**II类特殊控制指南****：鉴定阳性血培养中微生物和抗性标记物的多重核酸检测试剂盒**

**行业及食品药品监督管理局工作人员指南**

文件发行日期：2015年5月27日

关于本文件的问题，请联系微生物学器械部，电话301-796-5461，或联系Kimberly Sconce，电话301-796-6679或电子邮箱Kimberly.Sconce@fda.hhs.gov。

美国卫生和人类服务署

**食品药品监督管理局**

**器械和放射卫生中心**

***体外*诊断学和放射卫生办公室**

**微生物学器械部**

前言

公众评论

贵公司可以在任何时间将给本机构的电子评论和建议提交至<http://www.regulations.gov>。书面评论请提交至食品药品监督管理局文档管理部，地址为：5630 Fishers Lane, Room 1061, （HFA-305）, Rockville, MD 20852。使用文档编号FDA-2015-N-1072识别所有评论。可能直到文件下次修订或更新时，评论才会被机构受理。

其他副本

从网络上可获得其他副本。贵公司也可以给[CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov%20) 发电子邮件请求，获得本文件的复印件。请使用文件编号1400051指定贵公司所请求的文件。

目录

[前言 2](#_Toc495603742)

[公众评论 2](#_Toc495603743)

[其他副本 2](#_Toc495603744)

[目录 3](#_Toc495603745)

[1. 前言 1](#_Toc495603746)

[2. 血流感染 （菌血症） – 背景 2](#_Toc495603747)

[3. 上市前通告 – 背景 2](#_Toc495603748)

[4. 范围 3](#_Toc495603749)

[5. 健康风险 3](#_Toc495603750)

[6. 器械描述 5](#_Toc495603751)

[a. 预期用途 5](#_Toc495603752)

[b. 测试方法学 5](#_Toc495603753)

[c. 样本储存条件 7](#_Toc495603754)

[d. 辅助试剂 7](#_Toc495603755)

[e. 对照组 8](#_Toc495603756)

[(1) 阴性对照 9](#_Toc495603757)

[(2) 阳性对照 9](#_Toc495603758)

[f. 解释试验结果/报告 10](#_Toc495603759)

[7. 性能特点： 10](#_Toc495603760)

[a. 一般研究建议 10](#_Toc495603761)

[b. 预分析因素 11](#_Toc495603762)

[(1) 标本采集与处理 11](#_Toc495603763)

[(2) 新鲜样本对比冻存样本（稳定性） 11](#_Toc495603764)

[(3) 核酸提取 11](#_Toc495603765)

[(4) 确定cut-off值 12](#_Toc495603766)

[c. 分析性能 12](#_Toc495603767)

[(1) 检测限（LoD） 12](#_Toc495603768)

[(2) 分析反应性（包容性） 13](#_Toc495603769)

[(3) 分析特异性（交叉反应性） 13](#_Toc495603770)

[(4) 竞争性抑制研究 14](#_Toc495603771)

[(5) 干扰试验 15](#_Toc495603772)

[(a) 干扰物 15](#_Toc495603773)

[(b) 血培养瓶种类测试 15](#_Toc495603774)

[(6) 精密度（实验室内/重复性） 16](#_Toc495603775)

[(7) 多中心再现性研究 16](#_Toc495603776)

[(8) 携带污染研究和交叉污染研究 （对于需要工具的多样本检测试剂盒和器械） 17](#_Toc495603777)

[d. 临床性能 17](#_Toc495603778)

[(1) 参考检测试剂盒 18](#_Toc495603779)

[(2) 研究中心 19](#_Toc495603780)

[(3) 研究人群 19](#_Toc495603781)

[(4) 研究设计 19](#_Toc495603782)

[(5) 临床研究结果的呈现 20](#_Toc495603783)

[e. 工具与软件 21](#_Toc495603784)

[8. 标签 21](#_Toc495603785)

[a. 预期用途 22](#_Toc495603786)

[b. 器械说明 22](#_Toc495603787)

[c. 检测程序 22](#_Toc495603788)

[d. 使用说明 22](#_Toc495603789)

[e. 质量控制 22](#_Toc495603790)

[f. 警告、禁忌症、预防措施和局限性 22](#_Toc495603791)

[g. 标本采集 23](#_Toc495603792)

[h. 解释并报告检测结果 23](#_Toc495603793)

[i. 性能特点 23](#_Toc495603794)

[9. 参考文件 24](#_Toc495603795)

**II类特殊控制****指南：多重核酸检测试剂盒用于鉴定阳性血培养中的微生物和抗性标记物**

**行业及食品药品监督管理局工作人员指南**

1. 前言

本文件是特殊控制指导性文件，支持将用于鉴定阳性血培养中微生物和抗性标记物的多重核酸检测试剂盒划分为II类（特殊控制）器械。用于鉴定阳性血培养物中微生物和抗性标记物的多重核酸检测试剂盒是一种定性体外器械，预期同时检测并鉴定革兰氏染色或其它微生物学染色呈阳性的血培养中的微生物核酸。器械检测微生物识别的特定核酸序列以及抗菌剂耐药性。该器械与其它临床和实验室结果结合使用时，有助于诊断血流感染。然而，该器械不能替代传统培养方法和敏感性试验。

本指南指出FDA认为能减轻与这些器械相关健康风险的措施并提供合理的安全性和有效性保证。提交用于鉴定阳性血培养中微生物和抗性标记物的多重核酸检测试剂盒510（k）的公司将需要（1）遵守特殊控制指南中提出的特定缓解措施，或（2）采用替代缓解措施，但需要证明贵公司指出的这些替代措施至少可提供等效的安全性和有效性保证并得到机构认可。

1. 血流感染 （菌血症） – 背景

菌血症是指血液（正常情况下为无菌体液）中存在细菌。菌血症通常是感染（例如肺炎、尿路感染（UTI），也是常见的由留置导管导致的医院感染）并发症。未经治疗的菌血症本身可导致死亡率相对较高的更严重并发症，如败血症、休克和深部感染（例如心内膜炎）。因此，及早诊断和治疗对患者有益。

传统诊断方法包括疑似血流感染患者的血培养。使用自动血培养监测系统，将患者样本添加至培养基并用血培养仪进行培养，直到通过仪器信号检测到细菌生长。对阳性血培养材料进行革兰氏染色，记录结果，随后在各种培养基上培养血液样本中的微生物，以支持微生物生长。记录微生物隔离群的物理和生化特性。实施进一步测试，利用各种生化反应最终确定微生物及其敏感类型。该过程可能需要2-3天。

一般来说，采集血培养样本后，将使用广谱抗生素治疗疑似血流感染患者，以涵盖革兰氏阴性和革兰氏阳性微生物及处理潜在的耐药微生物。医生最容易获得的信息（12-24小时内）是来自阳性血培养瓶的革兰氏染色。可基于革兰氏染色结果（革兰氏阳性或革兰氏阴性微生物）变更抗生素。完成微生物和药物敏感性的最终鉴定后，明确的微生物靶向治疗可再延迟1-2天。

