

受理号：CQZ1800451

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：药物球囊扩张导管

产品管理类别：第三类

申请人名称：上海微创心脉医疗科技股份有限公司

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
产品审评摘要.....	4
一、 产品概述.....	4
二、 临床前研究摘要	8
三、 临床评价摘要	11
四、 风险分析及说明书提示	13
综合评价意见.....	17

基本信息

一、申请人名称

上海微创心脉医疗科技股份有限公司

二、申请人住所

上海市浦东新区康新公路3399弄1号

三、生产地址

上海市浦东新区康新公路3399弄1号，芙蓉花路388号3号楼一层和三层、4号楼二层和三层

产品审评摘要

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品为OTW型球囊扩张导管，由球囊、显影环、内管、外管、应力扩散管和Y型连接件组成，外管表面涂有聚乙烯吡咯烷酮涂层。球囊由聚酰胺制成，表面涂有药物涂层，涂层中所含药物为紫杉醇，药物剂量为 $3.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ，载体为碘普罗胺。产品环氧乙烷灭菌，一次性使用。

(二) 产品适用范围

该产品适用于经皮腔内血管成形术中股腘动脉（膝下动脉除外）的球囊扩张，以治疗动脉粥样硬化性狭窄或闭塞性病变。

(三) 型号/规格

产品的型号规格见表1。

表1 型号规格表

型号规格			球囊 直径 (mm)	球囊 长度 (mm)
导管有效长度 90cm	导管有效长度 130cm	导管有效长度 150cm		
DEB20020090	/	DEB20020150	2.0	20
DEB20040090	/	DEB20040150		40
DEB20060090	/	DEB20060150		60
DEB20080090	/	DEB20080150		80

型号规格			球囊 直径 (mm)	球囊 长度 (mm)
导管有效长度 90cm	导管有效长度 130cm	导管有效长度 150cm		
DEB20100090	/	DEB20100150		100
DEB20120090	/	DEB20120150		120
DEB20150090	/	DEB20150150		150
DEB20220090	/	DEB20220150		220
DEB25020090	/	DEB25020150	2.5	20
DEB25040090	/	DEB25040150		40
DEB25060090	/	DEB25060150		60
DEB25080090	/	DEB25080150		80
DEB25100090	/	DEB25100150		100
DEB25120090	/	DEB25120150		120
DEB25150090	/	DEB25150150		150
DEB25220090	/	DEB25220150		220
DEB30020090	/	DEB30020150	3.0	20
DEB30040090	/	DEB30040150		40
DEB30060090	/	DEB30060150		60
DEB30080090	/	DEB30080150		80
DEB30100090	/	DEB30100150		100
DEB30120090	/	DEB30120150		120
DEB30150090	/	DEB30150150		150

型号规格			球囊 直径 (mm)	球囊 长度 (mm)
导管有效长度 90cm	导管有效长度 130cm	导管有效长度 150cm		
DEB30220090	/	DEB30220150	3.5	220
DEB35020090	/	DEB35020150		20
DEB35040090	/	DEB35040150		40
DEB35060090	/	DEB35060150		60
DEB35080090	/	DEB35080150		80
DEB35100090	/	DEB35100150		100
DEB35120090	/	DEB35120150		120
DEB35150090	/	DEB35150150		150
DEB35220090	/	DEB35220150		220
DEB40020090	DEB40020130	DEB40020150	4.0	20
DEB40040090	DEB40040130	DEB40040150		40
DEB40060090	DEB40060130	DEB40060150		60
DEB40080090	DEB40080130	DEB40080150		80
DEB40100090	DEB40100130	DEB40100150		100
DEB40120090	DEB40120130	DEB40120150		120
DEB40150090	DEB40150130	DEB40150150		150
DEB40220090	DEB40220130	DEB40220150		220
DEB50020090	DEB50020130	/	5.0	20
DEB50040090	DEB50040130	/		40

