



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2部分：抗菌药物流行病学界值的制定方法

Antimicrobial susceptibility testing guidelines of Setting Breakpoints for
Antimicrobial Agents —
Part 2: Methods for setting epidemiological cutoff values (ECOFF) 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、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2部分： 抗菌药物流行病学界值的制定方法

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）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。描述抗菌药物流行病学界值设立的方法学规范，包括菌株选择原则、实验方案设计、多中心质量一致性评价、数据汇总分析等。通过流行病学界值的设定可将微生物分为野生型（WT）和非野生型（NWT），为设计临床药敏板卡范围、临床用药提供依据。

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 流行病学界值（ECOFF/ECV）

指用于区分野生菌株群和获得性或选择性耐药菌株群的 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菌株群的体外 MIC。

3.2 最低抑菌浓度（Minimal Inhibitory Concentration, MIC）

体外抗菌药物敏感性试验中，抑制培养基内病原菌生长所需的最低药物浓度。

3.3 野生型细菌（Wild-type Bacterial Strains）

最低抑菌浓度不高于流行病学界值的细菌群体，推测该群体没有获得性耐药及突变耐药。

3.4 敏感 (Susceptible, S)

对感染部位使用推荐剂量时, 该菌株能被通常可达到的抗菌药物浓度所抑制。

3.5 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 菌株挑选原则

本章将描述菌株选择的基本原则, 包括菌种耐药比例、菌种类型、菌株数量、质控菌株选择原则等。

由于临床微生物存在着耐药的变迁和区域的差异, 测试菌株应为近 3 年内分离的非重复菌株。来自 3 个或以上有代表性地区。针对该抗菌药物抗菌谱中的临床常见致病菌种, 以种为单元进行统计分析。

各单位各自连续收集本院 3 年内各科室分离的非重复菌株, 避免采集暴发流行的同源菌株(如尽量避免收集同病房同时期的相同分离菌株), 选取的每个单独菌种中主要研究药物耐药的菌株约占 5–15%。菌株需在符合上述条件的菌库中随机选取, 不可附加其他选择条件, 以避免选择偏移。

5 多中心选择原则

本章将描述多中心选择的基本原则、中心数量要求等。

由于临床微生物存在着耐药的变迁和区域的差异, 测试菌株应来自 3 个或以上有代表性地区。

6 实验方案设计

本章将描述微量肉汤稀释法和纸片法实施的基本原则及具体步骤(包括菌株鉴定、药敏板制作及运输、药敏纸片选择或制作运输、药敏实验操作流程、数据记录及汇总)等。

基本原则:

(1) 按照 EUCAST (ISO20776-1) 有关抗菌药物敏感试验稀释法要求, 采用标准微量肉汤稀释法进行 MIC 测定。

(2) 药物浓度选择: 需要选择较宽的药物浓度范围以涵盖菌株的全部 MIC 分布, 以便画出完整的 MIC 分布图形。

(3) 实验开始前制定统一方案, 采用相同的测定方法及相同的材料。

(4) 各单位测定结果差异不宜过大, 如差异过大, 需分析原因, 重新考评各测定单位等。

7 多中心质量一致性评价

为保证各中心实验操作及实验结果一致，需在正式实验开始之前，进行中心间的一致性评价。本章将描述一致性评价的基本原则、具体步骤、评价指标及结果偏离后校正措施。

正式实验开展之前，由中心实验室准备待测抗生素 MIC 的各类待测菌种各 3 株。制备成盲样标本，寄至各实验室。中心实验室和各中心分别对验证菌株做 3 次不同时间的检测（包括待测抗生素的 MIC 以及纸片法检测）。中心实验室统计分析各个菌株对各个药物的 MIC 均值，若 3 个结果中 ≥ 2 个结果与均值差异在一个稀释倍数以内为可接受。检测结果偏离均值 2 个稀释倍或以上的菌株/药物组合的中心，应寻找偏离原因并再次检测。

8 ECOFF 设定

本章将描述 MIC 值及药敏纸片结果的分析方法、设定 ECOFF 所需数据的标准、设定 ECOFF 的数据分布标准、药敏纸片与 MIC 相关性的建立工作。

全部药敏数据结果输入世界卫生组织(WHO)耐药监测组提供的 WHONET-5.6 软件和 EUCAST MIC 分布网站(ECOFFinder)。

(1) 频数分布图目测方法：以 MIC 值为横坐标，菌株数或菌株所占百分比为纵坐标作图。野生型菌株 MIC 呈对数正态分布。取一个完整正态分布的高 MIC 值端为 Ecoff。当分布呈现双峰形态时，说明所测菌株中含非野生型菌株，需剔除后重新作图计算。

(2) 统计学方法(ECOFFinder)：基于对数正态分布这一特性，选择合适的统计学方法，如：非线性最小二乘回归等，对不同范围实测值进行拟合。以拟合值与实测值相差最小的点为 Ecoff。统计学方法的优势在于不会因人而异，并且可以给出正确概率。

9 修订 ECOFF 条件

本章将描述变更 ECOFF 值时的条件、新的 MIC 分布的可接受性检查方法及其他注意事项。

将新的 MIC 分布添加到数据库中时，对每一个分布进行可接受性检查。如果聚集分布已经公开发布了 ECOFF 值，只有在目视检查表明新的分布可能会改变 ECOFF 值时，才会重新评价 ECOFF 值。如果认为有必要对 ECOFF 值进行变更，将在网站上发布警报，并在网站中提供修订的 ECOFF 值的列表。如果数据集中聚集分布以前拥有的可接受的分布数量不足，在可以提供足够的数量后，将重新设置 ECOFF 值。

野生型 MIC 分布和 ECOFF 的定义建立在表型方法的基础上。尽管如此，如果通过其他表型方法证明可以检测到耐药机制，小组委员会将研究在推定的野生型分离株中检出耐药性基因时是否需要调整 ECOFF 值。例如，流感嗜血杆菌的氨苄西林 MIC 分布可能无法恰当地揭示相关的 PBP3 突变，而相关的药物青霉素则可以；或沙门氏菌属的环丙沙星 MIC 分布可能无法揭示某些氟喹诺酮类药物的耐药性机制，但使用密切相关的培氟沙星则可以。

10 主要仪器、设备及耗材

为保证实验条件的一致性及结果可靠性，本章将描述抗菌药物流行病学界值设立所需的主要仪器、设备及耗材。

主要仪器及设备为各中心自备，包括生物安全柜，35℃恒温孵箱，-80 度超低温冰箱（预留至少 400 块 96 孔板的储存空间）、单道加样枪、多道加样枪、无菌棉签。培养基包括细菌传代培养基：哥伦比亚血平皿；药敏培养基：Mueller-Hinton 肉汤培养基（BBL）。抗生素包括主要研究药物及对照药物。

耗材由中心实验室统一发放，实验室收到后置于相应温度保存。

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.