**行业指南**

**用作保护阻隔的耳鼻喉内窥镜鞘寻求市场许可的制造商指南**

**文件发布日期：2000年3月12日**

本文件取代1996年10月21日发布的**具有保护阻隔要求的一次性无菌耳鼻喉内窥镜鞘上市前通知内容指南**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生和人类服务部**  **美国食品药品管理局**  **器械与放射健康中心**  **耳鼻喉科器械科**  **眼科和耳鼻喉科器械部** |

**器械评价办公室**

**前言**

**公众意见**

可以在任何时间将意见和建议提交至马里兰州罗克维尔企业大道**9200号HFZ 460 Harry Sauberman**，邮编为20850。在文件进行下一次修订或者更新之前，本局将不会依据意见行事。有关本指南文件的使用或解释相关问题，请联系**Karen Baker, MSN，电话：240-276-4242或电子邮件： [karen.baker@fda.hhs.gov](mailto:karen.baker@fda.hhs.gov)**。

**额外副本**

本指南的附加如本可通过万维网/ CDRH的主页获得：http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/954.pdf 或拨打电话1-800-899-0381或 301-827-0111向CDRH Facts索取，当提示输入文件架编号时请指定号码954。

目录

[序言 1](#_Toc497929708)

[参考资料 1](#_Toc497929709)

[定义 1](#_Toc497929710)

[符号表 2](#_Toc497929711)

[I. 引言 2](#_Toc497929712)

[Ⅱ. 分类 4](#_Toc497929713)

[Ⅲ. 可能的上市前通知已获批准的器械 4](#_Toc497929714)

[Ⅳ. 所需的510(k)文件信息 4](#_Toc497929715)

[取样程序 13](#_Toc497929716)

[检测限 13](#_Toc497929717)

[结果说明 13](#_Toc497929718)

[报表 13](#_Toc497929719)

[对挑战病毒稳定性测试的控制 14](#_Toc497929720)

用作保护阻隔的耳鼻喉内窥镜鞘寻求市场许可的制造商指南1

***序言***

本指南为协助制造商编制用作保护阻隔的内窥镜鞘510(k)上市前通知提交文件提供了详细的资料。本指南取代与主题器械有关的之前所有的510(k)指南。

***参考资料***

[医用手套管理要求，工作间手册。](http://www.fda.gov/cdrh/manual/glovmanl.pdf)美国卫生和福利部出版 (FDA) 93-4257，1993年5月。

[新材料制成的男性避孕套测试指南-](http://www.fda.gov/cdrh/ode/oderp455.html) 产科、腹部、耳鼻喉科和放射科器械部妇产科器械科， 1995年6月29日。

[卫生保健设施中的可重复使用医疗器械的后处理标签](http://www.fda.gov/cdrh/ode/198.pdf): FDA评审员指南。”

[ODE蓝皮书备忘录K90-1 "510(k) 无菌检查指南(2/12/90)](http://www.fda.gov/cdrh/k90-1.html)

MIL-STD-105E 称为按属性检查的取样程序和表格，1989年5月10日。 FDA-修正的ISO 10993，第1部分基质

ASTM F1671-97a采用Phi-X174噬菌体渗透作为测试系统，用于防止血源性病原体渗透防护服的电阻材料的标准测试方法。

[ODE蓝皮书备忘录 G91-1 "器械标签指导](http://www.fda.gov/cdrh/g91-1.html)原则(3/18/91)

***定义***

屈光度调节环-是该器械远端的一部分，可使内窥镜远端的精密调焦光学镜片通过提供视觉、放大和光线进行单独调节。

1本文件旨在提供指南。本文件代表了管理局对上述内容的思考。本文件不为任何人或就任何人创建或授予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果其他方法满足适用法令、法规或二者共同的要求，则可以使用该方法。

棒形镜片-用非弹性圆柱体包裹的光导纤维束。

替代微生物– 就本指南而言， 替代微生物是Phi-X 174，一种对人类没有致病作用但能模拟人类致病病毒的噬菌体。

噬菌体–一种能感染细菌的病毒。

滴度–与既定量的另一种物质的黏稠度(液体厚度的符合性、流动阻力)起化学反应或与其相当所需的物质量。

符号表

pfu -空斑形成单位

mL -毫升

(L -微升

pfu/10(L -每10微升的空斑形成单位

pfu/100mL -每100微升的空斑形成单位

1. 引言
2. 引言和总体说明

本文件反映的是目前耳鼻喉(ENT) 内窥镜鞘器械的审核指南。 它是基于 1) 当前的科学知识 2) 临床经验；3) 制造商以前向美国食品药品管理局(FDA)提交的文件；4) 1990年的安全医疗器械法；美国食品药品管理局的现代化法；及《美国联邦法规》(CFR)中的FDA法规。随着科学和医学的进步，以及器械法规的变化，这些审核标准将会在必要时进行重新评估和修订。

