附件一：

**透明质酸钠类面部注射填充材料非临床注册申报资料基本要求**

（征求意见稿）

**一、产品名称**

产品（通用）名称暂定为：注射用 A B C

其中：A：化学改性类型（如：交联）；若未进行化学改性可不显示；

B：主要化学成分（如透明质酸钠）；

C：状态（凝胶/溶液）。

示例：注射用交联透明质酸钠凝胶

**二、注册单元划分**

（一）下列几种情况建议划分为不同注册单元：

1. 不同的材料化学成分、配比(浓度)；

2. 不同的交联方式、交联程度；

3. 不同的凝胶颗粒尺寸分布；

4. 不同的设计分子量；

5. 其它需要划分为不同注册单元的情况。

（二）下列几种情况可划分为同一注册单元：

1. 装量不同；

2. 包装不同：如不同种注射器；

3. 相同设计的产品，不同的具体适用部位/适应证；

4. 不同的注射针。

**三、结构及组成**

该产品由预灌封玻璃注射器、注射针和封装在注射器中的凝胶颗粒悬液组成。凝胶颗粒悬液由经交联的透明质酸钠（交联剂为\*\*\*）、未经交联的透明质酸钠、氯化钠、磷酸盐缓冲体系以及注射用水组成，其中透明质酸钠由微生物发酵法制备，标示浓度为20mg/mL（包括经交联的透明质酸钠18mg/mL和未经交联的透明质酸钠2mg/mL）。注射针的材质为\*\*\*牌号不锈钢、规格为\*\*\*、形状为直形锐针。封装了凝胶颗粒悬液的注射器已经高温蒸汽灭菌，注射针已经伽玛射线辐照灭菌。该产品一次性使用。（带下划线文字为举例，需根据申报的产品进行调整）

**四、适用范围**

该产品用于面部真皮组织中层至深层注射以纠正中重度鼻唇部皱纹。（带下划线文字为举例，需根据申报的产品进行调整）

需根据临床资料对适应证进行申请（如：若临床试验入选标准仅为纠正鼻唇沟，则需按照纠正鼻唇沟申请而不是鼻唇部皱纹）。填充的解剖部位需与申请的适应证相对应。

**五、资料要求**

注册申报资料按照总局2014年第43号公告《医疗器械注册申报资料要求及说明》进行提供，尤其注意以下几方面内容：

（一）综述资料

1. 详述产品作用原理，预期与人体接触部位（解剖部位）、接触方式、作用时间。

2. 详述产品所用原材料（包括交联剂等任何生产过程中加入的成分，及预装器材等）的公认的材料化学名称、化学结构式/分子式、材料理化特性信息、材料商品名（若有）、材料代号（若有）、质量标准及相关的安全性研究资料等，明确其是否医用材料，若是，则需提供相应的证明性文件或支持性资料，若否，则需说明采用非医用材料的理由；若原材料外购，需明确原材料供应商并附其资质证明文件、供销协议、采购标准及验证报告；若半成品、预装器材外购，需明确半成品、预装器材供应商并附其资质证明文件、供销协议、采购标准及验证报告。提供注射用水的质量标准和验证报告，需符合现行的中国药典。

3. 详述产品性能、结构（相应图示）与组成；明确预期与人体接触的产品组成部分和材料；明确产品型号规格间的异同点（同一型号的产品需具有材料、性质、结构上的同一性）。明确列出终产品中所有成分以及交联剂的化学名称（聚合物和交联剂需列出化学结构式）及其含量（注意颗粒和溶液需分别列出）。明确注射器、注射针和内包装的规格、数量、组成材料（牌号）。明确内包装材料和产品各部分所采用的灭菌方式。分别明确各级包装的交付状态（无菌/非无菌）。明确产品的具体有效期限。提供产品结构（包括注射器等推注工具）图示。明确针头的规格，并给出针头局部细节图示。

4. 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、主要生产工艺、临床应用的安全性和有效性等情况的对比）。

（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）提供降解周期和降解产物及体内代谢情况的相关研究资料。

