

受理号：CQZ2400243

# 医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：注射用透明质酸钠溶液

产品管理类别：第三类

申请人名称：海雅美生物技术（珠海）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.....	11
综合评价意见.....	12

## 基本信息

### 一、申请人名称

海雅美生物技术（珠海）有限公司

### 二、申请人住所

珠海市金湾区三灶镇定湾六路 247 号

### 三、生产地址

珠海市金湾区三灶镇定湾六路 247 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注射器中的透明质酸钠溶液组成。溶液由透明质酸钠和磷酸盐缓冲体系组成。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

该产品在医疗机构中使用，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

产品型号：ANN0012

产品规格：0.5mL、1mL、1.5mL、2mL、2.5mL、3mL

#### (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

产品技术要求研究项目如表1所示。

表1 产品技术要求摘要

序号	研究项目	注册检验结论
溶液性能		
1	外观	符合规定
2	有效使用量	符合规定
3	推挤力	符合规定
4	焰色反应	符合规定
5	渗透压	符合规定
6	pH 值	符合规定
7	含量	符合规定
8	剪切黏度	符合规定
9	弹性	符合规定
10	特性黏数	符合规定
11	重均分子量及分子量分布系数	符合规定
12	重金属总量	符合规定
13	紫外吸收	符合规定
14	蛋白质含量	符合规定
15	乙醇残留	符合规定
16	无菌	符合规定
17	细菌内毒素	符合规定
18	溶血性链球菌溶血素	符合规定
注射器性能		
1	刻度容量允差	符合规定
2	标尺	符合规定
3	器身密合性	符合规定
4	胶塞与推杆的配合性	符合规定
5	胶塞与注射器的配合性	符合规定

## 2. 产品性能研究

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及有关支持性资料，并且对产品的粘弹性、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，提交了与电子注射器及一次性使用无菌注射针（九针）的配合性能研究报告。

体外细胞试验研究中，以人成纤维细胞为模型，分别进行免疫组化等研究，评估产品对细胞活性的影响。

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、动物皮内反应、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

该产品为终端灭菌产品，灭菌方式为高温蒸汽灭菌。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 2 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、包装完整性和模拟运输验证资料。

#### **（五）动物研究**

申请人开展了动物试验研究，每 3 周重复注射 1 次，累计注射 3 次。设术后 1 周、术后 2 周、术后 3 周、术后 4 周、术后 6 周、术后 12 周 6 个观察时间点。重点关注注射后植入样品的局部反应和全身毒性反应，包括各随访时间点动物体重变化、大体检查、临床检查、组织病理、脏器病理、皮肤含水量等。

### **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。临床试验设计采用前瞻性、多中心、随机、空白对照、评估者设盲、优效性试验设计。

临床试验在 6 家临床机构开展，计划入组 420 例，实际入组 420 例受试者，按 2:1 入组，280 例进入试验组，140 例进入对照组。其中，FAS 和 SS 中试验组 273 例，对照组 140 例；PPS 中试验组 256 例，对照组 137 例。

临床试验的主要评价指标为：**GAIS** 改善有效率、皮肤干燥和肤色暗沉综合有效率。次要评价指标为：全局美容效果（**GAIS**）评价、反映暂时性改善皮肤干燥和肤色暗沉的综合量表评价、肤色暗沉改善效果评分、皮肤干燥改善效果评分、受试者满意度评分、艾尔建细纹量表（**AFLS**）、艾尔建皮肤粗糙度量表（**ASRS**）、皮肤水分、皮肤弹性、皮肤肤质，安全性指标为：不良事件、预期的注射相关反应、实验室检查、器械缺陷、生命体征。

临床试验结果中主要评价结果如下：

#### （1）**GAIS** 改善有效率（盲态评估人员评估）

基于 **FAS** 分析，试验组末次注射后满 3 周的 **GAIS** 改善有效率（盲态评估者评价）为 86.45%，对照组随机化后满 9 周的 **GAIS** 改善有效率为 3.57%，对 **GAIS** 改善有效率的 **CMH** 检验的结果显示，试验组-对照组的差值为 83.13%，其 95% 置信区间为 [77.72%, 88.54%]，下限大于优效界值。基于 **PPS** 分析，试验组末次注射后满 3 周的 **GAIS** 改善有效率（盲态评估者评价）为 90.63%，对照组随机化后满 9 周的 **GAIS** 改善有效率为 3.65%，对 **GAIS** 改善有效率的 **CMH** 检验的结果显示，试验组-对照组的差值为 87.29%，其 95% 置信区间为 [82.22%, 92.36%]，下限大于优效界值。

