本指南于1997年2月27日的FDA《良好指南规范》（GGP）执行前编制。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用法律和/或法规的要求，可使用替代方法。本指南将在下一次修订中进行更新，以包含GGP的标准要素。

1996年2月20日版本

**预期在新生儿托儿所床旁使用的便携式血糖监测仪的考虑要点**

本文件将介绍一些解决当前关于在新生儿托儿所床旁使用血糖监测仪（BGM-N）主要问题的方法。本文件基于以下内容：1）最新科学；2）临床经验；3）制造商以往提交给食品药品监督管理局（FDA）的材料；4）1990年《医疗器械安全法案》；5）美国联邦法规（CFR）的规定。所以我们可以根据需要修改草案，请将贵公司的意见发送到以下地址。

Cornelia Rooks

临床化学与毒理学分公司负责人

临床实验室器械部 HFZ-440

2098 Gaither Road

Rockville, Maryland 20850

**Ⅰ.目的**

本文件为CFR和FDA出版物（编号87-4224）的附件，该手册标题为：《体外诊断器械：510（k）提交材料的编写指导原则》（1）。其并不取代这些出版物，而是为应当提供在这些器械的上市前通告中的信息提供更多的指导和说明。

便携式血糖监测仪的性能可以通过比较设备的参考方法或特征比较法来建立。国家临床实验室标准委员会（NCCLS）是有关法定方法、参考方法、指定比较方法和特征比较方法的良好信息来源。

上市前通告【510（k）】必须提供证据证明该器械与某一已在美国上市的对比器械实质性等同，而且该器械是安全和有效的。

**Ⅱ.器械的定义**

血糖监测系统由用软件驱动读取的血糖试纸组成，便携式监测仪归类为CFR 862.1345部分中的Ⅱ类器械。试纸和监测仪均为本法规的主体。此类器械，预期用于通过实验室血糖测量诊断的新生儿床旁监测时，可根据本文件所规定的标准确定实质等同性。

**A.产品代码**

CFR 己糖激酶，血糖

CGA 血糖氧化酶，血糖

**B.法规**

21 CFR 862.1345血糖测试系统

1. 鉴定：血糖测试系统是一种旨在定量测量血液和其他体液中血糖的器械。血糖测量用于糖代谢紊乱的诊断和治疗，包括糖尿病、新生儿低血糖症和特发性低血糖，以及胰岛细胞癌。
2. 分类：Ⅱ类

**Ⅲ.背景**

新生儿低血糖筛查已成为常规临床实践。新生儿低血糖，如果不及时治疗，可能会导致神经损伤。然而，长期发展的影响还不是很清楚（2,3）。对新生儿低血糖定义仍存在争议，有很多临床医生使用血糖值40mg/dL作为治疗机构的医疗决策水平（4）。治疗反应包括预防性喂养或胃肠外血糖，并且需要频繁的血糖测定（5）。

临床研究表明，便携式反射计在40mg/dL医疗决策水平附近可能缺乏精密度和准确度。这可能是由于用户错误（7），在新生儿标本中常见的来自高红细胞压积水平的干扰（7），或监测仪的性能限制。普遍认为，这些器械不应该代替实验室血糖测定来诊断在新生儿重症监护病房中的新生儿低血糖，也不应用于高风险或早产的婴儿（8,9）。

**Ⅳ.性能注意事项**

新生儿低血糖筛查已成为常规临床实践。新生儿低血糖，如果不及时治疗，可能会导致神经损伤。然而，长期发展的影响尚不清楚（2,3）。对新生儿低血糖定义仍存在争议，有很多临床医生使用血糖值40mg/dL作为治疗机构的医疗决策水平（4）。治疗反应包括预防性喂养或胃肠外血糖，并且需要频繁的血糖测定（5）。

便携式血糖反射计和试纸已应用多年。大部分是供糖尿病患者的自我监测。然而，专业用于新生儿床旁血糖监测是一个重要的预期用途，需要在上市前通告中指明性能注意事项。与所有在体外诊断中使用的微处理器控制仪一样，应进行软件验证和确认。

应针对直接支持新生儿标本的使用要求进行研究。这些研究如下所述。此外，所有制造商应该进行FDA指南中对所有血糖仪推荐的分析研究：采用血糖氧化酶或已糖激酶法作为体外诊断器械中便携式血糖监测的评审标准（10）。

**A.精密度研究**

因为当监测新生儿低血糖时最常用的医疗决策水平为40mg/dL，应提交证明系统在10至50 mg/dL范围内的精密度和准确性的具体数据。提供来自采用合适的、基质兼容的控制材料、代表此低血糖范围内数值的精密度研究数据，连同提供在其他FDA指南（10）或NCCLS暂定准则EP5-T2中推荐的较高葡糖糖水平的控制精密度数据。

**B.比较研究**

众所周知，新生儿血液在许多方面不同于成人血液。两种新生儿血液的主要特点有别于成人血液，其可能直接影响血糖监测的效果，分别为在新生儿血液中发现的高红细胞压积（51至65%）（13）和低血糖浓度（20至80 mg/dL）（14）。

