**指导原则编号：□□□□□□□□**

**血液透析浓缩物注册技术审查**

**指导原则**

**（征求意见稿）**

**二O一三年十一月**

**目 录**

一、前言…………………………………………………………………1

二、适用范围……………………………………………………………1

三、注册申报资料要求…………………………………………………2

（一）产品的技术报告……………………………………………2

（二）产品的风险管理报告………………………………………4

（三）产品的标准…………………………………………………5

（四）产品的检测报告……………………………………………6

（五）产品的临床资料……………………………………………6

（六）产品说明书、标签和包装标识……………………………11

（七）附加说明……………………………………………………12

四、名词解释……………………………………………………………13

五、参考文献……………………………………………………………13六、起草单位……………………………………………………………14

**血液透析浓缩物产品注册技术审查指导原则**

**一、前言**

本指导原则系对血液透析浓缩物产品注册申报资料的一般要求，旨在提高注册申报资料质量及技术审评效率。 申请人/生产企业应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。申请人/生产企业还应依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需具体阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对申请人/生产企业和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其它方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

本指导原则是该类产品注册申报资料一般性要求，注册申报资料可依据产品自身特点有所侧重。

**二、适用范围**

本指导原则适用于血液透析或血液透析滤过用透析浓缩物，浓缩物的提供状态可以是液体或干粉，不适用于非血液透析原理的产品，如腹膜透析产品。

**三、注册申报资料要求**

**（一）产品技术报告**

应系统地论述申报产品的研究、设计、开发过程。提供申报产品用途、技术特征、设计、工艺方案及稳定性验证、安全性评价、标准的制订依据等技术资料。

应注意如下内容：  
     1、申报产品配方、配方依据及其适用范围，同类产品国内外研究及应用现状。  
    2、所有组方的化学原料应符合《中华人民共和国药典》（以下简称中国药典）或国家药品标准的相应要求，化学原料应当实施全项目批检验，提供每一种化学原料的自检报告。化学原料应具有固定供货渠道以保证产品质量，提供化学原料上市证明文件及供方资质证书。

3、阐述产品生产工艺过程、关键工艺点及其可靠性论证，提供工艺稳定性研究资料。产品加工过程中的质量控制标准及其制定依据。应给出每种组分含量标准和依据、检测方法。  
    4、提交浓缩物包装及微生物控制方法的选择依据。无菌浓缩物，灭菌过程应经过确认并进行常规控制，并开展以下的确认：产品与灭菌过程的适应性；包装与灭菌过程的适应性。

５、酸性或醋酸盐浓缩液应当经过1.2 µm（或更精细的）的过器过滤，碳酸氢盐浓缩液应当经过0.45 µm（或更精细的）的过滤器过滤。提供过滤膜的规格型号，过滤工艺记录等资料。干粉溶解形成浓缩液，经过1.2µm /0.45µm或更精细的过滤器过滤，比较过滤前后微粒指标。

6、直接接触浓缩物的包装容器技术要求，建议参考《直接接触药品的包装材料和容器标准》提供注册或证明文件，还应包括：  
　 包装材料的配方信息。包装容器的质量标准，包括符合国家标准的证明文件、企业接收包装容器的验收标准。包装容器的全性能检验报告。

如使用新型包装材料可以参考药品审评中心颁布的《化学药品注射剂与塑料包装的相容性技术指导原则》、YBB 0014-2002《药品包装材料与药物相容性试验指导原则》中规定选择合适项目进行验证来验证，提供药物相容性试验研究数据。

7、针对在线使用B干粉（成分为碳酸氢钠，以下简称“B干粉”），除上述文件外，还应根据临床适用机型、使用方式和最长使用时间，提供申报包装型式B干粉、多个时间点（如每间隔半小时）与A液配和形成透析液的溶解度研究资料，以注册标准中除装量和透析用水外其他项目为检测指标。

8、浓缩物稳定性验证建议参考《中国药典（2010版）》中《原料药与药物制剂稳定性试验指导原则》中药物制剂的要求提交验证资料。包括所有型号和装量产品，应在实际储运包装状况下，考核温度、湿度、时间对浓缩物稳定性的影响。观察项目应包括注册产品标准中条款和化学污染物分析。

按照注册标准中项目要求，给出浓缩物在不同考核时间段内、不同温度、不同湿度下溶质浓度、不溶性微粒、微生物限度（或无菌）、内毒素等项目的检验结果。干粉应增加溶解时间比较结果。B干粉产品还应提供前述溶解度指标的检测结果。化学污染物分析建议参考YY 0572透析用水中检测指标项目，组方原料中已经包含的化学离子无须检测。应提交实时稳定性验证报告，并根据该结果确定产品有效期。

