

宫内节育器注册技术审查指导原则

本指导原则旨在为药品监管部门对注册申报资料的技术审评提供技术指导,同时也为注册申请人进行宫内节育器类医疗器械产品注册申报提供参考。

本指导原则系对宫内节育器产品的一般要求,注册申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化,并依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用。

本指导原则是对注册申请人和审评人员的技术指导性文件,不包括注册审批所涉及的行政事项,亦不作为法规强制执行。如果有其他科学合理的替代方法,也可以采用,但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规和标准的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制订的,随着法规和标准的不断完善,以及科学技术的不断发展,本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

一、适用范围

本指导原则适用于放置于妇女宫腔内利用铜离子释放机理避孕用的宫内节育器产品,包括含有吲哚美辛等药物成分的药械组合产品。其他类型的宫内节育器产品可参考本指导原则中适用的部分。

二、注册单元划分原则

下列情形原则上划分为不同的注册单元：

材料化学成分不同的产品，如：含药与不含药，以及不同的药物载体材料。

结构不同的产品，如产品整体结构有 OCu、宫腔形、VCu、TCu、固定式等多种形式。

铜表面积标称值不同。

三、注册申报资料要求

注册申报资料按照《医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式》（国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 43 号）进行提供，尤其注意以下几方面内容：

（一）综述资料

1.参照《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第 19 号）规范产品通用名称。

2.阐述产品作用原理，预期与人体接触部位（解剖部位）、接触方式、作用时间。

3.阐述产品所有原材料（包括放置器等）的规范中文化学名称、金属材料牌号（若有）、材料商品名（若有）、硅橡胶材料牌号（若有）等。若原材料外购，需明确与人体接触的原材料供应商并附其资质证明文件、供销关系证明文件（供销协议）、质量标准及验证报告。对于含有双组分加成硫化硅橡胶的产品，应提供硅橡胶原材料符合 YY 0484-2004《外科植入物 双组分加成型硫化硅橡胶》（注：本指导原则中标准适用最新版本，下同）的验证报告。

对于含有药物成分的产品,需按照有关规章提供药物的上市证明文件。明确药物的相关信息,一般包括:药物名称(通用名及英文名称)、化学结构式、分子量、分子式、商品名称、组成成份、含量、作用、在含药器械中的预期功能及与医疗器械的结合方式等。

4.阐述产品结构与组成并提供结构示意图(包括放置器)。

5.明确申报产品型号规格的表述方式,阐述各型号规格间的异同点。

6.明确产品包装材料。明确产品的灭菌方式及具体有效期限。

7.提供产品的国内外动态分析情况(包括国内外同类产品的上市情况及与申报产品作用原理、结构组成、制造材料、性能指标、适用范围等情况的对比)。

(二) 研究资料

1.产品性能研究

(1)详述产品技术要求中性能指标及检验方法的确定依据,提供采用的原因及理论基础,提供涉及到的研究性资料、文献资料和/或标准文本。

(2)详述产品设计原理、特点并提供相关研究、支持性资料:

①提供铜离子释放的研究资料,建议参照 YY/T 1404-2016《含铜宫内节育器用铜的技术要求与试验方法》进行研究。

②提供成品中不锈钢材料部件耐腐蚀性能的研究资料,包括不锈钢本身及与其他金属材料相互作用的腐蚀性能研究数据。

③如产品原材料中含有镍钛合金,可参考 GB 24627-2009《医疗器械和外科植入物用镍-钛形状记忆合金加工材》,在研究资料中明确产品所用镍钛合金原材料的相变温度,分析生产加工过程对产品的相变温度是否有影响并提供相应支持性资料。提供镍离子析出的安全性研究资料。

④如产品原材料中含有高分子材料,提供物理机械性能的研究资料。如参考 GB 11235-2006《VCu 宫内节育器》、YY/T 1471-2016《含铜宫内节育器用含吡啶美辛硅橡胶技术要求与试验方法》附录提供硅橡胶扯断强度、扯断伸长率、扯断永久变形、硬度方面的物理机械性能研究资料。对于其他高分子材料,注册申请人根据材料特性对适用的物理机械性能进行研究。

