套需要实施除清洗之外的任何后续处理流程,或者向乳胶中添加除常用硫化成分以及稳定剂之外的任何添加剂,那么不存在此类例外情况。 |
| 生物相容性 | <p>正常使用情况下,避孕套不得释放出剂量可能导致刺激、过敏或者其它对避孕套用户造成危害的有毒或者有害物质。</p> <p>应当依照 ISO 10993-1 的相关要求实施生物相容性评估。一般来说,应当依照 ISO 10993-5 的相关要求实施细胞毒性检测,应当依照 ISO 10993-10 的相关要求实施刺激以及致敏检测。生产厂商应当选择经过认证实验室从事此类检测,并且应当由经过认证的毒理学专家或者其他合适的具有相关资质专家负责对结果进行解释。依照 ISO 10993-1 的相关要求,生产厂商可以针对相同的材料采用已有数据,而无需再进行检测。</p> <p>应当提供专家报告供评审。</p> <p>如果任何组件或者残留物可能存在的全身吸收情况,还必须进行致突变检测。</p> <p>应监管机构的要求,生产厂商还应当获取并且提供所有添加剂、残留单体、溶剂以及用于女用避孕套生产制造的已知杂质的毒性数据。应当应要求提供关于避孕套、固位部件以及润滑剂生产制造过程中所用材料的适当的材料安全数据表。</p> <p>建议生产厂商及/或采购方与避孕套分配涉及国家的相关监管机构确认当地关于安全性检测的相关要求。</p> |
| 水抽提蛋白质水平 | <p>我们建议,天然乳胶材质女用避孕套的生产厂商应当确定产品中的水抽提蛋白质水平。</p> <p>通过修订劳里法确定的可溶蛋白质推荐水平应当低于 200 微克/克。生产厂商应当采取相关措施防止超过这一水平,而且应当对生产进行定期监控。</p> <p>关于确定避孕套中蛋白质水平尚不存在特定的标准。ISO 12243、EN 455-3 以及 ASTM D5172 中介绍的方法主要用于确定医用手套中的蛋白质水平,可以针对避孕套对该方法进行更改。</p> <p>应当提供蛋白质水平的文档记录,以便进行评审。</p> |
| 生物负载水平 | <p>避孕套不属于无菌用具,不过,生产厂商还是应当采取相关措施将产品受到微生物污染的风险降至最低。某些女用避孕套由于采用的材料以及装配成品用具所需的其它操作流程,导致此类避孕套的设计方案可能会增加微生物污染的风险几率。</p> <p>我们建议,包装中避孕套的生物负载水平应当保持在 100cfu 以下,而且不得超过 500cfu。其中应当包含金黄色葡萄球菌以及肠杆菌(包括大肠杆菌、铜绿假单胞菌以及任何真菌)。我们建议,应当定期确定生物负载水平,比如,至少每个季度确定一次,具体做法是采用中和培养基提取避孕套中的细菌样本,并且采用适当的检测方法确定好氧菌总数。关于生物负载限值的基本原理、确定生物负载水平的方法以及生产制造过程中控制生物负载污染的通用指导方针,详情参见本文档的第五章。</p> <p>应当针对提交用于资格预审检测的不同批次避孕套,对关于生物负载水平低于 500cfu/避孕套的确认情况进行评估。</p> |
| 亚硝酸胺 | <p>我们建议,乳胶材料女用避孕套的生产厂商应当采取相关措施将亚硝酸胺形成的数量降至最低。可以通过对避孕套进行充分的过滤以及清洗达到这一要求,并通过使用最少量的促进剂和选择具有较好安全性的促进剂(例如二丁基二硫代氨基甲酸锌)进行洗涤¹</p> |

¹ Tinkler J et al. Risk assessment of dithiocarbamate accelerator residues in latex-based medical devices: genotoxicity considerations. Journal of Food Chemistry and Toxicology, 1998, 36(9 - 10):849 - 866.

| 表 2 通用要求 (应当包括在产品档案中并且在资格预审期间予以验证) (续) | |
|--|---|
| 芳香胺 | 采用聚氨酯的生产厂商应当采取相关措施, 确保女用避孕套中析出的芳香胺不会达到被视为有毒的水平。 |
| 隔离剂 | 我们建议, 生产厂商不要使用过多的粉末 (最大推荐量为每个避孕套 100 毫克)。根据避孕套的特性, 为了防止生产制造过程中避孕套彼此粘粘在一起, 可能需要使用适当的隔离剂(比如, 玉米淀粉、镁粉以及碳酸钙粉)。经过与采购方协商, 生产厂商可以采用其它隔离剂。在这种情况下, 采购方可能要求生产厂商对隔离剂的选择予以合理性证明。不得使用滑石粉或者石松孢子。 |
| 保存期限 | 避孕套在其声明的保存期限内应当符合 <i>WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范</i> 的性能要求。 生产厂商应当根据稳定性研究结果以及自生产制造日期以来的测定结果, 确定保存期限。 生产制造日期是指用具鞘状套组件生产制造的日期。 声明的保存期限不得低于三年, 而且不得超过七年, 具体情况应当通过适当的稳定性数据予以确认。 应当根据自鞘状套生产制造以来直至包装仍然符合生产厂商标准操作实施规程要求之间时间最长的已经贮存避孕套, 确定保存期限。 应当采用摄氏 (30-2+5) 度条件下进行的实施稳定性研究对保存期限进行确认。如果避孕套或者固位部件等其它关键组件采用潮敏材料生产制造, 同时并未使用防潮包装, 那么应当在实时稳定性研究中将相对湿度控制在 (75±5) %。 生产厂商应当在提出资格预审申请之前进行实时研究。如果尚未获得实时研究结果, 那么生产厂商可以采用加速老化研究结果估算暂定保存期限, 比如, 可以采用 <i>ISO 11346 硫化橡胶或者热塑橡胶 - 使用寿命以及最高使用温度的估算</i> 中介绍的实施规程。使用的实施规程应当适用于避孕套所用的原材料。 如果在实时研究过程中, 生产厂商发现采用加速老化研究得出的保存期限估算值不正确, 那么生产厂商必须立即通知 UNFPA 以及采购方。 |
| 单个包装 | 单个包装不得对女用避孕套属性产生不良影响。应当对包装进行密封, 而且包装应当可以提供与用于生产制造避孕套的材料一致的防护措施。包装不得出现润滑剂泄漏的情况。 可生物降解包装似乎无法为采用天然乳胶生产制造的女用避孕套提供足够的产品防护。 包装应当具有足够的机械强度, 以便在运输以及贮存期间为避孕套提供相应的保护。 采购方可以在采购订单阶段选择规定特殊的包装要求, 这种情况下, 必须将要求包括在采购规范中。 |

² 这一数值处于摄氏 28 度至摄氏 35 度温度范围之内。

2.2 性能要求

本文规定的性能要求主要是依据最新版的 *ISO 25481* 的相关要求。不可更改此类要求。应当作为资格预审流程以及逐批次装运前产品符合性检测的一个组成部分,对符合此类要求的情况进行验证。

为了进行资格预审,即,在检测数量少于五个批次的情况下,应当采用第三章表 6 中规定的采样计划。对于逐批次符合性检测而言,即,检测连续批次,则应当采用第三章表 7 中规定的采样计划。

| 表 3 性能要求 | |
|-------------------------------|---|
| 爆破体积以及压力 | |
| 采样 | 依照 <i>ISO 2589-1</i> 通用检验水平 I 的相关要求。 |
| 检测 | 依照本文档第七章介绍的方法。避孕套应当符合生产厂商依照第 1.4 节确定的最小爆破体积以及压力要求。 |
| 要求 | 不符合性避孕套的限值为 AQL 等于 1.5。 |
| 针孔以及可见缺陷（包括包装中的严重可见缺陷） | |
| 采样 | 应当采用 <i>ISO 2859-1</i> 通用检验水平 I, 但是至少应当采用代码字母 M 的相关要求。对于资格预审检测而言, 至少应当采用代码字母 N。 |
| 检测 | 应当依照本文档第七章介绍的方法对避孕套进行评估。同时还应当对同一样本的单独包装的严重可见缺陷进行评估。单独包装的严重可见缺陷清单, 详情参见第 7.2 节。 |
| 要求 | 不符合性避孕套的限值如下所示: 针孔: AQL 0.25 严重可见缺陷: AQL 0.4 非严重可见缺陷: AQL 2.5 单独包装不符合性限值为 AQL 等于 0.4。 避孕套加水之前检验并未发现而通过水检测发现的针孔(非可见针孔), 如果位于开口一端 25 毫米位置, 则不计为不符合项。 关于严重可见缺陷以及非严重可见缺陷, 详情参见第 4 节。 在订约期间, 应当对重大以及非重大缺陷的定义进行评审与协商。 |
| 包装完整性（封口完整性） | |
| 采样 | <i>ISO 2859-1</i> 检验水平 5-3。 |
| 检测 | 依照本文档第 7.3 节介绍的方法。 |
| 要求 | 单个包装不符合性限值为 AQL 等于 2.5。 |

2.3 设计要求

鉴于女用避孕套的审批主要是依据临床调研中获得的令人满意的结果，因此避孕套设计或者采用材料方面的任何变更均需要进行详细评估，以便确保不会对安全性以及功效造成不利影响。比如，应当在设计、配方、生产工艺、使用设备以及包装出现任何重大变更之后，采用 *ISO 14971* 介绍的实施规程进行全面的风险评估。根据风险评估的结果，可能要求实施进一步的产品临床调研及/或重新检测。未经 UNFPA 协商以及批准，避孕套的设计不得与用于临床调研的设计方案存在任何变更之处。

对于下表列出的设计要求而言，正常规定的要求应当与提交用于临床调研的避孕套样本相关要求保持一致。样本中检测的所有避孕套均应当处于规定平均标称数值的规定公差范围之内。在资格预审阶段，如果对变更进行了全面的合理性证明，并且与 UNFPA 进行协商，可以对规定的公差进行变更。

| 表 4 设计要求 | |
|----------------------|---|
| 关键特性 | |
| 通过可见检验进行验证 | 女用避孕套一般来说应当具备以下关键特性： 1、放入阴道的鞘状套组件应当可以延伸覆盖或者局部覆盖外部生殖器。 2、外部固位部件可以防止避孕套被推入阴道。通常为环或者框架。 3、内部固位部件将避孕套保留在阴道内，而且允许阴茎可以在性交之后安全拔出。示例包括，环、发泡海绵装置以及粘膜贴片。 4、产品插入部件便于将避孕套插入阴道中。内部固位部件也具有此类功能。 |
| 采样 | 应当从每个批次中选取 13 个女用避孕套样本。 |
| 要求 | 样本中的所有避孕套均应当具有生产厂商规定的关键特性以及组件。 |
| 颜色 | |
| 颜料 | 如果采用任何颜料对避孕套上色，则此类颜料应当适用于医疗器械。 应当随相关的材料安全数据表 (MSDS) 一并提供所采使用的所有颜料的详情。 |
| 采样 | 应当从每个批次中选取 13 个避孕套样本，并且对颜色进行可见检验（可以针对用于其它要求评估的避孕套样本进行颜色评估）。使用参照样本或者比色图来定义并评估颜色。可能无法做到颜色的完全匹配。 |
| 要求 | 所有样本均应当符合规范的相关要求。 |
| 气味与味道 | |
| 通过可见检验以及嗅觉来验证 | 在生产制造之后的任何时间内，以及在产品保存期限内，避孕套在打开包装后不得发出任何令人不悦的气味。（包括天然乳胶 (NR) 在内的很多材料均有特征性气味。一般来说，气味会在打开包装之后很快消散。快速消散的轻度轻微是可以接受的。） 我们建议，检测实验室应当保留适当的参照样本，以便解决关于气味方面的争议。我们还建议，应当针对避孕套的保存期限保留相关样本。 经过与生产制造协商，采购方可以规定添加适当的香味及/或味道。此类香味或者味道必须是无毒、无刺激并且不会对避孕套的性能以及可接受性造成任何不良影响。 如果包含了任何香味或者味道，则应当将 MSDS 中提供此类香味或者味道详细信息。 |

| 表 4 设计要求 (续) | |
|-----------------------|---|
| 检测 | 关于气味检测, 详情参见第八章。如果采用了掩蔽剂或者香料, 则应当将气味检测作为逐批次装运前符合性检测的一个组成部分。老化研究中应当包括气味检测。 |
| 采样 | 应当从每个批次中采集 13 个女用避孕套样本(可以按照第八章的相关内容评估气味以及味觉, 评估目标是其它设计要求评估所采用的同一个样本)。 |
| 要求 | 一个批次中的所有样本均应当符合规范的相关要求。气味评估本身就具有主观性, 因此在评估产品是否符合规范的相关要求的情况下, 应当设定公差等级。 |
| 宽度 | |
| 采样 | 应当对取自每个批次的 13 个女用避孕套样本进行检测。 |
| 检测 | 依照第 7.4 节介绍的方法进行检测。 女用避孕套的宽度取决于每种设计方案。 生产厂商应当针对第 7.4 节介绍的不同测定位置, 规定女用避孕套的标称宽度。宽度要求的最大容许值应当为标称规定宽度的±2 毫米。 |
| 要求 | 样本检测所涉及的所有女用避孕套均不得超出规定范围。 |
| 长度 | |
| 采样 | 应当对取自每个批次的 13 个女用避孕套样本进行检测。 |
| 检测 | 依照第 7.5 节介绍的方法进行检测。 |
| 要求 | 女用避孕套的长度取决于每种设计方案。生产厂商应当规定女用避孕套的标称长度, 此类长度应当与第 1.3 节中介绍的临床调研中采用的女用避孕套长度保持一致。如果标称长度小于或者等于 150 毫米, 则最大公差应当为±5 毫米, 如果标称长度大于 150 毫米, 则最大公差应当为±10 毫米。 样本检测所涉及的所有女用避孕套均不得超出规定范围。 |
| 厚度 | |
| 采样 | 应当对取自每个批次的 13 个女用避孕套样本进行检测。 |
| 检测 | 依照第 7.6 节介绍的方法进行检测。 女用避孕套的厚度取决于每种设计方案。生产厂商应当针对上述规定的每个测定位置规定女用避孕套的标称厚度。厚度应当与第 1.3 节中介绍的临床调研中采用的女用避孕套厚度保持一致。公差应当为±0.01 毫米。 |
| 要求 | 样本检测所涉及的所有女用避孕套均不得超出规定范围。 |
| 润滑剂 (包含隔离剂) 含量 | |
| 采样 | 应当对取自每个批次的 13 个女用避孕套样本进行检测。 |
| 检测 | 依照第 7.7 节介绍的方法进行检测。 女用避孕套的设计方案可能包括以下任何一种润滑剂: 1、 包装过程中提前涂布在女用避孕套上的润滑剂; 2、 采用单独容器提供, 用户在使用女用避孕套的时候涂抹上去的润滑剂; 3、 既提前涂抹到女用避孕套上由提供单独容器的润滑剂; 润滑剂的类型以及含量取决于每种女用避孕套设计方案。生产厂商应当规定润滑剂的含量, 该含量应当与第 1.3 节介绍的临床调研中使用的数量相同。 |

| 表 4 设计要求 (续) | |
|---------------------|---|
| 要求 | <p>生产厂商应当规定润滑剂的含量，该含量应当与第 1.3 节介绍的临床调研中使用的数量相同。</p> <p>检测样本中采用的女用避孕套均应当在规定平均值的±150 毫克范围之内。</p> <p>生产厂商应当确定适用于验证设计的规范以及检测方法，并且确保润滑剂的质量与一致性。粘度相关资料中应当包括润滑剂的规范。</p> <p>如果与女用避孕套分开提供润滑剂，则生产厂商应当提供润滑剂使用的详细说明。此类说明应当与临床调研样本中列出的说明保持一致。采用容器提供的润滑剂的数量不得少于为临床调研样本提供的润滑剂数量。润滑剂专用容器不得存在泄漏的情况。对于润滑剂容器完整性评估，我们推荐采用 S-3 检验等级以及 AQL=1.5。请查阅采购订单以及相关规范，以便确定是否存在其它适用于润滑剂容器的包装要求，</p> |
| 固位部件以及其它组件 | |
| 采样 | 应当对取自每个批次的 13 个女用避孕套样本进行检测。 |
| 检测 | <p>应当采用生产厂商规定的方法测定所有固位部件以及其它辅助组件（比如，插入部件）的规格。</p> <p>为了确保正常发挥特性功能，生产厂商必须规定特性相关的固位部件机械属性。示例可以包括环的刚度以及弹性记忆参数，发泡海绵的弹力以及恢复时间，以及粘膜贴片的粘粘属性。规定要求应当依据临床调研中采用的相关批次。</p> <p>采购方以及其他关注方可以定期评估内部以及外部保留用具规定的物理属性。</p> |
| 要求 | 用于每次避孕套检测的固位部件以及其它辅助组件规格均应当符合生产厂商的相关规定。固位部件的规定规格应当与临床调研样本的规格保持一致，公差为±5%。固位部件的平均机械属性应当与临床调研样本的相关属性保持一致，公差为±10%。所有检测样本均应当符合此类要求。 |
| 单个包装标记 | |
| 采样 | 样本包括 13 个单个包装，适用的情况下，应当从每个批次中选取 13 个消费包装。 |
| 检测 | 对包装进行可见检测方式，验证是否符合包装标记的相关要求。 |
| 要求 | 色彩、印刷设计与鉴定标记（其中包括彩通参考色库以及字体大小）均应当符合买方以及产品规范附录的相关规定。所有检测样本均应当符合此类要求。 |
| 通过可见检验进行验证 | <p>包装不得对女性避孕套的性能产生不利影响，包装应当予以封口，而且应当提供与用于生产制造避孕套材料保持一致的防护水平。包装不得出现润滑剂泄漏的情况。</p> <p>推荐的包装应当具有足够的机械强度，可以在运输以及贮存期间为避孕套提供保护。</p> |

表 4 设计要求 (续)

| | |
|-------------------------------|--|
| <p>验证供应商数据或者独立检测要求</p> | <p>包装上的批次编号应当在包装的时候印刷。如果这种方案不可行，那么生产厂商应当确保采取充分的实施规程，确保在包装上放置正确的批次编号。</p> <p>单独包装应当采用以下标记，正常视力以及矫正视力人士均可清晰阅读此类标记：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 生产厂商的名称或者标识符（除非生产厂商另行规定）； ● （包装时印刷上的，而非提前印刷上的）批次编号或者批次标识编码； ● 到期日：应当采用采购方规定的语言印刷到期日的年份与月份（包装时印刷上的，而非提前印刷上的）； ● 采用形象的方式及/或采用采购方规定语言清晰显示使用说明（如果无法印刷在包装上，可以单独提供）； ● 在采购方要求的情况下，可以提供避孕套功效的相关声明（详情参见信息部分）； ● 如果采用天然乳胶生产制造避孕套，则应当提供避孕套过敏反应风险的相关警告信息。 <p>采购方可以规定采用盲文印刷包括到期日在内的特性信息。</p> <p>如果采用同一个包装提供单独的润滑剂以及避孕套，则到期日为二者中的最短的那个到期日。应当将到期日印刷到所有包装上（即，避孕套包装、润滑剂包装以及任何外部以及消费包装）。</p> <p>所有检验过的包装，以及（适用的情况下）消费包装均应当符合包装要求。</p> |
|-------------------------------|--|

2.4 装运的包装要求

本节中介绍的检验或者验证均在资格预审、逐批次装运前符合性检测以及定期检验期间实施。

所有包装中包含的信息均应当符合采购方关于语言的相关要求。

表 5 装运的包装要求

| | |
|--------------------------------|--|
| <p>消费包装³</p> | <p>WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范中并未包含消费包装的相关要求。</p> <p>必要的情况下，应当依照项目的相关要求规定消费包装的完整设计方案。</p> |
| <p>信息</p> | <p>依照当地法律法规、项目要求及/或采购方的相关规定，如果需要随避孕套一并提供信息，则应当在内部包装盒或者二级/消费纸板箱内包含下列说明：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 小心操作女用避孕套，其中包括从包装中取出，以避免指甲、珠宝等损坏避孕套； ● 插入女用避孕套的方式以及时机；应当介绍在阴道与性伴侣身体发生任何接触之前就将女用避孕套插入阴道，以便防止性传播感染以及受孕； ● 如果用户感觉女用避孕套滑入阴道或者从阴道中滑脱，则应当停止使用并检查女用避孕套是否正常； ● 如果采用单独小袋随避孕套一并提供润滑剂，则应当随润滑剂一并提供润滑剂使用说明、润滑剂相关说明以及到期日； ● 如果采用天然乳胶生产制造女用避孕套，则应当提供声明，指导用户避免使用油基润滑剂（比如，凡士林、婴儿润肤油、润肤露、按摩油、黄油、人造黄油等），因为此类润滑剂会破坏女用避孕套的完整性； |

³ 有时被称为钱包式包装

| 表 5 装运的包装要求 (续) | |
|-----------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ● 提供声明, 指导用户就可能与女用避孕套接触的局部药物以及其它局部产品的相容性问题咨询医生或者药剂师; ● 建议在使用过程中一旦发生女用避孕套失效的情况, 应当立即寻求医疗帮助; ● 建议, 如果单个包装明显受损, 则应当弃用其中的女用避孕套, 并且取用未受损包装中的新的女用避孕套; ● 建议, 在射精之后, 尽快将阴茎从位于阴道内的女用避孕套中抽出; ● 取出以及弃用女用避孕套的相关说明; ● 声明避孕套仅供一次性使用, 对其进行清洁以及重复使用可能对用具的完整性造成不利影响。 <p>我们建议, 应当包括涉及避孕套安全性以及功效的以下各项声明: “如果每次性交的时候均正确使用, 则女用避孕套可以降低意外怀孕、艾滋病毒以及其它性传播感染的风险。每次性交的时候均采用新的避孕套, 并且严格依照使用说明进行操作。”</p> |
| 内部包装盒 | <p>内箱应装在塑料或其他防水衬袋中, 然后放入由防水瓦楞纤维板制成的三层纸箱中, 其耐破试验强度不得小于 1900 kPa。。</p> <p>应当对内层包装盒进行清晰的标记, 以便后续查找时进行识别。</p> <p>内层包装盒标记中应当包括下列信息:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 内含物说明; ● 批次识别编号; ● 生产制造月份以及年份 (包括生产制造日期、月、年字样), 并且采用采购方规定的语言。年份格式为四位数字, 月份格式为两位数字; ● 到期年份以及月份发 (包括到期日期、月、年字样), 并且采用采购方规定的语言。年份格式为四位数字, 月份格式为两位数字; ● 生产厂商名称以及注册地址; ● 盒内避孕套数量; ● 贮存说明。 <p>注: 所有标记均应当清晰可读。</p> <p>内层包装盒标记应当符合项目要求的相关规定。</p> |
| 外层运输纸板箱 | <p>内箱应装在塑料或其他防水衬袋中, 然后放入由防水瓦楞纤维板制成的三层纸箱中, 其耐破试验强度不得小于 1900 kPa。</p> <p>纸板箱勒口应当采用防水粘接剂进行固定, 粘接剂涂布面积不得低于与勒口接触面积的 75%, 或者还可以采用 75 毫米宽的防水胶带, 粘贴在中缝的整个长度上, 并且伸出两端的长度不得少于 75 毫米。</p> <p>可以采用塑料捆扎带在 2 个以上位置固定纸板箱。</p> <p>或者, 如果内衬防水屏蔽材料, 还可以使用捆扎、板条加固胶合板或者木板箱。必须采用防水胶带或者粘接剂在屏蔽材料边缘对其进行密封, 不得存在任何尖锐突出物伸出箱子。</p> <p>某些情况下, 三层瓦楞纤维板的强度以及刚度无法满足堆叠要求, 或者在采用塑料绑扎带的情况下, 可能导致边角被切割。这种情况下, 应当在包装避孕套之前, 将两层瓦楞纤维柄内层纸板箱插入运输纸板箱中。</p> |

| | |
|----------------------------|---|
| <p>外部运输 纸板箱</p> | <p>与内部盒子相同，外部运输纸板箱应当采用清晰易读的方式标记内含物信息。应当在相邻两侧印刷此类信息。信息应当包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 内含物说明； ● 批次识别编号； ● 生产制造月份以及年份（包括生产制造日期、月、年字样），并且采用采购方规定的语言。年份格式为四位数字，月份格式为两位数字； ● 到期年份以及月份发（包括到期日期、月、年字样），并且采用采购方规定的语言。年份格式为四位数字，月份格式为两位数字； ● 生产厂商及/或供应商的名称、地址； ● 纸板箱内所含女用避孕套数量； ● 收件人详细信息； ● 贮存以及操作说明。 |
| <p>批次可追溯性</p> | <p>必须填写避孕套批次信息，以便进行检验以及验收，此类信息应当印刷到外部运输纸板箱上。应当在生产阶段针对每个批次足够数量的避孕套规定相关要求，以便替换用于验收检测而进行采样的避孕套。适用的情况下，必须整批次进行运输，而且应当在集装箱及装运期间保持批次的完整性。</p> <p>生产厂商应当采取一切合理措施，尽可能确保作为独立批次的运输产品，直至达到分销渠道。此类措施可以包括采用非常大的字母书写批次代码、颜色编码、以及同一批次编号产品的托盘分组等等。</p> |

第一篇女用避孕套：质量保证与 WHO/UNFPA 规范

第三章概要表：资格预审以及逐批次检测

第一篇

第三章概要表：资格预审以及逐批次检测

以下各表概要总结了包装缺陷的检测方法与要求、资格预审以及逐批次符合性检测的通用要求、性能要求以及设计要求。应当针对生产厂商的特定产品数据表的相关规定，对此类要求进行评估。

| 特性 | 采样 | 验证 | 要求 |
|------------|--|----------|-------------------------------|
| 爆破体积以及压力 | ISO 2859-1 G-I 级别 最小代码字母 L (200 个样本) | 实验室检测 | 符合生产厂商的规范 AQL 1.5 |
| 针孔 | ISO 2859-1 G-I 级别 最小代码字母 N (500 个样本) | 实验室检测 | AQL 2.5 |
| 可见缺陷 | ISO 2859-1 G-I 级别 最小代码字母 N | 可见检验 | 重大缺陷：AQL 0.4 非重大缺陷：AQL 2.5 |
| 单个包装的可见缺陷 | ISO 2859-1 G-I 级别 最小代码字母 N | 可见检验 | 重大缺陷：AQL 0.4 |
| 设计 | 每个批次 13 个避孕套 | 可见检验以及测定 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |
| 包装完整性 | ISO 2859-1 特殊检验级别 S-3 最小代码字母 H | 实验室检测 | 实验室检测 AQL 2.5 |
| 颜色 | 每个批次 13 个避孕套 | 可见检验 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |
| 气味以及味道 | 每个批次 13 个避孕套 | 感官检验 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |
| 宽度 | 每个批次 13 个避孕套 | 实验室检测 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |
| 长度 | 每个批次 13 个避孕套 | 实验室检测 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |
| 厚度 | 每个批次 13 个避孕套 | 实验室检测 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |
| 气味（必要的情况下） | 每个批次 13 个避孕套 | 感觉检验 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |
| 内部包装盒 | ISO 2859-1 S-3 级别 | 可见检验 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |
| 外部运输纸板箱 | ISO 2859-1 S-2 级别 | 可见检验 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |

表 7 逐批次装运前符合性检测的情况概要与要求（连续批次）

| 特性 | 采样 | 验证 | 要求 |
|--------------|----------------------------------|-------|-----------------------------|
| 爆破体积及压力 | ISO 2859-1 G-I 级别 | 实验室检测 | AQL 1.5 |
| 针孔 | ISO 2859-1 G-I 级别 最小代码字母 M | 实验室检测 | AQL 0.25 |
| 可见缺陷 | ISO 2859-1 G-I 级别 最小代码字母 M | 实验室检测 | 重大缺陷：AQL0.4 非重大缺陷：AQL2.5 |
| 单个包装的可见缺陷 | ISO 2859-1 G-I 级别 | 可见检验 | 重大缺陷：AQL0.4 |
| 包装完整性 | ISO 2859-1 特应检验级别 S-3 | 实验室检测 | AQL 2.5 |
| 设计 | 每个批次 13 个避孕套 | 可见检验 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |
| 颜色 | 每个批次 13 个避孕套 | 可见检验 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |
| 气味以及味道 | 每个批次 13 个避孕套 | 感官检验 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |
| 宽度 | 每个批次 13 个避孕套 | 实验室检测 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |
| 长度 | 每个批次 13 个避孕套 | 实验室检测 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |
| 厚度 | 每个批次 13 个避孕套 | 实验室检测 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |
| 润滑剂数量（包括隔离剂） | 每个批次 13 个避孕套 | 实验室检测 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |
| 气味（必要的情况下） | 每个批次 13 个避孕套 | 感官检验 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |
| 包装以及标签 | 13 个避孕套 | 可见检验 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |
| 内部包装盒 | ISO 2859-1 S-3 级别 | 可见检验 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |
| 外部运输纸板箱 | ISO 2859-1 S-2 级别 | 可见检验 | 符合生产厂商规范 所有样本均符合 |

第一篇女用避孕套：质量保证与 WHO/UNFPA 规范

第四章 工艺以及可见缺陷

第一篇

第四章 工艺以及可见缺陷

4.1 引言

在将样本安装到检测设备之前，作为针孔检测的一个组成部分，应当对样本中所有女用避孕套的工艺进行检验。应当记录存在可见缺陷的避孕套数量，并且依照下列缺陷种类或者根据合同的相关规定对缺陷进行归类。

可见缺陷分为(a)严重可见缺陷以及(b)非严重可见缺陷。

在从包装中取出样本进行检测之前，还应当对样本中单独避孕套包装进行严重可见缺陷检验。包装存在的严重可见缺陷可能对避孕套属性产生不利影响，详情参见第 7.2 节的相关内容。

