

受理号：CQZ2402149

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：交联重组胶原蛋白植入剂

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.....	10

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

该产品由预灌封注射器、注射针和封装在注射器中的凝胶组成。凝胶由交联重组胶原蛋白、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、氯化钠、注射用水组成，其中交联重组胶原蛋白的标示浓度为 20mg/mL。交联前的重组胶原蛋白全长 1068 个氨基酸，与人 III 型胶原蛋白序列中的 154-1221 位氨基酸序列一致。30G×1/2”注射针的材质为 304 不锈钢，数量为 1 支。该产品经过伽马射线辐照灭菌，注射针经电子束辐照灭菌。该产品一次性使用，货架有效期两年。

(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，用于颈部皮内真皮层注射填充，以纠正颈部中重度横纹。

(三) 型号/规格

产品型号：T3 型

产品规格：0.5mL/支、1.0mL/支、1.5mL/支、2.0mL/支

(四) 工作原理

本产品填充于颈部真皮层，通过物理支撑作用、增加组织容积，从而起到填充皱纹的作用。

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	有效使用量	符合规定
3	动力黏度	符合规定
4	溶胀度	符合规定
5	重组胶原蛋白含量	符合规定
6	pH 值	符合规定
7	炽灼残渣	符合规定
8	重金属总量及微量元素	符合规定
9	推挤力	符合规定
10	渗透压摩尔浓度	符合规定
11	外源性 DNA 残留量	符合规定
12	酵母蛋白质残留量	符合规定
13	甲醇残留	符合规定
14	无菌	符合规定
15	无泄露	符合规定
16	刻度容量允差	符合规定

17	活塞与外套的配合性	符合规定
18	活塞与芯杆的配合	符合规定
19	注射针物理和化学性能	符合规定

2. 产品性能评价

2.1 重组III型胶原蛋白（原材料）性能研究主要包括：

外观、可见异物、装量、体外降解、微生物限度。溶解性、渗透压摩尔浓度、热稳定性、纤维质量/多孔网状结构表征。元素检测、重组胶原蛋白含量、纯度、分子量、等电点、氨基酸序列确认、氨基酸组成、肽段覆盖率、末端氨基酸序列、肽图、巯基和二硫键、消光系数、电泳图型、液相色谱图谱、翻译后修饰（脱酰胺化、氧化、异构化）、糖基化修饰、脯氨酸羟基化、圆二色谱、微量差示扫描量热谱、红外光谱、拉曼光谱、蛋白酶敏感性分析、冷冻电镜和透射电镜、原子力显微镜、核磁共振、晶体结构。重金属总量、微量元素、细菌内毒素、甲醇残留、酵母蛋白质残留、外源性 DNA 残留量、水分、炽灼残渣、酸碱度、分子变异体。

2.2 交联重组胶原蛋白植入剂性能研究主要包括：

一般性能要求：外观（可见异物）、有效使用量、无菌、体外降解。

物理性能要求：溶胀度、粘弹性、渗透压摩尔浓度、

动力黏度、推挤力、热稳定性、纤维质量/多孔网状结构。

化学性能要求：鉴别及成分定量：重组胶原蛋白含量、氨基酸序列确认、肽段覆盖率、末端氨基酸序列、巯基和二硫键、肽图、微量差示扫描量热谱、交联度表征；结构表征：氨基酸异质性分析、糖基化修饰、红外光谱、拉曼光谱、扫描电镜、透射电镜、原子力显微镜、冷冻电镜、蛋白酶敏感性分析；杂质控制相关：重金属总量及微量元素、细菌内毒素含量、外源性 DNA 残留量、酵母蛋白质残留量、炽灼残渣、pH 值、甲醇残留、自由基、过氧化氢、羰基化合物、碳水化合物结构、分子变异性。

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、类器官研究、体内降解、代谢研究。

（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颈部真皮层，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。

