

受理号：CQZ2500187

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：注射用透明质酸钠溶液

产品管理类别：第三类

申请人名称：浙江景嘉医疗科技有限公司

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

基本信息

一、申请人名称

浙江景嘉医疗科技有限公司

二、申请人住所

浙江省杭州市钱塘区临江街道经五路 1288-86 号三幢

三、生产地址

浙江省杭州市西湖区三墩镇振中路 206 号 3 幢三层、二层
201 室、一层 105 室，2 幢 3 楼 301 室至 318 室

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和封装在预灌封注射器中的透明质酸钠溶液组成。透明质酸钠溶液由透明质酸钠、氯化钠、磷酸磷酸氢二钠、磷酸二氢钠和注射用水组成，其中透明质酸钠原料是利用微生物发酵法制得，标示浓度 15mg/mL。封装于预灌封注射器中的透明质酸钠溶液采用高温蒸汽灭菌，该产品一次性使用，货架有效期 3 年。

（二）产品适用范围

该产品用于面部真皮浅层注射，暂时性改善成人皮肤干燥、肤色暗沉。

（三）型号/规格

产品型号：15mg/mL

产品规格：2.0mL、2.5mL、3.0mL、5.0mL。

（四）工作原理

利用透明质酸钠的保水能力，通过注射于面部皮肤使皮肤保持水分，暂时性改善成人皮肤干燥、肤色暗沉。

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	有效使用量	符合规定
3	鉴别	符合规定
4	含量	符合规定
5	透光率	符合规定
6	pH 值	符合规定
7	渗透压	符合规定
8	特性黏数	符合规定
9	蛋白质含量	符合规定
10	紫外吸收	符合规定
11	重金属含量	符合规定
12	乙醇残留量	符合规定
13	无菌	符合规定
14	细菌内毒素	符合规定

15	溶血性链球菌溶血素	符合规定
16	剪切黏度	符合规定
17	弹性	符合规定
18	重均分子量及分子量分布系数	符合规定
19	推挤力	符合规定
20	注射器外观	符合规定
21	注射器器身密合性	符合规定
22	注射器活塞与推杆的配合性	符合规定
23	注射器外套与活塞组件的配合	符合规定

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指标的指标和测试方法确定依据及有关支持性资料，并且对产品粘弹性能、粘弹性能与推挤力关系、体外降解性能等性能进行了研究，提交了以成纤维细胞为模型体外细胞试验研究，提供了配方制定依据，提交了与注射器辅助推进装置及一次性使用无菌注射针（九针32G）的配合性能研究报告。

体外细胞试验研究中，以成纤维细胞为模型，分别进行保湿补水、细胞增殖、细胞迁移、细胞侵袭等研究。

结果表明符合设计输入要求。

（二）生物相容性

该产品属于无源植入器械，与人体的组织持久接触，申请人依据 GB/T16886 系列标准进行生物相容性评价，选择开展的生物学试验评价终点包括：体外细胞毒性、皮内反应、皮肤致敏、热原、急性全身毒性、亚急性全身毒性、亚慢性全身毒性、植入后局部反应试验、遗传毒性、慢性毒性、致癌性等。另外，提交了化学表征研究报告。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，灭菌方式为高压蒸汽灭菌。申请人提供了灭菌确认报告，产品无菌水平（SAL）可达到 10^{-6} 。

（四）产品有效期和包装

该产品货架有效期为 3 年。申请人提供了货架有效期验证和包装验证报告，包括产品稳定性、包装完整性和模拟运输验证资料。

（五）动物研究

申请人开展了动物试验研究，产品按照临床预期使用方法多次重复注射到动物体内，设末次注射后 3 天、5 天、1 周、2 周、4 周、8 周、12 周共 7 个观察时间点。研究了注射后植入样品的局部反应和全身毒性反应，包括各随访时间点血常规、血生化、脏器病理、组织病理、降解情况、皮肤含水量等。

三、临床评价概述

申请人通过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暂时性改善皮肤干燥、肤色暗沉的安全性和有效性。临床试验为前瞻性、随机、评价者设盲、优效性设计，选用无治疗对照。

临床试验在 2 家临床机构开展，计划入组 308 例，实际入组 305 例受试者。其中，FAS 集及 SS 集试验组 204 例，对照组 101 例；PPS 集试验组 198 例，对照组 100 例。试验组接受申报产品注射治疗 3 次，单次注射间隔 4 周。