4.2 避孕套可见缺陷的种类

尽管我们不可能给出所有重大以及非严重可见缺陷的相关定义，但是可以通过某些判断确定某种特定的可见缺陷是否属于重大缺陷。

如果可见缺陷可能影响女用避孕套的性能，那么我们就认为这种缺陷属于重大缺陷。如果以下并未列出的某种缺陷被任何一方视为重大缺陷，那么采购方、检测实验室以及生产厂商必须进行多方共同协商，就相关缺陷的分类达成一致。

4.2.1 严重可见缺陷

严重可见缺陷可能对避孕套的性能产生不利影响。存在严重可见缺陷的避孕套因此属于不合格产品。

ISO 25841 中规定了最常见的严重可见缺陷。其中最为常见的严重可见缺陷，详情参见表 8。

作为针孔检测的一个组成部分，采用可见检验方式对此类缺陷进行评估。此类缺陷采用的 AQL 数值为 0.4。

偶尔还会发现其它类型的重大可见缺陷，这种情况下应当针对此类缺陷对于避孕套性能以及可接受性的潜在影响进行评估。如果可以采用合理方式预测某种缺陷会影响

| 缺陷 | 说明 |
|--------------|---|
| 水泡/气泡 | 存在明显的圆形或者泪滴状厚度较薄区域，薄膜边界分明。（此类缺陷可能在受到压力的情况下破裂。） |
| 凝块（较大） | 对于采用天然乳胶或者合成乳胶生产制造的女用避孕套而言，可能存在规格超过 1 毫米的橡胶颗粒。此类缺陷可能导致避孕套无法使用。 |
| 嵌入式或者表面颗粒 | 规格大于或者等于 1 毫米的任何颗粒。可能是尘土、毛发、昆虫等。 |
| 固位部件 | 固位部件破裂、开裂、缺失、受损或者严重变形（详情参见 ISO25841: 2011）。鞘状套与外部固位部件粘接不完全。分解的海绵状内部固位部件。固位部件的尖锐边缘可能导致阴道或者阴茎产生不适感或者受到损伤。 |
| 裂痕 | 裂纹穿过薄膜表面，在干燥的条件下乳胶出现收缩的情况。其中并不包括模具产生的流线或者印记。 |
| 剥离 | 对于采用天然乳胶或者合成乳胶生产制造的女用避孕套而言，出现单层乳胶分离的情况（避孕套采用双层或者多层乳胶浸渍工艺生产制造的情况下）。 |
| 薄形 | 目测发现避孕套存在小块厚度较薄区域。在针孔检测中，此类区域会出现膨胀的现象，同时边界分明。注水后可见不对称的避孕套不必归入此类（详情参见表 10）。 |
| 接缝 | 对于采用熔接工艺生产制造的女用避孕套，熔接不良或者存在折痕的接缝可能无法使用，或者会产生不适感。接缝中大块材料可能会产生不适感或者对阴道粘膜造成损伤。 |
| 插入部件(适用的情况下) | 可能导致避孕套受损、导致用具无法使用，或者损伤阴道粘膜的任何尖锐边缘、开裂或者变形。其它严重可见缺陷可能需要根据插入部件的设计方案予以识别。 |
| 通用 | 可以合理预见可能对产品性能或者安全性造成不利影响的任何缺陷。 |

避孕套的性能、安全性或者可接受性，那么就应当将其归类为重大缺陷。

4.2.2 非严重可见缺陷

非严重可见缺陷被视为次要缺陷，此类缺陷不会导致女用避孕套无法符合规范的相关要求。不过，从用户的角度来看，此类缺陷依然是用户不愿意看到的。如果采购规范中规定了非严重可见缺陷，那么推荐采用的 AQL 数值为 2.5。应当针对用于针孔检测的样本进行非严重可见缺陷检验。

根据特定用户群体的要求，采购方可能希望在规范中包含特定的非严重可见缺陷，其中包括表 9 中所列的最常见缺陷。应当与生产厂商就非严重可见缺陷的说明进行讨论，并且应当将此类内容包括在合同中。

此外，还应当对其它非重大缺陷进行评估，以便确定其是否会影响产品的可接受性。

| 缺陷 | 说明 |
|---------------|--|
| 褶皱/粘折 | 薄膜自身粘粘在一起，无法通过对邻近薄膜区域进行常规拉伸的方式消除褶皱/粘折情况。 |
| 存在缺陷的固位部件(次要) | 内部以及外部固位部件存在不均匀、局部变形或者其它细微缺陷。 |

4.2.3 瑕疵

女用避孕套偶尔会存在一些不会影响避孕套性能或者可接受性的瑕疵。表 10 中列出了可以归入此类的一些比较常见的瑕疵。发现此类瑕疵无需采取任何相关措施。

| 现象 | 说明 |
|----------|---|
| 微小凝块 | 对于采用天然乳胶或者合成乳胶生产制造的女用避孕套而言，规格小于 1 毫米的橡胶颗粒。 |
| 流纹 | 薄膜中较厚的材料形成的纹。 |
| 避孕套末端的凹点 | 对于采用天然乳胶或者合成乳胶生产制造的女用避孕套而言，从乳胶中抽出前一个浸渍模具时候留下的明显的凹陷痕迹。 |
| 卷边造成的变形 | 卷边过程中由于拉伸造成避孕套出现明显的变化。 |
| 凸出部位 | 女用避孕套在针孔检测过程中，由于厚度或者产品设计的细微差异，导致女用避孕套出现较大凸出部位或者变形。(可能具有分明的边缘，也可能不具有此类边缘。) |
| 润滑剂不均匀 | 女用避孕套鞘状套部分可能较干。如果不会影响将避孕套插入阴道的动作，则可以视为瑕疵。 |
| 接缝瑕疵 | 靠近接缝部位的细小折痕，不会影响避孕套的爆破性能。 |
| 颜色不均匀 | 鞘状套或者固位部件存在细微条纹以及颜色不均匀或者变色。 |

注：女用避孕套上任何部位出现可见针孔（包外部固位部件部位）均是不可接受的。如果在向避孕套内注水之前即发现此类针孔，哪怕此类针孔位于开口一端 25 毫米范围内，也应当在计数中包括此类缺陷。

4.3 包装缺陷

表 11 中列出了重要包装缺陷。有时其它缺陷仅可在运输之后才能发现。

4.3.1 单独包装

关于单独包装的要求，详情参见第 2.3 节。

4.3.2 消费包装

*WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范*中并未包括消费包装的相关要求。采购方应当依照项目需要自行规定相关要求。应当通过可见检验的方式，采用符合 *ISO 2859-1* 检验等级 S-3 的采样计划，对符合性进行评估。我们建议，针对消费包装要求采用 AQL 的数值为 2.5。

4.3.3 纸板箱以及标记

采购方应当依照项目的需要自行规定相关要求。应当通过可见检验的方式，采用符合 *ISO 2859-1* 检验等级 S-3 的采样计划，对符合性进行评估。我们建议，针对纸板箱要求采用 AQL 的数值为 4.0。

| 表 11 包装缺陷 | |
|---|--|
| 消费包装 | |
| 空的或者局部为空的包装 变色 剥离 | 印刷错误 生产厂商名称遗漏 批次编号不正确/遗漏 生产制造日期不正确/遗漏 到期日不正确/遗漏 |
| 纸板箱以及标记 | |
| 非永久性标记 空的纸板箱或者纸板箱未按照顺序填充 受损的纸板箱可能影响内装避孕套的完整性或者质量 未标明避孕套的数量 | 印刷错误 生产厂商名称遗漏 批次编号不正确/遗漏 生产制造日期不正确/遗漏 到期日不正确/遗漏 装运的纸板箱未完全封闭以及固定 内部包装以及包装材料施用不良 中间包装变形 |

第一篇女用避孕套：质量保证与 WHO/UNFPA 规范

第五章 产品质量相关争议的解决

第一篇

第五章 产品质量相关争议的解决

5.1 引言

在女用避孕套供应合同制订期间，可能由于多种原因导致相关各方就质量问题产生争议。此类原因可能包括：

- 对于合同的解读；
- 付款时间安排；
- 交付时间的延迟；
- 完成时间安排；
- 独立实验室检测结果；
- 设计问题；
- 女用避孕套运抵国内或者交付后某段时间内的状况。

主要注意的是，采购合同中规定了由于合同或者产品质量问题导致争议的解决流程。本章仅涉及由于产品检测结果而产生的争议。

5.2 涉及实验室结果的争议

多数情况下，一旦独立检测结果确定产品不符合要求的规范或者标准，那么往往会就产品验收问题产生争议。此外，生产厂商还可能对采样机构针对产品包装或者可见作出的决定产生争议。

多数情况下，生产厂商会接受独立实验室的结果，并且更换被拒绝的批次产品。如果生产厂商对结果产生疑问，他们通常会出示自身的检测结果，或者其它证据，表示独立检测结果并不正确，而且无法正确地代表所检测的产品质量。

5.3 实验室检测产生争议的原因

人们总是针对来自产品批次的某件样本进行实验室检测。因此导致检测结果存在不确定性主要有两个原因：

- 由于采样错误导致的不确定性。在估算任何群体属性的情况下会产生一定的不确定性。这主要是由于样本无法完全代表某个群体，而且无法针对实验室人员在实际检测或者误差或者错误出现的不确定性采取任何措施。此类不确定性会随着样本规模的增加而减少。*ISO 25841*中规定的采样计划一般需要提供 95%至 99%的或然率，处于该规范内的批次才是可以接受的。（对于验收数值为零的采样计划，验收或然率可以降低至 90%。）因此，质量可接受的批次存在偶尔被拒绝的风险较小。
- 由于操作人员错误、设备故障、校准偏移、抄写错误以及其它原因造成的检测或者报告错误。此类错误基本上是可以预防的，而且应当通过采用 *ISO 17025*中规定的质量管理体系以及实施规程将此类错误的发生几率降至最低。此外，还有一些与测量工作有关单独常规不确定性。由于采样计划的固有限制，因此必须考虑各种重要后果。其中包括：
 - 在女用避孕套运输过程中，即使某些批次符合相关 AQL 的相关要求，仍然有可能被拒绝。生产厂商应当通过确保工艺平均值大大低于 AQL 的方式将此类风险降至最低。比如，通过控制过程平均值达到相关 AQL 数值的一半，生产厂商可以将实际上符合要求的批次产品被拒绝的风险几率降至 1%以下。
 - 生产厂商以及采购代理机构应当对某些假设情况进行规划，即，某些情况下，某些批次被拒绝的比率最高可达 5%。在考虑批次失效影响时，应当将体积要求的估算值以及定价纳入考虑范围之内。此外，生产厂商还应当通过保证工艺平均值远低于相关 AQL 的方式降低批次被拒绝的百分比。
 - 缺陷级别稍高与 AQL 的批次具有更高的接受几率。

作为一项通用规则，对于数量较大（即，50 个样本或者更多样本）的批次而言，如果批次失效等级超过 5%，那么对方可能会对生产厂商的生产质量产生疑问。类似地，如果短期内批次被拒绝的百分比超过 10%（比如，在 5 个批次至 50 个批次之间），那么对方会再次对产品质量产生疑问。

最后，如果连续五个批次中的任何两个批次被拒绝，那么过程平均值超过 AQL 的风险几率就会显著增加；这时就应当依照附录 IV 介绍的技术，开展进一步的质量调研。

由于存在此类问题，WHO/UNFPA 建议仅由一家经过认证的实验室负责装运前符合性检测。

5.4 关于重新检测的决策

仅当出现下列情况的时候方可实施重新检测：

- 1、相当明显的证据表明实验室存在错误。
- 2、相当明显的证据表明检测结果无法代表相关批次群体。

由于 *ISO 25841* 中规定采样计划的操作特性，此类计划主要适用于连续批次的常规检测，因此很可能出现以下情况，即，批次不符合相关 AQL 的情况下，重新检测之后被拒绝的批次仍然可能会被接受。这意味着，在很多情况下，重新检测会导致前后矛盾的结果。

因此，仅当存在明显证据表明出现错误的情况下，才可以进行重新检测。关于采样相关的统计问题，详情参见附录 IV。

在考虑重新检测之前，应当对所有可用数据进行评审，并且与独立实验室就此类数据开展讨论。如果生产厂商对检测结果产生异议，则应当在确定是否进行重新检测的过程中考虑下列问题：

- 产品未能符合的幅度是什么？
- 对于客户而言，生产厂商是否拥有良好的生产历史？
- 生产厂商以及实验室检测结果之间存在着何种性质的差异？

可供评审的信息数量主要取决于检测的类型。比如，对于充气检测而言，可以提供不符合项数量以及单独的体积与压力。这种情况下，可以针对生产厂商以及检测实验室的数据进行对比，并且可以进一步确定争议的原因所在。但是，如果争议主要涉及针孔问题，那么，生产厂商就必须提供详实的、可信的发布前流程内检测结果，以便支持关于重新检测的诉求。独立实验室应当可以提供检测期间存在孔洞的避孕套。

如果对某个批次或者某次装运的女用避孕套存在争议，那么实验室应当保留不合格避孕套，直至争议得到解决位置。

如果所涉及的批次属于正在实施的订单，而且保留了至少 10 个批次的历史以及同期数据，那么可以采用附录 IV 中规定的一种或者多种技术估算过程平均值。如果此类过程平均值处于 AQL 取值范围内，那么可以进行重新检测。

5.5 重新检测

在实施重新检测的时候，与第一次检测相比，第二次检测应当增加各方对于结果的信任度。可以采用 *ISO 2859* 中规定的，超过第一个样本所采用的更高的检验级别进行重新检测（比如，采用 G-II 替代 G-I）。

在可能的情况下，应当采用实验室保留的样本或者采样时采集的副本作为重新检测的样本。如果样本数量不足，或者如果样本存在问题，那么需要采集新的样本。

如果对结果存在争议，那么应当要求实验室以及生产厂商验证基本问题，其中包括：

5.5.1 独立检测实验室

- 验证是否按照适用于相关订单的检测方法进行的检测；
- 验证检测设备是否适用于工作订单，是否在检测的时候进行了校准；
- 通过观察同一时期相关检测人员对于其它产品的检测结果，检查相关人员的表现；
- 验证检测产品的识别情况，验证采取的正常预防措施不会在检测之前造成样本受损；
- 验证是否针对测定工作采用了不确定性估算值。

如果实验室对于上述任何问题存在疑问，则应当免费重新检测产品。

5.5.2 生产厂商

- 审核生产制造以及检测文档的完整的以及是否存在问题的异常情况；
- 审核要求独立检测实验室予以验证的上述各项内容。

第一篇女用避孕套：质量保证与 WHO/UNFPA 规范

第六章 生物负载与微生物控制

第一篇

第六章 生物负载与微生物控制⁴

6.1 引言

本节最初的编制目的是为国家监管机构、项目管理方、采购机构以及其他关注方提供男性乳胶避孕套生物负载以及微生物控制的准确释义。

本节所涉及的内容已经被采纳用于提供女用避孕套生产制造过程中生物负载控制的相关信息。我们针对包装产品的生物负载限值提出了相关建议，针对生产过程中生物负载的控制与监控提供了相关的指导方针。

6.2 生物负载，限值与基本原理

6.2.1 生物负载

医疗器械微生物污染控制对于确保产品的一致性与安全性而言是至关重要的。生物负载是指产品以及内层单独包装中好氧微生物群落总数。与生产制造中污染相关的微生物一般是指细菌、酵母菌以及真菌。尽管某些病毒可以在各种时间段内存活，但是无法离开人体，因此一般不将此类病毒包括在生物负载计数之中。

影响最终包装产品中生物负载总数的因素是多种多样的，其中包括原材料、工艺用水、生产制造设备、包装材料、人员以及环境等。为了控制并将生物负载降至最低，应当保持对此类因素的定期监控。

由于生物负载控制属于医疗器械良好生产制造管理要求（通常被称为GMP）（1-3），因此还可以将此类监控作为质量管理体系的一个组成部分，以便达到充分的环境控制、清洁实施规程功效，并且符合GMP的相关要求。

我们建议，定期（比如，按季度，或者以周为单位）确定生物负载水平，检测的频率主要取决于生产制造流程所涉及的范围大小、使用的材料以及工厂的过往记录。

⁴作者：Lorna M. Willcox, FIBMS (2009年1月)。

生物负载监控的标准作业规程（SOP）应当包括各阶段生产制造流程的限值，而且应当包括设备以及环境。

6.2.2 避孕套生物负载限值

通过检索科学文献无法查找到由于使用生产制造过程中受到污染的避孕套而导致泌尿生殖感染的任何报告。不过，我们针对最终包装产品的生物负载水平提出了相关限值，以便确保产品质量与用户安全。

最终包装产品的生物负载应当少于10个菌落总数（cfu）/件。允许偶尔偏离这一推荐限值，但是不得超过500cfu/件。如果超过上限，那么应当立即采取清洁以及消毒等相关措施降低生物负载。

产品中不应当包含任何致病菌，尤其是金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌以及肠杆菌（其中包括大肠杆菌）。此外还不得出现真菌以及酵母菌生长的迹象。

避孕套常规检测中可以采用总活菌数（TVC）方法（4-6）以及特定有机物检测（7、8）。

6.2.3 基本原理

金黄色葡萄球菌有机物（携带25%可见检验32%母体（9、10））可能具有致病性，并且可能导致皮肤、伤口、呼吸道、以及尿路严重感染，并且可能引发败血症（11-13）。某些特定的葡萄球菌可能产生肠毒素（14、15），一旦摄入此类毒素，则会导致嘈杂以及食物中毒。

葡萄球菌还可能产生毒素（TSST）（16），后者可能导致中毒性休克综合症（17）。但是，上述情况从未涉及避孕套的使用。一般认为此类症状与高吸收率卫生棉条的插入时间过长有关，但是目前业界认为此类症状与其它医疗条件有关（18）。

不良的 GMP 可能会导致生产制造操作人员与产品产生葡萄球菌交叉感染。

假单胞菌种属是一种机会致病菌，一般会对很多常用的抗生素产生耐药性。此类病菌会引起各种感染，对于免疫系统受损的人群而言，这种情况尤为严重。目前已知此类病毒会引起肺部、耳部、眼部以及尿路感染以及败血症（19-21）。此类有机物常见于供水系统。因此，应当对所需的工艺水进行严格的污染控制。

肠杆菌（包括大肠杆菌），可能引起包括生殖器以及尿路、大脑、血液以及胃肠道等多个部位的感染（22、23）。特殊的大肠杆菌菌株产生的肠毒素会引起食物中毒，并且可能导致肾脏以及肝脏衰竭（24）。不良的卫生习惯，尤其是便后未彻底洗手会导致接触表面、材料以及产品的人员之间发生大肠杆菌交叉感染。

目前已经证明某些真菌会导致乳胶产品发生缓慢退化，因而最终包装产品中不得含有此类菌种（25-27）。酵母菌则可能导致皮肤、口腔以及生殖器部位感染。因此，最终包装产品中不得包含此类菌种（28、29）。

6.3 检测方法

应当定期（比如，按季度，或者，最好以周为单位）进行生物负载检测。我们建议，对检测结果进行定期监控，进而分析生物负载趋势，以便对微生物控制措施进行验证，并且监控环境与产品的显著变化。通过对检测结果的定期监控还可以确保尽早采取任何必要的补救措施。

应当依照书面实施规程开展生物负载检测。采用的方法必须足以从检测样本中提取生物负载（其中包括表面），而且必须保持提取有机物的活性。所采用的培养基必须有利于提取的生物负载的生长。为了在一定时间内进行对比，应当保持采样系统的一致性。

检测的某些样本可能包含抑制微生物生长的材料。我们建议，采用的培养基中包含可能中和此类抑菌作用（30-32）。

在进行检测的过程中，务必多加小心，避免对样本、培养基以及检测设备造成污染。通过小心控制以及良好的无菌技术可以确保不会无意间造成外部污染。

必须对采用的所有方法进行验证，以确保符合各项检测要求。根据此类验证研究计算出稀释系数以及回收系数，而且必须在检测计算中采用此类系数（33）。

还可以在环境、设备及材料的常规监控以及避孕套检测过程中采用快速方法。不过，这种方法会受到生产制造流程中采用的化学品以及粉末（隔离剂）的干扰。因此，使用此类方法，尤其是将此类方法用于避孕套总活菌数的情况下，必须采取大范围的验证计划。

在对微生物进行隔离的情况下，必须另行完成一些检测，以确保隔离菌群中不含任何禁用的微生物。

6.3.1 常规监控

生产制造环境以及设备所需的常规监控实施规程主要包括以下几种方法：

6.3.1.1 表面检测

可以采用棉签、接触板、检测卡或者快速生物荧光进行表面检测。

接触板以及检测卡的设计方案旨在确保可以将固体培养基的表面直接涂布到检测表面上，然后进行培养。此类检测的优点是快速，使用简便，而且结果与接触区域存在直接的关联性。缺点是有的微生物可能无法粘到培养基上，而且接触板以及检测卡仅适用于平坦的表面（34、35）。

采用棉签确定生物负载法尤其适用于监控不规则形状的设备以及难以接近的表面。一般会用液体培养基沾湿棉签，然后用棉签擦拭预先确定的区域。可以在棉签上直接涂布琼脂培养基，或者将棉签浸入液体培养基中，通过搅动方式去除有机物并且针对液体检测完成 TVC。直接用棉签涂抹琼脂可能无法去除棉签上的所有有机物，而采用中间液体阶段则可以改进有机物的回收率（34）。

通过生物荧光检测（36、37）可以快速获取结果，因此这种方法非常有助于检验表面生物负载，而且还可以确认是否实施了正确的清洁规程。通过这种方式可以对发现的任何问题区域进行快速反应，进而可以防止产品受到污染。这种方法通过三磷酸腺苷菌（ATP）与萤火虫荧光素/荧光素酶之间发生的反应实现发光。

6.3.1.2 粉末以及液体

可以采用倾倒平板、螺旋涂板/涂布平板、膜过滤或者 Miles 与 Misra 稀释液滴技术对粉末以及液体进行微生物检测。如需进行水检测，那么还可以考虑使用最大或然数（MPN）方法（30、39-41）。

可以将测定数量的粉末溶解在适当的溶剂中，或者溶解在液体培养基中。然后即可采用液体样本的检测方法。但是，溶剂以及粉末样本可能具有抑制作用。因此，应当使用适当的稀释或者中和试剂。

如果采用倾倒平板法，则应当将液体样本添加至冷却的融化琼脂中，并且进行搅拌，然后倾倒在平板上。凝固之后，采用适当温度以及时间对平板进行培养，并且统计菌群数量。

或者，还可以将液体样本直接涂布在琼脂表面，将样本摊开，然后进行培养。这种情况下，为了确保对离散菌群进行培养，进而进行精确计数，可能需要较小的样本。可以采用螺旋涂板设备传送并摊开。菌群数量可能与传送的悬液以及计算的总数有关。

如果采用 Miles 与 Misra 方法，那么可以采用各种样本制备一系列的稀释物。然后将测定的滴剂置于琼脂表面。每种稀释物至少需要五滴分离滴剂。可以将平板晾干然后进行培养以及计数。

如果可用的样本体积较大，特别是在水检测的情况下，则可以使用 MPN 方法。可以在液体生长培养基中制备各种稀释物。为了确保浓度最低点稀释物不会表现出微生物生长的迹象，必须选定相关范围。DeMan 等人采用统计评估的方式编制了若干表格，用于确定最初样本中有机物的 MPN。

在进行加氯水的检测时，可以采用硫代硫酸钠对氯元素的任何残留抑菌效用进行中和。

膜过滤技术采用的是亚微米孔径薄膜，此类薄膜的孔径大小足以确保体积较大的样本在受压情况下通过薄膜，同时也可以保留细菌。检测是需要将薄膜置于琼脂板之上，然后进行培养，并且统计菌群数量。此项技术尤其适用于细菌数量较少的情况，或者检测所涉及液体样本中存在干扰物质的情况。

6.3.1.3 空气采样

在正常生产过程中，可以采用沉降平板或者主动空气采样（42-44）方式对空气样本进行微生物检测。在规定时间内，将琼脂板暴露在需要检测的区域中。然后对琼脂板进行培养，并且统计菌群数量。Whyte 已得出了相关结论，即，对于 100cfu/立方米的生物负载而言，如果将 90 毫米直径平板暴露一小时，则测定数值为 10 或者 11cfu（42）。

此外，还可以采用主动采样系统（45、46）。在测定时间内，将空气抽入某种装置中。令微生物沉积到琼脂上，然后对其进行培养。主动空气采样器包括裂隙采样器、离心式采样器以及撞击式采样器。此类设备以及耗材的成本可能较高。

此外，还可以膜过滤。在规定时间内，令空气样本通过亚微米孔径薄膜过滤垫。然后将薄膜置于琼脂表面，进行培养以便确定空气样本中的细菌数量。

采用任何空气采样技术过程中，均可能出现干燥导致有机物丧失活性的情况。因此，应当避免出现采样时间过长的情况。

6.3.1.4 微生物的鉴别

一旦完成主要检测，可能需要采用其它检测来鉴别隔离的有机物，以便确认不存在任何禁用的有机物。可以通过革兰氏染色、凝固酶检测以及氧化酶检测确定是否需要菌种鉴定。此外，还可以采用生化剖面图在菌种级别对有机物进行鉴别。

6.3.1.5 快速检测法

可以将一些快速检测方法用于材料、产品以及环境的检测。快速检测技术通过浊度、生物荧光、电导系数或者阻抗获取生物负载的测定结果（35、36、47、48）。

在常规监控中采用快速检测方法的优点是，可以提早检测到生物负载发生的任何增长态势，进而可以尽快采取相关措施防止产品继续受到污染。

采用快速检测方法的缺点在于，某些样本的干扰可能导致无法使用此类技术。这种情况下必须采取大范围的验证程序，因而初期设备投入成本会比较高。在采用某种特定快速方法的情况下，需要持续供应的耗材可能成本也比较高。

6.4 控制微生物污染指南

应当针对所有生产制造实施规程以及环境监控制订清洁与消毒规程以及生物负载限值。通过一段时间的初步检测，即可确定制订横着检测限值所需的基准数量。

确定推荐限值之后，此类限值必须达到一定水平以确保产品的安全性。制订生物负载限值之后，可以针对生产制造流程的各个阶段安装常规检测程序。

6.4.1 设备

应当依据书面计划安排，定期对所有生产制造设备（包括搬运箱）进行清洁与消毒。应当采用表面检测方法从微生物的角度对清洁效果进行检验，以确保清洁规程的功效，并且确保产品不存在交叉污染的情况。

6.4.2 环境

应当对生产制造环境进行控制，以便将微生物污染程度降至最低，并且防止啮齿类动物等有害生物、鸟类以及昆虫进入任何上述区域。这一点对于最终干燥之后的生产制造阶段尤为重要。我们建议，应当定期进行空气采样，尤其应当对避孕套最易受到微生物污染的区域进行空气采样，直至产品包装完毕为止。

6.4.3 人员

人员可能会造成微生物污染。在静止站立的情况下，人员通常每分钟会散发出100,000个颗粒物。人员一旦移动则可能导致这一数值增加超过每分钟一百万个颗粒物。这些颗粒物中包含皮肤上常见的微生物。咳嗽、打喷嚏以及触摸产品或者设备均会增加生物负载。为了防止产生此类污染，应当穿著适当的防护服并且佩戴防护手套。接受GMP培训有助于强化正确的操作规程，进而确保将人员与产品直接的接触以及交叉污染程度降至最低。

6.4.4 原材料

应当定期对包括水以及包装材料在内的所有原材料进行检测。某些材料可能本身就具备抑菌能力。如果确认材料具有此类能力，那么可以大幅降低对这些特殊材料的监控频率。

6.4.4.1 水

水是生产制造采用的主要材料，必须采用微生物以及化学方式对水进行控制。

某些供水的生物负载水平可能非常高，如果当地处于暴雨或者干旱等不利天气状况，那么这种情况可能会进一步加剧，因此类贮存之前必须对水进行处理。处理方法包括过滤、反渗透（RO）（49、50）、紫外线照射（UV）或者化学处理。需要注意的是，化学处理方法可能会干扰生产流程，而且根据采用的化学品的具体情况，还可能导致人员产生不良反应。

经过最初处理之后，应当对贮存的水进行持续控制，以便将污染程度或者微生物生长速度降至最低。

如需生产去离子水（DI）或者软化水，那么可能还需要采取其它处理方法。DI 树脂床以及 RO 薄膜适于多种微生物的生长。因此，必须严格遵循保养方案的相关规定，以防止设备中生长微生物。

如果采用紫外线照射法，那么为了确保紫外线灯不会发生局部变暗进而失效的情况，必须对系统进行监控，以便确认紫外线的照射强度是否正常。

6.4.5 浸渍、剥离以及干燥

对于某些种类的女用避孕套而言，鞘状套组件是采用类似男用避孕套的乳胶浸渍工艺生产制造的。浸渍生产线会消耗大量的工艺水，有时会在流程的某一点上对这些工艺水进行再循环利用。我们建议，不要进行再循环利用，如果必须进行再循环，那么应当将此类再循环控制在最低限度，而仅可在短时间内进行再循环，或者仅可进行一次性重复利用。应当采用微生物检测确认此类环境中生物负载是否处于正常受控状态。

应当采用表面检测方法对所有设备进行定期监控，以确保清洁的功效。

务必在佩戴手套的情况下处理避孕套。应当尽可能采用消毒抹布擦拭手套，或者更

换手套。用于消毒的所有抑菌材料均不得对工艺或者产品造成干扰，也不得对人员造成不利影响。

目前业界公认可以通过加热以及干燥对很多微生物进行灭活处理。不过，此类处理方式对有些菌种无效，因此，应当定期（其中包括监控程序阶段）对干燥器进行清洁与消毒。

6.4.6 悬液处理

如果采用浸渍工艺生产制造鞘状套组件，那么一般惯例是在含有粉末的悬液中清洗鞘状套，这样既可以去除鞘状套上的残留化学品，还可以为鞘状套涂上一层较薄的粉末涂层，以防鞘状套在干燥以及后续贮存期间彼此发生粘粘的情况。悬液通常是一种贮存在适于微生物生长温度条件下的丰富培养基。有鉴于此，在对混合容器、储液管以及处理机进行清洁与消毒的时候，以及在选择用于制备悬液的材料的时候，均应当多加小心。这一流程采用的水的质量尤为重要。理想状态下，不应当对悬液进行回收利用。应当采用液体专用的 TVC 检测方法对生物负载进行定期监控。

