**面向业界和美国食品药品管理局工作人员的指南**

关于药品及生物制品一起使用的笔式、喷射式及相关注射器的技术注意事项

*本指南的其余副本可以从以下单位获得：*

*组合产品办公室*

*特殊医疗项目办公室*

*专员办公室*

*美国食品药品管理局*

*马里兰州银泉市WO-32中心5129号新罕布什尔大道10903 邮编20993*

*（电话）301-796-8930*

*（传真）301-796-8619*

*http://www.fda.gov/CombinationProducts/default.htm*

本文件是于2009年4月发布的指南草案的最终版本

关于本文件的任何问题，请发送邮件至combination@fda.gov与组合产品办公室联系，或拨打电话301-796-8933或发送邮件至*patricia.love@fda.hhs.gov*与马里兰州Patricia Y. Love联系。

**美国健康和人类服务部**

**美国食品药品管理局**

**器械和放射健康中心，**

**药品评价和研究中心**

**生物制品评价和研究中心，及**

**专员办公室的组合产品办公室**

**2013年6月**

目录

[介绍 3](#_Toc497992336)

[背景 4](#_Toc497992337)

[第一部分：针对您的上市前提交内容的科学技术注意事项 5](#_Toc497992338)

[A.注射器说明 5](#_Toc497992339)

[B.设计特点 8](#_Toc497992340)

[C.用于制造及生产注射器的材料 13](#_Toc497992341)

[D.性能试验：通用注射器注意事项 14](#_Toc497992342)

[E.性能测试：注射器和药品/生物制剂注意事项 19](#_Toc497992343)

[F.性能测试：临床注意事项 23](#_Toc497992344)

[G.灭菌和无菌保证 23](#_Toc497992345)

[H.标签 26](#_Toc497992346)

[第二部分：内容和格式的注意事项 31](#_Toc497992347)

[第三部分：我在哪里可以获取更多的信息？ 31](#_Toc497992348)

面向业界和美国食品药品管理局工作人员的指南[[1]](#footnote-0)

—————————————————————————————————————————————————————

关于药品及生物制品一起使用的笔式、喷射式及相关注射器的技术注意事项

|  |
| --- |
| *本指南代表美国食品药品管理局(FDA)关于这一主题的最新看法。它不给任何人确立任何权利，不对美国食品药品管理局或公众产生约束力。 如果替代性方法符合适用的法律法规的要求，您可以使用它。如欲讨论替代性方法，请联系负责实施本指南的美国食品药品管理局工作人员。如您不能确定适当的美国食品药品管理局工作人员，请拨打本指南标题页上所列的合适电话号码。* |

# 介绍

美国食品药品管理局发布该指南说明其预计药品及生物制品[[2]](#footnote-1)与笔式、喷射式或相关注射器在市场应用中所使用的科学技术信息。

对本指南而言，术语“注射器”包含但不限于：喷射式注射器、笔式注射器、活塞式注射器、无针注射器、机械操作的注射器及经电脑化处理或带有电子元件的注射器。

笔式、喷射式及相关注射器可根据不同规定在市场上销售。例如，通用的使用的笔式注射器是依据21 CFR 880.5860（产品代码NSC）或21 CFR 880.6920（产品代码KZH）[[3]](#footnote-2)的规定作为II类器械进行监管的。通用的使用的喷射式注射器，包括有针或无针注射器，是依据21 CFR 880.5430（产品代码KZE）的规定作为II类器械进行监管的。一般来说，这类通用的使用的注射器是受器械和放射健康中心监管的。当注射器与特殊药品/生物制品联合使用、打包使用，或标示与特殊药品/生物制品一起使用，它们可成为组合产品[[4]](#footnote-3)。

本指南不适用于以协助插入注射器为唯一目的的器械（根据21 CFR 890.5050的规定，产品代码为IQG）及输液器（根据21 CFR 880.5440的规定，产品代码为FPA）。本指南同样不适用于口腔外科气动式喷射注射器（根据21 CFR 872.4465的规定，产品代码为EGQ）或口腔外科弹簧动力式喷射注射器（根据21 CFR 872.4475的规定，产品代码为EGM）。

本指南为美国食品药品管理局其他指南文件提供补充，这些指南适用于市场应用的相关具体内容要求及贵产品的任何电子元件与软件组件。研发用于药品及生物制品的笔式、喷射式或相关注射器时，请参看第III部分的其他指南文件的清单，这些文件可能有用。

美国食品药品管理局指南文件，包括本指南，并未设立法律强制责任。相反它只是描述了当局目前对某一主题的想法，如果未引用特定的法律法规要求的话，则应仅作为建议。“应当（*should*）”一词在该局指南中表示建议或推荐的做法，并非强制。

# 背景

笔式、喷射式及相关注射器可为输送药品或生物制品提供一种革新性的方法，并且特别是在自我给药设置中，它们可能增强安全性、改善加药准确性及提升患者配合度。例如，这些注射器设计的目的在于提供一种注射药品或者生物的精确方法，通过自动或手动皮下注射针或通过高速喷射将药品盒、储药罐或注射筒内的药品/生物制品注射进体内。它们计划为医疗保健师所使用或用于患者自我给药。注射剂可设计为一次性使用或多次使用，可为用完即弃或重复使用。例如，一次性注射器可用于治疗或预防的急性干预治疗，而多剂量注入器则可作为单个病人长期治疗方案的一部分使用。

注射器基本可分为三种使用情况分组。第一，与许多各种不同药品/生物制品一起使用的普通注射器。第二，与某一类/族药品或生物制品、或某一特定系列药品一起使用的注射器。[[5]](#footnote-4)第三，与某一特定药品/生物制品一起使用的注射器；例如，a）预先填充药品/生物制品，b）组合包装药品/生物制品，或c）单独分装却注明一起使用的。

注射器受到不同的监管要求，比如，其使用目的、工艺特性、推荐使用的标签及包装。例如，如前文所述，与许多各种不同的合法销售的药品/生物制品（即，无某一特定药品或生物制品）一起使用的通用注射器一般受到上市前通告（510（k））规定项下II类医疗器械的监管。同样地，与某一类/族药品/生物制品、或某一特定系列药品一起使用的注射器常常受到（510（k））规定项下II类医疗器械的监管。与某一特定药品/生物制品一起使用的注射器，依据21 CFR 3.2（e）[[6]](#footnote-5)，一般被视为组合产品。根据主要作用方式（PMOA）确定组合产品。[[7]](#footnote-6)指定药品评价和研究中心或生物制品评价和研究中心对组合产品和药品或生物制品主要作用方式进行监管。对于由注射器和药品/生物制品组成的组合产品，一般而言，一项市场应用就足够了；该项应用通常为新药上市申请或生物制品许可申请。[[8]](#footnote-7)

本指南主要讨论生厂商在开发笔式、喷射式或相关注射器及递交市场应用申请时应考虑的科学技术注意事项。它提供了适用于上述所有注射器的注意事项。为评定组合产品，它还为依据510（k）提交内容规定审查的注射器，以及依据新药上市申请或生物制品生产提交内容规定审查的注射器提供了基本内容和格式信息。

