

受理号：CQZ1800141

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：丝素蛋白膜状敷料

产品管理类别：第三类

申请人名称：浙江星月生物科技股份有限公司

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
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.....	8
四、 风险分析及说明书提示.....	10
综合评价意见.....	12

基本信息

一、申请人名称

浙江星月生物科技股份有限公司

二、申请人住所

浙江省杭州市余杭区仓前街道海曙路 9 号 3 号楼二楼

三、生产地址

浙江省杭州市余杭区仓前街道海曙路 9 号 3 号楼二楼

产品审评摘要

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

产品采用桑蚕丝为原料，脱胶去除丝胶蛋白，提纯的丝素蛋白分子部分结晶形成致密、透明、透气的丝素蛋白膜。由 18 种氨基酸组成，酸水解法测定氨基酸含量 $\geq 90\%$ 。产品厚度 $60 \pm 15 \mu\text{m}$ ，保存于 0.9%氯化钠溶液中。

(二) 产品适用范围

该产品适用于供皮区覆盖。

(三) 型号/规格

该产品共 1 个型号，6 个规格（表 1）。

表 1. 产品型号规格

型号	规格尺寸（宽 × 长）	允差	保存液体积（mL）
SFWD	4 cm × 5 cm	长度、宽度：± 3 mm	4
	6 cm × 8 cm	长度、宽度：± 3 mm	5
	8 cm × 12 cm	长度、宽度：± 5 mm	7
	12 cm × 18 cm	长度、宽度：± 5 mm	10
	18 cm × 24 cm	长度、宽度：± 10 mm	15
	24 cm × 30 cm	长度、宽度：± 10 mm	20
厚度尺寸范围：60 ± 15 μm			

(四) 工作原理

该产品是由部分结晶的丝素蛋白分子构成的致密、透明膜，覆盖皮肤创面，阻隔外界细菌，防止肉芽组织长入敷料，同时，将创面血液及渗液中的水分以水汽的形式排出，为创面提供愈合环境，留下的血细胞等有形成分形成血痂。

二、临床前研究摘要

(一) 产品性能研究

1. 产品技术要求

申请人制定该产品的技术要求，主要检验项目见表 2。

表 2. 产品技术要求

序号	项目	验证结论
1	外观	合格
2	规格尺寸	合格
3	透光率	合格
4	透气膜敷料水蒸气透过率	合格
5	阻水性	合格
6	断裂强力	合格
7	阻菌性	合格
8	酸碱度	合格
9	重金属含量	合格
10	锂离子和溴离子含量	合格
11	氨基酸组成及含量	合格
12	细菌内毒素	合格

13	无菌	合格
----	----	----

2. 产品性能评价

申请人分别对该产品的致密性、透明性、透气性、厚度、断裂强力、脱胶效果、氨基酸组成、化学结构表征（拉曼光谱、红外光谱、XRD）、重金属含量、碳酸钠残留、溴离子和锂离子残留量、内毒素含量和无菌性能进行评价。

（二）生物相容性

该产品与人体皮肤创面直接接触，为表面器械，接触损伤表面；接触时间为 24 小时（含）以上、30 日以内，为长期接触器械；参考 GB/T 16886 系列标准进行生物相容性评价，选择开展的生物学试验项目包括细胞毒性、迟发型超敏反应试验、皮内反应、急性全身毒性试验、热原、溶血试验项目，生物相容性风险可接受。

（三）生物安全性

该产品原料为桑蚕丝，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》和 YY/T 0771 动物源医疗器械系列标准，提供生物安全性研究资料。申请人从原材料供应商控制、中间处理及运输和生产制造过程进行风险管理，对病毒去除/灭活、免疫原性、免疫毒性进行研究。

1. 原材料控制主要包括：建立医用桑蚕饲养基地，控制蚕种和蚕种检疫；规范桑园管理和桑蚕饲养过程；选择采用 5A 和 6A 等级桑蚕丝作为原料。

2. 病毒去除/灭活工艺验证：生产过程中采用热-碱液处理方法，去除桑蚕丝的病毒/灭活。依据《同种异体植入性医疗器械病毒灭活工艺验证技术审查指导原则》和《动物源性医疗器械第三部分 病毒因子去除和灭活的确认》，经验证，该方法可有效灭活 4 种代表性指示病毒。

3. 免疫原性研究：申请人对于可能造成免疫原性的丝胶蛋白进行了脱胶处理。对于脱胶后的桑蚕丝进行残留 DNA 和 α -Gal 抗原检测。

4. 免疫毒性研究：结果表明，与阴性对照相比，该产品低、中、高剂量处理 21 天皆未对 BALB/C 小鼠免疫系统的功能造成不良影响，不会引起机体明显的不良免疫反应。

生物安全性研究资料显示产品的原料控制、病毒灭活、免疫原性和免疫毒性方面的风险可接受。

(四) 灭菌

该产品以无菌方式提供，产品使用 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线辐射灭菌，灭菌剂量为 ≥ 20 kGy，申请人提供了灭菌确认报告，证明无菌保证水平达到 10^{-6} 。本产品最大可耐受剂量 ≤ 35 kGy。