在来自新生儿红细胞增多症的样本中，血糖结果在样品颜色强度影响监测仪读数的情况下会比较高，在标本红细胞数（RBC）对血浆扩散的产生负面影响的情况下较低。错误的低血糖结果往往是采用便携式血糖监测仪从红细胞压积升高的健康新生儿中获得的。以下机制已经提出了一些这方面的观察结果（7）：

1. 血样中红细胞数量的增加可能机械阻碍血糖的扩展。
2. 红细胞增多症的血液可能会使测试垫变色更强烈。
3. 新生儿血的特点，如红细胞直径较大，增加平均红细胞体积和红细胞膜结构中的形态学差异，可能是促成因素。
4. 由于对红细胞增多血液的性质，血液中有较少的血浆可被吸收到试纸的反应区，从而产生稀释效应。

这些影响和预期用途的关键性质，决定了进行不同的研究，以支持用于新生儿的要求，而非支持用于监测成人糖尿病要求的研究。该主体器械的临床研究应提交在上市前通告中。为了有效地评估红细胞比容的影响和低血糖浓度对血糖监测仪的影响，应获得代表性标本。BGM-N的性能应当尽可能合理的进行评估，与新鲜新生儿的毛细血管标本直接与医院实验室常用的特点比较法进行比较（15）。这用作为与对比器械的比较。这些性能评价数据应提交来自一个统计学显著数量的新生儿患者的足跟样本。报告在本研究中每位患者的红细胞压积。将来自主体器械和对比器械的血糖结果，连同红细胞压积结果进行制表。对血糖方法比较数据进行回归分析。从数据中计算在40mg/dL时的偏差和总误差。应提交一个对红细胞压积影响的单独的数据分析。例如，可以提交一个只有异常红细胞挤压的样本的额外回归分析。

如果无法获得足够的血糖水平小于或等于50mg/dL的患者样本，则至少应制备20个反映低血糖浓度（10至50mg/dL）的独立样本，分给监测仪和对比器械运行。可以采用新鲜成人混合血，或产妇脐带血来制备具有高红细胞压积和低血糖浓度的合适样本。这些标本可以提供关于红细胞压积的影响、线性和干扰等额外的信息，并且对新生儿带来危害或不便。但是，这些样本必须以在新生儿医院产科病房中观察到的有代表性的高血细胞比容和低血糖的方式进行制备。来自这些制备样本的红细胞积压结果应当进行列表，并分别从临床研究分析数据。为了证明没有红细胞比容对新生血糖监测准确度的影响，FDA建议在10至50mg/dL血糖范围内进行额外的关联研究，制备的样品富集至少两个不同的红细胞压积水平（为或接近45%和65%）这些标本也可以如上所述进行准备。

**Ⅴ.标签注意事项**

为了符合体外诊断标签法规（21 CFR 809.10b部分），在包装中应特别考虑以下几点:

1. **预期用途**

预期用途声明应指明本产品是用于在以实验室血糖方法诊断的新生儿中监测低血糖的。

**B.质量控制**

床旁质量控制和实验室一样重要。标签应反映这一点，并提供相应的质量控制程序和校准检验的说明。

**C.限制**

在本节中声明器械可能无法用于新生儿低血糖筛查。

**D.精密度**

提供至少两个不同血糖水平的精密度数据，其中一个应小于50mg/dL用于新生儿使用要求。其他使用要求可能需要额外的精密度数据，如在其他FDA指南（1,10）中所述。

**E.准确度**

来自小于或等于50mg/dL新生儿样本和整个临床研究的准确度数据，应当提供在药品说明书中。应当分别提交采用制备样本获得的比较研究数据。

**Ⅵ.结论**

多年来一直建议对血糖进行频繁监测，以用于糖尿病患者的管理。这也表明这些通常由个人使用的便携式血糖监测仪可以非常有效的用于住院患者的管理血糖。在医院用于此目的的便携式仪器往往具有更复杂功能。这些便携式仪器不能有能力检测这些患者的血糖浓度，而且还能提供和存储QC信息、存储患者结果、为健康护理专业人员打印信息，一般作为一个可靠的护理系统支持临床实验室。

结果表明，便携式血糖监测仪为协助新生儿患者的健康保健管理提供了一个非常有效的手段。然而，人们也意识到，新生儿患者，尤其是生病的新生儿，具有许多独特的生理生化特性，是血糖监测仪和试纸制造商考虑的重点。在本文件中提到的大多数这些参数用于为制造业提供指导，便携式血糖监测仪的测试将在新生儿护理中找到用途。提交给FDA的这些系统（监测仪和试纸）应解决此处讨论的问题，并在上市前通告中提供合适的数据，以证明新系统用于新生儿护理是安全和有效的，并且这种用途的标签声明得到了良好的支持。

