

受理号：CQZ2302266

# 医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：含利多卡因注射用透明质酸钠溶液

产品管理类别：第三类

申请人名称：华熙生物科技股份有限公司

国家药品监督管理局

医疗器械技术审评中心

## 目 录

基本信息.....	3
一、申请人名称.....	3
二、申请人住所.....	3
三、生产地址.....	3
技术审评概述.....	4
一、产品概述.....	4
二、临床前研究概述.....	4
三、临床评价概述.....	7
四、产品受益风险判定.....	9
综合评价意见.....	12

## 基本信息

### 一、申请人名称

华熙生物科技股份有限公司

### 二、申请人住所

山东省济南市高新技术开发区天辰大街 678 号

### 三、生产地址

山东省济南市高新技术开发区天辰大街 678 号

## 技术审评概述

### 一、产品概述

#### (一) 产品结构及组成

该产品由预灌封玻璃注射器和封装在注射器中的无色透明溶液组成。溶液由透明质酸钠、盐酸利多卡因、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氯化钠和注射用水组成，其中透明质酸钠由微生物发酵法制备；标示浓度为 15mg/mL，盐酸利多卡因标示浓度为 3mg/mL。封装了溶液的注射器经高温蒸汽灭菌。一次性使用。

#### (二) 产品适用范围

在医疗机构中使用，用于面部真皮浅层注射暂时性改善成人皮肤干燥、肤色暗沉。

#### (三) 型号/规格

1.0mL:15mg； 1.5mL:22.5mg； 2.0mL:30mg； 2.5mL : 37.5mg； 3.0mL:45mg 和 5.0 mL:75 mg。

#### (四) 工作原理

利用透明质酸钠的保水能力，通过注射于面部皮肤使皮肤保持水分，暂时性改善成人皮肤干燥、肤色暗沉。

### 二、临床前研究概述

#### (一) 产品性能研究

##### 1. 产品技术要求研究

产品技术要求研究项目如表 1 所示。

表 1 产品技术要求研究摘要

序号	研究项目		验证结论
1	溶液性能	外观	合格
		有效使用量	合格
		特性黏数	合格
		重均分子量及分子量分布系数	合格
		推挤力	合格
		动力粘度	合格
		透明质酸钠含量	合格
		盐酸利多卡因含量	合格
		透光率	合格
		pH 值	合格
		渗透压	合格
		蛋白质含量	合格
		重金属含量	合格
		乙醇残留量	合格
		无菌	合格
		细菌内毒素	合格
溶血性链球菌溶血素	合格		
2	注射器性能	外观	合格
		刻度	合格
		鲁尔接头	合格
		器身密合性	合格
		活塞与外套的配合性	合格
		活塞与推杆的配合性	合格

## 2. 产品性能评价

产品性能研究提交了技术要求中各项目的指标和测试方法确定依据及有关支持性资料，并且对产品的粘弹性能、推注性能、体外降解性能、使用剂量/频率等性能进行了研究，提交了以人成纤维细胞为模型体外细胞试验研究，提供了组

方的确定依据，提交了与注射器辅助推进装置及一次性使用无菌注射针的配合性能研究报告。结果表明产品符合设计输入要求。

体外人成纤维细胞试验评价了产品对细胞活性的影响、对细胞缺水的保护作用等。

## **(二) 生物相容性**

该产品属于无源植入器械，通过注射至面部真皮层，与人体的组织持久接触。申请人依据 GB/T 16886 系列标准进行生物相容性评价，选择开展的生物学试验评价终点包括：体外细胞毒性、皮肤致敏、皮内反应、热原、急性全身毒性、亚急性全身毒性、亚慢性全身毒性、植入后局部反应试验、降解、遗传毒性、慢性全身毒性、致癌性等。另外提交了初包装的生物学评价资料。评价结果表明，产品的生物相容性风险可接受。

## **(三) 灭菌**

该产品是以无菌形式提供，采用终端高温蒸汽灭菌。申请人提供了灭菌确认报告，产品无菌水平（SAL）可以达到 $10^{-6}$ 。申请人提交了申报产品对高温蒸汽灭菌方式的耐受性研究资料。

## **(四) 产品有效期和包装**

该产品货架有效期为 2 年。申请人提供了货架有效期验证报告，包括产品稳定性、包装完整性和模拟运输试验验证

资料。

### **(五) 动物研究**

申请人开展了系列动物试验研究，包括大鼠、猪的注射植入试验研究。通过模拟含利多卡因注射用透明质酸钠溶液的临床使用方式，将产品多次重复注射到大鼠及实验用小型猪皮内组织内，评价申报产品用于皮内真皮层的安全性和有效性。涉及评价指标包括大体观察、组织病理学检查、降解情况、全身毒性、局部植入反应、补水保湿性能等。动物试验研究结果表明，申报产品在动物体内应用具有可行性，基本符合设计输入要求。

