



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1768.1-20XX
代替 YY/T 1768.1-2021

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

Needle-based injection systems for medical use

— Requirements and test methods

—Part 1: Needle-based injection systems

(ISO 11608-1:2022, MOD)

(草案稿)

20XX—XX—XX 发布

20XX—XX—XX 实施

国家药品监督管理局

发 布

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件代替 YY/T 1768.1-2021《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》，与 YY/T 1768.1-2021 相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国医用注射器（针）标准化技术委员会（SAC/TC95）归口。

本文件及其所代替文件的历次版本发布情况为：

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

1 范围

本文件规定了用于单次使用、针刺注射系统（NIS）的要求和测试方法，该系统旨在通过针头或软导管实现皮肤内、皮下和/或肌肉内注射，可输送离散体积（成簇）的药品制剂。该系统可采用预填充或用户填充、可替换或不可替换的容器。本文件适用于 NIS 内预填充注射器的情况，但本文件不涉及 ISO 11040-8 定义的独立预填充注射器（见以下排除项）。

需要注意的是，预填充注射器的其他功能和特性，如剂量准确性等，应符合 ISO 11040-8 的要求（输送体积），而不是本文件的要求，除非添加功能会影响输送功能（例如：限制或阻止活塞运动的机制，这会限制输送剂量）。在这种情况下，该系统完全符合本文件和 ISO 11608 系列的相关要求。

排除在范围之外的是：

- 由 ISO 11040-8 定义的预填充注射器（有上述注明的例外）；
- 提供连续输送并要求在药品标签中临床指定输送速度或由医生根据临床相关性（即药物疗效）确定的 NISs（例如胰岛素贴泵或传统输液泵，如 IEC 60601-2-24 和 ISO 28620，与连续输送药品相关联）（例如胰岛素）；
- 容器可多次填充的 NISs；
- 与用户容器填充有关的方法或设备的规定，除非它们是专用配件（为基本功能所必需的组件，无论是否包含在预装产品中）；
- 用于牙科用途的 NISs；
- 用于不同给药途径（例如静脉注射、鞘内、眼内）的 NISs。

注意：这些排除的产品可能会受益于本文件中的某些内容，但可能不完全符合此类产品的基本安全性和有效性。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

ISO 10993-1：医疗器械生物评价——第 1 部分：在风险管理过程中的评价和测试

ISO 14971：2019 医疗器械——将风险管理应用于医疗器械。

ISO 16269-6，数据的统计解释——第 6 部分：统计公差区间的确定。

ISO 23908，锐器伤害防护 要求和试验方法 一次性使用注射针、导管和采血针的锐器防护功能

IEC 60529，外壳提供的防护等级（IP 代码）

IEC 62366-1, 医疗设备 - 第 1 部分: 医疗设备的人机工程应用

IEC 60068-2-6:2007, 环境测试-第 2-6 部分: 试验-试验 Fc: 振动 (正弦) 的测试。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件

3.1

配件 **accessory**

与基于针头的注射系统(3.15)一起使用的附加物品或辅助部件。

3.2

药剂量块 **bolus**

药物制剂的离散数量

3.3

容器 **container**

注射针剂系统 (3.15) 的组成部分, 用于盛装药物制剂

注 1: 容器可以在生产时集成到注射针剂系统 (3.15) 中, 或在使用时组装到注射针剂系统 (3.15) 中。

注 2: 如果由制造商预先填充的话, 容器可以是主容器封闭 (3.17); 如果在使用时填充的话, 容器可以是存储器 (3.20)。

3.4

可交付体积 **deliverable volume**

容器(3.3)中可按使用说明(3.10)通过操作基质注射系统(3.15)而排出的内容物。注意: 可交付体积可小于充填体积。

3.5

设计规范 **design specification**

从设计输入中确定的基于针头的注射系统的功能、性能、使用可行性或安全特性 (3.15), 在设计验证过程中得到证实 本条注释 1: 本文件的重点是设计验证, 它没有具体说明如何进行设计验证。

3.6

剂量输送效率 **dose delivery efficiency**

排出的体积与填充体积之比注 1: 该项可用于评价由用户填充的单剂量容器 (3.3) 所设计的基于针头的注射系统的剂量准确性 (3.7)。(3.15) 该系统可完全排空单剂量容器。

3.7

剂量准确性 **dose accuracy**

预期剂量与实际剂量之间的差异

3.8

流体路径 **fluid path**

制剂从容器(3.3)到目标给药部位所遵循的路径。

注 1：这可以包括贮药器(3.20)。

3.9

功能稳定性 **functional stability**

基于针头的注射系统（3.15）在规定的时段和/或使用次数上保持其主要功能的性能（3.18）注：更多信息见附件 D。

3.10

使用说明 IFU **instructions for use IFU**

制造商提供的关于正确处理 and 操作基于针式注射系统的说明（3.15）

3.11

预期剂量 **intended dose**

一次打算交付的药品数量

3.12

使用寿命 **in-use life**

指基于针式注射系统（3.15）按照使用说明（3.10）使用时保持主要功能的期间时间或次数，具体取决于电池寿命、所输送剂量的总数或这些因素或其他因素的组合。

注 1：对于系统设计标识 A 和 B，这可能由电池寿命、所输送剂量的总数或这些因素或其它因素的组合来定义。

注 2：对于系统设计标识 C 和 D，从首次破坏无菌/主要容器封闭（3.17）到最后一次剂量输送。

3.13

制造商填充 **manufacturer-filled**

由制造商预先填充药品

注 1：另见主容器封盖（3.17）。参见 ISO 11608-3: 2022，附件 F。

注 2：这种药品可以是液体形式或含有稀释剂的冻干形式。

3.14

最小可交付剂量 **minimum deliverable dose**

针对基于针头的注射系统（3.15），制造商填充了系统名称 B1 和 D1，该系统能够输送的最小剂量。

3.15

针式注射系统 NIS **needle-based injection system NIS**

用于通过针头或导管进行给药并使用多剂量或单剂量容器的注射系统。

3.16

预设剂量 **pre-set dose**

在使用针刺式注射系统之前，为注射而选定的药物产品的个体用量（3.15）

注：剂量可由生产商或使用者预先设定。

3.17

主要容器盖 **PCC primary container closure PCC**

容器（3.3）直接与主要目的是在运输、储存和使用过程中容纳和保护药品的药品接触。注意：PCC是由制造商填充的（3.13）。

3.18

主要功能 **primary function**

针头注射系统的功能或操作（3.15），如果在使用过程中不符合规格，将直接导致无法通过正确的途径准确输送药物产品，并/或直接导致患者受到不可接受的伤害。

注 1：至少包括剂量输送功能，通过评估剂量准确性（3.7）来实现。另见 5.7.2。

注 2：主要功能与 IEC 60601-1 中“基本性能”的定义有关，但在以下方面有所不同：

——通过正确的途径，即临床功能，准确输送药物产品，独立于对患者的潜在伤害；

——功能和操作，如果失败可能导致产品直接导致患者受到不可接受伤害的情况，即使这些在 IEC 60601-1 中被认为是“基本安全”。

注 3：见附件 H。

3.19

预备操作 **priming**

使基于针头的注射系统(3.15)的定量机构处于待用状态的操作 举例：从流体路径中排除空气。

3.20

蓄液器 **reservoir**

容器（3.3）为空，直接与用户填充的药品接触

注释 1：蓄液器的主要作用是在开始输送前储存药品。

注释 2：请参见 ISO 11608-3:2022，附件 F。

3.21

残留体积 **residual volume**

在剂量发放完成后，针型注射系统（3.15）内剩余的药品制剂的体积（3.21）

注释 1：对于含有与单独的非整体针头或导管相连接的通道的针型注射系统（3.15），残留体积将

包括所述连接通道内的体积（这种情况适用于一次性使用和可重复使用的针型注射系统（3.15））。

3.22

残余量标量 **residual scale**

表示容器内药品的余留量（3.3）

3.23

保质期 **shelf life**

从制造商到使用者首次使用的最长时间（通常以月或年为单位）

3.24

系统设计 **system designation**

指明针式注射系统的不同类型（3.15）由容器（3.3）是可替换的还是不可替换的进行界定，以及如果该容器用于装载多剂量或单剂量。

注释 1：请参阅表 1 以了解系统设计的说明。

3.25 3.25

用户填充 **user-filled**

通过用户手动或自动从单独的药品或稀释剂容器中填充或重新配置（例如，如果以冻干形式存在）完成填充。

4 符号

P_{meas} 除剂量准确性以外的有关参数的测量值

P_{set} 除剂量准确性以外的有关参数（例如拨号扭矩）

V_{set} 用于确定给定 NIS 的剂量准确性的任何预设置剂量之一（以毫升为单位表示的体积）中的任何一个剂量。

V_{meas} 给定 V_{set} 的容积测量值，以毫升为单位。

G_{meas} 给定 V_{set} 的称量测量值，以克为单位。

ρ 密度，以克/毫升为单位。

P 概率含量。

Y 进行特定测试所需的 NIS 数量。

R 重复，一种对不同剂量的体积进行测试的随机序列。

n 测量次数。

$\bar{x}$ 样本均值；基于随机样本时，对真实均值的估计值。

s 样本标准差；当基于随机样本时，对真实标准差的估计值。

k k 值或公差限因子由置信水平（95%）、概率含量（ p ）、和测量次数（ n ）确定。 k 值载于附件 B 中。

R_D 拨号分辨率，NIS 的最小剂量设置增量。

α 绝对误差（以毫升为单位），用于为预定的剂量设定绝对值上限和下限规范极限值。

β 相对误差（以百分比表示），用于以相对方式定义预设定剂量的上、下规范限值。

P_T 在 V_{set} 的上下规范限从绝对值变为相对值时的转变点体积（毫升）：

$$P_T = (100 \times \alpha) / \beta$$

P_{USL} 给定 P_{set} 的规格上限。

P_{LSL} 给定 P_{set} 的规格下限。

V_{USL} 给定 V_{set} 的规格上限。

V_{LSL} 给定 V_{set} 的规格下限。

5 要求

5.1 总则

5.1.1 本文件针对的是作为系统的 NIS 的要求。

5.1.2 对于 NIS 的设计和开发，可以使用如 ISO 13485:2016 中 7.3 所述的质量管理体系。

5.1.3 在设计验证之前，制造商应考虑本产品（例如，弹力、材料选择）和药品产品（例如，剪切、制剂粘度、储存温度、有效期）的要求，确定本产品的设计规范。一旦设计规范确定并制作了代表性样品，就应按照本文件的要求进行本产品的设计验证。

5.1.4 图 2 表示本文件与设计 and 开发过程的关系。

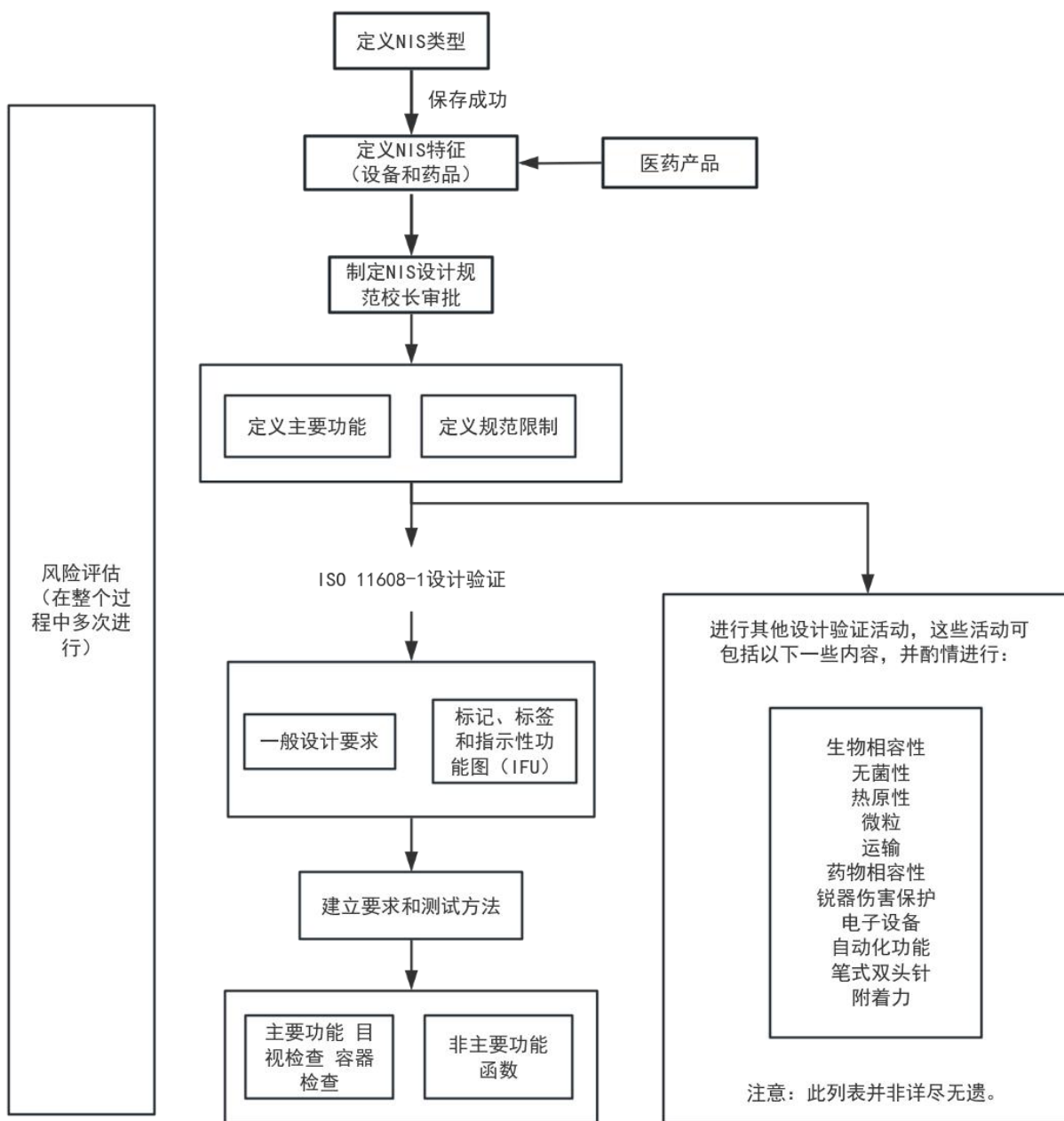


图2—设计验证流程

制造商应确保建筑材料的适用性, 适合预定使用人群, 并确保所选择的材料与药品相容。注: 建筑材料相容性的评估在其他文件中有所阐述。

5.2 系统命名

鉴于 NIS 设计及容器的不同 (如多剂量、部分排空单剂量和完全排空单剂量), 为将适当的试验和剂量准确度方法与所考虑的注射系统明确联系起来, 提供了以下系统命名。容器可由制造商填充或由用户填充。表 1 列出了各种 NIS 系统命名。

表 1 系统设计名称

/	多剂量容器	单剂量容器
可替换容器的 NIS	A 容器可容纳多个剂量,其大小可以是固定的或可变的(由用户设置)	B1 容器容纳单个剂量,整个可交付体积被排出
	/	B2 容器容纳单个剂量,并且一部分可交付的体积被排出。
带有不可更换容器的 NIS, 该容器是集成, 或用户组装	C 容器可容纳多个剂量,其大小可以是固定的或可变的(由用户设置)	D1 容器容纳单个剂量,整个可交付体积被排出
	/	D2 容器盛装单剂量,并且一部分可交付的体积被排出。

5.3 风险处理

制造商应按照 ISO 14971:2019 第 4 至第 8 条款的要求, 进行风险分析、风险评估、风险控制和剩余风险可接受性的评估。

注 1: 由于本文件中涵盖的许多 NIS 产品将被评估为一个独特的系统(即药品-设备组合产品), 因此在 ISO 11608 系列中不会具体规定有关要求、规范、方法或限制的实例。此外, 即使具体规定了要求、规范、方法或限制, 也可能不适用于和/或适合评估的 NIS 产品。

应使用风险管理工具完成以下工作:

- 确定与国家信息系统预期用途相关的系统主要功能;
- 识别、确定并添加针对特定 NIS (考虑到产品预期的医疗条件) 而特有的要求、规范、方法或限制, 如果本文件中没有提供这些内容;
- 对本文件中所包含或引用的要求、规范、方法或限制的任何增加、删除或修改都应记录在案并给出理由。

注 2: 有关风险方法的更多理解, 请参见“介绍”。

注 3: 风险方法可包括可预见的“最坏情况” NIS 使用案例(例如用户定期携带的 NIS, 与在存储直到使用前才使用的 NIS 相比)、条件、要求或配置(例如磨损位置、NIS 方向)。

5.4 可用性工程

应实施符合 IEC 62366-1 的可用性工程计划, 该计划应包括在整个开发过程中以及作为设计验证的一部分, 解决使用风险和测试和/或评估。

5.5 测量的不确定性和与规格的一致性

应评估并表达测量的不确定性。

注 1: ISO/IEC 指南 98-3 (GUM) 提供了关于测量不确定性的指导。

此外，ISO 6.1 对用于测量 NIS 主要功能的试验设备的重复性和再现性有具体要求。在确定 NIS 的物理特性是否符合规范时，应考虑测量不确定性。

注 2：ISO 14253-1 提供了基于几何产品规范证明合规性或不合规性的决策规则方面的指导。

5.6 一般设计要求

a.在 NIS 使用前（例如在使用前、制备步骤中等等），应能看见药物制剂，以便进行检查。

如果制备 NIS 需要化合物进行溶解或混合，使用者应能通过视觉或其他手段确认该操作已成功完成。

如果为了使用该药物制剂和/或治疗而暴露于光线下可能会对该药物制剂和/或治疗产生不利影响，则应在风险评估中考虑到这一点。

b.通过风险评估来确定是否需要保留比例尺以及可见交付量的多少。

c.NIS 的设计应确保如果容器由制造商填充，则可交付体积应与容器标签上申报的体积一致，B2 和 D2 系统设计除外。

d.用户填充的 NIS 贮液器应设计成能够填充并输送预期的交付体积。如果为用户提供预测量体积，则应确保在按照使用说明转移体积时，NIS 贮液器含有足够的药物产品，以确保输送预期剂量。如果为用户提供大于单一预期剂量的体积，则应向用户反馈已填充预期体积。

