

受理号: CQZ2400378

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称: 含利多卡因注射用交联透明质酸钠凝胶

产品管理类别: 第三类

申请人名称: 常州药物研究所有限公司

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.....	5
三、临床评价概述.....	7
四、产品受益风险判定.....	10
综合评价意见.....	15

基本信息

一、申请人名称

常州药物研究所有限公司

二、申请人住所

常州市辽河路 1025 号

三、生产地址

常州市新北区辽河路 1025 号

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由预灌封玻璃注射器、2支不锈钢注射针和封装在注射器中的凝胶颗粒悬液组成。凝胶颗粒悬液主要由交联透明质酸钠、盐酸利多卡因、氯化钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠以及注射用水组成，其中透明质酸钠由微生物发酵法制备，标示浓度为 15mg/mL，盐酸利多卡因标示浓度为 3mg/mL，交联剂为 1,4-丁二醇二缩水甘油醚（BDDE）。注射针材质为不锈钢，规格为 30G、形状为直形锐针。封装了凝胶的注射器已经高温蒸汽灭菌，注射针经伽玛射线辐照灭菌。该产品一次性使用，货架有效期 2 年。

(二) 产品适用范围

该产品适用于真皮组织中层至深层注射以纠正颈部中重度横纹。

(三) 型号/规格

0.5mL、0.75mL、1.0mL、1.25mL、1.5mL、1.75mL、2.0mL

(四) 工作原理

该产品通过注射针注射入皮肤真皮组织，增加局部皮肤及

软组织的容积，以纠正颈部中重度皱纹。

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 产品技术要求研究摘要

序号	研究项目	
1	凝胶性能 指标	外观
		有效使用量
		透明质酸钠含量
		盐酸利多卡因含量
		溶胀度
		pH 值
		渗透压
		蛋白质含量
		粒度大小分布
		动力粘度
		乙醇残留
		重金属含量
		交联剂 BDDE 残留量
		注射器柄推挤力
		无菌
		细菌内毒素含量
溶血性链球菌溶血素		
2	注射针性 能指标	清洁
		色标
		正直
		连接牢固度
		通畅

		针座与护套配合
		针尖
		针管
		针座
		酸碱度
		重金属总含量
		无菌
		细菌内毒素
3	预灌封注射器组合件性能指标	外观
		分度容量准确度
		器身密合性
		活塞与推杆的配合性
		活塞与注射器的配合性

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目的指标和测试方法确定依据及有关支持性资料，并且对产品的降解性能、粘弹性、推注性能、使用剂量等进行了研究，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层，与人体的组织/骨持久接触。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项目包括：细胞毒性试验、皮内反应、皮肤致敏试验、急性全身毒性、遗传毒性、热原、亚急性全身毒性试验、亚慢性全身毒性试验、植入后局部反应和降解试验、热原试验等。综合评价结果表明，

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，无菌保证水平为 10^{-6} 。封装凝胶的注射器经高压蒸汽湿热灭菌，注射针经伽玛射线辐照灭菌。

(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

申请人选择临床试验路径进行临床评价，临床试验目的为评价注射用交联透明质酸钠凝胶产品用于纠正颈部中重度横纹的安全有效性。临床试验的设计为前瞻性、多中心、随机、单盲、平行对照的临床研究，主要入组标准为 18-65 周岁和由研究者判断颈部皱纹的评分 ≥ 2 分，主要排除标准为颈部皮肤病、瘢痕体质或异物肉芽肿病史者；有过敏史，对麻醉药物过敏者；超敏反应异常的患者等。

临床试验在 3 家临床机构开展，计划入组 192 例，实际入组 192 例受试者，其中，FAS 集试验组 97 例，对照组 95 例；PPS 集试验组 94 例，对照组 91 例；SS 集试验组 97 例，对照组 95 例。

临床试验的主要有效性评价指标为治疗后 60 ± 3 天纠正颈部中重度横纹的有效性。次要评价指标为 30 ± 3 纠正颈部中重度横纹的有效性, 30 ± 3 天、 60 ± 3 天的全局美容效果 (GAIS) 评分、受试者疼痛评价; 安全性评价指标为治疗后 30 ± 3 天、 60 ± 3 天、 180 ± 7 天、 360 ± 15 天生命体征、实验室检查、不良事件及严重不良事件发生率。总随访时间为 360 天。

临床试验结果:

主要有效性评价指标: 治疗后 60 ± 3 天纠正颈部中重度横纹的有效性。

FAS 集(独立评估者现场评分), 试验组受试者有效率为 91.75%, 对照组受试者有效率为 70.53%, 两组率差为 21.23%, 95% 置信区间为(10.55%,31.90%), 置信区间下限值为 0%, 大于优效界值 0%。PPS 集(独立评估者现场评分), 试验组受试者有效率为 94.68%, 对照组受试者有效率为 73.63%, 两组率差为 21.05%, 95% 置信区间为(10.93%,31.18%), 置信区间下限值为 0% 大于优效界值 0%。FAS 集、PPS 集试验组优效于对照组统计学假设检验成立。

FAS 集(复核评估者以照片评分), 试验组受试者有效率为 87.63%, 对照组受试者有效率为 75.79%, 两组率差为 11.84%,

95%置信区间为(1.02%,22.66%), 置信区间下限值为 0%, 大于优效界值 0%。PPS 集(复核评估者以照片评分), 试验组受试者有效率为 90.43%, 对照组受试者有效率为 79.12%, 两组率差为 11.3%, 95%置信区间为(1.05%,21.56%), 置信间下限值为 0%, 大于优效界值 0%。FAS 集、PPS 集试验组优效于对照组统计学假设检验成立。

