**行业和FDA工作人员指南草案**

**基于培养基的器械确定用于检测耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）的体外诊断器械的性能特性**

**指南草案**

**本指导性文件公布仅用于征询评论目的。**

**文件发布日期：2011年6月15日**

贵公司应在联邦公报发布通告宣布提供指南草案后90天内提交关于本文件草案的评论和建议。书面评论请提交至食品药品监督管理局，文档管理部（HFA-305），5630 Fishers Lane，rm. 1061，Rockville MD 20852。电子评论请提交至[http：//www.regulations.gov](http://www.regulations.gov)。所有评论应注明文档编号，该编号位于宣布提供指南的联邦公报通告中。

有关本文件的问题，请联系Alexandra Wong，电话：301-796-6210，或电子邮件：alexandra.wong@fda.hhs.gov。

**美国卫生与公众服务部
食品药品监督管理局
 器械与放射健康中心
体外诊断和放射卫生办公室
微生物学器械部**

**前言**

**其他副本**

其他副本可从互联网获得。贵公司还可以向dsmica@fda.hhs.gov发送电子邮件请求，接收本指南的电子副本，或向301-827-8149发送传真请求接收硬拷贝。请使用文件编号1729来标识贵公司所要求获得的指南。

**目录**

[I. 引言 4](#_Toc479513555)

[II. 背景 5](#_Toc479513556)

[III. 范围 6](#_Toc479513557)

[IV. 器械描述 7](#_Toc479513558)

[V. 健康风险 7](#_Toc479513559)

[VI. 确定培养方法的性能特性 8](#_Toc479513560)

[A. 控制 8](#_Toc479513561)

[B. 性能研究 8](#_Toc479513562)

[C. CLIA 豁免 20](#_Toc479513563)

[VII. 参考文件 20](#_Toc479513564)

**行业和FDA工作人员指南草案**

**基于培养基的器械确定用于检测耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）的体外诊断器械的性能特性**

|  |
| --- |
| ***定稿时，本指南草案代表食品药品监督管理局（FDA）在这一主题上的最新见解。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、法规或其两者的要求，可以使用替代方法。如果贵公司希望讨论一种替代方法，请联系负责实施本指南的FDA工作人员。如果贵公司无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的合适的电话号码。*** |

1. **引言**

FDA拟发布本指南草案，就使用基于培养基的方法确定旨在检测耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）的体外诊断器械（IVD）的分析和临床性能的研究为行业和本审查机构工作人员提供建议。这些器械用于帮助在医疗环境中预防和控制MRSA感染。

本指南提供有关FDA建议进行研究类型的详细信息，此类研究用于支持这些器械的II类上市前提交资料。本指南提供推荐用于分析灵敏度和包含性研究的MRSA菌株示例，以及推荐用于分析特异性研究的微生物示例。

本文件仅限于确定通过培养基中的增长检测MRSA的器械或测试由mecA基因表达的蛋白质、青霉素结合蛋白2a（PBP2a或PBP2'）器械的性能特性研究。

这包括使用选择性或显色培养基的基于培养基器械。本文件并不涉及检测宿主对MRSA抗原的血清学反应，也不涉及确定多分析物或多重核酸基器械的非MRSA组件的性能。

FDA的指导性文件，包括本指南，不构成法律上可强制执行的责任。相反，指南说明本审查机构目前关于某一主题的见解，除非引用具体的法规或法定要求，否则应仅视为建议。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，但非强制要求。

1. **背景**

本文件对用于确定适用于检测MRSA的体外诊断器械的性能特性研究提供建议，包括用于检测或检测与分化人类样本中的MRSA与金黄色葡萄球菌（SA）或通过连续监测血培养系统检测的细菌增长的研究。FDA认为此类推荐研究将与特定试验可能需要的II类上市前提交（例如，510（k）或重新分类申请）相关。

拟销售用于检测MRSA的体外诊断器械的制造商应当遵守联邦食品、药品和化妆品法案（FD＆C Act）的一般控制，并且在销售器械之前获得上市前许可或批准（该法案第510（k）、513、515节； 21 U.S.C. 360（k）、360c、360e）。

本文件旨在补充21 CFR 807.87（上市前通告中需要的信息）和其他FDA资源，例如CDRH的器械建议网页“上市前通告510（k）”，其网址为：http：//www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance / HowtoMarketYour Device / PremarketSubmissions / PremarketNotification510k / default.htm。关于简化和传统510（k）内容和格式的指南可在标题为“传统和简化510（k）的格式”的指南中找到，其网址为：http：//www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ DeviceRegulationandGuidance / Guidanc eDocuments / ucm084396.pdf。

