



中华人民共和国国家标准

GB/T XXXX-XXXX

含铜宫内节育器 临床研究的设计、执行、 分析和解释指南

Copper-bearing intrauterine contraceptive devices Guidance on the
design, execution, analysis and interpretation of clinical studies

(ISO 11249:2018, MOD)

(征求意见稿)

20XX—XX—XX 发布

20XX—XX—XX 实施

国家市场监督管理总局
国家标准化管理委员会 发布

目 次

前 言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 宫内节育器试验的策划——医疗器械临床试验管理通用要求	4
5 伦理	4
5.1 总则	4
5.2 宫内节育器试验的伦理	4
5.3 知情同意	4
6 试验医疗器械的识别和描述	5
7 临床试验设计的初步调查和论证	5
7.1 文献回顾	5
7.2 临床前测试	5
7.3 以前的临床经验	5
7.4 试验医疗器械和临床研究的风险和受益	5
8 临床试验的目的和假设	6
9 临床研究的设计	6
9.1 总则	6
9.2 试验医疗器械和对照医疗器械	9
9.3 受试者	10
9.4 程序	10
9.5 统计分析	11
10 不良事件、器械相关不良事件和非医疗投诉	12
11 临床试验的提前终止或暂停	12
附 录 A （资料性） IUD 试验的排除与纳入标准	13
附 录 B （资料性） IUD 的植入时间	14
参 考 文 献	15

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件使用修改采用 ISO 11249:2018《含铜宫内节育器 临床研究的设计、执行、分析和解释指南》。本文件与 ISO 11249:2018 的主要差异如下：

- 用规范性引用 GB 11236 替代了 ISO 7439，以适应我国的国情（见 7.1，第 8 章）；
- 用规范性引用的 YY/T 0297 代替了 ISO 14155，以适应我国的国情（见第 4 章，第 5 章）；
- 更改了涉及 ISO 14155 相关内容的文字描述，以适应我国的国情（见第 4 章和第 5 章）；
- 删除了 IUD（TCu380A），改为对照医疗器械、更改了“疗效”为“有效性和安全性”，以适应我国的国情（见 5.2）；
- 更改了临床研究中需要使用 TCu380A 作为对照组及具体例数为具体内容应参照 GB11236，以适应我国的国情（见 9.1）；
- 删除了奇偶校验，更改为随机化分组（见 9.3）；
- 删除了妊娠率、脱落率、终止率的具体数值要求（见第 9 章）；
- 更改了世界卫生组织的《避孕方法选用的医学标准》和《避孕方法使用的选择性实用建议》为中华医学会儿计划生育分会编著的《临床诊疗指南与技术操作规范-计划生育分册》（2017 修订版）（见 9.3、9.4、10.C、附录 A、附录 B）；
- 删除了有关对照组选用 TCu380A 的相关表述和有关临床试验样本量和对照品选择要求的相关规定，以适应我国的国情（见 9.5）。

本文件的编辑性修改如下：

- 更改了术语和定义，以适应我国国情（见第 3 章）；
- 更改了部分参考文献为我国的相关文件；
- 增加了我国的相关文件为参考文献。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利，本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出并归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

含铜宫内节育器 临床研究的设计、执行、分析和解释指南

1 范围

本文件提供了旨在为确定新型宫内节育器/含铜节育器性能特征的临床试验的设计与实施的指导，同时提供了研究完成后的数据分析、以及制造商、研究人员和监管机构对结果的解释的建议。

本文件适用于申办者、监查员、研究者、伦理委员会、监管机构及其他参与医疗器械合规性评估的相关机构提供支持。

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

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB 11236 含铜宫内节育器 技术要求与试验方法（GB 11236-2021，ISO 7439:2015，MOD）
YY/T 0297 医疗器械临床试验质量通用要求

