

受理号：JQZ2300318

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

产品英文（原文）名称：RADIESSE INJECTABLE IMPLANT

产品管理类别：第三类

申请人名称：Merz North America Inc.梅尔茨北美公司

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.....	10
综合评价意见.....	14

基本信息

一、 申请人名称

Merz North America Inc. 梅尔茨北美公司

二、 申请人住所

4133 Courtney St. Suite 10 Franksville WI 53126 USA

三、 生产地址

4133 Courtney St. Suite 10 Franksville WI 53126 USA

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由预灌封塑料注射器和封装在注射器中的凝胶颗粒悬液组成。凝胶颗粒悬液由羟基磷酸钙、甘油、羧甲基纤维素钠、注射用水组成。封装了凝胶颗粒悬液的注射器经湿热灭菌。该产品一次性使用，货架有效期3年。

(二) 产品适用范围

该产品适用于注射到鼻唇沟部位皮下层，以纠正中重度鼻唇沟皱纹。

(三) 型号/规格

型号：8071M16；规格：1.5mL/支

(四) 工作原理

该产品为面部填充剂，主要通过注射到皮下层，通过物理填充以达到纠正中度至重度鼻唇沟皱纹的效果。

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	凝胶性能	外观
		合格
		装量
		合格
		pH 值
		合格
		羟基磷灰石平均粒径
		合格
		粒径分布
		合格
		密度
		合格
		固体百分含量
		合格
		折光率
		合格
		羟基磷灰石钙磷原子比
		合格
2	注射器性能	相成分及结晶度
		合格
		使用性能（推挤力）
		合格
		重金属（微量元素）
		合格
		甘油的百分比含量
		合格
		羧甲基纤维素钠百分比含量
		合格
		渗透压
		合格
		无菌
		合格
		细菌内毒素
		合格
		外观
		合格
		刻度标尺
		合格
		外套卷边
		合格
		活塞与芯杆的配合
		合格
		锥头
		合格
		外套与活塞组件的配合
		合格
		无泄漏（注射器与注射针、活 塞与外套之间）
		合格
		封帽
		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指标的指标和测试方法确定依据及有关支持性资料，除产品技术要求的相关项目外，对各组成材料的表征、产品的降解性能、产品各成分

混合分散均匀性、粘弹性(动力粘度、弹性模量、粘性模量)、使用剂量/频率、巨噬细胞吞噬能力与微球尺寸的匹配性、加工助剂残留等进行了研究,结果表明产品符合设计输入要求。另外提供了产品配方及特征的确定依据及验证报告。

(二) 生物相容性

该产品是与组织持久接触的植入器械。申请人依据 GB/T 16886 系列标准进行了生物相容性评价,生物学评价项目包括细胞毒性、皮肤致敏、皮内反应、急性全身毒性、亚慢性全身毒性、遗传毒性(Ames、小鼠淋巴瘤试验)、局部植入反应、热原、体内降解、亚急性毒性、慢性毒性、致癌性、免疫毒性、毒代动力学、生殖和发育毒性等终点。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。综上,产品生物学风险可接受。

(三) 灭菌

该产品为终端灭菌产品,灭菌方式为湿热灭菌。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 3 年,申请人提交了产品实时老化验证报告,对产品性能进行了验证。同时提交了包装验证和模拟运输验证报告。研究结果支持申报产品的货架有效期。

(五) 动物研究

该产品开展了家兔体内植入和降解试验、迷你猪体内植

入和降解试验以及微球在迷你猪体内巨噬细胞吞噬情况的动物试验等，评价了器械植入后的局部组织反应、降解性能（观察至完全降解）等。

（六）其他

根据动物试验、临床试验，该产品单侧鼻唇沟单次注射最大剂量 1.7mL，其中 4 周内补充注射最大剂量 0.5mL。该产品生物学评价资料、大动物试验报告、临床试验未验证补充注射以外新疗程再次注射的安全性及有效性。