有关器械试验的更多信息，请参见标题为“体外诊断（IVD）器械研究 - 常见问题”的指南（其网址为：[http：//www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Guidanc eDocuments / ucm071230.pdf](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Guidanc%20eDocuments%20/%20ucm071230.pdf)）以及标题为“使用无法单独识别的残留人体样本进行体外诊断器械研究的知情同意指南” （其网址为：[http：//www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Guidanc eDocuments / ucm071265.pdf](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Guidanc%20eDocuments%20/%20ucm071265.pdf)）。

1. **范围**

如前所述，本文件对用于确定适用于检测MRSA的体外诊断器械的性能特性的研究提供建议，包括用于检测或检测与分化人类样本中的MRSA与金黄色葡萄球菌（SA）或通过连续监测血培养系统检测的细菌增长的研究。本文件仅限于旨在确定通过培养基中的增长检测MRSA的器械或测试由mecA基因表达的蛋白质、青霉素结合蛋白2a（PBP2a或PBP2'）器械性能特性的研究。本文件包括使用选择性或显色培养基的基于培养基的器械。本指南并不涉及检测宿主对MRSA抗原的血清学反应，也不涉及确定多分析物或多重核酸基器械的非MRSA组件的性能。

本文件的范围限于现有分类中所述的以下器械，如下所示。本指南中包含的建议还可以帮助未来MRSA诊断器械的制造商（其中，此类器械可能不属于这些现有分类范围内）遵守适用于其器械的要求，包括受制于根据该法案第513（f）（2）节（“重新分类”）提出的初始分类申请的器械，以及尝试测定与未来重新许可器械的实质等同性的后续器械。

此类器械的制造商应联系FDA，解释本指南中的建议如何适用于其器械。

以下是现有的MRSA检测IVD分类法规，其分别归属于产品代码JSO和MYI：

**21 CFR 866.1700药敏试验培养基：**

（a）用于药敏试验的培养基是用于医学目的的器械，其由能够支持许多经受药敏试验的细菌病原体生长的任何培养基组成。培养基应当不含与在疾病治疗中经受药敏试验的普通试剂对抗的已知组分。

（b）分类。II类（性能标准）。

**21 CFR 866.1640药敏试验散剂：**

（a）标识。药敏试验散剂是由以特定量包装在药水瓶中的抗菌药散剂组成的器械，且其适用于在临床实验室中确定细菌病原体对这些治疗剂的体外灵敏度。试验结果可用于确定在细菌疾病治疗中的抗菌剂选择。

（b）分类。II类（性能标准）。

1. **器械描述**

贵公司的上市前通告必须提供一份符合21 CFR 807.87（a）和（f）要求的器械描述。贵公司还应根据法规并使用产品代码标识贵公司的器械，并标识合法销售的比较器械。为快速审查贵公司的器械与比较器械相比的所有方面，贵公司应该提供表格概述比较器械与贵公司的器械之间的异同。

1. **健康风险**

MRSA是一种可引起葡萄球菌感染的细菌，其对使用常规抗生素进行的治疗有耐药性。感染在接受有创性医疗手术或者免疫系统受损并在医院和医疗机构（例如养老院和透析中心）中治疗的患者中最为常见。在医疗环境中，其通常可引起严重且潜在危及生命的感染，例如血流感染、手术部位感染或肺炎。

除医疗相关感染外，MRSA还可以感染整个社区中的健康人群，其具体表现为皮肤感染。这些皮肤感染可能看起来像粉刺或疙瘩，有时可能肿胀、疼痛并流脓。

过去十年里，在美国的医疗环境中，由MRSA引起的感染的发病率逐渐增加。根据疾病控制和预防中心（CDC）的数据，耐抗菌剂的感染比例一直在增长。

用于检测和分化MRSA和SA的器械未能如预期地发挥性能或未能正确地解释结果也可能导致感染控制反应不当。如果在医疗环境中的对感染进行控制，假阴性报告可能使启动感染控制和预防措施的方面产生延迟（或未能启动）。假阳性报告可能导致采用不必要的控制和预防措施。因此，确定这些器械的性能并了解与使用这些器械相关的风险对于其安全有效使用来说至关重要。

