

受理号：CQZ1800612

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：周围神经修复移植物

产品管理类别：第三类

申请人名称：江苏益通生物科技有限公司

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
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.....	11
综合评价意见.....	14

基本信息

一、申请人名称

江苏益通生物科技有限公司

二、申请人住所

南京市经济技术开发区新港大道80号2栋2层

三、生产地址

南京市经济技术开发区新港大道80号2栋2层

产品审评摘要

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由导管和内置纤维组成。导管以壳聚糖、甲壳素、药用明胶为原料经冻干制备而成，内置纤维为聚乙交酯丙交酯（PGLA）纤维。导管经Co60辐射灭菌，内置纤维经环氧乙烷灭菌，产品货架有效期为20个月。产品一次性使用。

(二) 产品适用范围

该产品用于长度在30毫米以内的指神经、桡神经浅支及前臂正中神经缺损的感觉神经功能修复。

(三) 型号/规格

2mm × 30mm、2mm × 50mm、4mm × 30mm、4mm × 50mm、6mm × 30mm、6mm × 50mm

(四) 工作原理

该产品包括导管和内置纤维。其中导管发挥桥梁作用，为神经再生提供合适的空间，防止或减少周围结缔组织的侵入。管壁的微孔有利于物质交换和血管生长。导管内置纤维支架为引导Schwann细胞（神经胶质细胞）和轴突生长提供适宜的攀附条件。随着缺损神经的修复与功能重建，移植物在体内被逐步

降解吸收。

二、临床前研究摘要

(一) 产品性能研究

产品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
内置纤维		
1	尺寸	合格
2	红外鉴别	合格
3	单体残留	合格
4	溶剂残留	合格
5	重金属	合格
6	催化剂残留	合格
7	水残留	合格
8	环氧乙烷残留	合格
导管		
9	外观、尺寸	合格
10	移植物导管的吸水率	合格
11	移植物导管的体外降解：水解性试验	合格
12	移植物导管的体外降解：酶解性试验	合格
13	移植物导管的力学性能：轴向抗拉强度	合格
14	移植物导管的力学性能：拉伸伸长率	合格

15	移植物导管的力学性能：缝合强度	合格
16	移植物导管的力学性能：径向抗压强度	合格
17	移植物导管的化学性能：红外光谱鉴别	合格
18	移植物导管的化学性能：炽灼残渣	合格
19	移植物导管的化学性能：金属离子	合格
20	移植物导管的化学性能：加工助剂残留 (甲醇、乙醇)	合格
21	移植物导管的化学性能：导管中(除明胶以外)其它成分所含有的蛋白质含量	合格
周围神经修复移植物		
22	无菌	合格
23	细菌内毒素限值	合格
24	热原	合格

产品性能研究提交了产品技术要求中各项目指标及试验方法的确定依据及有关支持性资料。性能研究项目还包括：内置纤维的化学表征及残留杂质研究；移植物导管的吸水率研究；体外降解包括水解和酶解的研究；力学性能研究（轴向抗拉强度、拉伸伸长率、缝合强度、径向抗压强度）；化学性能研究（红外光谱鉴别、炽灼残渣、金属离子、加工助剂残留（甲醇、乙醇））；导管中（除明胶以外）其它成分所含有的蛋白质含量（免疫原性安全指标）；产品中各材料的比例（壳聚糖、

甲壳素、明胶等)及其混合均匀性的研究;产品降解产物代谢情况的研究;内置纤维(手术缝合线)和导管降解速率匹配性的研究;对于添加缝合线(内置纤维)及线的数量的验证研究;放置缝线设计的理论支持性研究等。结果表明产品符合设计输入要求。

(二) 生物相容性

该产品与人体接触方式为植入,接触部位为肌肉、神经和组织液,接触时间为持久,在人体内降解吸收。申请人依据GB/T16886系列标准进行了生物相容性评价,申请人提供的生物学试验报告包括:

1. 急性全身毒性试验
2. 细胞毒性(浸提液试验-MTT法)
3. 皮内反应试验
4. 皮肤致敏试验(最大剂量试验)
5. (遗传毒性)鼠伤寒沙门氏菌回复突变(Ames)试验
6. (遗传毒性)体外小鼠淋巴瘤试验
7. (遗传毒性)体外哺乳动物细胞染色体畸变试验
8. 免疫毒性试验(28天)
9. 免疫毒性试验(84天)
10. 亚慢性毒性

11. 植入后局部反应

12. 血液相容性（溶血）

13. 热原

证明产品生物相容性风险可接受。

（三）生物安全性

该产品导管为动物源性材料，由壳聚糖、甲壳素和药物明胶制备而成，提交了符合《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则》的生物安全性资料。

（四）灭菌

周围神经修复移植物的导管经Co60辐射灭菌，内置纤维经环氧乙烷灭菌。申请人提供了灭菌过程确认报告，证明无菌保证水平可达 10^{-6} 。灭菌后产品性能符合要求。

