**II类特殊控制指导性文件：药敏试验（AST）系统**

本文档更新2007年3月5日发布的同标题指南。

|  |  |
| --- | --- |
| CDRH logo | 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  微生物学器械部  体外诊断试剂评估和安全办公室 |

**前言**

**公共评论**

书面评论和建议可以随时提交给食品药品监督管理局，人力资源和管理服务办公室，管理系统和政策部，文档管理部，5630 Fishers Lane，1061室（HFA-305），Rockville, MD, 20852。请使用文档号00D-0109标识贵公司的评论。可能直到文件下次修订或更新时，意见才会被机构受理。

有关本指南使用或解释的问题，请致电（301）796-5457或发送邮件至freddie.poole@fda.hhs.gov联系Freddie Poole。

**其他副本**

可从互联网获得其他副本。贵公司还可以发送电子邮件至 odsmica@fda.hhs.gov索要指南的电子副本，或向301-847-8149发送传真索要硬拷贝。请使用文档编号（631）来标识贵公司要求的指南。

**目录**

1. [介绍](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080564.htm" \l "1)
2. 背景
3. 最小负担的方法
4. 范围
5. 器械描述
6. 健康风险
   * 识别的风险
7. 器械历史
8. 研究设计
   * 参考方法
   * 新器械
   * 微生物的选择
     1. 新鲜临床微生物
     2. 临床原组微生物
     3. 挑战微生物
   * 质量控制
     1. 选择质量控制微生物
     2. 接种密度检查
     3. 纯度检查
     4. 重现性
   * 重现性
9. 数据显示
   * 比较性能数据
     1. 临床 - 新鲜和原种
     2. 挑战微生物
     3. 挑战加临床微生物
   * 质量控制
   * 重现性
10. 评价贵公司的研究结果
    1. 新鲜，原种和挑战微生物
    2. 质量控制
    3. 重现性
11. 标签
    1. 使用声明
    2. 试验的总结和说明
    3. 方法原理
    4. 试剂
    5. 使用说明
    6. 质量控制
    7. 结果报告
    8. 限制
    9. 性能特征
    10. 更新体外诊断AST器械的敏感性试验信息
12. 合法营销的AST器械的扩展标签提交
    1. 性能
    2. 耐药菌株不足
    3. 重现性
    4. 质量控制
13. 注意事项
    1. 批次间重现性
    2. 稳定性
14. 词汇表
15. 参考文献
16. 附录

表1:药敏器械建议A

* MIC

表2:消除药敏器械的限制的建议A

* 项

表3:显示挑战和临床数据的总结数据

表4: 质量控制数据的报告格式示例

表5: 器械性能的样本表格式

表5A:器械性能的样本表格式，续

表6: 微生物重现性结果的显示

表6A:通过微生物和位点显示重现性结果

表6B: 显示微生物重现性结果，汇集在各个位点

表7:接种密度的报告格式

表8:试验的抗性生物体的数目的函数的vmj差异数

表9:试验的可评价微生物的数量的函数基本协议

**II类特殊控制指导性文件：药敏试验（AST）系统**

**行业和FDA指南**

**I. 介绍**

本指南是特殊控制指南，用于支持器械采用短期培养（小于16小时）从III类分为II类（特殊控制）药敏试验（AST）系统的重新分类。该器械旨在确定来自临床标本细菌病原体的体外敏感性。

本指南最初于2000年3月8日发布，并与联邦注册公告一起公布自动化短期培养周期AST系统的重新分类。在最后重新分类规则生效之后，提交自动化短期培养周期AST系统510（k）上市前通告的公司都需要解决特殊控制指南中涉及的问题。公司必须说明其器械满足本指南的建议或通过提供等同性的保证安全性和有效性的其他方法，解决本指南中确定的安全性和有效性问题。

本指南更新以前的版本，并附加标签注意事项（见第XI.J节）。

**II. 背景**

FDA认为，当与一般控制结合时，特殊控制将足以给自动化短期培养周期AST系统的安全性和有效性提供合理保证。因此，计划销售这种类型器械的制造商必须（1）符合联邦食品、药品和化妆品法案（简称法案）第513（a）（1）（B）节的一般控制，包括 21 CFR 807子部分E描述的上市前通告要求，（2）说明与自动化短期培养周期AST系统相关的特定健康风险，在本指南根据法案第513（a）（1）（B）条和21 CFR 866.1645（b）得到识别，和（3）根据法案510（k）和21 CFR 807.85，在销售器械之前获得FDA的实质等同性确定。

该特殊控制指南确定自动化短期培养周期AST系统的分类法规和产品代码（见第V节 - 范围）。此外，该特殊控制指南的其他部分列出FDA识别的健康风险，并说明：如果制造商遵循并与一般控制措施结合，通常将解决与自动化短期培养周期AST系统相关的风险，并可及时获得[510（k）]上市前审查通告。本文件对其他FDA关于上市前通告的具体内容要求的文件进行补充。贵公司还应参考21 CFR 807.87和其他信息，请访问http://www.fda.gov/ MedicalDevices / DeviceRegulationandGuidance / default.htm

根据“新510（k）- 在上市前通告中显示实质等同性的替代方法最终指南1”，制造商可提交传统510（k）或者简化510（k）或者特殊510（k）。FDA认为简化510（k）提供对新器械显示实质等效性最小负担的方法，特别是一旦发布特殊控制指南。制造商可以通过提交特殊510（k）申请修改其已许可的器械。

**III.最小负担的方法**

本指导性文件中阐述的问题代表我们认为贵公司应在器械上市之前解决的问题。在制定本指南时，我们仔细考虑机构决策的相关法定标准。我们还考虑到贵公司在尝试遵循本指南和解决我们识别的问题时可能产生的负担。我们认为已经考虑采用最小负担的办法来解决本指导性文件中提出的问题。但是，如果贵公司认为有更简单的方式解决这些问题，请按照指南列出的方法提出，“用最小负担的方法解决问题的建议流程”，可以在我中心网站上获得: [http://www.fda.gov/MedicalDevices/ DeviceRegulationandGuidance/Overview/ MedicalDeviceProvisionsofFDAModernizationAct/ ucm136685.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/MedicalDeviceProvisionsofFDAModernizationAct/ucm136685.htm)

**IV.范围**

本文档的范围仅限于21 CFR 866.1645（a）“全自动化短期培养周期药敏系统”中所述的以下器械。

全自动化短期培养周期药敏系统是将抗菌剂的浓度并入系统，以便确定从临床样品分离的细菌病原体的体外敏感性器械。从短期（少于16小时）培养获得的试验结果用于确定治疗细菌性疾病的抗菌剂。

