

YY/T XXXX.1 《医用针式注射系统 要求和试验方法第 1 部分：针式注射系统》行业标准制定说明

一、工作简况

1. 任务来源

根据药监综械注〔2019〕23 号《国家药品监督管理局办公室关于印发 2019 年医疗器械行业标准制修订项目的通知》的安排，由全国医用注射器（针）标准化技术委员会（SAC/TC 95）负责制定《医用针式注射系统 要求和试验方法第 1 部分：针式注射系统》项目号是 N2019049-SH。

2 标准起草工作组

《医用针式注射系统 要求和试验方法第 1 部分：针式注射系统》工作组由山东威高集团医用高分子制品股份有限公司，上海市医疗器械检测所，中国食品药品检定研究院，上海市食品药品监督管理局认证审评中心，诺和诺德，一沛生医疗器械技术咨询（北京）有限公司，北京甘甘科技有限公司，江苏德尔福医疗器械有限公司，通化东宝药液股份有限公司，上海优米泰医疗科技有限公司组成。第一起草单位为山东威高集团医用高分子制品股份有限公司。

3. 工作过程

接到工作指令后，SAC/TC 95 秘书处于 2019 年 3 月 5 日在山东威海组织召开了标准的首次工作组会议，会议确定了工作组组成方案，在这次会议上，初步确定了标准的采标程度、并明确了分工和下一步的工作计划。

2019 年 5 月 23 日，SAC/TC 95 秘书处在北京召开了第二次工作组会议，经过本次会议讨论通过了本标准的采标程度为非等效，对草案稿进行逐条讨论修改，对验证方案进行具体的讨论并确定了下一步的标准验证工作安排和时间结点。

2019 年 7 月 25 日，经过多次对标准草案稿进行讨论和修改，形成了《医用针式注射系统 要求和试验方法第 1 部分：针式注射系统》征求意见稿。

二、标准编制原则和确定标准主要内容的论据

1. 标准制定的意义和工作背景

笔式注射器适用于胰岛素、生长激素、卵泡刺激素、副甲状腺素、干扰素等需要对注射剂量有着高精度要求的药物。近年，糖尿病发病率呈逐年上升趋势，以注射胰岛素笔为代表的笔式注射器大规模应用，由于其注射剂量准确，操作简单，携带使用方便等优点，受到患者青睐。但目前，国内的注射系统，没有统一的产品标准，针头、药瓶容器各不相同，尤其是剂量准确度的指标及测试方法各不相同，为增强产品的兼容性，制定行业标准，统一性能要求及测试方法，以保证患者用药剂量准确性。

ISO 11608 为系列标准包括

- 第 1 部分：医用针式注射系统
- 第 2 部分：针头
- 第 3 部分：药瓶容器
- 第 4 部分：电子和机电式针式注射器的要求和试验方法
- 第 5 部分：自动功能

ISO 11608 本部分的第一版标准命名为“医用针式注射系统 要求和试验方法第 1 部分：针式注射系统”，包括但不限于笔式注射器，但随着产品的发展，有些产品特别是带有电子系统的同样功能的注射器已经不再是“笔式”非笔式外形设计。这些新出现的新的注射系统导致了国际标准的重新修订。新标准不再从外形结构上划分产品。新的国际标准以是否“针注射式”确定标准的适用范围，这样以来，新的国际标准必然把一些原来没有列入笔式注射系统的产品也包括在了新版国际标准中。根据标准的内容，可以归纳为有以下特征的针式注射器是被标准覆盖的：

- 只适用于一种特定的药物（多是随药物一起提供）；
- 有高的剂量要求；
- 病人可以自己注射（皮下）以维持某一生命体征。

由于产品的复杂性，国际标准重新对产品进行了划分，并将产品分为多剂量注射和单剂量注射两大类，多剂量注射又分为“容器”可更换和不可更换两种（分别标记为 A 和 C），单剂量注射系统将“容器”可换和不可更换两种（分别标记为 B 和 D），其中只能全部排出的表示为 B1 和 D1，还能排出单剂量中的一部分的注射系统标记为 B2 和 D2。药品是由药厂预充还是由用户预充，尽管标准对两者有区别，但并不依此给出标记。

