ICS 67.120.10

CCS 22

|  |
| --- |
|  |

NY

中华人民共和国农业行业标准

NY/T XXXX—XXXX

|  |
| --- |
|  |

兽用抗菌药物敏感性折点制定技术指南

Guidelines for setting susceptibility breakpoints for veterinary antimicrobial agents

（送审稿）

XXXX - XX - XX发布

XXXX - XX - XX实施

中华人民共和国农业农村部   发布

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。

请注意本标准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。

本文件由农业农村部畜牧兽医局提出。

本文件由全国兽药残留与耐药性控制专家委员会归口。

本文件起草单位：中国兽医药品监察所、华中农业大学、中国农业大学、华南农业大学、上海市兽药饲料检测所。

本文件起草人：徐士新、郝海红、张纯萍、王鹤佳、赵琪、黄安雄、阮紫涵、吴聪明、廖晓萍、商军、黄玲利、王旭、王少林、王淑歌、邹紫莹。

兽用抗菌药物敏感性折点制定技术指南

# 1 范围

本文件提供了兽用抗菌药物敏感性折点（以下简称“折点”）制定过程的指南。

本文件适用于兽用抗菌药物流行病学临界值、药动学/药效学临界值、临床临界值及其最终敏感性折点的制定过程指南。

# 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（包括所有的修改本）适用于本文件。

NY/T 4142 动物源细菌抗菌药物敏感性测试技术规程 微量肉汤稀释法

NY/T 4143 动物源细菌抗菌药物敏感性测试技术规程 琼脂稀释法

# 3 术语与定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

敏感 susceptible, S

批准剂量的抗菌药物用于治疗特定部位感染，分布浓度可抑制病原生长, 并达到预期治疗效果。

### 3.2

中介 intermediate, I

批准剂量抗菌药物在感染部位蓄积或高于批准剂量用药时，能抑制病原菌生长并达到治疗效果。

### 3.3

耐药 resistant, R

批准剂量的抗菌药物无法抑制病原菌的生长，不能达到临床治疗效果。

### 3.4

最低抑制浓度 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。

### 3.5

抗生素后效应 post-antibiotic effect, PAE

病原菌与抗菌药物短暂接触，去除药物后，暴露菌与对照菌在对数生长期的菌落数增加1 log10值所需时间差。

### 3.6

肉汤稀释法 broth dilution

将特定浓度病原菌接种于含有梯度浓度药物的液体培养基中共同孵育，体外测定抗菌药物对病原菌的MIC的方法。

注：包括常量和微量肉汤稀释法。

### 3.7

琼脂稀释法 agar dilution

将特定浓度病原菌接种于含有梯度浓度药物的琼脂平板上共同孵育，体外测定抗菌药物对病原菌的MIC的方法。

### 3.8

流行病学临界值 epidemiological cutoff values, ECOFF

也称作野生型临界值（Wild-type Cutoff, COWT）。是基于体外药物敏感性试验数据获得的，区分存在和不存在获得性/突变性耐药的最低抑菌浓度，通常是野生菌群MIC分布的上限。

### 3.9

药代动力学/药效动力学临界值 PK/PD cutoff value, COPK/PD

根据药物在靶动物体内（如血液或特定感染部位）的药物代谢动力学（Pharmacokinetics, PK）与药物效应动力学（Pharmacodynamics, PD）指数及其靶值，应用模特卡罗模拟，获得某给药方案下，PK/PD指数达到特定靶值的概率大于等于90%时的MIC临界值。

### 3.10

临床临界值 clinical cutoff value, COCL

基于临床试验研究数据，达到期望的临床/微生物效应所对应的特定病原菌MIC临界值。

### 3.11

折点 susceptibility breakpoint

基于特定“药物-动物-病原菌”组合，在制定其ECOFF、COPK/PD和COCL的基础上，根据决策表选择出来，用于判断病原菌对药物是S、I或R的MIC。

# 4 制定折点

### 4.1 制定流行病学临界值（ECOFF）

### 4.1.1 药物敏感性试验的病原菌代表性

a) 基于抗菌谱和适应症选择病原菌;

b) 非临床试验收集的目标病原菌至少500株，抗菌谱之外病原菌不超过10%；

c) 病原菌分离株宜注明来源，宜包括不同地域、不同时间；

d) 当病原菌以科分类，如肠杆菌科等，宜500株及以上；

e) 当病原菌以属分类，如肠球菌、葡萄球菌等，宜300株及以上；

f) 当病原菌以种分类，如粪肠球菌、金黄色葡萄球菌等，宜100株及以上；

g) 当病原菌较难得或苛养，如支原体等，宜50株及以上；具体如鸡毒支原体，宜20株及以上。

### 4.1.2 药物敏感性试验的操作规范

参考NY/T 4142或NY/T 4143标准规范，采用微量肉汤稀释法或琼脂稀释法进行药物敏感性试验，特别是接种物浓度、培养基和添加剂、培养体积和培养环境（气体和温度）等应符合实验要求和操作规范。