由制造商进行、用于确定基于核酸的MRSA / SA检测和分化器械的性能研究是确定这些器械的安全性和有效性或实质等同性的基础。

培养方法面临的挑战之一是准确检测因某一异质耐药性现象而引起的苯唑西林/甲氧西林耐药性。这可能是因为两种亚群（一种敏感和另一种耐药）共存于葡萄球菌培养基中（2）。培养基中的所有细胞可携带有关耐药性的遗传信息，然而，只有少数细胞可以在体外表达耐药性。这种现象可发生在耐青霉素酶稳定的青霉素（例如苯唑西林）的葡萄球菌中。表达异质耐药性的细胞的生长比苯唑西林敏感群体慢，并且在高于35℃的温度下或培养低于24小时时可能无法对其进行检测。2

因此，确定这些器械的性能并了解与使用这些器械相关的风险对于其安全有效使用来说至关重要。由制造商进行、用于确定基于核酸的MRSA / SA检测和分化器械的性能研究是确定这些器械的安全性和有效性或实质等同性的基础。

|  |  |
| --- | --- |
| **已确定风险** | **推荐缓解措施** |
| 患者管理不当 | 器械描述（第IV节）性能特征（第VI节，第1-4段）标签（第VI节，第5段） |

1. **确定培养方法的性能特性**
2. **控制**

在进行下述性能研究时，我们建议贵公司在分析和临床研究期间每天进行适当的外部控制。以下部分将提供有关控制的具体信息。贵公司可以联系FDA，体外诊断器械评估和安全办公室（OIVD），微生物学器械部以解更多信息。

1. **性能研究**

在贵公司的510（k）中，贵公司应就贵公司进行的研究提供详细的描述性信息，其中，研究用于确定如下所述的每个性能特性。我们建议贵公司进行前瞻性临床研究，确定贵公司的器械性能。一般来说，对于临床研究和分析精确性研究，我们建议贵公司在三个站点进行试验，此类站点应代表贵公司的预期用户站点（例如，临床实验室场所）。贵公司应针对贵公司推荐用于测定的每种样本类型评价贵公司测定的性能。

为在FDA审查期间准确解读验收标准和数据摘要，我们建议贵公司提供有关试验方案的适当特定信息。这对于帮助用户理解标签中的信息来说也很重要。例如，提到临床和实验室标准研究所（CLSI）方案或指南时，我们建议贵公司指明贵公司遵循试验方案或指南的具体方面。

我们建议贵公司联系体外诊断器械评估和安全办公室（OIVD），微生物学器械部，获得有关贵公司的预期研究以及贵公司拟定支持的临床声明的反馈。

1. **分析灵敏度**

***分析反应性/挑战***

贵公司应测试至少50个所选MRSA / SA菌株，其代表社区和全世界中的常见菌株。就本研究而言，我们建议贵公司从美国典型培养基保藏中心（ATCC），疾病控制和预防中心（CDC）或有关金黄色葡萄球菌抗菌耐药性的网络上（NARSA）获得分离株。请提供基因型（即脉冲场凝胶电泳）或表型信息，例如每个所测微生物的准确最低抑制浓度（MIC）值（以μg/ mL为单位）以及菌株的地理来源。所测细菌浓度应为贵公司的器械可回收的最低百分比水平或其附近。应确认所有MRSA分离株、亚型或组名称和浓度。

贵公司还可以使用内部分离株来扩大贵公司研究涉及的范围，但这些分离株不应超过所测总数的50％。内部分离株应具有良好特性，且贵公司的提交资料中应提供有关表征的信息。使用内部分离株时，贵公司应提供详细的特性说明，提供MIC结果和脉冲场凝胶电泳（例如，USA100、USA200、USA300、USA400、以及社区或医疗机构中存在的其他类型）。

