乳房植入物产品注册审查指导原则

（征求意见稿）

本指导原则旨在为药品监管部门对乳房植入物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乳房植入物的注册申报提供参考。

本指导原则系对乳房植入物注册申报资料的一般要求，注册申请人可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。注册申请人还可依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需具体阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对注册申请人和技术审评人员的指导性文件，但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，如果有能够满足相关法规要求的其他方法，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定的，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

本指导原则所适用的乳房植入物是指在乳房再造和隆乳中所用到的乳房植入物（不包括不带有硅橡胶壳体的充填材料），主要包括以下三种乳房植入物：

（一）生理盐水填充乳房植入物：生理盐水填充乳房植入物的外面是一层主要由聚硅氧烷（例如聚二甲基硅氧烷、聚甲基苯基硅氧烷）制成的硅橡胶壳体，可以用无菌等渗生理盐水填充到理想尺寸。某些用生理盐水填充的乳房植入物有闭锁的阀门。

（二）硅凝胶填充乳房植入物：硅凝胶填充乳房植入物的外面是一层主要由聚硅氧烷（例如聚二甲基硅氧烷、聚甲基苯基硅氧烷）制成的硅橡胶壳体，里面填充一定量的硅凝胶。

（三）其他填充乳房植入物：这类乳房植入物都有一层硅橡胶壳体，但里面填充物不是生理盐水或硅凝胶，而是其他物质。

采用新材料、新设计、新工艺，或具有特殊用途的乳房植入物产品，可参考本指导原则适用部分。

二、注册审查要点

注册申报资料宜符合国家药品监督管理局《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》中对注册申报资料的要求，注意以下几方面内容：

（一）监管信息

1.管理类别

该类产品在《医疗器械分类目录》中分类编码为13-09-03。产品的管理类别为Ⅲ类。

2.注册单元划分

申报产品注册单元划分需依据《医疗器械注册单元划分指导原则》要求，着重考虑产品的技术原理、结构组成、性能指标、适用范围等因素，举例如下：

（1）壳体主要材料由不同化学成分的硅橡胶材料制备，内容物由不同化学成分的硅凝胶材料制备，应划分为不同注册单元。

（2）不同的分子量或硫化程度（凝度）的硅橡胶及硅凝胶制备的乳房植入物，应划分为不同注册单元。

（3）不同整体结构的产品（如单腔/双腔等）应划分为不同注册单元。

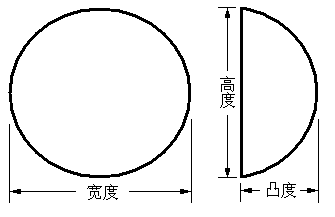
（4）不同表面结构（如光面/毛面、不同毛面等）应划分为不同注册单元。

（二）综述资料

1.描述产品名称的确定依据。参照《医疗器械通用名称命名规则》、《无源植入器械通用名称命名指导原则》等相关文件规范产品特征词，如“硅凝胶填充”等。

2.描述产品工作原理、作用机理（如适用）、各部件在产品中的功能、各组件连接方式（如适用）、区别于其他同类产品的特征等。

3.结构及组成：

（1）乳房植入物的总体外型及尺寸描述及相应图示：提供外壳表面特征、形状、单腔填充/双腔填充、容积（或可调节）、充盈度、宽度、高度、凸度、壳体厚度（对于双腔的分别标识内外腔）等信息。下表中的容积、充盈度、宽度、高度、凸度和壳体厚度范围为常见的范围，如果超出该范围或有特殊的设计，需提交相关的风险/收益分析资料。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 型号规格 | 外壳表面特征 | 形状 | 单腔/双腔 | 容积  （mL） | 充盈度  （%） | 宽度  （mm） | 高度  （mm） | 凸度（mm） | 壳体厚度（mm） |
| XXX | 光面 | 圆形 | 单腔 | 60-800 | 80 | 60-172 | 60-172 | 12-75 | 0.23-1.02 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

（2）乳房植入物每一组成部分的描述及相应图示（例如壳体、凝胶、表面结构、阀门、联接系统、填充管、注射件等）。

4.各组成部分的材料

（1）参照下表要求，明确乳房植入物各组成部分的所有组成材料的基本信息，明确硅橡胶（硅凝胶）所采用的硫化形式（如双组分加成硫化、热硫化等）。应提交硅橡胶、硅凝胶符合长期植入要求的支持性资料，填充的生理盐水应符合中国药典对注射用生理盐水要求，对于其他植入人体的各种材料应提供可用于人体的支持性资料。

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 各组成部分信息 | 通用化学名称 | 化学结构式/分子式 | 商品名/材料代号（牌号） | 分子量 | 分子量分布（如适用） | 硫化程度 |
| 原材料（硫化前） | √ | √ | √ | √ | √ | - |
| 交联剂 | √ | √ | - | - | - | - |
| 催化剂 | √ | √ | - | - | - | - |
| 终产品（硫化后） | - | √ | - | - | - | √ |

（2）若原材料外购，需明确原材料供应商，提交原材料的质控标准及检测报告。如适用，注册申请人可提交主文档授权信，并对主文档引用的情况进行说明。若原材料为自行合成，需阐述原材料的质量控制标准并提交相关的检测报告。用于制备产品的硅橡胶材料应符合YY 0334《硅橡胶外科植入物通用要求》、YY/T0647《无源外科植入物 乳房植入物的专用要求》的规定。明确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乳房植入物产品，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。

（3）若采用其他材料为充填物，这些材料应尽量使用已经在国内批准植入人体的材料，否则应提供其适合植入人体的支持性资料。

5.明确产品型号规格的表述方式、划分依据以及各型号规格间的异同点，可采用图片、图表等形式对不同型号规格产品的结构组成、产品特征等加以描述。

6.应提供乳房植入物生产过程中使用到的除原材料以外的每一种化学物质（包括交联剂、抗氧化剂、脱模剂、稀释剂、色素等添加剂或填料）的通用化学名称、材料商品名和材料安全数据（主要包括理化性能、生物相容性、人体接触许可限量等），并明确在生产过程和/或最终产品中的具体作用。

