附件1

医用无针注射器注册审查指导原则（征求意见稿）

本指导原则旨在帮助和指导注册申请人对医用无针注射器注册申报资料进行准备，同时也为技术审评部门提供参考。

本指导原则是对医用无针注射器产品注册申报资料的一般要求，注册申请人可依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充分说明和细化。注册申请人还可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，需详细阐述理由及相应的科学依据。

本指导原则是对注册申请人和技术审评人员的指导性文件, 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订的，随着法规和标准体系的不断完善，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

本指导原则适用于依靠压力发挥无针注射功能的医用无针注射器产品的注册。医用无针注射器用于药物的注射，通过机械动能（如活塞的运动，不排除其他运动方式）将动态能量分配传递至药物，使药物穿透皮肤表面，将药物输送入体内。机械动能通常通过压缩弹簧获得。医用无针注射器产品通常由推动器、药管和取药接口组成。推动器可重复使用,药管和取药接口是一次性使用的产品,不含药物。

本指导原则不适用于预充有药物的无针注射器、依靠电能或其他能源发挥作用的无针注射器。

二、注册审查要点

（一）监管信息

需准确填写申报产品申请表、产品列表、既往沟通记录、主文档授权信以及其它管理信息等。

（二）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。产品应符合《医疗器械分类目录》中14注输、护理和防护器械目录下01 注射、穿刺器械项下的03无针注射器。管理类别为第三类。

不同工作原理的产品建议划分为不同注册单元。

2.产品描述

产品描述应全面、详细，需包括但不局限于申报产品名称、结构组成（包括相应图示及尺寸，如液体路径、药管、剂量设定装置等）、工作原理、产品各部件发挥的功能、各部件所用原材料、技术性能指标、使用方法、适用的注射部位及组织深度（例如皮下注射、肌肉注射、皮内注射）、预期用途、灭菌方式、有效期、区别于已上市其他同类产品的特征等。

明确产品原材料的化学名称、商品名/材料代号、CAS号、化学结构式/分子式、供应商名称、生产商名称等信息。

需结合医用无针注射器产品的具体性能、临床应用等说明各部件所用原材料的选择依据。需提供所用原材料适合用于产品预期临床用途的相关研究资料，如材料安全性数据表、相关毒理学数据、临床应用史等以说明各原材料的安全性、有效性。 原材料需具有稳定的供货渠道以保证产品质量，需提供所用原材料符合质量控制标准的研究资料。

3.规格型号

说明产品的规格型号及划分依据，明确各规格型号之间的区别。可采用列表形式对不同规格型号的结构组成、性能指标加以描述，必要时应提供差异部分的图示说明。

4.包装说明

需包括产品各层次包装信息，提供产品实物照片或示意图。明确说明产品各层次包装所用原材料信息。对于无菌医疗器械，应当明确与其灭菌方法相适应的无菌屏障系统信息。

5.研发历程

阐述申请注册产品的研发背景和目的。如有参考的同类产品或前代产品，应当提供同类产品或前代产品的信息，并说明选择其作为研发参考的原因。

6.与同类和/或前代产品比较

需综述同类和/或前代产品国内外研究、上市情况、临床使用现状及发展趋势。描述本次申报器械与同类和/或前代产品的相似点和不同点，建议以列表方式表述，比较的项目包括产品名称、工作原理、结构组成、制造材料、性能指标、适用的注射部位及组织深度（例如皮下注射、肌肉注射、皮内注射）、适用范围等方面。同类和/或前代产品需符合本指导原则的定义范畴，可为本企业或其他企业同类和/或前代产品。

7.适用范围和禁忌证

7.1 适用范围

适用范围需明确预期与其配合使用的药品、产品预期注射的组织深度。例如，产品用于胰岛素皮下注射。

明确目标用户及其操作或使用该产品应当具备的技能/知识/培训。说明产品是一次性使用还是重复使用。

7.2预期使用环境

明确该产品预期使用的地点，如医疗机构、家庭等。明确可能影响其安全性和有效性的环境条件，如温度、湿度、压力、移动、振动、海拔等。

7.3.适用人群

明确目标患者人群的信息，患者选择标准的信息，以及使用过程中需要监测的参数、考虑的因素。

7.4禁忌证

如适用，应当明确说明该器械不适宜应用的特定的人群或特定情况等信息。

（三）非临床资料

需包含但不局限于如下内容：

1.产品风险管理资料

按照YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求，对产品生命周期全过程实施风险管理。在产品准备注册上市前，需对风险管理过程进行评审。评审需至少确保：风险管理计划已被适当地实施；综合剩余风险是可接受的；已建立产品上市后的追溯与临床应用信息收集制度。