必要的情况下，可以考虑对悬液进行抑菌处理。选用的特定种类抗微生物剂可能会对处理过程造成干扰，导致操作人员以及用户发生皮肤不良反应，而且此类抗微生物剂可能在悬液的 pH 环境下失效。如果采用了抗微生物剂，那么应当进行全面的风险评估。

6.4.7 检测、润滑以及包装

干燥之后，应当对避孕套进行 100% 针孔检测。可以根据避孕套的具体设计方案而采用不同的检测方法。此类方法包括电子（干、湿）、真空以及气体泄漏检测方法。检测之后，即可对避孕套进行润滑以及包装。应当经常性地对液体的生物负载、检测槽中的水（采用湿法检测的情况下）、润滑剂以及润滑与包装设备进行监控。

应当保持对这些流程的控制状态。此类生产制造区域内的人员应当穿戴防护服, 佩戴防护手套, 并且采用较高级别的GMP。

所有批次的包装材料在发布使用之前, 必须接受微生物检测。

一旦将避孕套密封在单独容器中, 则此类容器即可防止避孕套受到污染, 应当在受控环境中从事任何必要的操作。但是, 如果需要未包装的避孕套进行任何操作, 则应当采取适当的控制措施。

参考文献

1. The Council of the European Communities. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices. (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31993L0042:EN:HTML>).
2. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Good manufacturing practice for medical devices. 21 CFR 820. 1 April 2009.
3. ISO 13485:2003, 6.4, 7.5.2.1 Medical devices—quality management systems.
4. See Appendix 1, following, Method 1.
5. See Appendix 1, following, Method 2.
6. German Pharmacopoeia (DAB), 1996: V2.1.8.1 and V2.1.8.2.
7. United States Pharmacopoeia, 31 (2008) Specified organisms test<62>.
8. British Pharmacopoeia, 2010 Volume IV, Appendix XVI, B1 and B2.
9. Arch G et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and MRSA in the USA 2001–2002. *Annals of Family Medicine*, 2006, 4(2):132–137.
10. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*. *CDC Emerging Infectious Diseases*, 2001, 7(2):178–182.
11. Matsukawa M. *Staphylococcus aureus* bacteriuria and surgical site infection by MRSA. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2001, 17(4):327–330.
12. Muder RR et al. Isolation of *Staphylococcus* from the urinary tract. *Clinical Investigation of Disease*, 2006, 42(1):46–50.
13. Plourd D, McGregor J. Practical guide to diagnosing and treating vaginitis. *Medscape General Medicine*, 1999, 1(2). (<http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/medicina/2005100/archivos/Diagnosing%20and%20Treating%20Vaginitis.htm>).
14. Genigeorgis CA. Present state of knowledge on staphylococcal intoxication. *International Journal of Food Microbiology*, 1989, 9(4):327–360.
15. Bennett RW. Staphylococcal enterotoxin and its rapid identification. *Journal of Food*
16. *Epidemiologic notes and reports: toxic-shock syndrome. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1997 (June 6), 46(22):492–495.
17. Garbe PL et al. *Staphylococcus aureus* isolates from patients with non-menstrual toxic shock syndrome. *Journal of the American Medical Association*, 1985, 253(17):2538–2542.
18. Herzer CM. Toxic shock classically associated with prolonged tampon use; now other conditions have been related to this syndrome. *Journal of the American Board of Family Practitioners*, 2001, 14(2):131–136.
19. Bowler P. The anaerobic and aerobic microbiology of wounds. *Wounds*, 1998, 10(6):170–178.
20. Chen S et al. *Pseudomonas* infection. *eMedicine* (updated October 2009). (<http://emedicine.medscape.com/article/970904-overview>).
21. Blair KA. Evidence based management of UTI across the lifespan: current update. *Journal of Nurse Practitioners*, 2007, 3(9):629–632.
22. Urinary tract infections: contemporary management. *Urology Nurse*, 2008, 28(5):333–341.
23. Baerheim A. Generalised symptoms in adult women with acute uncomplicated lower urinary tract infection: an observational study. *Medscape General Medicine*, 2003, 5(3).
24. Centers for Disease Control and Prevention. *Escherichia coli* O157:H7 infections in children. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008 (Jun 13), 57(23):625–628.
25. Rook J. Microbiological deterioration of vulcanised rubber. *Applied Environmental Microbiology*, 1955, 3(5):302–309.
26. Borel M et al. Degradation of natural rubber by *Fungi imperfecti*. *Agricultural Biology and Chemistry*, 1982; 46(4):877–881.
27. Lugauskas A et al. Physical and chemical aspects of long-term biodeterioration of some polymers. *Environmental Toxicology*, 2004, 19(4):318–28.
28. Fan SR et al. Clinical characteristics of vulvovaginal Candidiasis. *Journal of Obstetric and Gynaecological Research*, 2008, 3(4):561–566.
29. Reid G, Bruce A. Treating and preventing urogenital infections: yeast vaginitis. *Medscape General Medicine*, 2001, 3(4).
30. United States Pharmacopoeia, 31 Microbiological tests <61>. May 2009
31. Tests for Microbial Enumeration, British Pharmacopoeia, 2010, Appendix XVI B2, Common neutralising agents for interfering substances, Table 2.6.12.3.
32. ISO 14698-1 Cleanrooms and associated controlled environments—Biocontamination control—Part 1: General principles and methods.
33. Bioburden recovery validation. *Journal of*

Protection, 2005, 68(6):1264 - 1270.

Parenteral Science & Technology, 1990, 44:324 - 331.

34. Favero MS. Microbiological sampling of surfaces. Journal of Applied Bacteriology, 1968, 31:336 - 343.

35. Whyte W. Methods for the efficiency of bacterial

- surface sampling. *Journal of Hospital Infection*, 1989, 13:33 - 41.
36. Venkateswaren K et al. ATP as a marker of viable microorganisms in clean-room facilities. *Journal of Microbial Methods*, 2003, 52(3):367 - 377.
37. Hawronsky JH. Review: ATP—a universal hygiene monitor. *Trends in Food Science and Technology*, 1997, 6(3):79 - 84.
38. ISO 11737-1 Sterilization of medical devices - Microbiological Methods. Determination of a population of micro-organisms on products. Annex B. Guidance on methods of determining bioburden.
39. Tests for Microbial Enumeration, British Pharmacopoeia, 2010, Appedix XVI B2, Most probable number method, Table 2.6.12-2.
40. Tests for Microbial Enumeration, European Pharmacopoeia, 2002, Suppl. 4.2: 133-612.
41. DeMan JC. Most Probable Number (MPN) tables. *European Journal for Applied Microbiology*, 1983, 17:301 - 305. (See also British Pharmacopoeia 2010, IV (Appendix XVIB):418.)
42. Whyte W et al. Airborne bacteria sampling. *Journal of Parenteral Science & Technology*, 1986, 40(5):182 - 187.
43. Andon BM. Active air versus passive air (settle plate) monitoring in routine environment monitoring programmes. *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 2006, 60(6):350 - 355.
44. Whyte W. In support of settle plates. *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 1996, 50(4):201 - 204.
45. Temprano G et al. Comparative study of airborne particles: assessment methods in microbiological environmental monitoring. *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 2004, 58(4):215 - 221.
46. BS EN 13098:2001, Workplace atmosphere—guidelines for measurement of airborne micro-organisms and endotoxin.
47. Waweria M et al. Impedance microbiology: applications in food hygiene. *Journal of Food Protection*, 1999, 62(2):1488 - 1469.
48. Edmondson AS. New approaches to bioburden estimation. Conference Proceedings. *Bioburden in Medical Device and Surgical Dressing Manufacture*, March 1992:127 - 139.
49. Treating the water we drink. *Water Review Technical Brief*, 1994, 9(4) (<http://www.wqa.org/sitelogic.cfm?ID=475>).
50. Wright S et al. Microbial fouling of a reverse osmosis membrane municipal water treatment system. *Water Environment Research*, 2008, 80(8):703 - 707.

第一篇女用避孕套：质量保证与 WHO/UNFPA 规范

第七章检测方法

第一篇

第七章检测方法

本文规定的检测方法主要是依据 ISO 25841: 2011 中公布的相关内容,但是进行了相应的更新,其中包含了该标准今后版本预计可能发生的变更。由于各种新产品的问世,因此需要修订检测方法。

7.1 爆破体积以及压力的检测

在检测之前,应当在温度为摄氏(25±5)度,相对湿度为(55±15)%的受控环境下对避孕套进行预调节,时间为(24±2)小时。鞘状套采用天然乳胶生产制造的避孕套无需接受湿度调节。

适当的情况下,应当将随时可拆卸的内部固位部件连同所有插入用具一并去除。除非检测有相关要求(这种情况下,应当小心地、尽可能靠近固位部件位置对鞘状套进行切割),否则不得去除或者调整外部固位部件。

检测设备应当具有直径 20 毫米的光滑球形或者半球形头部的棒状物或者芯棒,以确保可以将正确膨胀长度的避孕套正确地安装到此类设备上。生产厂商应当规定膨胀长度,而且应当尽可能确保在避孕套具备 90%标称长度的情况下可以采用合理方式切实可行地达到这一长度。检测设备还应当配备无任何尖锐边缘的夹紧装置以及凸出物,以便固定避孕套,此外还应当配有测量装置,该装置的气体体积测量精度的最大误差为±3%,压力测量精度的最大误差为±0.05 千帕。夹紧装置应当尽可能夹紧鞘状套使其靠近外部固位部件。或者,在避孕套设计方案允许的情况下,可以直接夹紧外部固位部件。夹紧装置的直径应当足够大,以防造成避孕套出现压痕以及变皱。建议夹紧装置的最小直径为 50 毫米。

采用空气流速为 24 至 30 升/分钟的气源为避孕套充气,记录爆破时的膨胀体积以及压力。应当在受控环境中【温度为摄氏(25±5)度】进行检测。如果生产厂商规定了不同的空气流速,那么应当提供该速率的全面的合理性证明。

如果在达到最低爆破体积及/或压力限制之前女用避孕套出现任何明显的泄漏迹象,则应当停止检测,记录将该避孕套记为存在泄漏情况,并且将其作为不合格产品予以处理。

测量并记录爆破体积,以升为单位,如果最小爆破体积限值小于 15 升,则应当精确到 0.1 升,如果最小爆破体积限值大于或者等于 15 升,则应当精确到 0.5 升。爆破压力的单位为千帕,应当精确到 0.05 千帕。如果避孕套低于最小爆破压力以及爆破体积,则应当将其记为不合格产品。如果在达到最低爆破压力及/或爆破体积之后观察发现避孕套存在泄漏的情况,则应当将其记为合格产品。

7.2 针孔以及可见缺陷检测

应当采用 ISO 25841: 2011 中介绍的检测仪器。检测设备应当包括合适的机架或者转盘传送带,并且配有避孕套专用的独立可拆卸固定装置以及固定装置的密封措施(防止从机架或者转盘传送带上拆卸固定装置的时候造成水损耗)。固定装置应当适当的直径,以防止避孕套出现压痕以及变皱。建议直径为 50 毫米。可能需要采用夹紧环将避孕套保留在固定装置上。

检验单独包装是否存在可见重大缺陷。规定的单独包装可见重大缺陷为:

- 不得出现空的包装。
- 没有出现润滑剂泄漏的迹象。
- 包装的外侧表面应当保持清洁状态。
- 如果采用层压包装材料,那么层压材料不得出现各层分离的情况。
- 包装上应有一个清晰可见的易撕口或者其它装置,以使其易于打开而不会损坏避孕套,从易撕口位置撕开包装不得造成包装上印刷的任何重要信息(其中包括批次编号、到期日或者使用说明)无法辨读。。

从单独包装中取出女用避孕套，并且检验避孕套是否存在任何可见缺陷。去除所有可拆卸内部固位部件，以及（适用的情况下）插入部件。禁止去除或者调整外部固位部件。检验整个避孕套是否存在可见缺陷以及可见针孔。如果发现任何可见针孔或者撕裂的情况，则应当将该避孕套视为不合格产品，并且应当停止对该避孕套进行进一步的检验。

采用下列公式计算避孕套的最大灌装容量：

$$MFV = 1.9lw^2/1000\pi$$

其中， l 是避孕套的标称长度，以毫米为单位， w 是避孕套的平均标称宽度， MFV 则是最大灌装容量，以立方厘米为单位。

平均标称宽度是指从封闭一端沿着避孕套的长度规定的 25%、50%以及 75%位置的宽度平均值。详情参见第 7.4 节“确定宽度”。

将避孕套固定到检测设备上。向女用避孕套内灌水（温度范围在摄氏 10 度至摄氏 40 度），直至达到最大灌装容量或者避孕套装满为止，以容量最少的为准。可以采用自动化设备确定灌装容量，并且通过试验用避孕套提前设定该数值。

将女用避孕套悬挂至少一分钟，检查是否存在泄漏的迹象。一旦发现泄漏，则将该避孕套视为不合格产品。

从机架或者转盘式传送带上取下避孕套以及夹具，密封固定装置以防出现水损耗的情况。如果悬挂过程中未检测到任何孔洞，就在彩色吸水纸上滚动避孕套。将固定装置悬挂在检测工作台边缘上方，以便避孕套与吸水纸的接触面积最大化。用手均匀、稳定地施加力量。每个方向至少转动一圈。检查纸张是否有沾湿（泄漏）的迹象。如果纸张上出现湿斑点，即可定位泄漏的位置。继续滚动避孕套，直至找到泄漏的位置，或者确定最初的湿斑点不是避孕套泄漏造成的。从中间靠下部位扭动女用避孕套，形成两个部分，将远端按在纸上，确保对整个表面进行检测。检查纸张是否存在泄漏的迹象。记录

所有结果，并且标记避孕套存在的任何泄漏位置。

7.3 测试包装封口完整性

由于可以用于女用避孕套的包装选项种类繁多，因此无法规定一种适用于各种类型包装的检验方法。下列检测方法主要是基于男用乳胶避孕套采用的方法，而且我们建议将此类方法作为默认的必用方法。可能必须调整压力以便适应某些类型的包装检测。如果变更某种方法，或者采用了另外一种方法，则生产厂商应当提供关于该检测方法的详细信息。检测方法应当确保包装封口足以保护避孕套，并且可以防止出现任何润滑剂泄漏的情况。

将单独包装浸入盛水的适当容器之中，以便在水面以上抽真空。包装的最上方表面距水面不得低于 25 毫米。可以向水中添加染料以便可以更容易检测到进入包装内部的水迹。可以同时检测两个包装，但前提是包装的放置方式确保可以在检测过程中观察到每个包装的所有部件是否存在泄漏的情况。对容器进行抽真空操作，直至绝对压强达到（ 20 ± 5 ）千帕为止。观察包装是否存在稳定连续气泡冒出的情况，进而判断是否存在泄漏情况。留截空气产生的单个气泡不属于泄漏情况。保持真空状态，时间为 1 分钟。释放真空，打开每个包装，检查包装内部是否进水。包装存在连续冒泡或者检验之后打开包装发现进水的，均属于不合格产品。

7.4 确定女用避孕套宽度

从避孕套上去除所有可拆卸内部固位部件，（适当的情况下）以及插入部件。必要的情况下，可以去除外部固位部件，以便进行测量，并且可以采用适当方法（比如，擦拭）去除润滑剂。将避孕套平铺在经过校准的钢尺（最小刻度为毫米）边缘。确保钢尺与避孕套轴垂直，以便避孕套可以自由悬挂于钢尺上方。

从封闭一端开始，分别沿着避孕套长度，在 25%、50%以及 75%位置测定避孕套长度，精确到 1.0 毫米。采用避孕套的标称长度来确定测定点。此类检测使用的女用避孕套还可以用来确定长度。

应当采用三个标称宽度要求的平均值计算针孔检测的最大灌装容量。

7.5 确定女用避孕套的长度

从避孕套上去除所有可拆卸内部固位部件，（适当的情况下）以及插入部件。不得去除或者调整外部固位部件。为了便于测量，可以采用适当的方法（比如，擦拭）去除润滑剂。

将避孕套放置在合适的芯棒（配有直径为 25 毫米的球形或者半球形头部）上方，令其自由悬垂，并且仅处于自身重量造成的拉伸状态。芯棒的最小刻度单位为毫米。女用避孕套的封闭一端应当处于芯棒的长度刻度的零点位置。在开放一端测定避孕套的长度，结果精确到 1 毫米。如果测定数值随着周长而发生变化，则应当选取最短的测定数值。此类检测采用的女用避孕套也可用于确定宽度。

7.6 确定女用避孕套的厚度

从避孕套上去除所有可拆卸内部固位部件，（适当的情况下）以及插入部件。采用剪刀或者适当的利刃工具沿着纵向切开避孕套，并且在必要的情况下去除外部固位部件。采用适当溶剂清洗（比如，异丙醇），或者采用擦拭的方法，清除润滑剂。由于粉末可能影响厚度测量结果，因此不得添加粉末。

采用平脚千分尺（表盘式或者数字式，刻度不超过 0.001 毫米，脚压力为 (22 ± 5) 千帕），从密闭一端开始，沿着避孕套长度方向，分别在 25%、50%以及 75%位置测定避孕套的厚度。采用避孕套的标称长度来确定测定位置。每个位置上，选取避孕套周长上等距的点，进行三次厚度测定。

7.7 确定润滑剂数量（包括粉末）

润滑剂的含量取决于女用避孕套（以及任何插入和固定部件）与单个包装在使用溶剂洗掉润滑剂之前和之后的重量之差。如果采用了海绵状内部固位部件，则可能会影响检测方法的精度以及可靠性。采用海绵状内部固位部件的生产厂商应当在规定润滑剂数量时了解这一潜在问题。应当采用精度为 1 毫克的天平。异丙醇（实验室试剂级别）是首选的溶剂，但是制造商可以指定替代溶剂（必要的情况下），但需要经过令人信服的验证研究。可以采用超声波水槽以便对避孕套进行清洗，这种情况下，避孕套浸入溶剂中的事件应当在 2 至 10 分钟之间。应当尽可能去除所有插入以及固位部件，并且单独进行清洗。避孕套清洗完毕之后，应当在温度不超过摄氏 50 度的条件下，将单独包装以及所有插入及固位部件烘干，直至达到恒定质量（ ± 10 毫克）。应当反复进行清洗与烘干，直至达到恒定质量（ ± 10 毫克）为止。

第一篇女用避孕套：质量保证与 WHO/UNFPA 规范

第八章 气味评估的指导方针

第一篇

第八章 气味评估的指导方针

可以采用专家组的方式对气味进行评估。某些指导方针适用于避孕套的气味评估。下列指导方针有助于提供水平更为一致的气味评估。相关建议包括：

- 专家组应当由 6-10 人组成。
- 专家组成员在评估期间禁止喷洒香水、吸烟或者暴露于强烈气味环境中。
- 专家组成员应当接受相关培训，并且应当定期采用适当的参照气味以及样本对其进行评估。
- 不得在可能存在强烈背景气味的工厂或者其他环境中进行气味评估。
- 应当采用盲测、随机方式，而且在专家组成员不知晓样本来源的情况下进行气味评估。
- 每个样本之间应当留有足够的时间，以确保专家组成员的嗅觉得以恢复。
- 为了避免出现疲劳的情况，应当限制一次性评估的样本数量。
- 应当制定适当的分级体系，以便对气味的强度、可接受性以及类型进行量化。比如，可以将气味强度分为从 0（无法觉察的气味）到 6（极其强烈的气味）比较平衡的几个刻度。
- 应当采用对照样本，以便在不同专家组以及不同批次的结果之间进行对比。
- 打开避孕套包装以及嗅闻避孕套之间的时间延迟是至关重要的。应当将这一时间标准化。

我们建议，生产厂商保留参照所需的样本，并且帮助解决相关争议。保留的样本应当保存至产品保存期限终止为止。

第二篇女用避孕套资格预审方案：女用避孕套资格预审、技术评审流程、产品档案（PD）
以及现场主文件概要（SMF）

第九章女用避孕套资格预审

第二篇

第九章：女用避孕套资格预审

9.1 引言

本节介绍了 UNFPA 以及 WHO 相关要求，主要涉及女用避孕套的资格预审、规范以及质量等问题。

UNFPA 致力于依照资格预审方案已获得资格预审的厂家采购女用避孕套。该方案适用于已经上市或者准备获得上市审批的各种产品。为了通过资格预审，生产厂商必须：

- 1、依据每年公布的邀请函，向 UNFPA 提出资格预审申请；
- 2、采用要求的格式，提供足够的信息，尤其是产品档案中的相关信息以及临床数据，以及现场主文件概要中提及的厂家信息；
- 3、通过技术评审流程，即，对产品以及生产工艺进行详实记载，证明产品的安全性与功效，进而达到 WHO 以及 UNFPA 的相关要求；
- 4、获得 UNFPA 指定检验员依据针对厂家实施检查的情况给予的审批。与此类检查相关的检测属于厂家产品的独立检测。
- 5、拥有符合 *WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范* 相关要求的产品；
- 6、拥有一家具备商业量产的产品生产制造能力的厂家，而且该厂家通过了 *ISO 13485* 认证。（可以选择正在进行认证的生产厂商，但是最终资格预审必须经过 *ISO 13485* 认证）

作为 WHO/UNFPA 资格预审方案的一个组成部分，通过资格预审的女用避孕套生产厂商名单中的生产厂商提供的是产品可以接受的，而且基本上是联合国机构的采购对象。

WHO/UNFPA 资格预防方案的目的在于确定，申请方/生产厂商在产品质量与安全性、生产与质量管理、监管审批以及产能方面是否符合相关的 ISO 标准以及 *WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范* 的相关规定。

鉴于每种女用避孕套均为具有一定独特性的产品，因此资格预审流程主要涉及产品设计、安全性以及功效的详细技术评审工作。

WHO/UNFPA 已经商定将女用避孕套资格预审以及技术评审的各种流程整合在一起。这意味着，对于每种产品而言，如果已经顺利通过了技术评审流程，而且相关方已经顺利完成了对生产厂家的检查工作，那么就表示女用避孕套生产厂家已经通过了资格预审。

除非生产工艺发生重大变更及/或产品质量保证出现问题，否则生产厂商在今后三年内无需再接受资格预审。

某个时期之后是否需要继续进行资格预防，这主要取决于是否再次提交了令人满意的文档以及是否对厂家进行了重新检查，但是除非设计发生变更，或者有全新的临床资料问世，否则无需再重复进行技术评审。

WHO/UNFPA 资格预审方案以及女用避孕套技术评审流程主要涉及以下若干项关键活动：

- 发布关于提交 EOI 的邀请函；
- 申请方提交 EOI；
- 根据 EOI，对提交的文档进行评估；
- 检查生产厂家；
- 产品检测；

- 产品安全性以及功效临床调研的评审；
- 评审测试和检验报告，来评估每个申请方的可接受性。
- 在 WHO 以及 UNFPA 网站上发布以及定期更新通过资格预审产品以及生产厂家的名单。

以下介绍资格预审流程的相关步骤。

9.2 资格预审流程的各要素

9.2.1 意向书专用邀请函

定期通过联合国全球采购网（UNGM）（<http://www.ungm.org>）、UNFPA（<http://www.unfpa.org/public/>）以及 WHO（<http://www.who.int/prequal/>）以及其它媒体（比如，国际出版社）等公布各关注方提交意向书（EOI）的邀请函。

如果涉及级别较高的公共健康问题，那么根据 WHO 的决定，UNFPA 还可以直接要求相关各方提交其产品以供 UNFPA 采用本实施规程进行评估，这种情况下，无需公布 EOI 邀请函。

生产厂商/申请方应当根据邀请函中提及的相关信息，针对 UNFPA 关注焦点提交各自的 EOI。UNFPA 将接收并记录各生产厂商提交的 EOI，并且发出接受凭条。

资格预审方案的官方语言为英语。作为资格预审申请的一个组成部分而提交的所有文档均应当采用英文编写。如果必须提交的任何文档的原文并非英文，那么生产厂商必须提交原文副本以及英译本副本。生产厂商/申请方还应当提供此类材料的电子版。电子版附属于文档硬拷贝，不可替代前者。

UNFPA 与申请方之间的所有往来信函均应当采用英文书写。检验员以及 UNFPA 发布的所有检验报告均应当采用英文书写。

资格预审方案不适用于仅从事检测，润滑和包装的代理商，分销商或供应商。

9.2.2 需要提交的数据以及资料

关注申请方必须采用硬拷贝方式，向 UNFPA 负责人提交下列文档：

- 附信，表示希望参与 UNFPA 资格预审规程，并且确认产品档案以及现场主文件概要中提交的资料是完整而且正确的；
- 产品档案，应当采用 WHO/UNFPA 指导文档中规定的，产品数据集资料提交所需格式；
- 临床信息，用于证明器械的安全性与功效，或者确定与现有器械的实质等同性。
- 产品样本作为所生产的产品具有代表性；
- 产品档案中列出的每个生产厂家的现场主文件概要，采用 WHO/UNFPA 指导文档中规定的提交现场主文件概要格式；
- 所有最新认证/鉴定、持有的所有生产制造许可证/登记证副本，以及公司注册信息副本；
- 工厂所在国家适用的证书以及相关文档副本，比如：说明企业所在地点的证书（适用于法人申请方）、所在国要求的关于生产制造或者出口的特殊证明/许可证，以及贸易证明等其它法律文档；

- 业务往来银行的联系信息，其中包括所有适用的银行账户参考资料以及代码。

9.2.3 文档提交流程

- 必须随申请书一并提交所有文档的硬拷贝以及电子版本；
- 必须通过快递或者挂号邮件方式提交英文版文档；
- 申请书必须明确注明：“女用避孕套资格预审申请书”；
- 必须以明确标记方式，采用封好的信封提交资格预审申请书以及证明文档，时间不得迟于邀请函中规定的日期。

“女用避孕套资格预审申请书”以及提交方式：

收件人：【填写 UNFPA 代表姓名】

联合国人口基金

Midtermolen 3, 邮政信箱 2530 号

DK 2100 Copenhagen 0, 丹麦

电话：+45 35 46 7162, 传真：+45 35 46 7108

- 信封背面填写的信息如下所示。

意向书邀请函

管理方：UNFPA 采购服务部

Copenhagen 丹麦

资格预审邀请函

UNFPA 采购服务部

Midtermolen 3, 邮政信箱 2530 号

DK 2100, Copenhagen 0

丹麦

UNFPA 将接收并且记录来自各申请方/生产厂商的 EOI，并且发布接收凭条。

UNFPA 保留接受或者拒绝迟到申请书的权利。

9.2.4 技术评审流程

技术评审流程应当遵循女用避孕套技术评审委员会规定的相关标准，并且考虑女用避孕套的相关国际标准，ISO 25841: 2011 以及 WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范中规定的各项要求。评审主要涉及以下问题：

- 设计 - 风险评估
- 产品规范
- 生产制造以及包装工艺验证
- 产品以及工艺验证
- 安全性与功效的临床调研。

我们认为，完成该过程可能需要一定的时间，具体主要取决于生产厂商是否正在开展临床调研性研究工作。研究的持续时间和预期时间范围以及报告的评审均应归入评审过程。

上述初级技术评审流程结束之后，应当向各生产厂商发布机密报告，其中应当概要说明专家的结论以及建议。如果生产厂商针对技术专家提出的问题需要采取补救措施，那么生产厂商应当在规定的时间框架内予以回复。如果未收到回复，则会中止评审流程。

生产制造工艺以及产品质量、安全性与功效的评审顺利结束之后，UNFPA 将安排时间进行厂家评估。

请注意，除非产品顺利通过以下各环节技术评审流程，否则无法通过资格预审：

- 产品档案以及现场主文件的评审结果令人满意
- 产品安全性与功效的临床调研评审结果令人满意

- 工厂的现场检验结果令人满意
- 产品样本独立检测结果令人满意。

因此，需要注意的是，生产制造应当回顾下列指导方针，以确保他们尽最大程度提供女用避孕套技术评审委员会所要求的各种信息。

女用避孕套技术评审委员会成员的选择依据是，生产制造、产品工艺验证以及质量保证、产品质量检测与检测规程，以及临床研究与分析等领域的技术专业水平以及相关经验。

该团队的每位成员均必须声明并且签署《利益冲突申告书》，并且应当接受本文附录 1 中介绍的保密协议的制约。

需要注意的事，WHO/UNFPA 资格预审方案的目的旨在确定申请方/生产厂商是否符合相关 ISO 标准⁵以及 WHO/UNFPA 女用避孕套评审流程中涉及产品质量与安全性、生产与质量管理、监管审批以及产能的最低要求。

应当每隔三年或者更短时间对生产以及制造厂家的资格预审状况进行定期评估。

9.2.5 技术资料的提交

本节旨在提供关于女用避孕套及其生产厂家资格预审申请书的格式以及内容的指导方针。

本文仅适用于解释以及图示。下列各节内容包括了现有 WHO 以及 ISO 指导方针中介绍的相关信息。

⁵可以采用以下方式获取 ISO 文档：国际标准化组织，ISO 秘书处，1, ch. de la Voie-Creuse, CP 56, 1211 日内瓦 20，瑞士；
<http://www.standardsinfo.net/>

应当在目录以及文档中明确引用每节（包括附录）相关内容。目录应当按照数字顺序列出节、小节以及标题，以及对应的页码。文档中所有页均应当连续编号。

评审期间，应当特别关注生产厂商的产品规范，以及生产厂商用于设置规范要求的合理性证明，尤其是爆破压力以及体积的最低限值。应当要求生产厂商提供证明规范合理性的全面证明数据，适用的情况下，其中应当包括原始检验结果的副本。