在提供预测量体积的情况下，建议 NIS 表明已填充预期体积。

应评估不足或过充的风险。

e.使用者需要设定剂量的 NIS，应提供剂量设定动作的指示（通过视觉和触觉和/或听觉手段）。一旦设定，NIS 应提供已设定剂量的指示。此信息可以以特定药物的单位（例如毫升、毫克、国际单位）或适当的测量单位（例如数字、字母、百分比）显示。将要输送的药物。

f.在生产商已设定剂量的 NIS 上，应酌情在 NIS 或系统标签上注明剂量。

g.NIS 应至少通过视觉手段表明它已准备好注射。

h.NIS 在准备给药时的状态应与给药时的状态不同。差异至少应该是可见的。

i.NIS 应通过视觉、听觉或触觉方式，或这些方式的任何组合表明输送操作（例如注射过程）已经完成。这些手段应适合 NIS 的预期用途。

j.系统名称为 B2 或 D2 的 NIS 的设计方式应确保在正常使用条件下，在启动后无法输送剩余体积。

k.带有系统标识 A 或 C 的可调剂量 NIS 的设计应确保：

- 1) 不允许设定比剩余可输送体积更大的剂量；
- 2) 如果设定量超过剩余可输送体积，则不允许剂量输送；
- 3) 指示已输送的药品数量；
- 4) 指示未输送的药品数量（设定剂量中的）。

l.如果剩余的可递送体积不足以满足完整的固定剂量，则系统名称为 A 或 C 的固定多剂量 NIS 不允许设置剂量。

m.如果打算从 NIS 中移除的任何组件完全以任何方向插入图 3 所示的小零件圆柱体中，而不压缩组件，则 NIS 应附有使用年限警告（见附件 E）。

尺寸 mm

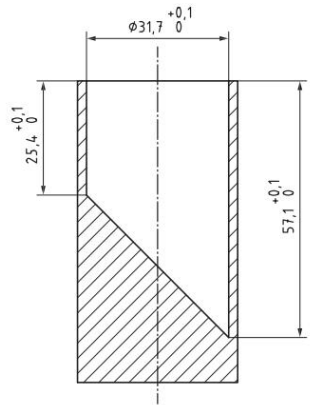


图 3—圆柱体小部件

注：这张图是从 ISO 8124-1:图 26 复制下来的。

在正常使用条件下，预期会接触到或使用为某一特定 NIS 指定的药品，不对 NIS 的主要功能产生不利影响（参见附件 G）。

防护等级（IPXX）声明应根据 IEC 60529 的适用条款进行测试。这适用于所有声称具有入口保护的 NIS，包括那些没有电子设备的 NIS。

NIS 的生物相容性应按照 ISO 10993-1 标准进行确认（另见附件 C）。

NIS 在暴露于成品运输条件后应保持其主要功能。

当 NIS 标签明确规定使用不随同 NIS 提供的特定品牌配件、部件或零件时，无论其是否为可选使用或必需使用，都应确认 NIS 和该配件一起使用时能按预期发挥作用，且联合使用不会给患者安全带来新的不可接受的风险。同样，单独提供的 NIS 组件应经过测试并证明其功能上兼容。

如果药品在交付给患者之前需要在 NIS 中制备（例如复溶或混合），则在整个交付过程中，离开流体路径的药品应符合其规格（例如，根据适用的药典要求进行内容均匀性）。

注 1：自动制备药品的要求涵盖在 ISO 11608-5 中。

药品在转移、接触、储存或经由 NIS 交付后，其质量应符合规定。

注 2：药品的兼容性在 ISO 11608-3 中有规定。

应评估使用说明书中对 NIS 所描述的清洁过程不会对 NIS 的主要功能产生不利影响。

NIS 不得损害容器或流体路径的灭菌状态。

当 NIS 的设计使得用户无法控制插入针头，注射深度控制应被视为自动化功能。

注 3：ISO 11608-5 中涉及自动功能。

如果声称具有锐利保护，则应符合 ISO 23908 的要求。

在按照使用说明进行使用、存放和清洗时，NIS 上任何为安全使用该 NIS 所必需的标记都应保持可见和可读。

5.7 设计验证

5.7.1 总则

对最终 NIS 的产品代表进行设计规范验证。验证可以采用多种机制，包括测试。使用的验证类型的适当性应得到说明和记录。当使用测试时，例如根据本文件所包含或引用的方法，验证（不包括主要功能——见 5.7.2）应确保 95% 的概率（置信度为 95%），除非风险评估确定适当的概率内容不同。除主要功能外，测试（见 5.7.2）应在无预处理条件下进行，在标准大气压下进行，除非产品的正常使用表明需要采用不同的测试条件。

5.7.2 主要功能要求

应通过评估与每个设计规范相关的风险来确定主要功能（见图 2）。至少应包括剂量传递功能，并符合剂量精度的要求。应根据系统设计对表 3 中的条件和前提条件进行主要功能的评估。在经过 10.1、10.2 和 10.3 中描述的试验方法和根据 7.4.5 中描述的风险接受准则评估后，NIS 应保持其主要功能。

对本文件中所包含或所引用的要求、规范、方法或限制所作的所有增、删、改都应记录在案并说明理由。

注 1：主要功能的识别可能是迭代性的。在 NIS 生命周期期间，制造商可能需要在识别主要功能的过程中进行反复。

尽管在 NIS 不能执行其基本功能方面可能存在多种潜在原因，但建议将“顶层”特征或功能作为需要测试的主要功能。例如，多种设计特征组合在一起以确保准确剂量，但只需要将“剂量准确性”确定为主要功能。追踪支持顶层主要功能的次要特征（例如填充体积、弹簧力、组件尺寸等可能导致剂量不准确）有助于对 NIS 不能满足主要功能的原因进行根本原因分析。

注 2：NIS 装置部分的完整性屏障的维护虽然不是“功能”，但在表 3 中的每个预处理后，如果风险评估确定为适当，则可以评估其完整性。

注 3：对于特定的医疗状况，产品适用的了解和/或对药品特性的理解可能会影响选择 NIS 的主要功能。例如，含有用于急性、危及生命状况的药物的 NIS 可能需要比用于慢性、非危及生命状况的 NIS 有更多的主要功能选择。

6 试剂和仪器

6.1 总则

当可以获得所需准确度(校准)和精确度(示值重现性)时，可以使用任何合适的测试系统进行 NIS 的主要功能测量。测试设备的再现性和重复性(示值重现性)应不超过给定测量的允许公差范围的 20%。对于单边公差，应通过添加缺少的端点来建立间隔(即不作为规格限)。对于破坏性测试测量，示值重现性应不超过允许公差范围的 30%。至少，示值重现性应覆盖 ± 2 个标准偏差(从而覆盖约 95% 的变化)。

注：单侧公差的一个额外端点可以基于 NIS 或测量系统的物理限制（例如，注意时间长度不能为负），或者基于测量结果的分布（例如，将端点设定为均值 6 倍的标准偏差）。

对于属性方法，应使用属性指标 R&R 进行评估。总的有效性为：

$$E = \frac{n_{\text{correct}}}{n_{\text{total}}}$$

应至少为 0.90（90%），且误报概率：

$$P_{FA} = \frac{n_{FA}}{n_{\text{reject}}}$$

应不超过 0.025（2.5%）。

式中：

n_{total} 是评估的总数

n_{correct} 是正确评估的次数

n_{FA} 是可拒绝的项目（即应该被拒绝的项目）的数量，但具有被接受（错误接受）

n_{reject} 是可拒收项目的总数

例：测量系统具有 $\pm 0.01\text{ml}$ （范围为 $\pm 0.02\text{ml}$ ）的测量规格限值，其测量重复性公差与精密度/公差比为 20%，这意味着测量重复性（4 个标准不确定度）等于 $\pm 0.02\text{ml}/5 = \pm 0.004\text{ml}$ 。测量不确定度为 ± 2 标准偏差（GUM），相当于 $\pm 0.002\text{ml}$ 。

6.2 试验液体

试验液应为拟由 NIS 注射的药品，或者模拟相应试验的原药品物理性质的液体。

6.3 用于自由落体测试的试验表面

试验表面应为厚度为 3mm 的平滑、坚硬、刚性的钢制板，后面有厚度大于 10mm 的木制板支撑，并牢固地支撑。

7 评估剂量准确性及其他主要功能

7.1 一般

当使用测试来评估主要功能的符合性时，通过选择并测试一定数量的 NIS 来完成这项工作。数量取决于容器和特定测试的性能要求。对于剂量准确性，在特定情况下，用户填充的用于完全排空容器可交付部分的单剂量 NIS，可将其准确性评价为剂量输送效率。在制造商填充的用于完全排空容器可交付部分的单剂量 NIS 的情况下，单侧准确性可评价为最小可交付剂量。

假设测量值呈正态分布（或可转换为正态分布）并且所有测量值都是独立的，则可以使用以下方法将测量值用作确定每个 V_{set} 的统计公差范围的基础，该范围具有固定概率（置信水平）包含从样本所取的真正总体中的一定比例（概率含量， p ）。如果数据不呈正态分布或无法转换为正态分布，请参阅附件 F。统计公差范围为双侧或单侧范围，范围的界限被称为“统计公差限”或“过程的自然限”。

7.2 剂量准确性

7.2.1 一般规定

对于以重量法（以克为单位）记录的剂量测量值，应使用环境条件下试验液的密度 ρ （以克/毫升

表示) 将这些记录转换为体积, V_{meas} 。在完成注射行程后或在使用说明书指定的时间后读取天平上的读数, 以确定所输送的剂量 G_{meas} 。

可以使用以下方程将重力测量转换为容积:

$$V_{\text{meas}} = \frac{G_{\text{meas}}}{\rho}$$

以下子条款描述了剂量精度所需的抽样要求。

表 2 按系统指定提供了一个汇总, 其中列出了为完成剂量准确性评估而必需的次级条款。

剂量准确度矩阵	系统标识					
	A	B1	B2	C	D1	D2
确定所需剂量	7.2.3.1	7.2.3.2.1	7.2.3.2.2	7.2.3.1	7.2.3.2.1	7.2.3.2.2
确定准确度极限	7.4.2.1	7.4.2.2	7.4.2.1	7.4.2.1	7.4.2.2	7.4.2.1
确定最后一次投药的准确度极限 (仅限变量剂量)	7.4.3	/	/	7.4.3	/	/
计算最后一次剂量错误 (仅变量剂量)	7.4.3	/	/	7.4.3	/	/
计算剂量输送效率 (仅用户填充)	/	7.4.4	/	/	7.4.4	/
计算容差区间	7.4.5	7.4.5	7.4.5	7.4.5	7.4.5	7.4.5

关于变量和属性数据的抽样计划, 详见附件 F 的讨论。

7.2.2 给药区域

对于多剂量容器, 示出了图 4 中的给药区域 (以药筒为例)。不同的容器设计需要验证所有三个区域 (满的、使用了一半的和几乎空的) 是否可以可靠地执行。

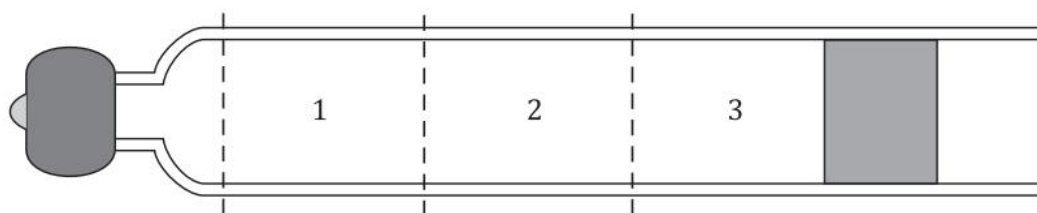


图 4—显示三个投药区域

说明:

1——前三分之一 (几乎空了)

2——中点三分之一 (已使用一半)

3——后部三分之一 (满)

注 1: 如果所设置的剂量之和大于容器可交付容量的一半, 则可将容器分成两个区域。

注 2: 如果设置的剂量之和大于容器的可交付体积, 则可考虑将该容器作为一个区域。

7.2.3 剂量设置

7.2.3.1 多剂量容器（系统 A 和系统 C 的指定名称）

7.2.3.1.1 可变剂量 NISs

a) 为了进行这些计算,选择三个剂量大小,每个剂量大小被称为 V_{set} 。这三个值被称为最小值(V_{min})、中间值(V_{mid})和最大值(V_{max})。

b) 每个容器中取一剂 V_{set} 。

c) 测试所有重复序列(V_{min} 、 V_{mid} 、 V_{max} ; V_{max} 、 V_{min} 、 V_{mid} ;等)。

d) R1 V_{min} , V_{mid} , V_{max}

e) R2 V_{min} , V_{max} , V_{mid}

f) R3 V_{mid} , V_{min} , V_{max}

g) R4 V_{mid} , V_{max} , V_{min}

h) R5 V_{max} , V_{min} , V_{mid}

i) R6 V_{max} , V_{mid} , V_{min}

j) 对于给定的试验,剂量准确性应通过注射周期或复制品组合(预置的三剂量随机序列)中的 V_{set} 的注射和测量来评估。预置的三剂量随机序列有六种可能的方式(R1、R2、R3、R4、R5 和 R6)。

k) 所有这些重复都应从容器的三个部分中的每一个部分进行测试,但每个容器中只取一个复制集。

l) 剂量设计为:

m) — 从容器的封闭件的前 1/3、中间 1/3 和后 1/3 区域中取出 V_{set} , 如图 4 所示; 或

n) — 均匀地取样于代表容器可交付体积的风险评估中所确定的区域。

7.2.3.1.2 固定剂量的 NISs

a) 使用一个剂量规格; V_{set} 等于固定剂量。

b) 每个容器取一次剂量。

c) 剂量设计为:

— 从容器的封闭件的前 1/3、中间 1/3 和后 1/3 区域中取出 V_{set} , 如图 4 所示; 或

— 均匀地取样于代表容器可交付体积的风险评估中所确定的区域。

7.2.3.2 单剂量容器

7.2.3.2.1 完全疏散（系统设计名称 B1 和 D1）

对于系统设计名称 B1 和 D1, 使用一个剂量; V_{set} 等于可交付的最小剂量, 除非使用双侧限制, 在这种情况下 V_{set} 等于目标剂量。

对于用户填写的系统设计名称 B1 和 D1, 如果使用说明允许选择一个以上容积来填充, 则药盒应评估允许填充容积的范围(例如通过确定风险评估所确定的最低和最高填充容积)。

7.2.3.2.2 部分疏散（系统设计名称 B2 和 D2）

7.2.3.2.2.1 变量剂量 NISs

使用三种剂量规格; V_{set} 等于最小值(V_{min})、中间值(V_{mid})和最大值(V_{max})。

7.2.3.2.2 固定剂量的 NISs

使用一剂量规格： V_{set} 等于预定的剂量。

7.3 对其他主要功能的抽样检查

如果确定了剂量准确性的处理作为可变数据的其他主要功能，可以应用该处理方法。在这种情况下，可以使用相同的技巧，将 V_{set} 替换为 P_{set} 。应审查第 7.4.1 分款和第 7.4.5 分款，以便根据 P_{set} 进行可变数据评估。

7.4 评估

7.4.1 一般规定

以下部分重点关注设定值 V_{set} 方面的剂量准确性。第 7.4.5 分则针对所有潜在的主要功能（无论是可变数据还是属性数据）规定了验收标准。

为了达到系统设计要求 A、C、B2、D2，应有 95% 的把握保证所有测量的概率含量 p 至少在拟议的上下限范围内。剂量准确度适用于三种剂量设置（固定剂量系统仅适用于一种剂量设置）。为了达到系统设计要求 A、C、B2、D2，应有 95% 的把握保证所有测量的概率含量 p 至少在拟议的上下限范围内。剂量准确度适用于三种剂量设置（固定剂量系统仅适用于一种剂量设置）。

为了达到剂量准确度（单边）的最小要求（对于由制造商填充容器的系统设计标识 B1 和 D1），必须具有 95% 的置信度，即所有发出的剂量在概率上至少等于或高于最低规范限值，最低规范限值由规定的最低可发剂量确定。

为了满足剂量传递效率要求（对于用户填充容器的系统设计名称 B1 和 D1），应具有 95% 的置信度，即所有传递效率的概率含量 p 至少等于或高于从风险评估中确定的拟议较低的剂量效率规格限值。应按照 7.4.4 来计算剂量传递效率。

为了满足来自装置的最后剂量的剂量准确度要求（对于系统命名法 A 和 C），当 NIS 允许设置大于剩余体积的剂量时，应具有 95% 的置信度，即所有剂量误差计算的概率成分 p 应落入拟定的可允许剂量误差的上限和下限规定范围内。

对于给定的测试，每个 V_{set} (P_{set}) 仅使用一个剂量（或其他计量）进行测试。概率含量 p 由特定测试定义，并显示在表 3 中。

7.4.2 剂量的准确度限值的确定

7.4.2.1 双侧剂量准确度限制（系统设计别 A、C、B2、D2）

通过考虑 V_{set} 、拨号最小分辨率、RD 以及 NIS 的转换点 P_T ，以绝对或相对方式定义了双边剂量的精度限制，应用以下规则：

—规则 1：绝对误差 α （以毫升为单位）等于一个变量剂量的 NIS 的 RD 值，并且对于固定剂量的 NIS，绝对误差用于定义上规范限（USL）和下规范限（LSL），当 V_{set} 等于或低于 P_T 时。

—规则 2：相对误差 β 等于 V_{set} 的 5% 并用于计算剂量精度 USL 和 LSL，当 V_{set} 大于 P_T 时。

这些规则导致在 V_{set} 等于 P_T 时对 V_{set} 以毫升表示的剂量准确度限制相同。

P_T 是绝对误差等于 V_{set} 的 5% 时的体积（以毫升表示），并使用以下公式进行计算：

$$P_T = (100\% \times \alpha) / 5\%$$

示例 1：当 RD 为 0.01ml 时， α 为 0.01ml。

因此：

$$P_T = (100\% \times \alpha) / 5\%$$

当 RD 等于 0.005 毫升时， α 为 0.005 毫升，因此：

$$P_T = (100\% \times \alpha) / 5\%$$

对于固定剂量的 NIS， P_T 被定义为 0.2ml。

根据上述规则 1 和规则 2，上下规范界限的计算如下：

如果 $V_{set} \leq P_T$ ，则

$$V_{USL} = V_{set} + \alpha$$

$$V_{LSL} = V_{set} - \alpha$$

如果 $V_{set} > P_T$ ，则

$$V_{USL} = V_{set} + (\beta * V_{set}) / 100\%$$

$$V_{LSL} = V_{set} - (\beta * V_{set}) / 100\%$$

对于系统名称 A、C、B2 和 D2，如果根据风险评估，预期剂量大小和准确性要求更适合单独指定（即不适用规则 1 和规则 2），而不是按绝对或相对范围指定，则应证明并记录测试的剂量大小及其规格限值。在这种情况下，规格限值不得大于针基系统的 RD。对于系统名称 B2 和 D2，拨号分辨率要求不适用。

低于转换点的剂量允许有一定的百分之几的剂量变化，5% 这是超过转换点的标准限制。对于那些允许低于转换点剂量的 NIS，应基于风险进行评估，以证明这种增加的允许剂量精度范围对于所指示的治疗是可接受的。这可以与目前市场上针对通用注射的已设计或拟指示的 NIS 产品进行一般比较，或者基于该 NIS 仅针对一种药物制剂进行设计或拟指示时该药物制剂的安全性进行具体说明。对于已设计或拟指示用于浓缩药物制剂（例如高浓度胰岛素）的 NIS，应特别注意。

