受理号：JSZ2000066

体外诊断试剂产品注册技术审评报告

产品中文名称：头孢他啶/阿维巴坦浓度梯度琼脂扩散药敏条（浓度梯度琼脂扩散法）

产品英文（原文）名称：Etest Ceftazidime/Avibactam

产品管理类别：第二类

申 请 人 名 称：生物梅里埃法国股份有限公司（BIOMERIEUX S.A.）

国家药品监督管理局

医疗器械技术审评中心

目 录

基本信息

一、申请人名称

生物梅里埃法国股份有限公司（BIOMERIEUX S.A.）

二、申请人住所

376, Chemin de l'Orme - 69280 MARCY-L'ETOILE – FRANCE

三、生产地址

3 route de Port Michaud - 38390 LA BALME LES GROTTES – France

技术审评概述

一、产品概述

（一）产品主要组成成分

由头孢他啶（MIC 范围：0.016-256 μg/mL）和阿维巴坦（4 μg/mL）组成的药敏条。

（二）产品预期用途

本产品用于定量检测头孢他啶/阿维巴坦对革兰阴性需氧菌的最低抑菌浓度。

本产品含预先设定好的抗生素浓度梯度，用于检测抗生素对琼脂培养基上过夜培养后的微生物的最低抑菌浓度（MIC）。

根据 EMA 和／或 FDA 对该抗菌药物的标示，头孢他啶／阿维巴坦（Ceftazidime/Avibactam）对下列革兰氏阴性需氧菌有活性。

在体外和临床感染中都有活性：

Citrobacter freundii	弗氏柠檬酸杆菌
Enterobacter cloacae	阴沟肠杆菌
Escherichia coli	大肠埃希菌
Klebsiella oxytoca	产酸克雷伯菌
Klebsiella pneumoniae	肺炎克雷伯菌
Proteus mirabilis	奇异变形杆菌

Serratia marcescens　　粘质沙雷氏菌

Pseudomonas aeruginosa　铜绿假单胞菌

以下体外数据可用，但临床意义尚不明确:

Citrobacter koseri　　克氏柠檬酸杆菌

Enterobacter aerogenes　产气肠杆菌

Morganella morganii　　摩氏摩根菌

Providencia rettgeri　　雷氏普罗威登斯菌

Providencia stuartii　　斯氏普罗威登斯菌

Proteus vulgaris　　普通变形杆菌

（三）产品包装规格

30 条/盒

（四）产品检验原理

头孢他啶/阿维巴坦浓度梯度琼脂扩散药敏条（浓度梯度琼脂扩散法）（后面简称"Etest CZA 药敏条"），是一种纤薄惰性材质的无孔塑料条，用于确定细菌对抗菌药物敏感性。其一侧（A）是 MIC 读数标尺(μg/mL），另一侧（B）是预先设定好的抗生素浓度梯度。

将 Etest CZA 药敏条应用至接种过的琼脂表面时，预成型的抗生素梯度立即转移到琼脂基质中，然后直接在 Etest CZA 药敏条下方形成连续、呈指数梯度的抗生素浓度。培养期间可见细菌生长并出现一个以 Etest CZA 药敏条为中心、两边对称的抑菌圈。在细菌生长完全被抑制的地方，即抑菌

圈尖端与 Etest CZA 药敏条的相交处，从刻度上读取 MIC 值（μg/mL）。

虽然 Etest CZA 药敏条的操作过程与纸片扩散法类似，例如，接种物的准备、琼脂培养基和培养条件的选择，但 Etest CZA 药敏条并不是一种（纸片）扩散法，与传统的纸片法在概念上完全不同。Etest CZA 药敏条的抗菌药物浓度梯度是预成型、预先设定好且不依赖于扩散。

二、临床前研究概述

（一）主要原材料

1.主要原材料的选择

本产品的主要原材料包括抗生素头孢他啶和阿维巴坦，这些原材料均是通过外购的方式获得。申请人制定了主要原材料的技术要求和质量标准并经检验合格。

2.质控设置情况

产品说明书列出了质控菌株和 MIC 质控范围，用于确认试剂和检测程序是否符合要求。质控菌株均为 CLSI 推荐的 ATCC 菌株，包括大肠埃希菌 ATCC 25922、大肠埃希菌 ATCC 35218、肺炎克雷伯菌 ATCC 700603 和铜绿假单胞菌 ATCC 27853。

（二）分析性能评估

本产品分析性能评估内容包括精密度研究和质控菌株检测的准确性研究。申请人提交了有效运行的质量管理体系

下生产的三批产品性能评估资料。

在精密度研究中，申请人使用三批产品对 30 株分离株进行检测，包括 22 株肠杆菌科细菌和 8 株铜绿假单胞菌。考虑不同天数、不同操作者等因素，每个批次每个菌株进行 27 次检测，得到每批 810 个检测结果，三个批次共 2430 个检测结果。三个批次的重现性分别为 99.63%，99.75%和 98.64%，整体重现性结果为 99.5%，符合重现性不低于 95%的可接受标准。

