ICS 11.040.70
C 40

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY 0861—2011

眼科光学　眼用粘弹剂

Ophthalmic optics—Ophthalmic viscosurgical devices

(ISO 15798:2010,Ophthalmic implants—Ophthalmic viscosurgical devices,MOD)

2011-12-31 发布　　2013-06-01 实施

国家食品药品监督管理局　发布

数码防伪

目　次

前言 …… Ⅰ
1　范围 …… 1
2　规范性引用文件 …… 1
3　术语和定义 …… 2
4　预期性能 …… 3
5　设计特性 …… 3
6　设计评价 …… 5
7　灭菌 …… 6
8　产品稳定性 …… 6
9　输送系统的完整性及性能 …… 7
10　包装 …… 7
11　制造商提供的信息 …… 7
附录A（规范性附录）　眼内植入试验 …… 9
附录B（资料性附录）　临床评价 …… 11
附录C（资料性附录）　本标准章条编号与ISO 15798:2010章条编号的对照一览表 …… 13
附录D（资料性附录）　本标准与ISO 15798:2010技术差异及其原因 …… 14

前　言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准修改采用 ISO 15798:2010《眼科光学　眼用粘弹剂》(英文版),主要差异如下:

——规范性引用文件采用我国现行有效的相关国家标准和行业标准,替代了相关的 ISO 标准;

——生物学安全评价中依据 GB/T 16886.1 的评价指南,对生物学评价试验作出了具体规定,增加了细胞毒性和迟发型超敏反应两项生物学评价试验;

——将临床评价的具体步骤整合入附录 B 中;

本标准根据 ISO 15798:2010 重新起草,在附录 C(资料性附录)中列出了本标准章条编号与 ISO 15798:2010 章条编号的对照一览表。

考虑我国国情及本标准需要,在采用 ISO 15798:2010 时,本标准作了一些修改,有关技术差异已编入正文,并在它们所涉及条款的页边空白处用垂直单线(|)标识。附录 D(资料性附录)中给出了这些技术差异及其原因的一览表以供参考。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本标准由国家食品药品监督管理局提出。

本标准由全国医用光学和仪器标准化分技术委员会(SAC/TC 103/SC 1)归口。

本标准主要起草单位:国家食品药品监督管理局杭州医疗器械质量监督检验中心、浙江省医疗器械检验所。

本标准主要起草人:陈献花、冯勤、李雪来、方丽、李家忠、虞海莹、张莉。

眼科光学　眼用粘弹剂

1　范围

本标准规定了确定粘弹剂安全性的预期性能、设计特性、设计评价、灭菌、产品包装、产品标签和由制造商提供信息的要求。

本标准适用于眼用粘弹剂(以下简称“粘弹剂”),粘弹剂是一类在人眼前房手术中使用的具有粘性和(或)粘弹特性的物质。粘弹剂是为了产生和维持前房空间,以便在手术中起到保护眼内组织和便于操作的作用。

2　规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括任何修订)适用于本文件。

GB/T 16886.1　医疗器械生物学评价　第1部分:风险管理过程中的评价与试验(GB/T 16886.1—2011,ISO 10993-1:2009,IDT)

GB/T 16886.2　医疗器械生物学评价　第2部分:动物福利要求(GB/T 16886.2—2011,ISO 10993-2:2009,IDT)

GB/T 16886.5　医疗器械生物学评价　第5部分:体外细胞毒性试验(GB/T 16886.5—2003,ISO 10993-5:1999,IDT)

GB/T 16886.6　医疗器械生物学评价　第6部分:植入后局部反应试验(GB/T 16886.6—1997,ISO 10993-6:1994,IDT)

GB/T 16886.9　医疗器械生物学评价　第9部分:潜在降解产物的定性与定量框架(GB/T 16886.9—2001,ISO 10993-9:1999,IDT)

GB/T 16886.10　医疗器械生物学评价　第10部分:刺激与迟发型超敏反应试验(GB/T 16886.10—2005,ISO 10993-10:2002,IDT)

