附件1

一次性使用注射笔配套用针注册审查技术指导原则（征求意见稿）

本指导原则旨在帮助和指导申请人对一次性使用注射笔配套用针（以下简称注射笔配套用针）产品的注册申报资料进行准备，以满足技术审评的基本要求。同时有助于审评机构对该类产品进行科学规范的审评，提高审评工作的质量和效率。

本指导原则是对注射笔配套用针产品注册申报资料的一般要求，申请人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。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。

一、适用范围

本指导原则适用于作为医疗器械管理的注射笔配套用针产品注册申报资料的准备及产品技术审评的参考。

注射笔配套用针是指与注射笔配套使用的一次性使用无菌注射针产品，通常由外护套、内护套、针管、针座、密封透析纸（密封贴膜）组成，其中外护套与密封透析纸（密封贴膜）共同组成产品的初包装。针管一般为双头针头，常用于药物皮下注射。管理类别为第三类。

本指导原则不适用于牙科注射针、预充式注射器用针、由制造商预先组装的注射针、无需组装的针头。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

1.概述

描述申报产品的管理类别、分类编码及名称的确定依据。该产品按照第三类医疗器械管理，属于《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局关于发布医疗器械分类目录的公告2017年第104号）中14注输、护理和防护器械目录下01注射、穿刺器械项下06注射针。产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》(国家食品药品监督管理总局令第19号)及有关规定。

2.产品描述

产品描述应全面、详细，至少应包括申报产品名称、工作原理、结构组成及相应图示、尺寸、原材料（国际通用规范化学名称，不锈钢牌号）、技术性能指标、预期用途、配合使用的器械品牌及型号、区别于其他同类产品的特征、规格型号的划分及依据、是否符合相关标准等。

3.型号规格

对于存在多种型号规格的产品，应当明确各型号规格的区别，说明型号规格表述方式中每一字母、数字或符号的代表含义。应当采用对比表及带有说明性文字的图片、图表对各种型号规格的结构组成(或配置)、功能、产品特征、性能指标等加以描述。

4.包装说明

说明产品的包装层次，写明产品各层次包装（初包装、中包装、大包装）的信息，以及与该产品一起销售的配件包装情况，包括包装所用材料及包装所载明的信息及样图；应当说明与灭菌方法相适应的产品初包装的信息。

5.适用范围和禁忌症

应当明确产品所提供的符合《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第680号）第七十六条定义的目的，并说明预期与其配合使用的器械。必要时应明确所注射的药物信息。

6.与同类产品或前代产品的比较信息

申请人应综述同类/类似产品国内外研究及临床使用现状和发展趋势。描述本次申报产品与已上市同类/类似产品的相似点和不同点，建议以列表方式表述，比较的项目建议包括产品名称、结构组成、性能指标、预期用途、工作原理、使用方法、产品设计、原材料选择、生产工艺、包装、灭菌方式、有效期、已上市国家等。已上市产品应符合本指导原则的定义范畴，可包括本企业已上市同类/类似产品或其他企业已上市同类产品。

（二）研究资料

产品的研究资料应当从技术层面论述所申报产品的设计、技术特征、原材料控制、生产工艺控制及验证、产品性能指标及制定依据、产品包装验证、产品灭菌验证、产品有效期验证等。至少应包含如下内容但不局限于此：

1.原材料控制

原材料特性是产品最终质量控制的重要因素。申请人应明确写明产品的所有结构部件，必要时需用图示表示。申请人应一一写明各部件所用全部组成材料（包括主材和添加剂、润滑剂、粘接剂等所有辅材）的化学名称、商品名/材料代号、CAS号、化学结构式/分子式、分子量及分子量分布（如适用）、使用量/组成比例、纯度、供应商名称、符合的标准以及是否适用于预期医疗用途应用等基本信息，建议以列表的形式提供。