在质控菌株检测的准确性研究中，使用三批产品在精密度研究的每个检测日对 5 株 CLSI 推荐的质控菌株（大肠埃希菌 ATCC 25922、大肠埃希菌 ATCC 35218、肺炎克雷伯菌 ATCC 700603 、铜绿假单胞菌 ATCC 27853 和金黄色葡萄菌 ATCC 29213）进行检测。全部质控菌株的检测结果均在 CLSI 规定的范围内，且试验日间所有质控菌株的检测结果的变化范围在±1/2 稀释度（常规对倍稀释之间）范围内。

采用 CLSI 推荐的微量肉汤稀释法作为参考方法，比较研究头孢他啶/阿维巴坦浓度梯度琼脂扩散药敏条（浓度梯度琼脂扩散法）对临床分离株的检测结果。微量肉汤稀释法依据 CLSI M07-A10 推荐的方法制备。境外临床研究共收集了 1239 个临床分离株，包括 1087 株肠杆菌科细菌和 152 株铜绿假单胞菌。其中 1087 株肠杆菌科细菌包括弗氏柠檬酸杆菌、克氏柠檬酸杆菌、产气肠杆菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希

菌、产酸克雷伯菌、肺炎克雷伯菌、摩氏摩根菌、奇异变形杆菌、普通变形杆菌、雷氏普罗威登斯菌、斯氏普罗威登斯菌和粘质沙雷菌。

本产品检测肠杆菌科细菌的分类一致率为 99.8%（EUCAST 折点）和 99.6%（FDA 折点），基本一致率为 99.1%（EUCAST 折点或 FDA 折点）；检测铜绿假单胞菌的分类一致率和基本一致率均为 99.3%（EUCAST 折点或 FDA 折点）。检测结果均符合可接受标准。

（三）阳性判断值

依据 EUCAST 折点或 FDA 折点进行药敏结果(敏感或耐药)的判读，设置本产品的 MIC 值。对于肠杆菌和铜绿假单胞菌，敏感折点均为≤8/4 μg/mL（EUCAST 折点或 FDA 折点），耐药折点为>8/4 μg/mL（EUCAST 折点）或≥16/4 μg/mL（FDA 折点），没有中介折点。

（四）稳定性研究

货架效期稳定性：采用三批试剂进行研究，试剂保存在 2-8℃条件下，分别于保存第 0 个月、第 6 个月、第 9 个月、第 12 个月、第 13 个月、第 15 个月、第 19 个月、第 24 个月和第 27 个月时取出试剂进行检测。检测了 5 种 ATCC 菌株，包括大肠埃希菌 ATCC 25922、大肠埃希菌 ATCC 35218、肺炎克雷伯菌 ATCC 700603 和铜绿假单胞菌 ATCC 27853 和金黄色葡萄菌 ATCC 29213。检测结果均符合可接受标准

（CLSI 规定的范围内）。因此，确定产品在 2-8℃储存条件下，可稳定保存 24 个月。

三、临床评价概述

申请人在中国医学科学院北京协和医院、北京大学人民医院 2 家临床试验机构开展了临床试验。临床试验采用考核试剂与临床参考标准进行比对，临床参考标准为欧洲临床微生物和感染病学会药敏委员会（EUCAST）或美国临床和实验室标准协会（CLSI）指南推荐的药敏检测参考方法：微量肉汤稀释法。临床试验的入组病例为需要使用抗生素治疗的细菌感染或疑似细菌感染的病例。

临床试验共入组病例 360 例，剔除病例 1 例，临床试验结果显示，试验体外诊断试剂与参比方法检测结果基本一致率为 96.7%，分类一致率为 99.7%。

针对不同菌株进行分析，肠杆菌入组病例 284 例，药敏临床意义明确的菌株为：弗氏柠檬酸杆菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、产酸克雷伯菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌、粘质沙雷氏菌等 7 种，上述 7 中细菌共入组病例 245 例，临床试验结果显示：弗氏柠檬酸杆菌基本一致率：96.3% 、分类一致率：96.3% ；阴沟肠杆菌基本一致率：97.0% 、分类一致率：100.0% ；大肠埃希菌基本一致率：95.6% 、分类一致率：100.0% ；产酸克雷伯菌基本一致率：96.2% 、分类一致率：100.0% ；肺炎克雷伯菌基本一致率：98.2% 、

分类一致率：100.0%；奇异变形杆菌基本一致率：96.8%、分类一致率：100.0%；粘质沙雷氏菌基本一致率：100.0%、分类一致率：100.0%。铜绿假单胞菌入组病例 75 例，临床试验结果显示：铜绿假单胞菌基本一致率 97.3%、分类一致率：100.0%。

综上所述，该产品临床试验资料对产品的临床性能进行了全面研究，临床试验符合要求。

四、产品受益风险判定

根据申请人提供的申报资料，经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品的上市为适用人群带来的受益大于风险。但为保证用械安全，基于对主要剩余风险的规避，需要在说明书中提示以下信息：