# 第一部分：针对您的上市前提交内容的科学技术注意事项

# A．注射器说明

**1. 鉴别**

应通过以下信息鉴别拟用的注射器：

* 注射器的商品名称或专利名称
* 关联名称；例如，注射器的通用或其他名称[[9]](#footnote-8)
* 器械分类监管（例如，21 CFR 880.5860）及药品代码（例如，NSC）[[10]](#footnote-9)

**2 适应症**

拟议的适应症声明应包含以下各项：

* 患者群体（例如，医疗疾病、人口统计）
* 注射部位（注射药品/生物制品注射的身体部位）
* 计划注射组织及注射深度（例如，皮下注射、肌肉注射、皮内注射）
* 使用类型（例如，个体患者用作一次性注射器、用完即弃注射器、可重复使用注射器及可回收利用的注射器）
* 药品使用用途（例如，一般用途，或用于与某一药品类、族、系列使用，或明确命名的药品或生物制品）
* 目标用户（例如，患者、护理员、医疗服务人员）

下表中说明了一些此类信息。

|  |  |
| --- | --- |
| **使用类型** | **说明** |
| 一次性使用 | 每次使用后，将整个注射器及主容器封口或药品容器丢弃 |
| 用完即弃 | 仅对某一个患者来说，只有同一主容器封口或药品容器均合适的注射器可多次使用，当药物品容器清空后，将之丢弃 |
| 可重复使用 | 对某一特定个体患者来说，只有具备可替换的主容器封口或药品容器的注射器可多次使用 |
| 其他 | 说明独特的使用类型或目标用户条件； |
| **目标用户** | **说明** |
| 个人用户 | 用于自我给药或由护理员使用 |
| 专业人员 | 医疗保健或公共机构的医疗保健师仅对某一特定个体患者使用 |

**3. 使用条件说明[[11]](#footnote-10)**

对注射器使用条件的探讨应包括：

* 注射方法（例如，手动活塞、弹簧负载、气体、喷嘴及其他）
* 注射器给药时使用的药品/生物制品
* 剂量水平（例如，单剂量、多剂量、可调剂量）
* 包装结构（例如，预填充药品/生物制品的注射器、包含注射器及装配药品/生物制品的组合包装、或单独分装的注射器）
* 使用条件环境（例如，家庭、学校、战场）
* 预填充了的注射器的储存、处理及其他使用因素；例如，冷藏、环境条件及/或避光保存、及拉动注射器前加热至室温。

**4. 用于注射的药品/生物制品说明**

正如前文所述，注射器有三种不同的使用情况分组：（a）与合法销售的许多各种不同的药品/生物制品一起使用的注射器（通用型），（b）与合法销售的特定类别或系列的药品/生物制品一起使用的注射器，以及（c）只与某一特定药品/生物制品一起使用的注射器。总的来说，药品/生物制品上的描述性信息应体现以下注意事项，其应适用于每种注射器结构及用于注射的药品/生物制品：

a）通用注射器：一般来说，通用注射器依据510（k）上市前通知程序接受监管。为使美国食品药品管理局了解通用注射器的情况而批准上市，在510（k）提交内容文件中，应至少有一种可注射药品（例如，药品或生物制品）的使用剂量、速率、路径、结构及注射方法已获得批准。[[12]](#footnote-11)关于通用注射器，除了其他适用指南建议的信息，您的申请的说明部分还应包含以下信息。

* 目前获批并上市的药品/生物制品的名称、剂量、速率、路径及通用注射器拟用的注射方法。你的提交内容应包含一份最新标签的复印件，说明目前市场中可与你的注射器一起使用的各种已获批准的药品/生物制品中的代表性药品。特别是，每种可注射药品及其用于重建时所批准的稀释剂，提交内容中应包含一份稀释剂获批标签复印件及拟用于重建的药品/生物制品的获批标签复印件。药品/生物制品的获批标签应表明获批药品拟用注射器的剂量、速率、路径、及注射方法。剂量通常指定为浓度或体积。注射路径包括，皮下注射、皮内注射、肌肉注射或静脉注射。速率反映手动活塞注射器、气动、喷射以及其他力所产生的不同流速。
* 药品和生物制品的特性和成份符合以及不符合您的注射器材质和性能特点。在某种程度上美国食品药品管理局使用该信息通知最终器械标签所使用的语言。如果不能确定不符合药品/生物制品的特性，则须提供科学依据说明这些特性未做测试的原因。关于成分注意事项的示例包括，活性及非活性成分、酸碱度、黏度、防腐剂、摩尔渗透压浓度及水基或油基特性。如果您考虑提交通用注射器代表性药品数据（而不是用特定药品或生物制品进行测试），请与器械和放射健康中心联系探讨该类代表性测试是否适合你的提交内容。（有关通用注射器性能测试的更多信息，请参见第ID部分）

b）与某一类/族药品、与某一特定系列药品、或与某一特定药品/生物制品一起使用的注射器：如果注射器用于注射某一特定药品/生物制品、某一系列药品、或某一类/族药品[[13]](#footnote-12)，你的提交内容应包含以下信息。

* 已获批的注射药品的品牌和/或通用名称及其给药标签适应症。在这些情况下，美国食品药品管理局将会考虑目标药品、系列药品、或类/族药品的剂量、速率、路径及注射器拟用的注射方法目前是否已获批。我们还建议您的提交内容中包含一份最新的药品标签复印件，说明可与你的注射器一起使用的已获批准的药品/生物制品的类别/族群。对于某些符合药品特性的范围狭窄的系列药品，提供一份系列药品中的一种代表性药品或生物制品的标签复印件。（有关这些药品性能测试的更多信息，请参见第I.E.部分。有关标签的更多信息，请参见第I.H.部分。）

**•** 药品/生物制品目前已获批上市的文件，其可用与注射器的必要配置中。

如果你计划将你的注射器与未获批准的药品或生物制品一起使用，或者以新的路径、剂量、速率或注射方法与已获批准的药品或生物制品一起使用，相关中心将进行上市前审查，确定药品/生物制品的必要数据、未获批药品的适当提交内容类型及注射器。[[14]](#footnote-13)我们建议您与组合产品办公室联系获取更多信息以确定领导中心。[[15]](#footnote-14)

如果您向制药公司提供注射器（或实体，例如其他市场应用持有者），进行进一步生产、预填充或组合包装，并且希望对注射器信息予以保密，您可以在提交给器械和放射健康中心的器械主文档中向美国食品药品管理局提供这些注射器的专利信息。在这同时，还应向其他正在进行额外生产步骤或依赖您提供信息的公司/应用持有者提供授权书。[[16]](#footnote-15)然后，其他这些公司会在提交自己的上市申请时（例如，新药上市申请/生物制品许可申请）参考你的器械主文档中的信息。对于预填充的注射器及与药品/生物制品组合包装的注射器，上市申请中需确定将会进行预填充和组合包装的申请持有者/生产商/供货商，以及生产最终的上市成品药品的生产步骤。更多程序信息，参见第III部分。

# B. 设计特点

考虑到确保这些药品安全性及有效利用性，设计特点包含了注射器的技术规范、可注射药品的特性、注射器配置（例如，通用的、预填充了的或组合包装的）及人为因素。在依据510（k）提交通用器械时，下述第I.B.1-6部分的设计信息应与上市前通知已获批准的器械进行比较。

