

受理号：JQZ1900170

# 医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：外科用封合剂

产品英文（原文）名称：BioGlue Surgical Adhesive

产品管理类别：第三类

申请人名称：克莱利夫有限公司

CryoLife, Inc.

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.....	10

## 基本信息

### 一、申请人名称

克莱利夫有限公司 (CryoLife, Inc.)

### 二、申请人住所

1655 Roberts Boulevard, NW, Kennesaw, GA, 30144,  
United States

### 三、生产地址

1655 Roberts Boulevard, NW, Kennesaw, GA, 30144,  
United States

## 技术审评概述

### 一、产品概述

#### (一) 产品结构及组成

该产品由预填充注射器和配件组成。预填充注射器填充了 45%牛血清白蛋白溶液和 10%戊二醛溶液。配件由标准混合管、尖端涂抹器混合管、尖端延长管混合管组成。产品为一次性使用，预填充注射器、标准混合管、尖端涂抹器混合管为伽马射线灭菌，尖端延长管混合管为环氧乙烷灭菌。产品货架有效期根据型号不同为 18 个月、21 个月或 24 个月。配件货架有效期为 60 个月。

#### (二) 产品适用范围

产品适用于成人患者大血管（如主动脉、股动脉和颈动脉）的开放性手术修复，可作为标准止血方法（如缝合线和缝合针）的辅助手段。

#### (三) 型号/规格

BG3502-5, BG3515-5, BG3510-5, BGAT-SY, BGAT-10-SY,  
BGAT-27-SY, BGST-12, BGST-16

#### (四) 工作原理

外科用封合剂是一种双组分的外科粘合剂，由纯化的牛血清白蛋白（BSA）溶液和戊二醛构成。采用双腔针管、标准混合管以及可选混合管构成的输送系统来涂抹溶液。按预

定比例配制的溶液在标准混合管内混合，并发生交联。戊二醛分子与牛血清白蛋白分子形成共价结合（交联），接触修复部位的组织蛋白质时，将形成一个柔性的机械密封层，这种作用不依赖于人体的凝血机制。输送系统可使外科用封合剂的组分在体外反复混合。外科用封合剂在 20-30 秒钟内开始进行聚合，在 2 分钟内达到其粘合强度。外科用封合剂也能通过人工血管基质的间隙形成机械式联锁，粘合到人工血管的基质之上。

## 二、临床前研究概述

### （一）产品性能研究

除产品技术要求研究项目外，产品性能评价还包括：戊二醛中甲醇浓度、戊二醛分析集相关杂质分析、BSA 与戊二醛交联过程的吸/放热性能、聚合后 BSA 测定、聚合后戊二醛残留、降解试验等研究，结果表明产品符合设计输入要求。

### （二）生物相容性

该产品为与组织和组织液接触的持久植入器械，依据 GB/T 16886 系列标准对其进行了生物相容性评价，进行了细胞毒、致敏反应、皮内反应、遗传毒性、血液相容性、植入、亚慢性毒性、急性全身毒性和热原测试；对于配件也进行了细胞毒性试验、致敏试验、皮内反应试验、溶血试验及急性毒性试验，结果表明该产品的生物相容性风险可接受。

### （三）灭菌

申报产品由预填充注射器和配件（包括标准混合管、尖端涂抹器混合管、尖端延长管混合管）组成，预填充注射器、标准混合管、尖端涂抹器混合管为伽马射线灭菌，尖端延长管混合管为环氧乙烷灭菌。申请人提供了灭菌确认报告，证明灭菌后的无菌保证水平均可达到  $10^{-6}$ 。

#### （四）产品有效期和包装

申报产品包括预填充注射器和配件（包括标准混合管、尖端涂抹器混合管、尖端延长管混合管），其中，预填充注射器 BG3510-5 的灭菌有效期为 24 个月，预填充注射器 BG3502-5 为 21 个月，预填充注射器 BG3515-5 为 18 个月。配件的灭菌有效期为 60 个月。申请人提供了加速老化的有效期验证报告和实时有效期验证报告，并按照化学药品与包装材料相容性研究指导原则开展了相容性验证研究。

#### （五）动物研究

申请人在猪模型中开展了申报产品应用于猪腹主动脉的动物试验，评估 1 年（365 天）内 BioGlue 在临床前动物模型中的降解情况以及植入的局部效应、全身毒性、凝血和致血栓性、临床不良事件等指标。试验结果表明，产品达到预期设计要求。

### 三、临床评价概述

申请人选择临床试验路径进行临床试验，临床试验的目的为评价申报产品的安全有效性。临床试验采用前瞻性、多

中心、随机对照、非劣效设计。临床试验在 7 家临床试验机构开展，随机纳入 182 名患者。其中 ITT 人群 182 例，安全性人群 174 例，PP 人群 164 例。

临床试验结果：在中国急性 A 型主动脉夹层患者中使用 BioGlue 辅助结构修复和止血时，术中假腔闭合成功率可达 98.84%。结果表明，本试验达到了主要终点，即 BioGlue 的有效性不劣于常规手术修复。在中国急性 A 型主动脉夹层患者中使用 BioGlue 闭合假腔的安全性与常规手术修复相比不具有临床意义的差异。

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**

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，认为该产品的上市为适用人群带来的受益大于风险，但为保证用械安全，基于对主要剩余风险的规避，在说明书中提示以下信息。

##### **注意事项**

1. 尚未确定外科用封合剂用于微创手术的安全性和有效性。
2. 尚未确定外科用封合剂用于冠状动脉旁路移植 (CABG) 及其他小口径血管手术的安全性和有效性。
3. 吸引术野中过量的外科用封合剂期间，禁止使用血液

回收装置。

4. 对吻合口使用外科用封合剂之前，血管需钳夹阻断，使其减压。

5. 为防止外科用封合剂进入心血管系统，在外科用封合剂应用与聚合期间，禁止使用任何负压吸引。譬如，使用外科用封合剂之前，应关闭左心室引流。曾有报告，未关闭左心室引流时，外科用封合剂被吸入主动脉，阻碍了心脏瓣膜功能。

6. 建议外科手套、无菌纱垫/巾和手术器械保持湿润，将外科用封合剂意外粘附于手术器材表面的可能性降到最低。

7. 外科用封合剂的针管、标准混合管以及可选混合管，仅供单一患者使用。不得重复灭菌。

8. 如果包装已经打开或损坏，不得使用本产品。

9. 注意不得溅出针管的内容物。

10. 将芯杆装到针管上时，不得挤压芯杆。

11. 外科用封合剂不得用于过于潮湿的术野。这可能导致其粘合力降低。

12. 预充期间，混合管中排出的物质不得接触组织。

13. 外科用封合剂聚合迅速。因此，必须快速预充，然后立即使用外科用封合剂。预充之后延迟使用，可导致外科用封合剂在标准混合管内聚合。

14. 不慎对非预期部位应用外科用封合剂之后，禁止剥

离，这可导致组织损伤。

#### 禁忌证

1. 不能用于对已知牛源性材料过敏的患者。
2. 不能在血管内使用。
3. 不能用于脑血管修复。
4. 外科用封合剂未被批准用于神经外科，包括用作硬膜密封剂。美国食品药品监督管理局（简称 FDA）尚未对其在神经外科方面的应用的安全性和有效性进行评价；但严重不良事件已见报道，例如卒中、感染、脑膜炎和脑脊液漏。

## 综合评价意见

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。

2024年9月9日