⑤如产品原材料中含有硅橡胶,提供硅橡胶部件中浸提物质和挥发物质(特别是低分子量物质)的定性定量分析资料,主要为 D4 及 D5 含量要求。

⑥若注册申请人声称产品与药物治疗(非产品所含药物)或其他形式的治疗配合进行,则提供产品与该治疗手段相互作用有关的研究资料,比如治疗性放射线对产品影响的研究等。

⑦若产品可能受核磁共振(MRI)等医学检查手段影响,则注册申请人应提供与 MRI 等检查手段兼容性的研究资料,并在说明书中明确能否进行 MRI 等检查的警示信息,概述适宜的 MRI 环境条件。

⑧明确产品建议使用寿命并提供支持性资料。

⑨提供产品结构设计或其他特殊设计的相关研究、验证资料。

2.生物相容性评价研究

(1) 需对成品中与使用者直接或间接接触的材料生物相容性进行评价。生物相容性评价研究资料需包括：

- ①生物相容性评价的依据和方法。
- ②产品所用材料的描述及与人体接触的性质。
- ③实施或豁免生物学试验的理由和论证。
- ④对于现有数据或试验结果的评价。

(2) 目前根据 GB/T 16886.1-2011 《医疗器械生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验》，宫内节育器产品需考虑的生物相容性评价项目包括：细胞毒性、致敏、阴道刺激、材料介导的热原、急性全身毒性、亚慢性毒性、遗传毒性、植入后局部组织反应、生殖毒性。放置器需考虑的生物相容性评价项目包括：细胞毒性、阴道刺激、致敏。如果 GB/T 16886.1 进行了更新，需按照有效的标准版本进行生物学评价。

(3) 对含铜宫内节育器进行细胞毒性试验时，往往得出细胞毒性 2 级以上的结论。建议按照如下程序进行细胞毒性评价：首先对宫内节育器产品按照常规的浸提液制备方法进行细胞毒性试验；对于常规浸提方法的试验结论为细胞毒性 2 级以上（不含 2 级）的，需要补充以下两个试验：①梯度稀释试验：对常规浸提方法获得的浸提液进行梯度稀释，直至细胞毒性结论为 2 级或以下，报告稀释倍数与细胞毒性的关系；及②去除铜材料后其余部件的细胞毒性试验。注册申请人需结合以上三个细胞毒性试验的结果，提供该产品细胞毒性的综合性评价资料。

(4) 评价产品植入后局部组织反应时，建议选择已上市同

类产品作为同期对照。鉴于含铜宫内节育器中铜离子的释放特性（释放量、释放速率等）显著影响植入后局部的组织相容性，建议设定多个观察时间，必要时考虑延长观察时间以评价组织反应是否达到相对稳定状态。

（5）若申报产品中含有全新植入人体的材料成分，需进一步提供该材料适合用于人体使用的相关评价资料，包括对长期的生物相容性进行评价，如长期植入后反应、慢性毒性、致癌性等。

3. 灭菌/消毒工艺研究

产品需经最终灭菌，明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL），无菌保证水平应达到残存微生物污染概率 $\leq 10^{-6}$ ，提供灭菌确认报告。如灭菌使用的方法容易出现残留，需明确残留物信息及采取的处理方法，并提供研究资料。

4. 产品有效期和包装研究

提供产品有效期的验证报告（包括产品物理、化学稳定性和包装密封稳定性的验证资料）。不同包装的产品需分别提供验证资料。

5. 临床前动物试验

对于采用新材料或新工艺的宫内节育器，需提供临床前动物试验资料，包括动物试验研究的目的、结果及记录。宜选用与人体宫腔构造相近的哺乳类动物。

6. 其他资料

对于添加药物成分的产品，首先需判断产品是以药物作用为主还是以医疗器械作用为主。若产品以药物作用为主，则宜申报药品注册，不在本文讨论的范围之内。若产品以医疗器械作用为

