

受理号：CQZ2400607

# 医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：注射用重组III型人源化胶原蛋白凝胶

产品管理类别：第三类

申请人名称：山西锦波生物医药股份有限公司

国家药品监督管理局

医疗器械技术审评中心

## 四、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.....	8
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

山西锦波生物医药股份有限公司

### 二、申请人住所

山西综改示范区太原唐槐园区锦波街 18 号

### 三、生产地址

山西综改示范区太原唐槐园区锦波街 18 号、山西省太原市小店区化章街 88 号

# 技术审评概述

## 一、产品概述

### (一) 产品结构及组成

该产品由重组III型人源化胶原蛋白和0.9%生理盐水组成，胶原蛋白浓度16.00mg/ml，装于无菌预灌封注射器中。

产品经过滤除菌及无菌加工过程生产，一次性使用。货架有效期2年。

### (二) 产品适用范围

产品适用于注射到中面部皮下至骨膜上层，以矫正中面部容量缺失和/或中面部轮廓缺陷。

### (三) 型号/规格

产品型号：16.00mg/ml

产品规格：0.5ml/支、1.0ml/支、1.5ml/支、2.0ml/支

### (四) 工作原理

注射用重组III型人源化胶原蛋白凝胶注射后，对局部组织起支撑作用，使面中部凹陷部位得到物理填充。

## 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
1	外观	符合规定
2 预灌封 注射器 组合件 性能	应无泄漏	符合规定
	活塞与外套配合性良好，活塞组件不应由于自身和产品质量产生移动	符合规定
	活塞与芯杆应平滑移动不应有突然的停顿、分离，配合性良好	符合规定
	推挤力	符合规定
3	装量	符合规定
4	渗透压摩尔浓度	符合规定
5	可见异物	符合规定
6	动力黏度	符合规定
7	分子量	符合规定
8	肽图	符合规定
9	末端氨基酸序列	符合规定
10	pH 值	符合规定
11	总蛋白含量	符合规定
12	纯度	符合规定
13	重金属总量	符合规定
14	微量元素	符合规定
15	外源性 DNA 残留量	符合规定
16	宿主细胞蛋白残留量	符合规定
17	残余抗生素活性	符合规定
18	残余抗生素含量	符合规定
19	炽灼残渣	符合规定
20	等电点	符合规定
21	交联度	符合规定
22	无菌	符合规定
23	热原	符合规定
24	圆二色 (CD) 光谱	符合规定

## 2. 产品性能研究

该产品性能研究主要包括：

一般性要求：外观、可见异物、装量、无菌。

物理性能要求：渗透压摩尔浓度、动力黏度、推挤力、热稳定性。

化学性能要求：鉴别及成分定量：总蛋白含量、纯度、分子量（电泳法）、分子量（高分辨质谱法）、等电点、水溶解性/盐溶解性、纤维质量/多孔网状结构（冷冻电镜研究、扫描电镜研究）、溶胀度、氨基酸序列确认、一级结构的表征、肽段覆盖率、末端氨基酸序列分析、肽图、消光系数、电泳图型、液相层析图谱、二硫键配对分析、粘弹性、交联度定量分析）；结构表征：氨基酸异质性分析、圆二色（CD）光谱、红外光谱分析、拉曼光谱、微量差示扫描量热谱、原子结构解析、蛋白酶敏感性分析；杂质控制相关：重金属元素、重金属总量、微量元素、外源性 DNA 残留量、宿主细胞蛋白残留量（HCP）、残余抗生素含量、残余抗生素活性、碳水化合物结构、炽灼残渣、酸碱度（pH 值）、有害小分子及添加剂残留量、分子变异体、热原、细菌内毒素。

开展了细胞功能性研究、体外降解、体内降解、代谢研究。

注射器部件性能：预灌封注射器性能、鲁尔接头、器身密合性、活塞与推杆的配合性、外套与活塞组件的配合性。

## （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面部皮下至骨膜上层，与人体的组织/骨接触，接触时间超过 30

天。依据 GB/T 16886 系列标准进行生物相容性评价，选择开展的生物学评价终点包括细胞毒性、致敏反应、刺激或皮内反应、材料介导的致热性、急性全身毒性、亚慢性毒性、植入反应、遗传毒性试验、慢性全身毒性、亚急性全身毒性、溶血、部分凝血激活酶时间，开展了致癌性研究。

### **(三) 生物安全性研究**

该产品为细菌发酵法制备，申请人提供了生物安全性分析资料。关于免疫原性，申请人提供了免疫原性风险分析及免疫原性试验报告。

### **(四) 灭菌**

该产品采用过滤除菌及无菌加工过程。

### **(五) 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报告，验证方式为实时稳定性试验，包括产品稳定性、包装相容性及密封完整性、模拟运输及模拟运输后产品性能验证资料。

### **(六) 动物研究**

该产品通过长期的动物试验（6 个月）研究产品作用机制及注射安全有效性。开展了 HE 染色、天狼猩红染色、Masson 染色、I 型 III 型胶原免疫组化研究，观察了凝血指标、血生化指标、尿分析指标，观察了心、脑、肝、脾、肾、胸腺、附睾等结构的病理学结果。