这些器械的产品代码为LON。本文件不适用于试验抗分枝杆菌、抗病毒或抗真菌剂，也不适用于没有CLSI标准参考试验方法时，试验复养微生物敏感性的器械。

21 CFR 866.1640部分分类的器械，药敏试验粉（下面显示的产品代码）不受此特殊控制指南的约束。但是，本文件中的信息可能对这些器械的制造商有用。

•LRG - 自动读数和解释过夜敏感性系统的仪器

•JWY - 手动药敏试验系统

•LTT – 试验板，试验，敏感性，抗菌

•LTW- 药物敏感性试验卡，抗菌

本文件不适用于检测有抗生素耐药性的基因组特征的器械，其也归类在21CFR 866.1640部分，药敏试验粉，即MRSA（产品代码NQX）的mecA基因，VRE的vanA和vanB基因（产品代码 NIJ）等。

本文件不涉及归类在21 CFR 866.1620中的用于纸片扩散方法的抗菌纸片。这些器械在指南“评价药敏试验纸片的审查标准” 中涉及，网址http://www.fda.gov/downloads/DeviceDevices/ DeviceRegulationandGuidance / GuidanceDocuments / UCM094102.pdf。

**V.器械描述**

通过法规和产品代码以及合法销售的比较器械来识别贵公司的器械。21 CFR 807.87（a），（f）。

为了利于FDA快速了解贵公司的器械与比较器械的各个方面，贵公司应该拟定一个列表，描述比较器械和贵公司器械之间的相似性和差异性。

**VI.健康风险**

在下表中，FDA已经识别在使用本文档中所述的自动化短期培养周期AST系统时通常相关的健康风险。本指南中建议控制已识别风险的措施，如下表所示。贵公司还应在提交上市前通告之前进行风险分析，识别器械特有的其他风险。上市前通告应描述风险分析方法。如果贵公司选择使用替代方法来控制本指导性文件中识别的风险或已发现附加的风险，请提供足够的详细信息来支持贵公司用于控制该风险的方法。

|  |  |
| --- | --- |
| **识别的风险** | **建议的缓解措施** |
| 给患者使用不适当的抗菌剂 | 第IX, X, XI节 |

**VII.器械历史**

本指南旨在确保AST器械的性能评价标准、可靠、可重复。临床上，细菌病原体的敏感性可能是不可预测时或感染细菌可能于对选择的抗菌剂具有耐药时，AST器械的结果可用于指导治疗。此外，药物敏感性试验对于监测新型抗菌剂耐药的发展是有用的。

确定与合法销售的比较器械实质等同性基于预期用途、设计、使用或递送的能量、材料、性能、安全性、有效性、标签和其他适用特征。FDA认为这种类型器械的性能最好对每种抗菌剂通过与CLSI标准参考方法（参考文献1,2）相比较来确定。

在过去五十年里，用于确定细菌对抗菌剂的敏感性的实验室程序已经开发和标准化。历史上已经有两个一般程序应用于药物敏感性试验，即稀释和扩散。其他手动试验方法基于对旧技术（诸如梯度扩散）的修改和改进。对抗菌剂，微生物或方法依赖的药物敏感性试验结果实施的是关于方法和解释类别的自愿共识标准。CLSI是美国的主要组织，为实验室敏感性试验的标准化及其维持制定自愿标准和指南。已经建立用于连续评价和提供升级建议以及增加新、旧型抗菌剂试验标准的系统，特别是确认出现耐药性时。1986年一个单独的小组委员会成立，对方法进行标准化（参考文献1，2），用于发展体外药敏试验标准。这些方法也被制药工业用于开发新型抗菌剂。

CLSI标准参考方法对需氧菌使用16-24小时培养，对厌氧菌使用48小时。因为短期培养可提供临床优势，所以许多制造商已经开发自动化程序，通过短期培养时间（<16小时）更快速培养。已被接受的评价具有短期培养方法的标准是过夜（16-24小时培养），原因如下：

•所有接受的参考和标准试验都使用16至24小时培养快速增长的需氧菌。

•基于16至24小时的培养试验的实验室 - 临床相关的知识和经验。

•如果出现差异，最常见的问题是短期培养程序失败，检测细菌耐药性。（参考文献4）

CLSI获批的标准M7“需氧菌稀释药敏试验的方法”（参考文献1）为非复养微生物建议一种参考方法。24小时内在未补充的Mueller-Hinton培养基中不能令人满意生长的其他微生物被认为是复养微生物，并且可以包括在CLSI获批的标准中，但通常用与建议试验不同的培养基。如果FDA批准的药物抗菌剂包装说明书包括有解释标准的复养微生物（例如链球菌、嗜血杆菌），并且为CLSI标准方法，则性能评价的建议是相似的，但是审查所需的数量可以有所变化。见表1的建议。

如果AST器械结果表明细菌分离株对选择的抗菌剂敏感，则敏感性结果表明可以有效治疗不复杂的细菌感染。新器械不能通过参考方法使对抗菌剂敏感的微生物产生敏感结果的能力被认为是“主要差异”。在这种情况下，如果新器械产生对微生物的耐药结果，则抗菌剂可能无法用于治疗，事实上可以作为有效的选择。这样的主要差异可造成利用广谱药物，并且不必要地加重选择耐药菌落的压力。相反，通过“非常大的差异率”来评价检测耐药的失效，因为用该抗菌剂的治疗可能导致治疗失败，特别是对于严重感染或变化的宿主状况。准确检测耐药性对于临床有效性和监测菌落中耐药的出现很重要。

对抗菌剂的耐药通常可以分为四种基本机制：

•产生抗菌灭活酶

•替代抗菌不敏感目标

•改变目标位点

•减少药物的摄入。

表达耐药所需的时间随具有不同耐药机制的抗菌剂和微生物的不同组合而变化。耐药表达的延迟可以从一个到多个小时。对比短期培养试验结果与常规16至24小时培养方法结果，研究证明检测延迟耐药表达很困难。与使用CLSI标准参考方法的结果相比，制造短期的培养时间的器械的制造商已采取各种策略来使这些结果尽可能接近一致性。这些策略包括：

•在接种物中使用更高浓度的细菌

•调整培养基来优化耐药检测

•使用复杂的光学扫描器械与计算机辅助读数测定

其它器械可通过存在或不存在与体外耐药相关的基因型来检测耐药。

**VIII. 研究设计**

表1以表格形式列出FDA的建议以及用于试验微生物的类型和数量。

一般来说，FDA建议贵公司通过CLSI标准参考方法为用于试验的每种抗菌剂和微生物确定AST器械的性能特征。由于试验程序的变化可能会影响性能，我们认为贵公司应对包装说明书的使用说明部分中包含的所有程序选项进行方案研究。这些程序选择包括但不限于接种的制备方法和读数，例如：

