



# 中华人民共和国国家标准

GB/TXXXXX—XXXX

---

## 抗微生物药物敏感性试验 抗菌药物折点研究技术规范 第3部分：抗菌药物 PK/PD 界值的制定方法

Antimicrobial susceptibility testing guidelines of Setting Breakpoints for  
Antimicrobial Agents —  
Part 3: Methods for setting PK/PD values of antimicrobial agents

草案版次选择

XXXX-XX-XX 发布

XXXX-XX-XX 实施

---

国家市场监督管理总局 发布  
国家标准化管理委员会

## 前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国医用临床检验实验室和体外诊断系统标准化技术委员会（SAC/TC 136）归口。

本文件起草单位：北京大学第一医院、中国医学科学院北京协和医院、复旦大学附属华山医院、浙江省人民医院、XXX

本文件主要起草人：李耘、杨启文、张菁、徐英春、郑波、胡付品、俞云松、XXX

## 引言

感染性疾病已验证威胁国民健康，全球每年约4000万人感染，50万人死亡，中国每年约1000万人感染（WHO2017年报告）。同时细菌耐药问题日趋严重。WHO保守估计到2050年全球因细菌耐药问题每年死亡人数将逾越1000万人。2016年中国提出《遏制细菌耐药国家行动计划》。抗微生物药物敏感性试验是抗感染治疗合理用药的重要参考，药物敏感性折点是报告药敏试验结果的重要依据。但国内当前采用的抗微生物药物折点基本参照欧美标准，基于中国人群的国内标准几乎空白，且我国自主研发的新药物尚无药物临床折点，新上市药物也无药物折点。因此临床实验室药物MIC检测板卡设定范围依据国外折点设定，并非针对中国人群，同时也不包括中国自主研发药物及部分中国常用药物，而本研究的工作将有利于指导并规范药敏板卡的设计及生产、评价药敏产品性能、帮助新药物上市、评估现有药敏产品及方法的优劣、各地合理科学使用新上市药物和我国自主研发药物，最终做好我国抗微生物药物耐药管理。

GB/T XXXXX规定了抗菌药物折点研究技术的标准化流程，拟由3个部分组成。

——第1部分：抗菌药物临床折点的制定方法。目的在于阐述新型抗菌药物（主要包括抗细菌药物和抗真菌药物）临床折点的设立、审查和修订方法。

——第2部分：抗菌药物流行病学界值的制定方法。目的在于阐述抗菌药物（主要包括抗细菌药物和抗真菌药物）流行病学界值的设立方法，包括最低抑菌浓度（MIC）和抑菌圈直径的流行病学界值的设立方法。

——第3部分：抗菌药物PK/PD界值的制定方法。目的在于获得与给药方案相对应的PK/PD界值，为确定临床折点提供依据。

目前已经有研究确定了抗菌药物折点研究技术的指导原则。本文件基于这一工作，描述了抗菌药物折点制定的具体流程。

# 抗微生物药物敏感性试验 抗菌药物折点研究技术规范 第3部分： 抗菌药物 PK/PD 界值的制定方法

## 1 范围

本标准阐述抗菌药物（主要包括抗细菌药物和抗真菌药物）PK/PD界值的设立方法，描述其方法学规范，包括确立与疗效相关PK/PD指数、靶值范围、PK/PD建模分析等。以此获得与给药方案相对应的PK/PD界值，为确定临床折点提供依据。

本文件用于指导并规范药敏板卡的设计及生产、评价药敏产品性能、帮助新药物上市、评估现有药敏产品及方法的优劣、各地合理科学使用新上市药物和我国自主研发药物。

## 2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

EUCAST 标准操作规程1.4《Setting breakpoints for new antimicrobial agents》

EUCAST 标准操作规程3.3《Review and revision of antimicrobial breakpoints》

国家药监局文件《抗菌药物折点研究技术指导原则》。

CLSI guideline M23, Development of *In Vitro* Susceptibility Testing Criteria and Quality Control Parameters.

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

**3.1 药物代谢动力学（Pharmacokinetics, PK, 简称药代动力学）：**定量描述药物在机体内吸收（absorption）、分布（distribution）、代谢（metabolism）和排泄（excretion）的过程及药物浓度随时间动态变化的规律，可概括为ADME过程。反映ADME过程的主要PK参数包括：血药高峰浓度（C<sub>max</sub>）、达峰时间（T<sub>max</sub>）、药时曲线下面积（AUC）、表观分布容积（V）、药物清除率（CL）和末端相消除半衰期（T<sub>1/2</sub>）等