**1. 与现有给药方法比较**

为便于注射器的监管审查，生产商可将其注射器的各种设计特点与类似合法销售的产品进行比较。依据注射器的使用和监管办法不同，比较的目的不尽相同。

a）通用注射器（510（k）办法）：

510（k）上市办法要求提供与合法销售的上市前通知已获批准的注射器[[17]](#footnote-16)具有实质等效性的证明。以下示例就是你应在510（k）提交内容中提供比较信息。更多信息还请参见第ID部分，性能测试。

* 上市前通知已获批准的注射器510（k）数量
* 使用新注射器的适应症
* 使用条件
* 注射部位
* 如适用，依据注射路径，针头插入深度
* 注射器使用寿命
* 兼容药液筒
* 如适用，兼容针头
* 剂量、剂量准确性、注射速率、注射频率及精准度（包括确定剂量的装置）
* 动力来源
* 整体尺寸
* 重量
* 设计特点
* 制造材质
* 性能规范及描述（例如，推力、压力）
* 如适用，针腔及喷射式注射器喷口大小
* 计划与注射器一起使用的药品/生物制品

b）预充填的注射器、与药品/生物制品组合包装的注射器、或依据新药上市申请/生物制品许可申请办法上市的单独分装的注射器和药品/生物制品：

* 对于预充填的注射器、组合包装的注射器、或依据新药上市申请/生物制品许可申请办法上市的单独分装的注射器和药品/生物制品，每个特定的注射器和特定的药品/生物制品都要通过审查和批准进行上市前提交内容。在多数情况下，通用注射器510（k）所要求的数据不足以说明新药上市申请/生物制品许可提交内容中所提交的组合产品器械组成部分安全性或有效性的问题（例如，用特定药品/生物制品证明组合产品指标的安全性及有效利用性）。例如，通用注射器510（k）不包含关于专用药品注射器组合的具体安全性和有效性的信息、其具体特性或预期患者群体。因此，提交内容应包括注射器-药品/生物制品的具体数据。另外，如果药品/生物制品使用的注射器发生改变，例如，路径或注射方法、或已获批准的药品/生物制品的其他特性，那么，与其他已获批准的药品/生物制品所适合的给药方法相比，新药上市申请/生物制品许可申请应包含相关信息（例如，药物代谢动力学或口服给药、静脉给药、肌肉给药或皮下给药的其他终点）。同样请参看第ID部分。

**2. 工程图纸及照片**

我们建议您提供有关注射器的工程部件及组装图纸，其中包括以下关键的功能部件：

* 液体路径及储药筒
* 动力供应
* 剂量设定装置，比如用于设定所需剂量的刻度盘

另外，您还应提供以下材料：

* 注射器分解图和照片及说明给药阶段的图解
* 带有关键尺寸和公差的工程图纸
* 注射器组成部件清单

**3. 剂量设定及给药注射**

为使美国食品药品管理局评估注射器具有可以向目标组织可靠并反复地注射所需剂量的目标药品/生物制品的能力，并与对比注射器的可靠性和反复性进行比较（或其他适当的给药方式），我们建议您在使用新的注射器与对比注射器时，提供剂量设定程序及药品/生物制品给药剂量说明（如适用），包括：

* 临床使用时的注射器组装
* 填装药品/生物制品
* 准备好注射器
* 预设剂量
* 检查药品/生物制品
* 准备注射及找好注射位置
* 调整剂量
* 用后重置
* 更换并处理针头

同样地，如适用，我们还建议你提供以下材料：

* 说明注射器动力源。
* 说明控制装置，例如，剂量指示器、激活状态和储药筒体积。
* 确保储药腔或储药筒内的药品/生物制品能够达到所需给药量的方法和装置。
* 说明给药不足或局部给药、用药过量事件、以及针对这类事件采取必要补救措施的次数。
* 注射药品/生物制品所需要的时间。
* 如果注射器带有可伸缩的固定针头，则需说明这种设计怎样确保全部剂量在针头缩回之前全部被注射。
* 对于喷射式注射器，说明喷嘴设计（例如，单孔、大小不同的多喷嘴/喷孔）。
* 说明正确操作喷射式注射器所必需的全部附属装置，即使这些并不属于计划上市的注射器，或者不属于所引用的已清除或已获批的产品的一部分（例如，压缩空气调节器、传递装置、IV级鲁尔旋锁接口无针导管、针头及/或针头组）。
* 如果使用者需要组装注射器，详细说明注射器是怎样组装的；如果预填充注射器，详细说明药品/生物制品是怎样填充到注射器中的。

**4. 刻度线和填充线**

刻度线和填充线可用于帮助使用者设定正确的剂量或核对已设定的剂量。我们建议在设计注射器时包含这些标记，以在按照已批准的药品/生物制品标签帮助下进行适量配药，当：

* 注射器用于注射多剂量的药品/生物制品；
* 使用者可以调节剂量；或者
* 注射器用于注射单剂量的某一特定药品/生物制品，以及风险分析所确定的用药不足与过量用药的风险是至关重要的。

使用刻度线和填充线时，提交内容中应确认这些标记的精准度。如果不能使用刻度线/填充线，提交内容中应提供替代方法，以便在用药不足与过量用药发生时，警示使用者。

**5. 药品/生物制品目视检查**

在一些情况下，注射所使用的药品/生物制品均具有标签来说明注射前需要进行的药品目视检查。（某种程度上，这确保了遵守21 CFR 201.57（c）（3）（iv）对剂量与给药标签部分的要求，包括以下注射用药物的逐字声明书：“无论何时，当溶液和容器允许时，用于注射的药品应在给药前对颗粒物质和变色进行目视检查。”）因此，注射器的设计应允许进行适合的检查。例如，对于带有储药筒的预充填注射器，一旦注射器充满计划使用的或多次使用的剂量，在药品/生物制品注入注射器时，注射器的设计应使其能清楚地看见药品/生物制品。另外，为将用药错误降到最低，检查时应清楚地看见药品/生物制品的名称及浓度/效力。

**6. 安全特点**

注射器应具有各种安全特点确保其正确给药并防止锐器损伤。除刻度/填充标记及目视检查之外，这些特点还应包含可听、可视及和可触的通知以及开关和机械保护。我们建议您说明注射器的所有安全特点，包括警告、警示、开关，及其用途、使用说明，并进行测试来证明预期的安全特点。如果注射器具有锐器损伤预防特点（例如，可伸缩针头），我们建议您说明《具有锐器损伤预防功能的医疗器械上市前通知补充指南》中论述的问题（2005年8月），可在该网址获取<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/>GuidanceDocum ents/ucm071663.htm。也可在http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/HomeHealthand Consumer/ConsumerProducts/Sharps/default.htm.参见美国食品药品管理局2011年简报“《针头等其他锐器-在卫生保健机构之外的锐器安全处置》”

我们还建议您进行风险分析，考虑整个产品包括注射所用的注射器和药品/生物制品。特别是，对于使用拟用药品/生物制品的患者群体，针对其与人为因素有关的特点，您应评估注射器计划使用的药品/生物制品的风险。有关人为因素的更多论述，请参见下述第I.B.7部分和第I.F部分。

