

受理号：JQZ1700456

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：药物洗脱外周血管支架

产品英文(原文)名称: Zilver PTX Drug Eluting
Peripheral Stent

产品管理类别：第三类

申请人名称：Cook Ireland Limited

库克爱尔兰有限公司

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
四、 代理人名称	3
五、 代理人住所	3
产品审评摘要	4
一、 产品概述	4
二、 临床前研究摘要	6
三、 临床评价摘要	9
四、 风险分析及说明书提示	10
综合评价意见	14

基本信息

一、申请人名称

Cook Ireland Limited (库克爱尔兰有限公司)

二、申请人住所

O'Halloran Road National Technology Park Limerick
Ireland

三、生产地址

O'Halloran Road National Technology Park Limerick
Ireland

四、代理人名称

库克(中国)医疗贸易有限公司

五、代理人住所

中国(上海)自由贸易试验区富特北路402号第三层中
部位

产品审评摘要

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由预装支架和输送系统组成，含有注射器配件。支架由镍钛合金经激光雕刻工艺制成，表面涂覆紫杉醇药物涂层，药物剂量密度 $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ，支架每个末端具有 4 个不透射线黄金标记。产品环氧乙烷灭菌，一次性使用。

(二) 产品适用范围

该产品适用于治疗参照血管直径为 4-9mm 的膝上股腘动脉的症状性病变。为避免累及股总动脉，支架的近端应置于股浅动脉起始部位以下至少 1cm 处；为避免累及膝下动脉，支架的远端需置于股骨上髁水平以上位置。

(三) 型号规格

表 1 药物洗脱外周血管支架型号规格

规格型号			
ZIV6-35-125-5.0-20-PTX	ZIV6-35-125-8.0-20-PTX	ZIV6-35-80-5.0-20-PTX	ZIV6-35-80-8.0-20-PTX
ZIV6-35-125-5.0-30-PTX	ZIV6-35-125-8.0-30-PTX	ZIV6-35-80-5.0-30-PTX	ZIV6-35-80-8.0-30-PTX
ZIV6-35-125-5.0-40-PTX	ZIV6-35-125-8.0-40-PTX	ZIV6-35-80-5.0-40-PTX	ZIV6-35-80-8.0-40-PTX
ZIV6-35-125-5.0-60-PTX	ZIV6-35-125-8.0-60-PTX	ZIV6-35-80-5.0-60-PTX	ZIV6-35-80-8.0-60-PTX
ZIV6-35-125-5.0-80-PTX	ZIV6-35-125-8.0-80-PTX	ZIV6-35-80-5.0-80-PTX	ZIV6-35-80-8.0-80-PTX
ZIV6-35-125-5.0-100-PTX	ZIV6-35-125-8.0-100-PTX	ZIV6-35-80-5.0-100-PTX	ZIV6-35-80-8.0-100-PTX

ZIV6-35-125-5.0 -120-PTX	ZIV6-35-125-8.0- 120-PTX	ZIV6-35-80-5.0- 120-PTX	ZIV6-35-80-8.0- 120-PTX
ZIV6-35-125-6.0 -20-PTX	ZIV6-35-125-9.0- 20-PTX	ZIV6-35-80-6.0- 20-PTX	ZIV6-35-80-9.0- 20-PTX
ZIV6-35-125-6.0 -30-PTX	ZIV6-35-125-9.0- 30-PTX	ZIV6-35-80-6.0- 30-PTX	ZIV6-35-80-9.0- 30-PTX
ZIV6-35-125-6.0 -40-PTX	ZIV6-35-125-9.0- 40-PTX	ZIV6-35-80-6.0- 40-PTX	ZIV6-35-80-9.0- 40-PTX
ZIV6-35-125-6.0 -60-PTX	ZIV6-35-125-9.0- 60-PTX	ZIV6-35-80-6.0- 60-PTX	ZIV6-35-80-9.0- 60-PTX
ZIV6-35-125-6.0 -80-PTX	ZIV6-35-125-9.0- 80-PTX	ZIV6-35-80-6.0- 80-PTX	ZIV6-35-80-9.0- 80-PTX
ZIV6-35-125-6.0 -100-PTX	ZIV6-35-125-9.0- 100-PTX	ZIV6-35-80-6.0- 100-PTX	ZIV6-35-80-9.0- 100-PTX
ZIV6-35-125-6.0 -120-PTX	ZIV6-35-125-9.0- 120-PTX	ZIV6-35-80-6.0- 120-PTX	ZIV6-35-80-9.0- 120-PTX
ZIV6-35-125-7.0 -20-PTX	ZIV6-35-125-10.0 -20-PTX	ZIV6-35-80-7.0- 20-PTX	ZIV6-35-80-10.0 -20-PTX
ZIV6-35-125-7.0 -30-PTX	ZIV6-35-125-10.0 -30-PTX	ZIV6-35-80-7.0- 30-PTX	ZIV6-35-80-10.0 -30-PTX
ZIV6-35-125-7.0 -40-PTX	ZIV6-35-125-10.0 -40-PTX	ZIV6-35-80-7.0- 40-PTX	ZIV6-35-80-10.0 -40-PTX
ZIV6-35-125-7.0 -60-PTX	ZIV6-35-125-10.0 -60-PTX	ZIV6-35-80-7.0- 60-PTX	ZIV6-35-80-10.0 -60-PTX
ZIV6-35-125-7.0 -80-PTX	ZIV6-35-125-10.0 -80-PTX	ZIV6-35-80-7.0- 80-PTX	ZIV6-35-80-10.0 -80-PTX
ZIV6-35-125-7.0 -100-PTX	ZIV6-35-125-10.0 -100-PTX	ZIV6-35-80-7.0- 100-PTX	ZIV6-35-80-10.0 -100-PTX
ZIV6-35-125-7.0 -120-PTX	ZIV6-35-125-10.0 -120-PTX	ZIV6-35-80-7.0- 120-PTX	ZIV6-35-80-10.0 -120-PTX