（三）生物安全性

该产品由真菌发酵法制备的重组 III 型胶原蛋白组成，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

该产品采用辐照灭菌。

（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。

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临床使用的安全有效性。

临床试验的设计为多中心、随机对照、非劣效，选择的对照器械为已上市的注射用透明质酸钠复合溶液，重要的入选标准为颈部皱纹量表颈部皱纹 ATNLS 评价严重程度为 2

或 3 分者。

临床试验在 4 家临床机构开展, 入组 224 例受试者, FAS 数据集为 223 例, 试验组 112 例, 对照组 111 例。PPS 数据集为 207 例, 试验组 104 例, 对照组 103 例。SS 数据集为 223 例, 试验组 112 例, 对照组 111 例。临床试验的主要有效性评价指标为末次注射后第 12 周纠正颈部皱纹有效率(比基线 ATNLS 评分降低 ≥ 1 分)。次要评价指标为盲态独立评估研究者基于照片评价颈部皱纹改善(比基线 ATNLS 评分降低 ≥ 1 分)受试者比例, 首次治疗后盲态独立评估研究者基于照片评价第 4 周、第 12 周、第 24 周时评分改善变化值, 首次治疗后治疗研究者和受试者第 4 周、第 12 周、第 24 周时评估整体美容效果 (GAIS) 改善比例。安全性评价指标为不良事件及严重不良事件发生情况。

临床试验结果:

主要有效性评价指标: 末次注射后第 12 周颈部 ATNLS 的改善率在 FAS 集中试验组为 78.6%, 对照组为 77.5%, 两组改善率率差为 1.09%, 可信区间下限为-9.84%, 大于非劣效界值-10%; 在 PPS 集中试验组为 84.6%, 对照组为 83.0%, 两组改善率率差为 1.62%, 可信区间下限为-8.68%, 大于非劣效界值-10%。非劣效成立。

次要评价指标在两者之间无统计学意义 ($P>0.05$)。

安全性评价指标：注射部位发生的不良事件发生率试验组为 22.3%，对照组为 16.2%，不良事件主要为瘙痒、疼痛、红肿、淤青、淤血，未发生严重不良事件和与器械相关不良事件。

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，该产品单疗程使用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）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，使用前若发现灭菌包装破损，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30G×1/2”锐针，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.女性月经期不宜注射该产品，建议推迟注射。

11.正确保存温度为2-8℃，请勿置于冷冻库和冰箱出风口处。

(二) 禁忌证

1.本产品不适用于有严重过敏或自体免疫病史患者。

2.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。

3.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。

4.禁止用于静脉注射。

5.本产品用于成人; 孕妇、哺乳期及备孕期妇女禁用。

6.本产品不适用于瘢痕体质或有增生性瘢痕史者。

7.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。

8.拟注射部位存在开放性创面或活动性皮肤感染者禁用。

9.本产品不得超适用范围使用。

(三) 警示

1.严重免疫系统疾病的人群, 可能对本产品产生免疫反应。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.本产品尚无对于孕妇、哺乳者及小孩的安全性资料。

5. 本产品仅批准用于单个疗程。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。

(四) 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.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。

3.产品使用前，需先确认包装的完整性，以保证无菌状态。本产品储存于2-8℃中，注射前可置于室温中先行回温，避免注射时产生不适感。

4.本产品植入前，应有良好的卫生和无菌条件，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.本产品单个疗程包含连续2次注射，每次注射间隔 30 天。单点单次用量为0.1-0.2mL，单次个体最大注射剂量为4.0 mL，单个疗程累计最大剂量不超过 8mL。本产品多疗程使用的安全性有效性未经验证，仅限单疗程使用，最多注射2次，不得进行多疗程使用。

6.本产品植入时需避开血管，沿缺陷部位依序点状注射，注射时宜轻缓，勿过度用力推挤，植入完毕可轻轻按摩，以利分布均匀。

7.本产品配备30G一次性使用无菌锐针针头，注射过程中针头可能会出现堵塞，可予以置换，但需注意无菌操作。

8.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。