GB/T 16886.16　医疗器械生物学评价　第16部分:降解产物和可溶出物的毒代动力学研究设计(GB/T 16886.16—2003,ISO 10993-16:1997,IDT)

GB/T 19633　最终灭菌医疗器械的包装(GB/T 19633—2005,ISO 11607:2003,IDT)

YY/T 0297　医疗器械临床调查(YY/T 0297—1997,ISO 14155:1996,IDT)

YY/T 0316　医疗器械　风险管理对医疗器械的应用(YY/T 0316—2008,ISO 14971:2007,IDT)

YY/T 0466.1　医疗器械　用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号　第1部分:通用要求(YY/T 0466.1—2009,ISO 15223-1:2007,IDT)

YY/T 0640　无源外科植入物　通用要求(YY/T 0640—2008,ISO 14630:2005,IDT)

YY/T 0771.1—2009　动物源医疗器械　第1部分:风险管理应用(ISO 22442-1:2007,IDT)

YY/T 0771.2—2009　动物源医疗器械　第2部分:来源、收集与处置的控制(ISO 22442-2:2007,IDT)

YY/T 0771.3—2009　动物源医疗器械　第3部分:病毒和传染性海绵状脑病(TSE)因子去除与灭活的确认(ISO 22442-3:2007,IDT)