### 4.1.3 耐药机制分析

a) 宜对临床分离株的已知耐药机制进行分析。

b) 对于新型抗菌药物，宜研究其与同类药物之间的交叉耐药性。

c) 宜分析耐药机制与MIC表型的对应关系。

d) 耐药机制分析仅作为参考资料，不作为流行病学临界值制定的依据，原因如下：

• 具有特定基因或突变的某些病原菌的MIC可能与野生型病原菌的MIC没有区别；

• 基因可能没有表型表达；

• 只能检测或识别已知的耐药基因；

• 特定突变的意义可能未知；

• 可能需要耐药机制的可变组合来确证非野生型表型。

### 4.1.4 流行病学临界值的制定

### 4.1.4.1 MIC值分布图展示

根据流行病学调研数据，整合分析特定药物对特定病原菌的MIC分布图（见附录A）。对于以属分类的病原菌，宜分别展示该属及其属内各菌种的MIC值直方图。

MIC分布的有效整合需要符合以下内容：

——整合的MIC分布宜包含来自不同实验室的数据；

——整合的MIC分布宜至少涵盖5个有效的MIC分布；

——经过分析整合后，推导出的野生型MIC分布宜为单峰；

——野生型MIC分布的两侧至少含两个浓度，包含最低和最高MIC值；

——野生型MIC分布中至少包含100个有效的MIC值。

### 4.1.4.2 流行病学临界值的确定

a) 频数分布图目测方法：

• 以MIC值为横坐标，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（见附录A.1）。通常取涵盖99%野生型菌株的完整正态分布的高MIC值端为ECOFF。

• 当分布呈现双峰形态时（见附录A.2），说明所测菌株中含非野生型菌株，需剔除后重新作图计算。

目测方法简易直观，对于MIC具有单峰或明显双峰分布的抗菌药物-病原菌组合效果较好；但野生型和非野生型有部分重合时效果不好，需要采用统计学方法进行确定（见附录A.3）。

b) 统计学方法：

• 对MIC分布进行以2为底的对数转化，选择Kolmogorov-Smirnov方法进行拟合度检验，检验实际分布与正态分布模型的接近程度（见附录A.3）；

• 对符合正态分布的MIC值进行非线性回归分析，获得修正后的平均值、标准差和病原菌株总数。对MIC值分布频率依次进行拟合，每次递增一个MIC，进行多次修正，直至拟合的野生型病原菌总数与实测病原菌总数差别最小，得到最佳拟合度的野生型MIC分布；

• 选择95%置信区间对应的MIC值为ECOFF值（见附录A.4）。

### 4.2 药动学/药效学临界值（COPK/PD）

### 4.2.1 基本要素

COPK/PD临界值的建立需要：

——体外药物效应动力学（包括MIC和抗菌作用类型等）数据；

——靶动物血液或感染部位的药物代谢动力学（PK）数据；

——药物代谢动力学/效应动力学（PK/PD）指数及其靶值。

### 4.2.2 药物效应动力学（PD）

### 4.2.2.1 目标病原菌的最小抑制浓度（MIC）

按照4.1.2测定。

### 4.2.2.2 抗生素后效应（PAE）的测定

将药物与病原菌混合培养，在适宜条件下培养一定时间后，通过反复洗涤、药物钝化或稀释（100~1000倍稀释）将药物快速去除，继续监测病原菌生长动力学曲线。用式（1）方程计算PAE：

