

受理号：CQZ2201483

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：可吸收骨蜡

产品管理类别：第三类

申请人名称：上海鹏冠生物医药科技有限公司

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.....	4
三、 临床评价概述.....	8
四、 产品受益风险判定.....	9
综合评价意见.....	12

基本信息

一、申请人名称

上海鹏冠生物医药科技有限公司

二、申请人住所

上海市浦东新区半夏路 168, 178 号 2 幢 1 层

三、生产地址

上海市浦东新区半夏路 168, 178 号 2 幢 1 层

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由一定比例的聚乙二醇 1500、聚乙二醇 600、羧甲基纤维素钠物理共混制成，辐照灭菌包装，无菌有效期 3.5 年。

(二) 产品适用范围

适用于四肢骨和胸腰椎皮质骨和松质骨的出血的毛细血管骨创面的止血。

(三) 型号/规格

GL2、GL3、GL4

(四) 工作原理

该产品经搓揉软化后，通过封闭骨间（骨松质海绵状网眼或钻骨孔）的出血通路，中止渗血过程，进而激活血管内、外凝血途径达到止血目的。

二、临床前研究概述

(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 1 所示。

表 1 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	尺寸	合格
3	重量	合格
4	熔点	合格
5	溶解或溶胀性	合格
6	水分	合格
7	硬度	合格
8	黏度	合格
9	酸碱度	合格
10	重金属	合格
11	二氯甲烷残留	合格
12	铵盐	合格
13	无菌	合格

2. 产品性能评价

(1) 作用机理及综述：该产品由聚乙二醇和羧甲基纤维素钠以一定比例混合制成。提供了申报产品可吸收骨蜡的配方研究资料，确定了聚乙二醇 1500、聚乙二醇 600、羧甲基纤维素钠的质量百分比。聚乙二醇 1500 是基底，发挥主要的封堵作用，聚乙二醇 600 是增塑剂，调节配方软硬度，羧甲基纤维素钠可提高配方的封堵性能。

(2) 化学/材料表征：提供了原材料的质控标准及生产过程中的检验指标和控制要求，提交了供应商提供的原材料符合相应中国药典要求的检验报告书及申请人的进货检验报告、原

材料生产商的资质证明文件、主要批次外购协议。提供了中间品精制聚乙二醇 1500 和精制聚乙二醇 600 的检验报告、精制前后的红外光谱图、成品控制指标及确定依据、可吸收骨蜡成品的检验报告及红外光谱和可吸收骨蜡组分定量分析和组分鉴别等验证资料。

(3) 产品性能研究：提供了可吸收骨蜡物理封堵止血有效性研究资料，开展了产品体外模拟封堵试验和动物体内止血有效性试验；提供了产品溶解吸收时间研究资料，开展了产品体外模拟溶解或溶胀试验、产品植入动物骨创面后的降解试验和可吸收骨蜡的体外降解试验（含短期溶解试验）。物理和机械性能包括外观、重量、熔点、溶解或溶胀性、含水量、针入度、涂抹分散性、耐压封堵性（耐压性和创面粘附性）、揉搓性能、粘性、电灼相容性测试，与已上市非可吸收骨蜡进行了对比。

(二) 生物相容性

申请人采用 GB/T 16886.1《医疗器械生物学评价 第 1 部分 风险管理过程中的评价与试验》标准中给出的评价流程图作为评价路线，提交了上海市医疗器械检测所开展的细胞毒性、致敏、刺激或皮内反应、急性全身毒性、亚急性全身毒性（28 周骨植入）、遗传毒性（染色体畸变试验、基因突变、鼠伤寒沙门氏菌回复突变）、骨植入（4 周）、热原试验报告。提供了细菌内毒素试验报告，提交了针对细胞融合率的细胞毒试验报

告，补充开展了 13 周兔胫骨骨植入试验，提供了 PEG1500 和 PEG600 毒代动力学评价资料。

(三) 灭菌

产品经电子束辐照灭菌，提供了可吸收骨蜡剂量设定验证报告、可吸收骨蜡最大可耐受剂量验证方案/报告、可吸收骨蜡灭菌剂量分布验证方案/报告；提供了辐照灭菌剂量对可吸收骨蜡各组分性能的影响及对可吸收骨蜡成品性能影响的验证资料。

(四) 产品有效期和包装

已提供可吸收骨蜡 2 年加速老化试验报告、2 年实时老化试验报告以及实时老化 3 年 8 个月的全性能检测报告，对老化后产品的性能稳定性进行了验证。

产品初包装采用双层无菌包装，铝箔袋包装内增加纸塑袋无菌包装。提供了可吸收骨蜡纸塑袋封口验证方案和报告，可吸收骨蜡铝箔袋封口验证方案和报告，提供了可吸收骨蜡包装完整性及包装模拟运输试验方案及报告。