中华人民共和国药典2010年版二部

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

复数粘度 complex viscosity

$$\eta^* = \eta' - i \cdot \eta''$$

复数粘度包括粘性分量 η' 及弹性分量 η''，其中 i 是虚数单位，$i=\sqrt{-1}$。

3.2

绝对复数粘度 absolute complex viscosity

$$|\eta^*| = \sqrt{(\eta')^2 + (\eta'')^2}$$

即复数粘度(3.2)的绝对值。

注：绝对复数粘度用 Pa·s 表示。

3.3

输送系统 delivery system

装有产品的密封容器及附加组件，以便将产品注入到眼内。

3.4

弹性 elasticity

材料受外力变形后，去掉外力能恢复其原来形状的性质。

注：弹性可定量表示为应力(单位面积受力)除以应变(物体尺寸的相对变化)。

3.5

失访病例 lost to follow-up subject

在临床试验中，其最终术后病例报告逾期未交，并且通过各种信函和电话随访的方式无法取得联系来判定其最终临床结果的受试者。

注：不包括死亡病例。

3.6

眼用粘弹剂 ophthalmic viscosurgical device;OVD

具有粘性和(或)粘弹性特性，用于人眼前房手术，起到产生和维持空间，以保护眼内组织和便于手术操作的一类物质。

3.7

原包装 primary container

装有粘弹剂的试管或注射器。

注：本包装属于输送系统的组成部件。

3.8

流变活性成分 rheologically active component

粘弹剂成品中使产品具有粘性和(或)粘弹性特性的一种化合物或几种化合物的混合物。

3.9

剪切粘度 shear viscosity

受剪切力时流体反抗变形速率的能力。

注 1：剪切粘度是在恒定剪切速率条件下，用剪切应力除以剪切速率的商来定量。

注 2：剪切粘度用 Pa·s 表示，也可用 mPa·s 表示。

注 3：剪切速率就是流体中的速度梯度，用 s^{-1} 表示(每秒)。

注 4：剪切粘度除以流体的密度为运动粘度，是对受惯性影响(如地心引力)的流体粘度的一项测量。

3.10

无菌屏障 sterile barrier

密封包装，包括产品和输送系统，以便在运输和贮存期间保持产品无菌。

3.11

贮存包装 storage container

用于在运输和贮存期间对器械进行保护的包装部分，包括无菌屏障。

3.12

粘弹性 viscoelasticity

同时具有粘性和弹性的流体特性。

注：粘性模量 G''通常被称为损耗模量，弹性模量 G'通常被称为存贮模量，两个模量都用 Pa 表示。两个模量一起可以表示粘弹剂的弹性(见 5.3.5)。

3.13

零剪切粘度 zero shear viscosity

用粘度与剪切速率的对数-对数坐标图表示的在近似零剪切速率下的恒定粘度。

注：零剪切粘度以 Pa·s 表示，通常也用 mPa·s 表示，或用零剪切粘度对数表达。

4 预期性能

YY/T 0640 中的预期性能通用要求适用于本标准。除此之外，制造商应从以下几方面描述和记录粘弹剂的功能特征：

a) 化学成分；

b) 流变学特征；

c) 保护角膜内皮的作用。

5 设计特性

5.1 总则

YY/T 0640 中规定的通用要求适用于本标准。

注：这里所述的试验适用于材料是否符合要求，并非常规的质量保证/控制方案。

所用的水应为注射用水。

应按照 YY/T 0316 进行风险评估。

5.2 成分特性

制造商应提供产品中每种流变活性成分的特性及量的描述

产品生产中的原材料应有质量清单及特性描述，应尽可能符合公认的标准。

如果流变活性成分来源于动物，应符合 YY 0771.1、YY 0771.2 和 YY 0771.3 中的要求。

如果流变活性成分是一种高分子合成聚合物，则应有组成这种聚合物的重复单体的化学成分以及它们之间联系的描述。任何交联也都应有说明。

5.3 成品特性

5.3.1 总则

无菌成品应执行 5.3.2 至 5.3.12 中描述的所有测试要求。

粘弹剂的流变及光学性能决定了其在眼科手术的性能。因此，应对以下确定的粘弹剂的物理特性进行详细准确地描述。流变特性应按预期的和使用时相关的条件下进行测量并报告。

5.3.2 绝对复数粘度

绝对复数粘度对数与振动频率对数的坐标图应同时显示粘弹剂剂型的流动及变形的阻力。在很低的频率下，绝对复数粘度接近于零剪切粘度。

注：如可能，复数粘度应在频率 10^{-3} Hz～10^{3} Hz 之间确定。对于高粘度的产品（$>2\times10^{3}$ Pa·s），频率低于 0.01 Hz 提示为零剪切粘度。

5.3.3 化学及生物污染物

应识别所有的化学或生物污染物并应通过风险分析确认其对眼部的潜在危害。对于来源于生物体的原材料，污染物可能包括蛋白质、核酸或其他生物物质。应尽可能查明从原材料或生产过程中产生的污染物，如交联剂和抗氧化剂，并给出这些污染物在成品中的浓度。

应采用标准的分析方法（如可行）测定污染物，并记录所有采用的方法。应设置并包含确定污染物的限度。如果风险分析认为必要，则应在进行生物安全性评价时对这些污染物的生物效应进行试验。

注：注射器中的硅润滑剂的液滴为污染物，但常被误认为是气泡或微粒。风险评估中宜考虑由此产生的产品污染。

5.3.4 浓度

应检测流变活性成份的各种物质的浓度，即每单位体积溶液中物质的量。由于试验方法可能会影响检测结果，还应描述所用的标准的物理或化学方法。

5.3.5 弹性

粘弹剂的弹性应按测定复数粘度所用的频率来表现，至少应为 100 Hz。测量应在 25 ℃± 2 ℃下进行。应记录测试仪器及其他测试条件。粘性对数 G''和弹性对数 G'两个模量与频率对数绘制坐标图。数据也可用弹性百分率对频率对数的坐标图表示，例如，$100\times[G'/(G'+G'')]$对频率对数。

5.3.6 分子量分布

如果粘弹剂的流变活性成分是一种聚合物，则应给出平均相对分子质量，并明确所给出平均相对分子量的类别。

许多粘弹剂被认为由平均相对分子质量分布较复杂和呈高分散性的高分子量聚合物所组成。在这种情况下，制造商应有必要的控制和报告如增加试验，以提供其成分平均相对分子质量分布的充分描述。应尽可能使用标准方法。

5.3.7 渗透压

制造商应确定并记录粘弹剂的渗透压范围。按照《中华人民共和国药典》2010 年版二部中的渗透压摩尔浓度测定法进行检测，成品的渗透压范围应为 200 mOsm/kg～400 mOsm/kg。