#### （2）皮肤干燥和肤色暗沉综合有效率（盲态评估人员评估）



基于 FAS 分析, 试验组末次注射后满 3 周的综合改善有效率为 79.85%, 对照组随机化后满 9 周的综合改善有效率为 3.57%, 对综合改善有效率的 CMH 检验的结果显示, 试验组-对照组的差值为 76.67%, 其 95% 置信区间为 [70.76%, 82.58%], 下限大于优效界值。

基于 PPS 分析, 试验组末次注射后满 3 周的综合改善有效率为 83.20%, 对照组随机化后满 9 周的综合改善有效率为 3.65%, 对综合改善有效率的 CMH 检验的结果显示, 试验组-对照组的差值为 79.91%, 其 95% 置信区间为 [74.06%, 85.75%], 下限大于优效界值。

次要评价指标:

全局美容效果 (GAIS) 评价、肤色暗沉改善效果评分、皮肤干燥改善效果评分, 采用盲态评估者评价、受试者评价、注射研究者评价时, 两组间在对应访视点改善有效率比较, 差异均有统计学意义, 试验组高于对照组。

反映暂时性改善皮肤干燥和肤色暗沉的综合量表评价, 采用盲态评估者评价、注射研究者评价时, 两组间在对应访视点综合改善有效率比较, 差异均有统计学意义, 试验组高于对照组。

受试者满意度评分在末次注射后满 3 周/随机化后满 9 周时, 结果显示两组之间满意度比较, 差异具有统计学意义, 试验组高于对照组。

艾尔建细纹量表（AFLS）和艾尔建皮肤粗糙度量表（ASRS）-盲态评估人员评价，两组间在对应访视点改善有效率比较，差异均有统计学意义，试验组高于对照组。

皮肤水分，试验组和对照组之间额部、左右侧脸颊的皮肤水分测量值（Hydration）在除基线期的各个访视点和测量部位皮肤水分测量值的组间比较，均有统计学意义（ $P < 0.05$ ），试验组高于对照组，除了末次注射额部，其余试验组水分测量值均高于对照组。

皮肤弹性，试验组和对照组之间额部、左右侧脸颊的皮肤弹性测量值（R2）在除基线期的各个访视点和测量部位皮肤弹性测量值的组间比较，除二次注射/随机化后满3周访视点及末次注射/随机化后满6周右脸的测量值无统计学差异，其余访视点和测量部位均有统计学意义（ $P < 0.05$ ），试验组高于对照组。

皮肤肤质，两组间各访视点的面部纹理、毛孔测量值，差异均无统计学意义。

临床试验期间，共186例(45.04%)受试者发生381例次不良事件，其中试验组153例(56.04%)发生329例次，对照组33例(23.57%)发生52例次。试验中出现的注射相关不良反应均为同类产品常见的不良反应，严重程度多为轻到中度，且大多可在1-2周内自行恢复。试验组实验室检查异常

改变均对应不良事件及既往病史相关变化，其不良事件与试验器械无关。临床试验过程中未发生器械缺陷。

综上，申请人提供的临床评价资料符合目前的临床审评要求。

#### 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禁忌证信息。

禁止对以下人群使用：

- 已知对透明质酸和/或链球菌蛋白质过敏者；
- 凝血机制异常，或正在接受血栓溶解剂、抗凝剂治疗者；
- 易于形成瘢痕疙瘩、增生性瘢痕或其他任何愈合异常者；
- 处于皮肤疱疹发作期、皮肤感染期的患者；
- 处于过敏发作期的患者；
- 孕妇、哺乳期妇女、备孕期妇女和未成年人；
- 本产品不得用于乳房部位注射；
- 本产品不得用于眶周注射；
- 多疗程注射的安全有效性未经验证。

## 综合评价意见

注册申请人申请境内第三类医疗器械注册，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》（中华人民共和国国务院令第 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