本文件是CFR和其他FDA指南的附件，用于编制和审核510(k)提交文件。它并没有取代这些出版文件，但针对FDA可批准这些器械上市之前的必要事宜提供了更多澄清。510(k)提交文件必须提供证据，证明该器械实质上等同于上市前通知已获批准并且在美国合法上市的器械。在某些情况下，可以通过将该器械与标准参照方法进行比较来确立该器械的性能。

医疗器械上市前通知(510(k)文件)中所需信息的主要参考资料在21 CFR 807.87中。确立在实质上等同于合法上市器械是关于但不限于预期用途、设计、能源使用/交付、材料、性能、安全性、有效性、标签、和其他适用的特性。

1. 鼻内窥镜的一般描述

鼻咽镜(柔性或刚性) 与配件，21 CFR 874.4760，II类，预编码77-EOB

支气管镜(柔性或刚性) 与配件，21 CFR 874.4680，II类，预编码77-EOQ

食管镜(柔性或刚性) 与配件， 21 CFR 874.4710，预编码77-EOX

纵隔腔镜与配件，21 CFR 874.4720， II类， 预编码77-EWY

耳镜， 21 CFR 874.4770，I类(免除)，预编码77-ERA

内窥镜常用于耳鼻喉的检查。这些内窥镜可以是柔性的或是刚性的，由柔性塑料或不锈钢制成。内窥镜的近端通常装有带有屈光度环的目镜，可单独调节精密调焦。内窥镜装有用来照明的光导纤维束。柔性内窥镜的插入管有由器械近端上的手柄控制的角度测量线，用于对上/下方向的观察。屈曲度可以变化，最大180°。刚性内窥镜的范围可以有从0°到大于100°的不同视角。内窥镜的远端可以装有光学镜片，或是棒形镜片。

1. 内窥镜鞘的一般描述

内窥镜鞘通常包装成无菌的一次性覆盖物，用于各种类型的鼻内窥镜。鞘是管状的，由透明的柔性聚合物或热塑性材料制成，远端装有光学镜片。鞘可能会有空气、水或抽吸通道，但通常是单通道的。为了将鞘覆盖在内窥镜上，它必须先充气、滚压、滑动或以其他方式使用。可以通过正压力、负压力或其他方式进行充气。重复此过程以便将内窥镜从鞘中拆出。无论采取何种安装和拆除方法，都必须保证鞘的无菌性和/或完整性不受损害。当安装到内窥镜上时，鞘要贴紧安装，不能过分增加内窥镜的外径并且不得损害接合部位或光的折射或造成视觉失真。

鞘用作为一种覆盖物，有助于防止病原体从一个患者传播给另一个患者。使用鞘还可以减少消毒所需的时间，从而加快内窥镜的后处理。

将会要求用作保护阻隔的内窥镜鞘的制造商提供实验室数据，证明该器械是不会被微生物渗透。还应当证明鞘的使用和拆除过程可以通过无菌技术完成。

1. 监管信息

从历史上看，耳鼻喉内窥镜鞘的应用已经依据上市前通知(510(k))法规进行审核。对于有关管理要求和测试指南的附加信息，申请人可以要求参考以下可从小型制造商服务组(DSMA)得到的文件：

1993年5月 -医用手套的管理要求，工作间手册。美国卫生和福利部出版(FDA) 93-4257。

1995年6月29日 - [新材料制成的男性避孕套测试指南-](http://www.fda.gov/cdrh/ode/oderp455.html) 产科、腹部、耳鼻喉科和放射科器械部，妇产科器械科。