型号规格			球囊 直径 (mm)	球囊 长度 (mm)
导管有效长度 90cm	导管有效长度 130cm	导管有效长度 150cm		
DEB50060090	DEB50060130	/		60
DEB50080090	DEB50080130	/		80
DEB50100090	DEB50100130	/		100
DEB50120090	DEB50120130	/		120
DEB50150090	DEB50150130	/		150
DEB50220090	DEB50220130	/		220
DEB60020090	DEB60020130	/	6.0	20
DEB60040090	DEB60040130	/		40
DEB60060090	DEB60060130	/		60
DEB60080090	DEB60080130	/		80
DEB60100090	DEB60100130	/		100
DEB60120090	DEB60120130	/		120
DEB60150090	DEB60150130	/		150
DEB60220090	DEB60220130	/	7.0	220
DEB70020090	DEB70020130	/		20
DEB70040090	DEB70040130	/		40
DEB70060090	DEB70060130	/		60
DEB70080090	DEB70080130	/		80
DEB70100090	DEB70100130	/		100

型号规格			球囊 直径 (mm)	球囊 长度 (mm)
导管有效长度 90cm	导管有效长度 130cm	导管有效长度 150cm		
DEB70120090	DEB70120130	/		120
DEB70150090	DEB70150130	/		150
DEB70220090	DEB70220130	/		220

(四) 工作原理

产品从患者股动脉穿刺进入，沿着导丝穿越达到病变部位，通过球囊充压扩张，机械性扩张血管的狭窄部位。同时，在球囊与动脉管壁接触的短暂时间内，球囊外涂覆的紫杉醇迅速附着于病变动脉管壁。紫杉醇抑制平滑肌细胞增殖，起到抑制内膜增生的作用，预期提高靶血管远期通畅率。

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 2 所示：

表2 技术要求研究摘要

序号	研究项目	验证结论
1	尺寸	合格
2	外观	合格
3	尖端构形	合格

4	断裂力	合格
5	球囊额定爆破压力	合格
6	球囊疲劳	合格
7	无泄漏	合格
8	射线可探测性	合格
9	连接件（座）	合格
10	耐腐蚀性	合格
11	水合性	合格
12	导丝兼容性	合格
13	球囊充盈时间	合格
14	球囊卸压时间	合格
15	球囊直径与充盈压力的关系	合格
16	药物有效性和相关物质	合格
17	药物鉴别和载药量	合格
18	溶剂残留	合格
19	体外释放率	合格
20	涂层牢固度	合格
21	重金属	合格
22	酸碱度	合格
23	环氧乙烷残留量	合格
24	无菌	合格

25	细菌内毒素	合格
----	-------	----

2. 产品性能评价

产品性能评价包括药物剂量选择、药械结合相互作用、药物涂层释放性能、药物涂层均匀性、微粒（不溶性微粒、模拟体内介质下微粒）、充盈腔通畅性、显影点内侧距离、推送性、柔顺性、跟踪性、回撤性、排空性能、药物极限条件研究、球囊扩张时间等性能验证，并对球囊成型、球囊焊接、连接件连接、清洗、亲水涂层、药物喷涂、球囊折叠记忆及药物损失、内包装封口等工艺进行了验证，提供了药液稳定性、涂层老化和运输损失研究报告，结果表明产品符合设计输入要求。

（二）生物相容性

申请人依据GB/T 16886系列标准，进行了细胞毒性、迟发型超敏反应、皮内刺激、急性全身毒性、溶血、血栓形成、凝血、热原、亚慢及慢性毒性、遗传毒性、发育和生殖毒性、致癌性等项目的生物相容性评价。同时，申请人提交了产品药物代谢动力学资料、产品各组成材料的毒理学评价资料。产品生物相容性风险可接受。