我们建议贵公司纳入毒性毒株USA300-114。

下表含有应纳入在分析反应性研究中的微生物示例。该列表可能未涵盖所有已知的MRSA分离株。

**表1.须纳入分析反应性研究中的微生物示例**

|  |  |
| --- | --- |
| 细菌 | 细菌 |
| 金黄色葡萄球菌 ATCC 33591 | 金黄色葡萄球菌 NRS643（USA300） |
| 金黄色葡萄球菌 ATCC 33592 | 金黄色葡萄球菌 NRS647（USA300） |
| 金黄色葡萄球菌 ATCC 49476 | 金黄色葡萄球菌 NRS657（USA300） |
| 金黄色葡萄球菌 ATCC 51153 | 金黄色葡萄球菌 NRS658（USA100） |
| 金黄色葡萄球菌 ATCC 700698 | 金黄色葡萄球菌 NRS659（USA300） |
| 金黄色葡萄球菌 ATCC 700699 | 金黄色葡萄球菌 NRS660（USA100） |
| 金黄色葡萄球菌 ATCC 700789 | 金黄色葡萄球菌 NRS661（USA100） |
| 金黄色葡萄球菌 ATCC BAA1026 | 金黄色葡萄球菌 NRS667（USA300） |
| 金黄色葡萄球菌 ATCC BAA38 | 金黄色葡萄球菌 NRS670（USA100） |
| 金黄色葡萄球菌 ATCC BAA39 | 金黄色葡萄球菌 NRS671（USA100） |
| 金黄色葡萄球菌 ATCC BAA41 | 金黄色葡萄球菌 NRS672（USA100） |
| 金黄色葡萄球菌 ATCC BAA43 | 金黄色葡萄球菌 NRS673（USA100） |
| 金黄色葡萄球菌 ATCC BAA44 | 金黄色葡萄球菌 NRS674（USA100） |
| 金黄色葡萄球菌 NRS123（USA 400） | 金黄色葡萄球菌 NRS679（USA100） |
| 金黄色葡萄球菌 NRS172 | 金黄色葡萄球菌 NRS687（USA300） |
| 金黄色葡萄球菌 NRS192 | 金黄色葡萄球菌 NRS688（USA300） |
| 金黄色葡萄球菌 NRS193 | 金黄色葡萄球菌 NRS693（USA300） |
| 金黄色葡萄球菌 NRS194 | 金黄色葡萄球菌 NRS694（USA300） |
| 金黄色葡萄球菌 NRS22（USA 600） | 金黄色葡萄球菌 NRS697（USA100） |
| 金黄色葡萄球菌 NRS241 | 金黄色葡萄球菌 NRS699（USA100） |
| 金黄色葡萄球菌 NRS245 | 金黄色葡萄球菌 NRS710（USA100） |
| 金黄色葡萄球菌 NRS248 | 金黄色葡萄球菌 NRS711（USA100） |
| 金黄色葡萄球菌 NRS249 | 金黄色葡萄球菌 NRS716（USA300） |
| 金黄色葡萄球菌 NRS382（USA 100） | 金黄色葡萄球菌 NRS717（USA100） |
| 金黄色葡萄球菌 NRS383（USA 200） | 金黄色葡萄球菌 NRS721（USA100） |
| 金黄色葡萄球菌 NRS384（USA 300-0114） | 金黄色葡萄球菌 NRS725（USA300） |
| 金黄色葡萄球菌 NRS385（USA 500） | 金黄色葡萄球菌 NRS732（USA300） |
| 金黄色葡萄球菌 NRS386（USA 700） | 金黄色葡萄球菌 NRS733（USA300） |
| 金黄色葡萄球菌 NRS387（USA 800） | 金黄色葡萄球菌 NRS736（USA300） |
|  | 金黄色葡萄球菌 NRS739（USA300） |

***耐药性表达***

* 1. 我们建议贵公司证明至少10个高水平和低水平耐药性MRSA菌株在新器械上表达出耐药性，并与非选择性羊血琼脂平板进行比较。研究中使用的菌株应由CLSI推荐或得到同行审查的出版物公认。贵公司的研究应提供所测试的每个菌株的MIC值、mecA和类别（同质或异质），并且还应提供阳性和阴性控制。

在行业的某一要求中，我们被问及提供此类信息的方法。

表2是贵公司可用于辅助提供此类信息的格式。

**表2.耐药性表达研究的表格格式。**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 采集编号 | MIC | mecA | 类别 |  |
|  |  | 低 | 高 |  |  |
| 金黄色葡萄球菌  | ATCC 43300 |  |  |  | 异质 |

* 1. 耐边缘苯唑西林的金黄色葡萄球菌（BORSA）

BORSA菌株通常缺少mec A基因，但可通过另一种耐药性机制表达对苯唑西林的耐药性。这些菌株中的苯唑西林MIC刚好高于敏感折点。

我们建议贵公司使用至少五个BORSA分离株来评价贵公司新器械的性能。结果应以表格格式呈现。

* 1. 甲氧西林耐药性有其它表现机制，例如产生改良的固有PBP（改良的金黄色葡萄球菌（MOD-SA）菌株），其对苯唑西林具有变异亲和；然而，MOD-SA的发生率极低。5如果这些菌株可用于试验，其也应纳入挑战组中。此外，如果MOD-SA菌株不能用于试验，则贵公司可以在贵公司的标签中提供局限性声明。