Ⅱ. 分类

内窥镜鞘的适当专家咨询组是耳鼻喉科。同时也经生殖、腹部和放射科器械的胃肠科审核。

耳鼻喉内窥镜的鞘被认为是配件，按照《联邦食品、药品及化妆品法案》第513节的规定归为II类器械。尽管耳镜是I类，免除，但具有阻隔功能的耳镜鞘将归为II类器械。

Ⅲ. 可能的上市前通知已获批准的器械

制造商负责确定适当的上市前通知已获批准的器械。下面是鞘的几个510(k)清单，可以作为适当的上市前通知已获批准的器械。

K921244，视觉科学，一次性保护鞘

K925421，视觉科学，内鞘

K933247，视觉科学，保护鞘

K933672，Xomed-Treace，镜鞘

K940028，Xomed-Treace，内窥镜鞘

K963795，视觉科学，内鞘

K990354，视觉科学，内鞘

Ⅳ. 所需的510(k)文件信息

FDA法规(21 CFR 807.87)规定每个510(k)提交文件中必须要有的信息。这些信息包括：

1. 申办方/制造商的信息

510(k) 文件的申办方和器械制造商的名称、联系人、地址、电话号码和传真号码(如果有的话)。

1. 拟定器械

拟定上市的器械的商标名或专利商品名，以及通用器械名称。

1. 上市前通知已获批准的器械

用于比较的上市前通知已获批准的器械的合法上市器械。为了尽可能地具体，510(k)文件应当包括以下信息，以确定每个上市前通知已获批准的器械及支持实质等同的要求。

* 商标名/专利商品名，
* 通用/常用名，
* 型号，
* 制造商，
* 510(k) 参考编号(如果已知的话)
* 预期用途
* 技术特性/性能规范，及
* 标签

1. 真实准确的声明，据申办方所知，其所提交的所有数据和信息都是真实准确的，并且按照21 CFR 807.87(j) 的规定没有重要事实被遗漏。
2. 510(k) 文件的总结或声明

1990年医疗器械安全法(SMDA)要求所有人提交的上市前通知都应包括(1)依据可能基于(510(k)总结的等同确定所做的安全性和有效性信息总结；或 (2) 应要求(510(k)文件声明)向利益相关人员提供安全性和有效性信息的声明。安全性和有效性信息是指上市前通知提交文件中的信息，包括与实质等同性评估相关的不良的安全性和有效性信息。这些信息可以是内容描述，也可以包括关于新的和上市前通知已获批准的器械、安全性或性能或临床测试结果信息的数据。对510(k)文件总结内容的要求包含在21 CFR 807.92中。

1. 器械描述
   1. 提交理由

申办方应明确说明提交510(k)文件的原因，如新器械、预期用途改变或对现有鞘进行设计改型。

* 1. 预期用途

510(k)文件应明确说明建议的器械的预期用途。预期用途应与医师标记、“使用适应症”形式和510(k)文件总结(如果提供的话)措辞相同。

* 1. 物理描述

应提供每个鞘的物理描述。描述中应包括有标记的图表、照片、示意图等，它包括所有的内部、外部、组装、未组装和可互换零件。 物理描述应包括尺寸规格，如长、宽、高、直径、重量等，以及电气特性(即功率要求)。应确定所有的一次性零件。

如果鞘是包括配件，如泵、空气压缩机、固定装置等成套出售的，则配件就被认为是医疗器械的一部分。它们应按以上相同的细节进行确认和描述。使用者指令中必须包括鞘的使用和拆除的清晰分步描述。内窥镜器械的成功后处理(清洁和消毒)取决于使用者的知识及对严格无菌技术的遵守。应考虑人类工程学和使用者指令测试，以预见和尽量减少潜在的使用者错误。

* 1. 鞘材料

应提供用于制造鞘及其配件的所有材料的精确标识，带有与预修正器械或上市前通知已获批准的器械的任何差异的说明。如果材料与预修正器械或上市前通知已获批准的器械中使用的材料相同，并经过相同的处理和灭菌，则应明确说明。这些信息应包括所有与材料直接和间接接触的患者。申请人应考虑并解决最大应力时的材料磨损，如接合点、接缝或有黏合剂的区域。

* 1. 货架期

申请人还应依据个别材料的预期货架期考虑鞘的预期使用货架期。可以进行加速老化试验，以确定某些材料或成分是否会比其他材料或成分的货架期短。可能需要适当的有效期标签。

附录中提供了材料和成品器械的阻隔性测试指南。

1. 特殊控制

内窥镜及配件(除耳镜外)是II类器械，需受特殊控制。特别控制可包括特殊标签要求、强制性能标准、患者登记和上市后监督。如果制定微生物阻隔说明，申办方应当提交适当的实验室测试支持数据。本文件附录中描述了一个适当的阻隔测试医疗方案的示例。