1.产品预期用途明确适用的菌种。

2.由于缺乏头孢他啶／阿维巴坦(Ceftazidime/Avibactam)的中介判读分类，用该药物检测摩氏摩根菌 (Morganella morganii)分离株时可能存在极重大错误，但这些分离株同参考方法相比属于基本一致（EA）范围内。当 Etest®的 MIC 值为 8 μg/mL 时，在报告摩氏摩根菌 (M. morganii) 结果之前，应使用替代方法／参考方法重复试验。

综合评价意见

本申报项目为进口第二类医疗器械产品注册，属于优先审批项目。申请人的注册资料符合现行要求，依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 680 号）、《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令 2014 年第 5 号）等相关医疗器械法规和配套规章，经系统评价后，建议准予注册。

2022 年 3 月 2 日

附件：产品说明书

头孢他啶/阿维巴坦浓度梯度琼脂扩散药敏条（浓度梯度琼脂扩散法）说明书

IVD

【产品名称】

通用名称：头孢他啶/阿维巴坦浓度梯度琼脂扩散药敏条（浓度梯度琼脂扩散法）

英文名称：Etest Ceftazidime/Avibactam

【包装规格】

30 条/盒

【预期用途】

本产品用于定量检测头孢他啶/阿维巴坦对革兰阴性需氧菌的最低抑菌浓度。

本产品含预先设定好的抗生素浓度梯度，用于检测抗生素对琼脂培养基上过夜培养后的微生物的最低抑菌浓度（MIC）。

根据 EMA 和 / 或 FDA 对该抗菌药物的标示，头孢他啶 / 阿维巴坦（Ceftazidime/Avibactam）对下列革兰氏阴性需氧菌有活性。

在体外和临床感染中都有活性：

Citrobacter freundii	弗氏柠檬酸杆菌
Enterobacter cloacae	阴沟肠杆菌
Escherichia coli	大肠埃希菌
Klebsiella oxytoca	产酸克雷伯菌
Klebsiella pneumoniae	肺炎克雷伯菌
Proteus mirabilis	奇异变形杆菌
Serratia marcescens	粘质沙雷氏菌
Pseudomonas aeruginosa	铜绿假单胞菌

以下体外数据可用，但临床意义尚不明确：

Citrobacter koseri	克氏柠檬酸杆菌
Enterobacter aerogenes	产气肠杆菌
Morganella morganii	摩氏摩根菌
Providencia rettgeri	雷氏普罗威登斯菌
Providencia stuartii	斯氏普罗威登斯菌
Proteus vulgaris	普通变形杆菌

【检验原理】

Etest®系列产品是可以测定非苛养革兰氏阴性和革兰氏阳性需氧菌（如：肠杆菌 *Enterobacteriaceae*、假单胞菌 *Pseudomonas*、葡萄球菌 *Staphylococcus*、肠球菌 *Enterococcus* species）以及苛养菌（如：厌氧菌 anaerobes、淋病奈瑟菌 *N. gonorrhoeae*、肺炎链球菌 *S. pneumoniae*、链球菌 *Streptococcus*、嗜血杆菌 *Haemophilus* species）对抗菌药物敏感性的一种定量技术。本体系是预先设定好抗生素浓度梯度，然后通过琼脂培养基过夜培养法来确定不同抗菌药物对微生物的最小抑菌浓度（MIC）(μg/mL)。

Etest®是一种纤薄惰性材质的无孔塑料条，其一侧（A）是MIC读数标尺(μg/mL），另一侧（B）是预先设定好的抗生素浓度梯度。

当将试剂条应用至接种过的琼脂表面时，预成型的抗生素梯度立即转移到琼脂基质中，然后直接在试剂条下方形成连续、呈指数梯度的抗生素浓度。培养期间可见细菌生长并出现一个以试剂条为中心、两边对称的抑菌圈。在细菌生长完全被抑制的地方，即抑菌圈尖端与测试条的相交处，从刻度上读取MIC值（μg/mL）。

虽然Etest®的操作过程与纸片扩散法类似，例如，接种物的准备、琼脂培养基和培养条件的选择，但Etest®并不是一种扩散法，与传统的纸片法在概念上完全不同。Etest®的抗菌药物浓度梯度是预成型、预先设定好且不依赖于扩散。

【主要组成成分】

组分名称	数量	成分
头孢他啶/阿维巴坦浓度梯度琼脂扩散药敏条（浓度梯度琼脂扩散法）	30 份	• 头孢他啶 Ceftazidime MIC 范围：0.016-256 μg/mL • 阿维巴坦 Avibactam：4 μg/mL

需要但未提供的材料及耗材：

- 通用微生物实验室设备。
- 拭子（无菌、无毒、旋转不太紧）和试管。
- 无菌生理盐水（0.85% NaCl）。
- Rota-plater：Retro C80 ™（可选）（产品货号 559803）
- 辅助工具[如：Mini-Grip-it（bioMérieux 货号 411200）、镊子或类似设备]或 Etest®仪器 NEMA C88 ™（bioMérieux 货号 559804）。
- 0.5 McFarland 浊度标准品（货号 70900；备案号：国械备 20200615 号）或同类产品。
- 细菌培养箱（35±2℃）。
- 质控微生物。