5.3.8 微粒

应对生产过程中微粒的潜在污染性或在产品中形成微粒的可能性以及产品运输、存贮及使用时的预期条件作风险评估。特别应考虑微粒的集合、聚合及粘附对眼组织的潜在影响。

注：含有合成聚合物的粘弹剂具有非常高的形成凝胶微粒的风险，凝胶微粒很难确定和量化。

制造商应确定风险评估所确认的各类微粒的潜在危害性。

制造商应用有效的方法表征微粒的类型、大小及水平。

通过风险分析眼损伤所允许的所有规格微粒的水平，确定所含微粒（如≥10 μm 和≥25 μm）总数的限量和每种粒子的限量，应记录此限度的设定和充分理由。

5.3.9 pH

应用校准过的 pH 计在 25 ℃±2 ℃下测定成品的 pH。产品的 pH 应为 6.8～7.6。

注：pH 计应装有适用于高粘度溶液的电极。产品的 pH 应与房水的 pH(7.38)接近，以防对角膜内皮细胞造成损伤。体外研究表明随着接触时间增加，内皮细胞所能承受的 pH 范围将减小。

5.3.10 折射率

应在 25 ℃±2 ℃下用折射计测量粘弹剂在空气中的折射率，同时说明测量折射率所用的波长。

5.3.11 剪切粘度

成品的剪切粘度应在常规使用时可能出现的剪切速率范围内进行测量。测量温度为 25 ℃±2 ℃。应对测试结果、测量设备和条件作记录。

注：建议剪切速率范围从 0.001 s^{-1}作为一个极点，接近于零剪切，粘弹性流体稳定情况下，如在眼前房内，到接近 1000 s^{-1}剪切速率作为另一个极点，与粘弹性流体通过针管注入眼球的情况相似。通常，对于低粘度的产品，在低剪切速率下测量剪切粘度是有困难的，在这种情况下，剪切速率可从 1 000 s^{-1}到实际确定粘度的最低剪切速率对粘度进行测量。对于高粘度的产品（$>2\times10^3$ Pa·s），可能需要低于 0.001 s^{-1}的剪切速率来测量零剪切粘度。

应绘制粘度对数与剪切速率对数的标准坐标图来显示粘度-剪切速率之间的关系。零剪切粘度是在零剪切速率下测定的稳定状态下的剪切恒定粘度。对于高粘性的产品，优选用带有压力控制的流变仪进行测量。

5.3.12 光透过率

应记录 300 nm～1 100 nm 范围内的光谱透过率。结果应以图形显示，绘制光透过百分率对波长的坐标图。

6 设计评价

6.1 总则

YY/T 0640 中规定的通用要求适用于本标准。

6.2 生物学安全评价

6.2.1 总则

粘弹剂生物学安全评价的程序应从风险评估开始，并按照 YY/T 0316 执行与记录。用风险分析的结果来确定评价粘弹剂生物学安全所需要的试验。

对于含有动物来源材料的粘弹剂，应符合 YY 0771.1、YY 0771.2 及 YY 0771.3 规定的风险分析和管理要求。

所有的粘弹剂都应符合 GB/T 16886.1 中规定的生物学安全评价的要求和其产品特性的特定要求。

6.2.2 细菌内毒素试验

按照《中华人民共和国药典》二部中的细菌内毒素检查法进行检测，每毫升产品中的细菌内毒素含

量不得超过0.5个内毒素单位(EU)。

6.2.3 前房中残留粘弹剂的清除

缺乏充分的文献资料,应采用适当的试验方法,如荧光或放射性同位素标记,来确定从前房通过小梁网的残留产品清除率,并形成报告。

6.2.4 降解和毒代动力学

没有充分的文献资料涉及粘弹剂的去向,制造商应提供产品成分的消除、生物转化及代谢途径的证明资料。有关降解和毒代动力学,GB/T 16886.9和GB/T 16886.16中的要求适用。

6.2.5 眼内植入试验(眼压和炎性反应评价)

应根据附录A中规定的程序比较粘弹剂试验样品及对照样品,进行炎性反应和眼压反应试验。粘弹剂对照样品应至少被广泛应用5年以上,且没有明显不良事件的相关材料。应给出选择粘弹剂对照样品的理由。

