

推荐性国家标准

项目申报书

项 目 名 称	:	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
技术归口单位(或技术委员会)	:	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
提 出 日 期	:	<u>2023 年 10 月 31 日</u>

一、基本信息

中文名称	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		
英文名称	Antimicrobial susceptibility testing guidelines of Setting Breakpoints for Antimicrobial Agents — Part 1: Methods for setting clinical breakpoint of antimicrobial agents		
标准性质	☒ 推荐性国家标准 ☐ 指导性技术文件		
制定/修订	☒ 制定 ☐ 修订	被修订标准号	/
是否采标	☐ 是 ☒ 否	采标类型	/
采标号	/	采标中文名称	/
项目周期	☐ 12个月 ☐ 16个月 ☒ 18个月		
上报单位	全国医用临床检验实验室及体外诊断系统标准化技术委员会（SAC/TC 136）		
技术归口单位 （或技术委员会）	全国医用临床检验实验室及体外诊断系统标准化技术委员会（SAC/TC 136）		
主管部门	国家药品监督管理局		

二、论证评估报告

（一）制修订推荐性国家标准的必要性、可行性

【立项必要性包括但不限于：经济社会和产业发展的需求；相关法律法规、政策规划的要求；标准实施后重大经济、社会、生态效益分析。项目可行性包括但不限于：产业发展情况；有关技术的成熟度和经济性分析；如果实施标准对企业生产经营成本影响较大，应进行综合成本分析；已经具备的研究基础和条件等】

【一】立项必要性：

1. 经济社会和产业发展的需求

感染性疾病已严重威胁国民健康。感染性疾病是指由致病微生物引起人体发生感染并出现临床症状的疾病，包括常见的呼吸道感染（如流行性感冒、肺炎）、皮肤感染、尿路感染、腹腔感染、血流感染，而严重的脓毒性休克可致人死亡。据世界卫生组织报告，全球每年有大约 4000 万人发生感染，其中 50 万人因此丧生，而在中国每年有大约 1000 万人感染。

感染性疾病治疗药物耐药情况严重。随着抗菌药物的使用，耐药菌逐渐出现。微生物耐药就是既往可以抑制或杀死微生物的抗微生物药物不再有效或者药效减弱的现象；耐药发生后，本可以治愈的疾病变得难以治愈。同时，滥用抗生素现象依然存在甚至愈演愈烈，多重耐药菌也随之出现。多重耐药一般指细菌对三类及以上抗菌药物耐药，且通常对除了一类或两类市场上可购买到的抗菌药物之外的所有抗菌药物都耐药，如产超广谱 β 内酰胺酶（ESBL）肠杆菌、碳青霉烯耐药肠杆菌和万古霉素耐药肠球菌。多重耐药菌感染患者往往病情复杂，治愈困难，需要用较高级抗菌药物进行治疗，且易形成定植菌，延长患者住院时长，给患者

造成沉重的经济负担，甚至导致死亡。据 WHO 保守估计，到 2050 年全球每年因细菌耐药死亡的人数将逾 1000 万。

设立符合我国国情的药物敏感性折点有利于指导临床合理用药及企业产品的研发设计和临床评价。针对细菌或真菌感染，临床医生需要使用抗微生物药物进行治疗。判断药物是否有效需要使用抗微生物药物敏感性试验进行检测，我国临床实验室常使用微量肉汤稀释法和纸片扩散法检测 MIC 和抑菌圈直径，而 MIC 和抑菌圈结果判读的重要依据是药物敏感性折点。同时，临床实验室药物 MIC 检测板卡设定范围也根据药物敏感性折点设定。但在此前，中国药物敏感性折点一直借用欧美标准，而临床实践发现，折点受药物使用方法和剂量等因素影响，直接借用欧美标准将导致偏差。

抗菌药物敏感性解读核心的折点体系中，流行病学界值、药物代谢动力学/药物效应动力学（PK/PD）界值、临床界值研究及真实世界的观察等都是必不可少的。经过严谨科学的抗菌药物临床折点研究，可为我国临床正确使用抗菌药物提供依据。

本申请致力于建设规范化的“抗菌药物折点研究技术”体系，设立符合我国人群和菌群特征的药物敏感性折点，有利于指导临床合理用药，帮助企业研发设计及生产药敏检测产品，具有重要的经济和社会效益。

2. 相关法律法规、政策规划的要求

2022 年 10 月 28 日，全国 13 个部委（包括国家药监局、国家卫健委、科技部等）联合发布了《遏制微生物耐药国家行动计划（2022-2025 年）》，明确将“抗微生物药物应用和耐药评价体系更加健全”、“研发上市全新抗微生物药物

1-3 个；研发新型微生物诊断仪器设备和试剂 5-10 项”、“建立适合我国实际的临床抗微生物药物敏感性折点标准体系”列入 2022-2025 年我国需要达成的 9 项指标之一。

