整形美容用透明质酸钠类注射填充剂注册审查指导原则（2024年修订版）

（征求意见稿）

本指导原则旨在为监管部门对整形美容用透明质酸钠类注射填充剂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该类产品的注册申报提供参考。

本指导原则系对整形美容用透明质酸钠类注射填充剂申报资料的一般要求，注册申请人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

本指导原则所涉及的整形美容用透明质酸钠类注射填充剂是指用于注射填充到真皮层和/或皮下组织以增加组织容积的透明质酸钠材料类整形美容用器械，其适用范围包括纠正皱纹（如鼻唇沟皱纹、额部皱纹、颈部横纹等）、增加局部组织容积以矫正结构缺陷（如改善下颌轮廓、矫正中面部轮廓缺陷、增加唇部组织容积、增加鼻背等）。具体产品的适用范围根据产品设计、性能特点、临床证据等进行确定。

该类产品主要是经交联的透明质酸钠与磷酸盐缓冲溶液、氯化钠溶液等形成的凝胶颗粒悬液或均一相凝胶，可能添加未交联的透明质酸钠、盐酸利多卡因等起辅助作用的药物成分。其他采用新材料、新设计、新工艺的整形美容用透明质酸钠类注射填充剂，需根据产品特性进一步完善注册资料。

含有其他可吸收或不可吸收材料微粒的产品、改善皮肤状态的整形美容用注射剂不属于本指导原则范围，但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

参照《医疗器械分类目录》及《国家药监局关于医用透明质酸钠产品管理类别的公告》，该类产品的管理类别为三类，分类编码为13-09-02。

2.结构及组成

产品的结构及组成信息宜包含全部组成部件，如预灌封玻璃注射器、不锈钢注射针、封装在注射器中的凝胶颗粒悬液或均一相凝胶；内容物的全部成分；透明质酸钠的制备方式；透明质酸钠的标示浓度（包括经交联和未交联的）；灭菌方式；一次性使用；货架有效期等。

示例：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、未经交联的透明质酸钠、盐酸利多卡因、氯化钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠以及注射用水组成，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），盐酸利多卡因标示浓度为3mg/mL。27G注射针的材质为304不锈钢，数量为2支。封装了凝胶颗粒悬液的注射器经高温蒸汽灭菌，注射针经伽玛射线辐照灭菌。该产品一次性使用，货架有效期3年。

3.注册单元划分

申报产品的注册单元划分原则上应符合《医疗器械注册单元划分指导原则》的要求，并着重考虑产品的技术原理、结构组成、性能指标及适用范围等因素。

可考虑划分为不同注册单元的情况举例：

（1）不同的化学成分；

（2）不同的浓度；

（3）不同交联方式、交联程度；

（4）不同的凝胶颗粒尺寸及其分布；

（5）不同的透明质酸钠制备方式：鸡冠提取/微生物发酵。

可考虑划分为同一注册单元的情况举例：

（1）不同装量；

（2）不同包装：如不同类型的注射器；

（3）搭配不同的注射针类型及数量；

（4）相同的型号规格适用多种适用范围/适应证。

4.适用范围

产品的适用范围信息宜包括注射部位、注射层次、功能及预期用途等。

示例：该产品适用于注射到鼻唇沟部位真皮组织的中层至深层，以纠正中重度鼻唇沟皱纹。盐酸利多卡因存在的目的为减少治疗过程中患者的疼痛。

（二）综述资料

1.详述产品立题依据，描述产品研发的目的、研发的基础和必要性，基于所申报产品的自身特点，论述临床使用的必需性。概述产品基于立题依据开展的相关研究。

2.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核心词，如“注射填充剂”等；规范产品特征词，如“交联透明质酸钠”、“含盐酸利多卡因”等。

3.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、配用器械信息（名称、注册证号及型号规格）、注射剂量及注射频率。