能在网上见到注射系统有可更换容器的多剂量注射笔（A），单剂量可更换容器的注射笔（B1），不可更换容器的多剂量注射笔（C）。单剂量的卡式瓶注射系统（D1）尚未检索到，预充式单剂量的注射系统多是随随药物一起供应的预充注射器（D2）。



图1 非笔形电子注射系统



图2 无针注射系统

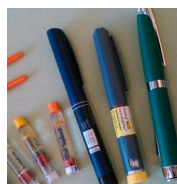


图3 标记为A的多剂量可调系统
（可更换容器，重复性使用）

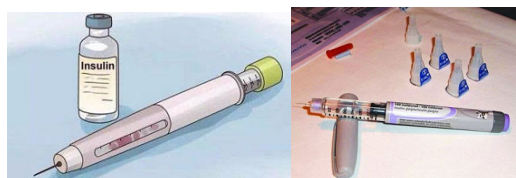


图4a 用户充装



图4b 制造商预充

图4 标记为C 的多剂量可调系统
（不能更换容器，一次性使用）



图5 单剂量注射系统（疑是B1）



图6单剂量注射器（B2）

标准所规定的针式注射系统是专门为某种特定药物（如胰岛素、干扰素、生长素和重组人促红素等用以维持某项人体体征的药物）设计的注射系统。这类产品的共同特点是需要病人长期在自行注射。

2. 前期调研工作

目前国内外共有多家生产商生产针式注射系统，其中针式注射器主要有山东威高、通化东宝、北京甘甘、中山汇丰、优米泰、德尔福、联邦笔、丹麦诺和诺德、美国礼来等多家生产商，目前有约23张注册证

3. 编制原则和确定标准主要内容的论据

YY/T XXXX.1的编制原则和主要制定内容的说明如下：

（1）标准编制原则

本标准的制定是非等效采用ISO 11608-1：2014《医用针式注射系统 要求和试验方法 第1部分：针式注射系统》。本次编制是根据GB/T 1.1-2009《标准化工作导则 第1部分：标准的结构和编写》和GB/T 20000.2-2009《标准化工作指南 第2部分：采用国际标准》给出的规则进行的制定。

本标准的框架结构与ISO 11608-1：2014相比进行了如下调整：

ISO 11608-1是要求和试验方法，将要求、试验仪器、剂量精确度测试方法、准备和操作、试验矩阵表、检验方式、试验报告、制造商信息等相关信息依次罗列，其目的是为针式注射器的生产商提供了制造指南，ISO 11608-1的要求不但含有常规的控制的性能指标，也包括大量评价性试验，如不进行区分，抽检须采用大量的样品进行试验，要完成全部指标的检验需要大约500支样品；生命周期试验需要反复操作同一注射器5000次以上，操作极为繁琐。考虑到国内监管要求，本标准将部分需要常规控制的试验规定为型式检验，将不必要常规控制的试验定位为评价性试验，评价性试验仅当新产品投产、材料和生产工艺有重大变更时，进行试验。

（2）标准中部分名词解释

为便于理解标准和本编制说明，需要将标准中的相关术语作以下解释。但不应理解为这些术语的定义。

“双侧情况”、“单侧情况”的概念

双侧情况：标准中某项要求既规定上限，又规定下限的情况。

单侧情况：标准中某项要求只规定上限或只规定下限的情况。

“标准规范上限”、“标准规范下限、”“容忍区间”的概念：

以双侧情况示例：

如果标准中规定某指标为 20 ± 2 ，则22为标准规范上限，18为标准规范下限，从18~22为容忍区间。

单侧情况示例：

如果标准中规定某指标为 ≥ 8 ，则8为标准规范下限，容忍区间为 ≥ 8 的任何值。

如果标准中规定某指标 ≤ 5 ，则5为标准规范上限，容忍区间为 ≤ 5 的任何值。

因此，“容忍区间”可以解读为“合格范围”。

在ISO 11608中，B和D的系统才使用单侧情况，由于本标准删除了分类为B和D的系统，因此，单侧情况在本标准中不再使用。

“概率分量”或“概率p”和“置信度”的概念

用“概率成分”或“概率p”表示总体质量水平，表明总体中（提交检验的所有产品）实际不合格品率。标准中规定的各检验项目的p为0.975和0.95两种，分别表示批的合格品率在97.5%和95%以上。

