

受理号：CQZ2000627

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：医用粘合剂

产品管理类别：第三类

申请人名称：杭州亚慧生物科技有限公司

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	6
四、 产品受益风险判定	7
综合评价意见	9

基本信息

一、申请人名称

杭州亚慧生物科技有限公司

二、申请人住所

浙江省杭州市滨江区长河街道滨安路688号6幢1层105室

三、生产地址

浙江省杭州市滨江区长河街道滨安路688号6幢1层105室

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

本产品由人血白蛋白溶液、琥珀酰亚胺琥珀酸酯-聚乙二醇-琥珀酰亚胺琥珀酸酯（简称：SS-PEG-SS）、无菌溶剂和一次性使用无菌双联混药包4个部件组成。

产品所用人血白蛋白溶液以市售药品级20%人血白蛋白为原料，在其中加入少量磷酸二氢钠-碳酸钠缓冲盐调节pH，分装后经电子束辐照灭菌。SS-PEG-SS为万级车间生产产品，分子量约为4000D，分装后经电子束辐照灭菌。无菌溶剂成分为水，经湿热灭菌。一次性使用无菌双联混药包经环氧乙烷灭菌。

(二) 产品适用范围

肺实质切除术中，用标准缝合/钉合法等常规方法闭合创面后，浸没式气漏测试法观察脏层胸膜仍存在2级漏气时，可在闭合后在脏层胸膜漏气部位使用本产品进行辅助封合。

(三) 型号/规格

4mL

(四) 工作原理

本产品主要组分人血白蛋白溶液和SS-PEG-SS在混合时发生亲核取代反应，形成以酰胺键结合交联的大分子，即水凝胶。水凝胶的粘合力一方面来自水凝胶内部分子以酰胺键交联键合的作用力，另一方面是改性聚乙二醇与施用部位组织蛋白质的氨基发生同样亲核取代反应的键合力。

二、临床前研究概述

（一）产品性能研究

申报产品由人血白蛋白溶液、琥珀酰亚胺琥珀酸酯-聚乙二醇-琥珀酰亚胺琥珀酸酯（简称：SS-PEG-SS）、无菌溶剂（水）和一次性使用无菌双联混药包组成，对于人血白蛋白溶液和无菌溶剂（水），企业参考2020年版《中国药典》中对人血白蛋白和注射用水的要求制定了物理性能和化学性能等指标，对粘合剂凝胶参考YY/T 0729-2009 组织粘合剂粘接性能试验方法的系列标准，制定了终产品的性能要求，同时根据该产品特点、结合临床预期用途和使用要求等制定了其他相关性能指标并进行了验证。

（二）生物相容性

本产品为植入器械，与肺组织接触，申请人依据GB/T 16886系列标准进行了生物相容性评价，选择开展的生物学试验包括：热原试验、溶血试验、急性全身毒性试验、细胞毒性试验、迟发性超敏反应、皮内反应试验、遗传毒性、植入与降解、亚慢性毒性试验、淋巴细胞增殖试验和免疫毒性试验。通过生物学试验等证明生物相容性风险可接受。

（三）灭菌

本产品无菌状态提供，人血白蛋白溶液和SS-PEG-SS采用电子束辐射灭菌。申请人提供了灭菌确认报告，证明无菌保证水平可达到 10^{-6} （SAL）。无菌溶剂经湿热灭菌，一次性使用无菌双联混药包经环氧乙烷灭菌。

（四）产品有效期和包装

该产品在 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 贮存条件下有效期为2年。申请人提供了加速老化和实时老化条件的有效期验证报告，包括产品稳定性、

包装完整性验证等。

(五) 动物研究

申请人开展了医用粘合剂对新西兰兔和巴拿马猪肺漏气模型封合的有效性研究，同时进行了申报产品应用于新西兰兔肺漏气模型的远期安全性研究。动物实验结果表明，产品达到预期设计要求。

申请人采用同位素标记方法，对所申报产品在体内的吸收、分布、代谢和排泄途径等进行了研究。

三、临床评价概述

申请人通过临床试验路径开展临床评价。临床试验在3家临床试验机构开展，该试验为随机、单盲、阳性对照、多中心、优效的临床研究，研究目的为评价申报产品医用粘合剂用于术中肺部手术创面封合的有效性及安全性。