对于系统设计为 A 和 C 的制剂，如果根据风险评估结果，某一特定剂量需要与所有其他剂量区别对待（例如，预期用途不需要预充的制剂的首次剂量），则在分析这些特定数据点时，应特别考虑剂量准确度（如上所述）。

来自一个容器的特定剂量的每个数据点都应满足根据风险评估确定的规范限制的剂量精度要求；所有这些特定的剂量数据点都可能被排除在所有其他剂量的统计分析之外。

7.4.2.2 单侧剂量准确度限制（系统设计称 B1 和 D1）

对于用户填充的容器，单侧下限剂量传递效率评估的风险评估确定。

对于由制造商填充的容器，最低可交付剂量的单边下限规格值是根据风险评估确定的。

对于设计用于排空整个容器的 NIS，应进行评估以确定可能产生的最大剂量（容器内的最大体积），

并评估是否可能对患者造成不可接受伤害。如果可能造成不可接受伤害，则应确定最大剂量规范，并采用双向剂量准确度评估方法，遵循 7.4.2.1。

7.4.3 确定最后一次给药误差和给药准确度极限（系统设计标识 A 和 C）

固定剂量的 NISs 被排除在上述要求之外。

对于不允许设定剂量大于剩余可输送体积的可变剂量 NIS，应按照 7.4.2 所述的方法确定剂量精度限值，使用 V_{set} 等于 V_{min} 或 P_T 剂量均可。应根据风险评估来确定使用哪一种。

对于允许设定大于剩余可输送体积的剂量可调的 NIS，由于系统尺寸的正常变化，不可能从一台 NIS 或容器到另一台 NIS 或容器设定完全相同的最后剂量，因此，为了解决对最后剂量不确定性的评价问题，只要最后剂量在 $1.0 \times P_T$ 和 $1.4 \times P_T$ 之间，就对多个不同的最后剂量进行评价，以便为每个剂量计算平均剂量误差（最好在零附近）。理由见 A3.2.2。

可以将单剂量最后剂量误差（以百分比表示）通过以下示例中的公式计算得出，假设 P_T 为 0.20ml：

$\left\{ \begin{array}{l} P \\ SEP \end{array} \right\}$

用于确定最后剂量准确性的可用剂量范围对于本示例而言将是 0.20ml 至 0.28ml，其中 P_T 为 0.20ml。该范围为中心在 $1.20P_T$ 处的 $\pm 0.20 \times P_T$ 。在用于确定最后剂量准确性的任何情况下，NIS 显示的值高于或低于该范围的值将不被接受。

对于每次最后一次剂量测量值 V_{meas} ，计算最后一次剂量的误差，作为百分比，其计算方法如下：

$$\varepsilon_{\text{meas}} = \frac{V_{\text{meas}} - V_{\text{ind}}}{V_{\text{ind}}} \times 100$$

其中：

$\varepsilon_{\text{meas}}$ ：上一次剂量的相对误差用百分数表示，并且。

V_{ind} ：剂量体积指示是否正确（指示方式取决于 5、6k 的设计实现）

平均最后用药剂量误差（即相对误差）的最高规范限值（ P_{USL} ）为：

$P_{\text{USL}}=5.0\%$

平均最后用药剂量误差（即相对误差）的较低规范限值（ P_{LSL} ）为：

$P_{\text{LSL}}=-5.0\%$

根据 7.4.5.1 使用 ε 测量来评估一致性。

如果根据风险评估使用不同的最后一次剂量测量范围[例如 $(1.3 \pm 0.3) \times P_T$]，则应在使用说明书中规定最后一次剂量的误差规格限。

如果一个可变剂量的 NIS 允许设定大于剩余体积的剂量，则对目标剂量 $V_{\text{set}}=1.2 \times P_T$ 的最后剂量精度进行评估。然而，在这些 NIS 中不可能精确达到目标剂量，因此可以接受偏离目标剂量的 $0.2 \times P_T$ 偏差。

关于最后用药剂量的准确性，请参见 A.3.2.2 进行进一步解释。

7.4.4 剂量传递效率的计算（系统设计为 B1 和 D1，用户填充）

通过以下方式计算剂量效率百分比：

$$\frac{m_2 - m_3}{m_2 - m_1} \times 100$$

其中：

m1 装置和容器的质量为使用者收到的（即空）装置和容器的质量；

m2 装置和容器的填充物质量；

m3 设备及容器的质量以及注射后剩余的容积。

注：对于系统设计 D1，容器在用户填充之前被定义为整个 NIS（即具有空集成的不可替换容器的 NIS）。

7.4.5 验收标准

7.4.5.1 变量数据

对于给定的 V_{set} 或 P_{set} ，当满足以下条件时，NIS 群体满足准确性（或其他变量数据）的要求：

双侧：

$$\bar{X} - (k \times s) \geq P_{LSL} \text{ 且}$$

$$\bar{X} + (k \times s) \leq P_{USL}$$

单侧：

$$\bar{X} - (k \times s) \geq P_{LSL} \text{ 或}$$

$$\bar{X} + (k \times s) \leq P_{USL}$$

其中：

$\bar{X}$ 是样本的平均数；

K 是公差限制因子；

S 是样本的标准偏差。

公差限值因子是根据置信水平（95%）、概率含量、p 以及所采集的测量次数（n）来确定的。对于正态分布的数据，可以从附件 B 中的表格中查找。

注 1 例如，对于剂量效率，单侧评估需要 95% 的概率，即所有剂量中至少有 97.5% 的剂量效率大于或等于 x %（x 的值由风险评估确定）

注 2 ISO16269-6: 2014 的附件 E 列出了当真实总体均值和标准差未知时，用于构建双侧统计公差间隔的样本大小。

表 B.1 提供了 95%置信水平下 95%和 97.5%概率含量（p）的单边公差限，而表 B.2 则包含了更为全面的 95%置信水平下的双边公差限。

7.4.5.2 属性数据

对于给定的 V_{set} 或 P_{set} ，当满足以下条件时，NIS 填充满足要求：

- 为个别样品规定了明确的验收标准；
- 使用适当的测试用例矩阵表（表 3）中的概率内容 p ；
- 使用 95%的置信水平；
- 统计分析表明，在所确定的置信水平下，至少有一部分人口符合验收标准。对于推荐的零缺陷验收计划，当对至少相当于推荐样本量的样本数进行测试并全部合格时，就满足了这一条件（见表 3）。

注：取样理由见附件 F。

8 NIS 的制备与操作

按照使用说明制备 NIS。

进行测试，以便 NIS 的操作模拟使用说明中描述的操作。

手动或自动操作 NIS。

9 测试用例矩阵

表 3 总结了 5.2 中所述系统设计名称的测试要求，测试程序包括预处理和在用要求，这些都详述在第 10 条中。

附件 A 提供了所需测试的理由。针对 NIS 的风险管理可能会提出比表 3 中提出的最低要求更多的测试要求。在阅读矩阵时应采用以下方法：

对于所有的测试案例，置信水平应为 95%。

除了最后一剂精度的测试外，对于所有剂量的准确性测试，每个 NIS 的复制数量应为 1。对于可变剂量的 NIS，一个测试复制包括测量 $V_{\min}$ 、 V_{mid} 和 $V_{\max}$ ；

对于每一个 V_{set} 或 P_{set} ，目标 k 对应于每个 V_{set} 或 P_{set} 的测量次数 n 。如果总的测量次数发生变化，相应的目标 k 也应当随之改变；

针对单侧容差区间的目标 k 值从 ISO 16269-6 或表 B.1 中选择。

针对双侧容差范围的目标 k 值从 ISO 16269-6 或表 B.2 中选取。

在测试之前应计算出 NIS 的数量(Y)、(以及系统设计的容器 A 和 C)，以便获得表 3 中提供的测量次数(n)。对于给定的测试，每个 $V_{\text{set}}(P_{\text{set}})$ 只能使用每个 NIS 的一个剂量(或其他测量)。

建议使用样本大小；然而，也可以选择其他样本大小。但是，如果样本大小小于 20 个样本，则必须说明该样本大小代表设计。

注：有关样本大小选择的更多信息，请参阅附件 F

表 3 测试用例矩阵

测试用例（参照子条款）	系统标识				概率密度	针对变数据（正态分布或变换）的建议			属性数据建议
	A	B	C	D		测量次数(n)a	双面目标 k	单侧目标 k	测量次数 (n)a
凉、标准、温暖（10.2.1）	X	X	X	X	97.5%	30b	2921	2608	120b
末次给药准确度（10.2.2）	X	N/A	X	N/A	97.5%	30	2921	2608	120
生命周期（10.2.3）	X	X	N/A	N/A	95%	20	2760	2396	60
自由落体（10.3.1 a 和 b）	X	X	N/A	N/A	95%	20	2760	2396	60
自由落体（10.3.1 c 和 d）	N/A	N/A	X	X	95%	30	2555	2220	60
干热（10.3.2）	X	X	X	X	97.5%	30	2921	2608	120
冷藏（10.3.3）	X	X	X	X	97.5%	30	2921	2608	120
湿热（10.3.4）	X	X	N/A	N/A	95%	20	2760	2396	60
周期性的（10.3.5）	X	X	N/A	N/A	95%	20	2760	2396	60
振动（10.3.6）	X	X	X	X	95%	20	2760	2396	60
运输（10.3.7）	X	X	X	X	95%	20	2760	2396	60
功能稳定性（10.3.8）	X	X	X	X	95%	20	2760	2396	60
流体泄漏（10.3.9）	X	X	N/A	N/A	95%	20	2760	2396	60
a 每个测试案例可能具有需要测试的多个特性（例如剂量精度和其他特性）。这里的样本大小是针对要测试的每个特性，尽管可以在同一组样本上同时测试多个特性。									
b 对于系统设计 C 和 D，样本量是每个条件（即冷、标准、暖）的样本量。									

10 检测程序

10.1 总则

对于第 10 条中描述的每个测试用例，在每个预处理或使用测试要求之后执行以下评估。除非特定测试描述另有指示，否则按照 10.2.1.1 在标准大气条件下执行评估。评估的顺序（a）至（b）视情况而定，顺序未指定。

根据 5.7.2 和 7 对 NIS 的主要功能进行评估。在经过 10.中描述的预处理或使用要求后，NIS 应保持其主要功能。对于 10.2.2 中描述的最后一次剂量准确度测试，仅需剂量准确度。

按照第 11 条对每项经测试的 NIS 进行检验。

对于可能长时间运行的 NIS，除了在测试主要功能时规定的“正常/预期条件”之外，还应考虑模拟 NIS 在交付前和/或交付过程中可能遭受的额外磨损条件。

注：参见附件 A 中的测试条件。

10.2 正常/预期条件测试案例

10.2.1 凉、标准及温暖大气环境测试。

10.2.1.1 大气条件

将装满容器的组装好的 NIS 如果没有针头(如果可拆卸的话)放置在试验室中，在表 4 所列的气氛中预处理至少 4 小时。

表 4 实验条件

条件	凉	标准	温暖
温度 ℃	(5±3)	(23±5)	(40±2)
湿度 %RH	无湿度要求	(50±25)	(50±10)

10.2.1.2 试验

对于系统设计标识 A 和 B，在表 4 中规定的每种条件下，使用相同的系统集。

对于系统设计为 C 和 D 的情况，使用三套不同的系统，一套用于表 4 中规定的每种条件。

试验的实施应确保在试验期间，NIS 对表 4 中规定的空气条件进行适应性训练。这可以通过在上述空气条件下进行试验或从试验室取出后无需适应时间而在标准大气条件下进行试验来实现。在标准大气条件下进行试验应有合理的理由，从取出 NIS 到试验结束的时间应尽可能短。

10.2.2 末剂量准确性试验（仅系统设计标识 A 和 C）

10.2.2.1 总则

仅适用于可变剂量 NIS 的末剂量准确性测试。固定剂量的 NIS 应排除在本次要求之外，因为对末剂量准确性的评估已作为一般剂量准确性的要求的一部分，该要求应包括这些末剂量的代表性样本。

10.2.2.2 NIS 制备

选择以前用于确定剂量准确性的同一种 NIS，按照 10.2.1 进行系统命名 C，允许使用新的 NIS。

对于不允许设定大于剩余体积的剂量的可变剂量 NIS，应操作每个 NIS，直到剂量 V_{set} 等于 V_{min} 或转换点 PT 的剂量为止。应根据风险评估来确定使用哪一个。

对于允许设定大于剩余体积的剂量可变剂量的 NIS，操作每个 NIS，直到剩余可输送的体积在 $1.0 \times PT$ 和 $1.4 \times PT$ 之间。

10.2.3 生命周期测试（仅系统 A 和 B 的设计）—预处理

应使用与 10.2.1 中所述相同的系统（使用新的容器）。该试验仅适用于系统设计为 A 和 B 的情况。

选择并模拟 NIS 的每个功能（例如帽和针的拆卸和安装、注射）的操作。NIS 的操作次数应为在其使用寿命期间预期的最大操作次数乘以 1.5。试验协议应考虑到使用说明书中描述的预期用途。

如果系统设计为在有限的操作次数或操作后停止工作，则应采用这一试验的总次数。

注：可重复使用的 NIS 被认为具有可能导致无法满足主要功能的两个独立机制。一个是由于使用过程中的机械或电子老化，另一个是与时间有关的存储过程中的老化。使用过程中的机械或电子老化的影响通过寿命周期测试（见 10.2.3）进行验证，存储过程中随着时间的推移的老化通过功能稳定性测试（加速或实时，见 10.3.8）进行验证。这些测试作为单独的设计验证测试进行，不打算合并进行。

10.3 压力/挑战条件测试案例

10.3.1 自由落体测试—预处理

以下列表描述了垂直和水平方向上的 NIS 自由落体测试。根据风险评估和 NIS 的几何形状，可能需要额外的和/或不同的方向来处理最坏情况。

下面建议的样本大小假设后续主要功能的评估为正态分布（见 10.1（a））。如果数据无法转化为正态分布，则需要不同的样本大小。

对自由下落预处理的 NIS 数量是基于表 3 中给出的可变数据建议。如果测试产生属性数据，则自由下落预处理的数量应按比例增加，以提供测试所需的总样品数量。10.3.1 中允许的容器破损排除或替换也可按总样品数量的增加比例增加。

按照使用说明准备 NIS，包括从包装中取出，并在使用新的容器（如果适用）的情况下，按照以下步骤操作：

对于带有可更换容器的多剂量 NIS（系统设计 A）：

移除任何保护盖（例如 NIS 帽），插入容器，准备注射系统（例如安装针头并冲洗或清洗系统）；

如果可能的话，更换保护盖（例如用于可拆卸针头的 NIS），将其取下并换上 NIS 帽；

从高度为 (1000 ± 100) mm 处自由下落，水平方向和垂直方向各降落三次，每次降落 20 NISs，在垂直降落两次之间使系统旋转 180° （见 6.3），注意以平稳的方式释放系统；

如果容器破裂到使用人员能明显看出完全破裂的程度，则更换该容器并继续进行直至完成所有三种滴落方式。每个试验方向更换的最大次数为三次。

对于非更换式容器（系统设计 C）的多剂量 NIS：

移除任何保护盖（例如 NIS 帽），准备系统进行注射（例如安装针头并冲洗或清洗系统）；

准备注射系统（例如，对于带有可拆卸针头的 NIS），取下并戴上 NIS 帽；

按照 i)、ii)和 iii)的规定，从高度为(1 000-0/+100)毫米处自由下落 NIS，使其落在试验表面上(见 6.3)，如下所述：

水平-下降 10 个新的 NIS，注意以非波动的方式释放 NIS；

垂直 A-下降 10 个额外的新的 NISs，注意以非湍流的方式释放 NISs；

垂直 B 方向（相对于方向 ii 的 180° ）下落 10 个额外的新的 NIS，注意以非扰动的方式释放这些 NIS。

如果一个容器破裂到使用者可以明显看出已完全破裂的程度，则更换该 NIS，将更换后的 NIS 以同样的方向投入，并继续直到每个方向投入四次更换后的 NIS。每个方向的更换次数最大为四次。

所有定向均应结合评估主要功能 [10.1a] 。

对于单剂量含可更换容器的 NIS（系统设计为 B1 和 B2）：

组装 NIS 或将主容器封闭物插入 NIS 中（例如将注射器放入可重复使用的自动注射器中，将装药容器插入可重复使用的笔式注射器或 OBDS 中），但在打破药品容器无菌状态之前停止（例如移除硬质针头防护罩（RNS）或尖端封帽，或主容器被破坏）；

从高度为（1000±100）mm 处自由下落，水平方向和垂直方向各落两次，每次下落 20 NISs，并在垂直下落之间使系统旋转 180° （见 6.3）。应注意以平稳的方式释放系统；

对于单剂量不可更换容器的 NIS（系统命名法 D1 和 D2）：

对于预填充的 NIS（例如预填充的自动注射器、预填充的笔式注射器或预填充的 OBDS），在药物容器无菌性被破坏之前停止（例如，RNS 或尖端帽被移除，或主容器被破坏）。对于用户填充的 NIS（例如带有储液器的未填充 OBDS），在储液器填充后但 NIS 放置于身体和/或流体流动激活之前停止。

如果上面第 1 项中已插入了可拆卸针，请将其拔出；

按照 i)、ii)和 iii)的规定，从高度为（1000-0/+100）mm 处自由落体式地掉下 NIS 到试验表面上（见 6.3），如下：

水平-下降 10 个新的 NIS，注意以非波动的方式释放 NIS；

垂直 A-降落 10 个新的 NISs，注意以非湍流的方式释放 NISs；

垂直 B 方向（相对于方向 ii 的 180 度）下落 10 个额外的新的 NIS，注意以非扰动的方式释放这些 NIS。

如果一个容器破裂到使用者可以明显看出已完全破裂的程度，则更换该 NIS，将更换后的 NIS 以同样的方向投入，并继续直到每个方向投入 10 个 NIS 而无需更换。每个方向的更换次数最大为四次；

所有定向均应结合用于评估主要功能 [10.1a] 。

10.3.2 干热贮存-预处理

将以下条件作为前提条件：

系统设计 A 和 B 或 C 和 D（用户填写）

将未使用的 NIS 置于无容器或无针的试验室中，在表 5 中给出的空气中至少放置 96 小时。

表 5 干热温度

条件	干热
温度 ℃	(70±2)
湿度 %RH	(50±10)

- a) 系统设计 C 和 D（制造商填充）：
- b) 将未使用的 NIS 置于可接受的高储藏温度的试验室至少 96 小时，使用说明中应说明该温度。
- c) 注：详情请参见 A.3.2.2。