技术资料应当包括下列文档：

- 1、针对器械实施临床调研的完整的详细信息（应当包括在产品档案中）
- 2、产品档案
- 3、现场主文件概要

以下将分别介绍此类文档的具体情况。

9.3 临床调研（需要包括在产品档案中）

生产厂商必须通过开展适当的临床调研证明新型女用避孕套设计方案的可接受性、安全性以及功效。关于各项研究的完整报告应当包括，参与方的选择与特性、研究方案、滑脱率及原因、产品的可接受性、所有失效模式的比率以及申请方必须提交的结果的统计分析。根据产品与现有的、经过资格预审产品的相似程度，此类研究可能属于功能研究，或者属于避孕功效研究（详情参见下文）。作为避孕套研究中精子暴露程度的一个标志，应当对前列腺特异性抗原（PSA）进行调研，而且可将其用作避孕套功效的一种替代性评估方法。在避孕功效研究中，相关报告中必须包括每次怀孕诊断时间的详细信息。

所有临床研究均应当由具有医药以及生物统计学相关资质的人士负责设计，并且由此类人士负责监督。必须由 UNFPA/WHO 接受的道德委员会对研究方案进行评审以及审评。各项研究还必须符合当地法律法规的相关规定。必须随研究报告一并提交主要调查人员的简历 (CV)。

如果生产厂商可以证明新型女用避孕套的设计以及材料均与之前已经通过 WHO/UNFPA 资格预审的产品大体相同，那么可以免于实施功能研究。这种情况下，生产厂商必须提交声明具有等价性的新产品以及已上市产品的详尽的材料以及设计方案规范。

根据女用避孕套的设计方案，可以采用下列任何一种方式对可接受性、安全性以及功效进行临床证明：

9.3.1 避孕功效研究

如果新设计的女用避孕套与现有的已上市产品不具有等价性，而且后者的功效比值已经确定，那么就需要新设计的女用避孕套进行避孕功效研究。研究的设计应当足以允许采用至少 100 位妇女年数据（比如，200 位妇女完成 6 个月）的生命表方法计算为期 6 个月的受孕率。可以从 6 个月数据中推导出 12 个月受孕率，前提是要清楚地说明获取的数值是估算值，并且应当记录所采用的推导方法。此类研究还应当确定产品的可接受性以及所有失效模式比率，详情参见第 1.3.2 节。

9.3.2 针对已上市同等产品的功能研究

如果新型女用避孕套的设计以及规格与已上市用具非常相似，而且这种已上市用具的功效比值是通过临床功效研究确定的，那么生产厂商可以根据临床研究（对比本节（功能研究）所列的各种失效的发生几率）来确定新型女用避孕套的可接受性以及临床功效。通用规范中介绍了已知的女用避孕套失效模式。如果不存在具有已确定受孕率的已上市用具，那么生产厂商还可以采用针对具有已确定受损率直接进行过评估的用具并且结果证明前一种用具性能不低于后一种用

具（采用下列给出的非劣效性定义）。如需声明例外情况，则应当满足下列各项要求。

生产厂商应当采用（比如，）ISO 14971 中规定的各种实施规程开展风险分析，以便确定以下各事项：

- 1、新型女用避孕套设计以及规格与已经上市的女用避孕套非常类似，因此预计两种用具的临床功效也非常相似。在进行风险分析的情况下，应当在评估中包括下列问题：规格、材料、插入以及固位部件或者方法，以及提议标签存在差异；
- 2、新型女用避孕套的设计所招致的任何新的潜在失效模式不会达到或者超过已上市女用避孕套的已确定以及已量化的失效模式。

生产厂商应当实施随机对照临床调研，将新型女用避孕套与已上市女用避孕套进行对比。研究中采用的已上市女用避孕套应当表明符合通用规范第 2.2 节中介绍的各项性能要求：

- 1、新型女用避孕套的临床失效比率总数不得低于已上市女用避孕套的临床失效比率总数；
- 2、新型女用避孕套临床失效比率总数的单侧 95% 置信区间上限，减去已上市女用避孕套临床失效比率总数，结果应当小于或者等于 3%；
- 3、计算限值的时候，应当考虑数据的特性，比如（1）每位研究参与者可能提供一个以上女用避孕套的使用数据，而且（2）事件率可能较低；

为了确保研究方案以及研究群体的有效性，此类研究中采用的已上市用具的临床失效比率总数应当大于或者等于 1%。根据针对已上市女用避孕套开展的功能研究，临床失效比率总数预计至少会达到 1%。如果是针对女用避孕套适用范围的典型群体正确实施此类研究，那么我们预计相关数值不会低于这一数值。

9.4 编制产品档案

本档适用于针对特定生产厂家生产制造的特定女用避孕套设计方案，提供资格预审申请格式与内容方面的指导。

本节内容仅适用于解释以及图示。

应当在目录以及产品文件中明确引用每节（包括附录）相关内容。目录应当按照数字顺序列出节、小节以及标题，以及对应的页码。文档中所有页均应当连续编号。

9.4.1 产品特性

应当提供该生产厂家生产的每种女用避孕套设计方案的以下信息：

- 已装配产品的草图；
- 每种组件的规格、标签以及图纸，其中包括相关各点的长度、宽度；
- 表面纹理以及采用的所有颜色、香味、成品隔离剂以及润滑剂的说明。

9.4.2 当地、国家以及区域监管产品审批

提供包括当地产品/上市审批、CE 标志在内产品相关的证书副本。

列出以下各项所涉及的国家：

- 产品已经登记以及授予上市授权；
- 关于上市授权的申请书正处于待批状态；
- 最近五年内已经撤销的任何上市审批。

9.4.3 原材料

列出所有原材料，其中包括润滑剂。采用下表作为示范。

在要求的情况下，添加其它说明信息，并且在必要的情况下修改表。

9.4.4 供应商

声明获取用具鞘状套生产制造所涉及主要原材料的每个生产厂家的名称、街道地址以及所在国家。

声明其它主要组件供应商的名称以及地址。

| 表 12 结构组成及混合料的主要原材料（如果有） | | | |
|--------------------------|------|------|----|
| 其中包括用于插入以及固位部件的材料。 | | | |
| 化学品名称 | 品牌名称 | 生产厂商 | 功能 |
| | | | |
| | | | |
| 其它 | | | |
| 化学品名称 | 品牌名称 | 生产厂商 | 功能 |
| | | | |
| | | | |

9.4.5 生产厂家

声明生产制造任何方面（其中包括生产、包装与质量控制）涉及的每个生产厂家的名称以及街道地址。说明在每个生产厂家从事的活动。

包括从事女用避孕套关键部件（其中包括鞘状套、鞘状套的薄膜材料、外部与内部固位部件，以及（适用的情况下）插入用具）生产制造工作的任何场外承包方的名称以及地址。

提供避孕套生产相关的每个生产厂家的电话号码、传真号码以及电子邮箱地址。

9.4.6 产品的风险管理

依照 *ISO 14971* 以及 *ISO 13485* 的相关规定，提供产品的风险管理计划。

9.4.7 成品的相关规范

提供成品的全套规范。此类规范应当与 *WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范* 中规定的相关要求保持一致。其中包括 *WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范* 第 1.5 节中引用数据表的一份副本。

回答下列问题：

- 贵方生产制造的女用避孕套是否符合 *ISO 25841* 及/或 *WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范* 的相关要求？
- 如果不符合，请说明贵方当前生产制造的避孕套以及依照 *ISO 25841* 及/或 *WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范* 的相关要求生产制造的避孕套之间的差异

9.4.8 符合 WHO/UNFPA 通用要求的证据

提供下列信息：

- 验证已经依照 *ISO 25841* 及/或 *WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范* 的相关进行了临床评估（如果临床评估包括在产品档案中，那么评估会提供此类验证）；

- 验证已经完成了适当的病毒阻隔性研究；
- 符合 *ISO 10993* 第 1、5 以及 10 节的相关要求的生物相容性评估的概要报告，其中包括（适用的情况下）毒理学家的报告；
- 如果产品的原材料为天然乳胶，应当确认是否定期对成品的蛋白质水平进行监控；如果进行监控，那么应当提供适当的概要数据；
- 确认是否对成品的生物负载水平进行定期监控；如果进行监控，那么应当提供概要数据。如果并未监控生物负载水平，请说明贵方是否准备进行此类活动。

9.4.9 稳定性数据

应当出示支持声明的产品保存期限的相关数据。其中包括稳定性研究的实时数据，此类研究的工作条件为摄氏 30 度（范围为设施 28 度至摄氏 35 度）。

如果无法获取实时研究的结果，则生产厂商必须立即开展此类研究。

在获取实时研究结果的过程中，生产厂商可以提供更高温度条件下确认的加速老化稳定性研究的相关数据，以及详细的方法验证报告。但是，在向 UNFPA 提出资格预审申请书的时候，必须同时开展实时研究。

9.4.10 标签以及其它信息

提供适用于以下各项的标签示例：

- 单独包装；
- 内部包装盒；
- 外部运输纸板箱。

提供随避孕套一并供应的标签以及其它信息（其中包括使用说明）的示例。所有标签以及其它信息（其中包括使用说明）均应当符合 *ISO 25841* 及/或 *WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范* 的相关要求。资格预审阶段并未按照上述要求提供标签以及其它信息的生产厂商，可以提供草稿副本或者印刷证据，以便进行评审。应当提供印刷的单独包装的实际示例（必要的情况下，用于当前产品），以便对批次编号、生产制造日期以及到期日所用的印刷品的质量进行评估。

生产厂商应当注意，根据采购方的相关要求，标签以及其它信息的要求可能受到特定合约要求的制约。

9.5 样本

提供该生产厂家生产的避孕套样本（每种设计方案至少 10 个包装的避孕套）。

9.6 编制现场主文件概要

必须针对每个生产厂家编制单独的现场主文件（SMF）概要，并且随申请书一并发送。

SMF 概要应当简明扼要，尽可能不要超过 25 页 A4 纸。

SMF 概要属于生产厂家采用质量管理体系编制的文档。其中应当包括以下内容：

- 关于生产制造作业的特定真实信息；
- 指定厂家执行的质量保证规程；
- 建筑物相邻区域或者附近区域执行的密切相关的作业说明。

如果仅在厂家执行了部分生产制造作业，则 SMF 概要仅需说明在该厂家执行的作业。

如果生产制造鞘状套组件的厂家以及组装、检测最终产品的厂家在不同地点从事此类作业，则必须针对此类情况出示现场主文件。

SMF 概要中应当包括标题页以及目录。

以下第 5.1 至 5.13 款说明了 SMF 概要的必要内容。

9.6.1 通用信息

- 1、厂家的名称以及确切地址，其中包括传真号码、电子邮箱以及 24 小时电话号码；
- 2、企业结构的概要信息，其中包括控股公司与母公司、隶属机构、子公司以及伙伴；
- 3、厂家的总体产能，其中包括：
 - 主要产能
 - 电子（或者同等）检测能力
 - 包装能力；
- 4、该生产厂家生产制造女用以及（适当的情况下）男用避孕套的时间周期。其他厂家生产制造避孕套的时间周期；
- 5、该厂家的其它（存在的话）生产制造活动；
- 6、该厂家生产制造的避孕套类型的概要（其中包括生产制造的所有男用避孕套）。

9.6.2 生产制造证明

所有相关证明的清单与副本，其中包括 *ISO 13485* 以及（适用的情况下）*ISO 9000* 系列。

9.6.3 人员

- 1、女用避孕套生产制造所涉及的雇佣人员总数；

- 2、雇佣的人数主要分为以下几类：高级管理、生产管理、质量保证、质量控制、维护以及行政。
- 3、显示所有管理以及监督职位的组织结构图,其中包括质量保证以及质量控制的人事安排;
- 4、关键人员、高级经理以及主管、质量保证监理、生产经理/主管以及实验室经理/主管(适用的情况下)的相关资质、经验以及职责;
- 5、参与生产人员的健康要求的政策以及实施规程概要;
- 6、人员培训方案以及培训记录的结构及维护的简要说明;
- 7、人员卫生与安全要求的简要概要,其中包括防护服;
- 8、确认有书面的健康与安全政策以及该政策的关键内容概要;
- 9、生产制造以及分析相关的外部科学、分析或者其它技术辅助措施使用情况的相关信息。
- 5、贮存隔离材料、在制品以及成品的实施规程与安排布置的简要说明;
- 6、供水系统的说明,其中包括卫生设备以及污水处理;所需系统的示意图;
- 7、规划的生产制造以及检测设备预防性维护计划的概要;
- 8、生产以及控制实验室使用主要设备的简要说明,其中包括用于生产以及质量控制的主要计算机系统(无需设备的整套清单);
- 9、鉴定和校准安排,包括用于计算机系统验证的记录系统,以及那些提供可追溯校准的实验室的外部校准实验室认证;
- 10、清洁生产制造区域以及设备专用书面规范以及实施规程的可用性;
- 11、监控以及控制生产区域微生物污染的实施规程、控制空气以及水纯度的产品以及实施规程的简要概要。

9.6.4 场所及设备

- 1、生产制造区域的简要计划或者说明,以及适用范围(无需架构或者工程图纸);
- 2、建筑物以及地板、天花板以及墙壁表面材料的特性;
- 3、通风装置(其中包括预防产品污染以及人员过度暴露于氨气以及粉尘所采取的相关措施(适用的情况下))的简要说明;
- 4、处理混合成分所属区域的简要说明(适用的情况下);

9.6.5 文件

所有必要的管理系统文件的编制、修订以及分发的相关安排。

9.6.6 记录

记录安全贮存、取用以及查询的相关安排。

9.6.7 生产

- 1、尽可能采用流程表以及流程图并且规定重要参数的生产作业的简要说明;其中包括生产范围的简要情况;通过类型鉴别产品(比如,浸渍线、挤出机、熔接机、电子(或者同等)检测机械);声明相关的产能;

- 2、原材料、在制品、包装材料以及成品处理的实施规程概要,其中包括产品发布以及贮存;
- 3、简要说明工艺流程的验证通用要求以及验证计划的概要。

9.6.8 风险管理计划

提供依照 *ISO 14971* 生产制造流程的相关要求进行的风险评估的概要。

9.6.9 质量控制

- 1、质量控制体系以及质量控制部门活动的简要情况;
- 2、任何购进组件(适用的情况下,包括固位部件以及任何插入用具)的采样以及检测要求的简要情况;
- 3、简要说明在制品检测以及成品放行的取样以及检测规程,包括通过/失败的标准。

9.6.10 分销、投诉以及产品召回

- 1、简要说明批次可追溯性的规程或管理;
- 2、简要说明客户投诉以及产品召回的管理及处理流程。

9.6.11 自检(内部审计)

自检(内部审计)体系的简要说明。

9.6.12 纠正以及预防措施

确定纠正以及预防措施的需求以及实施所涉及的规程与安排的简要说明。

9.6.13 设计与开发

用于控制设计与开发的规程的简要说明。

9.7 生产制造现场检验的范围

生产制造现场检验的目的是:

- 确定女用避孕套是否依照要求的规范,采用适当而且一致的方式生产制造;
- 验证生产流程是否与产品档案以及现场主文件概要所述内容相同。

UNFPA 将规划以及协调生产制造现场检验活动(以便对生产制造流程进行评估)、符合 *WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范* 以及相关的最新版本国际标准各项要的产品与质量管理体系,此类国际标准包括:

- *ISO 25841. 女用避孕套 - 要求与检测方法。*
- *ISO 13485. 医疗器械 - 质量管理体系: 监管的相关要求要求。*
- *ISO 14971. 医疗器械 - 对医疗器械实施风险管理。*
- *ISO 10993-1. 医疗器械的生物学评估。第 1 篇。评估与检测。*
- *ISO 10993-5. 医疗器械的生物学评估。第 5 篇: 体外细胞毒性的检测。*
- *ISO 10993-10. 医疗器械的生物学评估。第 10 篇。刺激与致敏的检测。*
- *ISO/IEC 17025. 检测与校准实验室资质的通用要求。*

UNFPA 指定专家组成的检验员团队将进行相关检验。检验员必须具有规定的相关资质；避孕套生产制造、审计以及质量管理体系方面的专业只是；以及避孕套生产制造场所检验的特定经验。检验员必须符合 UNFPA 的机密性以及利益冲突规则。

以下检查清单是生产制造场所检验的指示性指南，其中详细说明了检验期间需要评审的关键事项。避孕套生产制造场所规模、范围、生产制造设备以及采用的工艺方面存在着很大的差异。

检验员应当利用避孕套生产制造方面的经验以及知识，针对每个检验场所出示的特定情况修订检验清单。

| 表 13 检验清单 | |
|------------------------------|----|
| 需要检验的事项 | 备注 |
| 1、公司一般情况 | |
| 地址与联系方式 | |
| 生产制造的避孕套的设计方案 | |
| 系统与产品的独立认证，其中包括监管审批 | |
| 服务的市场 | |
| 作业时间与倒班情况 | |
| 2、管理团队以及关键人员 | |
| 管理以及关键人员情况，其中包括权力与职责 | |
| 组织结构图 | |
| 休息小时数、职责以及权力 | |
| 3、人力资源 | |
| 人员数量以及开发事项 | |
| 人员的选择、就职以及培训体系 | |
| 记录 | |
| 4、作业期间的产能 | |
| 机器数量与类型 | |
| 引用的输出与产量 | |
| 过去三年的实际销售情况 | |
| 5、原材料 | |
| 原材料的选择、贮存以及质量 | |
| 供应商评估/确认 | |
| 材料供应的安全性 | |
| 质量保证以及贮存规程 | |
| 状态标识、标签以及记录 | |
| 环境 | |
| 6、分散体以及混合料的制备（适用的情况下） | |
| 工艺流程 | |
| 设备的充分性 | |
| 人员的充分性 | |
| 检测与控制 | |
| 记录与标识 | |
| 环境 | |

| 表 13 检验清单 (续) | |
|-----------------------------------|----|
| 需要检验的事项 | 备注 |
| 7、乳胶的预硫化以及熟化过程的控制 (适用的情况下) | |
| 工艺流程 | |
| 设备的充分性 | |
| 人员的充分性 | |
| 检测与控制 | |
| 设备与工艺验证 | |
| 记录与标识 | |
| 环境 | |
| 8、鞣状套的生产制造 (适用的情况下, 包括组装) | |
| 采用的材料 | |
| 工艺流程 | |
| 设备的充分性 | |
| 人员的充分性 | |
| 检测与控制 | |
| 设备与流程确认 | |
| 记录与标识 | |
| 环境 | |
| 9、检测 | |
| 工艺流程 | |
| 设备的充分性 | |
| 人员的充分性 | |
| 检测与控制 | |
| 记录与标识 | |
| 设备与工艺验证 | |
| 环境 | |
| 10、包装 (适用的情况下, 包括组装) | |
| 采用的材料 | |
| 工艺流程 | |
| 设备的充分性 | |
| 人员的充分性 | |
| 检测与控制 | |
| 记录与标识 | |
| 批次编码 | |
| 设备与工艺验证 | |
| 环境 | |
| 13、消费者/消费包装 | |
| 采用的材料 | |
| 工艺流程 | |
| 设备的充分性 | |
| 人员的充分性 | |
| 检测与控制 | |

| 表 13 检验清单 (续) | |
|-------------------------------|----|
| 需要检验的事项 | 备注 |
| 记录与标识 | |
| 批次编码的理解 | |
| 环境 | |
| 12、仓储 | |
| 充分性 | |
| 隔离 | |
| 标签 | |
| 库存控制/周转 | |
| 存在老化或者不合格商品 | |
| 13、分配规程 | |
| 协议 | |
| 记录 | |
| 14、质量控制计划 | |
| 在制造过程的每个阶段的产品测试详细信息 包括批量放行 | |
| 整个生产过程的每个阶段的制程良率 | |
| 15、在制品贮存以及控制的规定 | |
| 隔离 | |
| 标识 | |
| 状态的识别 | |
| 环境 | |
| 安全性 | |
| 16、出厂产品质量 | |
| 过程平均值的评审 | |
| 产品符合性和过程能力的验证 | |
| 17、质量体系与文档 | |
| 质量方针与目标 | |
| 质量手册 | |
| 文档与组织架构 | |
| SOP 以及作业指导书 | |
| 执行文件与实际运行是否背离 | |
| 文档控制 | |
| 过程方法 | |
| 记录 | |
| 合同评审 | |
| 风险评审评估与管理 | |
| 投诉、召回、警戒与忠告性通知 | |
| 上市后监督 | |
| 内部审计 | |
| 不合格产品的控制 (纠正以及预防措施) | |
| 批次可追踪性 | |

| 表 13 检验清单 (续) | |
|-------------------------|-----------|
| 需要检验的事项 | 备注 |
| 采集数据的统计分析 | |
| 产品档案 | |
| 现场主文件概要 | |
| 管理评审与改进 | |
| 18、维护 | |
| 形成文件的计划，包括时间计划安排 | |
| 关键项维护详情 | |
| 维护记录 | |
| 维护计划的充分性 | |
| 19、实验室设施、相关资质与校准 | |
| 每个实验室的日常工作 | |
| 设备与方法 | |
| 试验报告 | |
| 文档 | |
| 校准系统 | |
| 资质 | |
| 参与多个实验室比对试验 | |
| 研究与开发活动 | |
| 理解与能力 | |
| 20、储存期稳定性 | |
| 稳定性研究的实施详情 | |
| 留样计划 | |
| 建筑物、场地与服务 | |
| 总体装配与设施情况 | |
| 害虫以及啮齿类动物的控制 | |
| 压缩空气 | |
| 工艺用水质量 | |
| 污水处理 | |
| 电力 | |

9.8 产品检测

用于检测的样品可以在现场检查之前或之后进行，由与制造商无关联的独立第三方抽样员进行抽样，或者由检查员在现场检查过程中取样，样本量是依据当前的女用避孕套国际标准，ISO 25841 附件 B 执行。应当依照 *WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范* 的相关规定确定检测范围。所有产品检测均应当由独立检测实验室负责实施，UNFPA 负责选定此类实验室，此外，此类实验室还应当具有确定的、记载的资质以及经验，并且应当通过当前 *ISO 17025* 标准的认证予以证明。适当的情况下，样品应当由检查员或者指定独立的抽样员进行适当的包装以及密封。检查员可以自行携带样本，或者安排生产厂商将密封的包装盒通过快递（UNFPA 承担费用）

发往选定的实验室。生产厂商会收到检测报告的副本。

9.9 现场检验结果的报告与交流

在检查结束时，检查员将准备一份简短的书面总结报告，概述在现场检查过程中并与制造商沟通确认后的主要发现项和观察项。该报告将会提交给 UNFPA，并且将副本送交生产厂商。此外，检验团队还应当依照已确立的 UNFPA SOP 以及相关格式，完成主要报告，其中应当说明相关结果、证据与建议。应当将报告提交给 UNFPA。UNFPA 应当就检验报告的相关问题与申请方及/或生产厂商进行交流。如果需要任何其它资料，或者申请方及/或生产厂商需要采取纠正措施，则 UNFPA 会推迟针对现场可接受性给出结论，直至完成对此类资料的评估，或者纠正措施实施完毕并且完全符合 UNFPA 检验员提出的时间框架以及相关建议为止。

如果申请方/生产厂商未能在规定的时间内提供所需的资料，或者未能采取纠正措施，或者如果提供的资料不足以完成质量评估流程，则 UNFPA 保留终止特定生产制造场所/产品质量评估规程的权利。

如果申请方与 UNFPA 出现任何分歧，则应当依照 UNFPA 规定的适用于申诉与投诉的 SOP 讨论并解决相关问题。稳定评估、产品检测以及生产厂家检验过程中，或者由于上述行为而产生的任何报告的所有权均归 UNFPA 所有。因此，在保护申请方及/或生产厂商所有商业机密信息的情况下，UNFPA 有权使用并公布此类报告及/或报告的概要。机密信息可以包括以下各项：

- 机密性知识产权、专业技巧以及商业秘密（比如，配方、程序、工艺或者产品中包含或者嵌入的信息、商标中未公开的部分、专利等）；
- 商业机密（比如，公司的结构以及开发计划）。

信函往来过程中即包含了机密性内容，而且 UNFPA 以及各申请方/生产厂商应当在产品档案评估或者生产厂家检验之前对机密性内容进行总结。

尽管存在上述规定，但是 UNFPA 以及 WHO 保留与 UNFPA 及/或 WHO 对此类情况表示关注的成员国的相关主管机构分享评估及检验报告的概要及/或完整信息的权利。

9.10 资格预审的决策

UNFPA 负责汇编根据 EOI 邀请函提交的相关资料、评估报告、检验报告以及检测报告。具有相关经验并接受过相关培训的 UNFPA 成员会评估各申请方/生产厂商的信息，并且在与评估员以及检验员进行磋商之后，就资格预审流程的结果做出最终决策。

根据此类评估结果，UNFPA 会采取以下措施：

- 在不附加任何条件的情况下，对特定厂家生产制造的女用避孕套进行资格预审。仅当无任何证据证明在提交至 UNFPA 之前需要采取任何纠正措施的情况下，方可实施此类资格预审。

或者

- 要求生产厂商在必要的情况下，采取规定的纠正措施。检验员还可以在纠正措施实施完毕之后，建议进行进一步的检验及/或产品检测。生产厂商必须在商定的时间内采取纠正措施，并且在必要的情况下向 UNFPA 提供相关证据，证明已经采取了纠正措施。如果 UNFPA 对于此类附加信息表示满意，则会将生产厂家添加到通过资格预审的避孕套生产厂商名单中。

或者

- 确定生产厂商不符合资格预审的相关要求（无需再提供纠正措施）。但是这种情况下，申请方/生产厂商日后仍然可以根据 EOI 邀请函再次提交申请书。

如果检查员建议采取纠正措施，而且此后会对此类情况进行检查，那么生产厂商必须在商定的时间内告知 UNFPA 已经采取了纠正措施，并且在必要的情况下提供相关证据。关于纠正措施的建议可能包括进一步的独立产品检测。UNFPA 对证据进行评审之后，会决定是否安排进一步的检查。

如果需要进行进一步的检查，则应当依照本章第 9.7、9.8 条款中介绍的规程实施检验流程以及评估。生产厂商可以自行承担重新检验的费用。如果申请方/生产厂商出现以下问题，则 UNFPA 保留终止特定产品质量评估规程的权利：

- 无法提供必要的资料；及/或
- 无法在规定的时间内采取纠正措施；及/或如果提供的资料不足以完成质量评估流程。

检查发现可能包括非强制性的建议项，旨在强调提升生产制造及质量管理实践的潜力。

如果需要提供证明强制性改进措施或者附加信息的证据，或者生产厂商必须采取其它纠正措施，则 UNFPA 会推迟给出结论，直至完成对此类资料的评估，或者纠正措施实施完毕并且完全符合规定的内部标准为止，详情参见本章第 82 页的相关标准清单。

如果申请方/生产厂商并未在 UNFPA 提交报告的 12 个月内给出令人满意的答复，则终止申请，此后申请方需要根据今后的 EOI 邀请函重新提交申请。UNFPA 会以信函方式将质量评估流程结果通知每一位申请方。UNFPA 会争取在收到所有最终报告之后的 30 天内将流程结果正式通知生产厂商。

9.11 通过资格预审的女用避孕套生产厂家名单

如果 UNFPA 对已完成的质量评估流程感到满意，而且认为产品档案以及相关的生产厂家符合资格预审的相关要求，则会在 WHO 以及 UNFPA 网站上列出特定生产厂家生产制造的产品。

为此，UNFPA 会依照规定的 SOP 的相关要求，汇编及更新经过资格预审的女用避孕套以及相关生产厂家的名单。

9.12 资格预审状态的维护

一旦产品被列入通过资格预审的女用避孕套以及相关生产厂家名单，则申请方/生产厂商必须在四周内将可能影响审批依据资料的相关情况告知 UNFPA。其中包括但不限于：

- 场所的变更；
- 生产以及检测设备的变更；
- 高级管理层的变更；
- 产品召回；
- 生产厂商持有的认证或许可证的变更；
- 不良反应的报告；
- 避孕套设计方案的变更；
- 现场主文件概要之前并未列出的供应商的变更；

- 原材料规格的变更；
- 包装的变更；
- 保存期限的新资料。

申请方负责向UNFPA提供适当的文档(引用档案中的相关章节),证明任何预计会实施的变更不会对已经通过资格预审的产品质量造成任何不利影响。UNFPA将根据UNFPA指导方针标准操作程序对变更进行评估,并且将结果传达给申请方。UNFPA实施检验的过程中,会检查申请方是否按要求提交变更报告。

9.13 定期监控通过资格预审生产厂家生产制造产品的质量

UNFPA可以通过指定第三方抽样员定期随机抽样名单中所列生产厂商生产制造的女用避孕套样本。抽样人员从生产制造或者分销商仓库中贮存的未开封批次产品中抽取样本。样本的规模应当符合附录B女用避孕套最新国际标准ISO 25841的相关规定。

检测所涉及的范围应当符合《女用避孕套:通用规范、资格预审以及采购指导方针,2012年》中介绍的逐批次装运前符合性检测的相关要求。

应当由UNFPA选定的独立检测实验室进行所有产品检测,此类实验室应当依照最新版ISO 17025国际标准拥有规定的并且记录在案的认证资格。如果无法符合检测的规定要求,UNFPA会调查相关问题,并且就此类情况与生产厂商及/或申请方进行沟通,如果生产厂商对此存在不同意见,则UNFPA可以要求获取消费者或者监管机构,或者其它经过预审的女用避孕套质量与供应相关采购机构的各种报告。依照UNFPA就此目的规定的SOP的相关要求,对通过此类资格预审方案进行采购的女用避孕套相关的投诉(与UNFPA进行过沟通的)进行调查。UNFPA调查之后,会向申请方/生产厂商提供投诉调查的书面报告,其中包括采取相关措施的建议。UNFPA会要求获取所采取的有效措施的相关证据。