(五) 产品有效期和包装

该产品常温储存，有效期为 2 年。申请人提供了产品货架有效期验证报告，验证试验为实时老化试验（包括产品稳定性和包装完整性）。产品初包装为铝箔袋，申请人按照《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则》

(国食药监注[2012]267号)中的要求,提供了产品与包装材料相容性研究报告,证明初包装材料与该产品和其保存液相容性满足要求,可用于该产品的包装。

(六) 动物实验

申请人分别通过新西兰兔背部皮肤缺损模型和小型猪背部皮肤缺损模型,评价产品在供皮区创面的创面保护和创面愈合的效果。观察指标包括创面愈合时间、皮肤组织病理学。研究表明,相比对照品德国 Suprathel,愈合时间和局部组织反应无差异。

三、临床评价摘要

(一) 申请人通过临床试验的方式进行临床评价。该临床试验目的为验证产品在供皮区创面愈合中的安全性和有效性。试验设计为多中心随机、平行阳性对照、单盲临床试验。试验对照品为施乐辉公司生产的“透明敷料”(注册证号:国食药监械(进)字2011第2641819号)。

(二) 临床试验机构共四家。

(三) 有效性评价指标:主要指标为创面愈合时间(天数),终点为创面上皮化面积达到95%。次要评价指标为创面VAS疼痛评分、创面感染情况、创面边缘的炎症反应程度。

(四) 安全性评价指标:生命体征(血压、心率/脉搏、呼吸、体温),实验室检验及检查(血常规、尿常规、血生化和心电图),不良事件和严重不良事件。

(五) 临床试验采用非劣效性假设，用 T 表示试验组疗效，C 表示对照组疗效。主要疗效指标的非劣效性评价采用置信区间法进行判断，当创面愈合时间之差 (T-C) 的 95% 可信区间的上限小于 1.1 时，认为试验组的疗效非劣效于对照组疗效。

(六) 临床试验计划入组 72 例，实际入组 72 例，试验组和对照组各 36 例。全分析集 (FAS) 72 例，符合方案分析集 (PPS) 63 例，安全性分析集 (SS) 72 例。

(七) 主要评价指标结果：FAS 分析集试验组平均愈合时间 (13.00 ± 7.39) 天，中位数 12 天 (10~12 天)，对照组 (13.27 ± 2.80) 天，中位数 13 天 (11~14 天)。在 FAS 集中两组愈合时间之差 95% 可信区间上限大于 1.1，尚不可认为试验组所用器械非劣效于对照组器械。PPS 分析集试验组平均愈合时间 (11.29 ± 2.04) 天，中位数 11 天 (10~12 天)，对照组平均愈合时间 (13.38 ± 2.78) 天，中位数 13.5 天 (11~14 天)；在 PPS 集中创面愈合时间的差值 95% 可信区间上限均小于 1.1，可认为试验器械非劣效于对照器械。

PPS 集两组愈合时间具有统计学差异，试验组时间短于对照组。

(八) 次要评价指标结果：试验组和对照组在 FAS 和 PPS 集中，创面 VAS 疼痛评分、创面感染情况、创面边缘的炎症反应程度，均无统计学差异。

(九) 安全性评价指标结果: 试验组和对照组在 SS 分析集中, 生命体征 (血压、心率/脉搏、呼吸、体温), 实验室检验及检查 (血常规、尿常规、血生化和心电图), 均无统计学差异。

(十) 不良事件: 试验组不良事件发生 28 例 (77.78%), 对照组不良事件发生 30 例 (83.33%), 两组不良事件数/发生率在 SS 分析集中无统计学差异; 严重不良事件 (SAE), 试验组 1 例, 对照组 2 例, 该 3 例 SAE 与试验器械的关系均为肯定无关。

(十一) 临床试验结论: 在正常使用条件下, 产品可达到预期用途及疗效; 与预期受益相比较, 产品的风险可接受; 产品的有效性和安全性均有适当的证据支持。

四、风险分析及说明书提示

(一) 风险分析

申请人根据《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》(YY/T 0316-2016) 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后, 产品的剩余风险可接受。经综合评价, 在目前认知水平上, 认为该产品的受益大于风险。但是为保证用械安全, 需在说明书中提示以下信息。

(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. 已知对丝素蛋白过敏的患者；
2. 未经处理的感染创面；
3. 凝血功能障碍的患者；
4. 无渗出液的干燥创面。

【注意事项】

1. 本产品只能在医师出具处方的情况下使用。
2. 在创面活动性出血未有效止血前不宜使用本产品。
3. 在产品使用前需维持产品湿润。产品从初包装取出后浸泡在无菌生理盐水中至使用。
4. 使用过程中，若发生丝素蛋白过敏，应完全移除产品，并进行相应的治疗处理；若发生创面积液、创面感染、创面积脓等情况，应进行相应的治疗处理，并更换新的产品。
5. 本产品经⁶⁰Co- γ 射线辐射灭菌，包装破损严禁使用，过期产品严禁使用。
6. 本产品为一次性使用，不得二次灭菌。

（三）禁忌症

1. 已知对丝素蛋白过敏的患者；
2. 未经处理的感染创面；
3. 凝血功能障碍的患者；
4. 无渗出液的干燥创面。

综合评价意见

该申报产品获批按照“医疗器械优先审批程序”进行审批，编号 20180016。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。

2020 年 06 月 24 日