PAE=T-C………………………………………………（1）

式中：

T——去除药物后，药物暴露组细菌对数生长，菌落数增加1 log10需时间（h）；

C——同时间下，未暴露对照组细菌对数生长，菌落数增加1 log10所需时间（h）。

### 4.2.2.3 确定抗菌作用类型

a) 梯度浓度药物与病原菌共同孵育，计数24 h内（根据病原菌种类调整孵育时间）不同时间点病原菌的对数减少量，绘制杀灭曲线。

b) 根据高浓度药物（特别是大于4～8倍MIC）处理后的杀菌速率与程度，确定其抗菌类型：

• 8小时内杀菌速度与程度随浓度相应增加，提示为浓度依赖型杀菌药物；

• 8小时内杀菌速度与程度随浓度的相关性不好，提示为时间依赖型杀菌药物。

c) 不同药物对特定病原菌具有不同作用特点，不能用一类药物作用特点代替某种药。

### 4.2.3 药物代谢动力学（PK）

### 4.2.3.1 绘制药-时曲线并获得主要PK参数

a) 建立血浆（或感染部位）中抗菌药物的浓度测定方法（如高效液相色谱法等）。

b) 以特定给药方式单次或多次给药后，测定受试动物体内血浆（或感染部位）药物浓度随时间变化趋势，绘制药-时曲线。

c) 应用药物代谢动力学软件，获得PK参数及其平均值和标准偏差，主要包括：

• 药时曲线下面积（AUC）；

• 达峰浓度（Cmax）；

• 达峰时间（Tmax）；

• 消除半衰期（T1/2）；

• 全身清除率（CL）；

• 稳态分布容积（VDss）等。

### 4.2.3.2 PK受试动物要求

1. 主要从健康动物获取，条件允许下宜使用患病动物PK数据；
2. 尽量考虑年龄、体重、性别等与预期治疗相关的其他协变量因素。

### 4.2.3.3 血液或感染部位PK数据的选择

a) 通过PK实验或通过特定的生理药代动力学模型，获得或预测药物（包括具有抗菌活性的主要代谢物）在动物血液和/或感染部位的代谢和排泄数据；

b) 如果感染部位与血液中的药物浓度相关，直接用血液中的PK数据；如果感染部位与血液中的药物浓度不相关，如大环内酯类药物在肺部蓄积，宜采用感染部位药物浓度；

c) 对于中枢神经系统等特殊部位的感染，或胞内和局部脓肿感染等，血液中的药物浓度不能反映该部位病原菌暴露于药物的真实浓度，宜测定特定部位药物浓度。如用于治疗乳腺炎的药物，宜直接测定哺乳期乳汁中的药物浓度数据；

d) 用于尿路感染的治疗药物，宜提供尿液或相关基质中的PK数据，并包括pH和阳离子对尿液中抗菌药物活性的影响等。

### 4.2.3.4 计算药物游离分数并测定游离药物浓度

a) 药物浓度以总药物和游离药物的形式表示；

b) PK参数应基于游离药物浓度；

c) 结合靶动物血浆或其他体液（如乳汁等）中药物与蛋白质结合方面的数据，计算药物游离分数；

d) 游离药物浓度=药物总浓度\*游离分数。

### 4.2.4 PK/PD指数的选择

a) 时间依赖型药物：

• 若药物有较长抗生素后效应（PAE），选择游离药物的药时曲线下面积fAUC与MIC比值（fAUC/MIC）作为PK/PD指数；

• 若药物没有较长PAE，选择游离药物浓度超过MIC的时间（fT>MIC）作为PK/PD指数。

b) 浓度依赖型药物：选择游离药物的药时曲线下面积fAUC与MIC比值（fAUC/MIC）或者游离药物峰浓度fCmax与MIC的比值（fCmax/MIC）作为PK/PD指数。

c) 总体而言，游离药物的药时曲线下面积fAUC与MIC比值（fAUC/MIC）能作为通用PK/PD指数。

### 4.2.5 PK/PD靶值（Target）

在半体内（*ex-vivo*）或体内（*in vivo*）杀菌模型中，测定不同药物浓度（或不同时间特定部位的存留药物浓度）与病原菌共同孵育后的杀菌效应。用式（2）Emax方程计算PK/PD靶值：