**7. 人为因素设计注意事项**

注射器的设计应考虑到预期使用者群体、预计使用适应症及使用环境。例如，在家用群体中，这些因素应包括计划使用注射器的使用者群体的年龄、注射部位组织特点、感知水平局限、效力、流动性、动手能力。[[18]](#footnote-17)为具有视觉缺陷和动手能力受限的使用者群体而设计的注射器，可能需要具备适应这些限制的设计功能；例如，听觉警报、大而易抓握的手柄。同样地，对于军队内个人使用的注射器，应考虑到注射器将会储存和可能会使用的各种不同环境条件（例如，在沙漠或热带气候或寒冷环境下，以及在不同海拔高度，像在飞机中或在潜水艇中）。其他与环境条件有关的因素包括环境照明、噪声、使用者身体活动水平。在设计和开发注射器的过程中，应认真评估这些因素如何影响使用注射器的安全性及有效性，以及减轻这些因素的措施。（关于人为因素的进一步论述，请参见第I.F部分）。

**C. 用于制造及生产注射器的材料**

您的上市申请中应明确构成注射器已知的所有材料以及制造注射器所使用的生产材料。对于按照510（k）要求提交的通用注射器申请，请详细说明注射器每个组件制造材料的特性和成分，并说明其与对比产品的不同之处。提交内容中应提供化学药品、等级和品牌名称，并指出其中有哪些材料或这些材料对液体路径产生的影响。[[19]](#footnote-18)提交内容还应该说明其与对比注射器不同的部件或材料（例如，用塑料塞代替橡皮塞）。对在制造中使用的新部件或材料，提交内容中应包括本部分提出的测试方法及结果。提交内容中还应包括计划与对比注射器使用的药品和生物制品与拟用注射器使用的药品/生物制品之间的特性比较。

某些药品/生物制品对注射器部件的金属和生产材料的反应不尽相同（例如，硅、钢、碳、高分子）。一些药品或生物制品可能与制造过程产生的残余物相互作用。因此，提交内容中应包含对检验制造、生产注射器的材料以及制造过程产生的残余物与药品/生物制品之间相互作用的测试结果。这些测试应评估注射器-药品/生物制品的相互作用对彼此性能产生的影响。测试中应包含稳定计划中整个产品使用周期的功能性测试（参见第I.D.2部分和第I.D.3部分）。

测试应显示出注射器组件、组件材料及制造过程残留物的特征。对于依照新药上市申请/生物制品许可申请提交的注射器，应提供同样的信息，但是不用与对比产品进行比较。以下清单说明了美国食品药品管理局在审查提交内容时计划考虑的具体问题：

* 分析药品/生物制品与注射器相互作用时产生的滤出物（参见第1.E.3部分）
* 分析试验室条件下注射器组件使用溶剂所产生的提取物，并提供提取物说明（参见第1.E.3部分）
* 分析吸附在注射器组件上的药品/生物制品（包括防腐剂）
* 当注射器的主要容器对药品/生物制品封闭时，分析液上气体挥发性物质
* 针对可重复使用的注射器，根据时间分析药品-注射器随时间产生的相互作用
* 分析功能性材料与药品/生物制品接触产生的腐蚀。
* 分析密封完整性（例如，密封处的不稳定缺口）
* 鉴定并分析进入颗粒的影响

**D. 性能试验：通用注射器注意事项**

对通用注射器的性能试验应以最终上市的注射器进行，并考虑各种不同药品/生物制品最终获得批准剂型的特点（包括重建时所批准的稀释剂），且您的注射器计划与这种剂型一起使用。为注射器设计相符，试验同样应该证明哪些药品/生物制品成分特点能够与注射器一起使用，哪些不能一起使用（参见第I.A.4.a部分）。美国食品药品管理局认为在通常使用的情况下，可以用一系列具有代表性的药品/生物制品进行试验。如果计划实施这类试验，提交内容中应提供详细理由说明其适合的原因，以及可验收所选药品或系列药品的原因。在进行性能试验时，我们建议您按照美国食品药品管理局认可的最新版本标准进行，这些标准已在下文中指出，并可在以下网址中找到http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm。[[20]](#footnote-19)

* ISO 7886-1：《一次性使用无菌皮下注射器-第1部分：注射器使用手册》
* ISO 10993*-1*：《医疗器械生物学评价-第1部分：评价与试验》
* ISO 11608-1：《医用笔式注射器-第1部分：笔式注射器-要求与试验方法》
* ISO 11*608-*2：《医用笔式注射器-第2部分：针头-要求与试验方法》
* ISO 11608-3：《医用笔式注射器-第3部分：成品药液筒-要求与试验方法》

• ISO 11608-4：《医用笔式注射器-第4部分：电子及电动机械笔式注射器的要求与试验方法》

• ISO 21649：《医用无针头注射器-要求与试验方法》

• ASTM D4169：《运输集装箱和系统性能试验的标准实施规范》

如适用，美国食品药品管理局还建议您为注射器进行软件、电气安全和电磁兼容试验。可从美国食品药品管理局获取有关注射器这些方面试验的指南。[[21]](#footnote-20)

美国食品药品管理局建议您的提交内容中包含制成品的如下性能试验结果：

* 所进行的具体台架试验的清单
* 试验准则说明
* 结果总结
* 您的分析说明，以及
* 您的论述结论

试验准则说明应确定：

* 试验对象
* 试验中使用的样品
* 试验方法及程序（包括所有具体的试验条件）
* 研究终点；例如，具体的测量参数，及
* 预定的验收或合格/不合格标准。
* 能证明注射器可以与其他器械连接所必需使用的试验程序，但这并非提交内容的一部分（例如，传递装置、IV级鲁尔旋锁接口无针导管、针头及/或针头阵列）。[[22]](#footnote-21)

**1. 生物相容性**

对于通用注射器而言，美国食品药品管理局建议您根据指南《采用国际标准ISO-10993，医疗器械生物学评价第1部分：评价与试验》[[23]](#footnote-22)的规定，进行生物相容性试验。生物相容性试验应考虑与患者接触的组件或材料，包括在液体路径中与患者身体外部接触的组件或材料（例如，皮肤、组织、血液、体液）。选定的生物相容性试验应适于与您的器械相关的类型和持续时间。生物相容性试验总结应包括：

* 所进行的具体试验清单
* 选取试验的详细信息（例如，是否提取整个注射器或仅选取注射器的一小部分，是否提取所包含的全部成分，是否按照所有处理方法和杀菌方法选取成品注射器）
* 进行试验的选取物及选定其的理由（例如，极性、非极性）
* 动物模型或细胞株
* 选取条件（例如，时间、温度、与现有条件相比的面积或质量体积比）
* 所实施用的试验及控制措施
* 所使用的终点
* 如果合适，美国药典USP<87>、USP<88>、USP<381>和USP<661>中说明提取物毒性试验，系统毒性试验以及全身毒性试验、迟发性皮肤接触致敏研究、非致热原性试验、用红细胞和小鼠成纤维细胞进行的细胞毒性试验、及埃姆斯试验。[[24]](#footnote-23)

