面部注射填充材料临床试验

注册审查指导原则

(征求意见稿)

为了进一步规范面部注射填充材料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。

本指导原则是供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，需在遵循相关法规和强制性标准的前提下使用本指导原则。本指导原则系对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。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

本指导原则适用于整形用面部注射填充物，预期注射到真皮层和/或皮下组织、骨膜上层以填充增加组织容积，具体包括以下产品：

用于纠正鼻唇沟皱纹（真皮中层及深层、皮下组织浅层）、改善外鼻体积及形态（骨膜上层）、矫正中面部容量缺失和/或中面部轮廓缺陷（皮下组织和/或骨膜上层）、矫正唇部不对称或轮廓畸形及唇部容积缺损等结构缺陷（唇红体和唇红缘的唇粘膜下层、真皮浅层或中层）、改善轻度至中度下颌后缩患者下颌轮廓（骨膜上层）的注射用透明质酸钠凝胶（包括经化学交联，不包括复合溶液）；

用于纠正鼻唇沟皱纹（真皮组织）、纠正额部动力性皱纹（真皮组织）的动物源胶原蛋白产品、用于纠正额部动力性皱纹（真皮组织）的重组Ⅲ型人源化胶原蛋白产品；

用于改善外鼻体积及形态（骨膜上层）的整形用胶原和聚甲基丙烯酸甲酯皮下植入物系统；

用于纠正鼻唇沟皱纹（真皮深层）的聚左旋乳酸面部填充剂、用于纠正鼻唇沟皱纹（皮下组织）的聚己内酯面部填充剂。

按现行《医疗器械分类目录》，该类产品分类编码为13-09-02，管理类别为III类。

若申请人提交境外临床试验数据，需符合《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》的要求，例如考虑到与中国人群皮肤特征的相似度，境外临床试验需基于东亚人群开展，且符合本指导原则要求。

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）临床试验前

临床试验前，注册申请人需首先综合分析申报产品的适用范围、技术特征等因素，开展科学、严谨、充分、规范的临床前研究，全面确认产品的各项性能，充分降低并合理控制产品的临床使用风险，开展完善的临床前研究，包括论述产品作用机理的研究和验证资料，性能研究资料，动物试验研究以及风险分析等，且结果可以证明产品初步的安全性和可行性，能够支持实施申报产品的临床试验。

开展临床试验，需遵守《世界医学大会赫尔辛基宣言》的伦理准则和国家涉及人的生物医学研究伦理的相关规范。按照《医疗器械临床试验质量管理规范》，临床试验开展前应当获得伦理委员会的同意。伦理委员会应切实担当职责，保护受试者合法权益和安全，维护受试者尊严，对申报产品临床试验的伦理性和科学性进行严格审查，包括申报产品的临床前研究是否完成，研究结果能否证明受试者可能遭受的风险与试验预期的受益相比是合适的；临床试验方案是否充分考虑了伦理原则，是否符合科学性，研究目的是否适当、受试者的权益和安全是否得到保障、其他人员可能遭受的风险是否得到充分保护；受试者是否因参加临床试验而获得合理补偿；受试者若发生与临床试验相关的伤害，给予的诊治和保障措施是否充分；对特殊人群受试者的保护是否充分等。

（三）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。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）。对于同一产品具有多个适应证时，建议针对不同适应证分别进行临床试验设计。

建议采用适用范围相同的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组成成分、产品性能相似的产品作为对照医疗器械。如选择空白对照，需重点考虑临床试验的伦理性；试验应为优效设计，且临床评价资料可证明，申报产品的绝对效应和安全性指标评价不差于已上市同类产品。

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。

（四）临床评价指标

本部分仅对本指导原则提及的适应证进行举例讨论。

1.主要有效性评价指标

如对于注射用重组Ⅲ型人源化胶原蛋白溶液，若适用范围为该产品用于面部真皮组织填充以纠正额部动力性皱纹（包括眉间纹、额头纹和鱼尾纹）或对于聚乳酸面部填充剂产品，若适用范围为用于注射到真皮深层，以纠正中重度鼻唇沟皱纹。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。皱纹纠正有效率定义为，皱纹严重程度的分级（如Wrinkle Severity Rating Scale, 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提供了一个评价皱纹严重程度的量表示例。

表1 评价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。 |

 如对于注射用交联透明质酸钠凝胶，若适用范围为用于鼻背、鼻小柱和前鼻棘部位骨膜上层（硬骨膜上和/或软骨膜上）注射，以改善外鼻体积及形态。建议将所宣称的效果持续时间点上测量的鼻背和/或鼻根体积相对于基线的平均变化值设为主要有效性评价指标。

