附件6

血液透析浓缩物同品种临床评价

注册审查指导原则

（征求意见稿）

本指导原则旨在指导注册申请人对血液透析浓缩物开展同品种临床评价，同时也为技术审评部门审评血液透析浓缩物同品种临床评价资料提供参考。

本指导原则是对血液透析浓缩物同品种临床评价的一般要求，申请人需依据产品的具体特性确定其中内容是否适用。若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供注册申请人和技术审评人员使用的指导性文件，但不包括审评审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，需在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。

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，本指导原则的相关内容也将进行适时的调整。

一、 适用范围

本指导原则适用于对急慢性肾功能衰竭患者进行血液透析或血液透析滤过治疗时使用的血液透析浓缩物。

血液透析浓缩物通常由A剂和B剂组成，临床使用时按照说明书规定的A剂、B剂与透析用水的配合比例使用。按现行《医疗器械分类目录》，血液透析浓缩物分类编码为10-04-01，管理类别为III类。

A剂通常为酸性血液透析浓缩物，一般由氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、冰醋酸（或枸橼酸）、醋酸钠组成。B剂为碳酸氢盐血液透析浓缩物，一般由碳酸氢钠或碳酸氢钠加氯化钠组成。血液透析浓缩物常见供给状态是液体或粉剂。粉剂包括普通粉剂和在线使用联机B干粉两种，前者需要溶解形成透析液后使用，后者在配套使用的透析机上直接溶解生成透析液使用。在线使用联机B干粉产品通常仅包含碳酸氢钠一种成分。

血液透析浓缩物还可根据成分或离子浓度不同分为不同类型，例如根据钙离子浓度的不同分为高钙（1.75mmol/L）、普通钙（1.5 mmol/L）、低钙（1.25 mmol/L）等不同类型；根据是否含葡萄糖分为含糖、不含糖血液透析浓缩物；根据酸性浓缩物中酸根离子不同，可分为醋酸盐透析浓缩物、枸橼酸盐透析浓缩物等。

二、同品种临床评价的基本要求

（一）同品种医疗器械的选择

注册申请人需选择与申报产品适用范围相同，产品配方（如酸根离子）、终离子浓度（如高钙、普通钙、低钙）、供给状态和产品性能最为相似的产品作为同品种医疗器械。

（二）适用范围的对比

申报产品与同品种器械适用范围需相同，通常为用于急慢性肾功能衰竭患者的血液透析或血液透析滤过治疗。

若申报产品为在线使用联机B干粉，注册申请人需明确配用透析机机型等信息。

（三）技术特征的对比

针对申报产品，注册申请人需将产品基本信息、产品性能等方面的信息与同品种器械进行比对，以证明申报产品具有相同的安全有效性。建议重点考虑以下内容，包括但不限于：

1．产品基本信息

注册申请人需明确申报产品与同品种医疗器械A剂、B剂的供给状态（液体/粉剂）、A剂、B剂与透析用水的混合比例、型号规格及装量。若申报产品的A剂、B剂均存在多个型号规格，应明确型号规格之间的配用关系。

2．产品重要性能指标

需对比申报产品和同品种器械的重要性能指标，包括但不限于A剂和B剂各自的组成成分、各成分含量（如A剂和B剂为液体，则比较各成分的溶质浓度）、按照配用比例配置成透析液后的终离子浓度和pH值等。终离子浓度和pH值等重要性能指标需比较在相同测试条件下的具体检测数值，终离子浓度需比较范围（即比较终离子浓度的上下限）。

（四）差异部分的安全有效性证据

若申报产品pH值、终离子浓度等性能指标与同品种医疗器械存在差异，注册申请人可通过增加同品种医疗器械，以论证申报产品的安全有效性，例如：

注册申请人如果选择适用范围、技术特性等与申报产品基本相同的医疗器械A作为同品种医疗器械，除醋酸根离子浓度不同外，其他成分及终离子浓度均相同，需考虑增加具有相同酸根离子的产品作为同品种医疗器械B。但同时需考虑增加同品种医疗器械而引入的新的差异性，如同品种医疗器械B的pH值等可能与申报产品不同或差异离子与其他离子的适配性不同等，需对差异部分进行分析，结合临床使用经验及已上市同类产品的情况，说明差异部分的临床可接受性。

注册申请人选择适用范围、技术特性等与申报产品基本相同的医疗器械A作为同品种医疗器械，但某个离子浓度的标称值及允差存在差异，如申报产品某个离子浓度上限高于同品种医疗器械，可通过已上市同类产品的数据证明申报产品该离子浓度上下限仍在已获批产品的范围内。