4.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）的中文化学名称、化学结构式/分子式、材料商品名（若有）、材料代号/牌号（若有）、在产品中发挥的功能和作用。若原材料（包括交联剂等任何生产过程中加入的成分，半成品及预装器材等）外购，需明确原材料供应商，提交质量控制标准、检验报告和证明文件（如药品包装材料登记备案证明或医疗器械注册证书等）。若原材料为自行合成，需阐述材料生产过程中的质量控制标准并提交相关的检测报告。透明质酸钠原料建议符合YY/T 1571的规定。若注射针、注射器无注册证书或登记备案证明，还需提交各部件组成材料的安全性支持性资料。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》。

5.详述产品性能、结构与组成；明确预期与人体接触的产品组成部分和材料；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）。明确注射针的规格、数量、组成材料（牌号），并给出针头局部细节图示。提供产品结构（包括注射器等推注工具）图示。明确产品的货架有效期。

6.对于进行化学交联的透明质酸钠，详述交联原理。

7.型号规格

提供产品各型号规格的划分依据，明确各型号间的异同点（同一型号的产品需具有材料、性质、结构上的同一性）。明确产品型号、规格信息中字母、数字、符号等内容的含义。进口产品的型号规格应与境外上市证明性文件相符。

8.包装说明

明确各级包装的交付状态（无菌/非无菌）及灭菌方式。明确产品各级包装的组成材料。提供各级包装的示意图或照片。提供无菌初包装的信息，包括初包装的原材料、包装形式等。

9.研发历程、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《医疗器械安全和性能基本原则清单》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。

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，针对所申报适用范围概述产品的境外批准情况。提供不良事件和召回情况等。

（三）非临床研究资料

1.风险管理资料

根据GB/T 42062《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》，对产品的原材料、生产加工过程、产品包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品生命周期的各个环节，从生物学危害、环境危害、有关使用的危害、由功能失效、维护、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。

对于添加其他有效成分的该类产品，应结合立题依据和相关研究资料，分析添加成分的风险和获益。

2.医疗器械安全和性能基本原则清单

应按照《医疗器械注册申报资料要求及说明》的要求提交《医疗器械安全和性能基本原则清单》，说明产品符合《医疗器械安全和性能基本原则清单》各项适用要求所采用的方法，以及证明其符合性的文件。对于《医疗器械安全和性能基本原则清单》中不适用的各项要求，应当说明理由。

3.产品性能研究

3.1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、相关国家标准/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。

3.2性能研究资料至少包括以下内容：

3.2.1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。

3.2.2各研究项目的接受标准及确定依据。

3.2.3各研究项目的具体试验方法。

3.2.4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。

3.2.5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。

3.2.6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。如因设备灵敏度/检测限等限制无法得出测试值，应明确方法检测限。

3.3对于整形美容用透明质酸钠类注射填充剂，性能研究项目包括但不限于附件表1中所列项目。注册申请人需根据具体产品特性，考虑增加其他适用的性能研究项目。对于附件表格列举的项目中，如有不适用项，亦需说明具体理由。性能研究宜采用终产品，选择典型型号规格。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。研究项目所用样本数量宜适当，说明样本数量的确定依据。适用时对验证结果进行统计学分析。

3.4对部分性能研究项目的说明

3.4.1提供产品原材料的选择和终产品配方确定的过程及依据，包括用于润滑的非交联透明质酸钠、除物理填充作用外选用的其他材料成分，并提供相关研究资料，如分析各成分与产品性能特性的关联性研究等。详述各原材料在同类产品中的应用情况。对于首次应用于整形美容用注射填充的材料或组分，提交相关毒理学数据分析、在相关医疗器械的临床应用史等安全性评价资料。提供添加用于润滑的非交联透明质酸钠含量的研究资料，评价不同非交联透明质酸钠含量与推挤力的关系。

3.4.2论述各成分（包括交联剂等）的降解代谢机制及特性。提供产品体内降解周期的研究资料，包括产品完全降解的时间，以及产品植入后性能或功能维持的时间。提供产品及其降解产物在体内代谢情况的支持性资料，必要时开展研究。动物体内降解试验中，产品注射的具体组织解剖层次、注射频率、注射剂量宜与实际临床应用的情形相符，如无法完全相符需提供依据。