10.3.3 冷藏-预处理（10.3.3）

将以下条件作为前提条件：

系统设计标识 A 和 B 或 C 和 D（用户填写）：

将未使用的 NIS 置于无容器或无针的试验室中，在表 6 中给出的空气中至少放置 96 小时。

表 6 冷藏温度

条件	冷藏
温度 ℃	(-40±3)
湿度 %RH	无湿度要求

- a) 系统设计标识 C 和 D(制造商填充)
- b) 将未使用的 NIS 置于可接受的低温的试验室中至少 96 小时，使用说明中应说明该温度。
- c) 注：详情请参见 A.3.2.2。

10.3.4 湿热测试（仅系统设计 A 和 B）—预处理

将以下条件作为前提条件：

将未使用的已组装 NIS 置于表 7 中规定的空气中至少 96 小时的试验室中，不要带有容器或针头。

表 7-潮湿环境条件

条件	冷藏
温度 ℃	(40±2)
湿度 %RH	(93±5)

10.3.5 周期性测试（仅系统设计标识 A 和 B）—预处理

根据变体 1 对预置 NIS 的容器和无针进行修改（见 IEC 60068-2-30: 2005，图 2a）如下：

温度为 $(5 \pm 3)^{\circ}\text{C}$ （无湿度要求）；

环境温度为 $(55 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ 和相对湿度为 $(50 \pm 25)\%\text{RH}$ ；

六个周期。

注：关于试验室、调节和恢复的进一步信息可分别参见 IEC 60068-2-30:2005 的第 4、7 和 9 条款。

10.3.6 振动测试—预处理

根据表 8 和 IEC 60068-2-6:2007 中的规定，在三个轴向振动带容器和针头的 NIS。

表 6 具有低交越频率的振幅

频率范围	位移/加速度 (峰值)	每个方向的扫描次数 a
3Hz~8Hz	7.5mm	4
8Hz~300Hz	2g	4
a 扫速为每分钟一个倍频程。		

如果根据风险评估的结果，拟将 NIS 暴露在使用过程中承受振动（例如，根据 ISO 11608-6 的规定，对于体内输送系统而言，可能会发生这种情况），则应使用一套新的 NIS 进行额外的振动测试，以确认产品在振动过程中（在输送时进行振动）能够执行其基本功能。

10.3.7 运输—预处理

将一套新的 NIS（最终包装）按照成品预期的运输条件进行运输。

这些类型的研究的标准方法可以包括 ASTM D4169 和 ISTA 程序，或者在测试之前实际发货产品。

当考虑运输研究的最大最差情况而非正常运输时，不打算将它们与任何其他预处理测试合并使用。

注：参考 A 3.3.6

10.3.8 功能稳定性—预处理

将一组新的 NIS 置于等同于预期使用寿命或标示到期日的时间的有标记贮存条件下。

注 1 可重复使用的 NIS 可能会受到可能导致其不能符合主要功能的两种不同机制的影响。一种是使用过程中发生的机械或电子老化，另一种是与时间有关的存储过程中的老化。

通过生命周期测试（见 10.2.3）验证了机械或电子在使用过程中的性能退化影响，通过功能稳定性测试（加速和实时，见附件 D）验证了随着时间的推移存储的影响。这些测试作为单独的设计验证测试进行，不打算合并。

10.3.9 流体泄漏（仅系统设计标识 A 和 B）—预处理

注：本次试验的目的是评估例如破损的容器等从 NIS 泄漏出的液体对 NIS 的影响，但并不限于对 NIS 的影响。

按如下方式对 NIS 进行预设：

移除任何可移动的容器支架，并将一个容器的药品内容物倒入最可能的入口点 NIS 中。

使用适当的安全设备，通过手摇的方式对 NIS 进行全方位的摇晃 30 秒。

允许药品从原来的液体进入点自然流出，时间 10 分钟。

添加一个新的容器。

根据使用说明，将 NIS 水平放置 24 小时。

通过注射将所有药物产品从容器中排出，并按照使用说明操作 NIS。

用新的容器替换已使用的容器。

根据使用说明，将 NIS 以水平方向放置，放置时间为 96 小时。

通过注射将所有药物产品从容器中排出，并按照使用说明操作 NIS。

根据 5.3 节中定义的危害评估，如果该错误对任何安全方面没有影响，则允许对非专业用户明显可见的错误。

11 检验

11.1 总则

虽然没有对第 11 条所述检查提出具体的统计要求（即 p 值和置信水平），但这些检查应导致由于表 3 和第 10 条中概述的试验而产生的零故障。

11.2 标记的可读性

使用正常或矫正到正常视力以及 $\leq 100\text{lx}$ 的环境照明条件，在 30 厘米到 70 厘米的读数距离之间进行目视检查。此检查应确保安全使用该仪器所需的所有标记（如剂量设置指示）应可见和可读。此要求不适用于仪器本身或部件上的法规规定的标签。

注 1：标记的可读性检查是为了确保 NIS 用户在现实条件（例如，光照强度有限）下能够阅读标记，而缺陷的检查（11.3）是为了在设计的验证过程中检测缺陷。

注 2：本子条款选择的照明水平是 ISO 8995-1 标准中列出的最低水平，它描绘了私人住宅或公共场所（如宾馆或医院）入口大厅、休息室或走廊等可能见到的环境照明水平。选择这一水平是为了代表患者（使用这些手持便携式 NIS 的用户）在阅读这些设备上的标记时可能遇到的照明条件。根据 NIS 的预期用途，其他照明水平也是合适的。这些水平可能与本文件以前版本或其他国际标准中规定的水平不同。

11.3 无缺陷自由

使用正常或矫正到正常视力以及 $\geq 750\text{lx}$ 的环境照明条件下对 NIS 在 30 厘米到 70 厘米的读数距离之间进行目视检查。特别是，包括检查以下缺陷，如：

NIS 的主体和/或部件中的裂缝，这些裂缝可能影响其安全运行；

可能影响安全运行的受损装配部件、联接和配合；

对于带有可更换电池的 NIS，电池仓无法保持关闭状态；

除了自由落体的情况（见 10.3.1）外，容器破裂或内容物损失的方式对用户来说是显而易见的。

注：本子条款选择的照明水平是预期在化学、塑料或橡胶行业的检查区域中会见到的 ISO 8995-1 所列照明水平，被认为代表了可能同样在制药行业发现的照明水平。预计将使用这种照明水平来检查本

文件所涉及的 NIS 的缺陷。

12 NIS 所提供的信息内容

12.1 总则

在提供 NIS 时，应提供足够安全的使用的信息，包括使用说明和用户包装上的标记，考虑到预期使用者的培训和知识以及预期的使用环境。所需的信息应通过风险评估确定，并使用可用性工程过程（见 5.4）验证或证明其对安全使用是足够的。

单独交付的 NIS 组成部分应标明与其一起进行测试和证明功能兼容的 NIS 或特定 NIS 组成部分。

注：附件 E 包括使用说明和标记的指导。

附录 A

(资料性附录)

测试理由

A.1 测量不确定度 (见 5.5)

第 5.5 条的要求用于对 NIS 的物理特性进行测量评估和表达测量不确定度,例如主要功能性能、几何规格等。

本文件规定的试验条件和/或质量以及前提条件的间隔(例如温度或振动幅度)不包括测量不确定度。

制造商应评估试验条件和前提条件的强度或质量的变化对产品物理特性随后测量的影响,并应将其纳入对测量不确定度的评估中。

A.2 装置 (见 6.1)

对用于测量主要功能的测试系统的适宜性要求 6.1 的目的是应用于按照适用的测试方法使用的测试系统。

预计将采用基于风险的方法来确定对测试系统准确性的适当要求,同时将在 6.1 中给出对精度的要求。

对于剂量精度的称重测量,建议分辨率达到最小投射量(最小 V_{set})的百分之 1%或更小。

如果需要开发并验证新的测试方法,预期验证将遵循行业实践。为此目的的指导可参考 ISO/IEC 17025 标准。

A.3 测试要求 (见第 10 章)

A.3.1 一般试验要求 (见 10.1)

在执行主要功能测试之前,对本文中指定的样品进行必要的应力/挑战预处理,使测试样品处于可预见的使用的极端条件或应力之下。这些条件构成了应力因素可想象变化的上下限。在测试样品之前不需要将两种或多种预处理结合在一起,除非风险评估确定产品在正常使用过程中很可能暴露于这些预处理中。这也不妨碍制造商在测试之前对样品进行多次预处理,以减少所需的测试样品数量。

A.3.2 正常/预期条件

A.3.2.1 使用中标准、凉和温暖气氛大气环境的试验 (见 10.2.1)

这些测试旨在测量在可与“使用”环境合理关联的温度和湿度范围内 NIS 的性能,例如受控和不受控的室内和室外条件。户外条件包括季节性(冬季至夏季)的变化。这些测试旨在测量 NIS 在可与“使用”环境合理关联的温度和湿度范围内的性能,包括不受控制的环境条件,如户外条件的变化,包括季节性(冬季至夏季)的变化。

A.3.2.2 剂量准确性检测 (参见 10.2.2)

最后一剂剂量被认为与任何其他剂量一样重要,因此应满足相同的准确性要求,除非风险评估另有

其他要求。然而，基于 NIS 设计，测试最后一个剂量的准确性可能存在问题，可能需要不同的方法，特别是对于允许设置剂量大于剩余体积的 NISs，在剂量传递前不能确切知道最后一个剂量。因此，该试验为最后一剂剂量提供了特殊的考虑当最后一次剂量体积不能准确预测或已知时，在计算准确性方面适应独特的统计挑战。

在此文档中，更新了用于测试允许设置大于剩余体积的剂量的 NIS 的最后剂量准确性的过程。用于最后剂量准确性测试的可用的剩余体积范围已被更改为 $(1,0-1,4) \times PT$ 。这样做是为了简化公差范围的计算，并允许在测试时使用更大范围的剩余体积。

A. 3. 2. 3 生命周期测试（见10. 2. 3）

生命周期测试旨在验证在交付后其使用寿命期间内预期最大操作次数 1.5 倍的使用性能。1.5 提供了一个合理的安全系数，高于预期的 NIS 使用循环。该测试不涉及制造和患者首次使用之间的存储时间。

A. 3. 3 压力/挑战条件

A. 3. 3. 1 自由落体测试（见10. 3. 1）

自由落体试验的目的是验证在无外包装（或携带箱）的情况下，在已准备使用条件下从高空坠落后的 NIS 的性能。这些 NIS 在一种与它们从其储存地点取出准备使用时的条件相一致的情况下进行测试。NIS 在带有容器的情况下进行测试，容器内没有针头(如果可拆卸的话)且带有瓶盖(如果提供的话)。多剂量 NIS 已经预充（在移除针头并更换帽之后），代表其最常用的即用状态。单剂量 NIS 在打破无菌状态之前组装和准备就绪，不会进行其他操作（装填、解锁、剂量设置等）。

使用名义高度 1 米，因为这是用户在准备使用时很可能将 NIS 放置的高度（例如在桌面上）。

测试考虑到了由于玻璃容器的脆弱性，在撞击时可能会发生玻璃容器破裂的可能性。在大多数情况下，这种失败对用户来说是显而易见的，用户将替换该色带单元或整个 NIS。

自由落体测试适应保护帽的更换，当在稍后时间使用 NIS 时可能会发生这种情况。

图 A.1 展示了针对各种 NIS 系统设计的自由落体测试计划。

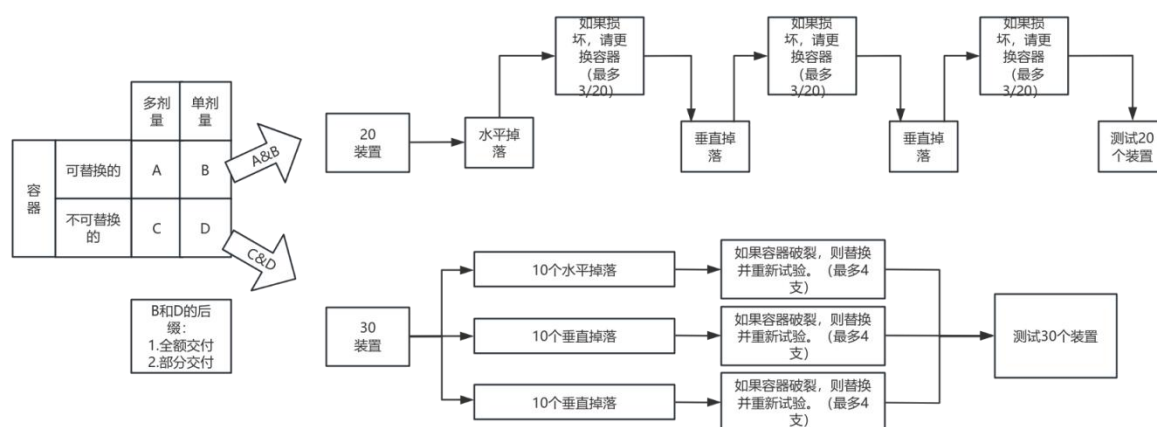


图 A.1 各种 NIS 系统设计命的自由落体测试结果

注：“垂直”和“垂直’”代表 10.3.1 中描述的两个垂直方向。

允许替换物品种类因系统设计而异，原因如下：

——对于系统设计为 A 和 B（可更换容器）的 NIS，每个方向（15%）可以接受 3 个/20 个容器中的部分损坏（3 个/20 个）。这些系统从多个方向进行测试。

——对于系统设计为 C 和 D（不可更换容器的）的 NIS，每个方向上接受的容器数量为 4 个（28.6%）。由于这些系统的使用寿命有限，因此仅从一侧进行测试。

上一版文件（2014 年）规定最多可更换 10 个 NIS 中的 3 个，即 30%。然而，由于每个方向只有 7 个 NIS 样本，不足以确保具有代表性抽样，因为不包括需要重新测试的 3 个被更换的 NIS 所使用的语言。为了确保更换的样本进行自由落体前的预处理，已列入相关语言。为确保容器本身和自由落体期间保护容器的 NIS 具有同等要求，允许更换的数量已从 3 个提高到 4 个，最坏情况下，即 14 个中有 4 个，即 28.6%。

虽然了解，NIS 不能为内装物提供绝对的保护，但应提供某种程度的保护。因此，不论用户是否明显察觉到故障，如果在任何一种方向（系统命名 A 和 B）出现三次以上的故障或系统命名 C 和 D 出现四次以上的故障，则视为试验失败。此外，如果容器损坏对用户来说并不明显（例如危害药品无菌性的微观裂纹或二次液体通路），则视为通过目视和功能检查发现的功能故障。所有其他 NIS 不能履行主要功能的故障也视为故障。

A. 3. 3. 2 干热与冷藏试验（见 10. 3. 2 和 10. 3. 3）

这些测试旨在测量在暴露于极端冷热存储和运输条件以及潜在的极端用户交互（例如在炎热的天气中将 NIS 放在汽车仪表板上或意外将 NIS 存放在冷冻箱中）之后 NIS 的性能。

如果制造商积极控制产品的运输和储存条件，并且标签上规定的运输和储存条件与测试中所使用的条件一致，则这些试验条件可以修改。通常在制造商填充的药品或与注射液 NIS 在同一包装中提供药品时，以及在确保药效和稳定性的情况下需要控制运输和储存条件时，会进行这些修改。同样，如果材料和/或部件不能承受这些极端条件，且在风险评估中证明使用这些材料是合理的并有文件记录时，对试验条件的修改也是可以支持的。

即使标签已经修改，并且验证测试是在不同的条件下进行的，对极端条件下的产品进行测试仍然可以提供额外的价值，有助于了解最终的 NIS 性能。它还可以有助于评估供应链中控制储存和运输条件之外的潜在偏离情况。

A. 3. 3. 3 潮湿度和温度测试（参见 10. 3. 4）

该试验旨在测量经过高温高湿暴露后的 NIS 的性能。这种类型的试验有时被称为“浸泡”试验，因为高湿度所关联的湿度水平可以对 NIS 组件，包括电子元件产生实质性的影响。

虽然对系统设计类别 C 和 D（由制造商填充以保护药品）不需要进行此项测试，但为了评估 NIS 设计的稳健性，仍建议对所有产品进行此项测试。此外，据了解，许多部件和子部件将在不受控制的环境下运输和存储；此项测试将有助于识别任何潜在问题。

A. 3.3.4 周期性大气试验（见10.3.5）

该试验旨在给 NIS 设计施加压力。试验条件旨在确定材料和部件在湿度高且温度变化循环的条件下使用、运输和储存的适宜性，该条件下会在 NIS 部件表面产生凝结。虽然凝结的形成对于电子 NIS 尤为重要，但凝结的影响（例如凝结对通过剂量窗口透镜观察剂量数的能力的影响）、由于极端温度变化而产生的膨胀和收缩同样适用于所有 NIS。

虽然对系统设计类别 C 和 D（由制造商填充以保护药品）不需要进行此项测试，但为了评估 NIS 设计的稳健性，仍建议对所有产品进行此项测试。此外，据了解，许多部件和子部件将在不受控制的环境下运输和存储；此项测试将有助于识别任何潜在问题。

A. 3.3.5 振动测试（见10.3.6）

振动测试旨在模拟门诊病人储存，例如病人携带NIS在白天使用（例如公共交通工具上或跑步时）。因此，此测试适用于所有NIS（而不仅仅是机电产品），并在不包装的情况下对NIS进行测试。

A. 3.3.6 运输试验（见10.3.7）

运输测试是为了模拟产品从制造地点到用户手中处理点的运输过程。因此，这种测试是在产品的最终包装的 NIS 上进行的，因为它是为了运输而进行的。

由于运输条件可能变化很大，在设计运输测试时通常采用最坏情况方法，以确保最终包装的 NIS 在所有适用运输条件下能够满足要求。

充足的 NIS 需要进行运输测试，以便对主要功能进行测试。表 3 中建议的样本大小适用于随后对主要功能的测试，不适用于需要进行运输测试的 NIS 数量。

目前存在多种其他标准（例如 ASTM D4169 和 ISTA 3A）用于运输研究的设计。本文件不要求对运输研究的设计采取特定方法。

A. 3.3.7 功能稳定性测试（见10.3.8）

功能稳定性测试旨在证明在预期使用寿命或标明的到期日期结束时，产品符合其主要功能要求。在使用寿命的尽头使用，就其本身而言，被视为最糟糕的情况，因此被归类为受压力/挑战条件测试案例（见附件 D）。

A. 3.3.8 流体泄漏测试（见10.3.9）

泄漏液体的测试是为了模拟系统设计 A 或 B 中的一次性使用注射器（NIS），容器在此之前已经破裂的情况，以评估药品泄漏到 NIS 的机制中可能对它的性能产生多大的阻碍。