根据产品的具体材料和使用条件，美国食品药品管理局可能要求另外进行药理学-毒理学试验。

**2．货架期稳定性和保质期**

对于稳定性和保质期而言，测试应考虑在实际使用前一般使用注射器的货架期/保质期，以及药品/生物制品注射器的使用寿命。测试数据应包括一个证明，即在标记的保质期内，注射器仍然可以以相同的剂量准确度可靠且可重复地使用标记的注射次数。美国食品药品管理局（FDA）建议货架和使用寿命测试端点应包括：

* 无瑕疵（例如，部件错位、开裂、泄漏、注射力变化）
* 正确装配替换针和注射筒
* 送达剂量的准确性（见I.E.1部分）

如上所述，提交的内容应包括对使用前和使用过程中由于接触条件造成的注射器的物理退化和变化的分析和讨论。有关注射器使用寿命的更多信息，请参见I.E.2部分。

**3. 环境条件**

您应该提交数据以确认注射器性能不受环境条件的不利影响，如下所示：

* 杀菌性能
* 极端的操作温度环境（即规格的上限和下限）
* 极端的储存温度环境（即规格的上限和下限）
* 在适用情况下，极端使用条件测试（即规格的上限和下限）
* 打包
* 运输条件

另外，对于喷射式注射器来说，注射器的喷嘴和流体路径上的“磨损”程度是很重要的。高的射流速度和压力可能对流体路径和喷嘴造成不利影响，包括腐蚀、部件变形和结构破坏等。这些影响应根据注射器和部件的使用寿命、维修或更换间隔来进行评估。

**4. 功能测试**

根据注射器类型和设计的不同，可能会要求公司进行附加的基准测试，以证明注射器的功能与预期的一致。评估注射器的功能测试会包括：

* 流量
* 注射时间（即，送达药品/生物制剂所需的时间）
* 送达药品/生物制剂的机制可靠性
* 注射深度
* 安全性能
* 验证是否存在泄漏
* 验证非取芯针（例如，如果使用针刺穿隔膜）
* 针停留时间（即针在体内的时间量）
* 抗化学性（即确保注射器及其标签不会受到推荐清洗剂的不利影响的数据）
* 极限压力和温度条件下的结构测试

评估注射器机械特性的测试可能包括：

* 组装所需的力
* 启动注射器所需的力
* 打破针罩或其他安全机制所需的力
* 对各个组件进行负载测试
* 针的结合强度（即将针从注射器上拔出所需的力）
* 针的穿刺力（即插针所需的力）
* 导致注射器故障的针偏转角度（注意：如果插入后针头缩回，那么这一点很重要）

上述测试应该包括测试所有的安全性能，以确保其按预期使用。另外，对于多次使用的注射器，测试应该验证重复使用的持续时间。

# E.性能测试：注射器和药品/生物制剂注意事项

对于一般用途的注射器，结合ID部分中的注意事项，提交的内容应包括最终成品注射剂性能测试的结果，用于药品/生物制品的剂量准确度测试的剂量以及如下所述注射的深度和路径的最终成品剂型。对于拟用于某一类/家族或产品系列或与特定药品/生物制剂一起使用的注射器，在制定性能测试计划时，应如下所述，首先考虑ID部分中所述的考虑事项，然后关注注射产品类别/产品系列的特有属性。同样，在ID部分中可适用的注意事项之后，以下测试注意事项适用于组合产品的特定药品/生物制剂。

在进行注射剂产品性能测试时，应将最终批准的剂型（包括其批准的稀释剂，如适用）中的实际药品/生物制剂用作注射剂。例如，对于用于特定药品的注射器，您应该使用该药品进行生物相容性测试（参见I.D.1部分）。

在对某一类/家族或产品系列进行性能测试时，应考虑评估预期的注射器-药品/生物制剂相互作用所需的测试类型。例如，如果注射器材料涂有聚合物，则提交材料应确定哪种类型的药品/生物制剂特性已经过测试，可以证明药品/生物制剂中可虑取或可提取材料的可接受水平（见下文的IE3部分）。

我们建议您提交的内容除了ID部分中提出的测试之外，还应包括以下性能测试的结果：

**1. 剂量准确度**

在使用最终注射器时，FDA建议在批准的注射剂型中对药物/生物制品进行以下注射剂量准确性测试，包括使用适用的经批准的稀释剂。如果是研究待批准的装置-药品/生物制品，那么测试应该使用最终的组合。

* 测试证明通过注射器排出的药品/生物制品的体积/重量与设定剂量相同
* 测试确保多剂量（固定剂量）药液筒注射器设计为按标签中指定的多剂量注射次数每次准确地注射固定剂量
* 测试确保多剂量（可变剂量）的药液筒注射器设计为准确地注射每个随机设定的剂量
* 测试确保剂量的设置/标记与注射的药品/生物制品的量相关

我们建议，在适当的情况下，注射器应包括一个警报器，当只注射部分剂量时通知用户。性能测试应该包括对这种警报的测试。产品标签还应包括指导用户注射部分剂量的情况下应采取何种行动的信息。（另见I.B.4条中的信息。）

**2. 注射深度和路径**

测试应该证明药品/生物制品在靶组织中的针入度和/或分散的深度是准确且一致的。为此测试选择的模型应该是人体皮肤和任何特定的组织层，或者应尽可能接近地模拟人类的目标靶组织。如果选择的模型是模拟人体组织，则应用程序应该包括一个说明用来解释为什么该模型是合适的。[[25]](#footnote-24)

在适用的情况下，针对所研究的开发问题，对主体注射器和支撑注射器或其他注射方法的测量结果之间的差异进行统计比较和论证。（见I.B.1）

某些药品或生物制品需要注射至精确的组织平面（例如，皮内、皮下、肌内）。在适用的情况下，提交的内容应包括显示可靠和可重复的注射的深度（例如皮下、皮内或肌内注射量量）的测试结果。另见第I.B.7和I.F.1条。

对于涉及皮下注射针、喷射注射器或无针注射器的机械驱动和插入的注射器，我们建议您进行附加测试以检查下列参数：

* 在注入器的预期生命周期中，插入指定深度的可靠度
* 诸如注射给药所需的压力值和可能接受有效注射的身体允许的部位等注射器性能
* 如特定人群性别、体重、年龄和皮肤疾病问题，可能会影响注射安全性或有效性
* 存在血管问题需避免血管内注射（如适用）

对于喷射式注射器，测试还应该表现注射的流体分散，以显示在肌肉表面处或在皮下区域的不同深度范围内的流体比例。提交的内容应包括描述注射药品/生物制品分布情况的注射图像。

**3. 特殊的测试注意事项**

如果注射器材料还包含特定药品/生物制品的容器封闭系统，那么您应该进行以下体外测试来证明注射器与特定药品/生物制品的性能。在某些情况下，类似的测试可能对拟用于某一类/家族或药品品系列的注射器适用。

* **可萃取物或可浸出物**

除了I.C条中确定的研究之外，还应提供评估药筒中液面上空间挥发物的研究。具体而言，您应该证明任何密封圈或O型圈都能够接触不同的注射药物/生物制品方法，而不会过滤或浸出物质。测试还应该证明密封的完整性。其他可用于识别与注射器和注射器制造材料之间的相互作用的测试包括：

