本指南编写于1997年2月27日实施FDA的良好指导规范（GGP）之前。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。本指南将在下一版本中更新，以纳入GGP的标准部分。

评估用于直接检测分枝杆菌SPP的体外诊断器械的审查标准

1994年2月28日

评估用于直接检测分枝杆菌SPP的体外诊断器械的审查标准（DCLD /微生物学部）

本文件代表目前关于采用核酸扩增和杂交或其他方法以用于直接检测临床样本中的结核分枝杆菌和/或其他分枝杆菌属的体外诊断器械的主要关注问题和建议。其基于1）最新的基础科学，2）临床经验，3）制造商先前提交给FDA的提交资料，以及4）1990年“安全医疗器械法案”（SMDA）和“联邦法规”（CFR）中的FDA法规。本文件是一个灵活的文件，随着科学和医学方面的进展，这些审查标准将根据需要进行重新评估和修订，以适应新知识。

**目的**：本文件的目的是就某一用于检测临床样本中的分枝杆菌属的器械可许可上市之前须提交给食品药品监督管理局（FDA）的信息提供指南。

**定义**：该通用型器械旨在用于临床实验室，其中，其作为体外诊断试验以定性检测分枝杆菌[种类或群体] [特异性核酸序列，例如通过[核酸类型]扩增和杂交（或其他方法）直接在 [临床样本中的种类]中检测到的IS61101]。

**产品代码：**

**法规编号：** 21 CFR § 866.3370

**分类：**

**面板：微生物学** （83）

**所需审查：**上市前通告 [510（k）]

1. **背景**

结核病和其他分枝杆菌疾病的确定性诊断取决于对病原体的分离和鉴定1。尽管显微镜检查的相对灵敏度较弱（需要每mL样本中至少有5×l03微生物以用于检测），但其仍不失为一种筛选方法。肺分泌物中存在的微生物数量与传播的风险直接相关，50％至80％的肺结核患者会有阳性涂片\*。用于鉴定（假定和确定）分枝杆菌属的合法销售的器械可从不同制造商处获得，此类器械使用以下技术：

1. 核酸杂交：该方法对于直接检测小于104 CFU / mL的分枝杆菌较为不敏感，且主要用于培养确认生长在固体或液体分枝杆菌培养基上的分枝杆菌属。
2. 使用碱性品红或荧光染料对耐酸性杆菌进行显微镜筛选：荧光显微镜检查术使用了全胺 - 罗丹明染色剂，其为用于此目的的首选方法，因为其灵敏度较其他方法强并允许更快速对载玻片进行检查。研究者还报道细胞离心法来优化灵敏度3。

显微镜检查术也用于评估患者的传染性，因为其可以定量评估所排泄的杆菌数量。2

1. 常规培养（例如，使用放射性测定法、通过NAP抑制分离和鉴定的选择性培养基，核酸杂交、核酸杂交、生物化学试验或用于检测物种特异性霉菌酸的HPLC）：培养方法能够检测到少于10微生物/ mL的消化量、浓缩临床材料2，且在确定结核分枝杆菌群体后，其为结核病的确定性诊断。
2. 结核菌素皮肤试验：这是用于验证是否已被结核分枝杆菌感染的传统方法。即使在感染结核分枝杆菌后，免疫低下的个体可能不会出现任何反应或者可能具有有限的反应能力；因此，阴性反应不排除感染的可能性。阳性皮肤试验并不一定表示存在疾病，但在一定程度上可支持对具有临床体征的患者的结核病诊断结果，确定先前可能受益于预防性治疗的感染者，并可用于监测以确定新感染者。2

核酸扩增/杂交程序一般用于研究实验室中。这些方法对于临床样本中的直接检测具有特异性并且可能更为灵敏。

使用核酸扩增技术以检测临床样本中的分枝杆菌的上述方法使用不同的标记靶标（例如，65kDa热休克蛋白、IS6110、MBP 70、MBP 64、38-kDa蛋白质和16s rRNA）。4

研究者认为，仅在分离和鉴定出活结核分枝杆菌后，才可确定性的诊断疾病（结核病）。直接在临床样本中鉴定结核分枝杆菌核酸与临床疾病的存在之间的关系尚未得到确立。非结核分枝杆菌属的培养分离的临床意义必须通过使用其他临床证据（放射学、症状学、风险因素、免疫状态等）来进行评价。

作为美国的一个重大公共卫生问题，科学和非科学出版物中均已对结核病的再出现进行广泛讨论5.6。在旨在控制结核病传播的尝试中，主要问题是结核病与艾滋病毒阳性的关联性、免疫低下个体中疾病快速发展与恶化、多重耐药（MDR）毒株的分离、医院内和体制性爆发以及对保护医护人员的高度关切。我们需要快速、安全且有效的诊断试验来实施必要的感染控制程序并提供适当的患者护理。

