受理号：CQZ2500442

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：静脉曲张闭合胶系统

产品管理类别：第三类

申请人名称：上海腾复医疗科技有限公司

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.....11
四、产品受益风险判定.....13

基本信息

一、申请人名称

上海腾复医疗科技有限公司

二、申请人住所

上海市闵行区新骏环路138号5幢302室

三、生产地址

上海市闵行区新骏环路158号1幢302-2室；上海市闵行区新骏环路138号5幢202室;上海市闵行区新骏环路138号5幢302室

技术审评概述

一、产品概述

（一）产品结构及组成

该产品由静脉曲张闭合胶、导引导管、扩张器、注胶枪、注射器、注胶针头、注胶导管、导丝（仅 VC-01-5、VC-01-3）组成。其中，静脉曲张闭合胶由 α-氰基丙烯酸正丁酯、柠檬酸三乙酯，聚甲基丙烯酸甲酯，冰乙酸，对苯二酚组成。静脉曲张闭合胶经湿热灭菌，产品整体经环氧乙烷灭菌，一次性使用。货架有效期一年。

（二）产品适用范围

用于经超声诊断为症状性静脉回流的患者下肢大隐静脉主干曲张的血管闭塞治疗。

（三）型号/规格

VC-01-5、VC-01-3、VC-02-5、VC-02-3

（四）工作原理

该产品是以 α-氰基丙烯酸正丁酯为主要成分的粘合剂，其在体内接触血液后，发生阴离子聚合反应，从而起到粘合血管的作用。在使用时需要超声引导，通过注胶枪和注胶导管等组成的导管系统，将静脉曲张闭合胶输送至需要封闭的静脉血管

内，再在相应的位置进行体外按压将静脉闭合。

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1所示。

表1 产品技术要求研究摘要

物理性能		
组件	性能项目	验证结论
静脉曲张闭合胶	外观	合格
	装量	合格
	粘度	合格
	搭接-剪切拉伸承载强度	合格
	屈挠性	合格
	固化时间	合格
	T-剥离拉伸承载强度	合格
	拉伸强度	合格
	伤口闭合强度	合格
	硬度	合格
注胶导管	产品规格尺寸	合格
	外观	合格

	尖端构形	合格
	峰值拉力	合格
	抗弯折性	合格
	无泄漏	合格
	座	合格
	流量	合格
	动力注射	合格
导引导管	产品规格尺寸	合格
	外观	合格
	尖端构型	合格
	峰值拉力	合格
	抗弯折性	合格
	无泄漏	合格
	座	合格
扩张器	产品规格尺寸	合格
	外观	合格
	尖端构型	合格
	峰值拉力	合格
	圆锥接头	合格

	导丝匹配性	合格
导丝	产品规格尺寸	合格
	外观	合格
	峰值拉力	合格
	耐腐蚀性	合格
	抗弯曲性	合格
	抗破裂性	合格
注射器	外观	合格
	刻度容量允差	合格
	刻度标尺	合格
	外套	合格
	活塞组件	合格
	锥头	合格
	残留容量	合格
	器身密合性	合格
	滑动性能	合格
	外套与活塞组件的配合	合格
注胶枪	外观	合格
	注胶性能	合格

注胶针头	外观	合格
	正直	合格
	连接牢固度	合格
	畅通	合格
	针管	合格
	针座	合格
	针尖	合格
	注胶针头耐腐蚀性	合格
使用性能	器械配合性	合格
	注胶稳定性	合格
化学性能		
组件	性能项目	验证结论
静脉曲张闭合胶	重金属	合格
	酸碱度	合格
	含量	合格
	含水量	合格
	固化后单体残留	合格
	不期望物质残留	合格
	溶剂残留	合格

	聚合热	合格
除静脉曲张闭合胶外的其余配件	还原物质	合格
	重金属	合格
	酸碱度	合格
	蒸发残渣	合格
	紫外吸光度	合格
微生物性能		
无菌		合格
细菌内毒素		合格
其他性能		
环氧乙烷残留量		合格
不溶性微粒		合格

2.产品其他性能研究

除产品技术要求中有关项目外，申请人还提供了聚合机理研究，提供了在三种不同极性溶剂中开展体外固化前、固化中、固化后的化学表征研究、包装材料相容性研究、降解性能研究、模拟使用研究、各级降解产物降解代谢情况等相关资料。相关资料显示产品符合设计输入要求。