(四) 作用机理

药物洗脱外周血管支架是一种由镍钛合金制成的自膨式支架，表面涂覆紫杉醇药物涂层。支架由激光雕刻制成，设计用于在血管内展开后，支架对血管内腔将产生一种向外的径向力，从而在支架植入区域保持血管通畅；紫杉醇预期降低再狭窄发生率。

二、临床前研究摘要

(一) 产品性能研究

1. 产品技术要求研究

技术要求研究项目如表 2 所示。

表 2 技术要求研究摘要

序号	研究项目	验证结论
输送系统		
1	尖端构型	合格
2	外观	合格
3	耐腐蚀性	合格
4	断裂力/结合强度	合格
5	无泄漏	合格
6	输送系统的尺寸	合格
7	轮廓/直径测试	合格
8	可视性	合格
9	水合性	合格
10	接头	合格
11	通过性能	合格
12	模拟使用//追踪性	合格
13	支架释放力	合格
14	柔顺性(弯曲/打折)	合格
15	推送性	合格
16	侧路灌洗口配合使用性能	合格
17	还原物质	合格
18	重金属	合格
19	酸碱度	合格
20	蒸发残渣	合格
21	紫外吸光度	合格
支架		
22	外观	合格
23	径向力	合格
24	疲劳耐久性能	合格
25	可视性	合格
26	支架的尺寸	合格
27	支架自由表面积	合格
28	弯曲/打折	合格
29	显微结构	合格
30	支架长度变化率	合格

31	涂层微粒试验	合格
32	镍钛合金相变温度	合格
33	支架化学成分	合格
34	耐腐蚀性	合格
35	紫杉醇药物涂层的要求	合格
36	溶剂残留量	合格
37	涂层完整性	合格
注射器		
38	外观	合格
39	注射器的标尺	合格
40	标尺的刻度容量线	合格
41	标尺上的计量数字	合格
42	标尺的印刷	合格
43	外套	合格
44	按手间距	合格
45	活塞	合格
46	锥头	合格
47	滑动性能	合格
48	器身密合性	合格
49	容量允差	合格
50	残留容量	合格
51	可萃取金属含量	合格
52	酸碱度	合格
53	易氧化物	合格
支架系统		
54	无菌	合格
55	热原	合格
56	环氧乙烷残留量	合格

2. 产品性能评价

产品性能评价包括支架平台轴向、弯曲、扭转和搏动疲劳性能，重叠支架疲劳性能、涂层牢固度、有限元分析、紫杉醇涂层鉴别和总含量、紫杉醇涂层体外释放、紫杉醇体内外释放相关性、MRI 兼容性等研究报告。结果表明产品符合设计输入的要求。

(二) 生物相容性

该产品由支架、输送系统和注射器组成，其中支架为植入器械，与循环血液长期接触；输送系统为外部接入器械，与循环血液短期接触；注射器不直接接触患者。申请人依据 GB/T16886 系列标准对支架和输送系统进行了生物相容性评价；同时依据 GB 15810-2001 对注射器进行了生物相容性评价。结果表明产品的生物相容性风险可接受。具体评价项目详见表 3。

表 3 生物相容性评价项目表

评价项目	支架	输送系统	注射器
细胞毒性	✓	✓	/
致敏试验	✓	✓	/
刺激性/皮内反应	✓	✓	/
急性全身毒性	✓	✓	✓
亚慢性毒性	✓	/	/
遗传毒性	✓	/	/
植入	✓	/	/
溶血	✓	✓	✓
血栓形成	✓	✓	/
凝血	/	✓	/

(三) 灭菌

该产品采用环氧乙烷灭菌，无菌状态提供。申请人提供了灭菌确认报告，证明无菌保证水平为 10^{-6} 。

(四) 产品有效期和包装

该产品货架有效期为两年。申请人提供了货架有效期验

证报告，验证试验为实时老化，包括产品稳定性、包装完整性验证等。

（五）动物研究

申请人开展了猪模型的动物试验研究以验证药物释放情况、产品使用性能及安全性。包括 24 小时和 2 个月的药代动力学研究；1 个月、3 个月和 6 个月的动物研究及重叠支架动物研究；长支架和输送系统在动物体内的短期性能研究。动物试验结果表明，产品达到预期设计要求。