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

器械相关不良事件 adverse device effect; ADE

与试验医疗器械使用相关的不良事件。

注1：此定义包括试验医疗器械因使用、植入、安装、操作、故障等引起的不良事件。

注2：此定义包括因使用错误或故意误用引起的事件。

注3：如果临床试验的对照品是医疗器械，则包括“对照医疗器械”。

3.2

不良事件 adverse event; AE

（临床试验）在医疗器械临床试验过程中出现的不良医学事件，无论是否与试验医疗器械相关。

注1：此定义包括试验医疗器械或对照医疗器械相关的事件。

注2：此定义包括与手术相关的事件。

注3：对于使用者或其他人，此定义仅限于与试验医疗器械或对照医疗器械相关的事件。

3.3

稽查 audit

由申办者组织对医疗器械临床试验相关活动和文件进行系统性的独立检查，以确定此类活动的执行、数据的记录、分析和报告是否符合临床试验方案及相关文件要求。

3.4

盲法 blinding/masking

使一方或多方临床试验参与者不知道处理分配的程序。

注1：单盲通常是指受试者不了解处理分配。双盲通常是指受试者、研究者、监查员，以及某些情况下如中心影像评估人员等独立评估者都不知道处理分配。

注2：如果至少在不知道是否使用试验医疗器械还是对照组的情况下评估了主要终点，则将该临床试验称为“观察者盲态”。

3.5

病例报告表 case report form; CRF

按照医疗器械临床试验方案所规定设计的文件，用以记录试验过程中获得的每个受试者的全部信息

和数据。

3.6

临床试验 clinical investigation

是指在符合条件的医疗器械临床试验机构中，对拟申请注册的医疗器械（含体外诊断试剂）在正常使用条件下的安全性和有效性进行确认的过程。

注：本文件中，“临床试验”与“临床研究”同义。

3.7

临床试验方案 clinical investigation plan;CIP

说明医疗器械临床试验目的、设计、方法学和组织实施等的文件。临床试验方案包括方案以及其修订版。

3.8

临床试验报告 clinical investigation report

描述一项医疗器械临床试验设计、执行、统计分析和结果的文件。

3.9

临床性能 clinical performance

医疗器械实现其预期临床用途的能力。

3.10

对照医疗器械 comparator

医疗器械临床试验中作为对照的在中华人民共和国境内已上市医疗器械。

3.11

偏离 deviation

有意或者无意地未遵循医疗器械临床试验方案要求的情形。

3.12

异位妊娠 ectopic pregnancy

指受精卵在宫腔以外着床的情况。

3.13

主要终点 primary end point

在临床试验中，用于提供临床性能、有效性或安全性证据的主要指标。

3.14

次要终点 secondary end point

用于评价临床试验次要目的的指标。

3.15

伦理委员会 ethics committee; EC

由适当人员组成的独立的委员会，其职责是确保参与医疗器械临床试验的受试者的权益和安全得到保护。

3.16

脱落 expulsion

指宫内节育器意外下移至阴道内或从阴道脱出，包括因部分脱落而需从宫颈取出宫内节育器的情况。

3.17

假设 hypothesis

基于预先设定的统计检验，从临床试验目的得出的关于该目的结论的检验陈述。

注：主要假设是基于预定义的主要终点制定的，通常用于计算样本量。

3.18

独立方 independent party

指未参与临床试验实施的某一方，除非其承担了特定的职责以避免偏见或利益冲突。

指与临床试验的申办者、研究者和受试者均无直接利益关联的第三方机构或组织，确保临床试验的客观性、公正性和科学性，避免偏见或利益冲突，保障受试者权益和数据可靠性。

3.19

知情同意过程 informed consent process

向受试者告知医疗器械临床试验的各方面情况后，受试者确认自愿参加该项医疗器械临床试验的过

程。应当以书面签署姓名和注明日期的知情同意书作为证明文件。

3.20

宫内妊娠 intrauterine pregnancy

指正常位于子宫腔内的妊娠。

3.21

放置器 insertion instrument

指设计用于将宫内节育器放置到子宫腔内的器械。

3.22

宫内节育器 intrauterine contraceptive device; IUD

指放置在子宫腔内用于避孕的器械。

注：某些出版物也可能使用缩写“IUCD”。

3.23

研究者 investigator

在医疗器械临床试验机构中实施医疗器械临床试验的人员。

3.24

临床试验机构 investigation site

具备相应条件，按照相关文件要求实施医疗器械临床试验的机构。

3.25

试验医疗器械 investigational device

医疗器械临床试验中对其安全性、有效性进行确认的拟申请注册的医疗器械。

3.26

故障 malfunction

当按照使用说明书或临床试验方案或研究者手册使用时，试验医疗器械无法实现其适用范围。

3.27

医疗器械 medical device

直接或者间接用于人体的仪器、设备、器具、体外诊断试剂及校准物、材料以及其他类似或者相关的物品，包括所需要的计算机软件；其效用主要通过物理等方式获得，不是通过药理学、免疫学或者代谢的方式获得，或者虽然有这些方式参与但是只起辅助作用；其目的是：

- (一) 疾病的诊断、预防、监护、治疗或者缓解；
- (二) 损伤的诊断、监护、治疗、缓解或者功能补偿；
- (三) 生理结构或者生理过程的检验、替代、调节或者支持；
- (四) 生命的支持或者维持；
- (五) 妊娠控制；
- (六) 通过对来自人体的样本进行检查，为医疗或者诊断目的提供信息。

3.28

目的 objective

指开展临床试验的主要目的。

3.29

穿孔 perforation

指子宫的刺穿，可能由子宫探针、放置器或宫内节育器引起。

3.30

入组时间 point of enrolment

在招募之后和执行任何临床试验相关程序之前，受试者在知情同意书上签名并注明日期的时间。

3.31

招募 recruitment

筛选符合临床试验入组要求的受试者的活动。

3.32

器械相关严重不良事件 serious adverse device effect; SADE

符合严重不良事件定义的任何器械不良事件。

3.33

严重不良事件 serious adverse event; SAE

医疗器械临床试验过程中发生的导致死亡或者健康状况严重恶化，包括致命的疾病或者伤害、身体结构或者身体功能的永久性缺陷、需要住院治疗或者延长住院时间、需要采取医疗措施以避免对身体结构或者身体功能造成永久性缺陷；导致胎儿窘迫、胎儿死亡或者先天性异常、先天缺损等事件。

