附件1

整形美容用重组人源化胶原蛋白注射

材料技术审评要点（试行）

本要点旨在为药品监管部门对整形美容用重组人源化胶原蛋白注射材料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。

本要点系对整形美容用重组人源化胶原蛋白注射材料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。

本要点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要点。

本要点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，本要点相关内容也将进行适时的调整。

一、适用范围

本要点适用于不含非人胶原蛋白氨基酸序列的重组人源化胶原蛋白制备的整形美容用注射材料，其他类型重组胶原蛋白制备的产品参考本要点适用部分。

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，同时宜符合以下要求：

1. 监管信息

1.管理类别

依据《医疗器械分类目录》，整形美容用重组人源化胶原蛋白注射材料的管理类别为Ⅲ类，分类编码13-09-02。

2.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，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）不同的重组人源化胶原蛋白型别。

（2）不同的重组人源化胶原蛋白氨基酸序列。

（3）不同的注射材料剂型，如溶液、冻干粉、凝胶等。

（4）胶原蛋白结构等材料特征不同而导致产品性能指标差异较大时，建议划分为不同的注册单元。

1. 综述资料

1.器械及操作原理描述

（1）产品名称

产品名称需符合《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》及《重组胶原蛋白生物材料命名指导原则》等相关文件的要求。进口产品的英文/原文名称应与境外申请人注册地或者生产场所所在国家（地区）取得的医疗器械主管部门允许该产品上市销售的上市证明性文件一致。

（2）需描述产品工作原理、作用机理，预期与人体接触部位、注射解剖层次、作用时间，多次重复注射情况等。若存在物理填充以外的功能，请详述其相关作用机理。

（3）产品结构、组成及材料

明确整形美容用重组人源化胶原蛋白注射材料所有部件的情况，如注射器及注射针的规格、数量。分别明确产品各部件所采用的灭菌方式。提供产品各部件的结构图示（包括注射器等推注工具），并给出注射针头局部细节图示。

详述产品各部件所用原材料（包括任何生产过程中加入的成分等）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（若有）、在产品中发挥的功能和作用。对于预期与人体接触原材料，若原材料外购，需明确原材料供应商并提供质量标准及测试报告。注射用水宜符合现行的《中华人民共和国药典》。若预装器材属于已上市的医疗器械或药包材产品，请提供相关证明文件。

详述重组人源化胶原蛋白的型别、基因序列及结构特征。

2.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。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保持一致。

3.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。提供各级包装的示意图。提供无菌初包装的信息，包括初包装的原材料、包装形式等。

4.适用范围和禁忌证

具体产品的适用范围及禁忌证需根据临床评价资料进行规范，综合产品性能特点、使用部位进行确定。适用范围一般情况描述为：该产品适用于注射到××（组织解剖层次）以纠正××（具体部位）皱纹。

1. 非临床资料

1.产品的风险管理资料

根据YY/T 0316《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、使用等产品寿命周期的各个环节，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。

2.产品技术要求

整形美容用重组人源化胶原蛋白注射材料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

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，适用时并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。

（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、年号或版本号。自建检验方法可以产品技术要求附录形式进行说明。

（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及材料信息，内容及形式可参考综述资料部分。

3.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进行补充性检验。

4.产品性能研究

4.1说明产品技术要求中性能指标及检验方法的确定依据，需提供采用的原因及理论基础。依据产品性能研究结果，结合临床需求制定性能指标接受标准。对于自建方法，需提供相应的依据、理论基础及方法学验证资料，同时保证检验方法具有可操作性和可重现性。

4.2对于整形美容用重组人源化胶原蛋白注射材料，性能研究项目包括但不限于附件一表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。性能研究优先采用终产品，选择典型型号规格。研究项目所用样本数量宜适当，同时结合风险和伤害情况等因素确定数量，适用时对验证结果进行统计学分析。

4.3对部分性能研究项目的说明

4.3.1提供产品原材料的选择和配方确定的过程、依据及相关研究资料，包括除物理填充作用外选用重组人源化胶原蛋白材料的依据，与该材料特性的关联性分析。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重组人源化胶原蛋白注射的材料或组分，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。