置信度是指按标准规定的检验的提出是否合格的结论的正确率。标准中规定所有项目的置信度0.95，表示按标准规定检验，得出结论的正确率为95%。

“重复性”的概念

是反映同一实验室内对某个试验方法多次测量之间差异性的概念，通常用重复性限(r)表示。如果某测量技术的重复性限(r)已知，若在一个实验室内在“重复条件下”对同一被测量测量两次的结果的差值小于r，则认为满足该试验的重复性要求。

“再现性”的概念

是反映不同实验室间对某个试验方法多次测量之间差异性的概念，通常用再现性限(R)表示。如果某测量技术的再现性限(R)已知，若两个不同实验室在“再现条件下”对同一被测量的测量结果的差值小于R，则认为满足该试验的重复性要求。

4. 标准具体条文的技术性说明

(说明：以下条号与标准中的条文对应，并不连续，其中对第6章的说明主要出自ISO 11608-1的附录)

6 可靠性要求

ISO 11608-1中列举了11种预处理情况下（不含电子原件的针式注射系统9种），针式注射系统核心指标，即在任何可遇期的环境中，针式注射系统均应安全有效。

6.2 标准、凉、暖环境试验

这些试验预期测量注射器在代表室内或室外受控或非受控“使用中”环境的温度和湿度交变范围内的性能。室外条件包括季节性（冬季到夏季）变化，室内条件包括“室温”的全年变化。YY/T XXXX本部分不允许制造商改变该试验条件，因为意图通过标签使“使用中”条件得到控制是不合理的。

6.3 最后剂量准确度试验

最后剂量被认为与任何其他剂量一样重要，因此宜满足相同的准确度要求，风险评定确定的放宽除外。然而，基于器械设计，试验最后剂量准确度可能存在问题并且可能需要不同的方法，尤其是对于允许剂量设置大于剩余体积的器械，其中最后剂量在剂量给入前无法准确地知道。因此，该试验对最后剂量提供了专门的考虑，以适应无法预计或准确知道最后剂量体积的情况下在计算准确度方面所独有统计学挑战。

6.4 生命周期试验

生命周期试验旨在验证NIS在其使用期限内给入预期最大趋动数量的1.5倍后的使用性能。1.5提供了一个合理的高于NIS的预期的工作周期的安全系数。该试验不涉及制造和患者首次使用之间的时间段内的贮存。

6.5 自由坠落试验

自由坠落试验旨在验证NIS在无外包装（或携带箱）待使用状态下降落撞击后的性能。这些注射器的试验条件与待使用的存放条件一致。注射器在已装入容器、无针头（如果可去除）且带盖帽（如提供）的状态下试验。多剂量注射器预排气或预引流后（取下针头并盖回盖帽）的状态，代表了其最通常的备用状态。单剂量注射器取组装后和破坏无菌前的准备状态。不进行其他过程（打开保险、解锁、剂量设置等）。

使用1m的标称高度（这是注射器放在台面上的最可能高度）。分类为A的注射器从多个方向进行试验，而分类为C的注射器由于其使用寿命短暂，仅在一个方向上进行试验。试验考虑了某些玻璃容器由于其易碎性存在受撞击后破裂的可能性。在大多数情况下，这个失败对用户来说是显而易见的，用户将更换容器或整个笔。

虽然注射器不能为初包装容器提供绝对保护，但宜提供一定程度的保护。因此，无论试验失败对于用户是否显而易见，如果在任何一个方向上失败三次以上，试验将被认定为未通过该试验。另外，容器损坏对使用者来说不明显的情况（例如破坏药物无菌的微裂纹或液体次通道），则会被目视检验和功能检查验判为失败（未通过）。所有其他注射器预期操作的失败都被视为坠落试验失败。