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纠正中重度鼻唇沟皱纹的安全有效性。临床试验采用前瞻性、随机、多中心、平行对照、双盲，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 7 家临床机构开展，计划入组 118 例，实际入组 121 例受试者，其中，FAS 集纳入 120 例，其中 61 例随机分配至第 1 组（左侧接受试验组治疗，右侧接受对照组治疗），59 例受试者随机分配至第 2 组（左侧接受对照组治疗，右侧接受试验组治疗）；PPS 集共纳入 115 例，其中 59 例随机分配至第 1 组（左侧接受试验组治疗，右侧接受对照组治疗），56 例随机分配至第 2 组（左侧接受对照组治疗，右侧接受试验组治疗）；SES 集纳入 120 例。

临床试验的主要有效性评价指标为末次注射后第 48 周，盲态评估者现场评估的 WSRS 评分较基线的变化，次要有效性评价指标为末次注射后第 24 周，研究者全局美容效果分级参考量表（iGAIS）有不同程度改善的受试者比例、末次注射后第 24 周，受试者全局美容效果分级参考量表（sGAIS）有不同程度改善的受试者比例，其他有效性评价指标为末次注射后第 12 周、第 36 周和第 48 周，盲态评估者现场评估的 WSRS 评分较基线的变化、末次注射后第 12 周、第 24 周、第 36 周和第 48 周，盲态评估者现场评估的 WSRS 评分有效者比例，有效者定义为 WSRS 较基线改善至少 1 分、末次注射后第 12 周、第 36 周和第 48 周，单侧鼻唇沟皱纹的 iGAIS 有任何改善的受试者比例、末次注射后第 12 周、第 36 周和第 48 周，单侧鼻唇沟皱纹的 sGAIS 有任何改善的受试者比例、末次注射后第 12 周、第 24 周、第 36 周和第 48 周，单侧鼻唇沟皱纹的 iGAIS 评分、末次注射后第 12 周、第 36 周和第 48 周，单侧鼻唇沟皱纹的 sGAIS 评分、末次注射后第 12 周、第 24 周、第 36 周和第 48 周，单侧鼻唇沟皱纹的 WSRS 评分，安全性评价指标为在整个试验中，研究者报告与试验组相关的治疗后发生的不良事件的发生率。总随访时间为 48 周。

临床试验结果：

主要有效性评价指标：

PPS 集中，试验组从基线到第 48 周 WSRS 评分改善均值之间的校正后差值以及相关双侧 95% CI 为 0.06 [-0.02, 0.15]。双侧 95% CI 的上限低于 0.5 的非劣效性界值。FAS 集中，试验组从基线到第 48 周 WSRS 评分改善均值之间的校正后差值以及相关双侧 95% CI 为 0.07 [-0.01, 0.16]。双侧 95% CI 的上限低于 0.5 的非劣效性界值。综上，假设检验成立。

次要评价指标：

第 24 周时，PPS 中试验组和对照组的 iGAIS 评分有不同程度改善的受试者比例分别为 77.19% (n = 88) 和 77.19% (n = 88)。第 24 周时，试验组和对照组的 sGAIS 评分有不同程度改善的受试者比例分别为 82.46% (n = 94) 和 80.70% (n = 92)。FAS 中受试者的 iGAIS 和 sGAIS 结果均接近。

第 12、36 和 48 周时，试验组和对照组的 iGAIS 和 sGAIS 评分有不同程度改善的受试者比例基本相当。PPS 和 FAS 中，sGAIS 评分有不同程度改善的受试者比例表明，受试者对试验组的治疗满意度略高于对照组。与之相类似，截止第 48 周的全部随访访视中，试验组和对照组的 iGAIS 评分和 sGAIS 评分基本相当。

PPS 和 FAS 中，试验组和对照组的平均 WSRS 评分在 48 周随访期内的变化趋势一致。

试验组和对照组中，第 24 周时的 WSRS 有效者（与基线相比评分至少改善 1 分）比例分别为 83.33%和 84.21%（PPS）。试验组和对照组中，第 36 周和第 48 周时的 WSRS 有效者（与基线相比评分至少改善 1 分）比例分别为 62.83%和 33.63%，以及 62.83%和 38.05%（PPS）。

