

受理号: JQZ2400617

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称: 牙周组织修复材料

产品英文(原文)名称: Straumann®Emdogain®

产品管理类别: 第三类

申请人名称: Institut Straumann AG 士卓曼研究院股份有限公司

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
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.....	10
四、 产品受益风险判定.....	11

基本信息

一、申请人名称

Institut Straumann AG 士卓曼研究院股份公司

二、申请人住所

Peter Merian-Weg 12, 4002 Basel, Switzerland

三、生产地址

Biora AB, Medeon Science Park Per Albin Hanssons väg 41

205 12 Malmö Sweden

技术审评概述

一、产品概述

（一）产品结构及组成

该产品由预灌封玻璃注射器、注射头和封装在注射器中的胶状溶液组成。胶状溶液由猪源釉基质蛋白、海藻酸丙二醇酯、乙酸和水组成。产品中的海藻酸丙二醇酯成分经辐照灭菌，其他胶状溶液成分经过滤除菌，预灌封玻璃注射器的柱塞组件经辐照灭菌，其他组件经环氧乙烷灭菌，终产品经无菌加工技术生产。注射头经环氧乙烷灭菌，单独包装。产品无菌有效期 2 年。

（二）产品适用范围

该产品适用于牙龈退缩导致的翻瓣术的辅助治疗。该产品不能代替常规的牙周治疗。

（三）型号/规格

产品型号/编号	规格
075.127W	1 × 0.15 ml (30mg/ml)
075.101W	1 × 0.3 ml (30mg/ml)
075.102W	1 × 0.7 ml (30mg/ml)
075.098W	5 × 0.15 ml (30mg/ml)

（四）工作原理

该产品是一种可吸收植入材料。产品含有从发育中的猪牙胚内提取的以海藻酸丙二醇酯（PGA）为载体的疏水性牙釉基质（EMD）蛋白。该凝胶具有一定的粘度，在牙周手术中暴露的牙根表面上使用。

二、临床前研究概述

（一）产品性能研究

1.产品技术要求研究

产品技术要求性能指标如表 1 所示。

表 1 产品技术要求性能指标

序号	研究项目	注册检验结论
胶状溶液		
1	外观	符合规定
2	重量	符合规定
3	粘度	符合规定
4	pH	符合规定
5	氨基酸相对含量	符合规定
6	蛋白鉴别	符合规定
7	蛋白含量	符合规定
8	总糖含量	符合规定

9	水解产物	符合规定
10	添加剂残留	符合规定
11	加工工艺残留	符合规定
12	微量元素	符合规定
13	重金属总量	符合规定
14	环氧乙烷残留	符合规定
预灌封玻璃注射器		
1	外观	符合规定
2	外套卷边	符合规定
3	活塞与芯杆的配合	符合规定
4	锥头	符合规定
5	锥头密合性	符合规定
6	锥头位置	符合规定
7	器身密合性	符合规定
8	外套与活塞组件的配合	符合规定
9	酸碱度	符合规定
10	可萃取金属含量	符合规定
11	易氧化物	符合规定
12	输送性能	符合规定

注射头		
1	注射头尺寸	符合规定
2	注射头表面	符合规定
3	清洁度	符合规定
4	耐腐蚀性	符合规定
5	正直	符合规定
6	连接牢固度	符合规定
7	畅通	符合规定
8	注射头座与护套配合	符合规定
9	外观	符合规定
10	注射头座	符合规定
11	酸碱度	符合规定
12	重金属总含量(金属离子)	符合规定
13	环氧乙烷残留量	符合规定

2. 产品性能评价

申请人提交了产品使用研究、猪源釉基质蛋白在不同介质表面的体外吸附能力的定量研究、不同温度和 pH 值条件下的体外沉降研究、自组装形成的三维基质表面形貌表征、蛋白含量、氨基酸含量、残留物含量研究，有效期内的 pH 值及粘度研究、猪源釉基质蛋白的组成成分及其分子量和含量研究、蛋白的自

组装研究（自组装过程的 DLS 动态光散射和 Zeta 电位表征）、蛋白体外酶解、PGA 的降解研究、蛋白热稳定性等研究资料。提供了人源牙周膜细胞在产品涂覆表面的附着能力研究。

（二）生物相容性

该产品属于植入器械，与组织/骨长期接触，申请人依据 GB/T 16886 系列标准进行生物相容性评价，开展的生物学试验包括细胞毒性、口腔黏膜刺激、致敏反应、刺激反应、急性全身毒性、亚急性毒性、植入反应（皮下植入、骨植入）、遗传毒性、材料介导的致热性等，试验结果符合要求。提交了迟发型超敏反应、皮内刺激、口腔黏膜刺激、急性全身毒性、遗传毒性、生殖发育毒性试验报告，提交了大鼠静脉注射猪源釉基质蛋白的三个月毒性试验报告、化学表征和可沥滤物研究报告、毒理风险评估报告，对慢性毒性和致癌性进行了毒理学评价。申请人对猪源釉基质蛋白进行了毒代动力学研究（静脉注射、局部应用），蛋白在体内经酶解和巨噬细胞降解，评价了肾脏、肝脏等分布和代谢途径，无毒性相关发现。申请人提供了终产品各降解产物吸收分布代谢排泄的研究报告。