***混合感染研究***

贵公司还应该进行混合感染研究，评价贵公司的器械在存在高水平非靶微生物的情况下回收MRSA的性能，其中，此类评价应使用一个革兰氏阳性和一个革兰氏阴性分离株（例如，MRSA和甲氧西林敏感SA，或MRSA和甲氧西林耐药性凝固酶阴性葡萄球菌或MRSA和大肠杆菌）。贵公司应该以百分回收率测试靶标微生物（即MRSA）并以增加浓度下测试非靶微生物，并提供数据。在行业的某一要求中，我们被问及提供此类信息的方法。表3是贵公司可用于辅助提供此类信息的格式。

**表3.混合感染研究表**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| MRSA（\*浓度保持恒定，回收率以CFU / mL表示） | MSSA或耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌或大肠杆菌 | MRSA结果 |
| 10\*CFU/mL | 108CFU/mL |  |
| 10\*CFU/mL | 109CFU/mL |  |

**回收研究**

我们建议贵公司的回收研究应使用以下方案

* 研究应包括至少两个良好表征的公认MRSA菌株，其应取自ATCC、NARSA、CDC或其他参考实验室等公认培养基保藏中心，确定贵公司的新器械上MRSA菌落的百分比回收率。
* 应以6个连续稀释对每个菌株进行测试，其中，对每个菌株重复进行每个稀释两次。
* 研究应由两名操作者在一个站点进行。
* 如果贵公司拟定对两种分析物进行声明，例如MRSA和SA，则应对每种分析物进行回收研究。

回收研究应包括至少6个连续稀释，以获得约等于106、105、104、103、102和10CFU / mL的微生物浓度。将每种稀释液的等分试样涂布在新培养基的至少两个平板上以及用作控制的羊血琼脂平板（BAP）上。通过取每次稀释时从两个平板获得的CFU数量的平均值来计算每个培养基的百分比回收率。

在行业的某一要求中，我们被问及提供此类信息的方法。

表4是贵公司可用于辅助提供此类信息的格式。

**表4.呈现回收研究的表格格式。**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **106****CFU/mL** | **105****CFU/mL** | **104****CFU/mL** | **103****CFU/mL** | **102****CFU/mL** | **10****CFU/mL** |
| MRSAATCC 43300 | 平板 1 | > 300 | > 300 | 121 | 11 | 4 | 0 |
| 平板2 | > 300 | > 300 | 122 | 12 | 1 | 0 |
|  | **平均值** | > 300 | **> 300** | **121** | **11** | **2** | **0** |
| 控制（非选择性培养基） |  |  |  |  |  |  |  |

1. **分析特异性**

交叉反应性

贵公司应针对在系统发生与SA有关或可能出现在根据预期用途或医院环境声明的样本类型中的菌株对贵公司器械进行的性能评价。划分分离物来观察分离菌落的菌落形态和颜色强度。此外，所测试的细菌浓度应当为106 CFU / mL或以上的水平。我们建议贵公司确认非选择性琼脂培养基平板上的微生物特性和浓度。

我们理解，可能存在难以获得以用于试验的微生物。在这种情况下，贵公司可能在贵公司的包装说明书中提供局限性声明，即这些微生物无法用于试验。

***干扰***

贵公司应该对潜在干扰物质进行测试，即可能存在于贵公司的样本类型中的外源性和内源性。我们建议贵公司提供一个BAP作为控制。此外，贵公司还应该考虑将增长减少视为干扰的另一个指标。

样本类型（如前鼻孔，血液和皮肤以及软组织感染）中的常见干扰物质的示例见表5-7。这些并不是排他性列表。

此外，我们建议贵公司测试各种血培养瓶类型、拭子和运送培养基，确定其是否可支持贵公司的靶标生物的生长。或者，贵公司可以在包装说明书中为未经测试的血培养瓶类型、拭子和运送培养基提供局限性声明。

**表5.推荐用于鼻拭子样本干扰研究的物质示例**

|  |  |
| --- | --- |
| **物质** | **有效成分** |
| 血液（人） |  |
| 鼻喷雾剂或滴剂 | 去氧肾上腺素、羟甲唑啉、氯化钠与防腐剂、苯扎氯铵、磷酸钠、苯甲醇、丙二醇、山梨醇、苄醇、乙二胺四乙酸二钠、羟丙甲纤维素、磷酸 |
| 鼻皮质类固醇 | 倍氯米松、地塞米松、氟尼缩松、曲安奈德、布地奈德、莫米松、氟替卡松 |
| 鼻凝胶 | 具盖丝瓜、硫磺 |
| 顺势疗法过敏救济药 | 粉花金虎科， 盐酸组胺 |
| FluMist© | 活鼻内流感病毒疫苗 |
| 咽喉锭剂、口服麻醉剂和镇痛药 | 苯佐卡因、薄荷醇 |
| 抗病毒药物 | 扎那米韦 |
| 抗生素，鼻软膏 | 莫匹罗星 |
| 抗菌，全身 | 妥布霉素 |

