

受理号：CQZ2301994

# 医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：注射用透明质酸钠复合溶液

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 .....	11

## 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

该产品由预灌封注射器和封装在预灌封注射器中的复合溶液组成。复合溶液由透明质酸钠、甘氨酸、脯氨酸、盐酸赖氨酸、亮氨酸、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氯化钠、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 12mg/mL。封装了复合溶液的注射器经高温蒸汽灭菌。一次性使用，货架有效期为 24 个月。

#### (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

型号：M 型；规格：0.5 mL/支、0.75 mL/支、1.0 mL/支、1.5 mL/支、2.0 mL/支、2.5 mL/支、3.0 mL/支。

#### (四) 工作原理

该产品通过注射至皮肤真皮层，透明质酸钠起到暂时性改善成人皮肤干燥、肤色暗沉作用；少量氨基酸为皮肤细胞提供营养。

### 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	外观	合格
	有效使用量	合格
	渗透压	合格
	紫外吸收	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
	动力黏度	合格
	透明质酸钠含量	合格
	氨基酸含量	合格
	pH 值	合格
	重金属含量	合格
	蛋白质含量	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	外观	合格
	刻度	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产品技术要求中各项指标的测试方法确定依据以及有关支持性资料，并且对产品的降解性能、推注性能、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、使用剂量/频率等进行了研究。体外人成纤维细胞试验评价了产品对细胞的增殖作用、胶原蛋白 I、胶原蛋白 III 和弹性蛋白的 RNA 表达能力、对细胞缺水的保护作用。性能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组织，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，生物学评价终点包括：细胞毒性、致敏反应、皮内刺激反应、材料介导热原、急性全身毒性、亚急性全身毒性、亚慢性全身毒性、慢性全身毒性、局部植入反应、遗传毒性、致癌性。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。申请人提供了实时老化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，包括大鼠背部、猪腹部的注射植入研究。产品按照临床预期使用方法多次重复注射到动物体内，评价申报产品的安全性、可行性及部分功效。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、胶原形成情况、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、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 6 家临床机构开展，计划入组 456 例受试者，实际入组 456 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 300 例，对照组 154 例；PPS 集试验组 287 例，对照组 152 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。

安全性指标：（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。

临床试验结果：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 94.26%，对照组随机后 3 个月的有效率为 3.90%；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 90.36%（86.32%，94.41%），95% CI 下限大于优效性界值。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 97.53%，对照组随机后 3 个月的有效率为 3.95%；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 93.58%（89.99%，97.16%），95%CI 下限大于优效性界值，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。

临床试验期间，试验组共有 107 例受试者发生 196 例次不良事件，发生率为 35.67%。对照组共有 37 例受试者发生 65 例次不良事件，发生率为 24.03%。试验组共 5 例受试者发生与试验器械相关的不良事件，发生率为 1.67%，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**

##### **(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。
- 4.皮内注射的操作方法本身存在感染的风险，因此在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.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。

- 6.本品在使用后或超出有效期，应按医疗废弃物处理。
- 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。本产品多疗程、多周期注射的安全有效性未经验证。
- 9.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.已知对透明质酸或本品中任何成分过敏，或对任何局部麻醉药物过敏，或已知有超敏反应史。
- 2.注射部位存在开放性创面或活动性皮肤感染者。
- 3.注射部位有皮肤病，并且处于急性期或进展期（如活动性痤疮、急性湿疹、接触性皮炎、白癜风、银屑病等）。
- 4.易于形成瘢痕疙瘩或增生性瘢痕的患者。
- 5.有活动性自体免疫疾病或病史（如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、硬皮病、皮炎等）。
- 6.伴有恶性肿瘤或重要器官（如脑、心、肺、肝、肾等）功能严重不全者。
- 7.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 4 月 23 日