3. 标准实施后重大经济、社会、生态效益分析

当本标准实施后，建立适合我国实际的临床抗微生物药物敏感性折点标准体系，规范抗菌药物的使用，减少耐药菌出现的频率时，将带来一系列重大的经济、社会和生态效益：

在经济效益方面，有助于准确诊断耐药菌感染，指导临床正确使用抗菌药物，降低医疗成本。减少耐药菌的产生和传播可以减少复杂、难治性感染性疾病的发生，避免对患者进行长期且昂贵的治疗，从而降低整体医疗成本。减少耐药菌的传播将有助于提高劳动力的健康水平。

在社会效益方面，有助于护佑人民健康，保障公共卫生安全。通过合理用药，降低细菌耐药性，减少因细菌耐药而引起的严重疾病和死亡。降低细菌耐药性还将减缓耐药菌在环境中的播散，有助于维护整个社区的公共卫生安全。

在生态效益方面，有助于减轻环境负担，减少抗菌药物对自然微生物的影响。避免过度使用抗菌药物，可减少抗菌药物在环境中的排放，有助于减轻水源和土壤的污染，从而维护生态平衡。控制抗菌药物的使用可以减少对自然微生物群落的负面影响，有助于维持生态系统的健康。

在长期效益方面，有利于可持续性发展。通过减少抗菌药物的滥用，有助于保持抗菌药物的有效性，为未来应对病原体感染提供可持续的解决方案。

总的来说，规范抗菌药物的使用不仅有助于保障人们的健康，还将带来显

著的社会和生态效益，为经济的可持续发展奠定基础。

【二】项目可行性：

1. 产业发展情况

抗菌药物敏感性试验及检测产品的产业体量庞大，是一个兼具商业和社会责任的领域，其发展不仅关系到医疗行业的升级，也对全球公共卫生和生物医学研究产生深远影响。

抗菌药物敏感性试验及检测产品市场规模庞大。根据全国细菌耐药监测网（CARSS）的数据，目前中国至少有 6959 家单位开展抗菌药物敏感性试验，其中包括 2488 家三级医院，4030 家二级医院和 26 所社区卫生服务中心等。相关产业包括从试剂和设备的制造到实验室检测等多个层面，覆盖了抗菌药物敏感性试验相关的多个环节。全球范围内感染性疾病的不断爆发，以及细菌对药物的耐药性问题将推动该产业发展，个性化医学和精准医疗的兴起将进一步推动其他产业的发展。

2. 有关技术的成熟度和经济性分析

中国尚缺乏符合我国人群和菌群特点的抗菌药物敏感性折点，中国药物敏感性折点一直借用欧美标准，同时临床实验室药物 MIC 检测产品设定范围也是依据欧美标准设定。而临床实践发现，折点受药物使用方法和剂量等因素影响，直接借用欧美标准将导致偏差。

抗菌药物敏感性折点标准建立应用后，社会经济效益前景良好。若我国建立符合我国国情的抗菌药物敏感性折点，将影响全国至少 6959 家医疗单位的临床抗菌药物敏感性试验结果解读，并指导企业进行符合我国人群和菌群的产品设

计，具有较好的经济效益前景。

北京协和医院具有丰富的“建立抗菌药物折点研究技术规范”研究基础，目前已自主完成3种抗菌药物流行病学界值设定，并积累了不同细菌的药物敏感性数据、流行病学研究数据等。成熟的标准需要经过大规模的临床验证，确保其在真实医疗环境中的准确性和实用性。北京协和医院具有多项多中心、多阶段的大规模研究的经验。

3. 已经具备的研究基础

北京协和医院具有丰富的抗菌药物流行病学界值研究基础，目前已按照国际标准并由国内多中心自主完成3种抗菌药物：去甲万古霉素、西他沙星、头孢噻利的流行病学界值研究，且正在进行其他新药的流行病学界值研究。

以下为有关抗菌药物流行病学界值设定的已发表文章：

① Chinese Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (ChiCAST). Determination of norvancomycin epidemiological cut-off values (ECOFFs) for *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus hominis*. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Jan 1;76(1):152–159.

② Establishment of epidemiological cut-off values for cefoselis, a new fourth-generation cephalosporin, against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Jul 3;dkab216.

同时目前也在进行依拉环素 PK/PD 界值、纸片法折点、去甲万古霉素 PK/PD 界值、西他沙星 PK/PD 界值的研究。

4. 已经具备的组织基础

北京协和医院为临床抗微生物药物敏感性折点研究及标准制定工作的牵头

单位，具有坚实的组织基础和强大的专家团队，可保障本项目顺利完成。项目申请人杨启文教授为国家卫生健康委临床抗微生物药物敏感性折点研究和标准制定专家委员会（ECAST）的副主任委员和华人抗菌药物敏感性试验委员会（ChiCAST）的主席，具有组织本领域专家共同完成项目的能力。

杨启文教授牵头组织国内临床微生物学、临床药理学、临床感染病学等各领域专家，共同推进了抗微生物药物敏感性折点研究和标准制定的相关工作。相关工作在抗微生物药物的临床评价、合理使用以及耐药性监测等领域发挥重要作用。前期已选定全国 29 个流行病学界值研究医疗机构、10 个 PK/PD 界值研究医疗机构和 23 个临床界值研究医疗机构。具有完成“抗菌药物流行病学界值的制定方法”标准建立的组织基础。