（三）灭菌

该产品采用环氧乙烷灭菌，无菌状态提供。申请人提供了灭菌过程确认报告，证明无菌保证水平为 10^{-6} ，并对环氧

乙烷和2-氯乙醇残留量进行了验证。

(四) 产品有效期和包装

该产品有效期为两年。申请人提供了货架有效期验证报告。验证实验包括器械和药物分别开展的加速老化和实时老化, 包括产品稳定性、包装完整性和运输模拟验证。

(五) 动物研究

申请人采用猪模型分别开展了安全性、体内药代动力学、药物涂层体内释放率的动物实验研究。动物实验结果表明, 产品基本达到预期的设计要求。

三、临床评价摘要

该临床试验方式为前瞻性、多中心、随机对照试验设计, 纳入200例受试者验证该产品的安全性及有效性。

临床试验主要终点为6个月靶病变晚期管腔丢失。次要终点为技术成功率、器械成功率、手术成功率、6个月靶病变血管管腔最小直径(MLD)、6个月/12个月靶病变血运重建(TLR)发生率、6个月靶病变血管再狭窄率、30天/6个月/12个月Rutherford分级的改变、30天/6个月ABI变化、30天/6个月/12个月治疗下肢的保肢率、30天/6个月/12个月主要不良事件发生率。

共12家临床机构参与该试验, 全分析集(FAS)包含患者200例, 其中试验组100例, 对照组100例; 符合方案集(PPS)包含患者163例, 其中试验组82例, 对照组81例。FAS分析集

下6个月靶病变晚期管腔丢失：试验组为 $0.49\pm0.81\text{mm}$ ，对照组为 $1.46\pm1.20\text{mm}$ ；PPS分析集下6个月靶病变晚期管腔丢失：试验组为 $0.56\pm0.83\text{mm}$ ，对照组为 $1.79\pm1.09\text{mm}$ 。试验组优于对照组，详见表3。

表 3 主要终点指标统计分析结果

评价指标	FAS		PPS	
	试验组 (n=100)	对照组 (n=100)	试验组 (n=82)	对照组 (n=81)
6个月靶病变晚期管腔丢失 (mm)	0.49 ± 0.81	1.46 ± 1.20	0.56 ± 0.83	1.79 ± 1.09

次要终点指标结果如表4所示：试验组技术成功率为97%，对照组技术成功率为90%；试验组与对照组器械成功率均为100%；试验组手术成功率为70%，对照组手术成功率为71%；试验组6个月靶病变血管管腔最小直径为 $2.34\pm1.23\text{mm}$ ，对照组6个月靶病变血管管腔最小直径为 $1.19\pm1.09\text{mm}$ ；试验组12个月靶病变血运重建率为15%，对照组为12个月靶病变血运重建率29%；试验组6个月靶病变再狭窄率为28.05%，对照组6个月靶病变再狭窄率为69.14%；试验组12个月Rutherford好转率为94.74%，对照组12个月Rutherford好转率为96.74%；试验组6个月ABI好转率为75%，对照组6个月ABI好转率为72.6%；试验组12个月保肢率为97.56%，对照组12个月保肢率为97.53%；试验组12个月主要不良事

件发生率为 23%，对照组 12 个月主要不良事件发生率为 38%。

表 4 次要终点指标统计分析结果

评价指标	试验组	对照组
技术成功率	97%	90%
器械成功率	100%	100%
手术成功率	70%	71%
6 个月靶病变血管管腔最小直径 (mm)	2.34±1.23	1.19±1.09
12 个月靶病变血运重建率	15%	29%
6 个月靶病变再狭窄率	28.05%	69.14%
12 个月 Rutherford 好转率	94.74%	96.74%
6 个月 ABI 好转率	75%	72.6%
12 个月保肢率	97.56%	97.53%
12 个月主要不良事件发生率	23%	38%

该产品在临床应用中通过扩张股腘动脉(膝下动脉除外)，药物涂层充分与病变血管内壁贴合，药物得以有效释放，从而抑制病变血管再次狭窄，达到治疗目的。但可能伴随假性动脉瘤、血栓、动脉夹层、血管痉挛、动脉穿孔等风险。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受益大于风险。