**（二）产品的风险管理报告**

生产企业应按照《YY/T 0316-2008医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求，对能量危害、生物学危害、环境危害、有关使用的危害和由功能失效、维护不周及老化引起的危害等进行分析并提供相应的防范措施、剩余风险评价等。如生产B干粉产品，应提供针对B干粉产品的《安全风险分析报告》。

风险分析报告内容应完整，至少包括：①风险管理过程；②管理体系与相关人员素质；③安全风险分析：产品设计、开发，材料的选择与使用，产品制造过程，保管与运输，使用过程，风险的最大危害与分析等；④风险的评估：危险的严重水平、风险可接受性等相关内容。

应考虑预期接触、接触部件和设备的兼容性、透析交换物质、临床处理类型和方式、微生物、内毒素等生物学危害、化学物质和残留物危害，生产环境危害、配制使用环境的危害、与透析机联合使用可能出现的功能失效、维护不周等危害，在危害识别的基础上，进行全面分析并阐述相应的防范措施。特别关注如下几个方面：

1、潜在的生物学危险：微生物产生的毒副作用，应考虑一旦设备在透析时发生故障，能够有效采取预防措施；

2、热原反应：从原料、微生物、生产用水等方面分析热原物质的可能性，检验并采取控制措施；

3、电解质浓度偏差的风险以及允差控制；

4、微粒控制措施；

5、防止错误使用透析设备的措施；

6、避免错误使用配套浓缩物的措施；

7、对透析液配制器械、环境、人员、操作的提示性措施等。

8、透析浓缩物成品的化学污染物分析报告，参考透析用水中检测指标项目。

**（三）产品的标准**

1、适用的标准及说明：生产企业应根据产品特点制定注册产品标准，技术指标应不低于国家标准、行业标准及说明书宣称参数，注册产品标准中引用标准应为现行有效版本。透析浓缩物按说明书在实验室配成透析液时pH值范围通常应该在6.9-8.0之间。

2、注册产品标准应明确产品的规格型号及划分理由，包括所有配方、装量、浓缩液配置方式、透析用水与浓缩物之间的配比关系，所有的对应关系应明确，不使用“系列”、“等”的含糊用词。各产品型号应只有一种配方。

3、所有醋酸盐、碳酸氢盐透析液都应按照YY 0598标准的技术要求和检验方法进行。

4、如有个别组分检验方法与标准适用方法不一致，标准中应制定出适用的检验方法。

5、产品的出厂检验条款应为除生产用水外，注册标准要求的全部项目。

**（四）产品的检测报告**    应注意如下几点：

1.透析液最终离子浓度、AB剂单剂化学原料成分和比例、透析浓缩物提供状态、浓缩物及透析用水配合比例，上述四者中只要存在一种情况不同，应分别提供全性能注册检测报告。

2.如产品以浓缩液状态提供，应提供生产中使用的符合YY 0572透析用水标准的全项目注册检验报告。

3.根据说明书中规定的适用机型，提供申报包装形式B干粉按照临床使用方式进行的注册检测报告，其中应包括多个时间点与A液配和形成透析液的溶解度指标。

**（五）产品的临床资料**

按照《医疗器械临床试验规定》提供临床试验方案、伦理委员会批件、临床试验原始记录和结论，临床试验报告。试验设计各项指标应能够正确反映透析过程中的主要治疗作用：电解质和酸碱平衡。另外，还需注意以下几方面的内容：

1、试验方案

1）透析液最终离子浓度或提供状态不同，应分别进行临床验证。需明确临床试验病例数、评价指标、统计方法。采用多中心研究时各中心方案应一致。

2）试验样品的信息

应具体说明临床试验样品的详细信息：产品规格型号、批号、对照品的详细信息（生产厂家、产品规格型号、批号、医疗器械注册证号、有效期等）、使用方法等信息。

3）详细说明选择试验对象范围及入选条件，试验对象原则上应为透析稳定的慢性肾衰竭成年患者。试验对象应设定为慢性肾功能衰竭稳定的维持性透析患者，透析治疗每周三次、每次不少于四小时，维持至少三个月以上。剔除标准为试验对象伴有严重贫血、感染、肿瘤、活动性出血，严重心、肝、肺脏疾病，精神异常或病情不稳定等患者等，或有其他不适合试验的情况。