推荐培养基：

使用已得到良好确认且高质量的Mueller Hinton培养基，支持微生物的良好生长。所选品牌应具有良好的批间重现性，以确保获得准确可靠的MIC值。

为了检查培养基的质量，要检测适当的质控菌株。请参考培养基制造商提供的说明书。

确保琼脂平板的深度为4.0±0.5mm，pH值为7.3±0.1。

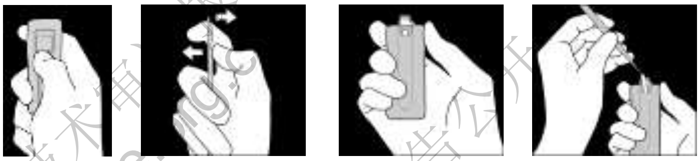
【储存条件及有效期】

2～8℃保存，有效期 24 个月。
禁止使用超出标签上所示有效期的试剂。

生产日期：详见外包盒标签。
有效期至：详见外包盒标签。

【检验方法】

- 在开封使用Etest®试条之前，目视检查包装，以确保包装完好。如包装有破损，禁止使用。
- 从冰箱 / 冷冻柜中取出产品时，使单包温度恢复至室温后再打开包装取出试纸条。打开包装前，确保外表面上的湿气完全蒸发。
- 单包打开说明：
  1. 将包装夹在拇指和食指之间，将拇指末梢放在背面的压痕区域。
  2. 用拇指向前按压，再用食指往后压，将铝膜打开，确保干燥剂仍处于包装的顶部。
  3. 将顶部部分弯曲至完全打开包装。
  4. 用镊子或另一辅助工具将Etest®试条从包装中取出。



1　2　3　4

请勿触摸试条包含浓度梯度的的表面，即MIC刻度的反面。手动操作Etest®试条时，只能抓住试条的手柄，即包含2或3字母代码的区域。可用辅助工具或真空吸笔拿起Etest®试条。

<u>接种物制备和接种</u>

1. 将培养基和 Etest®试纸条放至室温。
2. 制备接种物：将从过夜培养的琼脂平板中分离出的菌落置于盐水中乳化至相当于 0.5 McFarland 的标准的浊度（若是呈粘液状菌落则样是 1 McFarland）。当接种物正确时，培养后将获得融合或几乎融合生长的菌苔。
3. 进行常规菌落计数，**以验证操作过程所得接种密度（CFU/mL）的准确性。**
4. 接种：将无菌、无毒、旋转不太紧的拭子浸入接种物悬液中。将拭子紧贴试管内壁按压以清除多余的液体。在整个琼脂表面涂布三次，每次大约将平板转动 60 度，以确保接种物的涂布均匀。或者使用 Retro C80™有效地将接种物涂在琼脂表面上。使多余的水分吸收约 15～20 分钟，以便**在应用 Etest®梯度条前，表面完全干燥。**

<u>应用和培养</u>

1. 确认已接种的琼脂表面完全干燥。
2. 按照说明打开 Etest®包装。
3. 用镊子、辅助工具（Mini-Grip-It）（图 1）或 Nema C88™（图 2）将 Etest®试条置于已接种的琼脂表面。放置 Etest®梯度试条时，将有 MIC 刻度的一面朝上（朝向平板开口），且浓度最高的一端离平板边缘最近（图 3a）。

图1.用Mini Grip-It从托盘中取一个Etest®试条

图2.用Nema C88™将Etest®试条放置于琼脂表面

4. 可以用一个模板来确保 Etest®试条在琼脂平板上以等距模式最佳放置。150mm 的琼脂平板上可放置 4～

6 个（最多）Etest®试条（图 3a）。为了得到精确 MIC， 90mm 琼脂平板上可放置一或两条试条（图 3b）。对于预期高度敏感的微生物，每个 150mm 的平板放置的试条要更少，90mm 的平板只能放一个试条。

图3a.
150mm的平板放置6个试条的模板。

图3b.
90mm的平板放置2个试条的模板。

5. 确保整个试条与琼脂表面完全接触。由于抗生素不能穿过无孔的塑料条扩散，因此不得将试条放反，否则不能形成抑菌圈。如果试条下面有气泡，用辅助工具或镊子从最低浓度开始向上轻轻按压试条（不要移动试条）去除气泡。小气泡不会影响结果。**一旦放置试纸条后请勿再移动，因为抗生素已经瞬间释放进入了琼脂。**
6. 在空气环境下置于 35±2°C培养 16～20 小时。

<u>**质量控制**</u>

用下表所列的质控菌株来检查Etest®试剂的性能、培养基质量、接种物以及所用的程序。如果获得的MIC值在下面提供的质量控制标准范围内，则认为试剂和检测程序符合要求。