（二）生物相容性

申请人依据 GB/T 16886 系列标准对产品进行了生物相容性

评价。

静脉曲张闭合胶为植入医疗器械，与循环血液持久接触，原位发生固化后闭合血管，生物学评价终点包括：细胞毒性、皮肤致敏、皮内反应、急性全身毒性、亚急性全身毒性、亚慢性全身毒性、慢性全身毒性、血液相容性、植入试验、遗传毒性（鼠伤寒沙门氏菌回复突变试验、小鼠淋巴瘤细胞基因突变试验、体内微核）、热原、致癌性、生殖发育毒性。申请人提供了材料化学表征及毒理学评价资料。上述试验及评价同步考虑聚合前原始组分、中间反应产物和完全聚合材料的生物学风险。

导管系统与人体接触性质为外部接入器械，与循环血液短期接触，生物学评价终点包括：细胞毒性、皮肤致敏、皮内反应、热原、急性全身毒性、血液相容性。

经综合评价，申报产品的生物相容性风险可接受。

（三）灭菌

该产品以无菌状态提供，静脉曲张闭合胶采用湿热灭菌，整体包装采用环氧乙烷灭菌。申请人提供了灭菌过程确认报告，证实产品无菌保证水平（SAL）满足要求。环氧乙烷残留量不大于 10μg/g。

（四）产品有效期和包装

该产品货架有效期为一年。申请人提交了加速老化货架有

效期报告，包括产品老化后性能验证、包装密封性、包装运输验证，支持申报产品的货架有效期。

（五）动物研究

申请人开展了羊模型的动物试验，研究了静脉曲张闭合胶系统的静脉曲张闭合胶对羊双侧外侧隐静脉的闭合效果。评价指标包括操作性能（导入性、准确性、便捷性、配合性）、安全性（目标部位静脉曲张闭合胶是否存在、是否移动及异位栓塞、是否发生灼伤、有无发生肺动脉栓塞等）、组织病理学观察、静脉曲张闭合胶植入后降解情况等。

临床前动物试验结果验证产品设计的合理性，初步安全性及体内应用的可行性。

三、临床评价概述

申请人选择临床试验路径进行临床评价，临床试验目的为评价静脉曲张闭合胶系统与射频治疗对比用于治疗下肢静脉曲张的安全性和有效性。临床试验为前瞻性、多中心、随机对照、非劣效性设计。

该临床试验在 6 家临床研究机构中开展，共入选 179 例下肢静脉曲张的患者，其中试验组 92 例，对照组 87 例。179 例受试者全部进入全分析集（FAS）和安全性分析集（SS）。主要有效终点为术后 3 个月大隐静脉完全闭合率，次要有效性终点为

手术成功率；疼痛评分；产品性能评价；术后 7 天（±3 天）的瘀斑评估；术后 6 个月、12 个月大隐静脉完全闭合率；手术前后静脉临床严重程度评分（VCSS）；手术前后阿伯丁静脉曲张问卷（AVVQ）评分。临床试验主要/次要终点评价指标结果如下表：

表 2 临床试验评价指标结果

		FAS		PPS	
		试验组	对照组	试验组	对照组
主要终点					
术后 3 个月大隐静脉完全闭合率		88(95.65%)	83(95.40%)	86(95.56%)	78(95.12%)
两组差值 95%置信区间下限		-5.81%＞-10%		-5.88%＞-10%	
术后 3 个月大隐静脉完全闭合率-最差结转		86(93.48%)	78(89.66%)	86(95.56%)	78(95.12%)
两组差值 95%置信区间下限		-4.33%＞-10%		-5.88%＞-10%	
次要终点					
手术成功率		92(100.00%)	87(100.00%)	90(100.00%)	82(100.00%)
疼痛评分		0.76±1.23	0.56±1.09	0.74±1.21	0.54±1.04
性能评价	可导入性	92(100.00%)	-	90(100.00%)	-
	准确性	92(100.00%)	-	90(100.00%)	-
	便捷性	92(100.00%)	-	90(100.00%)	-
	稳定性	92(100.00%)	-	90(100.00%)	-
术后 7 天（±3 天）的瘀斑评估	0 级	79(85.87%)	70(80.46%)	77(85.56%)	66(80.49%)
	1 级	13(14.13%)	14(16.09%)	13(14.44%)	13(15.85%)
	2 级	0(0.00%)	3(3.45%)	0(0.00%)	3(3.66%)
	3 级	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
	4 级	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
	5 级	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
术后 6 个月大隐静脉完全闭合率		80(93.02%)	76(90.48%)	79(92.94%)	75(91.46%)
术后 12 个月大隐静脉完全闭合率		82(93.18%)	73(89.02%)	81(93.10%)	71(88.75%)
手术前后静脉临床严重程度评分（VCSS）	基线	3.37±1.40	3.31±1.49	3.37±1.41	3.26±1.51
	术后 1 个月	0.99±1.10	1.28±1.19	0.99±1.11	1.23±1.16
	术后 3 个月	0.54±0.78	0.71±0.85	0.54±0.78	0.71±0.85
	术后 6 个月	0.56±0.87	0.68±0.95	0.55±0.87	0.65±0.92
	术后 12 个月	0.50±0.79	0.61±0.81	0.49±0.79	0.58±0.78
手术前后阿伯丁静	基线	9.76±8.14	10.13±7.82	9.82±8.22	10.29±7.96