UNFPA会将报告提交给生产厂家所在国相关主管机构,同时应当考虑到商业机密资料所涉及的相关问题。如果UNFPA认为此类报告对于公共健康具有重要影响,则保留公开此类报告的权利。此外,UNFPA保留与WHO以及WHO对此类情况表示关注的成员国的相关主管机构分享完整报告及/或概要报告及/或采取措施相关建议的权利。

9.14 重新评估

UNFPA会以不超过三年的时间间隔,对特定厂家生产制造的女用避孕套进行重新评估。此类重新评估包括文档、现场检验以及产品检测(类似于最初资格预审评估)的综合评估。此外,一旦出现以下情况,也需要进行重新评估:

- 如果UNFPA或者一家或者多家联合国机构认为,生产厂商提供的女用避孕套不符合商定的WHO/UNFPA规范以及装运前符合性检测要求,详情参见《女用避孕套:通用规范、资格预审以及采购指导方针,2012年》;
- 如果UNFPA或者一家或者多家联合国机构或者组织认为收到的投诉的性质比较严重;
- 如果生产工艺与上述第9.2款中列出的一项或者多项内容相比,存在显著变化。

指定的UNFPA官员在考虑到包括针对提交的文档现场检验报告重新评估的所有相关资料,以及监控信息之后,可能会给出以下任何一种结论:

- 无需采取纠正措施，仍然在通过资格预审产品清单中保留女用避孕套及其生产厂家；

或者

- 保持女用避孕套及其生产厂家目前的资格预审状态，但是需要采取纠正措施，并且在与 UNFPA 协商之后，还需要进一步进行产品检测及/或现场检验；

或者

- 暂停通过的资格预审状态。

UNFPA 旨在将重新评估结果告知申请方及生产厂商，并且在收到结论相关数据的 30 天内，对经过资格预审生产厂家及产品清单进行一切必要的修订。

更新后的清单将在 WHO 以及 UNFPA 资格预审网站上予以公布。

UNFPA 一旦发现提交的信息不正确或者存在欺骗的情况，则会从清单中删除涉及此类问题的所有经过资格预审的产品及生产厂家。

第三篇采购的指导方针以及采购检查清单

第十章规范以及采购检查清单

10.1 引言

高效的供应链应当确保在正确的条件下，以合理的费用，将正确数量的优质产品，在正确的时间内交付至正确的场所。为达成此目的，常见的供应周期包括四大部分：产品选择、产品采购、产品分配以及产品使用。本手册第三篇介绍了供应链周期的采购部分，确定了确保生殖健康护理计划接收以及贮存优质女用避孕套（符合相关客户需求）的关键采购步骤。

但是，在说明采购流程详情之前，必须理解有效地采购女用避孕套的大环境以及终极目标，而这正是国家通过努力达成综合避孕套项目的基础所在。

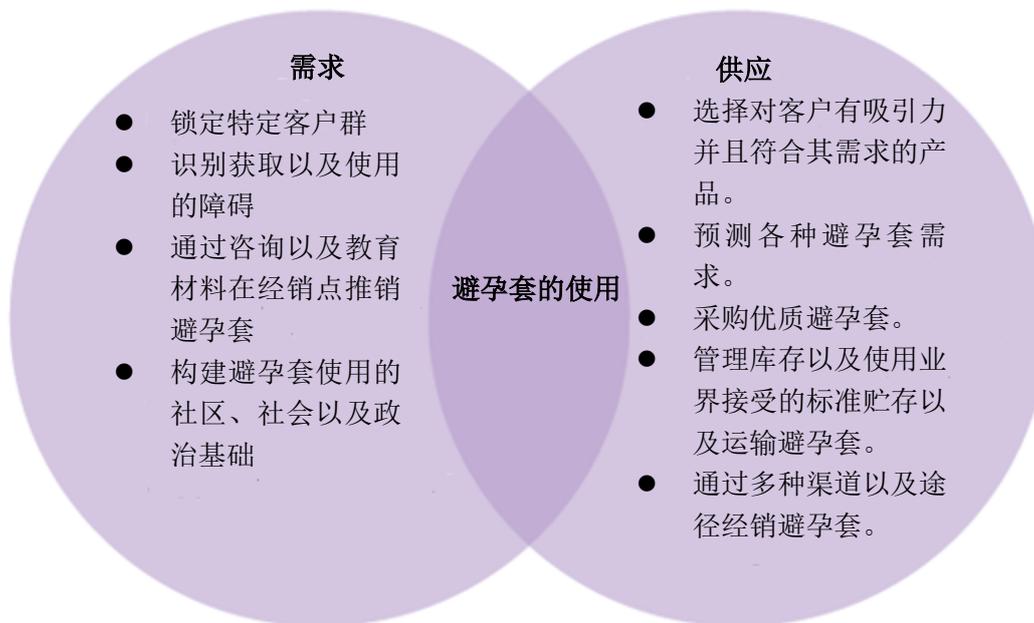
综合避孕套项目的目的旨在制订相关策略以及计划，具体做法是确保每一位存在意外怀孕、艾滋病毒以及其它性传播感染风险的性行为活跃人士，无论年龄、文化、经济

状况、性别、婚姻状况、宗教信仰或者性取向，一旦需要，则均可获得优质女用避孕套以及男用避孕套，并且促使其正确率是女用避孕套或者男用避孕套，并且获取坚持以及正确使用避孕套的相关信息与知识。总体目标是减少在不采取防护措施的情况下发生性行为，进而降低意外怀孕以及包括艾滋病毒在内的性传播感染情况的发生几率。

10.1.1 综合避孕套项目

综合避孕套项目将一系列活动联系在一起，并且对此类活动进行了整合，其中包括领导与协调、男用避孕套以及女用避孕套的推广、行为变化的沟通、市场研究、消息的分割、切入点的优化使用（生殖健康诊所以及艾滋病毒预防/治疗场所）、支持与协调采购、分配以及供应的管理⁶。图1显示了避孕套项目中必须予以说明的关键需求以及供应要素。

图1 避孕套项目的各个要素



来源：用于艾滋病毒防治的避孕套项目 - 项目经理操作手册，UNFPA、PATH、WHO 2006 年

⁶避孕套以及艾滋病毒防治：UNAIDS、UNFPA 以及 WHO 的地位声明。2009 年 3 月。

高效采购流程必须包括在获取以及使用男用避孕套以及女用避孕套预防意外怀孕以及性传播感染（包括艾滋病毒）所涉及战略性以及合作协同工作之中。关于综合避孕套项目，详情参见以下网址：<http://www.unfpa.org/hiv/programming.htm>。

10.2 采购

本节介绍了确保国家级项目可以在正确的条件下，以及正确的时间内，以合理的费用，收到正确数量的优质避孕套。

从事避孕用具采购以及物流管理的多家国际机构均已制订了开展公共部门采购流程以及管理供应链的详细方法。

为了确保本手册中介绍的采购步骤与综合避孕套项目的最新指导方针保持一致，我们将两种关键手册用作参考文献：

- *艾滋病毒防治专用的避孕套项目 - 项目经理专用操作手册。UNFPA、PATH、WHO, 2006 年*

- *采购能力工具包：生殖健康用品采购的工具与资源。PATH, 2009 年。*

本章根据 *采购能力工具包：生殖健康用品采购的工具与资源* (PATH, 2009 年) 确定了一种十步方案。该工具包将公共部门生殖健康用品供应流程归纳为三个阶段：项目规划、采购流程以及实施。在这三个阶段中，确定了 10 个必要的步骤，此类步骤的设计目的是为了支持采购方在预期时间内以合理的成本获取优质产品。

表 14 中列出了三个阶段以及公共部门健康护理用品采购的 10 个步骤。

需要注意的是：

- 本手册中介绍的这些步骤确立了高效的惯例，但是采购方采取的实际采购流程可能会稍有不同，这主要取决于政府采购法规、资金来源、国内是否存在具有相关资质的生产厂商、国家注册要求以及采购方自身的采购规程与要求等诸多因素。详情参见下文关于国家注册要求的相关信息。

| 阶段 | 采购的十个步骤 |
|-------------------------|-----------------------|
| 1、项目规划 | 1、制订供应要求 |
| | 2、定制规范 |
| | 3、采购选项评估 |
| | 4、预算、资金以及采购申请 |
| 关键环节：申请采购的资金支持 | |
| 2、采购流程 | 5、采购规划 |
| | 6、编制竞标文档并且发出邀请 |
| | 7、选择供应商（详情参见监管审批相关注释） |
| | 8、合同洽谈/签订 |
| 关键环节：签署合同并且支付保证金 | |
| 3、实施 | 9、履行合同以及监控 |
| | 10、交付商品 |

- b) 尽管我们采用的是分开的方式介绍了各个采购步骤，但是往往必须同时实施多个步骤。
- c) 各国的采购步骤可能有所不同，但是，为了实施的效率，每个步骤均需：领导机制；足够的人力与财力资源；合作的意愿以及协调涉及采购流程每个步骤的相关各方；即使做出决策。

10.2.1 国家注册的相关注释

国家监管审批是避孕用具质量保证的一项主要组成部分，但是，如果采购实体并不了解国家监管惯例，或者无法依照此类理解行事，那么上述审批方式影响及时交付并且会导致价格上升。

多数国家将女用避孕套视同医疗器械，而不同国家在医疗器械注册要求方面存在着很大的差异⁷。未经注册产品可能会被拒绝进入该国市场，并且可能会被封存、退回甚至销毁。无论此类产品具有何种优势，均无法最终提供给 RH 项目，因而也无法分配此类产品。

⁷ 摘自《采购能力工具包：生殖健康用品采购的工具与资源》PATH，2009年。

获得国家监管审批以及注册所需的时间可能比较长，但是，如果采购实体仅投标已经在国家监管机构注册的产品，那么就会减少竞争，进而会出现产品报价较高的情况。如果采购实体尚未在国家注册的产品纳入竞争范围，那么或许可以降低报价，但是在进入监管注册流程的同时，会导致推迟履约；进而导致推迟交付。

在采购规划过程中，应当考虑到产品注册所需的额外时间。产品注册可能需要 3-12 个月，有时甚至可能需要更长的时间。这主要取决于产品自身、国家监管机构的权限与能力，以及国家监管机构是否愿意进入审批流程等因素。

采购方只有熟悉国家监管流程，才更有可能顺利地满足涉及安全有效产品、低廉价格以及规定交付日期等各种项目需求。

WHO/UNFPA 规范检查清单

下列检查清单的设计目的旨在作为一种有用的工具，确保详尽说明规范制订以及采购流程过程中的每个步骤。我们鼓励采购方复印下列检查清单，并且依照列出的相关步骤开展工作。

| 表 15 WHO/UNFPA 规范检查清单 | | | |
|-----------------------|--|----|----|
| 详情参见通用规范的第一篇第一章的相关内容。 | | | |
| 步骤 | 检查清单 | 措施 | 备注 |
| 1 | 避孕套是否用于 <ul style="list-style-type: none"> ● 社会营销项目 ● 公共部门 ● 二者均是 | | |
| 2 | 目标群体： <ul style="list-style-type: none"> ● 计划生育项目 ● STI/艾滋病毒/艾滋病预防项目 ● 特殊群体 | | |
| 3 | 有哪些监管要求？（详情参见采购检查清单） | | |
| | 在该国注册需要那些步骤？ <ul style="list-style-type: none"> ● 注册所需时间 ● 所需资料 ● 注册成本与费用 | | |
| | 有哪些清关要求？ <ul style="list-style-type: none"> ● 清关 ● 免税/减税 ● 所需文档 | | |
| | 有哪些项目要求？ | | |
| 4 | 库存避孕套存放地点？ | | |
| | 现有库存还可以维持多长时间？ | | |
| | 是否确定了高优先级别领域或者群体？ | | |
| | 有哪些交付时间计划？ | | |
| | 多长时间内需要何种数量的产品？ | | |
| | 贮存能力如何 - 地点以及数量？ | | |
| | 是否当地就有配送体系？ | | |

| 表 15 WHO/UNFPA 规范检查清单 (续) | | | |
|---------------------------|---|----|----|
| 步骤 | 检查清单 | 措施 | 备注 |
| 5 | 选定的采样机构以及检测实验室 | | |
| | 已经评审的通过资格预审的供应商 | | |
| | 装运前符合性检测机制 检测-选定的检测实验室 | | |
| | 是否必须进行符合性检测? | | |
| 6 | 制订规范 | | |
| | WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范中介绍的通用要求 | | |
| | WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范中介绍的性能要求 | | |
| | <p>检查设计要求:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 关键特性: 固位部件以及其它部件 ● 颜色: 说明颜料并且与生产厂商进行讨论 ● 气味与味道: 如果要求有香味, 则应当将此类要求加入规范之中, 并且与生产厂商进行讨论 ● 形状与纹理 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 说明宽度 ➢ 说明长度 ● WHO/UNFPA 规范中推荐的厚度 ● WHO/UNFPA 规范中推荐的润滑剂 | | |
| | <p>检查包装要求:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 符合 WHO/UNFPA 规范的单独包装与包装标记 ● 与生产厂商商定的语言 ● 单独包装的铝箔标记 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 生产厂商的名称与地址 ➢ 到期日以及生产制造日期 ➢ 批次编号 ● 监管机构要求的其它参考资料 ● 保存期限 (不低于 3 年而且不超过 7 年) | | |

| 表 15 WHO/UNFPA 规范检查清单 (续) | | | |
|---------------------------|---|----|----|
| 步骤 | 检查清单 | 措施 | 备注 |
| 6 (续) | 需要何种额外的单独包装标记？ <ul style="list-style-type: none"> ● 艾滋病帮助热线 ● 许可证编号 ● “禁止销售” ● 使用说明以及处置方式 | | |
| 7 | 指定包装 检查包装设计方​​案： <ul style="list-style-type: none"> ● 颜色（国际色卡编号） ● 字体 ● 标志 ● 风格 ● 单独包装颜色 ● 单独包装形状 单独包装审批：需要采用何种规程？ | | |
| 8 | 检查包装要求： <ul style="list-style-type: none"> ● 符合 WHO/UNFPA 规范的内部包装盒以及外部纸板箱 ● 符合 WHO/UNFPA 规范的内部包装盒以及纸板箱标记 ● 内部包装数量 - 其它任何要求： <ul style="list-style-type: none"> ● 标志？ ● 采购机构地址？ ● 赞助商标志？ | | |
| 9 | 采购方规定的消费包装： <ul style="list-style-type: none"> ● 钱包大小以及设计方案 ● 每支数量 | | |

| 表 16 采购检查清单 | | | |
|--|----------|-------------|--------------|
| 检查采购周期，采购避孕套可能需要 12-18 个月的时间。 | | | |
| 步骤与检查清单 | 是 | 完成日期 | 备注/注释 |
| 步骤 1：规定项目环境 | | | |
| 避孕套的采购、分配以及推广涉及哪些赞助商机构、非政府机构、社会营销机构、商业企业以及各种公共部门？ | | | |
| 何种资金来源？ | | | |
| 采用何种供应源？ | | | |
| 过去三年的避孕套采购历史 | | | |
| 1.2 预测项目要求 | | | |
| 研究群体的目前需求以及尚未满足的需求 | | | |
| 之前的装运历史？ | | | |
| 避孕套使用以及采购的趋势？ | | | |
| 预期达到何种库存水平？ | | | |
| 当地是否具有物流管理信息系统以便获取库存水平以及分配情况？ | | | |
| 国家监管机构关于采购以及进口有何种要求？ | | | |
| 避孕套如何进口进入该国？ | | | |
| 之前避孕套采购遇到过何种问题？ | | | |
| 之前采购周期的时间长度？ | | | |
| 现有库存水平以及在何处贮存避孕套？ 每年有多大的消耗量？ 目前供应可以支持多少个月？ 是否有产品在到期日之前可能无法分配？ | | | |
| 项目规划的分配时间跨度？ | | | |
| 规划的要求？ | | | |
| 交付的时间跨度？ | | | |
| 当地是否有贮存与分配系统？ | | | |
| 步骤 2：定制规范 | | | |
| 参考 WHO/UNFPA 规范 | | | |
| 不得更改通用要求 | | | |
| 不得更改性能要求 | | | |
| 不得更改设计要求 | | | |
| 不得更改包装要求 | | | |
| 设计与审批消费包装 | | | |
| 需要与生产厂商商讨的已制订的消费包装规范 | | | |
| 其它问题 | | | |
| 步骤 3：采购选项的评估 | | | |
| 选择一种方法： i) 通过竞标流程，直接从生产厂商采购 | | | |

| 表 16 采购检查清单 (续) | | | |
|--|---|------|-------|
| 步骤与检查清单 | 是 | 完成日期 | 备注/注释 |
| ii) 从采购机构进货 | | | |
| iii) 从国际采购机构/组织进货 | | | |
| iv) 购自社会营销组织 | | | |
| 步骤 4: 预算、资金以及采购申请 | | | |
| 估算采购成本以便确定预算: ● 单价; ● 运费以及保险; ● 采样以及检测; ● 进口/清关费用; ● 装运后确证检测; ● 税。 | | | |
| 还应当考虑: ● 仓库与贮存费用; ● 分配费用; ● 推广费用。 | | | |
| 资金: 鉴定并保证资金 | | | |
| 识别关键调整以及如何应对 | | | |
| 步骤 5: 采购规划 | | | |
| 获取签约以及提供资金的授权 | | | |
| 确认预算分配以及获取资金的时间 | | | |
| 评审技术规范, 确保此类规范的完整性, 而且格式应当与国际标准保持一致 | | | |
| 确认运输的日期、交付地点以及模式 | | | |
| 拜访海关机构, 与之商讨实施规程 | | | |
| 评审国家监管规程、海关进口与分配的相关规章制度 | | | |
| 确认国家级别的特殊要求以及国家监管规程: ● 是否存在强制性的国家质量标准? ● 如何实施相关标准? ● 是否存在运输至相关国家之前对每个批次避孕套进行检测的相关要求? ● 国内是否存在通过认证的竞争性实验室? 如果不存在, 是否存在通过认证的区域实验室? ● 还存在何种入境要求? ● 是否存在进口前注册要求? | | | |
| 拜访国家监管机构, 查阅并理解相关规程 | | | |

表 16 采购检查清单（续）

| 步骤与检查清单 | 是 | 完成日期 | 备注/注释 |
|---|---|------|-------|
| 步骤 6：编制投标文件以及邀请报价 | | | |
| 识别投标文件所需的相关信息： <ul style="list-style-type: none"> ● 投标的指导说明、规则以及规程； ● 在何时以及何地开始投标的信息； ● 如何评估投标的信息以及采购方如何选择中标的信息； ● 采购方除价格之外还会考虑的其它因素的相关信息； ● 技术规范以及符合性要求； ● 数量、交付时间安排以及延迟条款（要求）； ● 国家监管要求； ● 采购方以及中标方今后合同的条款与条件； ● 关于获取生产制造质量保证措施文档证据的申请； ● 解决分歧的实施规程； ● 装运前符合性检测实施规程以及，国家机构要求的情况下，确证检测规程； ● 装运安排； ● 付款安排； ● 采样形式，其中包括投标方采用的必要词语。 | | | |
| 是否还有其它问题？ | | | |
| 采用经过 WHO/UNFPA 资格预审的供应商： <ul style="list-style-type: none"> ● 验证生产制造能力； ● 寻求潜在供应商的相关信息； ● 选择独立检测实验室； ● 选择独立采样机构； ● 合同的通用条件； | | | |
| 编制投标文件包： <ul style="list-style-type: none"> ● 投标方的通用指导说明； ● 投标方的特殊指导说明； ● 合格/不合格国家与供应商； ● 合同的特殊条件； ● 技术规范； ● 要求的时间计划以及交付日期； ● 评估标准； ● 资格标准； ● 标书以及合同形式，其中包括： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 价格表； ➢ 投标保证金形式； ➢ 履约保证金形式； ➢ 合同协议形式。 | | | |

| 表 16 采购检查清单（续） | | | |
|---|---|------|-------|
| 步骤与检查清单 | 是 | 完成日期 | 备注/注释 |
| 投标邀请函： 通知投标邀请函的介质是否已知？ | | | |
| 接收与管理标书： <ul style="list-style-type: none"> ● 在声明日之前以及在开始投标之前，不得打开标书。 ● 必须在标书信封上加盖接收日期与时间。 | | | |
| 步骤 7：选择供应商 | | | |
| 商定标书的评估标准 | | | |
| 是否需要帮助方可评审以及解读生产厂商提供的文档证据？ | | | |
| 检查供应商是否已经确认其： <ul style="list-style-type: none"> ● 能够在预期时间框架内提供所需的数量； ● 具有经过证实的产品生产制造记录，此类产品符合 WHO/UNFPA 规范、采购方规范或者类似的要求； ● 属于经过 WHO/UNFPA 资格预审的供应商，前提是在投标文件中将此类资质确定为投标要求； ● 允许采样机构在生产厂内进行避孕套的随机采样； ● 接受装运前符合性检测，而且在必要的情况下，接受确证检测； ● 接受双方商定的独立实验室的检测结果； ● 接受解决分歧的相关实施规程； ● 接受合同的通用以及特殊条件。 | | | |
| 从潜在供应商清单中去除非专业的采购机构以及进口商。 | | | |
| 步骤 8：合同洽谈/授予 | | | |
| 是否根据以下原因而选定供应商： <ul style="list-style-type: none"> ● 经过 WHO/UNFPA 资格预审的供应商； ● 产品质量； ● 供应能力； ● 价格； ● 符合合同要求的能力。 | | | |
| 是否已收到支付保证书？ | | | |

| 表 16 采购检查清单 (续) | | | |
|---|---|------|-------|
| 步骤与检查清单 | 是 | 完成日期 | 备注/注释 |
| 步骤 9: 合同的履行与监控 | | | |
| 是否设立了主动管理合同体系? | | | |
| 是否组织了逐批次装运前符合性检测? | | | |
| 步骤 10: 商品的交付 | | | |
| 是否已经了解并实现了清关规程? | | | |
| 是否组织进行贮存? | | | |
| 是否在出厂前对每个生产批次都进行了抽样和测试, 以确保符合规格要求 | | | |
| 是否符合监管要求? | | | |
| 是否需要帮助以便解读实验室检测结果? (与实验室商讨或者联系帮助热线。) | | | |
| 是否为了解决分歧而确立了相关规程? | | | |
| 贵方是否了解交付时间安排? | | | |
| 贵方是否了解清关规程? | | | |
| 贵方是否清关所需的所有必要资料以及表格? | | | |
| 监管机构是否要求进行验证性检测? | | | |
| 如果要求, 是否已经商定了采样规程以及检测机制? | | | |
| 监管机构是否熟悉解决分歧的相关流程? | | | |
| 是否已经再次确认了交付时间安排? | | | |
| 已经了解了清关规程? | | | |
| 是否已经收到了所有海关文档? | | | |
| 贵方是否需要解决任何可能延迟接收装运货物的问题? | | | |
| 贮存设施是否已经准备就绪并且可以接收装运的避孕套? | | | |
| 是否已经组织了运输? | | | |
| 贮存 | | | |
| 环境是否整洁、干燥、通风良好? | | | |
| 是否不会与机油、石油、水以及紫外线接触? | | | |
| 是否采用具有生产制造标记的原厂包装? | | | |
| 是否采用先进先出的贮存到期原则? | | | |

10.3 避孕套的贮存

已经获得 UNFPA 资格预审可以供应女用避孕套的厂家需要提供相关证据, 以便验证声明的产品保存期限。通过实时研究确定保存期限, 规定温度为摄氏 (30 (+5-2)) 度, 之所以设定此类温度的原因是由于这是 III 以及 IV 类气候带中多数极端气象条件下的平均动力温度。因此, 经过资格预审的生产厂商提供的女用避孕套在热带气候的平均温度下贮存时, 可以达到声明的保存期限, 而不存在任何退化的风险。关于通过稳定性研究选定摄氏 (30-2+5) 度作为贮存温度的基本原理, 详情参见附录 3 技术基础文件。

由于在摄氏 (30-2+5) 度条件下确定的避孕套的保存期限, 因此无需采用空调方式进行贮存, 但是, 如果在炎热气候条件下采用空调, 则会更利于贮存。需要注意的是, 如果在炎热气候条件下贮存, 则必须将避孕套贮存在通风良好的环境中, 并且远离阳光直射以及其它热源, 以便将避孕套暴露于高温环境的可能性降至最低。在运输以及交付的过程中, 也应当采取类似的预防措施。贮存于户外运输容器内的避孕套尤其容易受到影响, 因为容器内部的温度会大大超过环境温度, 进而导致避孕套的劣化速度加快。应当尽可能缩小在容器内的贮存时间。

采用单独包装密封的避孕套, 包装外部则采用硬纸板包装。硬纸板贮存容器容易受到受潮, 因此应当贮存在远离墙壁的干燥储藏室内, 并且放置在货板上, 以防止受到仓库地面潮气的影响。纸板箱的贮存位置至少应当与地面保持 10 厘米的距离, 与墙壁保持 30 厘米的距离, 而且码放高度不得超过 2.4 米。单独包装可以为避孕套提供全面保护。但是, 单独包装的外观损坏, 以及外部包装受损均会导致产品外观受损, 进而导致用户难以接受产品。应当避免受到任何类型的污染 (比如, 粉末或者液体)。

应当将避孕套保留在原厂纸板箱以及内部包装盒内, 直至需要最终使用分配为止。纸板箱的摆放位置应当确保批次编号以及到期日处于可见状态。应当确认纸板箱并且记录其所在位置, 以便确保可以找到特定批次的产品。为了将产品过期的发生几率降至最低, 应当采用先进先出 (FIFO) 的原则发放各批次产品。

受损或者过期的避孕套应当单独存放, 并且依照当地处置受损医疗器械的实施规程加以处置。

关于避孕套图表形式的其它信息, 详情参见

http://deliver.jsi.com/dlvr_content/resources/allpubs/guidelines/GuidPropStor_Char.pdf。

关于国内贮存以及分配的管理, 详情参见 UNFPA 公布的 *艾滋病防治专用的避孕套项目 - 项目经理专用操作手册*。UNFPA、PATH、WHO, 2006 年以及 PATH 的 *采购能力工具包: 生殖健康用品采购的工具与资源*。

第四篇 附录

附录 I 保密承诺书

依照下列各条款的相关规定，评估员以及检验员应当将评估以及检验期间获取的所有信息视为 UNFPA 及与 UNFPA 合作各方的机密资料以及专有资料，否则将解除其在上述项目中担任的相关职务。

评估员以及检验员应当采取一切合理的措施以确保：

- 不会将机密资料用于除本文档所述评估/检验活动之外的任何其它目的；而且
- 机密资料不得向不受本文所规定的类似保密义务以及不可使用规定约束的任何人员披露或者提供给此类人员。

但是，评估员以及检验员一旦明确证明机密资料的任何部分存在下列情况，则无需受到保密以及不可使用义务的任何约束：

- 在 UNFPA 披露或者代表 UNFPA 披露（包括生产厂商进行的披露）之前，上述人员已经知晓其中内容；或者
- 在 UNFPA 披露或者代表 UNFPA 披露（其中包括生产厂商进行的披露）之前，已经公开；或者
- 并非由于上述人员的失误而导致公开；或者
- 已经由第三方在不违反任何法律规定的保密义务的前提下提供给上述人员。

利益冲突

在承担工作之前，每一位评估员以及检验员还必须（除了上述保密承诺书之外）签署利益声明。

如果根据此类利益声明，认为不存在实际或者感知的利益冲突风险（或者，认为仅存在不显著的及/或无关的利益冲突），则应当视为适合承担相关的评估员或者检验员工作，进而可以承担此类工作，此时应当单独解除上述人员担任 UNFPA 顾问的相关职务。就这一点而言，每一位评估员以及检验员均必须确认其披露的利益声明信息的正确性以及完整性，一旦此类信息发生任何变化，上述人员均应当立即通知 UNFPA。

此外，所有检验员还应当同意，UNFPA 应生产厂商的请求，可以提前告知生产厂商现场检验团队的人员构成以及每一位检验员的身份，而且还可以提供相关简历。在检验员实地视察之前，生产厂商可以向 UNFPA 表示对于任何检验员的担忧。如果通过与 UNFPA 的磋商无法消除此类担忧，则生产厂商可以反对该团队成员参与实地视察。

生产厂商必须在收到 UNFPA 提供的团队人员构成之后的 10 天内，将反对意见告知 UNFPA。一旦出现反对意见，则 UNFPA 将保留取消与该检验员商定需要从事的全部或者部分活动的权利。

附录 II 申请函示例

女用避孕套产品以及生产厂家的资格预审

日期_____

致：联合国人口基金
Midermolen 3, 邮政信箱 2530 号
DK 2100 Copenhagen 0, 丹麦

尊敬的先生/女士：

鉴于获得正式授权代表【此处填写生产厂商名称】（此后简称“申请方”），并且已经查阅并完全理解提供的所有资格预审资料，以下签字方兹申请获得 UNFPA 资格预审以便成为潜在避孕套供应商。

随本函一并附上文档原件的副本，其中规定了：

- 申请方的法律地位；
- 产品档案；
- 临床评估（包括主控调研员的简历）；
- 现场主文件概要；
- 样本产品；
- 最新质量证书以及注册信息。

UNFPA 及其授权代表兹获得授权开展任何质询或者调查工作，以便验证涉及本申请方提交的声明、文档以及资料，并且寻求我方银行业者以及客户澄清任何财务以及技术相关问题。

本申请函同时作为针对任何个人或者任何公共机构经过授权代表的授权，此类授权主要涉及证明资料，其目的旨在提供 UNFPA 认为必要而且要求提供的任何信息，以便验证本次申请中提供的声明以及信息或者涉及申请方的资源、经验以及资质的任何信息。