1. **器械描述**

在新器械的510（k）审查中，关键问题是具体的预期用途（所检测到的微生物和适应症）、临床有效性（如何在临床环境中使用该器械）、所测样本的类型和所使用的技术。在510（k）提交资料中必须提供以下说明性信息，充分表征用于直接检测临床样本中的分枝杆菌属的新体外器械。必须提交与所使用技术相关的适当同行评审的文献参考。

1. 预期用途

请根据器械中使用的技术/方法来说明预期用途。应涉及以下问题：

1. 应该对哪些人群进行测试？
2. 用于直接从患者样本诊断结核病或其他分枝杆菌感染（活动和/或潜伏）时使用该器械的条件和局限性是什么？
3. 如何在实验室诊断算法中使用该器械？还需要做什么其他的临床/实验室试验？

示例：

* 1. 将在所有样本上进行的假定测定以确定结核分枝杆菌组是否存在（不对活性进行测定）；即使该器械具有物种特异性并且具有较高的灵敏度，所有样本将需要用于鉴定因另一种分枝杆菌物种而出现的双重感染、灵敏度试验和以区分成功治疗患者与未成功治疗患者的可能活性测定的培养基。这种类型的器械可以与AFB涂片一起使用，或者可以与属特异性直接检测器械一起使用，以检测先前未确诊的分枝杆菌病
  2. 分枝杆菌属 的假定检测；该器械具有属特异性，如果其具有足够的灵敏度，则可用于替代AFB涂片来进行筛选；理想情况下（如果灵敏度为100％），阴性样本不需要培养基。阳性样本需要培养基以确定活性、检测多重感染、鉴定物种并进行灵敏度试验。

1. 方法的详细原理。

请详细讨论试验方法的原理。提供信息以证实该方法可用于检测分枝杆菌属。酌情引用同行评审的文献参考。请说明：与在美国合法销售并具有类似技术和设计的器械相比，新器械的技术、程序方法和设计的相似性和差异。请适当提供以下组件的完整说明（有关所需方法学信息的详细说明，请参见评估用于直接检测传染性微生物切基于核酸扩增的体外诊断器械的审查标准）：

* 1. 萃取/预处理程序。
  2. 所用引物和目标（标记）序列。
  3. 扩增酶。
  4. 核酸合成核苷酸。
  5. 用于扩增产物的检测探头。
  6. 用于检测杂合体复合物的酶、荧光或其他底物。
  7. 确定测定的临界值或端点值；这可以使用如III.A.l所述的数据来确认。
  8. 测定工具盒中包含的控制/校准物，并说明程序的哪些方面受到控制或未受控制。
  9. 任何有助于提高器械有效性的其他试剂或方法。
  10. 进行测定的安全方面。指定试验材料在什么程序步骤是非传染性的。
  11. 工具盒中提供的或推荐使用的采集和运输材料。
  12. 负责样本处理、放大和/或检测的软件元件和专用仪器。请参阅有关经受510（k）审查的计算机控制医疗器械审查员指南中的适度关切水平的要求（指南可从小型制造商协助司处获得）。

1. 样本采集/运输器械。

请详细说明必须用于采集最佳样本以供试验使用的方法。提供有关适当样本采集程序的参考。请根据样本的类型，说明样本运输、存储或制备/萃取中的任何注意事项或差异。

* 1. 指定可以使用器械进行试验的所有样本的类型和体积（如适用）。讨论测试不充分或不适当样本的影响。
  2. 列出用于每种样本类型的适当样本运输条件（例如，时间、温度等）。列出并讨论不适当运输的影响。
  3. 说明推荐的存储时间和温度。

1. 该方法的优点和局限性。

请讨论：与其他可用的试验方法相比，新器械的试验方法的优点和局限性/优势/劣势。有关核酸扩增方法的关注点是：样本制备是否充分、样本相关或其他抑制剂是否存在、是否存在样本污染的风险、质量控制是否适当、阳性/阴性结果与疾病存在/不存在的关系以及实验室再次检测某一一致微生物负载水平的能力。

1. **具体的性能特征**

FDA需要销售体外诊断器械的数据和统计分析的某些类型和数量。所要求数据的数量和类型取决于新器械的预期用途和技术特性。数据和统计评估应足以确定器械是否对所有声明的样本类型都安全有效。可能需要额外的数据来证实某些预期用途或临床意义的声明，或确认使用新技术。