次要评价指标:

1. 治疗后 30±3 天的 FAS 集分析, 纠正颈部皱纹的有效率比较-独立评估者现场评分差值为 17.2% (91.75% VS 74.74%), 置信区间为 (6.70%, 27.33%), 下限>0%; PPS 集分析差值为 17.76% (94.68% VS 76.92%), 置信区间为 (7.98%,27.53%), 下限>0%。治疗后 30+3 天的 FAS 集分析, 纠正颈部皱纹的有效率比较-复核评估者以照片评分差值为 11.84% (87.63%VS 75.79%), 置信区间为 (6.70%,27.33%), 下限>0%; PPS 集分析差值为 12.40% (90.43%VS78.02%), 置信区间为 (2.02%,22.78%), 下限>0%;

2. 全局美容效果满意度 (GAIS) 研究者评价、受试者自我评价, FAS 和 PPS 分析结果显示, 治疗后 30±3 天、60±3 天, P 值均 <0.001, 差异有统计学意义。

3. 疼痛评价的 FAS 和 PPS 的结果均显示，术后即刻组间 P 值 < 0.001 ，差异有统计学意义，试验组受试者轻度疼痛优于对照组受试者。

安全性评价：

与试验器械的关系方面：试验组共计发生 85 例 243 例次，其中可能无关发生 36 例 49 例次，可能有关发生 1 例 2 例次；对照组共计发生 81 例 219 例次，其中可能无关发生 29 例 31 例次，可能有关发生 0 例 0 例次。两组合计发生 166 例 462 例次，组间均差异无统计学意义。

严重不良事件方面：对照组受试者发生 1 例，试验组未发生，组间差异无统计学意义。

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，基于对主要剩余风险的规避，在说明书中提示以下信息：

(一) 产品禁忌证

1. 有严重过敏史及注射透明质酸钠后易患肥大性疤痕的患者禁用。
2. 不得与化学剥脱，激光镭射或去疤痕手术同时进行，应保证二类手术有一定时间的间隔。
3. 18周岁以下患者禁用。
4. 凝血机制异常的患者或者在2周内接受过血栓溶解剂、抗凝剂或血小板凝集抑制剂治疗的患者禁用。
5. 对利多卡因类局部麻醉剂过敏的患者禁用。
6. 不能注射到已有永久性皮肤填充物或植入物的区域。
7. 活动性皮肤病、炎症、感染及相关疾病的部位，或其他邻近部位禁止使用本产品。
8. 禁止将本产品与其他产品混合后注射入体内。
9. 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。

(二) 注意事项

1. 本产品为一次性使用包装设计，若包装已破损或打开，请勿使用。

2. 预灌封注射器内产品已经高压蒸汽灭菌，注射针已经 γ 射线灭菌，注射器外表面和注射针外表面为非无菌状态。本产品禁止二次灭菌和二次使用。

3. 本产品在治疗除中重度颈部横纹外的有效性和安全性尚未经临床试验验证。

4. 本产品在孕妇和哺乳期妇女中使用的安全性尚未得到验证。

5. 同所有皮肤微创治疗操作一样，本产品的植入可能带来感染风险。因此在注射操作时，必须遵循本产品操作的相关注意事项。

6. 正在接受能延长出血时间药物（例如：阿司匹林、非甾体类抗炎药和法华林）治疗的患者，在注射操作时可能出现注射部位的淤青或出血加重的情况。

7. 本产品使用后，废弃的注射器和注射针可能成为潜在的生物危险品，应当按照规范的医疗操作流程和法规要求进行处理。

8. 接受本产品注射治疗后，若马上再接受可引起真皮活动性反应的治疗，如激光治疗和化学剥脱等，理论上会有引发注射部位炎症反应的风险；同样，若在上述治疗后皮肤尚未完全

愈合前接受本产品治疗，也会有这种潜在风险。建议接受上述治疗 2 至 4 周前不要接受本产品注射治疗，已接受上述治疗的患者应在皮肤完全愈合后再接受本产品的注射治疗。

9. 巴比妥类药物可促进盐酸利多卡因代谢，两药合用可引起心动过缓，窦性停搏。

10. 盐酸利多卡因在低剂量时，可促进心肌细胞内 K^+ 外流，降低心肌的自律性，而具有抗室性心律失常作用。

11. 盐酸利多卡因与下列药品有配伍禁忌：苯巴比妥，硫喷妥钠，硝普钠，甘露醇，两性霉素 B，氨苄西林，美索比妥，磺胺嘧啶钠。

12. 盐酸利多卡因大部分先经肝微粒酶降解为仍有局麻作用的脱乙基中间代谢物单乙基甘氨酸二甲苯，再经酰胺酶水解，经尿排出，约用量的 10% 以原形排出，少量出现在胆汁中。

13. 盐酸利多卡因可能引起低血压及心动过缓，可能引起嗜睡、感觉异常、肌肉震颤及呼吸抑制等不良反应。

(三) 警告

1. 本产品严禁注射入血管中，本产品注射入血管后可能堵塞血管，导致梗塞或栓塞。

2. 在拟注射部位出现活动性炎症（各类皮疹，例如囊肿、丘疹、发疹或荨麻疹）或感染时，必须等炎症或感染有效控制或治愈后才能使用。

3. 本产品注射后早期可能会出现由于注射操作而引起的短期炎症。此症状持续时间短于 7 天。

4. 透明质酸钠产品对季铵盐(如苯扎氯铵)具有一定的不相容性。请确保本产品注射物不与这些化学品或含有此成份的产品直接接触。

5. 本产品不得用于乳房部位及臀部的注射。

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 8 月 11 日