1. 无菌信息

应提供关于可能出售器械和配件无菌的完整信息。这些信息包括灭菌方法； 灭菌周期验证方法；包装材料和包装描述，以确保无菌；无菌保证水平(SAL)；及辐射剂量或保留在器械上的环氧乙烷、乙醇和乙二醇的最高残留水平。如果该出售器械只有部分无菌，则标签上应明确标注出无菌和无热原的部分。

如果该器械将被标记为无热原，则必须提供用于该检测(LAL或家兔热原试验)的方法说明。

一次性附件应标注为一次性使用。

无菌方面的指导描述在ODE蓝皮书备忘录K90-1 "510(k)无菌审核指南(2/12/90)"和1996年4月的ODE指南“医疗保健设施中可重复使用的医疗器械后处理标签：FDA 审查员指南”中。可拨打电话(800) 638-2041 或(301) 443-6597向DSMA索取这些文件的副本。

耳鼻喉科临床工作中使用的内窥镜被认为是半关键性医疗器械，因为它们接触粘膜，而粘膜可能是完整也可能是不完整的。美国疾病控制中心(CDC)和感染控制工作者协会(APIC)推荐将高级别消毒作为半关键性医疗器械，如内窥镜后处理的可接受最低级别。高级别消毒是消除或杀灭所有营养细菌、病毒和真菌孢子及一些但不是所有的细菌芽孢。高级别消毒杀灭一些孢子，但在大多数情况下，这些都在预料之中。只有杀菌才能确保过度杀灭的安全界限。

拆除使用过的鞘之后和使用新鞘之前对内窥镜的后处理必须推荐和描述在使用者的信息手册中。如果申请人充分论证了成品器械的保护阻隔性能，则在清洁程序之后将需要有一个中间消毒步骤。

申请人应要求使用者遵守内窥镜制造商推荐的清洁程序。这应当包括清洁整个内窥镜，包括目镜和任何手动附件的用法说明。这一过程有两个目的；在使用者中断无菌操作的情况下清洁内窥镜，及在使用或拆除鞘的过程中，机械地移除可能已接触内窥镜插入管的任何材料。除清洁外，还应推荐中间消毒步骤，如使用70%异丙醇浸泡的纱布垫擦拭。增加这一步骤是为了在使用新鞘之前，减少任何活的微生物保留在内窥镜上的可能性。如果申请人希望提出一个不同的清洁方案，那应当有充分的说明和理由。

I. 生物相容性测试

应当提供关于任何直接或间接与患者接触、与预修正或上市前通知已获批准的器械材料不同、或进行不同处理或灭菌的材料的生物相容性测试数据。如果未提供数据，则应当提供不需要这些数据的理由。生物相容性测试应遵守FDA修改的ISO 10993第1部分基质。例如，一次性使用的内窥镜鞘可以接触被破坏或受损的表面，当用在耳鼻喉科程序时，接触时间不得超过24个小时。因此，必须进行细胞毒性、致敏和刺激/皮内反应试验。如果能够证明患者接触的成品器械材料与用于合法上市的与身体有类似接触的上市前通知已获批准的器械的材料相同，就可能不需要生物相容性数据。但是，申请人必须已经确定该成品器械材料是使用与上市前通知已获批准的器械材料相同的化学配方、制造工艺和灭菌方法制成的。

可拨打电话(800) 638-2041 或(301) 443-6597向DSMA索取FDA修改的ISO 10993第1部分基质的副本。

应当提供用于制作器械或配件的所有着色剂(油墨、染料、标记、造影剂等)的准确识别。如果着色剂与预修正或实质上等同的器械相同，则应明确说明。应包括关于从预修正或实质上等同的器械改变而来的任何着色剂的声明。申办方应提供关于与患者直接或间接接触的任何已实施的着色剂改变的生物相容性测试数据。这些信息应说明标记是如何被处理的(蚀刻、粘贴等)，以及颜色是否接触了皮肤、粘膜等。

J. 质量保证和质量控制方案的描述

质量保证和质量控制方案应是联邦管理法规第820部分中规定的质量体系要求(QSR)的一个组成部分。除了符合QSR的符合性声明外，申办方可能还要考虑更详细的质量方案说明，如成品器械、器械完整性的过程或批量测试。申办方可能要考虑的测试类型有爆裂压力、漏水、氦泄漏、压力衰减或电气测试。有关标准符合性的信息可能包括在内。测试报告应论证选定方法的灵敏性。取样方案或计划可以遵循1989年5月10日的MIL-STD-105E(按属性进行的取样程序和检查表)。