提供所有研究的完整程序。必须按照产品标签中提供的说明，以器械的最终指定形式进行确定器械性能特性的所有测试。呈现测试数据、分析和结论；包括非预期结果的解释和进行的任何其他测试。在适当的情况下，可以使用图表（散点图，直方图，ROC曲线等）作为分析和结论的一部分。可能需要原始数据。

需要提交以下数据来确定使用核酸扩增和杂交方法检测分枝杆菌的能力。：

1. 分析实验室研究（第I阶段和第Ⅱ阶段）

对于器械运行极为重要的具体参数应由在外部实验室进行试验之前用器械确定的数据支持。试验应在内部进行或在指定的实验室进行以作为试验开发阶段的一部分。

* 1. 临界值的确认

说明确定测定临界值的原理。数据应该表明，通过测试以下样本量确定临界值的选择适当：

1. 通过涂片和/或培养基确定为阳性的至少100个样本\*，并且包括来自培养基中的消化、浓缩材料的样本具有少于10菌落/ mL。
2. 通过培养基确定为阴性的至少100个样本。

\* 可以使用冷冻样本

应全面分析所有假阳性和假阴性结果；如果共扩增不是器械程序的一部分，则必须进行**刺激反应**以确定因假阴性而产生的非特异性抑制的发生率；此外，培养基分离株扩增可用于确定该菌株是否可使用该器械进行扩增/检测，所以在出现任何假阴性时，必须进行此项操作。假阳性（器械阳性/培养阴性）可以通过临床信息（阳性放射学、其他阳性培养基、先前的抗结核治疗等）来说明。请证明：10个阳性样本中的扩增产物含有预期大小的序列（例如，通过局限性性位点分析、琼脂糖凝胶电泳等）。

* 1. 检测限。

该测定的分析灵敏度（检测限）必须使用已知的分枝杆菌分离株确定，其中，需在指数生长阶段收获分离株。连续稀释新鲜培养基，使用该器械测试三次，并与直接AFB涂片和定量培养基进行比较。现有数据是每mL的CFU或AFB 最低稀释度。必须对代表地理和表型多样性的至少25-30个分离株进行稀释研究，包括药物灵敏度、INH耐药性和MDR菌株。应列出分离株的来源。请证明：扩增产物含有预期大小的核酸序列。应基于对目标拷贝的检测将这些数据与相似数据进行关联。

* 1. 器械特异性

应尽可能全面证明用于扩增和检测特定物种或属的新器械的特异性。应使用具有足够技术挑战性浓度的测定系统（对于细菌菌株，为107至108 CFU / L）来研究交叉反应性。也应对任何具有任何同源性的物种进行测试。该器械用于呼吸样本时，除可能在将被测试的其他患者样本类型中出现的病原体或正常菌群外，应针对交叉反应性对以下微生物菌株进行测试：

对于结核分枝杆菌特异性器械：

牛分枝杆菌，非洲分枝杆菌，田鼠分枝杆菌

其他未被器械检测到的分枝杆菌物种

星形诺卡菌，巴西诺卡菌，皮疽诺卡菌，豚鼠耳炎诺卡菌

链霉菌属

放线菌属

痤疮丙酸杆菌

嗜水气单胞菌

皮炎芽生菌

百日咳博德特氏菌

白色念珠菌

柠檬酸杆菌

白喉棒状杆菌

棒状杆菌属 （例如J-K群棒状杆菌）

衣原体沙眼衣原体，肺炎支原体

粗球类芽生菌

新型隐球菌

侵蚀艾肯菌

产气肠杆菌，阴沟肠杆菌

粪肠球菌 屎肠球菌

大肠杆菌

梭梭属

流感嗜血杆菌，副流感病毒

组织胞浆菌

肺炎克雷伯杆菌，臭鼻克雷伯氏菌

乳杆菌属

嗜肺军团杆菌，米克戴德军团菌

卡他莫拉菌

肺炎支原体

脑膜炎奈瑟氏球菌，淋病奈瑟氏球菌

非溶血性链球菌

拟球菌属

卟啉单胞菌属

普雷沃氏菌属

恶臭假单胞菌

肠炎沙门氏菌

伤寒沙门氏菌

金黄色葡萄球菌（包括产生蛋白质A）

表皮葡萄球菌

化脓性链球菌等溶血性链球菌

粘质沙雷氏菌

肺炎链球菌

维勒氏菌属

黄单胞菌

病毒：呼吸道合胞病毒、腺病毒、巨细胞病毒、肠道病毒、疱疹病毒、流行性感冒、副流感病毒、鼻病毒

* 1. 干扰研究。

任何可能在特定样本类型中或条件下出现的潜在交叉反应或干扰物质应使用测定系统以及接近检测限的目标微生物进行测试。

其将包括但不限于血液、粘液、人白细胞、雾化溶液、麻醉剂和/或在样本采集过程中使用或在患者样本中可能出现的其它外源材料。另外，还必须研究冻融循环、预期不利的运输和存储条件。