3.34

申办者 sponsor

是指医疗器械临床试验的发起、管理和提供财务支持的机构或者组织。

3.35

受试者 subject

自愿参加医疗器械临床试验的个人。

3.36

尾丝 thread

用于确认宫内节育器（IUD）位置并便于其取出的连接线。

当宫内节育器主体正确放置于子宫腔内时，该尾丝设计用于留在宫颈和阴道内。

3.37

非预期器械相关严重不良事件 unanticipated serious adverse device effect; USADE

根据其性质、发生率、严重程度或结果，在目前的风险评估中尚未识别的器械相关严重不良事件。

4 宫内节育器试验的策划——医疗器械临床试验管理通用要求

YY/T 0297 规定了医疗器械上市前临床试验全过程的质量通用要求，包括医疗器械临床试验的方案设计、实施、监查、稽查、检查以及数据的采集、记录、保存、分析、总结和报告等。

YY/T 0297 中规定的原则应适用于对宫内节育器进行的所有试验。YY/T 0297 规定了医疗器械临床试验全过程，确保试验的科学性、伦理性和数据的真实性与完整性。强调保护受试者权益与安全，确保试验结果能够为医疗器械的安全性和有效性提供有力支持，为医疗器械的注册提供可靠依据。

5 伦理

5.1 总则

临床试验应遵循《赫尔辛基宣言》所确立的伦理原则。实施医疗器械临床试验应有充分的科学依据和明确的试验目的，权衡受试者和社会预期的风险和获益。只有当预期的获益大于风险时，方可实施或者继续实施临床试验。受试者的权益和安全高于其他一切利益，如科学和社会利益。这应在临床试验的每一步都被熟知、遵守和应用。

5.2 宫内节育器试验的伦理

如果新型宫内节育器与对照医疗器械相比，试验可能证明其性能有所改善，无论是通过提高有效性和安全性、减少副作用或改善出血模式，还是可能降低成本，则其试验是合理的。

5.3 知情同意

5.3.1 总则

在临床试验实施之前，需取得受试者书面知情同意，并将该过程记录，形成文件。

注：带日期的签名为电子签名（如适用）。

知情同意书由一份知情同意信息表和一份知情同意签名表两部分组成，可合并为一份文件或分为两份文件。

5.3.2 获得知情同意的过程

获得知情同意时应遵循 YY/T 0297 中规定的程序。

5.3.3 向受试者提供的信息

应遵循 YY/T 0297 中规定的向受试者提供信息的相关程序。应明确指出与妊娠有关的风险。

在获得知情同意签署时，应遵循 YY/T 0297 中规定的程序。应在入组和放置宫内节育器之前获得受试者的签名。

6 试验医疗器械的识别和描述

CIP 应包含：

- a) 对宫内节育器及其预期用途的简要说明；
- b) 器械的制造商；
- c) 型号或类型名称和/或编号以及配件（如有）以便完全识别；
- d) 关于在临床试验期间和之后如何实现可追溯性的描述，例如批号、批号或序列号的分配；
- e) 在计划的临床试验中宫内节育器的预期目的。如果预期用于避孕以外的目的，则应进行说明；
- f) 宫内节育器在常规使用中的目标人群和适应证；
- g) 对宫内节育器的描述，包括与组织或体液接触的任何材料；
- h) 宫内节育器的放置和使用说明，包括任何必要的储存和处理要求、使用前准备和使用后应采取的任何预防措施，例如处置；
- i) 使用 IUD 所需的必要培训和经验的简要说明；
- j) 对使用试验医疗器械所涉及的必要医疗或外科程序的描述。

7 临床试验设计的初步调查和论证

7.1 文献回顾

尽管 GB 11236 规定了含铜宫内节育器的临床要求，但仍建议在规划阶段对宫内节育器的任何临床试验进行文献回顾。

CIP 应包含：

- a) 对相关科学文献和/或未发表的数据和报告进行严格回顾的结论；
- b) 回顾的文献清单。

该文献回顾的结论可能会影响拟议临床研究的设计。审查应与 IUD 的预期目的和建议的使用方法有关。它还应有助于确定应考虑的相关终点和混杂因素，以及对照医疗器械的选择和理由。

7.2 临床前测试

CIP 应包含对 IUD 进行的相关临床前测试的总结，以证明其在受试人群中的使用，以及对此类测试结果的评估。

7.3 以前的临床经验

CIP 应包含：

- a) 与计划的临床试验相关的先前临床试验和临床使用（如有）的结果摘要；
- b) 使用 IUD 或具有类似特征的医疗器械的相关经验（如果有），包括与使用 IUD 的其他适应证相关的经验；
- c) 对器械相关不良事件和任何修改或召回历史的分析。

7.4 试验医疗器械和临床研究的风险和受益

CIP 应包含：

- a) 预期的临床受益；
- b) 风险分析报告中确定的与宫内节育器相关的剩余风险；
- c) 与参与临床试验相关的风险；
- d) 预期的器械相关不良事件；
- e) 与伴随药物治疗的可能相互作用；
- f) 为控制或减轻风险而采取的措施；
- g) 风险/受益原理。