**表6.推荐用于皮肤、软组织感染的干扰研究的物质示例**

|  |  |
| --- | --- |
| **物质** | **有效成分** |
| 白膜层（伤口刺激剂） | WBC （1.5 x 109/mL） |
| 全血 （不含MRSA/SA） | 不适用 |
| 血浆 |  |
| 新斯波林 | 杆菌肽多粘菌素B新霉素 |
| StaphA+Septic | 苄索氯铵，盐酸利多卡因 |
| 氢化可的松 | 氢化可的松 |
| 生物易感 | 苯佐卡因 |
| 碘酊 | 碘 |
| 莫匹罗星 | 苄索氯铵盐酸利多卡因 |
| 盐水 | 氯化钠 |
| 抗菌洗手液 | 乙醇 |
| 70％异丙醇 | 70％异丙醇 |

**表7.推荐用于血液干扰研究的物质示例**

|  |  |
| --- | --- |
| **物质** |  |
| 血红蛋白 |  |
| 甘油三酯血清 |  |
| 共轭胆红素 |  |
| 未结合的胆红素 |  |
| γ-球蛋白 |  |
| 聚苯醚磺酸钠（SPS） |  |

***培养研究***

贵公司还应进行一项研究，以确定不同培养时间对贵公司的培养基性能的影响。此外，贵公司确定的培养时间应可达到≥95％的验收标准以支持贵公司培养基的性能。如果贵公司的培养基具有不同的培养时间，请根据每个时间或时间点（以小时为单位）对结果进行分层。在行业的某一要求中，我们被问及提供此类信息的方法。表8是贵公司可用于辅助提供此类信息的格式。

对于靶标微生物，我们建议应以百分比回收率或其附件的水平测试细菌浓度。此外，贵公司应表明非选择性琼脂培养基平板上靶标的最终浓度（以CFU / mL为单位）。

**表8.呈现培养研究的表格格式。**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
| 阳性 | 0 | 1 | 7 | 14 | 22 | 15 | 43 | 32 | 16 | 2 | 0 |
| 阴性 | 1 | 6 | 20 | 100 | 150 | 170 | 250 | 160 | 80 | 40 | 0 |
| 总计 | 1 | 7 | 27 | 114 | 172 | 185 | 293 | 192 | 96 | 42 | 0 |

1. **显色培养基的附加试验**

如果贵公司建议贵公司的新器械上生长的菌落可用于进行其他试验，则应通过对每个试验进行确认研究来证明这些试验的结果准确。试验应包括但不限于过氧化氢酶、凝固酶和乳胶凝集。

1. **临床性能研究**

***研究方案***

我们建议贵公司制定详细的研究方案，例如：

* 患者入选和排除标准，
* 所需样本的类型和数量，
* 使用说明，
* 质量控制方法，以及
* 解释差异以防止数据产生偏倚的统计分析计划。

我们建议贵公司在贵公司的上市前提交资料中提供此和任何其他相关的研究方案信息。

为帮助贵公司设计贵公司的方案，我们鼓励贵公司发送贵公司的拟定研究和样本类型的选择至微生物学器械部以供审查。这被称为预IDE4过程。

***样本类型***

贵公司纳入在贵公司研究中以用于证实与MRSA或MRSA / SA检测相关的声明的样本类型总数将取决于细菌在贵公司的临床研究患者人群中的患病率和贵公司器械的性能。我们建议所有MRSA器械可示出至少95％的灵敏度/特异性结果，其中，95％（双侧）的置信界限下限超过90％。如果贵公司的器械可检测MRSA / SA，我们建议MRSA结果的灵敏度/特异性应该至少为95％，其中，95％的（双侧）置信界限下限超过90％，SA的灵敏度/特异性也应该至少为95％，其中，95％的（双侧）置信界限下限超过90％。