申请人应保证QA和QC测试、报告和纠正行动计划与制造过程无关。

K. 实验台测试

* 1. 应将鞘镜头与无盖内窥镜镜头的光学性能进行比较，以证明没有光学畸变、视觉局限或光折射受损。
  2. 成品器械阻隔测试可能包括用高滴度的挑战微生物悬浮液对鞘内部进行病毒注射，将鞘装在内窥镜上，并将鞘/内窥镜的组合体浸入收集的液体中，在对鞘的外部进行微生物测试完成后，在指定的持续时间内将鞘/内窥镜的组合体铰接指定次数，并在测试结束时将其浸入收集的液体中。这一样品测试方法完整地描述在本文件附录I中。附录I详细介绍了建议的测试方法、测试要素、结果管理和提交。
  3. 此外，测量材料阻力符合ASTM F1671-97a材料阻力标准测试方法的合格测试材料用于使用Phi-X174噬菌体穿透作为测试系统防止防护服被血液传播病原体穿透。可联系美国材料试验学会，宾夕法尼亚州西康舍霍肯市100 Barr Harbor博士，邮编19428(电话610-832-9500)索取本标准的副本。

申办方应当知道ASTM F1671-97a标准测试方法仅用于材料鉴定。可能会要求灵敏到足以鉴定小到5微米范围的缺陷的成品适当质量保证方法。

制造商的测试方法应当考虑压力、时间、温度、微生物大小和实际使用情况。高滴度的挑战悬浮液应当模拟或夸大适当的体液特性，如粘度、表面张力和pH值。

应当讨论器械是否符合任何可用标准/指南，包括性能、设计和试验规定。如果没有使用可用标准/指南，则应当加以解释。

如果理由充分，就可以使用其他的替代测试方法。

L. 临床测试

如果该申请包含关于防止疾病传播的声明，可能就需要进行临床测试。数据应当包括内窥镜表面的微生物检测，或从内窥镜上拆下之后的鞘内冲洗。

M. 标签

术语“标签”包括器械本身及储存和运输包装上的任何标识。如果可能的话，器械上的标签应当包括器械名称、公司名称、地址和电话号码。包装上的标签应当包括上述所有内容，还有无菌状态、有效期、一次性使用/一次应用制品、箱内数量、尺寸、预期用途等，以及器械的任何特殊事宜。

器械标签必须包含21 CFR 801.109(b)(1)中规定的警告语： “注意：联邦法律限定该器械由医生或按照医生的指令销售。”

器械标签必须包括21 CFR 801中所要求的所有信息。

1. 预期用途说明应当包括特定的适应症、临床使用情况、目标人群和解剖部位等。

2. 使用说明应当包括但不限于a)关于哪些零件是一次性使用或可重复使用的说明，e)器械使用前的功能测试程序，及 f)无菌应用和器械拆除的明确说明。该器械是一次性的；但是内窥镜是再加工的。因此，内窥镜清洁、消毒或灭菌的适当建议必须包括在内。

3. 维护和故障排除程序应当是维护及多久、如何以及何时更换零件、购买替换配件说明，以及如果故障排除程序失效，公司的联络点。

4. 器械标签中应包括禁忌症、注意事项、警告和不良反应。

5. 应提供与该器械配套的广告或宣传材料。

6. 标签方面的指导描述在ODE蓝皮书备忘录G91-1“器械标签指南(3/18/91)中。”可向小型制造商服务组索取副本。

1. 数据说明
   1. 图表:数据应当清楚地提供在带标签的表格中。所使用的任何符号都应当键入脚注或方便的参考网页，并充分阐述。图可以补充数据表，但不能取代数据表。它们也应当清楚地带有标签。
   2. 已发表文献：应在提交文件中提供作为参考的已发表数据或方法。重印中应当追加参考的部分。应当对所有参考报告和数据进行总结，包括解释它们与当前提交文件的关系。参考文献的引用应当是完整的(例如标题、作者、卷、页和年)。
   3. 医疗方案与数据分析:由该器械进行的任何测试报告都应当包括研究医疗方案(目标、材料的精确描述、实验方法、控制)、数据/观察、统计方法和分析、结果/结论及评论。除非有要求，否则不应提交原始数据。
   4. 参考已提交的数据:为了支持510(k)提交文件，申请人可参考过去提交给FDA的信息。如果申请人以外的其他人提交了先前的信息，则需要授权书。该授权书可以来自申请人，也可以直接来自原始申办方。