7.包装说明

说明与灭菌方法相适应的最初包装的信息。建议提供产品初包装结构示意图和/或照片，明确初包装材料，标明初包装尺寸，并明确与产品一起销售的配件及其包装情况。

8.研发历程及与同类和/或前代产品的参考和比较

提供参考的已上市同类产品或前代产品（如有）的信息，阐述申报产品的研发背景和目的。对于同类产品，应当说明选择其作为研发参考的原因。以对比表形式，说明申报产品与参考产品（同类产品或前代产品）在工作原理、结构组成、制造材料、性能指标以及适用范围等方面的异同，必要时可结合图片、图表进行说明。如与参考产品存在差异，宜结合差异及安全有效清单要求，分析差异是否需要进行额外的、特殊的安全有效性评价。

9.适用范围和禁忌证

明确产品适用范围，特别是具体范围，如隆乳、乳房再造、隆乳后植入物更换、再造后植入物更换。明确目标用户应当具备的技能/知识/培训。

明确预期使用环境、适用人群信息。说明该产品禁忌应用的疾病、作用部位、人群（如适用）等。

10.申报产品境外上市历史

如适用，提供产品境外上市情况信息、不良事件和召回情况，包括乳房植入物相关的间变性大细胞淋巴瘤（BIA-ALCL）相关不良事件和投诉信息。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

根据YY/T0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》，对乳房植入物产品的原材料、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。

2.产品技术要求

乳房植入物参考的主要相关国家标准及行业标准举例见参考文献部分（未标明年代号表示应参照最新标准），同时产品技术要求需按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求进行编制。

（1）产品型号规格及其划分说明

明确产品型号规格，阐明各型号规格间的区别及划分说明，型号规格的表述需在全部注册申报资料中保持一致。

（2）性能指标

性能指标应不低于产品适用的国家标准/行业标准，若申报产品不适用相关标准，提供说明以及经验证的证明性资料。产品性能指标可参考附件表1制定，对于可进行客观判定的成品的功能性、安全性指标，应将其列入产品技术要求。如有不适用条款，注册申请人应在申报资料中说明理由。如产品有特定设计，注册申请人还应根据产品设计特征设定相应的性能指标，并将其列入产品技术要求。对于除乳房植入物外还包含其他部件及工具的产品，注册申请人需制定相应部件或工具的项目要求。

（3）检验方法

产品的检验方法应根据技术性能指标设定，检验方法宜优先采用国家标准/行业标准中的方法。标准检验方法不适用时提交单独文件说明。所有引用的标准注明其编号、年号或版本号。自建检验方法需提供相应的方法学依据及理论基础，同时保证检验方法具有可操作性和可重现性，必要时可以附录形式采用相应图示进行说明。

（4）产品信息

建议注册申请人以产品技术要求附录形式提供产品的结构图示及制造材料信息，具体包括：

①乳房植入物的总体外型、尺寸描述及相应图示：外壳表面、形状、单腔填充/双腔填充（对于双腔的分别标识内外腔）、容积（或可调节）、充盈度、宽度、高度、凸度、壳体厚度等。

②乳房植入物每一组成部分的描述及相应图示（例如壳体、凝胶、表面结构、阀门、联接系统、填充管、注射件等）。

③参照下表要求，明确乳房植入物各组成部分的所有组成材料的基本信息。明确硅橡胶（硅凝胶）所采用的硫化形式（如双组分加成硫化、热硫化等）。

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 各组成部分信息 | 通用化学名称 | 化学结构式/分子式 | 商品名/材料代号（牌号） | 分子量 | 分子量分布（如适用） | 硫化程度 |
| 原材料（硫化前） | √ | √ | √ | √ | √ | - |
| 交联剂 | √ | √ | - | - | - | - |
| 催化剂 | √ | √ | - | - | - | - |
| 终产品（硫化后） | - | √ | - | - | - | √ |

3.产品检验报告

（1）提供检验样品型号规格的选择依据。所检验型号规格应是能够代表本注册单元内其他型号规格的典型产品。若一个型号规格不能覆盖，除选择典型型号规格进行全性能检验外，还应选择其它型号规格产品进行补充性检验。

（2）对于尺寸（如容积、宽度、高度、凸度、壳体厚度、充盈度等）差异可能影响到的相关性能，应检测最小尺寸、最大尺寸和中间常用尺寸的样品。

（3）不同结构的产品，如圆形/解剖形等，应分别检测结构差异所影响到的相关性能。若结构差异过于微小不足以影响产品的性能，则选择结构最为复杂的样品进行检测。

4.产品性能研究

（1）说明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。依据产品性能研究结果、相关国家/行业标准，结合临床需求制定性能指标接受标准。对于自建方法，宜提供相应的依据和/或方法学验证资料。

（2）性能研究资料至少包括以下内容：

①性能研究汇总列表，包括研究项目、接受标准、试验方法简述、参考技术文件、测试型号规格、测试样品批号、样品数量等。

②各研究项目的接受标准及确定依据。

③各研究项目的具体试验方法。

④典型型号规格及选择依据，不同研究项目选择的典型型号规格不同时，宜分别明确。

⑤研究项目所用样品数量及确定依据，每个研究项目宜分别明确样品数量。若相关标准有具体的数量要求，执行相关规定。

⑥研究结果及分析、研究结论。如为定量指标，宜采用数值表示结果，提供测试值总结。

（3）乳房植入物性能研究项目宜考虑但不限于附录表1所列项目。对于表1列举的项目中，如有不适用项，亦应说明具体理由。性能研究宜采用终产品，选择典型型号规格，研究项目所用样品数量宜适当，同时结合风险和伤害情况确定数量。如受试验条件等因素影响，未使用终产品时，需提供合理性分析，确认未对试验结果及结论产生影响。