•生长接种制备方法

•直接菌落悬浮液接种方法

•视觉读数

•自动读数。

贵公司还应该解决这些程序选项的所有可能的组合。例如，贵公司添加手动或自动接种和/或视觉或自动读数方法时，贵公司应该执行额外的试验，如方案研究，挑战法，质量控制，重现性; 并证明每个程序性方案的可接受效果。贵公司应该针对用户将被指示使用的每种新方法在510（k）提交资料中呈现数据。但是，如果贵公司将特定方法指定为“辅助”，则应包括仅用于质量控制，重现性和挑战试验板的试验。

贵公司应该有试验方案，描述参考方法和新器械的试验过程。方案应包括参考和新器械遵循的具体程序。

我们建议贵公司将试验方案包括在510（k）中。方案应描述贵公司的研究设计，并包含建议的质量控制类型和参考和试验方法的程序。程序应包括：

•接种方法

•所用培养基

•培养条件

•关于选择微生物的建议。

药敏试验（AST）系统的提交资料应该只包括一种药物，一种读数方法和一种接种方法。然而，贵公司可以包含革兰氏阴性和革兰氏阳性声明（前提是两种方法都使用相同的读数和接种方法）。有关详细信息，参见FDA指南，**行业和FDA工作人员指南：单个提交资料中的多器械或多种适应症，**<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089731.htm>.

为了有效对比，FDA认为贵公司不应偏离CLSI标准参考方法程序。如上所述，贵公司应该包括新器械试验程序的所有过程选项，或者在包装说明书中包含这些选项。这对于受接种物变化影响的某些微生物 - 抗菌剂组合是特别重要的，并且当以视觉或自动读数时有不同解释的生长模式。如果在使用说明书中有选项的话，贵公司的研究设计应包括对于不同的接种方法或对于某些微生物群（例如变形杆菌属 ）的接种物悬浮液的其他稀释，如。

在适用于器械设计和使用说明书的情况下，使用替代读数和/或接种程序的性能数据应包括所有挑战，质量控制和重现性研究的试验结果。

**A. 参考方法**

对照品应含有FDA放行的抗菌剂的倍比稀释液。稀释液的选择应包括FDA和CLSI解释标准，具有高于耐药阈值的倍比稀释度，几个低于敏感阈值，提供用于评价结果和检测新出现的耐药或趋势的范围。例如，如果解释标准是：<1，敏感（S）; 2，中等（I）; > g / mL。包括高于耐药阈值的一个浓度提供基本一致性（EA）评价的数据。我们认为，在耐药浓度以上包括超过两个稀释度的浓度提供很少的可评价数据。包括敏感类别以下的稀释物提供更多的结果，因此可用于计算可评价结果的EA。表格列出样品，表5和5A显示我们的建议，以图形方式确定结果是否可评价。μg/ mL和8μ4，耐药（R），然后对照品应包括系列倍比稀释度0.25。

在临床位点进行的参考方法可能在试验临床微生物时产生错误。制造商可以通过将新器械结果与预定的期望值进行比较而不是与在现场执行的参考方法的结果比较，避免上述错误和挑战以及重现性评价。如果期望值不用于挑战微生物并且对参考方法的可变性有顾虑，则FDA建议对所有临床和挑战微生物进行三次初始参考试验。这将有助于减少潜在的偏差。在准备所有对照品时应特别注意，因为参考结果将用于最终分析。

**B.新器械**

新器械和对照品应当包括足够数量的连续倍比稀释围绕敏感和耐受阈值。对于定量最小抑菌浓度（MIC）器械，试验的浓度应当包括至少五个倍比稀释度，如上所述的抗菌剂的敏感和耐受阈值。

**C. 微生物选择**

贵公司应该选择用于对比研究的微生物，代表抗菌剂的临床适应症，并且根据FDA批准的药物抗菌剂包装说明书适应症和使用说明部分，以及最近的CLSI M100 （参考文献3）信息补充。（见CLSI M100表1“临床微生物实验室进行常规试验和报告非复养微生物应该考虑美国FDA批准的抗菌剂的建议分组”和表1A中针对复养微生物的建议）。贵公司应该包括已经证明临床有效性和体外活性的微生物。

在物种内50%敏感，50%耐药分布是理想的，但是试验顺序临床分离株时，这种分布可能是罕见的。贵公司应该避免使用来自多个来源的同一微生物，并重复从同一患者获得不到三天的分离株。具有临床显著耐药的已知机制的微生物应当包括在对比研究中，作为新鲜或选择的原种和挑战微生物。

以下示例可能有助于说明我们建议贵公司试验的微生物类型。如果抗菌剂在体外和临床感染中都显示对阴道肠杆菌，产酸克雷伯杆菌和化学属菌具有活性，则所有常规分离的肠杆菌科将与试验相关。

我们建议贵公司避免试验一类微生物，即未包括在FDA批准的药物抗菌剂包装说明书适应症和使用部分中的微生物，因为我们认为其不提供有用的信息。如果如假单胞菌属未指明，则不应选择其进行试验。

存在某些微生物抗菌剂的活性（即，耐药）序列在细菌学或临床研究中未得到证实的情况。在这种情况下，FDA批准的药物抗菌剂包装说明书只有一个敏感解释。由于只有敏感类别的微生物可用，贵公司的标签应建议将敏感以外的结果提交参考实验室进行进一步的分析。在耐药菌株可用的情况下，可以稍后对其评价，之后可能需要提交新510（k）。

FDA不鼓励试验批准使用抗菌剂的稀有微生物，因为在临床环境中通常难以获得稀有微生物的足够数据。参考CLSI批准的标准（参考文献3）中的表1和1A，对于在评价中包括或排除的推荐微生物。

**1.新鲜临床微生物**

在试验前7天，贵公司应该包括从临床实验室研究点处理的常规培养物中分离的微生物。贵公司还应将所有分离株包括在适当的试验组中，如在试验器械中用抗菌剂进行试验。贵公司应该与新器械并行执行参考方法。

**2.临床原组微生物**

一般来说，每个位点都有自己收集的不常见或较不常见的微生物。这是因为该微生物独特的生长或耐药模式。这可以用于增强临床分离株，但不应该包括超过50%的微生物或试验的总数。贵公司应该在研究中必要时纳入更广泛的种属，并增加试验的耐药微生物的数量。

**3.挑战微生物**

贵公司应该选择来自FDA批准的药物抗菌剂包装说明中的微生物和适应症和使用部分中列出的微生物作为挑战微生物。挑战微生物应该落入抗菌剂的活性范围内。这些分离株的选择应该有利于耐药菌株，并且包括抗菌剂MIC的微生物。如果解释标准≤4（S），8（I），> 8（R），则我们认为在0.25和32μg/ mL之间的所有稀释度中具有已知结果的微生物可以作为适当的选择。这些挑战微生物旨在证明器械是否可以可靠检测中间和耐药微生物。这些微生物可以从疾病控制和预防中心（CDC）或基于其耐药模式或特定征收集和表征菌株的参考实验室获得。如果是FDA批准的药物抗菌剂包装说明书中用于体外试验的临床指示微生物，则可以添加一些在抗菌剂方法开发阶段未用于药物敏感性试验的微生物。

