

受理号：CQZ2301292

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：乳房组织补片

产品管理类别：第三类

申请人名称：北京瑞健高科生物科技有限公司

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
技术审评概述.....	4
一、产品概述.....	4
二、临床前研究概述.....	5
三、临床评价概述.....	8
四、产品受益风险判定.....	11
综合评价意见.....	12

基本信息

一、申请人名称

北京瑞健高科生物科技有限公司

二、申请人住所

北京市昌平区科技园区超前路甲 1 号 15 号楼 102 室、
202 室

三、生产地址

北京市昌平区科技园区超前路甲 1 号 15 号楼 102 室、
103 室、202 室、203 室、503 室

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品以猪真皮为原料，经脱细胞去抗原和病毒灭活制备而成的具有网状结构的细胞外基质，主要成分是胶原蛋白，无化学交联，湿态保存，保存液为中性盐基溶液。产品经辐射灭菌，一次性使用，货架有效期为3年。

(二) 产品适用范围

该产品适用于一期乳房重建手术中植入物的支撑和覆盖及乳房软组织的修复。

(三) 型号/规格

表1 乳房组织补片产品型号规格表

产品型号	产品厚度 (mm)	规格 (cm) (允差±15%)
A 型	0.7~1.5	4×6、4×8、4×12、4×16、6×8、6×12、6×16、8×8、8×12、8×16、10×12、10×16、10×20、12×16、12×20、15×20
B 型	1.6~2.5	4×6、4×8、4×12、4×16、6×8、6×12、6×16、8×8、8×12、8×16、10×12、10×16、10×20、12×16、12×20、15×20

(四) 工作原理

乳房组织补片用于乳房重建及整形矫形术中软组织的修补，以及乳房假体的支撑和覆盖。真皮细胞外基质产品具有良好的机械力学性能，可为乳房假体的固定提供生物力学

支撑。乳房组织补片植入后，与假体周边的损伤组织粘附整合，产品天然的三维网状结构为患者细胞的延伸和侵入生长提供良好的微环境和空间，加快损伤组织的内源性修复过程，减少并发症。产品在损伤组织修复的过程中细胞化和血管化，重塑成自体新组织。

二、临床前研究概述

(一) 产品性能研究

1. 产品技术要求研究

表 2 产品技术要求研究摘要

序号	研究项目	验证结论
物理性能		
1	外观	合格
2	尺寸	合格
3	拉伸强度	合格
4	拉伸伸长率	合格
5	缝合强度	合格
6	撕裂强度	合格
7	起始热变性温度	合格
化学性能		
1	炽灼残渣	合格
2	重金属残留	合格
3	表面活性剂残留量	合格
4	酸碱度	合格
5	胶原蛋白含量	合格
6	DNA残留量	合格
微生物性能		
1	无菌	合格
2	细菌内毒素	合格

2.产品性能评价

产品性能评价除产品技术要求性能指标研究外，还包括降解性能、产品结构表征、临床受力、灰分含量、产品总过氧化物等，结果表明，产品符合设计输入要求。

(二) 生物相容性

该产品属于与组织持久接触的植入器械。

申请人依据 GB/T 16886 系列标准，通过与同公司已上市生物补片产品进行等同性对比途径开展评价，对比内容包括产品原材料、结构组成、生产工艺、灭菌方式、包装、贮存条件、产品型号、适用范围、产品性能要求等。申请人提交了同公司已上市参照产品的生物相容性评价，同时对申报产品的致癌性及慢毒性进行了评价，产品生物相容性风险可接受，具体评价项目详见下表。

表 3 参照产品生物学相试验项目

序号	参照产品试验项目
1	体外细胞毒性试验
2	皮内反应试验
3	皮肤致敏试验
4	急性全身毒性
5	亚慢性全身毒性试验
6	降解试验
7	植入试验
8	遗传毒性试验
9	免疫毒理试验
10	α -Gal 抗原清除率试验
11	热原试验

(三) 灭菌

该产品无菌状态提供，采用 γ 射线辐射灭菌。申请人提供了同一产品族的已上市产品生物补片的病毒灭活去除工艺验证报告和灭菌确认报告，无菌保证水平为 10^{-6} 。

(四) 产品有效期和包装

该产品货架有效期3年。申请人提供了已上市生物补片产品的实时老化验证报告（ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，42个月），测试项目包括产品稳定性和模拟运输验证。同时提供了已上市生物补片产品的加速老化后包装系统和模拟运输验证资料，加速老化条件为 55°C ，137天。研究结果支持申报产品的货架有效期。