* 萃取剂分析：例如，pH变化、浊度、重金属、非挥发性残留物、灼烧残余物、紫外线吸光值、有机硅含量。
* 色谱分析法：例如成核剂、交联剂、固化剂、抗氧化剂、除酸剂、增塑剂。
* 杂质和降解产物
* 内毒素

此外，数据应包括用于确定进入药物产品中浸出或提取的装置材料接受水平的方法和检测灵敏度。

**•可吸附物**

测试应评估药物/生物产品或组成成份气体、液体或积聚在注射装置表面上的溶质的状态。数据应包括用于确定药物/生物制品可吸附物的接受水平的方法和检测灵敏度。

* **药物/生物制品容器和封闭完整性**

对于注射器或其流体路径与药物/生物产品直接接触的配置，我们建议考虑美国食品药品管理局（FDA）指导原则，《包装人体药物和生物制品的容器封闭系统：化学、制造和控制文件》（1999年5月）; 获取信息网址：

http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInform ation/Guidances/UCM070551.pdf

* **货架期和保质期: 注射器-药物/生物制品**

拟用于特定药物/生物制品或用于药物/生物类别/家族或产品系列的注射器的应用应包括稳定性数据，以确定相关的完全装配的注射器-药物/生物制品的货架期和保质期。例如，在适当的情况下，测试可以评估储存条件下装配产品使用前的货架期。测试还可以评估在预期的使用条件下最终上市的配置（例如，在不同的环境条件经久耐用）的稳定性和有效期限。在适用的情况下，测试应在重构以后评估产品。测试应该评估注射后留在流体路径上的任何注射液;例如以确定其是否降解或导致药品/生物制品的性质变化。在适用的情况下，使用寿命测试应包括证明注射方法（如速率、剪切力、注射压力）不会影响药物或生物制品的稳定性、安全性或有效性的数据。进行稳定性和保质期测试时，应对整个注射器系统进行测试;即其直接容器封闭（药筒）中的药品/生物制品加上周边的注射器材料和包装。针对容器封闭和包装坚固性的基准测试应包括但不限于机械可靠性（释放规格）、加速测试、温度循环、极端温度、压力变化、振动等。（获取通用类注射器的测试信息，请参见节I.D.2.部分。）

# F. 性能测试：临床注意事项

临床试验设计的具体注意事项超出了本指南的范围。人为因素研究将评估用户与注射器的相互作用，以及评估预期用户群是否能够安全有效地使用指定药物/生物制品的注射器

**1. 人为因素**

为了证明用户能够安全有效地在随后的关键临床研究中使用该注射器，您应该对所有用户会遇到相关风险进行综合评估，并根据需要使用该最终版本设备进行人为因素/可用性研究以验证用户与用户代表的表现。根据注射器的特性、其预期的用户人群和使用环境，研究应集中在使用该产品的基本方面。这些方面可能包括如下内容，例如，用户的能力：

* 阅读，理解和遵守用法说明
* 充分设置注射器;
* 重新构建可注射材料，制定或设定适当的剂量，灌注注射器（如需要）;
* 正确进行注射或自我注射; 以及
* 安全合理地处置尖锐物和其他一次性材料。

**2. 其它注意事项**

美国食品药品管理局（FDA）可能会要求更多使用中的有关用于特定药品/生物制品注射器的关键特性信息。例如，附加信息可能适用于某些锁定功能、复杂的剂量调整方法或其他高风险系统。对于此类产品，我们建议您联系主管审查部门，讨论其他临床前和临床数据要求。

# G. 灭菌和无菌保证

**1. 灭菌**

灭菌包括两个方面：注射器本身必需的无菌保证和最终完成的注射器-药品物/生物制产品整体所需的无菌保证。一般情况下，针对拟用于各种上市售药品物/生物制品的通用注射器，提交的内容应包括注射器的灭菌信息，根据美国食品药品管理局（FDA）的指导建议，《针对标记为无菌的设备在上市前通知（510（k））中提交内容的无菌信息提交和审查（草案）》[[26]](#footnote-25)。如果提供的注射器是无菌，那么数据应显示非无菌单位的概率不大于1×10-6。构成包含流体路径的组分应显示为无热原性的。就所有无菌组成部件来说，提交的内容应包含包装材料清单在内的注射器包装说明。此外，注射剂-药品/生物制品在其最终完成测试时所需的无菌保证应按照美国食品药品管理局（FDA）指导原则中的建议《针对人用药物产品和兽用药物产品的灭菌过程验证的提交文件的行业指南》。[[27]](#footnote-26)

美国食品药品管理局（FDA）认识到以下标准会有助于确定灭菌过程和测试方法。 CDRH公认的标准数据库可访问地址：

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm

* ANSI/AAMI/ISO 17665-1: 2006，《保健产品的灭菌-湿热灭菌法-第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、验证和常规控制的要求》
* ANSI/AAMI/ISO 11135-1:2007，《保健产品的灭菌-环氧乙烷-第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、验证和常规控制的要求》
* USP 27:2004，《无菌、生物相容性、生物测试和分析、细菌内毒素测试（LAL），热原测试（USP兔子测试）或与药品/生物制品及其交付相关的其他适用测试》
* AAMI/ANSI/ISO 11737-1:2006，《医疗器械灭菌-微生物方法-第1部分：产品上的微生物种群测定》
* ANSI/AAMI/ISO 11607:2006, 《最终灭菌医疗器械的最终灭菌包装》

对于将共同包装或将预填充特定药物药品/生物制品的注射器，提交的内容应说明灭菌菌方法对包装的可能影响（例如相关药物药品/生物制品特有的影响，例如光稳定性或氧敏感性;对稳定性的影响;对性能的影响等）。对于直接与药品物/生物制品接触的注射器药筒，我们建议您为产品和主要包装材料选择合适的灭菌方法，并在您提交的材料中解释您所选的的方法。例如，如果最终灭菌会对药品物或生物制品产生不利影响，则应该为保证无菌所选择方法进行解释。

**2. 潜在的交叉感染**

绝大多数注射器都是批准供患者单独使用的。通常，多名患者使用的注射器（例如，可重复使用的无针的多用途喷嘴注射器）会加大患者之间因血液产生的病原菌和皮肤污染物而患者间感染的风险。例如，在以往的注射过程中出现液体路径或注射产品的血液污染，则会导致疾病传播。在注射器与皮肤接触表面或注射器内部防溅板可能发生污染。也可能造成替换盖污染。另外，在使用过程中，在流体路径内或周围清洗任何部件可能会造成污染。

发起者在验证方法方面很可能面临挑战，他们需要对没有发生病人间交叉感染污染的情况进行评估。美国食品药品管理局（FDA）综合医院和个人使用设备咨询委员会会议中提供了有关这些方法论的初步信息[[28]](#footnote-27)。美国食品药品管理局（FDA）强烈鼓励正在考虑开发多个患者使用注射器的发起者与FDA会面，讨论验证其测试和总体发展计划的方法。为了便于讨论，美国食品药品管理局（FDA）建议发起者提交一份预提交文件，其中应至少包括使用最敏感的测试信息、测试方法选择的讨论、假设、限制、计划对该方法的准确性进行记录，并对测试方法的选择进行彻底的讨论和论证。

