

受理号：CQZ1800314

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：脱细胞角膜植片

产品管理类别：第三类

申请人名称：青岛中皓生物工程有限公司

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	4
三、 临床评价摘要	8
四、 风险分析及说明书提示	11
综合评价意见.....	14

基本信息

一、申请人名称

青岛中皓生物工程有限公司

二、申请人住所

青岛市崂山区株洲路 168 号

三、生产地址

青岛市崂山区株洲路 168 号

产品审评摘要

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品取材于猪眼角膜，经脱细胞与病毒灭活等工艺制备而成，由猪角膜的前弹力层和部分基质层组成，主要成分为胶原蛋白。产品保存液成分为甘油。辐照灭菌，一次性使用。货架有效期 6 个月。

(二) 产品适用范围

该产品适用于未累及全层的真菌性角膜溃疡患者，且经系统用药治疗两周以上无效或临床医生认为有手术指征。

(三) 型号规格

型号：CH-aPCS；

规格： $\Phi 8.5 \pm 0.85\text{mm} / \delta 500 \pm 50 \mu\text{m}$ (CH-aPCS 500)；

$\Phi 8.5 \pm 0.85\text{mm} / \delta 300 \pm 30 \mu\text{m}$ (CH-aPCS 300)；

(四) 作用机理

经手术将申报产品植入后，有利于人体的角膜基质细胞就迁入和增殖，预期形成新的具有与自身形态和功能相适应的角膜组织。

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 1 所示:

表 1 产品技术要求研究摘要

序号	研究项目	验证结论
1	外观	合格
2	规格尺寸	合格
3	透光率	合格
4	断裂伸长率	合格
5	缝合强度	合格
6	拉伸强度	合格
7	重金属	合格
8	浸提液 pH	合格
9	无菌	合格
10	DNA 残留	合格
11	DNase I 酶残留	合格
12	细菌内毒素检查	合格
13	保存液鉴别	合格
14	生物学结构	合格
15	α -Gal 抗原清除率	合格
16	热原检查	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包装材料与保存液长期接触的相互作用、辐照灭菌对产品包装材料性能的影响、保存液和产品之间的相互作用、助剂残留、乙醇残留、保存液残留、产品中非胶原蛋白、多糖、磷脂质、核酸物质含量分析等性能验证,并对溶胀除上皮层、反复冻融、

生物酶处理、风干、灭菌等工艺进行了验证，从而确认了生产工艺及其关键控制点，结果表明产品符合设计输入要求。

(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、眼刺激反应、迟发型超敏反应、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、溶血项目，生物相容性风险可接受。

(三) 生物安全性

该产品为猪源性材料，申请人依据《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则》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，对辐照去除/灭活病毒度工艺进行了研究。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，该产品与已在境内上市产品在动物种类、取材组织、处理工艺原理等免疫原性相关方面进行了对比分析，并提供免疫原性风险评价相关文献数据。选择残留 DNA 数量和 α -Gal 抗原清除率作为免疫原性质量控制项目并列入产品技术要求。综合上述内容认为产品生物安全性风险可以接受。

(四) 灭菌

该产品无菌状态提供，采用 ^{60}Co 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

该产品储运温度为 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ ，有效期为 6 个月。申请人提供了有效期的验证报告。验证试验为加速老化和实时老化，包括产品稳定性和包装完整性。

(六) 动物研究

动物试验目的为评价脱细胞角膜植片原位植入于新西兰兔、比格犬、猕猴角膜的有效性和安全性。定期使用裂隙灯、角膜测厚仪、眼压计、OCT、活体共焦显微镜进行在体研究，移植动物处死后利用茜素红染色、扫描电镜、透射电镜、HE 染色等进行研究。

通过植片透明度、植片水肿程度、植片新生血管对脱细胞角膜植片有效性进行评价，角膜移植 180 天后角膜移植有效率为 93.33%，H.E 染色结果显示术眼移植区胶原板层排列规则、紧密，周围无炎症细胞分布，初步证明脱细胞角膜植片替代供体角膜进行角膜移植的可行性。

比格犬移植后 12m-40m，OCT 检查图像及活体共焦显微镜照片初步显示植片宿主化。

动物试验同时对脱细胞角膜植片安全性进行评价，血

常规及其各项生化指标未见明显异常。

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在未累及全层的感染性角膜溃疡临床治疗中的安全性和有效性。采用前瞻性、单臂目标值法、多中心临床试验设计。

(二) 临床试验机构：华中科技大学同济医学院附属协和医院（牵头单位）、首都医科大学附属北京同仁医院、河南省立眼科医院、江西省人民医院、复旦大学附属眼耳鼻喉科医院、四川大学华西医院、武汉大学人民医院。

(三) 有效性评价指标：1. 主要疗效指标：术后 24 周的角膜植片透明率。2. 次要疗效指标：(1) 视力；(2) 排斥反应发生率；(3) 单项症状（眼部刺激症状、植片脱落情况、植片水肿程度、植片新生血管程度、角膜上皮愈合程度、角膜融解程度）。

(四) 安全性评价指标：生命体征、实验室检查、心电图检查、不良事件。

(五) 本研究计划入组 72 例，实际入组 72 例，实际收到病例报告表 72 份。全分析集 (FAS) 72 例受试者，符合方案分析集 (PPS) 68 例受试者，安全性分析集 (SS) 72 例受试者。术后 24 周的角膜植片透明率 FAS 统计为 87.50% (79.86, 95.14)，PPS 统计为 88.24% (80.58, 95.89)，研究假设成