GB/T 16886.6中规定的植入试验的一般要求适用。眼内植入试验的要求规定见附录A。

与对照样品比较,如果粘弹剂试验样品引起明显较高或较长久的炎性反应或眼压升高,则应进行风险/受益评价。

试验结果应用来确定手术后炎性反应及眼压升高的可能程度或持续时间。

按照GB/T 16886.2,动物试验应减少至最低合理限度。

6.2.6 细胞毒性试验

粘弹剂用细胞培养基10倍稀释,依据GB/T 16886.5中规定的浸提液方法进行试验,应无细胞毒性反应。

6.2.7 皮肤致敏试验

粘弹剂用0.9%氯化钠注射液10倍稀释,依据GB/T 16886.10中规定的最大剂量法进行试验,应无迟发型超敏反应。

6.3 临床评价

如果风险评估认为需要,或者地方或国家法规有要求,要进行临床评价,则参考附录B进行。

7 灭菌

产品应无菌。YY/T 0640中规定的灭菌要求适用。

注1:很多粘弹剂含有不稳定的高分子量聚合物,湿热或辐射灭菌将对产品的流变特性产生不良的影响。当产品不能通过湿热或辐射进行灭菌时,无菌处理是可以接受的选择。

注2:粘弹剂是一种水溶液,不能用环氧乙烷进行灭菌,如果用环氧乙烷对粘弹剂的包装进行灭菌,应考虑环氧乙烷有可能会扩散到粘弹剂中。

8 产品稳定性

制造商应确定和规定粘弹剂和输送系统的有效期。应进行实时或加速(温度不超过45 ℃时)的有效期试验,来论证在预期的运输及存贮条件下,成品及输送系统的安全有效性能,在所标示的有效期内

符合产品的主要特性。有效期研究的参数为流变特征、pH、无菌以及任何其他风险分析时确定产品安全使用的关键因素。

产品组分、原材料、材料供应商、生产条件，包括灭菌过程、包装设计或包装材料的改变可能会影响产品的有效期。如果风险评估确定生产过程中出现可能影响粘弹剂稳定性的任何变化，则必须对粘弹剂的有效期进行重新验证。

9 输送系统的完整性及性能

输送系统由装有粘弹剂的封闭容器和将产品注入眼球的针管两部分组成。应有适当的试验表明输送系统的机械故障不会影响产品的预期使用。

应对粘弹剂和输送系统的化学及物理相容性以及输送系统部件的生物相容性进行评估。

10 包装

10.1 贮存及运输过程中的防损保护

GB/T 19633 及 YY/T 0640 有关医疗器械包装的规定适用。

10.2 运送中保持无菌性

粘弹剂的包装应能使其在规定的运输、存贮及搬运条件下保持无菌性。GB/T 19633 中有关无菌包装的要求适用。

11 制造商提供的信息

YY/T 0466.1 中规定的有关由医疗器械制造商提供的信息的一般要求以及以下的特殊要求适用。适当的地方可用图样、符号代替文本。

如果产品易受到环境因素的损害，则应在运输包装上有明显的警告标志。

在用于记录的自粘标签上也可注明产品批号和有效期。

使用说明书应随产品放在贮存包装中，并能在不损坏无菌屏障的情况下阅读说明书。

关于贮存包装、使用说明书、无菌屏障及原包装的最低要求信息如表 1 所示。

表 1 制造商提供的信息

信 息 点	贮存包装	使用说明书	无菌屏障	原包装
制造商的名称、商标及地址，授权代表人(如有)的名称及地址	×	×		
制造商的名称或商标			×	
产品的名称和商品名(如有)	×	×	×	
输送系统的描述和使用说明书		×		
产品化学成分的简要描述和包装容量	×	×		
可能影响产品安全性及性能的相关设计特性的描述，包括但不限于以下：浓度、平均相对分子质量分布、pH、渗透压		×		
流变特性的图示，绘制 5.3.11 规定范围内粘度(Pa·s)对数与剪切速率(S^{-1})对数的坐标图		×		