3.4.3对于进行化学交联的透明质酸钠，提供凝胶达到膨胀平衡状态的显微镜照片。

3.4.4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（如适用）、单次个体最大用量、首次注射和补充注射的最大用量（如适用）、两次注射的最短间隔时间（如适用）等，提供确定依据及相关支持资料。

4.产品技术要求

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。

4.1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注册申报资料中保持一致。

4.2性能指标

产品性能指标可参考附件的表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。注册申请人需依据具体产品的特性确定各性能指标是否适用，若不适用需详细说明理由并提供支持性资料。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，适用时将其列入产品技术要求。注册申请人需开发相关的检测方法保证产品技术要求中的项目采用成品进行测试，若通过现有技术不能在成品上检测该项目，则提供使用中间品或原材料开展该项目的研究资料，同时需要论证产品技术要求中其他替代项目支持了相关的功能性或安全性。

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。

产品技术要求中需制定注射针等部件的性能项目。

产品技术要求中无需制定灌封填充剂前空注射器的性能项目，应针对装有注射填充剂的注射器部件制定适用的性能项目。

4.3检验方法

产品的检验方法需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。对于相关国家标准/行业标准中不适用的条款，需说明不适用的原因。所有引用的标准注明其编号、年代号或版本号。自建检验方法可以产品技术要求附录形式提供。

4.4附录

建议注册申请人以资料性附录形式提供产品的结构图示、产品各部件及初包装的材料等基本信息，内容及形式可参考综述资料部分。

5.产品检验报告

提供检验样品型号规格的选择依据。所检验型号规格需为能够代表本注册单元内所有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对不具有代表性的部分性能进行补充性检验。

6.生物学特性研究

6.1 描述产品所用材料及与人体接触性质，设计和生产过程中可能引入的污染物和残留物，设计和生产过程中可能产生的析出物（包括滤沥物和/或蒸发物）、降解产物、加工残留物，与医疗器械直接接触的包装材料等相关信息。

6.2 描述申报产品的物理和/或化学信息并考虑材料表征（如适用），如器械的物理作用可能产生生物学风险，应当进行评价。

6.3 提供生物学评价的策略、依据和方法。在风险管理过程进行生物学风险评定，识别材料/添加剂/加工助剂和其他潜在可沥滤物中的危害、接触剂量等因素，绘制基于风险管理的生物学评价流程图。

6.4 详述已有数据和结果的评价情况。提供选择或豁免生物学试验的理由和论证。该类产品属于与组织持久接触的植入性医疗器械，需参照GB/T 16886《医疗器械生物学评价》进行生物学评价，注射填充剂需考虑的生物相容性风险评价终点包括但不限于：细胞毒性、致敏反应、刺激或皮内反应、材料介导的致热性（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）、急性全身毒性、亚急性全身毒性、亚慢性全身毒性、慢性毒性、植入反应、遗传毒性、致癌性。注射针需考虑的生物相容性风险评价终点包括但不限于：细胞毒性、致敏反应、刺激或皮内反应、材料介导的致热性、急性全身毒性。如果GB/T 16886系列标准进行了更新，需参照现行的标准版本考虑对生物学评价的影响。

