# 一次性使用眼内眼科器械的细菌内毒素检测建议

**行业及食品药品监督管理局工作人员指南**

#### 文档于2015年8月17日发布。

**本文档草案于2014年4月17日发布。**

针对本文档的问题，请致电联系眼科和耳鼻喉器械处（DOED），电话：301-796-5620。

##### 美国卫生和人类服务署

**食品药品监督管理局  
器械与放射卫生中心**

**器械评价办公室  
眼科和耳鼻喉器械处  
眼内和角膜器械科**

**隐形眼镜与视网膜器械科  
诊断和手术器械科**

**前言**

**公共评论**

为便于本机构收集评论和建议，电子评论和建议可随时提交至[http://www.regulations.gov](http://www.regulations.gov/)。书面评论请提交至食品药品监督管理局案卷管理科（5630 Fishers Lane, Room 1061，（HFA-305），Rockville，MD 20852）。请使用案卷编号FDA-2014-D-0332注明所有评论。再次进行文件修订或更新之前，本机构可能不会针对评论采取行动。

**其他副本**

其他副本可从互联网获得：贵公司还可以向[CDRH-](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov) [Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)发送电子邮件请求，以接收本指南的电子副本。[请使用文档编号](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)1836来注明贵公司所要求获得的指南。

**一次性使用眼内眼科器械的细菌内毒素检测建议**

**行业及食品药品监督管理局工作人员指南**

|  |
| --- |
| ***本指南代表食品药品监督管理局（FDA或本机构）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用替代方法。如果贵公司希望讨论一种替代方法，请联系本指南标题页上列出的负责实施本指南的FDA工作人员。*** |

### 引言

本指导性文件旨在通知制造商在发布眼内器械和一次性使用眼内眼科手术工具/配件时应注意的细菌内毒素限值，以缓解将来眼前节毒性综合征（TASS）发作风险。TASS是眼内手术后在眼前段出现的无菌炎症性病症。其可导致视力显著降低，且可能需要进行其他外科手术（包括角膜移植和青光眼手术），以解决其中一些遗症。

TASS的全国范围内发作与细菌内毒素有关。在制造、灭菌或包装过程期间，用于眼睛内部的器械（包括眼内器械和一次性使用眼内眼科手术工具/配件）可能被细菌内毒素污染。本指导性文件提供了有关细菌内毒素限值和细菌内毒素检测的建议，建议适用于为不同类型的眼内器械提交上市前申请（PMA）或上市前通知提交材料【510（k）】的制造商和其他实体，以期能够帮助预防未来TASS发作。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不构成具有法律强制力的责任。相反，指南表明了本机构目前关于某一主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本审查机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

### 定义

* 1. **眼内液：**旨在引入眼内以帮助执行手术的非气体性液体，例如帮助维持前房深度，保持组织完整性，保护组织免受手术创伤或在视网膜复位期间充当填塞。21 CFR 886.4275。
     1. **粘弹性眼科植入器械（OVD）：**在前房手术期间用作外科辅助工具以维持眼内空间并保护眼组织免受手术创伤的粘性和粘弹性眼内液。其通常用于白内障手术、角膜移植手术和青光眼滤过手术。此类器械通常预先包装在注射器中，在上市之前需要获得PMA批准。此术语包括粘弹性外科辅助工具。
  2. **人工晶状体（IOL）：**用于植入以代替眼睛的天然晶状体的人工晶状体。21 CFR 886.3600。在白内障手术期间，IOL可以用于恢复视力和在去除天然晶状体之后代替眼睛的天然晶状体。在未去除天然晶状体，但需要矫正屈光不正时，也可使用IOL。IOL分为单焦点，复曲面，多焦点，调节性，虹膜重建和有晶状体眼等类型。虹膜重建晶状体用于从美容方面矫正眼睛外观的缺陷，其中，此类缺陷通常由缺少虹膜引起。
  3. **囊袋张力环：**设计用于在使用人工晶状体进行白内障摘除术的患者具有较薄或部分缺少悬韧带的情况下稳定晶状体囊的假体器械。
  4. **青光眼器械：**用于治疗青光眼的器械，其中青光眼指眼睛内的压力（即眼内压）异常高，从而导致视神经受损的病症。通常将此类器械部分植入眼前段，而将器械其他部分留在眼睛上。此类器械包括水分流器（21 CFR 886.3920）。
  5. **晶体乳化仪：**晶体乳化仪是一种交流供电器械，其具有在白内障手术中使用超声波破坏白内障并摘除白内障的分割针。21 CFR 886.4670。该手持件由输送超声能量，以乳化晶状体并从其开口端吸出晶状体材料的尖端组成。
     1. **套筒：**晶体乳化手持件的尖端包裹着套筒，其通常具有橡胶稠度，允许在尖端周围进行冲洗且可充当防止尖端穿透晶状体材料的屏障。
     2. **管道：**将液体输入或输出眼睛的任何管腔器械。
  6. **细菌内毒素：**与革兰氏阴性细菌细胞壁相关的高分子量复合体，其在人体中具有致热原性，且可与鲎变形细胞裂解物（LAL）进行特异性相互作用。[1](#_bookmark1)
  7. **细菌内毒素单位 （EU）：**最初根据0.2ng美国参考标准细菌内毒素批次EC-2（USP标准参考材料）中所含的活性确定的内毒素活性的标准测量单位。内毒素以国际单位（IU）表示，一个EU等于一个IU。1
  8. **前段：**眼睛的前三分之一，其中包括位于角膜前表面和玻璃体之间的所有结构。
  9. **前房**位于角膜后面和虹膜前面的眼内空间。其含有房水。
  10. **房水：**眼前房和眼后房中循环的透明水样液体。其可维持眼睛的眼内压，为无血管眼组织提供氨基酸和葡萄糖，并在眼睛的免疫应答中发挥作用。
  11. 细菌内毒素检测**（BET）**：通过将液体试验样品与鲎变形细胞裂解物（LAL）试剂结合来测量活性内毒素，并通过凝胶凝块、比浊法、显色法或其他有效的检测方法测量所得比例反应的测定。[1](#_bookmark1)

