

受理号：CQZ2300839

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：注射用氨基酸交联透明质酸钠凝胶

产品管理类别：第三类

申请人名称：上海其胜生物制剂有限公司

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.....	13

基本信息

一、申请人名称

上海其胜生物制剂有限公司

二、申请人住所

上海市闵行区七莘路6498号

三、生产地址

上海市闵行区七莘路 6498 号

技术审评概述

一、产品概述

（一）产品结构及组成

该产品由封装在注射器中的凝胶、预灌封注射器和不锈钢注射针组成。凝胶由经交联的透明质酸钠、氯化钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢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 18mg/mL，交联剂为赖氨酸。封装了凝胶的注射器经高压蒸汽灭菌，注射针经辐照灭菌，一次性使用，产品货架有效期 3 年。

（二）产品适用范围

适用于真皮组织中层至深层及皮下组织注射，纠正中度至重度鼻唇沟皱纹。

（三）型号/规格

0.5mL、0.6mL、0.75 mL、0.9 mL、1.0mL、1.1mL、1.25mL、1.5mL、1.75mL、2.0mL。

（四）工作原理

该产品通过一次性使用无菌注射针注射入皮肤真皮组织中层至深层及皮下组织，增加局部皮肤及软组织的容积，改善中度至重度鼻唇沟皱纹。

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	
1	注射针性能	物理性能
		清洁
		色标
		正直
		连接牢固度
		畅通
		针座与护套配合
		针尖
		针管
		针座
2	注射器性能	化学性能
		酸碱度
		重金属总量(金属离子)
		无菌
		细菌内毒素
3	凝胶性能	外观
		活塞和推杆与玻璃针管的配合性
		活塞润滑性
		器身密合性
		外观
		有效使用量
		含量
		粒径
		pH 值
		渗透压
		动力黏度
		蛋白质含量
		重金属总量
		赖氨酸残留量
		可沥滤物
		乙醇残留量
		推挤力

		修饰比
		化学鉴别
		紫外吸收
		无菌
		细菌内毒素
		溶血性链球菌溶血素

2. 产品性能研究

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，并且对产品的降解性能、粘弹性能、推注性能、使用剂量/频率等进行了研究，结果表明产品符合设计输入要求。

（二）生物相容性

该产品属于无源植入器械，通过注射方式植入人体皮肤真皮及皮下组织，与人体的组织/骨接触，接触时间超过 30 天。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项目包括：体外细胞毒性试验、迟发型超敏反应试验、皮内反应试验、热原试验、全身毒性试验（急性）、亚慢性毒性试验、遗传毒性试验、植入试验、降解试验等，生物相容性风险可接受。

（三）灭菌

该产品为终端灭菌产品，灭菌方式为高压蒸汽湿热灭菌。

（四）产品有效期和包装

该产品货架有效期为 3 年。申请人提供了货架有效期验

证报告，验证方式为加速老化和实时老化验证，包括产品稳定性、包装完整性和运输模拟验证资料。

三、临床评价概述

申请人选择临床试验路径进行临床评价，临床试验的目的是为评价申报产品用于鼻唇沟注射填充安全性和有效性。临床试验采用前瞻性、多中心、随机、对照设计，选择的对照器械为已上市的注射用修饰透明质酸钠凝胶。临床试验在 4 家临床机构开展，计划入组 188 例受试者（试验组和对照组各 94 例），实际入组 188 例受试者，脱落 13 例，完成 175 例（试验组 89 例、对照组 86 例）。FAS 集 184 例（试验组 91 例、对照组 93 例），PPS 集 179 例（试验组 90 例、对照组 89 例）。

临床试验的主要有效性评价指标为末次注射后 6 个月（180 天）纠正鼻唇沟皱纹的有效率（有效定义为：与注射产品前比较，受试者双侧皱纹或凹陷纠正级别均 ≥ 1 级；评价标准为皱纹严重程度分级量表（WSRS），通过第三方盲法进行评价）。次要疗效评价指标包括末次注射后 1 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月，第三方盲法评价的皱纹严重程度（WSRS）、第三方盲法评价的纠正鼻唇沟皱纹的有效率、研究者评价的全局美容效果（GAIS）、受试者评价的全局美容效果（GAIS）；接受补充注射治疗的受试者比例。安全性评价指标包括不良事件、严重不良事件、注射部位局部反应、

生命体征、器械缺陷。

临床试验结果显示，在 PPS 集，第三方盲法评价试验组末次注射后 6 个月的有效率（双侧鼻唇沟皱纹或凹陷纠正级别均 ≥ 1 级的受试者比例）为 94.4%，对照组为 88.8%，试验组与对照组有效率差值为 5.68%，单侧 97.5% 置信区间的下界为 -3.57%，大于非劣效界值 -10%；在 FAS 集，试验组末次注射后 6 个月的有效率为 93.4%，对照组为 84.9%。试验组与对照组有效率差值为 8.46%，单侧 97.5% 置信区间下界为 -1.69%，大于非劣效界值 -10%。对于次要评价指标，两组间无统计学差异。

首次注射治疗后 1 个月，研究者可根据填充效果判断是否进行补充注射。试验组受试者有 12 例（13.2%）进行了补充注射，对照组有 6 例（6.5%）进行了补充注射，两组间接接受补充注射的受试者比例无统计学差异。