6.6 干热和冷藏试验

试验预期测量注射器在暴露于极热和极冷存储和运输条件之后的性能以及与潜在用户间的极端行为（例如，在炎热天气将注射器放置在汽车仪表盘上或意外将其存放在冷冻箱中）。

如果制造商主动控制产品的运输和储存条件，并且标签的运输和储存条件与试验中使用的条件一致，则可以修改这些试验条件。通常在药物由制造商充装或与注射器作为包装

为一体时，以及当药物需要受控的运输和储存条件以确保效力和稳定性时会这样做。同理，在材料和/或组件不能耐受这些极端条件，并且在风险评定中论证了这些材料的使用并形成文件的情况，也可支持对所有产品的试验条件进行修改。

即使标签被修改且该验证试验在不同条件下进行，在这些极端条件下试验的产品也可以为理解最终注射器性能提供额外价值。它也可能有助于评定供应链中受控的贮存和运输条件的潜在偏离。

6.7 湿热试验

该试验预期测量注射器在暴露于与干热试验温度相同的试验温度但高很多的湿度后的性能。这种类型的试验有时被称为“湿透（soak）”，因为与高湿度相关的湿度水平可能对包括电子器件在内的注射器组件的材料有影响。

尽管对于由制造商保护药品而预充的分类为C的系统无此需求，但还是建议对所有产品进行该试验，以评定注射器设计的稳定性。据了解许多组件和组件将在不受控制的条件下运输和储存；该试验将有助于识别任何潜在问题。

6.8 循环环境试验

该试验预期将应力作用于器件设计。试验条件（出自IEC机电标准）用以测定所用材料和组件对使用、运输和贮存过程中所经受的高湿度伴随周期性的温度变化（会在产品的组件表面上产生冷凝）的适应性。尽管电子设备特别要求关注冷凝的形成，但冷凝的影响（例如冷凝对通过剂量窗口透镜观察剂量数字的能力带来影响）和极端温度交变引起的膨胀和收缩适用于所有注射器。

虽然分类为C的系统（由制造商充装以保护药品）不要求，但仍推荐对所有产品进行该试验以评定注射器设计的稳定性。据了解许多组件和零件会在非受控制的条件下运输和储存；该试验将有助于识别任何潜在问题。

6.9 振动试验

振动试验预期模拟非卧床患者存储状态，诸如患者携带该注射器以在白天使用（例如在公共交通工具上或跑步时）。因此，该试验适用于所有注射器（不仅对机电器械），并且对无包装的注射器进行。

6.10.2 静电放电试验

静电放电试验预期通过验证在暴露于静电，接触和非接触之后NIS的完整性，这可能发生在正常患者移动和注射器使用期间。该试验仅适用于带电子设备的注射器。

6.10.4 射频（RF）干扰

射频场试验预期验证暴露于射频干扰后NIS的完整性，射频干扰可能发生在正常患者移动以及使用过程中。该试验仅适用于带电子设备的注射器。

A.1 总则

当可以获得所需的准确度（校准）和精密度（Gauge R&R），可使用任何适合的试验系统。试验仪器的重复性和再现性（Gauge R&R）应不大于任何给定的测量允许公差范围的20%。对于破坏性试验测量，Gauge R&R应不大于允许公差范围的30%。其Gauge R&R至少宜包含±2个标准差（从而覆盖约95%的变异）。

示例

测量技术规范限值为±0.01 mL（范围为0.02 mL）的测量系统，出自Gauge R&R/公差范围比为20%的Gauge R&R，这意味着其Gauge R&R（4倍标准不确定度）等于 $0.02\text{ mL}/5=0.004\text{ mL}$ 。该测量的不确定度为±2标准差（GUM），等于0.002 mL。

这一举例不容易看懂。GUM为“测量不确定度表达”。仪器最大容忍（公差）范围应不大于限量范围（0.02）的20%，所以文中“0.02mL/5”来自于20%，“0.004 ml”即是95置信度（约等于4个标准差）也就是的测量的±2标准差（GUM）。

标准差（GUM）在误差理论中反映测量不确定度的测量的标准差，即“标准误差”（也有称“标准误”，英文应为standard error和“标准不确定度”（在我国不确定标准中）），这与反映加工产品离散程度的“标准偏差”（standard deviations）有本质区别。为了区分两者间的不同，英文在标准偏差后加了一个(GUM)，仪表的测量偏差，就是仪表的误差。为了避免错误，不管是标准误差还是标准偏差，都混称为“标准差”。但两者的概念不能混淆。