风险管理资料需重点关注以下信息：

1.1 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。申请人需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需具体说明，并提交有关支持文件或文献。

1.2产品可预见的危害及危害分析清单

申请人需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）。对该类产品进行危害判定时，需包含但不限于以下几方面：

1.2.1原材料的生物学和化学危害，如材料与药物的相互作用、材料变更等产生的风险。

1.2.2生产加工过程可能产生的危害，包括生物学、化学、使用功能、信息等方面的危害。如：微粒污染、热原反应、漏液、功能失效、标识不清等。

1.2.3产品包装可能产生的危害，如包装破损、标识不清等。

1.2.4灭菌过程可能产生危害，如灭菌方式对产品不适宜、产品未完全灭菌、灭菌过程产生的有害物质（如环氧乙烷）等。

1.2.5产品的不正确使用所产生的可能的危害，如不正确保存可能造成的产品损坏、未按照说明书中操作方法或使用次数要求进行操作造成的器械故障、未更换药管造成的微生物污染风险等。

1.2.6未充分考虑产品作为家用医疗器械使用时可能带来的危害。如物理危害（如锐化边角或锐利边缘），力学危害（例如来自移动物体的动能或势能），预期使用环境影响注射剂量精度所带来的危害，预期使用者无法识别或理解产品使用环境对其安全性有效性影响的危害，产品使用超出用户能力的身体、感知或认知能力等危害。

与说明书及标签中的警告、注意事项和禁忌症相关的所有风险均需包括在风险评定中。需尽可能地对可合理预见的误用（包括由非预期但可预见用户使用器械）进行评价，以确保在家用环境下的所有使用者可以读懂并正确理解说明书，以便安全有效地使用产品。

1.3风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总

估计每一危害处境下的风险，并对照风险可接受准则做出风险评价，对于风险管理报告及提交的风险管理资料的要求可参考YY/T 0316附件。

1.4风险控制措施及剩余风险评价

描述每一不可接受的风险所采取的风险控制措施的方案及相关文档（如：设计图纸、工艺文件、管理规定等）清单。

申请人需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。申请者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、动物试验、临床试验、正确的标签标识、灭菌等多项措施以降低风险至可接受水平，但不局限于以上所述。

2. 医疗器械安全和性能基本原则清单

说明医用无针注射器符合《医疗器械安全和性能基本原则清单》各项适用要求所采用的方法，以及证明其符合性的文件。对于不适用的各项要求，应当说明理由。

3.产品技术要求

产品技术要求的制定需符合《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求，需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、质量可控的技术指标与检验方法。对宣称的产品的技术参数和功能，需在产品技术要求中予以规定。技术指标需不低于相关的国家标准和行业标准，如YY/T 0907《医用无针注射器 要求及试验方法》。检验方法宜优先采用国家标准、行业标准中的方法，若采用其他方法则需说明合理性原因并在研究资料中提供验证资料。对于相关国家标准、行业标准中不适用的条款，需说明不适用的原因。

常见的技术指标需包括以下内容但不限于此：

3.1根据YY/T 0907《医用无针注射器 要求及试验方法》制定的技术指标，如通用要求、噪声要求、剂量刻度要求、性能要求（如压力、速度、注射所需时间、穿刺的深度和偏差、液流的横截面或轮廓、触发力、机械动能、射流冲击力等）、测试要求等。

3.2产品尺寸要求

如推动器尺寸、药管及药管喷孔直径、药管公称容量、取药接口尺寸等。

3.3药管耐压性、密合性、药液残留量、润滑剂残留量。

3.4各组件间的适配性

如药管、取药接口与推动器的适配性等。

3.5化学性能

如可萃取金属含量、酸碱度、易氧化物、蒸发残渣、环氧乙烷残留

3.6生物性能

如无菌、细菌内毒素等。

申请人还可根据产品具体特点及在临床上所需达到的性能，制订其他相应的技术指标要求。

4.产品检验报告

申请人应当按照产品技术要求进行检验，并提交检验报告。申请人需提供检验样品型号规格的选择依据，所检验型号应当是能够代表本注册单元内其他型号安全性和有效性的典型产品。

申请人需充分考虑产品在原材料、结构形式、组成、包装材料、灭菌方式等方面的不同，针对产品的差异性进行检测。

5.研究资料

5.1 产品性能研究

需提供产品性能研究资料，包括有效性、安全性指标以及与质量控制相关的其他指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的理由及理论基础。需根据产品的性能特点和临床应用，制定适合产品的技术指标并说明依据。