GB/T 42062 中描述了风险管理流程，包括风险分析、风险/收益评估和风险控制。

8 临床试验的目的和假设

CIP 应包含:

a) 要验证的 IUD 的声明和预期性能

GB 11236 描述了判断宫内节育器的三个指标:

- 1) 使用寿命表方法计算的一年妊娠率的 95% 双侧置信区间的上限;
- 2) 使用寿命表方法计算的一年脱落率;
- 3) 使用寿命表方法计算的一年因临床原因终止率。

一些国家的监管机构可能要求以一种以上的方式分析临床数据, 以便以不同的方式评估感兴趣的结果。例如, 除了上面提到的寿命表分析的要求外, 监管机构还可以要求应用 Kaplan Meier 法对统计数据进行分析。监管机构还可以要求计算累积比尔指数。

通常, 寿命表分析用于评估每个单独的使用年份, 以及评估整个研究涵盖的整个使用持续时间。

数据分析中可能存在可能超出上述限制的子集。

b) 要评估的风险和预期的器械相关不良事件, 见下文 9.1 c)。

注: 在分析研究结果时, 报告特定人群子集(例如未生育受试者)的结果很有用。

在计算终止率时, 终止应仅与器械相关。

9 临床研究的设计

9.1 总则

临床研究数据的科学性、完整性和有效性在很大程度上取决于其设计。

CIP 应包含以下内容:

a) 对要进行的临床研究类型的描述(例如比较、盲法、平行设计, 没有对照组)以及选择的理由。

b) 描述为尽量减少或避免偏倚而采取的措施, 包括随机化和盲法。具体来说,

- 1) 应使用真正的随机化表, 并且
- 2) 在实际可行的情况下, 建议受试者、提供后续随访的人员和进行数据分析的人员均不知道所使用宫内节育器的具体类型。

注1: 根据研究设计, 盲法不是必须的。

c) 主要和次要终点

- 1) 宫内节育器研究的主要终点是:
 - (i) 一年妊娠率的 95% 置信区间上限、双侧置信区间;
 - (ii) 使用寿命表方法计算的妊娠率;
 - (iii) 使用寿命表法计算的一年脱落率;
 - (iv) 使用寿命表法计算的一年终止率。
- 2) 推荐的次要终点如下。如对终点进行任何添加或删除均应列出相应的理由:
 - (i) 异位妊娠;
 - (ii) 所有妊娠;
 - (iii) 脱落;
 - (iv) 子宫或宫颈穿孔(如果在置器时发生穿孔, 则不应将该受试者纳入有效性评估。根据穿孔的原因可将其记录为不良事件);
 - (v) 因出血而终止;
 - (vi) 因疼痛而终止;
 - (vii) 由于出血和疼痛而导致的终止;
 - (viii) 出血和/或疼痛的总终止;
 - (ix) 因盆腔炎而终止;
 - (x) 因其他医学原因而终止;
 - (xi) 因医学原因终止的总数;
 - (xii) 因计划妊娠而终止;
 - (xiii) 因其他个人原因而终止;
 - (xiv) 因个人原因终止的总数;
 - (xv) 由临床研究者自行决定终止;

- (xvi) 总终止率;
 - (xvii) 续用率;
 - (xviii) 失访。
- 3) 应收集以下参数的数据:
- (i) 对出血模式的影响;
 - (ii) 若带器妊娠, 则该次妊娠结局;
 - (iii) 其他副反应;
 - (iv) 取器过程中的并发症, 如剧烈疼痛, 宫内节育器断裂, 因尾丝断裂而住院。
- 4) 可收集的其他数据还包括:
- (i) 计划妊娠的妇女在取器后 1 年的生育率;
 - (ii) 取出宫内节育器后的月经模式;
 - (iii) 每年使用的累积妊娠率;
 - (iv) 每年的宫内节育器续用率;
 - (v) 宫内节育器引起的子宫内膜变化。
- d) 评估、记录和分析变量的方法和时间安排
- 评估应在第一次月经后、置入后第 3、6 和 12 个月以及此后每年进行的随访中进行, 或在受试者因宫内节育器相关问题而就诊时以及中止研究时进行。
- 表 1 提供了对主要和次要终点的标准描述、诊断方法和如何计算寿命表分析所需的研究终止日期。取出 IUD 的终止日期是取出日期, 但某些特殊情况, 如妊娠、脱落和穿孔都需要另外计算。根据研究终止的原因, 研究终止的时间可能需要进一步分析。例如, 收集的数据可能显示: 妊娠发生在第 6 个月和第 9 个月之间随访中, 但并非准确的受孕日期。因此, 可能需要用处理截尾数据的统计方法来进行分析。
- e) 更换受试者的程序, 如果有的话
- 无论出于何种原因退出研究的受试者都不会被替换。
- f) 取出后宫内节育器的物理特性
- 取出宫内节育器后, 应尽可能收集以下数据: 已释放的铜含量 (通过取出铜组件进行称重确定)、抗拉力 (根据 GB11236-2021) 和结构完整性 (通过目测或扫描电镜 SEM 检查)。