………………………………（2）

式中：

EDmax——药物-病原菌共孵育后，病原菌浓度与初始接种浓度对数值的差值；

PDmax——样品中初始接种病原菌培养后其浓度最大变化值（与E0相关），增加药物浓度不会导致PDmax进一步增大；

E0Dma——未经药物处理的病原菌培养后其浓度值（即PK-PD指数为0时的计数终点值）；

CDmax——三个PK/PD指数值之一；

EC50 ——样品中达到最大杀菌效应一半时的PK/PD指数值；

NDmax——Hill系数，描述半体内PK/PD指数值与效应E直线化后的斜率。

Emax和E0通过半体内杀菌曲线试验直接获得，EC50和N需通过软件拟合得到。Hill方程拟合完成后，利用Emax方程计算出对应不同治疗效应的PK/PD指数靶值，即E=0、E=-3、E=-4时分别推导出药物抑制、杀灭和清除效应对应的PK/PD靶值。推荐杀灭效应（即E=-3）推导出的PK/PD比值作为PK/PD靶值。

### 4.2.6 群体药代动力学（PPK）

可进行临床前或临床群体药代动力学（Population Pharmacokinetics, PPK）代替传统普通药代动力学研究。按照稀疏点采样的方法，采集不同时间点血样或组织样品，同时收集试验动物的各种协变量信息，建立PPK模型；收集尽可能多试验动物的药物敏感性试验结果（血和感染部位），进行PPK/PD研究。

### 4.2.7 PK/PD临界值（COPK/PD）的确定

使用PK数据和大样本MIC分布数据，进行蒙特卡洛模拟或其他统计学模型模拟，模拟次数不少于5000次，获得PK/PD指数达到某靶值的累积响应百分率（cumulative fraction of response, CFR），分析每个MIC达到PK/PD靶值的达标率（probability of target attainment, PTA），以PTA≥90%时的MIC值作为COPK/PD。

### 4.3 制定临床临界值（COCL）

### 4.3.1 基本要素

进行临床感染实验，或通过调研药物开发文献和申报资料，获得制定临床临界值的基础数据。综合考虑临床病原菌MIC分布和临床疗效（如治愈率POC，见4.3.3.3）等基本要素来制定临床临界值。

### 4.3.2 临床试验的原则要求

### 4.3.2.1 临床菌及其与临床预期的相关性

a) 临床感染菌株需满足以下条件：

• 宜至少涵盖5个不同的MIC；

• 每个MIC菌株的感染病例数≥5。

b) 临床预期的相关性需满足以下条件：

• 数据资料必须与临床用药的预期用途相关；

• 所用病原菌应与预期感染相关，排除正常菌群污染；

• 对于与药物的预期用途不相关的病原菌（即标签外病原菌），敏感性数据宜表示为实际MIC散点图；

• 生成并记录药敏测定的质控数据。

### 4.3.2.2 临床试验的区域性

宜注意各区域数据的差异性，包括微生物的流行分布、动物种属、研究条件、剂量方案等的差异。不同区域的数据宜单独列出，但如果能够确定此类数据的等效性，建议合并分析。

### 4.3.2.3 临床方案的详细性

详细描述临床试验方案，包括动物种属、种群、药物剂量、用药时间和对照药等；治疗前、中和后的微生物学和临床评估频次、评价标准、“临床预后”和“细菌学预后”以及允许的辅助治疗措施等。

### 4.3.2.4 临床疗效的全面性

针对个体动物的临床预后（治愈、改善、无效）和微生物学预后，分析药物敏感性数据。根据临床预后数据，将临床“治愈”和临床“改善”单独分析。微生物学预后数据和临床疗效数据一起提交。如果临床和/或微生物学无效，单独提交感染病原菌的MIC和感染部位等信息。

### 4.3.3 临床试验数据的统计分析

### 4.3.3.1 统计方法

可通过“WindoW”法和非线性回归分析方法分析临床菌株MIC和临床治愈率的关系，以确定临床临界值COCL。

### 4.3.3.2 “WindoW”法

将MIC值与临床疗效（治愈率或失败率）对应列表，计算治愈率和失败率最大差异值MaxDiff，计算治愈累计效益比值CAR。以MaxDiff和CAR对应的MIC值之间的范围为临床临界值的选择窗“WindoW”。

a) 最大差异值MaxDiff的确定：统计每个MIC对应的治愈数、失败数和总数，计算小于等于每个MIC的治愈率（%Success≤MIC）和大于每个MIC值的治愈率（%Success＞MIC），获得每个MIC对应的治愈率和失败率差值= (%Success≤MIC)- (%Success＞MIC)，选出最大差异值MaxDiff及其对应的MIC。MaxDiff对应的MIC的病例数不少于5。见附录B的计算示例。

b) 累计曲线下面积比值CAR的确定：以MIC为横轴，以治愈数和总例数为纵轴，绘制趋势线，计算每个MIC对应的累计治愈曲线下面积（AUCSuccess）与累计总曲线下面积（AUCTotal）。CAR值为最小AUCSuccess/AUCTotal比值。CAR对应的MIC的病例数不少于5。见附录C的计算示例。