产品的性能指标主要包括产品设计、物理性能、化学性能、生物性能等方面的要求及其制定依据。

建议包括YY/T 0907《医用无针注射器要求及方法》中所述的各项适用要求并提交验证资料。此外，还需至少包括以下性能的研究。

5.1.1物理性能

5.1.1.1 触发力

需对医用无针注射器的触发力进行研究，如弹簧触发力。需阐明触发力的控制范围，提交其确定依据。触发力的设定需充分考虑不同使用人群的个体差异。

5.1.1.2 机械动能

需阐明申报产品机械动能产生的原理及实现机制，对医用无针注射器的机械动能进行研究，说明机械动能的范围值，提交设定依据及设计验证研究报告。

5.1.1.3 射流冲击力

该性能反应出医用无针注射器驱动药物穿透表皮组织的能力，直接影响给药的深度。需阐明射流冲击力的控制范围，充分考虑其与压力（药管内部压强）、喷孔直径的相关性。该性能可以使用高速测力传感器测量，但测量值往往是射流冲击力的峰值，需提供整个注射周期中的射流冲击力变化曲线。

5.1.1.4药管内部压强

药管内部压强是直接驱动药液由药管的喷孔射出，将药物注射入人体的性能指标，因此该项指标对无针注射的安全性、有效性具有很大影响。需阐明其控制范围并明确其控制范围的制定依据。研究验证方法可直接测量药管内部压强或测量无针注射的推动力和药管横截面积进行换算。研究时需考虑充液比(v/ v)可能对无针注射推动力的影响。充液比定义为充液量(v)与药管注射室总容量(v)的比值。验证选择样品的数量需具有统计学意义。

5.1.1.5射流速度

需说明射流速度的控制范围及其制定依据。研究验证时需考虑其与药管喷孔直径，药管内部压力的相关性，同时需考虑拟注射药物的性质如药液粘度、粉末粒径大小等对射流速度的影响等。可以通过高速影像或高速位移等测量方法进行测量。需对申报产品整个注射过程的射流速度进行研究。

建议对药管内部压强、注射时间、射流速度之间的关系进行研究，并提供特征图。

5.1.1.6注射深度和偏差、液流的横截面或轮廓

医用无针注射器注射的深度和偏差、液流的横截面积或轮廓体现了医用无针注射器给药的效果，这些性能指标会影响无针注射器的安全性和有效性。医用无针注射器的注射角度需与产品预期用途规定相一致。研究设计需充分考虑到药管的喷孔直径及注射压力（药管内部压强）的变化对注射效果的影响。研究验证可使用染色的药液对人体组织及其替代物（包括但不限于人体、猪、尸体模型等）进行模拟无针注射操作，研究无针注射的深度和偏差、液流的横截面积或轮廓。选择替代物时需充分考虑产品应用于临床时可能适用的不同人群（性别、体重、年龄、皮肤问题等）解剖生理的差异，如皮肤和皮下组织的厚薄程度等。

5.1.1.7药管喷孔直径

药管喷孔直径的大小会影响射流速度、注射深度、射流冲击力等注射性能，因此需阐明药管喷孔直径的范围，提交设计验证资料，以保证产品的安全性有效性。直径可通过显微镜等通用测量仪器进行检测。

5.1.1.8药管耐压性

需考虑医用无针注射器最大药管内部压强对药管完整性的影响。研究可通过施加无针注射器可能产生的最大机械动能到药管的活塞上，要求药管外壳不发生破裂、泄漏。

5.1.1.9药管与取药接口的适配性

需对药管和取药接口临床应用时连接的稳定性和密封性进行研究，提交相关研究报告。要求药管与取药接口连接具有稳定性并且不漏液。

5.1.1.10医用无针注射器对拟注射药物性能影响的研究

研究需考察医用无针注射器的机械动能是否会对拟注射的药物产生影响以及拟注射药物与药管、取药接口的相容性。需根据风险分析评估出产品正常操作取药注射过程（包括将药物吸入药管并高压打出）对药物质量（可参照药典标准）产生的影响、取药注射前后与药物接触的部件是对药物质量产生的影响。

5.1.2化学性能

与医用无针注射器配套使用的一次性使用耗材如药管、取药接口等，需对化学性能进行研究，如酸碱度、还原物质（易氧化物）、金属离子、紫外吸光度、蒸发残渣、环氧乙烷残留量等。

