

受理号：CQZ2200016

# 医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：人工血管

产品管理类别：第三类

申请人名称：江苏百优达生命科技有限公司

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.....	6
三、 临床评价概述.....	9
四、 产品受益风险判定.....	12
综合评价意见.....	15

## 基本信息

### 一、申请人名称

江苏百优达生命科技有限公司

### 二、申请人住所

南通市港闸区新康路 33 号 52 幢

### 三、生产地址

江苏省南通市港闸区新康路 33 号 52 幢；江苏省南通市港  
闸区永福路 109 号 4 号楼

# 技术审评概述

## 一、产品概述

### (一) 产品结构及组成

该产品主要由 PET 线编织制成,涂覆有牛胶原蛋白和甘油。辐照灭菌,一次性使用。货架有效期 3 年。

### (二) 产品适用范围

适用于主动脉及其分支血管的置换或旁路手术。

### (三) 型号/规格

产品的型号和规格参见表 1.1-表 1.4。

表 1.1 直线型人工血管型号规格及尺寸

型号规格	直径 D	最小有效长度 L(cm)									
B010815	8 mm	15	B010830	8 mm	30	B010845	8 mm	45	B010860	8 mm	60
B011015	10 mm	15	B011030	10 mm	30	B011045	10 mm	45	B011060	10 mm	60
B011215	12 mm	15	B011230	12 mm	30	B011245	12 mm	45	B011260	12 mm	60
B011415	14 mm	15	B011430	14 mm	30	B011445	14 mm	45	B011460	14 mm	60
B011615	16 mm	15	B011630	16 mm	30	B011645	16 mm	45	B011660	16 mm	60
B011815	18 mm	15	B011830	18 mm	30	B011845	18 mm	45	B011860	18 mm	60
B012015	20 mm	15	B012030	20 mm	30	B012045	20 mm	45	B012060	20 mm	60
B012215	22 mm	15	B012230	22 mm	30	B012245	22 mm	45	B012260	22 mm	60
B012415	24 mm	15	B012430	24 mm	30	B012445	24 mm	45	B012460	24 mm	60
B012615	26 mm	15	B012630	26 mm	30	B012645	26 mm	45	B012660	26 mm	60
B012815	28 mm	15	B012830	28 mm	30	B012845	28 mm	45	B012860	28 mm	60
B013015	30 mm	15	B013030	30 mm	30	B013045	30 mm	45	B013060	30 mm	60
B013215	32 mm	15	B013230	32 mm	30	B013245	32 mm	45	B013260	32 mm	60

表 1.2 侧分叉人工血管型号规格及尺寸

型号规格	主体直径 D	分支直径 D1	主体最小有效长度 L (cm)	分支最小有效长度 L1 (cm)	S(cm)
------	--------	---------	-----------------	------------------	-------

B021408	14 mm	8 mm	50	30	23±3
B021410	14 mm	10 mm	50	30	23±3
B021608	16 mm	8 mm	50	30	23±3
B021610	16 mm	10 mm	50	30	23±3
B021810	18 mm	10 mm	50	30	23±3
B022010	20 mm	10 mm	50	30	23±3
B022210	22 mm	10 mm	50	30	23±3
B022410	24 mm	10 mm	50	30	23±3
B022610	26 mm	10 mm	50	30	23±3
B022810	28 mm	10 mm	50	30	23±3
B023010	30 mm	10 mm	50	30	23±3
B023210	32 mm	10 mm	50	30	23±3

