



中华人民共和国国家标准

GB/TXXXXX—XXXX/ISO

抗微生物药物敏感性试验 抗菌药物折点研究技术规范 第1部分：抗菌药物临床折点的制定方法

Antimicrobial susceptibility testing guidelines of Setting Breakpoints for
Antimicrobial Agents —
Part 1: Methods for setting clinical breakpoint 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：中国医学科学院北京协和医院、北京大学第一医院、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：杨启文、徐英春、李耘、郑波、张菁、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1部分： 抗菌药物临床折点的制定方法

1 范围

本文件阐述新型抗菌药物（主要包括抗细菌药物和抗真菌药物）临床折点的术语和定义、设立、审查和修订方法，该方法同样适用于已有临床折点但要设定中国临床折点的抗菌药物。

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制药物。

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 流行病学界值（ECOFF/ECV）：指用于区分野生株菌群和获得性或选择性耐药菌群的 MIC 值，这种折点的数据来源是中至大样本量并足以描述野生株菌群的体外 MIC。

3.2 PK/PD 界值：通过药效学理论和能预测药物体内活性的药效学参数计算出的药物浓度。

3.3 临床界值：它用于区分预后良好的感染病原菌和治疗失败的感染病原菌。这种折点来源于感染患者的前瞻性临床研究。通过比较不同 MIC 病原菌的临床预后得出。

3.4 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。

4 目标对象

对于需在中国上市的新型抗菌药物，要求制药商向国家药品监督管理局提出申请，并提交初期数据至药敏专委会。

5 参与折点设置的团队

新药 MIC 折点建立程序由国家药品监督管理局、药敏专委会及制药行业共同完成。参与折点设置的团队应包括药敏专委会、国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会代表。

药敏专委会（临床折点设立委员会）由临床微生物学、传染病和药理学领域的 10–20 名专家组成。这些小组成员在设定折点、审议指导委员会的提议等方面发挥了核心作用。

国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会代表可作为观察员出席专委会会议。国家药品监督管理局代表，包括报告起草人（指代表本国药监局负责药品审批流程的人员），作为观察员身份参与确定新药折点制定过程。ECDC 观察员不参与确定新代理断点的过程。

对于新的抗菌药物，制药企业可提供信息、参与折点及与 EUCAST 相关问题讨论。

6 临床折点设立流程

6.1 由制药企业向药品监督管理局和药敏专委员提出上市折点制定申请；

6.2 药敏专委会进行 ECOFF、PK/PD 界值的测定；

6.3 由药敏专委会、药品监督管理局、国家卫生健康委共同审核数据，建立临床试验用初始折点；

6.4 临床 PK/PD 研究，建立申请上市折点；

6.5 汇总数据，设定上市折点；

6.6 上市后折点标准的评估与修订。

7 设立临床折点的考虑因素

本章将描述设立临床折点需考虑因素，包括药物剂型、药物标准剂量和最高剂量、临床适应症和目标菌株、菌种特异的 MIC 分布、人体内的药代动力学数据、动物实验和人体内的药效学数据、数学模型处理的信息、研究病人预后和菌株 MIC 关系的临床数据、耐药机制。

8 建立临床试验用初始折点如何平衡 PK/PD 界值和 ECOFF

本章将描述当 PK/PD 界值和 ECOFF 不一致时，应如何平衡 PK/PD 界值和 ECOFF。

原则：融合与调整，不分割野生型菌株的分布；给出折点时应注明在何种给药方案下得到。

如 PK/PD 界值低于 E_{coff} , 要看其位于野生型菌株正态分布的何处。如果落在接近正态分布的高 MIC 一端: 选择 PK/PD 界值作为初步或临床试验用敏感折点或提高折点同时注明提高剂量。如位于正态分布的中间甚至低 MIC 一端: 则认为此种或此组细菌对该药物“非敏感”, 应在抗菌谱中去除。

如 PK/PD 界值是 E_{coff} 的 2 倍: 取 PK/PD 界值作为临床试验用临时敏感折点。如相差 4 倍, 可参照已知同类药物中化学结构相近药物的敏感折点, 选择与已知药物折点相近的作为临时敏感折点, 同时需分析差距大的原因, 必要时需重复部分试验。PK/PD 界值 $\gg E_{\text{coff}}$, 分析原因, 必要时需重复或扩大试验

9 确立上市折点及上市后的评估与修订

本章将描述新药上市时临床折点的确定、评估及修订的方法。

通过群体药代或患者经典 PK/PD 研究, 重新模拟; 如在临床试验阶段即出现临床转归与药敏结果不符现象, 则应参照临床结果适当调整, 并于下一阶段临床试验中继续验证。如经临床试验阶段验证未发现问题, 则于申请新药上市时提出此折点为该药物的敏感折点。随上市后扩大应用, 提出耐药折点; 当临床失败率超预期时, 应对折点再评估。

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.