脉曲张问卷（AVVQ）评分	术后 1 个月	8.47±4.60	8.71±5.28	8.50±4.64	8.58±5.06
	术后 3 个月	3.93±3.19	4.55±3.95	3.93±3.19	4.60±3.94
	术后 6 个月	2.26±3.48	2.20±4.13	2.29±3.49	2.25±4.17
	术后 12 个月	1.59±3.09	1.15±2.47	1.61±3.11	1.18±2.49

不良事件发生情况详见下表。术后 12 个月内基于 SS 数据集：不良事件两组比较差异无统计学意义，其中试验组发生 2 例（2.22%）非治疗区域的深静脉血栓形成，1 例（1.11%）非治疗区域的感觉异常，1 例（1.11%）非治疗区域的感染；对照组发生 3 例（3.66%）非治疗区域的深静脉血栓形成，1 例（1.22%）非治疗区域的感觉异常。本试验未发生与试验相关、与试验器械相关的严重不良事件。

表 3 不良事件发生情况总结

项目	试验组			对照组			P 值
	例次	人数	百分率	例次	人数	百分率	
不良事件	125	54	58.7%	102	48	55.17%	0.653
与试验器械相关不良事件	0	0	0.00%	0	0	0.00%	-
严重不良事件	16	15	16.30%	7	7	8.05%	0.113
与试验器械相关严重不良事件	0	0	0.00%	0	0	0.00%	-

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

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，为保证用械安全，需在说明书中提示以下信息。

（一）注意事项

静脉曲张闭合胶系统只能由有诊断和治疗静脉曲张方面经验的医生经培训后使用。医师在独立使用产品进行该手术前，需要接受由制造商提供的培训。

静脉曲张闭合胶系统在孕妇和儿童患者中的安全性和有效性不明。

产品为一次性使用耗材，不可重复使用或重新灭菌后使用。

请在“有效期”截止之前使用。

请勿使用包装袋已打开或包装袋破损的器械。

使用前，请确认静脉曲张闭合胶是透明且可自由流动的液体。

不要使用生理盐水、肝素或其他液体冲洗注胶导管，因为会造成静脉曲张闭合胶无法使用。若不慎使用禁忌冲管介质后，应该停止使用该导管，更换新产品。

静脉曲张闭合胶禁止暴露在溶液中。

导管扭结，请勿使用。

仅在超声引导下操纵导管和导丝。

在注入静脉曲张闭合胶之前，须通过超声确认导管尖端相对于目标位置的距离。

静脉曲张闭合胶可粘附在大多数物体表面上，避免与非预期表面接触。

静脉曲张闭合胶仅能用静脉曲张闭合胶系统配置的输送器械进行输送。

仅可通过静脉曲张闭合胶系统中的注胶枪手动注射静脉曲张闭合胶。请勿使用电动注射器。

需使用静脉曲张闭合胶系统中的扩张器进入血管内，否则可能导致血管受损或使静脉曲张闭合胶系统无法发挥预期作用。

不可在治疗前后进行高渗盐水，油基溶剂、造影剂等的注射等，可能会影响静脉曲张闭合胶注入血管内固化。

本产品主要成分为α-氰基丙烯酸正丁酯，存在过敏风险，建议术前进行相关过敏反应测试（如进行静脉曲张闭合胶皮肤涂抹测试）。对氰基丙烯酸酯类物质有既往过敏史者，建议避免使用。

建议术前医生应详细告知患者本产品中含有α-氰基丙烯酸正丁酯、柠檬酸三乙酯、聚甲基丙烯酸甲酯、冰乙酸和对苯二酚。

本产品可能会因为固化过程轻微放热或者降解释放微量甲醛引起静脉炎或过敏等不良事件。

对于局部皮肤及皮下组织较薄的患者，植入该类产品可能出现条索状硬化物。

对指甲片、睫毛贴等含有氰基丙烯酸酯的产品过敏的患者不可使用该产品。

（二）禁忌证

若有以下任一情况的患者禁用：

- 之前对粘合剂或氰基丙烯酸酯类物质出现过过敏反应；患者在术前进行过敏反应皮试，观察 15-20 分钟，皮试阳性为局部隆起，并出现硬块，痒感，严重时全身出现皮疹或过敏性休克反应。皮试结果为阴性方可使用本产品；
- 急性浅表血栓性静脉炎；
- 游走性血栓性静脉炎；
- 急性败血症；
- 产品不适用于冠状动脉、脑血管和肺血管。