表 1 定义、诊断和终止日期

结果	定义	诊断	确定妊娠日期
宫内妊娠	正常宫腔内妊娠	使用超声、组织学检查或分娩确认宫内妊娠的妊娠试验阳性。不包括临床上未确认妊娠试验阳性的“化学”妊娠	从最佳可用信息估计的受孕日期是确定妊娠/研究终止的日期。
异位妊娠	受精卵在宫腔以外着床	通过超声和医疗管理, 通过手术或极少情况确认宫腔外妊娠	从最佳可用信息估计的受孕日期是确定妊娠的日期。

表 1 定义、诊断和终止日期（续）

结果	定义	诊断	确定妊娠日期
所有妊娠	宫内妊娠和异位妊娠的合计		
脱落	完全脱落：排出阴道或体外 部分脱落：宫内节育器部分位于 宫颈管中，需要从宫颈中取出 使用者可能察觉到或/和未察觉 到。 不包括使用者未察觉脱落后发生 的妊娠和妊娠期间的	临床或超声诊断	在受试者觉察到的完全 脱落中，脱落发生的日期 是终止日期。在察觉到和 未察觉到部分脱落的情 况下，取器日期是确定妊 娠的日期。
因出血相关问题而 终止	令受试者无法耐受的月经过多或 不规则阴道点滴出血	自我报告	取器日期为研究终止日 期。
因疼痛而终止	使用 IUD 后受试者发生无法耐受 的盆腔疼痛（包括痛经、痉挛和 腰背酸痛）	自我报告	取器日期为研究终止日 期。
因出血和疼痛而终 止	不可接受的盆腔疼痛和阴道出 血，如上所述	自我报告	取器日期为研究终止日 期。
因出血和/或疼痛而 终止的总数	包括一起或单独报告的所有因出 血和/或疼痛而取出的，并由受试 者或研究者归因于宫内节育器	自我报告	
因盆腔炎而切除	盆腔炎	临床或腹腔镜诊断	取器期为研究终止日期。
穿孔	IUD 嵌入子宫壁或宫颈	超声/X 光V手术	诊断日期是研究终止日 期。
因其他医学原因而 终止	包括由于 IUD 引起的受试者或 伴侣的身体不适而终止，无论研 究者是否认为相关，以及用于治 疗并发疾病的终止，即使明显与 IUD 无关 不包括部分脱落后的终止（归类 为脱落）和妊娠期间或分娩后的 终止（归类为妊娠）		取器日期为研究终止日 期。
因医学原因终止的 总数	所有医学原因导致的终止		
因计划妊娠而终止	包括受试者为妊娠而要求的所有 终止	自我报告	取器日期为研究终止日 期。

表1 定义、诊断和终止日期（续）

结果	定义	诊断	确定妊娠日期
因其他个人原因终止	包括因非医学原因（由调查人员确定的终止除外）、应受试者要求终止且无需解释的终止，以及因不再需要避孕而终止。不包括计划妊娠的终止	自我报告	取器日期为研究终止日期。
因个人原因终止的总数	出于所有个人原因合并取器		
总终止率	出于各种原因合并取器		
续用率	总终止率的补充		
失访	包括超过三个月及以上未能通过电话、邮件、电子或家访获得信息的妇女		最后一次门诊就诊或其他联系的日期是研究终止的日期。
对出血模式的影响	出血：存在失血迹象，需要使用卫生棉条、护垫或卫生巾进行防护。 点滴出血：存在极少量出血迹象，但无需新使用包括护垫在内的任何类型的卫生用品 出血/点滴出血周期：出血/点滴出血天的天数，两端均以连续两天无出血或点滴出血的情况为界	自我申报：记录在纸质日记或通过电子方式记录	
妊娠结局	在使用宫内节育器期间，或在取出或确认宫内节育器完全脱落后7天内的妊娠都应包括在妊娠率的计算中。还应包括发现部分脱落妇女的妊娠（通常在妊娠诊断时）。计算妊娠率时使用的暴露时间应包括通过取出或宫内节育器完全脱落而发生的所有暴露。		
其他不良事件			
取器过程中的并发症	例如：剧烈疼痛、宫内节育器破损、尾丝断裂		

9.2 试验医疗器械和对照医疗器械

试验医疗器械和对照医疗器械包括下列要求：

- 应对试验医疗器械对和/或对照医疗器械（如果使用）进行描述。
- 说明选择对照医疗器械的理由。
- 在置器期间要使用的任何其他医疗器械和/或药物的列表以及可能影响研究结果的持续临床研究（此类器械和/或药物不会构成研究的第三部分）。

