

附件2

透明质酸钠类面部注射填充材料 临床试验指导原则

随着科学技术的不断发展,透明质酸钠类面部注射填充材料产品日益增多。为了进一步规范该类产品上市前的临床试验,并指导该类产品注册申请人在申请产品注册时临床试验资料的准备,特制订本指导原则。

本指导原则虽然为该类产品的临床试验及注册申请人在申请产品注册时临床试验资料的准备提供了初步指导和建议,但是不会限制医疗器械相关管理部门对该类产品的技术审评、行政审批以及注册申请人对该类产品临床试验资料的准备工作。

本指导原则系对透明质酸钠类面部注射填充材料临床试验的一般要求,注册申请人应依据具体产品的特性对临床试验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查人员的指导性文件,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。随着透明质酸钠类面部注射填充材料相关技术的进步、

临床医学相关诊疗技术的发展、法规和标准的不断更新，本指导原则还会不断地进行完善和修订。

一、适用范围

本指导原则适用于以透明质酸钠为主要原材料（通常需要进行化学交联）制成的，最终可被人体完全吸收的面部注射填充材料。其他成分或具有特殊设计（如添加不可降解成分等）的面部注射填充材料需参考本指导原则适用的部分，并结合产品自身特点另行设计其临床试验。

在本指导原则中，临床试验的设计是以纠正鼻唇沟皱纹为预期用途的产品作为范例进行的。对于拟用于其他预期用途的产品，临床试验需单独设计，适用的部分需遵循本指导原则。

本指导原则适用于为产品申报注册而按照相关法规要求开展的完整的上市前临床试验。若申请人以境外临床试验资料申报注册，则需按照《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》的要求提交注册资料，例如考虑受试人群与境内人群的人种差异对产品临床使用安全有效性的影响等，并且相关境外临床试验原则上不应低于本指导原则的要求。

二、临床试验

（一）概述

本部分内容仅提到了临床试验中需要注意的几个方面，而非提供一个完整临床试验方案或报告的模板。在境内进行的临床试验需按照《医疗器械临床试验质量管理规范》的要求，在具有资质的临床试验机构内开展，在申报注册时按照相关法规提交临床试验方案、临床试验报告等资料。

（二）临床试验总体设计

以申请首次注册上市为目的的该类产品临床试验需是前瞻性、随机对照临床试验。需采用已上市同类产品作为对照医疗器械，优先选择与试验医疗器械成分、性能相似的对照医疗器械。根据设计预期的临床意义及试验医疗器械的性能选择合适的试验类型（优效/等效/非劣效）。

需考虑采用适当的对照方式以保证试验组和对照组基线的一致性，如受试者随机分组对照等。

需尽可能地采用盲法以避免主观影响因素，如对受试者设盲及对第三方评价者设盲。如果可行，建议还应对注射操作者设盲。

（三）产品适用范围

本部分仅对于预期用途为纠正鼻唇沟皱纹的产品进行讨论。在产品的适用范围中还需明确具体的注射层次（如：真皮组织浅层、真皮组织中层至深层、真皮组织深层至皮下浅层等）。

（四）临床评价标准

1. 主要有效性评价指标

建议将所宣称的效果持续时间点上的对皱纹纠正的有效率设为主要有效性评价指标，若采用其他指标作为主要有效性评价指标需提供充分依据。上述“有效率”一般定义为由独立于注射操作者的专业人员评价的，皱纹严重程度的5分制分级（如WSRS）较术前至少减轻一个等级的受试者例数百分比。对于同一受试者的双侧数据，需明确取舍规则。表1提供了一个评价鼻唇沟皱纹严重程度的量表示例。采用其他评价皱纹严重程度参考量表的应经过验证并建议向临床机构提供各分级相对应的皱纹图片以方

便进行参考判断分级。试验方案中需明确采集数据的方法（如现场评判还是根据照片评判），需采取措施尽量减小其他因素（如环境光线、观察或拍照角度等）对评判结果造成的影响。

