整形用面部假体技术审查指导原则

（征求意见稿）

一、前言

本指导原则旨在为食品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/生产企业进行整形用面部假体的产品注册申报提供参考。

本指导原则系对整形用面部假体的一般要求，注册申请人/生产企业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/生产企业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。

二、适用范围

本指导原则所涉及的整形用面部假体是指用于面部填充以获得整形效果的产品（具体产品的适用范围根据各自性能特点及临床数据进行确定）。目前国内已上市的该类产品材质主要有硅橡胶材料、膨体聚四氟乙烯等材料。

三、技术审查要求

注册申报资料按照国家食品药品监督管理总局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）产品名称

根据《医疗器械分类规则》、《医疗器械通用名称命名规则》等相关文件确认产品名称并论述其确定依据。该类产品通用名一般为“整形用面部假体、面部整形填充材料”。可添加材料化学名称，如“膨体聚四氟乙烯面部整形填充材料”；可反映具体植入部位，如“硅橡胶鼻假体”。

（二）注册单元划分

根据《医疗器械注册单元划分总体原则》对申报产品的注册单元进行确认，原则上材料化学成分不同的整形用面部假体应划分为不同的注册单元，如硅橡胶与膨体聚四氟乙烯产品作为不同的注册单元，硅橡胶成分配比、交联程度不同时作为不同的注册单元。

（三）产品综述及基本信息

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。明确产品的具体有效期限。

2.明确列出终产品中所有成分及其含量，包括材料化学名称、化学结构式/分子式、材料商品名（若有）、材料代号（若有）等。

3.详述产品总体外型、尺寸描述及结构（提供相应图示）：表面形态、形状、长度、宽度、高度、角度等。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）。

建议按照下表格式列出产品的基本信息（可根据具体情况增减项目）：

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **型号** | **表面形态** | **长度（mm）** | **宽度（mm）** | **高度（mm）** | **角度** |
| **XXXX** | **光滑/多孔** |  |  |  |  |

图示举例：



5．产品适用范围：申请人应根据临床资料规范申报产品的适用范围。如该产品适用于鼻背、颏部及颞部凹陷的填充。

6.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）。

（四）产品原材料相关审评要求

1.详述产品所用原材料（包括任何生产过程中加入的催化剂、交联剂、抗氧化剂、脱模剂、稀释剂、色素等添加剂/助剂、溶剂等）的公认的材料化学名称、化学结构式/分子式、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（如人体接触许可限量等）。

2.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。若原材料为自行合成，应提供材料生产过程中的质量控制标准及相关的验证报告。

3.明确硅橡胶原材料所采用的硫化形式（如双组分加成硫化、热硫化等）。对于采用双组分加成硫化的硅橡胶面部假体产品，应提供原材料符合YY0484《外科植入物 双组分加成型硫化硅橡胶》的验证资料。

（五）产品适用的相关标准

主要参考标准举例（未标明年代号表示应参照最新标准）：

YY 0334《硅橡胶外科植入物通用要求》

ASTM F754 Standard Specification for Implantable Polytetrafluoroethylene (PTFE) Polymer Fabricated in Sheet, Tube, and Rod Shapes

YY/T 0640《外科植入物 通用要求》

GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准

GB/T 16175《医用有机硅材料生物学评价试验方法》

GB/T 528《硫化橡胶或热塑性橡胶拉伸应力应变性能的测定》

GB/T 529《硫化橡胶或热塑性橡胶撕裂强度的测定（裤型、直角形和新月形试样）》

GB/T 531《橡胶袖珍硬度计压入硬度试验方法》

GB/T 14233.1《医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分：化学分析方法》

GB/T 14233.2《医用输液、输血、注射器具检验方法 第2部分：生物学试验方法》

《中华人民共和国药典》

（六）产品研究资料

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）对于硅橡胶材质的假体，提供D4/D5等小分子物质限量控制的研究资料。浸提试验：在37±2℃下对硅橡胶进行一种极性溶剂（例如水浸提）和一种非极性溶剂（例如正己烷）的浸提试验，对浸提物质进行定性和定量分析（可使用傅立叶红外光谱、紫外分光光度仪等），残留单体（环状或线性低聚硅氧烷）分析等。

（3）提供三个不同批次硅橡胶硫化程度的测试报告，以考查不同批次的硫化程度的均匀一致性。测定硫化程度的方法有：测量低应变下的杨氏模量（与硫化程度成正比），或在良溶剂中测量聚合成分的平衡溶胀率，或测定总浸提物中未反应的硫化剂等。

