

受理号：CQZ2201584

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型人源化胶原蛋白溶液

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

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.....	12

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

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品为无色或类白色液体，由重组III型人源化胶原蛋白（A型）和0.9%的生理盐水组成，胶原蛋白浓度2mg/ml。产品预装于无菌预灌封注射器中，经过滤除菌及无菌过程生产，一次性使用。货架有效期2年。

(二) 产品适用范围

该产品适用于面部真皮组织填充以纠正额部动力性皱纹（包括眉间纹、额头纹和鱼尾纹）。

(三) 型号/规格

产品型号：2mg/ml

产品规格：0.5ml/支、1.0ml/支、1.5ml/支、2.0ml/支、2.5ml/支、3.0ml/支、3.5ml/支、4.0ml/支、4.5ml/支、5.0ml/支、6.0ml/支

(四) 工作原理

注射用重组III型人源化胶原蛋白溶液注射后，其胶原蛋白对细胞、组织起支撑作用，使皱纹塌陷的部位得到物理填充。

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	预灌封注射器性能	应无泄露	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	分子量		符合规定
7	外源性 DNA 残留		符合规定
8	残余抗生素活性		符合规定
9	残余抗生素含量		符合规定
10	pH 值		符合规定
11	重金属总量（以铅 Pb 计）		符合规定
12	微量元素		符合规定
13	胶原蛋白含量		符合规定
14	胶原蛋白纯度		符合规定
15	宿主细胞蛋白残留（HCP）		符合规定
16	炽灼残渣		符合规定
17	等电点		符合规定
18	无菌		符合规定

2.产品性能研究

产品性能研究包括：

一般性要求：外观、可见异物、装量、无菌、体外降解、

体内降解。

物理性能要求：渗透压摩尔浓度、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、胶原蛋白纯度、分子量（电泳法）、分子量（高分辨质谱法）、等电点、氨基酸序列确认、肽段覆盖率、质谱法 C 末端序列分析、质谱法 N 末端序列分析、肽图、消光系数、电泳图型、液相层析图谱；结构表征：氨基酸异质性分析、胶原蛋白原子结构解析、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；杂质控制相关：重金属总量、微量元素、细菌内毒素、外源性 DNA 残留、宿主细胞蛋白残留、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、有害小分子及添加剂残留量、分子变异体。

产品特定功能、注射器部件性能、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等。

（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/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项目包括：体外细胞毒性试验、迟发型超敏反应试验、皮内反应试验、全身毒性试验（急性）、亚慢性毒性试验、遗传毒性试验、植入试验、免疫原性等，生物相容性风险可接受。

(三) 生物安全性

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控制产品无菌。

(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，验证方式为加速老化和实时老化验证，包括产品稳定性、包装完整性和运输模拟验证资料。

三、临床评价概述

申请人通过临床试验的方式进行临床评价。本产品临床试验采用多中心、随机、单盲、平行对照、非劣效设计的临床试验方法，采用多中心区组随机化方法分组，试验组为本产品，对照组为胶原蛋白植入剂，对受试者额部动力性皱纹（包括眉间纹、额头纹和鱼尾纹）进行三次注射，入组后完成第一次注射，第 1 个月、第 2 个月访视时分别完成第二次、第三次注射，并进行第三次注射后 30 天、90 天的访视，临床观察周期为 5 个月。有效性评价分为主要疗效指标和次要疗效指标。主要疗效指标为第三次注射 90 天额部皱纹（包括眉间纹、额头纹、鱼尾纹）纠正的有效率。次要疗效指标为：（1）第一次注射 30 天、第二次注射 30 天、第三次注射

30 天额部皱纹纠正的有效率；(2) 第一次注射 30 天、第二次注射 30 天、第三次注射 30 天、第三次注射 90 天受试者自我评价面部全局美容效果满意度 (GAIS)；(3) 第一次注射 30 天、第二次注射 30 天、第三次注射 30 天、第三次注射 90 天研究者评价面部全局美容效果满意度 (GAIS)。主要疗效的有效性指标同时对全分析数据集 (FAS) 和符合方案数据集 (PPS) 进行分析，次要疗效的有效性指标仅对全分析数据集 (FAS) 进行分析，安全性指标对安全性数据集 (SS) 进行分析。