4.3.2对人源化胶原蛋白的降解代谢机制及特性进行研究，提供产品体内降解周期的研究资料，提供产品及其降解产物在体内代谢情况的支持性资料。动物体内降解试验中，产品注射的具体组织解剖层次宜与实际临床应用的情形相同。

4.3.3若申报产品具有特定功能，需对其进行验证并提供研究资料，如促进细胞黏附、增殖、生长、分化等对细胞-胶原蛋白相互作用方面的评价。

4.3.4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、单次个体最大用量、补充注射的最大用量、两次注射的最短间隔时间等，提供确定依据及相关的研究资料。

4.3.5对冻干纤维等固体重组人源化胶原蛋白进行扫描电镜观察。

5.生物学特性研究

根据YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》描述的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。

整形美容用重组人源化胶原蛋白注射材料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，需考虑的生物相容性风险包括但不限于：细胞毒性、迟发型超敏反应、皮内反应、遗传毒性、皮下植入反应、急性全身毒性、亚慢性毒性、材料介导的致热性（可提供原材料及终产品的化学表征、毒理学风险评估等评价资料，证明申报产品不含已知致热性物质；如果评价过程中发现含有引起过致热性反应的物质和/或未知其致热潜能的新化学成分或物质，需要对该成分或物质的致热性进行进一步评价，或者对终产品进行热原试验）。

若已对人源化胶原蛋白原材料进行过充分的生物相容性研究，可提供原材料与终产品在生物学风险影响因素方面的差异分析（如加工工艺、无菌控制方法等方面），并提供胶原蛋白原材料的生物学试验资料，评估豁免生物学试验的可行性。

6.生物安全性研究

基于目前科学认知水平，重组人源化胶原蛋白病毒传播的风险较低，生物安全性主要关注免疫原性安全性研究。需要注意的是，用传统免疫原性试验方法来评价重组人源化胶原蛋白往往有困难。例如由于高度的种属特异性，由基因工程技术所制备的蛋白质或肽类往往会在人体以外的其它宿主中产生免疫应答，其生物学效应有所改变，并可能形成免疫复合物而导致有毒性反应，从而出现与人体安全性无关的反应结果。

（1）免疫毒理学评价

当产品的免疫原性风险与已上市产品无可比性，且无充分的文献、数据评价其免疫原性，需进行免疫毒理学试验研究。通过免疫毒理学试验，对炎症反应、免疫抑制、免疫刺激、超敏反应以及自身免疫进行评价，评估免疫系统改变导致的潜在人体不良事件。

免疫毒理学可通过流式细胞术（FCM）、酶联免疫吸附法（ELISA）、组织病理切片等方法测定，试验方法可考虑结合生物学试验、体外T淋巴细胞转化试验等，申请人应对选用检测方法的适用性进行评价，采用非标方法时应进行方法学验证。可参考GB/T 16886.20《医疗器械免疫毒理学试验原则和方法》选择进行功能性或非功能性免疫毒理学试验。

若用动物进行免疫学试验，可能因为动物模型与人体临床应用之间的种属差异，带来试验数据及结果的局限性，宜对人体临床评价获得的免疫学评价数据及动物模型获得的免疫评价数据进综合评价分析。

（2）免疫原控制及免疫化学检验

为降低免疫原性风险，在产品设计及生产工艺中一般需采取相应风险控制措施，包括宿主细胞选择，蛋白提取、蛋白纯化等过程。申请人需明确产品的制备工艺，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。申请人需对重组人源化胶原蛋白类终产品中可致免疫原性的各种物质的残留量进行测试，提供相关研究资料。

7.灭菌工艺研究

明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL），提供灭菌确认报告。若终产品不能耐受终端灭菌工艺，需提供依据及不能耐受的验证资料。如灭菌使用的方法容易出现相关衍生物的残留，需明确残留物信息及采取的处理方法，并提供研究资料。

