

受理号：CQZ1600412

医疗器械产品注册 技术审评报告 (境内)

产品中文名称：复合疝修补补片

产品管理类别：三类 6846（新分类目录 13）

申请人名称：上海松力生物技术有限公司

国家食品药品监督管理总局

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
产品审评摘要	4
一、 产品概述	4
二、 临床前研究摘要	5
三、 临床评价摘要	9
四、 风险分析及说明书提示	13
综合评价意见	15

基本信息

一、 申请人名称

上海松力生物技术有限公司

二、 申请人住所

上海市闵行区华西路 500 号

三、 生产地址

上海市闵行区金都路 4299 号 3 栋一层东、上海市闵行区华西路 500 号、上海市崇明区东风公路 852 弄 1 号

产品审评摘要

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品以 L-丙交酯、己内酯的共聚物与猪源纤维蛋白原的共混物为原料，采用静电纺技术制成的复合补片，具有三维网状支架结构，非化学交联固定。产品经电子束辐射灭菌，一次性使用，产品货架寿命 1 年。

(二) 产品适用范围

该产品适用于开放性腹腔外修补腹股沟疝。

(三) 型号/规格:

产品的型号规格见表 1。

表 1 产品型号规格表

型号规格	形状	长度 (mm)	宽度 (mm)	厚度 (mm)
SL-IH-REC-3*1	矩形平片	30	10	0.4-1.5
SL-IH-REC-7*1.5	矩形平片	70	15	0.4-1.5
SL-IH-REC-5*3	矩形平片	50	30	0.4-1.5
SL-IH-REC-6*4	矩形平片	60	40	0.4-1.5
SL-IH-REC-8*6	矩形平片	80	60	0.4-1.5
SL-IH-REC-10*2.5	矩形平片	100	25	0.4-1.5
SL-IH-REC-14*6	矩形平片	140	60	0.4-1.5
SL-IH-REC-12*8	矩形平片	120	80	0.4-1.5
SL-IH-REC-16*12	矩形平片	160	120	0.4-1.5

(四) 工作原理

该产品在植入人体后对腹股沟疝缺损起到修补作用，产品具有微孔支架结构，材料在降解过程中人体组织在支架内部生长并修补缺损。产品还具有比表面积大和亲水性的特点，有助于患者自体创伤愈合相关因子和细胞的粘附。

二、临床前研究摘要

(一) 产品性能研究

1、产品技术要求研究

技术要求研究项目如表 2 所示：

表 2 产品技术要求研究摘要

序号	项目名称	验证结论
1	外观	合格
2	厚度	合格
3	补片长度、宽度、小孔密度和孔径的测定	合格
4	孔隙率	合格
5	拉伸强度	合格
6	断裂伸长率	合格
7	缝合强度	合格
8	顶破强力	合格
9	撕裂强度	合格
10	单位面积重量	合格
11	吸水性	合格
12	重金属总量	合格

13	pH值	合格
14	蛋白质含量	合格
15	红外吸收光谱	合格
16	六氟异丙醇残留量	合格
17	聚乙二醇6000 (PEG) 残留量	合格
18	聚乳酸聚己内酯特性粘度测定	合格
19	聚乳酸聚己内酯分子量分布测定	合格
20	聚乳酸聚己内酯共聚物结构比例测定	合格
21	聚乳酸聚己内酯共聚物残留单体测定	合格
22	残留溶剂测定	合格
23	水分测定	合格
24	锡残留量测定	合格
24	残留杂蛋白含量	合格
25	细菌内毒素	合格
26	无菌	合格

2、产品性能评价

除技术要求研究项目外，产品性能评价还包括产品的物理形貌研究等。通过对不同静电纺参数（如不同溶剂、不同共聚物浓度、电压、静电纺距离、静电纺液流速、装置转动速率、横移速度以及共聚物与纤维蛋白原的比例等）的分析，采用扫描电镜、傅里叶全反射红外光谱分析、静态水接触角测定、孔隙率测定以及生物力学测定等手段研究了对物理形貌等性能的影响，从而确认了生产工艺及其关键控制点。

该产品由可降解材料制备，申请人提供了猪源纤维蛋白

原、L-丙交酯和己内酯共聚物、相关降解产物在体内代谢情况的文献或研究资料。体内降解研究资料显示犬腹壁植入第4周时肉眼难以分辨补片结构，被组织完全覆盖。植入1个月时L-丙交酯和己内酯共聚物基本上完全降解。

(二) 生物相容性

该产品为持久植入器械，与组织接触。申请人依据GB/T 16886系列标准进行了生物相容性评价，选择开展的生物学试验包括细胞毒性、皮内反应、致敏反应、遗传毒性（Ames试验、小鼠淋巴瘤试验、染色体畸变试验）、植入实验、亚慢性全身毒性、急性全身毒性、生物降解、热原、溶血项目，生物相容性风险可接受。

(三) 生物安全性

该产品中含有猪源纤维蛋白原，申请人依据《动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则》提供生物安全性研究资料。