# H. 标签

笔式注射器、喷射注射器和相关注射器旨在供医疗保健专业人员、护理人员使用或由患者自行给药使用。我们建议制作注射器标签应仔细考虑终端用户，并与注射用药品或生物制品的标签一致。（关于建议用注射器注射的药物/生物制品批准的标签应提供的信息类型，请参见I.A.4部分）。在某些情况下，适合于为患者或病人或护理人员制作包装插页或标签。[[29]](#footnote-28)

其他说明可能适用于服务中的培训计划，以便让使用人熟悉注射器的特点以及如何安全有效地使用注射器。

**1. 一般标签原则**

一般而言，下述内容描述了注射器标签中应包含的相应要素。对于注射器和相应的药物/生物产品如何上市（例如，共同包装、预先填充或单独销售的产品）而言，为确保安全有效的使用，应调整标签的格式。[[30]](#footnote-29)

* 包括名称在内的注射器说明
* 预期用途和使用说明
* 注射器的使用类型（例如，个人、专业、一次性使用、可重复使用、贴标签、仅出售给单个患者）

a. 标签应包括适当使用条件和患者人群的警告以及预防措施。例如，针对单个患者可重复使用的注射器，应该包括通知使用者不要与其他患者共用注射器的警告。

b. 在注射器上的标签应留出医疗保健服务者写指定患者姓名的位置，以避免用错药物。

c. 标签中应包含一个“仅患者单独使用”的重要声明，以避免误用和交叉污染。

* 预期的患者人群
* 对于通用注射器以及拟用于某一类/家族或特定产品系列的注射器，应该为医疗保健服务者提供足够的标签，以确定哪些药品/生物制品已批准通过注射方法给药。在适当情况下，这包括但不限于以下内容：[[31]](#footnote-30)
1. 说明批准使用注射器的药品或生物制品的类别、家族或产品线的易识别特征的语言;例如药品/生物制品标签中的特征，
2. 向用户提供批准的药品/生物标签的语言，以确定是否特别批准与该类型的注射器使用并获得相关的剂量信息，或
3. 说明注射器是按照批准的药品/生物制品标签使用的语言。
4. 药品/生物制品的品牌名称或名称、类型列表。该药品/生物制品具体批准用于使用的注射器类型、注射方法、注射器的剂量范围、注射器注射的剂量、单个患者使用或其他条件。

e. 即药品/生物制品性能（例如，单次可注射剂量、重复可注射剂量、单个患者可重复使用或可再填充、可调节剂量）。

* 禁忌症
* 包括剂量不足、剂量过大、给药部位错误（例如注射到不正确的组织）以及交叉感染等在内的警告、限制和预防措施
* 累积使用注射器的安全性和有效性数据
* 在已知的条件下，识别不能与注射器使用的任何药物/生物制品特性
* 适合注射的身体部位，包括图示说明以及注射前适当的皮肤准备
* 靶组织和注射部位，包括针对拟用于肌内或皮下注射的静脉注射药品/生物制品的适当警告
* 使用说明、用户说明和图表。在适当的情况下，应该包括注射器的使用说明，与批准的药物标签说明一致
* 组装说明和图表（例如，注射器中药品/生物制品的含量以及药品/生物制品注入注射器的方法）
* 在注射器组装过程中保持无菌状态
* 剂量设置和注射给药
* 如何确保证注射剂量
* 如何确保全部剂量保留在可重复使用的预充式注射器中
* 预防或补救不完全或部分给药或过量给药的情况
* 注射所需的正确压力量
* 注射深度信息
* 尖锐物伤害预防功能的说明建议
* 使用和储存的环境条件
* 重复使用、清洁、维修
* 针对注射器、药筒和针头进行的适当的安全生物医学尖锐物、废弃物等处理说明
* 故障排除
* 注射器和关键部件的寿命

对于拟用于某一类/系列或药品系列的注射器，美国食品药品管理局（FDA）会要求提供额外的标签信息（例如，将药品/生物滤筒插入注射器和/或重新构成药筒或使用命名法之后的保质期应与药品/生物制品一致）。

注射器标签应包括适用的患者标签说明和用药指南。

# 第二部分：内容和格式的注意事项

美国食品药品管理局（FDA）建议与领导中心进行预提交内容会议，讨论如何组织NDA /BLA（新药申请/生物制品许可申请）通用技术文件（CTD）提交以确定注射器相关信息。当同时进行NDA/BLA（新药申请/生物制品许可申请）提交内容和单独设备提交内容一起使用时，应该举行类似的会议。有关独立510（k）意见书的更多信息，请参阅21CFR807部分E子部分。关于所有提交的过程、内容和相关信息，请访问第三部分中的网址链接。

应该注意的是，产品代码适用于在设备提交内容下设备上市。当您在NDA/BLA（新药申请/生物制品许可申请）提交中包含了笔式注射器、喷射注射器或相关注射器时，您可以参考先前所批准的注射器的产品代码以及任何相关信息。然而，如第I.B.1.（b）部分所述，有关510（k）的参考通常不足以解决在NDA/BLA（新药申请/生物制品许可申请）提交中提出的使用中设备的安全性和有效性（即，其与特定药品/生物制品一起使用）。

# 第三部分：我在哪里可以获取更多的信息？

如果您正在研发本指南中描述的注射器，并且您对提交内容中可能适用或必需的技术和科学信息的类型不确定，我们建议您及早与美国食品药品管理局（FDA）进行讨论。这种针对特定产品的建议对于复杂的输送系统、相关的药品/生物制品或设备的技术方面可能是有用的。在适当的情况下，您可以要求进行预提交会议，进行更详细的讨论。

针对与药品或生物制品相关的新路径、剂量、速率或注射方法相关的注射系统，美国食品药品管理局（FDA）希望根据科学和技术问题的类型适当地进行中心间的协作。如果有中心管辖权问题，我们建议您联系复合产品办公室获取更多信息。

可以通过致电301-796-2585联系综合医院设备分部医疗器械和辐射健康中心或者发送电子邮件至combination@fda.gov从组合产品办公室获取更多指导信息。一般指导信息和不同中心文件的链接也可以在http://www.fda.gov/oc/combination/.上找到。对于拟用于特定药品/生物制品的注射器，可从药品评价和研究中心（CDER）或生物学评价和研究中心（CBER）审查部门获得更多信息。

以下美国食品药品管理局（FDA）的指南和信息文件对开发拟用于药品和生物制品的注射器是有用的。

**•** 《面向业界和美国食品药品管理局（FDA）工作人员的指南草案-适用人为因素和可用性工程优化医疗器械设计》（2011年6月）；
http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm259748.htm

**•** 《面向业界和美国食品药品管理局（FDA）工作人员的指南：创新组合产品的早期开发须知》（2006年9月）；
http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126050.htm

**•** 《面向业界和美国食品药品管理局（FDA）工作人员的指南草案：组合产品目前的良好生产规范》（2004年9月）；
http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm 126198.htm

**•** 《面向业界和美国食品药品管理局（FDA）工作人员的指南：510(k)s的惯例和缩短版本格式》（2005年8月）；
http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm084365.htm