涉及的各项生物学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。

外购有医疗器械注册证的部件（如注射针），如果不改变其与人体的接触类型，可不再提供生物学试验报告。

6.5提供完成生物学评价所需的其他数据。如：若医疗器械材料可能释放颗粒进入患者和使用者体内，从而产生与颗粒尺寸和性质相关风险，应当提供相关生物学风险研究资料。

7.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（2017年修订版）》提交相关资料。

对于含有同种异体材料、动物源性材料或生物活性物质等具有生物安全风险的产品，需提供相应生物安全性研究资料。

8.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。

提供产品对灭菌工艺耐受性的研究资料。

外购有医疗器械注册证的部件（如注射针），在不改变原灭菌包装的情况下无需再提交灭菌验证资料。

若所采购注射器、注射针为EO灭菌，申请人需提供资料（如外购件上市证明文件、供应商检测报告或入厂检测报告等）证明注射器、注射针的EO残留风险已得到控制。

9.动物试验研究

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。

例如用于纠正鼻唇沟皱纹的该类产品，鉴于通过动物试验无法考察人体皱纹的改善程度，故一般不采用动物试验数据支持该类产品纠正患者皱纹的功效。建议在人体临床评价资料中设计相应的评价指标，例如产品注射6个月时的鼻唇沟皱纹严重程度分级（如WSRS），较术前的改善程度等疗效评价指标。

对于经决策需开展动物试验的，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，提供规范的相应研究目的的动物试验研究资料，需包括动物试验研究的目的、结果及记录。

10.稳定性研究

注册申请人需提供货架有效期、运输稳定性研究资料。

货架有效期验证资料可参照《无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则（2022年修订版）》提供，一般包括器械自身性能测试和包装系统性能测试两个方面，同时需关注内容物与包装之间的相容性。对于不同包装形式的产品需考虑分别提供验证资料。需提交的验证项目包括但不限于附件表1中所列项目。注册申请人需根据具体产品特性，考虑增加其他适用的货架有效期验证项目。对于附件表格列举的项目中，如有不适用项，亦需说明具体理由。货架有效期验证研究宜采用终产品，选择典型型号规格。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。验证项目所用样本数量宜适当，说明样本数量的确定依据。适用时对验证结果进行统计学分析。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。

外购有医疗器械注册证的部件（如注射针），在不改变原灭菌包装的情况下无需再提交货架有效期验证资料。申报产品的货架有效期不宜超出注射针的剩余货架有效期。

11.证明产品的安全性、有效性的其他研究资料

对于添加其他有效成分（如氨基酸、维生素等）的该类产品，明确各有效成分预期作用并提供科学依据，包括文献资料、研究资料等，可考虑体外细胞试验、动物药效学试验等适用的研究方法，建议与不含相关有效成分的产品进行对照研究；提交各有效成分剂量安全性的支持资料。

对于添加药品成分的以医疗器械为主的该类产品，需按照《以医疗器械作用为主的药械组合产品注册审查指导原则》、《以医疗器械作用为主的药械组合产品中药物定性定量及体外释放研究注册审查指导原则》的要求提供相应资料。

如申报产品中使用的盐酸利多卡因为境内批准上市的药品或备案的药用辅料，且其在注射填充剂中发挥与药物相同的作用，则至少需在申报资料中提交药物成分与填充剂其他成分相互作用的评价资料、药物成分含量/剂量的选择依据、药物成分定性定量研究资料。

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）。注意需考虑试验样品的代表性和试验方法的可靠性。若以提供引用文献的方式代替试验资料，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。

“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。

（四）临床评价资料

按照《医疗器械临床评价技术指导原则》、《透明质酸钠类面部注射填充材料临床试验指导原则》等提交临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书和标签样稿需按照《医疗器械说明书和标签管理规定》的要求制订，并需符合YY/T 0640《无源外科植入物 通用要求》中的相关规定。此外还需注意：

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.产品适用范围描述中需明确注射填充的具体解剖部位和适应证，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沟皱纹。产品适用范围需与临床验证过的范围一致，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。填充的解剖部位也需与临床验证过的情况相对应。

3.说明书中需明确具体的产品建议用量/频率信息，包括单次单处最大用量（如适用）、单次个体最大用量、首次注射和补充注射的最大用量（如适用）、两次注射的最短间隔时间（如适用）等，需经过临床验证。如果缺乏产品多次注射的支持性资料，则在产品仅单次注射使用受益仍可接受的情况下，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尺寸及其分布（需与技术支持性资料一致）。

5.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）。

6.需提供临床所有可能产生的并发症及副作用信息，宜包括但不限于：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证或注意事项需在说明书中给予提示。若不适用需提供依据。