试验期间发生不良事件共 85 例（45.9%），其中试验组 46 例（50.0%），对照组 39 例（41.9%）；发生严重不良事件共 12 例（6.5%），其中，试验组 7 例（7.6%），对照组 5 例（5.4%）；与器械相关的不良事件共 17 例（9.2%），其中，试验组 7 例（7.6%），对照组 10 例（10.8%）；未见与器械相关的严重不良事件。与器械相关不良事件均发生于注射部位，试验组为注射部位硬结（5.4%）、注射部位痛（1.1%）和注射部位超敏（1.1%），程度均为轻度，均未经治疗而痊

愈；对照组为注射部位硬结（6.5%）、注射部位痛（2.2%）、注射部位不适（1.1%）、注射部位肿胀（1.1%）和注射部位表皮剥脱（1.1%），程度均为轻度或中度。

综上，临床评价资料符合技术审评要求。

收益：用于真皮组织中层至深层及皮下组织注射，纠正中度至重度鼻唇沟皱纹。

风险：可能发生的不良事件如注射部位疼痛、硬结等。

四、产品受益风险判定

根据申请人提供的申报资料，经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品的上市为适用人群带来的受益大于风险。为保证用械安全，基于对主要剩余风险的规避，在说明书中提示以下信息。

（一）禁忌证

1. 孕妇和哺乳期妇女不能使用本产品。
2. 禁止将本产品用于凝血机制异常的患者。
3. 禁止将本产品用于2周内接受过溶栓、抗凝、抗血小板治疗的患者。
4. 有多糖类物质过敏史、怀疑或既往有明确的透明质酸钠过敏史、怀疑或既往有明确链球菌或其成份过敏史的患者不能使用本产品。
5. 患有增生性瘢痕、瘢痕疙瘩的患者不能使用本产品。
6. 禁止在使用本产品的同时进行激光治疗、强脉冲光照

射、化学剥脱或磨皮去疤手术。

7.活动性皮肤病、炎症、急性感染（包括细菌、病毒）、痤疮及相关疾病的部位，或其邻近部位禁止使用本产品。

8.本产品不能注射到已有永久性皮肤填充物或植入物的区域。

9.患自身免疫性疾病（免疫功能异常）的患者，如类风湿、红斑狼疮等；正服用调节自身免疫药物的患者，如免疫抑制剂，禁止使用本产品。

10.赖氨酸的使用没有发现已知的毒性，但以下特殊人群在使用赖氨酸时需谨慎：

- 赖氨酸对于高血尿素血症/高血尿素尿症患者禁用。
- 高钙血症、肾病或肝病患者应谨慎使用大剂量赖氨酸补充剂。
- 对于幼儿，孕妇或哺乳妇女，或患有严重肝或肾疾病的患者，尚未确定最大安全剂量。
- 赖氨酸对于常染色体隐性人类疾病戊二酸尿症患者具有潜在的风险：患者体内戊二酰辅酶 A 脱氢酶的缺乏会使线粒体对赖氨酸的分解代谢能力降低。

（二）注意事项

1.与皮肤注射有关的常规注意事项相同，所有注射操作均有感染的风险。因此，注射本产品也存在感染的风险，注射过程必须严格遵守外科手术无菌操作原则。

2. 不建议该产品与其它注射产品一起使用。
3. 对于服用影响血小板功能药物（如阿司匹林等非甾体类抗炎药物、华法林等）的患者而言，进行注射操作均有可能存在注射部位瘀青或引起出血反应的风险。
4. 接受本产品治疗后，如果马上再接受激光治疗、化学剥脱或其它可引起真皮活动性反应的类似治疗，理论上会有引发注射部位炎症反应的风险。同样，如果在上述治疗后皮肤未彻底愈合前接受本产品治疗，也会有这种潜在风险。建议接受上述治疗 2 至 4 周前不要接受本产品治疗，已接受上述治疗的患者应在皮肤完全愈合后再接受本产品注射治疗。
5. 必须告知患者，在注射后的肿胀和发红消退之前，注射部位不应暴露在高温（如日光浴、蒸汽浴或过度日晒），或极度寒冷的环境下，也不可接受非医学皮肤护理（如注射部位的面部按摩、使用普通面膜等）。
6. 该产品用于纠正皮肤表面凹陷时，如凹陷处的皮肤可被牵拉至正常位置，则可取得很好的治疗效果；如已发生显著硬化的缺陷部位可能难以纠正。治疗效果及持续时间与以下因素有关：缺陷部位本身的特点、填充部位的组织张力、注射的组织层次以及注射技术等。
7. 期望过高的患者不应使用该产品。
8. 本产品为透明无色凝胶，无任何肉眼可见的异物，如注射器内容物出现分层和/或浑浊，请勿使用。

9. 透明质酸钠产品对季铵盐（如苯扎氯铵）具有一定的不相容性。请确保该产品注射物不与这些化学品或含有此成份的医疗器械接触。

10. 请指导患者查询产品真伪，并保存产品最终信息。

11. 本品预灌装在玻璃注射器内，注射器在运输过程中可能发生损伤，为避免使用过程中因注射器破碎对使用者或患者造成伤害，在使用前应仔细检查注射器是否有异常，如有异常，请勿使用。同时，在使用过程中注意避免因用力不当造成注射器破碎而对使用者或患者造成伤害。

12. 本产品在 18 岁以下人群中使用的安全性尚未得到验证。

13. 本产品在色素性疾病患者中使用的安全性尚未得到验证。

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, 经系统评价注册申请资料后, 在目前认知水平上, 该产品上市带来的受益大于风险, 符合现行的技术审评要求, 建议准予注册。

2024 年 6 月 18 日