4）试验方法：优先选择前瞻、对照、随机试验，可选用非劣效、优效、等效进行研究。对照品应选择离子浓度相同或近似的已上市产品，试验组和对照组的试验条件、方法步骤、临床观察项目、评价依据等应一致，两组试验对象应按随机原则分配。

5）样本量确定依据

样本量根据受试产品的具体特性、评价指标及其估计值和临床试验比较类型等情况来确定。采用公认的经典计算公式估计样本量。详细写明样本量计算过程中采用的所有参数及其估计值，如I型误差α和试验的把握度（power = 1- II型误差β）等，还应考虑试验对象脱落率。对于非劣效临床试验，应由临床专家和统计学家共同给出具有临床意义的非劣效界值。

以下举例内容仅供参考：选择达标率（达标定义即经过一次透析后，试验组和对照组有效性评价主要项目均达到预先设定临床指标数值）为统计指标，达标率=达标试验对象人数/试验对象总人数×100%。

例如：非劣效试验设计时假设对照产品透析达标率为98%，预计试验产品与对照产品的透析达标率相当，临床认可的非劣效界值为5%，则在显著性水平0.05（双侧）、80%把握度、考虑5%脱落率的情况下，每组需要130例试验对象，两组共需要260例试验对象。

6）临床操作应符合《血液净化标准操作规程》，临床评价应合理并量化观察项目，明确评价方法和统计学方法。

2.评价项目

1)有效性评价项目：

主要项目：透析前后K+、Na+、Ca2+、Cl－、CO2CP（二氧化碳结合力）或HCO3－、pH值。

次要项目：透析前后肌酐、尿素氮的下降率。

2)安全性评价项目：

临床症状:有无恶心、呕吐、头痛、抽搐。生命体征（脉搏、血压、呼吸）项目等。

肝功能检查:ALT、AST、ALB

血常规检查:PLT、WBC、HGB

炎症状态指标：CRP

临床研究过程中出现的其他异常现象。

3.临床试验统计处理方法

数据分析时应考虑数据完整性，所有签署知情同意并使用了受试产品的试验对象必须纳入分析。数据剔除或偏倚数据的处理必须有科学依据和详细说明。

临床试验数据分析应基于不同的分析集，通常包括全分析集（Full Analysis Set, FAS）、符合方案集（Per Protocol Set, PPS）和安全集（Safety Set, SS），研究方案中应明确各分析集的定义。主要研究终点指标的分析应同时在全分析集和符合方案集上进行；对于基线情况描述和次要终点应在全分析集和符合方案集的基础上进行；安全性指标分析应基于安全集。

临床试验数据分析应采用国内外公认的经典统计方法。临床试验方案应该明确统计检验的类型、检验假设、判定疗效有临床意义的界值（目标值/非劣效界值）等，界值的确定应有依据。

对于前瞻性随机对照平行组设计，应通过将组间达标率差的95%可信区间与方案中预先指明的具有临床意义的界值进行比较，从而判断试验产品是否满足方案设计时提出的假设。不能仅将p值作为对主要研究终点进行评价的依据。

同时，对于前瞻性随机对照平行组设计，还应评价试验组与对照组基线变量间是否均衡可比，如果两组在重要的基线变量间存在差异，应该分析组间基线不均衡可能对结果造成的潜在影响。

4.统计分析报告

为了保证临床试验的把握度，应将参与临床试验的所有数据合并在一起进行最终统计分析，并出具临床试验总的统计分析报告，以便临床试验主要研究者撰写临床试验报告。

统计分析报告中应至少包括如下四部分：a、临床试验完成情况描述：包括临床试验概况（筛选人数、入选人数、完成人数、脱落/剔除人数等）；b、基线描述：应对所有入选试验对象的基线人口统计学指标及其他相关病史指标等进行描述；c、疗效/效果评价：应对全分析集和符合方案集分别进行统计分析；d、安全性评价时，应对所有入选的试验对象进行分析（安全集），不能遗漏任何不良事件（包括实验室指标：试验前正常、试验后异常并有临床意义的实验室指标事件）。同时，详细描述每一病例出现的全部不良事件的具体表现、程度及其与研究产品的关系。

5.临床试验报告

建议由组长单位主要研究者根据临床试验总的统计分析报告，撰写并出具临床试验报告。临床试验报告内容包括：试验对象资料、试验方法、评价方法、评价标准、试验结果、试验结论、副反应、不良事件、并发症及其处理、试验效果分析、适用范围、禁忌症和注意事项、存在问题及改进意见等。