如果微生物已经通过重复的CLSI标准参考方法试验进行表征，则这些共有结果可以用作“预期结果”。如果不清楚“预期结果”，那么在使用其之前应用评价中的参考方法进行MIC试验。贵公司可以在内部或外部位点进行。只有参考方法的结果用于确定预期结果。

如果挑战微生物具有已知的预期值，使用CLSI标准参考方法可重复获得，临床位点仅需要使用新器械进行试验。这将减少临床现场的负担。贵公司应该使用预期结果设置代码，将其掩码并发送到位点，以便在新器械上进行性能试验。或者，贵公司可以在试验新器械和参考方法的同时对挑战微生物进行性能试验。

**D.质量控制**

我们建议贵公司对参考方法和新器械以及新器械标签中给出的程序选项进行以下质量控制试验：

•FDA和CLSI建议的所有质量控制微生物的日常试验

•定期接种菌落计数

•所有微生物的纯度检查。

**1.选择质量控制微生物**

有关建议的方法和质量控制微生物，请参考相应的CLSI批准标准（参考文献1，2，3）。FDA批准的药物抗菌剂包装说明书也将为每组微生物提供预期质量控制范围。

抗菌浓度的选择应包括至少低于最低稀释度一个倍比稀释度和高于建议质量控制微生物最高稀释度一个倍比稀释度。例如，如果预期范围是1-4μg/ mL，则对照品应包括0.5-8μg/ mL。

在质量控制微生物的预期结果显著高于或低于预期范围的情况下，可能无法达到规模化结果。在这种情况下，应选择适合特定药物错误组合的替代质量控制微生物。这些替代质量控制（QC）微生物应当具有确定的质量控制范围。此外，这些微生物应该在FDA批准的抗生素药物标签中得到认可，CLSI正在寻求或建议该药物标签用于需要放行的特定抗生素。应该证明这些质量控制微生物中至少一种的规模化结果。

在具有预期范围的质量控制微生物在新器械产生不生长的情况下，这表明新器械不支持特定微生物的生长。在这种情况下，不生长结果是无效结果。质量控制试验不应再继续，直到确定错误的根本原因。有关质量控制范围的指导或重新评价，请参考CLSI M23-A3。

如果使用多个质控菌株，并且一个菌株在给定日期具有超出预期范围的结果，则应重复超出范围结果的质控菌株。当第二天解释结果并且重复试验在预期质量控制范围内时，来自前一试验日的研究数据是可接受的，并且可以包括在比较总结中。然而，如果重复的质量控制结果仍然在预期范围之外，则来自前一天的试验的数据是无效的。

如果试验多个质控菌株，并且在任何试验日有多于一个菌株的结果超出参考方法的预期结果，则不应包括那天的试验数据。贵公司应该使用参考方法重复质控菌株与外部或范围结果。如果质量控制仍然超出范围，应进行调查，确定异常结果的原因。在问题解决之前，请不要继续试验。

我们相信，贵公司应该每天在对照品上使用选定的微生物进行质量控制试验，确保每天都能控制参考方法和对照品的比较试验。我们建议贵公司在新器械上使用这些相同的微生物进行足够次数的质量控制试验，证明用户能够在建议的范围内实现相同的结果。我们建议每个位点至少提供20个质量控制试验结果。

**2.接种密度检查**

接种密度检查的目的是确保微生物的最终试验浓度达到参考方法和新器械中建议的浓度（约5×10 5 CFU / mL的肉汤稀释液）。一些抗菌剂受最终接种物中的变化的影响，并且性能可能受影响。贵公司应该按照CLSI M7获批的标准（参考文献1）的建议，对新器械的包装说明书中建议的接种物制备的所有方法进行平板计数。理想情况下，这应包括每日所有质量控制分离株，重现性试验的分离株和10%的新鲜分离株。

在肉汤稀释试验中，贵公司应该直接从接种的小组进行平板计数（菌落计数研究），以确保从初始接种调整的时间段，并且接种的最后时间没有影响接种密度。对于非肉汤器械，应在进行试验前立即进行菌落计数测定。

如果接种方法使用分光光度器械，则可以有用于这种类型的质量控制的替代方法。这种类型的器械可以单独确认。贵公司应提供足够的信息来证明上述菌落计数研究不是必需的。然而，如果使用非分光光度法，制造商也有责任提供足够的信息以证明上述建议的研究，即接种物是可重复的，并在预期的范围内。研究应该证明ATCC 25922大肠杆菌的接种物在3-7×10 5 CFU / mL的预期范围内。研究还应该证明，新器械的接种方法提供与所有微生物组的接种参考方法相同的范围。如果新器械的接种密度不同于建议的参考接种物，则计算可能不同。

**3. 纯度检查**

纯度检查对于肉汤稀释程序是必要的，检测可能导致异常结果的混合培养物。根据CLSI M7（参考文献1）获批的标准中的建议，贵公司应在接种新器械或对照品后进行这些检查。贵公司应该为用于参考方法和新器械的所有接种物执行纯度检查。

**E.重现性**

贵公司应该试验至少25个选定的具有已知抗菌剂标准结果的微生物。这些可以是具有已知结果的挑战微生物或其他微生物。我们建议贵公司对微生物进行编码，并将微生物发送到三个试验位点，只在新器械一次一个位点。由于本研究设计不会在位点内产生变异性，因此贵公司应提供内部汇总数据来证明这一点。

可以使用具有已知规模结果的10个选择的微生物进行备选的重现性评价。如果质量控制分离株不在规模上，则不应使用质量控制分离株。这些10组微生物应该在三个不同的日期在每个位点进行试验，每项试验使用不同的接种物（每个分离株27个结果）。应用此研究设计，贵公司应该计算现场内（位点内），每个位点与位点之间（位点间）的可重现性。见用于显示可重现性结果的表格，表6A和6B。

研究中每个位点的人员应对所有接种物制备方法和/或包装标签中建议的读数选项进行相同的重现性研究。见表1，以表格形式概述FDA对可重现性试验的建议。

**IX. 数据显示**

我们建议贵公司提供用于比较性能、重现性和质量控制的总结数据。2在本指南末尾，我们提供几个表格格式样本作为显示结果的示例。

**A.比较性能数据**

表5和5A是总结性能的表格格式样本，使用：

•基本方案（EA）

•类别方案（CA）

•可评价结果的基本方案

•主要差异（maj）

•次要差异（min）

•非常大差异（vmj）

计算一致性百分比和上面列出的差异的公式包括在表5A和词汇表部分。

**1.临床 - 新鲜和原种**

试验的微生物列表应以图表格式显示每个位点，确定每个种类或物种的原种和新鲜种数量。如果适用的话，对于所有具有MIC和/或类别结果在参考方法和新器械之间的结果差异的微生物的线性列表应该被显示为包括属或种、位点、参考方法结果、试验结果、错误类型、接种和读取方法。贵公司应该使用表5A提交所有微生物和所有研究位点的总结数据。该表还可用于按现场总结所有的微生物。贵公司还应该使用表5提供微生物的汇总数据。