一般来说，我们建议在每个临床站点对至少50个样本进行测试，其中，此类样本已使用参考方法确定为阳性。如果贵公司的器械可与连续监测血培养系统检测到的阳性血培养瓶结合使用，且贵公司拟定对不同的血培养瓶类型进行声明，则临床研究中应包括至少20个MRSA阳性样本（每个声明的血培养瓶类型） 。如果数据在通过血培养系统和血培养瓶类型分层时指示在特定血培养系统内的血培养系统或血培养瓶类型之间的测定性能存在显著差异，则数据将不被视为等同，并且无法合并，而应单独分析。如果发生这种情况，应对其他前瞻性采集的临床样本进行测试，分别支持每个所声明的血液培养工具系统和血培养瓶类型。为缓解这种风险，我们建议贵公司进行分析可合并性研究，其中至少在单个站点对两个声明血液培养工具及其各自的声明血液培养瓶类型进行测试。然后，应分析数据来确定跨不同血培养瓶类型和血培养工具系统的可合并性。如果在进行临床研究之前进行该研究，则可通过证明样本数据可以合并来确认后续临床研究的可行性。

***研究站点***

我们建议贵公司至少在三个地理位置不同的机构进行贵公司的研究，其中两个站点应在美国境内。

***研究人群***

我们建议贵公司使用来自拟定靶标人群的样本进行研究。为在贵公司的临床研究患者群体中保持SA的真实患病率，先前招入临床研究中的患者不应重新进入相同的临床研究。如果患者的抗生素使用史可用而且可靠，应对其进行收集和记录患者。

***重现性***

重现性研究的方案可能会因器械形式而略有不同。作为一般指南，我们建议遵守以下指南：

使用编码或盲选微生物；

* 在三个试验站点（例如，两个外部站点和一个内部站点）评价贵公司器械的重现性，其中，每个站点至少有两名操作者；
* 测试至少10个所选微生物，并提供阳性和阴性控制；
* 使用长达五天的试验方案；
* 提供试验的任何程序选项，即不同的接种方法，例如直接拭子接种vs拭子悬浮液（即在液体培养基中）接种；以及
* 可接受的重现性至少≥95％。

***质量控制***

我们建议贵公司针对参考方法和新器械以及任何程序选项（即不同的接种方法，例如新器械的标签中给定的液体培养基中的拭子和拭子悬浮液）每天测试所有质量控制微生物。纳入QC中的微生物应该由CLSI推荐。

对于包装说明书中所述的每种接种方法，我们建议每个站点应至少提供20个试验结果。贵公司应该提供初始和重复QC结果，并说明对所有超出范围的试验结果采取的措施。在超出范围错误的根本原因已确定前，不应继续进行质量控制试验。

对于推荐的质量控制分离株，新器械的试验结果的95％应在预期范围内。应在器械包装说明书中推荐使用相同的QC微生物。包装说明书的QC部分还应提供以下声明“应根据适用的州和/或联邦认证要求执行QC程序”。

***参考方法***

下述参考方法仅涉及可检测与mecA相关的苯唑西林耐药性机制的那些器械。

如果试验结果在24小时后为阴性，我们建议贵公司将使用贵公司的器械获得的结果与通过使用增菌培养基（即含有6.5％氯化钠的胰蛋白酶大豆培养基）培养48小时获得的结果进行比较。混浊生长物应再培养至羊血琼脂上。应对金黄色葡萄球菌的疑似菌落进行革兰氏染色，然后通过使用适当的实验室方法（例如过氧化氢酶、管或滑动凝固酶、乳胶凝集试验）进行鉴定。应使用FDA批准的市售微生物系统进一步对菌落进行鉴定。mecA介导的苯唑西林耐药性应通过使用头孢西丁（盘扩散或培养基微量稀释）来确定，如当前CLSI标准M100所推荐。为合并结果，贵公司的参考方法应对每个试验站点保持一致。

使用增菌培养基增加MRSA的分离和鉴定的灵敏度。我们建议贵公司使用增菌培养基，因为其是一种可用于比较贵公司新器械且更为可靠的参考方法。增菌培养基应根据产品标签使用。

除上述头孢西丁（盘扩散或培养基微量稀释）方法之外，我们还承认在MRSA中检测由mecA表达蛋白质的那些器械可视为另一参考方法，例如PBP2a（PBP2'）乳胶凝集试验。贵公司可以使用另一种方法（即，称为类似方法）来声明百分比一致性；但是，所有阴性结果应被确认为真阴性结果。

***评价贵公司的研究结果***

应提交来自研究的所有原始数据以供审查。贵公司应该以2 X 2表提供贵公司的计算结果。贵公司的临床研究的灵敏度（阳性百分比一致性）应至少为95％，特异性（阴性百分比一致性）应至少为双侧95％CI的95％，其中，下限为90％。