**Ⅶ.参考文献**

1. In Vitro Diagnostic Devices: Guidance for the Preparation of 510（k） Submissions. FDA 87-4224.
2. Anderson, J.M., Milner, R.D.G., Strich, S. J., Effects of neonatal hypoglycemia on the nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry （1967） 30:295-310.
3. Griffiths, A.D., Bryant, G.M., Assessment of effects of neonatal hypoglycemia: a study of 41 cases with matched controls. Arch Dis Child （197 1） 46: 819-27.
4. Presti, B., Kircher, T., Reed, C., Capillary blood glucose monitor: evaluation in a newborn nursery. Clin Ped （1989） 28 （9）:412-415.
5. Cornblath, M., Neonatal hypoglycemia. In: Current Therapy in Neonatal Perinatal Medicine. Nelson, N.M., **（Ed）.** St Louis, CV Mosby, 1985; pp218-222.
6. Lawrence,P.A., Dowe, M.C., Perry, E.K., et. al., Accuracy of nurses- in performing capillary blood glucose monitoring. Diabetes Care （1989） 12（4）:298-301
7. Kaplan, M., Blondheim, O., Alon, I., et. al., Screening for hypoglycemia with plasma in

neonatal blood of high hematocrit value. Crit Care Med （1989） 17（3）:279-282.

1. Lin, H.C., Maguire, C., Oh, W., Cowett, R., Accuracy and reliability of glucose reflectance meters in the high risk neonate. J Ped （1989） 115（6）:998-1000.
2. Vitanza, A., Giacoia, G.P., West, K., Evaluation of a new glucose reflectance meter for

use in the neonatal intensive care unit. J Perinat （1988） 8（1）:43-45.

1. Review Criteria for Assessment of Portable Blood Glucose Monitoring in vitro Diagnostic

Devices Using Glucose Oxidase or Hexokinase Methodology. Available from the FDA

Center for Devices and Radiological Health, Division of Small Manufacturer's Assistance;

Flash Fax （301） 443-9435.

1. Gatti, R.A., Hematocrit values of capillary blood in the newborn infant. J Pediatrics

（1967） 70: 117.

1. Black, V.D., Lubchenco, L.O., Koops, B.L., et. al., Neonatal hyperviscosity:

Randomized study of effect of partial plasma exchange transfusion on long-term outcome.

Pediatrics （1985） 75: 1048.

1. Johnson, TR. Chapter 4. Some effects of growth and development on pediatric clinical

chemistry. In Pediatric Clinical Chemistry, 2nd Edition, S . Meites , Editor, AACC , 198 1,p.33.

1. Kaplan, LA. Glucose. In Methods in Clinical Chemistry, Pesce, A. J. and Kaplan, L.A.

C.V. Mosby Co., Publishers, 1987, P. 11 1 （Column 2, Reference Ranges）.

1. Hartmann, A.E., Naito, H.K., Burnett, R. W., Welch, M.J., Accuracy of Participant

Results Utilized as Target Values in the CAP Chemistry Survey Program. Arch. Pathol.

Lab. Med., 1985, 109: 894-903.

附录Ⅰ 预期用于新生儿育婴室床旁的便携式血糖监测仪器械上市前通告检查清单

说明：检查清单分为三个部分：文件、研究和标签。请检查下面小方框旁边的项目，这些项目已经包括在上市前通告中。请注意，有些项目是必需的，而其他项目是建议的。必须的项目被确定为以下内容。

文件：

|  |  |
| --- | --- |
| □ | CDRH上市前提交封面 |
| □ | 21 CFR 807.87（j）要求的真实和准确逐字声明。不允许增删。 |
| □ | 21 CFR 807.92或21 CFR 807.93分别要求的510（k）摘要或声明 |

研究：

|  |  |
| --- | --- |
| □ | 至少两个水平的精密度研究，其中一个必须在10至50mg/dL范围内。 |
| □ | 新生儿标本与临床实验室对比器械相关性研究。这些数据的回归分析和制表。在40mg/dL水平下，从这些数据计算得到的偏差和总误差。 |
| □ | 如果无法获得足够的在10至50mg/dL范围内的患者样本，则将来自患者比较研究的在此范围内适当制备样品的额外关联数据分别单独进行列表和分析。 |
| □ | 在两个红细胞压积水平下，采用血糖值在10至50mg/dL范围内的制备样品进行的红细胞压积影响研究，分别为约45%he 65%. |
| □ | 其他FDA指南中描述的线性和干扰物质数据：采用血糖氧化酶或已糖激酶法作为体外诊断器械中便携式血糖监测的评审标准（10）。 |

标签：

|  |  |
| --- | --- |
| □ | 21 CFR 809.10部分B要求的草案说明书（标签）。 |

除了21 CFR 809.10的标签要求以外：

|  |  |
| --- | --- |
| □ | 预期用途声明由在采用实验室血糖方法诊断的新生儿中监测低血糖构成。 |
| □ | 限制排除器械在新生儿低血糖筛查中的应用。 |
| □ | 至少在两个水平下的精密度数据，其中一个＜50mg/dL。 |
| □ | 来自新生儿样本和来自整个临床研究的关联（准确度）数据小于或等于50 mg/dL。采用制备样本获得关联数据应当单独提供。 |