

受理号：CQZ2200020

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：集成膜式氧合器

产品管理类别：第三类

申请人名称：东莞科威医疗器械有限公司

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	7
四、 产品受益风险判定	11
综合评价意见	13

基本信息

一、申请人名称

东莞科威医疗器械有限公司

二、申请人住所

广东省东莞市东城街道同庆路 1 号

三、生产地址

广东省东莞市东城街道同庆路 1 号

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由氧合器组件（集成气体交换器和热交换器）和静脉贮血器系统组成，可组合使用，氧合器组件集成动脉微栓过滤功能（可选）。中空纤维变温膜的材料为聚酯，中空纤维氧压膜的材料为聚丙烯，氧合器壳体和贮血器壳体均为聚碳酸酯。本产品经环氧乙烷灭菌，一次性使用。

(二) 产品适用范围

该产品适用于体重 $>10\text{kg}$ 的患者。氧合器适用于体外循环手术（时间不超过 6 小时）中血液的氧合和二氧化碳的排除，并调节血液温度。静脉贮血器系统用于收集、存储和过滤血液。

(三) 型号/规格

HRMO-70F、HRMO-70、HRMO-50F、HRMO-50、HRMO-30F、HRMO-30、MOB-70F、MOB-70、MOB-50F、MOB-50、MOB-30F、MOB-30、HCVR-40F、HCVR-20F

(四) 工作原理

该产品的工作原理是通过中空纤维状的高分子半透膜进行气血交换，中空纤维膜内走气、膜外走血，血液与气体在中空

纤维膜两侧实现氧气和二氧化碳交换，使静脉血氧合为动脉血，以满足心外科手术中病患的血液氧合需求。

该产品集成的热交换功能通过中空纤维膜，利用可变温水循环来控制血液温度，水和血液分别在热交换中空纤维膜内外流动，并通过热交换根据临床需求来升高或降低循环血液温度。

微栓过滤功能的实现是通过包覆于氧压膜外层的微栓过滤膜过滤血液中的微栓。

二、临床前研究概述

(一) 产品性能研究

该产品的氧合器组件的物理性能指标包括外观、标识、血液通道密合性、液体通道密合性、血液容积、接头、氧气和二氧化碳转换率、热交换器的热交换系数、血细胞破坏、由时间决定的性能变化、滤除率、气泡处理能力等。

该产品的静脉贮血器系统组件的物理性能指标包括血液容量、接头、气泡处理能力、预充量、祛泡特性、容量校准、滤除率、通透量、动态预充量、静脉贮血器系统自动阀门触发压力、血液通道密合性等。

该产品的化学性能指标包括重金属、还原物质、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度、色泽、环氧乙烷残留等。

该产品其他性能指标包括无菌、热原、细菌内毒素。

该产品展开性能研究并制定产品技术要求，其检测报告的检测结果显示产品符合产品技术要求。

(二) 生物相容性

该产品与循环血液短期接触（时间不超过 6 小时），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、细胞毒性、迟发性超敏反应、皮内反应、急性全身毒性、体外血栓形成、溶血、补体（C3a）激活试验、白细胞计数、红细胞计数、血小板计数试验和部分凝血活酶时间（PTT），通过生物学试验等证明该产品生物学风险可接受。

(三) 灭菌

该产品采用环氧乙烷灭菌，无菌状态通。申请人提交了灭菌确认报告，证明无菌保证水平可达 10^{-6} ，环氧乙烷残留量不大于 10mg/kg。

(四) 产品有效期和包装

该产品有效期为三年。申请人提供了加速老化的有效期验证报告，包括产品稳定性、包装完整性和运输模拟验证资料。

(五) 动物研究

申请人以试验猪为模型开展了动物试验研究。以已上市产

品作为对照，评价了该产品在心肺转流术中的安全性和有效性。试验结果的统计和分析显示，该产品非劣于对照器械，产品达到动物试验方案设定的安全性、有效性和可操作性评价要求。

三、临床评价概述

申请人通过临床试验路径开展临床评价，临床试验在首都医科大学附属北京安贞医院、武汉亚洲心脏病医院、四川大学华西医院、天津市胸科医院开展，临床试验设计为多中心、随机、单盲、阳性平行对照、非劣效验证的试验设计。计划入组 160 例，试验组与对照组分别 80 例。对照组：使用 QUADROX-i 膜式氧合器（迈柯唯 MAQUET）。

（一）临床试验方案主要内容

1. 主要有效性评价指标

主要有效性评价指标为达标率。达标定义为在常规体外循环操作条件下，其氧合性能、二氧化碳排除能力和变温能力满足下述评价标准。

- 氧合性能：升主动脉阻断后降温最低点（鼻咽温 $31.5^{\circ}\text{C} \pm 1.5^{\circ}\text{C}$ ）、体外循环结束时（麻醉恢复呼吸前），各时点动脉血气 $\text{PaO}_2 > 150\text{mmHg}$ ；
- 二氧化碳排出能力：升主动脉阻断后降温最低点（鼻咽温

31.5℃ ± 1.5℃)、体外循环结束时(麻醉恢复呼吸前),各时点动脉血气 PaCO₂ ≤ 45mmHg;

- 变温能力评价标准: 满足临床治疗需要。

常规体外循环操作条件:

- 气血比: 0.5:1 ~ 1:1;
- 氧浓度: ≥ 40%;
- 降温、复温时,水温与鼻咽温的温差不超过 10℃。

2. 次要有效性评价指标

- 降温速率: 开始降温至初次连续降温结束时的鼻咽温差和时间差之比 [体外循环手术期间]

- 复温速率: 开始复温至初次连续复温结束时的鼻咽温差和时间差之比 [体外循环手术期间]
- 血库血液表面是否有持续较多气泡 [体外循环手术期间]