申请人应说明原材料的选择依据，建议尽量选用已有相关人类临床应用史且与人体的接触途径与申报产品相同的原材料。对于首次用于医疗器械方面的新材料，应提供该材料适合用于产品预期临床用途的相关研究资料。申请人需提供原材料生产厂家的资质证明、外购协议，以证明原材料具有稳定的供货渠道以保证产品质量。应明确所用原材料的质控标准及生产过程中的检验指标和控制要求，提交原材料符合相应标准的全性能验证报告。

申请人应提交原材料的物理特性、化学特性、生物学评价等研究资料及材料在生产加工过程中可能产生或残留引起机体反应的有毒物质的相关研究报告。

2.产品性能研究

申请人应当提供产品性能研究资料。性能研究资料应说明产品性能指标及试验方法制订的依据，主要包括产品设计、物理性能、化学性能、使用性能、生物学性能等。

产品的性能指标包括但不限于以下几点：外观，注射针的尺寸（公称外径、内径、管壁类型、注射笔端有效长度、患者端有效长度、针尖几何图形等），针尖，针管刚性、韧性、耐腐蚀性，患者端刺穿力，注射笔端穿刺落屑，针座与针管连接，正直，润滑，针座与针管连接牢固度，针孔畅通（流量），针座与护套配合，易于连接与拆卸，患者端测量点位移，酸碱度，环氧乙烷残留量，重金属，无菌，细菌内毒素等。

申请人还应提供申报产品与注射笔功能适配性的相关验证资料，性能指标一般包括针座装配性能、针头剂量精度、针座拆卸扭矩等。

防针刺器械产品的一般要求是使用者能够容易地区分产品的防针刺性能是否激活，而且一旦激活，其防针刺性能应能一直保持有效直到其被销毁。申请人应模拟实际使用条件对防针刺装置的有效性进行测试。

与注射系统相关的性能验证可参考ISO 11608系列标准。如与注射笔的功能适配性验证可参照ISO 11608-2:2012Needle-based injection systems for medical use — Requirements and test methods — Part 2: Needles（医用针式注射系统-要求和试验方法-第2部分：针头）。

必要时，应提供药物相容性评价资料。

3.3.生物相容性评价研究

生物相容性评价资料应当包括：生物相容性评价的依据、项目和方法；产品所用材料的描述及与人体接触的性质；实施或豁免生物学试验的理由和论证；对于现有数据或试验结果的评价。

应按照GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准进行生物学评价或试验，在评价项目选择时应考虑产品累积使用的接触时间。

4.灭菌工艺研究

参考GB 18280《医疗保健产品灭菌辐射》系列标准、GB 18279《医疗保健产品灭菌环氧乙烷》系列标准和GB/T 16886.7-2015《医疗器械生物学评价第7部分：环氧乙烷灭菌残留量》等相应标准规定，提交产品包装及灭菌方法选择的依据，经过确认并进行常规控制，并应开展以下方面的确认：

（1）产品与灭菌过程的适应性：应考察灭菌工艺过程对于产品的影响。

（2）包装与灭菌过程的适应性。

（3）应明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL），并提供灭菌确认报告。无菌保证水平（SAL）应达到1×10-6。

（4）残留毒性：若灭菌使用的方法容易出现残留，如环氧乙烷灭菌，应当明确残留物信息及采取的处理方法，并提供研究资料。

5.产品包装

产品包装验证可依据有关国内、国际标准进行（如GB/T 19633.1、GB/T 19633.2、ISO 11607、ASTM D4169等），提交产品的包装验证报告。包装材料的选择应至少考虑以下因素：包装材料的物理化学性能；包装材料的毒理学特性；包装材料与产品的适应性；包装材料与成型和密封过程的适应性；包装材料与灭菌过程的适应性；包装材料所能提供的物理、化学和微生物屏障保护；包装材料与使用者使用时的要求（如无菌开启）的适应性；包装材料与标签系统的适应性；包装材料与贮存运输过程的适合性，例如产品包装在最恶劣的温度、湿度条件下运输过程的测试。