本次临床试验共筛查 173 例受试者，筛选成功并随机化入组 152 例，成功率 87.9%。148 例受试者有访视，全部完成访视共 142 例，完成率为 93.4%。

主要疗效结论:第三次注射 90 天额部皱纹(包括眉间纹、额头纹、鱼尾纹)纠正的有效率: FAS 集试验组有效率为 89.8%、对照组有效率为 82.0%，RR 值为 1.095，试验组比对照组有效率高 7.8%；试验组与对照组有效率之差的 97.5% 置信区间下限 (CL) 为 1.23%，大于-10%的非劣效界值；故试验组主要疗效非劣效于对照组、且具有统计优效性；FAS 集显示试验组眉间纹有效率为 88.9%、额头纹有效率为 89.1%、左鱼尾纹有效率为 92.9%、右鱼尾纹有效率为 88.2%。PPS 集试验组有效率为 89.2%、对照组有效率为 81.6%，RR 值为 1.092，试验组比对照组有效率高 7.6%；试验组与对照

组有效率之差的 97.5%置信区间下限 (CL) 为 0.61%，大于 -10% 的非劣效界值；故试验组主要疗效非劣效于对照组，且具有统计优效性，与 FAS 集结论一致。PPS 集显示试验组眉间纹有效率为 88.0%、额头纹有效率为 88.5%、左鱼尾纹有效率为 92.3%、右鱼尾纹有效率为 87.8%。

次要疗效结论：第一次、第二次、第三次注射 30 天，试验组平均有效率分别为 46.1%、67.1%、79.0%，随注射次数的增加有效率增高，试验组和对照组有效率无统计学差异。第一次、第二次、第三次注射 30 天、第三次注射 90 天，试验组和对照组研究者、受试者的满意度均无统计学差异；试验组研究者非常明显、明显和一定程度改善的总占比基本在 64.4%~80%，受试者在 80.3%~86.7%。

安全性结论：本次临床试验中两组受试者的生命体征、实验室指标（血常规、血生化、凝血功能、传染病四项、尿常规、尿妊娠和心电图）、局部副反应无统计学差异；试验组和对照组均无注射后感染、结节、肉芽肿和瘢痕副反应；注射后局部针刺会有少量红肿、瘙痒和淤青发生，主要发生在注射当天，基本在 7 天内消退；试验组与对照组的不良事件均无统计学差异，且试验组未发生。

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，基于对主要剩余风险的规避，在说明书中提示以下信息。

1.注意事项

(1) 产品出现以下情况请勿使用：超出产品有效期；包装出现破损。

(2) 为防止局部感染，注射时须严格遵照无菌操作规范进行。

(3) 注射后可能有瘙痒、红肿、疼痛、硬结等局部反应，但 24 小时后依然存在，请咨询医生。

(4) 注射后应按医生要求对面部皮肤进行密集养护。

(5) 本产品建议单独使用，禁止与蛋白失活剂同时使用。如需联合用药，应向医师咨询。

(6) 使用时须避免将本产品直接注射入血管中，以免产品中的胶原蛋白造成血小板凝集而导致局部血管栓塞。

(7) 有使用抗凝药物者，如阿司匹林或非类固醇抗炎药物等，使用本产品时会增加注射部位的出血程度。

(8) 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。

(9) 本产品忌口服，应放在儿童接触不到的地方。

(10) 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。

(11) 本产品保存温度为 2~8℃，胶原蛋白在低温环境下会发生自交联，性状为类白色液体，属于正常现象不影响产品质量。请勿置于冷冻库和冰箱出风口处，避免冷冻。

2.禁忌证

(1) 本产品不适用于严重过敏体质者，包括（但不限于）对重组蛋白、胶原蛋白过敏的患者；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。
预期注射部位存在感染性、化脓性伤口者禁止注射。

(3) 孕妇及哺乳者安全性尚未评估。

综合评价意见

该产品属于创新医疗器械（创新审查受理号：CQTS2000125）。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。

2023 年 8 月 22 日