主，则需按照药械组合产品的要求提供相应研究资料，包括：

（1）宫内节育器部件与药物相互作用的研究性资料。

（2）药物与宫内节育器结合后产品加工工艺（如灭菌）对药物性能影响的研究资料。

（3）如含药宫内节育器产品中含有多种药物，提供药物间相互作用的研究资料。

（4）含药宫内节育器中药物含量/剂量的选择依据及相关研究资料。

（5）如含药宫内节育器中药物的释放形式为缓释控制，提交药物释放速率的研究资料或文献资料。

（6）若药物成分作为药品上市，但尚未在境内上市的含药宫内节育器中使用过，则提供含药节育器中药物成分与成品药在给药途径、作用方式、给药剂量等方面的差异并予以分析，提供药物的药学、药理毒理、药代动力学等研究资料综述和已上市成品药的临床不良反应综述。

（三）生产制造信息

1.详述产品生产加工过程，包括各种加工工艺、各种加工助剂的使用情况，对残留单体或小分子残留物的控制情况及相应的验证资料等。

2.有多个研制、生产场地的，需概述每个研制、生产场地的实际情况。

（四）产品技术要求

1.性能指标宜根据产品特性制定，包括但不限于：

（1）基本性能：外观、尺寸、不锈钢丝硬度、钢丝表面粗

糙度、不锈钢部件耐腐蚀性、铜纯度、铜表面积、铜杂质含量(参考 YY/T1404-2016)。

(2) 镍钛合金支架产品：镍钛合金产品的记忆性能。

(3) 化学性能：

带有高分子塑料部件产品：酸碱度、蒸发残渣、还原物质、紫外吸光度、重金属含量。

带有硅橡胶部件产品：酸碱度、蒸发残渣、干燥失重、过氧化物(适用于热硫化硅橡胶)、还原物质(易氧化物)(适用于加成硫化硅橡胶)、紫外吸光度、重金属含量、微量元素(铅 Pb、镉 Cd、砷 As、铬 Cr、铁 Fe)。

带有铜以外其他金属材料的产品：金属化学成分分析。

产品在生产过程中引入的有害小分子物质残留量要求,如加工助剂等。

(4) 含有硫酸钡等显影作用的产品：显影性能、显影剂定性定量要求。

(5) 宫内节育器使用性能：平面度(GB 11234-2006《宫腔形宫内节育器》);变形量(GB 3156-2006《OCu 宫内节育器》/GB 11234-2006《宫腔形宫内节育器》);弹性(GB 11235-2006《VCu 宫内节育器》);恢复性(GB 11236-2006《TCu 宫内节育器》);宫内节育器支撑力(GB 3156-2006《OCu 宫内节育器》);径向压缩下偏扭程度(GB 3156-2006《OCu 宫内节育器》);铜管位移拉力;尾丝长度及外观;尾丝抗拉力(GB 11235-2006《VCu 宫内节育器》);尾丝与宫内节育器连接强度(GB 11236-2006《TCu 宫内节育器》)。

(6) 包装要求：包装剥离力。

(7) 对环氧乙烷灭菌的产品：EO 残留量。

(8) 对于含药器械：药物的定性、定量、释放速率。

(9) 无菌。

(10) 放置器适用的技术要求：放置器外观；放置管外径；定位块移动阻力；放置器与宫内节育器结合强度；宫内节育器脱出力。

2.若有不适用的项目需在研究资料中详细说明理由。对于无法在终产品中测定的项目，建议对相同工艺处理后的样品进行检测，并在研究资料中提供中间品相关性能的质控资料。

(五) 产品说明书及标签：

1.产品说明书需按照《医疗器械说明书和标签管理规定》(国家食品药品监督管理局令第6号)，参考宫内节育器产品有关国标及行标编制，此外应完善以下内容：

(1) 产品名称、型号、规格。

(2) 注册人及生产企业的名称、住所、生产地址、联系方式、生产许可证编号，售后服务单位，进口医疗器械还应当载明代理人的名称、住所及联系方式。

(3) 医疗器械注册证编号及产品技术要求编号。

(4) 产品性能、主要结构组成、设计、外形尺寸和材料成分的描述。

(5) 适用范围及禁忌症(绝对和相对禁忌症)。注：不能使用本器械，则这些禁忌症被视作绝对禁忌症。经过风险/收益分析后，发生这些禁忌症时仍然允许使用本器械，则这些禁忌症被

