

受理号：CQZ1800521

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称： 活性生物骨

产品管理类别： 第三类

申请人名称： 烟台正海生物科技股份有限公司

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
产品审评摘要.....	4
一、 产品概述.....	4
二、 临床前研究摘要.....	5
三、 临床评价摘要.....	8
四、 风险分析及说明书提示.....	9
综合评价意见.....	12

基本信息

一、申请人名称

烟台正海生物科技股份有限公司

二、申请人住所

烟台经济技术开发区衡山路 10 号

三、生产地址

烟台经济技术开发区衡山路 10 号

产品审评摘要

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

活性生物骨是由异种骨经一系列处理后制成的骨支架材料(主要成分为羟基磷灰石和胶原蛋白),与具有胶原特异结合能力的重组人骨形态发生蛋白(以下简称 rhBMP-2)结合而成的骨修复材料。产品经辐照灭菌,灭菌有效期 2 年。

(二) 产品适用范围

用于填充由于创伤或手术造成的、不影响骨结构稳定性的骨缺损。

(三) 型号/规格

表 1 型号规格

型号		规格	偏差
颗粒型	ZHG-KL-0.5-A	粒径 0.25 ~ 1 mm, 0.5 g/瓶	重量偏差不应超过±10%。 在粒径范围内的产品重量应在90%以上。
	ZHG-KL-0.5-B	粒径 1 ~ 2 mm, 0.5 g/瓶	
	ZHG-KL-1-C	粒径 2 ~ 6 mm, 1 g/瓶	
圆柱型	ZHG-ZX-1	Φ: 8 mm, H: 5 mm	尺寸偏差不应超过±1 mm
	ZHG-ZX-2	Φ: 8 mm, H: 10 mm	
块型	ZHG-KX-1	5 mm×10 mm×10 mm	
	ZHG-KX-2	5 mm×10 mm×20 mm	
	ZHG-KX-3	5 mm×10 mm×30 mm	

(四) 作用机理

活性生物骨是由异种骨经一系列处理后制成的骨支架材料,与具有胶原特异结合能力的重组人骨形态发生蛋白

(rhBMP-2) 结合而成的骨修复材料。其中, 骨支架材料保持了骨的天然结构, 具有适宜的孔径和孔隙率, 利用骨支架材料的疏松网状占位结构, 可以填充骨缺损, 并支持局部组织的细胞和血管向内爬行, 在其内存活并逐步将其吸收和取代; rhBMP-2 在骨愈合过程中, 可以募集间充质细胞, 并诱导其向成骨细胞或成软骨细胞方向分化, 同时协同其他调节因子参与骨组织形成。活性生物骨通过骨支架材料与 rhBMP-2 的协同作用, 实现对骨缺损的填充和修复。

二、临床前研究摘要

(一) 产品性能研究

1. 产品技术要求

技术要求研究项目如表 2 和表 3 所示。

表 2 产品技术要求摘要 (rhBMP-2)

序号	研究项目	注册检验结论
1	蛋白质含量	符合规定
2	比活性	符合规定
3	纯度 (电泳法)	符合规定
4	纯度 (高效液相色谱法)	符合规定
5	分子量	符合规定
6	外源性 DNA 残留量	符合规定
7	宿主菌蛋白残留量	符合规定
8	细菌内毒素	符合规定
9	等电点	符合规定
10	紫外光谱扫描	符合规定
11	肽图	符合规定

12	N-末端氨基酸序列	符合规定
13	水分	符合规定
14	微生物限度	符合规定
15	IPTG 残留	符合规定
16	DTT 残留	符合规定

表 3 产品技术要求摘要（活性生物骨）

序号	研究项目	注册检验结论
17	外观	符合规定
18	规格	符合规定
19	抗压强度（块型及圆柱型）	符合规定
20	模拟体液中形变（块型及圆柱型）	符合规定
21	显气孔率（块型及圆柱型）	符合规定
22	pH 值	符合规定
23	重金属总量	符合规定
24	砷、镉、汞、铅的含量	符合规定
25	钙磷原子比	符合规定
26	无机物含量	符合规定
27	无机物组分含量	符合规定
28	含水量	符合规定
29	蛋白总量	符合规定
30	羟脯氨酸含量	符合规定
31	rhBMP-2 含量	符合规定
32	蔗糖含量	符合规定
33	L-精氨酸盐酸盐含量	符合规定
34	无菌	符合规定
35	细菌内毒素	符合规定
36	生物学活性	符合规定
37	脱细胞	符合规定

2. 产品性能研究

产品性能评价包括：蛋白质含量、比活性、纯度、分子量、外源性 DNA 残留量、宿主菌蛋白残留量、等电点、肽图、N-末端氨基酸序列、紫外光谱、DTT、IPTG、外观、规格、抗压强度、模拟体液中形变、显气孔率、pH 值、重金属总量、砷镉汞铅的含量、钙磷原子比、无机物含量、无机物组分含量、含水量、蛋白总量、羟脯氨酸含量、rhBMP-2 含量、蔗糖含量、L-精氨酸盐酸盐含量、无菌、细菌内毒素、生物学活性、脱细胞、微观形貌、孔径、兽药残留量、孔隙截距、rhBMP-2 与胶原亲和力、产品对间充质干细胞和骨祖细胞的诱导分化、Triton 残留、可溶性磷含量、氯化物含量、菌种检定等。