在试验期间，由受试组或对照组医疗器械所引起的疼痛和出血等副作用可通过医学手段来处理。

9.3 受试者

CIP 应包括如下所列的纳入和排除标准。

注1：一些纳入和排除标准可能会影响研究结局，如妊娠率和脱落率。

a) 受试者选择的纳入标准

——受试者：研究应包括与医疗器械预期对象相似的受试者。招募的受试者应来自不同的实践环境，以确保研究受试者群体的多样性。

——年龄：应招募足够的适龄妇女，以确保能够达到 9.5 b) 中规定的样本量。

——体重：应鼓励肥胖妇女参与以获得疗效和安全性数据（对于肥胖妇女，非激素避孕更可取，但在较重的妇女中，尤其是非常重的妇女，置入宫内节育器可能更困难，）。

——随机化分组：应招募足够数量的受试者以确保可被随机分配到试验组和对照组，提高两组的可比性，避免偏倚。

——性活跃度：研究中的妇女应该是性活跃的，并且可能有必要指定性生活的最低频率，以防止对研究结果产生偏倚。

一些研究可能包括额外的纳入标准。例如，如果上述年龄、体重和产次等建议导致受试者群体不能反映目标人群的人口统计数据，则应使用统计方法（如加权平均值）来处理。见附录 A

b) 受试者选择的排除标准

应列出选定的排除标准。中华医学会儿科分会编著的《临床诊疗指南与技术操作规范-计划生育分册》（2017 修订版）列出了不宜使用宫内节育器的情况。见附录 A。该文件可用作确定排除标准的指南。

注2：中华医学会儿科分会编著的《临床诊疗指南与技术操作规范-计划生育分册》（2017修订版）主要基于临床和安全考虑，有时会影响研究结果。一些研究可能包括额外的排除标准，例如某些宫内节育器的特定设计仅适用于部分人群。

c) 受试者退出或终止的标准和程序

建议将超过 3 个月未预约到的妇女从研究中删除，并且应该在最后一次预约时审查其数据。同时告知研究者这些受试者将退出研究，对于这一部分人应当鼓励预约，并了解他们退出的原因。然后，这些数据将根据这些联系的结果进行分析。

有关详细信息，请见表 1。

d) 入组时间点（定义见 3.30）

e) 临床研究的预期总持续时间

虽然标准是针对使用第一年的性能设定的，但临床试验的持续时间应与宫内节育器的预期使用时间相似，至少应为 5 年。

f) 每个受试者参与的预期持续时间（受试者预计将在研究中停留 5 年，或直到产品因表 1 中给出的原因而终止或失访）

g) 需要纳入临床研究的受试者人数 见 9.5.

h) 包括此数字所需的估计时间（即入组时间）

9.4 程序

CIP 应包含：

a) 受试者在临床试验期间经历的所有临床试验相关程序的描述

放置时间：见附录 B 关于 关于放置时间的建议。

注：如果适用，可在放置时提供使用止痛药或预防性使用抗生素的建议。

应提供试验和对照组放置技术的完整描述。

随访应安排在第一个月经后，3 个月、6 个月、12 个月，然后每年一次。例如，应进行盆腔检查以确认宫内节育器的存在。如果可行，应在 3 个月时进行超声扫描以准确定位 IUD 的位置。如果在就诊时无法看到尾丝，则应使用超声或 X 光检查来确认宫内节育器是否存在。

应提醒受试者，在他们遇到任何问题时返回诊所，并且可以随时要求终止。

所有从试验中退出，无论是由于妊娠、副作用还是其他原因，都应准确注明日期，并应在事件发生后尽快见到受试者。

在妊娠的情况下，应确定受孕日期和妊娠结局。

如果在退出试验后 3 个月内检测到妊娠，应尽可能通过超声扫描确定受孕日期，以确认妊娠是否

发生在使用宫内节育器期间。

- b) 对申请者所进行活动的描述（不包括监督）
- c) 任何可能影响结果或结果解释的已知或可预见因素

例如，这些可以包括受试者基线特征、合并用药、其他医疗器械的使用或受试者相关因素，例如年龄、产次、体重/BMI、子宫肌瘤、社会经济地位和教育水平。应在临床试验中描述处理这些因素的方法，如通过受试者选择、临床试验设计（如分层随机化）或通过统计分析等。

临床试验期间的随访期应允许在足够长的时间内证明性能，以代表对研究 IUD 性能的实际测试，并允许识别和评估与该期间 IUD 不良影响相关的任何风险。

描述是否允许常规同时使用屏障避孕来预防性传播感染。鼓励与宫内节育器同时使用以预防性传播感染，但不用于避孕。众所周知，这可能会影响试验结果。受试者应保留避孕套使用记录。屏障避孕不常规使用应。

CIP 应说明如何考虑在使用屏障避孕法的情况下计算妊娠率，偶尔和常规使用都需要考虑。

CIP 应具体说明临床试验完成后将为受试者提供哪些医疗护理（如果有）。

9.5 统计分析

统计分析包括下列要求：

- a) 统计设计、方法和分析程序

避孕有效率应在单组双臂研究设计中确定。测试臂的设计应确定以下主要终点：

- 1) 使用寿命表法计算的一年妊娠率的 95% 置信水平上限，双侧置信区间；
- 2) 使用寿命表法计算的一年脱落率；
- 3) 使用寿命表方法计算的一年终止率。