（3）提供透明质酸钠（对于交联透明质酸钠提供交联前的）分子量和分子量分布的研究资料。

（4）提供该产品粘弹性能（包括粘性模量和弹性模量）的研究资料，以及产品粘弹性能与推注力关系的研究资料。

（5）对于进行化学交联的透明质酸钠，至少提供：

①交联原理、交联程度的研究资料和质控资料（包括交联程度的均一性）；

②残留交联剂的人体代谢途径，证明交联剂残留量可接受的支持性资料；

③对于交联剂去除工艺的描述及其质控资料；

④终产品中凝胶粒径分布的研究资料和质控资料；

⑤凝胶达到膨胀平衡状态的显微镜照片；

⑥交联前透明质酸钠中间品的质控资料；

⑦凝胶与添加用于润滑的非交联透明质酸钠溶液比例的研究资料。

（6）对于添加不可降解成分或微粒的产品，至少提供：

①微粒尺寸分布及均匀性的研究资料和质控资料；

②在体内稳定存在（包括尺寸、物理性能和化学性能的稳定）的支持性资料。

③提供产品注射植入人体后分散或位移的研究资料，以及需要取出时难以取出的风险分析、风险控制资料及相关支持性资料。

（7）提供产品使用剂量/频率的研究资料（从安全性和有效性两方面考虑），包括单次单处最大用量、单次个体最大用量和两次注射的最短间隔时间的确定依据及相关的研究资料。

2. 生物相容性评价研究

需对成品中与患者和使用者直接或间接接触的材料的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。

目前根据GB/T 16886.1-2011，填充在注射器中的凝胶（溶液）需考虑的生物相容性评价项目包括：细胞毒性、皮内刺激、致敏、遗传毒性、皮下植入、急性全身毒性试验、亚慢性毒性、热原（提供对产品中预期植入人体的材料含材料性热原的风险分析、控制资料及相关支持性资料。若无充分证据证明无材料性热原，则需进行热原试验）。注射针需考虑的生物相容性评价项目包括：细胞毒性、皮内刺激、致敏。如果GB/T 16886.1进行了更新，需按照有效的标准版本重新考虑生物学评价项目。

若可能，各项生物相容性试验需采用样品原液进行。若采用原液进行试验不可操作，则进行适当稀释/浸提，并提供不使用原液的理由以及稀释/浸提比例的依据。

若申报产品中含有全新植入人体的材料成分，需提供该材料适合用于人体使用的相关支持性资料，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. 生物安全性研究

明确透明质酸钠制备工艺（动物组织提取法/微生物发酵法）。对于微生物发酵法制备的透明质酸钠，请提供所用菌株的类型、来源及其它相关信息（包括发酵过程是否使用了动物源材料）及其安全性资料；提供涉及病毒和／或传染性病源体的风险分析及控制措施的描述和验证性资料，以及涉及产品免疫原性（免疫反应）的风险分析及控制工艺的描述和验证性资料。对于动物组织提取的透明质酸钠，按照《动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则》提交相关资料。

对于含有其它同种异体材料、动物源性材料或生物活性物质的产品，生物安全性研究资料还包括以下内容：说明组织、细胞和材料的获取、加工、保存、测试和处理过程；阐述来源（包括捐献者筛选细节），并描述生产过程中对病毒、其他病原体及免疫源性物质去除或灭活方法的验证试验；工艺验证的简要总结。

4. 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），SAL需达到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。

5. 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）。不同包装或容器的产品需分别提供验证资料。对于进行化学交联的透明质酸钠，产品有效期验证资料中还需包括交联程度、推挤力的稳定性数据。

6. 临床前动物试验

如适用，需包括动物试验研究的目的、结果及记录。

7. 其它资料

对于添加药品成分的产品，首先需判断产品是以药品作用为主还是以医疗器械作用为主。若产品以药品作用为主，则需申报药品注册，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相关法规文件以及《含药医疗器械产品注册申报资料指导原则》提供相应资料。

注：文中的“研究资料”是指设计依据（包括公认的理论支持及由其得出的推论）及实验资料（研究成果的实验验证是否达到预期）。注意需考虑实验样本的代表性和实验方法的可靠性。也可采用提供引用文献的方式提供实验资料，但需对文献数据的可信度及引用文献的适用性进行评价。

“质控资料”包括能够保证生产出的产品可以达到设计要求的控制标准和/或规范操作，以及验证报告（为了验证各批次间产品质量的稳定性，需提供至少连续三批的验证结果）。

“支持性资料”是指可以支持某一理论或宣称的研究资料或证明性文件。

（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. 性能指标需根据产品特性及透明质酸钠通用要求制定，包括但不限于：

（1）理化性能：外观、装量、鉴别（化学法）、红外光谱、透明质酸钠含量、pH值、渗透压、动力粘度（需有上下限）、特性粘数（分子量）（需有上下限）、紫外吸收、重金属含量、乙醇残留量、生产过程中引入的有害化学助剂残留量。