表 1（续）

信　息　点	贮存包装	使用说明书	无菌屏障	原包装
贮存条件	×	×		
使用适应证		×		
使用禁忌证		×		
使用说明书，包括必要时清除产品的方法建议		×		
警告及预防措施		×		
“一次性使用”说明	×	×	×[a]	
无菌说明、产品和原包装的灭菌方法	×	×	×[a]	
“包装破损不得使用”说明			×[a]	
有效日期或失效日期	×		×[a]	×
批号前加“批号”或“LOT”字样	×		×[a]	×
使用说明书的发布日期或最后修订日期		×		

注：×表示制造商在相应的包装或资料上应提供的信息。

[a] 本信息或部分信息可在原包装或无菌屏障上给出，所要求的信息应可从原包装中直接读取而无需破坏密封。无论作何选择，在任何情况下产品有效日期和批号应在原包装中给出。

附 录 A
（规范性附录）
眼内植入试验

A.1 概述

使用粘弹剂进行眼前房手术可能会产生眼压(IOP)的瞬间增高及炎症反应。眼压的瞬间增高和炎症反应是粘弹剂使用时可接受的结果，但不应对眼部功能或眼组织的修复造成明显的损伤。眼压的明显或持续升高可能会造成眼球疼痛或不适并造成眼球的永久性损伤。本试验是检测在适宜的试验动物的眼房水被同等体积的粘弹剂代替后的眼压升高情况及任何炎症反应。粘弹剂留在眼球中，因此本测试并非模拟临床使用，临床使用中，医生在切口闭合之前尽可能除去粘弹剂。因此，临床前试验中眼压变化的持续时间及幅度比临床使用过程中产生的变化要大。本试验只用于与同样用途的对照材料的粘弹剂进行比较。

A.2 试验材料

研究中的无菌粘弹剂作为试验材料。

A.3 对照材料

选择一种已至少广泛使用5年且没有涉及明显的与材料有关的不良反应事件记录的粘弹剂作为对照粘弹剂。给出选择该对照粘弹剂的理由。应与上市产品使用方法相同。

A.4 试验程序

试验至少使用6只动物。如果使用兔子，最好是新西兰白兔，体重约2.5 kg。

在手术前用压平眼压计、裂隙灯显微镜及角膜测厚仪先对眼球进行评估并记录。淘汰眼球有异常的动物。

委托有眼前房手术经验的专业人员进行植入。

用试验OVD等量替换试验动物一只眼球约25%的前房液，另一侧眼用对照OVD以同样的方法操作。在开始下一只动物之前，按随机顺序对动物的一侧眼球然后再另一侧眼球进行操作。记录术中出现的并发症。

注1：最好使用双眼植入，但如果当地法规有规定，单眼植入也可以。在这种情况下，至少应使用12只动物。

注2：植入应尽可能减少对眼球造成的创伤，以避免造成眼组织的物理损伤，从而掩盖试验材料或对照材料造成的眼内变化。

A.5 试验评价

A.5.1 眼压评价

在手术后下述时间用压平眼压计测量眼压：

a) 2 h±0.5 h；

b) 4 h±1 h；

c) 6 h±1 h；

d) 8 h±1 h；

e) 12 h±1 h；

f) 24 h±2 h；

g) 7 d±1 d。

眼压的变化率和持续时间随着 OVD 的特性，特别是粘度的不同而发生较大的变化。一旦某种规律形成，则可以改变眼压测量的时间点以便更精确地跟踪其变化。如果眼压在植入后持续升高超过 24 h，则需要增加评价时间。记录所有试验结果。