**2.挑战微生物**

贵公司应该将挑战微生物的结果与试验时进行的预期值或参考结果进行比较。为此建立了表5A中的表格格式样本。用于计算一致性百分比和差异的公式在表5A和词汇表部分。

贵公司还应该分别显示所有接种或结果读取的方法。也可以使用表5A中的示例表格格式。

此外，我们建议贵公司列出所有差异，包括微生物的名称、位点、参考方法结果、试验结果、错误类型、接种和读数方法（如适用）。

**3. 挑战加临床微生物**

我们建议贵公司提供挑战数据与临床数据结合的汇总。为此，贵公司可以使用示例表5A的表格格式。如果对于本指南表5所示的临床数据中观察到的特定微生物群（例如葡萄球菌属，假单胞菌属）有趋势，贵公司可以单独显示这些组。贵公司可以用简明方式显示EA，CA，差异和可评价结果用以挑战和临床数据，其他表格格式示例请见表3。表3不会显示类似于表5的趋势，但它可以选择合适微生物包括在最终分析中，很容易提供综述。

**B.质量控制**

表4给出如何提供质量控制应变结果的示例。对于包装说明书中包括的每种接种和/或读取方法，我们建议每个位点至少20个试验结果。贵公司应该提供初始和重复质量控制结果，并说明对所有超出范围的试验结果应采取的措施。

**C.重现性**

贵公司应该提供所有程序选项的重现性数据。如果贵公司使用25组微生物研究设计，因此，贵公司可以使用表6中的表格格式样本。贵公司还应提供内部研究的总结，证明同一微生物重复的变异性。如果使用10组微生物研究设计，可以使用表6A和6B中的表格。

使用多个过程选项，每个选项的数据显示是相同的。

**X.评价贵公司的研究结果**

以下是建议的评价研究结果。在评价参考方法和新器械的性能比较时，还应考虑质量控制和重现性结果。

**A.新鲜，原种和挑战微生物**

使用表5中给出的表格格式样本将帮助贵公司和FDA清晰地看到微生物的差异和趋势。然而，贵公司选择提供的内容应该只包括那些微生物，常规试验抗菌剂。例如，贵公司不应该包括假单胞菌属。如果适应症仅包括葡萄球菌属的话，只在肠杆菌科或肠球菌中具有适应症的抗菌剂。建议使用这些表的另一个目的是基于抗菌剂的解释标准，以及用参考方法和新器械试验的浓度来鉴定规模或可评价的试验结果。

贵公司应该特别注意具有临床有效性和在抗菌剂的活性范围内的微生物，如在FDA批准的药物抗菌剂包装使用说明书和适应症和使用说明部分中所示的微生物。如果贵公司获得的FDA批准的抗菌剂标签中列出的微生物的EA和CA低于90%，我们建议贵公司在标签上添加限制声明，并考虑未来进行研究以支持可接受的性能。3这种对于抗菌剂没有临床实用性或无活性并且尚未被FDA批准使用（例如，与肠球菌和假单胞菌属物种一起使用的头孢地尼）的微生物（属或种），限制说明是不必要的。

贵公司还应该评价AST器械在临床研究中检测耐药能力的总体性能。挑战和原组微生物的使用在选择具有耐药的微生物中可能是特别重要的。

表8和表9显示我们建议的差异率和最低可接受EA率。差异率将根据所试验微生物的MIC与解释类别的接近度而变化。FDA认为对于适合试验的所有微生物的AST器械临床数据，以下是可接受的性能：

•基本和类别方案百分比> 89.9%。在某些情况下（例如，可评价试验结果非常好的EA，大多数差异为轻微差异），<90%的CA可能是可接受的。

•基于所试验的敏感微生物的数量，maj率<3%。

•vmj率基于试验的耐药性微生物的数量。表8列出试验的耐药微生物总数函数很大差异的数目，所述统计标准用于接受，包括对于≤7.5%的真实vmj率的上限95%置信限，和对于<1.5%的真实vmj率的下限95%置信限。

•所试验的任何属或物种的系统生长失败率<10%。

**B.质量控制**

建议的质量控制分离株在新器械上的试验结果应在95%的时间内在预期范围内。在罕见的事件中，新器械的预期结果可能不符合抗菌剂的CLSI建议范围。在这种情况下，贵公司应该根据M23“开发体外药物敏感性试验标准和质量控制参数”中的CLSI建议提交其他数据（参考文献5）。这些数据应该显示新提交的范围的重现性以及支持性数据，显示试验方法的所有参数都在控制之中。这些数据应包括所有质量控制参数（例如，接种密度检查）。贵公司应在产品使用说明书中包含一条声明，提醒用户贵公司的特殊质量控制范围。经常超出建议范围的质量控制结果也需要更仔细地检查其他数据，确定是否存在可能影响临床结果的类似趋势。

如果一个程序性选择提供对任何特定抗生素不准确的质量控制结果，而另一个程序选择产生准确结果（例如接种物制备，自动读取），则应在标签中包括局限性，使用这种特定的程序性选择时，不应报告结果。

**C.重现性**

如果与所述模式相比，来自任何抗菌剂的所有试验位点的总重现性研究的结果显示<95%（+/- 1倍稀释）一致性，则FDA难以确定器械的实质等同性。如果存在具有不同程序选择（例如接种物制备，自动读取）的趋势偏差或重现性问题，则应包括与第十二节中类似的限制声明。标签，声明用户不应报告结果。如果某些程序性选择（接种方法，读数方法等）被认为是不可接受的，而另一些是可接受的，那么这种类型的限制可能适用。

对特定微生物组或方案选项的趋势观察应在其他研究数据中进一步调查，评价对患者结果解释的影响。

**XI．标签**

上市前通告必须包含足够详细的标签，满足21 CFR 807.87（e）的要求。尽管510（k）放行不需要最终标签，但在将医疗器械引入之前，标签也必须符合21 CFR 809.10的要求4。其中一些要求将在下面进一步讨论。