视作相对禁忌症。

(6) 生产日期，使用期限或者失效日期。

(7) 包装清单，包括宫内节育器、放置器等。

(8) 医疗器械标签所用图形、符号、缩写等内容的解释。

(9) 说明书的编制或者修订日期。

(10) 使用说明、放置过程、放置时间(如月经间隔期放置、流产后立即放置或产后放置或性交后放置)的描述,应包括图例。

(11) 取出步骤的描述,如果取出过程中发生困难,采取何种措施的描述。

(12) 使用中的注意事项和警告,使用产品之前和使用期间建议实施的医学检查,包括宫颈防癌检查。

(13) 在注意事项、警示及提示性说明中应增加“无论使用寿命是否到期,对于绝经过渡期月经紊乱者或已闭经6个月以上者,均应将产品及时取出。”

(14) 说明与药物治疗和其他形式的治疗或研究可能发生的相互作用,比如MRI检查或治疗性放射线对产品的影响。

(15) 有关处理带器妊娠(宫内妊娠或异位妊娠)的详细说明,及发生带器妊娠的风险提示。若发生带器妊娠时及时终止妊娠。

(16) 作用机理以及对月经周期可能产生的影响。

(17) 可能发生的不良事件、并发症和症状的列表,提醒妇女放置宫内节育器后按医嘱定期复查,当出现何种临床征象和症状时需要联系医师的警示。

(18) 定期检查宫内节育器是否发生移位的提示、推荐确认

的步骤及自我检查方法。

(19) 一次性使用的字样或符号。灭菌方式及灭菌包装损坏后的处理方法。

(20) 产品在妇女子宫腔内的放置年限，不得使用“5 年以上”类似模糊的描述。

(21) 产品有效期、保存运输条件需与研究资料一致。特别对于药械组合产品，宜考虑所含药物成分对保存运输条件的特殊要求。

(22) 若宫内节育器含药物成分，明确药物名称（通用名）、含量、预期功能。药物相关的警示信息及注意事项，包括药物副作用、在贮存和运输方面的特殊要求等内容。

2. 产品标签需按照《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）编制，此外应完善以下内容：

产品名称、型号、规格；生产日期和使用期限或者失效日期；交付状态及灭菌方式；医疗器械注册证编号；灭菌批号；“包装袋破损勿用”等字样或标志；生产企业名称、住所。

（六）原注册证书载明要求继续完成的工作

宫内节育器产品作为一种我国计划生育基本国策引导影响下的医疗器械，因上市时间较早，多数产品在首次注册时并未进行过系统科学的生物学评价。而该类产品在我国用量很大，国内有关研究及临床文献中均报道宫内节育器产生了出血、疼痛等一系列的不良事件。按照生物学评价的原则，当“有证据表明产品用于人体后出现了不良反应时，应考虑进行生物学重新评价”，故对于宫内节育器产品，注册人（进口产品：注册人及其委托的

国内代理人)应在产品上市后定期对产品进行严格随访,积极进行不良事件收集工作。在延续注册时以产品分析报告的形式提交随访资料并进行统计分析。

注册申请人根据产品实际销售情况选择具有代表性的不同地域的人群进行随访,分别提供各地域的临床随访及数据统计资料,资料中应包含产品在本地域的销售量、随访率、不良事件/并发症发生率、生物相容性相关的临床症状等数据。按类别对以上数据进行汇总统计分析,提供与产品相关性的分析资料。与宫内节育器产品生物相容性可能相关的指标至少包括出血情况、疼痛情况、侵蚀穿孔、罕见不良事件、肿瘤、带器或取器后妊娠后结果(如自然流产、死胎等)、摘器后妊娠出生儿的存活率等。推荐使用附件中的《宫内节育器临床使用安全监测随访记录单》收集相关临床随访信息。