(二) 生物相容性

该产品为植入器械，与组织/骨持久接触(大于 30 天)。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项目包括：热原、细胞毒性、刺激、致敏、急性全身毒性、慢性全身毒性、鼠伤寒沙门氏菌回复突变 (Ames) 试验、体外小鼠淋巴瘤细胞突变试验、染色体畸变试验、植入与降解等，生物相容性风险可接受。

(三) 灭菌

该产品采用辐射灭菌，无菌状态提供。申请人提供了灭菌确认报告，证明无菌保证水平可达 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，验证方式为加速老化和实时老化验证，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

申请人开展了系列动物试验研究，包括大鼠肌袋植入活性生物骨药代动力学试验、大鼠肌袋植入活性生物骨组织分布试验、活性生物骨小鼠急性全身毒性试验、大鼠肌袋植入活性生物骨 6 个月慢性全身毒性试验、活性生物骨有效剂量动物试验、活性生物骨修复兔桡骨缺损动物实验研究、Beagle 犬缺损桡骨植入活性生物骨 6 个月有效性及安全性试验等。

三、临床评价摘要

申请人通过临床试验的方式进行临床评价。

该试验通过与已上市的骨修复材料产品对比，评价申报产品对于创伤或手术造成的、不影响骨结构稳定性的骨缺损填充修复的安全性和有效性，试验采用前瞻性、多中心、对照、优效性试验设计的临床研究。

临床试验在 8 家临床试验机构进行，共计纳入受试者 283 例。主要有效性指标为新骨形成时间；次要有效性评价指标为骨折愈合率、手术切口愈合情况；安全性评价指标为不良事件发生率，有临床意义的实验室检查异常等。

试验结果显示，申报产品主要指标优效于对照产品，试

验过程中未发生与试验器械相关的不良事件，在非负重骨和关节面的骨缺损部位，该产品可以作为骨移植替代物帮助骨骼缺损修复，产品应用后将最终被新生骨组织取代。

结论显示该产品的安全性和有效性可以达到制造商的预期要求，满足临床需求。

四、风险分析及说明书提示

(一) 明确的产品适用范围

由于创伤或手术造成的、不影响骨结构稳定性的骨缺损。

(二) 警示及注意事项

警示：

- 1、本品暂无孕期、哺乳期妇女及儿童的临床资料；
- 2、本品对胎儿发育的影响尚未被评估，因此，建议育龄期女性在接受治疗后一年内不要怀孕。

注意事项：

- a. 用户需要查阅使用说明。
- b. 本品经辐射灭菌，为无菌制品，系指内包装内产品无菌，应严格无菌操作。
- c. 本品为预期一次性使用的医疗器械。
- d. 如果包装已破损或打开，产品不宜使用。
- e. 本品由专业医生进行操作，不可自行使用。
- f. 本品不得重复灭菌。
- g. 产品可完全暴露的环境的温度限制 2-8℃。

h. 过有效期的产品不得使用。

(三) 禁忌症

该产品并不适合用于在愈合过程中起结构性支撑作用。

除此以外，本产品有胶原成分，因此对胶原过敏者禁用本产品。其他相对禁忌症包括：

1. 手术区有急/慢性感染未得到控制时：如炎症、骨的细菌性疾患及软组织感染；
2. 严重的脏器、血液、内分泌疾病及无法实施内固定手术者；
3. 严重的退行性骨病患者；
4. 恶性骨癌患者；
5. 无法听从医师的术后指示的患者；
6. 严重的血管或神经疾病患者；
7. 妊娠或者哺乳期患者；
8. 骨骼未成熟的患者。

(四) 综合风险受益评价

该优先产品为国家重点研发计划所属“生物医用材料研发与组织器官修复替代”专项项目。综合以上非临床和临床研究情况，可以基本得到产品受益大于风险的结论。但考虑到作为国内首个含与胶原特异结合的 rhBMP-2 的骨填充产品及现有评价方法的局限性，提出以下上市后要求：

- 1、培养过程中使用的牛源性胰蛋白胨，根据中国药典

《生物制品生产用原材料及辅料质量控制》的要求，建议进行外源因子检测，建议研究更换为植物来源的蛋白胨。

2、建议完成层析填料的使用寿命研究，确定层析介质可使用的限次。

3、建议继续二硫键错配方面的研究。建议结合已有研究完善质量标准，在纯度质控中纳入多聚体和片段检项。建议将具有潜在毒性的工艺相关杂质纳入本品质控。

4、鉴于临床试验阶段的免疫原数据有限，请进行上市后免疫反应等安全性指标的长期随访跟踪，并汇总分析产品的临床应用情况。

综合评价意见

该申报产品属于优先医疗器械项目，注册受理号 CQZ1800521。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，经系统评价注册申请资料后，在目前技术认知水平和所附的上市后要求前提下，该产品受益大于风险，符合现行的技术审评要求，建议准予注册。

2022 年 10 月 8 日