**A.预期用途声明**

贵公司必须指定产品的预期用途。21 CFR 809.10（a）（2），（b）（2）。预期用途应代表试验的目标群体和试验的性能特征。预期用途必须指明：

•器械指示用于试验的微生物组。

•器械可能使用的仪器（如果适用）。21 CFR 809.10（b）（2）。

预期用途的典型示例是：

“ABC系统旨在用于体外定性或定量测定快速生长的需氧不育性革兰氏阳性和革兰氏阴性微生物对ABC仪器的药敏。

**B.试验的总结和说明**

试验部分的总结和解释还必须包括：

•测定是定量（MIC）还是定性（断点器械）

•是否可以手动读取和报告结果。21 CFR 809.10（b）（3）。

**C.方法原理**

贵公司必须指定方法原理。21 CFR 809.10（b）（4）。贵公司应该对特定器械的技术特征以及该器械如何与患者样本一起使用进行清晰简明的描述。

**D.试剂**

贵公司必须列出抗菌剂以及浓度范围和缩写。如果不同的器械上述内容不同，贵公司可以将其附在标签的试剂部分或每个包装盒上。21 CFR 809.10（b）（5）。为了防止具有相似通用名或商品名的不同药物之间的混淆，应使用制药厂商建议的缩写。

产品使用说明书应该灵活纳入额外的抗菌剂。如果可能，应使用图表以便于添加未来的抗菌剂、局限性和性能特征。

**E.使用说明**

贵公司必须逐步提供建议程序的总结。21 CFR 809.10（b）（8）。

**F.质量控制**

程序的逐步概述必须包括所需的质量控制程序和材料的种类以及校准。21 CFR 809.10（b）（8）（v）和21 CFR 809.10（b）（8）（vi）。贵公司应确保向用户建议的校准和质量控制程序的具体内容是性能声明所必需的。贵公司必须列出所有建议的质控菌株，无论是CLSI或其他，以及在用每种抗菌剂进行试验时的预期结果。21 CFR 809.10（b）（8）（vi）。

**G.结果报告**

贵公司必须根据在评价中使用的FDA解释标准，提供用户应用于MIC或断点器械上每种抗菌剂的解释标准。21 CFR 809.10（b）（9）。

自动系统应该在软件中包含解释，但如果手动读数是一个选项，则用于SIR（敏感，中等，抗药）解释的阈值图表必须包含在包装说明书中。21 CFR 809.10（b）（9）。

在没有确定性能的情况下，不应报告结果，因为对于特定微生物组没有解释标准，或者已经试验的微生物组数量不足。如果可行，FDA建议抑菌结果为软件驱动。不应报告这些微生物组的解释（即SIR）。如果贵公司报告MIC结果，则应该有器械性能或抗菌剂临床有效性尚未建立的免责声明。这种类型的微生物的MIC结果可能抗菌模式有用，但是抗菌剂没有证明可有效治疗由这些微生物引起的感染并且没有证明贵公司器械的性能时，应当不鼓励报告结果。

**H.局限性**

贵公司必须包括程序的局限性声明。21 CFR 809.10（b）（10）。如果器械具有软件生成的解释，则这些限制应纳入软件中。以下是可能适用于贵公司的器械的一些限制语句的示例：

•当任何抗菌剂的活性谱包括具有不可接受的非常大的差异或主要差异的微生物时，贵公司应该建议在报告任何结果之前使用替代方法进行试验。

•如果贵公司没有试验足够的已批准抗菌剂适应症的耐药微生物，则应在标签中包括与此类似的声明：

“ABC系统检测[微生物]中[抗菌剂]耐药的能力未知，因为在比较试验时没有耐药微生物。

然而，如果足够数量的接近解释类别的可评价结果可用并且EA是足够的，则这种限制可能不是必需的。

•如果使用一个程序选项的任何抗菌剂的重现性结果不可再现，而另一个选项是可再现的，则应包括对报告结果的限制，例如：

“使用接种方法[引用哪种接种方法]时，试验结果（抗菌剂）显示<95%的重现性，结果不应报告。”

如果任何建议的程序选项（接种方法，读数方法等）不可接受，而另一种是可接受的，则适用。

•对于“无生长”率> 10%的任何特定微生物群，贵公司应建议替代方法。贵公司应该建议用户不要试验这些微生物，因为结果可能会误导。如果器械为软件驱动，则器械应阻止报告结果。

AST系统可能能够提供可能不适合在试验板或系统上提供所有抗菌剂的微生物结果。因此，我们建议贵公司解释在贵公司的标签中贵公司的解释标准的临床有效性。例如：

“这种[试验板，器械或部分]中包括未被证明对于治疗所有试验微生物感染有效的抗菌剂。参考FDA批准的药物抗菌剂包装说明书，用于解释和报告在体外和临床感染中显示对微生物组具有活性的抗菌剂的结果。

**I.性能特征**

贵公司必须包括测定的具体性能特征，包括研究设计，说明使用的参考方法，位点数量等。21 CFR 809.10（b）（12）。贵公司必须使用CLSI标准参考方法以表格格式列出比较性能评价中每种抗菌剂的百分比EA和/或CA。21 CFR 809.10（b）（12）。贵公司还必须以表格格式或描述研究类型的总结段落以及所有重现性结果在> 95%以上可接受的声明，包括重现性研究的结果。21 CFR 809.10（b）（12）。

**J.更新体外诊断AST器械的敏感性试验信息**

适用的NDA持有人根据新认可的标准更新其标签时，有关AST器械制造商应遵循的程序的其他信息，请见第V节（“更新体外诊断AST器械的药物敏感性试验信息”），在系统抗菌药物产品和药敏试验器械中的敏感性试验信息的标签，见http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ GuidanceComplianceRegulatoryInformation / Guidances / UCM169359.pdf。

**XII.合法营销AST器械扩展标签的510（k）提交资料**

对于扩展标签，贵公司必须提交新的510（k）。21 CFR 807.81（a）（3）。FDA将在新510（k）中请求适当的数据和信息来支持扩展标签，例如去除在原始临床研究期间标签中包括的局限性。这些类型的数据在下面描述并在表2中详细说明。贵公司应参考局限性声明进行提交。如果贵公司对器械进行性能更改，并且这些改变显著影响安全性和有效性，则贵公司的其他研究应包括以前试验的所有微生物。

**A. 性能**

如果标签中的限制是基于EA和/或CA的性能特征的结果，并且贵公司希望对器械进行修改以删除限制，则应执行对比临床实验室研究。本研究应遵循本指南中描述的对比研究的设计。微生物混合物应集中在提供原始EA或CA结果的那些组周围。贵公司应该包括可能受到器械修改影响的所有组。贵公司可以使用本指南中提供的表格格式样本报告结果。

**B. 耐药菌株不足**

如果标记中的局限性是由于未试验足够的耐药菌株而导致的，则应进行对比研究来证明该器械可以检测包含在FDA批准的药物抗菌剂的微生物和包装说明书中适应症和使用部分耐药的微生物。这种试验应该使用与原始对比研究类似的参考和试验器械。包含耐药分离株和一些敏感微生物的特殊挑战组可以替代新鲜分离株。贵公司可以使用本指南中提供的表格格式样本报告结果。