欲了解更多信息，请联系：

器械评价办公室

耳鼻喉科

眼科器械部

9200 Corporate Blvd.

Rockville, Md. 20850

(301) 594-2080

可拨打电话(800) 638-2041 或(301) 443-6597联系小型制造商服务组寻求帮助。

**附录 : 确定耳鼻喉内窥镜鞘(和材料)阻隔病毒穿透的性能的建议方法**

本指南由科学与技术局、器械和放射健康中心联合器械评价办公室共同编制的。本节阐述了耳鼻喉内窥镜鞘阻隔病原微生物，包括病毒传播能力的基本原理、方法学和所需的测试灵敏性。这一特定方法不是必需的，但是在设计不同方法时应当考虑的有关原则。

作为有效阻隔，内窥镜鞘的医疗要求需要进行适当的实验室测试。由于病毒是最小的病原体，包括人类免疫缺陷病毒(HIV)和乙型肝炎病毒(HBV)，因此挑战微粒应当是小病毒或病毒大小的微粒。测试条件应包括尽可能多的现实生活条件中重要的参数，即适当选择挑战微粒、溶液性质、测试压力和持续时间。鞘的阻隔性能应当在动态测试中检测，即在测试过程中移动鞘(最好是由插入的内窥镜的接合引起的)。以适当的理由鼓励体外测试选择比预期现实生活中使用更为严格的参数。

选择挑战微粒有几个重要方面。生物检测通常是首选的，因为应当没有“背景”级的混杂 “信号”，与将被发现的带有放射性或其他标志物标签的病毒或病毒样颗粒相同。适当大小和形状的替代病毒可替代人类病原体。这样的替代物可能是细菌性病毒(噬菌体)，对于测试使用而言，它们更安全、更快和更便宜，并且易于在足够滴度时取得，以提供适当的挑战浓度。但是，为了使测试用于证明人类病原体的安全性，测试病毒应当与最小的人类致病病毒-甲型肝炎病毒(直径30 nm)一样小。出于这些原因，以下医疗方案建议使用一种小的细菌性病毒作为挑战微粒。

试样制备

将测试鞘置于内窥镜上，以便在测试过程中能够将它们接合起来。鞘和内窥镜应当轻拿轻放，以免在测试过程中损坏。应注意复制一个尽可能接近“更坏情况”的应用方法。

两个建议的测试方法，内部挑战和ASTM F1671-97a

适当的测试可能包括浸泡含有挑战病毒的鞘，并将内窥镜插入充满浸泡缓冲液的浸泡室。可以通过将无菌内窥镜插入到部分充满挑战悬浮液的鞘中来准备测试用鞘。当内窥镜插入鞘中时，悬浮液分布在鞘的内表面。装有鞘的内窥镜浸泡在适当的浸泡缓冲液中，接合指定次数并达到指定程度。浸泡缓冲液检测挑战微生物，以确定过程中是否有任何病毒穿透了鞘。

或者，可以进行材料鉴定试验，以测量材料被替代微生物穿透的阻力。测量材料阻力符合ASTM F1671-97a材料阻力标准测试方法的合格测试材料用于使用Phi-X174噬菌体穿透作为测试系统防止防护服被血液传播病原体穿透。可联系美国材料试验学会，宾夕法尼亚州西康舍霍肯市100 Barr Harbor博士，邮编19428(电话610-832-9500)索取本标准的副本。

在本指南之前的一个版本中，一种替代方法(称为B测试)描述了将无菌鞘/内窥镜组合体放入含有高滴度适当检定菌悬浮液的腔室中。

将内窥镜/鞘插入腔室中，接合特定次数并达到特定的程度。在将内窥镜/鞘从挑战微粒中取出并收回内窥镜后，冲洗鞘的内表面和内窥镜的表面，并对测试微生物检测冲洗情况。由于灵敏性不足以及不如ASTM F1671-97a和下述的内部挑战方法，该方法已从指南中删除。