初始的经验治疗是宽泛的且可能涵盖/不涵盖耐药微生物，这取决于医生的诊断水平和特定机构内耐药性的流行率。广谱抗生素治疗有弊端（例如过度广谱抗生素治疗可导致出现更多耐药菌和/或艰难梭菌结肠炎及其它抗生素毒性或副作用）。在传统鉴定方法的基础上添加更早确定微生物和相关抗性标记物的方法，可以更早开始更明确的微生物靶向治疗，因此有益于疑似血流感染患者的治疗。

1. 上市前通告 – 背景

FDA认为特殊控制与《联邦食品、药品和化妆品法案》（FD&C 法案）的一般控制结合时才能为用于鉴定阳性血培养中微生物和抗性标记物的多重核酸检测试剂盒提供合理的安全性和有效性保证。预计上市这类器械的制造商必须（1）遵守FD&C 法案的一般控制，包括21 CFR 807 子部分E中描述的上市前通告要求，（2）解决本指南中确定的安全性和有效性特定问题，和（3）在器械上市前从FDA获得实质等同性测定。

本指南确定用于鉴定阳性血培养中微生物和抗性标记物的多重核酸检测试剂盒的分类监管。此外，本指南的其他章节列出了健康风险，并描述了缓解措施，当制造商遵守这些措施并与一般控制结合时，通常会解决与这些器械相关的风险并使上市前通告（510（k））得到及时审查。本文件在用于鉴定阳性血培养中微生物和抗性标记物的多重核酸检测试剂盒的上市前通告提交资料具体内容要求方面对其他FDA文件进行了补充。有关510（k）提交资料的其它信息，请参考21 CFR 807.87以及器械和放射卫生中心（CDRH）器械建议：全面监管援助。[[1]](#footnote-1)

1. 范围

本文件的范围限于21 CFR 866.3365分类下的器械。

**21 CFR 866.3365** –用于鉴定阳性血培养中微生物和抗性标记的多重核酸检测试剂盒

1. *鉴定：*

用于鉴定阳性血培养中微生物和抗性标记的多重核酸检测试剂盒是一种定性体外器械，预期同时检测并识别革兰氏染色或其它微生物学染色呈阳性的血培养中的微生物核酸。器械检测微生物识别的特定核酸序列以及抗菌剂耐药性。该器械与其它临床和实验室成果结合使用时，有助于诊断血流感染。然而，该器械不能替代传统培养方法和敏感性试验。

1. *分类。*II 类（特殊控制）。器械的特殊控制是名为“II类特殊控制指导性文件：用于鉴定阳性血培养中微生物和抗性标记物的多重核酸检测试剂盒”的FDA指南。指导性文件的可用性参见§866.1（e）。
2. 健康风险

FDA已经将假阴性和假阳性试验结果的风险（两种结果均可导致个人和/或公共卫生不良后果）和结果诠释错误确定为需要特殊控制的与本器械相关的健康风险。当样本中存在微生物但器械不能检测并确定靶向微生物时（假阴性结果），可能延误发现血流感染/菌血症真正原因的时间，不必要的治疗或不恰当的抗生素使用。错误的阳性试验结果（假阳性结果）也可能导致不必要或无效的抗生素治疗并延迟确定患者疾病真正原因的时间。

当检测到的微生物中存在抗性基因但器械不能检测到与抗性相关的靶基因时（例如*mec*A、*van*A、*van*B假阴性结果），可能导致用无效抗生素进行治疗和感染控制措施失误。抗性标记物的错误阳性结果（假阳性结果）也可能导致实施覆盖不存在的耐药微生物的不恰当抗生素治疗（频繁过度宽泛治疗）。更强效的抗生素可能有更多副作用（例如肾毒性），并可能导致实施不必要且通常昂贵的感染控制措施。

不能结合其它临床和实验室结果正确解释试验结果可能导致不恰当或延迟治疗。例如，阳性检测结果不能排除病毒性感染或其它细菌联合感染。因此，需要进行其他试验（例如细菌传代培养）以获得最终诊断。此外，同时检测到的微生物和抗性基因不能证明两者之间有确定的联系。

很可能这些器械的结果将强烈地影响疾病起因的归因，即归因于已鉴定出的微生物/抗性标记物。然而，使用本器械进行的测试不能替代传统的阳性血培养测试，传统的阳性血培养测试一旦可用，将用于告知治疗选择。

在以下表1中，FDA已经指出通常与用于鉴定阳性血培养中微生物和抗性标记物的多重核酸检测试剂盒使用相关的需要特殊控制的风险。与21 CFR 866.3365相结合，本指南提供了缓解这些风险的措施，如表1所示。依照本指南，预计上市这类器械的制造商必须在提交上市前通告前进行风险分析，以确定针对其器械的任何其他风险。上市前通告必须描述所用的风险分析方法。如果贵公司选择使用一种替代方法解决本指南中指出的特定风险，或如果贵公司或其他人确定了使用这类器械的其它潜在风险，贵公司必须提供缓解这些风险所用方法的足够细节和采用该方法的理由。

表 1 – 确定的健康风险和缓解措施

|  |  |
| --- | --- |
| **确定的健康风险** | **缓解措施** |
| 假阴性结果 | 包含特殊控制指南中指定信息的器械说明（第6节）  性能特点 （第 7节）  标签 （第 8节） |
| 假阳性结果 | 包含特殊控制指南中指定信息的器械说明（第6节） |

|  |  |
| --- | --- |
|  | 性能特点 （第 7节）  标签 （第 8节） |
| 解释错误 | 包含特殊控制指南中指定信息的器械说明（第6节）  性能特点 （第 7节）  标签 （第 8节） |

1. 器械描述

贵公司的510（k）提交资料中，必须包含满足21 CFR 807.87（a） 和 （f） 要求的器械说明且必须根据21 CFR 807.92（a）（3）要求确实合法销售的比较器械。而且，贵公司也必须确定适用的法规和器械的产品代码；必须包含概述贵公司器械与比较器械（或另一种预期用途相同的合法销售器械）相似之处和不同之处的表格。贵公司可引用支持贵公司器械用于其预期诊断用途的合适的同行评议文章和融入器械设计的具体检测原理。贵公司必须详细描述上述提到的每项器械要素。

此外，贵公司必须提供以下描述性信息，以充分描述贵公司用于鉴定阳性血培养中微生物和抗性标记物的多重核酸检测试剂盒的特性。

1. 预期用途

预期用途必须详细说明试验预期用于的具体人群和样本类型（例如阳性血培养），贵公司器械检测到的具体分析物（微生物、抗性标记物）、分析物本质（例如DNA）和试验用于的临床适应症。预期用途必须是定性的并说明分析物检测是否为假定（例如不能替代传统培养方法和敏感性试验）和任何具体使用条件。