表 1.3 四分叉人工血管型号规格及尺寸

型号规格	主体直径 D	主体最小有效长度 L (cm)	分支直径 D1	分支直径 D2	分支直径 D3	分支直径 D4	分支最小有效长度 L1 (cm)	S(cm)
B032010100808	20 mm	50	10 mm	10 mm	8 mm	8 mm	25	23±3
B032210100808	22 mm	50	10 mm	10 mm	8 mm	8 mm	25	23±3
B032410100808	24 mm	50	10 mm	10 mm	8 mm	8 mm	25	23±3
B032610100808	26 mm	50	10 mm	10 mm	8 mm	8 mm	25	23±3
B032810100808	28 mm	50	10 mm	10 mm	8 mm	8 mm	25	23±3
B033010100808	30 mm	50	10 mm	10 mm	8 mm	8 mm	25	23±3
B033212101010	32 mm	50	12 mm	10 mm	10 mm	10 mm	25	23±3

表 1.4 双分叉人工血管型号规格及尺寸

型号规格	主体直径 D	分支直径 D1	主体最小有效长度 L (cm)	分支最小有效长度 L1 (cm)
B041608	16 mm	8 mm	15	25
B041609	16 mm	9 mm	15	25
B041809	18 mm	9 mm	15	25
B041810	18 mm	10 mm	15	25
B042010	20 mm	10 mm	15	25
B042011	20 mm	11 mm	15	25
B042211	22 mm	11 mm	15	25
B042412	24 mm	12 mm	15	25

#### (四) 工作原理

人工血管是一种替代病变血管的假体。主要用于手术切除病变血管段后将其移植于血管缺失部位，也可在某些情况下保留病变血管以人工血管重新建立新的旁路血流通道。

## 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 产品技术要求研究摘要

序号	项目名称	验证结论
1	外观	合格
2	自然状态下内径	合格
3	最小有效长度	合格
4	壁厚	合格
5	单位面积重量	合格
6	轴向拉伸强度	合格
7	圆周拉伸强度	合格
8	探针破裂强度	合格
9	缝合强度（只适用于侧分叉和四分叉人工血管）	合格
10	牵拉强度	合格
11	扩张内径	合格
12	水渗透量	合格
13	泄漏量（只适用于侧分叉和四分叉人工血管）	合格
14	重金属总量	合格
15	无菌	合格
16	细菌内毒素	合格

## 2. 产品性能评价

除产品技术要求研究项目外，产品性能评价包括顺应性、微粒含量、化学性能研究等，结果表明产品符合设计输入要求。

产品的胶原蛋白涂层为可降解材料，申请人提供了胶原蛋白的体内降解研究资料。结果表明，胶原蛋白植入 1 周后已发生降解，植入 4 周后已明显降解，植入 12 周内基本完全降解。

### (二) 生物相容性

人工血管为植入器械，与人体循环血液长期接触。申请人按照 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溶血试验、急性全身毒性试验、细胞毒性试验、皮肤致敏试验、皮内反应试验、植入后局部组织反应试验、遗传毒性试验、亚慢性毒性试验、血栓形成试验、凝血试验试验、热原试验。产品的生物相容性风险可接受。

### (三) 生物安全性

该产品中含有牛胶原蛋白，申请人依据《动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则》和 YY/T 0771 动物源医疗器械系列标准，提供生物安全性研究资料。

申请人对原材料供应商控制，提供了动物源原料来源、收集与处置的控制，病毒去除/灭活，免疫原性的研究资料。

人工血管中胶原涂层的原料为 I 型胶原蛋白，用于胶原蛋白生产的牛在新西兰出生，饲养和屠宰，其年龄小于 24 个月。经验证，该生产过程中可以有效灭活四种代表性指示病毒，四种病毒的降低系数均达到 6 logs 以上。

对于胶原蛋白的免疫原性风险，申请人依据 GB/T 16886-20 开展了相应的免疫毒性研究，在小鼠背部以不同剂量植入人工血管，免疫 4 周后监测小鼠体液免疫和细胞免疫等指标的变化，评价其免疫毒性。结果显示，未对小鼠免疫系统的功能造成不良影响。