测量技术的“不确定度”的概念是：给某的报告值(X)给出一个U值（计量单位与报告值相同），使 $(X+U, X-U)$ 构成一个区间，该区间能以95%的置信度覆盖真实值。U就是该测量技术的不确定度。而U等于2u，u为标准不确定度（Gauge R&R），在这一举例中，不确定度U为0.002 mL，标准不确定度（除2）为0.001 mL。 $(X+U, X-U)$ 区间宽度为4u，即0.004 mL。

由于产品给入剂量的精确度（含系统偏差和随机偏差）对于患者用药（特别是打胰岛素）安全非常重要。因此，对检验仪器的精度要足够高。如果仪器精度不高，检验数据对于评价系统的精确度没有任何意义。推荐对“同一被测量”（要确具有一致性）测定n个数据，然后计算其标准差，该标准差就是仪器的标准不确定度u，在这一举例中，如果用该方法得到的u小于等于0.001 mL，则仪器满足检验要求，否则不满足检验要求。

A. 2 试验液

试验液是由NIS注射的原药液，或具有类似物理特性的其他液体。

针式注射系统的特定用途取决于其预期注射的药物，如胰岛素、生长激素（hgH）、卵泡刺激素（FSH）、副甲状腺素（PTH）等药物。为这些药物统一给出专门的测试液是不现实的。只规定采用一种药物作为测试液也不合适，且厂家反馈药物也分不同的浓度，即使同一款药品，不同的生产厂家生产的药剂，浓度不同，测量结果依然会有差别。因此标准没有给出类似物理特性的液体制备方法，标准采用ISO 11608-1的做法，以注射系统预期注射的特定药物或经确认有相同物理特性的替代液作为试验液。

B. 2. 4 最后剂量误差和最后剂量准确度限值的确定

对于不允许设定剂量大于剩余体积的可调剂量注射器，如B. 2. 3所述使用V设等于Vmin或TP剂量确立剂量准确度限值（制造商应根据风险评定确定选择使用）。

对于剂量可调的注射器，若允许设定剂量大于剩余体积，最后剂量可用剂量误差进行评定，这是因为系统尺寸的正常变化使得不可能对所有注射器设置准确的相同的最后剂量。为了准确评价最后剂量的不确定度，需要评价一定数量的最后剂量，需要它们落在TP的10%以内，从而计算每个剂量的平均剂量误差（理想地中间值为零）。单个最后剂量误差（以百分比表示）的计算如下例所示，使用0.20 mL的TP：

a) 这本例中，最后剂量位于0.18 mL至0.22 mL内的可用于确定最后剂量准确度，其中TP为0.20 mL。该范围是TP的±10%。其余高于或低于该范围值的最后剂量就不能用于确定最后剂量准确度。

b) 对于每一最后剂量测量值，V测，用下式计算最后剂量误差，以百分比表示：

$$\frac{V_{\text{测}} - \text{给入剂量标示}}{\text{给入剂量标示}} \times 100$$

c) 对于大于TP的平均最后剂量误差，其技术规范上限U（即相对误差）：

$$U = 5\%$$

d) 对于小于TP的平均最后剂量误差，其技术规范下限L（以DR占剂量范围下端点的百分比表示的绝对误差，取负数）为：

$$1) \frac{DR}{\text{最后剂量范围下限}}$$

在这个例子中，DR是0.01 mL；最后剂量范围下限为0.18 mL。

$$2) L = \frac{0.01}{0.18} \times 100 = -5.6$$

关于最后剂量误差和剂量准确度限值，起草小组有两种不同的理解，一种理解认为最后剂量误差限值应该为-5.6%~5%，另一种理解认为分两种情况。对于大于TP的平均最后剂量误差，最后剂量误差限值应该为-5%~5%；对于小于TP的平均最后剂量误差，最后剂量误差限值应该为-5.6%~5.6%。两种方法请征求意见企业予以考虑。

B. 2. 5 容忍区间的计算

相关术语及原理详见GB/T 3359标准。与常用的“计数抽样技术”不同，这是一个运用“计量”的抽样的技术。当样本量不能很大（考虑到测量成本）和临床要求合格率高的检验项目，采用“计量抽样技术”比采用“计数抽样技术”更为合理，但前提是能采用计量检验技术的检验项目，必须是能以数据报告检验结果的项目，以数据的统计学分布是否以95%的置信水平落在“统计容忍区间”内作为结果判定。落在区间内判为合格，在区间内判为不合格。