抗菌药物 MIC (μg/mL)	**代码**	**Etest® 质控菌株**		**CLSI®MIC 质控范围 (μg/mL)**	**EUCAST MIC 质控范围 (μg/mL)**
头孢他啶 / 阿维巴坦 Ceftazidime/Avibactam	CZA	大肠埃希菌 *E. coli*	ATCC® 25922™	0.064/4 - 0.5/4	0.064/4 - 0.5/4
0.016/4-256/4		大肠埃希菌 *E. coli*	ATCC® 35218™	0.032/4 - 0.125/4	ND
		铜绿假单胞菌 *P. aeruginosa*	ATCC® 27853™	0.5/4 - 4/4	0.5/4 - 4/4
		肺炎克雷伯菌 K. pneumoniae	ATCC® 700603™	0.25/4 - 2/4	0.25/4 - 2/4

在进行Etest® CZA的质控检测前，确保肺炎克雷伯菌(*K. pneumoniae*)ATCC®700603™未失去其β-内酰胺酶耐药质粒。

当质控结果超出规定的质控范围时，请勿向患者报告结果。各个实验室应确立其质量控制检测频率。CLSI®药敏试验文件M7和M100系列（2、3）中提供了指南。

在确立质控合规之前，低于质控下限半稀释的质控菌株的MIC结果应提升至下一个更高的对倍值。同样，如果MIC结果高于上限半稀释，则表明质控不合规。

进行常规菌落计数，以确认接种物悬液的密度（以CFU/mL活细胞计数）。例如，将接种物悬液1:1000稀释并在推荐的琼脂上传代培养1μL。接种物产生约100～500个菌落，即1～5x10^{8}CFU/mL为可接受。

McFarland浊度标准品无法保证以CFU/mL计的活细胞的正确数目。

由于耐药性的逐步发展，不同细菌生物种群的抗生素敏感性水平不再可预测。因此，实验室应通过测试已知预期 MIC 值范围的不同质控菌株，以确保检测程序符合要求，且获得的临床结果合理准确。

【检验结果的解释】

- 如果出现混合菌落或生长的菌苔过轻或过重，请勿读取平板；重复试验。
- 当细菌生长清晰可见时，读取相应抑菌圈与试条相交处的MIC值。尽管可能观察到不同的生长／抑制模式，但Etest® MIC终点通常是明确的。请参见全球Etest®阅读指南和下文的插图（图4和图5）。
- 如果整个梯度周围都有生长，即没有抑菌圈，这表明MIC大于或等于读数刻度的最高值。抑菌圈低于梯度表明MIC低于刻度的最低值。
- 对于Ceftazidime/Avibactam头孢他啶／阿维巴坦类杀菌剂，在细菌生长被完全抑制时读取MIC终点即可。距离试纸条3mm以内的雾状和大菌落或微菌落应视为生长（图6和图7）。
- 如果接种前平板过湿、在使用试条之前干燥不充分和／或者表面划线不均匀，都可能出现生长不融合、抑菌圈边缘呈锯齿状以及MIC交叉点不均匀等现象。如果MIC终点难以读取，则重复试验。

<u>读数示例</u>

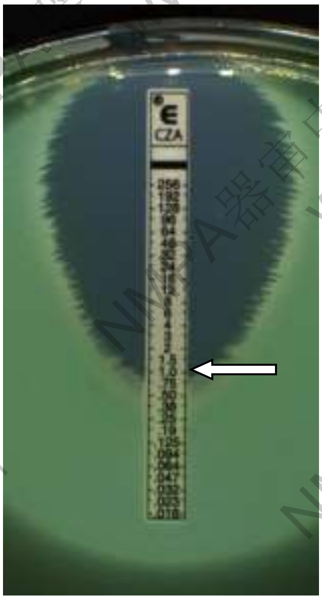
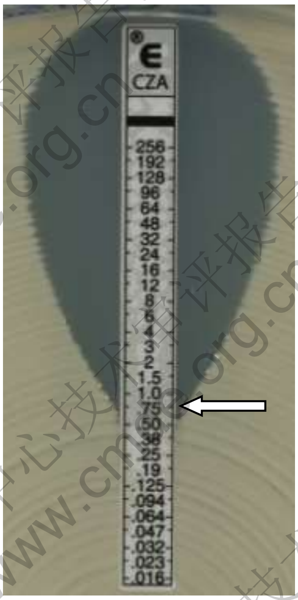
	*图4* 铜绿假单胞菌 *P. aeruginosa* ATCC® 27853™ MIC =1 μg/mL		*图 5* 肺炎克雷伯菌 *K. pneumoniae* ATCC® 700603™ MIC = 0.75 μg/mL