7.若产品适用部位不涉及乳房等较高风险的部位，建议增加警示性文字“本产品不得用于乳房部位注射”。

8.说明书中需明确药械组合产品中所含药品成分相关的内容，如注意事项、警告等。

9.产品货架有效期、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。

10.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。

11.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。

（六）质量管理体系文件

整形美容用透明质酸钠类注射填充剂的质量管理体系文件应符合《医疗器械生产质量管理规范》的要求，并按《医疗器械注册申报资料要求及说明》提交资料。

三、参考文献

[1]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:国家药品监督管理局2021年第121号[Z]

[2]总局关于发布医疗器械分类目录的公告:国家食品药品监督管理总局2017年第104号[Z]

[3]国家药监局关于医用透明质酸钠产品管理类别的公告:国家药品监督管理局2022年第103号[Z]

[4]总局关于发布医疗器械注册单元划分指导原则的通告:国家食品药品监督管理总局2017年第187号[Z]

[5]医疗器械通用名称命名规则:国家食品药品监督管理总局令第19号[Z]

[6]无源植入器械通用名称命名指导原则:国家药品监督管理局2020年第79号[Z]

[7]GB/T 16886,医疗器械生物学评价 系列标准[S].

[8]《中华人民共和国药典》2020版[S].

[9]YY/T 0308-2015,医用透明质酸钠凝胶[S].

[10]YY/T 0962-2021,整形手术用交联透明质酸钠凝胶[S].

[11]YY/T 1571-2017,组织工程医疗器械产品透明质酸钠[S]

[12]GB/T 42062-2022,医疗器械 风险管理对医疗器械的应用[S]

[13]YY/T 0640,无源外科植入物 通用要求[S]

[14]国家药监局关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告:国家药品监督管理局2022年第8号[Z]

[15]国家食品药品监督管理总局.动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则（2017年修订版）:国家食品药品监督管理总局2017年第224号[Z].

[16]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:国家药品监督管理局2021年第75号[Z]

[17]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:国家药品监督管理局2021年第75号[Z]

[18]国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心.无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则:国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心2022年第12号[Z].

[19]以医疗器械作用为主的药械组合产品注册审查指导原则：国家药品监督管理局2022年第3号[Z]

[20]以医疗器械作用为主的药械组合产品中药物定性定量及体外释放研究注册审查指导原则:国家药品监督管理局2022年第3号[Z]

[21]医疗器械临床评价技术指导原则:国家药品监督管理局2021年第73号[Z]

[22]国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心.透明质酸钠类面部注射填充材料临床试验指导原则:国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心2019年第13号[Z].

[23]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[Z]

[24]国家食品药品监督管理总局关于发布医疗器械生产质量管理规范的公告:国家食品药品监督管理总局2014年第64号[Z]

[25]程玮璐,许菱丹,邱宏,等.面部注射填充材料临床应用不良反应及上市前不良反应评价要求分析[J].中国医学装备,2024,21(07):165-171.

[26]赵鹏,史新立,刘文博,等.注射填充物产品的安全性和有效性[J].实用皮肤病学杂志,2021,14(03):167-170.