3. 安全性指标

- 是否出现变温装置渗漏致水血混合 [体外循环手术期间]
- 是否出现中空纤维破裂致气血混合 [体外循环手术期间]
- 是否出现管路或壳体破裂、接口漏液 [体外循环手术期间]
- 氧合器排气孔有无血浆渗漏 [体外循环手术期间]
- 血细胞破坏率: 游离血红蛋白增加率、白细胞上升率及血小板下降率 [体外循环手术前、降温最低点、体外循环结束]

时]

- 转氨酶 (ALT、AST)、血清尿素和肌酐 [术后 12-24 小时内]

- 乳酸、酸碱度、碱剩余 [体外循环手术前、结束时]

不良事件及严重不良事件

4. 一般观察指标: 体外循环过程中监测参数: 转机时间、阻断时间、最高流量、最高泵压、最低温度等。

(二) 临床试验结果

总共入组 160 例受试者。159 例 (99.4%) 受试者完成试验 (试验组 80 例, 对照组 79 例), 1 例 (0.6%) 受试者退出试验。本次试验意向治疗集 160 例, 调整意向治疗集 159 例, 符合方案集 157 例, 安全性集 159 例。

1. 有效性评价:

产品达标率试验器械为 96.2% [95%CI: 89.3%, 99.2%], 对照器械为 96.2% [95%CI: 89.3%, 99.2%], 两组无显著性差异 ($P = 1.000$)。采用 Newcombe 法估计两组率差的 95% 置信区间, 试验器械与对照器械产品达标率之差为 0.0%, 相应的 95% 置信区间为 (-7.2%, 7.2%), 其 95% 置信区间下限大于 -10%。

采用 CMH 检验, 经中心校正后, 两组达标率无显著性差异 ($P=0.990$), 采用基于 MH 权重的分层 Newcombe 法估计经中心

校正的两组产品达标率之差 -0.0% [95%CI: -6.0% , 5.9%]，其 95% 置信区间下限亦大于 -10% 。

采用 CMH 检验，经体重分层 ($\leq 40\text{kg}$, $>40\text{kg}$) 校正后，两组达标率亦无显著性差异 ($P = 1.000$)，采用基于 MH 权重的分层 Newcombe 法估计经中心校正的两组产品达标率之差 -0.0% [95%CI: -5.9% , 5.9%]，其 95% 置信区间下限亦大于 -10% 。

基于 PPS 分析显示，产品达标率试验器械为 96.2% [95%CI: 89.3% , 99.2%]，对照器械 97.4% [95%CI: 91.0% , 99.7%]，两组无显著性差异 ($P = 1.000$)。两组产品达标率之差为 -1.2% [95%CI: -8.3% , 5.6%]，其 95% 置信区间下限大于 -10% 。

采用 CMH 检验，分别经中心和体重分层 ($\leq 40\text{kg}$, $>40\text{kg}$) 校正后，两组达标率亦均无显著性差异 ($P > 0.05$)，两组产品达标率之差分别为 -1.3% [95%CI: -6.7% , 4.2%] 和 -1.2% [95%CI: -6.7% , 4.2%]，其 95% 置信区间下限均大于 -10% 。

基于 MITTS 的分析结果显示，平均降温速率，试验器械为 $0.39 \pm 0.20^\circ\text{C}/\text{min}$ ，对照器械为 $0.38 \pm 0.17^\circ\text{C}/\text{min}$ 。经中心、体重分层 ($\leq 40\text{kg}$, $>40\text{kg}$) 及降温开始时鼻咽温校正后，两组降温速率的调整后最小二乘均数差值 (试验器械-对照器械，下同) 为 0.03 [95%CI: -0.03 , 0.09]，组间比较无显著性差异 ($P = 0.303$)。基于 PPS 的分析结果显示，降温速率分析

结论与基于 MITTS 的分析结论一致。

基于 MITTS 的分析结果显示，平均复温速率，试验器械为 $0.29 \pm 0.16^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ，对照器械为 $0.26 \pm 0.14^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 。经中心、体重分层 ($\leq 40\text{kg}$, $>40\text{kg}$) 及复温开始时鼻咽温校正后，两组复温速率的调整后最小二乘均数差值为 0.03 [95%CI: -0.01 , 0.07]，组间比较无显著性差异 ($P = 0.106$)。基于 PPS 的分析结果显示，复温速率分析结论与基于 MITTS 的分析结论一致。

2. 安全性评价:

所有受试者试验期间均未发生血库血液表面有持续较多气泡、变温装置渗漏致水血混合、中空纤维破裂致气血混合、管路或壳体破裂、接口漏液及氧合器排气孔血浆渗漏等现象。试验期间均未发生器械缺陷。所有受试者试验期间均未发生微栓塞及低氧血症；炎症反应发生率试验器械为 2.5% ($2/80$)，对照器械为 3.8% ($3/79$)，两组无显著性差异 ($P = 0.681$)。整体不良事件发生率两组无显著差异。两组均未发生与研究用医疗器械相关的不良事件。实验室检查及生命体征两组基本均衡。

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

(一) 受益：体外循环是开展心血管外科手术的重要生命

支持手段，氧合器是体外循环的核心装置之一，该氧合器适用于体外循环手术（时间不超过 6 小时）中血液的氧合和二氧化碳的排除，并调节血液温度。

（二）风险：该产品可能存在相关的不良事件，如氧合器使用过程中可能发生的不良事件：如炎症反应、微栓塞、低氧血症等及手术相关不良事件等。

综上，该产品临床使用的受益大于风险。

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CQTS2100123。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 2021 年第 47 号）等相关医疗器械法规与配套规章，仅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 9 月 22 日