（4）对部分性能研究项目的说明

①硅橡胶壳体及硅凝胶内容物的浸提试验：在37±2℃或更有利于充分浸提的条件下对硅橡胶壳体进行一种极性溶剂（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（如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（如使用气相色谱仪、气质联用仪等）等。

②硅橡胶壳体及硅凝胶内容物的挥发性组分：对硅橡胶壳体挥发物进行分析（建议使用顶空的气相色谱仪或气质联用仪）。

③硅橡胶及硅凝胶的金属催化剂：明确制备硅橡胶所用的金属催化剂的价态，并测定其残留量。

④硅橡胶及硅凝胶的硫化程度：提供三个不同批次硅橡胶壳体、硅凝胶内容物的硫化程度，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。

⑤渗出（扩散）试验：渗出试验只针对硅凝胶填充乳房植入物或其他非生理盐水填充物乳房植入物，是指硅凝胶的低分子量组分或其他低分子量物质从完整无损的壳体中扩散出来。参照YY/T 0647《无源外科植入物 乳房植入物的专用要求》对乳房植入物在模拟体内环境中进行渗出试验。如预知其他元素渗出，也应该对这些元素进行检测。

⑥生产过程中加工助剂的残留量控制：详述乳房植入物生产工艺中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等。

⑦老化性能：老化后乳房植入物性能应至少考虑以下方面：壳体扯断伸长率、壳体拉伸永久形变、壳体抗撕裂性能、壳体连接接缝或封口的强度、壳体耐磨性能、凝胶内聚力、抗冲击性能、静态破裂性能、疲劳性能、阀泄漏（适用时）、注射部位泄漏（适用时）、附件联接强度（适用时）、壳体蒸发残渣、壳体酸碱度、壳体过氧化物（适用于热硫化硅橡胶）、壳体还原物质（适用于加成硫化硅橡胶）、壳体紫外吸收、壳体及硅凝胶挥发物质、壳体及硅凝胶浸提物质、渗出（扩散）试验。

⑧其他填充物乳房植入物的性能要求：

若使用非硅凝胶或生理盐水的填充物，应提供壳体性能和完整性的长期资料，以评价填充材料与壳体材料之间的相容性。填充物为聚合物时，应提供聚合物名称、配方、纯化方法、完整的物理和化学性能（包括结构分析、分子量、交联度、黏度等）以及浸提试验，对痕量金属、重金属和浸出物进行定量分析。填充物为非聚合物时，应给出填充物名称、成分、纯化方法、完整的物理和化学特性。

稳定性试验：其他聚合物或非聚合物的稳定性可能未知。因此含有其他内容物的乳房植入物应提供实时稳定性试验资料。在试验报告中应显示时间或温度对填充材料的物理性能和化学成分的影响，这些影响包括（不限于）壳体和凝胶的力学性能稳定性、化学性能稳定性（浸提试验、红外、凝胶的分子量分布等）。

5.生物学特性研究

乳房植入物属于与组织持久接触的植入性医疗器械，应按照GB/T 16886《医疗器械生物学评价》、YY/T 0647《无源外科植入物 乳房植入物的专用要求》、GB/T 16175《医用有机硅材料生物学评价试验方法》进行生物学评价或试验，需考虑的生物相容性风险包括但不限于：细胞毒性、致敏、刺激或皮内反应、急性全身毒性、亚急/亚慢性全身毒性、慢性全身毒性、植入后局部反应、遗传毒性、生殖毒性、免疫毒性、致癌性、材料介导致热性等。

如果植入物有两种以上可分离的不同类型的材料，应分别对每种材料进行评价或试验。建议开展生物学评价时将植入物表面特性作为重要的考虑因素对所选取样品的代表性进行充分论证。

建议参照GB/T 16886.16提供乳房植入物的毒代动力学资料。

6.灭菌工艺研究

明确灭菌工艺（如干热灭菌等）和无菌保证水平（SAL）。乳房植入物的无菌保证水平（SAL）需达到10-6。参考灭菌相关标准等提供灭菌确认报告。若产品经灭菌后可能产生残留物质，应当对灭菌后的产品进行残留物毒性的研究并提供相关研究资料，包括残留物信息、采取的处理方法、最高残留上限及其依据。对于经辐照灭菌的产品，明确辐照剂量并提供其确定依据。提供乳房植入物对灭菌工艺耐受性的支持性资料。

7.动物试验研究

若经决策需进行动物试验，参照《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第一部分：决策原则》确定是否需要进行动物试验。参照《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第二部分：试验设计、实施质量保证》设计并开展动物试验，提供规范的动物试验研究资料。

8.稳定性研究

（1）货架有效期

可参考《无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则》提供乳房植入物货架有效期和包装研究资料报告。产品性能稳定性验证需选择与乳房植入物货架有效期密切相关的物理化学性能项目、无菌项目。

（2）使用稳定性

注册申请人宜给出乳房植入物的预期寿命，如植入10年时的耐久百分比等。提供使用稳定性研究资料证明在规定的使用期限内，在正常使用情况下，产品的性能功能满足使用要求。

（3）运输稳定性

提供运输稳定性证明在注册申请人规定的运输条件下，运输过程中的环境条件不会对医疗器械的特性和性能、包装系统性能造成不利影响。根据适用情况可选择人工搬运、堆码、振动、低气压、集中冲击等模拟运输试验。

（四）临床评价资料

按照《医疗器械临床评价技术指导原则》及相关的文件要求提交临床评价资料。

除《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》中提出的可免于临床试验的情形外，该类产品均需开展临床试验。临床试验可参考《医疗器械临床试验设计技术指导原则》进行设计，若在境内开展临床试验，需符合《医疗器械临床试验质量管理规范》的要求，参考《医疗器械临床评价报告技术指导原则》编制临床评价报告。注册申请人如有境外临床试验数据，可参照《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》的要求提交相关资料。

1.乳房植入物的适用范围

乳房植入物的适用范围一般涉及四种方面：隆乳、乳房再造、隆乳后植入物更换、再造后植入物更换。由于存在单个受试者两侧乳房因不同原因进行不同预期用途的乳房植入的情况，因此每个受试者和每个乳房植入物都需记录并分析数据。

