

受理号：CQZ2400069

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：重组 I 型 $\alpha 1$ 亚型胶原蛋白及透明质酸钠
复合溶液

产品管理类别：第三类

申请人名称：陕西巨子生物技术有限公司

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.....	8
四、 产品受益风险判定.....	13
综合评价意见.....	18

基本信息

一、申请人名称

陕西巨子生物技术有限公司

二、申请人住所

西安市高新区锦业路 69 号创业研发园 C 区 20 号

三、生产地址

西安市高新区锦业路 69 号创业研发园 C 区 20 号

西安市高新区上林苑七路 1855 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、注射针和封装在注射器中的复合溶液组成。复合溶液由重组 I 型 $\alpha 1$ 亚型胶原蛋白、透明质酸钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氯化钠和注射用水组成，其中重组胶原蛋白选用人天然 I 型 $\alpha 1$ 单链氨基酸序列中的 305-1057 位，共 753 个氨基酸，不具有三螺旋结构，标示浓度为 4.5mg/mL。透明质酸钠由微生物发酵法制备，标示浓度为 4.5mg/mL。30G \times 1/2”注射针的材质为 304 不锈钢，数量为 1 支。产品经过滤除菌及无菌过程生产。该产品一次性使用，货架有效期 2 年。

(二) 产品适用范围

该产品适用于满足该产品说明书中所列条件下，用于真皮层的注射，以改善面颊部平滑度。

(三) 型号/规格

产品型号：Z1 型

产品规格：1.5mL/支、2.0mL/支、2.5mL/支、3.0mL/

支

(四) 工作原理

本产品注射面部真皮组织后，使皱纹塌陷部位得到物

理填充及支撑。

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	注册检验结论
1	外观	符合规定
2	装量	符合规定
3	动力黏度	符合规定
4	推挤力	符合规定
5	重组胶原蛋白分子量	符合规定
6	重组胶原蛋白含量	符合规定
7	透明质酸钠含量	符合规定
8	透明质酸钠鉴别	符合规定
9	特性黏数	符合规定
10	透明质酸钠重均分子量	符合规定
11	透明质酸钠重均分子量分布系数	符合规定
12	紫外吸收	符合规定
13	乙醇残留量	符合规定
14	甲醇残留量	符合规定
15	pH 值	符合规定
16	炽灼残渣	符合规定
17	重金属总量及微量元素	符合规定
18	等电点	符合规定
19	渗透压摩尔浓度	符合规定
20	外源性 DNA 残留量	符合规定

21	酵母蛋白质残留量	符合规定
22	溶血性链球菌溶血素	符合规定
23	无菌	符合规定
24	无泄露	符合规定
25	刻度容量允差	符合规定
26	活塞与外套的配合性	符合规定
27	活塞与芯杆的配合	符合规定
28	注射针物理和化学性能	符合规定

2. 产品性能评价

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、体外降解。

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：特性黏数、透明质酸钠重均分子量、透明质酸钠重分子量分布系数、透明质酸钠含量、透明质酸钠鉴别、重组胶原蛋白含量、纯度、重组胶原蛋白分子量、紫外吸收、等电点、氨基酸序列确认、肽段覆盖率、C及N末端氨基酸序列分析、肽图、巯基和二硫键、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、圆二色（CD）光谱、微量差示扫描量热谱、红外光谱、拉曼光谱；杂质控制相关：重金属总量、微量元素、细菌内毒素、外源性DNA残留量、宿主细胞蛋白质残留量（HCP）、碳水化合物结构、炽灼残渣、酸

碱度（pH 值）、有害小分子物质及添加剂残留量、分子变异体。

注射针部件性能：注射针物理和化学性能。

注射器部件性能：注射器外观、刻度容量允差、无泄漏、活塞与外套的配合性、活塞与芯杆的配合、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。

开展了细胞功能性研究、体内降解、代谢研究。

重组胶原蛋白原材料参照《重组人源化胶原蛋白原材料评价指导原则》提供了适用的原料性能研究资料。

（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真皮层，与人体的组织/骨持久接触，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、亚急性毒性、亚慢性毒性、慢性毒性、局部植入反应、遗传毒性、生殖毒性、致癌性。综上，产品限定剂量下单次治疗/单个疗程使用的生物学风险可接受。