表1 评价鼻唇沟皱纹严重程度参考量表（示例）

分级	评价	特征描述
1	无	没有可见的折纹；只见连续的皮肤纹线。
2	轻度	皱褶浅，但可见，呈轻微的凹痕；面部折纹细小。
3	中度	比较深的皱褶；面部折纹清晰；在一般情况下折纹可见。但当伸展时折纹消失。
4	重度	非常长而深的皱褶；面部折纹显著；伸展时有小于2mm的可见折纹。
5	极度	极其深而长的皱褶，严重损害面容；伸展时有2—4mm的清晰可见的V形折纹。

2.次要有效性评价指标

次要有效性评价指标建议包括研究者对全局美容效果的评价、受试者对全局美容效果的评价、除主要有效性评价观察时间点外其他时间点的皱纹严重程度的评价等。

表2提供了全局美容效果评价分级的一个示例。

表2 全局美容效果分级参考量表（示例）

分级	全局美容效果
1	改善非常明显
2	改善明显
3	有一定程度改善
4	没有变化
5	比以前更糟

3.安全性评价指标

安全性评价指标建议包括副反应（如硬结、瘙痒、疼痛、红肿、瘀青、淤血、瘀斑、感染、局部炎症反应、形成瘢痕、结节、

肉芽肿、过敏等）、不良事件、基本生命体征、注射前和注射后主要有效性评价时间点的实验室检查（如血、尿常规检查、肝功能检查、肾功能检查）等。

4.其他功能性评价指标

对于产品中添加药物成分或功能性成分与已上市器械中的有关成分种类、含量存在差异的，需在临床试验中设置相应的功能性指标进行评价。

（五）临床试验持续时间及观察时间点

临床试验的注射后观察时间需根据产品维持有效性的时间和观察产品安全性所需的时间确定。观察时间点的设定应至少包括注射前、注射后即刻、观察短期安全性的时间点（注射后1周或2周）、观察疗效随时间变化情况的时间点，以及观察长期安全性的时间点。建议收集受试者在注射后14天内的局部反应日志。若存在补充注射的情况（按照产品说明书中的使用方法），应从补充注射之日起开始计算观察时间点。一般，未经交联的透明质酸钠产品临床试验注射后的持续观察时间需不短于6个月。经交联的透明质酸钠凝胶产品临床试验注射后的持续观察时间需不短于1年。如果申请人所宣称的效果保持时间长于上述时间，则需观察到所宣称的效果保持时间。如果申请人所宣称的效果保持时间短于上述时间，则超过所宣称的效果保持时间后主要进行安全性评价。

（六）试验样本量

样本量的确定需按照试验目的、试验类型（优效、非劣效、等效）、主要有效性评价指标、对照组的情况确定并符合统计学

要求。此外，还需考虑受试者在临床试验过程中的脱落/失访，按照预估的脱落/失访率进一步扩大初始样本量。

临床方案中需明确样本量统计计算公式涉及参数的确定依据及具体计算过程。计算样本量时的参数选择建议：

1. I 类错误概率 α 值不超过双侧0.05（即单侧0.025）；
2. II 类错误概率 β 值不超过0.2（即把握度至少达到80%）；
- 3.若采用有效率作为主要有效性评价指标，当试验产品与对照产品的设计相似，预期具有相似的有效性时，非劣效界值建议不低于-10%。

需要注意的是，以上样本量的计算是基于纠正鼻唇沟皱纹的预期用途。若申报产品的预期用途超出以上范围，则需另外考虑样本量的计算。另外，对于产品中添加药物成分或其他功能性成分的，需以相应的功能性指标计算样本量，并与以主要有效性评价指标计算的样本量进行比较，取两者之中较大的样本量以保证主要有效性评价指标和功能性指标的临床试验数据均具有统计学意义。