附件

表1 建议的性能研究项目

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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 | 是否纳入货架有效期验证 | 备注 |
| **注射填充剂性能** | | | | | |
| **一般性要求** | | | | | |
|  | 外观（包括可见异物） | 是 | / | 是 | / |
|  | 装量-上限及下限 | 是 | / | 是 | / |
|  | 体外降解-上限及下限 | / | 是 | / | / |
|  | 无菌 | 是 | / | 是 | / |
|  | 细菌内毒素-上限 | / | 是 | / | / |
|  | 溶血性链球菌溶血素 | 是 | 是 | / | 适用于生物发酵法制备的透明质酸钠 |
| **物理性能要求** | | | | | |
|  | 渗透压-上限及下限 | 是 | 是 | 是 | / |
|  | 特性黏数（分子量）、分子量分布-上限及下限 | 是 | 是 | 是 | 适用于非交联透明质酸钠 |
| / | 是 | / | 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。 |
|  | 剪切黏度—上限及下限 | 是 | 是 | 是 | 适用于非交联透明质酸钠。 |
| 是 | 是 | / | 对于交联透明质酸钠，如终产品不可直接测试，则提供交联前透明质酸钠的研究资料 |
|  | 粒径分布 | 是 | 是 | 是 | 适用于带有颗粒的交联透明质酸钠。提交终产品凝胶粒径分布的研究资料和质控资料 |
|  | 交联程度（如溶胀度）-上限及下限 | 是 | 是 | 是 | 适用于交联透明质酸钠。提供交联程度的研究资料及质控资料（包括交联程度的均一性） |
|  | 最大推挤力/最小推挤力/平均推挤力-上限及下限 | 是 | 是 | 是 | 若产品不含注射针，需明确配合使用注射针信息（如注射针规格等），并制定该项目。若涉及多种注射针规格需分别制定。 |
|  | 粘弹性能 | / | 是 | / | 包括粘性模量和弹性模量。 |
|  | 粘弹性能与推挤力关系 | / | 是 | / | / |
| **化学性能要求—表征相关** | | | | | |
|  | 鉴别（化学法） | / | 是 | / | / |
|  | 红外光谱 | / | 是 | / | / |
|  | 透明质酸钠含量-上限及下限 | 是 | 是 | 是 | / |
|  | 游离透明质酸钠含量 | 是 | 是 | 是 | 适用于终产品中含有游离透明质酸钠的产品。 |
|  | 添加其它材料成分的要求 | 是 | 是 | 是 | / |
|  | 药物含量 | 是 | 是 | 是 | 适用于含药产品。 |
| **化学性能要求—杂质控制相关** | | | | | |
|  | 重金属总量—上限 | 是 | 是 | / | / |
|  | 紫外吸收 | 是 | 是 | 是 | 适用于产品特定成分不对紫外吸收造成影响的产品 |
|  | 酸碱度 | 是 | 是 | 是 | / |
|  | 乙醇残留量—上限 | 是 | 是 | / | / |
|  | 蛋白质含量—上限 | 是 | 是 | / | / |
|  | 交联剂残留量 | 是 | 是 | / | 适用于交联透明质酸钠，提交证明交联剂残留量可接受的支持性资料、对于交联剂去除工艺的描述及其质控资料。 |
|  | 有害小分子物质残留量—上限 | 是 | 是 | / | 结合产品生产工艺、有害小分子物质的人体可耐受水平综合考虑。制定适用的有害小分子物质残留量。 |
| **注射针部件性能** | | | | | |
|  | 注射针理化性能 | 是 | 是 | / | 按照GB15811制订。  若注射针未获得注册证书，需在研究资料中提供注射针的性能验证资料。 |
| **注射器部件性能** | | | | | |
|  | 注射器外观 | 是 | / | 是 | 该项目可合并到凝胶外观中，润滑剂不适用于终产品，塑流不适用于玻璃注射器。 |
|  | 标尺 | 是 | / | / | / |
|  | 刻度容量允差 | / | 是 | / | / |
|  | 无泄漏（注射器与注射针、活塞与外套之间） | 是 | 是 | 是 | 参考YBB00112004，终产品推注时，施加轴向力于芯杆和/或外套。 |
|  | 活塞与外套的配合性 | 是 | 是 | / | 目力观察终产品竖直正置和倒置后，活塞组件的移动程度 |
|  | 鲁尔接头 | / | 是 | / | 按照GB15810，适用于空注射器 |
|  | 器身密合性 | / | 是 | / | 按照GB15810，适用于空注射器 |
|  | 活塞与芯杆的配合 | / | 是 | / | 按照GB15810，适用于空注射器 |
|  | 外套与活塞组件的配合 | / | 是 | / | 按照GB15810，适用于空注射器 |
|  | 注射器与凝胶相容性 | / | 是 | / | / |