

受理号：CQZ2302036

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：重组I型 $\alpha 1$ 亚型胶原蛋白冻干纤维

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.....	4
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

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

该产品为白色或类白色海绵状固体，由重组 I 型 $\alpha 1$ 亚型胶原蛋白组成，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。玻璃瓶包装，一次性使用，无菌过程生产。货架有效期 2 年。该产品使用时用无菌生理盐水溶解。

(二) 产品适用范围

适用于满足该产品说明书中所列条件下，用于面部真皮组织填充以纠正额部动力性皱纹，包括眉间纹、额头纹和鱼尾纹。

(三) 型号/规格

产品型号：D1 型

产品规格：10mg/瓶、12mg/瓶、16mg/瓶、18mg/瓶、20mg/瓶、22mg/瓶、24mg/瓶

(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

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	装量	符合规定
3	电泳分子量	符合规定
4	重组胶原蛋白含量	符合规定
5	重组胶原蛋白纯度	符合规定
6	盐溶解性	符合规定
7	推挤力	符合规定
8	pH值	符合规定
9	炽灼残渣	符合规定
10	重金属总量及微量元素	符合规定
11	渗透压摩尔浓度	符合规定
12	外源性DNA残留量	符合规定
13	酵母蛋白质残留量	符合规定
14	甲醇残留	符合规定
15	水分	符合规定
16	等电点	符合规定
17	无菌	符合规定

2. 产品性能研究

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：盐溶解性、渗透压摩尔浓度、推挤力、热稳定性、纤维质量/多孔网状结构（扫描电镜研究、透射电镜研究）。

化学性能要求：鉴别及成分定量：重组胶原蛋白含量、纯度、分子量（电泳法）、分子量（质谱法）、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、水分、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。

开展了细胞功能性研究、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，产品限定剂量下单疗程/单周期使用的生物学风险可接受。

(三) 生物安全性研究

该产品为真菌发酵法制备，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；开展了兔子动物试验评价胶原纤维密度情况；采用同位素标记，开展了大鼠体内降解代谢研究；采用特征多肽法和荧光标记法分别测试申报产品未参与大鼠皮肤I型胶原蛋白的形成，以及在大鼠体内未形成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。临床试验采用前瞻性、多中心、随机、盲法、平行对照、非劣效设计，

选择的对照器械为胶原蛋白植入剂。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，其中，FAS集试验组96例，对照组96例；PPS集试验组92例，对照组93例；SS集试验组96例，对照组96例。每位受试者治疗期间连续注射三次，每次间隔30天，在治疗结束后当日、治疗结束后30天 \pm 3天、90天 \pm 7天、180天 \pm 14天进行随访。每位受试者参与试验的持续时间约为8个月。

临床试验的主要有效性评价指标为治疗结束后90天皱纹纠正的有效率。次要评价指标为：（1）治疗结束后30天、180天皱纹纠正的有效率；（2）治疗结束后30天、90天、180天各注射部位的皱纹纠正有效率；（3）皱纹严重等级改善程度；（4）研究者对全局美容效果的评价；（5）受试者对全局美容效果的评价。安全性指标：（1）局部副反应；（2）不良事件发生率、严重不良事件发生率；（3）器械缺陷；（4）治疗前、治疗当天，治疗结束后30天、90天及180天基本生命体征；（5）治疗前、治疗结束后30天、90天及180天的实验室检查。

临床试验结果：主要有效性评价指标：FAS中，90天试验组皱纹纠正的有效率为88.5%，对照组为87.5%；PPS中试验组皱纹纠正的有效率为90.2%，对照组为87.1%；FAS和PPS中，治疗结束后90天两组皱纹纠正的有效率差值95%置

信区间下限为-8.14% (FAS)、-6.00% (PPS)，非劣效假设成立。

次要评价指标：(1) 30天、180天皱纹纠正有效率两组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。 (2) 治疗结束后30天、90天、180天各注射部位的皱纹纠正有效率两组间差异均无统计学意义。其中FAS中90天额纹有效率试验组为94.7%，眉间纹有效率为92.3%，左侧鱼尾纹有效率为95.8%，右侧鱼尾纹为97.2%；PPS中额纹试验组为94.6%，眉间纹为92.2%，左侧鱼尾纹有效率为95.8%，右侧鱼尾纹为97.2%。

(3) 治疗结束后30天、90天、180天额纹、眉间纹、鱼尾纹与基线比较的皱纹严重等级改变程度，两组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。 (4) 治疗结束后90天研究者对全局美容效果 (GAIS) 的评价两组间差异有统计学意义 ($P=0.0261$)。每次治疗后的当日以及治疗结束后30天、180天研究者对全局美容效果的评价组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。 (5) 每次治疗后的当日以及治疗结束后30天、90天、180天受试者对全局美容效果的评价组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

安全性评价：(1) 对照组有10 (10.42%) 例受试者发生硬结共15次，23 (23.96%) 例受试者发生疼痛共37次，试验组有9 (9.38%) 例受试者发生疼痛共13次，本试验两组受试者均未发生感染、局部炎症反应、形成瘢痕、过敏

等其他副反应情况，注射后有红肿、瘙痒、淤青、淤血发生。（2）不良事件发生率、严重不良事件发生率组间差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。未发生与试验产品相关的严重不良事件。（3）试验过程中无器械缺陷发生。（4）治疗前（基线）、治疗当天、治疗结束后30天、90天及180天的基本生命体征两组基本无差异。（5）治疗前、治疗结束后30天及180天的实验室检查，两组基本无差异。

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，该产品单疗程使用为适用人群带来的受益大于风险。但为保证器械安全，基于对主要剩余风险的规避，在说明书中提示以下信息：

1. 产品禁忌证

（1）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。

（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) 本产品用于成人，孕妇、哺乳期及备孕期妇女禁用。
- (5) 禁止用于静脉注射。
- (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。

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；选取一次性使用注射器及32G注射针头进行注射；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) 女性月经期不宜注射该产品，建议推迟注射。

(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) 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) 本产品须谨慎使用于正在进行免疫抑制治疗的患者。

(3) 本产品仅验证了一个注射疗程/周期使用的安全性及有效性，多疗程多周期反复注射的安全性有效性未经验证，长期使用的风险未知。本产品仅限单疗程/单周期使用，最多注射3次，不得进行多个疗程/多个周期的反复注射。

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，需注入无菌生理盐水将其配制成4mg/mL的溶液后，用无菌注射器进行注射。

(4) 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。

(5) 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。

(6) 本产品连续注射3次为一个疗程/周期，每次注射间隔30天；单部位单次最大注射剂量15mg，单次个体总量33mg。本产品仅限单疗程/单周期使用，最多注射3次，不得进行多个疗程/多个周期的反复注射。

(7) 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10月14日