申请方声明，申请方提供的信息均是有效的。

申请方名称【此处填写生产厂商名称】：_____

负责官员姓名_____

签字_____

职务/头衔_____

附录 III WHO/UNFPA 女用避孕套通用规范的技术依据

1、背景

尽管女用避孕套直至 20 世纪 90 年代才得以大范围上市，但是在性交之前将内部鞘状套插入阴道以防止怀孕以及性传播感染疾病并非全新的理念。据传说，克里特岛之王米诺斯曾经使用过山羊膀胱制作的女用鞘状套，以保护妇女免受他射出的蛇形精子的伤害（1）。1907 年，Graham 申请了一项专利，编号为 899251，该专利是一种可以在性交之前插入动物阴道的袋子，以便采集精子用于人工授精。这种袋子被描述为采用软橡胶等柔软材料制成，并且具有柔性框架或者绑扎其开口一端，以便留在阴道口外面，进而防止袋子被完全推入阴道内。此项专利还说明，这种袋子沿着长度方向的中间位置配有一个弯曲性较差材料制成的环带，这种环带横截面大致呈卵形，目的旨在将自身固定就位，并且防止阴道壁将袋子压扁。Graham 介绍的这种用具已经具备了现代女用避孕套的所有关键特性。

在 1989 年 3 月 7 日举行的美国食品与药品管理局（FDA）专家组会议期间（此次会议旨在评审威斯康星 Pharmacal 公司的女用避孕套分类法），人们提到了一种成为 Gee Bee 环的用具，该用具在 20 世纪 30 年代被用作一种女用避孕套（2）。Bounds 等人（3）在报告中提及，英国也在销售女用避孕套，20 世纪 20 年代销售的品牌为 Capote Blanco，20 世纪 60 年代销售的品牌为 Capote Anglaise 或者 Ladies Own Sheath。但是此类产品均未得到广泛使用，或者，尚未获得商业上的成功。

专利文献中还曾出现个其它一些早期女用避孕套的范例。Ludwig 于 1967 年注册了一项编号为 3536066 的专利，该专利介绍了一种主要构成内裤或者比基尼泳裤的用具，在比基尼的胯部位置包含了一种“不连通喙状物，并且配有具有环状褶的波纹管”。该用具由女性佩戴。在性交的过程中，男性将“不连通喙状物”推入阴道。在此项专利中，Ludwig 主要介绍了如今已知的内裤或者比

基尼避孕套。Freimark 于 1975 年注册了一项编号为 4004591 的美国专利，一种“女性在体内佩戴的避孕用具”。该专利介绍了采用相容材料生产制造的管状构建，涉及用于贴身放入阴道内，并且配有从开口一端两个向外延伸的翼状物，用于覆盖佩戴者的大阴唇以及相邻的表皮部位。尽管人们多次试图开发一种在商业上可行的女用避孕套，但是直至最近 20 年方才获得成功。

20 世纪 80 年代，丹麦医生 Hessel 设计了一种女用避孕套。该产品在全球各地进行了大量注册（比如，美国专利编号为 4735621 以及 4976273）。Hessel 将专利权出售给了 Chartex Resources 有限公司，后者是一家英国私人企业，该公司后来选定威斯康星 Pharmacal 公司作为美国境内的产品许可证持有人。1996 年威斯康星 Pharmacal 公司更名为女性健康公司（FHC），这是一家美国上市公司。FHC 然后收购了 Chartext，进而在全球范围内拥有了女用避孕套的专利权。1992 年，该产品开始在瑞士、法国、英国、意大利以及奥地利等一些欧洲国家发布上市。1994 年该公司获得了 FDA 上市前授权，从而为此类避孕套在美国的销售铺平了道路。根据不同的市场已经经销渠道，该产品采用多种商品名称进行销售。这些名称包括：Reality、Femidon、Dominque、Femy、Myfemi、Protectiv' and Care。

2003 年，FHC 开始开发第二代女用避孕套，目标是降低产品的成本。新产品被称为 FC2，主要是通过浸渍工艺，采用合成乳胶生产制造的，这种工艺类似于男用乳胶避孕套的生产工艺。FC2 于 2005 年获得了欧洲上市销售授权（CE 标志），于 2009 年获得了 FDA 上市前审批。FC2 成功开发之后，FHC 停止生产制造第一代的避孕套，并将其命名为 FC1。

FHC 凭借 FC1 以及 FC2 有效地打开了女用避孕套的市场。其他一些生产厂商也已经开发了或者正在开发新型女用避孕套。比如：

VA w. o. w®(女性佩戴)Condom Feminine® 或者 L' amour, 生产厂商为 Medtech Products 有限公司(印度金奈)。根据其设计师的名称, 该产品通常被称为 Reddy 女用避孕套。

Woman' s Condom, 生产厂商为美国 PATH (适宜卫生科技组织), 目前正在中国上海达华医疗器械有限公司扩大生产规模。

Cupid Female Condom, 生产厂商为 Cupid 有限公司(印度孟买)。

Phoenurse Female Condom, 中国地区生产与经销厂商为康盾宝医用聚氨酯技术有限公司(中国上海)。

此外, 还有很多内裤或者比基尼避孕套, 但是销量有限。此类产品主要由女性穿着的装有鞘状套的内裤组成。内裤的作用是防止鞘状套被完全推入阴道。

2、女用避孕套的设计

女用避孕套设计用于在插入男性生殖器之前放入阴道中。一般来说, 仅需在性交之前的某个时候插入女用避孕套即可, 而这通常被视为女用避孕套的一个优点。此类避孕套既可以完全由女性控制, 还不会对性交造成干扰。根据特定的设计方案, 此类用具还可以保护外生殖器, 这是男用避孕套不具备的另外一个优势。

尽管女用避孕套的设计多种多样, 但是目前经销或者开发的所有此类产品均具有以下共性:

- **排列于阴道中的鞘状套。**鞘状套采用聚合物生产制造, 通常具有一定的弹性。常用材料包括聚氨酯(FC1、Woman' s Condom、Phoenurse)、合成乳胶(FC2)以及天然乳胶(Reddy 以及 Cupid)。
- **外部部件**可以防止避孕套在性交过程中被推入阴道, 此类部件可以是环(FC1、FC2 以及 PATH 的 Woman' s Condo)或者半刚性框架(Reddy 以及 Cupid)。外部部件可以与鞘状套集成在一起(采用环设计方案的避孕套通常会采用这种方式), 或者安装到鞘状套上(采用框架的避孕套通常采用这种方式)。

- **内部固位部件,** 将避孕套保留在阴道内部。常用的部件包括弹性环(FC1、FC2 以及 Phoenurse)以及海绵状部件(Reddy 以及 Cupid)。PATH 开发的 Woman' s condom 则采用了独特的设计方案, 朝向避孕套密闭一端配有很多水溶性聚氨酯发泡垫, 此类发泡垫可以轻柔地附着在阴道壁上。

- **将避孕套插入阴道的方式。**内部固位部件可以用于此类目的, 尤其是对于配有内部环的避孕套更是如此, 或者还可以采用单独的敷贴器, 插入后即可抛弃。PATH 开发的 Woman' s condom 的插入用具比较独特, 采用的原材料是聚乙烯醇, 此类材料可以在阴道内一次性溶解, 进而即可松开避孕套。

女用避孕套通常采用预先润滑方式, 但是有些避孕套还随附一小袋润滑剂, 可以在使用前立即涂抹。一般采用的是硅油以及水基润滑剂。根据避孕套生产制造材料的不同, 与男用乳胶避孕套相比, 女用避孕套可以采用范围更大的各种人体润滑剂。与男用避孕套相同, 此类产品也采用单独包装方式经销, 此类包装设计用于在运输以及贮存过程中保护避孕套。一个消费包装中可以包含一个或者多个单独包装, 用于零售的产品更是如此。女用避孕套生产制造所采用的某些材料, 比如聚氨酯以及合成乳胶等, 具有极佳的抗氧化性, 这样可以针对单独包装在更大范围内选择薄膜材料。

3、监管

全球均将男用避孕套以及女用避孕套作为医疗器械予以监管。医疗器械的准确定义主要取决于监管机构, 但是所有定义均基于相同的通用基本原理, 即, 医疗器械是一种器械、仪器、器具、装置, 用于治疗、诊断、监控或者缓解疾病、损伤或者其它类似状况, 而此类状况正式器械的主要用途, 而且此类疗效是无法采取化学、药理学、免疫学或者代谢学措施达成的。

目前主要有两种医疗器械监管体系—FDA 维持的美国方案,以及欧洲内部维持的欧洲 CE 标志方案。两种方案均属于美国联邦法律以及欧洲内部的欧洲指令认可的合法方案。此类方案常被用作很多其它当地国家方案的依据。事实上,很多国家监管机构均采用 FDA 以及 CE 标志获得的市场授权视为产品通过安全性以及功效方面充分检测的证据。在公共部门避孕套分配体系中,很多机构都要求针对男用避孕套获得 FDA 及/或 CE 标志上市授权,预计会有类似的要求应用于女用避孕套。

FDA 以及 European 方案采用了不同的规程对医疗器械进行分类,但是,在两个系统中对某种产品的分类主要取决于该产品所涉及的风险级别。由于操作模式、使用方法、治疗的病情,或者器械暴露的等级以及性质而导致风险级别较高的器械,需要受到更为严格要求的制约,以便证明其安全性与功效。依照 FDA 规程,会根据专家组的评审结果对器械进行评估,并分为三大类。通过这种方式已经对大约 1,700 种普通级别的医疗器械进行了分类。依据 1989 年举行的一次专家组评审会议,FDA 决定,将女用避孕套归入 III 类(上市前审批)(4)器械,这是最为严格的一类医疗器械。而欧洲规程则依照医疗器械指令(93/42/EEC)中列出的一系列规则对器械进行分类。根据此类规则,女用避孕套被归入 IIb 类。这种分类方法的严格程度不及 FDA。

无论采用何种分类,作为一种相对较新的医疗器械,均应当对女用避孕套进行临床研究,验证其功效与安全性。男用避孕套等已经确立的用具已经符合了相关的国家级别的欧洲或者国际标准要求,则监管机构通常会根据功效的可接受级别予以接受。比如,FDA 会接受符合男用乳胶避孕套国际标准 *ISO 4074* 及/或男用橡胶避孕套美国标准 *ASTM D3492 08* 相关要求的产品,因为符合上述标准已经充分证明产品满足 510 (k) 上市前通知中规定的临床性能要求。类似地,欧洲公告机构,即,负责评估医疗器械的组

织,也会接受符合 EN ISO 4074 (男用乳胶避孕套国际标准的欧洲版本名称)的产品,认为足以证明避孕套符合医疗器械指令 93/42/EEC (MDD) 的主要要求。因此将男用乳胶避孕套视为已经确立的产品,而且只要此类产品在设计、生产制造以及所用材料方面与现有产品具有等同性,则无需在进行临床试验。

FDA 规定,必须通过上市前审批流程 (PMA) 对女用避孕套进行审批,该流程要求提交档案,并在其中详细说明产品的各方面情况,其中包括生产制造信息、非临床数据、安全性数据以及临床功效数据。在对 FC1 进行评审的时候,作为 PMA 流程的一个组成部分,FDA 要求证明产品避孕功效的临床证据。关键研究主要涉及前瞻性多中心单组国际试验,包括 375 个受试对象。本文随后给出此项研究的详情。FC2 通过上市前审批主要是依据一项关键性、前瞻性、随机性、交叉临床试验,其中涉及 276 名受试对象,主要是对比 FC1 以及 FC2 的失效率。FDA 与妇产科器械顾问小组(建议授予 PMA)认为,就非临床数据以及功能数据而言,FC2 在很大程度上等同于 FC1,因此同意无需对 FC2 开展全面的避孕功效研究。FDA 对于新型女用避孕套是否开展避孕功效研究的态度主要取决于新设计方案与 FC1/FC2 的等价性级别。

很多采用新型设计方案的女用避孕套生产制造已经在无需提供重大临床数据的情况下,获得产品欧洲 CE 标志审批。我们对此类上市授权的具体依据尚不清楚,但是,由于欧洲对于女用避孕套尚无统一标准,因此目前认为需要针对 MDD 关键要求的复合性情况开展临床调研。目前尚不清楚指令 2007/47/EC 是否会修订 MDD,而后者会更为强调无论分类对欧洲审批流程产生任何影响,所有器械均需提供临床数据的需求。此项修正案将于 2010 年 3 月 21 日开始实施。

4、标准

已经针对很多医疗器械制定了一系列的国际标准与国家标准。各种标准在医疗器械的监管流程中通常起着重要的作用。对于监管机构而言，一般的惯例是要求产品必须符合当地及/或国际标准方可通过监管审批。在欧洲内部，符合欧洲统一标准是证明产品符合MDA (93/43/EEC) 关键要求的一种方式，唯有这样方可获得CE标志审批。在美国，FDA一般会要求医疗器械符合相关的美国 (ASTM) 及/或国际 (ISO) 标准。

国际标准是国际标准化组织 ISO 制订并发布的。ISO 是由 163 个国家的国家标准机构组成的网状组织。该组织在每个国家均拥有一个成员机构。ISO 中央秘书处位于瑞士日内瓦。

ISO 标准由技术委员会负责制订，该委员会成员来自各界，分别代表了生产制造、供应商、用户、消费者群体、检测实验室、自认以及公共部门机构、采购机构、监管机构、政府、研究组织等。各种标准均在各方达成一致的情况下自愿制订的，范围涉及整个行业。审批流程包括一系列的甘醇预防以及多数投票表决，至少三分之二参与标准审批的成员机构同意方可生效。在 ISO 内部，157 技术委员会 (名称为“ISO/TC 157 非系统性避孕药物以及性病传播感染 (STI) 屏蔽性避孕措施”) 负责制订屏蔽性避孕措施的相关标准，此类措施包括男用避孕套以及女用避孕套。ISO/TC 157 中的 18 工作组多年前就已经制订了女用避孕套的相关 ISO 标准。该标准目前正处于 FDIS (国际标准最终草案) 阶段，这属于公布前的最终阶段，并且已经进入投票程序。但是相关各方一致认为，在公布之前，仍然需要正对进行投票的草案中尚未包含的某些内容进行少许但是非常重要的变更。因此，目前投票结果尚不得而知。如果获得审批，那么这个女用避孕套标准将被命名为 ISO 25841。

在 ISO/TC 157 内部，20 工作组也正在制订一项标准，该标准用于为实施女用避孕套临床评估提供相关指导方针。该标准正在与合成材料制成的男用避孕套临床调研同级别标准同时处于制订之中。女用避孕套标准的工作上处于初期阶段 (编制草案)。一旦公布，则该标准将被命名为 ISO 29943-2。

ISO 标准通常规定了特定产品相关的要求以及检测方法。对于女用避孕套而言，由于此类产品的设计方案以及原材料具有多样性，因此无法规定某种特定的性能要求 (比如，空气膨胀限值等)。在规定规格等设计要求的时候，也遇到了同样的问题。相反地，目前女用避孕套标准 (ISO/FDIS 25841.2) 中采取的方案的主要依据是通过临床评估确定用具的可接受性与功效，此外还规定了生产厂商应当采用何种方式设定产品的规范。标准草案尤其规定了必须采用的检测方法以及必须规定的属性。下文详细介绍了此类要求。

5、女用避孕套的临床研究

作为首款全面上市的女用避孕套，人们对 FC1 进行了各种临床研究，相关详情均已公开。针对 FC2 也进行了多项研究，但是作为一种新产品，公布的研究数量还相对较少。

关于其它类型女用避孕套的公开研究则少之又少，已经公布的文章主要限于目前用户的可接受性研究。

5.1 避孕功效

在英国，Bounds 等人 (3) 于 1992 年实施了一项早期、前瞻性研究，目的旨在确定 FC1 的避孕功效。根据 106 位自愿参加的妇女参与的一项分析，估算的典型使用的 12 个月生命表受孕率为 15% (95%CI 3.5 至 26)。对于坚持使用用具的对象而言，据报告，12 个月生命表方法的失效比率为 5% (95%CI 0 至 11)。最初计划招募 200 位妇女参与此项研究，但是由于将用具从美国进口至英国存在行政管理方面的困难，最终导致必须削减招募人数。在招募的妇女中，有 56% 的妇女由于发现采用上述方法导致性交令人不满意而退出。在退出的妇女中，有 33% 的人是在第一个月就退出了。

用于 FDA PMA 依据的 FC1 的关键性研究 (Farr 等人 (5)) 是由 FHI360 以及避孕研究与发展项目 (CONRAD) 负责实施的，资金支持来自美国国际开发署 (USAID)。在九个中心实施试验 (6 个在美国，2 个在墨西哥，1 个在多米尼加共和国)。年龄从 18 岁至 40 岁的合格参与者拥有一夫一妻关系，他们使用 FC1 作为唯一的避孕措施，时间周期为六个月，他们参与的是非盲非可比试验，并且在第一、三、六个月的时候接受随访，在此期间实施骨盆检查，记录性交日志以及产品使用历史，并且发布其它产品供应品。在第六个月的时候，或者终止研究的更早时间，完成子宫颈抹片检查以及尿妊娠检验，并且要求受试对象完成可扩充的问卷调查，以便评估产品的可接受性。两周后，针对妊娠最终尿检进行进一步的随访。在登记参与研究的总计 377 位受试对象中，328 位对象参与了避孕功效的最终分析。

典型应用中，美国子组的 6 个月生命表的怀孕概率为 12.4% (标准误差【SE】2.6%)，拉丁美洲子组则为 22.2% (SE 5.3%)。在整个分组中，6 个月生命表怀孕率为 15.1% (SE 2.3%)。两个子组之间不存在统计意义上的显著差异 (生命表概率双边 z 检测，

0.05 显著水平 Trussell 等人 (6))。“典型使用”是指女用避孕套并非总是正确使用或每次性交都使用正确。报告的受试对象 (正确使用避孕套并且每次性交均使用避孕套) 的比较率 (正确使用导致预计最低的受孕率)，美国子组为 2.6% (SE 2.7%)，拉丁美洲子组为 9.5% (SE 6.7%)，整个分组为 4.3% (SE 1.8%)。

终止研究试验人群的主要原因为个人原因 (总体分组的 22.3%) 以及意外怀孕 (总体分组的 11.9%)。个人原因包括重新安置受试对象、不喜欢使用用具以及丧失性伙伴。尽管此类停用率似乎较高，但是此类比率与针对女性避孕屏蔽方法的其它研究及记录的比率不同，其中包括海绵状物 (46.4%)、隔膜 (43.7% 至 48.5%) 以及子宫帽 (46.9%)。

按照惯例，通常在已公开研究中引用的是 12 个月避孕失败比率而非本次研究中的 6 个月比率。已知屏蔽性避孕方法中常见的较高的停用比率，很难招募足够数量的人员提供 12 个月数据，而且相关成本非常高。Trussell 等人 (6) 在针对其它女用避孕套屏蔽方法 (其中包括海绵状物、隔膜以及子宫帽) 采用功效研究获得的比较数据中，针对美国子组估算了 12 个月受孕率，以便估算第一个 6 月以及第二个 6 月时间周期内的受孕率比率。作者们得出的结论认为，对于美国子组而言，12 个月的典型应用受孕率应当大约为 21.1% (6 个月比率 c. f. 为 12.4%)，而且理想使用情况下的 12 个月比率在 5.1% (6 个月比率 c. f. 为 2.6%)。

表 17 中列出了其它屏蔽性避孕方法的典型对比性 12 个月受孕率。

表 17 屏障性避孕方法的 12 个月对比性受孕率 (7)

| 方法 | 使用第一年期间出现意外怀孕的妇女人数百分比 | | 一年时继续使用的妇女人数百分比 |
|------------|-----------------------|------|-----------------|
| | 典型使用 | 最佳使用 | |
| 无方法 | 85 | 85 | |
| 杀精剂 | 29 | 18 | 42 |
| 海绵状物 (经产) | 32 | 20 | 46 |
| 海绵状物 (未生育) | 16 | 6 | 57 |
| 隔膜 | 16 | 6 | 57 |
| FC1 | 21 | 5 | 49 |
| 男用避孕套 | 15 | 2 | 53 |

在日本的 10 个中心实施的更小规模研究中 (8), 共有 195 位受试对象参与研究, 其中 190 位受试对象提供了避孕功效的相关数据, 典型应用的情况下, 6 个月生命表受孕率为 3.2%(95%CI 0.7-5.7%), 理想使用则为 0.8% (95%CI 0.0-2.3%)。据作者推测, 本次研究中受孕率降幅很大主要是由于性交频率较低 (与上文报告的美国研究相比, 性交比率降幅为 59%) 而造成的。

5.2 STI 减少

已经有大量的研究调查了 FC1 在 STI 减少策略中所起的作用。其中某些研究主要着眼于使用用具频率的可接受性问题 (比如, Macaluso (9) 以及 Musaba (10)), 而且并未考虑到用具在预防疾病传播方面的功效。即便此类研究已经对用具在预防疾病传播方面的功效进行了评估, 但是, 一般来说, 与男用避孕套或者无保护性交相比, 由于研究设计方案或者研究规模, 导致无法对 STI 传播方面的减少情况进行可靠的估算。在很多研究中, 在使用女用避孕套的情况下, 可以发现存在减少 STI 感染的趋势, 但是在任何情况下, 下文总结的研究在 95% 水平的情况下不具有统计意义上的显著性。在评审已公布的女用避孕套文章过程中, Vijayakumar 等人 (11) 得出的结论认为, 存在虽然有限但

是令人信服的证据证明, FC1 在提供受保护性交以及降低女性 STI 发生几率方面是有效的。评审包括 137 篇文章以及摘要, 主要涉及女用避孕套以及功效方面五个随机对照试验的进一步分析。应当注意的是, 由于对照组暴露在感染风险的伦理问题、存在问题的研究参与者符合性以及避孕套使用情况自我报告的可信度问题, 很难确定任何类型避孕套对于 STI 感染的功效, 而且通常情况下结果是毋庸置疑的。

Macaluso 等人 (12) 表明, 在 6 个月的时间周期内, 参与公立 STI 诊所的 920 名女性小组, 如果坚持正确使用男用避孕套或者女用避孕套, 那么与不坚持使用的用户相比, 前者再次感染比率降低了 70% (相对比率 0.3, 95% 置信区间: 0.1-0.6)。与单独使用男用避孕套的用户相比, 坚持混合使用各种类型避孕套的用户的 STI 发生几率更低一些。作者们得出的结论认为, 坚持使用避孕套会降低 STI 风险, 但是如果使用方法不正确而且避孕套存在失效的情况, 那么可能会大幅降低功效。他们还得出结论认为, 作为一种 STI 屏障用具, 女用避孕套似乎至少与男用避孕套具有同等的功效, 但是无法根据此项研究确定男用避孕套以及女用避孕套的相对功效。

French 等人 (13) 对参与 STI 诊所的 1442 位妇女进行了随访, 他们随即为这些妇女分配女用避孕套或者男用避孕套。在随访过程中, 检测这些妇女是否患上淋病、衣原体、早期梅毒以及滴虫病。首次全新干预后, 每 100 位妇女-月的 STI 发病率观察结果为, 女用避孕套组为 6.8, 男用避孕套为 8.5 (发病比率=0.79, CI=0.59-1.06)。作者们得出的结论认为, 与男用避孕套组相比, 接受咨询以及使用女用避孕套的妇女 STI 的严重程度并不比前者高, 而减少程度也不具有统计意义上的显著性。此项研究中的一个潜在混杂因子是, 女用避孕套单组中的妇女持续从诊所以外的来源获取男用避孕套, 而且这一研究单组中男用避孕套占采取避孕套保护措施性行为的 1/3。而男用避孕套组的妇女则很少能获得女用避孕套, 因而很少使用此类避孕套。

Scoper 等人 (14) 对比了接受滴虫病治疗组内妇女 45 天后的再次感染率。根据对照组内的妇女对于女用避孕套示范的反应, 指定这些妇女使用女用避孕套。其中 104 位妇女顺利完成了此项研究, 对照组为 50 位, 女用避孕套用户组为 54 位, 但是用户组的 54 位妇女中, 仅有 20 位妇女报告坚持使用了女用避孕套。对照组的再次感染率为 7/50 (14%), 未坚持使用女用避孕套用户组再次感染率为 5/34 (14.7%), 坚持使用女用避孕套用户组再次感染率为 0/20 (0%)。尽管坚持用户组并未出现感染情况, 但是与对照组 ($p=0.08$) 或者未坚持组 ($p=0.09$) 相比, 降幅并无统计意义上的显著性。此项研究结果表明, 坚持采用女用避孕套可以降低滴虫病感染风险, 但是降幅过小, 因而不足以证明降幅具有统计意义上的显著性。

Hoke 等人 (15) 对马达加斯加的 1,000 名性工作者进行了为期 18 个月的随访, 旨在评估分发女用避孕套以及男用避孕套是否可以提高保护水平并且降低 STI。参与人员在前六个月仅获得男用避孕套, 而后 12 个月则同时获得男用避孕套以及女用避孕套。研究人员每隔两个月对参与人员的避孕套使用情况进行了回访, 每隔六个月进行衣原体、淋病以及滴虫病检测。在仅分配男用避孕套的前六个月中, 参与人员在与客户发生性行为中采取保护措施的比率为 78%。随着引入女用避孕套, 12 个月以及 18 个月时, 保护措施的采取比率分别提高到了 83% 以及 88%。六个月时, STI 患病率总数从 52% 基准值降低至 50%。随着引入女用避孕套, STI 患病率在第 12 个月以及第 18 个月时分别降低至 41% 以及 40%。作者们得出结论认为, 随着引入女用避孕套, 会导致保护用具的使用量增加, 因而会减少 STI 风险。

据 Fontanet 等人 (16) 估计, 对于泰国的性工作者而言, 在客户拒绝使用男用避孕套的情况下, 如果向其提供使用女用避孕套的建议, 则可以为性工作者提供保护, 起到预防 STI 的作用。研究人员将参与的妇女分为两组, 指导一组坚持使用男用避孕套 (男用避孕套组), 而另外一组在客户拒绝或者无

法使用男用避孕套的情况下可以选择使用女用避孕套 (男用/女用避孕套组)。分配过程中采取一定措施防止男用避孕套组获得女用避孕套。在为期 24 周的时间内, 测定了为采取保护措施的性行为 (性行为过程中并未使用避孕套、避孕套撕裂或者滑入或者滑脱) 所占比例, 以及淋病、衣原体、滴虫病及的发病率, 并且将两个研究组进行了对比。两组的避孕套使用比率都非常高 (分别占有性行为的 97.9% 以及 97.3%, $P>0.05$)。与男用避孕套组相比, 男用/女用避孕套组中男用避孕套使用率较低 (两组分别为 97.5% 以及 88.2%, $P<0.001$), 但是男用/女用避孕套组中有 12.0% 的性行为使用了女用避孕套, 因而抵消了上述差异, 与男用避孕套组相比, 男用/女用避孕套组未采取保护措施星为的比率下降了 17% (两组分别为 5.9% 以及 7.1%, $P=0.16$)。此外, 与女用避孕套组相比, 男用/女用避孕套组在性场所中 STI 患病率的加权几何平均数也降低了 24% (二者的 100 患者一周分别为 3.69 以及 2.81, $P=0.18$)。尽管存在此类可喜的趋势, 但是男用/女用避孕套组中未采取保护措施性行为以及 STI 感染的降幅比例并不存在统计意义上的显著性。

Feldblum 等人 (17) 在肯尼亚农村开展的一项群组随机性试验中, 评估了引入女用避孕套以及降低风险项目对于 STI 患病率的影响, 进而确定了采取可复制的、社区级别干预是否可以降低 STI 患病率。他们向接受信息/推广项目的六个配对干预区域免费发放了女用避孕套以及男用避孕套, 而仅向六个对照区域发放了男用避孕套以及相关资料。分别在基准时间、第 6 个月以及第 12 个月的时候检测参与人员的宫颈淋病、衣原体以及阴道滴虫病情况。第 12 个月的时候, 两个单组内坚持使用男用避孕套的人数比率均超过 20%。第 6 个月以及第 12 个月的时候, 据报告, 干预区域妇女坚持使用女用避孕套的人数比率分别为 11% 以及 7%。干预区域以及对照区域的未调节患病率, 在第 6 个月时分别为 16.5% 以及 17.4%, 在第 12 个月时分别为 18.3% 以及 18.5%。通过逻辑回归模型确认了女用避孕套干预具有零效应。调研人员

得出结论认为，在此类区域引入女用避孕套并不会改善 STI 预防效果。

5.3 功能研究

鉴于针对避孕套开展避孕功效研究存在很多问题而且成本极高，因此在评估避孕套功效的时候，一般主要采用失效比率（其中包括滑脱以及破裂的情况）的功能研究。此类研究的基本原理是，如果避孕套采用屏蔽性材料生产制造，那么就不应当允许精子或者导致 STI 的微生物通过，如果避孕套完全覆盖阴茎，或者放入阴道，而且如果在使用过程中避孕套并未破裂或者滑脱，那么就应当具有避孕以及预防 STI 的功效。与避孕以及 STI 研究相比，功能研究通常比较简单，而且花费也要少很多，并且产生的伦理问题也更少一些。FC2 就是依据关键临床研究（证明失效比率并不低于 FC1 的相关数值）获得了 FDA 上市前审批，而未采用避孕功效研究结果。

随着专注于女用避孕套的功能研究数量的日益增多，业界关于此类用具主要失效模式的意见在逐步趋向统一。ISO/TC 157 工作组 18 以及 WHO 女用避孕套技术评审委员会对失效模式定义进行了评审。Beksinska 等人（18）发表了商定的相关定义。现概括总结如下：

非临床破裂是指性交之前或者从阴道中抽出避孕套之后发现的破裂情况。非临床破裂属于不会在临床上产生潜在不利后果的破裂情况。非临床破裂的计算方法是，将性交前或者抽出后发现的女用避孕套破裂数量除以打开包装的女用避孕套数量。