在临床试验开始时按受试者进行乳房植入时最初的预期用途对受试者和乳房植入物进行如下分类：

（1）如果乳房再造的受试者做了健侧的隆乳，则应将此受试者归为乳房再造。而乳房植入物则应归为一个隆乳，一个乳房再造。

（2）如果隆乳后植入物更换的受试者做了健侧的隆乳，则应将此受试者归为隆乳后植入物更换受试者。而乳房植入物则应归为一个隆乳后植入物更换，一个隆乳。

（3）即使乳房植入物在临床试验过程中被取出和更换（即在最初植入后），也需将此受试者和乳房植入物归入最初的预期用途（即隆乳、乳房再造、隆乳后植入物更换、再造后植入物更换）。

2.试验设计

（1）建议采用随机平行对照设计，对照组应选择在境内已获准上市的类似的乳房植入物。试验组和对照组采用统一的入选标准和排除标准，临床观察及随访时间应相同。

（2）如果不采用随机平行对照，则需提供不采用随机平行对照的原因，此时应采用单组目标值法进行统计，目标值需以大量文献报道的公认的安全性和有效性数据确认。

3.评价指标

（1）有效性评价

①主要有效性评价

对于乳房植入物来说，破裂和包膜挛缩（Baker分级Ⅲ、Ⅳ级）为临床主要评价指标。

②次要有效性评价

A.受试者感受综合评分（PRO）

在术前的时间点以及在术后第1、第3、第5年的时间点对所有受试者进行PRO评价，收集PRO评价的结果，以评价乳房植入物的效果。对乳房再造受试者，需描述植入手术的时间（延迟植入或即刻植入）。这些评价包括但不限于：自尊心的评价（如罗森伯格自尊量表或田纳西州自我观念量表）；身体形象的评价（如身体自尊量表）；一般健康状况的评价（如SF-36量表，医学结果研究（MOS）20项健康调查表）。

B.满意度

受试者报告的满意度度量需包括以下方面：术前预期；初次手术操作；辅助手术和医学操作；并发症；乳房植入物的摘除，不管该植入物是否被替换；是否达到了乳房植入物预期的效果；受试者是否需要重新手术。

对于植入手术后反映不满意的受试者，需规定记录如下信息：不满意的详细原因；并发症的存在与否、严重程度、状态（即解决或未解决），以及解决的办法；

C.解剖效果

需规定收集隆乳患者和隆乳后植入物更换患者的乳房植入物解剖效果数据，可通过比较前后乳罩和罩杯大小、胸围、对称性或其他标准化测量的配对分析来完成。例如，收集每个受试者的如下信息：基线、临床试验结束时乳罩杯大小的频度分布，以及与基线相比发生的变化；基线、临床试验结束时的平均胸围（±标准偏差），以及与基线相比发生的变化。

（2）安全性评价

① 并发症

A.所有并发症(无论并发症是否与乳房植入物有关)的发生率、发生时间和判定，如破裂、包膜挛缩（包括Baker分级）、感染、钙化、错位、挤出、皮肤侵蚀、坏死、淋巴结病、伤口愈合迟缓、乳房/胸/腋的团块形成、血肿、血清肿、疼痛、皱纹、不对称、瘢痕形成、乳房植入物可摸到/可见、医源性损伤等；

关于破裂，需关注如下内容：

乳房植入物破裂是填充硅凝胶的乳房植入物的主要安全因素，填充硅凝胶的乳房植入物破裂时，受试者和医生通常都不知情。破裂可能是囊内的（凝胶仍然保持在植入物周围的瘢痕组织囊内），可能是囊外的（凝胶扩散出瘢痕组织囊，但仍位于乳房组织内），也可能涉及凝胶的游走（凝胶扩散到乳房之外）。

建议将磁共振成像（MRI）检查作为探测填充硅凝胶的乳房植入物无症状破裂的首选方法。需使用专用的乳房线圈来进行乳房的MRI，（磁体一般需1.5特斯拉）,需由两名对乳房植入物MRI检查有经验的放射科医生共同阅片，各放射医生都应对每份MRI检查进行独立的评价，并按照确定的、疑似的/不确定的，或无/完好对是否存在破裂进行评价。

对于取出的乳房植入物，需在取出时做出最终的破裂判定。如经MRI检查为确定或不确定破裂的乳房植入物未进行取出，破裂的判定应基于MRI评价医生中最坏的阅片结果。

所有受试者需在植入后第1、第3、第5年时接受MRI评价，确认发生破裂的相关情况是否与已批准上市的硅凝胶填充乳房植入物的标签中推荐无症状方法和发生频度一致,如果由于申请注册乳房植入物的力学或化学性质使得破裂无法通过MRI来观察，建议采用灵敏度和特异性与MRI可比的替代有效方法。

需规定收集如下数据，对破裂进行评价：

a.用影像诊断或其他具有相当的灵敏度和特异性的手段对受试人群进行前瞻性、连续的筛查，以获得在临床试验整个过程中的破裂发生率。

b.观察囊内凝胶、囊外凝胶和凝胶游走的发生频度，以及所有有症状或无症状破裂乳房植入物的受试者的凝胶游走去向。

c.详细描述所有有症状或无症状破裂乳房植入物的受试者的局部和全身健康状况，包括受试者的临床过程和其健康状况的严重程度。全身健康状况建议开展结缔组织病（CTD）的筛查。

### 此外，还需收集破裂事件中的发生率、患病率和Kaplan-Meier率：

a.确定或不确定破裂的MRI诊断（不管是否通过摘除加以确认）。如果评价医生对MRI检查结果不一致，需按照最坏的阅片结果计入无症状破裂发生率。

b.摘除时记录的破裂(不管MRI作何诊断)。

c.基于前三项来源的破裂数据的总破裂发生率。

对每件疑似破裂或确定为破裂的乳房植入物，需收集与破裂有关的所有诊断操作的日期和结果的总结。收集这些诊断操作的实际报告（如MRI报告，乳腺影像报告），并收集有更换或无更换的乳房植入物的手术取出报告，以及每件疑似或确定为破裂的乳房植入物的最终状态。