5.1.3生物性能

与医用无针注射器配套使用的一次性使用耗材如药管、取药接口等，需对生物性能进行研究，如无菌、细菌内毒素等。

5.1.4其他性能

对于申请人采用新材料制造或具有其他特殊性能的产品，申请人需根据产品具体特点对相应的性能进行研究。

5.2 生物学特性研究

生物学评价需符合GB/T 16886.1《医疗器械生物学评价 第1部分：评价与试验》对相关用途、使用部位及接触时间的具体要求。产品接触时间是该产品与人体的最大累积作用时间。

建议按照产品与人体的接触方式和累积接触时间来选择合适的生物学试验方法。对于一次性使用耗材如进行生物学试验，建议评价项目包括：热原、细胞毒性、致敏、皮内反应、急性全身毒性、血液相容性等。生物学特性研究建议按照GB/T 16886.1《医疗器械生物学评价 第1部分：评价与试验》和《关于印发医疗器械生物学评价和审查指南的通知》（国食药监械﹝2007﹞345号）相关要求进行。

5.3 灭菌研究

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、GB 18278.1《医疗保健产品灭菌 湿热 第1部分 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规》和GB/T 16886.7《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，并需开展以下方面的确认：

5.3.1产品与灭菌过程的适应性：需考察灭菌工艺过程对于产品的影响。

5.3.2包装与灭菌过程的适应性。

5.3.3需明确灭菌工艺（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。

5.3.4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。

6. 稳定性研究

需提交货架有效期、使用稳定性、运输稳定性研究资料。包括但不局限于以下内容：

6.1 一次性使用耗材货架有效期

有效期包括产品有效期和包装有效期。

产品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。有效期的研究需贯穿于产品研究与开发的全过程，在产品上市后还需继续进行有效期的研究。

产品有效期验证可采用加速老化或实时老化的研究。在有效期研究中需监测整个有效期内确保产品安全性和有效性的性能指标，并提交所选择测试方法的验证资料。在进行加速老化试验研究时需注意：产品选择的环境条件的老化机制需与在实时正常使用环境老化条件下真实发生产品老化的机制一致。

产品包装验证可依据有关国内、国际标准进行（如GB/T 19633《最终灭菌医疗器械包装》系列标准、YY/T 0681《无菌医疗器械包装试验方法》系列标准等），提交产品的包装验证报告。一次性使用耗材的包装一旦被打开，则不能再密封，并且显示包装已被打开。

货架有效期研究资料可参照《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则》提交。

6.2 使用稳定性

提供推动器使用稳定性研究资料，以证明推动器在规定的使用寿命内性能满足使用要求。使用寿命是指推动器在说明书推荐的正常使用方法下发挥功能，以相同的剂量准确度可靠且可重复使用的注射次数。

申请人需模拟临床实际使用对宣称的推动器注射次数进行验证。验证次数一般为宣称次数的1.5倍。

6.3运输稳定性

应当提供运输稳定性和包装研究资料，证明在生产企业规定的运输条件下，运输过程中的环境条件（例如：震动、振动、温度和湿度的波动）不会对医疗器械的特性和性能，包括完整性和清洁度，造成不利影响。

（四）临床评价资料

该类产品不属于免于进行临床评价目录内产品。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》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。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书、标签应符合《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，还需满足以下要求：

1.应明确“仅供单人专用，禁止多人混用”。

2.无菌包装的产品需明确产品灭菌方法及有效期，推动器需明确注射次数。

3.语言需清晰、准确，需提供关于使用环境、使用限制、不良反应、禁忌证的完整信息。

4.需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、图示说明。

5.警示信息需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，并提供警告、限制和预防措施。

6.应提供产品在家用环境下使用时的详细说明及潜在后果的具体警告。

7.一般性故障排除。

8.明确药管与推动器适配使用的相关要求。

9.明确产品使用必须符合医疗部门相关操作规范及相关法规的要求，仅限于医护人员或经培训后使用。

10.提供产品使用后产生的医疗废弃物处理说明。

11.其他应载明的内容。

（六）质量管理体系程序

需按照《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》要求提交资料，包括但不局限于以下内容：

1.生产工艺及控制

申请人需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。需要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、稳定性需进行确认。

申请人需对无菌耗材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和接受标准以及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。

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739号）[Z].

[2]《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）[Z].

[3]《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家药品监督管理局2021年第121号）

[4]《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家药品监督管理局 国家卫生健康委员会2022年第28号）[Z].

[5]《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）[Z].

[6]《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局2017年第104号）[Z].

[7]《医疗器械注册单元划分指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第187号）[Z].

[8]《一次性输注器具技术审查指导原则》（食药监办械函[2011]116号）[Z].

[9]《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家药品监督管理局2021年第73号）[Z].