对于系统设计 C 和 D，不需要进行这种测试，因为完全破裂的注射器（如测试中模拟的那样）将迫使用户使用新的 NIS。

A.4 无缺陷自由（见 11.3）

此次检查的目的是检测可能已经发生到 NIS 的任何缺陷，这些缺陷可能会影响 NIS 的安全使用或主要功能。

由于 11.3 中提供的缺陷清单并非详尽无遗，制造商应采用基于风险的方法来评估可能对主要功能的安全性能或不利性能产生影响的缺陷。

检查应在良好的、实验室照明条件下进行。

附 录 B

(规范性)

单边和双边公差极限因素 k (对于正态分布数据)

Gamma =置信水平 (例如 95%), 并且

p = 概率含量水平 (如以下列出的列所示)

表 B.1—单边公差极限因素

Gamma =0.950							
n	p= 0.750	p= 900	p= 0.950	p= 0.975	p= 0.990	p= 0.999	p= 0.9999
2	11,763	20,581	26,260	31,257	37,094	49,276	59,304
3	3,806	6,155	7,656	8,986	10,553	13,857	16,598
4	2,618	4,162	5,144	6,015	7,042	9,214	11,019
5	2,150	3,407	4,203	4,909	5,741	7,502	8,966
6	1,895	3,006	3,708	4,329	5,062	6,612	7,901
7	1,732	2,755	3,399	3,970	4,642	6,063	7,244
8	1,618	2,582	3,187	3,723	4,354	5,688	6,796
9	1,532	2,454	3,031	3,542	4,143	5,413	6,469
10	1,465	2,355	2,911	3,402	3,981	5,203	6,219
11	1,411	2,275	2,815	3,292	3,852	5,036	6,020
12	1,366	2,210	2,736	3,201	3,747	4,900	5,858
13	1,328	2,155	2,671	3,125	3,659	4,787	5,723
14	1,296	2,109	2,614	3,060	3,585	4,690	5,609
15	1,268	2,068	2,566	3,005	3,520	4,607	5,510
16	1,243	2,033	2,524	2,956	3,464	4,535	5,424
17	1,220	2,002	2,486	2,913	3,414	4,471	5,348
18	1,201	1,974	2,453	2,875	3,370	4,415	5,281
19	1,183	1,949	2,423	2,841	3,331	4,364	5,221
20	1,166	1,926	2,396	2,810	3,295	4,318	5,167
21	1,152	1,905	2,371	2,781	3,263	4,277	5,118
22	1,138	1,886	2,349	2,756	3,233	4,239	5,073
23	1,125	1,869	2,328	2,732	3,206	4,204	5,031
24	1,114	1,853	2,309	2,710	3,181	4,172	4,994
25	1,103	1,838	2,292	2,690	3,158	4,142	4,959
26	1,093	1,824	2,275	2,672	3,136	4,115	4,926
27	1,083	1,811	2,260	2,654	3,116	4,089	4,896
28	1,075	1,799	2,246	2,638	3,098	4,066	4,868
29	1,066	1,788	2,232	2,623	3,080	4,043	4,841
30	1,058	1,777	2,220	2,608	3,064	4,022	4,816
31	1,051	1,767	2,208	2,595	3,048	4,002	4,793
32	1,044	1,758	2,197	2,582	3,034	3,984	4,771
33	1,037	1,749	2,186	2,570	3,020	3,966	4,750
34	1,031	1,740	2,176	2,559	3,007	3,950	4,730
35	1,025	1,732	2,167	2,548	2,995	3,934	4,712
36	1,019	1,725	2,158	2,538	2,983	3,919	4,694
37	1,014	1,717	2,149	2,528	2,972	3,904	4,677
38	1,009	1,710	2,141	2,518	2,961	3,891	4,661
39	1,004	1,704	2,133	2,510	2,951	3,878	4,646

40	0,999	1,697	2,125	2,501	2,941	3,865	4,631
41	0,994	1,691	2,118	2,493	2,932	3,854	4,617
42	0,990	1,685	2,111	2,485	2,923	3,842	4,603
43	0,986	1,680	2,105	2,478	2,914	3,831	4,591
44	0,982	1,674	2,098	2,470	2,906	3,821	4,578
45	0,978	1,669	2,092	2,463	2,898	3,811	4,566
46	0,974	1,664	2,086	2,457	2,890	3,801	4,555
47	0,971	1,659	2,081	2,450	2,883	3,792	4,544
48	0,967	1,654	2,075	2,444	2,876	3,783	4,533
49	0,964	1,650	2,070	2,438	2,869	3,774	4,523
50	0,960	1,646	2,065	2,432	2,862	3,766	4,513
51	0,957	1,641	2,060	2,427	2,856	3,758	4,504
52	0,954	1,637	2,055	2,421	2,850	3,750	4,494
53	0,951	1,633	2,051	2,416	2,844	3,742	4,485
54	0,948	1,630	2,046	2,411	2,838	3,735	4,477
55	0,945	1,626	2,042	2,406	2,833	3,728	4,468
56	0,943	1,622	2,038	2,401	2,827	3,721	4,460
57	0,940	1,619	2,034	2,397	2,822	3,714	4,452
58	0,938	1,615	2,030	2,392	2,817	3,708	4,445
59	0,935	1,612	2,026	2,388	2,812	3,701	4,437
60	0,933	1,609	2,022	2,384	2,807	3,695	4,430
61	0,930	1,606	2,019	2,380	2,802	3,689	4,423
62	0,928	1,603	2,015	2,376	2,798	3,684	4,416
63	0,926	1,600	2,012	2,372	2,793	3,678	4,410
64	0,924	1,597	2,008	2,368	2,789	3,673	4,403
65	0,921	1,594	2,005	2,364	2,785	3,667	4,397
66	0,919	1,591	2,002	2,361	2,781	3,662	4,391
67	0,917	1,589	1,999	2,357	2,777	3,657	4,385
68	0,915	1,586	1,996	2,354	2,773	3,652	4,379
69	0,913	1,584	1,993	2,351	2,769	3,647	4,373
70	0,911	1,581	1,990	2,347	2,765	3,643	4,368
71	0,910	1,579	1,987	2,344	2,762	3,638	4,362
72	0,908	1,576	1,984	2,341	2,758	3,633	4,357
73	0,906	1,574	1,982	2,338	2,755	3,629	4,352
74	0,904	1,572	1,979	2,335	2,751	3,625	4,347
75	0,903	1,570	1,976	2,332	2,748	3,621	4,342
76	0,901	1,568	1,974	2,329	2,745	3,617	4,337
77	0,899	1,565	1,971	2,327	2,742	3,613	4,333
78	0,898	1,563	1,969	2,324	2,739	3,609	4,328
79	0,896	1,561	1,967	2,321	2,736	3,605	4,323
80	0,895	1,559	1,964	2,319	2,733	3,601	4,319
81	0,893	1,557	1,962	2,316	2,730	3,597	4,315
82	0,892	1,556	1,960	2,314	2,727	3,594	4,310
83	0,890	1,554	1,958	2,311	2,724	3,590	4,306
84	0,889	1,552	1,956	2,309	2,721	3,587	4,302
85	0,888	1,550	1,954	2,306	2,719	3,583	4,298
86	0,886	1,548	1,952	2,304	2,716	3,580	4,294
87	0,885	1,547	1,950	2,302	2,714	3,577	4,291
88	0,884	1,545	1,948	2,300	2,711	3,574	4,287
89	0,882	1,543	1,946	2,297	2,709	3,571	4,283
90	0,881	1,542	1,944	2,295	2,706	3,567	4,279
91	0,880	1,540	1,942	2,293	2,704	3,564	4,276
92	0,879	1,538	1,940	2,291	2,701	3,561	4,272
93	0,877	1,537	1,938	2,289	2,699	3,559	4,269
94	0,876	1,535	1,937	2,287	2,697	3,556	4,266
95	0,875	1,534	1,935	2,285	2,695	3,553	4,262

96	0,874	1,532	1,933	2,283	2,692	3,550	4,259
97	0,873	1,531	1,931	2,281	2,690	3,547	4,256
98	0,872	1,530	1,930	2,279	2,688	3,545	4,253
99	0,871	1,528	1,928	2,278	2,686	3,542	4,250
100	0,870	1,527	1,927	2,276	2,684	3,539	4,247
102	0,868	1,524	1,923	2,272	2,680	3,534	4,241
104	0,866	1,521	1,920	2,269	2,676	3,530	4,235
106	0,864	1,519	1,917	2,266	2,672	3,525	4,229
108	0,862	1,517	1,915	2,262	2,669	3,520	4,224
110	0,860	1,514	1,912	2,259	2,665	3,516	4,219
112	0,858	1,512	1,909	2,256	2,662	3,511	4,214
114	0,856	1,510	1,907	2,253	2,658	3,507	4,209
116	0,855	1,507	1,904	2,251	2,655	3,503	4,204
118	0,853	1,505	1,902	2,248	2,652	3,499	4,199
120	0,851	1,503	1,899	2,245	2,649	3,495	4,195
122	0,850	1,501	1,897	2,242	2,646	3,492	4,190
124	0,848	1,499	1,895	2,240	2,643	3,488	4,186
126	0,847	1,497	1,893	2,237	2,640	3,484	4,182
128	0,845	1,496	1,890	2,235	2,638	3,481	4,178
130	0,844	1,494	1,888	2,233	2,635	3,478	4,174
132	0,843	1,492	1,886	2,230	2,632	3,474	4,170
134	0,841	1,490	1,884	2,228	2,630	3,471	4,166
136	0,840	1,489	1,882	2,226	2,627	3,468	4,162
138	0,839	1,487	1,880	2,224	2,625	3,465	4,159
140	0,837	1,485	1,879	2,222	2,622	3,462	4,155
142	0,836	1,484	1,877	2,220	2,620	3,459	4,152
144	0,835	1,482	1,875	2,218	2,618	3,456	4,148
146	0,834	1,481	1,873	2,216	2,616	3,453	4,145
148	0,833	1,479	1,872	2,214	2,613	3,451	4,142
150	0,832	1,478	1,870	2,212	2,611	3,448	4,139
152	0,830	1,476	1,868	2,210	2,609	3,445	4,136
154	0,829	1,475	1,867	2,208	2,607	3,443	4,133
156	0,828	1,474	1,865	2,207	2,605	3,440	4,130
158	0,827	1,472	1,864	2,205	2,603	3,438	4,127
160	0,826	1,471	1,862	2,203	2,601	3,435	4,124
162	0,825	1,470	1,861	2,201	2,600	3,433	4,121
164	0,824	1,469	1,859	2,200	2,598	3,431	4,118
166	0,823	1,467	1,858	2,198	2,596	3,428	4,116
168	0,822	1,466	1,856	2,197	2,594	3,426	4,113
170	0,822	1,465	1,855	2,195	2,592	3,424	4,111
172	0,821	1,464	1,854	2,194	2,591	3,422	4,108
174	0,820	1,463	1,852	2,192	2,589	3,420	4,106
176	0,819	1,462	1,851	2,191	2,587	3,418	4,103
178	0,818	1,460	1,850	2,189	2,586	3,416	4,101
180	0,817	1,459	1,849	2,188	2,584	3,414	4,098
185	0,815	1,457	1,846	2,185	2,580	3,409	4,093
190	0,813	1,454	1,843	2,181	2,577	3,404	4,087
195	0,811	1,452	1,840	2,178	2,573	3,400	4,082
200	0,809	1,450	1,837	2,175	2,570	3,395	4,077
205	0,808	1,447	1,835	2,172	2,566	3,391	4,072
210	0,806	1,445	1,832	2,170	2,563	3,387	4,068
215	0,804	1,443	1,830	2,167	2,560	3,384	4,063
220	0,803	1,441	1,828	2,164	2,557	3,380	4,059
225	0,801	1,439	1,825	2,162	2,555	3,376	4,055
230	0,800	1,437	1,823	2,160	2,552	3,373	4,051
235	0,798	1,436	1,821	2,157	2,549	3,370	4,047

YY/T 1768.1-20XX

240	0,797	1,434	1,819	2,155	2,547	3,367	4,043
245	0,796	1,432	1,817	2,153	2,544	3,363	4,040
250	0,795	1,431	1,815	2,151	2,542	3,361	4,036
255	0,793	1,429	1,814	2,149	2,540	3,358	4,033
260	0,792	1,428	1,812	2,147	2,537	3,355	4,029
265	0,791	1,426	1,810	2,145	2,535	3,352	4,026
270	0,790	1,425	1,809	2,143	2,533	3,349	4,023
275	0,789	1,423	1,807	2,141	2,531	3,347	4,020
280	0,788	1,422	1,805	2,140	2,529	3,344	4,017
285	0,787	1,421	1,804	2,138	2,527	3,342	4,014
290	0,786	1,419	1,802	2,136	2,525	3,340	4,012
295	0,785	1,418	1,801	2,135	2,524	3,337	4,009
300	0,784	1,417	1,800	2,133	2,522	3,335	4,006
310	0,782	1,415	1,797	2,130	2,518	3,331	4,001
320	0,780	1,412	1,794	2,127	2,515	3,327	3,996
330	0,778	1,410	1,792	2,124	2,512	3,323	3,992
340	0,777	1,408	1,790	2,122	2,509	3,319	3,988
350	0,775	1,406	1,787	2,119	2,506	3,316	3,983
360	0,774	1,404	1,785	2,117	2,504	3,312	3,980
370	0,772	1,403	1,783	2,115	2,501	3,309	3,976
380	0,771	1,401	1,781	2,113	2,499	3,306	3,972
390	0,770	1,399	1,780	2,111	2,496	3,303	3,969
400	0,769	1,398	1,778	2,109	2,494	3,300	3,965
425	0,765	1,394	1,774	2,104	2,489	3,294	3,957
450	0,763	1,391	1,770	2,100	2,484	3,288	3,950
475	0,761	1,388	1,766	2,096	2,480	3,282	3,944
500	0,758	1,385	1,763	2,092	2,475	3,277	3,938
525	0,756	1,382	1,760	2,089	2,472	3,272	3,932
550	0,754	1,380	1,757	2,086	2,468	3,268	3,927
575	0,752	1,378	1,755	2,083	2,465	3,264	3,922
600	0,751	1,376	1,752	2,080	2,462	3,260	3,918
625	0,749	1,374	1,750	2,077	2,459	3,256	3,913
650	0,748	1,372	1,748	2,075	2,456	3,253	3,910
700	0,745	1,368	1,744	2,071	2,451	3,247	3,902
750	0,743	1,365	1,741	2,067	2,447	3,241	3,896
800	0,740	1,363	1,737	2,063	2,443	3,236	3,890
850	0,738	1,360	1,734	2,060	2,439	3,232	3,885
900	0,736	1,358	1,732	2,057	2,436	3,227	3,880
950	0,735	1,356	1,729	2,054	2,433	3,224	3,875
1 000	0,733	1,354	1,727	2,052	2,430	3,220	3,871
1 500	0,722	1,340	1,712	2,035	2,411	3,195	3,842
2 000	0,716	1,332	1,703	2,024	2,399	3,181	3,825
3 000	0,708	1,323	1,692	2,012	2,385	3,164	3,805
5 000	0,700	1,313	1,681	2,000	2,372	3,147	3,786
10 000	0,693	1,304	1,670	1,988	2,358	3,130	3,766
∞	0,674	1,282	1,645	1,960	2,326	3,090	3,719

表 B.2—双侧公差限制因素

置信度=95%							
n	p= 0,750	p= 0,900	p= 0,950	p= 0,975	p= 0,990	p= 0,995	p= 0,999
2	22,383	31,092	36,519	41,308	46,944	50,813	58,844
3	5,937	8,30	9,789	11,101	12,647	13,710	15,920
4	3,818	5,368	6,341	7,203	8,221	8,921	10,377
5	3,041	4,291	5,077	5,774	6,598	7,165	8,345
6	2,638	3,733	4,422	5,034	5,758	6,256	7,294
7	2,391	3,390	4,020	4,579	5,241	5,697	6,647
8	2,223	3,156	3,746	4,269	4,889	5,316	6,206
9	2,101	2,986	3,546	4,044	4,633	5,039	5,885
10	2,008	2,856	3,393	3,871	4,437	4,827	5,640
11	1,934	2,754	3,273	3,735	4,282	4,659	5,446
12	1,874	2,670	3,175	3,624	4,156	4,522	5,287
13	1,825	2,601	3,093	3,531	4,051	4,409	5,156
14	1,783	2,542	3,024	3,453	3,962	4,312	5,044
15	1,747	2,492	2,965	3,386	3,885	4,230	4,949
16	1,716	2,449	2,913	3,328	3,819	4,158	4,865
17	1,689	2,410	2,868	3,277	3,761	4,095	4,792
18	1,665	2,376	2,828	3,231	3,709	4,039	4,727
19	1,643	2,346	2,793	3,191	3,663	3,988	4,669
20	1,624	2,319	2,760	3,154	3,621	3,943	4,616
21	1,607	2,294	2,731	3,121	3,583	3,903	4,569
22	1,591	2,272	2,705	3,091	3,549	3,865	4,526
23	1,576	2,251	2,681	3,063	3,518	3,831	4,486
24	1,563	2,232	2,658	3,038	3,489	3,800	4,450
25	1,551	2,215	2,638	3,015	3,462	3,771	4,415
26	1,539	2,199	2,619	2,993	3,437	3,744	4,385
27	1,529	2,184	2,601	2,973	3,415	3,720	4,356
28	1,519	2,170	2,585	2,954	3,393	3,696	4,330
29	1,510	2,157	2,569	2,937	3,373	3,675	4,304
30	1,501	2,145	2,555	2,921	3,355	3,654	4,281
31	1,493	2,134	2,541	2,905	3,337	3,635	4,259
32	1,486	2,123	2,529	2,891	3,320	3,617	4,238
33	1,478	2,113	2,517	2,877	3,305	3,600	4,218
34	1,472	2,103	2,505	2,864	3,290	3,584	4,199
35	1,465	2,094	2,495	2,852	3,276	3,569	4,182
36	1,459	2,086	2,484	2,840	3,263	3,555	4,165
37	1,454	2,077	2,475	2,829	3,250	3,541	4,149
38	1,448	2,070	2,466	2,819	3,238	3,528	4,134
39	1,443	2,062	2,457	2,809	3,227	3,516	4,119
40	1,438	2,055	2,448	2,799	3,216	3,504	4,105
41	1,433	2,049	2,440	2,790	3,205	3,492	4,092
42	1,429	2,042	2,433	2,781	3,196	3,482	4,080
43	1,424	2,036	2,425	2,773	3,186	3,471	4,068
44	1,420	2,030	2,418	2,765	3,177	3,461	4,056
45	1,416	2,024	2,412	2,757	3,168	3,452	4,045
46	1,412	2,019	2,405	2,750	3,160	3,443	4,034
47	1,409	2,014	2,399	2,743	3,151	3,434	4,024
48	1,405	2,009	2,393	2,736	3,144	3,425	4,014
49	1,402	2,004	2,387	2,729	3,136	3,417	4,004
50	1,398	1,999	2,382	2,723	3,129	3,409	3,995
51	1,395	1,994	2,376	2,717	3,122	3,401	3,986
52	1,392	1,990	2,371	2,711	3,115	3,394	3,978
53	1,389	1,986	2,366	2,705	3,108	3,387	3,969