### 4.3.3.3 非线性回归分析

使用非线性回归分析，对数据进行拟合。见附录D的计算示例。以MIC为自变量、治愈率（Probability of cure, POC）为因变量，得到拟合方程式（3）：

POC=1/(1+e-a+bf(MIC))……………………………………（3）

式中：

a(#%#^——表示测试药物效应或上限效应；

b(#%#^——表示敏感性即MIC/效应曲线的斜率；

f(MIC)——表示临床试验中分离株的MIC。

按式（3），计算治愈率设定为90%时所对应的MIC值。

### 4.3.4 临床临界值（COCL）的确定

按非线性回归分析确定的MIC值在“WindoW”选择窗内，即为临床临界值（COCL）。如果非线性回归分析确定的数据不在“WindoW”选择窗内，需检查试验数据并补充完善实验数据后重新计算。

# 5 折点的最终确定

### 5.1 基于两种临界值决策折点

a) 当COCL数据缺乏时，尽可能收集药物代谢动力学、药物效应动力学、临床前和临床数据，构建临床群体PK/PD模型，应用蒙特卡洛分析，获得PK/PD临界值COPK/PD，以此确定初始折点。

b) 当COPK/PD＜ECOFF时，如COPK/PD落在接近正态分布的高MIC值一端，则选择COPK/PD作为初始折点；如COPK/PD落于正态分布的中间甚至低MIC一端，则认为此病原菌对药物不敏感。

c) 当COPK/PD＞ECOFF时，如该药COPK/PD/ECOFF的比值小于已知同类化学结构相近药物的折点/ECOFF的比值，可选择COPK/PD作为初始折点；如COPK/PD/ECOFF的比值过大，需分析原因，必要时重复部分试验。

表1 基于两种临界值制定折点决策表

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ECOFF和COPK/PD比较 | 决策 | 折点的确定 |
| ECOFF=COPK/PD | - | COPK/PD= ECOFF |
| COPK/PD> ECOFF | COPK/PD /ECOFF比值小于  已知同类结构相近药物的折点/ECOFF | COPK/PD |
| COPK/PD /ECOFF比值过大于  已知同类结构相近药物的折点/ECOFF | 重新设计试验 |
| ECOFF>COPK/PD | COPK/PD落在接近正态分布的  高MIC值一端 | COPK/PD |
| COPK/PD落于正态分布的  中间甚至低MIC一端 | 病原菌对药物不敏感 |

### 5.2 基于三种临界值决策折点

对流行病学临界值（ECOFF）、药动/药效学临界值（COPK/PD）和临床临界值（COCL）综合权衡后，根据决策表最终确定折点。

1. 当ECOFF = COCL时，ECOFF或COCL即为最终折点；
2. 当ECOFF ≠ COCL时，引入COPK/PD，根据表1中的程序选择ECOFF或COCL作为最终折点。

表2 基于三种临界值制定折点决策表

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ECOFF和COCL比较 | 引入COPK/PD | 折点的确定 |
| ECOFF = COCL | - | COCL = ECOFF |
| COCL > ECOFF | COCL > COPK/PD > ECOFF 或 COPK/PD > COCL > ECOFF  或COPK/PD = COCL > ECOFF | COCL |
| COCL > ECOFF > COPK/PD | ECOFF |
| COCL > ECOFF = COPK/PD | 引用5.1 |
| ECOFF > COCL | ECOFF > COPK/PD > COCL 或 COPK/PD > ECOFF > COCL  或COPK/PD > ECOFF = COCL | ECOFF |
| ECOFF > COCL > COPK/PD | COCL |
| ECOFF > COCL = COPK/PD | 引用5.1 |