### 背景

在过去十年中，TASS的发作频率已经从约1/1000增加到了约2/100。[2-4](#_bookmark2)部分TASS病例极为严重，需要进行二次手术干预，包括青光眼手术和角膜移植术。[5](#_bookmark3)使用未适当或未正确加工的眼科手术工具可能是引发TASS的因素之一。[6-9](#_bookmark4)在多数TASS病例中，医疗器械携带的细菌内毒素可引起炎症。[10](#_bookmark5)[,](#_bookmark6)[11](#_bookmark5)发现细菌内毒素是白内障手术中使用的平衡盐溶液的固有污染物，其导致TASS在2005年发作，涉及112例患者。[12](#_bookmark7)

由于细菌可在含有水的介质中繁殖，在本质上呈水性，含有水性组分或在制造过程中以其他方式接触水的医疗器械易受细菌增生和后续细菌内毒素污染影响。因此，常用于眼科手术的黏弹性眼科植入器械（OVD）易受细菌内毒素污染影响。此外，用于制造具有生物学来源的透明质酸钠（HA）基OVD的原料也可能携带细菌内毒素。已经表明，与水性溶液中的细菌内毒素相比，由于其与敏感性眼部组织的接触时间更长，OVD等粘性材料中的细菌内毒素更可能引发炎症。[13](#_bookmark8)

如美国药典（USP）<85>细菌内毒素检测[14](#_bookmark9)、美国国家标准学会（ANSI）/美国国家标准学会（ANSI）/医疗器械促进协会（AAMI）ST72细菌内毒素 - 检查方法，常规监测和批次试验的替代方法的最新FDA认可版本[[1]](#footnote-0)\*所述，[1](#_bookmark1)测试此类一次性使用眼内眼科器械的细菌内毒素水平时可以遵循细菌内毒素检测的一般原则。

国际标准化组织（ISO）15798（眼科植入物 - 黏弹性眼科植入器械中规定的OVD细菌内毒素限值为每毫升（mL）0.5个细菌内毒素单位（EU）。在白内障手术期间，摘除晶状体后眼前段可以容纳0.3ml以上的OVD，且在手术结束时眼睛中可残留多达0.1mL的OVD。

因此，在手术结束时，眼睛中可残留0.05EU细菌内毒素，且已证明此数量可引发炎症。相同研究表明，即使OVD仅含有0.02EU细菌内毒素，也可引发炎症。因此，FDA不承认ISO 15798（眼科植入物 - 黏弹性眼科植入器械）标准中的细菌内毒素水平。