54	1,386	1,982	2,361	2,700	3,102	3,380	3,961
55	1,383	1,978	2,356	2,694	3,096	3,373	3,953
56	1,381	1,974	2,352	2,689	3,090	3,367	3,946
57	1,378	1,970	2,347	2,684	3,084	3,361	3,939
58	1,376	1,967	2,343	2,679	3,079	3,355	3,932
59	1,373	1,963	2,339	2,675	3,073	3,349	3,925
60	1,371	1,960	2,335	2,670	3,068	3,343	3,918
61	1,369	1,957	2,331	2,666	3,063	3,338	3,912
62	1,366	1,953	2,327	2,661	3,058	3,332	3,905
63	1,364	1,950	2,324	2,657	3,053	3,327	3,899
64	1,362	1,947	2,320	2,653	3,048	3,322	3,893
65	1,360	1,944	2,317	2,649	3,044	3,317	3,887
66	1,358	1,941	2,313	2,645	3,039	3,312	3,882
67	1,356	1,939	2,310	2,641	3,035	3,307	3,876
68	1,354	1,936	2,307	2,638	3,031	3,303	3,871
69	1,352	1,933	2,304	2,634	3,027	3,298	3,866
70	1,350	1,931	2,300	2,631	3,023	3,294	3,861
71	1,349	1,928	2,297	2,627	3,019	3,290	3,856
72	1,347	1,926	2,295	2,624	3,015	3,285	3,851
73	1,345	1,923	2,292	2,621	3,011	3,281	3,846
74	1,344	1,921	2,289	2,617	3,008	3,277	3,841
75	1,342	1,919	2,286	2,614	3,004	3,274	3,837
76	1,341	1,917	2,284	2,611	3,001	3,270	3,832
77	1,339	1,914	2,281	2,608	2,997	3,266	3,828
78	1,337	1,912	2,278	2,605	2,994	3,262	3,824
79	1,336	1,910	2,276	2,603	2,991	3,259	3,820
80	1,335	1,908	2,274	2,600	2,988	3,255	3,816
81	1,333	1,906	2,271	2,597	2,984	3,252	3,812
82	1,332	1,904	2,269	2,594	2,981	3,249	3,808
83	1,330	1,902	2,267	2,592	2,978	3,246	3,804
84	1,329	1,900	2,264	2,589	2,975	3,242	3,800
85	1,328	1,899	2,262	2,587	2,973	3,239	3,797
86	1,327	1,897	2,260	2,584	2,970	3,236	3,793
87	1,325	1,895	2,258	2,582	2,967	3,233	3,790
88	1,324	1,893	2,256	2,580	2,964	3,230	3,786
89	1,323	1,892	2,254	2,577	2,962	3,227	3,783
90	1,322	1,890	2,252	2,575	2,959	3,225	3,780
91	1,321	1,888	2,250	2,573	2,957	3,222	3,776
92	1,320	1,887	2,248	2,571	2,954	3,219	3,773
93	1,318	1,885	2,246	2,569	2,952	3,216	3,770
94	1,317	1,884	2,244	2,566	2,949	3,214	3,767
95	1,316	1,882	2,242	2,564	2,947	3,211	3,764
96	1,315	1,881	2,241	2,562	2,944	3,209	3,761
97	1,314	1,879	2,239	2,560	2,942	3,206	3,758
98	1,313	1,878	2,237	2,558	2,940	3,204	3,755
99	1,312	1,876	2,236	2,556	2,938	3,201	3,752
100	1,311	1,875	2,234	2,555	2,936	3,199	3,750
102	1,309	1,872	2,231	2,551	2,931	3,194	3,744
104	1,308	1,869	2,228	2,547	2,927	3,190	3,739
106	1,306	1,867	2,225	2,544	2,923	3,186	3,734
108	1,304	1,864	2,222	2,541	2,919	3,181	3,729
110	1,302	1,862	2,219	2,537	2,916	3,177	3,724
112	1,301	1,860	2,216	2,534	2,912	3,173	3,720
114	1,299	1,858	2,213	2,531	2,909	3,170	3,715
116	1,298	1,855	2,211	2,528	2,905	3,166	3,711
118	1,296	1,853	2,208	2,525	2,902	3,162	3,707

120	1,295	1,851	2,206	2,522	2,899	3,159	3,703
122	1,293	1,849	2,203	2,520	2,896	3,155	3,699
124	1,292	1,847	2,201	2,517	2,893	3,152	3,695
126	1,291	1,845	2,199	2,514	2,890	3,149	3,691
128	1,289	1,843	2,197	2,512	2,887	3,146	3,687
130	1,288	1,842	2,194	2,510	2,884	3,143	3,684
132	1,287	1,840	2,192	2,507	2,881	3,140	3,680
134	1,286	1,838	2,190	2,505	2,878	3,137	3,677
136	1,284	1,837	2,188	2,503	2,876	3,134	3,674
138	1,283	1,835	2,186	2,500	2,873	3,131	3,670
140	1,282	1,833	2,185	2,498	2,871	3,128	3,667
142	1,281	1,832	2,183	2,496	2,868	3,126	3,664
144	1,280	1,830	2,181	2,494	2,866	3,123	3,661
146	1,279	1,829	2,179	2,492	2,864	3,121	3,658
148	1,278	1,827	2,177	2,490	2,861	3,118	3,655
150	1,277	1,826	2,176	2,488	2,859	3,116	3,652
152	1,276	1,825	2,174	2,486	2,857	3,114	3,650
154	1,275	1,823	2,172	2,484	2,855	3,111	3,647
156	1,274	1,822	2,171	2,483	2,853	3,109	3,644
158	1,273	1,821	2,169	2,481	2,851	3,107	3,642
160	1,272	1,819	2,168	2,479	2,849	3,105	3,639
162	1,272	1,818	2,166	2,477	2,847	3,102	3,637
164	1,271	1,817	2,165	2,476	2,845	3,100	3,634
166	1,270	1,816	2,163	2,474	2,843	3,098	3,632
168	1,269	1,815	2,162	2,473	2,841	3,096	3,630
170	1,268	1,813	2,161	2,471	2,840	3,094	3,627
172	1,267	1,812	2,159	2,469	2,838	3,092	3,625
174	1,267	1,811	2,158	2,468	2,836	3,091	3,623
176	1,266	1,810	2,157	2,466	2,834	3,089	3,621
178	1,265	1,809	2,155	2,465	2,833	3,087	3,619
180	1,264	1,808	2,154	2,464	2,831	3,085	3,616
185	1,263	1,805	2,151	2,460	2,827	3,081	3,611
190	1,261	1,803	2,148	2,457	2,823	3,077	3,607
195	1,259	1,801	2,146	2,454	2,820	3,073	3,602
200	1,258	1,798	2,143	2,451	2,816	3,069	3,598
205	1,256	1,796	2,140	2,448	2,813	3,065	3,593
210	1,255	1,794	2,138	2,445	2,810	3,062	3,589
215	1,253	1,792	2,136	2,442	2,807	3,059	3,585
220	1,252	1,790	2,133	2,440	2,804	3,055	3,581
225	1,251	1,789	2,131	2,437	2,801	3,052	3,576
230	1,250	1,787	2,129	2,435	2,798	3,049	3,574
235	1,248	1,785	2,127	2,432	2,795	3,046	3,571
240	1,247	1,783	2,125	2,430	2,793	3,043	3,568
245	1,246	1,782	2,123	2,428	2,790	3,041	3,564
250	1,245	1,780	2,121	2,426	2,788	3,038	3,561
255	1,244	1,779	2,120	2,424	2,786	3,036	3,558
260	1,243	1,777	2,118	2,422	2,783	3,033	3,555
265	1,242	1,776	2,116	2,420	2,781	3,031	3,553
270	1,241	1,775	2,115	2,418	2,779	3,028	3,550
275	1,240	1,773	2,113	2,416	2,777	3,026	3,547
280	1,239	1,772	2,111	2,415	2,775	3,024	3,545
285	1,238	1,771	2,110	2,413	2,773	3,022	3,542
290	1,238	1,770	2,109	2,411	2,771	3,020	3,540
295	1,237	1,768	2,107	2,410	2,769	3,018	3,538
300	1,236	1,767	2,106	2,408	2,767	3,016	3,535
310	1,234	1,765	2,103	2,405	2,764	3,012	3,531

YY/T 1768.1-20XX

320	1,233	1,763	2,101	2,402	2,761	3,008	3,527
330	1,232	1,761	2,098	2,400	2,758	3,005	3,523
340	1,230	1,759	2,096	2,397	2,755	3,002	3,519
350	1,229	1,757	2,094	2,395	2,752	2,999	3,515
360	1,228	1,756	2,092	2,392	2,749	2,996	3,512
370	1,227	1,754	2,090	2,390	2,747	2,993	3,509
380	1,225	1,752	2,088	2,388	2,744	2,990	3,505
390	1,224	1,751	2,086	2,386	2,742	2,988	3,502
400	1,223	1,749	2,084	2,384	2,739	2,985	3,499
425	1,221	1,746	2,080	2,379	2,734	2,979	3,493
450	1,219	1,743	2,077	2,375	2,729	2,974	3,486
475	1,217	1,740	2,073	2,371	2,725	2,969	3,481
500	1,215	1,737	2,070	2,368	2,721	2,965	3,476
525	1,213	1,735	2,067	2,364	2,717	2,961	3,471
550	1,212	1,733	2,065	2,361	2,713	2,957	3,466
575	1,210	1,731	2,062	2,358	2,710	2,953	3,462
600	1,209	1,729	2,060	2,356	2,707	2,950	3,458
625	1,208	1,727	2,058	2,353	2,704	2,947	3,455
650	1,207	1,725	2,056	2,351	2,702	2,944	3,451
700	1,204	1,722	2,052	2,347	2,697	2,939	3,445
750	1,202	1,719	2,049	2,343	2,692	2,934	3,439
800	1,201	1,717	2,046	2,339	2,688	2,930	3,434
850	1,199	1,715	2,043	2,336	2,685	2,926	3,430
900	1,198	1,712	2,040	2,333	2,682	2,922	3,426
950	1,196	1,711	2,038	2,331	2,679	2,919	3,422
1 000	1,195	1,709	2,036	2,328	2,676	2,916	3,418
1 500	1,186	1,697	2,022	2,312	2,657	2,895	3,394
∞	1,150	1645	1,960	2,241	2,576	2,807	3,291

附录 C

(资料性)

根据 ISO 10993-1 进行生物评价

C.1 总则

根据 ISO 10993-1, 在根据与身体的接触性质和持续时间对 NIS 进行整体生物学评价时应考虑以下因素:

制造材料;

预期的添加剂、工艺污染物和残留物 (见 ISO 10993-7 中关于环氧乙烷残留物的规定);

可萃取物质 (见 ISO 10993-17);

降解产物 (参见 ISO 10993-9, 有关一般原则和分别针对聚合物和金属的 ISO 10993-13、ISO 10993-15 的降解产物);

最终产品中的其他组分及其相互作用;

最终产品的性能和特性;

最终产品的物理特性, 包括但不限于孔隙度、颗粒大小、形状和表面形态;

在任何生物试验之前, 必须对材料的化学组成进行鉴定并考虑其化学特性 (参见 ISO 10993-18)。

除非主容器封闭件的外部表面直接或间接与病人接触 (即属于下列类别之一), 否则主容器封闭件的材料的生物反应不适用 ISO 10993-1 标准。

本文件不涉及形成主容器封闭件内部接触面的材料的毒性。健康主管部门的要求和其他毒性要求, 包括适用的药典/手册要求, 可能适用。这些要求可包括 ISO 10993-1 要求。

C.2 对NIS的适用性

C.2.1 总则

所有试验表明, 基于风险评估, 可能需要进行生物安全评估。

可能需要根据区域监管指导 (例如 FDA 关于 ISO 10993 的指导) 进行附加测试。如果已经具备足够的信息可以对材料和/或医疗器械的风险进行评估, 则不需要进行附加测试。

参考 ISO 10993-1: 2018 的附件 C 以获取进一步的指导。

C.2.2 NIS身体接触的性质

C.2.2.1 皮肤接触

NIS 产品可能含有与使用者完整皮肤接触的部件, 包括固定在身体上的 OBDS 的粘合剂 (例如, 粘附)、与使用者未戴手套的手接触的 NIS 的外表面 (例如, 在制备和处理过程中可能被使用者触摸或握住的), 以及/或者与注射部位接触的 NIS 的部件。这些材料可以被视为表面接触材料-皮肤。

某些在无菌或非无菌环境中使用的医疗器械包括可与使用者未戴手套的手接触的部件, 例如人机界面。如果这些部件可证明其材料与具有类似接触性质的其它消费类产品中常见的材料相同, 则无需进行

进一步的生物评估。

C.2.2.2 流体路径

如果 NIS 在药品主容器封闭外部有容器和/或流体路径，则流体路径的材料被认为是外部沟通组织/骨/牙本质，因为这些材料作为输送流体到皮下/肌肉内组织的管道。

C.2.2.3 留置针或导管

如果 NIS 中含有留置针或软导管，则该部件的材料被认为与组织直接接触（皮下/肌肉组织）。

C.2.3 NIS暴露持续时间

基于 NIS 的预期用途，考虑了 NIS 的单一使用、多次使用或重复使用的暴露时间。

一般来说，使用频率为每周、每月或更长时间的 NIS 将被视为长期或长期暴露。

根据 ISO10993-1 标准，与身体有非常短暂/瞬时接触（例如，使用时间不到一分钟）的 NIS 部件被视为瞬时接触，通常不需要进行生物相容性测试，除非材料包括在接触结束后可能仍与身体组织保持接触的涂层或润滑剂；然而，如上所述，应考虑累积使用的情况。

附录 D

(资料性)

功能稳定性

D.1 总则

本附件概述了进行功能稳定性的目的,对本文所涵盖的不同类型产品的考虑因素进行了定义和讨论。重要的是要指出功能稳定性和运输被视为独立的评估,不应合并进行。

D.2 功能稳定性(见 10.3.8)

D.2.1 总则

功能稳定性代表产品的整体使用寿命,包括从最终成品制造、进入供应链直至首次使用的时间(保质期)以及用户实际使用直至最后操作使用和处置(使用期限)。功能稳定性包括保质期和使用期限的综合。被标明的 NIS 保质期(或截止日期)为不应再使用的日期。NIS 的使用寿命代表 NIS 被标明可用于的时长、使用次数和条件。目的是在 NIS 标明的保质期和使用期限结束时,NIS 应能满足其基本功能。除非经过风险评估确定,否则预期对 NIS 的所有测试将在标准大气条件下进行,且在测试前不进行预处理。

D.2.2 保质期

通过在预期的标称贮存条件下放置 NIS,并在标签有效期内的中间间隔时间取出样品进行测试,来决定货架寿命。

通过 ASTM F1980 等方法可以加速 NIS 到失效日期的老化,但是应该在实时老化后通过测试来确认

D.2.3 使用寿命

D.2.3.1 总则

对于有可替换容器的(系统设计标识 A 和 B)不移动资产系统,使用期限评估是有意义的,但是基于预期用途、设计和风险评估,使用期限可以适用于所有不移动资产系统。

D.2.3.2 可更换容器的NIS(系统命名A和B)

对于具有可更换容器(系统设计为 A 和 B)的可重复使用的 NIS,使用寿命通常通过测试其基本功能来确定或确认,方法是模拟操作 NIS 的每个功能(例如,帽和针的拆卸/安装、注射等),在预期使用寿命内进行预期最大操作次数(包括更换容器)的 1.5 倍,除非系统设计为在有限时间和操作次数后停止工作,这将成为采用的总操作次数。基于风险评估,模拟应代表标签上规定的存储和使用条件之间的差异(例如,在冷藏条件下储存并在室温下使用)并且可以在使用寿命评估中纳入在施加之间所需进行的保养(例如清洁)工作。

当 NIS 的预期用途是用于规定的使用期限内的多次剂量(例如,每天一次,连续使用 14 天)或在一个延长的时间内使用(例如,在 2 小时内使用 10 毫升),使用期限评估包括 NIS 的适用性能,通常

通过在标签规定的全部预期使用条件下对主要功能进行测试来确认（使用环境和使用时间）。

应确保药品在整个交付期间符合药品要求的质量。

D.2.3.3 不更换容器的NIS（系统命名C和D）

对于不可更换容器的 NIS（系统设计标识为 C 和 D），通常不需要单独评估使用期限，因为使用期限可以通过保质期测试来确定或确认（参见 D.2.2）。然而，基于预期用途、设计和风险评估，应考虑进一步的使用寿命评估（参见 D.2.3.2）。

使用不可更换容器的 NIS 被认为容易受到两种可能造成其不能达到主要功能的独立机制的影响。一种是由于使用过程中的机械或电子老化，另一种是由于存储过程中的时间相关老化。

D.2.4 NIS组件保质期

如果通过风险评估确定，非安全气囊组件或子组件的性能或质量可能会随着时间的推移而变化，那么就应确定或证实这些非安全气囊组件或子组件装配成最终产品前的最大仓库存储时间。为了完成这一目标，这些非安全气囊组件或子组件应接受模拟存储条件（在可能的情况下，根据其结构材料采用加速条件），然后装配成最终非安全气囊。由这些老化组件和子组件装配而成的最终非安全气囊应能满足其基本功能要求。

在产品配方、填充或组装后，将已使用过的组件（NIS 组件和子组件以及赋形剂和主要包装组件）对成品的有效期进行确定或确认，并不是常规做法。只有在风险评估要求时，才应进行已使用过的组件和（或）子组件对成品保质期的确认。

附录 E

(规范性)

使用说明、标记和年龄警告

E.1 关于使用说明书中内容方面的指导

使用说明应至少包含以下所列信息：

NIS 和 NIS 包装上的标记中提供的信息，但有关有效期（如有）、批号、批号或序列号的信息除外，这些信息可以省略；

预期用途：说明产品预期的目的、用途或使用情况的信息，包括产品预期的用户、患者和其他使用条件；

使用说明：经过验证的使用说明，旨在使预期用户能够安全地使用产品并达到预期目的。需要考虑的要素可能包括：

产品制备、使用和安全处置的说明；

对容器进行检查并重新悬浮产品；

检查有效期；

是否有特殊的储存或处理要求；

详细说明，识别 NIS 部件和相关设备，以获得一个安全的组合；

与 NIS 再利用相关的信息，包括容器更换、清洁和消毒；

一般故障排除；

任何警告和/或应采取的预防措施；

在特定的使用环境中安全使用 NIS 所需要的信息，例如，如果 NIS 不是专门为在有电磁辐射的区域中使用而设计的，则不应将电气 NIS 靠近电磁辐射区域使用（如在使用中的移动电话等）。