#### **(四) 灭菌**

该产品采用  $\gamma$  射线辐照灭菌，无菌状态提供。申请人提供灭菌确认报告，证明无菌保证水平为  $10^{-6}$ 。

#### **(五) 产品有效期和包装**

该产品不超过 35℃ 储存，货架有效期为 3 年。申请人提供了货架有效期验证报告，验证试验为加速老化和实时老化，包括产品稳定性和包装完整性。

#### **(六) 动物研究**

申请人开展了猪模型的动物试验研究，对所研发的人工血管的操作性、生物相容性、炎症反应、组织增生、血栓形成等

结果进行评价。实验动物共 10 例，在植入即刻、28 天、90 天、180 天分别进行观察。

所有 10 例实验动物均顺利完成人工血管植入，相关实验室检查未见血细胞数量、形态异常改变，未见肝肾功能、内分泌功能异常，未见凝血系统异常、未见溶血、未见免疫指标异常。解剖后重要器官未见异常，切开脏器未见大体病理改变，未见异常胸腔积液，未见异常腹腔积液。动物各器官及其他送检组织均未见明显病理改变。

### 三、临床评价概述

申报产品采用临床试验路径进行临床评价，临床试验在首都医科大学附属北京安贞医院、南京市第一医院、河南省胸科医院、武汉亚洲心脏病医院、西安交通大学第一附属医院 5 家医院开展。

试验共入组 248 例受试者，其中四分叉人工血管采用前瞻性、多中心、随机对照、非劣效性试验设计，共入组 188 例，试验组和对照组各 94 例；直线型和侧分叉人工血管采用单组设计，各 30 例。

该临床试验的主要评价指标为术后 12 个月生存率。次要安全性评价指标包括术后 30 天、3 个月、6 个月生存率，术后至出院、术后 30 天、3 个月、6 个月、12 个月、2-5 年主要心脑血管

血管不良事件（MACCE）发生率。次要有效性评价指标包括术后 12 个月人工血管通畅率、术后即刻器械成功率、术后 3 个月人工血管通畅率、术后 12 个月人工血管结构完整性、术中出血量、术中输血量、住院时间、ICU 时间、体外循环时间。

四分叉人工血管试验结果为：主要终点术后 12 个月生存率，试验组 95.7%，对照组 90.4%，生存率差值的 95% 置信区间[-1.9%，13.0%]，置信区间下限-1.9%大于非劣效界值-13%，认为试验产品非劣效于对照组，本试验非劣效结论成立。次要安全性评价指标见表 3，次要有效性评价指标见表 4。

表 3 次要安全性评价结果

评价指标		试验组	对照组
术后 30 天、3 个月、6 个月生存率	30 天生存率	96.8%	94.7%
	3 个月生存率	96.8%	91.5%
	6 个月生存率	95.7%	91.5%
术后至出院、术后 30 天、3 个月、6 个月、12 个月主要心脑血管不良事件（MACCE）发生率	术后至出院 MACCE 发生率	9.6%	13.8%
	术后 30 天 MACCE 发生率	10.6%	13.8%
	术后 3 个月 MACCE 发生率	10.6%	16.0%
	术后 6 个月 MACCE 发生率	11.7%	16.0%
	术后 12 个月 MACCE 发生率	11.7%	16.0%

表 4 次要有效性评价指标结果

评价指标	试验组	对照组
术后 3 个月人工血管通畅率	89.9%	88.4%
术后 12 个月人工血管通畅率	73.6%	78.8%

术后 12 个月人工血管结构完整性	90.8%	89.4%
术后即刻器械成功率	100%	100%
术中出血量	1043.6±813.90mL	1081.9±948.54mL
术中输血量	827.23±793.51mL	795.69±847.34mL
住院时间	15.88±7.83 天	16.71±9.91 天
ICU 时间	117.16±143.29 小时	125.07±141.49 小时
体外循环时间	181.38±61.02 分钟	183.40±46.79 分钟