附 录 A

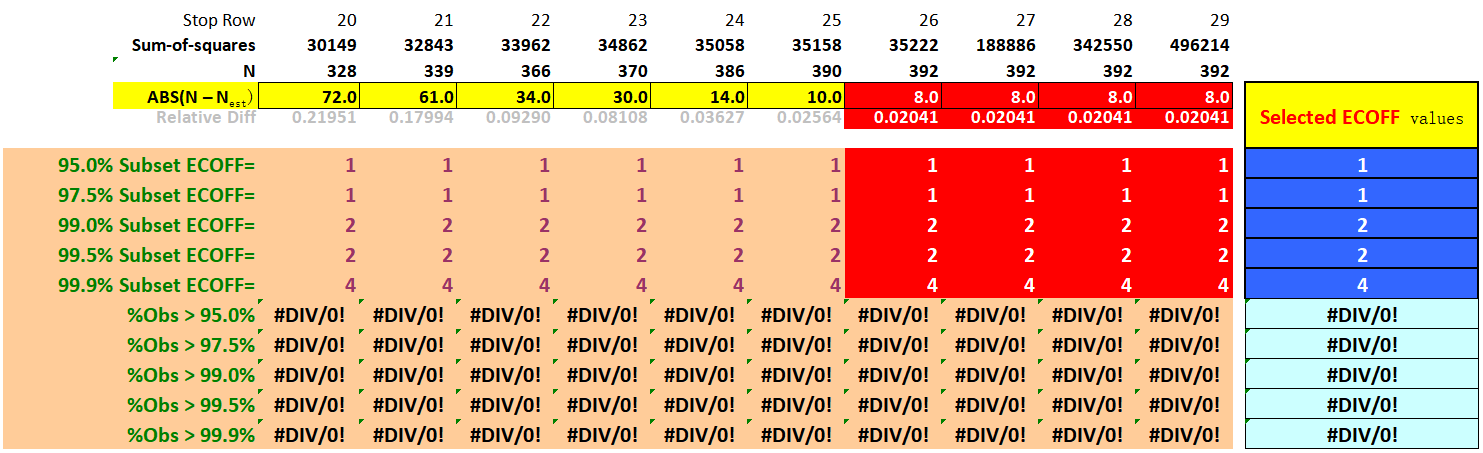
（资料性）

特定药物对特定病原菌的MIC值分布直方图

图A.1 单峰的MIC分布直方图

图A.2 双峰的MIC分布直方图

图A.3 不规则的MIC分布直方图与拟合结果



图A.4 不规则的MIC统计ECOFF拟合结果

附 录 B

（资料性）

临床临界值制定过程中MaxDiff的计算过程示例

表B.1 临床试验MaxDiff计算结果

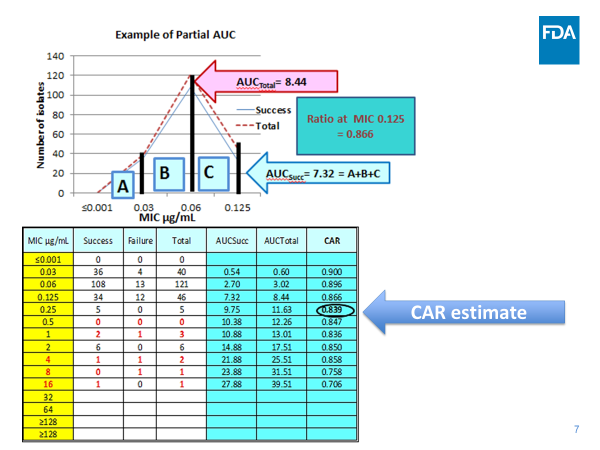
|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 最小抑菌浓度MIC(μg/mL) | 治愈数  Success | 失败数  Failure | 总数  Total | 小于等于某MIC的治愈率  %Success≤MIC | 大于某MIC的治愈率  %Success＞MIC | 最大差异值Maxdiff |
| ≤0.001 |  |  |  |  |  |  |
| 0.03 | 36 | 4 | 40 | 90 | 84.86 | 5.14 |
| 0.06 | 108 | 13 | 121 | 89.44 | 76.56 | 12.88 |
| 0.125 | 34 | 12 | 46 | 85.99 | 83.33 | 2.66 |
| 0.25 | 5 | 0 | 5 | 86.32 | 76.92 | 9.40 |
| 0.5 | 0 | 0 | 0 | 86.32 | 76.92 | 9.40 |
| 1 | 2 | 1 | 3 | 86.05 | 80.00 | 6.05 |
| 2 | 6 | 0 | 6 | 86.43 | 50.00 | 36.43  MaxDiff值 |
| 4 | 1 | 1 | 2 | 86.10 | 50.00 | 36.10 |
| 8 | 0 | 1 | 1 | 85.71 | 100.00 | -14.29 |
| 16 | 1 | 0 | 1 | 85.78 | 100.00 | -14.22 |
| 32 |  |  |  |  |  |  |