临床破裂是指性交过程中或者在从阴道中抽出女用避孕套过程中发生的破裂情况。临床破裂属于会在临床上产生潜在不利后果的破裂情况。临床破裂的计算方法是，将性交过程中或者抽出过程中报告发现的女用避孕套破裂数量除以性交过程中使用的女用避孕套数量。

破裂总数是指性交之前、过程中或者之后所有女用避孕套破裂的数量之和。其中包括了临床破裂以及非临床破裂。破裂比率总数的计算方法是，将女用避孕套破裂总数除

以打开包装的女用避孕套数量。

滑脱是指女用避孕套在性交过程中从阴道中完全脱出的情况。滑脱比率的计算方法是，将滑脱的女用避孕套数量除以性交过程中使用的女用避孕套数量。

方向错误是指阴茎插入女用避孕套与阴道壁之间的那个位置。方向错误比率的计算方法是，报告的方向错误事件次数除以性交过程中使用的女用避孕套的数量。

凹陷是指女用避孕套的外部固位部件在性交过程中部分或者全部被推入阴道的情况。凹陷比率的计算方式是，凹陷事件发生次数除以性交过程中使用的女用避孕套的数量。

作为风险评估的一个组成部分，生产厂家应当确定由于设计、结构组成或者生产制造方法等原因，是否存在适用于正在考虑的特定女用避孕套的任何其它失效模式。

阿拉巴马两个诊所内 869 位妇女参加了一项为期 6 个月前瞻性功能研究，Valappil 等人（19）比较了 FC1 与男用避孕套在为期 6 个月前瞻性功能研究（869 位妇女参与了两个 STI 诊所研究）的失效比率。上述作者发表的文章中并未说明采用的男用避孕套的品牌名称（并未明确说明是否采用了一种或者多种品牌）。在总数为 20,148 次性交中，确定的女用避孕套的破裂比率为 0.1（95%CI 0.05 至 0.21），与之相比，男用避孕套则为 3.1%（95%CI 2.8 至 3.4）。确定的 FC1 滑脱比率为 5.6%（95%CI 5.1 至 6.1），男用避孕套则为 1.1%（95%CI 0.9 至 1.3）。此项研究中采用的滑脱定义与 Steiner 等人规定的男用避孕套滑脱定义以及 Beksinska 等人（ibid）规定的女用避孕套滑脱定义均有所不同。男用避孕套滑脱定义并未区分完全从阴茎上滑脱的情况（由于可能导致怀孕，因而将此类情况归类为临床显著失效）以及特殊滑脱（未被归类为临床显著失效）。女用避孕套滑脱定义包括避孕套滑出阴道以及避孕套被推入阴道两种情况。目前将后一种失效模式单独归入凹陷类。文中并未提及方向错误的比率，即，阴茎插入女用避孕套一侧并且与阴道壁直接

触的情况。

Beksinska 等人 (20) (2006 年) 在南非开展了一项关键临床研究, 用于支持 FDA PMA 评审。此项研究属于多中心、随机性、前瞻性、交叉研究, 并且对比了 FC1 以及 FC2。共有 276 位妇女参与了此项研究, 其中 201 位妇女完成了研究 (73%)。所有妇女均服用激素类避孕药、宫内避孕器 (IUD) 或者进行绝育 (输卵管结扎)。参与此项研究的妇女来自城市与农村, 具有各种背景, 其中包括性工作者、学生、计划生育参与者以及 STI 诊所就诊人员。参与者通过性交日志以及随访的方式报告避孕套失效比率。在每次随访中进行外阴检查以及阴道上皮细胞宏观检验。共使用了 1920 个 FC1 以及 1881 个 FC2 避孕套。

性交过程中发生的临床破裂比率, FC1 为 0.47%, FC2 为 0.43% (95%CI, 差值为-0.62 至 0.53)。方向错误比率, FC1 为 1.26%, FC2 为 0.64% (95%CI, 差值为-1.33 至 0.09)。凹陷 (外环被完全或者部分推入阴道) 比率, FC1 为 3.14%, FC2 为 2.98% (95%CI, 差值为-1.24 至 0.91)。避孕套完全脱出阴道的比率较低, FC1 为 0.21%, FC2 为 0.11% (95%CI, 差值为-0.39 至 0.19)。总体临床失效比率, FC1 为 5.24%, FC2 为 4.3%。FC2 与 FC1 在总体临床失效比率方面的差值的 95% 上限大约为 1%。根据上述结果, FDA 得出结论认为, FC2 在失效比率方面不低于 FC1。

5.4 前列腺特异性抗原 (PSA)

功能研究严重依赖于参与者自行报告的避孕套失效情况, 而且假定除非发生一种或者多种规定的失效情况, 否则精子不会泄漏进入阴道。多种原因导致自行报告失效情况并不可靠, 其中包括记录状况不良以及受试对象的召回事件以及受试对象甚至并未注意到避孕套是否存在失效情况。避孕套研究中曾经出现过报告男用避孕套失效, 但是随后在实验室进行性交后检查时发现避孕套完好无损。鉴于此类情况, 研究人员对可以用于表明精子是否进入阴道的其它生物指标进行了调研。其中, 研究人员使用最多的是前列腺特异性抗原 (PSA), 这是前列腺细胞产生的一种糖蛋白。

PSA 是存在于精液中的一种高浓度蛋白酶, 其作用是将用于精子凝结的高分子量蛋白质分解为较小的多肽, 进而凝块液化 (21)。由于患有前列腺癌或者前列腺肥大的男性体内血清 PSA 水平较高, 测定血清 PSA 已经成为一项标准筛选检测, 主要用于检测前列腺癌以及男性疾病监控。有鉴于此, 人们针对 PSA 开发出了各种定量以及半定量测定方法。在屏蔽性避孕措施研究中, 常规可用性、确认的测定方法以及精液中发现的高浓度 PSA 均作为检测精子是否泄漏进入阴道的极佳指标。

Hobbs 等人 (22) 评估了快速 PSA 检测以及定量测定方法在识别阴道拭子样本中精子的差异, 此类样本取自 492 位妇女, 这些妇女参与了在孟加拉以及津巴布韦开展的两项独立研究。研究人员发现, 与定量测定方法 (Abbott 实验室的 IMx) 相比, 快速检测 (Abacus Diagnostics 的 ABACard p30) 在检测 >1.0 纳克 PSA/毫升阴道拭子析出液方面的灵敏度为 100% (95% 临床调研, 98%-100%), 特定性为 96% (95%CI, 93%-97%)。快速 PSA 结果属于半定量, 而且与 PSA 浓度具有关联更为紧密。

自 20 世纪 90 年代以来, 很多研究人员发表了相关论文, 其中主要涉及针对性交后阴道拭子采用 PSA 测定方法, 以便对男用避孕套以及女用避孕套研究中精子泄漏进入阴

道的情况进行监控。Lawson 等人 (23) 对比了三项潜在的精子生物指标, 即, 酸性磷酸酶 (AP) 活性、PSA 以及人类精子血清抗原 (MHS-5), 具体做法是获取妇女在阴道内接种其性伙伴的六个测定的、逐步增大剂量精子之后的阴道拭子。接种前 PSA 水平较低 (0.00-1.25 纳克/毫升), AP 水平变化较大 (0-350U/升), MHS-5 水平均为负值。接种后, 所有样本的 PSA 均为正值, 而 AP 则有所不同, 117 个样本中有 64 个样本为正值 (55%), 120 个样本中有 14 个样本为正值 (12%)。作者们得出的结论认为, 在采用的采样以及检测条件下, PSA 免疫测定数值是最佳的精子生物指标。

Macaluso 等人 (24) 报告了一项研究, 其中 40 位妇女暴露于其各自性伙伴的各种剂量的精子中 (10 微升、100 微升以及 1 毫升)。暴露之前以及暴露后立即提取阴道分泌物样本, 并且在 1、24 以及 48 小时后提取阴道分泌物样本。采用酶联免疫测定测定 PSA。暴露前 PSA 水平的平均值范围为 0.43 至 0.88 纳克/毫升。暴露于 10 微升精子之后立即提取的数值为 193 纳克/毫升, 暴露于 100 微升精子后提取的数值为 472 纳克/毫升, 暴露于 1 毫升精子之后提取的数值为 19,098 纳克/毫升。PSA 水平在一小时内逐步下降, 48 小时的时候恢复至最初水平。Bahamondes 等人 (25) 还证明, 阴道内 PSA 检测比率会随着暴露精子数量的增加而升高。他们报告说, 与自行采集的样本相比, 护士采集的样本中 PSA 水平较低, 这主要是由于护士采集存在一定的采样时间延迟所导致的。

在关于男用避孕套的研究中, Walsh 等人 (26) 比较了未采取保护措施进行性交以及采用未受损、故意刺破的避孕套进行性交前以及性交后阴道 PSA 水平。未采取保护措施进行性交之后立即采集的阴道样本中, 检测到的 PSA 为 100% (24/24), 而性交后超过 24 小时采集的阴道样本中则不含任何 PSA (0/90)。在排除了性交过程中避孕套失效的情况之外, 采用未受损避孕套性交后采集的阴道样本中 PSA 检测比率为 2% (1/47), 而采用刺破避孕套性交之后采集的样本中 PSA

检测比率则为 41% (14/34) (1 毫米孔洞)。

在 Walsh 等人 (27) 进行的一项深入研究中, 830 对男女参加了一项避孕套功效研究, 研究人员要求这些男女收集使用的第一个避孕套内部一次射出精液的基准样本, 并且收集出现研究用避孕套破裂或者性交过程中出现避孕套滑脱情况下的性交后阴道样本。在随后遇到过避孕套失效的男女 (68 对) 中, 首次使用的避孕套中 PSA 水平平均值为 13.4 纳克/拭子, 与之相比, 避孕套破裂后的性交后阴道 PSA 水平则为 5.7 纳克/拭子 (取自 79 对男女的数据)。对于遇到避孕套从阴茎滑脱情况的男女而言, 性交后阴道内 PSA 水平的平均值为 2.5 纳克 PSA/拭子。这些结果表明, 避孕套即使失效, 仍然能起到一定程度的保护作用。

已经针对女用避孕套进行了多项研究, 其中除了上文报告的失效模式之外, 还对 PSA 进行了监控。Macaluso 等人 (28) (2002 年) 从阿拉巴马州伯明翰招募了一批妇女, 通过对性交前以及性交后其阴道分泌物的 PSA 水平进行的监控, 对女用避孕套失效频率进行了评估。共计 175 位妇女使用了 2,232 个女用避孕套 (FC1)。根据性交之前以及之后 PSA 水平差异, 采用了两种不同的标准对精子暴露程度进行了评估。其中一种标准对于精子暴露程度比另外一种标准更为敏感, 但是更容易受到假阳性的影响。第二种标准对于假阳性不敏感, 但是可能遗漏少量精子暴露的情况。根据采用的不同的标准, 检测到的避孕套使用过程中精子暴露程度为 7% 至 21%。报告发现以下情况下的精子暴露比率较高: 避孕套破裂 (67% 至 73%), 滑入阴道 (凹陷 - 55% 至 74%), 泄漏 (44% 至 57%) 或者旁通 (方向错误 - 52% 至 57%)。根据针对重复测定数值进行的逻辑回归分析结果, 用户报告的问题在精子暴露情况中所占比例低于 59%。作者们得出的结论认为, 此类暴露与用户报告的问题有关, 但是即使用户并未报告相关问题, 仍然会存在此类暴露情况。报告的问题以及精子暴露程度会随着用户使用经验的增多而逐步减少。

在两项随机试验中, 对男用避孕套以及

女用避孕套的失效比率进行了对比，两项试验地点分别位于美国以及巴西（29）（Chen 等人，2007 年）。在这两项试验中，分别采用了调查对象自行报告的失效情况以及性交前、性交后阴道 PSA 水平的 PSA 监控结果，对失效比率进行了评估。与巴西研究相比，对于女用避孕套以及男用避孕套来说，美国研究中自行报告的失效比率明显较高。就女用避孕套的报告问题总数而言，美国研究为 29%，巴西则为 5%。对于男用避孕套的同类结果而言，美国为 8%，巴西则为 3%。

PSA 数据的评估主要是将此类数据层分为四大类：无暴露（ ≤ 1 纳克/毫升）；较低（ > 1 纳克/毫升且 ≤ 22 纳克/毫升）；中等（22-99 纳克/毫升）以及较高（ ≥ 100 纳克/毫升）。根据 PSA 水平的分布情况，人们得出结论认为，美国与巴西之间，在使用男用避孕套的情况下，精子暴露水平不存在统计意义上的显著差异。在使用女用避孕套的情况下，巴西的性交后阴道 PSA 水平要高于美国，这一结果与自行报告的失效比率形成了鲜明的对照。作者们根据此类结果得出的结论认为，与采用 PSI 对避孕套失效情况进行评估相比，自行报告的结果可能在可靠性方面稍差一些。其它研究（比如，Minnis 等人（30））也得出了类似的结论。

Galvão 等人（31）报告说，在使用女用避孕套的情况下（使用比例为 22%），巴西研究中精子暴露（性交后阴道 PSA > 1 纳克/毫升）的发生频率要比使用男用避孕套（15%）更为频繁一些，但是二者的差异较小，因此在更高 PSA 水平（ ≥ 150 纳克/毫升）上不具有统计意义的显著性。

6、生产制造

女用避孕套采用了各种不同的生产制造技术，通常比男用避孕套生产制造要多若干步骤。鞘状套组件可以与预制材料薄片熔接在一起，或者还可以采用浸渍工艺。作为男用避孕套的一项标准，鞘状套组件需要接受 100% 检测，以便筛除检测到的包含针孔或者撕裂情况（可能导致泄漏）的鞘状套。目前业内正在采用或者已经采用了电子传导性检测、保持真空气压检测密封性。根据

避孕套设计方案的不同，可能在进行避孕套的最终组装（比如，插入内部固位部件，或者在外部固位部件上安装鞘状套）之前就必须实施此类检测。最终包装以及润滑剂则采用了与男用乳胶避孕套相同的基本原则，但是设备以及实施规程可能有所不同。

鉴于女用避孕套的设计更为复杂，而可能需要采用特殊的、自动化设备，因此，与男用乳胶避孕套相比，生产厂的设立与验证可能需要更多的成本而且要求更高。初期生产制造在试验规模设备上即可完成，通常需要大量的手动操作。由于上述原因，导致最初生产能力可能严重受限，而且与男用乳胶避孕套的生产制造相比，批次（批量）规模可能非常小。此类限制对于质量控制以及质量保证作业提出了更高的要求。可能需要采用高水平的检测以及统计控制方式确保具有足够级别的批次之间可重现性。因此，针对临床评估以及其它重要研究（比如，稳定性检测）而进行的产品选择以及特性描述可能要求更高一些。需要注意的是，生产厂商可以证明选定的产品属于正常生产，而且符合针对该产品确立的规范的相关要求。

考虑到产品设计方案的多样性，会采用试验规模进行初期生产制造，在此期间，已经执行了临床评估以及其它关键评估，后续的生产制造规模扩大会对生产厂商提出一些特殊的要求。如果，由于规模的扩大，导致避孕套的性能属性发生显著变化，那么可能必须采用进一步的临床评估以及其它评估，以便确认产品的安全性以及功效并未受到任何影响。生产厂商、审计员以及检验员需要对生产制造规模、采用的设备类型或者任何工艺步骤的自动化程度方面的任何变化予以特别的关注，以便确保产品不会受到此类变化的显著影响。

7、检测

ISO/FDIS 25841.2 国际标准草案中规定了女用避孕套的检测规程以及相关要求。检测方法主要是依据男用避孕套检测方法制订的。在常规逐批次检测的情况下，对以下关键要求进行了评估：

- 设计

- 规格
 - 爆破压力与体积
 - 针孔以及可见缺陷
 - 包装与标签要求（其中包括包装完整性）
- 此外，还应当在产品的设计以及开发阶段，或者避孕套设计、所用材料或者生产制造规程发生以下重大变化的情况下，进行进一步的检测：
- 阻隔属性（不会导致细菌渗透进入等等）
 - 生物相容性
 - 临床评估
 - 稳定性/保存期限评估

某些监管机构可能要求更为详细的信息。比如，FDA 一般要求对用具构建过程中采用聚合物材料进行进一步的说明，其中包括单体成分、分子量、分子量分布、残留单体以及促进剂成分等等。FDA 可能还需要关于固位部件的物理属性以及 DSC 聚合材料的热力特性描述等信息。要求信息的详细程度主要取决于所使用的材料类型。尽管此类要求可能过于繁琐，但是，对于材料以及避孕套即关键组件的描述越详尽，临床评估出现意外结果的可能性就越低，而且日后实施关键材料以及工艺变更的难度就越低。

很多常规检测均采用了男用乳胶避孕套的实施规程，但是必须对其中的检测设备进行某些变更。比如，为了确定避孕套长度以及实施空气膨胀检测，可能需要采用新型或者改制的芯棒。针孔检测可能配有密封塞的特殊固定装置。此外，还可能需要对膨胀检测设备中的压力传感器以及流量计进行必要的改造，以适应男用避孕套以及女用避孕套在爆破压力以及体积检测方面的差异。如果女用避孕套包装采用的是不同的规格以及结构组成成分，那么还可能需要对包装完整性检测进行变更。

ISO/FDIS 25841.2 相关附录中累出了检测方法以及设备的详情，尽管该标准尚未公布，但是涉及此类检测的内容似乎不太可能发生重大变更。此外，生产厂商必须规定检测所需的其它信息，比如用于测定长度以及实施膨胀检测的芯棒规格等。独立检测实验室如果未能遵循生产厂商的建议，则可能导致获取的结果存在冲突或者产生错误的结果。

以下各节归纳总结了各种检测方法所涉及的特定问题。

针孔检测

ISO/FDIS 25841.2 中仅规定了漏水检测。由于可能存在各种不同的设计方案以及材料类型，因此电子传导性检测的可靠性存在一定的问题。并未规定检测的注水体积；而这在很大程度上取决于避孕套的规格以及用于鞘状套组件的材料模量（刚度）。尽管并未像男用乳胶避孕套那样规定注水体积，要求向避孕套内注水，直至达到加料口塞为止。对于很多材料而言，此类要求是令人满意的，但是对于采用低模量材料生产制造的避孕套而言，却可能出现一些问题。在这种情况下，生产厂商就必须规定注水体积，以防止避孕套出现满溢的情况，进而导致避孕套过度拉伸并最终导致避孕套爆破。对于所有女用避孕套而言，针孔规定的 AQL 数值为 0.25，这与男用避孕套的要求是相同的。

爆破体积与压力

所有类型的女用避孕套均应当进行空气爆破属性检测。这是一项关键性能检测，而且用于控制产品的质量与强度。与男用避孕套相同，规定的 AQL 数值也是 1.5，但是，与男用乳胶避孕套不同的是，无法规定最小爆破压力以及体积，因为由于避孕套的设计方案以及采用材料的不同，这一要求可能会发生很大的变化。ISO/FDIS 25841.2 中规定了，生产厂商应当根据某个批次或者多个批次避孕套的属性规定爆破压力以及体积的最低限值，而此类避孕套是用于证明产品功效的临床调研的。这一规定是为了确保此后的任何批次在爆破属性方面均不得低于临床研

究中使用的某个批次或者多个批次产品的相关属性。标准草案中给出了设置此类限值的实施规程。

此项要求使得生产厂商必须描述临床研究中采用的避孕套的空气爆破属性。建议，为了确保充分代表获取的爆破属性的分布情况，尤其是代表设定规范所依据的 1.5% 区域，至少应当采用 2,000 个避孕套的样本规模。如果生产厂商发现，为了向临床研究提供足够的样本，必须将较小的多个批次或者下级批次组合在一起，那么应当采取预防措施，确保多个批次或者下级批次的质量具有一致性。为此可以采用各种统计技术；比如，可以采用控制图，以便针对批次之间或者下级批次之间的一致性制订相关要求。

生产厂商需要了解采用这种方式制订要求的具体含义。今后的任何材料或者生产工艺的变更，如果影响了避孕套的属性，以至于需要对规范进行修订，那么就可能导致临床评估的结果失效。这种情况下，可能需要进行进一步的临床研究，以便确认产品的功效并未受到影响。应当依照 *ISO 14971* 的相关要求，通过风险评估对此种临床的需求进行评估。监管机构一般会要求评审此类风险评估，而且可能会也可能不会接受生产厂商提供的相关结论。

临床调研

ISO/FDIS 25841.2 所遵循的一项基本原则是，不可仅凭设计规范以及采用材料的相关知识确定避孕套的临床性能与功效。通常情况下，必须通过临床调研来证明新的或者变更的避孕套设计方案的临床功效达到可以接受的水平。要求进行的临床调研的类型，主要取决于产品与市场上现有女用避孕套的匹配程度。

如果生产厂商可以证明新型产品与已经通过审批并且上市的设计方案具有足够的相似度，那么就可以通过规定功能研究证明，该产品达到了可以接受的功效水平，而此类功能研究目的旨在确定针对产品识别的每种失效模式的失效比率。否则，生产厂商可能需要完成全面的避孕功效研究。为了确定所需实施的试验类型，生产厂商必须依照 *ISO 14971* 的相关要求进行风险评估。目前，*ISO 25841.2* 中并不包含关于构成与已上市产品等同性的任何指导方针。生产厂商以及负责监管任务的监管机构可以自行确定上述等同性。我们强烈建议，生产厂商在开展任何临床工作所需的临床调研之前，应当与相关的监管机构进行磋商，商定此类临床调研的性质。

理想情况下，生产厂商应当实施避孕功效研究，以便确定避孕套的受孕率。*ISO/FDIS 25841.2* 目前规定了应当确定的 12 个月受孕率，但是出于多种原因，此项规定可能并不适用，因此目前该标准提议采用 6 个月的受孕率（这一变更尚待确认）。该标准目前仅提供了关于实施避孕功效研究的有限指导。如果必须开展此类研究，那么需要注意的是，生产厂商在开展此类研究中必须雇佣具有相关知识与专业技术的研究机构以及专家。

ISO 25841.2 中针对生产厂商应当确定产品与已上市产品具有足够等同性的情况，规定了功能研究结果的尽可能详细的要求，以便确定失效比率。应当根据避孕功效研究（或者直接针对相关产品进行评估）结果，确定已上市产品的已知受孕率。与对照（已上市）产品相比，新型或者改制产品的综合临床失效比率的单侧 95% 置信区间上限不得超过前者的 3%。*ISO/TC 157 WG20 (currently designated document WD 29942-2)* 目前正在根据 WHO 提出的相关建议制订实施此类临床调研的标准草案。

生物相容性

女用避孕套的生物相容性检测要求与男用避孕套基本相同。必须对成品及其组件,以及所有润滑剂、添加剂、敷料或者隔离剂,以及所有固位或者插入用具进行评估。考虑到暴露在产品环境的性质以及时间周期,ISO 10993-1 中规定的检测应当包括符合 ISO 10993-5 的相关要求的细胞毒性检测以及符合 ISO 10993-10 的相关要求过敏检测。某些监管机构可能还会依照 ISO 10993-11 的相关规定,要求亚急性以及亚慢性毒性检测等其它检测。所有生物相容性检测均应当由经过认证的实验室负责实施,并且应当由适合的具有相关资质的人士(比如,毒理学家)对结果进行评估。

阻隔属性

鉴于可能在女用避孕套生产制造过程中采用各种各样的材料,而且某些材料可能出于永久性应力条件下(比如,对构成外部固位部件的外部框架进行拉伸),因此 ISO/FDIS 25841.2 中规定了一项要求,即,应当通过病毒进入研究确定所有女用避孕套新设计或者改造设计的阻隔属性。推荐的有机物为噬菌体 Phi-X174。标准草案中给出了检测方法的详细说明,而且该方法最初是由美国 FDA 制订的。主要在此内部放入了噬菌体凝固点(挑战培养基),而且通过采集并且在避孕套外侧放置培养基并进行培养的方式,检测了通过薄膜的任何泄漏情况。采用适当的对照避孕套,比如男用避孕套,这种做法符合 ISO 4074 的相关要求。

对于检测结果的解读可能存在一定的不确定性。多数情况下,不会出现病毒通过避孕套明显迁移的情况,这表明,避孕套薄膜是一种有效的阻隔,但是,很多避孕套都存在少许泄漏的情况,实际检测中存在泄漏几微升挑战培养基的情况。在很少的情况下,会出现由于孔洞而导致单个避孕套出现明显泄漏的情况。乳胶以及合成材料避孕套均存在少量泄漏的情况,这可能是由于某些避孕套存在极为细小的孔洞,而这些孔洞不具有临床显著性而导致的,或者是无法通过标准的针孔检测发现此类孔洞所导致的。有鉴于

此,我们强烈建议,在解释此类结果的时候,务必采用对照组而且一定会多加小心。

稳定性研究以及确定保存期限

生产厂商必须通过实时研究确定女用避孕套的保存期限,此类研究环境为摄氏(30 +5 -2)度。此类实时研究温度范围的合理性证明与男用乳胶避孕套完全相同;摄氏 30 度是 WHO 分类的 III、IVa 以及 IVb 类最为极端气候区域的平均动力温度(32)。为了简化炎热气候条件下(户外日间温度可能超过摄氏 32 度)进行的研究,我们将正常温度公差范围摄氏±2 度扩展至摄氏+5 度。如果生产厂商选择采用透湿性包装,那么生产厂商还应当将实时研究的湿度控制在(75 ± 5)%,以达到 IVb 气候区域的相关要求。

尚未获得实时研究结果的生产厂商,可以根据加速老化研究为产品指定暂定保存期限。近年来,男用乳胶避孕套加速稳定性研究的简化问题已经取得了显著进展,这主要是由于生成的大量数据允许在摄氏(30⁺⁵-2)度条件下开展的实时研究与加速研究的结果进行关联。因此,2010WHO/UNFPA 男用乳胶避孕套规范就采用了新的提议,其中规定在摄氏 50 度条件下实施的加速老化时间周期可以视同为摄氏(30⁺⁵-2)度条件下的规定保存期限。

目前尚不具备足够证据,以便针对采用天然乳胶生产制造的女用避孕套采用相同的方案,而且该方案也可能无法用于采用合成材料生产制造的女用避孕套。ISO/FDIS 25841.2 提供了关于实施并分析加速研究结果的指导方针。分析方法主要采用了阿伦尼斯关系,这种关系将化学反应方面的变化与温度方面的变化进行了关联。目前尚不存在足够的证据可以确定此类方法的作用。

8、专利

鉴于目前上市的女用避孕套数量仍然有限，而且进入市场的时间也相对较短，因此可能存在涉及产品类别的大量已公开的专利。其中很多专利相对较新，可能仍然有效。一般来说，一项专利可以为发明人、受托人或者持有人提供时间长度为 20 年的保护。通过快速检索国际专利文献，我们发现涉及女用避孕套设计方案或者特定生产工艺的专利数量可能达数百个。

专利的主要目的是为发明人、受托人或者持有人提供一个专有时间周期，在此期间，其他方不得复制产品的特定专利特性以便于上述人员进行竞争。一旦其他方销售与专利声明涉及特性相同的产品，进而违反专利声明，则专利持有人可以提起民事诉讼，要求当事方针对既有的违反行为赔偿损失，并且禁止违反方今后再次销售此类产品。如果公然违反上述专利声明，则某些国家（比如，美国）可能会要求予以惩罚性赔偿，但是一般是基于销售损失及/或版权金予以赔偿。

专利权并非实行或者使用发明的权利。即使专利持有人所持有的专利完全有效，也极有可能会违反更早的专利。对于涉及改进产品以及工艺的专利而言，这种情况是比较常见的。为了确保专利持有人可以销售某种产品而无需担心会违反之前的专利（尤其是专利数量比较多的领域），必须进行自由使用权评审。此类评审会考虑之前已公开的专利中涉及的各种声明，并且确定是否存在违反专利的风险。在实施此类评审的过程中，必须了解等同性原则，很多国家专利法均包含此类内容。其中涉及一种情况，即，进行了细微变更，使得产品并未归入现有专利的字面声明范围，但是，实际上与具有相同的特性或者采用了相同的解决方案。规则的应用方式主要取决于具体国家，但是，通过对已有产品进行细微变更以达到不违反现有专利的目的，这种做法并不能保证不出现侵权问题。专业行为评审权不仅可以降低对现有的先前技术专利造成意外侵权的风险，还可以降低由于造成侵权而承担惩罚性赔偿的风险。这种情况下，生产厂商可以声称已经采

取了适当措施防止对现有专利造成侵权。

产品性质以及必须考虑的专利数量不同，自由使用权评审的费用也存在着很大的差异。考虑到女用避孕套领域的专利数量，此项费用可能大约为 5,000 镑至 15,000 镑。

最后，需要注意的是，如果是为了进行新产品的开发以及销售，那么其实不必非要对其进行专利注册。很多设计方案比较简单，与先前技术相比不可能获取专利权。如需获得专利权，那么新产品或者新工艺必须具有一定的发明成分，即，特定产品或者工艺类别的专业人员而言，此项产品或者工艺所蕴含的技术并非是显而易见的。拥有一项已公开的专利并不意味着此项专利仍然有效。已公开的专利仍然有效的原因是多种多样的，其中一个原因就是对于已经存在的先前技术是显而易见的。比如，1907 年注册的 Graham 专利披露的女用避孕套若干特性，在当前的设计方案中均可找到。一般来说，这种先前技术是拒绝涉及此类设计特性的当代专利声明的依据。

9、关键问题

在考虑公共部门分配女用避孕套的要求、规范以及资格预审时，需要说明很多关键问题。每一种女用避孕套均采用了独特设计方案，而且拥有独特的规范，并且已经通过了某种程度的临床评估。此外，必须确认已经实施了充分的临床前检测，以确保产品的安全性，必须确认已经完成了完备的生产制造开发以及验证，以确保产品的生产制造符合标准的相关要求。考虑到很多情况下，各种产品可能相对较新，生产制造设备、工艺以及规程仍然处于开发、扩充以及优化阶段。现将评审流程中需要说明的若干问题总结如下：