四、参考文献

1. GB 3156-2006 《OCu 宫内节育器》
2. GB 11234-2006 《宫腔形宫内节育器》
3. GB 11235-2006 《VCu 宫内节育器》
4. GB 11236-2006 《TCu 宫内节育器》
5. YY 0334-2002 《硅橡胶外科植入物通用要求》
6. GB/T 16886 《医疗器械生物学评价》系列标准
7. YY/T 1404-2016 《含铜宫内节育器用铜的技术要求与试验方法》
8. YY/T 1471-2016 《含铜宫内节育器用含吡啶美辛硅橡胶技术要求与试验方法》

9. 《中华人民共和国药典》
10. 《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》(食药监办械函〔2009〕519号)
11. 《无源植入性医疗器械货架寿命申报资料指导原则》(国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 75 号)
12. ISO/DIS 11249-2014 Mechanical contraceptives — Guidance for clinical evaluation of intra-uterine contraceptive devices (IUDs)
13. ISO 7439-2015 Copper-bearing contraceptive intrauterine devices - Requirements and tests

五、起草单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心起草并负责解释。

附

宫内节育器临床使用安全监测随访记录单

随访日期*	随访方法*	随访人*	随访时使用情况*	备注

患者基本信息：

姓名*	可填姓名首字母缩写	年龄*	
居住地址	省/市	县/市	乡/区
联系电话*		E-mail	

患者节育信息：

医院或卫生站名称*			
医生姓名*		放置日期*	
医疗器械生产企业名称*			
医疗器械名称*		型号、规格*	
注册证号*		生产日期	

随访信息：

一、主诉		
月经异常*	<input type="checkbox"/> 月经过多 <input type="checkbox"/> 月经过少 <input type="checkbox"/> 月经间期出血/点滴出血 <input type="checkbox"/> 周期改变 <input type="checkbox"/> 其他	详述：
疼痛*	<input type="checkbox"/> 腰背酸痛 <input type="checkbox"/> 下腹痛 <input type="checkbox"/> 性交痛 <input type="checkbox"/> 其他	详述：
感染/分泌物异常*	<input type="checkbox"/> 分泌物异常 <input type="checkbox"/> 感染 <input type="checkbox"/> 其他	详述：
其他		详述：
二、定位检查		
超声	<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 异常	详述：
X线	<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 异常	详述：
尾丝	<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 异常	详述：

三、宫内节育器情况		
宫内节育器位置或形状改变	<input type="checkbox"/> 下移 <input type="checkbox"/> 断裂及脱结 <input type="checkbox"/> 横置 <input type="checkbox"/> 倒置 <input type="checkbox"/> 其他	详述：
宫内节育器脱落	<input type="checkbox"/> 完全脱落 <input type="checkbox"/> 部分脱落	详述：
宫内节育器异位	<input type="checkbox"/> 子宫外异位 <input type="checkbox"/> 部分异位 <input type="checkbox"/> 完全异位	详述：
异位妊娠	<input type="checkbox"/> 异位妊娠（不带器） <input type="checkbox"/> 带器异位妊娠 <input type="checkbox"/> 取器后异位妊娠	详述：取器到妊娠间隔时间、等
宫内妊娠	<input type="checkbox"/> 宫内妊娠（不带器） <input type="checkbox"/> 带器宫内妊娠 <input type="checkbox"/> 取器后宫内妊娠	详述：取器到妊娠间隔时间等
带器/取器妊娠后结果	<input type="checkbox"/> 自然流产 <input type="checkbox"/> 人工流产 <input type="checkbox"/> 死胎 <input type="checkbox"/> 生育	详述：流产或生育时间等
带器/取器妊娠后* 出生儿情况	<input type="checkbox"/> 存活 <input type="checkbox"/> 未存活	详述：健康状况等
妇科肿瘤*	详述：	
其他并发症	详述：	
其他不良事件	详述：	
四、处理		
继续使用		
医学原因取出	详述：取出时间、取出理由等	
非医学原因取出	详述：取出时间、取出理由等	

注：该表格为推荐格式，生产者可根据产品的实际情况修改表格的部分内容，但带有*的填写项目为必填内容。该记录单应由生产企业/代理人进行签章。该表格内容中的个人信息除用于申报注册外不得用于其他用途。



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE