1997年5月1日

尊敬的隐形眼镜制造商或利害关系人

所附的《行业指南-隐形眼镜护理产品上市前通知（510(k)）指南文件》中包含有美国食品药品管理局（FDA）医疗器械与放射健康中心（CDRH)所确定的特殊控制，这些特殊控制需要用来为II类隐形眼镜护理产品（列表如下）的安全性和有效性提供合理的保证。

本文件代表目前我们机构对隐形眼镜护理产品上市前通知（510(k)）s准备过程的看法。本文件不产生或授予任何人或关于任何人员的权利，而且不会对美国食品药品管理局或公众产生约束。如果符合适用的法规、条例或两者都符合，也可以使用替代方法。

本指南草案最初于1996年4月1日提供给公众，当时美国食品药品管理局要求利害关系人提供意见。经过眼科器械小组（小组）于1996年7月26日进行讨论，美国食品药品管理局已经对收到的意见进行了评估，并且已经对本指南文件进行了修订，以纳入具有科学价值的意见从而进行更改。

请注意：1997年5月1日发布的文件代替了1996年4月1日发布的包含所有的510(k) 提交报告都应该遵守的“特殊控制”的指南文件。请仔细阅读本文件，因为其中含有对1996年4月1日发布的版本中进行的重要增加、删除以及修订。

根据《医疗器械安全法案》（SMDA）的要求，如果美国食品药品管理局（FDA）没有确定某项器械必须属于III类，则应该发布一条将III类过渡器械替换为II类的命令。根据美国食品药品管理局的要求，当出现重新分类的时候，合适的监管保护措施（即特殊控制）应生效。该命令将会在联邦公报上公布，宣布软性（亲水性）和硬质透气性隐形眼镜护理产品以及高温消毒设备的重新分类。重新分类将会在该命令发布日期之后的30天之后生效。该项重新分类所覆盖的器械包括的一般类型器械如下：

1. 硬质透气性隐形眼镜护理产品：硬性隐形眼镜护理产品是用于对硬质透气性隐形眼镜进行清洁、修整、冲洗、润滑/湿润或存储的器械。包含与硬质透气性隐形眼镜一起使用的所有溶液和片剂。

2. 软性（亲水性）隐形眼镜护理产品：软性（亲水性）隐形眼镜护理产品是用于对软性（亲水性）隐形眼镜进行清洁、冲洗、消毒、润滑/湿润或存储的器械。包含与软性（亲水性）隐形眼镜一起使用的所有溶液和片剂，以及通过高温方法对软性（亲水性）隐形眼镜进行消毒的高温消毒设备。

第2页-隐形眼镜制造商或利害关系人

该项重新分类所涵盖的具体器械包括：

* 盐水溶液（包括干燥产品/片剂）
* 清洁剂（日常清洁剂和定期清洁剂）
* 隐形眼镜多功能溶液使用的化学消毒产品
* 眼用型隐形眼镜护理液（例如：润滑和/或湿润滴剂）
* 高温消毒设备

重新分类的命令不适用于隐形眼镜盒和清洁配件等隐形眼镜护理产品（例如：机械清洁辅助设备和清洁垫），因为这些器械没有被单独分类。在不久的将来，美国食品药品管理局打算修订21 CFR第886.5918条和第886.5918条，将隐形眼镜盒和清洁配件等护理产品（例如：机械清洁辅助设备和清洁垫）包含在内。为此，在我们所附的文件中包含了为这些隐形眼镜护理产品提交510(k)的指南。

本指南应该用于重新分类发生之后的所有上市前通知提交报告。制造商应该认识到虽然本文件代表《医疗器械安全法案》所要求的特殊控制，但是在医疗器械与放射健康中心和美国食品药品管理局的努力下，它会不断受到政策措施的影响，以使其资料要求与国际标准保持一致。有关资料要求的重大更新或改动都会在即将举行的小组会议上进行宣布。虽然已经在这次修订之前对收到的有关资料的建议进行了考虑，但是利害关系人可以随时提交书面建议。如果医疗器械与放射健康中心确定合适，会将它们纳入本文件将来的更新中。应该将建议提交至：

美国食品药品管理局

档案管理分部（HFA-305）

12420 Parklawn Drive, Room 1-23 Rockville, MD 2 0 857

和

医疗器械与放射健康中心

器械评价办公室

眼科器械部门

美国食品药品管理局

9200 Corporate Blvd.

Rockville, MD20850

第3页-隐形眼镜制造商或利害关系人

本指南文件可以参见医疗器械与放射健康中心网站主页“http://www.fda.gov/cdrh”。我们鼓励您获取电子版，但是，如果没法这样做，您可以通过传真将请求发送至小型制造商辅助部门（DSMA）（传真：(301) 443-8818）以获取复印件。

我想借助这次机会向小组成员、隐形眼镜行业以及其他利害关系人表示感谢，感谢您花费时间和精力对这一特殊控制文件进行评估并提出建议。此外，我还要对玻璃体视网膜与眼外器械分部的成员以及其他在本指南文件的制定过程中努力工作的人员表示感谢。

有关本指南文件的问题，可以联系眼科学博士詹姆斯·F·萨维奥拉或穆里尔·格勒斯，电话(301)594-1744。

谨致

A. Ralph Rosenthal, M.D.

医疗器械与放射健康中心

器械评价办公室

眼科器械部门

负责人

附件

**行业指南**

隐形眼镜护理产品上市前通知（510(k)）指南文件

本文件代表目前美国食品药品管理局对隐形眼镜护理产品上市前通知（510(k)）准备过程的看法。并不产生或授予任何人或关于任何人的权利，而且不会对美国食品药品管理局或公众产生约束。如果符合适用的法规、条例或两者都符合，也可以使用替代方法。本指南可以参见医疗器械与放射健康中心网站首页“<http://www.fda.gov/cdrh>”。

虽然本指南代表最终文件，也可以随时将建议和意见提交至马里兰州罗克维尔市公园草坪大道12420号1-23室美国食品药品管理局档案管理分部（HFA-305），邮编12420，或写信给马里兰州罗克维尔市企业大道9200号美国食品药品管理局医疗器械与放射健康中心器械评价办公室眼科器械部门玻璃体视网膜与眼外器械分部（HFZ-460）的主管眼科学博士詹姆斯·F·萨维奥拉，邮编20850。本指南文件代替1996年4月1日发布的《隐形眼镜护理产品上市前通知（510(k)）指南文件》草案。

美国卫生和公众服务部

美国食品药品管理局

器械与放射卫生中心

1997年5月1日

隐形眼镜护理产品上市前通知（510(k)）指南文件

[I：引言 1](#_Toc499937955)

[II：基本制造信息： 14](#_Toc499937956)

[III：产品指南 18](#_Toc499937957)

[A. 盐水溶液 19](#_Toc499937958)

[B. 清洁剂 24](#_Toc499937959)

[D. 多功能溶液 38](#_Toc499937960)

[E. 眼用型隐形眼镜护理液（润滑和/或湿润滴剂） 40](#_Toc499937961)

[F. 高温消毒设备 43](#_Toc499937962)

[G. 隐形眼镜盒 45](#_Toc499937963)

[H. 隐形眼镜配件（例如：机械清洁辅助设备和清洁垫配件） 47](#_Toc499937964)

[IV. 需要510(k)的获批隐形眼镜护理产品的修改： 50](#_Toc499937965)

[V. 标签 53](#_Toc499937966)

[VI. 建议测试方法 80](#_Toc499937967)

[防腐剂吸收/释放测试步骤 82](#_Toc499937968)

[含防腐剂的多剂量含隐形眼镜护理产品的防腐效果 89](#_Toc499937969)

[毒理学 112](#_Toc499937970)

[临床 119](#_Toc499937971)

[货架期协议 160](#_Toc499937972)

VII. [问题与解答 163](#_Toc499937973)

**I：引言**

根据1990年《医疗器械安全法案》（SMDA）的要求，如果美国食品药品管理局没有确定过渡器械必须属于III类，则应该发布一条将III类过渡器械[例如：软性（亲水性）和硬质透气性隐形眼镜溶液（包括干燥产品/片剂）等隐形眼镜护理产品以及高温消毒设备]归为II类的命令。由美国食品药品管理局发布的命令在联邦公报上公布之后30天之后生效。其内容包含硬质透气性隐形眼镜和软性（亲水性）隐形眼镜溶液（包括干燥产品/片剂）以及高温消毒设备（定义分别见21 CFR第886.5918条、第886.5928条以及第886.5928条）从III类（售前许可）到II类（特殊控制）的重新分类。本指南文件引言了美国食品药品管理局认为确保硬质透气性隐形眼镜和软性（亲水性）隐形眼镜溶液（包括干燥产品/片剂）以及高温消毒设备等隐形眼镜护理产品的安全性和有效性所需要的基本信息和特殊控制，以及证明这些器械与合法上市的器械具有实质等效性的证据（21 CFR第807.92(a)(3)条）。在本指南文件中，“II类”一次用来描述设计用于隐形眼镜护理产品的一般类型。但是，所有制造商（即510(k)持有者）都应该认识到：未获批准的个别隐形眼镜护理产品只有在上市前通知 (510(k)获批为II类器械的时候才属于II类器械。

本指南文件中所涵盖的隐形眼镜护理产品的定义：

A. II类隐形眼镜护理产品的定义见21 CFR第886.5918条和第886.5928条，一般包括：

* 盐水溶液
* 清洁剂（日常清洁剂和定期清洁剂）
* 隐形眼镜所用的化学消毒产品（包括疏水性隐形眼镜所用的调节溶液）
* 多功能溶液
* 眼用型隐形眼镜护理液（例如：润滑和/或湿润滴剂）
* 高温消毒设备

B. 隐形眼镜盒和清洁配件等隐形护理产品（例如：机械清洁辅助设备和清洁垫配件）：

虽然在本指南发布的时候隐形眼镜盒和隐形眼镜配件还没有获得单独的分类，美国食品药品管理局已经在之前通过510(k)过程对这些器械的申请进行了审查。医疗器械与放射健康中心（CDRH）认为在本指南中包含提交这些器械的510(k)指南是合适的。眼科器械小组（小组）已经建议将隐形眼镜盒分为II类，但是，最终的分类至今仍然没有完成。在不久的将来，剩余的未分类隐形眼镜护理产品将会移送至小组进行分类。为此，我们已经提供了有关这些器械的510(k) 应该包含的信息的指南。

由于美国食品药品管理局重新评估了隐形眼镜护理产品的资料要求，并且想要其要求与国际标准保持一致，我们的指南可能即将发生重大改变。这种改变可能包括护理产品测试方法、定义、尤其是临床试验设计的修改，所有这些修改现在都处于考虑之中。有关要求的任何改变都会在即将举行的小组会议上进行宣布，而且复印件也将会公布在医疗器械与放射健康中心网站首页“<http://www.fda.gov/cdrh>”。我们鼓励您获取电子版，但是，如果没法这样做，您可以通过传真将请求发送至小型制造商辅助部门（DSMA）（参见引言章节末尾的传真和电话号码列表）。

文件的目的：

本文件是为了提供全面的指导，以便美国食品药品管理局认为隐形眼镜护理产品制造商提交的510(k)能够充分证明其器械是否与合法上市的器械具有实质等效性。

本文件代表目前美国食品药品管理局对隐形眼镜护理产品上市前通知（510(k)）准备过程的看法。本文件不产生或授予任何人或关于任何人员的权利，而且不会对美国食品药品管理局或公众产生约束。如果符合适用的法规、条例或两者都符合，也可以使用替代方法。其列出了美国食品药品管理局认为根据法案513(i)节与513(f)节的要求可以接受用来建立实质等效性的临床前和临床测试。

但是使用本指南来准备临床前和临床协议并不能保证器械临床研究豁免（IDE）的批准或510(k)的批准，按照本指南中的建议可以确保必要测试的进行。如果正确地进行测试，对数据进行了充分的分析和展示，按照使用规定的要求提交申请，并且测试结果表明隐形眼镜护理产品与合法上市的隐形眼镜护理产品具有实质等效性，则有望会获得510(K)的实质等效性判定。

人们可能会选择遵守本指南中的要求，或采取不用的数据收集与准备步骤和协议。如果选择采取不同的收集与准备的步骤和协议，人们可能会提前与医疗器械与放射健康中心进行讨论，来防止金钱开支和活动努力在后来被认为不被接受。如果使用替代的步骤，则申请人应该准备按照医疗器械与放射健康中心认可的方式证明这种步骤能够证明与已获批准的类似器械在安全性和有效性上具有实质等效性。

本指南规定了应该用来证明实质等效性的临床前以及临床测试。如果需要临床表现资料，本指南提供了获得器械临床研究豁免的说明（参见器械临床研究豁免部分（21 CFR 812））。

本综合性指南文件包含了在提交510(k)之前或向机构审查委员会（IRB）寻求器械临床研究豁免（如果需要临床表现资料来证明实质等效性）之前应该完成的临床前测试类型的模型和介绍（例如：制造/化学、毒理学以及微生物学）。本文件也包含了建议符合这些要求的测试方法。

本文件的临床部分包括临床表现资料收集的主要元素以及建议在协议中包含的方法。临床协议是临床研究计划的一部分，根据21 CFR第812部分的规定，临床研究计划必须提交给机构审查委员会以获得器械临床研究豁免的批准。

本指南文件的其他部分包括：（1）适用于隐形眼镜护理产品标签的条例和要求的基本信息，（2）对合法上市的隐形眼镜护理产品进行修改的要求（参见制造/化学、毒理学以及临床建议），以及（3）510(k)提交报告中需要的基本信息。

医疗器械与放射健康中心所记录的其他文件中的临床前或临床数据可能也会通过引用在510(k)中使用。如果要引用器械临床研究豁免、510(k)、售前许可申请（PMA）或药品管理档案（DMFs）等文件，申请人应该已经将它们提交，或申请人应该向医疗器械与放射健康中心提供提交者的适当授权。该授权应该以书信的形式邮寄至马里兰州罗克维尔市企业大道9200号医疗器械与放射健康中心HFZ-401文件邮件中心，邮编20850，参考正确的文件编号。

如果在阅读完本文件之后，仍然存在疑问，则可以咨询眼科器械部门（DOD）（参见介绍部分结尾处的电话号码列表）。

有关规定：

美国食品药品管理局专门针对II类隐形眼镜护理产品的规定为：

* 器械类别（《法案》第513(a)(1)节）
* 器械制造商企业登记和器械上市（21 CFR第807条）
* 上市前通知程序（21 CFR第807条E子部分）
* 器械临床研究豁免（21 CFR第812条）
* 人类受试者的保护：知情同意（21 CFR第50条）
* 机构审查委员会（21 CFR第56条）
* 药物非临床研究质量管理规范21 CFR第58条）
* 安全性和有效性判定（定义有效科学证据）（21 CFR第860.7条）
* 药品生产质量管理规范：医疗器械总则（21 CFR第820条）
* 医疗器械报告（21 CFR第803条）
* 标签（21 CFR第801条（参见第V节：标签）

所有这些规定都在下文进行了讨论：

器械类别（《法案》第513(a)(1)节）：

II类器械受到一般控制和特殊控制。一般控制包括禁止掺假（法案第501节）、禁止贴假商标（法案第502节）、禁用器械（方案第516节）、风险和维修通知、更换或退款（法案第518节）、记录和报告（法案第519节）、限制器械（法案第520(e)节）、药品生产质量管理规范（法案第520(f)节）、企业登记（法案第510节）、器械上市（法案第510(j)节）以及上市前通知的提交（法案第510(k)节）。特殊控制可能包括性能标准的公布、上市后监督、患者登记、指导方针的制定和宣传[包括符合510(k)部分的510(k)提交报告中临床数据提交的指南]、建议以及其他为器械的安全性和有效性提供合理保证所需要的适当措施。

器械制造商企业登记和上市（21 CFR第807条）：

医疗器械制造商、一级经销商（美国进口商）以及其他经销商需要向医疗器械与放射健康中心提供美国食品药品管理局2891登记表（器械企业的初始登记）中需要的信息来为企业进行登记。制造商也需要完成美国食品药品管理局2892表格（医疗器械清单）以列出其器械在美国的商业销售。外国制造商可以登记，但并不是必须的。但是他们必须列出其器械。有关注册和清单的问题，可以联系小型制造商辅助部门（参见介绍部分结尾处的传真和电话号码）。

上市前通知程序（21 CFR第807条E子部分）：

大部分器械都可以通过510(k)的方式获得批准在美国进行商业销售或上市。在这一过程中，制造商将510(k)提交至医疗器械与放射健康中心，并且必须收到医疗器械与放射健康中心允许商业销售的信件（命令）。取得这一命令的基础是医疗器械与放射健康中心认为该器械与在美国合法上市的器械具有实质等效性。制造商必须在提交报告中和其他内容一起提交这种实质等效性的证据。构成实质等效性的内容在法案第513(i)(l)(A)节进行了说明。实质等效性意味着该器械与已获批准的类似器械具有相同的预期用途以及相同的工艺特点（即设计、材料、功能和其他类似特点），或具有相同的预期用途以及新的工艺特点，但是可以证明该器械与已获批准的类似器械具有相同的安全性和有效性而且不会产生与已获批准的类似器械不同的安全性和有效性问题。

510(k)通知的要求适用（21 CFR第807.81条）的情形为：制造商首次上市器械、预期用途出现改变、对合法上市器械的修改可能会对其安全性和有效性造成重大影响。并不是所有的改变都要提交510(k)，只有当这种改变会对安全性和有效性产生重大影响时才需要提交。医疗器械与放射健康中心认为制造商最有资格进行初步判定，这一判定的基础是良好的判断经验、足够的支持性资料以及充分的文件连同医疗器械与放射健康中心基本的书面政策和指南。但是，制造商应该认识到，如果其作出不提交新的510(k)的判定，医疗器械与放射健康中心可以否决这一判定并采取适当的管理措施。如果制造商对器械进行了改变或修订但是没有提交510(k)，则应该在药品生产质量管理规范（GMP)器械主记录中说明没有提交510(k)的原因，并且根据要求使美国食品药品管理局可以得到它。

21 CFR第807.81条E子部分（上市前通知程序）提供了当改变不会对器械的安全性和有效性产生重大影响时，申请人必须提交510(k)的改变的种类。此外，您应该联系小型制造商辅助部门（参见介绍部分结尾处的传真和电话号码），以便获得医疗器械与放射健康中心最近的关于现有器械需要提交新的510(k)的改变的指南。但是，制造商应该认识到《行业指南-隐形眼镜护理产品上市前通知（510(k)）指南文件》等有关器械的指南文件代替了医疗器械与放射健康中心关于可能需要提交新的510(k)的器械修改的指南或提供了其他的指南。如果制造商在准备对改变进行评估之后仍然不确定是否需要新的510(k)，他们可以写一封信对改变进行详细的说明并引用510(k)编号，然后将其邮寄至医疗器械与放射健康中心文件邮件中心（关于上面的内容）。

在510(k)提交之后，如果510(k)被暂停办理，医疗器械与放射健康中心可能会要求其他的信息。发出一封信件，说明在等待提交者答复期间，文件将会被保存30天。如果在30天之内没有收到答复，则510(k)可能会被删除。提交者应该在30天之内进行答复，如果30天不够，可以写一封信并引用510(k)编号，然后将其邮寄至医疗器械与放射健康中心文件邮件中心以申请延期。当医疗器械与放射健康中心收到其他信息之后，审查会再次开始。每当需要其他信息时，就会发生这种情况。

通过上市前通知审查，医疗器械与放射健康中心发现不具有实质等效性的器械：（a)与已获批准的类似器械相比，出现了新的安全性和/或有效性方面的问题；（b）表现的安全性和有效性不如合法上市的器械，以及（c）出现新预期用途的适应症。

如果医疗器械与放射健康中心判定器械不具有实质等效性，制造商可以对不具有实质等效性的判定进行上诉、提出重新分类的请求或提交售前许可申请。如果制造商和医疗器械与放射健康中心对某一器械不具有实质等效性的判定意见不一致，则适用下列内容：

* 被判定为不具有实质等效性的510(k)自动被分为III类，除非根据售前许可被重新分为一类或II类。制造商可以请求对不具有实质等效性的判定进行重新审查。有关如何请求对不具有实质等效性的判定进行重新审查的内容，可以联系510(k)工作人员(参见介绍部分结尾处的传真和电话号码)。
* 根据法案第513(f)节的规定，III类器械的制造商可以请求医疗器械与放射健康中心将该器械分为一类或II类。医疗器械与放射健康中心会将该请求提交至美国食品药品管理局中合适的顾问小组进行审查并获得建议。重新分类请求的内容和格式的要求参见21 CFR第860.123条。
* 如果因为缺乏性能数据而被判定为不具有实质等效性，则制造商可以重新提交带有其他数据的510(k)。

510(k)应该注明日期，并列出申请人（提交者）的姓名、地址、联系人（如果与申请人不是同一人）、电话号码，而且必须有申请人签字。510(k)应该包含内容表格，而且应提交一式两份，使用标准尺寸的纸张，标注页码，装订牢固（如果必要），还要打三个孔。制造商应该在封面函上标出该提交报告为“510(k)通知”。应该适当地确定510(K)提交报告的所有附件。基本信息部分应该包含：

* 器械的商品名（专利名称）；
* 声称具有实质等效性的已获批准的类似器械或合法上市器械的标识；
* 器械的通用名称或分类名称（21 CFR第807.87条）
* 作为510(k)对象的器械的介绍；
* 器械预期用途的声明；
* 器械的工艺特点如何与已获批准的类似器械进行比较的声明；
* 企业注册编号（虽然510(k)中没有要求，但申请人仍需要在产品发布之后的30天内对其企业进行登记）；
* 制造机构的地址，包括灭菌地点；
* 器械根据法案第413部分的要求所属的分类（I类、II类或III类），以及所知道的合适的大类（如果提交者确定器械未被分类，则这一判定的声明以及判定的基础）；
* 上市前通知的原因（（例如：新器械或当前器械的修改（如果510(k)是对当前器械的修改，则应对修改的原因进行详细的介绍并提供等效器械的510(k)编号）；
* 根据特殊控制第513节的要求，与法案要求的符合情况（II类器械）；
* 器械标签草案的复印件以及可以使用的广告；
* 工程图纸（用于高温消毒设备、隐形眼镜盒等护理产品）；
* 根据21 CFR第807.92条以及807.93条的要求，510(K)提交者必须提供作为实质等效性判定基础的有关安全性和有效性的信息摘要，或在510(k)中声明提交者会根据要求将安全性和有效性信息提供给利害关系人。如果提供了声明，则该声明应该（1）注明日期，（2）由证明者签字，（3）作为上市前通知提交报告中的单独一页，并且（4）清楚标出含有下列内容的“510(k)声明”：

“我特此证明：作为[公司名称]的[上市前通知的提交所需人员的公司职位，最好是公司的官方联络人]，如果上市前通知提交报告中所介绍的器械被判定为具有实质等效性，我将会在任何人员提出要求之后的30天之内，向其提供本上市前通知中与安全性和有效期有关的信息。根据《美国联邦法规《第二十一章第20.61条的规定，我用以提供的信息为上市前通知提交报告的复印件，包括不利的安全性和有效性信息，但是不包含患者身份身份识别码、商业机密以及保密的商业信息。

* 一份注明日期并带有签字的声明，证明提交者根据其了解的信息认为上市前通知中提交的所有数据和信息都真实、准确，而且没有遗漏21 CFR第807.87(j)条规定的重要事实。

21 CFR第807节E子部分以及“上市前通知510(k)”小册子：《医疗器械管理要求》（HHS美国卫生及公共服务部出版，美国食品药品管理局92-4158）对企业遵守510(k)要求的方式提供了详细的说明并举了示例。小型制造商辅助部门可以提供规定和这种小册子、回答问题并提供有关管理过程的指南。在介绍部分结尾处列出了小型制造商辅助部门传真和电话号码。

器械临床研究豁免（21 CFR第812条）：

临床测试中获得的数据可能也要用来证明隐形眼镜护理产品与合法上市器械之间的实质等效性。为了收集这些临床数据，在赞助商（通常是赞助商）将临床研究性的医疗器械用于临床试验之前需要获得批准的器械临床研究豁免。器械临床研究豁免条例对获得批准的器械临床研究豁免的步骤进行了介绍，并且对医疗器械临床研究期间赞助商以及研究人员的责任进行了概述。

美国食品药品管理局认为直接用于眼部的某些溶液的临床研究为具有重大风险的研究，在进行临床研究之前需要同时获得机构审查委员会和美国食品药品管理局的审查和批准。

具有重大风险的研究包括下列研究：（1）包含有从未在眼科中使用过的活性成分的溶液，以及无法由本指南所含的临床前测试从安全性角度进行充分说明的溶液，或（2）溶液中所含的生物或药物成分可能对受试者的健康和安全造成风险，并且其管辖区与美国食品药品管理局其他中心相互重叠。

美国食品药品管理局认为大部分隐形眼镜护理产品的临床研究为不具有重大风险的研究，因为其活性成分可以由本指南所含的临床前测试从安全性角度进行充分说明。器械临床研究豁免条例[21 CFR第812.2(b)条]的简要要求适用于具有下列要求的非重大风险研究：

1. 在将器械用于临床研究之前（21 CFR第812.30条），赞助商必须向正确成立的机构审查委员会提交非重大风险器械研究并获得批准（21 CFR第56条），如果不存在机构审查委员会，则将其提交至美国食品药品管理局并获得批准（21 CFR第 812.62(b)条）。

2. 在参加临床研究之前，所有测试对象都必须提供知情同意（21 CFR第50条）。知情同意为书面形式，将作为志愿研究对象的权利告知测试对象，并将风险、利益以及替代程序告知测试对象，如果有测试程序也应该告知。

3. 必须对所有的研究进行合适的监督。

4. 必须遵守确定的记录保持和报告的要求（参见21 CFR第812.2(b)(1)(v)-(vi)条）。

非重大风险器械研究并不需要美国食品药品管理局的审查和批准。赞助商需要获得机构审查委员会的批准，并且遵守21 CFR第812.2(b)(1)(i)条至第(vii)条的要求。

根据非重大风险器械临床研究的简要要求（21 CFR第812.2(b)条），机构审查委员会必须确定特定的隐形眼镜护理产品不会产生重大风险。对于被判定为存在非重大风险的器械研究，赞助商必须向机构审查委员会提供一份声明，说明该项研究不会造成重大风险的原因，而且机构审查委员会必须同意该项评估。机构审查委员会也必须批准该研究属于非重大风险研究。

做出合理决定所需要的所有信息都应该提供给机构审查委员会。如果是隐形眼镜护理产品，这些信息应该包含知情同意表以及临床协议。需要注意的是，如果是非重大风险研究，虽然在提交完510(k)之后才需要将临床前数据提交给医疗器械与放射健康中心，但是赞助商应该在临床研究开始之前进行临床前测试，以预测产品性能并保护受试者的健康。临床前测试的目的是评估测试对象是否会遭受不合适的风险，因此应该在进行人身测试之前将临床前测试的结果提交给机构审查委员会进行审查。

器械临床研究豁免研究设计：

研究的赞助商应该仔细考虑如何才能充分证明其特定器械与合法上市的器械之间存在实质等效性，并且对其研究进行设计以保证数据能够提供21 CFR第860.7条所规定的有效科学证据、如何才能正确地达到临床目标以及如何才能形成可靠的基础来为标签上的预期用途和要求提供支持。

制造商应该仔细查看本指南临床建议部分的内容，这一部分设计用来帮助制定合适的临床协议。此外，在制定临床协议的时候，如果有必要，他们应该咨询眼科器械部门的科技人员。制定一份合适的协议是临床研究中最重要的一个方面，而且当需要临床表现资料来证明实质等效性的时候，其对于510(k)的成功也很重要。所设计的协议应该能够为器械拟定的标签要求以及与其用途提供充分的支持。赞助商负责保证合适的研究设计以及所有必要的测试都能完成。如果替代性测试比必须要进行的已经列出的或其他测试更加合适，则赞助商负责研究的总体设计以及正当性。

赞助商能够获得的信息包括器械临床研究豁免条例（21 CFR第812条）以及相关信息。更多指南，请联系器械临床研究豁免工作人员或眼科器械部门（参见介绍部分结尾处的电话号码）。

人类受试者的保护：知情同意（21 CFR第50条）：

机构审查委员会审查以及知情同意的目的是确保受试者的权利、安全性以及福利能够获得保护。签署之后的知情同意表证明已经将第50.25节要求的信息提供给了将要进行临床研究的受试者。机构审查委员会对该表进行审查，以确保将与研究有关的足够信息都提供给了受试者，这具有双重功能：保护受试者并证明该机构遵守了适用的规定。必须按照知情同意的规定获得知情同意，而且所有使用的知情同意表都必须体现21 CFR第50.25条规定的知情同意内容。知情同意表本身是为确定受试者获得了足够的信息提供帮助。签署之后的知情同意表证明受试者同意参加该项研究。知情同意的整个过程包括向受试者提供与研究有关的信息、为受试者考虑所有的选择提供足够的机会、对受试者的疑问进行答复、保证受试者充分理解了这些信息、获得受试者志愿同意参加。必须按照21 CFR第50.27条的要求对知情同意进行记录，而且21 CFR第50.20要求医疗器械临床研究的所有受试者都需要知情同意。具体的问题，可以联系临床研究豁免工作人员（参见介绍部分结尾处的电话号码）。

机构审查委员会（21 CFR第56条）：

机构审查委员会是由某一机构正式指定的董事会、委员会或其他团体，以按照美国食品药品管理局的规定对包含人类受试者的生物医学研究实施进行批准以及持续的审查。机构审查委员会审查的目的是确保：

* 受试者的风险最小化，并且预期效益合理；
* 受试者的选择合理；
* 向每一位将要参加研究的受试者或受试者的合法授权代表寻求知情同意并对其进行记录；
* 在适当的情况下，研究计划中包含足够的条款对收集的数据进行监控，以确保受试者的安全；而且
* 有足够的条款来保护受试者的隐私并保持数据的机密性。

机构审查委员会的规定对资格要求和审查要求进行了概述。所有机构审查委员会都必须遵守并符合这一规定的要求。

具体的问题，可以联系临床研究豁免工作人员（参见介绍部分结尾处的电话号码）。

药物非临床研究质量管理规范（21 CFR第58条）：

这一规定的目的是确保对医疗器械的安全性进行评估需要进行的非临床实验室测试具有高质量。赞助商应该在所有提交报告中说明是否按照本规定进行了非临床实验室测试。如果没有按照《药物非临床研究质量管理规范》规定的步骤进行，则应该提供正当的理由。

具体的问题，可以联系临床研究豁免工作人员（参见介绍部分结尾处的电话号码）。

安全性和有效性判定（定义有效科学证据）（21 CFR第860.7条）：

这一规定对构成以及不构成有效科学证据的内容进行了规定，以便美国食品药品管理局判定器械用于预期用途的安全性和有效性有合理的保证。虽然510(k)只要求证明与合法上市的器械之间的实质等效性，但是这一证明是关于该器械像合法上市的器械一样安全有效，而且该器械不会产生不同于已获批准的类似器械的有关安全性和有效性的问题。

与本规定的解释有关的具体问题，可以联系眼科器械部门（参见介绍部分结尾处的电话号码）。

药品生产质量管理规范：医疗器械总则（21 CFR第820条）：

法案第520(f)节所要求的《药品生产质量管理规范：医疗器械总则》涵盖了器械的设计、制造、包装、存储和安装的方法以及使用的工具和控制装置。其涵盖了下列总体领域：机构和人员、建筑物、设备、组件控制、流程、包装以及标签；器械的持有、分配和安装；器械评价；加工；器械和制造记录；投诉处理以及质量保证（QA）系统审核。

《医疗器械安全法案》对法案第520(f)节进行了修订，以批准在药品生产质量管理规范中包含试生产设计确认。修订之后的药品生产质量管理规范于1996年10月7日在联邦公报上公布[61 FR 52601]，其中包含有试生产设计确认。

有关药品生产质量管理规范的具体问题，可以联系小型制造商辅助部门（参见介绍部分结尾处的传真和电话号码）。

医疗器械报告（21 CFR第803条）：

根据医疗器械报告（MDR）的规定，当企业收到或以其他方式意识到者其已经上市的器械中可能会出现下列情况的时候，所有医疗器械的制造商都应该在30天之内向美国食品药品管理局进行报告。（1）可能导致或造成死亡或严重伤害；或（2）已经发生故障，并且当故障再次发生时，该器械或任何其他类似器械有可能会导致或造成死亡或严重伤害。

器械的制造商和进口商需要建立医疗器械报告档案并对其进行维护，还需要允许获得授权的美国食品药品管理局工作人员获得档案中包含的记录并对其进行复印和验证。与器械的特性、质量、耐久性、可靠性、安全性、有效性或性能有关的不满意，无论是口头还是书面形式，美国食品药品管理局认为都将其视为投诉。但是，并不是所有的投诉都符合医疗器械报告的标准。

想要获得医疗器械报告规定的复印件以及美国食品药品管理局出版的《医疗器械报告规定综述》，可以联系小型制造商辅助部门（参见介绍部分结尾处的传真和电话号码）。

管理措施：

在1993年6月30日，医疗器械与放射健康中心宣布了改善器械审批流程的新政策。这些新政策如下：

**• 加快审查：**为了确保代表医疗领域具有重大进展的器械能够立即进入市场，医疗器械与放射健康中心已经实行了“快速通道”审查系统。有关这些器械的申请会进入单独的队列中，而不会按照通常采取的“先进先审查”政策。纳入快速审查种类的器械包括用来治疗没有替代疗法的严重疾病的器械，以及比现有技术具有明显更好的临床效益或更低风险的器械。

* “拒绝-接受”政策：在过去，不充分以及不完整的申请浪费了医疗器械与放射健康中心的大量时间。审查人员需要“再循环”这些申请，反复将其返回企业，以便获得需要的信息或弄清楚不够充分的数据。为了解决这一问题，该机构建立了“拒绝-接受”政策，详细说明了接受申请的最低标准。如果不符合这些要求，申请将会被拒接。

拒绝接受隐形眼镜护理产品510(k)提交报告的具体原因可能是没有提供建立实质等效性、510(k)安全性和有效性摘要的信息、没有提供510(k)声明或真实性和准确性声明。

* 通过风险评估来确定审查的优先顺序（以前称为“分类”）在审查过程的早期阶段，医疗器械与放射健康中心会对所有器械可能造成的潜在健康危害进行判定，并将注意力主要集中在会对患者造成重大风险的器械。具有最低潜在风险的器械将会受到较少的深入审查。

为做到这一点，已经确定了三个审查等级：

I类-基本上主要是预期用途/适应症的标签审查；II类-常规科学和标签审查（大部分510(k) 都属于这I类）；III类-通过团队审查的方式集中进行科学和标签的审查，包括所有采用新工艺或具有新的预期用途的一类和II类器械，以及其他由于固有风险而被判定需要集中审查的器械。

溶液等包含传统防腐系统和预期用途的隐形眼镜护理产品目前被分为二级审查。

* 向制造商报告工作进度：过去，虽然通过了审查系统，但是器械制造商经常无法确定其 510(k)提交报告的进度。这已经被证明是麻烦的主要来源，尤其是信息的缺乏可能会对合理的商业计划造成干扰。为解决这一问题，医疗器械与放射健康中心建立了计算机化的系统，如果申请的审查已经超过90天，通过这一系统，制造商将会在发出请求之后的3天之内收到关于他们 510(k)提交报告的工作进度报告。

有关这些政策的更多信息参见器械评价办公室的蓝皮书备忘录，可以联系小型制造商辅助部门（参见介绍部分结尾处的传真和电话号码）获得。

特殊控制：

本指南文件中包含有医疗器械与放射健康中心所确定的特殊控制，在没有适用标准的情况下，这些控制必须用来为II类隐形眼镜护理产品的安全性和有效性提供合理的保证。根据法案第513节的要求，美国食品药品管理局认为实质等效性的确定需要进行一些临床前以及临床数据，这些特殊控制包含有建议这些数据采用的协议，并且确定了美国食品药品管理局认为需要提交新的510(k)的隐形眼镜产品的修改以及标签指南。

虽然已经仔细考虑过这些建议，但是医疗器械与放射健康中心认为对于可以采用并且建议采用的新型测试保持一种开放的心态也很重要。如果申请人选择不同的程序，则应该提交充分的理由。这些理由应该清楚地说明替代的程序提供实质等效性的证明所需要的有效科学证据。如果没有正当理由以及支持性的证据，则可能意味着在科学审查期间该申请会被认为不被接受。

如果在阅读完本指南文件之后，仍然对隐形眼镜护理产品的具体测试建议存在疑问，则可以进行测试之前先咨询眼科器械部门（电话号码在下文中）。

传真和电话参考：

小型制造商辅助部门：传真：(301) 443-8818（想要获得指南文件的复印件，参考货架号674）

电话：(800) 638-2041 or (301) 443-6597

眼科器械部门：传真：(301) 480-4201

电话：(301) 594-1744

IDE工作人员：电话：(301) 594-1190

510(k)工作人员：电话：(301) 594-1190

**II：基本制造信息：**

本指南的这一部分包含了隐形眼镜溶液和片剂的510(k)里应该提交的基本制造信息。在本指南中，我们主要关注活性成分。但是，制造商应该评估有效成分（例如：缓冲剂和片剂包衣）对酸碱度、张力、溶液兼容性、酶活性、防腐剂有效性、消毒效果、防腐剂吸收/释放以及表面活性剂的临界胶团浓度等因素的影响。

在510(k)提交报告中，申请人应该提供下面列出的基本信息以及第III节（产品指南）、第V节（标签）和其他本指南中所含章节的信息。当提交测试数据的时候，申请人应该完成测试的报告，而且应该在510(k)中提供摘要信息。

A.隐形眼镜溶液和片剂的基本制造信息：

申请人应记录并总结下列制造/化学信息：

1. 隐形眼镜溶液或片剂的化学成分：

隐形眼镜溶液或片剂的化学成分应该包括所有的活性成分和非活性成分以及它们的功能。

注意：在本指南中：

- “活性成分”通常被定义为隐形眼镜溶液或片剂为了达到产品的预期用途而含有的具有足够浓度的化学成分（例如：日常清洁剂的表面活性成分、消毒产品中的抗微生物剂、酶药品中的酶或存储隐形眼镜护理产品的防腐剂）。

- “非活性成分”通常被定义为剂型中除了活性成分之外的化学成分（例如：缓冲剂和水）。

如果成分符合美国药典（USP）、美国国家药品集（NF）或美国化学学会（ACS）的规范，则应该注明。如果使用山梨酸作为成分，则应该将乙醛量化，而且应该证明其规格的合适性。对于非药典成分，申请人应该根据药品生产质量管理规范的要求确立经批准的原材料的规格，并在510(k)中提交它们（例如：该成分的表征数据和/或临床前与临床测试中所用生产批次的分析结果）。

如果合适，应该提供新器械中所用成分与已获批准的类似器械进行比较的并列对照。如果新溶液或片剂与已获批准的类似器械在活性成分和非活性成分的浓度方面完全一样，则基本制造信息可以只限于带有流程图的制造过程的介绍、产品无菌与灭菌确认的证明、货架期数据以及防篡改特点等包装的介绍。如果新溶液或片剂与已获批准的类似器械在活性成分和非活性成分的浓度方面不完全一样，则下面概述的所有基本制造信息都应该包含在510(k)之中。如果已上市的器械出现新的要求，则应该应提供支持性信息。

2. 提供包含流程图的制造过程简短介绍。

3. 无菌：根据21 CFR第800.10条的要求，所有隐形眼镜溶液都应该无菌。应该使用美国药典（USP）<71>-无菌测试或经过验证的等效无菌测试方法证明无菌性。应该确保产品无菌或经过验证的包装完整性测试，以支持510(k)中所请求的货架期。[第VI.E节（货架期协议）]

对于处理灭菌周期的发展和确认的基本信息，制造商应该参考美国药典（USP）<1211>-灭菌与无菌保证/基本信息。制造商应该使用合适的验证方法对产品的灭菌系统和灭菌周期进行验证，还应该证明其功效以及与产品和/或容器的兼容性。制造商应该使用最近的版本并在510(k)中提供验证方法的参考。下面提供了一些灭菌验证方法的其他参考：

* 美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会/国际标准化组织，11134：保健品灭菌-验证和常规控制要求-工业湿热灭菌法。
* 美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会/国际标准化组织，11135：医疗器械-环氧乙烷灭菌的验证和常规控制。
* 美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会/国际标准化组织，11137：保健品灭菌-验证和常规控制要求-辐射灭菌。
* 国际标准化组织/技术报告13409：保健品灭菌-辐射灭菌-25 kGy作为小型或很少生产批次灭菌剂量的实证。
* 溶液药物产品无菌灌装的验证。美国注射用药物协会二号技术专著
* 无菌加工生产无菌药物产品的指南，1991年6月。制定者：药物评价与研究中心、生物制品评价与研究中心以及美国食品药品管理局法规事务办公室
* 美国药典<1211>药典物品的灭菌与无菌保证：无菌加工。

根据1990年2月12日器械评价办公室（ODE）蓝皮书备忘录#90-1的要求，申请人应该在510(k)提交报告中提供下列信息，以对传统灭菌系统[例如：加压蒸汽、环氧乙烷（ETO）、伽玛辐射或无菌灌装过程]的验证提供支持：

a. 将要使用的灭菌方法；

b. 将要用来验证灭菌周期的方法介绍，但不是验证数据本身；

c. 制造商将会符合的无菌保证水平（SAL）；

d. 保持器械无菌的包装介绍（不必包含包装完整性测试数据）；

e. 如果灭菌过程中使用环氧乙烷，则提供残留在器械或器械组件（例如：瓶子或容器密封系统）上的环氧乙烷、2-氯乙醇以及乙二醇残留量的最小水平；以及

f. 辐射剂量（如果使用辐射灭菌）。

申请人应该在510(k)中对用来提供常规无菌保证的质量保证体系以及无菌测试方法进行介绍。

4. 微生物限度检查法：如果合适，使用干燥或片剂剂型的非无菌隐形眼镜制造商应该提交美国药典中的微生物限度测试所得到的数据，以证明微生物质量的可接受性。如果制造商提供了证明活性成分浓度的抑制水平的数据，则可以省略这些数据。

5. 根据21 CFR第800.10(b)条的规定，使用多剂量容器包装的隐形眼镜溶液应该按照剂型进行制造并根据容器的体积和类型进行包装，还应该提供合适的标签，以提供充分的保护并使使用期间的污染造成伤害的风险最小化（例如：存储的多剂量溶液、单元剂量容器和遗弃时间周期）。

6. 防腐剂有效性：存储溶液的制造商应该在510(k)中证明防腐剂在开始以及所要求的货架期之内的有效性。有关建议的第14天微生物重新挑战的防腐剂有效性测试指南，参见微生物附录A第VI节（建议测试方法）。

7. 包括产品规格、容器和容器尺寸在内的货架期（稳定性）数据：

有关确立或延长货架期的指南，请参见第VI E.节（货架期协议）。

8. 防篡改包装：所有的溶液和片剂都必须符合21 CFR第800.12条：隐形眼镜溶液和片剂：防篡改包装的要求。

9. 建议的护理方法之下的溶液兼容性：应该对溶液与标明的产品专用隐形眼镜类型（亲水性或疏水性）之间的兼容性进行评估。有关指南，参见适用的测试矩阵以及化学附录C第VI节（建议测试方法）。

10. 防腐剂吸收/释放：一般情况下，应该在510(k)中提交含有用于隐形眼镜的新型防腐剂溶液的防腐剂吸收/释放数据。如果合适，制造商应该评估活性成分（例如：缓冲剂等）对防腐剂吸收/释放的影响。但是，制造商可以在所提供的510(k)中证明省略这些数据的合理性。

a. 制造商证明预期的防腐系统与已获批准的类似器械所用的防腐系统在化学成分和预期用途（亲水性隐形眼镜或硬性隐形眼镜）上基本一样；而且

b. 制造商证明新型防腐剂不会产生毒理学问题，而且新型防腐剂不带有电荷或不带有与隐形眼镜材料（例如：通常带负电荷）相同的电荷。

医疗器械与放射健康中心认为亲水性隐形眼镜代表了一种最差的情况。因此，如果制造商用于亲水性隐形眼镜的护理产品已经获得实质等效性审批，则除非另有通知，否则不需要提交因为在标签上增加疏水性隐形眼镜的使用而提交其他的防腐剂吸收/释放数据。

如果无法满足上述标准，则有关指南，参见适用的测试矩阵以及化学附录C第VI节（建议测试方法）。

B. 其他隐形眼镜护理产品：

本指南中所涵盖的其他隐形眼镜护理产品包括高温消毒设备、眼镜眼睛盒以及隐形眼镜配件（例如：机械清洁辅助设备和清洁垫配件）。有关这些器械的指南，参见第III节（产品指南）以及第V节（标签）。

**III：产品指南**

本部分为《行业指南-隐形眼镜护理产品上市前通知（510(k)）指南文件》中所涵盖的全部器械的迷你指南（以下简称为产品指南）的综合。所有产品指南都包括其自己的测试矩阵（如果合适），为申请人提供收集性能数据的临床前和临床测试建议方面的汇总图表和具体说明。医疗器械与放射健康中心希望能够提交这些数据或在510(k)中提供测试区域，除非申请人提供这些数据不适用的正当理由。

如果通过对安全性和有效性具有重大影响的方法对目前已经上市的器械进行修改（例如：活性成分出现改变或修改），则产品矩阵也适用。当在510(k)中提交性能数据的时候，如果合适，申请人应该提供测试数据的完整报告以及摘要信息。

需要注意的是，基本制造信息部分所涵盖的信息和数据元素并没有在每一项产品指南部分出现重复，但是被包含在参考之中。此外，第V节（标签）包含了基本标签指南和产品标签指南的全部信息。

这一部分所涵盖的产品指南为：

1. 盐水溶液

2. 清洁剂（日常清洁剂和定期清洁剂）

3. 隐形眼镜所用的化学消毒产品（例如：化学消毒溶液、化学消毒系统以及调节溶液）。

4. 多功能溶液

5. 眼用型隐形眼镜护理液（例如：润滑和/或湿润滴剂）

6. 高温消毒设备

7. 隐形眼镜盒

8. 隐形眼镜溶液配件（例如：机械清洁辅助设备和清洁垫配件）：

下例矩阵（包括临床前和临床指南）以及第V节（标签）介绍了医疗器械与放射健康中心确定用来确保器械的持续安全性和有效性所需要的特殊控制，而且应该在510(k)中提供这些信息。

申请人应该将产品的活性成分与已获批准的类似器械所含的活性成分进行比较，并参考本指南中所适用矩阵的合适章节。

**A. 盐水溶液**

盐水溶液通常被定义为隐性眼镜护理产品（例如：溶液、胶囊或片剂），是一种在水基溶液剂型中含有氯化钠作为主要活性成分来达到生理平衡的盐水溶液（重量大约占0.9%）。这些产品为按照配方制成的无菌溶液、带有包装的盐片剂或胶囊，它们需要蒸馏水作为稀释液来产生未经灭菌的自制盐水溶液。它们在下列一种或多种情况下用于软性或硬质透气性隐形眼镜：

* 在清洁之后进行冲洗以移除分散的杂物和清洁剂
* 在使用隐形眼镜之前进行冲洗
* 在高温消毒过程中使隐形眼镜保持湿润
* 消毒之后的保存
* 溶解隐形眼镜护理片剂的稀释液（例如：酶或消毒片剂）
* 在过氧化氢消毒系统（限制性使用）中使用的稀释液

预制的无菌盐水溶液可以按照有防腐剂或没有防腐剂、有缓冲剂或无缓冲剂的剂型进行销售。可以使用各种容器（例如：喷雾器、非喷雾器、单位剂量或多剂量）对这些溶液进行包装。

***盐水溶液溶液测试矩阵***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 销售浓度中相同的活性成分 | 比销售产品更高浓度中的相同活性成分 | 比销售产品更低浓度中的相同活性成分 | 用于眼科的新成分或不同的活性成分 |
| **化学** |  |  |  |  |
| 稳定性 | X | X | X | X |
| 溶液相容性 | 脚注A | 脚注A | 脚注A | X |
| **微生物学** |  |  |  |  |
| 无菌 | X | X | X | X |
| 再次挑战防腐剂有效性或  不含防腐剂产品的细菌抑制 | X | X | X | X |
| 稳定性 | X | X | X | X |
| **毒理学** |  |  |  |  |
| 体外细胞毒性 | X | X |  | X |
| 急性眼睛刺激 | X | X | X | X |
| 急性口服毒性 | |  | | X |
| 致敏作用 | |  |  | X |
| 体内眼睛生物相容性 | |  |  | X |
| **临床** |  |  |  |  |
| 建议的临床研究规模/范围 |  |  |  | 60 subj /1 mo |

**脚注A 如果盐水溶液的pH值为7.2 ±0.2并且张力为290-320 mOsm/kg，则除非另有通知，否则制造商不需要提交溶液相容性数据。**

预制盐水溶液：

制造/化学：

预制无菌盐水溶液：预制无菌盐水溶液通常保存在舒适范围（例如：pH为6.67.8而且张力为290-320 mOsm/kg），以避免按照建议的隐形银镜护理方法使用时造成眼睛刺激。除了基本制造信息部分以及矩阵部分所列出的信息之外，还应该提供下列信息：

1. 高温消毒：如果标明盐水溶液在高温消毒期间使用，则应该评估高温消毒对pH、张力以及防腐剂浓度的影响并提交数据。

2. 隐形眼镜片剂稀释液：如果标明盐水溶液用作酶片的稀释液，则应该评估标签中标明的片剂崩解时间以及酶活性时间表，以对照（例如：批准的稀释液）进行比较，并提交数据。

微生物学：

本部分、第II节（基本制造信息）以及矩阵包含有所有预制盐水溶液的微生物学指南。

1. 防腐剂有效性：申请人应该参考第II节（基本制造信息）以及第VI节（建议测试方法）微生物附录A有关防腐剂有效性的指南。此外，申请人应该认识到通过第14天的再次挑战防腐剂有效性测试，制造商才能根据消毒情况为用于隐形眼镜存储达到30天并且含有防腐剂的盐水溶液加上标签。有关含有防腐剂的盐水溶液中存储30天的标签指南应该包含隐形眼镜护理的说明，并且需要在建议的存储时间之后再次为隐形眼镜消毒。

如果制造商提交了含有山梨酸或山梨酸基防腐剂的盐水溶液的510(k) ，则可以在防腐剂有效性测试中省略微生物再次挑战。但是，应该按照第VI节（建议测试方法）微生物附录A中的协议继续进行28天的测试，包括在第21天和第28天存活微生物的计算。为了支持高温消毒之后隐形眼镜的长期保存（达到30天），510(k)所包含的数据应该证明通过防腐剂有效性测试的结果是通过第14天的再次挑战获得的。

2. 多剂量盐产品可以使用抑菌剂（例如：硼酸或硼酸盐）代替传统防腐剂。作为防腐剂有效性测试的代替，可以进行抑菌测试，并为产品标上合适的遗弃日期[参见第VI节（建议测试方法）微生物附件C]

毒理学：

有关建议510(k)中包括的测试的指南，参见盐水溶液测试矩阵以及第VI节（建议测试方法）毒物附件A-B）。

临床：

如果盐水溶液的制造、包装和标签方法与已获批准的类似器械一样，则通常不需要在510(k)中提交临床数据。

自制盐水溶液（盐片/胶囊系统）：

自制盐水溶液是包含氯化钠、美国药典以及特定尺寸的塑料混合瓶的盐片或胶囊所组成的盐片/胶囊系统制成。该系统按照标签说明进行包装以使用非处方（OTC）蒸馏水作为稀释液来溶解盐片或结晶。所制备的盐水溶液和软性（亲水性）隐形眼镜一起使用，在高温消毒之前进行冲洗，并在高温消毒期间在眼睛盒中使隐形眼镜含水。有关适应症声明和警告信息的指南，参见第V节（标签）。

化学:

建议在制造盐片或胶囊的过程中使用含氯化钠（美国药典）或等效物。

微生物学:

如果盐片或胶囊系统是使用氯化钠（美国药典）制成，并且包装和标签的方法与已获批准的类似器械一样，则通常不需要提交微生物测试数据。有关微生物的问题，参见第V节（标签）。

毒理学:

有关建议510(k)中用于盐片/胶囊系统的容器/密封系统测试的指南，参见第VI节（建议测试方法，容器的毒物测试）毒物附件A。使用氯化钠（美国药典）的盐片或胶囊通常不需要提交毒理学信息。

临床:

在20世纪80年代早期，眼科器械小组建议并且医疗器械与放射健康中心同意：如果盐片/胶囊系统是由氯化钠（美国药典）制成，并且其包装和标签方式与已获批准的类似器械一样，则单位剂量的盐片/胶囊系统不需要临床测试来确定产品的安全性和有效性。

**B. 清洁剂**

日常清洁剂：

日常清洁剂通常被定义为含有一种或多种活性成分并且其浓度足够溶解并移除隐形眼镜上的沉淀物以及隐形眼镜表面上的其他污染物的隐形眼镜护理产品。日常清洁剂也可以作为隐形眼镜消毒方法中的成分，或多功能隐形眼镜护理溶液标签上的预期用途。

日常清洁剂通常作为预制溶液销售，而且标明与手指操作（例如：手指头）或辅助装置（例如：机械清洁辅助设备）一起使用，在一定的时间内达到预期的目的。应该在510(k)中提交充分的数据，为日清洁剂按照标签上建议的最小时间使用时的有效性提供支持。

***日常清洁剂测试矩阵***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 销售浓度中相同的活性成分 | 比销售产品更高浓度中的相同活性成分 | 比销售产品更低浓度中的相同活性成分 | 用于眼科的新成分或不同的活性成分 |
| **化学** |  |  |  |  |
| 稳定性 | X | X | X | X |
| 溶液相容性 | X | X | X | X |
| 清洁有效性-临界胶团浓度 | X | X | X | X |
| **微生物学** |  |  |  |  |
| 无菌 | X | X | X | X |
| 再次挑战防腐剂有效性 | X | X | X | X |
| 微生物限度测试（仅限干燥产品/片剂） | X | X | X | X |
| 稳定性 | X | X | X | X |
| **毒理学** |  |  |  |  |
| 体外细胞毒性 | X | X | X | X |
| 急性眼睛刺激 | X | X | X | X |
| 急性口服毒性 |  |  |  | X |
| 致敏作用 |  |  |  | X |
| 体内眼睛生物相容性 |  |  |  | X |
| **临床** |  |  |  |  |
| 建议的临床研究规模/范围 |  | 脚注A | 脚注 B | 60 subj/3 mo |

脚注A： 根据收集到的物理/化学、微生物学和毒理学数据，可能需要提交临床表现资料（即用于日常清洁的多功能溶液中较高浓度的活性清洁成分可能需要提交临床数据，而日常清洁剂中活性成分浓度的增加可能不需要）。如果有必要，应该进行30受试者/每月的临床研究。

脚注B： 如果活性成分为表面活性剂，赞助商可以使用合适的体外测试或进行60受试者/3个月的临床测试，以确定活性成分在低浓度时的功效。

化学：

下列化学测试适用于含有表面活性剂作为活性成分的日常清洁剂。在开始测试协议之前，包含有非表面活性剂作为活性成分的日常清洁剂制造商可能想要咨询眼科器械部门。应该在510(k)中提供第II节（基本制造信息)、测试矩阵以及下面所列出的信息：

1. 溶液的表面张力：[有关建议的方法，参见第VI节（建议测试方法）化学附录B]。

2. 溶液中表面活性剂的胶团浓度：[有关建议的方法，参见第VI节（建议测试方法）化学附录B]。

3. 其他科学有效的方法：应该提供支持文献和/或方法验证测试信息。

微生物学：

有关建议510(k)中包括的测试的指南，参见日常清洁剂测试矩阵、第II节（基本制造信息)以及第VI节（建议测试方法）微生物附件A）。

毒理学：

有关建议510(k)中包括的测试的指南，参见日常清洁剂测试矩阵以及第VI节（建议测试方法）毒物附件A-B）。

临床：

有关临床试验的规模和范围的指南，参见日常清洁剂测试矩阵。更多有关协议制定的临床指南，参见第VI节（建议测试方法）临床附录A-E。

如果缺少经过验证的体外数据，给申请人的建议是，对于清洁研究（例如：非表面活性剂的研究），含有用过的隐形眼镜的体外分析的交叉设计可以作为一个方法以证明与已获批准的类似器械具有实质等效性。在制定协议之前，赞助商可以咨询眼科器械部门。

定期清洁剂：

定期清洁剂通常被定义为含有一种或多种活性成分（例如：酶）并且其浓度足够溶解并移除隐形眼镜表面上以及聚合体基体内的沉淀物（例如：蛋白质）的隐形眼镜护理产品（例如：溶液或片剂）。建议使用定期清洁剂来移除蛋白质或脂质等使用日常清洁剂无法从隐形眼镜上移除的隐形眼镜沉淀物。习惯上，建议定期清洁剂按周使用。

定期清洁剂通常作为预制溶液或含有活性成分的片剂销售。取自胰液素和木瓜蛋白酶的原酶制剂的标签说明表明，在酶片溶解于盐水溶液、化学消毒溶液或多功能溶液等稀释液以释放活性成分之后，应该将隐形眼镜浸泡一定的时间。

有些情况下，细菌酶（例如：枯草杆菌蛋白酶）的工艺革新已经将酶浸泡与消毒过程中浸泡时间相结合。在消毒过程中也增加了更新的预制溶液，但是这是在日常的基础上而不是每周的基础上。

应该在510(k)中提交充分的数据，为定期清洁剂按照标签上建议的最小时间使用时的有效性提供支持。在使用通用指南确定建议的使用周期的时候，应该考虑所使用的活动成分以及已获批准的类似器械。

***定期清洁剂测试矩阵***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 销售浓度中相同的活性成分 | 比销售产品更高浓度中的相同活性成分 | 比销售产品更低浓度中的相同活性成分 | 用于眼科的新成分或不同的活性成分 |
| 化学 |  |  |  |  |
| 稳定性 | X | X | X | X |
| 溶液相容性 | X | X | X | X |
| 酶活性 | X  脚注A | X  脚注A | X  脚注A | X  脚注A |
| 微生物学 |  |  |  |  |
| 无菌 | X | X | X | X |
| 再次挑战防腐剂有效性 | X | X | X | X |
| 微生物限度测试（干燥产品/片剂） | X | X | X | X |
| 稳定性 | X | X | X | X |
| 毒理学 |  |  |  |  |
| 体外细胞毒性 | X | X | X | X |
| 急性眼睛刺激 | X | X | X | X |
| 急性口服毒性 |  |  |  | X |
| 致敏作用 |  |  |  | X |
| 体内眼睛生物相容性 |  |  |  | X |
| 临床 |  |  |  |  |
| 建议的临床研究规模/范围 |  | 脚注 B | 30 subj/1 mo | 60 subj/3 mo |

脚注A： 体外清洁有效性测试应该在统计学上进行，使用人们佩戴了30天的日戴型隐形眼镜（例如：一组和四组），来评估与含有相同活性成分的已获批准的类似器械相比，减少该器械中的酶活性所造成的影响。

脚注B： 根据收集到的物理/化学、微生物学和毒理学数据，可能需要提交临床表现资料（即用于定期清洁的多功能溶液中较高浓度的活性清洁成分可能需要提交临床数据，而定期清洁剂中活性成分浓度的增加可能不需要）。如果有必要，应该进行30受试者/每月的临床研究。

化学：

除了第II节（基本制造信息）以及本部分测试矩阵所列出的信息之外，还应该提供下列信息：（与液体制剂相比，应该注意片剂制剂。）

1. 在标签中标明的预定稀释液里，酶崩解时间（片剂）以及酶活性时间表；

2. 当酶片溶解到或增加到预定的稀释液中时，废液的酸碱度和张力；

3. 如果酶片用于溶解或增加到化学消毒溶液中以同时对隐形眼镜进行清洁和消毒，则应该评估酶对消毒有效性的影响。

4. 应该进行30天的体外清洁有效性测试，使用人们佩戴过的日戴型隐形眼镜（用于疏水性隐形眼镜的一组和四组），在统计学上评估与含有相同酶的已获批准的类似器械相比，减少该器械中的酶活性所造成的影响；以及

5. 如果提交报告中的器械所含的酶与已获批准的类似器械中的酶完全一样，则应该提交项目1-3所要求信息的并列比较，以及为什么新器械的安全性和清洁有效性与已获批准的类似器械等效的讨论。

微生物学：

有关建议510(k)中包括的测试的指南，参见定期清洁剂测试矩阵、第II节（基本制造信息)以及第VI节（建议测试方法）微生物附件A。

如果标明定期清洁剂与化学消毒产品一起使用，则应该进行消毒效果测试，并在510(k)中提交该定期清洁剂和数据。

毒理学：

有关建议510(k)中包括的测试的指南，参见定期清洁剂测试矩阵以及第VI节（建议测试方法）毒物附件A-B）。

临床：

有关临床试验的规模和范围的指南，参见定期清洁剂测试矩阵。更多有关协议制定的临床指南，参见第VI节（建议测试方法）临床附录A-E。

**C. 隐形眼镜化学消毒产品**

隐形眼镜的消毒是确保建议再次使用的隐形眼镜再处理过程中安全性和有效性的一个重要步骤。在本指南文件中，隐形眼镜的消毒通常被定义为使用一种或多种隐形眼镜护理产品消除并消灭隐形眼镜上具有潜在危害的微生物的过程。使用抗菌成分为隐形眼镜进行化学消毒的隐形眼镜消毒产品介绍如下。（本指南第III节F部分对高温消毒设备进行了讨论。）

1. 化学消毒溶液：化学消毒溶液通常被定义为含有一种或多种活性成分（例如：防腐剂或抗菌剂）并且其浓度足够在建议的最小浸泡时间内消灭隐形眼镜表面有害微生物的隐形眼镜护理产品。

为了将隐形眼镜护理产品标为隐形眼镜“消毒溶液”，其需要符合隐形眼镜消毒产品独立程序的基本性能标准[有关方法，参见第VI节（建议测试方法）微生物附件B第一部分]。过氧化氢（H2O2）消毒溶液也需要符合这一标准。

2a. 化学消毒系统：化学消毒系统通常被定义为含有两种或多种产品的组合，当按照标签说明使用时能够对隐形眼镜进行清洁和消毒。

为了将银镜眼镜的护理方法标为化学消毒系统，其至少应该符合方法程序的性能标准[第VI节（建议测试方法）微生物附件B第二部分]。

化学消毒系统（也被称为化学消毒方法）通常是由日常清洁溶液、冲洗溶液和浸泡溶液组成。因为要使隐形眼镜充分消毒，需要完成方法中的所有步骤（清洁、冲洗和浸泡），因此这些系统需要特殊的标签控制[参见第V节（标签）]。

2b. 需要中和的消毒系统：有些消毒系统可能需要专门设计的隐形眼镜瓶或中和溶液。目前，这一范围内的一个示例的就是过氧化氢系统。过氧化氢系统通常被定义为含有两种或多种隐形眼镜护理产品的组合，当按照标签说明使用时能够对隐形眼镜进行充分的消毒。过氧化氢系统通常包含下列内容：

a. 过氧化氢溶液：本产品通常被定义为含有活性成分的隐形眼镜溶液。

过氧化氢的浓度足够在建议的最小浸泡时间内消灭隐形眼镜表面有害微生物。有些情况下，过氧化氢溶液可能符合第VI节（建议测试方法）微生物附件B第一部分中隐形眼镜消毒产品独立程序的基本性能标准。

b. 中和剂：本产品通常被定义为含有一种或多种活性成分的隐形眼镜护理产品（例如：盘、片剂或溶液），并且其浓度足够中和在过氧化氢溶液中浸泡之后残留在隐形眼镜上的过氧化氢所造成的刺激性或毒性作用。预制中和溶液也可以标记为银镜眼镜的冲洗或存储溶液。中和剂通常被认为是整个过氧化氢消毒系统的组成部分。

c. 隐形眼镜瓶：此外，过氧化氢系统也可以包含一种专门设计的隐形眼镜瓶，在过氧化氢消毒过程中作为眼镜盒来存储隐形眼镜。当前所销售的大部门过氧化氢系统都是专门设计只使用在该系统的安全性和有效性标签中确定的组件。

3. 调节溶液：调节溶液是一种可能包含多种活性成分（例如：防腐剂和眼睛镇痛剂）的溶液，其浓度足够在使用之前增加疏水性隐形眼镜（例如：硬质透气性隐形眼镜和聚甲基丙烯酸甲酯隐形眼镜）的湿润度，并且能够在建议的浸泡时间内消灭隐形眼镜表面有害微生物。

调节溶液至少应该符合方法程序的性能标准。调节溶液可能会被建议与特定的日常清洁剂一起使用，作为隐形眼镜护理方法的一部分，用于在佩戴之前对硬性隐形眼镜进行浸泡和存储。由于这种溶液宣称具有多种用途，因此应该在510(k)中提供调节溶液的标签上所确定的所有用途的支持信息。这些产品也可以在佩戴之前对硬性隐形眼镜进行润滑和再次润湿。

如果想要为眼保健医生提供试验隐形眼镜的化学消毒和存储的单独说明，则制造商应该为其他标签提供新的510(k)。这些说明应该用于对作为制造商试验隐形眼镜配件中一部分的试验隐形眼镜或执业医生库存里的个别在患者之间重复使用的隐形眼镜进行再加工。由于试验隐形眼镜在患者之间重复使用相关的风险出现增加，应该用包括杀病毒效果（例如：单纯性疱疹、腺病毒）在内的抗菌效果数据为消毒和存储提供支持。

制造商提供给眼部护理执业医生的说明应该包含下列内容：

* 记录最初的存储日期以及存储期限的结束
* 注意消毒溶液在整个试验隐形眼镜存储期间都在有效期内
* 肉眼检查存储溶液是否出现预示污染的浑浊
* 有关存储瓶正确护理的说明，以避免生物薄膜

目前，没有与试验隐形眼镜的消毒和存储有关问题的统一行业标准。美国视光协会和美国眼科协会等专业协会发布了针对执业医生对试验隐形眼镜和消毒进行卫生管理的指南。美国食品药品管理局目前正与国际标准化组织（ISO）一起制定标准的方法，为试验隐形眼镜的消毒和存储提供效果标准和标签建议。如果可以，将会提供其他指南。

***消毒用浸泡溶液测试矩阵***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 销售浓度中相同的活性成分 | 比销售产品更高浓度中的相同活性成分 | 比销售产品更低浓度中的相同活性成分 | 用于眼科的新成分或不同的活性成分 |
| 化学 |  |  |  |  |
| 稳定性 | X | X | X | X |
| 溶液相容性 | X | X | X | X |
| 微生物学 |  |  |  |  |
| 无菌 | X | X | X | X |
| 再次挑战防腐剂有效性 | X | X | X | X |
| 消毒效果 | X | X | X | X |
| 微生物限度测试（干燥产品/片剂） | X | X | X | X |
| 稳定性 | X | X | X | X |
| 毒理学 |  |  |  |  |
| 体外细胞毒性 | X | X | X | X |
| 急性眼睛刺激 | X | X | X | X |
| 急性口服毒性 |  |  |  | X |
| 致敏作用 |  |  |  | X |
| 体内眼睛生物相容性 |  |  |  | X |
| 临床 |  |  |  |  |
| 建议的临床研究规模/范围 |  | 30 subj/1 mo |  | 60 subj/3 mo |

***中和产品测试矩阵***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 销售浓度中相同的活性成分 | 比销售产品更高浓度中的相同活性成分 | 比销售产品更低浓度中的相同活性成分 | 用于眼科的新成分或不同的活性成分 |
| 化学 |  |  |  |  |
| 稳定性 | X | X | X | X |
| 溶液相容性 | 脚注A | 脚注A | 脚注A | X |
| 微生物学 |  |  |  |  |
| 无菌 | X | X | X | X |
| 再次挑战防腐剂有效性 | X | X | X | X |
| 微生物限度测试（干燥产品/片剂） | X | X | X | X |
| 稳定性 | X | X | X | X |
| 毒理学 |  |  |  |  |
| 体外细胞毒性 | X | X | X | X |
| 急性眼睛刺激 | X | X | X | X |
| 急性口服毒性 |  |  |  | X |
| 致敏作用 |  |  |  | X |
| 体内眼睛生物相容性 |  |  |  | X |
| 临床 |  |  |  |  |
| 建议的临床研究规模/范围 |  | 30 subj/1 mo | 脚注 B | 60 subj/3 mo |

脚注A： 如果废液的pH值为7.2±0.2并且张力为290-320 mOsm/kg，则大部分情况下制造商都不需要提交相容性数据。

脚注B 根据收集到的物理/化学、微生物学和毒理学数据，可能需要提交临床表现资料. 如果有必要，应该进行30受试者/每月的临床研究。

***调节溶液测试矩阵***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 销售浓度中相同的活性成分 | 比销售产品更高浓度中的相同活性成分 | 比销售产品更低浓度中的相同活性成分 | 用于眼科的新成分或不同的活性成分 |
| 化学 |  |  |  |  |
| 稳定性 | X | X | X | X |
| 溶液相容性 | 脚注A | 脚注A | 脚注A | X |
| 润湿角 | X | X | X | X |
| 微生物学 |  |  |  |  |
| 无菌 | X | X | X | X |
| 再次挑战防腐剂有效性 | X | X | X | X |
| 消毒效果 | X | X | X | X |
| 稳定性 | X | X | X | X |
| 毒理学 |  |  |  |  |
| 体外细胞毒性 | X | X | X | X |
| 急性眼睛刺激 | X | X | X | X |
| 急性口服毒性 |  |  |  | X |
| 致敏作用 |  |  |  | X |
| 体内眼睛生物相容性 |  |  |  | X |
| 临床 |  |  |  |  |
| 建议的临床研究规模/范围 |  | 30 subj/1 mo |  | 60 subj/3 mo |

脚注A： 如果调节溶液的pH值为6.6-7.8并且张力为290-320 mOsm/kg，则大部分情况下制造商都不需要提交相容性数据。

化学：

在适当的时候，除了第II节（基本制造信息）以及本部分测试矩阵所列出的信息之外，还应该提供下列信息：

调节溶液：

1. 疏水性隐形眼镜在调节溶液中作为浸泡时间函数的润湿角；以及

2. 调节溶液的酸碱度、张力和粘性。

对于化学消毒溶液：

亲水性隐形眼镜所用化学消毒溶液的酸碱度和张力。

对于过氧化氢系统：

1. 用于过氧化氢和中和溶液的酸碱度和张力；

2. 过氧化氢消毒系统中和之后废液中残留过氧化氢的酸碱度和张力；

3. 对于中和溶液、片剂或盘，应该提供建议的护理方法下的中和介绍。

a. 如果使用盘，则制造商应该根据中和盘有效使用的最大次数确定遗弃日期；而且

b. 如果消毒/中和系统中使用延时片剂，则需要下列附加信息：

（1）片剂包衣的材料（例如：聚合物的性质、平均分子量、分子量分布和溶胀）；以及

（2）延时释放片剂的质量保证/质量控制程序以及取样计划。

微生物学：

有关建议510(k)中包括的微生物测试的指南，参见第II节（基本制造信息)、消毒用浸泡溶液测试矩阵、中和溶液、调节溶液以及第VI节（建议测试方法）微生物附件A-B。

应该使用独立的程序评估消毒溶液、系统或调节溶液的消毒效果。[参见第VI节（建议测试方法）微生物附件B第一部分]。如果产品不符合基本标准，但是符合次要标准，则应该使用方法程序对产品进行评估（微生物附件B第二部分）。

毒理学：

参见消毒用浸泡溶液测试矩阵、中和溶液、调节溶液以及第VI节（建议测试方法）毒物附件A-B。

对于过氧化氢消毒系统，应该对中和之后的消毒溶液（即废液）进行毒性测试。

临床：

有关临床试验的规模和范围的指南，参见使用的消毒用浸泡溶液测试矩阵、中和溶液以及调节溶液。更多有关协议制定的指南，参见第VI节（建议测试方法）临床附录A-E）。

**D. 多功能溶液**

多功能溶液通常被定义为一种单独的隐形眼镜护理溶液，其含有多种活性成分并且其浓度足够对隐形眼镜进行日常清洁、化学消毒、冲洗和存储。由于这种溶液宣称具有多种用途，因此应该在510(k)中提供标签上所确定的所有用途的支持信息。此外，应该严格注意这种产品的标签，以确保为上面确定的所有预期用途提供充分的使用说明（例如：日常清洁的摩擦和冲洗次数、消毒的浸泡次数、消毒之后的存储次数）。

如果隐形眼镜溶液无法实现上面所确定的所有功能，则不应将其标为多功能隐形眼镜护理溶液[有关多功能隐形眼镜溶液标签的更多指南，参见下面多功能溶液的标签部分以及第V节（标签）]。

化学：

建议用于适用的适应症（例如：日常清洁和消毒溶液）的制造/化学测试，参见适用的测试矩阵以及第VI节（建议测试方法）。

微生物学：

建议用于适用的适应症（例如：日常清洁和消毒溶液）的微生物学测试，参见第II节（基本制造信息)、适用的测试矩阵以及第VI节（建议测试方法）。

毒理学：

建议用于适用的适应症（例如：日常清洁和消毒溶液）的毒理学测试，参见适用的测试矩阵以及第VI节（建议测试方法）。

临床：

有关用于适用的适应症（例如：日常清洁和消毒溶液）的临床试验的规模和范围的指南，参见适用的测试矩阵。更多有关协议制定的临床指南，参见第VI节（建议测试方法）临床附录A-E）。

标签：

针对多功能溶液的政策：

建议申请人不要将多功能溶液标为一体化溶液。医疗器械与放射健康中心认为一体化溶液可能为这些产品带来误解，因为润滑和润湿滴剂以及酶处理都被用于完整的隐形眼镜护理。

多功能产品通常被标记为用于清洁和消毒。将用于清洁和消毒的产品标记为用于眼部使用也会造成不安全的隐患，因为消费者可能使用其他不能用于眼部使用的清洁剂和消毒溶液。多功能溶液不应该被标记为在使用期间对隐形眼镜进行润滑或湿润，即使该多功能溶液的化学成分与润滑和湿润滴剂完全相同。

根据医疗器械与放射健康中心的工作方针，润滑和湿润滴剂应该使用不超过30ml的瓶子进行包装，以使污染和可能造成眼部感染的风险最小化，而且容易使用。

因此，基于对使用期间的污染以及消费者误用和困惑的关切，医疗器械与放射健康中心的政策禁止制造商将多功能溶液标记为用于眼部症状。医疗器械与放射健康中心认为限制眼用溶液的适应症，这样单一的预期用途就可以增加产品安全性并且能够鼓励消消费者遵守隐形眼镜安全操作规范。

隐形眼镜护理产品标签制定的通用指南，参见第V节（标签）。此外，已获批准的类似器械的标签也应该用作新型多功能溶液标签的通用指南。

**E. 眼用型隐形眼镜护理液（润滑和/或湿润滴剂）**

与隐形眼镜一起使用的眼用溶液（例如：润滑和/或湿润滴剂）通常被定义为包含有一种或多种活性成分（例如：眼睛镇痛剂）的隐形眼镜护理溶液，并且其浓度足够通过与药理作用不同的物理方法缓解佩戴隐形眼镜所造成的不适症状，而药理作用通常与作为药物进行监督的非处方眼用溶液相关。根据21 CFR第349.12条的规定，如果药剂标明与隐形眼镜一起使用，并且含有眼睛镇痛剂，则其可以根据其剂型而具有润滑滴剂的资格。目前为止，所有已获批准的类似器械中的润滑剂都含有镇痛剂。如果药剂中不含镇痛剂（例如：少量的单位剂量盐水），则其可以作为润湿滴剂，但是不能作为润滑滴剂。已获批准的类似器械应该作为预期用途的对照。

这类产品中通常被称为润滑和/或湿润隐形眼镜滴剂的器械是用于在佩戴隐形眼镜的同时直接滴注以达到预期目的。这些产品也可以在佩戴隐形眼镜之前对其进行润滑和/或润湿。

针对多剂量眼用隐形眼镜溶液的政策：

医疗器械与放射健康中心认为润滑和湿润滴剂应该使用不超过30ml的瓶子进行包装，以使污染和可能造成眼部感染的风险最小化，而且容易使用。应该在产品中增加一种或多种防腐剂等合适的无害物质抑制微生物的生长，使多剂量眼用隐形眼镜溶液污染的风险进一步减小。或，根据容器的体积和类型对眼用隐形眼镜溶液进行包装，并提供合适的标签，以提供充分的保护并使使用期间的污染造成伤害的风险最小化（例如：单位剂量容器中不含防腐剂）。

对于使用与盐水或调节溶液等销售体积大于30ml的眼用隐形眼镜溶液完全相同的剂型生产产品的溶液制造商，医疗器械与放射健康中心认识到这一政策会不利于他们为眼用溶液贴上标签。而且，多功能隐形眼镜溶液政策（参见第IIID节：多功能溶液）将会不利于为某些眼用产品贴标签。

此外，多剂量眼用隐形眼镜溶液的标签应该包括在打开一定的时间之后将溶液遗弃的说明。如果提出了遗弃的日期，则该日期应该基于包装尺寸、预计使用次数以及使用的频率。

医疗器械与放射健康中心认为限制眼用溶液的适应症，这样单一的预期用途就可以增加产品安全性并且能够鼓励消消费者遵守隐形眼镜安全操作规范。

***眼用隐形眼镜产品测试矩阵***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 销售浓度中相同的活性成分 | 比销售产品更高浓度中的相同活性成分 | 比销售产品更低浓度中的相同活性成分 | 用于眼科的新成分或不同的活性成分 |
| 化学 |  |  |  |  |
| 稳定性 | X | X | X | X |
| 溶液相容性 | 脚注A | 脚注A | 脚注A | X |
| 微生物学 |  |  |  |  |
| 无菌 | X | X | X | X |
| 再次挑战防腐剂有效性 | X | X | X | X |
| 稳定性 | X | X | X | X |
| 毒理学 |  |  |  |  |
| 体外细胞毒性 | X | X | X | X |
| 急性眼睛刺激 | X | X | X | X |
| 急性口服毒性 |  |  |  | X |
| 致敏作用 |  |  |  | X |
| 体内眼睛生物相容性 |  |  |  | X |
| 临床 |  |  |  |  |
| 建议的临床研究规模/范围 | 30 subj/1 mo | 30 subj/1 mo | 30 subj/1 mo | 60 subj/3 mo |

脚注A： 如果眼用型隐形眼镜护理液的pH值为6.6-7.8并且张力为290-320 mOsm/kg，则大部分情况下制造商都不需要提交相容性数据。

化学：

有关建议510(k)中包括的测试的指南，参见第II节（基本制造信息)、眼用隐形眼镜产品测试矩阵以及第VI节（建议测试方法）化学附件A和C。。

此外，对于润滑溶液，制造商应该确定21 CFR第349.12条所列出的眼睛镇痛剂并对其进行介绍，而且还应该提供酸碱度、张力和粘性信息。

微生物学：

有关建议510(k)中包括的测试的指南，参见第II节（基本制造信息)、眼用溶液测试矩阵以及第VI节（建议测试方法）微生物附件A-B。

毒理学：

有关建议510(k)中包括的测试的指南，参见眼用溶液测试矩阵以及第VI节（建议测试方法）毒物附件A-B）。

临床：

有关临床试验的规模和范围的指南，参见眼用溶液测试矩阵。更多有关协议制定的临床指南，参见第VI节（建议测试方法）临床附录A-E。

需要提醒申请人的是，美国食品药品管理局通常认为直接用于眼部的某些溶液的临床研究为具有重大按风险的研究，在进行临床研究之前需要同时获得机构审查委员会和美国食品药品管理局的审查和批准。与具有重大风险的临床研究有关的指南，申请人应该参考“介绍”部分的内容。

**F. 高温消毒设备**

高温消毒设备是通过高温方法对软性（亲水性）隐形眼镜进行消毒的隐形眼镜护理产品。高温消毒设备通过将足够的热量传递给含有隐形眼镜与盐水溶液的隐形眼镜盒，在指定的时间内消灭隐形眼镜上的有害微生物。

制造/化学：

为高温消毒设备提交510(k)的时候应该使用下列制造/化学指南。

应该在高温设备电路中安装功能/故障指示器。如果高温设备不含有功能/故障指示器，则应该在510(k)中提供可接受的理由。功能/故障指示器：

* 只有当产生热量或电流流经发热元件的时候，才指示设备正在加热或运行；而且
* 只有当温度降到室温或高温设备中没有电流的时候，才指示设备已经冷却或关闭。

符合这一定义的设备包括：

* 含有与加热器有效串联的发光指示器的电动计时或恒温控制设备；以及
* 使用感温元件并且该元件在室温与高温之间会改变颜色或提供类似的明显迹象的设备。

高温消毒设备的510(k)应该包含：

1. 具有统计意义的时间-温度曲线，证明时间-温度曲线上较低的三个标准偏差点大于有效的高温消毒所需要的最小时间-温度值；

2. 电气线路和安全措施；

3. 高温消毒设备符合适用的电气安全标准的证明[例如：保险商实验室（UL）1431“个人卫生与医疗保险器械”]。

4. 关键部件的质量保证/质量控制程序以及取样技术（例如：军用标准105E）；

5. 成品器械的质量保证/质量控制程序以及取样技术（例如：军用标准105E）；以及

6. 在建议的护理方法之下30周期隐形眼镜相容性。

微生物学：

如果高温消毒周期和温度与已获批准的类似器械相同（例如：80oC，10分钟），则通常不需要高温消毒设备的微生物学数据。

如果提出了替代的高温消毒周期，应该使用至少10件设备以及眼镜组一和四中每组20副隐形眼镜进行微生物挑战测试，以证明消灭微生物的效果。建议采用下列步骤：

在有机质土壤中为隐形眼镜接种大约1X106粪肠球菌（原名粪链球菌）（建议的菌株：Ward's Natural Science Establishment #85 W 1100），然后将其置于建议的高温消毒周期。准备第VI节（建议测试方法）微生物附录B第2:III.B部分所介绍的有机质土壤接种物，以及微生物附录B第2:D.1所介绍的接种物控制。在高温消毒之后，按照微生物附录B第2:III.C.3部分的介绍对隐形眼镜进行培养。如果在高温消毒过程中使用含有防腐剂的盐水，则使用含有一种或多种中和剂的恢复培养基。按照微生物附录B第2:D.2部分的介绍对恢复培养基进行验证。

所有的隐形眼镜和测试滤光片组合都应该显示没有出现生长。

毒理学：

如果高温消毒设备与已获批准的类似器械基本相同，则通常不需要毒理学数据，除非该高温设备也设计也用作隐形眼镜盒。如果是后者的情况，则应该提供与隐形眼镜盒相似的毒理学信息。

临床：

如果高温消毒设备的规格与已获批准的类似器械具有实质等效性，则通常不需要临床数据。

**G. 隐形眼镜盒**

隐形眼镜盒是隐形眼镜佩戴者或执业医生在不佩戴隐形眼镜的时候对其进行存储的隐形眼镜护理产品。隐形眼镜盒专门设计用于化学、高温或过氧化氢消毒系统。这一定义中没有包含的是赞助商只用于在干燥状态下运送隐形眼镜的隐形眼镜盒。

制造/化学：

应该在510(k)中提供下列制造/化学信息：

1. 所用聚合材料的工程图纸以及简要介绍。

2. 所用集合材料的物理和化学数据以及制造商的名称和地址。

3. 如果隐形眼镜盒用于高温消毒，则申请人应该提供证据证明该隐形眼镜盒可以经受反复的高温消毒。聚合材料的物理和化学数据（例如：可以使用热变形温度或玻璃化温度来证实）。一般而言，用于高温消毒的隐形眼镜盒应该包含橡胶垫。

4. 隐形眼镜盒的体积容量（例如：应该具有足够的体积来确保隐形眼镜在使用的时候能够被完全浸没）。

5. 隐形眼镜盒制造过程中所用着色剂不溶于水的证明[这一信息经常见于材料安全数据表（MSDS)]。

微生物学：

银镜眼镜盒的微生物学测试要求取决于标签中的主张。一般而言，与隐形眼镜盒有关的微生物学问题包含在标签中所建议的警告信息中[参见第V节（标签）]。

毒理学：

应该提供塑料和垫片材料做完下列测试之后的毒理学数据。

1. 系统毒性测试（有关方法参见USP/NF XXII）

2. 急性眼睛刺激测试

3. 体外细胞毒性测试

有关指南，参见第VI节（建议测试方法）毒物附录A-B。

医疗器械与放射健康中心认识到塑料和其他材料的供应商通常将材料安全数据表提供给使用他们材料的器械制造商。制造商应该对材料安全数据表上所提供的信息进行仔细的检查，以在进行建议的测试之前确定其是否含有需要的毒理学信息。如果材料安全数据表中含有这些信息，则可以提供材料安全数据表代替毒理学数据。应该在510(k) 中提供材料安全数据表。

临床：

通常不需要在隐形眼镜盒的510(k)中提交临床数据。但是，制造商应该考虑设计、材料和预期用途对临床表现资料需要的影响。

**H. 隐形眼镜配件（例如：机械清洁辅助设备和清洁垫配件）**

隐形眼镜配件（例如：机械清洁辅助设备和清洁垫配件）是用来与隐形眼镜清洁溶液一起进行清洁的器械。

1. 机械清洁辅助：机械清洁辅助可以用人工、电池供电或电气设备进行，通过在清洁溶液使用过程中产生超声波、滚翻运动或震动的方式对隐形眼镜进行清洁。它也可以作为冲洗或化学消毒等隐形眼镜护理方法过程中的容器。

虽然机械清洁辅助还没有正式分类，过去医疗器械与放射健康中心已经通过510(k)过程对这种器械的上市请求进行了评估。随着这一特殊控制文件的发展，我们目前也打算允许具有实质等效性的机械清洁辅助设备制造商将其器械标记为被认可的隐形眼镜清洁溶液使用的配件。

需要告知申请人的是，如果新器械中含有新型工艺，则可能需要性能数据（例如：清洁有效性）来证明实质等效性。有关含有新型工艺的器械510(k) 性能数据的协议制定问题，可以联系眼科器械部门（参见介绍部分结尾处电话号码）。

制造/化学：

应该在机械清洁辅助设备的510(k)中提供下列信息（如果合适）：

a. 器械的详细介绍和工程图纸；

b. 作用方式（例如：超声波）；

c. 电气线路和安全措施（如果合适）[例如：所有的电气设备符合适用的电气安全标准（例如：保险商实验室1431“个人卫生与医疗保险器械”）的证明]；以及

d. 如果按照标签上的说明进行使用，器械会产生热量，则评估其对隐形眼镜参数和耐久性的影响。

微生物学：

机械清洁辅助设备的微生物学测试要求取决于标签中的主张。一般而言，应该提交足够的微生物学数据为标签上的所有主张提供支持。

毒理学：

应该提供对溶液接触材料（例如：垫片、塑料等）进行了下列测试之后所获得的毒理学数据：

a. 系统毒性测试（有关方法参见USP/NF XXII）

b. 急性眼睛刺激测试

c. 体外细胞毒性测试

有关指南，参见第VI节（建议测试方法）毒物附录A-B。

医疗器械与放射健康中心认识到塑料和其他材料的供应商通常将材料安全数据表提供给使用他们材料的器械制造商。制造商应该对材料安全数据表上所提供的信息进行仔细的检查，以在进行建议的测试之前确定其是否含有需要的毒理学信息。如果材料安全数据表中含有这些信息，则可以提供材料安全数据表代替毒理学数据。应该在510(k) 中提供材料安全数据表。

临床：

通常不需要在机械清洁辅助设备的510(k)中提交临床数据。但是，制造商应该考虑设计、材料和预期用于对临床表现资料需要的影响，以便为器械的使用提供充分的说明。

2. 清洁垫配件：清洁垫配件通常是由含有适度研磨面的材料制成。垫子用于和隐形眼镜清洁溶液一起使用，通过与双手直接接触的最小化为隐形眼镜的清洁提供帮助。

制造/化学：

应该在510(k)中提供下列制造/化学信息：

a.证明清洁垫不会损伤（例如：划伤）隐形眼镜的相容性数据；以及

b.器械所含化学成分的详细介绍。

微生物学：

申请人应该确定并提供解决垫片的重复使用可能导致的所有微生物学问题的信息，如果垫片不重复使用，则应该提供垫片清洁的说明。此外，还应该在标签上提供合适的隐形眼镜清洁说明、警告信息以及预防措施。

毒理学：

应该在510(k)中提供下列毒理学信息：

证明与清洁溶液接触的材料不会刺激眼睛的资料。可以在材料安全数据表或按照第VI节（建议测试方法）毒物附录A中急性眼睛刺激测试的要求进行的测试中提供这些信息。

临床：

通常不需要在清洁垫配件的510(k)中提交临床数据。但是，制造商应该考虑设计、材料和预期用于对临床表现数据需要的影响。

**四. 需要510(k)的获批隐形眼镜护理产品的修改：**

A. 拥有隐形眼镜护理产品售前许可申请或510(k)的制造商可能会因为各种原因而想要对其器械进行修改。基于对隐形眼镜护理产品的了解与经验，医疗器械与放射健康中心已经列出了获批的护理产品可能会对器械的安全性和有效性造成重大影响的改变，根据21 CFR第807.81(a)条的要求，这些改变需要获得510(k)批准。这些改变包括但不限于下列内容：

1. 活性成分或活性成分浓度的改变；

注意：虽然本指南文件主要是关于活性成分，但是制造商也应该评估有效成分（例如：缓冲剂和片剂包衣）对酸碱度、张力、防腐剂有效性、溶液与隐形眼镜的相容性以及防腐剂吸收/释放等因素的影响，以判定改变是否对器械的安全性和有效性造成重大影响而需要提交510(k)。

2. 增加眼科使用的新型成分；

3. 溶液中防腐剂或防腐剂浓度的变化；

4. 器械预期用途或适应症发生重大变化或修改（例如：在标签中增加的性能信息意味着用于之前未提到的用途，比如在消毒溶液中增加可以产生多功能溶液的清洁效果或宣称器械可以用于疏水性等各种类型的隐形眼镜，而之前表明用于亲水性隐形眼镜）；

5. 影响产品性能的使用说明的改变（例如：减少消毒溶液或定期清洁剂的浸泡时间）；

6. 隐形眼镜溶液的容器/密封类型以及分配系统的变化[例如：隐形眼镜溶液由塑料瓶变为喷雾罐，或由化学防腐系统变为物理屏障（例如：过滤器）防腐系统]；

7. 剂型的改变（例如：增加延时释放的片剂包衣或活性成分由液体变为片剂）；以及

8. 禁忌症的增加或减少：

注意：制造商应该提交特殊510(k)-受影响的变化来增加禁忌症。决定何时为当前器械的标签改变提交510(k)的指南，申请人可以参考美国食品药品管理局目前的政策。禁忌症的减少将会改变预期用途，因此需要提交新的510(k)。

B. 下面列出了一些示例，由于这些改变符合美国食品药品管理局目前的政策而且获得了充分的证明，因此不需要提交510(k)。

1. 增加不制造产品的自有品牌经销商；

2. 根据许可/审批之后的协议延长有效期；

3. 变成由相同材料制成的更小或更大的容器，前提是根据许可/审批之后的协议进行了稳定性研究而且产品的规格保持不变。如果新容器只有稳定性/无菌测试数据已经评估过的最小尺寸容器的8倍大，则不需要其他的稳定性研究。根据21 CFR第800.10(b)条的要求，隐形眼镜溶液应该根据容器的体积和类型进行包装，以使使用过程中的污染最小化。目前销售的最大尺寸的产品容器为16液体盎司。[参见附录中第VI节（建议测试方法，货架期协议）]；

4. 包装材料的改变（例如：高密度聚乙烯变为低密度聚乙烯），前提是：（1）新材料符合美国药典的要求（眼科塑料制品容器-生物测试程序）以及析出物不会造成眼睛刺激，（2）新材料不影响无菌包装完整性，而且（3）根据许可/审批之后的协议重新确定了货架期。

5. 容器形状的改变；

6. 商品名的改变，前提是新的商品名不会为器械贴错商标；

7. 在不改变制造过程的情况下增加新的生产场地；

8. 标签格式或编辑的改变；

9. 成品、原材料或包装材料的灭菌方法从一种传统方法变成另一种传统方法（例如：从环氧乙烷变成伽玛辐射），前提是：（1）新方法符合可接受的无菌保证水平（最终灭菌10-6，无菌处理10-3），并且不改变产品的性能规格，以及（2）根据许可/审批之后的协议重新确定了货架期；

10. 制造过程登记的改变，这些改变不会对器械的安全性和有效性造成重大影响并且根据药品生产质量管理规范的要求实施；以及

11. 根据美国食品药品管理局目前的政策增加或加强预防措施和警告信息。

**注意：**制造商应该对器械的使用进行监控，并根据使用经验定期对警告信息和预防措施章节进行修订。一般而言，对预防措施和警告信息的修改不需要提交510(k)，除非这一改变会产生新的预期用途。但是，制造商应该在其档案中记录这些改变。

如果在审查完上述本指南文件中确定需要新510(k)的改变之后，申请人无法确定隐形眼镜护理产品的修改是否需要510(k)，则可以查阅美国食品药品管理局目前关于需要510(k)的修改方面的政策（例如：蓝皮书备忘录）。

**五. 标签**

目录

[介绍： 54](#_Toc499938501)

[预制溶液和片剂包装说明书 57](#_Toc499938502)

[隐形眼镜盒 71](#_Toc499938503)

[高温消毒设备 72](#_Toc499938504)

[盐片/胶囊系统： 76](#_Toc499938505)

[隐形眼镜配件（机械清洁辅助设备） 78](#_Toc499938506)

[隐形眼镜配件（清洁垫配件） 79](#_Toc499938507)

**五. 标签**

A. 介绍：

本指南在这一部分分别提供了隐形眼镜护理产品标签的适用规则和要求、审查这些器械的510(k)时需要提交的信息以及制定隐形眼镜护理产品[例如：隐形眼镜溶液和片剂、隐形眼镜盒、高温消毒设备、盐片/胶囊以及隐形眼镜配件（例如：机械清洁辅助设备和清洁垫配件）]标签的指南。

隐形眼镜护理产品需要符合21 CFR第801条中概述的关于所有医疗器械的通用标签要求。隐形眼镜溶液需要进一步符合21 CFR第800.10条：隐形眼镜溶液、无菌以及21 CFR第800.12条：隐形眼镜溶液和片剂还有防篡改包装的要求。

医疗器械与放射健康中心认为充分的标签是确保新隐形眼镜护理产品与合法上市的器械在安全性和有效性方面具有实质等效性的重要措施（特殊控制）。申请人应该在510(k)提交报告中提供已获批准的类似器械的标签。

B. 原始510(k)或修改510(k)需要的标签信息：

根据21 CFR第807.87(e)条的规定，510(k)申请人需要提交拟定的标签、标签以及广告来介绍器械（合成物）、预期用途（即适应症）以及使用说明。如果修改内容不会对器械的安全性和有效性造成重大影响，在医疗器械与放射健康中心为原始510(k)或包含修改内容（例如：器械介绍、预期用途以及适应症的改变）的510(k)做出实质等效性判定之前，需要这些基本信息。此外，制造商在做出增加或减少禁忌症等改变之前应该提交510(k)（参见第IV节）。

C. 管理指南：

一般而言，隐形眼镜护理产品的销售和分销过程中的信息可以包括但不限于外箱标签等印刷品、瓶子或器械标签以及包装说明书（对于溶液）。医疗器械与放射健康中心认为法案第201(m)节所介绍的标签印刷品，它们也提供了应该在隐形眼镜护理产品的标签中提供的信息类型的基本指南。因为标签在510(k)批准的时候没有被批准，制造商应被告知，该设备一旦被销售，就必须按照适用禁止假商标以及在标签中包含虚假和误导性信息等规定加上标签。为了避免违反有关标签的规定，申请人应该对起草的标签进行仔细检查，以确定夸大的、可能引起歧义的或主观性的单词或短语，以及未经证实的声明、主张或吹捧。标签中这种单词或短语可能会被认为是错误或误导性信息，而且如果使用错误或误导性的功能进行销售，制造商可能或受到监管措施的限制。医疗器械与放射健康中心强烈要求申请人严格遵照与标签相关的规定，并且只有在收到实质等效性通知的时候才能印刷最终形式的标签。

相关标签规定：

* “标签”以及“贴标签”的定义[法案第201(k)节以及第201(m)节]。
* 上市前通知提交报告中需要的与贴标签有关的信息（21 CFR第807.87(e)条）。
* 通用标签条例（21 CFR第80l条)；隐形眼镜溶液：无菌（21 CFR第800.10条；以及隐形眼镜溶液和片剂：防篡改包装（21 CFR第800.12条）。
* 有关什么情况下器械会被认为贴假商标以及虚假及误导性标签的说明（法案第502节，21 CFR第80l.6、807.39以及807.97条）。

下列参考文献或其最新版本可能用于制定将来的指南：

1. 《医疗器械标签管理要求》：这一出版物对属于标签的广告材料、什么是虚假及误导性标签、充分的使用说明进行了讨论，并且为器械制造商提供了一些如何符合标签要求的范例。想要获得该出版物的复印件，可以联系小型制造商辅助部门（传真和电话号码在介绍部分结尾处）。

2. 《器械标签指南#G91-1（器械评价办公室蓝皮书备忘录）》：本指南提供了适用的标签规定的详细说明，想要获得该指南，可以联系小型制造商辅助部门（传真和电话号码在介绍部分结尾处）。

3. 《医疗器械标签的人为因素原则》：本指南适用于所有医疗器械的标签。其中包括有关医疗器械使用的有效设计和说明书的基本原则。除了这些基本原则外，还有通用模型册子中提取的一些精选范例（制图、清洁步骤等）。虽然这些范例并不包含《美国联邦法规》《第二十一章第801条所要求的全部因素，但是它们体现了在您制作标签的过程中可以与已获批准的类似器械的标签一起作为指南的人为因素原则。想要获得本指南，可以联系小型制造商辅助部门（传真和电话号码在介绍部分结尾处）。

D. 标签范例：

标签-附录A中提供了在已获批准的类似器械标签基础上应该在预制溶液和片剂的标签上提供的概要以及特定的器械信息。

标签-附录A也提供了一种喷雾盐水溶液包装说明书的范例，这一范例中包含了“改善患者对软性隐形眼镜护理的说明”中的原则，其是由医疗器械与放射健康中心的焦点小组在对消费者以及正确书写原则研究的基础上制定的（想要获得正确书写的册子，可以联系小型制造商辅助部门（传真和电话号码在介绍部分结尾处））。

应该告知申请人，虽然不要求他们在概要中的产品禁忌症、警告信息以及预防措施等使用准确的用词，美国食品药品管理局建议不要改变基本的内容。因此，为了避免可能对意思造成改变，我们建议申请人应该谨慎。

申请人可以采用书写正确原则的格式，或采用最近上市的已获批准的类似器械标签的格式。

除了这些建议的特定器械信息之外，如果某一器械需要独特的警告信息、预防措施或禁忌症，则申请人应该在510(k)中提供充分的信息，为标签中包含这些独特的声明提供支持。

标签-附录B-F分别包含了隐形眼镜盒、高温消毒设备、盐片/胶囊系统以及隐形眼镜配件（例如：机械清洁辅助设备和清洁垫配件）等标签的范例。

想要获得更多有关标签的指南，申请人可以联系眼科器械部门（传真和电话号码在介绍部分结尾处）。

标签-附录A

预制溶液和片剂包装说明书

标签-附录A包含了（1）预制溶液和片剂包装说明书中应该包含的概要和特定的器械信息，（2）在这些器械的外箱和瓶子标签上应该包含的特定器械信息的概要，以及（3）使用书写正确原则的喷雾盐水溶液包装说明书的范例。

在制定标签的时候，申请人应该提供与510(k)中器械有关的特定信息来填写空格。已获批准的类似器械上的标签、下面的概要以及这一部分提供的范例都可以用作指南。

样品包装说明书

请仔细阅读并保留本包装说明书以便将来使用。

介绍：

[如果是一种溶液，则包含“无菌”；列出有效成分并测定防腐剂的量00.0%][可选择列出活性成分]。如果合适，包含下列描述性信息：

等渗

缓冲

含防腐剂/不含防腐剂

压缩气体

酶

片剂、盘或[描述]

功能：

[包括器械功能的简要介绍（例如：器械如何对隐形眼镜发挥作用）。如果合适，可以将作用和适应症列在在一起（即适应症/功能）]

适应症（用途）：

[包括正确使用器械的介绍。注意：适应症应该与已获批准的类似器械基本相同。]

禁忌症：

禁忌症介绍了由于使用风险明显超过潜在效益而不能使用该器械的情况。如果没有禁忌症，则提供下列声明：“本产品的使用不存在已知的禁忌症。”提供与器械相关的所有禁忌症。下面列出了一个普通的禁忌症。

所有的隐形眼镜预制溶液：

* 如果对本产品中的任何成分过敏，请勿使用。
* 如果合适，增加与器械相关的其他禁忌症。

警告信息：

警告信息包括严重不良反应和安全隐患、相关的使用限制以及出现这些情况时应该采取的措施。下面列出了（1）与所有预制溶液和片剂有关的一般警告信息，以及（2）针对产品的警告信息。适用于510(k)所含器械的一般和特殊警告信息。

一般警告信息：

* 为避免污染，请勿触摸容器喷嘴的任何部位。使用之后更换盖子。
* 为避免污染溶液，请勿将其转移到其他瓶子或容器中。
* 如果合适，增加特定器械的其他警告信息。

与产品相关的警告信息：

盐水溶液：增加下列高温消毒之后的警告信息（如果合适）：

* 为了使污染的风险最小化，在准备使用隐形眼镜之前，将其保存在未开封的隐形眼镜盒中。

1. 喷雾盐水溶液

* 在内部有压力的情况下，请勿直接喷入眼睛，可能会导致眼睛严重受伤。
* 请勿将罐体刺破或焚毁。
* 请勿存储在120oF以上的环境中。
* 在将盐水喷洒到隐形眼镜上面之前，一定要喷洒少量溶液至水槽，以清除喷嘴上的污染物。

2. 不含防腐剂的盐水

* 为了使眼睛感染的风险最小化，超过建议的抛弃日期之后请勿使用。

3. 单位剂量盐水

* 本产品使用不含有防腐剂的单剂量包装供应。为了使污染以及眼睛感染的风险最小化，请勿保存或再次使用不用的盐水。使用之后立即将包装丢弃。

**日常清洁剂：**

* 请勿直接用于眼睛。溶液可能造成严重刺激、发热或刺痛。

**定期清洁剂：**

* 请勿将酶片溶解到蒸馏水或自来水中。蒸馏水和自来水属于非灭菌环境。使用未经灭菌的产品可能会导致隐形眼镜被微生物污染，这可能造成严重的眼睛感染。
* 使用酶清洁剂清洁完毕之后，应该使用日常清洁剂对隐形眼镜进行清洁，并对其进行冲洗和消毒。

不采取这些措施可能或导致眼镜刺激、发热或刺痛。

* 请勿直接将溶液放入眼睛，这可能会导致严重刺激、发热或刺痛。

**化学消毒溶液/系统以及调节溶液：**

**注意：**除非符合独立的微生物消毒测试主要标准，否则不能将使用化学消毒方法的产品标为“消毒溶液”（参考第VI节（建议测试方法）微生物附件B第一部分）。符合方法程序标准的化学消毒方法可以贴上标签，例如：有初始溶液和终止溶液，或有清洁溶液和浸泡溶液，但是不能将产品标记为消毒溶液。

* 除非标签上明确标明，否则请勿使用高温（热）消毒。

过氧化氢消毒溶液警告信息：

* 使[商品名]消毒溶液（过氧化氢）远离眼睛。在佩戴隐形眼镜之前，一定要使用[商品名]（中和剂）和[商品名]消毒溶液对隐形眼镜进行中和。如果不慎将[商品名]消毒溶液与眼睛接触，可能导致发热、刺痛或发红。立即取下隐形眼镜，并用大量的清水或无菌盐水冲洗眼睛。如果发热或刺激仍然继续，则应寻求专业帮助。
* 将[商品名]消毒溶液（过氧化氢）放在儿童接触不到的地方。如果由于意外而吞食，则可能会造成胃部不适和呕吐。立即寻求专业医疗帮助或联系中毒控制中心。
* 因为[声明原因]而不能用于高温（热）消毒。

中和产品警告信息（如果合适）：

* 片剂不能内服。如果由于意外而吞食，则可能会造成胃部不适和呕吐。立即寻求专业医疗帮助或联系中毒控制中心。
* 请勿将[商品名]中和片剂压碎。如果包衣出现破裂，则片剂可能在充分消毒之前已经开始中和[商品名]消毒溶液。
* 请勿使用[商品名]中和剂用于XXX之外的用途或日常使用超过XX月。[注意：用途和时间周期由测试数据确定。]

调节溶液警告信息：

* 请勿用于软性（亲水性）隐形眼镜。软性（亲水性）隐形眼镜会吸收可能导致眼睛出现严重刺激、发热以及刺痛的溶液成分。

**眼用型隐形眼镜溶液：**

* 为了使眼睛感染的风险最小化，请勿在瓶子标签上的抛弃日期之后使用（如果可以）。

下列与产品无关的警告信息已经作为“公共服务”通知包含在已获批准的类似器械的标签上（如果适用）。

**吸水性隐形眼镜产品的警告信息：**

**警告信息：**隐形眼镜和隐形眼镜护理产品可能导致严重眼睛损伤的问题。按照眼保健医生的说明以及所有的标签说明正确使用和护理隐形眼镜和隐形眼镜护理产品，包括隐形眼镜盒。角膜溃疡等眼睛问题可能迅速发展并导致失明。日戴型隐形眼镜没有标明用于夜晚佩戴，睡觉的时候不应该佩戴。临床研究已经表明，在夜晚佩戴这些隐形眼镜会有严重不良反应的风险。应该根据眼保健医生规定的时间定期将长戴型隐形眼镜取下进行清洁和消毒，或处理和更换。临床研究已经表明，与日戴型隐形眼镜使用者相比，长戴型隐形眼镜使用者中严重不良反应的发生率较更高。研究也已经表明，在取下进行清洁和消毒或处理和更换之前，日戴型隐形眼镜佩戴的时间越长，严重不良反应的风险也增加。研究也表明，抽烟者不良反应的发生率更高。如果你出现了眼睛不适、多泪、势力改变或眼睛变红，立即取下隐形眼镜并迅速与你的眼保健医生取得联系。所有隐形眼镜佩戴者都应该按照指导看眼保健医生。

**疏水性隐形眼镜产品的警告信息：**

**警告信息：**隐形眼镜和隐形眼镜护理产品可能导致严重眼睛损伤的问题。按照眼保健医生的说明以及所有的标签说明正确使用和护理隐形眼镜和隐形眼镜护理产品，包括隐形眼镜盒。角膜溃疡等眼睛问题可能迅速发展并导致失明。日戴型隐形眼镜没有标明用于夜晚佩戴，睡觉的时候不应该佩戴。如果你出现了眼睛不适、多泪、势力改变或眼睛变红，立即取下隐形眼镜并迅速与你的眼保健医生取得联系。所有隐形眼镜佩戴者都应该按照指导看眼保健医生。

下面列出了书写正确范例中的一般警告信息，适用于软性（亲水性）隐形眼镜和硬质透气性隐形眼睛：

**警告信息：**隐形眼镜与隐形眼镜护理产品出现的问题可能会导致眼睛严重伤害以及失明。角膜溃疡和感染等眼睛问题可能迅速发展。如果出现眼镜不适、多泪、视力改变、疼痛、眼睛异常分泌物、对光线敏感或眼睛变红，应立即取下你的隐形眼镜并打电话或拜访你的眼保健医生。

预防措施：

预防措施包括与使用者安全、有效地使用器械有关的特殊护理信息。下面列出了（1）与所有预制溶液和片剂有关的一般预防措施，以及（2）针对产品的预防措施。与510(k)中的器械相关的一般和特殊预防措施。

一般预防措施：

* 不得重复使用本溶液。
* 不使用的时候将瓶子拧紧。

专门的存储条件。

* 在[纸箱]、[瓶子]以及[标签]（使用适用的）上标注的有效期之前使用
* 放在儿童接触不到的地方。
* 在室温下保存（如果可以）。

特殊预防措施：

**日常清洁剂：**

* 不应将隐形眼镜从清洁溶液中直接放入眼睛。清洁之后一定要冲洗并消毒。

**定期清洁剂：**

* 片剂不能内服。如果由于意外而吞食，[介绍可能会发生的情况以及应该采取的措施]。
* 请勿使用破碎或褪色的片剂。
* 请勿使用包装撕裂或刺破的片剂。
* 只使用建议与[商品名]一起使用的特殊药瓶。
* 只使用新鲜配制的酶清洁溶液，并在使用之后立即丢弃。
* 请勿将隐形眼镜浸泡超过XX小时，因为[注明由测试数据所确定的原因（如何可以）]。
* 酶清洁周期并不是隐形眼镜定期清洁和消毒的替代。

**化学消毒溶液/系统：**

过氧化氢系统：

* 请勿使用非处方通用过氧化氢，因为[表明原因]。

中和产品：

* 请勿使用出现破碎、缺损或褪色的片剂。
* 请勿使用包装撕裂或刺破的片剂。
* 请勿和使用[商品名]代替中和剂成分；
* 请勿在高温消毒设备中使用中和片剂。眼用型隐形眼镜溶液（例如：润滑/湿润滴剂）：
* 增加针对510(k)中器械的预防措施。

不良反应（问题与应对措施）：

不良反应包括不良效果，其与器械的使用具有合理的联系而且可能作为器械作用的一部分而出现或不可预知地出现。

[包括下列内容，适用于510(k)中的器械。]

可能会出现下列问题：眼睛刺痛、发热或发痒（刺激）、不如首次使用隐形眼镜时舒适、感觉眼睛里有东西（外来物、划伤区域）、眼睛有过多水分（流泪）、眼睛异常分泌物、眼睛变红、视觉清晰度下降（视敏度弱）、视力模糊、物体周围出现彩虹或色圈、对光线敏感（畏光）或眼睛干燥。

如果你发现上述症状：

立即取下你的隐形眼镜。

* 如果不适或其他问题消失，请近距离查看隐形眼镜。
* 如果隐形眼镜出现任何形式的损伤，请勿将隐形眼镜重新放入眼中。将隐形眼镜放入存储盒中，并与你的眼保健医生取得联系。
* 如果隐形眼镜上有灰尘、睫毛或其他异物，或问题消失而且隐形眼镜没有出现损伤，则对其进行充分地清洁、冲洗并消毒，然后重新戴上。
* 如果问题仍然继续，应立即取下隐形眼镜并联系你的眼保健医生。

如果出现上述症状，可能出现感染、角膜溃疡、血管新生或虹膜炎等严重状况。立即对问题进行专业鉴定并及时治疗以避免严重的眼睛损伤。

使用[商品名]期间所观察到的所有不良反应都应该报告给：

公司名称

地址

1-800-[电话号码]



[插入已获批准的类似器械标签上的信息以及针对510(k)器械的其他信息。]

使用说明：

一般说明：

在操作隐形眼镜之前一定要清洗并冲洗双手。这样可以清除可能沾到隐形眼镜上的灰尘和油脂，从而预防眼睛感染。

只能使用眼保健医生建议的溶液。在对护理方法做出任何改变之前，先寻求眼保健医生的建议，以确保与隐形眼镜之间的兼容性。

一定要遵照每种溶液标签上的使用说明，因为不同溶液的说明可能不一样。

特殊说明：[包括特殊使用说明（例如：消毒方法的说明应该使用第一步、第二步、第三步……等非描述性标题对方法中的所有步骤进行介绍），消毒产品（单独的）的说明可以使用描述性标题（例如：清洁、消毒、冲洗……）对方法中的具体步骤进行介绍。]

如何供应：

[介绍如何对器械进行包装以进行销售（例如：内件数量、无菌、包装为瓶子/喷雾罐、并标上批号和有效期）。]

制造商或经销商的名称和地址：

包括表示下列事实的信息：[经销商/制造商/制造目的]包含邮政编码的地址。

印刷[月份和年份]

**注意： 多功能溶液**

多功能溶液的标签应该包含介绍、功能、适应症（用途）、预防措施、警告信息以及每种适用情况（例如：盐水、消毒溶液、清洁剂）的使用说明。重复的单词或短语可以排除，这样所产生的信息就会清楚并且可以理解。应该严格注意这种产品的标签，以确保为上面确定的所有预期用途提供充分的使用说明（例如：日常清洁的摩擦和冲洗次数、消毒的浸泡次数、消毒之后的存储次数）。如果隐形眼镜溶液无法实现标签上面标明的所有功能，则不应将其标为多功能隐形眼镜护理溶液。

附录A（接上页）

瓶子/罐标签：

正面：

* 产品的商品名
* 功能和适应症（例如：清洁、消毒等）\*
* 隐形眼镜声明（例如：该器械可以用于的隐形眼镜的种类（例如：硬质透气性隐形眼镜或软性（亲水性）隐形眼镜）]。
* 内件净数量\*\*
* 无菌

侧面或后面：

* [打开日期\_\_\_\_\_\_\_\_/或丢弃日期\_\_\_\_\_\_\_\_]（如果合适）·防篡改声明\*\*\*
* 介绍（即内件）
* 重要的安全信息，参见包装说明书。
* 使用说明
* 专门的存储条件（例如：室温下存储）
* 放在儿童接触不到的地方
* 产品警告信息
* 插入表示下列事实的信息：[经销商/制造商/制造目的]包含邮政编码的地址。
* 批号
* 有效期

\_\_\_\_\_

\* 2121 CFR 801.61

\*\* 21 CFR 801.62

\*\*\* 21 CFR 800.12

附录A（接上页）

纸箱：

• 主要显示面板\*：

• 产品的商品名

• 功能和适应症\*\*（例如：清洁、消毒等）

• 隐形眼镜声明（即该器械可以用于的隐形眼镜的种类）

• 内件净数量\*\*\*

• 无菌

外箱面板：

• 介绍（即内件）

• 禁忌症：

• 如果对本器械中的成分过敏，请勿使用。

• 具体器械其他已知的禁忌症。

• 使用说明（或参考包装说明书）

• 专门的存储条件（例如：室温下存储）

• 重要的安全信息，参见包装说明书。

• 放在儿童接触不到的地方

• 防篡改声明\*\*\*\*

• 产品警告信息

• 插入表示下列事实的信息：[经销商/制造商/制造目的] 包含邮政编码的地址

• 批号

• 有效期

\_\_\_\_\_\_

\* 21 CFR 801.60

\*\* 21 CFR 801.61

\*\*\* 21 CFR 801.62

\*\*\*\* 21 CFR 800.12

附录A（接上页）

使用书写正确原则的包装说明书

下面是一种喷雾盐水溶液包装说明书的范例。这一范例中包含了“改善患者对软性隐形眼镜护理的说明”中的原则，其是由医疗器械与放射健康中心的焦点小组在对消费者以及正确书写原则研究的基础上制定的。这一范例与已获批准的类似器械在包装说明书上的格式不同点主要在于有些部分被重新安排，并且为了消除重复而对其他部分进行了组合。在写包装说明书的时候，可以使用图标来集中各种信息。警告信息和预防措施都加了黑框并且战略性地置于包装说明之中，以使消费者注意到特殊的注意事项。制定新标签或需要对标签进行更新的申请人可以选择下列包装说明书范例的格式或使用已获批准的类似器械标签的格式。

多剂量不含防腐剂盐水包装说明书范例（使用喷雾剂容器包装）

**重要提示：请仔细阅读并保留这些以便将来使用。**

[商品名（TN）]

|  |
| --- |
| 警告信息  隐形眼镜与隐形眼镜护理产品出现的问题可能会导致眼睛严重伤害以及失明。角膜溃疡和感染等眼睛问题可能迅速发展。如果出现眼镜不适、多泪、视力改变、疼痛、眼睛异常分泌物、对光线敏感或眼睛变红，应立即取下你的隐形眼镜并打电话或拜访你的眼保健医生。 |

**[注意：只用于售前许可申请中批准的或510(k)中许可的标签中所涵盖的适应症。]**

适应症/功能：

[商品名]盐水用于（指定类型）隐形眼镜清洁之后对其进行冲洗以清除分散的杂物和清洁溶液、在佩戴之前对隐形眼镜进行冲洗、在高温消毒过程中使隐形眼镜保持湿润、消毒之后的存储、作为稀释液来溶解隐形眼镜护理片剂（例如：酶或消毒片剂）以及作为过氧化氢消毒系统所用的稀释液（限制性使用）。

使用说明：

一般说明：

在操作隐形眼镜之前一定要清洗并冲洗双手。这样可以清除可能沾到隐形眼镜上的灰尘和油脂，从而预防眼睛感染。

只能使用眼保健医生建议的溶液。在对护理方法做出任何改变之前，先寻求眼保健医生的建议，以确保与隐形眼镜之间的兼容性。

一定要遵照每种溶液标签上的使用说明，因为不同溶液的说明可能不一样。

|  |
| --- |
| **警告信息** |
| 为防止对溶液或隐形眼镜造成污染： |
| * 请勿将此溶液转移到其他瓶子或容器中。 |
|
| * 请勿触摸罐体喷嘴的所有部位。 |

第一步： 冲洗

|  |
| --- |
| **警告信息** |
| * 在内部有压力的情况下，请勿直接喷入眼睛，可能会导致眼睛严重受伤。 * 在将盐水喷洒到隐形眼镜上面之前，一定要喷洒少量液体至水槽，以清除喷嘴上的污染物。 |

* 使用新鲜的盐水溶液对隐形眼镜进行彻底冲洗。将盐水直接喷到隐形眼镜的两侧至少10秒。

第二步： 高温消毒

* 将每个隐形眼镜放到存储盒中合适的舱室内。向每个舱室内注入足量的[商品名]以完全覆盖隐形眼镜。将隐形眼镜盒关紧，这样隐形眼镜就不会变干。将隐形眼镜存储盒放入高温消毒设备中。
* 遵照高温消毒设备的说明。
* 在你准备使用隐形眼镜之前，将其保存在未开封的隐形眼镜盒中。

|  |
| --- |
| 注意 |
| * 不得重复使用本溶液 * 在室温下保存 * 放在儿童接触不到的地方 * 在容器上标注的有效期之前使用 |

|  |
| --- |
| 警告信息   * 为了使污染的风险最小化，请勿将隐形眼镜存放在未经高温消毒的盐水中。 |

|  |
| --- |
| 警告信息 |
| 在内部有压力的情况下： |
| * 请勿将罐体刺破或焚毁。 |
| * 请勿存储在120oF以上的环境中。 |

**注意：**本产品可以用来溶解酶片，或在一些过氧化氢系统中作为中和溶液。遵照酶片或过氧化氢系统标签上的使用说明。

所有隐形眼镜佩戴者都应该按照指导看眼保健医生。如果你的隐形眼镜为长戴型，则你的眼保健医生可能会要求频繁的拜访以仔细监视你的眼部健康。

介绍/内件：

[商品名]是一种含有[列出包括压缩气体在内的全部成分]的无菌等渗[后面可以是：缓冲/不含消毒剂的]溶液。

禁忌症：

本产品的使用没有已知的禁忌症。如果你对[商品名]中任何成分过敏，请勿使用。

不良反应：

使用[商品名]期间所观察到的所有不良反应都应该报告给：

公司名称

地址

1-800-[电话号码]



如何供应：

[商品名]为[]液体盎司的喷雾罐无菌供应。所有罐体上都标有批号和有效期。

插入表示下列事实的信息：[经销商/制造商/制造目的]包含邮政编码的地址。

印刷[月份和年份]

标签-附录B

隐形眼镜盒

[包括下列标题下的适用信息。申请人应该使用已获批准的类似器械的标签作为指南。]

[商品名]：

适应症：用于[软性（亲水性）/硬质透气性/以及硬性]隐形眼镜在[高温消毒/热或化学消毒（使用合适的）]过程中存储。

包含其他的限制信息（如果可以）：

* 只用于存储-不能用于高温或化学消毒容器。
* 只用于化学消毒过程中存储。请勿加热使用。

使用说明：

一般说明：[包括使用隐形眼镜前的准备以及如何对隐形眼镜盒进行日常护理。]

特殊说明：[包括按照步骤的使用说明。]

警告信息：

所有隐形眼镜盒的警告信息：

* 隐形眼镜盒可能是是微生物污染的重要源头。

为了防止眼睛感染，应该每天对隐形眼镜盒进行清洁、冲洗和风干，并且应该经常更换（根据制造商的建议）。

只用于化学消毒的隐形眼镜盒的警告信息：

* 这种隐形眼镜盒加热使用时可能会导致变形。只用于化学消毒过程中存储。请勿加热使用。

结束：

* 包括表示下列事实的信息：[经销商/制造商/制造目的] 包含邮政编码的地址
* 批号
* 印刷[月份和年份]

标签-附录C

高温消毒设备

申请人应该将已获批准的类似器械上标签的格式用于高温消毒设备。

高温消毒设备上的标签应该符合21 CFR第801.15条“医疗器械：所需标签声明的重要性”以及21 CFR第801.60条“主要显示面板”的要求。

高温消毒标签应该是包含温度指示功能的解释性标签。下面列出的是隐形眼镜高温消毒设备中指示器和加热器功能最低可接受的标签模型，这些设备利用恒温器或电子定时器自动控制消毒周期。申请人应该选择合适的指示器信息并将其整合到标签中。

可以使用代替性的词语，但是所有标签声明的意思应该保持不变。通过大写字母在模型标签上显示的重点内容都很重要。纸箱和用户须知段落应该使用黑体或对比色进行强调，以引起使用者的注意。

1. 使用灯光作为功能/故障指示器的设备模型标签

包装标签：

主要显示面板：

加热器指示灯-这一元件使用灯光来指示消毒周期的开始和结束。

仔细阅读用户须知

任何小组：

设备使用灯来指示消毒周期的开始和结束，只有当加热器工作时才亮。在灯关闭之后取下隐形眼镜之前，需要几分钟的冷却时间。

用户须知：

注意：观察灯光指示器，确认装置正常运行。在设备开始和关闭之后\_\_\_\_至\_\_\_\_分钟必须打开它。如果在设备开始时灯不亮或在开始之后\_\_\_\_分钟之内不关闭，则应更换设备。

2. 使用温度传感器（非光）指示器作为功能/故障指示器的设备模型标签

包装标签：

主要显示面板：

热传感器-这一元件使用热传感器通过（介绍方式）来指示消毒周期的开始和结束。

仔细阅读用户须知

任何小组：

该元件有热敏指示器，从\_\_\_\_变为\_\_\_\_来显示消毒的开始，

从\_\_\_\_变为\_\_\_\_来显示元件已经冷却，可以安全取下隐形眼镜。

用户须知：

注意：观察热传感器，确认装置正常运行。在消毒周期开始之后，它必须从\_\_\_\_变为\_\_\_\_。在消毒周期完成之后拔下设备电源之前，再次观察热传感器。它必须从\_\_\_\_变为\_\_\_\_。如果热传感器没有变化，则更换元件。

纸箱标签：

[商品名]：

适应症：

使用说明：

首次使用之前：[提供必要的说明。]

高温（热）消毒：[提供对隐形眼镜进行消毒的步骤说明。]

高温消毒设备的维护[提供必要的维护说明。]

禁忌症：[请勿用于硬质透气性隐形眼镜或硬性隐形眼镜。]

警告信息：

一般警告信息：

• 请勿用自来水浸没或冲洗设备。如果盐水、水或其他液体接触到设备的外部、\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_和\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_，则应该立即在使用之前擦干。

* [包括适用的其他一般警告信息。]

电气设备警告信息（如果适用）：

保存这些说明：

降低触电的风险：

* 请勿在设备潮湿的情况下操作[商品名]。在使用之前将外表面弄干。
* 请勿用湿手触摸[商品名]或可移动的电插头。
* 使用之后要立即拔下产品的电源。
* 请勿在洗澡时使用。
* 请勿将产品保存或放置在可能会掉落或被碰到浴室或水槽的地方。
* 请勿将其放置或浸入水或其他液体中。

为降低烧伤、触电、火宅或受伤的风险：

* 当由儿童或残疾人使用产品、将产品用于儿童或残疾人或在儿童或残疾人附近使用时，需要密切监视。本产品不是儿童玩具。
* 如果电线或插头出现破损、无法正常工作、摔落或损坏或掉入水中，则禁止使用本产品。
* 请勿在户外、使用喷雾产品的地方或管理氧气的地方使用本产品。
* 如果设备潮湿或电插头没有完全插到插座上，则可能发生电击。

介绍：[包括指示器以及工作原理等设备介绍。]

结束：包括表示下列事实的信息：

* [经销商/制造商/制造目的]包含邮政编码的地址。
* 批号或序列号
* 印刷[月份和年份]

标签-附录D

盐片/胶囊系统：

在1987年9月21日，医疗器械与放射健康中心向盐片售前许可申请所有者以及利害关系人发出了一封信，告诉他们应该在盐片标签上使用有关用途和警告信息的特定说明，以确保由盐片自制的盐水安全有效。售前许可申请所有者随后按照医疗器械与放射健康中心信中的要求对其标签进行了修订。自从9月21日发出这封信之后，医疗器械与放射健康中心的政策没有发生改变。这封信告知了售前许可申请所有者，医疗器械与放射健康中心认为有充分的科学证据来证明（1）不能将盐片/胶囊盐水和化学消毒系统一起用于隐形眼镜护理，而且（2）如果要继续在高温消毒环境中使用盐片/胶囊盐水，更多的消费者需要认识到不能在高温消毒之后使用盐片/胶囊盐水。这封信进一步说明了应该在盐片/胶囊系统的标签中使用下列标签（警告信息和适应症），以确保器械预期用途的安全性和有效性。盐片/胶囊系统的所有标签都应该采用在1987年9月21发布信件之后修订的已获批准的类似器械标签的格式，并且应该包含下列信息：

1. 纸箱标签

盐片/胶囊纸箱的前面板应该主要展示下列警告信息：

警告信息：严格按照说明使用本产品。本产品的包装说明书包含有警告信息和安全信息。请仔细阅读。

2. 适应症：应该阅读下列适应症声明：

用于冲洗、高温消毒期间使用以及软性（亲水性）隐形眼镜存储。

只用于高温消毒之前冲洗。

只用于高温消毒期间存储。

3. 包装说明书

一般警告声明-本产品的包装说明书应该主要展示下列警告信息。

盐片/胶囊

警告信息：盐片/胶囊盐水的使用不当与可能会造成失明的严重眼睛感染之间存在联系。

蒸馏水不是无菌产品。隐形眼镜准备过程中非无菌产品的使用。

溶液可能通过棘阿米巴等微生物对隐形眼镜造成污染，可能会造成严重眼睛感染以及永久失明。

虽然过氧化氢等化学消毒溶液可以有效杀死通常会导致眼睛感染的微生物，但是它们并不能有效杀死棘阿米巴生物体。严格遵照这些修订的说明，或中止使用盐片/胶囊盐水。

* 禁止在对隐形眼镜进行化学/过氧化氢消毒过程中使用盐片/胶囊盐水溶液。
* 禁止在消毒之后用盐片/胶囊盐水溶液进行冲洗（消毒之后只能使用商业生产的无菌盐水进行冲洗）。
* 禁止将盐片/胶囊盐水溶液直接用于眼睛。

使用说明：

介绍/内件：

预防措施：

禁忌症：

不良反应：

如何供应：

结束：

* 插入表示下列事实的信息：[经销商/制造商/制造目的] 包含邮政编码的地址
* 批号
* 有效期
* 印刷[月份和年份]

标签-附录E

隐形眼镜配件（机械清洁辅助设备）

[包括下列标题下的适用信息。申请人应该使用已获批准的类似器械的标签作为指南。]

[商品名]：

适应症/功能：[包括特定的适应症（例如：[商品名]用于和隐形眼镜清洁溶液一起进行清洁，以最大限度减少双手与隐形眼镜之间的接触。）]

禁忌症：[如果没有已知的禁忌症，则增加下列声明：“本产品的使用不存在已知的禁忌症。”如果存在禁忌症，则将其列出。]

使用说明：[包括产品如何与器械一起使用等使用过程的步骤介绍。]

警告信息：[包括适用于510(k)所含器械的警告信息。]

电气设备警告信息：[如果可以，包括高温消毒设备标签范例上的信息（标签-附件C）。]

预防措施：

* 为了避免损坏隐形眼镜，应该遵照隐形眼镜溶液标签上的预防措施。
* [增加针对510(k)所含器械的预防措施。]

不良反应：

结束：

* 包括表示下列事实的信息：[经销商/制造商/制造目的] 包含邮政编码的地址
* 批号或序列号
* 印刷[月份和年份]

标签-附录F

隐形眼镜配件（清洁垫配件）

[包括下列标题下的适用信息。申请人应该使用已获批准的类似器械的标签作为指南。]

[商品名]：

适应症/功能：[包括特定的适应症（例如：[商品名]用于和隐形眼镜清洁溶液一起进行清洁，以最大限度减少双手与隐形眼镜之间的接触。）]

禁忌症：[如果没有已知的禁忌症，则增加下列声明：“本产品的使用不存在已知的禁忌症。”如果存在禁忌症，则将其列出。]

使用说明：[包括如何对衬垫进行清洁以及更换的频率等使用过程的步骤介绍。]

警告信息：

* [加到重复使用的衬垫。]为了避免污染和眼睛感染，每天清洁衬垫并将其风干，每隔（插入数字）天更换一次衬垫。
* [加到一次性使用的衬垫（即使用一次就丢弃）]为了避免污染和眼睛感染，每次使用之后都将衬垫丢弃。
* [适用于510(k)所含器械的其他警告信息。]

预防措施：

* 为了避免损坏隐形眼镜，应该严格遵照隐形眼镜溶液标签上的说明进行使用。
* [增加针对510(k)所含器械的预防措施。]不良反应：

结束：

* 包括表示下列事实的信息：[经销商/制造商/制造目的] 包含邮政编码的地址
* 批号
* 印刷[月份和年份]

**六. 建议测试方法**

[介绍 81](#_Toc499939039)

[化学-附录A 82](#_Toc499939040)

[化学-附录B 86](#_Toc499939041)

[化学-附录C 88](#_Toc499939042)

[微生物附录A 89](#_Toc499939043)

[微生物附录B 94](#_Toc499939044)

[微生物附录C 105](#_Toc499939045)

[临床附录D 110](#_Toc499939046)

[毒物附录A 113](#_Toc499939047)

[毒物附录B 116](#_Toc499939048)

[临床附录A 119](#_Toc499939049)

[临床附录B 126](#_Toc499939050)

[临床附录C 135](#_Toc499939051)

[临床附录D 139](#_Toc499939052)

[临床附录 157](#_Toc499939053)

[货架期协议 160](#_Toc499939054)

介绍

本指南的这一部分提供了用于为隐形眼镜护理产品与合法上市器械之间实质等效性的评估提供数据的临床前和临床测试方法。只要有可能，本指南引用了医疗器械与放射健康中心所确定并且可接受的适用标准。

医疗器械与放射健康中心正与美国国家标准学会（ANSI）以及国际标准化组织（ISO）一起制定隐形眼镜产品标准，使我们的要求和建议测试方法与国内、国际上的执行标准保持一致。虽然一些隐形眼镜护理产品的标准已经完成并发布使用，一些重要标准目前仍在制定过程中，现在还没有完成或使用。对于这些目前仍在制定的标准，医疗器械与放射健康中心已经尝试在尽可能的范围内将我们的要求与建议测试方法与目前正在起草的标准保持一致。为了实现这种一致，这些标准草案中医疗器械与放射健康中心认为可以接受的内容已经加入到本指南中的合适章节或这一部分的建议测试方法中。

**化学-附录A**

**防腐剂吸收/释放测试步骤**

这一测试的目的是确定用于隐形眼镜并且含有新型防腐剂的防腐剂的吸收/释放。这些测试数据的结果将被用来预测与防腐剂有关的潜在毒性以及导致与隐形眼镜护理产品相关的敏感/过敏反应的可能性。

医疗器械与放射健康中心已经接受将概述的测试步骤用于隐形眼镜中所含硫柳汞、双氯苯双胍己烷以及氯化苯甲烃铵等防腐剂吸收/释放的定量分析。无论是硫柳汞、双氯苯双胍己烷、氯化苯甲烃铵或其他其他更新的药剂，申请人都应负责选择一种经过验证的化学方法，为隐形眼镜中防腐剂的吸收/释放进行定量分析。

一般而言，应该使用建议的隐形眼镜护理方法证明隐形眼镜上在热力学上被定义为“平衡”的防腐剂总\*积累量。或，通过平衡研究进行的防腐剂吸收/释放研究可以代替循环研究（例如：在室温下降隐形眼镜浸没在100ml的护理溶液中4天、8天、12天或更长和时间）。

至少应该提交建议的隐形眼镜护理方法下至少20个周期内3个相互独立的数据点。每一个数据点都应该通过平均值、标准偏差以及测量次数进行表示。应该进行统计分析，以确保处于平衡区域。对于亲水性隐形眼镜，应该将其表示为pg防腐剂/mg干燥隐形眼镜，而对于疏水性隐形眼镜，则应该将其表示为pg防腐剂/用cm2表示的隐形眼镜的表面积。

A.原子吸收光谱测定法进行亲水性和疏水性隐形眼镜材料的硫柳汞吸收/释放研究：

1. 样品制备

在建议的护理方法或含有硫柳汞的护理溶液中经过合适的浸泡时间之后，应该将隐形眼镜放置在硼硅酸盐瓶中，并在35oC环境中用pH为7.0的1ml等渗缓冲盐水溶液冲洗15小时（防腐剂释放研究）。将隐形眼镜移出瓶子，吸干，然后放置在另一个用于防腐剂吸收研究的硼硅酸盐瓶中。

2. 防腐剂吸收研究

将5ml浓硫酸：硝酸（体积\*\*比3:1）加入到含有隐形眼镜的瓶子中。瓶子变热，并慢慢地

\_\_\_\_\_

\*隐形眼镜上防腐剂的总累积量为防腐剂吸收和防腐剂释放数据的总和。

\_\_\_\_\_

\*\*亲水性塑料隐形眼镜按体积比2:1.

首先放置到加热板上直至隐形眼镜分解。加热过程中主要注意，以免烧焦。然后用高温将瓶子加热以消除硝酸的所有痕迹，判断的标准是看到瓶子内出现白色蒸汽而不是棕色蒸汽(一氧化二氮)。如果烧焦了，加几滴浓硝酸，样品会继续加热。

用冷原子吸收光谱法将全部样品用来测定汞的含量。在研究期间（35oC，15小时）浸泡在pH值为7的等渗缓冲盐水溶液的两副对照眼镜被分解，并作为测试眼镜进行处理。通过减去对照隐形眼镜的吸收值对样品隐形眼镜的吸收值进行纠正。

3. 防腐剂释放研究

将5ml浓硫酸：硝酸（体积\*\*比3:1）加入到含有隐形眼镜析出物的瓶子中。将溶液作为测试隐形眼镜进行处理。将一个对照溶液（pH值为7的等渗缓冲盐水溶液）也作为测试隐形眼镜进行处理。通过减去对照溶液的吸收值对隐形眼镜析出物的吸收值进行纠正。

4. 标准曲线

将5ml浓硫酸：硝酸（体积\*\*比3:1）加入到含有已知浓度硫柳汞的瓶子中。将标准溶液作为测试隐形眼镜进行处理。一个空白试剂（浓硫酸：硝酸体积比3:1）也作为测试隐形眼镜进行处理。通过减去空白试剂的吸收值对标准溶液的吸收值进行纠正。

B. 使用14C标记技术进行亲水性和疏水性隐形眼镜材料的双氯苯双胍己烷吸收/释放研究：

双氯苯双胍己烷（CHG）的步骤可以用于贴有稳定放射性标签的防腐剂。

在建议的护理方法之后，通过与隐形眼镜相关的放射性同位素标记的双氯苯双胍己烷中14C的计数，对隐形眼镜上双氯苯双胍己烷的累积量进行评估。下面简要介绍了修改之后的MacKeen and Green\*\*\*，专门设计用于测定隐形眼镜中的防腐剂。

\_\_\_\_

\*\*\*MacKeen, D.L. and Green, K.: Chlorhexidine Kinetics of Hydrophilic Contact Lenses; J. Pharm. Pharmacol., 30: 57 8-682, 197 8.

MacKeen, D.L. and Green, K.: Chlorhexidine Kinetics in Hard Contact Lenses; J. Pharm. Pharmacol., 31: 714-716, 197 9.

1. 样品制备

将放射性同位素标记的14C双氯苯双胍己烷加入到含有双氯苯双胍己烷的护理溶液中。

在建议的含有14C双氯苯双胍己烷的护理方法或含有14C双氯苯双胍己烷的护理溶液中经过合适的浸泡时间之后，应该将隐形眼镜放置在闪烁计数瓶中，并在35oC环境中用pH为7.0的1ml等渗缓冲盐水溶液冲洗15小时（防腐剂释放研究）。将隐形眼镜移出瓶子，吸干，然后放置在另一个用于防腐剂吸收研究的闪烁计数瓶中。

2. 防腐剂吸收研究

将3ml浓硫酸：硝酸（体积\*\*比3:1）加入到含有隐形眼镜的瓶子中。瓶子变热至沸腾。冷却到室温之后，从所得溶液中取出100pl样品，混合1ml去离子水以及10ml Aquasol（新英格兰核工业集团），并用力振荡。冷却之后对样品进行计数。刚从运送容器中取出的对照隐形眼镜被溶解并作为测试隐形眼镜进行处理。通过减去对照隐形眼镜的数目对测试隐形眼镜的数目进行纠正。

3. 防腐剂释放研究

将3ml浓硫酸：硝酸（体积\*\*比3:1）加入到含有隐形眼镜析出物的瓶子中。瓶子变热至沸腾。冷却到室温之后，取出100pl，混合1ml去离子水以及10ml Aquasol，并用力振荡。从对照溶液（pH为7.0的1ml等渗缓冲盐水溶液）取出100pl，用同样的方法处理。通过减去对对照溶液的数目对隐形眼镜析出物的数目进行纠正。

4. 标准

将3ml浓硫酸：硝酸（体积\*\*比3:1）加入到含有100pl 14C双氯苯双胍己烷标准溶液的闪烁计数瓶中。瓶子变热至沸腾。冷却到室温之后，从所得溶液中取出100pl样品，混合1ml去离子水以及10ml Aquasol，并用力振荡。冷却之后对样品进行计数。

C. 高效液相色谱法（HPLC）进行亲水性和疏水性隐形眼镜材料的双氯苯双胍己烷吸收/释放研究

如果亲水性隐形眼镜材料通过静电作用对双氯苯双胍己烷具有很强的吸收能力，则双氯苯双胍己烷吸收/释放研究的步骤可以用于这种材料。

下面简要介绍了修改之后的 Stevens et al+步骤，专门设计用于测定亲水性隐形眼镜材料中的防腐剂。

在室温下将隐形眼镜浸泡在最小体积的护理溶液中4天、8天、12天或更长和时间。通过隐形眼镜前后护理溶液中双氯苯双胍己烷浓度的差异对亲水性隐形眼镜材料中双氯苯双胍己烷的累积量进行评估。浸泡之后，取出隐形眼镜，在35oC环境中将其放入pH为7.0的1ml等渗缓冲盐水溶液中15小时（防腐剂释放研究）。将2.0pl样品小份直接注入高效液相色谱柱中并从标准进行计算分别得出浸泡和洗脱溶液中双氯苯双胍己烷的浓度。应该与防腐剂吸收/释放研究进行比较，对检测极限、再现性以及可靠性进行评估，从而确保这一方法的适用性。

D. 激光荧光光谱进行亲水性和疏水性隐形眼镜材料的氯化苯甲烃铵（BAK）研究

1. 样品制备

在建议的护理方法或含有氯化苯甲烃铵的护理溶液中经过合适的浸泡时间之后，应该将隐形眼镜放置在瓶中，并在35oC环境中用pH为7.0的1ml等渗缓冲盐水溶液中15小时（防腐剂释放研究）。

将隐形眼镜从瓶子中取出并风干，然后用于防腐剂吸收研究。

2. 防腐剂吸收研究

使用氩激光器通过激光荧光光谱测定吸收的氯化苯甲烃铵。激发强度大约为4 x 10-6爱因斯坦/秒，在光电管上每秒大约提供103荧光光谱。使用Hammamatsu光电倍增管以及吉时利微安计/高压电源进行检测。单色仪为双倍JY 0.5米全息光栅。

3. 防腐剂释放研究

也可以用激光荧光光谱测量隐形眼镜上所吸收的全部氯化苯甲烃铵。所吸收的全部氯化苯甲烃铵与吸收的氯化苯甲烃铵之间的差异就是防腐剂释放研究的数值。

\_\_\_\_\_

+Stevens, L.E., Durrwachter, J.R., and Helton, D.O.: Analysis of Chlorhexidine Sorption in Soft Contact Lenses by Catalytic Oxidation of 14C-Chlorhexidine and by Liquid Chromatography: J. Pharm. Sci., 75: 83-86, 1986.

\_\_\_\_\_

++Wong, M.P., Dziabo, A.J., and Kiral, R.M.: Dynamics of BAK Adsorption by Silicone Acrylate Lenses; Contact Lens Spectrum, November. 49-53, 1986.

化学-附录B

清洁有效性

宣称能够清洁的隐形眼镜产品中表面活性剂（或表面活性剂系统）临界胶团浓度的测定

在表面活性剂的水溶液中，表面活性剂以低浓度的分子形式分散。但是，在高浓度的情况下，如果达到特定的浓度，分子会形成胶团。这些胶团与游离的表面活性剂分子处于一种平衡状态。只有能形成胶团的浓度才能称为临界胶团浓度。如果在体外确定日常清洁剂中表面活性剂的浓度大于表面活性剂的临界胶团浓度，则可以证明日常清洁剂具有充分的清洁有效性。

表面活性剂溶液的许多物理性质会在临界胶团浓度时出现或多或少的变化。通过测量导电率、界面张力、表面张力、折射率、黏性以及光散射等物理性质作为表面活性剂的函数，则在性能-浓度曲线出现斜率改变的时候，就确定了临界胶团浓度。表面活性剂分子的疏水部分位于胶团的内部而亲水部分位于外部。胶团内部的亲脂性物质可能会被溶解。

日常清洁剂的目的是清除隐形眼镜表面上松散附着的沉淀物。一般而言，日常清洁剂至少包含一种能够降低溶液表面张力的表面活性剂，以便和机械方法（例如：手指）一起清除隐形眼镜表面上松散附着的沉淀物。日常清洁剂中表面活性剂的浓度应该比表面活性剂的临界胶团浓度高。酸碱度、张力或日常清洁中的其他非活性成分可能会对表面活性剂的临界胶团浓度造成显著影响。

本附录的目的并不是列出确定表面活性剂的临界胶团浓度的所有方法。我们提供了一种简单的方法，例如通过器械的方式测量表面活性剂表面张力，进而确定其临界胶团浓度。

1. 溶液1：制备日常清洁剂培养基（即不含表面活性剂的日常清洁剂）。

2. 溶液2：制备具有合适浓度的表面活性剂系统（如果日常清洁剂中使用了超过一种表面活性剂，则表明活性剂的重量或摩尔比应该与日常清洁剂中的一种相同）。

3. 溶液3：使用溶液1稀释溶液2，在日常清洁剂培养基中制备不同浓度的表面活性剂系统。

4. 使用表面张力计测量溶液3的表面张力。

5. 绘制日常清洁剂培养基（溶液3）中表面张力与表面活性剂系统的浓度曲线，并进行最小二乘线性回归以确定临界胶团浓度。

**化学-附录C**

**溶液相容性测试协议**

这一测试的目的是评估在建议的护理方法下，隐形眼镜溶液对隐形眼镜参数以及溶液相容性的影响。医疗器械与放射健康中心认为，如果溶液的活性成分与非活性成分与已获批准的类似器械基本相同，则通常不需要在510(k)中提交数据。在本指南中，我们的重点是活性成分。但是，制造商也应该评估非活性成分对酸碱度、张力等会对溶液相容性造成显著影响的因素的影响。对于亲水性隐形眼镜，医疗器械与放射健康中心有色的隐形眼镜代表最差的情况。下面是一份建议的协议：

1. 循环次数：

高温消毒方法循环30次

化学或过氧化氢消毒方法循环30次

2. 隐形眼镜的数量：

亲水性隐形眼镜

一组：至少10副低放大率隐形眼镜

四组：至少10副低放大率隐形眼镜

亲水性隐形眼镜

隐形眼镜的数量应该在溶液指明的眼镜组汇总平分，总共20副隐形眼镜。

3. 监测参数：

光学参数：放大率、基本曲线和直径

物理性质：变色与清晰度

化学参数：色彩（如果可以）

紫外线吸收（如果可以）

4. 测试方法：

a. 在循环之前记录光学、物理和化学参数。

b. 将隐形眼镜弯曲，模仿将隐形眼镜从眼睛中取出（不适用于疏水性隐形眼镜）。

c. 根据标签上所建议的护理方法的要求，对隐形眼镜进行清洁、冲洗和消毒（包括处理程序）。

d. 用合适的高温消毒、化学消毒以及过氧化氢方法在每次循环中重复(b)（如果合适）和（c）直至30个循环。

e. 在循环之后记录光学、物理和化学参数。

f. 总结测试结果并对其进行讨论。

**微生物附录A**

**含防腐剂的多剂量含隐形眼镜护理产品的防腐效果**

一. 原则

抗菌活性测试使用一系列代表性的标准培养液对含有防腐剂的产品进行挑战，并确定了在预定的时间间隔里活力丧失的程度。本测试中所选择的微生物挑战的规模并不是为了代表实际操作可能的挑战，而是为了提供可数的数量，从而可以确定活力比例和程度的估计值。已经对本产品阻止微生物生长的能力进行了评估。

在进行抗菌活性测试过程中，应该通过分析测试或推断得知产品在测试时的定性和定量构成。

在幸存者恢复的过程中，应该使用合适的方法使残留的抗菌剂失活或将其清除，而且应该证明这些方法的有效性。

应该测试三个批次的产品。每一批次产品都应该使用单独的培养液进行挑战微生物的测试。

二. 材料&试剂

A.试验菌

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 绿脓杆菌 | NCIMB 8 62 6 | ATCC | 9027 |
| 金黄色葡萄球菌 | NCTC 10788 | ATCC | 6538 |
| 大肠埃希菌 | NCIB 8245 | ATCC | 8739 |
| 白色念珠菌 | NCPF 3179 | ATCC | 10231 |
| 黑曲霉菌 | IMI 149007 | ATCC | 16404 |

B. 试验培养基

胰蛋白胨大豆肉汤（TSB）、胰蛋白胨大豆琼脂（TSA）、沙氏葡萄糖琼脂（SDA）、不含氯化钙和镁的杜氏磷酸缓冲溶液（DPBS)：200mg/l氯化钾、200mg/l磷酸二氢钾、8000mg/l氯化钠、2160mg/l七水磷酸氢二钠或合适的稀释液；杜氏磷酸缓冲溶液加上0.05% w/v聚山梨醇酯80（DPBST）或合适的稀释液，按要求验证的中和剂/介质（例如：Dey-Engley中和肉汤和琼脂）。

C. 实验设备

无菌移液管、玻璃珠、棉签、试管、100X20mm皮氏培养皿等，根据需要选用。细胞密度分光光度测定、菌落计数以及离心分离的合适设备。

D. 试验样品

进行试验的产品样品应该代表将要上市的产品。在试验之前，应该立即将等分试样从成品容器中直接取出。

三. 测试方法：

A. 培养物维护

应该按照合适的培养物保藏管理者建议的方法度对培养物进行维护。培养物应该不大于从存储库（美国菌种保藏中心、NCIB、NCTC、NCPF或其他认可的培养物存储处）中移出时的5倍。

B. 微生物挑战（接种物）的制备

应该将试验菌培养在表1中的琼脂上。

表1：挑战微生物生长的介质&培养条件

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 微生物 | 介质 | 培养 | |
| 温度°C | 时间 |
| 绿脓杆菌 | TSA | 30-35 | 18-24h |
| 金黄色葡萄球菌 | TSA | 30-35 | 18-24h |
| 大肠埃希菌 | TSA | 30-35 | 18-24h |
| 白色念珠菌 | SDA  SDA | 20-25  30-35 | 42-48或  18-24h |
|  |
| 黑曲霉菌 | SDA | 20-25 | 7天 |

如要收获全部培养物，使用无菌DPBST或合适的稀释液，清洗表面增殖，然后转移到合适的容器中。可以使用无菌玻璃棉、纱布或干酪布过滤孢子悬液以清除菌丝片段。

收获之后，可以使用离心分离法对培养的微生物进行清洗。如果使用离心分离法，则每次离心都应该采用4000xg或更少在2-25oC环境中进行，不超过10分钟。可以将细菌悬液过滤（例如3-5μm孔径），以获得分散的单个细胞。

使用DPBST或其他合适的稀释液将所有的挑战细胞悬液调整到1X107-1X108菌落形成单位（cfu）/ml。可以使用分光光度计测量悬液或稀释之后的悬液的浑浊度来估算合适的细胞浓度。应该在试验期间通过平板计数方法确定每份悬液的实际浓度（cfu/ml）。

在制备的当天，应该使用细菌和酵母细胞悬液。如果不在制备的当天使用，细菌和酵母细胞悬液可能会失去活性和抵抗力。如果存储在冷冻环境（平均4±2°C）中，孢子悬液在制备后可以使用7天。

C. 实验程序

1. 为每一挑战微生物准备一支包含至少10ml试验溶液的试管。对将要测试的产品的样品管进行接种，试验菌悬液足够1.0×105-1.0×106cfu/ml的最终数量。培养液的体积不得超过样本体积的1%。通过充分的混合来确保培养液的分散。

2. 将接种后的产品保存在20-25°C的环境中。使用校准后的设备对温度进行监控并记录温度。如果对光线敏感，则应该在试验期间对产品进行保护。

3. 在第7天和第14天的时候，取1.0ml接种后产品的等分试样以确定活菌数。

4. 在取了14天的样品之后，在第14天对每一种样品按照III.C.1进行重新挑战。所用培养液为1.0×104-1.0 ×105 cfu/ml。

5. 在第21天和第28天的时候，取1.0ml接种后产品的等分试样以确定活菌数。

6. 在规定的时间间隔里将1.0ml等分试样在确定的中和介质中进行适当的稀释。通过充分的摇晃将悬液混合，并培养合适的时间，以进行中和。

如果剂型中的抗菌剂没有充分失活或中和，则可以通过确定的膜过滤程序（微生物附录D）将其消除。

7. 通过为合适的培养基（例如：用于细菌的胰蛋白胨大豆琼脂以及用于霉菌和酵母菌的沙氏葡萄糖琼脂）准备一式三份的平板（除非另有说明），在合适的稀释情况下确定微生物的活菌数。用于倾注平板的琼脂在倾注之前应保存在40-50°C的环境中。如果需要，用来测定活菌数的琼脂培养基也可以包含抗菌灭活剂或中和剂。如果使用膜过滤清除/中和抗菌剂，应该根据情况将膜培养在这些培养基上。

8. 将细菌恢复平板在30-35°C的环境中培养2-4天。将酵母菌在20-25°C或30-35°C的环境中培养3-5天，将霉菌恢复平板在20-25°C的环境中培养3-7天。

9. 确定可计数的平板上菌落形成单位的平均数目并将其记录下来。除非只观察了10或10-稀释平板上的菌落，否则细菌和酵母菌可计数的平板为30-300菌落形成单位/平板，而霉菌为8-80菌落形成单位/平板。在特定的时间点计算微生物的减少。

10. 在每个时间点对幸存者的浓度进行计算。在14天的重新挑战之后，活菌的浓度就是重新挑战接种浓度与14天的幸存者浓度之和。

D. 控制

1. 接种物控制

最初和重新挑战的接种浓度是通过将相同的接种物等分试样分散在相同体积的合适稀释液（例如：DPBST）中而计算得出，正如II.C.1中用来实现最初接种量的浓度1.0×105-l.0×106cfu/ml或重新挑战接种量的浓度1.0×104-1.0×105 cfu/ml。通过充分的混合来确保培养液的分散。应该在制备之后1小时之内按照与接种之后的产品相同的步骤进行评估对照样品。用于证明所用的培养基适合试验菌的生长，并估算最初（重新挑战）接种浓度值。

2. 恢复培养基控制

使中和剂/培养基具有能够在最开始以及周期性地适用于产品。制备含防腐剂产品在经验证的中和肉汤中的1/10稀释液（1ml加至9ml）。如果中和需要对测试溶液进行更大的稀释，则应该使用后来的稀释。使用10ml合适的稀释液（例如：胰蛋白胨大豆肉汤）制备第二个调节管。在管中接种足够的接种物，至每个平板中产生10-100cfu挑战微生物。在室温下培养合适的时间。从各个管中取出等分试样，放到恢复琼脂平板上，一式三份，除非另有说明。中和肉汤中的恢复至少应该达到第二调节管中恢复的50%。所有的挑战微生物都应该进行这种控制。

四. 性能标准

A. 细菌

在14天中恢复的微生物数量减少的平均值不少于3.0对数。在重新挑战之后的第14天，细菌的浓度应该在28天内至少降低平均值的3.0对数。

B. 霉菌和酵母菌

在14天之内，在±0.5对数的试验误差之内，每毫升中所恢复的微生物的数量应该保持在最初的浓度或之下。在第2.8天，在±0.5对数的试验误差之内，霉菌和酵母菌的浓度应该达到重新挑战之后的浓度或之下。

C. 在标出的货架期之内，产品都应该能够符合这些标准。

**微生物附录B**

**消毒效果测试**

**第一部分消毒产品独立程序**

一. 原则

独立测试使用一系列代表性的微生物标准培养液对消毒产品进行挑战，并确定了产品可能在使用的预定时间间隔里活力丧失的程度。本测试中所选择的微生物挑战的规模并不是为了代表实际操作可能的挑战，而是为了提供可数的数量，从而可以确定活力比例和程度的估计值。

在进行抗菌活性测试过程中，应该通过分析测试或推断得知产品在测试时的定性构成。

在对幸存者进行培养和计数期间，可以使用合适的方法使残留的抗菌剂失活或将其移除。而且应该对这些方法的有效性进行验证，并且通过构建合适的控制来证明测试期间程序的功能。

应该测试三个批次的产品。每一批次产品都应该使用单独的培养液进行挑战微生物的测试。

二. 材料&试剂

A. 试验菌

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 绿脓杆菌 | NCIMB 8626 | ATCC 9027 |
| 金黄色葡萄球菌 | NCTC 10788 | ATCC 6538 |
| 粘质沙雷氏菌 | NCTC 10211 | ATCC 13880 |
| 白色念珠菌 | NCTC 3179 | ATCC 10231 |
| 腐皮镰刀菌 | ATCC 36031 |  |

B. 试验培养基

马铃薯葡萄糖琼脂（PDA）

胰蛋白胨大豆肉汤（TSB）

胰蛋白胨大豆琼脂（TSA）

沙氏葡萄糖琼脂（SDA）

不含氯化钙和镁的杜氏磷酸缓冲溶液（DPBS)：200 mg/L氯化钾、200 mg/L磷酸二氢钾、8000mg/L氯化钠以及2160 mg/L七水磷酸氢二钠或合适的稀释液。杜氏磷酸缓冲溶液加0.05% w/v聚山梨醇酯80(DPBST)或合适的稀释液。

需要的中和剂/培养基（例如：Dey-Engley 中和肉汤和琼脂）。

C. 实验设备

无菌移液管、玻璃珠、棉签、试管、100X20mm 皮氏培养皿等，根据需要选用。细胞密度分光光度测定、菌落计数以及离心分离的合适设备。

D. 试验样品

进行试验的产品样品应该代表将要上市的产品。在试验之前，应该立即将等分试样从成品容器汇总直接取出。

三. 测试方法：

A. 培养物维护

应该按照合适的培养物保藏管理者建议的方法度对培养物进行维护。培养物应该不大于从存储库（美国菌种保藏中心、NCIB、NCTC、NCPF或其他认可的培养物存储处）中移出时的5倍。

B. 微生物挑战（接种物）的制备

应该将试验菌培养在表1中的琼脂上。

表1

挑战微生物生长的介质和培养条件

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 微生物 | 介质 | 温度（°C） | 培养时间 |
| 绿脓杆菌 | TSA | 30-35 | 18-24 hrs |
| 金黄色葡萄球菌 | TSA | 30-35 | 18-24 hrs |
| 粘质沙雷氏菌 | TSA | 30-35 | 18-24 hrs |
| 白色念珠菌 | SDA | 20-25 | 42-4 8 hrs或 |
|  | SDA | 30-35 | 18-24 hrs |
| 腐皮镰刀菌 | PDA | 20-25 | 10-14天 |

如要收获全部培养物，使用无菌DPBST或合适的稀释液，清洗表面增殖，然后转移到合适的容器中。可以使用无菌玻璃棉、纱布或干酪布过滤孢子悬液以清除菌丝片段。

收获之后，可以使用离心分离法对培养的微生物进行清洗。如果使用离心分离法，则每次离心都应该采用4000xg或更少在2-25oC环境中进行，不超过10分钟。可以将细菌悬液过滤（例如3-5μm孔径），以获得分散的单个细胞。使用DPBST或其他合适的稀释液将所有的挑战细胞悬液调整到1×107-108 cfu/ml。可以使用分光光度计测量悬液或稀释之后的悬液的浑浊度来估算合适的细胞浓度。应该在试验期间通过平板计数方法确定每份悬液的实际浓度（cfu/ml）。

在制备的当天，应该使用细菌和酵母细胞悬液。如果不在制备的当天使用，细菌和酵母细胞悬液可能会失去活性和抵抗力。如果存储在冷冻环境（平均4±2°C）中，孢子悬液在制备后可以使用7天。

C. 实验程序

1. 为每一挑战微生物准备一支包含至少10ml试验溶液的试管。对将要测试的产品的样品管进行接种，试验菌悬液足够1.0×105-1.0×106cfu/ml的最终数量。培养液的体积不得超过样本体积的1%。通过充分的混合来确保培养液的分散。

2. 将接种后的产品保存在20-25°C的环境中。使用校准后的设备对温度进行监控并记录温度。如果对光线敏感，则应该在试验期间对产品进行保护。

3. 取1.0ml已接种产品的等分试样确定所有微生物在最小建议消毒时间的5%、50%、75%以及100%时的活菌数，以及酵母菌和霉菌在最小建议消毒时间4倍以内的活菌数。如果建议进行整晚消毒，则消毒时间被认为是8小时。

4. 在规定的时间间隔里将1.0ml等分试样在确定的中和介质中进行适当的稀释。通过充分的摇晃将悬液混合，并培养合适的时间，以进行中和。

如果剂型中的抗菌剂没有充分失活或中和，则可以通过确定的膜过滤程序（例如：微生物附录D）将其消除。

5. 通过为合适的培养基（例如：用于细菌的胰蛋白胨大豆琼脂以及用于霉菌和酵母菌的沙氏葡萄糖琼脂）准备一式三份的平板（除非另有说明），在合适的稀释情况下确定微生物的活菌数。

如果使用膜过滤清除/中和抗菌剂，应该根据情况将膜培养在这些培养基上。用于倾注平板的琼脂在倾注之前应保存在40-50°C的环境中。如果需要，用来测定活菌数的琼脂培养基也可以包含抗菌灭活剂或中和剂。

6. 将细菌恢复平板在30-35°C的环境中培养2-4天。将酵母菌在 20-25°C或30-35°C的环境中培养3-5天，将霉菌恢复平板在 20-25°C的环境中培养3-7天。

7. 确定可计数平板上面菌落形成范围的平均数量。除非只观察了10或10-1稀释平板上的菌落，否则细菌和酵母菌可计数的平板为30300菌落形成单位/平板，而霉菌为880菌落形成单位/平板。在特定的时间点计算微生物的减少。

D. 控制

1. 接种物控制

通过将接种物相同的等分试样分配在在相同体积的合适稀释液（例如：DPBST）中为接种物计数，就像第一部分：III.C.1中用来实现1.0×105-1.0×106 cfu/ml最终浓度的稀释液。培养液的体积不得超过样本体积的1%。通过充分的混合来确保培养液的分散。应该在测试开始的时候对评估对照试验每毫升的菌落形成单位。用于证明所用的培养基适合试验菌的生长，并估算最初接种浓度值。

2. 恢复培养基控制

制备消毒溶液在经验证的中和肉汤中的1/10稀释液（1ml加至9ml）。如果中和需要对测试溶液进行更大的稀释，则应该使用后来的稀释。使用10ml合适的稀释液（例如：胰蛋白胨大豆肉汤）制备第二个调节管。在管中接种足够的接种物，至每个平板中产生10--100cfu挑战微生物。在室温下培养合适的时间。从各个管中取出等分试样，放到恢复琼脂平板上，一式三份，除非另有说明。

中和肉汤中的恢复至少应该达到第二调节管中恢复的50%。所有的挑战微生物都应该进行这种控制。

四. 性能要求

A. 控制规格

如果控制值不符合规格，则相关测试无效而且应该重复进行。

B. 主要标准（参见第二部分表2）

1. 细菌

在最小建议消毒时间内每毫升恢复的微生物数量减少的平均值不少于3.0对数。

2. 霉菌和酵母菌

在最小建议消毒时间内每毫升恢复的微生物数量减少的平均值不少于1.0对数，而且在最小建议消毒时间的四倍时间内没有增加。

C. 次要标准（参见第二部分表2）

对于不符合第一部分:IV.B.1或第一部分IV.B.2标准的产品，可以通过下列方法测试程序对其进行评估，只要在最小建议消毒时间内，所有细菌的平均值的复合对数减少值小于5.0。对于一种细菌类型来说，可接受的平均对数减少值为1.0。酵母菌和霉菌的停滞（试验误差±0.5对数之内）应该按照建议的消毒时间进行观察。

**第二部分：消毒产品的方法程序**

一. 原则

这一程序适用于包括清洁、冲洗和浸泡等步骤的多功能消毒方法。在进行方法测试程序的时候，应该按照产品标签和/或患者说明书上建议的方法和数量使用产品。该测试使用一系列代表性微生物的标准培养液对拟定的消毒方法进行挑战。通过隐形眼镜的临床前应用将接种物带入方法的各个阶段。

应该通过方法条件中标出的单独程序证明测试中评估的拟定隐形眼镜消毒方法的消毒阶段的最小抗菌活性。

在进行抗菌活性测试过程中，应该通过分析测试或推断得知产品在测试时的定性和定量构成。

在对挑战微生物进行培养和计数期间，可以使用合适的方法使残留的抗菌剂失活或将其移除。而且应该通过构建合适的控制来证明这些方法的有效性。

至少应该测试三个批次的产品。每一批次产品都应该使用单独的培养液进行挑战微生物的测试。

二. 材料&试剂

A. 试验菌

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 绿脓杆菌 | NCIMB | 8626 | ATCC | 9027 |
| 金黄色葡萄球菌 | NCTC | 10788 | ATCC | 6538 |
| 粘质沙雷氏菌 | NCTC | 10211 | ATCC | 13880 |
| 白色念珠菌 | NCPF | 3179 | ATCC | 10231 |
| 腐皮镰刀菌 |  |  | ATCC | 36031 |

B. 试验培养基

胰蛋白胨大豆肉汤（TSB）

胰蛋白胨大豆琼脂（TSA）

沙氏葡萄糖琼脂（SDA）

马铃薯葡萄糖琼脂（PDA）

不含氯化钙和镁的杜氏磷酸缓冲溶液（DPBS)：200 mg/L氯化钾、200 mg/L磷酸二氢钾、8000mg/L氯化钠以及2160 mg/L七水磷酸氢二钠或合适的稀释液。杜氏磷酸缓冲溶液加0.05% w/v聚山梨醇酯80(DPBST)或合适的稀释液。需要的中和剂/培养基（例如：Dey-Engley 中和肉汤和琼脂）。

C. 实验设备

需要的无菌移液管、玻璃珠、棉签、试管等。细胞密度分光光度测定、菌落计数以及离心分离的合适设备。

D. 试验样品

进行试验的测试产品样品应该代表将要上市的产品。在试验之前，应该立即将等分试样从成品容器汇总直接取出。包括盒子、隐形眼镜、清洁设备等方法中的所有物品都应该是新的并且没有使用过。如果将测试方法的结果直接与已获批准的类似器械的结果相比较，则应该使用相同产品类别中的已获批准的类似器械进行比较（例如：过氧化氢产品应该与已获批准的类似过氧化氢产品进行比较，多功能产品应该与已获批准的类似多功能产品进行比较）。参见第2:IV部分（性能要求）。

三. 测试方法：

A. 培养物维护

应该按照合适的培养物保藏管理者建议的方法度对培养物进行维护。培养物应该不大于从存储库（美国菌种保藏中心、NCIB、NCTC、NCPF或其他认可的培养物存储处）中移出时的5倍。

B. 微生物挑战（接种物）的制备

应该按照第一部分III.B的规定对试验菌进行培养并将其收获。

在收获之后，应该将含有高温杀死的酵母细胞以及高温灭活的血清的有机土与测试菌结合在一起，以获得1× 107-108cfu/ml的最初浓度。

制备如下有机土。在20-25°C的环境下将啤酒酵母在SDA上培养48小时。按照第一部分III.B的要求收获。在100±2°C的环境下，将悬液高温杀死10分钟。在不超过5000Xg的情况下离心30分钟。将在56°C环境下高温处理30分钟被灭活的补充物在牛血清中重新悬置。啤酒酵母在牛血清中浓度应该为1×107-108。

将试验菌悬液离心。将有机土重新悬置至1×107-10cfu/ml的浓度。这是下列程序中使用的接种物。

C. 实验程序

1. 隐形眼镜接种

在使用该方法的代表性隐形眼镜种类中进行测试（例如：低水性非离子、高水性示例以及丙烯酸酯隐形眼镜等）。

为每种测试的微生物种类、每一批次的测试产品接种八副隐形眼镜；使所有的亲水性隐形眼镜能够使用四（4）副非离子低水隐形眼镜以及四（4）副离子高水隐形眼镜。对于疏水性隐形眼镜，使用四（4）副丙烯酸酯和四（4）副氟硅酮丙烯酸脂隐形眼镜。

1微生物

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 亲水性隐形眼镜 | IV材料 |
| 组I材料组 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 产品批次1 | 四副眼镜 |  | 四副眼镜 |
| 产品批次2 | 四副眼镜 |  | 四副眼镜 |
| 产品批次3 | 四副眼镜  十二副眼镜 |  | 四副眼镜  十二副眼镜 |

1微生物

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 亲水性隐形眼镜 | 氟硅酮丙烯酸脂 |
| 有机硅-丙烯酸酯 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 产品批次1 | 四副眼镜 |  | 四副眼镜 |
| 产品批次2 | 四副眼镜 |  | 四副眼镜 |
| 产品批次3 | 四副眼镜  十二副眼镜 |  | 四副眼镜  十二副眼镜 |

对于亲水性和疏水性隐形眼镜，总共120副隐形眼镜（每种微生物24副/每种代表性的隐形眼镜材料60副隐形眼镜）需要用来测试全部5种微生物。

放置试验和对照隐形眼镜，内凹面主要在无菌皮氏培养皿里。

在皮氏培养皿与隐形眼镜的接触点将0.01ml接种物放到到隐形眼镜的底面，并将0.01ml接种物放到到隐形眼镜的上表面，为所有隐形眼镜接种。

在20-25°C的环境下使每副隐形眼镜吸收接种物5-10分钟。

2. 隐形眼镜处理

在接种物吸收之后，按照制造商提供给消费者的隐形眼镜消毒说明的规定处理隐形眼镜，包括制造商所规定的清洁、冲洗和浸泡的所有步骤。清洁和冲洗程序（例如：摩擦和冲洗的次数以及冲洗的体积）应该与已获批准的类似器械和试验样品相同，除非赞助商提供给消费者的隐形眼镜护理说明中另有规定。测试协议应该包含这些参数。

3. 幸存挑战微生物的恢复（例如：微生物附录D膜过滤程序）。

a. 将适量确定的中和培养基分配到过滤装置中。

b. 将测试隐形眼镜盒（隐形眼镜和溶液）中的所有物品转移到过滤装置中的中和培养基上。应该在验证研究中确定过滤之前的中和曝光时间。

c. 使用真空和滤液。使用中和培养基将过滤器另外冲洗两次。

d. 在无菌情况下，激情隐形眼镜转移到用于试验菌恢复的琼脂培养基上。注入40-50°C的琼脂培养基（和上面的琼脂一样）到隐形眼镜上面进行浇铸。

e. 将测试过滤器应用到合适的固体培养基的表面（可以和第二部分III.C.3.d使用的一样）。

f. 在30-35°C 的环境下将细菌恢复平板培养2-4天。将酵母菌恢复平板在20-25°C或30-35°C的环境中培养3-5天，将霉菌恢复平板在20-25°C的环境中培养3-7天。

D. 控制

1. 隐形眼镜接种控制

对于每一种测试的微生物种类，将3副接种之后的隐形眼镜转移到含有胰蛋白胨大豆肉汤（用于细菌和酵母菌）或沙氏葡萄糖液体培养基（用于真菌）的试管中。振荡30秒。连续吸收并析出合适的稀释液以便为活体细胞计数。

该计数对方法挑战情况下隐形眼镜上的微生物数量进行了确认。三次计数的平均值应该不小于2.0×105。

2. 中和与恢复控制

像2:III.C.3部分一样将过滤装置准备一式三份（除非另有说明），含有适量的中和培养基和消毒溶液。增加5-50菌落形成单位的挑战微生物，按照第二部分III.C.3中概述的方法进行过滤和培养。

确认接种物在一式三份的合适培养基上，除非另有说明。

中和肉汤中的恢复至少应该达到接种物的50%。

四. 性能要求

细菌、霉菌和酵母菌（参见表2）

在每副隐形眼镜和测试过滤器结合中恢复的每种试验菌都小于或等于10菌落形成单位。而且，按照本方法程序测试的时候，隐形眼镜和测试过滤器上恢复的幸存微生物的平均数量应该与已获批准的类似器械所获得的结果具有实质等效性。如果受试器械与已获批准的类似器械之间的差异小于等于0.5对数，则微生物计数（每种微生物的平均数）可以被认为具有实质等效性。

表2

建议的性能总结

隐形眼镜消毒程序标准

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 消毒期间的平均对数减少值 | | | | |
| 产品 | 真菌 | | 细菌 | | |
| FS a | CA | SM | PA | SA |
| 单独  标准 | 1 | 1 | 3 | 3 | 3 |
| 方法  条件 | b | b | c | c | c |
| 方法  标准 | d | d | d | d | d |

a FS =腐皮镰刀菌美国菌种保藏中心 36031，

CA =白色念珠菌美国菌种保藏中心 10231，

SM =粘质沙雷氏菌美国菌种保藏中心 13880，

PA = 绿脓杆菌美国菌种保藏中心 9027，

SA =金黄色葡萄球菌美国菌种保藏中心 6538

b 消毒期间试验误差为+0.5对数时的停滞。

c 三种结合细菌平均最小可接受的对数减小值加起来应该为5.0。对于一种细菌类型来说，可接受的最小对数减少值应该为1.0.

d 小于等于10菌落形成单位，每副隐形眼镜和测试过滤器结合的接种物每1.01ml从1×107到1×108。

隐形眼镜和测试过滤器上恢复的幸存微生物的平均数量必须与已获批准的类似器械所获得的结果具有实质等效性。

微生物附录C

抑菌试验

一. 原则

抑菌试验的试验对象为不含传统防腐剂但是含有抑菌剂（例如：硼酸盐、硼酸、山梨酸钾以及乙二胺四乙酸）的多剂量盐水溶液。如果产品不符合微生物附录A中的防腐效果标准，则应该根据产品的抑菌活性确定其抛弃日期。抑菌试验是防腐效果测试程序的修订。

应该测试三个批次的产品。每一批次产品都应该使用单独的培养液进行挑战微生物的测试。

二. 材料&试剂

A. 试验菌

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 绿脓杆菌 | NCIMB | 8626 | ATCC | 9027 |
| 金黄色葡萄球菌 | NCTC | 10788 | ATCC | 6538 |
| 大肠埃希菌 | NCIB | 8245 | ATCC | 8739 |
| 白色念珠菌 | NCPF | 3179 | ATCC | 10231 |
| 黑曲霉菌 | IMI 149007 | | ATCC | 16404 |

B. 试验培养基

胰蛋白胨大豆肉汤（TSB）、胰蛋白胨大豆琼脂（TSA）、沙氏葡萄糖琼脂（SDA）、不含氯化钙和镁的杜氏磷酸缓冲溶液（DPBS)：200 mg/l氯化钾、200mg/l磷酸二氢钾、8000mg/l氯化钠、2160mg/l七水磷酸氢二钠或合适的稀释液；杜氏磷酸缓冲溶液加上0.05% w/v聚山梨醇酯80（DPBST）或合适的稀释液，按要求验证的中和剂/介质（例如：Dey-Engley 中和肉汤和琼脂）。

C. 实验设备

无菌移液管、玻璃珠、棉签、试管、100X20mm 皮氏培养皿等，根据需要选用。细胞密度分光光度测定、菌落计数以及离心分离的合适设备。

D. 试验样品

进行试验的产品样品应该代表将要上市的产品。为每一挑战微生物准备一支包含至少10ml 试验溶液的试管。应该为产品使用拟定的最大容器尺寸。

三. 测试方法：

A. 培养物维护

应该按照合适的培养物保藏管理者建议的方法度对培养物进行维护。培养物应该不大于从存储库（美国菌种保藏中心、NCIB、NCTC、NCPF或其他认可的培养物存储处）中移出时的5倍。

B. 微生物挑战（接种物）的制备

应该将试验菌培养在表1中的琼脂上。

表1：挑战微生物生长的介质和培养条件

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 微生物 | 介质 | 培养时间 | |
| 温度°C | 时间 |
| 绿脓杆菌 | TSA | 30-35 | 18-24h |
| 金黄色葡萄球菌 | TSA | 30-35 | 18-24h |
| 大肠埃希菌 | TSA | 30-35 | 18-24h |
| 白色念珠菌 | SDA  SDA | 20-25 | 42-48或 |
| 30-35 | 18-24h |
| 黑曲霉菌 | SDA | 20-25 | 7天 |

如要收获全部培养物，使用无菌DPBST或合适的稀释液，清洗表面增殖，然后转移到合适的容器中。可以使用无菌玻璃棉、纱布或干酪布过滤孢子悬液以清除菌丝片段。

收获之后，可以使用离心分离法对培养的微生物进行清洗。如果使用离心分离法，则每次离心都应该采用4000xg或更少在2-25oC环境中进行，不超过10分钟。可以将细菌悬液过滤（例如3-5μm孔径），以获得分散的单个细胞。

应该使用DPBST或其他合适的稀释液将所有挑战细胞悬液调整至1X107-1X108cfu/ml，或其细胞浓度最后能够使产品中的浓度为1X105- 1X106cfu/ml。可以使用分光光度计测量悬液或稀释之后的悬液的浑浊度来估算合适的细胞浓度。应该在试验期间通过平板计数方法确定每份悬液的实际浓度（cfu/ml）。

在制备的当天，应该使用细菌和酵母细胞悬液。如果不在制备的当天使用，细菌和酵母细胞悬液可能会失去活性和抵抗力。如果存储在冷冻环境（平均4±2°C）中，孢子悬液在制备后可以使用7天。

C. 实验程序

1. 对将要测试的产品样品进行接种，试验菌悬液足够1.0×1051.0×106cfu/ml的最终数量。培养液的体积不得超过样本体积的1%。通过充分的混合来确保培养液的分散。

2. 将接种后的产品保存在20-25°C的环境中。使用校准后的设备对温度进行监控并记录温度。如果对光线敏感，则应该在试验期间对产品进行保护。

3. 在第7、14、21和28天的时候，取1.0ml接种后产品的等分试样以确定活菌数。如果想要更长的抛弃时间，还要继续进行周期性的采样。

4. 在规定的时间间隔里将1.0ml等分试样在确定的中和介质中进行适当的稀释。通过充分的摇晃将悬液混合，并培养合适的时间，以进行中和。

如果剂型中的抗菌剂没有充分失活或中和，则可以通过确定的膜过滤程序（例如：微生物附录D）将其消除。

5. 通过为合适的培养基（例如：用于细菌的胰蛋白胨大豆琼脂以及用于霉菌和酵母菌的沙氏葡萄糖琼脂）准备一式三份的平板（除非另有说明），在合适的稀释情况下确定微生物的活菌数。用于倾注平板的琼脂在倾注之前应保存在40-50°C的环境中。如果需要，用来测定活菌数的琼脂培养基也可以包含抗菌灭活剂或中和剂。如果使用膜过滤清除/中和抗菌剂，应该根据情况将膜培养在这些培养基上。

6. 将细菌恢复平板在30-35°C的环境中培养2-4天。将酵母菌在 20-25°C或30-35°C的环境中培养3-5天，将霉菌恢复平板在 20-25°C的环境中培养3-7天。

7. 确定可计数平板上面菌落形成范围的平均数量。除非只观察了10或10-1稀释平板上的菌落，否则细菌和酵母菌可计数的平板为30300菌落形成单位/平板，而霉菌为880菌落形成单位/平板。在特定的时间点计算微生物的减少。

8. 在每个时间点对幸存者的浓度进行计算。

D. 控制

1. 接种物控制

通过将接种物相同的等分试样分配在在相同体积的合适稀释液（例如：DPBST）中来计算最初的接种浓度，就像III.C.1中用来实现1.0×105-1.0×106cfu/ml最终浓度的稀释液。通过充分的混合来确保培养液的分散。对照样品的评估时间应该与零点样品一样。用于证明所用的培养基适合试验菌的生长，并估算最初接种浓度值。

2. 恢复培养基控制

使中和剂/培养基具有能够在最开始以及周期性地适用于产品。制备产品在经验证的中和肉汤中的1/10稀释液（1ml加至9ml）。如果中和需要对测试溶液进行更大的稀释，则应该使用后来的稀释。使用10ml合适的稀释液（例如：胰蛋白胨大豆肉汤）制备第二个调节管。在管中接种足够的接种物，至每个平板中产生10-100cfu挑战微生物。在室温下培养合适的时间。从各个管中取出等分试样，放到恢复琼脂平板上，一式三份，除非另有说明。中和肉汤中的恢复至少应该达到第二调节管中恢复的50%。所有的挑战微生物都应该进行这种控制。

四. 性能标准

A. 细菌

每一种细菌挑战微生物的浓度都应该小于等于最初的水平。

B. 霉菌和酵母菌

在试验误差为±0.5对数的情况下，霉菌和酵母菌的浓度应该小于等于最初的水平。

C. 应该在产品上面标明，当打开之后的天数等于之前微生物数量出现下降的天数时，应该将容器抛弃（参见示例）。容器标签上应该包含记录打开日期的地方。

示例：

（用缩写的对数值表示的浓度）

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | 0 | | 7 | | 第14天 | 21 | 28 | 35 |
| 大肠埃希菌 | | 105 | | 103 | | <10 | 101 | 102 | 103 |
| 绿脓杆菌 | | 105 | | 103 | | 103 | 102 | 103 | 104 |
| 金黄色葡萄球菌 | | 105 | | <10 | | <10 | <10 | <10 | <10 |
| 白色念珠菌 | | 105 | | 105 | | 104 | 102 | <10 | <10 |
| 黑曲霉菌 | | 105 | | 104 | | 103 | 104 | 104 | 105 |
|  | 分界点： | | 大肠埃希菌  绿脓杆菌  黑曲霉菌 | | 14天  21天  14天 | | | |  |

上面的产品在打开之后只能使用14天。

**临床附录D**

**膜过滤程序**

一. 总结

本文件为膜过滤的程序和控制提供了范例。

二. 材料与试剂

A. 试验培养基

含有或不含中和剂的合适稀释液，胰蛋白胨大豆琼脂（TSA）

沙氏葡萄糖琼脂（SDA）

不含氯化钙和镁的杜氏磷酸缓冲溶液（DPBS)：200mg/L氯化钾、200 mg/L磷酸二氢钾、8000 mg/L氯化钠以及2160mg/L七水磷酸氢二钠或合适的稀释液，杜氏磷酸缓冲溶液加0.05% w/v聚山梨醇酯80(DPBST)。

B. 实验设备

无菌移液管、皮氏培养皿、容器等，根据需要选用。获得无菌膜滤器和滤液的合适无菌器械。创造真空或压力环境的合适设备，以使接种之后的测试溶液的液相无菌通过膜滤器。膜滤器的标称孔径不得大于0.45 pm，直径至少47mm，而且不含有对微生物细胞有毒的化学品。

三. 测试方法

A. 使用无菌DPBST或其他合适的稀释液在无菌过滤器总成中将无菌膜滤器弄湿。

B. 在无菌的情况下，将适量接种之后的测试溶液转移到无菌DPBST或其他合适的稀释液中。

C. 在真空或压力的帮助下，立即将稀释之后的溶液转移到膜和过滤器中。应该在50-100ml的稀释液中将过滤器中使用的样品稀释并充分混合，以确保样品均匀分部在过滤器的各个部位。这将会减少多种菌落形成单位处于过滤器中相同位置的概率。

D. 使用一些合适稀释液清洗膜滤器，如果需要，稀释液中可以包含其他中和剂。通常情况下，三瓶合适的稀释液（每瓶100ml）就足够将抗菌剂清除和/或对其进行稀释。实际使用的体积应该根据每种挑战微生物剂型的经验进行确定。

E. 然后在无菌的情况下为膜滤器接种合适的培养基，以便菌落形成单位在过滤器表面的生长。这一点可以通过在无菌情况下将膜滤器从过滤器总成装置中移除以及在无菌琼脂平板的表面更换膜来完成，平板上没有明显的液体或将膜附在琼脂三明治上。另外，也可以使用无菌膜滤器装置，需要将无菌培养基加到密封的过滤器上并且需要在原位对膜进行培养。所使用的培养基应该适合于挑战微生物的种类和测试的具体剂型。

F. 确定可计数的膜滤器上菌落形成单位的平均数量（细菌和酵母菌为3-100 cfu/47mm，霉菌为3-10 cfu/47mm）。计算接种之后溶液的每毫升中的菌落形成单位。

G. 控制

可以使用相同比例的测试溶液和稀释液，将未经处理的测试溶液的等分试样转移到50-100ml无菌稀释液中，以确定中和剂的效果。通过真空或压力将所有的溶液应用到膜和过滤器中。使用稀释溶液清洗过滤器，与测试程序中所用的体积相同。将10-20菌落形成单位的细菌和酵母菌或3-10菌落形成单位的霉菌转移到100ml稀释液中，并应用到膜上。按照测试程序中介绍的方法培养与培养基接触的膜滤器（参见第III.E部分）。

应该使用未与测试溶液接触的稀释液重复该程序。应该使用DPBST而不是测试溶液将计数与相应方法得到的结果进行比较。使用测试溶液观察到的稀释液的计数应该可以与从稀释液得到的结果进行比较。后面的计数应该在统计学上能够与丰富培养基上的直接平板计数相比较，以消除由于过滤或测试培养基中毒而导致活细胞损失的可能性。

毒理学

[一：介绍 113](#_Toc499939327)

[二. 建议隐形眼镜护理产品（例如：溶液/片剂）进行的最少毒理学测试程序 114](#_Toc499939328)

[三. 建议的其他测试 115](#_Toc499939329)

[四. 容器的毒理学测试 115](#_Toc499939330)

[急性口服毒性 116](#_Toc499939331)

**毒物附录A**

**毒理学**

一：介绍

指南文件的这一部分对医疗器械与放射健康中心认为隐形眼镜护理产品安全性和有效性的实质等效性评估需要的毒理学问题进行了讨论。

为了使生物反应与医疗器械的测试保持一致，医疗器械与放射健康中心已经发布了蓝皮书备忘录#G95-1“国际标准ISO-10993的使用”《医疗器械的生物学评价第一部分：评估和测试》，其中包含了美国食品药品管理局修订的矩阵，对医疗器械建议的测试类型进行了介绍。其中也包含了《510(k) 选择毒性试验的生物相容性流程图》。在毒理学部分建议的测试基本与蓝皮书备忘录中建议的研究一致，但是进行了改编，以适合隐形眼镜护理产品的具体使用。

一般而言，用来制造隐形眼镜/隐形眼镜护理产品的制造过程和化学剂型应该表示出安全性和有效性的实质等效性需要的毒理学测试的程度。申请人应该负责为具体的隐形眼镜材料/隐形眼镜护理产品制定合适的毒理学和生物相容性资料，以证明器械与已获批准的类似器械在安全性和有效性方面具有实质等效性。可以用合适的替代方法来代替毒理学部分所建议的测试，只要该替代测试已经被证明或可以作为替代方法使用。所有的非临床实验室研究都应该包含一条声明，表示所进行的研究符合非临床实验室研究规范。如果研究不符合非临床实验室研究规范，则应该提交合理的理由。

医疗器械与放射健康中心已经认识到了为实现某些使用动物的生物学实验体外试验的最终替换所进行了研究工作。但是，目前而言，动物试验的体外替代方法还没有获得充分发展或获得验证可以使用。因此，在510(k)批准之前，使用涉及动物的毒理学试验医疗为眼科产品的风险和安全性进行评估，器械与放射健康中心对此感到遗憾。医疗器械与放射健康中心将会继续监督动物试验替代方法的发展，并且在研究获得验证的时候建议其使用。

\_\_\_\_\_

\*Goldberg, A.M.等人，体外毒性试验确认和实施的框架：约翰·霍普金斯动物试验替代中心确保报告和技术转让委员会J.Am.Coll.Tox.1993: 12:23-30.

一般而言，下列建议的毒理学研究与规范标准和/或USP/NF23建议的适用研究保持一致。

**注意：**除了所列出的建议测试之外，医疗器械与放射健康中心认为应该提交材料安全数据表（MSDS），以确定成品隐形眼镜护理产品（例如：防腐剂、片剂等）中活性成分和/或新型化学成分的毒理学资料。医疗器械与放射健康中心认识到代理其他的或重复性毒理学测试的其他的安全性和毒理学数据一般包含在材料安全数据表中，该表可以从化学成分的供应商获得。材料安全数据表应该包含在510(k)提交报告中。

二. 建议隐形眼镜护理产品（例如：溶液/片剂）进行的最少毒理学测试程序

A. 体外细胞毒性，USP/NF 23

这一研究的目的是对隐形眼镜中析出到护理产品（即溶液/溶解片剂）中残留化学品的潜在毒性进行评估。此外，这一测试也可以同来探测隐形眼镜从溶液中吸收/释放带来的潜在毒性转移。通过细胞毒性研究（即组织培养-琼脂扩散试验，直接接触试验和/或解离试验）或合适的替代方法在体外对结果进行评估。

B. 急性眼睛刺激，USP/NF XXII

这一研究的目的是对成品器械中析出的残留化学品造成眼睛刺激的可能性进行评估，这些化学品可能会析出到护理产品（即溶液/溶解片剂）中。这一方法也可以用来探测由隐形眼镜对溶液的吸收/释放以及眼用型溶液的直接滴注的转移造成眼睛刺激的可能性。如果剂型中包含已知的眼镜刺激物，则不需要进行该测试。在这种情况下，作为该测试的替代，应该在已知会造成眼睛刺激的标签上注上合适的警告信息（即日常清洁剂/定期清洁剂）。

C. 急性口服毒性

这一研究的目的是评估隐形眼镜护理产品（即溶液/片剂）被成人或儿童故意或意外摄入之后造成毒性反应的可能性。这些数据将会用来确定是否在产品标签上需要洽谈的警告信息和预防措施以保护消费者。对于啮齿动物的测试，水溶液的最大体积通常不超过2ml/100g（体重）。单次最大剂量被称为最大耐受剂量（MTD）。但是，如果在最大耐受剂量中证明了毒性情况，建议进行符合可接受的毒理学实践的进一步测试，以便医疗器械与放射健康中心完成器械的风险/效益评估。有关建议的测试方法，参见毒物附录B。

三. 建议的其他测试

如果制造使用了新型防腐剂或目前上市的隐形眼镜护理产品中未曾使用过的活性成分/化学成分，则应该提交下列测试中所获得的数据。

A. 致敏作用（豚鼠最大反应试验）

这一测试的目的是根据化学成分造成豚鼠模型过敏反应的可能性，将其分为I到V的不同等级。分析的依据是致敏动物的数量，按照上升量表从弱敏化剂（I级）到强敏化剂（V级）对结果进行分类。

\_\_\_\_

\*马格努森.B与克里格曼A.M.，动物检定发对接触过敏原的确认。豚鼠最大反应试验J. Invest.Dermatol.1969; 52.

B. 体内眼镜生物相容性（(ISO 9394-1994)：

《光学和光学仪器-隐形眼镜材料生物相容性的确定-通过兔眼的研究测试隐形眼镜系统》，这一测试方法由国际标准化组织作为国际标准发布。医疗器械与放射健康中心已经对国际标准化组织的这一标准进行了评估，而且我们认为应该将其完全接受，已确定隐形眼镜产品临床前眼睛生物相容性。

四. 容器的毒理学测试

这些测试要求的目的是对溶液与容器长时间接触时容器中析出的成分的毒性进行评估。医疗器械与放射健康中心建议下列体内和体外测试程序，它们与USP/NF XII：眼科塑料制品容器（生物测试程序）中所列的程序一致。

A. 系统注射试验，USP/NF XXII

B. 眼睛刺激

C. 细胞毒性

**毒物附录B**

**急性口服毒性**

下列一般性的测试协议可以在评估隐形眼镜溶液的记性口服毒性时作为指南使用。每个实验室的具体试验程序可能不同，但是基本上都应该包括下列内容。

研究目的：

研究目的是评估指定的试验材料在15g/kg（体重）的单次口服剂量时的潜在口服毒性。

应该按照《药物非临床研究质量管理规范》（21 CFR第58条）的要求进行研究。

对照物品：

本研究中不使用对照物品，因为研究期间的剂量反应可以作为内部控制。

试验系统和理由：

在至少五天的驯化之后，从商业供应商处获得十只斯普拉格-杜勒大白鼠（雌雄各五只）。在除去晚上的食物之前，动物的体重应该为200至300g。应该根据耳号钳确定大鼠并根据性别进行圈养，每个悬挂的笼子里最多五只。

大鼠曾经被用来确定相对的半数致死量数据。选用口服剂量作为可能会被误服的材料的最强挑战。15g/kg的剂量通常被认为是无毒的（格利森等人，1969年）。

动物管理：

根据国家卫生研究（NIH）出版物编号85-23的“实验室动物护理和使用指南”，动物饲养和环境条件应该符合规范。每天为大鼠提供商业销售的啮齿动物食物，并免费提供自来水。不会怀疑食物或水中出现的污染物对研究结果造成影响。

这一程序中不需要镇静、镇痛或麻醉。如果出现不太可能发生的动物受伤、生病或垂死，应该根据目前的兽医医疗实践进行安乐死或兽医护理。

试验物品准备：

在定量给料之前应该确定液体的密度（g/ml）。

根据实际情况，应该知道试验物质的构成。信息中应该包含所有主要成分、已知的污染物和杂质的名称和数量，以及无法鉴定的物质的百分比，以包含100%的试验物质。在理想情况下，研究中所用试验物质的批次应该相同。试验样品的存储环境应该能够维持其在生产到试验完成期间的稳定性、强度、质量和纯度。

给药方法和途径：

食物应该保存一整晚（16-20小时）。每次通过连接一次性注射器上的不锈钢钝头套管按照15g/kg的剂量为每只大鼠灌服试验材料。最大剂量不应该超过2ml/100g（体重）。应该在定量给料、研究的第7天和第14天为大鼠称重。在定量给料、4小时之后以及14天之内每天都应该观察动物的毒性临床表现。在即时观察之后应该将食物送回。在研究期间死亡的大鼠以及被安乐死的大鼠，应该对其内脏进行宏观检查。应该为研究期间死亡的所有动物进行肉眼尸检。

评估和统计：

在定量给料（0天）时计算所有动物的平均体重，在第7天和第14天计算幸存者的平均体重。数据的统计处理不适用于本研究。

如果有80%的动物幸存，则不认为试验材料具有口服毒性。如果致死率大于20%，则可能需要其他研究。

报告：

报告应该包含对所用方法、表格形式积累的数据以及结果总结的介绍。

质量保证：

应该在研究的主要阶段（例如：试验物品准备、定量给料以及验尸）进行检查。应该检查最后的报告是否符合《药物非临床研究质量管理规范》（21 CFR第58.185条）的J部分内容。应该将质量保证检查证书和最后的报告一起提供。

记录：

应该记录试验物品准备、动物体重、不良临床症状的观察、宏观验尸结果以及相关活动（例如：研究开始和完成）的数据。

所有与研究有关的原始数据以及最终报告的复印件应该保存在测试实验室/赞助商的指定文件档案里。

参考文献：

21 CFR第58条（《药物非临床研究质量管理规范》）

Gleason, M.N., et al. 1969. Clinical Toxicology of Commercial Products (Third Ed.). The Williams & Wilkins Co., Baltimore, MD.

**临床附录A**

**临床**

一：介绍

指南的这一部分设计用来为制造商准备II类隐形眼镜护理产品实质等效性的证明所需要的临床表现资料提供帮助。只要有可能，医疗器械与放射健康中心为制造商提供了指南，其内容是关于何时提交临床表现资料以及新型或修改的隐形眼睛护理产品临床研究的规模和时间所建议的最小数量。但是，如果需要临床表现资料，制造商应该负责设计临床研究，包含合适的受试者数量和足够的时间，为实质等效性的证明提供足够的数据。

对收集临床表现资料的方法进行设计和执行的方式所提供的数据应该能够建立21 CFR第860.7条所要求的有效科学证据。不只是对获得的受试者记录进行编辑。研究监测、全部受试者的责任以及并发症的详情或中止使用都是重要因素。

需要注意的是，医疗器械与放射健康中心已经建议使用随机对照试验等对照研究作为使研究偏差最小化的方法，并且也认识到有良好临床经验的器械可能不需要设置对照组。这将使赞助商通过使用器械获得经验，并对器械临床前数据所预测的安全性进行确认。

建议的临床前试验对证明与已获批准的类似器械之间的实质等效性具有很大的权重。一般而言，临床测试被认为是补充临床前数据的其他确认信息。对于含有已获批准的类似器械中活性成分销售浓度之内的“跟风”类型的产品而言，这一点尤其正确。

在临床附录B中提供了有关研究协议的建议。如果合适，建议研究包含平均分配给独立研究人员的可评价（完整的）受试者。为了使受试者在研究期间与产品的接触最大化，大部分产品都应该按照日戴安排。但是，如果长戴型受试者登记在与日戴型受试者相似的研究中，以周为周期的日常清洁剂研究可以提供更多与效果有关的有价值的临床数据。

临床研究设计可能看起来不同。对照组与试验组的数量相同，或使用的试验与对照受试者之比为2：1（参见表1）是两个示例。有些情况下，也可以使用交叉研究设计。在溶液研究中使用患者本身对照对有些产品不可行，但是，如果赞助商想要使用并确定可行，则可以使用。

如果提供了充分的理由，历史数据也可以作为有可用文献信息的产品的对照，或形成制造商之前的临床数据库。如果使用历史对照而不是患者之间的对照，则应该将历史对照组与测试组的比较进行定义并进行充分的介绍。如果使用文献信息，则应该提供可获得的出版研究的审查、研究设计的对照分析、受试者人数以及成果措施。对参考文献的简单引用不应该作为对照。

对于亲水性隐形眼镜的临床研究，可以将受试者尽可能平均地分配到I组和IV组。临床研究中佩戴硬质透气性隐形眼镜的受试者应该尽可能平均地分配到510(k)审批需要的硬质透气性隐形眼镜组之间（目前有四组）。如果隐形眼镜护理溶液的制造商想要在标签上建议用于特定的隐形眼镜，在应该在临床前和/或临床试验期间确定其相容性。

产生多种不良反应的隐形眼镜护理产品研究应该包含足够的理由，以建立与已获批准的类似器械在安全性和有效性方面的实质等效性。应该对临床样本量进行计算，以确保合理地获得至少一种并发症，作为预计并发症率（60受试者组委5%，30受试者组委10%）的一个函数，有可能大于95%。因此，在含有30名可评价的（完整的）与测试产品有过短期接触的受试者，并且不良事件发生率为2到3的小组里，受试者将会提出产品的生物相容性以及基本安全方面的问题。

在开始研究之前，非重大风险研究的临床协议需要获得而机构审查委员会的批准。申请人应该在其申请中提供完整的协议以及研究报告。美国食品药品管理局建议协议研究设计至少包含下列内容：

1. 关于具体研究目标的声明

2. 研究时间

3. 样本量和选择标准

4. 研究人员的数量和选择标准

5. 降低研究偏差的方法（控制等）

6. 研究材料（隐形眼镜和护理方法）

7. 随访日程表

8. 数据收集、监控和分析方法

如果仍然存在有关协议或510(k)内容与格式的问题，赞助商应该在完成临床协议以及开始研究之前咨询眼科器械部门。

所有临床研究都应该完成“修订”趋势分析概要（TAP）表，而且该表应该包含在510(k)的临床报告部分中。趋势分析概要帮助确定临床数据的趋势，这些临床数据可以帮助制造商和医疗器械与放射健康中心审查人员评估该器械与合法上市器械之间的实质等效性。等效性的基础是器械之间的差别是否会对安全性和有效性造成影响。

需要注意的是，在短时间的小型临床研究中（即30名受试者一个月的研究），除了临床研究结果的书面总结之外的趋势分析概要可以作为足够的文档进行提交。趋势分析概要和完整的临床报告应该为更多广泛的临床研究提交报告提供支持，从而将总结报告表（临床附录D）包含在内。

趋势分析概要表的范例可以在临床附录E中找到。范例表格确定了应该提交的基本格式，但是，应该对其进行扩展，以包含所有测得的裂隙灯参数以及视敏度结果和隐形眼镜更换。当趋势分析概要提供给不含有总结报告表的短期研究时，这一点尤其重要。有关趋势分析概要的问题，赞助商可以联系眼科器械部门。

表1

试验和对照比为2:1的亲水性隐形眼镜研究完整受试者的分配范例

60名受试者的研究

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 隐形眼镜材料 | 实验组 | 对照组 | 总计 |
| IV组 | 20 | 10 | 30 |
| I组 | 20 | 10 | 30 |
| 小计 | 40 | 20 | 60 |

30名受试者的研究

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 隐形眼镜材料 | 实验组 | 对照组 | 总计 |
| IV组 | 10 | 5 | 15 |
| I组 | 10 | 5 | 15 |
| 小计 | 20 | 10 | 30 |

II类隐形眼镜护理产品临床测试矩阵

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 产品 | 销售浓度中相同的活性成分 | 比销售产品更高浓度中的相同活性成分 | 比销售产品更低浓度中的相同活性成分 | 用于眼科的新成分或不同的活性成分 |
| 盐水溶液 |  |  |  | 60 subj/1 mo |
| 日常清洁剂 |  | 脚注A | 脚注 B | 60 subj/3 mo |
| 定期清洁剂 |  | 脚注A | 30 subj/1 mo | 60 subj/3 mo |
| 消毒用浸泡溶液 |  | 30 subj/1 mo |  | 60 subj/3 mo |
| 中和剂 |  | 30 subj/1 mo | 脚注A | 60 subj/3 mo |
| 调节溶液 |  | 30 subj/1 mo |  | 60 subj/3 mo |
| 眼用溶液 | 30 subj/1 mo | 30 subj /1 mo | 30 subj/1 mo | 60 subj/3 mo |

脚注A：根据收集到的物理/化学、微生物学和毒理学数据，可能需要提交临床表现资料（即多功能溶液中较高浓度的活性清洁成分可能需要提交临床数据，而定期清洁剂中活性成分浓度的增加可能不需要，除非其与消毒方法一起使用）。如果有必要，应该进行30受试者/每月的临床研究。

脚注B：如果活性成分为表面活性剂，赞助商可以使用合适的体外测试或进行60受试者/3个月的临床测试，以确定活性成分在低浓度时的功效。

如果缺少经过验证的体外数据，例如非表面活性剂清洁研究，目前含有用过的隐形眼镜的体外分析的交叉设计可以作为一个范例方法以证明与已获批准的类似器械具有实质等效性。虽然赞助商不需要每次都在制定测试协议之前咨询眼科器械部门，赞助商应该注意的是，如果要求，应该提供其他的讨论和指南。

二. 临床表现资料和研究规模的必要性以及时间建议：

A. 根据相同的活性成分而主张隐形眼镜护理产品具有实质等效性。

1. 如果根据在销售的浓度之内含有相同的活性成分和非活性成分并且具有相同的制造过程而主张具有实质等效性，则只要临床前测试（即：物理/化学、微生物学和毒理学数据）支持该主张，就不需要临床表现资料。

这属于与相同的产品预期用途和已获批准的类似器械具有相同使用症状的“跟风”产品，有些情况下，申请人可能已经获得了已获批准的类似器械的数据引用权。

2. 如果根据在销售的浓度之内含有相同的活性成分但是有些情况下具有不同的非活性成分而主张具有实质等效性，则需要临床表现资料、物理/化学、微生物学和毒理学数据来支持该主张。由于未确定已获批准的类似器械中的非活性成分，因此该“跟风”产品可能与已获批准的类似器械不同。

如果临床前特点与已获批准的类似器械不同（数据在测试方法的范围之外），则赞助商应该提供这种差异不会对安全性和有效性造成影响的原因或提供支持性的临床表现资料。

如果需要临床表现资料，例如用于眼用溶液，则建议研究包含至少三十（30）名可评价的受试者，进行至少一个月。

3. 如果根据与销售的产品具有相同的活性成分只是浓度不同而主张实质等效性，通常需要根据收集的物理/化学、微生物学和毒理学数据提交临床表现资料来提供支持。

如果需要临床表现资料，则建议研究包含至少30名可评价的受试者，进行至少一个月。

B. 含有眼科使用的新型非活性成分或不同活性成分的异性眼镜护理产品的实质等效性主张：

如果主张含有眼科使用的新型非活性成分或不同活性成分的隐形眼镜护理产品具有实质等效性，则需要临床表现资料、物理/化学、微生物学和毒理学数据来支持该主张。建议这一临床研究包含至少六十（60）名可评价的（完整的）受试者，进行至少三个月。

C. 其他使用症状的标签主张：

赞助商应该对研究进行设计，以收集证明隐形眼镜护理产品与合法上市的器械在安全性和有效性方面具有实质等效性的数据。其他适应症可能包含不同隐形眼镜材料产品的用途[例如：之前标明用于软性亲水性隐形眼镜的硬质透气性隐形眼镜（疏水性），或将盐水溶液重新包装并重新贴上标签作为湿润滴剂等产品的其他预期用途]。

申请人应该选择合适的已获批准的类似器械进行实证等效性的比较和确定。其他主张合适的临床测试矩阵应该作为指南进行参考。如果有问题，申请人也可以研究开始前联系眼科器械部门。

三. 研究综述

为了使支持实质等效性主张的临床表现资料的提交更加容易，眼科器械部门建议使用下列内容：

A. 介绍：

1. 目的

2. 符合声明

3. 研究人员列表，包括完成的和未完成的对照和试验组中登记的眼睛的数量。

B. 材料和方法

1. 研究材料：除了试验对象和对照对象所用的研究方法之外，也包括使用的隐形眼镜和方法

2. 研究设计和程序，包括随机化程序（如果使用）。

3. 数据分析

C. 受试者

1. 人口统计数据

2. 完成的和未完成的对照组和试验组

D. 为实质等效性提供支持的数据-表格范例包含在临床附录D中（对照眼睛的数据和试验眼睛的数据应该分开报道）。

1. 不良反应

2. 裂隙灯检查

3. 症状/问题/投诉

4. 视敏度

5. 平均佩戴时间

6. 中止使用的眼睛：

7. 隐形眼镜更换

*注意：对于角膜散光变化和屈光变化*

E. “修订”趋势分析概要-临床附录E

F. 结论

**临床附录B**

**临床协议建议**

**概要**

一. 所有研究设计

二. 隐形眼镜护理产品研究

A. 协议注意事项

1. 关于具体研究目标的声明

2. 样本量和研究期限

3. 样品选择标准（a-e）

4. 研究人员选择标准

5. 研究控制的方法

6. 附属溶液

7. 随访日程表

a. 基本信息

b. 随访日程表

8. 监督和问责

a. 登记/责任

b. 随访表

c. 监督责任

d. 分析方法

B. 数据收集和分析方法

1. 不良反应数据

2. 裂隙灯检查结果

3. 症状/问题/投诉

4. 视敏度

5. 平均佩戴时间

6. 中断

7. 隐形眼镜更换

三. 难题/问题

一：所有研究设计

很重要的一点是，对收集临床表现资料的方法进行设计和执行的方式所提供的数据应该能够建立21 CFR第8 60.7条所要求的有效科学证据。在这一章节对控制良好的临床研究的要领进行了讨论。在对研究进行设计的过程中，应该牢记协议对成品标签的影响。

二. 隐形眼镜护理产品研究：

A. 协议注意事项：

临床协议至少应该包含下列内容：

1. 关于具体研究目标的声明

2. 样本量（患者之间的控制）和研究期限应该取决于实质等效性的主张和剂型。

a. 对于基础相同预期用途但是含有眼科使用的新成分或不同活性成分的主张，至少需要60位可评价的受试者（一位可评价的受试者被定义为两个完整的眼睛）最少三个月

b. 对于基础相同预期用途并且含有与已获批准的类似器械、“跟风”器械（参见矩阵）相同的活性成分的主张，至少需要30位可评价的受试者，至少1个月

3. 样品选择标准

阅读本部分内容的时候应该使用下列定义。

正常：一组不会阻止受试者佩戴隐形眼镜的临床发现。例如：位于视轴线并且长期存在的很小的角膜瘢痕可能不妨碍使用美容隐形眼镜。

异常：妨碍受试者作为可接受的隐形眼镜候选人的发现。

a. 受试者应该在以前成功佩戴过隐形眼镜（这样就不会在研究中增加新的变量）。

b. 被选入研究的受试者应该符合协议中确定的入围标准。

c. 在合适的随机对照研究中，应该将受试者随机分入对照组或实验组，赞助商应该详细介绍随机选择的程序。

d. 受试者的眼睛应该正常，并且没有使用眼睛药物。正常的眼睛具有下列特点：

（1）眼球前区不存在感染、炎症或畸形；

（2）不存在其他不能佩戴隐形眼镜的活动性眼睛或全身性疾病；而且

（3）没有使用不能佩戴隐形眼镜的药物。

e. 如果受试者眼镜正常，但无法使用眼镜校正至20/40，该受试者可以入选，但是应该单独对其进行分析。

较小的正面结果应该不会使受试者失去参加临床研究的资格，只要研究人员确认该结果不会妨碍隐形眼镜的佩戴或不会因为佩戴隐形眼镜而伤害眼睛。根据预先观察以及监督员和赞助商所设计的研究协议，研究人员应该使用临床判断来确定受试者是否合格。

4. 研究人员选择标准

赞助商应该选择合适数量的研究人员，以使偏差最小化。降低研究偏差的时候，也应该考虑研究人员的培训、经验和客观性。

举个示例，将足够的受试者平均分配给每一位研究人员以便对研究人员的趋势进行评估的比例为二（2）或三（3）位研究人员进行30位受试者的研究，以及三（3）或四（4）位研究人员进行60位受试者的研究。对于每个地点而言，受试者的最小目标人数在小研究中为10至15人，大研究中为15至20人。这些数量也应该能对数据进行分析。

5. 研究控制的方法

赞助商应该对设计用于使偏差最小化的研究设计的特点进行处理。医疗器械与放射健康中心建议将对照研究中合理使用的协议作为临床研究中使偏差最小化的一种方法。在有些情况下，也可以使用随机对照临床试验（RCT），但是并不是所有的情况，参考临床介绍部分（临床附录A）。如果赞助商选择使用历史对照而不是患者之间的对照，则应该将历史对照组与测试组的比较进行定义并进行充分的介绍。

更多信息可以参阅下列文本：

弗里德曼、L.M.等人，《临床试验基础》John Wright-PSG Inc.马萨诸塞州波士顿，1982年

麦纳特·C.L.与S.Tonascia，《临床试验-设计、实施和分析》牛津大学出版社，纽约，1986年。

6. 附属溶液

应该对研究中所使用的所有隐形眼镜护理产品进行详细说明。应该对隐形眼镜的表面质量进行评估，以发现沉淀物、破裂或细裂纹。医疗器械与放射健康中心建议使用分级系统使这些发现标准化。关于沉淀物分级系统的一个范例是改进的Rudko Method，在《美国视光协会杂志》一篇由R.A.海瑟薇与G.E.劳瑟所写的文章中对这一方法进行了讨论，49(3)259-266, 1978。

另一个分级量表如下：

隐形眼镜表面特性

前表面润湿性：

0 =光滑并且反射均匀的表面

1 =粗糙并且模糊的表面，似乎每次眨眼睛的时候都会出现，并且在盯着看的时候变得更加严重

2 =有一些稳定并且干燥（不湿润）的区域

3 =全是结晶或非晶体的沉淀物

前表面沉淀物：

0 =没有沉淀物，表面清洁

1 =非常少，只有在泪膜干燥之后才能看见

2 =很少，可以轻易地将看见的沉淀物清除

3 =中等，有沉淀物依附并且无法移除

4 =严重，有无法移除的沉淀物并且影响舒适度

申请人应该对润滑剂使用频率、清洁剂或酶的需要等情况的增加进行评估并处理相关问题。

7. 随访日程表

a. 基本信息

研究中的所有受试者都应该使用相同的随访日常表。如果在随访过程中发现眼睛异常，则研究人员应该经常看望受试者，以对异常情况进行治疗并将其消除。（随后将会对异常情况的文档进行讨论。）对于每一次计划外的随访，都应该在510（k）中说明其原因。

b. 随访日程表（将新的隐形眼镜和隐形眼镜护理产品分发之后）

下列日程表包含了预定日期，而不是随访的绝对日期。大部分情况下，赞助商可以将预定日期附近可接受的窗口进行分配以向研究人员澄清随访日期。

一个月的研究：第一周、第二周、第四周。

三个月的研究：第一周、第四周，然后研究期间每月一次。

对于计划外随访的受试者报告，应该将其记录在“计划外随访”下面的报告表中。

8. 监督和问责

（参见21 CFR第812条C部分和E部分）

a. 登记/责任

当受试者签署知情同意书之后，应该可以考虑对其进行登记。知情同意书应该在分发隐形眼镜护理产品之前进行签署。所有登记之后的受试者都应该负责，即使他们没有分到隐形眼镜护理产品。一旦登记之后，受试者就被认为“有效”，并且应该在每次随访的时候负责，直至研究完成或中断。

b. 随访表

进行检查的研究人员应该在每次计划内和计划外的随访中填写随访表并签字。必须根据21 CFR第812.46(b)条的要求完成不良反应报告并将其提交至医疗器械与放射健康中心。

c. 监督责任

如果研究人员没有遵照签署的协议、临床研究计划或以后审查委员会或医疗器械与放射健康中心提出的其他条件，赞助商应该确保其符合性或终止将器械发送至研究人员并不再参与研究。

d. 分析方法

赞助商应该对分析方法进行总结，包括对数据进行评估的统计方法。

B. 数据收集和分析方法

这一部分讨论了用于支持实质等效性的数据。赞助者可以使用总结报告表（临床附录A）作为制定临床报告表的基础。

1. 不良反应数据

医疗器械与放射健康中心认为“不良反应”应该包括但不限于角膜溃疡、直径大于2mm的严重角膜擦伤、虹膜炎、其他眼镜感染或发炎、角膜瘢痕或永久失明等危险性并且对眼镜具有威胁的情况。

应该提供介绍不良反应尺寸、位置以及深度的相片文件或详细图纸。应该对感染进行培养。

赞助商应该对所有不良反应的事件进行详细介绍，包括在事件解决期间的所有治疗和诊断。

对于不威胁视力的事件，应该将其作为裂缝灯检查结果或症状/问题/投诉等合适类别的重大发现进行分级并报道。

不威胁视力的事件包括但不限于巨乳头结膜炎、溢泪、干眼症以及刺激等。

2. 裂隙灯检查结果

应该在每一随访的时候都进行裂隙灯检查。研究人员应该记录所有正面和负面（0级）检查结果，而不只是被认为具有临床意义的结果。应该将结果制成表格，并在510(k)对所有二级以上的检查结果进行说明。

在临床附录C中包含了裂隙灯检查结果分类级别的范例。其他合适并具有明确定义的分类级别可以参见美国食品药品管理局《日戴型隐形眼镜上市前通知（510(k)）指南文件》或国际标准化组织标准《光学和光学仪器-隐形眼镜和隐形眼镜护理产品-临床研究指南》，ISO/DIS 11980.

3. 症状/问题/投诉

应该在每次随访的时候收集主观数据并在510(k)中制成表。这些数据与安全性和有效性评估中的客观发现一起使用。

此外，也可以提交下列信息：主观验收

下面是一些关于有限数量的参数可接受的分级量表的样品。其他样品参数，请参见临床附录D信息总结报告表中的表5。

也可以使用其他合适的并且具有明确定义的量表，例如国际标准化组织标准《光学和光学仪器-隐形眼镜和隐形眼镜护理产品-临床研究指南》，ISO/DIS 11980。只要适合于数据的收集和分析，赞助商也可以考虑使用例如视觉模拟量表等作为数字评定量表的替代方法。

舒适度：

0 =极好，感觉不到

1 =非常舒服，只是偶尔感觉到

2 =舒服，明显但是不刺激

3 =轻微不舒服，只是刺激或烦人

4 =轻微不舒服，非常刺激或烦人

5 =产生疼痛，无法忍受隐形眼镜

视力：

0 =极好，没有任何视力丧失

1 =非常好，只是明显并且非常偶然的

下降

2 =好，偶尔明显但是可接受的下降

3 =不好，明显但是可接受的下降

4 =非常不好，显著并且不可接受的下降

5 =不可接受，无法佩戴隐形眼镜

处理：

0 =极好，隐形眼镜的佩戴的取下都没有任何问题

1 =非常好，隐形眼镜的佩戴和取下偶尔会出现困难

2 =好，有一些问题，但是隐形眼镜通常能够成功佩戴和取下

3 =不好，有困难，并且很少无法成功佩戴或取下

4 =非常不好，有困难，并且偶尔无法成功佩戴或取下

5 =无法处理，不能对隐形眼镜进行处理

4. 视敏度（VA）数据

每次随访的时候都应该测定远距离的视敏度。虽然可以使用Snellen Acuity等其他可接受的量表，还是建议使用连续的曲线之间具有相同步骤的logMAR连续视敏度表。

在提交报告中，应该将最初的视敏度（使用隐形眼镜校正处理）与首次随访时使用隐形眼镜的视敏度结果进行比较。如果视敏度下降2个或多个曲线，则应该进行报告说明。应该提供研究人员对最后随访与首次随访相比所有超过2个或多个曲线的下降的意见和解释。此外，在研究期间出现的相似视敏度下降也应该进行报告和说明。

5. 平均佩戴时间（AWT）

应该在每次随访时记录隐形眼镜的平均佩戴时间。如果合适，应该以小时或天数的形式提供平均佩戴时间的表格化报告，以评估研究期间的趋势。如果对日戴型隐形眼镜和长戴型隐形眼镜的数据都进行了收集，则应该分别对其进行分析。

6. 中断

对于所有中断的受试者，应该提供完整的数据，包括中断的原因以及最后一次随访时的视力状况。如果存在问题，应该对受试者进行随访直至问题获得解决。所有在最后的研究随访中需要收集的数据，都应该在对中断的受试者进行最后一次随访的时候进行收集。应该在提交报告中提供所有中断的受试者有关的受试者报告表的复印件。

7. 隐形眼镜更换

应该将每一次更换的原因制成表，制表的方法应该能够确保研究过程中的趋势分析。应该对由于下列原因为进行隐形眼镜的更换进行进一步的说明：变色、生理反应问题、裂隙灯检查结果或其他。

三. 难题/问题：

如果仍然存在有关协议或510(k)内容与格式的问题，赞助商应该在完成临床协议以及开始研究之前咨询眼科器械部门。

临床附录C

裂隙灯检查结果分类量表

A.水肿

应该根据上皮组织的浑浊度、观察到的微包囊的数量以及基质的云雾状对角膜水肿进行分类。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 上皮水肿 | | |
| 0-无： | 无：不存在上皮或上皮下的浑浊。正常的透明度 |
| 1-微量： | 少量可辨别的局部上皮或上皮下的浑浊 |
| 2-轻度： | 模糊但是明确的局部或广泛的浑浊 |
| 3-适中： | 明显的局部或广泛的浑浊 |
| 4-严重： | 明确并且广泛的上皮云雾状，导致角膜呈现暗淡的玻璃状或大量的聚合大疱（注意大疱的数量和位置）。 |
| 上皮微包囊 | | |
| 0-无： | 不存在微包囊 |
| 1-微量： | 1到20个微包囊 |
| 2-轻度： | 21到50个微包囊 |
| 3-适中： | 51到100个微包囊 |
| 4-严重： | ＞100个微包囊或大疱 |

应该记录下液泡或大疱的有无以及它们的数量。大疱的存在应该被认为是可报告的四级严重上皮水肿。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 基质水肿 | | |
| 0-无： | 无：不存在基质云雾状。正常透明度。 |
| 1-微量： | 少量可辨别的局部基质云雾状 |
| 2-轻度： | 模糊但是明确的局部云雾状或广泛的基质 |
| 3-适中： | 明显的局部或广泛的基质云雾状 |
| 4-严重： | 明显的局部或广泛的基质云雾状。明确并且广泛的基质云雾状，或大量的条纹。（注意条纹的数量和位置） |

B.角膜血管新生

应该按照下列量表报道最大的角膜血管新生：

|  |  |
| --- | --- |
| 0-无： | 没有血管渗入 |
| 1-微量： | <1.0 mm血管渗入 |
| 2-轻度： | 1.0 mm - 1.5 mm血管渗入 |
| 3-适中： | 1.5 mm - 2.0 mm血管渗入 |
| 4-严重： | 血管渗入>2.0 mm。 |

根据情况，血管渗入的深度和位置应该如下：

深度

a.表面

b.基质

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 位置 |  |
| N | 鼻部 | T 暂时的 |
| I | 下部 | S 上级的 |
| C | 周围 | X 其他（介绍） |

C. 角膜染色

建议赞助商设计数据收集表以获得与角膜染色的位置有关的信息，这样就可以区分外围染色和中央染色。

应该按照下列量表报道最大的角膜染色：

|  |  |
| --- | --- |
| 0-无： | 没有染色。 |
| 1-微量： | 最小表面染色或点彩  a.形成小凹，离散的点染色，或  b.微量表面隐形眼镜插入标记或杂物痕迹 |
| 2-轻度： | 局部或弥散的点状染色  a.中央或广泛，或  b.包括39点染色的外周或轻微磨损或杂物痕迹 |
| 3-适中： | 直径达到2mm的密集联合染色  a.角膜擦伤  b.杂物痕迹 |
| 4-严重： | 直径大于2mm的密集联合染色或全厚度磨损 |
| 位置： | N-鼻部，T-暂时的，I-下部，S-上级的，C-中央 |
|  |  |

D. 球状充血

最大的边缘和球状充血应该记录在如下的5分量表上：

|  |  |
| --- | --- |
| 0-无： | 没有出现充血 |
| 1-微量： | 轻微的局部充血 |
| 2-轻度： | 弥漫充血 |
| 3-适中： | 显著的局部或弥漫充血 |
| 4-严重： | 弥漫的巩膜外或巩膜充血 |

E. 眼睑结膜观察

应该根据下列量表记录下眼睑结膜最大反应的位置：

|  |  |
| --- | --- |
| 0-无： | 结膜表现出均匀的光泽 |
| 1-微量： | 轻微并且没有纹理的结膜充血 |
| 2-轻度： | 中度或分散的直径小于1mm的乳突/小囊 |
| 3-适中： | a.明显的直径小于1mm的乳突/小囊和/或显著的结膜充血 |
| b.一个乳突顶部染色 |
| 4-严重： | a.局部或广泛的直径为1mm或以上的乳突/小囊  b.多个乳突顶部染色 |

根据情况，也可以将四个眼睑区域的结膜反应记录下来。

上眼睑

1 - 上睑结膜

2 - 中睑结膜

3 - 下（眼睑边缘区域）睑结膜下眼睑

4 - 下眼睑睑结膜

F. 其他并发症（列出所有具体发现和严重等级的报告）

这一部分用来获得不常观察到的临床情况，例如：角膜浸润物、结膜感染、流行性角结膜炎、角膜溃疡、虹膜炎、隐形眼镜黏连以及反复的糜烂。应该根据下列通用性量表确定并发症并对其进行介绍。

提供了浸润物的示例，但是概念适合于所有的检查结果。

|  |  |
| --- | --- |
| 0-无： | 没有其他明显的生物显微镜发现。 |
| 1-微量：  2-轻度： | 一个没被污染的模糊外围渗渗透物等最小的发现 |
|
| 3-适中： | 一些模糊的渗透物等中等发现 |
| 4-严重： | 多种密集的渗透物等明显的发现 |
| 0-无： | 上面已经染色的显著渗透物等严重发现 |

**临床附录D**

**信息总结报告表**

**（作为参考）**

表1注释：

标题：登记的眼睛的责任以及状态的分布

目的：确保所有在研究中登记的眼睛完整的解释。

总则：确定并定义了下列六种情况。在任何情况下，状态都是作为研究的截止日期，这时将数据制成表格以进行提交。

登记并分配：所有在隐形眼镜护理产品分发之前签署了知情同意书的受试者。

完整的眼睛：在规定的临床研究阶段使用隐形眼镜护理产品的产品，租后的随访表也是为它们而完成并提交。

有效眼睛：正使用隐形眼镜护理产品但是没有完成规定的临床研究阶段的眼睛。

中止的眼睛：在完成规定的临床研究阶段之前已经停止使用隐形眼镜护理产品的眼睛。

未完成的眼睛：已经完成规定的临床研究阶段但是赞助商还没有收到其最后的随访报告的眼睛。

登记但没有分配：已经由于受试者签署知情同意书而被认为登记了，但是还没有分配隐形眼镜护理产品的眼睛。

表1

在研究中登记的眼睛的责任以及状态的分布

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 状态 |  | 眼镜的数量 | | | |
| 登记并分配 |  |  |  | | |
| 完成 |  |  | C/T | | |
| 有效（已完成访问） | |  |  | | |
| 分发 | | C/T |  | | |
| 第一次随访 | | C/T |  | | |
| 第二次随访 | | C/T |  | | |
| （列出）第几次随访 | | C/T |  |  |  |
| 有效总数 |  |  | C/T |  |  |
| 停止使用 |  |  | C/T |  |  |
| 未完成 |  |  | C/T |  |  |
| 分发总数 |  |  |  | C/T |  |
| 登记但没有分配 |  |  |  | C/T |  |
| 登记总数 |  |  |  |  | C/T |
| C = # 对照眼睛  T = # 试验眼镜 |  |  |  | |  |
|  |  |  | | |

表2注释：

标题：人口统计

目的：提供人口统计数据。

表2

人口统计资料

受试者年龄：\_\_\_\_\_从\_\_\_\_\_至\_\_\_\_\_，平均\_\_\_\_\_。

性别：女\_\_\_\_\_，男\_\_\_\_\_，比值\_\_\_\_\_。

表3注释：

标题：不良反应（3A），需要治疗的SLFs（3B），需要治疗的SPCs(3C)

目的：位研究期间眼睛可能出现的情况提供详细的说明，以确保眼睛健康。

定义：

不良反应：应该包括但不限于角膜溃疡、虹膜炎、其他眼镜感染或发炎、角膜瘢痕或永久失明等危险性并且对眼镜具有威胁的情况。

需要治疗的SLFs：在计划内或计划外的检查中需要治疗的裂隙灯检查结果，包括暂时停止佩戴隐形眼镜以维持正常的眼睛健康。不包括通过对隐形眼镜进行改装的方式校正的SLFs，或通过对受试者进行隐形眼镜正确护理的再训练而校正的SLFs。

需要治疗的SPCs：需要治疗的症状、问题或投诉，包括暂时停止佩戴隐形眼镜以维持正常的眼睛健康。不包括通过对隐形眼镜进行改装的方式校正的SPCs者通过对受试者进行隐形眼镜正确护理的再训练而校正的SLFs。

总则：结果应该包括情况的原因、需要的治疗、包括VA在内的决议、任何对眼睛造成的伤害以及是否停止研究。

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 表3：不良反应（3A） | | | | | | |
| 不良反应 | | | 调查的时间 | | 结果 | |
| 1.  2.  3.  4.  etc. | | | | | | |
| 出现不良反应的所有眼睛\_\_\_\_\_\_\_。 | | | | | | |
| 需要治疗的SLFs（3B） | | | | | | |
| SLF | 调查的时间 | | | 结果 | | |
| 1.  2.  3.  4.  etc. | | | | | | |
| 出现需要治疗的SLFs的眼睛\_\_\_\_\_\_\_。 | | | | | | |
|  | | 需要治疗的SPCs（3C）  调查中的SPC  时间 | | | | 结果 |
| 1.  2.  3.  4.  etc. | | | | | | |
|
| 出现需要治疗的SPCs的眼睛\_\_\_\_\_\_\_。 | | | | | | |

表4注释：

标题：通过访问并由眼睛和发生率制表的裂隙灯检查结果

目的：通过访问（研究时间）和记录完整性提供SLF数据的系统表格。

总则：

应该为下列内容制备并明确确定单独的表格：

完成的对照眼睛（表4A）

完成的试验眼睛（表4B）

完成的对照眼睛（表4C）

完成的试验眼睛（表4D）

在表4A和4B中，所有访问中的眼睛都应该相同，并且与表1中完成的眼睛的数量相同。

在表4C和4D中，所有的眼睛都应该随访问而变化，并在受试者不继续参加的时候作为一个函数。

中间的访问都应该按顺序编号，而且每一个顺序号的研究时间都应该提供在表4A的脚注里。

应该根据需要将表4（A、B、C和D）横向扩展，为每一次中间访问提供一项数据列。

对于每一个SLF（例如：水肿、血管新生等），应该为每一个SLF级别提供一个水平行，直至SLF所记录的最该级别。

计划内访问之间的裂隙灯检查结果应该报告在“计划外访问”下。

应该按照下列公式计算百分比：

#=SLF级别的眼睛或没有记录的眼睛

%=没有记录的眼睛的发生率或百分比

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 发病率%= | SLF级别的眼睛 | × 100 |
| 访问的眼睛总数 |
|  |  |  |
| 没有记录的眼睛%= | 没有记录的眼睛= | × 100 |
| 访问的眼睛总数 |

所有需要治疗的SLF都应该记录在表3B中。

在“没有记录的眼睛”一列，列出眼睛的数量以及每次访问时没有记录的眼睛的百分比。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 表4  通过访问并由眼睛和发病率制表的裂隙灯检查结果 | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | | 中间访问 | | | | | | |  | | | | |
|  | 最初的分发访问 | | 1 | | | 2 | | 3 | | 4 | | 计划外 | | 总计 |
|  | # % | | # % | | # % | | | # % | | # % | | # % | | # % |
| （报告的参数应该与研究中所用的分级量表保持一致。） | | | | | | | | | | | | | | |
| 水肿 | |  | |  | | | | | | | | | |  |
| 0级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| 1级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| 2级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| 3级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| 4级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| 血管新生 | | | |  | | | | | | | | | |  |
| 0级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| 1级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| 2级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| 3级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| 4级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| 染色 | |  | |  | | | | | | | | | |  |
| 0级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| 1级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| 2级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| 3级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| 4级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| 其他 | |  | |  | | | | | | | | | |  |
| 0级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| 1级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| 2级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| 3级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| 4级 | | X X | |  | | | | | | | | | |  |
| （包括研究中所评估的所有参数） | | | | | | | | | | | | | |  |
| 没有记录的眼睛 X X | | | |  | | | | | | | | | |  |
| 眼睛总数 | | XX | | XX | | | XX | | XX | | XX | | XX | XX |

表5注释：

标题：通过访问并由眼睛和发生率制表的症状、问题以及投诉

目的：通过访问（研究时间）提供SPC数据的系统表格。

总则：

应该为下列内容制备并明确确定单独的表格：

完成的对照眼睛（表5A）

完成的试验眼睛（表5B）

完成的对照眼睛（表5C）

完成的试验眼睛（表5D）

在表5A和5B中，所有访问中的眼睛都应该相同，并且与表1中完成的眼睛的数量相同。

在表5C和5D中，所有的眼睛都应该随访问而变化，并在受试者不继续参加的时候作为一个函数。

中间的访问都应该按顺序编号，而且每一个顺序号的研究时间都应该提供在表5A的脚注里。

应该根据需要将表5（A、B、C和D）横向扩展，为每一次中间访问提供一项数据列。

计划内访问之间的SPCs应该报告在“计划外访问”下.

应该按照下列公式计算百分比：

#=报道SPC的眼睛

%=访视时的发病率

|  |  |
| --- | --- |
| 发病率%= | 在最后的访问中报告SPC的眼睛 |
| 最后访问时的眼睛× 100 |

所有需要治疗的SPC都应该记录在表3C中。

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 表5  通过访问并由眼睛和发生率制表的症状、问题以及投诉 | | | | | | | |
| 最初的分发访问 | 中间访问 | | |  |  |  | 总计 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 计划外 | |  |
| 访问的眼睛总数 | XX | XX | XX | XX | XX | XX | XX |
| # % | # % | # % | # % | # % | # % | # % |
| 无 | X | X | X | X | X | X | XX |
| （下面是一些评估的参数的示例。有些可能不适用于给定的研究设计） | | | | | | |  |
| 不适 |  | | |  |  | |  |
| 多泪 |  | | |  |  | |  |
| 畏光 |  | | |  |  | |  |
| 色圈 |  | | |  |  | |  |
| 发痒 |  | | |  |  | |  |
| 发热 |  | | |  |  | |  |
| 景象模糊 |  | | |  |  | |  |
| 视力变化 |  | | |  |  | |  |
| 视力模糊 |  | | |  |  | |  |
| 隐形眼镜需要清洁 |  | | |  |  | |  |
| 隐形眼镜的认识 |  | | |  |  | |  |
| 其他（详细说明） |  | | |  |  | |  |
| 所有正面报道 | X | X | X | X | X | X | XX |

表6注释：

标题：最后访问时使用隐形眼镜的视敏度（VA）

目的：用简介的格式提供隐形眼镜的视敏度数据。

总则：

应该为下列内容制备并明确确定单独的表格：

完成的对照眼睛（表6A）

完成的试验眼睛（表6B）

完成的对照眼睛（表6C）

完成的试验眼睛（表6D）

除了最后访问时表格上的数据之外，也应该提供“视敏度总结”中的数据。应该在每次访问时提供视敏度为2或logMAR连续量表比最初纠正的视敏度更差的眼睛的数量，并且为表6中第二部分出现的情况提供说明。

视敏度栏中每一水平行中的数量和百分比参考纠正栏中的眼睛数量和相应的行。应该按照下列公式计算百分比：

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 表6  最后访问时佩戴隐形眼镜的视敏度（以logMAR符号提供范例） | | | | | | | | | | | |
| 初始最佳纠正 | 眼镜的数量 | -0.1  # % | 0.0  # % | 0.1  # % | 0.2  # % | 0.3  # % | … | 未报告  # % | 总计# % | | |
| -0.1 | X X | XX |  |  | | | | | X | | X |
| 0.0 | X X | XX |  |  | | | | | X | | X |
| 0.1 | X X | XX |  |  | | | | | X | | X |
| 0.2 | X X | XX |  |  | | | | | X | | X |
| 0.3 | X X | XX |  |  | | | | | X | | X |
| （根据需要继续） | X X | XX |  |  | | | | | X | | X |
| 总计 | X XX | XX |  |  | | | | | X | | X |
|  | 每一视敏度的% = | |  | # 每一视敏度的眼睛（或总计）  # 初始最佳眼睛×100  （或总计）纠正的对应行 | | | | | | | |
| 视敏度总结： | | |  |  | | | | |  |  | |
| # 初始最佳纠正视敏度为0.2 logMAR或更好的眼睛\_\_\_\_\_\_.  # 最终视敏度为0.2 logMAR或更好的眼睛\_\_\_\_\_\_.  # 最终视敏度为最佳纠正的+/- 1 logMAR的眼睛\_\_\_\_\_\_.  # 最终视敏度比最佳纠正的+/- 1 logMAR更差的眼睛\_\_\_\_\_\_. | | | | | | | | | | | |

表6（续）

在视敏度量表上变化了2或更多行的眼睛列表

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 研究人员 | 受试者 | 眼睛 | 初始视敏度 | 访问时的视敏度 | 原因 |
| 1.  2.  3.  etc. | | | | | |

表7注释：

标题：每次访问时的平均佩戴时间

目的：通过研究中的时间为佩戴时间提供说明。

总则：

应该为下列内容制备并明确确定单独的表格：

完成的对照眼睛（表7A）

完成的试验眼睛（表7B）

完成的对照眼睛（表7C）

完成的试验眼睛（表7D）

数量和百分比指的是平均佩戴时间一栏中的眼睛数量。应该按照下列公式计算百分比：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| % 每次= | # 每次的眼睛 | × 100 |
| #所有眼睛总数 |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 表7  平均佩戴时间 | | | | | | |
|  | 中间访问 | | | | 最终 |  |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 | 计划外 | 访问 |
| 佩戴时间 | # % | # % | # % | # % | # % | # % |
| 0至6.0  6.1至12.0  12.1至18.0  1 过夜  2 过夜  3 过夜  4 过夜  5 过夜  6 过夜  未报告 | XX | XX | XX |  |  |  |
|  |  |
|  |  |
|  | | | |  |  |
| 平均佩戴时间/访问 | | | | | | |

表8注释：

标题：通过完整的访问制成表的中止使用的眼睛以及伴随发病率的中止使用的原因。

目的：提供全部中止使用的眼睛中止原因、研究时间以及发病率方面的综合信息。

总则：

应该在“计划外访问”一栏中列出在计划内访问之间中止使用的眼睛。

应该在每一次中间访问的时候提供全部中止使用的信息。应该为每一个原因和全部的中止使用计算总中止使用信息和总发病率。

应该按照表中的公式计算发病率：由于有效和未完成的眼睛没有考虑在内，这一公示可能会产生一些误差。但是，除非中止使用率、有效眼睛的数量或未完成眼睛的数量足够大，否则这些误差将会很小。有些情况下，可能需要提交其他数据和后面的审查。

注意：中止使用可能有多种原因。有些情况下，可以只注意表上的主要原因，并在表中的脚注里确认其他原因。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 表8  通过完整的访问制成表的中止使用的眼睛以及伴随发病率的中止使用的原因 | | | | | | | | | |
| 中止使用的原因 | 完整的中间访问（或之后）的眼睛 | | | | | | | | |
| 初始 | | 1 | 2 | 3 | 4 | 计划外 | 总计中止使用 | % |
| 视敏度 |  | | | | | | | | |
| 积极的SLF |  | | | | | | | | |
| 不良反应 |  | | | | | | | | |
| 隐形眼镜定位 |  | | | | | | | | |
| 不适 |  | | | | | | | | |
| 处理问题 |  | | | | | | | | |
| 无兴趣 |  | | | | | | | | |
| 失访 |  | | | | | | | | |
| 未提供 |  | | | | | | | | |
| 其他（详细说明） |  | | | | | | | | |
| 总计 |  | | | | | | | | |
| %发病= | | 每一原因中止使用的眼睛总数 | | | | | | × 100 | |
| 未完成的眼睛总数+中止使用的眼睛总数 | | | | | |
| C = # 对照眼睛  T = # 试验眼镜 | | | | | | | | | |

表9注释：

标题：访问时的隐形眼镜更换

目的：提供研究期间更换的所有隐形眼镜有关更换原因的表格。

总则：

应该为下列内容制备并明确确定单独的表格：

完成的受试者（表9A）

中止使用的受试者（表9B）

由于视敏度、病理学或其他生理原因而更换的隐形眼镜必须单独列出，并列出更换的具体原因以及更换的隐形眼镜的视敏度。

数量和百分比指的是对应行中每一种更换原因的眼睛数量。应该按照下列公式计算百分比：

|  |  |
| --- | --- |
| %使用更换的隐形眼镜的眼睛= | #每次访问时的眼睛 |
| #眼睛总数×100 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 表9访问时的隐形眼镜更换 | | | | | | | | | | |
| 更换的原因 | | 初始总数 | | 中间访问 | | | |  |  |  |
| 1 | 2 | 3 | | 4 | 计划外 |  |
|  | | # % | | # % | # % | # % | | # % | # % | # % |
| 视敏度 | | C/T | C/T | | C/T | C/T | | C/T | C/T | C/T |
| 舒适度 | |  | | | | | |  | | |
| 病理学 | |  | | | | | |  | | |
| 基本曲线 | |  | | | | | |  | | |
| 直径 | |  | | | | | |  | | |
| 丢失 | |  | | | | | |  | | |
| 裂开 | |  | | | | | |  | | |
| 隐形眼镜沉淀物 | |  | | | | | |  | | |
| 边缘损坏 | |  | | | | | |  | | |
| 表面损坏 | |  | | | | | |  | | |
| 变色 | |  | | | | | |  | | |
| 其他（详细说明） | |  | | | | | |  | | |
| 总计 |  | C/T | C/T | | C/T | | C/T | C/T | C/T | C/T |
| C = # 对照眼睛  T = # 试验眼镜 | |  | | | | | |  | | |

**临床附录**

**“修订”趋势分析概要**

“修订”趋势分析概要（TAP）是为了帮助确认趋势。趋势分析概要提供了研究期间每次访问时发生的事件（例如：不良反应）的数量以及研究期间发生的事件的总数。在某种意义上，其与生命表分析相似，可以快速指明受试者参见试验的具体事件（例如：不良反应）之间的时间间隔。也可以显示出临床报告中不易收集到的数据趋势，但是，它并不是用来代替临床报告或 510(k)中的安全性和有效性总结。

下列说明中列出了完成趋势分析概要表格的合适方法。医疗器械与放射健康中心希望趋势分析概要能够随着医疗器械与放射健康中心和赞助商发现显示趋势数据的更好方法而不断发展。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 项目 | 种类 | 完成趋势分析概要的说明 |
| 1 | 研究时间 | 本条目确定研究进行的程度（例如：一周或一个月）。（在指代的栏中报告的数据应该只代表在特定的时间间隔收集到的数据。只有表格最右侧总计一栏中的数据才是整个研究期间的累积。） |
| 2 | 总#眼睛 | 这一数量包含该时间间隔内检查的眼睛总数，即包含完成的也包含中止使用的。 |
| 3 | D/C眼睛 | 这一数量包括该时间间隔内中止使用的眼睛的总数。 |
| 4 | 平均佩戴时间 | 这一数量是该时间间隔内所有眼睛所报告的平均佩戴时间，无论是完成的还是中止使用的。 |
| 5 | 隐形眼镜更换 | 这一数量是该时间间隔内更换的隐形眼镜的实际数量。 |
| 6 | 全部不良反应 | 应该在不良反应发生的时候进行记录。不应该在此处记录特殊事件的随访。 |
| 7 | 所有的角膜溃疡 | 这是项目5中讨论的不良反应的分项。对于这一项目，应该在溃疡发生的时候按照项目5中记录不良反应的方式进行记录。 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 8 | 所有的虹膜炎 | 这是项目5中讨论的不良反应的分项。对于这一项目，应该在虹膜炎发生的时候按照项目5中记录不良反应的方式进行记录。 |
| 9 | 所有的染色报告 | 这一数量包括该时间间隔内出现的全部染色报告。如果一个眼睛存在多个报告，则所有报告都应该算入这一类别。 |
| 10 | 染色报告>2级 | 这一数量包括该时间间隔内出现的全部大于2级的染色报告。如果一个眼睛存在多个大于2级的报告，则所有报告都应该算入这一类别。 |
| 11 | 眼睛染色报告的总数 | 这一数量包含了在研究期间出现多次染色报告的眼睛的数量。即使一个眼睛存在多个报告，也只算入一个报告。 |
| 12-14 | 水肿的类别 | 完成水肿条目的说明与完成染色分类的说明完全一致（上面的项目8-10）。按照有关项目8-10的说明，用“水肿”替换“染色”。 |
| 15-17 | 注射类别 | 完成注射条目的说明与完成染色分类的说明完全一致（上面的项目8-10）。按照有关项目8-10的说明，用“注射”替换“染色”。 |
| 18-20 | 血管新生类别 | 完成血管新生条目的说明与完成染色类别的说明完全一致（上面的项目8-10）。按照有关项目8-10的说明，用“血管新生”替换“染色”。 |
| 21 | 访问总数 | 包含了该时间间隔内出现的访问的总次数。 |
| 22 | 失访总数 | 包含了该时间间隔内出现的失访的总次数。 |

临床附录E“修订”趋势分析概要（TAP）

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 赞助商/510(K)编号 |  | [商品名]： | | | | | |
| 登记的眼睛的编号： |  | 一般适应症 | | | | | |
|  |  |  |  | 访问次数 | |  |  |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 总计 |
| 研究时间 |  |  |  |  |  |  |  |
| 眼睛总数 |  |  |  |  |  |  |  |
| D/C眼睛 |  |  |  |  |  |  |  |
| 平均佩戴时间 |  |  |  |  |  |  |  |
| 隐形眼镜更换 |  |  |  |  |  |  |  |
|  | | | | | | | |
| 全部不良反应 |  |  |  |  |  |  |  |
| 所有的角膜溃疡 |  |  |  |  |  |  |  |
| 所有的虹膜炎 |  |  |  |  |  |  |  |
|  | | | | | | | |
| 所有的染色报告 |  |  |  |  |  |  |  |
| 大于2级的染色报告 |  |  |  |  |  |  |  |
| 眼睛染色报告的总数 | | | | | | |  |
|  | | | | | | | |
| 所有的水肿报告 |  |  |  |  |  |  |  |
| 大于2级的数水肿报告 |  |  |  |  |  |  |  |
| 眼睛水肿报告的总数 | | | | | | |  |
|  | | | | | | | |
| 所有的注射报告 |  |  |  |  |  |  |  |
| 大于2级的注射报告 |  |  |  |  |  |  |  |
| 眼睛注射报告的总数 | | | | | | |  |
|  | | | | | | | |
| 所有的血管新生报告 |  |  |  |  |  |  |  |
| 血管新生大于2级的报告 |  |  |  |  |  |  |  |
| 血管新生报告的总数 | | | | | | |  |
|  | | | | | | | |
| 访问总数 |  |  |  |  |  |  |  |
| 失访总数 |  |  |  |  |  |  |  |

**货架期协议**

下面列出了建立或延长无菌隐形眼镜护理溶液和片剂的货架期（有效期）的指南。

A. 制造/化学

制造商应该证明在预定存储条件下包装和存储之后，溶液或片剂的稳定性。在产品上市之前，制造商应该提供其货架期的协议，而且保持期限数据足够支持标明的有效期。

溶液在存储容器中的老化应该尽快开始。稳定性测试应该包括酸碱度、黏度、表面张力、活性成分以及物理性质等全部参数（如果可以）。加速老化直至45oC可以作为稳定性的支持证据。一般而言，测试温度每增加10oC，与正常存储温度比，有效期将会增加两倍。需要随机从三个批次中选择容器为最下的容器尺寸进行货架期测试。用该提供活性成分的批号、制造日期、测试数据以及分析方法。注意：制造商可以发布基于加速稳定性数据的确定保期限的产品。但是，应该为正在进行的“实时”稳定性数据提供货架期协议，为加速数据提供支持。

所测试的容器的尺寸应该与将要销售的一样。一般而言，如果溶液容易通过光和氧气而受到化学降解的影响，则溶液与容器表面的内部接触面越大，化学降解的可能性也越大因此，越小的容器中越容易发生降解，因为随着容器尺寸的减小，溶液体积与内表面积的比值也减少。因此，眼科器械部门可能为所用容器大于稳定性测试中所用容器的溶液授予510(k)许可，但是通常不会授予所用容器比稳定性测试所用容器小的溶液，除非赞助商根据许可/审批之后的协议进行其他测试而且产品规格保持不变。这一政策的使用范围扩及相当于测试尺寸八倍的容器，只要容器为相同的材料铸成。目前，已上市的最大尺寸的容器为16液体盎司。

B. 微生物学：

制造商应该证明多剂量溶液的防腐剂有效性或细菌抑制和无菌情况，以确定其货架期。如果货架期协议的延长获得批准，则制造商可以将货架期延长至协议中制定的时间，而不必提交新的510(k)。如果可以，应该进行防腐剂有效性（微生物附录A）或细菌抑制试验（微生物附录C）。

产品货架期内无菌的维护可以由USP无菌测试或经过验证的包装完整性测试来确定。如果进行了无菌测试，则应该将产品样品存储在低于37°C的环境中。应该共三个批次中大约相同的时期随机选取样品。存储样品的方法应该能够最大程度地对容器/密封系统进行测试（例如：倒转）。

可以使用无菌和防腐剂有效性或细菌抑制测试的“实时”数据来确定货架期。基于“实时”数据的货架期可能与包装之后的溶液在环境温度（一般是23±2°C）下存储的货架期一样。

例如：在环境温度（一般是23±2°C）下存储24个月的样品，如果通过了延期的货架期协议中所概述的微生物学稳定性测试以及物理/化学测稳定性要求，则其有效期可能是24个月（2年）。

可以在不超过45°C的环境下进行有关防腐剂有效性测试、细菌抑制测试以及确定的包装完整性测试的加速研究，从而确定货架期。制造商应该使用持续的“实时”数据为加速数据数据提供支持。应该使用下列信息来计算加速货架期的估算值。

1. 加速存储时间指的是包装之后的溶液在高温环境下的实际存储时间。

2. 加速系数指的是在高温环境下用来推断样品老化的系数。加速系数应该以Q10基础，相当于每高于环境温度0°C为2.

对于只在高温环境下存储的样品，可以按照列方式计算加速货架期的估算值。

第一步： 根据高温与环境温度之间的温度差计算加速系数。例如，如果环境温度升高15oC，则加速系数可以计算为2.0(1,5) = 2.83；环境温度升高2 0°C的加速系数为2.0(2) = 4.0。

第二步： 加速存储时间x加速系数=加速时间或货架期

对于在存储到高温环境之前存储于环境温度中的样品，在计算货架期的时候，可以将样品在加速研究开始时的时间加到加速时间上。

可以使用小于货架期（相同的容器和密封系统）测试时所用容器八倍的容器销售产品。目前，已上市的最大尺寸的容器为16液体盎司。如果销售产品所用的容器比之前货架期测试时所用容器小，则制造商应该进行适当的货架期测试。

一般而言，如果使用相同的协议，如果要延长原始510(k)中规定的货架期，美国食品药品管理局不要求再提交510(k)。

美国食品药品管理局将会考虑为包装完整性提供支持的无菌测试的替代方法，如果该方法已经获得了充分的验证。

对于含有防腐剂的多剂量隐形眼镜护理产品，标签和使用说明应该包括一项声明，对产品开口之后的使用时间提供建议（抛弃日期）。所建议的时间应该取决于制造商所确定的容器尺寸、预计使用次数以及使用频率。对于抑菌溶液，应该根据细菌抑制测试确定其抛弃时间（微生物附录C）。

问题与解答

问题一：因为本指南文件是作为重新分类基础的“特殊控制”，对于特定的产品，我需要进行列出的所有测试吗？

解答一：“特殊控制”一词指的是各种项目，例如指南文件或与产品有关的标签等可以为医疗器械II类规定内的安全性和有效性提供保证的内容。就像介绍部分和文件目的部分说明的一样，本指南为制造商收集以及准备510(k)中所含的数据提供了全面的说明。美国食品药品管理局认为临床前和临床测试可以用于确定实质等效性。人们可能会选择遵守本指南中的要求，或采取不同的方法进行数据的收集与准备。需要证明替代性的方法需要符合医疗器械与放射健康中心的要求，可以用来证明实质等效性。本指南中所列出的具体科学项目代表证明实质等效性所需要的最少内容。有些情况下，可能在没有进行或重复具体测试的情况下提供这些项目。

问题二：预期用途与适应症之间的区别是什么？

解答二：医疗器械预期用途的定义见21 CFR第801.4条，并且在医疗器械与放射健康中心蓝皮书备忘录K8 6-3中提供了相关指南。它是指如何使用一项产品。《行业指南-隐形眼镜护理产品上市前通知（510(k)）指南文件》中包括了使用当前技术在1996年存在的各种产品相关的预期用途。一个与产品相关的预期用途的示例就是眼用型润滑滴剂。适应症是包含器械预期用途的具体声明。眼用型滴剂的适应症可能限于疏水性（硬质透气性隐形眼镜）或亲水性（软性）隐形眼镜，或两者都包括。如果产品已经合法上市并且只用于软性隐形眼镜，后来制造商想要让其用于软性隐形眼镜和硬质透气性隐形眼镜，这将会造成适应症的改变，但没有改变预期用途，因为与产品相关的用途没有变化。预期用途的改变或适应症的改变需要新的510(k)申请。

问题三：怎样将与产品相关的矩阵用于“跟风”产品或非“跟风”产品？

解答三：矩阵设计用来为所含有效成分已获批准的类似器械（所谓的“跟风”产品）相同的产品以及含有不同活性成分的产品或与各种产品相关的预期用途提供指南。当开发含有相同活性成分的产品的时候，制造商确定剂型中活性成分的浓度，然后参考有关指南的合适栏目。根据剂型中的活性成分比已获批准的类似器械更高、更低或与之相同，建议的测试也有所不同。当制造商开发出与已获批准的类似器械所含活性成分不同的剂型，或该活性成分首次在眼科使用，第四栏中提供了指南。

问题四：对于特定的与产品相关的预期用途，为什么“眼科使用的新成分”与“不同活性成分”分在相同的矩阵列中？

解答四：就像第二部分基本制造信息介绍的一样，本指南主要关注活性成分。制造商为达到产品的特定预期用途而选择使用的活性成分（例如：清洁剂、消毒产品等）经常被发现与已获批准的器械汇中的活性成分相同。如果制造商使用与已获批准的类似器械中不用的活性成分，因为这通常代表实质等效性的判定需要其他信息，所以建议进行其他的测试。

问题五：不同的亲水性和硬质透气性隐形眼镜（RGP）组是什么？为什么和代表组一起进行测试？

解答五：《日戴型隐形眼镜上市前通知（510(k)）指南文件》中对隐形眼镜组进行了详细的介绍。根据离子表面电荷与含水量的不用，有四种亲水性基团（I、II、III和IV）。根据材料成分的不同，也有四种硬质透气性隐形眼镜组。但是，大部分目前销售的硬质透气性隐形眼镜只属于其中两组：丙烯酸酯和氟硅酮丙烯酸脂。纯含氟聚合物组只包括目前不销售的一种聚合物，最后一组代表硬质透气性隐形眼镜材料的混合，这些材料基本上不再销售或很少遇到。证明与标明的隐形眼镜材料组之阿金相容性的责任主要在于溶液制造商而不是隐形眼镜制造商。

问题六：如果产品已经获得批准用于软性眼镜眼睛，如果想要其也用于硬质气性隐形眼镜，是否需要进行测试？或说必要只对标签进行修改就可以？相反的情况（即从硬质透气性隐形眼镜到软性眼镜眼睛）又是怎么样的呢？

解答六：无论哪一种情况，都需要提交新的510(k），虽然其内容可能存在差异。在有些情况下，使用软性隐形眼镜是最差的情况，因此需要对产品相关的矩阵中所建议的测试进行考虑并分别进行。由于隐形眼镜对成分的吸收或吸附，适用于硬质透气性隐形眼镜的溶液可能不适用于软性隐形眼镜。制造商应该对产品非常了解，活性和非活性成分的特点将会决定是否需要重复毒理学筛查，或是否需要进行防腐剂吸收的研究。本指南设计用于临床前测试，以解决主要的相容性问题。产品特点以及适应症的改变将会决定需要进行多少测试以及需要通过说明解决哪个区域。

问题七：为什么用于隐形眼镜化学消毒的隐形眼镜溶液通常被标为“化学消毒剂”？

解答七：这种区别还是为了区分隐形眼镜消毒溶液与更强力的化学消毒剂，这些化学消毒剂是用来防止微生物通过消毒的医疗器械以及无生命的表面在患者之间传播。“化学消毒剂”一次通常适用于使用美国分析化学家协会（AOAC）测试方法证明微生物减少6对数的杀菌产品。从历史上看，用来消灭眼睛病原体的隐形眼镜溶液已经被标记为消毒溶液，尽管大部分产品都不符合其他化学杀菌剂的效果标准。本指南文件中为隐形眼镜消毒溶液所建议的较低效果标准是为了使眼睛组织受到隐形眼镜护理溶液毒性的风险最小化，并为隐形眼镜的再处理提供了有效的方法。

问题八：“化学消毒溶液”与“化学消毒系统”之间的区别是什么？

解答八：根据微生物附录B：消毒效果测试中的定义，仿照国际标准化组织/欧洲标准化委员会草案要求的性能标准，有两个级别的抗菌效果。对于这两个级别而言，清洁是隐形眼镜护理过程中实现正确的隐形眼镜护理所需要的组成部分。只有当产品符合“单独”测试的较高级别的抗菌效果时，才能将其标为“消毒溶液”。“方法”程序对整个“用于不符合单独效果标准的溶液的化学消毒系统”的充分性进行了评估。

问题九：如果想要改变瓶子的尺寸或制造材料，是否需要提交新的510(k)？

解答九：在第IV节：需要510(k)的获批隐形眼镜护理产品的修改部分，已经在B部分对这个进行了说明，并且提供了不需要510(k)的示例。就像货架期协议附录中介绍的一样，当容器尺寸减小的时候，由于溶液体积与内表面积之间的比值减小，容易受到影响的溶液会出现更大的化学降解。因此，对于最小的容器来说，需要稳定性测试数据来确定其货架期。如果所进行的测试证明产品规格没有变化而且在器械主记录中包含了合适的文件，则不需要新的510(k)。同样地，如果符合第IV节B.4部分介绍的情况，包装材料的改变也不需要新的510(k)。这种包装改变的指南是目前政策的延续，而这些产品是按照III类进行管理。这种情况下，符合特定标准的包装变化可以在售前许可申请的年度报告中报道而不是在售前许可申请的补充材料中。

问题十：在毒物附录中为第II节列出了三种建议的最低限度的毒理学测试，但是，在产品矩阵中的所有情况中都没有建议急性口服毒性。什么才是真正必要的呢？

解答十：如何合适，这应该基本上是一种标签预防措施。如果使用了含有相同活性成分的已获批准的类似器械，则已获批准的类似器械的标签上应该包含了这一内容。如果使用了新型的或活性成分，则口服毒性的信息也可以得到，所以可能并不需要真正进行相关测试。

问题十一：“当需要临床表现资料的时候”总是和“物理/化学/微生物学以及毒理学数据来支持某一主张”在一起，这到底是什么意思呢？

解答十一：本指南指正的重点在于临床前测试。在大部分情况下，与已获批准的类似器械进行并列分析对实质等效性的证明很有帮助。在第二部分：基本制造信息开头段和A部分以及第四部分：获批产品的修改A.1部分列出了主要的物理/化学临床前比较.部分列出了主要的物理/化学临床前比较。当这些测试数据证明与已获批准的类似器械有差异的时候，建议其他临床表现资料。

问题十二：临床设计控制方面有这么多选择，该怎样确定选哪一种呢？

解答十二：一般而言,研究设计的复杂性将会反映出产品的独特性。例如：具有相同活性成分的“跟风”产品的临床研究可能在没有并行控制的情况下下进行。如何产品含有与已获批准的类似器械不同的活性成分，但是不包含眼科使用的新成分，则控制组将会比较合适。如果新成分也是一种眼科使用的新成分，随机取样则比较合适。

问题十三：对于执业医生消毒的单独说明，是否需要510(k)许可？

解答十三：是。其他510(k)许可属于制造商可能想要为试验隐形眼镜的消毒制定的具体说明。患者之前试验隐形眼镜消毒的安全性问题有关的标签和测试建议，参加第III节C：化学消毒产品。

问题十四：能在产品标签上面加上吸引人的声明，从而制造营销优势吗？

解答十四：在制造产品标签的时候，制造商应该参考已获批准的类似器械上的标签上面的预期用途以及使用说明。制造商有责任熟悉使用的规定，以表面其在器械上贴上错误的标签。实质等效性的将取决于已获批准的类似器械上的标签以及产品的预期用途和使用说明。美国食品药品管理局主要对医疗器械的主张中与器械的安全性和/或有效性相关或与器械的固有特点相关的主张。制造商应该意识到其他产品属性标示量，例如与另一制造商的产品相比较的量，通常需要比《行业指南-隐形眼镜护理产品上市前通知（510(k)）指南文件》中建议的最低限度的必要信息更充分的数据，以确定实质等效性。

问题十五：为什么必须在标签上使用正确书写范例中的全部框格？并没有规定要求必须这样做。

解答十五：是的，确实如此。并没有与这一模型相关的具体规定。提供了书写正确的范例是为了帮助想要使用标签模型的制造商。参考的书写正确册子可以从医疗器械与放射健康中心/小型制造商辅助部门获得。如果制造商使用这一模型，建议遵照这些概念，或提供与模型具有差异的理由和说明。例如：书写正确建议标签适合于七年级的阅读水平。如果使用不用的阅读水平，则应提供说明。

问题十六：如果想让盐水溶液用作再润湿剂，为什么需要提交新的510(k)？对于类似的东西，真的需要临床研究吗？

解答十六：这两个问题涉及多个解答。如果盐水溶液已经获批上市，那么它肯定要处理临床研究的问题。回到第一个问题。如果能够被充分解决，则并不是所有的测试都要进行。很难向制造商清楚地说明每一种可能的情况有关的指南。矩阵主要是用来为新制造商或新产品提供指南。在这种情况下，没有东西可以用来确定产品的生物相容性，即使是“跟风”产品。这就是在矩阵中列出了毒理学筛查测试的原因。由于制造过程和非活性成分可能会不同，需要一些数据来支持生物相容性，包括毒理学和/或临床数据。当合法上市的器械进行修改的时候，也可以将矩阵用作指南。在这种情况下，有些已经得到的数据可能用来处理特定的问题。

有关新510(k)的需要，标签的改变是盐水的一种新适应症，而且需要新的510(k)。此外，第III.D节多功能溶液和E眼用型隐形眼镜溶液都包含了与眼用产品当前政策有关的问题。即为了减少使用期间污染的风险，也为了使用起来比较容易，应该将润滑和润湿溶液包装在不大于30ml的瓶子里。美国食品药品管理局认为将眼用型溶液的适应症限制为一种预期用途（即使化学成分与多功能溶液、盐水或调节溶液完全一样）能够提高产品的安全性，并且使消费者符合隐形眼镜护理安全操作规范。

指南结束