经评价，产品的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，对原材料来源、收集与处置的控制进行风险管理，提交了病毒灭活验证报告、免疫学风险研究（包括免疫毒性试验、残余 DNA 检测、 α -gal 抗原检测等）。申请人明确了产品工艺流程（含两步病毒灭活过程），提交了加工残留物验证资料。

（四）灭菌

产品中的海藻酸丙二醇酯组分经电子束辐照灭菌，其他胶状溶液成分经过滤除菌；预灌封玻璃注射器中柱塞组件经 γ 射线辐照灭菌，其他组件经环氧乙烷灭菌；注射头经环氧乙烷灭菌；将混合后的胶状溶液以无菌加工技术灌装于玻璃注射器后进行包装，对包装表面再进行环氧乙烷灭菌，申请人提交了各灭菌工序的辐照灭菌、环氧乙烷灭菌及过滤除菌验证报告。

（五）产品有效期和包装

产品无菌有效期为 2 年。申请人提供了产品在 2-8°C 温度条件下的 2 年实时老化验证及使用时自然回温后的产品稳定性验证、包装完整性及模拟运输验证资料。

（六）动物研究

申请人通过犬的牙周缺损模型对产品安全性和有效性进行评价，验证了申报产品单独使用，以及和骨粉联合使用的情况。

通过术后临床观察、牙周指数评估、大体解剖、血液学及血液生化检测、影像学分析、Micro-CT、组织学及染色切片分析等，评价了产品的局部骨组织及牙周组织修复效果。

申请人提交了大鼠和猪体内放射性同位素标记牙釉基质蛋白在牙周部位的蛋白保留时间研究，表征了蛋白成分在牙周原位留存及不同器官的分布情况。

申请人通过食蟹猴体内口腔模型评价了釉基质蛋白中不同蛋白成分、以及蛋白在不同载体介质中的牙周组织修复能力；提供了不同浓度猪源釉基质蛋白在长尾猕猴体内的量效关系研究。

三、临床评价概述

申请人选择临床试验路径进行临床评价，临床试验主要目的是通过评估申报产品安全有效性，临床试验设计采用盲法、分口、对照和随机设计。研究在两个中心进行。计划入组 40 例，实际入组 42 例受试者。重要的入选标准为：至少一对牙齿出现 $\geq 3\text{mm}$ 的颊侧退缩型缺损等。重要的排除标准为急性感染病变、全身性疾病等

计划纳入 40 例患者，实际纳入 42 例患者。

主要评价指标为术后 12 个月牙龈退缩深度相对于基线的变化；次要评价指标为基线到 12 个月牙龈退缩宽度的变化。安全

性指标为不良事件。

临床试验的结果显示术后 12 个月牙龈退缩深度及宽度相对于基线的变化排除离群值后，两组之间具有统计学差异。6 例患者发生不良事件，为出血、脓肿等。

申请人提交了申报产品上市后的文献、不良事件等，证明产品的安全有效性。

综上，申请人提供的临床评价资料符合目前的临床审评要求。

四、产品受益风险判定

申请人参照 ISO 14971-2019 对该产品进行分析，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，产品为适用人群带来的受益大于风险。但为保证器械安全，基于对主要剩余风险的规避，在说明书中提示以下信息：

1. 针对“患者选择不当导致的愈合不良或非预期损伤”风险：在说明书“禁忌证”中，明确将“未控制的糖尿病及其他全身性疾病患者”、“存在可能影响伤口愈合疾病或正接受相关治疗（如长期使用皮质类固醇、放射治疗、免疫抑制治疗等）的患者”以及“儿童”列为禁用人群。

2. 针对“潜在超敏反应及手术并发症”风险：于说明书的“副

作用”章节列出了与牙周手术相关的偶发不良状况（如牙龈出血、血肿、继发感染等）。同时在“警告”章节提示“少数患者可能因重复使用而致敏”，要求过敏体质及多次使用本产品的患者慎用。

3. 针对“手术并发继发感染”的共性风险：在说明书“警示/预防措施”中明确了感染控制标准：规定注射器及注射头“不可重新消毒或重复使用”，单支产品仅限单名患者使用；同时强调“本产品不应放置在未经处理的受感染提取部位”，要求术前必须妥善治疗所有活动性感染。

4. 针对“临床操作不当导致再生治疗失败”相关风险：于说明书“使用过程”对临床流程进行了详尽的操作指导：包括术前清创与根面预处理要求（去除玷污层）、材料的均匀涂敷步骤、无张力冠向复位缝合原则，以及详细的术后愈合期口腔维护医嘱（如术后 3-6 周特定区域的机械清洁禁忌与含漱要求）。