(五) 动物研究

申请人提供了兔股骨出血模型、兔胸骨切开模型、猪肩胛骨创面出血模型的动物试验，对临床可用最大剂量及最大出血创面进行了有效性验证。

三、临床评价概述

申请人选取临床试验作为本次临床评价路径。申请人在上海市第六人民医院、上海交通大学医学院附属新华医院、太原市中心医院、长治市人民医院、河北中石油中心医院、保定市第一中医院 6 家机构对该产品开展了临床试验。临床试验采用随机、单盲、平行、阳性对照、非劣效设计，共有 240 例受试者完成临床试验，评价术中可吸收骨蜡用于四肢骨和胸腰椎皮质骨和松质骨的出血的毛细血管骨创面的时的安全性和有效性。主要评价指标是 3 分钟止血有效率，次要有效性评价指标包括次要疗效指标：（1）术中评价粘附不溢出率（排溢率）器械涂抹次数及使用量、达到有效止血的时间、产品性能评价；（2）手术前和手术后 12 周评价骨临床愈合；（3）切口甲级愈合率。安全性评价指标包括生命体征，不良事件，临床实验室数据的变化，以及死亡和手术相关并发症。研究结果显示：FAS 分析结果：试验组 3 分钟止血有效率 100.00%；对照组 3 分钟止血有效率 100.00%，两组 3 分钟止血有效率差值的 95% 置信区间为 (-0.03%,0.03%)。

PPS 分析结果：试验组 3 分钟止血有效率 100.00%；对照组 3 分钟止血有效率 100.00%，两组 3 分钟止血有效率差值的 95% 置信区间为 (-0.03%,0.03%)。试验组非劣效于对照组。

FAS 及 PPS 分析结果均显示，试验组与对照组在粘附不溢出率（排溢率），即手术创口处无骨蜡分泌物均为 100%；试验

组和对照组的术后第 12 周骨临床愈合情况、术后 3 天以及术后 2 周切口愈合情况均无统计学意义；试验组和对照组使用骨蜡的涂抹次数及产品性能评价（包括使用量、产品质地、颗粒感、粘度情况）均无统计学意义，但试验组产品软化时间（ 63.97 ± 41.98 ）有统计学意义长于对照组（ 29.84 ± 23.45 ），试验组产品有统计学意义硬于对照组产品。关于安全性结果，对照组 53 例出现了不良事件，发生率为 43.8%，试验组 55 例出现了不良事件，发生率为 46.22%。研究过程中发生 7 例严重不良事件（SAE），未见与试验器械相关或可能相关的不良事件和严重不良事件。经统计学检验，两组无统计学意义。此外申请人还检索补充了研发参考产品可吸收止血骨蜡（Orthocon 公司）的临床数据，其与申报产品具有相似的组成材料，在 FDA 数据库中未检索到不良事件的报告。综上，可吸收骨蜡符合目前临床审批要求。

四、产品受益风险判定

申请人参照 YY/T 0316《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，认为该产品上市带来的受益大于风险，为保证用械安全，需在说明书中提示以下信息：

（一）使用说明

- 1.依据可吸收骨蜡预期使用的手术部位情况选择合适的

型号规格，检查初包装的完整性，以及检查产品是否在有效期内。

2.检查无误后，从撕裂口处拆开包装，根据骨创面大小，取适量骨蜡适当揉搓软化，塑型至所需形状，涂抹至骨创面部位。

3.观察创面止血情况，必要时可多次涂抹，止血完毕后，擦去多余骨蜡，具体使用方法和传统骨蜡一致。

4.髓腔内出血，重要的神经中枢、椎管、椎间孔、硬膜囊等神经外科区域出血临床证据有限，不建议使用本产品。

(二) 注意事项/警示

1.本产品仅限于经过培训的医生或护理人员使用。

2.打开小包装后请立即使用，如小包装破损、包装内有异物，严禁使用。

3.本产品仅限一次性使用（多次重复使用可能引起交叉感染），用后应进行无害化集中销毁处理。

4.产品超过有效期禁止使用。

5.本品严禁接触高频电刀，如不慎接触高频电刀，应立即切断电源，并擦拭电刀表面产品残留物。

6.本品严禁作为骨结构支撑物使用。

7.不适用的出血情形（如髓腔内出血，椎管、椎间孔等

神经外科骨创面，颅颌骨创面)。

8.本产品单独手术部位推荐最大使用量不超过 6g，即规格 GL2 最大使用量不超过 3 片，规格 GL3 最大使用量不超过 2 片，规格 GL4 最大使用量不超过 1 片。

其他内容详见说明书。

(三) 禁忌证

- 1.对聚乙二醇、羧甲基纤维素钠材料过敏者严禁使用；
- 2.骨创面感染时严禁使用；
- 3.有严重凝血功能障碍患者禁止使用。
- 4.本品仅限成人使用，儿童使用尚不明确。
- 5.当术中止血，且同时需要阻止骨面新生时，不可使用本产品。

其他内容详见说明书。

综合评价意见

注册申请人申请境内第三类医疗器械注册，提供的产品注册申请资料齐全。

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及配套规章，经系统评价注册申请资料后，在目前认知水平上，该产品上市带来的受益大于风险，符合现行的技术审评要求，建议予以注册。

2024 年 1 月 16 日