(一) 试验方案

试验中选择已上市的可吸收性组织加固材料作为对照组器械。拟入组176例受试者。主要评价指标为术后无漏气患者的百分比（30天内）。次要疗效评价指标为胸腔引流管拔除时间、术中无漏气患者的百分比、漏气持续时间、住院时间和胸腔感染发生率。安全性评价为不良事件、严重不良事件、与器械相关的不良事件、实验室检查、生命体征、影像检查、切口检查以及引流检查。

(二) 试验结果

临床结果显示，176例患者中有176例纳入全分析集（FAS），167例纳入符合方案集（PPS），176例纳入安全分析集（SS）。主要疗效指标FAS人群：试验组术后30天内无漏气患者的百分比为78.41%（69/88），对照组术后30天内无漏气患者的

百分比为48.86%（43/88）。PPS人群：试验组术后30天内无漏气患者的百分比为80.72%（67/83），对照组术后30天内无漏气患者的百分比为51.19%（43/84）。采用CMH卡方进行组间比较，FAS人群组间率差95%可信区间为29.55%（16.02%，43.07%）；PPS人群组间率95%可信区间为29.53%（15.88%，43.18%），可信区间下限高于0，试验组优效于对照组。

次要疗效指标胸腔引流管拔除时间、术中无漏气患者的百分比、漏气持续时间等方面，试验组优效于对照组；次要疗效评价指标住院时间、胸腔感染发生率，试验组和对照组无统计学差异；器械使用评价指标使用满意度、粘附性，试验组优效于对照组，包装完整性方面，两组无统计学差异；安全性评价指标方面，试验组非劣效于对照组。

综上，临床评价资料符合目前的审评要求。

申报产品上市后进一步完成的工作：产品上市后仍需进行严格的上市后随访研究，制定上市后研究方案（建议样本量不低于400例，随访率不低于80%），进一步关注患者远期安全性事件的发生情况，包括气胸、持续存在的或迟发的肺漏气、残留胸腔积液/气、肺不张/肺膨胀不全、肺塌陷、急性呼吸窘迫综合征（ARDS）、术后肾脏异常、需要治疗的房性或室性心律失常、心肌梗塞、心脏骤停、死亡（所有原因）、与肺部手术有关的再入院/干预等，延续注册时提交上述资料。

四、产品受益风险判定

该产品的主要临床受益：该产品受益主要是用于肺实质切除术中，用标准缝合/钉合法等常规方法闭合创面后，浸没式气漏测试法观察脏层胸膜仍存在2级漏气的患者，辅助降低术后漏气发生率。

该产品的主要临床风险：该产品潜在风险主要包括肺不张/肺膨胀不全、肺塌陷、急性呼吸窘迫、胸腔积液、胸腔积气、延迟漏气等。申请人开展上市后研究对上述情况进行长期随访。

风险控制措施包括产品设计和验证、生产过程控制和信息提示等，说明书中已注明产品的适用范围、禁忌症、产品的使用方法和警示信息、注意事项以及不良反应等。

产品禁忌症如下：

请勿将本产品用于对人血白蛋白过敏的患者身上。

请勿将本产品用于可能患有肾脏功能不全而无法清除聚乙二醇负荷的患者。

气管、支气管的开放性或闭合性缺损（包括任何肺切除术、任何气管/支气管成形术）漏气，不适用于本产品。

请勿将本产品喷涂于主支气管或肺叶支气管的开放性或闭合性缺损上（包括接受肺切除术、任何袖状切除术或支气管成形术的患者），因为这可能增加支气管-胸膜腔瘘管的发生率。

请勿将本产品用于氧化再生纤维素、吸收性明胶海绵或脏层胸膜以外的任何其他表面上，因为可能破坏黏着性以及预期效果。

每位患者使用本产品不得超12mL。

请勿将本品应用于孕妇、儿童。

综合评价意见

该申报产品属于创新医疗器械项目，创新审查受理号 CQTS1700063。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 2014 年第 4 号）等相关医疗器械法规与配套规章，经对申请人提交的注册申报资料进行系统评价，申报产品符合安全性、有效性的要求，符合现有认知水平，建议准予注册。

2022年8月22日