评估参考方法和新器械的比较性能时，还应考虑质量控制和重现性结果。

1. **标签**

为满足21 CFR 807.87（e）的要求，器械应用应提供标签，例如， 包装说明书。将体外诊断器械引入州际商业之前，最终标签必须符合21 CFR 809.10的要求。贵公司应确保最终标签包括以下与MRSA试验相关的项目内容。

***预期用途声明***

根据21 CFR 809.10（b）（2），预期用途声明必须指明器械适用于测试或鉴定的微生物组。

预期用途声明的典型示例为：

显色培养基A是用于定性检测鼻部定值甲氧西林耐药性金黄色葡萄球菌（MRSA）的选择性和差异显色培养基，其用于帮助在医疗环境中预防和控制MRSA感染。该试验在来自患者和医疗工作者的前鼻孔拭子样本上进行来检查是否有MRSA定植。显色培养基A不用于诊断MRSA、指导或监测感染治疗或提供对甲氧西林的灵敏度结果。阴性结果不排除MRSA鼻定植。伴行培养对于微生物鉴定、灵敏度试验或流行病学分型来说极为必要。

***质量控制***

本程序的逐步概要必须提供所需的质量控制程序和材料的种类的详细信息。请参见 21 CFR 809.10（b）（8）。贵公司应确保贵公司向用户推荐的质量控制程序的具体内容足以确保性能范围令人满意。贵公司必须列出所有推荐的质量控制菌株和每种微生物的预期结果。请参见 21 CFR 809.10（b）（8）（vi）。

***报告结果***

贵公司必须详细说明每个预期结果。请参见 21 CFR 809.10（b）（9）。结果解释可以以表格格式呈现。如果性能尚未确定，则不应报告结果。

***局限性***

贵公司必须提供有关程序局限性的声明。请参见 21 CFR 809.10（b）（10）。以下是可能适用于贵公司的器械的一些局限性声明的示例：

* 通过使用常规方法（即生化和药敏试验）确认可疑生长。
* 显色培养基中可能存在可抑制罕见菌株MRSA生长的组分。
* 使用样本类型Y以外的样本类型的X琼脂培养基的性能尚未确定。
* 使用直接接种菌落生长物的X琼脂培养基的性能尚未确定。
* 阴性结果不应作为诊断、治疗或管理决策的唯一依据。
* 某些葡萄球菌的生长要求可使其在培养中被部分或完全抑制。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的罕见菌株可能无法在培养基上生长。
* 监测试验确定给定时间内的定值状态，并且可以因患者治疗（例如，非定值方案）或暴露于高风险环境（例如与MRSA携带者接触，延长住院）而变化。应根据医院政策对定值状态进行监测。
1. **CLIA 豁免**

如果贵公司希望根据1988年临床实验室改进修正案（CLIA）[[1]](#footnote-0)为贵公司的器械申请CLIA豁免，我们建议贵公司咨询微生物学器械部的工作人员，了解具体研究的设计，支持贵公司器械的CLIA豁免申请。行业和FDA工作人员指南，“对于体外诊断器械制造商申请1988年临床实验室改进修正案（CLIA）豁免的建议”，参见http：//www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/ GuidanceDo cuments / ucm070890.pdf。

1. **参考文件**
2. 器械与放射健康中心，体外诊断办公室。 2009年8月28日。行业和FDA指南：II类特殊控制指导性文件：药敏试验（AST）系统。[http：//www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDo](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080564.htm) [cuments/ucm080564.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080564.htm)
3. 疾病控制中心。（2009）。2009年12月8日从<http://www.cdc.gov/mrsa/>获得
4. Murray，P.R.，Baron，E.J ... 等人（2007）。临床微生物学手册第9版：检测抗菌素耐药性的特殊表型方法（pp。1175 - 1176）。华盛顿特区：ASM出版社。
5. 美国食品药品监督管理局（2009）前IDE程序：问题与答案 - 1999年3月25日（D99-1）IDE指导性备忘录编号D99-1。[http：//www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDo](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm126600.htm) [cuments/ucm126600.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm126600.htm)
6. CLSI. M100 - M100 - 抗菌药敏试验性能标准。（补充最新信息）。CLSI； Wayne， Pennsylvania.
7. 临床实验室标准化协会（CLSI）。2003年。微生物运输系统质量控制 ：批准的标准 M40-A。
8. 21 CFR 800部分到1299部分。自2009年4月1日起修订。



1. 请参见42 U.S.C. § 263a（d）（3）. [↑](#footnote-ref-0)