（4）对硅橡胶进行挥发物分析（建议使用顶空的气相色谱仪或气质联用仪）。

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，整形用面部假体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.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。

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）。不同包装或容器的产品需分别提供验证资料。

5.动物实验

参照《医疗器械动物实验研究 第一部分：决策原则》判定是否需开展动物实验的必要性，并提供分析资料。

（七）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。

（八）产品的风险管理资料

根据YY/T0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》，对面部假体产品的原材料、生产加工过程、产品包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品寿命周期的各个环节，从能量危害（若涉及）、生物学危害、环境危害、有关使用的危害、由功能失效、维护及老化引起的危害等方面，进行风险分析，详述所采取的风险控制措施。

（九）临床评价资料

按照《医疗器械临床评价技术指导原则》提交临床评价资料。进口医疗器械还应提供境外政府医疗器械主管部门批准该产品上市时的临床评价资料。关于该类产品临床评价及临床试验的具体原则请参考临床评价相关技术指导原则。

（十）产品技术要求

1.产品相关信息

（1）产品化学成分及图示的要求可参考综述资料。

（2）明确植入体各组成部分的所有组成材料的基本信息，如：通用化学名称、化学结构式/分子式、硫化前分子量、分子量分布（如适用）、硫化程度、商品名/材料代号（牌号）等。明确原材料硅橡胶（硅凝胶）所采用的硫化形式（如双组分加成硫化、热硫化等）。

2.项目要求

（1）外观及尺寸：长度、宽度、高度、其它特殊尺寸。

（2）表面特性：对于为了形成特定质地而对表面进行了特殊加工或处理的植入体，应给出表面形态描述的测试方法、定量数据和允差。

（3）力学性能：拉伸强度、扯断伸长率、撕裂强度、邵尔硬度（硅橡胶材质）、粘接强度（对于多个组件粘接的产品）等

（4）化学性能：蒸发残渣、酸碱度、干燥失重（硅橡胶材质）、过氧化物（热硫化硅橡胶材质）、还原物质（热硫化硅橡胶材质除外）、紫外吸光度、重金属总量、微量元素（硅橡胶材质考虑铅Pb、镉Cd、砷As、铬Cr、铁Fe）、极限浸提小分子物质（硅橡胶材质考虑D4、D5）、生产过程中加入的/产生的有毒小分子物质残留量要求（如ePTFE材质假体中的溶剂油D80）、EO残留量（经环氧乙烷灭菌产品）。

ePTFE的四氯化碳浸提液要求（浸提液剂外观、浸提后试验品外观、浸提液红外分析）、水浸提液的要求（水浸提液剂外观、水浸提后试验品外观、水浸提液的电阻率）。

（5）无菌。

3. 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。

4. 应提供受检型号的典型性声明及分析资料：相同化学成分但不同比例的共混材料应分别进行检测。不同分子量或硫化程度的产品，应分析以上性质对所检测性能的影响，选择最不易达到标准的样品。若关键工艺不同，如辐照灭菌与EO灭菌产品分别进行检测。

（十一）产品说明书

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总局令第6号）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.产品适用范围需与临床验证过的范围一致，需明确填充的具体解剖部位和适应证。需根据临床资料对适应证进行申请。

3. 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。

4.产品有效期、保存运输条件需与技术支持性资料一致。

5.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。

6.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。

十二、参考文献

1. 《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》
2. 《无源植入性医疗器械货架寿命申报资料指导原则》
3. YY/T 0640《外科植入物 通用要求》
4. GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准
5. 《中华人民共和国药典》
6. YY 0334《硅橡胶外科植入物通用要求》
7. GB/T 16175《医用有机硅材料生物学评价试验方法》
8. GB/T 528《硫化橡胶或热塑性橡胶拉伸应力应变性能的测定》
9. GB/T 529《硫化橡胶或热塑性橡胶撕裂强度的测定（裤型、直角形和新月形试样）》
10. GB/T 531《橡胶袖珍硬度计压入硬度试验方法》
11. ASTM F754 Standard Specification for Implantable Polytetrafluoroethylene (PTFE) Polymer Fabricated in Sheet, Tube, and Rod Shapes
12. GB/T 14233.1《医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分：化学分析方法》
13. GB/T 14233.2《医用输液、输血、注射器具检验方法 第2部分：生物学试验方法》