

受理号：CQZ2301419

# 医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：注射用羟基磷酸钙微球面部填充剂

产品管理类别：第三类

申请人名称：上海摩漾生物科技有限公司

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 .....	5
三、 临床评价概述 .....	7
四、 产品受益风险判定 .....	10
综合评价意见.....	13

## 基本信息

### 一、申请人名称

上海摩漾生物科技有限公司

### 二、申请人住所

上海市闵行区江月路 999 号 3 幢 201、206-210 室

### 三、生产地址

上海市闵行区江月路 999 号 3 幢 201、206-210 室

## 技术审评概述

### 一、产品概述

#### （一）产品结构及组成

该产品由羟基磷酸钙、羧甲基纤维素钠、甘油、水组成。灌装于预灌封注射器。经高压蒸汽灭菌，一次性使用。货架有效期 3 年。

#### （二）产品适用范围

用于鼻唇沟部位皮下层注射，以纠正中重度鼻唇沟皱纹。

#### （三）型号/规格

产品型号如表 1 所示。

表 1 注射用羟基磷酸钙微球面部填充剂的型号

MY-CA-05V1	MY-CA-05V2	MY-CA-05V3
MY-CA-10V1	MY-CA-10V2	MY-CA-10V3
MY-CA-15V1	MY-CA-15V2	MY-CA-15V3
MY-CA-20V1	MY-CA-20V2	MY-CA-20V3
MY-CA-25V1	MY-CA-25V2	MY-CA-25V3
MY-CA-30V1	MY-CA-30V2	MY-CA-30V3

产品规格：0.5mL/支、1.0mL/支、1.5mL/支、2.0mL/支、2.5mL/支、3.0mL/支

#### （四）工作原理

本产品为面部填充剂，通过注射填充至皮下层以达到填充皱纹的效果。

## 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 2 所示。

表 2 产品技术要求研究摘要

序号	研究项目		验证结论
凝胶性能			
1	外观		符合
2	有效使用量		符合
3	羟基磷酸钙微球性能	羟基磷酸钙含量	符合
4		鉴别	符合
5		红外光谱（FT-IR）鉴别	符合
6		钙磷原子比	符合
7		相成分及结晶度	符合
8	羧甲基纤维素钠性能	羧甲基纤维素钠含量	符合
9		羧甲基纤维素钠鉴别	符合
10		羧甲基纤维素钠重均分子量	符合
11	甘油性能	甘油含量	符合
12		甘油鉴别	符合
13	推挤力		符合
14	动力黏度		符合
15	pH 值		符合
16	重金属总量（以铅计）		符合
17	粒径分布		符合
18	细菌内毒素		符合
19	无菌		符合
20	渗透压		符合
21	加工助剂残留	乙醇残留量	符合
22		氨水残留量	符合
注射器性能指标			
23	外观		符合
24	刻度标尺		符合
25	外套		符合
26	活塞与芯杆的配合		符合

27	锥头位置		符合
28	无泄漏	注射器与注射针之间无泄漏	符合
29		活塞与外套之间无泄漏	符合
30	外套与活塞组件的配合		符合

## 2. 产品性能评价

产品性能研究提交了技术要求中各项指标的指标和测试方法确定依据及有关支持性资料，并且对产品的各组成材料的表征、粘弹性能、降解性能、微球尺寸分布与混合分散均匀性、使用剂量/频率、加工助剂残留等性能进行了研究，提供了产品配方及特征的确定依据。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，通过注射方式填充至皮下层，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评价项目包括：体外细胞毒性试验、皮肤致敏试验、皮内反应试验、急性全身毒性试验、植入试验、亚急性全身毒性试验、亚慢性全身毒性试验、遗传毒性试验、热原试验、降解试验、慢性全身毒性、致癌性、免疫毒性等终点。另外提交了化学表征和毒理学风险评估报告、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

该产品为终端灭菌产品，灭菌方式为高压蒸汽灭菌。申请人提供了灭菌确认报告，产品无菌保证水平(SAL)可达到

$10^{-6}$ 。

#### **(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和包装验证报告，包括产品稳定性、包装完整性和运输模拟验证资料。

#### **(五) 动物研究**

申请人开展了系列动物试验研究，包括大鼠、兔和猪的动物植入试验研究及免疫原性试验。重点关注样品周围炎性反应、产品降解情况、降解过程中免疫情况等。动物试验观察至完全降解。

### **三、临床评价概述**

申请人申请首次注册，选择临床试验路径进行临床评价，临床试验的目的为评价注射用羟基磷酸钙微球面部填充剂用于纠正中重度鼻唇沟皱纹的有效性和安全性。

#### **(一) 临床试验设计**

临床试验的设计为前瞻性、多中心、随机对照，试验组使用申请人生产的注射用羟基磷酸钙微球面部填充剂，对照组使用 Q-Med AB 公司生产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。

本研究预计入组 188 例受试者，实际入组 188 例受试者，FAS 集受试者 188 例（试验组 94 例，对照组 94 例），PPS 集受试者 186 例，SS 集受试者 188 例。

## （二）评价指标

临床试验的主要有效性评价指标为治疗后 12 个月皱纹纠正的有效率；次要评价指标为研究者对全局美容效果的评价、受试者对全局美容效果的评价、治疗后当天、1 周、1 个月、3 个月、6 个月、12 个月皱纹严重程度评价；安全性评价指标为不良事件。