当MIC≤0.03时：(%Success≤MIC)=36/40\*100=90，(%Success＞MIC) = (108+34+5+2+6+1+1) /(121+46+5+3+6+2+1+1)\*100=84.86。以此类推计算每个MIC对应的治愈率差值，找到最大差异值MaxDiff值。

附 录 C

（资料性）

临床临界值制定过程中CAR的计算过程示例



图C.1 CAR方法的图解说明

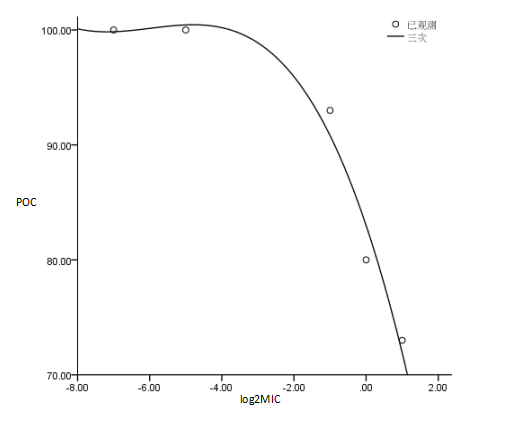
表C.1 临床试验CAR计算结果

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 最小抑菌浓度MIC(μg/mL) | 治愈数 | 失败数 | 总数 | 治愈曲线下面积AUCSuccess | 总曲线下面积AUCTotal | CAR |
| ≤0.001 | 0 | 0 | 0 |  |  |  |
| 0.03 | 36 | 4 | 40 | 0.54 | 0.60 | 0.900 |
| 0.06 | 108 | 13 | 121 | 2.70 | 3.02 | 0.896 |
| 0.125 | 34 | 12 | 46 | 7.32 | 8.44 | 0.866 |
| 0.25 | 5 | 0 | 5 | 9.75 | 11.63 | 0.839  CAR值 |
| 0.5 | 0 | 0 | 0 | 10.38 | 12.26 | 0.847 |
| 1 | 2 | 1 | 3 | 10.88 | 13.01 | 0.836 |
| 2 | 6 | 0 | 6 | 14.88 | 17.51 | 0.850 |
| 4 | 1 | 1 | 2 | 21.88 | 25.51 | 0.858 |
| 8 | 0 | 1 | 1 | 23.88 | 31.51 | 0.758 |
| 16 | 1 | 0 | 1 | 27.88 | 39.51 | 0.706 |
| 32 |  |  |  |  |  |  |

附 录 D

（资料性）

非线性回归方程分析的计算示例



图D.1 临床数据的非线性回归模拟

利用SPSS软件中的非线性回归对其所得数据进行拟合，如图 所示，以Log2MIC为自变量，POC为因变量，选择与实验数据相关系数最高的模型来模拟相应的模型表达式为y=a+bx+cx2+dx3。根据结果表达式，计算治愈率为90%所对应的自变量Log2MIC为A，MIC为B μg/mL，所以临床临界值应该小于B μg/mL。

参 考 文 献

[1] 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.

[2] CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 32th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022.

[3] CLSI.*Development of Quality Control Ranges, Breakpoints, and Interpretive Categories for Antimicrobial Agents used in Veterinary Medicine*.4th ed. CLSI guideline VET02.Clinical and Laboratory Standards Institute: 2021.

[4] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023. http://www.eucast.org.

[6] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Setting breakpoints for new antimicrobial agents, EUCAST SOP 1.4, 2021. http://www.eucast.org.

[7] VetCAST Setting Susceptibility Breakpoint Methodological Aspects

[8] 农业农村部第1247号 《兽用化学药物临床药代动力学试验指导原则》

[9] 农业农村部第1247号 《抗菌药物Ⅱ、Ⅲ期临床药效评价试验指导原则》

[10] 农业农村部第2337号 《兽药临床试验质量管理规范》

[11] 国家药品监督管理局2018年第31号通告《抗菌药物折点研究技术指导原则》

[12] 国家药品监督管理局2020年第63号通告《群体药代动力学研究技术指导原则》