在ISO 11979-8（眼科植入物 - 人工晶状体 - 第8部分：基本要求修正案1）中，IOL的细菌内毒素限值为每器械0.5EU或以下。置入房水等水性介质中时，IOL或其它固体眼科装置上的细菌内毒素将进入溶液。研究表明，平衡盐溶液中的细菌内毒素达0.08EU时可引起眼睛炎症。[13](#_bookmark8)因此，FDA不承认ISO 11979-8（眼科植入物 - 人工晶状体 - 第8部分：基本要求修正案1）中的细菌内毒素限值或ANSI人工晶状体系列标准中的限值。

### 范围

本指南中提出的建议适用于眼睛内部使用器械，以及在眼内手术中作为永久植入物或一次性使用的器械。此类器械包括：

1. 眼内液（21 CFR 886.4275，III类），特别是粘弹性外科辅助工具（LZP）
2. 前段固体器械
   1. 人工晶状体（21 CFR 886.3600，III类），包括
      1. 人工晶状体（HQL）
      2. 多焦点人工晶状体（MFK）
      3. 有晶状体眼人工晶状体（MTA）
      4. 复曲面人工晶状体（MJP）
      5. 调节性人工晶状体（NAA）
      6. 植入式微型望远镜（NCJ）
      7. 虹膜重建晶状体（NIZ）
   2. 囊袋张力环器械（III类），包括
      1. 囊内环（MRJ）
   3. 青光眼器械
      1. 水分流器（21 CFR 886.3920，II类），包括
         1. 眼房水阀植入物（KYF）
      2. 其他青光眼器械（III类）
         1. 眼内压降低植入物（OGO）
   4. 晶体乳化仪（21 CFR 886.4670，II类），特别是冲洗/抽吸套筒和管道（HQC）配件

本指南不涵盖可重复使用的手动眼科手术器械的细菌内毒素污染。

### 建议

##### 眼内液

* + 1. OVD
       1. 发布试验的推荐细菌内毒素限值为≤0.2EU/mL，不论预期使用部位是前段还是后段。
       2. 细菌内毒素检测方法确认：

OVD的粘度可能会干扰BET。除USP <85>和ANSI / AAMI ST72中描述的一般确认原则外，确认BET后应回收加入/掺入OVD的已知量的细菌内毒素。对于每个待上市OVD，应分别将细菌内毒素掺入来自3个OVD批次的随机样品，使其最终浓度为0.1，0.2和0.5EU / mL。每次试验应重复三次（即每个批次应掺入细菌内毒素并抽样三次进行检测）。然后使用BET对OVD进行细菌内毒素检测，细菌内毒素百分比回收率应根据从每个批次的三个试样获得值的平均值计算。检测限可以因用于检测的方法（例如，凝胶凝块，比浊法和显色法）而异，因此，应用不同的方法进行实验以确保细菌内毒素被尽可能地回收。对于使用高分子量HA制备的OVD，应使用含有不可检测水平的细菌内毒素的酶来分解大分子并使细菌内毒素更易于检测。使用酶解将避免使用高稀释因子来克服干扰，从而使OVD满足细菌内毒素限值。[13](#_bookmark8)

* + - 1. 如果为质量控制和验收标准执行了动物试验，应附带相关标签声明：

由于OVD可以引发一些炎症，因此OVD标签中不得使用“非炎症性”一词，尽管炎症可能不具临床显著性。如果进行了动物试验或其他用于检测炎症的有效方法作为产品发布试验，OVD可以标记为具有“低炎症潜能”。

尽管可以使用BET检测和量化OVD中的细菌内毒素，但由于试验存在固有限制，检测到的量仅为实际值的近似值。此外，检测到的细菌内毒素量可以受个别OVD的特有性质（例如分子量）影响，因此此类性质可以改变OVD与眼组织的结合方式，从而改变酶解效率。因此，确保OVD具有低炎症潜能时，推荐对眼前段中的产品进行测试，随后进行炎症评估。

动物模型中OVD试验应通过在前房注射OVD进行。[15](#_bookmark10)然后使用裂隙灯监测眼睛的临床症状，至少持续三天（即72小时）。应通过量化注射加标OVD引起的炎症来确认试验方法，其中，注射加标OVD后，眼内剂量应至少可达到0.01、0.02和0.05 Eu/眼。

我们建议，拟进行此试验的申办方应提交预提交材料，以获得眼科和耳鼻喉器械处就动物试验确认，发布试验的验收标准和任何其他炎症检测方法提供的反馈和建议。有关预提交材料的更多信息，请参见[“医疗器械提交材料反馈要求：预提交计划及与食品药品监督管理局工作人员的会议”](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176.pdf) （[http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/ GuidanceDocuments / UCM311176.pdf）。](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176.pdf)