（五）产品有效期和包装

该产品货架有效期20个月。申请人提供了货架有效期验证报告，验证实验为加速老化和实时老化验证，包括产品稳定性、包装完整性验证。提供了产品运输稳定性验证资料。

（六）动物研究

动物研究的目的是评价周围神经修复移植物在周围神经缺损模型中采用移植桥接的方法以达到促进神经再生和恢复神经功能为治疗目的的安全性和有效性。实验在健康比格犬和SD大

鼠上建立周围神经缺损动物模型，分别于术后不同时间点评价移植物安全性（包括植入材料部分周围组织即纤维囊腔组织厚度、炎性细胞及其他组织改变）、有效性（包括移植物降解情况、移植物抗压性及抗拉性、神经再生情况即复合肌动作电位和靶肌萎缩情况等），实验结果表明产品可达到预期设计要求。

三、临床评价摘要

该产品以临床试验方式进行临床评价。临床试验目的为观察产品在修复周围神经缺损过程中的安全性和有效性。临床试验采用多中心、随机、开放、平行对照、非劣效试验设计方法。实验组施行医用人工神经移植物桥接手术，对照组应用自体神经（小腿腓肠外侧皮神经）修复周围神经缺损。主要研究终点为术后12个月损伤的外周神经感觉功能恢复优良率，次要指标包括术后2周、3个月、6个月损伤的外周神经感觉功能恢复优良率。

该临床试验在4家临床机构开展，实际入组129例（试验组64例/对照组65例）患者。全分析集（FAS）包含患者129例，其中试验组64例，对照组65例；符合方案集（PPS）包含患者115例，其中试验组53例，对照组62例；安全集（SS）包含患者129例，其中试验组63例，对照组66例。主要有效性指标结果如表

2所示，次要有效性指标结果如表3所示。主要有效性指标在FAS集和PP集的数据均证明试验组非劣于对照组。

表2 临床试验主要评价指标结果

评价指标	FAS		PPS	
	试验组	对照组	试验组	对照组
术后12个月损伤外周神经感觉功能恢复优良率	92.19%	87.69%	92.45 %	88.71%

表3 临床试验次要评价指标结果

评价指标	PPS	
	试验组	对照组
术后2周损伤外周神经感觉功能恢复优良率	0.00%	0.00%
术后3个月损伤外周神经感觉功能恢复优良率	3.77%	12.90%
术后6个月损伤外周神经感觉功能恢复优良率	53.13%	59.68%

安全性指标分析如表4所示，不良事件发生情况，试验组63例患者中有11例发生不良事件，发生率为17.46%，对照组66例患者中有11例发生不良事件，发生率为16.67%。试验组和对照组均无严重不良事件发生，且均无导致脱落的不良事件发生。两组不良事件发生率的比较无统计学意义。

表4 两组不良事件发生率的比较 (SS)

	试验组 (N=63)			对照组 (N=66)			
	例次	例数	发生率 (%)	例次	例数	发生率 (%)	P值
不良事件	11	11	17.46	12	11	16.67	1.0000
严重不良事件	0	0	0.00	0	0	0.00	—
导致脱落不良事件	0	0	0.00	0	0	0.00	—

该产品在临床应用中通过周围神经修复移植物的桥接来达到修复外周神经损伤的目的，临床上对外周神经损伤发生3个月内、缺损长度30毫米以内的患者进行治疗，降低患者身体伤害和致残风险，但可能有潜在的并发症，如手术部位血肿、免疫系统紊乱、血尿素升高、活化部分凝血活酶时间比例降低和凝血酶原时间延长。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，认为该产品为患者带来的临床受益大于风险。

四、风险分析及说明书提示

参照《YY/T0316-2016 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，认为该产品上市带来的获益/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：

【注意事项】：

1. 医生使用前请认真阅读本使用说明书、注意产品生产日期及失效日期，逾期不得使用。

2. 本品包装封口后经整体消毒而成。若外袋包装出现破损、污染等情况，严禁直接使用或二次灭菌使用。

3. 手术早期，2-3周内个别患者可能有轻度的局部炎症反应，一般手术后使用小剂量地塞米松，可以减轻炎症反应。

4. 严重的牵拉、挤压及撕脱伤，局部污染严重，皮肤软组织挫伤严重者不宜使用本产品。

5. 局部或全身严重感染性疾病者慎用。

6. 本产品仅供一次性使用，用后按环保或医院要求进行销毁，不得随意丢弃。

7. 本品植入体内后可在180天内降解，主要成分在体内被体液中的溶菌酶催化水解成 N-乙酰氨基葡萄糖和氨基葡萄糖的单糖或寡糖，进而被人体吸收。

8. 对甲壳海鲜类食物体质过敏者使用本产品可能出现过敏症状，发生过敏时可能出现如心慌、烦躁、恶心、呕吐、憋

气、呼吸困难、窒息、休克等症状。若出现过敏，可予以抗炎及抗过敏治疗，局部引流促进吸收及排除。若长期严重过敏，需要手术取出。

【警示及提示】：

本产品用于运动神经功能的修复效果未经临床验证。

周围神经损伤时间在3个月以上的修复效果未经临床验证。

【禁忌症】：

1. 有糖尿病、心脏病、肝脏及肾功能明显异常等基础疾病者。
2. 孕妇和儿童。
3. 对甲壳海鲜类食物体质过敏者。

综合评价意见

该申报产品属于创新医疗器械特别审批项目，编号2015048。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》（原国家食品药品监督管理总局令第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。

建议注册人在上市后进行以下工作：建议进行登记研究，进行长期的临床随访，以观察远期的安全有效性（如远期的神经功能及相关并发症）。待延续注册时提交临床随访报告。

2020年11月9日