与 NIS 设计相关的剂量信息（例如预设剂量规格、剂量输送状态）。

E.2 标记

NIS 上的标记应至少包括以下详细信息：

制造商的名称

为了使用户能够识别 NIS 所需的详细信息（例如产品名称）。

注：生产商全名的替代品可以是足够的识别信息（例如商标或标志）。

如果打算从 NIS 中移除的任何组件完全适合图 3 所示的小零件圆柱体，而无需对其进行压缩且以任何方向安装，则 NIS 或组件（如果单独提供）或其包装或相关的销售点材料应标有以下或类似声明：

“警告！请勿让 3 岁以下儿童接触。含有小零件。”

危险说明（即“小零件”）应出现在国家工业安全规定或部件（单独提供）的包装上，或在使用说明中。

附录 F

(资料性)

推荐样本大小的合理性

F.1 总则

以下所描述的样本量确定的概念旨在最小样本量和可接受的风险及质量水平之间取得平衡。该文件明确指出每个测试结果符合由置信水平及概率内容所描述的最低置信区间。

可以进行测试，该测试作为变量/连续测试，具有可变的结果(例如长度的测量)，或者作为属性/离散测试(通过/失败)(例如设备的颜色正确/不正确，是否有可听到的指示信号)。

F.2 变量测试

变量检验可用于连续变量的测量，对于这些变量，可以直接或经过适当的变换后使用连续分布来描述数据。

至少有一部分抽样应满足规定的要求，并具有指明的置信度。通常使用至少 95% 的置信度，但如果理由偏离此数值也可使用其他数值。

对于可视为正态分布（正态分布或经转换后为正态分布）的数据变量测试，建议样本大小为 $n=20$ ，概率含量（ p ）为 95%、置信度为 95%；样本大小为 $n=30$ ，概率含量（ p ）为 97.5%、置信度为 95%。

应该使用的统计计算取决于分布情况，对变量测试的建议是基于正态或高斯分布的。如果使用的是不同的分布，那么应该进行统计计算以证明样本大小。

如果数据呈正态分布或可转换以近似正态分布，则可以使用此处提出的定量方法。

允许选择建议样本大小之外的其他样本大小，但是当使用建议样本之外的样本时，必须说明该样本是充分的，并且足以代表设计。

此外，在选择样本量不同于建议的样本量时，应考虑以下因素：

——样本量越小，抽样不确定性就越大，这可能会夸大结果变异性中的微小差异，并增加不能满足给定数据集的概率含量要求的风险。当使用来自正态分布总体中的 k 值时，这种不确定性增加就要求更大的 k 值要求。

——样本量越大，抽样不确定性就越小。这可能会减少数据中的微小差异的影响，并提高满足特定置信水平下概率要求的几率。然而，增加抽样要求可能会增加材料成本和测试时间。

对于可由正态分布来描述的数据，本文件提供了两种确定验收准则的方法（具体参见 7.4.5）。

ISO 5479 为数据正态性方法和假设检验提供了指导。它指出，如果理论原因或先验信息支持数据的正态分布，那么在每个情况下严格使用正态性检验并不是必需的。因此，可以利用预先存在的正态性或非正态性的理由，而不是对每个新数据集进行正态性检查，来替代进行正态性检查。

此外，为了将测试成本和工作量降至最低，在某些情况下可以在单个设备上捕获多个变量和属性数据。例如，使用适当的测试设备，可以在一个设备上捕获已施加的剂量、注射时间、针头扩展以及听觉和视觉指标的存在。在这些情况下，实验室应确保有足够的样品数量来满足变量和属性测量的质量要求，

这可能需要比仅测量变量数据更大的样本量。

F.3 属性测试

属性测试可以用于评估离散变量，对于这些变量，可以直接或经过适当变换后使用离散分布来描述数据。

检查和测试通常会给出诸如“通过”、“失败”或“无法得出结论”之类的离散结果。通过将其中一个（或一组）结果的出现率视为“成功”，可以将此转化为二项分布的数据集。假设评估测试时看的是“通过”或“OK”结果，这些结果被假定为二项分布的（每次检查或考试都是独立的），以及一定的成功概率或概率含量，即 p 。

对于属性测试，采用“零缺陷接受计划”（或可接受的失败数量上限）进行建模，该计划通过 Chi-Square 分布进行后期生产测试，或者基于简单的二项分布进行验证（如本文件所示）。

对于属性测试，有两种类别可以通过二项分布计算来解决。

——统计故障，（例如声音指示的呈现与否，这种故障仅以某种概率随机地发生）；

——系统性误差（例如：如果设计中有系统性误差，则所有样本都会出现化学测试误差）。

这两种情况的样本大小计算都是基于二项分布，该分布基于失败概率 p 和可接受的置信水平。

成功概率（成功概率）通常由试验能够检测到的最小失败率来决定。如果只考虑系统设计故障，那么单个样本的失败概率将高达 50%，意味着每两个部件中就有一个会失败。对于统计故障，这取决于已确定的危险类别，通常使用介于 1%到-5%之间的数值。

表 F.1 列出了通过单样本比例检验为不同概率内容水平（通过零失败（“零缺陷接受计划”）进行二项式检验）建议的样本大小，并通过单样本比例检验确定。请注意，该表包括的概率内容水平多于 ISO11608 系列中所使用的，仅提供这些信息。被高亮行的概率内容水平是在 ISO11608 系列中使用的或假设的。

表 F.1—属性检验建议样本量（置信水平：95%）

属性测试建议样本大小 基于至少 95%的置信区间	
概率含量 (失败概率)	推荐样本大小, n (最小样本大小, 含 0 个缺陷)
$p \geq 0,999$ (0,1 %)	$p \geq 0,999$ (0,1 %)
$p \geq 0,995$ (0,5 %)	600 (598)
$p \geq 0,990$ (1,0 %)	300 (299)
$p \geq 0,975$ (2,5 %)	120 (119)
$p \geq 0,950$ (5,0 %)	60 (59)
$p \geq 0,900$ (10,0 %)	30 (29)

$p \geq 0,850$ (15,0 %)	20 (19)
$p \geq 0,750$ (25,0 %)	11
$p \geq 0.500$ (系统性故障, 50.0%)	5
$p \geq 0,050$ (系统故障 95.0%)	1

注 1: 对用于寿命、湿热、周期性和振动等性能样品进行目视检查的归属方面, 采用 85% 的概率水平。

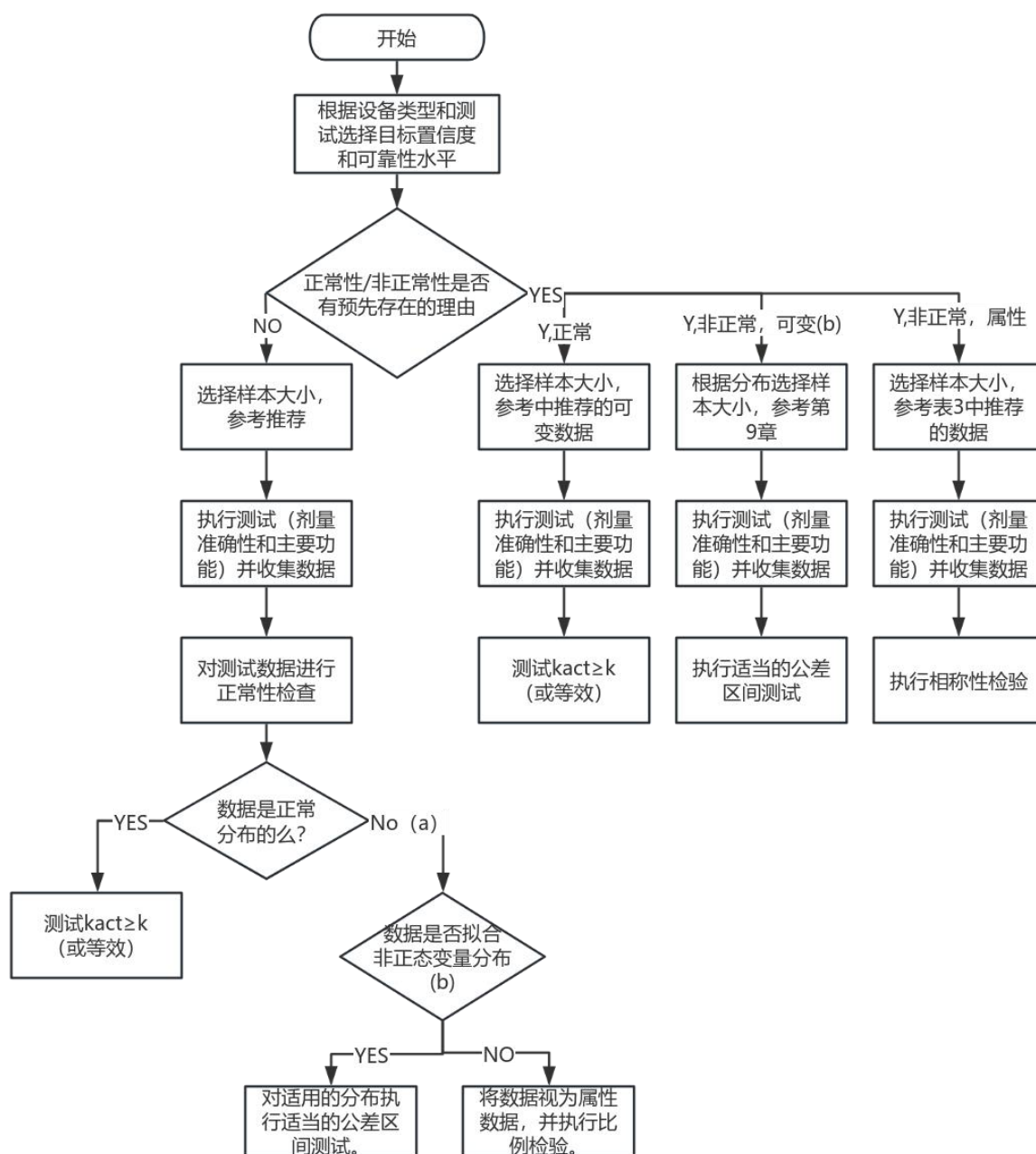
注 2 括号内的样本量数字是从统计资料中精确计算出的样本量。这些数字直接来源于二项分布, 并可利用以下公式为任意概率含量 (p) 和置信水平 (1- α) 进行计算:

$$n = \frac{\ln(\alpha)}{\ln(p)}$$

为方便起见, 建议样本大小被四舍五入到最接近的十的倍数, 测试矩阵 (表 3) 中也列出了这些数值。由于测试的长度, 可能需要使用多个操作员进行测试。然而, 应注意谨慎使用, 因为如果样本中出现的故障超过最小值, 可能会损害向所需水平或概率证明性能的能力, 并且恢复可能需要更多的单元。

F.4 测试选择流程图

以下流程图（图 F.1）可用于协助决定如何处理测试数据。假设如果数据支持这种分析类型，变量测试是可取的，因为它提供了关于设计的更详细的知识，并要求较小的样本大小。



a 可能需要增加样本量

如果可能的话, 可以将额外样本的数据与现有数据合并, 而不会出现抽样偏差。

b 非正态可变分布的示例包括 Weibull、Gamma、Exponential 和 Logistic。

如果选择使用不同于高斯分布的连续分布进行变量测试, 则应将正态性有关的选项框调整为测试适当的分布。

附录 G

(参考性)

在接触或与药物制剂接触过程中对主要功能造成影响的评估因素

G.1 总则

接触或使用药品会对 NIS 的性能产生影响，其方式多种多样，例如：

- 降低 NIS 材料的质量，例如：
 - 通过化学作用使材料或粘合剂变弱；
 - 降低所接触材料的完整性；
- 干扰 NIS 功能，例如：
 - 堵塞了输送路径。
 - 物理特性阻止输送（粘度）；
 - 药物进入机制并与机械或电子的操作发生干扰。

因此，该文件要求制造商通过产品理解和风险评估来确定在正常使用条件下预期与药品接触或暴露的情况，并评估这种暴露对药品的完整性及其主要功能的性能的影响。正常使用条件不包括误用或滥用。

可以使用许多方法来评估在产品设计和开发过程中暴露于预期的药品产品对潜在影响和实际影响，从而影响材料和设计选择。这些数据还可以与风险评估一起使用，以证明在不进行验证测试的情况下的一致性，或者为设计验证测试协议提供背景和/或支持，例如以下建议的协议。

风险管理可用于评估在正常使用过程中，例如在充填或改变方向时，可能导致药品进入 NIS 的入口的使用情景，这可能使药品进入内部机制。风险评估应考虑液体和干燥药品的影响。

注：参考 ISO11608-3 中关于药品的兼容性。

G.2 建议的测试方案

G.2.1 测试的选择

所选择的测试方法应具有足够的重复性和敏感性，以检测到影响网络安全系统主要功能的冲击。应了解哪些网络安全系统属性（例如泄漏测试、扭矩测试、剂量精度等）可能会受到药品的影响，哪些属性最有可能影响主要功能，以及哪种测试方法最有可能（如准确、精确）检测到这些属性的变化，在选择兼容性测试所使用的测试方法时应考虑这些因素。

这种测试可以在评估使用寿命时进行。

G.2.2 试验样品要求

使用足够的样本为 NIS 的统计相关测试提供足够的材料。如果非破坏性的，可以顺序进行测试。可以使用新鲜的 NIS 样本作为控制样本。

G.2.3 评估暴露时间的影响

当 NIS 的目的是包括药品的使用暴露在內时，评估累积静态使用暴露对 NIS 的影响是相关的。以

下是一种示例方法：

——填充 NIS 和/或使药品流路暴露一段时间，该时间等于或超过预期使用中的最大暴露时间。如果可能的话，最好在带有出口被阻塞的已完成 NIS 中完成此操作；

——在曝光时间之后，允许将药物制剂交付，如果可能的话，对其进行量化以确定所输送的剂量和其他相关的主要功能；

——检查设备是否有损坏或退化迹象（如材料变色、开裂、起泡、泄漏、变形等）。

G. 2.4 评估重复暴露的影响

评估反复使用暴露对 NIS 的影响与具有反复使用的 NIS 有关（系统设计为 A、B、C）。以下是一种方法示例：

——以模拟预期的 NIS 与药物制剂接触的最大次数的方式激活 NIS（例如考虑方向角度），包括模拟剂量之间的正常使用条件（例如时间、温度、湿度）的期间；

——对于最后一次曝光，允许输送药物，如果可能的话，定量确定所输送的剂量和其他主要功能；

——检查 NIS 是否有损坏或出现退化（如材料变色、开裂、起泡、泄漏、变形等）的迹象。

G. 2.5 建议的接受标准

验收标准应在测试协议中预先定义。所选标准可包括但不限于以下选项或选项的组合：

——确认在暴露后 NIS 交付了该药品制剂；

——NIS 没有显示任何影响安全使用的损害或恶化的证据；

——NIS 主要功能符合规范要求。

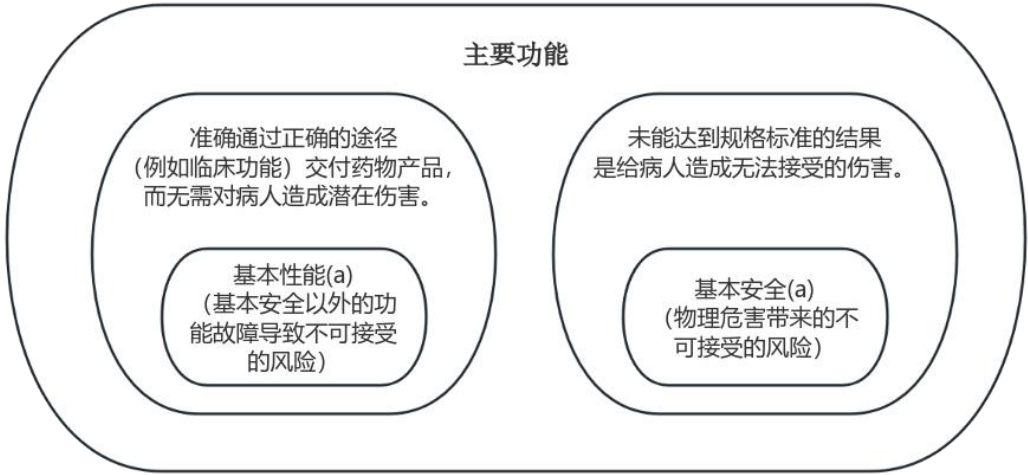
附 录 H

(参考性)

主要功能的介绍

H.1 总则

本文件介绍了设计规范和主要功能的概念,包括设计规范扩大了本文件的范围,以包括对所有特性、功能或操作的验证。本文件还对主要功能进行了定义,以使用户能够通过风险管理系统地识别 NIS 的功能或操作,确定哪些功能或操作应被视为主要功能。虽然主要功能的概念与其他标准所包含的概念(例如 IEC 60601-1 规定的必要性能)相似,但在方法上存在差异。主要功能与 IEC 60601-1 规定的必要性能和基本安全的关系在图 H.1 中进行了说明。



a 在 IEC 60601-1 中定义。

图 H.1-主要功能与 IEC 60601-1 的关系

尽管 IEC 60601-1: 标准中关于基本性能的定义可能表现为:

“执行一项临床功能, 该功能除与基本安全有关之外, 超出制造商规定的限度造成的损失或退化导致不可接受的风险。”

当涉及到剂量功能时, 它与主要功能是一样的:

“在正常使用过程中, 如果 NIS 的功能或操作未能达到规格要求, 将直接导致无法通过正确的途径准确输送药物产品, 并且/或者直接导致患者受到不可接受的伤害。”

它们之间有一些值得注意的区别, 尤其是主要功能:

- 可能包括临床以外的功能;
- 不排除基本安全;
- 重点放在那些不正确地执行将直接导致未能准确交付药物产品的项目上;
- 并且/或直接导致对患者的不可接受的伤害。