主要有效性评价指标为盲态评价者评估的末次注射后 4 周的 GAIS 改善、暂时性皮肤干燥和肤色暗沉改善有效率。

次要有效性评价指标为各随访时间点盲态评价者 GAIS 评分、现场研究者 GAIS 评分、受试者 GAIS 评分、现场研究者皮肤干燥评价、现场研究者进行肤色暗沉改善度评价、受试者满意度评分等。

安全性评价指标为不良事件发生情况、严重不良事件发生情况、生命体征、实验室检查等。

临床试验结果：

主要有效性评价指标：盲态评价者评估的末次注射后 4 周的 GAIS 改善、暂时性皮肤干燥和肤色暗沉改善有效率在 FAS

集中试验组为 62.30%，对照组随机后 12 周为 1.00%，两组有效率的差值及 95%CI 为 61.30%（54.30%，68.20%）；在 PPS 集中试验组为 64.10%，对照组随机后 12 周为 1.00%，两组有效率的差值及 95%CI 为 63.10%（56.20%，70.10%）。FAS 集和 PPS 集中，试验组和对照组率差可信区间的下限均大于优效界值，优效性假设成立。

次要评价指标：各随访时间点盲态评价者 GAIS 评分、现场场研究者 GAIS 评分、受试者 GAIS 评分、现场研究者皮肤干燥评价、现场研究者进行肤色暗沉改善度评价均高于对照组。

临床试验期间，试验组共有 189 例发生 1230 次不良事件，发生率为 92.60%；对照组共 24 人发生 39 次不良事件，发生率为 23.80%。试验组中与器械相关不良事件发生率为 12.3%，未发生与器械相关的严重不良事件。生命体征、实验室检查结果未出现与器械相关的异常且有临床意义的结果。

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

经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品上市带来获益/受益大于风险，为保证用械安全，需在说明书中提示以下信息。

（一）注意事项

1.皮内注射的操作方法本身存在感染的风险,与真皮内注射有关的常规注意事项相同,因此在注射之前应进行局部消毒处理,注射过程必须严格遵守外科治疗无菌操作规定。

2.拆开外包装前请检查产品规格型号、有效期及批号、内外包装完整性和无菌标志。

3.本产品封装在预灌封注射器内。本品属于三类植入材料,请仔细阅读说明书后谨慎使用。产品不需要再次灭菌,在外包装完整的情况下,有效期内拆封即可使用。如包装变形、破损,禁止使用。

4.本品如发现浑浊或沉淀,禁止使用。

5.本品在使用后或超出有效期,应按医疗废弃物处理。

6.本产品进行多疗程注射的安全有效性未经验证。

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.本产品配合电子注射器(注射器辅助推进装置)使用,使用前应仔细阅读电子注射器(注射器辅助推进装置)使用说明,并按照电子注射器(注射器辅助推进装置)正确将注射器与电

子注射器（注射器辅助推进装置）进行连接。

9.本产品不与注射器配合使用。

10. 本产品验证了一个注射疗程使用的安全性及有效性，多疗程反复注射的安全性有效性未经验证，长期使用的风险未知。本产品连续注射 3 次为一个疗程，每次注射间隔 28 天，单部位单次注射最大注射剂量 0.05mL，单次个体总量不超过 5mL。本产品仅限单疗程使用，最多注射 3 次，不得进行多个疗程的反复注射。

（二）禁忌证

1.对透明质酸钠过敏者禁止使用。

2.瘢痕体质或极易出现色素沉着者禁止使用。

3.患有活动性自身免疫性疾病者禁止使用。

4.注射部位有皮肤病且处于急性期或进展期（如：复发性单纯疱疹、爆发性痤疮、急性湿疹、接触性皮炎、急性特应性皮炎、银屑病、白癜风、扁平疣等）禁止使用。

5.有癫痫、糖尿病、恶性肿瘤、免疫性缺陷、心脑血管疾病及代谢紊乱等严重系统性疾病者禁止使用。

6.严重心理障碍及精神疾病者禁止使用。

7.孕妇、哺乳期妇女和未成年者禁止使用。

8. 本产品不得超适用范围使用。

9. 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。