**•** 《新的510（k）范例-在上市前通知中展示实质等同性的备选方法-最终指南》（1998年3月）；
http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080187.htm

**• 《**21 CFR 807.87-上市前通知提交所需的信息》；
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=807

**•** 《医疗器械患者标签指南》；
http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070782.htm

**•** 《面向业界以及与PDUFA产品的发起方和申请人的正式会议的指南》（2000年2月）；
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM153222.pdf

**•** 《人体药物和生物制品IND会议：化学和制造控制信息》（2001年5月）；
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070568.pdf

**•** 《Q8（R2）药物国际协调发展会议》（2006年5月）；
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073507.pdf

* 《设备主文件和授权交叉引用信息》；
http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketApprovalPMA/ucm142714.htm
* 《人用处方药和生物制品标签-实施新内容和格式要求》；http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM075082.pdf



1. 本指南由专员办公室的组合产品办公室联合医疗器械与辐射健康中心、药品评价和研究中心及生物制品评价和研究中心共同编制。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 在本指南中，我们互换使用术语“市场应用”和“提交内容”指代任何可能适合你的药品种类。市场应用包括适当的原始意见、修正案及补充说明。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 在确定笔式注射器方面，美国食品药品监督管理局将笔式注射器与活塞式注射筒及手动进针笔式注射器与自动进针笔式注射器区分开来。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 组合产品的定义如21 CFR 3.2（e）所示。 [↑](#footnote-ref-3)
5. 对本指南而言，术语“类”和“族”可互换使用。例如，与一“类或族药品”一起使用的注射器就是设计用于胰岛素药物制剂。例如，与一“系列药品”一起使用的注射器就是与某一特定公司销售所有的注射产品一起使用的注射器。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 关于组合产品的基本信息，可以从以下网页获取http://www.fda.gov/CombinationProducts/default.htm。 [↑](#footnote-ref-5)
7. 根据所确定的药品的主要作用方式（PMOA），指定一个中心对组合产品进行初步审查和监管；21 CFR 3.4。 [↑](#footnote-ref-6)
8. 关于市场应用相关的基本信息，请参见下文第I.A.4部分。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 在510（k）中，分类名称与注射器特性有关。21 CFR 807.3（j）。 [↑](#footnote-ref-8)
10. 器械分类及代码仅根据510（k）提交内容注射器。 [↑](#footnote-ref-9)
11. .根据适当的市场应用提交内容类型，“使用条件”的信息也同样是“注明适应症”、“使用及处理”或“剂量与用法”的一部分（例如，新药上市申请/生物制品许可申请中的结构性药品标签-参见行业指南，编制结构性药品标签索引，可从以下网址获http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM07231 7.pdf ). [↑](#footnote-ref-10)
12. 如果市场上只能购得一种注射产品，或者兼容性药品/生物制品或配置正处于开发过程中或尚待批准，或者如果存在药品/生物制品-注射器兼容性问题；美国食品药品监督管理局建议你与医疗器械与辐射健康中心审查科或组合产品办公室联系探讨其是否适合于通用类。 [↑](#footnote-ref-11)
13. 参见脚注5。 [↑](#footnote-ref-12)
14. 改变剂量、速率、途径或注射方法可能触发《儿科研究公平法》（PREA）（21 U.S.C. 355c）。参见美国食品药品监督管理局指南《如何遵守儿科研究公平法》；http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM07975 6.pdf. [↑](#footnote-ref-13)
15. 参见http://www.fda.gov/CombinationProducts/default.htm及注脚7。 [↑](#footnote-ref-14)
16. 有关医疗器械主文档（MAFs）及授权参考的更多信息，参见http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketS ubmissions/PremarketApprovalPMA/ucm142714.htm.。 [↑](#footnote-ref-15)
17. 参见21 CFR第807部分第E子部分。 [↑](#footnote-ref-16)
18. 《行业及美国食品药品监督管理局工作人员指南草案-将人为因素和可用性工程应用于优化医疗器械设计》（2011年6月），参见http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm259748.htm。完成后，本指南将会代表美国食品药品监督管理局目前对这一主题的见解。 [↑](#footnote-ref-17)
19. 就本指南而言，注射器包含的材料及对液体路径产生影响的材料即是与药品/生物制品接触的注射器的组件和配件，包括针头、剂量腔、药液筒、活塞和塞子及药品/生物制品储药筒。 [↑](#footnote-ref-18)
20. 在510（k）申请中，如果其数据符合美国食品药品监督管理局认可的标准，申请中可包括汇总数据。但是，在审评过程中，应按照美国食品药品监督管理局的要求提供全部数据。标准文件可从授权机构处获取。 [↑](#footnote-ref-19)
21. 参见《软件验证一般原则》；《行业及美国食品药品监督管理局工作人员最终指南》（2002年1月）；http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085281.htm. [↑](#footnote-ref-20)
22. 有关连接功能问题的示例，请参见美国食品药品监督管理局安全通告：无针预充填式玻璃注射器：利益相关者咨询-无针静脉注射系统；http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm2342 19.htm。同样参见美国食品药品监督管理局药品安全通告：含有腺甘酸和胺碘酮的无针预充填式玻璃注射器的连接问题；http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm254215.htm. [↑](#footnote-ref-21)
23. ISO-10993，医疗器械生物学评价第1部分：评价与试验》http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080735.htm.。 [↑](#footnote-ref-22)
24. 美国药典信息可在此处获取[http://www.usp.org](http://www.usp.org/)。 [↑](#footnote-ref-23)
25. 可接受的穿透深度测试的实例包括但不限于人类、猪和尸体模型。 [↑](#footnote-ref-24)
26. 27《针对标记为无菌的设备在上市前通知（510（k））中提交内容的无菌信息提交和审查（草案）》，可访问：http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Guidance Documents/ucm1 09884.htm进行参阅。最终完成后，本草案将代替《美国食品药品监督管理局（FDA）2002年版的《510（k）无菌审查指南K90-1更新》，可访问：http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Guidance Documents/UC M072790.pdf进行参阅。 [↑](#footnote-ref-25)
27. 28《针对人用药物产品和兽用药物产品的灭菌过程验证的提交文件的行业指南》，可访问：http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072171.pdf进行参阅。 [↑](#footnote-ref-26)
28. 欲了解更多信息，请参阅美国食品药品监督管理局（FDA）综合医院和个人使用设备小组的记录（2005年8月9日），访问地址：http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/transcripts/2005-4172t1.htm。 [↑](#footnote-ref-27)
29. 见 21 CFR 208.20. [↑](#footnote-ref-28)
30. 标签格式可能会根据市场营销应用的类型而有所不同。例如，根据510（k）的通用装置应该为使用者提供足够的信息以确定如何选择使用注射器注射的批准的药品/生物制品。（一般情况下，参见21 CFR 801部分）。复合产品应使用特定的设备和药品/生物制品语言。如果复合产品在NDA / BLA下，则其格式应符合现有的医师标签要求，访问地址：

http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/LawsActsandRules/ucm085169.ht m. [↑](#footnote-ref-29)
31. 在制定最终标签时，除了提交的数据外，美国食品药品监督管理局（FDA）还要考虑提交的批准药品标签上的信息，见I.A.4部分。 [↑](#footnote-ref-30)