贵公司的510（k）必须清晰描述以下有关贵公司产品预期用途的信息：

* + 贵公司器械预期检测的微生物和抗性标记物的特性。
  + 如何使用器械试验结果帮助实验室鉴定患者阳性血培养内的微生物和微生物抗菌剂耐药性。

1. 测试方法学

贵公司必须详细描述贵公司器械所用方法学，包括必须描述以下适用于器械的要素：

* + 测试平台 （例如实时 PCR、杂交含量测定、微球阵列技术）。
  + 有关细菌/抗性标记物的引物/探针和靶标的特异性。
  + 有关选择特异性靶标的基本原理的信息。
  + 含量测定的限制因素（例如杂交饱和水平、最大循环次数）。
  + 使因污染或携带导致的假阳性结果减至最少的器械设计。
  + 样本类型（例如血培养瓶的具体类型）。
  + 提供或建议使用的试剂组分以及其在系统内的功能（例如缓冲剂、酶类、荧光染料、化学发光试剂、其它信号/扩增试剂）。
  + 特异性和非特异性探针交叉杂交的可能性。
  + 说明针对器械使用的任何内部对照和外部对照。
  + 使用贵公司器械时涉及的工具和软件，包括组件以及其在系统内的功能。
  + 适当情况下，从原始数据至最终报告结果的计算路径（例如原始信号如何转变为数值）。这包括鉴定和处理数据集内明显问题的足够的软件控制措施。如果适用，也包括背景和规范化调整。
  + 适当情况下，非标准设备或方法的插图或照片，并提供详细说明

如果适用，贵公司必须描述解决或缓解与基于核酸的多重测试程序（用于检测微生物核酸）所用引物、探针和控制措施相关风险的器械设计控制规格，例如：

* + 使因样本污染或携带导致的假阳性结果减至最少。
  + （由于多重测试时会处理很多探针）制造过程中预防多重测试探针交叉污染的措施。
  + 检测物的正确放置和特性（例如探针）。
  + 使用多个探针以能够检测菌株或抗性基因标记变体。
  + 如果适用，推荐数种能从革兰氏染色阳性血培养中获得在测试系统中与贵公司试剂同时使用的合适质量和数量核酸的经确认的核酸提取和纯化方法。
  + 优化推荐工具的试剂和测试程序。

贵公司的510（k）必须提供支持满足贵公司设计控制规格的性能信息。也必须提供可验证贵公司试剂设计的信息（例如选择特异引物/探针的基本原理）。参见第7节—性能特点。

1. 样本储存条件

如果贵公司推荐样本储存条件，必须证明对于储存期限内各个时间点的储存样本，器械产生等同的结果。必须评估推荐的每个储存温度，如果是在温度范围内，必须评估范围的两个端点（例如推荐室温为15-30ºC，则测试15ºC 和 30ºC）。

1. 辅助试剂

辅助试剂是指器械标签中指定的“需要但未提供”的试剂，这些试剂帮助实施使用说明书中提出的检测和达到检测试剂盒标签中声称的测试性能。例如，如果贵公司器械标签指定使用某种特定试剂（例如，‘某品牌提取缓冲液’或其它经证明等同的缓冲液），且使用任何其它提取缓冲液可能改变贵公司器械的性能特点，使其不同于标签中报告的性能特点，则某品牌提取缓冲液或任何经证明等同的其它缓冲液是本文件所指的需要关注的辅助试剂。即使贵公司证实贵公司的检测可使用一种或多种替代辅助试剂，但那些命名的替代试剂可能仍是需要关注的辅助试剂。如果不确定这方面的特殊控制是否适用于贵公司的器械，可咨询FDA。

相比之下，如果贵公司器械需要使用95%乙醇且任何品牌的95%乙醇都能使贵公司器械达到贵公司标签中提供的性能特性，则95%乙醇就不是本文件所指的需要关注的辅助试剂。

如果贵公司器械的使用说明书指定一种或多种需要关注的辅助试剂，必须提供方案说明贵公司确保用贵公司器械和这些辅助试剂得到的测试结果（按照贵公司的使用说明）与贵公司上市前提交资料中确立的性能一致。贵公司的方案可包括应用质量体系方法、产品标签和其它措施。

FDA将评估贵公司的方案是否能帮助缓解器械存在的风险，以提供合理的器械安全性和有效性保证并建立实质等同性。为解决指南的这个方面，贵公司的510（k）提交资料必须解决以下描述的要素。

1. 贵公司的510（k）必须包含解决辅助试剂使用的风险评估，包括与试剂质量和可变性管理相关的风险，与使用说明书（与辅助试剂一起提供和贵公司与检测试剂盒一起提供）不一致相关的风险和任何可能导致用贵公司的检测试剂盒获得错误结果的其它问题。
2. 将风险评估作为适用的基础，贵公司的510（k）中必须描述贵公司预期通过对辅助试剂执行任何必要的控制措施缓解风险。适用情况下，这些可能包括：
   * 保证恰当使用辅助试剂的用户标签（进一步讨论见“标签”）。
   * 评估用户是否遵守标签上关于辅助试剂使用说明的方案。
   * 辅助试剂的材料质量标准。
   * 识别将允许贵公司器械适当性能的试剂批次。
   * 稳定性测试。
   * 投诉处理。
   * 纠正预防措施。
   * 涉及辅助试剂的将影响检测试剂盒性能的问题发生时，用于警告用户的方案。
   * 为保证按照贵公司器械的使用说明书，结合指定名称的辅助试剂，安全并有效运用贵公司的测试，需要解决的任何其它问题。

另外，贵公司必须提供测试数据，证实贵公司提供或推荐的质量控制足以检测辅助试剂的性能或稳定性问题。

如贵公司有关于辅助试剂的鉴定、使用或控制方面的问题，请联系微生物学器械部以获得有关贵公司计划研究的建议或信息。

1. 对照组

对照组必须接近样本的成分和核酸浓度以充分挑战系统，及解决cut-off值附近的再现性。分析和临床研究期间，贵公司必须每天进行适当的对照测试。这包括与贵公司检测试剂盒一起提供的任何阳性和阴性对照以及推荐的（但不一定与检测试剂盒一起提供）适当外部对照。

贵公司必须描述下面有关质量控制和校准的内容：

* + 与贵公司系统一起提供的，或为其推荐的各种对照的本质和功能。这些对照组必须能够使用户确定所有步骤和临界反应是否在无污染或交叉杂交情况下恰当进行。
  + 如果适用，贵公司的赋值方法（相对或绝对）和确认控制和校准器材料的方法。
  + 用于检测仪器失效以满足所需质量标准的控制参数。

对照组必须提供关于三方面的信息：（1）样本质量，（2）核酸质量以及（3）过程质量。为器械设计具体的对照组时，贵公司可联系微生物学器械部。通常，贵公司必须包含以下类型的对照：