内部挑战方法

内部挑战方法的内容应包括：

1. 把挑战病毒悬浮液注射到测试鞘(除了内窥镜外)中，以使鞘 /内窥镜的测试部分(验证测试部分的长度)浸泡到浸泡缓冲液中(当内窥镜就位时，足够量的挑战病毒悬浮液用于覆盖鞘的内部)，
2. 使用可使测试鞘/内窥镜完全接合的浸泡容器，
3. 利用具有适当属性的缓冲液(生理盐水，pH值约为7.0，表面张力不超过0.05 N/m)。 添加两种非离子表面活性剂0.1% Tween 80或0.1% triton X-100中的任一种，提供所需的表面张力，同时也防止病毒被离子的相互作用吸附。该缓冲液可以用作浸泡液体和挑战病毒悬浮液的悬浮液。
4. 用100ml具有适当属性(生理盐水， pH 值约为 7.0，表面张力不超过0.05 N/m；参见上述第3条)的缓冲液填充浸泡容器。 测试可在室温[68-72°F]下进行，
5. 将足够滴度的挑战病毒悬浮液注射进测试鞘中，甚至在测试结束时(小的近似球形的病毒，如噬菌体PhiX174，至少达到108个空斑形成单位/ mL(pfu/mL))，
6. 接合内窥镜以模拟实际使用的运动(两个方向的最大挠度)，并保持一段预定的时间以模拟实际使用场景中的受力。在不相连接状态下的时间合计不应超过50%的测试时间。测试持续时间至少应为60分钟。可以考虑增加病毒滴度以减少测试持续时间，
7. 小心地将内窥镜/鞘组合件拆下，并对浸泡缓冲液取样以收集穿透鞘的任何病毒(要小心防止浸泡缓冲液受到污染)，
8. 检测浸泡缓冲液以确定是否有任何挑战病毒已经穿透了鞘， 及
9. 计算挑战病毒穿透所需的等同量，以便计算浸泡缓冲液中发现的病毒量。

控制

众所周知，可以通过某些材料以不同的形式将有些病毒从悬浮液中清除，或者可以通过化学灭活而造成无法生物检测到。因此需要进行控制，以确保病毒穿透测试产生有意义的数据。需要阳性控制实验，以确保整体测试正常运行。可能要用到带有故意打有针孔的鞘。

必须确定测试过程中的挑战病毒是否稳定。 收集这些数据可以作为各鞘测试的一部分。测试结束时，将内部挑战方法中(或ASTM测试中)各鞘中的挑战病毒悬浮液的滴度与原始滴度进行比较。由于测试样品和测试仪器的相互作用，就确定了测试过程中挑战病毒滴度是否发生变化以及发生了多少变化。

还必须确定任何穿透鞘的病毒是否仍能在本测试程序中检测到。这可以在内部挑战方法中进行，在模拟测试前将浸泡缓冲液“掺入”带有少量(10微升[µL])病毒(106 pfu/mL)的浸泡容器中，并在模拟测试结束时检测浸泡缓冲液的滴度。这样就确定了穿透病毒是否可以被恢复以及恢复了多少。ASTM测试包括类似的控制实验。

如果上述两种控制中的任一种(或两种都)显示出病毒滴度下降，则为了保持测试的整体体灵敏性，必须增加起始挑战滴度，以弥补损失。

取样程序

为了保证三批中每批的整体质量都令人满意，一个完整的数据集应当包括至少21个鞘(3个批次各7个)的测试结果。

检测范围

检测范围表明穿透阻隔的挑战病毒悬浮液的量可能是最有用的测试灵敏性的方法。例如，在现实生活的风险评估中，当一种致病性病毒(在现实生活中)的滴度已知时，含有传播病毒的液体的量可以转化为感染单位。

测试程序应当能够检测到1x10-6 mL的挑战病毒悬浮液穿透量。这可以在内部挑战方法中进行， 使用108 pfu/mL的挑战滴度、100 mL的浸泡缓冲液，并检测三份1 mL的浸泡缓冲液(假定挑战缓冲液和穿透病毒恢复中的病毒滴度都没有损失)： 1 pfu/mL的检测范围等于穿透100 pfu(1 pfu/mL x 100 mL)或1x10-6 mL(100 pfu除以108 pfu/mL)。