表 H.1 总结了它们之间的差异

表 H.1 基本性能和主要功能定义之间的差异

方案	基本性能 (EP) ——如 IEC 60601-1 中的规定。	主要功能 (PF) ——就像这个文 档中提到的那样	评价
状态	已发布的标准	已发布的标准	
提供的信息	只有定义，没 有临床功能的定义	附件提供帮助解 释和确定 PF。	
范围	所有机电医疗 器械	本文所涵盖的基 于针头的注射系统 (NIS)	PF 仅适用于 NISs。 EP 适用于所有 医疗电气设备和系 统。
风险/危害	影响不可接受 的风险的覆盖范围	适用于不可接受 伤害（潜在伤害的严 重程度）	EP 仅针对经测 试被认为存在不可接 受风险的故障（在缓 解措施之后假设存 在）的影响 PF 主要针 对缓解措施之前与所 交付的药品制剂相关 的危害进行阐述。
涵盖的功能或性能	与医疗器械 “临床功能”相关 的性能表现	直接通过正确的 路线（不依赖于潜在 危害）或直接导致病 人伤害的功能，从而 确保准确交付。	PF 包括直接影 响“剂量”作为要求 的功能，EP 则更一般 化。PF 包括“可接受 的”药物输送，但也 包括其他潜在的、主 要是与将要输送的药 品有关的不可接受的 危害。
基本安全	不包括基本安 全（即与功能或性 能无关的安全）	基本安全一般被 排除在外，然而，某 些属性（例如，不育）	基本安全被排除 在外；PF 允许对其他 功能进行评估，以确

		如果失败会导致不可接受损害的话，可以考虑 PF。	定是否可能造成不可接受的伤害。
人为因素（使用相关的规范）	使用说明未包含在内	当确定未能使用潜在危害被认为是不可以接受的（例如应急注射器）时，也包括在内。	PF 包括用户在使用时可能造成潜在不可接受伤害的与使用有关的说明，主要是与将要交付的药品有关。

但这并不意味着基本性能在 ISO 11608 系列中不发挥作用。虽然本文件侧重于主要功能，但在 ISO 11608-4 中专门讨论了基本性能。在评估基本性能时，除了主要功能外，还需要考虑与剂量无关的其他功能，这些功能可能会受到电子或机电系统的影响（这是 ISO 11608-4 的主题）。这些功能的例子包括警报、警告或由电子手段控制的剂量功能。

ISO 11608 系列中主要功能和基本性能的重叠仅适用于已确定的基本性能是电子或机电式 NIS（NIS-E）定量功能，且定量功能由电子手段控制的情况。这既符合基本性能的定义，也符合主要功能的定义。然而，在 ISO 11608 系列中，这种情况将被视为主要功能，该功能的验证方案将由 ISO 11608-1 完成。结果是，在 ISO 11608 系列中，定量功能将按照相同的标准处理，无论该功能是手动执行（例如本文件的注射笔），还是自动化功能的产物（例如 ISO 11608-5 所述的机械自动注射器），或者是电子控制功能（在 ISO 11608-4 中有所涉及）。

本文件中定义的一些主要功能，考虑到对病人直接造成新的或不可接受伤害的可能性，而不是不可接受的风险（如 IEC 60601-1 中所述），以确保设计验证涵盖所有潜在的伤害性功能或操作。

由于主要功能在设计过程中很早就根据本文件不允许的损害进行了识别，在实施缓解措施之前，本文件要求对它们进行更广泛的验证，即在本文档规定的实际使用条件下和后置先决条件中进行验证，这些验证条件以前只适用于剂量准确度，而本文件的修订版中已不再适用。

IEC 60601-1 和 ISO 11608-4 规定的设备都需进行相同的测试，只有经过验证测试后才能评估测试失败的情况，以确定这是否是基本性能，是否对使用者或病人构成不可接受的风险。

对主要功能进行的这种更广泛的验证测试包括确认这些功能是否得以维持：

- 使用寿命期间；
- 使用寿命结束；
- 运输模拟之后；
- 在正常使用条件下；
- 前置条件

除非风险评估（见 5.7.2）另有说明，否则应按试验表格（见表 3）中的规定进行。

除主要功能以外的特性（见 5.7.2）的试验可不进行预处理，在标准大气压下进行，除非产品的正常使用情况表明需要采用不同的试验条件。

H.1.1 风险与危害的区别

很容易混淆风险和危害这两个术语。危害是指如果系统的设计（或可预见的用途）有可能造成不可接受的伤害（如果未采取缓解措施），那么就会对 NIS 用户或患者造成伤害或损害健康。当然，在设计过程中，一旦发现这种潜在危害，就会采取缓解措施以减少风险的可能性。这个过程会一直持续到所有潜在危害的风险都被认为是可以接受的残留风险。

确定基本性能既考虑了损害的发生，也考虑了损害发生的可能性（包括所有已实施的缓解措施），以便在确定不可接受的风险时加以考虑。

功能损害的认定在确定不可接受损害时仅考虑损害的发生。

H.2 主要功能确定

H.2.1 总则

主要功能是指 NIS 的那些功能或操作，包括用户界面规范，其不能按照规范操作或执行，将会：

——（A）直接导致 NIS 无法通过正确的途径准确地传递药物产品；

当故障出现在用户界面规范中导致用户无法完成一项任务，从而导致 NIS 无法通过正确的途径准确地输送药物产品时，这属于（A）的情况。

和/或

——（B）直接对患者造成了不可接受的伤害。

这是一个与/或操作：只要设计规范符合上述任何一个或两个标准，就应被确定为主要功能。

确定主要功能的流程是一个双重的评估过程，即对标准(A)和标准(B)进行评估。该流程在以下条款中进一步概述，并在图 H.2 中进行了说明。

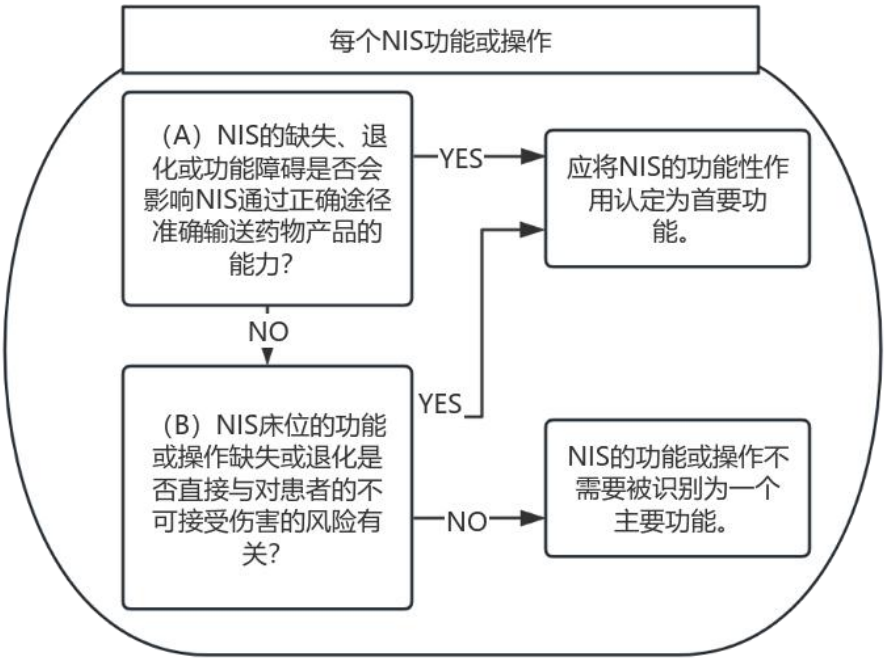


图 H.2-评估国家信息系统的功能或运行过程，以确定是否需要将它们确定为主要功能的过程

虽然所有的设计规范都应按照上述标准进行评估，但只有一部分设计规范符合这些标准并需要被确定为NIS的主要功能（另见图H.3）。将设计规范指定为主要功能可能导致根据本文件进行更广泛的验证测试，不会影响ISO 13485中描述的所有设计规范的设计验证要求。



图 H.3-用欧拉图来展示设计规范的整体与主要功能子集之间的关系。

尽管通过正确的途径不准确地传递药物制剂的潜在原因可能有很多（例如填充体积、弹簧力、组分尺寸等），建议在测试中重点关注“顶层”特性或功能，作为要评估的主要功能。

例如，多种设计特性结合在一起以确保准确剂量被输送，但至少应将“剂量准确性”识别为主要功能之一。追踪支持顶级主要功能的次要特性有助于对 NIS 不能满足主要功能而发生的故障进行根本原因分析。

H.2.2 使用标准（A）进行功能识别。

制造商需要确定负责通过正确的路线准确交付药物产品的 NIS 功能。这通常包括剂量准确性、针头扩展以及在剂量启动点或剂量过程中的 NIS 功能或操作。

在给药启动点或给药过程中，神经刺激器的其他功能或操作可以包括设计规范，例如注射时间和剂量状态指示器。当神经刺激器设计用于在较长的注射时间内输送大量体积或剂量时，基于标准(A)，注射时间、剂量状态指示器等可能需要定义为主要功能，因为它们与预期剂量的输送直接相关。然而，对于具有较小体积和较短注射时间的神经刺激器，通常不基于标准(A)而仅基于标准(B)将注射时间和/或剂量状态指示器指定为主要功能，并且应考虑标准(B)。

制造商还应确定负责或直接影响用户界面规范的功能，例如注射力（手动注射笔注射时的力）或自动注射器的激活力，这些功能可直接影响药物制剂通过正确途径的准确输送（标准 A）。仅根据标准 A，制备步骤，如针头安装或盖子拆卸，不被归类为主要功能。

根据标准(B)，其他功能或操作可以被视为基本功能。

H.2.3 使用不可接受损害标准确定主要功能（B）

当使用标准（B）将主要功能作为设计规范来识别时，制造商应考虑根据拟议用途和/或目标产品轮廓所定义的药品的制剂类型、药代动力学、可利用性和患者耐受性要求。此外，还应考虑其他造成不可接受损害的原因，例如无菌屏障可能失效和用药错误的可能性。这些考虑因素可来自风险评估。可能存在适用的监管要求和指导。

标准（B）可适用于预备步骤，也可包括那些负责或直接影响到用户界面规范的新兴技术功能，用户即使知道新兴技术没有运行，也无法使用新兴技术。在这种情况下，即使用户知道新兴技术没有运行，标准 B 仍然适用（例如紧急用途设备）。使用标准（B）作为决定因素的识别主要功能的一些关键考虑因素在表 H.2 中列出。

表 H.2—使用标准（B）确定主要功能的潜在考虑因素（示例）

给药	假设	考虑
给药计划	对急性危及生命、即不可接受伤害的紧急状况立即治疗。	由于产品在紧急情况下使用，使用者有能力在无需使用者的帮助或延迟的情况下，在产品使用点对剂量进行管理变得尤为重要。
	长期、慢性治疗，即潜在可接受的风险。	由于治疗是长期和慢性的，如果用户不能执行一项任务（例如启动剂量），对于用户来说这是明显的，用户可以从照顾者那里寻求帮助，而用户执行剂量能力不被视为剂量方面的临床相关方面。

注入时间	在给药后不久达到最高浓度的时间（药代动力学），即可能造成不可接受的伤害。	由于到达峰值时间（Tmax）的时间很短，输送时间的变动可能会产生具有临床意义的效应，注射时间的重要性也日益增加。
	达到最大浓度的时间是给药后的几天（药代动力学），即潜在的可接受的伤害。	由于交货时间的可变性不太可能对临床产生有意义的影响，因此给药持续时间不被认为具有临床相关性。
	注射时间对患者的耐受性有影响，即可能造成不可接受的伤害。	如果注射时间（例如，OBDS 的注射时间或给药曲线）对患者的耐受性有影响，那么注射时间/曲线可以被认为与临床相关。
	注射时间对 NIS 的可用性有影响，即有可能导致注射器从注射部位过早移除，从而导致给药不足。	如果注射时间对 NIS 的可用性有影响，并可能导致用药错误（根据适用的法规要求和指导），那么注射时间可以被认为与临床相关。

一旦确定与剂量有关的、可能对病人造成不可接受伤害的临床相关方面，制造商应识别出对每一剂量方面负有责任的 NIS 功能或操作。这些 NIS 功能和操作随后被指定为主要功能。

H. 2. 4 设计规范未被指定为主要功能。

如果设计规范未按照上述标准被确定为主要功能，仍需要作为设计验证的一部分进行验证，建议在确定验收标准和潜在测试条件时采用基于风险的办法。

H. 3 示例

为了说明如何从不同类型的国家基础设施服务的通用设计规范中识别其主要功能，选择了几个例子，并列在表 H. 3 中。

表 H.3 — 说明对国家信息系统的各项功能进行主要功能识别的实例。

功能和操作	（A）通过正确的途径准确输送药物产品。	（B）对患者造成不可接受的伤害	结果
示例 1 剂量准确性	未能达到剂量准确度要求就是未能通过正确的途径准确交付药物产品。	不需要根据标准（B）进行评估，因为剂量准确性始终是一个主要功能。	总是被认为是基于标准(A)的主要功能
示例 2 无菌屏障失效	未能保持无菌屏障并不意味着通过正确的途径准确交付药物产品是失败的。根据标准（A）不被视为主要功能。	未能保持无菌屏障可能对病人造成不可接受的伤害。	可能基于标准（B）被指定为主要功能。
示例 3 脱帽力（用户界面）	脱帽力是一个预备步骤，不会直接影响通过正确的途径准确输送药物产品。	未能达到脱帽力规格可能会导致治疗延迟。治疗延迟可能会对患者造成不可接受的伤害。	可以根据标准（B）被指定为首要功能。

示例 4 注射时间	注射时间规格的失败可能会由于用户操作（例如在观察给药指标结束之前从注射部位移除 NIS）而导致通过正确途径输送药物制剂的准确性受到影响。	未能达到注射时间规格可能会导致患者受到不可接受的伤害（例如由于患者的耐受性、药代动力学（PK）、由于过早移除而导致的药物错误）；请参阅表 H.1。	可以根据标准（A）和/或（B）被指定为主要功能。
示例 5 剂量进展指示（用户界面）	如果 NIS 未指示剂量递增（例如由于剂量停滞或注射时间超过预期），则可能不会影响与给定剂量的输送相关的用户操作。基于标准(A)不被认为是主要功能	如果剂量进展的指征失败（例如由于剂量停滞或注射时间超过预期），可能导致不可接受的不良后果（例如用药错误），则应具备这一功能。如果用户明显察觉到给药进展指示的失败（例如由于剂量停滞或超过预期），并且用户可以采取干预措施，并且这些干预不会导致潜在的不可接受的伤害，那么这可能不是主要功能。	可以根据标准（B）被指定为主要功能。
剂量终止指示（用户界面）	结束剂量指征，无论是主动的（可听到的）还是被动的（视觉的），都是对输送状态的反馈，因此不会直接影响通过正确途径的药物的准确输送。	然而，由于该 NIS 功能也是一个用户界面，该功能的失败可能会导致用户在剂量交付前从注射部位拆除注射器，这可能会影响药品通过正确途径的准确传递。这可能意味着对患者造成不可接受的伤害（例如，由于过早从注射部位移除导致剂量不足和/或用药错误或使设备的时间超过预期时间）。	可以根据标准（B）被指定为首要功能。
示例 7 针头安全功能的激活/锁定	针头安全机制的失效不会影响药品通过正确途径的准确传递，因为针头安全机制通常在给药完成后进行	针头安全机制的失效并不一定会直接对患者造成不可接受的伤害，因为针头安全机制的特点是为了保护他人，而不是保护患者。	通常不会被任何一个标准指定为主要功能。（详见 ISO 11608-5，利器伤害保护详见 ISO23908）。
示例 8 注射力（用户为输送剂量而持续施加的力）	注射力是由用户能力限制定义的规范，如果用户不能注射药品，将直接影响药品	注射力规格的失败可能会对患者造成不可接受的伤害，例如延迟传递和/或用药错	可以根据标准(A)和/或(B).被指定为主要功能吗

(用户界面)	的准确交付。这将被认为是(A).下的一个主要功能	误。	
示例 9 激活力（用户施加以触发自动传递机制的力）（用户界面）	激活力是一种由用户能力的限制所定义的规范，如果用户不能触发自动交付机制，它将直接影响药品的准确交付。这将被认为是(A).下的一个主要功能	未能达到激活力规格可能会延迟预定剂量的交付，并可能对患者造成不可接受的伤害和/或用药错误。	可以根据标准(A)和/或(B).被指定为主要功能吗
示例 10 松开和滑动力	如果用户提供开始和维持交付的力直到完成，则称为注射力(示例 8)。 如果启动和维持交付直到完成的力是由NIS 提供的（例如在自动喷射器中），这将是子系统级别的要求（例如弹筒或 PFS 分离和滑动力），因此不需要作为主要功能进行评估。	参见标准(A).	断裂松动和滑动力可以被认为是一个独立的预装料注射器（PFS）的主要功能（或其他术语），但是，这些产品被排除在本文档之外。

参考文献

- [1] ISO 5479, Statistical interpretation of data — Tests for departure from the normal distribution
- [2] ISO 8124-1: — 1), Safety of toys — Part 1: Safety aspects related to mechanical and physical properties
- [3] ISO 8995-1, Lighting of work places — Part 1: Indoor
- [4] ISO 9001, Quality management systems — Requirements
- [5] ISO 10993-7, Biological evaluation of medical devices — Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
- [6] ISO 10993-9, Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
- [7] ISO 10993-13, Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
- [8] ISO 10993-15, Biological evaluation of medical devices — Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
- [9] ISO 10993-17, Biological evaluation of medical devices — Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances
- [10] ISO 10993-18, Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process
- [11] ISO 11040-8, Prefilled syringes — Part 8: Requirements and test methods for finished prefilled syringes
- [12] ISO 11608-2, Needle-based injection systems for medical use — Requirements and test methods — Part 2: Double-ended pen needles
- [13] ISO 11608-3:2022, Needle-based injection systems for medical use — Requirements and test methods — Part 3: Containers and integrated fluid paths
- [14] ISO 11608-4, Needle-based injection systems for medical use — Requirements and test methods — Part 4: Needle-based injection systems containing electronics
- [15] ISO 11608-5, Needle-based injection systems for medical use — Requirements and test methods — Part 5: Automated functions
- [16] ISO 11608-6, Needle-based injection systems for medical use — Requirements and test methods — Part 6: On-body delivery systems
- [17] ISO 11608-7, Needle-based injection systems for medical use — Requirements and test methods — Part 7: Accessibility for persons with visual impairment
- [18] ISO 13485:2016, Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes

YY/T 1768.1-20XX

[19] ISO 14253-1, Geometrical product specifications (GPS) — Inspection by measurement of workpieces and measuring equipment — Part 1: Decision rules for verifying conformity or nonconformity with specifications

ISO/IEC 17025, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories

[21] ISO/IEC Guide 98-3, Uncertainty of measurement — Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM:1995)

[22] IEC 60068-2-30:2005, Environmental testing — Part 2-30: Tests - Test Db: Damp heat, cyclic (12 h + 12 h cycle)

[23] IEC 60601-1, Medical electrical equipment (all parts)

[24] IEC 60601-2-24:2015, Medical electrical equipment — Part 2-24: Particular requirements for the basic safety and essential performance of infusion pumps and controllers

[25] ASTM D4169, Standard Practice for Performance Testing of Shipping Containers and Systems

[26] ASTM F1980, Standard Guide For Accelerated Aging Of Sterile Barrier Systems For Medical Devices

[27] Standard ISTA 3A, General Simulation Performance Tests