(五) 动物研究

申请人提交了3个动物试验研究，分别是比格犬植入试验、猪乳房植入试验、猕猴试验。

1. 比格犬植入试验

异种植入，实验动物为15只比格犬，观察点为术后3周、3个月、5.5个月、8个月、12个月，分别进行了动物日常观察、血液学分析、病理检查。

结果表明，补片材料具有良好安全性，无钙盐沉积，局部炎症反应较轻，补片支持组织长入和血管新生，可重塑转归融入宿主组织，实现乳房组织修复。

2. 猪乳房植入试验

同种植入，以同类已上市乳房补片为对照，实验动物为

9只中华小型猪，植入后2周、6周、12周进行观察。

结果表明，宿主炎症反应小且无淤血，乳房组织补片植入后能自身重塑，在胶原酶作用下可完全降解， α -Gal免疫表达较小。

3. 猕猴试验

异种植入，实验动物为10只猕猴，申报产品7只，对照3只，开展免疫安全性研究，试验周期为1年。

结果表明，申报产品免疫反应较低，具有良好的免疫安全性。

三、临床评价概述

申请人选择临床试验路径进行临床评价，采用前瞻性、随机对照、非劣效设计，目的为评价申报产品在乳房重建手术中的安全有效性，选择的对照器械为TiLOOP Product（乳房软组织加强补片，国械注进20163461539）。

临床试验在9家临床机构开展，计划入组总样本量为274例（试验组、对照组各137例），实际入组274例（试验组、对照组137例）。

临床试验的主要有效性评价指标为术后12个月乳房重建修复成功率。

乳房重建修复成功：乳房组织补片成功植入术后12个月内无严重并发症发生。（严重并发症包括术后随访期间需要二次手术干预治疗的感染、血肿、血清肿、假体外露、假体

破裂、皮瓣坏死、乳头乳晕坏死、乳房严重畸形。其中，感染指乳房重建术后，切口发生感染，经静脉或口服抗生素治疗无效，需行二次手术干预。如果由于感染导致皮瓣坏死、假体外露，相应结局也应记录为严重并发症。乳房重建修复成功率（%）=（接受治疗总例数-严重并发症例数）/接受治疗总例数*100%

次要有效性评价指标为Breast-Q（乳房重建模块）评分变化、手感和乳房重建美学效果评价，分别在术后14天、30天、90天、180天、360天随访时进行Breast-Q评分并与基线评分比较。评价标准如下：

优：乳房柔软，无异物感，活动度大，弹性好，皮肤外观无乳房假体体表阴影。

良：乳房柔软，无异物感，活动度大，弹性好，可见乳房假体轮廓。

差：乳房柔软度欠缺，有明显异物感，不活动，弹性差，可见明显乳房假体轮廓。

在术后30天、90天、180天、360天随访时采用Harris评价标准进行乳房重建美学效果评价，对受试者乳房进行拍照，由独立评价者对乳房重建美学效果进行评价。Harris评价标准如下：

优：再造乳房与健侧乳房大小基本相等，位置对称。

良：再造乳房与健侧乳房大小及位置差不多，着装后双

乳基本无明显差别。

一般：双侧乳房明显不对称，着装后仍然可以看出双乳差别。

差：再造乳房严重变形或出现严重并发症。

安全性评价方法包括严重并发症发生率、不良事件发生率、严重不良事件发生率、产品性能评价、器械缺陷发生率。对受试者进行术中、术后7天、术后14天、术后30天、术后90天、术后180天及术后360天的安全访视，以评价器械的安全性。在术后即刻进行产品性能评价，包括产品韧性、机械强度、可缝合性。

临床试验结果显示：全分析集和符合方案集中，试验组受试者术后12个月乳房重建修复成功率分别为93.4%（128/137）和95.5%（128/134）；对照组受试者术后12个月乳房重建修复成功率分别为89.1%（122/137）和91.7%（121/132）。两组受试者术后12个月乳房重建修复成功率的差值及其95% CI分别为3.9%（-3.7%，11.6%）和4.1%（-4.0%，12.1%），95% CI下限均 $> -10\%$ ，申报产品临床疗效非劣于对照组。试验组术后90天和术后180天的乳房重建美学效果（Harris评价）优于对照组（ P 均 < 0.05 ），其余各访视时间点的Breast-Q评分变化、手感和乳房重建美学效果（Harris评价）的组间差异均不具有统计学意义（ P 均 > 0.05 ）。安全性评价结果显示试验组和对照组受试者各类不良事件发生率

相当。

综上，临床评价资料符合技术审评要求。

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，认为该产品的上市为适用人群带来的受益大于风险。

综合评价意见

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 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，经系统评价后，建议准予注册。

2024 年 7 月 24 日