（2）免疫原性相关控制：蛋白质含量（发酵法0.1%，组织法0.15%）。

（3）交联相关性能：对于经交联的透明质酸钠，需对交联的相关性能进行要求，如交联程度（上下限）、交联剂残留量、粒径分布。交联程度可用其它性能指标（如溶胀度）来表征，但需在技术资料中提供该性能指标与交联程度关系的支持性资料。

（4）使用性能：推挤力（上下限）。

（5）降解性能：降解速率的控制指标（如不同降解时间的产品性能损失）（可用体外法，但需在研究资料中提供体内——体外相关性研究资料）。

（6）无菌、细菌内毒素、溶血性链球菌溶血素（适用于生物发酵法制备的透明质酸钠）。

（7）对于添加不可降解成分的产品，需对微粒的性能进行要求（如粒径分布、亲水性材料微粒的吸水性等）。

（8）添加的其它材料成分的需制定相关要求。所添加的润滑剂如为游离透明质酸钠，需在标示范围内。如在生产过程中加入添加剂、润滑剂等助剂，需提供其限量要求及检测方法。

（9）注射针的物理、化学性能（参见GB15811）。

2. 若注射器作为内包装材料，且为已在境内上市的药品包装材料，可提交药品包装材料注册证书和采购协议，否则需在产品技术要求中制订相关性能指标和检验方法(鉴于注射器的生物性能已通过对内容物的评价而间接评价过，所以一般对注射器需主要考虑物理性能和化学性能,可参照GB15810制定）。

3. 对于药械组合产品，除符合医疗器械的有关规定外，还需在产品技术要求中制订药物定性、定量的技术指标及检验方法，并在研究资料中明确上述技术指标及检验方法的确定依据。

4. 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需提供充分理由并在研究资料中提供中间品相关性能的质控资料。

注1：以上技术性能指标主要参考YY0308-2004《医用透明质酸钠凝胶》（该标准适用于眼科手术填充剂、关节腔内注射的润滑剂和外科手术的阻隔剂）和YY/T0962-2014《外科整形用交联透明质酸钠凝胶》制订。若有新的适用的行业标准或国家标准发布实施，需满足行业标准和国家标准的要求。

注2：YY0308-2004适用于未经交联的透明质酸钠，因此对于交联的透明质酸钠，可能无法对终产品进行某些性能（如动力粘度、特性粘数）的测定。

（五）产品说明书：

产品说明书需按照总局令第6号《医疗器械说明书和标签管理规定》的要求制订，此外需注意：

1. 需注明“该产品仅限于在国家正式批准的医疗机构中由具有相关专业医师资格的人员，经生产厂家或其委托/指定机构的专业培训并获得培训合格证书后，严格按照产品使用说明书的要求进行使用”。

2. 适用范围需与临床验证过的范围一致。

3. 产品建议使用剂量/频率需与技术支持性资料和临床资料一致。如果缺乏产品多次注射的支持性资料，则在说明书中明确“本产品进行多次注射的安全性未经验证”。

4. 对于含有颗粒的产品，需在产品说明书中说明该产品颗粒大小（需与技术支持性资料一致）。对于最终可吸收产品，需说明多数患者维持有效的时间（需与临床试验中主要有效性指标一致）。对于含不可降解成分的产品，提示潜在的远期风险。

5. 需提供临床所有可能产生的并发症及副作用信息，例如但不限于：硬结、瘙痒、疼痛、红肿、瘀青、淤血、瘀斑、感染、局部炎症反应、形成瘢痕、皮肤侵蚀、坏死、皮肤色素沉着、植入物移位或膨出、结节、肉芽肿、形成针眼、不对称、未达到预期纠正效果、过敏等，包括因注射不当而可能发生的面部神经损伤、晕厥、失盲等严重并发症，甚至死亡。对于临床试验中涉及的禁忌症或注意事项需在说明书中给予提示。

6. 建议增加警示性文字“本产品不得用于乳房部位注射”。

7. 产品有效期、保存运输条件需与技术支持性资料一致。特别对于药械组合产品，需考虑所含药品成分对保存运输条件的特殊要求。

8. 说明书中不应含有宣传性文字或未提供充分资料支持的内容。

9. 对于动物组织提取的产品需在说明书中明确取材动物类型和取材部位。