## （三）临床试验结果

### 1. 主要有效性评价指标

FAS 集分析结果显示：试验组治疗后 12 个月皱纹纠正的有效率为 39.36%，对照组治疗后 12 个月皱纹纠正的有效率为 22.34%，两组治疗后 12 个月皱纹纠正的有效率差为 17.02%，其双侧 95%CI 为（4.04%，30.00%），两组率差双侧 95%CI 下限 4.04% 大于设定的非劣效界值。PPS 集分析结果显示：试验组治疗后 12 个月皱纹纠正的有效率为 40.22%，对照组治疗后 12 个月皱纹纠正的有效率为 22.34%，两组治疗后 12 个月皱纹纠正的有效率差为 17.88%，其双侧 95%CI 为（4.79%，30.96%），两组率差双侧 95%CI 下限 4.79% 大于设定的非劣效界值。FAS 集和 PPS 集，非劣效假设检验成立。

### 2. 次要评价指标

#### （1）FAS 和 PPS 中的研究结果

FAS 和 PPS 中的研究结果显示，试验组在治疗后 1 个月、



3 个月研究者对全局美容效果评价方面与对照组组间比较无统计学差异 ( $P>0.05$ )，但在治疗后 6 个月、12 个月研究者对全局美容效果评价方面与对照组存在统计学差异 ( $P<0.05$ )，即试验组治疗后 6 个月、12 个月研究者评价的面部整体美容效果为“改善”比例均显著高于对照组。

## (2) FAS 和 PPS 中的研究结果

FAS 和 PPS 中的研究结果显示，试验组和对照组在治疗后 1 个月、3 个月时受试者对全局美容效果的评价方面组间比较均无统计学差异 ( $P>0.05$ )，提示短期内试验组与对照组受试者对治疗后的全局美容效果评价相当。

治疗后 6 个月时，试验组与对照组在受试者对全局美容效果的评价方面组间比较存在统计学差异 ( $P<0.05$ )。治疗后 12 个月时，试验组与对照组在受试者对全局美容效果的评价方面组间比较无统计学差异 ( $P>0.05$ )。

## (3) 治疗后皱纹严重程度评价 (治疗后当天、治疗后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月、12 个月)

评价方法：治疗后皱纹严重程度评价由第三方根据皱纹严重程度评价分级评价表 (WSRS) 进行盲态评价，即由主要研究者指定并授权的专业人员根据所拍照片进行评价，指定人员独立于注射操作者。主要评价治疗后当天，治疗后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月、12 个月左侧、右侧皱纹严重程度，并计算治疗后各访视期左侧、右侧皱纹严重程度与基

线的差值及改善等级。

FAS 和 PPS 中的研究结果显示, 试验组与对照组在治疗后当天、治疗后 1 周、1 个月、3 个月随访时左右侧皱纹严重程度、左右侧基线较访视期差值、治疗后较基线改善等级、治疗后较基线改善 $\geq 1$  个等级指标方面组间比较均无统计学差异 ( $P>0.05$ )。

试验组与对照组在治疗后 6 个月左右侧皱纹严重程度、左右侧基线较访视期差值、治疗后较基线改善等级方面组间比较均无统计学差异 ( $P>0.05$ )，但在治疗后 6 个月较基线改善 $\geq 1$  个等级的比例方面试验组显著高于对照组 ( $P<0.05$ )。

试验组与对照组在治疗后 12 个月左右侧皱纹严重程度、左右侧基线较访视期差值、治疗后较基线改善等级、治疗后较基线改善 $\geq 1$  个等级指标方面组间比较均有统计学差异 ( $P<0.05$ )。

### 3. 安全性评价

本研究中, 试验组和对照组在 AE 发生率方面组间比较无统计学差异。

## 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, 在说明书中提示以下信息。

### (一) 禁忌证

1.请勿将本品注射入患有急性或慢性皮肤疾病（炎症或感染）的皮肤组织周围。

2.请勿将本品使用于对本产品中的所有成分有过敏史的患者。

3.请勿将本品使用于有凝血或肝功能障碍或正在使用抗凝剂的患者。

4.请勿将本品使用于增生性疤痕或疤痕体质的患者。

5.本产品不适用于全身性疾病患者，不得用于活动性脓毒症或感染自身免疫性疾病（或有自身免疫性疾病史）的患者。

6.请勿将本品用于怀孕、备孕、哺乳期间和 18 岁以下患者。

## （二）注意事项

1.本产品应仅被注入到皮下层组织。

2.本产品是无菌包装，包装破损请勿使用。包装开启后请一次性使用完本品，禁止开封后产品长时间反复使用。使用前请确认产品处于有效期内。

3.使用过程中如有不适请立即停止使用本品，并进行临床观察判断患者状况。

4.请勿与其他产品复配使用。

5.若出现推注压力较大或难以推动的情况，可将产品通过鲁尔接头转移至其他注射器内使用。

6.严格遵守无菌操作原则，注射前需对注射部位进行消毒处理。

7.治疗前要充分调查患者的病史，在注射本产品前，应向患者说明本产品的适用范围、禁忌证、注意事项、不良事件以及注射方式。

8.本产品使用前无需进行皮试。

9.本产品对接受免疫力抑制药物或全身类固醇治疗的患者，或有结缔组织疾病、出血性疾病或严重营养不良的患者中的安全性、有效性暂无验证。

10.本产品切勿注射入血管。

11.本产品进行多次注射的安全性未经验证。

## 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，经系统评价后，建议准予注册。

2024 年 12 月 23 日