安全性评价：

试验组与对照组发生与治疗相关的不良事件情况基本一致。

综上，临床评价资料符合技术审评要求。

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

为了降低潜在并发症的风险，本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医师人员，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。为了减少潜在的并发症，医生应充分熟悉产品、产品的培训材料及使用说明书。

本品中的羟基磷灰石（CaHA）颗粒不透X射线，在CT扫描照片中清晰可见，在标准的X射线平片也可见。应告知

患者本品具有不透X射线特征，这样他们才能告知其初级保健专业医疗人员和放射科医师。一项纳入58例患者的X射线影像研究显示，没有迹象表明本品可能会遮蔽异常组织或在CT扫描照片中被当做是肿瘤。

在注射前，医疗专业人员应与患者共同讨论软组织注射的所有潜在风险，确保患者充分了解潜在并发症的体征和症状。

与所有经皮注射操作一样，注射本品也存在感染的风险。如若感染可能有必要进行手术取出本品，应遵照采用注射材料相关标准预防措施。

患者使用阿司匹林或华法林等药物会使出血延长，与其他注射操作一样，会增加注射局部的淤青或出血。

如果在本品治疗后再进行激光治疗、化学剥脱或任何其他基于主动性真皮反应的手术，则植入部位可能会存在引发炎症反应的潜在风险，此潜在风险同样会出现在上述手术后皮肤未完全愈合之前植入本品。

尚未研究本品在高度疑似瘢痕疙瘩形成和增生性瘢痕患者中使用的安全性。

尚未在对照临床试验中评价本品与皮肤治疗如脱毛术、紫外线辐照治疗或激光治疗、机械性或化学起皮术合并使用的安全性。

对于具有既往疱疹史的患者，注射本品可能会再次激活

疱疹病毒。

尚未进行有关本品与药物或其他物质或填充剂之间相互作用的研究。

尚未确定本品用于眶周区的安全性和有效性。

应告知患者在治疗后大约24小时内或在最初的肿胀和发红消退之前尽量避免治疗部位强光暴露或热暴露。

对于可能接触到患者体液时，必须观察进行综合预防。注射过程必须严格进行无菌技术操作。

包装内本品仅为单个患者使用，不得重复灭菌。不得使用已打开或损坏包装的产品，不得使用注射器封帽或注射器活塞位置不正确的产品。

为避免注射针断裂，切勿试图把弯针弄直，应将其丢弃，更换注射针后再注射。

切勿将针头护帽再次盖住使用过的注射针，应避免用手进行再次盖住操作，非常危险。

使用后的注射器和注射针具有潜在生物危害性，应按照公认的医疗实践标准和适用的当地法规处置。

本产品进行多次注射的安全性未经验证。

（二）警告

与其他软组织植入剂一样，本品切勿注射入血管。若注入血管内会造成栓塞、血管堵塞、缺血或梗塞。注射到软组织时应额外小心。注意缓慢注射将压力降到最低。这类罕见

的血管内注射事件所导致的严重不良事件曾有报道，包括造成暂时或永久性的视力障碍、失明、脑缺血或脑出血导致的中风症状，皮肤坏死或面部结构损伤。如果患者出现如下症状时须立即停止注射：视力变化、中风症状、皮肤变白或注射后即刻出现的不寻常的疼痛。须及时就医检查患者的这些症状，由合适的医疗人员进行评估判断是否发生血管内注射事件。

治疗部位或治疗部位周围出现活动性皮肤炎症或感染的患者在炎症或感染得到控制以前应推迟使用本品。

观察到的注射操作不良反应太多持续时间较短(<7天)，包括擦伤、发红和肿胀。详细内容请见不良事件章节。

禁止过度矫正（过度填充）轮廓缺陷，由于凹陷处会随着本品治疗效果将在数周后得到逐渐改善。

本产品应仅被注入到皮下层组织。

（三）禁忌证

患严重过敏症的患者表现为具有过敏反应史、既往或当前对多个过敏原严重过敏禁用本品。

已知对本品任何组成成分过敏者禁用。

患出血性疾病的患者禁用。

本产品不得用于乳房部位注射。

本产品不得用于18岁以下人群。

本产品不得用于孕妇及哺乳期妇女。

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。

2025 年 2 月 27 日