验证推荐的样本存储和运输条件是否与测定相容。根据实时样本存储稳定性研究确定最佳条件。应评价假阳性和假阴性。

* 1. 精确性

国家临床实验室标准委员会（NCCLS）建议对方差实验进行分析，以允许估计运行内和总标准偏差（SD）。有关推荐的数据采集形式和计算，请参见EP5-T2（NCCLS指南）。应针对运行内和总精确性对每个所测样本进行单独计算。

对于所有试验形式，除了测定工具盒中包含的控制外，至少还需测试两个阴性、两个低阳性（小于50 CFU）和两个中等高阳性（100-1000 CFU），其中，每天运行两次，每次重复三次试验，共进行三天。样本可以是通过将微生物加入到合并的阴性样本中制备的加标样本。

除了制造商的实验室外，还应在进行比较研究的两个外部实验室对同一样本进行精确性研究。还应提供包含在测定工具盒中的控制。

对于所计算的端点试验，使用在试验程序中定义的吸收度值和报告单位呈现每组运行内和总精确性值的变异系数。

对于单一端点测定，为每组试验提供阴性、边界/不确定或阳性结果的百分比。

如果在样本处理或解读和解释结果时使用专用仪器，请在每个站点使用不同的工具。如果未使用专用工具，说明在每个站点使用的工具的质量标准。

1. 临床研究。

比较研究提供有关系统准确检测分枝杆菌的能力的数据。应证明：与在至少三个不同临床站点（其代表了不同的地理区域以及不同的患者群体（例如、纽约市、加利福尼亚州、德克萨斯州和/或佛罗里达州；HIV阳性、IV药物滥用者、低社会经济地位群体等））使用的可控培养方法相比，该器械的性能实质等同于培养和/或荧光染色涂片（取决于预期用途）。应提供主要研究者以及进行试验的站点的名称和电话号码。实验室不得隶属于制造商，并且必须执行至少Ⅲ级分枝细菌学程序。

说明所使用的方法选择并提供参考。程序方案必须纳入提交资料中，包括用于分级涂片以及评估培养半定量的方法、样本采集方法、采集和培养之间的过度时间、培养前的存储条件以及特定的实验室培养程序，包括所执行的质量控制程序和定量方法。AFB涂片的初步筛选应使用罗丹明染色（或通过控制程序验证的另一种方法，其始终能够检测103AFB / mL）。应在数据中提供所培养的微生物的相对数量、AFB涂片半定量以及所有分枝杆菌分离株的物种特性。

所评价的新器械必须根据产品说明书中规定的程序和建议进行使用。应重复测试所有边界/不确定结果。可能不会为最终分析更改（解决）初始的新器械结果。培养基扩增可用于确定该菌株是否可使用该器械进行扩增/检测，因此在结果公布之后，可回顾性进行此项操作。假阳性（器械阳性/培养阴性）可以通过临床信息（阳性放射学、其他阳性培养基、先前的抗结核治疗、暴露史和皮肤试验转化等）来说明以用于最终数据分析。

对适当数量的阳性和阴性临床样本进行试验（包装说明书中推荐的采集、存储和试验说明）。灵敏度和特异性点估计值的95％置信区间必须足够窄（例如，加或减5％）来评估临床有效性。