1、临床前检测：必须确认已经实施了所有必要的临床前检测，以确保产品的安全性。与男用避孕套不同的是，还应当考虑女用避孕套的所有附属用具，比如固位部件以及插入用具等。此外，还应当考虑某些女用避孕套设计方案使得此类产品在阴道内停留试验过长以及材料的使用范围可能更为宽泛的问题。

2、产品规范：生产厂商设置相关规范。生产厂商必须评估规范在范围以及要求方面是否具有充分性，以确保产品的生产制造符合标准的相关要求。与男用避孕套不同的是，必须考虑女用避孕套的附属组件的规范适当性，比如固位部件、插入用具、润滑剂、包装等。此外，还必须确认此类规范是依据临床评估中使用的产品特性而正确设立的。

3、检测方法：针对各种类型的女用避孕套，可能需要采用特殊的检测设备，至少需要考虑针对空气爆破检测安装芯棒以及夹紧装置，针对针孔检测安装固定装置。生产厂商必须提供关于检测方法以及检测设备的详细资料，以便独立实验室对产品实施正确的检测。此外，为了方便进行检测，还必须考虑去除附属组件尤其是固位部件的需求与意愿。

可能还需要针对附属组件采用特殊的检测方法。一般来说，具有相关设备可以检测女用避孕套，尤其是特殊产品类型女用避孕套的实验室数量比较有限。而且通过 *ISO 17025* 认证的业务范围可以扩展至女用避孕套的实验室数量就更加有限了。此外，还必须考虑附属组件，并且确定是否存在可用的检测方法，此类方法是否足以描述上述附属组件的特性。

4、生产制造以及质量管理：与男用避孕套相同，也必须考虑女用避孕套产品生产制造过程中采用的质量管理体系以及相关流程。对于某些女用避孕套生产制造设计方案而言，可能仍然处于试验规模到全面量产的转换阶段。可能必须考虑不同规模生产的产品的等效性以及可能使用的不同设备。

5、临床评估：必须考虑用于确认产品可接受性与功效的临床调研的类型以及结果。作为此类评估的一个组成部分，应当考虑用具的设计以及功能与已上市产品的等价性问题。

6、保存期限与稳定性：鉴于可用于女用避孕套生产制造的材料多样性、包装选项的数量较大而且每种单独产品的设计独特性，很难给出指导方针以便用于证明保存期限声明的合理性。此外，还应当考虑附属组件，比如固位部件的保存期限验证要求。由于某些产品可能是最近刚刚完成开发或者改制，因此实时研究的数据可能非常有限。

- 1 Youssef, H. The history of the condom, *J R Soc Med*, 1993; 84(4) 226 - 228
- 2 Federal Register Vol. 64, No. 111 Thursday, June 10, 1999 / Proposed Rules.
- 3 Bounds et al, Female condom (Femidom). A clinical study of its use-effectiveness and patient acceptability. *The British Journal of Family Planning*, 1992; 18: 36-41.
- 4 Code of Federal Regulations 21CFR844.5330 revised April 1, 2009.
- 5 Farr et al, Contraceptive Efficacy and Acceptability of the Female Condom. *American Journal of Public Health*, 1994; 84(12) 554-558.
- 6 Trussell et al, Comparative Contraception Efficacy of the Female Condom and Other Barrier methods. *Family Planning Perspectives*, 1994; 26: 66-72.
- 7 Trussell et al, *Contraceptive Technology*, 19th edition. New York NY: Ardent Media, 2007.
- 8 Trussell, Contraceptive Efficacy of the Reality Female Condom. *Contraception*, 1998; 58: 147-148.
- 9 Macaluso et al, Female Condom Use Among Women at High Risk of Sexually transmitted Disease. *Family Planning Perspectives*, 2000; 32 (3): 606-612.
- 10 Musaba et al, Long-term use of the female condom among couples at high risk of human immunodeficiency virus infection in Zambia. *Sex Transm Dis*. 1998; 25(5): 260-4
- 11 Vijayakumar et al, A review of female-condom effectiveness; patterns of use and impact on protected sex acts and STI incidence. *Int J STD AIDS*. 2006 Oct;17(10):652-9.
- 12 Macaluso et al, His Condom or Her Condom? A Comparative Efficacy Study Among Women at High STD Risk. Draft Manuscript. Final Report NIH Contract N01- HD-1-3135.
- 13 French et al, Use-effectiveness of the female condom versus male condom in preventing sexually transmitted disease in women. *Sex Transm Dis*. 2004; 30(5): 433-439.
- 14 Soper et al, Prevention of vaginal trichomoniasis by compliant use of the female condom. *Sex Transm Dis*, 1993; 20(3): 137-139.
- 15 Hoke et al, Temporal trends in sexually transmitted infection prevalence and condom use following introduction of the female condom. *Sex Transm Dis*, 2007; 18(7): 461-466.
- 16 Fontanet et al, Protection against sexually transmitted diseases by granting sex workers in Thailand the choice of using the male or female condoms; results from a randomized controlled trial. *AIDS*, 1998; 12(14): 1851-9.
- 17 Feldblum et al, Female condom introduction and sexually transmitted infection prevalence: modes for female condoms. *Contraception* 2007;75: 251-5 [Epub 2007 Feb 7].
- 19 Valappil, et al, Female condom and male condom failure among women at high risk of sexually transmitted disease. *Sex Transm Dis*, 2005; 32(1); 35-43.
- 20 Beksinska et al, Performance of the Reality Polyurethane Female Condom and a Synthetic Latex prototype; A Randomized Cross-Over Trial among South African Women. *Contraception*, 2006; 73; 386-393.
- 21 Oesterling JE, Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*, 1991; 145 (5): 907-230.
- 22 Hobbs et al, Good performance of rapid prostate-specific antigen test for detection of semen exposure in women: implications for qualitative research. *Sex Transm Dis*, 2009; 36(8): 501-6.
- 23 Lawson et al, Objective markers of condom failure. *Sex Transm Dis*, 1998; 25(8): 427-32.
- 24 Macaluso et al, Prostate-specific antigen in vaginal fluid as a biologic marker of condom failure, *Contraception*, 1999; 59(3): 195-201.
- 25 Bahamondes et al, Prostate-specific antigen in vaginal fluid after exposure to known amounts of semen and after condom use: comparison of self-collected and nurse-collected samples. *Hum Reprod*, 2008; 23(11); 2444-51.
- 26 Walsh et al, Evaluation of prostate-specific antigen as a quantifiable indicator of condom failure in clinical trials. *Contraception*, 1999; 60(5); 289-98.
- 27 Walsh et al, Use of prostate-specific antigen (PSA) to measure semen exposure resulting from male condom failures: implications for contraceptive efficacy and the prevention of sexually transmitted disease. *Contraception*, 2003; 67(2): 139-50.
- 28 Macaluso et al, Efficacy of the female condom as a barrier to semen during intercourse. *Am J Epidemiol*, 2003; 157(4): 289-97.
- 29 Chen et al, 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(8): 557-62.
- 30 Minnis et al, Biomarker validation of reports of recent sexual activity: results of a randomized controlled study in Zimbabwe. *Am J Epidemiol*. 2009; 170(7): 918-24. Epub 2009 Sep 9.
- 31 Galvão et al, Effectiveness of female and male condoms in preventing exposure to semen during vaginal intercourse: a randomized trial.

results of a community intervention trial in Kenya. AIDS. 2001 May 25;15(8): 1037-44.

18 Beksinska et al, Standardized definitions of failure Contraception, 2005: 71(2): 130-6.

32 World Health Organization, Expert Committee for Pharmaceutical Preparations, 40th Report, Technical Report Series, No 937, 2006.

附录 IV 供应商质量的评估方法

目前有很多评估生产厂商质量的方法。由于通过检测第一章中介绍的样本估算单一批次质量本身就存在着不确定性，因此为了采用可靠的方式确定特定生产厂商的质量，必须对多个批次的质量进行监控。如果采用鼓励的方式进行思考，那么根据数量较少批次信息作出的决策（比如，短期或者少量合同）可能会产生误导。

一般来说，必须对质量以及是否符合性能要求的情况进行监控。

除非对已经确立的供应商的符合设计相关要求能力存在担忧，否则无需对此类问题进行监控。

对于现阶段的女用避孕套发展状况而言，经验丰富的生产厂商数量较少，多数公司仍在寻求利用新产品打开市场。

对于新的生产厂商而言，我们是无法获取其历史数据的，而且除非产品已经上市销售，否则此类生产厂商也不太可能生产出多个批次的产品以便形成跟踪记录。

可以采用男用避孕套的相关技术对这些生产厂商（至少拥有数月的厂家规模连续生产制造经验）进行评估，具体如下所示：

1.1 过程平均值

过程平均值是指规定时间周期内或者规定生产数量情况下不合格避孕套的百分比。针对 *WHO/UNFPA 规范* 中详细介绍的各种要求，其计算方式为，不合格避孕套的数量除以检测的避孕套总数。理想情况下，特定属性的过程平均值不得超过规定的 AQL 的一半。

2、控制图

通过控制图可以很简便地监控质量随时间的变化情况并且观察过程平均值的发展趋势。控制图可以提供任何质量变化的早期预警，从而提醒生产厂商以及采购方可能出现的各种问题。控制图还可以用于回顾性评估流程的稳定性。此类图可以将过程平均值的变化与流程操作状况或者原材料批次变化情况进行关联。我们强烈推荐使用控制图，以便确认生产厂商的生产流程是否处于可控状

态，而且是否可以达到规定的质量水平。

如需构建控制图，则应当针对批次编号或者生产制造日期等适当参数标绘每个批次的缺陷产品百分比。还可以针对变量数据（比如，爆破体积以及爆破压力平均值）以及针对标准偏差构建控制图。通常会在控制图上添加警告以及控制限值，以便对质量的变化进行快速评估。一般会将警告限值设定为总体平均值±2 个平均值标准误差。一旦达到警告限值，则会提示发生的变更可能会导致产品质量问题，而且应当采取相关措施将流程恢复至正常作业状态。

将措施限值设定为总体平均值±3 个平均值标准误差。一旦达到措施限值，则说明产品质量极有可能发生了显著变化，而且必须立即采取相关措施解决问题。

平均值的标准误差是通过计算一系列批次平均值的标准偏差而获得的，其中将流程视为在统计控制之下运行。我们建议，在计算平均值标准误差的时候，应当采用 20 到 30 个单独批次的数据。

对于男用乳胶避孕套生产而言，爆破体积以及爆破压力的平均值标准误差（表示为总体平均值的百分比）处于 6% 区域范围内。如果某个批次或者多个批次的爆破压力或者爆破体积平均值的变化幅度超过 18% 至 20%，那么几乎肯定表明生产制造流程及/或所采用的材料发生了统计意义上的显著变化。尽管目前尚无充足的可用公开数据说明标准误差是否具有类似的量级，但是变化如果达到 20% 左右或者更高，那么可能就说明需要对生产厂商进行开展调研工作并且对其进行更为严格的监控。

采用控制图监控爆破体积以及压力平均值的变化，这是确定生产质量是否发生显著变化的一种极佳的方法。此类规程可以作为逐批次检测经过烘箱调节的避孕套爆破体积以及压力的一种替代性方法。

此外，还可以采用累积和 (cusum) 控制图。在此类图中，在过程平均值位置标绘实际结果与目标或者预期结果之间的累积差异。与标准图相比，累积和图的优势在于，可以根据过程平均值更为快速地检测到潜在的质量变化情况，但是此类图的构建更为复杂，因而理解起来并不那么直观。

关于控制图，详情参见质量控制规程或者统计标准教科书。ISO 系列标准中也列出了生成此类图的规程：*ISO 7870* 属于通用指南，并且引入了控制图；*ISO 8245* 介绍了常规控制图，并且包含了绘制属性数据图的相关技术；*ISO 7966* 则介绍了验收图。*BS 5703* 第一篇至第四篇则介绍了累积和图。

1.3 总量分析

有时可能需要根据检测的所有批次结果的总量分析确定个批次产品所涉及的装运产品是否合格。为此，可能需要采用下表计算样本总体规模的验收数量。可以采用下列公式，针对任何规定的 AQL 以及样本规模总量 (N) 计算验收数量 (D)。

$$\text{AQL } 0.25: D = 0.01(0.25N + 8N^{0.55})$$

$$\text{AQL } 1.0: D = 0.01(1.0N + 17N^{0.55})$$

$$\text{AQL } 1.5: D = 0.01(1.5N + 22N^{0.55})$$

$$\text{AQL } 2.5: D = 0.01(2.5N + 30N^{0.55})$$

$$\text{AQL } 4.0: D = 0.01(4.0N + 36N^{0.55})$$

此类公式提供了类似于 *ISO 2859-1* 的验收标准，但是，此类公式可以用于更大的样本规模。

如需计算以及采用此类验收数量的相关建议，请联系帮助热线。

如果采用总量分析法，则在作出涉及生产厂商能力的决策之前，还必须考虑单独批次以及过程平均值的结果。

1.4 拒收的批次数

还有一种方法是评审长期以来被拒收的批次数。如果该数值明显超过 5%，那么生产厂商的过程平均值就极有可能超过规定的 AQL。这一方法的问题在于，短期可能失效的批次数可能存在着很大的变数，而且由于应用于单个批次的同样的采样类型，可能导致上述数值超过 5%。因此，这一规则仅适用于产品较大数量的批次。

尽管 *ISO 2859-1* 中确实列出了一些采样计划，但是，其中包含的是可以用于识别短期潜在质量问题的有用的指南。此类计划主要适用于切换规则，而此类规则又会改变根据历史数据而确定的批次验收的或然率。尽管转换规则一般不会用于避孕套领域，但是涉及严格检验的转换规则是潜在问题的一项非常有用的指标。一旦连续五个或者更多批次产品出现两个批次被拒收的情况，则会触发此类转换。一旦出现此类问题，那么应当密切监控该生产厂商的所有其它批次产品，并且应当采用本附录中介绍的规程确定过程平均值。如果经过调研确认存在严重的质量问题，那么可以停止供应。

1.5 新的生产厂商

对于新的生产厂商而言，由于可用的历史数据非常少，可能导致无法采用上述技术。方法 1.1 以及 1.2 至少需要 10 个或者最好 30 个完全规模商业批次方可获得有意义的结果。方法 1.3 则说明总体生产是否会处于 AQL 范围之内，而对于方法 1.4 而言，除非产品质量非常糟糕，否则该方法几乎不适用于产品数量较少的批次。

如果生产的批次不足，那么可能需要通过对比避孕套生产厂商规范的方式对性能进行评估，并将结果用于产品的临床试验。而产品的审批主要是依据此类试验的结果。

在某些情况下，用于临床试验的产品已经用于小规模实验厂，而且一旦全面量产，则产品特性可能发生显著的变化。

用于分析的各种参数与经验丰富的生产厂商的相关参数非常相似，但是采用的方案可能需要稍有不同。可以在观察所有批次产生结果的同时，考虑采用下列标准：

- 1、迄今为止生产的每个批次产品是否符合 *ISO 25841* 关于针孔的各项要求？
- 2、每个批次产品是否符合生产厂商关于爆破体积以及压力的相关限值？
- 3、爆破体积以及压力的平均值发展趋势是否处于稳定状态或者随着时间而增加？如何将结果与临床试验批次进行比较？

4、爆破属性的标准偏差趋势是否处于稳定状态或者随时间增加？如何将结果与临床试验批次进行比较？【注：原文编号不对】

5、如果存在接缝，此类接缝的强度是否处于稳定状态或者随着时间增加？如何将结果与临床试验批次进行比较？

6、如果存在接缝，此类接缝的强度是否处于稳定状态或者随着时间增加？如何将结果与临床试验批次进行比较？（5和6内容重复）

7、所有设计特性是否符合生产厂商规范的相关要求？

8、所有批次是否符合 *ISO 25841* 包装密封要求？

如果发现性能参数（比如，爆破体积以及压力、接缝强度）正在下降，或者标准偏差正在增加，那么均应当采取进一步的调研工作。对于不符合 *ISO 25841* 的情况也应当采取类似的处理方式。

详情请联系帮助热线：
HELPLINEcondomquality@fhi.org。

附录 V 术语以及缩写词汇表

| | |
|------------|---|
| 验收数量 | 采用选定样本进行的特定检测中允许的不合格（失效）产品的最大数量。 |
| AFRO | WHO 非洲区域办事处 |
| 总量分析 | 一种回归性方法，用于评估一系列批次中发现的存在缺陷的避孕套总数是否处于采用的特定抽样计划的正常统计范围内。通过汇总来自任何特定 AQL 的许多批次的结果和合计样本量 (N)，它有助于判断总体样本量的接受/拒绝数量。 |
| AQL | 可接受质量限值。如果提交连续系列批次产品用于验收采样 (ISO 2859-1)，那么该质量水平就属于最差的可容许过程平均值。N.B.：生产厂商应当持续达到超过 AQL 的过程平均值。 |
| 无菌技术 批量 | 预防性措施，用于防止用于检测的材料、样本以及培养基受到外部污染。某些使用替代“批次”（详情参见批次的定义）一词。（WHO 建议在引用避孕套的时候采用“批次”一词）。也可以指均质相同的胶乳已经添加混合料制备好并准备浸渍时，从中可以生成不同批次的产品。或者，用于描述单独原材料数量。 |
| 卷边 | 避孕套开口端形成的加厚的环边。 |
| 投标担保 | 银行担保投标方会履行标书规定相关义务。 |
| 生物负载 | 原材料、组件、产品、包装或者设备上的微生物群落。 |
| 生物荧光 | 三磷酸腺苷菌 (ATP) 一旦与萤火虫荧光素/荧光素酶发生反应，则会发光。生物荧光检测的设计目的旨在测定发光的程度，而后者与样本中存在的微生物数量有关。 |
| CCP | 综合避孕套项目。 |
| CDC | 在避孕套包装上，证明该产品符合欧洲医疗器械指令 93/43/EEC 关键要求的标志。 |
| CE mark | 在避孕套包装上，印有证明该产品符合欧洲医疗器械指令 93/42 / EEC 的基本要求标记。 |
| cfu | 菌落形成单位 - 测定的每个单位活性微生物的数量的估算值。 |
| C/L | 商业信用证。 |
| 符合性检测 | 一种检测机制，用于验证某个批次是否符合规范的相关要求。 |
| 避孕套采购周期 | 从最初预测直至完成最终装运所需的时间。 |

| | |
|-----------|--|
| 综合避孕套项目 | 战略方案，用于创建相关需求，并且缺口供应优质男用避孕套以及女用避孕套。 |
| 证实性检测 | 在某国家/地区收到产品后进行的测试。 |
| 消费包装 | 钱夹或者纸板箱，其中插入一个或者多个单独包装，用于市场影响。 |
| DFID | 英国国际发展署 |
| 设计要求 | 规定避孕套符合买方要求的特性描述。 |
| DI | 去离子水。 |
| DRA | 药物监管机构。 |
| EOI | 意向书。 |
| 到期日 | 产品不再被视为可以接受使用的日期。 |
| 外部运输纸板箱 | 包装放入一定数量内部包装盒的容器。 |
| FIFO | 先进先出。 |
| FHI360 | 国际家庭健康 360（是一家国家实验室） |
| 预测 | 根据历史趋势、研究或者现场工人对于当前需求的反馈，评估某个项目未来要求。 |
| 通用要求 | 供应开始之前验证的避孕套通用质量特性，预计不会随着批次的不同而发生变化。 |
| GMP | 良好生产规范。管理规范旨在确保始终依照规定的标准的相关要求生产制造产品。 |
| GTZ | 德国技术合作公司。 |
| HIV | 人类免疫缺陷病毒。 |
| ICH | 国际协调会议。 |
| INCOTERMS | 确定何时将装运货物的所有权、义务以及责任从供应商转让给客户及/或接收国。 |
| 内部包装盒 | 用于盛放采用包装或者消费包装的常规数量避孕套的盒子。内部包装盒一般盛放 100-200 个避孕套；其中总量（144 个避孕套）用作采购单位，内部包装盒通常规定包含一个总量。 |
| 检查水平 | 批次检验的程度，详情参见 <i>ISO 2859-1</i> 的相关规定。 检查水平越高，检测的样本就越多，而且最终用户收到存在缺陷产品的风险也就越低。 |
| IPPF | 国际计划生育联合会。 |

| | |
|-------------------|---|
| IPPF/ICON | 国际计划生育联合会，国际避孕用具、性与生殖健康 |
| IUD | 子宫内避孕器。 |
| ISO | 国际标准化组织。 |
| ISO/TC 157 | 国际标准化组织，技术委员会 157，非系统性避孕药物以及性病传播感染（STI）屏蔽性避孕措施。 |
| JSI | 约翰斯诺有限公司 |
| 长度 | 测定的从开口一端至尖端（不包括任何储精囊）的避孕套长度。 |
| 批次 | 基本上采用同等条件生产制造的，单一等级、分类、规格以及成分的避孕套数量。除了某些例外情况之外，构成一个批次的所有避孕套均应当具有类似的配方；相同的规格、颜色、形状以及表面纹理；采用同一条生产线生产制造；而且在相同的条件下进行硫化处理。 |
| 批次编号或者编码 | 分配给某个批次的唯一识别符号数字编码。 |
| 劳里法（修改版） | 确定乳胶产品中水萃蛋白质水平的一种方法。 |
| MFD | 生产制造日期。装配避孕套鞘状套组件的日期。 |
| MFV | 用于针孔检测的最大注水体积。 |
| MPN | 最大或然数。 |
| MSDS | 材料安全数据表。 |
| MSH | 健康管理科学。 |
| NNR | 天然橡胶。 |
| 条件致病菌 | 除特殊条件下可能致病之外，正常情况下不会致病的有机物。 |
| PATH | 适宜卫生科技组织。 |
| 性能要求 | 所有批次产品必须通过的质量关键检测，目的旨在为消费者提供成分的保护。 |
| 资格预审 | 买方采取的测试，用于验证生产厂商是否可以提供要求质量的避孕套。WHO/UNFPA 资格预审方案包括定期评估生产制造档案、样本检测以及厂家检验。UNFPA 致力于仅从依照 WHO/UNFPA 资格预审方案的相关要求通过资格预审的厂家采购女用避孕套。 |

| | |
|----------|--|
| 装运前符合性检测 | 装运物品离开供应商工厂之前实施的符合性检测机制。 |
| 过程平均值 | 针对每个属性单独计算的不合格避孕套的长期百分比平均值。【理想情况下，特定属性的过程平均值应当低于规定 AQL 的一半。】 |
| PSA | 前列腺特异性抗原。 |
| PSI | 国际人口服务组织。 |
| 随机样本 | 从用于检测的某个批次中随机抽取的样本。 |
| 监管机构 | 国家或者国际机构，设立目的旨在监管医疗器械的安全性、功效以及质量，其中包括至某国或者某个区域内进口以及分配的避孕套。 |
| 拒收数量 | 可能导致某个批次被拒收的检测样本中不合格（失效）产品的最小数量。 |
| RHSC | 生殖健康产品供应联盟 |
| 储精囊 | 避孕套密闭一段狭窄部分，设计用于盛放射出的精液。储精囊有时又称为“teat”。 |
| RO | 反渗透。对通过半渗透膜的自然渗透流反向施加压力的方式，去除盐分以及微生物，进而获得纯净水的一种工艺。 |
| 抽样计划 | 一种特定计划，表示需要检验的每个批次的单位装置（避孕套），以及确定批次可接受性的相关标准（接受与拒绝数量）。 |
| SDA | 沙氏葡萄糖琼脂。 |
| SMF | 现场主文件概要。 |
| 保存期限 | 产品被视为可接受使用的生产制造之后的那段时间。 |
| SOP | 标准作业规程。 |
| 规范标准 | 买方确立的产品要求的详细声明。规范一般是依据已确立标准制定的。国家或者国际监管机构确立的，最低验收要求的详细声明。 |
| STI | 性传播感染。 |
| SWAp | 全领域方法。 |
| TSST | 中毒休克毒素。 |
| TVC | 总活菌数。已知样本中活性微生物的数量。 |

| | |
|----------------|--|
| UN | 联合国。 |
| UNAIDS | 联合国艾滋病规划署。 |
| UNFPA | 联合国人口基金 |
| UNICEF | 联合国儿童基金。 |
| USAID | 美国国际开发署。 |
| USFDA | 美国食品与药品管理局。 |
| UV | 紫外线。一般发出的波长为 254 毫米；可以用于降低或者消除工艺水中的生物负载。 |
| 粘度 | 液体流动的阻力。 |
| WHO | 世界卫生组织。 |
| WHO/RHR | 世界卫生组织，生殖健康与研究部。 |

附录 VI 适用文档

各种外部文档构成了 *WHO/UNFPA 规范*，而且买方可能希望在发送给供应商的所有投标邀请函或者指令中提到自己。在各种情况下，文档的版本是指投标邀请函发出之日生效的文档版本。

这些标准是国际标准化组织（ISO）公布的。

可以从买方所在国国家标准化组织，或者采用以下方式获取副本：

国际标准化组织 ISO 中央秘书处

1, ch. de la Voie-Creuse CP 56

1211 日内瓦 20, 瑞士

电话：+41 22 749 0111

电子邮箱：central@iso.org

网址：<http://www.iso.org>

乳胶避孕套

ISO 4074: 2002 国家乳胶避孕套要求以及检测方法

Cor 1: 2003

Cor 2: 2008

ISO 25841: 2011 女用避孕套要求以及检测方法

检测方法⁸

ISO 25841: 2011 女用避孕套要求以及检测方法

ISO 25841: 2011 附录 A 适用于数量充足以便采用切换规则的连续批次产品评估的采样计划

ISO 25841: 2011 附录 B 适用于隔离批次符合性评估的采样计划

ISO 25841: 2011 附录 C 确定单独女用避孕套容器内润滑剂总量

ISO 25841: 2011 附录 D 确定女用避孕套长度

ISO 25841: 2011 附录 E 确定女用避孕套宽度

ISO 25841: 2011 附录 F 确定女用避孕套厚度

ISO 25841: 2011 附录 G 女用避孕套包装完整性检测

ISO 25841: 2011 附录 H 采用噬菌体方法确定屏蔽属性

ISO 25841: 2011 附录 I 确定爆破体积以及爆破压力

ISO 25841: 2011 附录 J 孔洞检测

ISO 25841: 2011 附录 K 通过实时稳定性研究确定保存期限

ISO 25841: 2011 附录 L 时是以及分析加速老化研究的指导方针

ISO 4074: 2002

ISO 12243: 2003 采用天然乳胶生产制造的医用手套，采用修改的劳里法确定水萃蛋白质

ISO 2859 - 1 检验属性专用的采样规程以及表格

⁸ 请注意，本文档发表之时，各种标准的公布日期是准确的应当总是检查最新版本国际标准的日期。

附录 VII 资源机构名单

疾病控制与预防中心

生殖健康项目服务与评估部

1600 Clifton Road N. E. (Mailstop K-22)
亚特兰大, 佐治亚州 30030, 美国
<http://www.cdc.gov/health/diseases.htm>

Crown Agents Services 有限公司

St. Nicholas House, St. Nicholas Road
Sutton, Surrey SM1 1EL, 英国
<http://www.crownagents.com/enquiries@crowagents.co.uk>

FHI360

邮政信箱 13950
Research Triangle Park, 北卡罗来纳州
27709, 美国
<http://www.fhi360.org>
publications@fhi.org

国际实验室认证合作组织 (ILAC)

NATA 7 Leeds Street
Rhodes, NSW, 澳大利亚
<http://www.nata.asn.au>

国际标准化组织 (ISO)

ISO 中央秘书处
1, ch. de la Voie-Creuse
CP 56
1211 日内瓦 20, 瑞士
<http://www.iso.org>

约翰斯诺有限公司

1616 North Fort Myer Drive
Arlington, 弗吉尼亚州 22209, 美国
<http://deliver.jsi.com/dhome>

孕产妇、青少年以及儿童健康-MatCH

威特沃特斯兰德大学

155 Juniper Road
Overport, 4091
德班, 南非
<http://www.match.org.za>
info@match.org.za

人口与发展伙伴

邮政信箱 6020
Gulshan 1, Dhaka 1212
孟加拉
http://www.partners-popdev.org/abtppd/abtppd_secretariat_contact.asp

人口行动委员会

1300 19th Street N.W., Second Floor
华盛顿特区 20036, 美国
<http://www.populationaction.org>
pai@popact.org

国际人口服务组织采购与物流

1120 19th Street N.W., Suite 600
华盛顿特区 20036, 美国
<http://www.psi.org>
publications@psi.org

适宜卫生科技组织 (PATH) 集团

邮政信箱 900922
Seattle, 华盛顿州 98109, 美国
<http://www.path.org>
publications@path.org

生殖健康用品

联合秘书处

Rue Marie-Thérèse 21
1000 Brussels, Belgium
<http://www.rhsupplies.org/secretariat@rhsupplies.org>

UNAIDS

20 Avenue Appia

CH-1211 日内瓦 27, 瑞士

<http://www.unaids.org>

unaids@unaids.org

**UNFPA 技术与评估部，
生殖健康分部**

605 Third Avenue

New York, 纽约州 10158, 美国

<http://www.unfpa.org/procurement>

<http://www.unfpa.org/publications>

世界银行集团

1818 H Street N.W.

华盛顿特区 20433, 美国

books@worldbank.org

pic@worldbank.org

世界卫生组织

文档中心, 生殖健康与研究部

20 Avenue Appia

CH-1211 日内瓦 27, 瑞士

<http://www.who.int/reproductive-health>

本文档在经过与以下各方代表进行磋商的基础上编制：

美国国际开发署（USAID） • 英国国际发展署（DFID） • 世界银行 • 美国疾病控制与预防中心 • Crown Agents • 国际标准化组织（ISO） 技术委员会 157 • 约翰斯诺有限公司（JSI）

• 适宜卫生科技组织（PATH） • 国际人口服务组织（PSI） • 人口行动委员会（PAI）