A.5.2 炎症反应评价

在手术后下述时间用裂隙灯显微镜检查的标准眼计分系统及角膜厚度测量仪对炎性反应进行观察和评分。

a) 6 h±1 h；

b) 24h±2 h；

c) 48h±2 h；

d) 72h±2 h；

e) 7 d±1 d。

如果有炎性反应则需要增加评价时间。

裂隙灯观察应至少包括以下几项内容：

a) 角膜透明度；

b) 细胞；

c) 纤维蛋白；

d) 闪辉；

e) 虹膜炎；

f) 晶体透明度。

记录所有试验结果。

注：标准眼计分系统可采用 McDonald-Shadduck 评分系统。

A.6 试验报告

报告至少包含以下内容：

a) 确认试验样本所有的必要信息；

b) 试验结果，包括单个测定值及其平均值(如适用)；

c) 确定程序的任何偏离；

d) 试验期间观察到的任何不正常的情况(异常)；

e) 手术、试验及随后分析的日期。

附 录 B
（资料性附录）
临 床 评 价

B.1 总则

如果风险评估认为需要，或者地方或国家法规有要求，要进行临床评价，则下述要求适用。
同时，YY/T 0297 中规定的用于人体医疗器械的相关通用要求适用。

B.2 临床调查设计

应进行随机的使用对照的临床调查。研究的目的是通过与具有良好记录的对照粘弹剂比较，确认新的粘弹剂的安全性和特性。

应在临床调查计划(CIP)中详细描述手术过程，包括任何所使用的植入物类型。

对照粘弹剂的物理特性应与所使用的手术过程相关。产品至少被广泛应用 5 年以上，并与研究粘弹剂具有相同的特性。还应在临床调查计划中给出选择对照粘弹剂的理由。

如果不能对新的粘弹剂及对照粘弹剂进行真实的盲性研究，则应由一个不知道每个产品使用情况的独立观察员来进行手术后测量。

应用风险分析来确定零假设，用标准的生物统计公式来计算每个治疗组所需的受试者的人数。B.7 中提供了确定受试患者人数的方法。如果制造商希望给出如有关眼内手术特性的要求，则应在临床调查计划中包含特定试验指标以及适当的发生率计算患者人数来支持这些要求。

调查提供的患者人数不得少于 20 例或超过所调查病人总数的 25%。

注：在单一地点进行的调查可能使一些国家进行附加规定。

应尽量使失去随访的患者人数不超过总登记人数的 10%。

临床调查期间应评估以下变量：

a) 眼压；
b) 角膜内皮细胞密度；
c) 眼内炎症。

临床调查计划应包括所要进行评估的描述，也可进行两种粘弹剂的比较评估：

a) 角膜内皮细胞密度的变化；
b) 每位随访患者的平均眼压；
c) 眼压大于 30 mmHg 的任一患者情况；
d) 每位随访患者的炎性反应分级。

B.3 角膜内皮细胞的密度

对角膜内皮细胞情况的评估应通过测量在临床调查中术前以及术后 3 月±2 周所有观察点的中央角膜内皮细胞的密度进行。

B.4 术后炎症

术后炎症应通过裂隙灯显微镜进行评估，并对每次观察结果进行分级。

B.5 术后眼压变化

应在术前以及至少在下述术后时间点用压平眼压计来测量眼压。

a) 6 h±2 h；

b) 24 h±4 h；

c) 7 d±2 d；

d) 30 d±7 d；

e) 90 d±14d。

如果文献综述、动物试验或临床经验表明眼压峰值出现在手术后 4 h～8 h 范围之外，那么制造商应修改临床调查计划以便在试验组及对照组的峰值的预期出现时间相接近的时间测量眼压。

当个别患者在术后 24 h 眼压升高，则应增加眼压测量点直到眼压正常。应在临床调查计划中说明眼压的升高幅度以及增加的眼压测量情况。

应在临床调查计划中说明降眼压药物或干预措施的规范及协议。在任何时候都应记录降眼压药物及其它干预措施，这些数据应另外单独列出。

如果调查中有任何患者在 1 周或更长时间眼压大于或等于 4 kPa(30 mmHg)，则应考虑提前终止调查。分析应在所有患者调查期间以及各治疗组调查结束之后进行。研究完成后，在规定时间点的眼压测量的分析应包括平均值的计算以及眼压值大于 4 kPa(30 mmHg)的频率。