1. 详细说明临床方案设计，并考虑以下内容：
   1. 所有试验均必须使用在实验室中通常可接受的新鲜临床样本以用于AFB涂片和培养（例如所咳出和诱发性痰、气管内和支气管抽吸物、支气管肺泡灌洗液等），并且必须同时处理AFB涂片、培养和新试验。
   2. 必须表面样本已与其他分枝杆菌属分离（例如，戈登分枝杆菌，鸟分枝杆菌胞内分枝杆菌等）。
   3. 记录患者病史（包括先前的结核病病史）：提取样本时结核病的当前疗法；提交用于涂片/培养的样本数量；PPD结果；有源疾病的临床证据存在或不存在；最终临床诊断和放射学检查结果。
   4. 记录每个样本的实验室检查结果，并提供分级涂片结果、半定量培养结果和样本类型（咳出、诱发、灌洗等）。提供所分离的所有分枝杆菌物种的鉴定结果（到物种级别）。
   5. 提供每个站点使用的研究方案。这应该指出所需的适当安全预防措施、样本选择标准、样本存储和处理程序、培养和涂片方法、鉴定程序、盲法程序，以及如何记录、审查和分析结果。所有试验参数必须在开始临床研究之前确定。记录所有质量控制结果，并针对具有超范围QC值的运行重复进行试验。
   6. 在研究中记录每个站点的样本入选标准。试验样本的选择不得有任何偏倚，并且必须按照常规实验室规范进行试验。必须在研究期间根据其预期用途使用新测定，且所测试的样本必须代表该疾病的适用人群（有结核病症状的患者、暴露史或皮肤试验转换者等），并提供通常存在结核病的适当群组（例如艾滋病毒阳性、药物滥用者等）。
2. 提供对至少100个痰样本进行试验的结果，其中，此类样本来自具有其他肺部疾病（真菌、病毒或细菌感染）患者。提供这些患者的最终临床诊断和皮肤试验结果，以及实验室试验结果（AFB培养、涂片和新器械）以作为数据子集。
3. 每个站点应对最低样本数量进行测试，以获得至少20例阳性患者（大多数患者将提供2至5个样本）；总体而言，最低应提供150例阳性患者（最少300名总阳性样本）以达到10％的总体阳性率的可接受置信区间。
4. 如果要求使用一种以上的样本类型（即除消化/去污和浓缩的呼吸样本之外的来源）以使用该器械进行试验，则须提供额外的数据，以最低纳入来自每个额外来源的20个总阳性患者样本。
5. 按站点、患者诊断（活动性疾病、肺部和肺外，如果适用；所治疗的疾病；再活化疾病；皮肤试验阳性或没有疾病临床症状的转化者）和HIV状态分类最终数据分析。
6. 复现性

应提供针对由三个实验室（此类实验室与执行临床研究的实验室不同）（不一定是Ⅲ级实验室）在至少25个样本上进行的试验而进行的实验室间比较的结果。样本可以根据标签说明冻干、冷冻或新鲜运输。样本应包括多种微生物浓度（阴性、小于10 / mL、10至50 / m、50至100 / mL等）。所有样本应按照标签说明的规定处理。样本应具有代码，且结果应由单个指定的联系人进行评估。应在试验样本之间进行阴性控制，以检测的样本携带污染率。

1. **标签注意事项**

以下是法律[502（f）（l）]和法规[21 CFR S 809.10（b）]中的一些要点的其他详细信息。

* + 1. 预期用途声明

预期用途声明应简要说明产品的基本信息。其应该传达以下信息：

* 1. 试验方法，包括扩增和检测的核酸序列。
  2. 测定是否可特定检测结核病或其他物种，或测定是否检测到全部或多种分枝杆菌物种。
  3. 可测试何种样本来源。
  4. 测定是否仅用于特殊工具。

示例：

XXX适用于通过[指定核酸类型]扩增和杂交（或指定其他方法）来检测分枝杆菌[物种或组] [名称特异性核酸序列，例如直接在[说明临床样本的类型]检测的IS61101]。

* + 1. 使用条件

该器械的使用条件应说明器械的任何特殊应用或特定禁忌症或适应症，其中，此类信息未在“预期用途声明”中加以说明，例如“消化、去污和浓缩的呼吸道分泌物作为分枝杆菌培养基的辅助物质”。该试验只能使用生物安全2级规范和I类或II类生物安全柜进行。

应在包装说明书中的概要和说明、局限性或性能特性部分进一步讨论这些使用条件。“警告和注意事项”部分必须提供安全说明，并将其纳入试验程序说明中。

* + 1. 样本采集和处理
  1. 说明待采集的样本类型，以及可能使用的采集器械的类型。
  2. 说明患者准备的条件，例如，采集时间、采集顺序等。
  3. 为样本采集程序提供适当说明以及/或为适当采集程序提供参考（如教科书，期刊等）。
  4. 确定干扰物质或条件。
  5. 提供运输到实验室以进行试验的说明。
  6. 说明样本存储条件和稳定期。
  7. 为实验室提供建议，以确保遵循采集和运输要求。
     1. 质量控制

质量控制部分所提供的信息应包括以下内容：

* 1. 应说明：如果工具盒中未提供材料，则应使用何种ATCC微生物或市售产品进行阳性以及阴性质量控制。如果所提供的控制措施对程序的所有方面提出质疑，则向用户提供建议并推荐替代控制措施来挑战未涵盖的步骤。
  2. 在测定中提供有关质量控制频率和控制和样本放置的建议。
  3. 提供用于解释质量控制样本结果的说明。
  4. 质量控制部分应以下列声明作为结论：“如果控制未按预期进行，则结果无效，且不应报告患者结果”。
     1. 预期结果
  5. 提供不同人群中以及适当样本站点使用新器械测得的分枝杆菌感染的预期患病率。
  6. 表明患病率可能因地理位置、年龄、研究人群的性别、采用的试验类型、个体患者的临床和流行病史等而异。
     1. 试验的局限性。