每个针头应密封在其初包装内。用户包装中应包含一个或多个单元包装。初包装应确保：在正常操作与储存条件下保持注射针的无菌性；在从包装中取出的过程中，最大程度减少污染风险；移除密封后，不会干扰针头和注射笔的后续装配；在正常操作、运输和储存中，为注射针提供适当保护；一旦包装被打开，则不能再密封，并且显示包装已被打开。

6.产品货架有效期

产品货架有效期是指产品在一定的温度、湿度、光线等条件的影响下保持其物理、化学、生物学和微生物学性质的期限。有效期的研究应贯穿于产品研究与开发的全过程，在产品上市后还应继续进行有效期的研究。

在稳定性研究中应监测整个有效期内确保产品安全性和有效性的关键参数，如在产品技术要求中所描述的参数，并提交所选择测试方法的验证资料。考虑加速/实时老化对于终产品的影响，以及产品的稳定性和批间可重复性。

（三）生产制造信息

1.生产工艺及控制

申请人应提交产品的生产工艺管理控制文件，详细说明产品的生产工艺和步骤，列出工艺图表。提交产品生产工艺确定的依据、生产工艺过程中需要进行控制和测试的环节及相关证明性资料。确认关键工艺点及控制指标，并阐明其对产品物理性能、化学性能、生物性能和使用性能的影响。对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。

申请人应对生产加工过程中使用的所有助剂，如润滑剂、粘接剂等，说明残留量的控制标准、毒性信息等，并提交安全性分析验证报告。建议申请人提供能够证明助剂使用量安全性的支持证据，或国内外文献资料，或验证性资料。

2.生产场地

有多个研制、生产场地，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

（四）产品风险分析资料

按照YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》标准的要求，对产品生命周期全过程实施风险管理。企业在产品准备注册上市前，应对风险管理过程进行评审。评审应至少确保：风险管理计划已被适当地实施；综合剩余风险是可接受的；已有适当方法获得相关生产和生产后信息。评审结果应形成风险管理报告。风险管理资料应至少包括以下信息：

1.可能影响产品安全性的特征问题清单

建议申请人参考YY/T 0316附录C的要求判定医疗器械与安全性有关特征的问题，但识别风险的来源并不局限于此。申请人应对该类产品进行充分的风险识别，风险识别的信息来源需要具体列出，可包括但不局限于以下途径：类似产品的投诉/抱怨数据、医学文献、实验室检测、动物试验数据、产品标签标识、专家观点等。对于风险识别信息的来源企业应具体说明，并提交有关支持文件或文献。

2.产品有关危害的清单

申请人应详细列出与产品有关的已知和可预见危害的清单，以及对每个危害如何造成损害的分析（包括可预见的事件序列、危害处境和可能发生的损害）。

申请人应指出拟申报产品所特有的任何额外风险，说明风险分析的方法。已识别的风险应至少包括但不局限于以下方面：

（1）原材料的生物学和理化危害：

* 材料或材料来源变化；
* 材料配方；
* 材料的生物相容性。

（2）生产加工过程可能产生的危害：

* 污染；
* 添加剂、粘接剂、助剂、辅剂的残留；
* 工艺用水；
* 生产环境洁净度；
* 细菌内毒素。

（3）灭菌过程可能产生的危害：

灭菌方式对产品不适宜，灭菌不完全、灭菌方法导致产品失效、灭菌不彻底、环氧乙烷残留量不合格等。

（4）不正确使用产生的危害：

* 未按照说明书中操作方法操作，使用过期产品等；
* 与注射笔装配方式不正确造成无法注射等；
* 重复使用

（5）产品包装可能产生的危害：

* 包装破损、标识不清等。

申请人应对所识别的风险提出具体的降低风险的措施。降低所申报产品的风险应依据YY/T 0316要求依次从设计、保护、说明书等方面进行考虑。

申请人应在产品生命全周期中对风险进行管理控制，以使剩余风险在可接受范围内。申请人可通过产品设计控制、产品原材料选择、产品技术性能指标的制定、临床试验、正确的标签标识、灭菌等多项措施来降低风险至可接受水平，但不局限于以上所述。

