

透明质酸钠类面部注射填充材料 注册技术审查指导原则

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/生产企业进行透明质酸钠类面部注射填充材料的产品注册申报提供参考。

本指导原则系对透明质酸钠类面部注射填充材料的一般要求，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透明质酸钠类面部注射填充材料

是指用于面部组织注射填充以纠正皱纹的产品（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）。该类产品的主要组成是经化学交联或未经化学交联的透明质酸钠与水形成的均一相凝胶或凝胶微粒混悬液，可能添加起辅助作用的药物成分，或者由不可吸收材料制成的微粒。

三、注册申报资料要求

注册申报资料按照国家食品药品监督管理局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，

宜符合现行的《中华人民共和国药典》。

3.详述产品性能、结构（提供相应图示）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（注意微粒和溶液需分别列出）。明确注射器、注射针的规格、数量、组成材料（牌号），以及其他无菌包装的组成材料。明确无菌包装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) 对于添加由不可吸收材料制成的微粒的产品，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，则宜考虑进行热原试验）。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。

若涉及生物相容性试验，各项生物相容性试验宜采用样品原液进行。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。

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，需明确所用菌株的类型、来源和其他相关信息（包括发酵过程是否使用了动物源性材料），提供菌株相关的安全性资料，提供涉及产品免疫原性/免疫反应的风险分析及控制工艺的描述和验证性资料。对于发酵过程中使用动物源性材料或由动物组织提取的透明质酸钠，需按照《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。

对于含有其他同种异物材料、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、其他病原体及免疫原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在不同储存时间点的交联程度、推挤力等数据。

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. 其他资料

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，则宜申报药品注册，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）及试验资料（研究成果的试验验证

是否达到预期)。注意需考虑试验样本的代表性和试验方法的可靠性。也可采用提供引用文献的方式提供试验资料,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) 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将另行制定技术指导原则。

(五) 产品技术要求

1.性能指标宜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、剪切粘度/动力粘度（需有上下限并注明剪切速率，如适用）、特性粘数（需有上下限，如适用）、重均分子量（需有上下限，如适用）、分子量分布系数（需有上下限，如适用）、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（发酵法制备的透明质酸钠0.1%，组织法制备的透明质酸钠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。交联程度可用其他性能指标（如溶胀度）来表征，但需在研究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) 体外降解性能：体外降解速率的控制指标（如不同降解时间的产品质量损失）。

(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) 添加其他材料成分的需制定相关要求。例如：在

生产过程中加入添加剂、润滑剂（如游离透明质酸钠）等助剂，需提供其含量要求及检测方法。

（9）注射针的物理、化学性能（参见GB 15811）。

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理化性能指标和检验方法(可参照GB 15810或相关国家/行业标准制定)。

3.对于以医疗器械作用为主的药械组合产品，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YY/T 0308-2015《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/T 0962-2014《整形手术用交联透明质酸钠凝胶》制定。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：YY/T 0308-2015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、重均分子量及分子量分布系数）的测定。

（六）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，需明确注射填充的具体解剖部位和适应症。需根据临床资料对适应症进行申请（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症相对应。产品适用范围示例：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。

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.对于含有微粒的产品，需在产品说明书中说明该产品微粒大小（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,包括但不限于: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、致盲等严重并发症,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。特别对于以医疗器械作用为主的药械组合产品,宜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。

四、参考文献

[1]GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准

[2]《中华人民共和国药典》

[3]YY/T 0308-2015《医用透明质酸钠凝胶》

[4]YY/T 0962-2014《整形手术用交联透明质酸钠凝胶》

[5] 《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》

[6] 《动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则》

[7] 《无源植入性医疗器械货架寿命申报资料指导原则》



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