

受理号：JQZ2200176

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：胶原蛋白软骨修复支架

产品英文（原文）名称：COLTRIX® CartiRegen

产品管理类别：第三类

申请人名称：Ubiosis Co., Ltd

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 | 9 |
| 综合评价意见 | 12 |

基本信息

一、申请人名称

Ubiosis Co., Ltd

二、申请人住所

#809, 810, 817-820, Sicox Tower, 484, Dunchon-daero,
Jungwon-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, Korea Rep.

三、生产地址

#809, 810, 817-820, Sicox Tower, 484, Dunchon-daero,
Jungwon-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, Korea Rep.

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由注射针、注射器以及预装在注射器中的猪I型胶原蛋白凝胶组成，胶原蛋白凝胶含胶原蛋白与磷酸盐缓冲液，注射器外套（含护帽）经辐照灭菌，注射针经环氧乙烷灭菌，胶原蛋白凝胶经过滤除菌，无菌有效期2年。

(二) 产品适用范围

在膝关节微骨折术中，用于缺损面积为2-8cm²、属于Outerbridge III/IV级(ICRS Grade III-IVa)的软骨缺损修复。

(三) 型号/规格

表1 胶原蛋白软骨修复支架型号规格表

| 型号 | 规格 |
|--------|-----|
| CLD320 | 1mL |
| CL320 | 1mL |
| CLD330 | 3mL |
| CL330 | 3mL |

(四) 工作原理

申报产品植入体内后形成可降解三维支架，在软骨修复过程中，为细胞提供粘附、增殖、迁移、分化以及分泌的环境。

二、临床前研究概述

(一) 产品性能研究

1. 产品技术要求研究

产品技术要求研究项目如表2所示。

表2 产品技术要求研究项目摘要

| 序号 | 测试项目 | 验证结论 |
|--------|------------|------|
| 胶原蛋白凝胶 | | |
| 1 | 外观 | 合格 |
| 2 | 装量 | 合格 |
| 3 | I型胶原蛋白鉴别 | 合格 |
| 4 | 胶原蛋白含量 | 合格 |
| 5 | 杂蛋白分析 | 合格 |
| 6 | pH值 | 合格 |
| 7 | 重金属总量和微量元素 | 合格 |
| 8 | 色氨酸检查 | 合格 |
| 9 | 无菌 | 合格 |
| 10 | 细菌内毒素 | 合格 |
| 预灌封注射器 | | |
| 1 | 外观 | 合格 |
| 2 | 标尺 | 合格 |
| 3 | 外套 | 合格 |
| 4 | 活塞 | 合格 |

| | | |
|-----|---------|----|
| 5 | 锥头 | 合格 |
| 6 | 滑动性能 | 合格 |
| 7 | 器身密合性 | 合格 |
| 8 | 容量允差 | 合格 |
| 9 | 残留容量 | 合格 |
| 10 | 可萃取金属含量 | 合格 |
| 11 | 酸碱度 | 合格 |
| 12 | 易氧化物 | 合格 |
| 注射针 | | |
| 1 | 外观 | 合格 |
| 2 | 尺寸 | 合格 |
| 3 | 注射针针管 | 合格 |
| 4 | 注射针针座 | 合格 |
| 5 | 针尖穿刺力 | 合格 |
| 6 | 酸碱度 | 合格 |
| 7 | 可萃取金属含量 | 合格 |
| 8 | 环氧乙烷残留量 | 合格 |
| 9 | 无菌 | 合格 |

2. 产品性能评价

申请人提交了固化稳定性研究资料（微观三维结构、混合均一性、支架力学性能）、体外降解性能研究资料。该产品原材料来源于猪皮。申请人提交了猪皮来源、处理工艺、技术要求中各项性能指标确定依据、胶原蛋白降解原理和机制说明、复合粘度检测、胶原蛋白含量检测、酸水解产物检测、凝固成型验证、动力黏度研究等资料。

(二) 生物相容性

申请人提交了有资质的实验室完成的全项生物学试验报告，包括细胞毒性、致敏、皮内刺激、遗传毒性、急性全身毒性、亚慢性毒性试验，试验结果符合要求。申请人按照GB/T16886.11的要求，对几类可能引发材料介导的热原反应的主要物质进行分析后认为产品热原反应风险可控。提交了内毒素试验报告。

(三) 生物安全性

申报产品提取于通过酶处理的5-7个月龄猪的猪皮。动物屠宰仅在韩国畜产品HACCP认证服务机构认可的屠宰场进行。申请人提交了动物源性材料基本信息、屠宰场资质证明文件、病毒灭活验证报告、免疫学风险研究（包括免疫学风险分析报告、杂蛋白含量检测、残余DNA检测、 α -gal抗原检测、胶原端肽去除验证报告等）。申请人明确了产品工艺流程（含两步病毒灭活过程），提交了产品的操作验证及与其他物质配合比例的验证资料（包含混合均匀性验证）。