应列出重要的试验局限性以及所有已知的禁忌症，并酌情提供参考。声称可检测分枝杆菌物种的所有试验必须在局限性部分中至少提供以下有关样本类型的内容（如果适用），除非已提交性能数据或验证性参考以证实特定的局限性或禁忌症不适用。

* 1. 仅对所标示的样本类型进行测试。对其他样本类型进行测试可能会致使产生假阴性或阳性结果。
  2. 当患病率下降时，阳性试验的预测值降低。应仔细解释低风险患者人群中的阳性结果。该试验的有效性仅在[人群类型]中的[样本类型]的试验中确定。
  3. 结果是否可靠取决于适当的样本采集和适当的运输程序。
  4. 不得因在进行适用化学疗法后检测出分枝杆菌核酸而确定治疗失败或成功。
  5. 内源和外源物质的干扰尚未确定。
  6. 对于使用属特异性技术的测定，应作出声明以表明该测定无法特定区分结核分枝杆菌与其他抗酸杆菌。
  7. 分枝杆菌物种的检测取决于样本中存在的微生物数量。这可能受到样本采集方法和患者因素（例如年龄、症状存在、先前治疗等）的影响。
  8. 该试验的最低检测水平可能因存在的分枝杆菌物种而异。
     1. 性能特性：

提供该测定的性能数据的总结，例如与培养基相比的临床灵敏度和特异性；以及用于检测有源疾病的临床灵敏度、特异性、阳性预测值（PPV）和阴性预测值（NPV）。阳性和阴性预测值应基于就每个样本类型进行采样的特定人群。说明每个试验站点的患病率。提供95％的置信区间。

* 1. 以表格形式呈现交叉反应性研究；指定所有阳性和边界/不确定/未定结果。
  2. 提供对所有物种或所有菌株变种的检测限（如果适用）。提供有关所检测到的拷贝数量和微生物数量（CFU）的数据。
  3. 总结运行内和总精确性。
  4. 总结复现性数据。
  5. 提供来自临床研究的数据，其中，此类研究使用不同类别以适应不同患者组和样本来源。清楚表明所有边界/不确定/未定结果。可以讨论试验和培养结果（或临床诊断）之间的差异。基于通过培养结果、基于其他临床/实验室信息的临床诊断或两者组合确定的真阳性和阴性样本的总数，提供最终灵敏度、特异性、阳性和阴性预测值。确定用于确定真阳性和阴性的方法。提供95％的置信区间以及上述参数的点估计值。

1. **参考文件。**
2. Tenover，FC，JT Crawford，RE Huebner，LJ Geiter，CR Horsburgh，RC Good。结核病再现：贵公司的实验室准备好了吗？临床微生物学杂志 ，1993年；31：767-770。
3. 美国胸科协会和疾病控制中心。诊断标准和结核病分类。美国呼吸系统疾病评论，1990年；142：'725-735。
4. Saceanu CA，NC Pfeiffer，T McLean。评价通过细胞离心浓缩的痰涂片以用于检测抗酸杆菌。临床微生物学杂志，正在印刷中。
5. Kirschner， A Meier；EC Bottger。面向分枝杆菌的新型切未经培养的病原体的基因型鉴定和检测，p173-190。在DH Persing，TF Smith，FC Tenover和TJ White（编辑），诊断分子微生物学，原理与应用。美国微生物学会，1993年，华盛顿特区。
6. Bloom，BR，CJ Murray。结核病：有关一种再现杀手的评论。科学，257：1055-64。
7. Cowley G，EA Leonard。结核病：旧杀手重现。新闻周刊，1992年3月16日；53-56。
8. 国家临床实验室标准委员会。临床化学器械精确性性能评价试验，暂行指南。1991年，命令代码： EP5-T2。

**给：** 相关制造商

**日期：** 1994年3月8日

**来自：** 微生物学部主任，临床实验室器械部，器械与放射健康中心

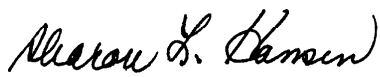
**主题：** 评估用于直接检测分枝杆菌的体外诊断器械的审查标准。

自我们编制标题为“评估用于直接检测分枝杆菌属的体外诊断器械”的文件草案后，我们已受到许多有关临床研究部分中特定问题的问题。为了对其中的一些问题进行说明以及在指导临床研究方案方面提供更多协助，我们已编制原始指导性文件的附件，这些附件也可从小型制造商协助司（DSMA）获取，电话为800-638-2041。