**C. 重现性**

如果特定程序选项的重现性<95%，则应进行研究来验证此方法是否可重复。这项研究应包括有问题的微生物或程序选择（替代接种方法，替代读数程序等），最初没有显示可重复的结果。贵公司应该按照本指南中所述在三个试验点进行25组微生物研究或10组微生物研究。菌株应包括抗菌剂用于试验的微生物，具有接近解释标准范围的已知结果。包括在原始重现性研究中确定为有问题的微生物。贵公司可以使用表6、6A和6B中的表格格式样本报告结果。贵公司还应该包括所有质量控制微生物的试验。另一种接种或读取方法的显著偏差或较差的重现性可能表明对该特定方法的额外关注。可能需要额外的挑战数据来解决这些问题。如果贵公司确定接种物有问题，贵公司应该对菌落计数数据进行评价。

**D. 质量控制**

如果接种或读取的替代方法产生的质量控制值不符合CLSI可接受范围，则应在试验器械上对每个质量控制微生物至少试验20个重复样本，验证质量控制值是否在可接受范围内CLSI质量控制范围。从不同的接种物悬浮液制备每个质量控制微生物。贵公司可以使用表4中的表格报告结果。如果不使用标准化接种方法（例如，光度测定器械），则应执行菌落计数。在试验的每一天，应使用CLSI建议从接种的试验器械取样进行一次菌落计数。如果器械包装说明书建议其他接种和/或读数方法，则应试验所有选项。如果贵公司选择提出替代范围，则应遵循CLSI M23（参考文献5）研究设计。贵公司应该解释任何对临床分离结果的影响。

**XIII. QSR注意事项**

QSR（质量体系法规，21 CFR第820部分）的其中一部分是确保成品安全有效，并按预期执行。为此，当AST器械不能在预期结果的正负一个孔（约10倍稀释）内可再现地产生相同的结果时，FDA关注这可能导致对公众健康的风险。如果不可再现的结果在用于确定敏感性或耐药的解释性标准，则可能发生vmj。患者报告将建议治疗微生物实际上耐药的抗生素，这可能导致治疗失败，特别是对于严重感染或改变的宿主状况。另一种可能性是主要误差，其可导致广谱药剂的利用并且不必要地加重选择耐药菌落的压力。这也可能对患者产生进一步的风险，因为治疗抗生素的选择现在可以是当存在毒性较低的抗生素时对患者更具毒性的抗生素。

贵公司必须考虑器械设计中的组件的重现性和稳定性以及发布标准的制定。21 CFR 820.30（c）。最终产物的所有方面都将对性能产生影响，但是抗菌剂的批次间重现性和稳定性研究应仅针对抗菌剂的性能。贵公司必须通过其他方式或在不同时间其他方面验证。21 CFR 820.30（g）。应在内部进行与临床试验方案类似的设计组件的试验。贵公司必须将数据保存在文件中，并可应要求提供。21 CFR 820.30（j）。

制造商还必须将监控数据和客户投诉用作设计控制的一部分（21 CFR 820.100纠正和预防措施）。CLSI包括对更旧的抗菌剂进行监测数据的连续评价，特别是当新的耐药机制出现时。制造商负责跟踪所有信息，更好重新评价产品，以确定耐药模式的变化是否影响试验的性能和准确性。

尽管不是II类特殊控制的一部分，FDA建议贵公司在遵守QSR的方法时考虑以下内容。贵公司用于验证重现性和稳定性的方法应该能够检测每种抗生素有效性至少50%的变化。例如，如果贵公司选择用于这种试验的微生物具有稳定的MIC规模，则足够数量重复的这些微生物可以检测到试验微生物模式的变化。虽然FDA承认该方法具有+/-变异性，但每个抗菌剂应由贵公司评价即使是轻微的趋势，确保产品将继续安全有效并按预期执行。

**A.批次间重现性**

贵公司的研究设计应该证明不同批次的最终形式（最少3批）制备的抗菌剂有相同的精度。如果所有其他器械组件以前已评价，贵公司只需要包括一批这些组件，因为本研究设计监测的是抗菌剂。

**B.稳定性**

贵公司的研究设计应验证抗菌剂的保质期，其最终格式应符合贵公司的标签建议的所有条件。储存产品的温度应包括储存的范围的极限值。作为评价的一部分，包括在一个方向上随时间的轻微趋势的观察。