图 6

杀菌剂；在薄雾和微菌落完全被抑制处读取结果。

MIC = 1.5 μg/mL

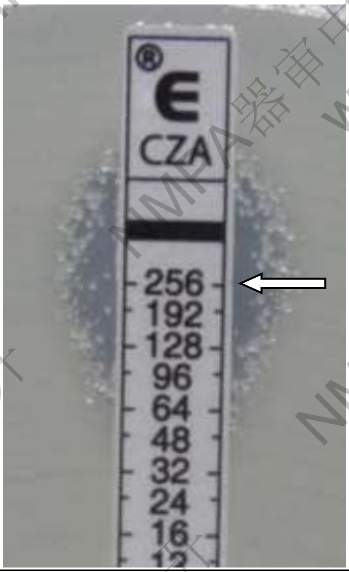


图 7

杀菌剂；在薄雾和微菌落完全被抑制处读取结果。

MIC ≥ 256 μg/mL

<u>**判读**</u>

应使用EUCAST或FDA批准的用于明确判读类别的MIC折点来解释Etest® MIC值。

EUCAST折点

微生物	**头孢他啶／阿维巴坦 Ceftazidime/Avibactam（μg/mL）的解释标准**		
	敏感	中介	耐药
肠杆菌 *Enterobacteriaceae*	≤ 8/4	不适用	> 8/4
铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa*	≤ 8/4	不适用	> 8/4

FDA折点

微生物	**头孢他啶／阿维巴坦 Ceftazidime/Avibactam（μg/mL）的解释标准**		
	敏感	中介	耐药
肠杆菌 *Enterobacteriaceae*	≤ 8/4	不适用	≥ 16/4
铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa*	≤ 8/4	不适用	≥ 16/4

Etest® 作为一种完全定量的MIC法，能够使实验室报告出准确的MIC值与判读类别。Etest® 是从连续刻度中生成MIC值，且可得出常规对倍稀释之间（即半稀释）的结果。对于处在标准的对倍稀释之间的Etest® MIC值，其必须在分类前提升到下一个更高的对倍值。

示例：

- 肠杆菌(*Enterobacteriaceae*)Etest® MIC 值为 **12** μg/mL，提升至 **16** μg/mL，类别报告为耐药（R）

（EUCAST 和 FDA 折点）。

- 肠杆菌(*Enterobacteriaceae*)Etest® MIC 值为 **6** μg/mL，提升至 **8** μg/mL，类别报告为敏感（S）（EUCAST 和 FDA 折点）。

【检验方法的局限性】

• Etest®对以下微生物耐药性的检测能力未知，因为比较试验开展期间尚未获得耐药菌株：如果观察到这种菌株，应提交至参考实验室做进一步检测。

头孢他啶／阿维巴坦 (Ceftazidime/Avibactam)：克氏柠檬酸杆菌（*Citrobacter koseri*）和普通变形杆菌 (*Proteus vulgaris*)

• 由于缺乏头孢他啶／阿维巴坦(Ceftazidime/Avibactam)的中介判读分类，用该药物检测摩氏摩根菌(*Morganella morganii*)分离株时可能存在极重大错误，但这些分离株同参考方法相比属于基本一致（EA）范围内。当 Etest®的 MIC 值为 8 μg/mL 时，在报告摩氏摩根菌（*M. morganii*）结果之前，应使用替代方法／参考方法重复试验。

【产品性能指标】

根据 EMA 和／或 FDA 对该抗菌药物的标示，头孢他啶／阿维巴坦 Ceftazidime/Avibactam 对下列革兰氏阴性需氧菌有活性。

在体外和临床感染中都有活性：

Citrobacter freundii 弗氏柠檬酸杆菌
Enterobacter cloacae 阴沟肠杆菌
Escherichia coli 大肠埃希菌
Klebsiella oxytoca 产酸克雷伯菌
Klebsiella pneumoniae 肺炎克雷伯菌
Proteus mirabilis 奇异变形杆菌
Serratia marcescens 粘质沙雷氏菌
Pseudomonas aeruginosa 铜绿假单胞菌

以下体外数据可用，但临床意义尚不明确：

Citrobacter koseri 克氏柠檬酸杆菌
Enterobacter aerogenes 产气肠杆菌
Morganella morganii 摩氏摩根菌
Providencia rettgeri 雷氏普罗威登斯菌
Providencia stuartii 斯氏普罗威登斯菌
Proteus vulgaris 普通变形杆菌

在外部临床研究中心通过比较评估建立头孢他啶／阿维巴坦Ceftazidime/Avibactam的Etest®性能特征。这些研究表明Etest® CZA 256 MIC与ISO (1) /CLSI®M07-A10（2）参考方法微量肉汤稀释法相关。当Etest®与ISO/CLSI®方法的MIC值显示在±1个稀释度内的基本一致率（EA）≥90%时，则认为这两种方法实质等同。

性能特征如下所示：

EUCAST折点	**菌株 (N)**	**基本一致率（%） (EA)**	**分类一致率（%） (CA)**
肠杆菌	**1087**	**99.1**	**99.8**

Enterobacteriaceae			
铜绿假单胞菌 Pseudomonas aeruginosa	**152**	**99.3**	**99.3**

FDA折点	**菌株 (N)**	**基本一致率（%） (EA)**	**分类一致率（%） (CA)**
肠杆菌 Enterobacteriaceae	**1087**	**99.1**	**99.6**
铜绿假单胞菌 Pseudomonas aeruginosa	**152**	**99.3**	**99.3**