### **三、临床评价概述**

申请人选择临床试验路径进行临床评价，临床试验的目的为评价申报产品用于暂时性的改善皮肤干燥、肤色暗沉的安全性和有效性。临床试验采用前瞻性、多中心、随机、无治疗对照、评估者设盲、优效性设计，选用无治疗对照。

申报产品临床试验在 5 家临床机构开展，计划入组 408 例受试者，实际入组 408 例受试者。试验组和对照组按照 2:1 比例入组，其中，FAS 集试验组 266 例，对照组 137 例；PPS 集试验组 259 例，对照组 131 例。

主要评价指标：临床试验的主要评价指标为盲态评价研究者评估的末次治疗后 1 个月的治疗有效率，该指标采用全局美容效果分级参考量表，包含 GAIS 和反映暂时性改善皮

肤干燥、肤色暗沉的综合量表。

次要评价指标：各观察时间点治疗有效率（盲态评价研究者评估、注射研究者评估、受试者评估）；皮肤生理性指标改善情况等。

安全性评价指标为：（严重）不良事件发生率（%）和发生的事件数目，器械相关（严重）不良事件发生率（%）和发生的事件数目；生命体征；实验室检查；器械缺陷的发生率（%）和发生的事件数目等。

主要评价指标：FAS 集，主要评价指标盲态评价研究者评估的试验组末次治疗后 1 个月的治疗有效率为 91.57%，对照组随机后 3 个月的有效率为 8.76%；试验组受试者末次治疗后 1 个月治疗有效率与对照组受试者随机后 3 个月治疗有效率的差值及其 95% CI 为 82.81%（77.00%，88.62%），95% CI 下限 77.00% 大于优效性界值。PPS 集，主要评价指标盲态评价研究者评估的试验组末次治疗后 1 个月的治疗有效率为 94.09%，对照组随机后 3 个月的有效率为 9.16%；试验组受试者末次治疗后 1 个月治疗有效率与对照组受试者随机后 3 个月治疗有效率的差值及其 95% CI 为 84.93%（79.21%，90.66%），95% CI 下限 79.21% 大于优效性界值，优效性成立。

次要评价指标：各观察时间点盲态研究者评估、注射研究者评估、受试者评估的有效率试验组高于对照组，皮肤生

理性指标改善情况试验组优于对照组。

试验期间试验组共有 85 例受试者发生 224 例次不良事件，发生率为 31.60%；对照组共有 30 例受试者发生 51 例次不良事件，发生率为 21.90%。试验组共 4 例受试者发生 4 例次与试验器械相关的不良事件，发生率为 1.49%，未发生与器械相关的严重不良事件。生命体征、实验室检查结果未出现与器械相关的异常且有临床意义的结果。未发生器械缺陷。

#### 四、产品受益风险判定

经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品上市带来的获益/受益大于风险，为保证用械安全，需在说明书中提示以下信息。

##### （一）注意事项

1. 拆开外包装前请检查产品规格型号、有效期及批号、外包装的完整性和无菌标志。
2. 本产品封装在预灌封注射器内。本品属于三类植入材料，请仔细阅读说明书后谨慎使用。产品不需要再次灭菌，在外包装完整的情况下，有效期内拆封即可使用。如包装变形、破损，禁止使用。
3. 本品如发现混浊或沉淀，禁止使用。本品在使用后或超出有效期，应按医疗废弃物处理。
4. 皮内注射的操作方法本身存在感染的风险，注射之前

应进行局部消毒处理，注射过程必须严格遵守外科治疗无菌操作规定。

5.完成注射后7天内，注射部位不宜暴露在强热（如日光浴）或极端寒冷环境。

6.对于服用影响血小板功能的药物的患者而言，进行注射操作均有可能造成注射部位淤青或引起出血反应。

7.本产品注射与其他植入材料注射部位的安全性未经证实。

8.本产品不可手动注射。

9.本产品多疗程注射的安全有效性未经验证。

10.本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。

## **（二）禁忌证**

1.对透明质酸或利多卡因类局部麻醉剂过敏的患者禁止使用。

2.有严重过敏反应病史的患者与多发性严重过敏病史的患者禁止使用。

3.孕妇、哺乳期妇女和未成年人患者禁止使用。

4.皮肤病、炎症、感染或类似情况的部位及其邻近部位禁止使用。

5. 皮肤疱疹发作期患者禁止使用。
6. 自体免疫性疾病患者禁止使用。
7. 瘢痕体质者禁止使用。

## 综合评价意见

申请人的注册申报资料符合现行要求。依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令 第 739 号）、《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）等相关医疗器械法规与配套规章，经系统评价后，建议准予注册。

2025 年 4 月 17 日