由于在临床实验室中，体外诊断这一领域正在快速发展，我们正在征求贵公司关于审查标准附件的意见、建议和评论。我们十分感激贵公司提供评论，以便我们可以在修订版中纳入尽可能多的改进。

请将评论提交给：

Sharon L. Hansen， Ph.D.   
主任， 微生物学分部  
临床实验室器械部 （HFZ-440）   
器械评估办公室  
器械与放射健康中心  
1390 Piccard Drive  
Rockville， MD 20850



Sharon L. Hansen， Ph.D.

附件

附件1

**评估用于直接检测分枝杆菌属的体外诊断器械的审查标准。（DCLD /微生物学分部）**

FDA提供以下补充信息，以协助申办方采集数据和信息，其中，此类数据和信息将用于评估用于检测结核分枝杆菌的新器械的安全性和有效性：

* 1. 样本临床数据表（附件2）

该表格概述可用于评价结核分枝杆菌检测器械的临床灵敏度和特异性的最小临床信息。除人口统计信息外，还应记录以下信息以评估患者临床类别：

* 1. 结核病的既往病史，包括患者诊断时间以及治疗是否有效；先前的PPD是否为阳性；患者的暴露史。
  2. 最新临床评价来用于评估患者诊断。在对培养基进行排序后，必须从患者图表前瞻性地获得临床文献资料。

（1）在当前临床表现中完成的PPD。

（2）射线照相结果

（3）当前细菌试验

* 1. 当前临床诊断或疑似诊断[ATS（美国胸科学会）患者分类]。

虽然随着新技术的出现以及对不同患者人群中对发病机理的了解越来越多，对结核病的诊断、治疗和控制正不断改进，但诊断标准和结核病分类中所述的、有关暴露于和/或感染结核分枝杆菌的人的分类的ATS-CDC建议（美国呼吸疾病评论，1990年；142：725- 735）也适用于患者分类。为了确定任何用于直接检测结核分枝杆菌的器械的安全性和有效性，必须确定该试验所适用的患者人群。

对于用于直接检测患者样本中的结核分枝杆菌的器械，临床有效性是检测新的结核病例，以便启动适当的化学疗法并分离患者以控制进一步的传播。无法因对大量已被诊断患有结核病的患者进行测试而确定适用于具有疑似结核病并呈现最大的公共卫生关注的患者的器械的安全性和有效性。因此，FDA不仅将评价与培养基的比较，而且将评价用于初步诊断先前未确诊的患者（ATS 5类）中的结核病的器械的临床灵敏度和特异性。对大量3类患者（临床上的有源结核病）进行测试无法用于确定前瞻性诊断新型结核病病例的临床有效性。需要提供其他类型的临床数据来确定任何有关监测治疗有效性和/或完整性的声明。在ATS 3类患者中使用任何器械将涉及对不同数据类型进行分析（例如，用于监测对治疗的反应的连续样本）。对这些患者人群进行区分对于使临床研究具有适当意义来说极为重要。

患者图表的审查对于确定患者分类来说极为必要。重要的使，须将初始分类与最终诊断区分开来，其中，在大多数情况下，最终诊断通过培养基/涂片结果来确定。然而，多大20％或以上的结核病患者可能为培养基阴性。确定这些患者的正确分类诊断取决于显示胸部射线照相稳定或改善的临床和放射学检查结果。

因此，患者随访对于评估[任何新试验阳性/培养基阴性]患者以及为5类且接受化疗（经验性治疗或预防）的[新试验阴性/培养基阴性]人的临床意义来说极为重要。培养基阴性将包括具有单个或多个阴性样本的阴性。任何在当前临床病程期间具有阳性培养基的患者应按照定义重新分类为ATS 3类。