直线型和侧分叉人工血管试验结果为：主要终点术后 12 个月生存率：直线型人工血管为 100%，侧分叉人工血管为 96.7%。次要安全性评价指标见表 5，次要有效性评价指标见表 6。

表 5 次要安全性评价指标结果

评价指标		直线型	侧分叉
术后 30 天、3 个月、6 个月生存率		100%	100%
术后至出院、术后 30 天、3 个月、6 个月、12 个月主要心脑血管不良事件（MACCE）发生率	术后至出院、术后 30 天、术后 6 个月 MACCE 发生率	0	3.3%
	术后 12 个月 MACCE 发生率	3.3%	6.7%

表 6 次要有效性评价指标结果

评价指标	直线型	侧分叉
术后 3 个月人工血管通畅率	92.9%	93.3%
术后 12 个月人工血管通畅率	100%	89.3%
术后 12 个月人工血管结构完整	100%	100%

性		
术后即刻器械成功率	100%	100%
术中出血量	798.33±650.79mL	625.00±608.38mL
术中输血量	295.33±589.77mL	611.67±494.53mL
住院时间	13.13±5.08 天	12.80±3.93 天
ICU 时间	73.13±78.07 小时	79.73±71.41 小时
体外循环时间	147.60±44.26 分钟	141.63±52.65 分钟

不良事件发生情况为：随机对照研究中，试验组发生 83 例，对照组发生 87 例，与研究器械有关的不良事件试验组为 1.1%，对照组为 2.1%，两组间无统计学差异。严重不良事件发生情况为：试验组发生 33 例，对照组发生 38 例，两组间无统计学差异。未发生与研究器械有关的严重不良事件。两组无器械缺陷发生。单组研究中，直线型共发生不良事件 27 例，其中，6 例为严重不良事件。侧分叉型发生不良事件 20 例，其中，6 例为严重不良事件。严重不良事件均与器械无关。

#### 四、产品受益风险判定

##### （一）风险分析

申请人根据《YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的应用》对该产品进行了风险分析，对目前已知及可预测风险采取了风险控制措施后，产品的剩余风险可接受，经综合评

价，在目前认知水平上，认为该产品的受益大于风险。但是，为保证用械安全，需在说明书中提示以下信息。

## **(二) 警示及注意事项**

### **1. 警告**

(1) 产品在出厂前已经过灭菌处理。仅供一次性使用产品，请勿自行灭菌重复使用。

(2) 在使用前，请仔细检查包装，不要使用包装开封或破损的产品。

(3) 在使用前，请注意产品的有效期，不要使用过期的产品。

(4) 不需要预凝。

(5) 不要用于已知对牛源产品过敏的病人。

(6) 只能用于一个病人，不要重复使用，重复处理或重复灭菌。

(7) 应由有资质的专业人士来完成手术的操作。

(8) 在使用产品前，请仔细阅读产品说明书。注意说明书上所有的警告内容和注意事项，否则，可能发生意外。

### **2. 注意事项**

(1) 如果外科手术中需要阻断血管，使用无创伤钳。

(2) 建议在术前或术中对病人进行全身肝素化处理。

(3) 建议使用圆针缝合，因为角针有可能切断人工血管纤维。

(4) 避免对人工血管过度拉伸，轻轻地拉伸抚平。

(5) 在腹股沟结扎或灼烧淋巴管时应小心，以减少主动脉-股动脉和股腘动脉血管重建后血清肿的出现和淋巴囊肿。

(6) 使用一次性电刀笔低温下剪切人工血管(例如 500℃)，避免出现织物松散现象。

(7) 避免对人工血管过度拉伸。

(8) 如果需要排气，建议使用最小尺寸的针头，19G 正常情况下足够。

### (三) 禁忌证

1. 禁止用于冠状动脉置换。
2. 禁止用于建立血液透析通路。
3. 禁止用于对聚酯或牛源产品过敏的病人。

## 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，创新审查受理号 CQTS2000157。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第 47 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 11 月 11 日