**3.2 PK/PD 界值（PK/PD cutoff, COPD）：**即药代动力学（PK）和药效学（PD）界值，根据与临床疗效最为相关的PK/PD指数及靶值，模拟获得某给药方案下，达标概率为90%时的MIC。

**3.3 折点（breakpoint）：**也可称作临床折点（clinical breakpoint, CBPs），根据抗菌药物抑制细菌生长所需要的MIC，结合常用剂量时人体内所达到的血药浓度，划分细菌对各种抗菌药物敏感、中介或剂量依赖敏感、耐药的界限。

3.4 药效学 (Pharmacodynamics, PD) : 指药物效应的大小随时间的变化过程。对抗菌药物而言, 是指药物在体外或体内抑制病原菌生长和复制 (抑菌) 或致病原菌细胞死亡 (杀菌) 的作用。主要药效学参数包括抗菌药物对细菌的最低抑菌浓度 (MIC)、最低杀菌浓度 (MBC)、抗生素后效应 (PAE)、亚抑菌浓度下的抗生素后效应 (postantibiotic sub/MIC effect, PA/SME) 和防突变浓度 (mutation prevention concentration, MPC) 等。

3.5 群体药物代谢动力学 (Population Pharmacokinetics, PPK) : 指将经典的药代动力学模型与群体统计学模型 (population statistical model) 结合, 研究药代动力学特性中存在的变异性, 研究药物体内过程的群体规律、药代动力学参数的统计分布及其影响因素。

## 4 确立与疗效相关 PK/PD 指数

PK/PD 指数包括  $f T > MIC\%$ ,  $f AUC/MIC$ ,  $f C_{max}/MIC$ , 不同类型抗菌药物与三个指数的相关性也不同, 浓度依赖型杀菌药物通常与疗效相关 PK/PD 指数为  $f AUC/MIC$  或  $f C_{max}/MIC$ ; 时间依赖型杀菌药物, 根据其抗生素后效应 (PAE) 长短, 分别对应  $f AUC/MIC$  和  $f T > MIC\%$ 。

确定与疗效相关的 PK/PD 指数可直接在动物模型中进行, 也可先在体外建立动力学模型, 而后对重要数据结果在动物模型中加以验证。

### 4.1 在动物模型中确立相关 PK/PD 指数

本章将描述动物感染模型的建立、感染菌株选择原则、对照药选择、感染动物药代测定方案、感染动物药效评价方案及 PK/PD 相关性分析等, 将三个 PK/PD 指数分别与药效作图, 其中与药效相关性最高的指数, 即此药物相关 PK/PD 指数。

### 4.2 建立体外动力学模型, 确立 PK/PD 相关指数

本章将描述体外动力学模型构建要求、相较动物模型优劣以及需要动物模型验证的结果。

## 5 确立 PK/PD 靶值范围

本章将描述在确定相关 PK/PD 指数后, 通过扩大动物或体外试验, 依次找到药效学数据处于静态 (菌落数没有明显变化)、降低 1 个 log 值、降低 2 个 log 值时所对应的 PK/PD 值, 此数值范围即 PK/PD 靶值范围。

## 6 计算机模拟获得 PK/PD 界值

从早期临床试验中获得健康受试者 PK 参数, 以推荐临床试验用给药方案所对应药代参数, 结合体外流行病学界值研究中 MIC 分布, 以动物实验中获得的 PK/PD 靶值范围作为取得不同临床和微生物疗效的靶值范围, 通过蒙特卡洛或其他统计学模型模拟, 获得 PK/PD 指数达到某靶值的累积响应百分率 (cumulative fraction of response, CFR) 以及在不同 MIC 浓度下的达标概率 (probability of target attainment, PTA), 以  $PTA=90\%$  或其他特点数值时的 MIC 值作为 PK/PD 界值。

本章将描述建模方法, 模型中各参数的选取与注意事项、结果可采纳性等。

## 7 修订 PK/PD 界值条件

本章将描述修订 PK/PD 界值的条件及其他注意事项。

在临床研究期间，选择一定例数细菌培养阳性患者，采集完整的药代动力学样本进行药物浓度测定或对入选感染患者同时进行群体药代动力学研究（PPK），当患者药代参数与健康受试者 PK 存在较大变异时，需引入影响因素，调整 PK/PD 模型，重新计算 PK/PD 界值。

## 参 考 文 献

- [1] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Setting breakpoints for new antimicrobial agents, EUCAST SOP 1.4, 2021. <http://www.eucast.org>.
- [2] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Review and revision of antimicrobial breakpoints, EUCAST SOP 3.3. 2022. <https://www.eucast.org/eucastsops/>.
- [3] 国家药品监督管理局. 抗菌药物折点研究技术指导原则. [2018-5-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20180531185401443.html>.
- [4] CLSI. Development of *In Vitro* Susceptibility Testing Criteria and Quality Control Parameters, 5th ed. CLSI guideline M23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.