1. 阴性对照

空白或无模板对照

空白或无模板对照，包含缓冲液或样本运输培养基和所有检测试剂盒组分，核酸除外。这种对照用于排除靶核酸污染或扩增反应中背景增加的情况。可能不适用于在单一试验，一次性检测盒或检测试管中实施的检测试剂盒。

阴性样本对照

阴性样本对照包含非靶核酸，或（如果用于评价提取程序）包含测定的整个非靶标微生物。其揭示非特异性引发或检测并表明无靶序列时无法获得信号。分析和临床研究期间，每天必须实施该类对照。可接受的阴性样本对照材料包括：

* + 阴性血培养瓶
  + 含有非靶标微生物的样本（例如添加非靶标微生物的血培养瓶）
  + 替代物阴性对照（例如提取的DNA）

1. 阳性对照

完整测定的外部阳性对照

阳性对照的设计目的是模仿阳性血培养标本，包含靶核酸，并用于对照整个检测过程，包括核酸提取、扩增和检测。可接受的阳性检测对照材料包括添加血液和测定靶标的整体微生物的血液培养基。分析和临床研究期间，每天必须实施该类阳性对照。如果适用，可按照预定义的计划表轮流测试代表性分析物。

扩增和检测的阳性对照

扩增/检测的阳性对照可包含处于或接近定性检测检测限的纯化靶核酸。获得阴性结果时，其对照反应成分的完整性和仪器。如果样本中存在靶标，则表明检测到靶标。

内部对照

内部对照是指与靶核酸共同提取和共同扩增的一种非靶核酸序列。其对照试剂完整性（例如聚合酶，引物）、设备功能（例如热循环仪）和样本中抑制剂的存在。可接受的内部对照可以是一种非特异性靶标微生物，如枯草杆菌。通过逐个分析每个器械的机构反馈确定是否需要该类对照。其它信息可参考临床和实验室标准协会（CLSI）文件MM3- A2，*传染病分子诊断方法*【参考文件 1】。

1. 解释试验结果/报告

贵公司的510（k）必须描述如何确定阳性、阴性、模棱两可（如果适用）或无效结果和如何解释这些结果。必须清楚阐明解释算法。贵公司的510（k）提交资料必须提供检测的所有输出结果的cut-off值。

* + 贵公司必须提供定义检测阴性结果的cut-off值。如果检测仅有两种可能的输出结果（阴性/阳性），此cut-off值也定义检测的阳性结果。
  + 如果检测结果无效，贵公司必须描述如何定义无效结果。如果内部对照是确定无效结果的一部分，贵公司必须解释定义无效结果的每种可能的对照结果组合。贵公司必须提供建议说明出现无效结果后如何继续操作（即报告结果为无效还是推荐重新测试）。如果推荐重新测试，贵公司必须提供与模棱两可结果重新测试信息类似的信息（即重新测试是否必须从准备相同核酸，重新提取或采集新的患者标本开始）。
  + 只有器械检测到已知的携带抗性标记的微生物，才必须报告抗性标记。

1. 性能特点：
2. 一般研究建议

贵公司为证实下面列出的每项性能特点所实施研究的详细描述性信息必须包含在贵公司的510（k）提交资料中。

通常，为确定贵公司器械在类似预期使用条件下的性能，需进行前瞻性临床研究。一般而言，对于临床研究和再现性研究，贵公司实施测试的地点必须与贵公司预期上市器械的地点一致（例如临床实验室地点）。

贵公司的510（k）提交资料中必须提供描述开发检测试剂盒期间所用方案的适当具体信息，以便FDA准确解释贵公司申请内包含的验收标准和数据总结。该信息对于帮助用户理解贵公司标签中的信息也很重要。如果参考CLSI 方案或指南，贵公司必须说明是否遵守了指南的所有方面；如果没有，说明遵守了方案或指南的哪些具体方面。

贵公司的510（k）必须详细描述用于评价第7节中指出的每项性能特点的研究设计。在开始实施临床研究前，贵公司可联系微生物学器械部，以获得有关贵公司计划研究和计划包含在510（k）提交资料中的预期用途的反馈。

1. 预分析因素

对于这些器械，考虑预分析因素是至关重要的。在510（k）中，贵公司必须解决以下有关预分析因素的问题。

1. 标本采集与处理

必须指定贵公司检测试剂盒预期用于的具体血培养瓶类型。

如果贵公司推荐样本储存和/或运送条件，必须证明对于推荐储存期限内各个时间点的储存样本、器械产生等同结果。也必须评估声称的每个温度范围。必须陈述所有样本稳定性参数的验收标准。

CLSI 文件 MM13-A，*分子诊断方法中样本收集、运输、处理和储存* 【参考文件 2】， CLSI 文件 H18-A4，*血液标本处理和加工程序* 【参考文件3】和 CLSI 文件 M29-A2，*保护实验室工作者免受职业获得性传染* 【参考文件 4】 含有关于本主题的其它信息。

1. 新鲜样本对比冻存样本（稳定性）

对于新鲜样本和冻存样本，阳性血培养的表现可能不同。如果贵公司研究中使用任何冻存样本，或声称使用冷冻样本对贵公司器械进行测试，测试前必须评估冻存样本和多次冻结/解冻循环对贵公司器械性能的影响。贵公司必须用至少60个样本测试代表性分析物，且大多数样本的水平接近检测限（LoD），其余样本的浓度应包括在临床相关分析物浓度范围内。研究必须证明至少95%的阳性符合率，且95%（双侧）置信区间的下限超过90%。

1. 核酸提取

不同的提取方法可能产生不同数量和质量的核酸，因此提取方法对取得成功结果至关重要。所以贵公司必须利用推荐器械使用的整个预分析过程（包括提取程序）评价检测试剂盒对每种靶标微生物的分析和临床性能特点。

如果贵公司推荐多种提取方法，必须分别确定每种方法的器械LoD。此外，再现性研究设计必须含有对每种提取程序的评价。如果不同提取方法的LoD结果等同，则再现性研究的不同测试地点采用不同方法是可接受的。

如果LoD和再现性研究结果证明采用不同提取程序时器械的性能等同，可能临床研究测试地点采用不同提取程序是可接受的。此外，如果对于每种提取方法器械的临床性能等同，则最后分析时可将数据汇总。

贵公司必须提供关于器械如何对照提取效率的信息（例如给每种试样设立内部对照）。

1. 确定cut-off值

贵公司必须解释最初是如何确定每种靶标/分析物的cut-off值及如何确认。必须使用适当的统计方法确定cut-off值。利用预先确定的cut-off值得到的器械性能必须在一组独立的阳性血培养中进行确认。基于临床标本前导性研究的受试者工作曲线（ROC）分析获得的敏感性与特异性相关水平，可作为证据证明选择的cut-off值是适当的。有关ROC分析的细节，贵公司可参考CLSI 文件 EP24-A2*利用受试者工作特征曲线评估实验室检测的诊断正确性*【参考文件 5】。