8.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。

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，如动物体内降解代谢的研究资料等。

9.稳定性研究

注册申请人需提供货架有效期、使用稳定性、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》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。对于不同包装形式的产品需考虑分别提供验证资料。整形美容用重组人源化胶原蛋白注射材料的产品性能测试建议在实时老化条件下开展，申请人需根据产品的实际运输和储存条件确定适当的温度、湿度、光照等条件。若产品运输过程中器械性能可能发生变化，进而影响产品货架有效期，建议合并模拟运输及实时老化存放后开展产品的性能稳定性研究。

10.证明产品的安全性、有效性的其他研究资料

对于以医疗器械作用为主的添加药品成分的整形美容用重组人源化胶原蛋白注射材料类产品，需按照药械组合产品的相关法规及《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》提供相应资料。

1. 临床评价资料

整形美容用重组人源化胶原蛋白注射材料不属于《免于临床评价医疗器械目录》描述范围的产品，注册申请人需按照《医疗器械临床评价技术指导原则》及相关文件要求提交临床评价资料。

注册申请人可参照《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》决策是否需要开展临床试验，若申报产品开展临床试验，则需严格按照《医疗器械临床试验质量管理规范》进行临床试验，并提交完整的临床试验资料。临床试验的设计可参考《医疗器械临床试验设计指导原则》。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. 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》（国家食品药品监督管理总局令第6号）的要求制订，还需符合YY/T 0640《无源外科植入物 通用要求》中的相关规定。此外需注意：

1.说明书中需注明“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，需明确注射的具体解剖部位和适应证，两者需相对应。

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、单次个体最大用量、补充注射的最大用量、两次注射的最短间隔时间等，需与临床前研究资料和临床评价资料一致。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.说明书中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）。

5.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。建议在说明书中给出临床试验结果概述，包括观察到的不良事件情况及发生频次，与器械的相关性及判定标准和方法等。

6.产品货架有效期、保存及运输条件需与研究资料一致。

7.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。

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。

三、参考文献

[1]中华人民共和国国务院.医疗器械监督管理条例:中华人民共和国国务院令第739号[Z].

[2]国家市场监督管理总局.医疗器械注册与备案管理办法:国家市场监督管理总局令第47号[Z].

[3]国家食品药品监督管理总局.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].

[4]国家药品监督管理局:医疗器械通用名称命名指导原则:国家药品监督管理局通告2019年第99号[Z].

[5]国家药品监督管理局.医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式:国家药监局公告2021年第121号[Z].

[6]国家食品药品监督管理局.医疗器械分类目录:国家食品药品监督管理总局公告2017年第104号[Z].

[7]国家食品药品监督管理局.医疗器械注册单元划分指导原则:总局通告2017年第187号[Z].

[8]国家药品监督管理局.医疗器械产品技术要求编写指导原则:国家药监局通告2022年第8号[Z].

[9]国家药品监督管理局.重组胶原蛋白生物材料命名指导原则:国家药监局通告2021年第21号[Z].

[10]GB/T 16886,医疗器械生物学评价 系列标准[S].

[11]《中华人民共和国药典》[S].

[12]YY/T1849-2022,重组胶原蛋白[S].

[13]YY/T\*\* ,重组人源化胶原蛋白[S].

[14]YY/T 0316,医疗器械 风险管理对医疗器械的应用 [S].

[21]国家药品监督管理局:医疗器械动物试验研究注册审查指导原则:国家药监督局通告2021年第75号[Z].

[22]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].