结果说明

应提交包括以下内容的所有测试鞘的结果表：挑战病毒的滴度、穿透鞘的病毒的滴度或量、病毒损失的任何校正因数(在控制中确定)、和计算出的穿透鞘的挑战病毒量(允许病毒传播的鞘)。计算穿透到浸泡缓冲液中的病毒所需的挑战病毒悬浮液的量可以通过上节中说明的方法为每个鞘计算出来。如果鞘内或浸泡容器内的病毒滴度发生一些损失，则计算结果应当包括这些损失的适当修正。对于显然不允许病毒传播的鞘，则应当给出该特定测试的检测范围，如<1x10-6 mL。

报表

请按以下方式报告内部挑战方法或ASTM方法的测试结果：

鞘样品的病毒穿透测试结果应当以表格的形式提交，其中每个鞘的数据都应分别报告。给出的示例是内部挑战方法。每个测试样品的必要项有：

* 1. 进行测试的日期，
  2. 测试结束时挑战病毒的滴度，
  3. 基于挑战病毒滴度计算出的检测范围、浸泡缓冲液的量以及检测量，

iv) 在浸泡缓冲液中检测到的pfu，

vi) 计算出的浸泡缓冲液中的穿透病毒滴度，以及为计算冲洗缓冲液中检测到的病毒量所需的挑战病毒悬浮液的量。

随表提供的信息应当包括：

1. 挑战病毒，
2. 挑战液体和浸泡液体(如缓冲液和表面活性剂),
3. 挑战病毒悬浮液的滴度是如何确定的(稀释物、检测量和重复检测次数),
4. 鞘的浸泡深度(如果从一个测试样品变化到另一个测试样品，它应包含在每个鞘的表中)，
5. 浸泡缓冲液的量 (如果从一个测试样品变化到另一个测试样品，它应包含在每个鞘的表中),
6. 在任何特定测试过程中设备或程序发生故障的任何证据。

示例 表 I.病毒穿透Brand X鞘样品的测试结果，批次34068。

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ------------------------------------------------------------- | | | | | |
| i | ii | iii | iv | v | vi |
| 日期 | 挑战病毒滴度 | 检测范围 | 浸泡缓冲液中  的病毒 | 浸泡缓冲液  的滴度 | 穿透病毒的量 |
|  |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | (pfu/mL) | (mL) | (pfu) | (pfu/mL) | (mL) |
|  |  |  |  |  |  |
| -------------------------------------------------------------- | | | |  |  |
| 1 10/28 1.15x108 | | 0.87x10-6 | 29,28,33 | 3.0x101  (+0.2) | 2.6x10-5 |
| 2 10/28 1.23x108 | | 0.81x10-6 | 0,0,0 | <1 | <0.8x10-6 |
| ·  ·  · | | | | | |

阳性控制

应使用与测试样品病毒穿透相同的报告格式报告阳性控制实验的结果。

对挑战病毒稳定性测试的控制

挑战病毒稳定性的测试结果应当以表格的形式提交，其中每个鞘的数据都应分别报告。每个测试样品的必要项有：

1. 进行测试的日期，
2. 测试开始时置于鞘内的挑战病毒的滴度，
3. 测试结束时挑战病毒的滴度，及
4. 最终滴度与起始滴度的计算比。

示例 表 II. Brand X样品中挑战病毒稳定性的测试结果，批次34068。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 样品 | 日期 | 起始滴度 | 最终滴度 | 最终/起始计算比 |
|  |  |
|  |  | (pfu/mL) | (pfu/mL) |
| 1 | 10/28/96 | 1.15x108 | 1.14x108 | 0.99 |
|  |  | (±0.11) | (±0.13) |  |
| ·  ·  · | | | | |

对穿透鞘的病毒的可检测性测试的控制(“掺入实验”)

确定穿透病毒的可检测性的测试结果应当以表格的形式提交，其中每个鞘的数据都应分别报告。每个测试样品的必要项有：

1. 进行测试的日期，
2. 测试开始时10微升缓冲液中的病毒(pfu)数量，
3. 测试结束时缓冲液中的病毒(pfu)总数量, 及
4. 最终数量与起始数量的计算比。

示例 表 III. 品牌X鞘样品中的穿透病毒的可恢复性的测试结果， 批次 34068。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 样品 | 日期 | 起始  病毒数量  (pfu/10µL) | 最终  病毒数量  (pfu/100mL) | 最终/起始计算比 |
|  |  |
| 1 | 10/28/96 | 1.2x104 | 1.1x104 | 0.92 |
|  |  | (±0.1) | ±0.1) |  |
| ·  ·  · | | | | |