对于拟申报注册的乳房植入物，其在临床试验中植入1年的破裂率应不大于2%，植入3年的破裂率应不大于6%，植入5年的破裂率应不大于10%。

对于填充非硅凝胶内容物的其它乳房植入物，也需规定按照上述步骤收集相关信息。

B.乳头或乳房感觉改变的发生率、发生时间和严重程度；

C.对哺乳的干扰和/或哺乳困难的发生率、发生时间和严重性，以及尝试哺乳不成功的频率；

D.怀孕困难的发生率、发生时间和性质；

E.受试者死亡的发生率、发生时间和原因（死亡原因须从尸检中获得）；

F.植入后新诊断的乳腺癌的发生率、发生时间和类型，包括所有由于乳房植入导致的乳房成像困难/干扰；

G.新结缔组织病（CTD）的发生率、发生时间和程度，详细描述体征和症状。需对所有受试者术前、术后第1、第3、第5年进行CTD评价。如发生CTD，需由风湿病医生对受试者进行随访评价，收集血清学信息（如抗核抗体（ANA）、类风湿因子（RF）、红细胞沉降率（ESR）、免疫球蛋白浓度、C反应蛋白（CRP）、抗心磷脂抗体（IgG和IgM）、单克隆蛋白的评价、补体浓度等）。

对于CTD，需规定如下内容:

a.CTD诊断包括风湿病(如类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、盘状狼疮、硬皮病、血管炎、多发性肌炎和皮肤肌炎等）和风湿性综合征（如雷诺(氏)现象、斯耶格伦(氏)综合征、CREST综合征、硬斑病、腕管综合征、类多发性硬化症、类多发性骨髓瘤综合征、慢性疲劳综合征和纤维肌痛等）。

需收集每个组每个受试者的如下信息：每个CTD诊断单独的以及具有一个或更多CTD诊断的Kaplan-Meier分析（如1减去无全身性红斑狼疮的随时间变化的生存率）；对每个CTD诊断以及对具有一个或更多CTD诊断，在每个时间点上单独统计的累计CTD发生率。

b.CTD体征/症状

体征/症状根据解剖或身体功能区域（如皮肤、肌肉、关节、消化道、呼吸系统、神经系统、全身）进行分类。例如：皮肤包括脱发、面部皮疹、瘙痒和瘀斑；肌肉包括肌痛、肌无力和CRP升高；关节包括关节痛、关节炎和晨僵；神经系统包括认知机能障碍、记忆问题、周围神经病和类似多发性硬化的症状；全身包括疲劳、全身痛、发热和抑郁。

需收集每个受试者的如下数据：每个症状类别的Kaplan-Meier分析描述一种或多种阳性症状的受试者的Kaplan-Meier分析；每个时间点上至少一个CTD体征/症状类别的累计发生率。

c.单个的CTD体征和症状

包括脱发、面部皮疹、光过敏、干眼、口干燥、关节痛、肌痛、神经痛、吞咽困难、超过30分钟的晨僵、眼睛发炎/视网膜炎视神经炎、肌无力、超过六星期的关节肿胀、胸膜炎、呼吸困难、皮疹、淋巴结病、认知机能障碍、疲劳、感觉异常、头晕、异常挫伤或出血、紫癜、不明原因的发热、荨麻疹、毛细管扩张和瘀点。

需收集每个受试者的如下数据:每个时间点每单个CTD体征和症状的累计发生率;乳房植入物破裂的情况、报告的并发症以及报告在乳房植入物植入前无CTD体征和症状的受试者的满意度;报告的新CTD体征、症状类、发生率与发表文献或其他可比来源（如其他类型乳房植入物的受试者的数据、寻求其他类型整形手术的受试者数据）信息的比较。

对于以上提及的所有并发症，均需计算并发症累计发生率，并阐述每种并发症在每个时间点的累计发生率，需对每组的逐个受试者和逐个乳房植入物进行统计。数据集需包括有或无更换的再次手术和摘除。发生率应基于该时间点的受试者数或乳房植入物数进行计算。

如在同一受试者或乳房中相同的并发症报告了超过一次，且该并发症伴随在整个随访期间，应计为一次。如一个受试者或乳房出现了一个并发症，该并发症解决后又在后续的一个时间点在同一受试者或乳房中再次发生，则应计为两次。

如在同一受试者或乳房有超过一个不同的并发症，则每个并发症都应计入，计算各并发症的发生率（每个受试者和每个乳房植入物各计一次）。每个包膜挛缩级别都应考虑为一种新的或不同的并发症，植入后新诊断的乳腺癌也应算作一种新的并发症。

此外，当患者出现与基线不同的体征和症状时，受试者需接受相关专家的诊断和治疗，并规定需转诊的标准（如出现的数量和类型），并记录根据该标准接受专家治疗的受试者比例。

②再手术、附加手术操作

a.再手术的主要原因

再手术是指在一个给定时间点上对受试者进行的单次手术，包括一个或两个植入物。如果受试者在更晚的时间点做了另一个手术，应计为不同的再手术。医生需报告单次再手术的一个或多个原因。

若发生再手术原因为多个，需确定其主要原因，建议考虑如下情况：破裂/缩小；感染；包膜挛缩；坏死/挤出；血肿/血清肿；伤口愈合迟缓；乳房疼痛；植入物错位；皱纹；可触摸到/可见；不对称；下垂；形成瘢痕；乳头并发症；乳房植入物损伤/医源性；乳腺癌团块；活检；受试者请求改变样式/尺寸。

需记录每个时间点每组的再手术的累积主要原因，以及从初次植入到该时间点的再手术总数，并计算各主要原因的发生率。

b.附加外科操作的类型

在一次再手术中可进行多个外科操作，如：囊切开术、囊切除术、更换乳房植入物的摘除、不做更换的乳房植入物摘除、盐水容积调节、乳房植入物的再定位、脓肿/血肿/血清肿的排出、植入乳房同侧腋区或手臂团块/淋巴结的切除、以及活检/囊肿的摘除等。