（三）生物安全性

该产品由真菌发酵法制备的重组 I 型 $\alpha 1$ 亚型胶原蛋白及发酵法制备的透明质酸钠组成，申请人提供了生物安全

性分析资料。关于免疫原性，申请人提供了免疫学试验报告及免疫原性风险分析资料。

(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，验证方式为加速及实时稳定性试验，包括产品稳定性、包材完整性、模拟运输验证资料。

(六) 动物研究

该产品开展了小鼠动物试验评价局部植入反应及降解情况；采用同位素标记，开展了大鼠体内降解代谢研究；采用特征多肽法测试重组 I 型 $\alpha 1$ 亚型胶原蛋白未参与大鼠皮肤 I 型胶原蛋白的形成；采用荧光标记测试产品在大鼠体内未形成 I 型胶原蛋白同源三聚体。

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验证重组胶原蛋白植入剂改善面颊部平滑度的有效性和安全。临床试验包含可行性临床试验和验证性临床试验。临床试验的设计为前瞻性、随机、第三方盲法、平行对照的临床试验，对照组为“无治疗”平行对照。

(一) 可行性临床试验

可行性临床试验在 1 家临床机构开展，入组 16 例（试

验组 12 例，对照组 4 例）。

临床试验的主要有效性评价指标为末次注射后 30 天的盲态研究者评估 ASRS (Allergan Skin Roughness Scale) 改善有效率(改善至少 1 级)。次要评价指标：①盲态研究者 ASRS 评分；②注射研究者 ASRS 评分；③注射前后面部皮肤水分含量、经皮水分流失量；④注射研究者全局美容效果 (GAIS) 评分；⑤受试者全局美容效果 (GAIS) 评分；⑥受试者满意度评分；⑦盲态研究者和注射研究者 AFLS (Allergan Fine Line Scale) 评分改善率。安全性评价指标：①生命体征：呼吸、体温、心率、血压；②实验室检查：血常规、肝肾功能、免疫功能；③临床试验期间发生的不良事件：疼痛、感染、过敏等；④临床试验期间发生的器械缺陷。总随访时间为 6 个月。

临床试验结果：

主要有效性评价指标：试验组和对照组末次注射后 30 天 ASRS 改善有效率分别为 50.00% 和 0.00%，组间差异有统计学意义。

次要评价指标：①试验组盲态研究者 ASRS 评分改善有效率：试验组注射当天、末次注射后 30 天、末次注射后 90 天和 180 天改善有效率分别为 8.33%、50.00%、75.00% 和 54.55%；②试验组注射研究者 ASRS 评分改善有效率：试验组注射当天、末次注射后 30 天、末次注射后 90 天和 180 天

改善有效率分别为 8.33%、50.00%、75.00%和 54.55%；③与基线期相比，末次注射后 30 天面部皮肤水分含量和经皮水分流失量变化值，试验组和对照组差异有统计学意义；④末次注射后 30 天注射研究者 GAIS 评分：试验组高于对照组，组间差异有统计学意义；⑤末次注射后 30 天受试者 GAIS 评分：试验组高于对照组，组间差异有统计学意义；⑥受试者满意度评分：注射当天和注射后 30 天试验组受试者满意度评分评价为“满意”和“非常满意”的受试者分别为 50.00%和 50.00%；⑦试验组盲态研究者 AFLS 评分改善有效率：注射当天、末次注射后 30 天、末次注射后 90 天和 180 天改善有效率分别为 0%、33.33%、50.00%和 27.27%；⑧试验组注射研究者 AFLS 评分改善有效率：注射当天、末次注射后 30 天、末次注射后 90 天和 180 天改善有效率分别为 0%、41.67%、58.33%和 36.36%。

安全性评价指标无统计学差异，未发生严重不良事件。

（二）确证性临床试验

确证性临床试验在 3 家临床机构开展，计划入组 100 例，实际入组 100 例受试者，其中，FAS 集试验组 74 例,对照组 25 例；PPS 集试验组 73 例,对照组 25 例；SS 集试验组 74 例,对照组 25 例。

