

受理号: CQZ2400431

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称: 注射用胶原溶液

产品管理类别: 第三类

申请人名称: 浙江珂瑞康生物医疗科技有限公司

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
综合评价意见.....	12

基本信息

一、申请人名称

浙江珂瑞康生物医疗科技有限公司

二、申请人住所

浙江省杭州市余杭区余杭经济开发区昌达路 116 号 2 幢 2-4 层（北面）

三、生产地址

浙江省杭州市余杭区余杭经济开发区昌达路 116 号 2 幢 2-4 层（北面）

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胶原溶液组成。胶原溶液由牛皮中提取纯化而成的胶原和生理盐水组成，胶原含量为 4.0 mg/mL。无菌加工工艺生产，一次性使用，货架有效期 24 个月。

(二) 产品适用范围

适用于面部鱼尾纹部位真皮组织注射填充以纠正鱼尾纹。

(三) 型号/规格

型号：ZC40

规格：1.0 mL/支，1.5 mL/支，2.0 mL/支，2.5mL/支。

(四) 工作原理

注射用胶原溶液主要成分为胶原蛋白，注射至真皮层后，通过胶原蛋白的物理填充作用，改善注射部位皱纹。

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 产品技术要求摘要

序号	研究项目	注册检验结论
----	------	--------

1	产品性能	外观	符合规定
		装量	符合规定
		I型胶原的鉴别	符合规定
		蛋白分子量分布	符合规定
		I型胶原蛋白纯度	符合规定
		羟脯氨酸含量	符合规定
		胶原含量	符合规定
		pH	符合规定
		渗透压	符合规定
		重金属总量（以铅 Pb 计）	符合规定
		微量元素	符合规定
		酸水解产物	符合规定
		脂肪含量	符合规定
		总糖含量（以葡萄糖计）	符合规定
		色氨酸检查	符合规定
		外源 DNA 残留	符合规定
		肽图	符合规定
		动力粘度	符合规定
		注射器柄推挤力	符合规定
		无菌	符合规定
细菌内毒素	符合规定		
胃蛋白酶残留量	符合规定		
I型胶原蛋白分子量	符合规定		
2	注射器性能	外观	符合规定
		注射器与注射针、活塞与外套之间密合性	符合规定
		活塞与外套配合性	符合规定
		活塞与芯杆的配合性	符合规定

2. 产品性能评价

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以及有关支持性资料，并且对产品的体外降解性

能、推注性能、与注射器辅助推进装置及一次性使用无菌注射针的配合性能、使用剂量/频率等进行了研究，提供了组方的确定依据。性能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，选择的生物学试验评价终点包括：细胞毒性、皮肤致敏、皮内反应、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、降解、遗传毒性、慢性全身毒性、致癌性等，生物相容性风险可接受。

(三) 生物安全性

按照《动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则》提供了相关资料，包括病毒灭活验证报告等。申请人开展了免疫原性及免疫毒性相关研究。

(四) 灭菌

产品采用电子束辐照灭菌和无菌加工技术生产。申请人提供电子束辐照灭菌验证方案及报告，提供了无菌灌装工艺的验证报告。无菌保证水平 10^{-3} 。

(五) 产品有效期和包装

该产品货架有效期为 24 个月。申请人提供了货架有效期验证报告和包装验证报告，验证方式为实时老化验证，包括产品稳定性、包装完整性、包装相容性和运输模拟验证资料。

(六) 动物研究

申请人开展了动物试验研究，家兔背部皮下注射植入研究。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 1 周、2 周、4 周、8 周、12 周和 24 周 5 个观察时间点，评价申报产品的安全性、可行性。涉及评价指标包括大体观察、组织病理学检查、降解情况、慢性全身毒性、局部植入反应等。

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前瞻性、多中心、随机、受试者和评估者设盲、平行对照、非劣效性临床试验，试验组为本产品，对照组为注射用重组 III 型人源化胶原蛋白溶液，对受试者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后 90 天鱼尾纹纠正有效率。次要疗效指标为：第一次注射后即刻和注射后 30 天、第二次注射后即刻和注射后 30 天、第三次注射后即刻和注射后 30

天鱼尾纹纠正的有效率；研究者、受试者全局美容效果（GAIS）评分。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。

本次临床试验筛选成功并随机化入组 185 例。184 例受试者有访视，全部完成访视共 177 例。

主要疗效结论：第三次注射后 90 天鱼尾纹纠正有效率：FAS 集试验组有效率为 81.3%、对照组有效率为 74.2%，组间差异无统计学意义。两组间的有效率之差（试验组-对照组）的 95% 置信区间下限为 -4.84%（Wald 法），大于预先设定的非劣界值 -10%；故试验组主要疗效非劣效于对照组；PPS 集试验组有效率为 84.1%、对照组有效率为 74.2%，组间差异无统计学意义。两组间的有效率之差（试验组-对照组）的 95% 置信区间下限为 -1.95%，大于预先设定的非劣界值 -10%；故试验组主要疗效非劣效于对照组，与 FAS 集结论一致。次要疗效结论：第一次注射后即刻、第二次注射后即刻、第三次注射后即刻鱼尾纹纠正的有效率试验组均为 100%。第一次注射后 30 天、第二次注射后 30 天、第三次注射后 30 天试验组鱼尾纹纠正的有效率为 46.1%、67.4%、81.5%，试验组及对照组组间差异无统计意义。第一次

注射后 30 天、第二次注射后 30 天、第三次注射后 30 天、第三次注射后 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；试验组研究者临床改善率的总占比基本在 67.8%~87.3%，受试者在 76.4%~88.5%。

安全性结论：本次临床试验中两组受试者的生命体征无统计学差异；试验组和对照组均注射后局部反应主要为红肿、压痛，组间无统计学差异，组间局部不良事件持续天数为 1-3 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。

四、产品受益风险判定

受益：可用于注射至鱼尾纹处真皮层，起填充作用，纠正鱼尾纹。

风险：注射后可能发生硬结、瘙痒、疼痛、红肿、淤青、淤血、瘀斑、感染、局部炎症反应、形成瘢痕、结节、肉芽肿、过敏等不良事件。

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）注意事项、警示及提示性说明

1.注射时无菌操作的注意事项：

(1) 严格执行无菌操作规程，操作前后必须进行手卫生，以及环境清洁；

(2) 注射前需确保产品处于有效期内且外包装完整，疑似有污染时不得使用；

(3) 仔细检查产品的质量，如出现变质、变色、过期或注射器有裂痕等现象，不得使用。为防止局部感染，植入时须严格遵照无菌手术方法进行。

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

3.本产品须避免直接注射至正在发炎或感染的患处，例如：红斑、丘疹肿、脓疱等病灶。

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注射部位的出血程度。

5.本品为胶原蛋白类面部填充材料，可能发生全身性免疫反应的风险。

6.本产品用于成人，孕妇、哺乳期及备孕期妇女禁用。

7.本产品不得用于适用范围批准之外的部位注射（如乳房等）。

8.本产品为无菌产品，无菌屏障为预灌封注射器，使用前若发现无菌屏障破损，应立即丢弃，不得使用。预灌封注射器外表面为非无菌状态。

9.多疗程注射的安全有效性未经验证。

(二) 禁忌证

1.本产品不适用于严重过敏及免疫性疾病史患者。

2.本产品不适用于已知对胶原蛋白过敏患者：包括（但不限于）曾使用胶原蛋白制品如注射剂、植入剂、止血棉、缝合线、生物胶等而产生明显过敏现象者。

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