需记录每个时间点每组的附加外科操作的累积类型以及初次植入到该时间点的附加外科操作总数，并计算每组附加外科操作的发生率。如果一个再手术报告的操作类型超过一种，应报告所有执行的操作。

③乳房影像数据

需对所有接受乳房影像筛查后乳房影像疑似肿瘤受试者单独分析：

a.不管活检结果如何

b.恶性肿瘤活检阳性

c.恶性肿瘤活检阴性

每种事件的分析应包含：每组在每个时间点的各个受试者和各种乳房植入物的非累计性时点患病率。每组在每个时间点的各个受试者和各种乳房植入物的累计发生率。以上发生率均应基于该时间点的受试者数或乳房植入物数，并将以上数据与文献中报道的年龄匹配组的数据进行比较。

4.临床试验样本量

注册申请人需使受试者数量足够满足统计学要求，以支持试验组在临床主要评价指标上与合适对照组（包括大量文献报道的公认的安全性和有效性数据）的对比结果（等效、非劣效或优效）具有统计学意义。样本量的计算可以基于试验组与对照组的具有临床意义的显著性差异来确定，也可基于达到目标值的精度来确定，同时需考虑整个随访时间的失访率。

注册申请人需提供样本量足以评价乳房植入物安全性和有效性的统计论证，包括以下内容：

①临床效果的界值（即要评价的反应变量的临床显著性差异）；

②I类错误水平α和II类错误水平β值（如适用）；

③对率进行估计的所需精度（如：定义为可信区间的一半）；

④反应变量的预期方差（如果已知）；

⑤所用到的假设或统计公式，列出所用的参考文献；

⑥失访率的合理估计；

⑦所有用到的计算过程或统计软件（应采用公认的统计软件如：SAS、SPSS、SYSTAT）。

对于采用目标值法进行设计的用于隆乳的临床试验，鉴于乳房植入物临床主要评价指标为破裂率和包膜挛缩率（Baker分级Ⅲ、Ⅳ级），而隆乳手术植入5年的平均破裂率为2%，其95%单侧可信区间界限值（目标值）为10%，植入5年的平均包膜挛缩率（Baker分级Ⅲ、Ⅳ级）为14%（鉴于15年和5年的包膜挛缩率相近，借鉴15年包膜挛缩率数据），其95%单侧可信区间界限值（目标值）为24%，因此临床试验需要的最低样本量应为188名受试者。该样本量是最终完成5年随访的受试者例数。假设从术后1年到术后5年之间的失访率是20%，则注册申请人应保证在术后1年的随访受试者数至少为235名。鉴于从术后1年到术后5年之间保持随访率高于80%非常困难，因此注册申请人在首次注册申报时提交的临床试验资料中，术后1年随访的样本量应不低于235名随访的受试者。为保证该随访数据的获得，建议在受试者入组时适当增加初始样本量。上述样本量是基于隆乳手术的文献数据计算得出，故入选的适用范围应仅限于隆乳，且所得数据进行统计得出的临床结论也仅支持隆的适用范围。

对于采用随机平行对照设计的临床试验，四种适用范围 (隆乳、乳房再造、隆乳后植入物更换、再造后植入物更换)可合并进行统计，统计的结果可支持四种预期用途。

为了对乳房植入物的安全性和有效性评价提供有意义的数据，无论是采用随机平行对照设计还是单组目标值法设计，均需保证每个时间点的受试者人群相对于初始受试人群的随访率不低于80%。

5.临床试验随访时间

乳房植入物产品的临床试验随访时间一般在10年以上。对于硅凝胶填充乳房植入物,注册申请人需提交至少3年的上市前临床试验数据，以支持其首次注册批准；对于生理盐水填充乳房植入物，注册申请人需提交至少2年的上市前临床试验数据，以支持其首次注册批准。注册申请人可在申报过程中更新所提交的产品临床随访数据资料，同时继续按照临床试验方案完成临床试验，在产品延续注册时提交临床试验资料。对于其他充填物或特殊设计的乳房植入物产品，则需根据风险评估确定上市前临床试验的时间。

定期对并发症进行评价，随访时间为6-10周、1年及每年随访。每年均需对受试者进行评价，以减少在随访过程中丢失的受试者数量。

对于磁共振筛查无症状的破裂、结缔组织疾病评价和受试者报告的结果评价（PRO），应进行两年一次的随访评价。

对于做过乳房植入物摘除并换用受试的乳房植入物，或摘除后不更换的受试者，应按照临床方案的规定继续采集这些受试者的安全性数据。

6.统计方法及结果评价

（1）临床试验数据的分析应采用国内外公认的统计方法。应明确统计检验的类型、检验假设、判定疗效有临床意义的界值（优效、非劣效、等效界值或目标值）等，界值的确定应有客观依据。

需严格按照临床试验方案进行临床试验，并在临床试验报告中提供安全性和有效性数据。注意可能其中有个别内容（如无症状破裂的信息）不适用于填充生理盐水的乳房植入物。

（2）失访分析

临床试验报告应明确所有病例是否全部完成随访，完成的随访病例是否均纳入统计。失访病例需明确失访原因。

较高的失访率会影响临床试验的说服力，因此需提供一项具有完整数据受试者与无完整数据受试者的基线特征的对比，以查明是否存在非应答性偏差。需在临床试验结束时联络在随访中丢失的受试者，以确定这些受试者的结果是否与那些配合随访的受试者一致。