临床试验的主要有效性评价指标为末次注射后 30 天的盲态研究者评估 ASRS (Allergan Skin Roughness Scale) 改善

有效率(改善至少 1 级)。次要评价指标:①盲态研究者 ASRS 评分;②注射研究者 ASRS 评分;③注射前后面部皮肤水分含量、经皮水分流失量和弹性变化值;④注射研究者全局美容效果(GAIS)评分;⑤受试者全局美容效果(GAIS)评分;⑥受试者满意度评分;⑦盲态研究者和注射研究者 AFLS (Allergan Fine Line Scale) 评分改善率。安全性评价指标:

①生命体征:呼吸、体温、心率、血压;②实验室检查:血常规、肝肾功能、免疫功能;③临床试验期间发生的不良事件:疼痛、感染、过敏等;④临床试验期间发生的器械缺陷。总随访时间为 6 个月。

临床试验结果:

主要有效性评价指标:FAS 集,试验组和对照组末次注射后 30 天 ASRS 改善有效率分别为 82.43%和 8.00%,95%CI 为 74.43% (60.71%,88.15%)。PPS 集,试验组和对照组末次注射后 30 天 ASRS 改善有效率分别为 82.19%和 8.00%,95%CI 为 74.19% (60.40%,87.98%)。FAS 集和 PPS 集可信区间下限> 40.0%, 优效性假设成立。

次要评价指标:①试验组盲态研究者 ASRS 评分改善有效率:FAS 集:试验组注射当天、末次注射后 30 天、末次注射后 90 天和 180 天改善有效率分别为 1.35%、82.43%、85.14%和 50.68%; PPS 集:注射当天、末次注射后 30 天、末次注射后 90 天和 180 天改善有效率分别为 1.37%、82.19%、

86.30%、50.68%；②试验组注射研究者 ASRS 评分改善有效率：FAS 集：试验组注射当天、末次注射后 30 天、末次注射后 90 天和 180 天改善有效率分别为 1.35%、82.43%、86.49% 和 53.42%；PPS 集：注射当天、末次注射后 30 天、末次注射后 90 天和 180 天改善有效率分别为 1.37%、82.19%、87.67% 和 53.42%；③与基线期相比，试验组末次注射后 30 天、90 天、180 天面部皮肤水分含量变化值、经皮水分流失量变化值和弹性变化值(FAS/PPS)均有统计学意义；④末次注射后 30 天注射研究者 GAIS 评分：试验组高于对照组，差异有统计学意义；⑤末次注射后 30 天受试者 GAIS 评分：试验组评价高于对照组，差异有统计学意义；⑥受试者满意度评分：FAS 集：注射当天受试者满意度评分评价为“非常满意”、“满意”和“一般”的受试者分别为 64.86%、32.43%和 2.70%，末次注射后 30 天为 72.97%、25.86%和 1.35%；PPS 集：注射当天受试者满意度评分评价为“非常满意”、“满意”和“一般”的受试者分别为 64.38%、32.88%、2.74%，末次注射后 30 天为 72.60%、26.03%和 1.37%；⑦试验组盲态研究者 AFLS 改善有效率：FAS 集：试验组注射当天、末次注射后 30 天、末次注射后 90 天和 180 天改善有效率分别为 5.41%、82.43%、78.38%和 50.68%；PPS 集注射当天、末次注射后 30 天、末次注射后 90 天和 180 天改善有效率分别为 5.48%、82.19%、78.08%和 50.68%；⑧试验组注射研究者 AFLS 改善有效率：

FAS 集：试验组注射当天、末次注射后 30 天、末次注射后 90 天和 180 天改善有效率分别为 5.41%、82.43%、78.38%和 52.05%；PPS 集注射当天、末次注射后 30 天、末次注射后 90 天和 180 天改善有效率分别为 5.48%、82.19%、78.08%和 52.05%。

安全性评价指标无统计学差异，未发生严重不良事件。
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

该产品的临床主要受益为：适用于满足该产品说明书中所列条件下，用于真皮层的注射，以改善面颊部的平滑度。该产品的临床主要风险为：可能会导致红肿、硬结、炎症等不良反应。

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，该产品单疗程使用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。