此外，需注意以下问题：（1）临床试验报告应与临床试验方案保持一致。（2）明确所有试验对象是否全部完成随访，完成随访试验对象是否均纳入统计，失访试验对象需明确失访原因，且分析可能对研究结果产生的影响。（3）提交疗效评价与安全性评价统计过程中所涉及到的原始数据。（4）报告所有不良事件发生的时间、原因、后果及与试验用器械的关系，对于所采取的处理措施需予以明确。对于严重不良事件应按照法规要求及时上报；同时临床试验人员应当及时做出临床判断，采取措施，保护试验对象利益；必要时中止临床试验。无论是预期还是非预期不良事件，都应如实记录和报告。

**（六）产品说明书、标签和包装标识**

按照《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》和YY0598　《血液透析及相关治疗用浓缩物》要求提供产品说明书。B干粉说明书中增加配用A液和适用机型信息。还需要注意：

1）无论是A、B剂的液（粉）形式都必须标明组成成分表（配方表），包括添加剂。

2）标明干粉溶解成浓缩液时与水的配和比例；

3）标明透析时浓缩液和水的混合比例；例如：在标签上标出（A:B:水，体积比）；

4）标明与配套组分按使用说明配制成透析液后，每一个指定溶质的浓度；

5）浓缩液和干粉应标明内毒素限度；例如：本品以内毒素检查用水稀释为透析液后，细菌内毒素不大于0.5 EU/mL；

6）标明浓缩物的微生物状况，如果是无菌包装，应标明浓缩物无菌，以及灭菌的方法；

7）应标明浓缩物稀释为透析液的不溶性微粒状况。

例如：本品稀释为透析液后，扣除本底后微粒含量：

≥10µm的微粒不大于25个/mL;

≥25µm的微粒不大于3个/mL。

8）应标明配成透析液后的pH值范围。注明：本说明书中pH值为实验室检测结果，建议临床使用时按照《血液净化标准操作规程》中规定调节pH值。

9）明确标示浓缩物和其他浓缩物的配套关系，以及相关设备的对应关系，用以监控浓缩物被正确的用于透析治疗。

A、B剂临床应用中配套关系应确定，说明书中应该明确与本企业生产的其他配套浓缩物的规格型号，同一规格型号的透析液，无论批号是否相同，都应该具有相同的质量特征，不标明浓缩物配套关系则不能避免用错浓缩物的风险，也不能保证标签或说明书中对配成透析液后电解质溶质浓度、内毒素含量等的承诺。

对于干粉，标签上应标明储存条件，开封后立即使用。对于碳酸氢盐浓缩物，制造商应标明开封后一次用完，不得储存再用。注明有效期限。

标签或封盖上的色标应用白色的封盖和标签表示醋酸盐浓缩物，红色表示酸性浓缩物（A液/粉），蓝色表示碳酸氢盐浓缩物（B液/粉）。

**（七）附加说明**

1）按风险分析的要求，未经过滤工序的血液透析干粉如果不能在洁净环境中配制成为浓缩液，则不能排除配制过程中被污染的风险，用于血液透析滤过用浓缩物宜使用生产企业直接提供的浓缩液。

2）企业不能用原料的配比关系证明透析液电解质浓度符合要求。无论浓缩物批号是否相同，所有按说明书进行同一规格、型号配比的浓缩物，所配成的透析液都应该符合标准规定的要求。

四、名词解释

血液透析：将血液引出体外，主要通过透析器半透膜的弥散作用，纠正患者血液中溶质失衡的方法。

醋酸盐透析液：一种不含碳酸氢盐，使用醋酸盐作为缓冲剂的透析液，通常由一种浓缩物配制而成。

碳酸氢盐透析液：一种含有生理水平或较高浓度的碳酸氢盐的透析液，可含少量的醋酸钠，通常由酸性浓缩物（简称A液）和碳酸氢盐溶液（简称B液）与透析用水配制而成。

五、参考文献

1.《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第276号）

2.《医疗器械注册管理办法》（局令第16号）

3.《医疗器械临床试验规定》（局令第5号）

4.《医疗器械标准管理办法》（局令第31号），

5.《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》

6.《中华人民共和国药典》（2010版）

7.《血液净化标准操作规程》

8. YY 0598-2006 血液透析及相关治疗用浓缩物

9. YY 0572-2005 血液透析和相关治疗用水

10.《直接接触药品的包装材料和容器标准》

六、起草单位

起草单位：国家食品药品监督管理局医疗器械技术审评中心