**XIV.词汇表**

|  |  |
| --- | --- |
| **术语** | **定义** |
| 琼脂稀释敏感性试验 | 一种药敏试验方法，在琼脂生长培养基板中掺入抗菌剂。 |
| 方案 - 类别 (CA) | 使用FDA批准的药物抗菌剂包装说明中提供的FDA解释标准，在评价的新器械和标准参考方法之间解释结果（SIR）的方案。 |
| 方案，基本（EA） | 方案内加或减，一个倍比稀释的新器械在评价下用参考方法MIC测定。新器械和参考方法应当试验包括高于和低于解释阈值的至少一个倍比稀释的范围。 |
| 偏倚 | 试验新器械是否产生正确的结果。 |
| 断点系统 | 系统在设计上类似于MIC系统，但每一抗菌剂具有四种或更少的浓度。这些浓度提供定性（类别）结果（SIR）的解释阈值（每一抗菌剂基于FDA解释分类MIC值）。FDA认为这些器械是定性的。 |
| 敏感性试验肉汤稀释法 | 使用管（大量稀释）或孔（微量稀释），在肉汤生长培养基中用抗菌剂的浓度试验抗菌敏感性试验方法。 |
| 差异 | 新器械结果和参考方法之间的不一致。新器械MIC大于正或负一个两倍连续稀释和/或解释类别不同。 |
| 差异 - 主要（maj） | 参考类别结果为S，新器械结果为R。要计算主要差异率，请使用以下公式：  maj =（maj差异数量/通过参考方法的总敏感微生物数量）×100 |
| 差异 – 微小（min） | 参考类别结果是R或S，新器械结果是I; 或参考结果为I，新器械结果为R或S。要计算次要差异率，请使用以下公式：  min =（min差异数量/试验的总微生物量）×100 |
| 差异 – 较大（vmj） | 参考类别结果为R，新器械结果为S。要计算非常大的差异率，请使用以下公式：  vmj =（vmj差异数量/通过参考方法的总＃耐药微生物）×100 |
| 可评价结果 | 参考方法结果是按比例且新器械结果也按比例时，FDA认为，如果参考结果是规模化而新的器械结果不是，那么比较数据可能不可评价。FDA不考虑可评价的参考结果落在小于或大于类别。然而，这样的结果可以是EA和/或CA评价的一部分。见表5和5A的实施例。  可评价（即，按比例）结果是落在参考方法的试验范围内的那些结果，并且如果在加/减一个孔变异性内，则也可以与新器械在一起。 |
| 复养微生物 | 那些需要非常特殊的营养素和环境条件才能成长并保持活力的微生物。在本文中，复养微生物是在24小时内不能在未补充的Mueller-Hinton培养基中生长良好的微生物。 |
| 基因型耐药 | 耐药表达基因的存在。耐药表达基因的存在通常可以推断耐药。缺乏这些耐药决定因素通常不能通过其他机制排除耐药。 |
| 体外诊断试剂 (IVD) | 作为联邦食品、药品和化妆品法案下的医疗器械的体外诊断产品（试剂，工具和系统）。通用产品类旨在用于临床实验室中确定细菌病原体对治疗剂的体外敏感性或耐药。（见21CFR第866.1640节）。 |
| 接种密度检查 | 进行平板计数来确保接种到试验系统中的微生物的数目在规定范围内。见CLSI M7获批的标准（参考文献1）。 |
| 最小抑菌浓度(MIC) | 在琼脂或肉汤稀释敏感性试验中防止微生物可见生长的抗菌剂的最低浓度。 |
| 最小抑菌浓度(MIC) 系统 | 肉汤稀释液，琼脂稀释液或具有至少五种浓度的倍比稀释的抗菌剂的其它方法或系统。这些可以是肉汤、板、梯度扩散或其他形式。抗菌剂浓度可以是冷冻的、冻干的或脱水的。其应包括低于敏感阈值的最低倍比稀释度，评价发展中的耐药，并趋向和跟踪耐药模式。这些器械提供定量MIC结果。器械可以是手动、半自动或全自动。 |
| 模式 | 一组微生物重复试验时，最常见的MIC结果。 |
| 规模化结果 | 在至少一种但不是所有试验浓度中生长时，试验一系列稀释的MIC结果。 |
| 微生物 - 挑战 | 选择的微生物，其具有接近SIR阈值或至少规模的预期MIC。试验这些挑战微生物丰富评价中的微生物的数量，具有可评价的结果。 |
| 微生物 - 临床 | 在临床实验室位点从临床样本分离的微生物已经保留/存储超过7天，并且用于新器械和CLSI标准参考方法之间的对比研究。通常保留微生物，因为具有：已知的抵抗机制，对与所评价的抗菌剂相同类别的抗菌剂具有不寻常的敏感性模式，或是指示抗菌剂的属和/或物种，但不是通常的分离株，并且可能不包括评价时使用的新鲜微生物中。 |
| 临床新鲜原组微生物 | 在试验之前在新器械和参考方法之间的比较评价中，在临床实验室位点7天内从临床样品分离的微生物。这些微生物不应冷冻或重复传代培养。 |
| 表型耐药 | 在已知抗菌浓度存在下可观察或可试验的体外生长。 |
| 比较 | 在1976年5月28日之前合法销售的器械（预修正器械），或已经从III类重新分类为II或I类的器械，或已经被发现实质等同于上市前通告的器械。 |
| 程序选项 | 新器械的包装使用说明书中的使用说明（步骤部分）部分的可选方法。类似程序选择的实例是：备选微生物接种制备方法，例如没有比浊鉴定的直接菌落悬浮，当系统主要仪器读取和自动读取时的视觉读数。 |
| 纯度检查 | 质量控制程序，确保MIC或断点结果的生长终点不是由一个以上的微生物引起的。见CLSI M7获批的标准（参考文献1）。 |
| 定性敏感性结果 | 使用含有四种或更少浓度的抗菌剂的器械获得的类别结果（S，I或R）。 |
| 定量敏感性结果 | 使用含有五种或更多种浓度的抗菌剂的器械获得的MIC结果。除了报告敏感（S），中等（I）或耐药（R）的分类结果之外，还可以报告实际的MIC。 |
| 参考方法 | 标准肉汤稀释（大量稀释或微量稀释）或如CLSI M7获批的标准（参考文献1）中所述的琼脂稀释。 |
| 重现性 | 试验新器械是否在不同的试验条件下产生相同的结果。 |
| 耐药阈值 | 最高的体外浓度，大多数微生物不再被认为是敏感的。具有该浓度或更高MIC的微生物被认定为耐药的。 |
| 短期培养 | 确定生长不到16小时。 |
| SIR | 敏感，中等，耐药。 |
| 敏感阈值 | 最低的体外浓度，大多数微生物仍然被认为是敏感的。不以该浓度或较低浓度生长的微生物被认定为敏感的。 |
| 趋势 | 与增加的耐药性（降低的敏感性）或增加的敏感性（降低的耐药性）相关的向上或向下变化。这种类型的变化可能不一定在定性敏感性试验中看到。趋势用于某些微生物或某些抗菌剂以检测新出现的耐药，或可用于比较不同敏感性试验方法之间的结果，评价使用EA或CA不明显的偏倚，除非评价更大量的微生物。 |
| vmj | 请见差异 - 非常重要 |

**XV. 参考文件**

1.CLSI. M7 - *稀释生长需氧菌的抗药敏感性试验方法*;*获批的标准.* (最近批准的补充). CLSI; 韦恩, 宾夕法尼亚.

2.CLSI. M11 - *厌氧菌的抗菌敏感性试验方法*; *获批的标准.*( 最近批准的补充). CLSI; 韦恩, 宾夕法尼亚.

3.CLSI. M100 - *抗菌敏感性试验的性能标准.* (最近的信息补充). CLSI; 韦恩, 宾夕法尼亚.

4.Ferraro MJ, Jorgensen JH. 仪器和计算机专家系统中的数据分析和解释的敏感性试验. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA等人, eds. *临床微生物学手册*, 第七版, 华盛顿: 美国微生物学会; 1999 1593 – 1600.

5.CLSI. M23 - *体外敏感性试验标准和质量控制参数的发展; 获批的标准*. (最近批准的补充). CLSI; 韦恩, 宾夕法尼亚.

**[XVI.](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm151318.htm) 附录**

1 [http://www.fda.gov/MedicalDevices/ DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ ucm080187.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080187.htm)

2 为了满足21 CFR 807.87（i）的要求，贵公司必须根据21 CFR第54部分的要求在510（k）中包括财务认证或公开声明或两者都包括。请见行业指南：临床研究者的财务公开声明，2001年3月20日，

[http://www.fda.gov/ RegulatoryInformation/Guidances/ ucm126832.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ssLINK/ucm126832.htm).。

3我们相信，在合法销售的AST器械中修改此局限性会显著影响器械的安全性和有效性。因此，贵公司需要将此未来研究的结果作为新的510（k）提交给FDA，支持根据第21 CFR 807.87（g）节的局限性修改。

4 此外，医疗器械的最终标签必须符合21 CFR 801.109。