注：

- EA =MIC值同参考方法在±1个对倍稀释度内的百分比（%）。
- 用EUCAST和FDA折点时，肠杆菌(Enterobacteriaceae) 的极重大错误率分别为4.3%和4.4%。但这两个极重大错误与参考方法相差±1个对倍稀释度，可计入基本一致（EA）范围内。。
- 与参考方法微量肉汤稀释法相比，Etest®在检测肠杆菌(Enterobacteriaceae)时，头孢他啶／阿维巴坦(Ceftazidime/Avibactam)的MIC值往往与其精确一致或至少高1个对倍稀释度。
- 在比较试验时，未获得以下微生物的酶组表征，因此，Etest®头孢他啶／阿维巴坦(Ceftazidime/Avibactam) 的性能对*铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)*（MexXY和MexAB的上调）和*肠杆菌科(Enterobacteriaceae)*（OXA和AmpC）是未知的。
- 头孢他啶／阿维巴坦(Ceftazidime/Avibactam)对产生金属β-内酰胺酶的细菌无活性，也可能对过度表达外排泵或有膜孔蛋白突变的革兰氏阴性细菌无活性。

【注意事项】

- **仅用于体外诊断使用。**
- **仅供专业人员使用。**本试验预期由经过培训的实验室专业人员使用。
- 处理细菌标本时，应始终按照无菌程序进行。必须严格遵守已建立的针对微生物危害的预防措施。
- 遵照传染性或潜在传染性产品的处理程序处置用过的琼脂平板。
- 本测试条为一次性用品，禁止重复使用。
- 某些抗生素／细菌组合有时可能会产生不寻常的结果。在这些情况下，没有经验的人员可能难以判断MIC终点。然而，可以通过定期使用质控菌株、Etest®读数指南进行培训及与经验丰富的人员进行比较来对个体进行培训，以便正确评估MIC终点。
- 与所有AST数据一样，Etest®结果只是体外值，可指示微生物的潜在体内敏感性。将结果用于指导治疗选择必须仅由主治医师决定，并由其承担责任，该医师应基于对特定病史的判断和对患者、抗生素的药代动力学／药效学的了解以及对治疗特定细菌病原菌引起的感染的临床经验进行判断，同时考虑抗生素、剂量和给药方案。
- 关于抗生素在各种治疗情况下临床应用的特定解释局限性和／或限制的详细信息，请参见最新版CLSI® AST文件肉汤稀释法（M7和M100系列）中MIC判读标准的表格和脚注或EUCAST建议。

废物处理

按照传染性或潜在传染性制品的处置程序，处置已使用或未使用的试剂以及任何其它被污染的一次性材料。由各实验室负责根据其性质和危害程度处理废弃物和废液，同时按照适用的规定进行处理和处置（或请人

处理和处置）。

有限保证

如果严格遵循使用说明书（IFU）中的所有使用、储存和处理程序、有效期（如适用）和注意事项，生物梅里埃保证产品的性能符合其声明的预期用途。

除上述明确规定外，生物梅里埃特此声明不做其他保证，包括对特定目的或用途的适销性和适用性的暗示保证，并且除 IFU 规定外，不对试剂、软件、仪器和一次性用品（也称为“系统”）的任何使用承担直接、间接或后果责任 。

BIOMERIEUX、 BIOMERIEUX 标志、Etest 试剂条、NEMA C88 以及 RETRO C80 是 bioMérieux 生物梅里埃已使用、正在申请和／或已注册的商标，该商标为生物梅里埃或者其旗下的分公司所有。

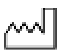
CLSI 是 Clinical Laboratory and Standards Institute, Inc.的注册商标。

ATCC 商标和商品名以及任何和所有 ATCC 目录编号是 American Type Culture Collection 的商标。

EUCAST 欧洲抗微生物药药敏检测委员会。EUCAST 免费提供这些数据，并可登录以下网址对数据进行自由评估：www.eucast.org。因此，版权为 EUCAST 所有。

其他任何名称或商标均为其各自所有者的财产。

【标识的解释】

标志	含义
REF	产品货号
IVD	体外诊断医疗器械
	制造商
	温度范围
	有效期至
LOT	批次代码
	查阅使用说明
	含量足够测试<n>次
	生产日期

【参考文献】

ISO 20776-1: 2006. Reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases.

CLSI® M07-A10: Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for bacteria that grow Aerobically;

Approved Standard-Tenth Edition – January 2015

CLSI® M100S: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing – 26th Edition.

【基本信息】

注册人/生产企业名称：BIOMERIEUX S.A. 生物梅里埃法国股份有限公司
住　　所：376, Chemin de l'Orme - 69280 MARCY-L'ETOILE – FRANCE
生产地址：3 route de Port Michaud - 38390 LA BALME LES GROTTES - FRANCE
联系方式：
网　　址：

售后服务单位名称：
联系方式：

代理人名称：梅里埃诊断产品（上海）有限公司
住　　所：中国（上海）自由贸易试验区富特西一路 383 号 A2 楼第 4 层 A 部位
联系方式：

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

【说明书核准日期及修改日期】

附录 ETEST 阅读指南

微生物相关影响

图 1.
忽略分群生长。
MIC 0.064 µg/mL.