试验中应包括一个随机对照组，以确认没有由于研究方法和/或使用指定器械的人群而引入偏倚。

如果可能，请使用符合 GB11236 且具有良好避孕率的已上市宫内节育器作为对照组。

分析的截止日期应在分析开始前至少 3 个月，以确保不会忽略任何妊娠。

- b) 样本量

应使用适当的统计方法来计算样本量，以确保使用寿命表法计算的一年妊娠率的 95% 双侧置信区间上限，同时考虑到预期结果研究、人群的性质和研究的目标。应记录用于得出估计的所有假设。应考虑到失访和早期终止 IUD 的情况。

应使用基于 95% 显著性水平的功效和临床试验设计来确定样本量。确定样本量的相关要素一般包括临床试验的设计类型和比较类型、主要评价指标的类型和定义、主要评价指标有临床实际意义的界值、主要评价指标的相关参数（如预期有效率、均值、标准差等）、I 类和 II 类错误率以及预期的受试者失访和方案违背的比例等。

需要对主要终点的比率进行初步估计，并且需要为每个终点独立运行计算。需要最大样本量的终点将决定研究的最终样本量。

对照组的功效计算应独立于实验组进行，并且可以基于对照组 IUD 的历史性能。研究人员应考虑接近对照组 IUD 的历史限制对研究结果影响的重要性。

随机对照试验是首选，因为可以提供高质量的数据，今后可在临床实践中使用，且可在 META 分析中与其他试验相结合分析从而减少将来研究所需的规模。

- c) 临床试验的显著性水平和功效

试验的显著性水平通常设置为 0.05，功效设置为 80%。

- d) 预期退出率

在计划试验时，应考虑预期的退出研究人数。避孕效果试验的退出率可能很高，未能招募足够的受试者可能会影响研究的统计功效。

- e) 应用于临床试验结果的通过/失败标准

统计分析应包括为试验设定的通过/失败标准。应详细说明适当的统计假设。

- f) 提供中期分析（如适用）

如果适用，任何为做中期分析的规定都应包含在 CIP 中。应说明中期分析的必要性以及需要满足或开始中期分析的任何条件。

- g) 以统计为由终止临床试验的标准

终止研究的任何标准的统计基础应在 CIP 中详细说明。

- h) 报告与原始统计计划的任何**偏离**的程序
报告与原始统计计划的任何**偏离**的报告程序应在 CIP 中详细说明。
- i) 用于分析的亚组规范
选择进行统计分析的任何亚组都应在 CIP 中明确标识，并说明选择这些亚组的理由。
- j) 核算所有数据的程序
旨在确保所有数据都包含在分析中的验证程序应包含在 CIP 中。
- k) 处理失访、未用或虚假数据，包括退出和终止的程序
CIP 中应包含处理失访、未用或虚假数据（包括退出和终止）的程序。
- l) 从假设检验中排除特定信息的理由（如适用）
- m) 将任何信息排除在用于假设检验的统计数据中的程序、原因应连同任何适当的理由应包含在 CIP 中。
- n) 对于多中心临床试验，每个中心的最大和最小受试者数量应包含在 CIP 中，并说明确定数量的理由。
特殊推理和样本量可能适用于早期临床试验，例如可行性临床试验。

10 不良事件、器械相关不良事件和非医疗投诉

CIP 应提供：

- a) 不良事件和器械相关不良事件的定义；
见表 1。
- b) 严重不良事件和器械相关严重不良事件的定义，以及在适当情况下非预期器械相关严重不良事件的定义；
见表 1。
- c) 可预见的不良事件和预期器械相关不良事件，其可能发生率、缓解和/或治疗的清单。

注：中华医学会计划生育分会编著的《临床诊疗指南与技术操作规范-计划生育分册》（2017修订版）提供了有关使用含铜宫内节育器时出现月经异常、疼痛等不良事件的治疗原则和方案。

11 临床试验的提前终止或暂停

CIP 应描述：

- a) 整个临床试验或一个或多个临床试验机构提前终止或暂停临床试验的标准和安排；
- b) 如果临床试验涉及盲法技术，则用于获取和打破盲法以提前终止或暂停临床试验的标准；
- c) 受试者随访的要求。

附 录 A (资料性) IUD 试验的排除与纳入标准

A.1 总则

本附录提供了在宫内节育器 (IUD) 临床试验中可能应用的受试者纳入和排除标准的示例, 以及特定人群的纳入标准。

A.2 可考虑的排除标准

中华医学会计划生育分会编著的《临床诊疗指南与技术操作规范-计划生育分册》(2017 修订版) 列出了不适用使用 IUD 的情况。

——绝对不适用 (绝对禁忌症):

- 1) 妊娠或可疑妊娠者。
- 2) 生殖器官炎症, 如阴道炎、急性或亚急性宫颈炎、急慢性盆腔炎、性传播感染等未经治疗及未治愈者。
- 3) 3 个月以内有月经频发、月经过多或不规则阴道出血者。
- 4) 子宫颈内口过松、重度撕裂 (固定式 IUD 例外) 及重度狭窄者
- 5) 子宫脱垂亚度以上者。
- 6) 生殖器官畸形, 如子宫纵隔、双角子宫、双子宫者。
- 7) 子宫腔深度 <5.5cm, >9cm 者 (人工流产时、正常阴道分娩及剖宫产后例外)。
- 8) 人工流产后子宫收缩不良、出血多, 有妊娠组织物残留或感染可能者。
- 9) 阴道分娩时或剖宫产时胎盘娩出后存在潜在感染或出血可能者
- 10) 合并各种较严重的全身急、慢性疾患者。
- 11) 伴有铜或相关药物过敏史者。