华人抗菌药物敏感性试验委员会（ChiCAST）是欧洲临床微生物和感染病学学会（ESCMID）抗菌药物敏感性试验委员会（EUCAST）设在中国的药敏委员会，该委员会于 2017 年 3 月成立，委员来自中国、欧洲、美国，专家领域涵盖临床微生物学、临床感染病学、临床药理学、畜牧兽医学、抗菌药物制药企业及感染诊断企业。委员会下设临床细菌学组、临床真菌学组、临床药理学组、临床感染学组及畜牧兽医学组等亚专业组。委员会专家具备抗菌药物折点研究领域的丰富经验，有能力组织全国专家完成此项标准。

综上所述，本研究（抗菌药物折点研究技术规范）的工作目标是**建立适合我国实际的“临床抗微生物药物敏感性折点”的指导性标准**。该标准的建立可指导设立符合我国国情的药物敏感性折点，评估现有药物折点合理性，指导临床更合理地使用药物，帮助企业研发设计及生产药敏检测产品，有利于监管部门评价产品性能、帮助我国自主研发的新药物上市，最终提升我国抗微生物药物管理水平。

（二）主要技术要求

【包括范围和主要技术内容等，修订项目应说明拟修订的内容，与原标准相比的主要变化。】

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、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发药物。

技术内容：

1.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。

2.参与折点设置的团队

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。

5. 临床折点设立流程

首先，分别收集 ECOFF 及 PK/PD 界值，建立临床试验用初始折点，研究临床 PK/PD 界值，建立并申请上市折点、上市后折点标准的评估与修订。

6. 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。

7. 建立临床试验用初始折点如何平衡 PK/PD 界值和 ECOFF

当 PK/PD 界值和 ECOFF 不一致时，平衡 PK/PD 界值和 ECOFF，进行融合与调整，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。

8. 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。

（三）国内外标准情况、与国际标准一致性程度情况

【包括国内相关标准情况，与拟制定标准的关系，范围包含但不限于相关国家标准、行业标准、地方标准、团体标准和企业标准；有关国际标准化组织、有关国家或地区的相关标准情况、主要内容；拟制定标准拟采用或参照哪些国际国外标准，并对一致性进行描述。】

目前国内相关的文件有国家药品监督管理局发布的《抗菌药物折点研究技术指导原则》，该指导原则以描述原则为主，未具体描述操作细节，在实施层面具

有一定难度。

欧洲药敏试验委员会 EUCAST 介绍了详细的临床折点制定的原则，如参与折点设置的团队，收集数据的类型，设立临床折点的考虑因素，制药商向 EUCAST 指导委员会提交的数据等。

本文件将重点参考 EUCAST 标准操作规程 1.4《Setting breakpoints for new antimicrobial agents》、3.3《Review and revision of antimicrobial breakpoints》和国家药监局文件《抗菌药物折点研究技术指导原则》。

本文件将描述临床折点制定的具体流程，包括折点设定的目标对象、参与折点设定的组织构成、设立临床折点的考虑因素、建立临床试验用初始折点如何平衡 PK/PD 界值和 ECOFF、确立上市折点及上市后的评估与修订。

（四）与相关强制性标准、法律法规配套情况

【包括国内有关强制性标准、法律法规情况，与拟制定标准的关系。】

无

（五）标准所涉及的产品、过程或者服务目录

【应尽可能详细列出所规范的产品、过程或服务的名称或清单。大类产品可通过举例方式进行细化说明。比如家用和类似用途电器包括什么？】

本文件未涉及到产品

本文件的过程主要是：

- 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；
- 2.药敏专委会进行 ECOFF、PK/PD 界值的测定；
- 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；

4.临床 PK/PD 研究，建立申请上市折点；

5.汇总数据，设定上市折点；

6.上市后折点标准的评估与修订。

（六）可能涉及的相关知识产权情况

【应尽可能列出可能涉及的知识产权情况,包括采用其他标准涉及的版权情况,标准涉及专利情况等。】

本文件不涉及专利,本文件涉及参考国际标准文件的内容将引用原文件。

（七）征求国务院有关部门或关联 TC 意见的情况

【标准化对象如涉及国务院有关部门或关联 TC,应征求并提供相关部门 (TC) 的意见。】

无

（八）经费预算

【应包括制定标准所需经费总额、国拨补助经费、自筹经费的情况。】

总额：15 万元 2、资金来源情况：国家补贴 7 万元+标委会秘书处挂靠单位自筹 8 万； 3、成本构成：专家咨询费、会议费、起草费、资料费、验证费、审查费、差旅费、宣传培训费等。

（九）项目进度安排

【标准进度一般按照标准制修订程序的各个阶段进行,应制定详细的工作计划,根据制修订周期细化组织起草、征求意见、技术审查等各阶段具体时间安排。】

标准计划 18 个月完成,详细工作计划如下：

标准起草 8 个月

标准验证 2个月

征求意见 2个月

意见处理 1个月 技术审查 1个月

材料完善、上报 2个月 主管部门审核 2个月

(十) 需要申报的其他事项

【需要废止或修订其他标准的建议，以及其他需要说明的事项】

无