四、风险分析及说明书提示

(一) 风险分析

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，认为该产品上市带来的获益/受益大于风险。

(二) 警示及注意事项

为保证用械安全，需在说明书中提示以下信息：

1. 风险提示

1) 医生应在权衡患者的风险和收益后慎重使用本产品；合理制定患者术前和术后的药物治疗方案；增加患者术后的长期随访，密切关注患者术后长期死亡发生率及死亡原因。

2. 警告

1) 当手术过程中进行预扩张产生严重限流性夹层或管腔残余狭窄 $>70\%$ 时，禁用本产品。

3. 敬告

1) 使用前，请仔细阅读使用说明。不按照使用说明操作可能会导致严重的手术后果。

2) 不建议将本器械用于本说明所述之外的用途。

3) 只有专业且经过介入手术培训的医生才能进行手术操作。医生在使用前必须经过系统的产品知识培训。

4) 产品仅供一次性使用，勿自行灭菌或重复使用。

5) 请在手术前检查产品以确认其功能良好且没有受损的部件。如内包装有破损或已打开，请勿使用。

6) 不要使用空气或其它气体介质充盈球囊。不要让器械接触有机溶剂，例如酒精等。

7) 切勿超过额定爆破压力（RBP）使用，超出额定爆破压力可导致球囊破裂。RBP 是基于体外测试结果而确定的，

至少有 99.9% 的球囊（95% 的置信区间）不会在 RBP 或以下爆裂。

8) 为了降低发生血管损伤的风险，球囊膨胀后的直径应与狭窄部位远端的血管直径相近。

9) 如果在操作中遇到阻力，请在继续操作前确定产生阻力的原因。在没有确定原因和采取矫正措施时，不要推进导丝、球囊扩张导管或任何部件。

10) 如果产品已过灭菌有效期，请勿使用。

11) 当手术涉及钙化病变或人工血管移植时，应慎用本产品。

4. 注意事项

1) 经皮血管腔内成形术必须使用高质量放射成像装置在 X 光透视下进行；在 PTA 术前、中、后，需用抗血小板（如阿司匹林或噻氯吡啶）、抗凝治疗，剂量和时间长短由手术医生决定；选择球囊的长度需要超过病变部位的长度，球囊直径不得超过病变部位远端的动脉直径。

2) 所有球囊导管都带有球囊保护套，在球囊导管置入病人体内前，必须将球囊保护套拿掉。

3) 在使用前对产品导丝腔及进入血管系统的产品部件（不包括药物涂层区域）进行系统性的肝素化处理；注意导管连接处的密闭以防空气进入系统。

4) 在操作球囊导管时，应小心控制导管鞘/导引导管尖

端的位置；保持球囊导管沿导引导丝的方向；绝不要在导丝未伸出 Tip 时推进导管。

5) 推荐使用 PTA 球囊进行预扩，然后再用药物球囊扩张。

6) 使用本产品时，推荐使用充盈液的成分为 50% 生理盐水 + 50% 造影剂；请勿超过额定爆破压力（RBP）。建议使用压力检测装置，以防压力过高；绝不要在球囊膨胀时尝试移动导丝；如遇阻力，切忌盲目地推进导引导丝或球囊导管。

7) 本产品为一次性充盈扩张使用。

8) 如果在退出球囊导管时遇到阻力，建议将整个系统连同导管鞘/导引导管一起撤出；尤其是知道或怀疑球囊破裂或漏损时，将球囊导管和导管鞘作为一个整体紧紧握住，将二者一同回抽，回抽时一边轻轻扭动，一边向外拖动。

（三）禁忌症

1. 禁止用于导丝无法穿越的病变；
2. 禁止用于冠状动脉、升主动脉和脑血管；
3. 禁止用于孕期或者哺乳期女性、未成年人；
4. 禁止用于对紫杉醇过敏的患者。

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2015101。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》（国家食品药品管理总局令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。

2020年04月26日