(四) 灭菌

申请人提交了辐照灭菌、环氧乙烷灭菌及过滤除菌验证报告。

(五) 产品有效期和包装

该产品货架有效期为二年。申请人提供了货架有效

期验证报告，包括产品稳定性和产品包装验证。报告显示产品设计符合要求。

(六) 动物研究

动物试验目的为评价胶原蛋白软骨修复支架修复新西兰兔软骨缺损的有效性和安全性。对新生软骨区域进行大体形态学、组织学观察和组织学评分。动物实验结果表明，申报产品植入动物软骨缺损部位未引起明显不良反应；产品植入后修复生成新的软骨组织，其颜色、表面平滑度、厚度与天然透明软骨组织无显著性差异，并且新生成的软骨组织与周围软骨组织整合性良好，连接平滑。对修复部位组织进行组织切片，并进行II型胶原免疫组织化学染色和甲苯胺蓝染色，分析评估修复组织的软骨的类型和性质。II型胶原和甲苯胺蓝染色结果显示修复组织的着色与正常软骨组织接近，表明修复组织生成的软骨组织是与天然软骨类似的透明软骨。

三、临床评价概述

申请人选择临床试验路径进行临床评价，前瞻性、多中心，非劣效、单盲、随机对照临床试验设计，按1:1随机入选105例受试者，试验组52例受试者，对照组53例受试者；对照组为微骨折术。入组的患者全部为膝关节股骨髁软骨缺损患者。

主要疗效指标为12个月MOCART评分。术后12个月：FAS人群试验组MOCART评分 73.56 ± 15.46 分，对照组MOCART评分

63.81±15.35分, 试验组与对照组差值的95%可信区间下限为3.79; PPS人群试验组MOCART评分73.56±15.46分, 对照组MOCART评分63.81±15.50分, 试验组与对照组成功率差值的95%可信区间下限为3.72, 其可信区间的下限大于-7.5。非劣效假设成立。

次要疗效指标包括MOCART评分变化值、IKDC评分、Lysholm评分、VAS评分等, 试验组与对照组差异无统计意义。

本次试验中, 试验组52受试者发生22例不良事件, 对照组53例受试者发生12例次不良事件, 试验组与对照组不良事件发生率无明显差异。无与试验器械明确相关的不良事件。无导致死亡或者退出的不良事件。

同时, 申请人还提供了申报产品观察时间为6年的境外临床数据, 对IKDC评分、Lysholm评分和KOOS评分进行了跟踪随访, 数据显示申报产品上述评分在前2年逐渐增高, 并平稳维持至6年。

四、产品受益风险判定

受益: 该产品临床使用为适用人群带来的主要受益为膝关节软骨缺损 ($2\text{cm}^2 \leq \text{缺损面积} \leq 8\text{cm}^2$) 带来相对于传统微骨折术更高的MOCART评分。

风险: 该产品临床使用可能为适用人群带来的主要风险为移位、原因不明的胶原过敏。

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。为保证用械安全，基于对主要剩余风险的规避，需在说明书中提示以下信息：

(一) 产品适用范围

在膝关节微骨折术中，用于缺损面积为2-8cm²、属于Outerbridge III/IV级(ICRS Grade III-IVa)的软骨缺损填充。

(二) 注意事项和警示

1. 专业医生也务必先要熟知本产品的特点、使用方法、治疗效果。
2. 使用前，应了解病人的既往病史，特别是胶原蛋白过敏反应以及可能出现的其他不良反应。
3. 当本产品用于传染病、血液相关疾病和其它基础性疾病患者时，需格外注意，应由医生审慎评估。
4. 手术前，应向患者充分说明本产品的适用范围、注意事项和可能发生的不良反应。
5. 由于本产品是一次性产品。使用后应按照医院的相关规定，丢弃注射器内剩余产品及使用过的注射器。严格禁止重复使用。
6. 尚未确立对于孕妇、哺乳期妇女和儿童使用本产品的安全性，应根据专业医生的判断慎重使用。
7. 申报产品开展的随机对照试验观察时间为1年，结果显示试验组对软骨缺损的填充效果MOCART评分高于

对照组单纯微骨折术，次要评价指标IKDC评分、Lysholm评分、VAS评分与对照组单纯微骨折术未见统计学意义差异。境外临床数据表明，本产品上述评分在前2年逐渐增高，已平稳维持6年。

(三) 禁忌证

禁止对下列病人使用胶原蛋白软骨修复支架：

1. 对胶原蛋白过敏者；
2. 特殊信仰，对产品来源（猪源）不能接受者；
3. 有自体免疫病史者。

综合评价意见

该申报产品属于创新医疗器械（创新编号：CQTS1700004）。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）、《医疗器械注册管理办法》（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。

2023年03月31日