附件

建议的性能研究项目

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 建议的性能研究项目 | 是否列入产品技术要求 | 是否列入性能研究资料 | 是否列入货架有效期验证 | 备注 |
| **重组人源化胶原蛋白性能** |
| **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 | / |
| **物理性能要求** |
|  | 水溶解性/盐溶解性 | 是 | 是 | / | / |
|  | 渗透压摩尔浓度-上限及下限 | 是 | 是 | 是 |  |
|  | 动力黏度-上限及下限 | 是 | 是 | 是 | 适用于凝胶类产品 |
|  | 推挤力-上限及下限 | 是 | 是 | 是 | / |
|  | 热稳定性 | / | 是 | 是 |  |
|  | 纤维质量/多孔网状结构 | / | 是 | 是 | / |
| **化学性能要求—鉴别及成分定量** |
|  | 总蛋白含量-上限及下限 | 是 | 是 | 是 | / |
|  | 纯度-下限 | 是 | 是 | 是 | / |
|  | 药物等有效成分的含量-上限及下限 | 是 | 是 | 是 | 适用于添加药物等有效成分的产品 |
|  | 分子量 | 是 | 是 | 是 | / |
|  | 等电点 | 是 | 是 | 是 | / |
|  | 氨基酸序列确认 | / | 是 | / | / |
|  | 肽段覆盖率（氨基酸序列覆盖度） | / | 是 | / | / |
|  | 末端氨基酸序列 | / | 是 | / | / |
|  | 肽图 | / | 是 | / | / |
|  | 巯基和二硫键 | / | 是 | / | 若基因序列存在半胱氨酸残基时 |
|  | 消光系数 | / | 是 | / | / |
|  | 电泳图型 | / | 是 | 是 | / |
|  | 液相层析图谱 | / | 是 | / | / |
| **化学性能要求—结构表征** |
|  | 氨基酸异质性分析 | 脱酰胺化、氧化、糖谱/糖基化修饰等 | / | 是 | / | / |
|  | 脯氨酸羟基化 | / | 是 | / |  |
|  | 高级结构分析 | 圆二色（CD）光谱 | / | 是 | 是 |  |
|  | 微量差示扫描量热谱 | / | 是 | 是 |  |
|  | 红外光谱 | / | 是 | 是 |  |
|  | 拉曼光谱 | / | 是 | 是 |  |
| **化学性能要求—杂质控制相关** |
|  | 重金属总量-上限 | 是 | 是 | / | / |
|  | 微量元素-上限 | 是 | 是 | / | 砷（As）、汞（Hg）、铅（Pb）、铬（Cr）、镉（Cd）、铜（Cu）、钼（Mo）、铁（Fe）、镍（Ni） |
|  | 细菌内毒素-上限 | / | 是 | / | / |
|  | 外源性DNA残留量-上限 | 是 | 是 | / |  |
|  | 大肠杆菌蛋白质残留量-上限 | 是 | 是 | / | 适用于大肠杆菌发酵制备的重组胶原 |
|  | 酵母蛋白质残留量-上限 | 是 | 是 | / | 适用于酵母发酵制备的重组胶原 |
|  | CHO细胞蛋白质残留量-上限 | 是 | 是 | / | / |
|  | 残余抗生素含量-上限 | 是 | 是 | / | / |
|  | 残余抗生素活性 | 是 | 是 | / | / |
|  | 肽聚糖 | 是 | 是 | / | 若重组人源化胶原蛋白的生产过程有可能引入肽聚糖（促炎性污染物）的风险 |
|  | 碳水化合物结构 | / | 是 | / | / |
|  | 水分-上限 | 是 | 是 | 是 | 适用于冻干粉等成品中无水的产品 |
|  | 炽灼残渣-上限 | 是 | 是 | 是 |  |
|  | 酸碱度 | 是 | 是 | 是 | / |
|  | 有害小分子物质及添加剂残留量-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。 |
|  | 分子变异体 | / | 是 | / |  |
| **产品特定功能** |
|  | 评价细胞-胶原蛋白相互作用 | / | 是 | / |  |
| **注射针部件性能** |
|  | 注射针理化性能 | 是 | 是 | / | 按照GB15811制订，若注射针已批准上市则无需制定EO残留量。 |
| **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。 |
|  | 刻度 | 是 | / | / | / |
|  | 无泄漏（注射器与注射针、活塞与外套之间） | 是 | 是 | 是 | 终产品推注及抽吸时，施加侧向力及轴向力于芯杆和/或外套。 |
|  | 活塞与外套的配合性 | 是 | 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 |
|  | 活塞与芯杆的配合 | 是 | 是 | 是 | 终产品抽吸时活塞是/与芯杆分离 |
|  | 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 |
|  | 活塞与推杆的配合性 | / | 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 |