立。

临床试验主要/次要评价指标结果见表 2。

表 2 临床试验主要/次要评价指标结果

评价指标		随访时点	FAS (%)	PPS (%)
主要评价指标	植片透明率	术后 24 周	87.50	88.24
		术后 52 周	88.24	88.24
		长期随访(术后 19 月-55 月)	95.35	95.35
次要疗效指标	视力 ≥ 0.01	术后 24 周	89.55	89.55
		术后 52 周	92.16	92.16
		长期随访(术后 19 月-55 月)	88.56	88.56
	无排斥	术后 24 周	97.01	97.01
		术后 52 周	94.12	94.12
		长期随访(术后 19 月-55 月)	93.02	93.02
	眼部无刺激	术后 24 周	92.54	92.54
		术后 52 周	94.12	94.12
		长期随访(术后 19 月-55 月)	97.67	97.67
	植片无脱落	术后 24 周	100.00	100.00
		术后 52 周	100.00	100.00
		长期随访(术后 19 月-55 月)	100.00	100.00
	植片无水肿	术后 24 周	95.52	95.52
		术后 52 周	98.04	98.04
		长期随访(术后 19 月-55 月)	97.67	97.67

		月)		
植片无 新生血管		术后 24 周	77.60	77.60
		术后 52 周	72.55	72.55
		长期随访(术后 19 月-55 月)	81.38	81.38
植片上皮 无缺损		术后 24 周	97.01	97.01
		术后 52 周	98.04	98.04
		长期随访(术后 19 月-55 月)	100	100
植片 无融解		术后 24 周	95.52	95.52
		术后 52 周	94.12	94.12
		长期随访(术后 19 月-55 月)	97.67	97.67

注：术后 52 周和长期随访的数据按照所观察到的试验者情况进行计算。

(六) 安全性评价指标：(1) 生命体征、实验室检查、心电图检查入组前后均为正常或虽异常但无临床意义。(2) 不良事件发生情况如表 3 所示，无与器械相关的不良事件和严重不良事件。

表 3 不良事件总体情况

项目	例数	例次	发生率 (%)
全部不良事件	9	12	12.50
与器械相关的不良事件	0	0	0
严重不良事件	1	2	1.39
与器械相关的严重不良事件	0	0	0

（七）不同病原体感染类型的有效性分析

针对不同病原体感染的患者进行了有效性分析。在术后 24 周时仅有真菌感染患者的角膜植片透明率 FAS 统计为 90.38 (79.39, 95.82)，PPS 统计为 90.20 (79.02, 95.74)，研究假设成立。由于该上市前临床试验中其它感染类型的患者入组较少，目前针对细菌感染、病毒感染、阿米巴感染及混合感染的患者尚缺乏较为充分临床支持性数据。

（八）本产品用于治疗未累及全层的真菌性角膜溃疡有效性达到目标值设计要求，不良事件发生率可接受。在目前国内同种异体角膜较为紧缺的背景下，经综合评价，在目前认知水平上，对于系统用药治疗 2 周以上无效并有手术指征的真菌性角膜溃疡患者，申报产品为该部分患者带来的受益大于风险。

四、风险分析及说明书提示

参照《YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，对该产品进行风险分析。对目前已知及可预测风险采取了风险控制措施，经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品带来的获益/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）明确的产品适用范围

该产品适用于未累及全层的真菌性角膜溃疡患者，且经系统用药治疗两周以上无效或临床医生认为有手术指

征。

(二) 警告及注意事项

【注意事项】

1. 使用前请仔细阅读产品说明书，请在有效期内使用；
2. 本品为无菌产品，包装损坏请勿使用；
3. 本品为一次性使用，严禁重复灭菌使用；
4. 术后发生感染、排斥反应等，应由医生采取适当措施；
5. 术后用药谨遵医嘱。

【警示】

1. 医生进行相关培训后方可使用本产品；
2. 手术中请注意植片凹凸面。

(三) 禁忌症

1. 植床角膜内皮细胞功能失代偿者；
2. 伴随有严重眼内炎症者；
3. 术眼有重度或以上干眼症史或引起角膜移植失败的其它眼疾，如继发性青光眼者；
4. 术眼眼睑异常，如眼睑闭合不全、眼睑缺损、兔眼症、倒睫、眼睑内翻及以及泪道阻塞性疾病等；
5. 术眼角膜缘已经受损者；
6. 伴有胶原结缔组织病史者；
7. 严重过敏体质，尤其是对猪胶原过敏；
8. 宗教信仰原因无法接受本产品者；

9. 妊娠期或哺乳期的妇女；
10. 严重心、肝、肾等器官疾病：如心功能不全Ⅱ级以上（包括Ⅱ级）、肝功（ALT、AST）超过正常上限 2 倍以上、肌酐（Cr）超过正常值上限者；
11. 高血压Ⅱ期以上（包括Ⅱ期， $160\sim 179/100\sim 109$ mmHg 为高血压Ⅱ期）；
12. 严重糖尿病（采取血糖控制措施后，空腹血糖仍大于 8mmol/L ）；
13. 低蛋白血症；
14. 患有恶性肿瘤；
15. 患有精神疾病。

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 2015023。申请人的注册资料符合现行要求，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》（国家食品药品监督管理总局令 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，产品上市后仍需进行严格的上市后随访研究，关注术后角膜植片融解等不良事件，随访时间建议至少 3 年。延续注册时，将提交上述资料。

2019 年 09 月 02 日