（3）人口统计学和基线特征

临床方案中需规定收集以下关于人口统计学和基线特征的信息。

① 受试者人口统计学（以受试者为基础）：受试者年龄、身高、体重、月经情况；

② 受试者基线特征（以受试者为基础）：预期用途（即隆乳、乳房再造、隆乳后植入物更换、再造后植入物更换）；

③ 植入物基线特征（以植入物为基础）：植入物的物理性能(表面张力、断裂伸长率、拉伸强度、拉伸永久形变、抗撕裂性能、连接、接缝或封口的强度、静态抗破裂强度、抗冲击强度)、植入物的化学性能（材料的耐老化性能）、植入物的生物性能（细胞毒性、致敏、急性全身毒性、溶血、遗传毒性、植入后反应、生殖毒性、免疫毒性、致癌、慢性毒性）、植入物表面类型（如光面、普通毛面、开孔毛面、植绒毛面）、植入物形状（如圆型或解剖型）、植入物结构（如单腔、双腔）、植入物尺寸、阀的类型（如适用）；

④ 手术基线特征：切口位置（如乳晕切口、乳房下皱襞切口和腋窝切口）、切开大小、植入物植入位置（胸大肌下，乳腺下，或经皮肤扩张后的皮下）、乳房再造的时机（即刻植入或延迟植入）、术中灌洗袋及灌洗液的使用和类型（如适用）。

（4）安全性指标分析举例

并发症的Kaplan-Meier分析需对每种并发症提供各组按逐个受试者和逐个乳房植入物的方式所进行的Kaplan-Meier分析，不管这些并发症是否与该乳房植入物有关。Kaplan-Meier分析应包括有植入物更换或无植入物更换的再手术和摘除。对于包膜挛缩，企业应对包膜挛缩Ⅱ级、Ⅲ级和Ⅳ级分别进行分析，同时对包膜挛缩Ⅲ级和Ⅳ级进行合并分析。

（5）有效性分析举例

需提供每个有效PRO度量平均值（±标准偏差）的变化（从术前到每次就诊）。对每个组都应逐个受试者地报告这些结果。分母应为每个就诊间隔内评价的受试者数。需把得到的结果与的公开的正常PRO数据进行比较。

（五）产品说明书和标签样稿

1.说明书、标签和包装标识应符合医疗器械说明书和标签相关规章文件的要求，还应符合YY/T 0640《无源外科植入物 通用要求》和YY/T0647《无源外科植入物 乳房植入物的专用要求》中的相关要求。

2.说明书中对医生提示的信息应包括以下内容：

（1）任何相关的禁忌证（包括由于影响乳房植入物完整性或性能而禁忌的外科操作）。

（2）任何有关的适用警告，包括但不限于：

1. 警告不得进行植入物包膜切开术，因为存在导致乳房植入物破裂的潜在风险；
2. 警告不得向填充物加入除了所推荐物质外的其他物质，因为这些物质会使外壳分层和/或加速其分层；
3. 警告乳房植入物若过度膨胀或过度填充所造成的后果，即使是暂时性的，也要做出描述。

（3）任何有关的预防措施。

（4）潜在并发症的列表。

（5）术前患者操作（如预防性抗生素）、手术室操作（如手中应准备什么器材），以及问题处理程序。

（6）植入说明，包括手术方法和与乳房植入物有关的特定信息（依赖于乳房植入物的类型）。

（7）术中测试程序，以确保乳房植入物的完整性和正确放置（如有必要）。

（8）术后患者护理的说明，包括如何监测乳房植入物的完整性和位置。

（9）基于破裂模式/原因的研究，关于如何降低与外科操作有关的失败的说明。

（10）植入物对诊断技术（如乳房成像、核磁等）的影响。

（11）有关预期寿命的信息。

（12）乳房植入物相关的间变性大细胞淋巴瘤（BIA-ALCL）的警示信息。

3.说明书中对患者提供的信息除应符合YY/T0647《无源外科植入物 乳房植入物的专用要求》附录J的要求，还应包括以下内容：

（1）潜在的并发症，包括可能的解决方法。

（2）术后治疗说明（例如，手术后的预期、术后应向医生立即报告的症状、恢复期的时间长度、体力限制、如何监测其乳房）。

（3）决定是否要接受乳房植入物植入时考虑的各种因素（例如，可能不是一辈子都用的乳房植入物，或不是一次性手术，植入后乳房的许多改变都不可逆，乳房植入物可能会影响哺乳功能，常规的乳房影像筛查可能会更困难，可能会有健康保险覆盖范围的问题）。

（4）其他要考虑的因素（如：选择医生、乳房植入物尺寸和形状、表面纹理、可触摸性、乳房植入物的位置、切口部位，告知患者乳房植入物若过度膨胀或过度填充所造成的后果，即使是暂时性的，也要做出描述）。

（六）上市后随访要求

该类产品上市后，通常提出如下上市后随访要求：注册申请人需对植入的每件产品进行临床随访，收集不良事件，关注乳房植入物相关间变性大细胞淋巴瘤（BIA-ALCL）的发生情况，并对产品进行周期性的风险-受益评价。

三、参考文献

1. 《医疗器械监督管理条例》[Z].
2. 《医疗器械注册与备案管理办法》[Z].
3. 《医疗器械分类目录》[Z].
4. 《医疗器械通用名称命名指导原则》[Z].
5. 《医疗器械注册单元划分指导原则》[Z].
6. 《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》[Z].
7. 《医疗器械产品技术要求编写指导原则》[Z].
8. GB/T 16886,医疗器械生物学评价 系列标准[S].
9. 《无源植入器械通用名称命名指导原则》[Z].
10. 《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则》系列指导原则 [Z].
11. 《医疗器械临床评价技术指导原则》[Z].
12. 《医疗器械说明书和标签管理规定》[Z].
13. 《无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则（2022年修订版）》[Z].
14. YY/T 0316,医疗器械 风险管理对医疗器械的应用[S].
15. FDA, Guidance for Industry and FDA Staff Saline, Silicone Gel, and Alternative Breast Implants,November 2006[Z].2006.
16. 《关于硅橡胶充填式人工乳房产品注册有关问题的通知》[Z].
17. YY/T0647 /ISO14607,无源外科植入物的专用要求[S].
18. Handel etc.，silicone gel implants in breast augmentation and reconstruction，Annals of plastic surgery, volume 59 ,November 2007[Z].2007.
19. “Guideline for using breast magnetic resonance imaging to evaluate implant integrity”, Annals of plastic surgery, volume 62 , April 2009[Z].2009.
20. 《中华人民共和国药典》2020版[S].
21. 《医疗器械临床试验质量管理规范》[Z].
22. YY/T 0640,无源外科植入物 通用要求[S].
23. GB/T 16175,医用有机硅材料生物学评价试验方法[S].
24. YY/T 1457,无源外科植入物 硅凝胶填充乳房植入物中寡聚硅氧烷类物质测定方法[S].
25. YY/T 1555.1,硅凝胶填充乳房植入物专用要求 硅凝胶填充物性能要求 第1部分：易挥发性物质限量要求[S].
26. YY/T 1555.2,硅凝胶填充乳房植入物专用要求 硅凝胶填充物性能要求 第2部分：可浸提物质限量要求[S].