如对于注射用交联透明质酸钠凝胶，若适用范围为用于矫正中面部容量缺失和/或中面部轮廓缺陷，注射层次为皮下组织、骨膜上层。建议将观察末次注射后所宣称的效果持续时间点时的治疗有效率作为主要评价指标。如可采用面中部容量量表评分 （Medicis Mid-Face Volume Scale，MMVS，见表2）或面中部容积缺陷量表评分（Mid-Face Volume Deficit Scale，MFVDS，见表3），且与基线相比，评分显示改善≥1级的受试者被视为治疗有效。

表2和表3分别提供面中部美容效果评价的两种示例。

表2 Medicis 面中部容量量表（MMVS）（示例）

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 评分 | 评价 | 特征描述 |
| 1 | 饱满 | 从45度角观察，面颊隆起超过眶下缘。 |
| 2 | 轻度缺失 | 面中部扁平；面颊隆起与眶下缘平齐或眶下缘后方。可能有轻微的泪沟，但没有超过眼中部。可见面颊前部轻微的容量缺失。 |
| 3 | 中度缺失 | 伴有颧突下方轻微凹陷；泪沟超过眼中部。 |
| 4 | 重度缺失 | 颧突下方明显凹陷，面中部区域的明显凹陷。 |

表3 面中部容积缺陷量评分量表（MFVDS）（示例）

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 评分 | 评价 | 特征描述 |
| 0 | 饱满 |  没有下垂或体积缺失 。 |
| 1 | 极轻度 |  最小下垂或最小体积缺失。 |
| 2 | 轻度 | 轻度下垂或轻度体积缺失。 |
| 3 | 中度 | 中度下垂或中度体积缺失。 |
| 4 | 重度 | 重度下垂或重度体积缺失。 |
| 5 | 极重度 | 极重度下垂或极重度体积缺失。 |

如对于注射用交联透明质酸钠凝胶，若适用范围为通过注射至唇红体和唇红缘的唇粘膜下层、真皮浅层或中层，以矫正唇部不对称、轮廓畸形和容积缺损等结构缺陷。建议将观察末次注射后所宣称的效果持续时间点访视时的丰唇治疗效果作为主要评价指标。如可采用嘴唇丰满度量表评分（Lip Fullness Scale2, LFS2，见表4），与基线相比，LFS2评分显示改善（丰满度增加）≥1级的受试者被视为丰唇有效。

表4 唇部丰满度参考量表（LFS2）（示例）

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 评分 | 评价 | 特征描述 |
| 4 | 非常明显 | 显露非常明显的红唇，下唇翘起，上唇翘起。 |
| 3 | 明显 | 显露明显的红唇，下唇翘起。 |
| 2 | 中度 | 显露中度红唇，下唇轻微撅起。 |
| 1 | 轻度 | 显露一些红唇，下唇未翘起。 |
| 0 | 轻微 | 扁平或几乎扁平的轮廓，显露极少的红唇。 |

 如对于注射用交联透明质酸钠凝胶，若适用范围为用于注射到骨膜上层，填充下颌区域，以改善轻度至中度下颌后缩患者的下颌轮廓。建议将观察末次注射后的治疗有效率作为主要评价指标。如可采用Galderma下颌后缩评估量表评分（GCRS，见表5）。与基线相比，GCRS评分显示改善≥1级的受试者被视为治疗有效。

表5 Galderma下颌后缩评估量表（GCRS）（示例）

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 评分 | 评价 | 特征描述 |
| 0 | 无后缩 | 下颌的最前端位于或接近于下唇缘垂线。 |
| 1 | 轻度后缩 | 下颌的最前端明显回缩，但位于下唇缘垂线和口角垂线之间中线的前侧。 |
| 2 | 中度后缩 | 下颌的最前端回缩大约位于下唇缘垂线和口角垂线之间的中线位置。 |
| 3 | 重度后缩 | 下颌的最前端明显位于下唇缘垂线和口角垂线之间中线的后侧。 |

有效性评价一般由独立于注射操作者的专业人员进行评估。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，如主要评价指标采用其他评价皱纹严重程度参考量表，量表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研究者进行参考判断分级。

试验方案中需明确主要评价指标采集数据的方法（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。如采集数据采用临床公认的设备测量，需明确设备名称、型号、生产厂家等基本信息，并提供其测量结果准确性的研究验证资料，如设备按照医疗器械管理需取得医疗器械注册证。