（五）产品技术要求

申请人应按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号）中的规定，根据产品的技术特征和临床使用情况来确定产品安全有效、质量可控的性能指标与试验方法。产品技术要求中的性能指标应不低于相关的国家标准或行业标准，产品技术要求中的试验方法均应为已验证的方法。建议申请人根据所申报产品特点制定产品技术要求，对企业宣称的所有技术参数和功能，若适宜，均应在产品技术要求中予以规定。对于相关行业标准、国家标准或国际标准中不适用的推荐要求条款，应说明不适用的原因。

产品技术要求中应列明规格型号并阐明各规格型号之间的区别和划分依据，写明产品结构及其示意图，产品各组件的原材料、原材料所符合的标准或牌号，产品性能指标及试验方法，产品灭菌方法、有效期，产品包装等。应规定原材料不得人为添加已列入相关法规及指令禁止的或未经毒理学评估的物质。引用标准应当为现行有效版本。

产品技术要求中应制定产品性能指标及试验方法，常见性能指标包括以下几点（不限于此）：

清洁；

尺寸；

刚性、韧性、耐腐蚀性

畅通性或流量；

针尖，如外观、患者端刺穿力等；

正直；

润滑；

针座与针管连接牢固度；

易于装配和拆卸；

患者端测量点位移；

针座与护套配合；

与注射笔的功能适配性（针座装配性能、针头剂量精度、针座拆卸扭矩）；

防针刺性能（如适用）；

酸碱度、重金属、环氧乙烷残留量（如适用）；

无菌、细菌内毒素等。

申请人应考虑在产品技术要求中对生产过程中添加剂的残留等进行控制。应注意对热原与细菌内毒素的要求不应混淆。

（六）产品的注册检测

注册检测资料应包括注册检测报告及相关的说明文件。注册检测报告应由具有医疗器械检验资质的检验机构出具，产品在检验机构承检范围内，检验机构出具产品技术要求预评价意见表。若申报的产品包括多个型号，选取检验的典型性型号应当能代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。如被检型号产品无法覆盖其他型号产品全部性能指标，应进行差异性检验。

（七）产品临床评价

对于符合豁免条件的注射笔配套用针，注册申请人提交申报产品相关信息与《免于进行临床试验的医疗器械目录》所述内容的对比资料，以及申报产品与《免于进行临床试验的医疗器械目录》中已获准境内上市医疗器械的对比说明和相应支持性资料。

对于不符合豁免条件的注射笔配套用针，应在满足注册法规要求的前提下，可按照《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）进行同品种产品的临床数据对比、分析、评价，并按照该指导原则要求的项目和格式出具评价报告，或通过临床试验来论证产品临床应用的安全有效性。

（八）产品说明书、标签

产品说明书、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）的要求，同时，还应满足以下要求：

1. 应清晰注明一次性使用，不可重复使用。

2.语言应清晰、准确，应提供关于使用步骤、使用环境、使用限制、不良反应、危险（源）的完整信息。

3.应详细说明所申报产品的技术特征及产品实际应用时具体的操作步骤。

4.警示信息应写明所有导致产品功能不良或对使用者或患者造成危害的已知情形或事件。

5.明确与针头做过功能适配性验证的注射笔的基本信息，针头的使用应符合注射笔的相关要求。

6.其他应载明的内容。

三、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680号）

2.《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第4号）

3.《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）

4. ISO 11608 -2：ISO 11608-2:2012Needle-based injection systems for medical use — Requirements and test methods — Part 2: Needles

5. GB 15811一次性使用无菌注射针

6. GB/T 18457制造医疗器械用不锈钢针管

7. ISO 9626 :2016Stainless steel needle tubing for the manufacture of medical devices — Requirements and test methods

四、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。