1. 分析性能
2. 检测限（LoD）

LoD定义为在约95%的时间内均可检测到的阳性血培养样本中分析物的最低浓度（CFU/ml）。必须在器械可使用的最有挑战性血液培养基中确定每种靶标微生物和抗性标记的LoD。测试的菌株数量可随分析物变化，但通常贵公司必须至少测试器械每种靶标微生物和抗性标记的2个菌株才能确定LoD。

可通过将连续稀释的阳性血培养液添加至阴性模拟血培养基质（例如添加人类血液的血液培养基）测定LoD。必须通过铺板和随后的菌落计数证实受试样本浓度。最初可通过测试每种稀释液的少量样本估计LoD。然后通过95%以上时间可产生阳性结果的最低浓度情况下，通过测试至少20份样本确认LoD。

设计LoD研究时，贵公司可参考CLSI 文件 EP17-A2，*临床实验室测量程序检测能力评价*【参考文件 6】 。

1. 分析反应性（包容性）

贵公司必须证明器械预期检测的每种微生物和抗性标记物的各类菌株的反应性。对于器械检测到的每种微生物，贵公司必须包含多种特征明显的临床相关并代表时间和区域多样性的菌株（例如对于MRSA，测试代表各种脉冲场凝胶电泳（PFGE）类型的多种菌株：USA 100、200、300和400，着重测试USA 300菌株）。对于器械检测的每种抗性标记物，贵公司必须包含器械检测到和已知携带特异标记的每种微生物的多种菌株。适合包容性研究测试的菌株因器械靶分析物不同而不同。样本必须含有各种低浓度的挑战菌株（例如接近检测限）。必须确认所有隔离群的同一性和浓度。

适当情况下，基于靶序列比对同一性的*in silico*结果可用于指导选择需要“湿试”的菌株。*In silico*分析必须包含临床相关菌株并代表每种靶标的时间、区域和系统发育多样性。用这种方法，有更多数量的从与靶区同一性水平渐减的小组中选择出的代表性微生物可供进一步实验室测试。贵公司必须清晰阐明所选菌株入选的原理和评估包容性所用的标准，并清晰呈现每种已评价微生物在关心区域的序列比对。此外，贵公司必须提供有关引物和探针序列的信息，每个受试种类在靶区的任何序列差异以及计算出的同源百分比。贵公司可联系微生物器械部请求研究设计指导。

1. 分析特异性（交叉反应性）

贵公司必须确定器械对于大量非靶标酵母菌和需氧、厌氧细菌的分析特异性。必须包含在系统发育方面与器械可检测到的微生物相关的微生物以及可能存在于血培养标本中的微生物，包括通常认为是皮肤污染物的微生物。该测试必须在含有人类血液和高浓度（即 108 – 109 CFU/mL）可能交叉反应微生物的血培养基基质中实施。

为补充排他性湿试法，贵公司的提交资料中也必须包含*in silico*证据，以支持贵公司检测试剂盒靶核酸的特异性并帮助确定贵公司交叉反应性研究中的受试微生物。贵公司可联系微生物学器械部请求研究设计指导。

应入选贵公司交叉反应性研究中的微生物取决于器械的预期用途。表2包含可能适于纳入革兰氏阳性血培养板排他性研究中的微生物类型示例：

表 2

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *软弱贫养菌* | *牛棒杆菌* | *明串珠菌* |
| *鲍曼不动杆菌* | *白喉杆菌* | *肠系膜明串珠菌* |
| *溶血不动杆菌* | *微黄棒杆菌* | *卡他莫拉菌* |
| *洛菲不动杆菌* | *生殖道棒杆菌* | *结核分枝杆菌* |
| *琼氏不动杆菌* | *谷氨酸棒杆菌* | *肺炎支原体* |
| *乌尔新不动杆菌* | *杰氏棒杆菌* | *乳糖奈瑟球菌* |
| *绿浅气球菌* | *牛肾盂炎棒杆菌* | *脑膜炎双球菌*  （血清组 B） |
| *伯纳德隐秘杆菌* | *纹带棒杆菌* | *粘液奈瑟球菌* |
| *溶血隐秘杆菌* | *解脲棒杆菌* | *干燥奈瑟球菌* |
| *蜡样芽孢杆菌* | *新生隐球菌* | *产气巴斯德菌* |
| *地衣芽孢杆菌* | *产气肠杆菌* | *乳酸片球菌* |
| *苏云金芽孢杆菌* | *阴沟肠杆菌* | *戊糖片球菌* |
| *百日咳杆菌* | *鸟肠球菌* | *厌氧消化链球菌* |
| *白假丝酵母菌* | *酪黄肠球菌* | *柠檬色游动球菌* |
| *光滑念珠菌* | *耐久肠球菌* | *科氏游动球菌* |
| *克柔念珠菌* | *铅黄肠球菌* | *痤疮丙酸杆菌* |
| *近平滑念珠菌* | *鹑鸡肠球菌* | *奇异变形杆菌* |
| *热带念珠菌* | *海氏肠球菌* | *普通变形杆菌* |
| *纤维化纤维微细菌* | *蒙氏肠球菌* | *斯氏普罗威登斯菌* |
| *特氏纤维单胞菌* | *棉子糖肠球菌* | *绿脓杆菌* |
| *无丙二酸柠檬酸杆菌* | *猪丹毒杆菌* | *荧光假单胞菌* |
| *布氏柠檬酸杆菌* | *大肠埃希菌* | *龋齿罗菌* |
| *法氏柠檬酸杆菌* | *流感嗜血杆菌* | *粘滑罗斯菌* |
| *弗氏柠檬酸杆菌* | *产酸克雷伯菌* | *肠道沙门氏菌*（血清型肠炎*）* |
| *吉氏柠檬酸杆菌* | *肺炎克雷伯菌* | *肠道沙门氏菌*（血清型鼠伤寒*）* |
| *克氏柠檬酸杆菌* | *克氏库克菌* | *粘质沙雷氏菌* |
| *莫氏柠檬酸杆菌* | *坐皮肤球菌* | *气味沙雷氏菌* |
| *鼠柠檬酸杆菌* | *嗜酸乳杆菌* | *宋内志贺菌* |
| *沃克曼氏柠檬酸杆菌* | *卷曲乳杆菌* | *小肠结肠炎耶尔森菌* |
| *杨氏柠檬酸杆菌* | *鼠李糖乳杆菌* |  |
| *无枝菌酸棒杆菌* | *嗜肺军团菌* |  |

1. 竞争性抑制研究

竞争性抑制研究必须用混合阳性血培养中常见的分析物组合以及混合了非靶标微生物包括常见的皮肤污染物（例如，棒状杆菌属，[痤疮丙酸杆菌](javascript:;)）的分析物挑战贵公司的检测试剂盒。在这些研究中，贵公司必须证明某种高浓度的微生物不会抑制对存在于接近LoD浓度中的靶标微生物的检测，反之亦然。可参考当前发表的文献以支持贵公司选择最适于包含在这些研究中的微生物组合。