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的整体美观改善效果评价（Global Aesthetic Improvement Scale, GAIS），受试者的整体美观改善效果评价（GAIS）。

表6提供了全局美容效果评价分级的一个示例。

表6 面部整体面容效果改善效果分级量表（GAIS）（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 |

如对于注射用重组Ⅲ型人源化胶原蛋白溶液，若适用范围为该产品用于面部真皮组织填充以纠正额部动力性皱纹（包括眉间纹、额头纹和鱼尾纹）或对于聚乳酸面部填充剂产品，若适用范围为用于注射到真皮深层，以纠正中重度鼻唇沟皱纹；次要评价指标一般还应包括研究者对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（WSRS）。

如对于注射用交联透明质酸钠凝胶，若适用范围为用于矫正中面部容量缺失和/或中面部轮廓缺陷，注射层次为皮下组织、骨膜上层；次要评价指标一般还应包括研究者对轮廓填充效果评价。

如对于注射用交联透明质酸钠凝胶，若适用范围为用于鼻背、鼻小柱和前鼻棘部位骨膜上层（硬骨膜上和/或软骨膜上）注射，以改善外鼻体积及形态；次要评价指标对采用测量设备评价外鼻正中矢状面增高情况也进行评价。

临床试验的次要评价指标注射后观察时间需根据产品维持有效性的时间和产品预期降解所需的时间确定。观察时间点的设定应至少包括注射前、注射后即刻、观察随疗效变化情况的各时间点。

如，用于鼻唇沟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建议不短于6个月。用于鼻唇沟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建议不短于1年。对于其他材料的面部注射填充材料，若经动物试验验证，如降解时间较短，建议有效性评价时间至少观察至产品完全降解；如降解时间较长，建议结合产品的降解时间适当延长产品的有效性评价时间，一般应观察至降解稳态（如1年），并在后续的临床使用过程中系统观察产品的中远期的效果。

对于含利多卡因的透明质酸钠凝胶，考虑到产品含利多卡因的浓度、给药方式和剂量与现有临床应用情形不同。建议在次要评价指标中关注14天内的疼痛改善情况（如，可采用VAS评分标准），并与对照组进行对比。

3.安全性评价指标

安全性评价指标应包括，基本生命体征、注射前和注射后各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，对中远期注射部位周围组织的影响、填充材料移位堆积情况。对于降解时间较长或不可降解等材料，还需关注填充材料游离风险（包括位移风险和材料碎片游离导致的栓塞风险）。

注射填充过程存在非主观性注射到血管内的风险，虽然发生率很低，但其造成的不良事件可能是严重且永久性的，包括视觉异常和失明。因此，建议申请人主动监测受试者是否发生视觉障碍（包括但不限于视力丧失、视力模糊、双重视觉、眼部或周围区域疼痛、视野中的盲点或阴影、眼球运动困难等）。对于已出现视觉障碍的受试者需进一步观察对神经系统的影响（如中枢神经系统并发症）。

除此之外，安全性评价指标还需要包括对不良事件的观察，可能包括：

（1）注射反应：如进针处渗血、轻度肿胀、瘀斑和疼痛等；

（2）过敏反应（包括速发性和迟发性）：早期表现为红斑、丘疹、荨麻症、血管性水肿、过敏性休克等；远期表现为迟发性红斑和炎性肉芽肿；

（3）感染：包括内源性病原体被激活或外界病原体侵入，以及生物膜形成以及血管栓塞导致皮肤供血障碍继发的感染等；表现为局部红、肿、热、痛，皮温升高，肿胀，甚至脓肿形成，少数患者可出现全身性反应；

（4）丁达尔现象：在皮肤较薄部位注射较多的透明质酸或注射层次偏浅，引起局部皮肤在光线照时下呈现蓝色；

（5）结节和条索状隆起（注射总量过多或者注射层次过浅所致）；

（6）肉芽肿反应：表现为注射部位出现皮肤红斑、肿胀、变色和皮下结节；

（7）血管栓塞：常见栓塞部位为面部浅层血管，也可发生眼动脉及其分支，甚至颅内动脉的栓塞，可导致组织坏死、失明甚至危及生命；

（8）其他：如注射过浅过快阻碍真皮血管网血流可导致皮肤发白，注射过深造成填充不足，注射后毛细血管扩张、局部刺激引起的红、肿及感觉异常等迟发性炎症反应。

临床试验安全性评价指标的观察时间应结合产品材料学特性和产品预期降解时间进行设计。观察时间点应至少包括短期安全性评价时间点（如注射后1周或2周）、治疗过程中安全性评价时间点及中远期安全性评价时间点。