在确定样本量时，还需考虑要有充足的临床证据支持产品说明书中所描述的多数患者注射该产品后可维持有效的时间。

（七）入选/排除标准

临床试验方案中需有明确的入选/排除标准。入选标准需针对产品预期用途制订。试验组和对照组的入选/排除标准需统一。

（八）数据的分析和评价

1.基本信息的描述

需在临床试验报告中明确各研究组入选的受试者数和各分

析数据集的例数，明确所有受试者是否全部完成随访，完成随访的受试者是否均纳入统计。对于因违背研究方案而被剔除的以及没能完成研究中途脱落/失访的受试者需明确剔除或脱落/失访的具体原因。

需在临床试验报告中提供注射用量、产品型号规格、注射针规格等信息。若存在补充注射的情况（按照产品说明书中的使用方法），需在报告中体现相关受试者比例及两次注射时间间隔等相关信息。

2.分析数据集

全分析集（FAS）：需包括所有入组实施了注射并至少进行过一次有效性评价的受试者，无论其是否违背方案。FAS集对于缺失的数据建议采用保守的填补方法并论证其保守性，不建议采用末次观测值结转法（LOCF）。

符合方案集（PP）：需包括所有入组实施了注射、完成主要指标的随访并无严重违背方案的受试者。

安全集（SS）：需包括所有入组并至少进行过一次安全性评价的受试者。

3.数据处理方法

需采用经典的、公认的统计方法、计算公式、统计软件（如：SAS、SPSS、SYSTAT）对试验数据进行统计。

4.基线的均衡性分析

需进行试验组与对照组基线的均衡性分析。如果基线变量存在组间差异，需分析基线的不均衡可能对结果造成的影响；基线组间均衡性分析一般在FAS集的基础上进行。基线数据一般包括

受试者年龄、性别、体重、皱纹严重程度分级值等变量。

5. 有效性评价

需按照临床方案中的统计处理方法对主要评价指标分别在FAS集和PP集检验预先设立的假设（优效/等效/非劣效）是否成立。建议通过计算试验组与对照组差值的双侧95%可信区间完成相应的统计比较（例如：对于非劣效检验，应将上述可信区间的下限与非劣效界值进行比较，而不是仅对两组数据进行统计学差异性的检验）。需有充足的临床证据支持产品说明书中所描述的大多数患者注射该产品后可维持有效的时间。

对于产品中添加药物成分或功能性成分与已上市器械中的有关成分种类、含量存在差异的，需在临床试验中对相应的功能性指标进行假设检验。

对于次要评价指标也需进行相应的统计分析。另外，考虑到此类产品的可吸收性，建议依据各观察时间点上的皱纹严重程度分级数值绘制曲线图以评价产品临床效果随时间变化的规律性。

6. 安全性评价

对于安全性指标的统计分析需基于SS集，一般采用描述性统计分析和两组之间的统计学差异性检验。需要对存在统计学显著性差异的变量进行讨论，无论是使用器械前后的差异，还是实验组与对照组之间的差异，均需分析其临床意义以及与所使用器械的相关性。

需在临床试验报告中报告所有注射后发生的副反应/并发症（无论是否预期发生）和不良事件（无论是否认为与试验器械有关）。报告不良事件发生的时间、发生的原因、详细内容和严重

程度，并分析其与产品的关系。对于所采取的措施、持续时间和最终结果需予以明确。

三、辅助支持性临床资料

如适用，建议申请人在申请注册时提交申报产品在境外其他国家或地区上市后的临床研究资料、临床随访资料/文献以及到目前的销量、抱怨、投诉及不良事件的记录、原因分析、处理方式及处理结果等，以作为辅助支持性的临床资料。

四、参考文献

1.《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第4号）

2.《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第25号）

3.《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》（国家食品药品监督管理总局公告2014年43号）

4.《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）

5.《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）

6.《医疗器械临床试验设计指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2018年第6号）

7.《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2018年第13号）

五、编写单位

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编写并负责^{起草}。



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