1. 干扰试验
2. 干扰物

为评估血液和血培养基中物质的抑制作用，贵公司必须使用相关浓度的可能干扰物实施干扰研究。这些物质可能包括但不限于血红蛋白、甘油三脂、结合和未结合胆红素、丙种球蛋白、高浓度白血球和聚茴香磺酸钠。贵公司设计研究时，可参考CLSI文件EP07-A2， *临床化学中的干扰试验；*已获批指南。【参考文件7】。

1. 血培养瓶种类测试

为证明不同类型血培养基不会干扰器械，贵公司必须针对不同类型血培养基实施额外的干扰试验。贵公司必须评价当前临床微生物学实验室进行血培养试验时所用的大多数种类的血培养瓶。可利用血培养加标模型实施血培养瓶种类的分析评价。

可通过向含有无菌人类血液的血培养瓶中掺加每种靶微生物制备人工阳性血培养。然后将培养瓶放进合适的血培养系统中，直到自动血培养仪（“报阳”）检测到微生物生长且信号显示阳性。掺入微生物的浓度必须代表抽取血液标本时血液中微生物的浓度 【参考文件 8】。在使用贵公司器械进行测试前，必须用革兰氏染色确认每个阳性瓶。

或者，如果血培养仪不适用于所有瓶型，则在掺入合适浓度微生物前，可将含阴性血液的血培养瓶放在标准实验室培养箱内培养一段时间（例如24小时），以模仿血培养系统的培养时间。然后通过向含阴性血液的每种类型的血培养瓶内掺入微生物制备人工阳性瓶，浓度水平等同于血培养系统将瓶标记为阳性时的浓度。

根据所评价的可商购血培养瓶的宽度和使用每种受试类型瓶时器械的性能，预期用途适于所有血培养瓶种类是可接受的。标签必须清晰指出哪类瓶受过临床评价以及哪类瓶仅通过分析评价。

1. 精密度（实验室内/重复性）

根据单个器械的具体情况确定是否需要进行室内精密度研究。请联系微生物学器械部请求针对贵公司器械的指导。

如果认为贵公司器械需要实施实验室内精密度研究，贵公司必须测试可变性来源，例如操作者、天数和检测次数。将每种血培养样本分成多份，用这些样本实施测试，每次必须至少持续12天（不一定要连续）。

必须通过向含人类血液的单个血培养瓶中掺加每种低浓度的靶标微生物/抗性基因制备样本。然后必须将瓶放进自动血培养仪中培养直到“报阳”。对于每种靶标微生物/抗性基因，推荐贵公司测试至少两种不同浓度靶标微生物。此外，研究对象中必须包含带有某种非靶标微生物（例如，诸如痤疮丙酸杆菌或棒状杆菌属等的皮肤污染物）的阳性血培养标本。作为最低限度，精密度研究必须包含以下研究对象：

* + “报阳”时的阳性血培养
  + 在自动血培养仪中额外培养8小时 “报阳”时的阳性血培养
  + 含有高浓度（例如大于1x108 CFU/mL）非靶标微生物的阳性血培养。

精密度研究报告必须包含以下信息：测试天数和次数、操作人数和研究所用验收标准。通常对于定性检测，必须对可变成分进行单独和整体评估。对于有潜在定量输出的定性检测，必须对可变成分进行数值分析（例如，均值、标准差和变异系数百分比）。

CLSI 文件 EP05-A2*定量测量方法的精密度性能评价*【参考文件 9】，和EP12-A2，*定性检测性能评价的用户协议*【参考文件 10】，含有关设计和实施重复性研究的进一步信息。

1. 多中心再现性研究

尽管制备所有样本的方式相同且研究对象通常与以上描述的室内精密度研究相同，再现性研究的方案仍可能因检测形式不同而有轻微变化。

如果贵公司器械可检测大量分析物，在再现性研究中建立代表性靶标微生物亚组可能合理。可联系微生物学器械部请求针对贵公司器械的指导。

作为通用指导，贵公司必须使用以下方法实施再现性研究：

* + 在三个测试中心（其中一个可以是室内）评价检测的再现性。
  + 采用5天测试方案，包括每天至少2次测试（除非检测试剂盒的设计不允许每天进行多次测试），每次测试对3份研究对象进行测试，每天每个机构至少有2名操作者实施测试。每种分析物及每种浓度必须进行至少90次重复测试。
  + 器械上市后，贵公司必须给用户提供与预期培训程度相同的培训。

贵公司的再现性研究报告必须包含以下信息：测试天数和次数、操作人数和确定器械性能的验收标准。通常对于定性检测，必须对可变成分进行单独和整体评估。对于有潜在定量输出的定性检测，也必须对可变成分进行数值分析（例如，均值、标准差和变异系数百分比）。此外，贵公司必须提供每个测试中心各自的和所有测试中心合计的无效结果百分比。

CLSI 文件 EP15-A2，*精密度和真实度性能的用户验证* 【参考文件11】含有关再现性研究设计的其它信息。

1. 携带污染研究和交叉污染研究 （对于需要工具的多样本检测试剂盒和器械）

对于需要工具的多样本检测试剂盒和器械，贵公司必须证明使用器械时不会发生携带污染和交叉污染。在携带污染和交叉污染研究中，必须交替测试阳性血培养样本与阴性血培养样本（或含某种非靶标微生物的血培养样本）。研究必须包含至少5次测试，每次需交替测试阳性和阴性样本。阳性样本必须含有器械的代表性靶标分析物。

1. 临床性能

研究开始前，必须完成临床研究方案并经研究者审核。作为最低要求，方案必须包含完整的患者入选和排除标准，所需样本类型及数量、研究步骤和详细的统计分析计划。贵公司的510（k）提交资料必须含有原始研究方案、方案修改和任何其它相关研究信息的复印件。

我们鼓励贵公司通过提交前审核程序，请求微生物学器械部审核提议的研究。贵公司必须实施前瞻性临床研究，确定器械用于特定预期用途的性能。必须制定详细的研究方案，内容包含具体的患者入选和排除标准、所需标本类型及数量、使用说明书和统计分析计划（用于说明方差，预防数据偏差）。必须包括说明研究如何支持提议的预期用途。510（k） 提交资料必须包含临床研究方案。我们鼓励制造商在研究开始前请求微生物学器械部审核提议的研究。

未获批和未通过体外诊断器械的临床调查受联邦食品、药品和化妆品法案（21 U.S.C. 360j）第520（g）节研究器械豁免（IDE）条款和实施条例的管制。贵公司必须考虑21 CFR 第812部分 （IDE）如何适用于贵公司的特定研究，并参考21 CFR 第50部分（人类受试者的保护）和21 CFR 第56部分（机构审查委员会）的其它适用要求。