申请人按照YY/T 0771动物源医疗器械系列标准对动物源原料来源、收集与处置的控制进行风险管理，对病毒去除/灭活进行了研究。控制及研究环节主要包括：1) 固定动物养殖场；2) 屠宰前后检疫；3) 无菌采血；4) PCR技术对原料血浆中病原微生物的检测；5) 生产过程中采用SD法、干热法病毒去除/灭活的验证。生物安全性研究资料显示产品在病毒、其他病原体感染方面的风险可接受。

申请人提供了免疫原性风险评价资料，参照 GB/T 16886-20《医疗器械免疫毒理学试验原则和方法》开展了相应的免疫毒理研究，包括大鼠抗原提呈功能试验、体液应答试验、细胞应答试验、生物相容性试验中可提示局部及全身免疫应答反应的项目。选择杂蛋白作为免疫原性质量控制的项目并列入产品技术要求。综合上述内容及临床试验中免疫原性等安全性指标的结果，认为补片中猪源纤维蛋白原的临床最大用量低于人体安全使用最大剂量，产品免疫原风险可以接受。

(四) 灭菌

该产品无菌状态提供，采用电子束辐照灭菌，剂量 25kGy。申请人提供了灭菌确认报告，证明无菌保证水平达到 10^{-6} 。

(五) 产品有效期和包装

该产品在 2~8℃ 存储条件下，采用密闭避光包装。产品有效期为 1 年。申请人提供了有效期的验证报告。验证试验为实时老化试验（包括产品稳定性和包装完整性）。

(六) 动物实验

1. 犬腹壁缺损修补研究

实验目的为评价补片在比格犬腹壁缺损模型中对腹壁组织的修补效果，同时评价材料降解周期、组织再生情况等。动物实验结果表明，犬腹壁组织得到修补，该产品达到预期

设计要求。

2. 犬跟腱组织缺损修补研究

申请人考虑跟腱的组织学结构类似腹壁筋膜，设计了犬跟腱缺损修复试验。试验目的为评价补片在比格犬跟腱缺损模型中对跟腱组织的修补效果。动物实验结果表明，犬跟腱组织得到修补。

三、临床评价摘要

(一) 该产品以临床试验方式进行临床评价。临床试验目的为评价申报产品用于开放式腹股沟疝无张力修补的安全性及有效性。临床试验为前瞻性、单盲、多中心、随机对照的非劣效临床试验设计。对照产品为生物疝修补补片（国食药监械(进)字 2014 第 3463414 号）。

(二) 临床试验机构为：复旦大学附属华东医院（组长单位）、同济大学附属上海市第十人民医院、上海中医药大学附属普陀区中心医院。

(三) 有效性评价指标：1.主要终点：有效率。有效率=1-复发率。复发率=复发例数/总的研究例数×100%。2.次要终点：1) 疼痛； 2) 不适感； 3) 感觉缺失或感觉异常； 4) 手术部位迟发性感染的发生率。

(四) 安全性评价指标：一般体检、生命体征（血压、心率、呼吸、体温）、实验室检查、心电图检查、B超检查。

不良事件、合并用药。其中免疫学指标：CD3、CD4、CD8 细胞百分率，CD4/CD8 细胞比值，免疫球蛋白 IgG、IgM、IgE、C 反应蛋白（CRP）、补体 C3、C4。

（五）本研究计划入组 188 例，实际入组 172 例，实际收到病例报告表 172 份。未完成病例 3 例，从 PPS 剔除。FAS 数据集人数为 172 例，PPS 数据集人数为 169 例，SS 数据集人数为 172 例。FAS 集疗效结果采用最后一次观察结果结转。术后 6 个月没有观察到受试者复发，试验组和对照组率差 95% 可信区间（FAS（-4.3% ~ 4.3%），PPS（-4.3% ~ 4.4%））下限大于预先设定非劣界值 -10%，由此可得试验组治疗 6 个月后有有效率非劣于对照组。

术后 33 个月共随访到 157 例受试者，其中试验组 78 例，对照组 79 例，纳入术后随访的 PPS 集，所有 172 例随机化受试者纳入 FAS 集，FAS 集疗效结果采用最后一次观察结果结转。试验组复发为 0 例，有效率为 100%（95.38% ~ 100.00%）；对照组复发 2 例，有效率为 97.46%（91.15% ~ 99.69），组间差异没有统计学意义，有效率差值 95% 置信区间为 -0.93% ~ 6.00%，下限 > 非劣界值（-10%），非劣效成立。