三、临床评价摘要

申请人按照《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（2018 年第 13 号）提交了相关境外临床试验数据，并补充了境内临床试验资料作为境内外人群差异对产品安全有效性无影响的证据。

（一）境外临床试验

1、研究设计

Zilver PTX 随机研究是一项前瞻性、对照、国际多中心的研究，在全球 55 家医院共招募了 479 名患者。

患者随机接受 Zilver PTX 支架（治疗组）或 PTA（对照组）治疗。鉴于球囊血管成形术可能无法获得急性成功，试验设计强制性要求球囊血管成形术失败后，如急性 PTA 失败时，需立即实施临时性支架植入。因此，次优（失败）PTA 患者在接受 Zilver PTX 支架或 Zilver 裸支架植入前，需进行

二次随机。二次随机可对 Zilver PTX 支架 vs 金属裸支架进行评估。

该临床试验的主要目的：证明 Zilver PTX 支架在膝上股腘动脉新发或再狭窄性病灶治疗过程中，其安全性优于或等同于经皮球囊血管成形术 (PTA)，而有效性则优于后者。

2、研究结果

12 个月无事件生存率，治疗组为 90.4%，对照组为 83.9%，研究的安全性原假设成立。12 个月一期通畅率，治疗组为 82.7%，对照组为 32.7%，研究的有效性原假设成立。

(二) 境内临床试验

1、研究设计

该临床试验是一项多中心、前瞻性、单臂的临床试验。在中国的 9 家临床试验机构入组了 178 名患者，并且在支架植入后 12 个月进行了临床和影像学随访。

该临床试验的主要目的：在中国患者人群中评估 Zilver PTX 支架对膝上腘动脉病变的治疗有效性。

2、研究结果

12 个月一期通畅率为 81.9%，无靶病变血运重建率为 95.5%，结果证实了 Zilver PTX 支架用于治疗中国患者股腘动脉粥样硬化疾病的安全性和有效性。

四、风险分析及说明书提示

参照《YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的

应用》，对该产品进行风险分析。对目前已知及可预测风险采取了风险控制措施，经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品带来的获益/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）明确的产品适用范围

（二）警告及注意事项

1、警告

1) 对镍钛合金有过敏反应的人可能会对本产品发生过敏反应。

2) 对紫杉醇有过敏反应的人也可能会对本产品发生过敏反应。

3) 本产品仅适用于成年患者。

2、注意事项

1) 本品供接受过血管诊断和介入技术培训并具有相关手术经验的医师使用。在使用过程中，必须采用标准的血管介入手术规范。

2) 操作Zilver PTX药物洗脱外周血管支架需在透视监控下进行。

3) 如果在推进输送系统时遇到阻力，切勿强行通过。应先撤出输送系统，并换上新的器械。

4) 使用前，不得尝试从输送系统内取出支架。

5) 务必注意，在最终释放支架前，方可取下红色的安

全锁。

6) 在追踪导丝，展开和移除时，应使用0.035英寸(0.89mm)的硬导丝(如不锈钢芯Amplatz-AES超硬导丝或Amplatz-AUS特硬导丝)，确保给系统提供充分的支撑力。如使用直径小于0.035英寸(0.89mm)的导丝，或硬度小于推荐的导丝，可能降低系统的功能和完整性，因此不应使用。如使用带亲水涂层的导丝，导丝在使用时应保持亲水涂层活化。

7) 在支架释放过程中，不得试图将手柄拉离导管座方向。

8) 不要使用过多的外力来展开支架。如果在开始释放时感到过多的阻力，应撤出输送系统(未展开支架)，同时更换新的设备。

9) 不得将输送系统暴露于有机溶剂(如酒精)。

10) 不得将压力注射系统用于输送系统。

11) 在支架释放过程中，不得旋转系统的任何部件。

12) 本器材仅限单次使用。不得重复灭菌和/或重复使用。

13) 支架的释放操作一旦启动后，由于不能再将输送系统鞘向前推，因此在开始释放支架后即无法再调整其植入位置。

14) 释放支架后，如在撤出输送系统时感到阻力，应在

透视导引下，小心重新推进输送系统的外鞘管，使其沿内导管回到释放支架前的位置；不得用力过度。在此位置时撤出系统。如果在试图撤出输送系统时仍遇到阻力，应将整个系统连同导管鞘或导引导管整体移除。如可能，可维持导丝位置做为随后的血管通路。将导丝留在适当位置，移除所有其它系统部件。

3、禁忌症

- 1) 扩张后仍无法通过支架输送系统的血管狭窄。
- 2) 放置支架后血管渗漏可能加重的动脉。
- 3) 出血性疾病患者。
- 4) 妊娠、哺乳或者计划在未来5年内怀孕的女性，不应接受Zilver PTX药物洗脱外周血管支架的治疗。紫杉醇是否会通过乳汁分泌尚属未知，因此在哺乳时，存在因紫杉醇暴露引起婴儿不良反应的可能。

综合评价意见

本申报产品属于医疗器械优先审批项目，编号20180009。申请人的注册资料符合现行要求，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》（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，经系统评价后，建议准予注册。

2020年04月07日