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。建议对于降解时间较长或不降解的产品，安全性评价终点应设计为产品达到降解稳态（如1年），并在后续的临床使用过程中继续系统观察产品的远期安全性。

（五）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。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参考《医疗器械临床试验设计指导原则》。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。

本指导原则仅对样本量计算过程进行举例说明，临床试验开始前，注册申请人需全面收集具有一定质量水平及相当数量病例的临床数据，经科学分析，确定临床试验样本量。注册申请人需提交样本量的确定依据和支持性资料。

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，并且考虑不同适应证对样本量计算的影响。完成所有访视的受试者不应少于临床试验方案中规定的最低样本量。建议试验组和对照组样本量按1：1设计，如选择其他比例，需提供试验设计依据，并保证样本量具有统计学意义。

例如，对于注射用重组Ⅲ型人源化胶原蛋白溶液，若适用范围为该产品用于面部真皮组织填充以纠正额部动力性皱纹（包括眉间纹、额头纹和鱼尾纹）。临床试验设计为随机对照的非劣效设计，如对照组为注射用胶原蛋白溶液。主要评价指标为注射后第三次植入后90天受试者皱纹纠正的有效率。根据以往的研究报道对照组三次注射完成后第90天的有效率可以达到95%，预计试验组有效率也可以达到相同的水平，非劣效界值为10%，单侧检验水准*α*取0.025，把握度（1-*β*）取80%，试验组与对照组样本量之比为1：1，预期脱落率为20%，推算所需样本量为试验组与对照组各94例，并确保每种皱纹的样本量均具有统计学意义。

例如，对于聚乳酸面部填充剂产品，若适用范围为用于注射到真皮深层，以纠正中重度鼻唇沟皱纹。临床试验设计为随机、平行对照的优效性设计，对照产品如为注射用交联透明质酸钠凝胶。主要评价指标为注射后48周时的鼻唇沟皱纹纠正的有效率。根据以往的研究报道对照组注射后48周时的鼻唇沟皱纹纠正的有效率预计为40%，预计试验组有效率为62%，优效性界值为0，双侧检验水准*α*取0.05，把握度（1-*β*）取80%，试验组与对照组样本量之比为1：1，预期脱落率为20%，推算所需样本量为试验组与对照组各98例。

例如，对于注射用交联透明质酸钠凝胶，若适用范围为用于鼻背、鼻小柱和前鼻棘部位骨膜上层（硬骨膜上和/或软骨膜上）注射，以改善外鼻体积及形态。临床试验设计为随机、平行对照的优效性设计，若对照组为无治疗对照，主要评价指标为受试者第24周的3D图像分析计算的外鼻区域体积相对于基线的平均变化值。根据以往的研究假设，若效应量（*d*= (*μ*1 -*μ*2) /*σ*）为0.5，双侧检验水准*α*取0.05，把握度（1-*β*）取80%，试验组与对照组样本量之比为3：1，预期脱落率为20%，推算所需样本量为试验组162例，对照组54例。

（六）入选/排除标准

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

建议纳入标准至少包括但不限于以下内容：18周岁以上；明确要评估的缺陷（如皱纹、容积缺失）相比于基线的严重程度；受试者自愿参加本试验，并签署知情同意书。

建议对于注射用重组Ⅲ型人源化胶原蛋白产品，若适用范围为该产品用于面部真皮组织填充以纠正额部动力性皱纹（包括眉间纹、额头纹和鱼尾纹），纳入标准需明确受试者应尽可能同时包括眉间纹、额头纹和鱼尾纹。

建议排除标准至少包括但不限于以下内容：在研究阶段内接受过任何其他面部手术、药物治疗或激光治疗等治疗的患者；患有某些潜在疾病（如过敏史、出血性疾病、传染性疾病、皮肤恶性疾病史、免疫功能障碍、急性炎症或感染、未控制的糖尿病、恶性肿瘤等严重系统性疾病、心理障碍及精神疾病、视力障碍等）的患者；孕妇、备孕期及哺乳期妇女。

（七）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、并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.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。

4.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。需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。

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。

三、其他临床试验数据

申请人在递交注册申报资料时应提供临床评价报告，如除临床试验资料外，申报产品还有其他合法的临床数据也可在临床评价报告中一并提交，如申报产品在境外其他国家或地区上市前/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。