贵公司设计临床试验时必须解决以下问题：

1. 参考检测试剂盒

必须将贵公司器械的性能与参考方法即已确定的培养和微生物鉴定方法，及抗性确定测试进行比较。必须将阳性血培养瓶放在合适培养基中作再次培养并促使微生物生长。

* + 对于微生物识别，可使用自动和手动常规生化方法（FDA批准的或CLSI标准方法）鉴定培养的分离物。使用诸如PCR，然后进行双向测序等的替代参考鉴定方法可接受。贵公司可联系微生物学器械部获得有关替代参考方法使用的进一步信息。
  + 对于抗性标记物，除评估特定抗性基因存在的基因型方法外，贵公司还必须提供评估微生物抗性的表型药物敏感性试验方法。例如：
    - 对于*mec*A基因，贵公司必须遵守公认的头孢西丁表型参考检测方法（纸片扩散或微量肉汤稀释法），具体描述见当前版本CLSI M100，*抗菌药物敏感性试验执行标准*【参考文件 12】。如果微生物未恢复，可利用以下描述的基因型方法实施不一致评价。
    - 对于诸如*van*A 和 *van*B等的特异耐万古霉素基因标记，必须对每个*粪肠球菌*或*屎肠球菌*隔离群实施表型药物敏感性试验。所有耐万古霉素分离物必须通过PCR确认含有特异耐万古霉素基因靶标（例如*van*A 或 *van*B）随后进行双向测序。
    - 对于其它抗性标记物，请联系微生物学器械部获得有关表型参考试验的信息。

基因型参考方法包括PCR及随后进行双向测序或另一种FDA批准的直接从阳性血培养标本和直接从血培养分离物检测特异抗性基因的检测试剂盒。理想地，参考检测试剂盒将瞄准不同于贵公司器械靶标区域的基因组区域。如果需要参考检测试剂盒靶向相同的基因组区域，参考检测试剂盒的引物对必须不同于贵公司器械引物对且不与其重叠或匹配。必须对扩增子的双链实施双向测序并证明产生的序列有至少200个可接受质量的碱基对（例如用PHRED或类似软件包得出的质量评分为20或更高）。

测序分析必须证明结果匹配参考序列或共有序列。贵公司上市前提交资料中必须提供支持贵公司用PCR/测序参考检测试剂盒确认特异抗性决定序列检测的已发表文献或实验室数据。

我们推荐贵公司参考CLSI文件MM18-A *DNA 靶基因序列鉴定细菌和真菌的解释标准* 【参考文件 13】 和 CLSI 文件 MM-9，*检验诊断学中的核酸测序方法* 【参考文件 14】。

1. 研究中心

贵公司必须在至少三个代表器械最终使用环境（例如检验科）的不同地区的研究中心实施临床研究并由临床实践中可能执行测试的检验人员操作。至少两个研究中心必须在美国。测试中心可不同于标本采集中心。然而，贵公司的研究必须包含至少3个不同地区的采集中心。

1. 研究人群

贵公司必须使用来自提议目标人群的样本实施研究。为确保目标分析物在贵公司临床研究患者人群的真实患病率，之前参与过临床研究的患者不得重新参与相同的临床研究。必须收集并记录患者抗生素使用史（如果可得且可靠）。必须收集适当的患者统计资料（例如，年龄）。

1. 研究设计

估计敏感性的前瞻性研究样本量由临床疾病的估计患病率和每种分析物的预期患病率决定。我们认为患病率≤ 2%的分析物为罕见分析物。贵公司必须提供详细总结，总结中应包含确定贵公司研究中每种分析物预期患病率的参考文件。

临床研究必须主要包含对前瞻性收集的新鲜阳性血培养样本的检测，每个样本均来自不同患者。此外所有受试样本中的一部分可以是前瞻性收集并归档的冻存血培养样本。前瞻性收集归档样本必须按序从所有满足研究入选标准并代表检测试剂盒预期使用人群的患者收集且收集时间必须在两个预定日期之间，因此无偏差并确保分析物的真实患病率。如果一些目标分析物属“罕见”（患病率≤ 2%），用已知对于特定分析物呈阳性的回顾性受试血培养标本进行补充可接受。

如果实施的研究是为证明冻存标本不改变器械性能（与新鲜样本检测相比），则检测冻存归档标本的结果用于支持检测性能可接受。

此外，包含归档样本也可能是一种可接受的丰富检测的方法。归档样本中的微生物必须代表不同临床分离物且不是来自同一患者的同一微生物的多个分离物。必须通过向含无菌人类血液的血培养瓶掺加少量微生物制备归档样本。然后可将瓶放在合适血培养仪中培养直到信号呈阳性。

必须将回顾性已知阳性归档血培养样本随机分配给至少三个临床检测中心并用盲法检测。

如果贵公司的临床研究采用多个血培养系统，必须评价声称的血培养仪和其各自声称的血培养瓶类型所得数据的可混合性（例如系统等同性）。

1. 临床研究结果的呈现

必须分别呈现贵公司器械可鉴定的每种靶标微生物和抗性基因敏感性与特异性（或阳性和阴性符合率）的95%置信区间。此外，贵公司必须呈现（1）用贵公司器械检测含多于一种由参考方法决定分析物标本的结果，和（2）用参考方法检测含多于一种由贵公司器械决定微生物标本的结果。

必须按照器械使用说明书检测贵公司临床研究中所有受试血培养样本。例如，如果按照检测试剂盒说明书，必须重新测试初始结果无效的样本，则在临床研究中也必须重新测试这些样本且统计分析时必须使用这些样本的最后结果。必须提供每种分析物及所有分析物合计的因模棱两可结果（如果适用）和无效结果导致重新测试的样本所占百分比。

510（k）提交资料必须单独提供对前瞻性收集新鲜样本的性能。此外，必须提供对回顾性和归档血培养样本的单独分析。

1. 工具与软件

对于未通过的测量和归类多重信号的工具和系统及其它复杂实验室工具，请参考文件“II类特殊控制指导性文件：临床多重检测系统的工具”，查看必须提供哪些类型的数据以支持工具通过的细节信息。

如果贵公司系统含软件，必须根据与软件相关的关注水平提交详细的软件信息。（关于FDA认为应如何确定关注水平的信息，请见指南“医疗器械包含软件的上市前提交资料内容指南”，网址[http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089543.htm。）](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089543.htm) 确定如何缓解与软件相关危险前，贵公司必须确定关注水平。由于软件缺陷可间接影响患者且当医疗保健提供者和患者无法获取准确信息时可能导致伤害，因此通常认为这类体外诊断器械具有中等关注水平。