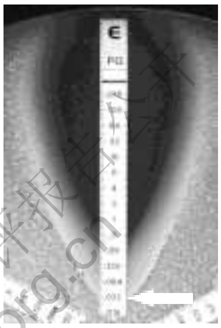


图 2.
忽略溶血；读取生长抑制值。
MIC 0.032 µg/mL.

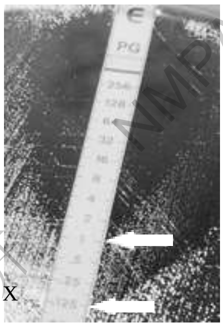


图 3.
倾斜平板或使用放大镜观察针点型菌落和薄雾，如：肠球菌(enterococci)、肺炎球菌(pneumococci)、梭菌 (fusobacteria) 和寡养单胞菌属(Stenotrophomonas Spp)。
MIC 1 µg/mL.

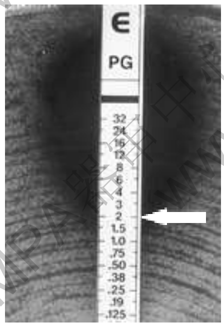


图 4.
仔细观察肺炎球菌 (pneumococci) 的 β-内酰胺终点是否有薄雾和微菌落。
MIC 2 µg/mL.

药物相关影响

图 5.
杀菌剂呈现明显的 MIC 终点。
MIC 0.064 µg/mL.

图 6.
杀菌剂；在薄雾和微菌落完全被抑制处读取。
MIC 1.5 µg/mL.

图 7.
抑菌剂；在 80%被抑制处读取。
MIC 1.5 µg/mL.

图 8.
利奈唑胺（Linezolid）；在 90%被抑制处读取（忽略更精细的薄雾以及针尖样菌落）。
MIC 0.75 µg/mL.

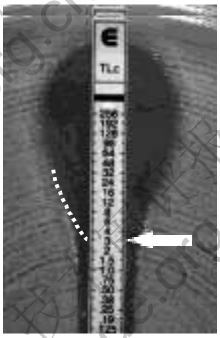


图 9.
β-内酰胺酶抑制剂，如：他唑巴坦（tazobactam）；外推上曲率到试条上。
MIC 3 μg/mL.

图 10.
甲氧苄啶/磺胺甲噁唑（Trim/sulfa）；在 80%被抑制处读取（忽略抑菌圈内的薄雾状生长）。*寡养单胞菌属（Stenotrophomonas Spp）*
MIC 0.19 μg/mL.

图 11.
替加环素（Tigecycline）；在 80%被抑制处读取（忽略拖尾微菌落或薄雾）。
MIC 0.25 μg/mL.

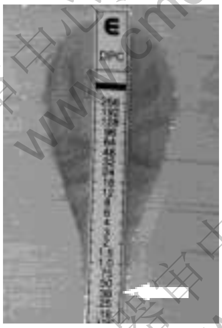


图 12.
多肽类（Polypeptides）；若无菌落，在“下沉”底部处读取。
MIC 0.38 μg/mL.

耐药机制相关影响

图 13.
小菌落变异型和杀菌剂：在完全被抑制处读取。
MIC 32 μg/mL.

图 14.
苯唑西林（oxacillin）孤立菌落，代表异源性耐药亚群。例如：ORSA.
MIC 48 μg/mL.

图 15.
碳青霉烯类（carbapenems）孤立菌落可能代表耐药亚群。
例如：KPC.
MIC 8 μg/mL.

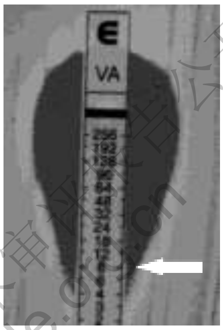


图 16.
拖尾生长（薄雾、微菌落、大菌落）代表 VISA/hVISA。
MIC 8 μg/mL.

技术和操作影响

图 17.

交叉点在标记之间，读取上一高浓度值。

MIC 0.19 µg/mL.

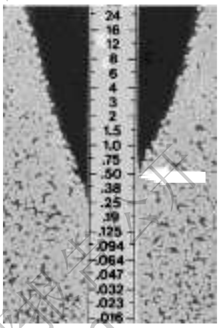


图 18.

在交叉点不对称处；读取上一高浓度值。如果>1 个稀释度，重复试验。

MIC 0.5 µg/mL.

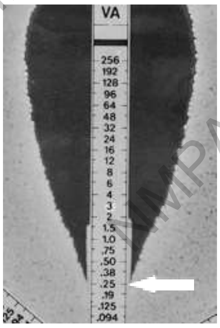


图 19.

忽略生长在试条周围的细线。

MIC 0.25 µg/mL.

图 20.

试条周围完全生长。

MIC≥256µg/mL。