（一）注意事项

1. 产品禁忌证

- （1）本产品不得超适用范围使用。
- （2）本产品不适用于有严重过敏或自体免疫病史或肿瘤病史的患者。

(3) 本产品不适用于对胶原蛋白和局部麻醉药（如利多卡因等）过敏的患者。

(4) 本产品不适用于隆胸或作为骨、韧带、肌腱或肌肉等部位的植入物。

(5) 本产品用于成人，孕妇、哺乳期及备孕期妇女禁用。

(6) 禁止用于静脉注射。

(7) 本产品不适用于瘢痕体质或有增生性瘢痕史者。

(8) 拟注射部位有皮肤病，并且处于急性期或进展期（如活动性痤疮、急性/亚急性湿疹、接触性皮炎、银屑病、白癜风等）禁用。

(9) 拟注射部位存在开放性创面或活动性皮肤感染者禁用。

2. 注意事项

(1) 为防止局部感染，植入时应严格遵照无菌手术方法进行。

(2) 使用时需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结而导致局部血管栓塞。

(3) 本产品避免直接植入正在发炎或感染的患处，如：红斑、丘疹、囊肿、脓包等病灶。

(4) 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植入部位的出血程度。

(5) 本产品为无菌产品，使用前若发现包装破损，应立即丢弃，不得使用。

(6) 本产品仅限一次性使用，未用完的产品应立即丢弃，不得再次灭菌或使用于其他患者。

(7) 该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。

(8) 本产品使用时应符合国内相关的临床诊疗规范和专家共识，尽量避免在已知有重要血管的解剖位置进行注射；选取合适的针头及注射手法，使用合适尺寸的锐针或钝针，避免在同一区域内多次穿刺；注射后及时按压止血；术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。

(9) 不正确的安装可能造成针头脱落或产品溢漏在针头结合处，请依以下步骤进行注射针筒与针头组装。

- ① 紧握注射针筒的盖子。
- ② 扭开注射针筒的盖子。
- ③ 握持针套。
- ④ 将针头插入注射针筒后，扭转针头至完全卡紧。
- ⑤ 紧握针套并取下。

(10) 正确保存温度为 2-8℃，请勿置于冷冻库和冰

箱出风口处。

(11) 本产品经无菌加工技术生产，一次性使用。

3. 警示

(1) 本产品有可能增加对其他胶原蛋白产品的体液免疫或细胞免疫反应的机率，尤其是患有系统性结缔组织疾病者，例如：类风湿性关节炎、全身性硬化症等患者，医师须审慎评估使用。

(2) 对于具有瘢痕疙瘩及异位性皮肤炎等病史患者，会有较大机率产生不良反应，医师须审慎评估使用。

(3) 本产品须谨慎使用于正在进行免疫抑制治疗的患者。

(4) 本产品不得用于适用范围之外的部位注射（如乳房、眶周、眶内等）。

(5) 本产品尚无对于孕妇、哺乳者及小孩的安全性资料。

(6) 本产品仅批准用于单次治疗/单个疗程。多次治疗/多个疗程、远期使用、与其他注射填充剂等产品联合应用的安全有效性未经验证，相关风险未知。

4. 使用方法

(1) 使用本产品前，应充分告知患者本产品的适用范围、禁忌证、警示、注意事项、不良反应及使用方法等信息。

(2) 本产品使用前，需先确认包装的完整性，以保证无菌状态。

(3) 使用本产品前，应评估患者皮肤缺陷的病因、缺陷深度、局部受力等状况，以确认适用本产品。

(4) 本产品植入前，应有良好的卫生条件，植入部位需先行清洗，并用酒精或其他消毒剂进行消毒，以避免感染。

(5) 本产品单次治疗/单个疗程包含连续两次注射，每次注射间隔 4 周。单点单次最大用量为 0.1mL，单处单次最大注射剂量为 2.0 mL，单次个体总注射剂量不超过 4.0 mL，单次治疗/单个疗程累计最大剂量不超过 8mL。

本产品多次治疗/多疗程使用的安全性有效性未经验证，仅限单次治疗/单疗程使用，最多注射 2 次，不得进行多次治疗/多疗程使用。

(6) 本产品应一次使用，未用完部分立即丢弃，不可留存或用于其他患者。

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材料后，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。

2026年1月9日