B.6 不良事件

在严重的术中和术后不良反应事件发生后，临床调查者应立即进行文件报告。在报告中应记录上述及其它所有的不良反应事件，制造商在进行风险评估时应考虑不良反应事件。

B.7 眼压临床调查的患者人数

研究的样本量计算是依据眼压(IOP)的升高作为主要试验指标。眼压的瞬间升高是关于粘弹剂使用的主要安全性指标。临床调查的设计用于比较试验产品和对照产品在观测眼压高于 4 kPa(30 mmHg)的发生率。

零假设(H_0)是指观测眼压高于 4 kPa(30 mmHg)的测试发生率(π_t)减去观测眼压高于 4 kPa(30 mmHg)的对照发生率(π_c)的结果大于或等于两个发生率之间的最低可检测差异(δ)

选择性假设(H_1)是指观测眼压高于 4 kPa(30 mmHg)的测试发生率(π_t)减去观测眼压高于 4 kPa(30 mmHg)的对照发生率(π_c)的结果少于两个发生率之间的最低可检测差异(δ)。

因此：

$$H_0: \pi_t - \pi_c \geqslant \delta$$

$$H_1: \pi_t - \pi_c < \delta$$

每个治疗组所需的可评估患者人数的最低值(N)由下式计算所得：

$$N = \frac{(z_{1-\beta} + z_{1-\alpha})^2 \times [\pi_t \times (1-\pi_t) + \pi_c \times (1-\pi_c)]}{\delta^2}$$

假设对照发生率(π_c)和测试发生率(π_t)为 0.10，最低可检测差异(δ)为 0.10，发生率($1-\beta$)为 0.80，α 为 0.05，则每个治疗组中的可评估人数最少为：

$$N = \frac{(0.842 + 1.282)^2 \times [0.1 \times 0.9 + 0.1 \times 0.9]}{0.10^2} \approx 112$$

应注意到本例中的对照发生率 0.10 可发生显著的变化。如果所选对照粘弹剂的眼压(IOP)观察时数据超过 4 kPa(30 mmHg)的发生率(π_c)被认为明显偏离 0.10，则有必要重新计算调查的样品量。

附 录 C
（资料性附录）
本标准章条编号与 ISO 15798:2010 章条编号的对照一览表

表 C.1 本标准章条编号与 ISO 15798:2010 章条编号的对照一览表

本标准章条编号	ISO 15798:2010 章条编号
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
6.2.6	—
6.2.7	—
7	7
8	8
9	9
10	10
11	11

附 录 D
（资料性附录）
本标准与 ISO 15798:2010 技术差异及其原因

表 D.1 本标准与 ISO 15798:2010 技术差异及其原因

本标准章条编号	技术差异	原 因
2	相关的规范性引用文件	按照我国标准的要求
6.2.6	增加细胞毒性试验	生物学安全评价中依据 GB/T 16886.1 的评价指南，对生物学评价试验作出了具体规定
6.2.7	增加皮肤致敏试验	生物学安全评价中依据 GB/T 16886.1 的评价指南，对生物学评价试验作出了具体规定
6.3	按照 YY/T 0297 的有关规定	根据我国标准的要求
7	删去了部分内容	根据对 ISO 标准的理解，对原文内容进行了删减
10.1	按照 GB/T 19633 和 YY/T 0640 的规定，删去了 ISO 11607 和 ISO 16430	根据我国标准的要求
10.2	按照 GB/T 19633 的规定，删去了 ISO 11607	根据我国标准的要求
附录 B	增加资料性附录内容	根据 GB/T 20000.2—2009 的修改采用国际标准重新起草的要求
附录 C	增加资料性附录内容	根据 GB/T 20000.2—2009 的修改采用国际标准重新起草的要求

中华人民共和国医药
行业标准
眼科光学 眼用粘弹剂
YY 0861—2011
*
中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100013)
北京市西城区三里河北街16号(100045)
网址 www.spc.net.cn
总编室:(010)64275323 发行中心:(010)51780235
读者服务部:(010)68523946
中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销
*
开本 880×1230 1/16 印张 1.25 字数 29 千字
2013年2月第一版 2013年2月第一次印刷
*
书号:155066·2-24449 定价 26.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107

YY 0861-2011