四、产品说明书

结合申报产品的临床评价资料，说明书的制定需要注意以下内容：

1.说明书中应包括申报产品上市前临床试验信息。

临床试验信息一般包括临床试验目的、临床试验设计、受试人群、样本量、评价指标、临床试验的结果概述及结论（需重点说明不良事件的发生情况）等。

2.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和相关诊疗指南的要求进行使用”。

3.产品适用范围需与临床试验验证过的范围一致，需明确注射填充的具体解剖部位和适应证。适应证需与临床评价资料一致（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证相对应。

4.产品建议使用剂量/频率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”。

5.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。

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、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、发生丁达尔现象等，包括因注射不当而可能发生的血液循环障碍、面部神经损伤、晕厥、视力障碍（如失明等）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。

7.产品注射前需充分告知患者可能的临床使用风险。如，对于预期用于纠正鼻唇沟皱纹或额部动力性皱纹（包括眉间纹、额头纹、鱼尾纹）胶原蛋白类面部填充材料，考虑到此类产品可能引起一定的人体免疫反应，需提示可能发生的全身性免疫反应的风险；对于预期用于纠正鼻唇沟皱纹聚己内酯面部填充材料，考虑到其可能引发全身性反应，需提示可能发生的全身性皮疹、疼痛性硬性水肿、紫癜或荨麻疹样皮损、全身性炎症反应、全身性关节疼痛和活动范围受限的风险。

8.建议增加警示性文字“本产品不得用于适用范围批准之外的部位注射（如乳房等）”。

9.说明书中应明确产品用于成人。孕妇、哺乳期及备孕期妇女禁用。

10.对于动物源的面部注射填充材料产品，应在说明书中明确产品使用前需进行皮试，并进行风险提示。对于其他的面部注射填充产品，如有皮试必要，也需进行提示。

11.需明确使用应符合国内相关的临床诊疗规范和专家共识，包括但不限于：尽量避免在已知有重要血管的解剖位置进行注射；选取合适的针头及注射手法，使用合适尺寸的锐针或钝针，避免在同一区域内多次穿刺；注射后及时按压止血；术中随时观察患者反应和局部皮肤的变化，如有异常及时停止注射。

五、参考文献

[1]国家药品监督管理局 国家卫生健康委.医疗器械临床试验质量管理规范：国家药监局 国家卫生健康委关于发布《医疗器械临床试验质量管理规范》的公告2022年第28号[Z].

[2]国家药品监督管理局.医疗器械临床评价技术指导原则：国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等5项技术指导原则的通告2021年第73号[Z].

[3]国家食品药品监督管理总局. 医疗器械临床试验设计指导原则：食品药品监管总局关于发布医疗器械临床试验设计指导原则的通告2018年第6号[Z].

[4]国家食品药品监督管理总局. 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].

[5]国家药品监督管理局. 决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则：国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等5项技术指导原则的通告2021年第73号[Z].

[6]国家药品监督管理局. 医疗器械注册申报临床评价报告技术指导原则：国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等5项技术指导原则的通告2021年第73号[Z].

[7]国家食品药品监督管理总局.接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则：食品药品监管总局关于发布接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则的通告2018年第13号[Z].

[8]国家药品监督管理局.透明质酸钠类面部注射填充材料临床试验指导原则：关于发布人工晶状体等3项临床试验指导原则的通告2019年第13号[Z].

[9]国家食品药品监督管理总局. 透明质酸钠类面部注射填充材料注册技术审查指导原则：国家食品药品监督管理总局关于发布可吸收止血产品等3个医疗器械注册技术审查指导原则的通告2016年第7号[Z].

[10] U.S. FOOD & FOOD ADMINISTRATION. Medical Devices: Dermal Fillers (Soft Tissue Fillers)[EB/OL]. (2023-07-06)[2023-09-21].https://www.fda.gov/medical-devices/aesthetic-cosmetic-devices/dermal-fillers-soft-tissue-fillers#uses.

[11]U.S. FOOD & FOOD ADMINISTRATION. FDA Executive Summary General Issues Panel Meeting on Dermal Fillers.

[12]YY/T 0962-2021，整形手术用交联透明质酸钠凝胶[S].

[13] YY/T 1888-2023，重组人源化胶原蛋白[S].

[14]YY/T 0661-2017，外科植入物半结晶型聚丙交酯聚合物和共聚物树脂[S].