这一章是本标准理解的难点。在GB/T 3359中p是“声称”总体中单元（单位产品）落入容忍区间的最小比例。可以简单理解为p是企业声称的批合格品率，在该标准中没有对p给出具体名称，在本标准中，称其为“概率含量（probability content）”这一英文术语未

见有出处。但按定义可以称其为“声称总体最小合格率”或“声称最小合格概率”。如果企业技术要求中声称 p 为0.975，标准要求要有95%置信水平，表明企业声称该批产品的合格率为97.5%，如果按标准检验，若结果满足要求，则判总体的质量水平(合格率)满足企业声称的至少为97.5%，否则就判不满足。而做出这一判定的正确率为95%（置信水平），错误率为5%。尽管理解标准较为复杂，但按附录D给出的示例操作并不难，比GB/T 2828容易。关键要学会对检验结果给出正确的解读。

还需要说明的是，要证明总体（批）的合格品率满足规定要求，如97.5%，采用“计量抽样技术”时，在相同的样品标准差的情况下，样品检验结果的均值越靠近技术规范限，要证明总体满足规定的合格品率，抽样数量就要相应的增加（采用小的抽样数量容易判为总体不合格）；反之，样品检验的均值越远离技术规范限，能证明总体满足规定的合格品率的抽样数量就可以相应的减少。前者是降低了生产控制成本，但需要提高检验成本；而后者虽能降低检验成本，但势必以提高生产控制成本为代价。国际标准中在矩阵表中推荐了样品数量，但也允许使用其他样品量。

附录D 剂量组合

标准中给出了“三个预设剂量的随机排序有六组可能性（R1，R2，R3，R4，R5和R6）”。

R1 $V_{\min}$, V_{mid} , $V_{\max}$

R2 $V_{\min}$, $V_{\max}$, V_{mid}

R3 V_{mid} , $V_{\min}$, $V_{\max}$

R4 V_{mid} , $V_{\max}$, $V_{\min}$

R5 $V_{\max}$, $V_{\min}$, V_{mid}

R6 $V_{\max}$, V_{mid} , $V_{\min}$

这里容易产生误解。“三个预设计量”可对应于容器的前、中、后三个部分。

“随机排序”不是“随意排序”，采用哪种组合需要抽签决定。试验前需要准备R1、R2、R3、R4、R5和R6共6个阄。每测试一个样品，需要随机抽一次阄。比如，对第3号样品，抽到R4(剂量组合)。则试验时对第3号样品的前、中和后三个部分分别用 V_{mid} , $V_{\max}$, $V_{\min}$ 三个预设计量进行测量。每测试一个新的样品，重复以上步骤，根据抽到的阄确定各部分的预设计量。

三、主要实验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证、预期的经济效果

经过山东威高集团医用高分子制品股份有限公司，上海市医疗器械检测所，北京甘甘科技有限公司、上海优米泰医疗科技有限公司等单位对标准主要条款进行验证，标准中涉及的条款条款和试验方法是可行有效的，各项性能指标符合本部分规定要求。

四、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况

本标准与 ISO 11608-1: 2014 的关系为非等效。目前，ISO 组织发布了 ISO 11608-1: 2014 Needle-based injection systems for medical use — Requirements and test methods — Part 1:

Needle-based injection systems，起草工作组充分考虑了 ISO 11608-1：2014 的相关内容，并结合国内实际，编写了征求意见稿。

五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系

本部分与有关的现行法律、法规和强制性国家标准无冲突和交叉。

六、重大分歧意见的处理经过和依据。

无

七、行业标准作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议。

建议作为推荐性标准上报。

八、贯彻行业标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法等内容）

标准发布后，秘书处挂靠单位将在标准实施日期前采用在网页上开辟该标准宣贯专栏、召开标准宣贯会等形式对该标准的技术内容进行宣贯。

九、废止现行有关标准的建议。

无。

十、其他应予说明的事项。

无。

标准起草工作组
2019 年 7 月 25 日