以下是依照与FDA法规一致的良好软件生命周期实践，开发和维护器械时需考虑的其它参考文件。

* + “软件确认的通用原则”指南， 网址 [http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM085371.pdf.](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/%20GuidanceDocuments/UCM085371.pdf)
  + “医疗器械使用现有软件”指南，网址<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/>[GuidanceDocuments/ucm073778.htm.](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073778.htm)
  + [21 CFR 820.309 子部分 C –质量体系法规设计控制](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=820.30)。
  + ISO 14971-1；医疗器械 – 风险管理 – 第 1部分：风险分析应用。
  + AAMI SW68:2001；医疗器械用软件-软件生命周期过程。

1. 标签

用于鉴定阳性血培养中微生物和抗性标记物的多重核酸检测试剂盒与其它器械一样，需要符合法定的标签要求（包括FD&C 法案第201（n） 和 502（a）节；21 U.S.C. 321（n） 和 352（a））。这些体外诊断（IVD）器械必须提供充分的使用说明和充分的警告信息和预防措施（FD&C 法案的（第502（f）节；21 USC § 352（f））。对所有IVD器械的具体标签要求参见21 CFR 第801 和 809部分。

贵公司用于鉴定阳性血培养中微生物和抗性标记物的多重核酸检测试剂盒的符合21 CFR 809.10（b）的标签也必须包含以下描述的信息。这些标签信息帮助缓解本指南中确定的风险以确保这些器械的安全和有效使用。即使以下未提到，器械标签也必须解决21 CFR 809.10中的所有要求。

1. 预期用途

预期用途声明必须清晰详细地说明器械的预期用途，预期检测的具体人群和样本类型（例如阳性血培养）和适当的器械使用的其它重要方面（例如器械是否必须与培养和/或革兰氏染色结合使用）。预期用途必须清晰描述器械仅用于辅助诊断血流感染。基于临床研究结果得到的其它资格也可能适当。

1. 器械说明

器械说明部分必须简要描述器械所用测试方法学。

1. 检测程序

该部分必须描述从患者取样至报告结果的整个检测过程。

1. 使用说明

使用说明必须清晰地系统性地描述器械使用步骤和使不准确结果风险降至最低的控制措施。说明书必须鼓励采用其它控制措施和质控品检测以确保安全有效使用。

必须包含器械处理和储存说明及器械和任何试剂或其它组分在开放和密闭两种储存条件下的到期日。

1. 质量控制

包装说明书内的质量控制建议必须清晰说明哪些质控品必须与检测试剂盒一同使用和质控品的预期结果。

如果器械内包含质控品，510（k）提交资料中必须包含质控品质量标准。

1. 警告、禁忌症、预防措施和局限性

器械标签内必须含与具体器械相关的所有警告、禁忌症、预防措施和局限性。作为最低要求，标签中必须讨论用于哪些人群时器械性能可能不同或未研究器械对于哪些人群的作用（例如儿科）。此外，局限性必须包含以下声明：

* + 经培训的医疗保健专业人员应结合患者病史、临床体征和症状和其它诊断试验结果解释检测结果。
  + 细菌核酸的检测取决于适当的标本采集、处理、运输、储存和制备，包括提取。不遵守这些步骤中的任何正确程序均会导致错误结果。
  + 需要在固体培养基上进行分离，以区分与其它微生物的混合生长和鉴定器械检测为阴性结果的阳性血培养。
  + 不恰当的标本采集、处理或储存、技术错误、样本混合、目标浓度低于试验的分析敏感性或低于培养瓶的报阳浓度（可能由其它微生物生长导致）均可能导致出现假阴性结果。
  + 不应将靶标微生物或抗性基因阴性结果作为诊断、治疗或患者管理决策的唯一基础。
  + 分析和临床研究中检测的具体血培养瓶类型清单。

临床研究中未检测儿科血培养瓶的声明[[2]](#footnote-2)。

1. 标本采集

贵公司必须提供标本采集指导。如果建议储存阳性血培养样本供以后测试用，必须提供经确认的储存条件信息。

1. 解释并报告检测结果

贵公司必须描述操作者如何解释每种可能的器械结果，例如，阳性、模棱两可和阴性。也必须描述对模棱两可样本（如果这是一种可能的器械输出）的重新测试或报告建议或对样本处理失败的建议（例如是否需要准备一份相同样本或新鲜样本）。也参见本文件的第6（f）节 “解释试验结果/报告”。如果适用，贵公司必须提供图片和/或表格说明如何解释定性检测的结果。

1. 性能特点

标签必须包含本文件第7节中描述的研究设计和研究结果总结，帮助用户解释试验结果并理解器械性能；这必须包含对临床研究结果和分析研究结果的描述。

1. 参考文件
   1. 临床和实验室标准协会。2006。传染病分子诊断方法；提议指南。MM3-A2。临床和实验室标准协会，Wayne PA.。
   2. 临床和实验室标准协会。2005。分子诊断方法中标本收集，运输，处理和储存；已获批指南。MM13-A。临床和实验室标准协会，Wayne PA.。
   3. 临床和实验室标准协会。2010。血液标本处理和加工程序；已获批指南。H18-A4。临床和实验室标准协会，Wayne, PA。
   4. 临床和实验室标准协会。2005。保护实验室工作者免受职业获得性传染；已获批指南。M29-A3。临床和实验室标准协会，Wayne PA。
   5. 临床和实验室标准协会。2011。利用受试者工作特征曲线评估实验室检测的诊断正确性；已获批指南。EP24-A2。临床和实验室标准协会，Wayne PA。
   6. 临床和实验室标准协会。2012。临床实验室测量程序检测能力评价；已获批指南。EP17-A2。临床和实验室标准协会，Wayne PA。
   7. 临床和实验室标准协会。2005。临床化学中的干扰试验；已获批指南。EP07-A2。临床和实验室标准协会，Wayne PA。
   8. Cumitech 31A：临床微生物实验室中程序的确认和验证， ASM 出版社，2009年9月。
   9. 临床和实验室标准协会。2004。定量测量方法的精密度性能评价；已获批指南。EP05-A2。临床和实验室标准协会，Wayne PA。
   10. 临床和实验室标准协会。2008。定性检测性能评价的用户协议；已获批指南。EP12-A2。临床和实验室标准协会，Wayne PA。
   11. 临床和实验室标准协会。2006。精密度和真实度性能的用户验证；已获批指南。EP15-A2。临床和实验室标准协会，Wayne PA。
   12. 临床和实验室标准协会。2012。抗菌药物敏感性试验执行标准；第二十四版信息增刊，M100-S24。临床和实验室标准协会，Wayne PA。
   13. 临床和实验室标准协会。2008。DNA 靶基因序列鉴定细菌和真菌的解释标准；已获批指南。MM18-A。临床和实验室标准协会，Wayne PA。
   14. 临床和实验室标准协会。2004。检验诊断学中的核酸测序方法；已获批指南；CLSI 文件 MM9-A。临床和实验室标准协会，Wayne PA。

1. [http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/default.htm.](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/default.htm) [↑](#footnote-ref-1)
2. 当适用于特定器械时，需提供该局限性声明。 [↑](#footnote-ref-2)