##### 前段固体器械

1. 所有前段固体眼内器械的推荐细菌内毒素限值均为≤0.2EU/器械。此限值适用于完全置入前段的植入物，例如IOL、虹膜重建晶状体和囊袋张力环。对于青光眼器械，此限值适用于置入前房中的器械部分和与房水接触的部分，即使器械的主要部分仍位于眼睛外部。对于一次性使用的插管或管腔器械（例如，冲洗/抽吸套筒和管道），此限值适用于液体路径和接触房水的器械部分。
2. 试样制备：

根据“[FDA行业致热原和细菌内毒素检测指南：问与答](http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm314718.htm)”中的建议，可以调整标准的40 mL/器械提取比，以适应小尺寸的固体眼内器械。（[http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidanc](http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm314718.htm) [es/ucm314718.htm](http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm314718.htm)）。选择提取液体积时也应考虑到该器械的细菌内毒素限值和试验中使用的LAL裂解物的敏感性。ANSI / AAMI ST72规定，最低提取时间为37℃-40℃下15分钟或受控室温（通常为18-25℃）或其他等同条件下1小时。由于眼睛对细菌内毒素极度敏感，FDA建议在37℃-40℃下进行提取，并至少搅拌60分钟，以提高提取效率。对于插管或管腔器械，制备样品时应用已预热至37℃±1℃的提取介质填充液体通道，然后将温度保持在37℃±1℃至少60分钟。

### 参考文献

1. American National Standards Institute, Instrumentation Association for the Advancement of Medical Instrumentation. Bacterial endotoxins-Test methodologies, routine monitoring, and alternatives to batch testing. ST72: 2011.

2. Ronge LJ. Toxic Anterior Segment Syndrome: Why sterile isn't clean enough. *EyeNet*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2002.

3. Bodnar Z, Clouser S, Mamalis N. Toxic anterior segment syndrome: Update on the most common causes. *J Cataract Refract Surg.* Nov 2012;38(11):1902-1910.

4. Sengupta S, Chang DF, Gandhi R, Kenia H, Venkatesh R. Incidence and long-term outcomes of toxic anterior segment syndrome at Aravind Eye Hospital. *J Cataract Refract Surg.* Sep 2011;37(9):1673-1678.

5. Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG, Chew J, LeBoyer RM, Werner L. Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg.* Feb 2006;32(2):324-333.

6. Cutler CM, Brubaker J, Clouser S, Danford C, Edelhauser HE, Mamalis N. Toxic anterior segment syndrome: common causes. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(7):1073-1080.

7. Mamalis N. Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg.* Feb 2006;32(2):181-182.

8. Holland SP, Morck DW, Lee TL. Update on toxic anterior segment syndrome. *Current Opinion in Ophthalmology.* Feb 2007;18(1):4-8.

9. Maier P, Birnbaum F, Bohringer D, Reinhard T. Toxic anterior segment syndrome following penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol.* Dec 2008;126(12):1677-1681.

10. Kreisler KR, Martin SS, Young CW, Anderson CW, Mamalis N. Postoperative inflammation following cataract extraction caused by bacterial contamination of the cleaning bath detergent. *J Cataract Refract Surg.* Jan 1992;18(1):106-110.

11. Richburg FA, Reidy JJ, Apple DJ, Olson RJ. Sterile hypopyon secondary to ultrasonic cleaning solution. *J Cataract Refract Surg.* May 1986;12(3):248-251.

12. Kutty PK, Forster TS, Wood-Koob C, et al. Multistate outbreak of toxic anterior segment syndrome, 2005. *J Cataract Refract Surg.* Apr 2008;34(4):585-590.

13. Buchen SY, Calogero D, Hilmantel G, Eydelman MB. Rabbit ocular reactivity to bacterial endotoxin contained in aqueous solution and ophthalmic viscosurgical devices. *Ophthalmology.* 2012;119(7):e4-e10.

14. The United States Pharmacopeial Convention. USP <85> Bacterial Endotoxin Test.

15. Buchen SY, Calogero D, Hilmantel G, Eydelman MB. Detecting endotoxin contamination of ophthalmic viscosurgical devices: intracameral versus intravitreal assays in rabbits. *Ophthalmology.* Jul 2012;119(7):e11-18.

# 2

1. \* FDA认可的共识标准的可检索数据库可从以下网址获得：<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm> [↑](#footnote-ref-0)