临床试验主要/次要评价指标结果见表 5。

（六）临床安全性评价指标结果见表 6。试验组和对照组免疫学观察指标、手术后并发症等指标无统计学差异。

表 5 临床试验主要/次要评价指标结果

评价指标	FAS		PPS		
	试验组	对照组	试验组	对照组	
主要评价指标	术后 6 个月有效 有效率 N (%)	86 (100)	86 (100)	85 (100)	84 (100)
	术后 33 个月有 效率	86 (100)	84 (97.67)	78 (100)	77 (97.46)
疼痛评分 X 错误! 未找到引用源。	术后 6 个月静息 状态疼痛评分	0.57 ± 3.50	0.20 ± 1.55	0.57 ± 3.52	0.03 ± 0.24
	术后 6 个月咳嗽 状态疼痛评分	1.78 ± 7.49	1.07 ± 6.04	1.80 ± 7.53	0.90 ± 5.88
次要评价指标	术后 33 个月静 息状态疼痛评 分 SD	0.47 ± 2.25	0.32 ± 1.63	0.26 ± 0.92	0.16 ± 0.60
	术后 33 个月咳 嗽状态疼痛评 分 SD	0.86 ± 5.71	0.38 ± 1.94	0.28 ± 1.03	0.12 ± 0.64
手术部位 感染 X 错误! 未找到引用源。 SD	术后 33 个月全 部感染率	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

表 6 临床试验安全性评价指标结果 (SS 集)

评价指标	试验组	对照组	
免疫学指标	IgA 有临床意义的改变 (%)	0 (0.00%)	1 (1.16%)
	其他免疫学指标有临床意义的 改变 (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
手术后并发症	手术后 33 个月全部并发症	8 (9.30%)	13 (15.11%)

(七) 不良事件发生情况如表 7 所示。试验组与对照组之间, 不良事件总数有统计学差异; 不良事件发生率较高的

是手术部位的阳性 B 超检查结果，试验组发生率显著高于对照组(P < 0.05)。其余对照组和试验组不良事件发生率无统计学差异。申请人对手术部位的阳性 B 超检查结果试验组发生率高于对照组的情况进行了分析。患者无异常临床症状，其他实验室检查无异常，认为阳性 B 超检查表现与生物材料植入人体后降解与诱导组织再生有关，系生物材料植入人体后组织再生过程的正常反应，无临床意义。与研究器械相关的不良事件、严重不良事件、与研究器械相关的严重不良事件发生率组间无统计学差异。

表 7 不良事件总体情况

项目	试验组			对照组		
	例次	例数	%	例次	例数	%
不良事件	83	55	63.95	47	30	34.88
与研究器械相关的不良事件	2	2	2.32	5	5	5.81
严重不良事件	7	7	8.13	4	4	4.65
与研究器械相关的严重不良事件	0	0	0	0	0	0

(八) 该产品在植入人体后对腹股沟疝缺损起到修补作用，产品具有微孔支架结构，材料在降解过程中人体组织在支架内部生长并修补缺损。相对于市场上已上市的生物补片，产品还具有比表面积大和亲水性的特点，预期有助于患者自体创伤愈合相关因子和细胞的粘附。但是，该类医疗器械产品临床应用时也存在疝修补后复发、再次手术、组织免疫反应、感染、疼痛、炎症、积液、血清肿、血肿等并发症

的风险。经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品为患者带来的受益大于风险。

为进一步观察产品在真实世界中的安全性和有效性，注册人应在产品上市后进一步开展临床随访工作。

四、风险分析及说明书提示

(一) 风险分析

参照《YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的应用》对该产品进行了风险分析，对目前已知及可预测风险采取了风险控制措施，为保证用械安全，在说明书中明确的产品适用范围：开放式手术腹腔外修补腹股沟疝。并且提示以下信息：

(二) 警示及注意事项：

【警示】

以下情况，产品的安全性和有效性尚未进行评价：

1. 已知对猪源材料过敏的患者；
2. 用于腹腔内；
3. 用于未经处理的感染部位。

【注意事项】：

1. 临床研究中用于 20-75 岁腹股沟疝，无其他年龄段使用资料，无经腔镜使用的资料；
2. 产品仅供经过培训的医务人员使用；

3. 采用无菌技术持拿补片，尽量避免接触乳胶手套；
4. 避免与碘酒、酒精、双氧水等消毒剂接触；
5. 如果补片裁剪得过小，将会在缝线上造成张力，有可能导致原来的组织缺损复发或者在临近组织造成新的缺损；
6. 植入时，尽量将补片固定在健康和富有血管的组织，以有利于细胞的长入和组织重塑；
7. 本品为一次性使用；
8. 不可再次灭菌。所有打开但未使用的补片部分均应按照医疗废弃物处理指南相关要求丢弃；
9. 如包装破损或污染，或者已经超过有效期的产品禁止使用。

（三）禁忌症：

本产品含猪源材料，请勿用于已知对猪源材料过敏的患者。本品不能用于腹腔内，不能用于未经处理的感染部位。

综合评价意见

本申报产品属于创新医疗器械特别审批项目，编号 2015045。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 680 号）、《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品管理总局令 2014 年第 4 号）等相关医疗器械法规与配套规章，经系统评价后，建议准予注册。同时产品上市后应开展临床随访以评价真实世界中的安全性和有效性。

2018 年 8 月 2 日