除未接受随访外，所有5类患者应在3个月内进行临床重新分类。在结核病临床研究中涉及的常见患者人群中，FDA预计正常随访组的丢失率为20％。

* 1. 样本实验室数据表（附件3）

该表格概述FDA认为在确保新器械在常规、实验室使用中的安全性和有效性方面以及对于确定适当标签（包装说明书样本处理和程序说明和质量控制参数）极为重要的信息类型。

1. 样本采集和处理信息：在临床研究开始之前，必须确定最佳的样本处理程序。由于研究的这个方面往往最难以控制并且可能影响所获得的结果，因此有必要记录样本的运输和存储条件。
2. 关于直接显微镜和培养基结果的所有相关信息都应记录在案。应对直接涂片和培养基结果进行半定量。虽然Bactec系统是一种可用于快速且有效检测分枝杆菌的方法（通常与特异性探头结合），但并不存在公认的定量方法。鼓励申办方在培养方案中纳入固体培养基。临床方案必须提供有关用于培养和直接显微镜试验（例如浓缩程序、接种程序、染色和报告形式、培养基和培养条件、鉴定方法、质量控制程序等）的程序的所有具体信息。
3. 关于新器械结果的所有相关信息必须记录在案。用于处理和测试的程序必须符合该方案；如果在研究过程中做出更改，则必须将其完整地记录在案，并通过适当的支持性数据进行确认，而且须单独分析结果并对与其他数据集的合并进行说明。须针对每个运行/平板记录所有质量控制试验，并应提供阳性（少于50个拷贝）和多个阴性控制。鼓励对阴性样本进行内部控制和刺激反应。应针对性能的复现性和准确性（例如温度和定时周期）对所使用的工具（例如，热循环仪）进行确认。在510（k）提交资料中提供循环计划的打印输出和/或代表性运行打印输出。应提供在每个样本上进行的任何其他试验程序的结果（例如，重复试验、替代引物对试验等）。
4. 除了与培养基进行直接比较，FDA将要求与对培养基阴性假定治疗患者的临床诊断进行比较，其中，该比较应被纳入最终数据分析中。每个申办方应制定适当的电子表格/数据录入程序；FDA将定期要求提供线性数据以供审查。
5. 每个临床研究者必须验证数据表是否可代表在研究实验室进行的试验。

**样本实验室数据表**

**结核分支杆菌的直接试验**

**样本**

1. 患者标识： 2. 所采集的数据：

3. 来源， 4. 体积： mL

谈

咳出 5. 外观，  
诱发 血液状  
BAL 脓状  
其他 水状

6. 实验室接收的日期/时间 7. 运输时间：

8. 存储温度：nm temp/2-4·/-20·/-70·

**培养物/涂片**

8. 处理日期：

9. 直接涂片：No AFB seen 1+ 2+ 3+ 4+

10. 日期培养基阳性： No AFB@6/8 wk

11. 鉴定：生物化学探头 GLC Biochemical Probe

**扩增试验**

12. 测试日期： 13. 运行/平板\*：

14. 结果： 15. 解释：阳性 阴性 不确定

16. 重复 原因：

日期： 运行/平板 结果：

\*每个运行/平板的QC结果见QC工作表，

17. 所完成的其他试验（可能包括刺激反应，共扩增，替代引物对的扩增等）

与培养基的比较：TP FP TN FN

机构：

信息审查人：

签名 日期

**样本实验室数据表**

**结核分支杆菌的直接试验**

**人口统计数据**

1. 患者标识 2. 出生日期 3. 性别：男性 女性，

4. 种族： 5. 国外出生：是 否

白人  
黑人 在美国的年份   
美洲印第安人/阿拉斯加土著 出生国   
亚洲人/太平洋岛民  
其他  
未知

**既往临床病史**

6. TB既往病史：是 否

月/年 类型：肺部 肺外

治疗 开始日期： 结束日期：

治疗是否有效：是 否

7. 先前PPD： 阳性 日期：   
 阴性

8. 暴露时间：3个月以前 3个月内

**当前临床病史**

9. 住院病人/门诊病人 住院日期： 出院日期：

10. HIV状态：阳性 阴性

11. 临床评价 日期：

体征和症状 发烧 体重下降 盗汗 咳血

心神不安 咳嗽 其他

12. PPD 日期 硬化

阳性 阴性

13.放射照相（胸部X射线） 日期

正常 有腔 无腔 浸润

粟粒性肉芽肿 其他肉芽肿

稳定 不稳定（改善/恶化）

14. 细菌学

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 样本日期 |  | 来源 |  | 革兰氏染色 |  | AFB涂片 |  | 培养基ID |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**初步临床诊断（群发参见诊断标准中的分类和结核病分类，美国呼吸疾病评论，1990年）**

0 未暴露/未感染

1 暴露史/无感染证据

2 TB感染/无疾病证据

3 临床有源TB

1. 治疗中
2. 未治疗

4 TB/非临床有源

5 疑似TB

1. 治疗中 3个月随访诊断：
2. 未治疗

**最终诊断**

临床活动性TB 非临床活动性TB

机构：

临床数据填写人：

印刷体姓名 签名 日期

审查信息的主要研究者：

签名 日期