采用多次多点面部注射，观察试验动物的免疫指标、血常规、血生化、凝血和尿液等。

采用非损伤模型及损伤模型，针对申报产品的作用机理进行了研究。

采用同位素标记，开展了体内降解研究及代谢研究。

### 三、临床评价概述

申请人通过临床试验进行临床评价。临床试验中 142 例受试者完成试验，试验组 98 例，对照组 44 例。

主要评价指标：所有注射受试产品的受试者末次注射后 6 个月独立评估者 MMVS 有效率。

次要评价指标：所有注射受试产品的总体水平估计：1. 各时间点三维图像面颊部平均容积变化量；2. 受试者、独立评估者各时间点 GAIS 改善率及 95% 双侧置信区间；3. 受试者各时间点满意度及 95% 双侧置信区间；

安全性指标：1. 注射后 7 天内的局部副反应；2. 实验室检查及心电图；3. 不良事件和严重不良事件；4. 生命体征；5. 疼痛评分。

所有基线资料、主要疗效分析及次要疗效分析在全分析集（FAS）的基础上进行，安全性评价将在安全性数据集（SS）上进行。

主要指标结局：所有注射受试产品后 6 个月独立评估者 MMVS 有效率为 75.4%。

次要指标结局：所有注射受试产品的总体水平估计：各时间点三维图像面颊部平均容积变化量；受试者、独立评估者各时间点 GAIS 改善率及 95% 双侧置信区间；受试者各时间点满意度及 95% 双侧置信区间；上述结果均符合要求。

安全性结局：1. 注射后 7 天内的局部副反应；2. 实验室检查及心电图；3. 不良事件和严重不良事件；4. 生命体征；5. 疼痛评分。主要疗效分析在全分析集（FAS）和符合方案集（PPS）的基础上进行，所有基线资料和次要疗效分析在全分析集（FAS）的基础上进行，安全性评价在安全性数据集（SS）上进行。研究期间，共观察到 74 例受试者发生 165 例次不良事件，发生率为 45.7%（74/162）。48 例受试者发生 94 例次器械相关不良事件，发生率为 31.2%（48/154），包括：淤青（发生率 24.0%，37/154）、红肿（发生率 20.8%，32/154）、疼痛（发生率 9.1%，14/154）、瘙痒（发生率 3.9%，6/154）、硬结（发生率 1.3%，2/154）、过敏（发生率 0.6%，1/154）、局部炎症反应（发生率 0.6%，1/154）。1 例受试者发生 1 例次严重不良事件（异位妊娠），发生率为 0.6%（1/162），与试验器械无关；无器械相关严重不良事件发生；无导致退出研究的不良事件发生。未发生试验产品相关的非预期不良事件。

#### 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。但为保证用械安全，基于对主要剩余风险的规避，在说明书中提示以下信息：

### 1. 产品禁忌证

本产品不适用于严重过敏体质者。

(1) 本产品不适用于对重组蛋白、胶原蛋白过敏的患者，包括（但不限于）曾使用胶原蛋白制品如注射剂、植入剂、止血棉、缝合线、生物胶等产品明显过敏现象的患者；对首次注射过敏者，严禁再次注射。

(2) 本产品不适用于严重自身免疫系统疾病患者。

(3) 预期注射部位及其临近部位存在皮肤病、炎症、感染性、化脓性伤口的患者禁止注射。

(4) 孕妇、哺乳期及备孕期患者安全性尚未评估。

(5) 该产品多次注射、重复注射、多疗程注射的安全有效性未经验证。

### 2. 注意事项

(1) 产品出现以下情况请勿使用：1) 超出产品有效期；2) 包装出现破损。

(2) 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使用。

(3) 本产品建议单独使用，禁止与蛋白失活剂同时使用；禁止与其他注射植入类产品混合使用；如需联合用药，需临床医师充分评估。

(4) 为防止局部感染，注射时须严格遵照无菌操作规范进行。

(5) 避免在已知有重要血管的解剖位置进行注射；避免在同一区域内多次穿刺；注射后及时按压止血；注射过程中随时观察患者反应和局部皮肤的变化，如有异常及时停止注射；有服用影响血小板功能药物者，进行注射操作可能会增加注射部位的出血程度或淤青反应。

(6) 注射本品之后或之前进行激光治疗、化学去皮或其它任何对皮肤有刺激的治疗，均有可能引起炎症反应。如果接受上述治疗，应确定在皮肤完全愈合后再接受本品治疗；如果接受本品治疗，应该在治疗后 1 个月再进行上述治疗。

(7) 完成注射后 7 天内注射部位不宜暴露在强热(如日光浴)环境；注射后 24 小时内注射部位不宜进行局部按摩及非无菌面部护理等。

(8) 本产品治疗的效果及存留时间受下列因素影响：缺陷本身性质、纠正的程度、注射深度、医师的注射技术、个人的体质差异。

(9) 本产品仅限一次性使用，未用完的产品须即时丢弃，不可留存或用于其他患者；本产品在使用后或超出有效期，

应按医疗废弃物处理。

(10) 本产品保存温度为 2-8°C, 请勿置于冷冻库和冰箱出风口处, 避免冷冻。

(11) 本产品忌口服, 应放在儿童接触不到的地方。

(12) 本产品不得注射于适用范围之外的部位以及层次。

(13) 本产品不适用于骨骼发育导致的面中部凹陷。

## 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 3 月 31 日