附表1

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 建议的性能研究项目 | 是否建议纳入产品技术要求 | 是否需以研究资料形式提供 | 备注 |
| **一般性要求** | | | | |
|  | 外观 | 是 | 否 | / |
|  | 尺寸【容积/重量、基底尺寸、凸度、特殊形状或结构所涉及的其他尺寸及允差（包括上限及下限）】 | 是 | 是 | / |
|  | 表面特性 | 是 | 是 | 适用于毛面等为了特定质地而对表面进行特殊加工或处理的植入物。不同表面设计的产品应分别制定性能指标。 |
|  | 无菌 | 是 | 否 | / |
|  | EO残留 | 是 | 是 | 适用于EO灭菌的产品 |
| **物理机械性能要求** | | | | |
|  | 壳体扯断伸长率—下限 | 是 | 是 | / |
|  | 壳体拉伸永久变形—上限 | 是 | 是 | / |
|  | 壳体抗撕裂性能 | 是 | 是 | / |
|  | 壳体连接、接缝或封口的强度—下限 | 是 | 是 | / |
|  | 壳体耐磨性能—下限 | 是 | 是 | / |
|  | 硅凝胶内聚力—上限 | 是 | 是 | / |
|  | 硅凝胶针入度 | 否 | 是 | / |
|  | 抗冲击性能—下限 | 是 | 是 | / |
|  | 静态破裂性能 | 是 | 是 | / |
|  | 疲劳性能 | 否 | 是 | / |
|  | 表面微粒污染 | 是 | 是 | / |
|  | 阀泄漏 | 是 | 是 | 适用于带阀的植入物 |
|  | 注射部位泄漏 | 是 | 是 | 适用于带注射部件的植入物 |
|  | 部件间连接强度 | 是 | 是 | 适用于多层结构或由不同部件连接的植入物 |
|  | 附件联接强度 | 是 | 是 | 适用于带联结附件的植入物 |
| **化学性能要求** | | | | |
|  | 壳体干燥失重 | 是 | 否 | / |
|  | 壳体微量元素 | 是 | 是 | 至少包括以下微量元素：铅Pb、镉Cd、砷As、铬Cr、铁Fe、铂Pt、锡Sn、锌Zn、锑Sb、镍Ni、铜Cu |
|  | 壳体蒸发残渣 | 是 | 否 | / |
|  | 壳体酸碱度 | 是 | 否 | / |
|  | 壳体过氧化物 | 是 | 否 | 适用于热硫化硅橡胶 |
|  | 壳体还原物质 | 是 | 否 | 适用于加成硫化硅橡胶 |
|  | 壳体紫外吸收 | 是 | 否 | 适用于配方中含芳香族取代基的硅橡胶外科植入物，比如乳房植入物所用硅橡胶。但建议对该类产品应进行芳香族取代物溶出性能的安全性评价。 |
|  | 壳体重金属总量 | 是 | 否 | / |
|  | 硅凝胶红外光谱 | 否 | 是 | / |
|  | 硅凝胶重金属及微量元素 | 是 | 否 | 至少包括以下微量元素：铅Pb、镉Cd、砷As、铬Cr、铁Fe、铂Pt、锡Sn、锌Zn、锑Sb、镍Ni、铜Cu、汞(Hg)、钒(V)、钼(Mo)、硒(Se)、钴(Co)、钡(Ba) |
|  | 硅橡胶壳体及硅凝胶内容物的浸提试验 | 是 | 是 | 典型残留低分子量寡聚物（如D4、D5）列入技术要求中 |
|  | 硅橡胶壳体及硅凝胶内容物的挥发性组分 | 是 | 是 |
|  | 硅橡胶及硅凝胶的金属催化剂 | 否 | 是 | / |
|  | 残留溶剂 | 是 | 是 | 对硅橡胶、硅凝胶原材料及生产过程中可能引入的溶剂残留进行考虑 |
|  | 硅橡胶及硅凝胶的硫化程度 | 否 | 是 | / |
|  | 渗出（扩散）试验 | 是 | 是 | / |
|  | 生理盐水内容物要求 | 是 | 是 | 适用于生理盐水作为内容物，参考中国药典 |
|  | 其它填充物要求：填充材料与壳体材料之间的相容性 | 否 | 是 | 适用于非硅凝胶或生理盐水的其他填充物 |
| **其他要求** | | | | |
|  | 老化性能要求 | 否 | 是 | 老化后乳房植入物性能应至少考虑以下方面：壳体扯断伸长率、壳体拉伸永久形变、壳体抗撕裂性能、壳体连接接缝或封口的强度、壳体耐磨性能、凝胶内聚力、抗冲击性能、静态破裂性能、疲劳性能、阀泄漏（适用时）、注射部位泄漏（适用时）、附件联接强度（适用时）、壳体蒸发残渣、壳体酸碱度、壳体过氧化物（适用于热硫化硅橡胶）、壳体还原物质（适用于加成硫化硅橡胶）、壳体紫外吸收、壳体及硅凝胶挥发物质、壳体及硅凝胶浸提物质、渗出（扩散）试验。 |