在线联机使用B干粉在配用的透析机上溶解生成透析液使用，可能存在溶解不完全或不稳定的问题，因此，针对在线使用联机B干粉，除上述要求外，还需验证申报产品的联机使用性能，包括最长使用时间，联机配制透析液的pH值和终离子浓度（根据最长使用时间。平均分配取样时间点取样检测，取样时间点不少于4个）。若适配机型不同，应分别进行验证。

（五）同品种医疗器械的临床数据

同品种医疗器械的临床数据包括临床试验数据（如适用）、临床经验数据和临床文献数据。建议注册申请人关注血液透析浓缩物产品相关不良事件发生数据，如败血症、热原反应、硬水综合征、慢性贫血、神经系统损害、透析性骨病以及透析性脑病等，充分识别申报产品的相应风险，并确认其是否已得到合理控制，必要时在说明书中补充相应注意事项与警示信息。

三、临床试验的基本要求

若申报产品具有全新的组成成分、终离子浓度或申报产品具有全新的适用范围，或已有数据无法证明申报产品差异部分安全有效性的，需提交申报产品的临床试验数据。

临床试验可参考《医疗器械临床试验设计技术指导原则》进行设计，若在境内开展临床试验，需符合《医疗器械临床试验质量管理规范》的要求，参考《医疗器械临床评价报告技术指导原则》编制临床评价报告。在此基础上，结合该类产品已知的适用范围和设计特征，对临床试验设计提出以下建议，以下建议不能覆盖血液透析浓缩的所有情形和未知情形。

（一）临床试验设计类型

建议选择随机、盲法、平行对照的临床试验设计，可选用非劣效、优效、等效的比较类型。

（二）试验人群

根据申报产品预期使用的目标人群，确定研究的总体。对于该类产品已知的适用范围和设计特征，受试者通常为需进行血液透析治疗的慢性肾功能衰竭患者，处于稳定的维持性透析状态，通常为透析治疗每周3次、每次不少于4小时，维持至少3个月以上的患者。

（三）临床评价指标

试验设计的各项指标需能够正确反映透析过程中的治疗作用和安全性问题，如电解质和酸碱平衡。

主要评价指标可包括透析前后K+、Na+、Ca2+、Cl－、CO2CP（二氧化碳结合力）或HCO3－、pH值的达标率（注册申请人需规定“达标”的定义并说明确定依据）；次要观察指标可包括透析前后肌酐、尿素氮的下降率，以及透析前后各离子浓度的检测值。如配方包含葡萄糖等成分，建议增加对应成分及预期使用效果的观察项目。

安全性评价项目可包括相关临床症状（如有无恶心、呕吐、头痛、抽搐）；生命体征指标（脉搏、血压、呼吸）；肝功能检查（ALT、AST、ALB）；血常规检查（PLT、WBC、HGB）；炎症状态指标（CRP）及临床试验一年过程中出现的其他异常现象等。针对安全性评价指标，应提供透析前后的具体检测数值，并提供统计学描述及分析。安全性指标如出现异常且有临床意义的情形，需明确原因，记录患者有无出现相关的不良事件，论述此种情形是否可接受。

此外，注册申请人需在临床试验报告中记录所有不良事件，包括发生时间、发生原因、处理措施及处理结果，分析不良事件与试验用器械的关系，论述不良事件是否可接受性。

（四）样本量计算

样本量以临床试验的主要评价指标进行估算。样本量计算的相关要素包括临床试验的设计类型和比较类型、主要评价指标的类型和定义、主要评价指标有临床实际意义的界值、主要评价指标的相关参数（如预期有效率等）、Ⅰ类和Ⅱ类错误率以及预期的受试者脱落和方案违背的比例等。

例如：当选择随机、对照、非劣效性临床试验设计时，如选择达标率（“达标”的受试者人数/受试者总人数×100%，将“达标”定义为经过一次透析后，K+、Na+、Ca2+、Cl－、CO2CP（二氧化碳结合力）或HCO3－、pH值等均达到预先设定临床数值）为主要评价指标，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例受试者，两组共需要260例受试者。

四、参考文献

[1] 国家药品监督管理局.医疗器械临床评价技术指导原则：国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等5项技术指导原则的通告（2021年第73号）[Z].

[2] 国家药品监督管理局.医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则（2021）：国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等5项技术指导原则的通告（2021年第73号） [Z].

[3] 原国家食品药品监督管理总局. 血液透析浓缩物产品注册技术审查指导原则：原国家食品药品监督管理总局通告2014年第6号[Z].

[4] 王志刚.《血液净化学》（第3版）[M].北京:北京科学技术出版社,2010.