——相对不适用 (相对禁忌证)

- 1) 产后 42 天后, 如恶露未净或会阴伤口未愈者, 应暂缓放置。
- 2) 葡萄胎史未满 2 年者慎用。
- 3) 有严重痛经者慎用 [左炔诺孕酮-IUS 及含吲哚美辛 (消炎痛) IUD 例外]。
- 4) 生殖器官肿瘤, 如子宫肌瘤、卵巢肿瘤等慎用,
- 5) 中度贫血, Hb<90g 者慎用。
- 6) 有异位妊娠史者慎用。

A.3 可考虑的纳入标准

中华医学会计划生育分会编著的《临床诊疗指南与技术操作规范-计划生育分册》(2017 修订版) 列出了适合使用 IUD 的情况:

——育龄妇女自愿要求放置 IUD 且无禁忌证者。

——用于要求紧急避孕并愿意继续以 IUD 避孕且无禁忌证者。

附 录 B
(资料性)
IUD 的植入时间

中华医学会计划生育分会编著的《临床诊疗指南与技术操作规范-计划生育分册》(2017 修订版)提供了 IUD 放置时机的建议:

- a) 非孕期, 月经期第 3 天起至月经干净后 7 天内均可放置。含铜 IUD 选择月经干净后 3~7 天。月经干净后应禁房事。
- b) 月经延期或哺乳期闭经者, 应在排除妊娠后放置。
- c) 人工流产负压吸宫术和钳刮术后、中期妊娠引产流产后 24 小时内清宫术后可即时放置。早孕期药物流产当天胎囊排出后立即清宫后亦可立即放置。
- d) 自然流产正常转经后、药物流产恢复 2 次正常月经后择期放置,
- e) 剖宫产或阴道正常分娩胎盘娩出后即时放置。
- f) 产后 42 天恶露已净, 子宫恢复正常者。根据会阴伤口和剖宫产瘢痕愈合情况选择放置。
- g) 含铜 IUD 用于紧急避孕, 不受月经周期时间限制, 需在无保护性交后 5 天内放置。

注: 根据美国 CDC 产后避孕的医学标准、英国 NICELARC 指南及 WHO 医学选用标准和计划生育服务提供者手册, IUD 放置时间均可在产后 4 周以后 (包括剖宫产)。

参 考 文 献

- [1] GB/T 16886（所有部分） 医疗器械生物学评价
 - [2] GB / T 42061-2022 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求
 - [3] GB/T 42062-2022 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用
 - [4] YY/T 0466（所有部分） 医疗器械 用于制造商提供信息的符号
 - [5] ISO 7439:2023 含铜宫内节育器 - 要求和测试
 - [6] ISO 15225 医疗器械 质量管理 医疗器械命名数据结构
 - [7] ISO 16142（所有部分） 医疗器械 公认的医疗器械安全和性能基本原则
 - [8] ISO/TS 19218（所有部分） 医疗器械 不良事件的分级编码结构
 - [9] EN 1041 医疗器械制造商提供的信息
 - [10] 医疗器械临床试验质量管理规范(国家药监局国家卫生健康委 2022 年第 28 号公告)
 - [11] 医疗器械临床试验设计指导原则(食品药品监管总局 2018 年第 6 号通告)
 - [12] ICH E3.Structure and content of clinical study
 - [13] ICH E6. Good clinical practice: Consolidated guideline.
 - [14] ICH E8.General considerations for clinical trials.1
 - [15] ICH E9. Statistical principles for clinical trials,
 - [16] 临床数据评估：制造商和公告机构 MEDDEV 指南 2.7.1 2003 年 4 月
 - [17] 法利 T.M.M. 1986 年) 避孕研究的生命表方法 医学统计学 5 (5), 第 475-489 页
 - [18] Kaplan E.L. 和 Meier P. 1958) 来自不完整观察的非参数估计,
 - [19] 美国统计协会杂志 53 (282), 第 457-481 页
 - [20] 珍珠 R. 1933) 人类生育能力的因素及其统计评估 柳叶刀 222 (5741), 第 607-611 页
 - [21] 中华医学会计划生育分会《临床诊疗指南与技术操作规范-计划生育分册》人民卫生出版社:北京 2017.
 - [22] 全球协调工作组, 关于医疗器械术语定义的信息文件 [SG1/N29R16:2005]
 - [23] 全球协调工作组, 临床评估 [SG5/N2R8:2007]
 - [24] 全球协调工作组, 医疗器械安全和性能基本原则 [SG1-N41R9:2005]
 - [25] 赫尔辛基宣言
 - [26] MEDDEV 2.7.1 临床数据评估：制造商和公告机构指南, (2003年)
 - [27] MEDDEV 2.12-1 医疗器械警戒系统指南
 - [28] MEDDEV 2.12-2 上市后临床随访指南
-